血漿交換療法と免疫抑制療法により残腎機能を保持できた MPO-ANCA 陽性を伴う抗糸球体基底膜抗体腎炎の 10 歳女児例

永田 裕子・古瀬 昭夫・宮竹 紘子・福岡かほる

武藤雄一郎・平井 克樹・右田 昌宏

(受付日：平成 27 年 12 月 17 日 採用日：平成 28 年 6 月 6 日)

要 旨

抗好中球細胞質ミエロペルオキシダーゼ抗体(myeloperoxidase anti-neutrophil cytoplasmic antibody: MPO-ANCA)陽性を伴った抗糸球体基底膜抗体腎炎の 10 歳女児例を経験した。嘔吐、食欲低下を主訴に受診し、急激な腎機能の悪化を認め(入院時クレアチニン(Cr) 2.80 mg/dl から入院 12 日目 Cr 6.64 mg/dl)、腎生検では 90% 以上の糸球体に硬化所見と半月体形成を認め、腎生検結果より透析導入は避けられないと判断した。しかし、半月体形成の多くが細胞性半月体であったことから、血漿交換療法、免疫抑制療法(ステロイドパルス療法(15 mg/kg)、シクロフォスファミド治療)を行った。一旦腎機能は改善したが、*Pneumocystis jirovecii* 感染症に罹患し、再度腎機能が悪化したため腹膜透析導入となった。しかし、腹膜透析導入後 1 年経過後も、腎機能悪化せずに 1 日 2 回の連続携行式腹膜透析で管理可能となっている。以上から、易感染性に対する留意は必須であるが、小児期発症の本症においては、腎機能低下の進行を伴い病理学的に腎予後不良と判断された例においても、血漿交換、免疫抑制療法を含む積極的治療の利点が充分存在することが示唆された。

緒 言

抗糸球体基底膜抗体(anti-glomerular basement membrane 抗体: anti-GBM 抗体)腎炎、抗好中球細胞質ミエロ

ペルオキシダーゼ抗体(myeloperoxidase anti-neutrophil cytoplasmic antibody: MPO-ANCA)関連腎炎の一般的な臨床像はともに数週から数か月の経過で急速に腎不全が進行する急性進行性糸球体腎炎症候群(rapidly progressive glomerulonephritis: RPGN)である¹⁾。以前より RPGN を呈し抗 GBM 抗体と ANCA の両者陽性を示す症例の存在が知られており、抗 GBM 抗体型腎炎の約 30% で ANCA 陽性となると報告されている²⁾。これまで、小児期発症の抗 GBM 抗体型 RPGN に関するガイドラインは存在せず、確立した治療法はない。血漿交換療法、免疫抑制療法を行い、透析導入を遅らせることができた症例を経験したので報告する。

症 例

症例：10 歳女児

既往歴：在胎 42 週 3,600 g で出生し、妊娠・周産期歴に異常はなかった。生後 4 か月時より発達遅滞の指摘があり軽度精神発達遅滞がある(両親の希望で普通学級に登校)。入院 11 か月前の学校検尿は異常なかった。

家族歴：特記事項なし

現病歴：入院の 2 か月前から連日夜間のみ 38 度台の発熱があったが、朝には解熱する間欠熱を繰り返していた。通常通り登校できていたこと、また 1 年前にも同様のエピソードがあり、数か月後には発熱を認めなくなったので受診はしていなかった。入院の 1 週間前から食欲低下、嘔吐が出現したため近医を受診し当院紹介となった。

入院時現症：身長 131.0 cm(−0.9 SD)、体重 22.5 kg(4

Key words：抗糸球体基底膜抗体腎炎 / 急速進行性糸球体腎炎症候群 / 血漿交換療法(plasma exchange: PE) / 免疫抑制療法

熊本赤十字病院

連絡著者：〒157-8535 世田谷区大蔵 2-10-1

国立成育医療研究センター腎臓・リウマチ・膠原病科

永田裕子

E-mail: nhiroko000m2065@gmail.com

doi.org/10.3165/jjpn.cr.2015.0087

表 1 入院時採血検査所見

血液一般検査		
WBC	(/μl)	11,990
RBC	(万/μl)	332
Hb	(g/dl)	7.2
Hct	(%)	21.7
MCV	(fl)	65.4
MCH	(pg)	21.7
MCHC	(%)	33.2
Plt	(/μl)	37.4
血液生化学検査		
TP	(g/dl)	7.2
Alb	(g/dl)	4.0
AST	(U/L)	20
ALT	(U/L)	9
LDH	(IU/L)	263
T-cho	(mg/dl)	216
BUN	(mg/dl)	62.5
Cr	(mg/dl)	2.8
Na	(mEq/L)	139.0
K	(mEq/L)	5.1
Cl	(mEq/L)	101.0
Ca	(mg/dl)	8.8
IP	(mg/dl)	4.5
CRP	(mg/dl)	7.35
IgG	(mg/dl)	1,042
IgA	(mg/dl)	84
IgM	(mg/dl)	206
C3	(mg/dl)	152
C4	(mg/dl)	25
CH50	(U/ml)	50.3
凝固検査		
PT-INR		1.15
APTT	(秒)	24.1
Fig	(mg/dl)	580
S-FDP	(μg/ml)	6.8
D-dimer	(μg/ml)	2.3
AT-III	(%)	121
抗核抗体	(倍)	40 倍未満
PR-3ANCA	(U/ml)	1.0 未満
MPO-ANCA	(U/ml)	87.8
抗 GBM 抗体	(U/ml)	218

月の検診時に比べ 2.0 kg 減少), 体温 37.6 度, 血圧 109/62 mmHg, 心拍数 100 回/分, 呼吸数 20~22 回/分, 酸素飽和度 99~100%。眼瞼結膜に貧血あり, 呼吸音は清, 腹部所見も異常なかった。全身に浮腫や発疹は認めなかった。

検査所見 (表 1, 2) : 白血球数 11,990/μl, CRP 7.35 mg/dl と上昇を認め, Hgb 7.2 g/dl と貧血を伴っていた。BUN 62.5 mg/dl, Cr 2.80 mg/dl と腎機能障害を認めた。

表 2 入院時尿検査所見

pH	6.5
尿比重	1.0
尿蛋白定性	2+
潜血定性	3+
糖	陰性
ケトン体	陰性
白血球	陰性
尿沈渣	
赤血球	50~99/ HPF
白血球	1~4/ HPF
顆粒円柱	1/11~20 HPF
尿蛋白 / 尿中 Cr	2.3

図 1 経過

上段 白矢印: 血漿交換療法
灰矢印: ステロイドパルス療法
中段グラフ PSL : プレドニゾロン (prednisolone)
CPA : シクロフォスファミド (cyclophosphamide)
下段グラフ ○抗 GBM 抗体 (anti-glomerular basement membrane 抗体)
□ MPO-ANCA (myeloperoxidase anti-neutrophil cytoplasmic antibody: MPO-ANCA)

電解質異常はなく, 低補体血症もなかった。抗核抗体も陰性であった。尿検査では尿蛋白 2+ (尿蛋白 / Cr 比 2.3), 尿潜血 3+, 尿沈渣で赤血球 50~99/HPF であった。抗 GBM 抗体 218 U/ml, MPO-ANCA 87.8 U/ml と上昇していた。腎臓超音波検査では両側腎の大きさは右 102×43 mm, 左 104×44 mm と腫大なく, 腎実質の輝度が両側とも亢進していた。

経過 (図 1) : 入院後, 脱水による腎機能障害を疑い輸液負荷を行うも, 腎機能は改善を認めなかった。腎機能は入院後急速に悪化した (入院 12 日目: Cr 6.64 mg/dl)。

図2 腎生検組織所見(PAM 染色×100)

硬化糸球体を多数認めた。間質は線維化、萎縮と細胞浸潤を認めた。

図3 腎生検組織所見(PAS 染色×400)

入院12日目に全身麻酔下経皮的針腎生検を施行した。

腎生検結果：光学顕微鏡の所見では18個の糸球体を得、そのうち8個の糸球体は完全に硬化または硬化過程を呈しており、半月体形成が9個でそのうち3個は線維細胞性半月体もしくは虚脱・硬化所見を呈し、6個は細胞性半月体であった。間質はリンパ球、形質細胞を主体とする細胞浸潤と硬化糸球体の支配領域と思われる尿細管の萎縮を標本面積のおおよそ10%に認めた(図2, 3)。蛍光抗体法ではフィブリノーゲンがメサンギウム領域に陽性となったが、IgA, IgM, C3, C1qは陰性であった。糸球体基底膜に沿ってIgGが線状に陽性(linear pattern)

図4 蛍光抗体法(×400)

IgGが糸球体基底膜に沿って線状(linear pattern)に陽性。

となり(図4)、抗GBM抗体腎炎によるRPGNと診断した。

高度な腎機能障害を認めたが、本症例は小児であること、腎生検で細胞性半月体の割合が多く加療により腎機能障害改善が見込める可能性があると判断し、血漿交換療法(plasma exchange: PE)、免疫抑制療法(ステロイドパルス療法(15 mg/kg)、シクロフォスファミド(cyclophosphamide: CPA)治療)を行った。

入院16日目、右内頸静脈に透析カテーテルを留置し、PEを行った。PEの置換液は1.5プラズマボリュームとし、5%アルブミン製剤主体で置換を行い、フィブリノーゲンの値により適宜新鮮凍結血漿を使用した。PEを隔日に行いPE終了毎にステロイドパルス療法を行った。PEを計6回施行後、カテーテル感染の危険性があるため透析カテーテルを一旦抜去した。6回施行後の抗GBM抗体は50 U/mlとまだ高値であったため再度透析カテーテルを留置し、PEをさらに2回行い、計8回施行した。8回目終了時に、抗GBM抗体は10台まで低下したので、終了とした。MPO-ANCAはPE7回目終了後には陰性化した。電解質異常(高カリウム血症)に対してPE1回目終了後、持続的血液透析濾過(24時間)を1回と6回目のPE終了後に1回血液透析を行った。免疫抑制療法に関しては、PE6回終了時よりステロイドパルス療法からプレドニゾロン1 mg/kg/日内服に変更しPE終了後より、シクロフォスファミド2 mg/kg/日内服開始とした(図1)。経過中にステロイドの副作用と腎機能障害による高血圧を認めたが、アムロジピンで血圧はコントロール可能であった。尿蛋白減少目的にリシノプリル

図5 胸部CT写真
びまん性で対称性の間質影を認める。

を併用した。経過中、血痰など肺胞出血を疑う臨床症状はなく、胸部レントゲン検査でも異常所見はなかった。治療により腎機能は改善傾向を認めたが、Crは2 mg/dl以下には低下しなかった。また、腎機能改善に伴い尿蛋白量が増加し、腎機能が再度悪化することが示唆され、全身麻酔下に腹膜透析カテーテル留置を行った。入院70日目にBUN 51.9 mg/dl, Cr 2.35 mg/dlと全身状態は改善を認め退院となった。

退院4日後に腹膜透析カテーテル出口部感染を来し、再入院となり抗生剤治療を開始して症状は改善したが、退院予定日に発熱、咳嗽と酸素化低下が出現し、胸部レントゲン・胸部CT検査による異常所見、喀痰検査、 β -Dグルカンの著明な高値(8,990 pg/ml)が認められた。アスペルギルス抗原やクリプトコッカス・ネオフォルマン抗原は陰性を示し真菌感染も否定的であることから、*Pneumocystis jirovecii* (*P. jirovecii*)肺炎(図5)と診断し、スルファメトキサゾール/トリメトプリム(sulfamethoxazole-trimethoprim: ST合剤)5 mg/kg 1日2回投与を開始した。ST合剤開始27日後に経口投与に切り替え、*P. jirovecii*肺炎は改善した。経過中、輸液のための水分負荷による胸水出現を認め、利尿剤に対する反応も悪く、ST合剤によると思われる腎障害(Cr 5.11 mg/dl)が出現したため、初回入院4か月後に連続携帯式腹膜透析(continuous ambulatory peritoneal dialysis: CAPD)導入となった。しかし、腹膜透析導入後1年経過後も、腎機能悪化せずに1日2回のCAPDで管理可能となっている。

MPO-ANCA陽性を伴う抗GBM型RPGNに対し、積

極的に血漿交換と免疫抑制療法を行い、腎機能の一時的改善がみられた症例を経験した。一方、*P. jirovecii*肺炎の併発がみられ、積極的治療を選択する際には、十分な感染対策が必要であると考えられた。現在のところ抗GBM抗体、MPO-ANCAは再上昇なくCAPDを継続している。

考 察

抗GBM抗体糸球体腎炎は、病理学的に糸球体基底膜に沿ったIgGの線状沈着、抗GBM抗体の血清学的陽性を認める腎炎である。抗GBM抗体はIV型コラーゲンの $\alpha 3$ 鎖、 $\alpha 5$ 鎖のNC1ドメインを標的とする抗体で、腎炎の他に陽性者の70%に肺出血を惹起する³⁾。

さらに、本症例では抗GBM抗体に加えて、MPO-ANCAの陽性が認められた。Levyらは両抗体が陽性になる機序として、先行してANCAが陽性となり血管炎による糸球体内皮障害が引き起こされることで、引き続き免疫反応として抗GBM抗体が産生される可能性を指摘している⁴⁾。しかし、抗GBM抗体型RPGNにおいて、初期はANCA陰性であったものの、その後ANCAが陽性化した例⁵⁾も報告されており、両者が陽性となる機序ははっきりとわかっていない。

抗GBM抗体型糸球体腎炎の治療戦略は病原となる抗体の速やかな除去とさらなる抗体産生の予防、糸球体の炎症と障害を抑制することである。そのため、血漿交換療法、免疫抑制療法(ステロイド療法、シクロフォスファミド治療)が推奨される⁶⁾。しかし、本邦の診療ガイドライン²⁾ではCr>6.0 mg/dlの場合、特に、成人においては治療に伴う副作用である感染症を避けるため、血漿交換療法や免疫抑制療法は推奨されない。血漿交換療法と免疫抑制療法を行った成績は、抗GBM抗体糸球体腎炎の生命予後は若干の改善を認めるものの、発症6か月後の腎予後は40%台といまだに極めて不良である²⁾。一方、治療しない場合の腎機能の回復は望めない。

成人に比較して、小児では免疫抑制療法に伴う感染症罹患率が低いと考え、本症例においては、腎機能改善を期待し、血漿交換療法、免疫抑制療法を試みた。一方、本症例では肺胞出血は認められず、ガイドラインにしたがって、血漿交換療法と免疫抑制療法を行わずに透析導入する選択肢もあったと考えられる。しかし、血漿交換、免疫抑制療法により一時的にしろ腎機能が改善し、その間に家族が疾患や透析療法に対して受容する期間を設けることができた。また残存腎機能の維持により、透析導入後1年間以上の期間にわたって、1日2回のCAPDで

治療管理が可能であり、入院前とほぼ変わらない日常を送ることができている。

本症例の腎生検所見においては、硬化糸球体、半月体形成が多く認められたものの、細胞性半月体が半数以上で、間質線維化の面積も少なかったことなど、免疫抑制療法など積極的治療の効果が認められた背景の一つであったことが示唆される。また本症例においては、病理学的に既に発症後数か月以上の期間を経過していることも考えられたが、軽度精神発達遅滞の存在、また特に発熱以外の症状もなかったことから周囲への症状訴えが充分でなかったことが関与したと思われる。しかし、血漿交換療法後のプレドニゾロン 1 mg/kg/day と CPA 2 mg/kg/day 内服中に *P. jirovecii* 肺炎罹患を契機に透析導入となった。腎不全で免疫抑制剤を長期内服中であり、免疫抑制状態下にあり ST 合剤の予防内服等を十分考慮すべきだったと思われる⁷⁾⁸⁾。

これまでに、腎予後に対する抗 GBM 抗体価の関与について報告がいくつかみられる⁹⁾。本症例は、抗 GBM 抗体が 218 U/ml と高値であり腎臓への障害が強かったことが示唆される。さらに、抗 GBM 抗体と MPO-ANCA 両者陽性を示した例の予後は、抗 GBM 抗体単独陽性例に比べ、同等⁴⁾、または不良¹⁰⁾とされている。Borgdonavić らは両者陽性の RPGN を呈した小児 8 例について報告しているが、その発症 1 年後の予後は、2 例が死亡(肺出血により)、2 例が末期腎不全に陥った¹¹⁾としている。両者陽性症例の腎予後を改善するためには、早期診断に加えて免疫抑制療法施行の適応に関する適切な判断が重要であると考えられた⁹⁾。現在本症例では、抗 GBM 抗体、ANCA とともに陰性化が持続している。抗 GBM 抗体は加療しなくても、約 12~18 か月で自然に低下するとされている¹²⁾。しかし、両者陽性の RPGN 症例の場合は、抗 GBM 抗体単独陽性者に比べて、ANCA 関連血管炎再発に伴って再発率が高いとの報告¹³⁾がある。再発に関しては病勢が落ち着いても定期的に ANCA と抗 GBM 抗体価の測定が推奨されている⁴⁾。本症例は今後、生体腎移植を行う予定である。両者陽性例の移植に関しては Raman らの 6 例(移植後平均 66.5 か月)の報告があるが、移植腎廃絶はなく、移植後の免疫抑制療法によって血管炎再発が抑制され、原病もコントロールされていると報告している¹⁴⁾。

結 論

ANCA 陽性の抗 GBM 抗体腎炎の 1 例を経験した。入院時既に、腎機能低下所見を認めたものの、血漿交換療

法と免疫抑制療法により透析導入を約 4 か月遅らせることができた。成人期同様に感染症に対する十分な対策は必要であるが、小児期に発症した MPO-ANCA 陽性を伴う抗 GBM 抗体型急速進行性糸球体腎炎においては、腎機能低下を認めた場合であっても、血漿交換や免疫抑制療法を含む積極的な治療を検討する余地が十分あると考えられた。

謝 辞

本論文をまとめるにあたり、ご校閲していただきました国立成育医療研究センター腎臓・リウマチ・膠原病科医長 石倉健司先生に深謝いたします。

本論文の要旨は、第 50 回日本小児腎臓病学会学術集会(2015 年 6 月、神戸)で発表した。

「日本小児腎臓病学会の定める基準に基づく利益相反に関する開示事項はありません。」

文 献

- 1) 松尾清一, 山縣邦弘, 横野博史, 有村義宏, 武曾恵理, 新田孝作, 和田隆志, 田熊淑男, 小林正貴, 堀越 哲, 細谷龍男, 湯澤由紀夫, 渡辺 毅, 藤元昭一, 平和伸仁, 木村健二郎, 湯村和子, 伊藤孝史, 佐田憲映, 板橋美津世, 古市賢吾, 佐藤壽伸, 木村朋由, 平山浩一, 宇都宮保典, 富永直人, 斎藤知榮, 白井丈一, 横山 仁, 田口 尚, 川村哲也, 今井圓裕, 齊藤喬雄, 成田一衛: 進行性腎障害に関する調査研究班急速進行性腎炎症候群分科会: 厚生労働省特定疾患進行性腎障害に関する調査研究班報告 急速進行性腎炎症候群の診療指針(第 2 版). 日腎会誌 2011; 53: 509-555.
- 2) 松尾清一, 木村健二郎, 有村義宏, 武曾恵理, 藤元昭一, 長谷川みどり, 要 伸也, 白井丈一, 猪原登志子, 小林正貴, 板橋美津世, 北川清樹, 平橋淳一, 天野宏一, 伊藤 聡, 佐田憲映, 土橋浩章, 針谷正祥, 藤井隆夫, 山田秀裕, 和田隆志, 丸山彰一, 今井裕一, 横山 仁, 吉田雅治, 山縣邦弘, 湯村和子, 川村哲也, 廣村桂樹: 厚生労働科研「進行性腎障害に関する調査研究」エビデンスに基づく急速進行性腎炎症候群(RPGN)診療ガイドライン作成分科会. エビデンスに基づく急速進行性腎炎症候群(RPGN)診療ガイドライン 2014(解説). 日腎会誌 2015; 57: 139-232.
- 3) KDIGO Clinical Practice Guideline for Glomerulonephritis. Chapter 14: Anti-glomerular basement membrane antibody glomerulonephritis. Kidney Int Suppl 2012; 2: 240-242.
- 4) Levy JB, Hammad T, Coulthart A, Dougan T, Pusey CD: Clinical features and outcome of patients with both ANCA and anti-GBM antibodies. Kidney Int 2004; 66: 1535-1540.
- 5) Peces R, Rodríguez M, Pobes A, Seco M: Sequential development of pulmonary hemorrhage with MPO-ANCA complicating anti-glomerular basement membrane antibody-mediated glomerulonephritis. Am J Kidney Dis 2000; 35: 954-957.
- 6) Levy JB, Turner AN, Rees AJ, Pusey CD: Long-term outcome of anti-glomerular basement membrane antibody disease treated with

- plasma exchange and immunosuppression. *Ann Intern Med* 2001; 134: 1033-1042.
- 7) Pyrgos V, Shoham S, Roilides E, Walsh TJ: Pneumocystis pneumonia in children. *Paediatr Respir Rev* 2009; 10: 192-198.
 - 8) Stern A, Green H, Paul M, Vidal L, Leibovici L: Prophylaxis for Pneumocystis pneumonia (PCP) in non-HIV immunocompromised patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; CD005590.
 - 9) Herody M, Bobrie G, Gouarin C, Grünfeld JP, Noel LH: Anti-GBM disease: predictive value of clinical, histological and serological data. *Clin Nephrol* 1993; 40: 249-255.
 - 10) Rutgers A, Slot M, van Paassen P, van Breda Vriesman P, Heeringa P, Tervaert JW: Coexistence of anti-glomerular basement membrane antibodies and myeloperoxidase-ANCAs in crescentic glomerulonephritis. *Am J Kidney Dis* 2005; 46: 253-262.
 - 11) Bogdanović R, Minić P, Marković-Lipkovski J, Stajić N, Savić N, Rodić M: Pulmonary renal syndrome in a child with coexistence of anti-neutrophil cytoplasmic antibodies and anti-glomerular basement membrane disease: case report and literature review. *BMC Nephrol* 2013; 14: 66.
 - 12) Flores JC, Taube D, Savage CO, Cameron JS, Lockwood CM, Williams DG, Ogg CS: Clinical and immunological evolution of oligoanuric anti-GBM nephritis treated by haemodialysis. *Lancet* 1986; 1: 5-8.
 - 13) Jayne DR, Marshall PD, Jones SJ, Lockwood CM: Autoantibodies to GBM and neutrophil cytoplasm in rapidly progressive glomerulonephritis. *Kidney Int* 1990; 37: 965-970.
 - 14) Raman G, Srivastava A, Geetha D: Outcome of renal transplantation in patients with both ANCA and anti-GBM antibodies. *Transplantation* 2012; 94: e30-31.

A 10 year-old-girl with coexistence of anti-glomerular basement membrane antibody nephritis and myeloperoxidase anti-neutrophil cytoplasmic antibodies was able to maintain renal function by plasma exchange therapy and immunosuppressive therapy

Hiroko Nagata, Akio Furuse, Hiroko Miyatake, Kahoru Fukuoka,
Yuuichirou Mutou, Katsuki Hirai, Masahiro Migita

Department of Pediatrics, Japanese Red Cross Kumamoto Hospital

We report a case of a 10-year-old girl with coexistence of anti-glomerular basement membrane antibody nephritis and myeloperoxidase anti-neutrophil cytoplasmic antibody (ANCA). She initially complained of vomiting and loss of appetite. Serum creatinine (sCr) was at 2.80 mg/dl at the admission, and was elevated to 6.64 mg/dl 12 days later. Kidney biopsy revealed 90% sclerotic lesions and 67% fibrocellular crescentic glomeruli, as well as linear IgG depositions along the glomerular basement membrane (GBM). We diagnosed the patient as rapid progressive glomerular nephritis(RPGN) with anti-GBM glomerulonephritis. We opted for aggressive treatment because of the high percentage of cellular crescents. She received eight rounds of plasma exchange (PE) and six pulses of methylprednisolone (15 mg/kg) therapy, followed by prednisolone (1 mg/kg/day) and cyclophosphamide (2 mg/kg/day). Renal function slightly improved (sCr 2.0 mg/dl); however, it deteriorated after *Pneumocystis jirovecii* infection. Peritoneal dialysis could be avoided for four months. Her residual renal function was maintained for over 12 months with continuous ambulatory peritoneal dialysis performed twice daily. We should consider aggressive treatment with PE therapy, steroid pulse therapy and immunosuppressive therapy for anti-glomerular basement membrane antibody nephritis. Additionally, the possibility of infectious diseases should be noted.

Key words: anti-glomerular basement membrane antibody nephritis, co-existence of anti-glomerular basement membrane antibodies and myeloperoxidase anti-neutrophil cytoplasmic antibodies, plasma exchange therapy, immunosuppression therapy