

総 説

難治性ネフローゼ症候群に対するアフェレシス療法

草野 英二・石井恵理子・飯村 修・安藤 康宏

自治医科大学腎臓内科

Apheresis Therapy for Refractory Nephrotic Syndrome

Eiji Kusano, Eriko Ishii, Osamu Iimura and Yasuhiro Ando

Division of Nephrology, Internal Medicine, Jichi Medical School

Summary Recently, plasmapheresis therapy including low density lipoprotein (LDL) apheresis is shown to be effective for nephrotic syndrome caused by focal segmental glomerulosclerosis (FGS). Although LDL is known to impair glomerulus, recurrence of FGS after renal transplantation implies certain circulating factor other than LDL cholesterol may play an important role in the pathogenesis of FGS. In this review, we describe the effects of plasmapheresis therapy on nephrotic syndrome caused by not only FGS, but also membranoproliferative glomerulonephritis and diabetic nephropathy.

Key words: plasmapheresis, LDL apheresis, nephrotic syndrome, focal segmental glomerulosclerosis

1. はじめに

血漿交換療法 (plasmapheresis) は大量の血漿を除去しそれに対して、血漿ないしは凍結血漿を補う治療である。アフェレシスの語源はギリシャ語で“除去”とか“運び去る”の意味である。アフェレシス療法の基本的な技術はすでに 1950 年代に開発されたが、最初は健常者の末梢血を採取して患者に輸注するというものだった¹⁾。その後、技術は広く応用されるようになったが通常コントロールを置かない検討がほとんどで、循環性因子が病因に関連するような疾患に効果があると考えられた。1980 年代と 90 年代は血漿交換療法が確実に臨床効果を有することを再検討した時期である²⁾。血漿交換療法が種々の腎疾患に応用されるようになって 20 年以上になる。原発性ならびに続発性腎疾患に対する血漿交換療法の科学的根拠などはこれまでも述べられているが、本稿では難治性ネフローゼ症候群に対するアフェレシス療法についてことに巣状糸球体硬化症、膜性増殖性腎炎、糖尿病性腎症について概説する。

2. アフェレシス療法の適応疾患の科学的根拠

表 1 には血漿交換療法の利点があげられている。血漿交換療法は基本的には液性の免疫反応物の除去や抗

原抗体複合物の循環血液中の抗体価を低下させるのに使われてきた。これに対して免疫抑制療法は新たな免疫複合体の生成を抑制する治療法である。血漿交換療法はまた循環血液中の免疫グロブリンないしは免疫グロブリン成分を除去する治療で化学療法の補助的役割も果たす。さらに、血漿交換療法は血栓性血小板減少性紫斑病などでは免疫グロブリン以外の循環要素を、また巣状糸球体硬化症では現在推定されている未知の液性因子を除去するのに使われる。健常者の血漿を輸注することはそれ自体で異常な循環要素を除去する以外に欠落した血漿の要素を補うことが血小板性血小板減少性紫斑病などでは主な作用と考えられる³⁾。また、免疫能に対する理論的な効果が提唱されている。これらの中には補体成分の除去、フィブリノーゲンやサイトカイン、網内系の賦活化、免疫調節作用などに影響して効果を発揮すると考えられているが必ずしも機序は明らかではない。

3. 効果判定

血漿交換療法が臨床的に腎疾患に効果があるか否か検証する前にデータの解釈を複雑にしていることに關して言及する必要がある。

まず血漿交換の臨床効果に関しては、前向き对照を置いた検討が少ないことと適正な統計処理がなされ

表1 血漿交換療法の腎疾患に対する利点

1. 異常な液性因子などの除去
●抗体 (抗基底膜も含む)
●免疫複合体 (ループス腎炎, クリオグロブリン血症)
●骨髄腫蛋白 (骨髄腫による腎障害)
●液性因子 (TTP/HUS, FGS など)
2. 欠損因子の補給
●TTP
3. 他の免疫系に対する効果
●炎症惹起物質の除去
●網内系の賦活化
●免疫調節作用

ていない点が挙げられる。この欠点は一部は検討中の疾患が比較的稀であるためである。この欠点を補うために、研究者は均一でない疾患をひとまとめにしたり、歴史的対照をとったり、後ろ向きに対照を設定している。後者のデザインは迅速診断、疾患の重症度が軽いもの、経過とともに全身管理が良好になるなどのことが血漿交換の利点と誤解される可能性がある。二点目は血漿交換で治療されるような多くの疾患は緩解と増悪で特徴つけられるが、適切な対照を置くことが極めて重要である。三点目には治療の閾値や治療の詳細なプロトコールが施設間でかなりの相違があるため比較検討が難しい。また、血漿交換の有効性は肯定的な報告が多く、否定的な報告は極端に少ないため、血漿交換は有効とのバイアスが最初からかかりやすい。従って、効果判定に際しては以上の点に気をつける必要がある。

4. 巣状糸球体硬化症 (FGS) に対する アフエリシス療法

FGS はステロイド抵抗性の予後不良の腎疾患であり、かつ移植腎における移植早期からの 40% に昇る再発率などから、なんらかの血中の液性因子が尿蛋白の出現に重要な役割をしていると推測されておりその因子の探索がこれまで精力的に行われてきた⁴⁻⁶⁾。最近、Sharma らにより 70% 硫酸アンモニウムで抽出される分子量 30 kD から 50 kD と推定される血中のあるタンパクがその因子である可能性が高いと報告されたがまだ同定されていない⁷⁾。従って、FGS 発症に関して体液性因子の同定は今後精力的に検索されるべきものであるが、またこの事実は血漿交換療法が有効である科学的根拠となっている。

FGS に対する血漿交換療法は 1) 高脂血症の改善、

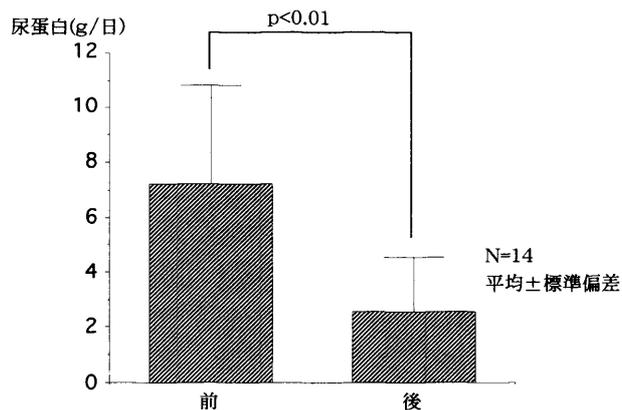


図1 LDL-A 治療前後の尿蛋白

2) FGS を発症させる液性因子の除去と 3) 初期治療での尿蛋白を減少させることが予後改善につながるという面から考慮する必要がある。

まずはじめに高脂血症の腎障害進展に及ぼす影響について考えてみよう。糸球体内に low density lipoprotein (LDL) が流入すると LDL は Apo B の持つ, lysine, arginine 残基により陽性に荷電しているのでメサンギウム基質と結合し, LDL 受容体を介してメサンギウム細胞の増殖を刺激する可能性がある。また, 糸球体の構成細胞の炎症は内皮細胞やメサンギウム細胞, マクロファージからフリーラジカルの産生を刺激するが, 結果的に糸球体内に流入した LDL の酸化を促進する。酸化 LDL がメサンギウム細胞に取り込まれると泡沫細胞が形成され細胞障害が進み, 各種 chemical mediator やサイトカイン産生が促進され, 血栓形成, 毛細血管の閉塞などがみられ size barrier が障害される。また, この過程で糸球体基底膜の組成や陰性荷電が変化し charge barrier も破綻する。この結果, 糸球体基底膜の選択性が低下し, 尿蛋白排泄量が増加するとともに糸球体内への LDL 流入量はさらに増加する^{8,9)}。この悪循環を遮断するために動物実験では HMG-CoA reductase 阻害薬やプロブコールの腎障害進展抑制効果が報告されているが, ネフローゼ症候群患者においては, 十分な有効性を示した報告は無い。Tojo らは LDL 吸着療法 (LDL-A) と double filtration plasmapheresis (DFPP) を併用して FGS によるステロイド抵抗性難治性ネフローゼ症候群に初めて施行し有効であることを示した¹⁰⁾。その後, LDL-A が FGS (図1) や微少変化群によるネフローゼ症候群に有効との報告が主にわが国で相次いでなされている¹¹⁻¹⁴⁾。これらの事実は前述の LDL をはじめとする脂質が巣状糸球体腎炎や微少変化群の多量

蛋白尿に関与することを間接的に示す事実と考えられる。

二つ目には、FGSの患者に腎移植をするとFGS病変が移植腎に再発することから何らかの液性因子がFGSの発症に関連する可能性があることである。移植後24～48時間内に20～30%の人に蛋白尿が認められる。約3分の1の患者で腎移植後FGSが再発する。さらに腎移植後FGSが再発した患者血清をラットに注入すると蛋白尿を誘発するということが知られている。これは他の糸球体疾患には全く認められない。1994年Dantalらは、protein AカラムでFGS再燃患者を治療すると一過性に尿蛋白が減少することを報告している⁴⁾。Protein Aに吸着された蛋白の解析から、FGSを惹起する液性因子はおそらく分子量10万以下の免疫グロブリンではない物質だろうと想像している。また、Savinらは同様に移植腎にFGSを再燃した患者において、ラット糸球体のアルブミン透過性に対する患者血清の影響を検討した⁵⁾。それによれば、FGS再燃患者血清はアルブミン透過性が健常者やFGSを再燃しない患者に比べて高い値を示した(図2)。また、plasmapheresisを行うとこれらの値が低下することを示した。また、最近TrachtmanらはFGSを惹起する可能性のある液性因子は、メサンギウム細胞において誘導型一酸化窒素合成酵素を阻害し結果的に糸球体硬化を促進する可能性を示した⁶⁾。以前からplasmapheresisがFGSの蛋白尿を軽減することが報告されているが^{15～17)}、その理由としては液性因子の除去が関連するのであろう。

三つ目は、初期治療での尿蛋白を減少させることが予後改善につながるという事実である。FGS患者で

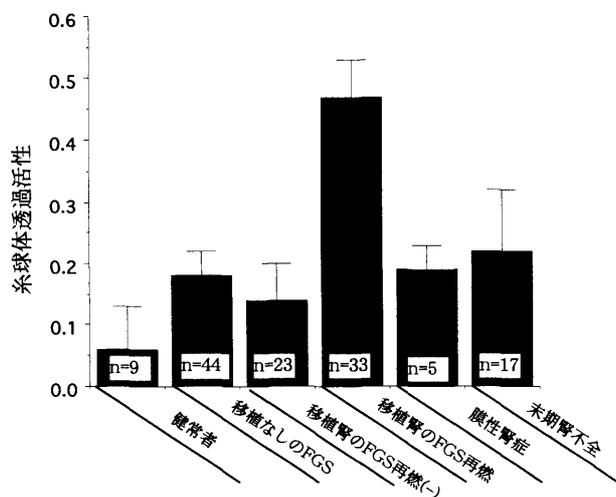


図2 各種腎疾患血清の糸球体透過活性

はネフローゼ症候群を呈した症例では5年で10～40%、10年で45～70%の症例が透析導入となるが、治療により完全寛解に導入し得たFGS患者では10年で透析に入るのはわずかに10%である。従って、plasmapheresisにより尿蛋白を減らすことができると思えば積極的に行う価値がある。

以上の点を踏まえ横山らはFGSに対するLDL-A単独とLDL-A+DFPPの併用療法の比較をしている¹⁸⁾。それによれば、LDL-A単独あるいはDFPP併用療法により脂質のレベルは約50%へと顕著に低下し、蛋白尿も約50%改善した。GFRやRPFなどの腎機能はDFPP併用療法の場合にのみ有意に改善した。彼等はLDL-Aによる高脂血症の改善の尿蛋白減少効果は、糸球体に流入するLDLの絶対量の減少以外に、高LDL血症下で生じる炎症の機転の遮断を考えている。LDL-Aは凝固過程の最終産物であるfibrinopeptide Aとfibrinopeptide B β 15-42とTXB2/6-keto-PGF1 α 比を低下させ、ネフローゼ症候群に伴う過凝固状態を是正して腎機能を改善させると考えている。一方、GinsburgらはFGS症例においてDFPP療法後リンパ球機能を改善し同時に尿蛋白の減少を認めたという報告をしている¹⁹⁾。DFPP療法後B細胞が減少し、CD4とCD8陽性のT細胞が増加し、末梢血中単球の増加およびT細胞上のインターロイキン-2受容体の発現が増加する。この免疫機能の活性化がDFPP療法による尿蛋白減少効果と関連すると想定している。

また、横山らはどのようなFGS症例がLDL-A療法の適応となるかを、尿蛋白減少効果の面から検討している。尿蛋白を減らすこと自体が末期腎不全への進展防止に関連する点から極めて重要である。一日の尿蛋白が3.5g以下となった改善群と尿蛋白が改善しなかった群で各種パラメーターを比較している。それによると、尿蛋白改善群の方が年齢が若かったということと腎組織所見でglobal sclerosisをおこしている糸球体が少ない点が挙げられた。以上から、LDL-A療法は糸球体硬化病変の軽度の若年者のFGS症例に対して試みるべき治療法であろうとしている。

最後にFGSに対するアフェレシス療法はどのぐらいの頻度でいつまで継続するかについて述べる。前述のDantalとSavinがFGSによるネフローゼ症候群に対し血漿交換療法を施行し完全寛解に導入し得た患者もいたが、その効果は高々2カ月程度だった。また、横山らはLDL-A単独療法で1年にわたり1カ月に1

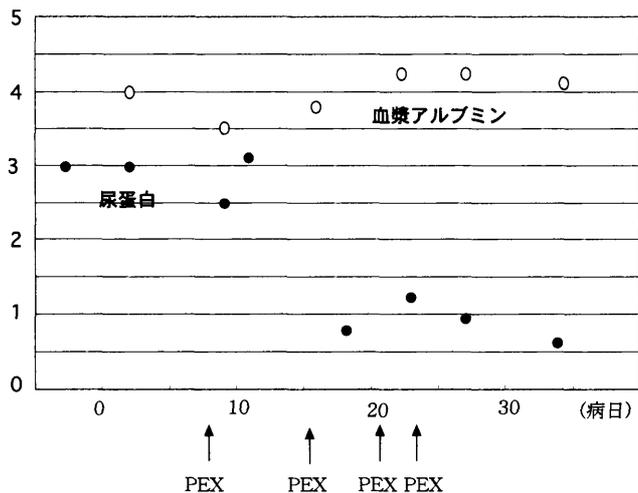


図3 PEX 前後の尿蛋白、血漿アルブミンの推移 (自験例：45 歳，男性，FGS)

度位の維持療法を施行して2年間の完全寛解を認めた症例を報告しているが、治療中止1年後にネフローゼ症候群を再発している。彼等はLDL-A療法の効果が1カ月持続するならば、1カ月に1度LDL-A療法を行えばその効果の維持が可能かもしれないとしている。現在FGSによるネフローゼ症候群にはLDL-A療法が健康保険適応となっているので、1カ月に1度位の頻度での維持療法は保険上は、可能であるかもしれないが、医学的にはどのくらいの頻度でいつまで継続するのかについては定見がない。

自験例：45歳，男性。6年前，患者はネフローゼ症候群にて入院し腎生検にてFGSと診断された。Dipyridamole やステロイドにて当初尿蛋白は2.0 g/日まで抑えられていたが，ステロイドの減量中に再燃を起した。その後，他の免疫抑制薬を使用した尿蛋白は調節されなかったため，5%アルブミン置換による血漿交換療法 (PEX) が施行された。2回のPEX 施行9日後には，蛋白尿は3.2 g/日から0.8 g/日まで改善した。退院後も尿蛋白は増えずに5カ月が経過している (図3)。我々の症例は尿蛋白の速やかな減少と長期間にわたる効果の持続が著しかった。LDL-A の代わりに PEX を選択した理由としては，LDL が高値ではなかったためである。PEX が FGS に有効なことはいくつか報告があるが，液性因子の関与が推測される。

5. 膜性増殖性糸球体腎炎 (MPGN) に対するアフエリシス療法

移植腎に原病が再発することは1968年のGlassock

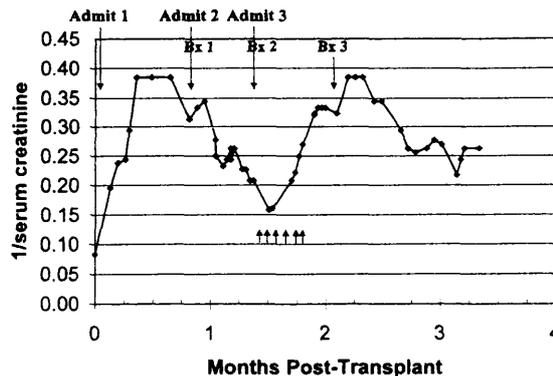


図4 症例の臨床経過 (42 歳，女性，移植腎のMPGN)

らの報告が最初である²⁰⁾。移植腎の長期生着成績の向上とともに移植腎に原病が再発することが重要になってきた。MPGNは末期腎不全の約5%を占める。MPGNが移植腎に再発する率は15~30%と報告されている^{21,22)}。これらの患者では移植後1年以後に再発するケースが多いが，稀には移植後数カ月に発症する場合もある。MPGNの再発は1/3の患者で移植腎が脱落する。MPGNの再燃に対するステロイドの効果はあまり検討されていない。最近，Saxenaらは腎移植後早期にMPGNを再発してネフローゼ症候群と急性腎不全を合併した症例にplasmapheresisを施行して臨床像と腎組織所見の改善が見られた症例を報告している²³⁾。MPGNに対するplasmapheresisは少ないので症例の概要を記す。

症例 (図4) は42歳の女性，死体腎からの移植を求めて来院した。I型MPGNによる腎不全のため透析を2年前から受けている。A, B, C型肝炎は否定的である。腎移植後腎機能は比較的速やかに回復したが，移植後9日目には血清Crレベルはまだ3.4 mg/dlと高値だった。患者は移植後すみやかにpredonisone, mycophenolate mofetil, OKT 3などの免疫抑制薬の投与を受けた。退院時にはcyclosporine AがCellceptとpredonineに加えて投与された。退院後血清クレアチニンはさらに低下して2.5 mg/dlまでになった。しかし，移植1カ月後血清クレアチニンが再上昇したため精査入院となった。移植腎の病理では拒絶反応はみられなかった。また，cyclosporine A濃度は895 ng/mlと上昇していた。cyclosporine Aの投与量を減らしたところ若干血清クレアチニンは低下したが，数日で血清クレアチニンは再上昇し3回目の入院となった。入院時，発熱もなく血圧は148/90 mmHg，2+程度の浮腫が見られた。血清クレアチニ

ンは6.3 mg/dlまで増加した。血清C3は軽度低下したが、C4は正常範囲だった。腎生検所見は急性の拒絶反応はなかった。光顕、蛍光、電顕所見はMPGNのtype Iだった。腎機能低下は進行的で乏尿傾向がみられたため、predonine 1 mg/kg/dayとplasmapheresisが行われた。この治療により患者の尿量と血清クレアチニンは3 mg/dlになった。しかし、ネフローゼ症候群は持続した。Plasmapheresisは都合6回行われたが、移植腎の生検所見はかなり改善したため、plasmapheresisは中止された。患者はサイトメガロウイルス感染があったが重篤にならずにすんだ。その後、腎機能と蛋白尿は改善したが患者はその後間もなく突然死した。

この患者に関してplasmapheresisが有効だった理由としては、診断が迅速だったことが挙げられる。ヒトにおいてplasmapheresisが内皮下の免疫複合体除去に対して有効との報告はこの症例が最初である。これまでGoodpasture症候群を除いて免疫複合体腎炎に有効との報告はない。おそらく、病初期のため免疫複合体が今まさに沈着しようとしている時にplasmapheresisが開始となったため有効だったと考えられる。今後、plasmapheresis療法はMPGNなどに積極的に検討されるべき治療法であると著者は結んでいる。

6. 糖尿病性腎症 (DMN) に対する アフェレシス療法

近年、DMNによる透析導入が増加の一途を辿り医学的にも、医療経済的にも大きな問題である。一般にDMNの進展防止のための管理の基本は血糖管理、血圧管理、食事療法、ACE阻害薬による過剰濾過の防止であるが、ネフローゼ症候群に合併する高脂血症も腎不全進展の危険因子である。FGSや微少変化群によるネフローゼ症候群に対してLDL-Aが行われ一定の効果をあげているが、かかる観点からDMNによるネフローゼ症候群に対してLDL-A治療が報告されている。中尾らは、9症例のDMN例にLDL-Aを施行して、短期集中方式では臨床的意義を認めなかったが、高脂血症を呈して進行性に腎機能低下を認めるような症例に、2週に1回程度の頻度で長期に施行すると、腎機能低下に対して抑制効果を認めている²⁴⁾。また、KobayashiもDMNに対してLDL-Aを施行して尿蛋白の減少、腎機能の改善を認めたと報告している²⁵⁾。最近、原らもDMN 5例にLDL-Aを6カ月か

ら1年施行して1/Crの傾きで治療効果を検討している²⁶⁾。全例ネフローゼ症候群を呈しており、腎機能も中等度以上障害されている。LDL-Aは1回処理量3Lで、月3回施行しているが、治療前に比し、有意に傾きの低下がみられ腎不全の進展が防止されたとしている。しかし、LDL-A中止後腎不全の進展を見た例もある。LDL治療前1年とLDL治療1年後で腎組織を検討した症例では、光顕所見では糸球体硬化の進行はみられたが、ApoB, Lp(a)の染色性では治療後には軽減を観察している。また、血清Crが3.0 mg/dlと高度腎機能障害例ではLDL-Aの効果はみられなかったとしている。今後、DMNに対するLDL-Aの効果に関しては治療のタイミング、期間、方法に関してさらに多数例での検討が必要であろう。

7. おわりに

難治性ネフローゼ症候群に対するアフェレシス療法について概述したが、巣状糸球体硬化症の発症における液性因子の同定は本症の病因の解明につながる可能性があり、分子生物学的手法を駆使しての解明が期待される。また、糖尿病性腎症におけるLDL吸着療法もその効果の評価と機序の解明も臨床的には極めて重要な事項である。

文 献

- 1) Shumak KH, Rock GA: Therapeutic plasma exchange. *N Engl J Med* **310**: 762-771, 1984
- 2) Pineda AV: Application of therapeutic plasmapheresis. *Mayo Clin Proc* **69**: 893-894, 1994
- 3) Byrnes JJ, Khurana M: Treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura with plasma. *N Engl J Med* **297**: 1386-1389, 1977
- 4) Dantal J, Bigot E, Bogerts W, et al: Effect of plasma protein adsorption on protein excretion in kidney-transplant recipients with recurrent nephrotic syndrome. *N Engl J Med* **330**: 7-14, 1994
- 5) Savin VJ, Sharma R, Sharma M, et al: Circulating factor associated with increase glomerular permeability to albumin recurrent focal segmental glomerulosclerosis. *N Engl J Med* **334**: 878-883, 1996
- 6) Trachtman H, Futterweit S, Singhal PC, et al: Circulating factor in patients with recurrent focal segmental glomerulosclerosis postrenal transplantation inhibits expression of inducible nitric oxide synthase and nitric oxide production by cultured rat mesangial cells. *J Invest Med* **47**: 114-120, 1999
- 7) Sharma M, Sharma R, McCarthy ET, Savin VJ: The FSGS factor: Enrichment and *in vivo* effect of activity from focal segmental glomerulosclerosis plasma. *J Am Soc Nephrol* **10**: 552-561, 1999
- 8) Neugarten J, Schlondorff D: Lipoprotein interactions

- with glomerular cells and matrix-lipids and renal disease. *Contemporary Issues in Nephrology*. In: Keane WF, Stein JH (eds), Churchill Livingstone, New York, **24**: 173-203, 1991
- 9) Artero M, Biava C, Amend W, et al: Recurrent focal glomerulosclerosis: Natural history and response to therapy. *Am J Med* **92**: 375, 1992
 - 10) 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
 - 11) Yokoyama K, Sakai S, Yamaguchi Y, et al: Complete remission of the nephrotic syndrome due to focal glomerular sclerosis achieved with low density lipoprotein adsorption alone. *Nephron* **72**: 318-320, 1996
 - 12) Yokoyama K, Sakai S, Sigematsu T, et al: LDL adsorption improves the response of focal glomerulosclerosis to corticosteroid therapy. *Clin Nephrol* **50**: 1-7, 1998
 - 13) 伊藤克己, 服部元史: 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. *日アフェレシス会誌* **17**: 116-119, 1998
 - 14) 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型ネフローゼ症候群の一例. *日腎誌* **38**: 46-51, 1996
 - 15) Zimmerman SW: Plasmapheresis and dipyridamole for recurrent focal glomerular sclerosis. *Nephron* **40**: 241-245, 1985
 - 16) Cochat P, Kassir A, Colon S, et al: Recurrent nephrotic syndrome after transplantation: Early treatment with plasmapheresis and cyclophosphamide. *Pediatr Nephrol* **7**: 50-54, 1993
 - 17) Mitwalli AH: Adding plasmapheresis to corticosteroids and alkylating agents: Does it benefit patients with focal segmental glomerulosclerosis? *Nephrol Dial Transplant* **13**: 1524-1528, 1998
 - 18) 横山啓太郎, 大井景子, 酒井聡一: ネフローゼ症候群—成人. *腎と透析* **49**(1): 81-87, 2000
 - 19) Ginsburg DS, Dau P: Plasmapheresis in the treatment of steroid-resistant focal segmental glomerulosclerosis. *Clin Nephrol* **48**: 282-287, 1997
 - 20) Glassock RJ, Feldman R, Reynolds ES, et al: Human renal isografts: A clinical and pathologic analysis. *Medicine* **47**: 411-454, 1968
 - 21) Morzycka M, Croker BP Jr, Seigler HF, Tisher CC: Evaluation of recurrent glomerulonephritis in kidney allografts. *Am J Med* **72**: 588-598, 1982
 - 22) Cameron JS: Glomerulonephritis in renal transplants. *Transplantation* **34**: 237-245, 1982
 - 23) Saxena R, Frankel WL, Sedmak DD, et al: Recurrent type I membranoproliferative glomerulonephritis in a renal allografts: successful treatment with plasmapheresis. *Am J Kidney Dis* **35**: 749-752, 2000
 - 24) 中尾俊之, 松本 博, 岡田知也, 他: 糖尿病性腎症に対するLDLアフェレシス. *日アフェレシス会誌* **17**: 85-90, 1998
 - 25) Kobayashi S: LDL-apheresis for diabetic nephropathy: A possible new tool. *Nephron* **79**: 505-506, 1998
 - 26) 原 茂子, 田上哲夫, 横山啓太郎: LDL吸着療法の臨床応用—腎疾患と下肢閉塞性動脈硬化症—. *日アフェレシス会誌* **19**: 107-114, 2000