

特集：腎臓学この一年の進歩

ネフローゼ症候群

Nephrotic syndrome

正木 崇生

Takao MASAKI

はじめに

ここ数年、ネフローゼ症候群に関していくつかの注目すべき論文が発表されている。特に特発性膜性腎症と巣状分節性糸球体硬化症の分野における研究論文は、これまであまりわかっていなかった原因抗原が報告されたこともあり、今後、診断や治療に向けての研究が進むものと期待される。また、日本腎臓学会誌においても、厚生労働省難治性疾患克服研究事業進行性腎障害に関する研究班 難治性ネフローゼ症候群分科会から、ネフローゼ症候群診療指針が発表され、わが国におけるネフローゼ症候群の定義から見直されている。

ネフローゼ症候群の定義、治療効果判定基準、治療反応による分類

ネフローゼ症候群の診断基準の改定では、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)ことが必須条件の第一となった。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)が第二の必須条件となり、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/日以下でもよいとなった。第三に浮腫、第四では脂質異常症(高 LDL コレステロール血症)と定義され、従来の総コレステロール 250 mg/dL 以上という定義は削除された¹⁾。

ネフローゼ症候群の治療効果判定の改定は、治療開始後 1 カ月、6 カ月の尿蛋白量定量で行い、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/日と定義された¹⁾。

ネフローゼ症候群の治療反応による分類では、以下のよう

- ・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
- ・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
- ・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
- ・頻回再発ネフローゼ症候群：6 カ月に 2 回以上再発する場合
- ・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、免疫抑制薬などで治療されている場合

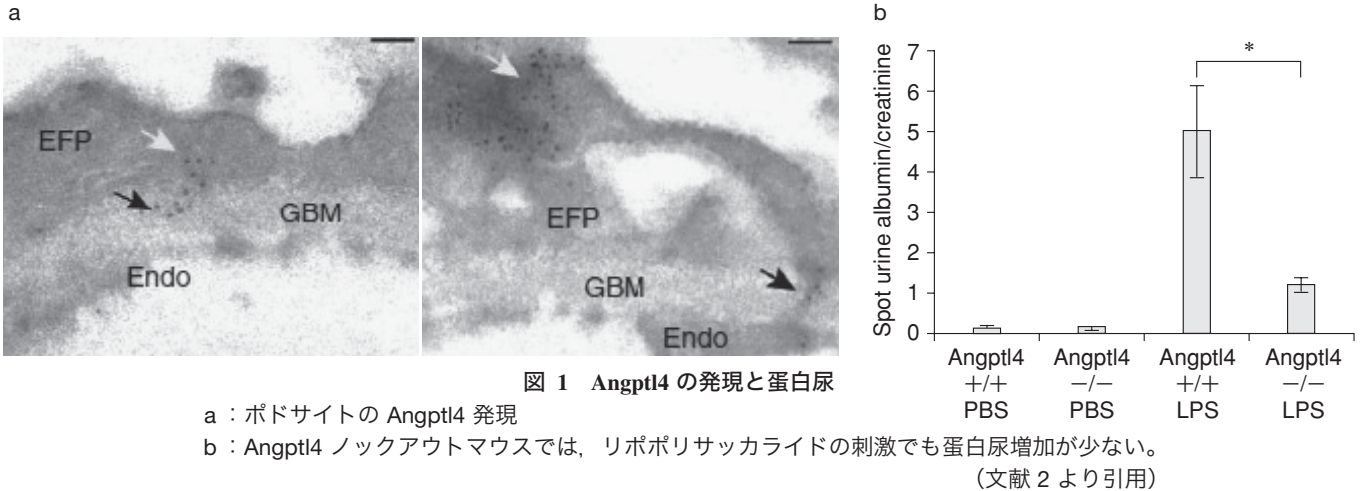
浮腫の治療および腎保護を目的とした治療

診療指針において、浮腫を目的とした治療として、塩分制限・水分制限、利尿薬、アルブミン製剤、体外限外濾過による除水があげられている¹⁾。

腎保護を目的とした治療として、RAS 阻害薬、抗血小板薬、脂質異常症改善薬があげられている¹⁾。

ネフローゼ症候群の基本的な副腎皮質ステロイド薬と免疫抑制薬

診療指針において、副腎皮質ステロイド薬の経口投与(連日、隔日)、ステロイドパルス療法、免疫抑制薬として、シ



クロスポリリン、タクロリムス、アザチオプリン、ミゾリピン、ミコフェノール酸モフェチル、シクロホスファミド、リツキシマブがあげられている¹⁾。

ネフローゼ症候群の合併症と対策

診療指針において、ネフローゼ症候群に合併する心血管疾患対策、感染症対策、血栓症対策、悪性腫瘍、急性腎不全対策があげられた¹⁾。

ネフローゼ症候群の診療指針

微小変異型ネフローゼ症候群、巣状分節性糸球体硬化症、膜性腎症、膜性増殖性糸球体腎炎、高齢者ネフローゼ症候群において、それぞれ初期治療におけるステロイド用量、補助療法、治療のアルゴリズムが示されている¹⁾。

これらの指針が示されたことで、ネフローゼ症候群に対する標準的な治療を行うことが可能となっており、今後の臨床研究の発展に期待したい。

ここ 1~2 年に発表されたネフローゼ症候群にかかわる研究のなかから、特に重要と思われる微小変異型ネフローゼ症候群、特発性膜性腎症と巣状分節性糸球体硬化症について述べる。

微小変異型ネフローゼ症候群

Angiotensin-like 4

Angiotensin-like 4 (Angptl4) は、微小変異型ネフローゼ症候群のポドサイトに特異的に発現し、グルココルチコイド

に反応性が良好な糖蛋白である。ポドサイト特異的な NPHS2-Angptl4 をトランスジェニックしたラットでは、ネフローゼレンジの蛋白尿を認め、基底膜のチャージが喪失、フットプロセスが喪失していたが、脂肪組織特異的な aP2-Angptl4 では、血中 Angptl4 レベルは上昇するものの、蛋白尿は認めなかった。さらに、Angptl4 ノックアウトマウスにリポポリサッカライドなどで蛋白尿を誘発してみたところ、コントロール群に比較して蛋白尿は少なかった(図 1)。NPHS2-Angptl4 トランスジェニックラットに Angptl4 のシアル化が増加する N-acetyl-D-mannosamine を投与した場合も、40%以上の蛋白尿減少を認めた。ポドサイトで分泌される Angptl4 は、微小変異型ネフローゼ症候群に重要な役割を果たしていることが報告された²⁾。

特発性膜性腎症

1. M-type phospholipase A2 receptor (PLA2R)

Beck らにより 2009 年、特発性膜性腎症の 70~80% の血清に PLA2R 抗体が認められることが報告された³⁾。Debiec らは特発性膜性腎症の 57% に PLA2R 抗体が認められると報告している⁴⁾。PLA2R は特発性膜性腎症に認められるが、二次性膜性腎症では認められない^{3,5,6)}。PLA2R 抗体はネフローゼ寛解とともに減少し^{3,5)}、尿蛋白減少に先行する⁵⁾。一方で、糸球体内ポドサイトに認められる PLA2R の発現は血清中の PLA2R とは一致していない^{4,5)}。さらに特発性膜性腎症は IgG4 との関連を示されている^{7,8)}。また、特発性膜性腎症にリツキシマブを用いた治療を行った際の、治療効果の判定・予測に PLA2R が使用できるとしている⁹⁾。

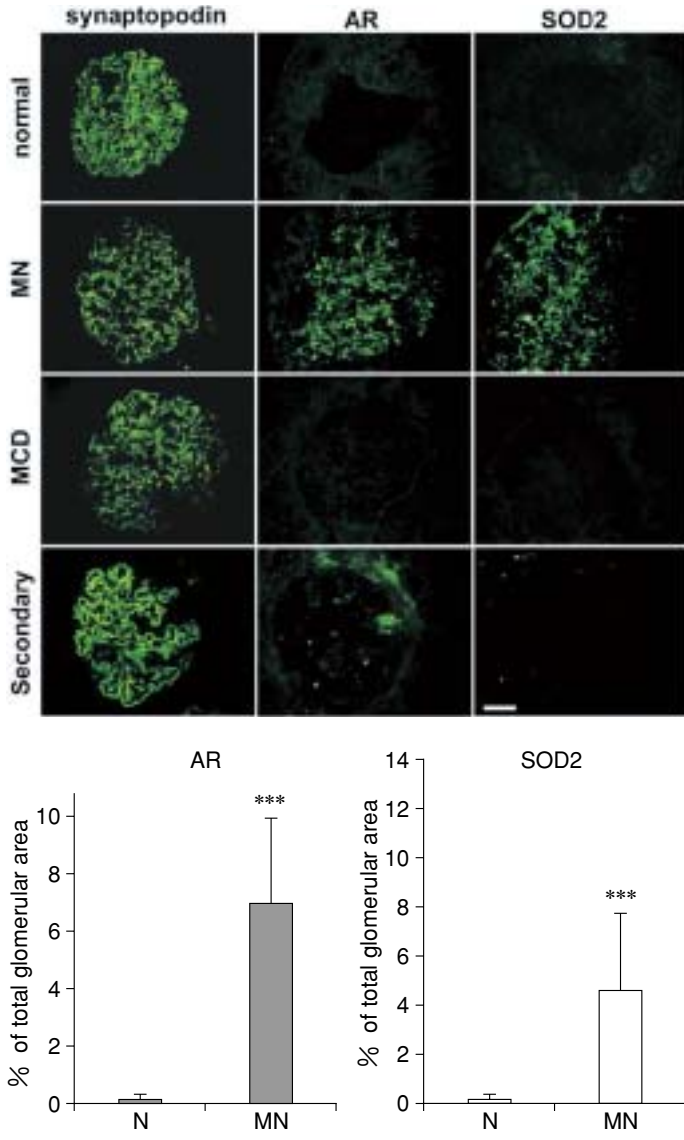


図 2 糸球体内 AR と SOD2 染色

糸球体内における AR と SOD2 の発現は膜性腎症に特異的に染色される。(文献 13 より引用)

2. Bovine serum albumine (BSA)

Debiec らは牛乳に含まれる BSA の抗体が特発性膜性腎症の原因となりうることを報告した¹⁰⁾。糸球体内に BSA が沈着しており、50 例中 11 例に血中の BSA 高値がみられた。

3. HLA-DQA1

フランス、ドイツ、イギリスの特発性膜性腎症患者の single-nucleotide polymorphisms (SNPs) の解析の結果、HLA-DQA1 の SNP と PLA2R との関連が報告された¹¹⁾。一方で、韓国人においては特発性膜性腎症と PLA2R の SNP との関連は指摘されなかった¹²⁾。SNP に関しては人種間の差

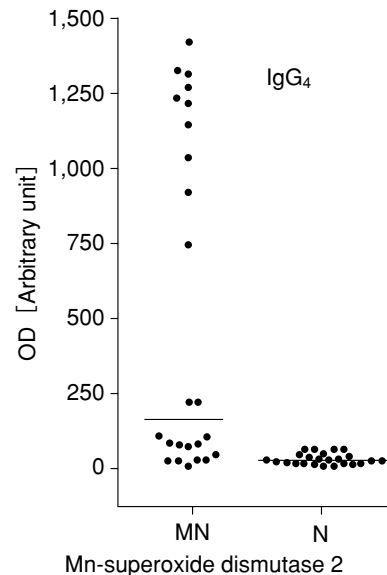
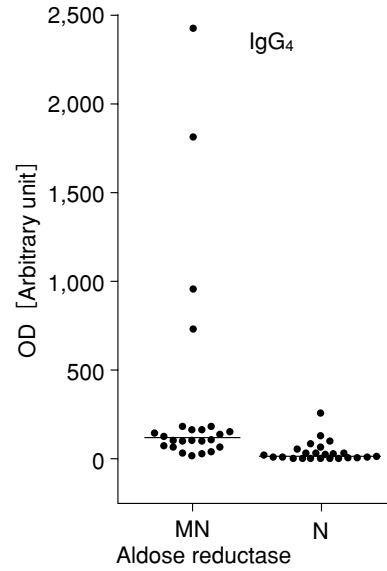
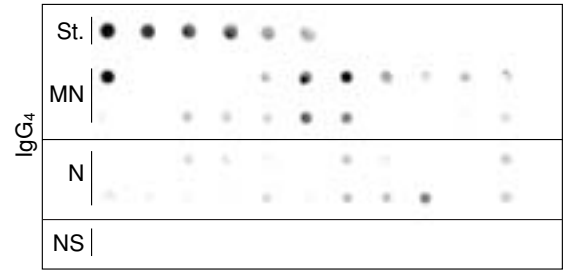


図 3 血清 AR と SOD2 抗体

血清中の AR と SOD2 は一部の患者で上昇を認める。(文献 13 より引用)

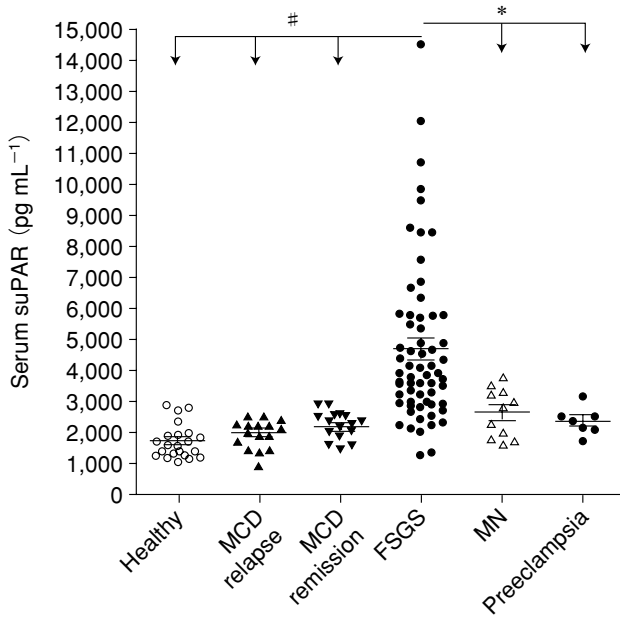


図 4 血中 suPAR 濃度

FSGS 患者において suPAR は有意に高値を示す。
(文献 14 より引用)

がある可能性も否定はできないため、今後の検討を有する。

4. Aldose reductase and superoxide dismutase 2

特発性膜性腎症患者の糸球体内に、aldose reductase (AR) と superoxide dismutase 2 (SOD2) が発現することが報告された¹³⁾。AR は他の腎炎でもわずかに糸球体内に認められたが、SOD2 は膜性腎症にのみ認められた(図 2)。また、これらの膜性腎症患者のうち数例の血清中に AR と SOD2 の抗体が認められ(図 3)、膜性腎症に AR と SOD2 が関与していることが示唆された。

巣状分節性糸球体硬化症

1. Serum soluble urokinase receptor (suPAR)

巣状分節性糸球体硬化症患者が末期腎不全に陥り、腎移植を行った際に、移植直後からネフローゼ症候群が起こることから、巣状分節性糸球体硬化症には circulating factor が存在すると考えられていたが、Wei らが suPAR が巣状分節性糸球体硬化症の原因となることを報告した¹⁴⁾。巣状分節性糸球体硬化症の患者では血清中 suPAR の上昇が認められた(図 4)。巣状分節性糸球体硬化症において、ポドサイトでは $\beta 3$ integrin の発現亢進を認め、suPAR はポドサイトの $\beta 3$ integrin を活性化することが示された。

2. MYO1E

常染色体劣性遺伝の巣状分節性糸球体硬化症において、

MYO1E の mutation が報告された¹⁵⁾。MYO1E の mutation は、小児期のオンセットでステロイド抵抗性の巣状分節性糸球体硬化症に関連することが示された。また他の報告では、ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群に MYO1E と NEIL1 の関与が示唆されたが、ステロイド抵抗性ネフローゼ患者における mutation は明らかではなかった¹⁶⁾。

その他

Aquired nephrotic syndrome

日本人のネフローゼ症候群のゲノムワイド関連解析が行われているが、そのなかで GPC5 とネフローゼ症候群の関連が示唆されている¹⁷⁾。

おわりに

わが国におけるネフローゼ症候群の診断指針、および、2010 年から 2011 年の間に報告された論文のなかから興味深いものを中心に概説した。日本人におけるゲノムワイド関連解析の結果や、Angptl4、さらには PLA2R や suPAR といった抗原に関する、診断や治療に向けた研究が進むものと思われる。

利益相反自己申告：申告すべきものなし

文 献

1. 松尾清一, 今井圓裕, 齊藤喬夫, 田口 尚, 横山 仁, 成田一衛, 湯沢由紀夫, 今田恒夫, 鶴屋和彦, 佐藤 博, 清元秀泰, 丸山彰一. ネフローゼ症候群診療指針. 日腎会誌 2011 ; 53 : 78-122.
2. Clement LC, Avila-Casado C, Macé C, Soria E, Bakker WW, Kersten S, Chugh SS. Podocyte-secreted angiopoietin-like-4 mediates proteinuria in glucocorticoid-sensitive nephrotic syndrome. Nat Med 2011 ; 17 : 117-122.
3. Beck LH Jr, Bonegio RG, Lambeau G, Beck DM, Powell DW, Cummins TD, Klein JB, Salant DJ. M-type phospholipase A2 receptor as target antigen in idiopathic membranous nephropathy. N Engl J Med 2009 ; 361 : 11-21.
4. Debiec H, Ronco P. PLA2R autoantibodies and PLA2R glomerular deposits in membranous nephropathy. N Engl J Med 2011 ; 364 : 689-690.
5. Qin W, Beck LH Jr, Zeng C, Chen Z, Li S, Zuo K, Salant DJ, Liu Z. Anti-phospholipase A2 receptor antibody in membranous nephropathy. J Am Soc Nephrol 2011 ; 22 : 1137-1143.
6. Hofstra JM, Beck LH Jr, Beck DM, Wetzels JF, Salant DJ. Anti-phospholipase A₂ receptor antibodies correlate with clini-

- cal status in idiopathic membranous nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011 ; 6 : 1286-1291.
7. Cravedi P, Abbate M, Gagliardini E, Galbusera M, Buelli S, Sabadini E, Marasà M, Beck LH Jr, Salant DJ, Benigni A, D'Agati V, Remuzzi G. Membranous nephropathy associated with IgG4-related disease. *Am J Kidney Dis* 2011 ; 58 : 272-275.
 8. Fervenza FC, Downer G, Beck LH Jr, Sethi S. IgG4-related tubulointerstitial nephritis with membranous nephropathy. *Am J Kidney Dis* 2011 ; 58 : 320-324.
 9. Beck LH Jr, Fervenza FC, Beck DM, Bonegio RG, Malik FA, Erickson SB, Cosio FG, Cattran DC, Salant DJ. Rituximab-induced depletion of anti-PLA2R autoantibodies predicts response in membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2011 ; 22 : 1543-1550.
 10. Debiec H, Lefeu F, Kemper MJ, Niaudet P, Deschênes G, Remuzzi G, Ulinski T, Ronco P. Early-childhood membranous nephropathy due to cationic bovine serum albumin. *N Engl J Med* 2011 ; 364 : 2101-2110.
 11. Stanescu HC, Arcos-Burgos M, Medlar A, Bockenhauer D, Kottgen A, Dragomirescu L, Voinescu C, Patel N, Pearce K, Hubank M, Stephens HA, Laundry V, Padmanabhan S, Zawadzka A, Hofstra JM, Coenen MJ, den Heijer M, Kiemeny LA, Bacq-Daian D, Stengel B, Powis SH, Brenchley P, Feehally J, Rees AJ, Debiec H, Wetzels JF, Ronco P, Mathieson PW, Kleta R. Risk HLA-DQA1 and PLA(2)R1 alleles in idiopathic membranous nephropathy. *N Engl J Med* 2011 ; 364 : 616-626.
 12. Kim S, Chin HJ, Na KY, Kim S, Oh J, Chung W, Noh JW, Lee YK, Cho JT, Lee EK, Chae DW. Single nucleotide polymorphisms in the phospholipase A2 receptor gene are associated with genetic susceptibility to idiopathic membranous nephropathy. *Nephron Clin Pract* 2011 ; 117 : 253-258.
 13. Prunotto M, Carnevali ML, Candiano G, Murtas C, Bruschi M, Corradini E, Trivelli A, Magnasco A, Petretto A, Santucci L, Mattei S, Gatti R, Scolari F, Kador P, Allegri L, Ghiggeri GM. Autoimmunity in membranous nephropathy targets aldose reductase and SOD2. *J Am Soc Nephrol* 2010 ; 21 : 507-519.
 14. Wei C, El Hindi S, Li J, Fornoni A, Goes N, Sageshima J, Maignel D, Karumanchi SA, Yap HK, Saleem M, Zhang Q, Nikolic B, Chaudhuri A, Daftarian P, Salido E, Torres A, Salifu M, Sarwal MM, Schaefer F, Morath C, Schwenger V, Zeier M, Gupta V, Roth D, Rastaldi MP, Burke G, Ruiz P, Reiser J. Circulating urokinase receptor as a cause of focal segmental glomerulosclerosis. *Nat Med* 2011 ; 17 : 952-960.
 15. Mele C, Iatropoulos P, Donadelli R, Calabria A, Maranta R, Cassis P, Buelli S, Tomasoni S, Piras R, Krendel M, Bettoni S, Morigi M, Delle Donne M, Pecoraro C, Abbate I, Capobianchi MR, Hildebrandt F, Otto E, Schaefer F, Macciardi F, Ozaltin F, Emre S, Ibsirlioglu T, Benigni A, Remuzzi G. MYO1E mutations and childhood familial focal segmental glomerulosclerosis. *N Engl J Med* 2011 ; 365 : 295-306.
 16. Sanna-Cherchi S, Burgess KE, Nees SN, Caridi G, Weng PL, Dagnino M, Bodria M, Carrea A, Allegretta MA, Kim HR, Perry BJ, Gigante M, Clark LN, Kisselev S, Cusi D, Gesualdo L, Allegri L, Scolari F, D'Agati V, Shapiro LS, Pecoraro C, Palomero T, Ghiggeri GM, Gharavi AG. Exome sequencing identified MYO1E and NEIL1 as candidate genes for human autosomal recessive steroid-resistant nephrotic syndrome. *Kidney Int* 2011 ; 80 : 389-396.
 17. Okamoto K, Tokunaga K, Doi K, Fujita T, Suzuki H, Katoh T, Watanabe T, Nishida N, Mabuchi A, Takahashi A, Kubo M, Maeda S, Nakamura Y, Noiri E. Common variation in GPC5 is associated with acquired nephrotic syndrome. *Nat Genet* 2011 ; 43 : 459-463.