

特集：ネフローゼ症候群

ネフローゼ症候群の研究—最近の話題と今後の展望

池田洋一郎 南学正臣

はじめに

ネフローゼ症候群はわれわれ腎臓内科医が日常診療でしばしば遭遇する疾患であり、ステロイドに対する反応が良く、治療に対する手応えを実感できるものも多いが、患者はときに難治性のネフローゼ症候群に苦しみ、ときに慢性腎不全となり腎代替療法を選択せざるを得なくなることもある、色々な様相を呈する疾患群である。この症候群には特発性膜性腎症、微小変化群、巣状糸球体硬化症、膜性増殖性糸球体腎炎、あるいは二次性に起こる糖尿病性腎症、妊娠高血圧症、アミロイドーシスなど、さらにはその他の特殊な腎炎や先天性のネフローゼ症候群などが含まれ、一概にネフローゼ症候群といっても病態は異なっている。それでも蛋白尿という共通の現象は共通の病因論で説明可能かもしれない、例えば *nephrin* といった上皮細胞 (podocyte) の足突起 (foot process) 間のスリット膜に発現している蛋白が、蛋白尿の出現に重要な機能をもつことが明らかにされてきた¹⁾。しかし、これはフィンランドに多い先天性ネフローゼ症候群 (NPHS1) の原因蛋白として発見されたものであり、本邦においてもこの異常によるネフローゼ症候群の報告はあるが²⁾、非常に稀である。そのほかにも podocyte 関連蛋白が尿蛋白の出現に重要な役割を果たしているという報告が後続しているが、先天性のネフローゼ症候群に関する研究が多い。先天性のネフローゼ症候群よりも後天性のネフローゼ症候群の症例のほうが圧倒的に多いが、後天性のネフローゼ症候群の発症に重要な要因については、依然として不明な点が多い。

なぜネフローゼ症候群が問題なのか

ネフローゼ症候群が問題となる理由は大きく分けて二つある。一つは治療抵抗性であったり頻回再発性であったりと、いわゆる難治性ネフローゼ症候群が存在していることである。これに対してはステロイド以外にも免疫抑制剤を用いることで治療が大きく進歩した。特にカルシニューリン阻害薬 (シクロスポリンなど) といった副作用の少ない薬剤が汎用されるようになり、また、投与量や投与法の工夫 (血中濃度のモニタリング、食前1回投与など) も行われ、これまで以上に治療しやすくなってきた。さらに治療のガイドラインも整備されてきたが、しかしながら現時点では、ネフローゼ症候群の代表的な疾患の一つである膜性腎症において、尿蛋白を有意に減少させる治療薬はアルキル化剤しかないという報告がある³⁾。このような報告がある一方で、アルキル化剤は副作用の点から使いにくく、実際にはステロイドや他の免疫抑制剤が頻用されているのが実情であろう。ネフローゼ症候群の治療は、evidence が多いとは言えず、個々の医師の経験に基づいた判断に大きく依存している状況であり、この状況から脱却するためにも、信頼できるデータの蓄積が必要である。

ネフローゼ症候群におけるもう一つの問題は、慢性腎不全に移行する症例が存在することである。蛋白尿は尿細管障害をもたらす、それが持続することで尿細管間質の線維化をもたらす、最終的に腎機能が悪化するという説が認められている (後述)。例えば、一般的には腎予後良好と思われており、成人発症のネフローゼ症候群では最も頻度の高い膜性腎症であっても、日本における膜性腎症の調査では、10年腎生存率は約90%、20年腎生存率は約60%であり、これはIgA腎症の腎生存率とほぼ同じ値である⁴⁾。この報告はretrospectiveな調査に基づくものであるが、それでも膜性腎症の予後は必ずしも良好とは言えないかもしれない。ネフローゼ症候群から慢性腎不全に至る病態を完全

に解明し、治療に結びつけることが必要とされている。

蛋白尿の発症機序

蛋白尿とは、濾過装置である糸球体の係蹄壁の異常により、その透過性が亢進して血中の蛋白が尿中に漏出する状態をいう。糸球体の構造がもともと変化している場合と、何らかの要因によって、もともと正常であった糸球体の構造が変化する場合がある。前者は先天性の、後者は後天性のネフローゼ症候群の原因となっている。

先天性ネフローゼ症候群に関し、前述の podocyte のスリット膜に発現する nephrin を嚆矢としてさまざまな podocyte 関連蛋白が同定されてきた。すなわち、podocin や α -actinin 4, CD2AP といった podocyte に発現する蛋白の異常により、難治性ネフローゼ症候群を呈する先天性の巢状糸球体硬化症(以下、FGS)となることが報告された^{5,6)}。このような研究から、糸球体係蹄壁の構成成分のなかでも、特に podocyte が蛋白尿発症において重要な役割を果たしていると考えられるようになった。

しかし、先天性のネフローゼ症候群よりも後天性のネフローゼ症候群のほうが圧倒的に頻度は高く、後天性のネフローゼ症候群においては、糸球体係蹄壁はほぼ正常で、何らかの因子が存在している特殊な条件下で係蹄壁の構造が変化し、血中の蛋白透過性が亢進して蛋白尿が出現すると推測される。FGS を原疾患とする末期腎不全患者に腎移植を行うと、高率に FGS が再発することが知られており、このことから、FGS の発症には液性因子の関与が考えられているが、ヒトにおける確実な因子はいまだに見つかっていない⁷⁾。微小変化群はそれ単独で慢性腎不全になることは少ないが、FGS と同じように腎移植後に急速に再発することが報告されている⁸⁾。また、微小変化群のドナー腎を移植すると急速にネフローゼ症候群が改善することが知られており、これらの事実から、微小変化群もその発症に何らかの液性因子が関与していると考えられている。しかしながら、これもヒトにおいてはいまだに確実なものは見つかっていない。動物実験モデルでは、例えば nephrin と NPH1 に対する抗体を投与すると蛋白尿が出現するようになるが、ヒトにおいてこのような現象は報告されておらず、また、病理組織像も電子顕微鏡にて foot process effacement が認められず、微小変化群のモデルとするには難がある⁹⁾。一方で、最近では、このような疾患では異常な液性因子が存在しているのではなく、むしろ正常に podocyte を機能させる液性因子が欠如しているの

はないかという考えも出てきた。

FGS や微小変化群に対し、膜性腎症は腎移植後に再発することは少なく、これは自己腎を抗原とした抗体関連の腎症であることを示唆している。膜性腎症では、免疫複合体は係蹄壁で局所的な免疫反応によって生じるのか(*in situ* immune complex formation)、血中に循環している自己抗原と反応して生じるのか(circulating immune complex)、という問題が古くからあったが、現在では、特発性膜性腎症については後述の Heymann 腎炎の研究などから、*in situ* immune complex formation による疾患であると考えられている¹⁰⁾。

膜性腎症と Heymann 腎炎モデル

Heymann 腎炎モデル、すなわち、ラットの podocyte と尿管刷子縁に発現している megalin という蛋白に反応する抗体を用いて作製した腎炎モデルは、臨床像も病理組織像もヒトの膜性腎症に酷似しており、局所的な免疫反応による膜性腎症の発症の研究が進んできた¹¹⁾。現在では、podocyte の foot process 近傍にて megalin と自己抗体が反応を起こすことで免疫複合体が形成され、さらに補体系が活性化されることでさまざまな下流の経路が活性化されると考えられている。補体の刺激により podocyte から活性酸素が発生し、内部のアクチン線維の配列が変化して foot process にあるスリット膜が破綻し蛋白尿が出現する^{12,13)}。また、補体刺激は podocyte において小胞体ストレスを引き起こし、これがさまざまな下流のシグナル伝達経路を活性化させ膜性腎症の発症に寄与する¹⁴⁾。さらに、障害を受けた podocyte は 4 型コラーゲンやラミニンといった構造蛋白を過剰分泌することで基底膜が肥厚していくことがわかった¹⁵⁾。しかし megalin は、ヒトにおいて尿管細管では発現しているが podocyte では発現していなかった¹⁶⁾。megalin に代わるヒトにおける膜性腎症発症の原因抗原の検索は現在でも続いているが、その候補として neutral endopeptidase (NEP) があげられている¹⁷⁾。これは、ヒトの podocyte に発現している膜性腎症の抗原として初めて報告された蛋白であるが、先天的にこの蛋白が欠損している母親が、この蛋白をヘテロでもつ子供を出産した場合に、母体にできた抗体が新生児の podocyte 上にある NEP を認識して免疫複合体を形成し、ネフローゼ症候群を発症することによって発見された。母親の抗体を精製してウサギに投与すると膜性腎症が発症することも確認された。しかしながら、成人の膜性腎症においては本蛋白の関

与はいまだに見出されておらず、続発性の膜性腎症においては免疫複体のなかにB型肝炎ウイルス抗原、*Helicobacter pylori* 抗原、腫瘍抗原などが見出されているものの、それらの役割も不明である¹⁸⁾。成人の膜性腎症においてNEPのような蛋白がほかにもあるのか、もしあるとしたら膜性腎症を惹起する共通の構造は何か、など興味深い問題は多い。

前述のように、膜性腎症の治療はいまだに議論されている大きな問題である。その治療法が確立しない理由としては、長期にわたる疾患で自然寛解する症例もあるため、臨床研究においてははっきりした結果を得るのが難しいこと、さらに人種によって疾患の経過に差がある可能性があること、などがあげられる。最近の総説では、リスクの低いと考えられる症例については保存的に観察し、リスクの高い症例については積極的な治療を行う、すなわち、ステロイドにシクロホスファミドなどの免疫抑制剤を組み合わせる使用が推奨されている¹⁹⁾。これが現時点での世界的なコンセンサスと考えられるが、本邦の膜性腎症は欧米のものより予後が良いと考えられており、ステロイド治療のみでよいとする意見もあり、今後の更なる臨床研究が必要であろう。

ネフローゼ症候群における T 細胞の関与

糸球体壁の透過性を亢進させる因子は、これまでの研究からリンパ球系、特に T 細胞に由来している可能性が高いことが推測されてきた²⁰⁾。これは、ステロイドや免疫抑制剤のなかでも T 細胞系の免疫を抑制するカルシニューリン阻害薬が有効であることから推測される。もちろんステロイドの作用機序はこれ以外にもあると考えられており、例えば、ネフローゼ症候群における podocyte のアポトーシスを抑制する効果もあると報告されている²¹⁾。しかしながら、T 細胞由来の蛋白尿をもたらす物質はいまだに同定されていない。

また、T 細胞には CD4 陽性のヘルパー T 細胞と呼ばれる細胞があり、これはさらに Th1 と Th2 のサブセットに分類される。Th1 は IL-12 の存在下で分化して、分化後は IFN- γ などを産生する T 細胞であり、単球系細胞や NK 細胞の活性化能ももち、ウイルスおよびウイルス感染細胞、腫瘍細胞の駆除に重要な役割をしている細胞と考えられている。Th2 は IL-4 の存在下で分化して、分化後は IL-4 などを産生する T 細胞であり、IL-4 などの刺激を B 細胞に伝達することで抗体を産生させ、液性免疫を司って

いる。正常な生体内では Th1/Th2 バランスが保たれていることで自己免疫疾患やアレルギー反応が起こらずに異物除去が行われるが、ネフローゼ症候群ではこのバランスが崩れ、また、疾患によって Th1 と Th2 の優位性が異なることが報告された。すなわち、メサングウム増殖性腎炎あるいは半月体形成性腎炎では Th1 が優位となり、膜性腎症や微小変化群では Th2 が優位であると報告された²²⁾。血尿が主体の疾患では Th1 が優位で、蛋白尿が主体の疾患では Th2 が優位と換言することもできる。しかし、免疫細胞のサブセットがネフローゼ症候群の発症機序にどのように関与しているのかはいまだに解明されていない。

蛋白尿の発生機序とそれによる腎障害進行の機序

糸球体糸球壁の透過性が亢進すると、原尿中に多量の蛋白が漏出する。漏出した蛋白は主に近位尿細管上皮細胞にて再吸収されるが、その吸収域値を超えたときに尿蛋白が認められるようになる。正常でも原尿中に蛋白は少量存在するが、尿細管での吸収域値を超えないため、通常、尿蛋白は陰性となる。尿蛋白が認められる状態が持続すると、尿細管では常に最大限に原尿中の蛋白を再吸収しており、例えばアルブミン、アルブミン結合脂肪酸、トランスフェリン、補体、各種の成長因子などが、尿細管上皮細胞で再吸収される過程で小胞体ストレスなどを引き起こし²³⁾、あるいは直接的な細胞損傷によって尿細管上皮細胞に障害を与えることが報告されている。

ある程度腎障害が進行すると、その原疾患(糸球体疾患)によらず、糸球体硬化による濾過総面積の減少と尿細管間質病変の線維化や傍糸球体毛細血管叢の減少、それに伴う慢性腎虚血などによる尿細管間質障害が主な原因となつて、慢性腎不全はさらに進行していくと考えられるようになってきた(慢性腎不全の final common pathway)²⁴⁾。また、最近の研究では蛋白尿自体が尿細管からの血管作動性物質の産生を促すことも示されており、蛋白尿と腎臓の慢性虚血の関連も示唆されている²⁵⁾。実際に、古くから病理学的にも、糸球体疾患において糸球体病変よりも尿細管間質病変のほうが予後と関連しているといわれてきた^{26~28)}。

糖尿病性腎症とネフローゼ症候群

糖尿病患者は年々増加しており、わが国の糖尿病患者数は約 750 万人といわれており、また、糖尿病の可能性を否

定できない症例も含めると約1,600万人もいるといわれている(2004年度厚生労働省調査)。透析患者が約25万人(2005年日本透析医学会調査)おり、毎年約1万人ずつ透析患者が増加していること、また、透析導入の最も多い原疾患は現在では糖尿病性腎症であることを考えると、糖尿病に対する早急な介入が必要とされる。

糖尿病の病態生理は以前より多くの研究がなされ、例えばPPAR γ とチアゾリジン系インスリン抵抗性改善薬、あるいはアディポネクチンなど、インスリンそのものではなく血糖変動に関与する物質の研究が進み、糖尿病という疾患がインスリンの欠乏という単純なものでは説明できなくなってきた。さらに遺伝子組み換え超速効型インスリンアナログの開発、速効型インスリン分泌促進薬の開発、さらには現時点では製品化には至っていないが、経口インスリン製剤も開発されつつあり、血糖コントロールという糖尿病自体の治療も進歩していることが実感される。

しかしながら、糖尿病性腎症に関して言うと、18世紀後半に糖尿病と蛋白尿の相関関係が見出され、1930年代にKimmelstielとWilsonが糖尿病患者の結節性病変(Kimmelstiel-Wilson病変)を認め、蛋白尿や高血圧と相関があると提唱して以降、画期的な進展はない。蛋白尿発症にpodocyteのスリット膜が重要であることはわかっていても、いまだ治療に結びついていないのが現状である。また、糖尿病性腎症のモデル動物であるSTZ投与モデルは昔から用いられてきたが、尿蛋白は認められるものの、高血糖の再現性が高くなく、結節性病変がなく、また末期腎不全にも至らないため、モデルとして適切かどうか疑問視されてきた。近年、血管内皮細胞にRAGE(advanced glycation endproductsの受容体)を、そして膵島 β 細胞にiNOS(inducible NO synthase)、さらにはmegsinという糸球体特異的なserine protease inhibitorを過剰発現させると高血糖、蛋白尿、結節性病変を認めることが報告され、糖尿病性腎症の新しいモデル動物が確立されつつあり^{29,30)}、今後の研究が期待される。

ヒトにおいては、糖尿病性腎症は臨床的に診断されることが多く、尿蛋白が認められ、糖尿病罹患期間が長いこと、糖尿病性網膜症が存在していることなどを根拠に診断されることが多いが、実際に腎生検を行ってみると糖尿病性腎症ではなかったり、あるいは他の疾患がオーバーラップしている症例もしばしば経験される。糖尿病性腎症に対する腎生検の是非が古くより議論されているが、ヒトにおける糖尿病性腎症の病理の歴史は他の疾患のそれに比べて浅いのは事実であり、今後の検討課題である。糖尿病性腎

症の特徴は蛋白尿であるが、ときにネフローゼ症候群となる。ここで問題なのが、末期腎不全でなくともネフローゼ症候群となることがあり、また、血糖・血圧コントロールが非常に良くてもネフローゼ症候群となりうることである。もちろん腎生検により膜性腎症などの疾患が見つかる症例もあるが、糖尿病性腎症単独でネフローゼ症候群となっている症例も経験される。投与されている薬剤の問題や、そもそも「糖尿病性腎症になりやすい体質」がある可能性もあり、糖尿病性腎症における更なる研究が必要であろう。

妊娠高血圧症とネフローゼ症候群

妊娠高血圧症(2005年4月より妊娠中毒症から名称変更)では、内皮細胞障害により蛋白尿、浮腫、痙攣などの症状が出現することが知られている。この蛋白尿はネフローゼ症候群となることが多く、病理組織学的にglomerular endotheliosisという内皮細胞の腫大・増加が認められる状態となっていることは以前から知られていたが、その発症機序は不明のままであった。近年、内皮細胞障害がsFlt-1(soluble fms-like tyrosine kinase 1)というVEGF(血管内皮増殖因子)やPlGF(胎盤増殖因子)の阻害因子が増加することで、VEGFやPlGFの効果を減弱させ、その結果、内皮細胞障害がもたらされることが報告された³¹⁾。また、endoglinというTGF- β_1 (transforming growth factor- β_1)の阻害因子が増加することで内皮細胞から産生される血管拡張物質であるNO(一酸化窒素)が減少して、胎盤虚血となり内皮細胞障害が惹起されることが報告された³²⁾。これらの報告において、内皮細胞障害は単独で蛋白尿をもたらすのではなく、例えばnephrinの発現が減少する³¹⁾など上皮細胞障害に連続していることが示されており、基底膜をはさんで内皮細胞とpodocyteの間でどのようなシグナル伝達が起きているのか、非常に興味深いところであり、今後の研究が期待される。

おわりに

ネフローゼ症候群は臨床的な側面から基礎的な側面に至るまで、古くから活発に研究されてきた分野であり、現在でもなお、その勢いは衰えていない。蛋白尿の発生機序は血尿の発生機序とならんで古くから研究されてきたが、いまだに完全には解決されていない問題である。今後の、ネフローゼ症候群に対する、これまで以上に精力的な研究が期待される。

文 献

1. Kestila M, Lenkkeri U, Mannikko M, et al. Positionally cloned gene for a novel glomerular protein--nephrin--is mutated in congenital nephrotic syndrome. *Mol Cell* 1998 Mar ; 1(4) : 575-582.
2. Aya K, Tanaka H, Seino Y. Novel mutation in the nephrin gene of a Japanese patient with congenital nephrotic syndrome of the Finnish type. *Kidney Int* 2000 ; 57(2) : 401-404.
3. Schieppati A, Perna A, Zamora J, et al. Immunosuppressive treatment for idiopathic membranous nephropathy in adults with nephrotic syndrome. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006.
4. Shiiki H, Saito T, Nishitani Y, et al. Research Group on Progressive Renal Diseases in Japan. Prognosis and risk factors for idiopathic membranous nephropathy with nephrotic syndrome in Japan. *Kidney Int* 2004 ; 65(4) : 1400-1407.
5. Boute N, Gribouval O, Roselli S, et al. NPHS2, encoding the glomerular protein podocin, is mutated in autosomal recessive steroid-resistant nephrotic syndrome. *Nat Genet* 2000 ; 24 : 349-354.
6. Kaplan JM, Kim SH, North KN, et al. Mutations in ACTN4, encoding alpha-actinin-4, cause familial focal segmental glomerulosclerosis. *Nat Genet* 2000 ; 24 : 251-256.
7. Schachter AD, Harmon WE. Single-center analysis of early recurrence of nephrotic syndrome following renal transplantation in children. *Pediatr Transplant* 2001 ; 5 : 406-409.
8. Hoyer JR, Vernier RL, Najarian JS, et al. Recurrence of idiopathic nephrotic syndrome after renal transplantation. *Lancet* 1972 ; 2 : 343.
9. Liu G, Kaw B, Kurfis J, et al. Neph1 and nephrin interaction in the slit diaphragm is an important determinant of glomerular permeability. *J Clin Invest* 2003 ; 112 : 209.
10. Nangaku M, Couser WG. Mechanisms of immune-deposit formation and the mediation of immune renal injury. *Clin Exp Nephrol* 2005 ; 9 : 183-191.
11. Quigg RJ. Why study membranous nephropathy in rats ? *Kidney Int* 2003 ; 64 : 2318.
12. Cybulsky AV, Quigg RJ, Salant DJ. Experimental membranous nephropathy redux. *Am J Physiol Renal Physiol* 2005 ; 289 : F660.
13. Nangaku M, Shankland SJ, Couser WG. Cellular response to injury in membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2005 ; 16 : 1195.
14. Cybulsky AV, et al. Complement C5b-9 membrane attack complex increases expression of endoplasmic reticulum stress proteins in glomerular epithelial cells. *J Biol Chem* 2002 ; 277 : 41342-41351.
15. Floege J, Johnson RJ, Gordon K, et al. Altered glomerular extracellular matrix synthesis in experimental membranous nephropathy. *Kidney Int* 1992 ; 42 : 573.
16. Ronco P, Debiec H. Molecular pathomechanisms of membranous nephropathy : from Heymann nephritis to alloimmunization. *J Am Soc Nephrol* 2005 ; 16(5) : 1205-1213.
17. Debiec H, Nauta J, Coulet F, et al. Role of truncating mutations in MME gene in fetomaternal alloimmunisation and antenatal glomerulopathies. *Lancet* 2004 ; 364(9441) : 1252-1259.
18. Ronco P, Debiec H. Molecular pathomechanisms of membranous nephropathy : from Heymann nephritis to alloimmunization. *J Am Soc Nephrol* 2005 ; 16(5) : 1205-1213.
19. du Buf-Vereijken PWG, Branten AJW, Wetzels JFM. Idiopathic membranous nephropathy : outline and rationale of a treatment strategy. *Am J Kidney Dis* 2005 ; 46(6) : 1012-1029.
20. Eddy AA, Symons JM. Nephrotic syndrome in childhood. *Lancet* 2003 ; 362(9384) : 629-639.
21. Wada T, Pippin JW, Marshall CB, et al. Dexamethasone prevents podocyte apoptosis induced by puromycin aminonucleoside : role of p53 and Bcl-2-related family proteins. *J Am Soc Nephrol* 2005 ; 16 : 2615.
22. Tipping PG, Kitching AR. Glomerulonephritis, Th1 and Th2 : what's new ? *Clin Exp Immunol* 2005 ; 142 : 207.
23. Ohse T, Inagi R, Tanaka T, et al. Albumin induces endoplasmic reticulum stress and apoptosis in renal proximal tubular cells. *Kidney Int* 2006 ; 70(8) : 1447-1455.
24. Nangaku M. Chronic hypoxia and tubulointerstitial injury : a final common pathway to end-stage renal failure. *J Am Soc Nephrol* 2006 ; 17(1) : 17-25.
25. Takase O, et al. NK- α B-dependent increase in intrarenal angiotensin II induced by proteinuria. *Kidney Int* 2005 ; 68 : 464-473.
26. Nath KA. Related Articles, Tubulointerstitial changes as a major determinant in the progression of renal damage. *Am J Kidney Dis* 1992 ; 20(1) : 1-17.
27. Risdon RA, Sloper JC, De Wardener HE. Relationship between renal function and histological changes found in renal-biopsy specimens from patients with persistent glomerular nephritis. *Lancet* 1968 ; 2(7564) : 363-366.
28. Schainuck LI, Striker GE, Cutler RE, et al. Structural-functional correlations in renal disease. II. The correlations. *Hum Pathol* 1970 ; 1(4) : 631-641.
29. Yamamoto Y, Kato I, Doi T, et al. Development and prevention of advanced diabetic nephropathy in RAGE overexpressing mice. *J Clin Invest* 2001 ; 108 : 261-268.
30. Inagi R, Yamamoto Y, Nangaku M, et al. A severe diabetic nephropathy model with early development of nodule-like lesions induced by megsin overexpression in RAGE/iNOS transgenic mice. *Diabetes* 2006 ; 55(2) : 356-366.
31. Sugimoto H, Hamano Y, Charytan D, et al. Neutralization of circulating vascular endothelial growth factor (VEGF) by anti-VEGF antibodies and soluble VEGF receptor 1 (sFlt-1) induces proteinuria. *J Biol Chem* 2003 ; 278(15) : 12605-12608.
32. Levine RJ, Lam C, Qian C, Yu KF, et al. Soluble endoglin and other circulating antiangiogenic factors in preeclampsia. *N Engl J Med* 2006 ; 355(10) : 992-1005.