

# ス剤抵抗性ネフローゼ症候群の薬物治療の研究 —とくに $\gamma$ -グロブリン大量療法的位置付けについて

長 沢 俊 彦

杏林大学 第一内科

## 1. 序 言

糸球体腎炎の薬物治療は、(1)ステロイド剤、免疫抑制剤、抗血小板薬、非ステロイド抗炎症薬、抗凝固薬、線溶促進薬などのすでに確立している治療法と、(2)すでに他の目的に市販されている薬物を腎炎の治療薬剤として新たに応用する治療法に大別することができる。後者に属するものとして、最近では蛋白分解酵素阻害薬なども注目されているが、4、5年前より利用されているもののひとつに大量 $\gamma$ -グロブリン静注療法がある。この治療法は、小児の特発性血小板減少性紫斑病 (ITP) の治療に1983年 Imbachらが応用したのが最初であり、その後ITP以外に若年性関節リウマチや全身性エリテマトーデスなど、自己免疫疾患の治療にも用いられている。糸球体腎炎の治療への応用は、*in vitro*で膜性腎症の糸球体係蹄壁の immune deposit を大量の $\gamma$ -グロブリンが溶出するとの事実に着目し、杉崎らが膜性腎症、その他の糸球体腎炎の治療に1983年に応用したのが最初である。その後、とくにわが国でステロイド治療に抵抗性の一次性ネフローゼの症例に大量 $\gamma$ -グロブリン療法がかなりの例に試みられている。しかし、その効果については一定した成績が得られていないのが現状である。そこで、我々も、ステロイド治療が無効の一次性ネフローゼとループス腎炎の7症例に大量 $\gamma$ -グロブリン療法を試み、その近接効果についての検討を試みた。

## 2. 対象・方法

対象症例は、表1に示す7症例である。全例腎生検にてその病型を確認してあり、ステロイ

ド剤に抵抗してネフローゼ症候群が持続している症例である。 $\gamma$ -グロブリン製剤は2例にポリエチレングリコール処理ヒト免疫グロブリン製剤、5例にアルキル化ヒト免疫グロブリン製剤を使用した。投与量と投与期間は表1に示すごとくである。症例1は4回、症例6は2回、その他の5例は1回の投与を行ない、投与後1カ月までの蛋白尿について近接効果をみた。

## 3. 成 績

蛋白尿に対する近接効果を表1に一括して示す。7症例中膜性腎症の2例及びループス腎炎の2例に有効、もしくはやや有効との成績が得られた。以下、代表的な4症例の臨床経過と $\gamma$ -グロブリンの効果を示す。

### 症例1 48歳 男子 膜性腎症 (図1)

チピリダモール、プレドニソロン投与が無効なために、 $\gamma$ -グロブリン5g、6日連続投与を2週間の間隔をおいて3コース実施した。1コース終了後より蛋白尿は減少傾向を示し、2回終了後には著明な改善を認め、アルブミン補給を中止できた。しかし、3コース終了後も依然として1日10g前後の蛋白尿が続くために、再び $\gamma$ -グロブリン20g、5日間の投与を試みた。この4コース終了後には蛋白尿の減少効果は認められなかった。

### 症例2 58歳 男子 膜性腎症 (図2)

ネフローゼ症候群に対してチピリダモールは無効、プレドニソロンの投与は胃潰瘍発性のため中止、シクロスポリン投与は高血圧及びクレアチニン・クリアランスの低下をみたため中止、その後で $\gamma$ -グロブリン20g、5日間の投与を行なった。図2に示すように、投与後1カ月蛋

表1. 大量γ-グロブリン療法を施行した7症例

症例	疾患	γ-Glb製剤投与量、期間	抗蛋白尿近接効果
1. M. A. 48歳 男	膜性腎症 (Stage III)	① 5g×6日 ② 5g×6日 ③ 6g×6日 ④ 20g×5日	有効 有効 やや有効 無効
2. A. Y. 58歳 男	膜性腎症 (Stage II)	20g×5日	やや有効
3. S. H. 40歳 男	膜性腎症 (Stage III)	20g×5日	無効
4. M. I. 61歳 女	膜性腎症 (Stage III)	20g×5日	無効
5. S. W. 54歳 男	微小変化型ネフローゼ	20g×5日	無効
6. M. T. 24歳 女	ループス腎炎 (WHO V-b)	① 20g×5日 ② 20g×5日	やや有効 無効
7. K. E. 33歳 女	ループス腎炎 (WHO II-b) ITP	17.5g×5日	有効

有効：蛋白尿50%以上減少  
 やや有効：蛋白尿25~50%減少  
 無効：蛋白尿減少25%以下

図1. 症例1の臨床経過

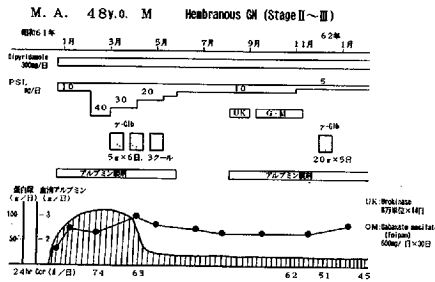


図2. 症例2の臨床経過

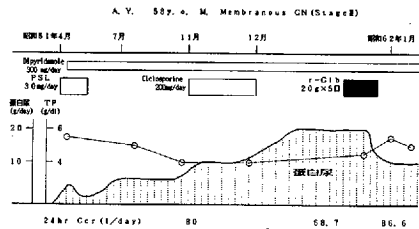


図3. 症例5の臨床経過

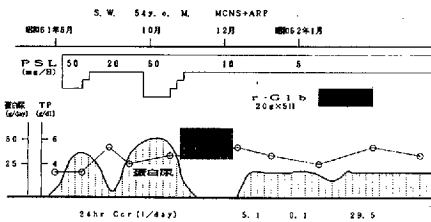
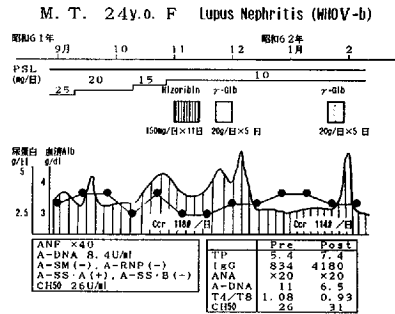


図4. 症例6の臨床経過



白尿は減少し，“やや有効”との効果判定が得られた。

症例 5. 54 歳 男子 微少変化型ネフローゼ (図 3)

頻回再発型の微少変化型ネフローゼで経過中におそらく肺感染症に対する抗生剤使用によると思われる急性腎不全をおこしている。感染症併発のためプレドニソロン大量投与を行ない得ないので、 $\gamma$ -グロブリン 20g, 5 日間の投与を試みたが効果は得られなかった。

症例 6. 24 歳 女子 ループス腎炎 (図 4)

プレドニソロンとミソリピンが無効なネフローゼ症候群に対して  $\gamma$ -グロブリン 20g, 5 日間の投与を 2 コース実施した。第 1 回目は“やや有効”であったが、第 2 回目は“無効”であった。この例は SLE としての免疫学的活動性は低く、 $\gamma$ -グロブリン投与前後で図 4 に示すように免疫学的検査値に有意の変化は認められなかった。

なお、 $\gamma$ -グロブリン大量療法を行なった 7 症例、11 コース中とくに投与中止を必要とするような副作用はみられず、また投与終了後も肝機能、血液像に  $\gamma$ -グロブリン投与によると思われる異常値の出現は認められなかった。

#### 4. 考 察

ステロイド治療が無効な一次性ネフローゼ 5 例、ループス腎炎 2 例に  $\gamma$ -グロブリン大量療法を 11 コース実施し、有効 3 コース、やや有効 3 コース、無効 5 コースという結果を得た。これは従来の報告にほぼ一致する成績である。膜性腎症に対する  $\gamma$ -グロブリン大量療法に関しては杉崎ら(1983) 3 例中 3 例有効、佐藤ら(1984) 6 例中 2 例有効、大崎ら(1986) 7 例中 1 例有効、木田ら(1986) 18 例に使用し、1 年後ネフローゼ症候群が 60% から 24% に減少、と報告している。頻回再発型微少変化型ネフローゼに対する  $\gamma$ -グロブリン大量投与の成績は少ないが、佐藤ら(1984) は 1 例に使用して無効、大崎ら(1986) は 6 例中 2 例に有効としている。また、佐藤ら(1984)

は巣状糸球体硬化症 6 例中 4 例に有効としている。一方、ループス腎炎に関しては杉崎ら(1984) は 3 例中 3 例に有効、佐藤ら(1984) は 4 例で有効例なし、赤木ら(1986) は 7 例中 6 例有効、大崎ら(1986) は 7 例中 5 例に有効と報告している。

これらの成績を総合してみると、 $\gamma$ -グロブリン大量療法が有効な一次性ネフローゼ及びループス腎炎の症例が中には確かに存在するが、無効例も一方では多いのである。極端な表現をすれば糸球体腎炎に対する  $\gamma$ -グロブリン大量療法は実施してみなければその効果はわからない、換言すると、本療法が有効か否か投与前に推定することは、著しく困難であるということになる。なぜ、このように効果にばらつきが得るのであろうか。この事実を説明するためには  $\gamma$ -グロブリンの大量が生体内に入った時の生物学的作用を考えてみる必要がある。

糸球体腎炎に対して  $\gamma$ -グロブリン大量を用いるという発想は Mannik ら(1980) の *in vitro* で抗原過剰な immune complex を溶解させるとの報告、Penner (1981)、河住ら(1982) の大量  $\gamma$ -グロブリンが *in vitro* で糸球体係蹄壁の IC の濃度を著明に減少させるとの成績に基づくものである。この *in vitro* の現象は、Fc-fragment の活性を有する  $\gamma$ -グロブリン製剤に関しては、いずれの製剤を用いても確かに成立する。しかし、*in vivo* でわずか 5~20g の  $\gamma$ -グロブリンを静注し、それが糸球体係蹄壁に到達し、しかも膜性腎症の上皮側の IC に作用してこれを溶解させることがはたして可能であろうか。ここで Fc-fragment の生物活性は表 2 に示すごとく、きわめて多様であり、上述の *in vitro* で認められる糸球体の IC の溶解はその中のひとつの活性にすぎない。したがって、糸球体腎炎に対する  $\gamma$ -グロブリン大量療法の効果は、これらのいずれかひとつ、または複数作用に基づくと考えるのが妥当である。糸球体腎炎の個々の症例の免疫系、もしくは糸球体局所の状態は当然異なっているので、 $\gamma$ -グロブリン製剤の target も異なるし、その効果もまちまちと

表2. Fc fragmentの生物学的活性

I 免疫系に対する作用

1. 抗体産生の抑制
  - 1) サプレッサーT細胞の活性化, 2) B細胞機能抑制
2. 網内系レセプターのプロック
3. リンホカイン産生の抑制(?)
4. 抗Ia抗体の移入(?)

II 糸球体局所に対する作用

1. Igの構成成分を抗原とするICの溶解
  - 1) リウマチ因子 2) 抗Ic抗体
2. Igのnegative chargeによるcharge barrierの回復
3. Igの抗血小板作用を介する作用(?)
  - 1) 血小板凝集能の抑制, 2) セロトニン放出の抑制

いうことになる。

これらのことを勘案すると、現時点における糸球体腎炎の大量 $\gamma$ -グロブリン療法は、1) Fc活性を有する製剤を使用する。2) 投与量、投与方法、期間についてはなお検討の余地がある。3) 抗蛋白尿効果の機序は一様ではなく、その効果を確実に予測する有力な指標はない。4) 重大な副作用は認められない。5) Costの高いことに問題がある。というのが一般的見解といえる。

5. 結 論

糸球体腎炎に対する大量 $\gamma$ -グロブリン療法は、ステロイド治療をはじめとする既存の薬物治療が無効な一次性ネフローゼ及びループス腎炎に一度は試みてよい治療法と思われる。

6. 文 献

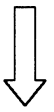
- 1) 河住 久, 高瀬 茂, 柴田孝則, 斉藤研一, 内田 潤, 北沢孝三, 山本 純, 佐藤 滋, 米倉正博, 伊藤正吾, 志和池茂世, 轟 啓司, 杉崎徹三: 膜性腎症, 膜性増殖性腎炎, ループス腎炎における腎糸球体沈着抗原抗体結合物の研究. 日腎会誌. 24:625-640, 1982.
- 2) Suzuki Y., Oite T., Shimizu F., Yamamoto K., Suzuki S. and Arakawa M.: Solubullization of immune complex deposits by native 7S IgG molecules in lupus glomerulonephritis - a possible antigen excess effect on rheumatoid

factor-IgG complexes. Clin. Exp. Immunol. 58:663-671, 1984.

- 3) Sato M., Kojima H. and Koshikawa S.: Modification of immune complexes deposited in glomeruli in tissue sections treated with sulfonized  $\gamma$ -globulin. Clin. Exp. Immunol. 64:623-628, 1986.
- 4) 杉崎徹三, 志和池茂世, 伊藤正吾, 米倉正博, 北沢孝三, 山本 純, 内田 潤, 河住 久, 斉藤研一, 柴田孝則, 高瀬 茂, 添田恵子: 膜性腎症, 膜性増殖性腎炎, ループス腎炎に対する大量 $\gamma$ -グロブリン療法. 日腎会誌. 25:697-708, 1983.
- 5) 佐藤昌志, 中島 豊, 平良隆保, 児島弘臣, 田村克彦, 森川 浄, 衣笠えり子, 中山文義, 高橋 健, 秋沢忠男, 北岡建樹, 出浦照国, 越川昭三: 難治性ネフローゼ症候群に対する大量 $\gamma$ -グロブリン療法. 腎と透析. 17:503-510, 1984.
- 6) 大崎和弥, 魚水憲二, 大塚秀行:  $\gamma$ -グロブリン療法. 原発性ネフローゼ症候群およびループス腎炎に対する大量 $\gamma$ -グロブリン療法の効果とその免疫学的検討. 日腎会誌. 28:1626-1630, 1986.
- 7) 横山 仁, 木田 寛:  $\gamma$ -グロブリン療法. 日腎会誌. 28:1630, 1986.
- 8) 赤木太郎, 戸塚大輔, 高瀬 茂, 柴田孝則, 斉藤研一, 内田 潤, 山本 純, 北沢孝三, 米倉正博, 伊藤正吾, 杉崎徹三: Lupus nephritisにおける $\gamma$ -globulin 大量療法. 第29回日腎総会予稿集. p 246, 1986.
- 9) Mannik M. and Striker G.F.: Removal of glomerular deposits of immune complexes in mice by administration of excess antigen. Lab. Invest. 42:483-496, 1980.
- 10) 橋本文久, 渡辺 徹, 崎山幸雄, 松本修三: In vitroの免疫グロブリン産生能に及ぼす免疫グロブリン製剤の影響. 免疫と疾患. 6:309-315, 1983.



**検索用テキスト** OCR(光学的文字認識)ソフト使用  
論文の一部ですが、認識率の関係で誤字が含まれる場合があります



## 5. 結論

糸球体腎炎に対する大量 - グロブリン療法は,ステロイド治療をはじめとする既存の薬物治療が無効な一次性ネフローゼ及びループス腎炎に一度は試みてよい治療法と思われる。