



NCKiDs

Idiopathic Nephrotic Syndrome

Protocol 2022



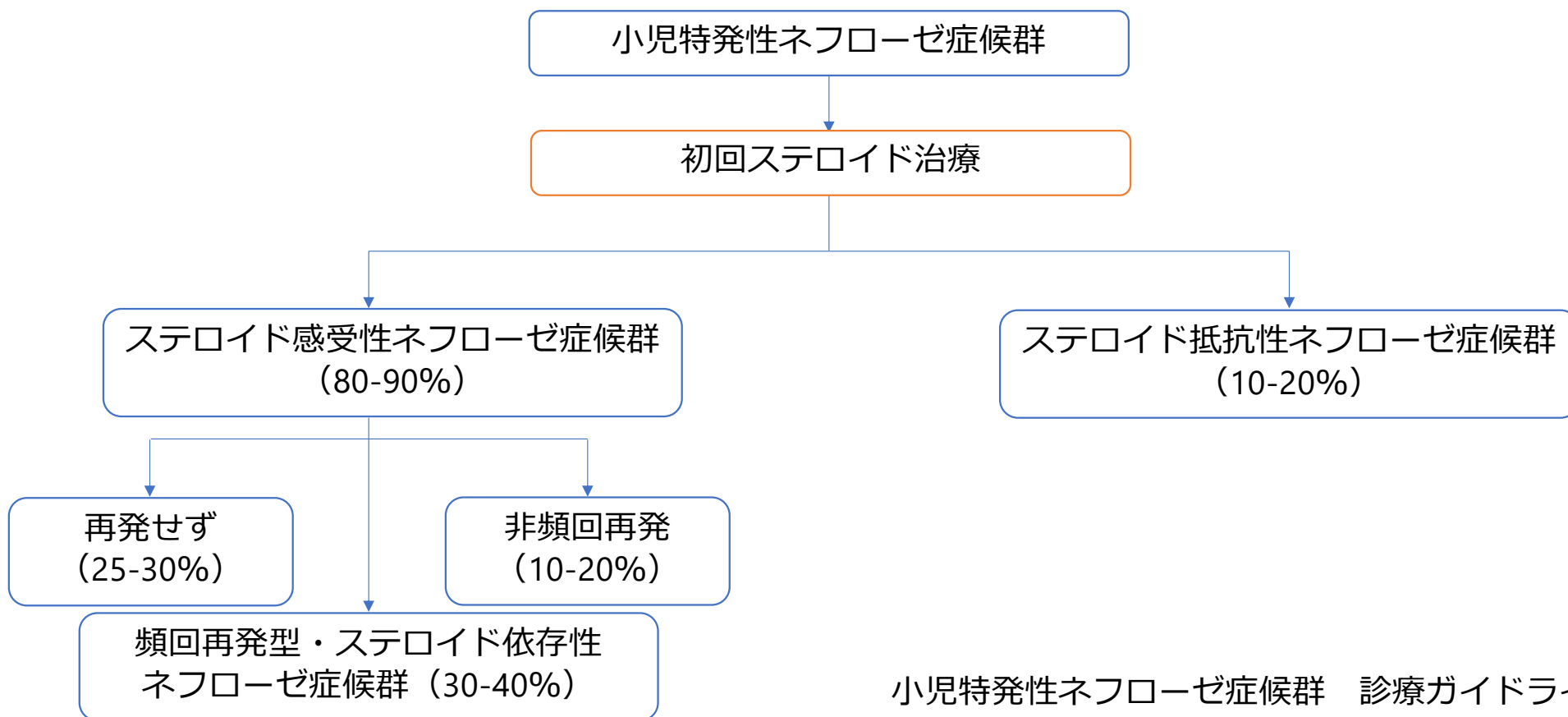
疾患概念・疫学

ネフローゼ症候群とは糸球体毛細血管障害により高度蛋白尿と低アルブミン血症、全身性浮腫をきたす病態の総称

本邦では

- 1年間に小児人口10万に6.5人が発症し約50%が5歳未満発症
- 男女比は約2：1で男児に多い
- 明らかな地域差は存在しない

予後



診断基準・定義

小児特発性ネフローゼ症候群の診断基準

以下 ①かつ②を満たし明らかな原因疾患がないもの

①持続する高度尿蛋白（尿蛋白 3日間確認する必要はなし）

夜間蓄尿で蛋白 40mg/hr/m^2 以上

または

尿蛋白/クレアチニン比（早朝尿） 2.0g/gCre 以上

②低アルブミン血症

血清アルブミン 2.5g/dL 以下

小児INS以外の疾患を考慮する場合

ネフローゼ症候群を発症しているが

- 1歳未満
- 持続的な血尿、肉眼的血尿を認める
- 高血圧、腎機能障害
- 低補体血症
- 腎外症状（発疹や紫斑など）

上記の場合は小児INS以外の可能性を考えて治療開始前に腎生検を考慮する

用語の定義

完全寛解 (CR) Complete Remission	試験紙法で早朝蛋白尿陰性を3日間連続示すもの。または早朝尿で尿蛋白・クレアチニン比で0.2g/gCre未満を3日間連続示したものの3日目を寛解日とする。
不完全寛解 (PR) Partial Remission	血清アルブミン \geq 2.5g/dLかつ、試験紙法で早朝尿蛋白(1+)以上または尿蛋白・クレアチニン比で0.2g/gCre以上
再発 Relapse	試験紙法で早朝尿蛋白(3+)以上または尿蛋白クレアチニン比2.0g/gCre以上を3日間連続して示したものの3日目を再発日とする。
ステロイド感受性ネフローゼ SSNS (Steroid sensitive NS)	初回治療開始後4週間以内に寛解が得られるもの
頻回再発型ネフローゼ FRNS (Frequent relapsing NS)	初回寛解後から6ヶ月以内に2回以上の再発 または任意の12ヶ月以内に4回以上の再発したもの
ステロイド依存性ネフローゼ SDNS (Steroid dependent NS)	ステロイド減量中またはステロイド中止後14日以内に2回連続で再発したもの
ステロイド抵抗性ネフローゼ SRNS (Steroid resistant NS)	治療開始後4週間以内に寛解が得られないもの (再発時も含む)

略式呼称

病理

- MCNS: minimal change nephrotic syndrome
 - 微小変化型ネフローゼ症候群
- FSGS: focal segmental glomerulosclerosis
 - 巣状分節性糸球体硬化症

治療

- EDT: every day therapy
 - 連日投与
- ADT: alternate day therapy
 - 隔日投与

薬剤

- PSL
 - プレドニゾロン
- MZR
 - ミゾリビン
- CsA or CyA
 - シクロスポリン
- MMF
 - ミコフェノール酸モフェチル
- RXM
 - リツキシマブ

初診時検査①

- 血算, 静脈血液ガス
- 生化
 - BUN, Cr, UA, β 2MG, Cys-C, TP, Alb, T-Cho, LDL-Cho, HDL-Cho, TG
 - Na, K, Cl, Ca, P, Glu, ALT, AST, LDH, ALP, T-bil, CPK, γ GTP, ChE, CK, AMY, CRP, IgG, A, M, ASO, ASK
 - C3, C4, CH50, 抗核抗体, トランスフェリン
- 凝固
 - PT, APTT, Fib, FDP, D-dimer, AT3, 可溶性フィブリンモノマー複合体 (SFMC)
- 内分泌
 - TSH, F-T3/4, BNP, hANP, レニン活性, アルドステロン
- 感染
 - 麻疹-IgG, 水痘-IgG, T-SPOT, QFT, ツベルクリン反応

注：薄字は必須項目ではないが症例によって必要であれば検査検討

初診時検査②

- 尿
 - 定性・沈査
 - U- β 2MG, U-NAG, U-Pro, U-Cre, U-Na, U-K, U-UN, U-トランスフェリン, U-IgG, U-Pro/Cre
 - FENa, FEUN
 - Na/K exchange index
- 画像
 - 胸部Xp, 心臓・腎臓エコー, 骨密度 (骨塩定量DEXA法), 骨年齢
- 眼科受診

注：薄字は必須項目ではないが症例によって必要であれば検査検討

可能であれば施行を推奨する検査

- 骨塩定量
 - 運動制限をしなければ、PSL投与中でも骨粗鬆症は起きにくい
 - PSL開始前の状態を知る目的で、DEXA法（腰椎正面）を行うことが望ましい
- 骨年齢
 - PSL投与後の成長障害に備えて骨年齢の確認しておくことが望ましい
- 眼科受診
 - 可能であればPSL投与前に受診が望ましい
 - PSL開始3-5日で眼圧上昇がみられるため開始後は早期に受診

麻疹・水痘について（PSL治療前）

- 重症化のリスクのためPSL治療前に**予防接種歴・罹患歴**を確認
- NS発症時は低IgG血症のため抗体価が偽陰性の可能性があり、**検査自体必須ではない**と考え、接種歴・罹患歴があればNS診断後治療を開始
- 未接種・未罹患の児はNSの病勢に合わせて治療前の接種を検討
- 接種後の開始時期についての明確なものはない
- 当グループでは**PSLは接種後7日以上空けて開始**している
- 接種後の発症、抗体獲得率の低下のリスクについては説明は必要

麻疹・水痘について（PSL治療後）

- 初回治療後の接種はPSL内服終了後4週間空けるのが望ましい

困難な場合は

- PSL 1mg/kg/EDT 未満 もしくは 2mg/kg/ADT未満で接種を検討
- 抗体価の陽性持続期間は、免疫抑制薬使用下では短くなる可能性があるため定期的に抗体価を確認する

結核検査について (NCKiDs)

- 当グループではNSのステロイド治療前の結核検査は必須としておらずPSL治療、免疫抑制薬使用後の発症は認めていない
- ステロイド、免疫抑制治療中の児は「感染した場合に発病するリスクが高いハイリスク接触者」になるため治療前の
 - ✓ **問診** (同居家族、周囲の感染など)
 - ✓ **症状** (遷延する咳嗽や持続する発熱など)により年齢に合わせた検査を行う
- **結核検査陽性**の場合は結核の治療を開始しNS治療については結核、NSの病状に合わせて治療中断を検討

結核検査について

本邦の結核患者は減少傾向だが周囲の感染・本人症状など十分に確認必要であれば年齢に合わせて以下の検査を行う

乳幼児（未就学児）：IGRA（TSPOT・QTF）＋ツベルクリン反応

免疫応答が未熟なためIGRAの感度が低下

IGRA単独ではなく、ツベルクリン反応の併用が望ましい

小学生：IGRA＋必要に応じてツベルクリン反応

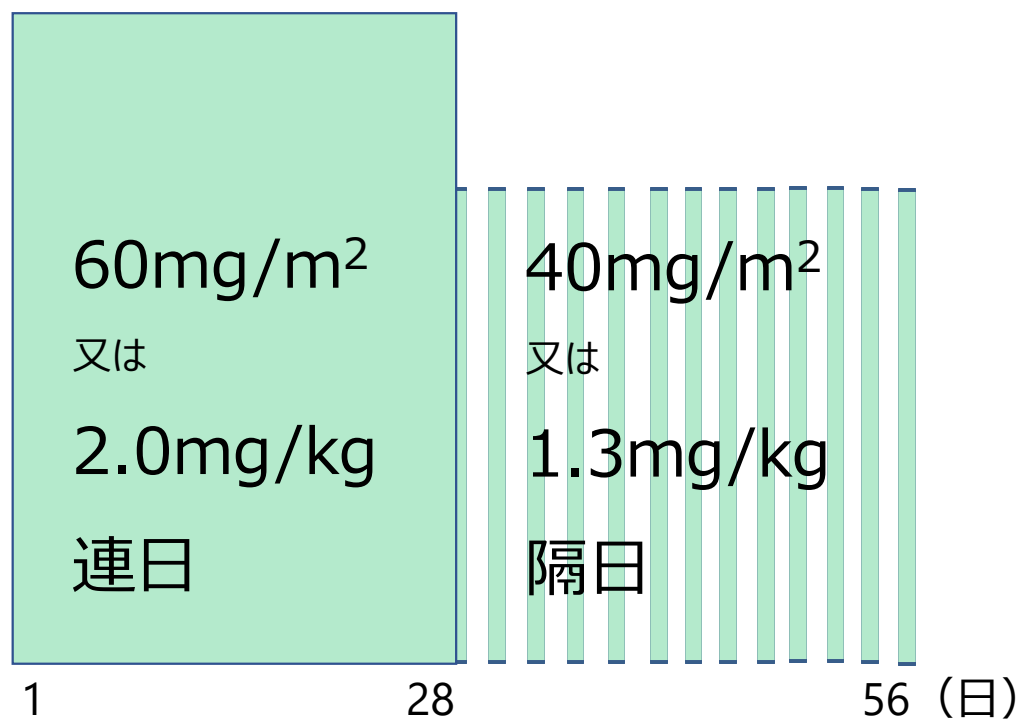
IGRA優先で可能だが接触状況から感染リスクが高いがIGRA陰性の場合などはツベルクリン反応を併用

中学生以上：IGRA

IGRA：interferon- γ release assay

結核の接触者健康診断の手引き 改訂第5版より引用

小児特発性ネフローゼ症候群の初発時治療



PSL (プレドニゾン)

60mg/m²又は2.0mg/kg 分3

連日 4週間

寛解に入れば、分3→分1

最大量：60mg/日



40mg/m²又は1.3mg/kg 分1

隔日 4週間

最大量：40mg/日

※体重・体表面積は身長に応じた標準体重、標準体重を用いて算出した体表面積を用いることを原則とする

PSLの合併症

急性期

血圧上昇
食欲亢進
消化器症状
(胃炎・胃潰瘍)
緑内障
興奮・うつ
血栓症

慢性期

満月様顔貌
中心性肥満
体重増加
尋常性ざ瘡
耐糖能異常
易感染
離脱症候群

多毛
低身長
骨密度低下
白内障

PSL以外の併用薬

抗血小板薬

- ジピリダモール散／錠®
5mg/kg/day 分2-3
- 頭痛時はコメリアンコーワ®
5mg/kg/day 分2-3

酸分泌抑制薬

- H2ブロッカー
- プロトンポンプ阻害薬

降圧薬

- Ca拮抗薬の内服

アムロジピン：0.1-0.3mg/kg/回 分1
本邦の小児用量：6歳以上1日1回2.5mg
1日最大5mg


ニフェジピン（セパミットR®）
屯用として使用 0.25mg/kg/回
最大 1mg/kg/回, 20mg/回

初回入院期間



- 初発時の入院は、診断・治療以外に疾患教育目的がある

患者教育

- 尿試験紙法検査の指導やPSL減量方法
 - 治療経過の長い疾患であるためNSに対する疾患理解
- 入院期間：全身状態が良好で寛解後1週間を目途に退院
退院後は外来でステロイドの急性期副反応の有無を評価
PSL開始28日目まで1週間程度毎で再診
- 
-

入院中の管理

- 水分量

血漿膠質浸透圧低下により血管内脱水になりやすい

- ✓ 口渇に合わせて自由に飲水可
- ✓ 浮腫コントロールを目的とした水分制限はしない
血管内脱水が増悪→血圧低下、血栓形成等
- ✓ 高度腎障害時、血管内溢水による高血圧時には水分制限も検討

- 輸液

基本的には経口摂取 状態に合わせて必要であれば選択

- ✓ 間質の余剰水分の排出：アルブミン製剤+利尿薬
- ✓ 循環血液量の確保：アルブミン製剤、生理食塩水
- ✓ 経口摂取不良時の水分と糖分：1号液+ブドウ糖

アルブミン・利尿薬に対する考え方

- 浮腫コントロール目的だけのためにアルブミンや利尿薬を使用しない
- アルブミン製剤の適応
 - 高度浮腫に伴う臓器障害の症状（主に腹部症状：嘔吐、下痢、腹痛）を呈する場合に使用、間質浮腫の軽減と循環血漿量の維持を図る
 - 循環血漿量低下時のCre上昇またはNSAKI時の腎浮腫改善目的で使用
- 利尿薬の適応
 - 循環血漿量が増加している血管内溢水状態の場合に使用
 - NSAKI時の腎浮腫改善目的で使用
 - 血管内脱水時の使用は注意

NSAKI：ネフローゼ症候群に伴う特発性急性腎障害

入院中の管理

- **食事**

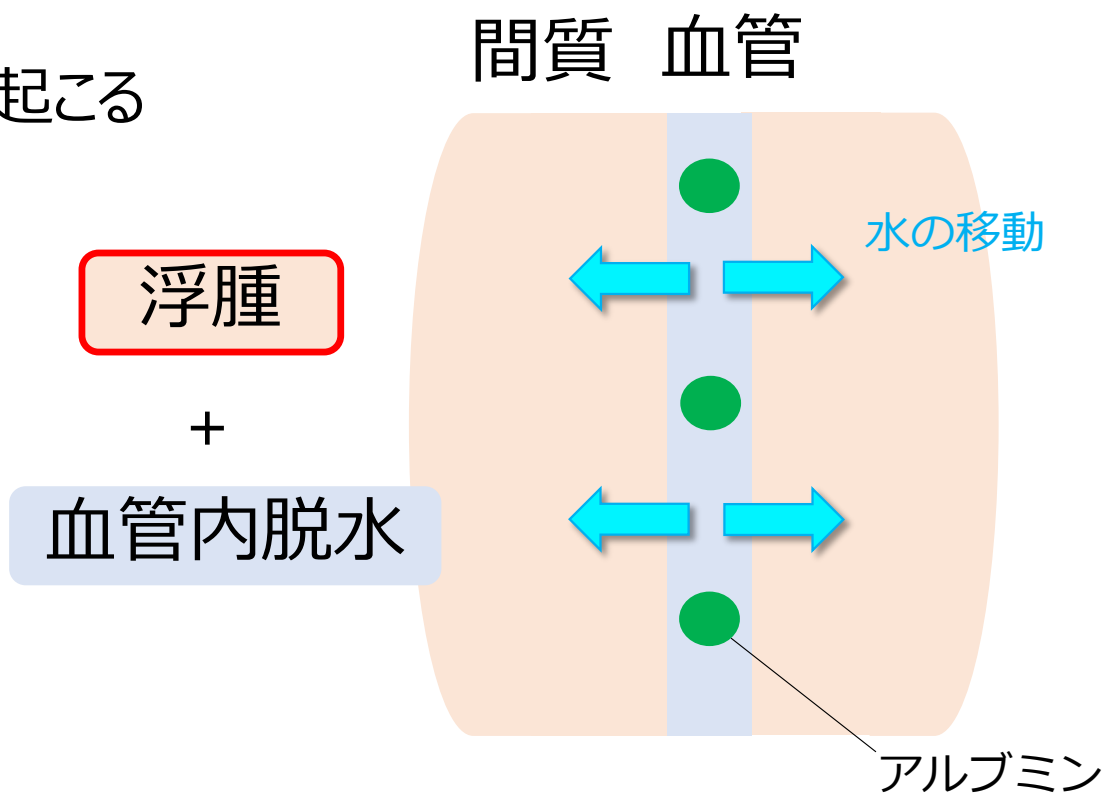
- 浮腫、高血圧がある場合は塩分制限食
- 高度腎機能障害時は適宜カリウム、蛋白の制限考慮
通常NSであれば減塩以外の食事制限は不要
- 利尿期には普通食とし、不必要な食事制限しないが過食に注意
- 退院後の体重増加予防目的で栄養指導も行う

- **安静** 基本的には運動制限はしない

- **学校** 可能であれば院内学級にも積極的に参加

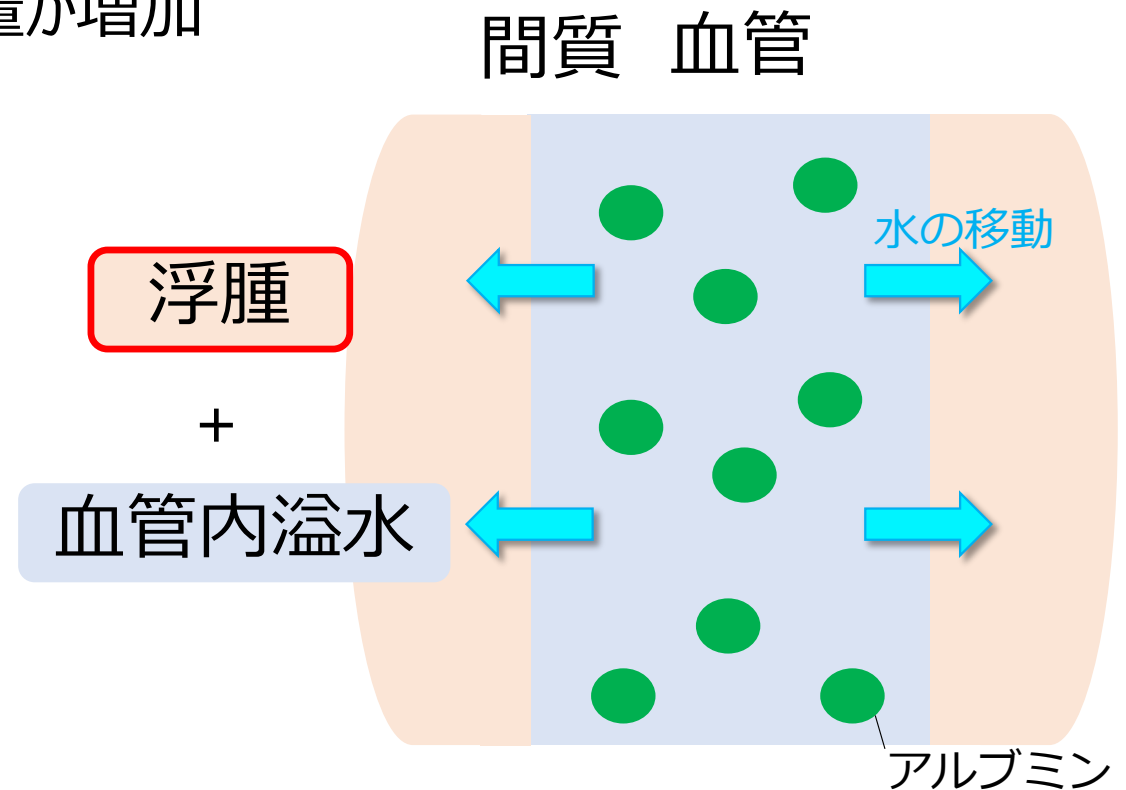
浮腫の病態（Underfilling仮説）

膠質浸透圧の低下により
血管内から間質へ体液の移動が起こる



浮腫の病態 (Overfilling仮説)

Naの再吸収が亢進し循環血漿量が増加して毛細血管静水圧が上昇



血管内の評価

- Vital (BP・HR)、心胸郭比、hANP/BNP
- 左室拡張末期径 (LVDd) の標準値 (mm)

身長	男児	女児
75cm 未満	$0.40 \times \text{身長 (cm)} - 1.1$	$0.39 \times \text{身長 (cm)} - 3.0$
75cm 以上	$0.22 \times \text{身長 (cm)} + 12.2$	$0.20 \times \text{身長 (cm)} + 13.3$

(実測値) / (標準値) $\times 100 > 110\% \Rightarrow$ **体液量過剰**

Nagasawa et al. Pediatr Cardiol 1996より改変

- 下大静脈径 (IVCd) の標準値 (mm/m^2)

$7.0 \pm 2.1 \text{mm}/\text{m}^2$

$\text{IVCd} > 11 \text{mm}/\text{m}^2 \Rightarrow$ 体液量過剰

Sonmez F et al. Nephrol Dial Transplant 1996

腎血流の評価

- 腎臓エコー：腎サイズ、輝度、血流
- レニン活性、アルドステロン
- FENa/FEUN、Na/K exchange index

	腎前性	腎性 (ATN)
FENa (%) = $u\text{-Na} \times s\text{-Cre} / (s\text{-Na} \times u\text{-Cre}) \times 100$	<1%	>2%
FEUN (%) = $u\text{-UN} \times s\text{-Cre} / (s\text{-UN} \times u\text{-Cre}) \times 100$	<35%	>50-65%
	腎前性	正常値
遠位尿細管 Na/K exchange index (%) = $u\text{-K} / (u\text{-K} + u\text{-Na}) \times 100$	>60%	25-30%

ATN：急性尿細管壊死

ネフローゼ症候群の腹痛の鑑別

- 便秘
- 腸管浮腫による腹痛

頻度の高いもの

- 急性胃腸炎
- 細菌性腹膜炎
- 腸間膜の血栓塞栓症
- 腸重積

頻度は低いが
見逃してはならないもの


腹痛時の検査



- 腹部レントゲン
- 腹部エコー

腹部レントゲンで便貯留を認めた場合、便秘による腹痛を疑い
浣腸を検討

浣腸後も腹痛の改善が乏しく、腹部エコーで腹水貯留や腸管浮腫像が
みられた場合は、アルブミン製剤を投与する



腹痛時の対応

- 腸管浮腫による腹痛

- アルブミン製剤の投与

血管内volumeの評価後、腎機能を確認して高濃度アルブミン製剤を投与

- 投与方法の例①

- アルブミン製剤(20%または25%) 0.5-1.0g/kg/回を2-4時間かけて静注する

- 投与方法の例②

- アルブミン製剤(20%または25%) 0.5g/kg/回を2-4時間かけて静注後、0.5g/kgを24時間かけて静注する

- 利尿薬の投与

血管内volumeの評価後、血管内脱水でなければフロセミド1-2mg/kgを静注

腹痛時の対応

• 細菌性腹膜炎

頻度：2～6%¹⁾

※肺炎球菌ワクチンの普及により、頻度はさらに低下している

起炎菌：肺炎球菌が多く、次いで大腸菌が多い²⁾

症状：腹痛、発熱、腹部の反跳痛、嘔気・嘔吐³⁾

- 血液培養を採取し、可能なら腹腔穿刺で腹水を採取
- 検体採取後抗菌薬を開始

1) Tao S, et al. *J Paediatr Child Health*. 2013;49(12):1069-1071

2) Krensky AM, et al. *Am J Dis Child*. 1982;136:732-736

3) Gorenssek MJ, et al. *Pediatrics*. 1988;81(6):849-856

腎機能低下

血管内脱水+腎虚血 の腎前性腎不全

高度蛋白尿に伴う低アルブミン血症により
初期段階は**under-filling**の状態による
Cre上昇であることが多い

血管内溢水 (or正常) + 腎虚血

アンバランスな状態の
腎不全 (NSAKI)

腎実質の浮腫に伴う**ボーマン**囊内圧上昇
⇒糸球体濾過圧の上昇⇒GFRの低下
腎実質の浮腫に伴う腎虚血
⇒RAA系の亢進⇒循環血液量の増加 (**over-filling**)

急性尿細管壊死 (ATN)

さらに進行すると腎血漿流量の低下 (**腎虚血**)
が起こり急性尿細管壊死 (ATN) へ

RAA : レニン-アンジオテンシン-アルドステロン

腎機能低下時の対応

血管内脱水+腎虚血 の腎前性腎不全

水分経口摂取、細胞外液補液、アルブミン製剤点滴

血管内溢水 (or正常) + 腎虚血

アンバランスな状態の
腎不全 (NSAKI)

腎実質の浮腫をとることが重要


アルブミン製剤の少量持続点滴+利尿薬
(例：アルブミン製剤0.5-1.0 g/kg/日を持続点滴)

経時的なモニタリングが重要

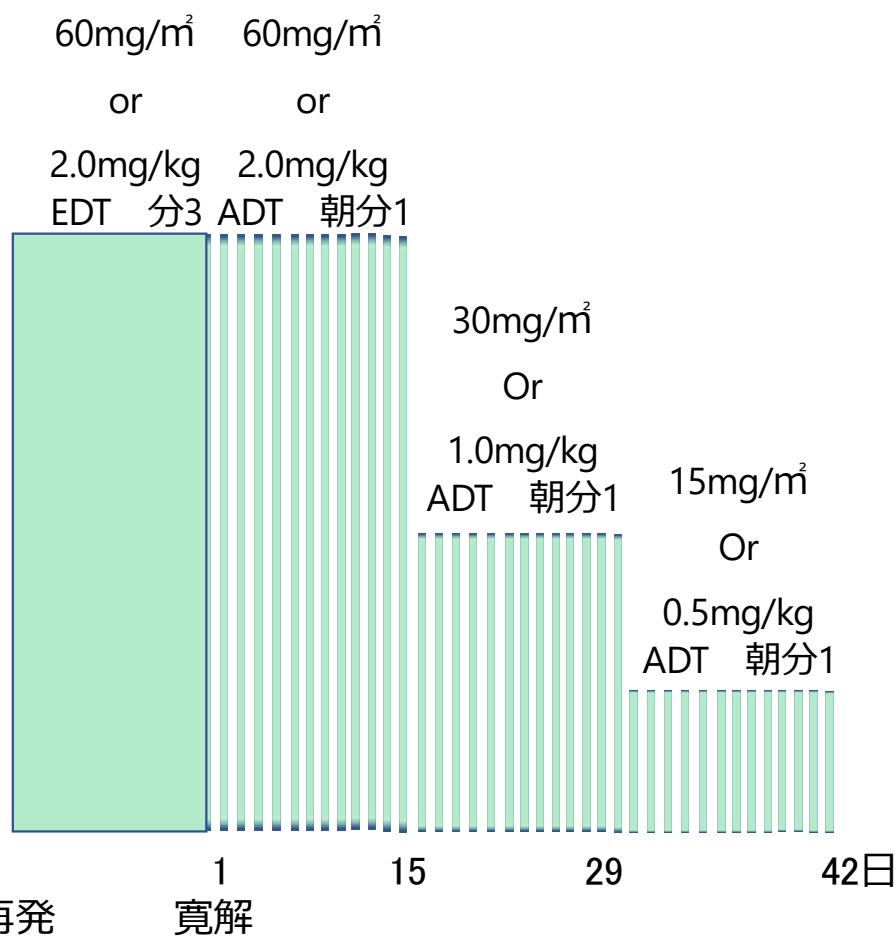
場合によっては、血液透析や腹膜透析を行える準備

再発時の対応



- 定義：尿蛋白（3+）以上が連続3日間持続
3日目を再発日とする
 - 入院適応
再発≠入院：有症状のみ入院適応とする
 - 血管内脱水による症状
 - 消化器症状（嘔気、嘔吐、下痢）、呼吸器症状
 - 腎機能障害合併
- 
-

再発時のPSL治療



- ① 60mg/m²又は2.0mg/kg
連日分3投与
(max 60mg/day)
↓ 寛解確認後
- ① 60mg/m²又は2.0mg/kg 2週間
隔日朝1回投与
(max 60 mg/day)
- ② 30mg/m²又は1.0mg/kg 2週間
隔日朝1回投与
(max 30 mg/day)
- ③ 15mg/m²又は0.5mg/kg 2週間
隔日朝1回投与
(max 15 mg/day)