

20年後に再発し，副腎皮質ステロイド，シクロスポリン併用療法が著効した高齢者微小変化型ネフローゼ症候群の1例

吉本 敬一* 和田 隆志 岩田 恭宜 坂井 宣彦
清水 美保 古市 賢吾 横山 仁** 小林 健一*

A case of high-age minimal change nephrotic syndrome relapse after 18-year remission and effective treatment with steroid and cyclosporin combined therapy

Keiichi YOSHIMOTO*, Takashi WADA, Yasunori IWATA, Nobuhiko SAKAI, Miho SHIMIZU, Kengo FURUICHI, Hitoshi YOKOYAMA**, and Ken-ichi KOBAYASHI*

* First Department of Internal Medicine, Kanazawa University, School of Medicine,

** Division of Blood Purification, Kanazawa University Hospital, Kanazawa, Japan

We describe the clinical course of a 69-year-old woman, who suffered from minimal change nephrotic syndrome (MCNS) after long-term remission. In 1979, she was admitted to Kanazawa University Hospital due to MCNS verified by renal biopsy and was treated with oral prednisolone (initially 40 mg/day) for two years. She suffered from edema again in 1999 with massive proteinuria. Renal biopsy revealed minor glomerular abnormality without any deposition of immunoglobulins or complements. Electron microscopic findings showed extensive foot process effacement. Therefore, we diagnosed this case as a recurrence of MCNS. She was treated with the combination of methylprednisolone pulse therapy (500 mg, 3 days), oral prednisolone (20 mg/day) and cyclosporin (CyA, 3 mg/kg/day), which could induce earlier complete remission. These results suggest that recurrence after long-term remission could occur in adult-onset MCNS and that the combination therapy of prednisolone and CyA may be effective for the induction of early remission in MCNS.

Jpn J Nephrol 2000 ; 42 : 640-643.

Key words : minimal change nephrotic syndrome (MCNS), high age, recurrence, steroid, cyclosporin

緒 言

微小変化型ネフローゼ症候群 (minimal change nephrotic syndrome : MCNS) では，完全寛解後の再発がしばしば臨床上問題となる。このうち 90% 以上は，完全寛解後 4 年以内に再発し，完全寛解期間が 20 年以上を経過して再発することは稀である¹⁾。今回，われわれは完全寛解 20 年後に MCNS が再発し，ステロイド・シクロスポリン併用療法により早期に寛解導入が可能であった高齢者例を経験したので文献的考察を加えて報告する。

症 例

患 者：69 歳，女性
主 訴：浮腫
家族歴：特記すべきことなし
既往歴：50 歳時，一過性脳虚血発作
現病歴：1979 年 (49 歳)，特に誘因なく全身の浮腫，倦怠感が出現した。著明な蛋白尿を認め当科に入院し，腎生検により MCNS と診断された。経口プレドニゾン 40 mg/day 投与により 18 日目に蛋白尿は陰性化し，以後漸

* 金沢大学医学部第 1 内科，** 同 附属病院血液浄化療法部

(平成 12 年 9 月 25 日受理)

Table. Laboratory data on 2nd admission

Urinalysis		Biochemistry		Serological tests	
pH	7.0	Na	143 mEq/l	IgG	382 mg/dl
protein	(3+), 3.6 g	K	2.9 mEq/l	IgA	325 mg/dl
sugar	(-)	Cl	100 mEq/l	IgM	163 mg/dl
OB	(-)	Ca	3.8 mEq/l	ANA	< 20
oval fat body	(+)	IP	3.5 mg/dl	C ₃	70 mg/dl
Blood cell count		TP	3.6 g/dl	C ₄	32 mg/dl
WBC	5,400/ μ l	Alb	1.8 g/dl	CH ₅₀	41 U/ml
RBC	392 \times 10 ⁴ / μ l	TC	288 mg/dl	Renal function	
Hb	12.3 g/dl	BUN	11 mg/dl	24 hr Cr	66.7 ml/min
Ht	35.9%	Cr	0.5 mg/dl		
Plt	31.1 \times 10 ⁴ / μ l	UA	5.3 mg/dl		

減し 1981 年に中止した。その後、健診では蛋白尿は陰性であったが、1999 年 1 月再び特に誘因なく全身の浮腫、倦怠感を認め、蛋白尿を指摘されたため、精査・加療目的にて当科に入院となった。

入院時現症：身長 148 cm，体重 54.5 kg(+4 kg)，脈拍 72/分・整，血圧 170/98 mmHg，心音正常，肺野清明，腹部に異常なし。両眼瞼および両下肢に浮腫を認める。神経学的に異常なし。

入院時検査成績 (Table)：検尿にて蛋白尿は定性にて 3+ であり，1 日量は 3.6 g であったが血尿は認めなかった。沈渣上卵円形脂肪体が見られた。末梢血では軽度の貧血を認めるほか，血液生化学検査では血清総蛋白 3.6 g/dl，血清アルブミン 1.8 g/dl と低値であり，総コレステロール値 288 mg/dl と高く，ネフローゼ症候群を呈していた。また，血清学的検査では IgG 382 mg/dl と低値であった。補体価はいずれも正常であり，抗核抗体は陰性であった。また，24 時間クレアチニンクリアランスが 66.7 ml/min と軽度の腎機能低下を示した。

入院後経過：1979 年に施行された第 1 回腎生検所見では糸球体は 9 個観察され，いずれも minor glomerular abnormality を示し，免疫グロブリン，補体沈着は認められなかった (Fig. 1)。20 年にわたる MCNS の寛解の後再発したネフローゼ症候群の確定診断の目的で，第 2 回腎生検を施行した。観察された 8 個の糸球体はいずれも minor glomerular abnormality であった (Fig. 2a)。加えて間質の浮腫ならびに細小動脈の硝子様変性を認めたが，高血圧を認めることや眼底に Scheie HIS2 の高血圧性変化を認めたことにより，これらは加齢による影響と考えられた。また，免疫蛍光抗体法では免疫グロブリン，補体の特異的な沈着は認められなかった。電顕所見では，上皮細胞足突起

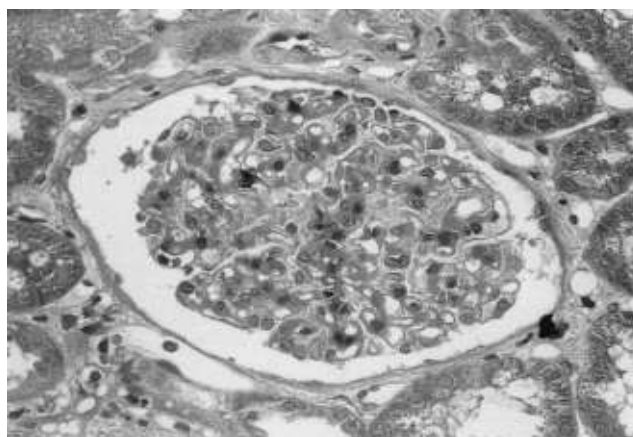


Fig. 1. Light microscopic findings of 1st renal biopsy showing minor glomerular abnormality (Original magnification \times 200)

の癒合を認めたが，高電子密度沈着物は認めなかった (Fig. 2b)。以上より，本例は MCNS によるネフローゼ症候群の再発と診断した。

本例は IgG 382 mg/dl と低値を示したため，副腎皮質ステロイド剤はじめ免疫抑制剤使用時の感染症予防を目的に γ グロブリン製剤 5 g を 2 日間，計 10 g 投与した²⁾。さらに MCNS の寛解導入目的で経口プレドニゾン 20 mg/day に加えてメチルプレドニゾン 500 mg，3 日間のステロイドパルス療法を 1 クール，ならびにシクロスポリン 3 mg/kg/day の併用投与を開始した。この際，シクロスポリンの全血トラフレベルを 50~150 ng/ml とした。その結果，蛋白尿は速やかに 5.6 g/day より 13 日目には陰性化し，血清アルブミンは 1.8 g/dl から 3.6 g/dl へ，血清総蛋白は 3.6 g/dl から 6.5 g/dl へと上昇し，28 日目には完全寛解となった (Fig. 3)。入院時に認められた高血圧はシクロスポリン投与後に悪化することはなく，アンジオテン

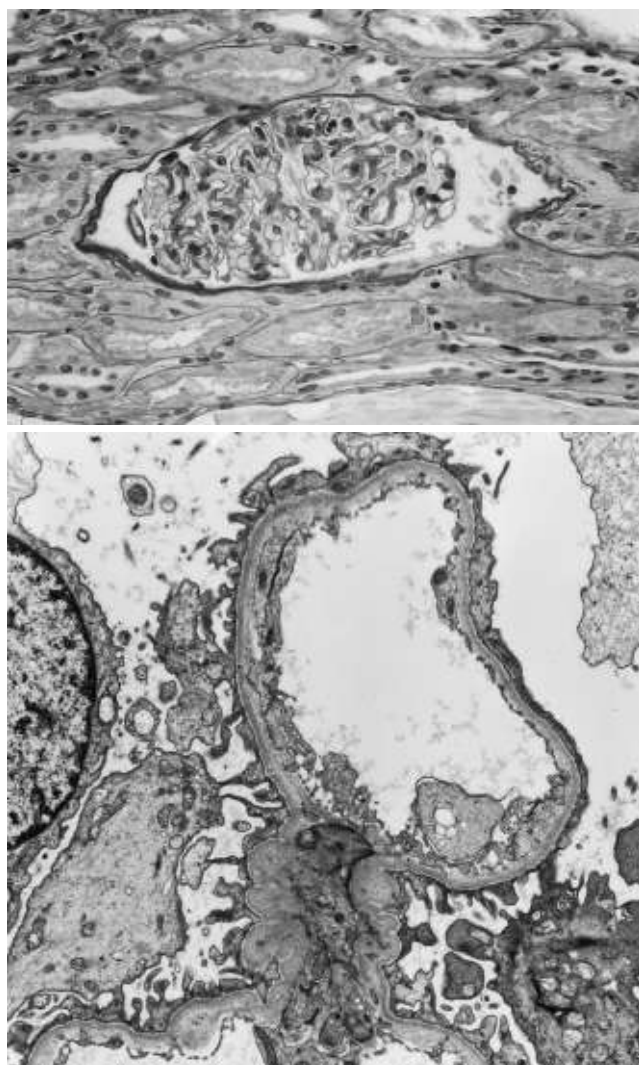


Fig. 2.

- a. Light microscopic findings of 2nd renal biopsy revealed minor glomerular abnormality. ($\times 200$)
- b. Electron microscopic findings showed the diffuse fusion of foot process of glomerular capillary epithelial cells. ($\times 5,000$)

シン変換酵素阻害薬およびカルシウム拮抗薬を投与することにより、130/70 mmHg 前後にコントロールされた。なお、シクロスポリンの副作用は認められなかった。その後、8カ月にシクロスポリンは中止し、発症1年後の現在、プレドニゾン 5 mg/day にまで減量し外来にて経過観察中であるが、再発は認められず経過は良好である。

考 察

MCNS は小児のネフローゼ症候群の約 85%，成人のネフローゼ症候群の約 20～30% を占める重要な疾患である。

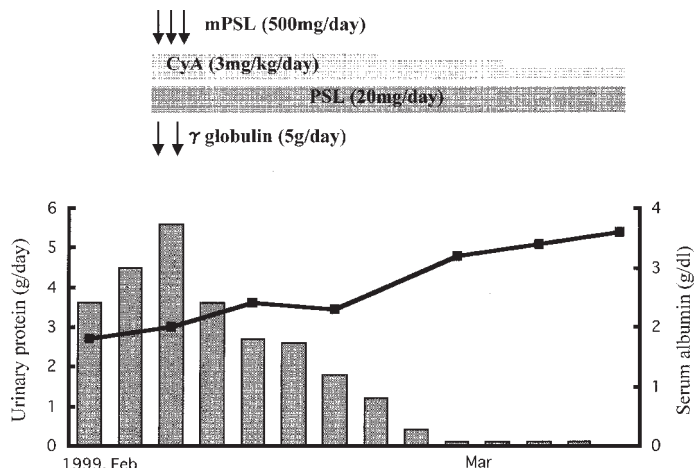


Fig. 3. Clinical course

mPSL : methylprednisolone, CyA : cyclosporine
urinary protein (■), serum albumin (—■—).

MCNS は副腎皮質ステロイド療法に対して良好に反応を示すことが多いものの、寛解後のステロイド依存性や MCNS の頻回再発がしばしば臨床的に問題となる。これまで MCNS 再発の多くは寛解後短期間で発症することが知られている。小児の MCNS については、Habib らは 4 年以上の寛解期間後の再発率は 9%³⁾、Cornfeld らは 2 年以上の寛解後の再発率は 8.6%⁴⁾ と報告している。一方、われわれは成人領域において、MCNS の再発率ならびに再発回数は若年者に比して少なく、完全寛解後の再発の 99% は 39.3 カ月以内に起こり、寛解期間が長期になるに従って再発率は著しく減少することを報告してきた^{1,5)}。さらに、高齢発症者では、若年者と比較して寛解後の初回再発までの期間が長い傾向にあり、60 歳以上での MCNS の初回再発までの平均期間は 14 カ月と報告されている^{7,8)}。これまで小児 MCNS 症例の長期寛解期間を経た後の再発については報告例があるが^{3,4,6)}、高齢者において 20 年もの長期寛解後の再発は現在のところ報告されていない。本例は初発時年齢が 49 歳と比較的高齢で、かつ 20 年の長期寛解期間を経て再発した MCNS であり、その再発の詳細な機序は不明であるものの、特異な経過を示したものと考えられる。

本例の再発時には、ステロイド・シクロスポリン併用療法を用いて早期寛解導入が可能であった。高齢者 MCNS 症例では若年者と比較して生命予後が不良であるが、これはネフローゼ症候群に伴う感染症ならびに血管障害に起因すると考えられており、できるだけ早期に寛解導入することが望ましい^{2,7)}。早期寛解導入の目的で、われわれはこ

れまで成人領域の膜性腎症⁹⁾ならびに巣状分節性糸球体硬化症¹⁰⁾に対してステロイド・シクロスポリン併用療法を試み、良好な治療成績を収めてきた。一方、小児領域においてもネフローゼ症候群に対するステロイド・シクロスポリン併用療法の有効性について報告されてきている¹¹⁾。そこで、われわれは本例を含む成人発症 MCNS 症例に対しステロイド・シクロスポリン併用療法を施行し、その結果、シクロスポリン併用群(n=4)において、治療開始から寛解までの期間が10.0±2.4日間と対照群(n=4)の16.5±6.4日に比して有意に短縮され、ステロイドの維持量への減量も早期に可能であった。また、この際、シクロスポリン併用群においてシクロスポリン中止後にMCNSが再発することはなく、シクロスポリンによる副作用も臨床的には問題とならなかった。本例においても初回発症のステロイド単独療法では蛋白尿が陰性化するまで18日を要したが、今回のステロイド・シクロスポリン併用療法では13日目には蛋白尿が陰性化し、初回と比して5日間の短縮が可能であった。この併用効果に関しては、シクロスポリンをステロイドと併用することにより、シクロスポリン自体が有するCD4陽性Tリンパ球に対する免疫抑制効果ならびに糸球体係蹄壁のサイズバリアの改善効果¹²⁾に加えて、ステロイド受容体の増強や、薬剤抵抗性蛋白であるP-glycoproteinの抑制により¹³⁾ステロイド感受性も上昇させ、相乗的に有効であった可能性が推測された。

結 語

20年の寛解期間を経てMCNSを再発し、特異な経過を示した高齢者例を報告した。本例に対し、ステロイド・シクロスポリン併用療法が再発時の早期寛解導入に有効であった。

文 献

1. Kida H, Iida H, Dohi K, Nakamoto Y, Mizumura Y, Takeuchi J. Period of freedom from relapse as an indication

- of cure in minimal change nephrotic syndrome in adults. *Nephron* 1977; 19: 153-7.
2. Ogi M, Yokoyama H, Tomosugi N, Hisada Y, Ohta S, Takaeda M, Wada T, Naito T, Ikeda K, Goshima S, Takasawa K, Kobayashi K. Risk factor for infection and immunoglobulin replacement therapy in adult nephrotic syndrome. *Am J Kidney Dis* 1994; 24: 427-36.
 3. Habib R, Kleinknecht C. The primary nephrotic syndrome of childhood: classification and clinicopathologic study of 406 cases. *Pathol Annu* 1971; 6: 417-74.
 4. Cornfeld D, Schwartz MW. Nephrosis: long term study of children treated with corticosteroids. *J Pediatr* 1966; 68: 507-15.
 5. 越野慶隆. 成人微小変化型ネフローゼ症候群の再燃について. *日腎会誌* 1986; 1: 95-101.
 6. Siegel NJ, Goldberg B, Krassner LS, Hayslett JP. Long-term follow-up of children with steroid-responsive nephrotic syndrome. *J Pediatr* 1972; 81: 251-8.
 7. Nolasco F, Cameron JS, Heywood EF, Hick J, Ogg C, Williams DJ. Adult-onset minimal change nephrotic syndrome: A long-term follow-up. *Kidney Int* 1986; 29: 1215-23.
 8. Zech P, Colon S, Pointet PH, Deteix P, Labeux M, Leitiene PG. The nephrotic syndrome in adults aged over 60: etiology, evolution and treatment of 76 cases. *Clin Nephrol* 1982; 17: 232-6.
 9. Yokoyama H, Wada T, Takasawa K, Takakuwa H, Kobayashi K. Strategies for treatment of adult nephrotic syndrome by cyclosporin A (cyclosporine). *Clin Exp Nephrol* 1999; 3: S40-7.
 10. 高澤和也. 原発性巣状糸球体硬化症の臨床病理学的検討. *金沢大学十全医学会誌* 1993; 102: 544-53.
 11. Meyrier A, Simon P, Perret G. Remission of idiopathic nephrotic syndrome after treatment with cyclosporin A. *Br Med J* 1986; 292: 789-92.
 12. Ambalavanan S, Fauvel JP, Sibley RK, Myers BD. Mechanism of antiproteinuric effect of cyclosporine in membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 1996; 7: 290-8.
 13. Okada M, Hino M, Takemura M, Fukushima K, Yoshioka K. Cyclosporin therapy in children with steroid-resistant nephrotic syndrome. *Clin Exp Nephrol* 1999; 3: S34-9.