

小児 IgA 腎症治療ガイドライン 1.0 版

小児 IgA 腎症治療ガイドライン 1.0 版

Guidelines for the treatment of childhood IgA nephropathy

日本小児腎臓病学会学術委員会小委員会

「小児 IgA 腎症治療ガイドライン作成委員会」

委員長：吉川徳茂(和歌山県立医科大学小児科)

副委員長：五十嵐 隆(東京大学医学部小児科)

委員：

小児科

石倉健司(都立清瀬小児病院腎臓内科)

郭 義胤(福岡市立こども病院・感染症センター腎疾患科)

仲里仁史(熊本大学医学部小児科)

亀井宏一(国立成育医療センター腎臓科)

内科

川村哲也(東京慈恵会医科大学腎臓・高血圧内科)

アドバイザー

中村秀文(国立成育医療センター病院治験管理室)

患者

山本有佳里

事務局：中西浩一，佐古まゆみ(和歌山県立医科大学小児科)

これまでの経過

- 2005年11月6日 第1回委員会(大阪)
- 2006年2月19日 第2回委員会(大阪)
- 2006年3月 小児腎臓病学会評議員にアンケート調査実施
- 2006年4月21日 第3回委員会(金沢)
- 2006年6月16日 第4回委員会(東京)
- 2006年9月22日 第5回委員会(京都)
- 2007年1月26日 第6回委員会(東京)
- 2007年2月28日 小児 IgA 腎症治療ガイドライン案 0.9 版作成
- 2007年3月1日 評議員にガイドライン案発表
- 2007年6月28日 小児腎臓病学会にて小児 IgA 腎症治療ガイドライン案 0.9 版発表(横浜),その後
会員の意見を参考に改訂
- 2007年7月10日 小児 IgA 腎症治療ガイドライン 1.0 版完成
- 2007年7月 小児腎臓病学会ホームページに掲載

はじめに

IgA 腎症は、一次性の慢性糸球体腎炎のなかで、メサンギウム細胞の増殖・メサンギウム基質の拡大(増生)とメサンギウム領域への IgA を主体とする顆粒状沈着物を認めるものと定義されている¹⁾。同症は 1968 年に Berger および Hinglais によって報告された比較的新しい疾患概念であるが、現在は、多くの先進国で幅広い年齢において最も頻度の高い慢性腎炎の一つであり、さらに日本を含むアジア太平洋地域の諸国とフランスでは、本症の頻度が特に高いことが報告されている。また、成人では 20 年間で 30 %もの患者が末期腎不全に陥るとの報告もあり、予後も楽観視できない²⁾。日本人小児 241 例の検討でも、15 年間で 11 %が慢性腎不全に進行した³⁾。一方、本症は病因が完全には解明されていない、病像が顕微鏡的血尿のみの軽症例から急速進行性腎炎を呈する重症例まで幅広い、あるいは一般的に非常に慢性、長期の経過をたどることなどから適切にデザインされた治療研究を行うことは容易でなく、いまだ広くコンセンサスを得られている治療指針はない。しかし、特に成長障害や性腺抑制の問題など治療にまつわる特有の困難を抱え、さらに非常に長期にわたる管理が必要な小児 IgA 腎症患者に対する治療指針の作成はわが国において急務である。

以上の背景から、今回、日本小児腎臓病学会では小児 IgA 腎症患者に対する薬物治療に関して、適切な判断を支援し、より良い医療の提供に役立つことを目的に、治療ガイドラインを作成した。本ガイドラインの対象となるのは、小児 IgA 腎症患者(18 歳以下)で、小児期に多く認められる急性期患者である。IgA 腎症の診断は腎生検によって行われるものとし、類似の腎生検組織所見を示しうる紫斑病性腎炎、ループス腎炎、肝硬変症などとは各疾患に特有の全身症状の有無や検査所見によって鑑別を行う。小児 IgA 患者の多くは学校検尿で発見されており、組織上慢性病変を主体とするものは症例が少なく、エビデンスの集積もないため、本ガイドラインの対象からは除外した。なお、慢性病変とは、皮質において 25 %以上の領域で間質の線維化、あるいは尿細管の萎縮を呈するもの(おおむねパンプ分類の ci 2 あるいは ct 2 以上に相当⁴⁾)や 30 %以上の糸球体に全節性硬化を認めるものとする。また、臨床的に急速進行性腎炎症候群を呈する患者も対象としない。

本ガイドラインでは、IgA 腎症患者を臨床的、あるいは組織的な重症度に基づき大きく二つに分類して治療指針を示した。

「**重症例**」：高度蛋白尿(早朝尿蛋白/クレアチニン比が 1.0 以上を示すもの)、びまん性メサンギウム増殖(中等度以上のメサンギウム増殖、半月体形成、癒着、硬化病変のいずれかの所見を有する糸球体が全糸球体 80 %以上に認める)、または半月体形成を 30 %以上の糸球体に認めるもの。

「**軽症例**」：重症例以外のもの

本ガイドラインは MEDLINE による検索で集積された文献、コクランレビューなどによるシステマティックレビューやその他の総説、および国際的な成書に基づき、また、2006 年 3 月に実施した小児腎臓病学会評議員に対するアンケート調査の結果も踏まえ、現時点で科学的に、あるいは一部経験的に妥当と考えられる治療方針を示す努力を経て作成された。不適切な研究報告は、誤った結論を導く可能性があるため、文献の質の評価は CONSORT statement などを参考に慎重に行った^{5~7)}。一方、そのような過程を経ても本ガイドラインはいまだ不完全である。さらに本ガイドラインに記載された薬物には易感染性、成長障害、骨粗鬆症、性腺抑制、催奇形性をはじめとしたさまざまな重篤な副作用が懸念されることを念頭に治療法が選択される必要がある。特に妊娠可能な年齢の女兒に対する投薬は慎重を期すべきである。また、すでに本学会が作成したネフローゼ症候群に対する治療ガイドライン(<http://www.jspn.jp/0505guideline.pdf>)と同様、本ガイドラインもあくまで診療を支援するためのもの

のであり、診療を拘束するものではない。これを実際に診療の現場でどのように用いるかは、患者の意向や価値観、医師の専門的知識と経験を基に判断する必要がある。

今回のガイドラインは恒久的なものではなく、暫定的に作成したものであり、新たなエビデンスや治療者および患者の意見に基づき改訂していく予定である。さらに日本国内でコンセンサスが得られれば、英文に翻訳し海外へも発信していく予定である。

本ガイドラインが小児 IgA 腎症患者のより適切な治療に貢献し、またわが国において、さらに広く国際的にコンセンサスが得られることを期待している。

文 献

1. Tomino Y, Sakai H. Clinical guidelines for immunoglobulin A (IgA) nephropathy in Japan, second version. *Clin Exp Nephrol* 2003 ; 7 : 93-97.
2. Appel GB, Waldman M. The IgA nephropathy treatment dilemma. *Kidney Int* 2006 ; 69 : 1939-1944.
3. Yoshikawa N, Tanaka R, Iijima K. Pathophysiology and treatment of IgA nephropathy in children. *Pediatr Nephrol* 2001 ; 16 : 446-457.
4. Racusen LC, Solez K, Colvin RB. The Banff 97 working classification of renal allograft pathology. *Kidney Int* 1999 ; 55 : 713-723.
5. Moher D, Schulz K, Altman D, for the CONSORT Group. The CONSORT Statement : Revised recommendations for improving the quality of reports of parallel-group randomized trials. *Lancet* 2001 ; 357 : 1191-1194.
6. Campbell M, Elbourne D, Altman D for the CONSORT Group. CONSORT statement : extension to cluster randomised trials. *BMJ* 2004 ; 328 : 702-708.
7. Strippoli G, Manno C, Schena F. An "Evidence-based" survey of therapeutic options for IgA nephropathy : Assessment and criticism. *Am J Kidney Dis* 2003 ; 41 : 1129-1139.

小児 IgA 腎症軽症例の治療

軽症例の定義

下記のすべてを満たすものとする。

・臨床症状

軽度蛋白尿(早朝尿蛋白/クレアチニン比が 1.0 未満)

・病理組織像

中等度以上のメサンギウム増殖，半月体形成，癒着，硬化病変のいずれかの所見を有する糸球体が糸球体の 80 %未満，かつ半月体形成を認める糸球体が 30 %未満であるもの。

表 1

治療指針

以下の 2 剤のいずれかを 2 年間以上投与する。

*薬物投与量は身長を基にした標準体重により計算する。

アンジオテンシン変換酵素阻害薬

リシノプリル 0.4 mg/kg/日 分 1(最大 20 mg/日)(注 1)

漢方薬

柴苓湯 1 包 分 2(体重 20 kg 以下)，2 包 分 2(20~40 kg)，3 包 分 3(40 kg 以上)(注 2)

注 1：少量で開始し，副作用に注意しながら増量する。催奇形性があるので，妊娠可能年齢になった女兒には十分に説明を行い，挙児希望がある場合は投与を中止すること

注 2：本剤 1 包とは，ツムラ柴苓湯エキス顆粒の 3g，カネボウ柴苓湯エキス顆粒の 2.7g に相当する。

追記

薬物選定根拠

小児の軽症 IgA 腎症では，非免疫抑制薬が推奨される。成人の IgA 腎症ではアンジオテンシン変換酵素阻害薬 (ACEI) やアンジオテンシン II 受容体拮抗薬 (ARB) のランダム化比較試験が存在し，有効性と安全性が証明されている。小児の IgA 腎症ではこれらの薬剤のランダム化比較試験はないが，リシノプリルの巣状メサンギウム増殖を示す IgA 腎症に対する有効性と安全性がオープン試験で示されている。一方柴苓湯は，小児の巣状メサンギウム増殖を示す IgA 腎症へのランダム化比較試験でその有効性と安全性が証明されている。以上より，本ガイドラインでは上記 2 剤を第一選択薬とした。上記 2 剤を併用したときの有効性と安全性についてのエビデンスは存在しない。

抗血小板薬や抗凝固薬は単独使用での効果は明らかでなく，主として副腎皮質ステロイド薬を含む多剤併用療法の一つとして用いられている。Fish oil は，腎不全への進行を遅らせることはできるが尿蛋白減少効果は弱いとされており，日本で使用されることは少ない。

アンジオテンシン変換酵素阻害薬 (ACEI) ・アンジオテンシン II 受容体拮抗薬 (ARB)

成人領域において，ACEI は非糖尿病性腎疾患における長期間の腎機能保持効果が数多くのランダム化比較試

験で証明されており^{1~3)}, IgA 腎症においても蛋白尿減少効果および長期の腎機能保持効果が証明されている^{4~6)}。ARB についても, 成人の非糖尿病性腎疾患においてロサルタンがエナラプリルと同等の蛋白尿減少効果を有することが証明されている⁷⁾。小児領域では, IgA 腎症に対する ACEI や ARB 使用のランダム化比較試験はないが, リシノプリル, エナラプリルおよびロサルタンは, 海外で小児の高血圧への用量設定が行われて, その有効性と安全性が確認されている。リシノプリルについては, わが国で巣状メサンギウム増殖を示す小児 IgA 腎症に対する臨床試験が行われており, 投与開始 2 年後の蛋白尿消失率は 72 % (50 例中 36 例), 1 日尿蛋白量が 0.48 ± 0.34 g から 0.22 ± 0.37 g と有意に減少し ($p < 0.01$), 良好な結果であった⁸⁾。副作用は, 14 % (50 例中 7 例) に立ちくらみを認めたが, 投与中止を余儀なくされたのは 1 例のみであった。エナラプリルについては, 成人領域では IgA 腎症についてのランダム化比較試験で蛋白尿減少効果および長期の腎機能保持効果が報告されているが⁶⁾, 小児の IgA 腎症に関する臨床試験は存在しない。ロサルタンについても小児の IgA 腎症でのランダム化比較試験は存在しないが, IgA 腎症を含む小児慢性糸球体腎炎を対象とした観察研究⁹⁾や, ACEI との併用療法の報告^{10,11)}があり, その有効性と安全性が示されている。また, ARB は咳嗽がないというメリットを有する。

海外で小児の高血圧への用量設定が行われている上記 3 剤のうち, 小児の IgA 腎症への有効性および安全性が臨床試験で示されているリシノプリルを第一選択薬とした。しかし, エナラプリル 0.2 mg/kg/日分 1 (最大 10 mg/日) やロサルタン 1 mg/kg/日分 1 (最大 100 mg/日) も推奨される治療の選択肢である。最近, 成人 IgA 腎症において, ACEI と ARB の併用療法が ACEI または ARB の単独療法に比しより効果のあることがランダム化比較試験で示された^{12,13)}。わが国においても, 現在, 巣状メサンギウム増殖を示す小児 IgA 腎症に対しリシノプリルとリシノプリル+ロサルタンのランダム化比較試験が進行中で, この結果を踏まえて今後ガイドラインを改訂する予定である。

柴苓湯

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る。わが国で施行されたランダム化比較試験¹⁴⁾では, 15 歳以下の巣状メサンギウム増殖を示す IgA 腎症患者において, 2 年間の観察にて無治療群 48 例の 1 日尿蛋白が 0.41 ± 0.48 g から 0.43 ± 0.56 g と不変であったのに対し, 柴苓湯投与群 46 例では 1 日尿蛋白量が 0.39 ± 0.31 g から 0.25 ± 0.41 g ($p = 0.005$) と有意に減少した。また, 尿正常化率も無治療群 10 % に対し, 柴苓湯投与群は 46 % と良好であった ($p < 0.001$)。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る。

抗血小板薬・抗凝固薬

種々の糸球体疾患の発症・進展の過程において, 血液凝固・線溶系および血小板が重要な役割を果たすことはよく知られている。IgA 腎症をはじめとする各種糸球体疾患に対して, 抗血小板薬や抗凝固薬は古くから使用されてきたが, それらの単独使用についてのランダム化比較試験をはじめとするエビデンスの高い報告は存在しない。抗血小板薬や抗凝固薬は単独使用での効果は明らかでなく, ステロイド薬や免疫抑制薬との多剤併用療法の一つと位置づけられているのが現状と考えられる。

文 献

1. Maschio G, Alberti D, Janin G, Locatelli F, Mann JF, Motolese M, Ponticelli C, Ritz E, Zucchelli P. Effect of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor benazepril on the progression of chronic renal insufficiency. The Angiotensin-Converting-Enzyme Inhibition in Progressive Renal Insufficiency Study Group. *N Engl J Med* 1996 ; 334 : 939-945.
2. The GISEN Group (Gruppo Italiano di Studi Epidemiologici in Nefrologia). Randomized placebo-controlled trial of effect of

- ramipril on decline in glomerular filtration rate and risk of terminal renal failure in proteinuric, non-diabetic nephropathy. *Lancet* 1997 ; 349 : 1857-1863.
3. Ruggenenti P, Perna A, Gherardi G, Garini G, Zoccali C, Salvadori M, Scolari F, Schena FP, Remuzzi G. Renoprotective properties of ACE-inhibition in non-diabetic nephropathies with non-nephrotic proteinuria. *Lancet* 1999 ; 354 : 359-363.
 4. Maschio G, Cagnoli L, Claroni F, Fusaroli M, Rugiu C, Sanna G, Sasdelli M, Zuccala A, Zucchelli P. ACE inhibition reduces proteinuria in normotensive patients with IgA nephropathy multicentre, randomized, placebo-controlled study. *Nephrol Dial Transplant* 1999 ; 9 : 265-269.
 5. Bannister KM, Weaver A, Clarkson AR, Woodroffe AJ. Effect of angiotensin-converting enzyme and calcium channel inhibition on progression of IgA nephropathy. *Contrib Nephrol* 1995 ; 111 : 184-192.
 6. Praga M, Gutierrez E, Gonzalez E, Morales E, Hernandez E. Treatment of IgA nephropathy with ACE inhibitors : A randomized controlled trial. *J Am Soc Nephrol* 2003 ; 14 : 1578-1583.
 7. Gansevoort RT, de Zeeuw D, de Jong PE. Is the antiproteinuric effect of ACE inhibition mediated by interference in the renin-angiotensin system? *Kidney Int* 1994 ; 45 : 861-867.
 8. 吉川徳茂. IgA 腎症治療研究 これまでの試験の経緯と背景. 平成 15 年度厚生労働科学研究補助金「効果的医療技術の確立推進臨床研究事業」 「小児難治性腎疾患に対する薬物療法ガイドライン作成のための多施設共同試験と臨床試験体制整備」第 1 回班会議, 和歌山 : 2003 (投稿準備中)
 9. Ellis D, Vats A, Moritz ML, Reitz S, Grosso MJ, Janosky JE. Long-term antiproteinuric and renoprotective efficacy and safety of losartan in children with proteinuria. *J Pediatr* 2003 ; 143 : 89-97.
 10. Bhattacharjee R, Filler G. Additive antiproteinuric effect of ACE inhibitor and losartan in IgA nephropathy. *Pediatr Nephrol* 2002 ; 17 : 302-304.
 11. Yang Y, Ohta K, Shimizu M, Nakai A, Kasahara Y, Yachie A, Koizumi S. Treatment with low-dose angiotensin-converting enzyme inhibitor (ACEI) plus angiotensin II receptor blocker (ARB) in pediatric patients with IgA nephropathy. *Clin Nephrol* 2005 ; 64 : 35-40.
 12. Russo D, Pisani A, Balletta MM, Nicola LD, Savino FA, Andreucci M, Minutolo R. Additive antiproteinuric effect of converting enzyme inhibitor and losartan in normotensive patients with IgA nephropathy. *Am J Kidney Dis* 1999 ; 33 : 851-856.
 13. Russo D, Minutolo R, Pisani A, Esposito R, Signoriello G, Andreucci M, Balletta MM. Coadministration of losartan and enalapril exerts additive antiproteinuric effect in IgA nephropathy. *Am J Kidney Dis* 2001 ; 38 : 18-25.
 14. 吉川徳茂, 伊藤 拓, 酒井 糾, 他. 巣状・微小メサンギウム増殖を示す小児期 IgA 腎症における柴苓湯治療のプロスペクティブコントロールスタディ. *日腎会誌* 1997 ; 39 : 503-506.

小児 IgA 腎症重症例の治療

重症例の定義

下記のいずれか 1 つを満たすものとする。

・臨床症状

高度蛋白尿(早朝尿蛋白/クレアチニン比として 1.0 以上)

・病理組織像

中等度以上のメサンギウム増殖, 半月体形成, 癒着, 硬化病変のいずれかの所見を有する糸球体が全糸球体の 80 % 以上, または半月体形成が全糸球体の 30 % 以上であるもの。

* 急速進行性糸球体腎炎症候群を示す例はこのガイドラインの対象ではない。

表 2

治療指針

治療は副腎皮質ステロイド薬, 免疫抑制薬, 抗凝固薬, 抗血小板薬を用いた 2 年間の多剤併用療法(カクテル療法)とする。

本治療の実施には, 腎臓専門医と十分相談すること

* 薬物投与量は身長を基にした標準体重により計算する。

・副腎皮質ステロイド薬

プレドニゾン内服

1) 2 mg/kg/日(最大量: 80 mg/日)分 3, 連日投与, 4 週間

2) その後, 2 mg/kg/2日分 1, 隔日投与とし, 以後漸減中止
投与期間は原則 2 年間とする。

・免疫抑制薬

アザチオプリン(注 1)またはミゾリビン(注 1)内服

アザチオプリン: 2 mg/kg/日(最大量: 100 mg/日)分 1, 2 年間

ミゾリビン: 4 mg/kg/日(最大量: 150 mg/日)分 2, 2 年間

・抗凝固薬

ワルファリンカリウム(注 1)内服

朝分 1, トロンボテストで 20~50 % となるよう投与量を調節

安全のために 0.5~1 mg/日より開始すること

遮光して保管すること

・抗血小板薬

ジピリダモール内服

3 mg/kg/日分 3 で開始し, 副作用がなければ 1 週間後から 6~7 mg/kg/日

(最大量: 300 mg/日)

注 1: 催奇形性があるので, 妊娠可能年齢になった女兒には十分に説明を行い, 拳児希望がある場合は投与を中止すること。

薬物選定根拠

IgA 腎症に対するステロイド治療が腎機能の保持に有効なことはコクランレビューでも認められている¹⁾。しかし, 治療対象や, 投与する副腎皮質ステロイド薬の種類, 量, 投与方法, 期間に関して, 国際的なコンセンサスは得られていない。また, 副腎皮質ステロイド薬以外の免疫抑制薬に対する評価は十分でない²⁾。さらに, 小児に対する治療結果の質の高い報告は非常に少ないうえ, 成人では評価の基準となる end point が腎機

能の低下(血清クレアチニン値の上昇)や末期腎不全への進行であるのに対し、小児では腎機能の低下がみられる例は少なく、蛋白尿の消失・軽減や病理学的所見により治療効果を判定している。

本ガイドラインでは、以下に述べる理由から、予後不良が予想される IgA 腎症重症例に対する治療として免疫抑制療法を、そのなかでも副腎皮質ステロイド薬と免疫抑制薬、抗凝固薬、抗血小板薬の 4 剤を用いた多剤併用療法(以下、カクテル療法)を採用した。

最近の成人 IgA 腎症治療に関するいくつかの総説^{2~4)}では、血圧がコントロールされた後も 1.0 g/日以上蛋白尿が持続する症例に対しては副腎皮質ステロイド薬を用いたほうがよいと述べられている。小児では、日本小児 IgA 腎症治療研究会から、びまん性メサンギウム増殖を示す重症小児 IgA 腎症患者 78 例を対象にランダム化比較試験を行い、抗凝固薬+抗血小板薬療法に比べて、2 年間の副腎皮質ステロイド薬と免疫抑制薬、抗凝固薬、抗血小板薬の 4 剤によるカクテル療法のほうが蛋白尿減少と糸球体硬化の進行阻止に有効であることが報告されている⁵⁾。さらに、びまん性メサンギウム増殖を示す小児 IgA 腎症患者 80 例を対象とした、副腎皮質ステロイド薬単独療法とカクテル療法のランダム化比較試験では、蛋白尿消失率は、副腎皮質ステロイド薬単独療法群(39 例)74.4 %に対し、カクテル療法群(39 例)92.3 %であり、有意に効果が高かった($p=0.007$)。また、カクテル療法群(32 例)では糸球体硬化の阻止(5.0 %→4.6 %)が確認されたのに対し、副腎皮質ステロイド薬単独療法群(30 例)では糸球体硬化を阻止し得なかった(3.1 %→14.6 %)⁶⁾。

副腎皮質ステロイド薬

IgA 腎症に対する副腎皮質ステロイド薬の種類、量、投与方法、期間に関して、コンセンサスは成人でも得られておらず、ステロイドパルス療法の有効性も報告されている⁷⁾。また、小児では報告も少ない。そこで本ガイドラインでは、小児 IgA 腎症治療研究会の報告に基づき、初期投与量をプレドニゾロン 2 mg/kg/日連日投与、投与期間を 2 年間とした。

副腎皮質ステロイド薬の減量方法は主治医の裁量に委ねられるが、副作用に注意しなければならない。小児 IgA 腎症治療研究会では、プレドニゾロン 2 mg/kg/(最大 80 mg/)分 3 連日 4 週間、2 mg/kg 分 1 隔日 4 週間、1.5 mg/kg 分 1 隔日 4 週間、1 mg/kg 分 1 隔日 21 カ月の投与を行っていたが、80 例中 2 例(2.5 %)に大腿骨骨頭壊死がみられたため⁶⁾、現在では、プレドニゾロンの投与方法を 2 mg/kg/日(最大 80 mg/日)分 3 連日 4 週間、2 mg/kg/2日 分 1 隔日 4 週間、1.5 mg/kg 分 1 隔日 4 週間、1 mg/kg 分 1 隔日 9 カ月、0.5 mg/kg 分 1 隔日 12 カ月に変更し、副腎皮質ステロイド薬の有効性と安全性を検討中である。

免疫抑制薬

副腎皮質ステロイド薬以外の免疫抑制薬に対する十分な評価はまだ行われていない。ただし前述のごとく、日本小児 IgA 腎症治療研究会ではランダム化比較試験によりプレドニゾロン内服とアザチオプリンを含むカクテル療法の有効性を示している^{5,6)}。しかし、アザチオプリン使用 80 例中 10 例(12.5 %)は、白血球減少や肝障害などの重篤な副作用のために、アザチオプリンを中止している^{5,6)}。一方、アザチオプリンの代わりにミゾリピンを使用したカクテル治療のパイロット試験によると、蛋白尿消失率は 80.4 %、糸球体硬化は阻止でき(2.4 %→2.5 %)、前述のアザチオプリンを使用したカクテル治療の効果と遜色なく、ミゾリピンを中止した症例はなかった⁸⁾。以上より、本ガイドラインでは、副腎皮質ステロイド薬に併用する免疫抑制薬としてアザチオプリンとミゾリピンを併記した。

また、ミゾリピンの投与量、投与方法、投与期間は現在行われているランダム化比較試験(後述)に基づき、4 mg/kg/日(最大量：150 mg/日)分 2、2 年間としたが、最近、ループス腎炎では 1 回投与量を増量し、血中濃度を

高くしたほうが有効性が高いと報告されている⁹⁾。また、小児のネフローゼ症候群でもその投与量、投与方法について再検討が行われつつあり、今後の研究結果を踏まえて変更される可能性がある。

抗凝固薬・抗血小板薬

さまざまな糸球体疾患の発症・進展において、血液凝固・線溶系および血小板が重要な役割を果たすことが知られており、抗凝固薬、抗血小板薬が各種糸球体疾患に対して古くから使用されてきたが、エビデンスレベルの高い報告は少ない。コクランレビューに採用され有効性が示された諸研究でも、しばしば副腎皮質ステロイド薬や免疫抑制薬の併用薬、あるいは対照薬として用いられている。本指針の用量では副作用も比較的少ないため、今回のガイドラインにはワルファリンカリウムとジピリダモールの投与を記載した。重症小児 IgA 腎症の治療における抗凝固薬・抗血小板薬の必要性について、副腎皮質ステロイド薬＋ミゾリビンの 2 剤併用療法とカクテル療法のランダム化比較試験が現在行われており、その結果が待たれる。

文 献

1. Samuels JA, Strippoli GF, Craig JC, Schena FP, Molony DA. Immunosuppressive agents for treating IgA nephropathy. *Cochrane Database Syst Rev* Issue 4 CD003965, 2003.
2. Appel GB, Waldman M. The IgA nephropathy treatment dilemma. *Kidney Int* 2006 ; 69 : 1939-1944.
3. Locatelli F, Vecchio LD, Pozzi C. IgA glomerulonephritis : beyond angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Nat Clin Pract Nephrol* 2006 ; 2 : 24-31.
4. Barratt J, Feehally J. Treatment of IgA nephropathy. *Kidney Int* 2006 ; 69 : 1934-1938.
5. Yoshikawa N, Ito H, Sakai T, Takekoshi Y, Honda M, Awazu M, Ito K, Iitaka K, Koitabashi Y, Yamaoka K, Nakagawa K, Nakamura H, Matsuyama S, Seino Y, Takeda N, Hattori S, Ninomiya M. A controlled trial of combined therapy for newly diagnosed severe childhood IgA nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 1999 ; 10 : 101-109.
6. Yoshikawa N, Honda M, Iijima K, Awazu M, Hattori S, Nakanishi K, Ito H. Steroid treatment for severe childhood IgA nephropathy : a randomized, controlled trial. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006 ; 1 : 511-517.
7. Pozzi C, Andrulli S, Del Vecchio L, Melis P, Fogazzi GB, Altieri P, Ponticelli C, Locatelli F. Corticosteroid effectiveness in IgA nephropathy : long-term results of a randomized, controlled trial. *J Am Soc Nephrol* 2004 ; 15 : 157-163.
8. Yoshikawa N, Nakanishi K, Ishikura K, Hataya H, Ikeda M, Iijima K, Honda M. Combination therapy with mizoribine for severe childhood IgA nephropathy : A pilot study. in submission
9. Tanaka H, Nakahata T, Tsugawa K, Tsuruga K, Yumura W, Ito E. Mizoribine pulse therapy for patients with flares of lupus nephritis : a 1-year observation. *Clin Nephrol* 2004 ; 62 : 165-166.

扁桃摘出

扁桃摘出(以下、扁桃)について後向き研究がいくつかなされているが、多くは対象症例数が少なく非ランダム化-非比較試験であり、有効性も一定していない。成人領域の扁桃あるいは扁桃+ステロイドパルス療法は、腎症の寛解や長期腎生存率に有効との報告がある^{1,2)}。一方、無効との報告もある³⁾。2006年に発表された2つのレビューによれば、IgA腎症に対する扁桃は推奨されていない^{4,5)}。

最近、びまん性メサンギウム増殖を示す重症小児IgA腎症患者32例を対象にランダム化比較試験が行われ、症例数が少なく統計学的な結論は出せないものの、扁桃+ステロイドパルス+抗凝固薬+抗血小板薬療法は、副腎皮質ステロイド薬+免疫抑制薬+抗凝固薬+抗血小板薬の4薬物による多剤併用療法と同じ効果を示す可能性があるとの報告された⁶⁾。また現在、扁桃の効果の評価を目的とした10歳以上の重症IgA腎症患者に対する扁桃+ステロイドパルス療法とステロイドパルス単独療法とのランダム化比較試験が進行中である。今後、十分な研究がなされ、その結果を踏まえ扁桃の臨床上的位置づけが明らかにされる必要がある。

扁桃の問題点として、術後の出血の危険性や疼痛などがある⁴⁾。さらに、小児において扁桃の免疫系における働きを考慮し、扁桃はrisk-benefitを十分勘案したうえで行うべきである。

なお、扁桃炎を繰り返し肉眼的血尿を反復する症例や扁桃炎に伴って蛋白尿の増加する症例などは扁桃の適応と考える意見があるが、今後の評価が待たれる。

文 献

1. Hotta O, Miyazaki M, Furuta T, Tomioka S, Chiba S, Horigome I, Abe K, Taguma Y. Tonsillectomy and steroid pulse therapy significantly impact on clinical remission in patients with IgA nephropathy. *Am J Kidney Dis* 2001 ; 38 : 736-743.
2. Xie Y, Nishi S, Ueno M, Imai N, Sakatsume M, Narita I, Suzuki Y, Akazawa K, Shimada H, Arakawa M, Gejyo F. The efficacy of tonsillectomy on long-term renal survival in patients with IgA nephropathy. *Kidney Int* 2003 ; 63 : 1861-1867.
3. Rasche FM, Schwarz A, Keller F. Tonsillectomy does not prevent a progressive course in IgA nephropathy. *Clin Nephrol* 1999 ; 51 : 147-152.
4. Locatelli F, Vecchio LD, Pozzi C. IgA glomerulonephritis : beyond angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Nature Clin Pract Nephrol* 2006 ; 2 : 24-31.
5. Appel GB, Waldman M. The IgA nephropathy treatment dilemma. *Kidney Int* 2006 ; 69 : 1939-1944.
6. Kawasaki Y, Takano K, Suyama K, Isome M, Suzuki H, Sakuma H, Fujiki T, Suzuki H, Hosoya M. Efficacy of tonsillectomy pulse therapy versus multiple-drug therapy for IgA nephropathy. *Pediatr Nephrol* 2006 ; 21 : 1701-1706.

主な副作用

本ガイドラインに記載された薬剤の主な有害反応(副作用)を以下に記載する。薬剤情報の詳細はそれぞれの添付文書を参照すること。また、添付文書の最新版は「医薬品医療機器情報提供ホームページ」(<http://www.info.pmda.go.jp/>)にて確認できる。

リシノプリル

めまい, ふらつき, 低血圧, 咳, 高カリウム血症, 腎機能低下, 催奇形性

柴苓湯

アレルギー性膀胱炎, 肝機能障害, 間質性肺炎, 偽アルドステロン症

プレドニゾロン

感染症の増悪, 続発性副腎皮質機能不全, 糖尿病, 消化管潰瘍, 精神変調, 骨粗鬆症, 骨頭無菌性壊死, 緑内障, 白内障, 血栓症, 満月様顔貌, 血圧上昇, ざ瘡, 皮膚線状, 創傷治癒障害, 皮膚菲薄化

アザチオプリン

汎血球減少, 貧血, 無顆粒球症, 血小板減少, 感染症, 肝機能障害, 脱毛, 催奇形性

ミゾリピン

骨髄機能抑制, 感染症, 肝機能障害, 尿酸値の上昇, ALP 上昇, 脱毛, 催奇形性

ワルファリンカリウム

出血傾向, 催奇形性

ジピリダモール

出血傾向, 発疹, 頭痛, 心悸亢進, 血圧低下, 潮紅, 嘔気, 嘔吐, ほてり, 脱力・けん怠感