

小児科診療 UP-to-DATE

2014年8月6日放送

IgA 腎症の最近の話題

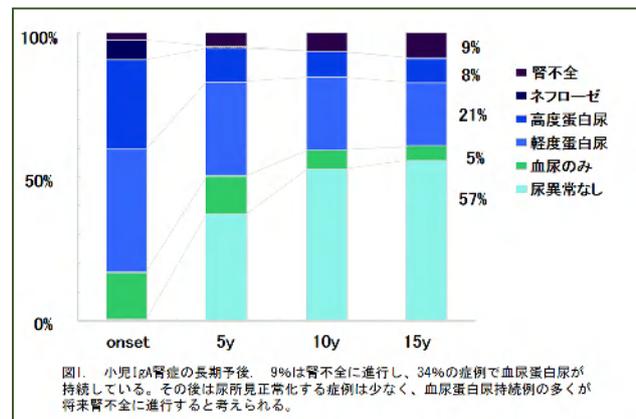
和歌山県立医科大学 小児科
教授 吉川 徳茂

IgA 腎症は日本の小児では最も頻度の高い糸球体腎炎であり、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ます。これまで小児 IgA 腎症の予後は良好であると考えられていましたが、長期予後は不良なことが明らかになってきました。自験例の検討では、発症後 15 年目までに、9%が腎不全に進行し、34%の症例で血尿蛋白尿が持続していることがあきらかになりました。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ます。小児の IgA 腎症の予後は成人と同様不良で、効果的な治療法の確立は小児でも成人でも重要な課題です。

私は 1990 年より世界に先駆けて、全国の大施設による臨床試験を実施し、小児 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ました。今日は、この臨床試験を中心にエビデンスに基づいた小児 IgA 腎症の治療について解説します。

小児 IgA 腎症の予後不良因子を明らかにするために、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ました。初回腎生検時に 1 日 1g 以上の高度蛋白尿を認めた症例の予後は不良でした。病理所見と予後との関係では、病理学的に重症なびまん性メサンギウム増殖を示す症例の予後は不良でした。このように小児 IgA 腎症では腎生検時の蛋白尿の程度、腎生検所見から予後の予測が可能です。特に、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、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す。

私たちは、日本小児 IgA 腎症治療研究会を組織し、全国の大施設によるランダム化比較試験を行ってきました。



最初の試験は、びまん性メサンギウム増殖の重症な症例を対象に、ステロイドのプレドニゾロン+免疫抑制薬のアザチオプリン+抗凝固薬のヘパリン・ワーファリン+抗血小板薬のジピリダモールの4剤によるカクテル治療群とヘパリン・ワーファリン+ジピリダモールの2剤による抗凝固・抗血小板治療群にわけて2年間治療しました。

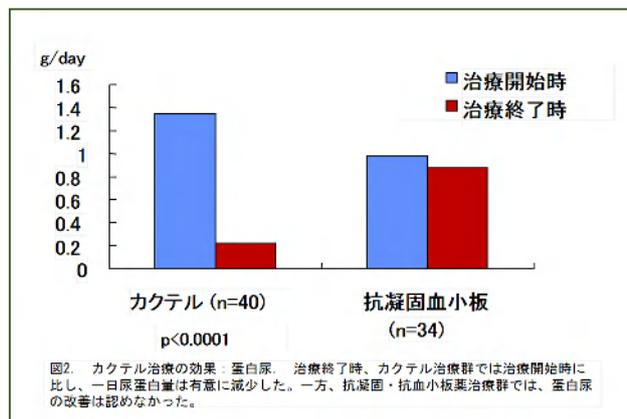
平均発症年齢は11歳、約70%の症例が学校検尿で尿異常を発見されました。治療開始時の臨床病理所見はカクテル治療群、抗凝固・抗血小板治療群ともほぼ同じでした。

治療終了時、カクテル治療群では治療開始時に比べて、一日尿蛋白量は有意に減少しました。一方、抗凝固・抗血小板治療群では、蛋白尿の改善は認めず、1例は腎不全へと進行しました。

病理所見でも、カクテル治療群では腎炎の進行を認めませんでした。抗凝固・抗血小板治療群では、腎炎は進行しました。

カクテル治療の長期予後におよぼす効果を調べました。治療開始後10年目の腎不全進行率は、カクテル治療群3%、抗凝固・抗血小板治療群16%で、カクテル治療は長期予後を改善しました。

結論として、重症小児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ことが明らかになりました。

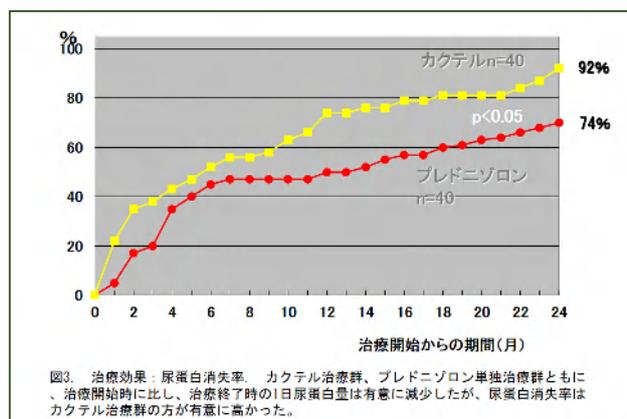


引き続き、プレドニゾロン単独治療の効果を検討するため、全国の多施設によるランダム化比較試験を行いました。

重症IgA腎症の症例を、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年間治療しました。

カクテル治療群、プレドニゾロン単独治療群ともに、治療開始時に比べて、治療終了時の1日尿蛋白量は有意に減少しましたが、尿蛋白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、有意差がありました。病理所見でも、カクテル治療群では腎炎の進行を認めませんでした。プレドニゾロン単独治療群では、腎炎は進行しました。

結論として、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+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まさることが明らかになりました。



カクテル治療は、比較的 안전한治療法ですが、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りました。そこで、アザチオプリンの代わりに、アザチオプリンの作用機序によく似た、ミゾリビンを使用したカクテル治療の有効性を検討しました。前方視的パイロット試験では、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、ミゾリビンの中止、減量を必要とした症例はありませんでした。

次は軽症小児 IgA 腎症の治療を、お話をします。

漢方薬の柴苓湯には、抗炎症作用、ステロイド様作用、免疫抑制作用などがあると考えられています。日本小児 IgA 腎症治療研究会では、巣状メサンギウム増殖を示す軽症 IgA 腎症患者を対象にランダム化比較試験を行いました。2 年間の観察又は、治療期間中、無治療群の 1 日尿蛋白は不変であったのに対し、柴苓湯群では 1 日尿蛋白量は、有意に減少しました。また、尿所見正常化率も無治療群 10%に対し、柴苓湯群は 46%と良好でした。副作用を認めた症例は 1 例もなく、柴苓湯は軽症 IgA 腎症に有効かつ安全な治療薬と考えられます。

成人領域において、アンギオテンシン変換酵素阻害薬は蛋白尿減少効果及び長期の腎機能保持効果が証明されています。アンギオテンシン II 受容体拮抗薬についてもアンギオテンシン変換酵素阻害薬と同等の蛋白尿減少効果を有することが証明されています。

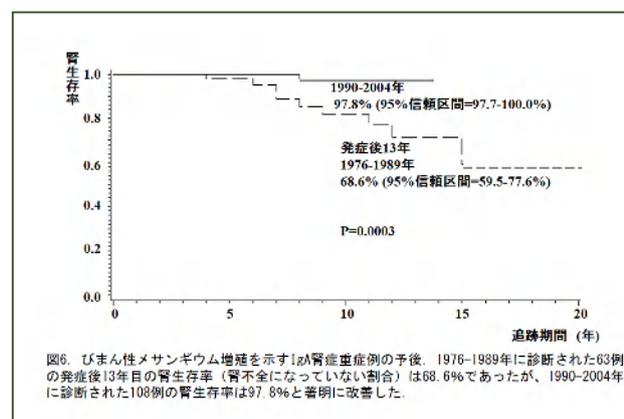
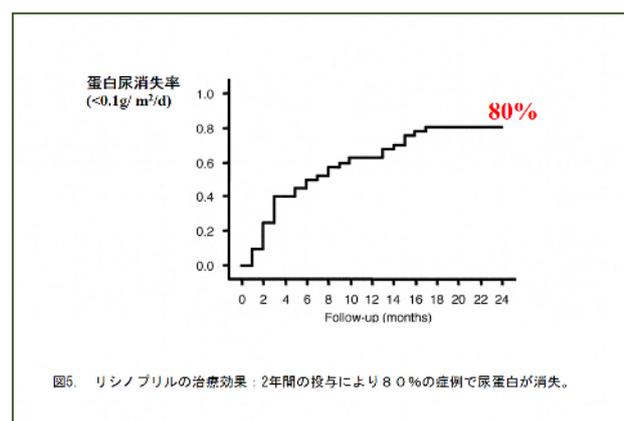
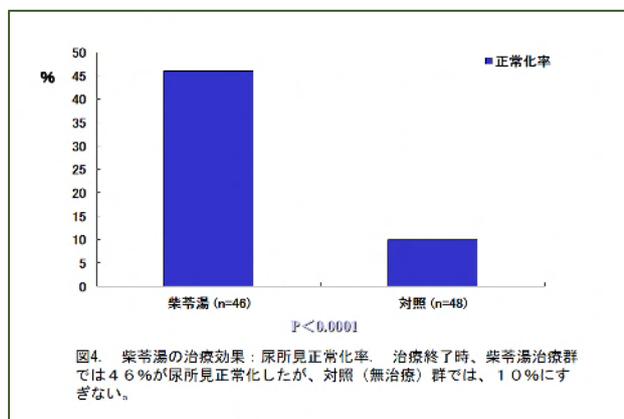
日本小児 IgA 腎症治療研究会では、軽症小児 IgA 腎症患者に、アンギオテンシン変換酵素阻害薬のリシノプリルを2年間投与しました。投与開始2年後の蛋白尿消失率は80%と良好な結果でした。副作用は、12%に立ちくらみを認めましたが、投与中止症例はありませんでした。

最近成人 IgA 腎症において、アンギオテンシン変換酵素阻害薬とアンギオテンシン II 受容体拮抗薬の併用療法が単独療法に比べて、より効果のあることが示されました。私たちは、小児軽症 IgA 腎症を対象に、リシノプリル単独とリシノプリル+アンギオテンシン II 受容体拮抗薬ロサルタン併用のランダム化比較試験を実施し、現在データを解析中です。

私たちは1990年からこれまで約20年間にわたり小児 IgA 腎症の臨床試験を続けてきました。この治療研究の効果を検証するために、1976年から2004年までに腎生検で IgA 腎症と診断した500例の予後を調査しました。

系統的な治療が行われていなかった1976-1989年に IgA 腎症と診断された219例の発症後15年目の腎生存率（腎不全になっていない患者の割合）は80%でした。治療研究によりカクテル治療、プレドニゾロン単独治療、柴苓湯治療、リシノプリル治療等が実施されるようになった、1990-2004年に診断された281例の腎生存率は99%と著明に改善しました。

この腎生存率の改善効果は、重症例で、よ



り明らかでした。1976-1989年に診断された63例の発症後13年目の腎生存率は68%でしたが、1990-2004年に診断された108例の腎生存率は97%と著明に改善していました。

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ました。

重症例はカクテル治療、軽症例は柴苓湯又はリシノプリルで治療します。

日本では、IgA腎症の治療として、扁桃摘出が施行されていますが、現時点において小児IgA腎症の治療として扁桃摘出を積極的に推奨する根拠は存在しません。今年、成人IgA腎症で、ステロイドパルス治療とステロイドパルス治療＋扁桃摘出の初めてのランダム化比較試験の結果が報告されました。扁桃摘出の効果は認めていません。

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
プレドニゾン＋アザチオプリンorミゾリピン＋ジビリダモール
＋ワファリンのカクテル治療
プレドニゾン: 2 mg/kg/day(分3)(最大 80 mg/日) x 1m
2 mg/kg/2days(分1) x 1m, 1.5 mg/kg/2days(分1) x 1m
1 mg/kg/2days(分1) x 21 m
アザチオプリン: 2 mg/kg/day(分1) x 24m 又は
ミゾリピン: 4 mg/kg/day(分2) x 24m
ジビリダモール: 6-7 mg/kg/day(分3)(最大 300mg/日) x 24m
ワファリン: トロンボテストが30-50%になる量を投与 x 24m

軽症例

柴苓湯: 体重>40Kg 3包 分3, 20-40Kg 2包 分2, <20Kg 2包 分2
リシノプリル: 0.4 mg/kg/day(分1)(最大 x 20mg/日) x 24m

図7. 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<http://www.jspn.jp/>)

「小児科診療 UP-to-DATE」

<http://medical.radionikkei.jp/uptodate/>