

ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群に対する LDL-アフェレーシスの有用性に関する検討

吉澤 亜人 鈴木 寿英 上松瀬 勝男

Usefulness of LDL-apheresis for treatment of steroid-resistant nephrotic syndrome

Tsuguto YOSHIZAWA, Toshihide SUZUKI, and Katsuo KANMATSUSE

The 2nd Department of Internal Medicine, Nihon University School of Medicine
(Department of Cardiology, Surugadai Nihon University Hospital), Tokyo, Japan

Eight courses of LDL-apheresis (LDL-A) with the liposorber LA-15 system (Kaneka, Osaka, Japan) were analyzed in 6 patients with steroid-resistant nephrotic syndrome. Of the 8 courses of LDL-A, 5 were administered to treat focal glomerular sclerosis and 3 for minimal-change type nephrotic syndrome in 4 male and 4 female patients. The patients averaged 46.1 ± 12.4 years in age at the time of LDL-A. LDL-A treatment consisted of about 4,000 ml of blood plasma over 2~3 hours, and was performed 1~3 times per week and 9~12 times (average : 11.6) per course. Before and after a course of LDL-A, 24-hour urine protein, creatinine clearance (CCr), biochemistry tests, and coagulation tests (thrombin-anti thrombin III complex (TAT), plasmin- α_2 plasmin inhibitor complex (PIC), and β -thromboglobulin (β -TG)) were performed. Of the 8 courses, 4 achieved a complete remission, and one achieved a type I incomplete remission (response group). Two patients receiving the other three courses eventually required hemodialysis (non-response group). In the response group, LDL-A was administered for an average of 3.8 ± 2.0 months after the disease onset. This interval was significantly shorter than that of 23.3 ± 10.3 months in the non-response group ($p = 0.005$). Before LDL-A, TAT was 38.0 ± 19.1 and 7.6 ± 2.1 ng/ml in the response and non-response groups, respectively, showing a significant difference ($p = 0.037$). In the response group, CCr was 37.0 ± 5.0 ml/min before LDL-A, and increased significantly to 55.7 ± 12.0 ml/min after LDL-A ($p = 0.038$). The disease did not recur in the response group after an average of 37 months of follow-up.

These results indicate that LDL-A should be performed as early as possible after the onset of nephrotic syndrome, and that before LDL-A, TAT was high in the response group.

Jpn J Nephrol 2003 ; 45 : 25-31.

Key words : LDL-apheresis, nephrotic syndrome, focal glomerular sclerosis, minimal-change type nephrotic syndrome, thrombin-anti thrombin III complex

緒 言

ネフローゼ症候群はかつて難治と考えられていたが、最近抗凝固療法、ステロイド投与および同薬を用いたパルス療法、免疫抑制薬の使用、あるいはこれらを組み合わせたカクテル療法¹⁾などの治療法により寛解に持ち込める例が多くなっている。しかし、巣状糸球体硬化症 (focal

glomerular sclerosis : FGS) をはじめとして、依然これらの治療法に反応を示さない糸球体疾患も数多い。1987年 Yokoyama らが、家族性高コレステロール血症患者に施行され始めた LDL-アフェレーシス (LDL-A) を難治性ネフローゼ状態の FGS 患者に対して施行し、ネフローゼ症候群が寛解した症例を報告²⁾して以来、同療法を用いて寛解をみたネフローゼ症候群の報告がなされるようになって

きた。腎病理組織別にみると、FGS や微小変化群(minimal-change type nephrotic syndrome : MCNS)によるネフローゼ症候群に有効との報告が多い³⁾。ネフローゼを呈した FGS 患者では、5年で10~40%、10年で45~70%が透析導入となるが、完全寛解し得た患者では10年で透析に入るのは僅かに10%である。ステロイドに反応する症例は45~60%にしかすぎないことを考えると、ステロイド抵抗例に対し LDL-A を用いて尿蛋白を減少させる取り組みは大きな意義を持つことになる。

今回われわれは、ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群8例に対し LDL-A を施行し、その予後および本治療に反応した患者の特徴を検討したので報告する。

対 象

対象は Table 1 に示す 8 例(6 患者)のステロイド抵抗性ネフローゼ症候群患者で、男性 4 例、女性 4 例、年齢 46.1 ± 12.4 歳であった。LDL-A 施行前の腎生検による組織所見は MCNS 3 例(3 患者)、FGS 5 例(3 患者)であった。FGS 患者 3 名中 2 名において 1 名はネフローゼ症候群の再燃を認めたため、残り 1 名はネフローゼ状態のままであったため、再度 LDL-A を施行している。なお、生検から LDL-A 施行までの期間は 15.8 ± 10 週であった。

ネフローゼの診断は旧厚生省特定疾患「ネフローゼ症候群」調査研究班の診断基準(1973 年)に基づき、尿蛋白 3.5 g/日以上かつ血清総蛋白 6.0g/dl 未満もしくは血清アルブミン 3.0g/dl 未満とし診断を行った。全例でステロイド(プレドニゾロン 40~80mg/日)の経口投与を 8 週間以上

行ったが完全寛解ないし不完全寛解 I 型に達しなかったため、前述の研究班診断基準によりステロイド抵抗例と診断した。

なお、検体採取については患者にインフォームド・コンセントを行い同意を得た。

方 法

LDL-A は血漿分離カラムに polysulfone hollow fibers (Sulflux, 鐘淵化学工業, 大阪, 日本)を吸着装置に dextran sulfate cellulose column(Liposorba LA-15 system, 同)を用い 12 回を 1 クールとして施行した。1 例のみ透析導入となったため 9 回で終了した(平均 11.6 回)。実施期間は 40.8 ± 19.2 日であった。1 回の血漿処理量は約 4,000 ml で抗凝固薬はメシル酸ナファモスタットを用い、回路内充填 30mg, 維持量時間当たり 30mg 使用した。

第 1 回目 LDL-A 施行前および最終回 LDL-A 施行 1 時間後で採血採尿を行った。検査項目は、血清総蛋白(TP ; g/dl), 血清アルブミン(Alb ; g/dl), 血清総コレステロール(T-cho ; mg/dl), 中性脂肪(TG ; mg/dl), HDL コレステロール(HDL-cho ; mg/dl), LDL コレステロール(LDL-cho ; mg/dl), リポ蛋白(a) (Lp(a) ; mg/dl), 血清尿素窒素(BUN ; mg/dl), 血清クレアチニン(Cr ; mg/dl), 1 日尿蛋白量(UP ; g/日), 24 時間クレアチニンクリアランス(CCr ; ml/分)である。さらに凝血学的検査としてトロンビン・アンチトロンビン III 複合体(TAT ; ng/ml), プラスミン・ α_2 プラスミンインヒビター複合体(PIC ; μ g/ml), β -トロンボグロブリン(β -TG ;

Table 1. Patient profile and treatment

No.	Case	Age	Sex	Disease	Period of NS (months)	Duration of LDL-A (days)	No. of LDL-A treatment	Steroid pulse before/during LDL-A	Lipid-lowering agent	Anti-platelet agent	Prognosis
Response group											
1	CS	50	F	MCNS	2	29	12	+/+	+	+	Complete remission
2	NK	25	M	MCNS	4	54	12	+/-	-	+	Complete remission
3	ST1	51	F	FGS	7	26	12	-/-	+	+	Type I incomplete remission
4	ST2	51	F	FGS	2	27	12	-/+	+	+	Complete remission
5	NU	45	F	MCNS	4	34	12	+/-	+	+	Complete remission
Non-response group											
6	KM1	39	M	FGS	26	82	12	+/-	+	+	Type II incomplete remission
7	KM2	40	M	FGS	32	43	12	-/-	+	+	Stationary NS*
8	TM	68	M	FGS	12	31	9	+/-	-	+	Hemodialysis

MCNS : minimal-change type nephrotic syndrome, FGS : focal glomerular sclerosis, LDL-A : LDL-apheresis

* Started hemodialysis 22 months after LDL-A had stopped.

ng/ml)について検討を行った。TAT および β -TG は酵素免疫測定法(enzyme-immunoassay : EIA)で、PIC はラテックス近赤外免疫比濁法(latex photometric immunoassay : LPIA)で測定を行った。以上の項目について LDL-A 前後および各々の前値につき検討を行った。また、むくみの自覚症状出現より LDL-A を開始するまでの期間を治療前ネフローゼ期間とし検討した。さらに長期追跡可能であった 4 例につき上記各項目で検討を加えた。

測定値は平均値±標準偏差で示した。統計学的検討は paired ならびに unpaired t-test を用い、 $p < 0.05$ を有意差ありとした。

結 果

患者 8 例に対して LDL-A を施行し、診断基準に従い尿蛋白、血清蛋白および他の諸症状が最も改善した時点で再度効果判定を行ったところ、完全寛解 4 例、不完全寛解 I 型 1 例、不完全寛解 II 型 1 例、無効 1 例、透析導入 1 例という結果であった。完全寛解および不完全寛解 I 型に達した 5 例を反応群(R 群)、不完全寛解 II 型、無効例、透析導入例の 3 例を無効群(NR 群)として以下検討を行った。なお、無効例であった 1 例は 22 カ月後透析導入となった。R 群で LDL-A 施行開始から最も改善した時点までに要した時間は 82.6 ± 40.9 日であった。

1. 患者背景 (Table 1)

R 群の年齢は 44.4 ± 11.1 歳、NR 群は 49.0 ± 16.5 歳であり両群間で有意差を認めなかった。性別は R 群男性 1 例、女性 4 例、NR 群は全例男性であった。基礎疾患は R 群 MCNS 3 例、FGS 2 例、NR 群は 3 例とも FGS の症例で

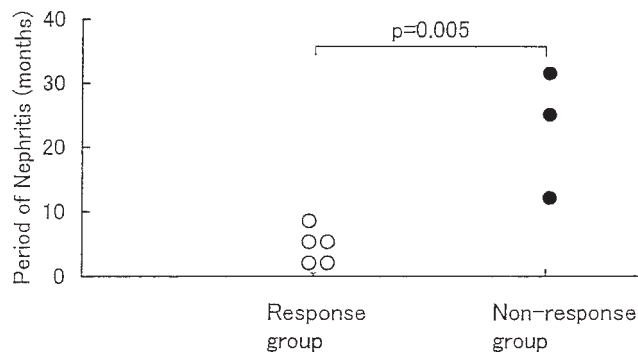


Fig. 1. Comparison of period of nephritis before LDL apheresis treatment in the response group and non-response group

The period of nephritis is significantly shorter in the response group (3.8 months) compared to the non-response group (23.3 months) ($p = 0.005$).

あった。治療前ネフローゼ期間をみると R 群 3.8 ± 2.0 カ月、NR 群 23.3 ± 10.3 カ月であり、R 群において有意に短期間であった ($p = 0.005$) (Fig. 1)。ステロイドパルス療法(メチルプレドニゾン 1g/日 3 日間静脈内投与)は LDL-A 施行前に 5 例、LDL-A 施行中に 2 例で行った。また全例で維持療法としてプレドニゾン 40~80mg/日内服を LDL-A 前より開始し LDL-A 施行期間中も継続した。R 群においてはプレドニゾンを漸減していき、内 1 例では中止が可能であった。8 例中 6 例でスタチン系抗高脂血症薬を使用した。また全例でジピリダモール(300mg/日)を併用した。

2. 各検査所見の検討

A. 脂質各検査結果

Table 2 に示すように、全例でみると T-cho は LDL-A

Table 2. Change in lipid levels

	All patients (n=8)			Response group (n=5)			Non-response group (n=3)		
	before LDL-A	after LDL-A	p value	before LDL-A	after LDL-A	p value	before LDL-A	after LDL-A	p value
Total cholesterol (mg/dl)	338.5 ± 122.1	167.4 ± 42.0	0.001	329.4 ± 110.8	161.4 ± 39.6	0.012	353.7 ± 164.6	177.3 ± 52.9	0.115
Triglyceride (mg/dl)	363.0 ± 189.3	241.8 ± 109.2	0.058	295.2 ± 125.1	213.0 ± 82.9	0.298	476.0 ± 252.0	289.7 ± 149.9	0.165
HDL cholesterol (mg/dl)	51.3 ± 27.9	55.0 ± 19.1	0.437	61.0 ± 32.1	60.4 ± 22.8	0.922	35.0 ± 5.0	46.0 ± 6.0	0.225
LDL cholesterol (mg/dl)	214.6 ± 93.4	64.1 ± 29.8	0.0004	209.2 ± 93.8	58.4 ± 30.6	0.006	223.7 ± 112.8	73.7 ± 31.8	0.099
Lp(a) (mg/dl)	117.1 ± 59.0	27.4 ± 27.1	0.001	96.2 ± 47.3	14.6 ± 3.7	0.018	152.0 ± 69.2	48.7 ± 38.0	0.058

mean \pm SD, p value : paired t-test

施行前 $338.5 \pm 122.1 \text{ mg/dl}$ より施行後 $167.4 \pm 42.0 \text{ mg/dl}$ ($p=0.001$)へ、LDL-cho は施行前 $214.6 \pm 93.4 \text{ mg/dl}$ より施行後 $64.1 \pm 29.8 \text{ mg/dl}$ ($p=0.0004$)へ、さらに Lp(a) は施行前 $117.1 \pm 59.0 \text{ mg/dl}$ より施行後 $27.4 \pm 27.1 \text{ mg/dl}$ ($p=0.001$)へ各々有意な低下を認めた。TG は $363.0 \pm 189.3 \text{ mg/dl}$ より $241.8 \pm 109.2 \text{ mg/dl}$ と有意差は認めなかったものの低下傾向を認めた ($p=0.058$)。HDL-cho は変化を認めなかった。R 群では T-cho $329.4 \pm 110.8 \text{ mg/dl}$ より $161.4 \pm 39.6 \text{ mg/dl}$ ($p=0.012$)へ、LDL-cho $209.2 \pm 93.8 \text{ mg/dl}$ より $58.4 \pm 30.6 \text{ mg/dl}$ ($p=0.006$)へ、Lp(a) $96.2 \pm 47.3 \text{ mg/dl}$ より $14.6 \pm 3.7 \text{ mg/dl}$ ($p=0.018$)へ各々有意に低下、TG は $295.2 \pm 125.1 \text{ mg/dl}$ から $213.0 \pm 82.9 \text{ mg/dl}$ ($p=0.298$)へ低下傾向、HDL-cho は $61.0 \pm 32.1 \text{ mg/dl}$ より $60.4 \pm 22.8 \text{ mg/dl}$ ($p=0.922$)で変化を認めず、全例における結果と同様であった。NR 群においても T-cho, TG, LDL-cho, Lp(a)が低下傾向を示し、HDL-cho は不変であった。

B. 蛋白各検査結果

UP は R 群において LDL-A 施行前 $11.7 \pm 10.5 \text{ g/日}$ より施行後 $0.8 \pm 0.8 \text{ g/日}$ となりネフローゼ状態を脱した。NR 群では施行前 $9.7 \pm 5.0 \text{ g/日}$ から施行後 $10.5 \pm 6.0 \text{ g/日}$ と不変であった (Fig. 2a)。TP および Alb は R 群では増加傾向を示したが有意差は認められなかった (Fig. 2b)。

C. 腎機能検査結果

BUN は両群とも有意差は認められなかったが、Cr は R 群において施行前 $1.2 \pm 0.3 \text{ mg/dl}$ より施行後 $0.9 \pm 0.3 \text{ mg/dl}$ へ有意に改善した ($p=0.03$)。NR 群では $1.3 \pm 0.3 \text{ mg/dl}$ より $3.4 \pm 3.5 \text{ mg/dl}$ へ悪化傾向を認めた ($p=0.42$)。CCr は R 群で施行前 $37.0 \pm 5.0 \text{ ml/分}$ より施行後 $55.7 \pm 12.0 \text{ ml/分}$ へ有意に改善した ($p=0.038$) (Fig. 2c)。NR 群においては $48.4 \pm 25.5 \text{ ml/分}$ より $35.6 \pm 36.4 \text{ ml/分}$ へと有意差は認めなかったが悪化傾向を示した ($p=0.18$)。

D. 凝血的因子検査結果

TAT は全例において施行前 $26.6 \pm 21.4 \text{ ng/ml}$ より施行後 $6.4 \pm 3.0 \text{ ng/ml}$ へ有意に低下した ($p=0.02$)。R 群では $38.0 \pm 19.1 \text{ ng/ml}$ より $7.4 \pm 3.4 \text{ ng/ml}$ へ有意に低下 ($p=0.01$)、NR 群では $7.6 \pm 2.1 \text{ ng/ml}$ より $4.6 \pm 0.9 \text{ ng/ml}$ へ低下傾向 ($p=0.051$)を示した。さらに両群において LDL-A 施行前の値を比べると R 群で有意に高値であった ($p=0.037$) (Fig. 3a)。このため TAT 値につき他検査データとの間で重回帰分析を行ったが有意差はなかった。PIC, β -TG はともに LDL-A 施行前後および両群間で有意差は認めなかった (Fig. 3b, c)。

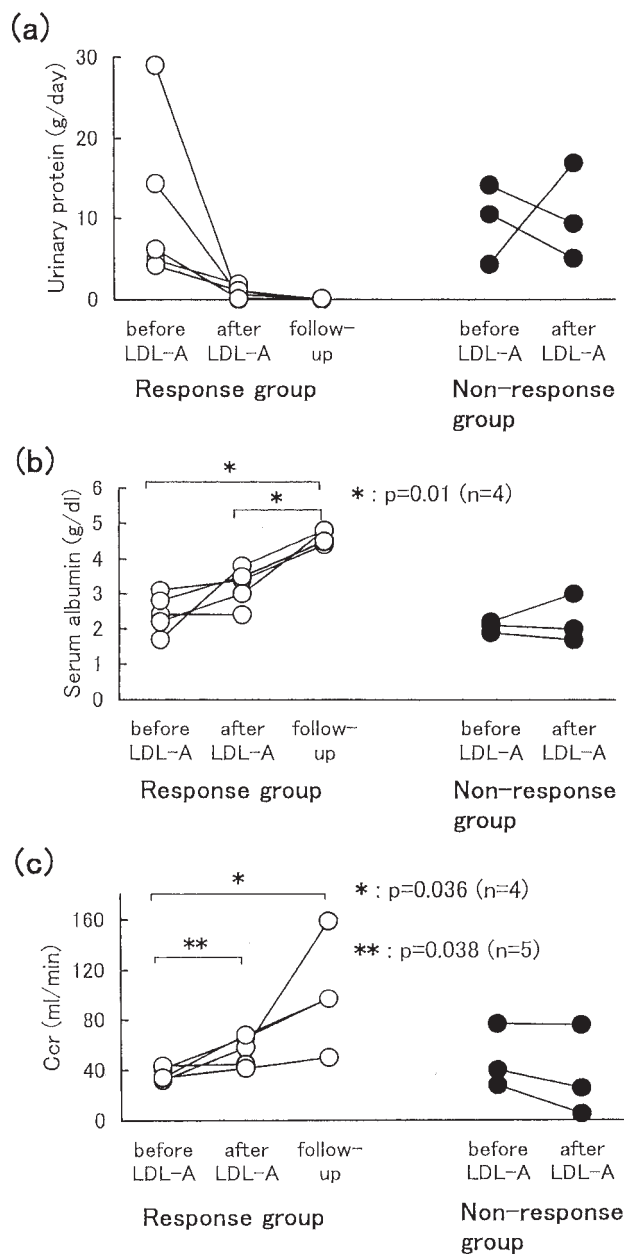


Fig. 2. Change of urine protein (a), serum albumin (b) and creatinine clearance (c) after LDL apheresis treatment in both groups

3. 長期追跡データよりの検討

R 群 5 例中長期観察可能であった 4 例につき検討を行った。追跡期間は 37.0 ± 16.0 カ月 (最長 56 カ月) である。いずれの症例も完全寛解状態を持続している。各検査データを見てみると TP が LDL-A 終了時点において $5.3 \pm 0.6 \text{ g/dl}$ であったが、長期追跡時には $6.8 \pm 0.3 \text{ g/dl}$ へ有意に上昇 ($p=0.03$) 正常範囲内に復している。同様に Alb も $3.4 \pm 0.3 \text{ g/dl}$ より $4.5 \pm 0.2 \text{ g/dl}$ へ有意な上昇を認めた ($p=0.01$) (Fig. 2b)。また、CCr は LDL-A 終了時 $58.4 \pm 12.0 \text{ ml/}$

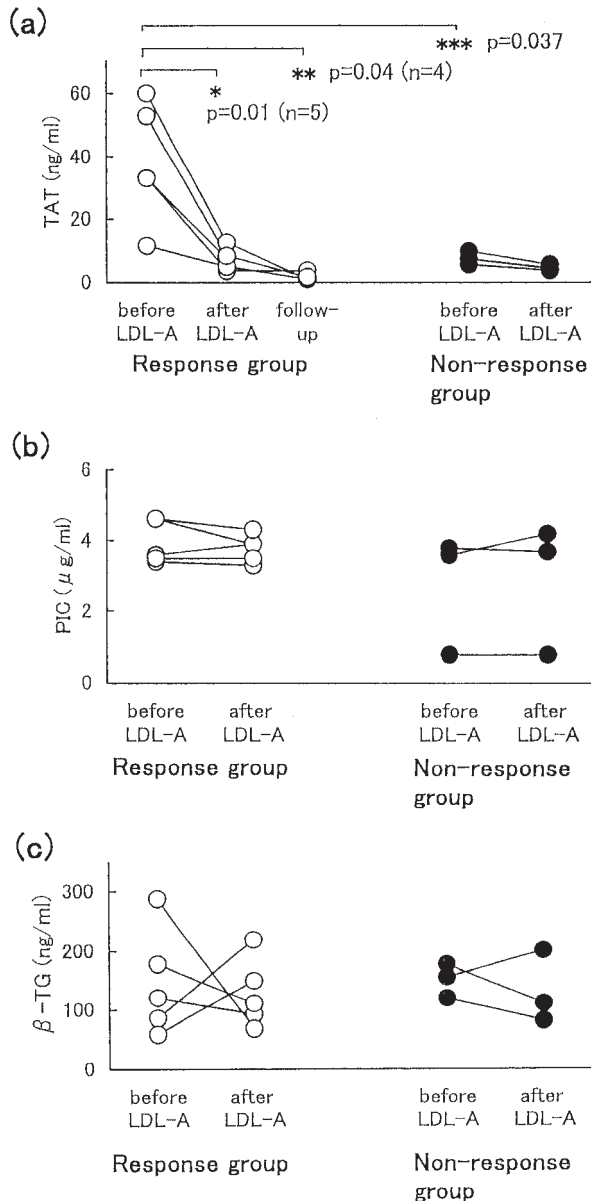


Fig. 3. Change in TAT(a), PIC(b) and β -TG(c) after LDL apheresis treatment in both groups

分, 長期追跡時 85.5 ± 26.9 ml/分で有意差はなかったが改善傾向を認めた ($p=0.07$) (Fig. 2c)。

考 察

ネフローゼ症候群において二次性高脂血症を呈する機序として尿中へのアルブミンの喪失に関連し, 肝での apoB を含んだりポ蛋白の合成亢進が起きるためだといわれており⁴⁾, 増加した LDL, VLDL が糸球体病変をさらに悪化させることが解明されている⁵⁾。このため積極的に高脂血症を是正するようになってきており, HMG-CoA 還元酵

素阻害薬などをはじめとして様々な薬剤で治療されてきたが, 寛解まで持ち込める報告例はなかった。1980年代後半に FGS 患者に対し LDL-A を応用し寛解に至る例が報告されて以来, 多数の同様な報告例が相次ぎ, 現在ではその効果は認識されている。

本研究では治療前ネフローゼ期間は R 群で有意に短かった。八城らも同様の報告をしている⁶⁾。また横山らの報告では改善群で年齢が若く糸球体に硬化がないが非改善群では 20%以上の糸球体に硬化が認められている⁷⁾。本研究においては LDL-A 後に生検を施行していないが, ネフローゼ期間が短い症例では糸球体硬化が軽度であることが推測され, 治療に反応することが考えられる。

トロンビン・アンチトロンビン III 複合体 (thrombin-antithrombin III complex : TAT) は, 凝固亢進によりプロトロンビンよりできるトロンビンがその生理的阻止因子であるアンチトロンビン III と 1:1 の分子比で不可逆的に結合することによりできた複合体である。分子量は 80,000, 血中半減期は 10~15 分で, 腎機能や透析による除去の影響は受けず, 凝固亢進状態を迅速かつ高い感受性をもって診断することができる凝固系マーカーである。一方, プラスミン・ α_2 プラスミンインヒビター複合体 (plasmin- α_2 plasmin inhibitor complex : PIC) は, プラスミンとその生理的阻止因子である α_2 プラスミンインヒビターとの複合体で線溶系のマーカーである。分子量 180,000, 半減期約 6 時間であり, TAT と同様, 腎機能や透析除去の影響は受けない。 β -トロンボグロブリン (β -thromboglobulin : β -TG) は血小板の α 顆粒にある分子量 8,500 の蛋白で, 血小板活性化の際に放出される⁸⁾。今回, 以上 3 項目をそれぞれ凝固系, 線溶系, 血小板系のマーカーとして測定したが, LDL-A 開始前の TAT 値において両群間に有意差を認めた。R 群で高値であった理由は明確ではない。一般にネフローゼ状態では免疫学的機序により内因系血液凝固亢進が起きる。この凝固能亢進に呼応して線溶能も亢進しており, ネフローゼ症候群での過凝固状態は凝固能がそれに拮抗する線溶能を凌駕した状態と理解できる。本研究では, 両群間において 1 日尿蛋白, 血清総蛋白, 血清アルブミン, さらには総コレステロールや LDL コレステロールなどの脂質項目で LDL-A 前値に差はなく, TAT 値が直接ネフローゼ症候群の重症度のみを表しているとは考えにくい。今回, 他検査結果との間で重回帰分析を行ったが有意差はなく, TAT 高値を予測させるパラメータははっきりしなかった。前述のごとく R 群で治療前ネフローゼ期間が有意に短い。したがって, TAT は発症からの期間に

左右される可能性がある。また凝固系に影響を及ぼす薬剤による修飾も考慮しなければならない。本研究では全例でジピリダモールを内服していた。ジピリダモールは抗血小板凝集作用を持つことが知られているが、同剤は β -TG に対し特に変化を示さないことが明らかにされている⁹⁾。TAT, PIC に関連した報告はなされていない。

LDL-A 後 R 群で TAT が有意に低下したが、原因として以下の 3 つの可能性が考えられる。

1) LDL の吸着カラムとして使用しているデキストラン硫酸カラムが血液凝固因子を吸着した結果、TAT が低下した可能性。デキストラン硫酸カラムは陰性荷電を帯びており、その性質上、内因系血液凝固が活性化される。このため内因系血液凝固にかかわる XII, プレカリクレイン, 高分子キノーゲン(HMWK), XI, IX 因子は LDL-A 後減少することがわかっている。一方、同じ内因系の VIII 因子, 共通系の X, V, I (フィブリノーゲン) 因子は von Willebrand factor や LDL, VLDL とともにデキストラン硫酸カラムに吸着される¹⁰⁾。このためトロンビン生成量が減少し、結果として TAT が低下する可能性が考えられる。

2) デキストラン硫酸カラムが直接 TAT を吸着した可能性。前述のごとく TAT は透析では除去されないが、デキストラン硫酸カラムについてはいまだ報告がない。

3) 過凝固状態が是正されネフローゼ症候群が寛解した結果、TAT が低下した可能性。凝固因子の吸着除去は凝固能亢進状態にあるネフローゼ症候群にとっては糸球体毛細血管内の血栓形成を阻止することになり、糸球体微小循環改善につながる可能性がある。横山らは凝固過程の最終産物である fibrinopeptide A と fibrinopeptide B β 15-42 が LDL-A 後に大きく低下し、TxB2/6-Keto-PGF1 α 比も低下していたことを報告した。これらはネフローゼ症候群の凝固亢進状態に関係しており、LDL-A でそれらの因子が改善し、腎機能に好結果をもたらしたと想定している⁷⁾。

今回、R 群ばかりでなく NR 群においても TAT の低下が認められたことより、LDL-A により凝固因子の吸着もしくは直接的な TAT 吸着が起こったものと考えられる。また、R 群では TAT が大きく低下しているが、前値が高かったことから NR 群に比べより十分な吸着が得られた可能性がある。さらに吸着により凝固因子が是正された結果ネフローゼ状態が回復し、この両者が相補的に作用し TAT がより大きく低下したものと考えられる。

R 群においてクレアチニンクリアランスが有意に改善したが、これは LDL-A により尿蛋白が改善した結果、膠質浸透圧が改善し腎血流量が増加したためと考えられる。

Muso らは低値、高値にかかわらず LDL-A によりクレアチニンクリアランスは正常値に近づくと報告している¹¹⁾。さらに尿蛋白改善とともに腎機能が改善したとの報告はほかにもあり^{6,12)}、われわれの結果と合致している。

本研究では MCNS と FGS を併せて検討した。MCNS の発症機序は、細胞性免疫の異常により産生される何らかのサイトカインがチャージバリア障害を引き起こすものと想定されている^{13,14)}。また、FGS では血液中に尿蛋白を増やす液性因子の存在が示唆されているが、やはり同定はできていない¹⁵⁾。そもそもステロイド抵抗性の MCNS と FGS を連続する病態と考えるか、独立した疾患と考えるかについては一定の見解は得られておらず、FGS へ移行するような MCNS 例では組織所見上糸球体容積が大きい¹⁶⁾との指摘もあるが、いまだ議論の余地が多い。初回腎生検にて MCNS と診断されステロイド感受性であったが、その後抵抗性になり、2 回目の腎生検では糸球体硬化が認められることも多く、今回検討した症例においても今後このような経過をたどる例が含まれている可能性は否定できない。

現在のところ、LDL-A の頻度については、Yashiro らの報告¹⁷⁾によると週に 2 回の割合で施行するのが望ましいとの指針が示されているが、いつまで持続すべきかの結論にはいまだ定見がない。寛解例において長期予後を検討した報告では、治療中止後 1 年目に再発した例⁷⁾ や治療終了 2 年後に 17 例中 13 例(76%)で寛解を保っていた報告¹¹⁾がある。われわれは完全寛解をみた 4 例で 37.0 \pm 16.0 カ月経過観察を行い全例完全寛解を保っている。内 1 例は最長 56 カ月間ステロイドの投薬なしに完全寛解を継続しており、LDL-A にていったん完全寛解に至った例では、その後 LDL-A を施行せずともかなりの長期間にわたり再燃を防ぐことが可能であると考えられる。

結 語

ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群を呈する FGS(5 例)、MCNS(3 例)に対し LDL-A を試み 8 例中 5 例(完全寛解 4 例、不完全寛解 I 型 1 例)で改善を認めた。LDL-A はネフローゼ症候群発症後、可能な限り早期に施行すべきであり、反応群では LDL-A 前の TAT が高値であった。

本論文の要旨は第 31 回日本腎臓学会東部学術大会(山梨, 2001 年 10 月)および第 47 回日本透析医学会学術集会(東京, 2002 年 7 月)にて発表した。

文 献

1. Ponticelli C, Zucchelli P, Imbasciati E, Cagnoli L, Pozzi C, Passerini P, Grassi C, Limido D, Pasquali S, Volpini T, Sasdelli M, Locatelli F. Controlled trial of methylprednisolone and chlorambucil in idiopathic membranous nephropathy. *N Engl J Med* 1984 ; 310 : 946-50.
2. Yokoyama K, Sakai S, Yamamoto H, Tojo K, Tada N, Suzuki M, Sakai O. Therapeutic LDL apheresis in patients with drug-resistant nephrotic syndrome and with severe glomerular nephritis with hyperlipidemia. *Therapeutic Plasmapheresis* 1990 ; 8 : 50-5.
3. 岡田知也, 高橋 創, 小倉 誠, 中尾俊之, 清水 亨. LDL 吸着療法を契機にシクロスポリンが奏功したステロイド抵抗性微小変化型ネフローゼ症候群の一例. *日腎会誌* 1996 ; 38 : 46-51.
4. Marsh JB, Sparks CE. Hepatic secretion of lipoproteins in the rat and the effect of experimental nephrosis. *J Clin Invest* 1979 ; 64 : 1229-37.
5. Keane WF, Kasiske BL, O'Donnell MP. Lipids and progressive glomerulosclerosis. A model analogous to atherosclerosis. *Am J Nephrol* 1988 ; 8 : 261-71.
6. 八城正知, 武曾恵理, 松島宗弘, 名倉良一, 澤西謙次. 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. *透析会誌* 1992 ; 25 : 1363-8.
7. 横山啓太郎, 大井景子, 酒井聡一. ネフローゼ症候群—成人. *腎と透析* 2000 ; 49 : 81-7.
8. 安藤亮一. 血液浄化法における凝固線溶マーカーの意義. *臨牀透析* 1993 ; 9 : 1449-55.
9. 竹原和彦. Dipyridamole(Persantin)の抗 PDGF 作用. *薬理と治療* 1990 ; 18 : 381-7.
10. 小嶋俊一. LDL アフェレシスと凝固因子. *日本アフェレシス学会雑誌* 1996 ; 15 : 275-81.
11. Muso E, Mune M, Fujii Y, Imai E, Ueda N, Hatta K, Imada A, Takemura T, Miki S, Kuwahara T, Takamitsu Y, Tsubakihara Y, the Kansai FGS LDL Apheresis Treatment (K-FLAT) Study Group. Significantly rapid relief from steroid-resistant nephrotic syndrome by LDL apheresis compared with steroid monotherapy. *Nephron* 2001 ; 89 : 408-15.
12. 酒井聡一, 宗 正敏, 飯野靖彦, 大坪 修, 杉野信博. 難治性ネフローゼ症候群に対する LDL 吸着療法の臨床効果—多施設共同研究成績—. *腎と透析* 1992 ; 33 : 321-8.
13. Heslan JM, Branellec AI, Pilatte Y, Lang P, Lagrue G. Differentiation between vascular permeability factor and IL-2 in lymphocyte supernatants from patients with minimal-change nephrotic syndrome. *Clin Exp Immunol* 1991 ; 86 : 157-62.
14. Matsumoto K, Kanmatsuse K. Augmented interleukin-18 production by peripheral blood monocytes in patients with minimal-change nephrotic syndrome. *Am J Nephrol* 2001 ; 21 : 20-7.
15. Zimmerman SW. Increased urinary protein excretion in the rat produced by serum from a patient with recurrent focal glomerular sclerosis after renal transplantation. *Clin Nephrol* 1984 ; 22 : 32-8.
16. Fogo A, Hawkins EP, Berry PL, Glick AD, Chiang ML, MacDonell RC Jr, Ichikawa I. Glomerular hypertrophy in minimal change disease predicts subsequent progression to focal glomerular sclerosis. *Kidney Int* 1990 ; 38 : 115-23.
17. Yashiro M, Muso E, Matsushima M, Nagura R, Sawanishi K, Sasayama S. Two-compartment model of cholesterol kinetics for establishment of treatment strategy of LDL apheresis in nephrotic hypercholesterolemia. *Blood Purif* 1994 ; 12 : 317-26.