

表1. 患者背景

	バルサルタン群 (n=20)		エナラプリル群 (n=18)		P値
年齢 [歳]	51.8	(3.3)	47.5	(3.8)	n.s
性 [男性/女性]	11/9		15/5		
収縮期血圧 [mmHg]	139.1	(2.8)	136.3	(2.7)	n.s
拡張期血圧 [mmHg]	87.1	(2.0)	85.9	(2.3)	n.s
前降圧薬投与患者	12	(60.0%)	12	(66.7%)	n.s
Ca拮抗薬	11	(55.0%)	10	(55.6%)	n.s
利尿薬	1	(5.0%)	0	(0%)	
$\alpha$ 遮断薬	2	(10.0%)	2	(11.1%)	n.s
$\beta$ 遮断薬	0	(0%)	4	(22.2%)	
$\alpha$ メチルドーパ	1	(5.0%)	0	(0%)	

表2. 患者背景

	バルサルタン群 (n=20)		エナラプリル群 (n=18)		P値
観察期正常血圧患者	7	(35.0%)	6	(33.3%)	n.s
合併症・危険因子					
高脂血症	11	(55.0%)	8	(44.4%)	n.s
高尿酸血症	8	(40.0%)	7	(38.9%)	n.s
糖尿病	1	(5.0%)	0	(0%)	
喫煙	4	(20.0%)	6	(33.3%)	n.s
BMI	23.2	(3.2)	23.9	(3.1)	n.s
前投与薬					
ループ利尿薬	1	(5.0%)	0	(0%)	
高脂血症薬	1	(5.0%)	1	(5.6%)	n.s
尿酸降下薬	3	(15.0%)	4	(22.2%)	n.s
抗血小板薬	8	(40.0%)	6	(33.3%)	n.s
EPA	1	(5.0%)	3	(16.7%)	n.s

表3. 患者背景

	バルサルタン群 (n=20)		エナラプリル群 (n=18)		P値
血清クレアチニン [mg/dl]	1.0	(0.1)	1.1	(0.1)	n.s
クレアチンクリアランス [ml/min]	88.6	(7.6)	86.1	(9.1)	n.s
尿蛋白排泄量 [g/day]	1.1	(0.2)	1.2	(0.2)	n.s
0.5 ≤ <1.0	8	(40.0%)	7	(38.9%)	n.s
1.0 ≤ <2.0	8	(40.0%)	8	(44.4%)	n.s
2.0 ≤	4	(20.0%)	3	(16.7%)	n.s
1日蛋白摂取量 [g/day]	58.1	(4.2)	57.9	(4.3)	n.s
尿中Na排泄量 [mEq/day]	137.1	(15.1)	135.6	(17.5)	n.s
血清LDLコレステロール [mg/dl]	118.9	(6.4)	111.9	(6.4)	n.s
血清トリグリセリド [mg/dl]	142.3	(15.3)	143.1	(18.6)	n.s
血清カリウム値 [mEq/L]	4.2	(0.1)	4.3	(0.1)	n.s

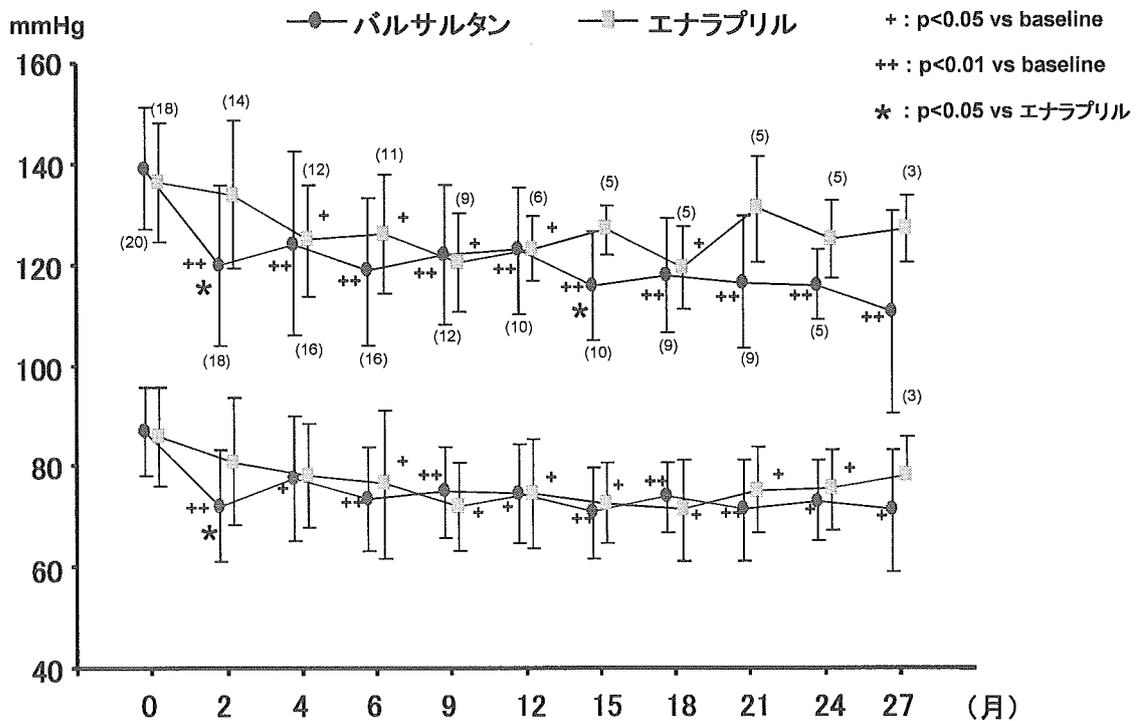


図1. 血圧の推移

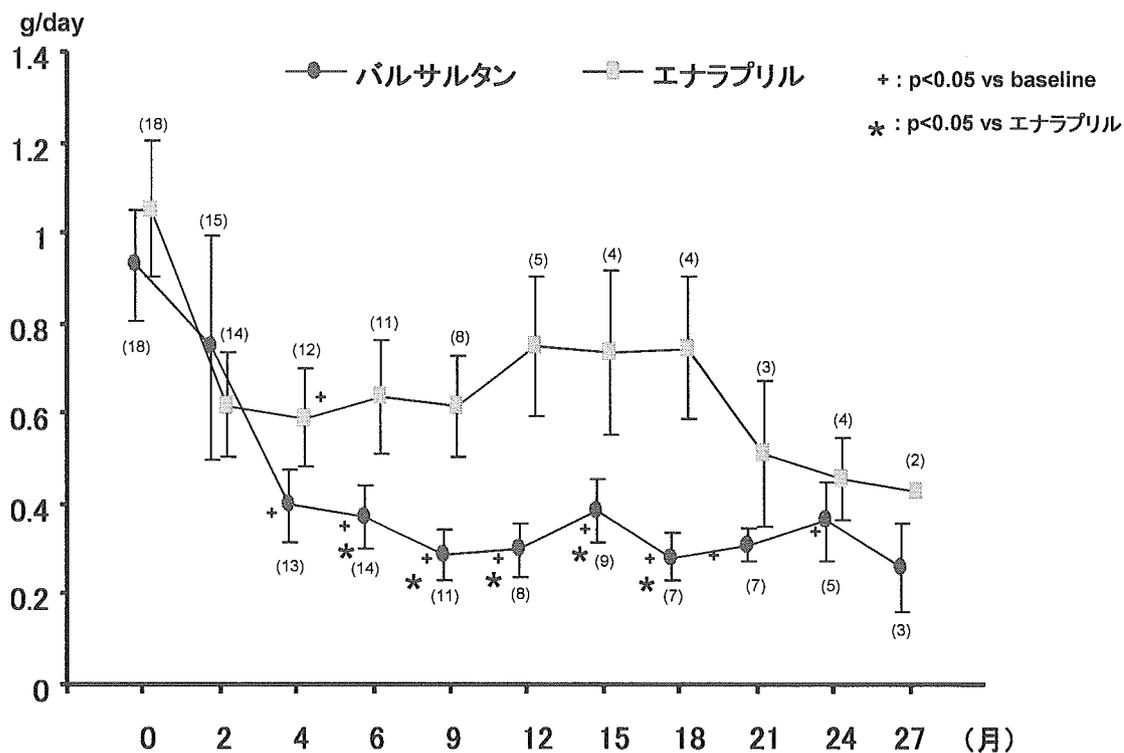


図2. 尿蛋白排泄量の推移

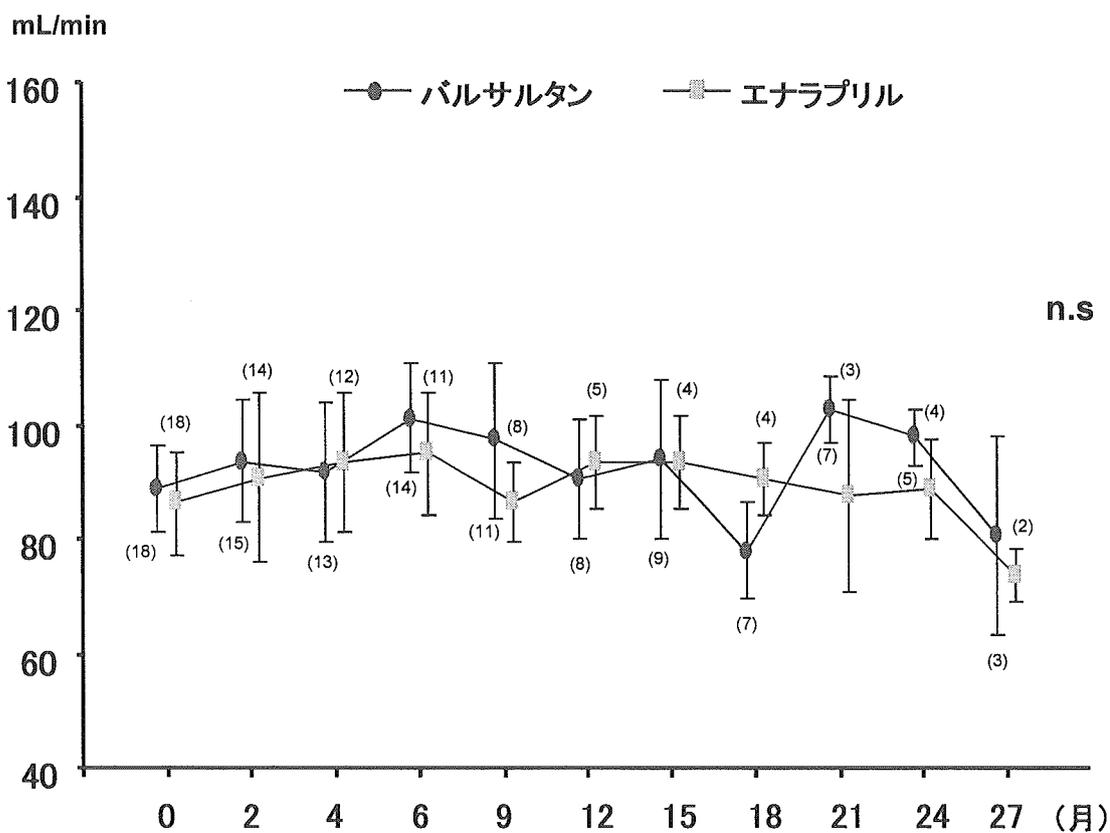


図3. クレアチンクリアランスの推移

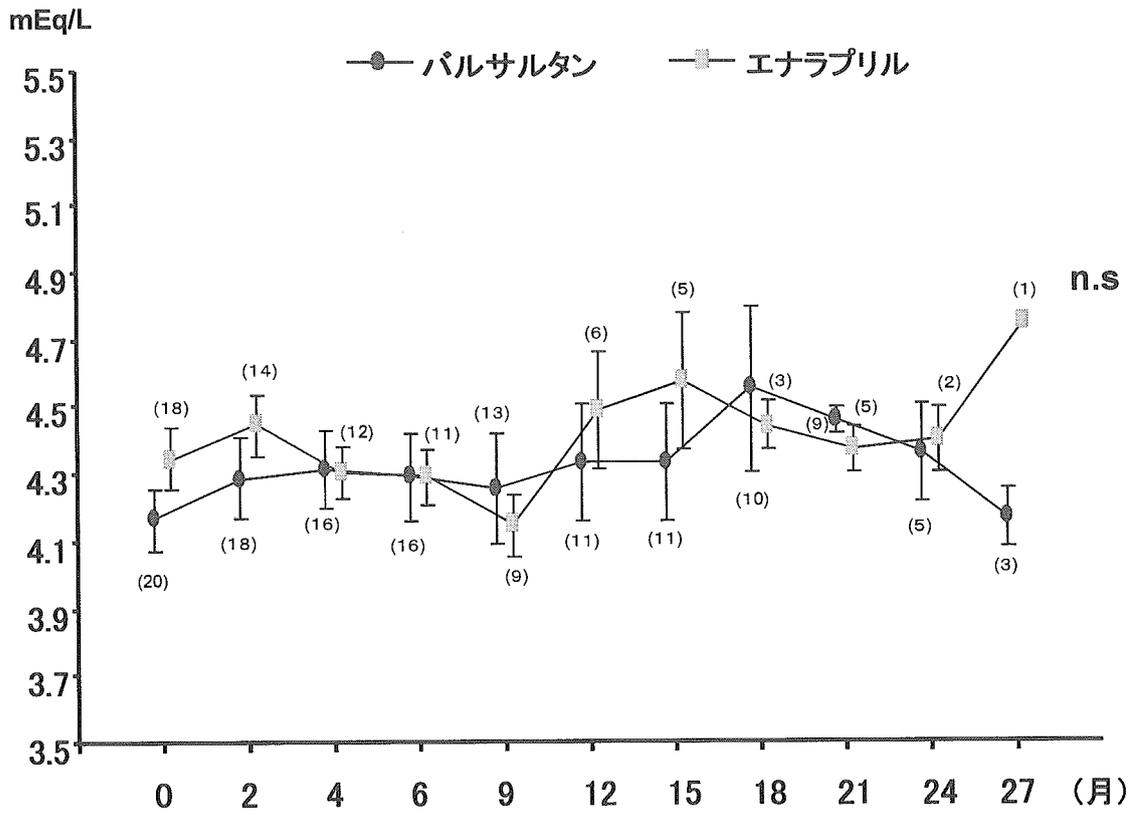


図4. 血清カリウム値の推移

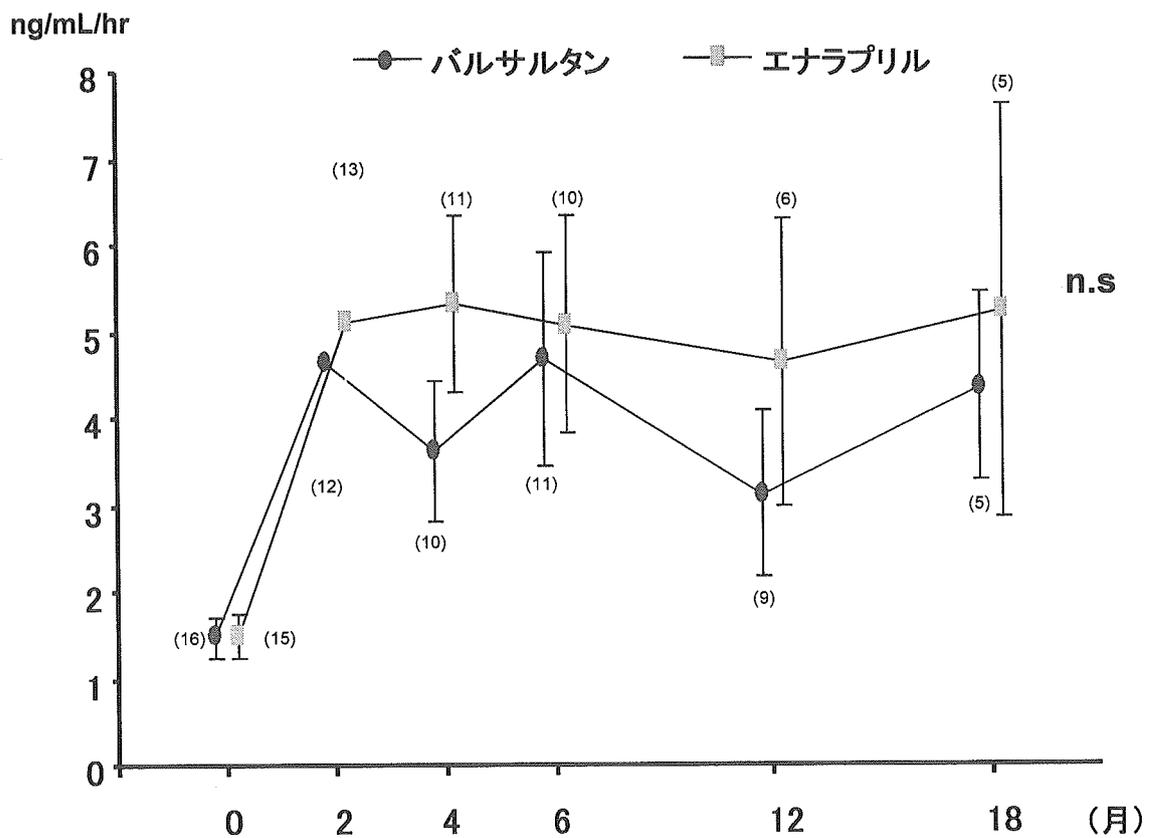


図5. 血漿レニン活性の推移

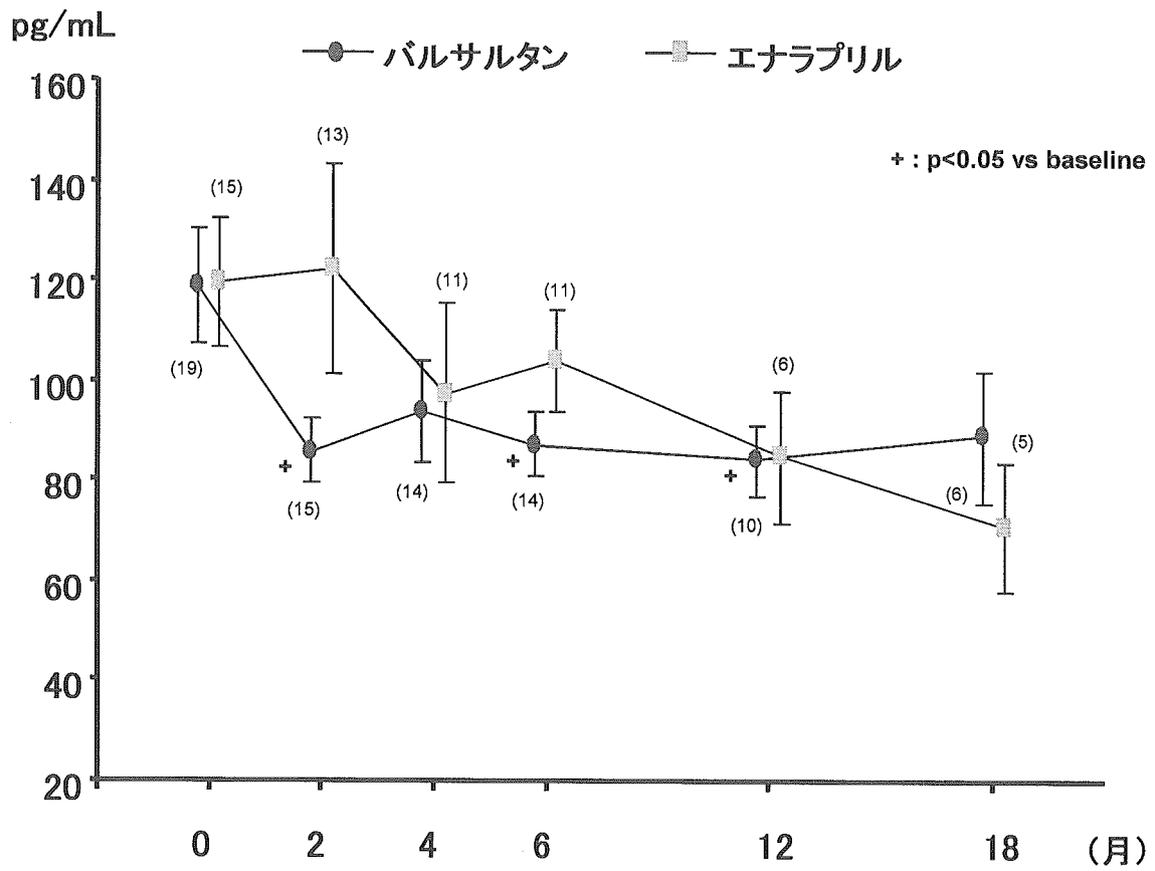


図6. 血漿アルドステロン濃度の推移

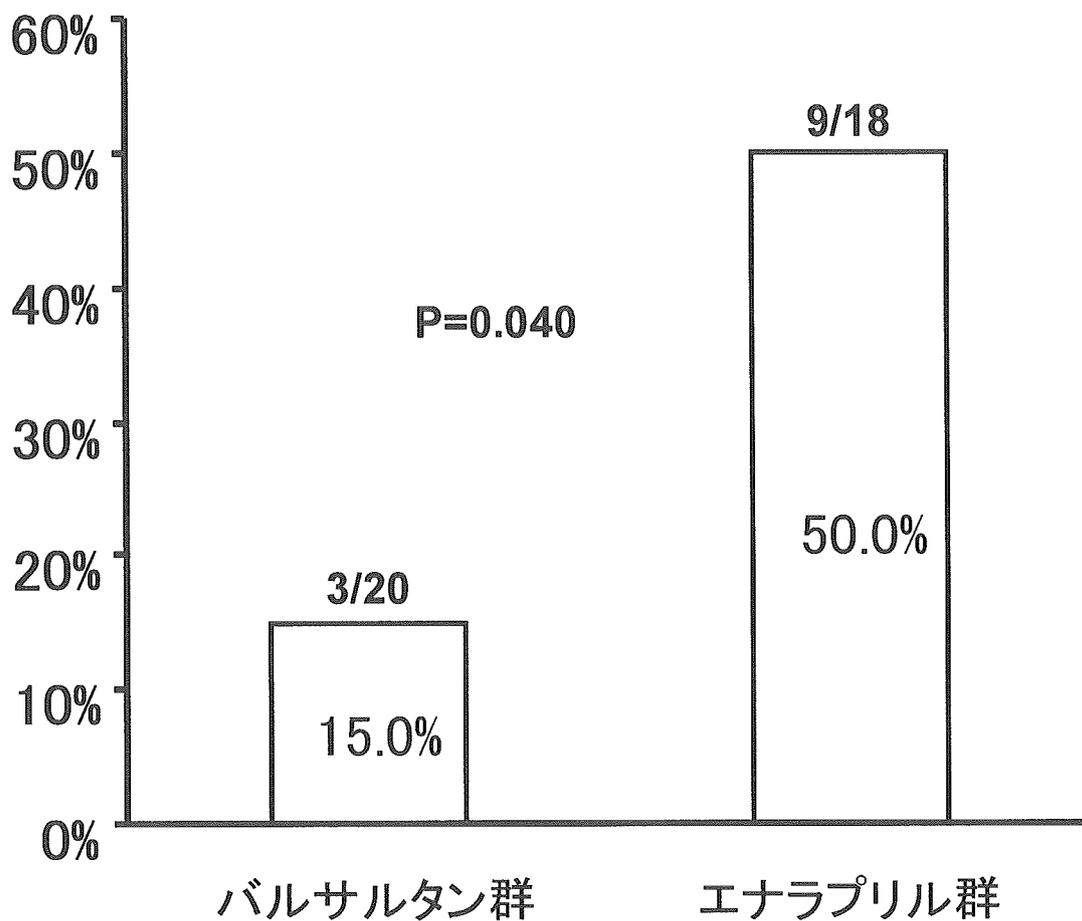


図7. 各群における中止・脱落例の割合

表4. 腎生検時の患者背景

症例数	82例
性別	男性34例 女性48例
年齢	38.7±11.7歳 (12~60歳)
生検時期	1981年~2000年

	良好群	比較的良好群	比較的不良群	不良群	
症例数	5	16	42	19	
年齢	22.8±6.5	37.1±11.2	39.8±11.1	41.6±11.0	$p < 0.01$
男性 (%)	2 (40)	7 (43)	20 (48)	5 (26)	N.S.
高血圧 (%)	1 (20)	3 (19)	9 (21)	10 (53)	N.S.
Cr (mg/dl)	0.74±0.29 (0.3~1.1)	0.81±0.26 (0.5~1.0)	0.93±0.27 (0.4~1.7)	0.97±0.42 (0.5~2.1)	N.S.
Ccr (ml/min)	94±22 (74~124)	96±27 (60~141)	92±33 (22~165)	78±31 (22~134)	N.S.
UA (mg/dl)	5.1±0.7 (3.9~5.8)	5.6±1.4 (3.7~8.1)	5.9±1.5 (2.8~9.1)	6.1±1.5 (3.9~9.7)	N.S.
尿蛋白 (g/日)	0.3±0.2 (0.1~0.5)	0.7±0.6 (0.2~2.4)	1.5±1.1 (0.2~4.4)	2.1±1.7 (0.2~6.9)	$p < 0.01$
観察期間 (年)	15.5±6.4 (5.7~24)	11.2±3.8 (5.2~19.7)	9.7±4.3 (5.2~24.7)	8.5±3.8 (2.9~16.2)	$p < 0.05$

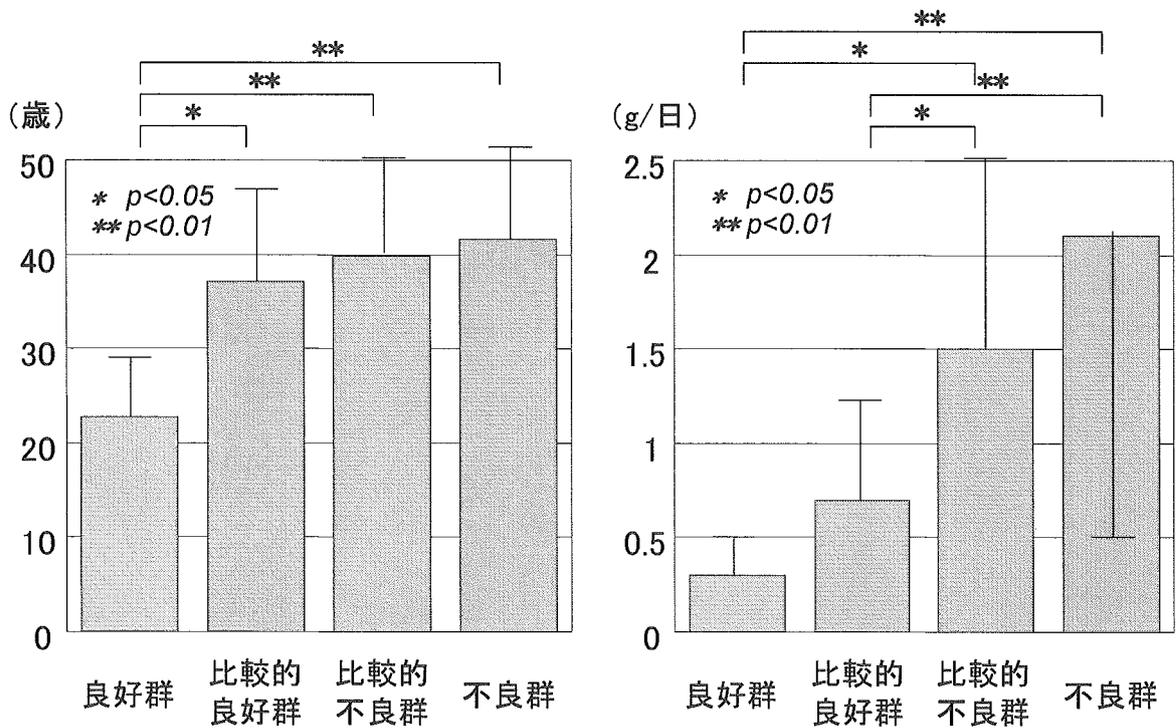


図8. 予後分類別に見た腎生検時の年齢および尿蛋白排泄量

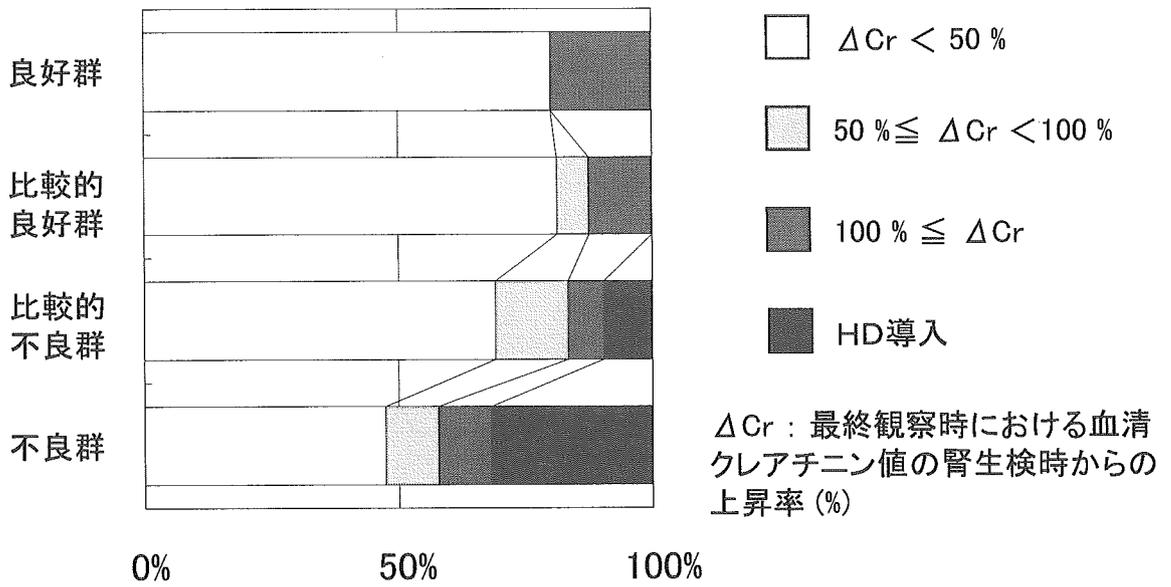


図9. 予後分類別に見た腎機能予後

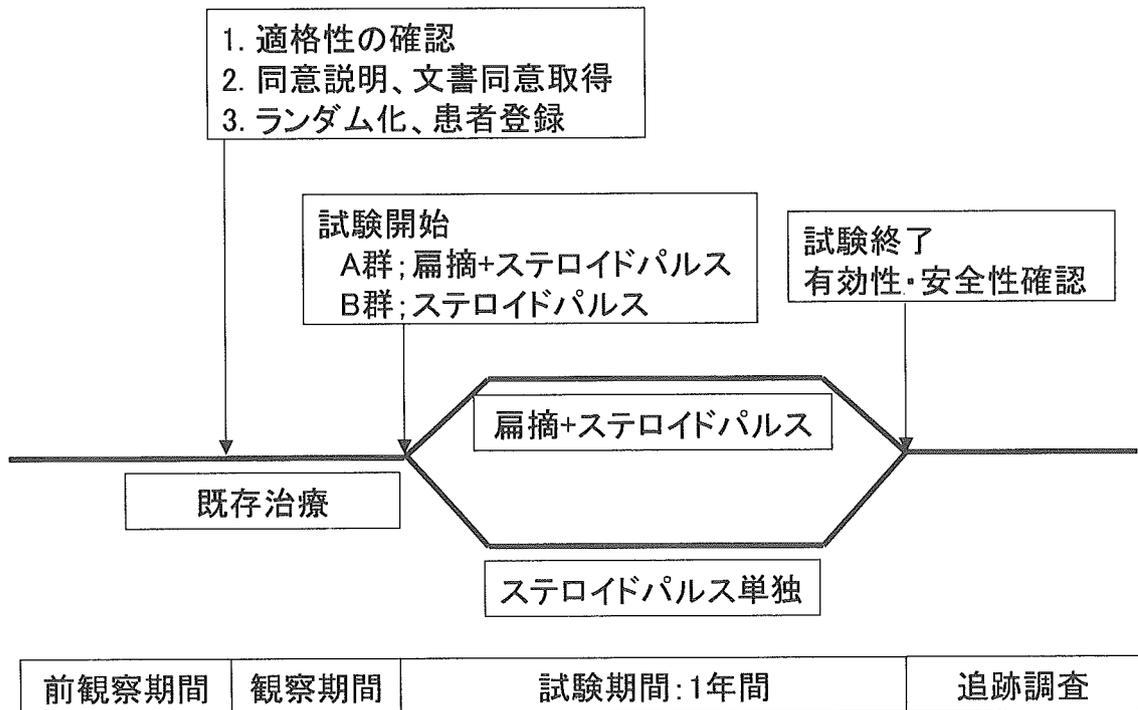


図10. IgA腎症に対する扁桃摘出術とステロイドパルス療法の有効性に関する多施設共同研究の流れ

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）  
各個研究報告書

「IgA 腎症における組織傷害度と治療成績  
：Cox の比例ハザードモデルを用いた多変量解析」

研究協力者：片渕律子  
原三信病院附属腎センター院長

研究要旨

【目的】 IgA 腎症(IgAN)の予後予測における糸球体スコア(GS)の有用性と Steroid 療法の効果を明らかにする事。【対象と方法】 IgAN702 例が対象。GS と予後及び治療成績の関係を Cox の比例ハザードモデルを用いて後ろ向きに検討。GS は細胞増殖、分節性病変(半月体・癒着・分節性硬化)、全節性硬化の点数の合計(1~12)。【結果】 男性 295 例、女性 407 例。観察期間 6.2 年。Steroid 227 例(うちパルス療法 33 例)、ACE-I または ARB241 例に使用。扁桃摘 28 例。尿蛋白/クレアチニン比、血清クレアチニン、組織 grade 分類(GS1,2 ; grade I, GS3,4 ; grade II, GS5,6 ; grade III, GS7,8 ; grade IV, GS9 以上; grade V)が腎死発症を有意に上昇させ、Steroid, ACE-I または ARB、扁桃摘は有意に抑制した。組織 grade I の腎死のハザード比(HR)を 1 とすると grade II~V で 1.8, 6.7, 24.4, 35.1 と grade III 以上で有意に上昇。Grade III 以上で Steroid 治療群とくにパルス群が、非 Steroid 群に比べ腎死の HR を有意に抑制していた。【結語】 GS は IgAN の予後予測に有用であり、GS5 以上では Steroid 療法（特にパルス療法）は有意に予後を改善する。

A. 研究目的

IgA 腎症(IgAN)の予後予測における糸球体スコア(GS)の有用性と Steroid 療法の効果を明らかにする事。

B. 研究方法

1979 年 10 月～2002 年 9 月に腎生検で IgA 腎症と診断され 1 年以上経過観察でき、採取糸球体 10 ヶ以上の 702 例

を対象とした。GS と予後及び治療成績の関係を Cox の比例ハザードモデルを用いて後ろ向きに検討した。GS は細胞増殖、分節性病変(半月体・癒着・分節性硬化)、全節性硬化の点数の合計(1~12)とした。GS により組織 grade 分類を次のように行った。GS1,2 ; grade I, GS3,4 ; grade II, GS5,6 ; grade III, GS7,8 ; grade IV, GS9 以上;

grade V。

(研究の倫理面への配慮)

患者名は使用せず腎生検番号を用いて臨床 Data の解析を行った。

### C. 結果

①男性 295 例、女性 407 例。観察期間 6.2 年。Steroid 227 例(うちパルス療法 33 例)、ACE-I または ARB 241 例に使用。扁桃摘 28 例であった。

②Cox 比例ハザードモデルを用いて臨床パラメーター、治療内容および組織 Grade が腎死発症に及ぼす影響を解析した。尿蛋白/クレアチニン比、血清クレアチニン、組織 grade 分類が腎死発症を有意に上昇させ、Steroid, ACE-I または ARB、扁桃摘は有意に抑制した。

③組織 Grade の腎死発症に対するハザード比は Grade 1 を Control とすると、Grade 2, 3, 4, 5 では 1.8, 6.7, 24.4, 35.1 と Grade 3 では Control に比しハザード比が高い傾向がみられ、Grade 4 以上、すなわち糸球体スコア 7 以上では有意にハザード比が上昇していた。調整変数は年齢、性、収縮期血圧、尿蛋白/クレアチニン比、血清クレアチニン、ステロイド治療、ACE 阻害薬または ARB、扁桃腺摘出術を用いた。

④次に組織 Grade 別にステロイド治療の有無と腎死のハザード比の関係を解析した。Grade 1+2 でステロイド治療なしの群を Control とすると Grade 3 ではステロイド治療ありのハザード比は 2.4、ステロイド治療なしの群は

9.4 とステロイド治療なしの群のみ Control に比し、有意に腎死のハザード比が上昇していた。Grade 4, 5 では Control に比し腎死のハザード比は有意に上昇していましたが、ステロイド治療ありの群は、ステロイド治療なしの群に比べ、Grade 4 では腎死のハザード比は約半分に、Grade 5 では約 5 分の一に低下していた。

⑤さらにステロイド治療の種類と腎死発症に及ぼす影響を検討した。ステロイド治療なしの腎死のハザード比を 1 としたときのステロイド経口投与群、ステロイドパルス群のハザード比は Grade 3 以上で経口投与群 0.7、パルス群 0.2 とステロイドパルス群で有意に腎死のハザード比が低下していた。

④⑤の解析では年齢、性、収縮期血圧、尿蛋白/クレアチニン比、血清クレアチニン、ACE-I 又は ARB 使用、扁桃摘出術施行で調整した。

### D. 考察

IgA 腎症におけるステロイドの有用性は未だ証明されていない。我々も以前より IgA 腎症のステロイド治療に取り組んできた。進行性 IgA 腎症におけるプレドニゾン少量療法の前向き研究ではステロイドによる尿蛋白減少効果のみ証明できたが、長期予後を改善することはできなかった (Katafuchi et al, Am J Kid Dis 41:972-983, 2003)。今回、後ろ向き研究ではあるが、ステロイドパルス療法が腎死のリスクを有意に低下させることが証明された。

## E. 結論

IgA 腎症において糸球体スコアは IgA 腎症の予後予測に有用である。糸球体スコア 5 以上は有意に予後が不良であり、このような症例にはステロイドパルス療法を行うべきである。

## F. 健康危険情報

## G. 知的所有権の出現登録状況

## H. 研究発表

### 1. 論文発表

RITSUKO KATAFUCHI, HARUMITSU KUMAGAI, HIDEKI HIRAKATA

Usefulness of glomerular score as a prognosticator and a guide for treatment in IgA nephropathy

NEPHROLOGY 10, A437, 2005

Ritsuko Katafuchi

Remember Typhoid Fever as a Cause of Acute Nephritic Syndrome Even in Japan  
Internal Medicine 44, 1207-1208, 2005

Ritsuko Katafuchi, Kunio Morozumi, Atsumi Sugitani, Shigeru Horita, Hisao Ito

How quickly can a renal transplant pathological diagnosis be completed? The demands of clinicians and the objections of pathologists

Clinical Transplantation Supple 14, Vol 19: 86-96, 2005

二次性糸球体硬化症

腎と透析 59, 48-52, 2005

### 2. 学会発表

片渕律子、熊谷晴光、平方秀樹

IgA 腎症の予後予測における糸球体スコアの有用性

第 28 回 IgA 腎症研究会

2005 年

片渕律子、二宮利治、水政 透、池田 潔、熊谷晴光

IgA 腎症における組織傷害度と治療成績：Cox の比例ハザードモデルを用いた多変量解析

第 48 回日本腎臓学会

2005 年

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）  
各個研究報告書

「脂肪酸結合蛋白(L-FABP)は、IgA 腎症を含む腎疾患の進行に重要な間質尿細管障害(TID)の進行を抑制する」

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

研究要旨

IgA 腎症を含む腎疾患の予後に、糸球体障害よりも TID が関与していることから、TID の進行抑制が重要である。本研究では、ヒト近位尿細管に発現している L-FABP に注目し、一側尿管結紮モデル(UUO)における L-FABP の病態生理学的役割をヒト L-FABP 遺伝子導入マウス(Tg)を使用し検討した。その結果、UUO の Tg では、sham ope Tg に比べ、有意に腎臓での L-FABP 発現は亢進した。TID の程度は、野生型マウスに比べ、Tg で有意に抑制された。

L-FABP は TID の進行を抑制し、腎保護作用がある事が示された。今後、L-FABP 発現増強薬による IgA 腎症を含む腎疾患治療薬の開発が期待される。

A. 研究目的

IgA 腎症を含む腎疾患の予後には、糸球体病変よりも間質尿細管障害 (TID) が重要である事が広く知られている。私たちは、TID の進行には、脂肪酸ストレスが関与している事を基礎実験で明らかにした。

そこで、ヒト近位尿細管に発現し、細胞内の脂肪酸ストレスを軽減する可能性がある肝臓型脂肪酸結合蛋白 (L-FABP)に注目した。

本研究では、進行性 TID モデルである一側尿管結紮モデル(UUO)における L-FABP の腎保護作用を明らかにする事を目的とする。

B. 研究方法

1.UUO モデル作成

野生型マウス(Wt)の近位尿細管には、L-FABP が発現していないことから、L-FABP 染色体遺伝子導入マウス(Tg)を樹立した。

WtとTgのそれぞれの左尿管を2箇所  
で結紮し、その結紮の間を切断した。  
UUO 作成 2, 4, 7 日後に腎臓を摘出した。

2. 形態学的検討

摘出された腎臓は、カルノア固定液に入れられ、パラフィン包埋された。マッソン染色を行い、TID の程度を評価した。

### 3. 免疫組織化学的検討

間質へのマクロファージ浸潤の程度をF4/80を用いた免疫染色で評価した。間質の線維化の程度をコラーゲン type I の免疫染色で評価した。

近位尿細管におけるL-FABPの発現をL-FABPに対するモノクローナル抗体を作成し、評価した。

### 4. L-FABP, MCP-1, TGF- $\beta$ , HO-1 の遺伝子発現解析

摘出した腎臓からRNAを抽出し、Taqman Real time PCRを用いて、L-FABP, MCP-1, TGF- $\beta$ , HO-1の遺伝子発現を検討した。

5. L-FABP, MCP-1の蛋白発現解析  
摘出した腎臓から蛋白を抽出し、ELISAにより、L-FABP, MCP-1の蛋白発現を定量した。

### 6. 過酸化ストレスの評価

酸化ストレスにより生じた過酸化脂質産物である4-hydroxy-2-nonenal(4-HNE) modified-proteinを検出するため、摘出した腎臓から蛋白を抽出し、SDS-PAGEを行った。4-HNEに対する抗体を用いた。

## C. 結果

### 1. 腎臓でのL-FABP発現

免疫組織化学的検討において、Tgの近位尿細管にL-FABPの発現を認められた。Wtでは、認められなかった。

UUOのTgの腎臓(Tg-UUO)では、sham ope Tgの腎臓(Tg-sham)に比べ、L-FABPの遺伝子・蛋白発現が有意に亢進した。UUOのWtの腎臓

(Wt-UUO)と sham ope Wtの腎臓(Tg-sham)では、L-FABPの発現を認めなかった。

### 2. MCP-1発現の評価

Wt-UUO, Tg-UUOでは、Wt-sham, Tg-shamに比べ、有意にMCP-1の蛋白・遺伝子発現が亢進した。MCP-1の遺伝子発現は、UUO作成4日後に、MCP-1の蛋白発現は、4,7日後にWt-UUOに比べ、Tg-UUOで有意に抑制された。

### 3. TGF- $\beta$ 発現の評価

Wt-UUO, Tg-UUOでは、Wt-Sham, Tg-Shamに比べ、有意にTGF- $\beta$ の遺伝子発現が亢進した。TGF- $\beta$ の遺伝子発現は、UUO作成4日後に、Wt-UUOに比べ、Tg-UUOで有意に抑制された。

### 4. 組織学的なTIDの程度評価

1) 間質へのマクロファージ浸潤の程度評価

Wt-UUO, Tg-UUOでは、Wt-Sham, Tg-Shamに比べ、F4/80陽性細胞の間質への浸潤が有意に強く認められた。UUO作成2,4,7日後に、Wt-UUOに比べ、Tg-UUOで有意にマクロファージ浸潤が抑制された。

2) 間質の線維化の評価

Wt-UUO, Tg-UUOでは、Wt-Sham, Tg-Shamに比べ、コラーゲン type I の陽性領域が有意に広く認められた。UUO作成4日後に、Wt-UUOに比べ、Tg-UUOで有意にコラーゲン type I の産生が抑制された。

### 3) TIDの程度評価

Wt-UUO, Tg-UUOでは、Wt-Sham, Tg-Shamに比べ、TIDが有意に強く認められた。UUO作成4日後に、Wt-UUO

に比べ、Tg-UUO で有意に TID が抑制された。

## 5. 酸化ストレスの評価

### 1)HO-1 発現の評価

Wt-UUO, Tg-UUO では、Wt-Sham, Tg-Sham に比べ、有意に HO-1 の遺伝子発現が亢進した。HO-1 の遺伝子発現は、UUO 作成 2 日後に、Wt-UUO に比べ、Tg-UUO で有意に抑制された。

### 2)4-HNE の Western blot 解析

UUO 作成 7 日後に Wt-UUO において陽性バンドが認められた。Wt-Sham, Tg-Sham, Tg-UUO では、認められなかった。

## D. 考察

腎臓における L-FABP の病態生理学的機能は、明らかにされていない。L-FABP は、脂肪酸以外に過酸化脂質と結合する事が知られており、抗酸化ストレス作用を有することが推測される。肝臓において、L-FABP が酸化ストレスを軽減する事が報告されており、腎臓でも同様の機能が想定される。

UUO モデルにおける TID の進行には酸化ストレスが関与することから、本研究では、UUO モデルを作成し、L-FABP の役割を検討した。その結果、Tg-UUO では、Tg-sham に比べ、有意に L-FABP の蛋白・遺伝子発現は亢進した。腎臓での MCP-1, TGF- $\beta$  の発現、間質へのマクロファージ浸潤、コラーゲン type I の沈着、TID の程度は、Wt-UUO に比べ Tg-UUO で有意に抑制された。また Wt-UUO では、早期の酸

化ストレスを

を反映する HO-1 の遺伝子発現が、Tg-UUO に比べ有意に亢進した。さらに Wt-UUO では、過酸化脂質の蓄積が認められたが、Tg-UUO では認められなかった。これらの結果より、腎臓に発現する L-FABP は、酸化ストレスを軽減し、UUO による TID の進行抑制に関与すると考えられた。

## E. 結論

L-FABP は、IgA 腎症を含む腎疾患の進行に重要な TID の進行を抑制すると考えられる。今後、L-FABP の発現増強薬による腎疾患治療薬の開発が期待される。

## H. 研究発表

### 1. 論文発表

・ Kamijo A, Sugaya T, Hikawa A, Yamanouchi M, Hirata Y, Ishimitsu T, Numabe A, Takagi M, Hayakawa H, Tabei F, Sugimoto T, Mise N, Omara S, Kimura K. Urinary liver-type fatty acid binding protein as a useful biomarker in chronic kidney disease. Mol Cel Biochem. in press, 2006

・ Kamijo-Ikemori A, Sugaya T, Obama A, Hiroi J, Miura H, Watanabe M, Kumai T, Ohtani-Kaneko R, Hirata K, Kimura K: Liver type fatty acid binding protein attenuates renal injury induced by unilateral ureteral obstruction, in submission

### 2. 学会発表

・ 上條敦子、菅谷健、三浦浩史、佐々木浩代、渡辺勉、熊井俊夫、金子律子、木村健二郎：一側尿管結紮モデル(UUO)において脂肪酸結合蛋白

(L-FABP)は、腎保護作用を有する、日本腎臓学会、2005年

・ Kamijo-Ikemori A, Sugaya T, Obama A, Hiroi J, Miura H, Watanabe M, Kumai T, Ohtani-Kaneko R, Hirata K, Kimura K:

Liver-Type Fatty Acid Binding Protein (L-FABP) protects the kidney against the tubulointerstitial damage in unilateral ureteral obstruction (UUO)、アメリカ腎臓学会、2005年

・ 上條敦子、木村健二郎：腎疾患における新規臨床マーカーの開発—尿中脂肪酸結合蛋白（L-FABP）、糸球体障害研究会、2005年

・ 上條敦子、木村健二郎：腎疾患における尿中肝臓型脂肪酸結合蛋白（L-FABP）の意義、関東腎研究会、2006年

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）  
各個研究報告書

「WKY ラット実験的腎障害に対するアジュバントの影響」

研究協力者 柴田孝則  
昭和大学医学部腎臓内科助教授

研究要旨

complete adjuvant (CA)を前処置したWKYラットに、ごく軽度の馬杉腎炎を惹起する量のラビット抗ラット糸球体基底膜抗血清を投与した結果、heterologous phaseからの有意な蛋白尿と高頻度の半月体形成を伴う進行性の馬杉腎炎を誘導した。糸球体の浸潤細胞はマクロファージ優位であったが、Tリンパ球の浸潤も見られた。このモデルでは、autologous phase以降も慢性進行性の経過を示した。CAはWKYラット馬杉腎炎において、免疫担当細胞の活性化により腎炎の増悪に関与すると考えられた。これに対し、CA前処置はWKYラットのアミノヌクレオシド腎症には影響を与えなかった。

A. 研究目的

慢性糸球体腎炎の患者においては急性上気道炎などの感染症がしばしば増悪因子となるが、これには感染による免疫担当細胞の活性化が関与している可能性が考えられる。本研究においては、免疫賦活剤である complete adjuvant (CA) 単独を WKY ラットに前処置し、微量のラビット抗ラット糸球体基底膜抗血清 (nephrotoxic serum: NTS) による馬杉腎炎とアミノヌクレオシド (puromycin aminonucleoside: PAN) 腎症 (PAN 腎症) に対する影響を検討した。

B. 研究方法

CAとPBSのエマルジョンを14日前に皮下に注射したラットとPBS処置のラットに対し、day 0 にごく軽度の馬杉腎炎を誘導する量のNTS (1.25  $\mu$ l/ラット) を1回静注し馬杉腎炎を惹起させ、蛋白尿と腎の組織病変を検討した。同様にCAを前処置したラットとPBS前処置のラットに対し、PAN 20 mgを1回腹腔内に投与しPAN腎症を惹起させ、蛋白尿と腎の組織病変を検討した。

(倫理面への配慮)

昭和大学動物実験委員会の承認を得て実験を行った。

### C. 結果

CA 前処置 WKY ラット馬杉腎炎群 (CA 群) では有意な蛋白尿が day 2 で出現し、day 14 で平均 196 mg/day と高度となったのに対し、PBS 前処置 WKY ラット馬杉腎炎群 (PBS 群) では軽微な蛋白尿を認めるのみであった。病理組織学的には、CA 群では、day 4 で糸球体に半月体が出現し、day 14 で半月体形成率は 63 %となった。PBS 群の半月体形成率は day 7 の 13 % をピークに以後減少した。浸潤細胞の検討では、CA 群では、顕著な ED-1 陽性細胞の浸潤と有意な CD3 陽性細胞の浸潤を認めたが、PBS 群ではわずかに認めるのみであった。PAN 腎症では、CA 前処置群と PBS 前処置群では蛋白尿と腎の組織病変には差が認められなかった。

### D. 考察

WKY ラットを用いた実験的腎障害に対するアジュバントの影響を検討した結果、馬杉腎炎では CA 前処置で蛋白尿、病理組織所見ともに著明な増悪を認めたが、PAN 腎症では影響は認められず、その増悪における糸球体側の要因として糸球体内皮細胞障害が関与する可能性が考えられた。

既に我々は、BN ラットに CA 前処置をすることにより半月体形成を伴う severe な増殖性の馬杉腎炎を誘導することができることを報告した (Mukai K, et al. Clin Exp Nephrol, 2005)。WKY ラットでは、BN ラットとは異なりマクロファージのみなら

ず T リンパ球の浸潤も認めており、また病変も autologous phase 以降も進行性であるなど、ラットの系による組織障害機序の差異が示唆され興味深い。今後、浸潤細胞のさらなる解析、内皮細胞障害の意義等について検討を進めたい。

CA による WKY ラット馬杉腎炎の増悪には、CA による直接的な免疫担当細胞の活性化が考えられる。現在、その機序として、CA と免疫担当細胞上の toll-like receptor との interaction を推測しており、腎炎増悪における innate immunity の関与について検討している。

本モデルは感染を契機とした腎炎増悪機序を解析する上で有用と思われる。

### E. 結論

WKY ラットに CA 単独を前処置した後に微量の NTS を投与したところ、高頻度の半月体形成性病変を伴う進行性の馬杉腎炎を誘導することができ、その発症に CA による免疫担当細胞の活性化が関与していることが示唆された。これに対し、CA 前処置は WKY ラットの PAN 腎症には影響を与えなかった。

### F. 健康危険情報

なし

### G. 知的所有権の出願・登録状況

なし

## H. 研究発表

### 1.論文発表

加藤謙一、柴田孝則、向井一光 他.  
Wistar-Kyoto ラット実験的腎障害におけるアジュバント前投与の影響について. 昭和医会誌 65: 55-67, 2005.

### 2.学会発表

加藤謙一、柴田孝則、向井一光 他.  
Wistar-Kyoto (WKY) ラット実験的腎障害におけるアジュバント前投与の影響について. 第 48 回日本腎臓学会学術総会 (横浜、2005. 6)

Kato K, Shibata T, Mukai K, et al.  
Effects of adjuvant pretreatment on Wistar-Kyoto (WKY) rats with experimentally-induced nephropathy. 3rd World Congress of Nephrology, 18th Congress of the International Society of Nephrology (Singapore, 2005. 6)

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）  
各個研究報告書

「小児 IgA 腎症のパラダイムシフト」

研究協力者 服部元史  
東京女子医科大学腎臓小児科教授

**研究要旨**

小児期発症の IgA 腎症を成人期までキャリアオーバーさせることなく完治させ、さらに小児期特有の問題（とくに成長障害）に十分配慮した治療法を確立することを目的に、扁桃腺摘出＋ステロイドパルス療法、後療法として、ミゾリビン投与の治療効果と副作用を検討した。6ヶ月までの短期治療効果では、蛋白尿、血尿ともに改善がみられ、ステロイドパルス療法に伴う特記すべき副作用はみられなかった。治療効果と副作用については引き続き注意深い観察が必要ではあるが、寛解には至っていないものの尿所見の改善が認められ、その有用性が示唆された。

**A. 研究目的**

小児期発症の IgA 腎症を成人期までキャリアオーバーさせることなく完治させ、さらに小児期特有の問題（とくに成長障害）に十分配慮した治療法の確立することを目的に、扁桃腺摘出＋ステロイドパルス療法、後療法として、ミゾリビン投与の治療上のポテンシャルについて検討した。

**B. 研究方法**

1. 対象

糸球体性血尿があり蛋白尿陽性、また腎生検にて急性分節性病変を認め、小児期発症の IgA 腎症患者 12 例（平均年齢 17.3 歳）を対象とした。急速進行性腎炎例は除外した。本プロトコ

ール開始以前におけるステロイドおよび免疫抑制薬投与などの治療歴は問わないが、プロトコール開始までに中止することとした。

2. 方法

扁桃腺摘出術施行の 1～24 週間後からステロイドパルス療法；メチルプレドニゾン 20mg/kg/回（最高 500mg）点滴静注を 3 日間連続で 4 日休みとする 1 クールを、計 3 クールを施行し、後療法としてミゾリビン 4mg/kg/日（最大 150mg）を分 1 投与した。パルス療法開始から 6ヶ月時点までの血尿・蛋白尿、腎機能、血清 IgA 値の推移と治療経過中の有害事象について検討した。

### C. 結果

尿中の蛋白/Cr 比は平均 1.28 から 0.52 まで減少し、同様に尿沈渣赤血球 (/HPF) も平均 47.2 から 24.2 まで改善した。血清 IgA 値は術後早期から顕著に低下し、平均 218mg/dl から 135mg/dl まで低下した。治療に伴う重篤な有害事象はなく、短期間ではあるがステロイドによる成長抑制や満月様顔貌、耐糖能異常、重症感染症などはみられなかった。なお、この期間中に腎機能低下が進行した症例は認められなかった。

### D. 考察

小児 IgA 腎症の中には、ステロイド治療にて短期的な効果（とくに蛋白尿減少効果）は得られたものの、その後のステロイド減量・中止過程で再燃し、成人期までキャリアオーバーする症例が少なからず存在する。特に、蛋白・血尿を認める症例では、慢性病変の蓄積に加えて、急性炎症の持続が示唆され、今後慢性腎不全に進行することが危惧される。一方では、持続する急性炎症を断ち切ることを目的として、扁桃腺摘出＋ステロイドパルス療法＋ステロイド後療法プロトコールが、IgA 腎症を完治させる可能性が示されている。しかしステロイド後療法が小児の身体発育に及ぼす弊害は避けがたいのが実情である。

本研究は、長期ステロイド内服による成長障害や肥満などの問題を避けるため、後療法にミゾリビンを投与する扁桃腺摘出＋ステロイドパルス療

法の治療効果を検討するものである。その結果、短期成績ではあるが蛋白尿、血尿、円柱尿の改善が認められ、成長障害や満月様顔貌、肥満など、小児期に問題となるステロイドの副作用を避けうる可能性が示唆された。

本プロトコールが、急性病変を有し発症した小児 IgA 腎症の first-line therapy となり、腎炎の完治に導くことが可能なのか、またミゾリビンが、腎炎の病勢を抑え維持する後療法として適当であるかどうかについては、慎重な経過観察が必要であると考えた。

### E. 結論

小児 IgA 腎症に対する扁桃腺摘出＋ステロイドパルス療法、ミゾリビン後療法による 6ヶ月までの治療成績では、尿所見に改善がみられ、重大なステロイドの副作用も回避された。

### F. 健康危険情報

該当せず

### G. 知的所有権の出現登録状況

該当せず

### H. 研究発表

#### 1. 学会発表

秋岡祐子、高橋和浩、藤枝幹也、服部元史・小児IgA腎症に対する扁桃腺摘出＋ステロイドパルス療法、後療法ミゾリビンの短期効果・第49回日本腎臓学会学術総会演題発表予定・2006