

IgA腎症

—抗血小板薬・抗凝固薬に関して—

2022年

豊橋市民病院小児科

笠置 俊希

今回のプロトコールの変更点

① 多剤併用療法

抗血小板薬は継続

抗凝固薬(ワルファリン)を中止

② ステロイドパルス

ヘパリンの使用方法を変更

Clinical Question

- 多剤併用療法での抗血小板薬・抗凝固薬の必要性は？
- ステロイドパルス療法における抗凝固薬（ヘパリン）の必要性は？

Clinical Question

- 多剤併用療法での抗血小板薬・抗凝固薬の必要性は？
- ステロイドパルス療法における抗凝固薬（ヘパリン）の必要性は？

変更前の多剤併用療法

(1) **ワルファリン** 0.05mg/kg/日より開始 分1

(PT-INRで1.5-2.0)

上記目標量で2か月程使用し、その後半量にして約1週間で中止
本剤投与中は納豆と体育は禁止する

(2) プレドニゾン 1mg/kg/日 分1

ステロイド治療開始4週間後から1mg/kgの隔日投与に減量
尿蛋白消失約2か月後から減量開始

(3) ミゾリビン 4-5mg/kg/day 分1

(保険上は150mg/日が上限)

(4) **ジピリダモール** 5mg/kg/day

変更前の多剤併用療法

(1) **ワルファリン** 0.05mg/kg/日より開始 分1

(PT-INRで1.5-2.0)

上記目標量で2か月程使用し、その後半量にして約1週間で中止

本剤投与中は納豆と体育は禁止する

(2) **プレドニゾン** 1mg/kg/日 分1

ステロイド治療開始4週間

尿蛋白消失約2か月後から減量開始

2か月ほどの使用の有効性は？

(3) **ミゾリビン** 4-5mg/kg/day 分1

(保険上は150mg/日が上限)

(4) **ジピリダモール** 5mg/kg/day

必要性はあるか？

糸球体障害への組織学的進展機序(見解)

異常なIgA1もしくはIgA免疫複合体が糸球体内皮下に沈着して内皮細胞障害を引き起こし、その後炎症細胞の遊走や、サイトカイン分泌、**凝固異常**などの変化から、管内増殖(浸潤細胞により係蹄腔が閉塞した状態)が起こる



上皮細胞の変性



メサンギウム増殖



糸球体毛細血管の急性炎症および係蹄の壊死
(組織的にはフィブリン沈着+係蹄断裂)(係蹄外にも波及)



上皮細胞の変化や係蹄壊死の修復後の跡としての癒着変化



管外性増殖(細胞性→細胞線維性半月体形成)→線維性半月体



分節性硬化 → → 全節性硬化

(係蹄とボウマン囊の連続した領域が1/4未満;癒着、1/4以上:半月体と定義
癒着に関して、癒着+硬化→慢性病変、癒着+管内増殖→急性病変と考える。)

抗血小板薬・抗凝固薬使用の根拠

IgA腎症の糸球体障害進行の過程で凝固亢進が
関与している

Duffs P, et al. Clin Nephrol. 1982; 117: 288-294

Hertig A, et al. J. Am. Soc. Nephrol. 2004; 15: 844-854

抗血小板薬・抗凝固薬のエビデンス

<国外>

KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Glomerular Diseases

推奨しない

<本邦>

エビデンスに基づくIgA腎症診療ガイドライン2020
エビデンスは不足するが使用を控えるものではない

抗血小板薬単剤の効果

エビデンスに基づくIgA腎症診療ガイドライン2020

- 抗血小板薬（ジピリダモール，ジラゼプ塩酸塩，アスピリン，およびトリメタジジン塩酸塩）による**蛋白尿減少効果**（risk ratio 0.61 [95%CI 0.39, 0.87]）および腎機能障害進行抑制効果（risk ratio 0.74 [0.63, 0.87]）を認めた¹⁾
- ジピリダモール単独投与とプラセボ群の投与で有意に**蛋白尿減少**を認めたが，腎機能に差は認めなかった^{2,3)}

1) Taji Y, et al. Clin Exp Nephrol 2006; 10: 268—73

2) 東條静夫, 他. 腎と透析1987; 22: 751—76

3) Camara S, et al. Nephron 1991; 58: 13—6.

抗血小板薬単剤の効果

エビデンスに基づくIgA腎症診療ガイドライン2020

- 抗血小板薬（ジピリダモール，ジラゼプ塩酸塩，アスピリン，およびトリメタジジン塩酸塩）による**蛋白尿減少効果**（risk ratio 0.61 [95%CI 0.39, 0.87]）および腎機能障害進行抑制効果（risk ratio 0.74 [0.63, 0.87]）を認めた¹⁾
- ジピリダモール単独投与とプラセボ群の投与で有意に**蛋白尿減少**を認めたが，腎機能に差は認めなかった^{2,3)}

ジピリダモールは短期的に蛋白尿を減少させる可能性がある

1) Taji Y, et al. Clin Exp Nephrol 2006; 10: 268—73

2) 東條静夫, 他. 腎と透析1987; 22: 751—76

3) Camara S, et al. Nephron 1991; 58: 13—6.

Clinical Question

- 多剤併用療法での抗血小板薬・抗凝固薬の
必要性は？

単剤でのタンパク尿減少効果を示す報告もあり、
副作用も使用を差し控えるものではないため、
継続とする

抗凝固薬（ワルファリン）の効果

- ジピリダモールとワルファリンの併用投与（10人）VS 未治療群（11人）での3年間投与にて，尿蛋白減少は有意差はなかったが，腎機能低下は有意に低かった

Lee GSL, et al. Nephrology 1997 ; 3 : 117—21.

- ワルファリン単独でのRCTは小児・成人共に存在しない

ワルファリンの有用性は乏しい可能性がある

巢状(50%未満)に活動性病変がみられたIgA腎症に対し、パルス→多剤併用療法を施行し2年以上経過を追えた小児例を後方視的に検討 (2年以内に扁桃摘した症例は除外)

A群:ワーファリンあり28例

(西部、あいち小児、第二名古屋病院、四日市、豊橋)

多剤併用療法前にステロイドパルス療法を施行した小児IgA腎症の腎予後に関する検討. 山田 拓司, 藤田 直也, 山川 聡, 後藤 芳, 牛嶋 克実, 金原 有里, 上村 治. 日本小児腎臓病学会雑誌 32巻1号 Page16-23(2019.04)

ヘパリンはAPTT 50~70 秒を目標

ワーファリンはPT-INR で1.5~2.0 を目標とし約2 か月間使用

B群:ワーファリンなし18例

(聖隷、あいち医大)

- ・血尿の寛解:尿潜血反応(-)~(±)もしくは尿沈渣赤血球5/HPF 未満
 - ・蛋白尿の寛解:尿蛋白定性反応(-)~(±)もしくは尿蛋白/Cr 比<0.2 g/gCr
- 以上の基準を最低6 か月以上, 連続した3 回で満たした場合とし, 血尿と蛋白尿共に寛解した場合を臨床的寛解とした
(進行性腎障害に関する調査研究班IgA 腎症分科会の定義)

2群間の臨床的特徴	A群 (n=28)	B群 (n=18)	p
男/女	14/14	7/11	0.46
発見動機の患者の割合 (%)			
健診(学校検尿や3歳児健診)	67.9	83.3	0.24
偶発的発見	7.1	11.1	0.64
肉眼的血尿	25	5.6	0.09
発見から腎生検までの期間(ヶ月)	3.5 (2-6)	4 (2-10)	0.21
診断時年齢(歳)	10.5 (7.7-12.3)	10.5 (7-14)	0.38
eGFR (ml/min/1.73m ²)	122 (111-129)	124.4 (110-132)	0.85
血清IgA値(mg/dL)	176 (126-225)	252 (163-315)	0.11
血清アルブミン 値(g/dL)	4.0 (3.8-4.1)	3.9 (3.4-4.2)	0.58
NSの患者の割合 (%)	7.1	11.1	0.64
尿蛋白/Cr比 (g/gCr)	0.79 (0.3-1.7)	0.55 (0.34-1.50)	0.78
半月体を有する糸球体の割合 (%)	9.1 (3.5-13.7)	10.3 (5.1-16.7)	0.36
活動性病変を有する糸球体の割合 (%)	28.7 (16.9-33.2)	11.2 (6.3-16.7)	0.0016
★2年後の尿蛋白/Cr比 (g/gCr)	0.1 (0.06-0.16)	0.08 (0.05-0.18)	0.72

連続変数の記載は中央値(四分位範囲)を表す”

2群間の臨床的特徴	A群 (n=28)	B群 (n=18)	p
男/女	14/14	7/11	0.46
発見動機の患者の割合 (%)			
健診(学校検尿や3歳児健診)	67.9	83.3	0.24
偶発的発見	7.1	11.1	0.64
肉眼的血尿	25	5.6	0.09
発見から腎生検までの期間(ヶ月)	3.5 (2-6)	4 (2-10)	0.21
診断時年齢(歳)	10.5 (7.7-12.3)	10.5 (7-14)	0.38
eGFR (ml/min/1.73m ²)	122 (111-129)	124.4 (110-132)	0.85
血清IgA値(mg/dL)	176 (126-225)	252 (163-315)	0.11
血清アルブミン 値(g/dL)	4.0 (3.8-4.1)	3.9 (3.4-4.2)	0.58
NSの患者の割合 (%)	7.1	11.1	0.64
尿蛋白/Cr比 (g/gCr)	0.79 (0.3-1.7)	0.55 (0.34-1.50)	0.78
半月体を有する糸球体の割合 (%)	9.1 (3.5-13.7)	10.3 (5.1-16.7)	0.36
活動性病変を有する糸球体の割合 (%)	28.7 (16.9-33.2)	11.2 (6.3-16.7)	0.0016
★2年後の尿蛋白/Cr比 (g/gCr)	0.1 (0.06-0.16)	0.08 (0.05-0.18)	0.72

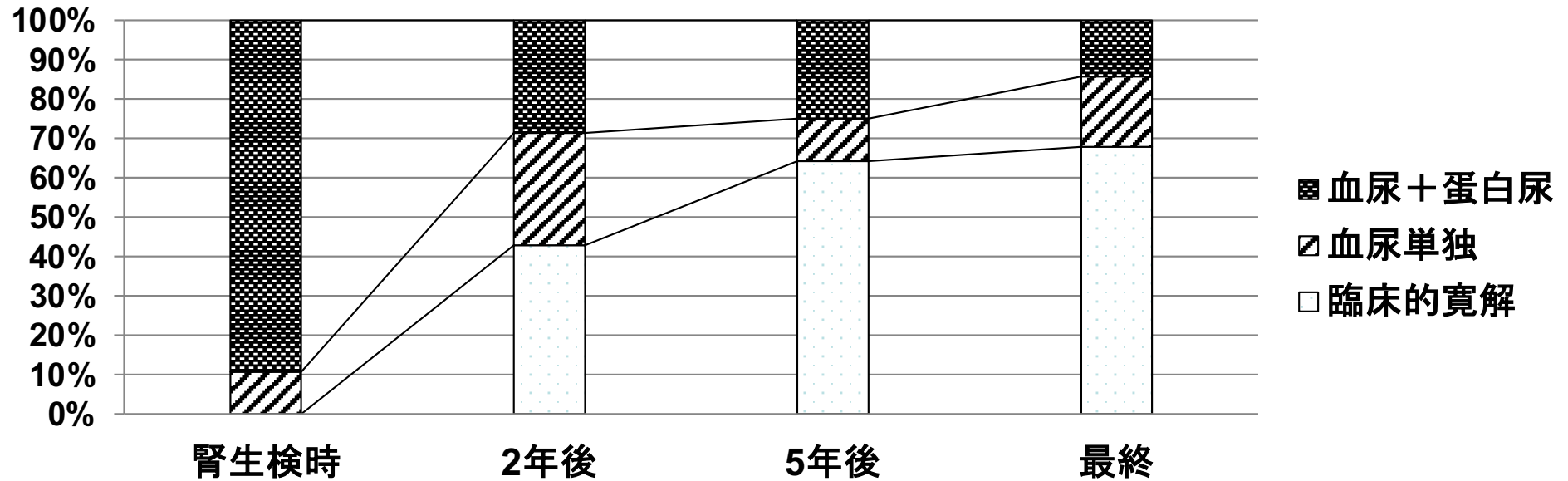
連続変数の記載は中央値(四分位範囲)を表す”

2群間の臨床的特徴	A群 (n=28)	B群 (n=18)	p
男/女	14/14	7/11	0.46
発見動機の患者の割合 (%)			
健診(学校検尿や3歳児健診)	67.9	83.3	0.24
偶発的発見	7.1	11.1	0.64
肉眼的血尿	25	5.6	0.09
発見から腎生検までの期間(ヶ月)	3.5 (2-6)	4 (2-10)	0.21
診断時年齢(歳)	10.5 (7.7-12.3)	10.5 (7-14)	0.38
eGFR (ml/min/1.73m ²)	122 (111-129)	124.4 (110-132)	0.85
血清IgA値(mg/dL)	176 (126-225)	252 (162-315)	0.11
血清アルブミン 値(g/dL)			8
NSの患者の割合 (%)			4
尿蛋白/Cr比 (g/gCr)			8
半月体を有する糸球体の割合 (%)			6
活動性病変を有する糸球体の割合 (%)	28.7 (16.9-33.2)	11.2 (6.3-16.7)	0.0016
★2年後の尿蛋白/Cr比 (g/gCr)	0.1 (0.06-0.16)	0.08 (0.05-0.18)	0.72

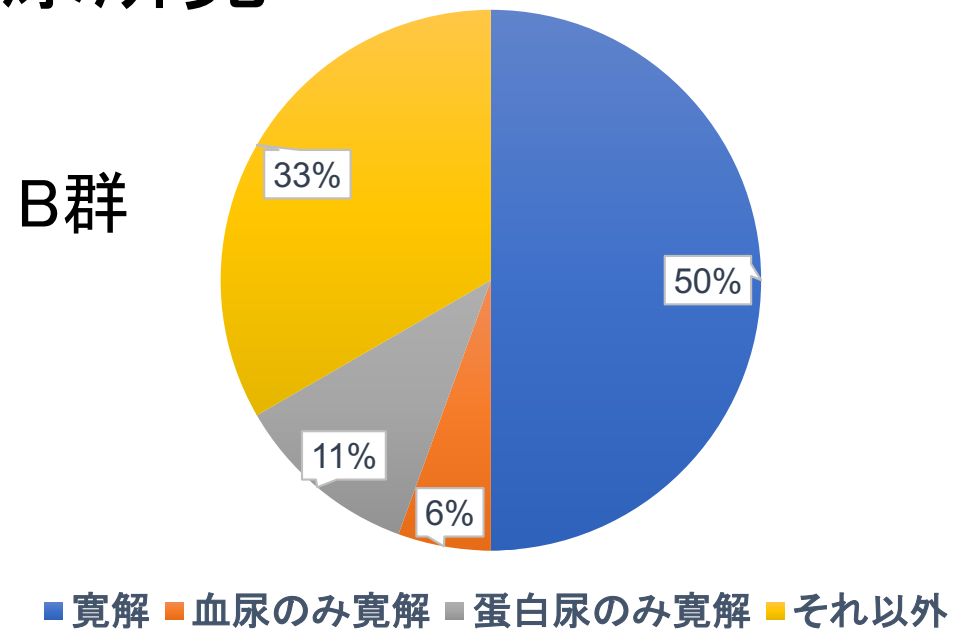
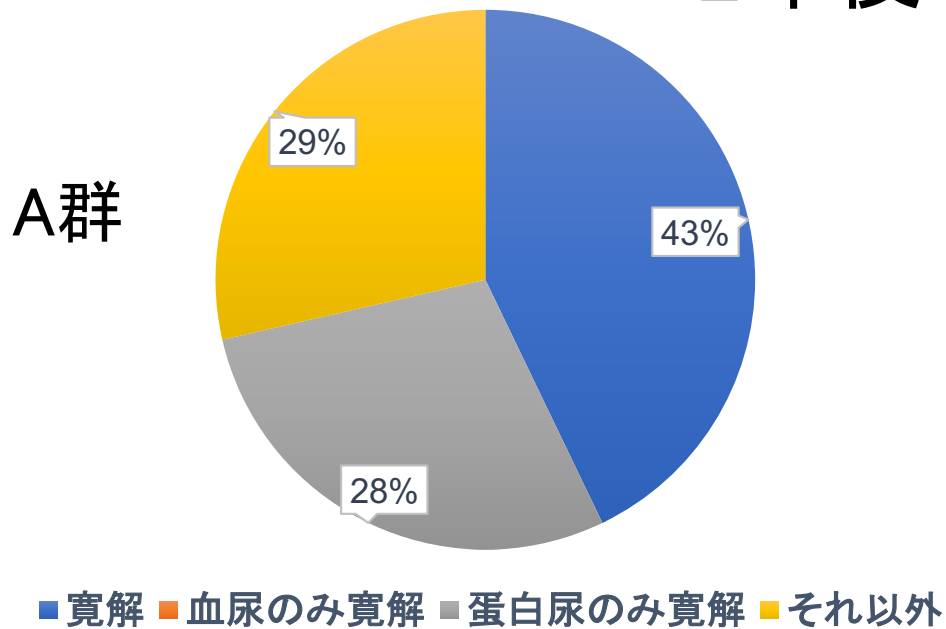
2群はいずれも2年後での尿蛋白/Cr比は著明に減少し、有意差も認めなかった

連続変数の記載は中央値(四分位範囲)を表す”

A群の経時的尿所見(n=28)

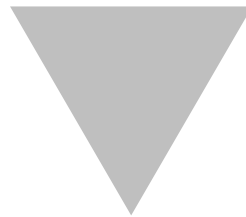


2年後の尿所見



多剤併用療法での抗凝固薬

- ✓ 抗凝固薬単剤でのエビデンスに乏しい
- ✓ 多剤併用療法での抗凝固薬有/無の比較で蛋白尿減少効果に差を認めないようと思われる



抗凝固薬の有用性は乏しい可能性がある

Clinical Question

- 多剤併用療法での抗血小板薬・抗凝固薬の必要性は？

我々の検討はPreliminaryなものであり、一度ワーファリンを中止してみても、NCKiDsで検証する

参考

小児IgA腎症診療ガイドライン2020の抗血小板薬・
抗凝固薬の扱いに関して

小児IgA腎症診療ガイドライン2020 ～重症例の治療～

治療は副腎皮質ステロイド薬，免疫抑制薬，アンジオテンシン阻害薬を用いた2年間の多剤併用療法とする

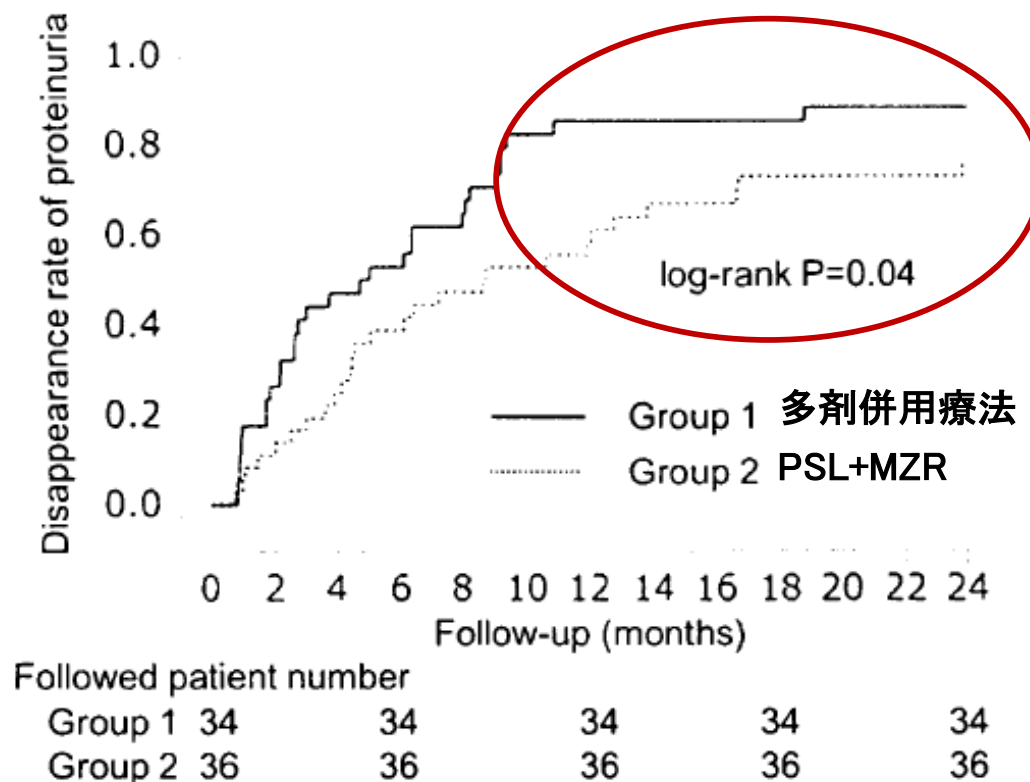
- 副腎皮質ステロイド薬(プレドニゾロン)
- 免疫抑制薬(ミゾリビン、アザチオプリン)
- アンジオテンシン阻害薬(リシノプリル)

※ 抗凝固薬・抗血小板薬の使用を否定するものではない

変更の理由は？

Shima Y, et al: Combination therapy with or without warfarin and dipyridamole for severe childhood IgA nephropathy: an RCT; Japanese Pediatric IgA Nephropathy Treatment Study Group. *Pediatr Nephrol.* 2018; 33: 2103–2112.

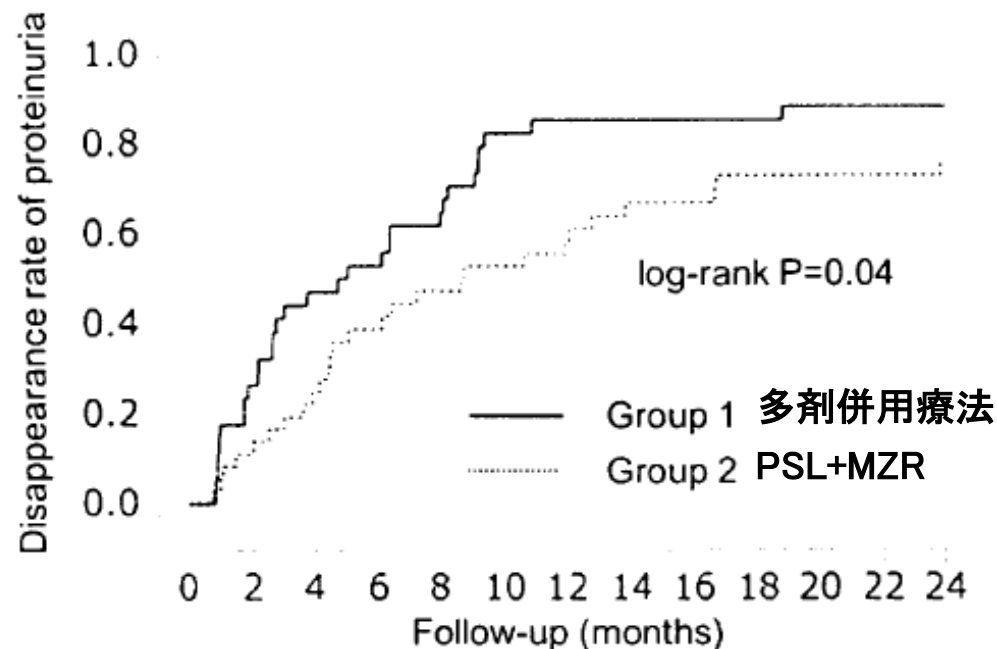
- ・びまん性(80%以上)メサンギウム増殖性腎炎の小児IgA患者
- ・多剤併用療法 vs PSL+MZR
- ・primary end point: 2年後の蛋白尿消失
- ・secondary end point: 2年後の腎病理組織学的変化



2年後の蛋白尿消失率は多剤併用療法群が有意に高かった

Shima Y, et al: Combination therapy with or without warfarin and dipyridamole for severe childhood IgA nephropathy: an RCT; Japanese Pediatric IgA Nephropathy Treatment Study Group. *Pediatr Nephrol.* 2018; 33: 2103–2112.

- ・びまん性(80%以上)メサンギウム増殖性腎炎の小児IgA患者
- ・多剤併用療法 vs PSL+MZR
- ・primary end point: 2年後の蛋白尿消失
- ・secondary end point: 2年後の腎病理組織学的変化



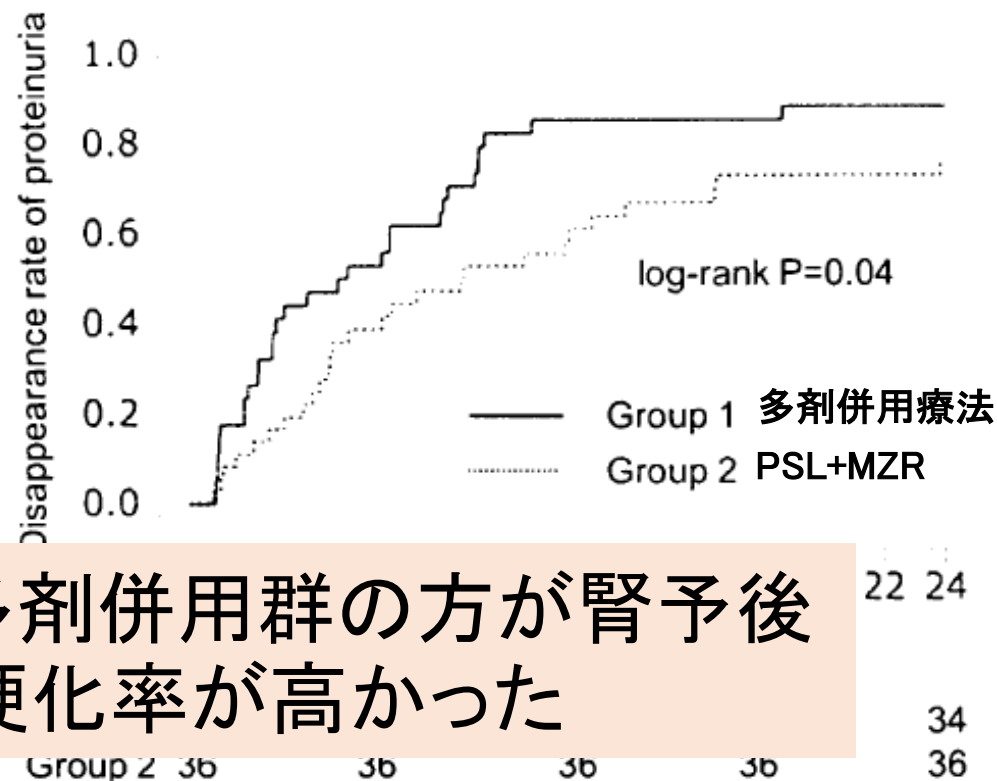
Followed patient number					
Group 1	34	34	34	34	34
Group 2	36	36	36	36	36

2年後の組織学的変化

	多剤併用療法群 (n = 33)	PSL+MZR群 (n = 36)	
Pathological data	(n = 33)	(n = 36)	
Number of glomeruli	20 (14–31)	21 (16–34)	0.72
Glomeruli showing global sclerosis (%)	1.9 (0–10)	0 (0–7.6)	0.51
Glomeruli showing segmental sclerosis (%)	0 (0–4.3)	0 (0–0)	0.84
Glomeruli showing sclerosis (%)	1.9 (0.0–10.3)	4.2 (0.0–8.3)	0.89
Glomeruli showing crescents (%)	0.0 (0.0–0.0)	0.0 (0.0–0.0)	0.22

Shima Y, et al: Combination therapy with or without warfarin and dipyridamole for severe childhood IgA nephropathy: an RCT; Japanese Pediatric IgA Nephropathy Treatment Study Group. *Pediatr Nephrol.* 2018; 33: 2103–2112.

- ・びまん性(80%以上)メサンギウム増殖性腎炎の小児IgA患者
- ・多剤併用療法 vs PSL+MZR
- ・primary end point: 2年後の蛋白尿消失
- ・secondary end point: 2年後の腎病理組織学的変化



有意差はないが、多剤併用群の方が腎予後を規定する糸球体硬化率が高かった

2年後の組織学的変化

	多剤併用療法群 (n = 33)	PSL+MZR群 (n = 36)	
Pathological data	(n = 33)	(n = 36)	
Number of glomeruli	20 (14–31)	21 (16–34)	0.72
Glomeruli showing global sclerosis (%)	1.9 (0–10)	0 (0–7.6)	0.51
Glomeruli showing segmental sclerosis (%)	0 (0–4.3)	0 (0–0)	0.84
Glomeruli showing sclerosis (%)	1.9 (0.0–10.3)	4.2 (0.0–8.3)	0.89
Glomeruli showing crescents (%)	0.0 (0.0–0.0)	0.0 (0.0–0.0)	0.22

変更の理由

- ✓ 副腎ステロイド薬と免疫抑制剤の2剤と抗凝固薬・抗血小板薬を加えた4剤の治療比較で4剤の方が、蛋白尿消失というprimary endpointでは若干優れていたが、その差はマージナルである
- ✓ 抗凝固薬であるワルファリンの腎に対する有害作用(ワーファリン腎症)の報告もあり、積極的な使用が躊躇される
- ✓ 抗血小板薬単剤では大きな効果は期待できず、頭痛や皮疹の副作用を考慮すると重症例に積極的に使用する薬剤としては考えにくい

変更の理由

- ✓ 副腎ステロイド薬と免疫抑制剤の2剤と抗凝固薬・抗血小板薬を加えた4剤の治療比較で4剤の方が、蛋白尿消失というprimary endpointでは若干優れていたが、**その差はマージナルである**
- ✓ 抗凝固薬であるワルファリンの腎に対する有害作用(ワルファリン腎症)の報告もあり、積極的な使用が躊躇される
- ✓ 抗血小板薬単剤では大きな効果は期待できず、頭痛や皮疹の副作用を考慮すると重症例に積極的に使用する薬剤としては考えにくい

変更の理由

- ✓ 副腎ステロイド薬と免疫抑制剤の2剤と抗凝固薬・抗血小板薬を加えた4剤の治療比較で4剤の方が、蛋白尿消失というprimary endpointでは若干優れていたが、**その差はマージナルである**

- ✓ 抗凝固薬（腎症）の
- ✓ 抗血小板薬の副作用を考慮するに重症例に積極的に使用する薬剤としては考えにくい

Primary endpointをタンパク尿消失に設定して差が出た場合、それをマージナルと言っ
てはいけない

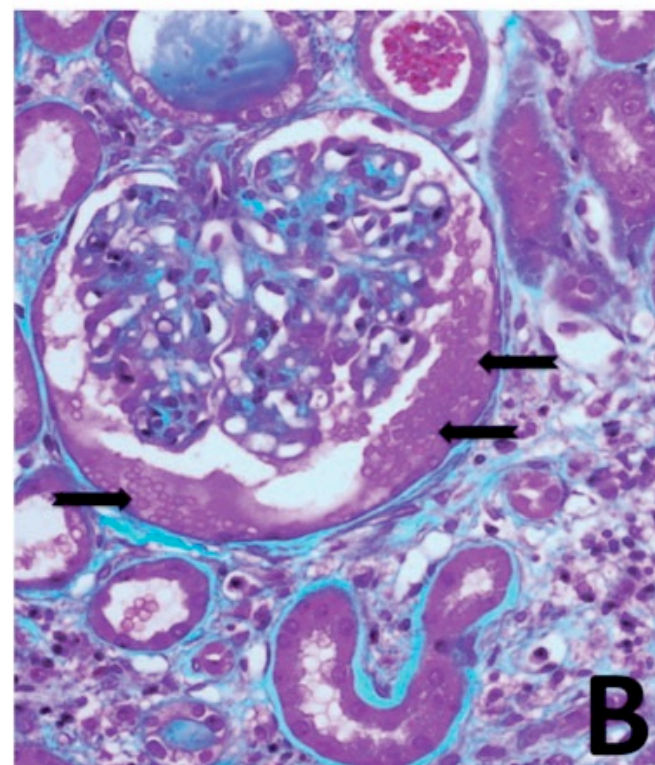
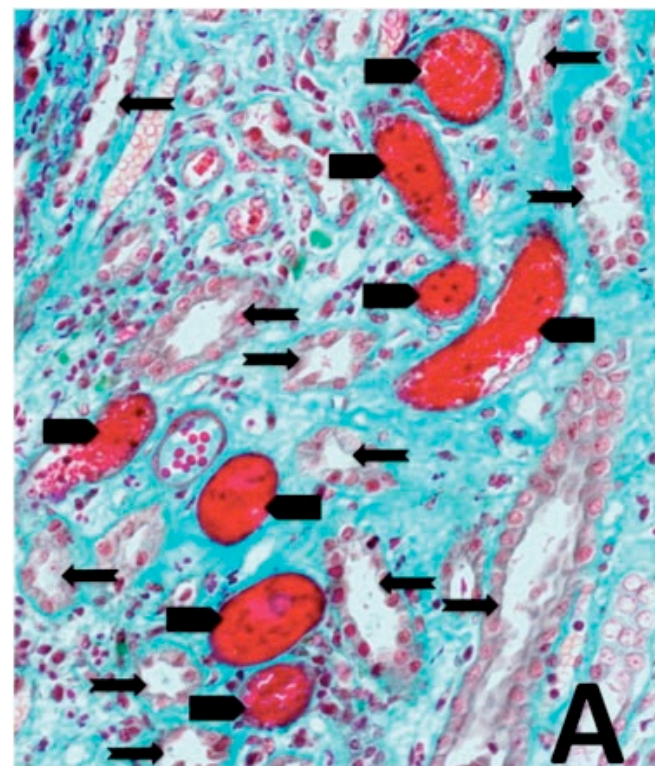
変更の理由

- ✓ 副腎ステロイド薬と免疫抑制剤の2剤と抗凝固薬・抗血小板薬を加えた4剤の治療比較で4剤の方が、蛋白尿消失というprimary endpointでは若干優れていたが、その差はマージナルである
- ✓ 抗凝固薬であるワルファリンの腎に対する有害作用(ワルファリン腎症)の報告もあり、積極的な使用が躊躇される
- ✓ 抗血小板薬単剤では大きな効果は期待できず、頭痛や皮疹の副作用を考慮すると重症例に積極的に使用する薬剤としては考えにくい

ワーファリン関連腎症

(warfarin-related nephropathy)

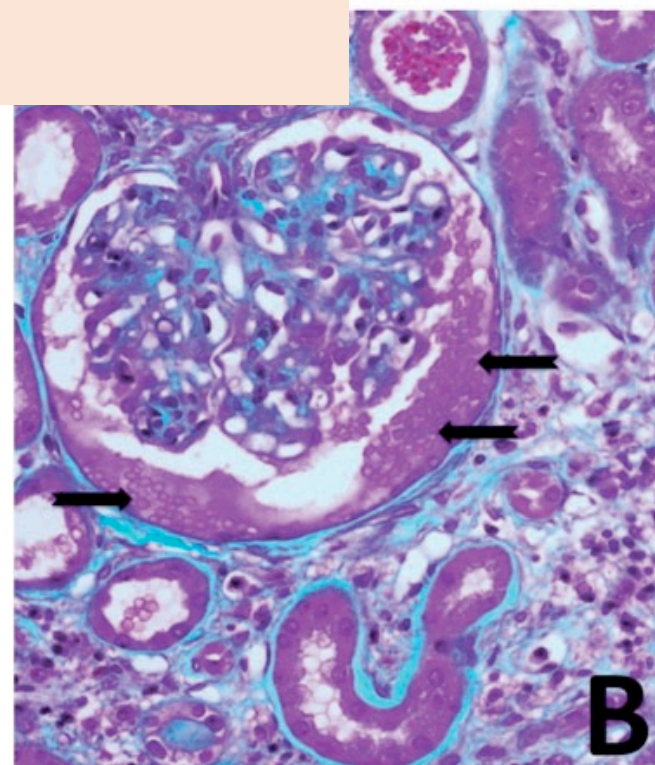
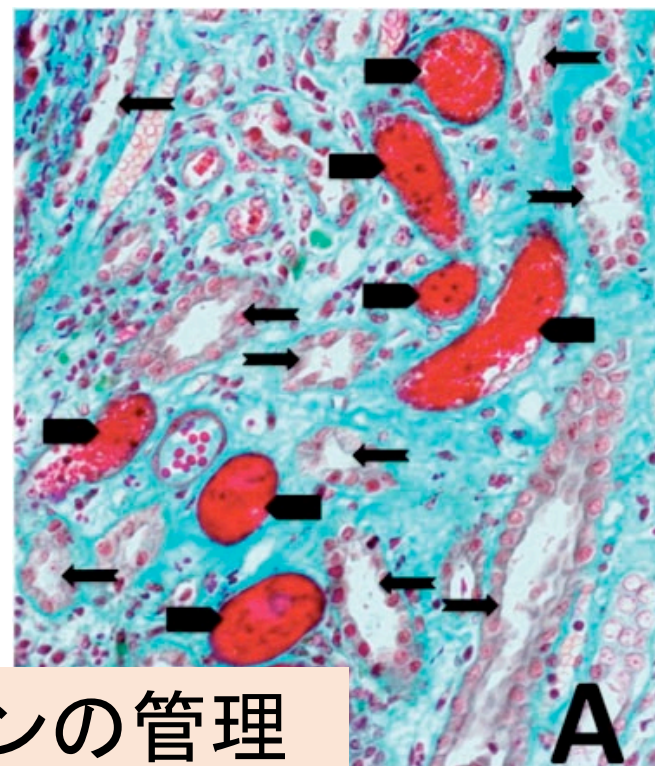
- ワーファリン投与過剰や薬物相互作用により過剰な抗凝固状態 (PT-INR>3.0) となっている場合にAKIを呈する疾患
- 抗凝固薬関連腎症 (Anticoagulant-related nephropathy) とも呼ばれる
- 投与後早期に腎機能低下や中等度蛋白尿とともに強い血尿を呈することが特徴
- 危険因子: CKD、DM、HT、心不全など
- 腎生検では多数の尿細管内腔に赤血球円柱がみられ、尿細管上皮細胞障害が目立つ。糸球体出血が本態と考えられている
- ステロイドホルモン剤の全身投与が奏効



ワーファリン関連腎症

(warfarin-related nephropathy)

- ワーファリン投与過剰や薬物相互作用により過剰な抗凝固状態 (PT-INR > 3.0) となっている場合にAKIを呈する疾患
- IgA腎症の治療で使用するワルファリンの管理 (PT-INR 1.5-2.0) と比べて高値
- 投与後早期に腎機能低下、血清尿素窒素とともに強い血尿を呈することが特徴
- 危険因子: CKD、DM、HT、心不全など
- 腎生検では多数の尿細管内腔に赤血球円柱がみられ、尿細管上皮細胞障害が目立つ。糸球体出血が本態と考えられている
- ステロイドホルモン剤の全身投与が奏効



変更の理由

- ✓ 副腎ステロイド薬と免疫抑制剤の2剤と抗凝固薬・抗血小板薬を加えた4剤の治療比較で4剤の方が、蛋白尿消失というprimary endpointでは若干優れていたが、その差はマージナルである
- ✓ 抗凝固薬であるワルファリンの腎に対する有害作用(ワルファリン腎症)の報告もあり、積極的な使用が躊躇される
- ✓ 抗副腎ステロイド薬の併用でIgA腎症の治療でワルファリン腎症を起こすリスクは低いと考えられる

変更の理由

- ✓ 副腎ステロイド薬と免疫抑制剤の2剤と抗凝固薬・抗血小板薬を加えた4剤の治療比較で4剤の方が、蛋白尿消失というprimary endpointでは若干優れていたが、その差はマージナルである
- ✓ 抗凝固薬であるワルファリンの腎に対する有害作用(ワーファリン腎症)の報告もあり、積極的な使用が躊躇される
- ✓ **抗血小板薬単剤では大きな効果は期待できず、頭痛や皮疹の副作用を考慮すると重症例に積極的に使用する薬剤としては考えにくい**

変更の理由

- ✓ 副腎ステロイド薬と免疫抑制剤の2剤と抗凝固薬・抗血小板薬を加えた4剤の治療比較で4剤の方が、蛋白尿消失というprimary endpointでは若干優れていたが、その差はマージナルである
- ✓ 抗凝固薬であるワルファリンの腎に対する有害作用(ワルファリン腎症)の報告もあり、積極的な使用が躊躇される
- ✓ **抗血小板薬単剤では大きな効果は期待できず**、頭痛や皮疹の副作用を考慮すると重症例に積極的に使用する薬剤としては考えにくい

- 単剤での効果のエビデンスは？
- 副作用にそこまで困るか？

Clinical Question

- 多剤併用療法での抗血小板薬・抗凝固薬の必要性は？

抗血小板薬は継続していく

抗凝固薬は一旦、中止し有用性の

有無を検討していく

- ステロイドパルス療法における抗凝固薬（ヘパリン）の必要性は？

Clinical Question

- 多剤併用療法での抗血小板薬・抗凝固薬の必要性は？

抗血小板薬は継続していく

抗凝固薬は一旦、中止し有用性の有無を検討していく

- ステロイドパルス療法における抗凝固薬（ヘパリン）の必要性は？

変更前のステロイドパルス療法

- 抗凝固療法(ヘパリン)

ヘパリン 400U/kg/日で固定(max 12000U/日)

(血漿交換を要する症例は今まで通りAPTT50-70を目標に
ヘパリン投与)

ステロイドパルス開始1日前から開始する

- ソルメドロール(メチルプレドニゾン)

30mg/kg+生食50~100mL(3時間かけて) max 1g/回

投与前, 中, 後に血圧を測定(血圧上昇に注意)

※ソルメドロール3投4休を1クールとし通常3クール施行する

(間欠日はプレドニン1mg/kg/日 分1で内服)

※上記投与中はヘパリンは持続投与し, 3クール目のソルメドロール投与

3回目終了後の翌日で終了する。(計20日間持続投与)

変更前のステロイドパルス療法

- 抗凝固療法(ヘパリン)

ヘパリン 400U/kg/日で固定(max 12000U/日)

(血漿交換を要する症例は今まで通りAPTT50-70を目標に
ヘパリン投与)

ステロイドパルス開始1日前から開始する

- ソルメドロール(メチルプレドニゾン)

30mg/kg+生食50~100mL(3時間かけて) max 1g/回

投与前, 中, 後に血圧を測定(血圧上昇に注意)

※ソルメ
(間欠日

20日間もヘパリン持続投与は必要か

※上記投与中はヘパリンは持続投与し, 3クール目のソルメドロール投与
3回目終了後の翌日で終了する。(計20日間持続投与)

糸球体疾患と抗凝固療法

- 適応疾患

- 一次性糸球体疾患

- ネフローゼ症候群

- 膜性増殖性糸球体腎炎

- 半月体形成性糸球体腎炎

- 二次性糸球体疾患

- ループス腎炎

- 溶血性尿毒症症候群

- 血栓性血小板減少性紫斑病

- ANCA関連血管炎

糸球体疾患とヘパリン

- **抗腎炎作用**
 - 糸球体内血栓形成の防止
 - メサングウム細胞の増殖抑制作用
 - メサングウム基質の蓄積抑制作用
 - 糸球体基底膜の陰性荷電の保持作用
 - レニン分泌抑制作用
 - 抗補体作用
- **ステロイドとの併用**
 - ステロイドによる凝固系亢進の抑制

奥川ら, 日児腎誌, 1996; 9(1) 79-84

椎木英雄, 土肥和紘, 循環科学, 1998; 18(8) 34-37

糸球体疾患とヘパリン

• 抗腎炎作用

- 糸球体内血栓形成の防止
- メサンギウム細胞の増殖抑制作用
- メサンギウム基質の蓄積抑制作用
- 糸球体基底膜の陰性荷電の保持作用
- レニン分泌抑制作用
- 抗補体作用

実験腎炎、培養メサンギウム細胞により明らかにされた。

Floege J, et al. *Kidney Int.* 1993; 43: 369-380
Burg M, et al. *Lab Invest.* 1997; 76: 505-516

• ステロイドとの併用

- ステロイドによる凝固系亢進の抑制

奥川ら, 日児腎誌, 1996; 9(1) 79-84
椎木英雄, 土肥和紘, 循環科学, 1998; 18(8) 34-37

糸球体疾患とヘパリン

- 抗腎炎作用
 - 糸球体内血栓形成の防止
 - メサングウム細胞の増殖抑制作用
 - メサングウム基質の蓄積抑制作用
 - 糸球体基底膜の陰性荷電の保持作用
 - レニン分泌抑制作用
 - 抗補体作用
- ステロイドとの併用
 - ステロイドによる凝固系亢進の抑制

こちらの理由で主に使用されている

奥川ら, 日児腎誌, 1996; 9(1) 79-84
椎木英雄, 土肥和紘, 循環科学, 1998; 18(8) 34-37

ステロイドと凝固機能

ステロイドの副作用：血栓症

- ✓ ステロイドは凝固因子やフィブリノゲンを上昇させる
- ✓ ステロイドの投与は深部静脈血栓症のリスクとなる

van Zaane B, et al. J Thromb Haemost. 2010;8:2483–2493

Johannesdottir SA, et al. JAMA Intern Med 2013;173:743–752.

ステロイドパルスと凝固機能

- ✓ 多発性硬化症に対するステロイドパルスで凝固第Ⅷ因子の活性化を認めた

Frank RD, et al. Thromb Haemost 2005; 94: 467-468

- ✓ 免疫性血小板減少症に対するステロイドパルスでも凝固第Ⅷ因子の活性化を認めた

森未香ら. 聖マリアンナ医科大学雑誌 Vol. 45, pp. 207-215, 2017

ステロイド治療では凝固能亢進の副作用がある

ステロイドパルスとヘパリン

- ✓ インフルエンザ脳症や川崎病などの**全身炎症性疾患**や**血管炎**におけるステロイドパルスではヘパリン併用が行われている

小児急性脳症診療ガイドライン2016

Okada K, et al. Eur J Pediatr 2009; 168:181-185.

- ✓ **ネフローゼ症候群**では静脈血栓症のリスクがあり、ステロイドパルス時の血栓形成傾向に注意する

エビデンスに基づくネフローゼ症候群診療ガイドライン2020 東京医学社

原疾患に凝固機能亢進が関与する病態で
主に抗凝固療法が行われている

IgA腎症とヘパリン

- ・小児IgA腎症ガイドライン2020
- ・KDIGOガイドライン2021
- ・エビデンスに基づくIgA腎症診療ガイドライン2020

ヘパリンの使用の記載なし

Clinical Question

- ステロイドパルス療法における抗凝固薬（ヘパリン）の必要性は？

ステロイドパルスでの凝固亢進に対して、ヘパリンを使用するが、間欠期も使用する意義には乏しい
ヘパリン投与量は、過凝固が想定される病態では増量が望ましい

IgA腎症とヘパリン

- ステロイドパルス中は過凝固に備えて、100–150U/kg/日 (max 5000U/日) で併用する
ステロイドパルスを行っていない時は中断する
- DFPPを要する重症例やネフローゼ症候群を合併する症例では、400U/kg/日を開始量とし、APTTを50–70を目標にする

ステロイドパルス＋多剤併用療法

ヘパリン持続投与
(パルス前日～翌日)



mPSL
30mg/kg/日
(max 1g/日)
× 3日間

PSL
1mg/kg/日
(max 30mg)
× 4日間

多剤併用療法
PSL+MZB+DYP
1～2年



× 3クール

mPSL:メチルプレドニゾロン, PSL:プレドニゾロン, MZB:ミゾリビン
DYP:ジピリダモール