

Ⅱ 診 断

1

症候学・臨床症状

● 要 約

ネフローゼ症候群の主症状は浮腫であり、発症早期には眼瞼など局所的であるが、進行すると胸腹水を伴う全身性の浮腫に拡大する。上気道炎などの感染症や虫さされなどアレルギー症状を契機に発症する場合がある。特に、高齢者のネフローゼ症候群では二次性糸球体疾患との鑑別が必要である。

1. 先行感染

ネフローゼ症候群、特に微小変化型ネフローゼ症候群では、先行感染として、上気道炎、皮膚感染症などを伴うことがある。感染症ではないが、特に微小変化型ネフローゼ症候群では虫さされ、薬物アレルギー、予防接種などのアレルギー症状が、ネフローゼ症候群の発症誘因となることがある¹⁾。

2. 浮腫

ネフローゼ症候群の主症状である浮腫は圧痕性であり、眼瞼浮腫から始まることが多く、やがて両側下腿や仙骨部に拡がり、胸腹水を伴う全身性の浮腫に拡大する。陰嚢水腫を呈する場合もある。浮腫に随伴する症状としては、頭痛、易疲労感、腹部膨満感、呼吸困難などがある。微小変化型ネフローゼ症候群と巣状分節性糸球体硬化症では、しばしば急激な浮腫で発症する。また、腸管浮腫を呈している場合は、腹痛、食欲不振、下痢などの症状もみられる。

3. 高血圧

ネフローゼ症候群では、約10～60%の症例で発症時に高血圧を認める。特に、巣状分節性糸球体硬化症や膜性腎症では発症時に高血圧を呈する頻度が高い^{2,3)}。さらに、ネフローゼ症候群では、夜間血圧下降が減少している non-dipper 型日内変動異常を認める⁴⁾。

4. 血栓症症状

下肢に浮腫がある場合、もちろんネフローゼ症候群に伴う浮腫を考えるが、下肢浮腫に左右差がある場合、圧痛、発赤・熱感がある場合は、下肢深部静脈血栓症を疑う必要がある。このような場合は、血管超音波検査による血栓症の診断が必要である。まれではあるが、冠動脈、腸管膜動脈、四肢動脈などに血栓症が発症する場合もある⁵⁾。

5. 肉眼的血尿

ネフローゼ症候群に伴い肉眼的血尿を認めた場合は、腎静脈血栓症を疑う必要がある⁶⁾。

6. 二次性糸球体疾患との鑑別

ネフローゼ症候群は、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(p.3表5参照)。特に、65歳以上の高齢者ネフローゼ症候群では、糖尿病性腎症やアミロイド腎症など二次性糸球体疾患の占める割合が高く、その鑑別には腎生検所見のみならず、各種血液生化学検査や画像検査などを総合的に判断し、診断する必要がある⁷⁾。

二次性ネフローゼ症候群を疑う臨床症状としては、発熱、関節痛、日光過敏症、末梢神経障害、紫斑などがあげられる。これらの症状があるときは、膠原病、血管炎、アレルギー性疾患に伴う二次性ネフローゼ症候群を疑う。

● 文献検索

文献はPubMed(キーワード:Nephrotic syndrome, sign, symptom)にて, 2012年7月までの期間で検索した。さらに, 応じてハンドサーチにより検索した。

● 引用文献

1. Abdel-Hafez M, et al. Idiopathic nephrotic syndrome and atopy: Is there a common link? Am J Kidney Dis 2009; 54: 945-53.
2. 岩野正之. ネフローゼ症候群. 内山 聖, 他(編). 専門医のための腎臓病学. 第2版. pp303-315. 医学書院. 2009.
3. Yokoyama H, et al: On the behalf of the Committee for the Standardization of Renal Pathological Diagnosis and for

Renal Biopsy and Disease Registry in the Japanese Society of Nephrology. Membranous nephropathy in Japan: analysis of the Japan Renal Biopsy Registry (J-RBR). Clin Exp Nephrol 2012; 16: 557-63.

4. Andoh D, et al. Loss of nocturnal decline of blood pressure in non-diabetic patients with nephrotic syndrome in the early and middle stages of chronic kidney disease. Hypertens Res 2009; 32: 364-8.
5. Mahmoodi BK, et al. High absolute risks and predictors of venous and arterial thromboembolic events in patients with nephrotic syndrome: results from a large retrospective cohort study. Circulation 2008; 117: 224-30.
6. Witz M, et al. Renal vein occlusion: diagnosis and treatment. Isr Med Assoc J 9: 402-5, 2007.
7. Glasscock RJ. Attending rounds: an older patient with nephrotic syndrome. Clin J Am Soc Nephrol 2012; 7: 665-70.

2

検査所見 (表 1, 2)

● 要 約

ネフローゼ症候群では, 腎障害以外に多彩な検査異常所見が認められる。ネフローゼ症候群の病型ごとに蛋白尿, 血尿の程度に相違があり, そのほかの検尿異常としては, 多くの場合高比重尿がみられ, 顆粒状, 脂肪, ろう様円柱など多彩な円柱所見が観察される。血液異常としては, 低蛋白血症, 高脂血症, 腎機能障害, 肝機能障害, 電解質異常, 凝固・線溶異常などが認められる。また, 血清学的異常, ホルモン異常, 貧血なども出現してくる。

● 1) 検尿異常

1. 蛋白尿

ネフローゼ症候群では大量(3.5 g/日以上)の尿蛋白を認める。尿蛋白の測定法としては, 1日蓄尿により定量することが望ましいが, 外来患者で蓄尿が困難な場合や, 高齢者などで正確な蓄尿ができない場合は, その代用指標として, 随時尿の尿蛋白/尿クレアチニン比(g/gCr)が使用できる。ネフローゼ症候群では, 随時尿においては尿蛋白/尿クレアチニン比が3.5 g/gCr以上の蛋白尿を認める¹⁾。

蛋白尿の選択指数(selectivity index: SI)はIgGとトランスフェリン(tf)のクリアランス(C)比(CIgG/

Ctf)で算出される²⁾。寛解率は, 高選択性(SI \leq 0.10), 中程度選択性(0.10<SI<0.20)および非選択性(SI \geq 0.21)蛋白尿を呈する症例で, それぞれ100%, 50%, 29%であり, さらに, 高選択性蛋白尿の寛解に対する感度と特異度はそれぞれ44%と100%である³⁾。SIが0.2未満の症例はステロイド反応性が期待される。

試験紙法と尿蛋白定量法で大きな差異が認められる場合は, 免疫グロブリン過剰症を疑う必要がある。免疫グロブリン過剰症により逸脱性蛋白が多い場合は, 試験紙法では陽性になりにくい, 尿蛋白定量法では大量の尿蛋白が出ていることを検出することがある。

2. 血尿

巣状分節性糸球体硬化症では高頻度(60~80%)に血尿を認める⁴⁾。一方、微小変化型ネフローゼ症候群や膜性腎症では血尿は比較的まれとされていたが、膜性腎症では約30~40%に認めることが報告されている^{5,6)}。

3. 尿比重

尿比重は一般的に増加していることが多く、しばしば1.030を超える尿比重の上昇がみられる。血管内脱水を示す可能性がある。

4. 尿円柱

顆粒、脂肪、ろう様円柱がみられる。糸球体障害が高度である場合には赤血球円柱が、または尿細管上皮細胞の障害が強い場合は上皮細胞円柱が認められる。

2) 血液異常

1. 低アルブミン血症・低蛋白血症

ネフローゼ症候群では、糸球体から大量のアルブミンが漏出するため低アルブミン血症を呈する。本症候群では、アルブミンのほか、免疫グロブリンや補体成分などさまざまな血漿蛋白が尿中へ排泄されるため、浮腫や易感染性などの臨床症状を引き起こす。しかし、免疫グロブリンが上昇する膠原病や骨髄腫に伴うアミロイドーシスなどを原因とするネフローゼ症候群では低アルブミン血症を呈さない場合もある¹⁾。

2. 脂質異常

低アルブミン血症により肝臓におけるリポ蛋白合成が亢進し、総コレステロール・LDLコレステロール・中性脂肪・リポ蛋白(a)などが上昇する²⁾。VLDL、LDLコレステロールに関係するApo-B、C-II、Eも併せて上昇する。一方HDLコレステロールは正常(もしくは減少)だが、内訳は心保護効果の高いHDL-2が減少し、HDL-3が上昇している³⁾。HDLに関係するapo A-I、A-II蛋白は正常である⁴⁾。尿所見としては、脂質異常に伴い、尿中脂肪円柱・卵円脂肪が出現する。

3. 腎機能障害

比較的短時間に高度の蛋白尿が出現する微小変化

型ネフローゼ症候群や巣状分節性糸球体硬化症では、蛋白尿重症例では発症時に比較的多く腎機能低下を認める場合がある。男性、高齢、低アルブミン血症を伴う高血圧、大量の尿蛋白量などが急性腎障害発症の危険因子である^{5~10)}。また、膜性腎症では腎機能障害の原因として腎静脈血栓症の合併を疑う必要がある¹¹⁾。なお、発症時の腎機能障害の程度が、その後のステロイド反応性や腎機能障害の進行に影響するかについてはいまだ、統一された見解はない¹²⁾。

4. 肝機能障害

高度の浮腫がある場合は、AST、ALTが上昇することがある。また、コリンエステラーゼは、肝臓での蛋白合成亢進を反映して上昇する。

5. 電解質異常

一般的には、低ナトリウム血症と低カルシウム血症がみられる。低カルシウム血症の診断には、補正Ca値を求める必要がある。

6. 凝固・線溶異常

ネフローゼに伴い、血液凝固能の亢進(アンチトロンビンⅢ低下・遊離型プロテインS低下やフィブリノゲン上昇など)、線溶能の低下(プラスミノゲン低下)、血小板凝集能の亢進がみられる(p.2「病態生理」の項参照)。

7. 血清学的異常

ネフローゼ症候群では免疫グロブリンの低下がみられ、液性免疫低下が潜在的に存在する。Ogiらによる日本人の原発性ネフローゼ症候群患者の検討では、血中IgGレベルが600 mg/dL以下に低下すると感染症リスクが6.74倍と報告されている¹¹⁾。補体C3、C4、CH50などは、高度のネフローゼ症候群でない限り低下はみられない。むしろ、低補体が認められた場合は、膜性増殖性糸球体腎炎、溶連菌感染後糸球体腎炎、ループス腎炎などを積極的に考える必要がある。したがって免疫グロブリンや補体成分の測定はネフローゼ患者管理に必須である。

8. ホルモン異常

T3低下、TSH上昇など甲状腺機能低下症を示すデータがしばしば観察される。これはホルモン結合蛋白が喪失するからである。ネフローゼ症候群の改善とともにこれらの異常は消失する。

表 1 一次性ネフローゼ症候群の検査所見

検査	測定項目	主な所見
尿検査	尿量・尿蛋白定量(1日尿 or 随時尿)・蛋白分画, 尿潜血, 尿沈渣, 顆粒, 脂肪, ろう様円柱 尿蛋白選択性(IgG とトランスフェリンのクリアランス比)	上昇: 蛋白尿・アルブミン尿・脂肪円柱・卵円脂肪
血液検査	末梢血検査	(ときに)赤血球, ヘモグロビン減少
	生化学検査	低下: 総蛋白・アルブミン (ときに)Na, ビタミン D, GFR 上昇: (ときに)BUN, Cr
	脂質検査	上昇: 総コレステロール・LDL・VLDL・IDL・Lp(a)・Apo B・Apo CII・Apo E・HDL-3 不変: HDL 低下: HDL-2
	凝固検査	上昇: フィブリノゲン, FDP D-dimer 低下: アンチトロンビンⅢ・プラスミノゲン
	免疫検査	低下: (ときに)IgG など免疫グロブリン・補体成分
胸部 X 線	心胸比・肺血管影・肺肺横隔膜角 肺野陰影	(ときに)肺うっ血
超音波検査	下肢深部静脈血栓症 静脈系虚脱の有無	(循環血液量減少に伴う)静脈系虚脱
腎生検	光顕, 蛍光抗体法, 電顕	腎生検により確定診断される場合が多い

注) 患者病態から二次性ネフローゼ症候群が考えられる場合は, それぞれの基礎疾患に応じた検査を追加する必要がある(例: ループス腎炎によるネフローゼの場合は膠原病系検査項目追加).

表 2 二次性ネフローゼ症候群の追加検査所見

検査	測定項目	主な所見
尿検査	尿潜血 尿 Bence Jones 蛋白	紫斑病性腎炎や血管炎で(ときに)陽性 パラプロテイン血症で陽性
血液検査	末梢血検査	ループス腎炎で(ときに)汎血球減少や溶血性貧血 多くの感染症や血管炎で白血球や血小板の上昇
	生化学検査	糖尿病性腎症で血糖値・HbA1c・グリコアルブミンなど血糖マーカーの上昇 血管炎・紫斑病性腎炎で CRP や炎症反応の上昇 パラプロテイン血症ではパラプロテインやクリオグロブリンの存在
	脂質検査	リポ蛋白腎症で IDL・アポ E などの異常
	免疫検査	ループス腎炎で抗核抗体・ds-DNA 抗体・抗 Sm 抗体・抗リン脂質抗体陽性・補体低下など 感染症では培養や各種抗原・抗体が陽性
腎生検		各疾患で特徴的な組織学的所見を示すため, 腎生検が最終的な確定診断への筋道になることが多い
画像検査		腫瘍性疾患では CT, MRI, 超音波など各種画像検査や骨髄穿刺などにより原疾患を診断
遺伝子検査		原因遺伝子が特定されている遺伝性疾患では遺伝子検査が有用

9. 貧血

エリスロポエチン，トランスフェリンの喪失などにより，ネフローゼ状態が持続すると貧血がみられることがある。腎機能が低下した場合も貧血が認められる。

10. その他

ネフローゼ症候群に付随し Fanconi 症候群，ビタミン D 欠乏症状が認められることがある。

● 文献検索

文献は PubMed(キーワード：nephrotic syndrome, laboratory disorder, examination)にて，2012 年 7 月までの期間で検索した。さらに，ハンドサーチにより検索した。

● 参考にした二次資料

- #1. UpToDate Radhakrishnan J, Appel GB. Lipid abnormalities in nephrotic syndrome
- #2. UpToDate Kelepouris E, Rovin BH. Overview of heavy proteinuria and nephrotic syndrome.

● 引用文献

1. Ginsberg JM, et al. Use of single voided urine samples to estimate quantitative proteinuria. N Engl J Med 1983 ;

- 309 : 1543-6.
2. Bazzi C, et al. A modern approach to selectivity of proteinuria and tubulointerstitial damage in nephrotic syndrome. Kidney Int 2000 ; 58 : 1732-41.
3. Vaziri ND : Molecular mechanisms of lipid disorders in nephrotic syndrome. Kidney Int 2003 ; 63 : 1964-76.
4. Joven J, et al. Abnormalities of lipoprotein metabolism in patients with the nephrotic syndrome. N Engl J Med 1990 ; 323 : 579-84.
5. Kerlin BA, et al. Epidemiology and pathophysiology of nephrotic syndrome-associated thromboembolic disease. Clin J Am Soc Nephrol 2012 ; 7 : 513-20.
6. Rabelink TJ, et al. Thrombosis and hemostasis in renal disease. Kidney Int 1994 ; 46 : 287-96.
7. Singhal R, et al. Thromboembolic complications in the nephrotic syndrome : pathophysiology and clinical management. Thromb Res 2006 ; 118 : 397-407.
8. Mahmoodi BK, et al. High absolute risks and predictors of venous and arterial thromboembolic events in patients with nephrotic syndrome : results from a large retrospective cohort study. Circulation 2008 ; 117 : 224-30.
9. Bates SM, et al. Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed : American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest 2012 ; 141 : e351S-418S.
10. Wells PS, et al. Value of assessment of pretest probability of deep-vein thrombosis in clinical management. Lancet 1997 ; 350 : 1795-8.
11. Ogi M, et al. Risk factors for infection and immunoglobulin replacement therapy in adult nephrotic syndrome. Am J Kidney Dis 1994 ; 24 : 427-36.