

合併したループス腎炎でV型(膜性腎症型)と診断された5例を対象とし、症例の光顕組織標本を抗H. Pylori抗体で免疫染色を行なった。対照例として、IgA腎症10例と腎移植ドナー5例を用いた。

レクチン経路の活性化の証明としては、上皮細胞下腔沈着物におけるマンノース結合レクチン(MBL)、フィコリンの局在を、抗MBL抗体、抗フィコリン抗体を用い蛍光抗体法で確認した。

更に、上記の原発性膜性腎症10例、ループス腎炎5例と原発性IgA腎症と診断された10例の血中抗H. Pylori抗体価を測定し、臨床データとの関連を調査した。

(研究の倫理面への配慮)

腎生検を施行するに当たっては、個々の患者さんに対して、腎生検の必要性和危険性について説明を行い、インフォームドコンセントを紙面で得た後に施行した。患者個人が特定できないように配慮しデータ作成は行なった。

### C. 結果

膜性腎症10例のうち7例は、抗H. Pylori抗体に反応して、上皮細胞下腔沈着物がdiffuse globalに陽性所見を示した(図1)。V型ループス腎炎5例は、抗H. Pylori抗体に反応して、上皮細胞下腔沈着物がdiffuse segmentalに陽性所見を示した(図2)。IgA腎症10例、移植ドナー5例の糸球体は、抗H. Pylori抗体に対して陽性所見は示さなかった(図3)。

陽性所見を示した膜性腎症7例と、V型ループス腎炎5例の血中抗H. Pylori抗体価は、陽性基準の10 IU/mlを超えていた。一方、抗H. Pylori抗体に反応しない膜性腎症3例は、血中抗H. Pylori抗体価が陽

性基準の10 IU/ml未満であった。

抗H. Pylori抗体に反応する膜性腎症7例のうち、3例がMBL陽性、2例がフィコリン陽性と判断され(図4)、レクチン経路が活性化している症例はのべ4例であった。

血中抗H. Pylori抗体価は、IgA腎症例では、6例が陽性、4例が陰性と判断された。抗体価の平均値には両群で有意差は認められなかった。また、膜性腎症10例の抗体価と、尿蛋白量、免疫グロブリンIgG、腎機能(Ccr)との関連を調べたが、有意な関連は認められなかった。

### D. 考察

膜性腎症は、若年者に少なく、中高年齢に好発することは古くから知られていた。その理由を明確に説明する仮説はなかった。Nagashimaらが<sup>1)</sup>、H. Pylori菌の菌体抗原に対する抗体に、膜性腎症の上皮細胞下腔沈着物が反応する事実を1997年報告したが、H. Pylori菌感染率は、年齢とともに増加することが知られており、興味深い事実である。

また、H. Pylori菌感染は、単に、胃粘膜で増殖し胃潰瘍の原因となる、またはがん発生率を増加させる一因となる以外に、消化器系疾患以外との関連が示唆されている。特発性血小板減少性紫斑病<sup>2)</sup>、慢性蕁麻疹<sup>3)</sup>などがそれであり、薬物による除菌がこれらの疾患の病状改善につながることで報告されている。Sugimotoらは<sup>4)</sup>、H. Pylori菌感染が陽性であるネフローゼ症候群を呈する膜性腎症例の治療過程で、除菌治療を行なったところ、尿蛋白量の減少が認められ、除菌治療が膜性腎症の治療に有効である可能性を報告している。

今回の我々の検討では、全ての特発性膜

性腎症例が、抗 H. Pylori 抗体に陽性反応を示さなかった事実より、H. Pylori 菌体抗原が特発性膜性腎症の普遍的原因抗原ではないと考えられる。また、V型ループス腎炎では、上皮細胞下腔沈着物の一部が陽性に反応するのみであったことも、二次性膜性腎症においても普遍的原因抗原ないことを示唆していると考えられる。

H. Pylori 菌は、菌体表面にリポポリサッカライド、糖脂質など、糖鎖抗原を有している。これらの菌体成分が抗原である場合、膜性腎症において、レクチン経過が活性化される可能性が高い。しかし、抗 H. Pylori 抗体に反応した症例の一部にしか、活性化が確認されなかった。この事実より、糖鎖抗原成分が主たる抗原とは考えられなかった。

今回の検討からは、H. Pylori 菌体抗原が膜性腎症の上皮細胞下腔沈着物の形成に関与していることは確認された。恐らく、上皮細胞下腔沈着物の形成あるいは成長を促進しているものと推測される。よって、上皮細胞沈着物の形成抑制として、H. Pylori 菌感染を有する膜性腎症例において、除菌による血中 H. Pylori 抗原の低下、あるいは血中抗 H. Pylori 抗体の低下が、膜性腎症の蛋白尿改善に結びつく期待が持てるのではないかと考えられる。今後、臨床的に除菌の有効性を確認する必要があると考えられる。

#### E. 結論

H. Pylori 菌抗原は必ずしも全ての膜性腎症の発症原因抗原ではなく、原発性、二次性を問わず膜性腎症の上皮細胞下腔沈着物の形成促進因子として関与している可能

性があると考えられた。

#### 参考文献

1. Nagashima R, Maeda K, Yuda F, Kudo K, Saitoh M, Takahashi T : Helicobacter pylori antigen in the glomeruli of patients with membranous nephropathy. Virchows Arch :431:235-239, 1997
2. Gasbarrini A, Franceschi F : Autoimmune diseases and Helicobacter pylori infection. Biomed Pharmacother :53:223-226, 1999
3. Magen E, Mishal J, Schlesinger M, Scharf S : Eradication of Helicobacter pylori infection equally improves chronic urticaria with positive and negative autologous serum skin test. Helicobacter 12:567-571, 2007
4. Sugimoto T, Furukawa T, Maeda T, Somura M, Uzu T, Kashiwagi A : Marked reduction of proteinuria after eradication of gastric Helicobacter pylori infection in a patient with membranous nephropathy: coincidental or associated? Intern Med :46:1483-1484, 2007

図 1. H. Pylori 感染陽性例の膜性腎症. 上皮細胞下腔沈着物が抗 H. Pylori 抗体に反応して global に陽性所見示す。

図 2. Pylori 感染陽性例の SLE 腎症 (V型). 上皮細胞下腔沈着物が抗 H. Pylori 抗体に反応して segmental に陽性所見示す。

図 3. Pylori 感染陽性例の IgA 腎症. 抗 H. Pylori 抗体に反応する陽性所見は認められない。

図 4. H. Pylori 感染陽性例の膜性腎症. レクチン経路の活性化を示すフィコリン陽性所見。上皮細胞下腔沈着物が抗フィコリン抗体に反応して global に陽性所見を示す。

#### F. 健康危険情報

この研究においては、特記すべきことなし。

#### G. 知的所有権の出現登録状況

特記すべきことなし

#### H. 研究発表

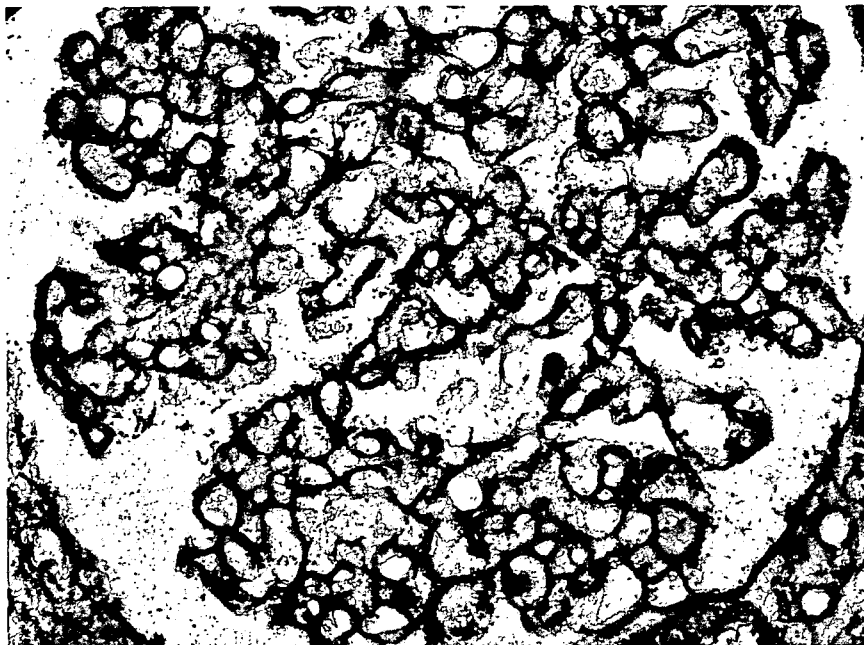
##### 1. 論文発表

1. Saeki T, Nishi S, Ito T, Yamazaki H, Miyamura S, Emura I, Imai N, Ueno M, Saito A, Gejyo F : Renal lesions in IgG4-related systemic disease. Intern Med :46:1365-1371, 2007
2. 西 慎一, 下条文武: 扁桃摘出術+ステロイドパルス療法の効果. Current Therapy :25:47-49, 2007

##### 2. 学会発表

1. 西 慎一 : EB-03 成人難治性ネフローゼ症候群の問題点. 第 37 回 日本腎臓学会 東部学術大会, 2007

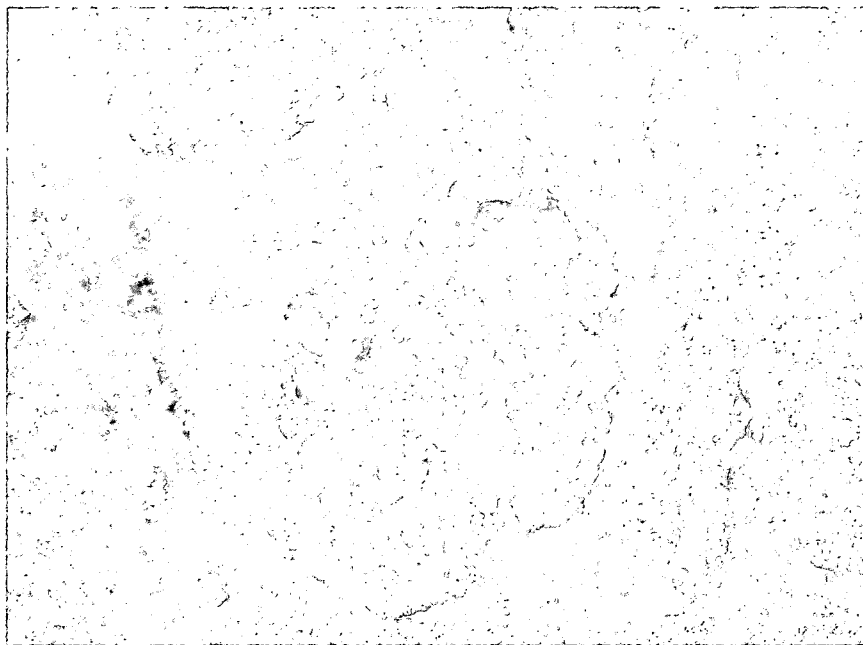
(図1) H. Pylori 感染陽性例の膜性腎症. 上皮細胞下腔沈着物が抗 H. Pylori 抗体に反応して global に陽性所見示す。



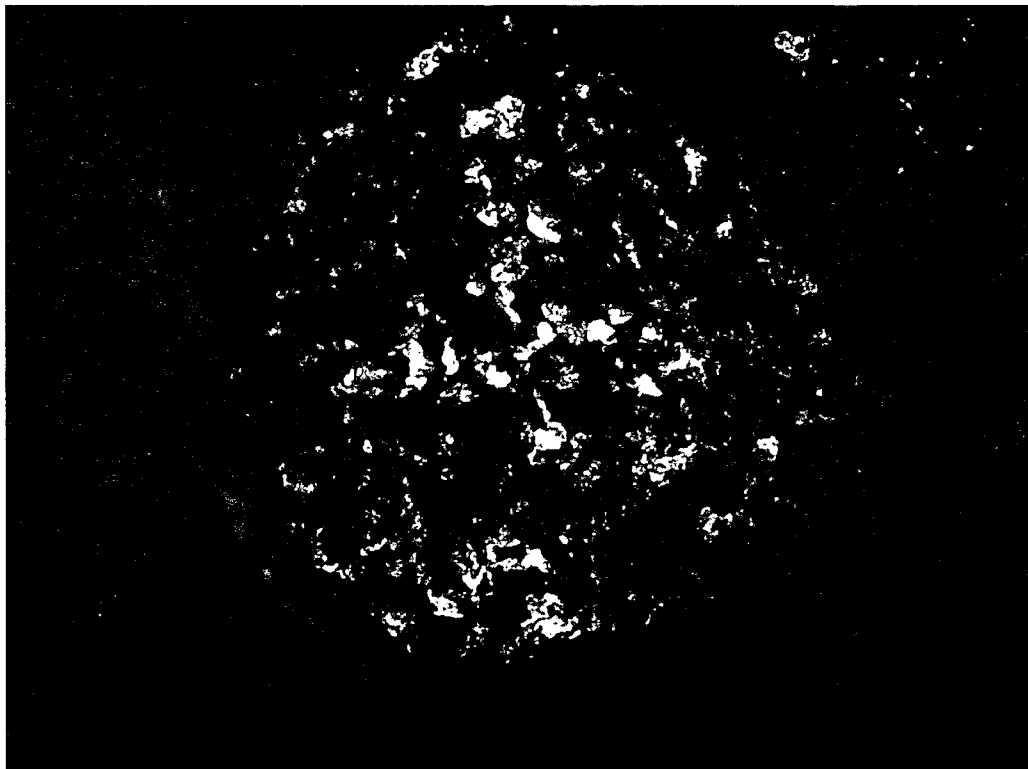
(図2) Pylori 感染陽性例の SLE 腎症 (V 型). 上皮細胞下腔沈着物が抗 H. Pylori 抗体に反応して segmental に陽性所見示す。



(図 3) Pylori 感染陽性例の IgA 腎症. 抗 H. Pylori 抗体に反応する陽性所見は認められない。



(図 4) H. Pylori 感染陽性例の膜性腎症. レクチン経路の活性化を示すフィコリン陽性所見。上皮細胞下腔沈着物が抗フィコリン抗体に反応して global に陽性所見示す。



厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）  
各個研究報告書

「抗 Thy-1.1 腎炎進展における STAT3 シグナルの関与」

研究協力者 頼岡徳在  
広島大学大学院医歯薬学総合研究科腎臓病制御学講座 教授  
共同研究者 正木崇生

研究要旨

正常ラット、抗 Thy-1.1 腎炎ラット及び PDGF 受容体拮抗薬 (STI 571) を投与した抗 Thy-1.1 腎炎ラットの腎組織における活性化 STAT3 を免疫染色で検討した。メサンギウム細胞増殖期には、メサンギウム細胞に活性化 STAT3 が強発現していたが、正常ラットのメサンギウム細胞には発現が認められなかった。また STI 571 の投与により、増殖メサンギウム細胞と活性化 STAT3 の局在が減少した。抗 Thy-1.1 腎炎の進展に STAT3 の活性化が重要である。

A. 研究目的

メサンギウム増殖性腎炎において、ネフローゼ症候群を呈するものは予後不良である。抗 Thy-1.1 腎炎は、メサンギウム増殖性糸球体腎炎のモデルであり、メサンギウム細胞増殖期には高度の蛋白尿を呈する。我々は、メサンギウム細胞増殖に、細胞内シグナルである STAT3 が関与しているかを検討した。

B. 研究方法

オス Wistar rat(180-200g)に抗 Thy-1 抗体 (OX-7)を投与し、腎炎惹起後6日目に屠殺した。PDGF 受容体拮抗薬(STI 571)は OX-7 投与後、4-6日に投与した。

正常 rat、STI 571 投与群、vehicle 投与群における、活性化 STAT3、PCNA を免疫染色で比較検討した。

免疫染色はホルマリン固定したパラフィ

ン切片を用いて行い、糸球体内の活性化 STAT3、PCNA の単染色、および活性化 STAT3 と PCNA の二重染色を、それぞれ顕微鏡下でカウントし、分散分析を用いて統計処理を行った。

(研究の倫理面への配慮)

この実験は、広島大学自然科学研究支援開発センターの動物実験施設倫理委員会の承認を受けたものである。

C. 結果

STI 571 投与群において、メサンギウム細胞における活性化 STAT3、PCNA は減少していた。また活性化 STAT3 と PCNA の二重染色されたメサンギウム細胞も STI 571 投与後減少していた。なお、活性化 STAT3 とマクロファージの二重染色されたものは、殆ど認められなかった。

すなわち、STI 571 により、メサンギウム細

胞の増殖が抑制され、活性化 STAT3 も抑制された。また、活性化 STAT3 は、主に増殖中のメサンギウム細胞に存在していた。

#### D. 考察

メサンギウム細胞増殖において、PDGF は重要な因子である。PDGF 受容体拮抗薬により、活性化 STAT3 が抑制されることで、STAT3 はメサンギウム細胞において PDGF の下流に存在しているものと考えられた。また、正常ラットメサンギウム細胞に活性化 STAT3 は殆ど認められず、増殖しているメサンギウム細胞に活性化 STAT3 の増加が認められたことから、*in vivo* におけるメサンギウム細胞増殖に STAT3 の活性化が重要な役割を果たしていることが示唆された。

#### E. 結論

活性化 STAT3 はメサンギウム細胞に局在が認められ、メサンギウム細胞増殖に伴い、活性化 STAT3 の増加が認められた。PDGF 受容体拮抗薬により活性化 STAT3 は減少し、抗 Thy-1.1 腎炎の進展に STAT3 の活性化が重要と考えられた。

#### F. 健康危険情報

特記すべきことなし

#### G. 知的所有権の出現登録状況

なし。

#### H. 研究発表

##### 1. 論文発表

1) Nakashima A, Yorioka N, Mizutani T, Yamagata Z, Ueno T, Takasugi N: Serum Cross-linked N-terminal telopeptide of type I

collagen for evaluation of renal osteodystrophy in hemodialysis patients. *Nephron Clin Pract.* 19: 78-85, 2005

2) Kiribayashi K, Masaki T, Naito T, Ogawa T, Ito T, Yorioka N, Kohno N: Angiotensin II induces fibronectin expression in human peritoneal mesothelial cells via ERK1/2 and p38 MAPK. *Kidney Int.* 67: 1126-35, 2005

3) Kumagai J, Komiya Y, Tanaka J, Katayama K, Tatsukawa Y, Yorioka N, Miyakawa Y, Yoshizawa H: Hepatitis C virus infection in 2,744 hemodialysis patients followed regularly at nine centers in Hiroshima during November 1999 through February 2003. *J Med Virol.* 76: 498-502, 2005

4) Kyuden Y, Ito T, Masaki T, Yorioka N, Kohno N: TGF- $\beta$  1 induced by high glucose is controlled by angiotensin-converting enzyme inhibitor and angiotensin II receptor blocker on cultured human peritoneal mesothelial cells. *Perit Dial Int.* 25: 483-91, 2005

5) Ogawa T, Hayashi T, Tokunou M, Nakachi K, Trosko JE, Chang CC, Yorioka N: Suberoylanilide hydroxamic acid enhances gap junctional intercellular communication via acetylation of histone containing connexin 43 gene locus. *Cancer Res.* 65: 9771-8, 2005

##### 2. 学会発表

1) 平井隆之, 高橋俊介, 奥本賢, 丹治知恵, 伊藤孝史, 正木崇生, 頼岡徳在, 河野修興: PDGF-BB 刺激によるラットメサンギウム細胞増殖における STAT3 の役割 第 48 回日本腎臓学会学術総会 2005

2) 倉恒正利, 正木崇生, 荒川哲次, 川合徹, 谷口良彦, 頼岡徳在, 河野修興: 尿細管間

質障害の進展における STAT3 の関与 第 48

回日本腎臓学会学術総会 2005



厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）  
各個研究報告書

「難治性ネフローゼ症候群、ループス腎炎に対するミゾリビンパルス療法の有効性に関する検討」

研究協力者：

頼岡徳在（広島大学大学院医歯薬学総合研究科腎臓病制御学講座・教授）

共同研究者：

正木崇生（広島大学大学院医歯薬学総合研究科腎臓病制御学講座・講師）

土井俊樹（広島大学病院血液浄化療法部・医員）

研究要旨

難治性ネフローゼ症候群、ループス腎炎の患者を対象にミゾリビンパルス療法を行い、血中濃度、有効性、副作用を検討した。500mg/日、週2回朝食後投与を行い、ピーク値は3.78～11.29  $\mu$ g/ml、投与後4～6時間でピーク値が得られた。9例中8例で臨床的に有効性を認めた。血清尿酸値、クレアチニン値の上昇を認めた症例があったが、中止に至る重篤な副作用は認めなかった。

A. 研究目的

難治性ネフローゼ症候群、ループス腎炎に対するミゾリビン（MZ）の有効性については広く知られている。しかしながら、血中濃度モニタリングにより現行の保険適応である150mg/日、3分割投与では十分な血中濃度が得られないことも分かり、難治性ネフローゼ症候群分科会では150mg/日、1回投与の有効性について検討中である。今回われわれは、血中濃度を十分に上昇させる目的でMZパルス療法を行い、有効性と副作用について検討した。

B. 研究方法

対象はインフォームド・コンセントが得られた難治性ネフローゼ症候群4例（膜性

腎症1例、巣状糸球体硬化症2例、微小変異型ネフローゼ症候群1例）、結核を有するためステロイドの使用を行わなかったネフローゼ症候群1例（膜性腎症）、ループス腎炎4例である。ステロイド薬を含む既存の治療に加えて、MZ 500mgを週2回朝食後に投与開始した。血中濃度モニタリングにてMZのピーク値は3  $\mu$ g/mlを目標とし、有効性、副作用について検討した。患者背景を表1に示す。

C. 結果

血中濃度のピーク値（Cmax）は3.78～11.29  $\mu$ g/mlと個人、腎機能により変動を認めた。9例中4例はMZ 250mgの週2回投与に変更を行い、変更後も3.0  $\mu$ g/ml以上の

ピーク値を得ることができた。すべての患者においてトラフ値 (C0) は感度以下であり、投与後 4 時間から 6 時間で Cmax を呈した。

MZ 投与量、血中濃度を表 2 に示す。

1 例を除き、臨床的に有効性が認められた。副作用については血清尿酸値、クレアチニン値の上昇を認めた症例があったが、中止に至る重篤なものは認められなかった (表 3)。

#### D. 考察

MZ はプリン代謝拮抗薬に分類される免疫抑制薬であり、リンパ球の増殖抑制効果は  $1\mu\text{g/ml}$  で 50%程度、 $5\mu\text{g/ml}$  で 60%程度である。また、MZ は 14-3-3 蛋白に結合し、14-3-3 蛋白がステロイド受容体に結合することでステロイド薬の増強作用がある。14-3-3 蛋白とステロイド受容体の結合が有意に増強するのは MZ 濃度として  $0.78\mu\text{g/ml}$  から  $2.6\mu\text{g/ml}$  までである。

現行の保険適応である 150mg/日、3 分割投与では血中濃度のピークは  $0.5\mu\text{g/ml}$  程度であり、十分な血中濃度を得ることはできない。今回検討を行った MZ パルス療法を行うと十分な血中濃度を得ることができた。症例によっては血中濃度が上昇しすぎることがあり、血中濃度測定を施行し、投与量の調節が必要であった。MZ は腎排泄であるため、腎機能の悪化している症例では特に血中濃度に留意する必要がある。

MZ パルス療法にて効果を認めた症例の中には、これまでさまざまな免疫抑制薬を使用しても疾患のコントロールが困難であった症例も含まれており、難治性ネフローゼ症候群・ループス腎炎に対する治療の選

択枝のひとつとなり得ると考えた。また、症例によっては週あたりの MZ 投与量を減ずることも可能であり、患者の金銭的負担、医療経済の面からも好ましい可能性がある。

#### E. 結論

MZ パルス療法の有効性判定には、今後前向きコントロールトリアルが必要と考えるが、週あたりの投与量を減じえる可能性もあり、医療経済の面からも考慮すべき治療法と考えた。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 知的所有権の出現登録状況

なし

#### H. 研究発表

##### 1. 論文発表

1)Taniguchi Y,Tanji C, Kawai T, Saito H,Marubayashi S,Yorioka N; A case report of plasmapheresis in paraneoplastic cerebellar ataxia associated with anti-tr antibody. Therapeutic Apheresis and Dialysis, 10:90-93,2006.

2)Nakashima A,Yorioka N,Doi S,Takasugi N,Shigemoto K,Kohno N; Osteoprotegerin and bone mineral density in hemodialysis patients. International Osteoporosis,17:841-846,2006.

3)Nakashima A,Ogata S,Doi S, Yamahira M,Naraki S,Takasugi N,Ohmoto T,Ito T,Masaki T,Yorioka N;Performance of polysulfone membrane dialyzers and dialysate flow pattern. Clinical Experimental

Nephrology,10:210-215,2006.

4)Hirai T,Masaki T,Kuratsune M,Yorioka N,Kohno N; PDGF receptor tyrosine kinase inhibitor suppresses mesangial cell proliferation involving STAT3 activation. Clinical and Experimental Immunology,144:353-361,2006.

## 2. 学会発表

1)Oagata S,Mori M,Tatsukawa Y,Kiribayashi K,Yorioka N: Expression of VEGF,and LDH by Human Peritoneal Mesothelial Cells in Lactate and Bicarbonate Solution. Annual Conference on Dialysis, 2006-2.

2) Yorioka N, Kiribayashi K, Doi S, Masaki T: Effect of AST-120, an oral adsorbent, on inhibition of the loss of renal function in CRF patients. XLIII ERA-EDTA Congress, 2006-7.

3) Doi S, Yorioka N, Usui K, Shigemoto K, Harada S: Stenting is most useful in hemodialysis patients with central vein stenosis. XLIII ERA-EDTA Congress, 2006-7.

4)Katsutani M , Doi S,Shiraki N, Doi T,Kiribayashi K,Masaki T,Ito T,Marubayashi S,Yorioka N: The association between exit site infection and the length of skin incision in exit site formation in SMAP (stepwise initiation of peritoneal dialysis using Moncrief and Popovich technique). The 11th Congress of the International Society for Peritoneal Dialysis, 2006-8.

5)頼岡 徳在:CAPDの問題点とその対策。第36回(平成18年度)日本腎臓学会西部学術大会、2006-9.

6) Doi S, Masaki T, Arakawa T, Takahashi S, Kawai T, Nakashima A, Kohno N, Yorioka N:

Proliferator-activated receptor gamma ligand inhibits apoptotic cell death and increases HGF expression in rat kidneys with ischemia-reperfusion injury. The 39th American Society of Nephrology, 2006-11.

7)Ago R,Hayashi T,Ogawa T,Kawasaki A,Tokuno M,Nakachi K,Yorioka N: Enhance of gap junctional intercellular communication in normal cells and induction of apoptosis in cancer cells by histone deacetylase inhibitors. Physiological and Pathological importance of Gap Junctions, 2006-11.

表1. 患者背景

症例	年齢	性別	疾患名	MZパルス前治療薬	治療期間
1	29	F	FGS	PSL, CyA, MZ	8年
2	63	F	MCNS	PSL	2ヶ月

表2. MZ投与量、血中濃度

症例	血清Cr (mg/dl)	MZ投与量 (mg/day)	Cmax ( $\mu$ g/ml)	Tmax (hr)
1	0.85	250	5.18	4
2	0.84	250	6.20	4
3	0.94	500	4.62	6
4	1.54	250	3.11	6
5	1.02	250	4.54	4
6	0.64	500	3.86	4
7	0.42	500	3.68	4
8	0.60	500	5.38	6
9	0.82	500	5.48	4

### 表3. 効果と副作用

症例	効果	副作用
1	不完全寛解 I 型	尿酸値上昇
2	完全寛解	なし
3	完全寛解	なし
4	無効	血清Cr上昇
5	不完全寛解 II 型	血清Cr上昇
6	活動性低下	なし
7	活動性低下	なし
8	活動性低下	なし
9	活動性低下	なし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）  
各個研究報告書

「ネフローゼ症候群に対するステロイド薬と免疫抑制薬併用療法における感染症合併に関する検討」

研究協力者：

頼岡徳在(広島大学大学院医歯薬学総合研究科腎臓病制御学講座・教授)

共同研究者：

上野敏憲(広島大学病院腎臓内科・医科診療医)

研究要旨

難治性ネフローゼ症候群の加療中に重篤な合併症として脳膿瘍を呈した2例を経験した。また、ネフローゼ症候群加療中での重篤な感染症の合併につき検討した。当院で最近の2年間で経験したネフローゼ症候群55例の内、6例(10.9%)に入院加療を要する重篤な感染症の合併を認めた。高齢者では治療開始後早期より感染症を認める症例も多く、感染予防の重要性を再認識した。

A. 研究目的

難治性ネフローゼ症候群(ネ群)治療に関する多施設共同研究において、当院でもステロイド薬および免疫抑制薬の併用療法を施行している。このたび、膜性腎症による難治性ネ群に対し両治療薬を併用中に重篤な合併症として脳膿瘍を来した2症例を経験した。この2症例を報告するとともに、当院にて経験したネ群加療中での重篤な感染症の合併につき検討した。

B. 研究方法

当院にて2005年4月より2007年3月の2年間にネ群と診断し、ステロイド薬単独あるいは免疫抑制薬併用による加療を開始し、その後の経過観察が可能であった55例(膜性腎症20例、微小変化型ネフローゼ症

候群18例、ループス腎炎8例、巣状糸球体硬化症2例、膜性増殖性腎炎3例、腎アミロイドーシス2例、IgA腎症1例、不明1例)を対象とした。脳膿瘍を合併した2例および観察期間中に入院加療を要する重篤な感染症を合併した症例を検討した。

C. 結果

【症例1】63歳、男性。膜性腎症によるネ群の診断のもとに2006年2月25日よりプレドニゾン(PSL)40mg/日の内服を開始するも、治療抵抗性のためシクロスポリン(CyA)150mg/日の内服を併用した。尿蛋白は減少傾向となり、外来にてPSLを漸減した。同年4月中旬より食欲不振、ふらつき、構音障害を認めるようになり4月21日当院に緊急入院した。頭部MRIにて多発性脳膿瘍

と診断した。血清 $\beta$ -D グルカン値の上昇より深在性真菌症を最も疑った。頻回の血液培養を施行したが原因菌は判明せず、右大腿、および左体幹部に多発性の皮下膿瘍を認めたため、血行性の播種と考えた。全身精査を行ったが、歯科治療中であったこと以外に明らかな感染源となる病巣は認めなかった。VCZ+CTRX+metronidazole を中心とした抗菌薬治療を開始後、膿瘍は縮小傾向となり、第95病日に退院した。

【症例2】52歳、男性。膜性腎症によるネ群の診断のもと2006年1月27日よりPSL40mg/日の内服を開始するも、治療抵抗性のためミゾリピン(MZ)150mg/日の内服を併用した。尿蛋白は減少傾向となり、外来にてPSLを漸減した。同年6月1日頃より構音障害、発熱、右顔面の痙攣が出現し、頭部MRIにて脳膿瘍と診断し同日緊急入院した。血液検査および髄液検査にてCryptococcus 抗原陽性であり、Cryptococcus およびその他細菌の混合感染を疑った。胸部CTにて肺炎像を認めたことより同部位からの血行性感染と考えた。VCZ+CTRX+metronidazole を中心とした抗菌薬加療を行い膿瘍は縮小傾向となった。入院時に尿蛋白10g/日と増加したが、炎症反応の改善にともないPSLの増量なく尿蛋白は減少し、第67病日に退院した。

検討したネ群症例55例のうち入院加療を要する重篤な感染症の合併を来したのは6例(10.9%)であり、その内訳は今回示した脳膿瘍2例の他、肺炎3例、肝膿瘍1例であった(表1)。いずれも日和見感染を生じ重篤化したが、1例は加療中である他は軽快し得た。感染症を合併するまでの治療期間は1ヶ月から20ヶ月と幅広いが、高齢者

では治療開始早期からの合併を多く認めた。

#### D. 考察

ネ群および腎疾患の加療中での脳膿瘍の報告は、ループス腎炎加療中にListeria 感染による脳膿瘍を来した1例(臨床神経学39(11)1999)、半月体形成性腎炎加療中にNoculdia 感染による脳膿瘍を来した1例(臨床透析19(6)2003)などが検索されたが、その頻度は不明である。一般的に脳膿瘍の原因病原体としては原発性あるいは接触性の要因ではStreptococcus、Bacteroides、腸内細菌科、S. aureus などが多いとされる(Clin Infect Dis. 25: 1997)が、免疫抑制状態では、真菌感染、Toxoplasma、Noculdia、Listeria、Mycobacterium などの日和見感染の危険性が増加する。今回経験した両症例とも、真菌感染およびその他の細菌の混合感染と考え、抗菌薬治療により軽快した。

ネ群における免疫不全には免疫グロブリンや補体の尿中への喪失による液性免疫能の低下のみならず、さまざまな栄養素や血清因子の減少から、細胞性免疫能の低下を来す。さらに、ネ群に対する重要な治療薬であるステロイド薬および免疫抑制薬は、生命に影響する重篤な合併症として感染症を来すリスクがある。また、感染症自体がネ群再発の誘因となることもしばしば経験する。ステロイド薬はT細胞からのIL-2やIFN $\gamma$ の分泌抑制、マクロファージによるIL-1分泌抑制、さらにヘルパーT細胞やB細胞の抑制による抗体産生能の低下といった機序により免疫抑制効果を発現させると考えられている。また、CyAは選択的にヘルパーT細胞に作用し、T細胞からのIL-2

産生・分泌抑制、MZ は T・B 両リンパ球の分裂・増殖の選択的抑制作用を持つとされ、それぞれ免疫能を低下させる。

ネ群に対するステロイド薬および免疫抑制薬使用下での感染症発症については多数の報告がなされている。しかし系統立てた報告は少なく、情報は限られている。今回の検討でも重篤な感染症の合併の頻度は高く、ネ群患者の感染症対策についてはその予防が重要であると痛感した。現在のところネ群治療中における抗菌薬予防的投与の有効性についてのエビデンスは確立されていない。特に高齢者や、高用量のステロイド薬および免疫抑制薬の長期投与患者では、免疫能や感染兆候のモニタリングとともに、感染予防の指導、必要に応じて抗菌薬の投与を考慮するべきである。

#### E. 結論

今回、難治性ネ群加療中に脳膿瘍を合併した 2 症例を示し、その他の感染症の合併につき検討した。ネ群加療中での感染症の予防についてのエビデンスの蓄積が望まれる。

#### F. 健康危険情報

脳膿瘍の 2 例は厚生労働省に副作用報告を行った。

#### G. 知的所有権の出現登録状況

なし

#### H. 研究発表

##### 1. 論文発表

1) Kuratsune M, Masaki T, Hirai T, Kiribayashi K, Yokoyama Y, Arakawa T,

Yorioka N, Kohno N; Signal transducer and activator of transcription 3 involvement in the development of renal interstitial fibrosis after unilateral ureteral obstruction. *Nephrology*,12:565-71,2007.

2) Doi S, Masaki T, Arakawa T, Takahashi S, Kawai T, Nakashima A, Naito T, Kohno N, Yorioka N; Protective effects of peroxisome proliferators activated receptor gamma ligand on apoptosis and hepatocyte growth factor induction in renal ischemia-reperfusion injury. *Transplantation*, 27:207-13, 2007.

3) Katsutani M, Ito T, Masaki T, Kohno N, Yorioka N; Glucose-based PD solution, but not icodextrin-based PD solution, induces plasminogen activator inhibitor-1 and tissue-type plasminogen activator in human peritoneal mesothelial cells via ERK1/2. *Ther Apher Dial*.;11:94-100, 2007.

##### 2. 学会発表

1) 内藤隆之, 土井俊樹, 吾郷里華, 丸林誠二, 正木崇生, 頼岡徳在: 膜性腎症による治療抵抗性ネフローゼ症候群に対しリンパ球除去療法が奏効した一例. 第 27 回日本アフェリシス学会学術大会、2007

2) 谷口良彦, 頼岡徳在: 慢性糸球体腎炎の進展増悪におけるレプチンおよびレプチンレセプターの関与. 第 50 回日本腎臓学会学術総会、2007

3) 平林晃, 倉恒正利, 頼岡徳在: 急性腎不全を呈した微小変化型ネフローゼ症候群の 1 例. 第 52 回日本透析医学会学術集会・総会、2007



4) 上野敏憲, 平塩秀磨, 心石敬子, 白木伸明, 土井俊樹, 吾郷里華, 内藤隆之, 正木崇生, 頼岡徳在: 全身性エリテマトーデスに血栓性血小板減少性紫斑病様の病態を合併した一例. 第 28 回日本アフェレシス学会 学術大会、2007

表1.重篤な感染症を来たしたネ群症例

症例	年齢	性別	疾患名	治療法	治療期間	感染症	原因菌	転帰
1	63	M	MN	PSL, CyA	2ヶ月	脳膿瘍	真菌疑い	軽快
2	52	M	MN	PSL, MZ	4ヶ月	脳膿瘍	<i>Cryptococcus neoformans</i>	軽快
3	74	M	MN	PSL	1.5ヶ月	肺炎	<i>P. Carinii</i> CMV	軽快
4	70	M	不明	PSL, CyA	1ヶ月	肺炎	MRSA	軽快
5	78	F	MN	PSL, CyA	3ヶ月	肺炎	真菌疑い	軽快
6	54	M	MPGN	PSL, MZ	20ヶ月	肝膿瘍	<i>Listeria monocytogenes</i>	加療中

PSL: プレドニゾロン, CyA: シクロスポリン, MZ: ミゾリピン

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）  
各個研究報告書

「小児難治性ネフローゼ症候群の多施設共同研究」

研究協力者 本田雅敬、濱崎 祐子  
所属と役職 都立清瀬小児病院 腎臓内科

研究要旨

1. 頻回再発型ネフローゼ症候群（FRNS）に対するネオーラル治療
  2. ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群（SRNS）におけるメチルプレドニゾンパルス療法＋ネオーラル＋プレドニンによる治療
- の多施設共同研究を行い、その有効性および安全性を検討した。

A. 研究目的

1. FRNS に対するネオーラルの再発抑制効果および安全性を検討する。
2. SRNS を呈する微少変化型（MC）、び慢性メサンギウム増殖（DMP）および巣状糸球体硬化症（FSGS）に対するネオーラルおよびメチルプレドニゾンパルス療法（MPT）の効果，安全性を検討する。

B. 研究方法

1. FRNS の中で微少変化型（MC）に対し、ネオーラルを投与した。ネオーラルは最初の 6 ヶ月間は血中トラフレベルを 80-100ng/ml，以後の 18 ヶ月間は 60-80ng/ml として計 24 ヶ月使用し、再発回数，寛解維持率，非頻回再発率を調べた。またシクロスポリン血中濃度測定 AUC<sub>0-4</sub> を内服 1 ヶ月後，7 ヶ月後，終了時に行った。

2. SRNS の全例にネオーラル＋プレドニン（PSL）を投与した。ネオーラルは 1-3 ヶ月まで血中トラフレベル 120-150ng/ml，4-12 ヶ月まで 80-100ng/ml，13-24 ヶ月まで 60-80ng/ml として投与した。プレドニンは最初の 4 週間は 1mg/kg/day とし，その後 12 ヶ月まで 1mg/kg 隔日投与した後中止した。組織が FSGS の症例に対しては MPT（メチルプレドニゾン 30mg/kg/dose, 3 日間を 1クール）を 1, 2, 5, 9, 13 週に加えた。

一次評価指標として 4, 12, 24 ヶ月時の寛解率を調べた。

- 1, 2 共に治療開始前と終了時に腎生検を施行した。

（研究の倫理面への配慮）

ヘルシンキ宣言および臨床研究の倫理指針を遵守している。

### C. 結果

1. 分析症例 66 例 (男児 51 例, 女児 15 例), 年齢中央値 5.0 歳. 2 年の治療が終了した 63 例において, 24 ヶ月の寛解維持率 60.1%, 非頻回再発維持率が 89.1%であった. 再発と AUC0-4, C2 の関係は, 投与 1 ヶ月後の AUC0-4 と再発の有無において P 値が 0.047 となり統計学的有意差を認めた. ネオールによる腎障害を 15%に認めたが, 軽微であった.

2. 分析症例 35 例 (男児 20 例, 女児 15 例), 年齢中央値 2.6 歳. 組織型は MC 24 例, DMP 4 例, FSGS 7 例であった. SRNS 全体の成績として, 4 ヶ月時の寛解率 94.3%, 12 ヶ月時の寛解率 91.4%, 24 ヶ月時の寛解率は 92.9%でネフローゼ 3.6%, 末期腎不全 3.6%であった. ネオールによる腎障害を 11.8%に認めたが, 軽微であった.

### D. 考察

1. FRNS に対する 2 年間のネオール投与により, 再発および頻回再発は明らかに抑制され有効な治療であった. また 15%にネオールによる腎障害は見られたものの軽微であり, 今回の血中トラフレベル設定で安全に使用できると考えられた.

2. SRNS に対する MPT+ネオール+PSL 投与は, 高い寛解率が得られ有効な治療と考えられた. 予後不良と言われている FSGS においても高い寛解率を得ることができた. また 24 ヶ月終了までに腎不全に至った症例は 1 例のみであった. 有害事象で腹膜炎, 敗血症・CIC・MOF を各 1 例認めたが抗生

剤および支持療法で治癒しプロトコルを再開できた. ネオールによる腎障害は 11.8%に見られたが軽微であり, 安全に使用できると考えられた.

### E. 結論

1. FRNS に対する血中トラフレベルコントロールによる 2 年間のネオール投与は, 頻回再発を有意に減少した.

2. SRNS に対する MPT+ネオール+PSL の治療は, 高い寛解率を得ることができ有効であった.

1. 2 ともにネオールによる腎障害は軽微であり, 安全に使用することができた.

### F. 健康危険情報

1. 多毛 19 例, 歯肉腫脹 7 例, 倦怠感 1 例, 血清 ALP 上昇 4 例, 帯状疱疹 1 例

2. 多毛 15 例, 脱毛 3 例, 歯肉腫脹 2 例, 緑内障 2 例, 白内障 1 例, 高血圧 2 例, 徐脈 2 例, 肥満 2 例, 満月様顔貌 1 例, にきび 1 例, 高脂血症 1 例, 血清 CPK 上昇 1 例, 一過性血清 ALP 上昇 1 例, 腹膜炎 1 例, 敗血症・DIC・MOF 1 例

### H. 研究発表

#### 1. 論文発表

本田雅敬

医薬品の適応外使用と臨床試験

臨牀透析、2007、23; 5-6

濱崎祐子、本田雅敬

ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群の薬物療法