ネフローゼ症候群，とくに微少変化型ネフローゼの免疫異常とステロイド治療

長　沢　俊　彦

杏林大学第一内科

1.序言　合成ステロイド剤の薬理作用には抗炎症作用と免疫抑制作用がある。前者はリポコルチンを介するプロスタグランヂン合成抑制などの作用機序がかなり明らかにされてきたが後者に関してはいまだ不明の点が少なくない。一方，原発性ネフローゼ症候群の中で，糸球体局所に炎症所見がないのに，確実にステロイド治療が有効な病型は微少変化型ネフローゼ（以下MCNSと略す）のみである。しかもMCNSはその原因としてT細胞機能異常説が有力である。そこでMCNS症例についてステロイド剤が免疫系のどこに作用して抗蛋白尿効果を誘導するのか臨床免疫学的に検討することを試みた。

2.対象・方法　対象はMCNS９例（診断は臨床所見と腎生検組織所見による。年齢は１６歳より３２歳，男子５例，女子４例）である。ステロイド治療は通常プレドニゾロン（PSLと略す）３０～４０mg／日で開始し，完全寛解を導入してから漸減維持量投与を行なった。ステロイド治療と免疫学的パラメーターの変動は①ネフローゼ期－ステロイド剤未投与か，投与後短期間でネフローゼ症候群が持続している時期，②反応期－ステロイド治療により蛋白尿が減少してネフローゼ症候群の寛解が導入されはじめた時期，③寛解期－ステロイド治療により完全寛解している時期，の３期に分けて検討した。

臨床免疫学的検査として次の諸項目を経時的に検索した。

①抗T細胞抗体（microcytotoxicity法），②末梢血リンパ球OKT４，８細胞（fluorocytometry），③I_a 抗原陽性OKT４，８細胞（ナイロン・カラムを通してMØとB細胞を除き，T細胞enriched分画とし，これを二分する。一方にはOKT４抗体と家兎補体，他方にはOKT８抗体と家兎補体を加えて夫々OKT４，OKT８細胞をkillingし，夫々の分画に抗Ia 抗体を反応させ，さらにproteinAをcoatしたOxRBCと反応させてロゼットを形成してIa抗原陽性OKT４，８細胞を検出），④ConA誘導抑制活性の誘導（MØをKAC－2液で除去したリンパ球分画でConA誘導抑制活性を検索。MCNS症例，健康人よりのリンパ球にConAを添加して４８時間培養ConA誘導抑制活性を誘導し，この細胞を健康若年者のPHA刺戟T細胞増殖反応系に加え，健康人とMCNS症例の抑制反応を比較し、健康人の抑制率を１００％とし、MCNS症例の抑制率を算出），⑤ConA誘導リンパ球の血管透過性因子の検出（MCNS症例及び健康人リンパ球にConA25μg／mlを加えて３時間培養，一方ラットより糸球体を分離し，単離糸球体と感作リンパ球の数の比率を１：２００として４日間Co－culture．その後糸球体をコロイド鉄染色して組織化学的に糸球体polyanionの青色の染色性を定性的に検討）。

3.成績　１）ステロイド治療と末梢血OKT４／８細胞比

図１に示すようにOKT４／８細胞比はネフローゼ期に上昇，反応期に低下，寛解期に正常範囲内に戻るという経過を示した。

ネフローゼ期の細胞比の増加はOKT８細胞

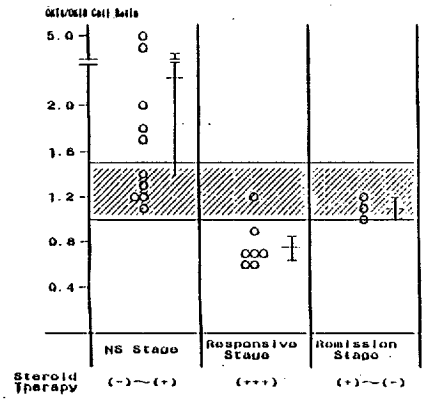

図1　MCNS症例のOKT 4／8細胞比の変動

の減少，反応期の低下はOKT 8 細胞の増加が原因であった。実例を図2に示す。

2）ステロイド治療とIa抗原陽性OKT 8 細胞，OKT 4 細胞

OKT 8 細胞は図3に示すようにネフローゼ期には対照例と差がないか，低値を示し，反応期には全例高値を示し，寛解期には正常範囲に戻る傾向を示した。一方，OKT 4 細胞は図4に示すようにネフローゼ期には対照例と差がなく，反応期には高度に増加する例と正常範囲内にとどまる例に分かれ，寛解期にはむしろ高値を保つ例が多くみられた。

3）ステロイド治療とConA誘導抑制活性の変動

Mφを除去したMCNS症例のリンパ球のConA誘導抑制活性を健康人のPHA刺戟リンパ球増殖反応で調べると，図5に示すようにネフローゼ期にはPHA刺戟T細胞の増殖が著明に認められ，反応期と寛解期にはほゞ対照群と同じ程度に復した。

4）ステロイド治療とラット糸球体polyanionの染色性

ラット単離糸球体のコロイド鉄染色所見はネフローゼ期に著明に減少し，反応期では対照例とほゞ同じ程度，寛解期にはむしろ染色性の増す傾向が認められた。

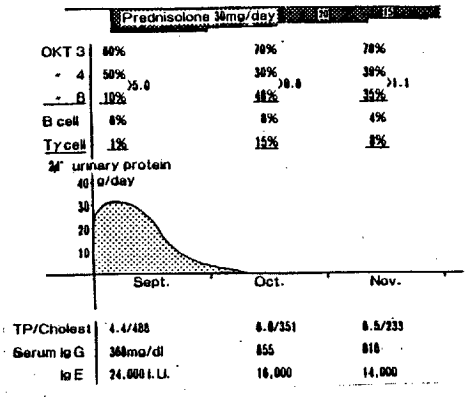

図2　MCNS１８歳男子の臨床経過とリンパ球Subsetsの変動

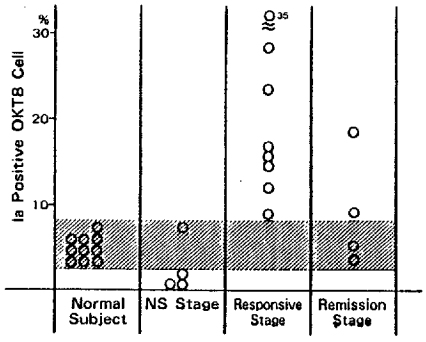

図3　MCNS症例のIa抗原陽性OKT 8 細胞の変動

4.考察　MCNSの高撰択性の大量蛋白尿の原因として，糸球体基底膜の代謝異常を考える説と免疫異常を考える説がある。そのいずれにせよ，糸球体基底膜のcharge barrierの喪失，すなわちproteoglycan heparan sulfateを主とする糸球体polyanionの減少が結果として生ずる。我々は今までにMCNS症例のネフローゼ期に認める免疫異常として①抗T細胞抗体の出現，②OKT

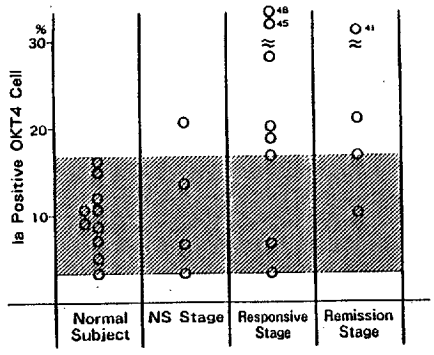

図4　MCNS症例のIa抗原陽性OKT4細胞の変動

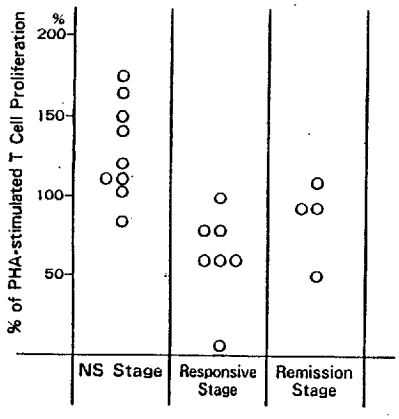

図5　MCNS症例リンパ球のConA誘導抑制活性の変動

4／8 細胞比の増加，③自己リンパ球混合培養の低下，④T細胞mitogenに対する反応の低下，⑤IL-2産生能の低下，などの諸事実を認め，Lagrueらの提唱するMCNS T細胞機能異常説（T細胞による血管透過性因子の産生）を支持してきた。今回は，さらにMCNSに対するステロイド治療がこの一連の免疫異常のどこを是正するのか検討を試みた。その結果明らかになったことはPSL投与はネフローゼ期に減少しているIa抗原陽性OKT8細胞の数と機能を正常化させることである。MCNSのリンパ球異常に関して我々は図6に示すように①抗T細胞抗体によりOKT8細胞が減少する，②これに対してOKT4細胞集団の中のSuppressor／inducerの機能が亢進し③この細胞より糸球体polyanionの陰性荷電を減少させるリンホカイン（陽性荷電している）が過剰に分泌されて④糸球体基底膜の蛋白透過性亢進を招く，とのプロセスを想定している。ステロイド治療はおそらくこの4つの過程のいずれにも是正的に働くものと思われるが，この点に関してはなお今後の検討が必要である。

一方，我々はすでにMCNS腎生検糸球体のコロイド鉄染色で糸球体polyanionの減少していることを明らかにしているが，今回のラット単離糸球体の実験からステロイド治療は糸球体局所におけるpolyanionを回復させるように働くことを証明したことになる。

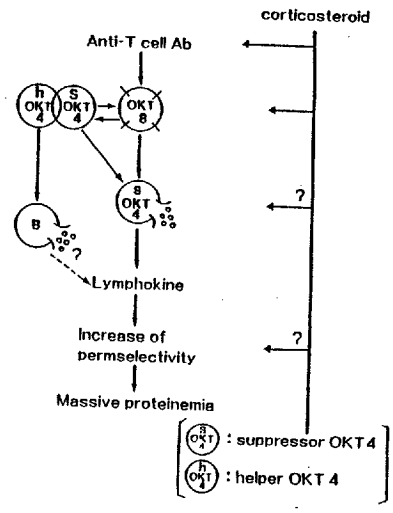

図6　MCNSのリンパ球異常とステロイド剤の作用機序

5.結論　ＭＣＮＳ症例に対するステロイド治療は抗Ｔ細胞抗体による抑制型Ｔ細胞の数と機能の失調を回復させるために有効と考えられる。

6.文献

1) Nakabayashi,K,Arimura,Y,Yoshida,M andNagasawa,T:Anti-Tcell antibodies in primary glomerulonephritis,Clini.Nephrol.23; 74-80,1985.

2)中林公正：細胞免疫の立場からみたステロイド治療―微小変化型ネフローゼの細胞免疫異常と「ス」剤治療によるその是正. 日腎会誌，27;933-935,1985.

3)辻　正人：糸球体polyanionとβ－glucuronidase―糸球体の免疫組織化学的検討．日腎会誌，73;589-597,1984.

4)Heslan,J,M.,Branellec,A.,Laurent,I,and Lagrue,G.:The vascular permeability factor is a T lymphocyte product.Nephron.42; 157-158,1986.

5)Farquhar M,G,Lemkin,M,C., and Stow J,L:Roleof proteoglycan in glomerular function and pathology.Nephrolgy Vol I edited by Robinson,R.R.Springer-Verlag, New York.p.580-608,1985.

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.序言 合成ステロイド剤の薬理作用には抗炎症作用と免疫抑制作用がある。前者はリポコルテンを介するプロスタグランヂン合成抑制などの作用機序がかなり明らかにされてきたが後者に関してはいまだ不明の点が少なくない。一方,原発性ネフローゼ症候群の中で,糸球体局所に炎症所見がないのに,確実にステロイド治療が有効な病型は微少変化型ネフローゼ(以下 MCNS と略す)のみである。しかも MCNS はその原因としてT細胞機能異常説が有力である。そこで MCNS 症例についてステロイド剤が免疫系のどこに作用して抗蛋白尿効果を誘導するのか臨床免疫学的に検討することを試みた。