

シクロスポリンの特発性ネフローゼ症候群における臨床的ならびに免疫学的効果の検討

小児腎疾患の進行阻止に関する研究 進行阻止に関する免疫・遺伝・病態生化学的研究

北川 照男, 野口 泰之, 吉川 弓夫

難治性ネフローゼ症候群(以下ネ症)にシクロスポリン(以下CsA)を使用し, その効果について臨床的ならびに免疫学的検討を行った。CsA投与前, 後の24週間の成績を比較すると高用量群, 低用量群とも平均再発回数の減少, 身長伸び, 平均ステロイド投与量の減少傾向がみられ, 推計学的に3者とも高用量群で有意差がみられた。またインターロイキン2(以下IL-2)産生能, IL-2レセプター発現, IL-2反応能は高用量群ではいずれも抑制されたが, 低用量群ではIL-2反応能に対して抑制効果はみられず, 他の2者でも弱かった。

ネフローゼ症候群, シクロスポリンA, ステロイド療法, IL-2

【研究対象および研究方法】対象とした疾患は小児特発性ネフローゼ症候群15例で, これらを高用量と低用量の2群に分けた。高用量群(第1群)は9例で, CsAを3~5mg/kg/日投与した。平均年齢は12y10m。頻回再発型ネ症の平均再発回数は発症してから8.4回である。腎病理像は微小変型(MCNS)が7例(男性6例, 女性1例)と巣状糸球体硬化症(FSGS)が2例(男性)である。

低用量群(第2群)は6例で, CsAを1.5~2.5mg/kg/日投与した。平均年齢は14y5m。頻回再発型ネ症の平均再発回数は発症してから10.0回である。腎病理像はMCNS3例(男性)とFSGS2例(男性)および膜性増殖性糸球体腎炎1例(女性)である。

両群ともCsAを1日2回に分けて24週間投与を行い, 血中濃度をtrough levelで全血の場合100~300ng/mlとなるように調節した。CsA投与前, 後の24週間において, 頻回再発型ネ症の再発回数, 全例でのステロイド投与量の変化と副作用, および16才以下の患者の身長伸びについて比較検討した。さらにCsAのリンパ球機能におよぼす影響を判定するために, IL-2産生能とIL-2レセプター発現, ならびにIL-2反応能を判定した。

方法:(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】

成績は第1群, 第2群に分けて, CsA投与前24週間と投与後24週間について比較検討した。

(1)再発回数(頻回再発型ネ症)

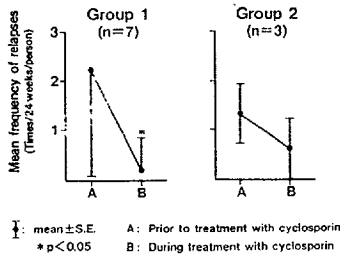
第1群はCsA投与前6カ月間の再発回数が 2.2 ± 2.1 回であったが, 投与後は6カ月間に 0.2 ± 0.6 回($P < 0.05$)と減少し, また第2群は投与前6カ月間の再発回数が 1.3 ± 0.6 回であったが, 投与後は6カ月間に 0.6 ± 0.6 回と減少した。

日本大学医学部小児科

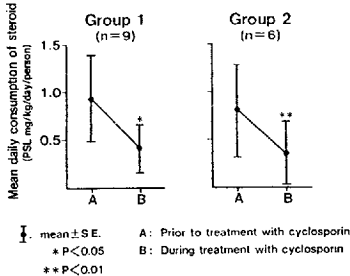
Teruo Kitagawa, Yasuyuki Noguchi, Yumio Kikawa

Department of Pediatrics, Nihon Univ. School of Medicine.

Number of relapses prior to and during cyclosporin treatment in minimal change nephrotic syndrome



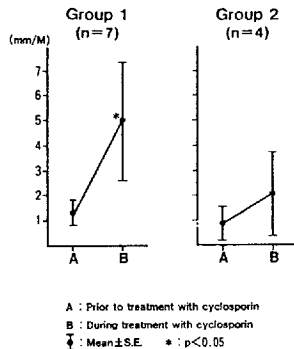
Change in steroid consumption for 24 weeks in group 1 and 2



(2)ステロイド投与量

第1群のステロイド投与量は、CsA投与前は平均 $0.94 \pm 0.48 \text{ mg/kg/日}$ であったが、投与後は平均 $0.44 \pm 0.26 \text{ mg/kg/日}$ ($P < 0.05$)、第2群においては、投与前は平均 $0.77 \pm 0.51 \text{ mg/kg/日}$ であったが、投与後は $0.37 \pm 0.33 \text{ mg/kg/日}$ ($P < 0.01$) となり、ステロイド投与量はCsA投与後

Height velocity prior to and during cyclosporin treatment in group 1 and 2 (age < 16 years)



に両群とも明らかに減量した。

(3)16歳以下の症例の身長伸びに及ぼす効果

第1群は7例で、投与前平均 $1.4 \pm 0.5 \text{ mm/月}$ の身長伸びであったものが、投与後は平均 $4.9 \pm 2.4 \text{ mm/月}$ ($P < 0.05$) と伸びが増加した。第2群は4例で、投与前平均 $0.9 \pm 0.7 \text{ mm/月}$ の伸びであったものが投与後 $2.1 \pm 1.7 \text{ mm/月}$ とその伸びが増加した。

(4)副作用

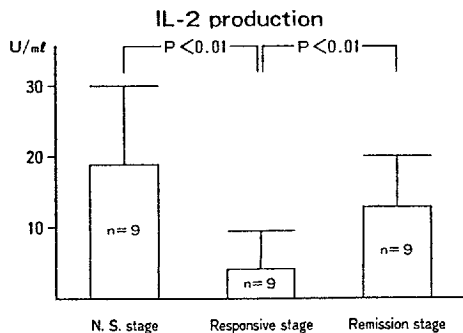
両群とも、血清クレアチニン濃度、尿中 β_2 -ミクログロブリン、腎機能検査等に異常はみとめられなかった。しかし第1群は計6例に、多毛、高血圧、頭痛、嘔吐、蕁麻疹、発疹、ALPの上昇および驚口瘡などが出現した。また第2群では多毛、高血圧、嘔気およびALPの上昇が計3例に認められた。

(5)IL-2の分析からみたCsAの効果

寛解の得られた微小変型症の9例(第1群6例、第2群3例)について検討した。再発時に蛋白尿が多量に出現している時期をネフローゼ期(CsA投与前)とし、治療開始後蛋白尿が減少している時期を反応期(1~4週間)、および蛋白尿が消失している時期を寛解期(8~24週)として3期に分けてIL-2産生能、IL-2レセプター発現、IL-2反応能を測定し、CsAの効果を検討した。

(i)IL-2産生能

ネフローゼ期は $19.4 \pm 9.7 \text{ U/ml}$ であったのが、反応期に $4.9 \pm 4.6 \text{ U/ml}$ と減少し、また寛解期には $13.0 \pm 6.8 \text{ U/ml}$ と回復した。この結果、ネ

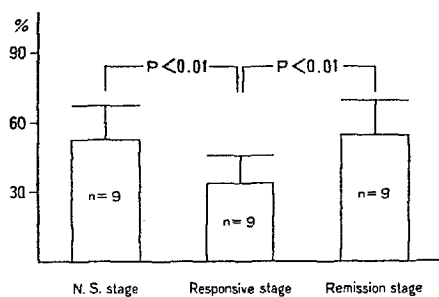


フローゼ期と反応期, および反応期と寛解期の間には有意差 ($P < 0.01$) がみとめられた。

(ii) IL-2 レセプター発現

ネフローゼ期は $53.6 \pm 16.5\%$ であったのが, 反応期に $34.8 \pm 11.8\%$ と減少し, 寛解期には $55.9 \pm 16.0\%$ と回復した。この結果, ネフローゼ期と反応期, および反応期と寛解期の間には有意差 ($P < 0.01$) がみとめられた。

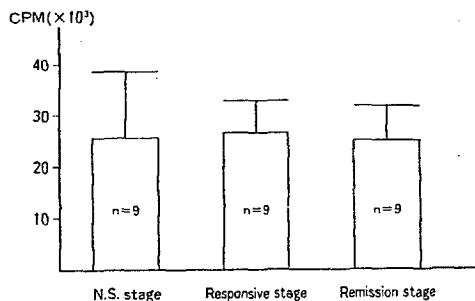
Expression of IL-2 receptors



(iii) IL-2 反応能

ネフローゼ期は $26,000 \pm 12,400$ CPM, 反応期は $26,800 \pm 6,200$ CPM, また寛解期は $25,000 \pm 7,300$ CPM と 3 期の間には有意差はみとめられなかった。

Responsiveness to IL-2



なお15例全例の検討では, IL-2 産生能, IL-2 レセプター発現, IL-2 反応能はいずれも第1群ではCsA治療によって抑制される傾向が認められたが, 第2群ではIL-2 反応能に対し抑制効果はみられず, 他の2者でも弱かった。

【考案】

今回, 我々がネ症にCsAを24週間投与したところ, 臨床的には高用量群及び低用量群ともに, 再発回数の減少, ステロイド投与量の減量, 血中総蛋白, アルブミン, コレステロールの改善, および身長伸びの改善を認められたが, いずれも高用量群で, その程度は大きかった。また治療効果の指標には末梢血単核球のIL-2 産生能とIL-2 受容体の発現の測定が極めて有用であることが明かにされた。CsA投与により寛解の得られた9例についてネフローゼ期, 反応期, 寛解期の3期に分けて検討したところ, 推計学的に有意なIL-2 産生能とIL-2 受容体の発現の抑制が反応期に認められた。

しかしCsA投与中再発した微少変化型2例では治療前のIL-2 産生能はいずれも高く, 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不十分で高用量の投与が必要と考えられた。

CsAは, はじめは臓器移植後にみられる拒絶反応を抑制する目的で臨床的に使用され, 次いで免疫機構が関与する各種疾患の治療に使用されるようになった。小児科領域では頻回に再発するネ症やステロイドに不応性のネ症にCsAを使用すると, しばしば症状の寛解を招くと報告され, 注目されている。しかし, CsAには腎機能障害をはじめとする種々の副作用があると報告され, 特にその血中濃度が高い場合には強い副作用がみられるといわれている。小児期発症の頻回再発型ネ症は難治性であるが, その腎病理像では微少変化型が多く, 長期予後は比較的良好であるため, 予後に影響するような副作用を示す薬物療法は避けるべきである。

一方, CsAの免疫抑制作用機序にはなお不明な点が多いが, その一つにはTリンパ球からのIL-2の産生を抑制する作用が関与していると考えられている。今回の我々の成績では, 小児ネ症のCsAに対する反応性と患児のTリンパ球のIL-2 産生能との間には, ある程度の関連が

みられたことから、CsAがTリンパ球のIL-2産生を抑制することと本症に対するCsAの治療効果との間にはなんらかの関係があるものと推測された。

【文献】

1. Meyrier, A., et al.: Remission of idiopathic nephrotic syndrome after treatment with cyclosporin A. Br. med. J. 292: 789, 1986.
2. Tejani, A, et al.: Cyclosporine A induced remission of relapsing nephrotic syndrome in children. Kidney int. 33: 729, 1988.
3. Walker, R.G et al.: The effect of treatment of corticosteroid-resistant idiopathic (primary) focal and segmental hyalinosis and sclerosis (focal glomerulosclerosis) with ciclosporin, Nephron, 54: 117, 1990.



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



難治性ネフローゼ症候群(以下ネ症)にシクロスポリン(以下 CsA)を使用し,その効果について臨床的ならびに免疫学的検討を行った。CsA 投与前,後の 24 週間の成績を比較すると高用量群,低用量群とも平均再発回数の減少,身長伸び,平均ステロイド投与量の減少傾向がみられ,推計学的に3者とも高用量群で有意差がみられた。またインターロイキン2(以下 IL-2)産生能,IL-2 レセプター発現,IL-2 反応能は高用量群ではいずれも抑制されたが,低用量群では IL-2 反応能に対して抑制効果はみられず,他の2者でも弱かった。