

# ネフローゼ症候群の末梢血単核球亜型とステロイド療法

分担研究：小児腎疾患の進行阻止に関する研究

分担課題：進行阻止に関する免疫・遺伝・病態生化学的研究

笹井敬子\*, 本橋俊一\*, 福田 豊\*, 古川 漸\*, 藪田敬次郎\*

要約： 特発性ネフローゼ症候群のステロイド療法に対する反応性を明らかにするために、ネフローゼ症候群の治療前およびステロイド投与中の末梢血単核球亜型を測定し治療効果との関連性を検討した。その結果、1) ネフローゼ症候群治療前の末梢血中CD3(成熟T細胞)、CD4(ヘルパー/インデューサーT細胞)、CD8(サイトトキシック/サブレッサーT細胞)、CD16(ナチュラルキラー細胞)、CD19(B細胞)およびCD14(マクロファージ/モノサイト)各陽性細胞は、いずれも健康小児と差がなかった。2) 再発の少ない群ではステロイド投与前に比し投与中のCD3、CD4陽性細胞および CD3<sup>+</sup>Leu 8<sup>+</sup>細胞(サブレッサーインデューサーT細胞)は有意に減少し( $p<0.05$ )、CD14および HLA-DR陽性細胞は有意な増加を示した( $p<0.01$ および $p<0.05$ )。再発の多い群ではステロイド投与の前後で明かな変動を認めなかった。CD8、CD16および CD19陽性細胞は、両群ともステロイド投与による明らかな変動はなかった。3) ネフローゼ症候群の治療前のCD23陽性B細胞およびCD23陽性マクロファージ/モノサイトでは、一定の傾向はみられなかった。

ネフローゼ症候群の発症時の末梢血単核球亜型は健康小児と差がないが、ステロイドの投与による末梢血のCD3やCD4の減少およびCD14やHLA-DR陽性細胞の増加は、ステロイドに対する反応性が良いと評価する1つの指標になると考えられた。

見出し語(key words):ネフローゼ症候群、末梢血単核球亜型、ステロイド療法

研究方法 2歳から13歳(平均6歳7ヵ月)の初発のネフローゼ症候群患児18例、男児10例、女児8例の末梢血単核球亜型を測定した。このうちの13例については、ステロイド投与前とプレドニン 60mg/m<sup>2</sup>/dayを約4週間投与した時点の末梢血単核球亜型を測定した。この13例を再発の有無で2群に分け、発症より6ヵ月以内に再発がなくさらに1年間の再発が2回以下の5例を1群、6ヵ月以内に再発を認めたかあるいは1年間に3回以上再発した8例をII群とし、ステロイド投与前と投与中の末梢血単核球亜型の変動を比較した。

末梢血単核球の各亜型は、CD3(成熟T細胞)、CD4(ヘルパー/インデューサーT細胞)、CD8(サイトトキシック/サブレッサーT細胞)、CD16(ナチュラルキラー細胞)、CD19(B細胞)、

CD14(マクロファージ/モノサイト)、CD23(Fcε2リセプター)およびHLA-DR陽性細胞について、モノクローナル抗体(Leu 3a、Leu4、Leu 2a、Leu 11、Leu 12、Leu M3、H107およびHLA-DR抗体)を用いて測定した。いずれも各亜型の陽性細胞は、末梢血単核球数における比率で検討した。

また免疫蛍光二重染色法は、Leu 3aとLeu8、Leu 2aとLeu 15、Leu 12とH107およびLeu M3とH107の各モノクローナル抗体を用いて解析した。

結果1) 治療前の末梢血単核球亜型についてネフローゼ症候群18例の治療前の末梢血単核球亜型を図1に示した。ネフローゼ症候群の治療前のCD3(成熟T細胞)、CD4(ヘルパー/

\* 順天堂大学小児科

Keiko Sasai, Toshikazu Motohashi, Yutaka Fukuda, Susumu Furukawa  
and Keijirou Yabuta

Department of Pediatrics, Juntendo University School of Medicine

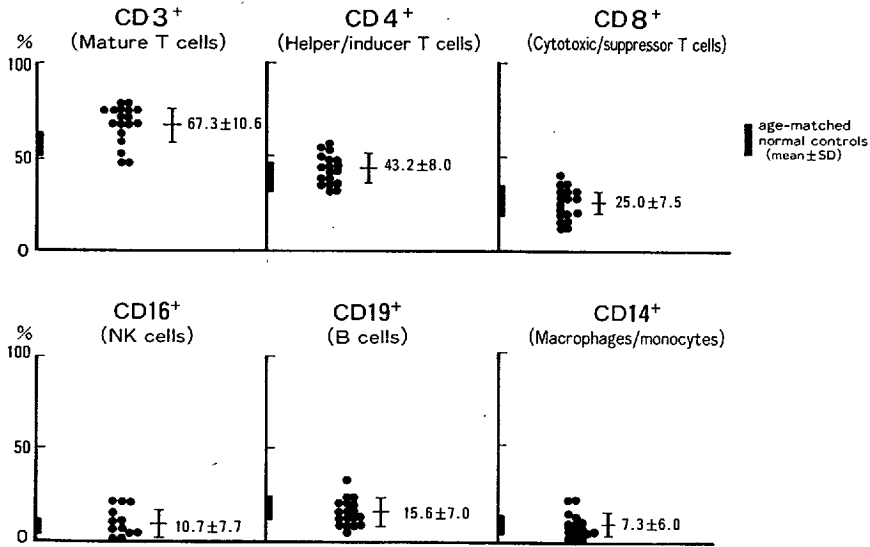


図1. ネフローゼ症候群の発症時（ステロイド投与前）の末梢血単核球亜型

インデューサーT細胞)、CD8(サイトトキシク/サブレッサーT細胞)、CD16(ナチュラルキラー細胞)、CD19(B細胞)およびCD14(マクロファージ/モノサイト)の各陽性細胞は、いずれも健康小児と差がなかった。

## 2) ステロイド投与前と投与中の末梢血単核球亜型の変動について

再発の少ないI群と再発の多いII群について、ステロイド投与前と投与中の末梢血単核球亜型を図2に示した。I群では末梢血中のCD3およびCD4陽性細胞はステロイド投与前に比べ投与中は有意に減少し( $p < 0.05$ )、CD14およびHLA-DR陽性細胞は有意な増加を示した( $p < 0.01$ および $p < 0.05$ )。これに対しII群ではステロイド投与前と投与中で有意な変動はなかった。I群、II群ともCD8、CD16およびCD19陽性細胞では、ステロイド投与による明らかな変動はなかった。

表1に示したように免疫蛍光二重染色法による成績では、サブレッサーインデューサーT細胞を表すCD3<sup>+</sup>Leu 8<sup>+</sup>陽性細胞がステロイド投与前に比べて投与後に減少した。CD3<sup>+</sup>

Leu 8<sup>-</sup>(ヘルパーT細胞)、CD8<sup>+</sup>CD11<sup>+</sup>(サブレッサーT細胞)およびCD8<sup>+</sup>CD11<sup>-</sup>(サイトトキシクT細胞)では、ステロイド投与による明らかな変動はなかった。

## 3) CD23陽性細胞について

ネフローゼ症候群7例の治療前のCD23陽性B細胞およびCD23陽性マクロファージ/モノサイトを図3に示した。CD23陽性B細胞は、健康小児に比べ高い例と低い例があり一定の傾向はみられなかった。血清中のIgE値との間にも明らかな関連はなかった。CD23陽性マクロファージ/モノサイトは健康小児との間に差はなかった。

**考察** 特発性ネフローゼ症候群の末梢血リンパ球亜型についての報告はこれまでにいくつかある<sup>11-15)</sup>。特発性ネフローゼ症候群の治療前の末梢血リンパ球亜型は、CD8陽性細胞(サイトトキシク/サブレッサーT細胞)の減少やそれによるCD4/CD8の上昇を示した報告が有るが、一方では健康人と差がないとの

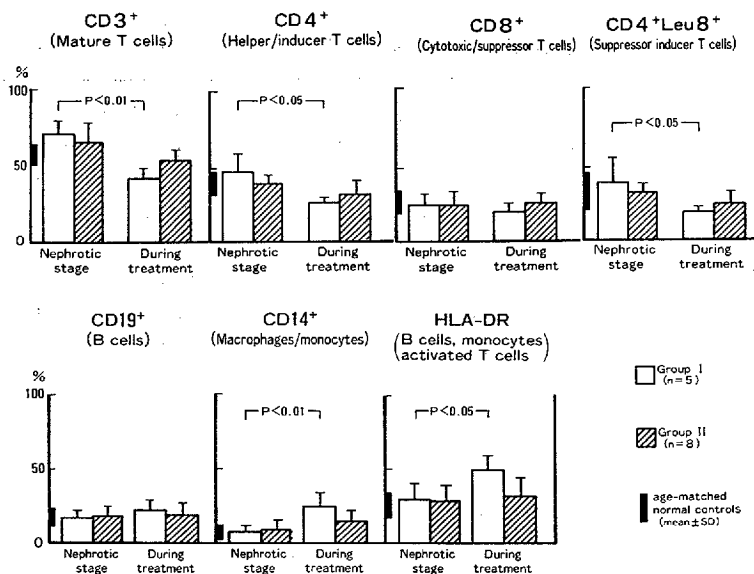


図2. ネフローゼ症候群のステロイド投与前と投与中の末梢血単核球亜型

報告もみられ、その成績は一定していない。ステロイドに対する依存性や抵抗性を早い時期に予知することはネフローゼ症候群の治療上の重要な課題である。しかしながら、特発性ネフローゼ症候群の治療前の末梢血単核球亜型は、健康小児と明かな差がみられず、また再発の少ない例と多い例に分けての比較でも両群間に差がみられなかった。したがって発症の時点での末梢血単核球亜型の成績で、ステロイドに対する反応性や予後を予測するのは難しいと考えられた。

ステロイドの治療効果という点で再発の少ない群と多い群に分けてのステロイドの反応性については、昨年度の成績に症例を増して同様に検討した。ステロイド投与開始から4週間を経過しステロイドを充分投与した時点の末梢血単核球亜型を治療前と比較しその変動をみた。再発の少ないI群では、成熟T細胞を表すCD3陽性細胞とヘルパーT細胞を表すCD4陽性細胞がステロイド投与前に比べ投与中は有意に減少し、マクロファージとモノ

サイトを表すCD14およびHLA-DR陽性細胞は有意な増加を示した。これに対しII群ではいずれの陽性細胞もステロイド投与による明らかな変動はなかった。つまり再発の有無で症例を2群に分けると、再発の少ない症例ではCD3、CD4、CD14およびHLA-DR陽性細胞に顕著な変動がみられたことから、CD3、CD4、CD14およびHLA-DR陽性細胞の変動が、ステロイドに対する反応性と再発の可能性を予測する指標の1つになるかと考えられた。

免疫蛍光二重染色法による成績では、山田ら<sup>3)</sup>、広瀬<sup>4)</sup>や尾崎<sup>5)</sup>のこれまでの報告と同様に、サブレッサーインデューサーT細胞を表すCD3<sup>+</sup>Leu 8<sup>+</sup>陽性細胞がステロイド投与前に比べて投与後に減少した。しかし尾崎<sup>5)</sup>の報告に示された治療前のCD8<sup>+</sup>CD11<sup>+</sup>(サブレッサーT細胞)の減少はなかった。

今回はさらに一部の症例でIgEのFcεリセプターを表すCD23陽性細胞について検討した。IgEの低親和性リセプターであるFcε2リセプターは、Fcε2aとFcε2bがあり、このうちB

表1 ネフローゼ症候群の末梢血単核球亜型(Two-color analysis)

	I群(n=5)		II群(n=8)	
	治療前	治療中	治療前	治療中
CD4 <sup>+</sup> Leu8 <sup>+</sup> (%)	39.3±14.4	18.7±3.3*	31.8±7.0	23.9±7.7
CD4 <sup>+</sup> Leu8 <sup>-</sup> (%)	7.8±4.5	8.5±2.0	7.5±2.4	10.8±6.5
CD8 <sup>+</sup> CD11b <sup>+</sup> (%)	6.6±4.3	5.3±3.1	5.7±2.0	6.4±3.7
CD8 <sup>+</sup> CD11b <sup>-</sup> (%)	15.7±4.2	14.8±3.8	19.1±8.3	20.0±6.4

\* p<0.05

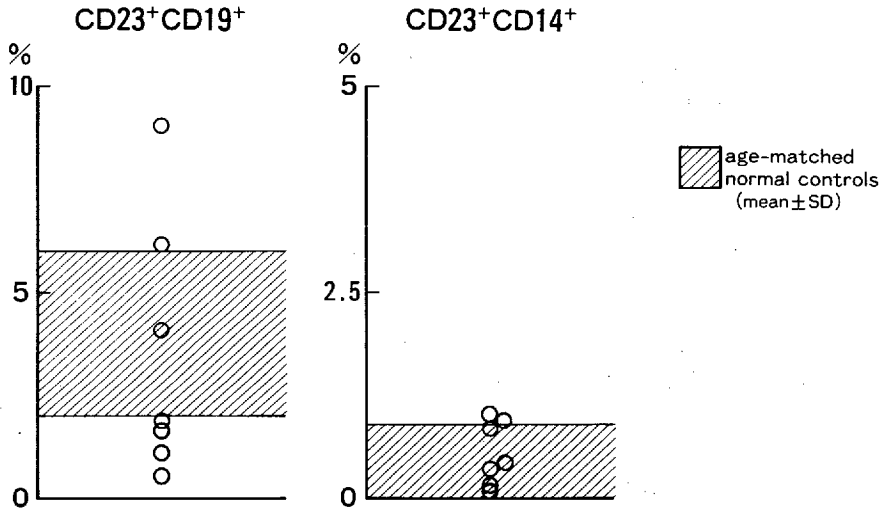


図3. ネフローゼ症候群の末梢血中のCD23陽性B細胞およびCD23陽性マクロファージ/モノサイト

細胞およびモノサイトに発現したFcε2bリセプター/CD23はこれらの細胞の活性化の一端を示すものと考えられている。またFcε2リセプター/CD23は、IgEの関与する免疫反応に関与すると考えられている。今回の成績では、CD23陽性B細胞は、健康小児に比し高い症例と低い症例があり一定の傾向がみられず、血清中のIgE値との間にも明かな傾向はなかった。ネフローゼ症候群では、免疫グロブリンの低値やIgEの変動がみられることから、本疾患の病態の一端を解明するために、B細胞の活性化の指標の一つを示すCD23陽性B細胞

についての検討は重要と考えられる。また治療前のネフローゼ症候群のCD23陽性マクロファージ/モノサイトは健康小児と差がなかったが、活性化状態を示すCD23陽性マクロファージ/モノサイトのステロイド投与による変動についても今後、さらに症例数を増して検討が必要であろう。

## 文献

- 1) Cagnoli, L. et al.: T cell subset alterations in idiopathic glomerulonephritis. Clin. Exp. Immunol. 50:70-76, 1982.
- 2) Herrod, H.G. et al.: Evaluation of T lymphocyte subpopulations in children with nephrotic syndrome. Clin. Exp. Immunol. 52:581-585, 1983.
- 3) 山田宏治 他: 微小変化型ネフローゼ症候群における末梢血リンパ球サブセットの Two-color flow cytometryによる解析 日腎誌29:675-686, 1987.
- 4) 広瀬久忠: ステロイド反応性小児ネフローゼ症候群における末梢血リンパ球サブセットの検討 30:1293-1304, 1988.
- 5) 膜性腎症および微小変化型ネフローゼ症候群における末梢血リンパ球サブセットの two-color 解析 日腎誌31:797-806, 1989.
- 6) 腎炎とサイトカイン Annual Review 腎臓 1990:69-74, 1989.

## Abstract

Study on changes in peripheral blood mononuclear cell subsets by steroid therapy for nephrotic syndrome

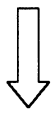
Keiko Sasai, Toshikazu Motohashi, Yutaka Fukuda,  
Susumu Furukawa and Keijirou Yabuta

The effects of steroid therapy on changes in the peripheral blood mononuclear cell subsets were investigated by a fluorescence-activated cell sorter using monoclonal antibodies in patients with nephrotic syndrome. Before therapy, patients did not differ significantly with regard to the percentages of CD3<sup>+</sup> (mature T cells), CD4<sup>+</sup> (helper/inducer T cells), CD8<sup>+</sup> (suppressor/cytotoxic T cells), CD16<sup>+</sup> (natural killer cells), CD19<sup>+</sup> (B cells) and CD14<sup>+</sup> (macrophages/monocytes) compared to the normal controls. Subject patients were divided into two groups. Patients without a relapse within a 6-month period and having less than twice relapses per one year belonged to Group I, and other patients belonged to Group II. There were no significant differences with regard to the percentage of each subset between two groups. During the steroid therapy, Group I showed a significant elevation of CD14<sup>+</sup> cells and HLA-DR<sup>+</sup> cells, and a significant reduction of CD3<sup>+</sup> cells and CD4<sup>+</sup> cells compared to the pre-treatment stage ( $p < 0.01$ ,  $p < 0.05$ ,  $p < 0.05$  and  $p < 0.05$ , respectively). In Group II, there were no significant changes in each subset by steroid therapy. These results suggest that the good responder to steroid therapy for nephrotic syndrome might demonstrate the increased percentages of CD14<sup>+</sup> cells and HLA-DR<sup>+</sup> cells.



## 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:特発性ネフローゼ症候群のステロイド療法に対する反応性を明らかにするために、ネフローゼ症候群の治療前およびステロイド投与中の末梢血単核球亜型を測定し治療効果との関連性を検討した。その結果、1)ネフローゼ症候群治療前の末梢血中 CD3(成熟 T 細胞)、CD4(ヘルパー/インデューサー T 細胞)、CD8(サイトトキシク/サプレッサー T 細胞)、CD16(ナチュラルキラー細胞)、CD19(B 細胞)および CD14(マクロファージ/モノサイト)各陽性細胞は、いずれも健康小児と差がなかった。2)再発の少ない群ではステロイド投与前に比し投与中の CD3、CD4 陽性細胞および CD3+Leu8+細胞(サプレッサーインデューサー T 細胞)は有意に減少し( $p < 0.05$ )、CD14 および HLA-DR 陽性細胞は有意な増加を示した( $p < 0.01$  および  $p < 0.05$ )。再発の多い群ではステロイド投与の前後で明かな変動を認めなかった。CD8、CD16 および CD19 陽性細胞は、両群ともステロイド投与による明らかな変動はなかった。3)ネフローゼ症候群の治療前の CD23 陽性 B 細胞および CD23 陽性マクロファージ/モノサイトでは、一定の傾向はみられなかった。

ネフローゼ症候群の発症時の末梢血単核球亜型は健康小児と差がないが、ステロイドの投与による末梢血の CD3 や CD4 の減少および CD14 や HLA-DR 陽性細胞の増加は、ステロイドに対する反応性が良いと評価する 1 つの指標になると考えられた。