

松本協立病院内科 芹澤由樹子 古川安之 由井弘

同透析室 山本三恵子

はじめに

高齢者ではしばしばステロイドに抵抗性を示す微小変化群がみられる。今回われわれは微小変化型ネフローゼ症候群に急性腎不全を合併し、ステロイド治療に対する反応が不良で、サイクロスポリンAの併用により著明な改善をみた症例を経験したので報告する。

症例

患者：64歳女性

主訴：浮腫、尿量減少

家族歴・既往歴：特記すべきことなし

現病歴：生来健康。2002年12月10日頃より顔面浮腫・尿量減少に気付き始め、12月18日当院外来を受診。著明なタンパク尿を認めたため、ネフローゼ症候群疑いにて同日入院となった。

入院時現症：身長149cm、体重57.2kg (+5.2kg)、体温36.5度、血圧130/72mmHg、脈拍64分・整、心音整・雑音なし、肺野清明、腹部異常所見なし、両眼瞼・上肢の浮腫(+)、下腿浮腫(++)

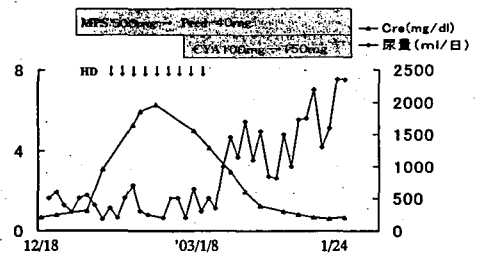
入院時検査所見(表)：尿検査にて一日尿タンパク10.5g/day、血液生化学検査で血清アルブミン2.0g/dl、総コレステロール373mg/dlとネフローゼ症候群を呈していた。尿タンパクの選択性は0.13と良好であった。血清学的検査ではIgG・IgAとも正常、補体価も正常であった。また抗核抗体陰性、HCV抗体・HBs抗原陰性であった。

腎生検所見：2002年12月24日(第6病日)に施行した腎生検で糸球体は9個観察された。HE染色でメサンギウム領域の増殖はなく、わずかに間質の浮腫がみられた。電顕写真では、足突起の扁平化・癒合がみられた。免疫組織化学所見では特異的な免疫グロブリンや補体の沈着を認めなかった。病理診断は微小変化群であった。

入院後経過：第7病日よりメチルプレドニゾン500mg、3日間のパルス療法1クールのものち、経口プレドニゾン40mg/dayの投与を開始した。第9病日BUN93.2mg/dl、血清Cre3.06mg/dl、一日尿量

180mlとなり急性腎不全を合併した。同日より血液透析を開始。その後血清Creは第16病日の6.26mg/dlをピークに改善傾向がみられたが、一日尿量は500ml前後、一日尿タンパクは5~10g/day(尿量により変動)と改善が見られなかった。第24病日よりサイクロスポリンA(ネオーラル)100mg/dayの投与を開始した(サイクロスポリンの全血トラフレベルを80ng/ml前後に保つために第40病日より150mg/dayに増量)。翌第25病日より一日尿量が500mlから1000mlと急激に増加し、第26病日透析離脱(合計9回の透析を行った)した。腎機能・尿タンパク・血清アルブミンもその後徐々に改善し、血清Creは第40病日入院時のレベルに回復し、第48病日寛解導入した。

経過



考察

微小変化群のステロイドに対する反応は良好で、とくに小児では大半がステロイド投与8週間以内で寛解導入できるといわれる。一方成人では寛解導入に12~16週間を要するものが4分の1にもぼる、とされる。成人のMCNSである本症例ではステロイド治療17日後(第24病日/サイクロスポリン併用開始時)にタンパク尿が改善していなかったことは一般的な経過からは珍しいことではないと思われる。またサイクロスポリンを併用した時点(第24病日)の血清Creは改善傾向であった(血清Cre・乏尿のピークは第16病日であった)ことからステロイドが効

いていた可能性も十分にあり、この時点でステロイドに反応していないとは断定できないと思われる。

しかしながら本症例では急性腎不全を合併しており、血液透析のためにダブルルーメンカテーテルを挿入していた。第24病日にはカテーテルの入れ替えを迫られており、また短期間に透析離脱ができないならば内シャント造設も検討しなければならなかった。内シャント造設を行わず、ステロイド長期使用による副作用（とくに易感染性）を回避する手段として、われわれはサイクロスポリン併用を選択した。

サイクロスポリン併用開始の翌日(第25病日)に一日尿量は500mlから1000mlに倍増し、その後は経過で述べたような経緯で病状は改善した。サイクロスポリンの併用により急性腎不全の状態が解除されたものとする。

ではサイクロスポリンはどのように効いたのか、を考察する。微小変化群に急性腎不全を合併する危険因子を図にまとめた。本症例は尿タンパクが多い点・年齢が高い点があてはまっていた。

#### MCNSから急性腎不全をきたす原因

- |   |
|---|
| (1) 虚血による尿細管障害<br>MCNSの経過中の早い時期に一時的な虚血を起こしている可能性(急性尿細管壊死) |
| (2) 間質の浮腫<br>間質の浮腫による尿細管の閉塞                               |
| (3) 利尿剤による治療<br>過剰な利尿による循環血漿量の減少                          |
| (4) CASTによる尿細管閉塞  |
| (5) 両側腎静脈血栓症  |
| (6) NSAIDsによるもの<br>①プロスタグランジン生成阻害<br>②薬剤そのものによるMCNS(+ARF) |

次に微小変化群に急性腎不全を合併する原因を図にまとめた。急性腎不全を合併する機序については現在のところ明らかになっておらず、またこれらの原因は微小変化群に特有のものでもない。本症例では(6)の薬剤性ものは病歴より否定できる。

(5)の腎静脈血栓については精査をおこなわなかったが、背部痛・側腹部痛・血尿など認めなかったため否定的と考える。(4)も腎生検所見から否定的である。急性腎不全を合併した時点で入院時と比較して血圧低下や頻脈がみられず、その3日前の腎生検で急性尿細管壊死の所見がなかったことを考えあわせると(1)(3)一いわゆる underfilling theory も考えにくいと思われる。また、腎生検で間質の浮腫は軽度であり、尿細管周囲への細胞浸潤は認められていなかったことより(2)一いわゆる overflow theory も原因とすることは難しいと考える。微小変化群がTリンパ球の異常から起こる疾患であり、またサイクロスポリンがTリンパ球抑制

にはたらくことから、本症例に起こった病態を一元的に説明することを求めたが、以上より一元的な説明はできなかった。

#### まとめ

- 1.急性腎不全を合併した微小変化型ネフローゼ症候群に対してプレドニゾロンとサイクロスポリンを併用することにより、寛解導入をえられた一例を経験した。
- 2.サイクロスポリン併用は、ステロイド総使用量の減量や、急性腎不全を合併した症例での透析からの早期離脱に有効である可能性があると考えられる。

#### 文献

- 1.Smith,JD,Hayslett,JP.Reversible renal failure in the nephritic syndrome.Am J Kidney Dis 19 : 201-213,1992
- 2.Maher,ER,Sweny,P,Chapell,M,Varghese,Z,MoorheaJE. Cycrosporin in the treatment of steroid-responsible and steroid-resistant nephritic syndrome in adults. Nephrol Dial Transplant 3:728-732 : 1988
- 3.Meyrier A. Use of cyclosporine in the treatment of idiopathic nephritic syndrome in adults. Contrib Nephrol 114:28-48 : 1995
- 4.C.Lagruve,J.Laurent,d.Belghiti,R.Robeva Cyclosporin and idiopathic nephritic syndrome. The Lancet : 692-693:1986
- 5.Yoshimoto K,Wada T,Iwata Y,Sakai N,Shimizu M,Yokoyama H,Kobayashi KA case of high-age minimal change nephritic syndrome relapse after 18-year remission and effective treatment with steroid and cyclosporine combined therapy Jpn J Nephrol 42 : 640-643:2000
- 6.上牧 勇,本田 雅敬 ネフローゼ症候群の急性腎不全 腎と透析 49 : 611-613 : 2000
- 7.上野 光博,今井 直史,西 慎一,下条 文武 ステロイド反応性・抵抗性ネフローゼ症候群 腎と透析 50:308-312:2001