

症例報告

LDL 吸着療法とシクロスポリン A の併用で寛解した膜性腎症によるネフローゼ症候群の 1 例

奥田 康輔¹ 桜井 俊宏² 石井恵里子¹
浅野 泰¹ 草野 英二¹

LDL 吸着療法 (LDL-A) とシクロスポリン A (CyA) の併用によって寛解が得られた膜性腎症 (MN) によるネフローゼ症候群 (NS) の 1 症例を経験した。

症例：72歳，男性。2000年11月，全身浮腫にて小山市民病院を受診し，NS と診断された。腎生検にて MN (stage I) と診断された。尿蛋白 (UP) は 10.1 g/日認め，プレドニゾン (PSL) 30mg より投薬を開始したが治療抵抗性で，2001年1月，CyA 100mg の投与開始し，一旦 UP は 1.4 g/日まで減少した。しかし同年9月，UP は 9.5 g/日と再増加したため CyA 100mg 併用下に計 4 回の LDL-A を施行した。治療 2 ヶ月後から UP 1～2 g/日まで減少し，不完全寛解となった。

難治性ネフローゼ症候群に LDL-A を行い，それまで効果の少なかった CyA に対する反応性が改善し，寛解へ導ける可能性があることが示唆された。

(キーワード：LDL 吸着療法，シクロスポリン A，ネフローゼ症候群，膜性腎症)

I はじめに

LDL 吸着療法 (LDL-A) はデキストラン硫酸を充填したセルロースカラム (Liposorber) により血中の LDL を選択的に取り除く方法で，家族性高脂血症の治療法として確立されている。難治性ネフローゼ症候群では巣状糸球体硬化症 (FGS) に対して臨床応用されており，その効果が報告されている¹⁻³⁾。しかし，その他の原因による一次性ネフローゼ症候群に対して効果が認められたという報告は少ない^{9,10)}。今回我々は，LDL-A とシクロスポリン A (CyA) の併用によって不完全寛解の得られた膜性腎症 (MN) によるネフローゼ症候群 (NS) の 1 症例を経験し，CyA の作用機序を考える上で，また FGS 以外の原因による LDL-A も有用であることが示唆されたので，若干の考察を加えて報告する。

II 症例

患者：72歳男性

主訴：下腿浮腫

家族歴，既往歴：特記すべきことなし

現病歴：1988年 (60歳) より検診で尿蛋白 (UP) を指摘されていた。2000年7月頃より下腿浮腫が出現し，11月14日 NS の診断で小山市民病院内科第一回目の入院となった。TP 5.0 g/dl, Alb 2.3 g/dl, T.Chol 295 mg/dl, UP 10.1 g/日認め，11月20日に施行された腎生検で膜性腎症 (MN) と診断された (stage I)。プレドニゾン (PSL) 30mg, エナラプリル 10mg, アトルバスタチン 10mg の投与を開始したところ UP は 5.2 g/日と減少傾向を認め，浮腫も消失したため 12月23日退院となった。しかし，2001年1月18日の外来受診時，顔面浮腫，UP 7.6 g/日認めため，第 2 回目の入院となった。同日よりシクロスポリン A (CyA) 100mg/日の投与を開始し，PSL は徐々に減量した。UP 1.4 g/日まで減少したため，3月5日 PSL 10mg/日投与量にて退院となった。

同年9月18日の外来受診時，UP 9.5 g/日，

1) 自治医科大学付属病院 腎臓科
2) 小山市民病院 腎臓内科



PAM 染色

PAM 染色にて小さい散在生の deposit を基底膜上皮側に認める。

電顕像

顆粒状の deposit を基底膜上皮側に認める

図 1 腎組織所見

表 1 Laboratory findings on admission

〈血算〉			
WBC	7500/ μ l	Na	142mmol/l
RBC	374×10^4 / μ l	K	4.0mmol/l
Hb	11.7 g/dl	Cl	110mmol/l
Hct	35.5%	Ca	8.0mg/dl
MCV	94.8fl	P	3.0mg/dl
Plt	18×10^4 / μ l	TC	302mg/dl
〈生化学〉			
TP	4.3 g/dl	HDL-C	56mg/dl
Alb	2.2 g/dl	TG	478mg/dl
BUN	24.7mg/dl	LDL*	708mg/dl
Cr	0.9mg/dl	〈新尿〉	
UA	7.6mg/dl	蛋白	(3+)
T-bil	0.3mg/dl	潜血	(+)
ALP	203mU/ml	沈渣	
GOT	20mU/ml	RBC	6-10/E
GPT	22mU/ml	WBC	1-2/E
LDH	230mU/ml	扁平上皮	1-2/A
γ -GTP	56mU/ml	硝子円柱	3-4/A
CPK	122mU/ml	顆粒円柱	3-4/A
〈蓄尿〉			
		尿蛋白	4.92 g/day
		CCr	114L/day

TP4.3 g/dl, T.Cho302mg/dl, 胸部 X 線にて胸水貯留が認められた。ステロイド抵抗性に加えて、免疫抑制剤にも抵抗性であることから、

LDL-A 治療目的に第 3 回目の入院となった。入院時現症：身長159.2cm, 体重67.4kg, 意識清明, 血圧：190/92mmHg, 脈拍：77/min・整,

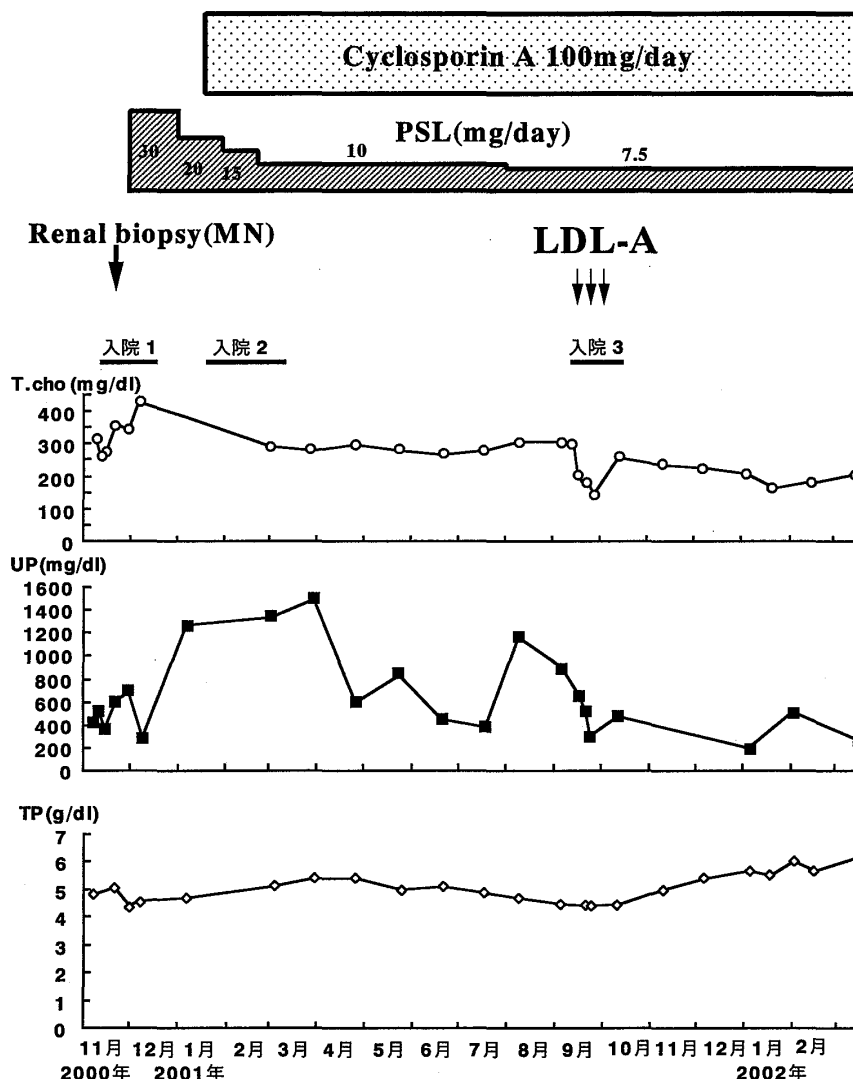


図2 臨床経過

体温36.5℃，眼瞼結膜に貧血を認めず。胸腹部に異常認めず。下腿浮腫を認めた。入院時検査所見(表1)：蓄尿検査では1日蛋白量4.92gを認めたが，腎機能は保たれていた。血液検査ではTP4.3g/dl, Alb2.2g/dlと低蛋白血症を認め，T.Cho302mg/dl, LDL708mg/dl, TG478mg/dl, と高値であった。臨床経過(図2)：9月25日，28日，10月2日，5日と計4回のLDL-Aを施行した。エナラプリルはLDL-Aで用いるデキストラン硫酸カラムとの併用が禁忌のため一時中止した。3回目は溶血をおこしたため途中で中止した。血漿処理量とデータの推移は表2，図3の通りで，T.Cho, LDL, TGは治療後に低下を認めた。腎機能には明らかな変化を認めなかった。入院中，尿蛋白量の減少は認められず，

10月10日退院したが，その後も外来にて食餌療法(50g/日の蛋白制限，5g/日の塩分制限)を行うと共に，CyA100mg, PSL7.5mg, アトルバスタチン10mg, エナラプリル10mg, ジピリダモール300mgを継続投与した。治療2ヵ月後の12月19日頃から，UPは減少傾向となり，TP, Albも徐々に上昇した。2002年3月28日の段階でT.Cho209mg/dl, UP1.2g/日, TP6.2g/dl, Alb3.6g/dlまで改善，浮腫も消失し全身状態良好で経過している。

III 考察

ネフローゼ症候群の治療法として，免疫抑制療法は免疫複合体など，病態に關与する物質の新たな生成を抑制する治療法であるのに対し

表 2 LDL apheresis 前後の各種臨床

	9月25日	9月28日	10月2日	10月5日
血漿処理量 (L)	1.4	4	0 (溶血のため中止)	4
T-cho (mg/dl)	前304/後173	前209	前177	前183/後83
LDL (mg/dl) *	前708/後317	前414	前322	334
TG (mg/dl)	前411/後200	前360	前307	前310/後87
UP (g/day)	4.9	6.6	5.3	3.09
CCr (L/day)	114	133	75	103

*LDL はデキストラン硫酸沈殿法にてリポ蛋白分画として測定した。

基準値：LDL：190-580mg/dl

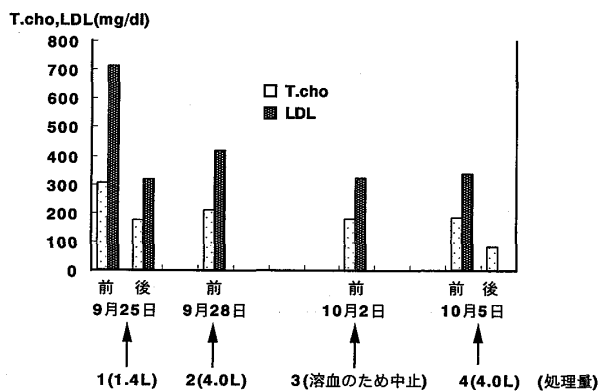


図 3 LDL apheresis 前後の LDL と総 Cholesterol 値の変化

て、アフェレシス療法は、すでに血中に存在し、病態に関わる液性因子の除去を目的とした治療法である¹¹⁾。この液性因子には後述する LDL も含まれており、LDL の除去を目的としたアフェレシス療法が LDL-A である。

1982年 Moorhead らは高脂血症が糸球体硬化を促進し、腎障害を悪化させることを初めて報告した¹²⁾。その後 NS の尿蛋白減少効果をねらって、高脂血症の治療薬である HMG-CoA 還元酵素阻害薬が積極的に用いられるようになったが、期待された程の効果は認められなかった。

1987年、Tojo らは FGS によるネフローゼ症候群で二重膜濾過血漿交換療法 (DFPP) 併用下に初めて LDL-A を応用 (DFPP と直列で LDL-A を使用) し、改善した例を報告した¹⁾。その後も各種薬剤に治療抵抗性の FGS で LDL-A が有効であったという報告が相次いでいる²⁻⁸⁾。Muso らは FGS, MCNS によるステロイド抵抗性 NS の患者 17 名 (FGS 14 名, MCNS 3 名) に対し LDL-A を施行し、ステロイド単独

治療群 10 名 (FGS 9 名, MCNS 1 名) と比較して有意に寛解率が上昇し、寛解に至るまでの日数も短縮できたことを報告した⁸⁾。

FGS において高 LDL 血症の改善が尿蛋白減少効果を示す理由としては、次のような機序が考えられている。すなわち、ひとたび腎糸球体構成細胞が障害された場合、LDL が糸球体内に流入すると内皮細胞、メザンギウム細胞、マクロファージから産生されたフリーラジカルが LDL の酸化を促進する。糸球体内の酸化 LDL の蓄積が進むと、マクロファージの貧食により foam cell が形成される。この foam cell から各種 chemical mediator が放出されたり、サイトカイン産生が促進され、組織障害が進む。その過程で糸球体基底膜の組成や陰性荷電が変化し、尿蛋白が増加する。LDL-A は腎糸球体に流入する LDL の絶対量を減少させるとともに、高 LDL 血症下で生じる炎症の機転も遮断することで、尿蛋白を減少させると想定されている^{2-8,11)}。

酒井らは高脂血症を合併し、ステロイド、免疫抑制薬などに治療抵抗性の NS 16 例 (FGS 13 例, MN 3 例) に LDL-A を行い、そのうち 9 例 (56%) に有効であり、いずれも FGS の患者であったと報告している。この検討では、MN の患者では 3 例中 1 例のみ、一過性に尿蛋白が 15 g/日から 1 g/日まで減少したが、その後再び増加し、他の 2 例では無効であった⁵⁾。

難治性 NS で LDL-A を行う症例は、すでに免疫抑制薬が投与されている場合が多い。岡田らは PSL, CyA, ミゾリピンに治療抵抗性の NS を呈した MCNS 患者に LDL-A を行い、完全寛解を得たと報告し、その機序として血中

LDL 濃度の低下により CyA の反応性が高まったためと報告している⁹⁾。すなわち、CyA の 40-60% は主にリポ蛋白と結合し、細胞膜の LDL receptor を通して吸収されると推測されており、高脂血症下では LDL receptor の down regulation がおこるので、LDL-A により高 LDL 血症が改善すると、CyA の細胞内への取組みが促進され、効果が発現するというものである。

我々の症例もあらかじめ CyA 投与下に LDL-A が施行され、その後 1~2 ヶ月してから尿蛋白が減少しており、同様の機序を推察することができる。MN に対して LDL-A を行って寛解を得た報告は、Ideura らの腎移植後の MN 例がある¹⁰⁾。この症例でも免疫抑制薬を使用しており、同様の機序で寛解した可能性がある。現在まで原発性 MN での報告は著者らの調べた範囲ではなく、本症例は CyA の効果発現と脂質代謝との関連を考察する上で貴重な症例と思われた。また、上述以外にも移植後の膜性増殖性糸球体腎炎に対する血漿交換療法や糖尿病性腎症に対しての LDL-A の効果も論じられており¹¹⁾、今後アフェレシス療法がより多くの疾患に対して応用され、効果を上げることが期待される。

IV 結語

PSL; CyA によって寛解が得られなかった MN による難治性 NS に、LDL-A を併用することで寛解を得ることができた。現在 LDL-A は FGS による難治性 NS に対して効果が認められているが、FGS 以外の原因による難治性 NS に対しても、CyA の併用下に試みる価値があると思われた。

引用文献

- 1) Tojo K, Sakai S, Miyahara T : Therapeutic trial of low density lipoprotein apheresis (LDL-A) in conjunction with double filtration plasmapheresis (DFPP) in drug-resistant nephrotic syndrome due to focal glomerular sclerosis (FGS). *Prog Clin Biol Res* 337 : 193-194, 1990
- 2) 服部元史, 川口 洋, 小松康広, 他 : 著明な高脂血症を合併した小児期難治性ネフローゼ症候群 (FGS) 例に対する LDL 吸着療法の試み. *日小児会誌* 93 : 1517-1521, 1989
- 3) 岩堀 徹, 吉田雅治, 杉浦美砂, 他 : 高度腎機能障害を伴うネフローゼ症候群に対して LDL 吸着療法を施行し、著明な尿蛋白の減少が認められた巣状糸球体硬化症の一例. *日腎会誌* 38 (2) : 91-97, 1996
- 4) 吉田篤博, 武田朝美, 福田道雄, 他 : LDL 吸着療法が著効を示した巣状糸球体硬化症 (FGS) の 2 症例. *腎と透析* 48(2) : 269-273, 2000
- 5) 酒井聡一, 宗 正敏, 飯野靖彦, 他 : 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* 33 : 321-328, 1992
- 6) Muso E, Yashiro M, Matsushima M, et al. : Does LDL-Apheresis in steroid-resistant nephrotic syndrome affect prognosis? *Nephrol Dial Transplant* 3 : 257-264, 1994
- 7) Muso E, Mune M, Fujii Y, et al. : Low density lipoprotein apheresis therapy for steroid-resistant nephrotic syndrome. *Kansai-FGS-Apheresis Treatment (K-FLAT) Study Group. Kidney Int* 71(Suppl) : S122-5, 1999
- 8) Muso E, Mune M, Fujii Y, et al. : Significantly rapid relief from steroid-resistant nephrotic syndrome by LDL Apheresis compared with steroid monotherapy. *Nephron* 89 : 408-415, 2001
- 9) 岡田知也, 高橋 創, 小倉 誠, 他 : LDL 吸着療法を契機にシクロスポリンが奏効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. *日腎誌* 38 : 46-51, 1996
- 10) Ideura T, Hora K, Kaneko Y, et al. : Effect of Low-density-lipoprotein-apheresis on nephrotic syndrome due to membranous nephropathy in renal allograft : a case report. *Transplant Proc.* 32(1) : 223-226, 2000
- 11) 草野英二, 石井恵理子, 飯村 修, 他 : 難治性ネフローゼ症候群に対するアフェレシス療法. *日本アフェレシス学会誌* 20(1) : 48-53, 2001
- 12) Moorhead JF, Elnakos M, Chan MK, et al. : Lipid nephrotoxicity chronic progressive

glomerular and tubulointerstitial disease.

Lancet ii : 1309-1310, 1982

A case of nephrotic syndrome in which partial remission was achieved by the combination of LDL apheresis and cyclosporin A administration

Kousuke Okuda*¹, Toshihiro Sakurai*², Eriko Ishii*¹,
Yasushi Asano*¹, Eiji Kusano*¹

Abstract

We report a case of nephrotic syndrome (NS) in which partial remission was achieved by LDL apheresis (LDL-A) and cyclosporin A (CyA) administration.

Case: The patient was a 72-year-old man who was admitted to Oyama Municipal hospital in November, 2000 for treatment of NS. He was diagnosed with membranous nephropathy on the basis of a renal biopsy examination finding. His urinary protein (UP) level was 10.1 g/day before starting treatment. Prednisolone was administered at 30 mg/day, but his UP level did not decrease. Treatment with CyA at 100 mg/day was therefore started in January 2001. His UP level decreased to 1.4 g/day, but increased to 9.5 g/day again in September. The patient underwent four sessions of LDL-A combined with CyA. Incomplete remission, with UP level of 1~2 g/day, was achieved after 2 months of LDL-A.

We concluded that CyA is effective for treatment of steroid-resistant nephrotic syndrome in combination with LDL-A, which rapidly reduces the level of serum LDL.

*1 Division of Nephrology, Jichi Medical School

*2 Department of Nephrology, Oyama Municipal Hospital