●原 著●

発症早期の血漿交換療法および高脂血症治療薬によって薬剤反応性が改善した難治性原発性巣状糸球体硬化症の1例

藤永周一郎^{*1}・金子 一成^{*2}・高田 大^{*1}・宮村 正和^{*1}
大友 義之^{*1}・赤司 俊二^{*1}・山城雄一郎^{*3}

要 旨

難治性の原発性巣状分節性糸球体硬化症 (focal segmental glomerulosclerosis; 以下 FSGS) に対する確立された治療法はないが、近年、血漿交換療法 (plasma exchange; 以下 PE) や LDL 吸着療法が有効であるという報告が散見される。

今回我々は、発症早期に PE とメチルプレドニゾロン大量療法を併用することで寛解に到った難治性 FSGS の症例を経験した。本症例においてはその後シクロスポリン A (cyclosporine A; 以下 CsA) 投与にもかかわらず再発を繰り返し高脂血症も持続するため、プラバスタチンを併用したところ、CsA に対する反応性が改善しステロイド減量が可能となった。

以上より難治性 FSGS において、PE やプラバスタチ

ンによる高脂血症の是正はステロイドや CsA などに対する薬剤反応性を改善する可能性が示唆された。

諸 言

小児特発性ネフローゼ症候群の約 10% をしめる巣状分節性糸球体硬化症 (focal segmental glomerulosclerosis; 以下 FSGS) は、その多くが治療抵抗性を示し、10 年で半数が末期腎不全へ進行する。しかも腎移植後も約 30% に再発を認める予後不良な疾患である。

しかしながらステロイド感受性の場合、予後が比較的良好で、ステロイドへの反応性の有無が予後を左右する¹⁾といわれている。

今回、我々は発症早期の血漿交換療法 (plasma exchange; 以下 PE) およびプラバスタチン投与によりステロイド反応性が改善したと思われた難治性原発性 FSGS の 1 男児例を経験したため文献的考察を加えて報告する。

1. 症 例

症例: 11 歳, 男児

主訴: 全身浮腫, 腹痛, 嘔吐

家族歴: 腎疾患なし

既往歴: 学校検尿において検尿異常を指摘されたことなし

現病歴: 平成 15 年 2 月 8 日に感冒様症状出現し、近医受診しセフェム系抗生剤等を処方され軽快した。2 月 15 日旅行中に腹痛、嘔吐出現したため出先の病院を受診し、全身性浮腫、高度蛋白尿、血尿および低蛋白血症を指摘、

Key words: 原発性巣状糸球体硬化症
血漿交換療法
高脂血症治療薬
ステロイド感受性

^{*1}埼玉県立小児医療センター 腎臓科
(〒339-8551 埼玉県岩槻市大字馬込 2100 番地)

^{*2}順天堂大学浦安病院 小児科

^{*3}順天堂大学医学部 小児科

Altered response to conventional therapy after correction of hyperlipidemia by plasma exchange and pravastatin in a case of intractable primary focal segmental glomerulosclerosis.

Shuichiro Fujinaga^{*1}, Kazunari Kaneko^{*2},
Masaru Takada^{*1}, Masakazu Miyamura^{*1},
Yoshiyuki Ohtomo^{*1}, Shunji Akashi^{*1},
Yuichiro Yamashiro^{*3}

^{*1}Division of Nephrology, Saitama Children's Medical Center

^{*2}Department of Pediatrics, Juntendo University Urayasu Hospital

^{*3}Department of Pediatrics, Juntendo University School of Medicine

表1 入院時主要検査所見

血 算		血清学的検査	
白血球	6,500/ μ l	ASO	110 IU/ml
ヘモグロビン	15.0 g/dl	抗核抗体	< $\times$ 40
ヘマトクリット	45.3%	HBs-抗原	(-)
血小板	46.2 $\times$ 10 ⁴ / μ l	HCV-抗体	(-)
生化学的検査		IgG	690 mg/dl
総蛋白	4.1 g/dl	IgA	92 mg/dl
アルブミン	2.1 g/dl	IgM	94 mg/dl
コレステロール	417 mg/dl	C 3	137 mg/dl
中性脂肪	202 mg/dl	C 4	26 mg/dl
AST	22 IU/l	一般尿検査	
ASL	11 IU/l	蛋白	3+
LDH	194 IU/l	潜血	3+
ALP	797 IU/l	糖	(-)
尿素窒素	14 mg/dl	沈渣	
クレアチニン	0.5 mg/dl	赤血球	各視野 5~9 個
尿酸	5.4 mg/dl	白血球	各視野 < 1 個
Na	141 mmol/l	蛋白	3,460 mg/dl
K	4.3 mmol/l		
Cl	101 mmol/l	SI	0.066
Ca	8.0 mg/dl		
P	5.4 mg/dl		

SI: Selectivity index

ネフローゼ症候群と診断され2月17日当科へ紹介入院となった。

入院時現症: 身長 138.3 cm, 体重 37.6 kg (健常時体重 + 3 kg), 血圧 96/56 mmHg。意識は清明であったが, 全身に浮腫著明で, 腹部は軽度膨満し圧痛を認めた。また陰嚢水腫も伴っていた。

入院時検査所見 (表 1): 血液検査所見にて, 低蛋白血症, 低アルブミン血症および高脂質血症を認めたが, 腎機能障害や低補体血症は認めず ASO 値は正常, 抗核抗体, HBs 抗原, HCV 抗体は陰性であった。また検尿所見では, 高度の蛋白尿および顕微鏡的血尿を認めた。なお尿蛋白の選択性 (selectivity index) は, 0.066 と高選択性を示した。胸部および腹部単純レントゲン所見では, 胸水・腹水を認めなかった。

入院時経過 (図 1): 入院後, ネフローゼ症候群に対する治療としてプレドニゾロン (prednisolone; 以下

PSL) 60 mg (標準体重換算で 2 mg/kg) を連日投与し, 著明な全身性浮腫に対してはフロセミドおよび適宜アルブミン製剤の投与も行った。PSL 投与開始 8 日目に一時尿蛋白は減少傾向となったが, その後は全く反応せず増加傾向となった。

そのため臨床的にステロイド抵抗性と判断し 16 日目より methylprednisolone pulse therapy (メチルプレドニゾロンパルス療法; 以下 MPT) 30 mg/kg/日を 2 日間投与したところ正常値であった血清尿素窒素 (blood urea nitrogen; 以下 BUN) が 88 mg/dl と上昇したため直ちに中止した。同時に全身浮腫も増悪したためアルブミンを持続投与したが改善なく, 入院時よりさらに体重が増加し陰嚢水腫や腹水も著明で血管内脱水を呈した。このため入院後 22 日目に透析および除水を目的として中心静脈カテーテルの挿入と組織診断確定の目的で経皮的腎生検を施行した。

得られた組織では, 光顕所見 (図 2) において 8 個の糸球体が観察されたが, すべて微小変化で硬化像は認められなかった。蛍光抗体法では, メサングウム領域に IgG, IgM, C 3 が弱陽性であった。

以上のように難治例のため, 入院後 23 日目より週 3 回, 合計 6 回の PE (アルブミンにて置換, 置換量 50 ml/kg/回) および MPT を 2 クール施行した。また著明な全身浮腫および高 BUN 血症に対して持続的血液透析濾過 (continuous hemodiafiltration; 以下, CHDF) も併用した。

これらの治療によって急速に尿蛋白は減少し全身浮腫も改善したためアルブミン投与は中止し, 入院後 42 日目よりシクロスポリン A (cyclosporine A; 以下 CsA) の投与を開始し (トラフ濃度 100~200 ng/ml に設定), 完全寛解を得ることができた。

その後 CsA をトラフ濃度 200~300 ng/ml に増量したにもかかわらず PSL 20 mg/日まで減量する度に再発を繰り返したため, 発症 6 カ月後に追跡腎生検を施行した。2 回目の腎生検組織像では, 光顕所見 (図 3) において 10 個観察された糸球体のうち髓質近傍の 2 個に分節性糸球体硬化像を認め, FSGS の組織診断に到った。なお尿細管, 間質, 血管系に変化は認めなかった。

持続的な高コレステロール血症 (400~500 mg/dl) が高用量のステロイドに依存性である原因の一つであると考え, 発症 7 カ月後よりプラバスタチン (10 mg/日より開始し 20 mg/日まで増量) を併用した。その結果, 高脂血症は改善し, その後は CsA のトラフ濃度 100~200 ng/ml でも PSL の用量を連日 5 mg まで減量可能となり現在も寛解を維持している。

図1 入院後経過

PSL prednisolone, MPT methylprednisolone pulse therapy, PE plasma exchange, CHDF continuous hemodiafiltration, CsA cyclosporine A (濃度はトラフ値), Alb albumin, RBx renal biopsy, U-protein 尿中蛋白量, T-cholesterol 血清コレステロール濃度

図2 初回腎生検

図3 再生検

II. 考 察

FSGS は小児期末期腎不全の約 20%をしめ、後天性腎疾患のなかでは最多の腎不全の原因²⁾であり、その治療法の確立は重要な課題である。

近年、頻回の MPT や CsA 大量療法が予後を改善するという報告^{3,4)}がなされているが、いずれも重篤な副作用が懸念されることや不応例の存在が大きな問題である。

原発性 FSGS の病因はいまだに不明な点が多いが、末期腎不全に到った FSGS 患者では移植後早期から再発が起きることや、再発した場合、PE により蛋白尿の減少する症例が見られること、また FSGS 患者の血漿をラットに投与すると蛋白尿が増加すること、などから糸球体基底膜の透過性を亢進させる液性因子の存在が疑われている⁵⁾。したがってこの液性因子を除去する PE や免疫吸着療法が原発性 FSGS には有効である可能性があり、実際近年いくつかの報告^{6,7,8)}がある。

小児においても Franke ら⁶⁾によればステロイドおよび CsA 抵抗性の原発性 FSGS 7 例に対して合計 6 回の PE を行い 4 例が完全寛解を得られたという。一方 Feld ら⁷⁾はステロイド抵抗性 FSGS 8 例に対して合計 6 回の PE を行ったが、尿蛋白の減少効果は 2 例のみで、しかも 1 例は一過性で、無効の 6 例中 5 例において、PE により血清中における蛋白尿惹起液性因子は低下したにもかかわらず尿蛋白減少効果が認められなかったとし、病期の進行した原発性 FSGS においては液性因子以外の要因が関与している可能性を指摘している。

今回報告した我々の症例では、通常量のステロイドに抵抗性と判断した時点で、MPT を選択したが、BUN が急激に上昇したため中止を余儀なくされた。赤松らは FSGS に対して MPT 療法を行い急激に腎機能低下をきたした例を報告⁹⁾しているが、本症例では血清クレアチニン値は正常であったため、BUN の上昇は高用量のステロイド投与に伴う蛋白異化作用の亢進によると考えた。

そこで高 BUN 血症には CHDF を行いながら、PE を施行し再度 MPT を試みたところ速やかに蛋白尿の減少が見られ寛解に到った。しかしその後 PSL を減量する度に再発を繰り返すため、持続的な高コレステロール血症が薬剤反応性を低下させている可能性があると考え、高脂血症治療薬であるプラバスタチンを併用した。その結果、高脂血症の改善とともに CsA および PSL の用量が減量可能となり長期に寛解が維持できる状態となった。

Moorhead らの報告¹⁰⁾以降、腎疾患における高脂血症

の持続は糸球体硬化の増悪および腎機能低下の進展因子であると認識されはじめ積極的に治療されるようになった。また高脂血症状態においては PSL や CsA の反応性を阻害するという報告^{11,12)}もあり、高脂血症治療薬や LDL 吸着療法は有効な治療になりうると思われる⁵⁾。

これらのことから本症例においても PE やプラバスタチンによる高脂血症の是正が PSL や CsA の反応性を改善した可能性があると思われた。しかしながら CsA と HMG-CoA 還元酵素阻害剤の併用は、横紋筋融解症の頻度が高くなるとの報告があり定期的な採血等によるモニターが必要であろう。

結 語

1. 発症早期の PE を契機に完全寛解が得られた難治性原発性 FSGS の 1 男児例を経験した。
2. その後プラバスタチン投与にて高脂血症が改善されたあとは、再発なくステロイド減量が可能となった。
3. FSGS において血漿交換・LDL 吸着療法や高脂血症治療薬による高脂血症の是正はステロイド反応性を改善する可能性が示唆された。

文 献

- 1) Kobet SM, Schwartz MM, Lewis EJ: Primary focal segmental glomerulosclerosis: clinical course and response to therapy. *Am J Kidney Dis* 23: 773-783, 1994.
- 2) 服部新三郎, 吉川加寿夫, 本田雅敬他: わが国における小児の末期腎不全の頻度と原因. *小児内科* 34: 157-161, 2002.
- 3) Mendoza SA, Reznik VM, Griswold WR: Treatment of steroid-resistant focal segmental glomerulosclerosis with pulse methylprednisolone and alkylating agents. *Pediatr Nephrol* 4: 303-307, 1990.
- 4) Inglli E, Singh A, Baqi N, et al: Aggressive, long-term cyclosporine therapy for steroid-resistant focal segmental glomerulosclerosis. *J Am Soc Nephrol* 5: 1820-1825, 1995.
- 5) 服部元史, 伊藤克己: 腎疾患に対するアフェレシス療法. *小児科* 44: 2065-2072, 2003.
- 6) Franke D, Zimmering M, Wolfish N, et al: Treatment of FSGS with plasma exchange and immunoadsorption. *Pediatr Nephrol* 14: 965-969, 2000.
- 7) Feld SM, Figueroa P, Savin VJ, et al: Plasmapheresis in the treatment of steroid-resistant focal segmental glomerulosclerosis in native kidneys. *Am J Kidney Dis* 32: 230-237, 1998.
- 8) Mitwalli A: Adding plasmapheresis to corticosteroids and alkylating agents: does it benefit patients with focal segmental glomerulosclerosis? *Nephrol Dial Transplant* 13: 1524-1528, 1998.
- 9) 赤松 亮, 吉川徳茂, 松尾 保他: 小児期 Focal segmental glomerulosclerosis の治療に関する検討. *日児誌* 91: 36-41, 1987.
- 10) Moorhead JF, Chan MK, El-Nahas M, et al: Lipid ne-

- phrotoxicity in chronic glomerular and tubulo-interstitial disease. *Lancet* 2 : 1309-1311, 1982.
- 11) Petrichenko 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.
- 12) Ingulli E, Tejani A : severe hypercholesterolemia inhibits cyclosporin A efficacy in a dose-dependent manner in children with nephrotic syndrome. 3 : 254-259, 1992.

Altered response to conventional therapy after correction of hyperlipidemia by plasma exchange and pravastatin in a case of intractable primary focal segmental glomerulosclerosis.

*¹Division of Nephrology, Saitama Children's Medical Center

*²Department of Pediatrics, Juntendo University Urayasu Hospital

*³Department of Pediatrics, Juntendo University School of Medicine

Shuichiro Fujinaga*¹, Kazunari Kaneko*², Masaru Takada*¹, Masakazu Miyamura*¹
Yoshiyuki Ohtomo*¹, Shunji Akashi*¹, Yuichiro Yamashiro*³

There is no established treatment for intractable primary focal segmental glomerulosclerosis (FSGS). Recently plasma exchange and low-density lipoprotein apheresis were added to the treatment regimen. This report documents a case of 11-year boy with intractable primary FSGS who could achieve remission after the intensive treatment with plasma exchange and intravenous pulse methylprednisolone. He experienced frequent relapses despite the treatment with high-dose CsA. However, the dose of oral prednisone could be reduced after correction of hypercholesterolemia by the initiation of pravastatin.

The case indicates that correction of hyperlipidemia by plasma exchange and antihyperlipidemic agents might play a favorable role in altered response to conventional therapy, such as corticosteroid or CsA, for the patient with primary FSGS.

Key words : primary focal segmental glomerulosclerosis, plasma exchange, antihyperlipidemic agents, responsiveness to steroid therapy