

IgA腎症診療を激変させた 「扁桃パルス療法」

長く、生涯治らない腎臓病と考えられてきたIgA腎症。しかし、堀田 修氏はIgA腎症を治す「扁桃パルス療法」を開発。その劇的な治療効果から大きな注目を集め、実施施設も全国的に広がっている。

開発者の堀田氏と、以前から扁桃パルス療法を高く評価している日本腎臓学会理事の飯野靖彦氏が新たなIgA腎症診療について語り合った。



飯野 靖彦氏

日本医科大学腎臓内科教授



堀田 修氏

IgA腎症根治治療ネットワーク代表

**IgA腎症は
早期なら治る**

飯野 IgA腎症は、フランスのベルジェが1968年に世界で初めて報告した疾患です。慢性糸球体腎炎の中で最も多く、透析導入患者のうち糖尿病性腎症に次いで多い疾患です。

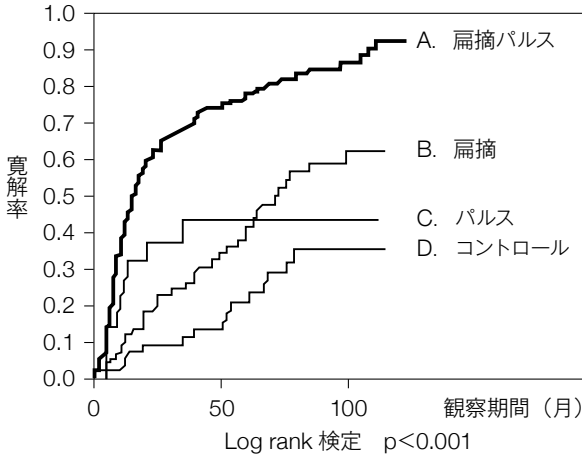
当初は予後良好と言われていましたが、報告から40年が過ぎ、今では発症20年後に4割ぐらいは透析導入に至ると言われています。

これまで原因が分からず、治療法も扁桃摘出術やステロイド療法の報告はあるのですが、それほど効果が出なかった。そうした中で、堀田先生がIgA腎症の治療・寛解を目指す「扁桃摘出術＋ステロイドパルス療法」（扁桃パルス）を考案され、画期的な治療法として日本だけでなく、世界でも注目されています。

実は先日、血尿の患者さんが紹介で私どもの施設を受診しました。他院の泌尿器科で原因が分からなかったのですが、腎生検をしたらIgA腎症が進行していた。

治療別寛解率 (尿蛋白 0.5g/日以下の早期 IgA 腎症)

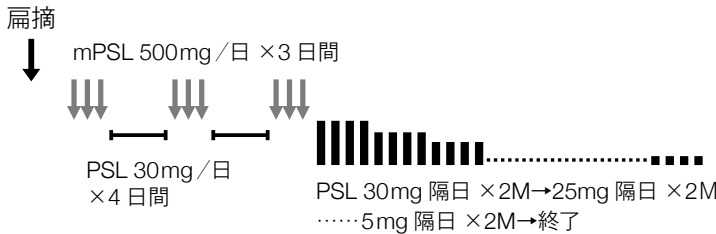
401 例、平均観察期間 70.2 カ月、Kaplan-Meier 曲線



早期IgA腎症では約5年で扁摘単独群とパルス単独治療群の寛解率が逆転する。扁摘パルス併用群では治療開始早期から高い寛解率が得られる。

(堀田 修: IgA腎症の病態と扁摘パルス療法, メディカル・サイエンス・インターナショナル, 東京, 2008, p38.)

扁摘パルスのプロトコル (仙台方式)



1. 扁摘はパルスの後でもよく、扁摘とパルスはどちらが先でも治療効果に差異はない
2. 扁摘からパルス開始までは7日間以上空けることを原則とする
3. パルス施行中に寛解になった例は原則としてパルス後のPSLは不要
4. PSL漸減中に寛解になった場合はその後のPSLの急速な減量が可能
5. PSL投与期間は最長1年
6. 蛋白尿の程度、年齢、血管病変などを考慮して抗血小板薬をステロイド投与中は併用
7. point of no remissionを過ぎていることが推定される場合はACEI/ARBを最初から併用
8. ステロイド投与中は抗潰瘍薬を予防的に併用
9. 閉経後の女性にはステロイド投与中ビスホスホネート薬かビタミンD薬を併用

(堀田 修: IgA腎症の病態と扁摘パルス療法, メディカル・サイエンス・インターナショナル, 東京, 2008, p54.)

この症例のように、IgA腎症を見逃がされてしまう患者さんがいて、腎臓専門医を受診した時には症状が進行していることがあるのも問題です。

そこで、扁摘パルスを考案された堀田先生に、治らないと言われてきたIgA腎症も発症早期に扁摘パルスで治療すれば治る(別掲「治療別寛解率」参照)というお話を伺います。

まず、扁摘パルス療法とはどういうものなのでしょうか。

堀田 扁桃のうち口蓋扁桃を摘出し、かつステロイドの点滴大量療法(ステロイドパルス)を行う

というものです。

なぜこの方法を行うかという点、腎臓には血液をろ過する「糸球体」が約100万個存在しますが、IgA腎症では、この糸球体に免疫グロブリンA(IgA)が沈着します。IgAは粘膜免疫防御を担う接着分子です。風邪をひくと尿

所見が悪化していることを考えると、粘膜系のどこかにIgAを持続的に産生する慢性的な炎症、つまり「病巣感染」があると考えました。そして、風邪を契機に悪化していることから、病巣感染の部位を「扁桃」と考えたのです。

もう一つ、IgA腎症で起きて

いる現象は、炎症を引き起こす白血球の好中球とマクロファージが糸球体の内皮細胞を傷害し、糸球体の毛細血管壁を断裂させます。免疫応答の司令塔はリンパ球です。飲み薬のステロイドですと、好中球とマクロファージを抑制しますが、リンパ球までは抑制しません。しかし、ステロイドバルスだとリンパ球も抑制しますので、1日にメチルプレドニゾン500mgを3日間連続で点滴し、これを3週連続で行います(35頁にプロトコール)。

飯野 それぞれ期間はどのくらい空けるのですか。

堀田 扁桃が先の場合は、7日以上ならいくら空けてもかまわないと思います。ところがバルス先行例を集めて見ますと、バルスによって消失した扁桃のリンパ濾胞が半年後には完全に元に戻ってしまうのです。ですから、バルス先行の場合は、半年以内に扁桃を行うようにしています。

観察から生まれた扁桃摘パルス

飯野 先生は1988年にこの



ほった おさむ：1983年防衛医大卒。2006年仙台社会保険病院腎センター長、09年より現職。現在、仙台社会保険病院、大久保病院(東京)、成田記念病院(愛知)で外来を行う。

治療法を開発したそうですが、その経緯は。

堀田 それ以前にステロイドパルス療法を実施していましたが、寛解に至る例がそれほどありませんでした。

風邪をひくと悪化するの、IgA腎症の発症には持続的な炎症を引き起こす病原感染の存在が必須だろうという思いで、入院患者さんの喉を毎日診ていたら、ポールの先ぐらいの小さい膿点が扁桃にあることに気づきました。

耳鼻科の先生に診ていただいたら、「慢性扁桃炎があるから、扁桃

を取りましょう」と。それで扁桃摘したところ、血尿が強くなる現象が出ました。しかも蛋白も少し増える。

飯野 どうしてでしょうか。

堀田 扁桃摘する時にバクテリアが体内に入り、リンパ球を刺激して糸球体の血管炎が強くなってしまったのだと思います。それを見て、やはり扁桃が悪さをしていたと確信しました。

そうした症例を経験する中で、小さい膿点がある人が実はたくさんいて、膿点のない人も耳鼻科医が診ると慢性扁桃炎があるという

ことが分かり、ほとんどの患者さんに扁桃摘するようになりました。

飯野 やはり重要なことは、患者さんを注意深く観察することです。医者の方の基本的な考え方です。扁桃摘パルスの効果に気づかれてからは。

堀田 症状が改善することは分かったのですが、IgA腎症は慢性疾患なので、1回良くなっても再発すれば本質的に意味がないという思いがあり、10年間、経過を見たかった。そうすると、10年経っても再発する人はわずかしかなかっただったので、「これは根本治療になり得る」と確信を得て、2001年、米国の医学雑誌「Am J Kidney Disease」に報告しました。

血尿を甘く見てはいけない

飯野 開業医の先生がIgA腎症に関して注意しなければいけないことは何でしょうか。

堀田 開業医の先生のところには、健診で尿の潜血反応が出て受診する患者さんが多いです。

飯野 肉眼的な血尿とは限らないわけですね。

堀田 むしろ肉眼的血尿は少ない。IgA腎症の7割は健診で見つかります。その後、開業医の先生を受診された時に、血尿があったとしても蛋白がマイナスだと、「心配ない」と帰されてしまうことがある。それが問題です。

飯野 昔の本には、血尿は悪化しないというデータを出している先生がいますね。

堀田 血尿を甘くみてはいけません。それは、IgA腎症の進行を考えるとよく分かります。

糸球体の血管が破れることで血尿が出るのですが、血尿は尿細管を通る途中で再吸収されないのです。少しでも破れば血尿は出る。しかし蛋白は尿細管で再吸収されるので、最初のうちは出ない。再吸収能を凌駕して初めて蛋白が出るので、蛋白が出るのは悪化してからです。

飯野 健診で潜血反応が陽性になつての方が受診した時には、どう対応したらよいでしょう。

堀田 顕微鏡で尿を見る機会がありましたら、変形した赤血球がないかどうか確認していただきたい

い。尿細管を通るので赤血球円柱が出ることもあります。赤血球円柱か、変形赤血球があれば糸球体腎炎と考えたほうがよいです。

飯野 検査を外注する際はフレッシュなものがないですね。

堀田 はい。あと、あまり薄すぎないほうがよい。朝一番の尿か、受診するまでは水分を摂らないようにしていただくことでもよいと思います。

飯野 血尿があれば、どうしたらよいでしょう。

堀田 糸球体腎炎が疑われる場合は腎臓の専門医に紹介したほう

がよいと思います。扁桃パルスを実施している専門医を知っていることが非常に重要です。

扁桃パルスの効果は病態で予測が可能

私は「IgA腎症根治治療ネットワーク」(<http://www.iga.gr.jp/>)を1年ほど前に立ち上げて、開業医の先生や患者さんからIgA腎症に関する問い合わせやご相談をホームページから受け付けています。

この中で、時に開業医の先生から怒りのメールが来ることもあり

ます。「私はIgA腎症だと思いを紹介したのに、腎臓専門医は『患者さんは今の段階では治療は必要ない』と帰した」というのです。

10年以上前までは「IgA腎症は治らないけれども予後良好だ」というのが共通の認識でした。しかし今は予後不良であることが分かっています。

扁桃パルスの効果は、患者さんの病態を診れば予測できます。そして大事なことは、発症早期であれば治る。

IgA腎症の経過には二つの重要なポイントがあります。一つは「point of no remission」という言葉を使っていますが、その前段階に扁桃パルスを行えば寛解に至る。一方、point of no remissionの後には、血尿はなくなるのですが蛋白だけ残ってしまう。ただ、蛋白量もだいたい減りますから、進行はかなり遅らせることができる。

しかし、2番目のポイントである「point of no slowing」の段階を過ぎると、進行を遅らせることもできない。2番目のポイントを越えているかどうかは、腎生検の



いいの やすひこ：1973年東京医歯大卒。98年日本医大腎臓内科教授。専門は腎臓内科学、水電解質代謝、高血圧、移植、血液透析。日本腎臓学会では理事と渉外委員長を務める。

医療は患者さんが幸福になるためにある

堀田氏

所見や検査データ等で総合的に判断します。

罹病期間が重要

飯野 予後に影響を及ぼす因子には何がありますか。

堀田 血尿の程度は関係ありません。罹病期間が一番重要ですね。開業医の先生が血尿の患者さんを診たら、ぜひ確認していただきたいのは血尿の期間です。

飯野 そのほかに予後不良因子はありますか。

堀田 蛋白尿、年齢、高血圧があります。蛋白尿の程度が強いと寛解になりにくい。

年齢は、高齢者のほうが寛解率が低いのですが、毎年健診を受けている患者さんだけを対象にすると20歳代であれ60歳代であれ、罹病期間が同じなら効果も同じです。

飯野 高齢者の寛解率が低いのは、罹病期間が長かった可能性があるのでですね。

堀田 はい。蛋白尿が強いほうが寛解になりにくいのも、罹病期間が長い可能性があるのです。血圧は年齢にもありますが、収縮期血圧を135mmHg以下にしたほうがよいと思います。

飯野 日本高血圧学会の基準を守っていたかどうかということですね。それと高齢者が多いので、悪性腫瘍による血尿は否定しておいたほうがよいですね。画像診断をした上で、専門医に紹介していただく。

批判に答える

飯野 日本腎臓学会の中には扁桃摘パルス療法に慎重な方もいます。例えば、患者さんの中には未治療でも悪化しない人もいますから、そういう人には過剰治療ではない

か、という指摘がある。その意見に対してどう考えますか。

堀田 まず扁桃のリスクですが、2005年にドイツのグループが報告しています。1万5000人の扁桃患者さんで、輸血が必要な出血を起こす症例は0.07%でした。経験を積んでいる先生がなされば、ほとんど問題はないと思います。扁桃摘は全身麻酔で行いますが、全身麻酔以上のリスクはないと言われています。

飯野 先生は大出血の経験はないわけですね。私どもの施設でも50例以上を経験していますが問題はありませぬ。

堀田 パルスに関しても、患者さんは免疫能が著しく障害されているわけではないので、重症感染症になることはまずない。

飯野 そうすると重い副作用はないのでしょうか。

堀田 多いのは高血糖です。特に40歳を過ぎると多い。高血糖になったことを気づかずにいるとまずいですね。膵臓のβ細胞が本格的に疲弊して、インスリンが必要な糖尿病になることもあります。

そのためには、食後の高血糖を見逃さないことです。昼食2時間後の血糖をしっかり抑え、200mg/dlを超えていけばインスリンを打つ。患者さんに、「これは膵臓を守るため、必ず止められませぬ」と言えば、抵抗なく受け入れてください。

飯野 扁桃摘パルスの副作用は、きちんと管理すれば問題ないということですね。

「IgA腎症難民」が多数存在

堀田 過剰治療は理論上はあります。IgA腎症は早期であれば2割が自然治癒します。ですから、すべての人に扁桃摘パルスを行えば2割は必ず過剰治療になる。ところがその2割の人を発症2年までに確実に予測することは不可能です。逆に、発症から3年経過すると寛解率が下がってしまう。

過剰治療による不利益と、不足治療による不利益のどちらが患者さんにとって重大かという点、不足治療による不利益のほうがずっと大きい。ですから、過剰治療があり得ることをご説明した上で、患者さんに納得していただいで治療することが重要です。

私のところには「扁摘パルスをしたのだけれど、主治医が理解してくれない」と訴える患者さんが多数受診されます。まさに「IgA腎症難民」です。私はそういう患者さんのためにネットワークを立ち上げました。ここで扁摘パルス実施施設をお伝えすれば患者さんが治療を受けることができる。今ネットワークでは全国から、扁摘パルスを受けた方にアンケートを行っています。

の経験で共通していることは、扁摘パルスを受けて寛解になった人の中に、過剰治療を受けた可能性を後悔している人は誰もいない、ということです。

反対に、症状が進行していて扁摘パルスで寛解にならなかった、扁摘パルスが適応ではないと言われた患者さんの中には、「もっと早い時期にこの治療を受けたかった」と後悔したり、医療者に不満を持っている方がかなりいます。

ご本人が納得した上で扁摘パルスを受けないのはよいのですが、最初から扁摘パルスを行う機会を得られず、しかもその結果、腎機能が低下するような状況になれば問題です。

医療は何のためにあるかという点、最終受益者である患者さんが少しでも幸福になるためです。そこを判断基準にすれば、そうし

た批判は当たりません。

飯野 インフォームドコンセントが重要ですね。それほど副作用もないですから、過剰治療であったとしても大きな問題にならないでしょう。

堀田 今後、全員に扁摘パルス

を実施すべきかどうかを明らかにするために必要なのは、IgA腎症の扁桃の研究です。東北大名誉教授の病理の名倉 宏先生が観察されていたのですが、驚いたことに、IgA腎症の扁桃を見ると「この症例はIgA腎症」と分かるのです。私自身も扁桃の研究をしています。やはりIgA腎症の扁桃は特徴的な所見を有している。将来、扁桃の生検でIgA腎症を診断できるように、扁桃の研究の大きな進歩を期待したいです。

飯野 日本腎臓学会でもその研究を進めていますので、期待した

いですね。

RCTは倫理的に問題

堀田 扁摘パルスに対する批判には、無作為化比較試験(RCT)で有効性が明らかにされていない、というものもあります。

今、厚労省研究班が扁摘パルスとステロイドパルス単独療法のRCTを進めています。観察期間がわずか1年です。本来は、再燃を防ぐ意味でも5年、10年と治療効果を観察すべきですから、発症早期の介入が必要なIgA腎症に対して長期のRCTを実施することは不可能です。そもそも、短期間といえどもRCTを実施していることが私には非常に驚きです。

なぜかという点、扁摘には全身麻酔が必要です。もし自分が患者であれば、扁摘の価値が腑に落ちなければ、絶対に試験にエントリーしない。その結果、扁摘をしないうグループに振り分けられたら、やはり問題を感じると思うのです。

患者さんを観察することが医者の基本

飯野氏

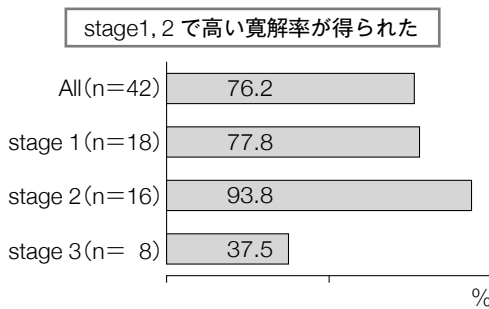
飯野 そこは重要です。欧米はRCT全盛時代ですが、これまで医学は観察によって発達してきま

日本医大の扁摘+ステロイドパルス+ミゾリピン療法

(1) プロトコール

- ①扁摘後1週間の間隔を空けて
ステロイドセミパルス療法を3日間施行
(同時に抗血小板薬、抗潰瘍薬、ST合剤も開始)
- ②パルス終了後、プレドニン30mg 1×(連日)の経口
投与を開始(4週間)
- ③プレドニン30mg(隔日)に減量し、
ミゾリピン150mg 1×(連日)の併用開始
- ④以後4週間ごとにプレドニンは5mgずつ漸減し半年
後に中止
ミゾリピンは減量せず継続、扁摘から1年後に中止

(2) 治療開始2年後の尿所見完全寛解率(金子らの成績)



した。患者さんをきちんとして、おかしいと思ったら自分で考えながら治療する。そういう態度が必要です。もちろんRCTは重要ですが、RCTだけで判断してはいけないということも言えますね。

——(編集部) 厚労省研究班のRCTの中間報告では、両群の効果に有意差は出ていませんが、その点についていかがお考えですか。

堀田 研究班のステロイドパルスの方法は私が推奨しているプロ

トコールとは違います。研究班は2カ月ごとにステロイドパルスを行うイタリア方式です。それも関係していると思います。

イタリアのグループが1999年、ステロイドパルス療法の有効性をRCTで明らかにしましたが、欧米では日本ほど検尿制度が発達していませんから、症状が進行してから診断されることが一般的です。そのため治療目標は「進行遅延」ではない。しかし検尿制度

の発達した日本では「治療」を目指すことができます。日本はIgA腎症診療の最先進国なのです。

今後実施すべきはRCTではなく大規模なコホート研究です。扁摘パルスは全国数百施設で実施されていますから、そのデータを集めたらよいと思います。

飯野 今、日本腎臓学会でIgA腎症の患者登録を行っています。そうすると予後がフォローできますから、扁摘パルス実施群と、未実施群でどういう差があるのかも明らかにしたいと思います。

4歳以降は適応になる

飯野 小児に対する扁摘パルスをどう評価しますか。

堀田 4歳以下ですと、扁桃は生体の免疫系の中で役割を果たしていますが、4歳以降でしたら扁摘しても免疫学的な欠陥が起きないことは長い歴史の中でコンセンサスとなっています。

実際には、4歳以下のIgA腎症患者さんはきわめて稀ですから、小児の多くが適応になると思います。

小児のIgA腎症の診療ガイドラインでは、ステロイドと免疫抑制剤を投与する「カクテル療法」が推奨されています。ただ、仙台赤十字病院がカクテル療法より扁摘パルスのほうが寛解率が高いというデータを出していますし、福島県立医大からは扁摘パルスとカクテル療法のRCTの結果が報告され、寛解率が同じだったものの、急性増悪例は扁摘したほうがよいとの報告が出ています(Kawasaki, et al. Pediatr Nephrol 21: 1701-6, 2006)。

それから私が外来をしている仙台社会保険病院にも、小児の時にカクテル療法を受けて一度は良くなったけれど再燃して、カクテル療法を繰り返している患者さんが何人か受診されましたが、扁摘パルスによって再燃しなくなった経験があります。小児だから扁摘パルスが効きにくいということは全くないと思います。

扁摘パルスの実績ある医療機関を紹介

飯野 扁摘パルスはコストの面



でも、長期的にみたベネフィットが高いですね。
 今、30万人いる透析患者のうち、糖尿病性腎症に次いでIgA腎症が多い。その医療費は莫大ですから、医療費を削減する意味でも重要な治療法になると思います。
 今後、日本でさらに普及するに

は開業医の先生への啓発活動も重要ですね。

堀田 はい。開業医の先生が腎臓専門医に紹介する際にも、扁桃パルスの実績がある施設を選んで紹介していただきたいと思います。

病巣感染の意義は重要

——(編集部)今も扁桃パルスに対する慎重な意見がある中で、飯野先生は扁桃パルスの登場をどのように受け止めたのでしょうか。

飯野 私は扁桃パルスが登場する以前から、IgA腎症は病巣感染という感覚を持っていました。扁桃を実施していたこともありましたが、治療効果が持続しなかった。ですから、堀田先生が2000

1年にデータを出した時は、すぐに受け入れることができました。

私どもの施設では2004年から、扁桃パルスをベースにした治療法を実施していますが、非常に成績が良く(別掲参照)、冒頭で紹介した患者さんにも行い、今経過観察中です。

患者さんをよく観察して、自分

で治療効果を実感する。これは医療の一番重要なところですよ。

堀田 私は、病巣感染の臨床的意義は非常に重要だと考えています。

IgA腎症をはじめとして、多くの慢性免疫病は炎症によって起ります。IgA腎症でしたら糸球体の毛細血管の炎症、関節リウマチであれば関節滑膜の炎症、潰瘍性大腸炎なら腸粘膜の炎症などです。

私は今、多くの慢性免疫病は、IgA腎症と同様に「病巣感染」によって引き起こされている二次疾患ではないかとの仮説を立て、研究を進めています。病巣感染の好発部位は扁桃のほかに、副鼻腔、鼻咽腔、歯科領域です。

原因不明の病気は多いですが、原因のない病気はありません。IgA腎症に対する扁桃パルスの治療効果を突破口に病巣感染の研究がさらに進めば、医療はパラダイムシフトするの思いを強く感じています。

飯野 本日はありがとうございました。(終)