

I 疾患概念・定義(病因・病態生理)

疾患概念・定義

要 約

ネフローゼ症候群は、腎糸球体係蹄障害による蛋白透過性亢進に基づく大量の尿蛋白とこれに伴う低蛋白血症を特徴とする症候群である。尿蛋白量と低アルブミン血症の両所見が基準を満たした場合に診断し、明らかな原因疾患がないものを一次性、原因疾患をもつものを二次性に分類する。本症候群では大量の尿蛋白、低アルブミン血症・低蛋白血症に起因する、浮腫、腎機能低下、脂質異常症、凝固線溶系異常、免疫異常症などさまざまな症状を伴う。治療の効果は、治療後一定時期の尿蛋白量により判定する。

1) 疾患概念・定義

ネフローゼ症候群は、腎糸球体係蹄障害による蛋白透過性亢進に基づく大量の尿蛋白とこれに伴う低蛋白血症を特徴とする症候群である。

厚生労働省難治性疾患克服研究事業進行性腎障害に関する調査研究班ネフローゼ症候群診療指針の診断基準では、表1のように定められている²⁾。このうち、尿蛋白量と低アルブミン血症(低蛋白血症)の両所見を満たすことが本症候群の診断必須条件である。ネフローゼ症候群では、低蛋白血症から浮腫、脂質異常症、血液凝固異常、免疫不全、易感染性などを生じる。また、本症候群の治療効果判定基準(表2)と治療反応による分類(表3)も示す。

小児におけるネフローゼ症候群の定義は成人のものと異なり、日本小児腎臓病学会小児一次性ネフローゼ症候群薬物治療ガイドライン1.0版で以下の通りに定められている³⁾(表4)。

2) 病因

ネフローゼ症候群は、一次性(原発性)ネフローゼ

表1 成人ネフローゼ症候群の診断基準

1. 蛋白尿：3.5 g/日以上が持続する。
(随時尿において尿蛋白/尿クレアチニン比が3.5 g/gCr 以上の場合もこれに準ずる)
2. 低アルブミン血症：血清アルブミン値3.0 g/dL 以下。
血清総蛋白量6.0 g/dL 以下も参考になる。
3. 浮腫
4. 脂質異常症(高LDL コレステロール血症)

注：1) 上記の尿蛋白量、低アルブミン血症(低蛋白血症)の両所見を認めることが本症候群の診断の必須条件である。

2) 浮腫は本症候群の必須条件ではないが、重要な所見である。

3) 脂質異常症は本症候群の必須条件ではない。

4) 卵円形脂肪体は本症候群の診断の参考となる。

症候群と、そのほかの原因疾患に由来する二次性(続発性)ネフローゼ症候群に大別される(表5)。一次性ネフローゼ症候群は、原発性糸球体腎炎である微小変化型ネフローゼ症候群(minimal change nephrotic syndrome: MCNS)、巣状分節性糸球体硬化症(focal segmental glomerulosclerosis: FSGS)、膜性腎症(membranous nephropathy: MN)および増殖性腎炎(メサングウム増殖型、管内性増殖型、膜性増殖型および半月体形成型)に起因する。二次性

表 2 ネフローゼ症候群の治療効果判定基準

治療効果の判定は治療開始後 1 カ月、6 カ月の尿蛋白量定量で行う。

- ・完全寛解：尿蛋白 < 0.3 g/日
- ・不完全寛解 I 型：0.3 g/日 ≤ 尿蛋白 < 1.0 g/日
- ・不完全寛解 II 型：1.0 g/日 ≤ 尿蛋白 < 3.5 g/日
- ・無効：尿蛋白 ≥ 3.5 g/日

注：1) ネフローゼ症候群の診断・治療効果判定は 24 時間蓄尿により判断すべきであるが、蓄尿ができない場合には、随時尿の尿蛋白/尿クレアチニン比(g/gCr)を使用してもよい。

- 2) 6 カ月の時点で完全寛解、不完全寛解 I 型の判定には、原則として臨床症状および血清蛋白の改善を含める。
- 3) 再発は完全寛解から、尿蛋白 1 g/日 (1 g/gCr) 以上、または (2+) 以上の尿蛋白が 2~3 回持続する場合とする。
- 4) 欧米においては、部分寛解 (partial remission) として尿蛋白の 50% 以上の減少と定義することもあるが、日本の判定基準には含めない。

ネフローゼ症候群は、自己免疫疾患、代謝性疾患、感染症、アレルギー・過敏性疾患、腫瘍、薬剤、遺伝性疾患などに起因して発症する。

3) 病態生理

本症候群では高度の尿蛋白、低アルブミン血症・低蛋白血症、そして浮腫、腎機能低下、脂質異常症、凝固線溶系異常、免疫異常症などがみられるが、その病態生理について、現在想定されている機序を記す。

1. 蛋白尿

一般に正常糸球体では 1 日に 1~2 g のアルブミンが濾過されるが、近位尿細管ではほぼ再吸収され最終的な尿アルブミン量は 20~30 mg/dL 以下となる。アルブミンなど陰性荷電蛋白に対する糸球体係蹄およびスリット膜の糖鎖荷電によるチャージバリア機能、係蹄の網状構造や足突起間のスリット膜の分子篩 (サイズバリア) 機能などが複合的に機能している。これらの機能障害が発生すると蛋白透過性亢進が生じると考えられている。一方、糸球体のアルブミン透過性は従来考えられていたものの 50 倍以上あり¹⁾、近位尿細管での再吸収機能が低下してネフローゼを生じるとの説も提唱されている。

表 3 ネフローゼ症候群の治療反応による分類

- ・ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群：十分量のステロイドのみで治療して 1 カ月後の判定で完全寛解または不完全寛解 I 型に至らない場合とする。
- ・難治性ネフローゼ症候群：ステロイドと免疫抑制薬を含む種々の治療を 6 カ月行っても、完全寛解または不完全寛解 I 型に至らないものとする。
- ・ステロイド依存性ネフローゼ症候群：ステロイドを減量または中止後再発を 2 回以上繰り返すため、ステロイドを中止できない場合とする。
- ・頻回再発型ネフローゼ症候群：6 カ月間に 2 回以上再発する場合とする。
- ・長期治療依存型ネフローゼ症候群：2 年間以上継続してステロイド、免疫抑制薬等で治療されている場合とする。

表 4 小児におけるネフローゼ症候群の定義

1. ネフローゼ症候群：高度蛋白尿 (夜間蓄尿で 40 mg/時/m²以上) + 低アルブミン血症 (血清アルブミン 2.5 g/dL 以下)
2. ステロイド感受性ネフローゼ症候群：プレドニゾン連日投与 4 週以内に寛解に至るもの
3. 再発：寛解後尿蛋白 40 mg/時/m²以上あるいは試験紙法で早朝尿蛋白 100 mg/dL 以上を 3 日間示すもの

2. 低アルブミン血症・低蛋白血症

本症候群での漏出蛋白の主体はアルブミンである。肝でのアルブミン産生は代償的に増加するものの、尿中への喪失を十分補うことはできず、体内のアルブミン量は減少する。免疫グロブリンでも、特に分子量の小さい IgG は尿中へ漏出し低値となる。さらに抗凝固・線溶系蛋白 (アンチトロンビン III、プラスミノゲン)、補体成分、微量元素 (鉄、銅、亜鉛) 結合蛋白、ホルモン (エリスロポエチン、T3、T4) やビタミン (ビタミン D₃) の尿中への漏出もみられ、これらの血中レベルは低下する。

3. 浮腫

浮腫の形成機序として循環血液量の低下を主体とする機序 (underfilling 説) と循環血液量増加に基づく機序 (overfilling 説) の 2 つが提唱されているが、病期の違いにより、同一症例において両者がみられることもある。

1. Underfilling 説：低アルブミン血症による血漿膠質浸透圧低下により、血漿から間質への体液移

表5 一次性・二次性ネフローゼ症候群を呈する疾患

1. 一次性ネフローゼ症候群
 - a. 微小変化型ネフローゼ症候群
 - b. 巣状分節性糸球体硬化症
 - c. 膜性腎症
 - d. 増殖性糸球体腎炎
メサングウム増殖性糸球体腎炎(IgA腎症を含む),
管内増殖性糸球体腎炎
膜性増殖性糸球体腎炎, 半月体形成性(壊死性)糸球体腎炎
2. 二次性ネフローゼ症候群
 - a. 自己免疫疾患: ループス腎炎, 紫斑病性腎炎, 血管炎
 - b. 代謝性疾患: 糖尿病性腎症, リポ蛋白腎症
 - c. パラプロテイン血症: アミロイドーシス, クリオグロブリン, 重鎖沈着症, 軽鎖沈着症
 - d. 感染症: 溶連菌, ブドウ球菌感染, B型・C型肝炎ウイルス, ヒト免疫不全ウイルス(HIV), パルボウイルスB19, 梅毒, 寄生虫(マラリア, シストゾミア)
 - e. アレルギー・過敏性疾患: 花粉, 蜂毒, ブユ刺虫症, ヘビ毒, 予防接種
 - f. 腫瘍: 固形癌, 多発性骨髄腫, 悪性リンパ腫, 白血病
 - g. 薬剤: プシラミン, D-ペニシラミン, 金製剤, 非ステロイド性消炎鎮痛薬
 - h. その他: 妊娠高血圧腎症, 放射線腎症, 移植腎(拒絶反応, 再発性腎炎), collagenofibrotic glomerulonephropathy
 - i. 遺伝性疾患
Alport症候群, Fabry病, nail-patella症候群, 先天性ネフローゼ症候群(Nephrin異常), ステロイド抵抗性家族性ネフローゼ症候群(Podocin, CD2AP, α -ACTN4異常)

(文献1)より引用, 一部改変)

動が促進され浮腫が形成される。同時に有効循環血液量減少のためレニン-アンジオテンシン-アルドステロン系(RAA系), 交感神経系亢進, 抗利尿ホルモン分泌促進, 心房ナトリウム利尿ペプチド分泌抑制による尿細管での水・Na再吸収亢進が生じる。これらによる体内総水分量増加により血漿膠質浸透圧低下がさらに促進され, 組織間質における浸透圧・静水圧差の不均衡により浮腫が増悪するとの考え方である。

2. Overfilling説: 遠位尿細管でのプラスミンの活性亢進により, 上皮Naチャネルが活性化されNa再吸収が亢進し, 循環血液量は正常もしくは増加することにより膠質浸透圧低下と併せて間質への体液

移動が促進されるとの考え方である。

4. 腎機能低下

循環血漿量低下, 腎間質の浮腫, 尿細管蛋白再吸収負荷などにより, 腎循環障害, 尿細管機能障害が発生し, 腎機能低下を示す症例がある。

5. 脂質異常症

肝におけるVLDL合成亢進, lipoprotein lipase や lecithin cholesterol acyltransferase などの酵素活性低下によるリポ蛋白異化の低下によりVLDL, LDL, IDLが増加する。また, リン脂質, 中性脂肪の増加もみられる。HDL-Cは一般的に正常だが, 高度ネフローゼ状態では尿中に漏出する。

6. 凝固線溶系異常

①血液凝固能の亢進: フィブリノゲンやII, V, VII, X, XIIIなどの凝固因子の肝合成増加や尿中への抗凝固因子(アンチトロンビンIII, 遊離型プロテインS)の漏出, ②線溶能の低下: 線溶系蛋白(プラスミノゲン)の漏出と α_1 -アンチトリプシン増加など, ③血小板凝集能亢進などが起こる。これに加えて, ④血管内脱水による血液濃縮, ⑤ステロイド薬などによる凝固能亢進が起こり, 静脈血栓症が合併しやすい。まれではあるが, 動脈血栓症の報告もある。

日本血栓止血学会の「肺血栓塞栓症/深部静脈血栓症(静脈血栓塞栓症)予防ガイドライン」では, ネフローゼ症候群は内科系疾患のなかで中等度リスク疾患であり, 予防法としては, 長期臥床の際は弾性ストッキングあるいは間欠的空気圧迫法での対応が推奨されている。

7. 免疫異常症

低IgG血症と補体B因子低下により細菌に対するオプソニン効果が低下する。細胞性免疫ではTリンパ球の反応不全と副腎皮質ステロイド薬や免疫抑制薬の使用に伴うTリンパ球, Bリンパ球機能抑制による免疫力の低下も起こる。このために, 易感染性の状態を呈する。

● 文献検索

文献はPubMed(キーワード: nephrotic syndrome, etiology, cause, pathogenic mechanism)にて, 2012年7月までの期間で検索した。さらに, 必要に応じてハンドサーチにより検索した。

● 参考にした二次資料

- #1. 日本腎臓学会編集委員会編. 初学者から専門医までの腎臓学入門改訂第2版, 東京医学社, 2009
- #2. 厚生労働省難治性疾患克服研究事業進行性腎障害に関する調査研究班 難治性ネフローゼ症候群分科会. ネフローゼ症候群診療指針. 日腎会誌 2011 ; 53 : 79-122.
- #3. 日本小児腎臓病学会. 小児特発性ネフローゼ症候群薬物治療ガイドライン 1.0 版
- #4. 日本血栓止血学会. 肺血栓塞栓症/深部静脈血栓症(静脈血

栓塞症)予防ガイドライン.

● 引用文献

1. Russo LM, et al. The normal kidney filters nephrotic levels of albumin retrieved by proximal tubule cells : retrieval is disrupted in nephrotic states. Kidney Int 2007 ; 71 : 504-13.