

シクロスポリン及びステロイドの最盛期増殖性腎炎に対する効果

小児慢性腎炎の治療法の開発に関する研究 小児腎炎の病態病理に関する研究

重松 秀一*

要約 シクロスポリンA(CYA)及びステロイドのラット血清病腎炎最盛期への短期治療効果を病理組織学的に検索した。CYA(20mg/kg)の7日間投与は免疫沈着物や糸球体障害の軽減化にみるべきものがなかった。一方プレドニソン(80mg/kg)の7日間使用では免疫沈着物のび慢性局在を残すが細胞増多や破壊性病変の抑制効果がみられた。以上の結果からCYAは免疫複合体型腎炎の最盛期の治療には限界があることが示唆された。

見出し語(Key words)：シクロスポリンA, ステロイド, 血清病腎炎, 治療

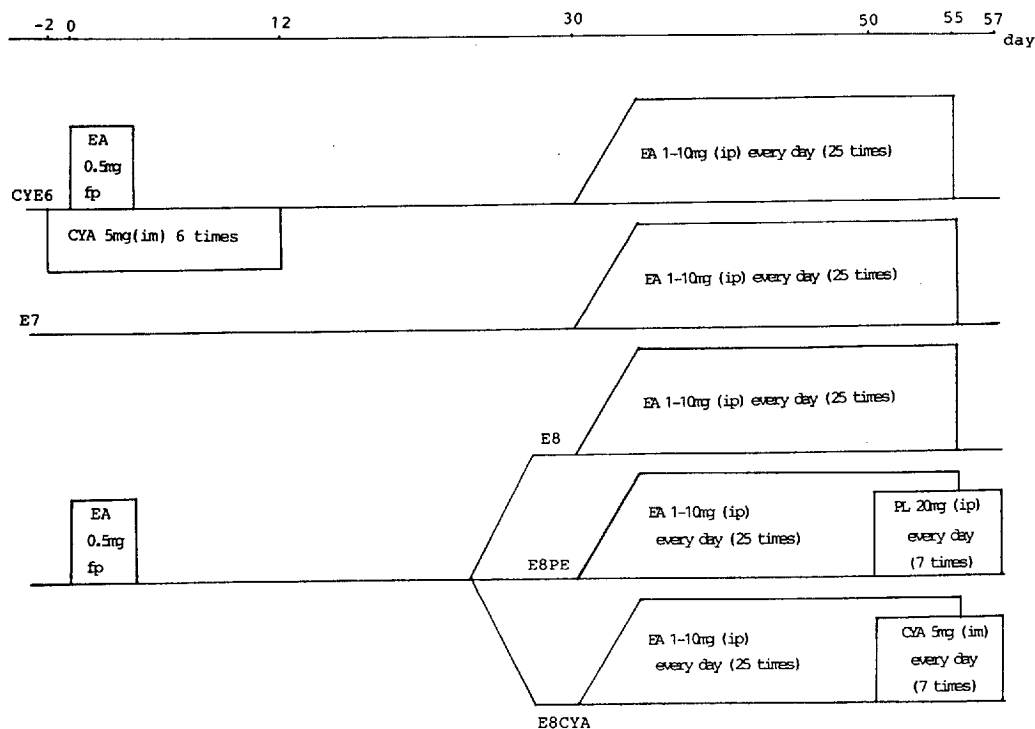


図1. 実験デザイン。EA(卵白アルブミン), fp(足蹠注射), im(筋注), ip(腹腔注), PL(プレドニン)

*信州大学医学部病理学 I

H. Shigematsu

Shinshu Univ. School of Medicine, Pathology I

研究方法 図1に示すごとく10週令雄F344/Jclラット(日本クレア)を5群にわけた。卵白アルブミン(EA)を抗原とし0.5mgを足蹠に前感作し1ヶ月後から腹腔内にEAを1, 2, 5mgと増量し5-25日まで10mgを維持投与した(E8群)。20日目からE8PE群にはプレドニソロン(PL)を80mg/kgを連日7日間腹腔投与し, E8CYA群にはシクロスポリンA(CYA, サンドース)を20mg/kgをオリーブ油に溶解し背筋内に7日間注射した。コントロール群として前免疫時にCYA 20mg/kg背筋内注入したCYE6群と前免

疫を行わないE8群をおいた。各群について尿蛋白の定量を行い57実験日にエーテル麻酔下に屠殺し, 腎病変を形態学的(光顕, 免疫組織化学, 電顕)に解析した。

結果 表1に示すごとくE8群は40実験日には有意の蛋白尿を示し実験終了日まで持続した。免疫組織化学的に糸球体にびまん性に特に軸部に強いラットIgG, EA, C₃の顆粒状沈着がみられた(図2a)。糸球体に単核細胞による富核がみられ一部にはメサンギウム融解や管外性滲出のような強い組織障害がみられた(図2b)。

Exp. Day	-39	40 - 41	45 - 49	50 - 54	55 - 57
CYE6	< 20	18.3 ± 6.2	19.0 ± 2.9	16.8 ± 3.3	14.7 ± 3.4
E7	< 20	23.7 ± 7.4	18.3 ± 2.4	16.0 ± 3.5	21.0 ± 4.3
E8	< 20	150.3 ± 77.0	342.1 ± 146.1	586.5 ± 116.8	740.7 ± 213.4
			E8PE	463.3 ± 116.6	405.0 ± 132.7
			E8CYA	232.5 ± 81.2	304.3 ± 97.9

mean ± SD mg/day

表1. 尿蛋白のうごき

	Glomerular Cell Number in 50 Glomeruli (n=3)	Mesangiolytic and/or Extracapillary Exudation in 50 Glomeruli (n=3)
CYE6	60 ± 11	none
E7	57 ± 11	none
E8	93 ± 18	19 ± 8.0
E8PE	73 ± 14 *	4 ± 0.9 *
E8CYA	100 ± 25 °	17 ± 6.5 °

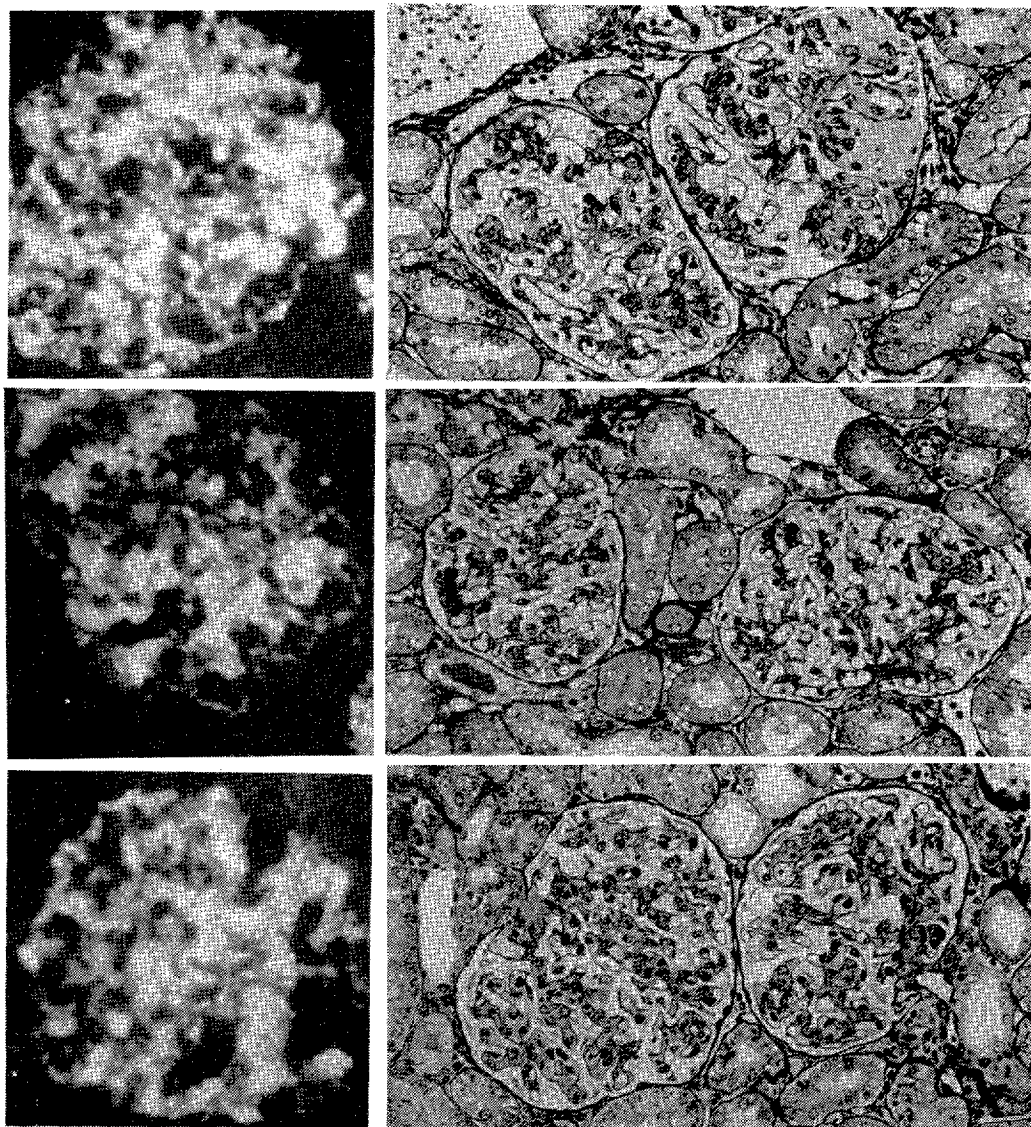
* significant against E8 (p<0.01)

° not significant against E8 (p<0.01)

表2. 糸球体細胞数, 破壊性病変の頻度

電顕的には多量の免疫沈着物がメサンギウム及び上皮下にみられ, 単球の集積を随伴し, 糸球体血管腔の狭細化をおこしていた。

E8PE群はE8群に対し有意の蛋白尿の減少を50日以後示した。免疫組織化学的にはしかし糸球体及び軸部にほぼ均等に顆粒状にIgG, EA, C₃の沈着を認めた(図3a)。光顕的には糸球体糸球体血管腔はよく保持されており, 局所的な単核細胞の集積をみた(図3b)。細胞増多や破壊性病変の出現頻度をE8群にくらべると有意に抑制されていた(表2)。電顕的にも免疫沈着物はメサンギウム, 上皮下にみとめたが, 血管腔はよく保持されていた。



E8CYA群は表1に示すように有意の尿蛋白減少を示したが、蛍光抗体法ではE8群に匹敵するIgG, EA, C₃の糸球体沈着を認めた(図4a)。糸球体の富核や破壊性病変の頻度もE8群と有意の差を認めなかった(表2, 図4b)。電顕的にも多量の沈着物がメサンギウムや上皮下に認められ単球やマクロファージの集積がめだった。

E7群では蛋白尿は出現せず、糸球体に免疫結合物の沈着なく光顕・電顕的に糸球体に明ら

かな変化をみなかった。CYE6群は蛋白尿を示さず、蛍光抗体法で微弱なIgG, EA, C₃の糸球体沈着をみたが光顕上微小変化を示し電顕的にごく少量のメサンギウム沈着物の存在をみた。

考察 増殖性糸球体腎炎の治療は通常多くの臨床症状が展開した時期に開始されることが多くこの腎炎の開花時期には炎症細胞の集積や糸球体固有細胞の増殖や免疫・炎症産物の沈着がみられる。前年度CYAの強い液性免疫及び腎炎

発症抑制作用とステロイドの抗炎症作用を報告したが、これらの薬剤が増殖性腎炎の最盛期にどのような作用を示すかを明らかにすることは治療面から重要なことと考えられる。

本実験では短期の治療効果を最盛期のラット血清病型腎炎で検討したが、PLで明らかな細胞集積、強い組織障害の抑制効果がみられたのに対し、CYA投与群は蛋白尿は有意の減少をみてもその組織障害の上で形態学的には見るべき抑制効果を認めなかった。

ステロイドは抗炎症作用と同時に多量に用いた場合免疫抑制効果のあることが知られているしかし著者らは80mg/kgのPL投与はこの血清病型腎炎の発症過程において明らかな液性抗体産生の抑制をみていない。事実本実験においてはPL処置群の糸球体に豊富な免疫結合物の沈着をみとめており、PLの作用が主として炎症抑制作用が前面にでてきた結果と考えられる。抗炎症作用として基底膜の透過性の安定化、炎症細胞の内皮細胞への接着の抑制、多形核白血球や単球の集積の抑制、リソゾーム酵素の放出抑制やメディエーターの活性化の抑制などが知られているが、それらが相まって免疫複合体型の腎炎の組織障害が軽減化されたものと考えられる。半月体形成のみられるウサギ加速型馬杉腎炎で早期のPLの多量投与は明らかに半月体の形成を抑制するが最盛期ではその効果がないとの報告¹⁾があり、糸球体障害のステージと治療量との間に適切な量的関係があることが示唆される。

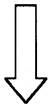
一方CYAは本実験では明らかな抗炎症作用を認めえなかったし免疫産物の沈着にも変化がなかった。Tippingらはラット加速型馬杉腎炎ですでに宿主の抗体産生が起っている第2相では抗体産生抑制も病変の軽減化も認めていない²⁾。Neildらはラットの血清病腎炎でCYA投与により著明な尿蛋白抑制効果を見ていたが糸球体病変との相関については詳しい観察を行っていない³⁾。局所産生免疫複合体型腎炎のモデルでThaissらは沈着する免疫複合体量や糸球体障害

はCYA投与に影響されなかったとのべている。彼等はまたCYA投与によって尿蛋白の軽減化を観察しておりこれがCYAの糸球体レベルでの薬理効果の発現との推測をしている⁴⁾。この尿蛋白減少効果はわれわれも観察しておりその解明は今後に残された問題である。

このようにCYAはその著明な免疫抑制効果をもつにもかかわらずすでに液性免疫発現下におこっている増殖性腎炎にはその効果は限られたものであることが示唆される。しかしながらそのすぐれた免疫抑制効果は感作が持続性におこるような状況下での腎炎には治療効果が期待できよう。事実NZB/NZW(F1)マウスのループス様腎炎の発症はCYAの投与で著明に抑制されることが報告されている⁵⁾。

文献

- 1) 小林 豊, 館野純生, 比企能之, 真崎義彦 重松秀一: 半月体形成性馬杉腎炎に対するメチルプレドニソロンの検討, 日腎誌 22: 1231-1247, 1983
- 2) Tipping, P.G. & Holdsworth SR.: Effect of Cyclosporin A on antibody induced experimental glomerulonephritis, Nephron 40: 201-205, 1985
- 3) Neild, GH & Williams, D.: Effect of cyclosporin on proteinuria in chronic serum sickness in rats, Clin. Nephrol. 25: 1865-1885, 1986
- 4) Thaiss, F, Mihatsch, MJ, & Vogt, A.: Effect of cyclosporin in situ immune complex glomerulo-nephritis, Clin Nephrol 25: 1815-1855, 1986
- 5) Jones, MG & Harris, G.: Prolongation of life in female NZB/NZW (F1) mice by cyclosporin A, Clin. exp. Immunol., 59: 1-9, 1985



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



要約 シクロスポリン A(CYA)及びステロイドのラット血清病腎炎最盛期への短期治療効果を病理組織学的に検索した。CYA(20 mg/kg)の7日間投与は免疫沈着物や糸球体障害の軽減にみるべきものがなかった。一方プレドニソロン(80mg/Kg)の7日間使用では免疫沈着物の慢性局在を残すが細胞増多や破壊性病変の抑制効果がみられた。以上の結果から CYAは免疫複合体型腎炎の最盛期の治療には限界があることが示唆された。