

厚生科学研究費補助金（こども家庭総合研究事業）

分担研究報告書

小児難治性腎尿路疾患の病因・病態の解明、早期発見、管理・治療に関する研究
IgA 腎症の治療

分担研究者 吉川徳茂 神戸大学教授

研究要旨

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、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 2 年間のカクテル、プレドニゾロン単独治療は、尿蛋白、血尿、血清 IgA 値を有意に減少させた。しかし、カクテル治療は硬化糸球体の増加を阻止したが、プレドニゾロン単独治療例では硬化糸球体の有意の増加を認め、腎炎の進行は阻止できなかった。

A. 研究目的

私達はこれまでに、全国の多施設による prospective control study の結果から、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小児重症型 IgA 腎症の治療法として有効で、かつ腎炎の進行を阻止しうることを明らかにしてきた。今回はびまん性メサンギウム増殖を示す小児期 IgA 腎症における、カクテル治療とプレドニゾロン単独治療の効果を比較検討した。

B. 研究方法

対象

- 1) 発症時 15 才以下の IgA 腎症
- 2) 1 回目の腎生検を実施した新規症例
- 3) 治療前にステロイド剤、免疫抑制剤が投与されていない
- 4) 慢性腎機能障害がない

方法

各施設で IgA 腎症と診断した症例は直ちに

事務局に登録し、同時に腎生検組織を事務局に送る。事務局で光顕所見により、微小変化・巣状メサンギウム増殖群とびまん性メサンギウム増殖群の 2 群に分類する。

びまん性メサンギウム増殖の症例は封筒法によりカクテル（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）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。

治療効果の評価は、治療開始時と終了時の血尿、尿蛋白、腎機能、組織所見で行なった。統計学的解析は Fisher's exact test、Wilcoxon rank-sum tests、Wilcoxon signed rank test. により施行した。

C. 研究結果

これまでに、びまん性メサンギウム増殖を示す 79 例が登録され、治療研究がおこなれている。1999 年実施した、中間集計の結果を報告する。

男児優位で、平均発症年齢は約 10 歳、約 70% の症例が学校検尿で尿異常を発見されている。治療開始時の一日平均尿蛋白量は 1.5 g であった。

腎生検時の平均年齢は 11 歳で、発症から腎

生検までの平均期間は約12か月であり、早期に腎生検が施行されている。平均糸球体数は26個であり、十分な腎組織が採取されている。

2年間の治療終了した33例の治療効果：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、治療終了時の早朝尿蛋白量、尿潜血、血清IgA値は著明に減少した ($p < 0.0001$)。

治療終了後再生検をした24例の組織所見：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。一方、プレドニゾロン単独治療例では、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 ($p = 0.008$)。

D. 考察

IgA腎症の病因は不明であるが、遺伝的な免疫学的異常が原因であると考えられている。これまでIgA腎症の研究は主に成人の患者を対象に行われ、寛解することなく緩徐に進行する慢性糸球体腎炎であると考えられてきた。

研究者らは小児期IgA腎症の病理学的特徴として、病初期にはメサンギウム細胞の増加が著明で基質の増加は少なく、このような病初期の腎病変は可逆性であることを明らかにしてきた。そして腎病変が可逆性の病初期に治療を行なうことにより腎障害の進行を防止できる可能性があると考え、小児IgA腎症の早期治療法の確立を目的に、全国の多施設によるプロスペクティブ・コントロールスタディを行ってきた。1990年から実施している第1期スタディの結果、小児期IgA腎症の早期治療法として、重症なびまん性メサンギウム増殖例ではカクテル治療が有効で、腎炎の進行を阻止し、予後を著明に改善することを明らかにしてきた。

これまで、成人のIgA腎症でステロイド治療の有効性が報告されてきた。しかし、今回

の結果から、プレドニゾロン単独治療では、硬化糸球体の有意の増加を認め、腎炎の進行は阻止できないことが明らかになった。

E. 結論

カクテル、プレドニゾロン単独治療ともに、尿蛋白、血尿、血清IgA値を有意に減少させた。しかし、カクテル治療は硬化糸球体の増加を阻止したが、プレドニゾロン単独治療例では硬化糸球体の有意の増加を認め、腎炎の進行は阻止できなかった。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Noguchi K, Yoshikawa N et al: Activated mesangial cells produce vascular permeability factor in early-stage mesangial proliferative glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol* 9: 1815-1825, 1998
2. Iijima K, Yoshikawa N et al: Multiple combined therapy for severe Henoch-Schoenlein nephritis in children. *Pediatr Nephrol* 12: 244-248, 1998
3. Tanaka R, Yoshikawa N et al: ACE gene polymorphism in childhood IgA nephropathy: Association with clinicopathologic findings. *Am J Kidney Dis* 31: 774-779, 1998
4. Yoshikawa N et al: A controlled trial of combined therapy for newly diagnosed severe childhood IgA nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 10: 101-109, 1999
5. Yoshikawa N et al: Role of platelet-activating factor acetylhydrolase gene mutation in Japanese childhood immunoglobulin A nephropathy. *Am J Kidney Dis* 34:289-295, 1999.
6. Yoshikawa N and Ito H: Controlled study on the effect of combined therapy with prednisolone, azathioprine, heparin-warfarin, and dipyridamole in pediatric patients with IgA nephropathy—is it relevance for the adult? *Nephrol Dialysis Trans* 14: 1097-1099, 1999

7. Yoshikawa N, Iijima K and Ito H: Editorial: IgA nephropathy in children. *Nephron* 83: 1-12, 1999
8. White RHR, Yoshikawa N et al: IgA nephropathy and Henoch-Schönlein nephritis. In "Pediatric Nephrology 4th edition" (Ed.) Holliday MA, Barratt TM, Avner ED, pp 691-706, Lippincott Williams & Wilkins, Baltimore, 1999
9. Ito H, Yoshiakwa N, Honda M: Pediatric nephrology around the world-Japan. In "Pediatric Nephrology 4th edition" (Ed.) Holliday MA, Barratt TM, Avner ED, pp 1354-1357, Lippincott Williams & Wilkins, Baltimore, 1999
10. Ogura Y, Yoshikawa N et al: Haemophilus parainfluenzae antigen and antibody in children with IgA nephropathy and Henoch-Schönlein nephritis. *Am J Kidney Dis*, in press
11. Yoshikawa N, Iijima K, Ito H: Pathophysiology and treatment of childhood IgA nephropathy. *Pediatr Nephrol* in press.

↓ 検索用テキスト OCR(光学的文字認識)ソフト使用 ↓
論文の一部ですが、認識率の関係で誤字が含まれる場合があります

研究要旨

びまん性メサンギウム増殖を示す重症例小児 IgA 腎症の治療法として、プレドニゾロン + アザリオプリン + ワーファリン + ジピリダモールによる 2 年間のカクテル、プレドニゾロン単独治療は、尿蛋白、血尿、血清 IgA 値を有意に減少させた。しかし、カクテル治療は硬化系球体の増加を阻止したが、プレドニゾロン単独治療例では硬化系球体の有意の増加を認め、腎炎の進行は阻止できなかった。