

## ネフローゼ症候群の臨床病理学的研究

### 〔I〕 組織病変とステロイドおよび免疫抑制薬の効果との関連性

金沢大学大学院医学研究科内科学第1講座(主任: 武内重五郎教授)

木 田 寛

(昭和46年8月11日受付)

本論文の要旨は第11回(昭和43年10月20日), 12回(昭和44年10月19日)  
日本腎臓学会総会で発表した。

ネフローゼ症候群の治療に副腎皮質ステロイド(以下ステロイドと略す)が導入され、Luetscher<sup>ら</sup><sup>1)</sup>、Thorn<sup>ら</sup><sup>2)</sup>により初めてその効果が報告されて以来すでに20年余りの歳月を経ている。この間における諸家の追記報告により、成人では小児に比べ寛解率が低く<sup>3)-6)</sup>、また Blainey<sup>ら</sup><sup>3)</sup>が強調したように腎の組織変化とステロイド効果とのあいだには密接な関連のみられることが明らかとなってきた<sup>4)-12)</sup>。現在もおステロイドは原発性腎疾患に基づくネフローゼ症候群治療の第1選択薬として広く使用されているが、糸球体の硬化性病変あるいは著明な基底膜肥厚を有する症例では効果が期待できないとする報告も多い<sup>4)-12)</sup>。さらにしばしば重篤な副作用ないしは合併症のみられること<sup>7)-14)</sup>などを考慮した場合、ステロイドの適応を決定するにあたり充分な配慮が必要であることはいうまでもなく、それにもましてステロイドの適応をより明確にすることが重要であると思われる。またステロイド療法に抵抗を示す症例あるいはしばしば再燃をくり返す症例が治療上の問題点として重要視されるにいたり、一方一部のネフローゼ症候群ではその病因として抗原抗体反応の関与が明らかにされるにつれ、Chasis<sup>ら</sup><sup>15)</sup>にはじまる免疫抑制薬療法の価値が改めて評価されることとなった。そこで私はネフローゼ症候群の薬物療法について臨床病理学的な観点より再検討すべく、腎組織変化とステロイドおよび免疫抑制薬の効果との関連性ならびに再燃が薬物療法の効果におよぼす影響などの点を中心課題として本研究を行った。

### 研究対象および研究方法

#### I. 研究対象

昭和36年8月から昭和45年12月までのあいだに金沢大学第1内科で経過を観察した原発性腎疾患に基づく成人ネフローゼ患者78例中、観察開始時すでに慢性腎不全症状を呈していた症例および治療開始後の経過観察期間が1年に満たない症例を除いた68例について、同一症例の再燃も含めたべ79回の発症を経験しており、このうちステロイドあるいは免疫抑制薬の併用による治療を行なった64例75発症を対象とした。なお対象例の発症年齢、性別のうちわけは表1に示したとお

表1. 年齢, 性別分布

年 令	微 少 変化群		膜 性 変化群		腎炎性 変化群	
	男	女	男	女	男	女
15 ~ 19	7	7	2	1	5	2
20 ~ 24	5	2	3	3	2	0
25 ~ 29	1	0	3	1	1	0
30 ~ 34	1	1	1	2	1	0
35 ~ 39	1	2	3	1	1	0
40 ~ 44	1	1	1	3	0	0
45 ~ 49	0	1	1	0	0	0
50 ~	1	2	0	3	1	1
計	17	16	14	14	11	3

Clinicopathological Study of the Nephrotic Syndrome in Adults [I] Correlation Between Histologic Findings and Effects of Steroid with or without Cyclophosphamide. Hiroshi Kida, Department of Internal Medicine (I) (Director: Prof. J. Takeuchi), School of Medicine, Kanazawa University.

りである。

ネフローゼ症候群の診断に際しては、以下の基準に従った。

1. 1日尿蛋白量は 3.5g 以上を持続する。
  2. 血清総蛋白量は 6.0 g/dl 以下 (または血清アルブミン量は 3.0g/dl 以下)。
  3. 血清総コレステロール量は 250mg/dl 以上。
  4. 浮腫
- ただし 1. 2. は必須条件であるが、3. 4. は必ずしも必要としない。

これらの症例のうちには腎静脈血栓症・心不全・悪性腫瘍・虫さされあるいは毒物による腎障害などの1次的な原因を疑わせる既往歴を有する症例はなく、LE テストあるいは LE 細胞を検索しえた49例53回の発症についても陽性の症例はなかった。またアミロイド腎の疑われた症例にはアミロイド染色を行なってこれを除外した。主な併発症をあげると糖尿病2例、血清肝炎4例、嚢胞腎1例であり、糖尿病または嚢胞腎を伴った症例の腎組織所見はいずれも微少変化に属するものであった。

II. 研究方法

1. 病理形態学的検査

光顕標本を中心に行ない、補助診断法として昭和43年5月以降は通常検査に免疫蛍光抗体法を取り入れ、さらに一部の症例では電顕的観察も行なった。腎生検は Vim-Silverman 針を使用し、えられた標本の両端をそれぞれ免疫蛍光抗体法ならびに電顕用とし、残りの中央部を光顕に使用した。光顕用標本は中性ホルマリン液で固定し、パラフィンに包埋後 2~3 μ の厚さの切片を作成した。Hematoxylin-Eosin・PAS・Azan-Mallory の各染色を全例に実施し、必要に応じてPAM染色も行なった。蛍光染色については、標本を直ちにラット肝に埋没し、ドライアイス・アセトン中の n-ヘキサンで凍結させた。つぎにクリオスタットを用いて -15°C~-20°C の条件下で 5 μ の切片を作成し、無蛍光載物ガラスにはりつけた。FITC 標識抗ヒト IgG・IgA・IgM・β<sub>1</sub>C/β<sub>1</sub>A グロブリンおよびフィブリノーゲンイェウサグ血清 (Behringwerke 社製) を10倍に稀釈して使用し、直接法で染色後観察した。電顕用標本は 1%オスミウム酸液で水温固定後アルコール系列により脱水し、プロピレンオキサイドで Epon 812 に置換包埋した。染色は酢酸ウラニール・鉛の二重染色法によった。

病理形態学的な分類に際しては、つぎに示すような所見を判定基準とし、対象を微少変化・膜性変化・腎炎性変化の3群に分類した。

1) 微少変化: 光顕 (写真1) では、糸球体に細胞増多・炎症細胞の浸潤・基底膜肥厚などの所見が認められず、ときに係蹄末梢部でメサンギウム領域の拡大あるいは Bowman 嚢との癒着のみられることがあっても軽度である。尿細管腔にはところどころに硝子円柱がみられ、上皮細胞には空胞形成を伴うものもある<sup>3)9)13)16)17)</sup>。蛍光抗体法 (写真2) では、特異蛍光が証明されず<sup>6)18)</sup>、電顕的観察 (写真3) でも、足突起の癒合以外には基底膜の肥厚や物質沈着などの特異な所見はみられない<sup>13)16)17)</sup>。

2) 膜性変化: 糸球体基底膜はびまん性かつ一様な肥厚像を呈し、硬い感じの印象を与える係蹄血管壁は個々に円形を呈することが特徴的な像である<sup>19)</sup> (写真4)。基底膜肥厚の進行したものでは血管腔が狭細化し、ついには硝子化するものもみられる。しかし細胞増多や炎症細胞の浸潤などの所見を伴わない<sup>3)9)13)16)20)21)</sup>。PAS あるいは PAM 染色では基底膜上皮側に向う spike 形成がみられ<sup>13)20)22)</sup>、また蛍光抗体法 IgG 染色 (写真5) では基底膜に沿った顆粒状の蛍光が観察される<sup>13)20)22)</sup>。しかし IgA・IgM・β<sub>1</sub>C/β<sub>1</sub>A 染色の顆粒状特異蛍光は必ずしも全例には認められず、またフィブリノーゲン染色では顆粒状蛍光像がみられない。電顕 (写真6) では、基底膜上皮下に電子密度の高い沈着物がみられ著明な基底膜肥厚ならびに足突起の癒合像がみられる。

3) 腎炎性変化: 光顕的 (写真7) に細胞増多・メサンギウム領域の拡大・基底膜の不規則な肥厚・炎症細胞の浸潤あるいは Bowman 嚢との癒着などの所見が程度の差を伴って混在しており一様な組織像を呈しない。係蹄血管腔は大小ふぞろいであり硝子化糸球体もみられる。尿細管の萎縮・肥大あるいは間質の浮腫・線維化を伴うものもある。蛍光染色所見ではメサンギウムに特異蛍光の認められるもの (写真8)、あるいは基底膜にも不規則な蛍光がみられるもの (写真9) など光顕の組織変化と関連して多様である。電顕では細胞増多およびメサンギウム基質の増加がみられ、基底膜は不規則な肥厚像を示し、基底膜内あるいは上皮下にしばしば沈着物が認められる<sup>16)</sup>。

以上の基準に従って分類された組織変化のうちわけは下記のものであった。

- 微少変化群……………25例
  - 膜性変化群……………28例
  - 腎炎性変化群……………11例
- 64例

糸球体障害度はつぎのように分類した。  
膜性変化の程度

- I: 光顕でびまん性軽度の基底膜肥厚
- II: 中等度の肥厚
- III: 高度の基底膜肥厚
- IV: 血管腔の消失をきたすほどの肥厚・硝子化腎炎性変化の程度
- I: 部分的な軽度のメサンギウム肥厚
- II: メサンギウム肥厚が強くなり血管腔の狭小化を伴う

III: 係蹄の基部より末梢にかけてメサンギウム肥厚がみられる

IV: 硝子化傾向著明

2. 生化学的検査

1日尿蛋白量は **Esbach 法**<sup>23)</sup>, 血清総蛋白は **Erma 臨床屈折計**を用いた屈折法<sup>24)</sup>, 血清蛋白分画は濾紙電気泳動法<sup>25)</sup>, 総コレステロールは **Zak-Henly 法**<sup>26)</sup>により測定した. 発症時の成績は表2に示したとおりである.

3. 治療方法ならびに治療効果の判定

ステロイドの投与方法はプレドニゾン換算量で1日30mg~60mg, 原則として40mgを4週間持続投与する初期投与方法と, 1日20mg以下で持続または間歇投与する維持投与方法に区別した. 初期投与方法により1日尿蛋白量が1.0g以下となり症状の安定した場合, あるいはまったく効果のみられなかった場合は減量して維持投与方法に移った. また初期効果はみられたが充分とはいえなかった症例ではさらに初期投与方法を続け, 改善が固定したと考えられた時点においてはじめて減量し維持投与方法に切り換えた. このうち初期効果の充分でなかった症例または再燃をおこした症例を中心に22回の発症に対してはステロイドにくわえて免疫抑制薬を併用した. 投与方法はプレドニゾンを20mgに減量すると同時に, サイクロフォスファミド100mgを併用し, 少なくとも1カ月以上経過を観察することを原則とした.

治療成績はつぎの各段階に分類し, 治療開始6カ月

後の近接および2年後の遠隔の2時点で判定した.

1) 完全寛解: 尿蛋白の消失・血清蛋白の正常化・臨床諸症状の消失がみられたもの.

2) 寛解再燃: ネフローゼ症状の改善がみられたにもかかわらず効果判定期日前に再燃をみたもの.

3) 不完全寛解I型: 1日尿蛋白量が1.0g以下となり, かつ血清蛋白の正常化, 臨床諸症状の消失をみたもの.

4) 不完全寛解II型: 尿蛋白量・血清蛋白・臨床諸症状の改善はみられたが, 不完全寛解I型にまで改善しなかったもの.

5) 無効: 全く改善のみられなかったもの.

成 績

治療成績: まず発症から治療開始までの期間と治療効果との関係を見ると(図1), 3カ月以内の早期に治療を開始した症例では他の症例に比べて寛解率(完全寛解+不完全寛解I型)が高く(P<0.01), 一方6カ月を越える症例では越えない症例に比べて明らかに寛解率が低かった(P<0.01). しかし各組織変化

図1. 治療開始までの期間と治療効果

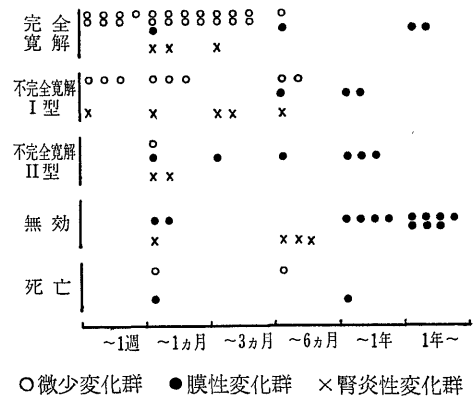


表2. 臨床成績

	微 少 変 化	膜 性 変 化	腎 炎 性 変 化
尿 蛋 白 (g/day)	5.5±2.5	4.8±2.2	5.2±1.7
血 清 ア ル ブ ミ ン (g/dl)	1.6±0.5	2.1±0.7	1.9±0.7
血 清 コ レ ス テ ロ ー ル (mg/dl)	449±146	317±120	362±101
赤 血 球 数 (10 <sup>4</sup> /mm <sup>3</sup> )	443± 82	399± 58	402± 88
G F R (ml/min)	80± 31	92± 28	58± 31

数値は  $\bar{x} \pm S.D.$  N: 微少変化33, 膜性変化28, 腎炎性変化18.

群に限って検討すると治療開始までの期間と治療成績とのあいだには有意な関連がみられなかった。

ステロイド単独療法の成績については表3に示したとおりであり、近接効果についてみると微少変化群25例中完全寛解は15例(60.0%)であり、不完全寛解I型も合せて明らかに改善のみられた症例は22例(88.0%)と他の2群に比べ多くみられた( $P < 0.05$ )。残りの3例中2例は近接期に再燃した症例であり、他の1例は紅皮症を誘因に再燃した後まったく改善をみることなく治療開始後11週めに末梢循環不全に陥り死亡した症例であった。膜性変化の19例については無効が13例(68.5%)と他の2群よりも多く( $P < 0.01$ )、うち1例は自殺により死亡しており、完全寛解に達した症例はなく、不完全寛解I型にまで改善された症例はわずか2例(10.5%)にすぎなかった。また腎炎性変化群では1日尿蛋白量が1g以下になった症例とならなかった症例がほぼ半ばしており、近接期の効果には一定の寛解傾向が認められなかった。一方遠隔成績をうるまでに十分な期間を観察できた39例について、微少変化群では完全寛解および不完全寛解I型を合すると11例(68.8%)であり近接期に比べ減少したが、新しく再燃した5例はいずれも完全寛解あるいは不完全寛解I型にまで改善された後に再燃した症例であり

、これらも合せれば全例が1日尿蛋白量1g以下に改善されたことになり、近接効果と類似した成績であった。また近接期に不完全寛解I型であり、その後完全寛解になった症例はわずかに2例であり、完全寛解率についても近接・遠隔両期には有意差がみられなかった。膜性変化群については完全寛解および不完全寛解I型がおのおの2例(12.5%)ずつにみられるようになり、これらはいずれも治療開始6カ月以内に何らかの改善傾向がみられた症例であった。一方無効は10例(62.5%)でありその割合は近接期の成績と変りなく、うち1例は腎不全で死亡した。腎炎性変化群は全例が1日尿蛋白量1g以下となったが2例に再燃が観察された。

ステロイドと免疫抑制薬との併用効果について述べると(表4)、微少変化群では近接・遠隔両期ともステロイド単独投与群の成績とのあいだに有意差がみられなかった。しかし微少変化の8例中4例はステロイド単独初期投与法により改善傾向のみられなかった症例であったが、サイクロフォスファミド併用と同時に3例に尿蛋白の減少および血液生化学的な改善がみられた。また膜性変化群では遠隔期まで観察した場合無効例の減少する傾向がみられたが、有意なものではなかった。一方腎炎性変化群で1日尿蛋白量が1g以

表3. ステロイド単独療法の効果

	組織変化	完全寛解	I型	II型	無効	再燃	死亡	計
近接効果	微少変化	15	7	0	0	2	1	25
	膜性変化	0	2	4	12	0	1	19
	腎炎性変化	2	3	3	1	0	0	9
遠隔成績	微少変化	8	3	0	0	5	0	16
	膜性変化	2	2	2	9	0	1	16
	腎炎性変化	1	4	0	0	2	0	7

表4. ステロイドと免疫抑制薬併用療法の効果

	組織変化	完全寛解	I型	II型	無効	再燃	死亡	計
近接効果	微少変化	4	3	0	0	0	1	8
	膜性変化	0	0	3	6	0	0	9
	腎炎性変化	0	0	2	3	0	0	5
遠隔成績	微少変化	4	1	0	0	0	0	5
	膜性変化	1	1	3	1	0	0	6
	腎炎性変化	0	0	1	2	0	0	3

下となった症例はなかった。微少変化の死亡例は真性糖尿病を有しており、治療中に肝炎および全身カンジダ症を合併して死亡したものである。

再燃は全経過を通じて微少変化群で36回、膜性変化群で4回、腎炎性変化群で10回、合計50回おこっているが、寛解後3年以上にわたって追跡調査のできた微少変化群10例、膜性変化群9例、腎炎性変化群5例について、3年以内におこった再燃のべ回数はそれぞれ7回、1回、0回であり、微少変化群に多くみられた ( $P < 0.05$ )。また全調査期間を通じてわれわれが直接観察しえた微少変化群8回、腎炎性変化群3回、計11回の再燃はいずれもステロイド単独治療症例であり、うち5例はステロイドの投与中に再燃した症例であった。一方免疫抑制薬併用症例ではまったく再燃がみられなかった。

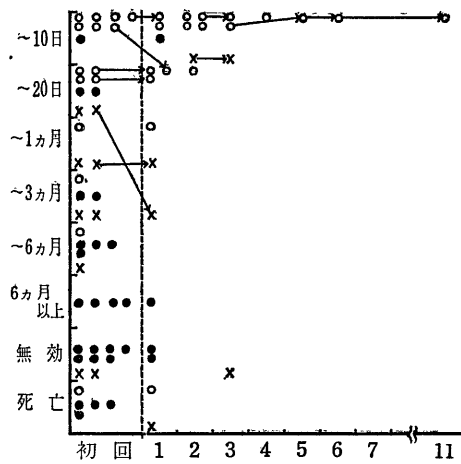
図2はステロイド単独ならびに免疫抑制薬併用の両療法群を含めて、組織変化群別に初回発症および再燃と治療開始後効果発現までの期間(著明な利尿または尿蛋白が持続して1日3.5g未滿となるまで)との関係を示したものである。20日以内の早期に効果が認められた症例は、微少変化群が約80%であったのに比べ膜性変化群では15%にも達せず ( $P < 0.01$ )、6カ月までに効果の現れた症例をすべて合せても後者では約35%であった。一方腎炎性変化群については効果のあらわれる時期に関して一定の傾向がみられなかった。微少変化群での初発例と再燃例について20日以内に効果のあらわれた症例をみるとそれぞれ88.9%、73.3%であり、両者のあいだに有意差はみられなかった。また再燃が11回におよんだ1例ではわれわれの観察した再燃による発症はいずれも20日以内に効果の出現をみた。また2回以上の発症が観察された9例については腎炎性変化および微少変化の各1例で効果発現の遅延がみられたが残りの7例では前回の発症と比べて効果の現われる時期に変わりがなかった。図3は再燃と寛解状態との関係を示したものであるが、再燃の結果前回の発症と比べ寛解状態のおとる症例は微少変化、腎炎性変化の各1例、一方より改善された症例は微少変化の2例、腎炎性変化の1例であった。また症例数の多い微少変化群について再燃による不完全寛解例の増加傾向を検討したが有意なものではなかった。

図4は膜性変化および腎炎性変化群の糸球体障害度と遠隔成績との関係を示したものである(遠隔期まで観察されていない症例では最終状態で示した)。高度(Ⅲ~Ⅳ度)の基底膜肥厚を呈する症例では無効例が多く ( $P < 0.05$ )、またメサングウム変化の高度(Ⅲ~Ⅳ度)な症例でも同様の傾向がうかがわれた。これ

に対し両変化群ともに中等度まで(Ⅰ~Ⅱ度)の変化の症例では1日尿蛋白が1g以下となる症例がみられ、完全寛解に到達した症例もあった。

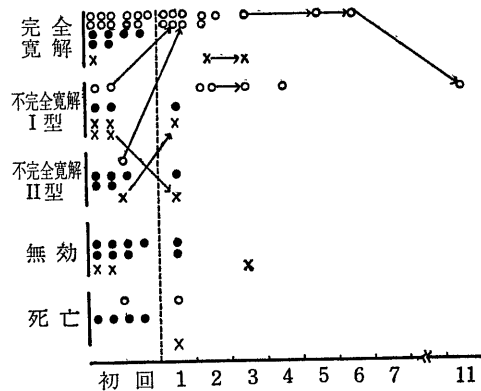
つぎにステロイドおよび免疫抑制薬の副作用または合併症で、観察期間にみられた主なものを示すと表5のとおりである。微少変化の1例では全身カンジダ症が直接の死因となった。また副作用のために治療の中止をやむなくされた症例は胃潰瘍を生じた2例、白血球が4000/mm<sup>3</sup>以下に減少した4例および脱毛の著しかった2例である。以上のほかにもステロイドによ

図2. 再燃回数と効果発現までの期間との関係



矢印は同一症例を示す  
○微少変化群 ●膜性変化群 ×腎炎性変化群

図3. 再燃回数と治療効果



矢印は同一症例を示す  
○微少変化群 ●膜性変化群 ×腎炎性変化群

図4. 糸球体障害度と治療成績

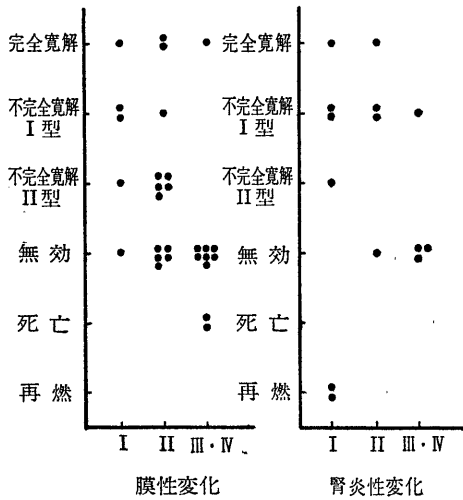


表5. 副作用

1. 副腎皮質ステロイド	
ステロイド糖尿	18
血圧亢進	9
感染症	6
帯状疱疹	2
カンジダ症	1
急性肺炎	1
丹毒	1
歯齦炎	1
ステロイド潰瘍	2
精神障害	3
症例数	64
2. 免疫抑制薬	
白血球減少	5
脱毛	3
症例数	22

る Cushing 様症状は高頻度に見られ、皮下出血の観察された症例もあった。また直接薬物治療とのあいだに因果関係はないが、微少変化群で全身浮腫の時期に循環血液量の減少によると思われる末梢循環不全に陥った症例が3例あった。いずれも前回の発症が十分な寛解をみない早期に再燃したものであり、うち1例はこれが死因となった。

考 察

抗生物質の登場、ついで副腎皮質ステロイドの導入は画期的なできごとであり、これにより寛解率および生存率は飛躍的に改善されることとなった<sup>7)9)27)28)</sup>。

しかし Blainey ら<sup>3)</sup> が指摘したように、ステロイドの効果は腎組織病変と密接な関連を有しており、この点についてはその後も諸家の指摘するところである<sup>4)7)-12)</sup>。

ところでネフローゼ症候群の形態学的概念にはこれまでに幾多の変遷があった。すなわちネフローゼの名称は腎尿管の変性疾患という意味で Müller<sup>29)</sup>により初めて用いられたものである。また高度の蛋白尿・浮腫およびリポイド尿を主徴とする疾患を Munk<sup>30)</sup> はリポイドネフローゼの名で呼んだ。ついで Bell<sup>31)</sup> は病理学的な立場より、リポイドネフローゼ患者の糸球体基底膜には種々の程度の肥厚が認められることを指摘し、膜性糸球体腎炎の名称を与えた。その後 Bell の膜性糸球体腎炎より炎症性変化を伴う症例が除外され<sup>3)13)16)</sup>、くわえて電顕・免疫蛍光抗体法を用いた研究が進むにつれ、びまん性基底膜肥厚の本態として糸球体基底膜上皮下への免疫複合体の沈着ならびにそれに随伴してみられる基底膜の肥厚が目まぐるしくなり、これらの糸球体病変を伴った症例に対してのみ厳密な意味での膜性糸球体腎炎の名が適用されるようになってきた。また従来より用いられてきたリポイドネフローゼの名称は、光顕的には糸球体に明らかな病変が証明されず、電顕で足突起の癒合がみられるほかには蛍光抗体法を含めて免疫複合体の沈着をはじめ特異な所見のみられないネフローゼ症例についてのみ用いられるようになった。これらの2病変はいずれも病因が不明であり、また形態学的には糸球体に炎症過程の証明されないことが共通点としてあげられ、他臓器の疾患に由来する2次性ネフローゼ症候群あるいは糸球体腎炎に基づくネフローゼ症候群と対比させる意味で、特発性ネフローゼ症候群の名称で総括してあつかわれることもある<sup>16)32)</sup>。このようにして病理形態学的な概念の変遷を経た今日、原発性腎疾患に基づくネフローゼ症候群は光顕・電顕・蛍光抗体法を用いて病理形態学的にリポイドネフローゼ・膜性腎症・腎炎性ネフローゼの名で表わされる3つの概念に大別される傾向にある<sup>3)9)16)19)20)33)</sup>。今回の研究ではこれらの概念に準じて分類を行なった。

ステロイドの効果については、完全寛解および不完全寛解 I型を含めての寛解率は微少変化群で高く、逆に膜性変化群では低率であった。また糸球体腎炎に由来するネフローゼ症候群についての寛解率は糸球体病変の種類あるいはその程度とのあいだに関連があるといわれており<sup>3)4)7)-12)19)</sup>、今回の研究でも同様の成績がえられた。一方発症後早期に治療が開始された症例では寛解率の高いことが指摘され<sup>4)7)</sup>、Vernier ら<sup>34)</sup>

は6カ月を越える症例では組織病変の進行した症例が多いと報告している。われわれの成績も同様であり、3カ月以内の早期治療開始例では寛解率が高く、一方6カ月を越える症例では寛解率が低かった。しかし微少変化群では大半が3カ月以内に治療を開始した症例であり、6カ月を越えての症例はすべてが膜性変化群に属していたことより、これらの成績が早期治療の効果によると考えるよりはネフローゼ症候群の発症様式の相違に基づくものであると考えたい。すなわち Earle ら<sup>33)</sup>も指摘しているように早期に治療が開始されるような症例は微少変化群に多く、これに対して膜性変化群では1年を越える症例さえもみられた。このような相違が生じてくる原因として本論文の第II編に述べるように微少変化群では発症が急激かつ顕著であるのに比べ、膜性変化群では緩徐かつ潜行性であるために、患者が病識をもつまでの時間に差が現われてくるためであろうと考えられた<sup>35)</sup>。また Pearl ら<sup>4)</sup>は成人ネフローゼ症候群では罹病期間とステロイド効果とのあいだに関連性がないとっており、今回の成績でも各組織変化群に限って検討すれば相関は明らかでなかった。

微少変化群の治療成績については20日以内に効果のみられた症例が多く、近接効果では完全寛解率60%、不完全寛解I型も含めての寛解率は88%であったが、これは諸家のこれまでの報告とはほぼ一致するものであった<sup>6)8)10)11)18)33)36)</sup>。再燃例を考慮に入れて検討すれば、近接・遠隔両期のあいだで寛解率に差がなく、また近接期に不完全寛解I型であった症例でその後完全寛解となった症例は免疫抑制薬併用群を合せて10例中2例と少なく、このことは微少変化群では近接期においてすでに寛解しきってしまう症例の多いことを示唆するものであろうと思われた。またこの群では諸家の報告にもみられるようにステロイドの投与中あるいは中止後のいかに問わず高頻度に再燃が観察されるが<sup>4)6)37)</sup>、これが治療上の課題の1つとして取りあげられ、免疫抑制薬が再評価されるに至った一因をなしている。ステロイドと免疫抑制薬の併用療法群では先にも述べたようにまったく再燃がみられなかった。Barrat ら<sup>37)</sup>も微少変化群の再燃防止にサイクロフォスファミドが有効であると報告しており、試みてる価値は充分にあるものと思われる。一方免疫抑制薬の寛解効果については、有効とするもの<sup>38)-41)</sup>、無効とするもの<sup>42)43)</sup>、あるいはステロイドの有効な症例にのみ有効とするもの<sup>42)44)45)</sup>など現在もお一致した結論がえられるにはいたっていない。今回の成績ではステロイド単独群と免疫抑制薬併用群とのあいだで寛解

率に有意の差がみられなかったが、免疫抑制薬併用例はステロイド単独による初期治療で効果のみられなかった症例が多いことより、ステロイド難治例に併用することにより効果の期待できる症例もあることを示すものと思われる。

再燃の治療効果におよぼす影響についてわれわれの成績では、それによる効果発現の遅延や、再燃前の状態に比べ十分に寛解しえなくなるという傾向はあまりみられず、再燃により治療に対する抵抗性が増大する可能性の少ないことを示唆するものと思われた。また Worthen ら<sup>46)</sup>、McCroory ら<sup>47)</sup>も同様の成績を述べている。

膜性変化群での治療成績については、ステロイドが無効であるとする報告もあり<sup>3)18)</sup>、完全寛解率は0~18%とされている<sup>3)7)10)11)13)18)33)</sup>。Rastogi ら<sup>32)</sup>は寛解をみた文献例を集計して、108例中29例に完全寛解がみられたとしており、著者ら自身も同様の4例を追加報告している。また治療中止後に始めて臨床症状が改善される症例も多く、これを自然寛解とみなす報告もある<sup>47)</sup>。今回の成績では近接期に完全寛解に達した症例がみられなかったのに比べ、遠隔期では完全寛解2例を含めて改善例が増加した。またこの傾向は免疫抑制薬併用群によくみられ、膜性変化群ではステロイドおよび免疫抑制薬の併用療法を試みるのが良いものと思われた<sup>48)</sup>。しかし完全寛解もしくはそれに近い状態にまで改善された症例は基底膜肥厚が中等度以下の症例に多く、改善例ではほとんどが近接期のうちに何らかの効果のみられた症例であった。これらの点は長期に治療を続けてゆく場合のめやすになるものと考えられる。

糸球体腎炎に由来するネフローゼ症候群では各型、各時期にネフローゼ症状の出現する可能性があり<sup>49)</sup><sup>50)</sup>、かつ今回の成績でもステロイド効果には一定の傾向がみだされておらず、これは基礎にある腎炎像の多様性を反映しているものと思われた<sup>10)</sup>。一般に増殖性変化を主体とする症例ではステロイドによく反応するが、膜性変化の加味された症例では治療成績が低下し、また病変の程度が進むに従って反応が悪くなり硬化性病変には無効であるとされている<sup>4)7)-12)</sup>。このことは糸球体障害度と対比させた今回の成績とも一致するものであり、高度の変化を伴う症例では効果が期待できないものと思われた。一方腎炎の病因として免疫機序が重視されるようになった現在、免疫抑制薬療法の合理性も指摘されているが、その効果については賛否両論があり意見の一致をみていない<sup>40)43)48)</sup>。Sharpton ら<sup>51)</sup>は増殖性変化の症例にステロイドとの併用

を試みたところクレアチンクリアランスの改善をみたすと述べているが、われわれはクリアランスの改善された症例を経験していない。

一方治療に際してつねに念頭におかなければならないことは副作用についてである<sup>7)9)13)</sup>。なかでも問題になるのは全身浮腫状態の時にみられた感染症に対する抵抗力の減弱である。今度の調査においても感染症の合併は6例にみられ、帯状疱疹の症例は汎発化し、カンジダ症の1例は肝炎も合併しており死亡した。そのほかにもステロイド潰瘍、あるいは免疫抑制薬による白血球減少症は注意すべき副作用であった。また治療と直接関係はないが、微少変化群でしばしば末梢循環不全に陥る症例がみられ、今回も3例に観察された。すでに述べたように1例はこれが死因となっている。この3例は微少変化群に属した症例であり、いずれも治療の早期に上気道感染・紅皮症・過労を誘因として再燃し、まもなく末梢循環不全に陥ったものであった。Yamauchiら<sup>52)</sup>は成人ネフローゼ患者で同様の10例を報告しており、低アルブミン血症に由来する循環血液量の減少が十分に代償されないためにおこるとしている。またFarrら<sup>53)54)</sup>は小児のリポイドネフローゼでは感染症が誘因となり易いことを指摘し、“Nephrotic crisis”と呼んでネフローゼ症候群治療上の問題点として注意をうながしている。このようにネフローゼ症候群の治療中、とくに微少変化群を中心とした全身浮腫の時期に、しばしば重篤な合併症に遭遇することがあるが、このような腎外性因子による死亡に注意することにより、ネフローゼ症候群の寛解率あるいは生命の予後をさらに改善させえるものと思われる。

## 結 び

原発性腎疾患に基づく成人ネフローゼ患者64例に観察された75回の発症を対象として、糸球体の組織病変とステロイドあるいは免疫抑制薬の効果との関係を検討し、つぎの結果をえた。

1. ステロイドは微少変化群に著効を奏するが、膜性変化・腎炎性変化群ではその糸球体障害度と相関し、膜性変化群では無効例が多くみられた。またステロイド単独では再燃防止に効果がないものと思われる。
2. 微少変化群では近接期のうちに寛解像の完成される症例が多く、また再燃により治療効果の障げられることは少ないものと思われる。
3. 免疫抑制薬は再燃防止に有効と思われた。寛解効果については微少変化群においてステロイド無効例に試みて効果のみられる場合があり、膜性変化群でも

ステロイドとの併用がより効果的であると思われた。腎炎性変化群については十分な結論をうるにはいたらなかった。

4. 早期に治療を開始した症例では寛解率が高かったが、これは微少変化群では早期に、膜性変化群では遅れて治療が開始される傾向にある結果と考えられる。しかし同一組織変化の範疇では治療開始までの病期期間と治療成績のあいだに関連がないものと思われた。

5. 微少変化群で発症早期(全身浮腫状態の時)に感染症および末梢循環不全の腎外性因子により死亡した2例を経験したが、ネフローゼ症候群患者の治療に際して注意を要する点であると思われる。

稿を終るにあたり、終始ご懇篤なるご指導、ご検閲を賜った武内重五郎教授に感謝します。

## 文 献

- 1) Luetscher, J. A. Jr. & Deming, Q. D. : J. Clin. Invest., 29, 1576 (1950).
- 2) Thorn, G. W., Merrill, J. P., Smith, S., Roche, M. & Frawley, T. F. : Arch. Intern. Med., 86, 319 (1950).
- 3) Blainey, J. D., Brewer, D. B., Hardwicke, J. & Soothill, J. F. : Quart. J. Med., 29, 235 (1960).
- 4) Pearl, J. D., Burch, R. R., Carvajal, E., McCracken, B. H., Woody, H. B. & Sternberg, W. H. : Arch. Intern. Med., 112, 130 (1963).
- 5) Adams, D. A., Maxwell, M. H. & Bernstein, D. : J. Chron. Dis., 15, 29 (1962).
- 6) Hopper, J. Jr., Ryan, P., Lee, J. C. & Rosenau, W. : Medicine, 49, 321 (1970).
- 7) Miller, R. S., Harrington, J. T., Ramos, C. P., Relman, A. S. & Schwartz, W. B. : Amer. J. Med., 46, 919 (1969).
- 8) Jensen, H. & Jensen, E. : Acta. Med. Scand., 182, 741 (1967).
- 9) Black, D. A. K., Rose, G. & Brewer, D. B. : Brit. Med. J., 3, 421 (1970).
- 10) 上田 泰・南 貞夫・酒井 紀・石本二見男 : 最新医学, 23, 1785 (1968).
- 11) 東条静夫・成田光陽 : 日臨, 26, 1158 (1968).
- 12) 鈴木文考 : 日腎会誌, 12, 439 (1970).
- 13) Pollak, V. E., Rosen, S., Pirani, C. L., Muehrcke, R. C. & Kark, R. M. : Ann. Intern. Med., 69, 1171 (1968).
- 14)



- Nesson, H. R., Sproul, L. E. Jr., Relman, A. S. & Schwartz, W. B. : *Ann. Intern. Med.*, 58, 268 (1963). 15) Chasis, H., Goldring, W. & Baldwin, D. S. : *Proc. Soc. Exp. Biol. & Med.*, 71, 565 (1949). 16) Churg, J., Grishman, E., Goldstein, M. H., Yunis, S. L. & Porush, J. J. : *New England J. Med.*, 272, 165 (1965). 17) 東条静夫 : *医学のあゆみ*, 71, 682 (1969). 18) Drummond, K. N., Michael, A. F., Good, R. A. & Vernier, R. L. : *J. Clin. Invest.*, 45, 620 (1966). 19) Gotze, H., McCaughey, W. T. E. & Womersley, R. A. : *Brit. Med. J.*, 1, 351 (1964). 20) Forland, M. & Spargo, B. H. : *Nephron*, 6, 498 (1969). 21) 波多野道信 : *日医事新報*, 2401, 14 (1970). 22) Churg, J. & Grishman, E. : *Amer. J. Path.*, 33, 622 (1957). 23) 金井 泉・金井正光 : *臨床検査法提要*, 第25版. II-13頁, 東京, 金原出版, 1968. 24) 小川恕人 : *臨病理, 臨時増刊特集第11号*, 46 (1966). 25) 宮本 璿・杉本良一 : *濾紙電気泳動シンポジウム*, 第1集. 3頁, 東京, 文光堂, 1958. 26) Zak, B. : *Proc. Soc. Exp. Biol. & Med.*, 51, 375 (1942). 27) Saxena, K. M. & Crawford, J. D. : *New England J. Med.*, 272, 522 (1965). 28) Riley, C. M. & Scaglione, P. R. : *Pediatrics*, 23, 561 (1959). 29) Müller, F. : *Verh. Dtsch. Path. Ges.*, 9, 64 (1905). 30) Munk, F. : *Z. Klin. Med.*, 78, 1 (1913). 31) Bell, E. T. : *Amer. J. Path.*, 5, 587 (1929). 32) Rastogi, S. P., Hart-Mercer, J. & Kerr, D. N. S. : *Quart. J. Med.*, 38, 335 (1969). 33) Earle, D. P., Jennings, R. B. & Bernik, M. : *Prog. Cardio. Dis.*, 4, 148 (1961). 34) Vernier, R. L., Worthen, E. G. & Good, R. A. : *J. Pediat.*, 58, 620 (1961). 35) 木田 寛 : *十全医会誌*, 80巻6号に掲載. 36) Churg, J., Habib, R. & White, R. H. R. : *Lancet*, 1, 1299 (1970). 37) Barrat, T. M. & Soothill, J. F. : *Lancet*, 2, 479 (1970). 38) Shearn, M. A. : *New England J. Med.*, 273, 943 (1965). 39) Levitt, J. I. : *New England J. Med.*, 282, 1125 (1970). 40) White, R. H. R., Cameron, J. S. & Maxwell, A. H. : *Brit. Med. J.*, 2, 853 (1966). 41) 前田貞亮・三条貞三・黒沢 斌 : *日臨*, 26, 1173 (1968). 42) Abramowicz, M., Barnett, H. L., Edelmann, C. M. Jr., Greifer, I., Kobayashi, O., Arneil, G. C., Barron, B. A., Gordillo, P. G., Hallman, N. & Tiddens, H. A. : *Lancet*, 1, 959 (1970). 43) Adams, D. A., Gordon, A. & Maxwell, M. A. : *J. A. M. A.*, 199, 459 (1967). 44) Moncrieff, M. W., White, R. H. R., Ogg, C. S. & Cameron, J. S. : *Brit. Med. J.*, 1, 666 (1969). 45) 三条貞三・黒沢 斌・前田貞亮 : *日臨*, 28, 1900 (1969). 46) Worthen, H. G., Michael, A. F., Vernier, R. L. & Good, R. A. : *Amer. J. Dis. Child.*, 103, 794 (1962). 47) McCrory, W. W., Rapoport, M. & Fleisher, D. S. : *Pediatrics*, 23, 861 (1959). 48) Oechslen, D., Kluthe, R. & Sarre, H. : *Arch. f. Klin. Med.*, 215, 150 (1968). 49) 荒井奥弘・小野貞二・井内正彦・伊藤慶夫・今井久弥 : *日腎会誌*, 4, 136 (1962). 50) 横山芳郎 : *日腎会誌*, 2, 501 (1960). 51) Sharptone, P., Ogg, C. S. & Cameron, J. S. : *Brit. Med. J.*, 2, 533 (1969). 52) Yamauchi, H. & Hopper, J. Jr. : *Ann. Intern. Med.*, 60, 242 (1964). 53) Farr, L. E. & MacFadyen, D. A. : *Amer. J. Dis. Child.*, 59, 782 (1940). 54) Farr, L. E. : *J. Pediat.*, 17, 734 (1940).

## Abstract

This study analyzed the results of steroid with or without immunosuppressive drug therapy in 75 episodes of full-blown nephrotic syndrome due to the primary renal disease observed in 64 adult patients.

Mainly by light microscopic, additionally by immunofluorescent and/or electron-microscopic findings, the patients were classified into three groups: minimal, membranous and nephritic changes. Each included 33, 28 and 14 observed episodes respectively. For histological identification, the following criteria were used. Minimal change revealed almost normal glomeruli by light microscopy; no evidence of cellular proliferation or basement membrane thickening or inflammatory cell infiltration; no immune deposits in glomeruli by electron or immunofluorescent microscopic techniques. Membranous change was characterized by diffuse thickening of glomerular basement membranes and subepithelial deposits of immune complexes. Morphological homogeneity or absence of inflammatory process was a common characteristic in the two groups mentioned above, compared to nephritic change. The glomeruli of nephritic change showed diffuse or focal appearances of cellular proliferation, inflammatory cell infiltration or irregular thickening of capillary basement membrane. The therapeutic effects were evaluated both on the "initial response" and the "late prognosis", at the times of six months and two years after initiation of treatment respectively.

Clinical and biochemical responses to steroid treatment were strictly correlated with the histological changes. The first signs of steroid effects, i. e., a decrease of urinary protein excretion or marked diuresis, appeared within three weeks in the minimal change group. All of the cases in this group but two who died of non-renal causes, resulted in remission of less than 1 g of daily urinary protein by the "initial evaluating time". Meanwhile in the membranous or nephritic change group, response appeared more slowly and the results differed in correlation with the severity of histologic changes. In the membranous change group, two-thirds showed no response at both evaluating times, but about one-third who showed some responses at the "initial time" improved further and two of them remitted completely until the "late". Effects of steroid with cyclophosphamide to the groups of minimal and membranous changes were more beneficial but the nephritic change group was too small to evaluate the effects of the immunosuppressive drug therapy. Nine of 53 episodes treated with steroid only relapsed, seven in the minimal and two in the nephritic, while in 22 cases treated with both steroid and cyclophosphamide no relapse was observed.

---

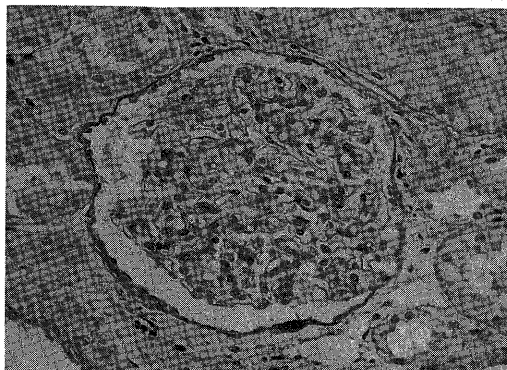


写真1. 微少変化 PAS染色 (×200)

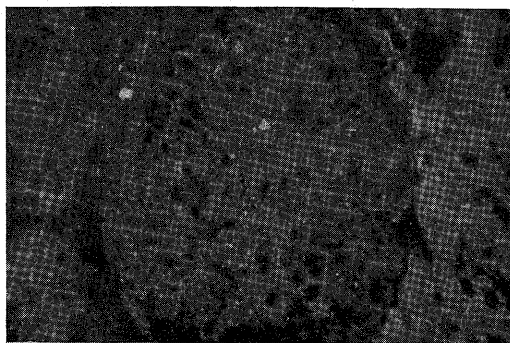


写真2. 微少変化 IgG染色 (×300)

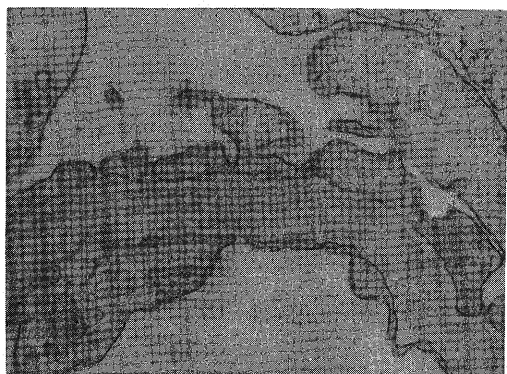


写真3. 微少変化 (×16000)



写真4. 膜性変化 PAS染色 (×200)

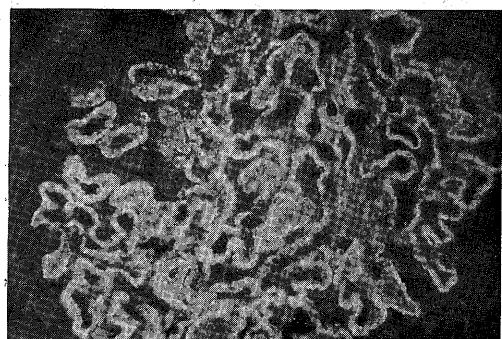


写真5. 膜性変化 IgG染色 (×300)

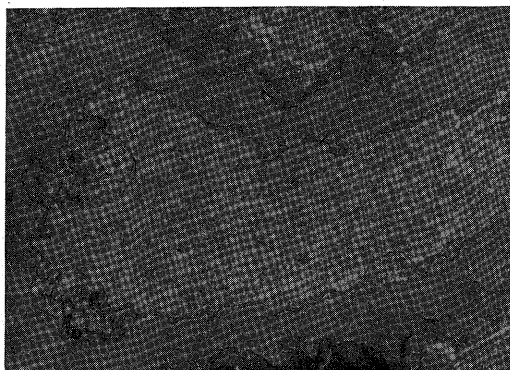


写真6. 膜性変化 (×8000)

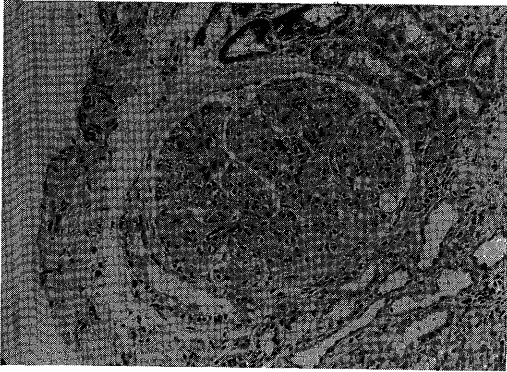


写真7. 腎炎性変化 PAS 染色 (×200)

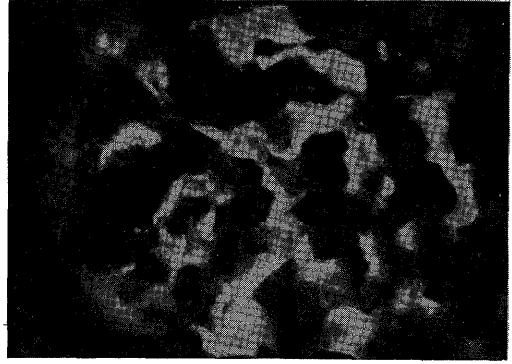


写真8. 腎炎性変化 IgG染色 (×300)

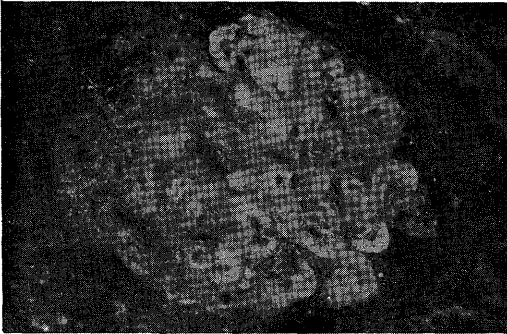


写真9. 腎炎性変化 IgG染色 (×300)