

## 小児期発症のIgA腎症のその後の臨床経過

虎の門病院腎センター 内科

諏訪部 達也

### 【IgA腎症とは】

- ・糸球体メサンギウム細胞の増殖・メサンギウム基質の増生と、メサンギウム領域へのIgAを主体とする沈着物を認める慢性糸球体腎炎。
- ・慢性糸球体腎炎のうち、成人では30%以上、小児では20%以上を占める。
- ・腎生検後20年で、約40%が末期腎不全に陥る。
- ・遺伝性は証明されていないが、親子・兄弟間で高率に発症する。(約25%)

### 【IgA腎症の予後】(IgA腎症診療指針 1995年)(分類)

- 予後良好群： 透析療法に至る可能性がほとんどないもの
- 予後比較的良好群：透析療法に至る可能性が低いもの
- 予後比較的不良群：5年以上20年以内に透析療法に移行する可能性があるもの
- 予後不良群： 5年以内に透析療法に移行する可能性のあるもの
- 予後判定は腎生検の組織所見をもとに行い、必要に応じてその他の所見を加味して判断する。

### (腎生検以外の所見)

	比較的予後不良群	予後不良群
血圧 (mmHg)	140 ~ 160/85 ~ 95 の持続	> 160/95 の持続
血清 Cr (mg/dl)	1.3 ≤ ≤ 1.5 の持続	> 1.5 の持続
Ccr (ml/min)	50 ≤ ≤ 80 の持続	< 50 の持続
尿蛋白量 (g/day)	0.5 ≤ ≤ 2.0 の持続	≥ 2.0 の持続

### 【成人IgA腎症の治療指針】

エビデンスに基づくCKD診療ガイドライン2009 (日本腎臓学会)

- ・ACE阻害薬、アンギオテンシンII受容体拮抗薬 (グレードA)  
高血圧を合併したIgA腎症に対する降圧療法の第一選択薬として推奨される。高血圧がないIgA腎症でも、尿蛋白減少に効果が認められている。
- ・経口ステロイド薬 (グレードB)  
ステージ1, 2のCKDで、1g/日以上尿蛋白を伴うIgA腎症において、腎機能障害進行抑制効果が期待できる。
- ・ステロイドパルス療法 (グレードB)  
ステージ1~3のCKDで、尿蛋白1~3.5g/日を伴うIgA腎症では、ステロイドパルス療法が尿蛋白を減少させ、腎機能障害の進行を抑制する。
- ・扁桃摘出+ステロイドパルス療法 (グレードC)  
扁桃摘出+ステロイドパルス療法は、Cr 2mg/dl以下のIgA腎症の尿蛋白を減少させ、腎機能障害の進行を抑制する可能性がある。
- ・抗血小板薬 (グレードC)  
抗血小板薬は短期的に蛋白尿を減少させるが、長期投与による腎機能障害進行抑制効果に

については明らかではない。単独使用では不十分。

・免疫抑制剤

IgA 腎症については、本邦では保険適応外。多数例の検討はないが、有効とする報告はある。

### 【小児 IgA 腎症の治療指針】

#### (小児 IgA 腎症治療ガイドライン 1.0 版 2007)

・軽症例の治療（以下の2剤のいずれかを2年以上投与する）

ACE 阻害薬

紫苓湯

・重症例の治療

（ステロイド、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）

プレドニゾロン 2mg/kg/日より開始し、漸減  
免疫抑制薬（アザチオプリンまたはミゾリビン）  
抗凝固薬（ワルファリンカリウム）  
抗血小板薬（ジピリダモール）

### 【研究目的】

小児発症 IgA 腎症患者の長期予後は、明確にされていない。小児発症の IgA 腎症患者の臨床経過を明らかにすることを目的とした。

### 【研究対象】

20歳未満で発症した IgA 腎症患者で、1980年以降に当院にて腎生検を受け、IgA 腎症と診断された全ての患者を対象とした。対象患者 56 人（男

性 31 人、女性 25 人）。発症年齢平均  $13.8 \pm 4.1$  才、腎生検時年齢平均  $16.4 \pm 6.0$  才。腎生検時 sCr  $0.9 \pm 0.5$ mg/dl。尿蛋白  $1.0 \pm 1.5$ g/day、尿潜血 Grade  $3.8 \pm 1.2$ 。病理予後分類では、予後良好群 20 人、予後比較的良好群 19 人、予後比較的不良群 10 人、予後不良群 7 人であった。

腎生検時年齢は予後不良群で高く、腎生検までの期間も予後不良群で長い傾向があった。予後不良群で、腎生検時の血清 Cr 値が高く、血圧が高い傾向にあったが、逆に尿潜血は、軽い傾向にあった。予後良好群で尿蛋白が少ない傾向にあった。

### 【症例提示】

以下の 10 例を提示する。（初回腎生検時）

- ・予後良好群 3 例
- ・予後比較的良好群 2 例
- ・予後比較的不良群 3 例
- ・予後不良群 2 例

#### (症例 1)

- ・13歳で発症した女性。
  - ・14歳で腎生検を受け、予後良好群と分類。運動制限、食事管理を行なったが、薬物治療は無く、経過観察された。
  - ・42歳現在まで、腎機能正常、尿所見もほぼ寛解状態である。
- 予後良好群の中には、このように無治療でも悪化しない症例も含まれると思われる。

#### (予後別の患者の特徴)

	性別 (男/女)	発症年齢 (歳)	腎生検年齢 (歳)	腎生検までの期間 (年)
予後良好群	20 (10/10)	$14.3 \pm 3.7$	$15.5 \pm 4.6$	$1.2 \pm 2.2$
比較的良好群	19 (9/10)	$13.7 \pm 4.1$	$15.5 \pm 5.0$	$1.7 \pm 2.6$
比較的不良群	10 (8/2)	$12.1 \pm 5.7$	$15.8 \pm 4.8$	$3.7 \pm 3.8$
予後不良群	7 (4/3)	$14.7 \pm 2.5$	$24.7 \pm 7.3$	$10.0 \pm 6.2$
合計	56 (31/25)	$13.8 \pm 4.1$	$16.4 \pm 6.0$	$1.2 \pm 2.2$

#### (予後別の腎生検時の臨床所見)

	sCr (mg/dl)	尿蛋白 (g/day)	尿潜血 (Grade)	sBP (mmHg)
予後良好群	$0.83 \pm 0.20$	$0.32 \pm 0.34$	$3.7 \pm 1.2$	$111.1 \pm 27.7$
比較的良好群	$0.78 \pm 0.22$	$1.07 \pm 1.98$	$4.0 \pm 1.3$	$115.4 \pm 13.9$
比較的不良群	$0.86 \pm 0.29$	$1.65 \pm 1.51$	$3.6 \pm 1.1$	$117.4 \pm 16.4$
予後不良群	$1.19 \pm 0.64$	$1.62 \pm 1.84$	$2.9 \pm 1.1$	$130.0 \pm 26.1$
合計	$0.9 \pm 0.5$	$1.0 \pm 1.5$	$3.8 \pm 1.2$	$116.0 \pm 21.7$

**(症例 2)**

- ・ 16 歳で発症した IgA 腎症
  - ・ 発症時は予後良好群で、薬物治療無く、経過観察されていたが、11 年後に尿所見悪化、腎生検にて予後比較的良好群になっていた。
  - ・ RAS 阻害薬と抗血小板薬の内服を開始したところ改善し、41 歳現在、ほぼ寛解状態である。
- 予後良好群でも途中で尿所見が悪化することがある。早期に発見できれば、比較的軽い治療で寛解に至ることができる。

**(症例 3)**

- ・ 13 歳発症の男性。
  - ・ 14 歳で IgA 腎症予後良好群とされ通院中止、13 年後の再来時には、予後不良群となっていた。
  - ・ 扁摘パルス + ARB + CCB にて一時改善したが、その後再度通院中止にて再増悪した。
  - ・ ステロイドパルス追加 + ARB + CCB にて Cre 2.5mg/dL 程度に安定しているが、一度増悪した場合、その後遺症が残ることに注意が必要。
- 扁摘パルス療法を受けて一時改善しても、その後、RAS 阻害薬等を用いて、血圧管理を継続することが大切である。血圧が正常でも尿蛋白が多い場合には、RAS 阻害薬中心に、尿所見を陰性化するように薬物療法が行なわれることが望ましい。

**(予後良好群 3 例のまとめ)**

- ・ 1 例は無治療で寛解状態。
- ・ 1 例は、経過中に悪化し、RAS 阻害薬 + 抗血小板薬を内服し、寛解達成。
- ・ 1 例は、通院中止中に予後不良群となり、扁摘パルスで改善したが、その後再び通院中止し、悪化。RAS 阻害薬で腎機能を何とか維持している。

**(症例 4)**

- ・ 22 歳で発症の女性。
- ・ 23 歳の腎生検では予後比較的良好群であったが、12 年間の通院自己中止後に予後不良群に移行していた。
- ・ 36 歳にて扁摘パルス療法を受けて、その後 ARB + CCB にて厳格に血圧管理をすることで、

腎症の改善を維持している。

- 予後比較的良好群であっても予後不良に進行することがあるので、継続的な経過観察または、より早期の積極的治療が求められる。

**(症例 5)**

- ・ 10 歳で発症した女性。
  - ・ 20 歳時の腎生検では、予後比較的良好群と診断。尿所見は続いていたが、薬物治療はされなかった。
  - ・ 28 歳でネフローゼ症候群を呈し、予後比較的不良群に進行していた。ステロイド、抗血小板剤、ACE-I などを投与されたが、2 回の妊娠もあり、腎機能が悪化した。
  - ・ 36 歳にて透析導入となった。
- 腎生検時に予後比較的良好群でも腎不全に至る。妊娠を契機に悪化することもあり、注意が必要。

**(予後比較的良好群 2 例のまとめ)**

- ・ 1 例は、ACE-I を用いた治療をされていたが、通院自己中止の 1 年間に、予後不良群となり、扁摘パルス療法を行い、改善が見られた。
- ・ 1 例は、発症 18 年間は薬物治療を行なわれず、ネフローゼ症候群となり、2 回の妊娠を経て、人工透析導入となった。

**(症例 6)**

- ・ 10 歳で発症した男性。
  - ・ 薬物治療無く、経過観察されていたが、15 歳より高血圧を呈し、降圧薬を開始した。
  - ・ 16 歳で腎生検施行され、予後比較的不良群の所見であった。その後、血圧、食事管理を行われていたが、徐々に腎機能が悪化した。
  - ・ 37 歳 (Cr 2.8mg/dl) でステロイドパルス施行。38 歳 ドロップアウト時 Cr 2.3mg/dl、尿蛋白 (+ -)、尿潜血 (-)
- 腎機能障害が進行した症例でも、扁摘パルス療法はある程度有効であるが、腎機能正常化、尿所見寛解は達成しにくくなる。

**(症例 7)**

- ・ 16 歳で発症した男性。19 歳まで無治療で経過

観察されていた。

- ・19歳で腎生検にて予後比較的不良群と診断。扁摘パルス療法を行なった。扁摘パルス後に、尿所見寛解となった。
- 比較的予後不良群であっても、扁摘パルス療法で寛解に至ることがある。

#### (症例8)

- ・10歳で発症した男性。薬物治療無く、経過観察されていた。
- ・21歳より高血圧を呈し、降圧薬を開始された。
- ・23歳で腎生検施行され、予後不良群の所見であった。その後、薬物治療が行われていたが、徐々に腎機能が悪化した。32歳で人工透析導入。
- 予後不良群では、薬物療法を施されても腎不全に至りやすい。

#### (症例9)

- ・18歳で発症した女性。通院せずに放置していた。
- ・38歳でネフローゼ症候群を呈し、腎機能障害(Cr2.5mg/dl)を来とし、腎生検にて予後不良群に分類された。
- ・38歳で扁摘パルス療法を受け、施行後もARBを中心とした血圧管理をすることで尿所見は寛解状態となり、血清Cr値は26→1.9mg/dlとなった。
- 高度の蛋白尿を呈し、腎機能障害がある程度進ん

でいても、扁摘パルス療法と、RAS阻害薬を含む血圧管理で良好な経過が得られることがある。

#### (予後比較的不良群、予後不良群のまとめ)

- ・1例は、発症3年後の腎生検で予後比較的不良群であったが、扁摘パルス療法で寛解に至った。
- ・1例は、発症13年目の腎生検で予後不良群で、9年後に人工透析導入となった。
- ・1例は、発症20年目の腎生検で予後不良群で、扁摘パルス療法を受け、尿所見寛解が得られた。

#### (症例10)

- ・20歳に発症の女性。
- ・治療を受けずに放置していたが、26歳時に腎生検にて、予後比較的不良群と診断。
- ・扁摘パルス療法にて、尿所見は改善したが、その後、再燃を認めた。
- ・耳鼻咽喉科にて、1%塩化亜鉛液塗布スポット療法を受け、尿所見の改善を認めた。その後、梅エキス点鼻薬用いて、尿所見の増悪を来していない。
- 扁摘パルス療法後に尿所見が遺残してしまう症例は、鼻咽腔炎などの慢性炎症病巣が無いか検索が有効。

#### (予後による患者の通院状況)

	20歳未満 で drop out	20歳以上 で drop out	現在 通院中	経過観察 期間(年)
予後良好群 (20人)	9 (45%)	7 (35%)	4 (20%)	9.1 ± 9.7
比較的良好群 (19人)	6 (32%)	8 (42%)	5 (26%)	8.8 ± 8.1
比較的不良群 (10人)	2 (20%)	4 (40%)	4 (40%)	10.1 ± 7.3
予後不良群 (7人)	0 (0%)	0 (0%)	7 (100%)	18.3 ± 12.6
合計	17 (30%)	19 (34%)	20 (36%)	13.6 ± 9.5

#### (予後による最終的な臨床所見)

【20歳以上でも通院を続けていた患者のみで集計】

	性別 (M/F)	sCr (mg/dl)	尿蛋白 (g/day)	尿潜血 (grade)	透析 導入
予後良好群	11(4/7)	0.76 ± 0.19	0.12 ± 0.13	1.6 ± 0.5	0人
比較的良好群	13(6/7)	0.86 ± 0.19	0.40 ± 0.36	1.7 ± 0.9	1人
比較的不良群	8(6/2)	1.19 ± 0.85	0.63 ± 0.72	2.0 ± 1.2	1人
予後不良群	7(4/3)	1.5 ± 0.9	0.67 ± 0.63	1.3 ± 0.5	1人
合計	39(20/19)	1.0 ± 0.6	0.4 ± 0.5	1.6 ± 0.8	3人

### (症例提示まとめ)

- 発症時に予後良好群、比較的良好群とされても、その後時間の経過で予後不良となることがあり、継続した経過観察または、早期での治療介入が大切である。
- 小児期に尿所見寛解に至っていない症例は、成人で腎機能増悪する傾向があり、小児でも尿所見を寛解させ、維持することが重要と考えられた。
- 血圧が正常でも、尿蛋白が多い場合には、RAS 阻害薬中心に、尿所見を陰性化するように薬物療法が行なわれることが望ましい。
- 扁桃摘出療法は、腎機能障害例に対しても、ある程度効果的だが、一度低下した腎機能を改善させるには限界がある。
- 扁桃摘出療法で寛解が得られても再燃することがあり、後療法として、RAS 阻害薬を中心とした血圧管理の継続が重要である。

### 【全患者のまとめ】

20歳未満でドロップアウトは17人、20歳以上でドロップアウトは19人、現在通院中は20人であった。予後良好群、比較的良好群では、ドロップアウトが多い傾向にあった。予後不良群は、全例が現在でも通院を続けていた。

透析導入は3人で、予後良好群を除く、全ての群で見られていた。予後良好群以外では、全ての群でCr値が増加していた。最終的な尿蛋白は予後良好群で少ない傾向にあった。

### 【結語】

- 自然寛解は、予後良好群の一部にしか見られない。それ以外の進行する症例では、なるべく早期での治療介入、寛解達成、維持が重要である。
- 小児から成人になる時に、ドロップアウトする症例が多く見られるため、科の垣根を越えた引継ぎが非常に大切である。

### 【質疑応答】

- (1) 予後分類するのは、あまり意味が無いのではないか？

前述の通り、予後が悪い患者ほど、発症から診断までに長く時間が掛かっており、予後分類は、単に診断時のステージの違いによるのかもしれない。

い。従って、予後分類で議論するのは、あまり意味が無いかもしれない。どの分類に入ろうと、尿所見をできるだけ早く消すことが重要である。しかし、予後良好群の中には、自然に寛解に至る症例があり、予後良好群かそれ以外かという分類は意味があるかもしれない。

- (2) 小児のIgA腎症と成人のIgA腎症で何か違いがあるか？

基本的には違いは無い。しかし、成人の腎組織では、多くの場合、動脈硬化など年齢相応の変化が見られるが、小児の腎組織では、全くと言ってよいほど疾患以外の変化が無い。従って、小児の腎組織では疾病の評価を正確に行なうことが出来ると考える。逆に、小児腎組織で、わずかでも糸球体硬化所見や、糸球体の癒着、尿細管間質線維化などの変化があれば、それは、進行する症例と考えても良いのではないかと思う。小児でも成人でも、発症からなるべく早期に診断し、なるべく早く尿所見を消すことが大切である。IgA腎症としての経過も、小児と成人であまり変わり無く、どれだけの期間に、どの程度の尿異常または血圧の異常が続いていたかが重要と考える。

- (3) 小児ではあまり運動制限はしていないが、運動制限は意味があるか？

成人では激しい運動をしなければいけないような状況は少ないので、これはむしろ小児の場合に重要な問題だと思う。体育の授業や部活動をどれだけ休ませるかというのは大切な問題である。成人でも、あまり厳格には運動制限は勧めていない。

- (4) 扁桃摘出療法は、全例に行なっているか？

ステロイドパルス療法については、エビデンスレベルの高い治療法なので、進行した腎機能障害が無くて尿蛋白の続いている症例には、基本的には全例適応になると考える。扁桃摘出は、まだ十分なエビデンスが無いが、我々の経験では著効した症例も存在する。扁桃摘出は、十分な説明の上、患者さんが希望した時に行なっている。進行した腎機能障害がある場合や、高齢な患者さんについては、ステロイドなどを使わずに、慢性腎臓病の一般的な管理で経過観察することもある。