小児 IgA 腎症に対する Enalapril の効果について ——Dipyridamole との比較——

二宮 誠^{*1}・大川 俊哉^{*3}・清 保博^{*3}・中嶋 隆二^{*3}

中村 茂行^{*3}・桑畑 真人^{*3}・永松 省三^{*3}

宮田晃一郎^{*3}・徳永 正義^{*2}・武 弘道^{*1}

要 旨

小児 IgA 腎症18例に対して Angiotensin 変換酵素阻害剤である Enalapril または抗血小板剤である Dipyridamole を2年間投与し、尿所見および組織所見を比較検討した。Enalapril 投与群（E群）、Dipyridamole 投与群（D群）共に、軽症例は単独投与とし、中等症例には Prednisolone, Azathioprine, Heparin, Warfarin をそれぞれ併用した。

E群では尿所見の有意な改善を認め、組織所見で増悪の所見は認めず、急性病変の一部に有意な改善を認めた。D群では尿所見で改善は認めず、組織所見で細胞増殖スコアの有意な減少を認めたが、慢性病変と Chronicity Index の有意な増悪を認めた。2年の治療後、E群はD群に比し尿所見は改善し、組織障害も軽度であった。以上より小児 IgA 腎症に対して Enalapril は、Dipyridamole に比し有効である可能性が示唆された。

序 言

小児 IgA 腎症の治療において、進行性病変を有する早期症例に対してステロイドを含めた多剤併用療法をはじめとする積極的な治療が有効との報告が Preliminary study を含めて相次いでいるが、その後療法については未だ検討段階であるといえる。本症が上気道感染や妊娠などによる反復性、持続性の経過をとる場合も少なくない事を考えると、慢性病変を抑制しうる継続的基礎薬も望まれる。

Enalapril などの Angiotensin 変換酵素阻害剤（ACEI）は糸球体硬化の進展を抑制するという動物実験での報告や、糖尿病性腎症や巣状糸球体硬化症、IgA 腎症において蛋白尿を減少させるという成人での臨床報告がみられる。今回、Enalapril の小児 IgA 腎症に対する有用性を、従来広く用いられている Dipyridamole と比較検討したので報告する。

対象および方法

（1）対象

鹿児島大学および関連病院で初回腎生検され、鹿児島市立病院病理で IgA 腎症と診断された15歳以下の症例のうち、巣状増殖性変化のみの軽症例と、びまん性増殖性変化を認め、かつ半月体が50%未満である中等症例とを対象とした。軽症例と中等症例はさらに、それぞれ Enalapril 投与群（E群）と、Dipyridamole 投与群（D群）に無作為に分けた。

（2）治療前患者背景

鹿児島市立病院

^{*1}小児科, ^{*2}病理

（〒892 鹿児島市加治屋町20-17）

^{*3}鹿児島大学医学部小児科

Effects of Enalapril in children with IgA Nephropathy

^{*1}Makoto Ninomiya, ^{*3}Toshiya Ohkawa, ^{*3}Yasuhiro Kiyoshi, ^{*3}Ryuji Nakashima, ^{*3}Shigeyuki Nakamura, ^{*3}Masato Kuwahata, ^{*3}Shozo Nagamatsu, ^{*3}Koichiro Miyata, ^{*2}Masayoshi Tokunaga, ^{*1}Hiromichi Take

^{*1}Department of Pediatrics and ^{*2}Department of pathology, Kagoshima City Hospital, ^{*3}Department of Pediatrics, Kagoshima University School of Medicine

Key Words : IgA 腎症
治療

Enalapril

Dipyridamole

表1 IgA 腎症治療プロトコール

A. Minimal & Focal Mesangial Proliferation : 軽症例		
プロトコール1	Enalapril	投与群 (24カ月)
プロトコール2	Dipyridamole	投与群 (24カ月)
B. Diffuse mesangial proliferation		
Crescents<50% : 中等症例		
プロトコール3	プレドニゾン+アザチオプリン+Enalapril+抗凝固剤 (ヘパリン4週→ワーファリン23カ月)	
プロトコール4	プレドニゾン+アザチオプリン+Dipyridamole+抗凝固剤 (ヘパリン4週→ワーファリン23カ月)	

Enalapril投与法

体重により下記のように投与

- 25kg未満 : 1.25mg/日(分1、朝食後、経口) から開始し、副作用なければ、
2週後に2.5mg/日に増量24ヶ月。
- 25kg～50kg未満 : 2.5mg/日(分1、朝食後、経口) から開始し、副作用なければ、
2週後に5mg/日に増量24ヶ月。
- 50kg以上 : 2.5mg/日(分1、朝食後、経口) から開始し、副作用なければ、
2週後に5mg/日に増量、更に2週間後に7.5mg/日に増量24ヶ月。

各治療群の治療前患者背景として、年齢、血尿、蛋白尿、血清総蛋白、血清尿素窒素 (BUN)、血清クレアチニン (Cr)、血清 IgA 値、クレアチニンクリアランス (CCr)、観察期間 (日数) について検討した。

(3) 治療プロトコール

軽症例は Enalapril または Dipyridamole 単独投与とし、中等症例については小児 IgA 腎症治療研究会のカクテル療法¹⁾に準じて Prednisolone, Azathioprine, Heparin, Warfarin を併用した。Enalapril の投与法は体重により初回投与量を決めて表1のように漸増した。

(4) 尿所見の評価

尿定性所見を、- : 0, ± : 1, + : 2, 2+ : 3, 3+ : 4 に置き換えて、2年間の治療期間前後で全症例について検討した。

(5) 腎組織所見の評価

活動性病変として細胞性半月体、分節性増殖、全葉性増殖、間質浸潤について、また慢性病変として線維性半月体、分節性硬化、全葉性硬化、尿細管間質病変 (尿細管の硬化萎縮、間質の線維化) について以下のように検討した。

①各組織病変の全糸球体ないし全尿細管に対する比率 (%)

②Andreoli らの半定量評価法²⁾に準じて評価した活動性スコア (Activity Scores) および慢性スコア (Chronicity Scores)

③Andreoli らの半定量評価法に準じて評価した Activity Index (AI) および Chronicity Index (CI)

表2 Activity and Chronicity Scores (kidney biopsy spesimens)

1. Activity Index (maximum=9)

Crescent formation	0%=0 1-20%=1 21-50%=2 >50%=3
Mesangial proliferation	0~3
Interstitial mononuclear cell infiltration	0~3

2. Chronicity Index (maximum=12)

Fibrous crescents	0%=0 1-20%=1 21-50%=2 >50%=3
Segmental sclerosis	
Global sclerosis	
Tubular atrophy / Interstitial fibrosis	0~3

(表2)

以上の項目について、

E群あるいはD群それぞれに治療前と治療後とを比較検討した。さらにE群の治療後とD群の治療後とを比較検討した。

(6) 検定

尿所見と腎組織像の比率は paired t test で行い、腎組織像のスコアについては同一群の治療前後は一標本の Wilcoxon t test を用い、両群の差の検定は二標本の Wilcoxon t test を用いた。

結 果

(1) 治療前患者背景

表3 患者背景（1） 全症例

	Enalapril群	Dipyridamole群	T test
症 例 数 (例)	8	10	
性 (M : F)	3 : 5	4 : 6	
年 令 (Y)	11.63±2.61	12.86±1.94	NS
血 尿	3.75±0.43	3.10±1.22	NS
蛋 白 尿	1.88±1.45	1.40±1.28	NS
蛋白尿 (g / 日)	0.13±0.18	0.34±0.39	NS
総蛋白(g/100ml)	6.88±0.54	6.42±0.70	NS
BUN (mg/100ml)	13.51±2.60	11.25±2.36	NS
Cr (mg/100ml)	0.53±0.21	0.51±0.12	NS
IgA (mg/100ml)	320.50±93.75	262.40±65.58	NS
Ccr (ml / min)	101.91±28.30	116.89±38.01	NS
観察期間 (日) (発見～治療)	349.63±250.07	683.20±829.0	NS

表4 患者背景（2） 軽症例

	Enalapril群	Dipyridamole群	T test
症 例 数 (例)	4	4	
性 (M : F)	1 : 3	2 : 2	
年 令 (Y)	11.43±2.77	14.33±1.17	NS
血 尿	3.75±0.43	2.25±1.48	p<0.1
蛋 白 尿	2.5±0.87	0.50±0.87	p<0.02
蛋白尿 (g / 日)	0.05±0.03	0.13±0.11	NS
総蛋白(g/100ml)	6.85±0.70	6.85±0.74	NS
BUN (mg/100ml)	13.10±2.04	11.43±1.92	NS
Cr (mg/100ml)	0.45±0.05	0.50±0.10	NS
IgA (mg/100ml)	266.25±51.37	282.50±95.89	NS
Ccr (ml / min)	96.35±33.75	133.98±45.31	NS
観察期間 (日) (発見～治療)	148.00±40.50	1011.50±1172.92	NS

表5 患者背景（3） 中等症例

	Enalapril群	Dipyridamole群	T test
症 例 数 (例)	4	6	
性 (M : F)	2 : 2	2 : 4	
年 令 (Y)	11.84±2.43	11.88±1.72	NS
血 尿	3.75±0.43	3.67±0.47	NS
蛋 白 尿	1.25±1.64	2.00±1.15	NS
蛋白尿 (g / 日)	0.20±0.23	0.48±0.45	NS
総蛋白(g/100ml)	6.90±0.32	6.13±0.49	p<0.05
BUN (mg/100ml)	13.93±3.00	11.13±2.60	NS
Cr (mg/100ml)	0.60±0.27	0.52±0.13	NS
IgA (mg/100ml)	374.75±95.14	249.00±24.28	NS
Ccr (ml / min)	107.48±20.01	105.50±26.73	NS
観察期間 (日) (発見～治療)	551.25±205.23	464.33±329.5	NS

軽症例と中等症例を併せた全症例のE群およびD群の患者背景を示す。E群は軽症例4例と中等症例4例から成る8例で、D群は軽症例4例と中等症例6例から成る10例である。年齢、血尿、蛋白尿、血清総蛋白、BUN、Cr、血清IgA値、CCr、観察期間（日数）、において両群間に差は認めなかった（表3）。

軽症例のE群およびD群の治療前患者背景を示す。E群はD群に比し尿潜血スコアが軽度高値（ $P<0.1$ ）で、尿蛋白スコアも有意に高値（ $P<0.02$ ）であったが、その他の項目は両群間に差は認めなかった（表4）。

中等症例のE群およびD群の治療前患者背景を示す。D群はE群に比し血清総蛋白が有意に低値であった（ $P<0.05$ ）が、その他の項目は両群間に差は認めなかった（表5）。

（2）尿所見（図1）

1）全症例

治療前には、尿蛋白、尿潜血スコアはE群とD群との間に有意差を認めなかった。

E群8例では、尿蛋白スコアは治療前 1.89 ± 0.48 が治療後 0.22 ± 0.22 に有意に減少（ $P<0.01$ ）し、尿潜血スコアも治療前 3.67 ± 0.17 が治療後 0.56 ± 0.38 に有意に減少（ $P<0.001$ ）した。D群10例では尿蛋白スコアは治療前 1.40 ± 0.43 が治療後 1.10 ± 0.48 で有意な変化を認め

ず、尿潜血スコアは治療前 3.10 ± 0.41 、治療後 1.90 ± 0.53 で軽度の減少傾向（ $P<0.1$ ）を認めたが、有意で

図1

はなかった。

治療後の両群間の差異は、尿蛋白および尿潜血スコアにおいて両群間に有意差はなかったが、E群がD群に比し低い傾向にあった ($P < 0.1$)。

以上より、全症例においては、D群では尿潜血の軽度減少傾向のみであったのに対し、E群では尿蛋白、尿潜血共に有意に改善した。また治療後の両群を比較するとE群がD群に比し軽度の改善傾向をみた。

2) 軽症例

治療前には、尿潜血スコアはE群 3.75 ± 0.43 、D群 2.25 ± 1.48 で、E群はD群より軽度の高値であり ($P < 0.1$)、尿蛋白スコアはE群4例 2.5 ± 0.87 、D群 0.5 ± 0.87 で、E群がD群に比し有意に高値であった。

E群では、尿蛋白スコアは治療前 2.50 ± 0.87 が治療後 0.00 ± 0.00 に有意に減少 ($P < 0.02$) し、尿潜血スコアも治療前 3.75 ± 0.43 が治療後 1.25 ± 1.30 に有意に減少 ($P < 0.05$) した。

D群4例では、尿蛋白スコアは治療前 0.50 ± 0.87 が治療後 1.50 ± 1.66 で、尿潜血スコアも治療前 2.25 ± 1.48 が治療後 1.75 ± 1.48 であり、有意な変化は認めなかった。

治療後の両群の比較では尿蛋白スコアも尿潜血スコア

もE群とD群との間に有意差は認めなかった。

以上より軽症例においては、E群では尿蛋白、尿潜血共に有意な改善を認めたのに対し、D群では尿蛋白、尿潜血共に有意な改善を認めなかった。また治療前はE群はD群に比し尿蛋白は有意に高値であったにもかかわらず、治療後はE群は改善しD群と有意差を認めなかった。

3) 中等症例

治療前には、尿蛋白、尿潜血スコアはE群とD群との間に有意差を認めなかった。

E群4例では、尿蛋白スコアは治療前 1.25 ± 1.89 が治療後 0.00 ± 0.00 に減少したが、有意ではなかった。尿潜血スコアは治療前 3.75 ± 0.50 が治療後 0.00 ± 0.00 に有意に減少 ($P < 0.001$) した。

D群6例では尿蛋白スコアが治療前 2.00 ± 1.26 で治療後 0.83 ± 1.33 と軽度の減少傾向 ($P < 0.1$) を認めた。尿潜血スコアは治療前 3.67 ± 0.52 が治療後 2.00 ± 1.79 で軽度の減少傾向 ($P < 0.1$) を認めたが、有意ではなかった。

治療後の両群間の差異は、尿蛋白スコアにおいては認めず、尿潜血スコアはE群 0.00 ± 0.00 に対してD群 2.00 ± 1.79 であり、E群がD群に比し低い傾向にあった ($P < 0.1$)。

以上より中等症例においては、D群では尿蛋白、尿潜血共に軽度の改善傾向のみであったのに対し、E群では尿蛋白の軽度の改善傾向のみでなく、尿潜血の有意な改善も認めた。また治療後の両群を比較するとE群がD群に比し軽度の改善傾向をみた。

(3) 組織所見

対象症例のうち軽症例D群4例のうち3例で治療後の再生検を得られず、それらの症例が関与する以下の組織学的検討は行えなかった。

①軽症例D群の治療前後の比較

②軽症例治療後のE群とD群との比較

③全症例D群の治療前後の比較

④全症例治療後のE群とD群との比較

従って全症例と軽症例についてはE群の治療前後の比較、中等症例については各群の治療前後との比較、さらに治療後のE群とD群との比較を行った。

1) 全症例

(a) 活動性病変・Activity Index (図2)

E群8例において全葉性増殖は治療前 19.38 ± 21.50 が、治療後 0.75 ± 2.12 に、有意に減少した ($P < 0.05$)。その他の項目は有意な変化は認めなかった。

(b) 慢性病変・Chronicity Index (図3)

図2 全症例

図3 全症例

E群8例においてはすべての項目で有意な変化は認めなかった。

2) 軽症例

(a) 活動性病変・Activity Index (図4)

E群4例において分節性増殖は治療前 $54.50 \pm 7.30\%$ が、治療後 $27.25 \pm 20.29\%$ となり、軽度の減少傾向を認めた ($p < 0.1$)。その他の項目は有意な変化は認めなかった。

(b) 慢性病変・Chronicity Index (図5)

E群4例においてはすべての項目で有意な変化は認めなかった。

3) 中等症例

(a) 活動性病変・スコア, Activity Index (図6)

E群4例において活動性病変あるいは活動性スコア, Activity Index のいずれの項目も治療前後で有意な変化は認めなかった。

D群6例においては全葉性増殖は治療前 52.60 ± 27.65 が、治療後 22.00 ± 4.90 に軽度減少する傾向を認めた ($p < 0.1$)。また細胞増殖スコアは治療前 2.60 ± 0.55 が、治療後 1.40 ± 0.55 に有意に減少した ($p < 0.05$)。

治療後の両群を比較すると、全葉性増殖はE群が

図4 軽症例

図5 軽症例

0.00±0.00であるのに対して、D群は22.00±4.90であり、E群がD群に比し有意に低値 ($P < 0.001$) であった。間質浸潤スコアはE群が0.00±0.00であるのに対して、D群は0.60±0.55であり、E群はD群に比し低値である傾向を認めた ($P < 0.1$)。Activity Index もE群が1.25±0.50であるのに対して、D群は2.20±0.84であり、E群はD群に比し低値である傾向を認めた ($P < 0.1$)。

(b) 慢性病変・スコア, Chronicity Index (図7)

E群4例において慢性病変あるいは慢性スコア, Chronicity Index のいずれの項目も治療前後で有意な変化を認めなかった。

D群6例においては、線維性半月体は治療前0.58±1.30が、治療後2.84±2.92に、軽度増加する傾向を認めた ($P < 0.1$)。全葉性硬化は治療前0.58±1.30が、治療後4.86±3.80に、軽度増加する傾向を認めた ($P < 0.1$)。尿細管間質病変は治療前0.0±0.0が、治療後1.3±0.97に、有意に増加した ($P < 0.05$)。全葉性硬化スコアは治療前0.20±0.45が、治療後0.80±0.45に、軽度増加する傾向を認めた ($P < 0.1$)。尿細管間質スコアも治療前0.0±0.0が、治療後0.60±0.55に、軽度増加する傾向

図6 中等症例

図7 中等症例

を認めた ($P < 0.1$)。さらに Chronicity Index は治療前 0.40 ± 0.89 が、治療後 2.20 ± 1.30 に、有意に増加した ($P < 0.05$)。

治療後の両群を比較すると尿細管間質病変は E 群で 0.13 ± 0.25 に対して、D 群 1.30 ± 0.97 であり、E 群が D 群に比し軽度低値である傾向にあった ($P < 0.1$)。尿細管間質病変スコアは E 群 0.0 ± 0.0 に対して、D 群 0.60 ± 0.55 で、E 群が D 群に比し軽度低値である傾向にあった ($P < 0.1$)。

考 案

小児 IgA 腎症の治療において、進行性病変を有する早期症例に対しては近年ステロイドを含む多剤併用療法¹³⁾、パルス療法⁴⁾、線溶療法⁵⁾、血漿交換療法⁶⁾などの積極的な治療により良好な成績の報告が相次いでいるが、その後療法については未だ検討段階であるといえる。このような積極的な治療をすでに終えた症例のみでなく、進行性病変が少ないために強力な治療の適応に到らない症例においても、上気道感染や妊娠などを契機とする小増悪を繰り返しているうちに硬化性病変が徐々に増加していく危険性をはらんでいる。

従ってこのような症例に対しては、前述の強力な治療でなく経口投与で長期継続が可能な基礎的治療薬が望まれる。

ACEI の降圧作用以外に関する臨床報告は、1985年に Hotta ら⁷⁾が糖尿病性腎症患者に投与して尿蛋白の減少を認めたと報告し、また、1989年に Feriozzi ら⁸⁾が高血圧を有する成人 IgA 腎症患者において腎不全への移行を抑制したと報告している。Anderson ら⁹⁾は動物実験により、ACEI による血行動態の変化が糸球体内圧低下作用をもたらす、糸球体硬化の進行を抑制し尿蛋白を減少させるとしたが、それに対しては、Fogo ら¹⁰⁾はやはり動物実験で、糸球体内圧の上昇は必ずしも腎硬化を促進しなかったと反論している。一方このような血行動態とは別に、Remuzzi ら¹¹⁾は IgA 腎症患者に対する ACEI の作用を Dextran clearance で検討し、ACEI は糸球体基底膜の size selective 機能を増強させることによって、尿蛋白を減少させていると述べており、Orth ら¹²⁾はヒト成人のメサングウム細胞培養によりアンギオテンシン II がメサングウム細胞の肥大と増殖を促進させることを報告している。Bakris ら¹³⁾は同じくヒトメサングウム細胞培養で ACEI がメサングウム増殖を抑制することを報告している。

今回の我々の検討では、軽症例では E 群は、D 群に比し尿蛋白スコアも、尿潜血スコアも有意に高値であった

が、D 群には尿蛋白残存例があったにもかかわらず、E 群は著明に改善した。また組織学的検討では、E 群軽症例において、有意差はないものの分節性増殖の軽度の改善を認めた。ただ IgA 腎症軽症例つまり巣状増殖性変化のものでは自然軽快も多いことは知られており、軽症例については自然経過である可能性も否めない。今回我々は軽症例について無治療群を設定しなかった事、また Enalapril との対照薬として Dipyridamole を投与した E 群で再生検をほとんど得られなかったために、軽症例についての Enalapril 単独投与の組織学的な評価は得られなかった。全症例 E 群でも、いくつかの活動性病変のうち、全葉性増殖の有意な改善を認め、また慢性病変の増悪も認めなかった。一方中等症例においては、活動性病変に関しては、治療前後で E 群では有意な変化は認めず、D 群で細胞増殖スコアの有意な減少を認めた。また治療後の両群の比較では D 群に比し E 群が全葉性増殖は有意に低値であった。さらに慢性病変に関しては D 群では有意な増悪が一部に認められたのに対して、E 群では増悪傾向も認めず、慢性病変の抑制効果が示唆された。

経過中において血圧、BUN、Cr、血清総蛋白、IgA、CCr については両群共に有意な変化は認めず、副作用を認めなかった。今回の検討は少数例での検討であり、今後多数例での検討が望まれる。

結 語

小児 IgA 腎症に対して、Enalapril は、強力な抗細胞増殖作用は望めないが、尿所見の改善や慢性病変抑制効果と軽度の細胞増殖抑制効果が期待され、中等症以上の症例に対しては他の強力な積極的な治療と併用する 1 剤として、また後療法として Dipyridamole に比し、有用である可能性が示唆された。

文 献

- 1) 吉川徳茂, 伊藤 拓: 小児科領域での進歩 腎と透析 34: 67-70, 1993.
- 2) Sharon P. Andreoli and Jerry M Bergstein: Treatment of IgA nephropathy in children. *Pediatric Nephrology* 3: 248-253, 1989.
- 3) Murakami K., Yoshioka K., Akano N., Takemura T., Okada M., Aya N., Hino S., Miyazato H., Yagi K., Maki S.: Combined therapy in children and adolescents with IgA nephropathy. *Jpn J Nephrol* 36: 38-43, 1994.
- 4) Yoshimura M, Kida H, Saito Y, Takaeda M, Sugioka G: Effects of methylprednisolone pulse therapy on progressive IgA nephropathy. *Nippon Jinzo Gakkai shi* 33: 8, 761-768, 1991.
- 5) 高橋昌里, 中条小織: Pulse Urokinase 療法が奏功した半月体形成性 IgA 腎症の 1 例. 小児腎不全研究会誌 13: 46-49,

- 1993.
- 6) 角田由理：小児 IgA 腎症に対する血漿交換療法の効果－A retrospective study－. 日腎誌 37 : 238-246, 1995.
 - 7) Hotta O, Taguma Y, Kurosawa K, Sudo K, Horigome I : Early intensive therapy for clinical remission of active IgA nephropathy, a three year follow-up study. Jpn J Nephrol 35 : 967-973, 1993.
 - 8) Feriozzi S, Pierucci A, Roscia E, Cinotti GA and Pecci G : Angiotensin converting enzyme inhibition delays the progression of chronic renal failure in hypertensive patients with immuno-globulin A nephropathy. J Hypertension 7 (suppl 7) : 63-64, 1989.
 - 9) Anderson S, Rennke HG and Brenner BM : Therapeutic advantage of converting enzyme inhibitors in arresting progressive renal disease associated with systemic hypertension in the rat. J Clin Invest 77 : 1993-2000, 1986.
 - 10) Fogo A, Yoshida Y, Glick AD, Homma T, Ichikawa I : Serial micropuncture analysis of glomerular function in two rat models of glomerular sclerosis. J clin invest 82 : 322-330, 1988.
 - 11) Remuzzi A, Peticucci E, Ruggenti P, Mosconi L, Limonta M and Remuzzi G : Angiotensin converting enzyme inhibition improves glomerular size-selectivity in IgA nephropathy. Kidney Int 39 : 1267-1273, 1991.
 - 12) Orth SR, Weinreich T, Bonisch S, Weich M and Ritz E : Angiotensin II induces hypertrophy and hyperplasia in adult human mesangial cells. Exp Nephrol 3 (1) : 23-33, 1995.
 - 13) Bakris GL and Re RN : Endothelin modulates angiotensin II -induced mitogenesis of human mesangial cells. Am J Physiol 264 : 937-942, 1993.