

総 説

小児巣状糸球体硬化症由来のネフローゼ症候群における
血漿交換療法

伊 藤 克 己*・服 部 元 史**

*東京女子医科大学腎臓小児科, **千葉県こども病院腎臓科

Low-Density Lipoprotein Apheresis for Patients with Drug-Resistant Nephrotic Syndrome due to Focal Segmental Glomerulosclerosis

Katsumi Ito* and Motoshi Hattori**

*Department of Pediatric Nephrology, Tokyo Women's Medical College, **Division of Nephrology, Chiba Children's Hospital

Summary Low-density lipoprotein apheresis (LDL-A) has been tried for over 10 years in the treatment of patients with steroid-resistant nephrotic syndrome due to focal segmental glomerulosclerosis (FSGS). In this paper, the therapeutic roles of LDL-A in children with steroid-resistant primary FSGS are reviewed. The effects of the combination of LDL-A and prednisolone on renal injury seen in patients with steroid-resistant FSGS can be summarized as follows: 1) improvement in steroid sensitivity that may be impaired in the hyperlipidemic state, and 2) improvement in impaired glomerular function that is caused by the altered balance of glomerular vasoactive substances. Although the role of LDL-A deserves to be assessed further, LDL-A is likely to be included in the choice of treatment modalities that are available for childhood patients with steroid-resistant primary FSGS.

Key words: low-density lipoprotein apheresis, focal segmental glomerulosclerosis, children

1. は じ め に

原発性巣状糸球体硬化症 (primary focal segmental glomerulosclerosis: 原発性 FSGS) は、その多くがステロイド抵抗性を示し、しかも末期慢性腎不全に進行する危険性が高い予後不良な疾患である。原発性 FSGS に対する新しい治療法として Tojo, Sakai ら¹⁾によって初めて Low-density lipoprotein apheresis (LDL-A) が試みられてから約 10 年が経過した。

本稿では、小児原発性 FSGS に対する LDL-A について自験例を含めて概説する。

2. 小児原発性 FSGS の概要

原発性 FSGS は病理組織学的には特徴的な糸球体硬化像が巣状・分節状に認められ、また臨床的には多くの症例がステロイド抵抗性を示し、さらに末期慢性腎不全に進行する危険性が高いといった特徴を有する一群の原発性ネフローゼ症候群患者に与えられた臨床病理学的症候群名である。1957 年に Rich によつては

じめてこの疾患概念が報告されたが、その病因および病態については現在もなお十分に明らかにされていない。

原発性 FSGS は小児原発性ネフローゼ症候群の約 10% を占め、男児にやや多くみられる。微小変化型ネフローゼ症候群と比べて初発時に血尿、高血圧、腎機能低下を合併する頻度は高い。初発時の蛋白尿の程度は予後を予測するうえで重要であるが、発症年齢、性差、血尿の有無、さらに高血圧合併の有無と予後との関連性は認められていない。病理組織像と予後との関係では、糸球体硬化の程度やメサンギウム細胞増殖の程度、さらに硬化病変の部位 (peripheral scar と hilar scar) と予後との関連性はみられず、唯一間質の線維化の程度が予後をよく反映するとされている。ステロイドに対する反応性は不良で、約 70% の症例はステロイド抵抗性である。約 40% の症例が末期慢性腎不全に進行するが、予後はステロイド反応性に大きく左右され、ステロイド抵抗例の予後は不良である^{2~4)}。

3. 高脂血症と腎障害

高脂血症はネフローゼ症候群にみられる特徴的な病像の一つであるにもかかわらず、長い間その病的意義、とくに腎病変の発症・進展におよぼす影響についてはほとんど注目されていなかった。しかし、1982年に Moorhead らにより高脂血症による腎障害惹起仮説が提唱されて以来、高脂血症と腎障害という研究テーマは大きな関心を呼び、現在までに数多くの基礎的・臨床的データが集積されつつある。これらのデータは、高脂血症を腎障害惹起・進行因子の一つに位置づけ、そして高脂血症に対する積極的治療の意義を明らかにした。また、高脂血症による腎障害（とくに糸球体硬化）惹起メカニズムについても、とくに動脈硬化病変形成過程との類似性から研究が進められ、現在までに数多くの知見が明らかにされている⁵⁻⁷⁾。

4. 原発性 FSGS に対する LDL-A

1988年、本邦の Tojo, Sakai らは、ステロイド抵抗性を示す難治性の原発性 FSGS に対する新しい治療法として、合併した高脂血症の改善を目的として二重濾過血漿交換療法と LDL-A の併用療法を試み、良好な治療効果（腎機能改善ならびに蛋白尿減少効果）を初めて報告した¹⁾。以来、われわれの施設を含む多くの施設で原発性 FSGS を中心としたステロイド抵抗性ネフローゼ症候群に対して LDL-A が試みられてきた。13例の原発性 FSGS 例を含む16例のステロイド抵抗性ネフローゼ症候群患者に対する LDL-A の治療効果について検討した多施設共同研究によれば⁸⁾、LDL-A によって薬剤抵抗性の難治性高脂血症状態が著明に改善し、それと共に腎機能の改善ならびに蛋白尿の減少が9/16 (56%) の症例で認められ、改善例はいずれも原発性 FSGS 例であったとされている。この報告を含め現在までの多くの治療経験から、LDL-A はステロイド抵抗性の原発性 FSGS に対する新しい治療法として認識されるにいたっている⁹⁾。

5. 小児原発性 FSGS に対する LDL-A

当施設でも、高脂血症による腎障害惹起・進行仮説に基づいて、小児ステロイド抵抗性原発性 FSGS に対する新しい治療法として LDL-A を試みてきたので、今までの治療成績について簡単に紹介する¹⁰⁻¹³⁾。

〔症例の概略〕1987年から1995年末までに LDL-A を実施した小児ステロイド抵抗性原発性 FSGS 症例

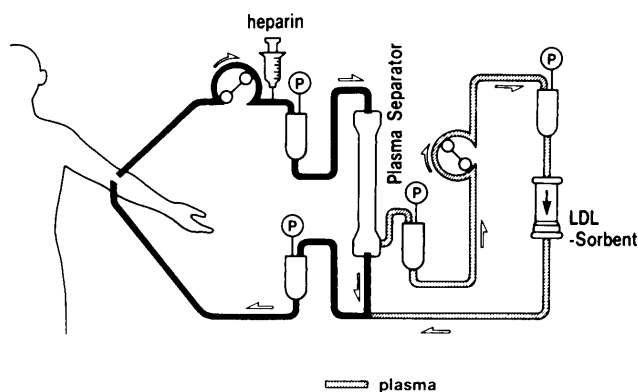


図1 LDL吸着療法の体外循環回路

は10例（男女比：6/4、LDL-A実施時年齢：12.6±3.5歳）であった。いずれの症例もステロイドや他の免疫抑制剤（エンドキサン、ロイケラン、シクロスポリン）に反応することなく高度蛋白尿（LDL-A開始時蛋白尿：13.2±7.7g/日）が持続し、そして著明な高脂血症（LDL-A開始時血清総コレステロール値：509±149mg/dl）を合併していた。また10例中7例は腎機能の低下（49.9±16.6ml/分/1.73m²）をきたしていた。

〔LDL-Aの治療プロトコル〕既報の如く¹⁰⁻¹³⁾、多価陰イオン多糖類デキストラン硫酸を多孔質セルローズビーズに固定したLDL吸着カラム（リポソーバーLA15；鐘淵化学工業）を使用してLDL-Aを実施した（図1）。LDL-Aは、週2回の割合で合計6回実施したが、高脂血症のリバウンドを抑える目的でHMGCoA還元酵素阻害薬を併用し、さらにLDL-A終了時よりプレドニンの再開あるいは増量（投与量：1mg/kg/日、最大40mg/日）を行った。

〔LDL-Aの効果〕LDL-Aの短期的な治療効果について、LDL-A終了時（week3）と終了後1カ月（week7）の時点で検討した。

5.1 高コレステロール血症

LDL-Aにより明らかな高コレステロール血症の改善が得られ、そしてLDL-A終了後もHMGCoA還元酵素阻害薬の併用により血清総コレステロール値はほぼ良好にコントロールされた（図2）。

5.2 腎機能

LDL-A開始時に腎機能の低下がみられた7例中6例で有意な腎機能の改善が認められた（図3）。

5.3 蛋白尿

LDL-A単独では明らかな蛋白尿減少効果はみられなかったが、プレドニンを併用することで有意な蛋白

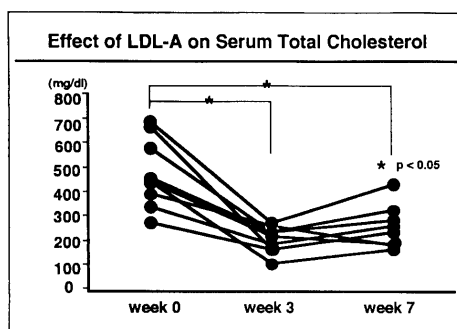


図2 高コレステロール血症の改善

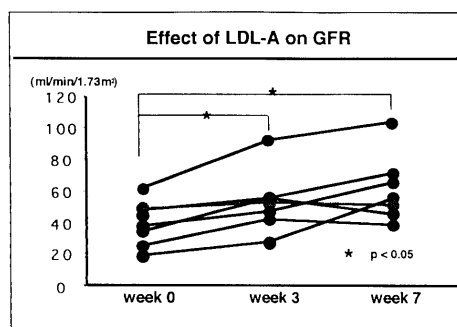


図3 腎機能の改善

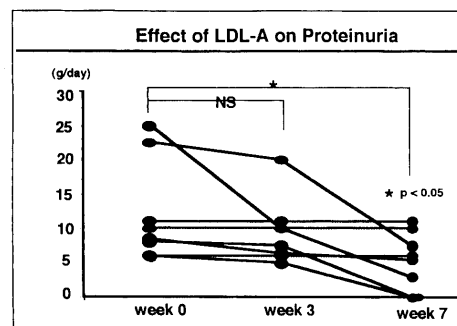


図4 蛋白尿の改善

尿の減少が認められ、うち2例では完全寛解が得られた(図4)。

6. 小児原発性 FSGS 例における LDL-A 実施上の問題点

小児例に対して LDL-A を実施する場合には、ブラッドアクセスと体外循環血液量が問題となる。まず LDL-A の実施に際しては十分な血流量の確保が必要となるため、当施設では大腿静脈にダブルルーメンカテーテルを留置している。次に、体外循環血液量に関して、プライミング量の少ない血漿分離膜の使用や回路をできるだけ短くするなど体外循環血液量の少量化に努めても、表1に示すようにプライミング量は約255 ml におよぶ。小児期原発性 FSGS の約6割は7

表1 LDL 吸着療法に必要なプライミング量

	血液 (ml)	血漿 (ml)
血漿分離膜 (OP-T 2)	25	25
LDL 吸着カラム (LA-15)	—	150
回路 (LEPH 19-000)	35	20
計	60	195

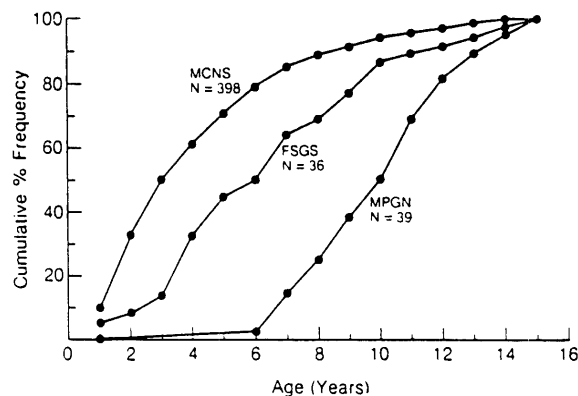


図5 小児原発性 FSGS の発症年齢 (文献14より引用)

歳までに発症することから¹⁴⁾(図5)、幼児例に対する LDL-A の必要性は極めて高い。そのため、幼児例に対して安全に LDL-A を実施するためには LDL 吸着カラムの小型化が早急に必要である。

7. LDL-A の効果機序

LDL-A の効果機序については十分に明らかではない。しかしながら、高コレステロール血症の改善の他に、血小板機能亢進状態ならびに凝固・線溶系異常の改善¹⁾、腎内脂質メディエーター異常の是正(その一つに、腎内トロンボキサン A₂ 産生亢進状態の是正¹¹⁾、高 Lp(a)血症の改善¹⁵⁾、さらに腎糸球体内へのマクロファージの浸潤抑制¹⁶⁾などが報告されている。LDL-A による腎機能改善効果の機序に関して、LDL-A 開始から効果発現までの時間が比較的短いこと(LDL-A 開始後2週間から腎機能の改善がみられる場合が多い)、また *in vivo* の動物実験にて高脂血症(とくに酸化 LDL)によるトロンボキサン A₂ を介した腎血流量ならびに腎糸球体濾過量の減少が確認されていること¹⁷⁾などから、高脂血症に伴う腎内血管作働性物質のバランス異常の是正が考えられる。一方蛋白尿に関しては、LDL-A 単独では明らかな減少効果はみられなかったものの、ステロイドを併用する

ことで有意な蛋白尿減少効果が認められた。この事実は LDL-A によってステロイド感受性が改善される可能性を示唆する。同様な事項は他施設でも経験されており、また *in vitro* の実験においても高脂血症状態がステロイド感受性を阻害することが報告されている¹⁸⁾。さらに LDL-A によってシクロスポリン反応性が改善する可能性も報告されている¹⁹⁾。

8. 小児原発性 FSGS に対する LDL-A の治療上の位置づけ

ステロイド抵抗性を示す原発性 FSGS に対しては、まずステロイド感受性の改善を目的として LDL-A を試みる価値は十分にあると思われる。一方、LDL-A とステロイドの併用療法でも全く効果がみられない症例が存在するのも事実である。このことは見かけ上同じようにステロイド抵抗性を示す原発性 FSGS 症例でも、蛋白尿の発症機序が異なる（すなわち、本質的にステロイドが効く症例と効かない症例に分かれる）可能性を示唆しているかもしれない。

また腎機能低下を合併したステロイド抵抗性原発性 FSGS 例に対しても、高脂血症に伴う腎内血管作働性物質のバランス異常の是正を介した腎機能の改善を目的として LDL-A を試みることは意義があると思われる。しかしながら、同時に蛋白尿の減少が得られなければ腎機能改善効果は一過性であることが多い。今後は、小児原発性 FSGS 例の長期予後に対する LDL-A の効果についても慎重に検討する必要がある。

9. おわりに

小児原発性 FSGS 例に対する LDL-A について自験例を含めて概説した。原発性 FSGS 例に対する LDL-A の試みは、高脂血症と腎障害との病的関連性や原発性 FSGS の病因・病態を検討する上でも非常に魅力的な治療法である。今後さらに症例を重ね検討していく意義は大きいものと考えている。

文 献

- 1) Tojo K, Sakai S, Miyahara T: Possible therapeutic application of low density lipoprotein apheresis (LDL-A) in conjunction with double filtration plasmapheresis (DFPP) in drug-resistant nephrotic syndrome due to focal glomerular sclerosis (FGS). *Jpn J Nephrol* **30**: 1153-1160, 1988

- 2) Schwartz MM, Korbet SM: Primary focal segmental glomerulosclerosis: Pathology, histological variants, and pathogenesis. *Am J Kidney Dis* **22**: 874-883, 1993
- 3) Korbet SM, et al: Primary focal segmental glomerulosclerosis: Clinical course and response to therapy. *Am J Kidney Dis* **23**: 773-784, 1994
- 4) 服部元史: 巣状糸球体硬化症. 小児科学, 白木和夫, 前川喜平(編), 医学書院, 東京, 1997, p. 1219-1222
- 5) Wheeler DC, Bernard DB: Lipid abnormalities in the nephrotic syndrome: Causes, consequences, and treatment. *Am J Kidney Dis* **23**: 331-346, 1994
- 6) 服部元史, 伊藤克己: 高脂血症(脂質代謝異常)による腎障害惹起メカニズム, *Annual Review 腎臓* 1996, 中外医学社, 1996, p. 104-109
- 7) 服部元史, 甲能深雪, 川口 洋, 他: 高脂血症病態下におけるマクロファージの糸球体内浸潤機序とその病的意義. *日児腎誌* **10**: 189-194, 1997
- 8) 酒井聡一, 宋 正敏, 飯野靖彦, 他: 難治性ネフローゼ症候群に対する LDL 吸着療法の臨床効果 多施設共同研究成績一. *腎と透析* **33**: 321-328, 1992
- 9) 伊藤克己, 服部元史: 難治性ネフローゼ症候群の治療, *Annual Review 腎臓* 1995, 中外医学社, 1995, p. 85-90
- 10) 服部元史, 川口 洋, 小松康宏, 他: 著明な高脂血症を合併した小児期難治性ネフローゼ症候群 (FGS) 例に対する LDL 吸着療法の試み. *日児誌* **93**: 1517-1521, 1989
- 11) Hattori M, Ito K, Kawaguchi H, et al: Treatment with a combination of low-density lipoprotein apheresis and pravastatin of a patient with drug-resistant nephrotic syndrome due to focal segmental glomerulosclerosis. *Pediatr Nephrol* **7**: 196-198, 1993
- 12) Hattori M, Akioka Y, Kawaguchi H, Ito K: Low-density lipoprotein apheresis therapy for children with drug-resistant nephrotic syndrome due to focal segmental glomerulosclerosis. *Jpn J Apheresis* **13**: 57-58, 1994
- 13) Hattori M, Kawaguchi H, Matsunaga A, et al: Effects of LDL apheresis on renal injury seen in patients with steroid-resistant focal segmental glomerulosclerosis. *Jpn J Apheresis* **16**: 252, 1997
- 14) Nash MA, Edelmann Jr CM, Bernstein J, et al: The nephrotic syndrome. In: *Pediatric Kidney Disease*, Edelmann Jr CM (ed), Little Brown and Company, Boston/Toronto/London, 1992, p. 1247-1266
- 15) 酒井聡一, 酒井 紀: 難治性原発性糸球体腎炎における血漿交換療法. *日本臨床* **50**: 139-147, 1992
- 16) Muso E, Yashiro M, Matsushima M, et al: Does LDL-apheresis in steroid-resistant nephrotic syndrome affect prognosis? *Nephrol Dial Transplant* **9**: 257-264, 1994
- 17) Kaplan R, Aynedjian HS, Schlondorff D, et al: Renal vasoconstriction caused by short-term cholesterol feeding is corrected by thromboxane antagonist or probucol. *J Clin Invest* **86**: 1707-1714, 1990
- 18) Petrachenko I, Daret D, Larrue J, Shakhov Y: Effect of VLDL on the inhibition of arachidonic acid transformation by dexamethasone in cultured smooth muscle cells. *Biochim Biophys Acta* **1166**: 183-187, 1993
- 19) 岡田知也, 高橋 創, 小倉 誠, 他: LDL 吸着療法を契機にシクロスポリンが奏功したステロイド抵抗性微小変化型ネフローゼ症候群の一例. *日腎会誌* **38**: 46-51, 1996