

I

ネフローゼ症候群の定義と 治療効果判定基準

1 これまでのネフローゼ症候群の定義について

欧米においては 3.5 g/日以上尿蛋白があることを診断の基準とし、低アルブミン血症、浮腫、脂質異常症が合併する病態と記載されることが多い。

わが国のネフローゼ症候群の診断基準は昭和 48 年（1973 年）⁵⁾に厚生労働省特定疾患ネフローゼ症候群調査研究班（上田 泰班長）によって定められ、必須条件として、①尿蛋白 3.5 g/日以上、②血清総蛋白 6.0 g/日以下（血清アルブミン値 3.0 g/dL 以下）を満たし、参考条件として、③高脂血症：コレステロール 250 mg/dL 以上、④浮腫がみられる、と厳格に規定され、以来広く使用されてきた。

わが国のように厚生労働省による国の基準によってネフローゼ症候群の診断基準が決められていることは、他の国ではなく、また 35 年以上前の腎臓病治療の創成期にすでに決められたことには大変意義深いものがある。昭和 49 年（1974 年）の厚生省特定疾患ネフローゼ症候群調査研究班において、治療効果判定基準は完全寛解、不完全寛解Ⅰ型、不完全寛解Ⅱ型、無効に分類された⁴⁾。すなわち、

完全寛解：蛋白尿の消失、血清蛋白の正常化、および他の諸症状の消失がみられるもの

不完全寛解Ⅰ型：血清蛋白の正常化と臨床症状の消失が認められるが尿蛋白が存続するもの

不完全寛解Ⅱ型：臨床症状は好転するが、不完全寛解Ⅰ型に該当しないもの

無効：治療に全く反応しないもの

と定義されている。上記のごとく、これまでの治療効果判定基準の主文には尿蛋白に関する数値が記載されていない。

諸外国においては、観察研究あるいは臨床試験を行うための治療効果判定基準はそれぞれの研究に応じて決められている。完全寛解は尿蛋白 0.2 g/日以下とする場合^{9~11)}と、0.3 g/日（アルブミン 200 mg/日）未満とする場合^{12~15)}がある。KDIGO による完全寛解の基準は尿蛋白 0.3 g/日（g/gCr）未満である。

また、部分寛解（partial remission）という基準を定め、2 g/日未満（または 3.5 g/日未満）かつ初期値から 50%減少とされることが多い^{10~15)}。

2 ネフローゼ症候群の定義・治療効果判定基準の改訂について

ネフローゼ症候群の本体は糸球体からの大量のアルブミンの漏出であること、総蛋白による判定では、 γ 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においては低蛋白血症を示さない場合もあること、および、現在の日常臨床において血清アルブミン値測定がルーチンで行われるようになったため、診断基準を改定することにした。今回の改定では、大量の尿蛋白が本症候群の本質であることから、大量の尿蛋白（尿蛋白排泄量 3.5 g/日以上）を必須条件の第一にした。その結果起こる低アルブミン血症（血清アルブミン値 3.0 g/dL 以下）を第二の必須条件とした。血清総蛋白しか測定されていない場合には“血清総蛋白 6.0 g/日以下”でもよいとした。また参考条件として、第三に本症候群の病態生理の本質である浮腫を位置づけ、第四に、高コレステロール血症は現在の表現である脂質異常症（高 LDL コレステロール血症）とし、従来の総コレステロール 250 mg/dL 以上とする定義は削除した（表 1）。

ネフローゼ症候群の治療効果判定基準の改定は以下のような点を反映させ、表 2 に示すような改定案を作成した。臨床研究にて使用可能な判定基準を作成するには具体的な数値基準が重要である。尿蛋白は 1 日蓄尿して定量することが望ましいが、外来患者で蓄尿ができない場合や、高齢者などで正確な蓄尿ができない場合もあり、さらには入院患者においては感染症や個人情報保護の観点から、可能であれば蓄尿を行わないほうがよいとの判断もあり、代用する指標として、随時尿の尿蛋白/尿クレアチニン（g/gCr）比が 1 日尿蛋白量の目安になると記載した¹⁶⁾。しかし、尿蛋白 g/gCr 比を使用する場合には尿中 Cr 排泄量が筋肉量に比例するため、高齢者や女性、筋肉量が低下した患者に関しては注意を要する。ネフローゼ症候群の寛解後の経過観察を尿試験紙を使用しても簡易判定ができるように、試験紙法における簡易判定基準も併記した。わが国の検尿試験紙においては尿蛋白（1+）が 30 mg/dL になるように日本臨床検査標準協議会で標準化されており、また、（2+）は任意ではあるが 100 mg/dL になるように統一されている。ただし、尿の濃縮の程度により試験法では不正確になることに留意する。

治療効果の判定の時期は、治療開始後 1 カ月、6 カ月とした。ネフローゼ症候群に対する初期治療で十分量のステロイド治療により効果がみられる時期である 4 週目（1 カ月目）で効果がない場合にはステロイド抵抗性とし、ステロイドパルス治療や免疫抑制薬の追加投与など治療方針の変更が起こることから、1 カ月目の判定を重要視した。ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群に、ステロイドによる治療に加えて免疫抑制薬による治療を行った場合において、治療反応性を確認し、治療の継続または治療方針の変更、中止などを決断する時期として、従来から使用された 6 カ月を使用した。この時点で、十分量のステロイドと免疫抑制薬を使用しても尿蛋白が減少しない場合に難治性ネフローゼ症候群と定義した。

表 1 成人ネフローゼ症候群の診断基準

(平成 22 年度厚生労働省難治性疾患対策進行性腎障害に関する調査研究班)

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。

表 2 ネフローゼ症候群の治療効果判定基準

(平成 22 年度厚生労働省難治性疾患対策進行性腎障害に関する調査研究班)

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。

完全寛解は尿蛋白 0.3 g/日未満とし、尿蛋白/尿クレアチニン比 0.3 g/gCr 未満に相当するとした。不完全寛解 I 型以下に尿蛋白を減少させることは予後改善につながる事が平成 14 年度の厚生労働省進行性腎障害に関する調査研究班により報告されている。これは随時尿の 1 g/gCr 未満に相当すると考えられ、試験紙法では (1+) 以下の尿蛋白に相当する。

また今回、治療に対する反応性に基づくネフローゼ症候群の分類を整理した。上述の通り、ネフローゼ症候群の初期治療はステロイドが中心となり、十分量のステロイド治療に反応しないステロイド抵抗性と、ステロイド治療に反応するステロイド感受性に大別される。ステロイド感受性のネフローゼ症候群ではステロイド治療により治療効果を得て、ステロイドの減量・中止後も再発をみず、寛解を維持する例がある一方で、ステロイドの減量過程あるいは離脱後、比較的早期に再発をする例がある。これらのうち、減量・中止過程で 2 回以上再発を繰り返すものをステロイド依存性ネフローゼ症候群とした。また、その再発が頻回に起こるものを頻回再発型として、欧米と同様に 6 カ月以内に 2 回以上再発するものと定義した⁹⁾。しかし、ステロ

表 3 ネフローゼ症候群の治療反応による分類

(平成 22 年度厚生労働省難治性疾患対策進行性腎障害に関する調査研究班)

-
- ・ **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 型に至らない場合とする。
 - ・ **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。
-

イド依存性も減量・中止を短期間に行えば頻回に再発する可能性が高く、逆に頻回再発型も患者個々が必要とするステロイド量を持続するか、早期から免疫抑制薬の併用をすることで再発を起こす間隔は長くなり、定義上の頻回再発型には該当しなくなる。また、高用量のステロイドを維持することは易感染性や耐糖能異常、骨粗鬆症、白内障などの副作用があり、近年、成人ではステロイド治療を行い早期に再発する場合には、免疫抑制薬を追加・増量して治療を強化するため、6 カ月に 2 回以上再発することは稀となった。一方、成人においてネフローゼ症候群の治療を継続して長期にわたって行う必要がある場合があり、このような長期にわたりステロイドと免疫抑制薬による治療が必要なネフローゼ症候群の予後、ならびに副作用については実態調査が必要である。治療が 2 年以上にわたり継続して行われるようなネフローゼ症候群を長期治療依存性ネフローゼ症候群と新たに定義した（表 3）。

今後の研究課題

- 1) 新しいネフローゼ症候群の治療効果判定基準の有効性を、日本ネフローゼ症候群コホート研究にて検証する。
- 2) 長期治療依存型ネフローゼ症候群の実態調査を行う。