

Classification and Clinicopathological Study of Primary Focal Glomerulosclerosis

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2017-10-04 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/2297/8463

原発性巣状糸球体硬化症の臨床病理学的検討

金沢大学医学部内科学第一講座 (主任: 小林健一教授)

高 澤 和 也

巣状糸球体硬化症 (focal glomerulosclerosis, FGS) は、一般的に予後不良なものと考えられているが、その臨床経過は均一なものではなく、その予後を規定する因子に関しては明確にはなっていない。そこで、本研究では、長期経過観察例の腎機能の推移に注目し、その予後を治療に対する反応性の面から検討した。その結果、従来のステロイド療法を施行し、5年以上の長期間観察しえた23例では、10例 (40%) (予後良好群, I 群) は腎機能は保たれており、残り13例 (60%) (II 群) が腎死に至った。この腎死13例中4例は11~30年の経過で腎死となった経過遷延群 (IIa 群) であり、9例は5年以内に腎死となった急速進行群 (IIb 群) であった。この3群間で、組織像および臨床検査成績には有意差は認められなかったが、唯一ステロイド治療に対する反応性に以下の有意差が認められた。I 群の尿蛋白量は治療前の $8.0 \pm 1.9\text{g}$ から初回治療開始2ヶ月後には $1.8 \pm 0.9\text{g}$ へと減少したが、II 群では依然としてネフローゼ状態であった ($p < 0.05$)。IIa 群では5ヶ月後に $2.1 \pm 0.1\text{g}$ まで低下したが、IIb 群は $6.3 \pm 2.0\text{g}$ と改善はみられずその差は有意であった ($p < 0.05$)。2ヶ月間のステロイド治療が無効であることより2群に属すると考えられた新たな10例に対してシクロスポリン (cyclosporin-A, CYA) 6mg/kg を4週間併用投与した。その結果、一日尿蛋白量は CYA 投与前 $6.8 \pm 1.3\text{g}$ から投与後には $1.1 \pm 0.3\text{g}$ と有意に低下し、70% (7例) が平均5ヶ月後に完全寛解した。この間、CYA の投与を中止する必要がある副作用は認められなかった。以上の結果により、2ヶ月間のステロイド治療に対する反応性は、その予後を規定する因子であることが判明した。さらに、この因子により判定されたステロイド抵抗性の予後不良例に対しては、CYA は有効な治療法であった。

Key words nephrotic syndrome, focal glomerulosclerosis, prednisolone, cyclosporin-A

原発性巣状糸球体硬化症 (primary focal glomerulosclerosis, FGS) は、1957年 Rich が微小変換型ネフローゼ症候群 (minimal change nephrotic syndrome, MCNS) の中で分節状硬化を呈する一群に対して命名した病理組織診断名である¹⁾。この巣状糸球体硬化と同様の病理組織像は原発性 FGS 以外にヒト免疫不全ウイルス (human immunodeficiency virus, HIV) 腎症²⁾、逆流性腎症³⁾、糖尿病性腎症⁴⁾、Alport 症候群⁵⁾、妊娠中毒症⁶⁻⁸⁾、移植腎⁹⁾ および糸球体腎炎¹⁰⁾ などでも生じることが知られており、また、動物実験においてもアミノヌクレオシド腎症¹¹⁾ や広範腎実質摘除モデル¹²⁾ で同様の巣状糸球体硬化の出現が確認されている。このように巣状糸球体硬化が種々の病態で出現する事実は、硬化病変自体には特異性がなく、その原因は単一ではないことを示唆している。

また、FGS の臨床像は、Rich の報告した20例の FGS が5年以内に感染症や腎不全で死亡したことより予後不良なものと考えられてきた¹⁾。しかし、Brown ら¹⁴⁾ の報告のように2~3年の経過で急速に腎死に至る悪性 (malignant) FGS と呼ばれる群を認める一方で、硬化性病変は残すものの完全寛解して腎機能低下を認めない症例も確認されており¹⁵⁾、FGS の臨床経過は均一なものではない。

このように幅広いスペクトル上にある FGS の病態は複雑であり、FGS の予後を規定する因子に関しては様々な面から検討されている。病理組織学的には高度のメサンギウム増殖¹⁷⁾、間質病変¹⁸⁾ および血管極硬化性病変^{19,20)} が、また、臨床的には発症時の高度ネフローゼ状態、高血圧、高脂血症および血尿などが予後不良因子として報告されている^{14,16)}。しかし、これらの所見が必ずしも予後とは一致せずその本質は明確にはなっていない。

従来、FGS は MCNS との類似性より免疫異常がその病態の本質であると推測され、その治療には、免疫抑制剤が一般的に用いられてきた。しかし、その免疫学的異常を裏付ける臨床指標に乏しく、一部、糸球体基底膜の陰性荷電を直接的に障害する T リンパ球からのリンフォカインの存在や²¹⁾、T リンパ球の活性化によるインターロイキン-2 (interleukin-2, IL-2) の上昇などが免疫異常として報告されているにすぎない^{21,22)}。

一方、ステロイドに対して FGS が種々の反応を示すという事実は、FGS の免疫能を評価する手段としての治療反応性が臨床上の指標となりうることを示唆している。そこで、本研究では、長期経過観察例の腎機能の推移に注目し、その予後がステロイドやサイクロフォスファミドによる治療に対する反応

平成5年6月16日受付, 平成5年8月3日受理

Abbreviation: BUN, blood urea nitrogen; CYA, cyclosporin-A; FGS, focal glomerulosclerosis; FITC, fluorescein-isothiocyanate; GFR, glomerular filtration rate; HE, hematoxylin-eosin; HIV, human immunodeficiency virus; IL-2, interleukin-2; MCNS, minimal change nephrotic syndrome; PAM, periodic acid silver methenamine; PAS, periodic acid-Schiff; PSL, prednisolone

性から推測できるか否かを検討した。

対象および方法

Ⅰ. 症 例

1962年以後、金沢大学第一内科で臨床所見および腎生検により原発性 FGS と診断した33例(男性22例, 女性11例, 年齢13歳~72歳, 平均36歳)を対象とした(表1)。FGS の診断は光顕観察で巣状・分節状硬化性病変がみられ, その他の部位は, ほぼ正常な糸球体構造を示すものとした。なお, 妊娠中毒症⁷⁾・逆流性腎症⁴⁾・あるいはヘロイン中毒症²³⁾などの二次性巣状糸球体硬化症は除外した。患者が浮腫を自覚した日を発症日とした。医療機関を受診時はいずれもネフローゼ状態であった。観察期間は15カ月から355カ月, 平均91カ月であった。

Ⅱ. 治 療 法

全例にプレドニゾロン(prednisolone, PSL)の経口投与が行われた。1979年以前の14例は PSL の投与方法は一定せず, 一日20-60mg(平均36mg)を4日から106日間(平均41.3日間)投与

された。1980年以降の9例は PSL 40mgを2~3カ月間投与した。なお, 1988年から PSL 単独2カ月間の投与にて尿蛋白量の明らかな減少が認められない10症例に対しては, シクロスポリン-A(cyclosporin-A, CYA)(Sandoz, Basle, Switzerland)6mg/kgを4週間併用投与した。全例で PSL の10-20mgの維持投与が行われている。

Ⅲ. 臨床症状の区分

厚生省特定疾患「ネフローゼ症候群」調査研究班の基準に準じ, 1)ネフローゼ症候群: 1日3.5g/dl以上の尿蛋白に加え, 6.0g/dl以下の低蛋白血症, あるいは, 3.0g/dl以下の低アルブミン血症を伴っている状態。2)不完全寛解Ⅱ型: 1日尿蛋白量は1.0-3.5g/dlであり, 血清蛋白, アルブミンは正常化し, 臨床症状の認められないもの。3)不完全寛解Ⅰ型: 1日尿蛋白量は1.0g/dl以下のもの。4)完全寛解: 尿蛋白が陰性化したもの, とした。また, 血清クレアチニン値1.5mg/dl以上, または糸球体濾過量(glomerular filtration rate, GFR)60ml/min以下を腎機能低下とし, 血液あるいは腹膜透析へ移

Table 1. Clinical data in 33 patients

Case number	Sex ^{a)}	Age at onset (years)	Type ^{b)} of onset	Outcome ^{b)}	Period of observation (month)	Treatment ^{c)}	GFR at onset (ml/min)	proteinuria at onset (g/day)
1	M	16	NS	ICR I	182	P	71	10
2	F	17	NS	ICR I	260	P	63	6
3	M	29	NS	ICR I	167	P	75	6
4	M	13	NS	CR	132	P	111	4.2
5	M	25	NS	CR	130	P	92	5
6	F	18	NS	CR	94	P	69	3.5
7	M	25	NS	CR	77	P	25	23
8	F	63	NS	CR	72	P	68	7.6
9	F	66	NS	CR	64	P	26	7
10	M	39	NS	CR	64	P	39	18
11	M	17	NS	HD	133	P	29	17
12	M	61	NS	HD	248	P	36	4.2
13	M	38	NS	HD	355	P	120	4
14	M	27	NS	HD	295	P	89	11
15	M	38	NS	HD	51	P	15	10.5
16	F	22	NS	HD	37	P	39	7.7
17	F	46	NS	HD	24	P	59	10
18	M	18	NS	HD	49	P	162	6
19	M	25	NS	HD	45	P	68	12
20	M	57	NS	HD	18	P	34	4.2
21	M	14	NS	HD	28	P	67	9
22	M	24	NS	HD	15	P	115	7.8
23	F	20	NS	HD	31	P	63	5.9
24	F	15	NS	CR	69	P+CYA	119	12
25	F	73	NS	CR	63	P+CYA	40	13.9
26	F	47	NS	CR	60	P+CYA	79	4.8
27	M	17	NS	CR	57	P+CYA	63	5.6
28	M	40	NS	CR	51	P+CYA	67	3.5
29	M	43	NS	ICR II	28	P+CYA	98	6
30	M	39	NS	CR	25	P+CYA	63	5
31	M	32	NS	ICR II	22	P+CYA	125	7.5
32	M	27	NS	CR	41	P+CYA	85.2	10
33	F	63	NS	ICR I	18	P+CYA	98	9.6

a) M, male; F, female.

b) NS, nephrotic syndrome; CR, complete remission; ICR I, incomplete remission type I; ICR II, incomplete remission type II; HD, renal death.

c) P, prednisolone; CYA, cyclosporin-A.

行した場合を腎死とした。

IV. 病理組織学的検査

1. 光顕観察

組織は10%リン酸緩衝ホルマリン (pH7.2) で固定後、4 μ m のパラフィン切片とし、ヘマトキシリン-エオジン (hematoxylin-eosin, HE), ペリオデックアッドシッフ (periodic acid-Schiff, PAS), ペリオデックアッドシルバーメテナミン (periodic acid silver methenamine, PAM) およびマロリーアザン (Mallory-Azan) の各染色を施行した。病変の定義は Churg と Sobin²⁰ に従い、硝子様沈着物は無細胞かつ無構造であり、エオジン好性 PAS 陽性で PAM 陰性の病変とし、硬化性病変は PAS および PAM 陽性の線維様物質の集積とした (図1)。また、泡沫細胞は脂肪滴を含む変性細胞とした (図1)。硬化性病変・硝子様沈着物および泡沫細胞の出現頻度を、各標本中の総糸球体数に対する百分率で表わした。さらに、連続切片で観察した巣状硬化性病変の局在は、血管極 (図2)、末梢側 (図3) および血管極+末梢側の3群に分類した。メサンギウム増殖の程度は4段階に分類し、0度:メサンギウム増殖が認められないもの、I度:メサンギウム増殖を認めるが軽微なもの、II度:び慢性メサンギウム増殖が係蹄末梢部にまで及んでいるが、係蹄血管腔狭小化を伴わないか、あるいは糸球体の50%を超えない巣状メサンギウム増殖のみられるもの、III度:係蹄血管腔の圧排あるいは糸球体数の50%を超える巣状メサンギウム

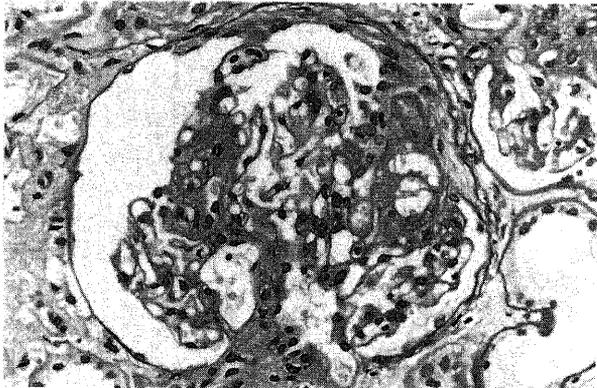


Fig. 1. A segmental sclerosis with foam cell and hyalinosis. Localized solidified area of glomerulus with adhesion to Bowman's capsule (PAS stain, original magnitude $\times 160$).

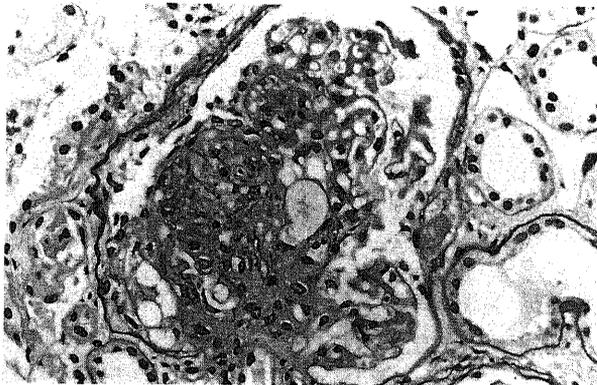


Fig. 2. A segmental sclerosis involving the vascular pole (PAS stain, original magnitude $\times 250$).

増殖の認められるものとした。間質病変は、小円形細胞湿潤潤と線維化の程度をそれぞれ軽微・斑状・帯状およびび慢性の4段階に分類した。

2. 免疫蛍光抗体法

新鮮標本をドライアイス・アセトンで -70°C に冷却した n-ヘキサンにより凍結後、クリオスタット Tissue-Tek II (Miles, Kankakee, USA) により 6 μ m に薄切した。ついで、イソシアヌ酸フロロセイン (fluorescein-isothiocyanate, FITC) 標識抗ヒト IgG (γ 鎖)・IgA (α 鎖)・IgM (μ 鎖)・C3・Clq およびフィブリノーゲンイエウサギ血清 (Behring-werke, Marburg, Germany) を用いて処理し、落射蛍光顕微鏡 (BHB-RFL) (オリンパス, 東京) で観察した。

V. 検査法

1. 生化学検査

1日尿蛋白量は Kingsbury-Clark 法により測定した。血清総蛋白、血清アルブミン値、尿素窒素、血清クレアチニン値および血清総コレステロール値は自動分析装置736形 (日立, 東京) で測定した。

2. 糸球体濾過量

チオ硫酸ナトリウム (和光, 大阪) を1回静注後、30分クリアランスを連続2回実施し、その平均値を体表面積で補正して示した。

3. 免疫学的検査

1) Tリンパ球分画

Tリンパ球分画は単クローン抗体抗 CD3 (OKT3), CD4 (OKT4), CD8 (OKT8) (Becton Dickinson Immunocytometry System, San Jose, CA, USA) を用いたフローサイトメーター Ortho Spectrum III (Ortho Diagnostic System, 東京) により識別した。

また一部は、単クローン抗体抗 CD3 (Leu 4), CD4 (Leu 3a), CD8 (Leu 2a), CD11b (Leu 15), HLA-DR, Leu 8 (Becton Dickinson) を用いてフローサイトメーター Ortho Spectrum により解析した。

2) IL-2 産生能

IL-2 産生能は、患者末梢血をフィコールハイバック (Ficoll-Hypaque) 比重円心法により単核球を分離し生理食塩水 (大塚, 東京) および RPMI-1640 (Gibco, New York, USA) にて洗浄した。この単核球を 5×10^5 ずつ24穴マイクロプレート



Fig. 3. A peripheral sclerotic area at the urinary pole of glomerulus. Bowman's space is continuous with the lumen of the proximal tubule (PAS stain, original magnitude $\times 250$).

(Corning, New York, USA) に加え、フィトヘムアグルチニン (phytohemagglutinin, PHA) (Gibco) 2 μ g/ml を添加後に37 $^{\circ}$ C で2日間培養後した。その培養上清をマウス IL-2 依存性細胞株 (CTLL-2株) に加え、37 $^{\circ}$ C で1日間培養後に 3 H サイミジンを加え、さらに6時間後にその取り込みを液体シンチレーションカウンター SC-31 (アロカ, 東京) により放射活性を測定し、算出した。

3) 血清可溶性 IL-2 受容体

血清可溶性 IL-2 受容体 (Tac 抗原) は、患者血清 50 μ l を抗 IL-2 受容体単クローン抗体 10 μ g/ml を塗布してある96穴プレート (Corning) に加え30分室温に放置し、その後、二次抗体として人 IL-2 受容体に対するラット単クローン抗体を含む

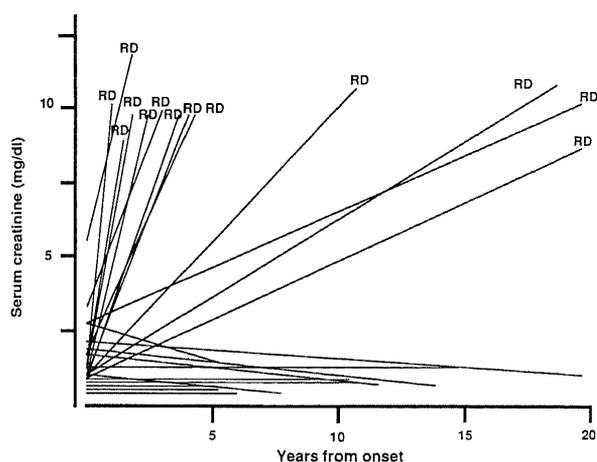


Fig. 4. Individual changes in serum creatinine from the onset to the end point of observation in 23 FGS patients. Ten patients have normal renal function, the other 13 patients failed to terminal renal failure within 5 years or over 11 years after the onset. RD, renal death

ホースラデッシュペルオキシダーゼ (horseradish peroxidase, HRP) を加え室温にて2時間加温した。緩衝液により4回洗浄後、100ml の発色原を添加し30分暗室にて発色させた後に492nm にてマイクロプレートフォトメーター MTP-22 (コナ, 東京) で吸光度を測定した。以上のように2抗体サンドイッチ測定法の原理を用いた free IL-2R kit (Eurogenetics, Tessenderlo, Belgium) を使用し、酵素免疫測定法 (enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA) により測定した。

VI. 統計

巣状硬化症病変の部位、間質病変の程度およびメサンギウム増殖の程度は Wilcoxon 順位と検定で、巣状硬化性病変の出現頻度、収縮期血圧、血清アルブミン値、血清総コレステロール値、血清クレアチニン値などの臨床検査成績および蛋白尿と血清クレアチニン値の変化は non paired t 検定で、Tリンパ球分画の変化、CYA 併用群における24時間クレアチニンクリアランス (Ccr)・尿中ナトリウム排泄量・血清可溶性 IL-2 受容体値および IL-2 産生能は paired t 検定で、それぞれ検定した。また、検査成績は平均 \pm 標準誤差で表した。

成績

I. 長期経過観察例の腎機能の推移

PSL およびサイクロフォスファミドなどの従来の治療法を施行した症例で、腎死に至った症例および5年以上経過を観察しえた23例について腎機能の推移を検討した (図4)。その結果、腎機能が正常に保たれていた10例 (I群)、11~30年と長期経過後に腎死となった4症例 (IIa群)、5年以内に急速に腎死に至った9症例 (IIb群) に分類が可能であり、以下の検討を行った。

II. 予後推測因子の検討

上記の3群の発症時における組織像・臨床像および検査所見を以下に検討した。

Table 2. Pathological findings of patients in group I, IIa and IIb

Group	Number of patients	Number of patients showing											Rate of sclerotic glomerulus (%)
		Mesangial proliferation				Interstitial lesion				Location of focal lesion			
		Min ^{a)}	Mil	Mod	Sev	Min	Mil	Mod	Sev	P ^{b)}	P+V	V	
I	10	6	2	2	0	4	5	1	0	6	1	3	42 \pm 6 ^{c)}
IIa	4	2	2	0	0	2	2	0	0	1	2	1	34 \pm 8
IIb	9	4	2	2	1	6	0	1	2	3	2	4	64 \pm 8

a) min, minimal; mil, mild; mod, moderate; sev, severe.

b) P, peripheral type; P+V, peripheral and vascular type; V, vascular type. ns, not significant; between group I and group IIa or group IIb, calculated by Wilcoxon signed-rank test.

c) Mean \pm SEM

Table 3. Clinical characteristics of patients in group I, IIa and IIb

Group	Number of patients tested	Age (years)	Systolic blood pressure (mmHg)	Serum albumin (mg/dl)	Urinary protein (g/day)	Serum total cholesterol (mg/dl)	Serum creatinine (mg/dl)	T lymphocyte subsets CD4/8 ratio
I	10	31 \pm 6 ^{a)}	138 \pm 5	1.9 \pm 0.2	8.0 \pm 1.7	481 \pm 82	1.6 \pm 0.3	2.0 \pm 0.5
IIa	4	36 \pm 9*	158 \pm 8*	1.7 \pm 0.5*	6.9 \pm 2.4*	366 \pm 46*	2.1 \pm 0.7*	1.6 \pm 0.2*
IIb	9	29 \pm 5*	134 \pm 9*	2.1 \pm 0.3*	6.3 \pm 0.8*	366 \pm 41*	2.2 \pm 0.6*	0.8

*, not significant; compared between group I and group IIa or IIb calculated by Wilcoxon signed-rank test.

a) Mean \pm SEM

1. 長期経過観察例の腎生検所見および検査成績

腎生検は発症後3日から180日、平均49日めに施行した。従来の予後規定因子と考えられている巣状硬化性病変の出現頻度と出現部位・間質病変およびメサンジウム増殖の程度を3群において再検討した。

1) 病理学的変化

i. 硬化性病変 (図2)

I, IIa, IIb 群の出現頻度は 42±6%, 34±8%, 64±8% であ

り, IIb 群でやや高率に硬化性病変の出現が認められたが, 各群間で有意差は認められなかった。

ii. 硝子様物質

I, IIa, IIb 群の出現頻度は 10±2%, 13±7%, 28±13% であり, IIb 群でやや高率に硝子様物質の出現が認められたが, 各群間で有意な差は認められなかった。

iii. 泡沫細胞

I, IIa, IIb 群の出現頻度は 8±4%, 20±10%, 17±8%, であ

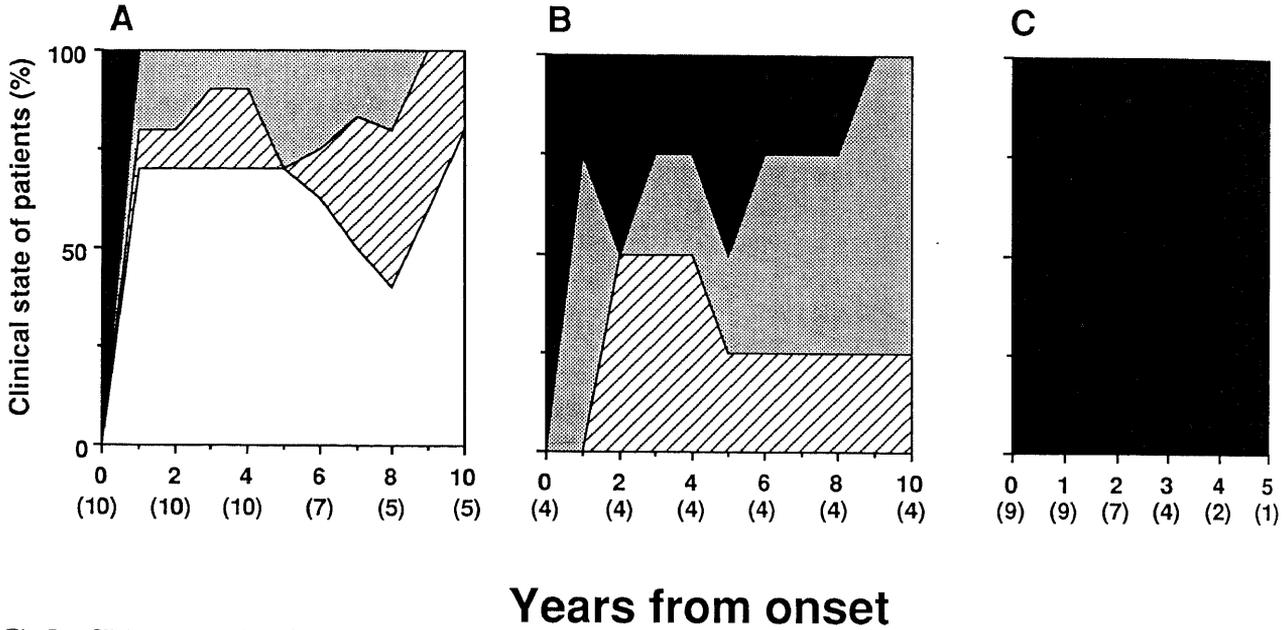


Fig. 5. Clinical state of patients in group I (A), IIa (B) and IIb (C). In group I, all patients responded to therapy and complete remission occurred in 8 and partial remission in 2 patients. In group IIa, partial remission occurred in 4 patients. All patients of group IIb had nephrotic state. Figures in parenthesis indicate the number of patients examined in a given period. ■, nephrotic state; ▨, incomplete remission II; ▩, incomplete remission I; □, complete remission

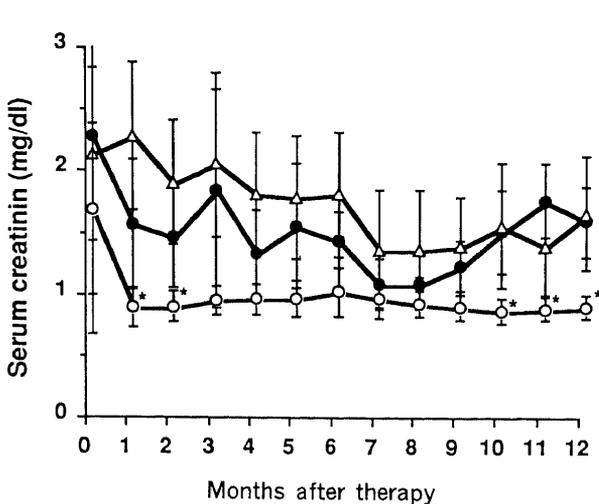


Fig. 6. The course of the serum creatinine level of patients in group I, IIa and IIb. The serum creatinine level improved at 1 month after therapy in group I patients. In group IIa and IIb, the serum creatinine level did not significantly change during therapy. ○, group I; △, group IIa; ●, group IIb. *p<0.01 compared group I with group IIb (non-paired t test). The data represent mean±SEM.

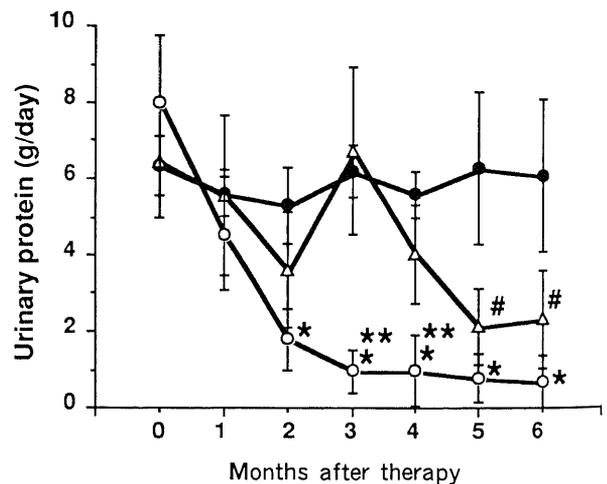


Fig. 7. Serial estimation of proteinuria of patients in group I, IIa and IIb. Proteinuria decreased 2 month after therapy in group I, significantly. Urinary protein in group IIa reduced 5 month after therapy with compared group IIb. ○, group I; △, group IIa; ●, group IIb. *p<0.05 compared group I with group IIb. **p<0.05 compared group I with group IIa. #p<0.05 compared group IIa with group IIb (non-paired t test). The data represent mean±SEM.

り、各群間で有意の差は認められなかった。

iv. 病変の局在 (表 2)

I 群の巣状病変は血管極30%、末梢側60%、血管極+末梢側10%に認められ、IIa 群では血管極25%、末梢側25%、血管極+末梢側50%であり、IIb 群は血管極44%、末梢側34%、血管極+末梢側22%となり各群間で有意な差はなかった。

v. 間質病変およびメサンギウム増殖病変 (表 2)

間質病変はI 群で軽微4例、斑状5例、帯状1例であり、IIa 群では軽微2例、斑状2例。IIb 群では軽微6例、帯状1例、び慢性2例と有意な差は認められなかった。また、メサンギウム増殖の程度はI 群で0度6例、I 度2例、II 度2例となり、IIa 群では0度2例、I 度2例、IIb 群では0度4例、I 度2例、II 度2例、III 度1例とI 群に対し IIa 群・IIb 群ともに有意な差を認めなかった。

2) 臨床検査成績 (表 3)

i. 一般検査

I ~ IIb 群間で収縮期血圧・一日尿蛋白量・血清クレアチニン値および血清総コレステロール値を比較検討した。その結果、IIa 群で収縮期血圧が 158 ± 8 mmHg とやや高く、また血清クレアチニン値が IIb 群で 2.2 ± 0.6 mg/dl とやや高値を示した以外、他の発症時臨床検査成績において、各群間で有意差は認められなかった。

ii. 免疫学的反応-Tリンパ球分画について

PSL 投与の前値と1ヵ月後のTリンパ球分画 CD4/8 比の推移を、I 群7例、IIa 群4例、IIb 群2例の計13例について検討した。その結果I 群では CD4/8 は 2.0 ± 0.5 から 0.9 ± 0.1 と有意に低下した ($p < 0.05$) が、IIa 群では 1.6 ± 0.2 から 1.8 ± 0.2 と有意な上昇を示し ($p < 0.05$)、さらに、IIb 群でも 0.8 から 1.8 へと上昇傾向が認められた。

2. 長期経過観察例の治療に対する反応性 (図 5, 図 6, 図 7)

I 群10例の治療反応性は良好であり、10例中8例は完全寛解

し、2例は不完全寛解I 型であった。IIa 群4例は治療に対し一時的な反応は認められるが、観察中に完全寛解した症例はなかった。IIb 群9例は治療に反応することなく全例ネフローゼ状態であった。これらの3群は発症時はいずれもネフローゼ状態であり、どの時点から反応に差がでてくるかが临床上重要な問題である。そこで、各指標を経時的に分析し、その差を検討した。血清クレアチニン値と尿蛋白量の推移を指標とすると、血清クレアチニン値はI 群で治療開始 1.6 ± 0.2 mg/dl より1ヵ月目に 0.8 ± 0.1 mg/dl と改善し、IIb 群の 2.2 ± 0.7 mg/dl から 1.5 ± 0.2 mg/dl に比し有意な改善が認められた ($p < 0.01$)。しかし、IIa 群と IIb 群の両群間では治療開始より12ヵ月間は有意な差異が認められなかった。一方、一日尿蛋白量はI 群で治療開始 8.0 ± 1.9 g から2ヵ月めに 1.8 ± 0.9 g と減少し IIb 群より有意に減少した ($p = 0.0221$)。さらに3ヵ月めには 0.9 ± 0.6 g と IIa 群の 6.8 ± 3.9 g に対しても有意な減少が認められた ($p = 0.0325$)。加えて5ヵ月後には IIa 群の尿蛋白量が 2.1 ± 0.1 g となり IIb 群の 6.3 ± 2.0 g と比較し明らかに低下していた ($p = 0.049$)。治療開始前と3ヵ月後の血清アルブミン値は、それぞれ、I 群では 1.9 ± 0.2 から 3.6 ± 0.5 g/dl、IIa 群では 1.7 ± 0.5 から 2.6 ± 0.5 g/dl、IIb 群では 1.9 ± 0.2 から 2.1 ± 0.3 g/dl へと改善した。

III. 急速悪化例に対する CYA と PSL の併用療法

長期経過観察例の結果から、2ヵ月間の PSL 投与に反応しないII 群に属すると推測される10例(男性6例、女性4例)に対し CYA 併用投与を施行した (CYA 併用群)。この10例は今回のプロトコール開始前に、既に PSL 平均 30mg、9週間の投与を受けていたが、2ヵ月後の平均一日尿蛋白量が 6.8 ± 1.3 g とネフローゼ状態が持続していた。

1. CYA の臨床効果 (図 8)

治療開始時、10例の平均一日尿蛋白量は 8.3 ± 1.3 g であった。2ヵ月間の PSL 治療により 6.8 ± 1.3 g となったが、依然としてネフローゼ状態は持続しており、明らかな改善は認められな

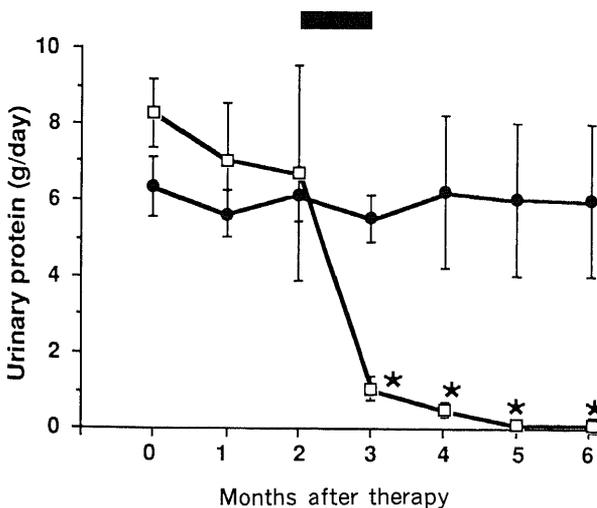


Fig. 8. Serial estimation of proteinuria of patients in group IIb and CYA. Proteinuria reduced dramatically after CYA therapy in group CYA. ■, Cyclosporin-A was administered for four weeks, and was started at 6 mg/kg/day orally in a single dose. ●, group IIb; □, group CYA. * $p < 0.01$ compared before and after CYA therapy (paired t test). The data represent mean \pm SEM.

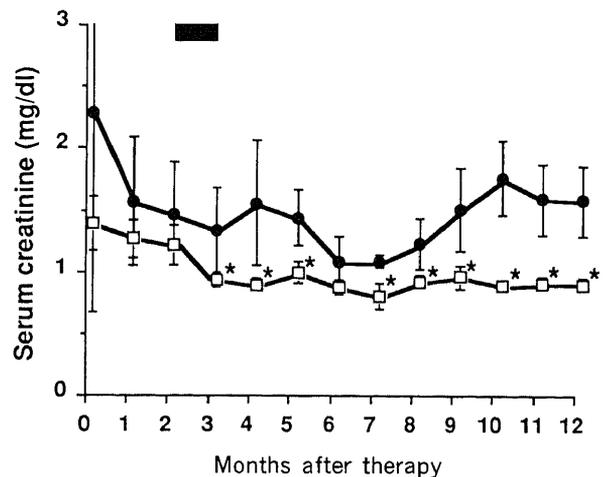


Fig. 9. The course of the serum creatinine level of patients in group IIb and CYA. The serum creatinine level improved after CYA therapy. ■, Cyclosporin-A was administered for four weeks, and was started at 6 mg/kg/day orally in a single dose. ●, group IIb; □, group CYA. * $p < 0.05$ compared group IIb with group CYA (non-paired t test). The data represent mean \pm SEM.

かった。しかし、CYA の併用投与により、4 週間後には $1.1 \pm 0.3 \text{g}$ と、さらに 8 週目には $0.6 \pm 0.2 \text{g}$ と有意な減少が認められた ($p < 0.01$, before vs. 4th week)。加えて、血清アルブミン値は治療開始前 $2.0 \pm 0.2 \text{g/dl}$ から 2 カ月後でも $2.4 \pm 0.5 \text{g/dl}$ であったが、CYA を 4 週間併用投与したあとには $3.3 \pm 0.1 \text{g/dl}$ と著明に改善した。併用群 10 例中 7 例は、治療開始 1 から 11 カ月後、平均 4.8 カ月後に完全寛解に至り、この 7 例は最終観察時においても寛解を維持した。残りの 3 例は不完全寛解 I 型が 1 例、不完全寛解 II 型が 2 例であった。CYA 投与中止後に 3 例計 7 回の再燃が認められたが、いずれも併用療法により再度、寛解した。

2. 血清クレアチニン値の経過 (図 9)

血清クレアチニン値は CYA 投与群では治療前 $1.3 \pm 0.2 \text{mg/dl}$ からステロイドのみ投与の 2 カ月後 $1.2 \pm 0.2 \text{mg/dl}$ と有意な変化はなかった。しかし、併用後、つまり 3 カ月後には $0.9 \pm 0.1 \text{mg/dl}$ と併用前および II b 群の $1.3 \pm 0.2 \text{mg/dl}$ に比し有意に改善した ($p < 0.05$)。

3. CYA の腎血行動態への影響

1) 24 時間クレアチニンクリアランスは CYA 投与前 $89 \pm 20 \text{ml/min}$ より投与 1 日目には $74 \pm 20 \text{ml/min}$ へと減少傾向を示し、2 日目には $61 \pm 14 \text{ml/min}$ と有意に低下した。その後 7 日目に $88 \pm 24 \text{ml/min}$ と前値に復した。

2) 尿中ナトリウム排泄量は CYA 投与前 $86 \pm 18 \text{mEq}$ から投与 2 日目には $64 \pm 13 \text{mEq}$ へと有意に低下したが、7 日目には $113 \pm 25 \text{mEq}$ と前値に復した。

4. 血清可溶性 IL-2 受容体値及び IL-2 産生能の変化

CYA 投与前後で血清可溶性 IL-2 受容体値は $251.2 \pm 60.6 \text{U/ml}$ から $223.3 \pm 39.5 \text{U/ml}$ と変化し、IL-2 産生能は $8.6 \pm 5.3 \text{U}$ から $4.3 \pm 1.1 \text{U}$ へと推移した。それぞれ有意な変化ではなかった。

考 察

今回の、ネフローゼで発症した原発性 FGS の長期観察例の研究では、5 年以内に腎死に至る急速進行群 (II b) は 40% であり、また、11~30 年の長期に渡って腎死に至る緩徐進行群 (II a) が 20% 存在し、約 60% の患者が腎死に至っていた。残り 40% はネフローゼ状態が改善し腎機能低下もみられない予後良好群 (I) であった。従来、FGS は予後不良の疾患とされ、今回の II b 群に一致するような悪性型 (malignant type)¹⁴⁾¹⁶⁾ が注目されてきたが、発症初期は同一の病像を呈しながら明らかに経過の異なる 3 群が存在しており、FGS の病態は不均一なものであることが今回の検討により確認された。

このような予後の異なる群を早期に診断することは治療方針の決定に有用と考えられるが、現在まで確立した手段はなかった。従来の FGS の予後に対する報告では、FGS と診断した初回の腎生検所見から、メサンギウム増殖が認められること¹⁷⁾²⁰⁾²⁶⁾、血管極に硬化性病変が認められること²⁰⁾、および分節状糸球体病変の出現率が高度であること¹⁹⁾²⁷⁾、などを組織学的な危険因子として指摘している。しかし、これらの病変の発現機序は明確ではなく、FGS におけるその特異性は十分に検討されていない。Schoeneman ら¹⁷⁾ は、メサンギウム増殖を認めた 13 例中 4 例が 1~10.5 年の経過で腎死に至り、5 例は腎機能が低下したことを報告している。しかし、本来 FGS は増殖性疾患ではなく、この腎機能が低下した 9 例中 4 例の再腎生検所

見でも、メサンギウム増殖は進行していないので、メサンギウム増殖が直接的な腎機能低下の原因とは考えにくい。一方、Ito ら²⁰⁾ は血管極に硬化性病変が認められた 16 例の腎生存率は 4 年で 50%、8 年で 18% と予後が不良であったことより、血管極への物質の負荷の影響を重視している。しかし、血管極病変を有していても寛解を維持し正常腎機能を保っている症例がみられ、病態の特異性には疑問が残る。また、Velosa ら¹⁹⁾ は分節状糸球体病変の出現率が 30% 以上認めると 4 年で約 60% が腎死に至ることを報告している。しかし、残りの 40% は腎機能は保たれており、逆に病変の出現率が 30% 以下でも 50% が腎死または腎機能低下を認めている。このように前述の組織所見は必ずしも予後と相関していないように思われる。

同じ指標を用いて、我々の症例を検討したが、硬化性病変の局在・その出現率・間質性病変の程度およびメサンギウム増殖については、I 群と II 群との間で有意な差異は認められなかった。さらに、75% と高度な硬化性病変を認めた例は腎死に至っていたが、一方で硬化性病変の出現率が低くかつ間質性病変およびメサンギウム増殖が軽度であったにもかかわらず腎死に至った症例も認めており、やはり、FGS の経過を推測しうるものではなかった。これは発症時の腎生検所見は、その時点までの結果であり、その後の推移を予測しうる病勢を裏付けたものではないことを示唆したものと考えられる。

予後の検討で唯一腎機能の推移と相関していたのは、ネフローゼの持続期間であった。II b 群はネフローゼ状態が改善することなく全経過中ネフローゼが持続しており、また、II a 群は一時的にネフローゼ状態を離脱するのみで完全寛解例はなかった。一方、I 群は 2 カ月以内にネフローゼ状態を離脱していた。Cameron ら²⁸⁾ も指摘しているように、これまでもステロイドに対し反応する FGS 症例の存在することは報告されている¹⁹⁾²⁹⁾³⁰⁾ が、ステロイド剤に対する反応期間と予後に関する検討はない。今回の結果は、ネフローゼ状態で発症した FGS において、ステロイド治療の 2 カ月間でその後の腎機能の推移を予測しうることを意味している。この 2 カ月間での効果がみられない II 群は、ステロイドの作用機序とは異なる免疫学的機序が関与している可能性に加え、免疫異常以外の機序による発症も考慮しておく必要がある。つまり、2 カ月間のステロイド治療は、ステロイド反応群と抵抗群の 2 群を見極め診断する一つの手段となりうると思われる。

臨床上的問題点は、ステロイドが無効で腎機能が低下する群であり、この群に対する治療法の改善が必要である。そこで、今回の研究では、2 カ月間のステロイド無効例の II 群の一部には、ステロイドのみでは免疫抑制効果が期待できない症例が含まれている可能性を考え、免疫抑制効果を高めるため、これらの症例に CYA を併用投与する治療法を試みた。その結果、ステロイドの 2 カ月間投与ではネフローゼ状態が改善せず II 群に属すると推測された 10 例のうち 7 例 (70%) が完全寛解に至り、腎機能低下もみられなかった。残りの 3 例もネフローゼ状態を離脱しており、治療の有効性を確認した。Tejani ら²⁹⁾ も FGS の小児再燃例に対して、ステロイドを中止した後の CYA 単独投与が有効であることを報告している。この事実は従来のステロイド治療法には反応しない免疫異常の関与する FGS の一群が存在することを示しており、FGS の免疫学的背景の複雑な一面を示すものである。しかし、現時点では、いずれの薬剤に対して反応性を有しているかを判断する検査指標がないため、

今後の治療方針として、発症当初よりステロイドと CYA を同時に投与することでネフローゼ状態の離脱率を高め、ネフローゼ期間の短縮を計ることができるものと考えられる。

CYA は、これまで移植³⁰⁾、パーチェット病³²⁾や乾癬³³⁾等に使用されている。今回の CYA 6mg/kg の投与量は移植時の投与量に相当するものである³¹⁾が、治療上の問題点は、副作用として血管の硬化にともない腎機能が低下すること、および投与中止後にしばしば再燃するための効果の持続が短いことである³⁴⁾。24時間クレアチンクリアランスと尿中ナトリウム排泄量を指標とした CYA 投与による腎血行動態は、CYA 投与直後に一過性に低下したが、1 週間の経過で回復しており、1 カ月間の投与による障害はみられず安全であった。再燃は CYA 中止後に 3 例で認められ、いずれも CYA 再投与で寛解したが、これは従来の報告どおり免疫抑制効果の持続に問題があることを示している。CYA の免疫抑制効果は、その投与中のみ認められること³⁴⁾から、全ての FGS に対して 1 カ月間の投与で十分か否かは今後の長期経過観察が必要であり、再燃例に対しては CYA の長期投与を必要とする症例もあるものと思われる。

CYA はヘルパー T リンパ球からの IL-2 の産生、遊離を選択的に抑制すると考えられており³⁵⁾、FGS では IL-2 産生能の高い症例に対して効果があつたと報告された²⁹⁾。しかし、著者の症例では、IL-2 産生能および血清可溶性 IL-2 受容体値に特異的な傾向はみられず、CYA の免疫抑制機序に関しては未だ不明な点が多いものと思われる。FGS に対する機序に関しては将来の研究に待つところが多い。

FGS の病因は現在のところ全く不明である。しかし、従来からの治療法として、PSL¹⁹⁾やサイクロフォスファミド²⁶⁾およびステロイドパルス療法³⁷⁾³⁸⁾に加えて CYA など免疫抑制剤が FGS の一部に有効であったことから、FGS 発症の基盤には何らかの免疫異常が関与している可能性が強く示唆される。さらに、近年、ホジキン病³⁹⁾および後天性免疫不全症候群 (acquired immunodeficiency syndrome, AIDS) で FGS の合併が報告されていること²⁸⁾、ステロイド反応群では CD4/8 比が上昇していること⁴⁰⁾、さらに IL-2 上昇例の報告²¹⁾²²⁾などから T リンパ球異常を基盤とした疾患である可能性が推測される。また、FGS 病変の成立について Magil ら⁴¹⁾は人において単球の浸潤が重要と指摘しており、この単球の浸潤には免疫学的機序の関与が推測されている。このような観点からは、さらに種々の免疫学的指標を用いた免疫抑制剤の検討が必要となってくる。免疫学的異常以外にも、広範腎実質摘除モデル¹³⁾で代表される糸球体濾過圧の亢進³⁴²⁾やメサンギウム機能異常⁴³⁾⁴⁴⁾などの非免疫学的な機序の関与が推測されているが、この場合には免疫抑制剤は当然無効であり、むしろ増悪因子となりうるので、漫然と免疫抑制剤を投与することは危険である。今回の II 群で CYA に反応しない症例の中に、このような非免疫性の FGS が含まれている可能性があり、その見極めにも今回の診断基準は役立つものと思われる。

以上より、FGS は腎機能の経過により 3 群に分類された。この腎機能の経過は治療開始 2 カ月後の尿蛋白減少の程度により推測できた。今後、FGS の予後改善には、ステロイドによる十分な免疫抑制療法を施行し、治療に対する反応性が 2 カ月後でも認められない場合は、早期に CYA などの免疫抑制薬を積極的に使用することにより、FGS の経過を修飾できると考えら

れる。

結 論

FGS に対し従来のステロイド治療を施行し、5 年以上経過を観察しえた 23 例について腎機能の推移を検討した。その結果に基づき、ステロイド抵抗性の 10 例に対し CYA の投与を試み

1. 10 例は腎機能が正常に保たれており (予後良好群, I 群), 4 例は 11~30 年と長期経過後に腎死となり (経過遷延群, II a 群), 9 例は 5 年以内に急速に腎死に陥っていた (急速進行群, II b 群)。

2. これら 3 群間には、発症時の硬化性病変の出現頻度、巣状病変の局在、間質病変の程度およびメサンギウム増殖の程度などには有意差を認めなかった。加えて、収縮期血圧や血清クレアチニン値などの臨床検査成績にも差はなかった。

3. 治療に対する反応性を蛋白尿の推移で検討したところ、I 群は治療開始より 2 カ月後にネフローゼ状態を離脱し、3 カ月後に不完全寛解 I 型となった。II a 群は 5 カ月後にネフローゼ状態を離脱しえるものの、完全寛解した症例はなかった。II b 群は治療に反応することなく全例ネフローゼ状態が持続した。

4. 2 カ月間のステロイド治療に反応しないことより II 群に属すると考えられた 10 例に対して CYA の追加投与を 4 週間行なった。CYA 併用後に全例で蛋白尿が有意に減少し、7 例が平均 4.8 カ月後に完全寛解した。

以上の結果より、発症初期は同一の病像を呈しながら経過の異なる 3 群が存在することが明らかになった。この 3 群を発症時の腎生検所見と臨床検査成績から識別することは不可能であった。しかし、2 カ月間のステロイド治療に対する改善度は、FGS の予後を規定する因子であることが判明した。さらに、この因子により判定されたステロイド抵抗性の予後不良例に対しては、CYA は有効な治療法であることが明らかになった。

謝 辞

稿を終えるに臨み、御指導と御検閲を賜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・御教示を賜りました横山仁博士ならびに金沢大学医療短期大学衛生学科友杉直久助教授に心から感謝致します。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、および研究協力員の皆様深く感謝致します。

なお本論文の要旨は、第 11 解国際腎臓学会 (1990 年東京) および第 35 回日本腎臓学会総会 (1992 年横浜) において発表した。

文 献

- 1) Rich, A. R.: A hitherto undescribed vulnerability of the juxtamedullary glomeruli in lipid nephrosis. Bull. Johns. Hopkins. Hosp., 100, 173-186 (1957).
- 2) Gardenswartz, M. H., Lerner, C. W., Seligson, G. R., Zabetakis, P. M., Rotterdam, H., Tapper, M. L. Michelis, M. F. & Bruno, M. S.: Renal disease in patients with AIDS: a clinicopathologic study. Clin. Nephrol., 21, 197-204 (1984).
- 3) Rao, T. K. S., Friedman, E. A. & Nigastri, A. D.: The types of renal disease in the acquired immunodeficiency

- syndrome. *N. Engl. J. Med.*, 316, 1062-1068 (1987).
- 4) Kincaid-Smith, P.: Glomerular lesions in atrophic pyelonephritis and reflux nephropathy. *Kidney Int.*, 8 (suppl), S81-S83 (1975).
 - 5) Rennke, H. G. & Klein, P. S.: Pathogenesis and significance of nonprimary focal and segmental glomerulosclerosis. *Am. J. Kid. Disea.*, 13, 443-456 (1989).
 - 6) Rumpelt, H. J.: Hereditary nephropathy (Alport's syndrome): Spectrum and development of glomerular lesions. *In* S. Rosen (ed.): *Pathology of Glomerular Diseases*, 1st ed., p225-238, New York, Churchill Livingstone, 1983.
 - 7) 竹田慎一, 木田 寛, 吉村光弘, 横山 仁, 越野慶隆, 朝本輝夫, 友杉直久, 安倍俊男, 服部 信: 妊娠中毒症にみられる糸球体病変の基本型について. *日腎誌*, 27, 803-813 (1985).
 - 8) Kida, H., Takeda, S., Yokoyama, H., Tomosugi, N., Abe, T. & Hattori, N.: Focal glomerular sclerosis in pre-eclampsia. *Clin. Nephrol.*, 24, 221-227 (1985).
 - 9) 高澤和也, 木田 寛, 竹田慎一, 五島 敏, 池田謙三, 吉村光弘, 横山 仁, 越野慶隆, 安倍俊男, 服部 信: 妊娠中毒症に起因した巣状糸球体硬化症の予後および再妊娠について. *日腎誌*, 29, 401-407 (1987).
 - 10) Verani, R. R. & Hawkins, E. P.: Recurrent focal segmental glomerulosclerosis, A pathological study of the early lesion. *Am. J. Nephrol.*, 6, 263-270 (1986).
 - 11) Bohle, A., Biwer, E. & Christensen, J. A.: Hyperperfusion injury of the human kidney in different glomerular diseases. *Am. J. Nephrol.*, 8, 179-186 (1988).
 - 12) Diamond, J. R. & Karnovsky, M. J.: Focal segmental glomerulosclerosis following intravenous dose of puromycin aminonucleoside. *Am. J. Pathol.*, 122, 481-487 (1986).
 - 13) Shimamura, T. & Morrison, A. B.: A progressive glomerulosclerosis occurring in partial five-sixths nephrectomized rats. *Am. J. Pathol.*, 79, 95-101 (1975).
 - 14) Brown, C. B., Cameron, J. S., Turner, D. R., Chantler, C., Ogg, C. S., Williams, D. G. & Bewick, M.: Focal segmental glomerulosclerosis with rapid decline in renal function ("malignant FSGS"). *Clin. Nephrol.*, 10, 51-61 (1978).
 - 15) Habib, R. & Kleinknecht, C.: The primary nephrotic syndrome of childhood, classification and clinicopathologic study of 406 cases. *In* S. C. Sommers (ed.), *Pathology Annual*, 6th ed., p417-474, Appleton-Century-Crofts, New York, 1971.
 - 16) Beaufils, H., Alphonse, J. C., Guedon, J. & Legrain, M.: Focal glomerulosclerosis: natural history and treatment. a report of 70 cases. *Nephron*, 21, 75-85 (1978).
 - 17) Schoeneman, M. J., Bennett, B. & Greifer, I.: The natural history of focal segmental glomerulosclerosis with and without mesangial hypercellularity in children. *Clin. Nephrol.*, 9, 45-54 (1978).
 - 18) Kohaut, E. C., Edwards, G. A. & Hill, L. L., Rosenberg, H. S. & Hartey, M. W.: Focal glomerulosclerosis, extent of involvement related to steroid resistance. *Am. J. Clin. Pathol.*, 75, 181-185 (1981).
 - 19) Velosa, J. A., Donadio, Jr. J. V. & Holley, K. E.: Focal sclerosing glomerulonephropathy, A clinicopathologic study. *Mayo. Clin. Proc.*, 50, 121-133 (1975).
 - 20) Ito, H., Yoshikawa, N., Aozai, F., Hazikano, H., Sakaguchi, H., Akamatsu, R., Matsuo, T. & Matsuyama, S.: Twenty-seven children with focal segmental glomerulosclerosis: Correlation between the segmental location of the glomerular lesions and prognosis. *Clin. Nephrol.*, 22, 9-14 (1984).
 - 21) Jordan, S. C., Jennette, J. C., Neale, T. J., Yap, H. K., Blifield, C. & Hanevold, C.: The glomerular diseases. *In* H. C. Gonick (ed.), *Current Nephrology*, 14th ed., p119-184, Mosby-Year Book, St. Louis, 1991.
 - 22) Tejani, A., Butt, K., Trachtman, H., Suthanthiran, M., Rosenthal, C. J. & Khawar, M. R.: Cyclosporine A induced remission of relapsing nephrotic syndrome in children. *Kidney Int.*, 33, 729-734 (1998).
 - 23) Rao, T. K. S., Nicastrì, A., D. & Friedman, E. A.: Natural history of heroin-associated nephropathy. *N. Engl. J. Med.*, 290, 19-23 (1974).
 - 24) Churg, J. & Sobin, L. H.: Focal/segmental lesions. *In* J. Churg & L. H. Sobin (eds.), *Renal Disease, Classification and Atlas of Glomerular Diseases*, 1st ed., p37-53, Igaku-Shoin, Tokyo, 1982.
 - 25) Grund, K. E., Hara, M. & Bohle, A.: Diffuse mesangial cell proliferation in focal sclerosing glomerulonephritis. *Virchows. Arch. A. Path. Anat. and Histol.*, 370, 297-305 (1976).
 - 26) 中本 安, 木田 寛, 安倍俊男, 藤岡正彦, 飯田博行, 服部 信, 岡田保典, 土肥和紘, 木部佳紀, 杉本立甫, 武内重五郎: 巣状糸球体硬化症の臨床病理学的研究—腎病変の経時的推移—. *日内会誌*, 68, 62-73 (1978).
 - 27) Ellis, D., Kapur, S., Anatonovych, T. T., Salcedo, J. R. & Yunis, E. J.: Focal glomerulosclerosis in children: Correlation of histology with prognosis. *J. Pediatr.*, 93, 762-768 (1978).
 - 28) Cameron, J. S.: The problem of focal segmental glomerulosclerosis. *In* P. Kincaid-Smith, A. J. J. d'Apice & R. C. Atkins (eds.): *Progression in Glomerulonephritis*, 1st ed., p209-229, Wiley Medical, New York, 1979.
 - 29) 木田 寛, 友杉直久, 安倍俊男, 越野慶隆: 巣状糸球体硬化症の長期予後. 厚生省特定疾患・腎糸球体障害調査研究班・昭和57年度研究業績, p615-624, 1983.
 - 30) Arbus, G. S., Poucell, S., Bacheyie, G. S. & Baumal, R.: Focal segmental glomerulosclerosis with idiopathic nephrotic syndrome: three types of clinical response. *J. Pediatr.*, 101, 40-45 (1982).
 - 31) Canadian Multicentre Transplant Study Group: A randomized clinical trial of cyclosporine in cadaveric renal transplantation. *N. Engl. J. Med.*, 309, 809-815 (1983).
 - 32) Masuda, K. & Nakajima, A.: A double-masked study of ciclosporin treatment in Behcet's disease. *In* R. Schindler (ed.): *Ciclosporin in Autoimmune Disease*, 1st ed., p162-164, Springer, Heidelberg, 1985.

- 33) Van Joost, Th., Bos, J. D., Heule, F. & Meinardi, M. M. H. M.: Low-dose cyclosporin A in severe psoriasis. a double-blind study. *Br. J. Derm.*, 118, 183-190 (1988).
- 34) Cohen, D. J., Loertscher, R., Rubin, M. F., Tilney, N. L., Carpenter, C. B. & Strom, T. B.: Cyclosporine. a new immunosuppressive agent for organ transplantation. *Ann. Intern. Med.*, 101, 667-682 (1984).
- 35) Borel, J. F. & Ryffel, B.: The mechanism of action of ciclosporin: A continuing puzzle. *In* R. Schindler (ed.): *Ciclosporin in Autoimmune Disease*, 1st ed., p24-32, Springer, Heidelberg, 1985.
- 36) Geary, D. F., Farine, M., Thorner, P. & Baumal, R.: Response to cyclophosphamide in steroid-resistant focal segmental glomerulosclerosis: a reappraisal. *Clin. Nephrol.*, 22, 109-113 (1984).
- 37) Griswold, W. R., Tune, B. M., Reznik, V. M., Vazquez, M., Prime, D. J., Brock, P. & Mendoza, S. A.: Treatment of childhood prednisone-resistant nephrotic syndrome and focal segmental glomerulosclerosis with intravenous methylprednisolone and oral alkylating agents. *Nephron*, 46, 73-77 (1987).
- 38) 朝倉健一, 中本 安, 三浦 亮, 島田堅一: 巣状糸球体硬化症. パルスの効果および周辺病変との関連について. *腎と透析*, 17, 363-369 (1984).
- 39) Watoson, A., Stachura, I., Fragola, J. & Bourke, E.: Focal segmental glomerulosclerosis in Hodgkin's disease. *An. J. Nephrol.*, 3, 228-232 (1983).
- 40) 横山 仁, 木田 寛, 友杉直久, 片桐昌尋, 平原克己, 竹田慎一, 吉村光弘, 越野慶隆, 安倍俊男, 服部 信: 巣状糸球体硬化症 (FGS) における免疫動態. *日腎誌*, 27, 1095-1101 (1985).
- 41) Magil, A. B. & Cohen, A. H.: Monocytes and focal glomerulosclerosis. *Lab. Invest.*, 61, 404-409 (1989).
- 42) Brenner, B. M.: Hemodynamically mediated glomerular injury and the progressive nature of kidney disease. *Kidney Int.*, 23, 647-655 (1983).
- 43) Velosa, J. A., Glaser, R. J., Nevins, T. E. & Michael, A. F.: Experimental model of focal sclerosis II, Correlation with immunopathologic changes, macromolecular kinetics, and polyanion loss. *Lab. Invest.*, 36, 527-534 (1977).
- 44) Grond, J., Shilthuis, M. S., Koudstaal, J. & Elema, J. D.: Mesangial function and glomerular sclerosis in rats after unilateral nephrectomy. *Kidney Int.*, 22, 338-343 (1982).

Classification and Clinicopathological Study of Primary Focal Glomerulosclerosis Kazuya Takasawa
 Department of Internal Medicine (I), School of Medicine, Kanazawa University, Kanazawa 920—J. Juzen Med Soc., 102, 544—553 (1993)

Key words nephrotic syndrome, focal glomerulosclerosis, prednisolone, cyclosporin-A

Abstract

Primary focal glomerulosclerosis (FGS) has been a progressive disease and a large number of patients has a poor prognosis. However, some cases have a good prognosis while they have the same sclerotic lesions. Thus, there appears to be considerable heterogeneity in the pathogenesis of FGS. Recently, several reports have called attention to the prognostic factors but the factor is still unclear. On the basis of these findings, I pay attention on the relationship between the development of renal insufficiency and steroid response. In a retrospective analysis, 23 patients with FGS, who were treated with steroid therapy and followed for a long time, were divided into three groups according to the alteration of renal function. Of 23 patients, 10 have normal renal function at final follow up time (group I), terminal renal failure had developed in 4 patients during from 11 to 30 years (group II a), terminal renal failure had developed in 9 patients within 5 years (group II b). Although the three groups couldn't be differentiated by renal biopsy and initial laboratory data, they showed different responses to steroid therapy. In group I, which had 8.0 ± 1.9 g of daily proteinuria before treatment, proteinuria was decreased to 1.8 ± 0.9 g/day at 2nd month ($p < 0.05$, vs group II), though group II was still nephrotic. In group II a, proteinuria was decreased to 2.1 ± 0.9 g/day at 5th month ($p < 0.05$, vs group II b), though group II b was still nephrotic. As a prospective study, 10 patients unaffected by two months of steroid therapy were treated by cyclosporin A (6 mg/kg/day, CYA) for four weeks after their two months steroid therapy. Daily proteinuria was significantly reduced from 6.8 ± 1.3 g to 1.1 ± 0.3 g by CYA therapy. Of 10 patients, 7 had a complete remission. Short-term CYA therapy did not produce nephrotoxicity or another major side effects. These results suggest that the response to two-month steroid therapy may have important prognostic significance with regard to the development of renal insufficiency. CYA could induce a remission in some patients with steroid-resistant FGS.