6. 急速進行性糸球体腎炎（半月体形成性糸球体腎炎） に対するアフェレシス

—第44回日本透析医学会・第42回日本腎臓学会合同ワークショップより—

原田 孝司 錦戸 雅春*¹ 河野 茂*²

長崎大学医学部附属病院腎疾患治療部 同泌尿器科*¹ 同第2内科*²

key words: 急速進行性糸球体腎炎, 半月体形成性糸球体腎炎, アフェレシス

急速進行性糸球体腎炎(RPGN)は臨床的に数週から数か月で不可逆性腎不全へ進行し、通常は1年以内に末期腎不全へ陥ると考えられている。その多くは半月体形成性糸球体腎炎(管外増殖性糸球体腎炎)の像を示す。本症は早期診断と早期の適切な積極的な治療が必須であると考えられている。今回、RPGNに対するアフェレシスの初期治療としての意義について検討したので報告した。

I. 腎疾患における流血中病因物質

腎疾患における流血中病因物質には抗GBM抗体、抗好中球細胞質抗体(P-ANCA, C-ANCA)および抗DNA抗体などの流血中抗体、流血中免疫複合体、クリオグロブリン、マクログロブリン、低比重リポ蛋白、骨髄腫蛋白、血小板因子(抗 β_2 GPI抗体、ループスアンチコアグラント)、炎症性サイトカイン、毒性因子(ペロ毒素、エンドトキシン)、細胞毒性因子などが考えられ、それぞれ腎病変に関わっていると考えられる。その中でも特にRPGNの成因に関わるものとして代表的なものは抗GBM抗体型、流血中免疫複合体型および、抗好中球細胞質抗体を主とするpauci-immune型のRPGNである。

II. アフェレシスの方法と除去効果

先にあげた病因物質の除去のために血漿の分離膜や血漿成分分画器またはリガンドでの吸着などの方法を用いた種々のアフェレシスが施行されている。抗体および免疫複合体のアフェレシスによる除去は、単純血漿交換の除去効率が良好であったが、新鮮凍結血漿の

表 腎疾患におけるアフェレシスの作用機序

異常な流血中因子の除去
抗体
免疫複合体
異常蛋白
毒性因子
過剰な生理的産物の除去
欠乏した血漿因子の補充
炎症性メディエーターの除去
免疫調節の増強
網内系機能の改善

置換が必要であり、それに対して二重膜濾過法は除去効率が少し低くなるが、少量のアルブミン置換ですみ、また血漿吸着法は処理量を多くすることにより、二重膜濾過法と同等の効果が得られた。

III. アフェレシスの作用機序

腎疾患におけるアフェレシスの作用機序としては、抗体、免疫複合体、異常蛋白および毒性因子などの過剰な生理的産物の除去、欠乏した血漿因子の補充、炎症性メディエーターの除去などにより異常な流血中因子の除去が行われ、結果として免疫調節の増強がはかれ、網内系機能の改善も得られると考えられる(表)。

IV. 抗GBM抗体型RPGN

アフェレシスを施行した抗GBM抗体型RPGNの5例では発症より1か月以内にアフェレシスを施行したか、血清クレアチニンがあまり高くない例では腎機能が長期間保持されていたが、血清クレアチニン9.0mg/dl以上の例では、透析から離脱できなかった。コ

ントロールスタディの報告では薬物療法では50～80%が末期腎不全になっているのに対し、アフェレシス併用例は25～41%であった。抗GBM抗体型RPGNに対するアフェレシスは発症早期に施行することにより、腎機能の改善および保持に対する効果が考えられた。

V. 免疫複合体 RPGN

アフェレシスを施行した免疫複合体型RPGN 17例では、発症より1か月以内にアフェレシスを施行するか、血清クレアチニンが5.0 mg/dl 以下の場合、腎機能は長期間保持されていた。一方、血清クレアチニンが8.3 mg/dl 以上の著明な高値を示した例では透析を離脱できなかった。免疫複合体型RPGNの中でループ腎炎のコントロールスタディの報告ではアフェレシスの併用でも25～55%が末期腎不全に陥っており、薬物療法のための17～39%と差がなかった。長期予後に与える効果はアフェレシス後のリバウンドのことがあり、アフェレシス後の免疫抑制に左右されることが考えられた。

VI. pauci-immune 型 RPGN

アフェレシスを施行したpauci-immune型RPGN 12例は発症より1か月以内にアフェレシスを施行した例で、長期に腎機能は保持されていた例があったが、血清クレアチニンが7.0 mg/dl 以上の例は透析を離脱できないか、敗血症、肺出血、急性肺炎などの合併症で死亡していた。Pauci-immune型RPGNのコントロールスタディの報告ではアフェレシスを施行しても末期腎不全の頻度に差がないとする報告とアフェレシス施行群で透析離脱の頻度が高い報告とがある。Pauci-immune型RPGNは高齢者に多く、強力な免疫抑制療法が困難で感染症にて不幸な転帰をとること

があり、疾患活動性がある早期の時期のアフェレシス併用の意義が考えられた。

RPGNに対するアフェレシスは発症早期で腎機能が高度障害に至る前に併用することにより、腎機能の改善を認め、透析からの離脱や末期腎不全に陥る時期を遅らせることができると考えられ、RPGNの初期治療としての効果が期待できる。しかしながら、長期的な腎機能の保持はアフェレシス後の免疫抑制の維持療法にも関わっており、今後さらなるコントロールスタディによる検討によって、アフェレシスの長期予後に関する意義が明らかになるものと考えられた。

謝辞：本研究は長崎大学医学部関連病院（長崎市立成人病センター、佐世保市立総合病院、大村市立病院）の協力を得た。

文献

- 1) Madore F, Lazarus JM, Brady HR : Therapeutic plasma exchange in renal disease. J Am Soc Nephrol 7 : 367-386, 1996
- 2) Harada T, Ozono Y, Miyazaki M, Sasaki O, Miyazaki K, Abe K, Nagashima J, Tukazaki S, Shiohita K, Ichinose H, Shimamine R, Nishikawa Y, Nishikido M, Yamaguchi K, Kohno S, Taguchi T : Plasmapheresis in the Treatment of Rapidly Progressive Glomerulonephritis. Therapeutic Apheresis 1 : 366-369, 1997
- 3) Harada T, Miyazaki M, Ozono Y, Sasaki O, Shiohita K, Kohno S, Nishikido M, Saito Y, Taguchi T : Therapeutic Apheresis for Renal Diseases. Therapeutic Apheresis 2 : 193-198, 1998
- 4) 原田孝司, 佐々木修, 浪江 智, 宮崎正信, 大園恵幸, 河野 茂, 山口耕一, 錦戸雅春, 齋藤 泰, 田口 尚 : 急速進行性糸球体腎炎（半月体形成性腎炎）における血漿交換療法. 日本アフェレシス学会雑誌 17 : 75-84, 1998