

## 自然寛解した微小変化型ネフローゼ症候群の3例

奈良県立医科大学第1内科学教室

真井久夫, 土肥和紘, 加藤 茂  
椎木英夫, 山田宏治, 花谷正和, 石川兵衛

### SPONTANEOUS REMISSIONS IN THREE PATIENTS WITH MINIMAL CHANGE NEPHROTIC SYNDROME

HISAO SANAI, KAZUHIRO DOHI, SHIGERU KATO,  
HIDEO SHIIKI, HIROHARU YAMADA, MASAKAZU HANATANI and HYOE ISHIKAWA  
*The First Department of Internal Medicine, Nara Medical University*

Received September 25, 1990

**Summary :** Spontaneous remission in three cases of minimal change nephrotic syndrome (MCNS) are reported. Two of these patients, 48-year-old and 37-year-old females, both of whom presented with nephrotic syndrome at first, had spontaneous remission 30 days and 32 days after the onset of disease, respectively. The remaining patient was a 23-year-old male, who had experienced frequent episodes of relapses and spontaneous remission since he was 6 years old. The present relapse also was followed by complete remission after several days without any treatment being given.

These three cases showing spontaneous remission for a short term after onset are rare in MCNS ; the mechanism for such a change is unknown.

#### Index Terms

minimal change nephrotic syndrome, spontaneous remission, CD4/CD8

#### はじめに

微小変化型ネフローゼ症候群 (MCNS) は、小児では原発性ネフローゼ症候群の約80%, 成人では約30%を占めており、原発性ネフローゼ症候群の中では出現頻度の高い疾患といえる。しかし、本症候群では、副腎皮質ステロイド有効例が小児MCNSの90%, 成人MCNSの約50%に達しており、副腎皮質ステロイドに対する奏効性の高い比較的予後良好な疾患である。

一方、自然寛解例の存在も知られているが、実際の報告はきわめて少ない<sup>1)-6)</sup>。今回著者らは、自然寛解した成人発症のMCNS 2例と、頻回に再発と自然寛解を繰り返した小児期発症の成人MCNS 1例を経験した。MCNSの病因と予後を検討するうえできわめて興味深いと考えられるので報告する。

#### 症 例 1

患者: 48歳, 女性

主 訴: 顔面浮腫

既往歴: 33歳で頸肩症候群

家族歴: 特記事項なし

現病歴: 昭和61年1月24日頃から顔面浮腫が出現。同年1月26日に近医で、高度の蛋白尿と低蛋白血症を指摘され、ネフローゼ症候群と診断された。顔面浮腫は利尿薬の投与により軽減したが、精査を目的として同年2月17日に当科へ入院した。

入院的現症: 身長160cm, 体重62kg, 血圧150/80mmHg, 脈拍68/分, 整。顔面と下腿に浮腫を認める。眼瞼・球結膜に貧血および黄疸はない。胸・腹部に異常はなく、神経学的異常所見も認めない。

入院時検査成績: 当科入院時は、尿蛋白量4.0g/日、

血清総蛋白 5.0 g/dl, 血清アルブミン値 2.7 g/dl, 総コレステロール値 275 mg/dl であり, ネフローゼ症候群の診断基準を満たしていた。腎機能検査は, BUN 16 mg/dl, 血清クレアチニン値 1.0 mg/dl, 内因性クレアチニンクリアランス (Ccr) 108 ml/分であり, 正常範囲にあった。血清補体価も 40 単位であり, 正常範囲にあった。リンパ球サブセットは, CD4 39.1%, CD8 38.8%, CD4/CD8 は 1.01 であった (Table 1)。

腎生検所見: 発症 23 日目に施行した腎生検の光顕組織像は, メサンギウム増生や係蹄壁肥厚がみられず, 微小糸球体変化にとどまっていた。電顕所見では上皮細胞足突起の癒合が認められたが, 基底膜の肥厚や基底膜内の electron dense deposits はなかった (Fig. 1)。以上の組織所見と検査成績から, 本例は MCNS と診断された。

入院後経過: 入院後安静のみで尿蛋白は徐々に減少し, 発症 25 日目には陰性となった。30 日目に血清アルブミ

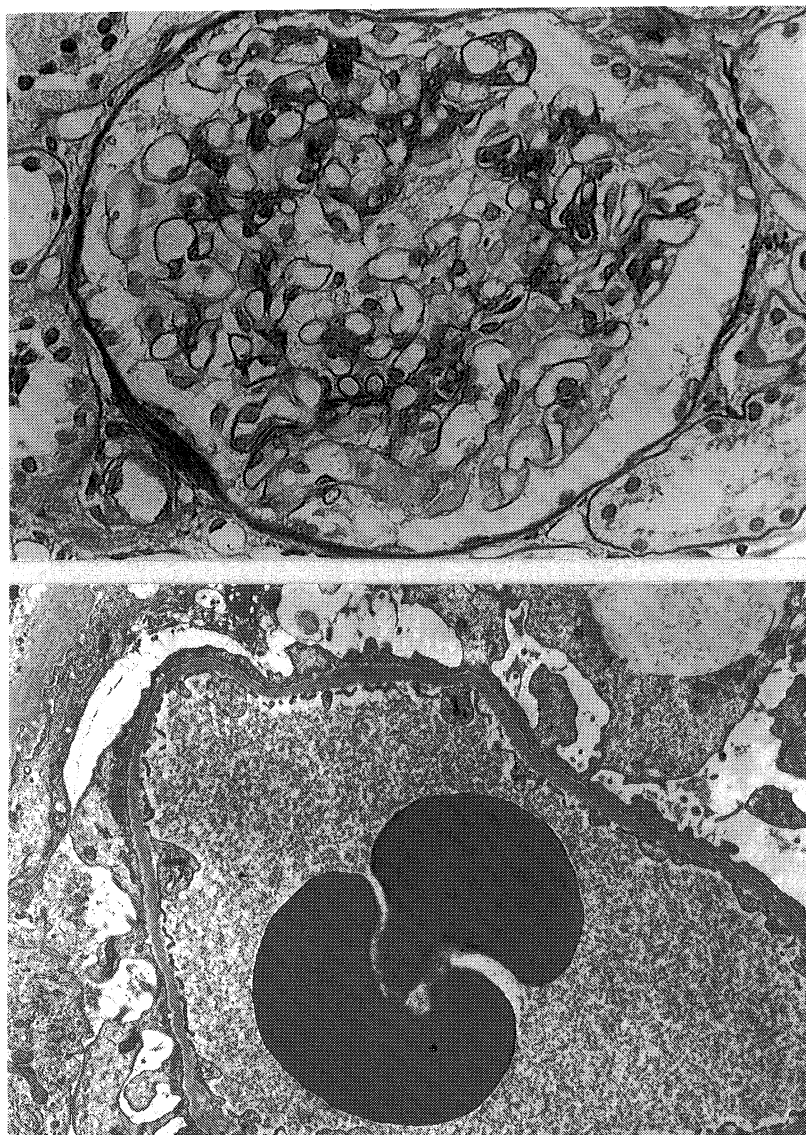


Fig. 1. Case 1. A glomerulus showing minor glomerular abnormalities on light microscopy (top, PAS, X200). Electron micrograph showing fusion of foot processes (bottom, X 4,800).

症 例 2

ン値も 3.0 g/dl 以上に回復し、ネフローゼ症候群は完全寛解した。完全寛解時の CD4/CD8 は、1.14 であり、入院時と差を示さなかった (Fig. 2)。

患者：37 歳，女性

主 訴：顔面浮腫

Table 1. Clinical data in three cases

Items		Case 1	Case 2	Case 3
Urinalysis				
Protein	(g/day)	4.0	4.4	11.7
Suger		(-)	(-)	(-)
Sediment	RBC/HPF	0-1	3-5	0-1
	WBC/HPF	1-2	1-2	0-1
	cast/HPF	0	2	2
Complete blood counts				
RBC	(x 10 <sup>4</sup> /μl)	441	425	458
Hb	(g/dl)	13.6	13.0	14.0
Ht	(%)	41.9	41.8	42.5
WBC	(μl)	5200	4600	7200
Platelet	(x 10 <sup>4</sup> /μl)	20.3	24.5	30.2
Renal function				
BUN	(mg/dl)	16	8	11
Serum creatinine	(mg/dl)	1.0	0.9	0.9
Ccr	(ml/min)	108	124	111
Serum protein				
TP	(g/dl)	5.0	4.2	7.2
Alb	(g/dl)	2.7	1.9	3.5
Total cholesterol	(mg/dl)	275	264	235
Immunology				
IgE	(U/ml)	22	232	49
CH 50	(units)	40	29	44
CD 3	(%)	71.7	74.6	73.7
CD 4	(%)	39.1	40.8	41.1
CD 8	(%)	38.8	38.6	32.5
CD 4/CD 8		1.01	1.36	1.26

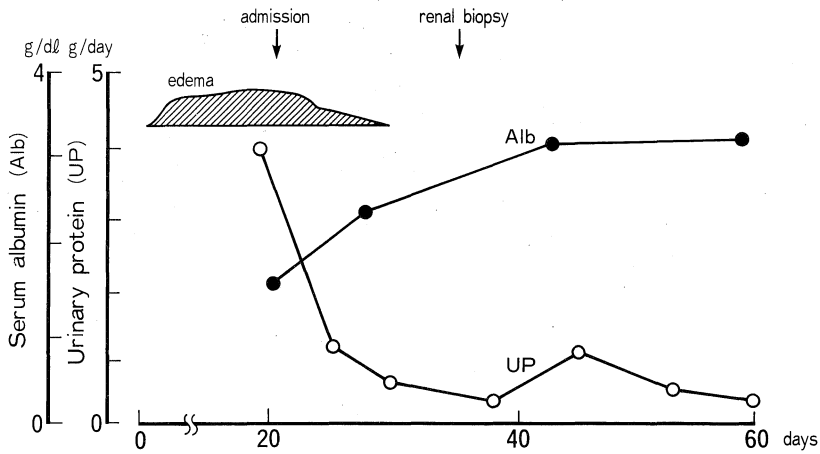


Fig. 2. Clinical course of case 1.

既往歴：特記事項なし

家族歴：特記事項なし

現病歴：昭和61年6月末に発熱を伴う咽頭痛が出現した。発熱と咽頭痛は3日後に消失したが、同年7月9日頃から顔面浮腫と全身倦怠感が出現しており、徐々に顔面浮腫の増強をみるので同年7月15日に当科を受診した。

入院時現症：身長150 cm, 体重50 kg, 血圧122 /

64mmHg, 脈拍78/分, 整。顔面と下腿に高度な浮腫が認められる。胸部・心・肺に異常所見は認められない。腹部は膨満しており、体位変換現象が陽性である。

入院時検査成績：当科入院時は、尿蛋白量4.4 g/日, 血清総蛋白4.2 g/dl, 血清アルブミン値1.9 g/dl, 総コレステロール値264 mg/dlであり、ネフローゼ症候群の診断基準を満たしていた。腎機能検査は、BUN 8 mg/dl, 血清クレアチニン値0.9 mg/dl, Ccr 124 ml/分であ

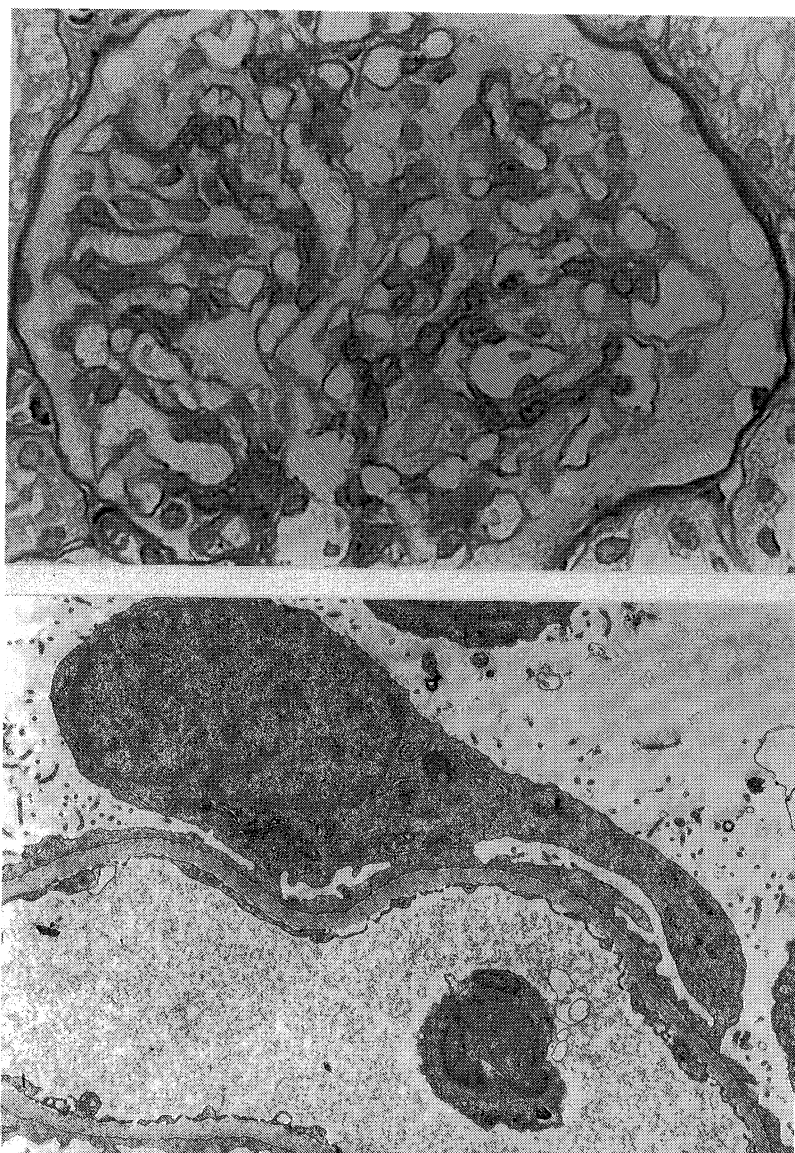


Fig. 3. Case 2. A glomerulus showing minor glomerular abnormalities on light microscopy (top, PAS, X200). Electron micrograph showing fusion of foot processes (bottom, X 4,500).

り、正常範囲にあった。血清補体価は29単位に低下していた。CD4/CD8は、1.36あった (Table 1)。

腎生検所見：発症16日目に施行した腎生検所見は、症例1と同様に光顕では明らかな変化は認められなかったが、電顕では糸球体上皮細胞足突起は癒合していた (Fig. 3)。以上から、本例はMCNSと診断された。

入院後経過：尿蛋白は安静のみで発症20日目に陰性となった。血清アルブミン値も徐々に増加して32日目に3.0 g/dl以上となり、ネフローゼ症候群は完全寛解した。完全寛解時のCD4/CD8は、1.38であり、発症時に比して有意の変動を示さなかった (Fig. 4)。

### 症 例 3

患者：23歳、男性

主訴：蛋白尿

既往歴：6歳でネフローゼ症候群

家族歴：特記事項なし

現病歴：6歳時に浮腫と蛋白尿の出現により、某病院でネフローゼ症候群と診断された。ネフローゼ症候群は副腎皮質ステロイド投与により、数カ月後に完全寛解したが、9歳から19歳までの間に6回の再発を経験している。1, 2, 4および6回目の再発時は数カ月から約1年間の副腎皮質ステロイド投与により完全寛解した。3回目と5回目の再発時は短期間で自然寛解していた。昭和61年11月末の扁桃炎罹患後に、自己の検尿で蛋白尿の出現を認めており、昭和61年12月2日に当科を受診

した。

入院時現症：身長160 cm、体重68 kg、血圧108 / 60 mmHg、脈拍90/分、整。顔面および下腿浮腫はない。両側扁桃は腫脹・発赤している。胸・腹部には異常所見はない。

入院の検査成績：尿蛋白は11.7 g/日と著明に増加していた。しかし血清総蛋白は7.2 g/dl、血清アルブミン値は3.5 g/dlおよび総コレステロール値は232 mg/dlであり、いずれも正常範囲にあった。腎機能検査は、BUN 11 mg/dl、血清クレアチニン値0.9 mg/dl、Ccr 111 ml/分であり、正常範囲にあった。血清補体の低下も認められなかった。なおリンパ球サブセットは、CD4 41.1%、CD8 32.5%、CD4/CD8 1.26であった (Table 1)。

腎生検所見：蛋白尿出現後9日目に施行した腎生検の光顕組織像は、メサンギウム増生や係蹄壁肥厚を認めず、微小糸球体変化に相当した。電顕所見では上皮細胞足突起の癒合が認められたが、基底膜の肥厚や基底膜内のelectron dense depositsはみられなかった (Fig. 5)。以上の組織所見と臨床経過より本例はMCNSの頻回再発例と診断され、今回のエピソードは7回目の再発といえる。

入院後経過：安静のみで尿蛋白は急速に減少し、再発10日目には尿蛋白は陰性となった。しかし、23日目から再び扁桃炎の悪化による発熱があり、尿蛋白が3.5 g/日に増加した。解熱とともに2日後から再び尿蛋白は減少し、32日目にネフローゼ症候群は完全寛解した。な

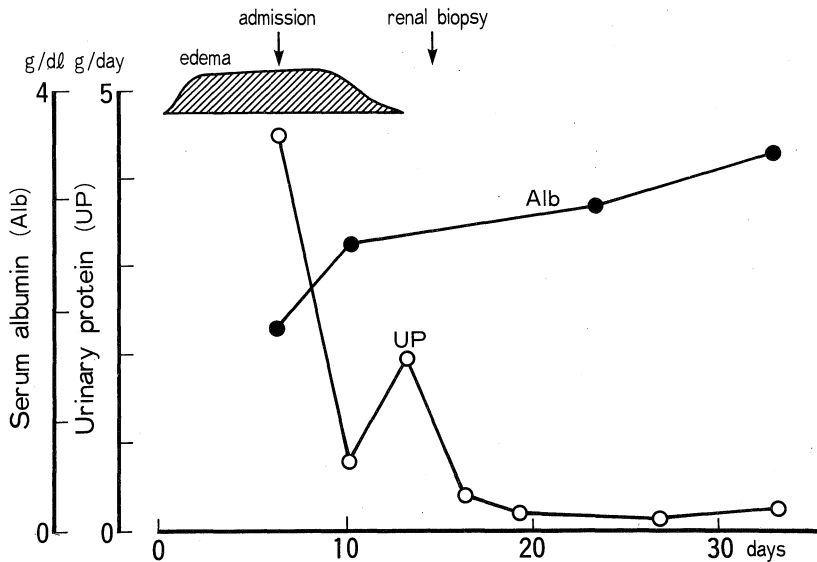


Fig. 4. Clinical course of case 2.

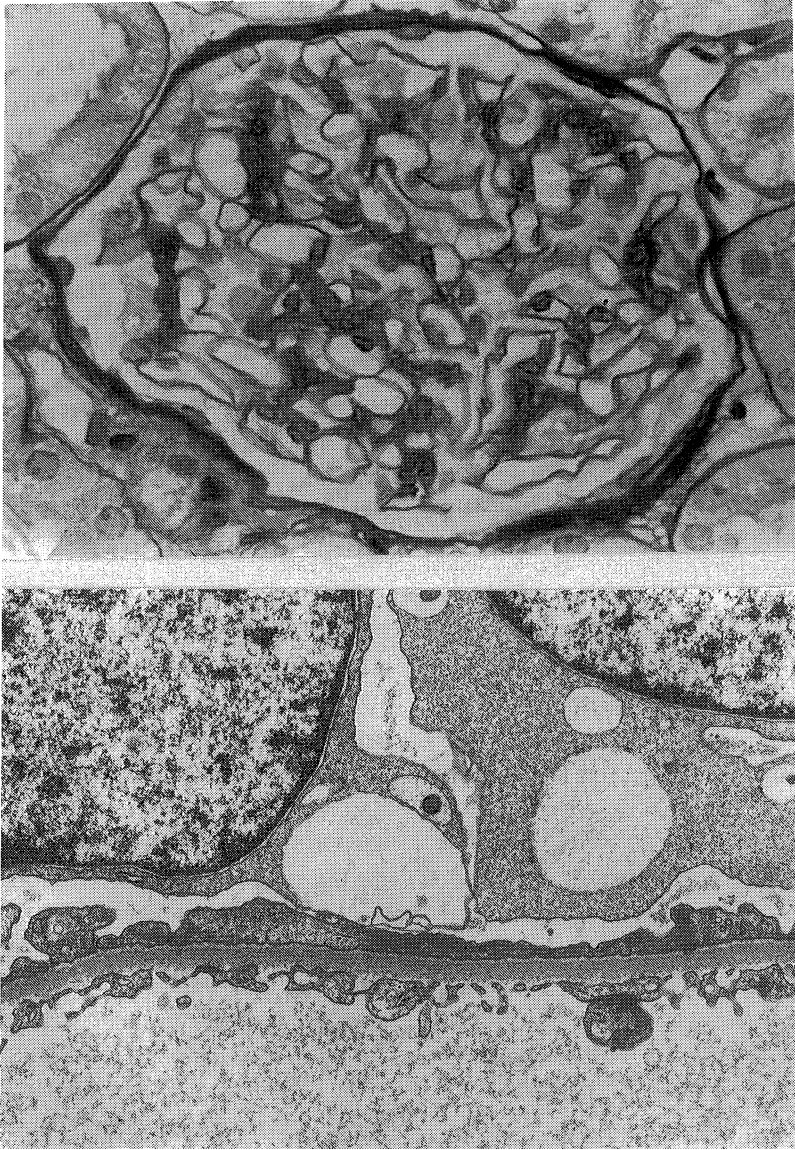


Fig. 5. Case 3. A glomerulus showing minor glomerular abnormalities (top, PAS, X200). Electron micrograph showing fusion of foot processes (bottom, X 6,000).

お、今回の再発時は、血清総蛋白および血清アルブミン値の減少は認めなかった。完全寛解期の CD4/CD8 は、1.22 であり、再発時に比して有意の変動を示さなかった (Fig. 6)。

### 考 察

MCNS の再発：ネフローゼ症候群の予後は、抗生物質と副腎皮質ステロイドの投与により急速に改善されるよ

うになった。とりわけ MCNS は他の一次性ネフローゼ症候群に比して副腎皮質ステロイドが奏効する疾患であり、小児では約 90%，成人では 15—60% の症例が副腎皮質ステロイド投与によって完全寛解するという<sup>7)~9)</sup>。一方、副腎皮質ステロイドの減量によって再発するステロイド依存例、あるいは症例 3 のように容易に寛解導入されるが頻回に再発する頻回再発例も多い。再発率は小児では約 80% とされる。成人例については、報告によ

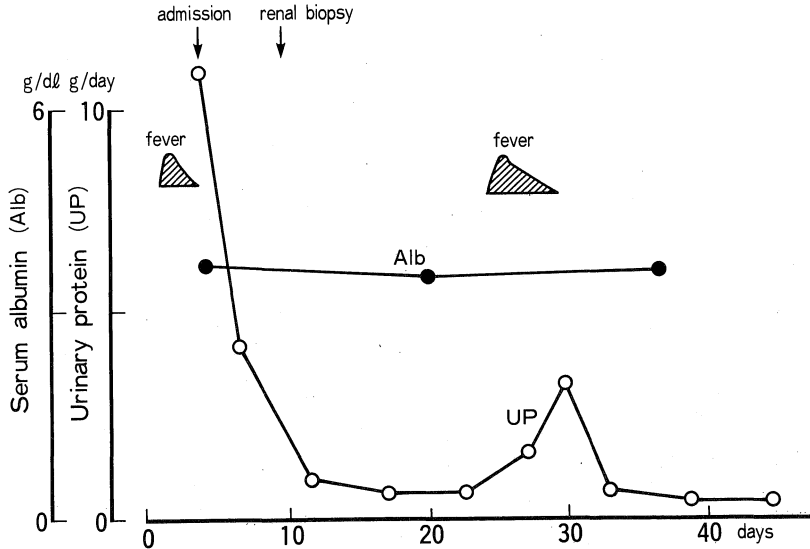


Fig. 6. Clinical course of case 3.

て11%から70%まで幅があるが、ほぼ40—50%程度とみなされている<sup>11)12)</sup>。この再発の予測や阻止については現在なお有効な手段がなく、MCNSの治療を困難にしている。

MCNSの自然寛解：前述したようにMCNSには自然寛解例の存在することが知られているが、報告例は少ない<sup>11)6)</sup>。成人例の自然寛解は、著者らの調べ得た範囲では現在までに10例を数えるにすぎない。従来の報告例では、年齢や性別に一定の傾向がみられず、寛解に至るまでの期間も1カ月から6カ月と不定であった。また他の臨床所見についても、自然寛解を示さないMCNSと明らかな相違点がなかった。今回の成人発症の2例は、30歳代の女性であり、発症後約1カ月の短期間に自然寛解をしているが、既往歴および発症形式に特徴的な所見を示していない。

初回発症後に自然寛解した小児例も成人例と同様に、Arneilら<sup>12)</sup>をはじめとして数例が報告されているにすぎない。しかし最近Wingenら<sup>13)</sup>は、頻回再発例の小児MCNS患者には、副腎皮質ステロイド中止後の再発時に自然寛解する症例が高頻度に認められると報告している。つまり15例の頻回再発例中10例が少なくとも1回以上の自然寛解を示しており、この15例における計219回の再発回数中49回(23%)が自然寛解であったという。今回報告の症例3は副腎皮質ステロイドを投与されていないにもかかわらず、再発後早期に尿蛋白の陰性化をみており、Wingenら<sup>13)</sup>の報告した自然寛解を示す頻回再発例に類似している。またWingenら<sup>13)</sup>によると、再発後

早期からステロイド投与を開始した場合と10日以上経過してから投与した場合で、寛解期間および再発率に差がなかったという。したがって頻回再発の小児MCNS症例では自然寛解のあり得ることを考慮に入れて、副腎皮質ステロイドの投与開始時期を決定する必要がある。

MCNSの病因と自然寛解の機序：MCNSは原発性糸球体疾患の中では細胞性免疫機序が最も関与する病態と考えられている。B細胞機能異常として血清IgMとIgE値の上昇やIgG値の低下が知られており、T細胞機能異常としてはEロゼット形成細胞の減少、抗リンパ球抗体の存在、T $\mu$ 細胞の増加とT $\gamma$ 細胞の減少などがあげられる。著者らの教室でも、細胞性免疫能の評価の1つとされるCD4/CD8比が、未治療のMCNS群に比してステロイド治療中および再発時に低下すると報告した<sup>14)</sup>。

一方、自然寛解例の細胞性免疫について詳細に検討した報告は、われわれの調べ得た範囲では、麻疹合併後に自然寛解した小児MCNS例<sup>15)</sup>のみである。Linら<sup>15)</sup>は、小児MCNS2例において、OKT8(CD8)細胞がネフローゼ期に比して寛解期に増加したとして、麻疹感染がMCNSの病態に寄与している免疫学的修復を惹起したために自然寛解したと推論している。著者らの3例における免疫学的検査成績の推移をみると、IgEは当初から正常であり、寛解後も上昇していない。またT細胞機能異常の指標の1つとされるCD4/CD8は、ネフローゼ期と自然寛解期の間で有意の変動を示さなかった。つまり、IgEもCD4/CD8も有意の変動を示さなかった。この成績については、T細胞を含めた免疫学的機能異常が軽度

にとどまっていたためか、あるいは短期間に自己修復機転が作動したためと推測される。また Lin ら<sup>15)</sup>の報告例のように外的要因による免疫学的異常の修復も考えられる。MCNS の自然寛解の機序は現時点では不明であるが、副腎皮質ステロイドの投与時期を決定する上で、今後も自然寛解例についての詳細な検討が必要と考える。

### ま と め

著者らは、自然寛解を示した成人発症の MCNS 2 例と、頻回の再発と自然寛解を繰り返した小児期発症の成人 MCNS 1 例を経験した。MCNS の予後と病因を考察するうえできわめて興味深いので、若干の文献的考察を加えて報告した。

本稿の要旨は第 17 回日本腎臓学会西部部会（昭和 62 年 5 月、山口）において発表した。

### 文 献

- 1) Cameron, J. S., Turner, D. R., Ogg, C. S., Sharpson, P. and Brown, C. B. : The nephrotic syndrome in adults with 'minimal change' glomerular lesion. *Q. J. Med., New Series* 171: 461, 1974.
- 2) Moorthy, A. V. : Minimal change nephrotic syndrome - a benign cause of proteinuria in the elderly adult. *Am. J. Med. Sci.* 275: 65, 1978.
- 3) Bohlin, A. B. : Clinical course and renal function in minimal change nephrotic syndrome. *Acta Paediatr. Scand.* 73: 631, 1984.
- 4) 鈴木洋通, 小西孝之助, 猿田享男, 阿部信一, 小沢幸雄, 加藤暎一, 坂口 弘: 急激に発症し短期間で自然寛解した微小変型ネフローゼ症候群の 1 例. *日腎誌.* 26: 1597, 1984.
- 5) 山本富男, 露木幹人, 稲垣 豊, 天野 泉, 杉山 敏: 自然寛解した微小変型ネフローゼ症候群の 3 例. *日腎誌.* 26: 1692, 1984.
- 6) 多言みさき, 平林 晃, 東井俊二, 豊田敏秀, 奥新小百合, 落合真理子, 和田浩治, 頼岡徳在, 宮森真治, 幡城太郎: 発症後短期間に自然寛解を認めたネフローゼ症候群の 1 症例. *広島医学* 39: 593, 1986.
- 7) Koskimies, O., Vilksa, J., Papola, J. and Hallman, N. : Long-term outcome of primary nephrotic syndrome. *Arch. Dis. Child.* 57: 544, 1982.
- 8) Siegel, N. J., Goldberg, B., Krassner, L. S. and Hayslett, J. P. : Long-term follow-up of children with steroid-responsive nephrotic syndrome. *J. Pediatr.* 81: 251, 1972.
- 9) Makker, S. P. and Heymann, W. : The idiopathic nephrotic syndrome of childhood. *Am. J. Dis. Child.* 127: 830, 1974.
- 10) Hayslett, J. P., Kashgarian, M., Bensch, K. G., Spargo, B. H., Freedman, L. R. and Epstein, F. H. : Clinicopathological correlations in nephrotic syndrome due to primary renal disease. *Medicine* 52: 93, 1973.
- 11) Hopper, J. Jr., Ryan, P., Lee, J. C. and Rosenau, W. : Lipoid nephrosis in 31 adult patients: Renal biopsy study light, electron, and fluorescence microscopy with experience in treatment. *Medicine* 49: 321, 1970.
- 12) Arneil, G. C. and Lam, C. N. : Long-term assessment of steroid therapy in childhood nephrosis. *Lancet* II: 819, 1966.
- 13) Wingen, A. -M., Muller-Wiefel, D. E. and Scharer, K. : Spontaneous remissions in frequently relapsing and steroid dependent idiopathic nephrotic syndrome. *Clin. Nephrol.* 23: 35, 1985.
- 14) 山田宏治, 土肥和紘, 森田博文, 平山俊英, 高井正秀, 藤井謙裕, 石川兵衛, 岩城孝次: 微小変型ネフローゼ症候群における末梢血リンパ球サブセットの two-color flow cytometry による解析. *日腎誌.* 29: 675, 1987.
- 15) Lin, C. Y. and Hsu, H. C. : Histopathological and immunological studies in spontaneous remission of nephrotic syndrome after intercurrent measles infection. *Nephron* 42: 110, 1986.