

# フィンランド型先天性ネフローゼ症候群

## 1. 疾患名ならびに病態

フィンランド型先天性ネフローゼ症候群

生後 3 か月以内に発症する先天性ネフローゼ症候群 (congenital nephrotic syndrome: CNS) と言い、代表する疾患が、フィンランド型先天性ネフローゼ症候群 (congenital nephrotic syndrome of the Finnish type: CNF) である。常染色体劣性遺伝形式の疾患であり、腎不全に進行するため、腎移植を含む集中的な治療と長期的管理が必要である。*NPHS1* 遺伝子の変異が原因である。この遺伝子は腎糸球体のスリット膜を構成するネフリンというタンパク質をコードしており、ネフリンは糸球体濾過バリアの選択透過性を維持するのに不可欠である。変異によってスリット膜が破綻し、大量のタンパクが尿中に漏出する。

## 2. 小児期における一般的な診療

### ◇ 主な症状

高度蛋白尿、浮腫、易感染性、血栓症、成長障害、貧血、甲状腺機能低下症、高脂血症などが見られる。

### ◇ 診断の時期と検査法

CNF を含む生後 1 年以内に発症するネフローゼ症候群には種々の疾患が含まれるため、診断に際しては、家族歴、臨床症状、検査所見、腎生検所見、そして遺伝子検索などにより総合的に判断する必要がある。以下のような臨床・検査所見が診断のための補助となる。

- ・母体の血清・羊水中の  $\alpha$  フェトプロテイン濃度の高値
- ・胎盤重量が出生体重の 25% 以上
- ・胎児期発症の高度タンパク尿
- ・血清アルブミン濃度: 1.0g/dL 未満
- ・タンパク尿: 2.0g/dL 以上 (血清アルブミン濃度 1.5g/dL 以上に補正した場合)
- ・先天性ネフローゼ症候群を呈する他疾患を除外 (表)
- ・生後 6 か月まで、腎機能正常
- ・家族歴あり
- ・*NPHS1* 遺伝子の異常

### ◇ 経過観察のための検査法

体重、身長、浮腫の程度などを確認する。尿検査にて、尿蛋白量を中心に尿沈渣などを確認する。血液検査で血清アルブミン、腎機能 (クレアチニン、推算 GFR)、電解質、血算、脂質、凝固系などを測定し、栄養状態や血栓・感染リスクなどを把握するとともに、感染の早期発見に努める。

### ◇ 治療法

ネフローゼ期、腎不全期、腎移植と腎移植後に分けて治療を考える。

ネフローゼ期は、浮腫の管理として定期的にアルブミン投与を行い、アンジオテンシン変換酵素阻害薬投与による medical nephrectomy(薬物療法による機能的腎摘)を行う。薬物療法で管理に難渋する場合は腎臓を摘出する。本邦の症例では片腎摘出で浮腫の管理が可能なが多い。また、栄養管理は、100-130 kcal/kg/day を目標に行う。補充療法としてビタミン D(アルファカルシドール 0.1-0.3  $\mu\text{g/day}$  など)、総合ビタミン製剤、マグネシウム(50 mg/day)、カルシウム(500-1,000 mg/day)、カリウムなどのミネラルを補充する。甲状腺ホルモンは生下時から TSH の値によらず補充を開始(開始量:5  $\mu\text{g/kg/day}$  程度)し、その後は TSH 5  $\mu\text{IU/mL}$ 以下を目標に投与する。血栓症予防のため抗血小板薬(アスピリン 3-5 mg/kg やジピリダモール 5-6 mg/kg)と抗凝固薬(ワルファリンカリウム:目標 INR 2)を投与する。

腎不全期は、多くの場合腹膜透析を行う。腎移植へ向けて成長を促す必要があり、低アルブミン血症の補正により凝固系の正常化を待つ。また必要な予防接種を行う。周術期は、血栓症に気を付ける必要がある。腎移植後は、免疫抑制薬の継続投与を行う。また、感染症のコントロールとともにネフローゼの発症に注意して管理する。

#### ◇ 合併症および障がいとその対応

##### 1. 重度の低アルブミン血症

蛋白尿のため血清アルブミンが著しく低下し、浮腫や易感染性、栄養不良の原因になる。アルブミン補充、利尿薬の調整、適切な栄養管理(高エネルギー・高蛋白)。

##### 2. 感染症(特に細菌感染)

免疫能の低下や中心静脈カテーテル管理によって感染リスクが高くなる。発熱にともなう感染徴候の早期チェックを行い抗菌薬治療、ガンマグロブリン投与などを行う。

##### 3. 血栓形成

低アルブミン血症にともなう凝固異常や脱水傾向により、血栓症が起こりやすい。凝固系の定期モニタリング、抗凝固療法、適切な水分管理を行う。

##### 4. 栄養障害・成長遅延

体重増加不良や成長遅延を呈することがあるため、栄養士による食事管理、経管栄養や補助療法、ビタミン・微量元素の補充を行う。

##### 5. 甲状腺機能低下症

尿中に甲状腺ホルモン結合蛋白が大量に漏れ、二次的な甲状腺機能低下を起こすため、TSH 値を確認しながら甲状腺ホルモンを補充する。

##### 6. 腎不全への進行

CNF は乳幼児期に末期腎不全に至ることが多い。腎移植を前提とした透析導入を行い、腎移植の準備を進める。

##### 7. 発達への影響

長期間の入院や栄養不良、治療などにより、発達や社会性に遅れが出ることがあるため、早期のリハビリテーション、心理・発達支援、家族へのサポート体制づくりが必要となる。

### 3. 成人期以降も継続すべき診療

#### ◇ 移行・転科の時期のポイント

CNF の患者は、小児期から成人期にわたり継続的な腎臓病管理が必要であるため、移行期支援は極めて重要である。移行支援は12-15歳頃から開始することが望ましく、医療チーム、患者、家族が連携しながら段階的に進めていくことが重要である。

#### ◇ 成人期の診療の概要

成人期は腎移植後の管理となる症例が大多数であるため、免疫抑制療法の継続や感染管理、定期的なフォローアップが必要となる。また、移植腎機能喪失後には透析再導入、再移植などを検討する。

### 4. 成人期の課題

#### ◇ 医学的問題

腎移植後の長期合併症に対する管理が必要になる。免疫抑制薬長期使用による感染症リスクの増大、悪性腫瘍発症リスクの増大、糖尿病・高血圧・高脂血症など内科的合併症、ステロイドの副作用による骨密度低下、白内障・緑内障などが問題となる。また経年的に、慢性拒絶反応や免疫抑制薬の副作用による移植腎機能の低下が見られる。成人期には、合併症のため複数科を受診する症例も多くなる。

#### ◇ 生殖の問題

腎移植後の妊娠は可能であるが、妊娠高血圧の合併、早産、胎児発育不良などのリスクが高い。そのため妊娠・出産に関しては産科、腎臓科およびNICUの設備が整った施設が望ましい。またCNFは常染色体潜性遺伝であるため、遺伝カウンセリングなども必要である。

#### ◇ 社会的問題

幼少期から腎不全→透析→腎移植という長い治療歴をたどり、成人期に入っても通院・検査頻度が多く、免疫抑制薬使用のため感染リスク回避が必要であり、拒絶の心配などが常に伴う。そのため、体力的に続けにくい仕事が多くなることから、勤務先に配慮を求める必要があり、雇用の継続が不安定になるなどの問題が生じることがある。腎移植後も一生涯のフォローと免疫抑制薬が必要なので、医療費・通院費の負担が継続する。移植腎機能が廃絶した場合は、透析再導入、再移植などになるため新たな課題が生じる。

### 5. 社会支援

#### ◇ 医療費助成

小児慢性特定疾病医療費助成を18歳までに申請すれば、20歳まで使用できる。特定疾病療養受領証は、透析療法を受けている慢性腎不全に対して受けられる医療費助成制度である。自己負担額が1医療機関あたり所得額によって1-2万円/月となる。腎移植の場合は、入院後の透析に対しても適応だが、透析が必要でなくなった時には利用できない。透析を経ない先行的腎移植の場合は利用できない。自立支援医療である更生医療は、身体障害者手帳を有するもので、人工透析療法および腎移植後、免疫抑制薬の継続が必要な場合などに申請し、免疫抑制薬や腎機能維持のための医療が対象となっており、自己

負担が1割になり、さらに上限額が設定される。この制度の実施主体は各市町村になっている。重症心身障害者医療助成制度は、心身に障害があるものを対象に、健康保険による医療費の自己負担額を軽減する制度である。健康保険の自己負担分額から一部負担額を差し引いた額が助成される。腎機能障害の場合は、身体障害者手帳の等級で1級と3級を所持している患者に対して対応している。高額療養費制度により、医療費が高額になった月に自己負担が一定額を超えた場合には払い戻しされる。

◇ 生活支援

18歳未満で、一定の障害や長期疾患のため日常生活に著しい制限がある場合には、特別児童扶養手当が受けられる。透析導入、腎移植症例に対しては、障害者手帳（身体障害者手帳）1級が配布される。腎不全や移植後で症状が一定基準以上であれば、障害基礎年金、障害厚生年金が支給される。

◇ 社会支援

腎移植後・慢性疾患のため一般就労が難しい場合には、就労支援として、障害者雇用枠での就職、職場での合理的配慮を受けながら働くことなどができる。ハローワークの障害者専門窓口、地域障害者職業センター、就労移行支援事業所、就労継続支援(A型・B型)などがある。また、訪問看護・地域の生活支援サービスが受けられる。

**【参考文献】**

小児慢性特定疾病情報センター フィンランド型先天性ネフローゼ症候群

[https://www.shouman.jp/disease/details/02\\_01\\_001/](https://www.shouman.jp/disease/details/02_01_001/)

フィンランド型先天性ネフローゼ症候群の診断・管理の手引き

[https://pckd.jpn.org/disease/r6\\_cnf\\_guide.pdf](https://pckd.jpn.org/disease/r6_cnf_guide.pdf)

「先行的腎移植 最良の腎代替療法を目指して」 両角國男

**【文責】**

日本小児腎臓病学会