

特集：ネフローゼ症候群

## 緒言：ネフローゼ症候群の最近の話題

Overview of nephrotic syndrome in Japan

横山 仁\*<sup>1</sup> 丸山 彰一\*<sup>2</sup>

Hitoshi YOKOYAMA and Shoichi MARUYAMA

### はじめに

今回の企画では、ネフローゼ症候群の疫学、病因・病態解明、治療の進歩について、わが国の成績を含めて各分野の最新情報を紹介いただいた。

本稿では、特発性(一次性)疾患を中心に、この1年の歩みを進行性腎障害調査研究班における研究発表などを含めたわが国の成績を中心にまとめるとともに、本企画の注目を紹介する。

### 日本におけるネフローゼ症候群： 高齢者ネフローゼ症候群の実際

本特集では、佐藤らに日本におけるネフローゼ症候群の疫学について、その歴史的背景と腎臓病総合レジストリーからの最新データをまとめて解説いただいた<sup>1)</sup>。この報告に加えて、高齢化するわが国のネフローゼ症候群の実際として、2007～2013年の腎臓病総合レジストリー登録をまとめた成績、ならびに二次研究である高齢者ネフローゼ症候群予後調査の結果について以下に追加する。

腎臓病総合レジストリーに2007年より2013年5月までに登録された20,913例における高齢者(65歳以上)および年齢層別(20歳未満, 20～65歳未満)のネフローゼ症候群についてみると、ネフローゼ症候群は4,648例と登録全体の22.2%であり、うち高齢者は1,693例(36.4%)でその比率が高いことが確認された。腎生検4,159例の病型は、膜性腎症1,441例(34.6%)、微小変化型ネフローゼ症候群1,234例(29.7%)、巣状分節性糸球体硬化症657例

(15.8%)、膜性増殖性糸球体腎炎217例(5.2%)であった。それぞれで高齢者の占める割合は、膜性腎症762例(52.9%)、微小変化型ネフローゼ症候群229例(18.6%)、巣状分節性糸球体硬化症159例(24.2%)、膜性増殖性糸球体腎炎100例(46.1%)であり、膜性腎症と膜性増殖性糸球体腎炎で高齢者の割合が高い。

また、平成19～22年度に登録された65歳以上の高齢者一次性ネフローゼ症候群438例について、予後調査が行われた61例(回収率13.9%)について主要3疾患54例(膜性腎症29例、微小変化型ネフローゼ症候群19例、巣状分節性糸球体硬化症6例)が解析された。その予後は、完全寛解39例(72.2%)、不完全寛解I型42例(77.8%)と良好であった。特に微小変化型ネフローゼ症候群では全例が完全寛解し、巣状分節性糸球体硬化症5例(83.3%)が不完全寛解I型へと改善した。一方、死亡2例(3.7%)、入院を必要とする感染症4例(7.4%)、新規糖尿病10例(18.5%)、悪性腫瘍2例(3.7%)を認めた。日本人高齢者においても、その治療反応性は良好である一方、合併症の問題が指摘されている<sup>2)</sup>。

### 特発性ネフローゼ症候群における注目される病因

本特集でも注目されている膜性腎症における抗 phospholipase A2 receptor (PLA2R)抗体と巣状分節性糸球体硬化症における可溶性ウロキナーゼ様プラスミノゲン活性化因子受容体(soluble urokinase-like plasminogen activator receptor: suPAR)に関して、まだ論文化されていない成績を含めて述べる。

#### 1. 膜性腎症における抗 PLA2R 抗体の意義

Boston 大学グループより2007年に特発性膜性腎症の約33%の血清と反応する200 kDaの分子の存在が示され、

\*<sup>1</sup> 金沢医科大学医学部腎臓内科学

\*<sup>2</sup> 名古屋大学大学院医学系研究科腎臓内科学

この分子は糸球体上皮細胞にある膜型 PLA2R であり、これと反応する IgG4 サブクラスが、特発性膜性腎症 37 例中 26 例(70%)において特異的に同定された<sup>3)</sup>。この抗体測定法として、Western blot 法、酵素抗体法、遺伝子導入細胞を用いた免疫蛍光抗体法などが開発されており、わが国では本特集でも紹介されている名古屋大学における測定系が確立している<sup>4)</sup>。この成績では、日本人膜性腎症における流注中の抗体陽性率は約 50%であることが報告された。一方、糸球体糸球体における組織 PLA2R 陽性を加味した 21 例の検討では、血清・組織とも陽性 9 例、組織のみ陽性 4 例、血清のみ陽性 2 例といずれか陽性は 15 例(71.4%)とこれまでの各国の報告と一致した。これは、秋山らの検討において、日本人では血清抗体価がきわめて低いことを反映した結果と考えられる。一方、抗 PLA2R 抗体産生に関する遺伝的背景として、欧州の白人患者において HLA-DQA1 アレルと PLA2R1 の single-nucleotide polymorphisms (SNPs)の関与<sup>5)</sup>が示されたが、その頻度は低く(60 例中 4 例)<sup>6)</sup>、現在わが国でも検討が進められている<sup>2)</sup>。なお、補体活性化を有しないと考えられてきた IgG4 サブクラスを主体とする抗 PLA2R 抗体による本症の発症機序として、糖鎖異常(低ガラクトース化)によるレクチン経路を介する補体活性化が推測されている<sup>7)</sup>。PLA2R1 抗体のみならず、その他の自己抗体( $\alpha$ エノラーゼ、アルドースリダクターゼ、SOD2 など)も確認されている。さらに自己抗体との関連が解明され、特異的な治療の開発につながる成果を期待したい。

## 2. 巣状分節性糸球体硬化症における suPAR

腎不全に至った原発性巣状分節性糸球体硬化症(FSGS)において腎移植直後からの蛋白尿再発<sup>8)</sup>や血漿交換・免疫吸着<sup>9)</sup>による改善から、一部の原発性 FSGS の病態には糸球体濾過障壁の蛋白透過性を亢進させる液性因子の関与が疑われてきた。2011 年、Reiser ら<sup>10)</sup>が suPAR による糸球体上皮細胞  $\beta$ 3 インテグリン活性化と蛋白尿および FSGS 様病変が惹起されることを示し、suPAR が FSGS 発症に関与する液性因子であると報告して以来、各国での検討がなされた。最近、日本人 69 例の成績が和田、南学ら<sup>11)</sup>により報告された。このなかで、suPAR は腎機能によって修飾されており、腎機能正常のネフローゼ症候群において FSGS の鑑別には有用でないことを示した(詳細は本特集の論文を参照されたい<sup>12)</sup>)。一方、2013 年の米国腎臓学会において、Reiser らのグループから suPAR においてもその糖鎖修飾が重要であるとの報告もあり、今後の検討に注目したい。

## 注目される二次性ネフローゼ症候群

わが国のネフローゼ症候群の約 1/3 を占める二次性疾患は、診断・治療を考えるうえで重要である。特に、若年～中年女性を主体とするループス腎炎、中高齢者から増加する糖尿病性腎症およびアミロイド腎、ならびに単クローン性免疫グロブリン沈着に伴う腎炎は、二次性ネフローゼ症候群の約半数を占めている<sup>1)</sup>。

特に、高齢化が進むわが国においては、B 細胞異常に基づく AL 型アミロイド腎症ならびに AL 型全身性アミロイドーシスと関連が深い monoclonal immunoglobulin deposition disease(MIDD)が増加することが予想される。本特集では、今井、菅らが、その診断と治療の進歩ならびに病態を解説している。最新の治療においては、ボルテゾミブなどの新たな薬剤が臨床応用され、AL 型アミロイド腎症や MIDD の予後改善が期待されている<sup>13)</sup>。

さらに、わが国の末期腎不全の原因疾患として第 1 位を占める糖尿病性腎症ならびに糖尿病に合併するネフローゼ症候群について、清水、和田らが、その詳細な解析とともに病期分類の改訂、組織機能関連、多角的強化療法とこれによる糖尿病性腎症の寛解・退縮について概説している<sup>14)</sup>。現在進められているレジストリーの活用による糖尿病性腎症ならびに糖尿病合併腎臓病の診療実態調査により、更なるエビデンスの蓄積が期待される。また、2012～2013 年に相次いで欧米、アジアより治療ガイドラインが公表されたループス腎炎<sup>15～18)</sup>について、わが国におけるネフローゼ症候群を示す病態とその治療を廣村らが詳細に解説している<sup>19)</sup>。今後、このような知見を基に、わが国におけるループス腎炎の診断治療指針の作成が期待される。

## ネフローゼ症候群における治療の進歩

一次性ネフローゼ症候群に対する治療の標準化と難治性例に対する新たな治療法の開発が課題となっている。

一次性ネフローゼ症候群の治療について、わが国<sup>20)</sup>と海外<sup>17,21～22)</sup>のガイドラインにおける成人ネフローゼ症候群の治療を比較し、どのような治療方針の差異があるのか、また、その差異が生まれた背景について解説いただいた。今後、国際的に認められる論文エビデンスに基づいて議論することの必要性も指摘いただいた<sup>23)</sup>。

また、小児微小変換型ネフローゼ症候群の治療をガイドライン<sup>24)</sup>に基づき解説いただくとともに、生物製剤の新たな応用と医師主導型臨床研究として注目されているネフ

ローゼ症候群における抗 CD20 抗体治療の現状について、微小変化型ネフローゼ症候群を中心に小児難治性頻回再発型/ステロイド依存性ネフローゼ症候群 (FRNS/SDNS) への応用を紹介いただいた<sup>25)</sup>。

以上、今回の企画で解説いただいた最新情報を参考に、ネフローゼ症候群の診断・治療の標準化とともに、難治性とされる病態の更なる解明および治療法と予後の改善を期待したい。

利益相反自己申告：

講演料：横山仁(ノバルティスファーマ)、丸山彰一(持田製薬)  
研究費・奨学寄付金：丸山彰一(アステラス製薬、大塚製薬、協和発酵キリン、大日本住友、武田製薬、MSD、ノバルティスファーマ、日本ファイザー、バクスター)

## 文 献

- 佐藤 博, 杉山 斉, 横山 仁. 日本におけるネフローゼ症候群の疫学. 日腎会誌 2014 ; 56 : 464-470.
- 厚生労働省科学研究補助金：難治性疾患等克服事業(難治性疾患克服研究事業)：進行性腎障害に関する調査研究 (H23-難治-一般-033)平成 25 年度総括・分担研究報告書. 研究代表 松尾清一, 2014.
- 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.
- 丸山彰一, 秋山真一. 膜性腎症における自己抗体. 日腎会誌 2014 ; 56 : 486-492.
- 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, Kiemene 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<sub>2</sub>R1 alleles in idiopathic membranous nephropathy. *N Engl J Med* 2011 ; 364 : 616-662.
- Coenen MJ, Hofstra JM, Debiec H, Stanescu HC, Medlar AJ, Stengel B, Boland-Augé A, Groothuismink JM, Bockenhauer D, Powis SH, Mathieson PW, Brenchley PE, Kleta R, Wetzels JF, Ronco P. Phospholipase A2 receptor (PLA<sub>2</sub>R1) sequence variants in idiopathic membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2013 ; 24 : 677-683.
- Salant DJ. Genetic variants in membranous nephropathy : Perhaps a perfect storm rather than a straightforward conformeropathy? *J Am Soc Nephrol* 2013 ; 24 : 525-528.
- Chang JW, Pardo V, Sageshima J, Chen L, Tsai HL, Reiser J, Wei C, Ciancio G, Burke GW 3rd, Fornoni A. Podocyte foot process effacement in postreperfusion allograft biopsies correlates with early recurrence of proteinuria in focal segmental glomerulosclerosis. *Transplantation* 2012 ; 93 : 1238-1244.
- Artero ML, Sharma R, Savin VJ, Vincenti F. Plasmapheresis reduces proteinuria and serum capacity to injure glomeruli in patients with recurrent focal glomerulosclerosis. *Am J Kidney Dis* 1994 ; 23 : 574-581.
- 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.
- Wada T, Nangaku M, Maruyama S, Imai E, Shoji K, Kato S, Endo T, Muso E, Kamata K, Yokoyama H, Fujimoto K, Obata Y, Nishino T, Kato H, Uchida S, Sasatomi Y, Saito T, Matsuo S. A multicenter cross-sectional study of circulating soluble urokinase receptor in Japanese patients with glomerular disease. *Kidney Int* 2014 ; 85 : 641-648.
- 和田健彦, 南学正臣. 原発性巣状分節性糸球体硬化症の液性因子に関する最近の動向. 日腎会誌 2014 ; 56 : 478-485.
- 今井裕一, 菅 憲広. アミロイド腎症と monoclonal immunoglobulin deposition disease (MIDD). 日腎会誌 2014 ; 56 : 493-499.
- 清水美保, 和田隆志. 糖尿病性腎症ならびに糖尿病に合併するネフローゼ症候群. 日腎会誌 2014 ; 56 : 500-509.
- Bertsias GK, Tektonidou M, Amoura Z, Aringer M, Bajema I, Berden JH, Boletis J, Cervera R, Dörner T, Doria A, Ferrario F, Floege J, Houssiau FA, Ioannidis JP, Isenberg DA, Kallenberg CG, Lightstone L, Marks SD, Martini A, Moroni G, Neumann I, Praga M, Schneider M, Starra A, Tesar V, Vasconcelos C, van Vollenhoven RF, Zakharova H, Haubitz M, Gordon C, Jayne D, Boumpas DT ; European League Against Rheumatism and European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association. Joint European League Against Rheumatism and European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association (EULAR/ERA-EDTA) recommendations for the management of adult and paediatric lupus nephritis. *Ann Rheum Dis* 2012 ; 71 : 1771-1782.
- Hahn BH, McMahon MA, Wilkinson A, Wallace WD, Daikh DI, Fitzgerald JD, Karpouzas GA, Merrill JT, Wallace DJ, Yazdany J, Ramsey-Goldman R, Singh K, Khalighi M, Choi SI, Gogia M, Kafaja S, Kamgar M, Lau C, Martin WJ, Parikh S, Peng J, Rastogi A, Chen W, Grossman JM ; American College of Rheumatology. American College of Rheumatology Guidelines for Screening, Case Definition, Treatment and Management of Lupus Nephritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2012 ; 64 : 797-808.
- Kidney Disease : Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerulonephritis Work Group : KDIGO Clinical Practice Guideline for Glomerulonephritis. *Kidney Int* 2012 ; Suppl 2 : 139-

- 274.
18. Mok CC, Yap DY, Navarra SV, Liu ZH, Zhao MH, Lu L, Takeuchi T, Avihingsanon Y, Yu XQ, Lapid EA, Lague-Lizardo LR, Sumethkul V, Shen N, Chen SL, Chan TM, Asian Lupus Nephritis N. Overview of lupus nephritis management guidelines and perspective from Asia. *Int J Rheum Dis* 2013 ; 16 : 625-636.
  19. 廣村桂樹, 池内秀和, 加家壁 健, 野島美久. ループス腎炎とネフローゼ症候群: 診断と治療. *日腎会誌* 2014 ; 56 : 510-517.
  20. 松尾清一, 他. 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調査研究班 難治性ネフローゼ症候群分科会: ネフローゼ症候群診療指針. *日腎会誌* 2011 ; 53 : 78-122.
  21. Beck L, Bomback AS, Choi MJ, Holzman LB, Langford C, Mariani LH, Somers MJ, Trachtman H, Waldman M. KDOQI US commentary on the 2012 KDIGO clinical practice guideline for glomerulonephritis. *Am J Kidney Dis* 2013 ; 62 : 403-441.
  22. Cybulsky AV, Walsh M, Knoll G, Hladunewich M, Bargman J, Reich H, Humar A, Samuel S, Bitzan M, Zappitelli M, Dart A, Mammen C, Pinsk M, Muirhead N. Canadian Society of Nephrology Commentary on the 2012 KDIGO Clinical Practice Guideline for glomerulonephritis : management of glomerulonephritis in adults. *Am J Kidney Dis* 2014 ; 63 : 363-377.
  23. 西 慎一. ネフローゼ症候群治療ガイドライン. *日腎会誌* 2014 ; 56 : 518-523.
  24. 小児特発性ネフローゼ症候群診療ガイドライン 2013 作成委員会. 日本小児腎臓病学会(編). 小児特発性ネフローゼ症候群診療ガイドライン 2013. 東京: 診断と治療社, 2013.
  25. 飯島一誠. ネフローゼ症候群におけるリツキシマブ治療の現状—微小変化型を中心に—. *日腎会誌* 2014 ; 56 : 471-477.