

難治性膜性増殖性腎炎における血漿交換 — パルス療法 法の試み

香坂隆夫, 阿部 淳, 鈴木輝明, 鈴木五三男, 小林 登

国立小児病院 腎消化器科

1. はじめに

膜性増殖性腎炎は, West の報告以来, 小児期に発症する慢性腎炎の一つとして注目され, その治療法として, 抗血小板凝集抑制療法や Cocktail 療法, steroid 剤の隔日投与方法などいくつかの治療方法が考案され, かなり良好な成績が報告されている。¹⁾²⁾³⁾しかし, いずれの治療方法においても, control に比較して無効との報告もあり, 必ずしも効果については一定していない⁴⁾一方, MPGN type I のうち focal な膜性変化を示すものについては, その予後は良好と報告⁵⁾され, また本邦のように, 検尿で早期に発見されるものについての予後は必ずしも悪くないとの報告もなされている。したがって, MPGN の治療の評価のむずかしい点は, MPGN の患者側のもつ多様性, 病気の stage による反応性の相違などがあることなどに一部は起因していると考えられる。実際著者らのグループで steroid 剤による治療および pulse therapy 施行した, MPGN type I の患者の数は総数で 18 名にのぼるが, 治療に反応し, 軽快ないし治癒したと判断されるもの (補体価の上昇, 蛋白尿 0.5 g/day 以下, 微少血尿のみの血尿) は 11 名で 60% をしめるが, 残りの 7 名に関しては, 不応性であり, 低補体価, 蛋白尿を持続した。これらの患者の治療には長期的に steroid の隔日投与方法, Dipyridamole などの抗血小板凝集抑制剤などを使用して, 経過を観察しているが, 少なくとも劇的な効果はみられない。これらの長期 follow 中の患者 4 名に対し, pheresis-pulse therapy を施行し, 蛋白尿の減少, 補体価の正常化など顕著な効果を認めたので, その

後, 他の 2 例にも使用し, その効果について報告する。なお, pheresis と pulse therapy の前後において, 凝固時間, 免疫グロブリン, 補体価, T, B 細胞の subclass 細胞の変動などを測定し, 効果の機序について考察した。

2. 対象および方法

患者は腎生検によって MPGN と診断された患者で, 5 名の steroid, pulse therapy に無効例と, 1 例については, dipyridamole を主とする cocktail 療法に反応しなかったものである。年齢は, 発症時で 8 才から 11 才であり, この治療開始まで, 9 カ月から 3 年 11 カ月を経過しており, 平均罹患期間は 2 年 2 カ月である。患者の臨床症状は, 蛋白尿 (0.8~3.5 g/day) および血尿 (10~20/F ~ 多数/F), 低補体血症を伴っており, 2 例においてネフローゼ症候群を呈していたが, 高血圧はなかった。腎生検組織所見は, すべての患者で diffuse global な糸球体病変はあるものの crescent 形成は 10% 以下であった。電顕上は subendothelial deposits の存在と基底膜の肥厚, mesangial interposition などの所見があり, 蛍光抗体法では, IgG と C3 の沈着がすべてにおいて陽性であった。

臨床検査所見では, IC が 6 例中 4 例に陽性 (C1q 法) であり, C3 蛋白濃度は全例で低下しており, 同時に C4 の低下を伴っていたのは 2 例であった。腎機能はほぼ正常範囲であり BUN, creatinin 上昇例はなかった。

血漿交換は, IBM2997 を用いて行い, 交換量として, 40~50 ml/kg を 5% Albumin-Hartman で置換した。pulse therapy は以前著

者らが行っていた方法で、3回連日、3回隔日の2クールで行い、18日間の methylprednisolone 連日投与 (2~1.5 mg/Kg per os), 28日間の隔日投与を行い、それぞれのstageに low~dose heparin therapy, 抗凝固療法 warfarin, 抗血小板凝集抑制療法 (Dipyridamole, 又はtrapatidile) を併用した。そのschemaを 図1.に示した。

3. 結果

臨床経過典型例として、症例2の経過を示す。この例では、初期の時期にpulse therapyを行っているが、C₃の上昇と蛋白尿の軽度減少が観察されたものの、再増悪がみられ、状態の悪い時(感冒罹患時など)には、ネフローゼ症候群を呈していた。plasma exchange-pulse therapy 施行後は、補体価の上昇(溶血力価で32U~45U)と蛋白尿の減少(0.6 g~0.25 g/day), 血尿の改善を認めた。(図2.), また腎生検組織所見においても、糸球体内毛細血管腔の増大, メサンギウム細胞の増殖の減少を認めたが、基底膜変化について特に効果を認めなかった。

蛋白尿, 血尿の改善

蛋白尿の改善は、6例中5例に認められ、1例にのみ不変であった。常時1g以上を示していた、3例中2例は、治療後1カ月以内に0.5 g/day以下に下降し、以後特に変化を認めていない。1例に関しては感冒を契機に再増悪が認められ、3.0 g/dayをこえたため、2回の同様の治療を繰返し、ようやく、0.8 g/day以下に安定している。残りの2例に関しては、0.8 g/dayあったものが、ほとんど消失し、良好な状態を維持している。

下に安定している。残りの2例に関しては、0.8 g/dayあったものが、ほとんど消失し、良好な状態を維持している。

血尿に関しても、3以下/F, 3-10/F, 10-30/F, 30-100/F, 100以上/Fの5段階にわけて調べたが、2段階以上改善3例, 1段階改善2例, 不変1例と、ほぼ同様の割合の改善が認められた。

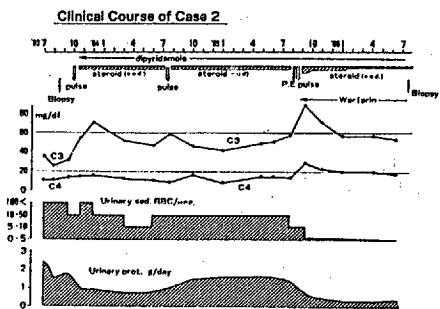
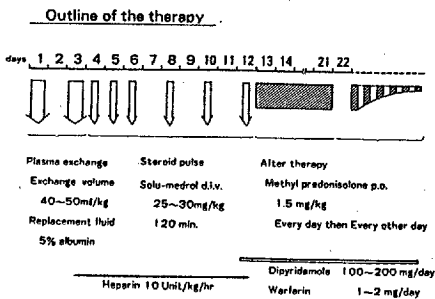
補体および免疫複合体の変化

C₃ およびCH₅₀が正常化を指標としたが、4例で上昇が得られた。1例ではC₃の値は、30~50mg/dlと低値を示しているが、CH₅₀は30/ml以上と正常値であり、両者間で分離がみられている。

免疫複合体(CIC)の測定はClq法で行ったが経過中5μg/ml以上の値が検出されたのは6例中4例であり、全例に低下傾向が認められた。10μg/ml以下の2例に関しては検出不能となり、40~30μg/mlの高値を持続していた例は、20μg/ml前後にまで値が下降し、その値を維持している。CICの低下は、plasma exchange 直後より生ずるが、しばしば rebound 現象によって高値に復してしまうことが報告されている。しかし、pulse therapyを併用することによって、rebound 現象は抑制され、低値を持続する傾向がうかがわれた。

4. pheresis-pulse therapy による変化

図3.に、治療前後における血漿蛋白の変動と、



凝固時間, 血小板凝集能の変化を比較した。plasmapheresis によってほとんどの蛋白は半減し, 凝固系因子もthrombotestやhepa-plastintest でみられるように減少していることが推定される。Albuminは補給しているためにほとんど変動を認めていない。pulse therapy では凝固の亢進や, 血小板凝集能の亢進がみられるとの報告もあるが, low dose heparin, dipyridamole, trapetydile の投与などの併用療法の影響のためかほとんど変化がみられていない。(図3)

リンパ球のsubclass に関する変動では, 血漿交換ではほとんど変化がみられないが, Leu7, Leu11の上昇は, natural killer細胞活性の増大とともに注目される。pulse therapy では, T細胞の低下, B細胞(Leu10陽性細胞)の著変なしという結果に比し, マクロファージ系(OKM1陽性細胞や, NK細胞(Leu7, Leu11陽性細胞)の増加がみられ, 生体におけるclearance 能の増大を示唆する結果が得られた。

(図4)

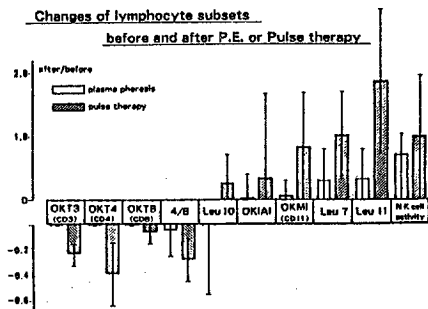
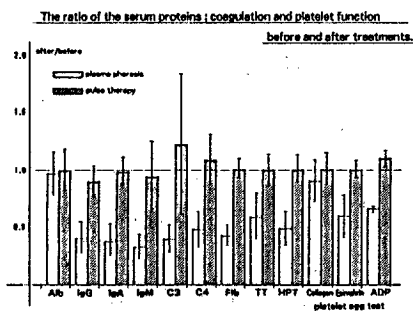
〔考察〕

難治性 MPGN type Iの治療としてpheresis - pulse 療法を行い, 6例中5例に良好な結果を得た。MPGNは, それ自身がまだ原因の異なる種々の疾患を内包していること, 治療を始めるstage によって反応が異なることなどのために, 予後に関する必ずしも一致した結論が得られていない。治療方法もWestらのalternative day steroid therapy, Donaldioらの

dipyridamole 療法³⁾, Kincaid-SmithのCocktail 療法など種々の治療法が報告され, 長期的に良好な結果を得ている。しかし, いずれの治療法を用いても反応しない一群が存在することは事実であり, とくに病気のstage が進行してから, 治療した例には無反応例の多いことが臨床的に経験されている。著者らは一応難治性と思われた例にpheresis - pulse therapy を施行し, pulse therapy単独よりは良好な結果を得た。

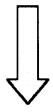
pheresis - pulse therapy はKincaid-Smithらが難治性のSLEに用いて有効との報告があるが, その機序に関しては不明である。こうした一時的な, ショック療法が慢性腎炎のような長期的に進行する病変に効果をもたらすとは考えたいが, pheresis による種々の蛋白成分の変動と, pulse therapyによる強い免疫抑制効果を始めとする, 蛋白代謝に与える影響は, 結果的には, CICの低下, 自己抗体の低下など生ずる⁸⁾。その結果, マクロファージ, NK細胞などの細胞数の増大, 1個の細胞の活性の増大をもたらす, 生体のclearance機構の改善をもたらすと推測される⁸⁾。おそらく慢性腎炎の進展機序には, 免疫監視機序の破綻とともに, 網内系の異物処理機構の低下が重要な役割をはたしていると考えられ, pheresis - pulse therapy は, これらの機構を正常化するのに役立っていると推測された。

この治療法の特徴は, 比較的短期に効果を判定し, 難治性のものにも効果が認められること



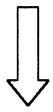
である。今後、症例数の増大によって、治療の効果を確認するとともに、その作用機序についてさらに解明していきたいと考える。

- 1) Swanson C.P. Robson J.S. Thomson D. & MacDonald M.K. : Mesangiocapillary glomerulonephritis : A long-term study of 40 cases : *J. Pathology* 141 449-468 1983
- 2) Cameron J.S., Turner D.R. Heaton J. Williams D.G. Ogg C.S. Chantler C. Haycock G.B. Hicks J. : Idiopathic mesangiocapillary glomerulonephritis : *Am. J. Med* 74, 75-192 1982
- 3) Donald J.V. , Anderson C.F. Michell J.C. Holley K.E. Ilstrup D. , Fuster V. Cheesebro J. : Membranoproliferative glomerulonephritis : A prospective trial of platelet inhibitor therapy. *New Engl. J. Med*, 310 1421 1984
- 4) Cattran D.C. Cardella C.J. Roscoe J.M. Charron R.C. Rance P.C. Pitchie S.M. & Corey P.N. : Results of controlled drug trial in membranoproliferative glomerulonephritis . *Kidney International* 27 : 436 - 441 1985.
- 5) Strife C.F. McAdams A.J. West C. D. : Membranoproliferative glomerulonephritis characterized by focal, segmental proliferative lesions. *Clin. Nephrol*, 18, 9. 1982.
- 6) Zimmerman S.W. : Plasmapheresis and dipyridamole for recurrent focal glomerular sclerosis, *Nephron* 40 241-245 1985.
- 7) Solomon L.R. Rawlinson V.I. Howarth S. Mallick N.P. : Reticulo-endothelial function in glomerulonephritis, *Nephron* 37 54 - 59 1984.
- 8) Bonomini V. Vangelista A. Frasca G. M. Nanni-Costa A. Borgnino L.C. : Effect of Plasmapheresis on cellular immunity abnormalities in patients with systemic lupus erythematosus. *Clin. Nephrology*. 22 121-126 1984.



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



1.はじめに

膜性増殖性腎炎は,West の報告以来,小児期に発症する慢性腎炎の一つとして注目され,その治療法として,抗血小板凝集抑制療法や.Cocktai1 療法,steroid 剤の隔日投与法などいくつかの治療方法が考案され,かなり良好な成績が報告されている。しかし,いずれの治療方法においても,control に比較して無効との報告もあり,必ずしも効果については一定していない。一方,MP GN type1 のうち focal な膜性変化を示すものについては,その予後は良好と報告され,また本邦のように,検尿で早期に発見されるものについての予後は必ずしも悪くないとの報告もなされている。したがって,MPGN の治療の評価のむずかしい点は,MPGN の患者側のもつ多様性,病気の stage による反応性の相違などがあることなどに一部は起因していると考えられる。実際著者らのグループで steroid 剤による治療および pulse therapy 施行した,MPGN type I の患者の数は総数で 18 名にのぼるが,治療に反応し,軽快ないし治癒したと判断されるもの(補体価の上昇,蛋白尿 0.5,g/day 以下微少血尿のみの血尿)は 11 名で 60%をしめるが,残りの 7 名に関しては,不応性であり,低補体価,蛋白尿を持続した。これらの患者の治療には長期的に steroid の隔日投与法,Dipyridamele などの抗血小板凝集抑制剤などを使用して,経過を観察しているが,少くとも劇的な効果はみられない。これらの長期 follow 中の患者 4 名に対し,pheresis-pulse therapy を施行し,蛋白尿の減少,補体価の正常化など顕著な効果を認めたので,その後他の 2 例にも使用し,その効果について報告する。なお,pheresis と pulse therapy の前後において,凝固時間,免疫グロブリン,補体価, T, B 細胞の subclass 細胞の変動などを測定し,効果の機序について考察した。