

クレアチンクリアランスの測定法、推定法及び食塩摂取量の算出法

1 Ccrの測定法

$$\text{Ccr (ml/min)} = \frac{[\text{尿中Cr値 (mg/dl)} \times 24\text{時間尿量 (ml)}]}{[\text{血清Cr値 (mg/dl)} \times 1440 \text{ (分)}]}$$

2 血清Cr値によるクレアチンクリアランス値の推定

男性： $(33 - 0.065 \times \text{年齢} - 0.493 \times \text{BMI}) \times \text{体重 (kg)} \div \text{血清Cr値 (mg/dl)} \div 14.4$

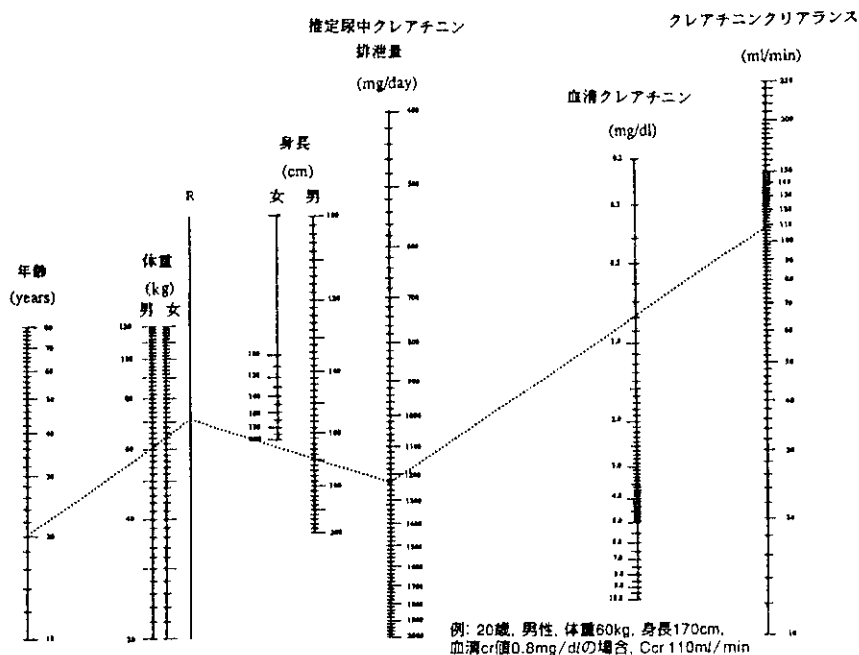
女性： $(21 - 0.030 \times \text{年齢} - 0.216 \times \text{BMI}) \times \text{体重 (kg)} \div \text{血清Cr値 (mg/dl)} \div 14.4$

3 クレアチンクリアランス (Ccr) を推定するノモグラフ

①年齢と体重（性別）を結びR線（reference line）上の交点を求める。

②交点と身長（性別）を結び、推定尿中Cr排泄量を求める。

③推定排泄量（交点）と血清Cr値を結びCcrを算出する。



\* Horio M et al. Clin Exp Nephrol 1997; 1: 110-114.

4 標準体重の算出法

$$\text{標準体重 (kg)} = 22 \times [\text{身長 (m)}]^2$$

標準体重はBMI (body mass index) = 22を示す体重

26.5 ≤ BMI	肥満
24 ≤ BMI < 26.5	軽度肥満
20 ≤ BMI < 24	正常
BMI < 20	やせ

5 簡易食塩摂取量の算出式 尿中Naよりの推定

$$\text{食塩摂取量 (g/day)} = \text{尿中Na排泄量 (mEq/l)} \times \text{尿量 (ml/day)} \div 17$$

$$\text{付加食塩量 (g/day)} = \text{食塩摂取量} - 1.5 \text{ g}$$

(蛋白摂取量40 g/day以下の低蛋白食では0.5 gを引く)

○社団法人日本腎臓学会認定施設

番号	名 称	所 在 地	電 話 番 号
1	医療法人古宿会 水戸中央病院	水戸市柳町1-15-1	029-231-4126
2	県西総合病院	西茨城郡岩瀬町大字鍛田604	0296-75-3171
3	日立製作所日立総合病院	日立市城南町2-1-1	0294-23-1111
4	総合病院取手協同病院	取手市本郷2-1-1	0297-74-5551
5	東京医科大学霞ヶ浦病院	稲敷郡阿見町中央3-20-1	0298-87-1161
6	筑波大学附属病院	つくば市天久保2-1-1	0298-53-3900
7	財団法人筑波学園病院	つくば市上横場2573-1	0298-36-1355

○社団法人日本泌尿器科学会認定施設

番号	名 称	所 在 地	電 話 番 号
1	国立水戸病院	水戸市東原3-2-1	029-231-5211
2	水戸赤十字病院	水戸市三の丸3-12-48	029-221-5177
3	茨城厚生農業協同組合連合会 水戸協同病院	水戸市宮町3-2-7	029-231-2371
4	水戸済生会総合病院	水戸市双葉台3-3-10	029-254-5151
5	医療法人古宿会水戸中央病院	水戸市柳町1-15-1	029-231-4126
6	茨城県立中央病院	西茨城郡友部町鯉淵6528	0296-77-1121
7	県西総合病院	西茨城郡岩瀬町大字鍛田604	0296-75-3171
8	日立製作所日立総合病院	日立市城南町2-1-1	0294-23-1111
9	北茨城市立総合病院	北茨城市大津町北町4-5-15	0293-46-1121
10	茨城厚生農業協同組合連合会 高萩協同病院	高萩市安良川267	0293-23-1122
11	社会福祉法人白十字会 白十字総合病院	鹿島郡神栖町賀2148	0299-92-3311
12	労働福祉事業団鹿島労災病院	鹿嶋市波崎町土合本町1-9108-2	0479-48-4111
13	総合病院取手協同病院	取手市本郷2-1-1	0297-74-5551
14	つくばセントラル病院	牛久市柏田町1589-3	0298-72-1771
15	国立霞ヶ浦病院	土浦市下高津2-7-14	0298-22-5050
16	茨城厚生農業協同組合連合会 土浦協同病院	土浦市真鍋新町11-7	0298-23-3111
17	東京医科大学霞ヶ浦病院	稲敷郡阿見町中央3-20-1	0298-87-1161
18	財団法人筑波麗仁会 筑波学園病院	つくば市大字上横場2573-1	0298-36-1355
19	筑波大学附属病院	つくば市天久保2-1-1	0298-53-3900
20	茨城西南医療センター病院	猿島郡境町2190	0280-87-8111
21	医療法人社団光仁会 総合守谷第一病院	北相馬郡守谷町松前台1-17	0297-45-5111

### （財）いばらき腎バンク腎不全予防ガイドライン作成委員会名簿

委員長	小山 哲夫	筑波大学臨床医学系内科教授
委員	平山 牧彦	社団法人茨城県医師会副会長
”	原田 真人	社団法人茨城県医師会常任理事
”	椎貝 達夫	総合病院取手協同病院長
”	大場 正二	医療法人財団古宿会水戸中央クリニック院長
”	石田 裕	県西総合病院副院長
”	大谷 幹伸	茨城県立中央病院医長
”	石田久美子	茨城県竜ヶ崎保健所長
”	青山 充	茨城県保健福祉部保健予防課課長補佐

### （財）いばらき腎バンク専門部会委員名簿

部会長	深尾 立	筑波大学附属病院長
委員	平山 牧彦	社団法人茨城県医師会副会長
”	佐藤 忠夫	社団法人茨城県医師会副会長
”	中田 義隆	財団法人筑波メディカルセンター病院長
”	椎貝 達夫	総合病院取手協同病院長
”	大場 正二	医療法人財団古宿会水戸中央クリニック院長
”	小山 哲夫	筑波大学臨床医学系内科教授
”	山縣 邦弘	筑波大学臨床医学系講師
”	菊池 壽司	茨城県腎臓病患者連絡協議会事務局長
”	石田久美子	茨城県竜ヶ崎保健所長
”	大森 幹雄	茨城県保健福祉部薬務課長

### 財団法人 いばらき腎バンク


理事長 成 田 光 陽（医療法人財団古宿会水戸中央病院長）  
事務局 〒310-8555 水戸市笠原町978番 6  
茨城県保健福祉部薬務課内  
TEL 029-301-3384  
FAX 029-301-3399

# いのちへの 優しさとおもいやり

臓器移植は、あなたの優しさとおもやりによる臓器の提供があつてこそ、成り立つものです。



臓器提供に関するお問い合わせ先  
(社)日本臓器移植ネットワーク

 0120-78-1069

ホームページ <http://www.jotnw.or.jp>

いばらき腎バンク編  
理事長 成田 光陽

## 急速進行性腎炎症候群の治療指針

表：急速進行性腎炎症候群の診断

表：治療法と治療成績・予後（単純比較とペアリング）

表：治療開始時透析例の6ヶ月時点での予後

### (1) 初期治療法

RPGNの初期治療としてはMP療法後、プレドニゾロン0.6~0.8mg/kg体重/日の投与を原則とし、以後漸減。また軽症例ではMP療法を行わず、OCSのみでの治療を行うこともあり得る。CRP値、ANCA、抗GBM抗体のtiterなど活動性のマーカーから疾患の活動性をモニターし、追加のMPあるいはプレドニゾロンの投与量・期間を決める。また同時にヘパリンや抗血小板薬を併用する。血漿交換療法は抗基底膜抗体型のRPGNで透析が必要となる前に開始すれば、有意に予後が良好になるといわれている。腎不全の進行例には上記療法と並行して透析療法を実施する。

### (2) 肺病変合併例などの重症例の治療法

腎症候よりも肺や多臓器の血管炎症候が高度な症例においては、メチルプレドニゾロンパルス療法を数クール繰り返す、プレドニゾロンの投与量を1mg/kg体重程度まで増量あるいはシクロフォスファミド25~100mg/日の併用を考慮する。また治療経過中に再燃をしばしば繰り返す症例には、シクロフォスファミドパルス療法が経口のシクロフォスファミドに比べ、感染等の副作用を軽減、総投与量を減らし、しかも同等の臨床効果があるとの報告が見られる。肺病変による肺出血併発例では血漿交換療法が有効との意見もある。経過中に原疾患の活動性の持続と同時に感染症併発の危険性の高い状態（サイトメガロウイルス抗原量が経時的に増加、あるいは他の感染症の併発が否定できないとき）では、ガンマグロブリン大量療法なども考慮される。なお、このような治療抵抗例の診療にあたっては、原疾患の活動性によるものなのか、感染症併発によるものなのか、速やかで慎重な鑑別が必要である。

### (3) 治療開始時透析例の治療法と予後

表6に治療開始時透析を施行していたMPO-ANCA型RPGNおよび抗GBM抗体型RPGN（Goodpasture症候群を含む）の6ヶ月後の予後をまとめた。MPO-ANCA型RPGNは透析離脱例が多いが、死亡例も多い。一方抗GBM抗体型の死亡例は少ないものの、透析離脱となる症例も少ない。これは表2からも明らかのように、抗GBM抗体型は初診時血清クレアチニンが平均で7mg/dlを越えており、これまでも治療開始時無尿例、腎機能低下例（血清クレアチニン>6mg/dl）、腎生検所見での半月体形成率50%以上の症例では腎機能の改善は得られないと報告されており、この病型の予後改善には早期発見、早期治療開始が最も重要である。一方MPO-ANCA型RPGNの透析例では免疫抑制薬を使用しないあるいは、OCSのみの治療にとどめた患者でも死亡例があり、原疾患のコントロールが重要であると同時に、免疫抑制療法の工夫により、生命予後ならびに腎予後をも改善させる可能性がある。

### (4) 初期治療後の維持療法、再発予防法、感染予防法

活動性のマーカーがコントロールされている場合、可能な限り速やかにOCSを20mg/日未満まで漸減する。ANCA値や抗GBM抗体が陰性化しない場合にはシクロフォスファミド25~50mg/日の併用を考慮する。Wegener肉芽腫症やc-ANCA型RPGNの再発予防にはST合剤の投与が有効とされている。また免疫抑制療法開始後4週程度経過し、宿主の感染抵抗性の低下時などニューモシスティス・カリニ肺炎発症予防のためにST合剤投与を行う。

抗GBM抗体価は維持透析に移行後漸減し、最終的には消失し、再発もまれである。しかし、ANCA関連腎炎例ではANCAが長期間持続陽性であることもあり、腎機能廃絶後も血管炎等の多臓器障害の再発の可能性を常に念頭に置き、慎重な経過観察が必要である。

## RPGNの診断

RPGN早期発見のための診断基準(腎疾患を専門としない医師向け)

- 1) 尿所見異常 (主として血尿や蛋白尿、円柱尿)
- 2) 血清クレアチニンが正常よりも高値
- 3) CRP高値や赤沈促進

上記の1)～3)を認める場合、「RPGNの疑い」として、腎専門病院への受診を勧める。

但し、急性の感染症の合併、慢性腎炎に伴う緩徐な腎機能障害が疑われる場合には、1～2週以内に血清クレアチニン値を再検する。

RPGN症候群の診断 (腎疾患専門医師向け)

- 1) 病歴の聴取、過去の検診、その他の腎機能データの推移を確認する。
- 2) 尿所見 (血尿や蛋白尿、円柱尿)
- 3) 過去の検査歴等がない場合や来院時無尿状態で尿所見が得られない場合は

臨床症候や腎臓超音波検査、CT等により、腎のサイズ、腎皮質の厚さ、皮髄境界、尿路閉塞等のチェックにより、総合的に判断する。

MPO-ANCA型RPGNの初期治療法別患者背景と治療開始後6ヶ月での予後

初期治療法	n	age	sex(M:F)	s-cre(mg/dl)	CRP(mg/dl)	肺病変有(%)	病理スコア	体重あたりOCS(mg/kg)	腎生存率	生存率
MP+OCS	120	64.3±11.7	50:68	5.5±2.9	6.6±6.3	55.8%	7.1±1.4	0.83±0.26	67.8%*	75.0%*
OCS	51	65.2±14.4	18:27	4.1±2.7	4.8±5.1	45.1%	7.1±1.5	0.70±0.24	86.2%	86.2%
MP+OCS+CY	28	65.3±7.3	12:14	6.7±3.3**	10.2±9.7**	75.0%**	6.9±1.2	1.01±0.31**	56.7%*	66.7%*
OCS+CY	22	56.5±20.7	9:11	4.3±2.5	2.6±3.8	40.9%	7.0±1.7	0.76±0.30	85.0%	75.6%
others	19	70.1±8.6*	9:9	6.2±3.7	4.2±5.8	42.1%	7.6±1.8	0.68±0.12	50.7%*	82.2%
MP+OCS	43	64.5±9.5	22:21	4.8±2.6	4.9±5.5	44.2%	7.1±1.4	0.72±0.21	81.3%	87.7%
OCS	43	63.9±15.0	15:22	4.2±2.7	4.4±4.9	44.2%	7.2±1.6	0.71±0.23	83.7%	88.7%
MP+OCS	23	63.9±11.3	9:14	6.5±2.5	8.6±7.0	78.3%	6.9±1.4	0.84±0.20	47.4%	45.4%*
MP+OCS+CY	23	66.6±6.9	9:14	6.6±3.3	9.0±7.3	78.3%	6.8±1.3	0.97±0.27	59.8%	72.7%



治療開始時透析例の6ヶ月時点での予後

	n	透析離脱	透析継続	死亡	
MPO-ANCA型	OCS	7	14.3%	57.1%	28.6%
	MP+OCS	22	27.3%	31.8%	40.9%
	MP+OCS+IS	10	30.0%	30.0%	40.0%
	その他	4	0.0%	75.0%	25.0%
抗GBM抗体型	n		透析離脱	透析継続	死亡
	OCS	1	0.0%	100.0%	0.0%
	MP+OCS	17	5.9%	88.2%	5.9%
	MP+OCS+IS	3	66.7%	0.0%	33.3%
その他	4	0.0%	100.0%	0.0%	

## IgA 腎症組織病変のスコア化を基盤とした予後と治療効果に関する研究

研究協力者 鈴木理志 国立佐倉病院内科医長  
川村研 国立佐倉病院小児科医長  
城謙輔 国立佐倉病院検査科科長

IgA 腎症における組織病変判定の標準化、ステロイド治療指針の標準化を目的としスコア化をおこなった。腎組織病変を Activity Index(AI)、Chronicity Index(CI)に分けて半定量化し、1日尿タンパク量を加えた3因子からステロイド療法の適否を3群に分類したところ、 $CI < 5$  and  $(AI \geq 5$  or  $UP \geq 1.0g/日)$ の症例群のみで、ステロイド療法による腎予後改善効果が統計学的有意にみられた。

### 【はじめに】

IgA 腎症は原発性糸球体疾患の中の頻度が最も高く、しかも30年間の経過で30-40%が末期腎不全に陥る、予後不良性疾患である。それゆえ透析導入者減少を目的とした医療を行うにあたり、治療指針作成が最優先されるべき疾患ともいえる。これまでにIgA腎症の予後予測を目的として数多くの研究がなされ、いくつかの臨床病理学的予測因子が判明してきたが、IgA腎症の治療指針、特にステロイド剤の適応・有用性に関連させた報告はきわめて少ない。

### 【目的】

IgA 腎症における腎組織病変のスコア化を試み、臨床検査所見とも関連させることで、いかなる症例にス

ステロイド療法が適応となるのかを明らかにするために retrospective な解析をした。

### 【対象】

国立腎ネットワークに属する施設に対するアンケート調査から、これまで1457例（内科1213例、小児科244例）におよぶIgA腎症の症例蓄積がある。このうち今回は国立佐倉病院において腎生検でIgA腎症と診断された内科778例のうち104例を対象として解析した。腎糸球体数10ヶ未満、腎生検後観察期間2年未満、1日尿タンパク量(UP)の経過が不明、腎生検後1年以上経過してから尿タンパク量が1g/日以上へと増悪、ステロイド治療施行例の中でも

prednisolone 換算で30mg/日未満、継続使用期間が4週間未満のものなどは解析対象から除外した。

#### 【腎組織病変のスコア化】

腎生検にて採取された腎組織の糸球体病変と尿細管・間質病変を Activity Index(AI)、Chronicity Index(CI)に分けて半定量化しスコアをつけた。(表1)

#### 【臨床・検査所見】

腎生検時の年齢、血清 Cr mg/dl、CCr ml/min、UP g/日、ステロイド療法の有無、経過観察中の高血圧の合併、ACE-I 剤の併用、腎生検後観察年数、最終腎機能について検討した。

#### 【結果】

1.AI、CI、UP の3要素から判定するステロイド適応のためのグループ化(表2)

CI $\geq$ 5 の症例は組織病変の硬化度が強く、すでにステロイド適応は無いと考え「ステロイド不适当群」とし、11例が該当した。CI $<$ 5 で AI $<$ 5 しかも UP $<$ 1.0g の症例は炎症所見に乏しくステロイド療法を行わずとも良好な経過が期待できるため「ステロイド不要群」とし、60例が該当した。CI $<$ 5 で AI $\geq$ 5 あるいは UP $\geq$

1.0g の症例は炎症所見が高度であり、放置した場合進行悪化が予測されるためステロイド療法の適応と考え「ステロイド必要群」とし、33例が該当した。

2.ステロイド不适当群について(表3)

11例のうち3例にステロイド療法が行われ(ST+)、8例では行われていなかった(ST-)。ST+群の腎生検時年齢、UP、血清 Cr、CCr は ST-群と比較し統計的有意差は認められなかった。経過中に高血圧を合併した例は、それぞれ2例ずつ、ACE-I を併用した例は2例、5例であり群間有意差は無く、腎生検後の経過観察年数にも有意差は無かった。最終観察時点での血清 Cr は 4.5 $\pm$ .6、5.2 $\pm$ 4.9、腎機能が正常に保たれた例は1、0例であり ST+群と ST-群の間には有意差はなかった。このことはステロイド不适当と判定したグループにおいてはステロイド療法を施行しても腎予後の改善が見込まれないことを表している。

3.ステロイド不要群について(表4)

60例のうち4例にステロイド療法が行われ、56例では行われていなかった。ST+群の腎生検時年齢、UP、血清 Cr、CCr は ST-群と比較し統計

的有意差は認められなかった。経過中に高血圧を合併した例は、それぞれ 0、5 例、ACE-I を併用した例は 0 例、11 例であり有意差は無かった。腎生検後の経過観察年数は ST-群で有意に長く観察した ( $p < 0.01$ )。最終観察時点での血清 Cr は  $0.7 \pm 0.1$ 、 $0.8 \pm 0.2$  と有意差は無く、腎機能が正常に保たれた例は 4、54 例であり ST+群と ST-群の間には有意差はなかった。このことはステロイド不要と判定したグループにおいてはステロイド療法を施行せずとも腎予後が良好に保たれることを表している。

#### 4.ステロイド必要群について (表 5)

33 例のうち 13 例にステロイド療法が行われ、20 例では行われていなかった。ST+群におけるステロイド使用法は、初期量が methylprednisolone  $1g \times 3$  日による steroid pulse therapy 4 例、prednisolone  $40mg/day$  3 例、 $30mg/day$  6 例であった。また初期量の維持期間は  $5.9 \pm 2.1$  週であり、総使用期間は  $36.1 \pm 19.5$  週であった。ST+群の腎生検時年齢、血清 Cr、CCr は ST-群と比較し統計的有意差は認められなかった。UP に関しては ST+群で有意に高値であった ( $p < 0.05$ )。経過中に高血圧を合併した例、腎生検後の経過観察年数には有意差がな

かった。最終観察時点での血清 Cr は  $0.8 \pm 0.3$ 、 $5.5 \pm 6.6$  と ST-群で有意に高く ( $p < 0.01$ )、腎機能が正常に保たれた例は 12、7 例と、ST+群で有意に腎機能が保たれた ( $p < 0.01$ )。このことはステロイド必要と判定したグループにおいてはステロイド療法を施行することによって、明らかに腎予後を改善できることを表している。Kaplan-Meier で示す腎生存曲線においても明らかな差が確認できた (図 1)。さらに本群でステロイド療法を施行した 13 例における UP の推移を治療開始時、開始後 6Mo、12Mo、最終観察時点で比較してみると、開始時  $2.6 \pm 0.6g$  であったが、6Mo ですでに  $0.7 \pm 0.2$  と有意差をもって減少し、12Mo 後では  $0.4 \pm 0.1$  と減少し続け、最終観察時点の  $0.1 \pm 0.1$  まで減少は持続していた。(図 2)

#### 【考察および結論】

IgA 腎症は腎生検によって診断され、その組織病変の程度、または臨床検査数値、なかでも UP とともに、その時点での治療方針が決定される。しかし IgA 腎症は長期にわたる経過中に病勢が悪化、あるいは軽快へと変化していくことがしばしば観察される。この病勢の変化はもっぱら臨床検査所見、特に UP によって判断される。初回腎生検時には組織病変

がごく軽度であり、UP もきわめて少量であったにもかかわらず、数年後突然 UP が増加した場合、その時点で再度腎生検をおこない組織病変の再評価とともに治療方針の再選択が必要であると考え。今回の研究では初回腎生検時点でのステロイド療法の適応基準作成を目的とするため、このような UP 増悪症例は解析対象から除外し、腎組織病変を active lesion と chronic lesion に分けて判定した。すなわち activity index はステロイド療法により改善可能な病変の程度をあらわし、chronicity index はすでにステロイド療法による改善が期待できない病変の程度をあらわす。さらに従来、UP の程度が予後を予測する重要な因子であることが報告されステロイド療法の適応を判断する際の大きな役割を持つといわれていることも考慮し、この CI、

AI、UP の 3 因子からステロイド療法の適応基準を作成したいと考えた。統計的解析の末、表 2 に示すグループ分けをおこなったが、各グループにおけるステロイド治療の有無と予後との関連から、今回のスコア化およびスコア化と UP をからめたうえでのステロイド治療指針の作成が妥当であることが示唆された。

腎組織病変を AI、CI に分け、半定量化して表現することで、組織病変の判定に際し従来から存在している施設間差、担当医師間差を少なくする効果が期待できることに加え、ステロイド療法を真に必要とする症例の抽出が可能となることで IgA 腎症における共通の治療指針が作成され、ひいては末期腎不全へと進行悪化する症例減少につながるであろう。

今後この結果をもとに prospective study をデザインしていきたい。

表1 腎組織病変-スコアの付け方

	0点	1点	2点	3点
AI:Activity Index	AGm + AGi + AGe*2 + AIi + AI t			
G:糸球体				
m:メサンギウム細胞の増殖	-	<40%	<80%	80% ≤
i:管内マクロファージの浸潤度	-	+	++	
e:細胞性半月体形成	0	<30%	30% ≤	
I:尿細管間質				
i:間質内リンパ球浸潤	-	+	++	
t:尿細管炎	-	+	++	
CI:Chronicity Index	CGs + CGi + CGe + CI			
G:糸球体				
s:糸球体球状硬化	<10%	<30%	<50%	50% ≤
i:分節状硬化	<10%	<30%	<50%	50% ≤
e:線維性半月体、癒着	<10%	<30%	<50%	50% ≤
I:尿細管間質				
尿細管間質障害度	<10%	<30%	<50%	50% ≤

表2 グループ分け

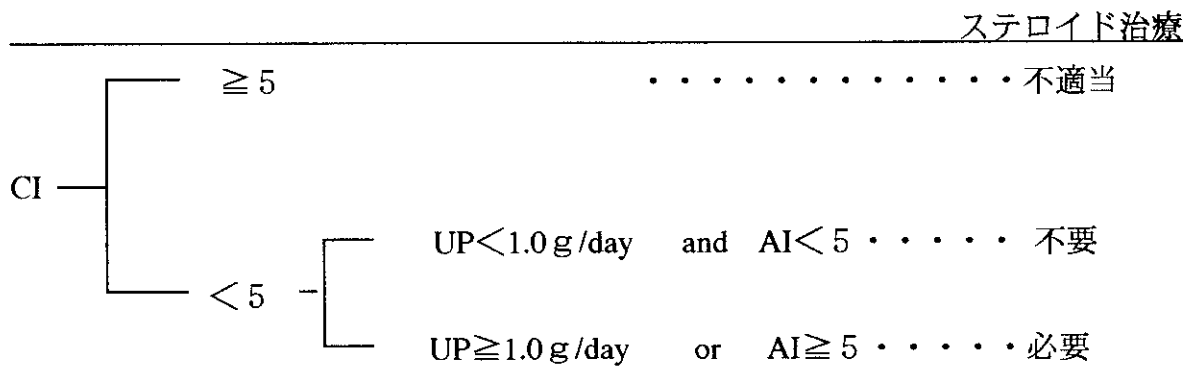


表3 ステロイド不适当群

ステロイド		有	無	p
n		3	8	
腎生検時	年齢	45.7±21.4	36.0±11.1	ns
	UP g/日	4.4±4.4	2.2±1.5	ns
	Cr mg/dl	1.3±0.5	1.0±0.2	ns
	CCr ml/min	76±37	77±26	ns
経過中	高血圧合併	2	2	ns
	ACEI 併用	2	5	ns
腎生検後観察年数		6.7±3.7	9.4±6.9	ns
最終観察時	Cr mg/dl	4.5±3.6	5.2±4.9	ns
	腎機能正常	1	0	ns
	腎機能低下	1	5	
	透析	1	3	

表4 ステロイド不要群

ステロイド		有	無	p
n		4	56	
腎生検時	年齢	19.0±2.5	34.0±14.9	ns
	UP g/日	0.5±0.2	0.4±0.3	ns
	Cr mg/dl	0.7±0.1	0.8±0.2	ns
	CCr ml/min	140±16	110±26	ns
経過中	高血圧合併	0	5	ns
	ACEI 併用	0	11	ns
腎生検後観察年数		4.6±0.3	10.5±4.7	<0.01
最終観察時	Cr mg/dl	0.7±0.1	0.8±0.2	ns
	腎機能正常	4	54	ns
	腎機能低下	0	2	
	透析	0	0	

表5 ステロイド必要群

ステロイド		有	無	p
n		13	20	
腎生検時	年齢	31.5±12.9	36.3±13.0	ns
	UP g/日	2.3±1.9	1.3±0.5	<0.05
	Cr mg/dl	0.8±0.3	0.9±0.1	ns
	CCr ml/min	111±43	92±34	ns
経過中	高血圧合併	1	9	ns
	ACEI 併用	4	10	ns
腎生検後観察年数		6.8±2.3	9.2±4.0	ns
最終観察時	Cr mg/dl	0.8±0.3	5.5±6.6	<0.01
	腎機能正常	12	7	<0.01
	腎機能低下	1	6	
	透析	0	7	

図1 ステロイド必要群における生存曲線

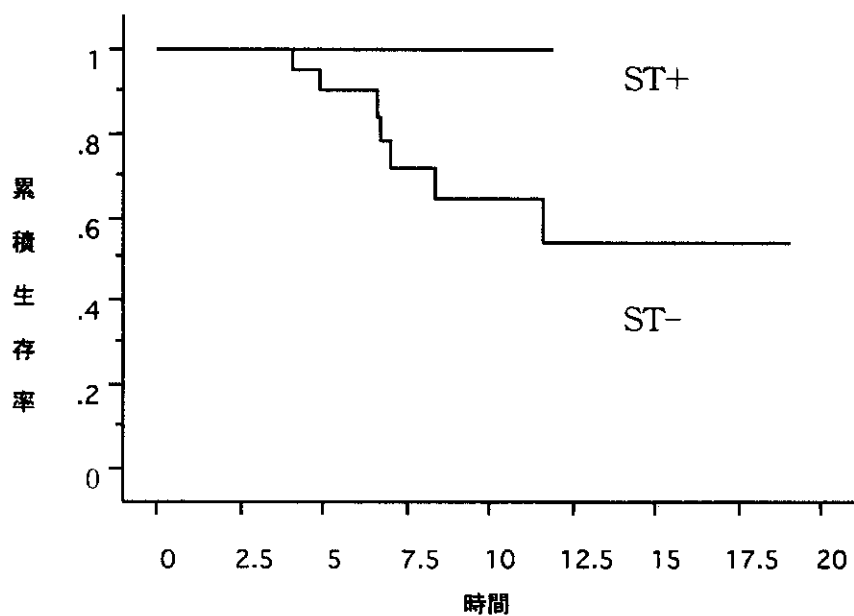
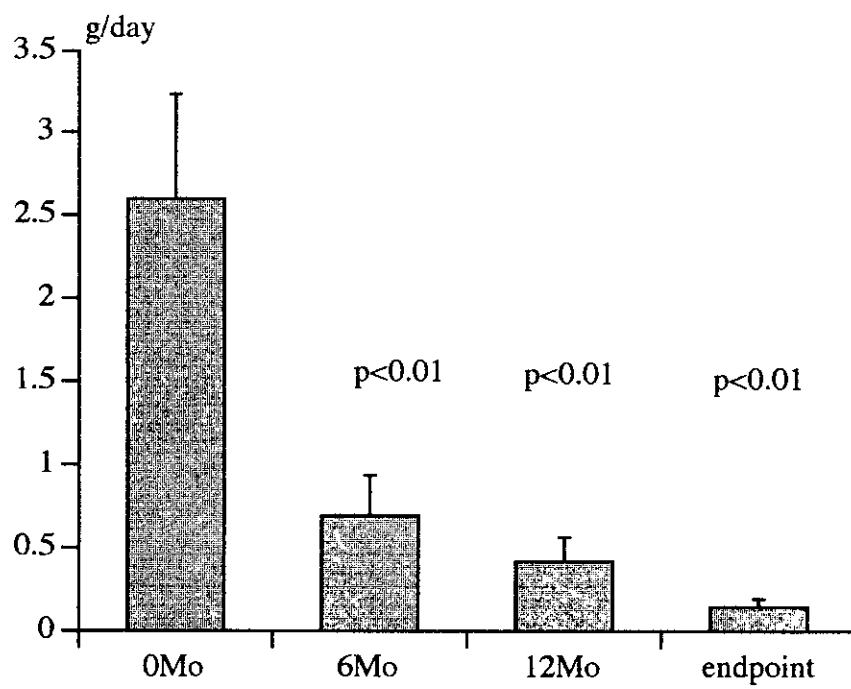




図2 ステロイド必要群におけるステロイド開始後尿タンパクの推移



## 腎生検病理組織所見スコア化による IgA 腎症治療選択の指標作成の試み

研究協力者 倉山英昭 国立療養所千葉東病院小児科医長  
宇田川淳子 国立療養所千葉東病院小児科医長  
松村千恵子 国立療養所千葉東病院小児科医長  
秋草文四郎 松戸市立病院病理科部長

**研究要旨:**小児期発症 IgA 腎症の治療選択の指標を明らかにするために 119 例の追跡腎生検につき検討。活動性病変に対し抗凝固・ステロイド療法が有効である。ステロイドによる慢性病変の進展はステロイド非使用例に比較して有意差はなかった。ステロイド療法中、2~3 年後の追跡腎生検で活動性病変を認める例は数年単位でのステロイド療法が必要。治療の指標には、臨床所見と共に、腎糸球体の活動性病変が重要で、腎組織病変のスコア化が有用と考えた。

### A. 研究目的

IgA 腎症の腎不全防止対策として小児期発症 IgA 腎症の早期発見・早期治療に取り組み、その臨床的効果について検討してきた。

今回は、治療選択の指標を得る目的で、追跡腎生検の病理組織学評価を行い検討した。

### B. 研究方法

対象(表 1)は治療(表 2)開始後 2 年以上経過し、追跡腎生検にて腎組織病変の評価をし得た小児期発症 IgA 腎症 119 例。119 例を retrospective に治療別に分類し検討した。

抗血小板療法のみで経過観察した抗血小板療法群・初回腎生検で微小変化：1 例、巣状病変：10 例、びまん性病変：8 例の 19

例。

抗血小板剤にヘパリン・ワーファリンを併用した抗凝固療法群・初回腎生検で、巣状病変：19 例、びまん性病変：11 例の 30 例。

抗血小板・抗凝固療法に 1mg/kg にプレドニン、4 週間を full dose とし、以後、少量隔日維持療法を行ったステロイド療法群・初回腎生検で、巣状病変：12 例、びまん性病変：39 例の 51 例。

治療初期にはステロイド剤を使用せず、経過不良にて、追跡腎生検以後、ステロイド療法を加えた群・巣状病変：11 例、びまん性病変 8 例の 19 例に分類した。

発症年齢は、6~15 才、平均 11 才。発症から初回腎生検までは、発症直後から 7 年、多くは、発症 1~2 年以内。初回腎生検から追跡腎生検の期間は、1 年~7 年、各群の平均

は、2.6～5年であった。

経過観察期間は、2年～18年、各群の平均は5.1～10.5年。臨床的には、抗血小板療法群が一番軽く、次に抗凝固療法群で、ステロイド療法群が、蛋白尿が持続し進行が心配された群である。

それぞれの症例に対し、重松らの腎組織病変の分類を応用し作成したIgA腎症の病理組織学的指標を用いて、スコア化した。基本的には、病変の場を、糸球体と尿細管間質にわけ、さらに Activity score：活動性病変、Chronicity score：慢性病変にわけてスコア化した。

表3に糸球体病変、尿細管間質病変のスコアを示す。

### C. 研究結果および考案

今回の検討では、小児期であること、学校検尿などの無症候性発症の症例が約80%を占め、比較的早期の病変を対象としたため、間質病変は目立たない症例がほとんどで、主に糸球体病変の活動性病変と、慢性病変に着眼して検討した。図1に糸球体の活動性スコアの推移を示した。

抗血小板療法群・抗凝固療法群では、活動性が初期より低いこともあり、追跡腎生検で活動性の沈静化を認める。

ステロイド療法群では、初期の活動性が高い例が多く、悪化が心配されたが、2～3年後の追跡腎生検では活動性が沈静化していることがわかった。

経過不良で追跡腎生検後、治療方針を変更せざるを得なかった群では、当然のこと

ながら、活動性は悪化していた。この群には、初回腎生検で腎組織の活動性が高かったにもかかわらず、臨床的に落ちついていたためにステロイド療法に踏み切れなかった例が多く含まれているため、結果的にはステロイド療法が出遅れたという、我々にとって治療選択における反省点である。図2に糸球体の慢性スコアの推移を示した。各群とも、慢性スコアの軽度増加を認めた。

初回腎生検の慢性スコアが低い抗血小板療法群よりも、初回腎生検で慢性スコアの高かったステロイド群の方が慢性スコアの増加が強い傾向があるが、初回腎生検で、ステロイド群と同様のスコアでステロイドを使用しなかった経過不良群でも明らかな慢性スコアの増加を認めることにより、慢性スコアの増加はステロイド使用によるものではないことが確認できる。表4に各群の腎病変スコアの推移、追跡腎生検で蛍光抗体法のIgAの陰性化が確認できた例の割合、最終観察時点での蛋白尿の持続率、腎不全例を示した。各群、スコアの上の段が初回腎生検でのスコア、すぐ下に追跡腎生検でのスコアを示した。

活動性スコアが高かったステロイド療法群では、著しい改善がみられ、ステロイド治療の遅れた経過不良群では、活動性スコアの増加が認められる。追跡腎生検の時点で、蛍光抗体法 IgA の消失が確認できた例は、119例中17例(6%)で各群の陰性化率は0～32%であった。

最終観察時点での蛋白尿は抗血小板、抗

凝固, ステロイド療法とも約 10%で, 腎組織病変が強い例でも適切な治療が行えれば, かなりの改善が期待できるものと思われる。

ステロイド療法のタイミングが遅れた例では, 尿所見の改善率も悪い。腎不全例は, 発症からネフローゼ状態が続いたにもかかわらず診断治療が遅れた例のステロイド群 2 例, 経過不良群 2 例の 4 例であった。

さらにステロイド療法が糸球体病変に及ぼす影響を見るために, 対象 119 例を糸球体の活動性スコアが 3 以上の症例 75 例と 2 以下の 44 例に分け, ステロイド使用例と非使用例を検討した(表 5, 図 3)。

活動性スコアが 3 以上のステロイド使用例で活動性病変の著しい減少を認める。3 以上でステロイド非使用例では活動性のスコアの減少はわずかで, 尿所見の改善率もステロイド使用群に比べ悪く, 29 例中 14 例は追跡腎生検後ステロイドを使用した。ステロイド非使用例での腎不全例は, 追跡腎生検の後, ステロイド療法を行ったが, 経過の思わしくない例であった。

以上より, ステロイド・抗凝固療法は, 慢性スコアを大きく悪化させることなく活動性病変を沈静化することが確認できたが, ステロイド療法をどれくらいの期間行うべきかが問題になってきている。そこで, ステロイド療法における追跡腎生検の活動性スコアについて検討した。

初回腎生検後からステロイドを開始し, ステロイド継続中に追跡腎生検を行った

51 例の検討である。主にステロイド療法を中止できるか?という目的を持った追跡腎生検がほとんどで 51 例中 44 例(86%)は追跡腎生検時蛋白尿を認めていない。初回腎生検の糸球体活動性スコアは 6 をピークに 1 から 11 に分布しているが, 追跡腎生検では, 平均 1.8 と減少していた。しかし, グラフで示すように, まだ活動スコアが, 2 以上の例が 39%にみられました。このことから, 追跡腎生検で, また活動性スコアが, 2 以上認めた例には, ステロイドを中止するにはじき尚早と考え, ステロイド少量隔日投与を年単位で行っている。

#### D. 結論

小児期発症 IgA 腎症の治療選択の指標を明らかにするために 119 例の追跡腎生検につき検討した。

活動性病変に対し抗凝固・ステロイド療法が有効であることが確認できた。

ステロイドによる慢性病変の進展は, ステロイド非使用例に比較して有意差を認めなかった。

ステロイド療法中, 2~3 年後の追跡腎生検で活動性病変を認める例があり, 数年単位でのステロイド療法を検討すべきと考えられた。

治療の指標には, 臨床所見と共に, 腎糸球体の活動性病変が優先されるべきであり, そのためには, 腎組織病変のスコア化が有用と考えた。