

原著論文

予後比較的不良群と予後不良群の
IgA 腎症に対するミゾリビンの有効性の検討岩津 好隆, 中澤 英子, 小林 高久, 東 昌広,
増田 貴博, 安藤 康宏, 武藤 重明, 草野 英二

要 約

IgA 腎症に対するミゾリビン (MZB) の治療効果について検討した。対象は腎生検が施行された IgA 腎症例で, IgA 腎症診療指針に基づく組織学的予後不良群および予後不良群の中で尿蛋白が 1 g/日以上 の 7 例に対し, MZB を 24 週間投与した。尿中 NAG は開始時と比べて開始後 4 週 ($p = 0.08$) および 24 週 ($p = 0.06$) では改善傾向が認められ, 投与後の腎機能悪化速度が投与開始前と比較し改善傾向を示すものの ($p = 0.052$), 両者とも有意差は認めなかった。尿蛋白やクレアチニンクリアランスについては試験期間中に有意な変化は認めず, 重篤な副作用も認めなかった。IgA 腎症に対する MZB 投与は, 24 週という短期間では腎機能悪化を阻止できない。

(Key word : IgA 腎症, ミゾリビン, 尿細管障害, 尿中 NAG)

I. 緒言

IgA 腎症は, 本邦を含め腎生検が実施されている国々において, 原発性糸球体腎炎の中で最も頻度が高い¹。本症は一般的には緩徐進行的に腎機能障害を来とし, 症状発現後 20~25 年以内に 25~30% が末期腎不全に至る¹。予後不良を示す臨床的所見として, 高血圧, 1 g/日以上の蛋白尿や腎機能低下が挙げられ, 組織学的所見として, 糸球体硬化, 尿細管萎縮及び間質線維化が挙げられている¹。本邦では, IgA 腎症予後判定基準が示されており, 腎生検の組織所見をもとに予後良好群, 予後比較的良好群, 予後比較的不良群, 予後不良群の 4 群に分け, 予後比較的不良群および予後不良群は末期腎不全に至る可能性が高いハイリスク群と考えられている²。このような予後不良因子を含む IgA 腎症では, 血圧の厳格なコントロール (目標血圧 125/75 mmHg)³, アンジオテンシン変換酵素阻害薬 (ACEI)⁴ やアンジオテンシン受容体遮断薬 (ARB) の単独投与やその併用^{5, 6} も有効な治療であると報告されている。その一方で

ステロイド療法を含めた免疫抑制薬の有効性については確立していない。その中で副腎皮質ステロイド薬は, IgA 腎症診療指針 (第 2 版) ではクレアチニンクリアランス 70 mL/min 以上, 0.5g/日の蛋白尿を有する比較的良好群と予後不良群の症例において, 投与が推奨されている²。しかし, ステロイド療法は副作用が多く臨床問題となることが多いため, 我々は免疫抑制剤の中で最も副作用の少ない薬剤といわれているミゾリビン (MZB) に注目した。MZB はリンパ球の核酸合成で重要な *de novo* 経路の律速酵素である inosinemonophosphate (IMP) デヒドロゲナーゼを競合阻害し, T 細胞と B 細胞の増殖を抑制することによって免疫抑制作用を示す薬剤である⁷。MZB の IgA 腎症に対する効果は, 小児期の IgA 腎症に対しての有効性は報告されている⁸⁻¹¹が, 成人例の報告¹²は少ない。

そこで今回, 組織学的に予後比較的不良群, 予後不良群の中でさらに尿蛋白 1 g/日以上の IgA 腎症における MZB の有効性および安全性

Table1. ミゾリビン投与の効果判定基準

A. 腎機能改善効果 (クレアチニンクリアランス : Ccr)	
改善	: RF \geq 50%
やや改善	: 50% > RF \geq 25%
不変	: 25% > RF \geq -25%
悪化	: -25% > RF
正常不変	: 投与前後とも80ml/min以上
* RF = (判定時 Ccr. - 調査開始時 Ccr.) / 調査開始時 Ccr. \times 100	
B. 尿中赤血球数 (血尿) 改善効果	
数視野の平均個数を 5/HPF, 2) 6-20/HPF, 3) 21以上/HPF, 4) 多数の4段階に区分し, 以下の基準で判定する。	
改善	: 2段階上の改善
やや改善	: 1段階の改善
不変	
悪化	: 1段階以上の悪化
正常不変	: 0-5/HPF での変動

について現行の治療に MZB を併用し検討した。

II. 対象と試験方法

A. 対象

本臨床試験は自治医科大学倫理委員会に申請し承認を得た。臨床研究への参加に同意が得られた患者で、腎生検により予後比較的不良群または予後不良群と診断された IgA 腎症例²で尿蛋白が1.0g/日以上を対象とした。MZB に対し過敏症の既往歴のある患者、調査開始時における血清クレアチニンが2.0mg/dl以上の患者、白血球数3,000/mm³以下の患者、細菌、真菌、ウイルス等による重篤な感染症を有する患者、重篤な合併症を有する患者、妊娠、授乳中または妊娠している可能性のある患者および本調査期間中に妊娠を希望する患者、調査開始時において副腎皮質ステロイド薬を含む免疫抑制薬が投与されている患者や調査担当医師が不適当と判断した患者は除外した。

上記の基準を満たす患者8例を対象としたが、1例は気分不快により投与1ヶ月で中止となったため、7例(男性4名、女性3名、予後不良群2名、予後比較的不良群5名、平均年齢46.6 \pm 11.8歳)で検討した。

B. 試験方法

MZB50mgを1日3回、計150mg、食後経口で、24週間投与する。ただし、腎機能低下のた

め3例で50mgを1日2回投与に減量した。併用薬剤については、副腎皮質ステロイド薬を含む免疫抑制薬の併用は不可としたが、それ以外の薬剤の併用については特に制限を設けなかった。ただし、併用薬剤については、調査開始時以降の用法・用量の変更は行わないこととした。開始時に抗血小板薬を6例、ACEIを4例、ARBを3例(ACEIとARBの併用は2例)が内服していた。免疫抑制剤の内服の既往はなく、近年IgA腎症に施行されている扁桃摘出術+ステロイドパルス療法を試験開始前に施行した例はいなかった。

C. 観察項目

調査開始時、開始後4, 12, 24週に血圧、尿所見(尿潜血、尿中赤血球数、尿中赤血球円柱の有無、尿中IV型コラーゲン)、蓄尿[尿量、尿蛋白、尿中クレアチニン、尿中N-acetyl- β -D-glucosaminidase (NAG)]、血液生化学検査(血清総蛋白、血清アルブミン、血清総コレステロール、BUN、尿酸、クレアチニン、AST、ALT、ALP、Na、K、Cl、IgA、IgG)、一般血液検査(赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット、白血球数、血小板数)を測定した。MZB投与による効果判定は腎機能改善効果と尿中赤血球数(血尿)改善効果から行った(Table1)¹³。判定時期は4週目、12週目および24週目とした。

Table2. 尿中赤血球数改善効果判定

判定基準	4週	12週	24週
改善	2例	1例	1例
やや改善	1例	2例	3例
不変	2例	2例	1例
悪化	1例	1例	1例
正常不変	1例	1例	1例

Ccr が開始時に80ml/min以下の症例については腎不全の進行速度は得られた血清クレアチニン値から Cockcroft-Gault の式¹⁴を用いて推定 Ccr を計算し、投与1年前から試験開始までの推定 Ccr の変化と試験期間の推定 Ccr の変化を比較した。

D. 解析方法

統計処理にはコンピューター統計ソフトウェア“Stat View”を用いた。結果はすべて mean ± SD で示し、統計解析は、尿中赤血球の有無については χ^2 検定を用い、この項目以外は student's t-test を用いた。危険率 (p 値) 0.05 未満を有意差ありとした。

Ⅲ. 結果

尿中赤血球 (血尿) 改善効果は Table2 に示した。正常不変を除いた場合、やや改善を含めた改善例が全経過を通じて半数を超えていた (開始後4週50%, 開始後12週50%, 開始後24週67%)。尿中赤血球円柱に関しては、開始時には3例 (43%) で認めていたが、開始後4週で3例 (43%), 開始後12週で2例 (29%), 開始後24週では0例 (0%) と改善傾向を認めたが有意差を認めなかった。

尿中 NAG の変化を Fig.1A に示す。開始時と比べて開始後4週および24週では改善傾向が認められた (開始後4週 $p = 0.08$, 開始後24週 $p = 0.06$) が、開始後12週を含め有意な変化は認めなかった (開始時 $10.5 \pm 5.0 \text{ U/g} \cdot \text{Cr}$, 開始後4週 $8.7 \pm 3.8 \text{ U/g} \cdot \text{Cr}$, 開始後12週 $8.9 \pm 3.6 \text{ U/g} \cdot \text{Cr}$, 開始後24週 $7.8 \pm 2.4 \text{ U/g} \cdot \text{Cr}$)。

蓄尿蛋白尿の変化を Fig.1B に示すが、有意な変化は試験期間中には認められなかった (開始時 $2.2 \pm 0.7 \text{ g/日}$, 開始後4週 $2.0 \pm 0.9 \text{ g/日}$, 開始後12週 $2.3 \pm 1.1 \text{ g/日}$, 開始後24週 $2.0 \pm 0.8 \text{ g/日}$)。

尿中IV型コラーゲンの変化を Fig.1C に示す。開始時と比べて開始後4週では減少傾向が認められる (開始後4週 $p = 0.09$) が、有意差を得るには至らなかった。開始後12週, 24週目も有意な変化は認められなかった (開始時 $4.6 \pm 1.2 \mu\text{g/g} \cdot \text{Cr}$, 開始後4週 $3.7 \pm 0.5 \mu\text{g/g} \cdot \text{Cr}$, 開始後12週 $4.5 \pm 2.0 \mu\text{g/g} \cdot \text{Cr}$, 開始後24週 $5.7 \pm 2.6 \mu\text{g/g} \cdot \text{Cr}$)。

Ccr の変化を Fig.1D に示すが、有意な変化は試験期間中には認められなかった (開始時 $69.8 \pm 32.6 \text{ ml/min}$, 開始後4週 $74.2 \pm 28.0 \text{ ml/min}$, 開始後12週 $74.4 \pm 28.1 \text{ ml/min}$, 開始後24週 $70.1 \pm 23.4 \text{ ml/min}$)。

腎機能改善効果判定については、全経過を通じて悪化は認めなかった。(Table3)。

Fig.2は6症例 (1例は開始時 Ccr80ml/min 以上のため除外) における MZB 投与前後の推定 Ccr の変化を示す。投与開始前の腎機能悪化速度、 $-1.34 \pm 1.36 \text{ (ml/min/month)}$ が、投与後 0.34 ± 1.66 へと改善傾向を示すものの有意差は認められなかった ($p = 0.052$)。

血圧, 血液生化学検査, 一般血液検査については, Table4 に示す通り, 試験期間中に有意な変化は認められなかった。副作用に関しては1例に開始4週後にむかつきを認めたが、それ以降は消失した。

Ⅳ. 考察

成人例の IgA 腎症10例に対して MZB を6ヶ月間投与した報告¹²は、尿蛋白が投与前と比較し有意に減少したが、腎組織学的記載がなく血圧および腎機能正常で末期腎不全に至る可能性が高いハイリスク群の IgA 腎症を対象としていない。そのため、今回の検討は、成人例の進行リスクの高い IgA 腎症に対する MZB の効果に関するはじめての報告である。しかし、MZB

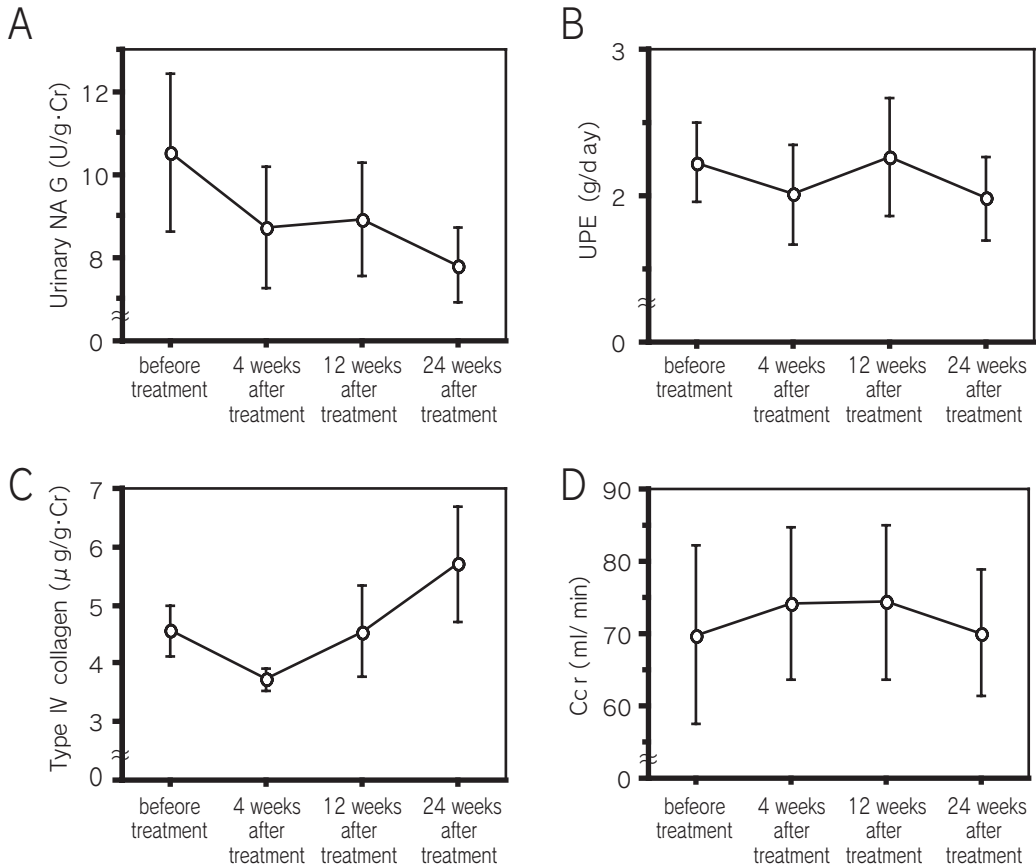


Figure 1. 治療期間中の尿中 NAG (A), 尿蛋白 (UPE) (B), 尿中IV型コラーゲン (C), クレアチニンクリアランス (Ccr) (D) の比較。

Table 3. 腎機能改善効果判定

判定基準	4週	12週	24週
改善	1例	1例	1例
やや改善	1例	0例	0例
不変	4例	5例	5例
悪化	0例	0例	0例
正常不変	1例	1例	1例

と同じ IMP デヒドロゲナーゼ阻害作用を示すミコフェノール酸モフェチル (MMF) では進行リスクの高い IgA 腎症に対して MMF (1~2g/日) を投与した報告がある¹⁵⁻¹⁸。そのうち、高血圧や/または 1g/日以上の蛋白尿や/または腎機能低下を有する症例を対象とした報告¹⁵や登録時の血清クレアチニンが平均 2.6 mg/dl とより腎機能が低下した症例を対象とし

た報告¹⁶では、本検討と同様に尿蛋白減少効果や腎機能改善効果を認めなかった。さらに前者¹⁵では、MMF を 36ヶ月投与した前後の腎機能 (イヌリンクリアランスおよび血清クレアチニン) や尿蛋白においても有効性を認めていない。その他の報告では^{17,18}、進行性 IgA 腎症に対する MMF 投与により、尿蛋白減少効果を示したが、腎機能低下速度には変化を認めてい

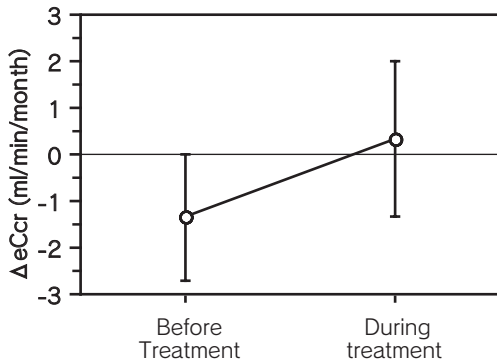


Figure2. 治療前と治療後の腎機能悪化速度の比較。

ない。このうち Chen らの報告¹⁷だけは、その他の報告では ACEI または ARB の併用が 100% であったと記載されているのに対し、ACEI や ARB の併用についての記載がなく、併用の有無が試験に影響した可能性を指摘されている¹。本検討においては 7 例中 5 例が ACEI または ARB を併用していた。ただし、ACEI または ARB の影響は、MZB 投与前と治療中で血圧に有意な変化はなく尿蛋白も変化しなかったことより、少ないと考えられる。また、いずれの報告でも、本検討において改善傾向を認めた尿中 NAG については検討がなされていない。

MZB の IgA 腎症に対する作用機序ははっきりしていないが、リンパ球からのインターロイキン 6 (IL-6) の阻害を介していると考えられている⁹。IL-6 はメサングウム細胞の増殖や尿細管障害に重要な役割を果たしており¹⁹⁻²¹、MZB は末梢血単核球からの IL-6 放出を抑制している²²。尿細管間質障害が主体のラット片側

尿管結紮モデルラットでは、MZB は T 細胞やマクロファージの浸潤を抑制し尿細管間質の線維化を軽減する²³。尿中 NAG は一般的には近位尿細管障害を反映しており、IgA 腎症では尿細管間質障害に加えて糸球体障害の程度も反映していると報告されている²⁴。我々の検討では有意差はないが尿中 NAG が減少傾向となり、腎機能悪化速度が投与前と比べて改善傾向となったことは、MZB が尿蛋白減少効果と独立して尿細管間質障害を軽減することにより腎機能悪化を抑制している可能性を示唆している。今後さらに症例を増やして検討する必要がある。

尿中 IV 型コラーゲンは糖尿病性腎症²⁵の他、種々の糸球体腎炎で増加する²⁵。IgA 腎症においても IV 型コラーゲンは上昇しており^{26,27}、IgA 腎症診療指針の予後分類に基づく組織分類が悪化する程、IV 型コラーゲンも上昇すると報告されている²⁷。その報告では比較的予後不良群と予後不良群の IV 型コラーゲン値は $3.38 \pm 2.02 \mu\text{g/g} \cdot \text{Cr}$ であり、我々の検討でも同程度まで上昇していた ($4.6 \pm 0.4 \mu\text{g/g} \cdot \text{Cr}$)。しかし、治療評価に関しては、腎機能、尿蛋白や尿中 NAG と尿中 IV 型コラーゲンの動きとは必ずしも一致しなかった。

副作用については、開始 1 ヶ月後に有意差は認めなかったが、7 例中 5 例に尿酸値の上昇を認め、内 3 例は開始後 6 ヶ月まで持続した。尿酸値の上昇が持続した 3 例は開始前より尿酸値が高値であり、痛風の既往や家族歴のある症例や、治療開始前から尿酸値の高い症例は、特に MZB 開始初期の尿酸値の上昇に注意すべきで

Table4. ミゾリピン投与前・後 (1 ヶ月後, 3 ヶ月後, 6 ヶ月後) の臨床所見と検査所見の変化

		開始前	1 ヶ月後	3 ヶ月後	6 ヶ月後
収縮期血圧	(mmHg)	130 ± 16	130 ± 25	128 ± 22	136 ± 17
拡張期血圧	(mmHg)	72 ± 9	72 ± 13	74 ± 14	74 ± 9
白血球数	($\times 10^3/\mu\text{L}$)	7.4 ± 2.4	6.4 ± 0.7	6.2 ± 0.9	5.9 ± 0.9
ヘモグロビン	(g/dL)	13.6 ± 1.8	13.0 ± 2.2	13.3 ± 2.2	12.8 ± 2.3
血小板数	($\times 10^4/\mu\text{L}$)	27.8 ± 9.6	28.0 ± 9.3	28.8 ± 7.6	28.2 ± 7.5
尿酸	(mg/dL)	6.5 ± 0.8	7.2 ± 1.3	6.9 ± 1.2	7.1 ± 1.4
AST	(mU/mL)	21 ± 11	22 ± 5	21 ± 5	17 ± 9
γ GT	(mU/mL)	42 ± 54	39 ± 49	32 ± 36	36 ± 43
IgA	(mg/dL)	302 ± 60	301 ± 38	304 ± 48	294 ± 51

あると考えられた。その他、血球減少、感染症の増悪、肝機能異常などの重篤な副作用は認めず、MZBは副作用が少ない免疫抑制剤であることが確認された。

V. まとめ

進行リスクの高いIgA腎症7例にMZBを24週投与し、尿蛋白、尿中NAGなどの減少効果や腎機能悪化抑制効果について検討を行った。尿中NAGは開始時と比べて開始後4週および24週では改善傾向が認められ、投与後の腎機能悪化速度が投与開始前と比較し改善傾向を示したが、両者とも有意差は認めなかった。尿中NAGは開始後4週及び24週で7例中6例が低下しており、また腎機能悪化速度が投与前と比べて6例中5例は改善したことから、今後、症例数を増やすこと、MZBの投与量の増加やMZBの投与期間の延長を行い、評価する必要がある。

[引用文献]

1. Barratt J, Feehally J: Treatment of IgA nephropathy. *Kidney Int* 69: 1934-1938, 2006.
2. 富野康日己: IgA腎症診断治療指針-第2版-. 日腎会誌44: 487-493, 2002.
3. Kanno Y, Okada H, Saruta T et al.: Blood pressure reduction associated with presevation of renal function in hypertensive patients with IgA nephropathy: a 3-year follow-up. *Clin Nephrol* 54: 360-365, 2000.
4. Praga M, Gutierrez E, Gonzalez E et al.: Treatment of IgA nephropathy with ACE inhibitors: a randomized and controlled trial. *J Am Soc Nephrol* 14: 1578-1583, 2003.
5. Nakao N, Yoshimura A, Morita H et al.: Combination treatment of angiotensin-II receptor blocker and angiotensin-converting-enzyme inhibitor in non-diabetic renal disease (COOPERATE): a randomized controlled trial. *Lancet*; 361:117-124, 2003.
6. 飯村修, 草野英二, 丹波嘉一郎 他: 慢性糸球体腎炎患者に対する Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor と Angiotensin II Receptor Blocker の併用による抗タンパク尿効果. 日腎会誌45: 439-444, 2003.
7. Ishikawa H: Mizoribine and mycophenolate mofetil. *Curr Med Chem* 6: 575-597, 1999.
8. Kaneko K, Nagaoka R, Ohtomo Y et al.: Mizoribine for childhood IgA nephropathy. *Nephron* 83: 376-377, 1999.
9. Nagaoka R, Kaneko K, Ohtomo Y et al.: Mizoribine treatment for childhood IgA nephropathy. *Pediatrics International* 44: 217-223, 2002.
10. Kawasaki Y, Hosoya M, Suzuki J et al.: Efficacy of multidrug therapy combined with mizoribine in children with diffuse IgA nephropathy in comparison with multidrug therapy without mizoribine and with methylprednisolone pulsetherapy. *Am J Nephrol* 24: 576-581, 2004.
11. Kawasaki Y, Suzuki J, Sakai N et al.: Efficacy of prednisolone and mizoribine therapy for diffuse IgA nephropathy. *Am J Nephrol* 24: 147-153, 2004.
12. Ushiyama C, Nakamura T, Suzuki S et al.: Effect of mizoribine on serum IgE concentration in patients with IgA nephropathy. *Nephron* 87: 194-195, 2001.
13. 越川昭三, 佐藤昌志, 成田光陽 他: 免疫抑制剤 Mizoribine (HE-69) のステロイド抵抗性ネフローゼ症候群に対する臨床評価-プラセボを対象薬とした二重盲検比較試験-. 腎と透析34: 631-650, 1993.
14. Cockcroft DW, Gault MH: Prediction of creatinine clearance from serum creatine. *Nephron* 16: 31-41, 1976.
15. Maes BD, Oyen R, Claes K et al: Mycophenolate mofetil in IgA nephropathy: result of a-3 year prospective placebo-controlled randomized study. *Kidney Int* 2004; 65: 1842-1849.
16. Frisch G, Lin J, Rosenstock J et al.: Mycophenolate mofetil (MMF) vs placebo in patients with moderately advanced IgA nephropathy: a double-blind randomized controlled trial. *Nephrol Dial Transplant* 20: 2139-2145, 2005.
17. Chen X, Chen P, Cai G et al.: randomized

- control trial of mycophenolate mofetil treatment in severe IgA nephropathy. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 82: 796-801, 2002.
18. Tang S, Leung JC, Chan LY et al.: Mycophenolate mofetil alleviates persistent proteinuria in IgA nephropathy. *Kidney Int* 68: 802-812, 2005.
 19. Horii Y, Muraguchi A, Iwano M et al.: Involvement of IL-6 in mesangial proliferative glomerulonephritis. *J Immunol* 143: 3949-55, 1989.
 20. Yoshioka K, Takemura T, Murakami K et al.: In situ expression of cytokines in IgA nephritis. *Kidney Int* 50: 1990-2001, 1996.
 21. Ranieri E, Gesualdo L, Petrarulo F et al.: Urinary IL-6/EGF ratio: a useful prognostic marker for the progression of renal damage in IgA nephropathy. *Kidney Int* 50: 1990-2001, 1996.
 22. Kaneko K, Nagaoka R, Ohtomo Y et al.: Effect of mizoribine on IL-6 release by peripheral blood mononuclear cells. *Nephron* 91: 506-508, 2002.
 23. Sato N, Shiraiwa K, Kai K et al.: Mizoribine ameliorates the tubulointerstitial fibrosis of obstructive nephropathy. *Nephron* 89: 177-185, 2001.
 24. Machiguchi T, Yoshida H, Yonemato S et al.: Does circulating erythropoietin reflect progression of IgA nephropathy? Comparison with urinary N-acetyl- β -D-glucosaminidase. *Nephrol Dial Transplant* 14: 635-640, 1999.
 25. Hayashi Y, Makino H, Ota Z: Serum and urinary concentrations of type IV collagen and laminin as a marker of microangiopathy in diabetes. *Diabet Med* 9: 366-370, 1992.
 26. Makino H, Hayashi Y, Shikata K et al.: Urinary detection of type IV collagen and its increase in glomerulonephritis. *Res Commun Mol Pathol Pharmacol* 88: 215-223, 1995.
 27. Io H, Hamada C, Fukui M et al.: Relationship between levels of urinary type IV collagen and renal injuries in patients with IgA nephropathy. *J Clin Lab Anal* 18: 14-18, 2004.

Efficacy of Mizoribine for Severe IgA nephropathy

Yoshitaka Iwazu, Eiko Nakazawa, Takahisa Kobayashi, Masahiro Azuma,
Takahiro Masuda, Yasuhiro Ando, Shigeaki Muto, and Eiji Kusano

Abstract

We evaluated the efficacy of mizoribine (MZB) in the treatment of IgA nephropathy (IgAN). In the present study, MZB was administered orally to seven patients with biopsy proven IgAN who had 24h proteinuria of 1g/day or more, severe renal histology according to the prognostic criteria of the Ministry of Health, Labor, and Welfare of Japan for 24 weeks. The levels of urinary NAG tended to decrease at 4 ($p=0.08$) and 24 weeks ($p=0.06$) during treatment with MZB, and MZB tended to retard the progression of renal dysfunction. However both findings were not statistically significant. The differences in proteinuria, and creatinine clearance were not significant. There was no adverse effect observed in any case. In the short period of 24 weeks, MZB administration for advanced IgA nephropathy may not prevent the deterioration of renal function.