

CKD における脂質改善療法 ネフローゼ症候群と LDL アフェレシス

Nephrotic syndrome and LDL apheresis

武曾 惠理

Eri MUSO

はじめに

CKD における脂質異常症は、有意な組織障害進展要因であることは以前から知られていたが、近年さらにそのエビデンスが新たにされつつある。CKD のなかでもネフローゼ症候群は、従来から脂質異常、特に高コレステロール血症の合併が明らかで診断基準の一部になっている。腎障害に伴う脂質異常症のタイプはネフローゼ型と CKD 型とに区別されており、これらについての知見も新たになりつつある。ネフローゼ症候群に伴う脂質異常症は、長期にわたらない限り原疾患の治癒とともに解消されるが、巣状分節性糸球体硬化症 (FSGS) に代表される難治性ネフローゼ症候群における二次性脂質異常症は、長期にわたることもあり、一次性的脂質異常症による動脈硬化性病変の進行機序と類似の経過で、心血管病変 (CVD) を進行させ、さらに腎糸球体や尿管の組織障害を増悪させるが、そのメカニズムも部位別に明らかとなってきた。

脂質異常を急速に改善する LDL アフェレシスは、この組織障害メカニズムへの介入療法として、腎保護作用が期待される。一方、ネフローゼ症候群に対するアフェレシス療法の寛解導入促進への有効性は、血漿交換療法も含めて認知されてきており¹⁾、LDL アフェレシスにもこの有効性が認められてきた。現在わが国では、難治性ネフローゼ症候群を呈する FSGS で高脂血症を認めるものに、3 カ月間 12 回の LDL アフェレシス施行が保険認証されており、今回日本腎臓学会から出された「エビデンスに基づく CKD 診療ガイドライン 2013」でもその施行が認知されている²⁾。その効果発現機序と長期予後への有効性のエビデンスにつ

いて、わが国から世界に発信してきており、前向きコホート研究が「腎と脂質研究会」を中心として全国レベルで展開されてきたが、本稿ではその結果を紹介し、有効性を予見する所見についても考察する。

ネフローゼ症候群の脂質異常症発現機序と新たな知見

ネフローゼ症候群で起こる脂質異常では、LDL、VLDL コレステロールや Lp(a) のみならず、中性脂肪も著しく上昇する一方、HDL コレステロールは比較的上昇が軽度であり、血管保護性の HDL2 はときに低下する。中性脂肪が高度に上昇するネフローゼ症候群は、コレステロール高値が中心のものより尿蛋白異常が高度であるとされている³⁾。高アポ蛋白血症では、アポ B、アポ E は上昇するが、アポ A は正常上限程度である。これらの脂質異常症の背景として、尿中蛋白漏出による高度な低アルブミン血症に対する肝でのアルブミンの合成過剰とともに、リポ蛋白、特にリポ蛋白 B の合成が進むことが関与するとされている⁴⁾。肝臓におけるアポ A mRNA の発現増強には血漿浸透圧の低下の関与が強いことは知られており、低アルブミン血症により、これらの発現は転写レベルで増強する⁵⁾。一方、LDL や VLDL コレステロールの分解阻害による脂質異常もネフローゼ症候群では重要な脂質上昇要因である。VLDL を分解するリポ蛋白分解酵素 hepatic lipoprotein lipase (HLPL) が尿中に失われて代謝障害が起こることが知られており、中性脂肪高値には特に分解酵素の不足が影響するとされている⁶⁾。一方、LDL レセプターの発現が減少しており、これによる LDL 分解も低下していることが知られている⁷⁾。

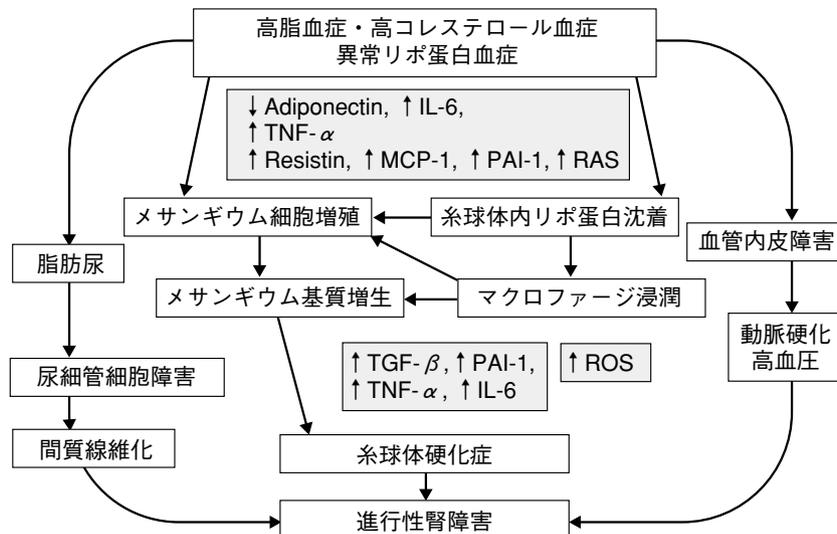


図 1 脂質の腎障害性の機序

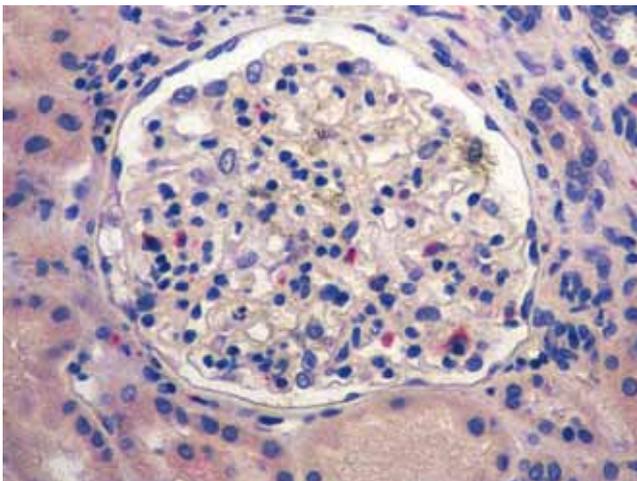


図 2 ネフローゼ症候群を呈する FSGS 症例の糸球体内マクロファージ浸潤(CD68 染色, ×200)

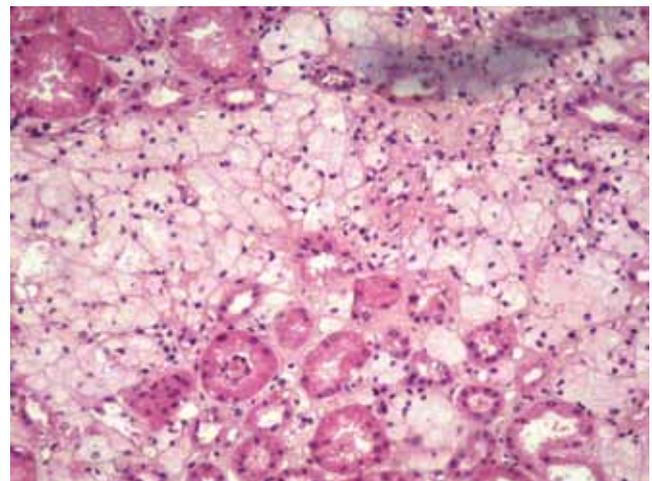


図 3 FSGS 症例の間質 Foam Cell(HE 染色, ×100)

ネフローゼ症候群における脂質異常症の腎障害性のメカニズム

ネフローゼ症候群に伴う脂質異常症が腎組織障害をきたすことは、1980年代初頭に、脂質異常症の血管障害仮説に準じて発表され、Moorheadらによって“Lipid nephrotoxicity”として紹介された⁸⁾。その後、これらの組織障害性を仲介する各種炎症性サイトカインやケモカインが相次いで確認され、その詳細が明らかになりつつある(図1)。

1. 糸球体障害性

血中で増加した LDL, 特に酸化 LDL はこれらに対するスカベンジャーレセプターを有するメサンギウム細胞に取り込まれ、泡沫細胞を形成し、それ自身や誘導されたマク

ロファージなどから上述したサイトカイン, ケモカイン類を発現して、組織障害を引き起こす(図2)。

2. 尿細管障害

アルブミンは脂肪酸と結合して循環しているが、ネフローゼ症候群ではこれが尿中に大量に漏出して脂肪尿となり、尿細管で再吸収されるが、この過剰な脂質は尿細管細胞内に蓄積して細胞変性をきたす。この状態で尿細管細胞内では、脂質の代謝にかかわる酵素の活性低下も知られている⁹⁾が、脂肪酸による酸化ストレスの増強が引き起こす炎症性サイトカインやケモカインの発現も合わせて、尿細管間質組織障害をきたす¹⁰⁾。長期にわたるネフローゼ症候群をきたす FSGS ではしばしば間質泡沫細胞の多発が認められる(図3)。

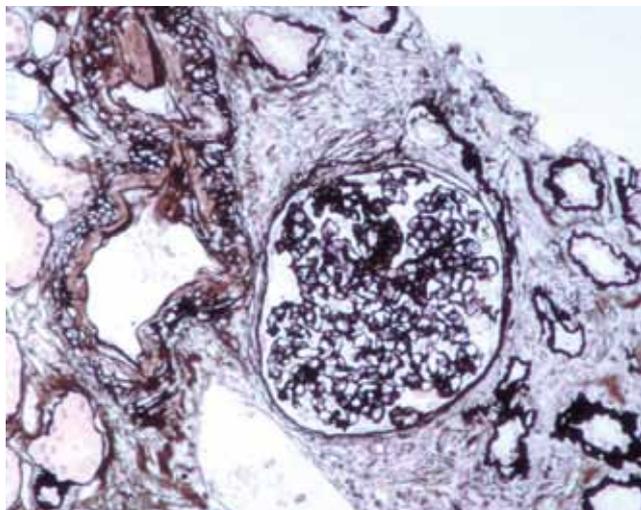


図 4 FSGS 症例の糸球体文節硬化病変と最小動脈の動脈硬化病変, および間質線維化と尿細管萎縮 (PAM 染色, ×200)

3. 血管障害

上述したようなネフローゼ症候群の高脂血症は, 長期にわたると通常の脂質異常による動脈硬化性病変を進行させるが, しばしば難治性ネフローゼ症候群では年齢に不釣り合いな血管の硬化病変を認める(図 4)。

ネフローゼ症候群における薬剤による脂質異常是正の効果

小児では, 高脂血症を有する難治性ネフローゼ症候群の, 高脂血症, 蛋白尿, および GFR に対するプロブコールの治療効果を検討した前方視的研究があるが, 治療開始 12 週後, 中性脂肪は 15%減, 総コレステロールは 25%減, VLDL コレステロールは 27%減, LDL コレステロールは 23%減, HDL コレステロールは 24%減, またアポリポ蛋白 A1 は 19%減, B は 21%減, MDA は 32%減となった¹¹⁾。このように, 脂質代謝に対するプロブコールの効果は 24 週後も持続するが, 蛋白尿や GFR に対する効果は有意なものではなかった。ヨーロッパを中心にネフローゼ症候群を対象にシンバスタチンを使用した 2 年間の前向き比較試験が施行され安全性は確認された¹²⁾が, その後の結果の報告が公的に発表されておらず, ネフローゼ症候群でのスタチンのみによる腎機能の改善効果の明らかなエビデンスはまだない。腎疾患患者に対するフィブラート系薬剤の治療効果の検討で, ネフローゼと診断されるレベルの蛋白尿をきたしている患者 12 例に対して, セリバスタチンおよびフェノフィブラートのレムナントリポ蛋白の低減

効果を検討した研究では, セリバスタチンはレムナントリポ蛋白を低減させることができなかったが, フェノフィブラートは有意に低減させたことから, 動脈硬化惹起性のレムナントリポ蛋白に対する作用はセリバスタチンよりも効果的であることが示されている¹³⁾。しかし, 心疾患の発症率や死亡率への影響については検討されておらず, 蛋白尿への効果も記載されていない。わが国ではフィブラート系薬剤が腎代謝であること(クリノフィブラートは例外)から腎機能低下例への使用は禁忌となっているため, ネフローゼ症候群で腎機能低下が少ない例でも, その投与には慎重を期すべきである。

難治性ネフローゼ症候群に対する LDL アフェレシスの効果とその機序

スタチンなど各種薬物治療の効果は限定的であり, これらを投与した後, さらに難治性の高脂血症を示す症例に対し, 直接血中から脂質を取り除く LDL アフェレシス療法は, 組織障害性の軽減のみならず, 早期の寛解導入と, これによるステロイドなどの免疫抑制薬使用を早期に減量することができるなど, 一定の効果をあげている。

1. LDL アフェレシスの原理と実際

LDL コレステロールを選択的に除去する LDL アフェレシスには, 血漿分離を行った後に LDL を取り除くものと直接全血から吸着するものがあり, さらに血漿からの除去には, 表 1 のように, その除去の機序によって数種類の除去法がある。このうち, デキストラン硫酸カラムを用いたアフェレシス(リポソバー, カネカ)は, 多孔質セファロースビーズにデキストラン硫酸をつけ, 陰性荷電を有するデキストラン硫酸と陽性に荷電したリポ蛋白表面のアポ蛋白 B が静電的相互作用をすることを利用して吸着する。VLDL, LDL が選択的に吸着され, アポ A を有する HDL コレステロールは全く吸着されず, 他のアルブミンをはじめとする血漿成分も吸着されることがない。現在, わが国で最も頻繁に施行されているのは, リポソバーによるもので, 血漿 3,000~4,000 mL を 2~3 時間かけて血液浄化を行う。FSGS に対して, 1988 年酒井らがわが国で最初にこの治療を開始し, その有効性が認められて 1989 年より高脂血症 (LDL コレステロール > 250 mg/dL) を呈する FSGS に対して本治療が保険収載されることとなった。最近改定された本疾患に対する診療指針でも, 難治性の脂質異常症を伴う症例で LDL アフェレシス療法が勧められている(図 5)¹⁴⁾

表 1 LDL アフェレシス法の分類

灌流法	分類	原理	リガンド	商品(メーカー)
血漿	LDL 免疫吸着法	抗原抗体反応による吸着	抗 LDL 抗体	LDL-Therasorb (Mileteni Biotec)*
	デキストラン硫酸カラム法	静電相互作用による吸着	デキストラン硫酸	リポソーパー(カネカ)
	ヘパリン体外 LDL 沈殿法	ヘパリンによる LDL 沈殿を濾過		HELP system (B Braum Medical)*
	二重膜濾過法 (DFPP)	血漿成分分離膜による膜分離		カスケードフロー(旭化成メディカル) エバフラックス(クラレメディカル)
血液	直接血液吸着法	静電相互作用による吸着	ポリアクリル酸	DALI (Fresenius)*
			デキストラン硫酸	LiposorbeD (KANEKA)*

* : 国内販売なし

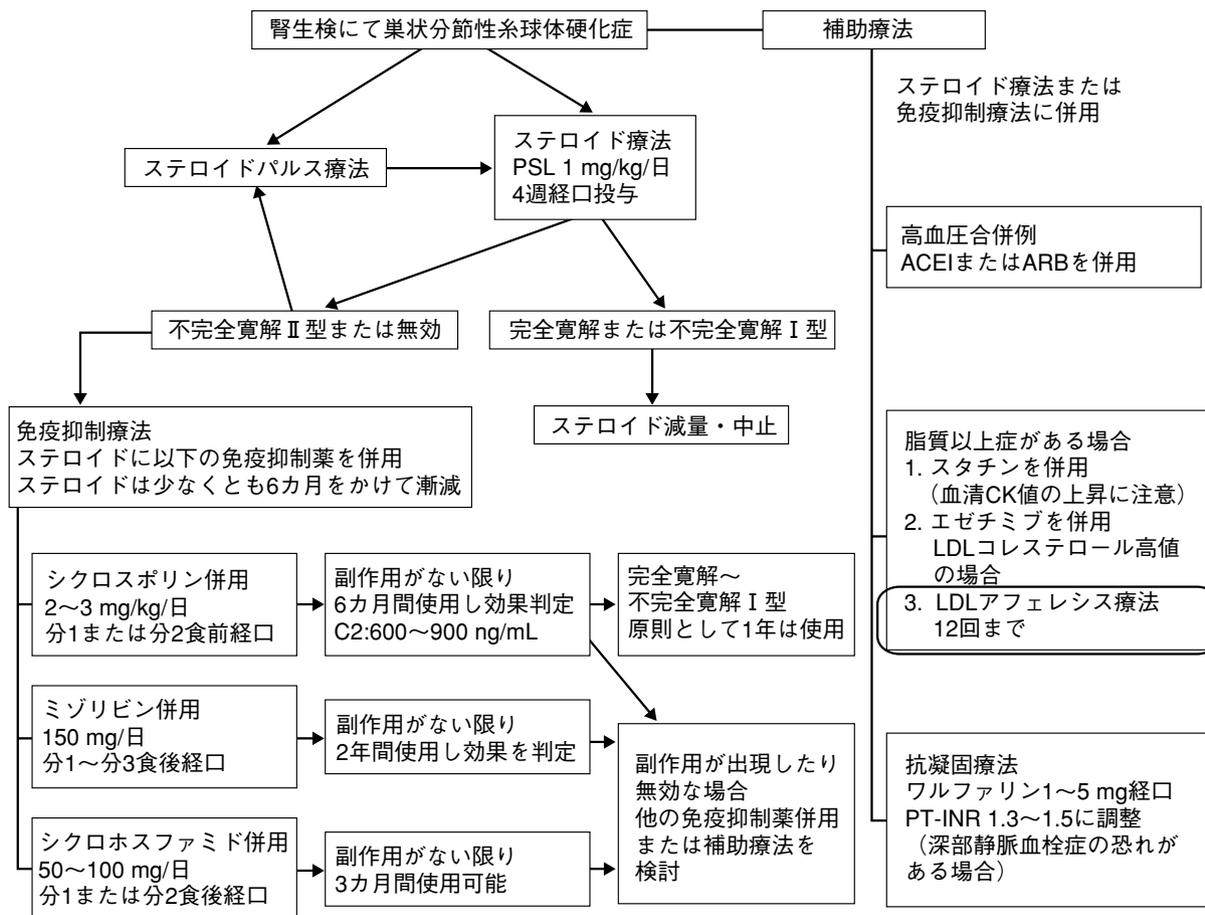


図 5 巣状分節性糸球体硬化症の治療アルゴリズム
補助療法として LDL アフェレシスが 12 回まで施行可能である。

2. LDL アフェレシスの効果発現機序に対する考察

難治性ネフローゼ症候群を呈する FSGS 病変への効果発現機序は以下のように考察できる。

A. LDL 吸着, 特に酸化 LDL 吸着による効果

1) マクロファージ機能の回復

脂質の糸球体障害機序にもあるように, 病変部でのマク

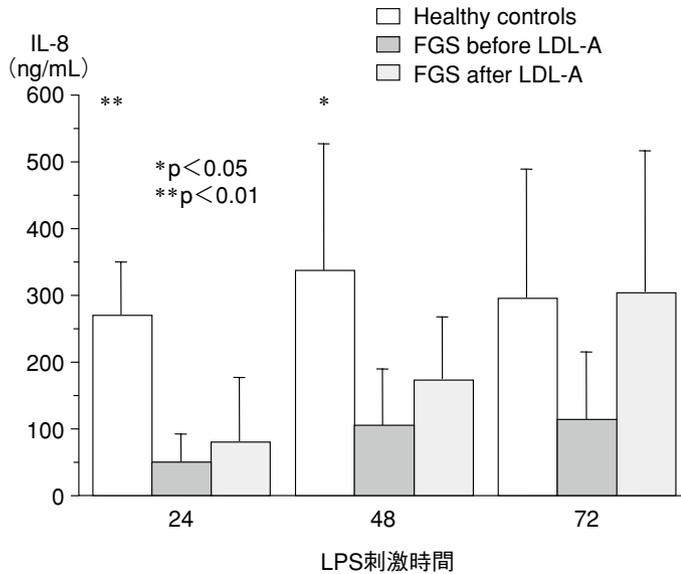


図 6 FSGS 患者における LPS 刺激下末梢血単核球の IL-8 産生能への LDL アフェレシスの影響

ロファージの浸潤がサイトカイン、ケモカインの誘導を招き、さらにメサングウム細胞の炎症、活性化を招く。これらのマクロファージには LDL のスカンベンジャーレセプターが存在し、これらは血中に LDL コレステロール、特に酸化 LDL が増えることにより、過刺激状態となっている可能性が高い。実際、マクロファージ由来のサイトカインやケモカインである TNF- α や、IL-8 などは、ネフローゼ状態の患者血清中で正常者に比し高値を呈している。そこで、末梢血中のマクロファージを含む単核球への LDL アフェレシス治療前後での LPS による刺激下での、IL-8 産生能への影響を濃度で計測して評価したところ、治療前で正常者に比し有意に抑制されていた反応性が、LDL アフェレシスを行ったのち時間を経て有意に回復することを確認した(図 6)¹⁵⁾。

2) 血中サイトカインの低下

上述のようにネフローゼ状態では、FSGS のみならず微小変化型ネフローゼ症候群(MCNS)でも、血中には有意に TNF- α や IL-8 などの炎症性サイトカインの発現を認める。一方、何度かの LDL アフェレシス施行前後での採血で、特に IL-8 が有意に血中から消失していた。上記の所見と考え併せると、ネフローゼ症候群状態では、マクロファージは末梢で多種のサイトカイン、ケモカインを放出する過刺激状態となっている可能性があり、LDL アフェレシスによる酸化 LDL の除去によりマクロファージの過刺激状態が解除されることが示唆され、結果として血中のサイトカインは減少するものと考えられた。

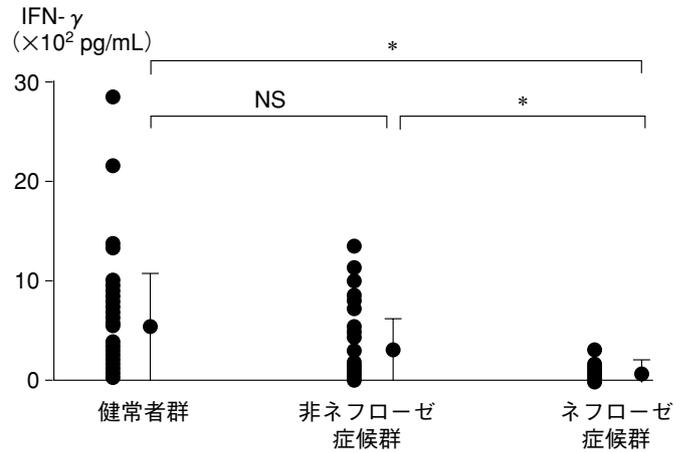


図 7 IL-12 刺激下での末梢血全血における IFN- γ 産生 健康人や非ネフローゼ患者に比し、ネフローゼ患者では有意に IFN- γ 産生が低下していた(* $p < 0.05$)。

B. 硫酸デキストランによる病原要因の吸着効果

FSGS の病原となる液性要因の存在は、腎移植直後に健全な移植腎に発症することから推測されてきており、これが硫酸デキストランで除去できる可能性が示唆されている。これは必ずしも脂質除去による機序ではないが、移植直後の発症例に対する LDL アフェレシスの効果が報告されている¹⁶⁾。一方、生体防御を担うシステムの制御を行っているさまざまな要因がネフローゼ症候群において働いている。インターフェロンガンマ(IFN- γ)は生体防御を担う重要な因子であることはよく知られており、その産生系の異常と治療による正常化が注目されている。われわれは、ネフローゼ症候群患者の末梢血においてインターロイキン 12(IL-12)刺激による IFN- γ 産生能を測定し、ネフローゼ症候群病態と関連性について検討し、LDL アフェレシス治療による本サイトカインの産生系への影響を調べ、その効果発現機序へのかかわりを検討した。無治療の一次性ネフローゼ症候群患者(ネフローゼ症候群)30 例(7 例: FSGS, 6 例: 膜性腎症, 11 例: MCNS, 6 例: IgM 腎症)および非ネフローゼ症候群腎炎患者(非ネフローゼ症候群)31 例(28 例: IgA 腎症, 3 例: 非 IgA 腎症)を選択し、対照群とした健康者群 35 例の 3 群間で末梢血(全血法)における IFN- γ 産生を比較した。全血における末梢血の IFN- γ 産生は、非ネフローゼ症候群群、健康者群に比しネフローゼ症候群群で有意に低かった(図 7)。難治性ネフローゼ症候群を呈し LDL アフェレシス治療を受けた患者を persistent ネフローゼ症候群群(3 例: FSGS, 1 例: MCNS)とし、延べ 14 回の治療前後で採血を行って検討した。LDL アフェレシス前の全血に対する IL-12 刺激による IFN- γ 産生は前

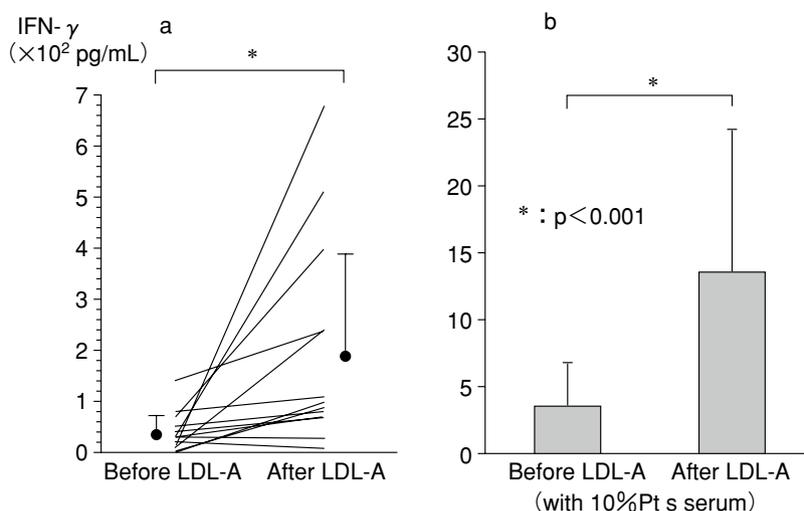


図 8

IL-12 刺激下での末梢血全血における IFN- γ 産生は LDL アフェレシス施行後では有意に回復した(a)。健常人の末梢血単核球の IL-12 刺激に対する IFN- γ 産生能は LDL アフェレシス施行前血清では抑制されており、後の血清で有意に改善した(b) (n : 14)

述のように低下していたが、治療後に採取した全血では有意に上昇した。また、この全血を血清成分と単核球(PBMC)分画に分けたところ、PBMC に対する IL-12 刺激では一定の変化がみられなかった。一方、健常人群(HC)の末梢血から PBMC を分離し persistent ネフローゼ症候群群の LDL アフェレシス施行前後の血清分画を加え培養したところ、後の患者血清を加えた群で有意に IFN- γ の産生が高く、IFN- γ 産生の変化が PBMC より血清の変化により影響を受けることが示唆された(図 8)。すなわち、persistent ネフローゼ症候群患者の血清成分にある何らかの IL-12 の細胞刺激阻害要因が LDL アフェレシスによって除去されたことが推測された¹⁷⁾

C. 治療薬剤の細胞感受性の回復

シクロスポリン(CyA)感受性の FSGS で CyA を漸減、中止後に再発し、このため再度 CyA を効果発現レベルまで投与し、血中濃度を維持したが効果が得られない症例に LDL アフェレシスを数回施行することで、CyA 血中濃度は不変であったにもかかわらず利尿がつき、尿蛋白は消失、血中蛋白は上昇し、患者は退院可能となった(図 9)。CyA の効果発現機序として、細胞内への脂質親和性の高い薬物である CyA 取り込みに対する LDL の関与があり、この LDL を除去することで CyA の細胞内取り込みの改善が得られると考えられるが、これに関して LDL レセプターを介する説と介さない説が考えられる(表 2)。

3. LDL アフェレシス療法の治療効果のエビデンス確立に向けた試み

A. ステロイド単独療法例との比較研究

われわれは、薬剤抵抗性の難治性ネフローゼ症候群症例を 2 群(LDL 群 17 例、ステロイド群 10 例)に分けて、その予後を比較した¹⁸⁾。難治性の定義は 1 カ月以上のステロイド療法に無効とし、ステロイド治療に LDL アフェレシスを週 2 回 3 週間、週 1 回 6 週間のプロトコルで上乗せして施行した群 17 例と、ステロイド単独療法続行群 10 例でその効果やネフローゼ症候群からの離脱率を比較したところ、LDL アフェレシスを施行した 17 例中 8 例が尿蛋白および血中アルブミン濃度ともにネフローゼ症候群から離脱し、4 例は尿蛋白のネフローゼ症候群離脱が得られ、これはステロイド単独療法群のそれぞれ 2 例、および 1 例に比し有意に良好な結果と言えた。さらに重要なことは、尿蛋白をネフローゼ症候群の範囲である 1 日 3.5 g 以下に減少させるために、ステロイド単独療法群では 47.8 ± 6.9 日を要したのに比べ、LDL アフェレシス上乗せ群では平均 14.7 ± 19.6 日と顕著に短く、ステロイド治療に本療法を併用することで、早期にネフローゼ状態からの離脱が可能となり、したがってステロイド使用量も少量となることが期待できた。また、2 年後の予後調査で寛解率はさらに上昇しており、難治性ネフローゼを呈する FSGS でも寛解導入がされれば予後は良いことが示唆された(表 3)。

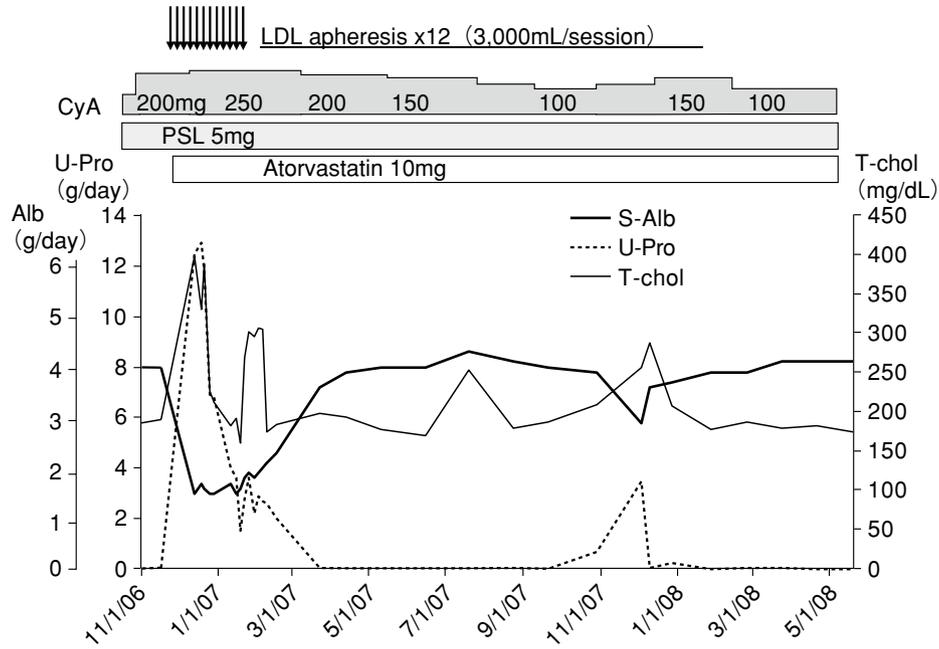


図 9 CyA 抵抗性の再発をきたした難治性 NS の FGS 症例

12 回の LDL アフェレシスで CyACase への反応性が回復して、完全寛解に入った。その後、約 1 年で再発したが、その際は CyA の増量で改善した。

表 2 シクロスポリン (CyA) 不応性ネフローゼ症候群の LDL アフェレシスによる治療効果発現機序の仮説

CyA (lipophilic) の分布 (生理的条件下)
 40~60% 血球 (RBC, WBC) 結合
 約 40% リポ蛋白 (LDL)
 <5% 薬剤投与なし

	仮説 I	仮説 II
CyA の細胞内取り込み	LDL レセプター (LDLR) を介する。	LDL レセプターを介さない。
ネフローゼ症候群の高脂血症下では	<ul style="list-style-type: none"> LDLR の発現低下 LDL 結合性および freeCyA の細胞内取り込み低下 	<ul style="list-style-type: none"> LDL 結合性 CyA の増加 freeCyA の減少による細胞内移行 CyA の減少
LDL アフェレシスにより	<ul style="list-style-type: none"> LDLR の発現増強 LDL 結合性, freeCyA の細胞内取り込みの回復 	<ul style="list-style-type: none"> freeCyA の増加 細胞内への CyA の移行増加

表 3 LDL アフェレシス治療直後と 2 年目での予後

	総数	U. Prot < 3.5 g/day S. alb > 3.0 g/dL	U. prot < 3.5 g/day S. alb < 3.0 g/dL	U. prot > 3.5 g/day S. alb < 3.0 g/dL
直後: LDL アフェレシス群	17	8 (47%)	4 (24%)	3 (18%)
ステロイド単独療法群	10	2 (20%)	1 (10%)	6 (60%)
		完全寛解または不完全寛解 I 型	不完全寛解 II 型	ネフローゼ症候群
2 年後: LDL アフェレシス群	17	13 (76%)*	2 (11%)	2 (11%)
ステロイド単独療法群	9	2 (22%)	2 (22%)	5 (55%)

*p < 0.05

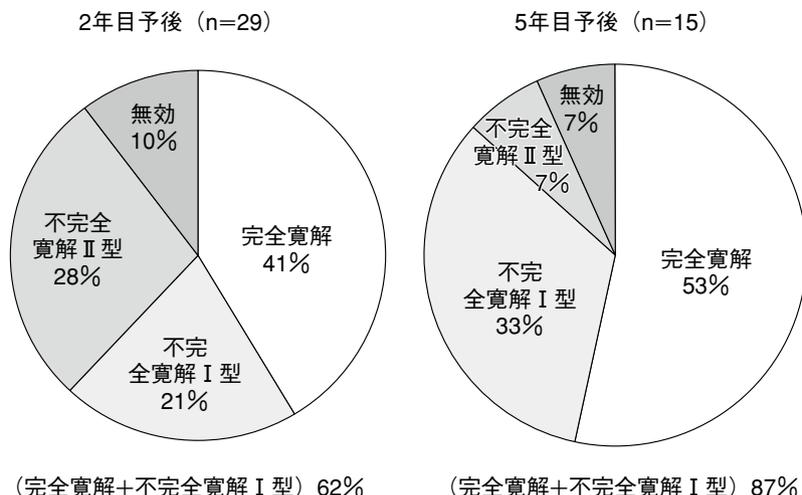


図 10 巣状糸球体硬化への LDL アフェレシス施行者の症例の 2 年目, 5 年目予後

B. わが国における LDL アフェレシス施行報告例のまとめ

腎と脂質研究会が中心となって, 36 施設の協力により, 1999 年以降に LDL アフェレシスを施行した FSGS (41 例) と治療抵抗性 MCNS (28 例) を含む難治性ネフローゼ症候群 94 例の長期予後に関する調査を行った。FSGS および MCNS 症例のプロフィールは, 男/女比: FSGS (24/16), MCNS (14/14), 平均年齢: FSGS (43±19.6 歳), MCNS (35.7±18.7 歳), 初発/再発比: FSGS (20/15), MCNS (12/14), LDL アフェレシス治療回数: FSGS (8.25±2.87), MCNS (8.00±5.57), 腎移植の有/無: FSGS (7/24), MCNS (0/25)であった。用いられた薬剤療法の内容は, ステロイド: FSGS (88%), MCNS (93%); ステロイドパルス: FSGS (29%), MCNS (57%) (MCNS の 1 例を除きいずれも LDL アフェレシス導入前の処方); 免疫抑制薬: FSGS (41%), MCNS (46%); CyA: FSGS (29%), MCNS (36%); スタチン: FSGS (44%), MCNS (36%)であった。

2 年後の不完全寛解 I 型導入率は FSGS 症例で 62%, MCNS 症例で 95%, 5 年後では FSGS 症例で 87%, MCNS 症例で 80%に達し, LDL アフェレシスによる直接効果, あるいは併用薬剤への反応性の改善効果が示された。FSGS 症例を図 10 に示す。LDL アフェレシス治療後に尿蛋白が 3.5 g/dL 以下の症例は治療導入時の血清クレアチニン値が有意に低く, 2 年後の腎機能悪化例もないことが明らかになった。これらの予後を規定するのは LDL アフェレシスへの反応性で, 反応良好例では治療前のコレステロール値が高く, LDL アフェレシスによるコレステロール低下幅が治療効果と相関することが示された。また, ネ

フローゼ発症時から LDL アフェレシス導入時までの期間は短いほうが反応性が良かった¹⁹⁾。

これまでのわが国内外の報告例を表 4 にまとめた。FSGS 症例のみとは限らず, 前向き研究でないため, その結果の解釈は制限されるが, おおむね 50~80%の有効率が報告されている²⁰⁾。

C. 前向きコホート研究 (Prospective Observational Survey on the Long-Term Effects of the LDL apheresis on the Drug Resistant Nephrotic Syndrome: POLARIS) 調査) (投稿中)

以上の検討は後ろ向きコホート研究であったため, 一定の限界があった。そこで, 難治性ネフローゼ症候群を対象とした LDL アフェレシスの前向き検討が 2007 年より「腎と脂質研究会」によって開始された。対象者はネフローゼ症候群判定基準, 難治性ネフローゼ症候群判定基準 (厚生労働省特定疾患進行性腎障害調査研究班報告) を満たし, 「巣状糸球体硬化症の治療指針」を参考に, 担当医師の判断により LDL アフェレシス治療が導入される全症例で, 中央登録方式で, アフェレシスを最大 12 回施行し, その短期効果, 2 年目の効果を調べる前向きコホート試験である²¹⁾。

1) 登録状況と患者背景および LDL アフェレシスの施行状況

登録期間中に 64 症例が登録され, そのうち 61 症例について治療開始前および治療終了直後の症例データが回収された。全被検者の平均年齢は 55.7 歳, 性別は男性 38 例, 女性 23 例であった。1 クールの治療での LDL アフェレシス施行回数は平均 9.4 回, 平均血漿処理量は 3.5 L (最大 6 L, 最小 2 L)であった。61 例のうち約半数の 29 例で, 保

表 4 2007 年までの難治性ネフローゼ症候群に対する LDL アフェレシスの効果の報告

報告者	Muso et al.	酒井ら	Yokoyama et al.	Stenvinkel et al.	Muso et al.	Hattori et al.	Muso et al.
文献	NDT 1994 ; 9 : 257- 264.	腎と透析 33 : 321- 328.	Clin Nephrol 1998 ; 50 : 1-7.	Eur J Clin Invest 2000 ; 30 : 866-870.	Nephron 2001 ; 89 : 408-415.	Am J Kidney Dis 2003 ; 42 : 1121-1130.	Clin Nephrol 2007 ; 67 : 341- 344.
試験方法	後ろ向き	前向き	後ろ向き	前向き	前向き (一部 後ろ向き)	後ろ向き	後ろ向き
症例数 [対照群]	8 例 [なし]	16 例 [なし]	14 例 [なし]	7 例 [なし]	17 例 [10 例]	11 例 [なし]	41 例 [なし]
対象疾患 (症例数)	FSGS(6) MCNS(1) MN+FSGS(1)	FSGS(13) MN(3)	FSGS(14) PSL 抵抗性	MN(3) MCNS(2) IgAGN(1)	FSGS(14/9) MCNS(3/1)	FSGS(11) PSL, CyA 抵抗性	FSGS(41)
回数	2~13 回 平均 7.3 回	2 回/週×3 計 6 回	2 回/週×3 計 6 回	2 回/週×3 1 回/週×7 計 13 回	2 回/週×3 1 回/週×6 計 12 回	2 回/週×3 1 回/週×6 計 12 回	3~12 回 (平均 8.3±2.9 回)
併用治療 (症例数)	PSL/pulse 1.0 mg/kg	PSL(14) 免疫抑制薬 (10)	PSL 0.8 mg/kg	なし(4) PSL(1) PSL+CyA(2)	PSL 1.0 mg/kg	PSL 1.0 mg/kg	ステロイド(34) CyA(8), その他の 免疫抑制薬(8) スタチン(24)
効果	寛解 4 例 部分寛解 1 例 無効 3 例	改善 7 例 不変, 悪化, 判定不能 各 3 例	反応 8 例 無効 6 例	寛解 2 例 部分寛解 4 例 無効 1 例	寛解 9 例 部分寛解 4 例 無効 4 例	寛解 5 例 部分寛解 2 例	不完全寛解 I 型以 上(UP<1.0 g/日+ Alb>3.0 g/dL) 2 年後 : 18/29 5 年後 : 13/15
有効率	76 %	FSGS 54 %	57 %	86 %	76 %	76 %	2 年後 62 % 5 年後 86 %
結論	糸球体内アポ B 沈着低下 5/6 例	9 例で 50 % 以上の尿蛋白 減少	血清 Alb 上昇 若年例に有効	血清 Alb 上昇	寛解導入期間 の短縮	PSL/CyA 抵抗性 小児に有効例あり	治療前 TC 高値症 例で治療成績良好 長期予後も良好

険で認められている最大施行回数である 12 回の治療が行われていた。原疾患は 1/2 以上が FSGS であったが、膜性腎症、MCNS なども含まれていた

2) 短期治療効果

- ①治療前後の臨床パラメーターの比較：LDL アフェレシス後に全症例の平均で、血清総蛋白、血清アルブミンおよび尿蛋白の有意な改善が認められた。また、中性脂肪、総コレステロール、LDL コレステロール、フィブリノーゲンおよび TAT の有意な低下が認められた。有意差は認められなかったが、血清クレアチニン値が低下し、クレアチニンクリアランスが上昇する傾向が認められた($p < 0.1$)。
- ②ネフローゼ症候群からの離脱効果：尿蛋白量が 3.5 g/日以下に低下した症例を、ネフローゼ症候群から離脱した有効症例として、LDL アフェレシス直後(治療終了後 1 カ月以内)の治療有効性を検討した。51 症例中 28 症例

(54.9%)で LDL アフェレシス治療が有効であった。また短期の血清蛋白濃度の平均値の比較では有意な上昇は得られなかったが、尿蛋白検定で非有効症例であっても 22 症例中 14 症例で血清蛋白の改善が認められた。

- ③短期的治療効果に影響を与える因子：有効症例の治療前の各種パラメーターのうち、尿蛋白値は低い傾向が認められた。ネフローゼ状態が確認されてから LDL アフェレシス治療導入までの期間が 2 カ月未満の場合、有効症例率は 86.7%であったが、2 カ月以上の場合の有効症例率は 43.8%であった($p=0.006$ χ^2 検定)
- ④FSGS 症例と非 FSGS 症例における経過の差異：上記症例のうち蓄尿で結果が得られた 49 例を FSGS 27 例と非 FSGS 22 例に分類して比較を行った。前述の治療有効性判定基準に基づいて LDL アフェレシス治療終了後 4 週間以内に有効性が認められた治療は、全 49 例のうち 26 例(53.1%)であり、FSGS 症例は 27 例中 14 例

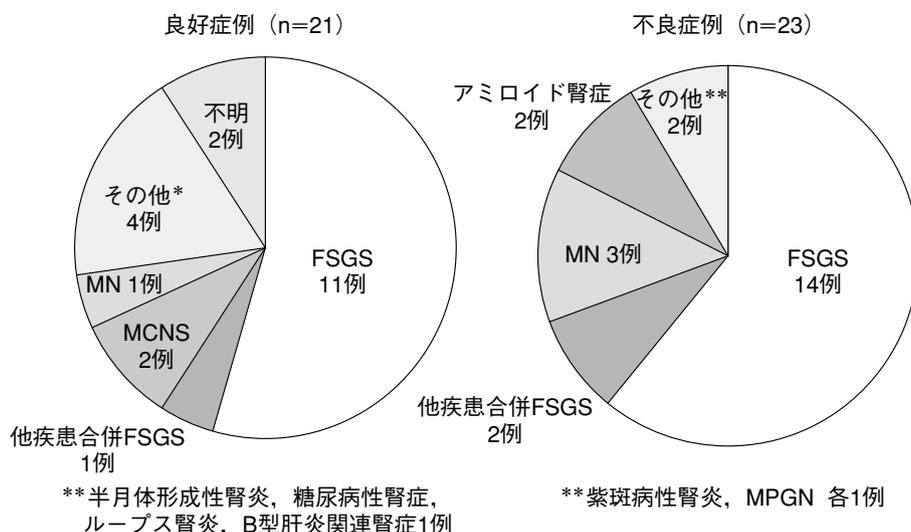


図 11 2年後の転帰良好症例・不良症例別の原疾患分類(POLARIS)

(51.9%)が有効, 非 FSGS 症例は 22 例中 12 例(54.5%)が有効であった。治療効果に影響を与えた要因をこの 2 群で比較すると, FSGS 症例では, 治療前の LDL/HDL 比が 2 未満の症例の有効症例率は 85.7%であったのに対し, 2 以上の症例では 37.5%であった ($p < 0.05$, Fisher's exact test)。一方, 非 FSGS 症例の場合, 2 未満の症例と 2 以上の症例で有効症例率に有意な差は認められなかった²²⁾。

非 FSGS 症例には, MCNS や膜性腎症など原発性ネフローゼ症候群だけでなく, ループス腎炎や紫斑性腎炎など続発性ネフローゼ症候群も含まれている。従来から膜性腎症にも LDL アフェレシスが有効であるとの報告はある²³⁾。以上の結果は LDL アフェレシスは FSGS のみならず, これらの難治性ネフローゼ症候群に対しても幅広く有効性を発揮しうる可能性が示されたと考えられる。Matsuda らは, HDL コレステロール値が高値であった collapsing variant と考えられる FSGS 症例の治療経過を報告している²⁴⁾。一般に collapsing variant では急速に腎機能が悪化することが多いが, この症例は 3 年以上にわたって腎機能が維持されており, その間 HDL コレステロール値もほぼ 100 mg/dL 以上を示していた。HDL はマクロファージに取り込まれたコレステロールを細胞外に引き抜く機能を有することが知られているが²⁵⁾, HDL が高値であればこの機能が強く働き, マクロファージによる糸球体への傷害が抑制されることが示唆される。LDL アフェレシスは特に FSGS 症例においてマクロファージの糸球体への浸潤が抑制されること²⁶⁾, あるいは上述したように, マクロファージのサ

イトカイン応答能を正常化する²⁷⁾ことなどより, 直接, あるいは何らかの因子を介して間接的に HDL のコレステロール引き抜き能, いわゆる cholesterol efflux capacity を改善する機能を有する可能性も考えられ興味深い。

3) 長期予後への効果

本検討の本来の目的は, 長期予後に対して前向きでの LDL アフェレシスの有効性をみることであった。58 例の症例がリクルートされたが, そのうちデータ解析が可能であったのは 53 症例で, 2 年間の観察を行う間に 9 例が脱落し(5 例死亡, 4 例; データ経過追跡不可), 結果として 44 症例において 2 年の予後解析が可能となった。

- ①寛解到達効果の比較: 2 年後の時点において完全寛解 11 例(25%), 不完全寛解 I 型 10 例(22.7%), 不完全寛解 II 型 11 例(25%), 無効 12 例(27%)であり, 不完全寛解 I 型以上を予後良好症例とすると, 21/44(47.7%)が予後良好であった)。
- ②疾患の内訳の比較: 予後良好例では FSGS が 12 症例(1 例が他疾患との合併例)で全体(21 例)の 57.1%を占め, 次いで, MCNS 2 例, そのほか, 膜性腎症, 膜性増殖性糸球体腎炎, IgA 腎症, 紫斑病性腎症がそれぞれ 1 例ずつ, 不詳が 2 例であった。一方予後不良例においては, FSGS 症例が 16 症例(2 例は他疾患との合併を含む)で, これは全体 23 症例のうちの 69.5%を占めていた。さらに膜性腎症が 3 症例, アミロイドーシスが 2 例であり, その他が 3 例であった。このように, 当初 FSGS 症例が予後不良例で有意に高いことが予想されたが, 良好例でも半数以上を占めており, その間に有意差はなかった。

表 5 難治性ネフローゼ症候群に対する LDL アフェレシスの効果が期待できる適応条件

- ステロイド、免疫抑制薬(シクロスポリン)の治療を1カ月行っても不完全寛解II型を脱しない難治例に対し、治療薬を減量せず試みる。
- 経過が長期(2カ月以上)に及んでいない症例にはより高い有効性が期待できる。(ただし、長期症例でも有効症例あり)
- 再発例でも治療効果は期待できるため施行する。
- FGS 症例では、脂質異常のプロファイルでは、HDL コレステロール値が高値であるほうがより高い有効性が期待できる。

表 6 POLARIS 調査班組織

- ◆腎と脂質研究会・POLARIS 調査班
組織(敬称略):
代表世話人…齊藤喬雄
武曾惠理
顧問……湯川 進, 大坪 修, 飯野靖彦
世話人……西沢良記, 頼岡徳在, 宗 正敏, 平野 勉,
服部元史, 木村健二郎, 杉山 敏, 渡辺 毅,
横山 仁, 佐藤 博
会計監事……酒井聡一, 小椋陽介
- ◆事務局: 腎と脂質研究会・POLARIS 調査班事務局
〒530-8480 大阪市北区扇町2丁目4番20号
田附興風会医学研究所北野病院内 腎臓内科 武曾惠理
TEL: 06-6312-8824 FAX: 06-6312-8867
- ◆問い合わせ先:
e-mail: polaris2007polaris@yahoo.co.jp

一方、膜性腎症は4症例のうち3症例が予後不良群であり、治療抵抗性症例では LDL アフェレシスにも抵抗性であることが示唆された。また予想されたことであるが、MCNS は治療抵抗性症例であっても LDL アフェレシスで寛解が得られており、これに対して、腎アミロイドシスでは無効であった(図 11)。

- ③予後に影響を与える要因: 2年後における予後良好群と不良群の短期予後における治療反応性を解析できた42例と比較したところ、短期で有効であったものが長期予後良好群20症例中の16症例を占めており(80.0%)、不良群は22症例のうち4例のみであった(18.2%)。なお、これら2年後の予後にはこの間の再発症例も含まれており、その際再度、当初の免疫抑制療法が行われているが、予後良好群では再治療時には薬剤反応性は良好となっていたことが確認されている。
- ④現時点における難治性ネフローゼ症候群に対する LDL

表 7 POLARIS 研究 症例登録施設及び代表者(順不同)(全40施設)

症例登録施設	代表者
熊本中央病院 腎臓科	有菌健二
日本医科大学 第2内科	飯野靖彦
聖マリアンナ医科大学 腎臓・高血圧内科	木村健二郎
香川大学 循環器・腎臓・脳卒中内科	清元泰秀
福岡大学 腎臓・膠原病内科	齊藤喬雄
藤田保健衛生大学 腎内科	杉山 敏
九州大学 腎疾患治療部	鶴屋和彦
宮崎大学医学部 第一内科	藤元昭一
田附興風会北野病院 腎臓内科	武曾惠理
静岡県立総合病院 腎臓内科	森 典子
京都府立医科大学 腎臓・高血圧内科	森 泰清
岡山大学 腎・免疫・内分泌代謝内科学	榎野博史
広島大学 腎臓病態制御学	頼岡徳在
西神戸医療センター 腎臓内科	大山敦嗣
深谷赤十字病院 内科	逸見憲秋
医療法人 西診療所	西 紀
市立豊中病院 腎臓内科	福永 恵
森山リハビリテーション病院 腎臓内科	鈴木孝子
北信総合病院 腎臓内科	洞 和彦
金沢医科大学病院 腎臓内科	横山 仁
大阪赤十字病院 腎臓内科	宮本昌彦
大阪南医療センター 内科	安東 豊
大阪府立急性期・総合医療センター	椿原美治
岡山医療センター 腎臓内科	太田康介
岩国市医療センター医師会病院 腎内科	福田雅道
東北大学 腎・高血圧・内分泌科	佐藤 博
秋田組合総合病院 腎臓内科	大谷 浩
新邑楽病院 内科	阿部由紀子
三井記念病院 腎臓内科	杉本徳一郎
名古屋第一赤十字病院 腎臓内科	市田静憲
富家千葉病院 内科	米田光宏
日本鋼管福山病院 腎臓内科	和田健太郎
財団法人甲南病院 加古川病院	吉原良祐
洛和会音羽記念病院	近藤守寛
兵庫医科大学 腎・透析科	中西 健
社会保険下関厚生病院 泌尿器科	谷川史城
佐賀県立病院好生館 内科	中村晃子
尾道市立市民病院 内科	橋本昌美
済生会中津病院 腎臓内科	依藤壮史
川崎医科大学病院 腎臓・リウマチ内科	佐々木 環

アフェレシスの適応基準(表 5): 厚生労働省難治性疾患調査研究進行性腎障害に関する調査研究班: 難治性ネフローゼ症候群分科会: 難治性ネフローゼ症候群の診療指針 2012 では、本疾患での治療指針が推奨されている。多くは免疫抑制療法との併用で効果を発揮することが一般的で、上記診断指針で施行している免疫抑制療法(ステロイド、カルシニューリン阻害薬)を撤退せず、これに補

助療法を行うことで、その薬剤効果の発現を促すことが期待される。現時点では、特に難治性ネフローゼ症候群に対しては表5のようなスタンスで行えば LDL アフェレシスの効果が期待できると考えられる。

おわりに

難治性ネフローゼ症候群に対する LDL アフェレシスがわが国で保険収載されて、今年でほぼ 25 年が経過した。POLARIS による前向き観察研究でも、2007 年以前の、有効症例に傾いた任意報告症例の寛解率にほぼ近い半数近くの症例で良好な予後を得られること、原疾患は、FSGS 症例、非 FSGS 症例の区別なく有意差ない寛解率が得られることなどが、明らかとなった。また、本治療でいったん寛解に入ってから再発した場合の再治療時には薬剤抵抗性が改善されていることが確認されており、その背景として、LDL 除去による組織修復の可能性が示唆され、本治療の腎予後への寄与が期待されるゆえんであり、わが国から発信される難治性ネフローゼ症候群の脂質異常に対する対症補助療法として、更なる認知が望まれる。

謝辞

POLARIS 研究は「腎と脂質研究会」が主催して表6の体制で行った。また表7の40施設の皆様から症例の登録をいただいた。本研究は日本腎臓財団の助成をうけた。さらに1989年から京都大学循環病態腎臓内科グループ、2001年からは北野病院腎臓内科グループの共同研究者、スタッフの皆様の全面的な協力をいただいた。ここに謹んで深謝申し上げます。

利益相反自己申告：申告すべきものなし

文献

- Sulowicz W, Stompor T. LDL-Apheresis and immunoadsorption: novel methods in the treatment of renal diseases refractory to conventional therapy. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18: v59-v62.
- 日本腎臓学会(編). エビデンスに基づくCKD診療ガイドライン2013. *日腎会誌* 2013; 22(5): 585-860.
- Vega GL, Toto RD, Grundy SM. Metabolism of low density lipoproteins in nephrotic dyslipidemia: comparison of hypercholesterolemia alone and combined hyperlipidemia. *Kidney Int* 1995; 47(2): 579.
- Joven J, Villabona C, Vilella E, Masana L, Alberti R, Vallés M. Abnormalities of lipoprotein metabolism in patients with the nephrotic syndrome. *N Engl J Med* 1990; 323(9): 579.
- Yamauchi A, Fukuhara Y, Yamamoto S, Yano F, Takenaka M, Imai E, Noguchi T, Tanaka T, Kamada T, Ueda N. Oncotic pressure regulates gene transcriptions of albumin and apolipoprotein B in cultured rat hepatoma cells. *Am J Physiol* 1992; 263(2 Pt 1): C397-404.
- Warwick GL, Packard CJ, Demant T, Bedford DK, Boulton-Jones JM, Shepherd J. Metabolism of apolipoprotein B-containing lipoproteins in subjects with nephrotic-range proteinuria. *Kidney Int* 1991; 40(1): 129.
- Marsh HB. Lipoprotein metabolism in the nephrotic syndrome. *Front Biosci* 2002; 7: e326-338.
- Moorhead JF, Chan MK, El-Nahas M, et al. Lipid nephrotoxicity in chronic progressive glomerular and tubulo-interstitial disease. *Lancet* 1982; 2(8311): 1309-1311.
- Muroya Y, Ito O, Rong R, Takashima K, Ito D, Cao P, et al. Disorder of fatty acid metabolism in the kidney of PAN-induced nephrotic rats. *Am J Physiol Renal Physiol* 2012; 303(7): F1070-1079.
- Ong AC, Moorhead JF. Tubular lipidosis: epiphenomenon or pathogenetic lesion in human renal disease? *Kidney Int* 1994; 45: 753-762.
- Querfeld U, Kohl B, Fiehn W, Minor T, Michalk D, Schärer K, Müller-Wiefel DE. Probucof for treatment of hyperlipidemia in persistent childhood nephrotic syndrome. Report of a prospective uncontrolled multicenter study. *Pediatr Nephrol* 1999; 13(1): 7-12.
- Olbricht CJ, Wanner C, Thiery J, Basten A. Simvastatin in nephrotic syndrome. Simvastatin in Nephrotic Syndrome Study Group. *Kidney Int* 1999; 71(Suppl): S113-611.
- Deighan CJ, Caslake MJ, McConnell M, Boulton-Jones JM, Packard CJ. Comparative effects of cerivastatin and fenofibrate on the atherogenic lipoprotein phenotype in proteinuric renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12(2): 341-348.
- ネフローゼ症候群診療指針 完全版; 松尾清一, 今井圓裕, 他: 厚生労働省難治性疾患克服研究事業進行性腎障害に関する調査研究班難治性ネフローゼ症候群分科会編. 東京: 東京医学社, 2012: 54.
- Sakurai M, Muso E, Matsushima H, Ono T, Sasayama S. Rapid normalization of interleukin-8 production after low-density lipoprotein apheresis in steroid-resistant nephrotic syndrome. *Kidney Int* 1999; 71(Suppl): S210-212.
- Masutani K, Katafuchi R, Ikeda H, Yamamoto H, Motoyama K, Sugitani A, Kanai H, Kumagai H, Hirakata H, Tanaka M, Iida M. Recurrent nephrotic syndrome after living-related renal transplantation resistant to plasma exchange: report of two cases. *Clin Transplant* 2005; 19(Suppl 14): 59-64.
- Miyata H, Uno K, Ono T. Low density lipoprotein apheresis ameliorates interferon- γ production in patients with nephrotic syndrome. *Ther Apher Dial* 2012; 16(2): 189-194.
- Muso E, et al. Significantly rapid relief from steroid resistant nephrotic syndrome by LDL apheresis compared with steroid monotherapy. *Nephron* 2001; 89(4): 408-415.
- Muso E, et al. Beneficial effect of low-density lipoprotein apheresis (LDL-A) on refractory nephrotic syndrome (NS) due

- to focal glomerulosclerosis (FSGS). *Clin Nephrol* 2007 ; 67 : 341-344.
20. 和田隆志, 横山 仁. ネフローゼ症候群におけるアフェレシス療法. *日本アフェレシス学会誌* 2006 ; 25(1) : 31-37.
 21. 武曾惠理, 斎藤喬雄, 腎と脂質研究会. 難治性ネフローゼ症候群に対する LDL アフェレシスの前向きコホート研究 (POLARIS 調査)報告 第 21 回腎と脂質研究会報告. *Ther Res* 2009 ; 30(9) : 1442-1443.
 22. 武曾惠理, 斎藤喬雄, 腎と脂質研究会. 難治性ネフローゼ症候群に対する LDL アフェレシスの前向きコホート研究 (POLARIS 研究) 方向—FSG 症例とそれ以外の症例の効果および背景の比較—. *Ther Res* 2012 ; 33 : 211-213.
 23. Sato Y, Tsunoda S, Nozue T, Pan Q, Wakasugi H, Yoshimura A. Low-density lipoprotein apheresis therapy for steroid-and cyclosporine-resistant idiopathic membranous nephropathy. *Intern Med* 2012 ; 51 : 2597-2602.
 24. Mattana J, Chaplia L, Singhal PC, Wagner JD, Valderrama E. Possible role of high density lipoprotein in the progression of glomerulosclerosis. *J Med* 2003 ; 34 : 81-86.
 25. Bernard DW, Rodriguez A, Rothblat GH, Glick JM. Influence of high density lipoprotein on esterified cholesterol stores in macrophages and hepatoma cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1990 ; 10 : 135-144.
 26. Yokoyama K, Sakai S, Yamaguchi Y, Suzuki Y, Hinoshita F, Hara S, et al. Complete remission of the nephritic syndrome due to focal glomerular sclerosis achieved with low density. *Nephron* 1996 ; 72 : 318-320.
 27. Muso E, Yashiro M, Matsushima M, Yoshida H, Sawanishi K, Sasayama S. Does LDL-apheresis in steroid-resistant nephrotic syndrome affect prognosis? *Nephrol Dial Transplant* 1994 ; 9 : 257-264.