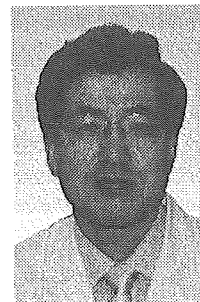


- idiopathic focal segmental glomerulosclerosis in children. *J Am Soc Nephrol* 1996 ; 7 : 56-63.
5. Ponticelli C, Rizzoni G, Edefonti A, Altieri P, Rivolta E, Rinaldi S, Ghio L, Lusvardi E, Gusmano R, Locatelli F, et al. A randomized trial of cyclosporine in steroid-resistant idiopathic nephrotic syndrome. *Kidney Int* 1993 ; 43 : 1377-1384.
 6. Ingulli E, Singh A, Baqi N, Ahmad H, Moazami S, Tejani A. Aggressive, long-term cyclosporine therapy for steroid-resistant focal segmental glomerulosclerosis. *J Am Soc Nephrol* 1995 ; 5(10) : 1820-1825.
 7. Cattran DC, Appel GB, Hebert LA, Hunsicker LG, Pohl MA, Hoy WE, Maxwell DR, Kunis CL. A randomized trial of cyclosporine in patients with steroid-resistant focal segmental glomerulosclerosis. North America Nephrotic Syndrome Study Group. *Kidney Int* 1999 ; 56 : 2220-2226.
 8. Heering P, Braun N, Mullejans R, Ivens K, Zauner J, Funfstueck R, Keller F, Kramer BK, Schollmeyer P, Risler T, Grabensee B ; German Collaborative Glomerulonephritis Study Group. Cyclosporine A and chlorambucil in the treatment of idiopathic focal segmental glomerulosclerosis. *Am J Kidney Dis* 2004 ; 43 : 10-18.
 9. Niaudet P, the French Society of Pediatric Nephrology. Treatment of childhood steroid-resistant nephrosis with a combination of cyclosporine and prednisone. *J Pediatr* 1994 ; 125 : 981-986.
 10. 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* 2002 ; 61 : 1801-1805.
 11. Tune BM, Lieberman E, Mendoza SA. Steroid-resistant nephrotic focal segmental glomerulosclerosis : a treatable disease. *Pediatr Nephrol* 1996 ; 10 : 772-778.
 12. Waldo FB, Benfield MR, Kohaut EC. Therapy of focal and segmental glomerulosclerosis with methylprednisolone, cyclosporine A, and prednisone. *Pediatr Nephrol* 1998 ; 12 : 397-400.
 13. Mendoza SA, Reznik VM, Griswold WR, Krensky AM, Yorgin PD, Tune BM. Treatment of steroid-resistant focal segmental glomerulosclerosis with pulse methylprednisolone and alkylating agents. *Pediatr Nephrol* 1990 ; 14 : 303-307.
 14. Tune BM, Kirpekar R, Sibley RK, Reznik VM, Griswold WR, Mendoza SA. Intravenous methylprednisolone and oral alkylating agent therapy of prednisone-resistant pediatric focal segmental glomerulosclerosis : a long-term follow-up. *Clin Nephrol* 1995 ; 43 : 84-88.
 15. Yorgin PD, Krasher J, Al-Uzri AY. Pulse methylprednisolone treatment of idiopathic steroid-resistant nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2001 ; 16 : 245-250.
 16. Mori K, Honda M, Ikeda M. Efficacy of methylprednisolone pulse therapy in steroid-resistant nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2004 ; 19 : 1232-1236.
 17. Tarshish P, Tobin JN, Bernstein J, Edelman CM Jr. Cyclophosphamide does not benefit patients with focal segmental glomerulosclerosis. A report of the International Study of Kidney Disease in Children. *Pediatr Nephrol* 1996 ; 10 : 590-593.

難治性ネフローゼ症候群 治療の進歩

小児頻回再発型ネフローゼ症候群



和歌山県立医科大学小児科 教授
吉川 徳茂

1- はじめに

ネフローゼ症候群は糸球体基底膜障害の結果、高度蛋白尿、低蛋白血症と全身性の浮腫が起こる。欧米では、1年間に小児10万人に2人がネフローゼ症候群を発症する。わが国では、1年間に約1,300人が新規発症例として小児慢性特定疾患治療研究事業に報告され、これによると1年間に小児10万人に5人が発症する。小児ネフローゼ症候群の約90%は原因不明な特発性ネフローゼ症候群である。

特発性小児ネフローゼ症候群の初発時の第1選択薬は、経口副腎皮質ステロイド薬で、この治療により約80%が寛解に至る（ステロイド感受性ネフローゼ症候群）。しかし、80%は再発を起こし、そのうち半数が頻回再発型ネフローゼ症候群を呈する。頻回再発型小児ネフローゼ症候群では、肥満、成長障害、高血圧、糖尿病、骨粗鬆症、副腎不全等の副腎皮質ステロイド薬による薬物有害反応が発現しやすい。ステロイド治療に反応しないステロイド抵抗性ネフローゼ症候群の多くは腎不全に進行する。頻回再発型ネフローゼ症候群とステロイド抵抗性ネフローゼ症候群は難治性ネフローゼ症候群とよばれている。本稿では小児に多い、頻回再発型ネフローゼ症候群の治療の進歩について解説する。

2- ステロイド治療

1960年代にInternational Study of Kidney Disease in Children (ISKDC) が提唱した小児期特発性ネフローゼ症候群の8週間のプレドニゾロン治療は、標準法として広く用いられてきた。しかしステロイド感受性ネフローゼ症候群の35~40%がその後、頻回再発型ネフローゼ症候群となるため、ステロイドの長期使用による副作用が大きな問題となってきた。

そこで、ステロイド治療に関して、頻回再発を防ぐための検討がなされてきた。まず再発時のステロイド投与方法が検討されたが、投与方法の工夫によって投与中の再発率を低下させることはできるが、その後の長期再発抑制効果は投与方法のいかんにかかわらず不十分で

あった。以後ステロイド投与方法の検討は初発時のステロイド投与方法に向けられてきた。ドイツの小児腎疾患研究グループは初発時プレドニゾンを8週と4週投与し、8週投与のほうが以後の再発が少なく、8週投与と12週投与では12週投与のほうが以後の再発が少ないと報告した。

私どもは、日本人小児患者において、初期ステロイド治療の期間が、その後の再発に影響を及ぼすか否かを検討する目的で、初発のステロイド感受性ネフローゼ症候群患者を対象にランダム化比較試験をおこなった¹⁾。発症時治療として、プレドニゾロン国際法群の症例には8週間、長期投与群の症例には18週間投与した(図1)。また、両群の症例に柴苓湯を併用した。初回プレドニゾロン治療により尿蛋白消失後、早朝尿で100mg/dL以上の蛋白尿が3日以上持続する場合、再発と診断した。再発時には、国際法群、長期投与群とも、プレドニゾロンを10週間投与した。国際小児腎臓病研究班の診断基準により、初回プレドニゾロン治療開始時より6ヵ月以内に2回以上の再発、又は任意の12ヵ月間に4回以上の再発のある場合、頻回再発と診断した。ステロイド反応性ネフローゼ症候群の国際法投与群88例と長期投与群83例が2年間の治療観察を完了した。国際法投与群、長期投与群の間に年齢、男女比に関して、差は認めなかった。柴苓湯併用下であるものの、初期ステロイド治療の期間が8週でも18週でも、再発症例の頻度、頻回再発症例の頻度に差はなかった。

今後、日本人小児患者を対象とした、効果と安全性の面からの初期ステロイド治療の検討が必要である。

3- 免疫抑制剤治療

頻回再発型ネフローゼ症候群では、成長障害、肥満、糖尿病、白内障、緑内障、高血圧、骨粗鬆症など種々のステロイド薬の副作用が出現するためステロイドからの離脱並びにステロイドの減量の目的でしばしば免疫抑制剤が使用されてきた。

図1 ステロイド感受性ネフローゼ症候群の発症時ステロイド治療と再発

Prednisolone		国際法 (8週)	長期投与 (18週)
国際法 (8週)	患者数	88	83
● 2.0mg/kg/日×4週	発症年齢 (yr)	8.0±4.1	7.1±3.7
● 1.3mg/kg/2日×4週	男児 (%)	66	71
	2年寛解 維持率 (%)	30	35
長期投与 (18週)	再発症例 (%)	62 (70)	54 (65)
● 2.0mg/kg/日×4週	頻回再発症例 (%)	19 (21)	20 (24)
● 2.0mg/kg/2日×8週			
● 1.5mg/kg/2日×2週			
● 1.0mg/kg/2日×2週			
● 0.5mg/kg/2日×2週			

1) シクロフォスファミド治療

シクロフォスファミドの頻回再発型ネフローゼ症候群に対する有用性は明らかである。しかし、骨髄抑制、肝機能障害、出血性膀胱炎、性腺障害や催腫瘍性などの副作用は大きな問題である。特に男性の性腺障害は重大な問題であり、累積投与量が300mg/kgを越えると高率に無精子症あるいは乏精子症を起こすので、累積投与量は200~300mg/kg以内にとどめるべきである。

2) ミゾリピン治療

ミゾリピンは日本で開発された代謝拮抗薬であり、小児ミゾリピン研究会によるdouble-blind, placebo-controlled, multicenter trialにより、頻回再発型・ステロイド依存性ネフローゼ症候群に対するミゾリピン4mg/kg/dayの48週間投与とプラセボ48週間投与が比較され、その有効性、安全性が検討された。その結果、登録症例全体では、ミゾリピン群とplacebo群間で再発率に有意な差を認めなかったが、10歳以下の症例ではミゾリピン群の再発率はplacebo群に比して有意に低かった²⁾。一方、副作用としては高尿酸血症が認められたのみであり、その大半はミゾリピンを中止や減量することなく継続投与が可能であった。従って、ミゾリピンは、その有効性はシクロスポリン、シクロフォスファミドに比し劣るが、副作用が非常に少ないという点では有用である。高用量のミゾリピン投与が有効である可能性は否定できないが、その有効性と安全性の評価のためには、今後の検討が必要である。

3) シクロスポリン

シクロスポリンは本来、抗真菌剤として開発された薬剤であるが、強い免疫抑制作用を有することから移植拒絶反応防止に試みられ、その効果が確立された。シクロスポリンは他の免疫抑制剤が非可逆的に免疫細胞を障害するのとは異なり、主としてhelper T cellのinterleukin 2の合成、放出を阻止することによって可逆的に免疫反応を抑制する。シクロスポリンが移植免疫抑制剤として広く用いられるようになって、自己免疫

疾患治療、ついで免疫学的な異常によりおこると考えられる腎疾患治療に使用されるようになった。

● シクロスポリン6ヵ月投与の検討

著者らはステロイド依存性頻回再発型ネフローゼ症候群17例の再発時に、ステロイドで寛解導入後、6ヵ月間のシクロスポリン治療を行った³⁾。シクロスポリンによる再発抑制効果は明らかであった。しかし、6ヵ月間でシクロスポリンを中止後90%が再発し、再発抑制効果はシクロスポリン依存性と考えられた。

● シクロスポリン18ヵ月投与の検討

より長期にわたる寛解維持効果を期待し、6ヵ月間の初期投与+2.5mg/kg/日、1年間の長期少量維持投与をおこなった⁴⁾。シクロスポリン2.5mg/kg/日投与時の血中トラフレベルは有効濃度以下であったにもかかわらず上述のシクロスポリン6ヵ月投与と比較して寛解維持率の改善が得られた。またプレドニゾロンの副作用による低身長と肥満の改善を認めた。

● シクロスポリン24ヵ月投与の検討

さらに寛解維持率の向上をはかる目的で、13例に、血中トラフレベルを100ng/mLに維持するようにしてシクロスポリンを24ヵ月間投与したところ⁵⁾、寛解維持率の改善が得られた。2年間のシクロスポリン治療中、全例腎機能、尿中 β 2ミクログロブリン値は正常であった。13例全例に2年間のシクロスポリン治療終了後、腎生検を施行したところ、7例に慢性腎障害を認めた。

シクロスポリンには、多毛症、高血圧、肝機能障害などの多くの副作用があるが、大部分は可逆性である。しかし、慢性腎障害は不可逆的障害のため、最大の問題である。軽度な慢性腎障害では腎機能、尿中 β 2ミクログロブリン、NAG (N-acetyl- β -D-glucosaminidase)等は正常で、診断には腎生検が必要である。

シクロスポリンによる慢性腎障害の危険因子を多変量解析したところ、シクロスポリンの投与期間と高度蛋白尿の期間が独立した危険因子であった⁶⁾。シクロスポリン投与中再発を繰り返す症例は慢性腎障害を起こ

しやすく、再発時には蛋白尿が消失するまで一次シクロスポリンを中止する。また、一回のシクロスポリン投与期間は2年以内にする必要がある。

頻回再発型ネフローゼ症候群の再発防止に有効かつ安全なシクロスポリン投与方法を確立するために、小児難治性腎疾患治療研究会（代表世話人：本田雅敬）が前方視的比較研究を行った(図2)。その結果、投与後6ヵ月間はトラフ値80~100ng/mLとし、7ヵ月目からはトラフ値60~80ng/mLで18ヵ月間の計24ヵ月間治療を行うと、約半数の症例はシクロスポリン投与中寛解を維持した。この投与方法では、約18%の症例で慢性腎毒性を呈したがその大半は回復可能と考えられる軽度の病変であった。

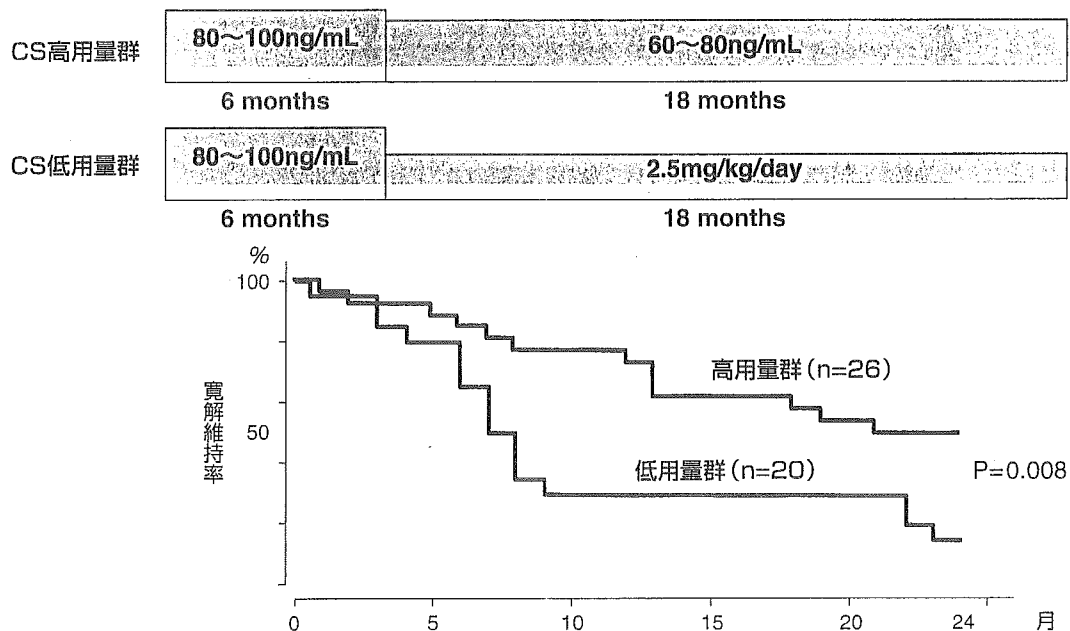
4-厚生労働科学研究補助金小児疾患臨床研究事業

私どもはこれまで小児腎疾患を対象に臨床試験をおこなってきたが、小児臨床試験の研究費は極めて乏しく、劣悪な環境におかれてきた。平成14年、厚生労働科学研究補助金による小児疾患臨床研究事業が開始され、小児科領域においてもエビデンス収集のための質の高い大規模臨床試験を行うことが可能になった。この事業は基盤整備を行うことも目的としており、若手医師とclinical research coordinatorを研究費で雇い、トレーニングすることも可能になっている。平成15年、私どもが申請した「小児難治性腎疾患に対する薬物療法ガイドライン作成のための多施設共同研究と臨床試験体制整備」が採択された。この研究班は主任研究者：吉川徳茂、分担研究者：五十嵐隆東京大学小児科教授、

本田雅敬都立八王子小児病院副院長、飯島一誠成育医療センター医長、川村孝京都大学保健管理センター教授、中村秀文成育医療センター治験管理室長と約30名の研究協力者からなり、大規模治験ネットワークを立ち上げた。研究の目的は、多施設による質の高い臨床研究を実施し、IgA腎症や難治性ネフローゼ症候群の有効で副作用の少ない薬物療法を開発、治療ガイドラインを作成し、慢性腎不全への進行を防止することにある。

成人臓器移植患者では、移植後のシクロスポリン投与量をAUC_{0~4hr}あるいは投与2時間後血中濃度値(C₂)にてモニタリングすることで、急性拒絶反応の頻度を抑えることがすでに確立している。小児ネフローゼ症候群においてもシクロスポリン投与量をC₂にて調節することが有用である可能性が考えられる。小児頻回再発型ネフローゼ症候群患者でAUC_{0~4hr}とC₀では相関係数0.27と相関は認めなかったが、AUC_{0~4hr}とC₂では相関係数0.91と強い正の相関関係を示した。小児難治性腎疾患治療研究会で頻回再発型ネフローゼ症候群で治療開始1ヵ月時のAUC_{0~4hr}と2年間の治療期間中の再発の関係をロジスティック回帰モデルにて推定すると、AUC_{0~4hr}が高値であるほど2年間の治療期間中の再発率は低下するという一定の傾向を認め、AUC_{0~4hr} 1,500 ng・hr/mL以上で再発率が1/3以下、AUC_{0~4hr} 2,500 ng・hr/mL以上で再発率が1/10以下であった。これらの症例では腎障害の頻度は比較的 low、治療開始後6ヵ月間のAUC_{0~4hr} 目標値が1,500~2,500 ng・hr/mLの範囲に入るようにC₂目標値を設定すると、安全性が高く、しかも比較的有効な投与方法となると

図2 小児難治性腎疾患治療研究会:頻回再発型ネフローゼ症候群に対する多施設ランダム化比較試験(COモニタリング)

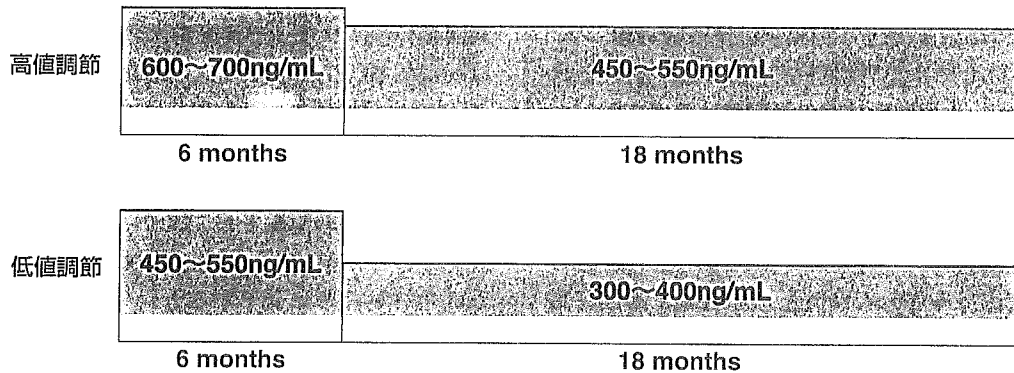


考えられる。AUC_{0~4hr}とC₂の回帰分析ではAUC_{0~4hr} 1,500~2,500ng・hr/mLはC₂ 400~700ng/mL程度に相当した。現在、頻回再発型小児ネフローゼ症候群を対象に、C₂ 600~700ng/mLに調節して6ヵ月間投与後C₂ 450~550ng/mLにて18ヵ月間投与する群と、C₂ 450~550ng/mLに調節して6ヵ月間投与後C₂ 300~400ng/mLにて18ヵ月間投与する群との間で、有効性と安全性の比較検討を行い、標準治療を決定するための治療研究が進行中である(図3)。

5—小児特発性ネフローゼ症候群薬物治療ガイドライン

日本小児腎臓病学会では、小児特発性ネフローゼ症候群の薬物治療に関して、適切な判断や決断を支援し適切な医療の提供に役立つことを目的に、治療指針を作成した⁷⁾(図4)。まず初めに、実際に行われている診療の現状を把握し疑問点を明確にするために、現時点で施行されている治療方法を評議員にアンケート調査した。

図3 厚生労働省研究班:頻回再発型小児ネフローゼ症候群を対象としたシクロスポリン投与2時間後血中濃度(C₂)値による投与量調節法の多施設共同非盲検ランダム化比較試験



登録された患者は、2群にランダムに割付けられ、2年間の試験治療が行われる。
2年間の試験治療終了後2年間の追跡が行われる。

図4 小児特発性ネフローゼ症候群薬物治療ガイドライン1.0版(日本小児腎臓病学会)

頻回再発型・ステロイド依存性ネフローゼ症候群の免疫抑制剤治療 定義

- 1) 頻回再発型ネフローゼ症候群: 初発時ステロイド治療を施行して寛解となった後6か月以内に2回以上の再発、あるいは任意の12か月間に4回以上再発する場合
- 2) ステロイド依存性ネフローゼ症候群: ステロイド治療中あるいはステロイド中止2週間以内に2回連続再発する場合

治療指針

効果や副作用を考慮し、以下の3剤のいずれかを選択する

- (1) シクロスポリン3~6mg/kg標準体重/日投与
血中濃度を測定しながら投与量を調節する(注1)
- (2) シクロフォスファミド2~3mg/kg標準体重/日で8~12週間投与(注2)
- (3) ミゾリピン4 mg/kg標準体重/日投与

注1: 血中濃度の測定法としては、トラフ値(内服直前値)、C₂値(内服後2時間値)、AUC_{0~4}(内服後4時間までのArea under the concentration curve)などが用いられる。サンディミュンをトラフ値で100ng/mLとなるよう調節し投与した場合には、2年間以上続けて投与するとシクロスポリン慢性腎障害の頻度が増加するという報告がある。シクロスポリン慢性腎障害の診断には腎生検が必要である。

注2: 累積投与量が300mg/kgを越えると無精子症などの性腺障害(特に男性)の頻度が高くなると報告されている。

ガイドライン作成にあたり、現在、国際的に標準的な方法とされているEvidence-Based Medicineの手順に則って作成し、エビデンスを明示しないでコンセンサスに基づく方法はできる限り採用しないことを基本原則とした。しかし、実際には十分なエビデンスが存在するとはいえず、まずは実際の臨床の場において、担当医師にとって違和感がない、すなわちコンセンサスに基づく内容も選択せざるを得なかった。

以上の内容を踏まえ、今回の診療指針では、以下の事項に留意し作成した。①実際の臨床の場において、担当医師にとって違和感がない（コンセンサスが得られる）。②エビデンスに基づく。③多面的に考慮されている（治療効果のみを優先するのではなく、副作用や病型分類に役立つ等の側面も考慮する）。

治療指針はあくまで診療を支援するためのものであり、診療を拘束するものではない。これを実際に臨床の現場でどのように患者さんに用いるかは、医師の専門的知識と経験をもとに患者さんの意向や価値観を考慮して判断する必要がある。今回の指針は恒久的なものではなく、暫定的に治療指針を作成し、新たなエビデンスにより改訂していく方針である。

参考文献

- 1) 吉川徳茂、他：小児ステロイド反応性ネフローゼ症候群、柴苓湯併用症例における初期ステロイド治療の期間と再発—プロスペクティブコントロールスタディー—
日腎会誌 40: 587-590, 1998.
- 2) Yoshioka K, et al: A multicenter trial of mizoribine compared with placebo in children with frequently relapsing nephrotic syndrome.
Kidney Int 58: 317-324, 2000
- 3) Kitano Y, et al: Cyclosporin treatment in children with steroid-dependent nephrotic syndrome.
Pediatr Nephrol 4: 474-477, 1990
- 4) Tanaka R, et al: Long-term cyclosporin treatment in children with steroid-dependent nephrotic syndrome.
Pediatr Nephrol 7: 249-252, 1993
- 5) Inoue Y, et al: Two-year cyclosporin treatment in children with steroid-dependent nephrotic syndrome.
Pediatr Nephrol 13: 33-38, 1999
- 6) Iijima K, et al: Risk factors for cyclosporine-induced tubulointerstitial lesions in children with minimal change nephrotic syndrome.
Kidney Int 61:1801-1805, 2002
- 7) 日本小児腎臓病学会：小児特発性ネフローゼ症候群薬物治療ガイドライン1.0版
日本小児科学会雑誌 109: 1066-1075, 2005

吉川 徳茂 よしかわ・のりしげ
和歌山県立医科大学小児科 教授
大阪府生まれ
神戸大学医学部卒
神戸大学大学院 博士課程修了
医学博士
専門は小児腎臓病学。

2. IgA 腎症に対する EBM に基づいた治療法の開発

2.1 はじめに

我が国では、IgA 腎症は小児でも成人でも最も頻度の高い慢性糸球体腎炎であり、その多くが学校検尿、職場検診などで無症候性血尿、蛋白尿として発見されている。成人では IgA 腎症は慢性腎不全の主要原因となっている。

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明らかになってきた。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明らかになった。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 (図 13.2.1)。

著者らは 1990 年より全国の多施設による治療研究を実施し、小児の IgA 腎症は発症早期に治療を行えば、腎炎の進行を阻止できることを明らかにしてきた。本稿では、この治療研究を紹介する。

2.2 IgA 腎症とは

IgA 腎症は、SLE、血管性紫斑病などの全身性疾患を伴うことなく糸球体メサンギウムに IgA が最も強く沈着することを特徴とする糸球体腎炎である (図 13.2.2 治療前 IgA)。したがって、IgA 腎症の診断は腎生検組織の蛍光抗体法所見によりなされる。

2.3 IgA 腎症の発症機序

IgA 腎症は、IgA を主体とする免疫グロブリンが糸球体メサンギウムに特異的に沈着した結果起こってくる、メサンギウム細胞の増殖やメサンギウム基質の増加を特徴とする、メサンギウム増殖性糸球体腎炎 (図 13.2.3) であると考えられている。IgA 腎症の発症機序に関しては多くの知見が報告されているが、不明な点も多い。IgA 腎症の患者には何らかの遺伝学的素因が存在し¹⁻⁵⁾、抗原曝露に対して IgA の過剰産生が起こり、IgA 分子の異常も加わって高分子 IgA 免疫複合体が形成される。この免疫複合体が糸球体メサンギウム領域に沈着し、メサンギウム増殖を起こし、IgA 腎症を引き起こすものと考えられている。

2.4 小児 IgA 腎症の進行機序

IgA 腎症は糸球体メサンギウムへの IgA 沈着により診断するが、組織学的にはメサンギウム増殖を特徴とする (図 13.2.3)。メサンギウム増殖はメサンギウム細胞の増加とメサンギウム基質の増加からなる。メサンギウム細胞の増加は可逆的変化であるが、メサンギウム基質の増加は不可逆的変化である。小児の IgA 腎症の発症 1 年以内の病初期には、メサンギウム基質の増加は軽度である。時間経過に伴い、メサンギウム基質は増加していく。発症後 4、5 年経過すると、メサ

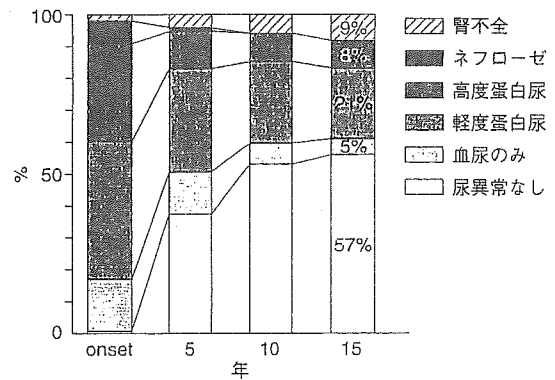


図 13.2.1 小児 IgA 腎症の長期予後

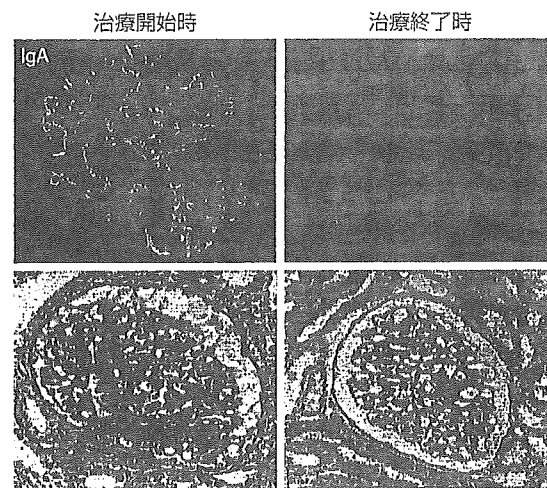


図 13.2.2 カクテル治療の効果 (口絵 16 参照)
カクテル治療群の 7 例では、IgA の完全消失を認めた。これらの症例ではメサンギウム増殖の程度も軽減した。

ンギウム基質の増加が著明となり、硬化病変が形成される^{6,7)}。メサンギウム基質の増加が著明となった症例では、治療のいかんに関わらず蛋白尿が持続し、腎病変は進行していく。

2.5 小児 IgA 腎症の臨床所見

IgA 腎症の臨床症候は、①無症候性血尿・蛋白尿、②反復性肉眼的血尿、③急性腎炎症候群・ネフローゼ症候群の3群に分類できる。

①無症候性血尿・蛋白尿

我が国の小児期 IgA 腎症の患者の約 70% は、学校検尿等で顕微鏡的血尿・無症候性蛋白尿を発見される。血尿はほぼ全例にみられ、蛋白尿を伴う症例が多い。

②反復性肉眼的血尿

欧米では、小児期 IgA 腎症症例の約 80% は肉眼的血尿で発症し、上気道感染症に伴う反復性肉眼的血尿が IgA 腎症の特徴的な臨床症状であると報告されてきた。しかし、我が国では肉眼的血尿での発症は、小児期 IgA 腎症の 20～30% にすぎない。この差は、我が国では IgA 腎症の多くが学校検尿で発見されるためであると考えられる。

③急性腎炎症候群・ネフローゼ症候群

小児期 IgA 腎症の約 10% の症例は血尿・蛋白尿に高血圧・腎機能低下を伴う急性腎炎症候群、高度蛋白尿とその結果起こる低蛋白血症を伴うネフローゼ症候群で急性発症する。

2.6 小児 IgA 腎症の予後不良因子

初回腎生検時、15 歳以下、腎機能正常で、生検後 2 年以上経過観察している IgA 腎症小児 200 例を対象に、臨床病理所見と予後の関係を検討した⁹⁾。

腎不全進行例を予後不良群とすると、性、発症年齢、血清 IgA 値、腎生検時の年齢と予後とは関係を認めな

かった。

22 例は腎機能低下・高血圧を伴う急性腎炎症候群またはネフローゼ症候群で発症、52 例は肉眼血尿で発症、126 例は無症候性血尿・蛋白尿を学校検尿等で発見されたが、発症様式による予後の差はなかった。

初回腎生検時に持続性の 1 g/日/m² 体表面積以上の高度蛋白尿を認めた症例の予後は不良で、17% が腎不全に進行した。

病理所見と予後との関係では、メサンギウム増殖の程度が強いほど予後は不良である。びまん性メサンギウム増殖を示す症例の 17% が腎不全に進行した。巣状メサンギウム増殖を示す症例で腎不全に進行したのは 0.8% にすぎず、微小変化では腎不全進行例はなかった。

このように小児 IgA 腎症では病初期の腎生検所見から正確な予後の予測が可能である。メサンギウム増殖の程度が強いほど予後は不良である。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予後不良であるため、積極的な治療が必要である。

2.7 治療研究

我々は 1990 年より全国の多施設によるランダム化対照試験を行ってきた。

2.7.1 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対照試験を行った⁹⁾。

①方法

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分け、2 年間治療し

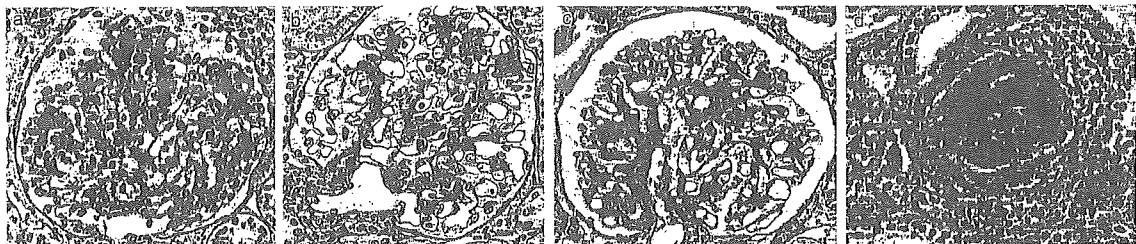


図 13.23 IgA 腎症の光顕所見

メサンギウム増殖を認める。a：発症 1 年以内の病初期には、メサンギウム細胞の増加は著明であるが、基質の増加は軽度である。b：時間経過に伴い、メサンギウム細胞は減少し、メサンギウム基質は増加していく。c：発症後 5 年以上経過すると、メサンギウム基質の増加が著明となり、硬化病変が形成される (d)。

た。

- プレドニゾロン：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治療効果

カクテル治療群 40 例、抗凝固血小板治療群 38 例で治療研究を行った。

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 ヶ月であり、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、1 日尿蛋白量、血清 IgA 値は有意に減少した (図 13.2.4)。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 (図 13.2.2)。これらの症例ではメサンギウム増殖も軽減した。

③カクテル治療の長期予後に及ぼす効果 (図 13.2.5)

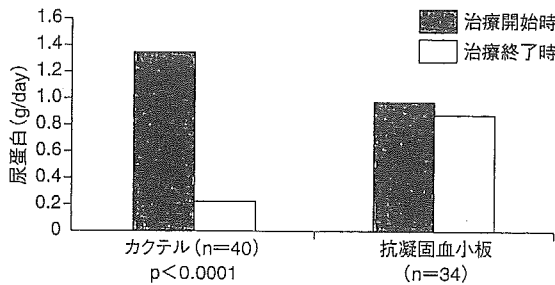


図 13.2.4 治療効果：蛋白尿

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。

④結論

びまん性メサンギウム増殖を示す重症な小児 IgA 腎症の治療法として、プレドニゾロン+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は有効で、腎炎の進行を阻止し、長期予後を著明に改善する。

2.7.2 プレドニゾロン単独治療の検討

1994～2000 年、プレドニゾロ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対照試験を行った。

①方法

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ロン+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ロン単独治療群に分け、2 年間治療した。各薬剤の投与方法は前回と同じである。

②治療効果

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、プレドニゾロ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、プレドニゾロン単独治療群 36 例が 2 年間の治療を終了した。カクテル治療群、プレドニゾロ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。

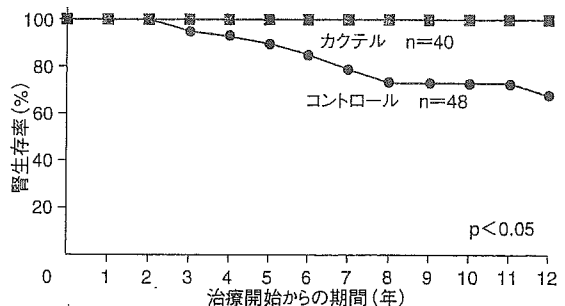


図 13.2.5 カクテル治療の長期予後への効果

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、1988 年までに腎生検を施行し、びまん性メサンギウム増殖を示した IgA 腎症症例 53 例では、8 年目で 28 %、12 年目で 33 % が末期腎不全に進行している。

表 13.2.1 小児 IgA 腎症治療ガイドライン 2005 年

びまん性メサンギウム増殖の症例：4剤の多剤併用治療	
1. プレドニゾロン：	
2.0 mg/kg/日	分3（最大 80 mg/日）× 1 月
2.0 mg/kg/2日	分1 × 1 月
1.5 mg/kg/2日	分1 × 1 月
1.0 mg/kg/2日	分1 × 21 月
2. アザチオプリン：	
2 mg/kg/日	分1 × 24 月
または	
プレディニン：	
4 mg/kg/日	分2（最大 150 mg/日）× 24 月
3. ジピリダモール：	
6 ~ 7 mg/kg/日	分3（最大 300 mg/日）× 24 月
4. ワーファリン：	
	トロンボテストが 30 ~ 50 % になる量を投与 × 24 月
巣状メサンギウム増殖の症例	
柴苓湯：	
体重 40 kg 以上	3 包 分3
20 ~ 40 kg	2 包 分2
20 kg 以下	2 包 分2
または	
リシノプリル：	
0.4 mg/kg/日	分1（最大 20 mg/日）× 24 月

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糸球体は増加しなかったが、プレドニゾロン単独治療例では、治療開始時の 3 % が治療終了時には 15 % と硬化糸球体は有意に増加した。

③結論

びまん性メサンギウム増殖を示す重症な小児期 IgA 腎症の治療法として、プレドニゾロン単独治療では IgA 腎症の進行は防止できない。

2.8 厚生労働科学研究補助金小児疾患臨床研究事業

我々はこれまで小児腎疾患を対象に臨床試験を行ってきたが、小児臨床試験の研究費は極めて乏しく、劣悪な環境におかれてきた。平成 14 年、厚生労働科学研究補助金による小児疾患臨床研究事業が開始され、小児科領域においてもエビデンス収集のための質の高い大規模臨床試験を行うことが可能になった。この事業は基盤整備を行うことも目的としており、若手医師

とクリニカルリサーチコーディネーターを研究費で雇い、トレーニングすることも可能になっている。

平成 15 年、我々が申請した「小児難治性腎疾患に対する薬物療法ガイドライン作成のための多施設共同研究と臨床試験体制整備」が採択された。この研究班は主任研究者：吉川徳茂、分担研究者：五十嵐隆東京大学小児科教授、本田雅敬都立八王子小児病院副院長、飯島一誠成育医療センター医長、川村孝京都大学保健管理センター教授、中村秀文成育医療センター治験管理室長と約 30 名の研究協力者からなり、大規模治験ネットワークを立ち上げた。研究の目的は、多施設による質の高い臨床研究を実施し、IgA 腎症や難治性ネフローゼ症候群の有効で副作用の少ない薬物療法を開発、治療ガイドラインを作成し、慢性腎不全への進行を防止することにある。現在、IgA 腎症の新たな臨床研究が進行中である（表 13.2.1）。

文献

- 1) Yoshikawa N, et al: Editorial: IgA nephropathy in children. *Nephron* 83: 1-10, 1999
- 2) Yoshikawa N, et al: Invited review: Pathophysiology and treatment of childhood IgA nephropathy. *Pediatr Nephrol* 16: 446-457, 2001
- 3) Yoshikawa N: Immunoglobulin a Nephropathy, Avner ED, et al: In "Pediatric Nephrology 5th edition" Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, p615-628, 2004
- 4) Tanaka R, et al: Angiotensin converting enzyme gene polymorphism in childhood IgA nephropathy: Association with early biopsy findings. *Am J Kidney Dis* 31: 774-779, 1998
- 5) Nakanishi K, et al: A-20C angiotensinogen gene polymorphism and proteinuria in childhood IgA nephropathy. *Pediatr Nephrol* 19: 144-147, 2004
- 6) Yoshikawa N, et al: Mesangial changes in IgA nephropathy in children. *Kidney Int* 32: 585-589, 1987
- 7) Suzuki J, et al: A quantitative analysis of the mesangium in children with IgA nephropathy: Sequential study. *J Pathol* 161: 57-64, 1990
- 8) Yoshikawa N, et al: Prognostic indicators in childhood IgA nephropathy. *Nephron* 60: 60-67, 1992
- 9) Yoshikawa N, et al: A Controlled Trial of Combined Therapy for Newly Diagnosed Severe Childhood IgA Nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 10: 101-109, 1999

(吉川徳茂)

小児領域における 腎疾患の現状と将来

東京大学大学院医学系研究科 小児医学講座 教授
東京大学医学部附属病院 副院長

五十嵐 隆

国立成育医療センター腎臓科 医長

飯島 一誠

司会) 国立成育医療センター 総長

秦 順一

秦——五十嵐先生、本日は大変お忙しいところお越し下さいまして本当にありがとうございます。飯島先生も日常の診療でお忙しいにも関わらず出席下さいましてありがとうございます。私は病理が専門で腎臓の形成には興味がありますが、腎炎に関してはほとんど知識がございませんので、今日はいろいろと教えていただきたいと思います。

今日は、①学校検尿の現状と問題点、②タンパク尿発症機構に関する最近の研究と今後の課題、③小児腎疾患に対する多施設臨床試験の成果と今後の展望、④尿細管機能異常症に関する研究成果、という4つのテーマについてお話を伺いたいと考えております。タンパク尿発症機構に関しましては、ヒューマンサイエンス振興財団の“疾患関連たんぱく質解析研究・創薬プロテオームファクトリープロジェクト”との関連もあるかと思えます。また、新しい治療の開発に大変貢献している小児腎疾患の多施設臨床試験に関しても今までの成果、今後の展望などについてお話を伺えればと思っております。どうかよろしく願い申し上げます。

学校検尿について

秦——まずは、五十嵐先生に学校検尿についてお話を伺いたいと思います。そもそも学校検尿というのはわが国で始められ、また独自性が高いものなのでしょうか？

五十嵐——はい。31年前に法制化され、日本の小中学校では全生徒が受けなくてはいけないことになっております。外国では日本の成果をある程度知っている国が一部学校検尿を開始したという状況です。1つは韓国が6~7年ほど前に日本と同じように小中学生を対象に国をあげて始めており、成果も出ています。それから国をあげてというわけではありませんが、台湾もある篤志家を中心となってもう少し早い時期から日本と同じ様なシステムで実施しております。最近になりまして、

シンガポールもパイロットスタディを始めて、かなりデータも出ているようです。東アジア、東南アジアの経済力のある国々が学校検尿を実施しているという状況です。しかし、世界的に見ますと、非常に珍しいことだと思います。米国の友人に話をすると、「何故学校で子供達の尿の検査をするのか」と言われたり、あるいは、集団でそれを調べることに對して違和感があったりするようです。特にアメリカ、ヨーロッパではシステムとして肌合わないような印象を持たれてしまうようです。秦——そうしますと、学校検尿は腎疾患の早期発見に極めて有効ではあるけれども、欧米では文化の違いで行われていないということなのでしょうか。

五十嵐——そうなのでしょうが、その前に、本当に学校検尿が小児の腎疾患の予後を改善したかという検証の点で強力なエビデンスが今一つ足りないということがあると思います。おそらく30年前に始めた時は、日本の子供達の間で慢性腎炎、あるいは腎臓病が原因で腎不全になる人が年間150人くらいいました。その中で6割が慢性腎炎でした。最近は慢性腎不全になる子供は年間100人くらいに減少し、その原因も先天性の腎尿路異常症が多くて、慢性腎炎は減ってきております。慢性腎炎による慢性腎不全患者が減った理由として学校検尿をすることによるのかという検証がまだ不十分なのです。

飯島——アメリカでは腎炎で腎不全になる人の割合の方が高いので、多施設の臨床試験の結果、日本では腎炎が原因での腎不全が少なくなっているのではないかと考えて良いと思っております。

五十嵐——原発性糸球体腎炎が原因で20歳未満に腎不全になる人口を日本とアメリカの子供達のポピュレーションを一定にしますと、米国では日本の3~4倍いるのではないかという統計もございます。ですから、学校検尿が確かに慢性腎炎による腎不全を減らしているということはおそらくあると思います。もう一点は、腎

不全の原因となる先天性腎疾患を学校検尿で早く見つけて医学的介入を行うことにより腎不全や透析に至る時期を延ばせるというエビデンスがあればさらに良いのですが、残念ながらそのようなエビデンスはまだ出ていません。

秦——学校検尿で一番発見される腎炎はIgA腎症ですが、どのくらいの頻度なのですか？

飯島——IgA腎症の中で、どれくらいの人が学校検尿で見つかるかといいますと、7~8割です。全く自覚症状がないので、非常に早期に見つかるといえます。

秦——早期に見つまっているということは、診断の効果はあるということですね。

飯島——あると思います。早期に見つけて早期に治療介入しているので非常に成績も良いのではないかと私達は考えております。

秦——今、五十嵐先生が、特にアジアの多くの国で同じようなことをやっているとおっしゃいましたが、国によって頻度の差はあるのでしょうか？

飯島——IgA腎症はアジア、スペインに多いですね。

五十嵐——学校検尿で血尿だけでしたら、最近は何か特別なことがない限り腎生検はいたしません。ですから、腎生検の適応になるのは血尿とタンパク尿がある程度持続してある人を対象としています。以前はタンパク尿が1日1g以上だったら腎生検をしていました。最近では、飯島先生もおっしゃったように早く見つけて治療した方が予後が良さそうということで、もっと少ない量のタンパク尿と血尿が両方あれば、腎生検いたします。飯島先生のところは、血尿、タンパク尿陽性者で腎生検した時、何割くらいの人がIgA腎症と診断されますか？

飯島——東京に来てからのデータはありませんが、神戸にいた時は、全部の腎生検の3割くらいがIgA腎症でした。ネフローゼなども入っていたので、かなり多いと思います。血尿、タンパク尿のグループの中では6~7割がIgA腎症だと思っております。

IgA腎症について

秦——日本の学校検尿というのは小児における腎炎の早期発見に非常に役に立っていると考えて良いということですね。IgA腎症が主体であるとおっしゃいましたが、病型としてはいくつかあるのでしょうか？

飯島——一般的には組織学的な重症度で評価していることが多いです。多くはメサングウム増殖の程度で判断します。メサングウム増殖は予後因子を調べているのですが、びまん性にメサングウム増殖が見られる人は予後が悪いことがわかっておりますので、そういう人は区別して、予後が不良と考えられる場合にはアグレッシブな治療を行っています。15年以上前から多施設の臨床試験が始まっております。

五十嵐——組織学の点で大変興味深いことがあります。例えば中学生で、1日0.5g程のタンパク尿と血尿を示す症例がございます。タンパク尿の量が多いほど慢性腎炎は悪いと昔から言われていますので、タンパク尿が0.5gくらいだとたいしたことないと皆さん考えます。しかし、腎生検すると半月体形成、単核球の糸球体や間質への浸潤といった非常にアクティブな症例がございます。ですから、タンパク尿が少ないからといって、将来腎機能が悪化することはないと臨床的には言えないのではないかと私は考えております。飯島先生はいかがですか？

飯島——そうだと思います。もちろん、タンパク尿が多いというのはかなり悪いのですが、昔の腎生検の適応の1日1gというのを越えていなくてもかなり重症な人がいらっしゃいますので、腎生検は重要だと思います。

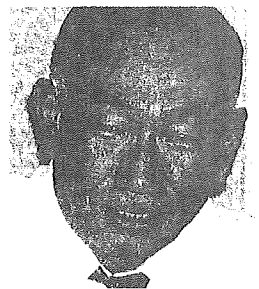
秦——病気の成り立ちとしてはメサングウムにIgAが溜まってくる。そのIgAに対してメサングウムが反応を起こして増殖してくるということですか？

飯島——一般的にはそう考えられておりますが、正直なところ、本当に詳しいメカニズムはまだわかっておりません。

秦——私もたまたま糸球体のバイオプシーを見せていただくことがあるのですが、すごく進んでいるものとそうでないものがある、ステージが随分と違います。年齢とは関係なしに重症化している症例があるというのは、何か体質的、または遺伝的なバックグラウンドがそのベースにあるのでしょうか？

飯島——いろいろと調べられているのですが、単遺伝子的なものではないと思います。IgA腎症に特異的な遺伝子座があるという報告も今はあります。ただ、日本人ではっきりしているかというところが残念ながらわかっていません。また、進展に関係する遺伝子の polymorphism が関係しているのではないかという報告もありますが、本当にそれが正しいのかもまだわかっておりません。

五十嵐——飯島先生がおっしゃったように、IgA腎症は慢性糸球体腎炎などが原因で行う腎生検でdetectできる腎炎の中で一番頻度の多い病気で、しかも大人にも見られますので、腎炎としてはcommonな病気です。恐らく糖尿病と同じように何かgenetic factorがあって、1つの病気が原因ではなく、種々な原因があるのではないかと考えられます。IgA型のimmune complexが糸球体のメサングウムに沈着していることは間違いないのです。しかし、恐らく正常でも少量のIgA immune complexは常にできていますし、腎臓にもできる可能性があります。その量が多いのか、あるいはできたもの



秦 順一

を除去する機能が異常なのか、ということについては議論が分かれています。最近特に内科では、扁桃腺にimmune complex産生の病巣があり、そういう人達の中には扁桃腺を除去し、その後に免疫抑制療法を行うと良くなる人がいると強く主張されている先生方が増えて



五十嵐 隆

てきました。IgA immune complexの産生場所を除去するという考え方は、IgA immune complexができやすいか、あるいは除去しにくいという、何らかの弱い免疫不全があって、そのために腎障害が起こってくるのではないかと考えられます。そこにはgeneticなfactorも考えられるでしょうし、増悪していくためには

血圧を調節する遺伝子などにいろいろなpolymorphismがあり、悪化しやすい方がいるという考えもあると思います。欧米では根本療法ではなく、プロスタグランジン製剤などを使ったり、エイコサペンタエン酸などを治療として使ったりというように、増悪させないという考えに基づいた治療が主流です。扁桃腺を除去するという考えは、immune complexができやすい体質を除去しようという考えから来ています。ただ、本当にIgA immune complexの産生亢進の場が扁桃腺であるのか、という証拠はまだ確立されていないと考えてよろしいですね？

飯島——そうですね。あと、遺伝的なfactorがあるということから言いますと、家族性のIgA腎症というのがあります。親御さんがIgA腎症だとお子さんもIgA腎症である。これは優性遺伝のパターンですが、親御さんに何もなくて、兄弟にIgA腎症が見られるということもありますので、遺伝的なバックグラウンドの強い人もいるのではないかと思います。

秦———そうしますと、今、五十嵐先生は扁桃腺に何かあるとおっしゃいましたが、扁桃腺組織、あるいは扁桃腺につく何かは抗原となって、それが糸球体のメサンギウムにつくということですね。

五十嵐———はい。そのとおりです。

秦———今後IgA腎症の研究、あるいは治療の方向に関してはどうなことがあるのでしょうか？

飯島———1つは多施設臨床研究です。重症型に対する治療としては、ステロイドをベースにした治療が非常に良く効くことがプロスペクティブ研究からもわかってきています。ステロイドと免疫抑制剤、抗血小板薬、抗凝固剤の4剤を組み合わせたカクテル療法です。これは、和歌山県立医科大学の吉川先生が始められた治療法で、これをベースにした治療法が今進行しております。

秦———IgA腎症の多施設臨床研究を始められたのは五十嵐先生ですか？

五十嵐———私は研究班のサポートをしているだけで、

伊藤先生と吉川先生が中心に始められました。伊藤先生が厚生労働省の研究班を立ち上げて、3年間やられて、その後私が2期目と3期目をやっております。その中の1つに吉川先生の研究班があります。現在は吉川先生が中心になって、IgA腎症治療のプロトコルを作る研究班を別に立ち上げておられます。

秦———多施設臨床研究というのは、例えば小児がんでも行われ始めていて、治療の標準化による治療成績の向上が最も重要な目的であると考えられています。そういう意味では小児腎炎の多施設臨床研究はかなり以前からrandomizedを含めた本格的な介入研究が始められたわけですね。

五十嵐———はい、そうです。コントロールもきちんと取って、study designも統計の専門家に入ってもらっています。

秦———そうしますと、このようなかなりしっかりとした研究が1990年くらいから行われているのですね。

五十嵐———はい。1990年頃から『カクテル（ステロイド、アザチオプリン、抗血小板、抗凝固）』と『抗血小板＋抗凝固療法』との比較研究を行い、カクテルが良いことがわかりました。次に、カクテルとプレドニン単独とを比べると、確かにプレドニン単独でもタンパク尿は減るのですが、糸球体硬化の進行は抑えられないのです。ですから、免疫抑制薬が必要ということになります。腎不全への進行を阻止するのにステロイドだけではだめだというのが、吉川先生の研究の2番目の結論です（図1、2）。

秦———IgA腎症の場合に抗血小板剤とか抗凝固治療剤が効くというのには、何か理由があるのでしょうか？

飯島———しっかりとしたstudyではないのですが、そういう治療をして良くなったという症例報告は昔はありました。しかし、それが本当かどうかということは誰もわかりませんでした。

五十嵐———最初びまん性の病変がある人だけを選んでrandomizedした試験を行いました。カクテル療法を行うと、12年経っても腎不全の患者が出なかったという結果でした。ところが、ステロイドや免疫抑制剤が入らないと、12年後には30%くらいの方が腎不全になっていたの、この差は明らかだと思います。学校検尿というシステムは、去年までは異常がなかった子供達が今年の学校検尿では異常が出た、そうしますと病気がオバートになってきたのは少なくともこの1年である、この1年間で悪くなってきたので診断がついた時には早めに治療しましょう、という考え方で始めたものです。一方内科の患者さんは、風邪をひいて肉眼的に血尿が出た、あるいはむくみがあるということで初めて病院に行き、慢性腎炎と診断されることが比較的多いとされます。したがって、いつから血尿やタンパク尿が始まったのかが推定できないことが多いと伺っています。

図1 重症型小児IgA腎症の治療

カクテル vs 抗血小板+抗凝固治療 (1990 ~ 1995)

- カクテル群/2年間
Prednisolone
Azathioprine
Heparin-Warfarin
Dipyridamole
- 抗凝固血小板群/2年間
Heparin-Warfarin
Dipyridamole

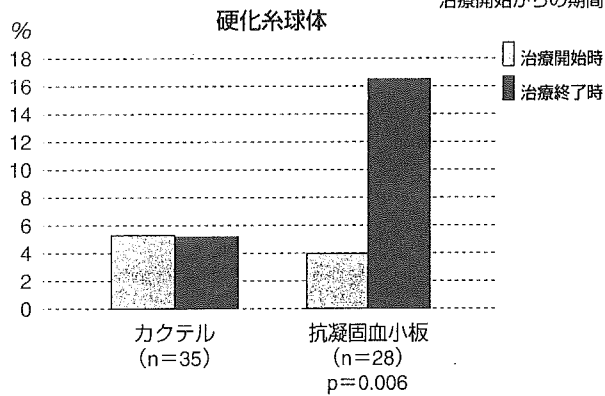
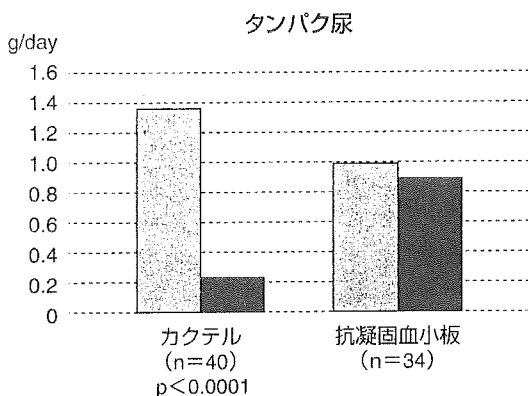
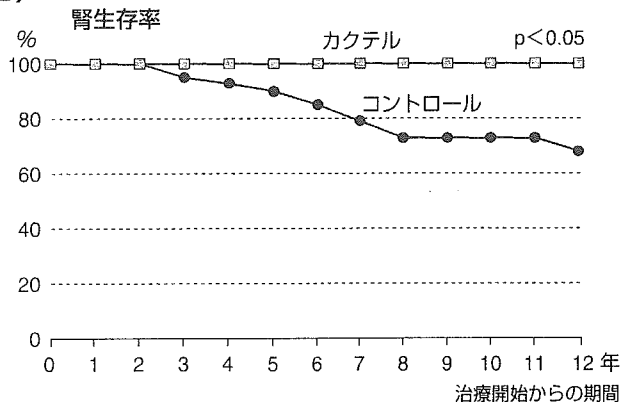
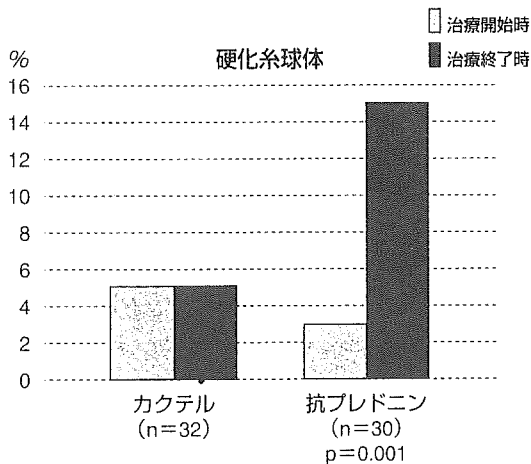
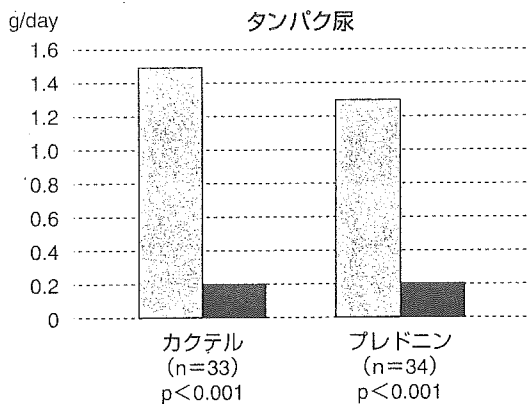


図2 重症型小児IgA腎症の治療

カクテル vs プレドニゾン単独治療 (1994~2001)

吉川徳茂：厚生労働省研究班難治性腎尿路疾患の早期発見、診断、治療に関する研究 (五十嵐隆班長) 報告書：2004

- カクテル群/2年間
Prednisolone
Azathioprine
Warfarin
Dipyridamole
- プレドニゾン群/2年間
Prednisolone



結論
 プレドニゾン単独治療は腎炎の進行を阻止しない

したがって、成人に比べ、少なくとも学童年齢でIgA腎症と診断される方は発見が早いと言えます。まだ病気が進行していない人達を私達小児科医は相手にできるという点が、内科とは違うところだと思います。学校検尿をしていないと、発症から比較的早期の時期にあるIgA腎症の患者さんを見つけることは難しいと思います。

秦——日本オリジナルのデータなのですね。

五十嵐——はい、そういうことになります。

秦——そういう意味でも日本における学校検尿は、スクリーニング的に早期に疾患を見つけて多施設臨床研究で治療をしているという意味では世界に冠たるもので、オリジナリティーの高い研究ということですね。

五十嵐——英文で論文も多く出ていますし、国際学会などでも吉川先生はいつも招待されてデータを発表されておられる、というくらい国際的にも評価されています。

最近の研究について

秦——学校検尿を中心としたIgA腎症のお話を伺ってきましたが、最近、遺伝子に異常のある腎炎について、特に飯島先生はたくさん症例を集めておられると思います。その辺の最近のトピックスを伺いたいと思います。

飯島——ここ数年の腎臓学的なトピックスとしては、大量のタンパクが出ないようなタンパク尿の防止機構がかなり解明されてきて、それによって病気も見つかってきています。今まで糸球体の基底膜が重要であると言われていた時期もあったのですが、それよりも今はポドサイト (podocyte) のスリット膜がタンパク尿の防止機構に重要であるということがわかってきました。



飯島 一誠

秦——それはタンパクの代謝に重要なのですか？

飯島——というよりも、タンパクがすり抜けられないようなタンパク漏出障壁です。そこにスリット膜が非常に重要で、バリアのような役割をしているのです。ネフリン (nephrin) というスリット膜そのものと思われるタンパクが見つかってきています。それが、フィンランドに非常に多く見られるのでこういう名前がついていますが、フィンランド型の先天性ネフローゼ症候群という、生まれてすぐにネフローゼを発症してしまう病気があります。

秦——ネフリンというのは、フィンランドで見つかったのですか？

飯島——主に最初はフィンランドの患者さんから見つかりました。ポドサイトを架橋するスリット膜の主な構成成分がネフリンであろうということが考えられて

いて、その異常で起こってくるのがフィンランド型先天性ネフローゼ症候群ではないかというのは、おそらく間違いないと思います。フィンランドの人にはフィンメジャーとフィンマイナーという特徴的な2つの変異が頻度高く見つかってきているということがわかってきており、ネフリンに関連する遺伝子の異常によってステロイドに反応しない、あるいは先天性ネフローゼ症候群といわれるようなネフローゼが起こってくるのではないということがわかってきています。ネフリンやポドシン (podocin) の異常は欧米では結構見つかるのですが、一方でこれは日本での1つの特徴でもあるのですが、遺伝子異常で起こっていると思われる病態の人の遺伝子変異を調べてみても変異はほとんど見つからないこともあります。ネフリンの異常は見つかるのですが、ポドシンの異常はほとんど見つからないということもわかってきて、何か他の原因となるような遺伝子異常があるのではないかと私は考えております。

五十嵐——飯島先生のおっしゃる通りです。先ほど飯島先生がおっしゃいましたように1999年までは大方の人は、糸球体におけるタンパク尿防止機構として1番大事なのは基底膜であろうと考えていました。基底膜はご存知のように4型コラーゲンの α 鎖の3、4、5が1つのバンドルとなって網の目を作っています。その網の目のサイズよりもアルブミンのサイズが大きいために、アルブミンは基底膜を通過できないとされ、これをサイズバリアといいます。また、ペプチドグリカンなどのようにマイナスに荷電している物質が基底膜に存在しており、マイナスに荷電しているアルブミンが血管の中から外へ出にくくなっています。これをチャージバリアといいます。サイズバリア、チャージバリアの両方が存在するためにアルブミンは糸球体を通過しにくいと考えられていました。最近では、特にポドサイトのスリット膜形成に関係しているタンパクがタンパク尿防止の点で大事であるということがわかってきました。しかし、小児領域に多い微小変化型のネフローゼ症候群の原因はまだわかっていません。

飯島——これに関しては何10年も前からリンパ球の異常ではないかということが言われています。しかし、原因物質は何か、ということになりますと全然見つかっておりません。わかっていることといえば、ステロイドを用いて治療すればタンパク尿が消える、ということです。今、一般的に考えられているのは、本当にT cellなのかはわかりませんが、リンパ球が糸球体の透過性を亢進させるような因子を作っているのではないかと、これはいろんな人がいろんな方法で同定しようと試みていたのですが、残念ながらまだわかっておりません。これを何とかして見つけていこうというのが、これからの非常に大事な仕事であると思います。秦——今まではどちらかという基底膜に物が溜まり、

基底膜の異常が病気の原因となっていると考えられてきたのですが、最近の研究からこれとは異なった機序の存在が明らかになりつつあるということでしょうか？

五十嵐——ネフローゼはそうではなく、より外側にあるポドサイトに変化があると考えられています。微小変化型の腎組織は光学顕微鏡で見ますとポドサイトの変化はないのですが、電子顕微鏡で見ますとポドサイトの形が変わって扁平化し、足突起が見えなくなってぴったりとくっついてしまいます。糸球体血管壁はポドサイト、基底膜、内皮細胞から成る3層構造で構成されています(図3)。内皮細胞は穴だらけですので、タンパクの防止にはなりません。タンパクの透過を防止する主な役割はポドサイトか基底膜のどちらかが担っていると皆が考えてきました。糸球体血管壁のタンパク透過性を亢進するようなファクターがネフローゼではできると考え、以前から研究がされていますが、決定打が出ていない状況です。

飯島——これがなかなかうまくいっていないので、真実かどうかということもわかりません。私が考えていることは、糸球体の基底膜の透過性の亢進因子があったとしても、ポドサイトに何らかのダメージを与えるような物質ではないかと思っています。

秦——それが腎疾患特異的なタンパクであるという可能性もあるのですね。

飯島——はい。今、ヒューマンサイエンス振興財団のプロテオームファクトリーでやっていただいている仕事で微量な特別なタンパクとして何か見つかってくれば非常におもしろいと思っています。

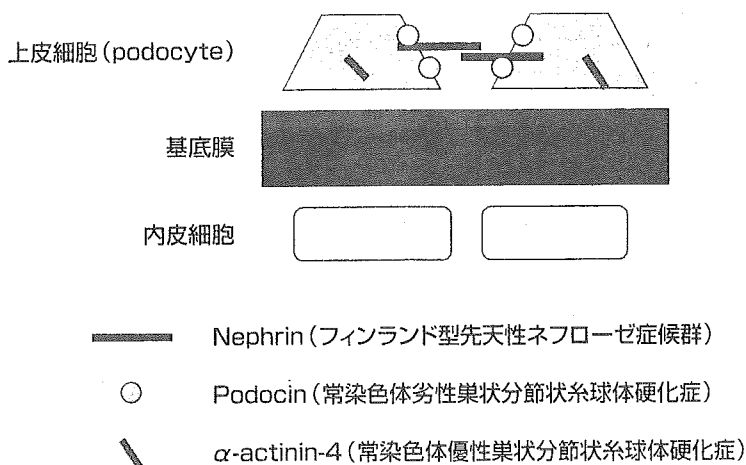
五十嵐——ヘモペキシンというのがありまして、ネフローゼの再発の時に血中の濃度が上がって、尿中にたくさん出てくるということが最近わかってきました。ヘモペキシンは活性酸素を除去する作用もあると言われております。これもプラズマ中のタンパクの異常ということになりますね。感染などを契機にこういうものの活性が上がるようなバックグラウンドのある人が、ネフローゼを発症するという考え方です。このような物質は先程の血管透過性亢進因子に近いのかもしれませんが、ダイレクトに細胞に衝撃を与えている可能性もありますが、これも正しいかどうかわかりません。ネフリンはそもそも γ -グロブリンの構造をしています。ネフリンはポドサイトから作られます。 γ -グロブリンは抗体ですが、系統的に考えますと、細胞接着因子としてもともとあったネフリンのようなタンパクから進化したとも考えられます。 γ -グロブリンのようなネフリンを作るポドサイトにリポポリサッカライドを投与すると、B71タンパクが非常に発現してくるということもありますので、ポドサイトそのものが免疫担当細胞的な性質をもっているのではないかという考えを持つ研究者もおります。

飯島——ネフリンはimmunoglobulin様のモチーフがあって、それ同士がうまく立体構造をとっていると考えられておりますので、五十嵐先生がおっしゃることも一理あるかと思えます。

五十嵐——ただ、これも仮説ですね。Minimal change ネフローゼ症候群発症の本態にはまだ迫っていませんね。

秦——Minimal changeネフローゼ症候群は昔から困っ

図3 糸球体上皮細胞を構成するタンパクの異常がネフローゼの原因になることが明らかになった



ている疾患で、タンパク尿は出ますが、電子顕微鏡で見ても蛍光抗体で見てもわかりませんでした。今は原因に関してはかなり細かい所までわかってきているのでしょうか？

飯島——残念ながら原因に関しては仮説がたくさんあるだけです。

秦——しかし、ポドサイトが免疫細胞の一種であるということは、本当に新しい考え方で興味深いと思います。

五十嵐——そうですね。やはりポドサイトバイオロジーという1つの研究分野が発展したという結果ではないかと思えます。

飯島——あと、透過性因子とは液性因子であるという1つの臨床的証拠になっているのは何かと言いますと、微小変換型のネフローゼでは腎不全になかなかならないけれど、巣状分節性糸球体硬化症 (focal segmental glomerulosclerosis: FSGS) という非常に高い確率で腎不全になってしまうネフローゼの病型があります。そういう人に腎移植をしますと移植直後にタンパク尿が出てくるのが非常に高い確率であるのです。また、FSGS移植後再発時に血漿交換を行うと尿タンパクが減少するということが知られています (図4)。ということは、腎臓に問題があるのではなく流血中にそういうものを引き起こす因子があるのではないかと当然考えられま

すので、それを何とかつかまえないといけないと思います。アメリカではFSGSの透過性因子を一生懸命探しているグループがあり、あるところまではわかってきましたが、まだ同定されていません。

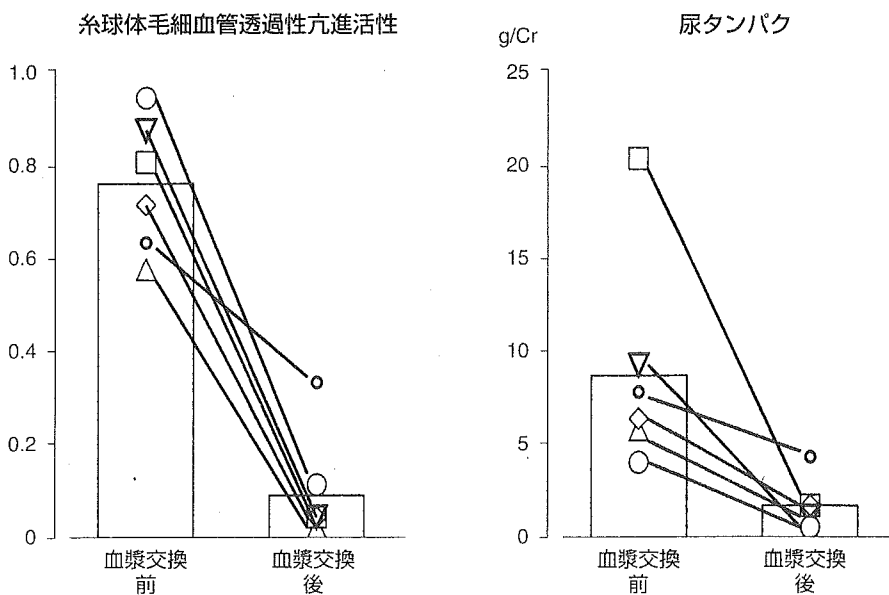
秦——私は形態学が専門なので特にこういうことに興味を持つかもしれませんが、腎臓というのは中胚葉由来の組織でありながら、一方で上皮細胞の性格を示します。そういうことに関するお話はなにかございませんか？

飯島——その答えになるかどうかはわかりませんが、WT1 (Wilms' tumour suppressor gene 1) の異常でなぜDMS (diffuse mesangial sclerosis: びまん性メサンギウム硬化) のようなものが起こってくるのか、などという話題はあります。

秦——WT1は発生初期からポドサイトにしか発現せず、他の部位には全く発現しません。それから成人になってもポドサイトとボウマン嚢にしか発現しません。それがまた不思議なのですが・・・。

五十嵐——ポドサイトは再生しないとされています。一度ダメージを受けると基底膜からはがれてしまいます。例えばIgA腎症では1個の糸球体に成人では大体ポドサイトは300くらいあるといわれています。子供でも同じくらいあると思います。IgA腎症ではポドサイトがはが

図4 FSGS患者血清中の糸球体毛細血管透過性亢進因子



(Savin VJ et.al. N Engl J Med 334: 878-883, 1996より改変)

れて尿中に落ちてきます。新潟大学の先生達を中心となって尿中へ落下したポドサイトの数を測定しています。その数が多い程腎炎では障害が強いと考えられています。さらに、腎生検組織でポドサイトの数を測定して1個あたりの糸球体のポドサイトの数が200くらいまで落ちると糸球体は硬化してゆくと考えられています。ポドサイトがはがれるとタンパク尿が出るだけではなく、二次的に糸球体が癒着したり硬化性の病変に進行してゆくと考えられています。

飯島——五十嵐先生もおっしゃいましたが、ポドサイトも増殖できないとか、一度壊れてしまうとどうしようもなくなってしまいます。糸球体基底膜からはがれてしまうとボウマン嚢と癒着してそこから糸球体硬化が始まるということも言われています。今は糸球体の中の細胞で一番注目を浴びているのはポドサイトだと思います。

五十嵐——少し前まではメサングウムだったのですが・・・。

秦——確かに糸球体というのは極めて高次で複雑な構造をしていますから。今は再生医学が発達していますが、腎臓の再生は非常に難しいと思われまます。

飯島——ポドサイトは非常に高度に分化した細胞で、ほとんど増殖能がありません。だからこそ、このような機能を持っていると思います。それが腎炎になってしまうと大きな問題となってしまうと考えても良いと思います。

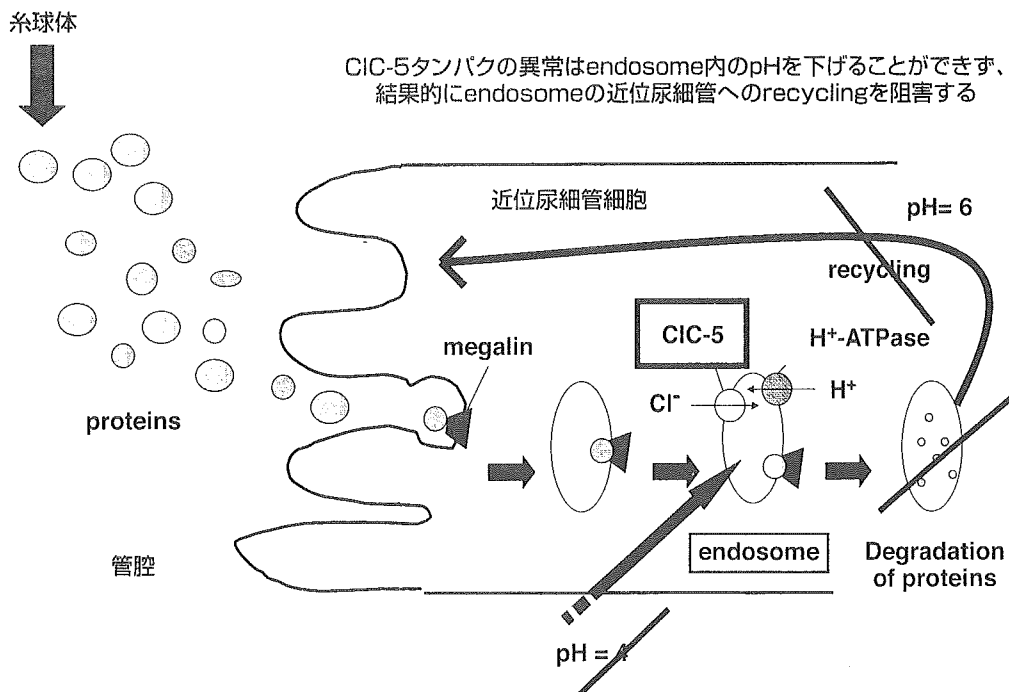
五十嵐——タンパク尿の話で追加したいのですが、血

液の中のタンパク濃度は8g/dLです。ボウマン嚢から原尿が出てきますが、このタンパクの濃度は2mg/dLといわれています。つまり8g/dLから2mg/dLに、少なくとも1/1,000以下に原尿中ではタンパクの濃度は減ります。しかしGFR (glomerular filtration rate) が1日当たり160Lですので、これに2mg/dLをかけると1日3gくらいのタンパクが正常でも原尿中には出ているという計算になります。ところが健康な成人は1日150mg/日くらいのタンパクしか出ていません。その差は何なのかといえますと、恐らくは、糸球体を通じたタンパクは近位尿細管で再吸収されるためだろうと言われていています。実はDent病（低分子タンパク尿症）という病気があります。この病気の原因究明のプロセスを契機に近位尿細管におけるタンパク再吸収のメカニズムがわかってきました。そのメカニズムとは、糸球体を通じたタンパクが近位尿細管のメガリンというタンパクのreceptorとくっついて、細胞内のエンドソームの中に取り込まれます。細胞質はpHが6くらいですが、エンドソーム内のpHは4くらいに下がり、タンパクは線状になり、ライソゾーム酵素の働きにより、アミノ酸に分解されます。この時ライソゾーム膜のクロライドチャンネル5 (chloride channel-5 : ClC-5) と水素イオンATPaseの両方の働きが必要です。ClC-5の異常が日本で提唱された低分子タンパク尿症の、そして英国のDent病の原因であるということがわかったのです(図5)。

秦——これはどのようにしてわかったのですか？

五十嵐——この病気の多くは学校検尿でタンパク尿と

図5 クロライドチャンネル5の異常による近位尿細管におけるタンパク再吸収の異常



して見つかるのですが、分子量が45,000Da以下の小さいタンパクが全タンパクの60%くらいを占めます。ネフローゼではアルブミンを中心とした分子量の大きいタンパクが全体の90%を占めます。低分子タンパク尿症ではタンパク尿が成人で1日に1~3gみられます。この病気は、新潟大学の講師で、後に富山医科薬科大学の教授になられた岡田敏夫先生が日本独特の病気として最初に提唱されました。その後低分子タンパク尿症は、英国のDent病と臨床的にも病因論的にも同じであったということがわかったのです。この病気の研究を通じて、糸球体は確かにタンパク尿防止機構を持っているのですが、それでも3gくらいのタンパクは正常でも原尿中にもれて近位尿細管まで行って再吸収されます。したがって、1日1gのタンパク尿が出ている腎炎の患者さんの糸球体を通過しているタンパクの量は1gではなく、もっとたくさんの量のタンパクが出ていると思われまます。

飯島——尿細管とか周囲の間質などの病変が、実は腎機能と大きく関係しているということが最近になって明らかになってきたわけで、結局糸球体性の疾患で高度のタンパク尿が出てきてもタンパク尿を吸収するという過程で何か尿細管のダメージを受け、そこから線維化が起こり、腎機能が悪くなっていくのだと思います。

秦——今まで糸球体は糸球体、尿細管は尿細管と考えられていましたが、当然これらはつながっているものですから、糸球体におけるろ過の異常が尿細管の再吸収にダメージを与えることは容易に理解できます。

五十嵐——Dent病の患者さんは40~50歳になると腎不全になります。ゆっくりゆっくりと腎機能が悪くなってまいります。

秦——Dent病は尿細管の疾患と関連した疾患の中で、かなり多いのですか？

五十嵐——日本では学校検尿をやっておりますので、Dent病はタンパク尿陽性者の中に見つかります。毎年10名以上の患者さんが発見されていると言われております。

秦——学校検尿から始まって日本の腎臓病学というのは新しい疾患の病因や概念に大きく貢献してきたと思います。今日伺った糸球体のポドサイトの機能と疾患成立機序への関与、あるいは尿細管の再吸収の新しいメカニズムを見つけるきっかけとなったのもその一部だと思います。また、多施設臨床研究によって世界の人達にも認めてもらえるようなデータが出ているという状況も大変重要な成果だと思います。

本日はお忙しい中、貴重なお話を本当にありがとうございました。この座談会は2005年9月26日に行われました。

五十嵐 隆 いがらし・たかし
東京大学大学院医学系研究科 小児医学講座 教授
東京大学医学部附属病院 副院長
東京都生まれ
東京大学医学部医学科卒
医学博士
専門は小児腎臓病学、水電解質代謝。

飯島 一誠 いいじま・かつもと
国立成育医療センター腎臓科 医長
大阪府生まれ
神戸大学大学院医学研究科 博士課程修了
医学博士
専門は小児腎臓学。

秦 順一 はた・じゅんいち
国立成育医療センター 総長
京都府生まれ
慶應義塾大学医学部卒
慶應義塾大学大学院医学研究科病理学専攻修了
医学博士
専門は病理学。

特発性小児ネフローゼ症候群に対するシクロホスファミドと コハク酸メチルプレドニゾロンナトリウムの適応外使用実態調査

日本小児腎臓病学会薬事委員会

矢田菜穂子 本田 雅敬 大友 義之 服部 元史
飯島 一誠 土屋 正巳 伊藤 拓

要 旨

特発性小児ネフローゼ症候群に対するシクロホスファミドとコハク酸メチルプレドニゾロンナトリウムの適応外使用実態調査を行った。特発性小児ネフローゼ症候群患者 2,234 人のうち、シクロホスファミドを使用した患者は 165 人 (7.4%)、コハク酸メチルプレドニゾロンナトリウムを使用した患者は 278 人 (12.4%) であった。頻回再発型ネフローゼ症候群患者 905 人のうち、シクロホスファミドを使用した患者は 148 人 (16.4%)、ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群 260 人のうち、コハク酸メチルプレドニゾロンナトリウムを使用した患者は 154 人 (59.2%) であった。小児腎臓病を専門とする医療機関でシクロホスファミド、コハク酸メチルプレドニゾロンナトリウムはいずれも特発性小児ネフローゼ症候群患者に対し高い割合で適応外使用が行われていた。研第 4 号、医薬審第 104 号「適応外使用に係る医療用医薬品の取扱いについて」に基づいた申請が行われるよう、日本小児腎臓病学会から要望書の提出を行う予定である。

キーワード：適応外使用実態調査，医学薬学上公知，ネフローゼ症候群，シクロホスファミド，メチルプレドニゾロン

序 言

小児科領域で日常的に用いられている医薬品のうち、適応外使用とみなされる医薬品は 4 割程度あるといわれている。適応外使用そのものは違法ではないが、医師が保険適応となる病名をつけることによって健康保険から支払いが行われており、特定共同指導の際に返還を求められる場合がある。また、適応外使用の場合、医薬品副作用被害救済制度の対象外となる可能性がある。

適応外使用の問題解決のために、厚生省健康政策局研究開発振興課長、厚生省医薬安全局審査管理課長通知、研第 4 号、医薬審第 104 号「適応外使用に係る医療用医薬品の取扱いについて」が発出され¹⁾、この通知により、学会等からの要望があり、その医薬品の使用が医療上必要で、効能・効果、用法・用量が医学薬学上公知と認められた場合、臨床試験を新たに実施することなく承認を取得することが可能となった。この通知に基づいた申請により小児科領域でも既に 6 品目で新たに効能・効果、用法・用量の承認がなされている²⁾。

今回、日本小児腎臓病学会薬事委員会は、米国などで既にネフローゼ症候群に対して承認されている、シクロホスファミドとコハク酸メチルプレドニゾロンナトリウムについて適応外使用実態調査を行った。

対象・方法

日本小児腎臓病学会評議員のうち小児腎臓病を専門とする評議員の医療機関 56 施設に、適応外使用実態調査の質問紙表 (図 1) を電子メールあるいはファックスにて送信し、回答を記入した質問紙表をファックスにて返信を依頼した。

成 績

適応外使用実態調査の質問紙表を依頼した医療機関のうち全医療機関から回答を得た。集計結果を表 1 と表 2 に示す。特発性ネフローゼ症候群 2,234 人のうち、シクロホスファミドを使用した症例は 165 人 (7.4%)、コハク酸メチルプレドニゾロンナトリウムを使用した症例は 278 人 (12.4%) であった。頻回再発型ネフローゼ症候群 905 人のうち、シクロホスファミドを使用した症例は 148 人 (16.4%)、ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群 260 人のうち、コハク酸メチルプレドニゾロンナトリウムを使用した症例は 154 人 (59.2%) であった。いずれも健康保険から支払いが行われなかった症

連絡先住所：〒113-0033 東京都文京区本郷 7-3-1
東京大学大学院医学系研究科生物統計学/疫
学・予防保健学 矢田菜穂子