

IgA 腎症に対するステロイドパルス療法の有効性 —腎機能低下症例における検討—

池内秀和*¹ 廣村桂樹 坂入 徹 山下 眞
岡上 準 富澤健史 田村茂生*^{1,5} 前嶋明人
金子和光 黒岩 卓 植木嘉衛*^{1,6} 塚田義人*²
河合弘進*³ 若松良二*⁴ 野島美久

Efficacy of steroid pulse therapy in patients with IgA nephropathy and
impaired renal function

Hidekazu IKEUCHI*¹, Keiju HIROMURA, Toru SAKAIRI, Shin YAMASHITA,
Jun OKAJO, Takeshi TOMIZAWA, Shigeo TAMURA*^{1,5}, Akito MAESHIMA,
Yoriaki KANEKO, Takashi KUROIWA, Kazue UEKI*^{1,6}, Yoshito TSUKADA*²,
Hironobu KAWAI*³, Ryoji WAKAMATSU*⁴, and Yoshihisa NOJIMA

*¹Department of Medicine and Clinical Science, Gunma University Graduate School of Medicine,
*²Fujioka General Hospital, *³Saiseikai Maebashi Hospital, *⁴Nishikata Clinic, *⁵Shibukawa Central Hospital,
*⁶Sanshikai Toho Hospital, Gunma, Japan

要 旨

背景・目的：中等度以上の蛋白尿を有するが腎機能の保持された IgA 腎症に対しては、ステロイド療法の有効性が報告されている。今回われわれは、腎機能低下症例におけるメチルプレドニゾロン(mPSL)パルス療法の有用性について検討した。

対象・方法：当教室で組織学的活動性が高いと判断し、パルス療法(mPSL 250 mg×3 days, 3クール)を施行した成人 IgA 腎症患者のうち、推算糸球体濾過値(eGFR)60 mL/min/1.73 m²未満の腎機能低下 20 例(男 8 例, 女 12 例, eGFR 33.4±13.1 mL/min/1.73 m²)を対象とした。パルス療法の効果を、1/Cr の傾き(dL/mg/month), 尿蛋白/尿 Cr 比(g/g・Cr), パルス療法から実際の透析導入までまたは予想透析導入(1/Cr の傾きより計算した, Cr 8 mg/dL に達する時期)までの期間について評価し、レトロスペクティブに解析した。

結 果：全例で治療前後各 1 年間の 1/Cr の傾きの有意な改善を認めた(-0.0214±0.0166 vs. 0.00236±0.00895, 治療前 vs. 後, p<0.01)。また、尿蛋白/尿 Cr 比も治療前 2.9±1.7 に対して、治療半年後 1.1±0.8(p<0.01), 1 年後 0.8±0.7(p<0.01)と有意に改善した。7 例で透析導入となったが、治療前の予想透析導入時期が 1.1±0.9 年後であったのに対し、実際の透析導入までの期間は 4.1±3.5 年であった。透析未導入患者のうち 6 例では、最終観察時(治療後 4.1±3.0 年)での 1/Cr の傾きが正であった。残りの透析未導入患者 7 例でも治療前の予想透析導入時期は 5.9±5.1 年後に対し、最終観察時(治療後 4.9±3.5 年)では 25.7±20.6 年であった。また、治療に関連する重篤な副作用は認めなかった。

結 論：mPSL パルス療法は、腎機能が低下した活動性の高い IgA 腎症患者に対して腎機能悪化の遅延効果を有する。

Objective : In the current study, we evaluated the efficacy of methylprednisolone (MP) pulse therapy in IgA nephropathy (IgAN) patients with established renal function impairment.

Patients and methods : We retrospectively analyzed the effect of MP pulse therapy in patients with histologically active IgAN (8 males, 12 females) whose estimated glomerular filtration rate was less than 60 mL/min/1.73 m² (33.4±13.1, mean±SD). The efficacy of the MP pulse therapy was analyzed by calculating the regression coefficients (dL/mg/month) from the slopes of the 1/serum creatinine (Cr), urine protein/creatinine ratio (g/g·Cr), and the estimated interval from the pulse therapy to dialysis (that is, for Cr to reach 8 mg/dL, as calculated from the slope of 1/Cr) or the actual interval.

Results : All patients showed improved regression coefficients (−0.0214±0.00166 vs. 0.00236±0.00895, 1 year before vs. after treatment, p<0.01). The severity of proteinuria decreased significantly from a mean urine protein/creatinine ratio of 2.9±1.7 before therapy to 1.1±0.8 (p<0.01) at 6 months and 0.8±0.7 (p<0.01) at 12 months after therapy. Although 7 patients underwent dialysis, the average interval from pulse therapy to dialysis was prolonged from an estimated interval of 1.1±0.9 years to an actual interval of 4.1±3.5 years. Six patients showed positive regression coefficients at the last observation (4.1±3.0 years after therapy). The remaining 7 patients who had not undergone dialysis also showed prolongation of the estimated interval from pulse therapy to dialysis of 5.9±5.1 years before pulse therapy to 25.7±20.6 years at the final observation (4.9±3.5 years after therapy). No serious side effects were observed in any of the patients.

Conclusion : MP pulse therapy can slow the progression of renal deterioration in patients with active IgAN, even in those patients in whom renal function impairment has set in.

Jpn J Nephrol 2008 ; 50 : 114-121.

Key words : methylprednisolone pulse therapy, proteinuria, retrospective analysis, dialysis

緒 言

IgA 腎症は、わが国において最も頻度の高い原発性糸球体疾患であり、成人の慢性糸球体腎炎の 30%以上を占めている¹⁾。腎生検症例の腎予後の解析が進むにつれ、IgA 腎症は従来考えられていたよりも予後不良であることが明らかになってきた。Koyama らは、IgA 腎症と診断された患者の 38%が 20 年後に末期腎不全のため透析療法を必要としたと報告している²⁾。このように頻度が高いこと、ならびに腎予後が不良であることより、IgA 腎症の治療法の向上が望まれている。

IgA 腎症の病因は明らかではないが、ウイルスや細菌など、何らかの抗原が上気道や腸管など、IgA 分泌の多い部位での炎症を惹起し、形成された免疫複合体が糸球体に沈着してメサングウム細胞が増殖する機序がその一つとして想定されている。IgA 腎症の発症、進展に関与する免疫、炎症を抑える目的で、ステロイド療法が施行され、その有効性が報告されている²⁻⁵⁾。しかしステロイド治療は、腎機能正常あるいは軽度低下例においては有効であるとされているが、すでに腎機能が中等度以上低下した患者に対してはその効果は明らかではない。厚生労働省特定疾患進行性腎障害に関する調査研究班の IgA 腎症治療指針第 2 版においても、ステロイド薬の適応は、「腎生検上メサングウム器質の増加や間質の線維化が軽度で、急性炎症所見が主体である症例を対象とし、尿蛋白量 0.5 g/日以上でクレア

チニンクリアランスが 70 mL/min 以上」とされている¹⁾。また最近、IgA 腎症患者の病因の一つは異常 IgA を産生する扁桃にあるとして、扁桃摘出術とステロイドパルス療法を併用することにより、腎症の寛解が得られることが報告され注目されている⁶⁾。しかし、この治療法も腎機能が保たれた症例でその効果が高いとされる⁶⁾。

以前われわれは、腎機能が進行性に低下する成人 IgA 腎症 8 例(血清 Cr 1.8~5.8 mg/dL)に対して、ステロイドパルス療法を施行し、6 カ月後の尿蛋白量および治療後 1 年間の 1/Cr の傾斜に改善がみられたことを報告した⁷⁾。今回われわれはさらに症例を加え、また長期的な腎予後も含めて、組織学的活動性が高く進行性腎機能低下症例におけるステロイドパルス療法の効果をレトロスペクティブに検討した。

対象および方法

1990 年から 2005 年の間に、当院および当科関連施設で腎生検により IgA 腎症と診断された患者のうち、推算糸球体濾過値 (eGFR) 60 mL/min/1.73 m²未満で、ステロイドパルス療法を施行した患者 20 例(男性 8 例、女性 12 例)を対象とした (Table 1)。平均年齢 39.0±11.4 歳(19~66 歳)、IgA 腎症診断からステロイドパルス療法までの期間 8.9±7.0 年(1~24 年)、治療開始時の血清 Cr 2.0±1.1 mg/dL (0.9~5.8 mg/dL)、eGFR 33.4±13.1 mL/min/1.73m² (8~52

Table 1. Patient characteristics at the time of methylprednisolone pulse therapy

Case	Age	Sex	Duration of IgAN* ¹ (years)	Serum creatinine (mg/dL)	eGFR* ² (mL/min/1.73 m ²)	Upro/Ucr ratio* ³ (g/g · Cr)	Micro-hematuria* ⁴	ACEi or ARB* ⁵
1	30	F	4.7	5.8	8	2.2	0	ACEi
2	46	F	2.5	3.1	14	4.0	2	ARB
3	28	F	15.0	3.0	16	1.8	0	ACEi [¶]
4	46	M	19.0	3.0	20	3.4	0	ACEi
5	49	F	11.0	2.2	20	2.2	0	ACEi [¶]
6	57	F	5.1	2.0	22	0.3	3	ARBi [¶]
7	66	M	2.0	2.0	28	6.3	3	ARB [§]
8	44	M	3.0	1.9	32	1.3	3	(-)
9	31	F	14.0	1.4	35	6.7	1	ACEi
10	31	F	8.0	1.4	35	4.4	1	(-)
11	31	M	7.0	1.8	36	2.1	3	ACEi
12	30	M	15.3	1.8	37	2.3	3	ACEi
13	26	M	6.0	1.8	38	1.0	2	ACEi
14	19	M	3.0	1.9	38	3.6	2	ACEi [¶]
15	37	F	6.6	1.1	43	0.8	2	ACEi
16	47	F	1.4	1.0	45	1.9	2	ACEi [§]
17	33	F	24.4	1.0	49	2.7	2	(-)
18	32	F	6.5	1.0	49	4.1	3	ARB
19	47	M	21.3	1.2	51	4.1	3	(-)
20	40	F	1.3	0.9	52	2.5	3	ARB [§]

*¹Duration of IgAN : Duration between the diagnosis of IgA nephropathy (IgAN) and the initiation of pulse therapy.

*²eGFR : Estimated glomerular filtration rate (GFR) by modified MDRD method by Japanese Society of Nephrology as below⁸⁾.
 $GFR(mL/min/1.73 m^2) = 0.881 \times 186 \times Cr^{-1.154} \times age^{-0.203} (\times 0.742 \text{ if patient is female})$

*³Upro/Ucr ratio : Urinary protein (mg/dL) / urinary creatinine (mg/dL)

*⁴Microhematuria : Microhematuria was scored by dipstick urinalysis as follows : (-) = 0, (+/-) = 0.5, (1+) = 1, (2+) = 2, (3+) = 3.

*⁵ACEi or ARB : Use of angiotensin converting enzyme (ACEi) or angiotensin receptor type 1 blocker (ARB).

[§]ACEi or ARB was started simultaneously at pulse therapy.

[¶]ACEi or ARB was administrated after pulse therapy.

Patients without [§] or [¶] had been treated with ACEi or ARB before pulse therapy.

mL/min 11.73 m²), 尿潜血スコア 1.9±1.2(0~3), 尿蛋白/尿 Cr 比 (g/g · Cr) 2.9±1.7(0.3~6.7)であった。尿潜血については試験紙法による定性試験の結果を, (-)=0, (+/-)=0.5, (1+)=1, (2+)=2, (3+)=3 とスコア化し検討した。また eGFR は, 日本腎臓学会の慢性腎臓病対策小委員会による日本人用の MDRD 簡易式を用いて計算した⁸⁾。すなわち, 酵素法で測定された Cr 値に 0.2 を加え, $eGFR(mL/min/1.73 m^2) = 0.881 \times 186 \times Cr^{-1.154} \times age^{-0.203} (\times 0.746 \text{ 女性の場合})$ の推算式より求めた。なお, 初回のステロイドパルス療法後, 経過中に 5 症例で再度パルス療法を行い, 1 症例では 2 回追加施行したが, これらの症例では 1 回目のパルス療法について解析した。

ステロイドパルス療法は基本的には IgA 腎症の組織学的活動性が高いと判断し, かつ過去 1 年間の 1/Cr の傾斜

が負である症例に施行した。組織学的活動性については, パルス療法直前の腎生検(16 例)あるいは過去の腎生検(4 例)で評価し, メサンギウム増殖が広範にみられる場合や細胞性半月体形成などがみられる場合を組織学的活動性が高いと判断した(Table 2)。メサンギウム増殖については, メサンギウム細胞の増加のある糸球体の割合(0, <40, <80, ≥80%)により 4 段階(0~3)で評価した⁹⁾。扁桃摘出術は全例で未施行であった。蛋白制限, 減塩などの食事療法は全例, パルス療法前より施行されていた。アンジオテンシン変換酵素阻害薬(ACEi)またはアンジオテンシン受容体拮抗薬(ARB)は 9 例でパルス療法前よりすでに使用されていた。また, 3 症例でパルス療法と同時に, 4 症例でパルス療法開始後(3, 7, 18, 84 カ月後)に ACEi の併用が開始された。

Table 2. Histologic characteristics of patients

Case	Mesangial proliferation* ¹	Global glomerular sclerosis (%)	Total crescents (%)	Percentage of cellular crescents* ² (%)	Interstitial fibrosis (%)	Interstitial infiltrate (%)
1* ³	3	13	0		5	5
2* ³	2	25	0		20	10
3	3	50	0		50	30
4	1	25	0		25	20
5* ³	3	0	0		0	0
6	2	0	0		5	0
7	2	0	50	50	10	5
8	2	35	27	66	15	10
9	2	0	13	100	0	0
10	2	40	17	100	30	30
11	3	50	0		30	20
12	2	43	50	100	20	15
13	3	0	22	100	0	0
14	3	20	25	100	10	10
15	3	50	0		20	20
16	3	40	0		30	20
17* ³	3	13	0		0	0
18	3	25	11	0	30	20
19	2	29	20	100	15	10
20	3	0	18	50	5	0

*¹Mesangial proliferation was scored based on the percentage of glomeruli with mesangial hypercellularity as follows :
0 % = 0, < 40 % = 1, < 80 % = 2, ≥ 80 % = 3

*²Percentage of cellular or fibrocellular crescents in total crescents

*³Patients who received renal biopsy more than 1 year before steroid pulse therapy

治療プロトコールは、水溶性メチルプレドニゾロン 250 mg を 3 日間点滴投与し、その後プレドニゾロン 0.5 mg/kg の経口投与を 4 日間行った。以上を 1 クールとし、連続 3 クール繰り返した後、プレドニゾロン投与量は漸減した。全患者に対してパルス療法に関する十分な説明を行い、同意を得たうえで施行した。

ステロイドパルス療法の効果は、投与前後各 1 年間の血清 Cr の逆数(以下、1/Cr)を用いて計算した回帰直線の傾きを腎障害進行速度として比較検討した¹⁰⁾。また、治療前と治療 6, 12 カ月後の尿潜血の程度と尿蛋白/尿 Cr 比を比較し、パルス療法による血尿や尿蛋白量減少効果を検討した。さらにパルス療法による透析導入延長効果を、治療前の 1/Cr から計算された透析導入(血清 Cr 8 mg/dL に到達)までの予測期間と、透析導入症例については実際の透析開始までの期間、透析未導入症例については最終観察時 1 年間における 1/Cr から計算された透析導入(血清 Cr 8 mg/dL, に到達)までの予測期間(パルス療法からの期間)を比較して検討した。

統計学的有意差について、1/Cr の傾きの変動に関して

は Wilcoxon 検定を使用した。血尿の変動の検定は Friedman 検定、蛋白尿は One-factor ANOVA を使用し、個々の平均値間の有意差の有無は Scheffe 法で評価した。p < 0.05 を有意とした。

結 果

ステロイドパルス療法による、腎機能低下速度の変化(治療前後各 1 年)を Fig. 1 に示す。全例で 1/Cr の傾斜が軽減し、平均 -0.0214 ± 0.0166 から 0.00236 ± 0.00895 dL/mg/month へと有意な改善を認めた (p < 0.01)。尿潜血スコアも治療前 2.0 ± 1.2 に対して、治療 6 カ月後は 1.2 ± 0.9 (p < 0.05)、12 カ月後は 0.9 ± 0.9 (p < 0.01) と改善した (Fig. 2)。尿蛋白/尿 Cr 比も治療前 2.9 ± 1.7 に対して、治療 6 カ月後は 1.1 ± 0.8 (p < 0.01)、12 カ月後は 0.8 ± 0.7 (p < 0.01) と有意に改善した (Fig. 3)。

治療後の経過について、平均 4.4 ± 3.2 年 (1.3 ~ 11.5 年) 観察を行った。透析導入に至った時点で観察終了とした。7 例の患者が透析導入となった。透析導入となった症例では、

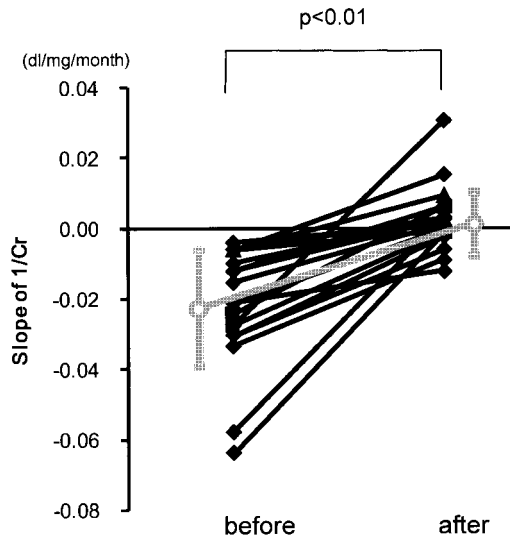


Fig. 1. Changes in slope values before and after methylprednisolone pulse therapy

Before : During 1 year before pulse therapy.
After : During 1 year after pulse therapy. The gray line represents mean values \pm SD.

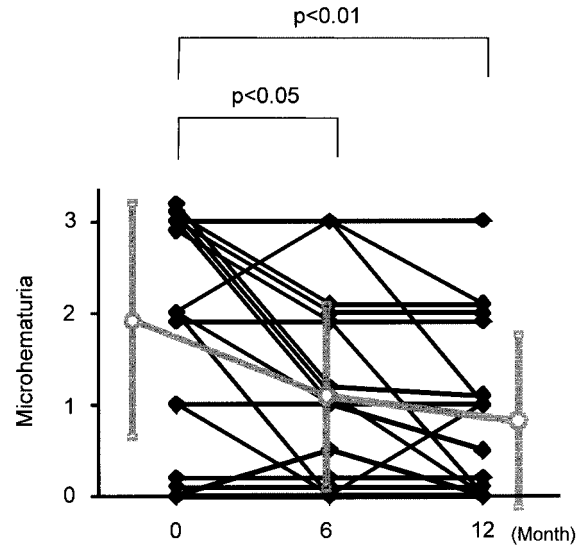


Fig. 2. Changes in microhematuria before and after methylprednisolone pulse therapy

Microhematuria was scored by dipstick urinalysis as follows : (-) = 0, (+/-) = 0.5, (1+) = 1, (2+) = 2, (3+) = 3.

The gray line represents mean values \pm SD.

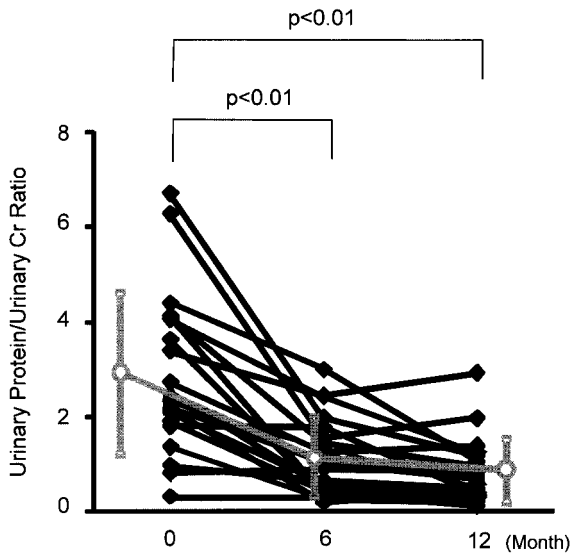


Fig. 3. Changes in proteinuria before and after methylprednisolone pulse therapy

The gray line represents mean values \pm SD.

Table 3. Effect of methylprednisolone pulse therapy on delaying dialysis in patients who have undergone dialysis

Case	Predicted period (a) *1 (years)	Actual period (b) *2 (years)	Differences (b-a) (years)
1	0.1	1.6	1.5
2	0.8	1.3	0.5
3	0.8	3.5	2.7
4	1.1	2.2	1.1
5	1.0	11.5	10.5
13	2.9	4.8	1.9
14	1.1	3.6	2.5

*1 Predicted period between pulse therapy to dialysis, calculated by the slope of 1/Cr before pulse therapy

*2 Actual period between pulse therapy and dialysis

1/Cr より予想された透析導入までの期間は、治療前 1.1 ± 0.9 年に対して、実際の期間は 4.1 ± 3.5 年と 3.0 ± 3.4 年の延長がみられた ($p < 0.05$, Table 3)。透析未導入患者のうち 6 例では、最終観察時(治療後平均 4.1 ± 3.0 年)における過去 1 年間の 1/Cr の傾きが正であった (Table 4, case 8, 10, 16, 17, 18, 20)。残りの透析未導入患者 7 例 (Table 4,

case 6, 7, 9, 11, 12, 15, 19)でも当初の透析開始予想期間はパルス療法施行後 5.9 ± 5.1 年に対し最終観察時点(治療後平均 4.9 ± 3.5 年)ではパルス療法施行後 25.7 ± 20.6 年と、 19.8 ± 20.1 年の延長がみられた ($p < 0.05$)。経過中に治療前レベルまで蛋白尿が増加した患者が 5 例おり、そのうち 4 例は再度パルス療法を施行した。また、1 例は血清クレアチニンの上昇に対して、再度パルス療法を施行した。

副作用については、全症例においてコントロール不良な高血圧、肝障害、大腿骨頭壊死、骨粗鬆症に伴う骨折、胃

Table 4. Effect of methylprednisolone pulse therapy on long-term renal function in patients who have not undergone dialysis

Case	Follow-up period after pulse therapy (years)	Regression coefficient of 1/Cr (dL/mg/month)		eGFR (mL/min/1.73 m ²)		Predicted period between pulse therapy to dialysis (years)		
		before pulse therapy* ¹	at final observation* ²	before pulse therapy	at final observation	before pulse therapy* ¹ (a)	at final observation* ² (b)	differences (b-a)
6	8.8	-0.009	-0.006	22	30	3.4	16.6	13.2
7	2.9	-0.033	-0.003	28	21	0.9	10.0	9.1
8	9.0	-0.012	0.012	32	55	2.7	NC* ³	NC* ³
9	1.7	-0.012	-0.002	35	38	4.0	23.7	19.7
10	3.8	-0.027	0.000	35	30	1.8	NC* ³	NC* ³
11	2.2	-0.006	-0.001	36	40	5.9	70.6	64.7
12	7.4	-0.024	-0.003	37	19	1.5	12.5	11.0
15	1.7	-0.006	-0.003	43	39	10.5	20.7	10.2
16	6.2	-0.058	0.001	45	40	1.3	NC* ³	NC* ³
17	2.6	-0.006	0.015	49	48	12.0	NC* ³	NC* ³
18	1.3	-0.064	0.012	49	41	1.1	NC* ³	NC* ³
19	9.5	-0.004	-0.001	51	20	14.9	25.4	10.5
20	1.5	-0.006	0.003	52	57	13.5	NC* ³	NC* ³

*¹Calculated by the slope of 1/serum creatinine during 1 year before pulse therapy

*²Calculated by the slope of 1/serum creatinine during 1 year at final observation

*³Not calculated because of the positive regression coefficient at final observation

潰瘍などステロイド治療に関連した重篤なものを認めなかった。基礎疾患で境界型糖尿病が3例あり、うち1例で一過性の高血糖を認めたが、食事療法のみで改善し、糖尿病への進展はみられなかった。びらん性胃炎を発症した患者を1例、胃部不快感を訴えた患者を2例認めたが、いずれも胃薬にて改善した。1例で下腿浮腫を認めたが、利尿薬で改善した。また、併用されたプロトンポンプ阻害薬によると思われる薬疹を1例に認めた。

考 察

今回われわれは、腎機能がすでに低下(eGFR 60 mL/min/1.73 m²以下)している成人 IgA 腎症 20 症例において、ステロイドパルス療法の治療効果を検討し、腎機能低下速度を有意に軽減することを示した。これまでに成人 IgA 腎症におけるステロイド療法の有用性は報告されているが、多くは腎機能が正常あるいは軽度低下症例における検討である²⁻⁵⁾。Kobayashi らはクレアチニンクリアランス 70 mL/min 以上で尿蛋白 1~2 g/day の患者に対して、ステロイド使用群(プレドニゾロン初期投与量 40 mg/day)と非使用群についてレトロスペクティブに検討し、10 年後の腎生存率は、ステロイド群が有意に優れていたと報告している³⁾。また Koyama らもレトロスペクティブな検討で、クレアチニンクリアランス 70 mL/min 以上、尿蛋白 1~2 g/day の

症例で、ステロイド投与(プレドニゾロン初期投与量 40 mg)が有効であったとしている²⁾。Pozzi らは、血清 Cr 1.5 mg/dL 以下で尿蛋白 1.0~3.5 g/day の患者に対してメチルプレドニゾロンパルス療法+経口プレドニゾロン投与群とステロイド療法未施行群についてランダム化比較試験を行い、5 年後、10 年後の腎機能はステロイド投与群で有意に保持されたと報告した^{4,5)}。わが国の IgA 腎症治療指針においても、クレアチニンクリアランスが 70 mL/min 以上がステロイド療法の適応基準の一つとなっている¹⁾。

一方、腎機能がすでに低下した IgA 腎症においては、副作用が治療による利益を上回ると考えられ、ステロイド療法は一般的には推奨されていない^{1,3,11,12)}。Kobayashi らは、クレアチニンクリアランス 70 mL/min 以下の患者はステロイド療法の効果は不十分で腎機能の悪化をみたとしている¹²⁾。また Moriyama らは、腎機能低下症例についてレトロスペクティブな検討を行い、ステロイド治療(初期投与量経口プレドニゾロン 0.8 mg/kg/day)において、腎機能軽度低下例では有効性を認めたが、血清 Cr 1.6 mg/dL 以上の症例についてはステロイド薬の効果は期待しづらいとしている¹³⁾。

しかし最近、血清 Cr 1.5 mg/dL 以上の腎機能低下を認めた症例についても、ステロイドパルス療法や免疫抑制薬の併用により、腎機能低下を抑制しえたとの報告がいくつかなされている^{7,14,15)}。Sato らは、ステロイドパルス療法に扁

桃摘出を組み合わせることで、通常のステロイド薬投与(初期投与量 0.6 mg/kg)やステロイド薬を投与しない保存的治療とレトロスペクティブに比較して、有意に腎生存率の改善をみたとしている¹⁴⁾。Ballardie らは、プロスペクティブな無作為コントロール試験を血清 Cr 1.5~2.8 mg/dL の進行性の腎機能低下症例において施行し、免疫抑制療法群(初期治療プレドニゾロン 40 mg/day+シクロフォスファミド 1.5 mg/kg/day)と保存的治療群を比較し、腎生存率が免疫抑制療法群で有意に高かったと報告している¹⁵⁾。われわれも、血清 Cr 1.5 mg/dL 以上で、過去 1 年間の血清 1/Cr の傾きが負であり、ステロイドパルス療法を施行した 8 症例をレトロスペクティブに解析し、いずれの症例もパルス療法後 1 年間において 1/Cr の傾きが改善したことを報告している⁷⁾。今回われわれは、eGFR 60 mL/min/1.73m²以下、慢性腎臓病(CKD)では stage 3 以上となる 20 症例について平均観察期間 4.3 年と長期に観察し、ステロイドパルス療法により腎機能の低下速度が改善され、透析導入までの期間が延長されたことを示した。

すでに腎機能が中等度以上低下した IgA 腎症に対してステロイド療法が有効であった理由として、次の 2 つのことが推測される。まず、われわれがステロイド療法を施行した患者は、治療前の腎生検で広範なメサングウム細胞増殖や細胞性半月体などの活動性病変を認めた症例や、過去の腎生検で活動性病変があり、かつ治療前に腎機能低下速度の上昇や蛋白尿の増加を認めた症例であり、腎機能低下の原因として炎症性の病変が主体となっていたものと思われる。

もう 1 つの要因として、パルス療法を用いて大量のステロイド薬を使用したことにより、炎症や免疫に対する抑制効果が確実に得られたことが、良い結果につながったものと思われる。腎機能低下例でもステロイド療法が有効であったとする最近の報告では、通常ステロイド薬投与(プレドニゾロン初期投与 0.6~0.8 mg/kg/day)と比べて、より強力な治療を行っている。Sato らはステロイドパルス療法+扁桃摘出療法を行い、Ballardie らはステロイド+シクロフォスファミドの治療を行うことで、良好な治療効果を得ている^{14,15)}。

一方で、すでに腎不全状態にある患者に対して強力なステロイド療法を行うことで、その副作用が懸念される。Sato らは、約 10%の症例で一時的な肝酵素の上昇や帯状疱疹などの感染症といったステロイド薬の副作用がみられたが、いずれも適切な治療により改善したと報告している¹⁴⁾。われわれも一過性の高血糖、びらん性胃炎、下腿浮腫など

を認めたが、重篤もしくは永続的な副作用はみられなかった。しかし、ステロイドパルス療法においては副作用のリスクは少なからず存在するものと考えられる。よって、腎機能が低下した IgA 腎症の薬物治療においては、まず治療指針通りレニン・アンジオテンシン系阻害薬を中心に治療を行うべきである¹⁾。そして ACEi あるいは ARB を使用しても、腎炎のコントロールが不十分で組織学的活動性が高い症例に限りパルス療法を検討するのがよいと考える。また、パルス療法が必ずしも IgA 腎症の寛解を目指すのではなく、透析療法に至るまでの期間延長を期待する治療であること認識したうえで、患者に副作用も含めた十分な説明を行い、希望される患者に対して行うべきであると思われる。

また、本研究はレトロスペクティブな研究であり、ACEi や ARB をはじめ、他の降圧薬、抗血小板薬、スタチンなどの併用薬について統一的なプロトコールに基づいての使用がなされてはいない。よって、本研究でみられたステロイドパルス療法の腎保護作用に対して、併用薬が少なからず影響を与えた可能性は否定できない。パルス療法自体の効果をより明確にするためには、プロスペクティブな多施設無作為対照試験が必要であろう。

結 論

組織学的活動性が高いと判断しステロイドパルス療法を施行した eGFR 60 mL/min/1.73m²以下の IgA 腎症患者 20 症例をレトロスペクティブに解析した。いずれの症例も、パルス療法後 1 年間において血清 1/Cr の傾きが改善し、長期観察においても腎機能悪化の遅延効果が得られた。

文 献

1. 富野康日己. IgA 腎症診療指針一第 2 版一. 日腎会誌 2002 ; 44 : 487-493.
2. Koyama A, Igarashi M, Kobayashi M. Natural history and risk factors for immunoglobulin A nephropathy in Japan. Research Group on Progressive Renal Diseases. Am J Kidney Dis 1997 ; 29(4) : 526-532.
3. Kobayashi Y, Hiki Y, Kokubo T, Horii A, Tateno S. Steroid therapy during the early stage of progressive IgA nephropathy. A 10-year follow-up study. Nephron 1996 ; 72 : 237-242.
4. Pozzi C, Bolasco PG, Fogazzi GB, Andrulli S, Altieri P, Ponticelli C, Locatelli F. Corticosteroids in IgA nephropathy : a randomised controlled trial. Lancet 1999 ; 353 : 883-887.
5. 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.
6. 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.
 7. Tamura S, Ueki K, Ideura H, Tsukada Y, Maezawa A, Kawai H, Wakamatsu R, Yano S, Nojima Y, Naruse T. Corticosteroid therapy in patients with IgA nephropathy and impaired renal function. *Clin Nephrol* 2001 ; 55 : 192-195.
 8. 今井圓裕, 堀尾 勝. 日本人における慢性腎臓病(CKD)の現状—疫学調査より. *日腎会誌* 2006 ; 48 : 703-710.
 9. Suzuki S, Joh K. Applicability of steroid therapy in 275 adult patients with IgA nephropathy determined using a histological scoring system and degree of proteinuria. *Clin Exp Nephrol* 2004 ; 8 : 109-116.
 10. Mitch WE, Walser M, Buffington GA, Lemann J Jr. A simple method of estimating progression of chronic renal failure. *Lancet* 1976 ; 2 : 1326-1328.
 11. Locatelli F, Vecchio LD, Pozzi C. IgA glomerulonephritis : beyond angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Nat Clin Pract Nephrol* 2006 ; 2 : 24-31.
 12. Kobayashi Y, Fujii K, Kurokawa A, Kamiyama M, Miyazawa H. Glomerulonephropathy with amyloid-stain-negative micro-fibrillar glomerular deposits. *Nephron* 1988 ; 48 : 33-39.
 13. Moriyama T, Honda K, Nitta K, Yumura W, Nihei H. The effectiveness of steroid therapy for patients with advanced IgA nephropathy and impaired renal function. *Clin Exp Nephrol* 2004 ; 8 : 237-242.
 14. Sato M, Hotta O, Tomioka S, Horigome I, Chiba S, Miyazaki M, Noshiro H, Taguma Y. Cohort study of advanced IgA nephropathy : efficacy and limitations of corticosteroids with tonsillectomy. *Nephron Clin Pract* 2003 ; 93 : c137-145.
 15. Ballardie FW, Roberts IS. Controlled prospective trial of prednisolone and cytotoxics in progressive IgA nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2002 ; 13 : 142-148.