原 著

巣状糸球体硬化症による難治性ネフローゼ症候群に対する LDL 吸着療法の効果

八 城 正 知 武 曽 恵 理* 松 島 宗 弘 名 倉 良 一
澤 西 謙 次
京都大学人工腎臓部 同第3内科*

key words : LDL 吸着, 巣状糸球体硬化症, ネフローゼ症候群

〈要旨〉

巣状糸球体硬化症 (FGS) による 7 例のネフローゼ症候群 (男性 3 例, 女性 4 例, 年齢 16~56 歳, 平均 30.3 歳) に
対して LDL 吸着療法を施行しその効果を検討した。LDL 吸着は dextran sulfate cellulose column (Liposorba LA-15)
を使用し 1 回の血漿処理量は 4,000 ml とした。LDL 吸着前のネフローゼ持続期間は 1.5 か月から 26 か月, 吸着療
法の施行回数は 2 から 13 回であった。7 例中 4 例が不完全寛解 I 型となり, 2 例はネフローゼ状態のままで, 1 例で
は末期的腎不全に進行し透析導入となった。寛解した 4 例では, LDL 吸着療法前のネフローゼ持続期間が 1.5~4 (平
均 2.4) か月だったのに対し, 無効例では 3~26 (平均 13) か月とより長期であった。治療前の血清総コレステロ
ール (TC) 値, 1 回の吸着療法での TC の平均低下率には, 寛解例, 無効例で差を認めなかったが, 吸着療法施行中の
TC の time average concentration (TAC) は寛解例では 173~269 (平均 234.5) mg/dl, 無効例では 280~302 (平均
292.7) mg/dl と, 前者でより低い値に維持されており, またより高頻度で吸着療法が施行されていた。腎組織の apo-
protein B (apo B) の蛍光抗体所見では, 改善した 3 例中 2 例で治療後に apo B のメサンギウムへの分布低下が見ら
れたが, 一方 TC 維持レベルが高値であり腎不全へと移行した例では治療後にむしろ増強傾向にあった。薬剤療法が
無効の FGS によるネフローゼ症候群では 90%が腎不全に至るとの報告があるが, 今回の検討では薬剤が無効であ
った 5 例中 2 例が不完全寛解 I 型以上の改善を示し, 1 例が腎不全に陥ったのみで, LDL 吸着療法の有効性が示唆され
た。

LDL-adsorption ameliorates drug-resistant nephrotic syndrome due to focal glomerulosclerosis

Masatomo Yashiro, Eri Muso*, Munehiro Matsushima, Ryouichi Nagura, Kenji Sawanishi
Division of Artificial Kidney, Third Division, Department of Internal Medicine*, Faculty of Medicine, Kyoto
University

Rapid improvement of hyperlipidemia by means of LDL-adsorption (LDL-A) was performed in seven steroid-
resistant nephrotic patients (4 males and 3 females; mean age 30.3 y. o., range 16 to 56 y. o.) with focal
glomerulosclerosis (FGS) in order to ameliorate nephrotic syndrome (NS). LDL was adsorbed in a total of 4,000
ml of plasma in each LDL-A using a dextran sulfate cellulose column (Liposorba LA-15). The duration of NS before
LDL-A ranged from 1.5 to 26 months, and the total number of LDL-A treatment in each case ranged from 2 to
13. Treatment was successful in 4 cases who had complete or incomplete type I remission (improved cases, IC).
The other 3 cases showed no significant improvements (resistant cases, RC). One of these progressed to end-
stage renal failure. The duration of NS before LDL-A in IC ranged from 1.5 to 4 months (mean 2.4 months) and
was markedly shorter than those in RC, which ranged from 3 to 26 months (mean 13 months). There were no
significant differences between these 2 groups in serum total cholesterol (TC) levels before LDL-A. The mean

reduction ratios of TC in each treatment were almost identical. On the other hand, the time average concentrations (TAC) of TC during the period of LDL-A in IC ranged from 173 to 269 mg/dl (mean 234.5 mg/dl), and were lower than those in RC, which ranged from 280 to 302 mg/dl (mean 297.2 mg/dl). It was also noted that LDL-A frequency was higher in the IC group. With regard to findings of immunofluorescent staining of apoprotein B (apo B) in renal biopsy specimens, the distribution of apo B in glomerular mesangium decreased in 2 of the 3 IC after LDL-A, in contrast with an increase in just the one RC who progressed to end-stage renal failure, and whose TAC of TC during LDL-A was the highest. It has been reported that 90 % of FGS patients with NS resistant to conventional medication progress to renal failure. In our study, however, only one of the 5 cases progressed to renal failure ; moreover, complete or incomplete type I remission with decreased glomerular lipid deposition was induced in 2 of these. These results indicate that rapid improvement of hyperlipidemia by LDL-A provides a possible therapy for steroid-resistant NS due to FGS.

緒言

近年の研究により LDL (low density lipoprotein) や VLDL (very low density lipoprotein) の冠状動脈の粥状硬化症における危険因子としての役割は確立されたものとなったが¹⁾, 最近これらのリポ蛋白の腎に対する障害作用が報告され²⁾, ネフローゼ症候群においても合併する高脂血症を改善させることが腎病変の改善に有効であると考えられるようになってきた³⁾. LDL アフェレーシスでは従来の薬剤ではなし得なかった高度で急激な LDL の低下が可能であり, Tojyo ら⁴⁾を初めとして, 本療法が巣状糸球体硬化症 (FGS) によるネフローゼ症候群の改善に有効であるとの報告がなされており, 我々も dextran sulfate を吸着剤とした LDL 吸着療法が有効であった難治性 FGS の 1 例をすでに報告している⁵⁾. 今回我々は 7 例の難治性ネフローゼ症候群に同療法を実施し, その予後や組織学的変化を検討したので報告する.

対象

対象は表 1 に示す 7 例の FGS, 男性 3 例, 女性 4 例で, 年齢 16 歳から 56 歳. Case 3, 4 を除きいずれも薬剤抵抗性の難治性ネフローゼ症候群であり, Case 1, 5 はステロイド剤が無効, Case 2, 6, 7 は再発例で再発後ステロイド剤が無効となっていた. 残りの 2 例のうち Case 3 は

初回治療, Case 4 は再発後の最初の治療であったが, いずれも生検組織上糸球体に明らかな巣状硬化性病変を認めたため LDL 吸着療法を施行した.

方法

LDL 吸着は血漿分離装置として polysulfone hollow fibers (Sulflux, 鐘淵化学工業) を, 吸着装置として dextran sulfate cellulose column (Liposorba LA-15, 鐘淵化学工業) を用いた. 1 回の血漿処理量は 4,000 ml で, 抗凝固療法としては, ヘパリンを最初に 2,000 単位, 維持量として, 時間当たり 1,000 単位使用した. 実施頻度および実施期間は症例により異なり, 表 1 に示した. また Case 1, 5 を除き LDL 吸着療法と methylprednisolone または dexamethasone によるパルス療法を併用した. 血清コレステロールレベルの変動を評価するため, 全例で治療期間中, および最終治療終了後 1 か月の time average concentration (TAC) を計算した. また LDL 吸着療法の短期効果判定のため, 一連の吸着療法の前後 1 か月間のクレアチニンクリアランスの平均値, 治療前後 1 週間の平均尿蛋白量を計算した. さらに 7 例中 5 例では治療前後で腎生検を施行し, 糸球体における apoprotein B (apo B) の分布強度を間接蛍光抗体法にて検討した. 一次抗体は第一化学薬品社のヤギ抗ヒト apo B

表 1 Patients profile

Case No	Age	Sex	Period of NS ¹⁾ before LDL-A ²⁾	Steroid before LDL-A	LDL-A (No./Period)	Prognosis
1	26 yo	M	3 months	Pulse ³⁾ ; N. R. ⁴⁾	7/3 months	Remission
2	16 yo	F	4 months	PSL ³⁾ ; Relapse	10/3 months	Remission
3	22 yo	F	1 month	no medication	2/1 week	Remission
4	46 yo	M	1.5 months	PSL ; Relapse	4/2 weeks	Remission
5	56 yo	F	26 months	PSL ; N. R.	12/5 months	Stational
6	21 yo	F	3 months	Pulse ; Relapse	11/4.5 months	Stational
7	25 yo	M	10 months	PSL ; Relapse	13/7 months	Renal failure

1 : Nephrotic syndrome, 2 : LDL adsorption, 3 : Steroid pulse therapy, 4 : Not responded

5 : Prednisolone

図 1 Clinical course of case 2

図 2 Clinical course of case 7

ポリクロナール抗体を使用し、二次抗体はカペル社の FITC 標識ウサギ抗ヤギ IgG 抗体を使用した。

結果

1. 経過

図 1 に寛解に導入された 1 例 (Case 2) の経過を示す。当初は prednisolone に反応し尿蛋白の減少が見られたが、薬剤減量中に再発し、dexamethasone へ変更したが改善が見られなかったため、LDL 吸着療法を開始した。しかし吸着療法のみでは改善が見られず、吸着療法を施行しつつコレステロールが低下した時点で dexamethasone のパルス療法を併用したところ、尿蛋白が減少した。その後再度尿蛋白の増加傾向が見られたが、この時点でもう一度 LDL 吸着を実施し、ステロイド剤を増量することなしにそのまま完全寛解に導入し得た。

図 3 Changes of creatinine clearance (Ccr) and daily urinary protein (U-pr) before and after LDL-adsorption
*: case numbers.

図 2 に腎不全に陥った 1 例 (Case 7) の経過を示す。この症例も当初はステロイド剤に反応したがその後再発し、LDL 吸着およびステロイドパルス療法を施行した。一時尿蛋白の減少傾向が見られたものの、LDL 吸着の間隔があき TC が再上昇した後再び尿蛋白が多量となり、その後は LDL 吸着、ステロイドパルス療法、各種免疫抑制剤等いずれも無効で腎不全に陥った。

2. 尿蛋白、腎機能に対する効果

治療直後の短期効果を見てみると 7 名中 5 名で尿蛋白の減少が、4 名でクレアチニンクリアランスの増加が見られた (図 3)。最終的にはクレアチニンクリアランスの増加した Case 1~4 の 4 名が不完全寛解 I 型以上に改善し、Case 5, 6 の 2 名がネフローゼ状態のままで、Case 7 のみが末期的腎不全に進行し透析が導入された (表 1)。

3. 有効例 (Case 1~4) と無効例 (Case 5~7) の各種パラメータの比較

1) 治療前ネフローゼの持続期間 (表 1)

有効例では 1 から 4 か月、平均 2.4 か月であったのに対し、無効例では 3 から 26 か月、平均 13 か月であり前者でネフローゼ持続期間の長い傾向にあった。

2) LDL 吸着療法前、および治療期間中の血清コレステロール (TC) 値

LDL 吸着療法施行前の TC 値には有効例と無効例で差を認めなかった。1 回の吸着療法での TC 値の平均低下率は有効例が 45.6%、無効例が 47.1% で特に差はなかったが、施行頻度は前者は 1 月当たり 2.3~8.0 (平均 5.4) 回、後者は 1.9~2.4 (平均 2.2) 回と前者でより高く、その結果として、期間中の TC 値の TAC は有効例 173~269 (平均 234.5) mg/dl であり、無効例の 280~302 (平均 292.7) mg/dl と比較し、より低いレベルに保たれていた (表 2)。

3) 治療前後における apoB の分布強度の変化 (図 4)

表 2 Effect of LDL adsorption on total cholesterol concentration

Case No	Pre LDL-A ¹⁾ (mg/dl)	LDL-A ²⁾ (mg/dl)	Post LDL-A ³⁾ (mg/dl)	After/Before ⁴⁾ (%)	Frequency ⁵⁾ (/M)
1	414	262	164	50.1	2.3
2	434	269	148	41.9	3.3
3	700	173	253	38.6	8.0
4	489	234	237	51.8	8.0
5	462	296	336	48.8	2.4
6	406	280	284	40.7	2.4
7	582	302	333	51.8	1.9

1) : Total cholesterol (TC) concentration before first LDL-A

2) : Time average TC concentration during LDL-A

3) : Time average TC concentration for 1 month after LDL-A

4) : Mean ratio of TC concentration after to before every LDL-A

5) : Mean frequency of LDL-A per one month

図 4 Changes of the distribution of apoB in glomerular mesangium before and after LDL-A

intensity 1: negative, 2: faintly positive, 3: positive, 4: strongly positive

*: Case numbers, Case 1, 2, 4: improved cases, Case 6, 7: resistant cases

治療前後に施行した腎生検組織標本の糸球体における apoB の分布強度の変化を示す。5 例全例で、治療前にメサンギウムへの顕著な apoB の分布を認めた。治療後には 5 例中 3 例でメサンギウムへの apoB の分布減弱が認められたが、腎不全に陥った Case 7 ではむしろ apoB の分布強度が増強していた。分布強度の減弱した 3 例中 Case 1, 2 が不完全寛解 I 型以上の改善を示し、Case 6 が不変であった。しかし Case 4 のようにネフローゼ症候群の改善が見られたが、apoB の分布強度に変化が見られない症例もあった。

考察

巣状糸球体硬化症 (FGS) は腎の皮髄境界から皮質表層にかけて糸球体硬化が進展し、多くは腎不全へと進展

する予後不良の疾患である。ステロイド治療は無効なことが多く、有効な治療法がないのが現況である⁶⁾。

ネフローゼ症候群においては、尿中へのアルブミンの喪失に関連し、肝での apoB を含んだリポ蛋白の合成亢進がおこり、二次性高脂血症を呈することが知られている⁷⁾。そしてネフローゼ症候群において糸球体病変を悪化させる要因のひとつとして、高脂血症の関与が注目されるようになった。特に糸球体のメサンギウム細胞は動脈系の平滑筋細胞に類似し、LDL, VLDL を取り込み泡沫細胞化することが、in vitro で明らかにされ²⁾、FGS における糸球体の分節状硬化病変と粥状動脈硬化症との類似性が指摘されている⁸⁾。さらに LDL は糸球体基底膜の glycosaminoglycan と結合し、陰性荷電を中和し charge barrier を障害したり⁹⁾、血小板や補体の活性化を通じ腎に障害を引き起こす可能性などが報告されている¹⁰⁾。これらのことから高脂血症を改善することが糸球体障害の進行阻止のための重要な要因のひとつと考えられるようになってきている。しかし FGS による難治性ネフローゼ症候群の高脂血症は重篤なことが多く、従来の薬物療法のみでは十分にコレステロールを低下させるのは困難なことが多かった。

FGS によるネフローゼ症候群の予後は木田ら¹¹⁾によれば、不完全寛解 II 型以下の改善しか見られなかった症例のうち、90% が腎不全に移行するとされている。今回対象とした 7 症例中 5 例 (Case 1, 2, 5~7) で、薬物療法はステロイドパルス療法を含めて無効であり、不完全寛解 II 型以下の効果しか見られなかったが、腎不全へと移行したのは 1 例のみであり、木田らの報告に比し悪化例が少ない。さらに不完全寛解 I 型以上の改善を示したのも 2 例あった。治療後の観察期間は最長のもので 21 か月であり、結論を出すには今後の観察が必要であるが、

LDL 吸着が FGS の予後改善に有効である可能性を示唆する成績と考えられる。残りの 2 例 (Case 3, 4) も、ともに不完全寛解 I 型以上に改善しているが、1 例は初回治療に、1 例は再発後の治療に当初より LDL 吸着を併用しており、必ずしも吸着療法がネフローゼ症候群の改善に必要であったかどうかは不明である。

改善を示した例と無効であった例については LDL 吸着療法前のネフローゼの持続期間は前者で短い傾向にあった。また導入前のコレステロール値や、1 回の治療毎のコレステロール減少率に差はなかったが、治療期間中のコレステロール値の TAC は改善例でより低いレベルに抑えられていた。これは改善群では治療頻度が高かったことがひとつの理由であるが、それに加えネフローゼ状態の改善に伴い脂質代謝異常が改善し、吸着後のコレステロールの再上昇が緩徐になったことも関与していると考えられた。したがって、治療中のコレステロールレベルが低いということが、この治療の有効性の原因であるのか結果であるのかという点を断定することはできない。

また蛍光抗体所見上では LDL 吸着療法後にネフローゼ状態が改善した例では apoB の分布が減弱していたのに対し、腎機能悪化例では分布強度が増強していた。この症例では LDL 吸着療法実施中のコレステロール値の TAC が最も高レベルであり、LDL の除去が不十分であった可能性が考えられた。しかし改善が見られた例でも apoB の分布強度に変化のない場合もあり、必ずしも組織上の apoB の分布強度と臨床的な効果は平行せず、なぜ LDL 吸着療法が有効であるかという点とかわる、今後解決すべき問題である。

FGS によるネフローゼ症候群において、高脂血症は本病態の一時的な原因ではなく、したがって LDL 吸着療法も従来のステロイド療法などとの併用療法として考えるべきである。最近、ステロイドには糸球体における superoxide dismutase (SOD) の活性を増加させる働きのあることが報告された¹²⁾が、ネフローゼ症候群における高脂血症の糸球体障害が、血管の粥状硬化巣¹³⁾と同様に、酸化 LDL 等の修飾 LDL によるメサングウム細胞の泡沫化や糸球体硬化の関与によると考えると、LDL 吸着により酸化 LDL 等が低下すると、ステロイド剤の効果が相対的に増強され、本症候群の改善につながる可能性があると思われた。

以上より、FGS による難治性ネフローゼ症候群に対しては、発症のなるべく初期より、パルス療法を含めたステロイド療法に LDL 吸着療法を集中して施行することが寛解導入に有効であると考えられた。今後は今回の成績をふまえ、ステロイド療法のための群と LDL 吸着療法

併用群とで prospective study を行い、その効果を検討したい。

結語

難治性ネフローゼ症候群を示す FGS に対し、早期より LDL 吸着療法を集中して施行し、コレステロールレベルを抑えつつパルス療法などのステロイド療法をすることが治療成績の改善に有効と考えられる。

文献

- 1) Mabuchi H, Koizumi J, Shimizu M, Takeda R, Hokuriku FH-CHD study Group : Development of coronary heart disease. *Circulation* 79 : 225-232, 1989
- 2) Keane WF, Kasiske BL, O'Donnell MP : Lipids and progressive glomerulosclerosis. *Am J Nephrol* 8 : 261-271, 1988
- 3) Harris KPG, Purkerson ML, Yates J, Klahr S : Lovastatin ameliorates the development of glomerulosclerosis and uremia in experimental nephrotic syndrome. *Am J Kidney Dis* 15 : 16-23, 1990
- 4) Tojyo K, Sakai S, Miyahara T : Possible therapeutic application of low density lipoprotein apheresis (LDL-A) in conjunction with double filtration plasma pheresis (DFPP) in drug-resistant nephrotic syndrome due to focal glomerular sclerosis (FGS). *J J Nephrol* 30 : 1153-1160, 1988
- 5) 八城正知, 武曾恵理, 松島宗弘, 安田和弘, 下坂幸正, 野田春夫, 河合忠一, 澤西謙次 : LDL (low density lipoprotein) アフェレーシスにより改善を示した巣状糸球体硬化症 (FGS) による難治性ネフローゼ症候群の 1 例. *透析会誌* 24 : 560-566, 1991
- 6) Churg J, Habib R, White RHR : Pathology of the nephrotic syndrome in children. *Lancet* i : 1299-1302, 1970
- 7) Marsh JB, Sparks CE : Hepatic secretion of lipoproteins in the rat and the effect of experimental nephrosis. *J Clin Invest* 64 : 1229-1237, 1979
- 8) Ground J, van Goor H, Elema JD : Histochemical analysis of focal segmental hyalinosis and sclerosis (FSGHS) lesions in various rat models of experimental nephrotic syndrome. *Kidney Int* 29 : 945A, 1986
- 9) Iverius PH : The interaction between human plasma lipoproteins and connective tissue glycosaminoglycans. *J Biol Chem* 247 : 2607-2613,

- 1972
- 10) Calvalho ACA, Colman RW, Lees RS : Platelet function in hyperlipoproteinemia. *N Engl J Med* 290 : 434-439, 1974
- 11) 木田 寛, 友杉直久, 安部俊男, 村野慶隆 : 巣状糸球体硬化症の長期予後. 厚生省特定疾患「腎糸球体障害」調査研究班昭和 57 年度業績集, p 615-624, 1983
- 12) Kawamura T, Yoshioka T, Bills T, Fogo A, Ichikawa I : Glucocorticoid activates glomerular antioxidant enzymes and protects glomeruli from oxidant injuries. *Kidney Int* 40 : 291-301, 1991
- 13) Steinberg D, Parthasarathy S, Carew TE, Khoo JC, Witztum JL : Beyond cholesterol : modifications of low-density lipoprotein that increase its atherogenicity. *N Engl J Med* 320 : 915-924, 1989