

小児ネフローゼ症候群でのステロイド剤とシクロスポリンの免疫抑制効果の比較

北川 照男, 野口 泰之, 稲毛善四郎, 吉川 弓夫

特発性ネフローゼ症候群に対するシクロスポリンA(以下CyA)の有効性について検討を行った。その結果, CyA使用のネフローゼ症候群7例中, 臨床的に5例に有効, 2例に無効であった。CyA有効例では治療中に, 末梢血中単核球のインターロイキン2(IL-2)産生とIL-2レセプター(IL-2R)の発現が抑制されたが, IL-2反応能は逆に増強した。また, 比較検討を行ったメチルプレドニゾロン・パルス療法でもIL-2産生, IL-2R発現, IL-2反応能の全てがシクロスポリンと同様の傾向を示した。

特発性ネフローゼ症候群, シクロスポリンA, メチルプレドニゾロン・パルス療法, IL-2産生能, IL-2レセプター, IL-2反応能

【研究方法】

対象とした疾患は小児特発性ネフローゼ症候群10例で, これらを3群に分けた。第1群はステロイド反応型の5例である。性別は全例男児で, 初発年齢は平均10.4歳, CyA使用前の罹病期間は平均4年, 再発回数は平均7.4回, CyA使用前の免疫抑制剤は4例にサイクロフォスファミドを併用していた。なお病理学的所見は5例中4例が微小変化型, 1例が巣状糸球体硬化症である。

第2群は不完全寛解型2例である。性別は男女各1例, 初発の平均年齢は8.3歳, CyA使用前の罹病期間は平均3.4年, 再発回数は平均0.5回, CyA使用前の免疫抑制剤はいずれもサイクロフォスファミドを併用した。病理所見は膜性増殖性糸球体腎炎と巣状糸球体硬化症である。

第3群はメチルプレドニゾロンによるパルス療法を行った3例である。全例男児で初発の平均年齢は4.3歳, 微小変化型の2例はステロイド反応型ネフローゼ症候群で, 再発回数はいず

れも10回以上であり, 又巣状糸球体硬化症の1例は不完全寛解型ネフローゼ症候群で再発は1回であった。パルス療法施行前の免疫抑制剤はいずれもサイクロフォスファミドを使用し, その内の1例ではさらにCyAとクロラムブチルを併用した。

CyAの用法および用量は, 2.5 mg/kg/日もしくは1.5 mg/kg/日の低用量で, 1日2回に分けて24週間経口投与を行った。血中濃度の標準値は, trough levelで全血の場合100~500 ng/mlとした。またメチルプレドニゾロンは12.5 mg/kg/日もしくは25 mg/kg/日を200~250 mlの輸液に混和し, 1時間以上かけて1日1回点滴し, 同用量を3日間連続投与した。

これらの治療効果の判定には, 臨床症状の改善のほか免疫学的な指標として, IL-2アッセイを施行した:(1) IL-2産生試験は末梢血から単核球を分離し, Con-Aを添加し培養した。さらに培養後の上清を用いRIA2抗体法にてIL-2産生量を算出した。(2) IL-2レセプター

日本大学医学部小児科 Teruo Kitagawa, Yasuyuki Noguchi,
Zenshiro Inage, Yumio Kikkawa.
Department of Pediatrics, Nihon Univ. School of Medicine.

は末梢血から単核球を分離し、Con-Aを添加し培養、培養後の細胞浮遊液を用いて、抗IL-2レセプター抗体と反応させ、フローサイトメトリー解析を行った。(3)IL-2反応能試験は末梢血から単核球を分離し、Con-Aを添加し培養を行った。二次培養においてはIL-2添加とIL-2未添加のものについて、それぞれトリチウムラベルのサイミジンの取り込みを液体シンチレーションカウンターにて測定し、その差をもってIL-2反応能とした。

【結果】

成績はシクロスポリン有効例5例、無効例2例、パルス療法3例に分けて検討を行った。

CyA有効例のうち、ステロイド反応型が3例、不完全寛解型が2例あったが、いずれも血清クレアチニン濃度、尿中 β_2 ミクログロブリン、腎機能検査等に異常は認められなかった。ステロイド剤はCyA併用中に中止できた症例が1例、減量が2例、維持例が2例であった。

このグループのIL-2産生能は投与前の平均値 \pm SEMが 5.3 ± 5.6 u/mlとほぼ正常域に

あった(図1.)。治療4週目には 10.4 ± 10.7 u/mlと一旦上昇したが、その後は徐々に下降し16週目には 3.0 ± 2.0 u/mlと最低値となった。しかし20週目に再び軽度の上昇傾向が認められた。この5症例のIL-2R発現(図2)はCyA投与前には平均 $44.7 \pm 16.6\%$ と正常値を示していた。しかしCyA治療開始とともに下降し、12週目には平均 $28.4 \pm 14.0\%$ まで低下したが、その後は次第に上昇し20週目に平均 $41.0 \pm 14.6\%$ とほぼ正常域にまで回復した。同じ5例のCyA投与前のIL-2反応能の平均は $20,000 \pm 12,800$ cpmと正常に比べやや低値であったが、CyA投与により8週目~12週目にはほぼ正常域に回復した。しかし16週目には再び低値を示した。

CyA無効例の2症例は、いずれも微小変換型ネフローゼ症候群である。CyA投与前でのIL-2産生能(図3)は正常に比し明らかな高値を示し、そのうちの1例ではCyA投与後に正常域まで一旦低下したにも拘らず再び上昇した。12週目には2例とも高値を示した。なお

図 1.

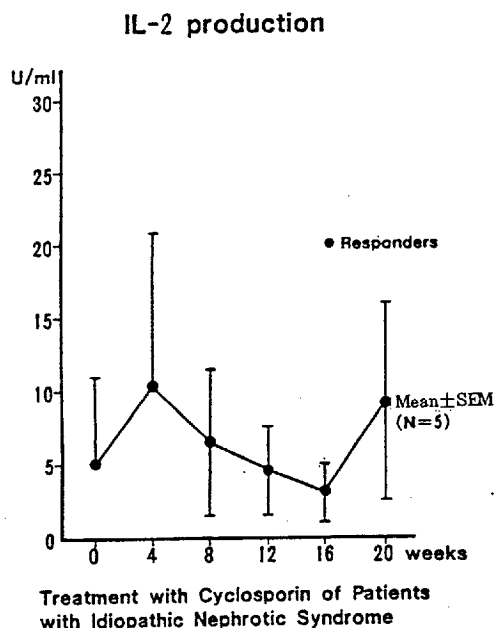


図 2.

Expression of IL-2 receptors

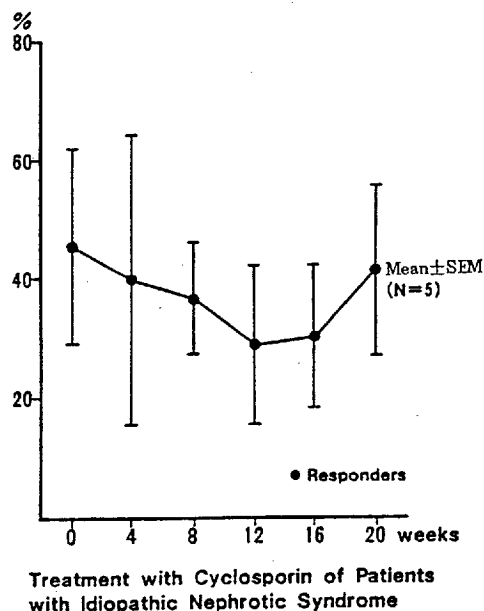
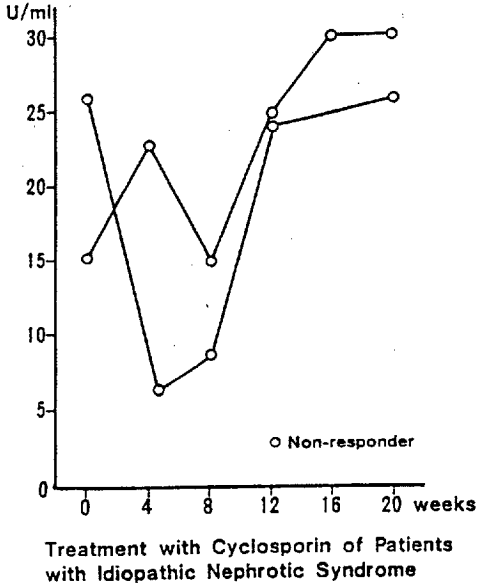


図 3.

IL-2 production



1例は20週目、他の1例は24週目に再発している。この2症例のCyA投与前でのIL-2R発現はそれぞれ73.1%、51.2%と(図4)やや高く、投与後一時低下したが間もなく上昇して、12週目にはほぼ投与前と同じ値を示した。同じ2症例のIL-2反応能はCyA投与前、15,300 cpm、2,600 cpmと低値を示したが、投与開始とともに上昇し、再発時には35,200 cpm、34,100 cpmと正常上限域にあった。

メチルプレドニン・パルス療法を施行した3症例の結果は、いずれもパルス療法開始前と開始後6日目の成績である。治療前のIL-2産生能(図5)は正常値に比較して高く、その平均値は $23.1 \pm 6.6 \text{ u/ml}$ であったが、治療後は $11.6 \pm 22.1 \text{ u/ml}$ と低下する傾向がみられた。またパルス療法前のIL-2R発現の平均値は $52.9 \pm 11.5\%$ であったが(図6)、治療後は $32.2 \pm 16.1\%$ と同じく低下傾向が認められた。IL-2反応能は微小変化型ネフローゼ症候

図 4.

Expression of IL-2 receptors

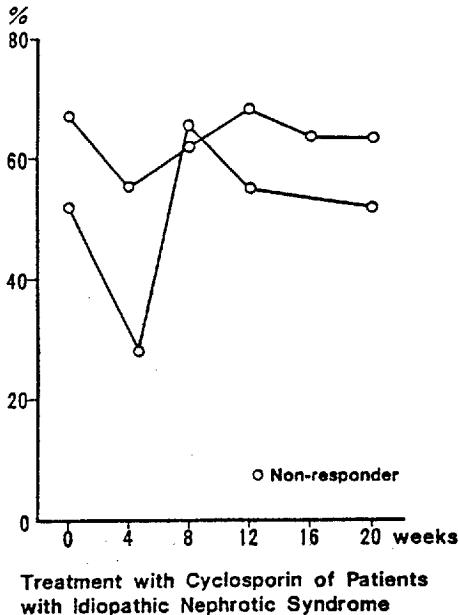


図 5.

IL-2 Production

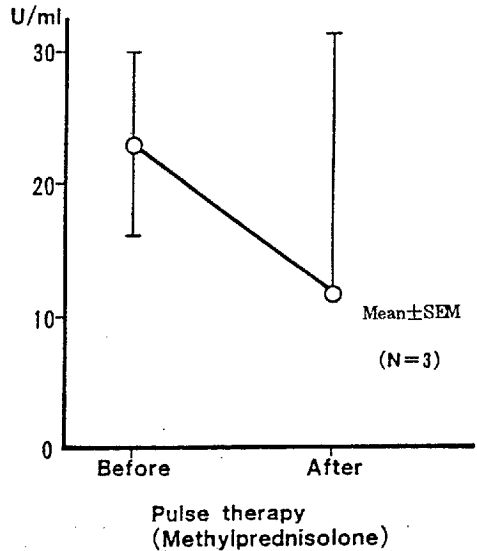
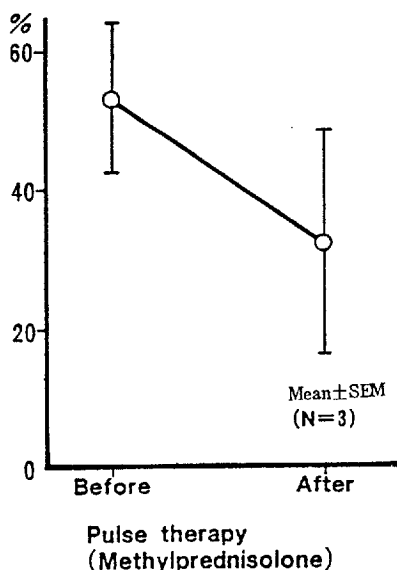


図 6.

Expression of IL-2 receptors



群の2例の結果である。パルス療法前はそれぞれ7,200 cpm, 2,600 cpmであったが、治療後はいずれも21,600 cpm, 26,600 cpmと上昇していた。

【考察】

近年、ステロイド剤の副作用、もしくはステロイド剤に対する無反応を示す小児特発性ネフローゼ症候群が問題となり、これらの症例に最近開発された強力な免疫抑制剤であるCyAが注目されている。

今回、我々がネフローゼ症候群にCyA療法を施行したところ、7症例中5例に臨床的に有効、2症例に無効であった。また免疫学的評価に関しては、CyA有効例では治療中に末梢血中単核球のIL-2産生能とIL-2R発現が抑制され、IL-2反応能は逆に増強した。一方、メチルプレドニン・パルス療法ではIL-2産生能、IL-2R発現、IL-2反応能のいずれもがCyAの場合と同様の傾向を示したことから、大量のステロイド剤とCyA投与では免疫抑制効果に類

似性が存在することが示唆された。

CyAはT細胞機能に特異的な免疫調節剤であり、この薬物はマイトゲン被刺激細胞の増殖反応を抑制するとともに、T細胞活性化の早期段階で有効とされている。特にヘルパーT細胞の誘導を阻止しサイトキニンT細胞の形成を妨げる。分子レベルではT細胞の増殖に欠くことのできないT細胞由来のIL-2産生と遊離を選択的に阻害することが知られている。またマクロファージからのIL-1の遊離を減少させ、ヘルパーT細胞の活性化とIL-2遊離を妨げることも知られている。

一方、シクロスポリンのIL-2Rの発現に対する影響については、相反する結果が報告されている。今回、我々のCyA有効例ではCyAがIL-2産生能、IL-2R発現の両方に抑制効果をもたらす成績を得た。しかしCyA開始後約20週に至ると、IL-2産生能、IL-2R発現がともに元のレベルに回復する傾向がみられた。これは1つには個体の薬物に対する感受性の慣れ(耐性)によって説明できるが、一部の症例ではステロイド剤の減量や中止によって、CyAとステロイド剤との相互の協調作用が消失した可能性も考えられる。

またCyA無効の2症例は、いずれも治療前のIL-2産生能が高値を示しており、CyAによって一旦は抑制を受けたものの治療開始後12週目にはほぼ元の高いレベルに回復した。このような症例は低用量では十分でなく、3~5mg/kg/日以上の高用量の投与が必要と思われる。以上のようにCyA投与によって、IL-2産生能とそのレセプター発現は低下してくることが分かったが、その効果には個体差が大きいたことが明らかとなった。

今後、我々はさらに症例数を増して検討を行い、CyA適応例の選択および適用量、使用期間の決定について詳細な研究を行いたいと考えている。

【文献】

- 1) Niaudet, P., Habib, R., Tete, M.J., Hinglais, N., and Broyer, M. : Cyclosporin in the treatment of idiopathic nephrotic syndrome in children, *Pediatr Nephrol.* 1 : 566 - 573, 1987.
- 2) Tejani, A., Butt, K., Trachtman, H., Suthanthiran, M., Rosenthal, C.J. and Khawar, M.R. : Cyclosporine-induced remission of relapsing nephrotic syndrome in children, *J. Pediatr.* 111 : 1056 - 1062, 1987.



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



特発性ネフローゼ症候群に対するシクロスポリン A(以下 CyA)の有効性について検討を行った。その結果,CyA 使用のネフローゼ症候群 7 例中,臨床的に 5 例に有効,2 例に無効であった。CyA 有効例では治療中に,末梢血中単核球のインターロイキン 2(IL-2)産生と IL-2 レセプター(IL-2R)の発現が抑制されたが,IL-2 反応能は逆に増強した。また,比較検討を行ったメチルプレドニゾン・パルス療法でも IL-2 産生,IL-2R 発現,IL-2 反応能の全てがシクロスポリンと同様の傾向を示した。