

特集2：小児医療の新しい流れ

ここまでよくなる子どもの腎炎・ネフローゼ

近藤 秀治

徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部発生発達医学講座小児医学分野

(平成19年10月8日受付)

(平成19年10月10日受理)

はじめに

近年、成人での透析導入患者数は年々増え続けてきているが、20歳以下の若年者の透析導入数は半減してきている。その主な要因として学校検尿の施行と治療法の進歩が挙げられており、小児の腎臓病の多くは、早期発見し適切な治療・管理をすれば透析に移行せずすむことが明らかになっている。IgA腎症とネフローゼ症候群は小児の代表的腎疾患であるが、近年の治療の進歩により、IgA腎症患児の腎不全への進行阻止や尿所見を改善させることが可能になった。また、ネフローゼ症候群においては、免疫抑制剤の投与によりステロイド剤の長期投与でみられていた成長障害や骨粗鬆症などのさまざまな問題点を軽減できるようになった。そして、長期入院を余儀なくされていた患児の入院期間が短縮され、普通の学校生活も可能となってきた。

本稿では、IgA腎症とネフローゼ症候群（頻回再発型ネフローゼ症候群）の治療の進歩について概説する。

IgA腎症

学校検尿で最もよく見つかるIgA腎症は比較的緩やかな経過をとるが、無治療であれば最終的には約3割の症例が末期腎不全へと進行する予後不良の疾患である。IgA腎症はIgAが糸球体メサンギウムに最も強く沈着することを特徴とし、これによりメサンギウム領域での炎症が引き起こされる。特に、小児のIgA腎症は、組織学的にはメサンギウム細胞増殖を特徴とする¹⁾。時間経過に伴い、メサンギウム細胞増殖だけでなくメサンギウム基質の増加をきたし、進行すると糸球体硬化へと進展する。かつては診断されたときには病気が進んで透析を余儀なくされた例もみられたが、学校検尿で病初期に

発見されその病勢に合った適切な治療が行われた場合には、腎炎の進行を阻止できるようになってきた。

IgA腎症の治療方針は、腎生検により得られた組織診断に基づいて、①びまん性メサンギウム増殖性糸球体腎炎で活動性病変を主体とするもの、②巣状メサンギウム増殖性腎炎、③慢性の硬化病変を主体としたびまん性メサンギウム増殖性腎炎についての治療に大別される。活動性病変を有するびまん性メサンギウム増殖性糸球体腎炎は、無治療では10年間で約3割が腎不全に至る重症型である。現在のところ、エビデンスレベルの高い治療の一つは、多剤併用療法（カクテル治療）である²⁾。カクテル治療は、ステロイド剤、免疫抑制剤（サイクロフォスファミド、ミゾリビン、アザチオプリン）、抗血小板薬、抗凝固薬を併用し行われる。われわれの施設においても、2年間の治療によって、ほとんどの症例で尿所見（血尿、蛋白尿）の有意な改善を認めた。また、腎生検による組織病理学的検討でも、活動性病変（細胞増殖、間質細胞浸潤等）は治療後に有意に改善した（図1）。しかし、糸球体硬化等の慢性病変は変化がみられなかった。従って、カクテル治療は学校検尿等を契機に発見し

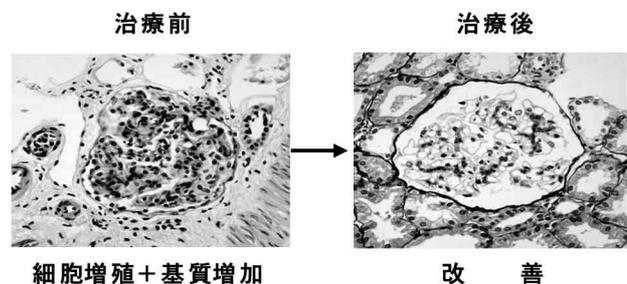


図1 カクテル治療前後の腎生検所見
カクテル治療前にみられたメサンギウム細胞増殖や基質の増加は、2年間のカクテル治療により改善した。

えた活動性IgA腎症に有効な治療であり、IgA腎症の早期発見と早期診断は重要である。

次に、病初期のIgA腎症（巣状メサンギウム増殖性腎炎）では、一般に抗血小板薬や抗凝固薬が治療に用いられている。最近、アンジオテンシン変換酵素（ACE）阻害薬やアンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬も使用されるようになってきている。実際に、ランダム化比較試験（臨床研究）による治療のエビデンスが期待されている。

第3に、硬化糸球体を含む慢性病変を主体とし、腎不全へ進行する可能性の高いIgA腎症に対する治療に関して、現在のところ、進行を完全に阻止しうる治療法はない。しかし、ACE阻害薬やアンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬は、腎不全患者で腎保護作用を有することが明らかとなってきている。従って、慢性病変主体のIgA腎症には、これらの薬剤の使用が重要であるとともに、IgA腎症の慢性病変進行を抑制することが可能な新規薬剤の開発が望まれる。

以上の治療法の進歩により、現在ではIgA腎症で腎不全、透析へという道筋を辿る小児は急速に減りつつあり、学校や家庭においても普通の子どもと同等のQOLを持った管理が可能となってきている。

ネフローゼ症候群

ネフローゼ症候群は、糸球体毛細血管障害の結果、高度蛋白尿、低蛋白血症と全身性の浮腫がおこる病態の総称である³⁾。特発性小児ネフローゼ症候群の初発時の第一選択薬はステロイド剤で、この治療により約80%が寛解に至る。しかし、80%は、再発を起こし、そのうち半数が、頻回再発型ネフローゼ症候群を呈する。頻回再発型ネフローゼ症候群とは、初発時ステロイド治療を施行して寛解となった後6ヵ月以内に2回以上の再発、あるいは任意の12ヵ月間に4回以上再発する場合とされ、ステロイド剤の大量かつ長期投与を要することから、長期入院生活による生活の制限や学校・社会への適応困難と肥満、成長障害、高血圧、糖尿病、骨粗鬆症、副腎不全などの薬剤の副作用が問題となってきた。しかし、近年は新しく開発された免疫抑制剤による治療法の進歩によりステロイド剤の減量、中止も可能となってきた。シクロスポリンは、Tリンパ球の活性化段階に働くカルシニューリンを阻害し、インターロイキン等の各種サイトカイン産生を抑制することから、免疫抑制剤として使用される。シクロスポリンを使用することにより、頻回再

発型ネフローゼ症候群の症例ではステロイド剤からの離脱または同剤の減量が可能となってきた⁴⁾。これにより、再発時以外は日常生活や学校生活も一般の小児と遜色無く送ることができるようになった。また、ステロイド剤長期投与によりみられた成長障害や骨粗鬆症等の副作用は減少した。しかし、シクロスポリンには、慢性腎障害（細動脈硬化と腎間質病変）や神経毒性（白質脳症）などの副作用があり、血中濃度や投与期間の管理を含め注意深い使用が必要である。特に、慢性腎障害の診断には、腎生検が必要であり、2年間の長期投与症例では再生検を施行する必要がある⁵⁾。最近では、ミゾリビンも免疫抑制剤としてコントロールの難しいネフローゼ症候群に対して使用されるようになってきた。本薬剤は高尿酸血症が認められることがあるが、副作用は少なく安全である。従来の検討では、ネフローゼ症候群の再発率を低下させるものの、寛解維持率の点では、充分でなかった。現在では、薬剤の投与方法や血中濃度測定による至適投与量が検討されており、ミゾリビンの頻回再発型ネフローゼ症候群症例に対する治療成績向上が期待されている。以上より、頻回再発型ネフローゼ症候群の治療には、シクロスポリン等の免疫抑制剤の適切な投与が必要不可欠となっている。

おわりに

従来は慢性化、長期化していた小児の慢性腎炎・ネフローゼ症候群も、治療法・管理法の発展とともにその経過と予後に大きな進歩が得られた。一方、数は少ないものの多嚢胞性異形成腎等の重篤な先天性腎尿路奇形や遺伝性腎疾患を有する小児の腎予後は未だ不良で改善の兆しはない。今後1人でも多くの小児を腎不全から守るためには、それらの疾患を有する患児のための新規治療法（遺伝子治療、細胞・再生治療）の開発が求められている。

文 献

1. White, R., Yoshikawa, N., Feehally, J.: IgA nephropathy and Henoch-Schonlein nephritis. In: Barrat, Avnen, Harmon, eds. Pediatric Nephrology. Lippincott Williams and Wilkins, Baltimore, 1999, pp. 691-706
2. Yoshikawa, N., Ito, H., Sakai, T., Takekoshi, Y., et al. :

- A controlled trial of combined therapy for newly diagnosed severe childhood IgA nephropathy. *J. Am. Soc. Nephrol.*, 10 : 101-109, 1999
- 3 . Eddy, A. A., Symons, J. M. : Nephrotic syndrome in childhood. *Lancet.*, 362 : 629-639, 2003
- 4 . Niaudet, P., Habib, R. : Cyclosporin in the treatment of idiopathic nephrosis. *J. Am. Soc. Nephrol.*, 5 : 1049-1056, 1994
- 5 . Iijima, K., Hamahira, K., Kobayashi, A., Nakamura, H., *et al.* : Immunohistochemical analysis of renin activity in chronic cyclosporine nephropathy in childhood nephrotic syndrome. *J. Am. Soc. Nephrol.*, 11 : 2265 - 2271, 2000

Treatment of IgA nephropathy and nephrotic syndrome in children

Shuji Kondo

Department of Pediatrics, Institute of Health Biosciences, The University of Tokushima Graduate School, Tokushima, Japan

SUMMARY

Recent progress and success for the treatment of IgA nephropathy and frequently relapsing and steroid-dependent nephrotic syndrome have been observed. Treatment with prednisolone, immunosuppressive agents, anti-platelet drugs, and anti-coagulation early in the course of disease suppresses urinary protein excretion and reduces immunologic renal injury, and thereby prevents progression to renal failure in children with severe IgA nephropathy. This suggests that urinary screening of school children is important to detect children with severe IgA nephropathy. On the other hand, treatment with ciclosporin, calcineurin inhibitor, in children with steroid-dependent nephrotic syndrome induces complete remission and reduces frequency of recurrence. In addition, administration of ciclosporin reduces steroid-induced side effects including osteoporosis and short stature. In conclusion, these progresses of treatments have improved outcome and quality of lives of children with severe IgA nephropathy or steroid-dependent nephrotic syndrome.

Key words : IgA nephropathy, nephritic syndrome, prednisolone, ciclosporin