

当院に於けるネフローゼ症候群の治療 — 特に再発防止を中心として —

住友病院小児科
山本尚甫

序 言

小児難治ネフローゼ症候群の定義は明確ではないが、規定量の Steroid 剤（以下ス剤と略）を一定期間投与して十分な蛋白尿減少効果が得られないもの、蛋白尿は多少減少しても寛解が得られないもの、一旦軽快してもス剤減量で容易に悪化するもの、寛解に入ってもス剤の減量もしくは中止で再起するもの、ス剤投与中止が不能なもの等が挙げられる。またネフローゼ症候群（以下ネ症と略）の治療に当っては腎組織変化の病型や障害の軽重も当然考慮に入れねばならない。

ネ症の治療に関する文献は数多く存在するが、ネ症症例の寛解導入から治癒に到る課程での様々な問題点を述べた文献は皆無に近い。

著者は 1959 年から小児ネ症の治療に取組み京大小児科、日本パテテスト病院、住友病院小児科に於いて 1987 年 2 月までに 400 例近くのネ症症例を治療した。この中で今日まで追跡し得ているものは 274 症例である。これらの殆どは上述した難治ネ症とされ他医療機関から紹介され来院した症例である。これら症例の治療経験から得られた問題点、治療方法、治療成績等を示して検討を加えてみたい。

対 症 ・ 方 法

対症例は発症初期から治療した 1 例を除きすべて先述したように他医療機関からの紹介で、様々のス剤治療に治癒傾向を示さない、反応が不良である、限りなく再発を繰返す等の要因によって著者のもとへ来院した者ばかりである。表 1 に示したように現在まで追跡している症例

は男子 206 例、女子 68 例の計 274 例である。

表 - 1

The number of follow up cases of nephrotic syndrome (1959~1987)

Total : 274	(Male 206 Female 68
Dead : 3	(Male 1 Female 2
Hemodialysis : 1	(Male 0 Female 1
Chronic renal failure : 4	(Male 3 Female 1

来院時年齢は 2 才から 15 才までの者が大半を占めるが、15 才以上の者もかなり含まれた。治療法の大略を表 2, 3, 4 の図式で示す。1959 年から 1970 年までは大体表 2 の方法で、以後は表 3 の方式を併用、1970 年後半よりは小児腎国際研究班提唱の方式に準じ、更に Pulse 療法の併用も行なった。腎生検は症例の大多数で施行し、治療の予測、相関を検討した。治療法は時代の推移で変遷はあるが、基本的にはス剤初期投与量を 6 才以上は Prednisolon 換算 60mg/日、6 才以下は 40mg/日 とすること、また寛解導入後は維持量としてス剤を年齢を問わず一律に Prednisolon 換算 15mg/日 の 3 休 4 治療法又は

表 - 2

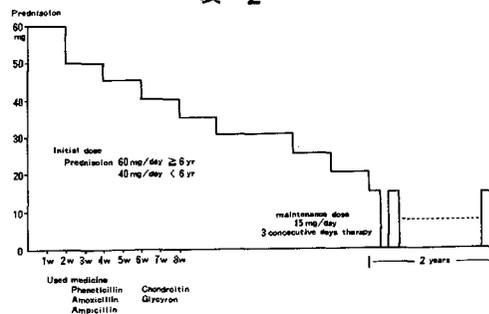


表-3

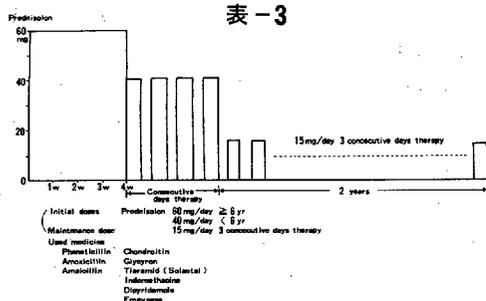
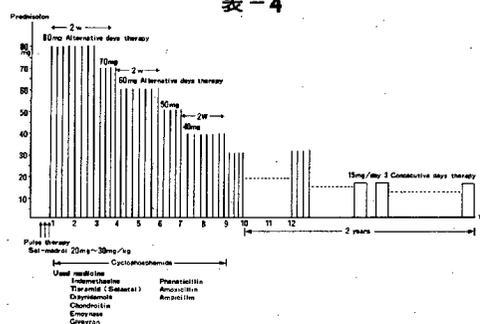


表-4



30mg/日朝1回隔日投与療法を2年行なって中止する方法をとった。寛解導入，ス剤維持量投薬までの期間は入院治療を原則としたが，ベッドのない場合は入院時に準じた治療方法を家庭で行なった。併用薬剤は症例により異なるが，ス剤投与時は Pheneticillin, Amoxicillin, Ampicillin の1つを必ず併用した。またそれぞれの目的で Chondroitin, Glycyron, Dipyridamole, Empynase, Tiamid, Indome thacin等を使用した。更にCyclophosphamideと同様の目的で，Sol-medrol 20~30mg/kg1日の連続3日/週大量静注療法を1~3回施行した症例も多い。治療初期は安静を厳重に行ない，寛解導入後ス剤が寛解維持量に入った段階で徐々に日常生活を病前に戻す努力をした。

成 績

治療成績は表5に一括して示す。治療結果は男女間に特に差は認められなかった。死亡の3

症例はいずれも極めて難治で，来院時，己に他医療機関での長期ス剤投与のため過度の高血圧や肥満を来していた。女性1例は高度F.G.S.症例で，来院後の治療で奇跡的に寛解に入りス剤中止4年後，高山に登山して再発，ス剤投与1週後に突然死した。他の女子例は腎生検で高度増殖型腎炎像であったが，家庭でス剤投与中急死した。いずれも剖検不能で死因は解明できなかった。死亡男子1例は腎生検で強度の増殖腎炎像があった。一旦寛解に入ったが次第にス剤に反応しなくなり全身浮腫，乏尿を来し，ス剤投与1週後急性腹症を起こした。その際，十二指腸穿孔を発見，緊急手術で一命をとりとめたものの次第に腎不全，透析に入り心不全で死亡した。透析例はこの他に現在1女性例がある。本症例は6才時ネ症発症，某大学病院内科で入院治療，ス剤に全く反応せず，腎生検では微少変化群と診断されたという。全身浮腫，乏尿，ス剤による肥満を含む副作用著明の状態で来院，Pulse療法と利尿剤で多少軽快したが寛解とは程遠い段階であった。γ-globulin大量静注療法で一過性に症状の改善を見たが治癒傾向皆無のため，第1回腎生検後6カ月に当方で再生検を行った。間質は強い瀰漫性の繊維化を来し，糸球体にも硬化性変化が起こりつつあり，萎縮腎と診断した。実家が遠方のため最寄りの大学病院小児科に転院，以後は悪化の一途を辿り転院後6カ月で腹膜透析に入った現在腎移植を考慮中である。

ス剤に全く反応しない症候群はすべて中等度の血尿があり，腎生検像は硬化性変化と強い増殖性変化が混在し，Pulse療法で一過性に軽快しても治癒傾向を示すには到らず，すべて対症療法に終始しながら現在に到っている。その殆んどは等低稠尿を来しつつあり血中尿素窒素の上昇，クレアチニン上昇を認め，いずれは腎不全に到ると思われる。

ス剤による副作用を惹起している症例は多く存在するが，いずれも本院来院以前に，大量，長期，頻回あるいは無計画な投与を受けたこと

が原因していると考えられる。副作用には、高度肥満、低身長、全身の皮膚亀裂線条、高血圧脳症後のE. E. G.異常と大発作などのてんかん症状、白内障や緑内障などの眼疾、またアルブミン点滴投与によると考えられる黄疸、肝機能障害、骨粗鬆症由来の骨折など数多くの重篤な副作用が認められ、本院来院後の治療開始に当り困惑することが多かった。そこでやや極端な食事摂取量の制限、運動制限を行ないながら、上述した方法でス剤治療を再開していくと、惹起されていた副作用の悪化進行も殆どなく治療効果を見ることができた。

ネ症の治療判定は困難ではあるが、文献的にも自験例でもス剤投与中止後10年を経過すれば再発は皆無である処から、10年間寛解を維持した者を一応治療と判定した。寛解導入後ス剤維持量を2年続けてから中止する方法では中止後2年以内に再発する症例は少くないが、2年を無事に経過すれば再発例は極度に減少してくる。しかし再発例は皆無とはいえず、6年後再発5例、3年後1例を経験した。他病院からの紹介例では9年後が2例、8年後が1例ある。ス剤維持量投与中の再発者には、ス剤服用を嫌って勝手に中断していた者や、健常者と全く同程度の運動量の生活をしてきた者が多く、一般に言われるような感染による再発悪化は認められなかった。

表-5

The effect of treatment with corticosteroids on long term follow up patients with nephrotic syndrome		
Continuous remission	more 10 years (D.C. steroid therapy)	36 cases $\begin{matrix} M & 27 \\ F & 9 \end{matrix}$
Continuous remission	between 2 years & 10 years (D.C. steroid therapy)	84 cases $\begin{matrix} M & 63 \\ F & 21 \end{matrix}$
Continuous remission	until 2 years (D.C. steroid therapy)	37 cases $\begin{matrix} M & 24 \\ F & 13 \end{matrix}$
Maintenance of steroid therapy (now)		107 cases $\begin{matrix} M & 85 \\ F & 22 \end{matrix}$
No effectual case		5 cases $\begin{matrix} M & 2 \\ F & 3 \end{matrix}$

考 察

他医療機関においてス剤抵抗性、依存性で難治と判定されて来院したネ症患者に対して本院で行なって来た一定の治療方式についての報告

を行なった。今回は省略したが、小児ネ症の腎組織変化についても若干触れる必要がある。小児ネ症の腎組織は微少変化群に属するという考え方が支配的であるが、自験例の腎生検組織では微少変化群と診断できるものは皆無で、殆どの組織像に強い変化があらわれていた。その事か他医療機関で難治とされた一因であろうか。それがひいてはス剤投与量、投与期間、減量方法、更に寛解導入後のス剤維持量過少ないし早期打切りによる頻回再発に結びつく原因とも考えられる。

ス剤の寛解維持量とその投与期間の決定は、著者がネ症治療を開始した当初多くのネ症症例への貴重な試行錯誤から経験的に得たものである。寛解導入後、維持量服用中の様々な時期の症例に腎生検を施行して組織変化を電顕的に観察し、糸球体基底膜の電子密度、足突起の修復程度などを目標として検討し、投与期間を決定した。寛解導入後、ス剤を長期間投与する必要性については多くの研究者が認めているところであるが、ス剤の副作用を恐れてなるべく短期間で打切っているのが現状であると思われる。著者の方式では、見るべき副作用の増強や進行は認められず、投与中止後の副腎機能検査でも特に異常は見られない。この点については次の機会に発表する予定である。本院での治療でも再発が皆無とは言えないが、来院前に比し再発頻度は激減し、身長の伸びも大半は標準ないしそれ以上に成長している。今後寛解後のス剤の維持量及び長期投与が他の医療機関で検討されることを期待したい。

次にネ症治療に際しス剤と併用する薬剤について検討してみたい。蛋白減少がス剤のみでは不十分な症例に Indomethacin 或いは Tiaramid の併用が効果的であった。但し Indomethacin は重篤な副作用が懸念されるので Tiaramid を使用の方が望ましい。100~200 mg/日投与で蛋白減少効果が認められ、長期連用にも耐えられるので、ス剤中止後も内服を続け再発防止の一助とすることが可能である。

またネ症治療で cholesterol 値の正常化に苦慮することが多いが、これには Empynase 3~6 cap/日服用が副作用もなく効を奏した。作用機序の寛解が望まれる。Dipyramole 製剤もス剤と併用する事が多いが、これについては有意の効果は見出せていない。ス剤に多少反応を示すが、すでに副作用の発現が著明で規定のス剤投与が不可能な症例には Cyclophosphamide を年令を問わず 50 mg/日、4~8 週間使用したところ極めて有効であったが、再発防止の決め手になり得るほどではなかった。Pulse 療法もしばしば行なって有効であった。再発を早期に発見した場合、Pulse の1~2クールで再発を阻止し、寛解維持量程度のス剤で寛解を維持し得るが、ス剤中止の時期の決定が難しい。Pulse 後の治療については今後の検討課題であろう。

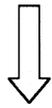
最後にネ症の治療では安静の問題がある。ネ症発症直後は当然安静が守られるが、蛋白尿、

浮腫等が消退すると自然に運動量が増加してくる。近年ネ症の治療で安静を強く守らせることには反論が多い。しかし自験例では再発悪化の大半が運動量の増加に基因すると考えられるものが多く、この問題は今後長期的展望に立って慎重に考慮する必要がある。

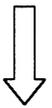
ネ症患者の治療に当り寛解導入は比較的容易になったが、再発をいかに少くして治癒に到らせるかが今後の最大の課題である。その意味で著者の行なっている治療方式を検討していただければ幸いである。

結 論

ネ症症例 274 例の治療方式とその遠隔治療成績を示した。また再発防止が最大課題である本症治療上の諸注意点と問題点を挙げて、再発を最少限とする本院治療の一端を述べた。



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



結論

ネ症症例 274 例の治療方式とその遠隔治療成績を示した。また再発防止が最大課題である本症治療上の諸注意点と問題点を挙げて、再発を最少限とする本院治療の一端を述べた。