

ス剤抵抗性ネフローゼ症候群のリンパ球機能に関する研究

清 水 凡 生

広島大学 幼児保健学教室

1. 序 言

小児期におけるネフローゼ症候群の治療は、その多くが微小変化型でステロイド剤に反応性の症例が多いこともあって、最近非常に良好な結果を示している。しかし、なかにはステロイド剤非反応性の症例や、ステロイド剤に反応はするもののその離脱が困難な例があり、ネフローゼ症候群治療のうえで問題となるところである。

一方、本症候群の発症機序については未だ十分明らかではないが、最近、リンパ球機能、血管透過性因子、血中免疫複合体等に関する研究が報告され、いくつかの問題点が明らかにされている。それらのなかには、発症のその多くが微小変化型でステロイド剤に反応性の症例が多いこともあって、最近非常に良好な結果を示している。しかし、なかにはステロイド剤非反応性の症例や、ステロイド剤に反応はするもののその離脱が困難な例があり、ネフローゼ症候群治療のうえで問題となるところである。

一方、本症候群の発症機序については未だ十分明らかではないが、最近、リンパ球機能、血管透過性因子、血中免疫複合体等に関する核心に迫るものではないにしろ本症候群の際の変化として確立されたものも少なくない。

我々は、今回、ステロイド剤に反応するがその離脱が困難な症例についてリンパ球機能を中心に検討した。

2. 対象・方法

研究対象はステロイド剤離脱困難な症例18例でステロイド剤投与中のものであるが、一部

Cyclophosphamide, 6 MP を併用している例がある。経過は2年～6年におよぶ。そのうち4例については継続的観察を行っている。

リンパ球の機能について各種mitogen に対する反応と免疫グロブリンの産生について検討した。

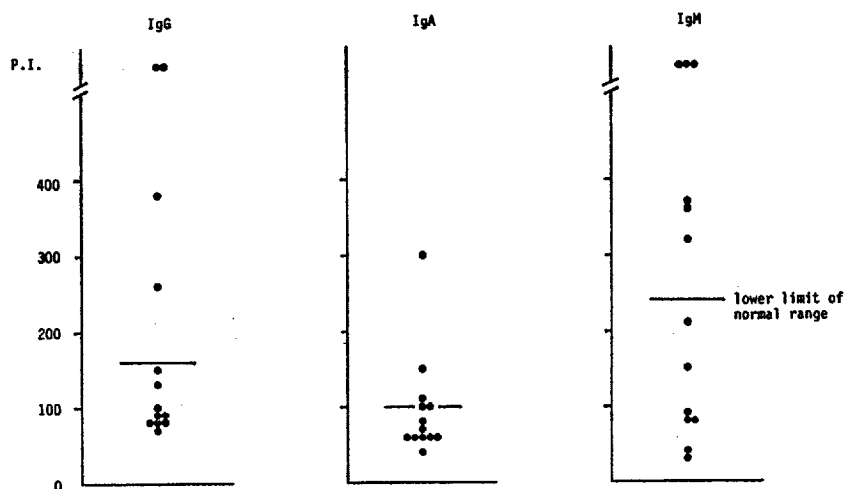
1) リンパ球のPHA, ConA, PWM に対する反応を観察した。末梢血から分離したリンパ球をこれらmitogen と培養後、PHAについては3日目、ConA, PWM については5日目に採取して、蛍光プローブ法によって核酸産生量を測定した。これらの値の無添加培養におけるものに対する百分率を計算して response index (R.I.)とした。

2) リンパ球のIgG, A, Mの産生能とそれぞれの免疫グロブリン産生に対するT-cell の抑制能を測定した。免疫グロブリンの産生については、PWMと培養後8日目の培養上清中の免疫グロブリン量をEIAにて測定し、無添加培養上清の免疫グロブリン量に対する百分率を計算しproduction index (P.I.)とした。また、PWMと、更にConAを加えて培養した上清中の免疫グロブリン量のPWMのみの添加培養上清の免疫グロブリン量に対する百分率を suppressor index (S.I.)とした。一部の症例では、ConAのみの添加培養上清と無添加培養上清との比較でS.I. を測定した。

3. 成 績

各種mitogen に対する反応については著しい異常値を示すものは少なかった。しかしPHA, PWMに対しては、約半数がやや低値を示

Fig.1 PRODUCTION INDEX OF IMMUNOGLOBULIN



した。ConAに対する反応は1例を除いてすべて正常範囲にあった。

免疫グロブリン産生能は障害されているものが多く、PWM刺激によって産生がかえって抑制される例が多い。これは特にIgA産生において著しい。(図1)

IgGについてP.I.が100以下の時点と100以上の時点についてmitogenに対する反応を比較したが、この間に差はなかった。即

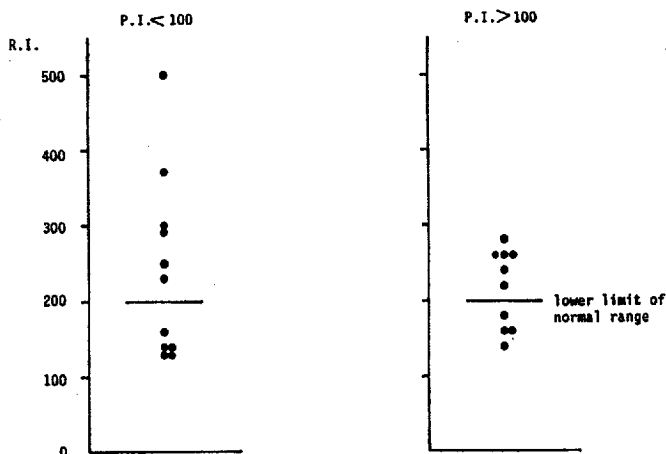
ち免疫グロブリンの産生障害と各種mitogenに対する反応には関連が認められなかった。

(図2~4)

S.I.も異常値を示す例が多いが、これはP.I.とはほぼ平行する傾向があった。(図5)

継続的に観察し得た4症例についてのP.I.の経過をみたが、いずれも低値が持続的に継続していた。(図6)

Fig.2 RESPONSE INDEX (PHA)



4. 考 察

ネフローゼ症候群の発症にリンパ球機能の不全状態が関係することはすでに多くの研究者の認めるところであるが、細部にわたる機能不全の実態については不明の点や意見の一致をみないところも少なくない。

リンパ球機能不全に関する研究のなかで、最近のトピックスは本症候群の活動期におけるリンパ球に免疫グロブリンの spontaneous pro

duction が認められ、正常リンパ球でみられるPWMによる活性化が認められないというものである。これはT.B. 両細胞の機能不全によるものようである。

今回検討したステロイド剤離脱困難な症例においてステロイド投与中ではあるが寛解期にあるものもこの種の機能不全が持続していることが明らかにされた。この機能不全の状態を、我々が既に報告しているステロイド剤反応性ネフローゼ症候群の臨床経過に伴うリンパ球機能の変動と比較すると、完全寛解後期にあたる。ステロイド剤離脱困難な症例では、その後におけるリンパ球機能の完全回復が障害されている訳である。このことは、これら症例の本態を知ろうえて、また、治療に際してのパラメーターとしても重要な点であると思われる。縦断的検討のなしか得た症例の観察結果からも、このことは明らかである。

従来の研究では、微小変化型ネフローゼ症候群のリンパ球機能の障害は各種mitogen に対する反応が著しく低下しているとされているが、我々の方法ではステロイド反応性の症例についても寛解初期に低値を示す以外はほぼ正常範囲内にあり、活動期にはかえって高値であるものも多い。今回検討した症例では各種mitogen に対する反応が極端に低下していた例は少なく、主な機能不全は免疫グロブリンの産生にあるようである。

このことのみで、ステロイド剤離脱困難なネフローゼ症候群の本態を説明することは出来ないが、ステロイド反応性の症例に比べてリンパ球の機能不全が長期に継続している例が多いことは確かなように思われる。

Fig.3 RESPONSE INDEX (ConA)

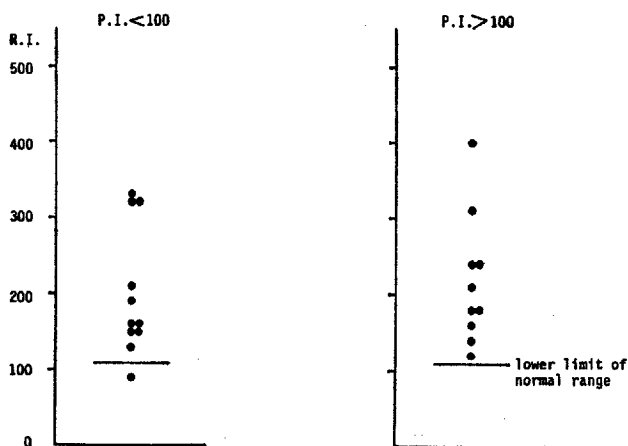
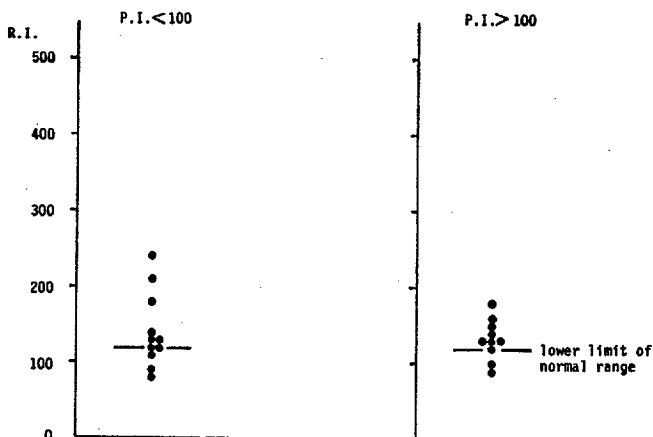


Fig.4 RESPONSE INDEX (PWM)



5. 結 論

ステロイド剤離脱困難なネフローゼ症候群のリンパ球機能は、ステロイド剤反応性症例における完全寛解後期の不全状態に相当し、その後のリンパ球機能の完全回復が障害されており、この不全状態が長期にわたって持続しているものと考えられる。

6. 参考文献

Beale, M.G. et al, Immunoglobul

Fig.5 SUPPRESSION INDEX OF IMMNOGLOBULIN

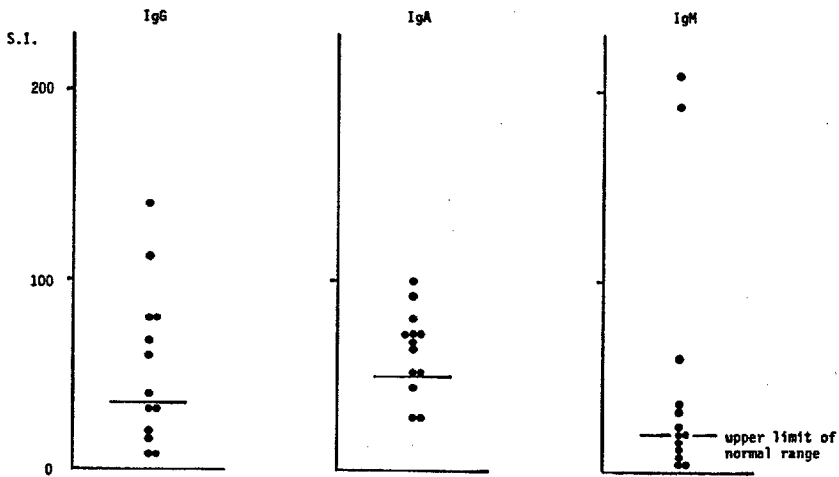
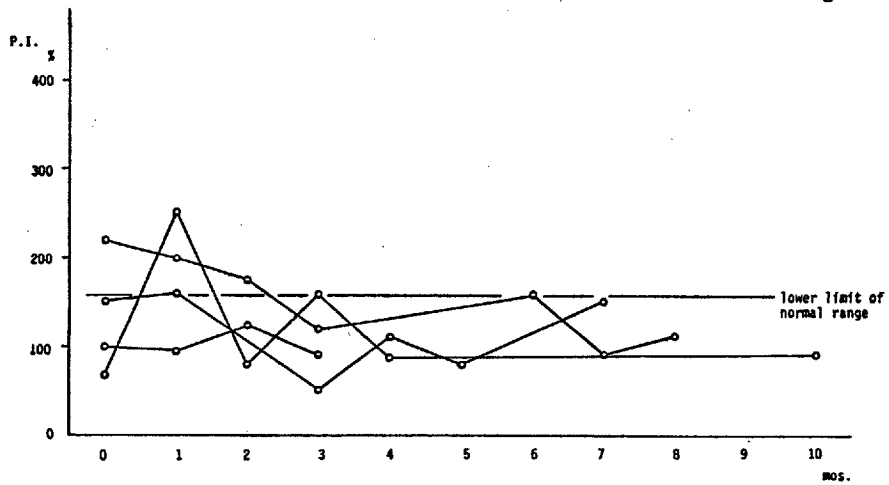
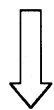


Fig.6 LONGITUDINAL ALTERATION IN PRODUCTION INDEX OF IgG

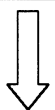


in Synthesis by Peripheral Blood
Mononuclear Cells in Minimal Change Nephrotic Syndrome Kidney
International, 23:380, 1983



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

ステロイド剤離脱困難なネフローゼ症候群のリンパ球機能は,ステロイド剤反応性症例における完全寛解後期の不全状態に相当し,その後のリンパ球機能の完全回復が障害されており,この不全状態が長期にわたって持続しているものと考えられる。