

後療法（以下、扁摘パルス）を試みてきた。今回、小児期発症 I g A 腎症に対する、本治療プロトコールの中期的治療効果を検討したので報告する。

B. 研究方法

血尿＋蛋白尿を呈し、10%以上の糸球体に急性分節性病変を認めた小児期発症 IgA 腎症 19 例（初回治療 A 群；9 例、ステロイド治療後の慢性再発 B 群；10 例）を対象とした。19 例の平均発症年齢は 12.0 歳、本治療プロトコール開始時平均年齢は 19.4 歳であった。

扁桃摘出後、ステロイドパルス（メチルプレドニゾロン 20 mg/kg/回、最高 500 mg）3 クール、後療法としてミゾリピンを 1 年間投与し、治療開始 2 年後の尿所見、臨床完全寛解（尿異常なし）の有無、治療中の有害事象について、A 群、B 群に分けて検討した。

C. 結果

完全寛解（血尿、蛋白尿とも陰性）率は初回治療群 44.4%、慢性再発群 20%であった。初回治療群に血尿＋蛋白尿の持続や再燃はなかったが、

慢性再発群の 50%は血尿＋蛋白尿が持続し、5 例中 3 例は感染に伴う肉眼的血尿で再燃した（図）。全対象例で治療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、成人期までキャリー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、急性炎症の持続が示唆され、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 腎症を完治させ得る可能性が示されている。しかし、ステロイドが小児の身体発育に及ぼす弊害は避けがたい。

本研究では、小児期発症の 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回避する目的で、後療法にミゾリピンを投与

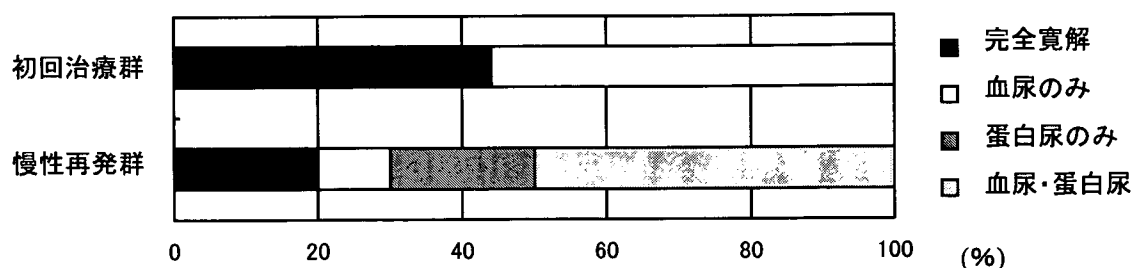


図 扁摘パルス療法2年後の尿所見転帰

する扁摘パルス+ミゾリビン後療法を試み、その中期的治療効果を検討した。その結果、本治療を発症後早期に行えば臨床完全寛解が期待でき、尿所見が残存した症例も軽微な血尿のみであり、治療終了後の再燃がない点でも、本治療の有効性が示された。一方、慢性再発例では、臨床完全寛解率は20%に止まり、寛解に至らなかった症例中には、上気道感染に伴う肉眼的血尿から再燃している症例が認められたことから、慢性再発例の中には、扁摘パルス+ミゾリビン後療法でもIgA腎症増悪のプロセスから脱することができない症例があることが示された。

E. 結論

扁摘パルスは、発症後早期に行えば臨床完全寛解が期待できる。しかし慢性再発例のなかには、感染に伴う腎炎増悪の連鎖が断ち切れない症例が存在することが明らかにされた。

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) 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

2) 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

3) 秋岡祐子、高橋和浩、藤枝幹也、澤井 俊宏、服部元史：小児期発症の慢性、再発性IgA腎症に対する扁摘パルス+後療法ミゾリビン療法の短期治療成績. 第42回日本小児腎臓病学会学術集会、2007

4) 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

5) Y Akioka, K Takahashi, M Fujieda, T Sawai, M Hattori: Treatment of tonsillectomy and steroid pulse therapy followed by mizoribine for pediatric patients with chronic relapsing severe IgA nephropathy. 14th congress of the international pediatric nephrology association, 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

「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と浸潤マクロファージ並びに apoptosis inhibitor of macrophage (AIM)の関連」

研究協力者 古巢 朗

長崎大学医学部・歯学部附属病院第二内科 講師

研究要旨

我々は SHRSP において、アゼルニジピンとオルメサルタンが腎組織のマクロファージ浸潤抑制を伴った腎保護効果を有することを報告してきた。今回、両薬剤のマクロファージ浸潤抑制機序を解明するため、腎組織における AIM の発現を検討した。vehicle、ヒドララジン群と比し、アゼルニジピン、オルメサルタン群で浸潤マクロファージ数、間質障害度の有意な低下を認めた。腎間質における AIM 陽性細胞数/マクロファージ数は、vehicle 群と比しアゼルニジピン、オルメサルタン群で有意に減少した。アゼルニジピンとオルメサルタンは AIM の発現制御を介し、腎局所におけるマクロファージの浸潤を抑制している可能性が示唆された。

A. 研究目的

近年、腎局所における浸潤マクロファージが、腎症の発症・進展に重要な役割を果たしている可能性が示唆されている。AIM は、酸化 LDL を取り込んだマクロファージから放出され、マクロファージ自身のアポトーシスを抑制する。

我々は SHRSP の腎組織において、有意な浸潤マクロファージ数の増加を伴った間質の線維化を認め、アゼルニジピンとオルメサルタン投与により浸潤マクロファージ数の抑制と腎保護効果を認めることを報告してきた。今回、両薬剤のマクロファージ浸潤抑制効果の機序を解明する目的で、腎組織における AIM の発現

を検討した。

B. 研究方法

SHRSP(20 週齢)を1群: vehicle 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週齢での血圧、腎機能、腎組織障害度、腎組織における浸潤マクロファージ数並びに AIM 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 群間でその低下度に有意差はなかった。1, 4 群に比し 2, 3 群では、糸球体・間質障害、浸潤マクロファージ数の有意な低下を認めた。腎間質における AIM 陽性細胞数/マクロファージ数は、1 群と比し 2, 3 群で有意に減少した。

D. 考察

SHRSP は、高血圧を呈すると共に腎間質の線維化と有意なタンパク尿の増加を認める動物モデルである

今回我々は、アゼルニジピン、オルメサルタン投与群で、腎間質における AIM 陽性細胞数/マクロファージ数が vehicle 群、ヒドララジン群に比し有意に減少していることを明らかにした。これは、腎局所における浸潤マクロファージ数と相関しており、アゼルニジピンとオルメサルタンは、AIM 発現の抑制を介して浸潤マクロファージ数が減少し、腎保護効果を有する可能性が考えられた。本実験では、各降圧剤間で降圧の程度に有意差はなかった。このことより、アゼルニジピンとオルメサルタンは降圧作用によらない AIM 発現抑制作用を有し、マクロファージの浸潤を制御することで腎保護効果を有している可能性が考えられた。

E. 結論

アゼルニジピンとオルメサルタンは腎局所におけるマクロファージの浸潤を抑制し、その機序に AIM の発現が関与している可能性が示唆された。

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) Alique M, Lucio-Cazaña FJ, Moreno V, Xu Q, Konta T, Nakayama K, Furusu A, Sepulveda JC, Kitamura M. Upregulation of cyclooxygenases by retinoic acid in rat mesangial cells. *Pharmacology*. 79(1): 57-64, 2007
- 2) Furusu A, Nakayama K, Xu Q, Konta T, Kitamura M. MAP kinase-dependent, NF-kappaB-independent regulation of inhibitor of apoptosis protein genes by TNF-alpha. *J Cell Physiol*. 210(3): 703-10, 2007
- 3) Horita Y, Tadokoro M, Taura K, Ashida R, Hiu M, Taguchi T, Furusu A, Kohno S. Prednisolone Co-Administered with Losartan Confers Renoprotection in Patients with IgA Nephropathy. *Renal Failure* 29(4): 441-446, 2007
- 4) 阿部克成、宮崎正信、古巢 朗、河野 茂. 【特集 サイトカインと透析療法】IVCAPD とサイトカイン—腹膜硬化をめぐって— *臨牀透析* 23(4): 469-478, 2007、日本メディカルセンター
- 5) 古巢 朗、宮崎正信、河野 茂. IgA 腎症. *炎症と免疫* 15(3): 97-105, 2007、先端医学社
- 6) 古巢 朗、宮崎正信、河野 茂. 維持腹膜透析導入の最適な時期と透析方法,

条件はどのように決めるべきか？ EBM
透析療法 2008-2009:39-45, 2007、中
外医学社

7) 李 嘉明、船越哲、山口耕太郎、橋
口純一郎、坂田英雄. 急速に末期腎不
全に陥り、直腸腫瘍および肺出血を併
発した症例. 臨牀透析 23(8): 125-133,
2007、日本メディカルセンター

8) Tetsuya B, Hidemoto N, Kenji
K, Satoru K, Tokuchirou S, Masaki
N, Chieko H, Ryuicyi F, Hirofumi
H, Masako K, Masaki M, Tadashi
Tomo, Masanobu. Effects of Icodextrin on
Glycemic and Lipid Profiles in Diabetic
Patients Undergoing Peritoneal Dialysis.
Nephrology 27; 409-415, 2007

9) 原田 孝司、古巢 朗、関 雅文、河
野 茂. 透析患者における呼吸器感染
症. 日本透析医会雑誌 22(2): 169-175,
2007

10) 宮崎 正信、河野 茂. 巣状分節状
糸球体硬化症[成人]. 日本医師会雑誌
特別号 第136巻 特別号(2): S156-157,
2007

2. 学会発表

1) 中沢将之、マウス腹膜透析モデルに
おける血中レプチンの線維化進展への
影響、第50回日本腎臓学会学術総会、
2007

2) 浦松 正、腹直筋鞘血腫を認めた血
液透析患者の1例、第52回日本透析医
学会学術集会・総会、2007

3) 新井英之、マウス腹膜透析モデルに
おけるサリドマイドの腹膜線維化抑制効
果、第52回日本透析医学会学術集会・

総会、2007

4) 西野友哉、THE
AQUAGLYCEROPORIN CHANNEL
AQP7 PLAYS A METABOLIC ROLE IN
THE VISCERAL PERITONEUM、The
5th International Meeting of Aquaporin、
2007

5) 西野友哉、Aquaporin-1 Modulates
Vascular Proliferation and Inflammatory
Response During Acute Infection、The
5th International Meeting of Aquaporin、
2007

6) 中沢将之、In situ localization of
leptin synthesis in experimental model of
peritoneal fibrosis、The American
Society of Nephrology 40th Annual
Meeting and Scientific Exposition、2007

7) 廣瀬弥幸、Vitamin D analogues
prevent the progression of peritoneal
fibrosis in a mouse model with
chlorhexidine gluconate、The American
Society of Nephrology 40th Annual
Meeting and Scientific Exposition、2007

8) 新井英之、Thalidomide induced
antiangiogenic action prevents the
progression of peritoneal fibrosis、The
American Society of Nephrology 40th
Annual Meeting and Scientific Exposition、
2007

9) 中沢将之、LOCAL PRODUCTION
OF LEPTIN MAY REFLECT THE
PROGRESSION OF PERITONEAL
FIBROSIS IN A MOUSE MODEL WITH
CHLORHEXIDINE GLUCONATE、The
3rd Asian Chapter Meeting of the
International Society for peritoneal

Dialysis, 2007

10) 中沢有香、Synthetic retinoid Am80, an inhibitor of Kr ppel-like factor5 (KLF5) suppresses the progression of mouse peirtoneal fiborisis、The 3rd Asian Chapter Meeting of the International Society for peritoneal Dialysis、2007

11) 廣瀬弥幸、22-OXACALCITRIOL PREVENTS THE PROGRESSION OF PERITONEAL FIBROSIS IN A MOUSE MODEL WITH CHLORHEXIDINE GLUCONATE、The 3rd Asian Chapter Meeting of the International Society for peritoneal Dialysis、2007

12) 新井英之、THALIDOMIDE INDUCED ANTIANGIOGENIC ACTION PREVENTS THE PROGRESSION OF PERITONEAL FIBROSIS、The 3rd Asian Chapter Meeting of the International Society for peritoneal Dialysis、2007

13) 新井英之、当院における腹膜透析 (PD) 患者の現状、日本腹膜透析研究会、2007

14) 新井英之、CAPD カテーテル抜去後に腹水を認め、カテーテル再挿入による腹水除去により軽快傾向を呈した被嚢性腹膜硬化症 (EPS) の一例、第 40 回九州人工透析研究会総会、2007

15) 西野友哉、Fasting Induces Functional and Structural Changes Mediated by the Regulation of AQP1 and AQP7 in the Peritoneum、The American Society of Nephrology 40th Annual Meeting and Scientific Exposition、2007

16) 西野友哉、Aquaporin-1 Modulates Vascular Proliferation and Inflammatory

Response During Acute Infection、The American Society of Nephrology 40th Annual Meeting and Scientific Exposition、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 腎症における樹状細胞の役割」

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

木原正夫、鈴木祐介、相澤昌史、鈴木仁、中田純一郎、

山路研二、梶山忠弘、佐藤大介、富野康日己

順天堂大学腎臓内科

研究要旨

IgA腎症患者の多くは、扁桃炎をはじめとする上気道や腸管感染症後に増悪を認めることが知られ、病因には粘膜免疫の異常が関わっている可能性が考えられる。我々は粘膜免疫に重要な役割を果たす樹状細胞（dendritic cells ; DC）に注目し、IgA腎症自然発症モデル“Grouped ddY mouse”を用いて、IgA腎症におけるDCの役割を検討した。腎炎発症および未発症ddYマウスの脾臓から抽出したDCと正常BALB/cマウスの脾臓から抽出したB細胞を共培養したところ、腎炎発症ddYマウス由来のDCが未発症のDCと比較して、より強力に正常B細胞からのIgA産生を誘導した（ $p < 0.01$ ）。また、それぞれのマウスから得られたDCよりRNAを抽出し、IgA産生に関わるサイトカインの発現をreal-time PCRを用いて解析したところ、腎炎発症ddYマウスDCでは、IgA産生に関わるサイトカイン（特に、APRIL、IL-6）のmRNA発現が有意に増加した。また、腎炎発症マウスのDCをT細胞のみを欠いた免疫不全マウスへ移入することにより、IgA腎症を誘導できた。以上よりDCは、B細胞からIgA産生性の形質細胞への分化をT細胞非依存性に誘導し、IgA腎症の進展もしくは発症に関与している可能性が示された。

A. 研究目的

IgA 腎症に対して腎移植を行うと、約 50%の症例において本症の再発が認められる。一方、非 IgA 腎症患者に IgA 腎症患者の腎臓を移植した場合、糸球体から IgA が消失したとする報告

もあることから、この疾患は腎固有細胞の異常よりもむしろ IgA 免疫系の異常が強く関与している可能性が示唆されている。多くの IgA 腎症患者は、扁桃炎をはじめとする上気道炎や腸管感染症のあとに一過性の血尿の増

悪を認めることが知られている。また、IgA 腎症患者において新規抗原 (neoantigen) で粘膜感作すると、粘膜および全身のIgAの反応が健常者と比較して障害されているとの報告や、再感作抗原 (recall antigen) で全身・粘膜感作すると、抗原特異的な多量体IgAの長期的持続産生を伴う過剰なIgA産生を認めるとする報告がある。以上より、IgA腎症の病因には粘膜免疫の異常が関わっている可能性が考えられる。事実、扁桃摘出術がこの疾患の長期的予後を改善させるとする報告が相次いでいる。そこで、今回我々は粘膜免疫に重要な役割を果たす樹状細胞 (dendritic cells; DC) に注目した。ヒト検体を使用したDCの解析には自ずと限界があるため、我々はIgA腎症におけるB細胞活性化に関わるDCの役割の検討を、我々が確立したIgA腎症自然発症モデルマウスを用いて行うことにした。

B. 研究方法

腎炎発症および未発症ddYマウスの脾臓からDCを、正常BALB/cマウスの脾臓からB細胞を抽出して共培養し、得られた上清のサイトカインおよび免疫グロブリンをELISAにて測定した。また、それぞれのマウスから得られたDCよりRNAを抽出し、IgA産生に関わるサイトカインの発現をreal-time PCRを用いて解析した。さらに、腎炎発症・未発症マウスDCをT細胞のみを欠いたヌードマウスとT・B細胞を欠いたSCIDマウスに移入し、糸球体IgAの

沈着を確認した。

C. 結果

腎炎発症 ddY マウスから得られた DC と BALB/c マウス B 細胞との共培養では、未発症 ddY の DC と BALB/c の B 細胞との共培養、BALB/c の B 細胞のみでの培養と比較して有意に高い IgA 産生を認めた (図 1 (A) : $p < 0.05$)。腎炎発症 ddY マウス DC の APRIL・IL-6 mRNA 発現は、腎炎未発症 ddY マウス DC と比較して有意に高かった (図 1 (B) : $p < 0.01$, $p < 0.05$)。腎炎発症 DC を移入したヌードマウスでのみ、糸球体メサンギウム領域に IgA 沈着の再現が確認された。

D. 考察

DC による免疫応答の調節は T 細胞を介するものだけではなく、T 細胞非依存的に B 細胞を直接活性化することによるものも報告されている。CD40 シグナルにより活性化されたヒト B 細胞の増殖反応は、DC と共培養することによって増強される。また、抗原をパルスした DC は B 細胞とクラスターを形成し、B 細胞に抗原を提示することにより抗原特異的免疫応答を誘導することができることや、ナイーブ B 細胞を IgA 産生形質細胞への分化を誘導することなどが報告されており、DC は B 細胞の分化、増殖、生存維持および免疫グロブリンのクラススイッチを直接誘導している可能性がある。B 細胞機能を調節する DC 由来のサイトカインとしては、TNF ファミリー分子である APRIL と BAFF

(B cell activating factor belonging to the TNF family)、I型 IFN や IL-6 などがあげられている。今回の検討では、腎炎発症 ddY マウスの DC が T 細胞非依存性に IgA 産生を誘導し、それには DC に発現する APRIL、IL-6 が関与している可能性が示された。さらに、in vivo での検討でも T 細胞が存在しない免疫不全マウスであるヌードマウスでは IgA 腎症の再構成が確認されたが、T 細胞も B 細胞も存在しない SCID マウスでは再構成されなかったことから、この DC による IgA 腎症の再構成は T 細胞非依存性である可能性が示された。

E. 結論

本研究より、マウス IgA 腎症では、IgA 産生に DC が強く関与していることが確認された。DC が液性免疫を介して IgA 腎症の発症もしくは進展に関与してい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

Hidaka T, Suzuki Y, Yamashita M, Shibata T, Tanaka Y, Horikoshi S, Tomino Y. Amelioration of Crescentic Glomerulonephritis by RhoA Kinase Inhibitor, Fasudil, through Podocyte

Protection and Prevention of Leukocyte Migration. *Am J Pathol.* 172(3):603-14 2008

Wong MG, Suzuki Y, Tanifuji C, Akiba H, Okumura K, Sugaya T, Yamamoto T, Horikoshi S, Tan SY, Pollock C, Tomino Y. Peritubular ischemia contributes more to tubular damage than proteinuria in immune-mediated glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol.* 19(2):290-7. 2008

Sakamoto-Ihara T, Suzuki Y, Kurusu A, Yamashita M, Horikoshi S, Tomino Y. Possible involvement of mast cells in renal fibrosis in patients with IgA nephropathy. *Inflamm Res.* Oct;56(10):421-7. 2007

Suzuki H, Suzuki Y, Aizawa M, Yamanaka T, Kihara M, Pang H, Horikoshi S, Tomino Y. Th1 polarization in murine IgA nephropathy directed by bone marrow-derived cells. *Kidney Int.* Aug;72(3):319-27. 2007

Aizawa M, Suzuki Y, Suzuki H, Pang H, Kihara M, Yamaji K, Horikoshi S, Tomino Y. Roles of bone marrow, mucosa and lymphoid tissues in pathogenesis of murine IgA nephropathy. *Contrib Nephrol.* 2007;157:164-8.

Onda K, Ohi H, Tamano M, Ohsawa I, Wakabayashi M, Horikoshi S, Fujita T, Tomino Y. Hypercomplementemia in adult patients with IgA nephropathy. *J Clin Lab Anal.* 21(2):77-84. 2007

2. 学会発表

相澤昌史、鈴木祐介、鈴木仁、木原正夫、山路研二、柘植俊直、堀越哲、富野康日己、IgA 腎症の発症・進展に関わる骨髄・粘膜細胞およびリンパ組織の役割、第 50 回日本腎臓学会学術総会、2007

木原正夫、鈴木祐介、相澤昌史、鈴木仁、山路研二、中田純一郎、柘植俊直、堀越哲、富野康日己、IgA 腎症の発症における樹状細胞の役割－自然発症モデルでの検討－、第 50 回日本腎臓学会学術総会、2007

中田純一郎、鈴木祐介、相澤昌史、鈴木仁、山路研二、柘植俊直、堀越哲、富野康日己、第 50 回日本腎臓学会学術総会、2007

Figure 1

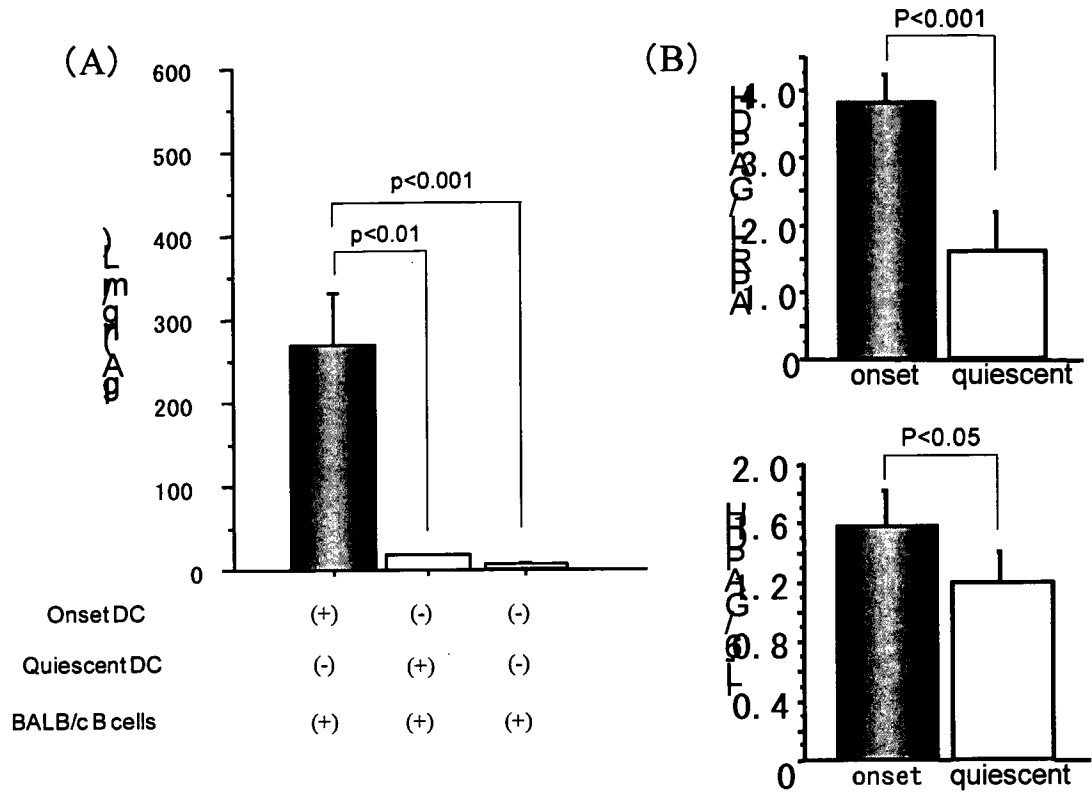
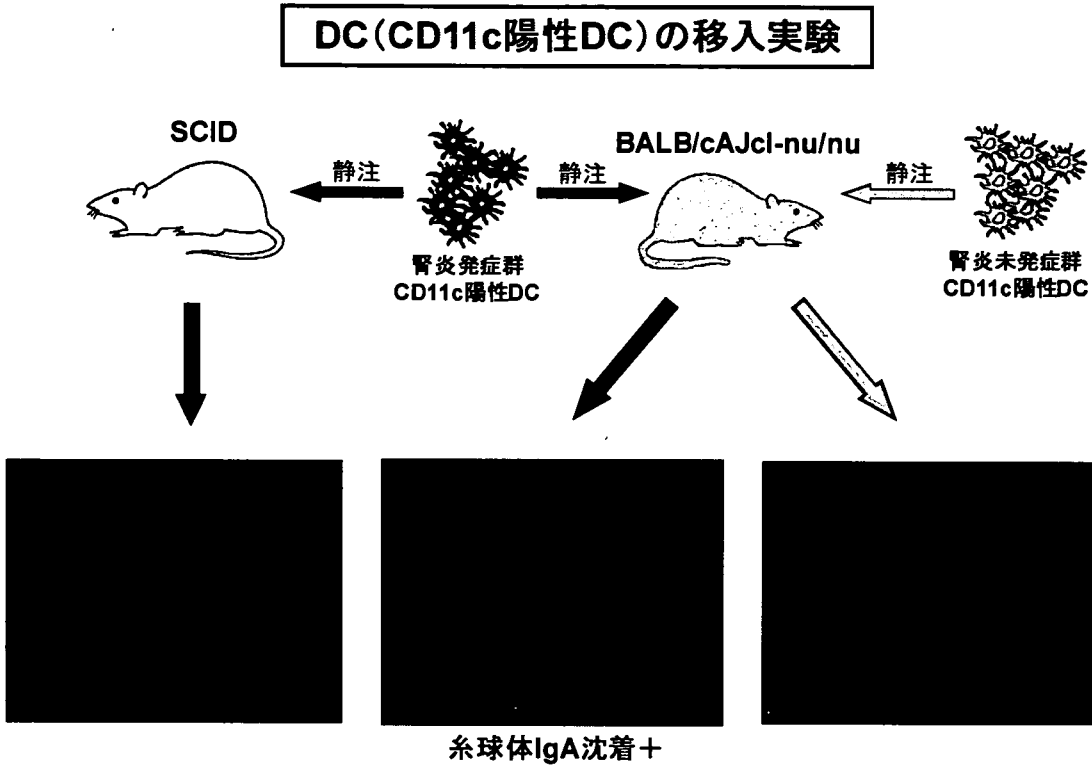


図 2



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

「重症型小児 IgA 腎症の治療：ミゾリビンを使用したカクテル治療の検討」

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

2年間のミゾリビン・カクテル治療（プレドニゾロン＋ミゾリビン＋ワーファリン＋ジピリダモール）の効果を検討した。びまん性メサンギウム増殖を示す IgA 腎症小児 22 例にミゾリビン・カクテル治療を実施した。治療終了時、蛋白尿消失率 82%、硬化糸球体の増加はなく、アザチオプリンを使用したカクテル治療と同等の効果を認めた。軽度の高尿酸血症を 2 例に認めたが、ミゾリビンを中止した症例はなかった。

結論：アザチオプリンの代わりにミゾリビンを使用した2年間のミゾリビン・カクテル治療は重症小児IgA腎症の治療法として有効で、かつ副作用が少ない

A. 研究目的

私共は小児 IgA 腎症の早期治療法の確立を目的に、1990 年 1 月より全国の多施設による臨床試験を行い、プレドニゾロン＋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 2 年間のカクテル治療は、びまん性メサンギウム増殖を示す重症型小児 IgA 腎症の治療法として有効で、かつ腎炎の進行を阻止し、長期予後を著明に改善することを明らかにしてきた（J Am Soc Nephrol 10:101, 1999、Clin J Am Soc Nephrol 1: 511-517, 2006）。

しかし、アザチオプリンによる副作用を 80 例中 13 例に認め、5 例ではア

ザチオプリンの投与を中止した。

そこで、アザチオプリンの代わりにミゾリビンを使用した2年間のミゾリビン・カクテル治療の効果を検討した。

B. 研究方法

びまん性メサンギウム増殖を示す IgA 腎症小児 22 例にミゾリビン・カクテル治療（プレドニゾロン＋ミゾリビン＋ワーファリン＋ジピリダモール）を実施した。

C. 結果

治療終了時、蛋白尿消失率 82%、硬化糸球体の増加はなく、アザチオプリンを使用したカクテル治療と同等

の効果を確認した (図 1)。軽度の高尿酸血症を 2 例に認めたが、ミゾリビンを中止した症例はなかった (表 1)。

D. 考察、結論

アザチオプリンの代わりにミゾリビンを使用した 2 年間のミゾリビン・カクテル治療は重症小児 IgA 腎症の治療法として有効で、かつ副作用が少ない (Pediatr Nephrol in press)。

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

1. Kamioka I, Nozu K, Fujita T, Kaito H, Tanaka R, Yoshiya K, Iijima K, Nakanishi K, Yoshikawa N, Matsuo M. Prognosis and pathological characteristics of five children with non-Shiga toxin-mediated hemolytic uremic syndrome. *Pediatr Int.* 49:196-201, 2007
2. Nozu K, Fu XJ, Nakanishi K, Yoshikawa N, Kaito H, Kanda K, Krol RP, Miyashita R, Kamitsuji H, Kanda S, Hayashi Y, Satomura K, Shimizu N, Iijima K, Matsuo M. Molecular analysis of patients with type III bartter syndrome: Picking up large heterozygous deletions

with semiquantitative PCR. *Pediatr Research.* 62:1-6, 2007

3. Fujita T, Nozu K, Iijima K, Kamioka I, Kaito H, Tanaka R, Nakanishi K, Matsuo M, Yoshikawa N. Long-term follow-up of juvenile acute nonproliferative glomerulitis (JANG). *Pediatr Nephrol.* 22-1957-1961, 2007
4. Cattran DC, Alexopoulos E, Heering P, Hoyer PF, Johnston A, Meyrier A, Ponticelli C, Saito T, Choukroun G, Nachman P, Praga M, Yoshikawa N. Cyclosporin in idiopathic glomerular disease associated with the nephrotic syndrome : Workshop recommendations. *Kidney Int.* 72: 1429-1447, 2007
5. Nozu K, Inagaki T, Fu XZ, Nozu Y, Kaito H, Kanda K, Sekine T, Igarashi I, Nakanishi K, Yoshikawa N, Iijima K, Matsuo M. Molecular analysis of digenic inheritance in Bartter syndrome with sensorineural deafness. *J Med Genetics*, In press
6. Yata N, Nakanishi K, Shima Y, Togawa H, Obana M, Sako M, Nozu K, Tanaka R, Iijima K, Yoshikawa N. Improved renal survival in Japanese children with IgA nephropathy. *Pediatr Nephrol*, in press
7. Yoshikawa N, Nakanishi K,

- Ishikura K, Hataya H, Iijima K, Honda M. Combination therapy with mizofibine for severe childhood IgA nephropathy: A pilot study. *Pediatr Nephrol*, in press
8. Ishikura K, Ikeda M, Hattori S, Yoshikawa N, Sasaki S, Iijima K, Nakanishi K, Yata N, Honda M. Effective and safe treatment with cyclosporine in nephritic children: a prospective, randomized, multicenter trial. *Kidney Int*, In press
2. 学会発表
1. Kamei K, Iijima K, Hattori S, Honda M, Nakanishi K, Yoshikawa N: Long term prognosis of severe childhood IgA nephropathy after combined therapy. The 14th Congress of the International Pediatric Nephrology Association, Budapest, Hungary, 2007
 2. Nakanishi K, Ishikura K, Hataya H, Ikeda M, Iijima K, Honda M, Yoshikawa N: Combination therapy with mizoribine for severe childhood IgA nephropathy: A pilot study. The 14th Congress of the International Pediatric Nephrology Association, Budapest, Hungary, 2007
 3. Shima Y, Nakanishi K, Togawa H, Obana M, Yoshikawa N: Membranous nephropathy associated with Graves' disease. The 14th Congress of the International Pediatric Nephrology Association, Budapest, Hungary, 2007
 4. Kaito H, Nozu K, Kanda K, Nakanishi K, Yoshiya K, Iijima K, Yoshikawa N, Matsuo M: Genetic backgrounds in patients with exercise-induced acute renal failure. 40th Annual Meeting of the American Society of Nephrology, San Francisco, USA, 2007
 5. Togawa H, Nakanishi K, Sako Mayumi, Obana M, Shima Y, Miyajima M, Nishii K, Nagao S, Takahashi H, Yoshikawa N: Segment-specific E-cadherin and β -catenin expression in PCK rats. 40th Annual Meeting of the American Society of Nephrology, San Francisco, USA, 2007
 6. Nakanishi K, Ishikura K, Hataya H, Ikeda M, Iijima K, Honda M, Yoshikawa N, The Japanese pediatric IgA nephropathy treatment study group: Combination therapy with mizoribine for severe childhood IgA nephropathy: A pilot study. 40th Annual Meeting of the American Society of Nephrology, San Francisco, USA, 2007
 7. Kamei K, Iijima K, Hattori S, Honda M, Nakanishi K, Yoshikawa N: Long term prognosis of severe childhood IgA Nephropathy after combined therapy. 40th Annual Meeting of the American Society of Nephrology, San Francisco, USA,

2007

8. Nozu K, Kaito H, Nakanishi K, Yoshikawa N, Iijima K, Matsuo M: Molecular analysis of digenic inheritance in type IV Bartter syndrome phenotype. 40th Annual Meeting of the American Society of Nephrology, San Francisco, USA, 2007

图 1 蛋白尿消失率

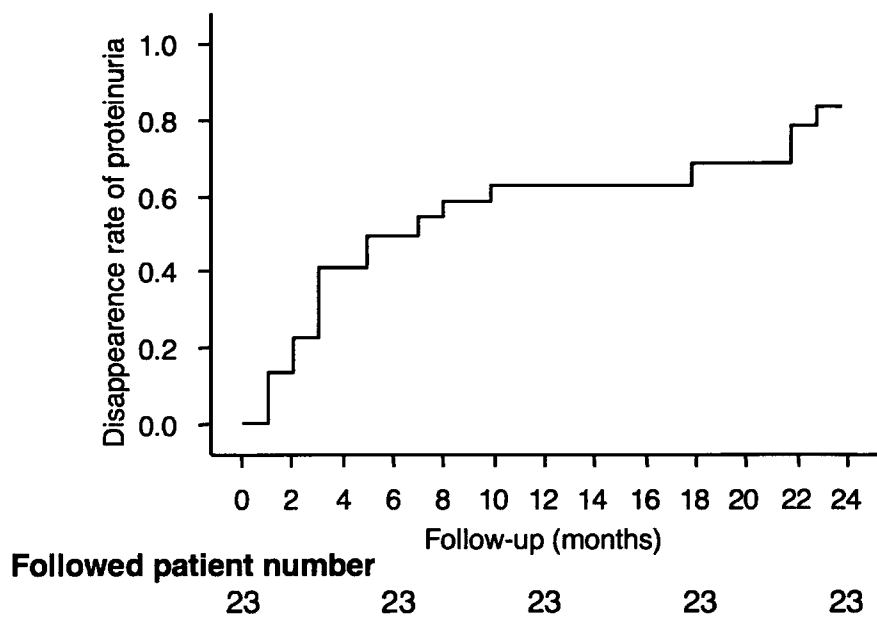


表 1. 副作用

	Patient number (N = 23)
Hypertension	2 (9.1%)
Glucosuria	1 (4.5%)
Leukopenia	1 (4.5%)
Anemia	2 (9.1%)
Hyperuricemia	2 (9.1%)
Nausea	2 (9.1%)

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

「IgA腎症に対する扁桃の有効性に関する無作為割付研究—国立病院機構内の症
例でのサブ解析—」

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】パルス療法に扁桃を加えることの有効性を検討する。【方法】尿蛋白1.0～3.5g/日かつ血清Cr 1.5mg/dl以下の症例は、IgA腎症分科会事務局によって無作為に扁桃群と非扁桃群に割り付けられた。Pozziらの方法に準じて、パルス療法は2か月ごとに3回行い、6か月間の経口ステロイドを併用した。【成績】扁桃群と非扁桃群それぞれ5例の1日尿蛋白量は治療による 1.2 ± 0.5 gから 0.8 ± 0.6 gへ、 1.3 ± 0.5 gから 0.8 ± 0.6 gへ減少し、血尿の程度も両群とも改善傾向を示し、尿潜血消失例はそれぞれ3例、2例であった。【結論】10例の結果では扁桃の明らかな効果は認められなかった。【付記】「進行性腎障害に関する調査研究」に参加した国立病院機構腎ネットワークの症例のみの解析である。

A. 研究目的

扁桃炎により IgA 腎症が肉眼的血尿を伴ってしばしば急性増悪し、糸球体に半月体形成が認められる。これをヒントに IgA 腎症に対するステロイドパルス療法と扁桃摘出との併用（扁桃パルス療法）の有効性を示唆する成績が本邦を中心に報告されているが、現在まで多施設共同の無作為割付研究が行われていないために EBM として認められていない。

慢性扁桃炎を有する IgA 腎症例を対象に、扁桃パルス療法がパルス単独療法に比べて尿所見の改善/正常化と腎機能保持の点で有効か否かを検討した。

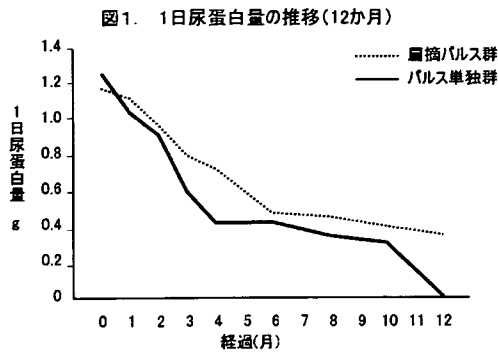
B. 研究方法

尿蛋白1.0-3.5 g / 日かつ血清Cr 1.5mg/dl以下の患者で、再発性扁桃炎

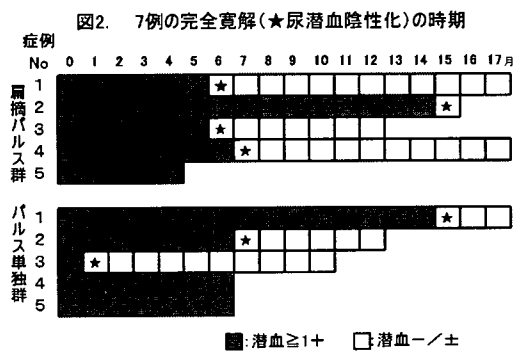
を認める症例を対象に、交互に扁桃パルス療法・パルス単独療法群に割り付けられ、耳鼻科医による慢性再発性扁桃炎の診断の元に扁桃摘出を行った後にステロイドパルスおよび内服療法を行い、尿所見・1日尿蛋白量および腎機能の経過を観察した。

C. 結果

10例の症例は扁桃群と非扁桃群に5例ずつ割り付けられた。治療前後の1日尿蛋白量は扁桃群で 1.2 ± 0.5 gから 0.8 ± 0.6 gへ、非扁桃群で 1.3 ± 0.5 gから 0.8 ± 0.6 gへ減少し、両群間に有意な差は認められなかった（図1）。



血尿の程度も両群とも改善傾向を示し、尿潜血の消失例はそれぞれ3例と2例で認められ、陰性化の平均的な時期に関してはほぼ6か月前後にあった(図2)。



D. 考察

ステロイドパルス療法に扁平療法を加えることの効果に関しては毎年のように報告が重ねられているが、現時点でも無作為割付研究には行われていない。

この点に関しては、扁平の有効性に関して報告をはじめ、その後もその効果を支持する報告が本邦からのみ行われていることから、早急に無作為割付試験を行うよう求められている。

本研究は国立病院機構の中の症例ではあるものの、初めての多施設共同による無作為割付研究である。5例ずつと症例数が少ないが、現時点では扁平の効果をサポートする成績は得られていない。

一方、インターネットを介した情報に患者らが扁平を希望するケースもかなりあ

るらしく、明らかな再発性扁桃炎のない症例にも扁平が行われかねない状況であり、一刻も早い EBM の確立が望まれる。

今後、症例数を追加して扁平の有効性についての EBM の創出につなげていきたい。

E. 結論

10例の結果では、パルス療法による尿蛋白と血尿の減少に関しては扁平の明らかな相加効果は認められなかった。

F. 発表と論文

1. 吉村光弘 IgA 腎症に対する扁平パルス療法の有効性に関する無作為割付研究第 37 回日本腎臓学会西部学術大会 福井 19, 10, 2007.

2. 吉村光弘 厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患克服研究事業)

「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」 吉村光弘 東京, 1, 29, 2007

3. 吉村光弘 IgA 腎症の疾患活動性の評価と治療 腎機能治療学 Research conference—臨床腎臓病研究に関する話題— 特別講演 金沢, 3, 13, 2007

急速進行性糸球体腎炎分科会
分担・各個研究報告