

IgA 腎症患者に対する口蓋扁桃摘出術および高用量メチルプレドニゾロンパルス (m-PSL pulse) 静注療法の臨床的検討

菅原宏治 武田一人 中井健太郎 高橋記子
安達武基 福田拓也 三浦修平

Clinical evaluation of tonsillectomy with modified high-dose intravenous methylprednisolone therapy in patients with IgA nephropathy

Koji SUGAWARA, Kazuhito TAKEDA, Kentarou NAKAI, Noriko TAKAHASHI, Takeki ADACHI, Takuya FUKUDA, and Shuhei MIURA

Department of Nephrology and Kidney Center, Iizuka Hospital, Fukuoka, Japan

要 旨

背 景 : IgA 腎症は現在では世界中で最も一般的な原発性慢性糸球体腎炎であり、末期腎不全の主要な原疾患として認識されている。さらに、20 年後の腎予後は 61 %で、この疾患は長期の経過において比較的予後不良であり、現在まで本症に対してさまざまな治療がなされてきた。

当院でも 2002 年 8 月より前向きに IgA 腎症に対して口蓋扁桃摘出術および m-PSL パルス療法のスタディを施行しており、このたび臨床的な有効性を検討した。

対象と方法 : 2002 年 8 月より 2006 年 7 月までに、経皮的腎生検にて IgA 腎症と診断し、口蓋扁桃摘出術後 m-PSL パルス療法を施行した症例は 31 例であった。そのうち観察期間が 24 カ月以上あった 12 例を対象とした。われわれの治療法は以下のごとくである。口蓋扁桃摘出を施行した後、メチルプレドニゾロン 1g×3 日間を 1 クール施行、後療法はプレドニン 20 mg/日 で徐々に漸減し、1 年間で中止。また、漸次、レニン・アンジオテンシン系阻害薬を併用して血圧をコントロールした。

結 果 : 平均観察期間は平均 37.4 カ月、腎生検時の平均年齢 34.8±12.2 歳、男女比は 3 : 9 だった。腎生検時の平均 Cr 値は 0.95±0.38 mg/dL、平均 Ccr は 92.1±34.9 mL/min で、尿蛋白/Cr 比で 3.52±4.36 であった。24 カ月後の平均 Cr 値は 1.03±0.59 mg/dL、平均 Ccr は 91.2±42.3 mL/min で、尿蛋白/Cr 比は 0.83±0.98 と減少していた。また、24 カ月後に尿蛋白および尿潜血の寛解率はともに 66.7 %で、尿所見の寛解率 58.3 %であった。口蓋扁桃摘出術後 m-PSL パルス療法による平均在院日数は 11.4±4.7 日であった。

結 語 : メチルプレドニゾロン 1g×3 日間の m-PSL パルス療法で良好な寛解率を得た。当科の平均在院日数は 11.4 日であった。

Immunoglobulin A nephropathy (IgAN) is now recognized as the most common form of primary glomerulonephritis worldwide and is the major cause of end-stage renal disease. As reported, the renal survival rate is 61 % at 20 years and the renal prognosis of this disease is relatively poor on long-term observation, hence various protocols have been attempted to control this disease.

At Iizuka Hospital, a prospective study of tonsillectomy with methylprednisolone pulse therapy was performed for the treatment of patients with IgA nephropathy from August 2002. We reviewed the clinical efficacy of our protocol.

From August 2002 to July 2006, 31 patients whose IgA nephropathy was demonstrated by percutaneous renal biopsy were administered our regimen. In our study, 12 patients had an observation period of more than 24 months. Our protocol consisted of tonsillectomy with one course of methylprednisolone pulse therapy. Methylprednisolone at the daily dose of 1,000 mg for 3 consecutive days followed by oral steroid at the daily dose of 20 mg, was gradually tapered, and discontinued one year later. All of the patients were administered angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin receptor blockers with favorable control of hypertension.

The mean observation period for the 12 patients with IgA nephropathy was 37.4 months. The mean age at renal biopsy was 34.8 ± 12.2 years. The male-female ratio was 3 : 9. At the renal biopsy in our hospital, mean creatinine value was 0.95 ± 0.38 mg/dL, mean creatinine clearance was 92.1 ± 34.9 mL/min, and the mean urinary protein and urinary creatinine ratio was 3.52 ± 4.36 . After 24 months, mean creatinine value was 1.03 ± 0.59 mg/dL, mean creatinine clearance was 91.2 ± 42.3 mL/min, and the mean urinary protein and urinary creatinine ratio was 0.83 ± 0.98 . Urinary protein and urine occult blood became negative in 66.7 % of patients, and the urinary remission rate was 58.3 %.

On our protocol, mean length of the hospital stay was 11.4 ± 4.7 days.

Our prospective study showed that tonsillectomy with one course of methylprednisolone pulse therapy in IgA nephropathy appears to be beneficial for urinary remission and contributes to a short hospital stay.

Jpn J Nephrol 2008 ; 50 : 1017-1023.

Key words : IgA nephropathy, m-PSL pulse therapy, tonsillectomy, urinary remission

緒 言

IgA 腎症は現在では世界で最も一般的な原発性慢性糸球体腎炎の形式であり¹⁾, また, 末期腎不全の主要な原疾患と認識されている²⁾。

さらに, 報告にあるように, IgA 腎症の 502 例において, エンドポイントを透析療法開始または腎関連死であるとする, 初めて腎臓の障害を指摘された時から 20 年後の腎予後は 61 %であった³⁾。Pozzi らは同様に, IgA 腎症患者の 30~40 %が 10~25 年以内にその進行性の病態のため透析療法や腎移植療法に至ると報告している⁴⁾。したがって, この疾患の腎予後は長期の経過において比較的不良であることが明らかになった。

そのため, 現在まで本症に対して末期腎不全への進展を防止するためにさまざまな治療が行われてきた。IgA 腎症の治療において, 副腎皮質ステロイド薬(プレドニゾロン), 抗血小板薬, レニン・アンジオテンシン系(RAS)阻害薬, 免疫抑制薬, 魚油, 抗凝固薬などにいくつかのエビデンスが得られているが, 寛解治療には至っていない^{5~8)}。

1993 年に Hotta らが日本腎臓学会誌に口蓋扁桃摘出術と m-PSL パルス療法を報告し⁹⁾, 1999 年には Pozzi ら⁴⁾により randomized controlled study が施行され, IgA 腎症に対する m-PSL パルス療法の効果が広く認知されるようになった。しかし, m-PSL パルスの回数が多く, 治療上の問題も

いくつか指摘されてきた。

当院では, 2002 年 8 月より IgA 腎症と診断された症例に対し, 口蓋扁桃摘出術およびそれに引き続く m-PSL パルス療法によって前向きに治療してきた。そこでわれわれは, 24 カ月間の経過で尿蛋白, 尿潜血の変化や各種パラメーターを比較し, 腎炎の活動性について臨床的な有効性を比較検討したので報告する。

対象と方法

2002 年 8 月から 2006 年 7 月までの期間で, IgA 腎症と診断したのは 67 例で, 飯塚病院腎臓内科にて経皮的腎生検を施行した糸球体疾患 171 例のうちの 39.2 %を占める。IgA 腎症の診断は, 経皮的腎生検を施行し, 光学顕微鏡所見は原発性のメサンギウム増殖性糸球体腎炎であり, 蛍光抗体法によりびまん性に糸球体メサンギウム領域を主体に IgA の顆粒状沈着を認め, 電子顕微鏡所見はメサンギウム領域またはパラメサンギウム領域に高電子密度物質を認める症例とした。なお, 検査所見または病歴より Henoch-Schönlein 症候群, 全身性エリテマトーデスや慢性肝炎のような全身性疾患の合併が疑われる症例は除外した。また, 糖尿病合併例も除外した。

IgA 腎症と診断し, 口蓋扁桃摘出術とそれに引き続く m-PSL パルス療法について, その目的, 方法, 合併症を説明

Table 1. Clinical characteristics and laboratory data in 12 cases of IgA nephropathy before therapy

| Patient | Age | Sex | Height (cm) | BW (kg) | BMI | BP (mmHg) | Cr (mg/dL) | Ccr (mL/min) | Alb (g/dL) | Up/Ucr | U-OB | U-RBC |
|---------|------|-----|-------------|---------|------|-----------|------------|--------------|------------|--------|------|-----------|
| 1 | 51 | M | 171.0 | 78.3 | 26.8 | 146/76 | 1.4 | 69.1 | 2.9 | 0.78 | 3 | 50~99/HPF |
| 2 | 27 | F | 151.0 | 41.5 | 18.2 | 120/70 | 1.3 | 40.1 | 2.8 | 1.46 | 3 | 20~29/HPF |
| 3 | 35 | M | 176.0 | 83.3 | 26.9 | 110/80 | 1.3 | 93.4 | 2.2 | 6.8 | 3 | 50~99/HPF |
| 4 | 15 | F | 156.7 | 55.8 | 22.7 | 110/60 | 0.5 | 155 | 4.3 | 0.77 | 3 | >100/HPF |
| 5 | 29 | F | 155.0 | 61.4 | 25.6 | 180/110 | 1.4 | 54.1 | 3.6 | 0.45 | 3 | 10~19/HPF |
| 6 | 28 | F | 162.0 | 50.9 | 19.4 | 110/70 | 0.5 | 126.7 | 3.5 | 1.65 | 3 | >100/HPF |
| 7 | 57 | F | 163.5 | 78.5 | 29.4 | 169/91 | 1.3 | 69.6 | 2.3 | 5.28 | 3 | 30~49/HPF |
| 8 | 28 | M | 172.0 | 58.5 | 19.8 | 128/80 | 1 | 89.4 | 4.4 | 0.3 | 2 | 10~19/HPF |
| 9 | 31 | F | 164.0 | 50.3 | 18.7 | 130/80 | 0.8 | 76.1 | 3.4 | 1.6 | 2 | 30~49/HPF |
| 10 | 31 | F | 166.0 | 91.1 | 33.1 | 147/76 | 0.8 | 137.9 | 3.2 | 3.2 | 3 | >100/HPF |
| 11 | 34 | F | 151.6 | 48.5 | 21.1 | 116/73 | 0.5 | 114.2 | 2 | 15.7 | 3 | >100/HPF |
| 12 | 51 | F | 140.3 | 47.9 | 24.3 | 132/76 | 0.6 | 78.9 | 3.4 | 4.2 | 3 | 20~29/HPF |
| Average | 34.8 | | 160.8 | 62.2 | 23.8 | | 0.95 | 92.1 | 3.17 | 3.52 | 2.83 | |
| SD | 12.2 | | 10.3 | 16.4 | 4.7 | | 0.38 | 34.9 | 0.77 | 4.36 | 0.39 | |

BW : body weight, BMI : body mass index, IGL : index of glomerula, BP : blood pressure, Cr : creatinine, Ccr : creatinine clearance, Alb : albumin, Up/Ucr : urinary protein/urinary creatinine ratio, U-OB : hematuria by dipstick, U-RBC : urinary erythrocytes/high power field

し同意を得たのは 31 例であった。そのうち、観察期間が 24 カ月以上の 12 例を検討の対象とした。残りの 36 例は同意が得られなかった。

治療のプロトコルであるが、IgA 腎症と診断した後、口蓋扁桃摘出術を施行し、そのまま当科へ転科し、メチルプレドニゾロン 1 g/日を 3 日間点滴投与後、経口プレドニゾロン 20 mg/日 (0.34±0.08 mg/kg) に変更した。その後、副作用がないことを確認して退院とした。プレドニゾロン 20 mg/日を 4 週間継続し、以後 10 mg/日までは 4 週間ごとに 2.5 mg ずつ減量し、その後は 8 週間ごとに 2.5 mg ずつ減量し 12 カ月で中止とした。すべての患者に目標血圧 125/75 mmHg 未満を達成するように、アンジオテンシン変換酵素阻害薬とアンジオテンシン受容体拮抗薬のいずれかまたは両者を投与した、両剤を使用しても降圧が不十分であれば、他の降圧薬を投与して目標血圧を達成するようにした。診断した時点での身長、体重、body mass index (BMI)、高血圧合併の有無に加え、以下の検査所見を比較検討した。検査所見として、治療前、治療開始 12 カ月および 24 カ月の血清クレアチニン値 (Cr)、Cockcroft 法でのクレアチニンクリアランス (Ccr)、尿蛋白/血清クレアチニン値 (Up/Ucr)、尿潜血、平均血圧とその治療法、BMI を比較検討した。Hotta ら⁹⁾の定義に従い尿蛋白の寛解、尿潜血の寛解、および尿所見の寛解を検討した。その定義は、尿蛋白の寛解が試験紙法で陰性または (±)、尿潜血の寛解が試験紙法で陰性または (±)、かつ尿沈渣の赤血球数が顕微鏡下で

400 倍の強拡大視野に 4 個以下、尿所見の寛解が尿蛋白および尿潜血ともに寛解している場合である。また、腎機能障害の進行を腎生検時の Cr 値の 50 % 以上の上昇とした。組織学的所見は腎生検病理診断標準化への指針を参考に組織所見を評価した¹⁰⁾。

結 果

われわれは、IgA 腎症の症例に対しプロスペクティブに口蓋扁桃摘出術とそれに引き続き m-PSL パルス療法を施行、12 カ月間経口でプレドニゾロンを投与し計 24 カ月以上観察した。対象症例は 12 例で、観察期間は平均 37.4 カ月、腎生検時の平均年齢は 34.8±12.2 歳、男女比は 3 : 9 だった。腎生検時の patient profile を Table 1 に示す。腎生検時の平均 Cr 値は 0.95±0.38 mg/dL、Cockcroft 法での平均 Ccr は 92.1±34.9 mL/min であった。腎生検時に Ccr が 60 mL/min 未満の腎機能障害は 16.7 % の患者に認められた。平均 Up/Ucr は 3.52±4.36 で、1.0 以上であったのは 66.7 % であった。収縮期血圧 125 mmHg 以上または拡張期血圧 75 mmHg 以上の患者は 66.7 % に認められた。腎生検組織所見を Table 2 に示す。

12 カ月後および 24 カ月後の patient profile をそれぞれ Table 3 および Table 4 に示す。24 カ月後の平均 Cr 値は 1.03±0.59 mg/dL、Cockcroft 法での平均 Ccr は 91.2±42.3 mL/min であった。平均 Up/Ucr は 0.83±0.98 であった。Cr

Table 2. Histological findings in 12 cases of IgA nephropathy

| Patient | Endocapillary hypercellularity (%) | Extracapillary hypercellularity (%) | Tubulointerstitial inflammation | Global sclerosis (%) | Tubulointerstitial atrophy | Arteriolar lesion |
|---------|------------------------------------|-------------------------------------|---------------------------------|----------------------|----------------------------|-------------------|
| 1 | 7.1 | 64.3 | moderate | 21.4 | moderate | severe |
| 2 | 0 | 16.7 | mild | 0 | mild | mild |
| 3 | 21.4 | 50.0 | mild | 12.5 | mild | moderate |
| 4 | 0 | 5.9 | mild | 0 | mild | mild |
| 5 | 14.3 | 0 | mild | 0 | mild | moderate |
| 6 | 12.5 | 12.5 | mild | 11.1 | mild | mild |
| 7 | 0 | 35.3 | mild | 5.6 | mild | severe |
| 8 | 0 | 12.5 | mild | 0 | mild | mild |
| 9 | 0 | 20.0 | mild | 0 | mild | mild |
| 10 | 7.7 | 15.4 | mild | 0 | mild | moderate |
| 11 | 84.0 | 16.0 | mild | 0 | mild | mild |
| 12 | 19.4 | 35.5 | mild | 0 | mild | mild |

Table 3. Blood pressure and laboratory data in 12 cases of IgA nephropathy at 12 months after therapy

| Patient | Cr (mg/dL) | Ccr (mL/min) | Alb (g/dL) | BP (mmHg) | Up | Up/Ucr | U-OB | U-RBC |
|---------|------------|--------------|------------|-----------|-----|--------|------|-----------|
| 1 | 1.2 | 79.7 | 4.0 | 111/65 | 0 | 0.0 | 0 | 0~1/HPF |
| 2 | 1.4 | 35.8 | 4.1 | 101/56 | 2 | 0.6 | 0 | 0~1/HPF |
| 3 | 1.6 | 77.9 | 3.0 | 113/68 | 3 | 1.6 | 2 | 0~1/HPF |
| 4 | 0.6 | 135.0 | 4.3 | 122/72 | 2 | 0.6 | 0 | 0~1/HPF |
| 5 | 1.3 | 61.4 | 4.0 | 146/88 | 2 | 4.4 | 0 | 1~4/HPF |
| 6 | 0.6 | 103.0 | 4.2 | 119/64 | 0 | 0.2 | 0 | 1~4/HPF |
| 7 | 1.7 | 51.3 | 3.4 | 133/86 | 0 | 0.1 | 3 | 1~4/HPF |
| 8 | 0.7 | 130.6 | 4.8 | 130/71 | 1 | 0.1 | 0.5 | 0~1/HPF |
| 9 | 0.9 | 64.3 | 4.4 | 123/70 | 0 | 0.2 | 1 | 0~1/HPF |
| 10 | 0.8 | 137.6 | 3.8 | 140/78 | 0.5 | 0.3 | 0 | 0~1/HPF |
| 11 | 0.5 | 96.3 | 3.9 | 104/60 | 2 | 2.8 | 2 | 20~29/HPF |
| 12 | 0.7 | 67.3 | 4.2 | 105/64 | 0 | 0.1 | 0 | 0~1/HPF |
| Average | 1.00 | 86.7 | 4.0 | | | 0.92 | | |
| SD | 0.42 | 34.0 | 0.5 | | | 1.36 | | |

Cr : creatinine, Ccr : creatinine clearance, BP : blood pressure, Up : proteinuria by dipstick, Up/Ucr : urinary protein/urinary creatinine ratio, U-OB : hematuria by dipstick, U-RBC : urinary erythrocytes/high power field

Table 4. Blood pressure and laboratory data in 12 cases of IgA nephropathy at 24 months after therapy

| Patient | Cr (mg/dL) | Ccr (mL/min) | Alb (g/dL) | BP (mmHg) | Up | Up/Ucr | U-OB | U-RBC |
|---------|------------|--------------|------------|-----------|-----|--------|------|-----------|
| 1 | 0.9 | 104.7 | 4.1 | 117/69 | 0 | 0.1 | 0 | 0~1/HPF |
| 2 | 1.1 | 45.3 | 4.3 | 108/61 | 0 | 0.7 | 0 | 0~1/HPF |
| 3 | 2.3 | 56.3 | 3.7 | 131/81 | 3 | 2.7 | 2 | 10~19/HPF |
| 4 | 0.5 | 160.6 | 4.2 | 101/59 | 1 | 0.3 | 0 | 1~4/HPF |
| 5 | 1.7 | 46.1 | 3.8 | 142/85 | 2 | 2.1 | 2 | 1~4/HPF |
| 6 | 0.5 | 115.3 | 4.4 | 114/58 | 0 | 0.5 | 0 | 0~1/HPF |
| 7 | 1.8 | 45.0 | 3.9 | 128/64 | 0 | 0.3 | 2 | 1~4/HPF |
| 8 | 0.8 | 115.7 | 4.7 | 127/76 | 0 | 0.1 | 0 | 0~1/HPF |
| 9 | 0.9 | 65.4 | 4.4 | 109/59 | 0 | 0.1 | 0 | 0~1/HPF |
| 10 | 0.7 | 163.9 | 4.2 | 139/75 | 0.5 | 0.5 | 0 | 0~1/HPF |
| 11 | 0.6 | 82.1 | 3.7 | 99/56 | 2 | 2.4 | 3 | 5~9/HPF |
| 12 | 0.5 | 93.9 | 4.0 | 114/58 | 0 | 0.1 | 0 | 0~1/HPF |
| Average | 1.03 | 91.2 | 4.1 | | | 0.83 | | |
| SD | 0.59 | 42.3 | 0.3 | | | 0.98 | | |

Cr : creatinine, Ccr : creatinine clearance, BP : blood pressure, Up : proteinuria by dipstick, Up/Ucr : urinary protein/urinary creatinine ratio, U-OB : hematuria by dipstick, U-RBC : urinary erythrocytes/high power field

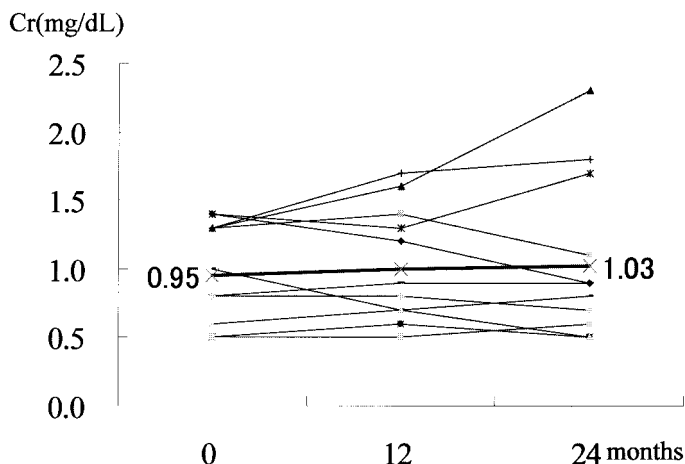


Fig. Serum creatinine value over the 24-month treatment period in 12 cases of IgA nephropathy

Bold line : average of creatinine

値の推移を Fig. に示す。腎障害の進行は 1 例の男性患者 (8.3%) に認めた。平均 Cr 値および平均 $1/Cr$ は 24 カ月の間にほとんど変化しなかった。尿所見の寛解率は 12 カ月で 33.3%, 24 カ月で 58.3% であった。尿蛋白の寛解率は 12 カ月後および 24 カ月後でそれぞれ 50.0% および 66.7% で、尿潜血の寛解率はともに 66.7% であった。尿所見が寛解するまでの期間は平均 10.6 ± 7.1 カ月であった。24 カ月後に尿所見が再発した症例は 1 例であった。目標血圧 125/75 mmHg 未満の達成率は 12 カ月目では 66.7%, 24 カ月目では 58.3% であった。

Ccr が 60 mL/min 未満の症例は 2 例であったが、尿所見が寛解したのは 1 例 (50.0%) であった。Ccr が 60 mL/min 以上の 10 症例では 24 カ月後に 7 例で尿蛋白が陰性化、7 例で尿潜血が陰性化し、尿所見が寛解したのは 6 例 (60.0%) であった。

尿蛋白が Up/Ucr で 1.0 未満の症例は 4 例であったが 2 例 (50.0%) で尿所見が寛解し、1 例では尿蛋白および尿潜血ともに持続し、1 例では尿蛋白が持続した。また Up/Ucr が 1.0 以上の症例は 8 例で、そのうち 5 例 (62.5%) で尿所見が寛解している。

当院では口蓋扁桃摘出術後平均 8.8 ± 1.6 日 (7~11 日) で当科に転科し、m-PSL パルス療法を施行した。当科での入院日数は平均 11.4 ± 4.7 日 (6~20 日) であった。

術後の合併症および m-PSL パルス療法の副作用をきたした症例は、1 例に結核の再燃を認めたが治療により軽快し、その後は尿所見の寛解が持続した。

考 察

IgA 腎症に対する口蓋扁桃摘出術の適応に関して、反復性の肉眼的血尿には推奨されている¹¹⁾。また、Xie ら¹²⁾は口蓋扁桃摘出術により IgA 腎症の長期予後が改善すると述べているが、その適応は軽症な IgA 腎症、すなわち 1 日尿蛋白が 1.0 g/24 時間以下でかつ全糸球体硬化が 25% 未満と限定している。本研究では、Xie らの適応に合致する症例では 50% の寛解率であったが、合致しない症例でも 62.5% の寛解率を得ることができた。症例が少ないこと、対照比較を行っていないことより、寛解率や腎機能への効果は不明であり、今後も症例を増やして追跡調査をする必要がある。

一方で、IgA 腎症に対する m-PSL パルス療法に関しては症例報告を散見していたが、1993 年に Hotta ら⁹⁾が日本腎臓学会誌に初めて口蓋扁桃摘出術および m-PSL パルス療法に関する原著を報告して以来、1996 年にその効果を示し¹³⁾、さらに 1999 年と報告を重ねた¹⁴⁾。特に、1999 年の報告では尿蛋白や尿潜血が高率に陰性化し、末期腎不全への進展を防止するための治療法として注目された。また、1999 年には Pozzi ら⁴⁾により randomized controlled study が施行され、IgA 腎症に対する m-PSL パルス療法の効果が広く認知されるようになった。

しかし、Barratt と Feehally は高用量のコルチコステロイドによる治療 (1 g を 3 日間、1 カ月目、3 カ月目および 5 カ月目の月初めに投与し、プレドニゾロン 0.5 mg/kg を投与する方法) は、多くの physician にはその toxicity から受け入れ難いものであると述べている¹⁵⁾。われわれも当初から m-PSL パルスの回数を憂慮していた。

プレドニゾロンは抗炎症作用と抗免疫作用を有し、その作用はステロイド受容体を介する抗炎症作用および受容体を介さず細胞膜に対する直接的な抗免疫作用に大別される。Buttgereit らによると、プレドニゾロン 250 mg 力価以上の m-PSL パルス療法は受容体を介さない直接作用により治療効果を増強するとされている¹⁶⁾。実際、実験的には末梢 T 細胞のアポトーシスは、m-PSL パルス療法のときのみ起こり、免疫抑制作用を呈することが報告されている¹⁷⁾。また、24 時間にわたって m-PSL の血中濃度を維持したほうが強い作用を現わすことは知られているが、パルス療法をすることによって初めてその血中濃度を維持することが可能である。さらに、余裕のある高濃度は体内のすべてのコンパートメントに十分量が到達しうると考えられる。これらの所見は、m-PSL パルス療法の有用性を支持するもの

と考えられる。

そこでわれわれは、IgA 腎症と診断した後、口蓋扁桃摘出術を施行し、そのまま当科へ転科した患者にメチルプレドニゾロン 1 g/日を 3 日間点滴投与した。その後、経口プレドニゾロン 20 mg/日 (0.34±0.08 mg/kg) を 4 週間継続し、以後 10 mg/日までは 2.5 mg ずつ減量し、その後は 8 週間ごとに 2.5 mg/日ずつ減量し 12 カ月で中止とするというプロトコルで治療を行った。その結果は、尿所見の寛解率が 58.3%であった。観察期間が異なるため単純比較はできないが、Ibels らは IgA 腎症の自然寛解率は平均 92 カ月の観察期間で 12%であると述べている¹⁸⁾。また、Szeto らは 7 年間観察した後、自然経過で 14% (72 例中 10 例) の患者の尿潜血が陰性化したと述べている¹⁹⁾。

本研究では対照群がないため、治療効果が本プロトコルにより得られたのかどうかは不明である。活動性の高い IgA 腎症を対象とした Hotta らの 45 例の報告⁹⁾では、集学的に治療した結果、2 年間の寛解率は尿蛋白が 50%、尿潜血が 73%であった。われわれのプロトコルでは、2 年間で尿蛋白および尿潜血の寛解率はともに 66.7%であった。単純には比較できないが、当プロトコルは同等の尿所見の寛解を得られる可能性を秘めている治療法と考えられる。

また Hotta らの 329 例の報告¹⁴⁾では、口蓋扁桃摘出術およびメチルプレドニゾロン 0.5 g を 3 日間連続で投与し、それを 3 クール行う m-PSL パルス療法で 48%の患者に尿所見の寛解を得ている。当院のプロトコルは 12 例と症例数が少ないため単純には比較できない。しかし、糖尿病合併例を除く全症例に、当院のプロトコルを説明し、承諾を得られた患者に治療を行っており、大きなバイアスがかかっているとは言えない。そのため、口蓋扁桃摘出後にメチルプレドニゾロン 1 g を 3 日間投与する m-PSL パルス療法は有効であると考えられる。

当院では、プロトコルに従い 31 例に m-PSL パルス療法を施行したが、腎機能障害が進行した症例を 1 例 (8.3%) 認めた。その原因として、同症例は組織所見では急性および慢性炎症所見がともに高く、さらに外来では食事療法が遵守できず、服薬のコンプライアンスも良好ではなく、血圧のコントロールも不良であったことがあげられる。

治療開始から 24 カ月後に尿所見が寛解しなかった症例は 5 例であったが、腎機能障害が進行した症例 1 例、RAS 系降圧薬を使用できなかった症例 2 例 (そのうち 1 例は降圧目標も未達成)、降圧目標を達成できなかった 1 例を含んでいた。そのうち尿蛋白が増加した症例は RAS 系降圧

薬を使用できなかった女性患者 1 例で、そのほかの症例では尿蛋白の減少傾向を認めた。

治療開始から 12 カ月後に尿所見が寛解した症例は 4 例 (33.3%) で、24 カ月後には 7 例 (58.3%) に寛解を認めた。1 年間でプレドニゾロンは中止したが、その後、RAS 系降圧薬を継続したことが尿所見の寛解に寄与した可能性がある。また、治療開始から 12 カ月後に尿所見が寛解した 4 症例のうち、24 カ月後の尿所見に異常を認めたのは女性患者 1 例であった。本患者は妊娠に伴い RAS 系降圧薬を中止せざるを得ない患者であった。

現在まで m-PSL パルス療法の論文が数多く発表されているが、入院期間に関して述べたものは少ない。われわれは口蓋扁桃摘出後に当科に転科した患者に m-PSL パルス療法を施行しており、当科の平均在院日数は 11.4 日であった。

当院では本プロトコルでプロスペクティブに治療を継続しており、症例数を積み重ねての治療成績および長期予後に関して、結果を追跡していきたい。

ま と め

当院での IgA 腎症に対する口蓋扁桃摘出術後の m-PSL パルス療法について前向きに検討した。尿所見の寛解率は 58.3%と従来の m-PSL パルス療法に比して遜色ない結果であった。

文 献

1. Appel GB, Waldman M. The IgA nephropathy treatment dilemma. *Kidney Int* 2006; 69: 1939-1944.
2. Tamura S, Ueki K, 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.
3. Koyama A, Igarashi M, Kobayashi M. Natural history and risk factors for immunoglobulin A nephropathy in Japan. *Am J Kidney Dis* 1997; 29: 526-532.
4. Pozzi C, Bolasco PG, Fogazzi GB, Andrulli S, Altieri P, Ponticelli C. Corticosteroids in IgA nephropathy: a randomized control trial. *Lancet* 1999; 353: 883-887.
5. Tomino Y. IgA nephropathy. From molecules to men. *Contrib Nephrol* 1999; 126: 1-115.
6. Ballardie FW, Roberts IS. Controlled prospective trial of prednisolone and cytotoxics in progressive IgA nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 142-148.
7. Tsuruya K, Harada A, Hirakata H, Mitsui K, Johko T, Kondoh H, Takechi S, Fujishima M. Combination therapy using

- prednisolone and cyclophosphamide slows the progression of moderately advanced IgA nephropathy. *Clin Nephrol* 2000 ; 53 : 1-9.
8. Donadio JV Jr, Bergstralh EJ, Offord KP, Spencer DC, Holley KE, for the Mayo Nephrology Collaborative Group. A controlled trial of fish oil in IgA nephropathy. *N Engl J Med* 1994 ; 331 : 1194-1199.
 9. Hotta O, Taguma Y, Kurosawa K, Sudo K, Suzuki K, Horigome I. Early intensive therapy for clinical remission of active IgA nephropathy : a three-year follow up study. *Jpn J Nephrol* 1993 ; 35 : 967-973.
 10. 日本腎臓学会・腎病理診断標準化委員会. 腎生検病理診断標準化への指針. 東京 : 東京医学社, 2005 : 96-106.
 11. Barratt J, Feehally J. IgA nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2005 ; 16 : 2088-2097.
 12. 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 : 1861-1967.
 13. Hotta O, Taguma Y, Yoshizawa N, Oda T, Nishiyama J, Yusa N, Chiba S, Horigome I, Sudo K, Tomioka S. Long-term effects of intensive therapy combined with tonsillectomy in patients with IgA nephropathy. *Acta Otolaryngol* 1996 ; 523 : 165-168.
 14. Hotta O, Miyazaki M, Furuta T, Tomioka S, Chiba S, Horigome I, Abe K, Taguma Y. Tonsillectomy and steroid pulse therapy significant impact on clinical remission on patients with IgA nephropathy. *Am J Kidney Dis* 2001 ; 38 : 736-743.
 15. Barratt J, Feehally J. Treatment of IgA nephropathy. *Kidney Int* 2006 ; 69 : 1934-1938.
 16. Buttgereit F, Da Silva JAP, Boers M, Burmester G-R, Cutolo M, Jacobs J, Kirwan J, Kohler L, van Riel P, Vischer T, Bijlsma JWJ. Standardised nomenclature for glucocorticoid dosages and glucocorticoid treatment regimens : current questions and tentative answers in rheumatology. *Ann Rheum Dis* 2002 ; 61 : 718-722.
 17. Migita K, Eguchi K, Kawabe Y, Nakamura T, Shirabe S, Tsukada T, Ichinose Y, Nakamura H, Nagataki S. Apoptosis induction in human peripheral blood T lymphocytes by high-dose steroid therapy. *Transplantation* 1997 ; 63 : 583-587.
 18. Ibels LS, Gyory AZ. IgA nephropathy : analysis of the natural history, important factors in the progression of renal disease, and a review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 1994 ; 73 : 79-102.
 19. Szeto CC, Lai FM, To KF, Wong TY, Chow KM, Choi PC, Lui SF, Li PK. The natural history of immunoglobulin a nephropathy among patients with hematuria and minimal proteinuria. *Am J Med* 2001 ; 110 : 434-437.