

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認めた（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

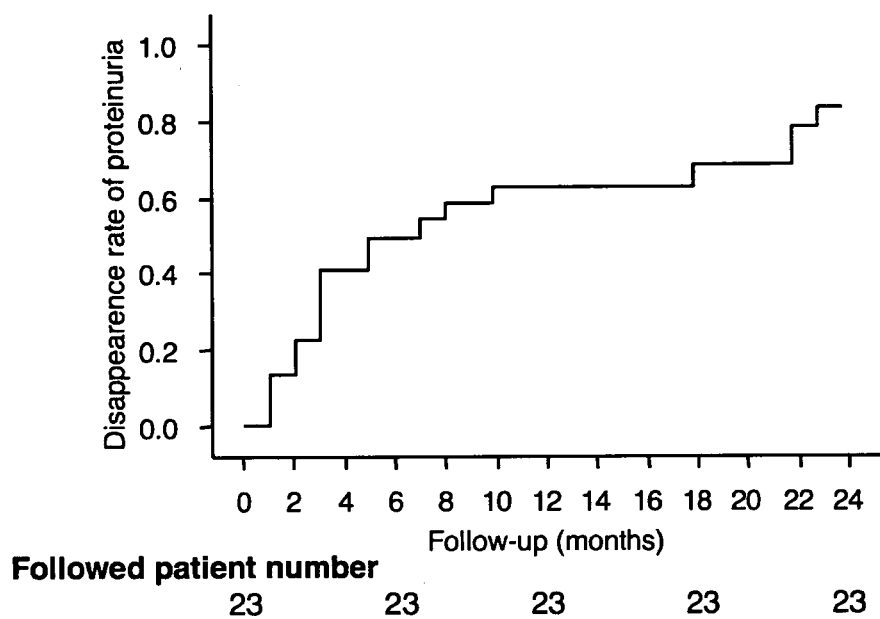


表 1. 副作用

	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）

各個研究報告書

「IgA腎症に対するACEi/ARBの尿蛋白減少効果に影響する因子について」

研究協力者

金沢医療センター第一内科医長 吉村光弘

研究要旨

【目的】ACEi/ARBの尿蛋白減少効果に影響する因子を明らかにしたい。【方法】1日尿蛋白 1.9 ± 1.6 (0.7~3.5) gのIgA腎症50例に、1日imidapril 2.5mg (I群)あるいはcandesartan 4~8mg(C群)のどちらかを3か月以上内服し、外来での尿蛋白量, Ccr, 尿中MCP-1・4型collagen, 血圧の推移とACE・ATR・TGF- β 遺伝子多型, 半月体形成との関連を検討した。【結果】尿蛋白はI群, C群で、それぞれ 2.0 ± 1.6 gから 1.4 ± 1.6 gへ、 1.8 ± 1.0 gから 1.3 ± 0.9 gへと減少し(共に $p < 0.001$)、減少率($38 \pm 28\%$, $28 \pm 25\%$)には群間差がなかった。減少率を半月体形成の有無で分けると、I群($14 \pm 25\%$ vs $57 \pm 11\%$)、C群($5 \pm 24\%$ vs $43 \pm 16\%$)と半月体形成例で尿蛋白減少率が低かった($p < 0.002$)。ステロイド治療前後で半月体が消失した5例では、尿蛋白減少率が $-5 \pm 7\%$ から $60 \pm 10\%$ へと改善した。尿MCP-1・4型collagenには有意な変化がなく、遺伝子多型間で効果に差異はなかった。【結論】ACEi/ARBはほぼ同等の尿蛋白減少効果を有するが、半月体形成を伴う疾患活動性の高い例で効果が弱い。

A. 研究目的

IgA腎症に対するACE阻害薬(ACEi)およびARB(アンジオテンシンII受容体拮抗薬ARB)の尿蛋白減少効果と、これに影響する臨床・病理学・遺伝学的因子を解析した。

B. 研究方法

外来蓄尿で一日尿蛋白量が0.7g以上のIgA腎症50例について、イミダプリル(商品名タナトリル)初期量1日5mgあるいはカンデサルタン(商品名プロプレス)初期量4mgのどちらかを開始し、プロプレスは1か月後より8mgに増量して6か月以上経過を観察した。

検査項目は、外来蓄尿による一日尿蛋白量, 24HCcr, 外来血圧, 早朝尿のmonocyte chemo-attractant protein-1(MCP-1), ACE, ATI, TGF- β (transforming growth factor-beta)の遺伝子多型で、3年以内に行われた腎生検から半月体(線維性を含む)形成の有無によって疾患活動性を評価した。なお、腎生検からプロトコール開始まではステロイド治療を行っていないか、生検前から内服し

ている場合にはその量を変更しなかった。

C. 結果

一日尿蛋白量はACEiおよびARB投与により、3か月までにそれぞれ1.8gから0.9g, 1.8gから1.1gへと有意に減少し、以降はほぼプラトーに達した。(Fig.1 $p < 0.001$; escape現象なし)。

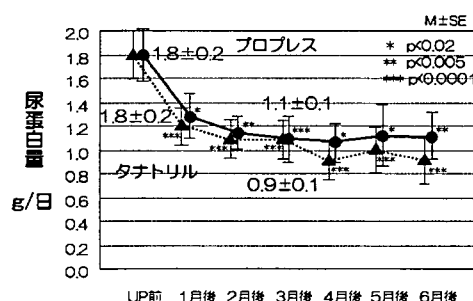


Fig.1 ACEi&ARBによる尿蛋白量の変化

個々の症例の尿蛋白量をみてみると、半分以下に減少したものからまったく効果みられなかったものまでが両群ともに大きな個人差がみられた (Fig.2)。

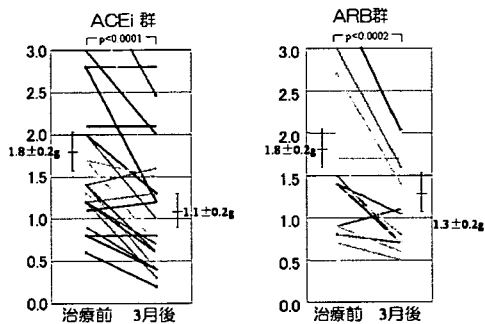


Fig.2 ACE阻害薬とARBによる尿蛋白減少効果

尿蛋白減少率をみると ACEi 群で平均 39%, ARB 群で 28%とやや ACEi 群で効果が良かったが有意な差はなかった (Fig.3)。

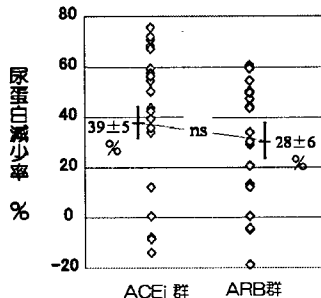


Fig.3 尿蛋白減少率

このような個人差を起こしている原因について検討した。半月体形成の有無で分けてみると、ACEi 群では、半月体を認めない例では尿蛋白減少率が平均 57%であったのに対し、半月体形成が認められる例では 16%と 41%低く、ARB 群では同様に 38%、19%と 19%の有意差が認められた (Fig.4)。

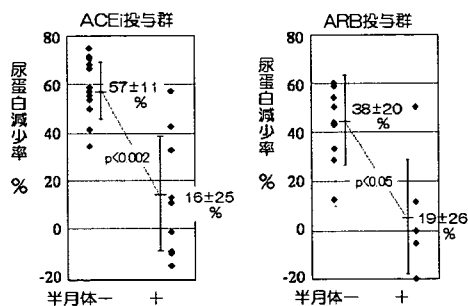


Fig.4 尿蛋白減少率と半月体形成

プロトコール開始から 4~10 カ月を経過した後に、ACEi 群の 5 例でステロイドパルス療法を行った。Fig.5 のようにパルス療法

前に見られていた細胞性半月体形成は、パルス療法後 2 カ月以内に行った 3 例の再生検ではほぼ完全に線維性あるいは線維細胞性半月体に移行し、新たな細胞性半月体はみられなくなった。この時点で、再度 ACEi を投与したところ、図のようにそれまで尿蛋白減少が得られなかったものが、パルス療法後には 50~70%の減少効果が得られた。

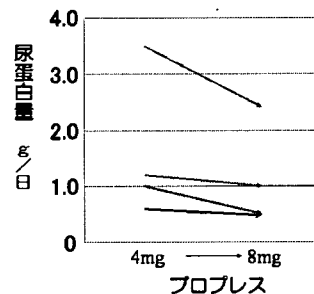


Fig.6 プロプレスの増量による尿蛋白量の変化

プロプレス群の 20 例中 5 例は、4mg から 8g へと増量を試みたところ、4 例で尿蛋白が減少傾向を示したが、25%を超える減少は 2 例のみであった (Fig.6)。

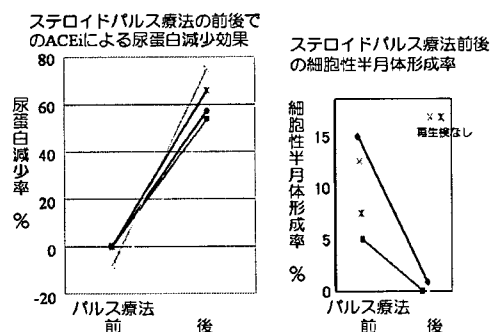


Fig.5 ステロイドパルス療法の前後

一方、タナトリルを投与して尿蛋白が減少した 8 例に、さらにプロプレスを併用した 3 例では 25%を超える尿蛋白のさらなる減少がみられたが、5 例では効果がみられず、3 例では血圧低下による立ちくらみが出現したため、プロプレスを中止した (Fig.7)。

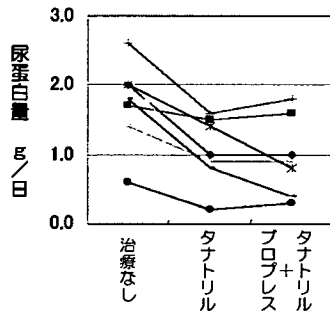


Fig.7 タナトリルとプロプレスの併用効果

収縮期血圧の降下度と尿蛋白減少率との間には従来からの報告と同様に一定の関連はみられなかった。20例59検体について尿MCP-1を測定したところ、Fig.8のようにクレアチニンクリアランス(ml/分)の低下した症例ほど高い傾向を示した。尿MCP-1が腎機能の影響を受けることが示されたため、クレアチニンクリアランスが70ml/min以上の症例を抽出して、尿MCP-1濃度と尿蛋白減少率との関連をみたが、両者には一定の関連が認められなかった。遺伝子多型と尿蛋白減少率に関しても、ACE, ATIの各遺伝子多型間では明らかな差がみられなかったが、TGF-βのTT, CT群でのみ有意差が認められた (Table1)。

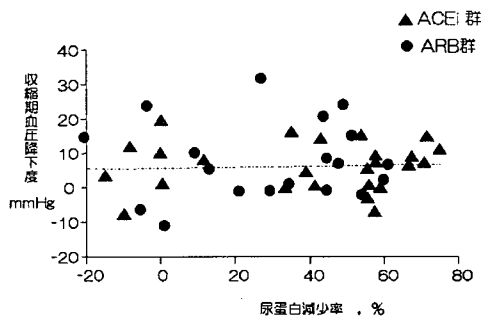


Fig.8 血圧降下度と尿蛋白減少率

Table1 遺伝子型別の尿蛋白減少率 (%)

ACE	減少率 (n)	ATI	減少率 (n)	TGF-β	減少率 (n)
DD	(2) 30	AC	(3) 11	TT	(5) 16
ID	(11) 23	A	(16) 30	CT	(10) 37
II	(6) 33			CC	(4) 14

* p=0.04

D. 考察

尿蛋白の減少効果には個人差が大きかったが、この原因は半月体あるいはこれに代表される疾患活動性ではないかと考えられた。疾患活動性の高い時期には、メサンジウム細胞が刺激されており、その収縮により糸球体内圧は上昇していると考えられる。したがって、活動期にACEiやARBを投与しても、糸球体内圧を低下させて尿蛋白を減少されることが難しいのではないかと推測された。

遺伝子多型ではTGF-βのTT, CT群でのみ有意差が認められたが、これまでに有意との報告はなく、今後症例を追加して検討していきたい。

E. 結論

ACEi/ARBはほぼ同等の尿蛋白減少効果を有するが、半月体形成を伴う疾患活動性の高い例で効果が弱い。

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。

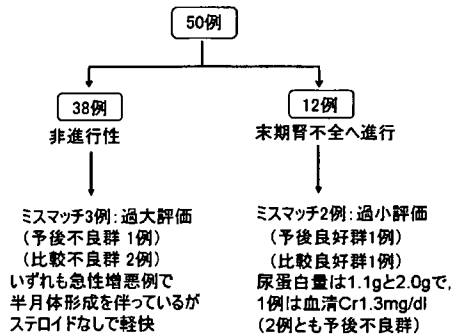


図1. 病理判定が行われた50例の臨床経過

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, Ccr, 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

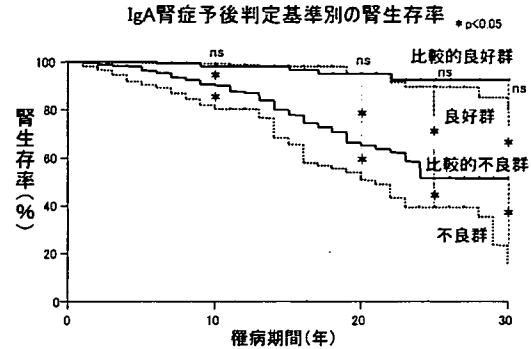


図2. 予後判定分類別の腎生存率

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。

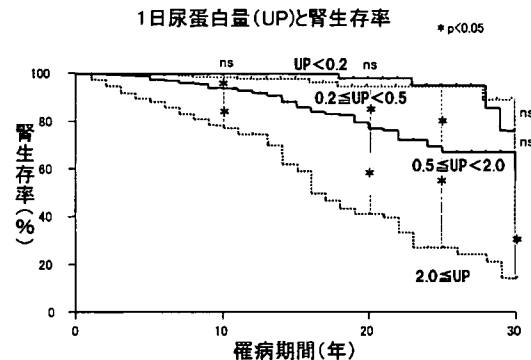


図3. 予後判定補助基準の尿蛋白量別の腎生存率

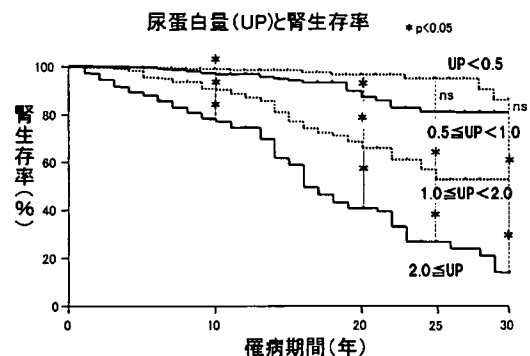


図4. 尿蛋白量1gで分けた腎生存率

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、非進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	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・ポーマン囊との癒着

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腎症データベースについて 2001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)
各個別研究報告書

「IgA腎症に対する扁桃摘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例の結果では扁桃摘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(扁桃摘パルス療法)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。

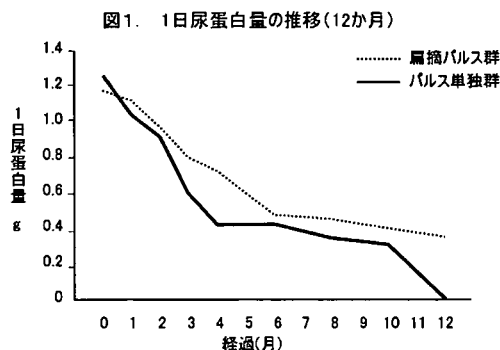
慢性扁桃炎を有する IgA 腎症例を対象に、扁桃パルス療法がパルス単独療法に比べて尿所見の改善/正常化と腎機能保持の点で有効か否かを検討した。

B. 研究方法

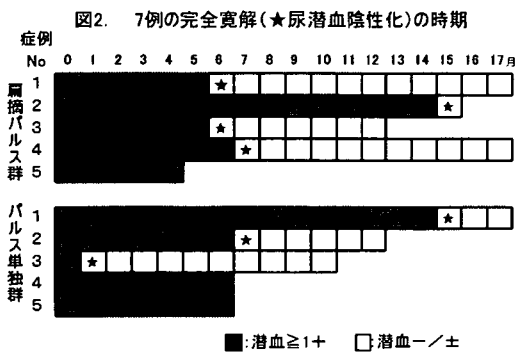
尿蛋白 1.0-3.5 g / 日かつ血清 Cr 1.5mg/dl以下の患者で、再発性扁桃炎を認める症例を対象に、交互に扁桃パルス療法・パルス単独療法群に割り付けられ、耳鼻科医による慢性再発性扁桃炎の診断の元に扁桃摘出を行った後にステロイドパルスおよび内服療法を行い、尿所見・1日尿蛋白量および腎機能の経過を観察した。

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)。



「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

D. 考察

ステロイドパルス療法に扁摘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、扁摘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、現時点では扁摘の効果を支持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摘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摘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摘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摘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腎症に対する扁摘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)

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

「急速進行性腎炎症候群の診療指針 2007年度改訂版の作成」

分担研究者 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
研究協力者

槇野 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 准教授

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 金沢大学大学院医学系研究科 循環医科学専攻 血液情報学講座
血液情報統御学研究分野 教授

田熊 淑男 仙台社会保険病院 院長

小山 哲夫 茨城県立医療大学 学長

共同研究者

筑波大学大学院人間総合科学研究科臨床医学系腎臓内科：白井文一、萩原正大、荒川洋、田中宏明、藤田亜希子、森戸直記、楊景堯、斉藤知栄

筑波大学大学院人間総合科学研究科社会医学系疫学：高橋秀人

東京医大霞ヶ浦病院腎臓内科：平山浩一、小林正貴

研究要旨

厚生労働省特定疾患「進行性腎障害」急速進行性腎炎分科会では、平成13年度までにアンケート調査により集積された715例のわが国の急速進行性糸球体腎炎（RPGN）症例の検討をもとに、平成15年時点における「急速進行性腎炎の診療指針」を刊行した。ここではその後の全国集計により追加集積された症例を含め、1773例のRPGN症例の蓄積データを基に、RPGNの予後の変化・治療法の変化を検討し、現時点における急速進行性腎炎の診療指針の改訂版を作成した。なお治療指針については、初版同様、解析対象が症例集積を目的としたアンケート調査からのデータベースであり、治療指針作成のためのエビデンスレベルは高いものではない。このような中で、内外に前向き比較対照試験等の結果も散見されるようになり、よりエビデンスレベルの高い治療指針作成を目指し検討した。

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治療法を検討、④再発率に関する検討以上の結果を踏まえ RPGN 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 1772 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

RPGN の診断指針

RPGN の予後改善のためには腎機能障害の軽度な早期に RPGN を疑い、腎生検を含めた病型診断および治療が可能な腎疾患専門医療機関にすみやかに紹介することが重要である。このような趣旨から、「早期発見のための RPGN 診断指針」(表 1) および「RPGN 確定診断指針」(表 2) を作成した。

・RPGN の診療のためには、炎症所見

を伴い、血タンパク尿と、わずかな腎機能の低下があれば、即座に腎疾患専門医療機関へ紹介すべきである。

・RPGN の自覚症状としては、倦怠感(73.6%)、食欲不振(60.2%)、発熱(51.2%)などで、特異的な症状はない。高齢者など全く自覚症状を欠く症例も散見される。

・ごく早期の RPGN を発見するには腎機能が正常範囲であっても、あらたな腎炎性検尿異常が出現し、明らかに感染症とは異なる炎症所見を伴う場合、あるいは炎症所見が陰性であっても慢性糸球体腎炎による腎機能低下に比べ、腎機能悪化速度が明らかに速い場合や高度の貧血を伴う場合など、臨床経過により RPGN が疑われる症例については、積極的に腎疾患専門医療機関への紹介を行うことである。

・RPGN の原因は、非常に多岐に及ぶ。正確な原疾患の把握、合併症の把握を行うことが重要である。

・特に肺病変の合併は予後とも直結し、十分な注意が必要である。

・病型診断には、血清中のミエロペルオキシダーゼ(MPO)・抗好中球細胞質抗体(ANCA)、プロテインアーゼ 3(PR3)・ANCA、抗糸球体基底膜抗体などの血清マーカーの測定が有用である。

臨床重症度分類

臨床所見をスコア化した重症度分類を表 3 に示す。臨床重症度分類により RPGN 患者の生命予後を予想することが可能(図 1)である。

治療指針

治療指針を示すにあたり、内外の治療成績ならびに本研究班において実施したアン

ケート調査の結果をもとに、治療勧告の強さを強い順に grade A～grade C まで示した。特に我が国の RPGN で最も多い病型である MPO-ANCA 型 RPGN については、高齢者で、既存の加齢に伴う腎障害に加わって発症する症例が多いため、ANCA 関連血管炎(RPGN)として一括せず、MPO-ANCA 型 RPGN と欧米流の治療が有効な PR-3 型 RPGN に分けて示した。また、発症早期の初期治療と、再発、再燃予防のための維持治療に分け、記載した。

・急性、進行性で致死的疾患であるため、Grade A に相当する前向きランダム化 2 群の検討は、一部の病型をのぞき RPGN で施行されることはまれである。

・RPGN の原因は多岐におよび、感染症、悪性腫瘍、薬剤によるものも存在する。このような場合に、本指針における治療は、適応とならず(寧ろ禁忌である場合もある)、それぞれの原疾患の治療が行われるべきである。

1) 初期治療指針

・病型診断を行い、図 2～4 のアルゴリズムに従い治療を行う。

・年齢は暦年齢でなく、実年齢に従うべきで、ここの患者の一般状態、日常活動性などを考慮し、治療のランクを調節する (Grade C)。

・MPO-ANCA 型で臨床重症度ⅢまたはⅣの高齢者では、さらに 1 ランク下げた治療法を行ったほうが生命予後良好な場合がある (Grade C)。

・PR3-ANCA 型 RPGN ではシクロフォスファミドと副腎皮質ステロイド薬の併用療法が治療法として確立している (Grade A)。

・初期治療で疾患のコントロールがついた場合には、8 週間以内に経口プロドニゾロン換算量で 20mg 未満に減量し、維持治療に移行する (Grade B)。

・MPO-ANCA 型、PR3-ANCA 型 RPGN の血漿交換療法(保険未承認)については、高度腎機能障害を伴い、腎生検での半月体の 90%以上が細胞性半月体であるなど、急速な腎機能障害が明らかなきに施行すると腎機能回復の可能性が高まるとのヨーロッパの報告 (Grade A) があるが、我が国の症例では効果を確認できていない。一般に、肺出血を伴うときには考慮する (Grade B)。

2) 維持期の治療 (図 5)

・ANCA などの血清マーカーが陰性化後、通常、2 年程度は維持期の治療が必要である (Grade B)。

・疾患活動性マーカーとしては、CRP、白血球数、血清クレアチニン値、ANCA 値、抗 GBM 抗体価などを用いる (Grade C)。

・再発時は初発時と同様の症状を伴うことが多い (Grade C)。

・ANCA 関連血管炎の再発予防効果はアザチオプリンでもシクロフォスファミドと同程度である (Grade A)。

3) 免疫抑制薬治療中の注意点

・免疫抑制療法開始後 2～4 週間後には、日和見感染予防に Trimethoprim/sulfamethoxazole (ST) 合剤の投与(保険未承認)を行う (Grade A)。

・抗真菌薬の予防的投与(保険未承認)

を行う (Grade C)。

- ・一部の免疫抑制薬は、発ガンリスクを上げるので、使用は最小限とし、中止後も適宜、ガン合併がないかチェックする (Grade C)。
- ・結核のスクリーニング検査を行う (Grade C)。
- ・骨粗鬆症に対する予防を行う (Grade C)。

D. 考察

これまでの調査により、近年の RPGN 全体の予後の改善が確認できた。

従来、RPGN 早期発見のための診断基準としては、腎炎性の検尿異常と、血清クレアチニンの施設正常値よりも高値、炎症所見の合併を上げていた。このうち、血清クレアチニンについては、近年の CKD 診断基準に使用する $eGFR < 60 \text{ ml/min/1.73m}^2$ を使用するべきとの意見がだされ、改訂の方針とした。

臨床重症度分類については、最近の症例でも予後予測が可能であることが明らかとなった。しかしながら、病理病気分類については、腎予後の改善に伴い、従来の分類法では、腎予後の予測は困難であり、新たな腎病理の分類法を含め、現在検討中である。

治療指針については、抗 GBM 抗体型をのぞき、2002 年版の治療指針における予後改善が確認できたことから、それぞれエビデンスレベルを上げて、基本的に新たな変更は行っていない。

また、昨年度より、生命予後の改善、免疫抑制薬非使用例の増加に伴う、再発・再燃例の増加があり、一方、比較的副作用が

軽微で国産の免疫抑制薬であるミゾリピンの使用患者の増加を認めていた。ミゾリピンは腎排泄性の薬剤であり、腎機能障害下での使用量については特段の注意が必要な薬剤である。そこで、本薬の有効性・安全性を確認することを目的に、前向き研究が開始された。この結果は登録症例の確保と同時に今後の検討課題である。少なくとも現時点での診療指針として、図 5 に示す維持期の治療は諸外国を含め、治療期間、治療方法など検討の余地がある。今後の調査対象としても、特に MPO-ANCA 関連腎炎の維持期の治療指針の検討が重要である。

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法の工夫や大量 γ グロブリン療法、アフエ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 年度における RPGN の診療指針の改訂版 (案) を作成した。本稿の内容を骨子として、今後はアンケート協力施設、日本腎臓学会などの関連学会の意見をもとめ、完成度を高め、発刊する予定である。

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

(英文論文)

1. Yamagata K, Iseki K, Nitta K, Imai E, Iino Y, Matsuo S, Makino H, Hishida A. Chronic kidney disease perspective in Japan and the importance of urinalysis screening. Clin Exp Nephrol 12(1): 1-8, 2008
2. Hagiwara M, Yamagata K, Matsunaga T, Arakawa Y, Usui J, Shimizu Y, Aita K, Nagata M, Koyama A, Zhang B, Matsunaga A, Saku K, Saito T. A novel apolipoprotein E mutation, ApoE Tsukuba (Arg 114 Cys), in lipoprotein glomerulopathy. Nephrol Dial Transplant 23(1): 381-384, 2008
3. Joh K, Muso E, Shigematsu H, Nose M, Nagata M, Arimura Y, Yumura W, Wada T, Nitta K, Makino H, Taguma Y, Kaneoka H, Suzuki Y, Kobayashi M, Koyama A, Usui J, Ozaki S, Tomino Y, Hashimoto H, Yamagata K. Pathology of ANCA-related vasculitis: Proposal for standardization of pathological diagnosis in Japan. Clin Exp Nephrol 2008 in press
4. Ebihara I, Usui J, Hirayama K, Kobayashi M, Yamagata K. Intramembranous electron-dense deposits in a nephritic patient with mixed connective tissue disease: unusual response to corticosteroid therapy. Nephrol Dial Transplant 2008 in press
5. Imai E, Horio M, Nitta K, Yamagata K, Iseki K, Tsukamoto Y, Ito S, Makino H, Hishida A, Matsuo S. Modification of the modification of diet in renal disease (MDRD) study equation for Japan. Am J Kidney Dis 50(6): 927-937, 2007
6. Nakai S, Masakane I, Akiba T, Iseki K, Watanabe Y, Itami N, Kimata N, Shigematsu T, Shinoda T, Syoji T, Suzuki T, Tsuchida K, Nakamoto H, Hamano T, Marubayashi S, Morita O, Morozumi K, Yamagata K, Yamashita A, Wakai K, Wada A, Tsubakihara Y. Overview of regular dialysis treatment in Japan (as of 31 December 2005). Ther Apher Dial 11(6): 411-441, 2007
7. Imai E, Yamagata K, Iseki K, Iso H, Horio M, Makino H, Hishida A, Matsuo S. Kidney disease screening program in Japan: history, outcome, and perspectives. Clin J Am Soc Nephrol 2(6): 1360-1366, 2007
8. Ebihara I, Sato T, Hirayama K, Seki M, Enami T, Kawahara H, Niwayama J, Miyahara T, Shibata M, Maeda N, Kurosawa T, Yamagata K, Sanaka T. Blood flow analysis of the head and lower limbs by the laser Doppler blood flowmeter during LDL apheresis. Ther Apher Dial 11(5): 325-330, 2007
9. Imai E, Horio M, Iseki K, Yamagata K,

Watanabe T, Hara S, Ura N, Kiyohara Y, Hirakata H, Moriyama T, Ando Y, Nitta K, Inaguma D, Narita I, Iso H, Wakai K, Yasuda Y, Tsukamoto Y, Ito S, Makino H, Hishida A, Matsuo S. Prevalence of chronic kidney disease (CKD) in the Japanese general population predicted by the MDRD equation modified by a Japanese coefficient. *Clin Exp Nephrol* 11(2): 156-163, 2007

(和文論文)

1. 山縣邦弘. ANCA 関連血管炎. 炎症と免疫
2. 山縣邦弘. 腎臓 急速進行性糸球体腎炎. 総合臨床 56 増刊号 1361-1368, 2007
3. 山縣邦弘. ANCA 関連血管炎における腎障害. *リウマチ科* 38(1): 78-85, 2007
4. 山縣邦弘, 臼井丈一. 急速進行性腎炎. 総合臨床増刊号, 2008 in press
5. 山縣邦弘. CKD の検査と意義 検尿. *日本医事新報* 4362: 80-83, 2007
6. 山縣邦弘. 社会における CKD の位置付け 医療経済的側面から. *臨床と研究* 84(11): 1530-1534, 2007
7. 荒川洋, 山縣邦弘. 感染症関連糸球体腎炎 MRSA 関連腎症. *日本医師会雑誌* 136(2): S170-S171, 2007
8. 松尾清一, 飯野靖彦, 内田俊也, 井関邦敏, 今井圓裕, 木村健二郎, 塚本雄介, 新田孝作, 原茂子, 松山健, 守山敏樹, 山縣邦弘, 渡辺毅, 安田宜成, 安藤康宏, 伊藤貞嘉, 上村治, 加藤哲夫, 木村玄次郎, 中尾俊之, 服部元史, 深川雅史, 堀尾勝, 御手洗哲也. CKD 診療ガイド. *日本腎臓学会誌* 49(7): 755-870, 2007

9. 山縣邦弘. CKD と検尿. *医学のあゆみ* 222(10): 779-783, 2007

10. 菱田明, 井関邦敏, 山縣邦弘. 尿蛋白結果と血清クレアチニン値の診かた 慢性腎臓病診療における基本検査の実際. *カレントセラピー* 25(9): 787-795, 2007

11. 楊景堯, 山縣邦弘. 一次性ネフローゼ症候群の疫学. *Nephrology Frontier* 6(2): 140-144, 2007

12. 斎藤知栄, 山縣邦弘. 腎臓 多尿・頻尿原因を予測し速やかに対応することで多尿を安全に管理することができる. *内科* 99(6): 1262-1263, 2007

13. 斎藤知栄, 山縣邦弘. 腎臓 多尿・頻尿腎不全の回復期に認める多尿には十分な補液が必要である. *内科* 99(6): 1265-1265, 2007

14. 斎藤知栄, 山縣邦弘. 腎臓 多尿・頻尿高齢男性の頻尿の原因は多様である. *内科* 99(6): 1266, 2007

(英文著書)

1. Shimizu Y, Seki M, Kaneko S, Hagiwara M, Yoh K, Yamagata K, Koyama A. Patients with IgA nephropathy respond strongly through production of IgA with low avidity against staphylococcus aureus. *Contrib Nephrol* 157: 139-143, 2007

(和文著書)

1. 山縣邦弘. 急速進行性糸球体腎炎. *内科学* 第9版, 2007
2. 山縣邦弘. 慢性糸球体腎炎. *内科学* 第9版, 2007
3. 山縣邦弘. 微熱と全身倦怠感を訴えて来院した 64 歳男性. *New 専門医を目指すケースメソッドアプローチ* 5 腎臓疾患,

2007

2. 学会発表

1. 山縣邦弘. 分科会長報告：RPGN 診療指針改訂にむけて. 厚生労働省科学研究費補助難治性疾患克服研究事業進行性腎障害に関する調査研究平成 19 年度研究業績発表会 2008 年 1 月
2. 山縣邦弘. 特別講演：生活習慣病の視点から見た CKD について. 日本腎臓学会創立 50 周年記念事業 CKD (慢性腎臓病) 学術講演会 2007 年 11 月
3. 萩原正大, 山縣邦弘. シンポジウム：ミトコンドリア異常による糸球体上皮細胞障害の発症機序. 第 37 回日本腎臓学会東部学術大会 2007 年 10 月
4. 山縣邦弘. 講演：透析導入時腎機能の透析導入後生命予後に与える影響. 第 52 回日本透析医学会学術集会・総会 2007 年 6 月
5. 山縣邦弘. ランチョンセミナー：ネフローゼ症候群治療の問題点と対策「膜性腎症を中心に」. 第 50 回日本腎臓学会学術総会 2007 年 5 月