

## 小児 IgA 腎症の糸球体内 Cross-linked fibrin に関する研究

## 第二報：抗凝固療法による Cross-linked fibrin の変化

奈良県立医科大学小児科学教室

山下 隆 司

INTRAGLOMERULAR DEPOSITS OF CROSS-LINKED FIBRIN  
IN CHILDREN WITH IgA NEPHROPATHY  
II. CHANGES OF CROSS-LINKED FIBRIN AFTER  
ANTICOAGULANT THERAPY

TAKASHI YAMASHITA

Department of Pediatrics, Nara Medical University

Received October 21, 1996

*Abstract*: The changes of intraglomerular deposits of cross-linked fibrin after the combined therapy (prednisolone, warfarin and dipyridamole) in children with IgA nephropathy, who had severe proteinuria, mesangial proliferation and crescents, were investigated. Twenty children were divided into two groups by their response to the combined therapy at six months after administration, as follows: Effective Group, patients with a decrease in proteinuria and hematuria and Ineffective Group, patients without a decrease in proteinuria and hematuria.

There were no significant differences between Effective Group and Ineffective Group in activity index and chronicity index at the first biopsy, but Effective Group patients showed a deposition of cross-linked fibrin on the glomeruli of the first biopsy specimen ( $p < 0.05$ ). In Effective Group patients, crescents, cell infiltration, activity index, segmental sclerosis, tubular atrophy and chronicity index had significantly decreased in the rebiopsy specimen ( $p < 0.05$ ), whereas deposition of cross-linked fibrin remained unchanged.

These findings suggest that the deposition of cross-linked fibrin on the first biopsy specimen may predict the response to the combined therapy after six months, but there was no decrease in cross-linked fibrin after the combined therapy.

## Index Terms

cross-linked fibrin, prednisolone, dipyridamole, warfarin, IgA nephropathy

## 緒 言

小児 IgA 腎症の進展および増悪に腎局所の凝固・線溶反応が関与することが知られており<sup>1)~4)</sup>、本症の診断と治療には糸球体内凝固の有無やその程度を把握することが重要である。著者は第一報<sup>5)</sup>において、小児 IgA 腎症 73 名の腎生検組織の蛍光抗体法および免疫電顕法によ

る分析から、糸球体内凝固の結果を示す cross-linked fibrin は係蹄壁を中心に存在すること、その沈着程度は、増殖性変化、とりわけ、activity index の強さと比例して強く、メサンギウム等への拡大がみられることを報告した。このことは成人 IgA 腎症と同様、小児 IgA 腎症においても、糸球体内凝固すなわちフィブリン形成はメサンギウム増殖を中心とする活動性病変の強い症例にみられ、

こういった症例に対する抗凝固療法の有効性を示唆している。

今回、高度な蛋白尿と強い活動性腎組織病変を示した小児IgA腎症20例に対して抗凝固療法を含めたカクテル療法を施行し、6か月後の効果について尿所見を中心に判定し、一部腎組織病変の推移についても追生検を行い、比較検討したのでその成績を報告する。

## 対 象

昭和62年6月以降に奈良県立医科大学、県立奈良病院、県立五条病院、国立泉北病院、済生会奈良病院の各小児科で初回腎生検を施行しIgA腎症と診断した67名のうち、高度な蛋白尿と強い活動性腎組織病変のため抗凝固療法を含めたカクテル療法を施行した6歳から15歳の20例(男児13例、女児7例)を対象とした。うちインフォームドコンセントが得られた13例に2年から5年、平均3.4年後に追生検を施行した。

## 方 法

### 1 抗凝固・カクテル療法の投与方法

患児は少なくとも初期の8週間は入院とし、以下の3剤を併用した。

1) プレドニゾロン: 40 mg/m<sup>2</sup>/day を4週間連日内服投与し、以後漸減した。

2) ワルファリン: 0.1 mg/kg/day (max 3 mg/day) より開始し、トロンボテストを20~30%に維持するよう投与量を調節し、3か月以上の投与期間とした。

3) ジピリダモール: 5 mg/kg/day を分2内服投与し、3年以上の投与期間とした。

2 効果判定: 6か月後の尿所見で、血尿の改善がみられ、かつ蛋白尿が初回腎生検時よりズルフォサリチル酸法で2段階以上改善した症例を有効群(Effective Group)、それ以外を無効群(Ineffective Group)とした。

### 3 組織学的検査

1) 腎生検: 第一報<sup>5)</sup>に準じて行い、追生検は初回腎生検から平均3.4年後にインフォームドコンセントを得た後行った。

2) 光顕像: 第一報<sup>5)</sup>に準じて観察した。

3) 蛍光抗体像: 第一報<sup>5)</sup>に準じて観察した。

4) cross-linked fibrin の沈着: 第一報<sup>5)</sup>に準じて観察した。

5) 一般電顕像: 第一報<sup>5)</sup>に準じて観察した。

6) 免疫電顕像: 第一報<sup>5)</sup>に準じて観察した。

4 統計学的処理は Wilcoxon test,  $\chi^2$  test を用いた。

## 結 果

1 カクテル療法後の臨床像: 対象症例20例のうち有効群と無効群の間に特異的な差異があるのか否かを臨床像を中心に検討した。有効群は13例(65%)で、尿異常発見時平均10.5歳(男児7例、女児6例)、無効群は7例(35%)、平均12.4歳(男児5例、女児2例)であった。無効群で年齢がやや高い傾向にあったが、有意差はなかった。尿異常発見時から初回腎生検までの期間は無効群では平均4.9か月、無効群では平均9.1か月で有意差はなかったが、無効群でこの期間が長い傾向にあった。発見動機は無効群13例ではchance hematuria and/or proteinuriaが10例、肉眼的血尿3例であった。無効群7例ではchance hematuria and/or proteinuriaが6例、肉眼的血尿1例であった。肉眼的血尿は無効群13例中7例、無効群7例中2例にみられた(Table 1)。

### 2 有効群と無効群の初回腎生検像の比較

1) 光顕像: メサンギウム増殖は第一報<sup>5)</sup>に準じて微小変化を0点、巣状軽度メサンギウム増殖を1点、びまん性軽度メサンギウム増殖を2点とした場合、有効群13例の平均は1.7点で、無効群7例の平均も1.7点で両群に差はなかった。半月体の頻度は第一報<sup>5)</sup>に準じて0%を0点、1~20%を1点、21~50%を2点とした場合、有効群13例の平均は0.8点、無効群7例の平均は1.1点で両群に有意差はなかった。壊死は第一報<sup>5)</sup>に準じて-を0点、+を1点とした場合、有効群13例の平均は0.2

Table 1. Comparison of clinical findings between patients with (Effective Group) and without (Ineffective Group) a decrease in proteinuria and hamaturia at six months after the combined therapy

	Effective Group	Ineffective Group
No. of cases	13	7
Age of onset (years)	10.5±2.7	12.4±2.5
Sex (M/F)	7/6	5/2
Duration from onset to the 1st biopsy (months)	4.9±4.8	9.1±7.8
Duration from the 1st biopsy to the 2nd biopsy (years)	3.4±1.0	3.5±1.0
Mode of onset (cases) (by chance/macrohematuria)	10/3	6/1
Episode of macrohematuria (cases)	7	2

点, 無効群 7 例の平均は 0.4 点で両群に有意差はなかった. 間質の細胞浸潤も第一報<sup>9)</sup>に準じて-を 0 点, +を 1 点とした場合, 有効群 13 例の平均は 0.4 点, 無効群 7 例の平均は 0.6 点で両群に有意差はなかった. メサンギウム増殖, 半月体の頻度, 壊死および間質の細胞浸潤の点数を合計した activity index (AI) は有効群の初回腎生検では平均 3.0 点, 無効群では 3.9 点と両群に有意差はなかった (Table 2).

segmental sclerosis, global sclerosis および tubular atrophy についても同様に検討したところ三者とも初回腎生検では両群に有意差はなかった. segmental sclerosis, global sclerosis および tubular atrophy の点数を合計した chronicity index (CI) についても有効群の初回腎生検では平均 1.5 点, 無効群では 2.0 点と両群に有意差はなかった (Table 3).

2) fibrin / fibrinogen - related antigen (FRA) の性状: FRA の性状を第一報<sup>9)</sup>と同様に, 沈着する FRA が monochloroacetic acid (MCA) 処理により消失し, 抗ヒト D-dimer 抗体とも反応しないものを Type I, MCA 処理により消失したが, 抗ヒト D-dimer 抗体に反応した

ものを Type II, MCA 処理により一段階減少するものをお残存し, 抗ヒト D-dimer 抗体に反応したものを Type III, MCA 処理により消失せず, 抗ヒト D-dimer 抗体に反応したものを Type IV として検索したところ, 有効群の初回腎生検では, Type I が 2 例, Type II が 1 例, Type III が 10 例, Type IV がなしと, Type III が多かった. 無効群の初回腎生検では Type I が 5 例, Type II がなし, Type III が 1 例, Type IV が 1 例と Type I が多く, 有効群では Type III, 無効群では Type I が多かった ( $p < 0.05$ , Table 4, Fig. 1).

3) 一般電顕像: 対象症例 20 例中, 有効群 12 例, 無効群 6 例の合計 18 例について検討した. mesangial electron dense deposit (EDD) は有効群では 1+ が 1 例, 2+ が 5 例, 3+ が 6 例で, 無効群では 1+ が 3 例, 2+ が 1 例, 3+ が 2 例で両群に有意差はなかった. subendothelial EDD は有効群では 12 例中 1+ が 3 例, 2+ が 1 例と合計 4 例にみられたが, 無効群では 5 例とも subendothelial EDD はみられず, 有効群に subendothelial EDD が多かった. mesangial interposition は有効群では 12 例中 3 例にみられ, 無効群では 5 例中 1 例にみ

Table 2. Comparison of activity index (AI) at the 1st biopsy between Effective Group and Ineffective Group

	Effective Group	Ineffective Group
	(13 cases)	(7 cases)
	n	n
Proliferation		
1	4	2
2	9	5
mean $\pm$ 1 SD	1.7 $\pm$ 0.5	1.7 $\pm$ 0.5
Crescent		
0	4	2
1	8	2
2	1	3
mean $\pm$ 1 SD	0.8 $\pm$ 0.6	1.1 $\pm$ 0.9
Necrosis		
0	11	4
1	2	3
mean $\pm$ 1 SD	0.2 $\pm$ 0.4	0.4 $\pm$ 0.5
Cell infiltration		
0	8	3
1	5	4
mean $\pm$ 1 SD	0.4 $\pm$ 0.5	0.6 $\pm$ 0.5
AI		
mean $\pm$ 1 SD	3.0 $\pm$ 1.2	3.9 $\pm$ 1.3

Effective Group: patients with a decrease in proteinuria and hematuria at six months after the combined therapy. Ineffective Group: patients without a decrease in proteinuria and hematuria at six months after the combined therapy.

Table 3. Comparison of chronicity index (CI) at the 1st biopsy between Effective Group and Ineffective Group

	Effective Group	Ineffective Group
	(13 cases)	(7 cases)
	n	n
Segmental sclerosis		
0	4	1
1	7	5
2	2	1
mean $\pm$ 1 SD	0.8 $\pm$ 0.7	1.0 $\pm$ 0.6
Global sclerosis		
0	11	4
1	2	3
mean $\pm$ 1 SD	0.2 $\pm$ 0.4	0.4 $\pm$ 0.5
Tubular atrophy		
0	6	3
1	7	4
mean $\pm$ 1 SD	0.5 $\pm$ 0.5	0.6 $\pm$ 0.5
CI		
mean $\pm$ 1 SD	1.5 $\pm$ 1.1	2.0 $\pm$ 0.8

Effective Group: patients with a decrease in proteinuria and hematuria at six months after the combined therapy. Ineffective Group: patients without a decrease in proteinuria and hematuria at six months after the combined therapy.

Table 4. Comparison of fibrin/fibrinogen-related antigen at the 1st biopsy between Effective Group and Ineffective Group

	Effective Group (13 cases)	Ineffective Group (7 cases)
	n	n
Type I	2*	5*
Type II	1	0
Type III	10*	1*
Type IV	0	1

Type I : fibrinogen (Fg) and/or fibrinogen degradation products (FgDP)

Type II : cross-linked fibrin degradation products (XLFbDP) and Fg or FgDP

Type III : a mixture of cross-linked fibrin (XLFb) and Fg, FgDP or XLFbDP

Type IV : XLFb predominantly

Effective Group : patients with a decrease in proteinuria and hematuria at six months after the combined therapy. Ineffective Group : patients without a decrease in proteinuria and hematuria at six months after the combined therapy.

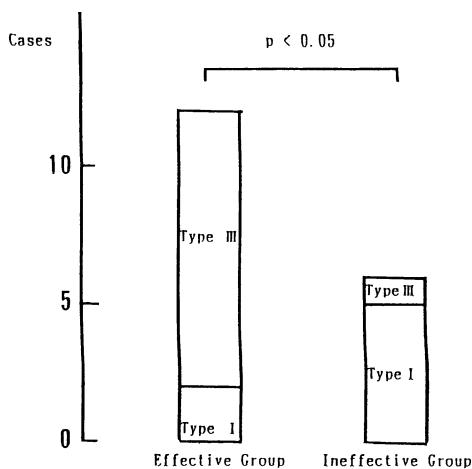


Fig. 1. Comparison of fibrin/fibrinogen-related antigen at the 1st biopsy between Effective Group and Ineffective Group

Type I : fibrinogen (Fg) and/or fibrinogen degradation products (FgDP)

Type II : cross-linked fibrin degradation products (XLFbDP) and Fg or FgDP

Type III : a mixture of cross-linked fibrin (XLFb) and Fg, FgDP or XLFbDP

Type IV : XLFb predominantly

Effective Group : patients with a decrease in proteinuria and hematuria at six months after the combined therapy.

Ineffective Group : patients without a decrease in proteinuria and hematuria at six months after the combined therapy.

\* :  $p < 0.05$

Table 5. Comparison of electron microscopic findings at the 1st biopsy between Effective Group and Ineffective Group

	Effective Group (12 cases)	Ineffective Group (6 cases)
	n	n
EDD		
Mesangial EDD		
1+	1	3
2+	5	1
3+	6	2
Subendothelial EDD		
1+	3	0
2+	1	0
Intramembranous EDD		
+1	1	1
Subepithelial EDD		
1+	1	0
Mesangial interposition	3	1
Splitting	3	0
Thinning	5	0
Gap	2	0

EDD : electron dense deposit Effective Group : patients with a decrease in proteinuria and hematuria at six months after the combined therapy. Ineffective Group : patients without a decrease in proteinuria and hematuria at six months after the combined therapy.

Table 6. Comparison of immunoelectron microscopic findings at the 1st biopsy between Effective Group and Ineffective Group

	Effective Group (5 cases)	Ineffective Group (3 cases)
	n	n
Mesangial EDD		
1+	1	1
2+	3	1
Subendothelial EDD		
1+	2	0
2+	1	0

EDD : electron dense deposit Effective Group : patients with a decrease in proteinuria and hematuria at six months after the combined therapy. Ineffective Group : patients without a decrease in proteinuria and hematuria at six months after the combined therapy.

られ、両群に有意差はなかった。splitting は有効群では12例中3例にみられ、無効群では5例ともみられなかった。thinning は有効群では12例中5例にみられ、無効群では5例ともみられなかった。gap は有効群では12例中

2例にみられ、無効群では5例ともみられなかった (Table 5)。

4) 免疫電顕像：対象症例20例中、有効群5例、無効群3例の合計8例について検討した。有効群ではFRA

Table 7. Changes of activity index (AI) in Effective Group and Ineffective Group

Case	Proliferation	Crescent	Necrosis	Cell infiltration	AI
	1st → 2nd	1st → 2nd	1st → 2nd	1st → 2nd	1st → 2nd
Effective Group					
1	1 → 1	1 → 0	1 → 0	1 → 0	4 → 1
2	2 → 1	1 → 0	0 → 0	1 → 0	4 → 1
3	2 → 1	0 → 0	0 → 0	0 → 0	2 → 1
4	2 → 2	1 → 0	0 → 0	0 → 0	3 → 2
5	2 → 2	1 → 0	0 → 0	0 → 0	3 → 2
6	1 → 1	1 → 0	0 → 0	0 → 0	2 → 1
7	2 → 2	1 → 0	1 → 0	1 → 0	5 → 2
8	2 → 2	2 → 0	0 → 0	1 → 1	5 → 3
mean	1.8 → 1.5	1.0 → 0	0.3 → 0	0.5 → 0.1	3.5 → 1.6
Ineffective Group					
1	2 → 2	2 → 0	1 → 0	1 → 1	6 → 3
2	2 → 1	1 → 0	0 → 0	1 → 1	4 → 2
3	2 → 1	2 → 1	1 → 0	0 → 1	5 → 3
4	2 → 2	0 → 1	0 → 0	1 → 0	3 → 3
5	2 → 2	0 → 1	0 → 0	0 → 1	2 → 4
mean	2.0 → 1.6	1.0 → 0.6	0.4 → 0	0.6 → 0.8	4.0 → 3.0

Effective Group: patients with a decrease in proteinuria and hematuria at six months after the combined therapy. Ineffective Group: patients without a decrease in proteinuria and hematuria at six months after the combined therapy.

Table 8. Changes of chronicity index (CI) in Effective Group and Ineffective Group

Case	Segmental sclerosis	Global sclerosis	Tubular atrophy	CI
	1st → 2nd	1st → 2nd	1st → 2nd	1st → 2nd
Effective Group				
1	1 → 0	1 → 1	1 → 0	3 → 1
2	0 → 0	0 → 1	1 → 1	1 → 2
3	1 → 0	0 → 0	1 → 0	2 → 0
4	1 → 0	0 → 1	1 → 0	2 → 1
5	2 → 1	0 → 1	0 → 1	2 → 3
6	0 → 0	0 → 0	0 → 0	0 → 0
7	1 → 0	0 → 0	0 → 0	1 → 0
8	2 → 0	0 → 1	1 → 0	3 → 1
mean	1.8 → 0.1	0.1 → 0.6	0.6 → 0.3	1.8 → 1.0
Ineffective Group				
1	1 → 1	1 → 2	1 → 1	3 → 4
2	1 → 0	0 → 1	1 → 1	2 → 2
3	2 → 1	0 → 1	0 → 1	2 → 3
4	1 → 1	0 → 1	0 → 1	1 → 3
5	0 → 1	0 → 1	1 → 1	1 → 3
mean	1.0 → 0.8	0.2 → 1.2	0.6 → 1.0	1.8 → 3.0

Effective Group: patients with a decrease in proteinuria and hematuria at six months after the combined therapy. Ineffective Group: patients without a decrease in proteinuria and hematuria at six months after the combined therapy.

は5例中4例がmesangial EDDに、5例中3例はsubendothelial EDDにみられた。無効群では3例中3例ともmesangial EDDにみられ、subendothelial EDDにはみられず、有効群のFRAはsubendothelial EDDにも多く沈着していた(Table 6)。

3 初回腎生検と追生検による病像の推移

1) 光顕像の推移：追生検で経過を追えたのは有効群8例と無効群5例であった。メサンギウム増殖は有効群

8例では2点から1点へと減少した症例が2例で、他の6例は不変であった。無効群5例では2点から1点へと減少した症例が2例で、他の3例は不変であった。また、メサンギウム増殖の点数を平均すると、有効群では初回腎生検で1.8点、追生検で1.5点、無効群では初回腎生検で2点、追生検で1.6点であり、両群間に有意差はなかった。半月体の頻度は、有効群8例では1点から0点、2点から0点へと減少した症例がそれぞれ6例と1例、0点から0点へと不変の症例が1例であった。無効群5例では1点から0点、2点から1点および2点から0点へと減少した症例がそれぞれ1例ずつで、0点から1点へと増加した症例が1例であった。半月体の頻度は有効群で減少する傾向にあった。また、半月体の頻度の点数を平均すると、有効群では初回腎生検で1点、追生検で0

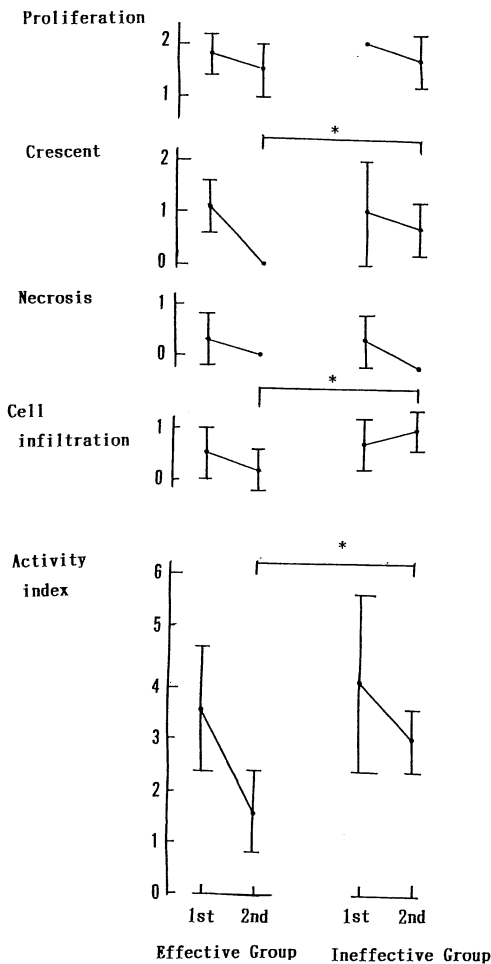


Fig. 2. Changes of activity index (AI) in Effective Group and Ineffective Group

Effective Group: patients with a decrease in proteinuria and hematuria at six months after the combined therapy.

Ineffective Group: patients without a decrease in proteinuria and hematuria at six months after the combined therapy.

\*:  $p < 0.05$

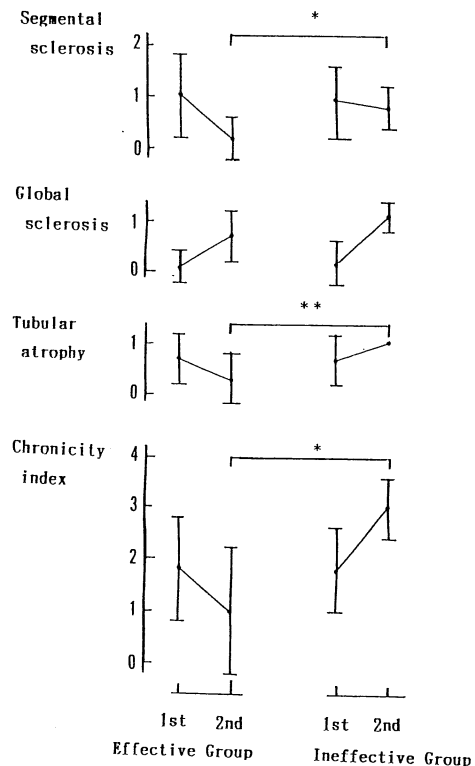


Fig. 3. Changes of chronicity index (CI) in Effective Group and Ineffective Group

Effective Group: patients with a decrease in proteinuria and hematuria at six months after the combined therapy.

Ineffective Group: patients without a decrease in proteinuria and hematuria at six months after the combined therapy.

\*:  $p < 0.05$     \*\*:  $p < 0.01$

点, 無効群では初回腎生検で1点, 追生検で0.6点と無効群の追生検の方が高い傾向にあった(p<0.05). 間質の細胞浸潤も同様に検討すると, 有効群の追生検では平均0.1点, 無効群では0.8点と無効群の追生検の方が高かった(p<0.05). AIについては無効群の1例を除き両群で減少傾向にあったが, 有効群の追生検で平均1.6点, 無効群で平均3点であり, 無効群の追生検の方が高かった(p<0.05, Table 7, Fig. 2).

segmental sclerosis と tubular atrophy は無効群の追生検で高く(p<0.05, p<0.01), global sclerosis は両群間に有意差はなかった. また, CIについても無効群の追生検の方が高かった(p<0.05, Table 8, Fig. 3).

2) FRA 沈着像の推移: 追生検で経過を追えたのは有効群8例と無効群5例であった. 追生検で推移をみると有効群についてはType IIIからType 0へと著明に改善した症例が2例, Type IIIからType IIへと推移した症例が1例で, Type IIIからType III, Type IからType Iと不変の症例がそれぞれ3例と1例であった. 無効群についてはType IVからType IV, Type IIIからType III, Type IからType Iと不変の症例がそれぞれ1例, 1例, 3例であった. 有効群の2例に改善がみられたが, 両群とも不変の症例が多かった(Table 9).

3) 一般電顕像の推移: 初回腎生検と追生検の2回とも検索し得たのは有効群6例と無効群3例であった. mesangial EDDは有効群の1例のみで3+から2+に改善がみられたが, 他の5例は不変であった. 無効群では1+から3+へと悪化した症例が2例, 3+から3+

Table 9. Changes of fibrin/fibrinogen-related antigen (FRA) in Effective Group and Ineffective Group

Case	FRA		Type of FRA	
	1st	→ 2nd	1st	→ 2nd
Effective Group				
1	2+	→ -	III	→ 0
2	±	→ ±	I	→ I
3	1+	→ 1+	III	→ III
4	1+	→ 2+	III	→ III
5	2+	→ 1+	III	→ III
6	2+	→ -	III	→ 0
7	1+	→ 2+	III	→ II
8	2+	→ 2+	III	→ III
Ineffective Group				
1	2+	→ 1+	III	→ III
2	2+	→ 1+	IV	→ IV
3	1+	→ 2+	I	→ I
4	2+	→ 2+	I	→ I
5	1+	→ 2+	I	→ I

Type I : fibrinogen (Fg) and/or fibrinogen degradation products (FgDP)

Type II : cross-linked fibrin degradation products (XLFbDP) and Fg or FgDP

Type III : a mixture of cross-linked fibrin (XLFb) and Fg, FgDP or XLFbDP

Type IV : XLFb predominantly

Effective Group: patients with a decrease in proteinuria and hematuria at six months after the combined therapy. Ineffective Group: patients without a decrease in proteinuria and hematuria at six months after the combined therapy.

Table 10. Changes of microscopic findings in Effective Group and Ineffective Group

Case	EDD				Mesangial interposition
	Mesangial	Subendothelial	Intramembranous	Subepithelial	
	1st → 2nd	1st → 2nd	1st → 2nd	1st → 2nd	
Effective Group					
1	2+ → 2+	- → -	- → -	- → -	- → -
2	3+ → 3+	1+ → -	- → -	- → -	+ → -
4	3+ → 3+	- → -	- → -	- → -	- → -
5	1+ → 1+	- → -	- → -	- → -	- → -
6	3+ → 2+	- → -	- → -	- → -	- → -
7	2+ → 2+	1+ → -	1+ → -	1+ → -	+ → -
Ineffective Group					
1	3+ → 3+	- → -	1+ → -	- → -	- → +
2	1+ → 3+	- → -	- → -	- → -	+ → -
7	1+ → 3+	- → -	- → -	- → -	- → -

EDD: electron dense deposit Effective Group: patients with a decrease in proteinuria and hematuria at six months after the combined therapy. Ineffective Group: patients without a decrease in proteinuria and hematuria at six months after the combined therapy.

Table 11. Changes of immunomicroscopic findings in Effective Group and Ineffective Group

Case	EDD			
	Mesangial	Subendothelial	Intramembranous	Subepithelial
	1st → 2nd	1st → 2nd	1st → 2nd	1st → 2nd
Effective Group				
6	2+ → 1+	- → -	- → -	- → -
7	1+ → 1+	1+ → -	- → -	- → -
Ineffective Group				
1	2+ → -	- → -	- → -	- → -
2	1+ → -	- → -	- → -	- → -
7	- → 2+	- → -	- → -	- → -

EDD: electron dense deposit Effective Group: patients with a decrease in proteinuria and hematuria at six months after the combined therapy. Ineffective Group: patients without a decrease in proteinuria and hematuria at six months after the combined therapy.

へと不変の症例が1例であった。subendothelial EDDは有効群では1+から-へと改善した症例が2例、-から-へと不変の症例が4例であった。無効群では3例とも-から-へと不変であった(Table 10)。

4) 免疫電顕像の推移: 初回腎生検と追生検の2回とも検索し得たのは有効群2例と無効群3例であった。有効群の1例はmesangial EDDに2+から1+へと改善し、もう1例はmesangialおよびsubendothelial EDDに1+からmesangial EDDのみに1+になった。無効群についてはmesangial EDDに2+から-、1+から-へと改善した症例がそれぞれ1例ずつあり、-から2+へと悪化した症例が1例あった(Table 11)。

## 考 案

高度の蛋白尿を認め、メサンギウム増殖が強く半月体が存在した小児IgA腎症20例に対してプレドニゾロン、ワルファリンおよびジビリダモールの三者のカクテル療法を施行し、投与6か月後の尿所見により有効群と無効群の2群に分け検討した。その結果、対象症例20例中有効群は13例、無効群は7例であった。投与前の臨床像では年齢と性別に差はなく、尿異常発見時から初回腎生検までの期間は、有効群と無効群との間に有意差はなかった。初回腎生検のactivity indexやchronicity indexについても両群間に有意差はなかったが、FRAの性状についてはcross-linked fibrinの存在するType IIIに有効例が多く認められ、初回腎生検でcross-linked fibrinの沈着した症例の方がカクテル療法に有効であった。この結果は6か月の近接効果であるが、糸球体内血液凝固に対するプレドニゾロン、ワルファリンおよびジビリダモールのカクテル療法の有効性を示唆するものであり、第一報<sup>5)</sup>で述べた小児IgA腎症の病態に対する糸球体内血液凝固の影響を示唆するものであった。

カクテル療法開始後2年から5年(平均約3.4年)後に追生検を有効群の8例と無効群の5例の合計13例に施行し、組織病変を検討したところ、半月体の頻度、間質の細胞浸潤およびactivity indexのスコアは有効群で有意に低く、またsegmental sclerosis, tubular atrophyおよびchronicity indexについても、そのスコアは有効群で有意に低いという結果であった。すなわち、カクテル療法後6か月の時点で有効であった症例は平均約3.4年後に施行した追生検の時点でもactivity indexやchronicity indexは改善しており、カクテル療法後6か月の時点で無効であった症例は追生検の時点ではactivity indexはやや改善していたが、chronicity indexは改善していないという結果であった。また、FRAの性状は追生検では有効群の3例のみ改善がみられたのみで、有効群と無効群とも初回腎生検と追生検で変化はなく、FRAの沈着に関してはカクテル療法は平均約3.4年後ではなお無効であるという結果であった。すなわち、初回腎生検でのcross-linked fibrinの存在はカクテル療法の6か月後の時点での有効性の指標になると考えられたが、カクテル療法開始から平均約3.4年後では光顕像が改善してもcross-linked fibrinは残存していた。この理由として追生検の時期が症例により異っていたこと、ワルファリンは糸球体に一旦沈着したcross-linked fibrinを減少させる効果はないこと、光顕像の改善よりかなり遅れて糸球体内凝固が改善する可能性があること、一度傷害された糸球体基底膜は2年から5年の経過では完全には修復されず、再び糸球体内凝固を引き起こしたことなどが考えられた。

カクテル療法の有効例は数多く報告されており<sup>10,11)</sup>、今回はプレドニゾロン、ワルファリンおよびジビリダモールの三者を使用した。プレドニゾロンはphospholipase A<sub>2</sub>活性を阻害し、プロスタグランジンやトロ



ンボキサソおよびロイコトリエンなどの産生を阻止することにより抗炎症作用を有する<sup>12)</sup>。また、糸球体局所で好中球やマクロファージが毛細血管壁に集積および粘着するのを防止し、コラゲナーゼなどの蛋白分解酵素の遊離を抑制して糸球体基底膜の破壊を阻止する<sup>13)</sup>。しかし、ステロイド療法の持つ凝固系の亢進が糸球体硬化を促進する可能性も懸念される<sup>14)</sup>。一方、ワルファリンは1943年Link<sup>15)</sup>により合成されたクマリン系経口抗凝血薬で、消化管から吸収され血液内ではアルブミンに結合して不活性の状態で存在するが、遊離型が肝臓に取り込まれ、その一部がビタミンK依存性凝固因子の第II(プロトロンビン)、VII, IXおよびX因子の蛋白合成を阻害することにより抗凝固作用を示す。したがって、腎炎の進展増悪因子とされる糸球体内凝固に対する抗凝固療法剤としても応用されその有用性が報告されている<sup>16,17)</sup>が、ワルファリン単独では効果がないという報告<sup>18)</sup>と効果がある<sup>19,20)</sup>という報告がある。しかし、プレドニゾロンとの併用ではプレドニゾロンによる凝固系の亢進という欠点を補う効果も期待できる。ジピリダモールはセロトニンに代表されるchemical mediatorの血小板からの放出を抑制することにより腎病変の進展を抑えたと考えられている<sup>21)</sup>。

今回のカクテル療法でcross-linked fibrinが存在した11例中8例に平均約3.4年後もcross-linked fibrinが残存していたことより、ワルファリンは糸球体に沈着したcross-linked fibrinを減少させる効果はないことが示唆された。

一般電顕や免疫電顕に関しては糸球体が得られなかったことや包埋や固定の条件が一致しなかったことより初回腎生検と追生検の2回ともそろって検出された症例は5例と少なかった。免疫電顕でFRAの局在の推移を観察した結果は有効群と無効群とも改善傾向にあったが、第一報<sup>9)</sup>でも述べたように免疫電顕は蛍光抗体法に比してFRA沈着の陽性率が低く、陽性の場合その局在をみるのに適するが、陰性の場合疑陰性の可能性もあり比較がむずかしいと思われる。以上よりIgA腎症の腎局所でのcross-linked fibrinの経過をみるには免疫電顕より蛍光抗体法およびMCA処理による方法<sup>9)</sup>の方が有用であると思われる。

## 結 語

1. 高度の蛋白尿を認め、メサンギウム増殖が強く半月体が存在した小児IgA腎症20例に対し、プレドニゾロン、ワルファリンおよびジピリダモールの三者のカクテル療法を施行した。投与6か月後の尿所見により有効群

と無効群の2群に分け検討したところ、有効群は13例、無効群は7例であった。

2. 初回腎生検ではactivity indexやchronicity indexは両群に有意差はなかったが、FRAの性状についてはcross-linked fibrinの存在するType IIIに有効例が多かった。

3. 追生検では半月体の頻度、間質の細胞浸潤およびactivity indexのスコアが有効群で有意に低く、また、segmental sclerosis, tubular atrophyおよびchronicity indexのスコアは有効群で有意に低かった。

4. 初回腎生検でのcross-linked fibrinの存在はカクテル療法の6か月後の時点での有効性の指標になると考えられたが、追生検では有効群の3例以外はcross-linked fibrinが残存していた。

稿を終えるにあたり、御指導、御校閲を賜りました奈良県立医科大学小児科学教室吉岡 章教授に心から感謝いたします。さらに直接御指導、御教示戴きました小児科学教室上辻秀和先生、中島 充先生、河原信吾先生に深謝いたします。

なお、本論文要旨の一部は第27回日本小児腎臓病学会(平成4年6月、神戸)において発表した。

## 文 献

- 1) Kincaid-Smith, P., Laver, M. C., Fairley, K. F. and Mathews, D. C.: Dipyridamole and anticoagulants in renal disease due to glomerular and vascular lesions. A new approach to therapy. *Med. J. Aust.* 1: 145-151, 1970.
- 2) Vassali, P. and McClusky, R. T.: The pathogenic role of coagulation process in glomerular disease of immune origin. *Adv. Nephrol.* 1: 47-63, 1971.
- 3) 丸山剛史: 腎疾患と糸球体内血液凝固—凝固学的蛍光所見と臨床病理像との対比—. *日児誌.* 88: 2816-2826, 1984.
- 4) Takemura, T., Yoshioka, K., Akano, N., Miyamoto, H., Matsumoto, K. and Maki, S.: Glomerular deposition of cross-linked fibrin in human kidney disease. *Kidney Int.* 32: 102-111, 1987.
- 5) 山下隆司: 小児IgA腎症の糸球体内Cross-linked fibrinに関する研究. 第一報: 蛍光抗体法および免疫電顕法による観察. *奈医誌.* 46, 557-569, 1995.
- 6) Kincaid-Smith, P., Sacker, B. M. and Fairley, K. F.: Anti-coagulants in "irreversible" acute

- renal failure. *Lancet* 2: 1360-1363, 1968.
- 7) **Humaire, L., Kwaan, H. C. and Potter, E. V. :** The role of fibrinogen in renal disease. II. Effects of anticoagulants and urokinase on experimental lesions in mice. *J. Lab. & Clin. Med.* 74: 74-78, 1969.
  - 8) **Cade, J. R., DeQuesada, A. M., Shires, D. L., Levin, D. M., Hackett, R. I., Spooner, G. R., Schlein, E. M., Pickering, M. J. and Holcomb, A. :** The effect of long term high dose heparin treatment on the course of chronic proliferative glomerulonephritis. *Nephron* 8: 67-80, 1971.
  - 9) **Cameron, J. S., Gill, D., Turner, D. R., Chantler, C., Ogg, C. S., Vosnides, G. and Williams, D. G. :** Combined immunosuppression and anticoagulation in rapidly progressive glomerulonephritis. *Lancet* 2: 923-925, 1975.
  - 10) **Woo, K. T., Edmondson, R. P. S., Yap, H. K., Wu, A. Y. T., Chiang, G. S. C., Lee, E. J. C., Pwee, H. S. and Lim, C. H. :** Effect of triple therapy on the progression of mesangial proliferative glomerulonephritis. *Clin. Nephrol.* 27: 56-64, 1987.
  - 11) **新木明薫, 田中愛一郎, 大森浩之, 高宮治生, 小坂淳夫, 瀧 正史 :** 小児 IgA 腎症 の治療経験. *重井医報.* 9: 37-44, 1987.
  - 12) **小林 哲, 花木啓一, 大関武彦 :** 副腎皮質ステロイドの抗アレルギー作用とケミカルメディエーター. *小児内科.* 25: 187-191, 1993.
  - 13) **長沢俊彦 :** 腎疾患の薬物療法. 2. ステロイド剤. 腎と透析. 27: 18-21, 1989.
  - 14) **奥川敬祥, 早川広史, 大久保総一郎, 冠木直之, 富沢修一, 内山 聖 :** 小児期発症 IgA 腎症に対するヘパリン・ステロイド療法の効果. *日児腎誌* 9: 79-84, 1996.
  - 15) **Link, K. P. :** Anticoagulant from spoiled sweet clover hay. *Harrey Lecture Series.* 39: 162-216, 1944.
  - 16) **Kincaid-Smith, P. :** The treatment of chronic mesangiocapillary(membranoproliferative) glomerulonephritis with impaired renal function. *Med. J. Aust.* 2: 587-592, 1972.
  - 17) **Zimmerman, S. W., Moorthy, A. V., Dreher, W. H., Friedman, A. and Varanasi, U. :** Prospective trial of warfarin and dipyridamole in patients with membranoproliferative glomerulonephritis. *Am. J. Med.* 75: 920-927, 1983.
  - 18) **Roger, C. H., Roger, F. E., Richard, J. P., Alfred, J. F., Stephen, M. and Robert, A. G. :** Anticoagulants in renal disease in children. *Am. J. Dis. Child.* 119: 27-35, 1970.
  - 19) **Vassali, P. and McCluskey, R. T. :** The pathogenic role of the coagulation process in rabbit masugi nephritis. *Am. J. Path.* 45: 653-677, 1964.
  - 20) **丸山剛史, 生駒雅昭, 宮平つね子, 小板橋 靖, 水原春郎, 清水興一 :** 小児期腎疾患におけるワーファリンカリウムの使用経験. *腎と透析.* 21: 39-47, 1986.
  - 21) **成田光陽 :** 腎疾患の薬物療法. 4. 抗血小板薬. 腎と透析. 27: 26-30, 1989.