



Mechanisms of steroid-enhanced proteinuria in nephrotic patients

メタデータ	言語: Japanese 出版者: 浜松医科大学 公開日: 2014-10-23 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 熊谷, 裕通 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/10271/1293

学位論文の内容の要旨及び論文審査の結果の要旨

学位記番号	医博論第 16号	学位授与年月日	昭和61年12月19日
氏 名	熊 谷 裕 通		
論文題目	Mechanisms of steroid-enhanced proteinuria in nephrotic patients (ネフローゼ患者におけるステロイド惹起性蛋白尿の機序)		

医学博士 熊谷裕通

論文題目

Mechanisms of steroid-enhanced proteinuria in nephrotic patients

(ネフローゼ患者におけるステロイド惹起性蛋白尿の機序)

論文の内容の要旨

グルココルチコイドは一次性ネフローゼ症候群の第一選択薬として用いられ、すぐれた抗蛋白尿効果を発揮する。しかし、ステロイド治療開始早期に一過性に尿蛋白が増加する症例や、ステロイド隔日投与療法での投与日に尿蛋白が増加し非投与日に減少する症例が認められる。このような尿蛋白の増加は、steroid-enhanced proteinuriaと呼ばれるが、その機序は明らかでない。そこで本研究では、この機序について臨床的検討を行った。

方法

対象は、入院中の一次性ネフローゼ患者33名で、年齢は16-73歳であった。腎組織型は、微小変化群9例、増殖性腎炎6例、膜性増殖性腎炎4例、膜性腎炎14例であった。プレドニゾン大量投与後漸減し、40mg隔日投与となった時に以下の検討を行った。投与日と非投与日に尿蛋白の日内リズムを調べ、尿蛋白排泄が最大となった14-16時に、腎血行動態の指標としてC_{PAH}、C_{in}、濾過率を測定した。また尿細管における蛋白再吸収の指標として β_2 -microglobulinクリアランスを、腎糸球体の"size barrier"の機能の指標としてIgGクリアランスを測定した。さらに腎尿細管で分泌・再吸収を受けない各種分子量からなる中性デキストランを投与して、そのfractional clearanceを測定し、腎糸球体"size barrier"の機能の変化を検討した。

結果

プレドニゾン投与後、尿蛋白は増加し投与日の午後最大となり翌朝最少となった。平均一日尿蛋白排泄は、投与日に 2.4 ± 0.7 g/day、非投与日に 1.5 ± 0.4 g/dayであった($p < 0.01$)。この尿蛋白排泄の変動は腎組織型に関係なく、また全例に認められた。両日間で血圧、血清総蛋白、C_{PAH}、C_{in}に差は認められなかったが、濾過率は投与日に 0.20 ± 0.02 、非投与日に 0.15 ± 0.03 、と投与日に有意に増加した。アルブミン、IgG、 β_2 -microglobulinのクリアランスは投与日に有意に増加していた。C_{in}に対するC_{dextran}の比、即ちfractional clearanceは、有効分子半径(effective molecular radius)が $36\text{\AA}$ より高分子領域で非投与日に比し投与日に増加したが、 $36\text{\AA}$ 以下では差が認められなかった。

考察

一般に尿蛋白排泄量は、腎糸球体で濾過される蛋白量と、尿細管により再吸収される蛋白量とによって決定される。腎糸球体で濾過される蛋白量は、蛋白の分子量、型、荷電、腎血行動態、糸球体毛細管壁の"size barrier"及び"charge barrier"の影響を受ける。今回の検討では、プレドニゾン投与日には非投与日に比し平均1.5倍の尿蛋白の増加がみられ、その一因として、両日間でC_{PAH}、C_{in}には差がなかったものの、濾過率が投与日に有意に増加しており、血行動態の変化の関与があると思われる。また投与日に中性デキストランのfractional clearanceが、 $36\text{\AA}$ より高分子領域で増加し、またIgGクリアランスも増加しており、"size barrier"の変化の関与もあると考えられた。一方、 β_2 -microglobulinは糸球体をほぼ自由に通過し、大部分が近位尿細管で再吸収されることから、近位尿細管機能を示すと言われているが、今回の検討では投与日に β_2 -microglobulinの排泄が増加しており、投与日の尿細管蛋白再吸収の減少が示唆された。

結論

steroid-enhanced proteinuriaの機序として少なくとも糸球体毛細管壁のporosityの増加、尿細管蛋白再吸収の減少が考えられる。さらに一部糸球体血行動態の変化も関与するかもしれない。

論文審査の結果の要旨

申請者はネフローゼ患者のステロイド療法開始の際に一過性に尿蛋白が増加する症例があること、プレドニゾン隔日投与時には投与日の尿蛋白が増加し非投与日に減少することに注目し、このステロイド惹起性蛋白尿の機序を検討した。蛋白尿の生成には、蛋白側の要因(蛋白の分子サイズまたは分子量、形態、荷電等)、糸球体要因(糸球体血行動態、膜透過性等)と、尿細管要因(蛋白再吸収能)が関与する。また、糸球体要因のうち膜透過性に関しては糸球体毛細管壁の荷電性、分子構造に左右され则认为られている。本研究では、プレドニゾン隔日投与者を対象に、投与日・非投与日でこれらの因子について検討した。ステロイド投与日と非投与日で血清蛋白量に変化がなく、また蛋白側の要因には変化はないものと考えられた。次に糸球体の問題であるが、糸球体濾過値(CIN)、腎血漿流量(CPAH)の変化は有意でなかったが、濾過率(CIN/CPAH)はステロイド投与日に上昇した。このことが蛋白濾過の亢進と関係している可能性は否定できない。次に膜透過性の問題であるが、ネフローゼ患者に各種分子サイズの中性デキストランを投与し、血清と尿を採取してこれをゲル濾過し、デキストランのフラクショナルクリアランス(CD/CIN)を測定した結果、CD/CINはステロイド投与日で増大した。特に有効分子半径が $36\text{ \AA}$ 以上の高分子領域で有意に増加した。これと符号し、IgGクリアランスも増加した。このことは大きな分子径をもつ蛋白がステロイド投与日に糸球体基底膜を通過しやすくなっていることを意味する。

最後に尿細管の問題であるが、これは β_2 -microglobulinのクリアランスで検討した。 β_2 -microglobulinは分子量11800の小分子蛋白で糸球体を自由に通過し、その99.9%が近位尿細管で再吸収されると考えられている。従ってこのクリアランスの上昇は再吸収の低下の指標として用いられるが、本研究でもステロイド投与日に β_2 -microglobulinのクリアランスの上昇が見られた。

以上の所見から、申請者はステロイド惹起性蛋白尿の原因として濾過率の上昇糸球体基底膜の“porosity”の亢進、近位尿細管における蛋白再吸収の抑制が関与していると結論づけた。本研究で特に強調されるべき点は、中性デキストランのフラクショナルクリアランスにより、糸球体毛細管壁の“porosity”がステロイドによって亢進することを示した点である。

これに対して審査員から次のような質問が出された。

- (1) ステロイド投与はGFRを上昇させるのではないか。
- (2) 濾過率の増加とpore sizeの拡大、即ち中性デキストランのフラクショナルクリアランスの増加は独立したパラメーターか。
- (3) Cushing症候群の時に血中ステロイドは増加するがproteinuriaはあまり多く見られないのは何故であるか。
- (4) ステロイドの体全体に対する影響、即ち細胞外液量の増加とか、循環血液量の増加の影響は如何。
- (5) Size barrierとcharge barrierの関係は如何。

このような質問に対し申請者の回答はおおむね満足するものであった。これらの結果を審査員全員は申請者の研究内容とそれに対する理解は学位授与に値するものと判断した。

論文審査担当者 主査 教授 高田 明 和

副査 教授 阿 曾 佳 郎 副査 教授 吉 見 輝 也

副査 助教授 仁 瓶 禮 之 副査 助教授 芳 賀 達 也