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

奥川 敬祥^{*1}・早川 広史^{*1}・大久保総一郎^{*1}
冠木 直之^{*1}・富沢 修一^{*2}・内山 聖^{*1}

要 旨

ヘパリンを併用した抗凝固・ステロイド療法を施行した小児 IgA 腎症症例49名、平均年齢 12.7 ± 2.8 歳を対象とした。対象を治療後尿蛋白消失群と治療後尿所見持続群の2群に分類し、それぞれの臨床的、組織学的特徴を後方視的に検討した。病理組織は、急性期と慢性期の2つに分け、それぞれを管内、管外、間質性病変の3つに分けてスコア化して評価した。結果、急性期スコアが高くても発症1年以内であれば治療効果が期待できることを確認した。また、尿所見持続群では、発見から腎生検までの期間と組織スコアとの間に有意な相関を認めた。時間経過と共に組織スコアが増悪することから、早期診断、早期治療の重要性を確認した。治療前後で再生検した14症例では、急性期スコアの有意な改善を認めた。使用した IgA 腎症組織スコアは、治療選択基準、治療方法の有効性を比較検討するのに有用であり、予後の推定にも有用であると思われた。

序 言

IgA 腎症は、本邦の小児期原発性糸球体疾患の中で最も頻度の高い疾患であり、慢性腎不全、透析への進行例が約10～30%に認められるなど予後の楽観できない疾患である¹⁾²⁾。しかし、本症の発症機序はなお明らかではなく、有効な治療方法も確立されていないのが現状である。本症に対する治療として、ステロイド療法の有効性が相次いで報告されている³⁾⁴⁾。また最近では、小児期発症早期治療例に関する報告も散見されるようになった⁵⁾⁶⁾。私たちは、1988年から学校検尿などによる早期発症例を中心に、ヘパリン持続静注療法を併用した抗凝固・ステロイド療法 (HS 療法) を施行し、良好な治療成績を得ている。今回、HS 療法を施行した小児期発症 IgA 腎症症例をその治療効果から2群に分類し、それぞれの臨床的、組織学的背景、予後、治療適応基準などを検討した。

対象および方法

1988年1月から1994年3月までの6年3ヵ月間に新潟大学小児科および国立療養所新潟病院で腎生検した患児のうち、蛍光抗体法で IgA 腎症と診断した症例は77例 (男児44例、女児33例) であった。1988年1月から1992年3月までの症例は、組織や症状に合わせて、主にステロイド単独療法やヘパリン、エンドキサンなどとの併用療法を、軽症例では抗血小板剤単独療法などを適時選択した。1992年4月以降は、継続して早朝尿蛋白を認める

^{*1}新潟大学医学部小児科
(〒951 新潟市旭町通1番町757番地)

^{*2}国立療養所新潟病院小児科

Effects of Heparin-Steroid therapy in children with IgA Nephropathy

Takayoshi Okugawa, Hiroshi Hayakawa, Souichiro Okubo, Naoyuki Kabuki, Shuuichi Tomizawa, Makoto Uchiyama

^{*1}Department of Pediatrics, Niigata University School of Medicine

^{*2}Department of Pediatrics, National Sanatorium Niigata Hospital

Key Words : IgA 腎症

抗凝固療法

ヘパリン治療

ステロイド治療

腎生検

表 1

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 0123 白血球細胞浸潤 01 管内増殖性病変 01 メサンジオリシス 01 糸球壊死、フィブリン血栓 01 B. 管外性病変. 10 細胞性半月体 012345 繊維細胞性半月体 0123 炎症細胞浸潤、滲出物 01 基底膜破綻 01 C. 尿細管間質病変. 5 間質浮腫 012 炎症細胞浸潤 012 尿細管炎 01	A. 管内性病変. 6 メサンジウム基質 0123 メサンジウム嵌入 (二重化) 01 糸球虚脱 01 巣状硬化 01 B. 管外性病変. 10 ボウマン嚢との癒着 012 繊維性半月体、偽尿細管化 0123 硝子化糸球体 012345 C. 尿細管間質病変. 5 尿細管萎縮 012 間質繊維化 012 血管硬化 01

図1 ヘパリン・ステロイド療法の概要

症例や組織学的変化を示す症例には、HS 療法を早期に積極的に施行した。これらの症例の中で今回、以下に示すヘパリンを併用した抗凝固・ステロイド療法を施行した症例、さらに治療後12カ月間以上経過観察できた49症例を対象とし、その有効性を後方視的に検討した。また、治療後2年以上の経過を経た14症例で再生検を施行し、前後で組織像を比較検討した。

1. 対象49例の概要は、男児29例、女児20例、腎生検時年齢6~17歳 (12.7 ± 2.8 歳)、観察期間16~90カ月 (50.4 ± 16.8 カ月)、観察糸球体数6~35個であった。

2. 患児の腎病理組織は、Andreori ら⁷⁾のIgA 腎症組織分類に基づき、急性期所見と慢性期所見の2つに分けた。さらに Shigematsu ら⁸⁾の考えに基づき、それぞれを管内、管外、間質病変の3つに分けて評価し、その合計を急性期スコア (Acute Index) と慢性期スコア (Chronicity Index) としてスコア化し、21点満点の整

数で表した (表1)。

3. ヘパリン・ステロイド療法の概略を示す (図1)。当初ヘパリン200~400単位/kg/日で導入し、APTT50秒前後を目標に4週間持続静注で継続した。ヘパリン中止後、トロンボテスト40~60%を目標にワーファリンを服用し、抗凝固療法を継続した。また、プレドニゾロンを0.9~1.1mg/kg/日で第2週目から服用開始した。その後プレドニゾロンは1カ月単位で漸減し、6カ月前後で0.5mg/kg/日まで減量した後隔日投与に切り替えた。

4. 持続する尿蛋白がIgA 腎症の予後不良因子の1つとして知られている^{9)~11)}。そこで対象49例をHS療法の治療効果により以下のように2群に分類した。

A. 治療有効群 (以下E群): HS療法著効群および有効群で、HS療法後3カ月以内に早朝尿蛋白が30mg/dl未満に減少し、この状態が少なくとも6カ月以上継続した症例 (38例)。

表2 HS 療法治療効果により分類した両群の内訳

	年齢	性比	観察糸球体数	腎生検までの期間	腎生検時 早朝尿蛋白量	血清 Ig A 値
E群	12.9±2.5	1.9 : 1	14.7±7.5	1.4±1.7	132.5±80.5 **	251.2±92.7
N群	11.9±3.7	0.8 : 1	16.7±12.2	2.3±2.5	241.0±192.4	264.4±129.1

(**・p<0.01, Mann-Whitney U検定、E群vs.N群)

表3 両群の急性期・慢性期組織スコアの比較

	AIx	管内性	管外性	間質性	CIx	管内性	管外性	間質性
E群	2.0±1.9 **	1.4±1.5 **	0.4±0.7 *	0.2±0.5	2.2±2.0 **	1.1±1.0 **	0.8±1.1	0.2±0.5
N群	5.6±3.1	3.9±1.7	1.5±1.4	0.2±0.4	4.6±1.9	2.9±1.0	1.0±0.7	0.7±0.9

(**・p<0.01, *・p<0.05, Mann-Whitney U検定、E群vs.N群)

図2 両群の治療中の早朝尿蛋白量の推移

0, 1, 3, 6, 12, 24カ月すべての観察経過でN群の早朝尿蛋白量はE群より高値であった。(p<0.01, Mann-Whitney U test)

B. 治療後尿所見持続群 (以下N群) : HS 療法後、尿所見は軽減したが、早朝尿蛋白が完全には消失せず (尿蛋白30mg/dl以上)、治療後も尿所見が持続した群、あるいは、いったん尿蛋白が消失したが、6カ月以内に30mg/dl以上に再燃した症例 (11例)。

HS 療法後、尿所見が改善しなかったり、逆に悪化したりした症例は皆無であった。これら2群の臨床的、組織学的背景、予後、治療適応基準などを比較検討した。なお、学校検尿での発見例は全49例中37例 (75.5%)、E群38例中31例 (81.6%)、N群11例中6例 (54.5%) で、それぞれ全体の半数以上を占めていた。

5. 2年間以上の経過後、再生検を施行できた14症例では、前後で組織像を比較検討した。

6. 統計学的検討は、unpaired t検定、 χ^2 検定、Mann-Whitney U検定、Spearman rank相関検定、Wilcoxon検定などを用い、危険率5%未満を有意とした。

成績

1. E群, N群について年齢, 性比, 平均観察糸球体数, 発見から腎生検までの期間, 腎生検時早朝尿蛋白量, 血清IgA値, Acute Index (AI), Chronicity Index (CI) スコアおよびそれぞれの管内性病変, 管外性病変, 間質病変などを比較検討した (表2, 3)。年齢, 平均観察糸球体数, 発見から腎生検までの期間, 血清IgA 値には両群間で有意差を認めなかった。N群は、E群との比較で腎生検時早朝尿蛋白量, AI, CI 両スコア値, 両スコアの管内性病変スコア値, および CI スコアの管外性病変スコア値が有意に高値を示した (CI スコアの管外性病変スコア値のみp<0.05, その他はいずれもp<0.01, Mann-Whitney U 検定)。また、対象49例の性比では、1.9 : 1で男児の割合が有意に多かったが (p<0.05, χ^2 検定), HS 療法後尿所見持続群では0.8 : 1と女児の割合が多かった。

2. E群, N群, それぞれの治療後の早朝尿蛋白量の推移を比較検討した (図2)。E群は、N群との比較で0, 3, 6, 9, 12, 24カ月時すべての観察経過で有意な早朝尿蛋白量の低値を示した (いずれもp<0.01, Mann-Whitney U 検定, 24カ月時では、観察可能であった症例のみ検討した)。

3. AIスコアとCIスコアとの関係を示した (図3)。

図3 AIx と CIx との関係

AIx ≥ 7 , CIx ≥ 5 の症例はすべて HS 療法後尿所見持続群で占められている。

- E群：H S療法有効群
- N群：H S療法後尿所見持続群

図4 発見から腎生検までの期間と AIx との関係

N群では、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する傾向にあった ($p < 0.05$, Spearman rank 相関検定)。

両スコアが高くなるにつれて、N群の割合が増加する傾向にあった。特に AI スコア 7 点以上かつ CI スコア 5 点以上の両スコアが高値を示した症例はすべて N 群で占められていた。両スコアが増加すると HS 療法の効果が期待しづらくなるものと考えられた。

4. 最初の尿所見発見時から腎生検までの期間 (RBY) と AI, CI それぞれのスコアとの関連を期間を 2 年半以内に限定して検討した (図 4, 5)。AI スコ

- E群：H S療法有効群
- N群：H S療法後尿所見持続群
- ... CIx-RBY
($P < 0.05$) Spearman Rank correlation test

図5 発見から腎生検までの期間と CIx との関係

N群では、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する傾向にあった ($p < 0.05$, Spearman rank 相関検定)。

表4 再生検症例の治療前後の組織スコアの比較

	治療前	治療後	検定
AIx	2.4 ± 1.6	1.4 ± 1.0	$p < 0.05$
CIx	3.4 ± 1.8	3.2 ± 2.5	N.S

(Wilcoxon signed-ranks test $n=14$)

アでは、RBY が 1 年以内の 17 症例中 N 群は 4 例のみであり、N 群の割合は少なかった。RBY を 2 年半に限ると CI スコアが 5 点以上のものは 9 例中 8 例が N 群であった。さらに、N 群では、AI, CI 両スコア共に RBY が長くなるにつれて有意にスコアが増加する傾向にあった ($p < 0.05$, Spearman rank 相関検定)。

5. HS 療法を施行した全 49 例の内、治療後 2 年間以上の経過を経て再生検を施行した 14 症例 (E 群 7 例, N 群 7 例, 初回腎生検から再生検までの平均期間 3.2 ± 1.1 年) で前後の組織スコアを比較した。AI スコアでは、 2.4 ± 1.6 から 1.4 ± 1.0 と有意な改善を認めた ($p < 0.05$, wilcoxon 検定)。CI スコアは、 3.4 ± 1.8 から 3.2 ± 2.5 と治療前後で有意な変化を認めなかった (表 4)。また、HS 療法後、血清クレアチニン値の上昇など腎機能低下例は現在 1 例も認めていない。

考 案

IgA 腎症は、本邦の小児期発症の原発性糸球体腎炎

の中で最も頻度の高い疾患であり、その約3割を占めるといわれる。当初臨床的には、予後は良好であると考えられていたが、その後の報告¹⁾²⁾で慢性腎不全、透析への進行例が約10～30%に認められるなど、予後は楽観視できないことが分かってきた。最近、学校検尿発見例などによる、小児期発症の早期治療例に関する報告も散見されるようになった⁵⁾⁶⁾。

今回、小児期発症 IgA 腎症の早期治療例を対象とし、ヘパリンを併用した抗凝固・ステロイド療法の有効性を後方視的に検討した。治療効果により対象を2群に分類したが、HS 療法後尿所見持続群であるN群では、1988年から1991年までに発症し、HS 療法開始までに比較的長い時間を要した症例が多かった。HS 療法が著効、あるいは有効であったE群は、同療法を早期に積極的に施行していた1992年以降の症例が多かった。また血尿については特に検討しなかったが、E群のほとんどの症例で微小血尿を含めて、血尿は消失した。N群の症例では微小血尿を残す者が多く見られた。なお、患児たちは毎年学校検尿を受診しており、前年の学校検尿では異常所見のないことを確認されていることから、発症時期は全例、発見時からおおむね1年以内と考えられた。

今回の検討で、N群はE群よりAI、CI 両スコア値、両スコアの管内性病変スコア値、およびCI スコアの管外性病変スコア値が有意に高値を示し、組織スコアが増加するとHS 療法の効果が期待しづらくなることが示唆された。さらに、AI スコアとCI スコアとの関係では、両スコアが高くなるにつれて、HS 療法後尿所見持続群の割合が増加していた。特に、AI スコア7点以上かつCI スコア5点以上の症例はすべてN群で占められており、両スコアが増加するとHS 療法の効果が期待しづらくなるものと考えられた。

RBV と各スコアとの関連をみると、AI スコアでは、RBV が1年以内では、N群の割合は少なかった。また、AI スコアが高値でも治療有効例があり、RBV (概ねHS 療法開始までの期間) が短期間であれば、AI スコアが高くてもHS 療法の効果が期待できるものと判断された。CI スコアでは、RBV を2年半に限ると5点以上の高得点症例は、ほとんどがN群で占められた。さらにN群では、AI スコアとCI スコア共にRBV が長くなるにつれて有意にスコアが増加していた。以上から、1年後にはE群が、N群に進行することが示唆され、早期発見、早期治療の重要性が確認された。RBV (およそHS 療法開始まで) が1年以内である場合に、両スコアが低い症例に、HS 療法の効果が期待できるものと考えられた。なお、RBV を2年半以上まで検討した

場合には、生検までの期間が長くなるにつれてスコアが増加する傾向は認められなかった。これは、RBV が2年半以上の症例では、尿所見やその他の臨床症状が軽度なために早期に腎生検を施行されなかった症例が含まれるなどの偏りが関与しているためではないかと考えられた。

HS 療法前後の組織スコアを比較したところ、AI スコアではN群を含めて有意な改善を認め、本療法の有効性が示唆された。

近年、IgA 腎症に対するステロイド治療の有効性について種々の報告³⁾⁴⁾がなされている。ステロイド療法は、phospholipase A₂活性を阻害し、プロスタグランジン、トロンボキサン、ロイコトリエンの産生を阻止することにより抗炎症作用を有する。また、糸球体局所で、好中球やマクロファージが毛細血管壁に集積・粘着するのを防止し、コラゲナーゼなどの蛋白分解酵素の遊離を抑制して、糸球体基底膜の破壊を阻止する。その他、半月体新生の抑制作用、免疫抑制作用などの機序を介して糸球体障害に対して有効であると考えられている⁵⁾。しかし、その一方で凝固系の亢進が糸球体硬化を促す可能性が懸念される。この点で、ヘパリンは、アンチトロンビンIIIを活性化し、トロンビン凝集を阻害して強い抗凝固作用を有し、ステロイド療法の持つ凝固系の亢進という欠点を補うのではないかと考えられた。さらに、ヘパリンは、糸球体毛細血管壁の陰性電化増強作用、レニン分泌抑制作用、抗ヒスタミン作用、抗補体作用、メサンギウム細胞の増殖抑制作用を有する⁵⁾¹²⁾¹³⁾。このように、ステロイド療法と抗凝固療法の併用には相加相乗作用があり、より効果的な治療方法となるのではないかと考えられた。また、HS 療法後、平均観察期間50.4±16.8か月で血清クレアチニン値の上昇など腎機能低下例は現在1例も認めておらず、HS 療法はIgA 腎症の急性期炎症を抑え、慢性期病変への進行を抑制しているのではないかと考えられた。

今回利用したIgA 腎症組織スコアは、治療選択基準、治療方法の有効性を比較検討するのに有用であった。また、予後の推定にも有用であると思われる。今後、HS 療法後2年以上の経過を経て再生検を施行する症例が増すものと考えられ、さらに長期予後を検討したい。

結 語

1. 学校検尿などによる小児期早期発見例を中心に、ヘパリンを併用した抗凝固・ステロイド療法を施行し良好な治療成績を得た。
2. 早期治療症例でより有効な治療経過を確認した。

また、尿所見持続群では、発症後時間経過と共に組織スコアが増悪することを確認し、早期診断、早期治療の重要性を確認した。

3. 治療前後で再生検した症例で急性期スコアの有意な改善を認めた。

4. 使用した IgA 腎症組織スコアは、治療選択基準、治療方法の有効性を比較検討するのに有用であった。また、予後の推定にも有用であると思われた。

本論文の要旨は第 5 回東北小児腎臓病研究会（1995 年 3 月 18 日、秋田）で発表した。また、腎生検組織評価に御協力を賜りました千葉大学第二病理 秋草文四郎先生、国立療養所千葉東病院小児科 倉山英昭先生に深謝致します。

文 献

- 1) D'Amico, G., Fogazzi, G., Ferrario, F., Fellin G, Ragni A, Colasanti G, Minetti L, Ponticelli C : Idiopathic IgA mesangial nephropathy. Clinical and histological study of 374 patients. *Medicine*. 64 ; 49-60, 1985.
- 2) 吉川徳茂, 伊藤 拓 : 小児期 IgA 腎症の臨床. *腎と透析* 26 : 197-201, 1989.
- 3) Kobayashi, Y., Hiki, Y., Fujii, K., Kurokawa, A., Tateno, S. : Moderately proteinuric IgA nephropathy : Prognostic prediction of individual clinical courses and steroid therapy in progressive cases. *Nephron*. 53 ; 250-256, 1989.
- 4) Waldo, F. B., Alexander, R., Wyatt, R. J., Kohaut, E. C. : Alternate-day prednisone therapy in children with IgA-associated nephritis. *Am J Kidney Dis*. 13 ; 55-60, 1989.
- 5) 宇田川淳子, 倉山英明昭, 松村千恵子, 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.
- 6) 田中 完, 杉本和彦, 貫井清孝, 柿崎良樹, 和賀 忍 : 小児期 IgA 腎症に対するステロイド療法—当科における過去10年の検討—. *日児腎誌* 8 ; 171-175, 1995.
- 7) Andreoli, S. P., Yum, M. N., Bergstein, J. M. : IgA nephropathy in children : significance of glomerular basement membrane deposition of IgA. *Am J Nephrol*. 6 ; 28-33, 1986.
- 8) Shigematsu, H., Koyama, A. : Significance of first renal biopsy histology for therapeutic selection in IgA nephropathy. *The Japanese Journal of Nephrology*. 36 ; 331-338, 1994.
- 9) Kobayashi, Y., Tateno, S., Hiki, Y., Shigematsu, H. : IgA nephropathy : prognostic significance of proteinuria and histological alterations. *Nephron*. 34 ; 146-153, 1983.
- 10) D'Amico, G., Minetti, L., Ponticelli, C., Fellin, G., Di Belgiojoso, G. B., Imbasciati, E., Ragni, A., Bertoli, S., Fogazzi, G., Duca G. : Prognostic indicators in idiopathic IgA mesangial nephropathy. *Q J Med*. 228 ; 263-378, 1986.
- 11) Yoshikawa, N., Iijima, K., Maehara, K., Yoshiara, S., Yoshiya, K., Matsuo, T., Okada, S. : Mesangial changes in IgA nephropathy in children. *Kidney Int*. 32 ; 585-589, 1987.
- 12) 土肥和紘, 石川兵衛 : 抗凝固・抗血小板療法. *総合臨床* 38 : 865-870, 1989.
- 13) 戸村成男, 井田 隆 : 抗凝固・線溶療法. *腎と透析* 26 ; 1051-1057, 1989.