

表2. IgA腎症 Prospective Study の臨床経過

	試験開始時		1年後		2年後		3年後		4年後	
	PSL群	抗血小板薬群	PSL群	抗血小板薬群	PSL群	抗血小板薬群	PSL群	抗血小板薬群	PSL群	抗血小板薬群
解析可能症例数	33	36	31	32	29	24	23	18	14	11
収縮期血圧mmHg	120±13.7	118±12.2	125±13.2	125±15.1	121±12.8	126±19.3	122±16.1	125±13.0	117±12.5	122±14.9
拡張期血圧mmHg	74.3±12.3	72.1±11.7	74.3±10.0	77.1±10.6	74.1±10.0	78.2±15.8	73.1±11.0	76.0±9.7	71.3±8.0	78.7±10.2
蛋白尿g/day	1.39±0.81	1.57±1.05	0.92±1.21*	1.44±1.36	0.94±1.48	1.57±1.17	0.82±1.03*	1.43±1.09	0.85±0.69	0.84±0.65
s-Cr mg/dl	0.85±0.19	0.83±0.27	0.84±0.18	0.87±0.25	0.85±0.19	0.99±0.38	0.83±0.24	0.99±0.37	0.88±0.30	1.17±0.47*
CCr ml/min	102±35.5	96.3±17.9	100.8±23.8	94.3±22.2	99.1±26.5	86.2±21.5	96.0±27.8	84.6±22.4	84.1±20.7	74.8±30.5*
総蛋白 g/dl	6.70±0.64	6.68±0.51	6.65±0.42	6.91±0.48	6.63±0.55	6.73±0.50	6.90±0.39	6.89±0.48	6.81±0.31	7.0±0.5
アルブミン g/dl	4.04±0.50	3.97±0.36	4.23±0.43	4.26±0.37	4.25±0.50	4.10±0.41	4.36±0.32	4.14±0.58	4.23±0.28	4.34±0.29

* : p<0.05 いずれも試験開始時の同一群との比較

PSL群 : 副腎皮質ステロイド・抗血小板薬併用群

抗血小板薬群 : 抗血小板薬単独群

厚生労働科学研究費補助金（特定疾患対策研究事業）
各個研究報告書

慢性糸球体腎炎における尿中 L-FABP の臨床的意義

研究協力者 木村 健二郎
聖マリアンナ医科大学腎臓・高血圧内科教授

研究要旨

尿中肝臓型脂肪酸結合蛋白(L-FABP)はIgA腎症を含む慢性腎疾患の進行をモニタリングする上で有用な臨床指標である。

A. 研究目的

慢性糸球体疾患患者を対象に尿中 L-FABP の臨床的意義を明らかにする。

B. 研究方法

Study 1-慢性糸球体疾患患者 (n=120、IgA腎症67例) を対象に尿中L-FABPと各種臨床パラメーターの関係を検討した。尿中L-FABPを測定した時点から10ヶ月から51ヶ月（平均26.3ヶ月）間経過を観察し、腎疾患の進行と尿中L-FABPとの関係を検討した。腎疾患の進行度は、血清creの逆数(1/cre)の時間経過における傾きと定義し、尿中L-FABPを含む各種臨床パラメーターとの関係を検討した。

Study 2-腎生検の前に尿中L-FABPを測定し、かつ血清creが正常の慢性糸球体疾患患者 (n=31、IgA腎症17例) を対象に、腎生検組織上の間質尿細管障害の有無と各種臨床パラメーターとの関係を検討した。

統計学的処理-L-FABP と各種臨床パラメーターとの関係や腎疾患の進行度と尿中 L-FABP を含む各種臨床パラメーターとの関係は、ステップワイズによる重回帰分析で検討した。2群間の比較は、ノンパラメトリックのマン・ホイットニー検定で行った。

(倫理面への配慮)

すべての研究において患者からインフォームドコンセントを得ている。

C. 結果

Study 1-尿中 L-FABP は、尿蛋白と相関が高いことが示された。腎疾患の進行度は、尿中 L-FABP のみと相関が高いことが示されたが、尿蛋白、血清 cre、血圧などは選ばれなかった。

Study 2-腎生検組織において、間質尿細管障害を認めた症例では、認めない

症例に比べ尿中 L-FABP が有意に高値を示した。

Glomerular Disease, 26th
International Congress of
Internal Medicine 26-30 May
2002, Kyoto, Japan

D. 考察

尿蛋白が、尿中 L-FABP と相関が高い因子として選ばれたことから、尿蛋白が近位尿細管のストレスとなり、尿中への L-FABP の排泄を促している可能性が示された。腎疾患の進行度が、尿中 L-FABP のみと相関が高いことから、尿中 L-FABP は、近位尿細管にかかる蛋白尿などのストレスの程度に応じて尿中へ排泄され、腎疾患の進行を反映する指標であると考えられる。

E. 結論

尿中 L-FABP は、近位尿細管にかかる蛋白尿などのストレスの程度を反映し、腎疾患の進行の予測因子となると考えられる。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 上條敦子、木村健二郎他 腎疾患進展における L-FABP の役割、第 45 回日本腎臓学会学術総会、大阪、2002. 5. 23-25
2. 上條敦子、木村健二郎他 尿中 L-FABP は腎疾患進行をモニタリングする有用な指標である、第 45 回日本腎臓学会学術総会、大阪、2002. 5. 23-25
3. Kamiyo A, Kimura K, Urinary Excretion of Liver Type Fatty Acid Binding Protein(L-FABP) is a New Clinical Marker for Progression of Chronic

厚生労働科学研究費補助金（特定疾患対策研究事業）
各個研究報告書

メサンギウム増殖性腎炎におけるアンジオテンシン II の役割

研究協力者 宮崎 正信
長崎大学医学部第二内科講師

研究要旨

メサンギウム増殖性腎炎における糸球体の修復にアンジオテンシンIIが必須であることが明らかとなった

A. 研究目的

透析の原因疾患第1位の慢性糸球体腎炎の病因はまだ不明な点が多い。アンジオテンシン II は腎炎の発症、進展に深く関わっていることが知られているが、糸球体腎炎での修復過程での役割は不明である。今回メサンギウム増殖性腎炎の糸球体病変進展におけるアンジオテンシン II の役割を明らかにする。

B. 研究方法

アンジオテンシン II 受容体欠損マウス (AT1RKO) に可逆性のハブ毒誘発メサンギウム増殖性腎炎を作成し、その形態的变化を検討した。

(倫理面への配慮)

長崎大学動物実験施設の規則に従って施行した。

C. 結果

AT1RKO では、コントロール群に比べ、糸球体修復過程で認められるメサ

ンギウム細胞増殖と基質増生の反応が遷延し、糸球体形態修復の遅延を認めた。IV型コラーゲンの発現は糸球体内、間質ともに AT1RKO で増強しており、vascular endothelial growth factor (VEGF) の糸球体内、間質尿細管における発現はコントロールに比し、AT1RKO では有意に低下していた。

D. 考察

アンジオテンシン II が、ハブ毒による可逆性のメサンギウム増殖性腎炎において、糸球体修復過程、特に糸球体係蹄壁の修復に重要な役割を果たしており、その際、アンジオテンシン II により誘導される血管新生因子の VEGF を介して関与していることが示唆された。

E. 結論

メサンギウム増殖性腎炎の修復には、アンジオテンシン II が重要なこ

とが示唆された。今後治療的可能性についての検討も必要と思われる。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

M Miyazaki, Nishino T, Abe K, et al,
Regulation of renal extracellular
matrix metabolism. Contrib
Nephrol in press

2. 学会発表

Yoshio Y, Miyazaki M, et al,
Mobilization of bone marrow derived
endothelial progenitor cells during
glomerular remodeling in
experimental proliferative
glomerulonephritis of mice. J Am
Soc Nephrol 13: 50A, 2002

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得；特になし

2. 実用新案登録；特になし

その他；特になし

厚生労働科学研究費補助金（特定疾患対策研究事業）
各個研究報告書

IgA 腎症におけるステロイド療法適応基準の作成

研究協力者 柏原英彦（国立佐倉病院病院長）
共同研究者 鈴木理志（国立佐倉病院内科）
城 謙輔（国立佐倉病院臨床検査科）

研究要旨

IgA腎症における多彩な腎組織病変を活動性病変と慢性病変に分けて点数化をおこない(AI, CI)、これを基盤としてステロイド療法(ST)適応基準の作成を試みた。275例を対象に解析したところ、CI \geq 5はもはやSTの効果が期待できず、CI $<$ 5, AI $<$ 5, 一日尿タンパク(UP) $<$ 1.0gはSTを施行しなくても予後良好、CI $<$ 5, AI \geq 5あるいはUP \geq 1.0はSTによって有意に腎予後が改善された。

A. 研究目的

IgA 腎症はわが国で最も頻度の多い慢性腎疾患であり、30 年の経過で30～40%が末期腎不全に陥る。これまでIgA 腎症の予後予測を目的として数多くの研究がなされ、腎組織所見および臨床検査所見をもとにいくつかの予後予測因子が報告されている。さらに腎組織所見をスコア化することで、より精度の高い予測を試みた報告もある。しかし、これらは予後予測の領域にとどまり IgA 腎症の治療指針、特にステロイド療法の適応・有用性に関連させた報告はきわめて少ない。われわれは腎組織病変をスコア化し IgA 腎症におけるステロイド療法適応基準の作成を試みた。

B. 研究方法

国立佐倉病院で腎生検にて確定診断された内科 IgA 腎症例のうち、採取糸球体数8ヶ以上、腎生検後2年以上観察し、1日尿タンパク量(UP)の推移が判明している症例。ただし腎生検後1年以上経過後UPが1g/日以上へと増悪、ステロイド療法(ST)終了後1年以上経過後UPが1g/日以上へと再燃した症例は除外した。上記条件を満たす275例を対象とし、以下の手順で解析した。

1. 腎組織病変のスコア化

表1, 2, 3のごとく腎組織病変を活動性病変と慢性病変に分けて点数化し Activity Index(AI)、Chronicity Index(CI)を算出する。

2. グループ化

表4のごとく症例をAI, CI, UPの3要

素から Group A, B, C に分類する。

(倫理面への配慮)

当研究は政策医療「腎疾患診療・臨床研究ネットワークシステム」の管理運用細則に基づいておこなわれ、説明と同意書取得、データ管理に関して万全の体勢がとられている。

3. 統計

AI(X)に 4, 5, 6, CI(Y)に 4, 5, 6, UP(Z)に 0.5, 1.0, 1.5 をそれぞれ代入し、計 27 通りの組み合わせから、最終観察時 Cr, Δ 1/Cr/year, 転帰(腎機能正常, 低下, 透析)の 3 つを指標として統計的に解析し、各 Group 内における ST の有無が適正な統計値をとる組み合わせを抽出する。期待される組み合わせは Group A, B では ST 有無にかかわらず有意差無し、Group C では ST 有によって上記 3 要素とも有意に ST 無よりも予後良好である。

C. 結果

AI=5, CI=5, UP=1.0 の組み合わせが最も適切な組み合わせとなった。(表 5, 6, 7) すなわち $C \geq 5$ の Group では ST 有無にかかわらず予後が不良、 $CI < 5$ しかも $AI < 5, UP < 1.0$ の Group では ST 有無にかかわらず予後が良好、 $CI < 5$ で $AI \geq 5, UP \geq 1.0$ のどちらか一方を満たす Group では ST によって有意に予後が改善された。

D. 考察

IgA 腎症では一部の症例でステロイド療法(ST)が予後を改善することが知られている。しかし、いかなる臨

床・組織所見に着目し、どの程度の異常をもってステロイド療法適応基準とするかに関しては一定の見解はない。IgA 腎症における腎組織病変は半月体形成・細胞増殖等に代表される活動性病変と硬化・癒着に代表される慢性病変とが混在していることが一般的である。今回の研究では ST 適応基準作成を目的とするため、ST によって改善しうる病変(活動性病変)と改善し得ない病変(慢性病変)を明確に分離してスコア化作業を行ったが、この区分けが適切であるか、あるいは病変の比率に対する点数配分・点数の加算方式が適切であるかについては検証を行っていない。あくまでも表 1, 2, 3 に示す方式を前提条件とした上で、最も確に ST の効果が予後に反映される AI, CI, UP の組み合わせを抽出することを主眼とした。また結果を詳しく分析すると、Group A であっても ST を施行した 11 例中 4 例で腎機能が正常に保たれ、全例が CI に加え AI も高値を示していたことなどから、今後症例や知見の集積に伴い、この組み合わせ値等が変更される可能性もある。

IgA 腎症は、その長期におよぶ経過中に時に病勢の変化を伴うことがみられ、初回腎生検時点での組織所見、あるいは臨床所見のみで一生涯にわたる治療方針を固定することは困難である。病勢に変化がみられた場合は再度腎生検を施行し新たに治療方針を立て直すべきであり、初回腎生検時に判定した ST 適応はその時点で無効となる。一般に病勢の変化は尿タンパ

ク量の増加として捉えられることが多いため、1g/日未満から1g/日以上へ増加した場合を増悪あるいは再燃と定義し、30例を解析対象から除外した。今後は増悪・再燃症例における再生検例を積極的に集積し解析していきたい。

E. 結論

275例のIgA腎症組織病変に対してスコア化を行い、1日尿タンパク量と組み合わせることでステロイド療法が有効となる基準を作成した。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

2001年5月第44回日本腎臓学会学術総会

H. 知的財産の出願・登録状況

なし

厚生労働科学研究費補助金（特定疾患対策研究事業）
各個研究報告書

重症型小児 IgA 腎症の治療に関する研究

研究協力者 吉川 徳茂
和歌山県立医科大学小児科学教授

研究要旨

IgA腎症は本邦の小児では最も頻度の高い糸球体腎炎であり、その多くが学校検尿などで無症候性血尿、蛋白尿として発見される。小児のIgA腎症の予後は成人と同様不良であり、小児IgA腎症の効果的な治療法の確立は成人同様重要な課題である。びまん性メサンギウム増殖を示す重症な小児IgA腎症の予後はきわめて不良で、私どもは、1990年より治療研究をおこない重症型小児IgA腎症にはカクテル治療が有効であることをあきらかにしてきた。

A. 研究目的

これまで小児期発症の IgA 腎症の予後は良好であると考えられていたが、最近、長期予後は不良であることがあきらかになってきた。自験例の検討では、発症後 15 年目で、57%の症例は尿所見正常化しているが、9%は腎不全に進行し、34%の症例で血尿蛋白尿が持続していることがあきらかになった。その後は尿所見正常化する症例は少なく、血尿蛋白尿持続例の多くが将来腎不全に進行すると考えられる。

小児の IgA 腎症で、びまん性メサンギウム増殖を示す症例は腎生検後 11 年目には 36%が末期腎不全に進行し極めて予後不良である。

びまん性メサンギウム増殖を示す重症型小児 IgA 腎症の治療法を確立す

る目的で、全国の多施設によるランダム化・コントロールスタディを行ってきた。

B. 研究方法

(1) カクテル治療（多剤併用治療）の検討

1990-1995 年、全国の多施設によるランダム化・コントロールスタディを行った。小児 IgA 腎症で、びまん性メサンギウム増殖の症例を、封筒法によりプレドニゾン+アザチオプリン+ヘパリン・ワーファリン+ジピリダモールによるカクテル治療群とヘパリン・ワーファリン+ジピリダモールによる抗凝固血小板治療群にわけ 2 年間治療した。

プレドニゾン：2 mg/kg を分 3 にて 4 週間毎日経口投与し、その後 1

mg/kg を隔日 1 回投与。

アザチオプリン：2 mg/kg を分 1 毎日経口投与。

ヘパリン：APTT が約 60 秒になるように 4 週間持続点滴、その後ワーファリンをトロンボテストが 30–50% になるように経口投与。

ジピリダモール：6–7 mg/kg を毎日分 3 経口投与。

(2) プレドニゾン単独治療の検討

1994–2000 年、プレドニゾン単独治療の効果を検討するため、全国の多施設によるランダム化・コントロールスタディを行った。小児 IgA 腎症で、びまん性メサンギウム増殖の症例を、封筒法によりプレドニゾン＋アザチオプリン＋ワーファリン＋ジピリダモールによるカクテル治療群とプレドニゾン単独治療群にわけ 2 年間治療した。各薬剤の投与方法は前回と同じである。

C. 結果

(1) カクテル治療（多剤併用治療）の検討

カクテル治療群 40 例、抗凝固血小板治療群 38 例で治療研究をおこなった。

臨床所見は男児優位で、平均発症年齢は 11 歳、約 70% の症例が学校検尿で尿異常を発見された。治療開始時の臨床病理所見はカクテル治療群、抗凝固血小板治療群ともほぼ同じであった。

腎生検時の平均年齢は約 12 歳で、発症から腎生検までの平均期間は 11

か月であり、早期に腎生検が施行されていた。

治療終了時、カクテル治療群では治療開始時に比し、一日尿蛋白量、血清 IgA 値は有意に減少した。一方、抗凝固・抗血小板薬治療群では、蛋白尿、血清 IgA 値の改善は認めず、1 例は腎不全へと進行した。

病理所見では硬化（線維化）糸球体はカクテル治療群では治療前、後で変化はなく腎炎の進行を認めなかったが、抗凝固・抗血小板薬治療群では治療前 3.9% から治療後 16.4% に増加し ($p < 0.0001$)、腎炎は進行した。

蛍光抗体による IgA 沈着の程度もカクテル治療群では有意に減少したが ($p < 0.05$)、抗凝固・抗血小板薬治療群では変化を認めなかった。カクテル治療群の 7 例では、IgA の完全消失を認めた。

今回カクテル治療を施行した 40 例では、現在までに（初回腎生検後 12 年目）末期腎不全に至った症例はない。一方、コントロール群では、12 年目までに 33% が末期腎不全に進行していた。

(2) プレドニゾン単独治療の検討

びまん性メサンギウム増殖を示す 80 例が登録され、治療研究を実施した。

治療開始時の臨床所見、病理所見はカクテル治療群、プレドニゾン単独治療群間に差を認めなかった。

カクテル治療群 38 例、プレドニゾン単独治療群 36 例が 2 年間の治療

を終了した。カクテル治療群、プレドニゾン単独治療群ともに、治療開始時に比し、治療終了時の1日尿蛋白量、血清IgA値は有意に減少した。

カクテル治療群では、治療開始時に比し、治療終了時の硬化系球体は増加しなかったが、プレドニゾン単独治療例では、治療開始時に比し、治療終了時の硬化系球体は有意に増加した。

D. 結論

びまん性メサングウム増殖を示す重症な小児IgA腎症の治療として、プレドニゾン+アザチオプリン+ワーファリン+ジピリダモールによる早期のカクテル治療を2年間実施するのが妥当である。

E. 研究発表

1) 論文発表

1. Yoshikawa N. Treatment of IgA nephropathy in children. *Nephrol* 7:164-165, 2002
2. Fujisawa M, Iijima K, Ishimura T, Higuchi A, Isotani S, Yoshiya K, Arakawa S, Hamami G, Matsumoto O, Yoshikawa N. Long-term outcome of focal segmental glomerulosclerosis after Japanese pediatric renal transplantation. *Pediatr Nephrol* 17:165-168, 2002
3. Iijima K, Hamahira K, Tanaka R, Kobayashi A, Nozu K, Nakamura H, Yoshikawa N. Risk factors for cyclosporine-induced

tubulointerstitial lesions in children with minimal change nephrotic syndrome. *Kidney Int*, 61:1801-1805, 2002

4. Masuda M, Nakanishi K, Yoshizawa N, Iijima K, Yoshikawa N. Group A streptococcal antigen in the glomeruli of children with Henoch-Schönlein nephritis. *Am J Kidney Dis* 41:366-370, 2003

2) 学会発表

1. Yoshikawa N: IgA nephropathy in children. 8th Asian Congress of Pediatric Nephrology, Jeju Island, Korea, 2002.
2. Nakanishi K, Masuda M, Yoshizawa N, Iijima K, Yoshikawa N. Group A streptococcal antigen in the glomeruli of children with Henoch-Schönlein nephritis. 35th ANNUAL MEETING OF THE AMERICAN SOCIETY OF NEPHROLOGY, PHILADELPHIA, USA, 2002

厚生労働科学研究費補助金（特定疾患対策研究事業）
各個研究報告書

原発性巣状糸球体硬化症（FSGS）の病態解明

研究協力者 服部 元史
東京女子医科大学腎臓小児科助教授

研究要旨

原発性巣状糸球体硬化症（FSGS）の病態を明らかにする目的で、原発性FSGS患者血漿とマウス培養ポドサイト細胞（MPC）とのdirect-interactionについて、主にcDNAアレイシステムを用いて検討した。その結果、FSGS患者血漿中には、ポドサイトと糸球体基底膜との接着に関与する分子群の発現変化を惹起する液性因子が存在する可能性が示された。

A. 研究目的

原発性巣状糸球体硬化症（FSGS）の蛋白尿発症機序は不明であるが、患者血漿中に存在する蛋白尿惹起液性因子（CFs）による直接的なポドサイト（Pod）障害が key-step である可能性が想定されている。そこで、原発性FSGS患者血漿特異的に発現が変化するPod関連分子群の同定を目的とした。

B. 研究方法

患者血漿添加によるマウス培養 Pod 細胞（Mundel 博士より供与）機能の変化について、cDNA アレイシステム（Clontech 社製の Atlas mouse 1.2 array）を用いて検討した。

C. 結果

患者血漿の添加によって、糸球体基底膜（GBM）との接着に関与する分子

群の mRNA 発現が変化した。

D. 考察・結論

患者血漿中には、GBM との接着に関与する Pod 関連分子群の発現変化を惹起する液性因子が存在する可能性が示された。

E. 研究発表

1. 学会発表

Hattori M et al.: Analysis by cDNA array of altered gene expression in mouse cultured podocytes in response to plasma from focal segmental glomerulosclerosis patients. J Am Soc Nephrol 13:123A, 2002

**急速進行性糸球体腎炎分科会
分担・各個研究報告**

厚生労働科学研究費補助金（特定疾患対策研究事業）
分担研究報告書

急速進行性糸球体腎炎に関する調査研究

分担研究者 小山 哲夫
筑波大学臨床医学系内科教授

研究要旨

本邦に於ける急速進行性腎炎症候群(RPGN)の現状把握とデータベース構築を目的とした全国個別症例アンケート調査により平成元年以降の我が国のRPGN患者715名を登録した。得られたデータベースの解析からRPGNの早期発見の重要性とRPGN症例の48.3%を占めるMPO-ANCA陽性RPGN患者の治療方法確立の必要性が確認された。以上の結果ならびに内外のRPGNに関する研究報告をもとに、平成14年3月に「急速進行性腎炎症候群の診療指針」を刊行した。しかしながらこの診療指針は主として後向き調査による登録症例からの解析をもとに作成されており、いわゆるエビデンスレベルは決して高いものではない。そこで、診療指針作成後に集積されたRPGN症例を含めた、RPGN患者1082例の解析をおこない、その後のRPGN患者の動向、特に早期発見や予後改善の有無を検討した。また診療指針のエビデンスレベル向上のために、診療指針作成後のRPGN登録症例集積を開始すると同時に、治療指針に示された従来よりもマイルドな免疫抑制療法の効果を検証する予定である。

A. 研究目的

急速進行性糸球体腎炎(RPGN)は中高年に好発し、腎機能予後、生命予後とも不良な疾患である。前研究班RPGN分科会で作成した診療指針のエビデンスレベル向上のために、更なる症例集積と前向き調査を行うことを目的とする。

B. 研究方法

- 1) アンケートの実施 全国の腎疾患を専門とする医療施設365施設に『①数週から数カ月の経過で急速に腎不全が進行する。②血尿（多くは顕微鏡的血尿、稀に肉眼的血尿）、蛋白尿、赤血球円柱、顆粒円柱など腎炎性尿所見を認める。』の2項目を満たす、平成元年以降の各施設のRPGN症例をアンケート調査により集積した。
- 2) これまでに集積された1082例の臨床症候、検査所見、治療内容、予後を解析した。

(倫理面への配慮)

症例登録はアンケート調査をもとに作成され、個人の特定につながる事のないよ

う十分な配慮をした。

C. 研究結果

- 1) これまでに1082例がデータベースに登録された。
- 2) 病型はMPO-ANCA陽性のpauci-immune型RPGNが50.4%を占め、全患者の平均年齢は59.0歳であるが、MPO-ANCA型の平均年齢は65.2歳であり、中高齢者に多かった。MPO-ANCA型RPGNの治療開始時血清クレアチニンは平成3年以前の症例は 5.2 ± 2.7 mg/dlであったものが、その後低下傾向を示し、平成11年度以降発症例では 4.6 ± 3.0 mg/dlまで低下した。
- 3) MPO-ANCA型RPGNのうち、腎病変と同時に肺病変を伴う重症例に対し、ステロイドパルス療法とその後の経口プレドニゾン30mg/日に減じ早期に減量を開始し、シクロフォスファミドパルス療法を併用することにより、活動性の高いRPGNに対しても、日和見感染等をおこさず、腎機能を保持される症例があることをレトロスペクティブに解析し確認した。

D. 考察

本分科会では平成11年度に「腎疾患を専門としない医師」向けに RPGN 早期発見のための診断指針、および「腎疾患を専門とする医師」向けの診療指針を作成し、公表してきた。現時点においては、未だ十分に早期発見体制が確立したとはいえないが、RPGN の認知度を向上させ、RPGN が腎疾患専門医療機関での治療開始を早め、RPGN の予後改善につながる成果が得られることが期待される。

平成14年度に刊行された、「急速進行性腎炎症候群の診療指針」の治療指針については、解析対象が症例集積を目的としたアンケート調査からのデータベースであり、治療指針作成のための evidence level は高いものではない。またほぼ同時期に「難治性血管炎に関する調査研究班」から提案された ANCA 関連血管炎の治療指針との間には微妙な相違点が存在している。今後はマイルドな免疫抑制療法による、腎機能、生命予後の確認と同時に、治療指針を再度関連他班や関連学会と協議のもと、改訂作業を行い、より完成度の高い診療指針を作成する必要がある。

E. 結論

診療ガイドラインとして既に刊行された「急速進行性糸球体腎炎の診療指針」をもとに、その後の RPGN の予後改善効果の確認と同時に治療指針の完成度をあげるためのエビデンスの蓄積をはかる必要がある。

F. 研究発表・論文発表

急速進行性糸球体腎炎診療指針作成合同委員会（堺秀人、黒川清、小山哲夫、有村義宏、木田寛、重松秀一、鈴木理志、二瓶宏、槇野博史、上田尚彦、川村哲也、下条文武、斎藤喬雄、原田孝司、比企能之、吉田雅治）：急速進行性腎炎症候群の診療指針。日本腎臓学会誌 44(2), 55-82, 2002

厚生労働科学研究費補助金（特定疾患対策研究事業）
各個研究報告書

急速進行性腎炎の臨床的重症度分類の有効性の検討：BVAS 分類との比較

分担研究者 小山 哲夫（筑波大学臨床医学系教授）

共同研究者 山縣邦弘、平山浩一、楊 景堯、清水芳男（筑波大学臨床医学系）
高橋秀人（筑波大学社会医学系内科）

研究要旨

当分科会で提唱したRPGNの臨床重症度分類と欧米で頻用されるBVAS分類を、自験RPGN症例95例を対象に比較検討した。RPGN症例にBVAS分類を適合すると、全例最低スコアが12点以上となり、短期、長期予後との相関は認められなかった。一方臨床重症度分類は自験例においても予後予測指標として有用であった。しかしながら肺病変の評価など、より詳細な評価法の工夫も必要と考えられた。

A. 研究目的

急速進行性腎炎に対する臨床重症度分類は、我が国の急速進行性腎炎（RPGN）症例715例の各臨床所見の中で、単変量解析結果により生命予後に有意に影響を与えた治療開始時血清クレアチン値、CRP 値、肺病変の有無、年齢をスコア化して作成したものである。自験 RPGN 症例を用いて、この臨床重症度分類の有用性を検証すると同時に、欧米で主として血管炎の臨床重症度指標とされる Birmingham Vasculitis Activity Score (BVAS) との比較検討を行った。

B. 研究方法

対象は筑波大学ならびに関連施設にて、平成元年以降に RPGN と診断さ

れた 95 例で、年齢中央値 66 歳（16-89 歳）、男女比 55:56、MPO-ANCA 陽性例は 67.6%を占めていた。このうち 31 例は上記 715 例に含まれない新規症例である。各症例について RPGN 臨床重症度スコアを算定し、同時に BVAS を算定した。BVAS については I 群 0-16、II 群 17-21、3 群 21-25、4 群 26 以上に臨床重症度分類と同様の群わけを行った。

C. 結果

病期分類	BVAS score	BVAS (n)	臨床重症度 score	臨床重症度(n)
I	12-16	46	0-2	25
II	17-21	36	3-5	29
III	21-25	9	6-7	21
IV	26-	4	8-9	20

臨床重症度Ⅰ群の6ヶ月生存率75.6%、Ⅱ群85.7%、Ⅲ群59.7%、Ⅳ群47.1%で群間に有意差(Logrank $p=0.0035$)を認めたのに対し、BVAS分類でのⅠ群6ヶ月生存率69.4%、Ⅱ群74.9%、Ⅲ群64.8%、Ⅳ群66.7%で群間での有意差($p=0.9639$)はなかった。さらに臨床重症度分類は長期予後において、重症度と有意な正の相関を認め、予後予測に有用であった。

D. 考察

BVAS分類は全身性の血管炎の臨床重症度評価のための59項目から算定され、欧米で頻用されている。腎に関する項目は7項目に過ぎず、総点数36点中の12点が上限である。BVAS分類を我々のRPGN症例に使用すると、腎管連の項目だけで大半が12点となり、必ずしも疾患の重症度は反映されていなかった。一方、RPGN臨床重症度分類は、わずか4項目からのスコア化であるにもかかわらず、予後評価指標としての有用性が確認された。しかしながら、本指標は疾患活動性とは必ずしも相関しない年齢が項目として採用されており、肺病変についても、その有無だけで血管炎病変としての肺病変の活動性は考慮されておらず、臨床病変の活動性評価という点では更なる検討が必要と考えられた。

E. 結論

RPGN臨床重症度分類はRPGNの予後予測に有用であることが確認された。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

・小山哲夫、山縣邦弘、平山浩一、山口直人：急速進行性腎炎の臨床：第100回日本内科学会学術講演会 2003年4月

・山縣邦弘、平山浩一、間瀬かおり、清水芳男、平山暁、楊景堯、永瀬宗重、山口直人、小林正貴、小山哲夫：高齢発症急速進行性腎炎の病型と予後。第100回日本内科学会学術講演会 2003年4月

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

厚生労働科学研究費補助金（特定疾患対策研究事業）
各個研究報告書

ANCA 関連糸球体腎炎における間質性腎炎と肥満細胞の関連性に関する研究

研究協力者 二瓶 宏（東京女子医科大学第四内科教授）
共同研究者 新田孝作（東京女子医科大学第四内科講師）

研究要旨

ANCA関連糸球体腎炎において、トリプターゼ陽性細胞数は、間質面積や血清SCF濃度との間に正の相関が認められた。SCFによって腎間質に浸潤した肥満細胞が間質病変に関与している。

A. 研究目的

ANCA 関連糸球体腎炎における間質性病変と肥満細胞の局在を検討するとともに、stem cell factor (SCF) の血中濃度との関連性についても検討する。

B. 研究方法

対象は、腎生検を施行した 13 例の ANCA 関連糸球体腎炎患者である。腎生検時の臨床所見を比較した。パラフィン切片を用いてトリプターゼ、マクロファージ、 α -SMA の局在を SAB 法で染色した。間質の面積、CD68 および α -SMA の染色面積は Mac ASPECT で定量した。血清 SCF 濃度は、市販の ELISA キットで測定した。

C. 結果

腎臓の正常部分においては、トリプターゼ陽性細胞の糸球体や間質における局在はまれであった。しかし、

ANCA 関連糸球体腎炎では、間質病変に一致して局在していた。間質におけるトリプターゼ陽性細胞数と間質面積との間には、正の相関 ($r=0.62$, $P<0.01$) が認められた。また、トリプターゼあるいは CD68 で染色された領域との間にも正の相関が認められた。治療として透析導入となった症例では、非透析例に比し有意にトリプターゼ陽性細胞数が多かった。間質におけるトリプターゼ陽性細胞数と血清 SCF 濃度との間には、正の相関 ($r=0.85$, $P=0.01$) が認められた。

D. 考察

腎間質における線維化が進行するとともにトリプターゼ陽性細胞が増加する。血中に増加した SCF が、間質への肥満細胞の浸潤を促進する結果として、間質での炎症が増強すると考えられた。

E. 結論

ANCA 関連腎炎では、腎間質におけるトリプターゼ陽性細胞が、間質病変の進行に関与している可能性がある。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

Otsubo S, Nitta K, Uchida K, Yumura Y, Nihei H: Mast cells and tubulointerstitial fibrosis in patients with ANCA - associated glomerulonephritis. Clin Exp Nephrol 7: 41-47, 2003

2. 学会発表

日本腎臓学会、米国腎臓学会 (2002年)

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

厚生労働科学研究費補助金（特定疾患対策研究事業）
各個研究報告書

MPO-ANCA 関連腎炎における抗 heat shock protein 抗体の検討

研究協力者 有村義宏（杏林大学第一内科助教授）
共同研究者 小宮郁子、山田 明（杏林大学第一内科）
大崎敬子、山口博之、神谷 茂（杏林大学感染症学）

研究要旨

MPO-ANCA関連腎炎発症の病態と感染症との関わりを明らかにするため、患者血清中の抗heat shock protein(HSP)抗体を測定した。MPO-ANCA関連腎炎患者では、対照と比較し抗ヒトHSP70抗体価、抗ヒトHSP760抗体価、抗マイコバクテリアHSP70抗体価の有意な上昇が見られた。また、抗ヒトHSP70抗体、抗ヒトHSP60抗体の陽性率は対照と比較して有意に高値であった。これらの結果よりMPO-ANCA関連腎炎の病態に抗HSP抗体の関与の可能性が示唆された。

A. 研究目的

近年、関節リウマチ(rheumatoid arthritis: RA)や全身性エリトマトーデス(systemic lupus erythematosus: SLE)などの自己免疫疾患の患者血清中に、heat shock protein(HSP)に対する自己抗体(抗HSP抗体)の存在することが報告されている。HSPは、細菌などの原核細胞だけでなく哺乳類の真核細胞にも存在し、感染症などのストレス時に発現が増加する蛋白質群である。このHSPの中でも細菌などの微生物のHSPは、感染した宿主に対し特に強い免疫原性を示し、かつヒトHSPとアミノ酸配列で高い相同性を有している¹⁾。このため、細菌HSPに対し産生された抗HSP抗体がヒトHSPにも反応することで、自己免疫疾患発

症に関与しているのではないかと推測されている^{2) 3)}。

自己免疫疾患のひとつで高頻度に急速進行性腎炎症候群を呈する抗好中球細胞質抗体(anti-neutrophil cytoplasmic antibody: ANCA)関連腎炎でも、発症機序に感染症の関与が推測されている^{4) 5)}。しかし、ANCA関連腎炎での抗HSP抗体についての検討は少なく⁶⁾、その意義は不明である。そこで今回我々は、ANCA関連腎炎のひとつであるmyeloperoxidase specific-ANCA(MPO-ANCA)関連腎炎の発症と細菌感染症との関連を明らかにするために、細菌由来HSPとヒト由来HSPを抗原に用い、MPO-ANCA関連腎炎患者血清中の抗HSP抗体を測定した。