

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

「脳卒中自然発症高血圧ラット(SHRSP)におけるアゼルニジピンとオルメサルタンの腎保護効果の比較」

研究協力者 古巣 朗
長崎大学医学部・歯学部附属病院第二内科 助手

研究要旨

脳卒中自然発症高血圧ラット(SHRSP)において、アゼルニジピンとオルメサルタンによる抗蛋白尿効果と腎組織障害の抑制効果を検討した。ヒドララジンを対照薬とした検討で、3群間で降圧効果は同等であったが、アゼルニジピンとオルメサルタンにおいて有意な蛋白尿の減少と間質線維化および糸球体障害の抑制効果が認められた。アゼルニジピンとオルメサルタンは降圧作用による腎保護に加えて、腎局所におけるNADPH oxidase発現抑制による酸化ストレスの軽減とマクロファージの浸潤の抑制を介して、腎組織障害を抑制している可能性が示唆された。

A. 研究目的

Ca拮抗薬(CCB)のアゼルニジピンは輸出細動脈の拡張作用を有し糸球体内圧を低下させるため、また抗酸化作用についても報告されており、腎保護効果が期待されている。今回我々は脳卒中自然発症高血圧ラット(SHRSP)におけるアゼルニジピンの効果をアンジオテンシン受容体拮抗薬(ARB)のオルメサルタンと比較検討した。

B. 研究方法

雄SHRSP(20週齢)を1群コントロール群、2群アゼルニジピン群(10mg/kg/day)、3群オルメサルタン群(3mg/kg/day)、4群ヒドララジン群(20mg/kg/day)の4群に分け12週間経

口投与し、32週齢における血圧、腎機能、尿蛋白量、腎組織障害度及び腎組織におけるマクロファージ数、MCP-1、III型コラーゲンおよび酸化ストレスマーカーの発現を検討した。

(研究の倫理面への配慮)

長崎大学動物実験施設の規則に従って施行した。

C. 結果

2~4群は1群と比し有意な血圧低下を認め、2~4群間での血圧の低下度には有意差はなかった。2~4群では、1群に比べて蛋白尿の減少を認めたが、特に2,3群では顕著であった。2,3群においては、1,4群と比較して糸球体障害、間

質障害, マクロファージ数, MCP-1 発現, III型コラーゲン発現および NADPH oxidase 発現の有意な低下を認めた.

D. 考察

SHRSP において, ARB のオルメサルタンと同様に CCB であるアゼルニジピンにおいても, 降圧作用による腎保護に加えて, NADPH oxidase 発現抑制による酸化ストレスの軽減, マクロファージの浸潤および間質線維化の抑制を介して, 腎間質障害を軽減させることが示唆された.

E. 結論

アゼルニジピンは腎局所におけるマクロファージの浸潤や酸化ストレスを抑制させ, ARB と同様に腎保護効果を呈すると考えられた.

F. 健康危険情報

特になし

G. 知的所有権の出現登録状況

特になし

H. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Horita Y, Yakabe K, Tadokoro M, et al: Renal circulatory effects of acetazolamide in patients with essential hypertension. *American Journal of Hypertension* 19: 282-285, 2006
- 2) Nishioka Y, Horita Y, Tadokoro M, et al: Mizoribine induces remission of relapsed ANCA-associated renal vasculitis. *Nephrol Dial Transplant* 21:1087-1088, 2006
- 3) Miyazaki M, Obata Y, Abe K, et al: Gene

transfer using nonviral delivery systems. *Perit Dial Int* 26(6): 633-640, 2006

4) Miyake-Ogawa C, Miyazaki M, Abe K et al: Tissue-Specific Expression of Renin-Angiotensin System Components in IgA Nephropathy. *Am J Nephrol* 25(1): 1-12, 2005

5) 浦松 正, 宮崎正信, 古巢 朗ほか: 【特集 メタボリックシンドロームと腎不全】Ⅷメタボリックシンドロームを呈する透析患者における CAPD の影響とその対策. *臨床透析* 22(12):1657-1662, 2006

2. 学会発表

1) 蔵重智美, 阿部克成, 宮崎正信ほか: 脳卒中自然発症ラット (SHRSP) におけるアゼルニジピンの腎保護効果について. 第 49 回日本腎臓学会学術総会 日腎会誌 48: 281, 2006

2) Xia Z, Abe K, Miyazaki M et al: Hyperinsulinemia and Hyperlipidemia Reduced Podocyte Number in Hypertensive Rats of Glomerular Injury. *J Am Soc Nephrol* 17: 593A, 2006

3) Nakazawa M, Abe K, Furusu A et al: Roles of Leptin in the Progression of Peritoneal Fibrosis in a Mouse Model with Chlorhexidine Gluconate. *J Am Soc Nephrol* 17: 757A, 2006

4) Tomomi K, Abe K, Furusu A et al: Blood-Pressure-Independent Renoprotection with a Newly Developed Calcium Channel Blocker, Azelnidipine in Stroke Prone Spontaneous Hypertensive Rats (SHRsp). *J Am Soc Nephrol* 17: 503A, 2006

5) Nakazawa Y, Abe K, Furusu A et al: Synthetic Retinoid Am80, an Inhibitor of Krüppel-Like Factor 5 (KLF5) Suppresses the

Progression of Peritoneal Fibrosis in a Mouse
Experimental Model. J Am Soc Nephrol 17:
758A, 2006

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 腎症患者扁桃の Toll-like receptor (TLR) 発現と扁桃摘出(扁桃)・ステロイドパルス療法に関する検討」

研究協力者 堀越 哲

順天堂大学腎臓内科 助教授

共同研究者 加納達也、鈴木祐介、鈴木仁、柘植俊直、富野康日己

順天堂大学腎臓内科

研究要旨

TLR は、自然免疫反応を誘起し炎症性メディエーター産生を介して感染防御に働いている。IgA 腎症患者の感染巣の一つでその発症に関与するとされる扁桃における TLR の役割を検討するため、TLR mRNA 発現・蛋白量の測定と発現細胞の同定を行い、ステロイドパルス療法の臨床的効果との関連性を検討した。扁桃摘を行った 20 例のうち 4 例の扁桃に TLR9 mRNA の強発現を認めた。同時に IFN- α ・IFN- γ mRNA の発現量も多く、TLR9 発現量と有意に相関したため、High group と定義した。High group では免疫染色においても TLR9 発現の増強が確認され、主に BDCA-2・CD123 陽性の形質細胞様樹状細胞(plasmacytoid dendritic cells:pDC) に発現していた。ステロイドパルス療法(3クール)を終了した 10 例中、high group において蛋白尿・血尿の有意な改善を認め、治療前後の血清 IgA 濃度・IgA/C3 比の変化率も有意に大きかった(各々 $p<0.05$, $p<0.01$)。この結果から扁桃 pDC 上に TLR9 を強発現する IgA 腎症患者は、早期に良好な治療効果が得られる可能性が高く、粘膜における TLR9 の活性化が本症の病因に関与していることが示唆された。

A. 研究目的

ヒト IgA 腎症の発症・進展機序における扁桃の関与について、TLR とそれに関連するサイトカイン発現をもとに検討する。さらに、扁桃における免疫担当細胞の局在や発現量もあわせて明らかにする。

また、それらの発現と扁桃・パルス療

法の治療効果との関連性も検討した。

B. 研究方法

IgA 腎症と診断されて扁桃摘を施行した患者 20 名を対象とした。ステロイドパルス療法を Pozzi らのプロトコールに準じて施行した。扁桃摘前後・ステロイドパルス前後の臨床所見（血尿、

蛋白尿や血清 IgA・C3) と治療反応性の検討を行った。また、扁桃より採取した RNA を用い、TLR9 やサイトカイン(IFN- α 、IFN- γ 、IL-12p40、IL-5)の発現を real-time PCR にて解析した。また、扁桃における TLR9、樹状細胞、B 細胞などの発現を検討するため免疫染色を行った。

(研究の倫理面への配慮)

扁桃および血液の研究利用に関し、順天堂大学倫理委員会による承認を受け、患者本人の文書による同意を得た。患者データは連絡可能な匿名化によって個人の特特定できないように配慮した。

C. 結果

IgA 腎症患者 20 例中 4 例に扁桃 TLR9 mRNA の強発現を認めた(図 1)。TLR9 強発現群(High group)では、IFN- α 、IFN- γ 、IL-12p40 の mRNA 発現が増強しており、有意な相関を認めた。High group では、TLR9 と IL-5 の発現にも有意な相関を認めた。TLR9 と plasmacytoid dendritic cell (pDC)のマーカーである CD123, BDCA-2 の扁桃における発現部位は、ほぼ一致していた。また、pDC 陽性細胞数は High group で増加していた。CD5 陽性 B 細胞 (B1 細胞) の局在は、IL-5 の発現部位とほぼ一致しており、その数は High group で増加していた。High group では、扁桃摘・パルス療法により蛋白尿・血尿は早期に、かつ有意に改善した。

一方、Low group では同様の治療に

より、改善傾向を認めたが、有意な差は認められなかった。両群ともに扁桃摘・パルス療法により血清 IgA は、有意に低下した。High group の血清 IgA・IgA/C3 や蛋白尿、血尿の改善率は、Low group と比較して有意に高かった(図 2)。

D. 考察

IgA 腎症患者の臨床的特徴に上気道感染後の肉眼的血尿や蛋白尿の増悪があげられ、病因として扁桃を含む上気道感染の関与が示唆されている。扁桃における外来抗原に対する免疫応答障害が起こり、持続的な慢性感染の成立で異常な IgA 分子の産生惹起が誘導され、IgA 腎症が発症すると推測される。IgA 腎症患者における粘膜免疫反応の異常が発症・進展の要因の 1 つとしてあげられ、その免疫機序の解明が必要と考えられる。粘膜免疫において自然免疫の重要性が報告されており、TLR9 は 2000 年に細菌由来非メチル化 CpG-DNA の受容体であることが明らかにされた。我々のグループは、新しい IgA 腎症自然発症モデルマウス grouped ddY マウスの系を確立した。このマウスを conventional conditions と SPF conditions で飼育し、外来抗原の関与を検討した。これらのマウス脾臓における TLR 9 mRNA 発現と腎症の発症に有意な相関性を認めた。さらに conventional 環境では SPF 環境と比べて有意に TLR9 発現は増強していた(論文投稿中)。本研究は、このモデル動物を用いた研究結果をふまえ、ヒ

ト IgA 腎症における TLR9 の関与について検討したものである。IgA 腎症患者扁桃の TLR9 発現は、形質細胞様樹状細胞の発現部位とほぼ一致し、さらにその発現が強い症例では扁桃摘・パルス療法で蛋白尿・血尿は有意にかつ早期に改善し、血清 IgA の低下も認めことから、IgA 腎症の発症には扁桃における免疫が大きく関与していると考えられる。

E. 結論

IgA 腎症の発症・進展には、扁桃の pDC に発現する TLR9 を介した免疫機序が関与している可能性が示唆された。臨床的な効果については症例数を加え、慎重に検討する必要があると思われた。

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

Tatsuya Kano, Yusuke Suzuki, Hitoshi Suzuki, Hideyuki Yokoi, Toshinao Tsuge, Atsuko Ohtani, Satoshi Horikoshi, Katsuhisa Ikeda, Yasuhiko Tomino: Efficacy of tonsillectomy with steroid pulse therapy in patients with IgA nephropathy who showed marked

expression of tonsillar TLR9. (in submitted)

2. 学会発表

1) Tatsuya Kano, Yusuke Suzuki, Hitoshi Suzuki, Toshinao Tsuge, Satoshi Horikoshi, Yasuhiko Tomino: Efficacy of tonsillectomy with steroid pulse therapy showed strong expression of tonsillar in patients with IgA nephropathy who TLR9. 11th International Symposium on IgA nephropathy, 2006.

2) 加納達也、鈴木祐介、鈴木仁、柘植俊直、堀越哲、富野康日己：IgA 腎症患者の Toll-like receptor (TLR) 発現と扁桃・ステロイドパルス療法に関する検討. 第 49 回日本腎臓学会学術総会, 2006.

図1 IgA腎症患者扁桃におけるTLR9の発現

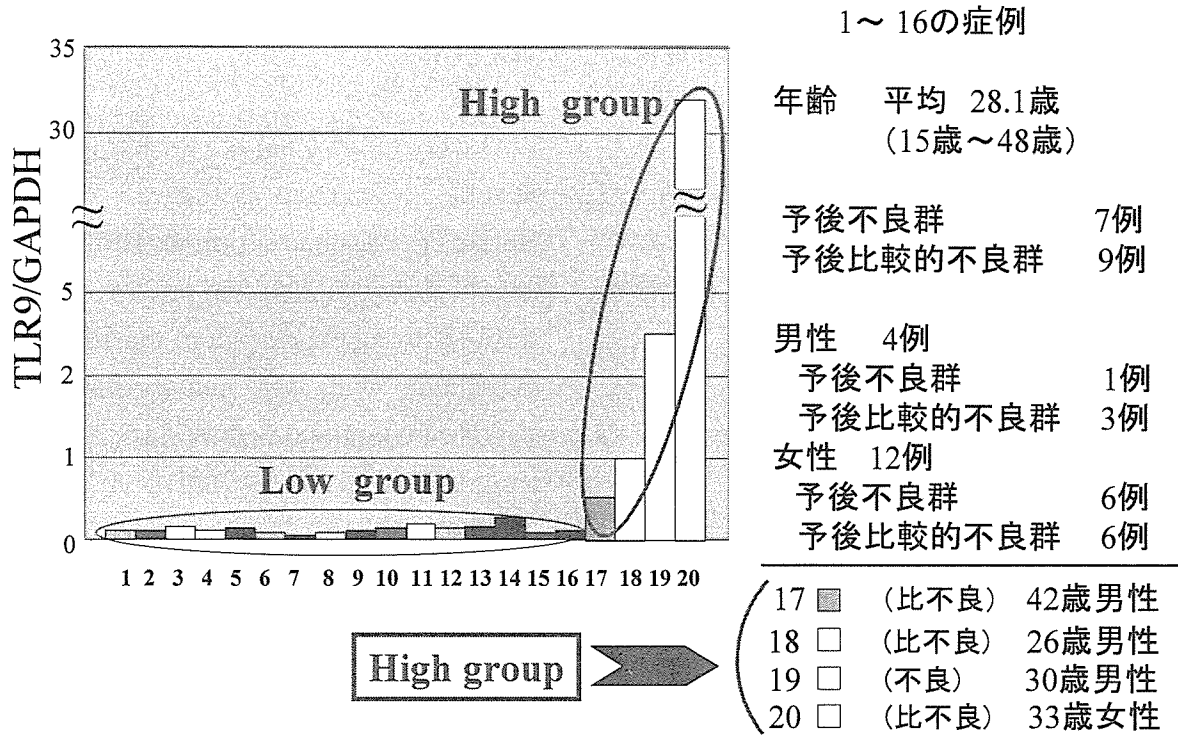
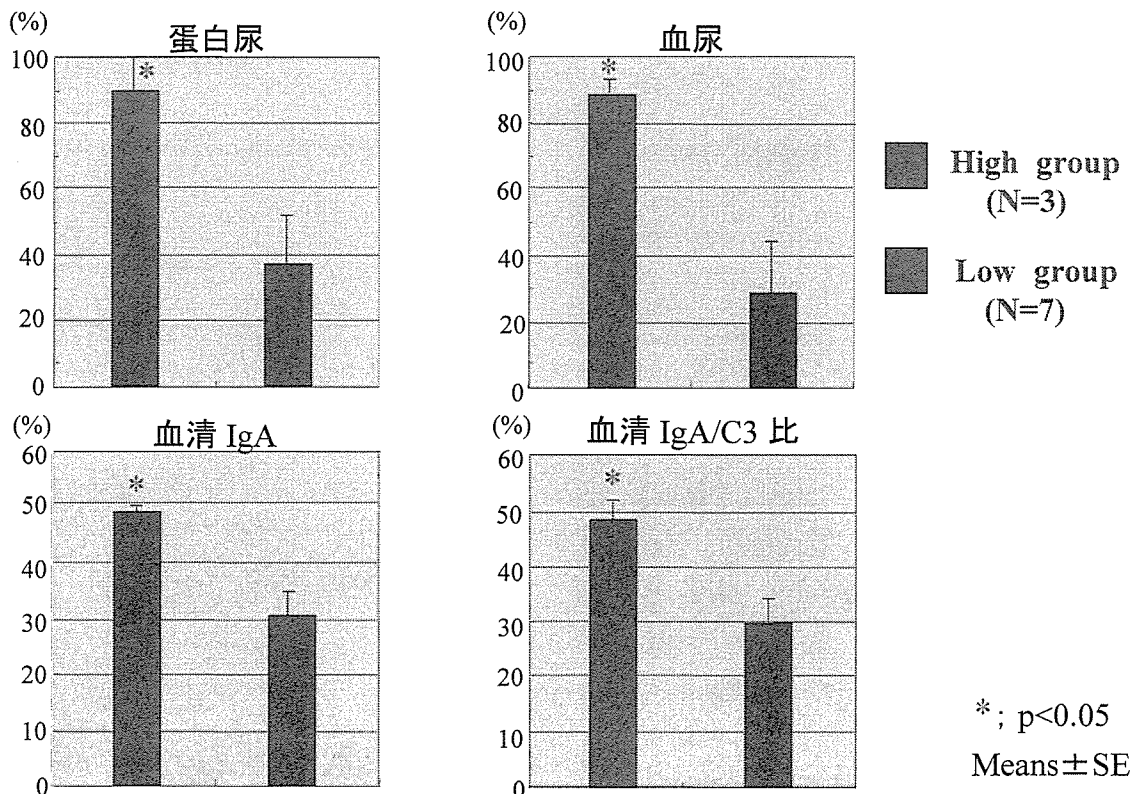


図2 蛋白尿、血尿、血清IgA、IgA/C3の治療改善率



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 腎症治療ガイドラインの作成」

研究協力者 吉川 徳茂
和歌山県立医科大学小児科教授

研究要旨

日本小児科腎臓病学会では小児 IgA 腎症患者に対する薬物治療に関して、適切な判断を支援し、よりよい医療の提供に役立つ事を目的に、治療ガイドラインを作成している。

本ガイドラインの対象となるのは、小児 IgA 腎症患者で、小児期に多く認められる急性期患者である。

本ガイドラインでは、IgA 腎症患者を臨床的、あるいは組織的な重症度に基づき大きく二つに分類して治療指針を示した。

A. 研究目的

日本小児腎臓病学会では小児 IgA 腎症患者に対する薬物治療に関して、適切な判断を支援し、よりよい医療の提供に役立つ事を目的に、治療ガイドラインを作成している。

郭義胤（福岡市立こども病院・感染症センター腎疾患科）

仲里仁史（熊本大学小児科）

亀井宏一（国立成育医療センター腎臓科）

内科

川村哲也（東京慈恵会医科大学腎臓・高血圧内科）

アドバイザー

中村秀文（国立成育医療センター病院治験管理室）

患者

山本有佳里

本ガイドラインでは、IgA 腎症患者を臨床的、あるいは組織的な重症度に基づき大きく二つに分類して治療指針を示した。

「重症例」：高度蛋白尿（早朝尿蛋白/クレアチニン比が 1.0 以上を示すも

B. 研究方法

日本小児腎臓病学会

小児 IgA 腎症治療ガイドライン作成委員会

委員長：吉川徳茂（和歌山県立医科大学小児科）

副委員長：五十嵐隆（東京大学医学部小児科）

委員

小児科

石倉健司（都立清瀬小児病院腎臓内科）

の), びまん性メサンギウム増殖 (中等度以上のメサンギウム増殖, 半月体形成, 癒着, 硬化病変のいずれかの所見を有する糸球体が全糸球体 80%以上に認める), または半月体形成を30%以上の糸球体に認める.

「軽症例」: 重症例以外のもの.

本ガイドラインはPubMedによる検索で集積された文献, コクランレビュー等によるシステマティックレビューやその他の総説, および国際的な成書に基づき, また2006年3月に実施した小児腎臓病学会評議員に対するアンケート調査の結果もふまえ, 現時点で科学的に, あるいは一部経験的に妥当と考えられる治療方針を示す努力を経て作成された. 不適切な研究報告は, 誤った結論を導く可能性があるため, 文献の質の評価はCONSORT statement等を参考に慎重におこなった.

C. 結果

表にガイドライン案を示す.

今後、小児腎臓病学会の会員の意見をきいて、改訂し、完成予定である.

D. 考察・結論

本ガイドラインも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. これを実際に診療の現場でどのように用いるかは、患者の意向や価値観、医師の専門的知識と経験をもとに判断する必要がある.

今回のガイドラインは恒久的なものではなく、暫定的に作成し、あらたなエビデンスや治療者および患者のご意見に基づき改訂していく予定で

ある. さらに日本国内でコンセンサスが得られれば、英文化し海外へも発信していく予定である.

E. 健康危険情報

該当なし

F. 知的所有権の出現登録状況

該当なし

G. 研究発表

論文発表

1. Fujita T, Nozu K, Iijima K, Kamioka I, Yoshiya K, Tanaka R, Hamahira K, Yoshikawa N, Matsuo M. Long-term follow-up of atypical membranoproliferative glomerulonephritis : are steroids indicated? *Pediatr Nephrol* 21: 194-200, 2006
2. Yoshikawa N, Nakanishi. K Chronic nephritis in children – with emphasis on IgA nephropathy. “Kidney Disorders in Children and Adolescents A Global Perspective of Clinical Practice” (Ed.) Ron Hogg. pp.103-115, Taylor & Francis, London and New York, 2006
3. Nozu K, Iijima K, Kamioka I, Fujita T, Yoshiya K, Tanaka R, Nakanishi K, Yoshikawa N, Matsuo M. High-dose mizoribine treatment for adolescents with systemic lupus erythematosus. *Pediatrics International* 48 : 152-157, 2006
4. Yoshikawa N, Honda M, Iijima K, Awazu M, Hattori S, Nakanishi K, Ito H. Steroid treatment for severe childhood IgA nephropathy: a

- randomized, controlled trial. Clin J Am Soc Nephrol 1: 511-517, 2006
5. Obana M, Nakanishi K, Sako M, Yata N, Nozu K, Tanaka R, Iijima K, Yoshikawa N. Segmental membranous glomerulonephritis in children: comparison with global Membranous glomerulonephritis. Clin J Am Soc Nephrol 1: 723-729, 2006
 6. Kaito H, Nozu K, Iijima K, Nakanishi K, Yoshiya K, Kanda K, Krol RP, Yoshikawa N, Matsuo M. The effect of aldosterone blockade in patients with Alport syndrome. Pediatr Nephrol 21:1824-1829, 2006
- 学会発表
1. Kaito H, Nozu K, Kanda K, Przybyslaw KR, Nakanishi K, Yoshiya K, Iijima K, Yoshikawa N, Matsuo M: The effect of aldosterone blockade in patients with Alport syndrome. 39th Annual Meeting of the American Society of Nephrology, San Diego, USA, 2006
 2. Nozu K, Fu XJ, Kaito H, Kanda K, Kamitsuji H, Yoshiya K, Nakanishi K, Yoshikawa N, Iijima K, Matsuo M: Genetics of 7 Japanese patients with Bartter syndrome. 39th Annual Meeting of the American Society of Nephrology, San Diego, USA, 2006
 3. Obana M, Nakanishi K, Togawa H, Sako M, Shima Y, Nozu K, Tanaka R, Iijima K, Yoshikawa N: C-509T and T869C polymorphisms in TGF- β 1 gene and proteinuria in childhood IgA nephropathy. 39th Annual Meeting of the American Society of Nephrology, San Diego, USA, 2006

小児 IgA 腎症軽症例の治療

軽症例の定義

下記の全てを満たすものとする。

- ・臨床症状

軽度蛋白尿（早朝尿蛋白/クレアチニン比が 1.0 未満）

- ・病理組織像

中等度以上のメサングウム増殖，半月体形成，癒着，硬化病変のいずれかの所見を有する糸球体が全糸球体の 80%未満,かつ半月体形成を認める糸球体が 30%未満であるもの。

治療指針

以下の 2 剤のいずれかを 2 年間以上投与する。

アンギオテンシン変換酵素阻害薬

リシノプリル 0.4mg/kg/日 分 1（最大 20mg/日）（註 1）

漢方薬

柴苓湯 1 包 分 2（体重 20kg 以下），2 包 分 2（20-40kg），3 包 分 3（40kg 以上）（註 2）

※薬物投与量は身長をもとにした標準体重により計算する。

註 1：少量で開始し，副作用に注意しながら増量する。催奇形性があるので，妊娠可能年齢になった女兒には十分に説明を行い，挙児希望がある場合は投与を中止すること。

註 2：本剤 1 包とは，ツムラ柴苓湯エキス顆粒の 3g，カネボウ柴苓湯エキス顆粒の 2.7g に相当する。

小児 IgA 腎症重症例の治療

重症例の定義

下記のいずれか1つを満たすものとする。

- ・臨床症状

高度蛋白尿（早朝尿蛋白/クレアチニン比として 1.0 以上）

- ・病理組織像

中等度以上のメサングウム増殖，半月体形成，癒着，硬化病変のいずれかの所見を有する糸球体が全糸球体の 80%以上，または半月体形成が全糸球体の 30%以上であるもの。

*急速進行性糸球体腎炎症候群を示す例はこのガイドラインの対象ではない。

治療指針

治療は副腎皮質ステロイド薬，免疫抑制薬，抗凝固薬，抗血小板薬を用いた 2 年間の多剤併用療法（カクテル療法）とする。

本治療の実施には，腎臓専門医と十分相談すること。

*薬物投与量は身長をもとにした標準体重により計算する。

- ・副腎皮質ステロイド薬

プレドニゾロン内服

1) 2 mg/kg/日（最大量：80 mg/日）分 3，連日投与，4 週間。

2) その後，2 mg/kg 分 1，隔日投与とし，以後漸減中止。

投与期間は原則 2 年間とする。

- ・免疫抑制薬

アザチオプリンまたはミゾリビン内服

アザチオプリン：2 mg/kg/日（最大量：100mg/日）分 1，2 年間。

ミゾリビン：4mg/kg(最大量：150mg/日)分 2，2 年間。

- ・抗凝固薬

ワルファリンカリウム内服

朝分 1，トロンボテストで 20～50%となるよう投与量を調節。

安全のために 0.5～1 mg/日より開始すること。

遮光して保管すること。

- ・抗血小板薬

ジピリダモール内服

3mg/kg/日分 3 で開始し，副作用がなければ 1 週間後から

6～7 mg/kg/日（最大量：300 mg/日）。

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
各個別研究報告書

「国立病院機構腎疾患ネットワークを利用したIgA腎症予後判定基準の見直し
のための個別解析」

研究協力者
国立病院機構腎疾患ネットワーク代表
金沢医療センター第一内科医長 吉村光弘

研究要旨

【目的】国立病院機構腎データベース(NDB)を利用してIgA腎症予後判定基準の見直しのための検討課題を提供する。【方法】長期経過が明らかな50例の腎生検標本を病理学的な予後判定基準によって判定し、実際の経過との整合性を検証した。くわえて、NDBの1981例について補助判定基準の尿蛋白量により分類し、腎生存率を計算した。【結果】急性増悪時に腎生検を行った3例が予後不良群と判定されたが、寛解後の尿蛋白量を採用することで訂正できた。一方、進行性経過をたどった2例は予後良好群と判定されたが、尿蛋白量と腎機能により標本のサンプリングエラーと判定した。尿蛋白量による分類では、予後良好群と比較的良好群の腎生存率には重なりが多く、逆に予後比較的不良群と不良群は大きく離れていた。【結論】尿蛋白量や腎機能は病理所見と同等に扱うべき重要な判定材料であり、とくに予後不良とされる尿蛋白量1.0gを主要判定基準として盛り込むのが妥当と考えられた。

A. 研究目的

IgA腎症の腎病理所見と予後の関連に関する後ろ向き研究がすでに実施され、現在症例が集積されつつある。最終結果は来年度に判明するが、本研究では当院の50例に関して個別解析を先行して行った。また、国立病院機構の腎ネットワークの8施設とその関連病院から集計されたIgA腎症データベースの1981例から、各施設で判定された予後分類基準を実際の予後と比較し、分類基準の妥当性を検証するとともに、補助判定基準である尿蛋白量の取り扱いについて検討した。本研究により、IgA腎症診療指針の改訂に向けた課題を明らかにすることで、予後判定基準の見直し作業の参考材料を

提供したい。

B. 研究方法

5年以上の経過を追跡し得たIgA腎症50例の初回の腎生検標本を、臨床データを知らされていない病理医によって、病理所見のみによる予後判定分類を行った。具体的には、腎生検標本を千葉東病院臨床研究センター免疫病理研究部の城謙輔医師へ送付し、判定された予後判定と実際の臨床経過との整合性を検討した。判定と実際の予後が異なる症例に関しては、補助判定基準である臨床データによる修正が可能かどうかを検討した。

また、国立病院機構IgA腎症データベースを用いて、各施設での判定され

た4群の症例の実際の腎生存率に群間差があるかどうかを検討した。さらには、補助判定基準である尿蛋白量による分類を試み、腎生存率を算出してその妥当性を検討した。

C. 結果

腎生検標本による病理判定が行われた50例は、37例が予後良好群あるいは予後比較的良好群に、13例が予後比較的不良群あるいは予後不良群と判定された。実際の臨床経過からは、38例が非行性の経過をたどり、12例が末期腎不全に移行した(図1)。

非行性の経過をたどった3例のうち、補助診断基準により、予後比較的不良群2例と予後不良群1例とに分類された。3例はいずれも急性増悪時に腎生検が行われており、半月体形成を伴っていた。一過性の尿蛋白量の増加はステロイドなしで自然に軽快し、0.2~0.4gに低下した。

一方、進行性の経過をたどった2例は、予後良好群1例、予後比較的良好群1例と判定されたが、1日尿蛋白量はそれぞれ1.1gと2.0gで、かつ前者の1例は血清Cr1.3mg/dlであったことより、2例とも予後不良群と判定された。

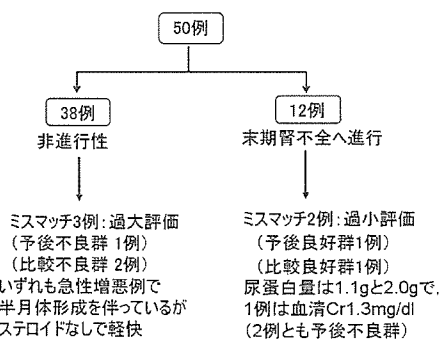


図1. 病理判定が行われた50例の臨床経過

国立病院機構の IgA 腎症データベースに登録症例を含む 1981 例(表 1)を、

各施設で判定された予後判定分類別に、腎生存率を算出したところ(図 2)、予後良好群、予後比較的良好群は重なりが多い一方で、予後比較的良好群と予後比較的不良群は大きく離れていた。

国立病院総合情報ネットワークシステムによる IgA腎症データベース(腎専門8施設と3関連施設)	
症例数	:1981例
男/女	:0.93/1
発症年齢	:27±16 歳(1~86歳)
尿蛋白量	:1.1±3.7 g/日
観察期間	:9.6±7.9 年
入力項目	:初診および最終観察時の尿蛋白量, 尿潜血, 血清Cr, Cor, 転帰, 光顕所見(予後判定基準)

表 1. 国立病院機構 IgA 腎症データベースに登録された症例のプロフィールと項目

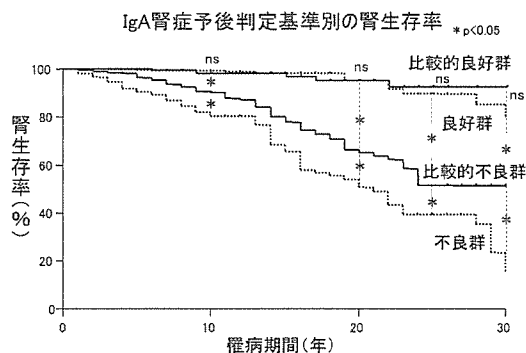


図 2. 予後判定分類別の腎生存率

そこで、腎生検時の尿蛋白量により、予後判定の補助基準である、1日尿蛋白量0.2g, 0.5g, 2.0gで4群に分類し、それぞれの腎生存率をみると(図3)、図2と同様に、予後良好群、予後比較的良好群は重なることが多く、逆に、予後比較的良好群と予後比較的不良群は大きく離れていた。

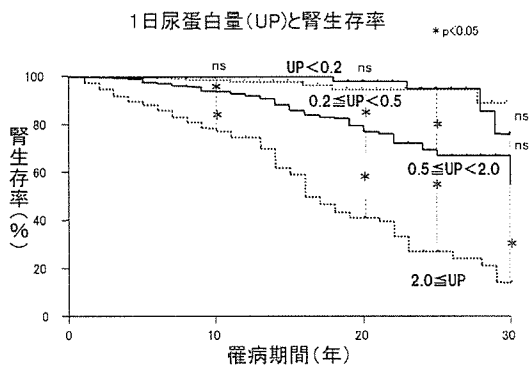


図3. 予後判定補助基準の尿蛋白量別の腎生存率

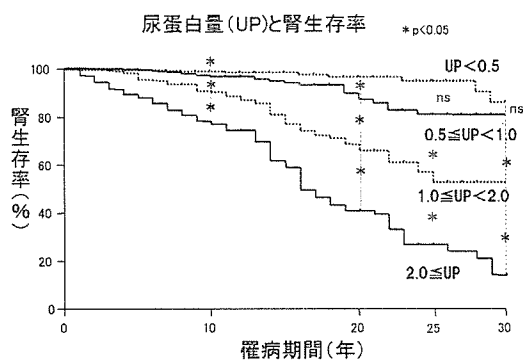


図4. 尿蛋白量1gで分けた腎生存率

そこで、従来より進行性と非進行性の境界線として数多くの報告が重ねられている1日尿蛋白量0.5gと1.0gで分けて判定すると、図4のようになり、はじめて4群間に有意な群間差が認められた。

D. 考察

IgA腎症分科会が中心となって現在進めている後ろ向き研究は、長期予後が明らかなIgA腎症患者の腎生検組織標本をもとに、腎病理所見と腎機能の予後との関係を後ろ向きに解析し、予後判定基準のブラッシュアップを図ることを目的としている。

予後分類の名称や予後判定基準はすでに腎臓学会をはじめ、一般臨床医に広く知られており、教科書にも記載

されるようになった。このため、今回の見直しに関しては大幅な改訂が難しいのが実情である。病理所見を主な判定基準とするやり方に関して、予後判定基準というよりも、病理学的なgrade判定基準ではないかとの指摘もあるが、予後を予測するという理念は臨床家から高く評価されている。

本検討では、臨床的な予後との関連性に関する検討を行い、さらに補助基準である尿蛋白量や腎機能の取り扱いに関する検討を加えた。

まず、臨床データを知らされていない病理医が判定した結果、非行性の経過をたどった3例のうち、補助診断基準による1日尿蛋白量の経過から、予後比較的不良群あるいは予後不良群に分類された。3例はいずれも半月体形成を伴った急性増悪であり、補助基準として採用される尿蛋白量は、それが持続することと記載されていることから、一過性に増加した値を採用することは避けるべきであった。したがって、過大評価された3例は寛解時の尿蛋白量によって判定を修正するべきと考える。

一方、進行性の経過をたどった2例は、予後良好群と予後比較的良好群と判定されたが、これらにおいても尿蛋白量が1.0g以上であること、腎機能が低下していることにより、2例とも予後不良群へ分類を是正することが可能であった。

さて、図4のように尿蛋白量1.0gで分けると、尿蛋白が1.0g未満であれば20~25年で目の腎生存率が8割程度以上となり、1.0g/日を超えると6割程度となった。しかも、4群の生存率に重なりが無くなった。すでに、1日尿蛋白量1.0gが進行性と非進行性の境界ラインであるということに関しては腎臓専門医に広くコンセン

サスが得られており、それを裏付ける重要な所見と考える。そこで、従来の病理学的な分類基準の再編成を試みたのが図5である。それまでの基準では腎生存率に群間差が認められなかった予後良好群と予後比較的良好群は、尿蛋白量<0.5gとして一群にまとめ、0.5~2.0gと幅広い尿蛋白量をもつ予後比較的不良群は1.0gで二つに分けたところ腎生存率の群間差が有意となった。ただし、予後比較的不良群を二つに分ける上での病理所見がどのような基準とすべきかに関しては、筆者らはまだ未検討であり、今後の検討課題としたい。

IgA腎症予後判定基準と尿蛋白量による分類

予後判定	メ増*	分節**	尿蛋白量	尿蛋白量(案)	予後判定(案)
良好群	無	0	<0.2 g/日	<0.5 g/日	良好群
比較的良好群	軽	<10%	0.2≤[]<0.5		
比較的不良群	中	10-30%	0.5≤[]<2.0	0.5≤[]<1.0	比較的良好群
				1.0≤[]<2.0	比較的不良群
不良群	高	30%<	2.0≤	2.0≤	不良群

* メサンジウム細胞増殖・基質増加
** 分節状病変・糸球体硬化・半月体形成・ボーマン嚢との癒着

図5. 新しい分類基準案

E. 結論

現行の判定基準で補助所見として扱われる尿蛋白量や腎機能は、病理所見と同等に扱うべき重要な判定材料と考えられた。これまで予後の予測を行う上でのもっとも重要と考えられている尿蛋白量1.0gを判定基準に盛り込み、比較的良好群と比較的不良群の境界となるように病理判定基準を変更することが妥当ではないかと考えられた。

F. 発表と論文

1. 国立病院機構腎疾患総合情報ネットワークシステムによるIgA腎症デー

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（難治性疾患克服研究事業）
急速進行性腎炎分科会分担研究報告書

「わが国の RPGN の現状と今後の展望」

分担研究者 小山 哲夫
茨城県立医療大学 学長

研究協力者

榎野 博史 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 腎・免疫・内分泌代謝内科学 教授
有村 義宏 杏林大学第一内科 助教授
新田 孝作 東京女子医科大学 第四内科 教授
武曾 恵理 財) 田附興風会医学研究所北野病院腎臓内科 部長
和田 隆志 金沢大学医学部附属病院 腎臓内科 助教授
田熊 淑男 仙台社会保険病院 院長
山縣 邦弘 筑波大学大学院人間総合科学研究科病態制御医学専攻腎臓病態医学 教授

研究要旨

わが国の RPGN の全国調査から、これまで寄せられた 1571 名について、RPGN の診療指針の概略の公表前（1998 年以前：A 群）、診療指針を公表して意見集約を行っていた期間（1999-2001 年）、診療指針を発行後（2002 年以降：C 群）の各群の RPGN の病型、治療開始時各種検査所見、死亡原因、予後を検討した。わが国の RPGN の予後は RPGN 全例、MPO-ANCA 型において、腎生存率、個体生存率とも A 群にくらべ、B 群、C 群で有意に改善しており、予後改善がなされていることが示唆された。昨年度に示した如く、近年免疫抑制薬の使用頻度の低下がみられ、このことが特に MPO-ANCA 型 RPGN の再発率・再燃率にどのような影響を与えているか、更なる検討が必要と考えられる。また、腎予後改善に伴い従来の腎病理重症度での予後推定は不可能となっており、MPO-ANCA 型 RPGN に最適な腎病理標準化制定に向け検討を続ける予定である。

A. 研究目的

平成元年以降の RPGN 症例を全国主要腎疾患診療施設からアンケート調査により集積し、①我が国の RPGN の原疾患分類の検討、②RPGN の予後を

検討、③再発率に関する検討、④RPGN の診療指針改訂版の作成を行うこと。

B. 研究方法

全国の主要腎疾患診療施設に対し、ア

ンケート調査により、平成元年以降の RPGN 症例の実態調査を行った。アンケート調査をデータベース化し、我が国の RPGN 症例の病型、臨床症状、検査所見、治療内容、予後を検討した。昨年度まで集積された我が国の RPGN 症例 1571 例について、1989 年から 1997 年までの RPGN の診療ガイド公表前を A 群、1999 年～2001 年までの RPGN の全国症例調査を開始し、実態調査から診療ガイドの原案を公表するまでを B 群、2002 年の診療ガイド公表後を C 群として、患者原疾患分類、予後について検討した。

(研究の倫理面への配慮)

尚、本全国アンケート調査に当たっては、「疫学研究に関する倫理指針」に則り、筑波大学医の倫理委員会(平成 15 年 9 月 29 日付け通知番号 6 号)により、承認を受けた後に実施された。

C. 結果

1) 我が国の RPGN 症例の変遷

本年度解析症例の患者数、RPGN の疾患分類を表 1 に示す。抗糸球体基底膜抗体型や pauci-immune 型の RPGN の頻度には大きな差がないものの、一次性免疫複合体型、SLE、RA にともなう RPGN 症例は近年減少傾向にあることが明らかとなった。図 1 に各病型の治療開始時年齢の平均を示す。各病型とも年々、初診時年齢は高齢化していた。表 2 に治療開始時各検査データを示す。治療開始時腎機能は年々改善し、早期発見、早期治療開始がなされていることがあきらかとなった。炎症

所見や貧血の程度には大きな差は認めなかった。表 3 に各群の死亡者数と死亡原因を示す。死亡患者数ならびに死亡率の改善があり、予後改善を示唆するが、感染症による死亡数は高頻度に続いており、未だ日和見感染を含めた、感染症対策がきわめて重要であることが示唆された。

2) わが国の RPGN 症例の予後の変化登録症例の中で、生命予後、腎予後の明らかな患者について、 Kaplan-Meier 法で図に示す。図 2 は 1571 例前例の予後の推移、図 3 は症例数の最も多い MPO-ANCA 陽性 RPGN のそれぞれ腎予後、生命予後ならびに 6 ヶ月、12 ヶ月 24 ヶ月の腎生存率、個体生存率を示す。それぞれ近年腎予後、生命予後とも有意な改善があることが明らかとなった。

3) MPO-ANCA 型 RPGN の再発率に関する検討。

従来アンケートの結果から再燃、再発の認められた患者比率を図 4 に示す。現時点において必ずしも詳細な再発の状況は得られていないものの、MPO-ANCA 陽性 RPGN では PR3-ANCA 陽性 RPGN と同等の再発率があることが示唆され、再発時の治療内容との関連など詳細な検討が必要と考えられた。

4) わが国の急速進行性腎炎の診療指針の改訂作業

今後の RPGN の診療指針については、難治性血管炎班と合同で立ちあげた Japanese Study group for MPO-ANCA-associated vasculitis

(JMAAV)の結果を確認すると同時に、RPGNの腎予後改善により、腎病理病期分類が腎予後を占う意味で最適なものとは言い難く、腎病理評価の標準化に向け、検討を進める予定である。また、MPO-ANCA 関連血管炎の維持治療法についての検討が不十分とも考えられ、再発・再燃予防を中心とした治療法について、前向き検討を含めた治療法の再考を検討している。

D. 考察

1) 我が国の RPGN 症例の病型・予後の変遷

わが国の RPGN の病型については、一次性半月体形成性腎炎にしめる免疫複合体型の頻度の減少傾向が明瞭となり、抗糸球体基底膜抗体型、pauci-immune 型の頻度には大きな変動はなかった。また腎機能予後の改善は、早期発見体制の整備ならびに治療法の進歩によるものが大きく、これまでの本研究班の活動の成果の一部と考えられる。しかしながら、死亡原因の中では高頻度に感染症が占めており、日和見感染対策とあわせ、網羅的な免疫抑制療法ではなく、半月体形成性腎炎の病変の発症、進展機序に直接的に作用する新たな治療法開発に向けた、基礎的研究の充実の必要性が認識された。

2) わが国の急速進行性腎炎の診療指針の改訂作業

我々の提唱してきた、よりマイルドな免疫抑制療法を行うことにより、RPGN 症例の予後は有意に改善してき

た。しかしながら死亡原因としては、未だ感染症によるものが最も多く、そのために免疫抑制薬の投与方法の工夫や大量γグロブリン療法、アフェレーシス療法の併用などの適応を示す必要がある。また日和見感染症予防としての ST 合剤の投与（医薬品適応外使用）などをより具体的に診療指針に組み合わせ、さらに前向き比較研究などを追加検討する予定である。

E. 結論

2007年1月末時点での1571名のRPGN症例について、検討したところ、経時的な腎予後、生命予後の改善が確認された。維持治療法、再発時の治療法、日和見感染を起こさない治療法など更なる今後の課題もあり、引き続き検討を続ける予定である。

F. 健康危険情報

なし

G. 知的所有権の出現登録状況

該当なし

H. 研究発表

1. 論文発表

1. 平山浩一, 山縣邦弘, 中村日出子, 小林正貴, 小山哲夫。病態解析・治療の進歩 急速進行性糸球体腎炎: 総合臨床 55 巻 1281-1287 ;2006

2. 清水芳男, 山縣邦弘, 小山哲夫: 原発性糸球体疾患 急速進行性糸球体腎炎(RPGN)。日本臨床 64 巻増刊 2 P403-407,2006