

2型糖尿病に合併した微小変化型ネフローゼ症候群に cyclosporin マイクロエマルジョン製剤と fluvastatin の併用が有効であった1例

横林弘之郎* 深津敦司** 北 徹***

Complete remission of minimal change nephrotic syndrome with type 2 diabetes mellitus treated by microemulsion formulation of cyclosporin and fluvastatin

Kojiro MAKIBAYASHI*, Atsushi FUKATSU**, and Toru KITA***

* Department of Internal Medicine, Kansai Electric Power Hospital, Osaka, ** Division of Artificial Kidneys, *** Department of Geriatric Medicine, Faculty of Medicine, Kyoto University, Kyoto, Japan

A microemulsion formulation of cyclosporin (Neoral®) has been developed to overcome the problems of poor and variable absorption of cyclosporin. Neoral® is a potent immunosuppressive agent that is highly bound in the plasma. It has been proposed that low-density lipoprotein (LDL) delivers cyclosporin (CsA) to T-lymphocytes via the LDL receptor pathway, where it produces its therapeutic effects. Herein, we report a case of minimal change nephrotic syndrome with type 2 diabetes mellitus treated by Neoral® and fluvastatin. A 65-year-old male with a 10-year history of type 2 diabetes mellitus suddenly developed nephrotic syndrome. The potential causative drugs, such as NSAIDs and antibiotics, had not been administered. The laboratory findings were as follows: proteinuria 23 g/day, serum albumin 1.9 g/dl, total cholesterol 629 mg/dl, LDL-Cho 1,930 mg/dl. Renal biopsy was normal on light microscopy, and immunofluorescence demonstrated no staining. Due to the risk of deterioration of diabetes by administering prednisolone, he was given Neoral® at 2.0 mg/kg/day. He was also given fluvastatin (40 mg/day) for hyperlipidemia after the renal biopsy. At four weeks after the start of Neoral® and fluvastatin, his nephrosis continued, but his LDL-Cho and total cholesterol decreased. At six weeks after treatment, proteinuria gradually reduced. At eight weeks after treatment, the proteinuria had disappeared. Nephrotic syndrome is often associated with abnormal lipid metabolism, and many patients with nephrotic syndrome show high levels of LDL-Cho. It has been reported recently that LDL apheresis is effective against nephrotic syndrome. However, in the present case, it can be speculated that the improvement of hyperlipidemia by fluvastatin probably augmented the effect of Neoral®, presumably through the increased cellular uptake of Neoral®. This suggests that fluvastatin may be considered as the treatment of choice for the disturbed lipoprotein profile in patients with nephrotic syndrome.

Jpn J Nephrol 2002 ; 44 : 109-113.

Key words : minimal change nephrotic syndrome, type 2 diabetes mellitus, microemulsion formulation of cyclosporin (Neoral®), fluvastatin

緒 言

微小変化型ネフローゼ症候群(MCNS)はステロイドが

著効する一方、ステロイド抵抗性や再発、ステロイドの使用が困難な症例においての問題が残されている。MCNSの成因にはT細胞の異常による細胞性免疫の関与が示唆

されているが、その T 細胞からのリンフォカインの分泌抑制作用を有する cyclosporin A (CsA) は、ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群や頻回再発型ネフローゼ症候群において効果を認めている。今回、2 型糖尿病に合併した MCNS の症例を経験した。ネフローゼ症候群の治療には CsA (Neoral®) を、高度の高脂血症を伴うため fluvastatin を選択し、腎生検後から両薬剤の投与を開始した。治療開始から約 4 週間までの尿蛋白減少効果は緩徐であったが、高脂血症の改善とともに尿蛋白は減少し、ネフローゼ症候群の完全寛解が得られた。MCNS 症例において CsA は有効な治療法の一つであるが、高脂血症の存在は CsA の有効性を減弱させるため、その治療は重要と考えられる。本症例は、これを支持する興味ある症例と考えられたのでここに報告する。

症 例

症 例：64 歳，男性

主 訴：全身倦怠感，顔面，下腿の浮腫

家族歴：母，兄，妹が 2 型糖尿病

既往歴：2 型糖尿病 (54 歳～)，一過性脳虚血発作 (transient ischemic attack : TIA) (56 歳)

現病歴：2 型糖尿病のため、近医にて投薬治療を受けていたが (glibenclamide 2.5 mg/日)，2000 年 4 月より特に誘因なく全身倦怠感がみられ、7 月上旬からは顔面と下腿の浮腫が出現した。近医でネフローゼ症候群を指摘され、8 月 3 日当院へ紹介入院となった。

入院時現症：身長 170 cm，体重 63.5 kg。1 カ月間で約 4 kg の体重増加を認めた。血圧 96/68 mmHg，脈拍 74/分・整，体温 36.2°C，眼球結膜に黄疸なく，眼瞼結膜に貧血なし。心，肺ともに異常所見なく，腹部は平坦で軟，圧痛なし。肝，脾，腎は触知しなかった。顔面の浮腫を軽度，両下腿の浮腫を中等度認めた。

入院時検査所見 (Table)：尿蛋白定量は 23 g/日，血清総蛋白 (TP) 値 4.6 g/dl，血清アルブミン (Alb) 値 1.9 g/dl，T-Cho 629 mg/dl とネフローゼ症候群を呈していた。入院時の HbA_{1c} 8.3%，FBS 128 mg/dl と HbA_{1c} の上昇を認めたが，入院時の眼底所見で糖尿病性網膜症の変化はなかった。腎機能は Ccr 61.3 ml/min と軽度低下，低補体血症は認めず，抗核抗体は陰性であった。

入院後経過：本症例は 10 年来の糖尿病患者であったが，これまでの経過で血糖コントロールは HbA_{1c} 7.5%，FBS 120 mg/dl で尿蛋白や糖尿病性網膜症の指摘はなかった。突然，ネフローゼ症候群を発症したことから，糖尿病に他

Table. Laboratory findings on admission

Urinalysis		Blood chemistry		Serology	
Protein	(3+) 23 g/day	TP	4.6 g/dl	IgG	563 mg/dl
Sugar	(-)	Alb	1.9 g/dl	IgA	273 mg/dl
Sediment		T-Cho	629 mg/dl	IgM	149 mg/dl
RBC	0~1/HPF	TG	469 mg/dl	IgE	3,788 IU/ml
WBC	0~1/HPF	LDL-Cho	1,930 mg/dl	C3	189 mg/dl
Granular cast	0~1/LPF	HDL-Cho	43 mg/dl	C4	51.0 mg/dl
Fatty cast	0~1/LPF	S-Cre	0.7 mg/dl	CH50	23.0 IU/ml
		UA	5.8 mg/dl	ANA	(-)
		BUN	14.4 mg/dl	CRP	0.12 mg/dl
		T-Bil	0.3 mg/dl	HBs Ag	(-)
		GOT	21 IU/l	HCV Ab (II)	(-)
		GPT	21 IU/l		
		LDH	177 mg/dl		
		AIP	304 IU/l		
		Na	139 mEq/l	Renal function	
		K	4.0 mEq/l	Ccr	61.3 ml/min
		Cl	104 mEq/l	S-β ₂ MG	2.3 mg/l
		Ca	7.8 mg/dl	U-β ₂ MG	73 μg/l
		P	5.0 mg/dl	U-NAG	27.0 U/l
		FBS	128 mg/dl		
		HbA _{1c}	8.3 %		

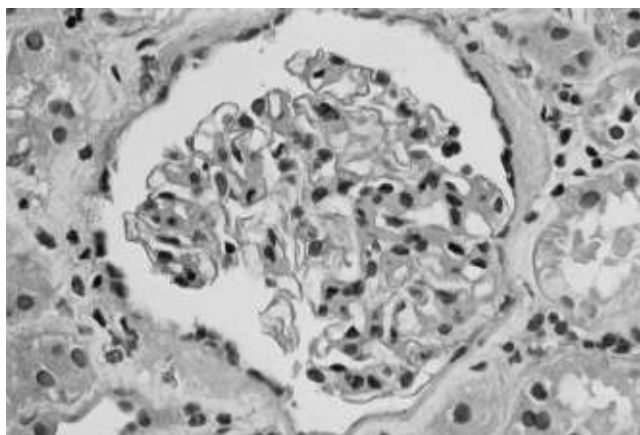


Fig. 1. Light microscopic findings revealed minor glomerular abnormalities. (PAS stain, ×400)

の腎疾患が合併したものと考え 8 月 9 日腎生検を施行した。糸球体は minor abnormality で尿細管間質の変化は乏しく、糖尿病性変化は認めず、酵素抗体法では免疫グロブリン(IgG, IgA, IgM)や補体(C3, C4, C1q, C3d), Fib の沈着は認めなかった。以上より MCNS と診断した。なお, selectivity index は 0.08 であった。

本症例は糖尿病患者で、既往に TIA がある。さらに、

ネフローゼ症候群による過凝固状態を呈しており、ステロイドの投与は血栓症などの副作用の出現、血糖コントロールの増悪が予想されたため、本症例のネフローゼ症候群の治療には Neoral® (1.5 mg/kg/日) を選択した。また、本症例はこれまでに高脂血症を指摘されておらず、今回のネフローゼ症候群発症後に高脂血症を続発した。

入院時の T-Cho 値 629 mg/dl、中性脂肪(TG)値 469 mg/dl、LDL-Cho 値 1,930 mg/dl と高度の高脂血症を認めるため、fluvastatin(40 mg/日)も選択し、腎生検後より両薬剤の投与を開始した。腎生検後 5 日目からは dilazep dihydrochloride(300 mg/日)も追加した。治療開始から 10 日目に尿蛋白は 10 g/日まで減少したが、血清 Alb 値は 1.2 g/dl と増加は認めなかった。CsA の trough 値が 66 ng/ml であったため、Neoral® は 3.0 mg/kg/日に増量した。治療開始から 20 日目でも尿蛋白は 8 g/日とあまり減少せず、血清 Alb 値も 1.4 g/dl であったが、T-Cho 値は 485 mg/dl、LDL-Cho 値は 274 mg/dl とそれぞれ減少していた。CsA の trough 値が 160 ng/ml となったため、Neoral® は 2.0 mg/kg/日に減量したが、治療開始から 28 日目頃より全身倦怠感が軽減し、下腿浮腫は急速に消失した。さらに、尿蛋白量も徐々に 3 g/日以下となり、血清 Alb 値も 2 g/dl を超えた。治療開始から 62 日目に尿蛋白

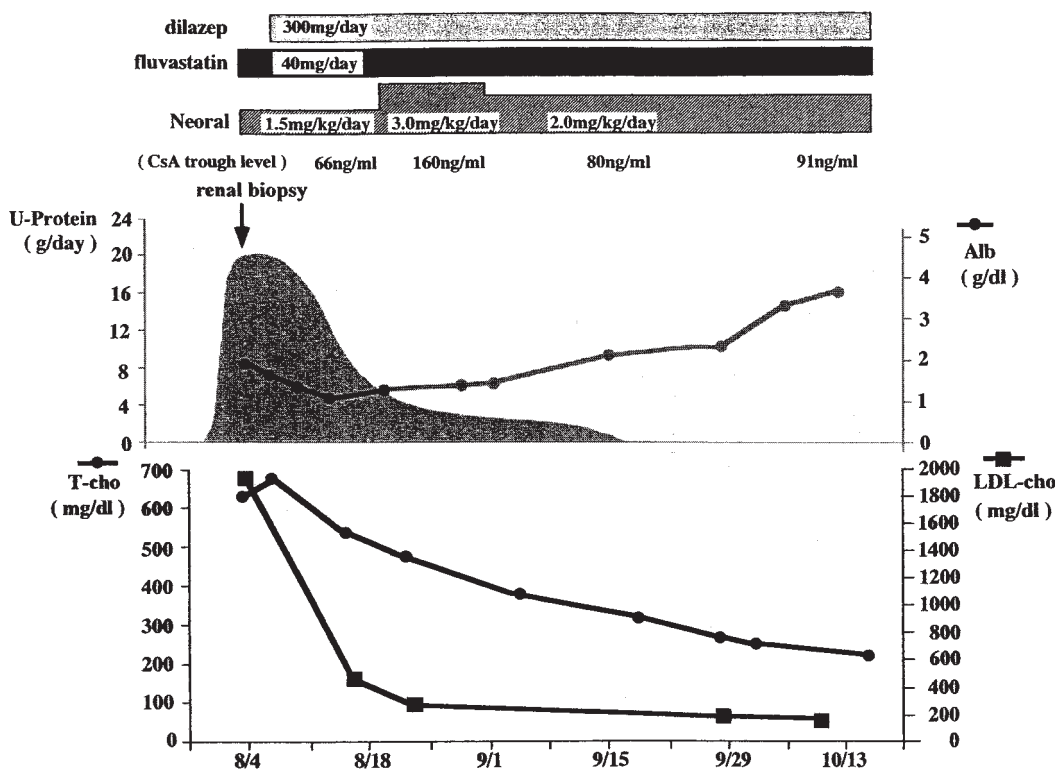


Fig. 2. Clinical course

は陰性化し、血清 TP 値 6.4 g/dl、血清 Alb 値 3.3 g/dl となり完全寛解を得た。脂質代謝異常も T-Cho 値 219 mg/dl、LDL-Cho 値 163 mg/dl と改善した。Neoral[®] と fluvastatin の併用治療中、血糖コントロールは良好であり、退院時の HbA_{1c} も 6.3% と改善を認めた。Neoral[®]、fluvastatin の副作用は特に認めなかった。

考 察

CsA は、ヘルパーT細胞におけるインターロイキン-2などのサイトカインをカルシウム依存的に特異的かつ可逆的に阻害する。この作用により各種サイトカインの産生が減少し、細胞性免疫に関わる細胞の活性化や成熟が抑制される¹⁾。MCNSの成因にはT細胞の異常による細胞性免疫の関与が示唆されているが^{2,3)}、CsAによってそのT細胞からのリンフォカインの産生抑制がその効果に寄与するのではないかと考えられている⁴⁾。

CsAのMCNSに対する有効性はすでに数多く報告されてきたが⁵⁻⁷⁾、これまで使用されてきたSandimmune[®]は脂溶性で、吸収率は食事や胆汁酸の分泌量、併用薬物やその他の相互作用因子の影響を大いに受け、消化管からのCsAの吸収は遅く、吸収率は低く、薬剤の安定性に欠けていた。近年開発されたNeoral[®]は、マイクロエマルジョン前濃縮製剤で水溶性と同様の性質を呈するため、吸収は速やかで、食事や胆汁酸の分泌量の影響による吸収の変動が小さく、より安定した吸収が得られる⁸⁾。このような問題もNeoral[®]への切り替えにより改善され、CsAの腎疾患に対する有効性はこれまで以上に期待される。本症例ではNeoral[®]を1.5~3.0 mg/日で投与したが、CsAのtrough値は60~160 ng/mlとばらつきも少なく安定した血中濃度が得られ、有用と思われる。しかしながら、このような有用な薬剤も患者個々の薬剤感受性やその作用を減弱させる因子により、有効性には差を生じる。

CsAの免疫抑制効果や副作用の出現などに対して影響を及ぼす因子の一つに脂質代謝異常がある⁹⁾。CsAはLDL受容体を通して細胞内への取り込みが促進されるが¹⁰⁾、高脂血症下ではLDL受容体のdown regulationによって細胞内へのCsAの取り込みが低下するため、CsAの効果発現が減弱すると考えられている¹¹⁾。一般に、ネフローゼ症候群に続発する高脂血症は血漿膠質浸透圧の低下による肝でのアルブミン生合成亢進と同様に、リポ蛋白の肝内生合成亢進によるものと考えられているが、このネフローゼ症候群に続発する高脂血症の治療の基本は原疾患の

治療とされている。しかしながら、高脂血症によりCsAのポテンシャルが十分に発揮できないのは問題である。この高脂血症を積極的に改善させるLDL吸着療法は、LDL-Choの除去によって、LDL受容体を介したCsAの細胞内への取り込みを促進し、その効果が得られると考えられており、その有用性を示す報告も多い^{12,13)}。本症例においても重症の高脂血症を伴っていたため、LDL吸着療法の施行を念頭において治療にあたったが、経過からその必要には至らなかった。ネフローゼ症候群の通常経過では、尿蛋白量の減少、血清Alb値の上昇の後、最後に高脂血症が改善するが、本症例では高脂血症の改善がまず先行し、その後、尿蛋白量の減少、血清Alb値の上昇が認められた。これは、fluvastatinの効果により高脂血症が改善に向かい、さらにネフローゼ症候群の改善を伴い高脂血症が収束したのではないかと推察する。また、fluvastatinは他のHMG-CoA還元酵素阻害剤では見られない抗酸化作用をも持ち合わせており¹⁴⁾、その相乗効果の可能性も考えられる。CsAは薬物相互作用を有する薬剤の併用でその血中濃度が変化するため注意が必要であるが、fluvastatinはHMG-CoA還元酵素阻害剤のなかで薬物相互作用が最も少なく、副作用の発現率を考慮するとCsA投与時に適した薬剤であろう^{15,16)}。また、本症例ではCsAのtrough値が60~80 ng/mlと比較的低値で推移したにも関わらずCsAの効果が得られたことも、高脂血症の改善がその要因の一つと考えている。さらにCsAの副作用は用量依存的に発現するため¹⁷⁾、CsAが低用量でも効果が得られることは意義深い点であると思われる。ネフローゼ症候群に続発する高脂血症の治療としてHMG-CoA還元酵素阻害剤の使用は一般的であるが、どの時期から開始するかは特に定まてはいない。しかしながら、ネフローゼ症候群の治療でCsAを使用する際には、その機序を考えても、高脂血症対策は大変重要である。CsAがその有効性を発揮するためにも、高脂血症への早期からの介入がCsAの治療効果を左右するのではないかとと思われる。今後の更なる症例の積み重ねと検討を期待したい。

結 語

2型糖尿病に合併したMCNSの1例を経験し、治療にはCsA(Neoral[®])とfluvastatinの併用を行った。高度な高脂血症を伴うネフローゼ症候群は、当初治療に抵抗性を示したが、高脂血症の改善とともにネフローゼ症候群は完全寛解に至った。これは高脂血症の改善によりLDL受容

体を介した CsA の細胞内への取り込みが促進し, CsA のポテンシャルが十分に発揮できたためと考えられた。また, ネフローゼ症候群の治療において CsA を使用する際には, 高脂血症のコントロールが特に重要であると思われた。

本論文の要旨は, 第 31 回日本腎臓学会西部学術大会(2001 年 10 月, 金沢)で発表した。

文 献

1. Di Padova FE. Pharmacology of cyclosporine(Sandimmune) V. Pharmacological effects on immune function: *in vitro* studies. *Pharmacol Rev* 1989; 41: 373-405.
2. Ramjee G, Coovadia HM, Adhikari M. Direct and indirect tests of pore size and charge selectivity in nephrotic syndrome. *J Lab Clin Med* 1996; 127: 195-9.
3. Heslan JMJ, Branellac AI, Pilatte Y, Lang P, Lagrue G. Differentiation between vascular permeability factor and IL-2 in lymphocyte supernatants from patients with minimal-change nephrotic syndrome. *Clin Exp Immunol* 1991; 86: 157-62.
4. Tejani A, Butt K, Trachtman H, Suthanthiran M, Rosenthal CJ, Khawar MR. Cyclosporine A induced remission of relapsing nephrotic syndrome in children. *Kidney Int* 1988; 33: 729-34.
5. Clasen W, Kindler J, Mihatsch MJ, Sieberth HG. Long-term treatment of minimal-change nephrotic syndrome with cyclosporin: a control biopsy study. *Nephrol Dial Transplant* 1988; 3: 733-7.
6. Webb KL, Sargent P, Burke JR. Cyclosporin therapy in steroid-dependent nephrotic syndrome. *J Paediatr* 1993; 29: 188-91.
7. Miyazaki M, Harada T, Ozono Y, Kohno S. Use of Cyclosporin A(Cyclosporine) for pediatric and adult patients with nephrotic syndrome: Experience of nephrologists in western Japan. *Clin Exp Nephrol* 1999; 3: 48-54.
8. 高原史郎, 太田和夫, 大橋靖雄, 波井 康, 打田和治, 甲斐沼 正, 高木 弘, 高橋公太, 森川裕司. 腎移植患者におけるシクロスポリン MEPC の薬物動態試験—現行製剤を対照とした交差比較二重盲検試験—. *今日の移植* 1999; 12: 5-24.
9. Joven J, Villabona C, Vilella E, Masana L, Alberti R, Valles M. Abnormalities of lipoprotein metabolism in patients with the nephrotic syndrome. *N Engl J Med* 1990; 323: 579-84.
10. De Groen PC. Cyclosporine, low-density lipoprotein, and cholesterol. *Mayo Clin Proc* 1988; 63: 1012-21.
11. Ingulli E, Tejani A. Severe hypercholesterolemia inhibits cyclosporin A efficacy in a dose-dependent manner in children with nephrotic syndrome. *J Am Soc Nephrol* 1992; 3: 254-9.
12. 岡田知也, 高橋 創, 小倉 誠, 中尾俊之, 清水 亨. LDL 吸着療法を契機にシクロスポリンが奏効したステロイド抵抗性微小変化型ネフローゼ症候群の一例. *日腎会誌* 1996; 38: 46-51.
13. 丸山啓輔, 宮武伸行, 小川大輔, 平櫛恵太, 岸田雅之, 北村賢一, 長宅芳男, 佐藤 稔, 柏原直樹, 槇野博史. シクロスポリンと LDL 吸着療法との併用により寛解したステロイド抵抗性微小変化型ネフローゼ症候群の 1 例. *腎と透析* 1997; 43: 289-92.
14. Nakamura T, Nishi H, Kokusenya Y, Hirota K, Miura Y. Mechanism of antioxidative activity of fluvastatin—determination of the active position. *Chem Pharm Bull* 2000; 48: 235-7.
15. Holdaas H, Hartmann A, Stenstrom J, Dahl KJ, Borge M, Pharm MSc, Pfister P. Effect of fluvastatin for safely lowering atherogenic lipids in renal transplant patients receiving cyclosporine. *Am J Cardiol* 1995; 76: 102A-6.
16. Corsini A, Bellosta S, Baetta R, Fumagalli R, Paoletti R, Bernini F. New insights into the pharmacodynamic and pharmacokinetic properties of statins. *Pharmacol Ther* 1999; 84: 413-28.
17. 打田和治, 両角國男, 高木 弘: シクロスポリン腎毒性移植腎障害. *Bio Clinica* 1996; 11: 988-94.