

特集：難治性ネフローゼ症候群

ネフローゼ症候群の疫学

今井 圓裕 横山 仁

はじめに

ネフローゼ症候群は尿蛋白が 3.5 g/日以上持続し、血清アルブミン値が 3.0 g/dL 以下に低下し、浮腫を合併した状態と定義される。本稿では、ネフローゼ症候群がどの程度発症するのか、また、ネフローゼ症候群の原因となる病理型が最近変化してきたかどうかに関して、わが国のデータベースである日本腎臓病総合レジストリー(J-KDR)ならびに日本腎生検レジストリー(J-RBR)を用いて考察する。また、海外からこれまでに報告されたデータと比較することにより、わが国のネフローゼ症候群の特徴を把握しようとするものである。

ネフローゼ症候群の疫学

1. わが国のデータ

わが国におけるネフローゼ症候群のデータベースとして日本腎臓学会の J-RBR があり、2007 年より登録が行われている。2009 年末での登録数は 5,703 例である¹⁾。このレジストリーにおける臨床分類では、慢性腎炎症候群 51.3 %、ネフローゼ症候群 19.1 %、急速進行性糸球体腎炎 5.3 %、膠原病・血管炎に伴う腎障害 4.3 %、反復性または持続性血尿 2.9 %、糖尿病性腎症を含む代謝性疾患 2.4 %、急性腎炎症候群 1.5 %であった(図 1)。

ネフローゼ症候群の 1,213 例患者の男女別の年齢分布を図 2 に示す。ネフローゼ症候群の発症のピークは男女とも 50~80 歳代と比較的高齢者に多い傾向がみられる。

ネフローゼ症候群の原因は一次性糸球体疾患(61.0 %)、糖尿病性腎症(10.7 %)、IgA 腎症(5.2 %)、ループス腎炎

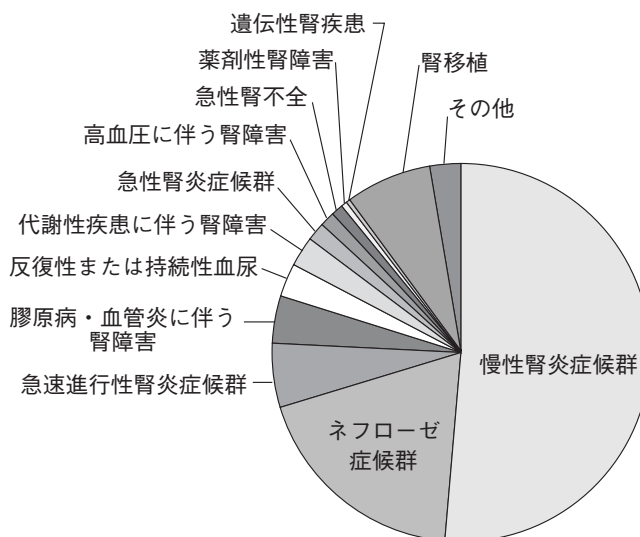


図 1 J-RBR 登録例の臨床診断 (5,703 例)
ネフローゼ症候群は 19.1 % を占める。

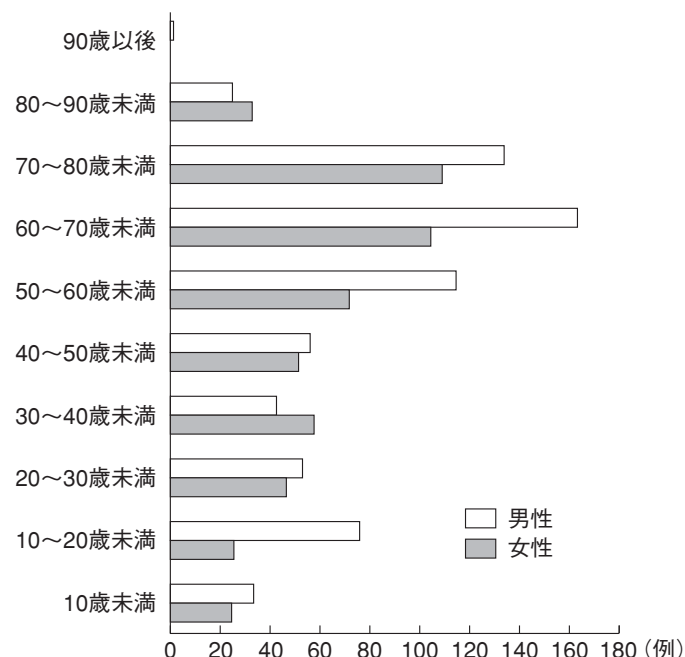


図 2 J-RBR に登録されたネフローゼ症候群の患者の年齢分布

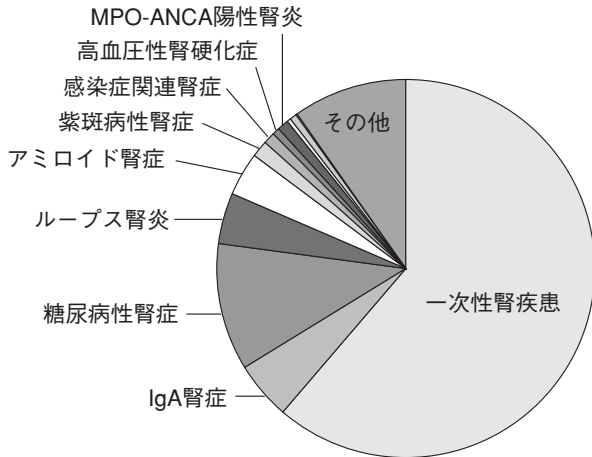


図 3 J-RBR におけるネフローゼ症候群(1,197 例)の病因分類
一次性が 61.0 % (IgA 腎症を含むと 66.2 %)

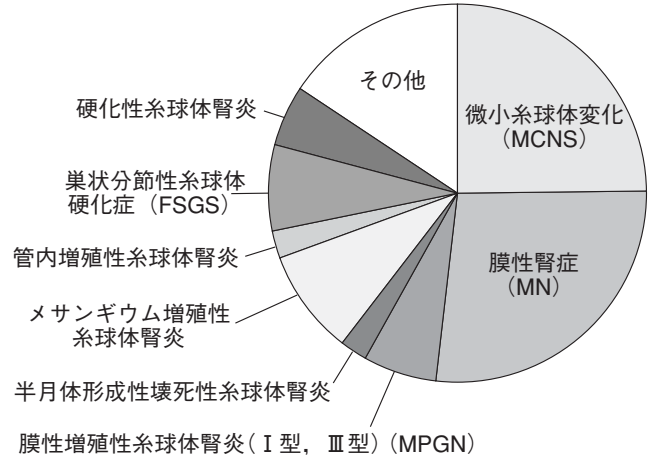


図 4 ネフローゼ症候群(1,197 例)の病理型分類

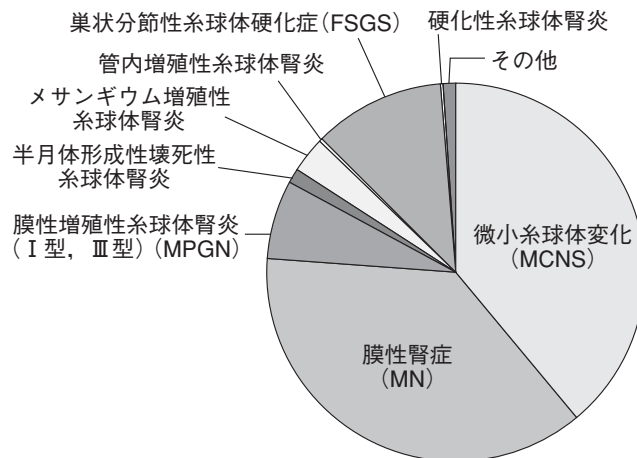


図 5 一次腎ネフローゼ症候群(732 例)の病理型分類

(4.5%)が主要なものである(図 3)。病理型分類では膜性腎症(MN)27.1%, 微小糸球体変化(MCNS)24.8%, メサンギウム増殖性糸球体腎炎 9.3%, 巣状分節性糸球体硬化症(FSGS)7.6%, 膜性増殖性糸球体腎炎(I型, III型)(MPGN)6.1%, 半月体形成性壊死性糸球体腎炎 2.3%であった(図 4)。

一次腎ネフローゼ症候群 732 例だけの病理型分類では, MCNS 38.7%, MN 37.8%, FSGS 11.1%, MPGN(I型, III型)6.6%, メサンギウム増殖性糸球体腎炎 2.9%, 半月体形成性壊死性糸球体腎炎 1.4%であった(図 5)。

年齢別に病理型で分けると, いずれの年齢においても一次腎糸球体腎炎がネフローゼ症候群の原因として最も多い。二次腎ネフローゼ症候群であるループス腎炎が 15 歳から 65 歳において多く, 40 歳以降では糖尿病性腎症, アミロイド腎症が占める割合が増加する(図 6)。さらに一次

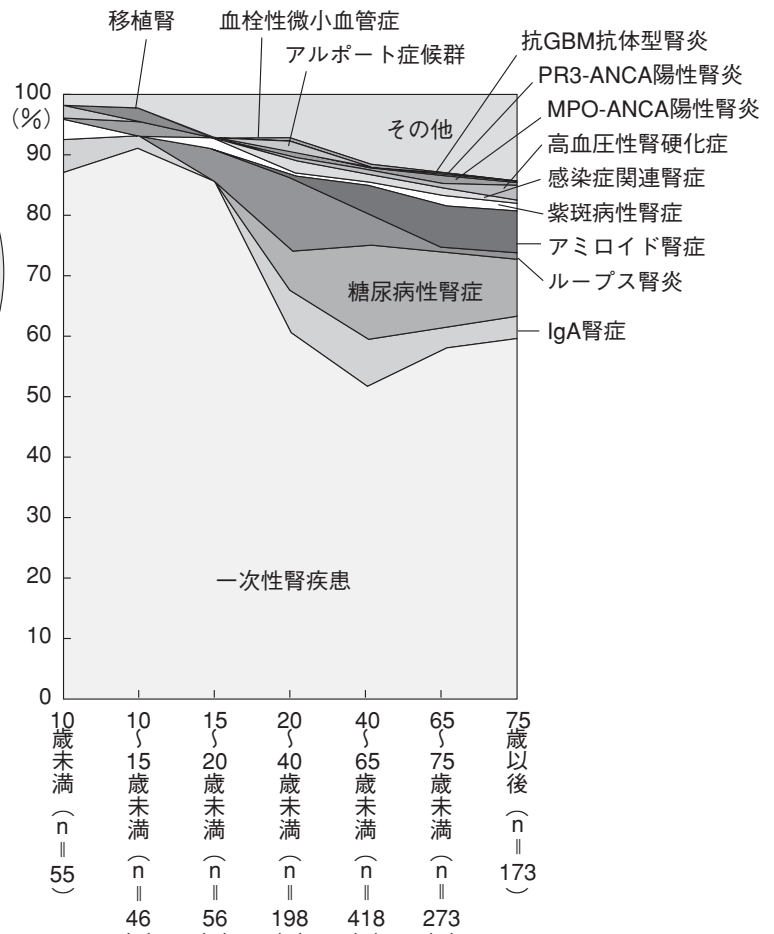


図 6 ネフローゼ症候群の病理型の年齢別の分類

腎ネフローゼ症候群の病理型分類は年齢とともに変化し, 20 歳以下では MCNS が 65~70%程度を占めるのに比し, 40 歳以降では MN の割合が増加し 30~40%を占める。40 歳以降は MCNS が 10%程度に減少するが, FSGS が 15%

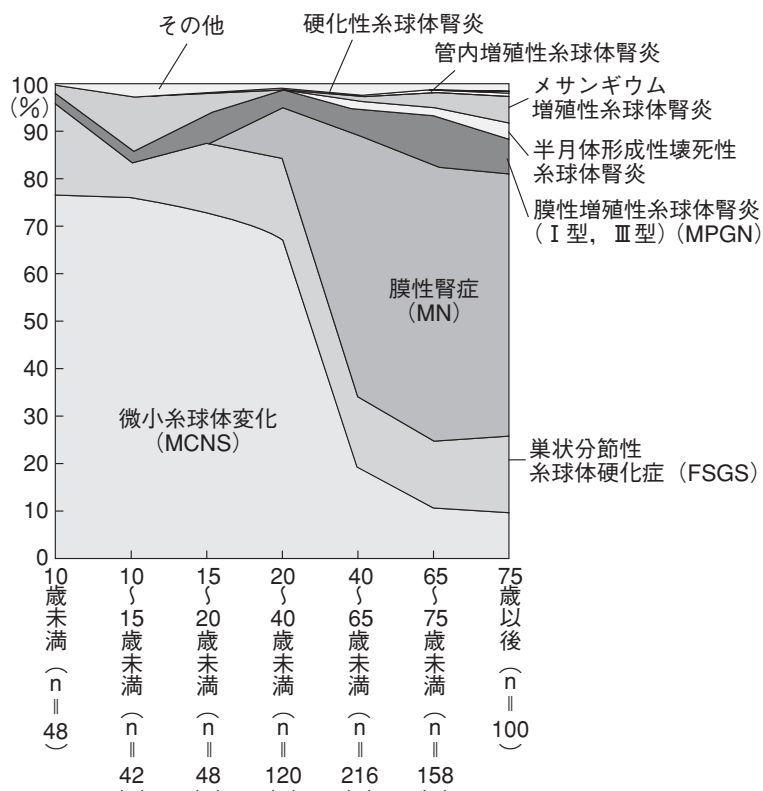


図 7 一次性的ネフローゼ症候群の年齢別病理型の分布

表 1 ネフローゼ症候群の病理型の年齢・人種による変化 (%)

病理型	小児(15歳以下)	青年		中高年	
		白人	黒人	白人	黒人
MCNS	78	23	15	21	16
FSGS	8	19	55	13	35
MN	2	24	26	37	24
MPGN	6	13	0	4	2
その他	6	19	4	25	23

(文献 2 より引用)

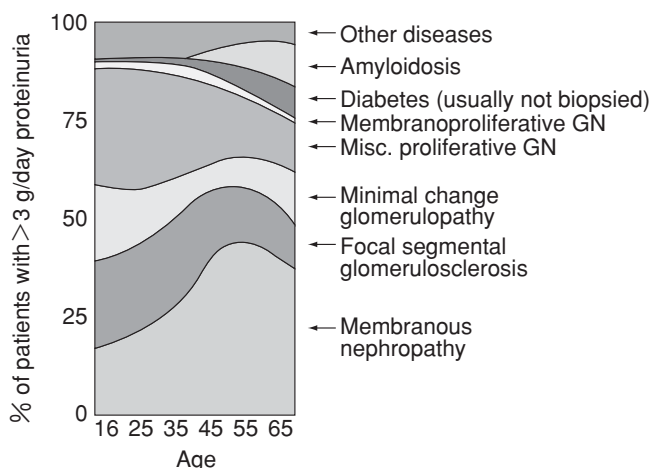


図 8 3g/日以上尿蛋白を有する患者の年齢による病理型の変化

表 2 各国の一次性的ネフローゼ症候群の病理型の頻度 (%)

	日本	USA	パキスタン	サウジアラビア	ザイール	スーダン	イラク	韓国
FSGS	11	35	40	41	41	27	26	10
MN	38	33	27	14	10	2	15	26
MCNS	39	15	15	1	14	11	17	39
MPGN	7	2	4	21	11	—	23	8

程度みられるようになる。MPGN がいずれの年齢においても一次性的糸球体疾患として 6%程度存在する。また、メサンギウム増殖性糸球体腎炎も各年齢層で 3~5%程度認められる。

2. 海外のデータ

欧米の教科書に記載されているネフローゼ症候群の病理型別の発症頻度を表 1 に示す²⁾。小児では微小変化型ネフローゼ症候群(MCNS)が圧倒的に多い。成人では MN が加齢とともに増加してくる。FSGS の頻度は黒人で圧倒的に高く、白人でも日本人よりは多いと思われる。

ノースカロライナ大学の腎生検レジストリーよりみた年齢別の病理型を図 8 に示す³⁾。この腎生検レジストリーで

は 3g/日とネフローゼ症候群より軽度の蛋白尿も含まれるが、その病理分類は日本人のネフローゼ症候群とはかなり異なった様相を示す。1つの原因は、海外では小児の MCNS ではステロイドによる治療が優先され、腎生検がなされないことも多いためであり、若年層で多数を占める MCNS が腎生検における病理型分類に反映されない。このため、MN が 10 歳代から 15%以上みられ、50 歳頃には日本人と同じように 40%程度になっている。FSGS は全年齢において 10%以上みられ、日本よりやや多いことが示されている。

また、ネフローゼ症候群の病理型は地域や人種によって大きく異なる(表 2)。韓国からの報告⁴⁾では、MCNS 38.5%

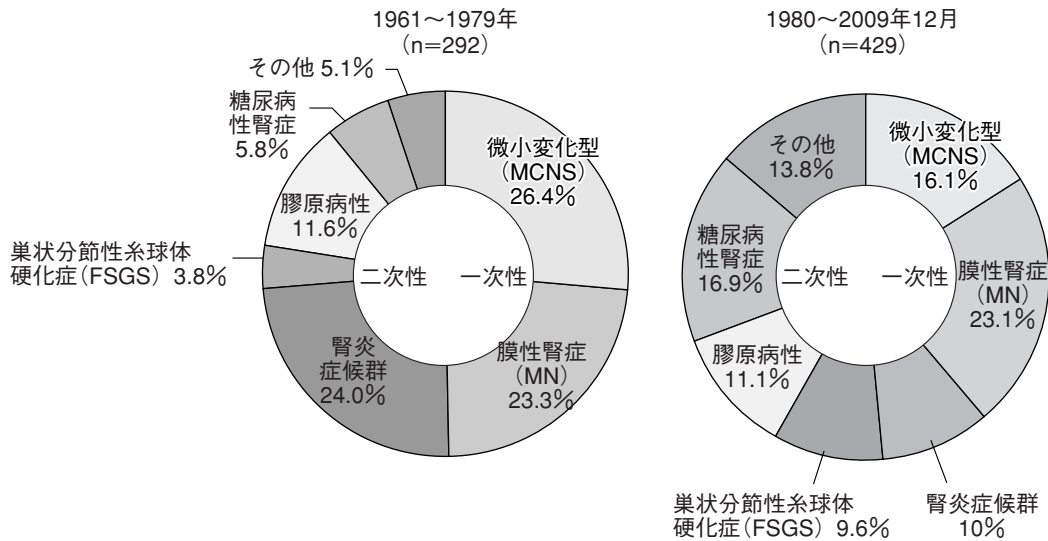


図 9 金沢大学のネフローゼ症候群例に対する腎生検の病理組織型の経時的変化

MN 25.7%, IgA 腎症 11.1%, FSGS 9.5%, MPGN 8.3% であり、日本とよく似た傾向にある。しかし、パキスタンでは FSGS 39.9%, 膜性腎症 26.6%, MCNS 14.8% と FSGS が際立って多い⁵⁾。このような現象は、コンゴ、ザイール、スーダンなどの黒人が多い国およびサウジアラビア、イラクなどでもみられる⁵⁾。中東、アフリカでは MPGN も多く、感染症が原因かもしれないが、詳細は不明である。

ネフローゼ症候群の原因となる病理型は変化しているか

ネフローゼ症候群の原因となる病理型が変化しているかどうかは、定点観測的に腎生検データベースを積み重ねていくしかない。日本腎臓学会の J-RBR が重要なデータとなることが期待される。

1. わが国のデータ

腎生検の病理型の変化が報告されている金沢大学の 1961 年から 2008 年までのネフローゼ症候群患者の腎生検のデータで、1961~1979 年と 1980~2008 年を比較した場合、糖尿病性腎症の増加により二次性のネフローゼ症候群が増加していることがわかる。また、一次性ネフローゼ症候群では MCNS が相対的に減少し、FSGS が増加している (図 9)⁶⁾。

2. 海外のデータ

一次性ネフローゼ症候群の原因として FSGS が最近増加しているという報告は、海外においてもみられる。Haas らの報告では、米国では FSGS が黒人、白人ともに増加していることが報告されている⁷⁾。また、インド⁸⁾やブラジル⁹⁾

においても FSGS が増加しているとの報告がある。しかし、韓国⁴⁾、北アイルランド¹⁰⁾では FSGS は増加していないといわれる。一方、北アイルランドでは MN が減少していると報告されている。

また、FSGS の増加は成人に限らず、小児での増加も報告されている¹¹⁾。

おわりに

開発途上国も含めて世界各国で腎生検レジストリーが形成され、腎疾患の実態が明らかになってきた。わが国の J-RBR でも現在 8,000 例を超える登録があり、このうち約 20% がネフローゼ症候群である。現在の病理型による分類では、成人では MN が最も多く、次に MCNS、さらに FSGS が続く。一次性 MN は最近 PLA2 受容体抗体が 70~80% の症例で検出されることがわかってきており、PLA2 受容体抗体関連とそれ以外の原発性に分かれる可能性がある。また、FSGS はすでに多くの遺伝性疾患が原因であることもわかってきており、その分類はより詳細になっていくことも予想される。J-RBR の二次研究として、現在、日本ネフローゼ症候群コホート研究 (JNSCS) が開始され登録が行われているが、ネフローゼ症候群の予後を知り、また治療法を確立するうえでもきわめて重要であり、多くのご協力を期待する次第である。

文献

1. 横山 仁, 田口 尚. 腎臓病総合レジストリーの構築とその解析に関する研究, 厚生労働科学研究難治性疾患克服事

- 業 進行性腎障害に関する調査研究 平成 21 年度総括・分担研究報告書. 2010 : 23-28.
2. Nachman PH, Jennette JC, Falk RJ. Primary glomerular disease. In : Brenner BM, The Kidney 8th ed. Saunders, 2008 : 995.
 3. Floege J, Feehally J. Introduction to glomerular disease. In : Feehally, Floege, Johnson (eds) Clinical presentation. Clinical Comprehensive Nephrology. 3rd ed. Mosby, 2007 : 193.
 4. Chang JH, Kim DK, Kim HW, Park SY, Yoo TH, Kim BS, Kang SW, Choi KH, Han DS, Jeong HJ, Lee HY. Changing prevalence of glomerular diseases in Korean adults : a review of 20 years of experience. *Nephrol Dial Transplant* 2009 ; 24 : 2406-2410.
 5. Kazi JI, Mubarak M, Ahmed E, Akhter F, Naqvi SA, Rizvi SA. Spectrum of glomerulonephritides in adults with nephrotic syndrome in Pakistan. *Clin Exp Nephrol* 2009 ; 13 : 38-43.
 6. 土井俊夫, 深津敦司, 和田隆志, 竹岡浩也, 岸 史. ネフローゼ症候群をめぐる最近の話題. *日内会誌* 2009 ; 98 : 1085.
 7. Haas M, Meehan SM, Karrison TG, Spargo BH. Changing etiologies of unexplained adult nephrotic syndrome : a comparison of renal biopsy findings from 1976-1979 and 1995-1997. *Am J Kidney Dis* 1997 ; 30 : 621-631.
 8. Hanco JB, Mullan RN, O'Rourke DM, McNamee PT, Maxwell AP, Courtney AE. The changing pattern of adult primary glomerular disease. *Nephrol Dial Transplant* 2009 ; 24 : 3050-3054.
 9. Bahieense-Oliveira M, Saldanha LB, Mota EL, et al. Primary glomerular diseases in Brazil (1979-1999) : Is the frequency of focal segmental glomerulosclerosis increasing? *Clin Nephrol* 2004 ; 61 : 90-97.
 10. Narasimhan B, Chacko B, John GT, et al. Characterization of kidney lesions in Indian adults : towards a renal biopsy registry. *J Nephrol* 2006 ; 19 : 205-210.
 11. Filler G, Young E, Geier P, Carpenter B, Drukker A, Feber J. Is there really an increase in non-minimal change nephrotic syndrome in children? *Am J Kidney Dis* 2003 ; 42 : 1107-1113.