

総説（教授就任記念講演）

小児の慢性腎臓病（CKD）の病態と治療戦略

香 美 祥 二

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20年3月17日受付）

（平成20年3月29日受理）

はじめに

小児，成人を問わず腎臓病の多くが慢性経過をとり腎不全に進行していくことは周知のごとくである。最近，米国より提唱された“慢性腎臓病（chronic kidney disease:CKD）”は，慢性的に（3ヵ月以上）1）腎臓の障害（蛋白尿や形態異常）を呈しているか，2）腎機能低下（60ml/min/1.74m²未満）が続いている状態を包含した新たな疾患概念である。現在，わが国でCKDが問題視されている理由は，CKDが小児，成人ともに生命予後に直結する末期腎不全（ESRD）や心血管系疾患の発症原因となることと，CKDが推定患者数，約2,000万人にも上る国民病としてクローズアップされてきたからである¹⁾。この膨大な数のCKD患者の発症時期の詳細や小児期におけるCKDの正確な患者数は未だ明らかになっていないが，小児期に発症する多くの慢性腎疾患が成人領域にキャリアオーバーすることを考慮すると，小児期からのCKD対策は非常に大きな意味を持つ。さらに厚労省の小児慢性特定疾患事業の疫学調査によれば慢性腎炎，ネフローゼ症候群といったCKDの子ども達は学校・家庭における制限，成長障害，精神的ストレスなどさまざまな問題を抱えQOLの低下した状態を余儀なくされており，CKD患児の診断・治療法やESRDへの進展阻止法の確立は小児科医にとり喫緊の課題である。そこで本総説では，長年にわたり徳島県全体で取り組んでいる小児のCKDスクリーニング手段としての検尿システムや徳島大学小児科におけるCKDの治療法とその成果，さらに現在，開発中の新規治療法について概説したい。

1. 徳島県における学校検尿システム

従来のもを改善して平成15年度より徳島県の学校関係者，一線病院，診療所の先生方，県医師会の学校医部会検尿委員会委員の皆さんのご努力により維持されている学校腎臓検診システムの概略を説明する。これは蛋白尿，血尿を指標として小児CKDを早期発見するための県全体の試みともいえる（図1）。まず，小中学校にて学童の早朝尿の検査を二回行い（一次検診），紙試験紙で異常反応（潜血，蛋白反応どちらでも±以上を陽性）の者は，二次検診として一線医療機関で検尿，診察，検査を受けて頂く。そこで，学校腎臓検診のガイドラインに基づき腎疾患の存在が強く疑われる者が3次検診機関（腎臓専門医療機関）に紹介されるようになっている。注目すべき点は，全ての情報（検尿，血液検査，診断・管理区分）が，学校，一線医療機関，三次検診機関から県医師会学校医部会腎臓検診委員会に集められ，委員会で検尿異常者の診断，治療，管理状況について再確認が行われることである。表1に示したのが平成15年度の二次検診の結果である。全体で小中学生約6万8千人が検

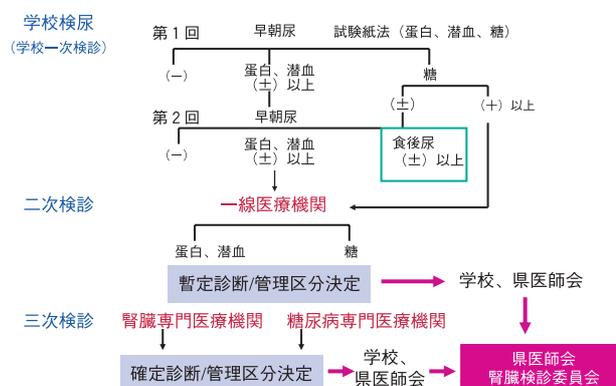


図1：徳島県における学校腎臓検診システム

表1：徳島県における二次検尿実施結果報告のまとめ

全体	68,098人
無症候性血尿	47
無症候性蛋白尿	33
体位性蛋白尿	22
蛋白尿・血尿症候群	9
慢性腎炎症候群	7
ネフローゼ症候群	2
尿路感染症	2
その他	5
異常なし	46
合計	173人

尿を受け、腎炎の発見される確立の高い無症候性蛋白尿33名、血尿・蛋白尿症候群9名、慢性腎炎症候群7名であり、ネフローゼ症候群が2名挙っている。問題としては、学校一次検診で検尿異常を指摘された生徒の173人中46人（27%）は二次検診検尿で異常は見られなかったことであり、偽陽性の頻度が非常に高いスクリーニング法といえる。

2. CKDの病態と治療法

検尿異常を呈する小児CKDの確定診断の為には腎生検による組織検査が必要である。徳島県では小児患者の大部分の腎生検は徳島大学小児科で施行されている。蓄積された1,000例あまりの腎生検診断の内訳を見ると、最も多いものがIgA腎症（34.8%）であり、次に、IgA腎症と似た臨床病理像を示すnon-IgA腎症（13.6%）が続き、メサンギウム増殖型の慢性腎炎が全体の半数を占めていた。IgA腎症の8割が学校検尿で発見されるのも小児の特徴である。特にびまん性のメサンギウム増殖性病変を呈するIgA腎症は無治療であれば12年間で33%が腎不全になる予後不良のCKDとして知られており、積極的治療が必要である（図2）。われわれは、重症病型のIgA腎症（びまん性メサンギウム増殖性腎炎）27例に対して抗血小板薬（ジピリダモール）、抗凝固薬（ワーハリン）に加え抗炎症作用、抗細胞増殖作用を有するステロイド剤（プレドニゾロン）、免疫抑制剤（サイクロフォスファミド、ブレダイニンのうちどれか一つ）を併用した多剤併用療法（カクテル治療）を2年間行い治療効果と問題点の検討を行った²⁾。治療前後で比較すると、蛋白尿、血尿を指標とする尿所見は有意に改善し、糸球体IgAの沈着も減少した。組織的にはActivity Indexといった腎炎早期にみられる活動性病変（細

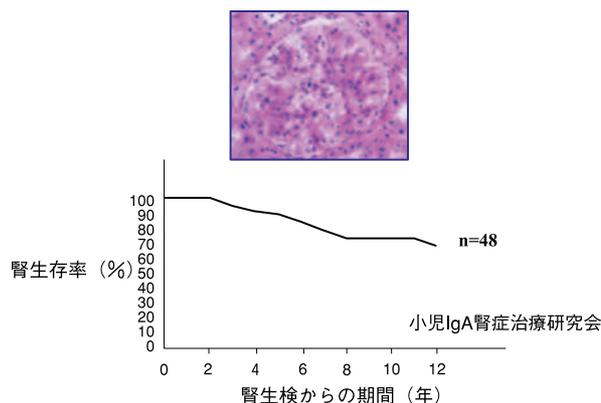


図2：びまん性メサンギウム増殖を示したIgA腎症の長期予後

胞増殖、間質の細胞浸潤、細胞性半月体）は治療後、検討項目全て有意に減少していた。しかしChronicity Indexといった炎症障害が長期に持続した結果生じてくる慢性病変では、線維性半月体や糸球体硬化病変、間質尿細管の障害レベルに効果が認められず、癒着病変のレベルに改善がみられるものの全体的には有意差はなかった（表2）。具体例を提示すると、カクテル治療はメサンギウム細胞増殖に細胞外基質の蓄積を伴った症例（図3A）には著効例し、正常糸球体への回復も期待できる（図3B）。しかし、線維性半月体と硬化糸球体が優位な症例（図3C）では無効で、治療後むしろ悪化する場合さえある（図3D）。つまり、IgA腎症の早期活動性病変は、抗炎症、免疫抑制作用を中心とした多剤併用療法の効果が見込めるが、慢性病変には効果が乏しいことを示している。従って、カクテル治療は早期発見した活動性IgA腎症に適応があり推奨できるが、腎炎進行に関わる慢性病変がすでに多くの糸球体を占める場合には他の治療法を考慮する必要がある。

表2：治療前後での腎組織所見の比較

	治療前	治療後	
Activity Index	3.800	1.850	P<0.001
細胞増殖	2.100	1.100	P<0.001
間質の細胞浸潤	1.100	0.550	P<0.01
細胞性半月体	0.600	0.200	P<0.01
Tonicity Index	3.100	2.500	NS
ボウマン嚢への癒着	0.950	0.600	P<0.01
線維性半月体	0.150	0.250	NS
分節性硬化	0.450	0.450	NS
球状硬化	0.350	0.400	NS
間質尿細管の変化	1.200	0.800	NS

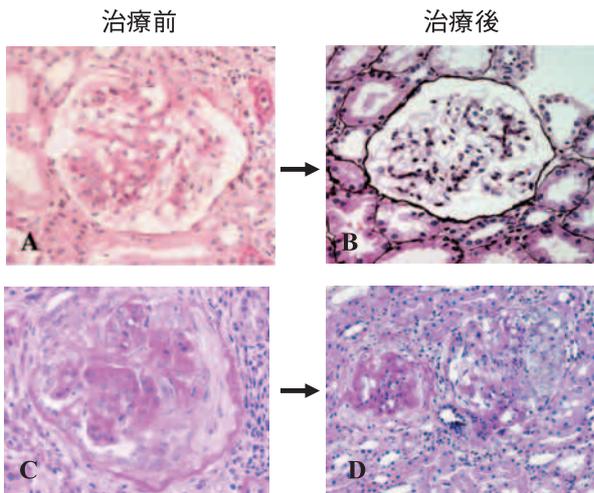


図3：カクテル療法の治療効果
治療前 (A, C) と治療終了時 (B, D) の組織所見 (PAS 染色, ×400)

現在、進行する CKD の中心的糸球体病変は糸球体硬化と考えられており、上述のとおりカクテル治療に抵抗性である。糸球体硬化発症の病因としては糸球体高血圧や TGF-β などの成長因子の糸球体過剰発現が想定されてきたが、この二つの因子を誘導する物質の一つが腎局所のレニン・アンジオテンシン系 (RAS) より生じたアンジオテンシン II (ang II) であることをわれわれは提唱している (ang II-TGF-β-糸球体硬化の腎炎進行経路) (図 4, 5)³⁻⁵⁾。事実、成人の慢性腎不全の進展阻

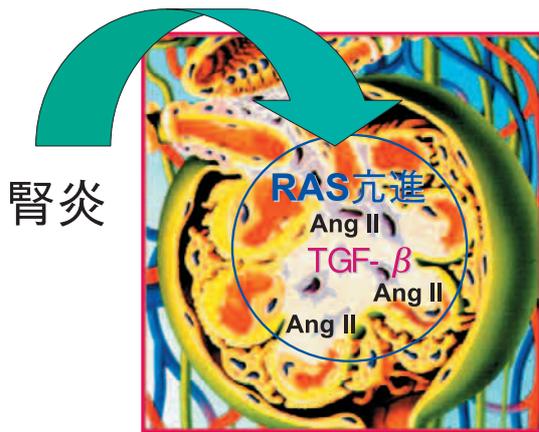


図4：腎炎における ang II-TGF-β 作用経路
腎炎により糸球体障害が生ずると局所でレニン・アンジオテンシン系 (RAS) が活性化され、アンジオテンシン II (ang II) が産生される。これが糸球体細胞に作用して TGF-β の発現が増加し細胞外基質 (ECM) が蓄積する。ECM の過剰な蓄積は毛細血管を閉塞させ糸球体濾過機能 (腎機能) が低下することになる (糸球体図は文献³⁾の図を改変)。

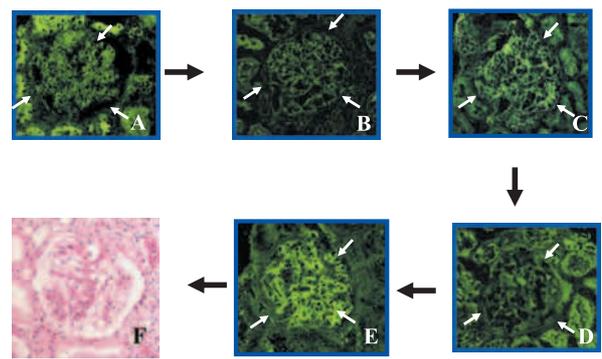


図5：IgA 腎症患者における ang II-TGF-β 作用経路の存在
患者糸球体にはアンジオテシノーゲン (A) が発現増加しており、糸球体アンジオテシン変換酵素 (B) によりアンジオテシン II (C) が糸球体局所に産生される。その刺激はアンジオテシン II レセプター (D) を介して糸球体細胞に伝わり糸球体局所で TGF-β (E) の産生が増加する。その結果、糸球体硬化病変 (F) が形成されていく (矢印の向きにそって ang II-TGF-β 作用経路が作用している)。

止に RAS 阻害薬 (RASi) が有効であることが数多くの検討で証明されている。ごく最近、われわれは小児の IgA 腎症で腎機能障害の無い時期より、糸球体障害が生ずればその局所で RAS 活性化がおり ang II が産生され細胞増殖や細胞外基質の蓄積を誘導して腎炎の発症と進行に関わってくることを報告した (図 6)⁶⁾。われわれは、RASi は IgA 腎症の発症早期から慢性進展時期まで幅広く臨床効果を期待できる薬剤であると考えており、軽症の IgA 腎症 (局所性の増殖性病変が主体もの) には RASi を、重症病型の IgA 腎症にはカクテル治療を、さらに進展してカクテル治療の効果が期待できない IgA 腎症例には再び RASi をメインにおいて使用することと

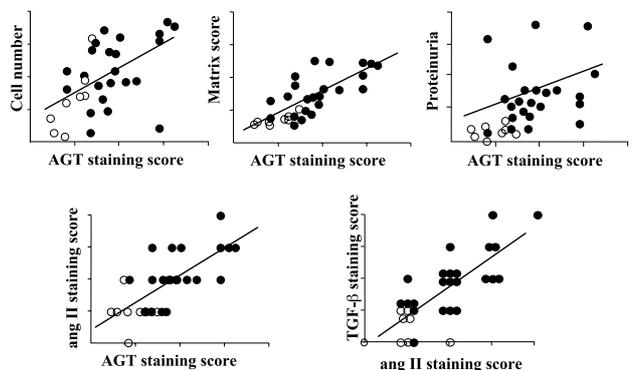


図6：アンジオテシノーゲン (AGT) 発現と糸球体細胞数、細胞外基質蓄積、蛋白尿、ang II 発現との関係並びに ang II 発現と TGF-β 発現との関係：AGT の増加は糸球体の細胞増殖、細胞外基質蓄積、糸球体障害の強さ (蛋白尿増加)、ang II 産生量に関連しており、ang II 発現は TGF-β 発現と正の相関関係がある。

している^{7,8)}。

3. CKD の新規治療法

従来から酸化ストレス（活性酸素）が腎炎進展に関与していることが臨床、基礎両面の研究から報告されてきた。われわれは、この活性酸素の産生には ang II も関与していることよりこの両者を同時に阻害すれば腎炎においてもっと大きな治療効果が得られるのではと考え研究を進めている^{9,10)}。ラット進行性腎炎モデルに抗酸化薬（プロブコール（Probcoll））と RASi（ARB）の併用療法を施行したところ、腎炎8週目では無治療群は大量蛋白尿と糸球体硬化を呈しているが、併用群は蛋白尿も消失し完全に腎炎進行を阻止できることが示された（図7）。本治療効果の指標となる活性酸素の産生量をみると、腎炎群に比し、ARB群、Probcoll群、ARB+Probcoll併用群の順で減少し併用群では正常以下に著減していた（図8）。もう一つの治療効果の指標である TGF-β 発現

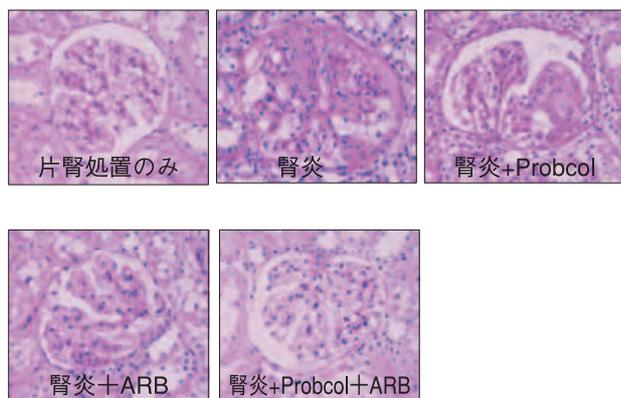


図7：進行性腎炎モデルにおける治療効果の組織学的検討：（PAS染色，×300）

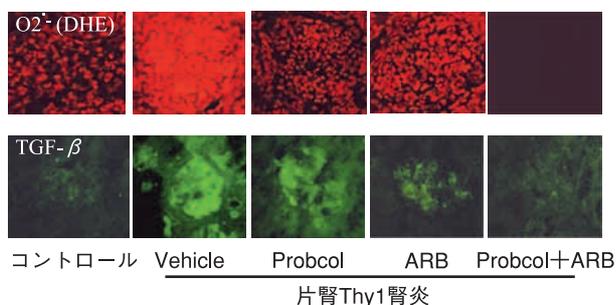


図8：進行性腎炎モデルにおける治療効果（活性酸素と TGF-β 発現）（×300）：活性酸素（O₂^{•-}）は DHE 染色にて、TGF-β は抗 TGF-β 抗体染色にて検討した。

を組織レベルで見ると ARB+Probcoll 群、ARB 群で減少していた。興味深いことに、活性酸素産生系 NAD(P) H oxidase の発現量も減少しており（図9）、この分子群が新たな腎炎治療のターゲットになる可能性がある。従って、現在切望されている慢性進行性 CKD を完全に阻止する方法（寛解導入療法）の一つとして、抗酸化薬と RASi の併用療法が有用ではないかと考え臨床応用の準備を進めている。

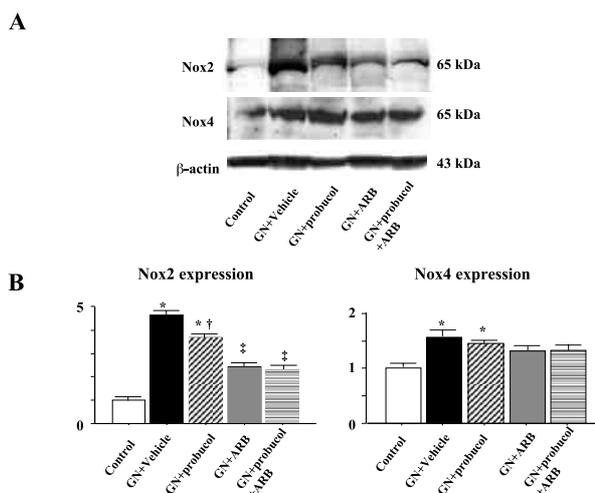


図9：(A) 進行性腎炎モデル（腎炎8週目）における糸球体 Nox 2, 4 発現レベル：腎炎単離糸球体を用いたウエスタンブロット法。(B) Nox 2, 4 のそれぞれのバンドのデンシトメーター解析（平均±SEM, t-検定：*P<0.01 versus Control；†P<0.05 versus GN；‡P<0.01 versus GN）。

4. 展望

従来、難治性、進行性であった小児 CKD は最近の診断・治療法の進歩により予後に改善が得られ小児期に腎不全に至る子どもの数は減少傾向にある。しかし、治療前より高度の慢性病変を持つ者の長期予後は依然不良であり、治療後も蛋白尿が続いて成人期までキャリアオーバーした CKD に関しては楽観視できないことは明白である。一人でも多くの慢性、進行性腎病変を有する子どもたちを一生涯、腎不全に陥ることより守るためには、現在、治療薬として定着しつつある薬剤を用いた大規模 RCT による標準治療法の確立が必要である。さらには、腎炎発症因子の同定や、遺伝学、発生生物学、細胞生物学の発展を礎として腎炎の進行を完全に止める寛解導入療法や破壊された腎糸球体構造を再生・修復する組織再生療法など未来の治療法の開発も小児科医に課された責

務と考える。

文 献

- 1) 菱田 明：CKD の重要性. CKD 診療ガイド, 東京医学社, 東京, 2007, pp. 8-11
- 2) 香美祥二：小児の慢性腎炎の病因・病態と治療戦略 小児科, 49：印刷中, 2008
- 3) 伊藤貞嘉：目でみる腎と高血圧, メディカルビュー社, 東京, 1998, p. 29
- 4) Kagami, S., Border, W. A., Miller, D. E., Nancy, N. A.: Angiotensin II stimulates extracellular matrix protein synthesis through induction of transforming growth factor-beta expression in rat glomerular mesangial cells. *J. Clin. Invest.*, 93 : 2431-2437, 1994
- 5) Kagami, S., Kuhara, T., Okada, K., Kuroda, Y., *et al.* : Dual effects of angiotensin II on the plasminogen/plasmin system in rat mesangial cells. *Kidney Int.*, 51 : 664-671, 1997
- 6) Takamastu, M., Urushihara, M., Kondo, S., Shimizu, M., *et al.*: Glomerular angiotensinogen protein is enhanced in pediatric IgA nephropathy. *Pediatr. Nephrol.*, 2008 (in press)
- 7) 高松昌徳, 香美祥二：保存期腎不全患者の腎機能低下を予防する治療法として ACE inhibitor や ARB は有効か. EBM 小児疾患の治療, 中外医学社, 東京, 2007, pp. 417-422
- 8) 香美祥二：慢性腎炎症候群 (IgA 腎症を中心に), 小児科診療ガイドライン—最新の診療指針—, 総合医学社, 東京, 2007, pp. 255-258
- 9) Kondo, S., Shimizu, M., Urushihara, M., Tsuchiya, K., *et al.* : Addition of the antioxidant probucol to angiotensin II type I receptor antagonist arrests progressive mesangioproliferative glomerulonephritis in the rat. *J. Am. Soc. Nephrol.*, 17 : 783-794, 2006
- 10) Shimizu, M., Kondo, S., Urushihara, M., Takamatsu, M., *et al.* : Role of integrin-linked kinase in epithelial-mesenchymal transition in crescent formation of experimental glomerulonephritis. *Nephrol Dial. Transplant.*, 21 : 2380-2390, 2006

New strategy in the management for children with chronic kidney disease (CKD)

Shoji Kagami

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

SUMMARY

The progressive nature of chronic kidney disease (CKD) is well known and CKD occurs in all ages groups, including children. Problem is that the patients with CKD have an increased risk of not only end-stage renal disease (ESRD), but poor cardiovascular outcomes and death in both children and adults. It was estimated there are about 20.0 million Japanese with CKD. Although there is not definitely defined about correct number of pediatric patients and onset time of CKD, it is assumed that much number of pediatric CKD often carried over adult ages. Furthermore, most of children with CKD have several problems such as the limitation of social activities, growth failure, cognitive impairment and mental fatigue. Therefore, the establishment of screening approach for detecting pediatric CKD and appropriate treatment aiming the remission of CKD is required.

This article aims to give a short review of school urinary screening system in Tokushima prefecture and treatment strategy for children with CKD, especially IgA nephropathy.

Key words : chronic kidney disease, IgA nephropathy, urinary screening system