

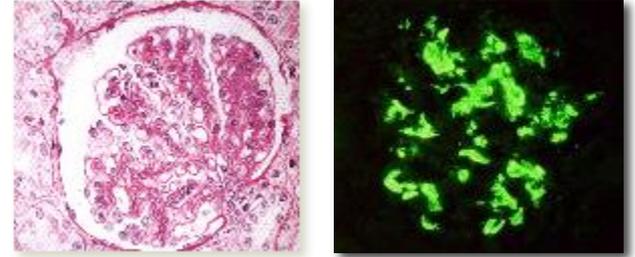
小児のIgA腎症

小児科 清水真樹

総論

定義

慢性糸球体腎炎のうち、糸球体メサンギウム細胞と基質の増殖性変化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もの

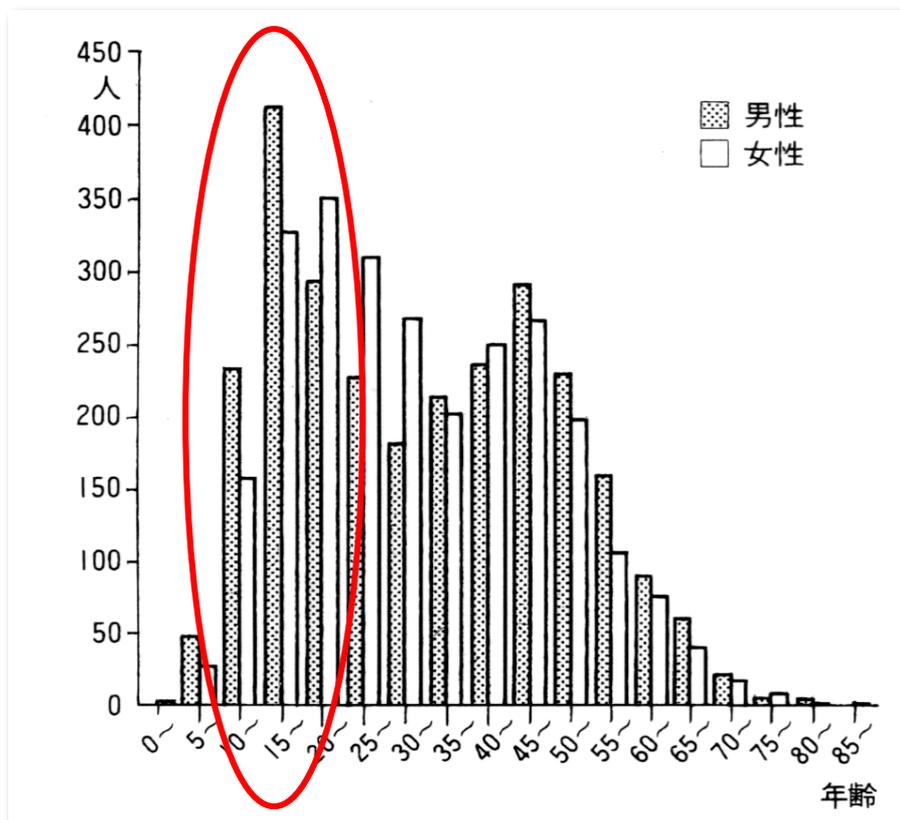


疫学

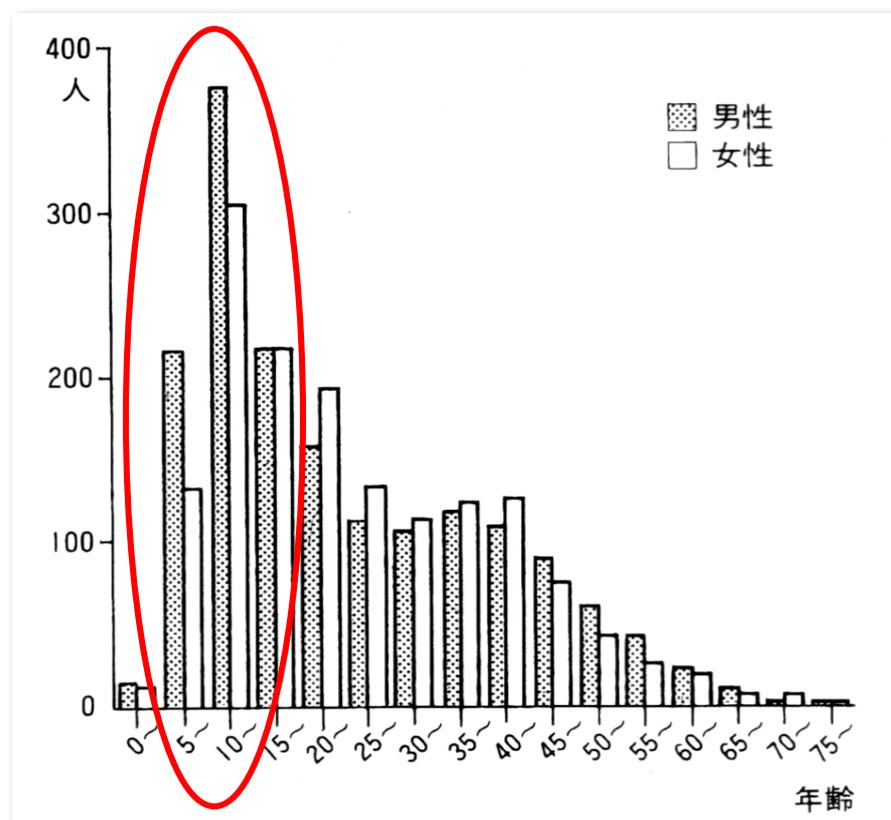
- 日本国内では一次性糸球体疾患の30-40%を占める
- 世界の様々な地域では・・・
アジア・ヨーロッパ・環太平洋地域に多い
米国では黒人にはIgA腎症は少なく、native American は38%と高頻度
- 小児（国内）では・・・
 - 小児慢性腎炎の中では最も頻度が高い
 - 多くが学校検尿で発見される（受診者の5000人に1人）

2014年の香川県の小児人口（15歳未満） 127,375（人）

IgA腎症の性別年齢分布



IgA腎症の発症年齢分布



臨床症状

検診時の検尿異常	71.2%
肉眼的血尿	11.5%
急性腎炎様症状	4.5%
ネフローゼ症候群	2.9%
その他	9.9%

全国疫学調査1995

小児では・・・

1973年 学校保健法の改定

1974年 全国の小中学生を対象とした学校検尿の実施

学校検尿世代の糸球体腎炎による末期腎不全率は明らかに減少

Yamagata K. et al. *Am J Kidney Dis.* 2004

小児のIgA腎症の82%は無症候性血尿および蛋白尿であり、
学校検尿で高率に発見しうる

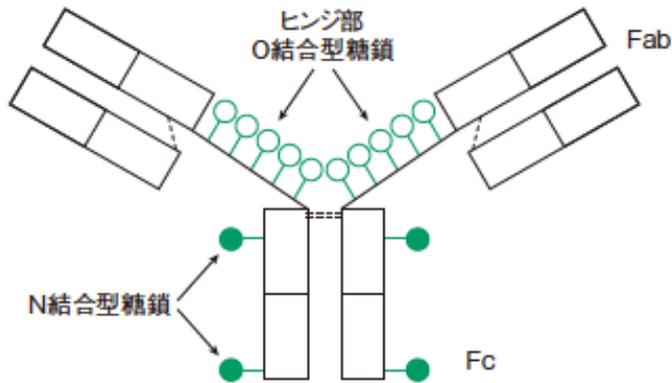
Yoshikawa N. et al. *J Am Soc Nephrol.* 1999

学校検尿のない海外では、肉眼的血尿を伴うIgA腎症は80-90%

D' Amico G. *Nephron* 1985

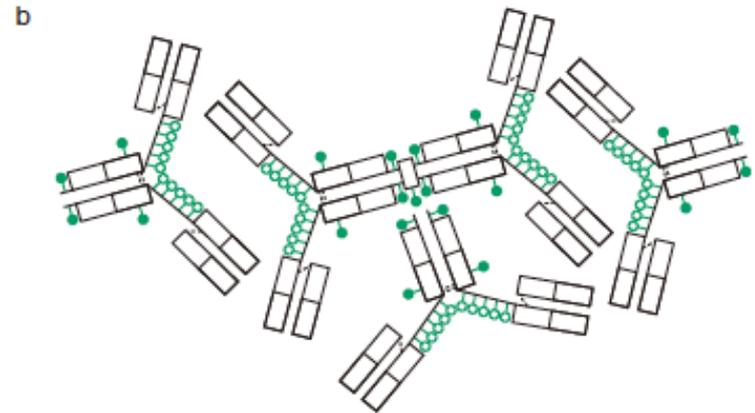
発症・進展機序

ヒンジ部の糖鎖異常を有するIgA1が発症に関与

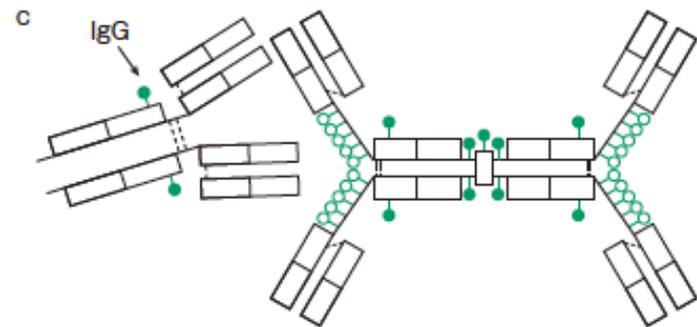


ガラクトース欠損型
シアル化型

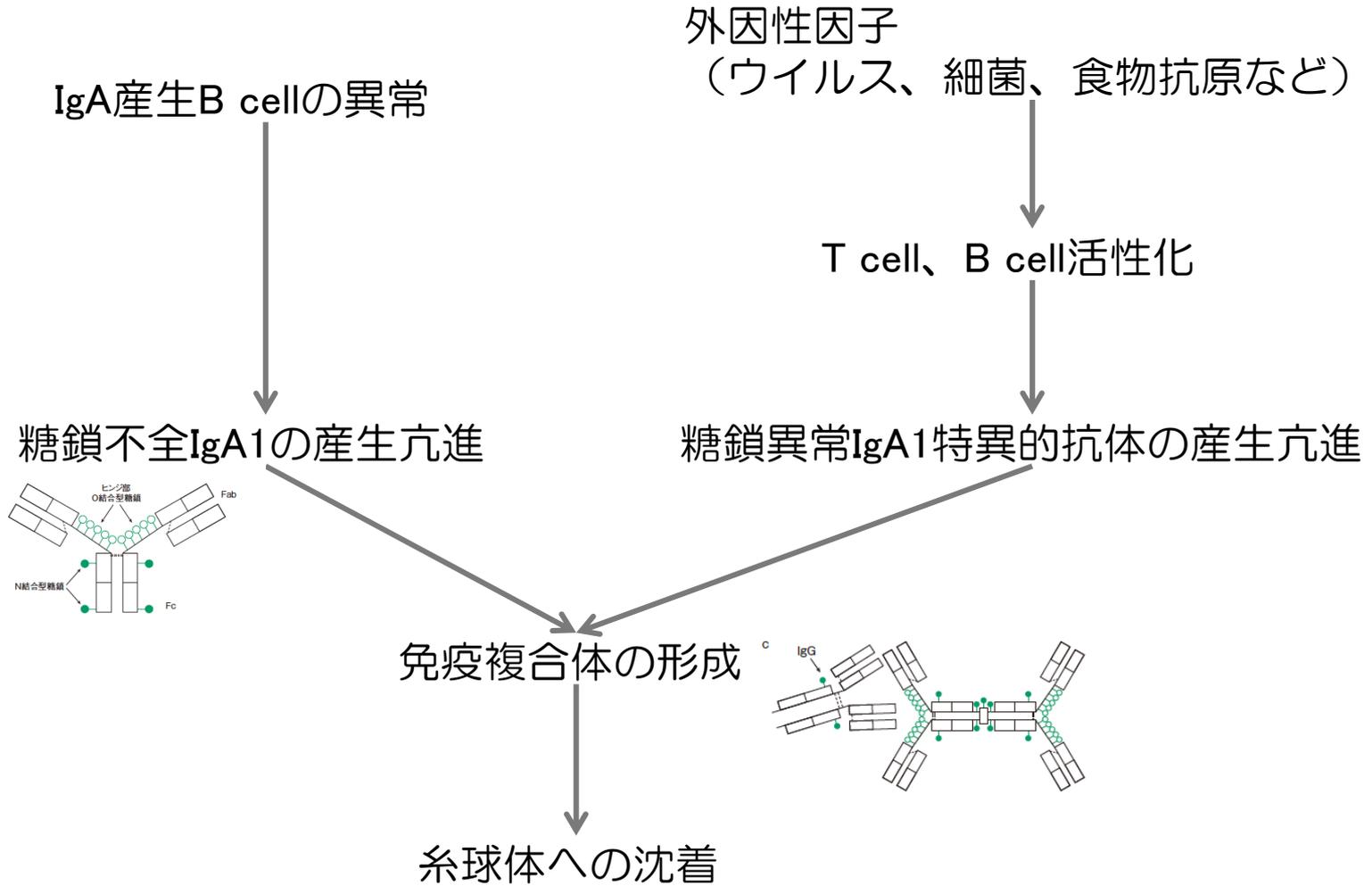
• 多量体IgA1の形成



• IgA1-IgG複合体の形成



発症・進展機序



発症・進展機序

糸球体（メサンギウム領域）へのIgA (IgA1>>IgA2)の沈着

ヒンジ部糖鎖異常を有するIgA1

- ① polymeric IgA1（変性IgA1の自己凝集、内因性抗原化）
- ② IgA-IgG complexの形成
- ③ 糖鎖不全IgA1のメサンギウム基質との粘着性

補体活性化

- alternative pathway
- lectin pathway

メサンギウム細胞活性化

- シグナル伝達物質 (NF κ B、c-jun)
- 炎症性サイトカイン (IL-6,8、TNF α)
- 細胞増殖、細胞外基質産生

糸球体障害

炎症細胞浸潤

血小板凝集、機能亢進

サイトカイン

間質障害

凝固系活性化

症例提示

Case1：6歳、男児

主 訴： 蛋白尿、血尿

現病歴： 2011年4月、学校検尿にて初めて尿蛋白(+)、潜血(3+)を指摘された。近医での2次検査でも尿蛋白(2+)、尿潜血(3+)を認めため当科に紹介された。外来で経過観察されたが、蛋白尿、血尿が持続するため腎生検を施行した。

家族歴： 腎疾患、自己免疫疾患なし

現 症： 身長 119.8cm、体重 19.7kg

BP 96/48mmHg

眼瞼 浮腫なし

胸部 聴診異常なし

腹部 平坦・軟、肝脾腫なし

四肢 関節腫脹・疼痛なし、前脛骨に浮腫なし

皮膚 紫斑、皮疹なし

Labo data

WBC	7600 /ul	TP	5.9 g/dl	IgG	669 mg/dl
Seg	55.0 %	ALB	3.6 g/dl	IgA	405 mg/dl
Ly	39.5 %	UN	17.9 mg/dl	IgM	143 mg/dl
Mon	2.0 %	UA	4.4 mg/dl	CH50	51.7 U/ml
Baso	0.5 %	Cre	0.39 mg/dl	C3	88 mg/dl
Eos	2.0 %	Cys.C	0.71 mg/l	C4	17 mg/dl
Hb	12.4 g/dl	Na	147 mEq/l	ASO	73 IU/ml
Ht	35.7 %	K	4.3 mEq/l	ASK	<40x
Plt	32.3 x10 ⁴ /ul	Cl	104 mEq/l	ANA	<40x
		Ca	8.8 mg/dl	PR3-ANCA	(-)
		P	5.2 mg/dl	MPO-ANCA	(-)

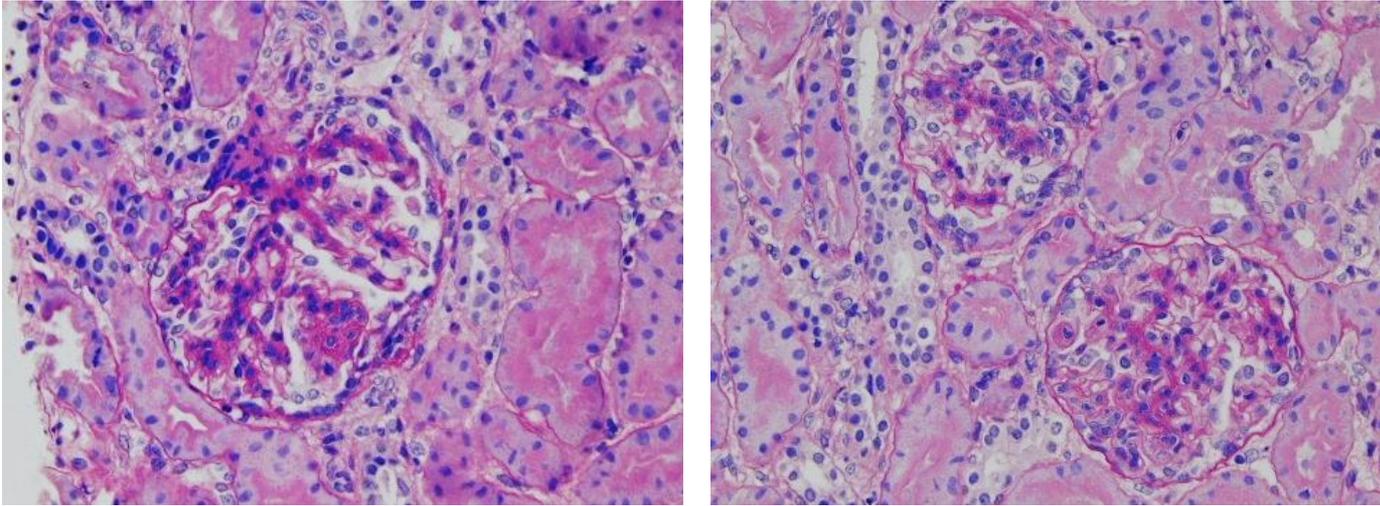
Urinalysis

prot.	(3+)	sediments	eGFR	104.7 ml/min/1.73m ²
	164 mg/dl	RBC	Ccr	125.9 ml/min/1.73m ²
Cre	43.55 mg/dl	WBC		
Up/Uc	3.77	RBC cast		
occult blood	(3+)			
sugar	(-)	NAG	9.5 U/l	
ketone	(-)	β2MG	117 μg/l	

腎生検の適応 –持続性の血尿・蛋白尿に対して–

- ✓ 持続性蛋白尿
 - $U_p/U_c > 0.2$ は腎生検を念頭に置き経過観察
 - $U_p/U_c \geq 0.5$ が持続する場合は腎生検の適応
- ✓ 持続性血尿+蛋白尿
 - 血尿+ $U_p/U_c \geq 0.2$ が3ヵ月持続する場合は腎生検の適応
- ✓ 持続性血尿
 - 原則として適応なし

Kidney biopsy

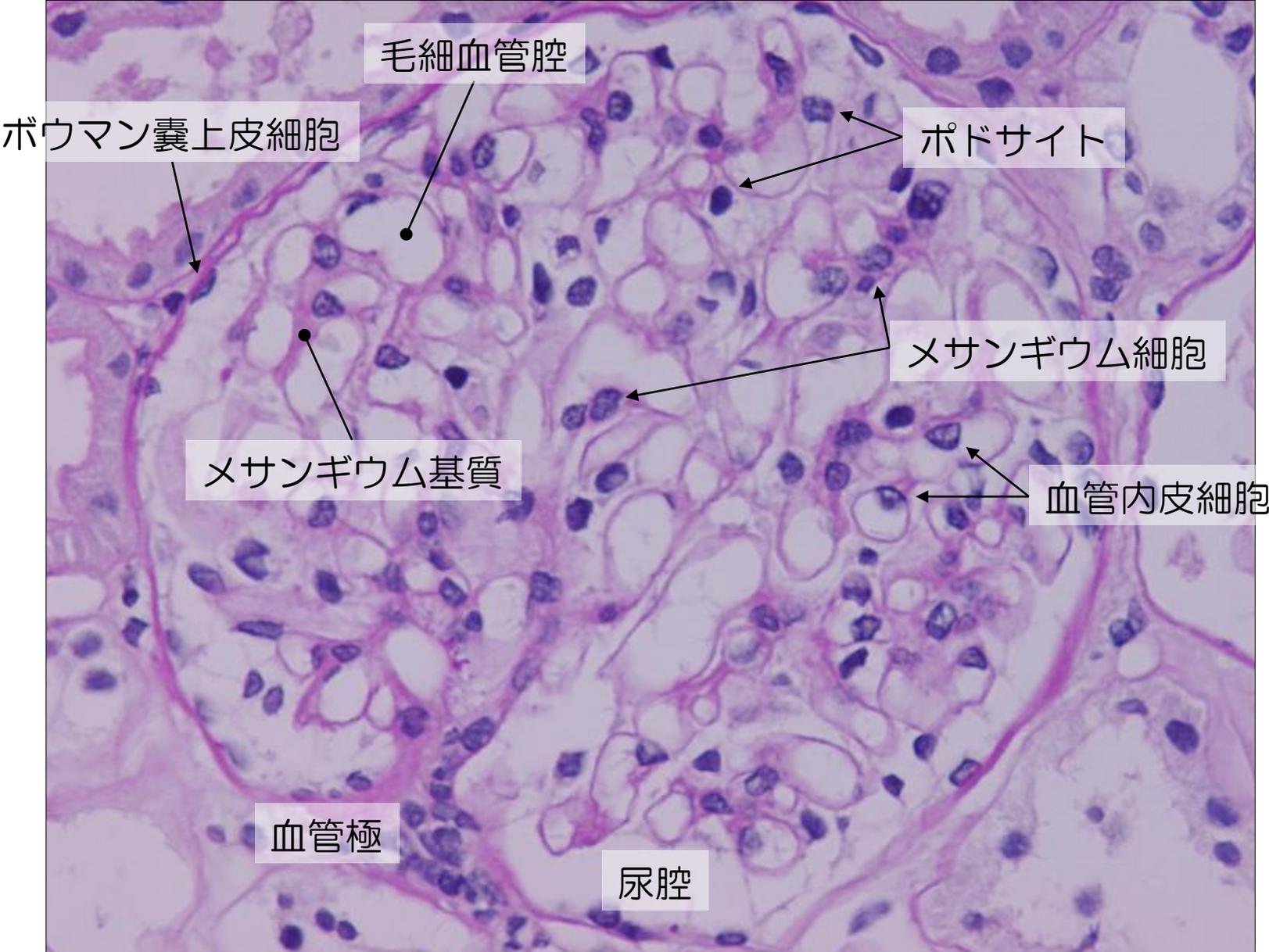


IgAGN

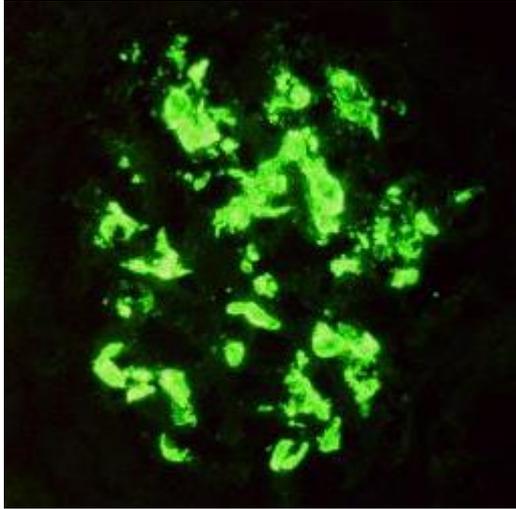
Diffuse mesangial proliferative glomerulonephritis with crescents.

IgA腎症の病理組織像と重症度分類

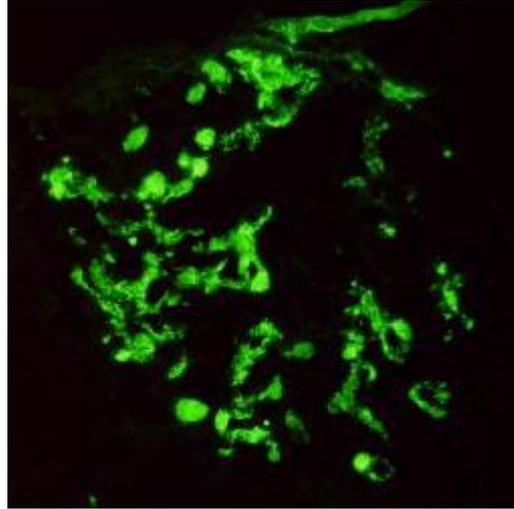
正常糸球体



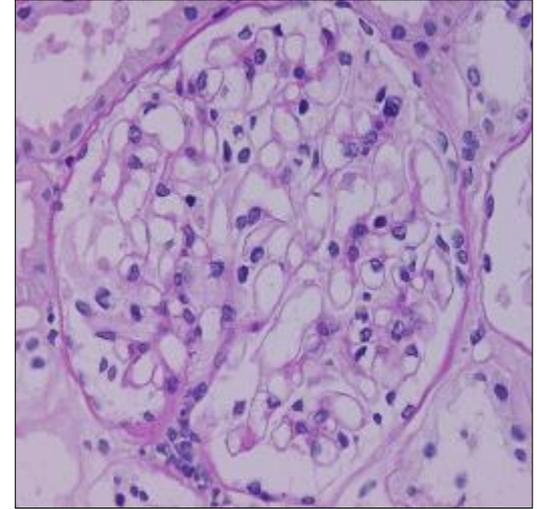
IgA、C3の糸球体への沈着 —蛍光抗体法—



IgA

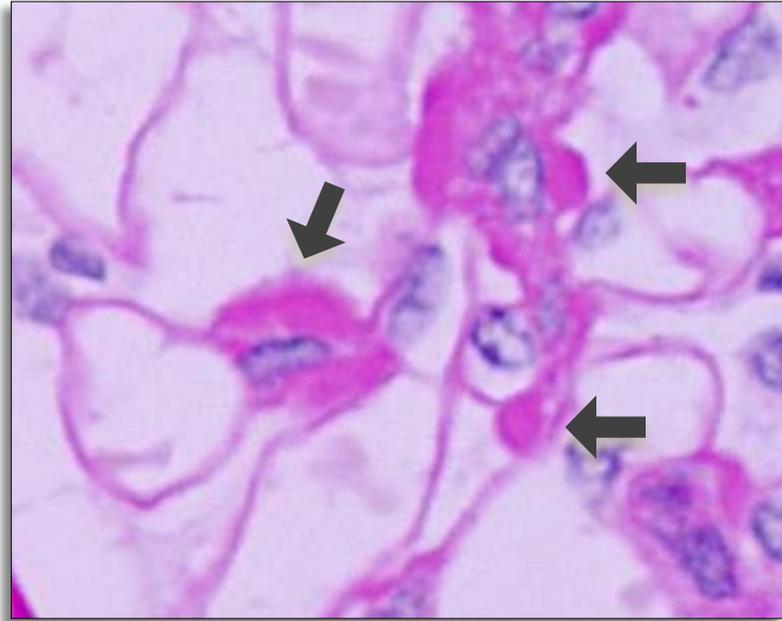
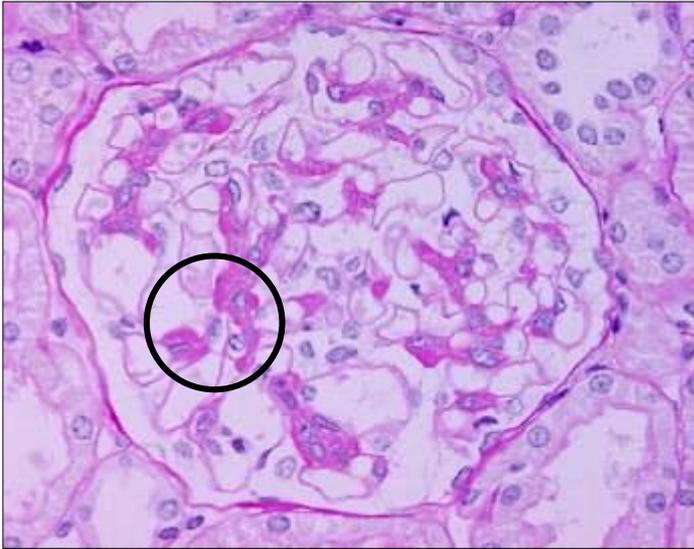


C3



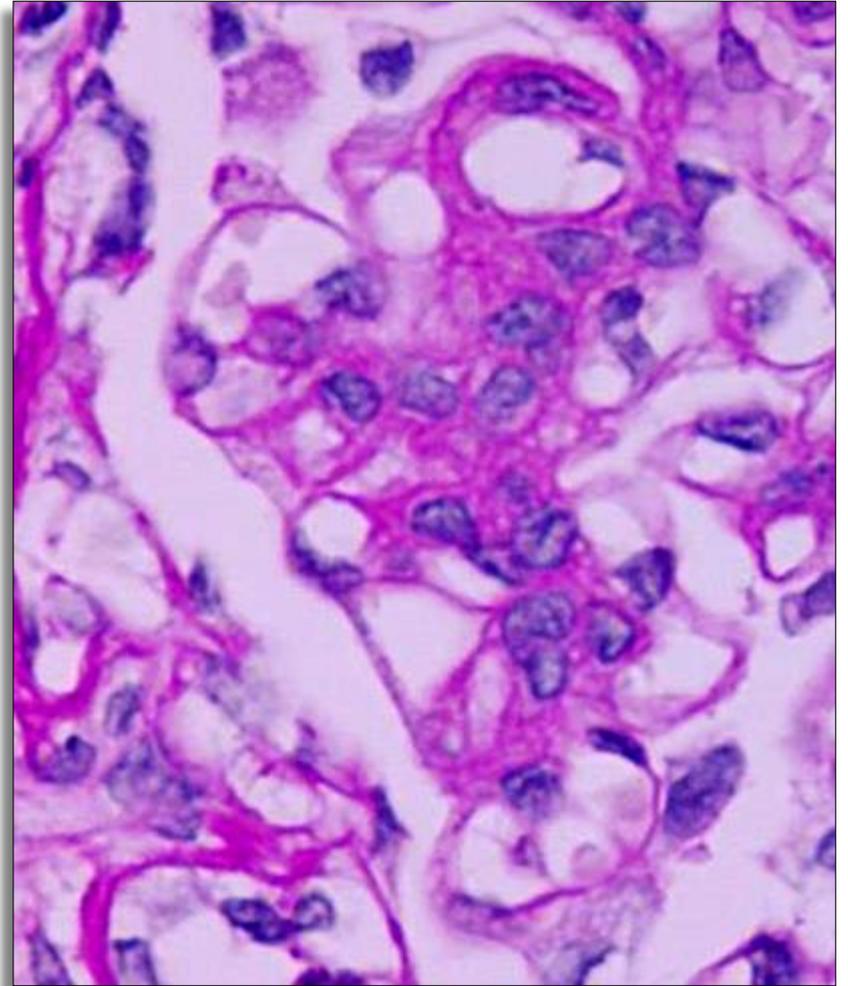
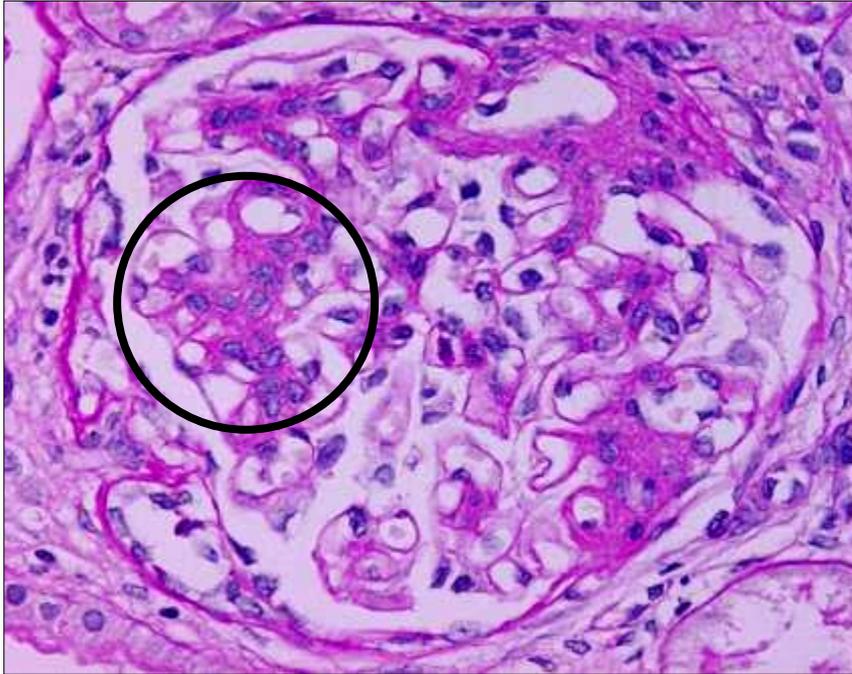
- メサンギウム領域へのIgAの沈着により確定診断される。
- C3の沈着の強さは疾患活動性の指標となる。
- いずれも基本的にはdiffuse、globalな沈着パターンを示す。

Mesangial/paramesangial deposit



- IgAによる免疫複合体がメサンギウム領域に沈着し、補体が活性化されることにより炎症反応が進展し腎炎が惹起される。
- 免疫複合体の沈着の程度が腎炎の活動性の指標となる。

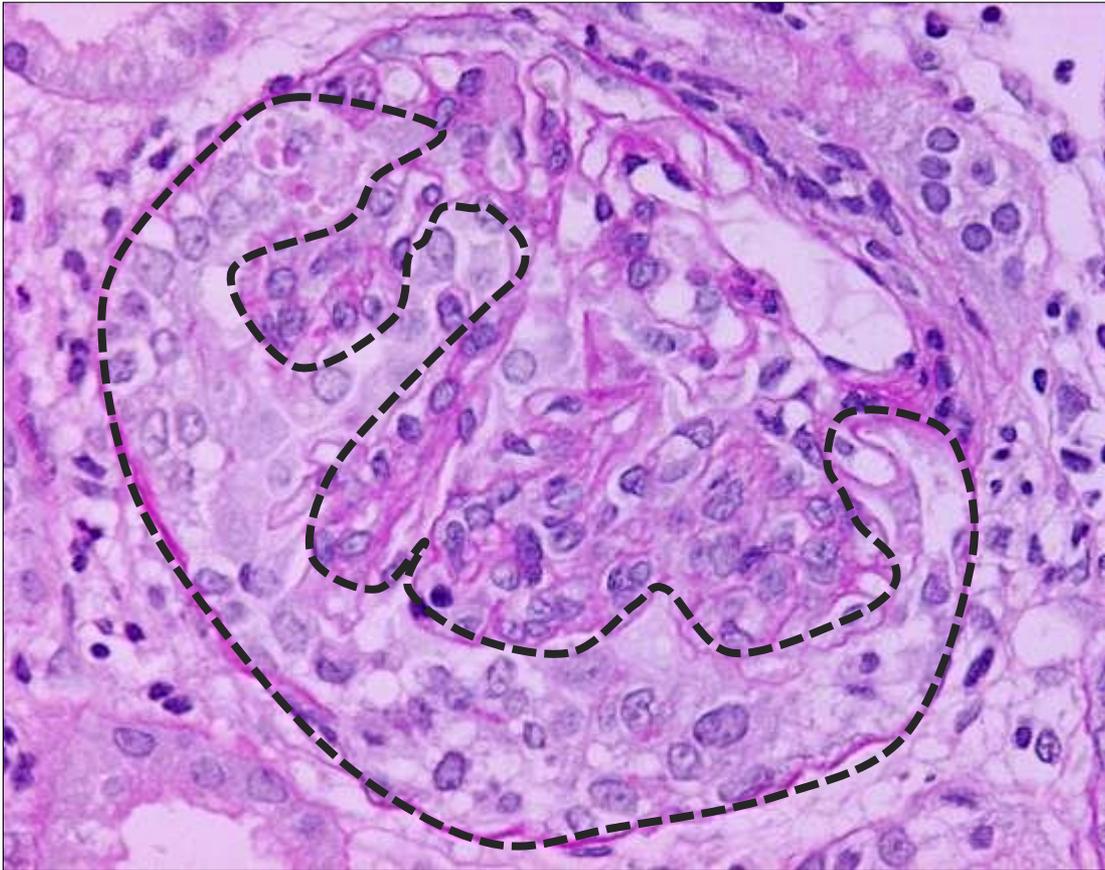
メサンギウム細胞増多



1つのメサンギウム領域の細胞数

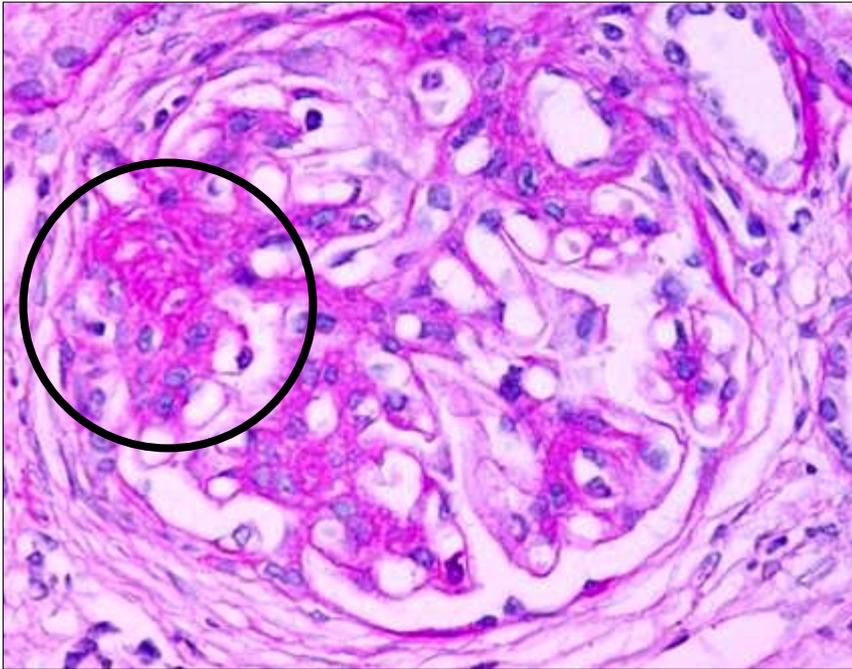
- 正常 (normal) : 4個未満
- 軽度 (mild) : 4-5個
- 中等度 (moderate) : 6-7個
- 高度 (severe) : 8個以上

管外病変（細胞性半月体）



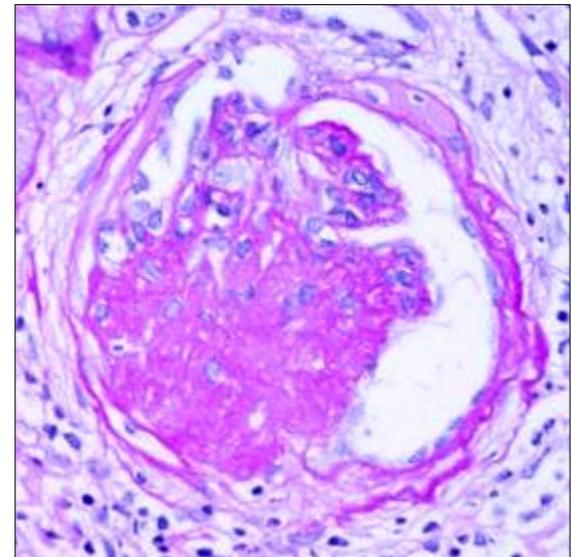
- 管外性増殖病変
- ボウマン嚢上皮細胞の増殖
- 線維細胞性→線維性半月体へと進展する。
- 残存した係蹄は半月体により圧排され虚脱する。

分節性硬化

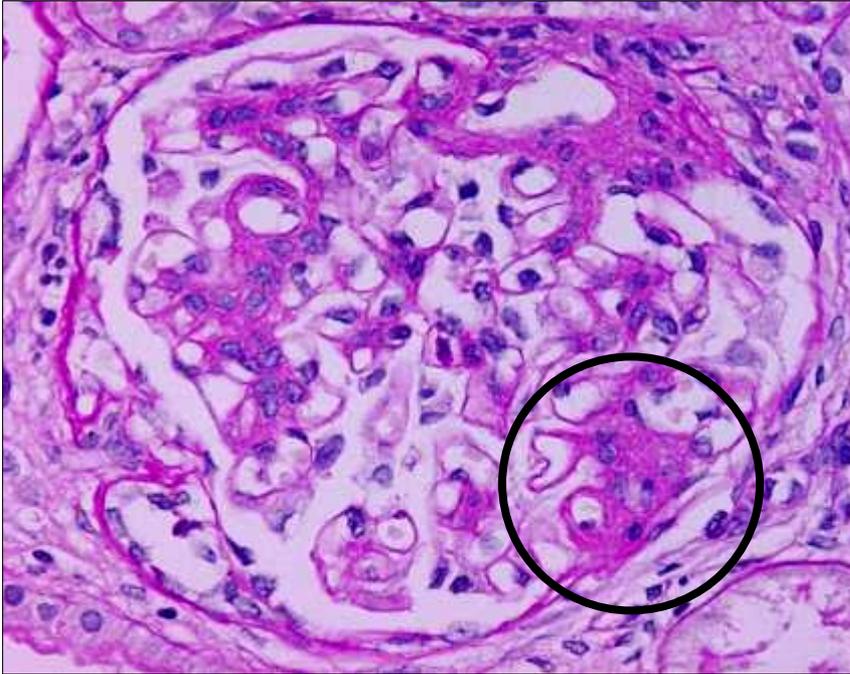


- 活性化メサンギウム細胞により産生されたECMの蓄積。
- 細胞はアポトーシスし、核が脱落する。
- PAS陽性のECMに置換され硬化性病変を形成する。

Global sclerosisへ進展する

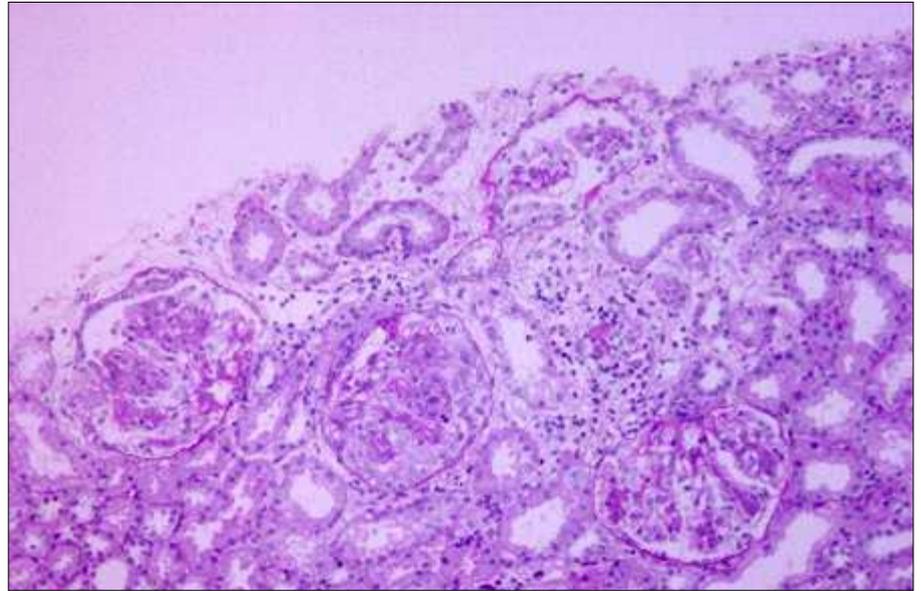
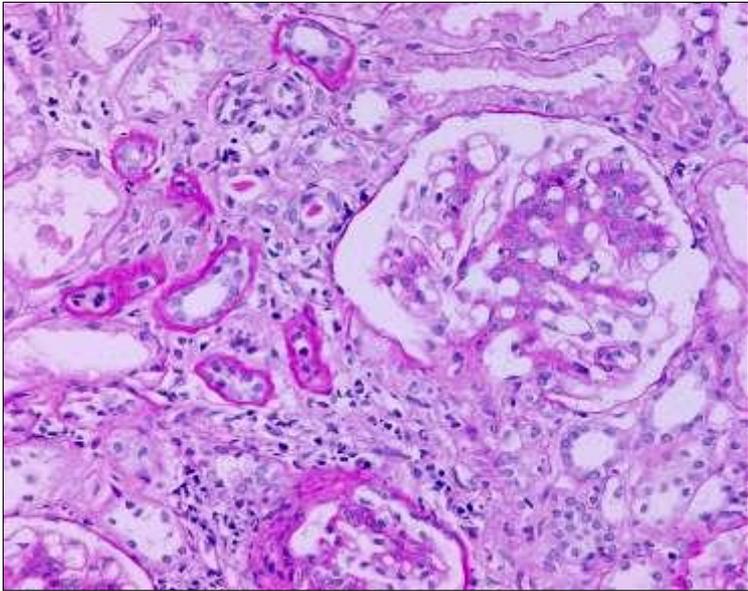


癒着



- 上皮細胞（ポドサイト）が基底膜より脱落し、その部分の係蹄がボウマン嚢と癒着する。
- Global sclerosisへと進展する。

尿細管間質病変



- 萎縮した尿細管の基底膜は肥厚する。
- 可逆性の病変で治療により再生する。
- 周囲に荒廃した糸球体が存在することが多い。

see commentary on page 477

The Oxford classification of IgA nephropathy: rationale, clinicopathological correlations, and classification

A Working Group of the International IgA Nephropathy Network and the Renal Pathology Society: Daniel C. Cattran^{1,†}, Rosanna Coppo^{2,†}, H. Terence Cook^{3,†}, John Feehally^{4,†}, Ian S.D. Roberts^{5,†}, Stéphan Troyanov^{6,†}, Charles E. Alpers⁷, Alessandro Amore², Jonathan Barratt⁴, Francois Berthoux⁸, Stephen Bonsib⁹, Jan A. Bruijn¹⁰, Vivette D'Agati¹¹, Giuseppe D'Amico¹², Steven Emancipator¹³, Francesco Emma¹⁴, Franco Ferrario¹⁵, Fernando C. Fervenza¹⁶, Sandrine Florquin¹⁷, Agnes Fogo¹⁸, Colin C. Geddes¹⁹, Hermann-Josef Groene²⁰, Mark Haas²¹, Andrew M. Herzenberg²², Prue A. Hill²³, Ronald J. Hogg²⁴, Stephen I. Hsu²⁵, J. Charles Jennette²⁶, Kensuke Joh²⁷, Bruce A. Julian²⁸, Tetsuya Kawamura²⁹, Fernand M. Lai³⁰, Chi Bon Leung³¹, Lei-Shi Li³², Philip K.T. Li³¹, Zhi-Hong Liu³², Bruce Mackinnon¹⁹, Sergio Mezzano³³, F. Paolo Schena³⁴, Yasuhiko Tomino³⁵, Patrick D. Walker³⁶, Haiyan Wang³⁷, Jan J. Weening³⁸, Nori Yoshikawa³⁹ and Hong Zhang^{37,*}

Table 8 | Recommended elements in renal biopsy report for a case of IgA nephropathy

Detailed description of the features present on

Light microscopy
Immunohistochemistry
Electron microscopy

Summary of four key pathological features

Mesangial score ≤ 0.5 (M0) or > 0.5 (M1)
Segmental glomerulosclerosis absent (S0) or present (S1)
Endocapillary hypercellularity absent (E0) or present (E1)
Tubular atrophy/interstitial fibrosis $\leq 25\%$ (T0), 26–50% (T1), or $> 50\%$ (T2)

Total number of glomeruli

Number of glomeruli with endocapillary hypercellularity, extracapillary proliferation, global glomerulosclerosis, and segmental glomerulosclerosis

腎予後に関連する病理所見として

- メサンギウム細胞増殖
- 分節性硬化
- 管内性増殖
- 尿細管間質病変

重症度分類

表 5 a 組織学的重症度分類

組織学的重症度	腎予後と関連する病変*を有する糸球体/総糸球体数	急性病変のみ	急性病変+慢性病変	慢性病変のみ
H-Grade I	0~24.9%	A	A/C	C
H-Grade II	25~49.9%	A	A/C	C
H-Grade III	50~74.9%	A	A/C	C
H-Grade IV	75%以上	A	A/C	C

*急性病変(A)：細胞性半月体(係蹄壊死を含む)、線維細胞性半月体
慢性病変(C)：全節性硬化、分節性硬化、線維性半月体

表 5 b 臨床的重症度分類

臨床的重症度	尿蛋白	eGFR
	(g/日)	(mL/分/1.73 m ²)
C-Grade I	<0.5	—
C-Grade II	0.5≤	60≤
C-Grade III		<60

表 5 c IgA腎症患者の透析導入リスクの層別化

組織学的重症度 臨床的重症度	H-Grade I	H-Grade II	H-Grade III+IV
C-Grade I	低リスク	中等リスク	高リスク
C-Grade II	中等リスク	中等リスク	高リスク
C-Grade III	高リスク	高リスク	超高リスク

低リスク群：透析療法に至るリスクが少ないもの^{注1)}。
 中等リスク群：透析療法に至るリスクが中程度あるもの^{注2)}。
 高リスク群：透析療法に至るリスクが高いもの^{注3)}。
 超高リスク群：5年以内に透析療法に至るリスクが高いもの^{注4)}。
 (ただし、経過中にほかのリスク群に移行することがある)
 後ろ向き多施設共同研究からみた参考データ
^{注1)}72例中1例(1.4%)のみが生検後18.6年で透析に移行。
^{注2)}115例中13例(11.3%)が生検後3.7~19.3(平均11.5)年で透析に移行。
^{注3)}49例中12例(24.5%)が生検後2.8~19.6(平均8.9)年で透析に移行。
^{注4)}34例中22例(64.7%)が生検後0.7~13.1(平均5.1)年で、また14例(41.2%)が5年以内に透析に移行。

治療に関するエビデンスとガイドライン

カクテル療法の有効性

A Controlled Trial of Combined Therapy for Newly Diagnosed Severe Childhood IgA Nephropathy

NORISHIGE YOSHIKAWA,* HIROSHI ITO,[‡] TADASU SAKAI,[§]
YASUO TAKEKOSHI,^{||} MASATAKA HONDA,[¶] MIDORI AWAZU,[#] KATSUMI ITO,**
KIKUO IITAKA,[§] YASUSHI KOITABASHI,^{††} KANJI YAMAOKA,^{‡‡}
KIMIKO NAKAGAWA,^{§§} HAJIME NAKAMURA,[†] SOUICHIROU MATSUYAMA,^{|||}
YOSHIKI SEINO,^{¶¶} NOBUAKI TAKEDA,^{##} SHINZABUROU HATTORI,^{***}
MAKOTO NINOMIYA,^{†††}

FOR THE JAPANESE PEDIATRIC IGA NEPHROPATHY TREATMENT STUDY GROUP[▲]

*Faculty of Health Science and †Department of Pediatrics, Kobe University School of Medicine; ‡National Children's Hospital; §Kidney Center, Kitasato University Hospital; ¶Department of Pediatrics, Hokkaido University School of Medicine; ††Division of Nephrology, Tokyo Metropolitan Children's Hospital; ‡‡Department of Pediatrics, School of Medicine, Keio University; **Department of Pediatric Nephrology, Tokyo Women's Medical College; †††Department of Pediatrics, St. Marianna University School of Medicine; †‡‡Department of Pediatrics, Osaka University Medical School; ‡‡‡Department of Pediatrics, Osaka Medical Center Research Institute for Maternal and Child Health; †‡‡Kobe Children's Hospital; †‡‡Department of Pediatrics, Okayama University Medical School; †‡‡Department of Pediatrics, Kurashiki Central Hospital; †‡‡‡Department of Pediatrics, Kumamoto University School of Medicine; and †‡‡‡Department of Pediatrics, Kagoshima City Hospital, Japan.

Abstract. The most appropriate treatment for patients with IgA nephropathy is controversial. Treatment with prednisolone, azathioprine, heparin-warfarin, and dipyridamole early in the course of disease may prevent immunologic renal injury in children with severe IgA nephropathy. To determine whether similar results can be obtained with a combination of just heparin-warfarin and dipyridamole, the effects of such treatment were compared to those of treatment with prednisolone, azathioprine, heparin-warfarin, and dipyridamole in 78 children with newly diagnosed IgA nephropathy showing diffuse mesangial proliferation. The patients were randomly assigned to receive either prednisolone, azathioprine, heparin-warfarin, and dipyridamole for 2 yr (group 1) or heparin-warfarin and dipyridamole for 2 yr (group 2). All of the 40 patients in group 1 and 34 of the 38 patients in group 2 completed the trial. The

mean urinary protein excretion fell in group 1 patients ($P < 0.0001$), but remained unchanged in group 2 patients. The mean serum IgA concentration was reduced in group 1 patients ($P < 0.0002$), but was unchanged in group 2 patients. BP and creatinine clearance were normal at the end of the trial in all but one group 2 patient, who developed chronic renal insufficiency. The percentage of glomeruli showing sclerosis was unchanged in group 1 patients, but increased in group 2 patients ($P < 0.006$). The intensity of mesangial IgA deposits decreased in group 1 patients ($P < 0.02$), but remained unchanged in group 2 patients. In conclusion, the present study shows that treatment of children with severe IgA nephropathy with prednisolone, azathioprine, heparin-warfarin, and dipyridamole for 2 yr early in the course of disease reduces immunologic renal injury and prevents increase of sclerosed glomeruli.

Yoshikawa N. et al. *J Am Soc Nephrol.* 1999

- 多施設によるランダム化比較試験
- 対象はびまん性メサンギウム増殖性病変を有するIgA腎症の小児
- カクテル群（プレドニゾロン、アザチオプリン、ヘパリン・ワルファリン、ジピリダモール）と対照群（ヘパリン・ワルファリン、ジピリダモール）とに無作為に振り分け2年間の治療成績を比較
- カクテル群では治療開始前と比較し、有意に蛋白尿が改善したが、対照群では改善は認めなかった
- 病理所見ではカクテル群では硬化系球体の変化なく、進行は認めなかったが、対照群では硬化系球体の増加を認め、腎炎は進行した

カクテル療法の有効性

Steroid Treatment for Severe Childhood IgA Nephropathy: A Randomized, Controlled Trial

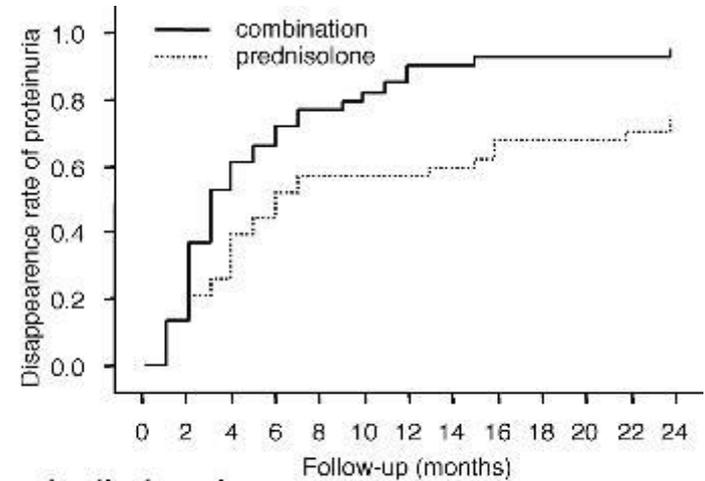
Norishige Yoshikawa,* Masataka Honda,[†] Kazumoto Iijima,[‡] Midori Awazu,[§]
Shinzaburou Hattori,^{||} Koichi Nakanishi,* and Hiroshi Ito;[§]
for the Japanese Pediatric IgA Nephropathy Treatment Study Group

*Department of Pediatrics, Wakayama Medical University, Wakayama; [†]Tokyo Metropolitan Hachioji Children's Hospital, Tokyo; [‡]Department of Nephrology, National Center for Child Health and Development, Tokyo; [§]Department of Pediatrics, Keio University School of Medicine, Keio; and ^{||}Kumamoto University School of Medicine, Kumamoto, Japan

A previous trial showed that treatment of children with severe IgA nephropathy (IgAN) using prednisolone, azathioprine, heparin-warfarin, and dipyridamole for 2 yr early in the course of disease reduced the severity of immunologic renal injury and prevented any increase in the percentage of sclerosed glomeruli. This study compared the effects of prednisolone, azathioprine, warfarin, and dipyridamole (combination) with those of prednisolone alone in 80 children with newly diagnosed IgAN that showed diffuse mesangial proliferation. Patients were randomly assigned to receive either the combination or prednisolone alone for 2 yr. The primary end point was the disappearance of proteinuria, defined as urinary protein excretion $<0.1 \text{ g/m}^2 \text{ per d}$, and the secondary end points were urinary protein excretion at the end of treatment, the change in the percentage of sclerosed glomeruli during the trial, and adverse effects. The two study groups were similar in terms of baseline characteristics. Thirty-nine of the 40 patients who received the combination and 39 of the 40 who received prednisolone completed the trial. Thirty-six (92.3%) of the 39 patients who received the combination and 29 (74.4%) of the 39 who received prednisolone reached the primary end point by the 2-yr follow-up point ($P = 0.007 \text{ log-rank}$). The percentage of sclerosed glomeruli was unchanged in the patients who received the combination but increased from 3.1 ± 4.8 to $14.6 \pm 15.2\%$ in the prednisolone group ($P = 0.0003$). The frequency of adverse effects was similar in the two groups. It is concluded that combination treatment may be better for severe IgAN than treatment with prednisolone alone.

Clin J Am Soc Nephrol 1: 511–517, 2006. doi: 10.2215/CJN.01120905

Yoshikawa N. et al. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2006



Followed patient number

combination	40	39	39	39	39
prednisolone	40	40	40	40	39

カクテル療法の有効性

Long-Term Results of a Randomized Controlled Trial in Childhood IgA Nephropathy

Koichi Kamei,* Koichi Nakanishi,[†] Shuichi Ito,* Mari Saito,[‡] Mayumi Sako,[§] Kenji Ishikura,[§] Hiroshi Hataya,[§] Masataka Honda,[§] Kazumoto Iijima,^{||} and Norishige Yoshikawa,[‡] for the Japanese Pediatric IgA Nephropathy Treatment Study Group

Summary

Background and objectives Children with IgA nephropathy showing diffuse (>80%) mesangial proliferation are at high risk for end-stage renal failure (ESRF). A previous controlled trial showed that combination therapy consisting of prednisolone, azathioprine, heparin-warfarin, and dipyridamole early in the course of disease reduces immunologic renal injury and prevents the progression of sclerosed glomeruli. The objective of this study was to evaluate the long-term effectiveness of combination therapy in children with IgA nephropathy showing diffuse mesangial proliferation.

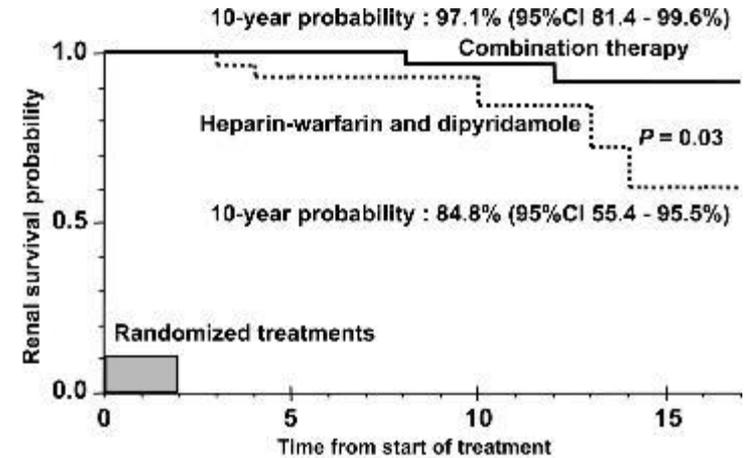
Design, setting, participants, & measurements A secondary analysis of a multicenter, randomized, controlled trial involving 78 children with IgA nephropathy who received either 2-year combination therapy or heparin-warfarin and dipyridamole (control) therapy was conducted.

Results The median duration of observation was 10 years (range, 0.5 to 18). Two of 40 patients (5%) who received combination therapy and five of 34 patients (14.7%) who received control therapy developed ESRF. A Kaplan-Meier plot of renal survival showed that the outcomes of patients in the combined therapy group were better than those in the control therapy group (log-rank $P = 0.03$). The 10-year renal survival probability of each group was 97.1% (95% confidence interval, 81.4 to 99.6%) and 84.8% (95% confidence interval, 55.4 to 95.5%), respectively. The Cox proportional hazards model showed that the 2-year combination therapy was significantly associated with renal survival in both univariate and multivariate analyses.

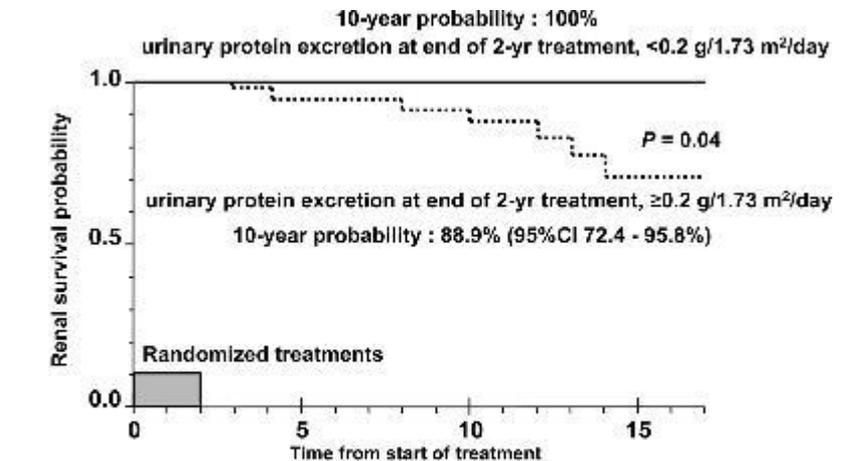
Conclusions Two-year combination therapy not only ameliorated the activity of the acute phase of nephritis but also improved the long-term outcome of severe childhood IgA nephropathy.

Clin J Am Soc Nephrol 6: 1301–1307, 2011. doi: 10.2215/CJN.08630910

Kamei K. et al. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011



	0	5	10	15					
Combination	40	40	40	37	35	30	19	13	10
Heparin-warfarin + dipyridamole	38	34	28	23	17	11	8	6	3
	No. of patients at risk								



	0	5	10	15				
<0.2 g/1.73 m ² /day	26	25	22	19	16	10	8	5
≥0.2 g/1.73 m ² /day	48	43	38	33	25	17	11	8
	No. of patients at risk							

ACEIの有効性 –軽症IgA腎症に対して–

Abstract

Full text links



Pediatr Nephrol. 2009 Apr;24(4):845-9. doi: 10.1007/s00467-008-1006-8. Epub 2008 Sep 30.

Efficacy and safety of lisinopril for mild childhood IgA nephropathy: a pilot study.

Nakanishi K¹, Iijima K, Ishikura K, Hataya H, Awazu M, Sako M, Honda M, Yoshikawa N; Japanese Pediatric IgA Nephropathy Treatment Study Group.

Abstract

Even in children with mild immunoglobulin (Ig)A nephropathy (**IgA-N**) showing minimal/focal mesangial proliferation, persistent proteinuria seems to be a risk factor for progression of the disease, indicating the need for an effective and safe treatment even in such cases. Studies carried out to date have indicated that angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACEIs) reduce urinary protein excretion and preserve renal function in adult **IgA-N**. However, no prospective study of ACEI only for childhood **IgA-N** has yet been carried out. In this prospective single-arm pilot trial, we administered **lisinopril** (0.4 mg/kg per day) as therapeutic treatment to 40 children with mild **IgA-N** with proteinuria [morning urinary protein/creatinine ratio (uP/Cr) \geq 0.2 g/g]. Thirty-three patients reached the primary endpoint (uP/Cr $<$ 0.2) during the 2-year treatment period. The cumulative disappearance rate of proteinuria determined by the Kaplan-Meier method was 80.9%. Mean uP excretion was reduced from 0.40 to 0.18 g/m(2)/day ($p <$ 0.0001). Of the 40 patients treated, five (12.5%) showed dizziness, and four of these five needed the **lisinopril** dose reduced. However, **lisinopril** therapy was continued in all patients during the 2-year treatment period. No other side effect, such as cough, was observed. We conclude that the efficacy and safety of **lisinopril** is seemingly acceptable for the treatment of children with mild **IgA-N**.

Nakanishi K. et al. *Pediatr Nephrol.* 2008

- 巣状メサンギウム増殖を示す小児IgA腎症患者40例にリシノプリルを2年間投与
- 投与開始2年後の蛋白尿消失率は80%と良好な成績であった

扁桃摘パルス療法の有効性

Abstract

Full text links



Pediatr Nephrol. 2006 Nov;21(11):1701-6. Epub 2006 Aug 24.

Efficacy of tonsillectomy pulse therapy versus multiple-drug therapy for IgA nephropathy.

Kawasaki Y¹, Takano K, Suyama K, Isome M, Suzuki H, Sakuma H, Fujiki T, Suzuki H, Hosoya M.

Author information

¹Department of Pediatrics, Fukushima Medical University School of Medicine, 1 Hikariga-oka, Fukushima City, Fukushima, 960-1295, Japan. tomo@fmu.ac.jp

Abstract

We evaluated the **efficacy of tonsillectomy** plus pulse prednisolone, warfarin, and dipyridamole including methylprednisolone pulse (**tonsillectomy plus pulse therapy**), versus prednisolone, warfarin, and dipyridamole including mizoribine (PWDM) for the treatment diffuse IgA nephropathy (IgAN) in children. The patients were randomly assigned to be treated by **tonsillectomy plus pulse therapy** for 2 years (Group A, n=16) or PWDM for 2 years (Group B, n=16). The clinical features and pathological findings in both groups were analyzed prospectively. The mean urinary protein excretion after 6 months of treatment in both groups had decreased significantly compared with pre-therapy. The activity index (AI) in both groups was lower at the time of the second biopsy than at the time of the first biopsy. The chronicity index (CI) in Groups A and B did not differ between the first and second biopsy. At the latest follow-up examination none (0%) of the patients in either group had renal insufficiency. None of the patients in Group A, but six patients in Group B experienced an acute exacerbation of IgAN as a result of tonsillitis (P<0.05). In conclusion, although there was no untreated control group in this study, the results suggested that **tonsillectomy plus pulse therapy** is as effective as PWDM in ameliorating proteinuria and histological severity in IgAN patients and in preventing acute exacerbation of IgAN by tonsillitis.

Kawasaki Y. et al. *Pediatr Nephrol.* 2006

- 扁桃摘パルス療法と多剤併用療法との前方視的比較検討
- 対象はびまん性メサンギウム増殖性病変と有する重症型IgA腎症
- 両群ともに有意な蛋白尿の減少と血尿の軽減を認めた
- 再生検では急性炎症所見は改善、慢性硬化性病変の増悪なし

扁桃摘パルス療法の有効性

Abstract

Full text links



Tohoku J Exp Med, 2009 May; 218(1): 11-6.

Tonsillectomy with methylprednisolone pulse therapy as rescue treatment for steroid-resistant IgA nephropathy in children.

Kawasaki Y¹, Saryama K, Abe Y, Ushijima Y, Sakai N, Takano K, Ito M, Hashimoto K, Hosoya M.

Author information

¹Department of Pediatrics, Fukushima Medical University School of Medicine, Fukushima, Japan. kyuki@fmu.ac.jp

Abstract

Primary immunoglobulin A (IgA) nephropathy is characterized by microhematuria and proteinuria and by the deposition of IgA in the glomerular mesangium. Steroid was a main drug for treatment of IgA nephropathy. However, some of children with IgA nephropathy are resistance to steroid treatment, but the therapy for steroid-resistant IgA nephropathy was not established. There have been reports on the efficacy of tonsillectomy as an initial treatment for IgA nephropathy in adults and children. We examined whether tonsillectomy with methylprednisolone pulse therapy (tonsillectomy pulse therapy) was effective as rescue treatment for steroid-resistant pediatric IgA nephropathy. We studied 11 patients (age at onset and duration of follow-up, 11.7 +/- 2.0 and 6.2 +/- 1.1 years) who had been diagnosed with steroid-resistant IgA nephropathy. Clinical features, laboratory data, and pathological findings were retrospectively compared between before and after tonsillectomy pulse therapy. Urinary protein excretion was significantly decreased at 24.7 +/- 7.3 months after tonsillectomy pulse therapy. On renal pathologic examination of 6 patients who underwent renal biopsy at 17.1 +/- 6.9 months after tonsillectomy pulse therapy, the activity index, an index of inflammation, was lower compared to the index evaluated before the therapy, but the chronic index, an index of renal sclerosis, remained unchanged. At 24.7 +/- 7.3 months after tonsillectomy pulse therapy, seven patients had normal urine and four had minor urinary abnormalities; namely, none had active renal disease or renal insufficiency. Our findings suggest that tonsillectomy pulse therapy may be effective as rescue treatment for steroid-resistant IgA nephropathy in childhood.

Kawasaki Y. et al. *Tohoku J Exp Med.* 2009

- ステロイド抵抗性IgA腎症
- 対象はびまん性メサンギウム増殖性病変を有する重症型IgA腎症
- 両群ともに有意な蛋白尿の減少と血尿の軽減を認めた
- 再生検では急性炎症所見は改善、慢性硬化性病変の増悪なし

第6回 IgA 腎症カクテル療法研究会シンポジウム

小児 IgA 腎症に対する 扁桃摘パルス+後療法ミゾリビン療法

秋岡祐子 服部元史 (東京女子医科大学 腎臓小児科)

秋岡ら. *炎症と免疫.* 2011

- 扁桃摘パルス+後療法ミゾリビン療法は、難治性IgA腎症の23.1%を臨床完全寛解に導いた
- すでに硬化性病変が進行し、高血圧などの腎不全病態進行に加担する因子を有する症例では、その効果は限定的であった

治療 –小児IgA腎症治療ガイドライン–

小児 IgA 腎症治療ガイドライン 1.0 版 2007.7.14

日本小児腎臓病学会学術委員会小委員会

「小児 IgA 腎症治療ガイドライン作成委員会」

委員長：吉川徳茂（和歌山県立医科大学小児科）

副委員長：五十嵐隆（東京大学医学部小児科）

委員

小児科

石倉健司（都立清瀬小児病院腎臓内科）

郭義胤（福岡市立こども病院・感染症センター腎疾患科）

仲里仁史（熊本大学小児科）

亀井宏一（国立成育医療センター腎臓科）

内科

川村哲也（東京慈恵会医科大学腎臓・高血圧内科）

アドバイザー

中村秀文（国立成育医療センター病院治験管理室）

患者

山本有佳里

事務局：中西浩一，佐古まゆみ（和歌山県立医科大学小児科）

治療 — 軽症例の治療 —

小児 IgA 腎症軽症例の治療

軽症例の定義

下記の全てを満たすものとする。

・臨床症状

軽度蛋白尿（早朝尿蛋白/クレアチニン比が1.0未満）

・病理組織像

中等度以上のメサンギウム増殖，半月体形成，癒着，硬化病変のいずれかの所見を有する糸球体が全糸球体の80%未満，かつ半月体形成を認める糸球体が30%未満であるもの。

治療指針

以下の2剤のいずれかを2年間以上投与する。

*薬物投与量は身長をもとにした標準体重により計算する。

アンギオテンシン変換酵素阻害薬

リシノプリル 0.4mg/kg/日 分1（最大20mg/日）（注1）

漢方薬

柴苓湯 1包 分2（体重20kg以下），2包 分2（20-40kg），3包 分3（40kg以上）（注2）

注1：少量で開始し，副作用に注意しながら増量する。催奇形性があるので，妊娠可能年齢になった女兒には十分に説明を行い，拳児希望がある場合は投与を中止すること。

注2：本剤1包とは，ツムラ柴苓湯エキス顆粒の3g，カネボウ柴苓湯エキス顆粒の2.7gに相当する。

治療—重症例の治療—

小児 IgA 腎症重症例の治療

重症例の定義

下記のいずれか1つを満たすものとする。

- ・臨床症状

高度蛋白尿（早朝尿蛋白/クレアチニン比として1.0以上）

- ・病理組織像

中等度以上のメサンギウム増殖，半月体形成，癒着，硬化病変のいずれかの所見を有する糸球体が全糸球体の80%以上，または半月体形成が全糸球体の30%以上であるもの。

*急速進行性糸球体腎炎症候群を示す例はこのガイドラインの対象ではない。

治療 —重症例の治療—

治療指針

治療は副腎皮質ステロイド薬、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。

本治療の実施には、腎臓専門医と十分相談すること。

*薬物投与量は身長をもとにした標準体重により計算する。

・副腎皮質ステロイド薬

プレドニゾロン内服

- 1) 2 mg/kg/日（最大量：80 mg/日）分3，連日投与，4週間。
- 2) その後，2 mg/kg 分1，隔日投与とし，以後漸減中止。
投与期間は原則2年間とする。

・免疫抑制薬

アザチオプリン（注1）またはミゾリビン（注1）内服

アザチオプリン：2 mg/kg/日（最大量：100mg/日）分1，2年間。

ミゾリビン：4mg/kg(最大量：150mg/日)分2，2年間。

・抗凝固薬

ワルファリンカリウム（注1）内服

朝分1，トロンボテストで20～50%となるよう投与量を調節。

安全のために0.5～1 mg/日より開始すること。

遮光して保管すること。

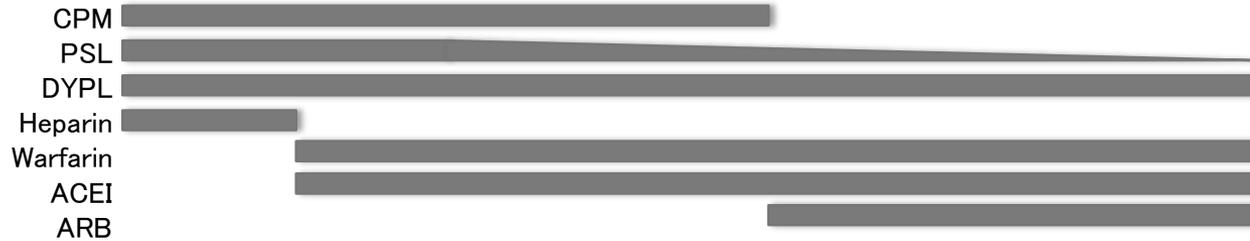
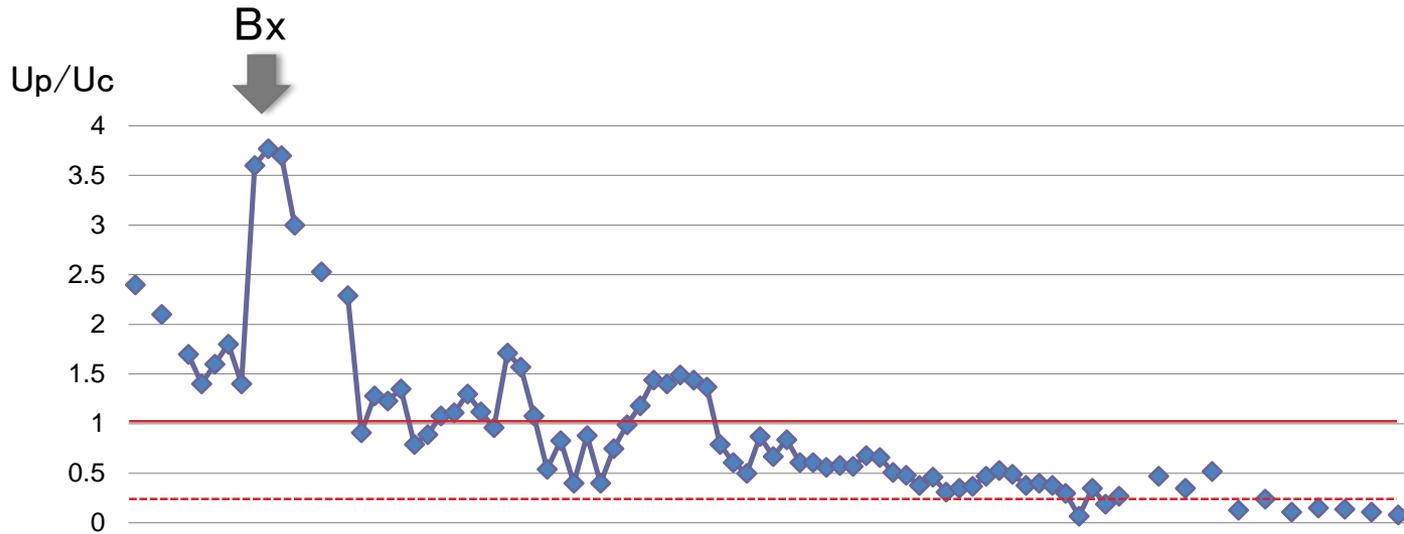
・抗血小板薬

ジピリダモール内服

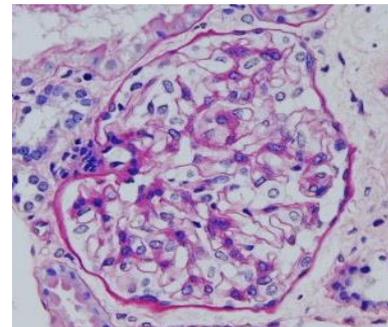
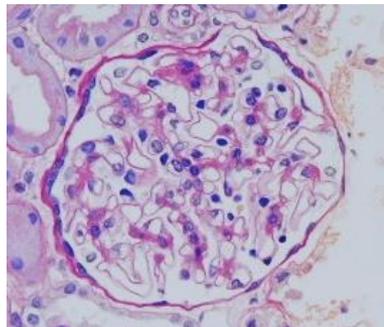
3mg/kg/日分3で開始し，副作用がなければ1週間後から6～7 mg/kg/日
（最大量：300 mg/日）

注1：催奇形性があるので，妊娠可能年齢になった女兒には十分に説明を行い，
拳児希望がある場合は投与を中止すること。

Clinical course



Re-Bx



Up/Uc	0.06
OB	(-)
Ccr	156.2
eGFR	123.9

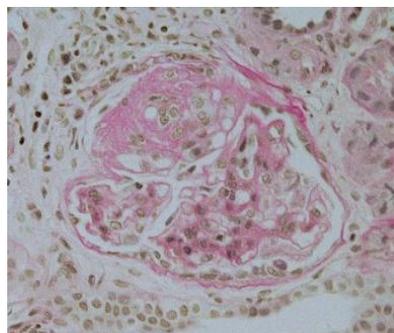
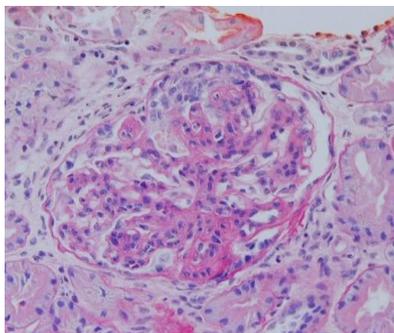
Case2 : 13歳、女児 -progressive case-

主 訴： 蛋白尿、血尿

現病歴： 2005年より学校検尿にて潜血 (+)を指摘された。
以後、蛋白尿が出現し、感冒時の肉眼的血尿認めたが、近医
内科で経過観察された。2007年の学校検尿で尿蛋白 (3+)、
尿潜血 (3+)を認め、近医小児科より精査加療目的で紹介。

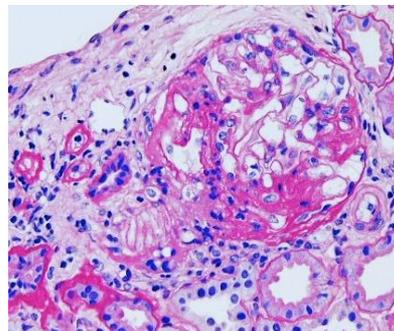
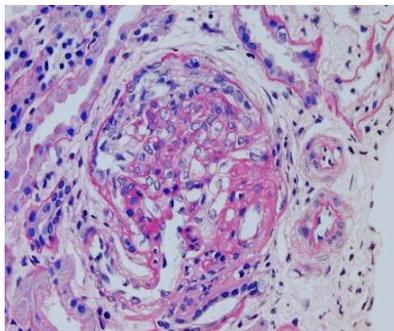
経 過： 腎生検後、MPT、CPMを含むカクテル療法施行した。一旦は
Up/Ucが正常化したか、その後、再燃を認めた。

1st. Bx



Up/Uc	1.11
OB	(3+)
RBC cast	(+)
Ccr	129.4
eGFR	135.4

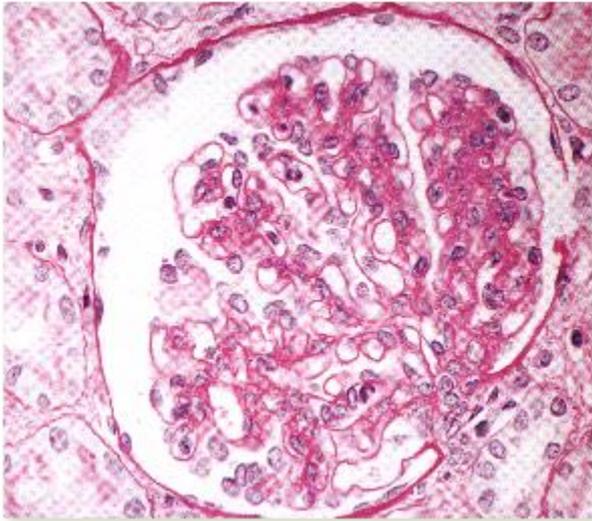
Re-Bx



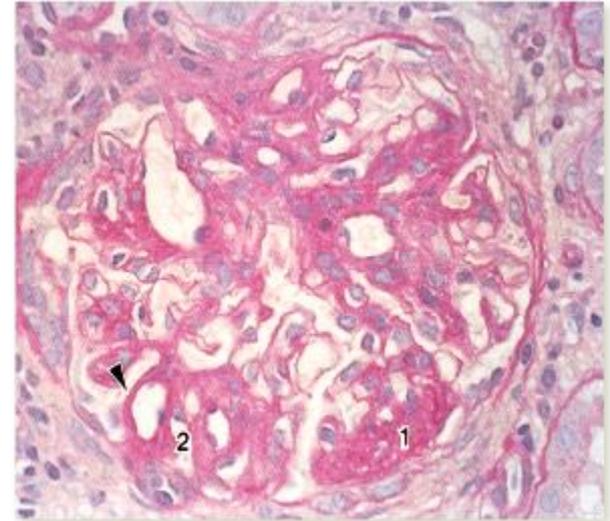
Up/Uc	0.61
OB	(3+)
Ccr	160.8
eGFR	135.4

IgA腎症の経過

発症早期
(急性期)

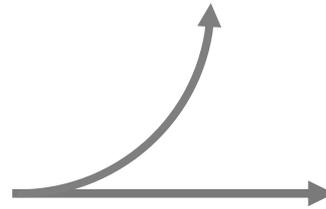


発症より時間を経る
(慢性期)



改善

進行



IgA腎症16症例の検討

はじめに

➤ 蛋白尿はIgA腎症の予後と相関する

Pozzi C, et al. *J Am Soc Nephrol*. 2004

Reich HN, et al. *J Am Soc Nephrol*. 2007

➤ 小児IgA腎症に対するカクテル療法の基準として以下が示されている

- 高度蛋白尿 ($Up/Uc > 1.0$)
- 中等度以上のメサンギウム細胞増殖、半月体、癒着、硬化性病変のいずれかを有する糸球体が80%以上
- 半月体形成率 $\geq 30\%$

小児IgA腎症治療ガイドライン 2007

目的

当科で診断・治療したIgA腎症16症例について2年後の蛋白尿を評価する
治療後にも蛋白尿が残存した症例に対して、関連する要因を明らかにする

対象

2006年1月から2014年7月までの期間に、診断時および治療開始2年後に
組織学的に評価できた16例
このうち、2年後に蛋白尿が陰性化した症例は12例、残存した症例は4例

方法

蛋白尿陰性化例と残存例において、以下の項目を比較検討する

- 臨床的項目：初発時年齢、腎生検までの期間
尿所見：尿蛋白、尿潜血
血液所見：TP、ALB、BUN、Cre、eGFR
- 組織学的項目：細胞増殖の程度、半月体・癒着・硬化を示す糸球体の割合
activity index、chronicity index
- 統計学的検討：Wilcoxon signed-rank test、Mann-Whitney's U testを使用
 $p \leq 0.05$ を有意とした

患者背景

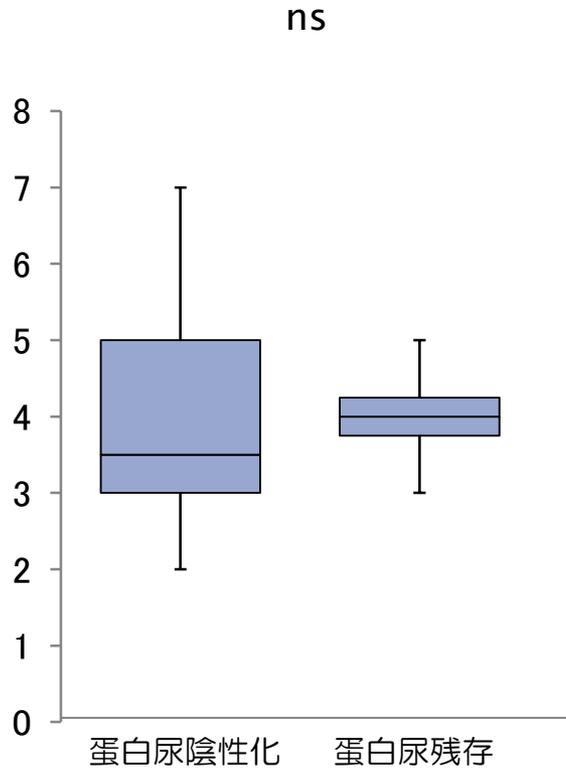
Sex(F:M)	4:12
Age at biopsy(year)	11.6(4.5-14.8)
Age at re-biopsy(year)	13.8(6.8-16.7)
Term(month)	5(1-60)
Up/Uc	2.21 ± 0.48
Occult blood	2.94 ± 0.06
TP(g/dl)	6.06 ± 0.23
ALB(g/dl)	3.70 ± 0.18
BUN(mg/dl)	12.71 ± 0.90
Cre(mg/dl)	0.49 ± 0.03
eGFR(ml/min/1.73m ²)	111.65 ± 5.16
Tx	CPM 13、MZR 7、MPT 6、TON 3

Term：検尿異常を指摘されてから初回腎生検までの期間

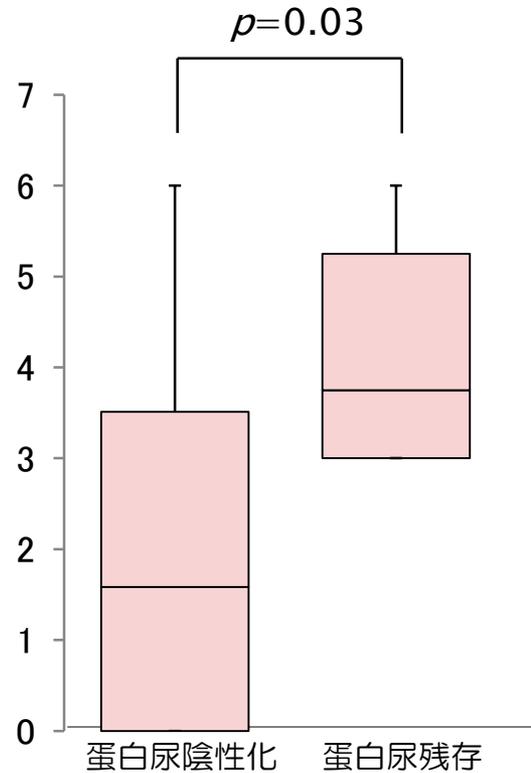
CPM：シクロフォスファミド、MZR：ミゾリビン、MPT：ステロイドパルス、TON：扁桃摘

Activity indexとChronicity index

-蛋白尿陰性化群と残存群における比較-



Activity index



Chronicity index

まとめ

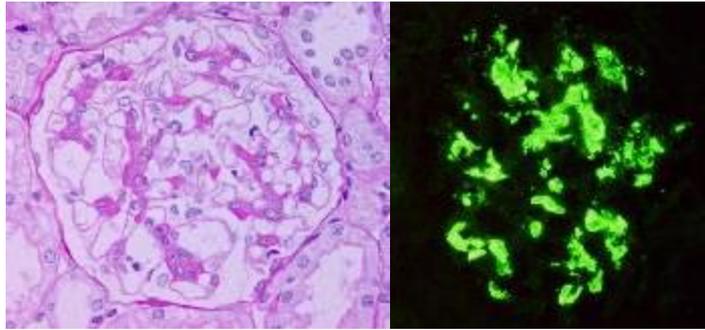
- カクテル療法、扁桃摘、パルス療法を施行した16例中12例で蛋白尿は正常化し、4例で蛋白尿は残存していた
- 観察期間中に腎機能低下をきたした症例はなかった
- 蛋白尿残存例では・・・
 - 検尿異常を指摘されてから腎生検までの期間が有意に長かった
 - 慢性硬化性病変が蛋白尿消失例より高度であった
- 検尿異常が認められてから診断、治療までに長期間を要した症例では、急性炎症病変から慢性硬化性病変への進行より、治療後も蛋白尿の陰性化には至らなかったものと考えられた。

結語

小児IgA腎症では、適切な時期に腎生検により診断し、慢性硬化性病変への進展前に治療することが重要である

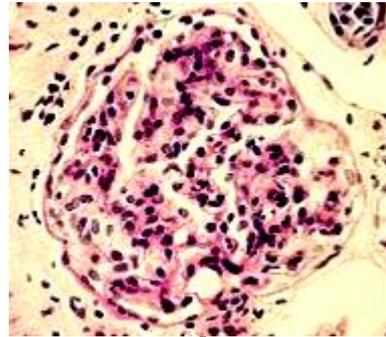
IgA腎症の治療戦略

IgA腎症初期



メサンギウムでの
IgA immune deposits形成

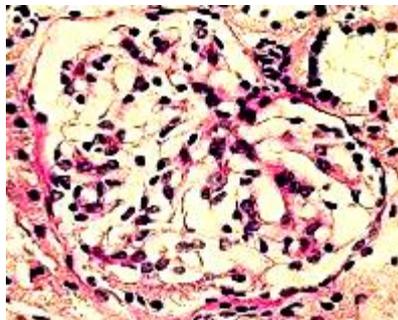
↓ 炎症のmediators



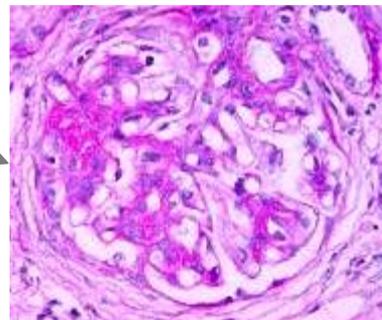
- メサンギウム細胞増殖
- メサンギウム基質の蓄積

カクテル療法

改善



慢性炎症



糸球体硬化
(腎炎末期像)

