

# 当院における成人発症微小変化型ネフローゼ症候群の臨床的特徴

森 大輔\* 新沢真紀\*\* 難波倫子\*\* 山口嘉土\*  
板野精之\* 今北菜津子\* 松田 潤\*\* 村田尚子\*  
竹治正展\* 山本陵平\*\* 猪阪善隆\*\* 山内 淳\*

Clinical characteristics of adult-onset minimal change nephrotic syndrome in our hospital

Daisuke MORI\*, Maki SHINZAWA\*\*, Tomoko NAMBA\*\*, Yoshito YAMAGUCHI\*, Seiji ITANO\*,  
Natsuko IMAKITA\*, Jun MATSUDA\*\*, Hisako MURATA\*, Masanobu TAKEJI\*, Ryohei YAMAMOTO\*\*,  
Yoshitaka ISAKA\*\*, and Atsushi YAMAUCHI\*

\*Division of Nephrology, Osaka Rosai Hospital, \*\*Department of Geriatric Medicine and Nephrology,  
Osaka University Graduate School of Medicine, Osaka, Japan

## 要 旨

**目 的**：成人発症 MCNS におけるステロイド反応性や合併症発症について検討された報告は少なく、その特徴について必ずしも明確にされていない。当院における成人発症 MCNS 患者を対象として臨床的特徴につき検討した。

**対象と方法**：1994 年から 2009 年まで当院にて成人発症の MCNS と診断された 40 例を対象とした。50 歳以上を高年齢群とし、寛解までの期間や合併症の頻度につき比較した。

**結 果**：男性 28(70%)例、年齢 42[28~63]歳(Median[25~75%])、追跡期間 7[4~9]年、入院時血清 Alb 値 1.8±0.3 g/dL、eGFR 74[64~94]mL/min/1.73 m<sup>2</sup>、腎生検時の尿蛋白 7.8[3.9~10.4]g/日、収縮期血圧 125±17 mmHg、selectivity index 0.110±0.064 であった。治療は 1 例を除きステロイドパルス療法を行い、以後、プレドニゾロンを 0.78±0.12 mg/kg/日で開始した。12[8~21]日で完全寛解に至り、高年齢群で有意に寛解導入までの期間が延長した(p=0.011)。治療開始から完全寛解まで 2 週間以内の Early responder 群と 2 週間を超えた Late responder 群で比較したところ、後者は高年齢(p<0.01)、診断時 eGFR 低値(p<0.001)であり、腎間質の線維化が多く認められた(p<0.05)。経過中 14 例(35%)で急性腎障害(AKI)を合併し、高年齢群で有意に頻度が高かった(p=0.005)。AKI 合併例では、診断時 eGFR 低値(p<0.002)であり、細胞性円柱が有意に認められた(p<0.05)。また 19 例(51%)で再発を認め、高年齢群では有意に再発率は低かった(p<0.05)。

**結 論**：高齢発症 MCNS では寛解導入まで長期間を要し、AKI を合併する頻度が高いことが示唆され、より慎重な対応が必要と考えられた。

**Objective** : Few findings are available regarding adult-onset minimal change nephrotic syndrome (MCNS) with respect to the disease course and complications, such as acute kidney injury (AKI). We therefore performed a retrospective review to characterize the clinical presentations, steroid responsiveness and complications of adult-onset MCNS patients in our hospital.

**Patients and Methods** : We retrospectively reviewed 40 cases of idiopathic adult-onset MCNS who had been investigated and treated at a single center. Patients between 18 and 50 years of age (Younger group) at the time

of biopsy were compared with those older than 50 years (Older group) with regard to demographic data, clinical features and treatment outcome.

**Results** : Baseline characteristics of the 40 patients were : median age, 42 years (interquartile range : 28~63 years) ; male, 70 % ; mean ( $\pm$  standard deviation) systolic and diastolic blood pressures,  $125 \pm 17$  mmHg and  $78 \pm 12$  mmHg, respectively ; estimated glomerular filtration rate (eGFR),  $74 \text{ mL/min/1.73 m}^2$  (range :  $64 \sim 94 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ ) ; serum albumin,  $1.8 \pm 0.3 \text{ g/dL}$  ; and urinary protein,  $7.8 \text{ g/day}$  (range :  $3.9 \sim 10.4 \text{ g/day}$ ). All except for one patient received steroid pulse therapy. Time to complete response (CR) was 12 days (range : 8~21 days). Time to CR was significantly longer in the Older group ( $p=0.011$ ). The Late-responder group (time to CR > 2 weeks) was significantly older ( $p<0.01$ ), with a low eGFR ( $p<0.001$ ) and a higher prevalence of interstitial fibrosis in renal biopsy before the initiation of corticosteroid therapy ( $p<0.05$ ), compared with the Early-responder group. AKI was observed in 14 patients. Patients with an episode of AKI were significantly older ( $p=0.005$ ), with a lower eGFR ( $p<0.002$ ) and a higher prevalence of cellular casts ( $p<0.05$ ). At the follow-up, 19 patients (51 %) had experienced relapses. The relapse rate was significantly lower in the Older group than in the Younger group ( $p<0.05$ ).

**Conclusion** : The present study revealed that older patients had a longer period to CR and a higher risk of AKI at follow-up.

Jpn J Nephrol 2012 ; 54 : 1023-1030.

**Key words** : minimal change nephrotic syndrome, acute kidney injury, steroid pulse therapy, interstitial fibrosis

## 緒言

微小変化型ネフローゼ症候群(MCNS)は、わが国の一次性ネフローゼ症候群の病理型分類において 38.7%と最も多くを占めている。年齢層別の一次性糸球体疾患の病理型頻度をみると、小児例では MCNS が 80%弱と大部分を占めており<sup>1)</sup>、高齢発症ネフローゼ症候群のなかでも 16.7%と膜性腎症に次いで多く認められている<sup>2)</sup>。

MCNS は一般に治療反応性が良いとされているが<sup>3,4)</sup>、小児例に比べ成人例では、治療開始後寛解に至るまで長期間を要することが知られている<sup>5,6)</sup>。特に高齢者では合併症などにより治療に難渋することもあるが、成人発症 MCNS におけるステロイド反応性や合併症発症のリスクについて検討された例は少なく、その特徴について必ずしも明確にされていない。

そこで今回、当院における成人発症 MCNS 患者を対象とし、寛解に至るまでの期間および急性腎障害 (acute kidney injury : AKI) を含めた合併症併発の有無に影響する因子を明らかにすべく、組織学的相違を含めて検討を行った。

## 対象および方法

1994 年から 2009 年までの 16 年間に当院で施行した腎生検のなかで、成人発症 (腎生検時年齢 18 歳以上) の原発性 MCNS と診断された 40 例を対象とした。なお、本研究の内容は全対象者患者から同意を得たうえで実施した。対象患者を診断時年齢が 50 歳以上の高年齢群 (Older group)

と 50 歳未満の低年齢群 (Younger group) に分け、組織所見を含めた臨床的背景、治療効果、合併症、再発の有無について比較検討を行った。腎生検時のデータをベースラインとし、ステロイド治療開始時を観察開始時期とした。なお、本検討においてステロイド治療が腎生検に先行した例はなく、最終観察日は 2010 年 12 月 31 日とした。組織所見として、小動脈の線維性内膜肥厚や細動脈の硝子化といった動脈硬化性病変の有無につき検討した。また間質の線維化に関しては、移植腎病理の Banff 分類<sup>7)</sup>における腎間質の線維化基準を適用し、ci1 以上 (腎間質線維化が被膜直下を除く皮質の 5%以上を占める) を間質の線維化ありと評価した。また、蛍光抗体法における IgM 沈着の有無についても評価を行った。

治療プロトコールに関しては、1 例を除きステロイドパルス療法 (mPSL 1 g/日 3 日連続点滴静注) を行い、後療法としてプレドニゾン内服 40~60 mg/日 ( $0.78 \pm 0.12 \text{ mg/kg}$ ) を初期量とし、4 週おきに 10 mg ずつ減量を行った。他の 1 例は経口ステロイドのみにて加療されていた (プレドニゾン初期投与量 70 mg/日 ;  $0.89 \text{ mg/kg}$ )。なお、ステロイド抵抗例や再発例には適宜免疫抑制薬が使用された。実際に免疫抑制薬を併用したのは 14 例 (35%) であり、全例シクロスポリンであった。なお、経過中に 9 例 (23%) でレニン・アンジオテンシン系 (RAS) 阻害薬が併用され、10 例 (25%) で抗血小板薬、2 例 (5%) で抗凝固薬が使用された。治療効果の判定は、日本腎臓学会のネフローゼ症候群診療指針<sup>2)</sup>の判定基準に準じ、尿蛋白 0.3 g/日未満 (0.3 g/gCr 未満に相当) と定義した。また再発に関しても同様に、

Table 1. Baseline characteristics (at the time of biopsy)

	n=40
Age at presentation (year)	42 [28~63]
Male (n(%))	28 (70)
Systolic blood pressure (mmHg)	125 ± 17
Diastolic blood pressure (mmHg)	78 ± 12
Serum creatinine (mg/dL)	0.9 [0.7~1.0]
eGFR (mL/min/1.73 m <sup>2</sup> )	74 [64~94]
Serum albumin (g/dL)	1.8 ± 0.3
Urine protein (g/day)	7.8 [3.9~10.4]
Presence of cellular cast (n(%))	22 (55)
FENa (%)	0.59 ± 0.59
Selectivity index	0.110 ± 0.064
〈Medications at the time of biopsy〉	
Diuretics (n(%))	31 (78)
RAS inhibitors (n(%))	6 (15)
〈Histological findings〉	
Arteriosclerosis and/or arteriolosclerosis (n(%))	6 (15)
Interstitial fibrosis (n(%))	19 (48)
Deposition of IgM (n(%))	6 (15)

Mean ± SD, Median [25~75 %], number (%)

完全寛解から尿蛋白 1 g/日 (1 g/gCr) 以上、または (2+) 以上の尿蛋白が 2~3 回持続する場合と定義した。

さらに合併症として、AKI と感染症につき検討した。AKI の定義は RIFLE 分類<sup>8)</sup>のうち血清クレアチニン値の変化の基準を用い、ベースライン (腎生検時) と比較して 1.5 倍以上、またはベースラインが 4.0 mg/dL 以上で 0.5 mg/dL 以上の上昇を認めた例を AKI 併発 (≥Risk) とした。感染症に関しては、CRP の上昇とともに、発熱や呼吸器症状、消化器症状などの他覚所見を有し、抗菌薬、抗ウイルス薬、抗真菌薬などの加療を要した例と定義した。

統計学的解析は 2 群間の差の検定には Mann-Whitney U 検定、Fisher の直接確率計算法を用い、2 種の数値間の関係については Spearman 順位相関を用い、累積寛解率および再発率は Kaplan-Meier 法を用いて算出し、生存曲線の群間比較は Log-rank 法を用いた。なお、生存解析において、寛解に関してはステロイドによる治療開始時を、再発に関しては完全寛解時を観察開始時点とした。p < 0.05 を有意と判定した。

## 結 果

総数 40 例の追跡期間は 7 [4~9] 年であり、腎生検施行時の年齢は 42 [28~63] 歳、男性 28 例 (70 %) と女性の割合が高かった (Table 1)。生検時の血清 Alb 値 1.8 ± 0.3 g/dL、

eGFR 74 [64~94] mL/min/1.73 m<sup>2</sup>、尿蛋白 7.8 [3.9~10.4] g/日、収縮期血圧 125 ± 17 mmHg、selectivity index 0.110 ± 0.064 であった。なお、生検時 31 例 (78 %) で利尿薬が投与され、6 例 (15 %) で RAS 阻害薬が内服されていた。

組織学的所見では、動脈硬化性病変を有する例が 6 例 (15 %)、間質の線維化を呈する例が 19 例 (48 %)、蛍光抗体法にて IgM の沈着が 6 例 (15 %) に認められた。また、電子顕微鏡所見にて全例びまん性に足突起の消失が認められたが、高電子密度沈着物といった他の腎疾患を示唆する所見はみられなかった。

40 例のうち、生検時年齢 50 歳以上を高年齢群 (Older group)、50 歳未満を低年齢群 (Younger group) として、生検時の臨床的背景について比較検討を行った (Table 2)。高年齢群 18 例は生検時年齢 65 [57~68] 歳であり、低年齢群 22 例は 29 [21~35] 歳であった。生検時臨床的背景に関しては、両群間で男女比、血清アルブミン値、尿蛋白などに有意差は認められなかったが、高年齢群では、eGFR が有意に低値 (p < 0.005)、FENa が有意に高値 (p = 0.011) であり、また腎病理所見にて動脈硬化性病変 (p = 0.013)、間質の線維化 (p < 0.001) が有意に多く認められた。

ステロイド加療により、40 例中 37 例 (93 %) が完全寛解に至った。治療開始から完全寛解までの期間の中央値は 12 [8~21] 日であり、半数以上の 23 例 (58 %) が 2 週間以内であった。なお、1 例 (3 %) は不完全寛解 I 型、2 例 (5 %) は

Table 2. Comparison between Older group and Younger group

	Older group (n=18)	Younger group (n=22)	p-value
Age at presentation (year)	65 [57~68]	29 [21~35]	—
Male (n(%))	12 (67)	16 (73)	0.945
Systolic BP (mmHg)	125±18	124±17	0.914
Diastolic BP (mmHg)	78±12	78±13	1.000
eGFR at presentation (mL/min/1.73 m <sup>2</sup> )	67 [44~77]	87 [68~100]	<0.005
Serum albumin (g/dL)	1.8±0.3	1.7±0.3	0.218
Urine protein (g/day)	6.6 [3.6~9.1]	9.6 [6.0~11.1]	0.121
Presence of cellular cast (n(%))	11 (65)	11 (50)	0.482
FENa (%)	0.80±0.65	0.37±0.43	0.011
Selectivity index	0.119±0.081	0.101±0.039	0.945
〈Histological findings〉			
Arteriosclerosis and/or arteriolosclerosis (n(%))	6 (33)	0 (0.0)	0.013
Interstitial fibrosis (n(%))	15 (83)	4 (18)	<0.001
Deposition of IgM (n(%))	3 (17)	3 (14)	0.858
〈Complications〉			
AKI (n(%))	11 (61)	3 (14)	<0.010
Infection (n(%))	6 (33)	3 (14)	0.138

Mean±SD, Median [25~75 %], number (%)

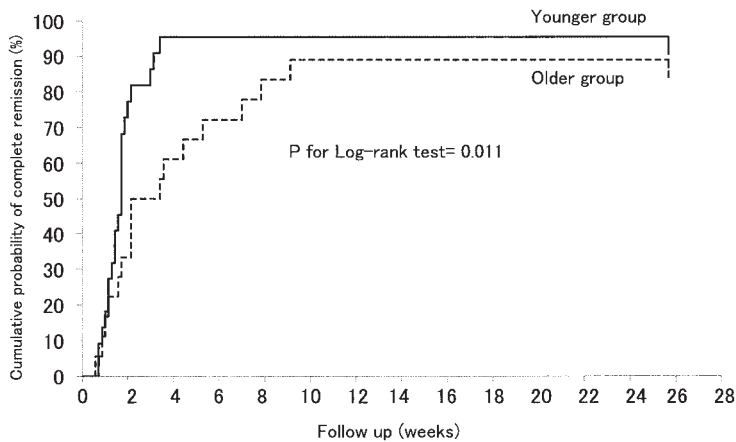


Fig. 1. Comparison of cumulative probability of complete remission during the 6-month-period after induction therapy

ステロイド抵抗性であった。

高齢群と低年齢群で寛解導入療法開始後6カ月間での累積寛解達成率の比較をしたところ、高齢群で有意に寛解に至るまでの期間が長期化することが示された( $p=0.011$ ) (Fig. 1)。また、完全寛解に至った例のうち、治療開始から完全寛解に至るまでの期間が2週間以内の群をEarly responder群、2週間を超えた群をLate responder群として、比較検討を行った (Table 3)。Late responder群では年齢が有意に高齢で( $p<0.01$ )、生検時eGFRが有意に低値であり( $p<0.001$ )、治療経過中にAKI発症率が高く( $p<$

0.01)、組織にて線維化を呈している例が多く認められた( $p<0.05$ )。また、統計学的に有意差は認めなかったが、Late responder群で動脈硬化性病変が多い傾向があった。その他、両群間で血清アルブミン値、尿蛋白、selectivity index、蛍光抗体法におけるIgM沈着の有無に有意な差は認められなかった。生検時のeGFRと寛解導入までの期間について相関関係を調べたところ、有意な相関が認められ( $r_s=-0.50$ ,  $p<0.01$ )、生検時eGFRが低いほど寛解導入までの期間が延びることが示された (Fig. 2)。

経過中の合併症に関しては、AKIが14例(35%)、感染症が9例(23%)認められた。高齢群と低年齢群間で合併症併発の比較検討を行ったところ、AKI併発の頻度は高齢群で有意に高かった( $p=0.005$ )。感染症併発の頻度に関しては両群間で有意な差は認められなかった。ここで、AKI発症の有無による比較検討を行ったところ (Table 4)、AKI発症例は有意に高齢であり( $p<0.01$ )、生検時eGFRが低値( $p<0.002$ )であり、細胞性円柱の認められる例が多く( $p<0.05$ )、selectivity indexが有意に高値( $p<0.02$ )であった。さらに、最終外来フォローアップ時eGFRがAKI発症例で有意に低値であった( $p<0.01$ )。なお統計学的有意差は認めなかったが、AKI発症例では、動脈硬化性病変、間質線維化が多い傾向があった。その他、血清アルブミン値、尿蛋白に関しては有意な差を

Table 3. Comparison between Early responder group (ER) and Late responder group (LR)

	ER (n=23)	LR (n=14)	p-value
Time to CR (days)	10 [7~12]	24 [17~36]	—
Age at presentation (years)	30 [24~51]	59 [46~66]	<0.010
Male (n(%))	15 (65)	10 (71)	0.695
Systolic BP (mmHg)	125±15	126±22	0.863
eGFR at presentation (mL/min/1.73 m <sup>2</sup> )	88 [76~102]	65 [47~69]	<0.001
Serum albumin (g/dL)	1.8±0.3	1.8±0.4	0.755
Urine protein (g/day)	6.0 [3.9~10.1]	9.0 [3.8~10.0]	0.722
Presence of cellular cast (n(%))	10 (50)	8 (73)	0.640
FENa (%)	0.49±0.45	0.80±0.79	0.258
Selectivity index	0.089±0.034	0.100±0.040	0.513
eGFR at last follow-up (mL/min/1.73 m <sup>2</sup> )	77 [66~90]	67 [48~74]	0.050
Presence of relapse at follow-up (n(%))	13 (57)	5 (36)	0.219
〈Histological findings〉			
Arteriosclerosis and/or arteriolosclerosis (n(%))	1 (4.0)	3 (21)	0.280
Interstitial fibrosis (n(%))	7 (30)	10 (71)	<0.050
Deposition of IgM (n(%))	3 (13)	3 (21)	0.833
〈Complications〉			
AKI (n(%))	3 (13)	9 (64)	<0.010
Infection (n(%))	5 (25)	2 (18)	0.898

Mean±SD, Median [25~75 %], number (%)

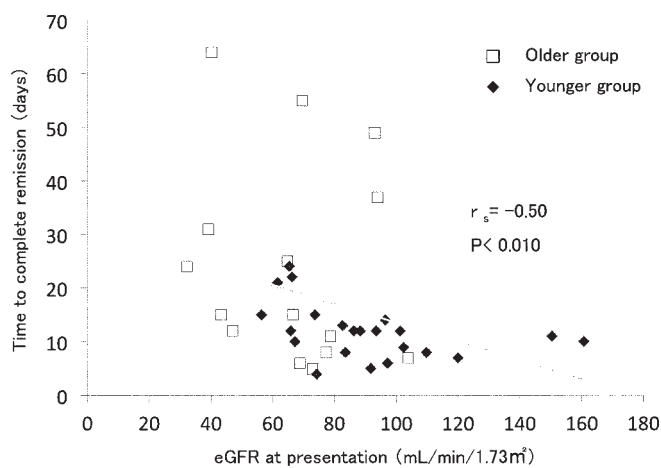


Fig. 2. Relationship between eGFR at presentation and time to complete remission

認めなかった。なお、本検討の追跡期間中におけるステロイド療法の副作用に関しては、大腿骨頭壊死が1例(3%)、経口血糖降下薬もしくはインスリンを要した耐糖能障害が3例(8%)、ステロイド投与後の高血圧が3例(8%)認められたが、治療を要する血栓症はみられなかった。

次に、再発に関して検討を行った。完全寛解に達した例のうち18例(49%)に再発を認め、再発回数は0.14[0.00~0.25]回/年(Median[25~75%])であり、経過中に1回のみ再発した例は9例(24%)、2回以上再発した例は9例

(24%)であった。完全寛解から再発までの期間は、15.5 [8.8~28.3]カ月であった。そのうち完全寛解から1年以内に再発した例は7例(19%)、1年を過ぎて再発した例は11例(30%)であった。その後の経過において、ステロイド依存例は12例(32%)であり、頻回再発例は認められなかった。完全寛解に達した37例のなかで、再発群(Relapser)と非再発群(Non-relapser)の比較をTable 5に示した。再発群は有意に若年であったが、血液検査、尿検査、組織学的所見および合併症について、両群間に有意な差は認められなかった。さらに、高齢群と低年齢群で完全寛解時からの完全寛解の維持率の比較をしたところ、50歳未満の低年齢群で有意に再発率が高い( $p < 0.05$ )ことが示された(Fig. 3)。また、完全寛解までに要した期間と再発率との関連を検討するため、Early responder群とLate responder群で比較したところ、両者に有意な差は認められなかった。

## 考 察

成人発症MCNSの寛解率は90%以上とされており<sup>3,4)</sup>、本検討でも完全寛解に至った例は93%と同様の結果であった。成人発症例は小児例と比較して寛解導入までの期間が延びるといわれている<sup>5,6)</sup>が、本検討ではステロイド加療開始から中央値12日にて完全寛解に至っており、58%

**Table 4. Comparison between AKI group and Non-AKI group**

	AKI (n=14)	Non-AKI (n=26)	p-value
Age at presentation (year)	63 [51~68]	32 [25~53]	<0.010
Male (n (%))	10 (71)	18 (69)	0.885
Systolic BP (mmHg)	122 ± 18	127 ± 17	0.310
Time to CR (days)	25 [14~40]	11 [7~14]	<0.001
eGFR at presentation (mL/min/1.73 m <sup>2</sup> )	56 [40~77]	85 [68~100]	<0.002
Serum albumin (g/dL)	1.8 ± 0.3	1.8 ± 0.3	0.986
Urine protein (g/day)	8.6 [4.8~10.3]	6.2 [3.9~10.3]	0.426
Presence of cellular cast (n (%))	12 (86)	10 (38)	<0.050
FENa (%)	0.803 ± 0.749	0.459 ± 0.426	0.350
Selectivity index	0.128 ± 0.082	0.100 ± 0.046	<0.020
eGFR at last follow-up (mL/min/1.73 m <sup>2</sup> )	67 [47~76]	78 [71~91]	<0.010
〈Medications at the time of biopsy〉			
Diuretics (n (%))	13 (93)	18 (69)	0.088
RAS inhibitors (n (%))	2 (14)	4 (15)	0.710
〈Histological findings〉			
Arteriosclerosis and/or arteriolosclerosis (n (%))	4 (29)	2 (8.0)	0.190
Interstitial fibrosis (n (%))	9 (64)	10 (38)	0.210
Deposition of IgM (n (%))	2 (14)	4 (15)	0.710
〈Complications〉			
Infection (n (%))	5 (38)	4 (19)	0.284

**Table 5. Comparison between Relapser group and Non-relapser group**

	Relapser (n=18)	Non-relapser (n=19)	p-value
Age at presentation (year)	31 [27~54]	56 [46~68]	<0.050
Male (n (%))	11 (61)	14 (74)	0.358
Systolic BP (mmHg)	121 ± 15	80 ± 13	0.304
Time to CR (days)	12 [10~14]	15 [8~24]	0.553
eGFR at presentation (mL/min/1.73 m <sup>2</sup> )	83 [67~93]	69 [62~97]	0.665
Serum albumin (g/dL)	1.7 ± 0.3	1.8 ± 0.3	0.211
Urine protein (g/day)	9.2 [3.6~10.4]	7.4 [5.2~9.8]	0.837
Presence of cellular cast (n (%))	8 (44)	10 (53)	0.618
FENa (%)	0.41 ± 0.37	0.77 ± 0.72	0.121
Selectivity index	0.10 ± 0.04	0.12 ± 0.08	0.921
eGFR at last follow-up (mL/min/1.73 m <sup>2</sup> )	78 [66~86]	72 [67~91]	0.737
〈Histological findings〉			
Arteriosclerosis and/or arteriolosclerosis (n (%))	1 (5.0)	3 (16)	0.316
Interstitial fibrosis (n (%))	7 (37)	10 (53)	0.402
Deposition of IgM (n (%))	3 (16)	3 (16)	0.942
〈Complications〉			
AKI (n (%))	5 (28)	7 (37)	0.556
Infection (n (%))	3 (17)	4 (19)	0.734

が2週間以内に完全寛解に至った。過去の報告によると、成人発症 MCNS での2週間以内の完全寛解率は10~40%程度であり<sup>3~6,9,10)</sup>、本検討では比較的早期に寛解している

と考えられる。コントロールのない後方視研究ではあるが、1例を除き全例ステロイドパルス療法を施行していることが一因である可能性が考えられた。しかし、成人発症

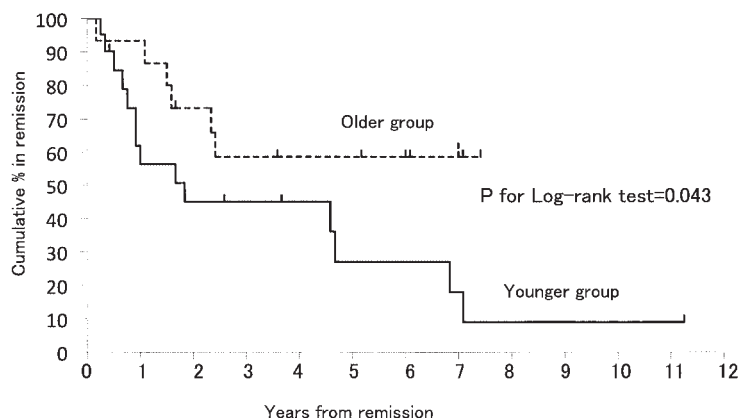


Fig. 3. Comparison of cumulative rate in remission after complete remission between Older group and Younger group

MCNS においてステロイドパルス療法は経口ステロイドと比較し副作用が少ないとの報告はあるが、早期寛解導入について有意な差は認められておらず<sup>11)</sup>、わが国で行われたステロイドパルス療法と経口ステロイドとの比較試験<sup>12)</sup>でも有効性、安全性に有意差は示されていない。ステロイドパルス療法の是非については、今後の臨床研究による更なる検討が待たれる状況である。一方、成人発症 MCNS に対するステロイドの反応性において人種間での差が報告されており、アジア人種ではステロイド反応性が良いことが<sup>4,13)</sup>、早期寛解率に影響した可能性が考えられた。

寛解導入の遅延に関連する因子として、高齢、生検時 eGFR 低値、AKI 合併、腎組織における間質線維化があげられた。高齢発症 MCNS 患者 (50 歳以上) では若年群 (50 歳未満) に比して寛解率に差はないが、寛解まで長期間を要するとの報告<sup>5,10)</sup>があり、本検討でも同様に群間比較を行ったところ、それを支持する結果が得られた。生検時の腎機能低下については、加齢との関連も考えられるが、腎障害を伴った MCNS 患者では年齢とは関係なくステロイド反応性が低下するとの報告もあり<sup>4,14)</sup>、独立したリスクファクターである可能性も考えられた。その他、寛解に至るまでの期間を長期化させる因子として、血清アルブミン低値<sup>5)</sup>や selectivity index 高値<sup>4)</sup>なども報告されているが、本検討では有意な差は認められなかった。

MCNS は病理組織的には光学顕微鏡で正常もしくは軽微な異常を伴う糸球体変化を示し、蛍光抗体法にてときに IgM のメサンギウム沈着を認めることがある。成人発症 MCNS 患者において IgM 沈着が予後判定因子のマーカーとなりうるとの報告<sup>15)</sup>や、軽度のメサンギウム増殖の有無が予後に影響するとの報告<sup>16)</sup>もあるが、IgM 沈着やメサンギウム細胞数増加などの組織学的変化は治療反応性に影響

を与えない可能性も指摘されており<sup>17)</sup>、一定の見解は得られていない。今回、免疫抗体法での IgM 沈着の有無につき検討したが、寛解率および寛解導入までの期間について、有意な差は認められなかった。しかし、寛解導入までの期間が 2 週間を超えた群において有意に間質の線維化を有していることが示されたことから、加齢や腎機能低下による影響が推察された。

ネフローゼ症候群における AKI の発症に関して、これまでにまとまった報告は少ないが、一次性ネフローゼ症候群のなかでは MCNS で発症したという症例報告が多数を占めている<sup>18)</sup>。また、成人発症 MCNS は小児に比べて AKI を起こしやすいといわれている<sup>9)</sup>。ネフローゼ症候群における AKI 発症はいくつかの因子が複合的に関連して引き起こされると考えられており<sup>19)</sup>、なかでも体液貯留および間質浮腫に関連した、糸球体の血行動態の可逆的変化が主因であるといわれている<sup>14)</sup>。血清アルブミン値低値、高度尿蛋白が AKI のリスクファクターであるとの報告<sup>20)</sup>もあるが、本検討では有意な差は認められなかった。本検討では高齢群において高頻度であったが、高齢者は生検時の eGFR が低値であり、動脈硬化や間質の線維化により潜在的な AKI 発症のリスクを有していると考えられた<sup>21,22)</sup>。細胞性円柱を認めたことは診断時すでに糸球体障害を呈していたことが示唆され、selectivity index 高値に関しては間質障害との関連も過去に報告されており<sup>23)</sup>、尿管障害を反映している可能性が考えられた。また、FENa 値は AKI 群と Non-AKI 群間とで有意差を認めなかったことから、腎前性因子による腎機能障害の影響は少なかったものと推察される。しかし、AKI 群で利尿薬投与率が高い傾向があり (p=0.088)、利尿薬投与が FENa 値に影響した可能性があると思われた。

次に、再発に関して過去の報告では、成人発症 MCNS の再発率は 50~70%といわれており<sup>3,4,24)</sup>、本検討でも 51%と同程度であった。発症時年齢と再発に関しては、若年例でより再発しやすいとの報告もあるが、必ずしも一定の見解を得られていない<sup>4,9)</sup>。本検討においては、50 歳未満の低年齢群で有意に再発率が高いことが示され、若年発症例では再発率が高いことが示唆された。また、早期に寛解導入に至ることで、寛解後の再発率を高めるとの報告<sup>5)</sup>もあるが、本検討においては、完全寛解までの期間が 2 週間以内の Early responder 群と 2 週間を超えた Late responder 群で再発率に有意な差は認められず、ステロイド反応性と再発率には関連がみられなかった。

## 結 語

高齢発症 MCNS 患者では、寛解まで長期間を有したり、AKI 合併頻度が高いことが示唆され、より慎重な対応が必要と考えられた。

利益相反自己申告：申告すべきものなし

## 文 献

1. A report of the International Study of Kidney Disease in Children. The nephrotic syndrome in children: prediction of histopathology from clinical and laboratory characteristics at the time of diagnosis. *Kidney Int* 1978; 13: 159-165.
2. 松尾清一, 今井圓裕, 齊藤喬雄, 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.
3. Fujimoto S, Yamamoto Y, Hisanaga S, Morita S, Eto T, Tanaka K. Minimal change nephrotic syndrome in adults: response to corticosteroid therapy and frequency of relapse. *Am J Kidney Dis* 1991; 17: 687-692.
4. Nakayama M, Katafuchi R, Yanase T, Ikeda K, Tanaka H, Fujimi S. Steroid responsiveness and frequency of relapse in adult-onset minimal change nephrotic syndrome. *Am J Kidney Dis* 2002; 39: 503-512.
5. Mak SK, Short CD, Mallick NP. Long-term outcome of adult-onset minimal-change nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11: 2192-2201.
6. Korbet SM, Schwartz MM, Lewis EJ. Minimal-change glomerulopathy of adulthood. *Am J Nephrol* 1988; 8: 291-297.
7. Solez K, Colvin RB, Racusen LC, Haas M, Sis B, Mengel M, Halloran PF, Baldwin W, Banfi G, Collins AB, Cosio F, David DS, Drachenberg C, Einecke G, Fogo AB, Gibson IW, Glotz D, Iskandar SS, Kraus E, Lerut E, Mannon RB, Mihatsch M, Nankivell BJ, Nickleit V, Papadimitriou JC, Randhawa P, Regele H, Renaudin K, Roberts I, Seron D, Smith RN, Valente M. Banff 07 classification of renal allograft pathology: updates and future directions. *Am J Transplant* 2008; 8: 753-760.
8. Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, Mehta RL, Palevsky P, the ADQI workgroup. Acute renal failure—definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. *Crit Care* 2004; 8: R204-R212.
9. Nolasco F, Cameron JS, Heywood EF, Hicks J, Ogg C, Williams DG. Adult-onset minimal change nephrotic syndrome: long-term follow-up. *Kidney Int* 1986; 29: 1215-1223.
10. Tse KC, Lam MF, Yip PS, Li FK, Choy BY, Lai KN, Chan TM. Idiopathic minimal change nephrotic syndrome in older adults: Steroid responsiveness and pattern of relapses. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18: 1316-1320.
11. Imbasciati E, Gusmano R, Edefonti A, Zucchelli P, Pozzi C, Grassi C, Della Volpe M, Perfumo F, Petrone P, Picca M. Controlled trial of methylprednisolone pulses and low dose oral prednisone for the minimal change nephritic syndrome. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1985; 291: 1305-1308.
12. 東條静雄, 本田西男, 成田光陽, 酒井 紀, 伊藤隆太. スレブタン酸メチルプレドニゾロン(U-67, 590A)の成人原発ネフローゼ症候群に対する臨床評価(第三相 2 重盲検試験). *腎と透析* 1994; 36: 1053-1064.
13. Huang JJ, Hsu SC, Chen FF, Sung JM, Tseng CC, Wang MC. Adult-onset minimal change disease among Taiwanese: clinical features, therapeutic response, and prognosis. *Am J Nephrol* 2001; 21: 28-34.
14. Lowenstein J, Schacht RG, Baldwin DS. Renal failure in minimal change nephrotic syndrome. *Am J Med* 1981; 70: 227-233.
15. Alexopoulos E, Papagianni A, Stangou M, Pantzaki A, Papadimitriou M. Adult-onset idiopathic nephrotic syndrome associated with pure diffuse mesangial hypercellularity. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15: 981-987.
16. Waldherr R, Gubler MC, Levy M, Broyer M, Habib R. The significance of pure diffuse mesangial proliferation in idiopathic nephrotic syndrome. *Clin Nephrol* 1987; 10: 171-179.
17. 丸山真弓, 豊田雅夫, 梅園朋也, 宮内雅晃, 山本直之, 木村守次, 本間正史, 仁科 良, 遠藤正之, 堺 秀人, 鈴木大輔. 成人発症の微小変化型ネフローゼ症候群における組織学的相違と臨床予後の検討. *日腎会誌* 2006; 48: 14-21.
18. Andreucci M, Federico S, Andreucci VE. Edema and acute renal failure. *Semin Nephrol* 2001; 21: 251-256.
19. Koomans HA. Pathophysiology of acute renal failure in idiopathic nephrotic syndrome. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16: 221-224.
20. Waldman M, Crew RJ, Valeri A, Busch J, Stokes B, Markowitz G, D'Agati V, Appel G. Adult minimal-change disease: clinical characteristics, treatment, and outcomes. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007; 2: 445-453.
21. Hull RP, Goldsmith DJ. Nephrotic syndrome in adults. *BMJ* 2008; 336: 1185-1189.
22. Mandal AK, Baig M, Koutoubi Z. Management of acute renal failure in the elderly. Treatment options. *Drug Aging* 1996; 9: 226-250.
23. Bazzi C, Petrini C, Rizza V, Arrigo G, D'Amico G. A modern approach to selectivity of proteinuria and tubulointerstitial damage in nephrotic syndrome. *Kidney Int* 2000; 58: 1732-1741.
24. Takei T, Koike M, Suzuki K, Shirota S, Itabashi M, Ohtsubo S, Sugiura H, Suzuki K, Kojima C, Takahashi M, Ino J, Ogawa T, Uchida K, Tsuchiya K, Yumura W, Nitta K. The characteristics of relapse in adult-onset minimal-change nephrotic syndrome. *Clin Exp Nephrol* 2007; 11: 214-217.