

要 約

ネフローゼ症候群にはさまざまな合併症が発症する。海外のコホート研究では心血管系疾患の合併が多いとされているが、わが国の実情とは異なるようである。ネフローゼ状態とステロイド薬、免疫抑制薬の使用により感染症も警戒しなければならない合併症であるが、その頻度は明確にはなっていない。血栓症も海外からの報告では高率に認められる合併症とされているが、わが国においても欧米化の影響で注意が必要な合併症である。悪性腫瘍はネフローゼ症候群の合併症とされるが、日本あるいは中国などアジアからの報告では、欧米より少ない頻度である可能性がある。急性腎不全も重要なネフローゼ症候群の合併症である。高齢者に多く合併する傾向がある。

1. 心血管病

CKD は心血管病のリスクとして広く認識されるに至っており、そのうちでも高度の蛋白尿が遷延する難治性ネフローゼ症候群患者は、合併する高血圧、脂質異常症および血栓易形成性からも、また、薬剤誘発性の高血圧、糖尿病からも心血管病発症のハイリスク群と考えられる。実際、142 名の非糖尿病性ネフローゼ症候群の成人患者を対象とした海外の後ろ向きコホート研究では、高血圧と喫煙によるリスクを補正しても、心筋梗塞の相対リスクは 5.5 倍、冠動脈疾患死の相対リスクは 2.8 倍であった¹⁾。ただしわが国の主要医療機関にアンケート形式で調査した 2002 年の難治性ネフローゼ症候群診療指針では、膜性腎症患者群〔平均年齢 50.7 歳(初診時)〕において最終観察(平均 79.3 カ月)までに心血管病を併発したのは 1.1%、さらに心血管病で死亡した症例は 0.5%であり、必ずしも高リスク群とは結論できない²⁾。小児再発性ネフローゼ症候群の既往歴を有する成人の心血管病の発症リスクについても、一般人と有意差がないことが報告されており³⁾、小児期のネフローゼ症候群による心血管病の発症リスク

は完全寛解後に減少するものと考えられる。

2. 感染症

前述の主要医療機関にアンケート形式で調査した 2002 年の難治性ネフローゼ症候群診療指針では、膜性腎症患者群において最終観察までに感染症を併発したのは 1.9%、さらに感染症で死亡した症例は 0.9%であり、必ずしも易感染性が顕著とはいえない²⁾。ただし難治性ネフローゼ症候群では免疫グロブリン分画の喪失があり、液性免疫の低下が潜在的に存在する。日本人の原発性ネフローゼ症候群患者を対象とした免疫グロブリン濃度と感染リスクを検討した報告では、血清 IgG 値が 600 mg/dL 未満では感染症の相対リスクが 6.74 倍へと有意に増加していた⁴⁾。またγグロブリン(10~15 g/日)の 4 週ごと投与による血清 IgG 600 mg/dL 以上への維持は、感染症罹患率を有意に改善した。近年報告されたシステマティックレビューにおいても、静注免疫グロブリンは小児ネフローゼ症候群における院内感染ならびに一般感染症の予防に有効であることが示された⁵⁾。ただしここで対象となった研究はすべて中国で行われた小規模のもので、各研究の質も低く、強

固なエビデンスに基づくものとは言い難い。トルコで行われた 268 名の小児ネフローゼ症候群患者を対象とした腹膜炎の合併に関する検討では、5 年間の観察期間中に 7 名の患者に 8 回の腹膜炎エピソード (2.6%) を認め、全例が再発時に発症しており、予防策として肺炎球菌ワクチン接種を推奨している⁶⁾。

難治性ネフローゼ症候群はそれ自体が細胞性免疫を低下させることも知られており、基本的治療薬としてステロイド薬と免疫抑制薬が長期に投与されている場合が多く、細胞性免疫の低下を介した感染症の発症リスクはきわめて高いと推定される。代表的な日和見感染症としては、結核、ニューモシスチス肺炎、サイトメガロウイルス感染症があげられる。

以上のように、難治性ネフローゼ症候群、特にステロイド薬や免疫抑制薬投与中の症例では、著明な免疫低下があり、適切な感染予防策をとるとともに、発熱などの感染症に関する臨床症状の観察と日和見感染に対する適切な検査を行い、速やかに診断と治療を行うことが重要となる。また医療従事者による感染予防対策に加え、患者に対する感染予防および早期発見についての教育も重要である。

3. 血栓症

ネフローゼ症候群では血栓促進因子の増加、血栓抑制因子の減少、線溶系の活性低下により血栓塞栓症を生じやすく、下肢の深部静脈血栓症や腎静脈血栓症から肺塞栓症などの重篤な病態の原因になり得る。小児ネフローゼ症候群患者を対象とした検討では、アンチトロンビンⅢの減少およびフィブリンゲンの上昇が深部静脈血栓症に関連し、治療によるネフローゼ症候群の寛解に並行してこれらの異常も正常化した⁷⁾。ネフローゼ症候群と血栓塞栓症の疫学については、1979～2005 年に米国で行われたネフローゼ症候群患者を対象とした大規模な後ろ向きコホート研究で、1.5%の患者に深部静脈血栓症が、0.5%の患者に肺塞栓症が認められた⁸⁾。1995～2004 年にオランダで行われたネフローゼ症候群患者 298 症例の後ろ向きコホート研究では、ネフローゼ症候群の静脈・動脈血栓塞栓症の年間発症率はそれぞれ 1.02%、1.48%と高く、肺塞栓症の発症危険度は非ネフローゼ症候群の 8 倍であった⁹⁾。特にネフローゼ症候群の発症から 6 カ月以内では、静脈・動脈血栓

塞栓症の相対リスクはそれぞれ 9.85%、5.52% (一般集団の 140 倍、50 倍) と高値であった。近年、さらに大規模なコホート研究の結果が報告され、米国およびカナダでレジストリーに登録された特発性膜性腎症患者 898 名において、静脈血栓塞栓症の合併は 7.2% で、ネフローゼ症候群の発症後、中央値 3.8 カ月で最初の静脈血栓症を合併していた¹⁰⁾。年齢、性別、蛋白尿、免疫抑制薬で補正すると、低アルブミン血症、特に 2.8 g/dL 未満が独立したリスク因子であった。静脈血栓塞栓症では尿蛋白量/血清アルブミン値が有意な予測因子であり、一方、動脈血栓塞栓症では動脈硬化に関する古典的な危険因子 (年齢、高血圧、喫煙、糖尿病など) がそのまま該当し、一般集団と比較した相対リスクは約 8 倍であった。小児ネフローゼ症候群患者で深部静脈血栓症を合併する場合は、カテーテル留置例が多いことも示されている¹¹⁾。これらの報告をまとめた最新の総説では、ネフローゼ症候群に合併する血栓塞栓症の頻度は、小児では 9.2%、成人では 26.7% とされている¹²⁾。またネフローゼ症候群の原因によって腎静脈血栓症の頻度は異なり、高頻度に認められるのは膜性腎症 (37%)、膜性増殖性糸球体腎炎 (26.2%)、微小変化型ネフローゼ症候群 (24.1%)、巣状糸球体硬化症 (18.8%) およびその他 (28.3%) であった^{12,13)}。肺塞栓症の頻度については、血清アルブミン値 2.0 g/dL 以下のネフローゼ症候群患者 89 例に対して肺シンチグラムおよび肺動脈造影を行った検討で、32% に肺塞栓症が無症候性に存在することが報告されており、無症状のために相当数の患者において肺塞栓症が診断されていない可能性がある¹⁴⁾。

4. 悪性腫瘍

以前より、特に欧米においてはネフローゼ症候群に悪性腫瘍が合併しやすいとされてきた。1975～1994 年までに膜性腎症と診断された 107 症例を対象とした後ろ向きコホート研究では、悪性腫瘍を合併していた症例は 9 例 (8.4%) で、7 例は悪性腫瘍の診断半年前に蛋白尿を生じていた¹⁵⁾。また 1994～2001 年にフランスで行われた後ろ向きコホート研究では、膜性腎症患者 240 症例のうち腎生検時あるいは生検後 1 年以内に悪性腫瘍を合併したのは 24 例 (10%) で、標準化罹患比は 9.8 であった¹⁶⁾。ノル

ウェーの腎生検レジストリーと癌レジストリーから1988～2003年に膜性腎症と診断された161症例を抽出した検討では、9例で腎生検前に、3例で腎生検後半年以内に悪性腫瘍の合併が認められ(7.5%)、標準化罹患比は腎生検後5年以内で2.2、腎生検後5～15年で2.3と上昇していた¹⁷⁾。これらの報告をまとめると、欧米の膜性腎症患者の7～10%に悪性腫瘍の合併を認め、固形癌としては肺癌が最も多く、次いで消化器癌、腎癌と続き、いずれもネフローゼ症候群の診断前後1年未満に発見されている。

一方、中国で行われた1985～2005年に膜性腎症と診断された390症例の後ろ向きコホート研究では、悪性腫瘍の合併率は3.1%と報告されている¹⁸⁾。前述の2002年にわが国で行われた主要医療機関へのアンケート調査では、最終観察までに悪性腫瘍で死亡した膜性腎症患者は1.2%であり、全一次性ネフローゼ症候群患者の経過観察中における悪性腫瘍の合併は3.4%で、消化器癌が中心であった²⁾。また2012年に日本腎臓学会・腎生検レジストリー(J-RBR)における膜性腎症の集計データ(平均年齢62.2±14.3)が報告され、悪性腫瘍に関連した膜性腎症は813症例のうち8例(1.0%)で、固形癌は前立腺癌と膀胱癌の2例のみであった¹⁹⁾。アンケートやJ-RBRでも症例のエントリーに施設バイアスが混入している可能性があるが、上記の中国からの報告も併せ、アジア人の膜性腎症患者における悪性腫瘍の合併率は欧米人に比べて明らかに低いものと推定される。しかし、一般集団との比較は困難であり、膜性腎症を代表とする難治性ネフローゼ患者に対する癌スクリーニングをどこまで行うべきかについては、結論は得られていない。

5. 急性腎不全

難治性ネフローゼ症候群に特化した急性腎不全の合併頻度に関する報告は、見当たらなかった。一方、微小変化型ネフローゼ症候群を主たる原疾患とした75症例、79回の急性腎不全エピソードに関する総説では、ネフローゼ症候群の診断後、平均29日目に急性腎不全と診断されていた²⁰⁾。58例のエピソードで腎機能が回復し、14例で死亡あるいは維持透析が必要となり、また3例で経過が不明であった。循環血液量低下の所見は必ずしも記載されておらず、多く

の症例では体液量補正後も腎機能の改善がなく、尿細管壊死の所見が少なくとも60%の症例で確認された。急性腎不全の発症メカニズムを考慮すると、高齢者を中心とする難治性ネフローゼ症候群患者はそのハイリスク群と推定される。特に低アルブミン血症による有効循環血漿量の低下は腎前性急性腎不全のリスクであり、高齢者では基礎となる血管病変を背景に容易に腎循環不全を介して急性腎不全を発症し、また腎性急性腎不全へと進行するものと考えられる。治療に際しては、利尿薬の中止とともに適切なアルブミン製剤の投与による有効循環血漿量の維持が重要である。また免疫抑制薬として投与しているカルシニューリン阻害薬や蛋白尿軽減を目的に投与しているRA系阻害薬は、腎前性急性腎不全を助長する可能性があり、用量の調節や休薬が必要となる。低アルブミン血症に対するアルブミン補充療法は、あくまでも急性腎不全や肺水腫などに際しての短期的な対症療法であり、慢性的に継続するべきではない。一時的に血液透析が必要となった場合にも、ほとんどの症例で離脱が期待される。

● 文献検索

1. 心血管病：文献はPubMed(キーワード：nephrotic syndrome, cardiovascular disease)で、1990年1月～2012年7月の期間で検索した。そのほか、ハンドサーチにより検索した。
2. 感染症：文献はPubMed(キーワード：nephrotic syndrome, infection)で、1990年1月～2012年7月の期間で検索した。そのほか、ハンドサーチにより検索した。
3. 血栓症：文献はPubMed(キーワード：nephrotic syndrome, thrombosis)で、1990年1月～2012年7月の期間で検索した。そのほか、ハンドサーチにより検索した。
4. 悪性腫瘍：文献はPubMed(キーワード：nephrotic syndrome, neoplasm)で、1990年1月～2012年7月の期間で検索した。そのほか、ハンドサーチにより検索した。
5. 急性腎不全：文献はPubMed(キーワード：nephrotic syndrome, acute kidney failure, acute kidney injury)で、1990年1月～2012年7月の期間

で検索した。そのほか、ハンドサーチにより検索した。

● 参考にした二次資料

- #1. 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
- #2. 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 ; 5 : 78-122.

● 引用文献

1. Ordoñez JD, et al. The increased risk of coronary heart disease associated with nephrotic syndrome. *Kidney Int* 1993 ; 44 : 638-42.
2. 堺 秀人, 他. 難治性ネフローゼ症候群(成人例)の診療指針. *日腎会誌* 2002 ; 44 : 751-61.
3. Lechner BL, et al. The risk of cardiovascular disease in adults who have had childhood nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2004 ; 19 : 744-8.
4. Ogi M, et al. Risk factors for infection and immunoglobulin replacement therapy in adult nephrotic syndrome. *Am J Kidney Dis* 1994 ; 24 : 427-36.
5. Wu HM, et al. Interventions for preventing infection in nephrotic syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2012 ; 4 : CD003964.
6. Uncu N, et al. Primary peritonitis in children with nephrotic syndrome : results of a 5-year multicenter study. *Eur J Pediatr* 2010 ; 169 : 73-6.
7. Citak A, et al. Hemostatic problems and thromboembolic complications in nephrotic children. *Pediatr Nephrol* 2000 ; 14 : 138-42.
8. Kayali F, et al. Venous thromboembolism in patients hospitalized with nephrotic syndrome. *Am J Med* 2008 ; 121 : 226-30.
9. 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.
10. Lionaki S, et al. Venous thromboembolism in patients with membranous nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012 ; 7 : 43-51.
11. Kerlin BA, et al. Epidemiology and risk factors for thromboembolic complications of childhood nephrotic syndrome : a Midwest Pediatric Nephrology Consortium(MWPNC) study. *J Pediatr* 2009 ; 155 : 105-10.
12. Kerlin BA, et al. Epidemiology and pathophysiology of nephrotic syndrome-associated thromboembolic disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009 ; 7 : 513-20.
13. Singhal R, et al. Thromboembolic complications in the nephrotic syndrome : pathophysiology and clinical management. *Thromb Res* 2006 ; 118 : 397-407.
14. Cherg SC, et al. The role of lung scintigraphy in the diagnosis of nephrotic syndrome with pulmonary embolism. *Clin Nucl Med* 2000 ; 25 : 167-72.
15. Burstein DM, et al. Membranous glomerulonephritis and malignancy. *Am J Kidney Dis* 1993 ; 22 : 5-10.
16. Lefaucheur C, et al. Membranous nephropathy and cancer : Epidemiologic evidence and determinants of high-risk cancer association. *Kidney Int* 2006 ; 70 : 1510-7.
17. Bjornekleit R, et al. Long-term risk of cancer in membranous nephropathy patients. *Am J Kidney Dis* 2007 ; 50 : 396-03.
18. Zeng CH, et al. Etiology and clinical characteristics of membranous nephropathy in Chinese patients. *Am J Kidney Dis* 2008 ; 52 : 691-8.
19. Yokoyama H, et al. Membranous nephropathy in Japan : Analysis of the Japan Renal Biopsy Registry(J-RBR). *Clin Exp Nephrol* 2012 ; 16 : 557-63.
20. Smith JD, et al. Reversible renal failure in the nephrotic syndrome. *Am J Kidney Dis* 1992 ; 19 : 201-13.