

リポタンパク系球体症

1. 疾患名ならびに病態

リポタンパク系球体症

「リポタンパク系球体症」は糸球体内にリポ蛋白を含む血栓様物質が出現する、特異的な腎障害を示す原発性脂質代謝異常で 1986 年に日本で発見され、1988 年に症例報告がなされ、現在までに日本や中国をはじめとした世界各国で 150 例ほど報告されている稀な疾患である。組織学的には拡張した糸球体血管腔に網状の淡染性物質であるリポ蛋白が血栓状に充満する特異的な像を呈する。生化学的特徴として III 型高脂血症類似の所見や血清アポ蛋白(アポ)E 高値を示す。その原因として様々なヘテロ接合体の ApoE 遺伝子変異が報告されているが、未発症保因者もあり、他の要因も関与している可能性が示唆されている。臨床的には蛋白尿で発症しネフローゼ症候群を経て約半数が慢性腎不全に至り、腎移植をしても再発し移植腎が廃絶に至る予後不良な疾患である。近年治療法としてフィブラートを中心とした高脂血症改善薬が有用であることが明らかになってきている。

2. 小児期における一般的な診療

◇ 主な症状

尿所見は無症候性蛋白尿で発見されることが多いが、ネフローゼ症候群として発症する場合もあり、この場合は浮腫や体重増加を呈する。血尿を伴うことはほとんどない。

◇ 診断の時期と検査法

非常に稀な疾患で、発症時年齢は 4~69 歳と広く分布しているが、小児期発症はさらに稀となる。中国の報告ではリポタンパク系球体症 173 例のうち 17 歳以下が 17 例で平均 12 歳であったと報告されている。蛋白尿の原因を検索する上で確定される。

尿検査では、蛋白尿が主体であり、血尿を呈することはほとんど無い。ネフローゼレベルの蛋白尿になることもある。血液生化学所見はほとんどの症例でトリグリセリド優位の高脂血症を示しリポタンパク分析では超低比重リポタンパク (VLDL) と中間比重リポタンパク (IDL) が高値で、電気泳動法ではそれに相当する broad β 分画の存在が確認される。しかし家族生 III 型高リポ蛋白血症に比較してトリグリセライドやコレステロールの上昇は著しくない。また血清アポ E 値は正常上限の 2 倍以上であるが、特に血液における脂質やリポ蛋白の異常所見が明らかでない場合もある。

腎病理学的所見が特徴的で、光学顕微鏡で網状の淡染色物質により糸球体係蹄腔は著しく拡張するが、腎リポドーシスを特徴づける泡沫細胞は通常見られない。電子顕微鏡で、糸球体毛細管血管内にさまざまな大きさの顆粒が同心円状に充満した特徴的な組織像を示す。凍結切片において、蛍光抗体法ではアポ B とアポ E の沈着が見られ、またズダンやオイルレッド O 染色では血栓状の脂肪滴の沈着が糸球体係蹄内に認められる。診断基準は次のようになる。

1. 蛋白尿で発症、しばしばネフローゼ症候群を呈する。血尿は通常認められない。
 2. 糸球体血管腔は、光学顕微鏡で淡染色性のリポ蛋白を主体とする巨大な血栓状沈着症(リポ蛋白血栓)により、著しく腫大する
 3. 電子顕微鏡初見では、石垣状あるいは砂状の顆粒が糸球体血管腔に充満している。
 4. 血漿アポ E が高値であり、III 型高脂血症を示すが、家族性 III 型高脂血症ほど著明ではない。
 5. 家族内発症がみられ、特異的なアポ蛋白変異を伴っている。
- 確定するために ApoE 遺伝子の DNA シーケンス分析を行うことが望ましい。しかし、まれに高脂血症伴わない症例や ApoE 遺伝子変異を認めない症例も報告されており、注意を要する。

◇ 経過観察のための検査法

定期的に血液検査、尿検査を行ってゆく。蛋白尿が減少するか、血液検査で結成中蛋白やアルブミン、腎機能について検査をしてゆく

◇ 治療法

最近は、フィブラートを含む脂質代謝改善薬のカクテル療法によって、本疾患の尿蛋白が改善し、組織学上もリポ蛋白血栓が消失しうることが報告されている。フィブラート使用群と非使用群で比較して腎予後、生命予後ともに有意に上回ったとする報告もある。スタチンは多くの例で併用されてきたが、それ単独で有効であったという報告はごく一部である。アフェレーシスもしばしば試みられているがその効果は明らかではない。

アンジオテンシン変換酵素阻害薬 (ACEi) やアンジオテンシン II 受容体拮抗薬 (ARB) は本疾患に特異的に有効性を報告したものはないが、蛋白尿伴うほかの腎疾患同様に蛋白尿減少効果と腎機能障害の進行抑制効果を期待されその投与が推奨されている。ステロイドや免疫抑制薬、抗凝固薬などネフローゼ症候群に対する通常の治療は無効である。

腎不全に対する腎移植はフランスとアメリカで死体腎移植が日本では 2 例に血縁者からの生体腎移植が行われたが 4 例いずれもリポタンパク糸球体症が再発し、有効であるとはいいがたい。

◇ 合併症および障がいとその対応

・フィブラート系薬剤の副作用

よく知られているのが、横紋筋融解と胆石症である。これらの副作用は薬剤の種類や病態により発現頻度が違うため、注意が必要である。ベザフィブラートやフェノフィブラートは腎機能障害がある場合、横紋筋融解の発症リスクは著明に上昇するといわれ、成人の基準ではベザフィルブラートは血清クレアチニン 2.0mg/dL 以上、フェノフィブラートは血清クレアチニン 2.5mg/dL 以上が基準となっている。小児の場合はクレアチニンの基準値は低いため、相当する腎機能に合わせて中止する必要がある。

薬剤の相互作用もあり、リポタンパク糸球体症で、スタチン系薬剤と併用している場合は、横紋筋融解症リスクが増加する。

胆石症もフェノフィブラートで報告があり、胆嚢疾患患者は絶対的な禁忌となってい

る。肝機能悪化も報告されているが、多くは一過性で投与継続中に自然軽快するといわれている。

- ・腎機能障害

腎機能が低下してきた場合は、適切な保存期腎不全に対する対症療法を行う。末期腎不全になった場合は、腎代替療法を行うことになるが、腎移植は今までの報告で、全例再発しており推奨できない。

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

遺伝子異常であり、根本的な治療は現在のところ開発されておらず、フィブラートを含む脂質代謝改善薬を継続することになる。発達の遅れなどの報告はないため、通常年齢と同様に転科が進むように、移行期医療を進めてゆく。本人にリポタンパク系球体症という疾患、病態を知ってもらい、腎機能の低下を遅くするため、現在の薬剤をしっかり内服する必要があることを説明し、それらが可能であることがわかったところで転科を進める。

- ◇ 成人期の診療の概要

小児期と治療方法は基本的に変わらず、フィブラートを含む脂質代謝改善薬を継続する。腎機能に注意してフォローしてゆき、腎機能が低下した場合は、保存期腎不全の治療、末期腎不全になった場合は、腎代替療法を行うが、再発するため、腎移植は推奨できない。

腎機能低下した場合、腎排泄型のフィブラートは使用できなくなるため(上記)、注意が必要である。

4. 成人期の課題

- ◇ 医学的問題

遺伝子異常であり、根本的な治療は現在のところ開発されておらず、フィブラートを含む脂質代謝改善薬を継続することになる。

小児期発症の方が稀で、成人の方が症例の経験数は多いと思われ、また、フィブラート系の投薬にも慣れていると思われ、移行する際に大きな障害はないと思われる。

- ◇ 生殖の問題

リポタンパク系球体症患者の妊娠・出産に関する報告はほとんどない。フィブラート系薬剤で、蛋白尿や腎機能がコントロールできれば、通常の妊娠・出産は可能と考えられる。しかし、腎機能が悪い場合は、特別な管理が必要となる。

- ◇ 社会的問題

社会的生活は蛋白尿の程度や腎機能に依存する。小児期発症で腎不全となった報告は見つからなかった。

5. 社会支援

- ◇ 医療費助成

・小児期

「リポタンパク糸球体症」は、小児慢性特定疾病の医療費助成（申請は18歳未満の小児が対象、継続の場合は20歳未満まで助成対象）による医療費助成制度の対象疾患である。次の病理像を満たす場合は、医療費助成等が受けられる。

光学顕微鏡で糸球体血管腔が淡染色性のリポタンパクを主体とする巨大な血栓状沈着物（リポタンパク血栓）により著しく腫大する。かつ、電子顕微鏡所見で、石垣状あるいは砂状の顆粒が糸球体血管腔に充満している。

・成人期

「リポタンパク糸球体症」は指定難病に認定されていない。そのため、難病の医療費助成制度の対象とはならない。

腎機能低下がある場合は、その程度により、身体障害者の等級が決まり、医療費助成制度の対象となる

◇ 生活支援

該当なし

◇ 社会支援

・小児期

小児慢性特定疾患対策に基づく自立支援事業において、就学支援、就労支援など、さまざまな社会支援が受けられる。ただし、自立支援の内容については、自治体により取り組みが異なるので確認が必要である。

・成人期

腎機能低下がある場合は、その程度により、身体障害者の等級が決まり、等級に合わせてさまざまな援助や保護を受けることができる。

【参考文献】

参考資料

小児慢性特定疾病情報センター HP

https://www.shouman.jp/disease/html/detail/02_02_020.html

アクセス 2025/11/1

【文責】

日本小児腎臓病学会