成人ネフローゼ症候群における感染症危険因子と予防的免疫グロブリン補充療法の検討

メタデータ	言語: Japanese 出版者: 公開日: 2017-10-04 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 荻, 真 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/2297/8585

金沢大学十全医学会雑誌　第103巻　第6号　872－883（1994）

成人ネフローゼ症候群における感染症危険因子と予防的免疫グロブリン補充療法の検討

金沢大学医学部内科学第一講座（主任：小林健一教授）
荻　　真

ネフローゼ患者は各種感染症に対して易感染性を示し，とくに小児ネフローゼにおいては感染症が重要な死因であった．しかし，成人ネフローゼにおける感染症の頻度・重症度や易感染性の機序は明らかではない．今回，86例の非糖尿病性ネフローゼと糖尿病60例（うち糖尿病性ネフローゼ12例）を対象に，感染症の危険因子をロジスティックモデルにて検討した．感染症は非糖尿病性ネフローゼの86例中16例（19%）に認められ，このうち6例が死亡し，2例が感染を契機に末期腎不全に至った．細菌感染症の相対危険比は血清 IgG 値 600mg/dl 未満で 600mg/dl 以上に比べ 6.74（95% 信頼区間，1.22～36.32，$p<0.05$），血清クレアチニン値 2.0mg/dl 以上では，細菌感染症の相対危険比は血清クレアチニン値 2.0mg/dl 未満に比べ5.31であった（95% 信頼区間，1.08～26.09，$p<0.05$）．糖尿病性ネフローゼの12例中7例（58%）に感染症が認められ，このうち1例が感染に関連して末期腎不全に至った．糖尿病例では腎機能障害と高 IgA 血症が感染症の独立した危険因子であったが，糖尿病性ネフローゼ感染例の血清 IgG 値は 1365±379mg/dl と非糖尿病性ネフローゼ感染例の 481±232mg/dl に比べ有意に高値であった（$p<0.01$）．また，ネフローゼの基礎疾患の感染に対する関与について検討すると，糖尿病自体が相対危険比 14.28（95% 信頼区間，2.03～100.38，$p<0.01$）と独立した危険因子であった．さらに血清 IgG 値が 600mg/dl 未満の非糖尿病性ネフローゼ18例を対象に血清 IgG 値が 600mg/dl 以上となるまで IgG（10－15g）を4週毎に経静脈的に投与した．この IgG 投与により感染症の頻度は内因性血清 IgG 値が 600mg/dl に保たれている時と同等の頻度まで減少した．以上より，非糖尿病性ネフローゼにおいて血清 IgG 値 600mg/dl 未満の低 IgG 血症と血清クレアチニン値 2mg/dl 以上の腎機能障害が感染症の独立した危険因子であること，糖尿病性ネフローゼでは糖尿病自体と腎機能障害が感染の危険因子であることが明らかとなった．さらに血清 IgG 値 600mg/dl 未満の非糖尿病性ネフローゼ症例に対する経静脈的 IgG 投与の感染症予防効果が確認された．

Key words nephrotic syndrome, infection, hypogammaglobulinemia, renal insufficiency, intravenous immunoglobulin

ネフローゼ患者は各種感染症に対して易感染性を示し，感染症はネフローゼにおける重要な死因である．とくに抗生物質あるいはステロイドが使用される以前には，小児ネフローゼ症候群の第一の死因は感染症であった[1][2]．この易感染性の原因として，ネフローゼでは低 IgG 血症となり，これに伴い腹膜炎が高率に発症することが報告されている[3]～[6]．くわえてネフローゼ治療におけるステロイド・免疫抑制薬の使用に伴う免疫能の低下もネフローゼにおける易感染性の要因と考えられてきた[7][8]．さらに長期ネフローゼ持続例では，腎機能障害による免疫能の低下が加わり感染助長因子となることが考えられる[9]～[14]．

ところで近年著しく増加している糖尿病性ネフローゼでは基礎疾患である糖尿病自体が易感染性の原因となり，くわえて合併症である腎症の進展によりネフローゼを呈することによりさらに感染の危険性を増加することが考えられる．しかし，これまで成人ネフローゼ症候群における感染症の危険因子について基礎疾患を含めた十分な検討はみられない．本研究では最近の成人ネフローゼ症候群における感染症の実態を明らかとし，その危険因子について検討した．

その結果，ネフローゼでは抗生剤療法の進歩にもかかわらず重症感染症が高頻度に発生している事実が判明した．さらに，その原因として非糖尿病性ネフローゼでは低 IgG 血症と腎機能障害が感染症の独立した危険因子であることを明らかとした．一方，糖尿病性ネフローゼでは液性免疫の低下が非糖尿病性ネフローゼに比し比較的軽度であっても易感染性を示し，その要因として基礎疾患である糖尿病自体の関与が大きいものと考えられた．さらに重篤な低 IgG 血症を伴う非糖尿病性ネフローゼ症例に対する感染予防のための免疫グロブリン補充投与を行ない，有効な成績が得られたのでここに報告する．

対象および方法

Ⅰ．対　　象

1980年1月から1989年3月まで金沢大学第一内科またはその

平成6年9月12日受付，平成6年11月4日受理

Abbreviations: ARDS, adult respiratory distress syndrome; CI, confidence interval; DM, diabetes mellitus; ESRF, end-stage renal failure; FBS, fasting blood sugar; NS, nephrotic syndrome; RR, relative risk; WBC, white blood cell

関連病院に入院した成人ネフローゼ症候群109例のうち糖尿病性ネフローゼ23例を除外した86例を対象とした．このうちわけは経皮的腎生検により特発性膜性腎症36例，微小変化型ネフローゼ症候群18例，巣状糸球体硬化症12例，IgA 腎症 6 例，膜性増殖性糸球体腎炎 5 例，全身性エリテマトーデス 4 例，ヘノッホ・シェーンライン紫斑病性腎炎 3 例，多発性動脈炎 1 例，アミロイドーシス 1 例と診断した．なお，ネフローゼは成人ネフローゼ症候群診断基準に基づき，1 日尿タンパク量が 3.5g 以上で，血清総タンパク濃度が 6.0g/dl 以下または血清アルブミン濃度が 3.0g/dl 以下のものと定義した[15]．

さらに1985年 1 月から1989年 3 月に金沢大学第一内科に入院した 1 次性糖尿病のうち透析療法中の 5 例，糖尿病以外の疾患合併例（慢性関節リウマチ 5 例，肝硬変 3 例，慢性肝炎 4 例），および検索が不十分な 3 例を除外した60例（インスリン依存型糖尿病 1 例，インスリン非依存型糖尿病59例）を糖尿病群として検討した．このうち12例はネフローゼ状態を呈していた．なお，糖尿病性ネフローゼにおける感染症危険因子の検討に際して，上記症例のうち同期間に入院した非糖尿病性ネフローゼ57例（特発性膜性腎症23例，巣状糸球体硬化症10例，微小変化型ネフローゼ症候群 7 例，IgA 腎症 6 例，膜性増殖性糸球体腎炎 3 例，全身性エリテマトーデス 4 例，ヘノッホ・シェーンライン紫斑病性腎炎 2 例，多発性動脈炎 1 例，アミロイドーシス 1 例）を対照群とした．

Ⅱ．感染症の定義

感染症は原則として患者検体から病原体の確認されたものとした．ただし，病原体が同定されていない場合についても臨床的に推定されるものは本研究の対象とした．感染症は病原体により，細菌性，ウイルス性，真菌性，原虫によるものに分類した．感染症の重症度については，抗生物質の静脈内投与または入院が必要な重症感染症，経口抗生物質を必要とする中等感染症，保存的療法のみで観察しえた軽症感染症に分類した．感染症の予後は治癒，感染を契機に透析療法を必要とする末期腎不全に至ったもの，死亡に区分した．なお，本研究の終了時点は，ネフローゼ症候群からの寛解，透析療法を必要とする末期

Table 1. Characteristics of non-diabetic nephrotic patients with infection

Case	Type of infection	Age (year)	Sex	Causative agent	Underlying disease	Outcome
	Sepsis					
1		52	Female	*Enterobacter aerogenes*	Henoch-Schönlein purpura	Death
2		39	Female	*Klebsiella pneumoniae*	Systemic lupus erythematosus	Death
	ARDS					
3		59	Female	*Klebsiella pneumoniae*	Systemic lupus erythematosus	Death
4		80	Male	*Pseudomonas aeruginosa*	Membranous nephropathy	Death
5		62	Male	*Klebsiella oxytoca*	Membranoproliferative glomerulonephritis	ESRF
	Bronchopneumonia					
6		27	Female	*Staphylococcus aureus* *Candida albicans*	Polyarteritis nodosa	Death
7		26	Female	No isolate	Membranoproliferative glomerulonephritis	ESRF
8		18	Female	No isolate	Membranoproliferative glomerulonephritis	Cure
9		15	Female	No isolate	Focal segmental glomerulosclerosis	Cure
	Miliary tuberculosis					
10		64	Female	*Mycobacterium tuberculosis*	Systemic lupus erythematosus	Death
	Urinary tract infection					
11		72	Female	*Enterococcus*	Membranous nephropathy	Cure
12		21	Female	*Streptococcus*	Minimal change nephrotic syndrome	Cure
13		53	Female	No isolate	Membranous nephropathy	Cure
	Enterocolitis					
14		37	Male	*Escherichia coli*	Membranous nephropathy	Cure
15		59	Male	No isolate	Membranous nephropathy	Cure
	Panniculitis					
16		35	Female	*Staphylococcus epidermidis*	Minimal change nephrotic syndrome	Cure

ARDS, adult respiratory distress syndrome (associated with pneumonia); ESRF, end-stage renal failure.

Table 2. Characteristics of adult patients with non-diabetic nephrotic syndrome according to the development of infection

Infection	Number of patients	Age (year)	Duration of NS (month)	Serum level						WBC ($\times 10^3/mm^3$)	Urinary protein (g/day)
				Total protein (g/dl)	Albumin (g/dl)	IgG (mg/dl)	IgA (mg/dl)	IgM (mg/dl)	Creatinine (mg/dl)		
(+)	16	44.9±20.3	24.1±30.8**	4.1±0.8**	2.1±0.8*	450±216**	144±120**	209±144	2.6±3.2**	9.1±5.0	5.9±3.2
(−)	70	40.8±18.4	8.5±12.5	4.8±0.8	2.6±0.8	685±318	249±100	164±84	1.1±0.8	7.9±3.4	4.7±3.3

NS, nephrotic syndrome; WBC, white blood cell.
The values are mean ± SD.
*P<0.05, **P<0.01 vs. patients without infection analyzed by the unpaired t test.

腎不全，死亡あるいは退院とした．

Ⅲ．組織診断

経皮的生検によりえられた腎組織を光学顕微鏡，免疫蛍光抗体法，電子顕微鏡により観察し，世界保健機構により採用されているネフローゼ症候群の組織分類に基づき診断した[16]．

Ⅳ．生化学検査

血清総タンパク値はビウレット法[17]，血清アルブミン値はセルロースアセテート膜電気泳動法[18]，血清 IgG，血清 IgA，血清 IgM 値はレーザーネフェロメトリー法[19]，血清クレアチニン値はクレアチニンアミドヒドロラーゼ法[20]，白血球数は電気抵抗法[21]，尿タンパク量はピロガロールレッド法[22]，血糖はブドウ糖酸化酵素電極法[23]，HbA_1，HbA_{1c} は高速液体クロマトグラフィー法[24]により測定した．

Ⅴ．治療法の選択

ステロイドならびに免疫抑制薬は原疾患に基づき投与した．微小変化型ネフローゼ症候群ではプレドニゾロン1日 40mg より開始し，ステロイド抵抗例および頻回再燃例ではシクロフォスファミド1日 100mg またはシクロスポリン1日 6mg/Kg を4週追加投与した．巣状糸球体硬化症ではプレドニゾロン1日 40mg，プレドニゾロンとシクロフォスファミド1日 100mg ま

Table 3. Characteristics of adult patients with non-diabetic nephrotic syndrome according to the development of infection

Infection	Nnmber of patients	Number (%) of patients			
		Female	Therapy		
			Steroid only	Steroid+Immunosuppressive	Immunosuppressive only
(+)	16	12 (75)*	11 (69)**	4 (25)	0 (0)
(−)	70	30 (43)	23 (33)	12 (17)	4 (6)

*P<0.05, P<0.01 vs. patients without infection analyzed by the chi-square statistic or Fisher's exact test.

Table 4. Multiple logistic regression model for the analysis of the risk of infection in non-diabetic nephrotic syndrome

Variable	All infections		Severe bacterial infections	
	RR	95% CI	RR	95% CI
Age (year)				
≥40	3.09	0.73−13.01	2.58	0.55−11.96
<40	1.00		1.00	
Serum IgG (mg/dl)				
<600	6.74 *	1.22−36.32	9.39 *	1.04−86.17
≥600	1.00		1.00	
Serum creatinine (mg/dl)				
≥2.0	5.31 *	1.08−26.09	4.91 *	1.01−23.96
<2.0	1.00		1.00	
Steroid or immunosuppressive				
(+)	10.96 *	1.06−113.62	5.65	0.52−61.83
(−)	1.00		1.00	

PR, relative risk; CI, confidence interval.
*P<0.05.

Table 5. Multiple stepwise logistic regression model for the analysis of the risk of infection in non-diabetic nephrotic syndrome

Variable	All infections		Severe bacterial infections	
	RR	95% CI	RR	95% CI
Serum IgG (mg/dl)				
<600	8.23 **	1.68−40.37	11.59 *	1.38−97.63
≥600	1.00		1.00	
Serum creatinine (mg/dl)				
≥2.0	5.01 *	1.17−21.48	5.00 *	1.11−22.64
<2.0	1.00		1.00	

PR, relative risk; CI, confidence interval.
*P<0.05, **P<0.01.

たはシクロスポリン1日 6mg/Kg の併用を施行した．膜性腎症ではプレドニゾロン1日 20～40mg，シクロスポリン1日 6mg/Kg，プレドニゾロンとシクロフォスファミド1日 100mg またはシクロスポリン1日 6mg/Kg の併用を施行した．膜性増殖性糸球体腎炎はプレドニゾロン1日 30～40mg，IgA 腎症はプレドニゾロン1日 30～40mg で加療した．全身性エリテマトーデスはプレドニゾロン1日 40mg，プレドニゾロンとミゾリビン1日 50～150mg またはシクロフォスファミド1日 100mg の併用により加療した．ただし膜性腎症，膜性増殖性糸球体腎炎，IgA 腎症の一部ではステロイドあるいは免疫抑制薬を使用しなかった．

Ⅵ．臨床所見

対象例について，年齢，性，ネフローゼの発症から入院までの期間，腎病理所見，プレドニゾロンまたは他の免疫抑制薬の使用状況，プレドニゾロンの1日最高投与量を記録した．また，血清総タンパク値，血清アルブミン値，血清 IgG 値，血清 IgA 値，血清 IgM 値，血清クレアチニン値，白血球数，1日尿タンパク量については，感染例では感染が発症した直前のもの，非感染例については観察期間中ネフローゼ症候群が最も重症であった時点のものを記録した．糖尿病例についてはさらに糖尿病歴，血糖，HbA_1, HbA_{1c}, 網膜症，腎症，神経症の有無，糖尿病の治療について検討した．

感染症危険因子の推定のため非糖尿病性ネフローゼ，糖尿病，糖尿病性ネフローゼの感染例と非感染例についてこれらの項目について比較した．さらに非糖尿病性ネフローゼおよび糖尿病性ネフローゼ感染例についても比較し，感染症危険因子の両群間の相違について検討した．

Ⅶ．予防的 IgG 投与

1989年4月から1993年3月の間に入院し，経皮的腎生検により組織診断を確定した非糖尿病性ネフローゼ36例のうち血清 IgG 値 600mg/dl 未満の18例を免疫グロブリン投与の対象とした．経静脈的に免疫グロブリン (PH4 処理酸性人免疫グロブリン) 10－15g を4週ごとに投与し，血清 IgG 値が 600mg/dl 以上になるまで継続した．なお，免疫グロブリン投与前にそれぞれの患者から同意を得た．感染症の発症頻度について免疫グロブリン投与群と血清 IgG 値が 600mg/dl 以上の免疫グロブリン非投与群間で比較した．

Ⅷ．統　計

2群間の連続変数は対応のない t 検定により，免疫グロブリン投与後の血清アルブミン，血清 IgG 値の推移は対応のある t 検定により比較した (両側検定，$p<0.05$ を有意とした)．両群が判別可能であるかは判別分析法により分析し，可能である場合は両群の境界値を求めた．頻度の比較には chi-square 法または Fisher の直接確率計算法を適宜使用した．感染症の危険因

Table 6. Characteristics of diabetic patients with infection

Stage of renal involvement	Age (year)	Sex	Type of infection	Causative agent	Outcome
Nephropathy (+)					
Nephrotic	55	Female	Pneumonia	Unknown	Cure
	57	Male	Phlegmone	*Streptococcus group B*	Cure
			Sepsis	*Proteus mirabilis*	Cure
	60	Male	Pneumonia	*Klebsiella oxytoca*	ESRF
			Pseudomembranous colitis	*Clostridium difficile*	Cure
	60	Male	Subphrenic abscess	Unknown	Cure
	63	Male	Pneumonia	Unknown	Cure
	70	Female	Infective pericarditis	Unknown	Cure
	75	Male	Pneumonia	*Hemophilus influenza*	Cure
Non-nephrotic	56	Male	Pneumonia	Unknown	Cure
	63	Female	Urinary tract infection	*Enterococcus faecalis*	Cure
	69	Female	Osteomyelitis	Unknown	Cure
Nephropathy (－)					
	51	Female	Chronic pyelonephritis	*Escherichia coli*	ESRF
	51	Female	Pneumonia	Unknown	Cure
	59	Male	Pneumonia	Unknown	Cure
	64	Male	Pneumonia	Unknown	Cure
	66	Male	Phlegmone	Unknown	Cure
	76	Female	Acute pyelonephritis	*Escherichia coli*	Cure

ESRF, end-stage renal failure.

Table 7. Clinical findings of diabetic patients according to the development of infection

Infection	Number of patients	Number (%) of patients								
		Sex		Hypertension	Treatment			Complication		
		Male	Female		Diet	Oral agent	Insulin	Retinopathy	Nephropathy	Neuropathy
(+)	16	9 (56)	7 (44)	6 (38)	5 (31)	1 (6)	10 (62)	13 (81)	12 (75)	13 (81)
(－)	44	30 (68)	14 (32)	12 (27)	16 (36)	7 (16)	21 (48)	33 (75)	34 (77)	35 (80)

子はロジスティックモデルにより検討し，ステップワイズ法により統計学的に最も重要な感染症危険因子を選択した．経時的な感染症の発症頻度は Kaplan-Meier 法と log-rank 検定により検討した．結果は平均±標準偏差で示した．これらの統計処理には統計解析システム (statistical analysis system) を使用した[25)26)]．

成　　績

Ⅰ．非糖尿病性ネフローゼにおける感染症

1．発生頻度と予後

全症例の平均経過観察期間は9.5±6.4週であった．この間感染症は16例 (19%) に認められた (表1)．肺炎あるいは中心静脈カテーテル感染による敗血症が2例に認められ，経静脈的に抗生物質と免疫グロブリンが投与されたがいずれも死亡した．さらに肺炎を契機とする成人呼吸促迫症候群が3例に認められ，うち2例が死亡し，1例が腎死に至った．また，4例に肺炎が認められ，1例が死亡し，1例が腎死に至った．他の2例は治癒した．尿路感染症の3例，腸炎の2例および瘭疽の1例は治癒した．さらに粟粒結核の1例は死亡した．

2．感染病原体

細菌感染が最も多く，16例中10例 (63%) を占めていた．個体死または腎死に至った重症感染症8例中5例(63%) がグラム陰性桿菌によるものであった．肺炎の1例は全身カンジダ症を合併していた．病原体が分離されなかった5例は抗生物質に反応して改善したため細菌性と判断した．なお原虫感染は認められなかった．

3．腎疾患別感染症発生頻度

膜性腎症36例中5例 (14%) に重症感染症が認められ，そのうち1例が死亡した．膜性増殖性糸球体腎炎の5例中3例 (60%) に重症感染症が認められ，そのうち2例が感染を契機に腎死に至った．全身性エリテマトーデスの4例中3例 (75%) に重症感染症が認められ，全例死亡した．ヘノッホ・シェーンライン紫斑病性腎炎の3例中1例 (33%) に重症感染症が認められ，死亡した．一方，微小変化型ネフローゼ症候群18例中2例 (11%)，巣状糸球体硬化症12例中1例 (8%) に中等感染症が認められたが，全例治癒した．

4．感染群と非感染群の臨床症状および検査値の比較 (表2，表3)

ネフローゼ持続期間は感染群で非感染群より有意に長期であった ($p<0.01$)．感染群における血清総タンパク，血清アルブミン，血清 IgG，血清 IgA 値は非感染群より有意に低かった ($p<0.05$)．一方，血清クレアチニン値は感染群で非感染群より有意に高値であった ($p<0.01$)．感染群と非感染群においてかかる因子を判別分析すると，ネフローゼ持続期間，血清総タンパク値，血清アルブミン値，血清 IgG値，血清 IgA 値，血清クレアチニン値により判別可能であり，その境界値はそれぞれ16カ月，4.5g/dl, 2.3g/dl, 576mg/dl, 196mg/dl, 2.0mg/dl であった ($p<0.05$)．

次に治療について比較すると感染群16例中15例 (94%) がステロイド治療中であり，非感染群70例中35例 (50%) より高率にステロイド投与が認められた ($p<0.01$)．しかし，プレドニゾロンの1日最高投与量は2群間で差はなかった (感染群，34.7±13.6mg；非感染群，38.9±11.7mg)．

5．感染症の危険因子 (表4，表5)

Table 8. Chracteristics of diabetic patients according to the development of infection

Infection	Number of patients	Age (year)	Obesity index (%)	Duration of DM (year)	FBS (mg/dl)	HbA_1 (%)	HbA_{1c} (%)	Serum level						WBC ($\times10^3/mm^3$)	Urinary protein (g/day)
								Total protein (g/dl)	Albumin (g/dl)	IgG (mg/dl)	IgA (mg/dl)	IgM (mg/dl)	Creatinine (mg/dl)		
(+)	16	62.2±7.6	3.8±12.5	15.5±8.8	171±112	10.3±2.7	7.6±2.4	6.2±1.0	3.4±1.0**	1464±335	383±124**	118±81	2.9±2.9**	6.9±2.8	3.0±3.6**
(−)	44	56.2±12.8	3.2±13.7	12.6±10.0	149±52	10.0±1.7	7.3±1.5	6.5±0.9	4.1±0.7	1329±323	287±98	123±94	1.3±1.0	6.1±1.5	0.9±1.5

DM, diabetes mellitus; FBS, fasting blood sugar; WBC, white blood cell.
Values are mean ± SD.
*$P<0.05$, **$P<0.01$ vs. patients without infection analyzed by the unpaired t test.

血清 IgG 値と血清総タンパク，血清アルブミン，血清 IgA 値との間に有意な正相関が認められた（血清総タンパク値，r=0.74；血清アルブミン値，r=0.50；血清 IgA 値，r=0.50；p<0.001）．またネフローゼ持続期間と血清クレアチニン値との間にも有意な正相関が認められた（r=0.67, p<0.001）．以上より，最終的にロジスティックモデルの変数として年齢，血清 IgG値，血清クレアチニン値，ステロイドまたは免疫抑制薬の使用の有無を選択した．感染症ならびに重症細菌性感染症を生じる危険を検討すると，血清 IgG値が 600mg/dl 未満では600mg/dl 以上に比べそれぞれ6.74，9.39倍であった（共にp<0.05）．また，血清クレアチニン値 2.0mg/dl 以上では2.0mg/dl 未満と比較し，感染症および重症細菌性感染症を生じる危険はそれぞれ5.31，4.91倍であった（共に p<0.05）．ステロイドまたは免疫抑制薬投与例では非投与例に比べ，感染症に罹患する危険は10.96倍であった（p<0.05）．さらにステップワイズ法において，低 IgG 血症（血清 IgG 値 600mg/dl 未満）と腎機能障害（血清クレアチニン値 2.0mg/dl 以上）が感染症および重症細菌性感染症の独立した危険因子であった．一方，年齢あるいはステロイド・免疫抑制薬の使用は有意な危険因子ではなかった．

Ⅱ．糖尿病における感染症

1．発症頻度と予後（表6）

糖尿病例，対照群（非糖尿病性ネフローゼ）の観察期間はそれぞれ8.4±6.9週，9.6±6.3週であった．この間，糖尿病性ネフローゼ12例中7例（58%）に総計9回の感染が認められた．このうち1例は肺炎を契機に急速に腎機能が悪化し，腎死に至った．さらに，非ネフローゼ糖尿病例では48例中9例（19%）に9回の感染が認められ，このうち慢性腎盂腎炎の1例が腎死に

Table 9. Clinical findings of diabetic nephrotic patients according to the development of infection

Infection	Number of patients	Number (%) of patients							
		Sex		Hypertension	Treatment			Complication	
		Male	Female		Diet	Oral agent	Insulin	Retinopathy	Neuropathy
(+)	7	5 (71)	2 (29)	4 (57)	4 (57)	0 (0)	3 (43)	7 (100)	7 (100)
(−)	5	3 (60)	2 (40)	2 (40)	2 (40)	0 (0)	3 (60)	5 (100)	5 (100)

Table 10. Characteristics of diabetic nephrotic patients according to the development of infection

Infection	Number of patients	Age (year)	Duration of DM (year)	FBS (mg/dl)	HbA_1 (%)	HbA_{1c} (%)	Serum level						WBC ($\times10^3$/mm^3)	Urinary protein (g/day)
							Total protein (g/dl)	Albumin (g/dl)	IgG (mg/dl)	IgA (mg/dl)	IgM (mg/dl)	Creatinine (mg/dl)		
(+)	7	62.9±7.2**	22.7±6.4*	139±74	10.7±3.9	7.8±3.4	5.5±0.6	2.7±0.7	1365±379	355±80	132±94	4.5±3.6	6.3±2.3	6.1±3.4
(−)	5	47.2±5.8	14.6±5.3	171±56	10.2±1.3	7.4±0.8	5.3±0.7	3.0±0.4	938±272	298±103	215±126	2.6±2.2	7.4±2.0	4.2±2.4

DM, diabetes mellitus; FBS, fasting blood sugar; WBC, white blood cell.
Values are mean ± SD.
*P<0.05, **P<0.01 vs. patients without infection analyzed by the unpaired t test.

Table 11. Multiple logistic regression model for the analysis of the risk of infection in diabetes mellitus

Variable	Parameter estimate	Standard error	Chi-square	P value
Age (year)	0.0668	0.0385	3.0138	NS
Serum albumin (g/dl)	−1.3565	0.7378	3.3802	NS
Serum IgG (mg/dl)	0.0033	0.0018	3.2550	NS
Serum IgA (mg/dl)	0.0095	0.0043	4.7758	p<0.05
Serum creatinine (mg/dl)	0.7708	0.3474	4.9221	p<0.05
HbA_{1c} (%)	0.3235	0.3028	1.1409	NS
Intercept	−11.3839	5.2177	4.7602	p<0.05

NS, not significant.

Table 12. Multiple stepwise logistic regression model for the analysis of the risk of infection in diabetes mellitus

Variable	Parameter estimate	Standard error	Chi-square	P value
Serum IgA (mg/dl)	0.0103	0.0034	9.1997	p<0.01
Serum creatinine (mg/dl)	0.6939	0.2798	6.1486	p<0.05
Intercept	−5.7475	1.4914	14.8518	p<0.001

Table 13. Characteristics of infected nephrotic patients with or without diabetic nephrotic syndrome

Underlying disease	Number of patients	Age (year)	Serum level						WBC ($\times 10^3/mm^3$)	Urinary protein (g/day)
			Total protein (g/dl)	Albumin (g/dl)	IgG (mg/dl)	IgA (mg/dl)	IgM (mg/dl)	Creatinine (mg/dl)		
Diabetic NS	7	62.9±7.2	5.5±0.6**	2.7±0.7	1365±379**	355±80**	132±94	4.5±3.6	6.3±2.3	6.1±3.4
Non-diabetic NS	12	48.1±19.2	4.2±0.7	2.1±0.6	481±232	170±135	205±145	2.7±3.6	10.5±5.0	7.1±3.3

NS, nephrotic syndrome; WBC, white blood cell.
Values are mean ± SD.
*P<0.05, **P<0.01 vs. patients without diabetes mellitus analyzed by the unpaired t test.

Table 14. Multiple logistic regression model for the analysis of the risk of infection in adult nephrotic syndrome

Variable	RR		95% CI
Diabetic NS			
(+)	14.28	**	2.03−100.38
(−)	1.00		
Serum IgG (mg/dl)			
<600	8.29	**	1.70−40.53
≥600	1.00		
Serum creatinine (mg/dl)			
≥2.0	4.64	*	1.33−16.23
<2.0	1.00		

NS, nephrotic syndrome; RR, relative risk; CI, confidence interval.
*P<0.05, **P<0.01.

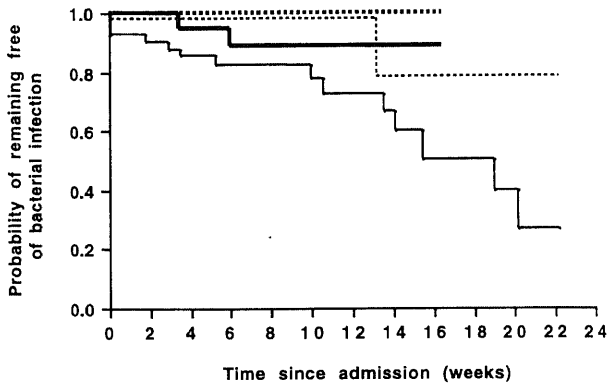

Fig. 1. Probability of remaining free of bacterial infection in adults with nephrotic syndrome. The solid thin black line indicates probability of remaining free of bacterial infection in patients with serum IgG levels below 600 mg/dl who did not receive immunoglobulin. The thin dashed line indicates that in patients with serum IgG levels over 600 mg/dl who did not receive immunoglobulin. The solid heavy black line indicates that in patients with serum IgG levels below 600 mg/dl who received immunoglobulin. The heavy dashed line indicates that in patients with serum IgG levels over 600 mg/dl who did not receive immunoglobulin.

至った．なお起炎菌が不明なものについては抗生物質に反応して改善しており，細菌性と推定された．非糖尿病性ネフローゼ対照群では57例中12例（表1の患者番号2，3，4，5，7，9，10，11，13，14，15，16）(21%) に感染が認められた．糖尿病性ネフローゼにおける感染罹患率は，非ネフローゼ糖尿病例ならびに非糖尿病性ネフローゼと比較し高率であった（共に $p<0.05$）．

2．感染群と非感染群の比較（表7，表8）

糖尿病60例について感染例16例と非感染例44例を比較すると，年齢，糖尿病歴，治療状況および合併症の頻度には差が認められなかった．また感染，非感染群ともに血糖，HbA_1，HbA_{1c} は高値を示したが，両群間で有意差はなかった．血清アルブミン値は感染群で 3.4±1.0g/dl と非感染群の 4.1±0.7g/dl より低値であった（$p<0.01$）．血清 IgA 値は感染群で 383±124mg/dl と非感染群 287±98mg/dl より高値であった（$p<0.01$）．血清クレアチニン値は感染群で 2.9±2.9mg/dl と非感染群の 1.3±1.0mg/dl より高値であり（$p<0.01$），1日尿タンパク量も感染群で 3.0±3.6g と非感染群の 0.9±1.5g より高値であった（$p<0.01$）．

3．糖尿病性ネフローゼにおける感染群と非感染群の比較（表9，表10）

糖尿病性ネフローゼ12例について感染例7例と非感染例5例を比較すると，糖尿病歴，治療状況および合併症の頻度には差が認められなかった．感染例では非感染例よりも高齢であり（$p<0.01$），糖尿病歴も長期であった（$p<0.05$）．感染例では空腹時血糖，HbA_1，HbA_{1c} は高値を示し，血清総タンパク，血清アルブミン値は低下し，血清クリアチニン値は上昇していたが，感染群と非感染群で有意差は認められなかった．

4．感染症の危険因子（表11，表12）

糖尿病60例について感染症危険因子をロジスティックモデルで検討した．変数については感染群と非感染群で有意差が認められた年齢，血清アルブミン値，血清クレアチニン値，血清 IgA 値に加えて，感染症の発症に関与する可能性のある血清 IgG 値，HbA_{1c} 値を選択した．その結果，血清クレアチニン値の上昇と高 IgA 血症が感染症の独立した危険因子であった（共に $p<0.05$）．ステップワイズ法でも血清クレアチニン値の上昇と高 IgA 値が感染症の独立した危険因子であった（それぞれ $p<0.05$, $p<0.01$）．

Ⅲ．糖尿病性ネフローゼと非糖尿病性ネフローゼ感染例の比較（表13）

血清総タンパクは非糖尿病性ネフローゼで糖尿病性ネフローゼに比し有意に低値であったが（$p<0.01$），血清アルブミン値，血清クレアチニン値，1日尿タンパク量は両群間に差は認められなかった．糖尿病性ネフローゼ感染例では血清 IgG 値が 1365±379mg/dl と非糖尿病性ネフローゼ感染例の 481±232mg/dl よりも有意に高値であった（$p<0.01$）．血清 IgA 値についても糖尿病性ネフローゼ感染例で 355±80mg/dl と非糖尿病性ネフローゼ感染例の 170±135mg/dl よりも有意な高値を示した（$p<0.01$）．

Ⅳ．ネフローゼ症候群における感染症に対する基礎疾患としての糖尿病の関与（表14）

今回対象とした成人ネフローゼ98例について基礎疾患としての糖尿病が感染症の独立した危険因子であるかをロジスティックモデルで検討した．変数選択に際しては基礎疾患としての糖尿病の感染への関与の有無を非糖尿病性ネフローゼにおいて感染症危険因子であることが示された血清 IgG 値，血清クレアチニン値で補正した．血清 IgG 値については 600mg/dl 未満と以上，血清クレアチニン値は 2.0mg/dl 未満と以上に分けて検討した．その結果，基礎疾患としての糖尿病はネフローゼにおいて感染症の独立した危険因子であり，糖尿病例は非糖尿病例に比べ感染の相対危険比は14.28倍（95% 信頼区間，2.03～100.38, $p<0.01$）であった．

Ⅴ．非糖尿病性ネフローゼにおける予防的 IgG 補充療法

免疫グロブリン投与を施行しなかった1980年1月から1989年3月までの間に入院した患者では，血清 IgG 値 600mg/dl 未満の42例中14例（33%）が感染に罹患したのに対し，血清 IgG 値 600mg/dl 以上では44例中2例（5%）であり，感染症の罹患率は血清 IgG 値 600mg/dl 未満の患者で有意に高かった（log-rank 検定，$p<0.05$，図1）．

そこで1989年4月から1993年3月の間に入院したネフローゼ36例を対象に血清 IgG 値 600mg/dl 未満であった18例に対して1例あたり 25.1±32.5（10－150）g の免疫グロブリンを投与した．経過観察期間は平均9.4±4.0週であった．IgG 補充療法後，血清 IgG 値は最終観察時において18例中15例（83%）で 600mg/dl 以上に上昇し，血清 IgG 値は 409±159mg/dl から IgG 補充療法4週後に 634±208mg/dl へと改善した（$p<0.01$）．さらに血清アルブミン値も 1.9±0.4g/dl から4週後に 2.9±0.7g/dl へと上昇した（$p<0.01$）．最終観察時において血清 IgG 値 600mg/dl 以上に達しなかった3例では，原疾患の改善が認められず，投与前と4週後の血清 IgG 値はそれぞれ 475±89mg/dl, 457±88mg/dl であり，投与前と4週後の血清アルブミン値もそれぞれ 1.9±0.4g/dl, 1.8±0.5g/dl と有意な変化は認められなかった．

免疫グロブリン補充療法をうけた18例中2例（11%）に感染が認められ，1例は緑膿菌による敗血症により死亡し，他の1例はフラボバクテリウムによる尿路感染に罹患したが治癒した．免疫グロブリン補充療法を必要としなかった18例では，感染は認められなかった．細菌感染の頻度は両群間に有意差はなく，免疫グロブリン補充療法により感染症罹患率が改善された（log-rank 検定，$p=0.21$，図1）．

なお免疫グロブリン投与に伴う副作用は認められなかった．

考　　察

今回の検討により成人ネフローゼ症候群においても感染症が高率に認められ，各種治療にもかかわらず，急速に悪化し個体死または腎死に至ることが示された．ところで1942年以前には Barness ら[1]によれば小児ルポイドネフローゼ136例中45例（33%）が死亡し，そのうち死因が判明した28例中23例（82%）が感染症によることが報告されている．1942年以後スルホンアミドなどの抗生物質開発により感染症による死亡は減少した[1]．さらにプレドニゾロンが小児ネフローゼの治療に導入されてからネフローゼの早期寛解が可能になっただけでなく，感染症の頻度は減少し，これに伴い重症感染症も少なくなった[2]．これを裏付ける成績として1946－1950年の死亡率 38% が1955－1957年には 9% に減少している[2]．今回の検討でも微小変化型ネフローゼ症候群では致命的な感染症は認められなかった．これは成人微小変化型ネフローゼ症候群もステロイドにより早期寛解が可能になり，感染症の頻度および重症度が著明に改善したためと考えられる．一方，感染により腎死または個体死に至った症例の基礎疾患は，膜性腎症，膜性増殖性糸球体腎炎，ヘノッホ・シェーンライン紫斑病性腎炎，全身性エリテマトーデス，多発性動脈炎であった．これらにはステロイドを含めた治療に対する抵抗例が存在し，今回の成績でも感染群では非感染群よりネフローゼが長期に持続していることが明らかとなった．これらの事実はネフローゼの基礎疾患治療の重要性を示唆している．

ところで今回の成績では感染例の病原体は細菌が主体であり，致命的感染症ではグラム陰性桿菌が主要な起炎菌であった．1950－60年代では肺炎球菌が主要な起炎菌であったが，抗生物質が使用され始めてから以後肺炎球菌による感染症は大幅に減少し，1963－1967年の小児ネフローゼにおける敗血症の起炎菌の検討ではグラム陰性桿菌が25例中15例（60%）とほとんどを占めていることが報告されている[27]．このことは抗生物質の進歩に伴いグラム陽性菌による感染症は克服されているが，グラム陰性桿菌による感染症はいまだ難治であることを示している．

これまで低 IgG 血症はネフローゼにおける感染症危険因子と考えられてきたが，これを支持する成績は少なく，わずかに Krensky ら[3]が小児ネフローゼでは腹膜炎が重要な合併症であり，とくに腹膜炎を発症した患者の血清 IgG 値は10から300mg/dl を示し，腹膜炎が発症しなかったネフローゼ患者より低値であったことを報告している．しかし，低 IgG 血症がネフローゼにおいて感染症の独立した危険因子であるかについては明らかではなかった．本研究により成人非糖尿病性ネフローゼ患者において低 IgG 血症は感染症の独立した危険因子であり，感染症は血清 IgG 値 600mg/dl 未満で頻回に生じることが判明した．さらに血清 IgA 値も感染群で非感染群より有意に低値であることが明らかとなったが，IgA に関しては感染に関与するのは低 IgA 血症ではなく，局所における分泌型 IgA の欠損がより重要であると考えられており[28]，今回の検討のみでは低 IgA 血症が独立した感染危険因子とは判断できなかった．

今回の多変量解析の結果，他の重要な感染症の独立した危険因子は腎機能障害であった．これまでにも末期腎不全において細菌感染症や敗血症が生じやすく，重要な死因であることが報告されてきた[9]～[14]．この原因として末期腎不全状態では細胞性免疫の低下やリンパ球の異常[9]，顆粒球の貪食能や遊走能の低下[10]，マクロファージの Fcγ 受容体の異常[11]が明らかとなっている．さらに臨床的には Weinstein ら[12]は中等度腎機能障害（血清クレアチニン値 2～5mg/dl）例では適切な抗生物質投与においても菌血症を生じやすいと報告している．本研究においても膜性増殖性糸球体腎炎例で 60%，全身性エリテマトーデス例で 75% と高率に感染が認められた．これらの疾患では低 IgG 血症に腎機能障害が加わっていることより，両者の危険因子が作用し高率に重症感染症が発症したものと考えられる．

糖尿病性ネフローゼでは感染が12例中7例（58%）と高率に認められた．糖尿病全体においても感染群では非感染群よりも血清クレアチニン値，1日尿タンパク量が高値で，多変量解析で

は血清クレアチニン値の上昇が糖尿病における感染症の独立した危険因子であることが判明した．これらは非糖尿病性ネフローゼと同様に腎機能障害による免疫不全の関与が考えられた．ただし腎症進展例では長期間持続した高血糖状態が[29][30]血管障害・神経症の原因となり[29]，これらの合併症も感染の要因となりうるものと推測される[31]．さらに今回の成績ではHbA_1・HbA_{1c}は感染群で非感染群に比べ差はなかったものの高値であり，感染の数カ月前より血糖コントロールが不良であったと推測され，高血糖に基づく多核白血球の遊走能[32]~[34]・貪食能[35]~[37]・粘着能[38]・殺菌能[39][40]の低下を生じた可能性が考えられた．

糖尿病全体では低 IgG 血症は感染症の危険因子ではなかった．糖尿病性ネフローゼと非糖尿病性ネフローゼの感染例の血清 IgG 値を比較しても，糖尿病性ネフローゼ感染例では1365±379mg/dl と非糖尿病性ネフローゼ感染例 481±232mg/dl と比較し高値を示した．この原因としてネフローゼ状態，尿中 IgG 排泄あるいは抗体産生に差があると推測されたが，ネフローゼの程度については両群間で血清アルブミン値，1日尿タンパク量に差はなく同程度と考えられた．IgG の尿中排泄に関しては，1日尿タンパク量が同程度であった場合，微小変化型ネフローゼ症候群では尿タンパクの選択性が高いが[41]，トランスフェリンクリアランスに対する各種タンパクのクリアランス比の勾配は Joachim ら[42]によれば糖尿病性ネフローゼで58.8±4.2°(n=3)，微小変化型ネフローゼ症候群を除いた非糖尿病性ネフローゼで 56.7±10.9°(n=21) と両群に差がないことが報告されている．今回の検討では両群の感染例で1日尿タンパク量に差がなかったことより，尿中IgG排泄に差はなかったものと推測された．一方，免疫グロブリン産生に関しては，糖尿病の血糖コントロール不良例では抗体産生細胞であるBリンパ球の機能低下が認められるが[43]，非糖尿病性ネフローゼのように免疫グロブリン産生を抑制するステロイドや免疫抑制薬が投与されていないことが血清 IgG 値の保持に関与したと考えられた[7][8]．なお，免疫グロブリン代謝については糖化 IgG は異化作用が低下し，その抗体活性が低下することが知られており[43]，糖尿病性ネフローゼでは見かけ上血清 IgG 値が高値を示していることも考えられる．しかし，Kaneshige[44]は HbA_1 と糖化 IgG の量が相関することを報告しており，HbA_1 と糖化 IgG の相関式に基づけば，糖尿病性ネフローゼ感染例の糖化 IgG は8.1±0.4% であり，非糖化血清 IgG 値は 1255±351mg/dl となる．これは非糖尿病性ネフローゼ感染例の血清 IgG 値481±232mg/dl と比べても高値であり，糖尿病性ネフローゼ感染例では抗体活性をもつ IgG が保持されていると推測された．以上より，糖尿病性ネフローゼでは非糖尿病性ネフローゼに比し液性免疫の低下が軽度であると考えられた．一方，腎機能障害については両群の感染例で有意差は認められなかった．しかし感染罹患率は糖尿病性ネフローゼで非糖尿病性ネフローゼと比較して高く，その要因としてネフローゼ全体における多変量解析で糖尿病が独立した感染症危険因子であったことより，基礎疾患としての糖尿病が重要な因子と考えられた．

ところで今回の検討において糖尿病における感染群では非感染群に比べ血清 IgA 値が有意に高値であり，糖尿病全体における多変量解析では高 IgA 血症が感染症の危険因子であった．その要因として感染による血清 IgA 値の増加にくわえて[45]，感染例を除外してもヒト糖尿病で高 IgA 血症が生じること[46]~[48]，また動物モデルであるストレプトゾトシン糖尿病ラットにおいても高 IgA 血症を生じることが指摘されている[49]ことから糖尿病固有の現象と考えられた．これまでにも，感染例を除いても糖尿病性腎症，網膜症などの細小血管合併症が進展するにつれて血清 IgA 値が高くなることが報告され[46]，細小血管合併症の発症・進展に高 IgA 血症の関与が推測されている[46][50][51]．目下の所高 IgA 血症の詳細な機序は不明と言わざるをえないが，高 IgA 血症を伴う糖尿病性細小血管合併症の進行例では感染を生じやすいものと考えられ，かかる症例では感染の有無について十分注意する必要があることが示唆された．

これまでの成績をふまえ非糖尿病性ネフローゼを対象に，今回感染症予防のための免疫グロブリン投与を試みた．この理由として，第一に感染症が発症してから抗生物質および免疫グロブリンを投与してもネフローゼ例は難治で重症化例が多く，感染症の発症予防が重要であると考えられた．第二にネフローゼにおける低 IgG 血症の原因として，血清中 IgG の尿中への漏出のみならず，抗体産生過程の異常が推測されている．つまり，微小変化型ネフローゼ症候群では成熟リンパ球からの IgG 分泌障害があり[52]，さらにステロイド抵抗性小児ネフローゼ例において肺炎球菌ワクチンに対する抗体産生の低下が報告されている[53]．かかる病態に加えてネフローゼではステロイドまたは免疫抑制薬治療により抗体産生がさらに低下することが推測された[7][8]．近年このような抗体産生障害による易感染症に対して予防的免疫グロブリン療法が適応と考えられている[54]．その際経静脈的免疫グロブリン療法は高価な治療であり，血清 IgG 値を考慮して，慎重に選択された患者のみが治療の対象となる[54]．今回の成人非糖尿病性ネフローゼにおける検討により，血清 IgG 値 600mg/dl 未満で 600mg/dl 以上に比べ感染の相対危険比が 6.74 (95% 信頼区間，1.22～36.32) であり，Kaplan-Meier 法においても罹患率が経時的に増加することが明らかとなったことより，血清 IgG 値 600mg/dl 未満の非糖尿病性ネフローゼを対象に免疫グロブリンの投与を施行した．今回の成績により IgG 投与による感染予防効果が確認され，改めて低 IgG 血症がかかる病態における危険因子であることが追試された．

これまでにもネフローゼ以外の成人の免疫不全における易感染性と血清 IgG 値の関連ならびに免疫グロブリン補充療法についていくつかの報告がみられる．Roifman ら[55]は分類不能低γグロブリン血症10例と伴性無γグロブリン血症2例に経静脈的免疫グロブリン投与を施行し，血清 IgG 値が 500mg/dl 以上の時に重症感染症の頻度が減少することを報告した．また，Griffiths ら[56]は慢性リンパ性白血病8例と非ホジキン病4例において経静脈的免疫グロブリン投与が感染予防に有用であることを報告し，血清 IgG 値が 640mg/dl 以上の時に重症感染症が生じにくいことを指摘した．さらに血清 IgG 値が正常下限の50% 以下または重篤な感染の既往をもった慢性リンパ性白血病を対象にした経静脈的免疫グロブリン投与の無作為比較対照試験では，免疫グロブリン投与群41例の投与前血清 IgG 値は480±290mg/dl (60～1620mg/dl) であったが，免疫グロブリン投与群で非投与群に比し細菌感染の頻度が有意に減少した[57]．また，多発性骨髄腫に対する経静脈的免疫グロブリン投与の無作為比較対照試験においても，免疫グロブリン投与は重症感染症の予防に有用であったことが報告されている[58]．以上より，感染予防を期待できる血清 IgG 値は基礎疾患によって異なる

が，免疫不全状態における感染症に対するIgG投与による予防効果は明らかであると考えられた．

結　論

成人ネフローゼ症候群における感染症危険因子と予防的免疫グロブリン投与の効果について検討し，以下の成績をえた．

1．感染症は非糖尿病性ネフローゼでは86例中16例 (19%)，糖尿病性ネフローゼでは12例中7例 (58%) に認められ，重症感染症はグラム陰性菌が主要な起炎菌であった．

2．非糖尿病性ネフローゼにおいて血清IgG値600mg/dl未満の低IgG血症と血清クレアチニン値2mg/dl以上の腎機能障害が感染症の独立した危険因子であった．

3．糖尿病全体では腎機能障害と高IgA血症が感染症の独立した危険因子であった．糖尿病性ネフローゼでは非糖尿病性ネフローゼに比し液性免疫の低下は軽度であったが，基礎疾患としての糖尿病自体が感染症の独立した危険因子であった．

4．非糖尿病性ネフローゼの血清IgG値600mg/dl未満症例に対する経静脈的IgG投与により感染罹患の改善が認められた．

これらの結果より成人ネフローゼ症候群における感染症の予防には非糖尿病性ネフローゼにおいては適切な治療による原疾患の早期寛解が必須であり，糖尿病性ネフローゼにおいては腎症の進展防止を含めた糖尿病自体の治療が重要と考えられた．また，非糖尿病性ネフローゼに対する予防的IgG投与は感染症予防に有用と考えられた．

謝　辞

稿を終えるに臨み，御指導と御検閲を賜わりました恩師小林健一教授に深甚なる謝意を捧げるとともに，直接の御指導・御教示を賜わりました横山　仁博士ならびに金沢医科大学腎臓内科友杉直久博士に深謝致します．さらに本研究に多大の御協力を戴きました金沢大学第1内科第3研究室の諸先生方に感謝致します．本論文の要旨は第34回日本腎臓学会総会 (1991年11月) および第22回日本腎臓学会西部部会 (1992年5月) において発表した．

文　献

1) **Barness, L. A., Moll, G. H. & Janeway, C. A.**: Nephrotic syndrome I. Natural history of the disease. Pediatrics, **5**, 486-503 (1950).

2) **Arneil, G. C.**: 164 children with nephrosis. Lancet, **18**, 1103-1110 (1961).

3) **Krensky, A. M., Ingelfinger, J. R. & Grupe, W. E.**: Peritonitis in childhood nephrotic syndrome. Am. J. Dis. Child, **136**, 732-736 (1982).

4) **Elidrissy, A. T. H.**: Primary peritonitis and meningitis in nephrotic syndrome in Riyadh. Int. J. Pediatr. Nephrol., **3**, 9-12 (1982).

5) **Rubin, H. M., Blau, E. B. & Michaels, R. H.**: Hemophilus and pneumococcal peritonitis in children with the nephrotic syndrome. Pediatrics, **56**, 598-601 (1975).

6) **Speck, W. T., Dresdale, S. S. & McMillan, R. W.**: Primary peritonitis and the nephrotic syndrome. Am. J. Surg., **127**, 267-269 (1974).

7) **Butler, W. T. & Rossen, R. D.**: Effects of corticosteroids on immunity in man. J. Clin. Invest, **52**, 2629-2640 (1973).

8) **Meadow, S. R. & Weller, R. O.**: Fatal systemic measles in a child receiving cyclophosphamide for nephrotic syndrome. Lancet, **25**, 876-878 (1969).

9) **Goldblum, S. E. & Reed, W. P.**: Host defenses and immunologic alterations associated with chronic hemodialysis. Ann. Intern. Med., **93**, 597-613 (1980).

10) **Goldblum, S. E., Van Epps, D. E. & Reed, W. P.**: Serum inhibitor of C5 fragment-mediated polymorphonuclear leukocyte chemotaxis associated with chronic hemodialysis. J. Clin. Invest., **64**, 255-264 (1979).

11) **Ruiz, P., Gomez, F. & Schreiber, A. D.**: Impaired function of macrophage Fcγ receptors in end-stage renal disease. N. Engl. J. Med., **322**, 717-722 (1990).

12) **Weinstein, M. P. & Feller, L. B.**: Clinical importance of breakthrough bacteremia. Am. J. Med., **76**, 175-180 (1984).

13) **Tolkoff-Rubin, N. E. & Rubin, R. H.**: Uremia and host defenses. N. Engl. J. Med., **322**, 770-772 (1990).

14) **Vanholder, R., Springer, S., Dhondt, A., Waterloos, M. A., Lantschoot, N. V. & Gung, A.**: Phagocytosis in uremic and hemodialysis patients. A prospective and cross sectional study. Kidney Int., **39**, 320-327 (1991).

15) **木田　寛**：ネフローゼ症候群§1．概説．新臨床腎臓病学 (武内重五郎編)，第1版，219-224頁，南江堂，東京，1985.

16) **Churg, J. & Sobin, L. H.**: Renal Disease, Classification and Atlas of Glomerular Diseases, 1st ed., p4-19, Igaku-Shoin, Tokyo, 1982.

17) **野本昭三**：血清総タンパク．臨床検査法提要 (金井　泉，金井正光編)，第29版，407-410頁，金原出版株式会社，東京，1983.

18) **野本昭三**：血清タンパクの電気泳動による分画．臨床検査法提要 (金井　泉，金井正光編)，第29版，413-420頁，金原出版株式会社，東京，1983.

19) **鈴木達男**：免疫グロブリン (IgG, A, M, D) 測定とThermoproteinの検出．臨床検査法提要 (金井　泉，金井正光編)，第29版，1228-1229頁，金原出版株式会社，東京，1983.

20) **今野　稔**：クレアチニン・クレアニン．Medical Technology, **12**, 270-275 (1984).

21) **石井　剛，長尾篤子，車谷　肇，武智　寛**：多項目自動血球分析装置 NE-6000/7000/8000 の概要．Sysmex Journal, **11**, 3-17 (1988).

22) **Watanabe, N., Kamei, S., Ohkubo, A., Yamanaka, M., Ohsawa, S., Makino, K. & Tokuda, K.**: Urinary protein as measured with a pyrogallol red-molybdate complex, manually and in a Hitachi 726 automated analyzer. Clin. Chem., **32**, 1551-1554 (1986).

23) **野本昭三**：糖質．臨床検査法提要 (金井　泉，金井正光編)，第29版，440-449頁，金原出版株式会社，東京，1983.

24) **佐藤誠也**：HbA_{1c} または HbA_1, glycosylated hemoglobin. 臨床検査法提要 (金井　泉，金井正光編)，第29版，618-622頁，金原出版株式会社，東京，1983.

25) **SAS Institute, Inc.**: SAS/STAT User's Guide, release 6.03 edition, 1st ed., p371-462, SAS Institute, Inc., Cary, North Carolina, 1988.

26) 浜島信之：SAS とロジスティックモデル．多変量解析による臨床研究，第1版，187-192 頁，名古屋大学出版会，名古屋，1990.

27) **Wilfert, C. & Katz, S. L.**: Etiology of bacterial sepsis in nephrotic children 1963-1967. Pediatrics, **42**, 840-843 (1968).

28) **Ammann, A. J. & Hong, R.**: Selective IgA deficiency: presentation of 30 cases and a review of the literature. Medicine, **50**, 223-236 (1971).

29) **The diabetes control and complications trial research group**: The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. N. Engl. J. Med., **329**, 977-986 (1993).

30) **Nathan, D. M.**: Long-term complications of diabetes mellitus. N. Engl. J. Med., **328**, 1676-1685 (1993).

31) **Sentochnik, D. E. & Eliopoulos, G. M.**: Infection and diabetes. *In* C. R. Kahn & G. C. Weir (eds.), Joslin's Diabetes Mellitus, 13th ed., p867-888, Lea & Febiger, Pennsylvania, 1994.

32) **Perille, P. E., Nolan, J. P. & Finch, S. C.**: Studies of the resistance to infection in diabetes mellitus. J. Lab. Clin. Med., **59**, 1008-1015 (1962).

33) **Mowat, A. G. & Baum, J.**: Chemotaxis of polymorphonuclear leukocytes from patients with diabetes mellitus. N. Engl. J. Med., **25**, 621-627 (1927).

34) **Molenaar, D. M., Palumbo, P. J., Wilson, W. R. & Ritts, R. E.**: Leukocyte chemotaxis in diabetic patients and their nondiabetic first-degree relatives. Diabetes, **25**, 880-883 (1976).

35) **Bagdade, J. D., Root, R. K. & Bulger, R. J.**: Impaired leukocyte function in patients with poorly controlled diabetes. Diabetes, **23**, 9-15 (1974).

36) **Tan J. S., Anderson, J. L., Watanakunakorn, C. & Phair, J. P.**: Neutrophil dysfunction in diabetes melltus. J. Clin. Lab. Med., **85**, 26-33 (1975).

37) **Davidson, J., Sowden, J. M. & Fletcher, J.**: Defective phagocytosis in insulin controlled diabetics: evidence for a reaction between glucose and opsonizing proteins. J. Clin. Pathol., **37**, 783-786 (1984).

38) **Sohle, P. G.**: Neutrophil adherence in diabetes mellitus. J. Lab. Clin. Med., **111**, 263-264 (1988).

39) **Repine, J. E., Clawson, C. C. & Goetz, F. C.**: Bactericidal function of neutrophils from patients with acute bacterial infections and from diabetics. J. Infect. Dis., **142**, 869-875 (1980).

40) **Nolan, C. M., Beaty, H. N. & Bagdade, J. D.**: Further characterization of the impaired bactericidal function of granulocytes in patients with poorly controlled diabetes. Diabetes, **27**, 889-894 (1978).

41) **Cameron, J. S. & Blandford, G.**: The simple assessment of selectivity in heavy proteinuria. Lancet, **2**, 242-247 (1966).

42) **Joachim, G. R., Cameron, J. S., Sghwartz, M. & Becker, E. L.**: Selectivity of protein excretion in patients with the nephrotic syndrome. J. Clin. Invest., **43**, 2332-2346 (1964).

43) 金重秀明，堺　秀人：糖尿病患者における抗体産生細胞の機能異常とその機序について．糖尿病，**26**, 105-110 (1983).

44) **Kaneshige, H.**: Nonenzymatic glycosylation of serum IgG and its effect on antibody activity in patients with diabetes mellitus. Diabetes, **36**, 822-828 (1987).

45) 塩　宏：タイプⅡ糖尿病患者における IgA の上昇．内科，**57**, 941-942 (1986).

46) 奥野泰久，西沢良記，川岸隆彦，石村栄治，庄司繁市，庄司哲雄，小西俊彰，森井浩世：インスリン非依存性糖尿病患者にみられる高 IgA 血症の臨床的検討．糖尿病，**36**, 779-783 (1993).

47) **Cheta, D.**: Serum IgA in diabetes. Diabetologia, **24**, 220 (1983).

48) **Rodriguez-Segade, S., Camina, M. F., Paz, J. M. & Rio, R. D.**: Abnormal serum immunoglobulin concentrations in patients with diabetes mellitus. Clin. Chim. Acta, **203**, 135-142 (1991).

49) **Miller, L. L., Izzo, M. J. & Wemett, D.**: Persistent grossly elevated plasma immunoglobulin A levels in untreated streptozocin-induced diabetic rats. Diabetes, **37**, 177-184 (1988).

50) **Casiglia, D., Giardina, E., Scarantino, G. & Triolo, G.**: Increased plasma levels of IgA-IgG immune complexes and anti-F (ab') 2 antibodies in patients with type 2 (non insulin-dependent) diabetes mellitus and microangiopathy. Diabetes Res., **15**, 195-200 (1990).

51) **Miller, L. L., Izzo, M. J., Wemett, D., Panner, B. J. & Schenk, E. A.**: Increased plasma IgA, sIgA, and C3- and IgA- containing immune complexes with renal glomerular deposits in diabetic rats. Diabetes, **37**, 185-193 (1988).

52) **Yokoyama, H., Kida, H., Abe, T., Koshino, Y., Yoshimura, M. & Hattori, N.**: Impaired immunoglobulin G production in minimal change nephrotic syndrome in adults. Clin. Exp. Immunol., **70**, 110-115 (1987).

53) **Spika, J. S., Halsey, H. A., Fish, A. J., Lum, G. M., Lauer, B. A., Schiffman, G.& Giebink, G. S.**: Serum antibody response to pneumococcal vaccine in children with nephrotic syndrome. Pediatrics, **69**, 219-223 (1982).

54) **Buckley, R. H. & Sciff, R. I.**: The use of intravenous immune globulin in immunodeficiency diseases. N. Engl. J. Med., **325**, 110-117 (1991).

55) **Roifman, C. M., Levison, H. & Gelfand, E. W.**: High-dose versus low-dose intravenous immunoglobulin in hypogammaglobulinaemia and chronic lung disease. Lancet, **9**, 1075-1077 (1987).

56) **Griffiths, H., Brennan, V., Lea, J., Bunch, C., Lee, M. & Chapel, H.**: Crossover study of immunoglobulin replacement therapy in patients with low-grade-B-cell tumors. Blood, **73**, 366-368 (1989).

57) **Cooperative group for the study of immunoglobulin in chronic lymphocytic leukemia**: Intravenous immunoglo-

bulin for the prevention of infection in chronic lymphocytic leukemia. N. Engl. J. Med., **319**, 902-907 (1988).
58) **Chapel, H. M., Lee, M., Hargreaves, R., Pamphilon, D. H. & Prentice, A. G.**: Randomoised trial of intravenous immunoglobulin as prophylaxis against infection in plateau-phase multiple myeloma. Lancet, **343**, 1059-1063 (1994).

Risk Factors for Infection and Immunoglobulin Replacement Therapy in Adult Nephrotic Syndrome Makoto Ogi, Department of Internal Medicine (I), School of Medicine, Kanazawa University, Kanazawa 920－J. Juzen Med Soc., **103**, 872－883 (1994)

Key words nephrotic syndrome, infection, hypogammaglobulinemia, renal insufficiency, intravenous immunoglobulin

Abstract

Infection has been recognized as an important cause of morbidity and mortality in children with nephrotic syndrome. However, the incidence and severity of infection and the mechanisms responsible for the increased susceptibility to infection in adults are still unclear. We studied 86 consecutive adult patients with non-diabetic nephrotic syndrome and 60 patients with diabetes mellitus including 12 patients with nephrotic syndrome. Risk factors for infection were evaluated by logistic regression analysis. Infections were found in 16 of 86 patients (19%) with non-diabetic nephrotic syndrome. The relative risk of bacterial infection among non-diabetic nephrotic patients with serum IgG levels below 600 mg/dl was 6.74 as compared to patients with serum IgG levels over 600 mg/dl (95% confidence interval, 1.22 to 36.32, $p<0.05$). In non-diabetic nephrotic patients with serum creatinine levels over 2.0 mg/dl, the relative risk of bacterial infection was 5.31 as compared to patients with serum creatinine levels below 2.0 mg/dl (95% confidence interval, 1.08 to 26.09, $p<0.05$). Infections were found in 7 of 12 patients (58%) with diabetic nephrotic syndrome. In diabetic patients, renal insufficiency and a high serum IgA level were independent risk factors for infection. Diabetic nephrotic patients with infection had significantly higher serum IgG levels than those of non-diabetic nephrotic patients with infection (1365±379 mg/dl vs. 481±232 mg/dl, $p<0.01$). The relative risk of infection among diabetic nephrotic patients was 14.28 as compared to non-diabetic nephrotic patients (95% confidence interval, 2.03-100.38, $p<0.01$). We administered intravenous immunoglobulin (10-15 g) prospectively every 4 weeks to 18 non-diabetic nephrotic patients with serum IgG levels below 600 mg/dl until the serum IgG level increased to over 600 mg/dl to prevent infection. Immunoglobulin therapy improved the rate of bacterial infections to the level equal to that in patients with endogenous IgG levels over 600 mg/dl. These data indicate that hypogammaglobulinemia and renal insufficiency are independent risk factors for bacterial infection in adult patients with non-diabetic nephrotic syndrome. In patients with diabetic nephrotic syndrome, immunological defects associated with diabetes itself and renal insufficiency were important risk factors for infection. The effects of immunoglobulin therapy suggest that maintenance of serum IgG levels over 600 mg/dl may reduce the risk of infection in non-diabetic nephrotic syndrome.