

局部節段性腎絲球硬化症之新進展

沈振榮*、陳錫斌、張兩漑

國軍左營醫院 內科部

摘要

原發性局部部份腎絲球硬化症的病人，若合併重度蛋白尿，常會進展到末期腎病變。而此病的發生率有逐年上升的傾向，它已是不明原因成人腎病症候群的首要致病原因。臨床檢查上，電子顯微鏡的應用，使我們對此病之病理變化有更深入的了解。局部腎絲球硬化症的治療，仍然以類固醇為主。目前使用積極長期的療法(4 至 6 個月)，則可使緩解率提高到 30 至 50%。不過，對於具類固醇抗性的病人，治療的成績仍很差。環孢素的使用提高了病人的緩解率，然而一旦停用，則常使疾病復發。至於長期使用環孢素，則會引起腎毒性。新葯 mycophenolate mofetil，有研究指出它具相當的療效。非類固醇抗發炎葯和血管收縮素轉化酵素抑制劑的使用，亦可減少蛋白尿。腎臟移植是最後一線療法，然而它卻無法根治，約有 20 至 50% 會復發此病。環孢素的傳統用法，並無法避免局部腎絲球硬變的復發。在此病復發的早期，適當地使用血漿交換術，則可明顯降低蛋白尿並延長疾病的緩解期。

關鍵詞：局部部份腎絲球硬化症 (focal segmental glomerulosclerosis)

腎病症候群 (nephrotic syndrome)

皮質固醇 (corticosteroid)

末期腎病變 (end-stage renal disease)

前言：

局部部份腎絲球硬化症 (Focal segmental Glomerulosclerosis，以下簡稱 FSGS) 是一種病理診斷上的名詞，它不僅代表臨床上常見的一種原發性腎病變——腎病症候群、重度蛋白尿、高血壓、血尿，對皮質固醇 (corticosteroid) 的療效不佳者外，亦可以在許多其他全身性疾病引起的腎臟疾病中出現，例如：愛滋病、紅斑性狼瘡、IgA 腎炎、多發性血管炎、海洛英中毒等¹。所以 FSGS 應該是一群疾病的總稱，而非單一種疾病。在 1957 年 Dr. Rich 首次發表

此疾病之病理變化，其後許多學者亦紛紛開始研究 FSGS，雖已歷經數十年，但是 FSGS 的病因和病理機轉卻尚未完全明瞭，依然莫衷一是。在過去，FSGS 被認為是很少見的疾病，但是最近的研究資料卻顯示，不論是在小孩或成人，原發性 FSGS 的發生率皆是呈上升的趨勢²。Mark Hass 等人於 1997 年所做之統計分析更顯示，不明原因之成人腎病症候群其致病原因，首推 FSGS，其次才是膜厚型腎絲球病變（membranous nephropathy）和輕微變化型腎病（Minimal-change disease，以下簡稱 MCD）²。所以，FSGS 的研究熱潮最近再度興起。

臨床上，FSGS 在過去一直被認為是難以治療的疾病，因為它對皮質固醇治療的反應不佳，其重度蛋白尿的症狀更是難以控制；而對腎臟存活率而言，重度蛋白尿的出現似乎也代表著較差的預後，即會邁向末期腎病變（end-stage renal disease，以下簡稱 ESRD）¹。在原發性 FSGS 的治療方面，傳統療法是使用短期的皮質固醇治療（4 至 6 週），而如果經歷這數週治療仍不見明顯效果時，醫師們就認定此病人的 FSGS 對皮質固醇治療具有抗性，而停用皮質固醇。然而，最近越來越多研究顯示，以往皮質固醇療法失敗的原因在於，使用皮質固醇的期間不足³。此外，新的免疫抑制性藥物，例如：環孢素（Cyclosporin A，以下簡稱 CsA），已被發現對於一些具有皮質固醇抗性的 FSGS 患者，有部份療效³。本篇文章將回顧一些 FSGS 在近年來的新發現，並討論目前 FSGS 的治療方式，以資臨床醫師在治療 FSGS 時參考。

一、 FSGS 之臨床分類

FSGS 的分類主要依致病原因分原發性和次發性兩大類。原發性 FSGS 即是不明原因型，通常預後較差。而次發性 FSGS 則是由於一些全身性疾病侵犯到腎臟所造成。事實上，FSGS 的致病原因有很多，許多全身性疾病皆可能造成 FSGS。表一舉出 FSGS 目前常用之臨床分類¹。

在次發性 FSGS 的分類中，人類免疫不全病毒（HIV）相關腎病變和海洛英（heroin）相關之腎病變，似乎是 FSGS 中較惡性的亞型，兩者皆會在短期內造成 ESRD，前者平均約 2 至 4 個月，後者平均約 2.5 年¹。其他的次發性 FSGS，包括：止痛劑引起之腎病變，有效腎元數目減少引起之腎絲球血液動力學不當調適（mal-adaptation）（包括：單側腎無發育（agenesis）和發育不良（dysplasia）、單側腎手術摘除、腎皮質壞死、逆流性腎病變、異體移植腎病變、持續進展性腎絲球病變），有效腎元數目正常合併其他系統病變（包括：糖尿病、過度肥胖、先天性發性心臟病、幅射線引起之腎炎、高血壓性腎硬化症、單側腎動脈狹窄、

鐮刀狀紅血球病變……等)¹。

由於原發性和次發性 FSGS，其致病機轉、預後、和治療模式有很大不同；在治療 FSGS 前，必須先排除次發性 FSGS 的可能性後，才開始療程¹。但是，次發性 FSGS 之病理切片並無特異於原發性 FSGS 的地方，若不考慮臨床狀況，很容易把次發性 FSGS 當成原發性 FSGS 般治療，這是吾人不得不注意的地方。

二、 原發性 FSGS 之流行病學

在過去，FSGS 被認為是不常見的疾病，原發性 FSGS 在小孩之不明原因腎病變佔 7 至 15% 的發生率，在成人則是 15 至 20%。這些病人中，有 10 至 40% 的病人起初是被診斷為 MCD，而後被診斷是 FSGS。不過，最近的研究資料已顯示，不論是在小孩或成人，不論是在白人或黑人，原發性 FSGS 的發生率皆是呈上升的趨勢²。

在 1970 年至 1980 年代初期，成人之不明原因成人腎病症候群之致病原因，最常見的是膜厚型腎絲球病變，其次才是輕微變化型腎病和局部部份腎絲球硬化症。但是 Mark Haas 等人於 1997 年所做之統計分析顯示²，局部部份腎絲球硬化症之發生率在過去 20 年中，呈逐步上升的趨勢。他們比較 1976 至 1979 年和 1995 至 1997 年間成人腎臟切片檢查²，發現 1976 至 1979 年間不明原因之成人腎病症候群其致病原因，膜厚型腎絲球病變佔 36%，輕微變化型腎病佔 23%，局部部份腎絲球硬化症佔 15%。這些數據與 1970 年至 1980 年代初期之大多數報告相似。然而在 1995 至 1997 年間不明原因成人腎病症候群之致病原因卻有了明顯不同，首要致病原因是局部部份腎絲球硬化症，佔 35%，其次才是膜厚型腎絲球病變，佔 33%，第三是輕微變化型腎病，佔 15%。如果再以種族區分的話，局部部份腎絲球硬化症在 1976 至 1979 年間，佔白人不明原因成人腎病症候群之致病原因中的 9%，佔黑人中的 30%；在 1995 至 1997 年間，佔白人中的 25%，佔黑人中的 56%。

此外，如果單以黑人種族中 FSGS 的發生率來看，FSGS 已佔成年黑人之不明原因腎病症候群中的一半以上，而且佔小於 45 歲成年黑人中的 67%。不過，雖然 FSGS 在 1976 至 1979 年和 1995 至 1997 年間，黑人種族中 FSGS 的發生率比白人高出許多，FSGS 的發生率在兩族群中增加的頻率是相似的²。

就整體原發性 FSGS 之流行病學而言，FSGS 呈中度男性傾向，約有 55 至 60% 是男性。黑人族群有較高的發生率，且臨床進展較快。FSGS 平均發作年紀是 21 歲，而大於 15 歲的病

人中，有 60% 在 40 歲以前會發生腎病症候群。在小孩 FSGS 的患者中，有 60% 診斷時是小於 5 歲。而統計學上，在小孩腎病症候群會進展至末期腎臟病(end-stage renal disease, ESRD) 的病變中，FSGS 是最重要的一種病變¹⁻³。

三、 腎臟病理變化

FSGS 最具象徵性的組織學變化是局部性（包含部份腎小球）和部份性（包含腎絲球體中的一部份）的硬化性病變。它通常影響皮質深處鄰近髓質部位的腎小球^{1,3}。這些腎絲球可能呈現的病理變化，包括：玻璃樣沉積於血管內皮（玻璃化反應，Hyalinosis），微血管塌陷、微血管內泡沫細胞（含脂肪之組織球）成叢地堆積在管腔，致使管腔固化並且沾粘到腎小球囊壁，以及臟層上皮細胞增殖和肥大等^{1,3}。隨著疾病之進展，硬化部位會逐漸擴大，最後會造成整個腎小球硬化。而腎小球硬化並伴隨間質纖維化和腎小管退化，而導致功能性腎元減少，使腎功能持續惡化。腎小管和其間質組織萎縮及纖維化程度常和腎小球變化成正比，也是目前病理學上唯一有效評估病患預後的病理變化^{1,3}。

以螢光顯微鏡觀察，則可發現原本在光學顯微鏡下正常的腎小球並無免疫球蛋白或補體的沉澱，而有病變的腎小球內亦僅在有硬化病變的小葉內有局部的 IgM，C1q 和 C3 沉積，呈不規則顆粒狀分佈，至於 IgG，IgA 則很少發現^{1,3}。

電子顯微鏡的使用，則使我們更加了解 FSGS。其發現包括：上皮細胞之足突與基底膜呈廣泛性或部份性脫離，而蛋白尿厲害時，脫離的情形似乎也更厲害^{1,4}。球間質細胞增生，微血管內空泡細胞四處存在，許多壞死細胞的碎片亦沉積在硬化部位。另外，根據一些學者新發現，足突脫離基底膜的部位，會使微血管壁呈現片段性剝落的現象；此部位若是位於腎小球較中央的部位時，就不會有其他上皮細胞的足突過來加以覆蓋；相反的，若位於週邊部位時，就會有新的基底膜形成和其他上皮細胞覆蓋⁴。這些細胞和壁層上皮細胞相連結，可能是壁層上皮細胞增殖而來，而在修復這些微血管缺陷時，沾黏和腎絲球硬化也隨之形成，其程度依足突細胞受傷程度而定。亦即足突細胞受傷程度越嚴重，腎絲球硬化的情況也越嚴重⁴。

四、 病理機轉

FSGS 的真正病理機轉仍未明白，因為同樣的疾病可以在許多種疾病中出現，如同前述。動物實驗中，adriamycin 會造成 FSGS，因此有人主張毒性物質對臟層上皮細胞的傷害，而造

成血管壁缺陷，使尿蛋白的滲出增加而引起腎硬化病變^{1,3}。

有人則提出T細胞媒介的免疫反應是FSGS的致病機轉，因為在MCD和20%的FSGS患者身上發現，有一種淋巴球泌出的滲透因子(permeability factor)^{1,3,5}。而上皮細胞足突之病變似乎即是此種滲透因子造成腎小球病變的形態學變化。此滲透因子並非是免疫球蛋白類，目前認為他們最可能是由T淋巴球泌出的一種淋巴激素(lymphokine)，此種激素會直接作用於上皮細胞之足突，而引起足突腫脹、退縮、脫離基底膜等病變^{1,5}。異體移植腎復發FSGS的患者血中，亦存有類似因子，當我們以血漿交換法或血漿蛋白吸附法移去此因子後，病人的尿蛋白量亦減少⁶。此外，活化型T細胞亦會釋出一些促進發炎的因子，造成局部組織發炎和細胞增生，這些也會造成腎小球硬化病變⁷。

除了這些理論外，亦有人發覺某些基因與FSGS有關，例如：黑人和西班牙人中，FSGS的發生率較高且常是較差預後型的腎病變^{2,3}。至於次發性FSGS，其致病機轉則常是由於功能性腎小球數目減少，或是腎絲球血液動力學改變，發生調適不當所致。這些不當調適，包括：腎絲球過濾率提高和血壓過高，於是造成局部組織傷害與發炎，細胞增生和局部硬化病變，造成腎功能受損^{1,3}。

五、 臨床特徵和危險因子

病人的臨床特徵包括：蛋白尿，顯微性血尿，高血壓，在嚴重病情者則可見腎功能不足。其中，68%的大人和88%的小孩會出現腎病症候群，即每日尿蛋白大於3gm^{1,3}。蛋白尿是最常見的，大多數是非選擇性的。血尿亦很常見，尤其是FSGS併發於廣泛球間質增生型腎病變時^{1,3}。

生化檢查方面，病人血清的C3濃度大多數是正常，而IgG濃度則是明顯下降¹。C1q濃度是多變的，可能升高也可能下降。大約有10到30%的病人血液中可檢測出免疫複合體(immune complex)的存在。此外，FSGS的病患帶有HLA-DR4和HLA-DR8的機率似乎比其他人高¹。

臨床上，蛋白尿的程度似乎可做為腎臟預後的明顯指標。每日尿蛋白超過3.5gm者，似乎有較差的預後，其中，50%的病人在6至8年後會出現ESRD^{1,3,7,8}。而那些每日尿蛋白大於14gm的嚴重蛋白尿患者則可能在6年內就發生ESRD。惡性FSGS是指臨床上病程進展

迅速的 FSGS，這些病人可能 2 至 3 年內就出現 ESRD 了^{3,7,8}。蛋白尿程度未達腎病症候群之患者則有較好的預後，平均腎臟存活率在 10 年後大於 80%^{1,3}。此外，血清肌酸酐大於 1.3mg、黑人民族、西班牙人似乎皆有較高的危險性^{1,2}。微血管塌陷型腎病變很快會進展到 ESRD，亦是最常見於黑人¹⁻³。另外，Fuchshuber 等人則發現，有些對皮質固醇治療具抗性的 FSGS 患者具有家族傾向，似乎呈體隱性遺傳，且多會進展到 ESRD 的地步，不過在腎移植後並不會復發 ESRD¹⁰。

六、 原發性 FSGS 的治療

臨床上，FSGS 在過去一直被認為是難以治療的疾病，因為大多數病患對皮質固醇治療的反應不佳，其重度蛋白尿的症狀更是難以控制；根據以前學者的統計，對皮質固醇治療產生抗性者，超過 50% 會於 10 年內進展至 ESRD¹。而對腎臟存活率而言，重度蛋白尿的出現似乎也代表著較差的預後，即會邁向 ESRD。目前，並沒有特別有效的治療來控制病人的蛋白尿，而病程的進展卻和大量的蛋白尿成正相關¹。

由於 FSGS 的致病原因有很多，原發性和次發性 FSGS 之致病機轉、預後、和治療模式都有很大不同；所以，在治療 FSGS 前，必須先排除次發性 FSGS 的可能性後，才開始療程。

常用於原發性 FSGS 之皮質固醇和免疫抑制性藥物，臨床上並不用於次發性 FSGS；不過，一些血管活化性藥物，例如：血管收縮素轉換酵素抑制劑（angiotensin-converting enzyme inhibitor，以下簡稱 ACE inhibitor）和非類固醇抗炎藥（NSAID），則同時使用於原發性和次發性 FSGS，以控制蛋白尿的症狀^{1,3}。

目前，針對原發性 FSGS，大致有以下幾種治療方法，包括：皮質固醇療法，環孢素，細胞毒性藥物，mycophenolate mofetil，非類固醇抗炎藥，ACE inhibitor，腎臟移植。至於大人和小孩病患，雖然在治療方法上，僅有劑量大小不同而已¹；然而在療程規劃方面，成人患者似乎尚無一套標準的治療計畫被廣為認同，因此成人患者在接受皮質固醇治療時，其敏感性 (sensitivity) 和抗藥性 (resistance) 較難正確地評估¹。此外，使用皮質固醇和細胞毒性藥物來治療成人患者時，雖和小孩使用相當劑量 (equivalent dose)，成人患者常較晚出現療效，這使得成人患者之療程至少應比小孩延長 4 週以上，才能確定病患是否具抗藥性¹。

1、 皮質固醇療法

在原發性 FSGS 的治療方面，目前仍然主要以皮質固醇為主。傳統療法是使用短期的皮質固醇治療(4 至 6 週)，而如果經歷這數週治療仍不見明顯效果時，醫師們就認定此病人的 FSGS 對皮質固醇治療具有抗性，而停用皮質固醇藥物。根據學者研究，原發性 FSGS 對皮質固醇的反應，大致可三種：持續緩解而免於進展至 ESRD 者有 20 至 30%，緩解和復發不斷交替而終究進展至 ESRD 者有 10 至 20%，對皮質固醇治療具有抗性，持續進展至 ESRD 者有 50 至 70%。因此，早期的研究多認為 FSGS 對皮質固醇治療的反應不佳¹。

若以不同年齡來看治療反應，緩解率在小孩是 10 至 30%，在成人只有 10 至 20%。在 1980 年以前 FSGS 緩解率多小於 20%，而在 1980 年以後，則大多數報告已超過 40%^{1, 3, 8, 11-13}。回顧這些文獻，他們使用皮質固醇的起始劑量皆相似，造成治療效果不同的原因似乎在於使用的期間^{3, 12, 13}。在接受 8 週療程的病人，只有 1/3 得到緩解；大多數病人在 6 個月的療程前，達到緩解；平均達到緩解的時間是 3 至 4 個月。所以，以往類固醇療法失敗的原因在於，使用皮質固醇的期間不足。因此，在使用皮質固醇未達 6 個月前，並不能認定病人具有皮質固醇抗性³。

目前使用積極長期的皮質固醇療法，則可使緩解率達 30 至 50% 以上³。此種積極療程的用法是，初始劑量每天每公斤 0.5 至 2mg，維持 4 至 8 週後，再逐漸減輕至維持劑量，而後持續服用 4 至 6 個月，不過，療程越長，皮質固醇的副作用也出現的越多。至於對具皮質固醇抗性的病人，治療的成績就很差。目前對於具類固醇抗性的 FSGS 患者，則建議嘗試環孢素單獨或合併類固醇治療。

2、環孢素

環孢素 (cyclosporin A，簡稱 CsA) 在治療 FSGS 的效果方面，仍存在著許多爭議，因為它潛藏著腎毒性的副作用，且常一停藥，FSGS 就會復發^{1, 3, 14}。不過有越來越多學者把 CsA 列入 FSGS 的治療研究，而 CsA 的有效性也受到許多學者的肯定^{3, 14, 15}。

Korbet 等人回顧過去的研究資料發現，CsA 的治療較常使對皮質固醇敏感的病人得到完全緩解 (69%)，相對於具皮質固醇抗性的 FSGS 患者只有 17% 完全緩解^{3, 12}。CsA 的療效通常在使用 3 至 6 個月後呈現，而症狀常會在減藥或停藥後重現^{3, 14}。使用 CsA 也可能使皮質固醇依賴 (Steroid-dependent) 的病人，得以減少或停用皮質固醇，但卻也可能因此轉成 CsA 依賴^{3, 14}。此外，合併高膽固醇血症者，則可能須提高 CsA 的治療劑量，才能達到相同療效

1, 14。

綜合最近之研究資料，吾人發現具皮質固醇抗性的 FSGS 患者，對 CsA 治療可達完全緩解的，在小孩約 30 至 40%，在成人約 20 至 30%。合併皮質固醇和 CsA 可加強療效，不過 CsA 一旦停用，也常造成疾病復發^{3, 14}。目前 CsA 用法，在成人是每天每公斤 4 至 5mg，在小孩是 6 至 7mg^{3, 14}。至於 CsA 的腎毒性，包括：血管收縮所引起急性腎功能不足、高血壓、慢性腎病變等，也是要注意的。目前建議每天做一次腎臟切片檢查來追蹤 CsA 的腎毒性，因為病理檢查比腎功能改變更能提供較敏感的訊息³。

3、細胞毒性藥物

Cyclophosphamide, chlorambucil, 和 azathioprine 等細胞毒性藥物，已被開始用於部份病人。不過，如此使用在誘導緩解的機率上，卻反而比不上單獨使用皮質固醇的病人（47%對 59%）¹¹。而只有 22%的具皮質固醇抗性的病人，對合併兩種藥的治療方式產生部份或完全緩解。不過，使用合併療法有較低的復發率（19%），而單獨使用皮質固醇則有 55%復發率¹¹。由於細胞毒性藥物之療效有限，再加上副作用，例如：性腺毒性、骨髓機能抑制等，使這些藥物較少用於長期治療。不過，仍有不少學者把細胞毒性藥物當成第二線治療藥物，例如：學者 Rennert 針對具皮質固醇抗性的病人，使用口服皮質固醇配合 cyclophosphamide 脈衝式注射療法，其研究宣稱有很好的治療效果¹⁶。

4、mycophenolate mofetil

這是另一種新的免疫抑制性藥物，目前也被嘗試用來治療 FSGS。有研究報告指出，它的使用可減少蛋白尿和皮質固醇的劑量。至於它是否能取代 CsA，則更待詳細研究¹⁷。

5、非類固醇抗炎藥（NSAID）

有些研究指出，NSAID 的使用可以減少蛋白尿的程度。這可能是由於 NSAID 會減少腎絲球過濾率，及加強腎絲球過濾物之選擇^{1, 3, 18}。不過，NSAID 的副作用，例如：腎功能惡化、間質性腎炎、皮膚炎和下痢等，也常見於長期服用 NSAID 的病人。所以，臨床使用 NSAID 時，還是要很小心。

6、ACE inhibitor

ACE inhibitor 目前有越來越多的醫師使用它來減低蛋白尿和減緩許多慢性腎病的進展；而具高度專一性的血管張力素第一型受體拮抗劑(angiotensin receptor type 1 antagonists) 已被證實和 ACE inhibitor 一樣具有減緩慢性腎病的進展至 ESRD 的效果。ACE inhibitor 會經由出球小動脈的擴張，來降低腎絲球微血管的淨水壓。不過，在 FSGS 的病人，ACE inhibitor 單獨使用僅可使蛋白尿減少 24%，且可能使腎臟功能持續惡化^{19,20}。

ACE inhibitor 合併 NSAID 的用法，對蛋白尿的治療似乎具有加成性，可使尿蛋白減少 77% 左右^{19,20}。不過，這種用法也使肌酸酐清除率減少達 27% 和血鉀上升大於每公升 1 mmol，使得臨床醫師必須謹慎追蹤這些病人的生化值變化¹⁹。所以，如此用法似乎應儘量避免。

7、腎臟移植

腎臟移植並無法避免 FSGS 的復發，在 Artero M 等人研究中，原發性 FSGS 患者接受異體移植腎臟後，仍有 20 至 50% 患者會復發 FSGS⁷。此種復發性 FSGS 造成移植腎功能衰竭的機率很高，且若進行第二次異體腎臟移植，FSGS 復發的機率比第一次更高⁷。因此，有人認為這是因為接受移植腎者體內存有某種體液性因子，會降低腎絲球對尿蛋白的篩選率，而引起蛋白尿^{3,5,15}。的確，將老鼠的腎絲球放置於復發性 FSGS 病人的血清中培養時，會使此腎絲球增加對白蛋白的通透性¹⁵。而對這些病人施行血漿交換術，則此體液性因子可被移除^{3,15}。許多研究也證實，在復發性 FSGS 的患者施以血漿交換術，可降低蛋白尿，並在部份病人延長緩解時間^{3,7,15}。不過，要使血漿交換術達到療效，在病人再次出現蛋白尿後，必須能儘速診斷出復發性 FSGS，然後馬上施行血漿交換術，且施行前之腎臟切片檢查顯示：沒有明顯腎絲球成玻璃化現象^{7,15}。

對於移植腎病人，CsA 的使用（傳統劑量和用法）並不能預防 FSGS 的復發。不過，最近的研究卻顯示，高劑量 CsA 對復發性 FSGS 的小孩病患，有相當療效^{7,15}。然而，高劑量 CsA 所伴隨的副作用也是須要列入治療考慮的。

七、原發性 FSGS 之預後

從病理分類方面來看，在 FSGS 之亞型中，微血管塌陷型病變（collapsing variant）似乎有較差的預後。其腎病變呈現腎絲球微血管塌陷，而血管間質並無增加，電子顯微鏡下可見：

其基底膜變厚變皺，且腎絲球內四處可見足突細突之足突與基底膜脫離（detachment），並且容易引起整個腎絲球硬化之提早發生^{4,21}。臨床上，此型腎病變好發黑人病患，於常併發重度蛋白尿(每天尿蛋白大於 10gm)、高血壓、且常迅速進展到 ESRD。而此型腎病變其腎小管和間質組織萎縮及纖維化程度，比其他腎病變更加明顯和常見，且常和腎小球變化成正比，這也代表著較差的預後^{4,21}。

從臨床表現方面來看，大部份輕中度蛋白尿患者預後很好，10 年腎臟生存率大於 80%，他們大部份不須特別治療。相反的，出現明顯蛋白尿（大於每日 3.5g）的患者 50%以上會在 10 年左右會進展至 ESRD，且很少見自行緩解^{1,3}。不過，起初呈現無症狀之患者也可能於日後轉變為明顯的腎病症候群¹。

不同的種族對預後也有不同的影響，黑人病患之預後明顯比白人差^{1,2}。其大多數患者會於診斷為 FSGS 後 15 年內進展至 ESRD。此外，持續高血壓，發病年齡較晚，男性病患，初期即呈現腎功能異常者，也常有較差的預後。一般而言，小孩時期發病者，20 年的腎臟存活率約 60%；而成人時期發病者，20 年的腎臟存活率小於 40%¹。

至於那些治療後達到完全緩解（指尿蛋白小於 300mg/日）者，只有 5 至 15%會再進展到 ESRD，然而對治療反應差者，十年內約 80%會出現 ESRD^{1,3}。成人對治療的反應似乎比小孩差，根據一篇研究統計，平均初次緩解的期間，在成人是 36 個月，在小孩只有 11 個月；而復發率則是小孩較高（80%），成人只有 15%³。但是小孩復發後，有 70%對再次治療有反應，成人則較少¹。

結論：

局部部份腎絲球硬化症是近年來學者研究的熱門主題之一，它包含原發性和次發性等多種疾病。原發性局部部份腎絲球硬化症的病人，若合併重度蛋白尿，則常會持續進展到末期腎病變，而罕見自行緩解。此病的發生率有逐年上升的傾向，目前，它已是不明原因成人腎病症候群的首要致病原因。在臨床檢查方面，電子顯微鏡的介入，使我們對此病之病理變化有更深入的了解。此外，新提出的致病機轉使吾人得以嘗試新的治療方法。T 細胞媒介的免疫反應與淋巴球泌出的體液性滲透因子是較新的致病機轉。

在原發性 FSGS 的治療方面，目前仍然主要以皮質固醇為主。過去，學者認為局部腎絲球硬化症對皮質固醇治療，大多療效不佳，其原因可能在於使用期限太短（少

於 2 個月)，以致於完全緩解率小於 20%；目前使用積極長期的皮質固醇療法（4--6 個月），則可使緩解率達 30 至 50%以上。細胞毒性藥物，已被開始用於部份病人。它們在誘導緩解的機率上，比不上單獨使用皮質固醇的病人（47%對 59%）。不過，使用合併療法有較低的復發率（19%），而單獨使用皮質固醇則有 55%復發率。由於細胞毒性藥物之療效有限，再加上嚴重副作用，使這些藥物較少用於長期治療。

近年來，環孢素的使用，也提高了病人的緩解率。然而，一旦停用環孢素，則常使疾病復發。長期使用環孢素，則會引起腎毒性。至於使用環孢素所達到的疾病緩解，是否可以改善腎臟存活率，則仍有爭議。

非類固醇抗發炎藥和 ACE inhibitor 的使用，皆可減少蛋白尿，但是它們常見的副作用，包括：腎功能惡化和高血鉀等問題，卻使臨床醫師必須謹慎注意這些生化值的變化。目前，並不建議同時合併這兩種藥物治療病人。

腎臟移植是治療原發性局部腎絲球硬化症的最後一線方法，然而它卻無法治療這些病人。對於移植腎病人，CsA 的使用（傳統劑量和用法）並不能預防 FSGS 的復發。在此病復發的早期，適當地使用血漿交換術，則可明顯降低蛋白尿並延長疾病的緩解期。這可能是由於血漿交換術可以移除假設存在的某種體液性因子。

參考出處

1. Glassock RJ, Chen AH, Alder SG: Primary glomerular disease: Focal glomerular sclerosis. In: Brenner BM, Rector FC Jr, ets. The Kidney. 3 rd ed. Piladelphia: WB Saunders, 1996; 14:46-52.
2. Mark Hass, SM. Meehan, TG. Karrison, and BH. Spargo: Changing etiology of unexplained adult nephrotic syndrome: A comparison of Renal Biopsy Findings from 1976-1979 and 1995-1997. Am J Kidney Dis. 1997; 30 (5), 621-631.
3. Sung-Feng WEN: Primary focal segmental glomerulosclerosis: Prognosis and therapeutic approaches. Acta Nephrol 1998;12: 49-60.
4. Itaru Kihara, Satoko Tsuchida, ad Eishin Yaoita: Podocyte detachment and epithelial cell reaction in focal segmental glomerulosclerosis wit cellular variants. Kidney Int. 1997; 52, suppl.63, 171-176.

5. Savin VJ, Sharma R, Sharma M, et al: Circulating factor associated with increased permeability to albumin in recurrent focal segmental glomerulosclerosis. *N Engl J Med* 1996; 334:878-83.
6. Dantal J, Bigot E, Rogers W, et al: Effect of plasma protein adsorption on protein excretion in kidney transplant recipients with recurrent nephrotic syndrome. *N Engl J Med* 1994; 330:7 –14.
7. Artero M, Biava C, Amend W, Tomiandovich S, Vincenti F: Recurrent focal glomerulosclerosis: Natural history and response to therapy. *Am J Med.* 1992; 92:375-83.
8. Korbet SM, Schwartz MM, Lewis EJ: The prognosis of focal segmental glomerulosclerosis of adulthood. *Medicine* 1986; 65: 304-11.
9. Velosa JA, Holley KE, Torres VE, Offord KP: Significance of proteinuria on the outcome of renal function in patients with focal segmental glomerulosclerosis. *Mayo Clin Proc* 1983; 58:568-77.
10. Fuchshuber A, Jean G, Gribouvalo, et al: Mapping a gene (SRN1) to chromosome 1q25-q31 in idiopathic nephrotic syndrome confirms a distinct entity of autosomal recessive nephrosis. *Hum Mol Genet* 1995; 4: 2155-8.
11. Banfi G, Moriggi M, Sabadini E, Fellin GD Amico G, Ponticelli C: The impact of prolonged immunosuppression on the outcome of idiopathic focal-segmental glomerulosclerosis with nephrotic syndrome in adults. A collaborative retrospective study. *Clin Nephrol.* 1991;36:53-9.
12. Korbet SM, Schwartz MM, Lewis EJ: Primary focal segmental glomerular sclerosis; Clinical course and response to therapy. *Am J Kidney Dis.* 1994; 23; 773-83 .
13. Rydel JJ, Korbet SM, Borok RZ, Schwartz MM: Focal segmental glomerular sclerosis in adults; Presentation, course, and response to treatment. *Am J Kidney Dis.* 1995; 25 ; 534-42.
14. Melocoton TL, Kamil ES, Cohen AH, Fine RN,: Long-term cyclosporin A treatment of steroid-resistant and steroid-dependent nephrotic syndrome . *Am J Kidney Dis* 1991; 18:583-8.
15. Mowry J, Marik J, Cohen A, Hogg R, Sahney S, Ettenger RI: Treatment of recurrent focal glomerulosclerosis with high dose cyclosporin A and plasmapheresis. *Transplant Proc* 1993; 25: 1345-6.
16. Rennert WP; Kala UK; Jacobs D et al: Pulse cyclophosphamide for steroid resistant focal segmental glomerulosclerosis. *Pediatr Nephrol* 1999 Feb; 13(2):113-6.

17. Briggs WA, Choi MJ, Scheel P: Successful mycophenolate mofetil treatment of glomerular disease. *Am J Kidney Dis* 1998; 31: 231-7.
18. Velosa JA, Torres VE: Benefits and risks of nonsteroidal antiinflammatory drugs in steroid-resistant nephrotic syndrome. *Am J Kidney Dis* 1986; 8:345-50.
19. Praga M, Hernandez E, Montoyo C, Andrres a, ruilope LM, Rodicio JL: Long-term beneficial effects of angiotensin-converting enzyme inhibition in patients with nephrotic syndrome. *Am J Kidney Dis* 1992; 20: 240-8.
20. Sharma AM; Maier T; Jung C: Angiotensin II RECEPTORBLOCKADE AND RENAL PROTECTION. *Basic Res Cardiol* 1998; 93 Suppl 2: 120-4.
21. Gibson IW, More IAR: Glomerular pathology: recent advances. *J Pathol.* 1998 Feb; 184(2): 123-9.

ABSTRACT

Patients with FSGS and severe proteinuria often progress to end-stage renal disease. Unfortunately, the incidence of this disease has increased in recent years. On examination, the intervention of electron microscopy had given more information on the pathology. On treatment, the corticosteroid is still the first choice for this disease. Now the intensive and longer treatment (4-6 months) has induced complete remission in higher percentage of cases (30-50%). For those with steroid-resistant, the effect of treatment is relatively limited. Trial of CsA has induced higher remission rate, but once stop the treatment, the disease relapses. As the CsA was used for a long time, the nephrotoxicity ensured. More recently, the use of mycophenolate mofetil has shown to be beneficial. NSAID and ACE inhibitors also have salutary effect on proteinuria. Renal transplantation is the last line of treatment, but it can't cure the disease and 20-50% of cases relapse. The conventional doses couldn't prevent relapse. In the early stage of recurrence, the adequate use of plasmapheresis will reduce the proteinuria and prolong the remission.

Key word: focal segmental glomerulosclerosis

nephrotic syndrome

corticosteroid

end-stage renal disease

表一 FSGS 目前常用之臨床分類

<p>原發性 (原因不明型)</p> <ul style="list-style-type: none">併發於輕微變化型腎病變併發於廣泛球間質增生型腎病變腎小球頂極(tip)腎病變微血管塌陷型腎小球病變併發於另一原發性腎小球病變 (例如: 免疫球蛋白 A 型腎病變, 膜厚型腎小球病變, 輕微變化型腎病變)
<p>次發性</p> <ul style="list-style-type: none">1、感染: 愛滋病毒。2、藥物: 海洛因, 部份非類固醇抗炎藥物3、功能性腎小球數目減少: 單側腎臟發育不全、手術摘除、腎皮質壞死、尿逆流性腎病變、異體移植腎、進行性腎小球病變。4、功能性腎小球數目正常合併不當之血液動力學壓力(hemodynamic pressure): 過度肥胖、部份先天性心臟病、放射線性腎病變、糖尿病、高血壓性腎硬化症、單側腎動脈狹窄、鐮刀狀紅血球病變、某些遺傳性腎小球病變、年老。