

# ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群に対する $\gamma$ -グロブリン療法

清野佳紀、田中弘之

大阪大学医学部小児科

巣状分節状糸球体硬化症（以下FGS）をはじめとする、ステロイド抵抗性難治性ネフローゼ症候群（以下、難治性ネ症）に対してサイクロフォスファミド等の免疫抑制剤の投与や抗凝固線溶療法等が試みられているがその効果は不十分であり、その予後は未だ不良である（1）。

一方、Imbach らによって特発性血小板減少性紫斑病に対し始められた $\gamma$ -グロブリン大量療法は1982年杉崎ら（2）が膜性増殖性腎炎、膜性腎症、ループス腎炎の治療に導入して以来、腎患者の有力な治療法として注目を浴びてきている。

我々は他の薬剤が無効で難治性ネ症と診断した3例に対し、本療法を試みたのでその臨床経過、有用性について報告する。

## 症 例

〔症例1〕 K. U. 18才 女性  
 〈病歴〉 昭和58年6月学校検尿にて蛋白尿を指摘され当科を受診、ネフローゼ症候群として入院、プレドニゾロンによる治療を開始した。しかし治療に対する反応は不良で、サイクロフォスファミドを含むカクテル療法にて一時軽快した。この時第1回目の腎生検を施行しており minimal change であった。その後も尿所見は増悪軽減を繰り返すため昭和60年7月、腎生検及び $\gamma$ -グロブリン大量療法のために入院した。

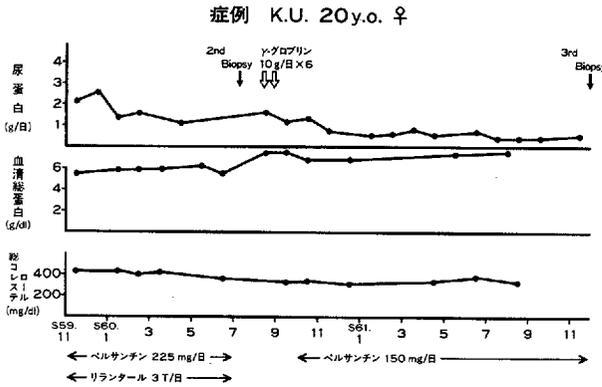
〈検査成績〉（表1）尿蛋白は2.8g/日で、低蛋白血症、高コレステロール血症を認める以外、特記すべき異常は認められず、又血清補体価及びI. C. 値は正常であった。

表1

検査所見		検査所見	
T. P.	5.4 g/dl	T. Chol	288 mg/dl
Alb	58.1 %	E. Chol	198
$\alpha_1$	4.4	TG	144
$\alpha_2$	18.2	PL	220
$\beta$	8.6	NEFA	261
$\gamma$	10.6		
IgG	709 mg/dl	止血	APTT 29 sec.
IgA	213		PT 83 %
IgM	201	尿	Fib. 482 mg/dl
CB	145 mg/dl	C4	43 mg/dl
Na	141 mEq/l	K	4.1 mEq/l
Cl	104 mEq/l		
BUN	14 mg/dl	Cr	0.6 mg/l
		尿	ON (-) Prot. (++++)
			沈渣 異常なし
			蛋白分画 : Alb 76.7 %

〈臨床経過〉（図1）入院後、第2回目の腎生検を施行したところ、糸球体の40~50%に global 及び segmental な硬化像が認められ FGS と診断した。そこで、8月上旬よりスルフォ化 $\gamma$ -グロブリン（ベニロン®）10g/日、連日6日間を1クールとして2週間間隔で2クール施行した。尿蛋白は治療終了後2週より漸減し、最終的には0.6~0.8g/日に安定した。第2回生検の1年後、第3回目の腎生検を行った。腎機能の悪化、高血圧等は認めず、尿蛋白は減少していたにもかかわらず、生検所見は第2回に比し増悪傾向が認められた。

図1



4 g/日であった尿蛋白は投与終了後2週には2 g~1.8 g/日と減少し、それに伴い低蛋白血症の改善を認めた。

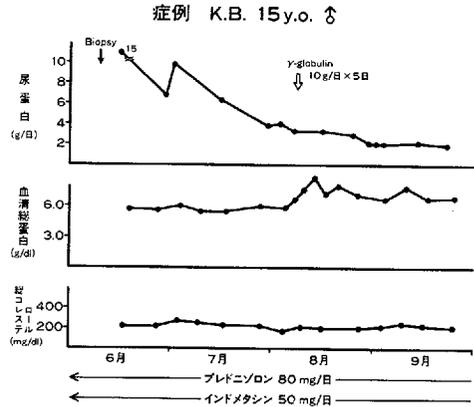
表2

検査所見	
T. P.	5.0 g/dl
Alb	43.0 %
$\alpha_1$	3.8
$\alpha_2$	42.8
$\beta$	5.0
$\gamma$	5.5
IgG	337 mg/dl IgA 110 mg/dl
IgM	222 mg/dl
CH <sub>2</sub>	39.7 U/ml
Na	145 mEq/l K 3.9 mEq/l
Cl	107 mEq/l Cr 0.9 mg/dl
BUN	25 mg/dl Cr 0.9 mg/dl
Cor	124 ml/min/1.73m <sup>2</sup>
T. Chol	282 mg/dl
HbSAG (-)	HbA <sub>1b</sub> (-)
I. C.	< 1.0
検査	
O. B.	(++) Prot. (++++)
RBC	15-20 /HPF
WBC	-
cast	hyaline, granular
尿中 NAG	23 U/l
尿中 $\beta_2$ m.g.	135 $\mu$ g/l

図2

[症例2] K. B. 15才 男性

〈病歴〉昭和58年10月学校検尿にて蛋白尿を指摘され某院にネフローゼとして入院。この時腎生検を施行 minimal change と診断されたが詳細は不明である。以来昭和61年4月にいたるまで、プレドニゾロン、サイクロフォスファミド、ジピリダモール、インドメタシンを含むカクテル療法や、メチルプレドニゾロン・パルス療法にて加療されるも、治療に対する反応は不良で、尿所見は一進一退を繰り返していた。昭和61年4月転院後、前述のカクテル療法を再度試みたが、反応は不良であり同年6月に腎生検を行った。



〈検査所見〉(表2) 著しい蛋白尿、微少血尿 低蛋白血症を認めるが、腎機能に異常は認めず、血清補体価、I. C. 値等も正常であった。

〈臨床経過〉(図2) 生検所見は糸球体の60~70%に global 及び segmental な硬化性変化及び近位尿管の萎縮と軽度のリンパ球浸潤を認め、FGS と診断した。以前より投与していたプレドニゾロン、インドメタシンはそのまま継続しながら、8月上旬にスルフォ化 $\gamma$ -グロブリン 10 g/日 5日連日投与を行った。投与前

[症例3] Y. M. 14才 女性

〈病歴〉昭和57年12月に初めてネフローゼ症候群として発症以来60年10月まで計6回の再発を繰り返し、その都度プレドニゾロンの投与にて完全寛解に導入されていた。61年1月プレドニゾロン 30 mg隔日投与中7回目の再発、プレドニゾロンの増量、メチルプレドニゾロン・パルス療法にて蛋白尿が持続するため腎生検を行った。

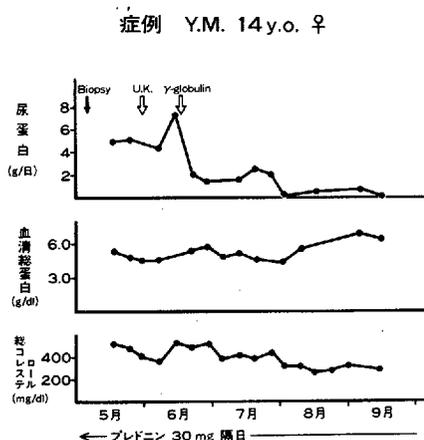
〈検査所見〉(表3) 低蛋白血症等、ネフローゼ症候群に認められる変化以外には著しい変化は認められなかった。

〈臨床経過〉(図3) 腎生検所見は、軽度の基底膜の肥厚が示唆される部位も認められるが全体的には minimal change と考えられた。ウロキナーゼによる線溶療法にても反応が認められず6月中旬にスルフォ化 $\gamma$ -グロブリン10g/日 5日間の投与を行った。投与終了後1週より尿蛋白の著しい減少を認め、約1ヵ月後には尿蛋白は殆ど消失した。

表3

検査所見			
T.P.	4.0 g/dl	Na	138 mEq/l
Alb	68.1 %	K	3.4 mEq/l
$\alpha_1$	4.4	Cl	100 mEq/l
$\alpha_2$	14.0	BUN	9.7 mg/dl
$\beta$	7.8	Cr	0.5 mg/dl
$\gamma$	5.7	T.Chol	561 mg/dl
IgG	604 mg/dl	Cc	65 ml/min/1.48m <sup>2</sup>
IgM	221 mg/dl	ESR	76/110
IgA	<60 mg/dl	ASLO	(-)
C3	116 mg/dl	RA	(-)
C4	18 mg/dl	ANF	(-)
CH50	34.4	I.C.	<1.0
		HBs Ag	(-)
		HBs Ab	(-)

図3



## 考案

腎疾患に対する $\gamma$ -グロブリン大量療法の対象としては、これまで免疫複合体の関与が示唆される膜性増殖性腎炎、膜性腎症、ループス腎炎が多くを占めている。これは本療法の背景として、in vitroで過剰の変性 IgG又は IgG Fc フラグメントが糸球体に沈着した免疫複合体を溶出させるという観察があるためである(2)(3)。しかし、一方では本療法の作用機序として $\gamma$ -グロブリンによるB細胞の直接的な抑制や、サプレッサーT細胞の活性化による免疫複合体の産生抑制や(4) IgG Fcによる網内系の抑制も考えられ、本療法の対象として他の腎疾患も考慮される必要があると思われる。

我々の症例の3例では尿蛋白の減少が観察され、本療法が有効であったと考えられたが蛍光抗体法には有意な沈着物の存在を証明することはできなかった(図4)。この事は前述したように免疫複合体の溶出以外のメカニズムの存在を示唆するものと考えられた。

図4

## 腎生検所見

Case	光顕	蛍光抗体
K.U. 2nd	FGS (障害率 40%)	IgM (±) Cac (±+) Ig Poly (±)
3rd	FGS (障害率 40-50%)	IgM (±+) Cac (±) Ig Poly (±)
K.B.	FGS	IgM (±+) Cac (±+) Ig Poly (±+)
Y.M.	minimal change	not done

一方、FGSに対する $\gamma$ -グロブリン大量療法についても近年報告がなされており有効であったとするものもある(5)。我々の症例に

おける観察も含め本療法が、FGSに対して一度は考慮すべき療法であることは疑いのないところと思われるが、症例1の追跡腎生検結果で軽度の憎悪傾向が認められたという事は、本療法の効果も又FGSに対しては不十分であり、他の療法との併用や有効な後療法等考慮されなければならないと思われた。

## 結 語

1. ステロイド抵抗性難治性ネフローゼ3例に対して $\gamma$ -グロブリン大量療法を試みた。
2. 3例全例において尿蛋白の減少を認め有効と考えられたが、FGSの2例では反応は不十分であった。

## 参考文献

- 1) 赤松亮, 吉川徳茂, 松尾保, 伊藤拓, 長谷川理, 中原千恵子, 松山壮一郎: 日児誌, 91; 36-41, 1987.
- 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, 斎藤研一, 紫田孝則, 高瀬茂, 添田恵子: 日腎誌, 25; 697-708, 1983.
- 3) 河住久, 高瀬茂, 紫田孝則, 斎藤研一, 内田潤, 北沢孝三, 山本純, 佐藤滋, 米倉正博, 伊藤正吾, 志和池成世, 韓啓司, 杉崎徹三: 日腎誌, 24; 625-640, 1982.
- 4) Durandy A., Fisher A. and Griscelli C.: J. Clin. Invest. 67; 867-877, 1981.
- 5) 佐藤昌志: 腎と透析, 17; 503-510, 1984.



## 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



巣状分節状糸球体硬化症(以下 FGS)をはじめとする，ステロイド抵抗性難治性ネフローゼ症候群(以下、難治性ネ症)に対してサイクロフォスファミド等の免疫抑制剤の投与や抗凝固線溶療法等が試みられているがその効果は不十分であり、その予後は未だ不良である(1)。

一方、Imbach らによって特発性血小板減少性紫斑病に対し始められた - グロブリン大量療法は 1982 年杉崎ら(2)が膜性増殖性腎炎、膜性腎症、ループス腎炎の治療に導入して以来、腎患者の有力な治療法として注目を浴びてきている。

我々は他の薬剤が無効で難治性ネ症と診断した 3 例に対し、本療法を試みたのでその臨床経過，有用性について報告する。