

総 説

ネフローゼ症候群におけるアフェレシス療法

和田 隆 志^{*1}・清水 美 保^{*1}・横 山 仁^{*2}^{*1} 金沢大学大学院医学系研究科腎臓内科, ^{*2} 同医学部附属病院血液浄化療法部

Clinical Impacts of Lymphocytapheresis on Nephrotic Syndrome

Takashi Wada^{*1}, Miho Shimizu^{*1} and Hitoshi Yokoyama^{*2}^{*1} Department of Gastroenterology and Nephrology, Kanazawa University Graduate School of Medical Science, ^{*2} Division of Blood Purification, Kanazawa University Hospital

Summary Accumulating evidence has shown that apheresis may have a beneficial effect, at least in part, on the treatment of patients with steroid-resistant nephrotic syndrome. A considerable permeability factor(s) derived from circulating T cells or B cells is likely to have a role in the pathogenesis of steroid-resistant nephrotic syndrome. Lymphocytapheresis might be a strong tool to remove these mediators from activated lymphocytes and/or the lymphocytes themselves. In addition, circulating factors including immune-complexes and low-density lipoprotein contribute to the pathogenesis of nephrotic syndrome. To remove these circulating factors, plasma exchange, immunoadsorption using protein A sepharose cartridges, and low-density lipoprotein apheresis could be widely used. In this review, we summarize clinical impacts of apheresis especially on steroid-resistant nephrotic syndrome. Even though apheresis might have additional effects to those of immunosuppression therapy, the recommendations based on evidence remain at a low level. Larger randomized controlled trials of apheresis for the treatment of nephrotic syndrome are required.

Key words: nephrotic syndrome, LDL apheresis, lymphocytapheresis, steroid resistance

1. は じ め に

腎疾患に対するアフェレシスはループス腎炎, Goodpasture 症候群, 抗好中球細胞質抗体関連腎炎および血栓性血小板減少性紫斑病/溶血性尿毒症症候群に対する血漿交換療法を代表として5つの方法が試みられている(表1)。このうちネフローゼ症候群を示す腎疾患例において, 難治性あるいは再発性巣状分節状糸球体硬化症に対する低比重リポ蛋白(LDL)アフェレシスおよびProtein A 吸着療法が臨床的に有用であることが報告されている。一方, リンパ球除去療法はこれまで難治性の関節リウマチ, 悪性関節リウマチや潰瘍性大腸炎に対し有効性が報告されてきた。さらに最近では, リンパ球除去療法がネフローゼ症候群といった腎疾患例において有用性が示され注目されている。本稿では, ネフローゼ症候群におけるアフェレシス療法ことにLDLアフェレシスならびにリンパ球除去療法の臨床的有用性につきエビデンスの紹介とともに概説する。

2. ネフローゼ症候群におけるLDLアフェレシスとエビデンス

近年, 高脂血症が血小板の賦活化, 補体の活性化さらにはマクロファージ(Mφ)の活性化とサイトカイン・ケモカイン産生を惹起することが明らかとなっている(図1)。とりわけ高LDL血症は, 動脈硬化症の促進のみならず腎糸球体障害の進行因子としても注目されている。炎症などにより酸化LDL(Ox-LDL)が形成されるとメサングウム細胞あるいは単球・マクロファージのスカベンジャー受容体(CD68など)により取り込まれいわゆる泡沫細胞が形成される¹⁾。糸球体あるいは間質におけるこれら泡沫細胞は巣状分節状糸球体硬化症あるいは進行性腎障害における間質病変の指標として注目されている²⁾。この病因論にたった腎疾患ことにネフローゼ症候群の治療法がLDLアフェレシスである。LDLアフェレシスは, すでにステロイドを代表とする従来の薬物療法ではネフローゼ状態が持続し, 血清コレステロール値が250 mg/dl以下に下がらない巣状分節状糸球体硬化症例に3カ月

に限って12回を限度に保険適応となっている。本邦では主にデキストラン硫酸セルロースカラム（リポソバTM）を用いる血漿吸着法と分子量により分離する二重濾過血漿交換法とが行われている。一方でヨーロッパで用いられている血液直接吸着法の臨床試験が進められている。このLDL吸着法は補充液としての血液製剤を用いない利点がある。

一方、リポソバTMでは、素材の関係上アンジオテンシン変換酵素阻害薬によりブラジキニンの活性化を生じる場合があり、その服用の有無を確認する必要がある。さらに、リポソバならびにセルロース膜を用いた血漿分離器では生体適合性の面から白血球ならびに補体の活性化が生じることがあり、時に血圧低下などが認められる。

さらに学会等の症例報告において巣状分節状糸球体硬化症以外のネフローゼ症候群、とくに治療抵抗性の微小変化型あるいは膜性腎症への応用も報告されている^{3,4)}。この機序に関しては、巣状分節状糸球体硬化症のみならずステロイド抵抗性あるいは依存性微小変

化型ネフローゼ症候群に対しても有効であることより脂質の改善のみならずいわゆる透過性因子を含むサイトカイン・ケモカイン産生異常の是正が推測される^{5,6)}（図1）。実際、よりアルブミン選択性の高い蛋白尿例に対して有効である。今後ネフローゼ症候群の長期予後に対する効果が示されることを期待したい。

2.1 エビデンス（表2）

特に本邦での治療成績について簡単に記載する。

2.1.1 Muso E, et al.⁵⁾

目的：LDL吸着のステロイド抵抗性ネフローゼ症候群に対する治療効果の検討。

対象：ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群8例（巣状分節状糸球体硬化症7例、微小変化型ネフローゼ症候群1例）の再発1回を含む9回のネフローゼ状態に対してデキストラン硫酸セルロースカラムによるLDL吸着を2～13回施行し、治療前後の臨床病理学的検討を後ろ向きに行った。

結果：LDL吸着により脂質マーカー（総コレステロール、中性脂肪、リン脂質、HDL-C、F-chol）の改善と5例6回において50%以上の尿蛋白減少と血清アルブミンの増加が観察された。さらに6ヵ月後に腎不全に陥った1例を除くすべての症例で内因性クレアチニンクリアランス（Ccr）の改善が認められた。また、組織学的検討では、LDLアフェレシス後に6例中5例においてメサングウム領域のapo-Bの染色

表1 腎疾患に対するアフェレシス

- 1 血漿交換療法
- 2 LDLアフェレシス
- 3 プロテインA吸着療法
- 4 免疫グロブリン吸着療法
- 5 リンパ球除去療法

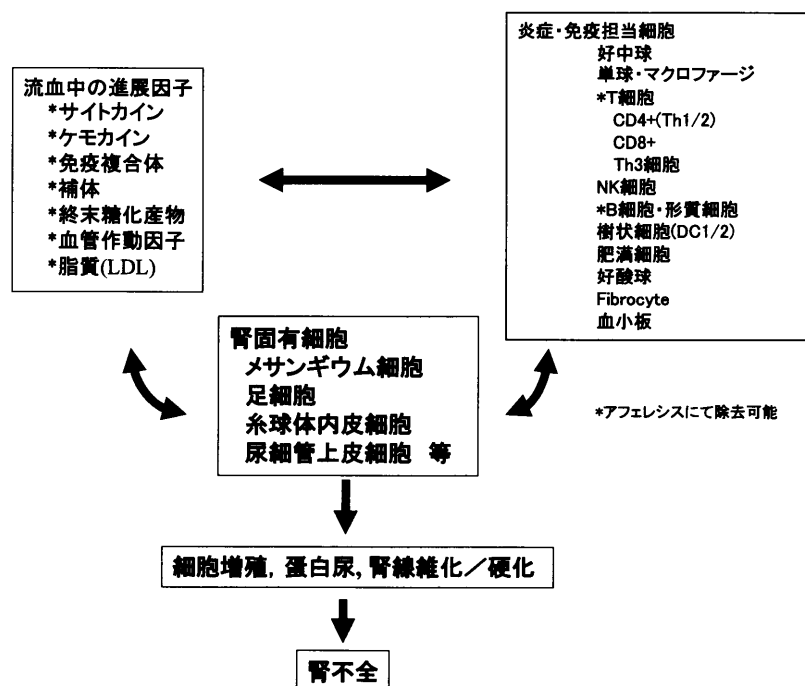


図1 腎障害因子とアフェレシス

表2 ネフローゼ症候群に対する LDL アフェレシスの効果

報告者	Muso 2001 Nephron (文献 9)	Stenvinkel 2000 Eur J Clin Invest (文献 4)	Yokoyama 1998 Clin Nephrol (文献 7)	Muso 1994 NDT (文献 5)	酒井 1994 腎と透析 (文献 3)	Hattori 2003 Am J Kidney Dis (文献 10)
試験方法	後向き	前向き	後向き	後向き	前向き	後向き
症例数 (対照群*)	17 例 (10 例)	7 例 (なし)	14 例 (なし)	8 例 (なし)	16 例 (なし)	11 例 (なし)
対象疾患	FSGS (14:9*) MN (4) MCNS (3:1*) MCNS (2) IgAGN (1)		FSGS (14) PSL 抵抗性	FSGS (6) MCNC (1) MN+FSGS (1)	FSGS (13) MN (3)	FSGS (11) PSL, CyA 抵抗性
方法	LDL 吸着	LDL 吸着	LDL 吸着	LDL 吸着	LDL 吸着	LDL 吸着
回数	2/W×3 W 1/W×6 W 計 12 回	2/W×3 W 1/W×7 W 計 13 回	2/W×3 W 計 6 回	2~13 回 平均 7.3 回	2/W×3 W 計 6 回	2/W×3 W, 1/W×6 W 計 12 回
併用治療	PSL 1.0 mg/kg	なし (4) PSL (1) PSL+CyA (2)	PSL 0.8 mg/kg	PSL/Pulse 1.0 mg/kg	PSL 14 例 免疫抑制薬 10 例	PSL 1 mg/kg
効果	寛解 9 例 部分寛解 4 例 無効 4 例	寛解 2 例 部分寛解 4 例 無効 1 例	反応 8 例 無効 6 例	寛解 4 例 部分寛解 1 例 無効 3 例	改善 7 例 (FGS のみ) 不変, 悪化, 判定不能 各 3 例	寛解 5 例 部分寛解 2 例
有効率	76%	86%	57%	63%	FSGS 54%, MN 0%	
結論	寛解導入期間 の短縮	血清 Alb 上昇	血清 Alb 上昇 若年例に有効	糸球体内 ApoB 沈着低下 5/6 例	9 例で 50%以上の 尿蛋白減少	PSL/CyA 抵抗性 小児に有効例あり
根拠のレベル	レベル 4	レベル 6	レベル 5	レベル 6	レベル 5	レベル 5

MCNS: 微小変化型ネフローゼ症候群, FSGS: 巣状糸球体硬化症, MN: 膜性腎症, IgAGN: IgA 腎症, PSL: プレドニゾロン, CyA: シクロスポリン, Pulse: メチルプレドニゾロン・パルス療法, Alb: アルブミン.

強度 (沈着) の減弱と糸球体マクロファージ浸潤の改善が認められた。

結論: LDL アフェレシスは、著明な高脂血症により惹起されると考えられている糸球体内マクロファージ浸潤とそれに伴う糸球体障害を短期間に改善するうえで有用な治療法と考えられる。

2.1.2 Yokoyama K, et al.⁷⁾

目的: ステロイド抵抗性巣状分節状糸球体硬化症に対する LDL アフェレシスの治療効果とこれに関与する背景因子の解析。

対象: プレドニゾロン 0.8 mg/kg/日, 8 週間の治療に抵抗性を示した巣状分節状糸球体硬化症 14 例に対してデキストラン硫酸セルロースカラムによる 1 回 3,000 ml の血漿処理を週 2 回, 3 週間の総計 6 回行った。

結果: 血清脂質レベルは、おおむね 50% 減少し、糸球体濾過率 (GFR) は 54.4 ± 27.4 ml/分より 70.0 ± 30.2 ml/分へと改善し ($p < 0.05$), 一日尿蛋白量も 7.24 ± 3.58 g より 2.56 ± 2.00 g へと減少した ($p < 0.01$)。とくに GFR が 30% 以上改善した 6 例では、一日蛋白尿量が多かった。さらに若年者で尿蛋白

がより改善された。組織学的検討では、LDL 吸着抵抗例はより高度の糸球体硬化を示した。治療 3 カ月後に糸球体メサンギウム領域ならびに血管腔内へのマクロファージ浸潤の減少と電子顕微鏡観察における糸球体係蹄上皮細胞足突起の融合の改善が認められた。

結論: LDL アフェレシスは若年者のステロイド抵抗性巣状分節状糸球体硬化症に対してより有効と考えられた。

なお、この論文に先立ち同じ施設より LDL アフェレシスのみで寛解した巣状分節状糸球体硬化症例の報告がある⁸⁾。

2.1.3 Muso E, et al.⁹⁾

目的: LDL 吸着の有無によるネフローゼ症候群の寛解をステロイド治療単独例と比較検討した。

対象: ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群 17 例 (巣状分節状糸球体硬化症 14 例, 微小変化型ネフローゼ症候群 3 例) に対してデキストラン硫酸セルロースカラムによる LDL 吸着を 1 回あたりの血漿処理 60 ml/体重 kg で初期治療として週 2 回, 3 週間と維持療法として週 1 回, 6 週間の計 12 回を施行した。これまでにステロイド治療のみを行った巣状分節状糸球

体硬化症 9 例と微小変化型ネフローゼ症候群 1 例を対照群とし臨床背景・経過を比較した。

結果：血清脂質の改善は LDL 吸着群のみに観察された。LDL 吸着群では、尿蛋白ならびに血清アルブミン値の改善は有意であり、ネフローゼを離脱する時間が対照群に比し短かった ($p < 0.01$)。

結論：LDL 吸着はステロイド抵抗性ネフローゼ症候群の早期寛解をもたらす。

2.1.4 Hattori M, et al. (Am J Kidney Dis 42: 1121-1130, 2003)¹⁰⁾

目的：ステロイドならびにシクロスポリン抵抗性小児巣状分節状糸球体硬化症に対する LDL 吸着の有用性を検討した。

対象：小児のステロイドならびにシクロスポリン抵抗性巣状分節状糸球体硬化症 11 例に対してデキストラン硫酸セルロースカラムによる LDL 吸着を初期治療として週 2 回、3 週間と維持療法として週 1 回、6 週間の計 12 回を施行した。維持療法開始とともにプレドニゾロン 1 mg/kg/日、6 週間の治療を行い以後漸減した。

結果：11 例中 5 例が完全寛解となり、平均観察期間 4.4 年で腎機能は正常に保たれた。この群は尿蛋白の選択性が高かった。2 例の部分寛解のうち 1 例は 4.5 年の経過観察期間中の腎機能は正常であった。残りの 5 例は末期腎不全に陥った。

結論：LDL 吸着療法とステロイド併用療法は小児のステロイド抵抗性巣状分節状糸球体硬化症の有用な治療選択となりうる。

2.2 LDL アフェレシスの総括

これらのエビデンスのレベルは 4 から 6 であり、これより得られる結論は D レベルにとどまっている。最近の分子生物学の進歩により、巣状分節状糸球体硬化症の治療無効例においては遺伝子異常が多く認められるようになってきた¹¹⁾。今後は遺伝子学的な観点からの検討を加える必要がある。また、最近になり糖尿病性腎症によるネフローゼ症候群に対する LDL 吸着療法の有効性も Nakamura らにより報告された¹²⁾。糖尿病性腎症の症例数の増加や高脂血症、動脈硬化病変に由来する心血管病変の高い合併率を考慮すると、LDL 吸着療法も視野にいたる治療法も今後必要かもしれない。今後のさらなるエビデンスの集積に期待したい。

3. ネフローゼ症候群におけるリンパ球吸着療法とエビデンス

3.1 リンパ球除去療法と疾患背景

ネフローゼ症候群、特に微小変化型ネフローゼ症候群および巣状分節状糸球体硬化症においては、従来からさまざまなリンパ球機能異常が指摘されている。ホジキン病やリンパ性白血病に微小変化型ネフローゼ症候群、巣状分節状糸球体硬化症の合併を認めること、麻疹などのウイルス感染後に自然寛解を示す例があることなどから、その発症原因として主に T 細胞免疫異常の関与が考えられてきた。一方、巣状分節状糸球体硬化症が移植腎に再発することや、微小変化型ネフローゼ症候群、巣状分節状糸球体硬化症患者の血清をラットに投与すると蛋白尿がみられるとの報告から液性因子の関与も示唆されている。なかでも微小変化型ネフローゼ症候群患者 T リンパ球から産生される糸球体透過性亢進因子が報告され、蛋白尿発現との関連が注目されている。この透過性因子として Koyama らは、MCNS 患者からヒト T 細胞のハイブリドーマを作製し、その培養上清から glomerular permeability factor (GPF) を分離した¹³⁾。その分子量は 60,000~160,000 Da で、腫瘍壊死因子様の作用により上皮由来細胞への細胞障害作用を有し、組織学的に上皮細胞足突起の癒合と糸球体陰性荷電の変化を認めた。このように微小変化型ネフローゼ症候群および巣状分節状糸球体硬化症においてその発症・進展機序にリンパ球の活性化とそれに伴う免疫異常の関与が推測されている (図 1)。

3.2 リンパ球除去療法の効果

このような背景をもとに、筆者らは活性化リンパ球に着目し、その除去に伴う病態改善を目的としてリンパ球除去療法を試みた。これまでに微小変化型ネフローゼ症候群 3 例、巣状分節状糸球体硬化症 3 例、膜性腎症 1 例、巣状糸球体硬化を伴う膜性腎症 1 例ならびに移植後再発性 FSGS 1 例の計 9 例に施行してきた。このうち当初の 6 例をまとめてその有効性を報告した¹⁴⁾ (表 3)。白血球除去フィルターには旭メディカル社の Cellsorba (CS-100) を用い、血流は 50 ml/分とし、60 分間で総血液処理量 3,000 ml とした。なお、抗凝固剤として nafamostat mesilate を用い、時間 50 mg の回路内投与を行った。当初は週 1 回 2 週連続で計 2 回、最近では週 2 回 2 週連続で計 4 回の治療を行っている。

表3 ネフローゼ症候群に対するリンパ球除去療法の効果¹⁴⁾

	Case 1	Case 2	Case 3	Case 4	Case 5	Case 6
Age	61	15	24	34	74	78
Sex	Male	Female	Female	Female	Male	Female
Diagnosis	MCNS	MCNS	FGS	FGS	MN	MN with FGS
Complications at LCAP	LC (HCV)			HT		HT
Duration of illness (month)	11	1	1	18	3	3
Previous therapy	gamma-globulin	No therapy	No therapy	Pulse/PSL CyA	PSL	No therapy
Laboratory data						
WBC (/ml)	4,000	6,000	6,100	10,300	20,300	3,000
Neu (%)	74	66	61	87	92	62
Lym (%)	15	28	33	10	2	31
BUN (mg/dl)	51	12	10	18	102	21
Cr (mg/dl)	2.7	0.7	0.5	0.7	5.2	0.9
T. prot (g/dl)	4.1	4.1	3.9	4.2	4.1	4.1
Alb (g/dl)	1.6	1.4	2.0	2.6	1.8	2.1
T. chol (mg/dl)	298	381	351	273	440	320
TG (mg/dl)	260	242	240	313	331	103
IgG (mg/dl)	1,081	735	293	280	749	875
Foot process fusion (%)	ND	96	92	98	100	96
Proteinuria (g/day)	14.8	10.6	7.0	5.1	3.9	6.0
Urine protein/creatinine* ratio	20.0	8.0	7.8	6.6	12.3	6.4
Change of proteinuria	-54%	-30%	-69%	-5%	88%	-34%
Change of u-prot/cr* ratio	-30%	-84%	-94%	+15%	+40%	-56%
Following therapy	PSL	Pulse/PSL CyA	Pulse/PSL CyA	LDL/PSL CyA	PSL	ACEI
Follow-up periods (month)	71	38	47	40	2	24
Final outcomes	CR	CR	CR	Renal failure	Death by pneumonia	PR

MCNS, minimal change nephrotic syndrome; FGS, focal glomerulosclerosis; MN, membranous nephropathy, PSL, prednisolone; Pulse, methylprednisolone pulse therapy, CyA, cyclosporin-A.

これまで報告した6例のリンパ球除去療法の効果と腎予後は興味深い関係がみられた(表3)。すなわち微小変化型ネフローゼ症候群2例、巣状分節状糸球体硬化症1例と巣状分節状糸球体硬化を伴った膜性腎症1例の計4例はリンパ球除去療法により-30%以上の尿蛋白減少を認め、その後の免疫抑制療法にも良好な反応を示した。一方、無効例の膜性腎症、巣状分節状糸球体硬化症の計2例では蛋白尿の改善はみられず、免疫抑制療法にも抵抗性を示し、腎死あるいは感染症による個体死に陥った。全体としてリンパ球除去療法により一日尿蛋白は平均8.2gより5.6gへと改善した(図2)。その後の免疫抑制療法により反応例では蛋白尿は2.0g/日以下へとさらに改善した。

リンパ球除去療法の有効例では、末梢血中リンパ球数、とくにB細胞数および活性化T細胞数が有意に減少していた(表4)。一方、無効例ではこれらの細胞数には有意な変化を認めなかった。リンパ球除去療法が有効であった7例計20回と無効であった2例計4回のリンパ球除去療法前後での検査所見の変化も同

様であった。従って、これまでの検討結果からはリンパ球除去療法の有効性は、活性化T細胞数の減少を介する機序が推測された。

3.3 代表症例の提示

症例3は1987年にステロイド抵抗性の巣状分節状糸球体硬化症を発症した(図3)。以後ステロイドとシクロスポリン併用にて加療されていたものの寛解、増悪を繰り返していた。1991年12月以降は免疫抑制療法を行わずに不完全寛解I型の状態で安定であったが、1997年9月より再び全身浮腫が出現したため入院となった。入院後の腎生検ではglomerular tip lesionを伴う巣状分節状糸球体硬化症と診断した。当初、高用量のステロイド服用を拒否され、活性化Tリンパ球の除去を目的として、第9病日と第11病日に計2回のリンパ球除去療法を試みた。その結果、リンパ球除去療法により一日尿蛋白は平均9.8gより3.5gへと減少した。本例のリンパ球除去療法前後での検査所見では、リンパ球除去療法により末梢T細胞数が1,510/ μ lから836/ μ lへと低下した。さらに活

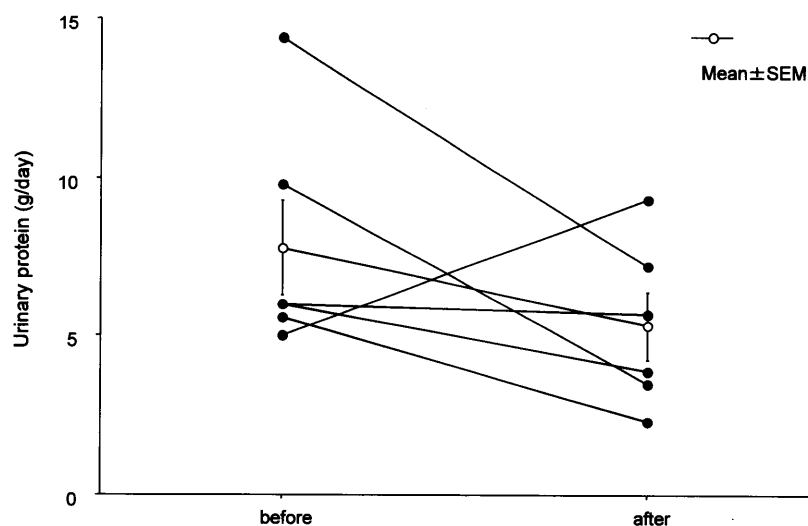


図2 リンパ球除去療法に伴う蛋白尿減少効果 (文献14より引用)

表4 リンパ球除去療法に伴う血中パラメーターの推移¹⁴⁾

		Total		Response group		Non response group	
		Before n=12	After n=12	Before n=8	After n=8	Before n=4	After n=4
WBC	/ μ l	6,858 $\pm$ 1,365	6,458 $\pm$ 1,602	4,650 $\pm$ 454	3,425 $\pm$ 766	11,275 $\pm$ 3,128**	12,525 $\pm$ 2,663**
Neu	/ μ l	5,143 $\pm$ 1,390	4,944 $\pm$ 1,525	2,784 $\pm$ 386	2,098 $\pm$ 634	9,860 $\pm$ 3,073**	10,635 $\pm$ 2,739**
Lym	/ μ l	1,074 $\pm$ 189	879 $\pm$ 194	1,244 $\pm$ 197	585 $\pm$ 126*	734 $\pm$ 393	1,465 $\pm$ 410**
T cell	/ μ l	942 $\pm$ 169	659 $\pm$ 138*	874 $\pm$ 169	494 $\pm$ 97*	1,043 $\pm$ 369	907 $\pm$ 290
B cell	/ μ l	125 $\pm$ 29	69 $\pm$ 19	147 $\pm$ 45	48 $\pm$ 14*	91 $\pm$ 25	102 $\pm$ 40
CD 4/CD 8		1.25 $\pm$ 0.17	1.31 $\pm$ 0.27	1.44 $\pm$ 0.22	1.56 $\pm$ 0.35	0.85 $\pm$ 0.07	0.82 $\pm$ 0.31
Activated T	/ μ l	221 $\pm$ 27	143 $\pm$ 28*	218 $\pm$ 19	111 $\pm$ 23*	228 $\pm$ 80	208 $\pm$ 63
IgG	mg/dl	684 $\pm$ 101	766 $\pm$ 107	780 $\pm$ 129	747 $\pm$ 144	515 $\pm$ 140	821 $\pm$ 5
C 3 c	mg/dl	70 $\pm$ 4	64 $\pm$ 2*	70 $\pm$ 5	62 $\pm$ 4*	69 $\pm$ 2	70 $\pm$ 1
C 4	mg/dl	33 $\pm$ 2	34 $\pm$ 4*	33 $\pm$ 2	29 $\pm$ 3*	33 $\pm$ 7	51 $\pm$ 4**
CH 50	U/ml	30 $\pm$ 3	30 $\pm$ 3	30 $\pm$ 5	27 $\pm$ 2	32 $\pm$ 2	40 $\pm$ 1**

*, before vs. after, $p < 0.05$ by paired t -test; **, response vs. unresponse, $p < 0.05$ by unpaired t -test.

This table is summary of 12 times of lymphocytapheresis for 6 cases, each received 2 times of apheresis.

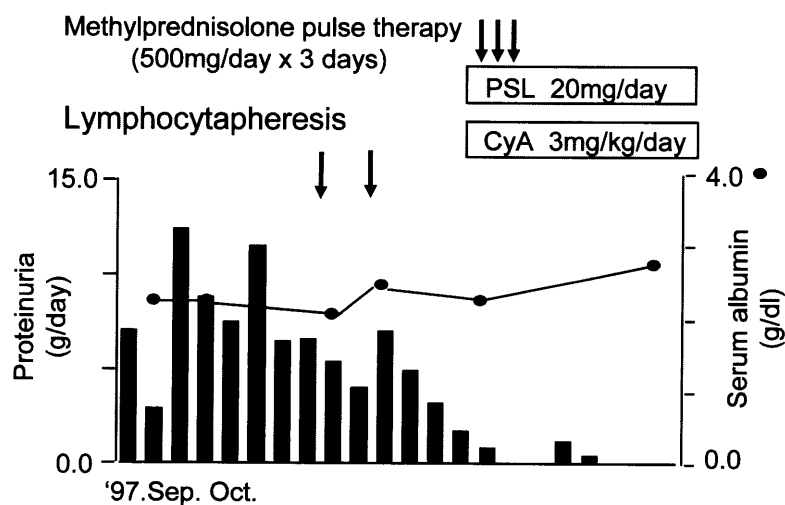


図3 リンパ球除去療法が有効であった巣状分節状糸球体硬化症例 (文献14より引用)

性化 T 細胞数も $302/\mu\text{l}$ から $198/\mu\text{l}$ へと減少した。この反応性よりステロイド療法を含む免疫抑制療法の有効性が推測された。そこでメチルプレドニゾロンパルス療法に加えてプレドニゾロン 20 mg/日 およびシクロスポリン 3 mg/kg/日 を 4 週間投与したところ、蛋白尿は 1.0 g/日 以下へとさらに改善し外来で経過観察を行っている。

3.4 リンパ球除去療法の総括

ネフローゼ症候群に対するリンパ球除去療法の適応は臨床的に緒についたばかりと考えられる。実際、筆者らの報告もレベル 6 にとどまっている。しかしながら、有効例では活性化 T 細胞数の減少とともに尿蛋白は減少し、その後免疫抑制療法を追加することにより蛋白尿は 2.0 g/日 以下へとさらに改善することが示された。一方、無効例では T 細胞数の減少はみられず、免疫抑制療法にも抵抗性を示し、腎死あるいは感染症による個体死に陥ることが示された。このことから、リンパ球除去療法に対する反応性がネフローゼ症候群の基礎にある病態の相異を反映し、免疫抑制療法に対する反応性ならびに疾患予後との関連が示されたものと考えられる。今後、本療法のネフローゼ症候群治療へのさらなる応用を期待したい。

4. その他のアフェレシス療法とネフローゼ症候群

アフェレシス療法が施行されているその他のネフローゼ症候群には移植後再発性ネフローゼ症候群、膠原病に伴うネフローゼ症候群（ループス腎炎等）、血液疾患に伴うネフローゼ症候群（腎アミロイド、クリオグロブリン腎症等）、抗糸球体基底膜抗体型腎炎といった腎疾患がある。それぞれの病因物質の除去を目的としてアフェレシス療法が選択、施行される。最近、血漿交換療法が無効であった移植後再発性ネフローゼ症候群例に対して LDL 吸着療法の有用性が報告された¹⁵⁾。

5. ま と め

ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群の治療成績をあげ、ネフローゼ状態に伴う腎死あるいは個体死を防ぐことは臨床的に大きな課題の一つである。本稿で述べた知見からもアフェレシス療法によるネフローゼ症候

群治療の有用性が示されつつある。今後のさらなる信頼できる臨床データ・エビデンスの集積に期待したい。

文 献

- 1) Rose R: Atherosclerosis: An inflammatory disease. *N Engl J Med* **340**: 115-126, 1999
- 2) Schlondorff D: Cellular mechanisms of lipid injury in the glomerulus. *Am J Kidney Dis* **22**: 72-82, 1993
- 3) 酒井聡一, 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. *腎と透析* **33**: 321-328, 1994
- 4) Stenvinkel P, Alvestrand A, Angelin B, Eriksson M: LDL-apheresis in patients with nephrotic syndrome: Effects on serum albumin and urinary albumin excretion. *Eur J Clin Invest* **30**: 866-870, 2000
- 5) 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
- 6) Sakurai M, Muso E, Matsushima H, et al: Rapid normalization of interleukin-8 production after low-density lipoprotein apheresis in steroid-resistant nephrotic syndrome. *Kidney Int Suppl* **71**: S 210-212, 1999
- 7) 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
- 8) 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
- 9) Muso E, Mune M, Fujii Y, et al: Significantly rapid relief from steroid-resistant nephrotic syndrome by LDL apheresis compared with steroid monotherapy. *Nephron* **89**: 408-415, 2001
- 10) Hattori M, Chikamoto H, Akioka Y, et al: A combined low-density lipoprotein apheresis and prednisolone therapy for steroid-resistant primary focal segmental glomerulosclerosis in children. *Am J Kidney Dis* **42**: 1121-1130, 2003
- 11) Samlo S, Mundel P: Getting a foothold in nephrotic syndrome. *Nature Genet* **24**: 333-335, 2000
- 12) Nakamura T, Kawagoe Y, Ogawa H, et al: Effect of low-density lipoprotein apheresis on urinary protein and podocyte excretion in patients nephritic syndrome due to diabetic nephropathy. *Am J Kidney Dis* **4**: 48-53, 2005
- 13) Koyama A, Fujisaki M, Kobayashi M, et al: A glomerular permeability factor produced by human T cell hybridomas. *Kidney Int* **40**: 453-460, 1991
- 14) Yokoyama H, Shimizu M, Wada T, et al: The beneficial effects of lymphocytapheresis for treatment of nephritic syndrome. *Therapeutic Apheresis* **6**: 167-173, 2002
- 15) Masutani K, Katafuchi R, Ikeda H, et al: Recurrent nephritic syndrome after living-related renal transplantation resistant to plasma exchange: Report of two cases. *Clin Transplant Suppl* **14**: 59-64, 2005