

小児難治性ネフローゼ症候群の治療

牧 淳, 宮本博介, 赤野則久

近畿大学・小児科

1. 序言: 難治性ネフローゼ症候群(ネ群), とくに, ステロイド剤(ス剤)に反応不良例や, 病型・病像から病理組織学的に難治であることが推察された¹⁾症例に免疫抑制剤・抗凝固剤・血小板機能抑制剤を含む, いわゆる多剤併用カクテル療法を行い, 各症例について病理組織像ならびに予後を検討したので報告する。

2. 対象・方法: 対象は, ネ群診断基準をみたし, 他施設でス剤に反応不良であった症例を中心に, 初治療例ではあるが膜性増殖性腎炎(MPGN), 巣状糸球体硬化症(FSGS)など病理組織学上, 難治例と推察された症例で, その内分けは, 原発性ネ群が16例, 続発性ネ群がIgA腎症5例とHenoch-Schönlein紫斑病性腎炎(H.S.P.N.)3例の計24例である。年齢は2~16歳, 男児14例, 女児10例。治療期間は3~11カ月, 平均5.7カ月であり, 治療開始後の観察期間は4~48カ月である。カクテル療法方式は図1に示した通りであるが, メチルプレドニソンパルス療法²⁾を併用した(パルス併用)群と併用しなかった(パルス非併用)群に2分した。パルス非併用例は, 治療の結果, かって糸球体の線維化・硬化を増加させる危険のあるもの, たとえばすでに線維化・硬化な変化が強く, また広汎な間質の病変が認められる慢性腎炎と, 発病進展に強い凝固系の関与が疑われるH.S.P.N.〔組織分類は国際小児腎臓病共同研究(ISKDC)分類によった〕である²⁾。なお, 治療前に高血圧がみられた症例は1例のみであった。

3. 成績: 治療効果を尿蛋白量と腎機能を指標として追跡した(図2, 3)。ただし, 入院時に尿蛋白量が1.5g以下になっていた3症例(パルス併用群: No 14, 15, パルス非併用群: No 8)については尿蛋白量の消長の作図を省略した。カクテル療法開始前にス剤療法の既往がなかったもの6例。ス剤が使用されていた症例では, ス剤無反応6例。ス剤反応不良4例。初期にはス剤に反応したが後日反応不良になったもの8例であり, 今回は頻回再発例は含めていない。各症例の病歴および腎生検所見を表にまとめた。

組織学的には, メサンギウムの軽度増殖8例, 中等度から高度の増殖16例で, 増殖性変化の主体はメサンギウム基質であり, 細胞増殖が主体であったものはわずかに1例のみであった。明らかな硬化病変を認めたものは4例で, 全例がFSGSであった。基底膜肥厚をびまん性に認めたのは膜性腎症(MN)とMPGNの各1例で, 他の3例はいずれも部分的な肥厚であった。半月体形成は4例で, 全糸球体数に占める割合は8~80%, 平均32%であった。びまん性の硝子化糸球体をもつ症例は7例。係蹄とポウマン囊との癒着は全例に認め, 平均73%の糸球体に認められた。間質は全例に軽度から中等度の繊維化と小円形細胞浸潤を認め, 好中球の浸潤を認めた例もあった。糸球体内の好中球遊出はほぼ全例の23例に認め, 遊出を認めた糸球体の割合は平均27%であった。

パルス併用の治療効果: 治療前にすでに腎機能の明らかな低下を認めた症例が, 2例(No 3, 6)あったが, うち1例は尿蛋白量を低下せしめることができず, 敗血症を合併して死亡した。

しかし残り1例は治療後、腎機能が正常化し、尿蛋白量も減少し、現在まで3年間を追跡・観察しているが、尿蛋白陰性、腎機能正常を保っている。また、治療開始後一度は腎機能が低下し、尿蛋白量も増加傾向を示したが、治療開始3カ月目より尿蛋白が減少しはじめ、腎機能も改善傾向を示し、7カ月後に退院し、現在まで4年を経過しているが尿蛋白1日0.5g以下、腎機能正常を持続している良好な経過を辿った症例(No.13)も経験している。

パルス非併用の治療効果：大多数例はパルス併用群と同様に良好な経過を辿った(図2, 3)。ただNo.3は、尿蛋白量は3年経過時で1~1.5g、腎機能もやや低下傾向にある。同症例は、入院時高血圧の認められた唯一の症例で、びまん性の硝子化糸球体20%に認めたFSGSである。またNo.5は、治療開始より18ヶ月を経過したが腎機能は正常下限にあるものの、尿蛋白量1日10g以上を持続中で、全く治療に反応していない。

なお、以上の治療を実施中には重篤な副作用を認めた症例は皆無であった。

4. 考察：小児ネ群の治療に関して、ステロイド療法の効用については大方のコンセンサスが得られている。しかし、薬剤抵抗例についてはパルス療法²⁾あるいはカクテル療法^{3)~5)}などが試用されてはいるが、未だ確立された治療法が存在していないのが現状である。今回、我々が難治性ネ群を光顕的に検討した結果、注目された所見は、①巣状・硬化性糸球体病変の存在、②メサンギウム基質の増殖、③係蹄とボウマン囊の癒着を示す糸球体が高頻度、④好中球浸潤を認める糸球体が高頻度、⑤半月体形成糸球体が高頻度、ならびに⑥間質の細胞浸潤と線維化であった。間質の細胞浸潤、とくに好中球浸潤を伴う急性炎症所見が認められる場合は、カクテル療法に抗生剤を必要十分量併用することにより、さらに良好な成績をあげている(No.16)。なお、予後不良の2例(パルス併用No.6, パル

ス非併用No.5)は、典型的な分節状硬化病変は認められなかったものの、FSGSが強く疑われた症例である。

最後に、我々が現在試みている治療法に高Na-hemofiltration(高Na-HF)法⁶⁾がある。これは、血漿成分から水分を除去する限外濾過法ではなく、細胞外液の浸透圧を上昇させることにより局所の浮腫や細胞内溢水を是正して、投与薬剤の効果発現を助けることを意図したもので、カクテル療法に併用して著効を得ている(図4)。

5. 結語：難治性小児ネ群例の組織像の特徴と、パルス療法併用あるいは非併用のカクテル療法施行後の予後を検討した。これらの治療法は、controlled studyではないが、いずれも有効と考えられた。しかし、パルス療法の適用基準については今後さらに検討が必要である。

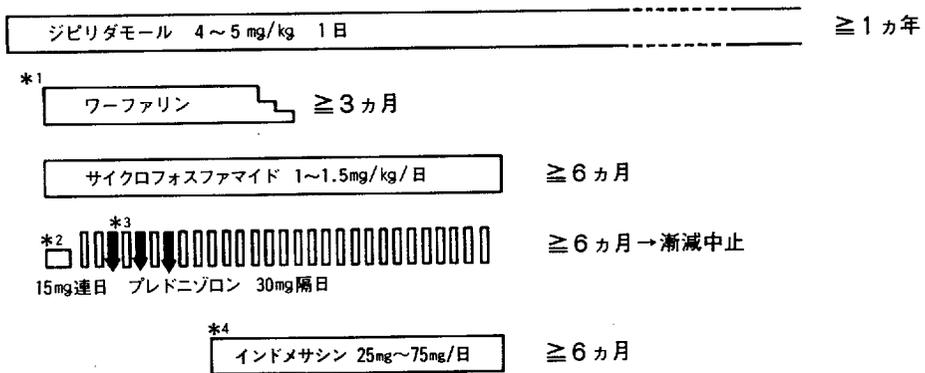
6. 参考文献

- 1) A report of the International Study of Kidney Disease in Children: The primary nephrotic syndrome in children. Identification of patients with minimal change nephrotic syndrome from initial response to prednisone. J. Pediatr., 98: 561-564, 1981
- 2) 牧 淳：糸球体腎炎・腎症に対するステロイドパルス療法. 総合臨牀, 34: 1005-1006, 1985
- 3) Kincaid-Smith, P.: The treatment of glomerulonephritis. Proc. 1st Asian Pacific Cong. Nephro., edited by Oshima, K., Yoshitoshi, Y. & Hatano, M., Nihon Univ., Tokyo, P. 1-9, 1979
- 4) Kincaid-Smith, P.: The treatment of chronic mesangiocapillary (membrano-proliferative) glomerulonephritis with impaired renal function. Med. J. Aust., 2: 587-592, 1972

5) Chapman, S. J., Cameron, J. S., Chantler, C. & Turner, D.: Treatment of mesangio-capillary glomerulonephritis in children with combined immunosuppression and anticoagulation. Arch. Dis. Child., 55: 446-451, 1980

6) 宮本博介, 浦岡善英, 赤野則久, 東田万智, 牧 淳, 山本義久, 今田聡雄: 小児難治性ネフローゼ症候群 (minimal change) における組織学的検討, 第 14 回日本腎臓学会西部部会, 大阪, 1984

図 1. パルス療法併用多剤カクテル療法の方式 (近畿大学小児科)



- *1 トロンボテスト10~25%を維持するように投与量を決定する。パルス療法中はトロンボテスト15%以上に保つ
- *2 サイクロフォスファミドと併用し副作用防止のため最初1~2週は連日投与とする
- *3 メチルプレドニゾン30mg/kg (最大量1000mg)を5%ブドウ糖200mlに溶解したものを2時間又は、それ以上かけて点滴静注し、これを連続3日間(1クール)、毎週計3クールをおこなう
- *4 腎機能低下例には使用しない。ワーファリンとの併用は出血しやすくなるため注意

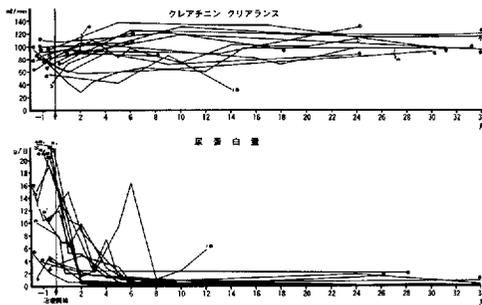


図2. パルス療法を併用したカクテル療法実施後の腎機能と尿蛋白の推移

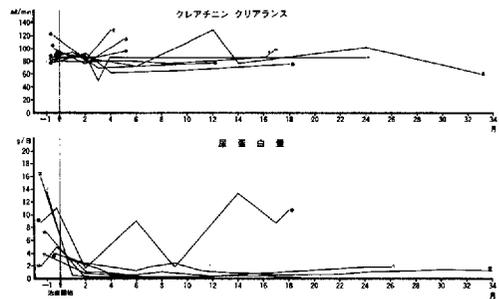


図3. パルス療法を併用しないカクテル療法実施後の腎機能と尿蛋白の推移

表. 症例の病歴と腎生検所見

症例No	病歴				腎理. 学 所 見							現在の病態				
	年齢	性別	発症時期	経過	糸球体の変化				間質**							
					メソメソ領域の増殖性変化	硬化	基底膜肥厚	糸球体萎縮 (%)	浸潤	線維化	線維化					
1	7	女	7月12月	無	13	I-M, C.	0	+	0	0	12	3	++	Diffuse Mes, Prof. G.N. (non IgA)	良	
2	14	女	14月	無	18	I-M	0	+	25	0	14	12	++	M, P, G.N. Type 1	良	
3	9	男	8月12月	有	71	I-M, C.	0	-	0	0	26	2	++	Diffuse Mes, Prof. G.N. (non IgA)	良	
4	12	男	11月2月	有	A	10	I-M	0	-	0	0	4	3	++	Diffuse Mes, Prof. G.N. (IgA)	良
5	7	女	3月3月	有	A	31	I-M	4	-	0	16	26	7	++	Focal Segmental Sclerosis & Hyalineosis	良
6	12	男	12月	有	A	13	I-M	0	-	0	0	7	0	++	Mid Prof. G.N. (non IgA)	良
7	2	男	1月2月	有	C	51	I-M, C.	0	-	0	0	51	31	++	Diffuse Mes, Prof. G.N. (non IgA)	良
8	10	男	9月	有	A	25	I-M	0	+	0	0	25	7	++	Diffuse Mes, Prof. G.N. (IgA)	良
9	7	女	6月	有	B	22	I-M	7	-	0	0	22	11	++	Focal Segmental Sclerosis & Hyalineosis	良
10	7	男	7月	有	無	21	I-M	0	-	0	0	12	3	++	M, S, P, N Type Ⅱb	良
11	12	男	12月	有	B	22	I-M	0	+	0	0	20	6	++	Diffuse Mes, Prof. G.N. (IgA)	良
12	11	女	10月	有	無	12	I-M	0	+	0	0	10	1	++	Diffuse Mes, Prof. G.N. (IgA)	良
13	12	男	12月	有	無	36	I-M	0	0	3	36	8	++	Diffuse Mes, Prof. G.N. (IgA)	良	
14	2	男	1月	有	B	65	I-M	0	0	5	47	7	++	Diffuse Mes, Prof. G.N. (non IgA)	良	
15	13	女	12月	有	C	32	I-M, C.	0	0	0	26	4	++	Diffuse Mes, Prof. G.N. (non IgA)	良	
16	14	男	11月	有	A	24	I-M	0	+	0	8	7	3	++	M.N.	良
17	11	女	11月	有	A	25	I-M	0	-	80	0	24	10	++	M, S, P, N Type Vb	良
18	16	男	12月	有	C	38	I-M	0	0	30	10	6	++	Focal Segmental Sclerosis & Hyalineosis	良	
19	12	女	6月	有	B	19	I-M	3	-	10	20	10	3	++	Focal Segmental Sclerosis & Hyalineosis	良
20	4	女	4月	有	無	24	I-M	0	0	0	9	10	++	M, S, P, N Type Ⅱ	良	
21	6	男	5月	有	C	22	I-M	0	0	0	11	7	++	Diffuse Mes, Prof. G.N. (non IgA)	良	
22	15	男	7月	有	A	20	I-M	1	-	0	10	7	++	Focal Segmental Sclerosis & Hyalineosis	良	
23	5	女	4月	有	C	28	I-M	1	0	14	15	3	++	Focal Segmental Sclerosis & Hyalineosis	良	
24	4	男	4月	有	C	13	I-M	0	0	0	11	3	++	Diffuse Mes, Prof. G.N. (non IgA)	良	

* 1日尿蛋白量1.5g以下の症例
 ** 細胞浸潤や線維化を認めないものを-----
 程度に認めると+
 程度に認めると++
 高度に認めると+++
 *** 免疫病理学はI, S, P, N, D. の分類による
 注1) メソメソ領域の増殖性変化は以下のごとく分類した
 I: 軽度増殖
 II: 中等度増殖
 III: 高度増殖
 また、増殖が基底膜位の線維化分岐位から以下のごとく分類した
 C: 線維化分岐位
 M: 基底膜位
 例) メソメソ領域の中等度増殖、基底膜位ではI-M たし同等の例はI-M-Cとする
 2) ステロイド剤への反応性は以下のごとく分類
 A: ステロイド剤不応
 B: ステロイド剤部分応
 C: 初期に反応していたが後日反応不応

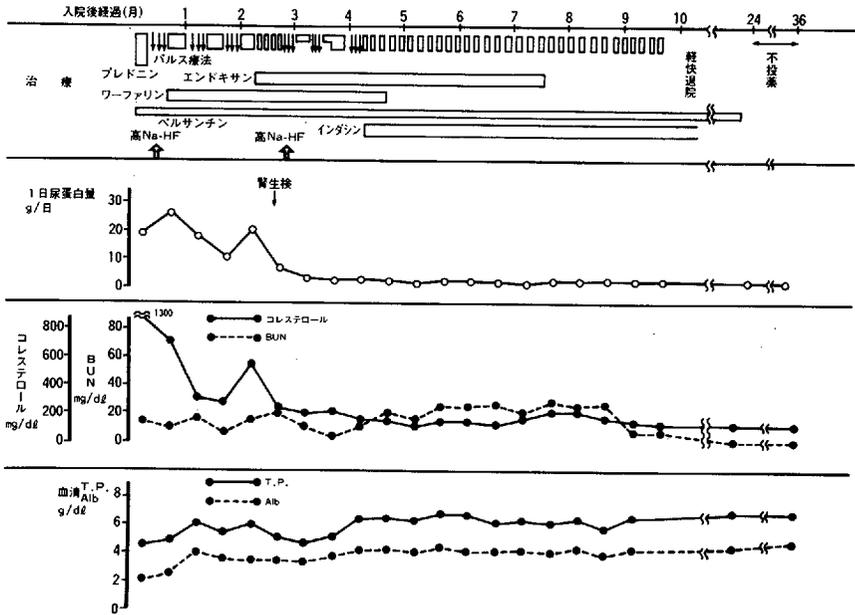


図4. 高Na-hemofiltration実施例(No.3)の治療経過



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. 結語:難治性小児ネ群例の組織像の特徴と,パルス療法併用あるいは非併用のカクテル療法施行後の予後を検討した。これらの治療法は;controlled study ではないが,いずれも有効と考えられた。しかし,パルス療法の適用基準については今後さらに検討が必要である。