ス剤抵抗性ネフローゼ症候群における血清免疫グロブリン変動の特性とCyclophosphamide治療に関する研究

清　水　凡　生

広島大学　幼児保健学教室

1. 序言

小児期ネフローゼ症候群のなかでステロイド剤には反応するもの，離脱が困難である症例は一般にステロイド依存性ネフローゼ症候群と呼ばれるが，広義のステロイド抵抗性症例と考えられる。　これらの多くは組織学的には微少変化型であり，ステロイド反応性でステロイド剤離脱，治癒と向かう単純反応性症例との差異については，未だ明らかでない。

昨年までの研究で，これら症例のリンパ球機能を種々の面から検討したが，ステロイド依存性症例のリンパ球機能は，各種mitogensに対する反応に障害を認めないが免疫グロブリン産生能及び抑制性T細胞機能に障害のあることが明らかになった。　これは単純反応性症例における臨床経過のなかで完全寛解後期に担当することが示唆され，しかもこの状態が長期に持続していることが知られた。　即ち完全な機能回復が障害されている訳である。

今回はこれら症例に対するcyclophosphamide少量（1mg／kg以下），間欠（1日おき，2～3日おきに1回），長期（6ケ月～1年）投与効果とその際にみられるリンパ球機能について検討した。　また89例について臨床経過に伴う血清免疫グロブリン値の変動を比較した。　更に血管透過と関係があるとされるinterleukin 2のリンパ球からの産生について検討した結果も報告する。

図1　Case 2　N.Y.　male　8 yrs. old

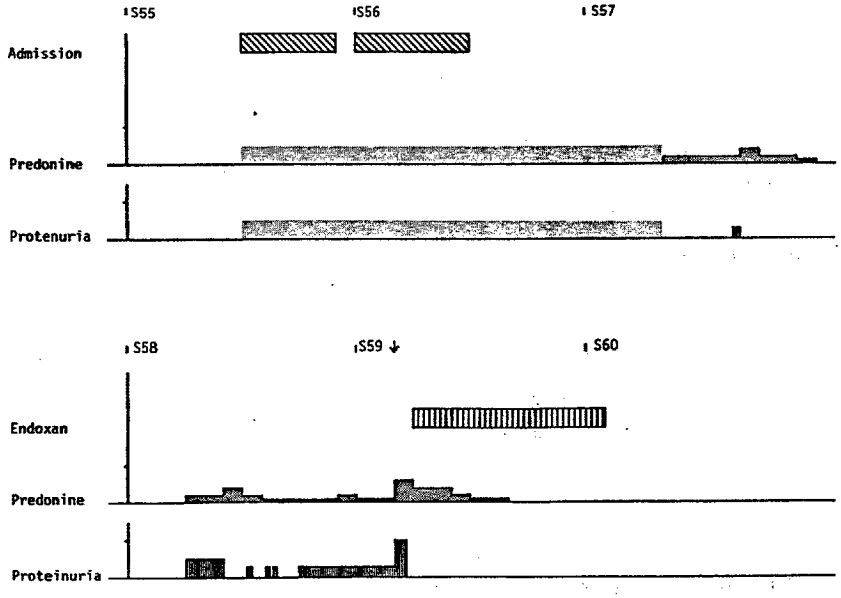


表1　DEFFERENCE IN IMMUNOGLOBULIN VALUE BETWEEN ST.SENSITIVE AND DEPENDENT CASES

	Ig G	Ig A	Ig M	Ig E
At onset				
St. Sensitive	415.0 ± 178.0^{F}	177.8 ± 91.8	220.4 ± 87.5	1975.7 ± 2759.4
St. Dependent	473.8 ± 287.8	174.1 ± 91.9	210.1 ± 75.0	1527.5 ± 2335.7
At early remission				
St. Sensitive	534.1 ± 180.5^{F}	158.2 ± 78.0	220.9 ±122.1	2152.7 ± 3332.9^{F,t}
St. Dependent	522.5 ± 255.5	144.7 ± 93.8	202.2 ± 95.1	695.4 ± 773.4
At late remission				
St. Sensitive	718.8 ± 191.8	126.4 ± 70.3	164.7 ± 85.5^{F}	1505.6 ± 334.5^{F,t}
St. Dependent	697.5 ± 222.2	129.6 ± 72.4	164.2 ± 44.2	331.8 ± 304.3
After remission of long period				
St. Sensitive	911.9 ± 338.1^{t}	146.1 ± 93.8	128.0 ± 54.6^{t}	707.9 ± 770.8
St. Dependent	693.3 ± 288.3	125.0 ± 65.7	210.5 ± 83.1	461.5 ± 369.8

2. Cyclophosphamide少量，間欠，長期投与の効果

従来から，我々はネフローゼ症候群の治療にcyclophosphamide少量，間欠，長期投与をステロイド剤に併用してきたが，ステロイド依存性症例も本法によってステロイド剤の離脱が可能となった。　そのうちの1例を図1に示すが，本症は3才で発症して入院，昭和57年5月まで詳細は不明であるが完全寛解にいたらずステロイド剤の投与を増減を繰り返しながら継続的に投与されており，その後も10～20㎎のプレドニンを投与され，蛋白尿は継続的にみられる。昭和59年3月当科を受診したが，初診時尿蛋白100㎎／dlを認めた。　プレドニン30㎎を6週間投与した後，本法を開始し10ケ月継続したが，ステロイド剤は漸減しながら6ケ月投与後離脱に成功した。4年余にわたる依存状態を本法によって解決し得た訳である。

本法による治療後リンパ球機能を測定したがすべて正常範囲にあった。

cyclophosphamideはネフローゼ症候群の治療剤としてすでに確立されているが，その投与量，方法については未だ定説がない。　我々は前述の如き方法で副作用を全く認めず，ネフローゼ症候群を完治せしめている。　副作用が少なく十分な効果を認める投与法として4日ごとまたは1週間ごとの投与法を提唱するものもある。今後の検討課題である。

3. 臨床経過に伴う血清免疫グロブリン値の変動

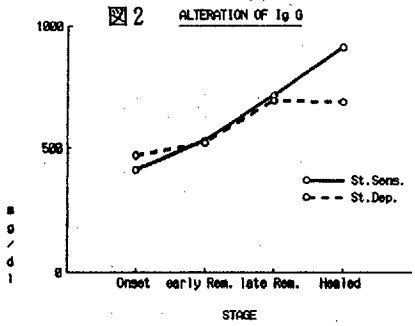
ステロイド単純反応性症例52例とステロイド依存性症例37例について血清IgG，A，M及びE値の変動を統計的に比較した。　中四国の主要病院小児科の協力を得て，それぞれの病院における経験例についての報告を集計した。　測定時点は発症時，完全寛解導入時，ステロイド剤減量または離脱時，完全寛解をある程度経過した時点（依存例ではステロイド維持量投与中）である。　経過を表1に示した。　表中FはF検定で有意差を認めるもの，tはt検定で有意差を認めるものである。

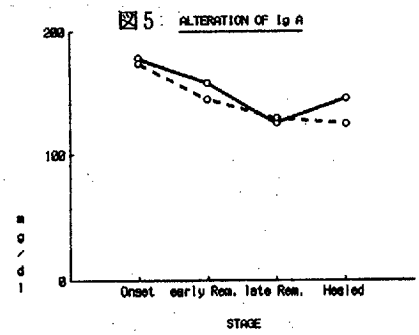
IgGは単純反応性症例に発症時，著しい低値を示すものが多いが，ステロイド剤投与によって短期間で回復する。　しかし依存症例は発症時低下が比較的軽度であるにもかかわらず完全寛解導入時にも十分回復していない。（図2，3，4）

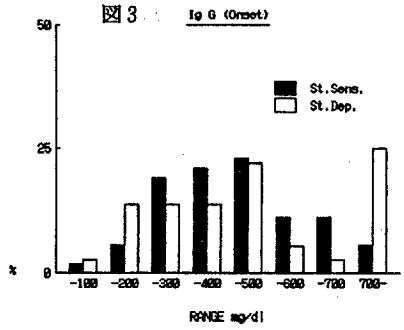
IgAは両群間で大きな差は認めない。（図5）

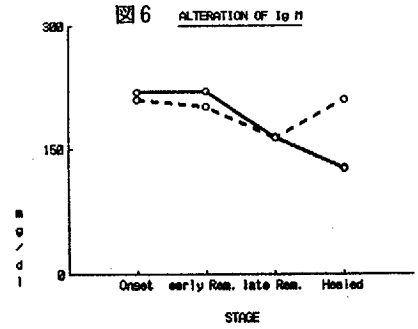
IgMは単純反応性症例では長期寛解状態では低下するが，依存性症例では完全寛解後期からステロイド維持期に増加の傾向を示すものが多い。（図6）

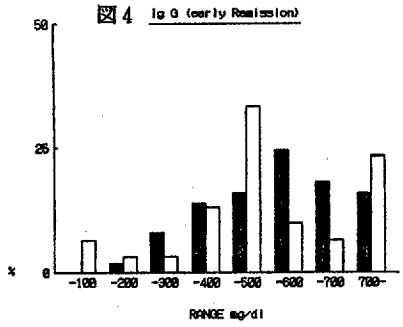
IgEは単純反応性症例に高値を示すものが多く長期寛解の時点でも高値を示すものが多い。依存性では高値を示すものが少ない。　（図7，8）

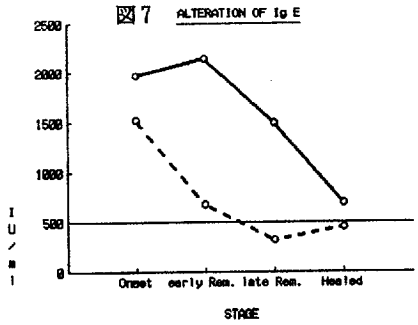










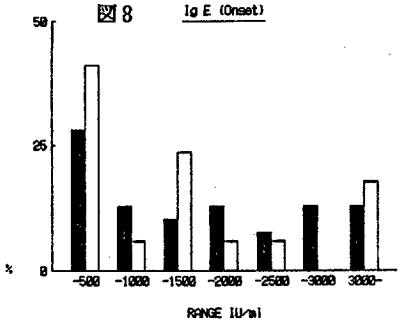


4. リンパ球のInterleukin 2 産生能

リンパ球をPHA, PWM, Con A とともに48時間培養し，上清中のIL 2をELI SAによって測定した。PHA, PWM刺激では大部分の症例がリンパ球上清中にIL 2は産生されるが，ステロイド依存性症例においても2～4U／mlの正常範囲内でIL 2産生の面から単純反応性症例と依存性症例の差異を説明することはできなかった。

5. 結語

ステロイド単純反応性症例と依存性症例では完全寛解後期からその後の完全治癒のリンパ球機能の回復障害があるものであることは，血清免疫グロブリン値の変動からもこれらを示唆す



る結果が得られた。

cyclophosphamide少量，間欠，長期投与によってこの障害が回復することが示された．　今後更に十分な検討が必要であるが，応用し得る方法であると考えられる。

6. 参考文献

1)Feehally,J. et al, Modulation of Cellular Immune Function by Cyclophophamide in Children with Minimal Change Nephropathy, New Eng. J. Med. 310:415, 1984

2)Cyclophosphamide: Should It Be Used Dayly, Monthly, or Never, New Eng. J. Med. 310:458, 1984

協　力　病　院

愛媛大学小児科	広島記念病院小児科
香川医科大学小児科	広島共立病院小児科
川崎医科大学小児科	広島市立安佐市民病院小児科
倉敷中央病院小児科	広島赤十字病院小児科
国立岡山病院小児科	広島大学小児科
国立呉病院小児科	広島鉄道病院小児科
国立療養所香川小児病院内科	双三中央病院小児科
島根医科大学小児科	府中総合病院小児科
徳島大学小児科	山口大学小児科
鳥取大学小児科	吉田総合病院小児科

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

ステロイド単純反応性症例と依存性症例では完全寛解後期からその後の完全治癒のリンパ球機能の回復障害があるものであることは、血清免疫グロブリン値の変動からもこれらを示唆する結果が得られた。

cyclophosphamide 少量，間欠，長期投与によってこの障害が回復することが示された。今後更に十分な検討が必要であるが,応用し得る方法であると考えられる。