

教授は、TGF $\beta$ の役割を強調していますが、先生が今日発表された実験結果との関係はいかがですか。

成田 実は最初のお話のハイグルコースの実験は一部、ボーダーの研究室で行った実験で、タイムコースのデータを出したときに、ボーダーが渋い顔をしたのを思い出しますが、ボーダーのところでは、TGF $\beta$ が PAI-1 のアップレギュレーションを起こすという仮説がありました。実際に私がやってみますと、ハイグルコースでは PAI-1 が先に動いてきますので、ボーダーと私の間では決着が付いていません。

追手 先生やボーダー先生は TGF $\beta$ の活性と expression の程度を同じ意味としてとらえているのでしょうか。つまり、たくさん expression があったときは活性が高いということですか。

成田 はいそうです。基礎データがあったのですが、メッセージが多いときは活性も高いということです。フリーな TGF $\beta$ とそうでない TGF $\beta$ の比率はどんな状況でもほとんど一定でした。

追手 先生がやったサブトラクションの一月を選んだ理由はなんですか。

成田 正常に戻った時点で、その後に慢性化を決定づける何かが起こるとして、一月を選びました。現在は一週間でのサブトラクションをやり直しています。

司会 ありがとうございます。ここで、基礎的な話題を終わりにして、実際の治療のお話に入りたいと思います。まず、小児の糸球体腎炎について、早川先生にお話をお願いします。

### 3) 糸球体腎炎に関する clinical research の進歩

#### —小児 IgA 腎症の治療に関する最近の傾向—

新潟大学医学部小児科学教室 早川 広史・奥川 敬祥  
冠木 直之・笠原多加幸  
大久保総一郎・内山 聖  
国立療養所新潟病院小児科 富沢 修一

#### Recent Therapy of IgA Nephropathy in Childhood.

Hiroshi HAYAKAWA, Takayoshi OKUGAWA, Naoyuki KABUKI  
Takayuki KASAHARA, Soichiro OKUBO and Makoto UCHIYAMA

*Department of Pediatrics,  
Niigata University School of Medicine*

Shuichi TOMIZAWA

*Department of Pediatrics,  
Niigata National Sanatorium & Hospital*

The most important prognostic factors are early diagnosis and early treatment in child IgA nephropathy. Recently, steroid, anticoagulant drug; heparin, immuno suppressive

---

Reprint requests to: Hiroshi HAYAKAWA, M.D. 別刷請求先: 〒945-8585 柏崎市赤坂町 3-52  
Department of Pediatrics, Niigata National 国立療養所新潟病院小児科 早川 広史  
Sanatorium & Hospital  
3-52, Akasaka-chou, Kasiwazaki-City  
945-8585, Japan.

agent and antiplatelet drug are used for therapy of IgA nephropathy. Especially in diffuse mesangial proliferative type of IgA nephropathy, combination of multiple drugs are selected. We used combination of steroid and heparin, the result of combined therapy was good.

Key words: IgA Nephropathy, Therapy, Childhood  
IgA 腎症, 治療, 小児

はじめに

小児の慢性腎炎の中でも、IgA 腎症は30から40%と最も頻度の高い疾患である。またその75%が学校検尿などの集団検尿が動機となって発見されている。1994年から1997年までの4年間の新潟県小児慢性特定疾患中の腎疾患の登録数は179例であったが、IgA 腎症は50例29.2%で、ネフローゼ症候群50例29.2%と並んで最多であった。また同時期4年間の新潟大学小児科の腎生検数は159例で、IgA 腎症は70例44.0%とやはり第1位であった。小児 IgA 腎症の予後は20~30%が10-20年で腎不全に進行すると報告されており<sup>1)2)</sup>、決して楽観視はできない。このため小児 IgA 腎症の治療は種々の方法が試みられており、最近の治療の傾向を紹介する。

治療方法

小児 IgA 腎症の薬物治療は、抗血小板剤、漢方製剤、ステロイド剤、抗凝固剤、免疫抑制剤のいずれか単独または組合せで行われる。また最近では Angiotensin converting enzyme inhibitor : ACEI がその腎保護作用、抗蛋白作用を期待して治療に用いられている。今回はそのなかで各治療を代表する方法を紹介する。

1. 小児 IgA 腎症研究会方式<sup>3)</sup>

1990年1月から全国多施設によるプロスペクティブスタディをおこなった。第1期スタディは1991年1月から1993年12月まで組織型別に以下の4群に分けて行っている。

微小・巣状メサンギウム増殖群

プロトコル1 ; 柴苓湯治療群46例

プロトコル2 ; 対照群48例

び慢性メサンギウム増殖群

プロトコル3 ; 多剤併用群\*40例

\*プレドニソロン+アザチオプリン+ヘパリン・ワーファリン+ジピリダモール

プロトコル4 ; 抗凝固+抗血小板剤群\*\*

\*\*ヘパリン・ワーファリン+ジピリダモール

群34例

その結果、柴苓湯治療群は対照群に比較して一日尿蛋白量、尿潜血ともに有意に改善した。多剤併用群も抗凝固+抗血小板剤群に比較して一日尿蛋白量、尿潜血、血清 IgA 値の改善が認められた。また多剤併用群は組織学的に硬化糸球体数は治療前後で変化がなかったが、抗凝固+抗血小板剤群では増加し進行した。1994年1月からは第2期スタディとしてび慢性メサンギウム増殖群に対しては同様に多剤併用群とプレドニソロン単独群のプロスペクティブスタディ2を行っている。

2. 抗凝固(ヘパリン)+ステロイド療法<sup>4)5)</sup>

IgA 腎症に対するステロイド治療は、その抗炎症作用、免疫抑制作用による糸球体基底膜の破壊阻止、半月体新生抑制などから糸球体障害に有効と考えられているが、その一方で凝固系の亢進が糸球体硬化を促進する可能性も示唆されている。ヘパリンはアンチトロンピンⅢを介する抗凝固作用、糸球体毛細血管の陰性荷電増強による抗蛋白作用、メサンギウム細胞増殖抑制作用などを有する。従ってヘパリンとステロイドを併用することは相加相乗作用からより効果的な治療と考えられている。この治療法を選択している私どもの方法と治療結果を紹介する。ヘパリン・ステロイド療法(以下 HS 療法と略)の概略を図1に示す。最初ヘパリン 200~400単位/kg/日で導入し APTT 50秒前後を目標に、4週間持続静注で継続する。その後ワーファリンでトロンボテスト20~50%を目標に抗凝固療法を継続する。また、プレドニゾ

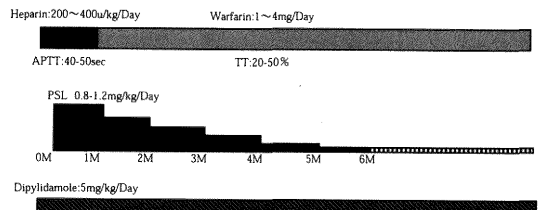


図1 ヘパリン・ステロイド療法の概略

表 1 病理組織学的評価

急性指数 (Activity Index) :Alx	慢性指数 (Chronicity Index) :Clx
A. 管内性病変…………… 6 メサンジウム細胞増殖 白血球細胞浸潤 管内増殖性病変 メサンジオリーシス 糸球体壊死, フィブリン血栓	A. 管内性病変…………… 6 メサンジウム基質 メサンジウム嵌入 (二重化) 糸球体虚脱 糸球体硬化
B. 管外性病変……………10 細胞性半月体 繊維細胞性半月体 炎症細胞浸潤, 滲出物基底膜破綻	B. 管外性病変…………… 10 ポウマン囊との癒着 繊維性半月体, 偽尿管管化 硝子化糸球体
C. 尿管間質性病変……………5 間質浮腫 炎症細胞浸潤 尿管炎	C. 尿管間質性病変…………… 5 尿管萎縮 間質繊維化 血管硬化

表 2 各群の臨床データの比較

	A 群 (N=40)	B 群 (N=17)	C 群 (N=7)	D 群 (N=14)
年齢	13.1±3.0	11.3±3.6	13.2±4.0	11.4±3.9
男女比	2.1	0.6	1.7	4.0
腎生検時 早朝尿蛋白量	132.5	** 225.1	108.0	
IgA 値	241.2±16.9	304.6±45.5	311.1±37.0	212.8±46.2
Alx	2.0±1.7	** 5.3±2.9	2.0±1.0	2.0±1.2
Clx	2.5±1.9	** 4.3±1.9	2.7±1.5	2.2±1.3

\*\*P<0.01, Mann-Whitney U test, B 群 vs A, C, D 群

ロンを 0.8~1.0 mg/kg で第 2 週から内服開始し, その後プレドニゾロンは 1 カ月単位で減量し, 6 カ月後に 0.25 mg/kg で隔日投与に切り替える。

1987年4月から1994年3月までの7年間に IgA 腎症と診断した患児77例, 男児44例, 女児33例, 平均年齢 12.2 ± 3.4 歳を対象とし, 以下の4群に分類した。すなわち A 群 (HS 療法有効群): HS 療法後 1 カ月以内に早朝尿蛋白が 30mg/dl 以下の正常値に回復し, この状態が 6 カ月以上継続している群, B 群 (HS 療法無効群): HS 療法後も尿蛋白持続群, C 群 (ステロイド単独群): HS 療法に準じてステロイド療法のみ施行され, ヘパリンを併用しなかった群で, 治療開始後 1 カ月以内に早朝尿蛋白が 50mg/dl 以下に回復して治療中はこの状態が保たれ, おおよそ治療有効と考えられた群, D 群 (軽症群): 尿所見が軽度で抗血小板剤のみ内服している群である。効果及び予後判定は腎病理組織を用いて評価した。

まず急性期所見 AI と慢性期所見 CI の 2 つに分類し, さらに Sigematu ら<sup>6)</sup>の考えに基づき, それぞれを管内, 管外, 間質病変の 3 つに分けて 21 点満点の整数でスコア化した (表 1)。結果は各群別の臨床データを表 2 に示した。腎生検までの期間は各群間に差はなく, 腎生検時の早朝尿蛋白量, 急性期スコア, 慢性期スコアについて, B 群と A, C, D 群に有意差が認められた。各群の治療後の早朝尿蛋白量の推移について検討すると (図 1), A 群と C 群との比較では, A 群の方が有意に尿蛋白が減少しており, 組織スコアに有意差のないことから, ヘパリンを併用した抗凝固・ステロイド療法の有用性が考えられた。A 群と B 群の有意差は組織学的に B 群の方が有意にスコアが高く, より障害度が強いと考えられた。また急性期と慢性期の各スコアの関係を見ると (図 3), 両スコアが高くなるにつれて B 群: HS 療法後尿蛋白持続群の割合が増加し, 特に AI スコア 7 点

以上かつ CI スコア5点以上の高スコア症例はすべて B 群で占められており、両スコア増加すなわち組織学的障害度が強いと HS 療法の効果が期待しづらくなることを示している。onset から腎生検までの期間を2年半に限って AI, CI それぞれのスコアとの相関をみると(図4), AI スコアでは、発見から腎生検までの期間が1年以内では、A 群の割合が多くみられ、腎生検までの期間が短期間であれば、急性スコアが高くても HS 療法の効果が期待しやすい。また CI スコアでは、スコアが5点以上のものは8例中7例が B 群であった。AI スコアと CI スコア共に腎生検までの期間が長くなるにつれて有意にスコアが増加し、経時的に有効群が尿蛋白持続

群に進行することを示しており、早期発見早期治療の重要性を示唆している。HS 療法施行49例で、治療後2年以上の経過を経て再生検した14例(A 群7例, B 群7例, 初回腎生検から再生検までの期間  $3.2 \pm 1.1$  年)について、前後の各スコアを比較した。その結果 AI スコアは  $2.4 \pm 1.6$  から  $1.4 \pm 1.0$  へと有意な改善を認めた ( $P < 0.05$ , Wilcoxon 検定)。CI スコアは  $3.4 \pm 1.8$  から

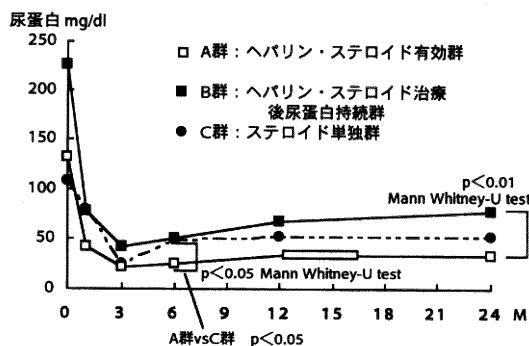


図2 各群の治療前後の早期尿蛋白の推移

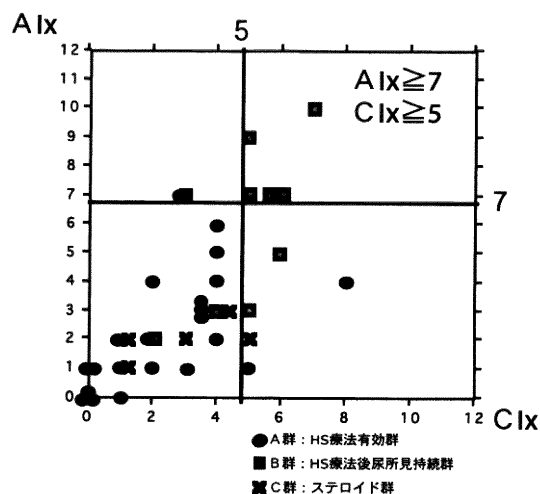


図3 AIx と CIx との関係  
AIx  $\geq 7$ , CIx  $\geq 5$  では HS 療法後も尿所見が持続する

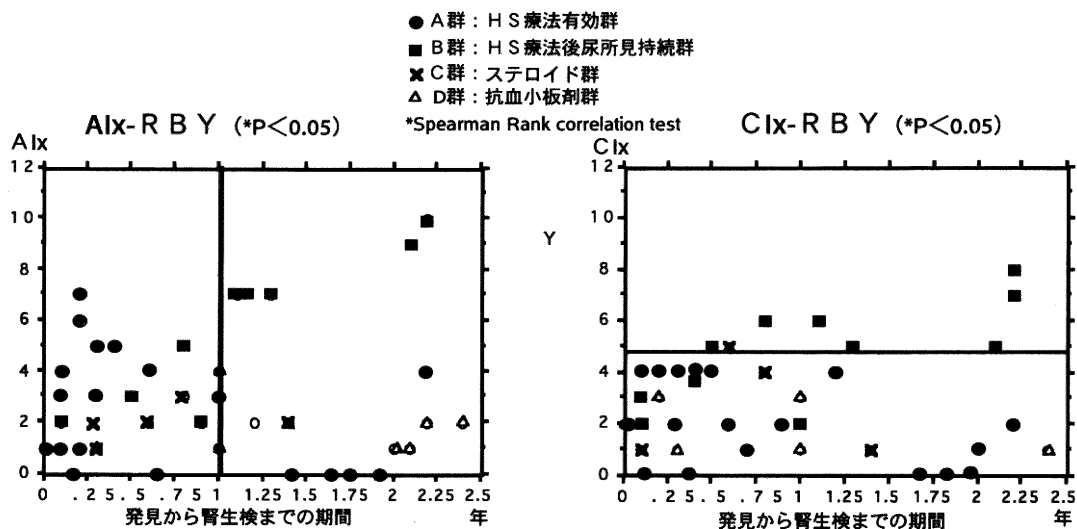


図4 発見から腎生検までの期間と AIx・CIx との関係

3.2 ± 2.5 と有意な変化を認めなかった。従って尿蛋白の有無に関わらず、組織スコアの進行はなく、HS 療法の有効性が示唆された。

### 3. ACE 阻害剤

慢性腎炎の進展にレニン-アンジオテンシン系の関与が明らかにされており、その抑制作用を持つアンジオテンシン変換酵素阻害剤が慢性腎炎の治療に用いられている。IgA 腎症の治療にも使用され、有効性が報告されている<sup>7)</sup>。ACE 阻害剤の尿蛋白減少作用は、輸出細動脈拡張による糸球体内圧低下から基底膜の size-selectivity 障害を緩和し、また基底膜の陰性荷電増強による charge barrier を保持させることなどからと考えられている。また ACE 阻害剤はアンジオテンシン II のメサングウム細胞増殖促進因子 (PDGF)、成長促進因子 (TGF-β) 刺激作用を抑制して糸球体硬化を抑制するだけでなく、尿細管間質の線維化抑制作用も考えられている。私どもも少数例ではあるが ACE 阻害剤を小児 IgA 腎症に使用したところ、その有効性を認めた<sup>8)</sup>。一般的に ACE 阻害剤は慢性化した IgA 腎症に用いるが、当科で尿蛋白減少効果を認めた有効例は、無効例と比較して発症から ACE 阻害剤の使用までの期間が短い傾向があり、慢性期として完成する前に ACE 阻害剤を使用した方がより効果があるのではないかという印象を受けた。

## 考 察

小児 IgA 腎症の発生率は 0.04 % 程度で、その 75 % は学校検尿で発見されている<sup>4)</sup>。成人の IgA 腎症と異なる点は発症から診断治療までの期間が短く、早期診断早期治療が可能な点である。吉川ら<sup>3)</sup> は小児 IgA 腎症の治療を、メサングウム細胞の増殖が主で基質の増殖が少なく硬化病変が形成される前の病初期に、開始すべきであると述べており、び慢性病変例には多剤併用療法が望ましいとしている。宇田川ら<sup>4)</sup> は、非積極的治療群の尿所見改善率は 20%、積極的治療群の改善率は 80% であり、中でもび慢性変化例で、積極的治療を行わなかった群では 5 例が腎不全に進行したが、積極的治療群では 1 例もなかったと報告している。早期発見早期治療が可能な小児例でも、その 20 から 30% が 20 年以降に腎不全に進行する<sup>1)2)</sup> ことを考えると、小児期に尿所見が改善した症例でも腎不全に進行する可能性があることを示唆している。従って軽度の変化しかない症例でもより積極的な治療が必要と考えられる。

## 文 献

- 1) 吉川徳茂, 伊藤 拓: 小児期 IgA 腎症の臨床, 腎と透析, 26: 197~201, 1989.
- 2) Kusumoto, Y., Takebayashi, S. and Taguchi, T.: Long-term prognosis and prognostic indices of IgA nephropathy in juvenile and adult Japanese. Clin Nephrol 28: 118~124, 1987.
- 3) 吉川徳茂, 伊藤 拓: 小児期 IgA 腎症の治療, 腎と透析, 42: 467~471, 1997.
- 4) 宇田川淳子, 倉山英昭, 村松千恵子, 秋草文四郎: 学校検尿で発見された IgA 腎症の予後と治療について. 日児誌, 98: 1241~1246, 1994.
- 5) 奥川敬祥, 早川広史, 大久保総一郎, 冠木直之, 富沢修一, 内山 聖: 小児期発症 IgA 腎症に対するヘパリン・ステロイド療法の効果. 日児腎誌, 9: 79~84, 1996.
- 6) Shigematu, H. and Koyama, A.: Significance of first renal biopsy histology for therapeutic selection in IgA nephropathy. The Japanese Journal of Nephrology. 36: 331~338, 1994.
- 7) Cattran, D.C., Greenwood, C. and Ritchie, S.: Long-term benefits of angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy in patients with severe immunoglobulin A nephropathy: A comparison to patients receiving treatment with other antihypertensive agents and to patients receiving no therapy. Am J Kidney Dis 23: 247~254, 1994.
- 8) 奥川敬祥, 冠木直之, 早川広史, 長谷川 聡, 堀田広満, 広渡 愛, 笠原多加幸, 富沢修一, 内山 聖: 急性腎炎症候群および高い組織活動性を呈し ACE 阻害剤が著効した IgA 腎症の 1 男児例. 日児腎誌, 10: 68~72, 1997.

司会 ありがとうございます。小児の糸球体腎炎は、治療に対する反応が非常によいと思いますが、いろいろなプロトコルを紹介いただきました。質問はございますか。

西 ACEI は使っているのですが、大人の場合は IgA 腎症の半分の方で高血圧を合併しているのですが、小児の場合、どのくらいの頻度で高血圧を合併しているのか、そして、エナラプリルは高血圧を合併していなくても使っているのかということについてお聞きしたいです。

早川 小児では高血圧例はほとんどございません。ACEIの使用目的は血圧の降下を目的としてではなく、糸球体内細動脈血圧の低下による蛋白尿の減少を目的としています。

成田 血圧が下がりすぎることはないのでしょうか。

早川 このほかに何例か ABPM をやっていますが、低血圧になることはありません。

司会 ほかにございますか。

追手 プレドニン単独では硬化病変が増えているという所見が得られたわけですね。そのときは、メサンギウムでび慢性の変化があるということでやられたわけですが、小児の場合では、メサンギウムが増殖している場合とマトリックスが増殖している場合とパターンが分かれるという言い方をされていますが、硬化がおさえられない群に両方が含まれるのでしょうか。

早川 fresh なものの entry が多いのでメサンギウム細胞増殖の方がメインになっていると思います。

追手 学長にお聞きしたいことがあるのですが、成人の IgA 腎症と小児の IgA 腎症はここが違うとか、同じとか、定説はあるのでしょうか。

司会 基本的には同じであります、組織所見はかなり異なります。小児の場合は、管内性あるいは管外性の増殖など、急性期の病変が多くみられます。成人の場合は、先日の腎学会で発表しました私たちの臨床例では、それほど多くないのですが、急性期の所見を呈する症例もあります。ですから、小児の方が、反応が強いという気がします。私たちが通常みる成人の IgA 腎症では、メサンギウム基質の増加を基本にした糸球体硬化（勿論細胞増加も見られる）がメインです。それでは、次に西先生にお話をお願いします。

#### 4) 成人慢性糸球体腎炎の治療

新潟大学医学部附属病院血液浄化療法部 西 慎一  
新潟大学医学部第二内科 荒川 正昭

#### The Treatment of Adult Chronic Glomerulonephritis

Shinichi NISHI

*Blood Purification Center,  
Niigata University Hospital*

Masaaki ARAKAWA

*Department of Medicine (II),  
Niigata University School of Medicine*

Chronic glomerulonephritis (CGN) is a major cause of end stage renal diseases in our country. Recently the number of patients with CGN is gradually increasing according to the increase of national population. The mean age of patients is also elevating related to the change of social constitution of national generations. The treatment of

Reprint requests to: Shinichi NISHI, MD.  
Blood Purification Center, Niigata  
University Hospital  
754, Asahimachi-dori 1, Niigata City,  
951-8520, JAPAN.

別刷請求先: 〒951-8520 新潟市旭町通1番町754  
新潟大学医学部附属病院血液浄化療法部

西 慎一