

シン II の関与が示唆され、今後の研究の課題となった。

#### **E. 結論**

IgA 腎症における尿細管・間質の線維化にはトリプターゼ・キマーゼ両者陽性肥満細胞が強く関与している。これには、肥満細胞由来のキマーゼ非依存性アンジオテンシン II 合成系が関与することが示唆された。

#### **F. 健康危険情報**

なし

#### **G. 知的所有権の出現登録状況**

なし

#### **H. 研究発表**

##### **1. 論文発表**

1. Ihara TS, Suzuki Y, Kurusu A, Yamashita M, Horikoshi S, Tomino Y. Mast cell is involved in the pathogenesis of renal fibrosis, but not through the chymase-dependent angiotensin II synthesis.(in submitted)

##### **2. 学会発表**

1. 井原朋子、鈴木祐介、堀越哲、富野康日己. IgA 腎症における進行度と尿細管・間質への肥満細胞 (Mast cell) 浸潤の関連性. 2005 年日本腎臓学会総会

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- $\alpha$ ・IFN- $\gamma$  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- $\alpha$ 、IFN- $\gamma$ 、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- $\alpha$ 、IFN- $\gamma$ 、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・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・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・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 の低下も認めたことから、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. 11<sup>th</sup> 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

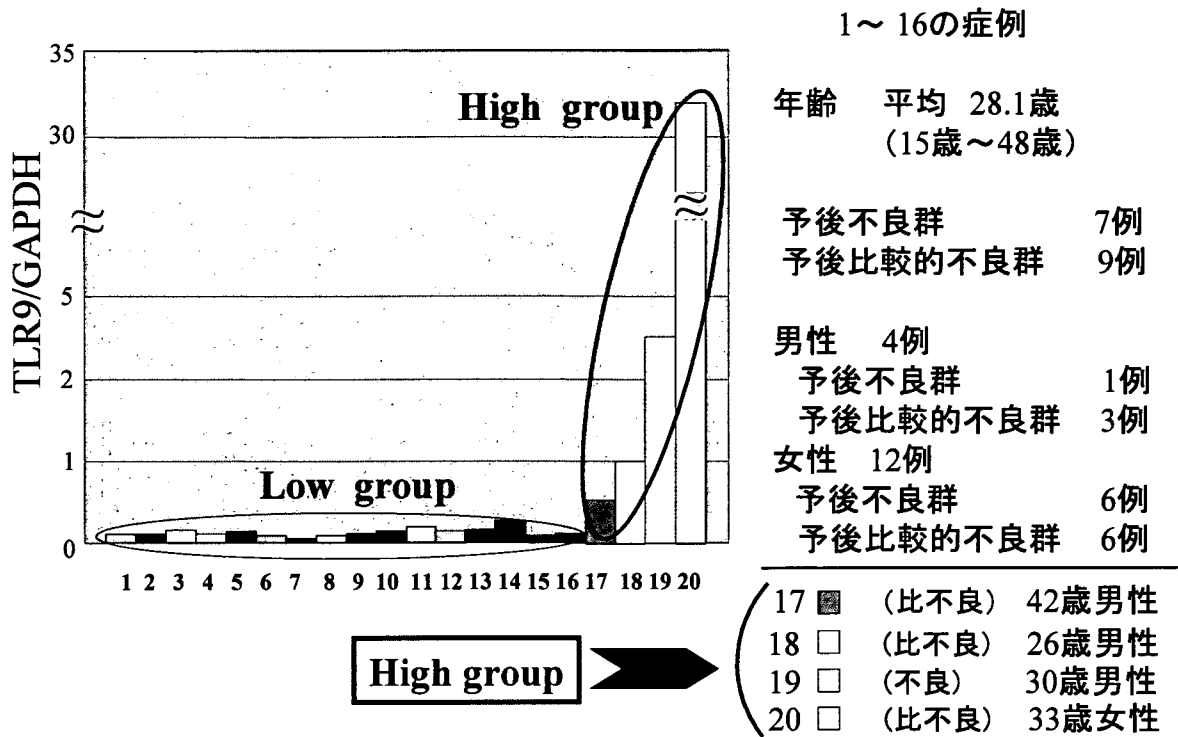
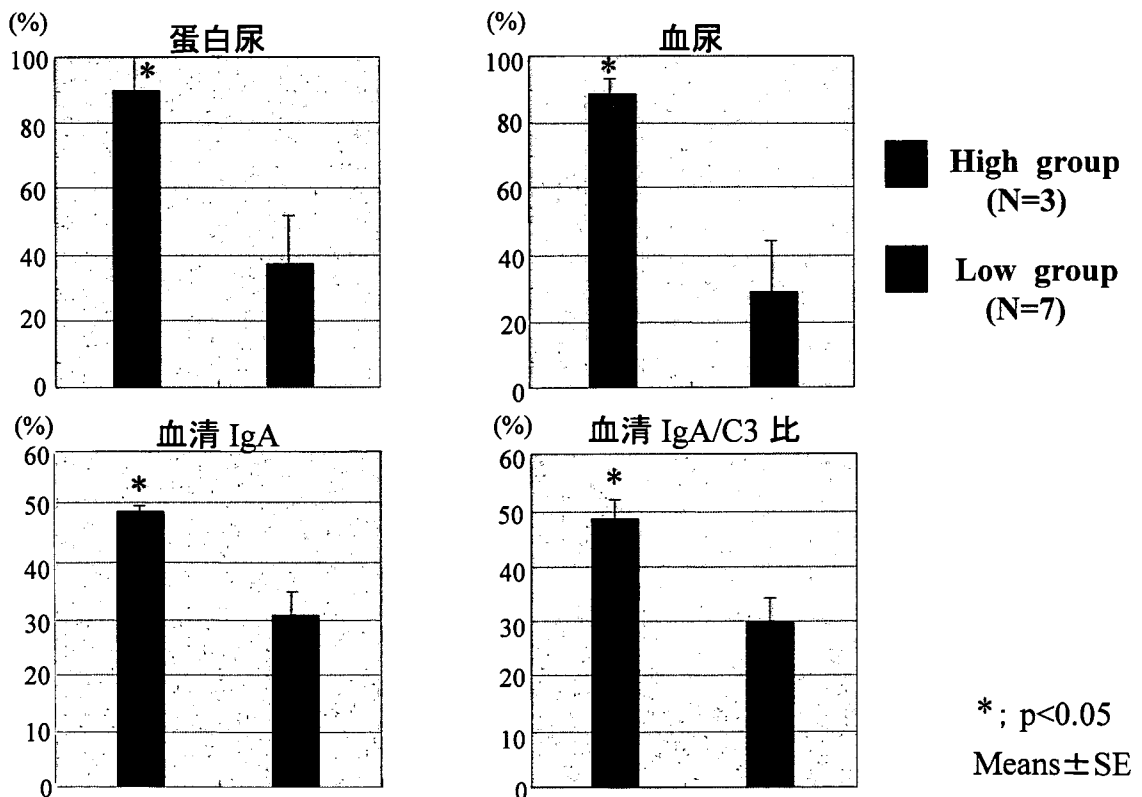


図2 蛋白尿、血尿、血清IgA、IgA/C3の治療改善率



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

「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つ

(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



図 1

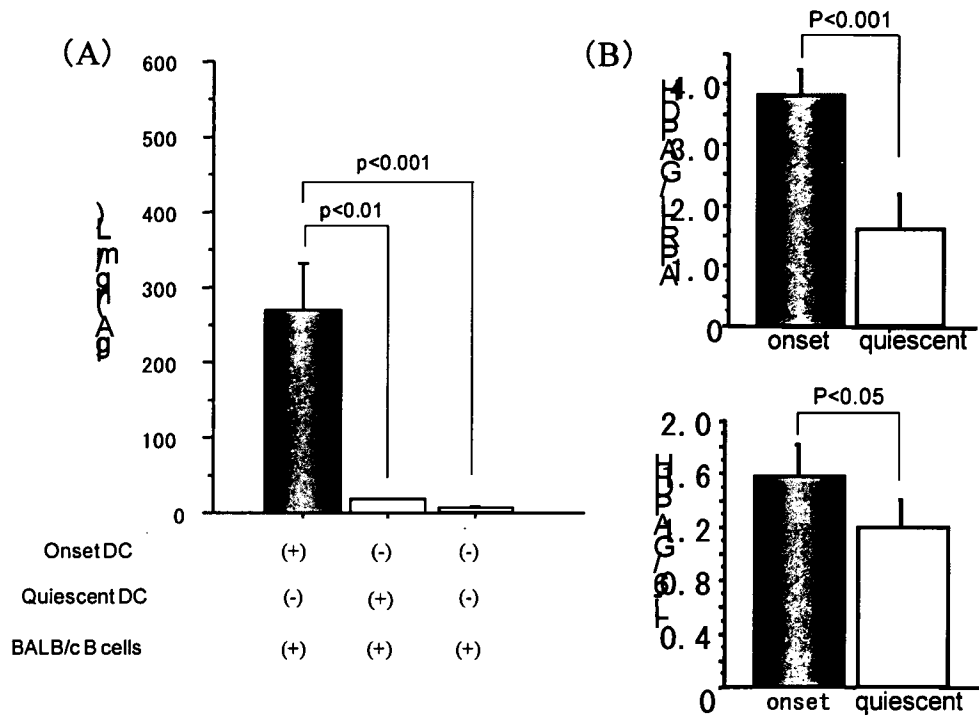
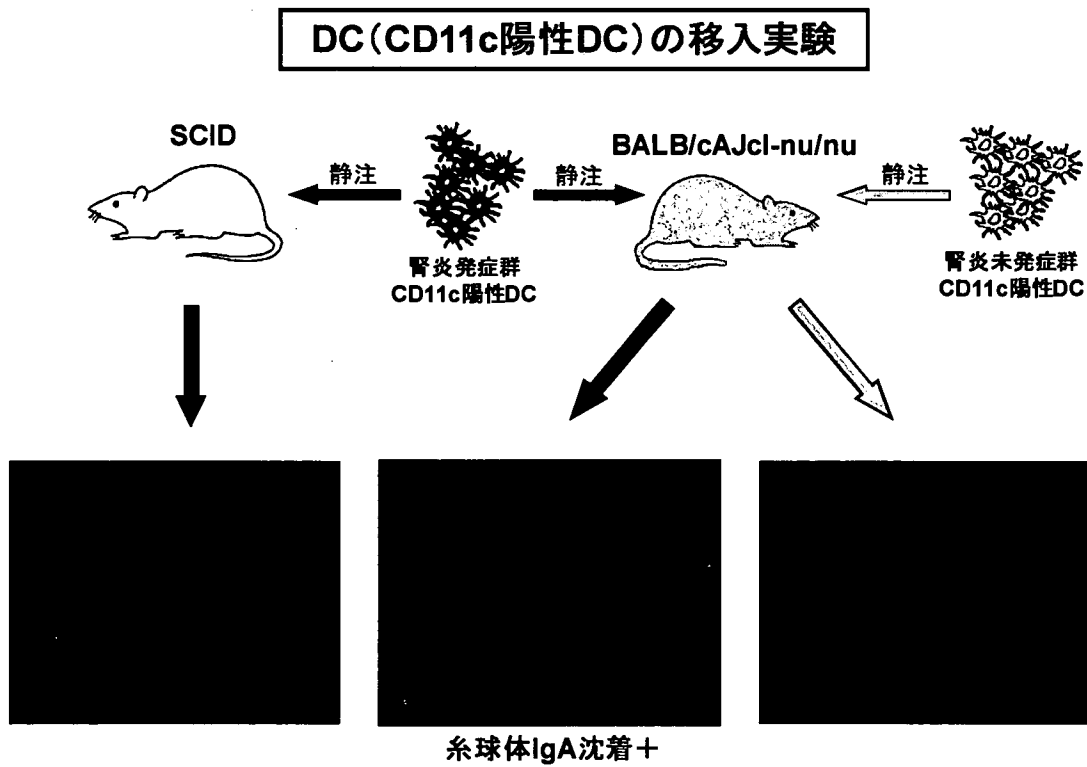


図 2



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：  
カクテル治療とプレドニゾロン単独治療のランダム化比較試験」

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

プレドニゾロン単独治療の効果を明らかにする目的で、カクテル治療とプレドニゾロン単独治療のランダム化比較試験を行った。主要評価項目は蛋白尿消失率、副次的評価項目は腎生検所見である。2年間の治療終了時点の蛋白尿消失率はカクテル治療群 92%、プレドニゾロン単独治療群 74%であった ( $p=0.007$ )。カクテル治療群では硬化糸球体の増加はなかったが、プレドニゾロン単独群では硬化糸球体は増加した ( $p=0.0003$ )。以上の結果から、カクテル治療の効果はプレドニゾロン単独治療の効果にまさる。

A. 研究目的

小児の IgA 腎症で、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極めて予後不良である。

びまん性メサンギウム増殖を示す重症型小児 IgA 腎症の治療法を確立する目的で、全国の多施設によるランダム化比較試験を実施し、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長期カクテル治療は、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た (J Am Soc Nephrol 10:101, 1999)。

プレドニゾロン単独治療の効果を明らか

にする目的で、カクテル治療とプレドニゾロン単独治療のランダム化比較試験を行った (Clin J Am Soc Nephrol, in press)。

B. 研究方法

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わけ 2 年間治療した。

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。

ワーファリン: 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。

primary endpoint は蛋白尿消失率とした。

### C. 結果

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、プレドニゾン単独治療群  
間に差を認めなかった(Table 1)。

カクテル治療群 38 例、プレドニゾン単  
独治療群 36 例が 2 年間の治療を終了した。  
2 年間の治療終了時点の蛋白尿消失率は  
カクテル治療群 92%、プレドニゾン単  
独治療群 74%であった (p=0.007) (Figure  
1)。

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つ  
たが、プレドニゾン単独治療群では、  
治療開始時に比し、治療終了時の硬化糸  
球体は有意に増加した(p=0.0003) (Table 2)。

### D. 考察・結論

プレドニゾン単独治療の効果はカクテ  
ル治療の効果に劣る。

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  
療を 2 年間実施するのが妥当である。

### 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

Sako M, Nakanishi K, Obana M, Yata N,  
Hoshii S, Takahashi S, Wada N, Takahashi Y,  
Kaku Y, Satomura K, Ikeda M, Honda M,  
Iijima K, Yoshikawa N. Analysis of  
NPHS1, NPHS2, ACTN4, and WT1 in  
Japanese patients with congenital nephrotic  
syndrome. *Kidney International* 67:  
1248-1255, 2005

Nozu K, Iijima K, Sakaeda T, Okumura K,  
Nakanishi K, Yoshikawa N, Honda M, Ikeda  
M, Matsuo M. Cyclosporin A absorption  
profiles in children with nephrotic syndrome.  
*Pediatr Nephrol* 20: 910-913, 2005

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

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

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 nephritis. *Pediatr Int*, in press  
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, in press.

学会発表

Kamioka I, Nozu K, Fujita T, Satomura K, Yoshiya K, Iijima K, Nakanishi K, Yoshikawa N, Matsuo M: The National Survey of Typical Hemolytic Uremic Syndrome in Japan: The Analysis of the Risk Factors Predicted the Induction of Dialysis and the Development of Central Nerve System Disorders. 38<sup>th</sup> Annual Meeting of the American Society of Nephrology, Philadelphia, USA, 2005

Fujita T, Kamioka I, Nozu K, Tanaka R, Nakanishi K, Iijima K, Yoshikawa N, Matsuo M: Long-Term Follow-up of Atypical Membranoproliferative Glomerulonephritis (Atypical MPGN) : Are Steroids Indicated? 38<sup>th</sup> Annual Meeting of the American Society of Nephrology, Philadelphia, USA, 2005

**Table 1. Baseline characteristics**

	Combination (N = 40)	Prednisolone (N = 40)	<i>p</i>
<b>Demographic</b>			
Age (years, mean [SD])	11.5 (3.2)	11.1 (2.8)	0.57
Sex (M/F)	22/18	21/19	0.99
Months of disease (mean [SD])	11.5 (14.1)	14.8 (16.6)	0.30
Months from biopsy (mean [SD])	1.6 (1.4)	1.5 (1.4)	0.47
<b>Initial presentation</b>			
Asymptomatic proteinuria and hematuria	25 (62.5%)	33 (87.5%)	0.14
Macroscopic hematuria	12 (30.0%)	5 (12.5%)	
Edema	3 (7.5%)	2 (5.0%)	
<b>Blood pressure</b>			
Systolic (mmHg, mean [SD])	116 (11)	114 (13)	0.23
Diastolic (mmHg, mean [SD])	64 (11)	63 (11)	0.62
<b>Renal function</b>			
Urinary protein excretion (g/m <sup>2</sup> /day, mean [SD])	1.30 (1.17)	1.14 (1.12)	0.44
Hematuria in morning urine*(mean [SD])	3.0 (0.6)	3.0 (0.8)	0.64
Blood urea nitrogen (mmol/L, mean [SD])	5.2 (2.6)	4.7 (1.3)	0.74
Serum creatinine ( $\mu$ mol/L, mean [SD])	49 (19)	43 (14)	0.22
Estimated creatinine clearance (mL/min per 1.73 m <sup>2</sup> , mean [SD])	147 (34)	157 (33)	0.24
Serum IgA (mg/dl, mean [SD])	274 (117)	248 (109)	0.33
<b>Renal biopsy</b>			
Number of glomeruli (mean [SD])	22.9 (14.8)	21.9 (10.4)	0.80
Glomeruli showing sclerosis (% , mean [SD])	3.9 (8.0)	2.7 (5.0)	0.97
Glomeruli showing crescents (% , mean [SD])	17.8 (18.0)	19.3 (17.1)	0.65
Glomeruli showing capsular adhesions (% , mean [SD])	5.5 (8.2)	3.9 (5.2)	0.66
Intensity of mesangial IgA deposits** (mean [SD])	2.1 (0.5)	2.2 (0.6)	0.49

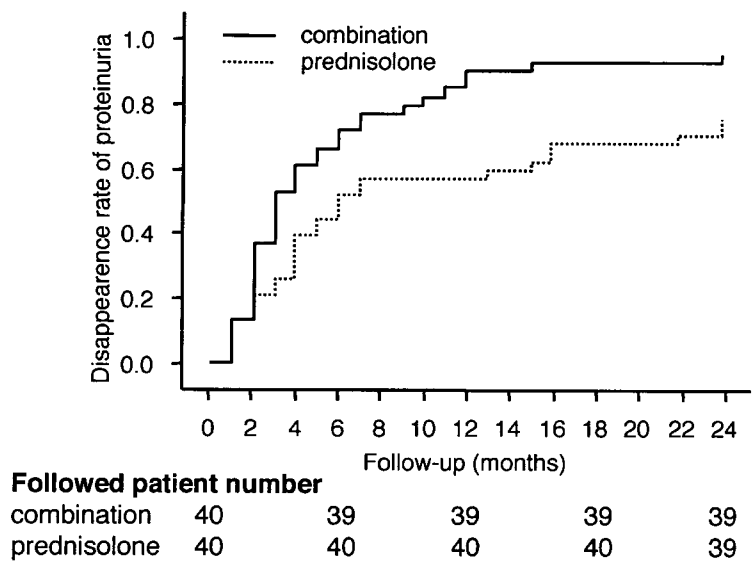
\*Hematuria was quantified using dipsticks and macroscopic hematuria was quantified as 4.

\*\*The intensity of deposits on immunofluorescence microscopy was graded semiquantitatively on a scale from 0 to 3+: no, 0; slight, 1+; moderate, 2+; and intense, 3+.

**Table 2. Effect of two years of treatment**

	Start of Treatment	End of Treatment	<i>p</i>
<b>Clinical data</b>			
Urinary protein excretion (g/m <sup>2</sup> /day, mean [SD])			
Combination (N = 39)	1.29 (1.19)	0.10 (0.15)	< 0.0001
Prednisolone (N = 39)	1.16 (1.13)	0.12 (0.16)	< 0.0001
Urinary protein excretion < 0.1 g/m <sup>2</sup> /day			
Combination (N = 39)	0	36 (92.3%)	< 0.0001
Prednisolone (N = 39)	0	29 (74.4%)	< 0.0001
Hematuria in morning urine*(mean [SD])			
Combination (N = 39)	3.0 (0.5)	0.4 (0.8)	< 0.0001
Prednisolone (N = 39)	3.0 (0.8)	0.6 (1.0)	< 0.0001
Estimated creatinine clearance (mL/min per 1.73 m <sup>2</sup> , mean [SD])			
Combination (N = 39)	148 (33)	156 (26)	0.64
Prednisolone (N = 39)	156 (32)	155 (32)	0.95
Estimated creatinine clearance < 60 mL/min per 1.73 m <sup>2</sup>			
Combination (N = 39)	0	0	
Prednisolone (N = 39)	0	0	
Serum IgA (mg/dl, mean [SD])			
Combination (N = 39)	276 (118)	194 (85)	0.0001
Prednisolone (N = 39)	245 (109)	194 (90)	0.0003
Body mass index (BMI, mean [SD])			
Combination (N = 39)	18.7 (4.0)	20.0 (3.0)	0.0007
Prednisolone (N = 39)	19.1 (3.7)	21.8 (4.3)	< 0.0001
<b>Pathologic data</b>			
Time of repeat biopsy from the end of treatment (months, mean [SD])			
Combination (N = 32)	1.2 (3.0)		
Prednisolone (N = 30)	1.8 (3.6)		
Number of glomeruli (mean [SD])			
Combination (N = 32)	24.5 (15.5)	26.8 (16.5)	0.67
Prednisolone (N = 30)	24.2 (10.1)	26.2 (14.8)	0.68
Glomeruli showing sclerosis (% , mean [SD])			
Combination (N = 32)	5.0 (9.1)	4.6 (7.9)	0.74
Prednisolone (N = 30)	3.1 (4.8)	14.6 (15.2)	0.0003
Glomeruli showing crescents (% , mean [SD])			
Combination (N = 32)	17.3 (16.6)	1.7 (3.0)	< 0.0001
Prednisolone (N = 30)	19.1 (17.1)	0.9 (1.9)	< 0.0001
Glomeruli showing capsular adhesions (% , mean [SD])			
Combination (N = 32)	5.2 (7.0)	5.3 (8.1)	0.62
Prednisolone (N = 30)	3.6 (5.4)	5.0 (7.5)	0.60
Intensity of mesangial IgA deposits** (mean [SD])			
Combination (N = 31)	2.1 (0.4)	1.5 (1.0)	0.006
Prednisolone (N = 29)	2.2 (0.5)	1.8 (1.2)	0.03

\*Hematuria was quantified using dipsticks and macroscopic hematuria was quantified as 4.  
 \*\*The intensity of deposits on immunofluorescence microscopy was graded semiquantitatively on a scale from 0 to 3+: no, 0; slight, 1+; moderate, 2+; and intense, 3+.



**Figure 1. Disappearance of proteinuria as defined by urinary protein excretion <math>< 0.1 \text{ g/m}^2/\text{day}</math>**

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。

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

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）

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）

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. 39<sup>th</sup> 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. 39<sup>th</sup> 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- $\beta$ 1 gene and proteinuria in childhood IgA nephropathy. 39<sup>th</sup> 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系球体の80%以上，または半月体形成が全系球体の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）。