

## V

## ネフローゼ症候群の合併症と対策

## 1 ネフローゼ症候群における心血管疾患対策

## ステートメント

1. ネフローゼ症候群は、心血管イベント発症の高リスク群として、特に高齢者には予防対策（血圧管理、循環器スクリーニング、適正な薬物治療）が推奨される。
2. 脂質代謝異常が持続すれば、HMG-CoA 還元酵素阻害薬（スタチン）やエゼチミブを投与することが推奨されるが、横紋筋融解症の発症やシクロスポリンとの併用療法には細心の注意を払う。

近年、CKD の概念が提唱され、CKD は心血管疾患と密接な関係にあることが知られるようになってきた<sup>101)</sup>。心血管死亡イベントの発症は尿蛋白排泄量に比例する。ネフローゼ症候群における心血管障害に関しては、高コレステロール血症と低アルブミン血症に伴う有効循環血漿量の低下による血液の濃縮に加えて、線溶に関係する蛋白の尿中への喪失から血栓形成リスクが高まることが知られている。

特に大量の尿蛋白が長期間（3 カ月以上）持続する難治性ネフローゼ症候群においては、より強い心血管イベントのリスクとなることが懸念される。142 例のネフローゼ症候群患者における後ろ向き研究では、心筋梗塞の発症が対照患者群に比して 5.5 倍に増加し、また死亡リスクも 2.8 倍に増加した<sup>102)</sup>。しかし、心血管イベントの増加をエンドポイントに設定した前向き研究はいまだ報告されていない。

ネフローゼ症候群に起因する脂質異常症に対する前向き介入研究では、HMG-CoA 還元酵素阻害薬（スタチン）による薬物介入の結果は、生存率には有意差を認めないものの、腎機能の進行を抑制することが報告されている<sup>103~106)</sup>。膜性腎症では小規模ながらシンバスタチンによる脂質異常の改善とともに尿蛋白排泄量の減少を認めたという報告もある<sup>107)</sup>。さらに、ネフローゼ症候群にスタチンを投与するとコレステロール値とは無関係に内皮障害の改善効果が報告されていることより、スタチンには潜在的な有効性が推察されている<sup>108)</sup>。しかしながら、シクロスポリンを使用する場合には、ロスバスタチン、ピタバスタチンが併用禁忌となっているので注意を要する。

2010 年のアメリカ腎臓学会で SHARP study の結果が報告され、シンバスタチンとエゼチミ

ブを投与された CKD 患者が有意に心血管イベントが抑制されたことが示されている。LDL コレステロールがスタチンで十分低下しない場合、エゼチミブの追加投与が心血管保護作用を示す可能性がある。

## 2 ネフローゼ症候群における感染症対策

### ステートメント

1. ネフローゼ症候群では、IgG や補体成分の低下がみられ、潜在的に液性免疫低下が存在することに加え、T 細胞系の免疫抑制もみられるなど、感染症の発症リスクが高い。
2. ネフローゼ症候群の患者では肺炎球菌ワクチンの接種が推奨される。
3. 1 日 20 mg 以上のプレドニゾロンや免疫抑制薬を長期間にわたり使用する場合には、顕著な細胞性免疫低下が生じるため、ニューモシスチス肺炎に対する予防的投薬を考慮する。
4. 適宜、日和見感染症のモニタリングを行いながら、臨床症候に留意して早期診断に基づく迅速な治療が必要である。
5. 診療にかかわる医療従事者は、「手洗い」など感染対策を遵守し感染予防に努めるとともに、感染予防についての患者教育を行うことが重要である。

一般にネフローゼ症候群では、疾患による糸球体基底膜の障害の程度に依存する蛋白分画の喪失があり、免疫グロブリンや補体成分の低下がみられるため、液性免疫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 86 例を対象に血中の免疫グロブリン濃度との関連を調べた Ogi らの報告によると、血中の IgG レベルが 600 mg/dL 以上と以下の患者群で感染リスクを比較したところ、IgG が低下すれば感染症を起こすリスクが 6.74 倍高く、IgG の低下が感染症のリスクにつながることを示されている<sup>109)</sup>。これら液性免疫低下に加え、T 細胞系の免疫抑制などによる細胞性免疫低下もみられ<sup>110)</sup>、さらに易感染性が助長され、ネフローゼ症候群自体が感染症発症のリスク因子となることが知られている。また、基本的治療薬として副腎ステロイド薬と免疫抑制薬が投与されている患者では、顕著な細胞性免疫低下がみられるため、感染症の発症リスクはきわめて高くなる。一方で、ランダム化した対象を設定した臨床研究がないために、感染症の発生頻度については明らかにされていない。わが国におけるアンケート調査をまとめた前回の難治性ネフローゼ症候群の治療指針では、明らかな感染死は意外に少なく、膜性腎症 1,008 例中 9 例 (0.9%)、巣状分節性糸球体硬化症 278 例中 3 例 (0.7%) が感染症死と報告されており、そのほとんどは肺炎である<sup>7)</sup>。しかしながら、この調査では死亡に至らない感染症の合併頻度に関しては明らかにされていない。

液性免疫低下による感染症対策として、Ogi らは IgG 600 mg/dL 未満の患者に 10~15 g の  $\gamma$

グロブリンを4週ごとに静注することにより、感染症のリスクを低下せしめたと報告している<sup>109)</sup>。しかし、この $\gamma$ グロブリン投与による感染症予防効果については、費用対効果の問題もありランダム化比較試験による詳細な検討が必要であると考えられる。また、液性免疫低下例において感染リスクが高まる重要な病原体として肺炎球菌があげられる<sup>111)</sup>。そのため、ネフローゼ症候群患者に対しては肺炎球菌ワクチンの接種が推奨されている<sup>111,112)</sup>。

ネフローゼ症候群のみならず膠原病、移植などさまざまな基礎疾患の治療において、中等量以上のステロイドやシクロスポリン、アザチオプリンを使用すると、高率にニューモシスチス肺炎が合併することが報告されている<sup>113~117)</sup>。非 HIV 感染症でのメタ解析の結果では、ニューモシスチス肺炎の致死率は34~49%と非常に高い<sup>113)</sup>。そのため、1日20mg以上のプレドニゾンや免疫抑制薬を長期間にわたり投与する症例では、ニューモシスチス肺炎に対してST合剤などによる予防的投薬が推奨されている<sup>118~120)</sup>。しかしながら、多くの調査では直接ネフローゼ症候群を対象に調査していないため、ネフローゼ症候群の患者においてニューモシスチス肺炎に対する予防的投与を行うべきか否かは検討の余地が残る。

細胞性免疫低下症例は結核症の高リスク患者でもある。日本結核病学会は「結核診療ガイドライン」のなかで、1日10mg以上のプレドニゾンや免疫抑制薬を使用する者のうち、結核の化学療法歴のない者でツベルクリン反応陽性者や、胸部X線上結核感染の証拠となる所見（単なる胸膜癒着像や石灰化のみの者も含む）がある者については、イソニアジド300mgにより潜在性結核症として6カ月間の治療を行うことを提唱している<sup>121)</sup>。また、潜在性結核症治療を行う場合には、その治療終了後にステロイドや免疫抑制薬の投与を開始することが望ましいが、状況によっては潜在性結核症治療と並行して行うことも止むを得ないと考えられる。したがって、現在ツベルクリン反応検査に代わり用いられるクオンティフェロン検査が陽性となった場合や、胸部X線上異常を認める場合には、呼吸器専門医に意見を求めるなど治療の可否やタイミングについて注意深く検討する必要がある。

免疫抑制状態でしばしば肝障害や重症肺炎を起こすサイトメガロウイルス（CMV）感染症に関しては、近年CMVアンチゲネミア法が汎用され、迅速な診断ができるようになってきた。免疫抑制状態の症例においては、臨床症状を慎重に観察し、CMV感染症の疑いがある場合には、アンチゲネミアなどの検査所見や画像所見、必要に応じて生検による病理所見などを参考にし、ガンシクロビルなどにより速やかに治療を行うことが必要である。移植領域では、アンチゲネミア法によってモニタリングして、確定診断前に早期治療を行う preemptive therapy も行われるが、他の細胞性免疫低下症例においては、治療開始および中止基準、さらにはモニタリング間隔などについて定まった基準がない。今後、費用対効果の点などを含め、更なる検討が必要であろう。なお、CMVに対するガンシクロビルの予防的投与は、移植領域においては推奨されている疾患もあるが、ネフローゼ症候群患者での推奨はない<sup>120)</sup>。

以上のことを鑑みて、難治性ネフローゼ症候群、特にステロイドや免疫抑制薬を投与している症例は、顕著な免疫低下があるので、臨床症状（発熱、全身倦怠感、咳嗽など）のきめ細かな観察と、日和見病原体に対する適切な検査を行い、病状に応じ速やかな感染症治療を行うことが必要である。

また、診療にかかわる医療従事者が、「手洗い」などのスタンダード・プリコーションを遵守し、感染対策チームなどとも連携して感染対策に努めることはもちろんのこと、患者に対する感染予防についての教育も重要となる。

#### 今後の研究課題

- 1) ネフローゼ症候群患者の感染症死亡の発症率を検討する。

### 3 ネフローゼ症候群における血栓症対策

#### ステートメント

1. ネフローゼ症候群では発症から6カ月以内に静脈血栓形成のリスクが高く、血清アルブミン値が2.0 g/dL未満になればさらに血栓形成のリスクが高まる。
2. ネフローゼ症候群に伴う血栓形成のリスクと抗凝固療法に伴う出血の危険性について、各患者について十分な評価を行う。
3. 過去に静脈血栓症の既往があれば、ワルファリンによる予防的抗凝固療法を考慮する。
4. 静脈血栓症由来の肺塞栓症が発症すれば、直ちにヘパリンを投与しAPTTを2.0～2.5倍に延長させ、血栓の状況を確認しながらワルファリン内服に移行し、PT-INRを2.0（1.5～2.5）とするように抗凝固療法を行う。

ネフローゼ症候群では、動脈系および静脈系のいずれにも血栓症が合併しやすいことが知られている。深部静脈血栓症（deep venous thrombosis：DVT）である腎静脈血栓症（renal vein thrombosis：RVT）や肺動脈塞栓症（pulmonary embolism：PE）は重篤であり、致死性のことも多い。ネフローゼ症候群に伴うRVTの発症頻度に関しては、報告によって5～62%と大きく開きがあるが、全体として約35%と報告されている<sup>122)</sup>。加えて、RVTのみならず静脈系血栓症は全体として8.5～44%に認められ、RVTのある患者は慢性、急性にかかわらずPEの頻度が高いことも報告されている<sup>123)</sup>。また、重症ネフローゼ症候群で換気能力が低下した89症例の調査では、PEの発症頻度は32%と高率であることが報告されている<sup>124)</sup>。

ネフローゼ症候群の起因となる疾患によってRVT発症頻度は異なり、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%）、微小変化型ネフローゼ症候群（25%）である<sup>125)</sup>。1979～2001年のすべてのランダム化された治療研究調査によって、膜性腎症では静脈系血栓症を起因とするPEが500例に1例発症することが報告された<sup>125)</sup>。また、米国におけ

る 1979～2005 年の調査で、ネフローゼ症候群全体の 1.5%に DVT が存在し、0.5%の患者に PE が生じると報告されている<sup>126)</sup>。さらに観察期間を延長して 10 年間フォローした 1995～2004 年のデータによると、一般対象と比較して臨床的静脈血栓性 PE の発症危険度は、年当たり非ネフローゼ症候群に比して 8 倍のリスクがあり、特にネフローゼ症候群の発症から最初の 6 カ月では相対危険度として 140 倍 (年間 9.85%) になる。

一方、ネフローゼ症候群に合併する動脈血栓症に関しては、その相対リスクは 1～5.5%と静脈血栓に比較して低い<sup>102,127,128)</sup>。発症時期は静脈系血栓症と同様に、ネフローゼ症候群発症から 6 カ月以内に発症しやすい<sup>127)</sup>。性別、年齢、糖尿病、高血圧、喫煙、過去の動脈疾患の既往、糸球体濾過量の低下など動脈硬化に対する古典的な危険因子は動脈系血栓症の危険因子でもあり、ネフローゼ症候群においてもそのまま適応される。

すべてのネフローゼ症候群の患者に対して抗凝固療法をする必要はないが、血清アルブミン値が常に 2.5 g/dL 以下の難治性ネフローゼ症候群では予防的治療を考慮することが必要である。特に、RVT や DVT の既往があるケースではワルファリンによる抗凝固療法が出血のリスクを超えて有用である<sup>123)</sup>。4 年間の観察研究のメタ解析でも、予防的抗凝固療法により回避された致死性 PE 発症数は、致死性出血性合併症の発生数の約 2 倍と推定されており、相対的にワルファリンによる予防的抗凝固療法は有用であると結論されている<sup>129)</sup>。さらに、血清アルブミン値が 2.0 g/dL 未満の重症になれば、過凝固による血栓形成のリスクが急激に高まるため、ヘパリンにて活性化部分トロンボプラスチン時間 (APTT) を 2 倍以上、もしくはワルファリンにて PT-INR (プロトロンビン時間の国際標準比) が 2.0 (1.5～2.5) になるような予防的抗凝固療法を考慮する<sup>130)</sup>。しかしながら、抗凝固療法の開始に関しては低アルブミン血症や尿蛋白排泄量で明確に規定できるものではなく、血栓症の家族歴や既往歴などを参考に検査データを総合的に判断して行うべきものであり、無症候性静脈血栓症の積極的な画像スクリーニング検査 (CT や MRA) に対しても否定的な意見もある<sup>125)</sup>。さらに、低用量ワルファリンを用いて PT-INR を 1.3～1.5 程度にコントロールした場合でも、血栓形成に対する予防効果が期待できるとする考えもある<sup>131)</sup>。

DVT の予防・治療に対して肺血栓塞栓症/深部静脈血栓症予防ガイドラインが公示されている<sup>132)</sup>。内科疾患であるネフローゼ症候群の基本リスクは中程度リスクに分類され、さらに感染症や心筋梗塞などの急性リスクが加わり高リスクとなった場合に、抗凝固療法が強く推奨されている。しかしながら、出血のリスクが高い場合には弾性ストッキングなどの理学的予防法のみでの予防も考慮される。本来、このガイドラインは手術や外傷などの離床が不可能な患者に対する一次予防ガイドラインであり、必ずしも難治性ネフローゼ症候群に直接的にあてはまるものではない。さらに、安定した状態のネフローゼ症候群は低リスクであり、極端な安静療法よりも早期離床と適度な運動を行うことが DVT の予防になる。DVT の一次予防法に関して、いず



れの治療を施行する場合でも、ネフローゼ症候群に伴う血栓形成のリスクと予防法自体による合併症リスクを十分に説明し、特に強力に抗凝固療法を行う場合は、出血の危険性を含めた十分なインフォームド・コンセントを得る必要がある<sup>132)</sup>。

腎生検終了後、どの段階で抗凝固療法を開始すべきかについては、いまだ一定の見解はない。静脈血栓形成のリスクが高い症例に対しては、腎生検の約 1 週間後から抗凝固療法の開始が可能と考えられる。なお、ワルファリン投与はネフローゼ症候群による低アルブミン血症やビタミン K 依存性凝固因子の喪失状態では、その薬物投与量と治療効果が必ずしも一致しないことが知られており<sup>133)</sup>、さらに、ワルファリン単独使用では内服開始から効果の発現までに少なくとも 3~5 日間を要するため、早急な効果を期待する状況では初期にヘパリンの併用が望ましい<sup>133)</sup>。また、多剤併用による薬剤相互作用によってワルファリンの効果は変動しやすいので適宜 PT-INR をモニタリングし、出血に対する注意深い観察が重要である<sup>134)</sup>。

仮にネフローゼ症候群治療中に DVT 由来の PE が急性発症すれば、致死的な状況であると判断し、直ちに非分画ヘパリンを経静脈的に投与し、速やかに APTT を 2.0~2.5 倍に延長させ、画像診断で血栓の状況を確認しながら徐々にワルファリンへ移行すべきである<sup>130,132)</sup>。なお、腎機能が低下しているネフローゼ症候群 (eGFR<30 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>) の患者では、低分子ヘパリンの使用が推奨されている<sup>135)</sup>。

#### 今後の研究課題

- 1) 難治性ネフローゼ症候群に対する抗凝固療法の有効性を検証する。

## 4 ネフローゼ症候群における悪性腫瘍

### ステートメント

1. 成人のネフローゼ症候群では悪性腫瘍の合併率が高いことが知られ、特にわが国では消化器系悪性腫瘍の頻度が高い。
2. ネフローゼ症候群（特に膜性腎症）を診断した場合には、悪性腫瘍合併の可能性も考慮すべきである。
3. 生命予後から考えて悪性腫瘍の治療を優先すべきであるが、外科的切除を含む抗癌治療によってもネフローゼ症候群は寛解しない症例も多い。
4. 免疫抑制療法に伴う発癌リスクについて、十分な注意を払う。

#### 1) ネフローゼ症候群の原因としての悪性腫瘍

古くからネフローゼ症候群において悪性腫瘍の合併が指摘されており、成人ネフローゼ症候群の 101 例中 11 例 (11%) が悪性腫瘍を合併し、同年齢層の健常人の悪性腫瘍発症率に比して約 10 倍であると報告されている<sup>136)</sup>。特に、続発性膜性腎症の原因として感染症や膠原病と並

んで悪性腫瘍はよく知られているが、その合併頻度は調査時期や研究対象によって異なり 5～11%と報告されている<sup>137,138)</sup>。悪性腫瘍とネフローゼ症候群の合併において、その発症時期は重要である。ネフローゼ症候群が腫瘍発見に先行するケースが約 40%、ほぼ同時に発見されるケースが約 40%、そして腫瘍発見が先行するケースは約 20%と報告されており、いずれにせよその時間差（タイムラグ）は 1 年未満とされている<sup>139)</sup>。逆に、1 年以上のブランクで各々が出現した場合は、個別の疾患として扱われることが多い。

従来から、膜性腎症と悪性腫瘍の関連は強く示唆されてきたが<sup>140)</sup>、本邦の主要医療機関にアンケート形式で調査した前回の難治性ネフローゼ症候群の診療指針では、最終観察までに悪性腫瘍で死亡した症例は、膜性腎症で 1.2%、巣状分節性糸球体硬化症で 1.4%であった<sup>7)</sup>。さらに、膜性腎症の経過観察中における悪性腫瘍の併発は 3.4%であり、一次性ネフローゼ症候群に関して言えば、悪性腫瘍と膜性腎症が関連する可能性は意外に低いと推定される。近年、中国における 20 年間の膜性腎症の調査が報告されたが、腎生検で確認した膜性腎症 390 例中 124 例（31.8%）が一次性であり、残りの 266 例（68.2%）は二次性膜性腎症であった<sup>141)</sup>。そして、二次性膜性腎症の原因は、自己免疫疾患（73%）と B 型肝炎ウイルスを中心とする感染症（18%）で 90%以上を占めており、腫瘍に起因する二次性膜性腎症は 4.5%であったと報告されている<sup>142)</sup>。この中国での調査より、腎生検で診断された膜性腎症の約 3%が悪性腫瘍と関連していると推定される。これらの報告より、わが国を含めて、アジア人では腫瘍に起因する二次性（続発性）膜性腎症の発症率は従来の欧米からの報告<sup>136～138,140)</sup>よりも低いと考えられる。

合併する悪性腫瘍に関しては、固形癌としては諸外国では肺癌が最も多く報告され、次いで消化器癌、腎癌と続くが、わが国では肺癌が比較的少なく、消化器系悪性腫瘍が最も多かった<sup>7)</sup>。これらの腫瘍と関連する免疫異常がネフローゼ症候群の発症原因になっていることが推測されるが、膜性腎症に合併する消化器系悪性腫瘍を外科的治療によって摘出しても、尿蛋白の完全寛解率は 50%未満である<sup>142)</sup>。

一方非固形癌に関しては、リンパ腫に伴う微小変化型ネフローゼ症候群（MCNS）が古くから知られているが、ホジキンリンパ腫の大規模調査では、MCNS の合併頻度は 0.4%と報告されており、ホジキンリンパ腫からみた場合、ネフローゼ症候群の発症頻度はそれほど高いものではない<sup>143)</sup>。同様に非ホジキンリンパ腫や慢性リンパ性白血病の糸球体障害を合併する頻度も非常に低く、むしろ腎臓への腫瘍細胞の直接浸潤や尿路閉塞、抗癌剤の薬剤性腎障害の発症頻度のほうがはるかに高いと報告されている<sup>144)</sup>。

ネフローゼ症候群に合併する悪性腫瘍の治療は、低アルブミン血症の存在や腎機能低下の懸念のため手術適応の判断や化学療法を選択に苦慮するが、一般的には生命予後に直結する悪性腫瘍の治療を優先すべきである。

## 2) ネフローゼ症候群の治療の副作用としての悪性腫瘍

ネフローゼ症候群の治療上重要な問題点は、ステロイド治療や免疫抑制療法が悪性腫瘍の悪化因子としてリスクを増大させることである。免疫抑制による腫瘍免疫の低下に加え、難治性ネフローゼ症候群で治療に用いられるシクロホスファミドは、尿中代謝物アクロレイン (acrolein) が尿路系への毒性を有しており、膀胱障害 (出血性膀胱炎) や発癌作用 (特に膀胱癌) を有していることが知られている<sup>94,95)</sup>。Wegener 肉芽腫症における調査報告ではあるが、特にシクロホスファミドの累積投与量が多い群で、膀胱癌の発症リスクは 8 倍に上昇しており、さらにシクロホスファミド投与が 10g ずつ増加するごとに発癌リスクが 2 倍になる<sup>145)</sup>。わが国におけるネフローゼ症候群に対する治療としてはステロイド治療が優先されており、免疫抑制薬の使用頻度・量は欧米に比べて比較的少ないと推測されるが、免疫抑制療法に伴う発癌リスクについては十分な注意を払っていく必要がある<sup>146)</sup>。

近年、シクロホスファミドによる副作用による出血性膀胱炎や続発する膀胱癌に対する予防薬としてメスナ (2-mercaptoethane sodium sulfonate) が、厚生労働省から認可・承認され、現在、保険適用下でも使えるようになった。シクロホスファミドの尿中代謝物アクロレインは膀胱粘膜と接触して膀胱障害 (出血性膀胱炎) を誘発させるが、メスナはアクロレインの二重結合に無障害性付加体を形成し、膀胱障害を抑制することが知られている<sup>96)</sup>。この反応は血行を介する全身性の毒性ではなく、あくまで尿中代謝物による局所障害である<sup>95)</sup>。そこで、シクロホスファミド投与時には大量の水分摂取を推奨し、さらに大量のシクロホスファミドを投与する間欠静注療法に際しては、予防薬として等量のメスナを経静脈的に投与する<sup>96,97)</sup>。

## 3) 膜性腎症の原因抗体の IgG サブクラス

膜性腎症では基底膜の上皮下に免疫複合体を形成するが、原発性では糸球体へ沈着する免疫グロブリンは IgG<sub>4</sub> が主体である<sup>147~150)</sup>。一方、腫瘍に起因する膜性腎症で免疫複合体を形成する IgG 抗体が IgG<sub>1</sub> と IgG<sub>2</sub> が主体であることが報告されている<sup>151)</sup>。このような原発性と続発性膜性腎症を鑑別する方法について今後検討が必要である。

## 今後の研究課題

- 1) 膜性腎症の原因として悪性腫瘍を鑑別する方法を開発する。



## 5 ネフローゼ症候群における急性腎不全対策

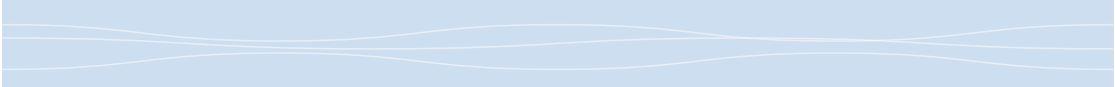
### ステートメント

1. ネフローゼ症候群に伴う低アルブミン血症による有効循環血漿量の低下が急性腎前性腎不全を引き起こすことがあるので、適切な輸液・循環管理は重要である。
2. 感染症（特に敗血症）や腎静脈血栓症に付随する急性腎不全では、速やかに原因を除去する治療が推奨される。
3. RAS 系阻害薬は、急性腎不全が発症した際には一旦中止することが望ましい。
4. ネフローゼ症候群に合併する重症の急性腎不全では、積極的に血液透析も考慮する。

一般にネフローゼ症候群そのものに急性腎不全の合併頻度は非常に低く、稀な合併症と言える。これまでに、ネフローゼ症候群の原因疾患別に急性腎不全の発症頻度を厳格に調査した報告はなく、微小変化型ネフローゼ症候群に急性腎不全が発症したという症例報告が多数を占めている<sup>152)</sup>。

急性腎不全はいくつかの因子が複合的に関連して引き起こされていることが多い<sup>153)</sup>。そのなかでも低アルブミン血症に伴う有効循環血漿量（血管内血漿容量）の低下は、急性腎前性腎不全の誘因であり、蛋白尿が多い症例ほど急性腎不全の合併が多く、さらに高齢者は潜在的な急性腎不全のハイリスク群である<sup>154)</sup>。低蛋白血症に伴う腎前性腎不全が病態の中心である場合には、患者を速やかに安静加療（入院）させ、適切なアルブミン製剤の投与に基づく血管内液量の維持によって腎機能は速やかに改善することが多い。この場合、Na や尿素窒素（UN）の分画排泄率（FENa, FEUN）を適宜モニタリングし、常に FENa を 1% 以上に保つように輸液・循環管理することが重要である<sup>155)</sup>。ただし、低アルブミン血症に対するアルブミン補充療法は、あくまで短期的な血管内液量の是正と腎血漿流量維持の目的で使用することはあっても、根本的な治療になりえるものではないので、慢性的に投与すべきものではない。

一方、急性に発症する腎性腎不全は、感染症（特に敗血症）や腎静脈血栓症に付随する腎不全が多い。また、慢性進行性の経過をとる二次性ネフローゼ症候群（特に糖尿病性腎症やアミロイド腎症）では、疾患そのものに全身の血管病変を伴っており、ネフローゼ症候群の進行とともに高率に腎不全になりやすい。ネフローゼ症候群における急性腎不全の合併頻度は高齢者ほど高い傾向にあり、動脈硬化や高血圧などに起因する血管病変に伴う腎への虚血が大きな発症リスクであると言える<sup>156)</sup>。また、基礎疾患として高血圧や糖尿病が存在している症例では、蛋白尿軽減や腎機能保護の目的にアンジオテンシン変換酵素阻害薬（ACEI）やアンジオテンシン受容体拮抗薬（ARB）が使用されるが、ネフローゼ症候群に伴う急激な血管内液量の減少に



レニン・アンジオテンシン・アルドステロン系（RAS）阻害薬による腎内濾過圧の低下は急性腎不全を助長する可能性があるので，急性腎不全が発症すれば ACEI や ARB などの RAS 阻害薬は一時的に中止すべきである。

ネフローゼ症候群に合併する重症の急性腎不全では緊急血液透析の適応となるが，ほとんどのケースは数週間の透析療法で回復する。それゆえに，腎前性腎不全が否定された場合は，血液透析の導入を躊躇せず速やかに施行し，腎機能の回復を待つほうが有用である<sup>152)</sup>。

### **今後の研究課題**

- 1) 急性腎障害の発症頻度と危険因子を明らかにする。