3. 難治性腎疾患に対する免疫抑制療法

—第44回日本透析医学会・第42回日本腎臓学会合同ワークショップより—

小林 正貴 室 かつり* 小山 哲夫*

東京医科大学霞ヶ浦病院腎臓科 筑波大学臨床医学系内科*

key words: IgA 腎症, ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群, 副腎皮質ステロイド, シクロスポリン

I. IgA 腎症に対するステロイド療法

IgA 腎症は一次性糸球体腎炎の中で最も頻度が高く、腎機能が緩徐に進行し、20 年の経過で 30~40% の症例が末期腎不全に陥る難治性腎疾患である。これまで我が国で行われた大規模な多施設共同でのステロイド療法の臨床試験には厚生省進行性腎障害調査研究班(成田光陽分科会長)で行われた試験がある¹⁾。この trial の対象は Ccr 50 ml/min 以上で、尿蛋白 1 g/day 以上の IgA 腎症で、ステロイド療法症例と抗血小板薬治療症例をペアでエントリーする、paired controlled trial であった。この試験成績を要約すると、1) ステロイド療法群では、治療開始後 3 年では腎機能を保持し、尿蛋白減少効果が認められた。その効果は、尿蛋白 2 g/日未満の群、尿蛋白 2 g/日未満かつ Ccr 70 ml/分以上の群で顕著であった。2) ステロイド療法群で、尿蛋白 2 g/日未満の群、尿蛋白 2 g/日未満かつ Ccr 70 ml/分以上の群で腎死は少ない傾向を認めた。3) ステロイドは 1 年より 2 年、2 年より 3 年と長期に使用するほど、その効果は良好であった。以上のように、本試験により、尿蛋白 2 g/日未満の群、特に尿蛋白 2 g/日未満かつ Ccr 70 ml/分以上の群におけるステロイド療法の有効性が示唆された。

IgA 腎症に対するステロイド療法は国内外で多数報告されているが、その治療効果については賛否両論がある。厳密な prospective randomized controlled trial (PRCT) による報告がなかったことがその原因の一つであり、その必要性が指摘されていた。今年になり、Pozzi ら²⁾は成人領域で初めて IgA 腎症に対する PRCT の成績を報告した。彼らの報告を要約すると、ステロイド療法として、パルス療法を 2 か月毎に 3 回

および経口 prednisolone 0.5 mg/kg を隔日で 6 か月間治療したステロイド療法群と対症療法を施行したコントロール群で比較した。平均 4 年間の経過観察で、ステロイド群で有意な尿蛋白減少および良好な腎生存率を認めている。この報告に関しては、ステロイドの使用量および使用方法に問題点はあるものの、IgA 腎症に対するステロイド療法の有用性を PRCT で証明した点に意義があるものと考えられる。現在我が国でも、厚生省進行性腎障害調査研究班(富野康日己分科会長)でも PRCT が進行中であり、有効性、適応基準が明確になるものと考えられる。

II. ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群におけるシクロスポリン

現在日本で腎疾患において使用されている免疫抑制薬としては、従来より使用されていたアザチオプリン、シクロフォスファミドに加え、近年ミゾリビンおよびシクロスポリン (CyA) が使用されるようになった。この中で、頻回再発型ネフローゼ症候群およびステロイド抵抗性ネフローゼ症候群に対する治療効果が確立されつつある CyA の自験例の成績を報告する³⁾。対象は筑波大学および筑波腎疾患ネットワークにおける 23 症例で、内訳は頻回再発型微小変化型ネフローゼ症候群 (MCNS) 13 例、ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群を呈した巣状糸球体硬化症 (FGS) 5 例、膜性腎症 (MN) 5 例である。これらの症例は 6 か月以上のシクロスポリン投与が観察できた症例であり、シクロスポリン投与法は、初期投与量は 3 mg/kg/日で、血中トラフ値が 100 ng/ml 前後になるように適宜増減した。本検討を要約すると、1) MCNS 13 例中 12 例、FGS 5 例中 4 例、MN 5 例中 3 例に再発抑制、尿蛋白減少、

ステロイド減量効果がみられた。2) 23 例中 7 例に副作用がみられ、その内訳は高血圧 5 例、糖尿病 1 例、腎障害 1 例であった。3) CyA 投与後の腎生検は 2 例に行い、1 例で CyA 慢性腎毒性の所見が確認された。CyA 投与中には、少なくとも腎機能障害が進行した症例には、可能な限り腎生検を施行することが望ましいと考えられた。以上のように頻回再発型微小変化型ネフローゼ症候群およびステロイド抵抗性ネフローゼ症候群に対する CyA の有用性が示唆された。

本薬剤の使用法に関しては確立された使用基準はないが、我々は CyA 投与の適応および選択基準として、1) prednisolone 1 mg/kg/日 (または 60 mg/日以上) を 8 週間投与しても効果が得られなかった症例、2) 腎機能が比較的保たれており (Ccr 50 ml/分以上, s-Cre 2.0 mg/dl 以下)、3) 組織所見として、硬化病変の進行していない (主として MCNS, FGS, MN) 症例で、4) ネフローゼ症候群発症の比較的早期の症例が望ましく、CyA の投与法としては、1) ステロイドを

30 mg/日以下まで減量後、CyA 3.0 mg/kg/日で開始し、2) 血中トラフ濃度は、投与開始 3 か月以内は 100~150 ng/ml、4 か月以降は 100 ng/ml 前後で維持し、3) 治療期間は 1~2 年を目安として、緩徐に漸減、中止することが重要と考えている。

文献

- 1) Koyama A, Kobayashi M, Igarashi M, Narita M, Tojo S: Steroid therapy in IgA nephropathy in Japan. *Nephrology* 3(Suppl): S 747-S 753, 1997
- 2) Pozzi C, Bolasco PG, Fogazzi GB, Andrulli S, Altieri P, Ponticelli C, Locatelli F: Corticosteroids in IgA nephropathy: a randomised controlled trial. *Lancet* 353: 883-887, 1999
- 3) Muro K, Kobayashi M, Kikuchi S, Yamagata K, Yamaguchi N, Nagase S, Aoyagi K, Koyama A: Low-dose and long-term cyclosporine therapy for frequently relapsing and steroid-resistant nephrotic syndrome. XVth International Congress of Nephrology, Buenos Aires, 1999