

臨床と検査

一病態へのアプローチ (VOL.75)

微小変化型ネフローゼ症候群 minimal change nephrotic syndrome (MCNS)

はじめに

微小変化型ネフローゼ症候群は、小児のネフローゼ症候群の約80%を占め、小児に好発する疾患として知られているが、成人においても多く、わが国の一次性ネフローゼ症候群の38.7%を占める重要な疾患である。多くは一次性であるが、ウイルス感染や非ステロイド系消炎鎮痛薬などの薬剤、ホジキンリンパ腫などの悪性腫瘍やアレルギーなどに合併することがある。

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)

- 蛋白尿：3.5g/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3.5g/gCr以上の場合もこれに準ずる)
- 低アルブミン血症：血清アルブミン値3.0g/dL以下。
血清総蛋白量6.0g/dL以下も参考になる。
- 浮腫
- 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。

発症機序

糸球体基底膜は陰性に荷電されており、同一分子量の物質でも陽性荷電物質は通過しやすく、陰性荷電物質は通過しにくくなっている(charge barrier)。本症の尿蛋白漏出の機序として、Tリンパ球から糸球体基底膜透過性亢進因子が産生されcharge barrierが破綻することにより、陰性荷電物質であるアルブミンが糸球体基底膜を透過しやすくなると考えられているが、まだ不明な点が多い。

症状と検査

臨床的には急激な発症が特徴であり、突然の浮腫をきたすことが多い。高度の蛋白尿や低アルブミン血症、脂質異常症が認められ、胸腹水の貯留をきたすこともある。尿蛋白の選択性は高選択性のことが多く、治療に対する反応が良好である。成人において顕微鏡的血尿が観察されるのは稀ではなく、約20~30%報告されている。

尿所見：高度蛋白尿を来すが、通常血尿は伴わない。尿蛋白の選択性は高い(SI* \leq 0.2)。尿沈査にて卵円形脂肪体★を認めることがある。

※Selectivity index(SI)= $C_{IgG}/C_{transferrin}$ SIが低いほど大分子の蛋白が漏出し難い→選択性が高い

血液検査：高度の低蛋白血症とコレステロール値の上昇を示す。血清IgGは低値をとることが多い。血清IgEの上昇がしばしば認められるが、原因は不明。

腎機能：正常の場合が殆どだが、腎前性腎不全を来す場合もある。

★卵円形脂肪体(oval fat body)

腎障害に伴って出現する脂肪顆粒を含有する細胞で、尿細管上皮細胞由来と大食細胞(マクロファージ)由来がある。本細胞はとくに重症ネフローゼ症候群患者尿に高率に認められ、ネフローゼ症候群の診断基準でも診断の参考になるとされている。他に重篤な糖尿病性腎症、Fabry病、Alport症候群などの患者尿にも出現する。卵円形脂肪体とそれ以外の脂肪を含有する細胞は、形態的特徴のみでは鑑別が困難な場合が多く、脂肪円柱の有無や尿蛋白の結果なども参考にして判定する必要がある。

病理所見

光学顕微鏡では明らかな異常を認めず、蛍光抗体法においても免疫グロブリンや補体の特異的な沈着を認めない。電子顕微鏡では、広範な上皮細胞足突起の融合のみの異常にとどまる。巣状糸球体硬化症、膜性腎症などの鑑別が必要となり、特に巣状糸球体硬化症は、微小変化型と区別できないことがあり注意を要する。

治療

厚生労働省進行性腎障害に関する調査研究班の難治性ネフローゼ症候群分科会が出す「ネフローゼ症候群診療指針」の一部を示す。

微小変化型ネフローゼ症候群の診療指針

■初期診療

プレドニゾロン0.8~1mg/kg/日(最大60mg)相当で開始し、寛解後1~2週間持続する。完全寛解後は2~4週毎に5~10mg/日ずつ漸減する。5~10mgに達したら再発をきたさない最小量で1~2年程度維持し漸減中止する。4週後に完全寛解に至らない場合は初回腎生検組織の再評価を行い、必要ならば再生検も考慮する。

■再発時の治療

プレドニゾロン20~30mg/日もしくは初期投与量を投与する。

■頻回再発型、ステロイド依存性、ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群

免疫抑制薬(シクロスポリン1.5~3.0mg/kg/日、またはミゾリビン150mg/日、またはシクロホスファミド50~100mg/日など)を追加投与する。

■補助療法として

- 1) 必要に応じて、HMG-CoA還元酵素阻害薬や抗凝固薬を使用する。
- 2) 高血圧を呈する症例では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II受容体拮抗薬(ARB)の使用を考慮する。

治療効果判定基準は尿蛋白や血清蛋白、臨床症状により完全寛解、不完全寛解I型、不完全寛解II型、無効に分類されている。

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ヶ月、6ヶ月の尿蛋白量定量で行う。

- 完全寛解:尿蛋白<0.3g/日
- 不完全寛解I型:0.3g/日≤尿蛋白<1.0g/日
- 不完全寛解II型:1.0g/日≤尿蛋白<3.5g/日
- 無効:尿蛋白≥3.5g/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ヶ月の時点で完全寛解、不完全寛解I型の判定は、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1g/日(1g/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。

おわりに

一般的に副腎皮質ステロイド薬に対する反応性が良好であり、90%以上の症例で寛解に至るが、再発が約30~70%にみられ、頻回再発やステロイド依存性を示す症例も存在する。これらの症例においては長期的なステロイドの使用や免疫抑制薬の併用が必要となることがあるため、副作用を最小限にし、再発を抑制する治療が重要である。再発時のステロイド投与量や免疫抑制剤の減量、中止の方法などはエビデンスがほとんどなく今後の課題となっている。