

特集：ネフローゼ症候群

序 説

齊藤 喬雄* 横山 仁**

ネフローゼ症候群は、浮腫という自覚症状で発見されることが多い、腎疾患のなかではきわめて特徴的な疾患である。一方、本疾患は高度の蛋白尿がきっかけとなり発症するが、腎臓学研究の中心部分を方向づける蛋白尿の発見からその機序の解明に至る過程で、常にその標的になってきた。言い換えれば、本疾患の研究は、腎臓学の進歩に一貫して貢献してきたし、今後の腎疾患治療の発展を考えるうえでも欠くことができない。このような観点から、本誌でネフローゼ症候群の特集を企画するにあたって、その意義と内容について簡単に触れることとする。

ネフローゼという疾患の由来は、蛋白尿と腎の形態的異常の関係を明らかにした Bright(1827年)の研究に端を発しているといわれている。その後、顕微鏡の発達に伴い、病理組織学的研究が行われると、Bright が示した表面が平滑な腫大腎は、尿細管における硝子様変性が主要所見であり、腎炎とは異なるとの見解から Müller(1905年)によりネフローゼと命名された。さらに、Volhart と Fahr(1914年)が当時 Bright 病と呼ばれた腎疾患を3つの病変に分類した際に、変性を主体とする基本的腎疾患の一つとして確立されるに至った。しかし、これに対して、2つの矛盾が示されるようになった。1つは臨床的にネフローゼと同様の病態のなかに、糸球体腎炎の所見を呈するものがあること、他の1つは、蛋白尿が糸球体の蛋白透過性亢進に由来するもので、尿細管変性はその蛋白の再吸収による2次的所見にすぎないことである。この結果、ネフローゼという独立した疾患を考えるより、高度の蛋白尿がもたらす一連の病態をネフローゼ症候群と呼ぶことが一般的になった。さらに、腎生検の普及により、ネフローゼ症候群は糸球体障害によって生じることが明らかとなり、微小変化型ネフローゼ症候群、膜性腎症、巣状分節性糸球体硬化症、IgA

表 1 ネフローゼ症候群の診断基準
(厚生省特定疾患ネフローゼ症候群調査研究班による)

成人	<ol style="list-style-type: none"> 1. 尿蛋白量：1日 3.5 g 以上 2. 血清総蛋白：6.0 g/dL 以下 血清アルブミン：3.0 g/dL 以下 3. 浮腫 4. 血清総コレステロール：250 mg/dL 以上 上記の 1, 2 はネフローゼ症候群診断の必須条件であるが、3, 4 は必須条件ではない。 尿沈渣中多数の卵円形脂肪体、重屈折脂肪体の検出は、診断の参考となる。
小児	<ol style="list-style-type: none"> 1. 尿蛋白量：1日 3.5 g または 0.1 g/kg/日以上、 または早朝起床時第一尿で 300 mg/dL 以上が持続する。 2. 血清総蛋白：学童、幼児 6.0 g/dL 以下、乳児 5.5 g/dL 以下 血清アルブミン：学童、幼児 3.0 g/dL 以下、乳児 2.5 g/dL 以下 3. 浮腫 4. 血清総コレステロール：学童 250 mg/dL 以上、 幼児 220 mg/dL 以上、 乳児 200 mg/dL 以上 上記の 1, 2 はネフローゼ症候群診断の必須条件、3, 4 は必須条件ではないが、これを認めれば診断はより確実。蛋白尿の持続とは 3~5 日以上をいう。

(文献 1 より引用)

腎症、膜性増殖性糸球体腎炎など一次性糸球体疾患のほか、糖尿病性腎症やループス腎炎など全身性疾患による二次性糸球体疾患もネフローゼ症候群の原因疾患とされるようになった。わが国では、上田泰教授らによる成人ネフローゼ症候群治療研究会やその後身とも言える厚生省特定疾患ネフローゼ症候群調査研究班において、表 1¹⁾ に示すような診断基準が定められ、今日に至っている。

しかし、Bright から Vohlhart と Fahr に至る先人達による「ネフローゼ」という概念の確立は、彼らがその病因を尿細管に求めた点では異論があるが、炎症とは異なる変性を主体とする疾患が腎臓病の基本の一つであることを示

Nephrotic Syndrome : Introduction

* 福岡大学内科学第四講座 ** 金沢医科大学腎機能治療学講座

表2 ネフローゼ症候群の治療効果判定基準

(厚生省特定疾患ネフローゼ症候群調査研究班による)

<ul style="list-style-type: none"> 完全寛解：蛋白尿消失，血清蛋白の改善，および他の諸症状の消失が見られるもの 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
<p>当初のネフローゼ症候群調査研究班²⁾治療効果判定では，近接効果として，治療開始後，尿蛋白，血清蛋白，および他の諸症状が最もよく改善された時点で判定し，期間は6カ月以内とする，と記されている。しかし，これとは別に，ステロイド抵抗性の定義に関しては効果判定，治療判定は1～2カ月以内に行われるのが通例であると記されている。また，遠隔成績における治療成績は2年以上とし，上記のほかには次の項目を加えている。</p> <ul style="list-style-type: none"> 再発：完全寛解後，観察期間中に再発をみたもの 不変：臨床諸症状，検査所見に変化がみられないもの 増悪：不完全寛解Ⅰ型およびⅡ型において，臨床症状，検査所見に増悪のみられるもの <p>[註] 完全寛解および不完全寛解Ⅰ型の判定には，ネフローゼ症候群の必須条件(高度の蛋白尿，低蛋白血症)の改善を主要な指標とする。</p>

不完全寛解Ⅰ型とⅡ型の境界は，この判定基準では明記されていないが，現在，1日の尿蛋白が1g以下になった場合を不完全寛解Ⅰ型とするのが一般的である。(文献2より引用し，説明を加えた)

し，腎臓学研究における最も重要な足場を作った。狭義にネフローゼ症候群を考えた場合，その主体は，一次性糸球体疾患のなかで腎炎としての特徴が示されない疾患である。先に述べた疾患のうち，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がその代表で，膜性腎症も概ねそれに該当する。これらはまさに糸球体の変性疾患でありネフローゼと呼ぶにふさわしいであろう。そして，その理由として，炎症の指標となる増殖性変化に乏しい糸球体上皮細胞(足細胞)が病的刺激の標的となることがあげられる。今日，この細胞は，陰性荷電物質を産生して糸球体からの蛋白漏出を阻止し，いわゆる荷電障壁を形成することが知られているが，これらの疾患ではその異常が明らかである。したがって，このようなネフローゼ症候群を足細胞病と呼ぶ動きもある。事実，足細胞の構造や機能およびその異常を解析することは，ネフローゼ症候群だけではなく，蛋白尿に関わる腎疾患全般の機序を解明することに役立つと考えられる。現在，わが国ではこの点に関して，さまざまな角度から検討する優れた研究が行われているが，それらに携わっている，楊先生，河内先生，山縣先生，塚口先生らにそれぞれの研究分野からの執筆をお願いした。

また，ここにも記したように，ネフローゼ症候群は高度の蛋白尿がもたらす一連の病態であり，単に糸球体障害だけでは論じられない複雑な要因が絡んでいる。このような点から，ネフローゼ症候群の研究における問題点や展望について，南学先生らに論じていただくこととした。

ネフローゼ症候群の治療に関しては，蛋白尿を減少させ，できれば陰性の状態すなわち完全寛解に持ち込むこ

と，さらに寛解状態を維持して再発を防ぐことが重要であり，予後の改善とも深く関係する。ネフローゼ症候群のなかでも一次性的なものについては，副腎皮質ステロイドの治療効果の可否がまず問題となるが，前述の成人ネフローゼ症候群治療研究会および厚生省特定疾患ネフローゼ症候群調査研究班ではその効果判定基準(表2)²⁾を定めた。現在，免疫抑制薬をはじめとする他の薬剤の効果判定にも準用されており，予後とも相関が高いことが示されている^{3,4)}。一方，現時点までの数多くの治療成績から，治療法の進歩が認められ一部については診療指針³⁾も作成されているが，ステロイド抵抗性あるいは難治性，頻回再発型と呼ばれるものについてのエビデンスは十分とは言えない。これらの治療の現状と展望を小児側から服部先生ら，成人側から横山らが担当した。

以上，本特集がネフローゼ症候群研究の諸問題を把握し，今後の研究や診療に役立つものとなれば幸いである。

文 献

1. 上田 泰. 総括研究報告. 厚生省特定疾患ネフローゼ症候群調査研究班 昭和48年度研究業績, 1974: 7-9.
2. 東條静夫. 治療・予後分科会まとめ. 厚生省特定疾患ネフローゼ症候群調査研究班 昭和49年度研究業績, 1975: 88-89.
3. 堺 秀人, 黒川 清, 齊藤喬雄, 他. 難治性ネフローゼ症候群(成人例)の診療指針—平成13年度までの調査研究より. 日腎会誌 2002; 44: 751-761.
4. Shiiki H, Saito T, Nishitani Y, et al. Prognosis and risk factors for idiopathic membranous nephropathy with nephrotic syndrome in Japan. Kidney Int 2004; 65: 1400-1407.