

慢性腎糸球体疾患に対する大量静注ガンマグロブリン療法

北川照男, 栖原 優, 吉川弓夫

日本大学・小児科

【序言】慢性腎糸球体疾患に対する治療には様々な薬剤が使用され, ある程度の効果は認められるものの今だ確立されてはいない。

Imbach¹⁾が1981年, ITPに大量のガンマグロブリンを投与し, 効果を見出して以来, 本療法は様々な疾患に試みられるようになった。

近年, 腎疾患にも本療法が施行され, 一部の腎炎に有効であるとの報告^{2)~5)}が見受けられる。

今回, 我々は小児原発性ネフローゼ症候群を含む10症例に本療法を施行する機会を得たので, 尿蛋白量の推移による臨床効果と共に, リンパ球サブセット, 補体および血中免疫複合体など免疫学的な検索を行い, 若干の考察を加えて報告する。

【対象および方法】症例は男児7例, 女児3例, 合計10例の原発性腎糸球体疾患々者であり, 本療法施行時の年齢は4才から17才まで, 平均13.6才であった。

病理診断では, IgA腎症4例, 巣状腎炎2例, ビマン性細胞増殖型1例, HBs抗原陰性の膜性腎症1例, 巣状糸球体硬化症1例および腎生検未施行のステロイド依存型ネフローゼ症候群1例であった。

本療法までの罹病期間は2カ月から14年, 平均4.0年であり, 腎機能は症例Ⅶだけがすでに, クレアチニンクリアランス30~35 ml/min/1.73 M²と低下していたが, 他の症例はすべて85 ml/min/1.73 M²以上と正常であった。また, 1日尿蛋白量は, 各時期の3日間の平均値を表わした。本療法前の尿蛋白量は1日1 g以下の者が7症例であり, 最高はステロイド依存型ネフローゼ症候群の25.3 g/日であった(表1)。

治療方法は, ポリエチレングリコール処理ガンマグロブリン製剤を1日体重1 kg当り200 から400 mg, 連日または隔日に, 3回から7回点滴静注した。

表1.

症例および大量静注ガンマグロブリン療法の効果

	性	年齢(才)	病理診断	発症	罹病期間(年)	腎機能	γ-GT前 の治療	1日尿蛋白量(g/日) γ-GT前	γ-GT後	効果 判定
(I)	F	16	IgA N. (DPGN)	S56	3	→	D	0.3	0	+
(II)	M	16	IgA N. (FSGN)	S57	3	→	A.D	0.8	0.2	+
(III)	M	16	IgA N. (FSGN)	S56	4	→	A.C.D	0.8	0.4	+
(IV)	F	16	IgA N. (DPGN)	S52	8	→	A.C.D	0.3	0	+
(V)	M	15	FSGN	S56	3	→	A.B.C.D	0.5	0.5	-
(VI)	M	17	FSGN	S55	4	→	D	0.9	0.4	+
(VII)	M	16	DPGN	S46	14	↓	A.B.D.F	4.1	3.5	-
(VIII)	F	5	MN	S58	6/12	→	A.B.D	0.7	0	+
(IX)	M	15	FSG	S57	1	→	A.B.C.D.E.F	18.3	6.7	+
(X)	M	4	ND	S60	2/12	→	A.B.C.D	25.3	3.6	+

F: female M: male IgA N: IgA nephropathy DPGN: diffuse mesangial proliferative glomerulonephritis

FSGN: focal segmental glomerulonephritis MN: membranous nephropathy FGS: focal glomerular sclerosis

ND: not done →: 正常 ↓: 低下 A: prednisone B: methylprednisolone pulse therapy

C: 免疫抑制剤 D: 抗血小板薬 E: 抗凝固療法 F: 洗腎療法

-: 無効 +: 中々有効 #: 有効

尿蛋白の定量はMeulemans 処方による比濁法により, リンパ球サブセットはモノクローナル抗体により測定した。 $\beta 1A$ は免疫拡散板により, C3d, C4, C4dはロケット免疫電気泳動法により測定し, C3d breakdown index は, $\beta 1A$ よりC3d への分解率, $C3d(\%) / \beta 1A(mg/dl)$ で表わし, C4d breakdown index は同様に泳動により描き出されたアークの比C4d/C4 で表わした。

血中免疫複合体は, リウマチ因子およびペプシン・アグルチネーターによる偽陽性を排除した改良抗C3法(抗C3-Fab_c法)を用いて測定した。なお, 各検査方法の詳細は紙面の都合上省略する。

臨床効果の判定は, 尿蛋白が本療法後消失したものを“有効”, 1日尿蛋白が本療法前の半分以下に減少したものを“やや有効”, それ以外の

ものを“無効”とした。

また、免疫学的検索において、本療法後とあるのは、本療法終了後1から3週目の検体での測定値を示している。

【結果】本療法によりIgA腎症の症例ⅠとⅣおよび膜性腎症の症例Ⅷに尿蛋白の消失を認めた(表1)。本療法にて“有効”と判定した症例の臨床経過について述べると、症例Ⅰは昭和56年6月の学校検尿で蛋白尿・血尿を指摘、以後、抗血小板剤にて経過を観察している。昭和57年7月腎生検を施行し、光顕で軽度のメサンジウム細胞および基質の増加を、蛍光抗体法でIgAの沈着を強陽性に認めたためIgA腎症と診断した。昭和59年8月に第1回目の本療法を施行した。ガンマグロブリンを1日体重1kg当り300mgを連日4日間点滴静注したところ、本療法開始後10日目に尿蛋白は消失した。しかし、その後1カ月を経過した頃より再び蛋白尿が出現し、2カ月目には本療法前とほぼ同程度となった。昭和60年7月、第2回目の本療法を施行した。本療法開始後10日目に尿蛋白は再び消失した。その後外来にて経過観察中であるが、8カ月を経過した現在、ほぼ蛋白尿は消失したままである(図1)。

図1.

(Ⅰ) T.Y. 16才♀ IgA nephropathy (D.P.G.N.)

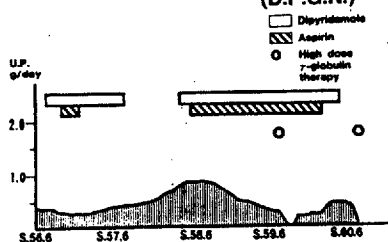


図2.

(Ⅳ) K.E. 16才♀ IgA nephropathy (D.P.G.N.)

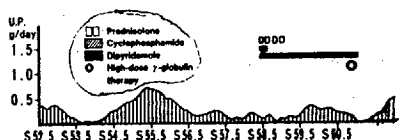
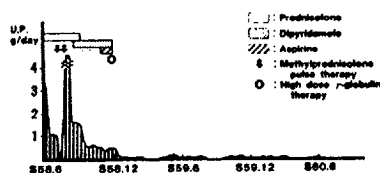


図3. (Ⅷ) A.K. 5才♀ Membranous nephropathy



症例Ⅳは8年前(昭和52月5月)の学校検尿で発見され、1日0.2~0.7gの尿蛋白が持続している。腎生検は昭和58年7月に施行し、中等度のヒマン性細胞増殖を伴うIgA腎症と診断した。尿蛋白は1日0.3~0.5g程度が持続したため昭和60年8月、本療法を施行した。ガンマグロブリンは1日体重1kg当り400mgを隔日に4日間投与した。本療法開始後4日目より尿蛋白は減少し、8日目には消失した。その後3カ月を経過した同年11月より再び尿蛋白が出現し、6カ月経過した現在では1日0.5g程度となっている(図2)。

症例Ⅷはネフローゼ症候群として、昭和58年6月に発症した。ステロイド剤、メチルプレドニゾンパルス療法にても1日1g程度の尿蛋白が持続したため、同年8月、当科にて腎生検を施行した。病理診断は膜性腎症であった。同年11月、1日体重1kg当り400mgのガンマグロブリンを5日間連続投与した。本療法開始後5日目まで、尿蛋白は増加し1日2gとなったが、6日目より急激に減少しはじめ、11日目には消失した。以後2年間、尿蛋白はほとんど認めていない(図3)。

以上が「有効」症例の臨床経過であるが、いずれも、本療法開始後10日目前後で尿蛋白の消失を認めている。

「やや有効」例は、IgA腎症の症例Ⅱ、Ⅲ、巣状腎炎の症例Ⅵ、巣状糸球体硬化症の症例Ⅸおよび腎生検未施行のステロイド依存型ネフローゼ症候群の症例Ⅹ、合計5例であった。本療法開始後、症例Ⅱは10日目、症例Ⅲは5日目、症例Ⅵは11日目、症例Ⅸは23日目、症例Ⅹは14日目に最も尿蛋白が減少し、平均は12.6日目であった。

本療法前の1日尿蛋白量にもどるまでの日数は、外来にて検査をした症例も多く正確には言えないが、およそ1カ月から3カ月であり4カ月以上本療法により、尿蛋白の減少を認めたものはいなかった。

「無効」例は、30%に global sclerosis を伴う巣状腎炎の症例Vとすでに腎機能の低下しているビマン性細胞増殖型の症例Ⅶであった。

次に、今回対象となった症例の本療法前後における免疫学的検索を示す。

リンパ球サブセットでは、OKT4、OKT8 およびその比には一定の傾向はなく、本療法によりOKT4/OKT8比の低下は認められなかった(図4)。しかし、各々の実数を算定してみる

図4.

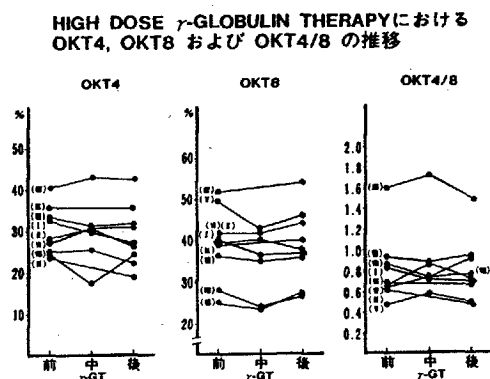
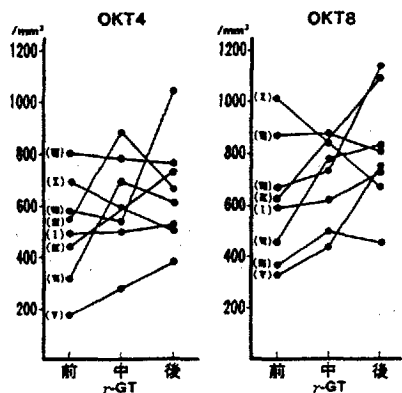


図5.

HIGH DOSE γ -GLOBULIN THERAPYにおけるOKT4 および OKT8 の推移



と、OKT4、OKT8 共に明らかな増加を認めた(図5)。次に、血中IgA型免疫複合体を測定してみると、本療法により新たな免疫複合体の生成が抑制されたことが明らかにされた(図6)。また、その時の補体を検索してみると、 $\beta 1A$ は一定の傾向を認めなかったが、C3d および C3d breakdown index は明らかに減少し、正常化の傾向を示した(図7)。

図6.

HIGH DOSE γ -GLOBULIN THERAPYにおける血中IgA型免疫複合体の推移

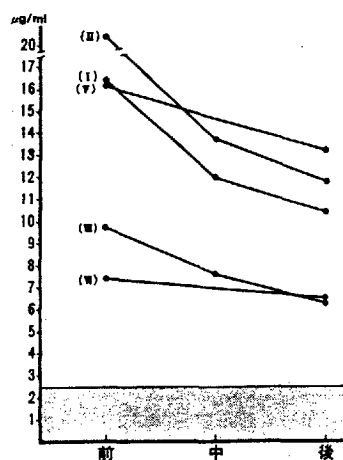
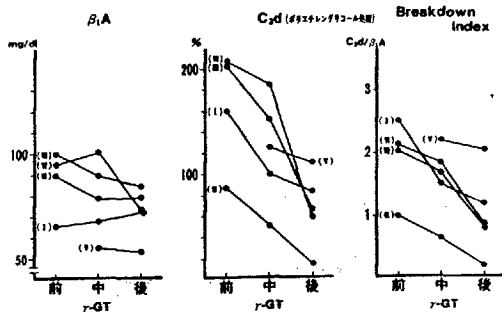


図7.

HIGH DOSE γ -GLOBULIN THERAPYにおける $\beta 1A$ 、C3d および C3d/ $\beta 1A$ の推移



一方、血中 IgG 型免疫複合体および C4d breakdown index は一定の傾向を示さず、本療法は補体の classical pathway には抑制をかけないと思われた。

【考察および結論】本療法は、今だ治療方法も確立されておらず、様々な方法で治療されているのが現状のようである。今回我々は、1 日体重 1 kg 当り 200 ~ 400 mg, 連日または隔日投与としたが、この投与量および方式で免疫学的検査上においても、臨床的検査所見からも、さらに、何の副作用をも認めなかったことより、適当な治療方法と思われた。

また、本療法の効果発現時期は、他の報告³⁾と同様、比較的早期に、今回の研究ではおよそ 2 週間で発現し、その効果の持続期間は、持続的に尿蛋白の消失を認めた症例もあるが、「やや有効」例ではおよそ 2 ~ 3 カ月間と思われた。

腎炎における本療法の作用機序についてはまだ不明な点が多い。杉崎ら²⁾は、in vitro で腎生検組織凍結切片に非修飾型ガンマグロブリンを反応させ、糸球体より IgG の沈着が消失することより、大量のガンマグロブリンが腎組織に沈着した免疫複合体を wash out する可能性を示唆した。しかしその後、本療法後の腎生検組織に IgG が染色されたり、IgG 陰性の症例に有効との報告^{4) 5)}があり、それだけでは充分に説明しきれない。

森本ら³⁾は OKT4/OKT8 比が本療法により低下した有効例を報告し、suppressor T cell を介し、抗体産生を抑制することを示唆している。

今回我々の研究では、OKT4/OKT8 比は一定の傾向を示さなかったが、OKT8 の実数は著増し、C3d および C3d breakdown index は正常化し、また、血中 IgA 型免疫複合体は低下した。したがって、本療法は補体の alternative pathway を抑制する可能性が示唆され、このことは、本療法の対象症例を選ぶ上でひとつの目安となるかもしれない。

しかし、検査上 alternative pathway が抑制されたと思われる症例においても、臨床的に尿蛋白の減少を認めない場合もあり、さらに今後の本療法症例の集積およびその詳細な検討が必要と思われる。

参考文献

- 1) P. Imbach, S. Barandun, V. d'Apuzzo, C. Baumgartner, A. Hirt, A. Morell, E. Rossi, M. Schöni, M. Vest, H. P. Wagner: High-dose intravenous gammaglobulin for idiopathic thrombocytopenic purpura in childhood. *Lancet*. I; 1228-1230, 1981.
- 2) 杉崎徹三, 志和池成世, 伊藤正吾, 米倉正博, 北沢孝三, 山本 純, 内田 潤, 河住久, 齊藤研一, 柴田孝則, 高瀬 茂, 添田恵子: 膜性腎症, 膜性増殖性糸球体腎炎, ループス腎炎に対する大量 γ -グロブリン療法. *日腎誌*. XXV, (6); 697-708, 1983.
- 3) 森本健一, 田中 暁, 伊藤忠弘: 大量の γ -globulin を静注後、完全寛解に導入できた膜性腎炎の 1 例. *腎と透析*. 15, (4); 541-545, 1983.
- 4) 佐藤昌志, 中島 豊, 平良隆保, 児島弘臣, 田村克彦, 森河 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 γ -グロブリン療法. *腎と透析*. 17, (4); 503-510, 1984.
- 5) 上田典司, 新家雪彦, 野々田亨, 大西正純, 岩田精三, 矢崎雄彦: 小児腎疾患に対する γ -グロブリン大量療法. *小児科臨床*. 38, (5); 1019-1024, 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



【考察および結論】本療法は、今だ治療方法も確立されておらず、様々な方法で治療されているのが現状のようである。今回我々は、1 日体重 1kg 当り 200 ~ 400mg, 連日または隔日投与としたが、この投与量および方式で免疫学的検査上においても、臨床的検査所見からも、さらに、何の副作用をも認めなかったことより、適当な治療方法と思われた。

また、本療法の効果発現時期は、他の報告 3)4)と同様、比較的早期に、今回の研究ではおよそ 2 週間で発現し、その効果の持続期間は、持続的に尿蛋白の消失を認めた症例もあるが、「やや有効」例ではおよそ 2 ~ 3 ヶ月間と思われた。

腎炎における本療法の作用機序についてはまだ不明な点が多い。杉崎ら 2)は、in vitro で腎生検組織凍結切片に非修飾型ガンマグロブリンを反応させ、糸球体より IgG の沈着が消失することより、大量のガンマグロブリンが腎組織に沈着した免疫複合体を wash out する可能性を示唆した。しかしその後、本療法後の腎生検組織に IgG が染色されたり、IgG 陰性の症例に有効との報告 4)5)があり、それだけでは十分に説明しきれない。

森本ら 3)は、OKT4/OKT8 比が本療法により低下した有効例を報告し、suppressor T cell を介し、抗体産生を抑制することを示唆している。

今回我々の研究では、OKT4/OKT8 比は一定の傾向を示さなかったが、OKT8 の実数は著増し、C3d および C3d breakdown index は正常化し、また、血中 1gA 型免疫複合体は低下した。したがって、本療法は補体の alternative pathway を抑制する可能性が示唆され、このことは、本療法の対象症例を選ぶ上でひとつの目安となるかもしれない。

しかし、検査上 alternative pathway が抑制されたと思われる症例においても、臨床的に尿蛋白の減少を認めない場合もあり、さらに今後の本療法症例の集積およびその詳細な検討が必要と思われる。