

筑波大学

博士（医学）学位論文

成人 IgA 腎症の長期予後に関する検討：
可能な限りの追跡調査を実施した
単施設コホートによる検討

2019

筑波大学大学院博士課程人間総合科学研究科

今井 恵理

目次

略語

1. 緒言

1-1. IgA 腎症の歴史・疫学

1-2. 診断基準・予後予測因子について

1-3. 本邦の IgA 腎症の治療

1-4. IgA 腎症の臨床経過

2. 方法

2-1. 対象

2-2. 調査内容

2-3. 統計解析

3. 結果

3-1. 対象患者の背景および臨床所見

3-2. 対象患者の長期腎予後

3-3. 腎死に影響する関連因子の解析

4. 考察

4-1. 結果のまとめ

- 4-2. IgA 腎症の長期腎予後：先行研究の結果
- 4-3. 過去の腎死関連因子の報告
- 4-4. 予後調査の手法－アンケート質問紙法の妥当性と限界－
- 4-5. 先行研究との比較
- 4-6. 本研究の限界

- 5. 結語

- 6. 謝辞

- 7. 参考文献

- 8. 図表

略語

ACE 阻害薬	angiotensin-converting enzyme inhibitor
BMI	body mass index
CI	confidence interval 信頼区間
CKD	chronic kidney disease 慢性腎臓病
eGFR	estimated glomerular filtration rate 推算糸球体濾過量
ESKD	End stage kidney disease 末期腎不全
HR	hazard ratio ハザード比
IgA 腎症	Immunoglobulin A nephropathy
RAS 阻害薬	Renin-angiotensin system inhibitor
SD	standard deviation 標準偏差
SLE	systemic lupus erythematosus 全身性エリテマトーデス
UA	uric acid 尿酸

1. 緒言

1-1 IgA 腎症の歴史・疫学

フランス人の Berger[1]は 1968 年に腎臓糸球体のメサンギウム細胞と基質が増殖・増生し, Immunoglobulin A (以下 IgA) が沈着した疾患を IgA 腎症と提唱した. そして現在では, IgA 腎症は末期腎不全(End stage kidney disease, 以下 ESKD)の主要な要因として広く知られている [2]. 地域・人種差があり,男女比は, 東アジアではほぼ同じであるのに対し, 北米やヨーロッパでは男性が多い. 本邦でも, 患者数は人口 10 万人あたり 3.9-4.5 人, 全体で約 33,000 人 (95%信頼区間 28,000-37,000 人) がいると推計される (厚生労働省難治性腎疾患に関する調査研究班) [3]. 本邦を代表する腎臓病のデータベースである腎臓病総合レジストリーでは 2007 年 7 月~2016 年 6 月までに登録された腎生検例 31,409 例中 9,454 例(30.1%)を IgA 腎症が占めていた [4].

1-2 診断基準・予後予測因子について

IgA 腎症の診断基準を表 1 に示す [5]. 持続的顕微鏡的血尿や, 間欠的な血尿があれば本症の可能性が高くなる. 確定診断の唯一の方法は腎生検となるが, その基準は地域や施設により異なり, 各国の有病率にも影響を与えている. 診断時の組織病変(H-grade)と腎機能 eGFR 60ml/min/1.73m² と 1 日尿タンパク量 0.5g/日(C-grade)は IgA

腎症の腎予後を反映しているとされ(表2)[6],日本腎臓学会はこれらを患者の将来の透析導入リスクの層別化に用いている。しかし,一般的にIgA腎症を含む慢性腎臓病は進行に応じてeGFRは低下し1日尿タンパク量は増加する傾向にあり,これらのリスク評価はIgA腎症そのものの進行を予測する指標とは言い難い。2009年には国際IgA腎症臨床病理組織分類(Oxford分類)が提唱された[7]。糸球体のみならず尿細管・間質・血管に認める様々な病変に対し明確な定義がなされ,この分類を用いた腎予後予測モデルも多数報告されている。しかしいずれの提案も経時的な病理変化,尿タンパク量の推移,IgA腎症に必発の血尿の解釈はされていない。

1-3 本邦のIgA腎症の治療

本邦のIgA腎症の治療の変遷を図1に示す。1986年に小林らが尿タンパク量1g/日の患者に対し初めて副腎皮質ステロイドを40mg/日で開始し,有効性があることを報告した[8]。しかし,その後Katafuchiが中等量ステロイドの有効性を否定し[9],2000年代Hottaが[10]口蓋扁桃摘出とステロイドパルス療法を提唱してからは「扁桃摘出パルス療法」が主流となってきた。そして現在の日本腎臓学会のガイドラインでは,1日尿タンパク量1g以上でeGFR60ml/min/1.73m²以上で短期間高用量経口ステロイド薬(プレドニゾン0.8-1.0g/kg/日を約2カ月,その後漸減し6カ月間投与)を推奨すると記載され

ている。しかし、諸外国で構成される Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO)のガイドライン[11]では、ステロイド使用にあたり使用前3-6カ月は至適な保存的治療(RAS阻害薬投与と血圧コントロール)を行うと記載され、その適応となる腎機能も $50\text{ml}/\text{min}/1.73\text{m}^2$ とやや異なっている。2017年にLvらが発表したTESTING Randomized Clinical Trial[12]では、1日尿タンパク量が $1\text{g}/\text{日}$ 以上で $\text{eGFR } 20\text{-}120\text{ml}/\text{min}/1.73\text{m}^2$ 、血圧もRAS阻害薬でコントロールされた患者を対象に経口ステロイド $0.6\text{-}0.8\text{mg}/\text{kg}/\text{日}$ を2カ月投与した。尿タンパクと血尿の消失、末期腎不全の移行と $\text{eGFR } 50\%$ 低下率ではステロイド投与群で有意に良好な結果であったものの、副作用と思われる感染症の発症が高く試験終了になっている。2015年にはRauenらのSTOP-IgA clinical trial[13]が発表された。免疫抑制剤(副腎皮質ステロイドとアザチオプリン)使用群と支持療法のみ群を比較した前向き試験であるが、2群の eGFR 低下速度に有意な差はなく、免疫抑制剤使用群で感染症と糖尿病発症リスクが高いという報告であった。ステロイドを含む免疫抑制剤の使用に関しては、本邦と諸外国でやや異なり、今後とも安全で有効な治療法を模索中である。

1-4 IgA 腎症の臨床経過

タンパク尿の軽度な症例が大半を占めている IgA 腎症は、疾患概念提唱当初、観察期間が短い中は、診断後すぐに腎死に至る症例が存在する一方で、最初の血尿や診断以後 30 年以上も良好な腎機能を保ち、自然軽快する患者もみられていた。したがって 予後の良好な腎臓病であると考えられていた[14]。しかし、1997 年に日本の Koyama が 10 年腎生存率 85%、20 年腎生存率を 61%と発表してからは[15]、決して予後「良性」ではないかもしれないと思われた。その後の発表でも、同様の結果が報告されている[16]。しかし、実際の IgA 腎症の全体像を把握することは難しいと考える。なぜなら、IgA 腎症は診断に腎生検が必須であり、実際には未診断の「潜在的な」IgA 腎症患者が一定数存在しているからである。各国で検診システムなどの医療体制、医療保険、腎生検の実施適応が異なるため、各国の有病率や腎予後も単純には比較できない。日本は検尿システムが充実しており尿潜血・タンパク尿が指摘されれば専門医受診の契機となるが、諸外国では肉眼的血尿、またはネフローゼ症候群など浮腫を契機に受診となることが多い。診断・介入のポイントが異なれば予後も異なり、インドでは IgA 腎症の 10 年腎生存率が 33%という報告もあった[17]。

また、大半の患者は、若壮年時に IgA 腎症と診断されるため、診断後の追跡期間が長期にわたり、通院脱落例や転医・転居によりその後の追跡は決して容易ではない。一般的に、単施設での死亡診断情報と最終来院日情報のみを用いて腎生存率を計測する

(passive follow up)と、諸事情により通院脱落した患者のみならず、死亡・腎死のため来院できない患者も「中途打ち切り」として生存率に計上するため、実際と乖離した生存率を計測することとなる。悪性腫瘍では、本邦では国主導で死因調査をし、必要であれば役場照会を行い死因や生死確認を積極的に行い(active follow up)[18]コホート内に生死不明者がいよう配慮している。しかし、腎領域においてそのようなレジストリーもなく、ほとんどの先行研究では単施設内のカルテからの予後調査であり、通院中断した患者の予後追跡が不十分である可能性がある。(表 3) 予後調査の背景を院内にとどまらず、院外や患者へ直接問い合わせることで、先行研究では抜け落ちた軽症群の予後を調査することができる考えた。そこで、今回我々は当院のコホートに他院への問い合わせや自宅への質問紙送付を加え、IgA 腎症の長期予後を検証することとした。

2 方法

2-1 対象

研究は単施設後ろ向きコホート研究で、筑波大学附属病院で 1985 年 1 月から 2004 年 12 月に施行された腎生検 1,277 例（20 歳以下を除外）を対象とした。腎生検の実施に関して、腎生検の実施前に全例から書面の同意を得ている。そのうち、他の併存疾患（糖尿病、全身性エリテマトーデス(systemic lupus erythematosus, 以下 SLE)、関節リウマチ、潰瘍性大腸炎、IgA 血管炎、B 型、C 型肝炎を含む肝疾患、悪性リンパ腫を含む血液疾患）を除外し、281 例の IgA 腎症症例を抽出した。そして、臨床学的特徴、腎予後（血液透析や腹膜透析導入の有無、腎移植の有無）と、生検 1 年以内の治療内容（抗血小板薬、抗凝固薬、経口副腎皮質ステロイド、ステロイドパルス療法、口蓋扁桃腺摘出術、RAS 阻害薬）を診療録を元に調査した。また、当院受診中断例で転院先が判明しているものには転院先に現況を問い合わせ、不明なものは患者の自宅に質問紙を送付した。返答しやすさを考慮して質問紙の内容は簡潔にし、調査項目は患者の生存と腎死の有無のみとした（図 2）。観察期間内に腎生検を複数回実施している場合は、1 回目の生検を起点として追跡期間を決定した。総追跡期間が 100 日に満たない者は除外した。組織診断は、当院の腎病理医が、光学顕微鏡、凍結切片を用いた蛍光抗体による免疫染色法、及び電子顕微鏡を元に実施した。本研究の施行に当たってはヘルシンキ宣言を遵守し、筑波大学附属病院倫理委員会の承認の下で実施した（承認番号 H26-174）。結果は

匿名化され保管された。

2-2 調査内容

患者の検査結果を含む臨床情報は生検時の診療録から抽出した。年齢、性別、推算糸球体濾過率(estimated glomerular filtration rate, 以下 eGFR), 一日尿タンパク量, body mass index (以下 BMI) , 高血圧の有無や現在, ないし過去の喫煙歴を調査した。高血圧は, 1. 高血圧の病歴, 2. 降圧薬の内服歴があるか, 3. 入院時に収縮期血圧 >140mmHg または拡張期血圧 >90mmHg のいずれかに該当と定義した。糖尿病は, 1. 既往歴, 2. 腎生検時経口糖尿病治療薬あるいはインスリンの使用, 3. 入院時の HbA1c \geq 6. 5% (JDS 値) のいずれかに該当と定義し, 糖尿病と判定された症例は除外した。eGFR は日本人の推算式(Isotope dilution mass spectrometry-modification of diet in renal disease: IDMS-MDRD model)[19]を使用して算出した。一次評価項目は腎死の有無とし生存曲線で検討した。副次評価項目として腎死の関連因子を検討することとした。

2-3 統計解析

累積生存および腎生存は Kaplan-Meier 法で推定し, Log-rank 検定で群間を比較した. 連続変数で, 分布が正規性の検定が棄却されなかった項目は, 平均±標準偏差 (standard deviation, 以下 SD)で表示し, 平均の差の検定は student-T 検定で行った. 正規性が棄却された項目については, 中央値・分位で表示し, 2 群間の差はノンパラメトリック検定 (Mann-Whitney-U 検定) を用いた. カテゴリー変数には χ^2 検定を用い, 対象毎に (数, %) で表記した. 臨床パラメータは単変量解析を行い, 有意であった項目は多変量解析を行った. 多変量の生存期間の比較・解析はコックス比例ハザードモデルを用いて行っている. すべての統計解析は IBM SPSS statistic version 24.0 (IBM corporation, アメリカ)を使用し, p 値<0.05 を統計学的に有意と判定した.

3 結果

3-1 対象患者の背景および臨床所見

本研究の対象患者抽出のフローチャートを図 3 に示す。1,277 件の腎生検例のうち、310 例 (24.3%) が IgA 腎症と診断された。併存疾患のある症例 (29 例) や、追跡期間が 100 日未満の症例 (14 例) を除外し 267 例の患者を抽出した。当院の通院を中断している患者に対し、転医先が判明している場合は転医先に問い合わせ、不明な例は自宅へ質問紙を送付した。

表 4 に、当コホートの患者の臨床的特徴をまとめた。全対象患者は 267 例であり、平均年齢は 37.7 歳 (20-77 歳)、男性は 159 例 (59.6%)、平均 eGFR は 69.7 mL/min. 1.73m² (13.0-129.5 mL/min. 1.73m²)、平均 1 日尿タンパク量は 1.3g/日 (0.1-7.5g/日)、平均 BMI は 23.4 (15.4-35.3) であった。現在または過去に喫煙歴がある者は 165 人中 67 名 (40.6%)、高血圧既往がある者は 90 名 (34.7%) であった。生検 1 年以内に治療を受けている人数 (%) はそれぞれ、抗血小板薬 231 名 (86.8%)、抗凝固薬 67 名 (25.1%)、経口副腎皮質ステロイド 109 名 (40.9%)、ステロイドパルス療法 7 名 (5.3%)、口蓋扁桃摘出術 13 名 (9.8%)、RAS 阻害薬が 63 名 (23.6%) であった。なお、筑波大学病院での経口ステロイド療法はプレドニゾロン 15mg~40mg/日、ステロイドパルス療法とはメチルプレドニゾロン 500mg または 1000mg 点滴を 3 日間とし、後療法として経口副腎皮質ステロイドを内服していた。

本研究の質問紙送付の結果を表 9 に示した。当院の病歴カルテ由来の患者は 164 名 (61.4%)、他医療機関への問い合わせを行った患者は 91 名 (34.0%)、自宅へ質問紙を郵送し、返送があった患者は 12 名 (4.5%) であった。他医療機関からの返答率は 90.0%、自宅郵送に対する返答率は 17.1% であった。これらの 3 群の生検時の臨床的背景 (性別・年齢・eGFR・1 日尿タンパク量・BMI 等) には統計学的に有意差はなかったものの、自宅へ質問紙送付をした群の腎生存率が 100% で、腎予後に大きな違いがみられた。

3-2 対象患者の長期腎予後

次に、図 4 に当院のみの診療録を元にした腎生存率と他院の診療録と自宅郵送した質問紙の結果を加えた腎生存率の比較を示す。追跡期間は当院のみの結果では平均 9.2 ± 8.5 年であったが、他院への問い合わせと自宅への質問紙郵送の追加により平均 13.8 ± 8.9 年と 4.6 年延長し、追跡期間の最長な症例は 31.6 年から 32.4 年に延長した。追跡率も、10 年目で 43.4% から 61.7%、20 年目で 15.3% から 27.3% と打ち切りを減少させることができた。診療録のみと比較し、質問紙法の追加により、5、10、15、20 年腎予後はそれぞれ 90.9% から 93.4%、78.5% から 83.6%、70.2% から 78.4%、63.6% から 72.5% と変化した。(Log-rank 検定, $p=0.083$)

3-3 腎死に影響する関連因子の解析

次に、我々は末期腎不全に影響する臨床学的因子をコックス比例ハザードモデルを用いて検討した（表5）。性別・年齢・eGFR・1日尿タンパク量・高血圧・喫煙歴の有無・治療法として経口副腎皮質ステロイド・抗血小板薬・抗凝固薬・RAS阻害薬で単変量解析を行った。その結果、年齢・eGFR・1日尿タンパク量・高血圧・喫煙歴・経口副腎皮質ステロイド・抗凝固薬で有意な結果となり、引き続きこれらで多変量解析を行った。独立した腎死の関連因子となったのは eGFR, 高血圧, 喫煙であり, eGFR \geq 60 mL/min. 1.73m^2 を基準 (1.00) とすると, 45 mL/min. $1.73\text{m}^2 \leq$ eGFR < 60 mL/min. 1.73m^2 で 3.33 (95%CI: 1.4-7.8) p=0.06, 30 mL/min. $1.73\text{m}^2 \leq$ eGFR < 45 mL/min. 1.73m^2 で 5.43 (95%CI: 2.3-12.5) p<0.001, eGFR < 30 mL/min. 1.73m^2 で 18.32 (95%CI: 6.9-48.6) p<0.001 であった。高血圧なしを基準(1.00)とすると高血圧ありでは 1.9 (95%CI: 1.0-3.5) p=0.04, 喫煙なしを基準(1.00)とすると喫煙ありは 2.1 (95%CI: 1.1-4.0) p=0.03 であった。その反面、年齢・1日尿タンパク量・経口ステロイドの使用に統計学的有意差はみられなかった。

4 考察

4-1 結果のまとめ

当院の単施設コホート研究から Kaplan-Meier 法で解析した結果, 最近 30 年の IgA 腎症の腎生存率は 5 年で 93.4%, 10 年で 83.6%, 15 年で 78.4%, 20 年で 72.5%であった(表 3). また, 腎死のリスクを多変量解析を行い分析した結果, eGFR 低値, 高血圧歴, 喫煙が独立した関連因子となった.

4-2 IgA 腎症の長期腎予後：先行研究の結果

次に, 既報の IgA 腎症 (腎機能 尿タンパク量に依らない) の長期腎予後・自然歴を表 3 に示す[15-17][20-25]. 1986 年にイタリアの D'Amico が 10 年後に 15%の患者が末期腎不全に至ると報告している [16]. 1997 年, 本邦の Koyama は全国多施設調査で集積した 335 例を 11.8 ± 6.3 年追跡し, 10 年腎生存率が 85%, 20 年腎生存率が 61%と報告した[15]. これら 2 研究は 1970 年代と 1980-90 年代を異なる年代を対象とし, 双方とも病歴カルテからのみのデータである. 年代は異なるものの患者背景・腎予後とも大きな違いはない. 対して, 2003 年に, Geddes はイギリス, フィンランド, オーストラリア, カナダ 4 ヶ国間の IgA 腎症の腎予後を比較検討した[21]. 4 ヶ国の患者群の背景 (年齢, 性別, 尿タンパク, 腎機能等) が大きく異なっており, 10 年腎生存率は 61.6%

から 95.7%と非常に差がある結果となっている。同様に, Chacko は 2005 年にインドでの 10 年腎生存率は 33%と報告している。この結果は腎生検の適応の違いが背景にあると考察されており, 対象患者には既に腎機能低下している症例が多く含まれていた [17]。すなわち, IgA 腎症は健診システムや腎生検の適応の地域差により, 腎生存率は変化しうる事が分かる。

2014 年, 本邦の Moriyama が 1,012 例の IgA 腎症の長期予後を報告した [25]。平均追跡期間は 7.9 ± 7.1 年 (最長 36 年) であり, 30 年後の腎生存率は 50%とした。しかし, 20 年後の追跡例は 7.4%(75/1012), 30 年後の追跡例は 1%(15/1012)であり, 脱落症例が非常に多いコホートである。脱落例の中には尿所見が軽微で, 腎機能も維持され, 血圧も正常な症例も多く含まれている可能性がある。そのため, 正確な腎予後を示しているとは判断し難い結果である。Le は 2012 年に 1,155 例を調査し, 20 年後に 36%が腎死か eGFR が 50%減少すると発表した [23], 同様に平均追跡期間が 5.4 年と短い。Lee も 1,364 人の調査で 20 年後の腎生存率は 70.8%と報告したが, 20 年後の追跡率は 18.5%であった [24]。いずれの報告も病歴カルテやデータベースを用いており, 予後良好な脱落群を追跡できず本来の生存率を見かけ上悪く見せている可能性がある。

前述の既報と比較して, 我々の研究は 13.8 年と長期の平均追跡期間であり, 10 年後の追跡率も 61.7%であった。そして, 既報のいくつかの研究が eGFR > 60 mL/min. 1.73m^2 や尿蛋白の少ない IgA 腎症の軽症例を対象にする中, 我々は腎機能に依らず腎

生検を施行した全患者を解析対象とし、IgA 腎症の全体像の把握に努めた。

4-3 過去の腎死関連因子の報告

日本腎臓学会のガイドラインで[6]腎死リスクを前向きに評価できる臨床パラメータとして生検時の $eGFR < 60 \text{ mL/min. } 1.73\text{m}^2$, 1 日尿タンパク質量 $> 0.5\text{g}$ を示している(表 2). 過去の後ろ向き研究でも, D'Amico は 1 日尿タンパク量 $> 1\text{g}$ [16], Koyama は血清クレアチニン $> 1.4\text{mg/dl}$, 尿タンパク+以上[15], Goto は男性, 診断時 30 歳以下, 高血圧, 尿タンパク量, $eGFR$ 低値がリスク因子と報告している[22]. また, 前向き研究でも Wakai が 2006 年に腎生検時の収縮期高血圧, 多量の尿タンパク量, 高尿素窒素血症[26]が, Berthouix が 2011 年に高血圧と 1 日尿タンパク量 $> 1\text{g}$ が将来の腎死への予測因子として報告した[27](表 6, 7). 我々は本研究で $eGFR$ 低値, 高血圧, 喫煙が独立した腎死関連因子という結果を得た. 1 日尿タンパク量は, 単変量解析では有意であったものの, 多変量解析では統計的に有意にはならなかった. タンパク尿は, その後の治療経過などで変動があるため, ワンポイントの評価だけでは長期予後との関連が不明瞭になるのかもしれない. IgA 腎症は疾患の進行に伴い尿タンパク量の増加や高血圧を併発し, 腎機能障害や慢性病変が悪化することから, これらの予後予測因子の組み合わせによる重症度分類は, 疾患の病期(進行度)を捉えているという一面があり, 病期が進

行しているほど将来の末期腎不全への進行度合いが高いのは当然である。本コホートの腎死関連因子は eGFR 低値と高血圧であったが、これらも同様に IgA 腎症進行の結果をみているのかもしれない。

喫煙に関しては、Yamamoto らが IgA 腎症患者 971 例を対象とした平均観察期間 5.8 年のコホート研究で血清クレアチニン値の 50%以上増加に対し、腎生検時の喫煙と 1 日あたりの喫煙本数が有意なリスクであると報告している [28]。また、Orth らが IgA 腎症と常染色体優性多発性嚢胞腎患者との比較対象研究を行い、男性の喫煙は血清クレアチニン 3mg/dl を超えるリスクになると報告した。喫煙の CKD 進行に対するリスクは IgA 腎症と常染色体優性多発性嚢胞腎では同等であった [29]。本コホートはこれらを裏付ける結果となったが、喫煙に関しては 267 例中有効データが 165 例と欠損データが多いことも考慮する必要がある。

4-4 予後調査の手法—アンケート質問紙法の妥当性と限界—

表 3 に示す通り、従来の IgA 腎症コホート研究の大半が、医療機関のカルテや、複数の医療機関からなるデータベースから腎予後を調査していた。そこには通院脱落した患者群はカルテには含まれることがない。過去の研究でも、相当数の患者が打ち切り、脱落例が含まれ、(D'Amico の報告では、10 年後の追跡率は 28.2%であった [16]) 軽症

例が含まれないと考えられる。2009年に本邦の Goto らが IgA 腎症予後調査のため、対象患者 2,283 例に対し転医先の 97 施設へ調査票を送付した[22]。アンケート返送率は 80%と高値だったが送付先は医療機関に限定され、未通院の患者を調査していなかった。そこで、医療機関の紹介をされずに通院中断した患者全員に対してもアンケート調査を行い追跡することとした。

表 8 に一般的なアンケート調査法の例を示す[30]。質問紙法以外にも、面接官が直接出向いて調査を行う面接調査法、対象者を特定の場所に集めて行う集合調査法、直接電話をかける電話調査法、また最近ではインターネットを用いた調査法も存在する。本研究では、安価で広範囲の患者に施行しやすい質問紙法を選択した。質問法のデメリットとしては、一人暮らしの学生や引っ越しの多い患者にアプローチしにくい標本誤差 (sampling error)が生じやすいこと、回答の記入漏れやデータ欠損が多いこと、予後良好な患者からの返答数が多くなりやすい返答バイアスが生じやすいことが挙げられる。対策として、当研究では質問紙を簡便にして答えやすいよう工夫し、また他医療機関への通院・生存確認をまず行い、自宅への質問紙送付を極力最小限にとどめるように努めた。表 9 にコホートの情報収集方法をまとめた。大学病院の病歴カルテから調査した群・他医療機関に問い合わせた群・自宅へ質問紙を郵送した群の生検時の臨床的背景(性別・年齢・eGFR・1日尿タンパク量・BMI等)には統計学的に有意差はなかったものの、腎死は大学カルテ群で 31.7%、他医療機関への問い合わせ群で 15.4%、自宅への郵

送群0%で大きな開きがみられた。これらは質問紙法の返答バイアスとも解釈できるが、一方でカルテのみを調査した先行研究では非通院の軽症群の予後が抜け落ちていたとも考えられる。本研究での自宅への質問紙回収率は17.1%であり、回収率を上げると更に予後が改善するかもしれない。なお、自宅への質問紙郵送群の占める割合は全体の5%以下であった。

4-5 先行研究との比較

本研究では10年腎生存率が83.6%でD'Amico[16]やKoyama[15]の85%、Moriyama[25]の84.3%とほぼ同じである一方、20年腎生存率が72.5%であり、Koyamaの61%、Moriyamaの66.6%と比較してやや改善している。その理由としては以下が考えられる。

既出のD'Amicoの10年追跡率は28.2%、Moriyamaの10年追跡率は31.8%と、Kaplan-Meier法の打ち切り例が多いが、本研究は追跡率を、10年後が61.7%、20年後が27.3%と、脱落例を比較的少なく抑えている。一般的にKaplan-Meier法では脱落例が多いほど信頼性・精度が低下することが知られている。他医療機関への問い合わせや自宅への郵送法により、脱落例を抑え、結果的に予後良好な患者をとりこむことができたため、腎予後（特に20年腎生存率）が改善した可能性が考えられる。

Koyama (調査期間 1985-1993 年), Moriyama (調査期間 1974-2011 年) に対して, 本研究の対象期間は 1985-2016 年である. その間の治療法の変遷について考察する. 本邦の IgA 腎症の治療法変遷を図 1 に示した. 初期は抗血小板薬・抗凝固薬が中心で保存的に加療されていた. 現在ではいずれも推奨グレード 2 C[6]であり, エビデンスに乏しく, 積極的に使用はされない. その後 1990 年代からまず少量~中等量経口副腎皮質ステロイドが使われ始めた. しかし, これも 2003 年に本邦の Katafuchi らは無作為抽出試験で長期間低用量副腎皮質ステロイド(プレドニゾン 20mg/日 2 年間かけて 5mg/日へ減量)がコントロール群と比較して腎予後を改善しないと報告した[9]. 当コホート, Koyama や Moriyama のコホートでも当時少量~中等量経口皮質ステロイドを選択しており, これらは腎予後に影響を与えていない可能性がある. 本研究の単変量解析でも経口副腎皮質ステロイドは腎死の関連因子にはならなかった.

90 年代からは RAS 阻害薬が導入されるようになった. RAS 阻害薬の CKD の尿タンパク減少効果は広く知られている. 2011 年, Sharma らが 2177 例を含む 4 つの無作為抽出試験をメタ解析し, RAS 阻害薬が非糖尿病の CKD stage 1-3 の患者の予後改善につながると報告した[31]. また, 2009 年に Cheng が 11 の無作為抽出試験のメタ解析を行った結果, RAS 阻害薬が IgA 腎症患者の尿タンパクを減少させたと報告した[32].

本研究の生検 1 年以内の RAS 阻害薬導入率は 23.6%であった. Koyama の報告では RAS 阻害薬の記載がないが, 年代的に導入は極少数であったと推測される[15].

Moriyama の報告では RAS 阻害薬使用は 28.9%であり，本研究と同程度であった[25].

Koyama の腎予後よりやや改善したのは，RAS 阻害薬の普及とも関連があるのかもしれない.

2006 年以前は日本の医療保険制度上，高血圧非合併患者に RAS 阻害薬を処方することができなかった. 今回の腎死関連因子の単変量解析では RAS 阻害薬投与の有無は腎予後に影響しなかったが，高血圧と交絡した可能性が考えられる.

なお，1993 年に本邦の Hotta らがステロイドパルス療法に口蓋扁桃摘出術（扁桃摘）を併用し，併用群において有意に3年後の尿所見緩解率が高いことを示した. その後2001年に症例数を増やしたコホートで更にその有効性を示した[10]. 2012年にLvらは500名以上の患者を対象とした9つの無作為抽出試験からシステマティックレビューを作成し，短期間高用量の副腎皮質ステロイド（プレドニゾロン>30mg/日あるいはステロイドパルス，投与期間≤12カ月）が低用量長期間ステロイド群（プレドニゾロン<30mg/日，投与期間>12カ月）よりも強く血清クレアチニン2倍化の発症抑制効果と尿蛋白減少効果を有すると報告した[33]. ここ最近では当院でもステロイドパルス療法を選択する症例も増加しており，今後の腎予後が更に改善することが期待される.

4-6 本研究の限界

本研究は生検後 1 年以内の治療内容について調査しており、その後の RAS 阻害薬や、複数回施行された腎生検、2 回目以上のステロイド治療などについては未調査である。前述の通り RAS 阻害薬が IgA 腎症に対し広く使用されるようになっており、現在では多数の患者が RAS 阻害薬を使用していると予想される。

また、本研究では腎病理や血尿の程度は未調査であるが、これらが治療方法や腎予後と交絡する可能性がある。

最後に、患者自宅への質問紙返答率は 17.1%であり、標本誤差や返答バイアスが生じ、脱落例の予後に影響を与えた可能性は否定できない。

5 結語

我々は、当院の病歴カルテの確認以外に他院への問い合わせ、患者自宅へ質問紙を送付することで、通院脱落例を含む IgA 腎症患者の長期の追跡を実現し、腎予後を調査することができた。

6 謝辞

研究の機会を与えて頂き、親身にご指導ご鞭撻賜りました筑波大学大学院人間総合科学研究科疾患制御医学専攻腎臓内科学分野 山縣邦弘先生，白井丈一先生，金子修三先生に心より感謝申し上げます。統計については東京慈恵会医科大学環境保健医学講座の須賀万智先生にも助言を頂きました。また，カルテや郵送などの手配をして頂いた腎臓内科学技術職員の須藤優子氏にも厚く御礼申し上げます。また，本研究は厚生労働省難治性疾患克服研究事業難治性腎疾患に対する調査研究の一環として実施されたものである。

7 参考文献

1. Berger J, Hinglais N. [Intercapillary deposits of IgA-IgG]. J Urol Nephrol (Paris) 1968;74(9):694-695
2. Wyatt RJ, Julian BA. IgA nephropathy. N Engl J Med 2013;368(25):2402-2414
3. 遠藤正之. IgA 腎症の疫学・症候・予後. 日腎会誌 2008; 50(4): 442-447
4. 横山仁, 杉山斉, 佐藤博. 腎臓病総合レジストリー(J-RBR/J-KDR)の経緯と展望. 日腎会誌 2017; 59(7): 1042-1048
5. IgA 腎症診療指針 第3版 日腎会誌 2011; 53(2):123-135
6. エビデンスに基づく IgA 腎症ガイドライン 2017 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等政策研究事業 (難治性疾患政策研究事業) 難治性腎疾患に関する調査研究班 東京医学社
7. Working group of the international IgA nephropathy network and the renal pathology society, Cattran DC, Coppo R, et al. The Oxford classification of IgA nephropathy: rationale, clinicopathological correlations, and classification. Kidney Int 2009; 76(5):534-545
8. Kobayashi Y, Fujii K, Hiki Y, et al. Steroid therapy in IgA nephropathy. A prospective pilot study in moderate proteinuric cases. O J Med 1986;61(234):935-

9. Katafuchi R, Ikeda K, Mizumasa T et al. Controlled, prospective trial of steroid treatment in IgA nephropathy: a limitation of low-dose prednisolone therapy. *Am J Kidney Dis*. 2003; 41(5):972-83
10. Hotta O, Miyazaki M, Furuta T et al. Tonsillectomy and steroid pulse therapy significantly impact on clinical remission in patients with IgA nephropathy. *Am J Kidney Dis* 2001;38(4): 736-743
11. Floege J, Barbour SJ, Cattran DC et al. Management and treatment of glomerular diseases (part1): conclusions from a kidney disease: Improving global outcomes (KDIGO) controversies conference. *Kidney Int* 2019;95(2):268-280
12. Lv J, Zhang H, Wong MG et al. Effect of oral methylprednisolone on clinical outcomes in patients with IgA nephropathy. The TESTING randomized clinical trial. *JAMA* 2017;318(5):432-442
13. Rauen T, Eitner F, Fitzner C et al. Intensive supportive care plus immunosuppression in IgA nephropathy. *N Engl Med* 2015;373(23):2225-2236
14. D'Amico G, Minetti L, Ponticelli C, et al. Prognostic indicators in idiopathic IgA mesangial nephropathy. *Q J Med* 1986;59(228):363-378
15. Koyama A, Igarashi M, Kobayashi M. Natural history and risk factors for

immunoglobulin A nephropathy in Japan. Research Group on Progressive Renal Diseases. Am J Kidney Dis 1997;29(4):526-532

16. D'Amico G, Barbiano G, Imbasciati E et al. Idiopathic IgA mesangial nephropathy: natural history. Contr Nephrol 1984;40:208-213

17. Chacko B, John GT, Neelakantan N, et al. Presentation, prognosis and outcome of IgA nephropathy in Indian adults. Nephrology 2005;10(5):496-503

18. がん登録等の推進に関する法律（平成 25 年法律第 111 号）

19. Matsuo S, Imai E, Horio M, et al. Revised equations for estimated GFR from serum creatinine in Japan. Am J Kidney Dis 2009;53(6):982-992

20. Usui J, Yamagata K, Kai H et al. Heterogeneity of prognosis in adult IgA nephropathy, especially with mild proteinuria or mild histological features. Intern Med 2001; 40(8):697-702

21. Geddes CC, Rauta V, Gronhagen-Riska C, et al. A tricontinental view of IgA nephropathy. Nephrol Dial Transplant 2003;18(8):1541-1548

22. Goto M, Wakai K, Kawamura T, et al. A scoring system to predict renal outcome in IgA nephropathy: a nationwide 10-year prospective cohort study. Nephrol Dial Transplant 2009;24(10):3068-3074

23. Le W, Liang S, Hu Y, et al. Long-term renal survival and related risk

factors in patients with IgA nephropathy: results from a cohort of 1155 cases in a Chinese adult population. *Nephrol Dial Transplant* 2012;27(4):1479-1485

24. Lee H, Kim DK, Oh KH, et al. Mortality of IgA nephropathy patients: a single center experience over 30 years. *PLoS One* 2012;7(12):e51225

25. Moriyama T, Tanaka K, Iwasaki C, et al. Prognosis in IgA nephropathy: 30-year analysis of 1,012 patients at a single center in Japan. *PLoS One* 2014;9(3):e91756

26. Wakai K, Kawamura T, Endoh M, et al. A scoring system to predict renal outcome in IgA nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 2006;21:2800-2808

27. Berthoux F, Mohey H, Laurent B, et al. Predicting the risk for dialysis or death in IgA nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2011;22:752-761

28. Yamamoto R, Nagasawa Y, Shoji T et al. Cigarette smoking and progression of IgA nephropathy. *Am J Kidney Dis* 2010;56:313-24

29. Orth SR, Stockmann A, Conradt C. Smoking as a risk factor for end-stage renal failure in men with primary renal disease. *Kidney Int* 1998;54(3):926-931

30. 康永秀生, 井出博生, 今村知明ら. インターネット・アンケートを利用した医学研究 本邦における現状. *日本公衆衛生誌* 2006;53(1):40-50

31. Sharma P, Blackburn RC, Parke CL, et al. Angiotensin-converting

enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers for adults with early (stage 1 to 3) non-diabetic chronic kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2011(10):CD007751

32. Cheng J, Zhang W, Zhang XH, et al. ACEI/ARB therapy for IgA nephropathy: a meta analysis of randomised controlled trials. *Int J Clin Pract* 2009;63(6):880-888

33. Lv J, Xu D, Perkovic V et al. Corticosteroid therapy in IgA nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2012; 23(6):1108-1116

8 図表

表1 IgA腎症の診断基準[5]

・尿検査

- a) 必発所見；持続的顕微鏡的血尿
- b) 頻発所見；間欠的または持続的血尿
- c) 偶発所見；肉眼的血尿

・血液検査

- a) 必発所見：なし
- b) 頻発所見：成人で血清 IgA 315mg/dl 以上

・腎生検

- a) 光学顕微鏡：巣状分節性からびまん性全節性までのメサンギウム増殖性変化が主体だが、半月体 分節性硬化 全節性硬化など多彩な病変
- b) 蛍光抗体法：びまん性にメサンギウム領域を主体とする IgA の顆粒状沈着
- c) 電子顕微鏡；メサンギウム基質内，特にパラメサンギウム領域を中心とする高電子密度物質の沈着

尿所見 a) b) 血液検査 b)があれば本症の可能性が高い

確定診断の唯一の方法は腎生検である

表2 エビデンスに基づくIgA腎症診療ガイドラインより

組織学的重症度分類	臨床的重症度	腎予後と関連する病変のある糸球体数	急性病変のみ	急性+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

臨床的重症度分類	臨床的重症度	尿蛋白(g/日)	eGFR(mL/min/1.73m ²)
	C-Grade I	<0.5	-
	C-Grade II	0.5 ≦	60 ≦
	C-Grade III	0.5 ≦	<60

IgA腎症患者の透析導入リスクの層別化

	H-Grade I	H-Grade II	H-Grade III+IV
C-Grade I	Low	mediate	High
C-Grade II	Mediate	mediate	High
C-Grade III	High	High	Very high

eGFR: 推定糸球体濾過量 estimated glomerular filtration rate

エビデンスに基づくIgA腎症診療ガイドライン2017より

表3 過去のIgA腎症の長期予後の報告

Author (year)	Nation	Patient's number	No. of institutes	5-yr renal prognosis	10-yr prognosis	20-yr prognosis	follow up period	survey method	follow up rate	Follow-up period (average, years)	ESRD relating factor
D'Amico (1986)	Italy	365	3	NA	85	NA	1965-1982	by medical record	10yr 28.2% 16yr 7.9%	5	UP>1g/day
Koyama (1997)	Japan	335	52	96	85	61	1985-1993	by medical record	NA	11.8	s-Cr>1.4, UP>+
Usui (2001)	Japan	735	3	92	76.4	NA	1977-2001	by medical record	NA	6.7	
Geddes(2003)	UK	112	2	NA	63.9	NA	1977-1995	from published data	10yr 30.3%	7.1	
	Finland	204	1	NA	95.7	NA	1980-1995	from medical record	10yr 53.4%	10.2	
	Australia	121	NA	NA	87	NA	1959-1993	from published data	10yr 23.1%	6.1	
	Canada	274	NA	NA	61.6	NA	1963-1997	from database*2	10yr 15.0%	4.4	
Chacko (2005)	India	478	1	55	33	NA	1994-2003	by medical record	10yr 1%	5.1	HTN, nephrotic proteinuria
Goto(2009)	Japan	2283	97	NA	85	NA	1995-2005	by mail survey to hospitals	10yr 30.9%	7.3	male, <30yrs, HTN, UP, lower eGFR
Le (2012)	China	1,155	*1	NA	83	64	1989-2005	from database	NA	5.4	
Lee (2012)	Korea	1,364	1	NA	82	70.8	1979-2008	from database*3	10yr 39.7% 20yr 18.5%	10.2	eGFR<60, HTN, UP>1g
Moriyama (2014)	Japan	1012*4	1	NA	84.3	66.6	1974-2011	by medical record	10yr 31.8% 20yr 7.4%	7.9	higher proteinuria, lower eGFR, higher UA
Present study (2019)	Japan	267	1	93.4	83.6	72.5	1985-2004	by medical record+mail survey	10yr 61.7% 20yr 27.3%	13.8	lower eGFR, HTN, smoking

NA: not available

*1: Nanjing Glomerulonephritis Registry

*2: the Toronto Metro Glomerulonephritis Registry

*3: the Korean National Statistical Office (KNSO) and the Korea ESRD registry

*4: include diabetic mellitus, cancer

表4 コホート患者全体の特徴

	Total patients
number	267
gender male(number, %)	159, 59.6
age (years old)	37.7±13.1
eGFR (mL/min/1.73m ²)	69.7±25.6
Urinary protein (g/day)	1.3±1.1
History of hypertension (number, %)	90, 34.7
Body mass index	23.4±3.5
History of smoking (number,%)	67, 40.6
Anti-platelet drugs (number,%)	231, 86.8
Anti-coagulants (number,%)	67, 25.1
Oral steroid (number,%)	109, 40.9
Steroid pulse (number,%)	7, 5.3
Tonsillectomy (number,%)	13, 9.8
RAS-inhibitor (number,%)	63, 23.6
Follow-up duration without mail-survey (years)	9.2±8.5
Follow-up duration with mail-survey (years)	13.9±8.9
Renal death without mail-survey (number, %)	52, 19.4
Renal death with mail-survey (number, %)	66, 24.7

数値は例数, 平均値±標準偏差

略語 eGFR, estimated glomerular filtration rate: 推定糸球体濾過率, RAS-

inhibitor, renin-angiotensin-system inhibitor

表 5 腎死関連因子の単変量・多変量解析

	number	Univariate			Multivariate		
		hazard ratio	95%CI	p value	hazard ratio	95%CI	p value
sex							
male	159	1.0(Reference)					
female	108	0.6	0.4-1.0	0.06			
age							
20-39	155	1.0(Reference)			1.0(Reference)		
40-59	92	2.08	1.3-3.5	0.04	0.79	0.4-1.4	0.33
60<	20	1.69	0.6-4.9	0.34	0.48	0.2-1.4	0.2
eGFR (mL/min/1.73m ²)							
>60	170	1.0(Reference)			1.0 (Reference)		
45-60	39	3.64	1.7-7.7	0.01	3.33	1.4-7.8	0.06
30-45	43	9.62	5.1-18.1	<0.001	5.43	2.3-12.5	<0.001
<30	14	25.8	11.7-57.1	<0.001	18.32	6.9-48.6	<0.001
Urinary protein (g/day)							
<0.5	80	1.0 (Reference)			1.0 (Reference)		
0.5-1	70	2.13	0.9-5.0	0.085	1.24	0.5-3.2	0.65
>1	116	4.21	2.0-9.0	<0.01	1.51	0.6-3.7	0.37
History of hypertension							
no	169	1.0 (Reference)			1.0 (Reference)		
yes	90	3.2	1.9-5.3	<0.01	1.9	1.0-3.5	0.04
History of smoking							
no	98	1.0 (Reference)			1.0(Reference)		
yes	67	2.1	1.1-3.9	0.03	2.1	1.1-4.0	0.03
Oral steroid							
no	144	1.0 (Reference)			1.0(Reference)		
yes	109	1.8	1.1-2.9	0.02	1.02	0.6-1.8	0.91
RAS-inhibitor							
no	184	1.0 (Reference)					
yes	63	1.3	0.7-2.2	0.37			
Anti-platelet drug							
no	24	1.0 (Reference)					
yes	231	1.24	0.5-3.1	0.63			
Anti-coagulants							
no	189	1.0 (Reference)			1.0 (Reference)		
yes	67	2.9	1.8-4.7	<0.01	1.34	0.8-2.3	0.3

略語 ; CI, confidence interval 信頼区間; eGFR, estimated glomerular filtration rate:

推定糸球体濾過率 ; BMI, body mass index; RAS-inhibitor, renin-angiotensin-system

inhibitor

表6 過去の腎死関連因子の報告（後ろ向き研究）

Author (year)	ESRD relating factor
D'Amico (1986)	UP>1g/day
Koyama (1997)	s-Cr>1.4, UP>+
Chacko (2005)	HTN, nephrotic proteinuria
Goto(2009)	male, <30yrs, HTN, UP, lower eGFR
Lee (2012)	eGFR<60, HTN, UP>1g
Moriyama (2014)	higher proteinuria, lower eGFR, higher UA
Present study (2019)	lower eGFR, HTN, smoking

表7 過去の腎死関連因子の報告（前向き研究）

Author(year)	follow up period	ESRD predicting factor
Wakai (2006)	12.8yrs	systolic HTN, hyperproteinuria, hypoproteinaemia, azotaemia
Berthoux (2011)	13yrs	HTN, UP>1g/d

略語；ESRD, end stage renal disease: 末期腎不全；UP, urinary protein: 尿タンパク；

HTN, hypertension: 高血圧；eGFR, estimated glomerular filtration rate: 推定糸球体

濾過率；UA, uric acid: 尿酸

表8 アンケート調査方法

	質問紙法	面接調査法	集合調査法	電話調査法	インターネット調査法
アクセス	郵送	調査員の訪問	調査場所へ被調査者の集合	電話	インターネット
回答記入者	被調査者	調査員	被調査者	調査員	被調査者
本人確認	不可能	可能	可能	可能	ある程度可能
複雑な質問	やや困難	可能	可能	不可能	やや困難
回収率	低い	高い	高い	高い	計測不能
調査に要する時間	長い	長い	やや短い	短い	極めて短い
調査費用	少ない	多い	少ない	少ない	少ない

質問紙法の長所

広範囲の患者に施行しやすい
安価である

短所

標本誤差(sampling error)を生じやすい
回答の記入漏れ・欠損値が多い
返答バイアスが存在する

表9 腎予後調査のアプローチ方法

	大学病歴から	他医療機関から	自宅送付から	p value
number	164	91	12	
gender male(number, %)	100, 61	55, 60.4	4, 33.3	0.17
age (years old)	37.8±12.4	38.1±14.7	33.9±10.3	0.58
eGFR (mL/min/1.73m ²)	69.0±26.1	70.7±26.1	72.9±15.1	0.79
Urinary protein (g/day)	1.29±1.1	1.23±1.2	0.87±0.7	0.43
History of hypertension (number, %)	62, 37.8	27, 31.0	1, 8.3	0.17
Body mass index	23.5±3.5	23.4±3.4	23.2±4.3	0.97
History of smoking (number, %)	50, 30.5	16, 17.6	1, 8.3	0.04
Anti-platelet drugs (number, %)	145, 88.4	76, 85.4	10, 83.3	0.12
Anti-coagulants (number, %)	45, 27.4	19, 21.3	3, 25.0	0.51
Oral steroid (number, %)	77, 47	28, 30.3	4, 33.0	0.13
Steroid pulse (number, %)	5, 3.0	1, 1.1	1, 8.3	0.29
Tonsillectomy (number, %)	11, 6.7	1, 1.1	1, 8.3	0.12
RAS-inhibitor (number, %)	46, 28.0	16, 17.6	1, 8.3	0.08
Renal death (number, %)	52, 31.7	14, 15.4	0	<0.01
the response rate(%)	100	90	17.1	

略語; eGFR, estimated glomerular filtration rate: 推定糸球体濾過率; RAS-inhibitor,

renin-angiotensin-system inhibitor

図1 本邦でのIgA腎症の治療法の変遷

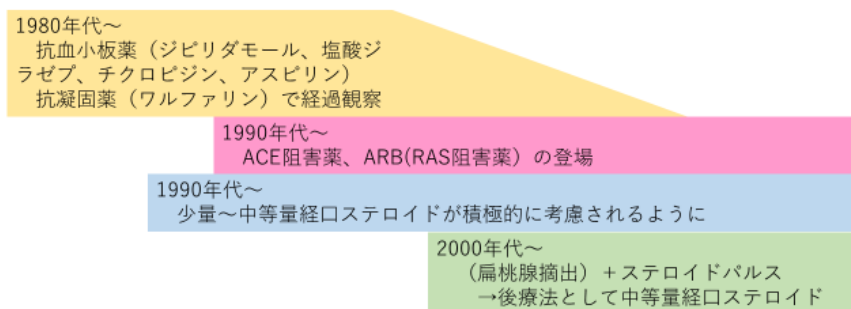


図2 調査票質問項目 収集の流れ

- 現在血液透析・腹膜透析・腎移植を受けているか
➤ (その場合は) 開始日時
 - (亡くなっている場合) 死亡日
 - (病院送付の場合) 最終通院日、転医先
- ➔ 左記の項目に“はい”と答えた場合、Renal Death とした

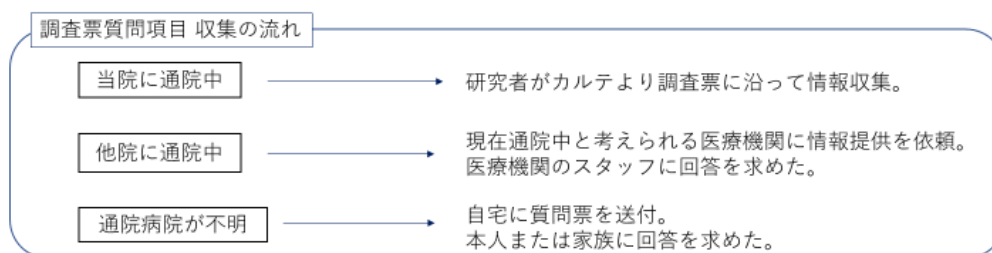


図3 患者選定の流れ

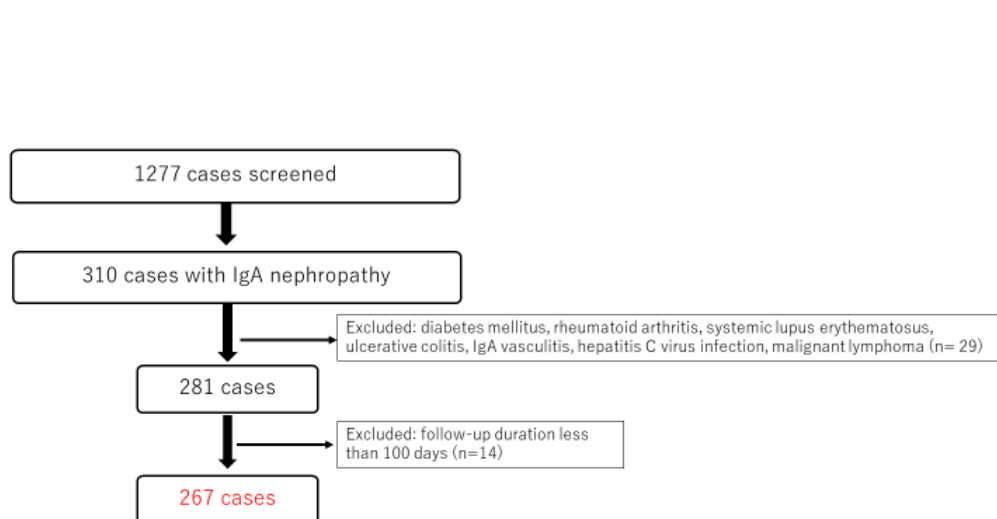
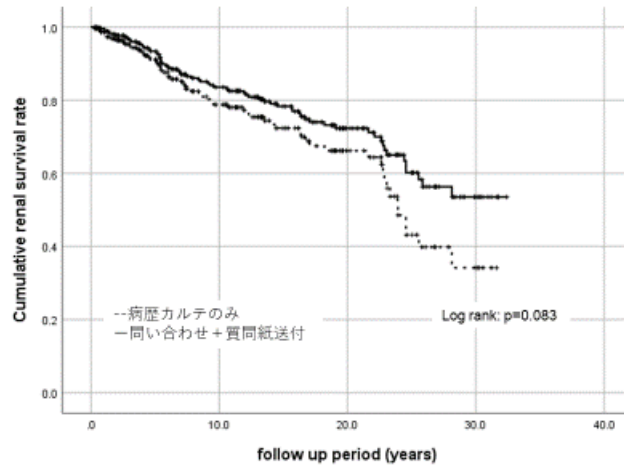


図4 質問紙送付前後での追跡腎予後の変化



	year	5	10	15	20	25	30
病歴カルテのみ	N	179	116	72	41	17	5
	%	90.9	78.5	70.2	63.6	48.9	40
他院へ問い合わせ +患者宅へ質問紙送付	N	213	165	117	73	36	10
	%	93.4	83.6	78.4	72.5	60.4	53.7