

study the accuracy of eGFR in Japanese patients with diabetes.

In conclusion, according to Cin data, the newly derived creatinine-based GFR-estimating equations accurately estimate GFR for Japanese. Although the 5-variable Japanese equation estimates GFR more accurately than other equations, SUN and albumin are not routinely measured in Japan. Because the new 3-variable Japanese equation provided reasonably accurate eGFRs, we recommend using the new 3-variable Japanese equation for GFR estimation from SCr level and age in clinical practice and for epidemiological study.

### ACKNOWLEDGEMENTS

Author affiliations are as follows. Department of Nephrology, Nagoya University Graduate School of Medicine, Nagoya, Japan: Seiichi Matsuo, MD, PhD, Yoshinari Yasuda, MD, PhD; Department of Nephrology, Osaka University Graduate School of Medicine, Suita, Japan: Enyu Imai, MD, PhD; Department of Functional Diagnostic Science, Osaka University Graduate School of Medicine, Suita, Japan: Masaru Horio, MD, PhD; Department of Nephrology, Kumamoto University, Graduate School of Medicine, Kumamoto, Japan: Kimio Tomita, MD, PhD; Forth Department of Medicine, Tokyo Women's Medical University, Tokyo, Japan: Kosaku Nitta, MD, PhD; Department of Nephrology, Institute of Clinical Medicine, Graduate School of Comprehensive Human Science, University of Tsukuba, Tsukuba, Japan: Kunihiro Yamagata, MD, PhD; Department of Nephrology, Juntendo University, Tokyo, Japan: Yasuhiko Tomino, MD, PhD; Division of Nephrology, Kanazawa Medical University, Uchinada, Japan: Hitoshi Yokoyama, MD, PhD; and First Department of Medicine, Hamamatsu University School of Medicine, Hamamatsu, Japan: Akira Hishida, MD, PhD.

The following investigators participated in the project for developing the Japanese equation for estimated GFR: Asahikawa Medical University: Kenjiro Kikuchi, Masakazu Haneda; Hokkaido University Hospital: Seiji Hashimoto; Sapporo Medical University: Nobuyuki Ura; Tohoku University Hospital: Sadayoshi Ito, Hiroshi Sato; Fukushima Medical University: Tsuyoshi Watanabe; Jichi Medical University: Yasuhiro Ando, Eiji Kusano; Gunma University: Yoshihisa Nojima; University of Tsukuba: Kunihiro Yamagata, Chie Saitoh; Toride Kyodo General Hospital: Tatsuo Shiigai, Yoshitaka Maeda; Saitama Medical University: Hiromichi Suzuki, Yusuke Watanabe; Saitama Medical Center: Tetsuya Mitarai, Hajime Hasegawa; The University of Tokyo: Toshiro Fujita; Jikei University: Tatsuo Hosoya; Nihon University: Koichi Matsumoto, Takayuki Fujita; Tokyo Women's Medical University: Kousaku Nitta; Tokyo Women's Medical University Medical Center East: Tsutomu Sanaka; Tokyo Medical and Dental University: Eiichiro Kanda, Sei Sasaki; Juntendo University: Yasuhiko Tomino;

Tokyo Medical University Hospital: Toshiyuki Nakano; Showa University: Tadao Akizawa, Hirokazu Honda; Showa University Fujigaoka Hospital: Yoshihiko Inoue, Ashio Yoshimura; Toranomon Hospital: Hiroshi Tsuji; Toho University: Yasushi Ohashi; Teikyo University: Hideaki Nakajima Shunya Uchida; Kyorin University: Akira Yamada; Yokohama City University: Satoshi Umemura, Mai Yanagi; St Marianna University: Hiro Yamakawa, Kenjiro Kimura; Niigata University: Shinichi Nishi, Fumitake Gejyo; Hamamatsu University: Hideo Yasuda, Tomoyuki Fujikura; Nagoya University: Seiichi Matsuo; Aichi Medical University: Hirokazu Imai, Wataru Kitagawa; Fujita Health University Hospital: Satoshi Sugiyama; Mie University: Shinsuke Nomura, Eiji Ishikawa; Toyama Prefectural Central Hospital: Masahiko Kawabata, Hiroyuki Iida; Kanazawa University Hospital: Takashi Wada; Kanazawa Medical University: Hitoshi Yokoyama; University of Fukui Hospital: Haruyoshi Yoshida; Shiga University of Medical Science: Takashi Uzu, Masayoshi Sakaguchi; Kyoto University Hospital, Atsushi Fukatsu; Osaka University: Yasuyuki Nagasawa, Shiro Takahara; Osaka City University: Eiji Ishimura, Yoshiki Nishizawa; Kobe University: Masafumi Fukagawa, Michio Umez; Hyogo College of Medicine: Nakanishi Takeshi, Izumi Masaaki; Okayama University: Hitoshi Sugiyama, Hirofumi Makino; Kawasaki Medical School: Naoki Kashi-hara, Tamaki Sasaki; Hiroshima University: Noriaki Yorioka; University of Tokushima, Toshio Doi; Kagawa University: Masakazu Kono; Ehime University: Takafumi Okura; Kyushu University Hospital: Kazuhiko Tsuruya, Akiko Ono; Fukuoka University: Takao Saito, Yasuhiro Abe; Nagasaki University: Akira Furuu; Kurume University: Seiya Okuda; Kumamoto University: Kimio Tomita; University of Miyazaki: Shouichi Fujimoto; University Hospital of the Ryukyus: Iseki Kunitoshi, Schuichi Takishita; Koto Hospital: Isao Ebihara, Yuko Shima; Nara Medical University: Koji Harada, Yoshihiko Saito; Dokkyo Medical University: Atsushi Numabe, Toshihiko Ishimitsu; Kitano Hospital: Eri Muso, Toshiyuki Komiya; Musashino Red Cross Hospital: Ryoichi Ando; Toyonaka Municipal Hospital: Megumu Fukunaga; Ohmihachiman Community Medical Center: Tsuguru Hatta; Sendai Shakaihoken Hospital: Osamu Hotta; Tosei General Hospital: Inaguma Daijo; Matsuyama Clinic: Kazuhiro Matsuyama; Rokko Island Hospital: Naoyuki Nakano; Shuwa General Hospital: Masashi Inoshita; Kanagawa Rehabilitation Hospital: Masahisa Kusaka, Masato Mizuguchi.

*Support:* This study was supported by a grant from the Japanese Society of Nephrology.

*Financial Disclosure:* None.

### REFERENCES

1. Stevens LA, Coresh J, Greene T, Levey AS: Assessing kidney function. *N Engl J Med* 354:2473-2483, 2006
2. Mayers G, Miller G, Coresh J, et al: Recommendations for improving serum creatinine measurement: A report from the laboratory working group of the National Kidney Disease Education Program. *Clin Chem* 52:5-18, 2006
3. Eknayan G, Lameire N, Barsoum R, et al: The burden of kidney disease: Improving global outcome. *Kidney Int* 66:2681-2683, 2004

4. Levey AS, Eckardt K, Tsukamoto Y, et al: Definition and classification of chronic kidney disease: A position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int* 67:2089-2100, 2005
5. Levey A, Bosch J, Lewis J, Greene T, Rogers N, Roth D: A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: A new prediction equation. *Ann Intern Med* 130:461-470, 1999
6. Cockcroft DW, Gault MH: Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 16:31-41, 1976
7. Levey AS, Coresh J, Greene T, et al: Using standardized serum creatinine values in the Modification of Diet in Renal Disease Study equation for estimating glomerular filtration rate. *Ann Intern Med* 145:247-254, 2006
8. Poggio E, Wang X, Greene T, Van Lente F, Hall P: Performance of the Modification of Diet in Renal Disease and Cockcroft-Gault equations in the estimation of GFR in health and in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 16:459-466, 2005
9. Lewis J, Agodoa L, Cheek D, et al: Comparison of cross-sectional renal function measurements in blacks with hypertensive nephrosclerosis and of primary formulas to estimating glomerular filtration rate. *Am J Kidney Dis* 38:744-753, 2001
10. Rule A, Larson T, Bergstralh E, Slezak J, Jacobsen S, Cosio F: Using serum creatinine to estimate glomerular filtration rate: Accuracy in good health and in chronic kidney disease. *Ann Intern Med* 141:929-937, 2004
11. Froissart M, Rossert J, Jacquot C, Paillard M, Houillier P: Predictive performance of the Modification of Diet in Renal Disease and Cockcroft-Gault equations for estimating renal function. *J Am Soc Nephrol* 16:763-773, 2005
12. Hallan H, Assberg A, Lindberg M, Johnsen H: Validation of the Modification of Diet in Renal Disease formula for estimating GFR with special emphasis on calibration of the serum creatinine assay. *Am J Kidney Dis* 44:84-93, 2004
13. Zuo L, Ma Y, Zhou Y, Wang M, Xu G, Wang H: Application of GFR-estimating equations in Chinese patients with chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 45:463-472, 2005
14. Poggio E, Nef P, Wang X, et al: Performance of the Cockcroft-Gault and Modification of Diet in Renal Disease equations in ill hospitalized patients. *Am J Kidney Dis* 46:242-252, 2005
15. Stevens L, Coresh J, Feldman H, et al: Evaluation of the Modification of Diet in Renal Disease equation in a large diverse population. *J Am Soc Nephrol* 18:2749-2757, 2007
16. Stevens LA, Manzi J, Levey AS, et al: Impact of creatinine calibration on performance of GFR estimating equations in a pooled individual patient database. *Am J Kidney Dis* 50:21-35, 2007
17. Ma Y, Zuo L, Chen J, et al: Modified glomerular filtration rate estimating equation for Chinese patients with chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 17:2937-2944, 2006
18. Imai E, Horio M, Nitta K, et al: Estimation of glomerular filtration rate by the MDRD equation modified for Japanese patients with chronic kidney disease. *Clin Exp Nephrol* 11:41-50, 2007
19. Imai E, Horio M, Nitta K, et al: Modification of the Modified Diet Renal Disease (MDRD) Study equation for Japan. *Am J Kidney Dis* 50:927-937, 2007
20. Horio M, Orita Y, Manabe S, Sakata M, Fukunaga M: Formula and nomogram for predicting creatinine clearance from serum creatinine concentration. *Clin Exp Nephrol* 1:110-114, 1997
21. Walser M: Creatinine excretion as a measure of protein nutrition in adults of varying age. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 11:S73-S78, 1987 (suppl)
22. Levey AS, Bosch J, Coggins C, et al: Effects of diet and antihypertensive therapy on creatinine clearance and serum creatinine concentration in the Modification of Diet in Renal Disease Study. *J Am Soc Nephrol* 7:556-566, 1996
23. Kopple JD, Green T, Chumla WC, et al: Relationship between nutritional status and the glomerular filtration rate: Results from the MDRD Study. *Kidney Int* 57:1688-1703, 2000
24. Sanada K, Kuchiki T, Miyachi M, McGrath K, Higuchi M, Ebashi H: Effects of age on ventilatory threshold and peak oxygen uptake normalised for regional skeletal muscle mass in Japanese men and women aged 20-80 years. *Eur J Appl Physiol* 99:475-483, 2007
25. Janssen I, Heymsfield SB, Wang ZM, Ross R: Skeletal muscle mass and distribution in 468 men and women aged 18-88 yr. *J Appl Physiol* 89:81-88, 2007
26. Imai E, Horio M, Iseki K, et al: Prevalence of chronic kidney disease (CKD) in Japanese population predicted by MDRD equation modified by a Japanese coefficient. *Clin Exp Nephrol* 11:156-163, 2007
27. Coresh J, Astor B, Greene T, Eknoyan G, Levey AS: Prevalence of chronic kidney disease and decreased kidney function in the adult US population: Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Kidney Disease* 41:1-12, 2003
28. Jones CA, McQuillan GM, Kusek JW, et al: Serum creatinine levels in the US population: Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Kidney Dis* 32:992-999, 1998
29. Levey AS, Coresh J, Greene T, et al: Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration. Expressing the Modification of Diet in Renal Disease Study equation for estimating glomerular filtration rate with standardized serum creatinine values. *Clin Chem* 53:766-772, 2007
30. Coresh J, Astor BC, McQuillan G, et al: Calibration and random variation of the serum creatinine assay as critical elements of using equations to estimate glomerular filtration rate. *Am J Kidney Dis* 39:920-929, 2002
31. Forbes GB, Bruining GJ: Urinary creatinine excretion and lean body mass. *Am J Clin Nutr* 29:1359-1366, 1976
32. Ogden CL, Carroll MD, Curtin LR, McDowell MA, Tabak CJ, Flegal KM: Prevalence of overweight and obesity in the United States, 1999-2004. *JAMA* 295:1549-1555, 2006
33. Stevens LA, Greene T, Li L, et al: Factors Other Than GFR Influencing Serum Cystatin. Annual Meeting of the J Am Soc Nephrol. 2007 Renal Week. Available at: <http://www.abstracts2view.com>. Accessed December 4, 2008
34. Chudleigh RA, Dunseath G, Evans W, et al: How reliable is estimation of glomerular filtration rate at diagnosis of type 2 diabetes? *Diabetes Care* 30:300-305, 2007

## ネフローゼ症候群をめぐる最近の話題

日時 平成20年10月31日(金)

場所 日本内科学会事務局会議室

司会	と い 土井	とし お 俊夫	(徳島大学腎臓内科)
	ふ か つ 深津	あ つ し 敦司	(京都大学腎臓内科)
	わ だ 和田	た か し 隆志	(金沢大学腎臓内科)
	た け お か 竹岡	ひ ろ や 浩也	(兵庫県立尼崎病院腎臓内科)
	き し 岸	ふ み 史	(徳島大学腎臓内科)

(発言順)

土井 「ネフローゼ症候群をめぐる最近の話題」という題目で、座談会を始めさせていただきます。ネフローゼ症候群は、内科学会雑誌でこの10年間全く取り上げられておりませんでした。現在でも非常に重要な疾患ですので、この機会に実地医家の先生方に再認識していただくとともに、最近の話題にも触れたいと思います。

本日は、大学、基幹病院及び腎臓病診療の第一線で主治医として活躍されている先生方に、ご討論いただき、一般内科医、実地医家の先生方、及び研修医の先生方にネフローゼ症候群の現状をご理解していただくように、話を進めていきたいと思ひます。

ネフローゼ症候群は大量のたんぱく尿による低たんぱく血症の結果、浮腫が生ずる代表的な腎疾患であります。一般にステロイドが奏効する場合がありますが、治療に抵抗する症例も多くあり、非常に重篤な結果に陥る場合も少なくありません。このような病態は難治性ネフローゼ症候群と称されていますが、最近では病態によっては治療法の開発にも進歩がみられていますので、今回の座談会ではこのような治療法の進歩にも触れていきたいと思ひます。

まず、ネフローゼ症候群とはどのような疾患なのか。臨床医が認識すべきネフローゼ症候群の診断と分類、及びその概略について、ご説明をしていただきたいと思います。深津先生、よろしくお願ひいたします。

## ネフローゼ症候群とは

深津 ネフローゼ症候群は、諸外国のテキストブックでは古典的となった定義ですが、明確な定義があります。大量にたんぱく尿が出るということで、1日に尿たんぱくが3.5g以上出る、血清アルブミンが3g/dl以下になる、血清総たんぱくが6g/dl以下になる、さらには高脂血症で、総コレステロール値が250mg/dl以上になる、浮腫が出るというような定義があります。

ですから、この定義に当てはまる疾患はすべてネフローゼ症候群になるわけですが、その予後とか治療法、あるいは概念的にどういう疾患かを考える上で、非常に大事なポイントがあります。まず、一次性と二次性をはっきりわけることが大事だと思います。二次性については、二次性の疾患の治療が目標になるからで

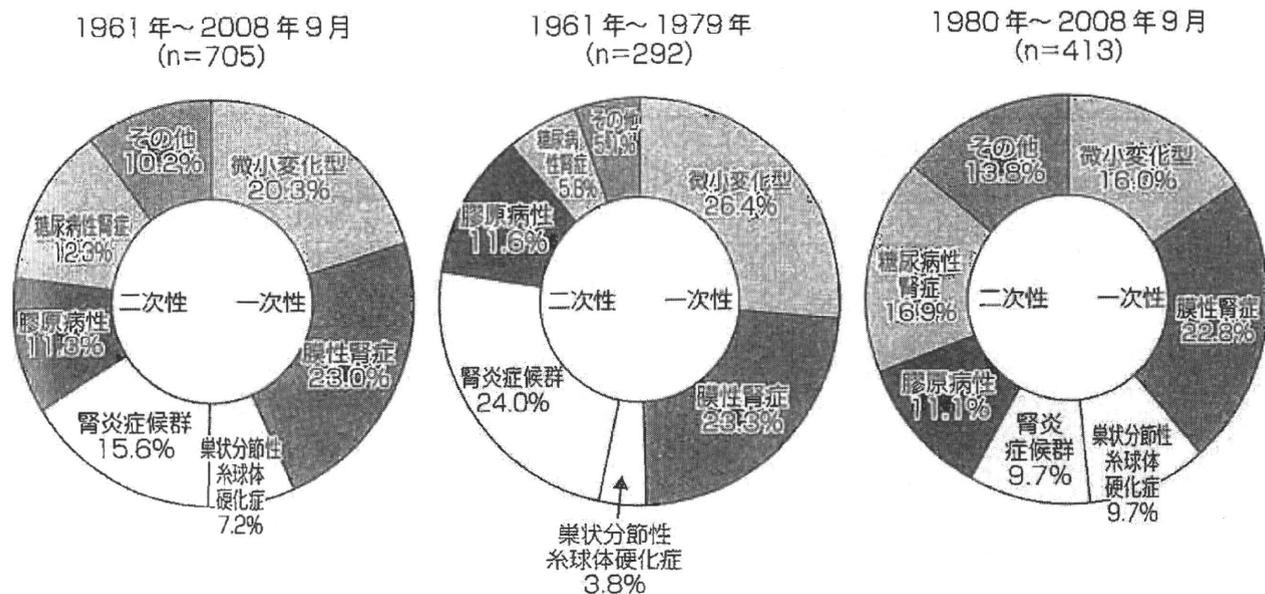


図. ネフローゼ症候群の年代別基礎疾患

それから、いわゆるこの定義を満たすような疾患を含めて、欧米では糸球体腎炎そのものを、ネフローゼ症候群と腎炎症候群の2つに分けて考えることが今主流になっていると思います。

その考え方で言うと、例えばたんぱく尿が非常に大量に出ていて、ネフローゼ症候群の定義を満たすような腎炎、例えばIgA腎症などでも、ネフローゼ症候群ということになるのですけれども、この場合は病気の性格上腎炎症候群としてとらえられます。ここでいうネフローゼ症候群は、いわゆる腎炎症候群ではない、例えば臨床的には血圧がそんなに高くないとか、血尿がひどくなく尿所見がそれほど活動的でなくたんぱく尿が主体であるというような病態を中心に考えた方がいいと思います。そうしないと治療法、予後が全く違ってくると思いますので、そういう意味でのネフローゼ症候群という形で、ここでは進めていきたいと思えます。

分類的には、一次性和二次性、それから組織学的な診断で分類されます。組織学的に高頻度のものとして、微小変化型、膜性腎症、巣状糸球体硬化症があります。その他に、ネフローゼ症候群をとるもので、一次性的なものとしては、膜性増殖性糸球体腎炎、さっき申し上げたIgA

腎症などがありますけれども、これはむしろ腎炎症候群として分類されていると思います。本日の話題は一次性としては微小変化型と膜性腎症と巣状糸球体硬化症が話題の主体になると思います。

土井 特に今腎炎症候群と言われたのには、腎炎の末期像のネフローゼ症候群をとるようなタイプも含まれますので、今回ははずして考えます。ネフローゼ症候群の最近の動向と、その基礎疾患の変化に関して、和田先生お願いします。

#### ネフローゼ症候群の動向と基礎疾患の変遷

和田 先ほど深津先生から、分類というところで、一次性、二次性という言葉が出ましたが、1961年から当科で統計を取り始めましたので、全体像を眺めるために、その結果をここにお示しします(図)。これまで当科において腎生検で確認したネフローゼ症候群は705例ございます。前半20年と後半約30年とに分けて考えますと、全体的に二次性が増えてきているというのが、現在の傾向ではないかと考えます。1961年からの統計では、全体で二次性が34%を占めていま



土井俊夫氏

す。1980年からの統計をみますと、約42%ということですので二次性の割合が増えています。

これは私どもの施設だけではなく、いくつか同様の報告がされています。例えば平成17年の日本内科学会誌5月号に、新潟大学の下條（文武）先生のグループが報告されています。やはり二次性のネフローゼ症候群の割合が増えており、約30%が二次性疾患に合併しているという報告をされています。

この中で内訳を見てみますと、特に60歳以上の高齢者が多くなっているというのがひとつの特徴だろうと思います。実際、見てみますと、生検の安全性、あるいは高齢化、そして糖尿病の増加、こういったものがこの背景にあるのではないかと考えます。

実際の疾患の内訳をみてまいりますと、増えてまいりましたのは糖尿病性腎症です。糖尿病性腎症は腎生検をしていない例もございますので、実際はもう少し多いのではないかと推測されます。変化がないものが、先ほど深津先生からもお話がありました膜性腎症で、これの割合には大きな変化はございません。これが現在の動向ではないかと考えられます。

また、二次性ネフローゼ症候群はその背景により分類されます(表)。分類の観点はいろいろあるかと思いますが、例えば全身性疾患に伴

表. ネフローゼ症候群の分類

1. 一次性糸球体疾患
  - 微小変化
  - 巣状分節性糸球体硬化
  - 膜性腎症
  - 増殖性糸球体腎炎
2. 二次性糸球体疾患
  - 全身性疾患に伴う糸球体腎炎
  - 代謝性疾患に伴う糸球体病変
  - 感染症に伴う糸球体病変
  - 過敏症に伴う糸球体病変
  - 腫瘍に伴う糸球体病変
  - 薬剤に伴う糸球体病変
  - その他の糸球体病変
3. 遺伝性腎疾患

(朝倉書店 内科学 第九版より引用)

うもの、薬剤に伴うもの、感染症に伴うもの、過敏症に伴うもの、悪性腫瘍によるもの、薬剤によるもの、遺伝性によるもの等に分類され、ネフローゼ症候群の病態を形成しているものと考えられます。

### ネフローゼ症候群の病態と合併症

土井 ネフローゼ症候群の分類と概念的なお話をさせていただきましたけれども、実際にネフローゼ症候群をきたした時の病態に関して、少し話を進めていきたいと思えます。ネフローゼの病態とその問題になる合併症が、確かに重篤になって死亡に至る場合もありますけれども、そういうことに関して、和田先生、少しお話をお願いします。

和田 この病態と合併症、その死亡の原因というのは、密接に関係すると思えます。もちろんこれは一次性、二次性によって、その基礎背景が変わってくるのが推測されます。この中で、元々の疾患概念は、たんぱく尿がもれるというのが一義的ですので、そのたんぱく尿の内容、性状等によって大きく変わってくると思えます。

その中でやはり病態と合併症の中で、特に死

因にも関係するものというのは、少なくとも3つは考えなくてはいけないと思います。すなわち、血栓症、感染症、そして急性腎不全の3つです。

### 高齢者ネフローゼ症候群の特徴

土井 特にこういうネフローゼ症候群の患者さんの場合、高齢者で増えているということですので、高齢者ネフローゼ症候群の注意すべき特徴ということ、竹岡先生、お願いします。

竹岡 実地医家で患者さんを色々診させていただいています。2007年私どもの施設でのネフローゼの患者さんは37名でした。ただし糖尿病性腎症ははずしております。男女比では、2:1で、男性が優位でございました。平均年齢は62.8歳で65歳以上が19名で、最高齢者は87歳でした。やはり高齢者の頻度が非常に高くなったなという感じを抱いております。

病態では浮腫が一番多いわけですが、先ほど和田先生が触れられたように、急性期で入院してこられる時点で、いわゆる膠質浸透圧が下がり循環血液量が減って、腎前性腎不全を合併するような形で受診される患者さんも多々見受けられます。診断のところで、高齢者では二次性が増えてきているというお話がございましたが、やはりその印象を強く持ちます。最近私どもで経験した患者さんですけれども、主訴は体重減少で消化器内科を受診されました。たんぱく尿に気づかれて、一連の検査を終えた後に腎臓内科に紹介いただいたわけですが、結果はALアミロイドーシスでした。浮腫やむくみという症候だけでネフローゼ症候群をとらえると落とし穴にはまることを痛感した症例でした。

一次性、二次性を、スクリーニングするわけですが、特に高齢者においては、二次性に注意すべきは、パラプロテイン腎症とかアミロイドーシスですね。それ以外には、薬剤惹起性のものを注意しておく必要があると思っています。た



深津敦司氏

んぱく電気泳動法はクラシックですが有用な検査で、通常 $\gamma$ 分画にMピークが出ますが、 $\beta$ のところも出てくることがあるので、鋭いピークではなくて $\beta$ に出現するものには注意が必要ではないかと思っております。

一次性が強く疑われる場合、当然ながら腎生検を行うことは論を待たないわけですが、高齢者では、安静保持が困難なケース、あるいは心疾患の合併で抗凝固薬や抗血小板薬を服用しているケース、またステントが入ってしまっているケースなど、腎生検したくても危険でできないという状況があります。それに対してどういう治療を行うか、現実的には経験的な治療で当たらざるを得ないという状況があります。こうしたケースは今後の課題と考えています。

一次性のものとしては、やはり膜性腎症、微小変化型というのが多い印象です。高齢者の膜性腎症では、悪性腫瘍、あるいは悪性リンパ腫というようなものに注意が必要ですが、悪性腫瘍をどこまで追究するかというのは、大いに議論があるところですよ。すべてスクリーニングをするわけにはいかないということで、私どもでは、治療でステロイドを使う頻度が高いので、消化管の一連の検査と、胸腹部のCTというような形でスクリーニングが多くなっております。現時点では全例でPETをやるかということ、現状



和田隆志氏

ではそこまではやっていないというのが状況です。

それ以外には、深津先生がおっしゃった腎炎症候群に入りますが、半月体形成性をともなうネフローゼです。高齢者では治療に難渋することが多く、免疫抑制剤などを強力に使っていくということになります。そのため感染症などのリスクを常々気にしております。

もう一つ、パラプロテインネミアという病態では、診断は比較的容易につきますが、骨髄腫の診断を満たさないMGUS (monoclonal gammopathy of undetermined significance)の問題があります。確定診断はついたが特別な治療をしないで、そのままずっと診ていくということになってしまっていて、後に骨髄腫に移行してしまうかもしれないということがあります。専門領域を超えて内科医の立場で注意しておかないと、患者さんの不幸になってしまうということになります。

治療では、栄養面を考えますと、ネフローゼ症候群ではたんぱく制限と塩分制限が必要ですが、高齢者では摂食量も落ちて、しばしば低栄養になりがちです。しかも味が口に合わないという問題です。こういう点は漫然と食事の指示を出すのではなく、実際の摂食状況に注意を払う必要があります。

それと感染症の問題がございますが、予防的にST合剤などを使っているわけです。しかしこのST合剤での血球減少、あるいは肝障害というものが散見されますので、これも高齢者においては注意が必要です。

もうひとつ、血栓症の問題を和田先生が挙げてくださいました。この血清アルブミン値が2 g/dlを切るような症例においては、ヘパリンやワーファリンを使うというようなことをするわけですが、原則安静になっております。ただ安静療法は血栓症を助長しますので、床上で足を動かしていただくようなことを患者さんに勧めるようにしています。

もうひとつ、ステロイド使用という観点から骨への問題に触れる必要があります。ステロイド量、5 mg換算にして3カ月以上というような症例に対しては、ガイドラインはビスホスフォネートを使うということを示しています。高齢者の場合、ビスホスフォネートを服用して座位を保つことが困難なケースがみられます。こういうケースに対しては、活性型ビタミンDと乳酸カルシウムの補充というような形で当たらざるを得ないわけですが、これはとても落とし穴があって、漫然とした使用では高カルシウム血症なんていうことになってしまいます。

以上、日常患者さんを診させていただいている視点から、高齢者ネフローゼの問題点を述べさせていただきました。

土井 特に高齢者ではネフローゼ症候群での問題が多いものですから、今のような注意点は実地医家の先生方にも是非知っていただきたいと思えます。

深津 さっきの病態と合併症のところでも、高コレステロール血症・高脂血症の話が出ましたが、その治療についてはどうでしょうか。スタチン製剤を使うかどうかですが、なかなか効かない例が多いと思いますけれども、高コレステロール血症があることで、なんらかの合併症を起こすかどうかということが問題となります。

教科書的には動脈硬化を進めるということになっています。実際、HDLコレステロールも上がることが多いということもあり、またネフローゼの治療で改善するということもあり、その適応について微妙なところがあります。一応スタチンは加えても、なかなか効かない例が多いと思いますが、どのように対処されていますか。

竹岡 高コレステロール血症は、もちろんネフローゼに伴って二次的に上がってくるわけですから、一義的にはネフローゼの治療が優先だと思います。

深津 ネフローゼ状態が治ればいいんですね。

竹岡 治ればいいですけども、その治療の間に併用薬との問題がなければ、私はスタチンを使うようにはしています。

深津 原則としてやはり使っているんですね。

土井 ただ、著効はなかなかしないでしょう。

竹岡 あまり効かない場合が多いですね。また、研修医の先生方によく話すのですが、シクロスポリンが入ったときのスタチンの使用というのは、常に注意しておかないといけないと。

深津 禁忌薬とされる組み合わせもありますね。

竹岡 そうです。

深津 ただ、逆にシクロスポリンの濃度が上がることもあるんです。

土井 高齢者の問題、それ以外の問題に関して何かありますか。

深津 安静ですが。

竹岡 原則、ネフローゼというと安静のように言われていると思いますが、血栓症というような観点からいうと、できるだけ動いてほしい。それからもちろん症状がある程度落ち着いた段階ですけども、高齢者の場合、努めて立位とかというような形で、骨への負荷は、とってもらうような事をしています。

深津 うちには別に安静を特に勧めていないんです。

土井 他に高齢者での問題点でご意見はござ



竹岡浩也氏

いますか。

岸 高齢者でひとつ、最近の高齢化社会が進んでいることもあると思いますが、超高齢者、80歳を超えたネフローゼ症候群の方も時々おられます。ステロイド治療で精神症状が出てきたりすることが多い上に、元々軽い認知症があって、入院することによって認知症がひどく進んでしまう方がいます。気をつけることとして、家族への説明と、家族の協力がきちんと得られて、薬のコンプライアンスが守れるかどうかということが、重要だと思います。

和田 確かに高齢者は全身管理が特に重要だと思います。その中で、いろいろな薬剤による修飾というのはやはり重要だろうと思います。先ほど竹岡先生もおっしゃっていただきましたが、その中でいわゆる古典的にネフローゼ症候群をきたす薬剤、あるいは腎障害、腎機能を低下させる薬剤が知られています。その古典的な薬剤以外に、やはりネフローゼ症候群を起こすことが知られるようになった薬剤がいくつかございます。例えばビスホスホネートも新しくネフローゼ症候群をきたすということが知られるようになってきています。インターフェロンを始めいろいろな薬剤の使用時には臨床的に注意が必要だと考えています。

土井 古典的な薬の問題ですけども、消炎



岸 史氏

鎮痛剤のNSAIDsでもネフローゼ症候群を来します。

和田 NSAIDsは非常に重要です。

土井 ネフローゼ症候群と急性の間質性腎炎みたいなものをきたすこともよくありますし、その辺の注意も薬では必要だと思いますが、

和田 古典的にはいわゆる金製剤、D-ペニシラミンやメトトレキセートなどの抗リウマチ薬があります。

竹岡 プシラミンによるネフローゼは有名ですが、最近は頻度が非常に減ってきました。

和田 従来薬剤によるネフローゼ症候群は確かに頻度が減った印象があります。やはり、生物製剤の使用が増えてきていることによるのでしょうか。

竹岡 そうですね。インフリキシマブ等が使われるようになって非常に減ったと思います。

### 難治性ネフローゼ症候群

土井 では次の問題の難治性ネフローゼ症候群のことに関する最近の動向に関して、和田先生いかがでしょう。

和田 難治性ネフローゼの定義を確認しておきたいと思います。2002年に出ました厚生労働省研究班報告の難治性ネフローゼ症候群（成人

例)の診療指針では、「種々の治療(ステロイドと免疫抑制療法の併用は、必須)を施行しても、6か月間の治療期間に完全寛解ないし不完全寛解I型に至らないもの」という定義がございませう。しかし実際臨床の場面で問題になってくるのは、ステロイドを1~2カ月使って、やはり寛解に至らない、いわゆるステロイド抵抗性、こういったものが臨床的には問題になってくるのではないかと考えられます。これは現在、成人難治性ネフローゼ症候群診療指針の改定案が検討されていると伺っております。

やはり2002年の診療指針をひも解いてみますと、一次性ネフローゼ症候群のうち、10~12%はこの難治性ネフローゼ症候群にあたると言われていています。男女比で見ますと、1.3:1.5で、男性が若干多いと報告されています。年齢的には成人領域ですと、50歳代に多いということになっております。実際に私どもが診させていただく中で、先生方もご実感があると思いますが、膜性腎症、それから巣状分節性糸球体硬化症が多いと思います。40%が膜性腎症で、20%が巣状分節性糸球体硬化症と考えられています。

実際、その中で難治性ネフローゼ症候群の治療の選択、予後の推定等をどのようにしていくかということが、やはり臨床で大きな問題になってまいります。例えば膜性腎症を例にとりますと、膜性腎症は20年の経過で40%の方が腎不全に至っています。一方で完全寛解もあり、非常に多様性があるということが臨床的にわかっているわけです。その多様性はいったい何が規定しているのかということになると思いますが、元々免疫複合体によりたんぱく尿が出現するというメカニズムを考えたときに、その免疫複合体の沈着のパターン、多様性というものが、この臨床的な背景をなしているのではないかと推測しています。そのため、電子顕微鏡的な分類を初回腎生検で行い、治療の選択等を考えているというのが、現在の実情です。

土井 ほかに難治性ネフローゼに関して、実

際に難治性のネフローゼの患者さんを診ていると非常に困るということがあると思うのですが、岸先生、どうですか。

岸 現在、経験している症例で、難渋している症例がありますが、これは難治性ネフローゼ症候群、というよりもステロイドや免疫抑制剤を使えない状況にあるということです。というのはB型肝炎を持っている人で、すでにもう免疫がすごく落ちてしまっている状況であって、ステロイド、免疫抑制剤もなかなか使いにくいという状況で、全身浮腫があり、血行動態が保てなくなってしまって、結局カテコラミンを使いながらIgG大量療法や血漿交換もしたんですけども、よくなりませんでした。この症例は結局透析をしながら、限外ろ過で水を引いて、無尿状態にして、ネフローゼ症候群の方は治まらせたという状況になりました。循環動態が保てなくなって、治療法として腎機能を廃絶させる、つまりは無尿にするという選択をするべきなのかどうなのかということと、まだ結局感染症のコントロールがつかなくて難渋しているんですけども、このような場合の治療法の選択を、先生方、どうされているかを教えて頂きたいのです。

土井 これは、私も一緒に経験している症例で、要するにネフローゼ症候群の病態があり、栄養状態も悪く食べられなくて、このままおいて何も治療をしなければ、もう重篤な結果の予測ができ、不幸な転帰になるのが見えていますので、そういう最後の選択をして、腎臓を廃絶させるという方向で治療をしたんですけども、先生方がそういうご経験とかございますでしょうか。

深津 ありますね。当院でも今ちょうど1例、B型肝炎では非常にウイルス量が多いんですけども、肝酵素が動いていない症例のネフローゼ症候群で、1回目、何年か前、ステロイドがよく効いたんです。そのときもウイルス量は増えたことがわかっています。今回再発して、ステロ

イドは基本的に使えない、使わないほうがいいだろうという話になって、シクロスポリンとミゾリピンを使っているのですが1カ月半位してもちっともよくなりません。かといって、全身浮腫は悪くないので、なんとかむくみをコントロールしながらみていました。血清アルブミンが1.5g/dl以下だったのですが、3カ月たってやっと改善してきました。

そういう、本当に難渋している例に、シクロスポリンをかなり高濃度にして、血中濃度ピーク値で2,000mg/mlを超えることもあるのですが、それで効いてきているという例もあるんですね。そのような状態では土井先生がおっしゃったように、たぶん先生方もそうだと思うんですけども、僕はやはり腎臓廃絶というのはやはり言いにくいんです。

土井 先ほどの症例はアルブミンがもう0.5g/dlをきっていて、しかもリンパ球がほとんどないような人ですので、治療法がほとんどないという状態です。

深津 積極的な腎機能廃絶というより血液浄化法の一つの限外濾過でみて行きます。

土井 そうです。体液管理を体外循環療法で行わざる得ないのです。

深津 それと同時に腎機能が落ちてくるということもあるかもしれませんが、廃絶させるというのはなかなか言いづらいところは思うんです。

土井 本当に特殊な例だと思いますが、そういう症例も実際にはあるということ、実地医家の先生方にも知っていただきたいと思います。

## 診療科の連携

土井 次に、いちばん大事な問題になるんですが、ここの課題として、医療連携ということで、実際に今のネフローゼ症候群は二次性の疾患とか、全身の病態がありますので、他の診療科との連携ということが非常に重要な課題にな

ると思います。特に血液疾患では、血液の疾患に対する治療と腎臓のネフローゼの治療と併用に、一緒に治療をやっていかなければいけない場合も多くあります。その辺のことにに関して、大学病院のほうから何か意見はございませんか。

深津 大学は各科がはっきりわかれておりますので、要するに二次性の疾患の場合に、どちらが主体的に治療するか、つまり全身状態をどちらが主体でみて行くかという、これが一番大事になってくると思います。関係する科としては、糖尿病科、それから膠原病、免疫疾患を扱う科、それからリウマチ関係だと整形外科、あと薬剤によるものだと科に無関係です。それに循環器内科といま土井先生がおっしゃった血液内科です。

一応連携ということなのですが、血液疾患の場合の連携がいちばん難しいところがあるかもしれません。やはり血液疾患で、ネフローゼ症候群、あるいは腎機能障害が出現した場合に、血液疾患の治療そのものが、さらに腎機能障害を進めるということもあります。血液の疾患ですから、血液の先生方が治療の主体になると思うんですけども、腎機能の問題をこちらがフォローしていくというのは、必要であると思います。

二次性ネフローゼ症候群の場合には、主体としてはやはり腎臓内科で診ていって、その関係科の治療が必要な場合に、そちらの治療を補助的に仰ぐという形が主体になるかと思います。

土井 例えば、アミロイドーシスなんかで、末梢血の幹細胞移植とかは、我々も血液内科と一緒に経験しているんですが、和田先生、これはどうでしょうか。

和田 いわゆる末梢血幹細胞移植はじめ移植医療が我々の大学の血液内科でも非常に盛んですので、いろいろとご加療いただき感謝しております。その場合には密接な関連が必須だと思っています。そのあたりは、お互いのカンファレンスに症例を出して、密接な連携を取ることを

常に意識してやっております。特に、先ほども話題になりましたALアミロイドーシスでの末梢血幹細胞移植による有効例というのも経験しています。

土井 そうですね。非常に効果があります。効くと非常にうまくいくという治療ですので、今後のそういう疾患に対する展望はあると思います。その他にありますか。

岸 先生方が仰られた事と大体同じですが、私は去年まで一般病院で働かせていただいて、今年大学病院に戻りました。やはり大学病院はすごく壁が厚いというか、垣根が高いです。臨床病院にいたら、ちょっと相談してすぐにできる検査や治療が、大学病院では1つ1つ、1週間待ちとか遅れていくので、少しでも早く対応することが私たちには必要になってくると、それを予想しながら、早めの対応をするようにしています。

他の科で追加させて頂きますと、ステロイドを長期使用することになれば、眼科のスクリーニングも出すようにしています。

土井 特にネフローゼ症候群は重篤な時に、やはり早期診断で早く治療方針を決めるということですので、そういうところでもやはり課題は残っているとは思っています。竹岡先生、一般病院では、どうですか。

竹岡 一般病院では診療科間の垣根は低いです。先ほど出てきた血液疾患に関連したものを、我々が最初に診断するようなチャンスがあるわけです。末梢血幹細胞移植のような例は、血液内科に任せざるを得ませんが、VAD療法、あるいはVAD-Dxといった治療は、我々の科でも行っております。

比較的早期に遭遇する治療上の副作用については、やはり専門家の意見を聞きたいですし、呼吸器科、血液内科や眼科と連携しながら、彼らの介入を得つつも主体は我々で全身管理をやっています。逆に、他科に浮腫やネフローゼ症候群の症例が生じた場合、我々がバックアップに

行くという形で、垣根や遠慮はないと思っています。

こうした経験をしながら、両科あるいは複数科で診ていくことで、お互いにネフローゼ症候群というのはこういう病気だということを経験していくわけで、自分の領域だけじゃなく、関連した広い範囲を知ることができます。こうした連携は、総合内科医としての視点の涵養に重要です。

土井 特にネフローゼ症候群は全身の病気ですし、合併症も全身に出てきますので、特に連携をもって、早期に対処しなくてはいけないと思いますね。

竹岡 諸科の専門医が、ネフローゼに対して関心をもち、自ら経験していただくということが一番大切だと思います。

### 実地医家との医療連携

土井 もうひとつの医療連携として大切なことは、実際に実地医家との連携になると思います。特に我々みたいな腎臓病の専門医に対して、どのようなときに紹介していただき、それをどのように実地医家の先生に戻して、一緒に連携してやっていくかというのが課題になると思うのですが、その点に関して和田先生、いかがでしょうか。

和田 これは2007年に出了た『CKD診療ガイド』が非常に参考になるのではないかと思います。ここでの紹介のタイミングは3つ記載してあります。それは、①尿たんぱく陽性で0.5 g/gクレアチニン以上、もしくは2+以上のたんぱく尿、②eGFRが50 ml/min未満、③たんぱく尿、血尿ともに陽性で1+以上の3つです。これがやはりネフローゼ症候群を含めた、いろいろな腎臓病のスクリーニングにきわめて重要だろうと考えます。そのときには、そこにも記載されていますが、かかりつけ医の先生方には、やはり検尿の再検査、特に早朝尿を含む検尿の再検査、

あるいは尿たんぱく陽性のときには、随意尿で尿中蛋白量、尿中クレアチニン濃度による比を計算していただければありがたいと思います。また、推定GFRも評価していただけると、先ほど申し上げた腎機能低下例もスクリーニングでき、お互いの連携がより取りやすくなると思っております。

実際、実地医家の先生方がご覧になっている糖尿病あるいは高血圧の方がいらっしゃると思いますが、その中で例えば糖尿病であっても、病期に不相应なたんぱく尿が出ている。こういったときには、やはり一度ご相談していただければと思います。

土井 確かに糖尿病のうち、腎生検をした報告では、30%は糖尿病以外の糸球体障害があると言われていいますので、病期に合わないような糖尿病とか血尿を伴うようなネフローゼ症候群を来す糖尿病というのは、少し考えなければいけないと思います。

和田 そういうときにはご相談をいただければと思っています。

土井 岸先生、実際にそういう患者さんを第一線でみておられますが、いかがですか。

岸 基本的にはネフローゼ症候群という時点で、入院の適用になります。ネフローゼ症候群であれば、専門医に紹介していただきたいと考えます。

竹岡 一般病院の立場から言うと、どうでしょうか。開業医の先生方で、例えば1日尿たんぱくが3.5 g以上、そこまで検査は多分なさらないと思うんですね。アルブミンが低くなって、あるいは総たんぱくが6.0 g/dlを切っていて、尿たんぱくが3+。私は「疑い」の時点でご紹介いただいてよいかと思います。

土井 実際ほとんど、我々のところの紹介も、24時間尿を貯めておられませんので、そうだと思います。血清たんぱくが減っていて、たんぱく尿の定性で、高値を示す時には紹介していただいているということがあると思います。

和田 最近はやはり畜尿というのが減ってきたような印象があります。

土井 そうですね。他に特に専門医の立場から実地医家の先生にお願いするようなことはございますか。

深津 さっきのCKDのガイドでいくと、もうそこまでいなくてもたんぱくが2+あれば専門医に紹介していただくことになっています。

竹岡 そうです。

深津 あるいはたんぱくが1+で、血尿があれば、ご紹介いただいた方がよいと思います。

竹岡 ネフローゼ症候群で、確診がつかなくても紹介していただくことが大切です。

深津 ネフローゼ状態なら主体が腎臓内科で治療ということになりますので、実地医家の先生には、こちらに送っていただいて治療をするというのが原則だと思います。

竹岡 そうですね。むくみが出てきた段階で、安易に利尿剤でひっぱらないで、ご紹介いただければと思います。

土井 そこは非常に大事だと思いますよね。腎前性腎不全になっておりますので、さらに利尿剤をかけると、非常に治療が難しくなりますので。

和田 ひどい場合にはショックで運ばれる方もいらっしゃる。いわゆるnephrotic crisisの状態になります。

土井 後は特にその開業医の先生にお願いすることは利尿剤と、もうひとつは食事の塩分制限の問題も大きな課題だと思います。

### 糖尿病性腎症とネフローゼ症候群

土井 糖尿病性腎症とネフローゼ症候群についてはいかがでしょうか。

竹岡 開業医の先生からの紹介の中で、もっとも多いですね。

深津 ネフローゼレンジのたんぱく尿になったら紹介いただく。それ以前は開業医の先生が

診ておられる。

竹岡 そのレンジのたんぱく尿になって、我々のところに紹介され、すぐ入院が必要となることが多いです。

土井 たぶん糖尿病腎症だと言われていて、むくみが出てきて、大変な状況になる場合に、元の病態の診断が必要となります。違うネフローゼの病気があるのか、糖尿病性腎症で悪くなってきたものか明らかにする必要があります。

竹岡 糖尿病性腎症によるネフローゼ症候群の場合ですが、なかなか効果的な治療法はないですね。

土井 最終的には、限外ろ過を中心に治療をせざるを得ない場合もありますし、それから糖尿病の先生方が一応指導しているときに、カロリー制限はされているんですが、結構塩分がすごくいい加減になっているので、血清たんぱく、アルブミンの低下に比較し、むくみがひどくなっているような患者さんもよくおられます。そういう点が少し課題としては残っているのではないかと思います。

竹岡 そうです。タイミングです。

深津 どの辺でみせていただくか、ある程度は目安を示しておいた方がいいですね。

竹岡 そうですね。

土井 たぶん臨床的にはむくみがやはりわかりやすいのですが。

深津 むくみまでいくと少し紹介して頂くには遅いような気がします。血清総たんぱくやアルブミン値が下がってきた時点でどうでしょうか。

土井 アルブミンが下がってきて、むくみが出てくるというのが大きな課題のひとつだと思います。

深津 アルブミン 3.5 g/dl くらいを切ってきたら、そろそろ紹介いただくのはどうでしょう。

竹岡 土井先生がご指摘になった食事の面で、糖尿病性ネフローゼ症候群の人達では、クレア

チニン値は低値なんですけれども、むくみは非常にひどいですね。今まで糖尿病食主体でやってきて、ではどこから腎臓食を始めるのかという問題があります。

土井 腎機能が落ちた時点では、やはりある程度のたんぱくの負荷はやめると、それと塩分制限は必要になってくると思いますし、そういう患者さんはほとんどが高血圧を伴っていますので、少なくともお薬の問題、アンジオテンシン受容体阻害薬（ARB）を含めた薬の問題と塩分制限というのは、非常に重要な課題だと思います。

和田 そうですね。やはりARB等の使用時に、クレアチニン値が前値の30%以上の上昇あるいは1mg/dl以上の上昇、血清カリウム高値（5.5mEq/l以上）の場合には、薬剤を減量するか中止して、相談していただくというのが臨床的に重要な気がします。

土井 そうですね。

竹岡 意外に腎機能は落ちていないものの、頻繁に浮腫を繰り返すような方が、糖尿病科や腎臓内科、開業の先生たちの間をぐるぐる回りながら、食事管理面での拠り所を失っているように思うのです。

土井 ただ、そういう患者さんの状況をよくみると、やはり食事が、糖尿病主体の食事療法であり、塩分制限というのは余り注意されていないのです。ネフローゼ症候群で塩分制限をしていないのはむくみますので、やはりそこが非常に欠けている点だと思います。

和田 おっしゃる通りです。やはり塩分という問題は非常に大きな問題だと思います。

土井 ネフローゼ症候群のむくみの管理におきましては大きいと思いますね。

竹岡 糖尿病食主体の管理をずっとひきずって、塩分制限にどこでスイッチするかが患者さん自身もわからないのです。

土井 だから、糖尿病内科の先生方が適切な時に紹介していただくと、我々は食事療法を大

きく変えています。ただ紹介していただけるかどうかというのは、先生の言われる一番大きな課題だと思います。

竹岡 はい。

深津 糖尿病科の先生からは、血清クレアチニン値が上ってきたら、当然紹介いただきますが、たんぱく尿についてはあまり神経質になっておられないことが少なくないようです。たんぱく尿を調べていないということもありますので、低たんぱく血症がきてから紹介いただくこともあります。

竹岡 胸に水がたまったら、糖尿病科でお手上げで腎臓内科にもってこられるケースがあります。それを繰り返すような形になっています。

土井 尿たんぱくがたくさん出ていて、ネフローゼ症候群の基準を満たしそうな人は、送っていただいたときにどう対処するかというのは、大事なことだと思いますし、そのための食事を変えていただくということが必要です。患者さんもずっと糖尿病の食事に慣れておられますので、腎臓の食事プラスということになると、課題もあるんですが、食事療法をしていただくのとしていただかないとでは全然結果は違うと思います。

竹岡 糖尿病食プラス腎臓食についてはエビデンスがなかなかありません。いろいろ調べてみましたけれどもはっきりしないですね、糖尿病食とかっていうのもないわけです。

深津 たんぱくの制限をどこまでするかというの、はっきりしていないですね。

和田 残された、実際の課題のような気がします。そこは非常に判断を迷うところでありまして、糖尿病グループと我々腎臓グループとの間のディスカッションも非常に熱心に行われる、ひとつの大きなポイントになります。

また、平成20年の4月から保険適用された、いわゆる24時間血圧測定を診察に生かすことも重要だと思います。いわゆる食塩感受性と夜間血圧が降下しないノンディッパーとの関連も知

られておりますので、それを用い患者さんに実際見せて説明することも行ってあります。

土井 あとは24時間尿を貯めていただくと、塩分の摂取量がわかります。制限されているという方でも、15gとか20g近く摂っている方もおられますので、現実的にはやはりそういうことも大切です。大学病院では患者さんがそういう意識を持って来られているので、比較的そういうことができるんですけども、特に竹岡先生、一般の基幹病院では必ずしもそういう患者さんばかり集まっていないと思いますので、その点はどうですか。

竹岡 そうですね。2つ、3つのことを食事求めるのは、なかなか難しいです。カロリーの制限、塩分の制限、加えてカリウムの制限までつくと、「先生、何を食べたらいいの」という話になります。患者さんが実際に行えるようなものを提案しないと、無理なんですね。

土井 そうですね。だから患者さんがどうしても基幹病院に集まったり、開業の先生のところに来るのとは少し違うとは思いますが、少なくともその辺は、しっかりやっていかないと治療が定着しませんね。

竹岡 病態変化にあわせて食事は変わっていくんだということを、患者さんが理解できているかということです。

和田 とても重要ですね。

竹岡 一生懸命言いますが、翌日には糖尿病科に行って、カロリーのことを言われて、もう雲散霧消という話になってしまうのです。

土井 食事の問題ですね。それともうひとつは、腎機能の問題と、血圧の問題と、ネフローゼ症候群の問題と、糖尿病の問題と、この4点くらいが食事療法のポイントになってくると思います。

和田 高齢者の場合ですと、食事制限をすると、かえって低栄養状態になる場合があります。これは臨床的に非常な問題です。

土井 そうですね。またそれも違う問題があ

りますよね。カロリーはある程度摂らせたいんですが、やはりそういう食事制限というのが、すごく難しい状況ではあると思います。

竹岡 低たんぱく食は非常に難しいですね。高齢の患者さんに「てんぷら物ばかり出して、先生、食べてみろ。」って言われましたからね。

深津 低たんぱく食の有効性は、まだまだはっきりしたエビデンスが出ていないですからね。

土井 ただ、高たんぱく食は悪くなるのは間違いないので、やはり過剰なたんぱく摂取とか、過剰な塩分摂取というのはまずいと思います。少なくとも、それはいかなるところでも指導できる話だと思いますし、是非やっていただきたいと思います。それから血液や尿のデータを患者さんに説明すれば、そういうことも理解いただけますので。

#### 難治性ネフローゼ症候群の最近の進歩

土井 次に難治性のネフローゼ症候群ですが、実際に我々腎臓内科の専門医としてみたときに、この難治性の治らないネフローゼ症候群というのが一番大きな課題になるんですけども、特に最近薬物でいくつか進歩がみられてきています。以前はもう難治性とひとくくりにしていて、うまくいかない場合が多かったのですが、薬物の進歩で、随分様相も変わってきたと思います。その点に関して和田先生、最近の話を少ししていただけないでしょうか。

和田 これは難治性ネフローゼ症候群の場合、一次性と二次性によって、背景が異なると思われます。ここでは一次性ということを中心に話をさせていただきたいと思います。少なくとも私が見る限り、3つの点で進歩があるのではと考えます。ひとつは、新しい薬剤が登場してきているということ。2番目は従来の薬剤の使用法が工夫されているということ。それから3番目としては、既存の薬剤であっても、新たな作用機序が明らかになってきているということ。この

3つではないかと思えます。

新しい薬剤では、保険の問題がござりますが、やはり大きな話題はリツキシマブだろうと思えます。これは私どもも血液内科とともにB細胞性の血液疾患に伴った難治性ネフローゼ症候群に投与した経験がござりますが、この症例では有効な結果を得ております。

2番目の、薬剤の使用方法に工夫がみられるということは1つは、薬物血中濃度、治療薬物モニタリング (TDM) をうまく使えるようになってきているということです。朝1回、あるいは朝夕2回といったその投与法の工夫、あるいは食前食後といった投与法の工夫もあるかと思えます。それから薬剤の組み合わせをうまく用いることも行っております。例えばステロイドとシクロスポリンなどのカルシニューリン阻害薬を組み合わせ投与する。こういった投与方法を含めた工夫がだんだんと浸透してきているというのが、ひとつの進歩としてあるのではないかと考えます。そして3番目の、薬剤の新たなメカニズムの解明ですが、最近、よくターゲットとなるのは、糸球体上皮細胞だろうと思えます。これまで知られていたシクロスポリンも、従来のT細胞だけではなく、糸球体上皮細胞のアクチン細胞骨格の安定化によって、抗たんぱく尿効果をきたすといった記載も最近出ました。従来のステロイドも、ネフリンの成熟化あるいはアポトーシスの回避といった新たなメカニズムに着目が集まっているというのが、最近の流れではないかと思えます。

土井 あとシクロスポリンでは、P糖たんぱくの問題も最近メカニズムとしてわかっていっています。

和田 おっしゃる通りですね。相互作用を高めることが知られるようになってきました。

土井 高めるという可能性も出ています。

和田 その点、P糖タンパクが重要な役割を果たしていると考えられています。

土井 その他の治療法の進歩に関しては、薬

剤も今、シクロスポリンの話もありますし、MMF (mycophenolate mofetil) の話もありますし、ステロイドの使用の仕方の問題も随分変わってきているとは思いますが、その他の治療法の進歩に関して、どうでしょうか。深津先生。

深津 あとは血液浄化法の、LDLアフェレーシスですが、まだ有効性に関するエビデンスとしてのレベルは低いものですが一手段とされています。我々もかなり行っています。一般的に保険上は高コレステロール血症を伴う場合となっています。いずれにしてもLDLアフェレーシス自体がその腎臓に何かいい効果があるかどうかというのは、まだまったくわかっていないと思うんですけれども、少なくともコレステロールが低下できることによって、例えばシクロスポリンの作用の感受性が増すということもありますし、そういう点では有効な方法だと思うんですね。ですから、例えばサイプロスポリンを使った場合で、非常に血清コレステロールが高い、例えば300、400 mg/dlあるような場合は、それを下げるという目的でLDLアフェレーシスを行って、下がることによってシクロスポリンが有効になってくるということもよく経験しております。LDLアフェレーシスはむしろそういう意味で有効ではないかと思っています。

土井 LDLアフェレーシスに関しては、むしろメカニズムがもうひとつよくわかっていなくて、使っているのはデキストランサルフェイトですので、カチオンの物質を吸着するので、透過性の亢進物質を吸収している可能性もありますし、いくつかの大きな課題はあると思うんです。

深津 コントロールスタディが必要だと思います。

土井 例えば血漿交換療法でも、移植の後のネフローゼ症候群に使って効果がありますし、同じような問題が起こっていると思いますので、その辺のところのメカニズムは今後追究していかなければいけない大きな課題だと思います。

和田 その点に関しまして、私どもはLDLアファレーシスに加えて、白血球除去療法というのをやっております。我々は、主にリンパ球除去療法(LCAP)をやっております。まさに土井先生がおっしゃったことですが、まだ推測の領域ではあります。Tリンパ球、最近ではBリンパ球由来も含めて、何らかの透過性因子の存在が示唆されています。リンパ球とともにLCAPによりこれを除去する可能性もあります。そのような効果を期待して我々は治療を行っています。

実際、LCAPを行いますと、早期の寛解の導入に有効である症例もみうけられます。さらに、LCAPが有効な症例は、その後続く免疫抑制療法にも比較的すみやかに反応することも経験しております。

竹岡 その位置づけはどのようなのでしょうか。ネフローゼ症候群患者であって、バスキュラー・アクセスを留置した上、免疫抑制剤あるいはステロイドが入った状況ですので、非常に感染のリスクが高い。当然ながら、優先順位としたら、非常に難治性のネフローゼ症候群の最後の選択という位置づけでよろしいのでしょうか。

和田 おっしゃる通りです。リンパ球除去療法の場合は、ブラッドアクセスは通常のvv(静脈-静脈)でできます。

竹岡 そうですね。関節リウマチの患者さんでもやっています。

土井 ではこういう現在の治療の限界とその問題点は、今お話していただいたことでだいたいあがっていると思います。

ステロイドで効かない難治性のネフローゼ症候群の中には、最近遺伝子異常が分かってきたものがいくつかあります。それは少し私から話をさせていただきますが、ネフリンの遺伝子異常によるネフローゼ症候群、それからポドシン、 $\alpha$ -アクチニン4、さらにラミニンB2も遺伝子異常の報告があります。明らかに遺伝子異常とネフローゼ症候群、難治性のネフローゼ症候群と

というのは、次の課題ではあると思います。ただし、これはやはり特殊な患者さんだと思います。一般的に起こって来るネフローゼ症候群とは少し違いますが、実際に遺伝子異常を持っている患者さんが後でネフローゼ症候群の病態が起こって来るという場合もございますので、先天性のネフローゼ症候群だけではなくて、後天性でもネフローゼ症候群を来たして来る時、こういう遺伝子異常を念頭に置いて検討していかなければいけない、今後の大きな課題のひとつではあると思います。その点に関してどうですか、和田先生。

和田 おっしゃる通りだと思います。ここ20年で、私どもが一次性と当時診断した巣状分節性糸球体硬化症、27例を振り返ってみますと、その結果、腎不全に陥ってしまった例が4例ございました。そのうちの2例を再検討してみますと、1例はミトコンドリア異常、もう1例はクラインフェルター症候群が基礎にあるということがわかってまいりました。クラインフェルター症候群と巣状分節性糸球体硬化症との関連はまだ十分わかっておりません。しかし、少なくとも一部の症例では、基礎に遺伝的背景があるかもしれないと考えています。

土井 それ以外に、今ネフローゼ症候群というのは、残された課題ということに関して、ご意見をお願いします。

深津 遺伝子異常ですけれども、実際、それを疑った場合に、検索できるようなシステムはあるのでしょうか。

土井 システムはまだできていません。幾人かの研究者が研究段階でしらべています。我々のところも一時やっていたのも事実です。ただ、それを網羅的にやるというところまではいかないと思います。それは今後の課題だと思いますし、遺伝子異常というのは、遺伝子のどの部分の異常であるのか見つけるのも、難しいところもあります。全部の遺伝子を調べるわけにはいきませんので、ある程度目安をつけてやらざるを

得ないということと、明らかな遺伝様式がどうなのかというところに課題があるのではないかと思います。

竹岡 なかなか遭遇することはないし、おそらく小児の段階でひっかかるということが多いと思っていましたので、ネフローゼ症候群で「どうだ、家族歴をとったか」と、若い先生にあまり言ったことがないのですが、やはり注目してとっておくようにしたほうがよろしいでしょうか。

和田 もちろん、家族性のものと散発性のものとあるかと思います。

土井 両方ありますので。

和田 私ども最近では、やはり遺伝というものに改めて注目をしております。例えば珍しい疾患ですが、腎コロボーマ症候群という疾患がございます。家族性を示す症例があり、視神経コロボーマと腎低形成、回転異常の存在によりスクリーニングをかけています。これはまれな

例ではありますが、これを含めて家族歴は大事だと思っております。

土井 ありがとうございます。ネフローゼ症候群の診療における注意点、それから課題、最近の進歩についてご討論いただきました。実地医家の先生方がネフローゼ症候群の患者さんを診療した時に、いかに対処すべきか、それぞれの立場から解説していただきましたが、今後のプライマリーケアにおいて、本日の座談会が少しでもお役に立てればと思います。特に一般の内科の先生と腎臓の専門医の方々の病診連携というのは、地域医療の充実という面からも特に重要な課題ですので、本日の座談会の内容から、ネフローゼ症候群の患者さんをいかに対処するかということ、今我々がいかに診療しているかということ、実地医家の先生方のご理解を深めていただければ非常にありがたいと思います。本日は、先生方には貴重なご意見をいただきました。誠にありがとうございました。

# 薬剤性腎症

深津敦司

京都大学医学部附属病院腎臓内科 診療科長

## はじめに

近年、慢性腎臓病 (chronic kidney diseases : CKD) の概念が一般化されて、腎機能の的確な把握とタンパク尿のチェックが大切であることが叫ばれている。実際、腎機能障害が存在し、尿所見がないか軽度のCKDで薬剤によるものはかなり見過ごされていると思われる。腎臓は肝臓とともに

に薬剤の主要な代謝経路であり、代謝経路あるいは排泄過程において、糸球体、尿細管、血管、間質のいずれにおいても障害を生じ得る。最も高頻度の薬剤性腎症は尿細管間質性腎炎を生じるもので、急性の身体症状が出ないことが多く、かなりの例が見逃されていると思われる。薬剤投与によ

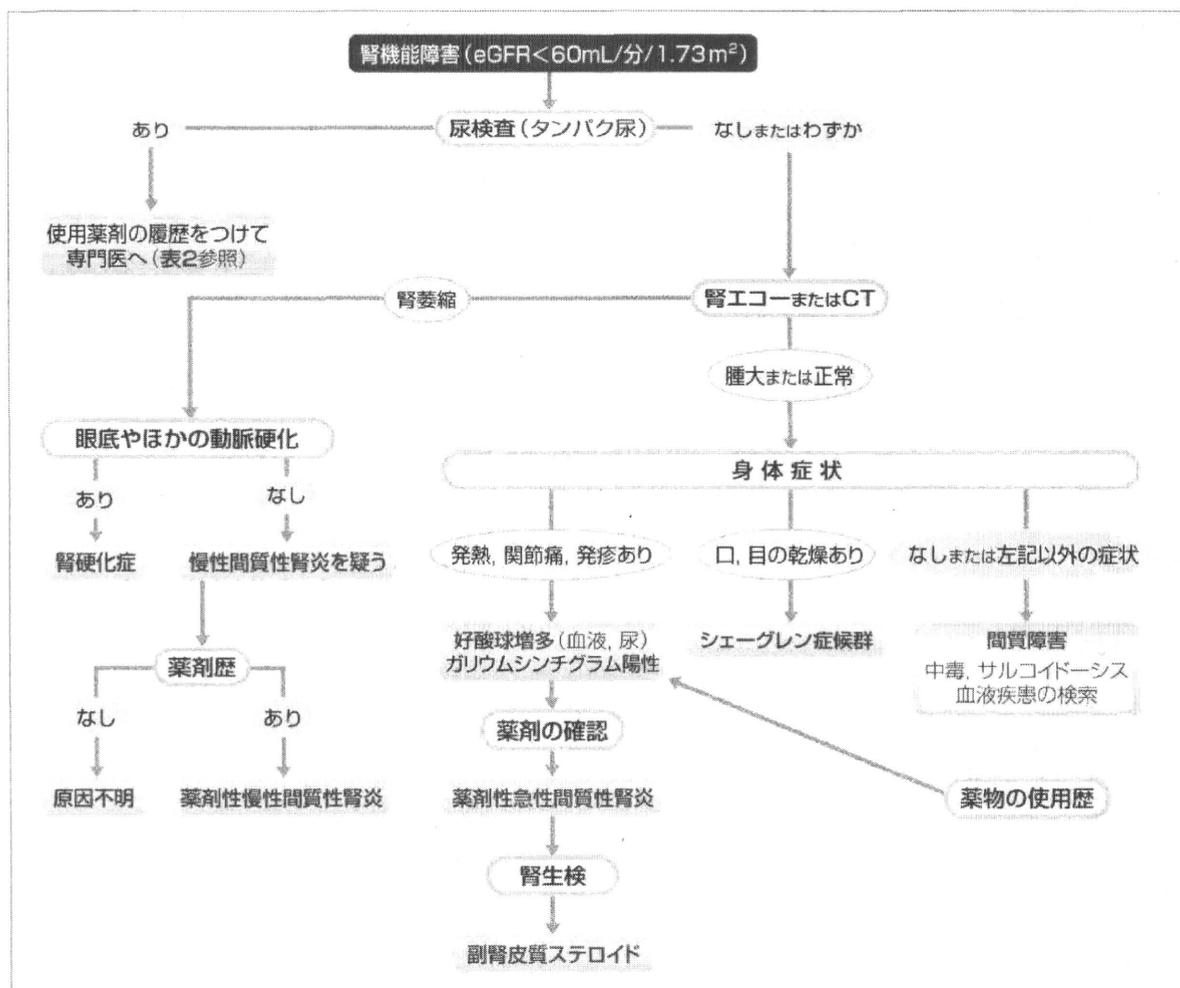


図1 薬剤性腎症診断のフローチャート

る腎障害は医原性であり、時に責任を問われることもあるので十分注意する必要がある。そのためには、腎機能を定期的に評価することと尿検査を行うことにより薬剤性腎症の可能性を考え、該当する薬剤の投与を中止することが肝要である。このことはCKD対策の一環である。腎機能の的確な把握については、最近提唱されている血清クレ

アチニン値と年齢、性により得られる推定糸球体濾過量 (eGFR) が簡便で有用である。ただし、文献的にはクレアチニンクリアランスに基づいたデータのほうが現時点では多い。

本稿では薬剤性腎症の診断とその予防のために必要な事柄について述べる。完全とはいえないが、診断のためのフローチャートを図1に示した。

## I 病態

基本的に薬剤性腎障害の病型としては、頻度は異なるがほとんどのすべての腎疾患の病態をとり得る。薬物による腎障害がどのような病型をとるかの頻度についての正確なデータは少ない。古い調査であるが、(旧)厚生省に表1のような報告<sup>1)</sup>がある。また、薬剤による糸球体障害については表2のような病態が起こり得る。

日本医薬品集<sup>2)</sup>のデータベースを検索すると、副作用の項目に腎不全で339品目、腎機能障害で161品目の薬剤がヒットする。いかなる腎疾患に関しても、腎機能障害や尿異常の原因の鑑別に必ず薬剤の存在を念頭に置き、投与された、あるいは自ら服用した薬剤を積極的に聞き出すことが必要である。薬剤性腎障害は疑いをもたなければ診断は困難であることが少なくない。診断がつかなければ治療(多くは休薬)に至らないどころか、腎障害が進行する。しかもそれは医原性であるという点が重要である。薬剤以外の原因が考えられないときに、文献的にその薬剤による腎障害の報告がないかについて調べることもある。

急性腎不全や無尿、ネフローゼ症候群のように

症候がはっきりしているものは、腎専門医でなくても容易に気づくが、何の症候もなく腎機能低下が進行しているという薬剤性腎症が頻度的に最も多い(腎機能障害33.8%)。全く気づかないうちに腎障害が発症していたということであるが、逆から見れば、このように何ら症候なく腎機能が低下している症例を見た場合、まず薬剤性を念頭に置く。そのほか、近年増加している腎硬化症の可能性も考える。

薬剤によって発症する腎症の病型に特徴があることが多い。たとえばNSAIDsでは、多くは間質性腎炎で知らない間に腎機能障害が出ていたことが多いが、時にタンパク尿、ネフローゼ症候群を呈することもある。そのほか、急性尿細管壊死による急性腎不全や特殊な例では、溶血性尿毒症症候群やANCA(抗好中球細胞質抗体)関連腎症を生じる薬剤もある。

表1 薬剤性腎障害の病型

① 急性腎不全	27.4%	④ タンパク尿, 血尿	17.7%
② 腎機能障害	33.8%	⑤ ネフローゼ症候群	8.9%
③ 無尿, 乏尿	8.4%	⑥ 間質性腎炎	1.7%

(文献1)より)

表2 薬剤による糸球体障害

① ネフローゼ症候群
膜性腎症: 抗リウマチ薬(金製剤, d-ペニシラミン), NSAIDs
微小変化群: 抗リウマチ薬(金製剤, d-ペニシラミン), NSAIDs, インターフェロン
巣状糸球体硬化症: リチウム製剤
② 急速進行性腎炎: d-ペニシラミン, プシラミン
③ ANCA関連腎症: 抗甲状腺薬(プロピルチオウラシル)
④ 溶血性尿毒症症候群: マイトマイシンC, シクロスポリン, ゲムシタピン