

総説

小児腎疾患におけるアフェリシス

服部元史

東京女子医科大学腎臓小児科

Plasmapheresis for Children with Renal Diseases

Motoshi Hattori

Department of Pediatric Nephrology, Tokyo Women's Medical University

Summary Plasmapheresis has been used extensively to treat a variety of renal diseases. In this article, the efficacy of plasmapheresis and possible mechanisms of action of plasmapheresis in renal diseases, especially focusing on 1) a rapidly progressive type of Henoch-Schönlein purpura nephritis (HSPN), 2) steroid-resistant primary focal segmental glomerulosclerosis (FSGS) and 3) post-transplant recurrence of FSGS are reviewed.

Although further studies should be carried out to validate the therapeutic role of plasmapheresis for children with HSPN, primary FSGS and post-transplant recurrence of FSGS, plasmapheresis will provide a clue to understand its pathophysiology and to develop more effective approaches for prevention and treatment of these renal diseases in children.

Key words: children, renal diseases, plasmapheresis

1. はじめに

腎疾患に対するアフェリシス治療は、1975年にLockwoodらがGoodpasture症候群の患者に試み良好な成績を報告したことに始まる¹⁾。以来、表1に示した種々の腎疾患に対してアフェリシス治療が試みられ、その治療上の意義が徐々に明らかにされつつある²⁻⁴⁾。

本稿では小児腎疾患のうち、とくに重症紫斑病性腎炎 (Henoch-Schönlein purpura nephritis: HSPN)、原発性巣状分節性糸球体硬化症 (focal segmental glomerulosclerosis: FSGS)、そしてFSGSの腎移植後再発に対するアフェリシス治療について概説する。なお、atypical HUS [hemolytic uremic syndrome: 溶血性尿毒症症候群、志賀毒素 (別名ペロトキシン) 産生腸管出血性大腸菌感染に伴うHUSとは違って下痢や血便を認めない非典型例] に対するアフェリシス治療については、他項や総説⁵⁾を参照いただきたい。

2. 腎疾患に対するアフェリシス治療の効果機序

アフェリシス治療は、患者の血漿中に病因 (関連) 物質が存在するものと想定して血漿を分離したのちに廃棄し [病因 (関連) 物質の除去]、また健常者から

得た血漿蛋白成分を補充することで治療効果を期待するものである。腎疾患に対するアフェリシス治療において想定される効果機序を表2にまとめて示した。

3. HSPNに対する血漿交換療法 (PE)

3.1 HSPNの概要

Henoch-Schönlein 紫斑病は、IgAを主体とする免疫複合体 (IgA-containing complexes: IgA-CCs) が全身の小血管に沈着して起きる血管炎で、障害を受ける主な臓器は、皮膚、腸管、関節、そして腎糸球体である。代表的な臨床症状は、紫斑、腹痛、関節痛で、4~10歳の幼小児期に好発し、季節は秋冬に多く、男女比は2:1とされている。HSPNは、Henoch-Schönlein 紫斑病に伴う糸球体腎炎につけられる臨床診断名であり、組織学的には蛍光抗体法によりIgAがメサンギウム領域を主体として優位に染色されることを特徴とする。腎炎の合併頻度は報告により20~80%とばらつきがあるが、腎炎はHenoch-Schönlein 紫斑病の予後を左右する重大な合併症であり、小児科領域での主要な二次性腎炎の一つである。腎炎はHenoch-Schönlein 紫斑病の発症後1~2週から数ヶ月以内 (約80%は1ヶ月以内) に発症することが多い⁶⁾。

3.2 重症 HSPN

HSPN は病初期の疾患重症度が腎機能予後を大きく左右し、臨床病型として、急性腎炎症候群＋ネフローゼ症候群を呈する症例、また病理組織学的に半月体形成（図 1）を高度に認める症例（急速進行性腎炎症候群）の予後は不良である⁶⁾。

3.3 小児重症 HSPN に対する治療

小児重症 HSPN に対する治療とその効果について、ステロイドパルス療法、カクテル療法、そして PE の有効性が報告されているが、多くの報告が後方視的症例研究であり、エビデンスレベルは 5～6 と低いのが現状である（表 3）^{7,8)}。

3.4 小児重症 HSPN に対する PE（自験例）

重症 HSPN に対する PE の報告は約 30 年前に遡り、

表 1 アフェレシス治療が試みられてきた腎疾患

抗 GBM 抗体腎炎（Goodpasture 症候群）
ANCA 関連腎炎
ループス腎炎
IgA 腎症・紫斑病性腎炎
クリオグロブリン血症に伴う腎炎
原発性巣状分節性糸球体硬化症（FSGS）
血栓性血小板減少性紫斑病（TTP）/溶血性尿毒症症候群（HUS）
多発性骨髄腫に伴う腎不全
腎移植
拒絶反応
ABO 血液型不適合腎移植
抗 HLA 球抗体陽性腎移植
FSGS の再発

その後いくつかの報告がある^{7,8)}。しかし、いずれの報告も、症例数が少ないこと、症例によって重症度や発症から PE 開始までの期間、そして PE 開始時の病理組織像（急性病変か慢性病変か）が違ふこと、また各報告で PE の実施方法（回数や処理血漿量など）や免疫抑制薬併用の有無が異なることなどから、HSPN に対する PE の治療上の意義については明確な結論が得られないのが現状であった。

症例：HSPN に対する PE の治療上の意義をより明らかにする目的で、最重症型である急速進行性腎炎症

表 2 腎疾患に対するアフェレシス治療の効果機序

患者血漿中に存在する病因（関連）物質の除去
抗体（抗 GBM 抗体腎炎）
免疫複合体（ループス腎炎、クリオグロブリン血症、IgA 腎症・紫斑病性腎炎）
ミエローマ蛋白（多発性骨髄腫に伴う腎不全）
VWF 特異的切断酵素（ADAMTS13）に対する自己抗体（TTP）
超巨大分子量 VWF マルチマー（TTP）
補体調節蛋白に対する自己抗体（atypical HUS）
異常な補体調節蛋白（atypical HUS）
蛋白尿惹起液性因子（FSGS）
液性毒性因子（FSGS）
患者血漿中で不足する因子の補充
VWF 特異的切断酵素（ADAMTS13）（TTP）
正常サイズの VWF（TTP）
補体および補体調節蛋白（atypical HUS）
蛋白尿惹起液性因子を阻害する因子（FSGS）
その他
種々の炎症免疫関連メディエーターの除去
網内系機能の改善

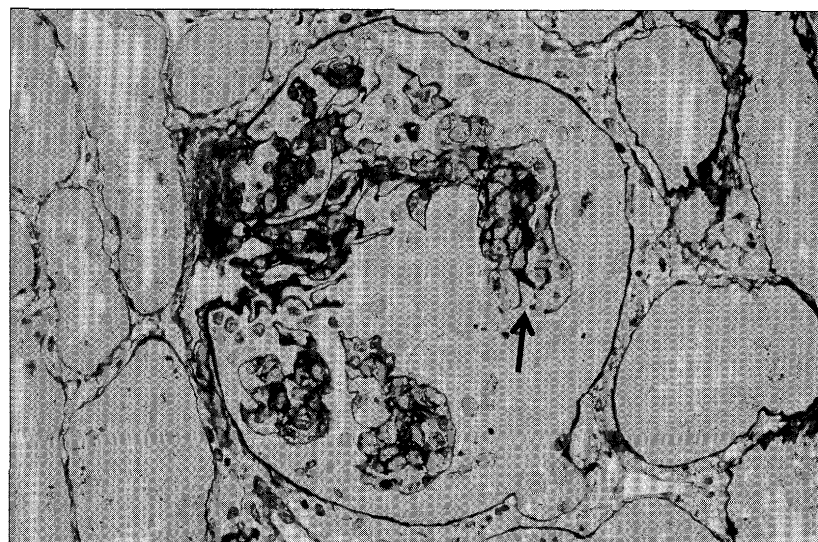


図 1 細胞性半月体

糸球体基底膜の断裂（矢印）、フィブリンの析出、そして細胞性半月体形成を認める（PAM 染色，200 倍）。

表3 小児重症 HSPN に対する各種治療法とその効果 (文献7より引用, 一部改変)

報告	研究 デザイン	症例数	治療方法	観察期間	治療効果	エビデンス レベル
Oner, et al. Turkey/1995	Case series	12	IV M-P (3 days) and PRED (3 months); oral CYC-P (2 months); DIPYR (6 months) ^{a)}	Variable 9~39 months	Return to normal GFR in 11 patients; complete remission in 7 patients	5
Niaudet, et al. France/1998	Case series	38	IV M-P (3 days) and PRED (3.5 months); CYC-P in 7 patients ^{b)}	Variable 1~16 years	27/38 recovered; 4 progressed to ESRD	5
Iijima, et al. Japan/1998	Case series	14	Oral PRED, CYC-P, H/W and DIPYR ^{c)}	7.5±0.9 years	13/14 had good outcome; No patients had ESRD	5
Hattori, et al. Japan/1999	Case series	9	P-Exch 3/week for 2 weeks, then weekly for 6 weeks	9.5±4.3 years	Good initial response in all; 2 later went to ESRD	6
Scharer, et al. Germany/1999	Case series	8	P-Exch within 16 weeks of HSP	Variable up to 13 years	Transient benefit in all 8 patients, but only 1 patient had good long-term outcome	6

^{a)} ステロイドパルス療法 (30 mg/kg/日), その後プレドニン (45 mg/m²/日)+シクロフォスファミド (2 mg/kg/日)+デヒピリダモール (5 mg/kg/日).

^{b)} ステロイドパルス療法 (30 mg/kg/日), その後プレドニン (45 mg/m²/日)+シクロフォスファミド (2 mg/kg/日)+デヒピリダモール (5 mg/kg/日).

^{c)} プレドニン (2 mg/kg/日)+シクロフォスファミド (2 mg/kg/日)+ヘパリン・ワーファリン+デヒピリダモール (3~6 mg/kg/日).

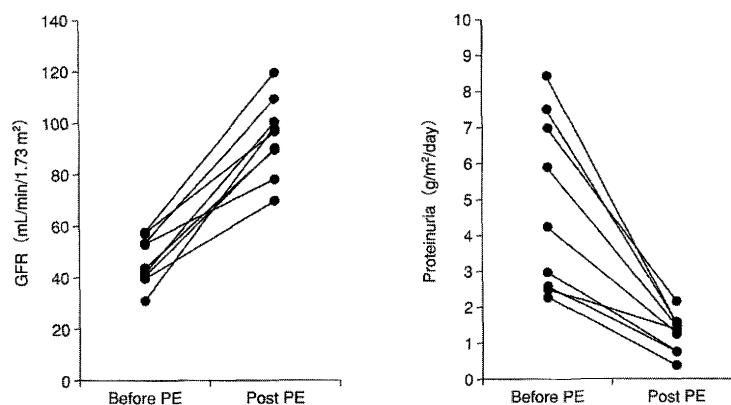


図2 小児重症紫斑病性腎炎に対する血漿交換療法 (PE) の短期的効果 (腎機能と蛋白尿) (文献9より引用)

候群 (発症後3ヶ月以内に GFR が 50% 以上低下し, また糸球体面積の 50% 以上を占める半月体が 50% 以上の糸球体に認められた症例) を呈した 9 症例に対する PE 単独治療 (PE 治療前, 中, 後にステロイドや免疫抑制薬の併用療法を行わなかった症例) の効果について検討した⁹⁾.

治療プロトコル: 初期治療として PE を週 3 回の割合で 2 週間実施し, その後, 週 1 回の割合で臨床症状の改善の程度をみながら合計 12 回を目途に施行した. 1 回の処理血漿量は 50 ml/kg 体重, また置換液

として 5% アルブミン加乳酸リンゲル液を使用した⁹⁾.

治療効果: 9 例中 8 例は発症後 2 ヶ月以内に PE が開始されたが, PE 治療前・後 (治療開始後約 2~3 ヶ月) の腎機能ならびに蛋白尿の変化をみると, 全症例で明らかな腎機能の改善と蛋白尿の減少が認められた (図 2)⁹⁾. また PE 終了後の長期的効果 (平均観察期間: 9.6±4.3 年) を検討したところ, 9 例中 6 例で腎機能の改善と蛋白尿の減少が引き続きみられ, 最終的に 4 例で完全寛解が, また残りの 2 例も微小血尿を認めるのみであった. 一方, 他の 3 例においては, PE

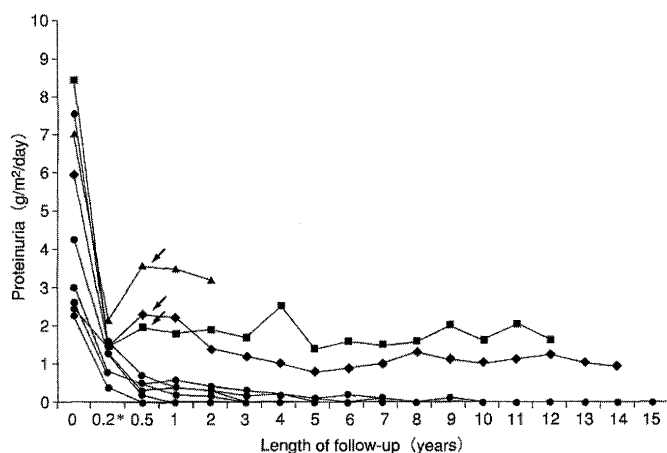


図3 小児重症紫斑病性腎炎に対する血漿交換療法 (PE) の長期的効果 (蛋白尿)

9例中3例 (矢印) でPE終了後に蛋白尿の再増加が認められた。0.2*はPE終了直後の時点を示す。文献9より引用、一部改変。

終了後蛋白尿の再増加が認められ (図3), うち1例は腎機能が再び低下し短期間のうちに透析導入, また他の1例は約14年におよぶ経過で透析導入となった⁹⁾。

3.5 PEの効果機序

HSPNの発症機序に関して, IgAに関連した免疫異常 (糖鎖不全IgA1の産生, 糖鎖不全IgA1に対するIgG・IgA1抗体の産生, そして免疫複合体の形成) の関与が指摘されている¹⁰⁾。免疫複合体の腎糸球体への沈着は, 補体の活性化や好中球・マクロファージなどの炎症性細胞の浸潤, 血小板の活性化や凝固能の亢進をもたらす。重症例では糸球体基底膜の断裂が起こり半月体が形成される (図1)⁶⁾。このような発症機序を考慮した場合, 免疫複合体や種々の炎症免疫関連メディエーターの除去, さらに網内系機能の回復などがPEの効果機序として考えられる (表2)。

3.6 HSPNに対するPEの治療上の位置づけ

上記の自験例および今までの報告より, PEは発症早期から開始すればHSPNに対して有効な治療法ではないかと考えられる。

HSPNの約80%は‘one-shot disease’であり, 通常3~6ヶ月以内に回復過程に向かう (図4)。そのため, 病初期で細胞性半月体が線維化過程 (糸球体硬化) に進行する前にPEを適切に実施すれば, PE単独療法でも治癒させ得るものと思われる⁶⁾。一方, 疾患活動性が3~6ヶ月以上持続する症例においては, ステロイドや免疫抑制薬による後療法が必要である⁶⁾。

PEの適応に関しては, HSPNの臨床経過や予後,

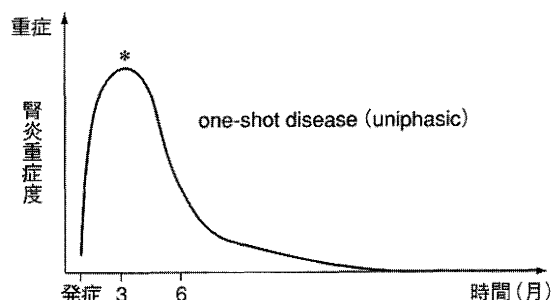


図4 紫斑病性腎炎の疾患活動性

紫斑病性腎炎の大部分 (約80%) はone-shot disease (uniphasic) であり通常3~6ヶ月以内に回復過程に向かう [但し, 腎炎の重症度 (*) は症例によってさまざまである]。一方, 10~20%の症例はpolyphasic, また約5%の症例では疾患活動性が長期間持続する。

そしてPEの治療手技・コストなどを考えた場合, 急速進行性腎炎症候群を呈する最重症例で, さらにステロイドパルス療法や免疫抑制薬が投与しづらい症例がその適応になるものと思われる⁶⁾。

4. 原発性FSGSに対するLDL吸着療法 (LDL-A)

4.1 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, 分節性に認められ, また臨床的には多くの症例がステロイド抵抗性を示して末期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によって初めてこの疾患概念が報告されたが, その病因および病態は未だ十分に明らかではない¹¹⁾。

4.2 原発性FSGSに対するLDL-Aの報告

1988年, 本邦のTojo, Sakaiらは, ステロイド抵抗性を示す難治性原発性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にDFPP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¹²⁾。以来, 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, 成人領域では, 多施設共同研究などでその治療効果が明らかにされている¹³⁾。

4.3 小児原発性FSGSに対するLDL-A (自験例)

症例と治療プロトコル: 当科におけるLDL-A実施初例は1987年に遡るが, その後の治療経験¹⁴⁾も踏まえて, 図5に示した治療プロトコルを作成し, 前向き研究を開始した。1991年から1998年までの期間中に本プロトコルにて治療した小児例のうち, 1)

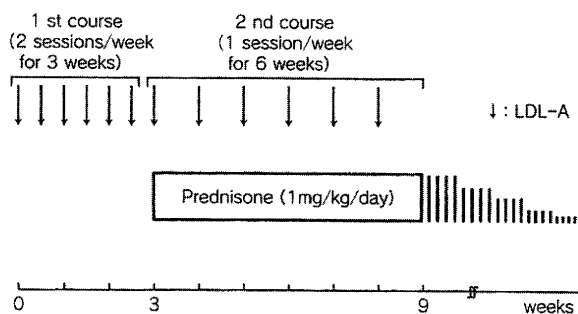


図5 LDL 吸着療法+ステロイド併用療法の治療プロトコール (東京女子医科大学腎臓小児科, 1991~1998 年)

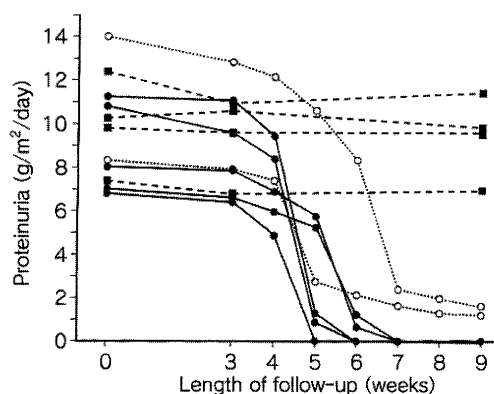


図6 難治性原発性 FSGS に対する LDL 吸着療法+ステロイド併用療法の効果 (文献 15 より引用)

●●● 完全寛解, ○○○○ 不完全寛解, ■■■ 無効。

腎生検にて原発性 FSGS と診断されている, 2) ステロイド (PSL 2 mg/kg/日, 8 週間連日投与) 抵抗例, 3) シクロスポリン (CsA 5.0 mg/kg/日前後, 12~16 週投与) 抵抗例, そして 4) LDL-A 開始時にネフローゼ状態にあり著明な高脂血症を認めている, といった条件を満たした 11 例を対象として LDL-A の治療効果について検討した¹⁵⁾。

治療効果: 図 6 に示したように, LDL-A 単独では蛋白尿減少効果は認められなかったが, PSL (1 mg/kg/日, 6 週間連日投与) を併用することで, 11 例中 7 例が寛解状態となり, うち 5 例で完全寛解 (CR) が得られた。一方, LDL-A + PSL 併用療法にて全く効果が得られなかった 4 例の予後は不良で, 全例が末期腎不全 (ESRF) に陥った。

CR 群 5 例と ESRF 群 4 例の間で LDL-A + PSL 併用療法開始時の臨床病理像を比較したところ, CR 群は ESRF 群に比べて, 尿蛋白の選択性 (selectivity index: SI) が有意に良好であり (0.05 ± 0.02 vs. 0.25 ± 0.04 , $p = 0.012$), また尿細管・間質病変も軽度であった¹⁵⁾。

4.4 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, 腎内脂質メディエーター異常の是正, 高 Lp(a) 血症の改善, さらに腎糸球体内マクロファージ浸潤の抑制などが報告されている^{13, 16)}。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 週頃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などから, 腎内脂質メディエーター異常の是正が考えられる¹⁵⁾。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, さらに *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¹⁵⁾。

4.5 小児原発性 FSGS に対する LDL-A の治療上の位置づけ

日常臨床上, ステロイド抵抗性, 免疫抑制薬 (とくに CsA) 抵抗性で難治性と判断された小児原発性 FSGS 症例のなかには, LDL-A によってステロイド感受性が改善してレスキューされる (CR にいたる) 症例が少なからず存在することから, 小児難治性原発性 FSGS 症例に対して LDL-A + PSL 併用療法を早期から積極的に実施する意義は大きいと考えられる¹⁷⁾。なお, その治療効果の予測には, SI が有用な指標になると思われる¹⁵⁾。

5. 腎移植後 FSGS 再発に対する PE

5.1 腎移植後 FSGS 再発に関する留意点

FSGS 病変は多くの糸球体疾患に共通して認められる病理組織像であるため, 原発性 FSGS の診断に際しては, 他の糸球体疾患を十分に否定する必要がある (表 4)。これら二次性, 症候性 FSGS の場合, 原則的に腎移植後の再発はみられない¹⁸⁾。

5.2 家族性 FSGS, ポドサイト分子 (とくにポドシン) の異常と腎移植後再発

家族性に発症する FSGS 症例が集積され, 家族性

表4 FSGS の分類

一次性（原発性）
家族性
二次性
腎尿路奇形（低・異形成腎など）
内科疾患（糖尿病、肥満など）
感染症（HIV など）
薬剤
症候性
尿路・生殖器形成異常（WT1 関連腎症）
中枢神経發育障害（Galloway-Mowat 症候群）
末梢ニューロパチー（Charcot-Marie-Tooth 病）

FSGS（表4）の疾患遺伝子が次々と明らかにされている。このうち、常染色体劣性遺伝形式を呈し NPHS2 変異によるポドシンの異常を伴う FSGS 症例は、乳幼児期に発症し、ステロイド抵抗性を示して発症後数年で末期腎不全に進行するといった特徴を有する。一方、最近の欧州からの報告によれば、原発性 FSGS においても 8～20% の症例でポドシン遺伝子（NPHS2）変異が認められたとされている。そのため、腎移植前にポドシン遺伝子（NPHS2）変異の有無を検索することで、事前に再発のリスクをある程度予測できるのではないかと考えられるようになってきた¹⁸⁾。しかしながら、アジア人（日本人も含む）の FSGS 例では、家族性 FSGS も含めてポドシン遺伝子（NPHS2）変異はほとんど認められないことが明らかにされつつあり¹⁹⁾、欧州のデータをそのままアジア人に当てはめることはできないと思われる。アジア人特有の病因遺伝子の解明が待たれている²⁰⁾。

5.3 原発性 FSGS の腎移植後再発と PE

原発性 FSGS は、約 30% の症例で腎移植後に再発がみられる。再発（高度蛋白尿の出現）は移植直後～早期に起きる事実や、PE により蛋白尿が減少することなどから、一部の原発性 FSGS では、再発の病因として糸球体濾過障壁の蛋白透過性を亢進させる何らかの液性因子（circulating factors: CFs）が関与している可能性（CFs 仮説）が指摘されてきた²¹⁾。

5.4 液性因子研究の動向

CFs の同定に向けて、主に二種類の方法で検討が進められている。一つは、Savin らにより確立されたラット単離糸球体毛細血管のアルブミンに対する透過性（Palb）を評価する *in vitro* bioassay であり²²⁾、もう一つは Mundel らにより確立された培養ポドサイトに対する FSGS 再発患者血漿の直接的な影響を検討する方法である²³⁾。

前者の *in vitro* bioassay を用いた検討により、CFs は 30～50 kD の蛋白であると報告されている²¹⁾。一方、近年の知見として、CFs 活性を阻害する因子が正常血漿中に存在し、ネフローゼ状態ではこの CFs 活性を阻害する因子が尿中へ漏出することで Palb 活性が増加している可能性が示された（Missing factors 仮説）²¹⁾。

また培養ポドサイトを用いた検討により、正常血漿中にはポドサイトのスリット膜構成分子の機能維持に欠かせない因子が含まれている可能性や²¹⁾、一部の再発患者の血漿中にはポドサイトの糸球体基底膜からの剥離を惹起する液性毒性因子が存在する可能性が示されている²³⁾。

5.5 PE の効果機序

上述の結果は、腎移植後 FSGS 再発例に対する PE の効果機序として、従来からの CFs の除去に加えて、一部の症例では液性毒性因子を除去している可能性があること、そして置換液として FFP を補充する場合には、CFs 活性を阻害する因子を補充する意味があるのではないかと考えられる（表2）。

5.6 腎移植後 FSGS 再発に対する予防的 PE とリツキサン治療

初回腎移植で再発を認めた場合、二次移植での再発率は 80～100% とされている²⁴⁾。また、発症後早期（3 年以内）に末期慢性腎不全に進行した症例は再発のリスクが高いことも知られている²⁴⁾。われわれの施設では、以前から予防的 PE の有効性を報告してきたが²⁵⁾、最近、再発リスクが高い症例に対する予防的 PE の有効性が米国から報告され²⁶⁾、予防的 PE の治療上の意義が注目されている²⁴⁾。

一方、近年の免疫抑制薬の進歩にもかかわらず FSGS 再発の頻度は減少していないとされている²⁴⁾。再発例は PE の適応となり、PE によって蛋白尿の減少が得られる場合が多いが、無効例も少なからず存在する。最近、PE 無効例に対してリツキシマブが有効であった症例が報告されており²⁷⁾、FSGS 再発の病因・病態を考えるうえでも興味深い知見である。

6. お わ り に

アフエレス治療の発展には、医・工学連携による技術開発が重要な役割を果たしてきた。難治性小児腎疾患に対するアフエレス治療は、これら疾患の病因・病態を検討するうえでも非常に魅力的な治療法であり、今後さらに症例を重ね検討していく意義は大き

いと思われる。

文 献

- 1) Lockwood CM, Bolton-Jones JM, Lowenthal RM, et al: Recovery from Goodpasture's syndrome after immunosuppressive treatment and plasmapheresis. *Br Med J* **ii**: 225-254, 1975
- 2) Madore F, Lazarus JM, Brady HR: Therapeutic plasma exchange in renal diseases. *J Am Soc Nephrol* **7**: 367-386, 1996
- 3) Bosch T: Plasmapheresis in renal disease. *Ther Apher* **5**: 153-154, 2001
- 4) Szczepiorkowski ZM, Bandrenko N, Kim HC, et al: Guidelines on the use of therapeutic apheresis in clinical practice-evidence-based approach from the apheresis applications committee of the American Society for Apheresis. *J Clin Apher* **22**: 106-175, 2007
- 5) Ariceta G, Besbas N, Johnson S, et al: Guideline for the investigation and initial therapy of diarrhea-negative hemolytic uremic syndrome. *Pediatr Nephrol* **24**: 687-696, 2009
- 6) 服部元史: 紫斑病性腎炎. *総合臨床* **56**: 2074-2077, 2007
- 7) Wyatt RJ, Hogg RJ: Evidence-based assessment of treatment options for children with IgA nephropathies. *Pediatr Nephrol* **16**: 156-167, 2001
- 8) Zaffanello M, Fanos V: Treatment-based literature of Henoch-Schönlein purpura nephritis in childhood. *Pediatr Nephrol* **24**: 1901-1911, 2009
- 9) Hattori M, Ito K, Konomoto T, et al: Plasmapheresis as the sole therapy for rapidly progressive Henoch-Schönlein purpura nephritis in children. *Am J Kidney Dis* **33**: 427-433, 1999
- 10) Lau KK, Suzuki H, Novak J, et al: Pathogenesis of Henoch-Schönlein purpura nephritis. *Pediatr Nephrol* **25**: 19-26, 2010
- 11) 服部元史: 原発性 FSGS の疾患概念形成の礎となった報告. *腎臓学の歴史を築いた人々* (槇野博史編), 日本腎臓学会, p. 26-28, 2010
- 12) 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
- 13) 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
- 14) 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
- 15) Hattori M, Chikamoto H, Akioka Y, et al: A combined low-density lipoprotein apheresis and prednisone therapy for steroid-resistant primary focal segmental glomerulosclerosis in children. *Am J Kidney Dis* **42**: 1121-1130, 2003
- 16) 服部元史: 脂質代謝異常による腎糸球体障害—Overview—. *腎と透析* **62**: 264-269, 2007
- 17) 服部元史: 小児巣状分節性糸球体硬化症の治療ガイド. *腎と透析* **62**: 497-500, 2007
- 18) Vincenti F, Ghiggeri GM: New insights into the pathogenesis and the therapy of recurrent focal glomerulosclerosis. *Am J Transplant* **5**: 1179-1185, 2005
- 19) Furue T, Hattori M, Tsukaguchi H, et al: Clinical features and mutational survey of NPHS2 (podocin) in Japanese children with focal segmental glomerulosclerosis who underwent renal transplantation. *Pediatr Transplant* **12**: 341-346, 2008
- 20) 飯島一誠, 塚口裕康: 遺伝子異常に起因するネフローゼ症候群. *日腎誌* **52**: 914-923, 2010
- 21) Marszał J, Saleem MA: The bioactivity of plasma factors in focal segmental glomerulosclerosis. *Nephron Exp Nephrol* **104**: e1-e5, 2006
- 22) Savin VJ, Sharma R, Sharma M, et al: Circulating factor associated with increased glomerular permeability to albumin in recurrent focal segmental glomerulosclerosis. *N Engl J Med* **334**: 878-883, 1996
- 23) Hattori M, Akioka Y, Chikamoto H, et al: Increase of integrin-linked kinase activity in cultured podocytes upon stimulation with plasma from patients with recurrent FSGS. *Am J Transplant* **8**: 1550-1556, 2008
- 24) Fine RN: Recurrence of nephrotic syndrome/focal segmental glomerulosclerosis following renal transplantation in children. *Pediatr Nephrol* **22**: 496-502, 2007
- 25) Ohta T, Kawaguchi H, Hattori M, et al: Effect of pre- and postoperative plasmapheresis on posttransplant recurrence of focal segmental glomerulosclerosis in children. *Transplantation* **71**: 628-633, 2001
- 26) Gohh RY, Yango AF, Morrissey PE, et al: Preemptive plasmapheresis and recurrence of FSGS in high-risk renal transplant recipients. *Am J Transplant* **5**: 2907-2912, 2005
- 27) Marasa M, Kopp JB: Monoclonal antibodies for podocytopathies: Rationale and clinical responses. *Nat Rev Nephrol* **5**: 337-348, 2009