

特集 : IgA 腎症の基礎と臨床

# 小児 IgA 腎症の治療

吉川 徳 茂

## はじめに

本邦では、IgA 腎症は小児でも最も頻度の高い慢性糸球体腎炎であり、その多くが学校検尿などで無症候性血尿、蛋白尿として発見されている。

これまで小児期発症の IgA 腎症の予後は良好であると考えられていたが、最近、長期予後は不良であることが明らかになってきた。自験例の検討では、発症後 15 年目で、57%の症例は尿所見正常化しているが、9%は腎不全に進行し、34%の症例で血尿・蛋白尿が持続していることが明らかになった<sup>1~3)</sup>。その後は尿所見が正常化する症例は少なく、血尿・蛋白尿持続例の多くが将来腎不全に進行すると考えられる(図 1)。

われわれは、1990 年より全国の多施設による治療研究を実施し、小児の IgA 腎症は発症早期に治療を行えば、腎炎の進行を阻止できることを明らかにしてきた。本稿では、この治療研究を中心に紹介する。

## 小児 IgA 腎症の進行機序

小児の IgA 腎症の病初期には、メサンギウム基質の増加は軽度である。時間経過に伴いメサンギウム基質は増加していく。発症後 4, 5 年経過すると、メサンギウム基質の増加が著明となり、糸球体は硬化する<sup>4,5)</sup>。メサンギウム基質の増加が著明となった症例では、治療のいかんにかかわらず蛋白尿が持続し、腎病変は進行していく(図 2)。

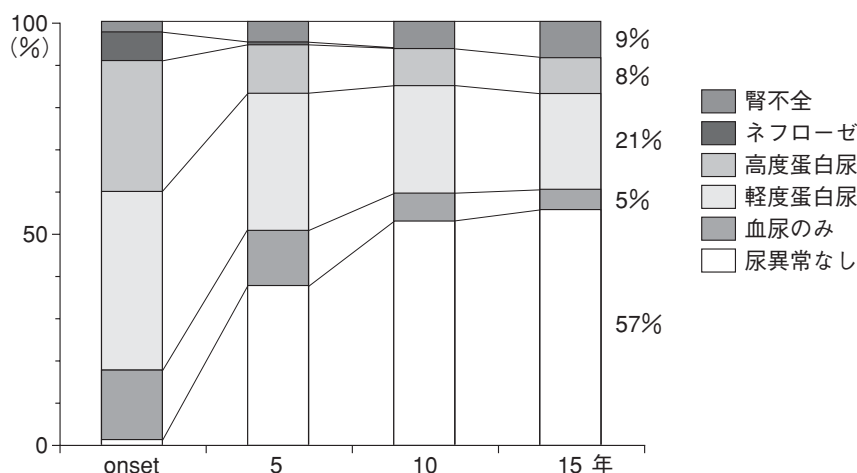


図 1 小児 IgA 腎症の長期予後

9%は腎不全に進行し、34%の症例で血尿・蛋白尿が持続している。その後は尿所見正常化する症例は少なく、血尿・蛋白尿持続例の多くが将来腎不全に進行すると考えられる。

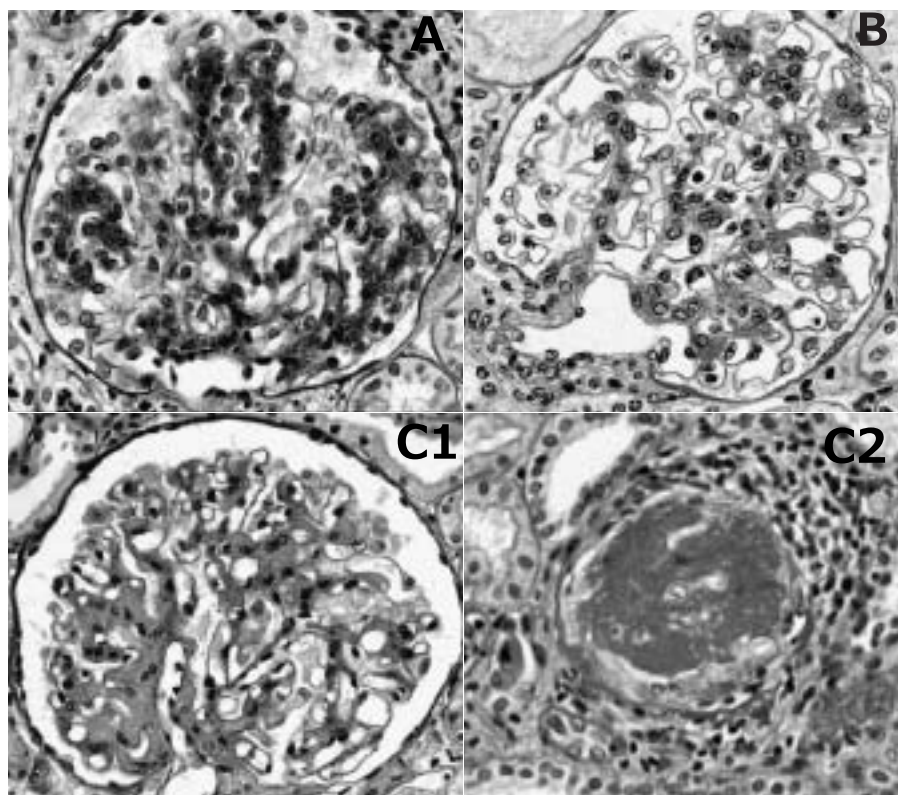


図 2 IgA 腎症の光顕所見

メサンギウム増殖を認める。

A：発症 1 年以内の病初期には、メサンギウム細胞の増加は著明であるが、基質の増加は軽度である。

B：時間経過に伴い、メサンギウム細胞は減少し、メサンギウム基質は増加していく。

C：発症後 5 年以上経過すると、メサンギウム基質の増加が著明となり、糸球体は硬化(線維化)する(C2)。

### 小児 IgA 腎症の予後不良因子

初回腎生検時、15 歳以下、腎機能正常で、生検後 2 年以上経過観察している IgA 腎症小児 200 例を対象に、臨床病理所見と予後の関係を検討した<sup>6)</sup>。

腎不全進行例を予後不良群とすると、性、発症年齢、血清 IgA 値、腎生検時の年齢と予後とは関係を認めなかった。

22 例は腎機能低下、高血圧を伴う急性腎炎症候群またはネフローゼ症候群で発症、52 例は肉眼血尿で発症、126 例は無症候性血尿、蛋白尿を学校検尿などで発見されたが、発症様式による予後の差はなかった。

初回腎生検時に持続性の  $1 \text{ g}/\text{日}/\text{m}^2$  体表面積以上の高度蛋白尿を認めた症例の予後は不良で、17%が腎不全に進行した。

病理所見と予後との関係では、メサンギウム増殖の程度が強いほど予後は不良である。びまん性メサンギウム増殖を示す症例の 17%が腎不全に進行した。巣状メサンギウム増殖を示す症例で腎不全に進行したのは 0.8%にすぎず、微小変化では腎不全進行例はなかった。

このように、小児 IgA 腎症では病初期の腎生検所見から正確な予後の予測が可能である。メサンギウム増殖の程度

が強いほど予後は不良である。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%が腎不全に進行し予後不良であるため、積極的な治療が必要である。

### 重症小児 IgA 腎症の治療研究

われわれは、1990 年より全国の多施設によるランダム化比較試験を行ってきた。

#### 1. カクテル治療(多剤併用治療)の検討

1990~1995 年、全国の多施設によるランダム化比較試験を行った<sup>7)</sup>。

##### 1) 方法

小児 IgA 腎症で、びまん性メサンギウム増殖の症例を無作為割付により、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カクテル治療群とヘパリン・ワーファリン+ジピリダモールによる抗凝固・抗血小板治療群に分け 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

ヘパリン・ワーファリン：APTT が約 60 秒になるように 4 週間持続点滴、その後ワーファリンをトロンボテスト

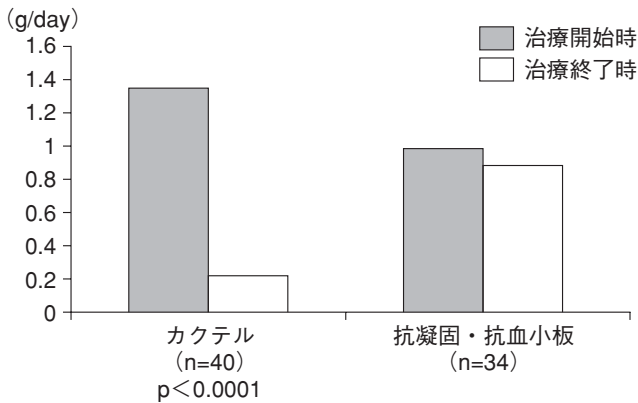


図 3 治療効果：蛋白尿

治療終了時、カクテル治療群では治療開始時に比し、1 日尿蛋白量は有意に減少した。一方、抗凝固・抗血小板薬治療群では蛋白尿の改善は認めなかった。

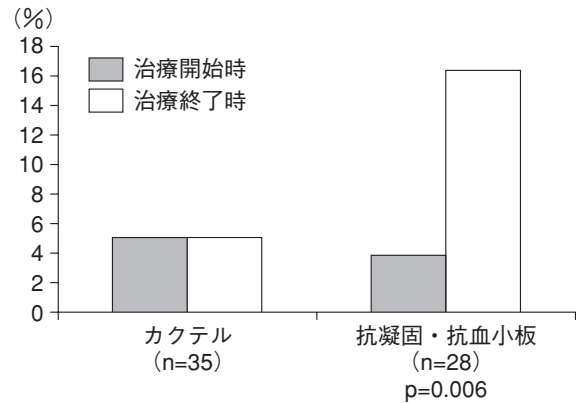


図 4 治療効果：硬化糸球体

カクテル治療群では治療前、後で変化はなく腎炎の進行を認めなかったが、抗凝固・抗血小板薬治療群では治療前 3.9 %から治療後 16.4 %に増加し、腎炎は進行した。

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

## 2) 治療効果

カクテル治療群 40 例、抗凝固・抗血小板治療群 34 例で治療研究を行った。

臨床所見は男児優位で、平均発症年齢は 11 歳、約 70 %の症例が学校検尿で尿異常を発見された。治療開始時の臨床病理所見はカクテル治療群、抗凝固・抗血小板治療群ともほぼ同じであった。

腎生検時の平均年齢は約 12 歳で、発症から腎生検までの平均期間は 11 カ月であり、早期に腎生検が施行されていた。

治療終了時、カクテル治療群では治療開始時に比し、1 日尿蛋白量は有意に減少した(図 3)。一方、抗凝固・抗血小板薬治療群では、蛋白尿の改善は認めず、1 例は腎不全へと進行した。

病理所見では、硬化糸球体はカクテル治療群では治療前・後で変化はなく腎炎の進行を認めなかったが、抗凝固・抗血小板薬治療群では治療前 3.9 %から治療後 16.4 %に増加し(p < 0.0001)、腎炎は進行した(図 4)。

蛍光抗体による IgA 沈着の程度もカクテル治療群では有意に減少したが(p < 0.05)、抗凝固・抗血小板薬治療群では変化を認めなかった。カクテル治療群の 7 例では、IgA の完全消失を認めた(図 5)。これらの症例ではメサンギウム増殖も軽減した。

## 3) カクテル治療の長期予後に及ぼす効果(図 6)

今回カクテル治療を施行した 40 例では、現在までに(初回腎生検後 12 年目)末期腎不全に至った症例は 1 例のみ

である。一方、コントロール群では 12 年目までに 33 %が末期腎不全に進行した。

## 4) 結 論

びまん性メサンギウム増殖を示す重症な小児 IgA 腎症の治療法としてプレドニゾロン+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早期のカクテル治療は有効で、腎炎の進行を阻止し、長期予後を著明に改善する。

## 2. プレドニゾロン単独治療の検討

1994～2000 年、プレドニゾロン単独治療の効果を検討するため、全国の多施設によるランダム化比較試験を行った<sup>8)</sup>。

### 1) 方 法

小児 IgA 腎症で、びまん性メサンギウム増殖の症例を、無作為割付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分け 2 年間治療した。各薬剤の投与方法は前回と同じである。

### 2) 治療効果

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、プレドニゾロン単独治療群間に差を認めなかった。

カクテル治療群 38 例、プレドニゾロン単独治療群 36 例が 2 年間の治療を終了した。カクテル治療群、プレドニゾロン単独治療群ともに、治療開始時に比し、治療終了時の 1 日尿蛋白量は有意に減少したが、尿蛋白消失率はカクテル治療群のほうが有意に高かった(図 7)。

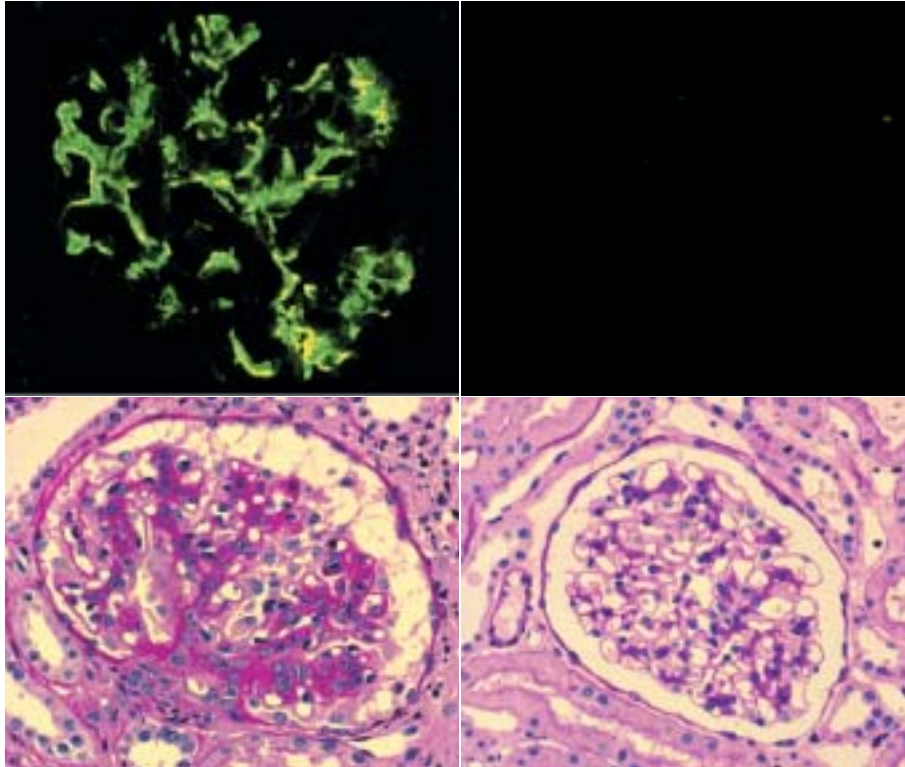


図 5 カクテル治療の効果

カクテル治療群の 7 例では、IgA の完全消失を認めた。これらの症例ではメサンギウム増殖の程度も軽減した。

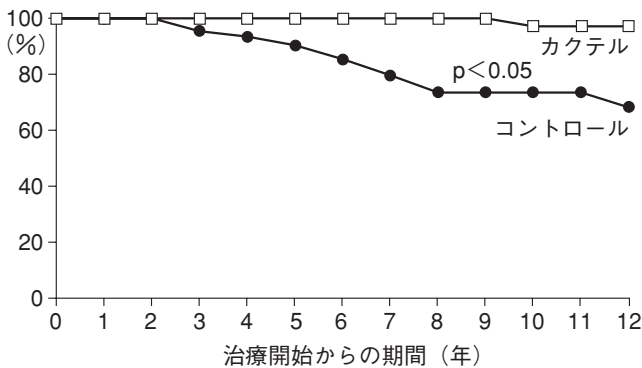


図 6 カクテル治療の長期予後への効果

カクテル治療を施行した 40 例では、現在までに(初回腎生検後 12 年目)末期腎不全に至った症例は 1 例であった。一方、1988 年までに腎生検を施行し、びまん性メサンギウム増殖を示した IgA 腎症症例 53 例では、8 年目で 28 %、12 年目で 33 %が末期腎不全に進行している。

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ったが、プレドニゾロン単独治療例では、治療開始時の 3 %が治療終了時には 15 %と硬化糸球体は有意に増加した(図 8)。

3) 結 論

びまん性メサンギウム増殖を示す重症な小児 IgA 腎症

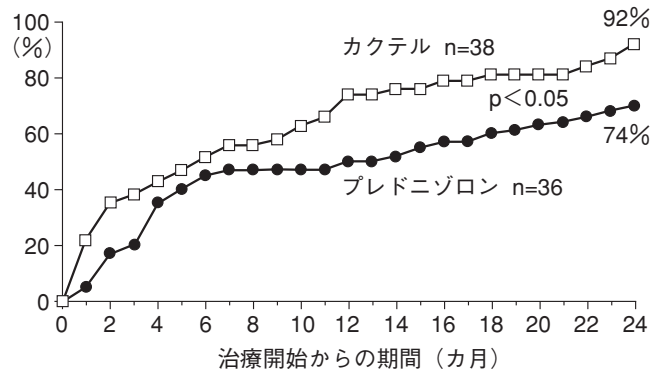


図 7 治療効果：尿蛋白消失率

カクテル治療群、プレドニゾロン単独治療群ともに、治療開始時に比し、治療終了時の 1 日尿蛋白量は有意に減少したが、尿蛋白消失率はカクテル治療群のほうが有意に高かった。

の治療法として、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勝る。

3. ミゾリピンを使用したカクテル治療の検討

カクテル治療は比較的安全な治療法であるが、アザチオプリンによる白血球減少などの有害事象のために、約 10 %の症例ではアザチオプリンの投薬中止に至った。そこで、

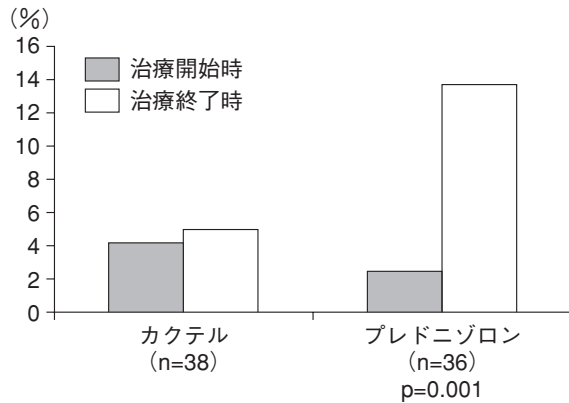


図 8 治療効果：硬化糸球体

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ったが、プレドニゾロン単独治療群では、治療開始時の 3% が治療終了時には 15% と硬化糸球体は有意に増加し、腎炎は進行した。

表 小児 IgA 腎症治療ガイドライン 1.0 版(日本小児腎臓病学会)

#### 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)、びまん性メサンギウム増殖(WHO)、または半月体>30% 糸球体

プレドニゾロン+アザチオプリン or ミゾリピン+ジピリダモール+ワーファリンのカクテル治療

プレドニゾロン：2 mg/kg/day(分 3)(最大 80 mg/日) × 1 m  
2 mg/kg/2 days(分 1) × 1 m  
1.5 mg/kg/2 days(分 1) × 1 m  
1 mg/kg/2 days(分 1) × 21 m

アザチオプリン：2 mg/kg/day(分 1) × 24 m または  
ミゾリピン：4 mg/kg/day(分 2) × 24 m

ジピリダモール：6~7 mg/kg/day(分 3)(最大 300 mg/day) × 24 m

ワーファリン：トロンボテストが 30~50% になる量を投与 × 24 m

#### 軽症例

柴苓湯：体重 ≥ 40 kg 3 包分 3, 20~40 kg 2 包分 2, ≤ 20 kg 2 包分 2

リシノプリル：0.4 mg/kg/day(分 1)(最大 × 20 mg/day) × 24 m

(文献 10 より引用, 一部改変)

アザチオプリンの代わりにミゾリピンを使用したカクテル治療の有効性を検討した。前方視的パイロット研究では、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<sup>9)</sup>。

## 小児 IgA 腎症治療ガイドライン

日本小児腎臓病学会では、小児 IgA 腎症の薬物治療に関して、適切な判断や決断を支援し適切な医療の提供に役立つことを目的に、ガイドラインを作成した(表)<sup>10)</sup>。

ガイドライン作成にあたり、現在、国際的に標準的な方法とされている Evidence-based medicine の手順に則って作成し、エビデンスを明示しないでコンセンサスに基づく方法はできる限り採用しないことを基本原則としている。

#### 文献

1. Yoshikawa N, Iijima K, Ito H. Editorial : IgA nephropathy in children. *Nephron* 1999 ; 83 : 1-10.
2. Yoshikawa N, Iijima K, Ito H. Invited review : Pathophysiology and treatment of childhood IgA nephropathy. *Pediatr Nephrol* 2001 ; 16 : 446-457.
3. Yoshikawa N. Immunoglobulin A Nephropathy. In : Avner ED, Harmon WE, Niaudet P(eds), *Pediatric Nephrology*. 5th ed. Philadelphia : Lippincott Williams & Wilkins, 2004 : 615-628.
4. Yoshikawa N, Iijima K, Maehara K, Yoshiara S, Yoshiya K, Matsuo T, Okada S. Mesangial changes in IgA nephropathy in children. *Kidney Int* 1987 ; 32 : 585-589.
5. Suzuki J, Yoshikawa N, Nakamura H. A quantitative analysis of the mesangium in children with IgA nephropathy : Sequential study. *J Pathol* 1990 : 161 : 57-64.
6. Yoshikawa N, Ito H, Nakamura H. Prognostic indicators in childhood IgA nephropathy. *Nephron* 1992 : 60 : 60-67.
7. Yoshikawa N, Ito H, Sakai T, Takekoshi Y, Masataka M, Awazu M, Ito K, Itaka K, Koitabashi Y, Yamaoka K, Nakagawa K, Nakamura H, Matsuyama M, Seino Y, Takeda Y, Hattori S, Ninomiya M. A controlled trial of combined therapy for newly diagnosed severe childhood IgA nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 1999 : 10 : 101-109.
8. 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* 2006 : 1 : 511-517.
9. Yoshikawa N, Nakanishi K, Ishikura K, Hataya H, Iijima K, Honda M. Combination therapy with mizoribine for severe childhood IgA nephropathy : A pilot study. *Pediatr Nephrol* 2008 : in press
10. 吉川徳茂, 五十嵐 隆, 石倉健司, 郭 義胤, 仲里仁史, 亀井宏一, 川村哲也, 中村秀文, 山本有佳里, 中西浩一, 佐古まゆみ. 小児 IgA 腎症治療ガイドライン 1.0 版 日本小児腎臓病学会学術委員会小委員会「小児 IgA 腎症治療ガイドライン作成委員会」. *日腎会誌* 2008 ; 50 : 31-41.