

小児期ネフローゼ型膜性増殖性糸球体腎炎と紫斑病性腎炎に対するパルス療法の経験

門脇純一^{*} 山口 衛、星井桜子、松本 猛
 国立療養所西札幌病院小児科

序 言

膜性増殖性糸球体腎炎 (MPGN) および紫斑病性腎炎 (HSPN) のなかで nephrotic な経過をとる症例は非 nephrotic なものより予後不良例の多いことが指摘されている。しかし、これらに対する治療法は未だ確立されていない。著者らは過去 16 年間に、MPGN 15 例と HSPN 50 例を経験した。これらのうちで nephrotic な経過をとった症例の中に、Pulse 療法 (P 療法) を行い有効と思われる例があったので、腎疾患に P 療法が導入される以前の治療例と比較検討し、報告する。

対象・方法

対象は両疾患とも nephrotic な経過をとったもので、MPGN 8 例 (病初から nephrotic なもの 5 例。経過途中で nephrotic となったもの 3 例) と HSPN 15 例であった。MPGN では、発見から治療開始までの期間・治療内容・治療後 6 カ月以内と 2 年以後での予後および補体値の変動と予後の関係について検討した。HSPN では、病初期から P 療法を行った例と、腎疾患に P 療法が導入される以前の治療例の 2 群について、HSPN 推定発症から治療開始までの期間と、治療開始から早朝尿蛋白が最低 1 カ月以上継続して 100mg/dl 以下に減少し、安定するまでの期間について比較検討した。また、両疾患の治療後経過良好例について、その治療内容と尿蛋白改善の経過を提示した。

成 績

1) nephrotic MPGN について。

表 1

症 例	初診時診断	発見時期	治療開始	治 療	効 果	
					治療開始後 6 月 >	2 年 <
1. H.Y.*	Nephrotic	52.1	55.2	St. Cy, UK	-	-
2. K.Y.*		55.11	55.11	St. Cy, Ind	-	+
3. M.K.*		58.4	58.4	St. Cy, Pulse	-	-
4. T.Y.*		49.10	50.2	GMP, Cy, St. Azad	-	+
5. H.M.*		61.1	61.1	St. Pulse, Cy	+	?
1. K.Y.**	Chance P. & H.	55.11	58.11	St. Cy, Pulse	-	-
2. M.S.**		54.4	57.10	Pulse, Ind	-	+
3. T.T.**		50.4	51.8	St. Cy, Pulse	-	-

* 症例 1. St 投与後、血圧上昇、早期に ST 減量。
 3. St 投与後、血圧が 2 回以上上昇、早期に ST 減量中止。Pulse は発見 1 年中央。
 ** 症例 1. 発見後 3 年閉塞治療。Pulse は 4 年半後。
 2. Pulse は発見 3 年半後。

表 1、上の 5 例は病初期から nephrotic だった症例、下の 3 例は chance proteinuria and hematuria で発見、その後の経過中に、nephrotic となった症例である。全症例中、治療開始後 6 カ月以内で臨床的に明らかな改善が認められたのは、病初から P 療法を行った症例 5 のみであった。この症例は 1 年を経た現在も良好な経過をとっている。しかし、2 年以後でみると、さらに病初から nephrotic 群中症例 2 と 4、および病初非 nephrotic 群中症例 2 の計 3 例で良好な経過がみられた。これらは治療効果があったのか、自然経過なのか controlled study ではないので決め難い症例ではあるが、病初期の治療効果も否定は出来ない。

図 1 は病初から積極的に P 療法を行い著効の得られた症例 5 の臨床経過である。発見時は著明な nephrotic signs に加え、肉眼的血尿・高血圧・低補体血症および腎機能低下、(BUN 47.3mg/dl、C. cr. 52.7ml/min) を伴っていた。MPGN を疑い直ちに腎生検施行、

C creat (ml/min)	52.7	86.6	117.6	89.5	117.5	111.0
BUN (mg/dl)	47.3	25.8	17.1	10.0	9.8	11.5
Creat (mg/dl)	1.06	0.67	0.38	0.31	0.32	0.41
C ₃ (mg/dl)	17	80	104	97		
C ₄ (mg/dl)	5.6	25	30	19		16
CH ₅₀ (u/ml)	5	26	38	29		28.4

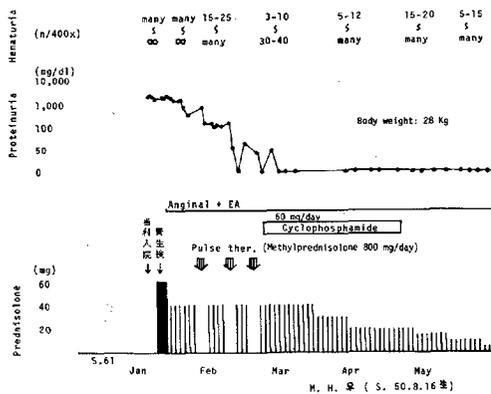


図 1

病初期からP療法を行ったところ、蛋白尿の改善は顕著であり、補体値はP療法1回目の後C₃・C₄ともにすでに改善されていた。但し、血尿の改善には時間を要している。組織学的にはtype 1と診断された。症例2は、顔面浮腫のため受診、ネフローゼ加味腎炎と診断されていた例である。慣例的ネフローゼのステロイド療法(St)で効果得られず、その後Stを漸減しつつDipyridamole(Dip)併用、さらにCyclophosphamide(Cy)少量の間歇的投与も受けていたが、治療開始1年後位から蛋白尿が陰性化した。現在、顕微鏡的血尿を残すのみである。組織学的にはtype 1と診断された。症例4は、病初急性糸球体腎炎と診断されるも、その後nephrotic signs著明となり、血尿・高血圧・低補体血症を伴っていた例である。発見後4カ月頃から6MP、Cy、Stなどで約6カ月間治療を受けるも無効と判断された。発見から約一年半後の時期にAzapropazonが投与され、尿蛋白減少、腹水消失など症状の好転をみているが、尿量減少、高血圧が著明となり中止された。その後4年目頃から著明な改善がみられるようになり、その時点では低補体血症も改善されてい

た。以後2年間臨床的に正常である。組織学的typeは不明である。

その他、chance proteinuria and hematuriaで発見された症例中の有効例(症例2)は、発見後3年半位でnephroticとなってP療法が行なわれ、6カ月以内での近接効果は認められなかったが、治療後まる4年を過ぎた今日、蛋白尿を軽度残すも血尿なく、腎機能は正常である。組織学的にはtype 1であった。

nephroticで発症し予後不良だった2例は、StやCyが投与されるも、血圧あるいはBUNが上昇したため治療早期からStが減量されたり漸減中止され、十分な治療が行なわれていなかった。

表2は、治療前後の補体値の変動と予後について示している。効果のあった症例では、

表 2

症 例	初診時診断	治療前後の補体値		効 果	
		C ₃ 前後	C ₄ 前後	治療開始後 6 Ms > 2 Ys >	
1. H.Y.	Nephrotic	Hypo* → (2)	Normo → (15)	-	-
2. K.Y.		Normo → (73)	Normo → (30)	-	+
3. M.K.		Hypo → (49)	Normo → (46)	-	-
4. T.Y.		Hypo → (13)	Hypo** → (5)	-	+
5. H.M.		Hypo → (17)	Hypo → (5)	+	?
1. K.Y.	Chance P. & H.	Hypo → (16)	Normo → (19)	-	-
2. M.S.		Normo → (97)	Normo → (8)	-	+
3. T.T.		Normo →	Hypo →	-	-

Ms: Months, Ys: Years.

* C₃: 50 mg/dl >

** C₄: 10 mg/dl >

治療前からC₃・C₄ともに正常値であるか、あるいは治療後の補体値改善が明らかであった。また、効果のなかった症例では、補体値の改善がないか、あるいは不確かであった。

2) nephrotic HSPNについて

表3、上の5例は初めからP療法施行例を、下の10例は腎疾患にP療法が導入される以前のSt単独あるいはCy併用例と未治療例を示している。初回P療法後、早朝尿蛋白が100 mg/dl以下に減少するまでの期間(B)は0.5から長くて2.5カ月であった。但し、HSP推定発症から治療開始までの期間が遅かった症例

1 (発症3カ月後)はその後1回再燃、症例表3

3 (発症5カ月後)は数回の再燃を反復している。尚、この症例3は nephrotic な状態で初回のP療法が行なわれ、その後 nephrotic となって2回目のP療法を受けた例であり、2回目後の改善までの期間は4カ月と長かった。

一方、腎疾患にP療法が導入される以前の症例で早朝尿蛋白が100mg/dl以下になるまでの期間は、10例中7例でP療法施行例より長く3カ月から20カ月にわたっていた。

図2は、P療法を行った症例4の臨床経過を示している。P療法施行のたびに、尿蛋白

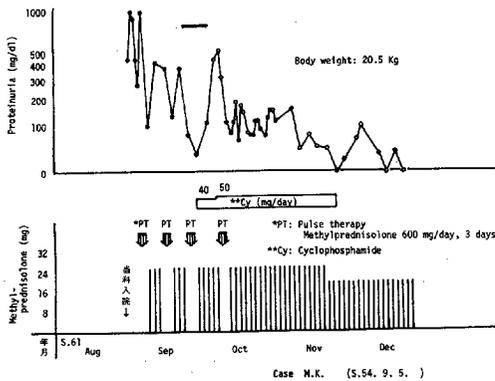


図2

は減少をくり返しながら改善に向っている傾向が明らかであり、その後の経過も順調で、現在蛋白尿は痕跡程度である。症例2、5も当症例と同様の経過を示した。図3は、P療法導入が3カ月と遅く、その後1回再燃を経験した例である。1クール目のP療法では尿

蛋白減少がみられず、2クール以後に反応している。

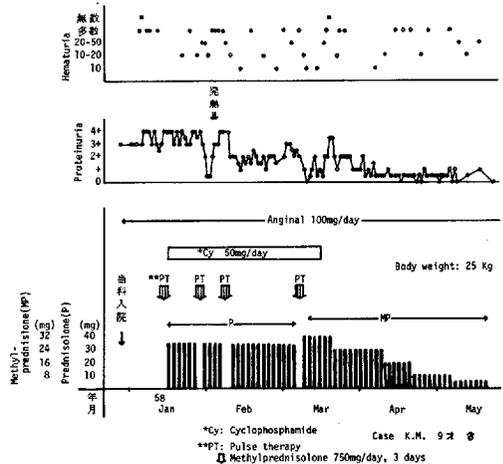


図3

考察および結論

1) nephrotic MPGNについて

MPGNの治療法は未だ確立されたものがない。治療法として現在試みられている主なものはMcEneryおよびWestらのSt長期隔日療法、¹⁾ Kincaid-Smithらのいわゆるカクテル療法の変法、²⁾ そしてP療法であろう。最近、これらいずれの治療法でも腎機能悪化への進展を遅らせる効果のあることが報告されている。¹⁾⁻³⁾ 著者らの経験では、早期にP療法あるいはStを含むカクテル療法が積極的かつ充分行なわれた例で予後良好なものがみられる印象があった。故に、現時点でMPGNが疑われたら早期に腎生検を行い、MPGNが診断された時にはnephrotic、非nephroticを問わず、早期からのP療法を含め積極的な治療を開始することが望ましいと考える。

2) nephrotic HSPNについて

軽症例では自然治癒するので特殊な治療を要しないとするのが一般の見解である。ただし、症例の集積にともない最近ではHSPNが必ずしも予後良好な疾患ではないとする考えが多くみられるようになった。特に、臨床的

にネフローゼ加味腎炎の症状を有する患者では予後不良例が多く、治療の必要性にせまられる。また、著者らの case 3 (K. S.) のように発見から 2 年近く経て nephrotic になったり、非 nephrotic でも治癒が遷延し症状の改善増悪をくり返す例もあり、経過観察はもとより何らかの治療法の開発の必要性を強く感ずる。

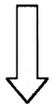
現在、HSPN に試みられている治療法としては、S t、免疫抑制療法、抗凝固療法、P 療法、血漿交換療法、およびこれらの組合せがあるが、その効果について今のところ一定した見解は得られていない。著者らの nephrotic HSPN での経験では、発症早期に P 療法を導入することにより早期改善を望むことができた。また、P 療法に反応して尿蛋白の著減を示す例では、特にその効果が期待できるように思われた。

参考文献

1) McEnery, E. T., et al: The effect of prednisone in a high-dose, alternative-day regimen on the natural history of idiopathic membranoproliferative glomerulonephritis. *Medicine*, 64: 401-424, 1986

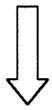
2) Urizar, R. E.: Membranoproliferative glomerulonephritis. *New York State J. Med.*, 85: 571-573, 1985.

3) ワークショップ I MPGN は治療可能か。
日腎誌, 28: 3-9, 1986



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

1)nephrotic MPGN について

MPGN の治療法は未だ確立されたものがない。治療法として現在試みられている主なものは McEnergy および West らの St 長期隔日療法、Kincaid-Smith らのいわゆるカクテル療法の变法、そして P 療法である。最近、これらいずれの治療法でも腎機能悪化への進展を遅らせる効果のあることが報告されている。著者らの経験では、早期に P 療法あるいは St を含むカクテル療法が積極的かつ充分行なわれた例で予後良好なものがみられる印象があった。故に、現時点で MPGN が疑がわれたら早期に腎生検を行い、MPGN が診断された時には nephrotic、非 nephrotic を問わず、早期からの P 療法を含め積極的な治療を開始することが望ましいと考える。

2)nephrotic HSPN について軽症例では自然治癒するので特殊な治療を要しないとするのが一般的見解である。ただし、症例の集積にともない最近では HSPN が必ずしも予後良好な疾患ではないとする考えが多くみられるようになった。特に、臨床的にネフローゼ加味腎炎の症状を有する患者では予後不良例が多く、治療の必要性にせまられる。また、著者らの case3(K.S.)のように発見から 2 年近く経て nephrotic になったり、非 nephrotic でも治癒が遷延し症状の改善増悪をくり返す例もあり、経過観察はもとより何らかの治療法の開発の必要性を強く感ずる。

現在、HSPN に試みられている治療法としては、St、免疫抑制療法、抗凝固療法、P 療法、血漿交換療法、およびこれらの組合せがあるが、その効果について今のところ一定した見解は得られていない。著者らの nephrotic HSPN での経験では、発症早期に P 療法を導入することにより早期改善を望むことができた。また、P 療法に反応して尿蛋白の著減を示す例では、特にその効果が期待できるように思われた。