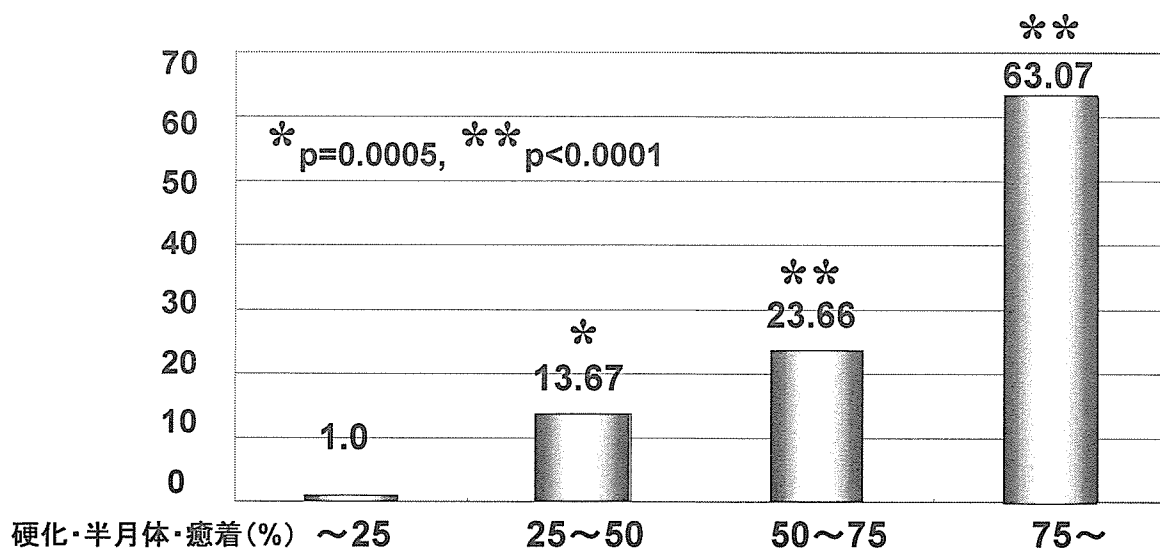


図7.



調整変数: 年齢、性、UP/UCR、SCr、SBP、Steroid治療の有無、ACE-IまたはARB使用の有無、扁桃の有無

§ このモデルに間質線維化を加えると、2+以上の症例ではそれ未満の症例に比べ、腎死のハザード比が2.72倍に有意に増加した。

図8.

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 腎症の組織分類の解析
： AND 分類と OR 分類

研究協力者 片渕 律子
国立病院機構福岡東医療センター

研究要旨

硬化・半月体・癒着の%について、AND 分類と OR 分類のいずれが予後の予測により適しているかを明らかにすることを目的に今回の検討を行った。AND 分類とは硬化または半月体または癒着を示す糸球体の%（すなわち硬化を示す糸球体と半月体を示す糸球体と癒着を示す糸球体を足し合わせたもの）により分類する方法とした。分類の区切りは<25%、25～50%、50～75%、75%≤とした。OR 分類とは、硬化を示す糸球体または半月体を示す糸球体、または癒着を示す糸球体のいずれかのうち最も多い%による分類法である。いずれの病変もないもの、予後良好群、いずれかの病変を有する糸球体が 10%未満の症例を予後比較的良好群、10%以上 30%未満の症例を予後比較的不良群、30%以上を予後不良群とした。対象は福岡赤十字病院で腎生検を受け、1年以上経過観察でき、採取糸球体が 10 個以上の IgA 腎症 702 例。OR 分類においても腎生存率に差はみられた。OR 分類において硬化 30%≤または半月体 30%≤または癒着≤30%、すなわち予後不良群の 161 例を AND 分類にあてはめると、AND 分類 25～50%31 例と 50～75%83 例、及び 75%以上 47 例の腎生存率に有意差を認め、75%以上で有意に腎生存率が低かった。すなわち OR 分類予後不良群には予後の異なる集団が混在していた。したがって IgA 腎症の組織障害度分類として OR 分類より AND 分類が適していると思われた。AND 分類のうち 25%未満,25%以上 50%未満,50%以上 75%未満、75%以上の 4 群に分けた分類が最も予後を反映しており、IgA 腎症組織重症度分類として有用であると思われる。

A. 研究目的

我々は硬化・半月体・癒着病変を 10%と 30%で区切ると症例数が予後不良群に偏りすぎること、硬化・半月

体・癒着病変を 25, 50, 75%で区切ると予後をより明確に分けることができると報告した。その際、硬化・半月体・癒着病変を有する糸球体の%に

よる分類に AND 分類と OR 分類があり、OR 分類だと 10%、30%で区切っても予後が明確に分けられるとの指摘を受けた。

IgA 腎症の組織分類に際し、硬化・半月体・癒着の%について、AND 分類と OR 分類のいずれが予後の予測により適しているかを明らかにすることを目的に今回の研究を行った。

B. 研究方法

対象：福岡赤十字病院で腎生検された IgA 腎症のうち 1 年以上経過観察でき、採取糸球体が 10 個以上の 702 例。

方法：AND 分類と OR 分類の概要を図 1. に示す。

AND 分類とは硬化または半月体または癒着を示す糸球体の%（すなわち硬化を示す糸球体と半月体を示す糸球体と癒着を示す糸球体を足し合わせたもの）により分類する方法で、分類の区切りは<25%、25～50%、50～75%、75%≤とし、それぞれ、軽症群、中等症群、重症群、最重症群とした。

OR 分類とは硬化を示す糸球体または半月体を示す糸球体、または癒着を示す糸球体のいずれかのうち最も多い%による分類である。いずれの病変もないもの、予後良好群、いずれかの病変を有する糸球体が 10%未満の症例を予後比較的良好群、10%以上 30%未満の症例を予後比較的不良群、30%以上を予後不良群とした。

両分類で累積腎生存率を解析し、また、OR 分類の群ごとに AND 分類を適用し、予後の異なるグループが混在して

いないか検証した。

（研究の倫理面への配慮）

対象症例の個人情報の保護について配慮した。

C. 結果

1. 各分類法の症例数

OR 分類では 0% 38 例 (5.4%)、10%未満 186 例 (26%)、10～30% 317 例 (45%)、30%以上 161 例 (23%) であった。

AND 分類では 25%未満 317 例 (45%)、25～50% 215 例 (31%)、50～75% 119 例 (17%)、75%以上 51 例 (7.3%) であった。

2. OR 分類と AND 分類の関係

それぞれの分類法による症例数の関係を図 2 に示す。

OR 分類 10%未満の症例は 186 例で、このうち AND 分類で 181 例 (97%) が 25%未満であった。OR 分類で 10～30%の症例は 317 例で、これらの症例を AND 分類に当てはめると 25%未満 98 例 (31%)、25～50%179 例 (56%)、50～75%36 例 (11%)、75%以上 4 例 (1.3%) であった。OR 分類で 30%以上の症例は 161 例で、これらの症例を AND 分類に当てはめると 25～50%31 例 (19%)、50～75%83 例 (52%)、75%以上 47 例 (29%) と、幅広く分布していた。

3. OR 分類（区切り：10, 30%）による累積腎生存率

OR 分類による 4 群の累積腎生存率を示す（図 3）。OR 分類 0%では腎死例がないため統計学的には有意差

検定はできなかったが、OR 分類によって各群の腎生存率は異なり、この分類でも予後の予測は可能であることが推測された。

4. OR 分類の各群における AND 分類別腎生存率

OR 分類 10%未満の 186 症例のうち AND 分類で 25%未満の 181 例と 25～50%の 5 例の間には腎生存率に差はなかった。また、OR 分類 10～30%の 317 例のうち、AND 分類で 25%未満 98 例と、25～50%の 179 例、50～75%の 36 例の 3 群の間では腎生存率に有意差はみられなかった。しかし、OR 分類 30%以上の 161 例中、AND 分類 25～50%31 例と 50～75%83 例、及び 75%以上 47 例の腎生存率に有意差を認め、明らかに AND 分類 75%以上で有意に腎生存率が低かった (図 4)。

5. AND 分類と OR 分類による累積腎生存率の比較

10%、30%に区切った AND 分類と 25%、50%、75%で区切った AND 分類、および 10%と 30%で区切った OR 分類による累積腎生存率を図 5 に示す。AND 分類 25,50,75%区切りの分類は各群の腎生存率に開きがあり、予後の予測に最も適していることが示唆された。

D. 考察

今回、OR 分類でも腎生存率に差がみられ、予後の予測は可能であることがあきらかになった。以前の我々の Cox ハザードモデルを用いた多変量解析において、多彩な IgA 腎症の組織変化

のうち、独立して予後を左右する因子として上げられた糸球体病変は半月体を中心とする分節性病変、すなわち係蹄壁の壊死、半月体、分節性硬化、癒着などであった。しかもこれらの病変は混在することが多く、半月体形成を中心とする一連の炎症の過程を表すものであらうと思われる。とすれば、これらの病変のうちのいずれかの病変を有する糸球体の%で分類する AND 分類のほうが分類としては理にかなっているのではないかと思われる。

E. 結論

IgA 腎症の組織障害度分類として OR 分類より AND 分類が適している。糸球体硬化 (分節性、全節性)、半月体、癒着、係蹄壁壊死のいずれかの病変を有する糸球体の% (これらの病変を有する糸球体を足し合わせたもの) を 25%未満,25%以上 50%未満,50%以上 75%未満、75%以上の 4 群に分けた分類が最も予後を反映しており、IgA 腎症組織重症度分類として有用であると思われる。

F. 健康危険情報

なし

G. 知的所有権の出現登録状況

なし

H. 研究発表

1. 論文発表

Bo Zhang, Ritsuko Katafuchi, Hiroaki

Arishima, Akira Matsunaga, Kerry-Anne Rye, Keiji Saku

Effects of atrovastatin and apo-A-I/phosphatidylcholine discs on triglyceride-rich lipoprotein subfractions as characterized by capillary isotachopheresis

Clinical Chimica Acta 373:55-61, 2006

Katafuchi R, Kumagai H, Hirakata H

Relationships between mesangial proliferation and ominous lesions such as sclerosis, tuft adhesion or crescent, and between active and chronic lesions: Proposal for revision of classification by committee of IgA nephropathy in Japan.

Nephrology 11:A59-60,2006

Hirakawa M, Tsuruya K, Yotsueda H, Tokumoto M, Ikeda H, Katafuchi R, Fujimi S, Hirakata H, Iida M

Expression of synaptopodin and GLEPP1 as markers of steroid responsiveness in primary focal segmental glomerulosclerosis. Life Sci 79:757-763, 2006

Nakayama M, Nagata M, Hirano T, Sugai K, Katafuchi R, Imayama S, Uesugi N, Tsuchihashi T, Kumagai H

Low-dose prednisolone ameliorates acute renal failure caused by cholesterol crystal embolism. Clin Nephrol 66: 232-239, 2006

片渕律子, 土本晃裕, 池田 潔, 筒 信隆, 平方秀樹

「糖尿病に合併した半月体-腎生検所見からステロイド治療の是非を問う-」

腎と透析 61 : 307-314, 2006

片渕律子

腎病理診断の臨床への応用: IgA 腎症における病理所見の有用性-福岡赤十字病院での臨床経験より-

腎と透析 62 : 312-319, 2006

2. 学会発表

片渕律子、熊谷晴光、平方秀樹

「IgA 腎症における組織所見の解析: 増殖性病変と半月体・硬化病変の関係及び急性変化と慢性変化について」

第 29 回 IgA 腎症研究会 2006

片渕 律子、土本 晃裕、熊谷 晴光、長田 道夫

腎生検病理診断コンサルテーション 病理 C-2

半月体様病変と IgA 沈着を伴う糖尿病性腎症の一例: 半月体と半月体様病変の区別はつくのか?

第 49 回日本腎臓学会学術集会 2006

永田 雅治、片渕 律子、二宮 利治、熊谷 晴光、平方 秀樹

IgA 腎症における腎生検時尿蛋白と末期腎不全発症との関係

第 49 回日本腎臓学会学術集会 2006

土本 晃裕、篠崎 倫哉、片渕 律子、水政 透、辰元 為仁、福長 直也、黒木 裕介、池田 潔、熊谷 晴光

IgA 腎症の組織変化の進行における Steroid の効果: 反復腎生検を用いて 第 49 回日本腎臓学会学術集会 2006

Ritsuko Katafuchi, Toshiharu Ninomiya, Tohru Mizumasa, Kiyoshi Ikeda, Harumitsu Kumagai, Hideki Hirakata

The efficacy of steroid pulse therapy in IgA nephropathy: A multivariate analysis

using Cox' s proportional hazard model
11th International Symposium on IgA
nephropathy

片渕律子、土本晃裕、四枝英樹、池田
潔、平方秀樹

「IgA 腎症の組織分類の解析：AND 分
類と OR 分類」

第 30 回 IgA 腎症研究会 2007

AND分類

糸球体 with (硬化 or 半月体 or 癒着)
 = (糸球体 with 硬化) + (糸球体 with 半月体) + (糸球体 with 癒着)

→

| | |
|--------|--------|
| <25% | → 軽症群 |
| 25~50% | → 中等症群 |
| 50~75% | → 重症群 |
| 75% ≤ | → 最重症群 |

OR分類

| 糸球体 with 硬化 | 糸球体 with 半月体 | 糸球体 with 癒着 |
|-------------|--------------|-------------|
| 0% | 0% | 0% |
| <10% | or <10% | or <10% |
| 10~30% | or 10~30% | or 10~30% |
| 30% ≤ | or 30% ≤ | or 30% ≤ |

(AND分類に直すと9~27%の範囲をとりうる%)
 (AND分類に直すと10~87%の範囲をとりうる%)
 (AND分類に直すと30~100%の範囲をとりうる%)

図1.

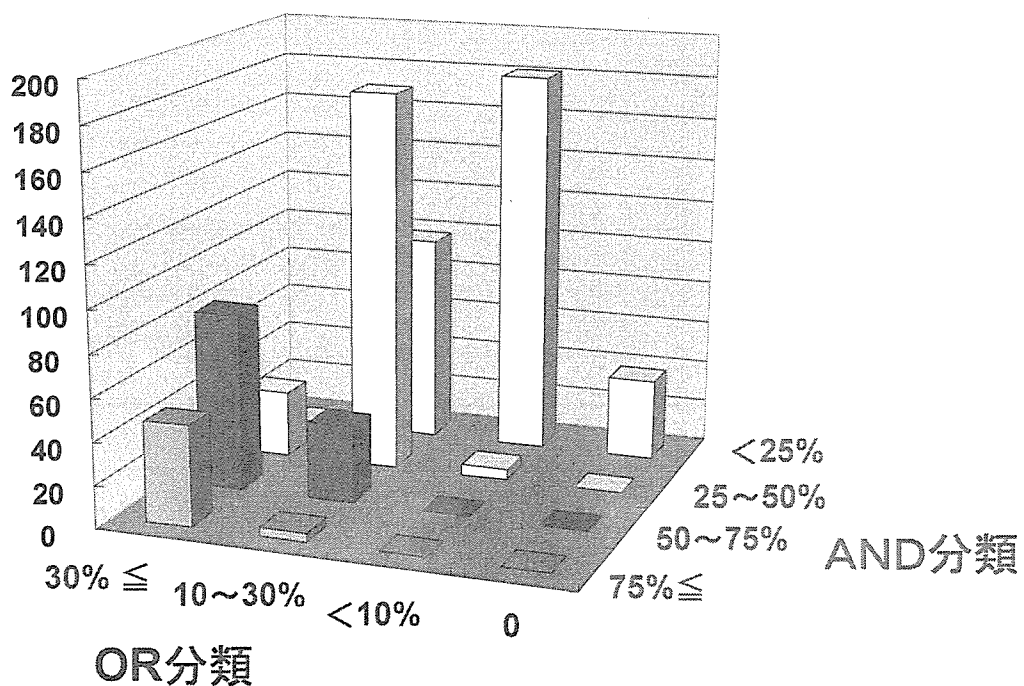


図2.

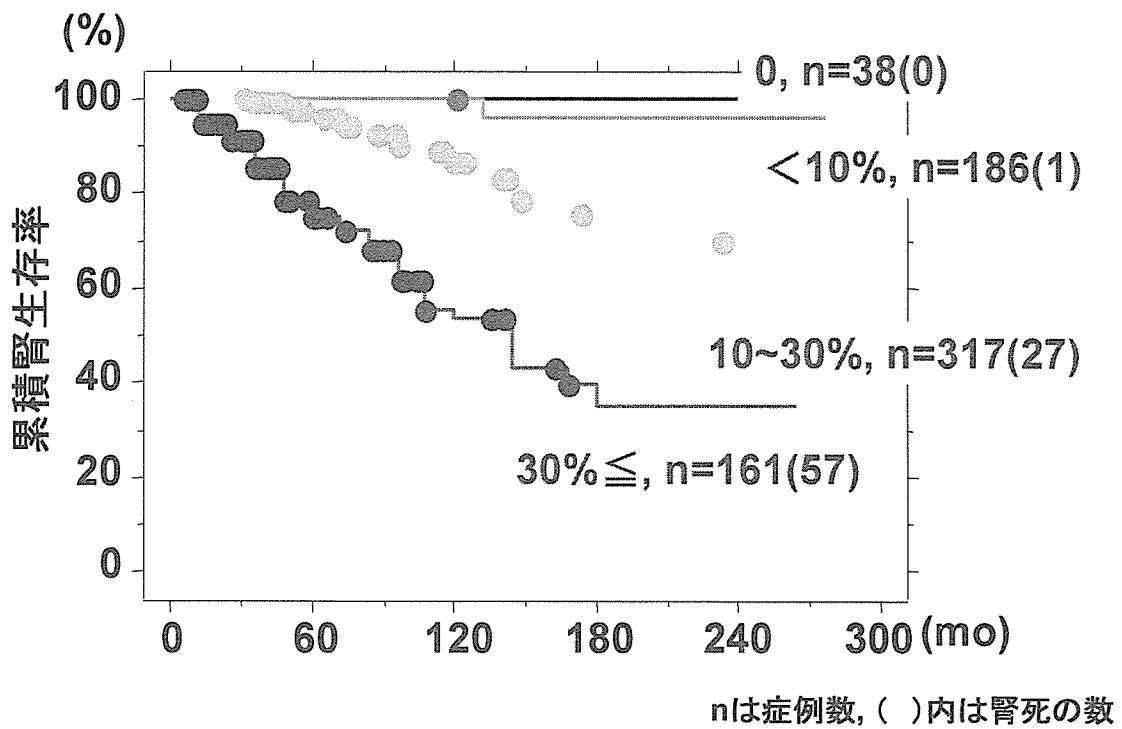


図3.

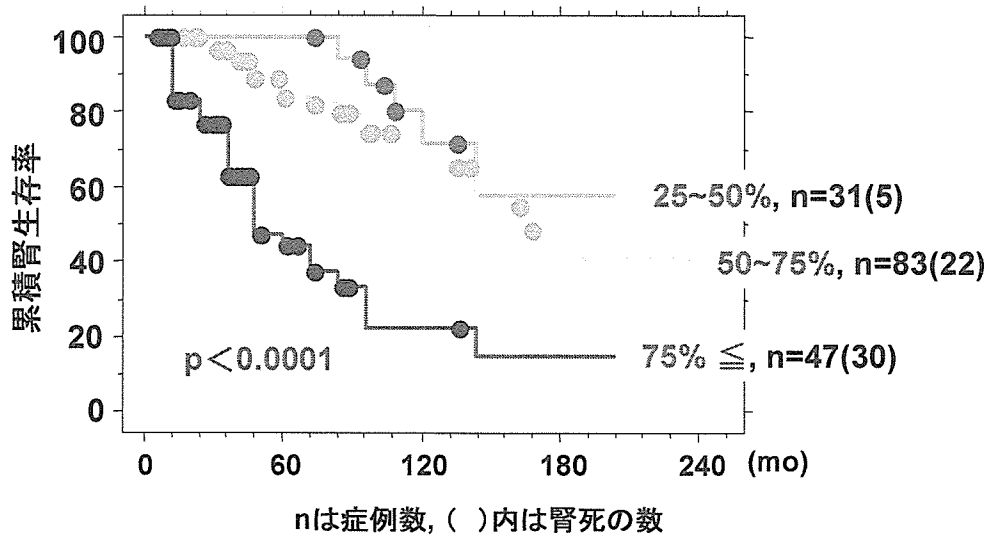
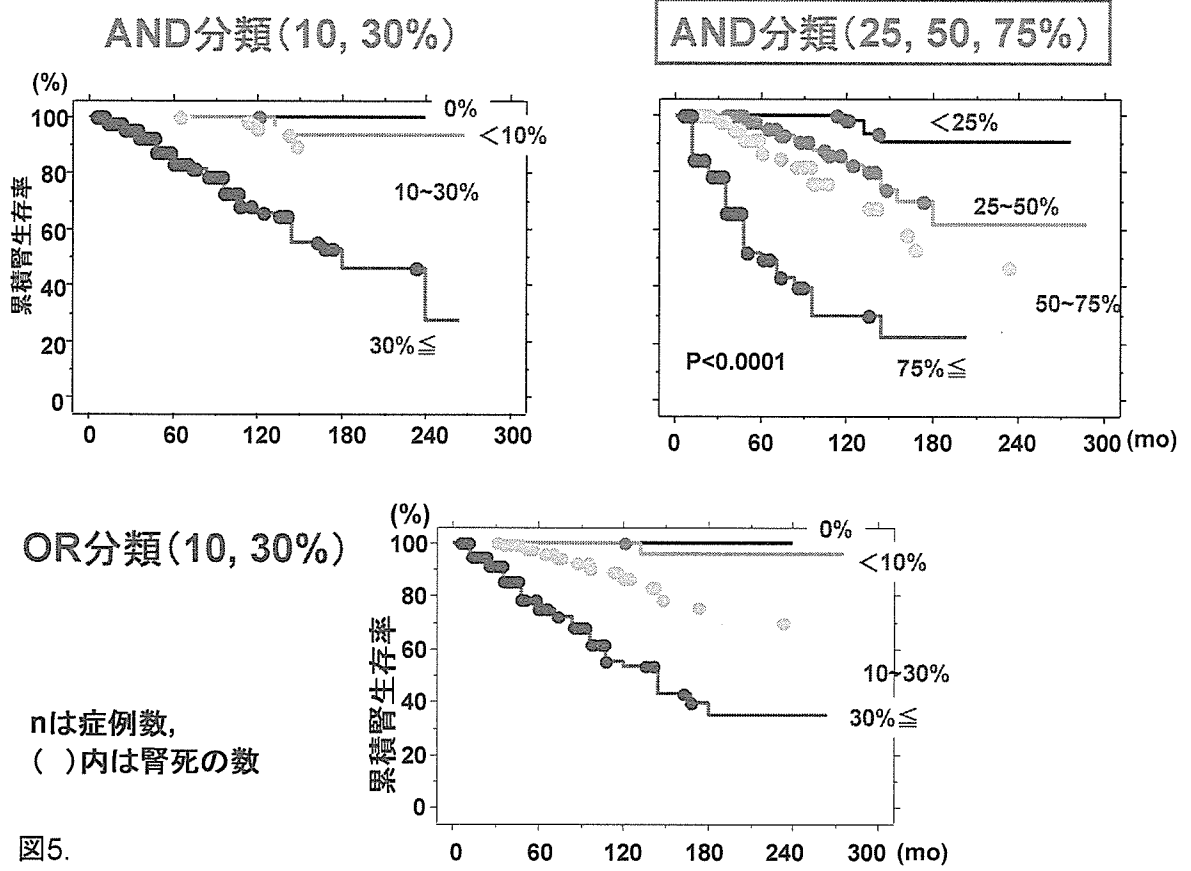


図4.



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

「尿細管間質障害モデルにおけるアルドステロン受容体拮抗薬(Eplerenone: Ep)
の腎保護作用の検討—AT1a 受容体欠損マウス(AT1a^{-/-})を用いて」

研究協力者 木村 健二郎
聖マリアンナ医科大学・教授

研究要旨

IgA 腎症を含めた慢性腎疾患の進行には尿細管間質障害(TID)が重要である。TID の進行因子として、アンジオテンシン II (Ang II)に加え、最近、アルドステロン(Ald)が注目されている。そこで、「Ang II と Ald の抑制は、相加的に TID の進行を抑止する」という仮説をたてた。この仮説を証明するため、Ang II 受容体 AT1a 欠損マウス[AT1a^{-/-}]を用い、一側尿管結紮モデル(UUO)を作成し、本研究を行った。

野生型マウス[AT1a^{+/+}]のアルドステロン受容体拮抗薬(Eplerenone: Ep)投与群では、Ep 非投与群に比べ、コラーゲン発現および TID が有意に抑制された。したがって、Ep は TID の進行を抑制する。AT1a^{-/-}の Ep 非投与群では AT1a^{+/+}のそれに比べ、TID の程度が弱い傾向であった。しかし、AT1a^{-/-}では、Ep 投与によるさらなる TID 抑制効果は認められなかった。

結論： Ep は、一側尿管結紮モデル(UUO)における TID の進行を抑制する事が示された。AT1a^{-/-}では Ep の効果が認められなかった事より、UUO における Ep の TID 抑制は、AT1a 受容体からの TID 促進シグナルを調節することによる可能性が示唆された。

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) が重要である事から、TID の進行抑制が腎疾患進行抑制につながると考えられる。TID の進行因子として、アンジオテンシン II (Ang II)が重要であり、Ang II 作用の抑制薬であるアンジオテンシン変換酵素阻害薬お

よび Ang II 受容体拮抗薬が、TID の進行抑制に有効であることは、基礎的・臨床的研究により明らかにされている。しかし、その作用は、十分とはいえない。

最近、腎疾患の進展にレニン-アンジオテンシン-アルドステロン系 (RAAS)の最終産物であるアルドステロンが腎障害の進行に関与すること

が注目されている。そこで、「Ang II とアルドステロンの抑制は、相加的に尿細管間質障害の進行を抑制する。」という仮説をたてた。本研究では、この仮説を証明するため、Ang II の受容体 AT1a 欠損マウス[AT1a(-/-)]を用いて、進行性 TID モデルである一側尿管結紮モデル(UUO)を作成し、アルドステロン拮抗薬(Eplerenone: Ep)の効果を野生型マウス[AT1a(+/+)]と比較し、検討した。

B. 研究方法

1. UUO 作成

C57BL/6 バックグラウンドの雄 AT1a(-/-)と AT1a(+/)を用いて、それぞれ Ep 投与群[Ep 群、AT1a(-/-);n=20, AT1a(+/);n=21]と Ep 非投与群[非 Ep 群、AT1a(-/-);n=20, AT1a(+/);n=20]に群別した。Ep 投与群には、UUO 作成 7 日前から腎臓を摘出するまでの間、Ep100mg/kg/day を 1 日 2 回強制的に経口投与した。

AT1a(+/)と AT1a(-/)のそれぞれの左尿管を 2 箇所結紮し、その結紮部位の間を切断した。UUO 作成 2, 4, 6 日後に腎臓を摘出した。

2. 血圧測定

投薬開始前、投薬開始 7 日後の UUO 作成前および腎摘出時に tail-cuff 法 (BP-98A; ソフトロン株式会社)により血圧を測定した。

3. 血清アルドステロン濃度測定

三菱化学 BCL 株式会社にて、RIA-抗体法で測定された。

4. 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、MCP-1 の蛋白発現を定量した。

5. 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。アザン染色を行い、TID の程度を定量的に評価した。

6. 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定量的に評価した。

間質の線維化の程度をコラーゲン type I および type IV の免疫染色で定量的に評価した。

(研究の倫理面への配慮)

本研究は、聖マリアンナ医科大学の実験動物委員会の承認、遺伝子組み換え実験安全委員会の承認を得て、動物実験ガイドラインに従い行われた。

C. 結果

1. 血圧の変動

Ep 投与前の血圧は、AT1a(+/)に比べ、AT1a(-/)で有意に低値であったが [106.2±3.2 vs 75.8±1.9(mmHg, mean ± SE), p<0.001]、Ep 投与および UUO による変動は、両群で認めなかった。

2. 血清アルドステロン濃度

Ep 未投与の sham ope AT1a(+/)と sham ope AT1a(-/)では、血清アルドステロン濃度は、同程度であった。

AT1a(+/)では、UUO-非 Ep 群と sham ope で同程度であった。UUO-Ep

群では、有意ではないが、UUO-非Ep群に比べ高い傾向にあった。

AT1a(-/-)では、UUO-非Ep群と sham ope で同程度であった。UUO 2, 6 日後 - Ep 群で、UUO-非Ep群, sham ope に比べ有意に高値であった。

AT1a(-/-)の UUO 2, 6 日- 非 Ep 群では、AT1a(+/+)の UUO 2, 6 日後- 非 Ep 群に比べ、有意に高値であった。

3. MCP-1 蛋白発現

UUO 2 日後において、非 Ep 群の AT1a(-/-)は、非 Ep 群の AT1a(+/+)に比べ、有意に発現が抑制された。しかし、両群とも Ep 投与による変化は認められなかった。

4. 間質マクロファージ浸潤

UUO 6 日後において、非 Ep 群では、非 Ep 群の AT1a(-/-)は、非 Ep 群の AT1a(+/+)に比べ、マクロファージ浸潤が有意に低下した。しかし、両群とも Ep 投与による変化は認められなかった。

5. TID

TID の程度は、AT1a(-/-)と AT1a(+/+) で同程度であった。

UUO 6 日後において AT1a(+/+)の TID 程度は、Ep 投与によって有意に軽減した。しかし、AT1a(-/-)では、Ep の効果は認められなかった。

6. 間質コラーゲン発現

コラーゲン type I

UUO 6 日後において AT1a(+/+)の EP 群では、非 Ep 群に比べ有意に発現が抑制された。しかし、AT1a(-/-)では、Ep の効果は認められなかった。

コラーゲン type IV

UUO 6 日後において AT1a(+/+)の EP 群では、非 Ep 群に比べ有意に発現が抑制された。しかし、AT1a(-/-)では、Ep の効果は認められなかった。

UUO 4 日後の非 Ep 群では、AT1a(+/+) に比べ、AT1a(-/-)でコラーゲン type IV の発現が有意に抑制された。

D. 考察

本研究では、「Ang II とアルドステロンの抑制は、相加的に尿細管間質障害の進行を抑制する。」という仮説を証明するため、AT1a(-/-)を用いて UUO を作成し、TID の程度を AT1a(+/+)と比較し検討した。

Ep 投与前の血圧は、AT1a(+/+)に比べ AT1a(-/-)で有意に低かったが、Ep 投与による有意な血圧変動は、両群で認められなかった。

Ep を投与していない AT1a(-/-)では、同じく投与していない AT1a(+/+)に比べ、MCP-1 蛋白発現、コラーゲン IV 発現が有意に抑制されたことから、AT1a 受容体を介した Ang II 作用の抑制は、間質線維化を抑制する事が確認された。AT1a(+/+)では、Ep 投与により間質のコラーゲン type I, IV の発現抑制、間質線維化抑制が認められたことから、Ep は、TID の進行を抑制すると考えられた。しかし、AT1a(-/-)では、Ep 投与による間質線維化の抑制効果は認められなかった。

これらの結果から、アルドステロンおよび AT1a 受容体を介した Ang II のブロックは、それぞれ TID を抑制したが、両者の相加的抑制効果は、認め

られなかった。

E. 結論

アルドステロン拮抗薬 Ep は、尿細管間質の線維化を抑制し、腎疾患の進行を抑制する可能性が示された。その抑制作用は、Ang II の受容体である AT1a 受容体からの線維化促進のシグナル伝達を調整することにより生じる可能性が示唆された。

F. 健康危険情報

なし

G. 知的所有権の出現登録状況

なし

H. 研究発表

1. 論文発表

・三浦浩史、上條-池森敦子、菅谷健、小汀彩子、安田隆、木村健二郎・一側尿管結紮モデル(UUO)における Eplerenone(Ep)の腎保護作用の検討—AT1a 受容体欠損マスウ(AT1a-/-)を用いて・聖マリアンナ医科大学雑誌・34・319-333・2006

2. 学会発表

・三浦浩史、上條-池森敦子、菅谷健、小汀彩子、佐藤武夫、安田隆、木村健二郎・一側尿管結紮モデル(UUO)における Eplerenone(Ep)の腎保護作用の検討—AT1a 受容体欠損マスウ(AT1a-/-)を用いて・日本腎臓学会・2006

・三浦浩史、上條-池森敦子、菅谷健、木村健二郎・一側尿管結紮モデル(UUO)における Eplerenone(Ep)の腎保

護作用の検討—AT1a 受容体欠損マスウ(AT1a-/-)を用いて・神奈川リサーチャーズミーティング・2006

・三浦浩史、上條-池森敦子、菅谷健、木村健二郎・一側尿管結紮モデル(UUO)における Eplerenone(Ep)の腎保護作用の検討—AT1a 受容体欠損マスウ(AT1a-/-)を用いて・アンジオテンシンカンファランス・2007

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 腎症の長期腎予後と関連する臨床病理所見の再検討」

小此木英男¹、宇都宮保典¹、小池健太郎¹、林弘子¹、坪井伸夫¹、平野景太¹、
濱口明彦¹、宮崎陽一¹、小倉誠¹、城謙輔²、北村博司²、川村哲也¹、細谷龍男¹

¹東京慈恵会医科大学腎臓・高血圧内科、²千葉東病院免疫病理研究部

研究要旨

IgA腎症診療指針が示す臨床病理科的指標と腎予後（血清Cr値の倍増、又は透析導入）との関連をCox比例ハザードモデルを用いて検討した。腎組織所見では球状硬化および半月体が腎予後と有意な関連を示し、癒着、メサンギウム細胞増殖は関連を示さなかった。半月体のうち細胞性および線維細胞性半月体は腎予後と関連し、線維性半月体は腎予後と関連しなかった。臨床所見では腎生検時の尿蛋白量、Ccr、蛋白尿1g/日以上持続の期間が腎予後と関連した。IgA腎症の腎予後を判定するうえで球状硬化と半月体形成が重要であり、また半月体は細胞性・線維細胞性と線維性を分けて評価する必要があると考えられた。

A. 研究目的

IgA 腎症診療指針が示す臨床病理科的指標が本症の腎予後にどのように関与しているかを後向きに検討した。

（研究の倫理面への配慮）

当科では腎生検時に、臨床・病理科的検査結果を将来、研究目的で用いる可能性があることを説明し承諾書を得ているが、今回改めて承諾を得た。

B. 研究方法

当科でIgA 腎症と診断された症例で、観察糸球体数が 10 個以上、かつ経過中透析導入又は腎生検後 5 年以上経過を観察し得た 82 名を対象に、臨床病理科的指標と腎予後（血清 Cr 値の倍増、又は透析導入）との関連を Cox 比例ハザードモデルを用いて検討した。

C. 結果

腎組織所見では球状硬化率および半月体形成率が腎予後と有意な関連を示し、癒着形成率、メサンギウム細胞増殖は関連を示さなかった。糸球体病変のスコア化による検討でも球状硬化、半月体は腎予後と有意な関連を示したが、癒着、メサンギウム細胞増

殖は関連を示さなかった。半月体形成率のうち細胞性および線維細胞性半月体形成率は腎予後と関連し、線維性半月体形成率は腎予後と関連しなかった。臨床所見では腎生検時の尿蛋白量、Ccr、蛋白尿 1g/日以上持続の期間が腎予後と関連した。

D. 考察

IgA 腎症の腎予後を判定するうえで球状硬化と半月体形成が重要であり、また半月体は細胞性・線維細胞性と線維性を分けて評価する必要があると考えられた。

F. 健康危険情報

なし

G. 知的所有権の出現登録状況

なし

H. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

第 50 回日本腎臓学会総会で発表予定

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

「アジュバントによるラット馬杉腎炎の増悪」

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が優位であった。本モデルで、腎におけるtoll-like receptor (TLR) の発現について検討したところ、day 7をピークにTLR 1とTLR 6が糸球体に認められ、自然免疫の活性化がこの腎炎の増悪に関与していることが示唆された。

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 toll-like receptor (TLR) を介した自然免疫の活性化が関与している可能性がある。我々は、既に、免疫賦活剤である complete adjuvant (CA) 単独を前処置した 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 (nephrotoxic serum: NTS) を投与すると馬杉腎炎が顕著に増悪することを報告した。今回、この腎炎増悪に自然免疫活性化が関与する可能性を考え、腎炎局所における TLR の発現について検討した。

B. 研究方法

CAとPBSのエマルジョンを14日前に皮内に注射したWKYラットとPBS処置のWKY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 μ 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。

(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 で半月体形成率は高度となった。PBS 群の半月体形成率は day 7 の約 10% をピークに以後減少した。CA 群では、顕著な ED-1 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。TLR に関する免疫組織化学的検討では、CA 群では day 7 をピークに TLR 1 と 6 が糸球体に認められ、TLR 3 と 4 は陰性であった。PCNA は day 7 をピークに糸球体内の細胞および尿細管細胞で陽性であった。

D. 考察

既に、我々は、Brown Norway (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た (加藤謙一ほか, 昭和医会誌, 2005)。

さて、近年、マクロファージや樹状細胞などの自然免疫担当細胞における TLR による病原体構成成分の認識が、炎症性サイトカインなどの遺伝子発現を誘導し自然免疫を活性化させること、また、以前から免疫学的には、CA は抗原を免疫する際に免疫賦活剤

としての作用をもつことが知られているが、これは dendritic cell 上の TLR を介した自然免疫系の活性化によるものであることが明らかとなっている。今回、CA を前処置した WKY ラットに微量の NTS を静注するモデルにおける馬杉腎炎の増悪機序として、CA と免疫担当細胞における TLR との interaction を推測し、腎炎増悪における自然免疫の関与について腎炎局所で検討した結果、有意な TLR 1 と TLR 6 の発現を糸球体に認めた。実際、CA には TLR のリガンドとなる活性物質が含まれていることから、それがマクロファージなどの TLR と反応し自然免疫を活性化し病変の進展に関与した可能性が考えられる。

なお、TLR の局在、時間経過を含めた PBS 群との比較については現在検討中である。

E. 結論

CA による WKY ラットの馬杉腎炎の増悪機序として、TLR を介した自然免疫の活性化が関与していることが示唆された。

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

準備中

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

「小児期発症の慢性、再発性IgA腎症に対する扁桃摘パルス＋後療法ミゾリビン療法の短期治療効果」

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 IgA 腎症に対してステロイドは有効であるが、ステロイドの減量・中止後に再燃がみられ、これら再燃例では成人へのキャリーオーバーやステロイドの副作用が問題となる。近年、扁桃腺摘出＋ステロイドパルス療法（扁桃摘パルス）＋ステロイド後療法が、IgA 腎症を完治させる可能性が示されつつある。そこで、小児期発症の慢性、再発性 IgA 腎症に対する治療法として、ステロイドの副作用にも十分配慮した治療プロトコールと考えられる扁桃摘パルス＋後療法ミゾリビン療法の治療効果について検討した。ステロイド治療後再燃し、血尿と蛋白尿が持続している小児期発症の IgA 腎症 10 例（平均発症年齢 12.0 歳、本治療開始時平均年齢 19.4 歳）を対象とし、最終観察時点までの尿所見の推移、臨床寛解（尿異常なし）の有無、治療中の有害事象について、腎機能正常群（A 群；N=6）と腎機能障害群（B 群；N=4）に分けて検討した。血尿の消失は腎機能正常群の 50%、障害群の 75%にみられ、腎機能正常群の 33.3%では蛋白尿も消失（臨床寛解）した。B 群にて腎機能障害の進行はみられず、また全症例において治療に伴う重篤な有害事象は認められなかった。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、小児期発症の慢性、再発性 IgA 腎症に対する本治療プロトコールの有用性が示唆された。

A. 研究目的

小児 IgA 腎症に対してステロイドは有効であるが、ステロイドの減量・中止後に約 30%の症例で再燃がみられ、これら症例では成人へのキャリーオーバーやステロイドの副作用（特に成

長障害）が問題となる。近年、扁桃腺摘出＋ステロイドパルス療法（扁桃摘パルス）＋ステロイド後療法が、IgA 腎症を完治させる可能性が示されつつある。そこで、小児期発症の慢性、再発性 IgA 腎症に対する治療法として、

ステロイドの副作用にも十分配慮した治療プロトコールと考えられる扁桃摘パルス+後療法ミゾリビン療法の治療効果について検討した。

B. 研究方法

1. 対象

ステロイド治療後再燃し、血尿と蛋白尿が持続している小児期発症のIgA腎症10例（平均発症年齢12.0歳、本治療開始時平均年齢19.4歳）を対象とした。

2. 方法

扁桃腺摘出術施行後1~24週間の間に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日間連続投与して4日間休む]を、計3クールを実施し、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最終観察時点までの尿所見の推移、臨床寛解（尿異常なし）の有無、治療中の有害事象について、腎機能正常群（A群；N=6）と腎機能障害群（B群；N=4）に分けて検討した。

C. 結果

平均観察期間は12.8±1.8ヶ月であった。尿中蛋白/クレアチニン比は症例によってばらつきがあり両群ともに有意な減少はみられなかったが、尿沈渣赤血球数は両群ともに明らかに改善した（ $P<0.05$ ）。血尿の消失はA群の50%、B群の75%にみられ、A群の33.3%では蛋白尿も消失（臨床寛解）した。B群において腎機能障害の

進行はみられず、また、全症例において本治療プロトコールに伴う重篤な有害事象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）は得られるものの、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、蛋白尿+血尿を認める症例では、慢性病変の蓄積に加えて、急性炎症の持続がみられることから、今後慢性腎不全に進行することが危惧される。

近年、持続する急性炎症を断ち切ることを目的として、扁桃摘パルス+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。

本研究では、小児期発症の慢性、再発性IgA腎症に対し、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摘パルス+後療法ミゾリビン療法の治療効果について検討した。その結果、腎機能障害の有無にかかわらず、血尿の消失が認められ、臨床寛解に至った症例もみられた。本治療プロトコールが、慢性、再発性IgA腎症にみられる持続的な急性炎症を断ち切れたのかどうかについては、今後さらに注意深い経過観察が必要ではあるが、本治療プロトコールの有用

性が示唆された。

E. 結論

小児期発症の慢性、再発性 IgA 腎症に対する扁桃摘パルス＋後療法ミゾリビン療法の有用性が示唆された。

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

1) 秋岡祐子、高橋和浩、藤枝幹也、堀田修、吉原俊雄、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、2006

2) 秋岡祐子、久野正貴、三浦健一郎、黒田奈緒、田中絵里子、近本裕子、山口裕、服部元史：生体腎移植後8ヶ月目に上気道炎に伴う急性増悪を呈しIgA腎症の再発が疑われた一例。第7回東京腎炎・ネフローゼ研究会、2006

3) Y Akioka, K Takahashi, M Fujieda, T Sawai, O Hotta, M Hattori: Tonsillectomy and steroid pulse therapy followed by mizoribine therapy for pediatric patients with severe IgA nephropathy. 11th International Symposium on IgA Nephropathy, 2006

4) Y Akioka, K Takahashi, M Fujieda, T Sawai, O Hotta, M Hattori: Treatment of

tonsillectomy and steroid pulse therapy followed by mizoribine therapy for pediatric patients with severe IgA nephropathy. 2nd Congress of Asian Society of Pediatric Reserch, 2006

5) 秋岡祐子、高橋和浩、藤枝幹也、堀田修、服部元史：小児期発症の慢性、再発性IgA腎症に対する扁桃摘パルス＋後療法ミゾリビン療法の短期治療効果、第30回IgA腎症研究会、2007