

2023年4月18日放送

小児特発性ネフローゼ症候群の診断と治療

北里大学 小児科
教授 石倉 健司

小児特発性ネフローゼ症候群の定義

これから小児特発性ネフローゼ症候群のお話をいたします。

まず広くネフローゼ症候群の定義からお話します。ネフローゼ症候群の定義は、高度蛋白尿、正確には早朝尿の蛋白クレアチニン比で2.0以上で、かつ血清のアルブミンが2.5g/dl以下とされています。さらに一般に小児のネフローゼ症候群という場合には、小児特発性ネフローゼ症候群の事を指します。これは先ほどの定義を満たしつつ、他の疾患例えばIgA腎症やSLE、あるいは遺伝性のネフローゼ症候群など明らかな原因があるものを除外したものになります。本日のお話も、この小児特発性ネフローゼ症候群をテーマとし、単にネフローゼ症候群と呼びます。なおアルブミン値も国際ガイドラインでは3.0以下とするものもあり、今後変わる可能性があります。

小児特発性ネフローゼ症候群 (INS)

下記1, 2を同時に満たし、明らかな原因疾患がないもの

1. 持続する高度蛋白尿
(早朝尿で尿蛋白クレアチニン比2.0g/gCr以上)
2. 低アルブミン血症
(血清アルブミン 2.5g/dL 以下 (3.0g/dL未満))

そして小児のネフローゼ症候群は、小児の腎疾患の中で最も重要なものの一つです。その理由は頻度が比較的高いこと、様々な合併症がある事、治療にともなう副作用も重いこと、罹病期間が長いこと、等が挙げられます。本日はそれらを順を追ってお話したいと思います。

まず頻度ですが、本邦で行われた疫学研究では、概ね年間小児（15歳以下）10万人当たり6.5人が新たに発症することが明らかになりました。これは日本の小児人口から考えると、年間約1,000人のお子さんが新たにネフローゼ症候群を発症する計算になります。興味深いことに、これ

は欧米の約3倍の頻度になり、かつ日本人だけでは無く、他のアジア人でも同様あることが示されています。日本のデータが示される前には、この傾向は亜熱帯の気候や衛生状態が理由ではないかとも考えられていましたが、近年では遺伝的な背景があるのではないかと考えられるようになってきました。なお頻度の他、年齢は発症年齢の中央値は約4.5歳であり、概ね50%が5歳までに発症することが本邦の疫学研究で示されており、また男女比は約2:1です。年齢や性差に関しては、欧米と本邦のデータに大きな違いはありません。

疫学

- 本邦では小児人口10万人当たり年間6.5人発症
 - 毎年約1000人の新規発症
- 半数が5歳未満
- 男女比は約2:1で男児が多い

小児特発性ネフローゼ症候群の合併症

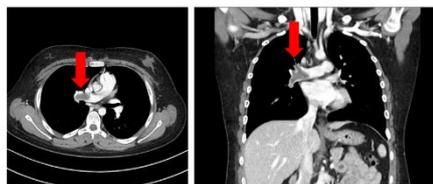
続いて合併症です。これは重篤なものが複数有ります。まずは急性腎障害 (AKI) です。原因は明らかではありませんが、初発時には約25%もの患者さんが、程度は様々ですが腎障害を伴っていることが知られています。ネフローゼ症候群は初発時には、何となくむくんでいる程度で症状が特異的では無い事もあり中々診断が付かず、また小児科のほか眼瞼浮腫で眼科など他科に受診することもあり診断に時間がかかりやすいです。その結果 AKI の頻度が再発時よりも高くなるのでは無いかと考えています。いずれにしても、初発時には、腎障害の有無をしっかりと評価することが非常に重要です。なおその際小児の血清クレアチニンの基準値が成人と比べて非常に低いことを念頭に置いておくことも重要で、たとえば4歳では0.3mg/dlが中央値で、成人レベルの1.0であれば相当な腎機能障害である事に気づく必要があります。またまれではありますが、透析を要するような AKI も経験します。再発時も AKI は少し頻度が下がるようですが合併しうるので、常に活動期には腎機能の評価が重要です。

続いて、高血圧です。高血圧は第一選択薬であるステロイドの副作用でもあるので、疾患そのものによるものか薬剤性かの鑑別は困難な事が多いのですが、いずれにしても血圧の評価が重要になります。詳細は省きますが、当然体格に応じたマンシェットの使用や年齢毎の血圧の基準値を使用します。

小児特発性ネフローゼ症候群の合併症

時に重篤な合併症を経験する

- 腎機能障害
- 高血圧
- 血栓症
- 感染症



さらに血栓症も重要な合併症です。主に静脈性で、下大静脈とそこからの肺血栓、腎静脈、脳静脈洞の血栓症などが知られています。頻度は下がりますが、動脈性の血栓も報告されています。蛋白が尿から漏出する際、全ての蛋白がまんべんなく漏出するのではなく、主に分子量に応じて漏れるため、ネフローゼの活動期には凝固線溶系のバランスがくずれ過凝固状態になりやすいか

らだと説明されています。さらに重要な事に、全身浮腫で体重増加があっても血管内は循環血液量が低下している事も多く、それも血栓につながると考えられています。また感染を契機にネフローゼ症候群を発症することもあります。感染状態でさらに過凝固傾向が強まる事も知られています。ネフローゼ症候群の活動期には、適宜凝固系の評価と不必要な安静を強めないこと、デバイスの留置には特に注意することなどが重要です。

合併症の最後は、感染の併発です。先ほど感染を契機にネフローゼ症候群を発症すると述べましたが、一方でネフローゼ症候群の活動期に肺炎球菌感染などの細菌感染に罹患しやすいことも知られています。特に肺炎球菌の腹膜炎がネフローゼ症候群の合併症として広く知られています。ただし近年はおそらくワクチンの普及により、かなり頻度が低くなっていると思われます。それでもネフローゼの活動期で腹水貯留があり、発熱、腹痛を認めたら腹膜炎を第一に疑っていただきたいと思います。また興味深いことに、この合併症は小児では知られていますが、成人ではまれな事だそうです。

小児特発性ネフローゼ症候群の治療と副作用

続いて、治療とその副作用になります。小児特発性ネフローゼ症候群に対する第一選択薬はステロイド、具体的にはプレドニゾロンの内服になります。プレドニゾロンは非常に有効ですが副作用も強いこと、さらにネフローゼ症候群は長期にわたって再発を繰り返す傾向があること、などが治療の最大の課題になり、この課題を克服するためにこれまで様々な治療開発が行われてきました。

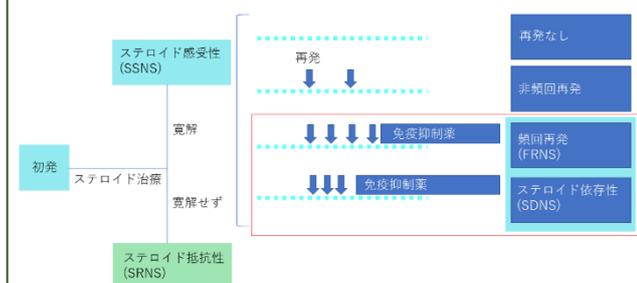
ここではまずプレドニゾロンの副作用から入ります。これは多くの医師がご存じの通りで、易感染性、肥満や高血圧、耐糖能障害、消化性潰瘍、精神障害、白内障や緑内障、骨粗鬆症、骨頭壊死、そして満月用顔貌などの美容的副作用などが挙げられます。さらに小児では、成長障害という成人では認められない重要な副作用もあります。先ほども触れましたが、ネフローゼ症候群は再発を繰り返します。冒頭で紹介した疫学研究では、3年で45%の患者さんが頻回再発、あるいはステロイド依存性という重症型に進行する事が示されています。そのため、これら再発を繰り返すタイプにステロイドを頻用して副作用が蓄積することを避けるために様々な治療開発が行われてきました。

小児特発性ネフローゼ症候群の副作用

ステロイドの繰り返しの使用や免疫抑制薬の長期使用のため、副作用も問題となる

- ステロイドの副作用
- 各免疫抑制薬固有の副作用

小児特発性ネフローゼ症候群の経過



本日は、極簡単にそれらの治療を紹介します。まずはシクロスポリンです。現在本邦でネフローゼ症候群に対するプレドニゾロンの後に用いられるセカンドラインの薬剤として最も使用されている免疫抑制薬です。保険適応もあります。非常に有効ですが腎組織の繊維化などの副作用があり、血中濃度を測定して投与量の厳密な調整が必要です。また中止後の再発が知られており、薬剤の投与期間とその後の対応が最大の課題になっています。

小児特発性ネフローゼ症候群の治療

- ステロイド First-line 初発時および再発毎に使用
- 免疫抑制薬 Second-line 再発予防
- 生物学的製剤 難治性ネフローゼ症候群に使用

もうひとつ古くから用いられている薬剤がシクロホスファミドです。国際的にはシクロスポリン以上に頻用されている

かもしれません。本邦でも使用され、かつ保険適応もあります。ただ性腺障害とくに男児における造精能の障害が知られているため使用量が限られることと、ステロイド依存性のタイプには若干効果が下がることなどから、本邦ではシクロスポリンの方がより用いられることが多くなっています。

最後にリツキシマブです。これは近年多くの領域で開発が進んでいる、抗体製剤の一つでリンパ球表面抗原の CD20 に対する抗体です。これを投与することにより B リンパ球が一時的に枯渇し、これにより効果を発揮します。2014 年に新たに保険適応となりました。リツキシマブは非常に有効で、とくに先に述べたシクロスポリンやシクロホスファミドでコントロール出来ない難治例に対する特効薬的な位置づけで、かなり患者さんの予後を改善しています。一方幸い本邦の小児ネフローゼ症候群に対する経験では報告がありませんが、PML という中枢神経への特殊なかつ非常に重篤なウイルス感染が報告されていること、そして B リンパ球の枯渇は一時的であり、その後の再発コントロールが今後の課題です。以上 3 つの薬剤はそれぞれ副作用も強く専門的な知識が必要だと思われます。従って少なくとも再発を繰り返す、あるいは本日述べませんでした。ステロイドに反応しないケースは専門医への紹介がのぞましいです。

最後に、本日のお話しは特発性ネフローゼ症候群が対象でした。特発性というのは本来原因が不明である、という意味ですが、近年ネフリンという腎糸球体の上皮細胞間のスリット膜に存在する蛋白に対する抗体が病態と関連しているという報告がなされています。今後ネフローゼ症候群の病態解明が飛躍的に進む可能性があり、現在大きな注目を集めています。

「小児科診療 UP-to-DATE」

<https://www.radionikkei.jp/uptodate/>