

難治性ネフローゼ症候群におけるカクテル療法

小児慢性腎炎の治療法の開発に関する研究 ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群に関する研究

矢崎雄彦, 上田典司, 新家雪彦, 河口信治, 千原 克

ステロイド剤(ス剤)を含む各種治療に抵抗したネフローゼ症候群23例(ネ症群)とネ症を呈さないが1g/日以上尿蛋白を認めた11例(非ネ症群)にプレドニゾロン, シクロフォスファミド, ジピリダモール, ワーファリン治療を施行した。平均26カ月後, ネ症群の39%, 非ネ症の73%に有意な尿蛋白の減少, 腎機能の改善を認めたが, 治療後の腎組織病変の増悪した症例もあり, 本療法は必ずしも腎組織傷害の進行を阻止し得ないことが示唆された。

難治性ネフローゼ症候群, カクテル療法

序言: 特発性ネフローゼ症候群(特発性ネ症)患児でステロイド剤(ス剤)に抵抗性を示す症例や, 慢性腎炎でネ症または1g/日以上尿蛋白を呈する症例は予後不良とされている。これら難治性腎疾患における有効な治療法はいまだ確立されていない。それゆえ, われわれはス剤をはじめとする各種薬剤治療に抵抗した難治性ネ症およびネ症を呈さないが, 1g/日以上尿蛋白を呈した慢性腎炎患児に, プレドニゾロン, シクロフォスファミド, ジピリダモールおよびワーファリンのカクテル療法を施行し, その治療効果を検討した。治療効果と臨床症状および腎組織所見との関連と, 若干例で再度腎生検を施行し治療後の腎組織学的変化について検討した。

対象・方法: ス剤をはじめとする各種の薬剤治療が無効であった難治性腎疾患34名(男子26名, 女子8名, 年齢2-15歳)を対象とした。カクテル治療時にネ症(尿蛋白 $\geq 40\text{mg}/\text{m}^2/\text{h}$, 血清アルブミン濃度 $< 2.5\text{g}/\text{dl}$)を呈した症例23例(ネ症群)と, ネ症は呈さないが1g/日以上尿蛋白が認められた11例(非ネ症群)に分類し, 治療効果を比較検討した。両群の治療時年齢, 発症時年齢, 性差は表1に示すように類似しており,

カクテル治療開始後の平均経過観察期間はネ症群で28カ月(6-66カ月), 非ネ症群で25カ月(6-60カ月)であった。臨床診断はネ症群では特発性ネ症14例, 慢性腎炎5例, 紫斑病性腎炎4例であり, 非ネ症群では全例慢性腎炎であった。ネ症群23例中16例と非ネ症群11例中5例はス剤抵抗性を示した。カクテル治療前に全例経皮的腎生検を施行し, ネ症群23例中6例はび慢性増殖性腎炎(DPGN), 巣状分節状糸球体硬化症(FSGS)12例, 膜性増殖性腎炎(MPGN)3例, 半月体形成性腎炎2例であった。非ネ症群11例は, 巣状増殖性腎炎(FPGN)2例, DPGN8例, 半月体形成性腎炎1例であった。尿細管・間質病変を認めた症例はネ症群では18例, 非ネ症群では7例であった。5例でカクテル治療後に再度腎生検を施行した。カクテル治療は, 1)プレドニゾロン; 1mg/kg/日4週投与, 以後漸減し3-4カ月で終了, 2)シクロフォスファミド; 2mg/kg/日12週, 3)ジピリダモール; 3-10mg/kg/日, 4)ワーファリン; トロンボテストを20-40%に維持する量, をそれぞれ経口投与した。ジピリダモール, ワーファリンは, プレドニゾロン, シクロフォスファミド終了後も継続して投与した。治療効果の判定は尿蛋白が治療前値の50%以上減少したものを有効とした。治療効

藤田学園保健衛生大学小児科

Takehiko Yazaki, Norishi Ueda, Yukihiko Niinomi,
Shinji Kawaguchi, Masaru Chihara.

Fujita Gakuen Health Univ. School of Medicine Pediatrics

表 1 Patients entry into the quadruple therapy

	Nephrotic	Nonnephrotic
No. of cases	23	11
Age at entry (yr)	10.3 ± 3.4 (6 - 15)	9.5 ± 3.3 (2 - 15)
Age at onset (yr)	8.6 ± 3.2 (3 - 14)	8.9 ± 3.7 (1 - 15)
Sex ratio (m/f)	18/5	8/3
Follow up after beginning of therapy (mo)	27.5 ± 23.4 (6 - 66)	25.4 ± 18.3 (6 - 60)
Clinical diagnosis		
Idiopathic nephrotic syndrome	14	0
chronic glomerulonephritis	5	11
purpura nephritis	4	0

果と、臨床症状、血液生化学検査成績、腎機能および腎組織所見との関連を検討した。統計学的検討は χ^2 -検定、 t -検定で行なった。

成績：カクテル治療開始後6カ月では、ネ症群13例(57%)、非ネ症群10例(91%)で治療前値の50%以上の尿蛋白の減少がみられたが、最終観察時ではネ症群の4例および非ネ症群の2例で尿蛋白の増悪が認められた。従って、最終有効率はそれぞれネ症群で39%、非ネ症群で73%であった。最終観察時の有効例(ネ症群9例、非ネ症群8例)と無効例(ネ症群14例、非ネ症群3例)での尿・血液生化学検査成績の推移を表2および表3に示す。ネ症群の有効例では無効例に比し尿蛋白は減少し($P<0.01$)、血清アルブミン濃度およびクレアチニン・クリアランスは有意な増加が認められた($P<0.01$, $P<0.01$) (表2)。これに対し、無効例では尿蛋白の増加ならびに血清クレアチニンの有意な上昇($P<0.05$)が認められ、5例は治療開始後6カ月~4年で腎不全に移行した。非ネ症群でもネ症群と同様の傾向がみられたが尿蛋白の推移以外は有意差は得られなかった(表3)。ネ症群の有効例の臨床診断は、特発性ネ症5例、慢性腎炎1例、紫斑病性腎炎3例であり、疾患別の有効例および無効例で治療時年齢、発症時年齢、性差は類似していたが、有効例では無効例に比し

発症から治療開始までの期間、治療開始後の観察期間は短い傾向がみられたが有意差は得られなかった(表4)。肉眼的血尿および高血圧の頻度は有効例、無効例ともに差はみられなかった。治療効果と治療前腎組織所見との関係を見ると、ネ症群の有効例はDPGN 6例中3例、FSGS12例中4例、MPGN 3例中1例、半月体形成腎炎2例中1例であった。非ネ症群の有効例はFPGN 2例中2例、DPGN 8例中6例であり、半月体形成性腎炎1例は無効であった。無効例は有効例に比しボウマン囊の癒着、糸球体硬化、半月体形成を示す糸球体の割合が多く、尿細管・間質の変化が著しい傾向が認められた(表5)。5例の有効例(ネ症群4例、非ネ症群1例)で治療後2年以内に再度腎生検を施行し、ネ症群の2例および非ネ症群の1例は組織学的改善をみたが、他の2例は増悪が認められた。副作用は1例に上肢の皮下血腫が認められたが自然寛解し、他の重篤なものは認められなかった。

考察：腎炎の発症、進展に血液凝固機転が関与することは広く知られている。Kincaid-Smith¹⁾によりMPGNの急速進行性腎炎にカクテル療法が導入されて以来、FSGS²⁾や他の難治性腎疾患³⁾に本療法が試みられその有効性が報告されている。われわれは、ス剤を含む各種薬剤治療に抵抗性を示した難治性ネ症およびネ症を示さないが1g/日以上尿蛋白を認めた慢性腎炎患児にプレドニゾロン、シクロフォスファミド、ジピリダモール、ワーファリンのカクテル治療を施行した。治療時にネ症を呈した症例ではその有効率は39%であり、非ネ症の73%に比し有意に低率であった。治療効果を腎組織所見から検討すると、ボウマン囊との癒着、硬化像、半月体形成を示す糸球体の割合が多い症例ほど、また尿細管・間質の変化が著しい症例ほど治療に対する反応は不良であった。他の報告¹⁾⁻³⁾と同様に、有効例では明らかな腎機能の改善を認めたが、難治性ネ症では治療後の腎組織病変は増悪した症例もみられることから³⁾、本療法

表 2

Laboratory data in nephrotic patients with or without beneficial effect

	Responder (n = 9)		Nonresponder (n = 14)	
	before	after	before	after
Urinary protein (g/day)	5.8 ± 4.5	0.3 ± 0.3*	5.7 ± 3.9	5.9 ± 4.5
Serum albumin (g/dl)	2.2 ± 0.7	4.1 ± 0.8*	2.4 ± 0.4	2.9 ± 0.5
Serum creatinine (mg/dl)	1.0 ± 0.5	0.7 ± 0.2	0.7 ± 0.3	3.2 ± 3.8**
Creatinine clearance (ml/min/m ²)	54.8 ± 20.7	109.8 ± 19.0*	61.7 ± 22.1	52.4 ± 43.6

* p < 0.01

** p < 0.05

表 3

Laboratory data in nonnephrotic patients with or without beneficial effect

	Responder (n = 8)		Nonresponder (n = 3)	
	before	after	before	after
Urinary protein (g/day)	2.3 ± 1.1	0.4 ± 0.4*	2.5 ± 1.4	5.0 ± 3.0*
Serum albumin (g/dl)	3.8 ± 0.6	4.3 ± 0.4	3.9 ± 0.4	3.9 ± 0.2
Serum creatinine (mg/dl)	0.7 ± 0.1	0.7 ± 0.3	0.7 ± 0.3	0.7 ± 0.3
Creatinine clearance (ml/min/m ²)	92.8 ± 18.5	100.4 ± 21.3	128.0 ± 51.2	102.3 ± 30.5

* p < 0.01

表 4

Clinical characteristics in patients with or without beneficial effect

	Nephrotic		Nonnephrotic	
	responder	nonresponder	responder	nonresponder
Age at entry (yr)	10.7 ± 3.0	10.1 ± 3.9	10.0 ± 2.7	8.0 ± 4.3
Age at onset (yr)	9.3 ± 2.8	8.1 ± 3.5	9.6 ± 3.0	7.0 ± 4.5
Sex ratio (m/f)	7/2	11/3	5/3	3/0
Duration between onset and beginning of therapy (mo)	12.7 ± 15.3	22.6 ± 25.2	4.0 ± 3.2	10.3 ± 8.3
Follow up after therapy (mo)	22.6 ± 22.7	31.2 ± 24.4	18.3 ± 17.1	43.3 ± 5.9
Episode of macrohematuria	2/9 (22.2)	2/14 (14.3)	0	1/3 (33.3)
Hypertension				
at beginning of therapy	2/9 (22.2)	1/14 (7.1)	1/8 (12.5)	0
at last of follow up	0	4/14 (28.6)	1/8 (12.5)	1/3 (33.3)

Percentages are in parentheses.

表 5

Pretreatment renal histopathology in patients with or without beneficial effect

	Nephrotic		Nonnephrotic	
	responder	nonresponder	responder	nonresponder
Glomerular change				
% of adhesion	25.2 ± 19.8	39.9 ± 23.6	35.7 ± 18.8	76.6 ± 21.5
% of sclerosis	30.5 ± 19.4	39.8 ± 21.9	2.8	?
% of crescent	25.4 ± 24.8	47.5 ± 24.0	8.3	50.0
Tubulointerstitial change				
nil	2	3	4	1
mild	5	4	2	2
moderate	2	4	1	0
severe	0	3	1	0

表 6

Pre- and posttreatment renal histopathology in nephrotic and nonnephrotic patients with beneficial effect

Case	Diagnosis	Mesangial prolif.	% of adhesion	% of sclerosis	% of crescent	Tubular change
Nephrotic						
H.M. pre	DPGN	++	29.6	11.1	14.8	+
post	DPGN	+	-	-	-	+
H.Y. pre	DPGN	++	-	-	-	+
post	focal PGN	+	-	-	-	-
T.M. pre	FSGS	-	-	6.6	-	+
post	FSGS	-	17.4	39.1	-	+++
H.S. pre	FSGS	-	-	42.9	-	+
post	FSGS	-	27.5	44.8	-	+++
Nonnephrotic						
A.T. pre	DPGN	++	24.0	-	-	-
post	DPGN	+	21.4	-	-	+

Prolif. = proliferation, PGN = proliferative glomerulonephritis, DPGN = diffuse PGN, FSGS = focal segmental glomerulosclerosis.

は必ずしも腎組織障害の進行を阻止し得ないと考えられた。

結論：カクテル療法はネ症を示さないが1g/日以上尿蛋白を示す慢性腎炎には有効であったが、難治性ネ症ではその効果は不十分と考えられた。

本研究に御協力頂いた以下の諸先生方に深謝いたします。独協医大第二病理，飯高和成，国立西札幌病院，門脇純一，広島大学幼児保健，清水凡生，大阪大学，清野佳紀，群馬大学，富沢 滋，揚郷腎研究所，永田紀四郎，近畿大学，牧 淳，(敬称略，音順)

文献

1. Kincaid-Smith P.: The treatment of chronic mesangio-capillary (membrano-prolifera-

tive) glomerulonephritis with impaired renal function. *Med. J. Aust.* 2: 587-592, 19872.

2. Futrakul P., Poshyachinda M., Mitrakul C.: Focal sclerosing glomerulonephritis: a kinetic evaluation of hemostasis and the effect of anticoagulant therapy: a controlled stud. *Clin. Nephrol.* 10: 180-186, 1978.

3. Savage J.M., Postlethwaite R.J., Lendon M., Houston I.B., Evans D.I.: Combined immunosuppressive and anticoagulant treatment in children with glomerulonephritis and declining renal function. *Int. J. Pediatr. Nephrol.* 3: 167-174, 1982.



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



ステロイド剤(ス剤)を含む各種治療に抵抗したネフローゼ症候群 23 例(ネ症群)とネ症を呈さないが 1g/日以上尿蛋白を認めた 11 例(非ネ症群)にプレドニゾロン, シクロフォスファミド, ジピリダモール, ワーファリン治療を施行した。平均 26 ヶ月後, ネ症群の 39%, 非ネ症の 73%に有意な尿蛋白の減少, 腎機能の改善を認めたが, 治療後の腎組織病変の増悪した症例もあり, 本療法は必ずしも腎組織傷害の進行を阻止し得ないことが示唆された。