

IgA 腎症患者の予後調査 — 4 年間の追跡成績 —

若井 建志、玉腰 暁子、林 櫻松、中山 登志子、
大野 良之（名古屋大学医学部・予防医学）、
川村 孝（京都大学・保健管理センター）、
遠藤 正之、堺 秀人（東海大学医学部・腎代謝内科）

要 約

IgA 腎症の腎機能予後とその予知要因を検討することを目的に、1995 年の全国疫学調査で把握された患者の一部について追跡調査を実施した。調査は関係診療科への郵送法で 1997 年と 1999 年に行い（回収率は各 82.5%、91.6%）必要な予後情報が得られた 2,236 例（平均観察期間 39.4 ヶ月）を分析対象とした。登録時点ですでに腎機能低下を示している患者の 4 年累積透析導入率は高く、血清クレアチニン値が 1.26-1.67 mg/dl の場合でも 13.1%に達した。比例ハザードモデルによる多変量解析の結果、女性、収縮期血圧高値、高度蛋白尿、血清総蛋白低値、血清クレアチニン値の逆数が低値、グレードの高い初回腎生検所見が、慢性透析療法導入の独立した危険因子として認められた。また共分散分析を用いた多変量解析では、男性、高度蛋白尿、血清総蛋白低値、血清クレアチニン値の逆数低値、グレードの高い初回腎生検所見が血清クレアチニン値逆数の低下率と正かつ独立に関連していた。治療については、Ca 拮抗薬の投与を受けていた患者で、他の予後要因を調整しても有意に高い透析導入リスクが認められた。

キーワード： IgA 腎症、全国疫学調査、予後調査、末期腎不全、血清クレアチニン

目 的

IgA 腎症患者の一部は慢性透析療法を必要とする末期腎不全に進行することが知られており、10 年間の腎生存率は 77-94%と報告されている^{1,2)}。したがって本症の予後、とくに腎機能予後を早期の段階で予測することは、治療方針決定の上できわめて重要である。そこで IgA 腎症の腎機能予後とその予知要因を検討するため、全国疫学調査で把握された患者の予後調査を実施している。昨年度までに 2 年間の追跡成績を報告したが^{3,4)}、より長期の予後とその規定因子を検討するため、期間を延長して追跡調査を実施した。本調査は厚生省特定

疾患進行性腎障害調査研究班（堺 秀人班長）と共同で実施したものである。

対象と方法

1. 対象患者、調査方法

1995 年に実施した IgA 腎症全国疫学調査の第二次調査では、5,436 例の回答が得られた⁵⁾。このうち、不適格例、重複例、第二次調査時点までの死亡例を除外し、さらに調査効率や回答する医師の負担を考慮して、調査を依頼する診療科を上記第二次調査で 10 人以上の患者を報告した科に限定するとともに、50 人以上の患者を報告した診療科については 1 診療科につき 50 人

を無作為抽出した。この結果、最終的に3,409例が予後調査ファイルに登録され、1997年5月に第1回の追跡調査を実施した³⁾(必要な情報に不備のあった症例については、1998年7月に追加調査を実施⁴⁾)。

この予後調査で回答のあった2,814例(回収率82.5%)のうち、全国調査時点(登録時点)の血清クレアチニン値が不明の322例、生年月日不明の3例、1994年末までの死亡例1例、同年末までの慢性透析療法導入例36例を除外し、2,452例を最終的な追跡対象症例とした。今回はこれまでに死亡(4例)または透析導入(98例)が報告されている症例を除いた2,350例を対象に、第2回の予後調査を1999年8月より実施した。予後調査は担当診療科への患者個人票の郵送により行い、透析導入や死亡の有無、血清クレアチニン値などの情報を収集した。回答がない場合には最大3回まで、郵便、ファックスおよび電話による再依頼を行った。

2. 統計学的解析

結果の解析にあたっては、全国調査時点以降の慢性透析療法導入、および全国調査時点から最近の検査時点までにおける血清クレアチニン値逆数の低下率(／年)を腎機能予後の指標とし、これと全国調査時の所見(腎生検については初回生検時)および治療との関連を検討した。血清クレアチニン値の逆数を腎機能の指標としたのは、腎の糸球体濾過量が近似的には血清クレアチニン値に反比例することが知られているからである⁵⁾。腎生検所見の分類については進行性腎障害調査研究班の分類を用いた⁶⁾。

透析導入リスクについての検討では、透析導入、死亡または最終予後確認時点を追跡終了時点とし、比例ハザードモデルを用いて、全国調査時の所見による群別のハザード比を算出した(多変量解析では各要因と年齢を調整)。同時に各群の4年累積透析導入率をKaplan-Meier法により求めた。血清クレアチニン値逆数の低下率(／年)についての検討では、群別に低下率の平均値を計算し、多変量解析では共分散分析を用いて各要因および年齢を調整した平均値を算出した。治療については、5グループ

の薬剤による治療(予後調査時点以前)の有無と慢性透析療法導入リスクとの関連を他の要因と同様に検討し、多変量解析では透析導入リスクと独立に関連していた要因を調整した。

結果

1999年11月までに2,153例分の予後調査票が返送され(回収率91.6%)、追跡データの更新が可能であった。追跡対象症例2,452例のうち、透析導入の有無または最終予後確認時点が不明の216例を除く2,236例を分析対象とした。平均観察期間は39.4カ月であった。表1に分析対象症例の性年齢分布を示す。

表1 分析対象症例の性年齢分布

年齢	男		女		合計	
	N	%	N	%	N	%
0-4	0	0.0	1	0.1	1	0.0
5-9	22	2.0	12	1.0	34	1.5
10-14	110	10.1	64	5.6	174	7.8
15-19	162	14.8	149	13.0	311	13.9
20-24	116	10.6	153	13.4	269	12.0
25-29	90	8.2	131	11.4	221	9.9
30-34	78	7.1	124	10.8	202	9.0
35-39	73	6.7	86	7.5	159	7.1
40-44	101	9.3	106	9.3	207	9.3
45-49	124	11.4	118	10.3	242	10.8
50-54	83	7.6	86	7.5	169	7.6
55-59	67	6.1	50	4.4	117	5.2
60-64	34	3.1	36	3.1	70	3.1
65-69	21	1.9	16	1.4	37	1.7
70-74	8	0.7	7	0.6	15	0.7
75-79	0	0.0	6	0.5	6	0.3
80-	2	0.2	0	0.0	2	0.1
合計	1091	100.0	1145	100.0	2236	100.0

1. 慢性透析療法導入リスクについての分析(表2)

1995年1月以降の新規透析導入が確認された症例は142例であった。透析導入なく死亡した症例は7例報告された。尿蛋白が(-)または(±)、血清クレアチニン値の逆数(1/(mg/dl))が0.80以上(血清クレアチニン値は1.25 mg/dl以下)、あるいは初回腎生検所見が予後良好群に分類された場合の4年累積透析導入率は低く、それぞれ0.3%、0.4%、0.6%であった。

表2 全国調査時（腎生検は初回時）の所見と慢性透析療法導入リスクとの関連

	観察 人年	導入 例数	4年累積導入率		単変量解析		多変量解析	
			%	95% CI	HR ^{a)}	95% CI	HR	95% CI
性別								
女	3815.8	51	4.7	3.4-6.1	1.00		1.00	
男	3530.0	91	9.4	7.5-11.4	1.92	1.37-2.71	0.57	0.36-0.91
						p=0.0002		p=0.018
初回腎生検の時期								
1994-1995	1531.9	18	4.5	2.4-6.6	1.00		1.00	
1992-1993	1916.2	37	6.8	4.5-9.1	1.65	0.94-2.90	0.85	0.42-1.74
1990-1991	1304.8	33	9.3	6.1-12.5	2.15	1.21-3.82	1.74	0.87-3.49
1988-1989	948.4	14	5.7	2.8-8.7	1.26	0.63-2.53	0.70	0.27-1.79
1987年以前	1505.8	39	9.2	6.4-12.1	2.21	1.26-3.86	0.92	0.45-1.91
						trend p=0.023		trend p=0.80
収縮期血圧 (mmHg)								
-119	2649.4	15	2.1	0.9-3.2	1.00		1.00	
120-139	2765.1	48	7.0	5.0-8.9	3.06	1.72-5.47	1.08	0.55-2.13
140-159	1112.3	44	13.5	9.6-17.4	6.96	3.87-12.5	1.07	0.53-2.15
160-	186.0	20	30.5	18.9-42.0	18.9	9.68-36.9	3.50	1.59-7.73
						trend p<0.0001		trend p=0.015
拡張期血圧 (mmHg)								
-69	2152.8	10	1.8	0.6-2.9	1.00			
70-79	1948.5	17	3.4	1.7-5.0	1.88	0.86-4.11		
80-89	1676.5	47	10.4	7.6-13.3	6.03	3.05-11.9		
90-99	725.0	42	19.5	14.0-25.1	12.4	6.25-24.8		
100-	205.8	11	17.1	7.4-26.8	11.5	4.88-27.1		
						trend p<0.0001		
尿蛋白								
(-), (±)	2671.7	2	0.3	0.0-0.8	1.00		1.00	
(+)	1780.8	13	2.8	1.2-4.4	9.74	2.20-43.2	2.17	0.46-10.3
(++)	1563.8	50	10.9	7.8-13.9	42.6	10.4-175	4.87	1.11-21.3
(+++)	1039.4	67	22.1	17.2-26.9	85.6	21.0-349	7.11	1.63-31.0
						trend p<0.0001		trend p<0.0001
尿潜血								
なし	1837.8	11	2.3	1.0-3.7	1.00		1.00	
赤血球 30/HPF未満	4012.6	100	8.8	7.0-10.5	4.16	2.23-7.76	5.24	2.29-12.0
赤血球 30/HPF以上	1198.8	20	6.2	3.5-9.0	2.79	1.34-5.82	2.63	1.01-6.84
						trend p=0.005		trend p=0.11
血清総蛋白 (g/dl)								
7.5-	1428.8	4	1.0	0.0-1.9	1.00		1.00	
7.0-7.4	2445.2	30	4.3	2.7-6.0	4.40	1.55-12.5	2.19	0.63-7.57
6.5-6.9	2261.0	44	6.8	4.7-8.8	6.98	2.51-19.4	2.14	0.63-7.21
6.0-6.4	794.2	37	17.5	12.2-22.7	16.7	5.94-46.7	3.06	0.90-10.4
<5.9	227.3	22	30.7	19.9-41.4	34.6	11.9-100	3.56	0.97-13.1
						trend p<0.0001		trend p=0.024

a) HR: hazard ratio.

表2 全国調査時（腎生検は初回時）の所見と慢性透析療法導入リスクとの関連（つづき）

	観察 人年	導入 例数	4年累積導入率		単変量解析		多変量解析	
			%	95% CI	HR ^{a)}	95% CI	HR	95% CI
血清アルブミン (g/dl)								
4.4-	2608.8	15	2.0	0.9-3.1	1.00			
4.2-4.3	1422.6	12	3.4	1.5-5.4	1.47	0.69-3.14		
4.0-4.1	1236.3	23	6.6	3.8-9.3	3.24	1.69-6.21		
3.8-3.9	739.7	27	13.4	8.5-18.3	6.33	3.37-11.9		
-3.7	723.8	53	24.6	18.7-30.6	12.7	7.18-22.6		
								trend p<0.0001
血清クレアチニン値の逆数 (1/(mg/dl)、かっこ内は血清クレアチニン値)								
0.80- (-1.25)	6188.3	9	0.4	0.0-0.7	1.00		1.00	
0.60-0.79 (1.26-1.67)	719.0	27	13.1	8.1-18.1	25.6	12.1-54.5	9.73	3.86-24.6
0.40-0.59 (1.68-2.50)	333.3	50	47.8	37.9-57.6	105	51.4-213	48.5	20.1-117
-0.39 (2.51-)	105.2	56	81.4	72.0-90.8	397	195-806	173	67.5-443
								trend p<0.0001
								trend p<0.0001
初回腎生検所見								
予後良好群	1624.0	4	0.6	0.0-1.4	1.00		1.00	
予後比較的良好群	2333.3	16	2.6	1.3-4.0	2.79	0.93-8.33	1.16	0.31-4.30
予後比較的不良群	2310.3	47	7.4	5.3-9.5	8.26	2.98-22.9	1.20	0.35-4.12
予後不良群	625.2	63	31.9	25.1-38.6	40.7	14.8-112	2.08	0.59-7.27
								trend p<0.0001
								trend p=0.046

a) HR: hazard ratio.

これに対し、血清クレアチニン値の逆数が低下している場合の4年累積透析導入率は高く、0.40未満（血清クレアチニン値 2.51 mg/dl以上）で81.4%、0.40≧0.59（同 1.68-2.50 mg/dl）で47.8%であり、0.60-0.79（同 1.26-1.67 mg/dl）の軽度の高窒素血症の場合にも13.1%に達した。初回腎生検所見が予後比較的良好群、予後比較的不良群、予後不良群に分類された場合の4年累積透析導入率はそれぞれ2.6%、7.4%、31.9%であった。

比例ハザードモデルによる単変量解析では、男性、初回腎生検の実施時点（歴年）が古い、収縮期／拡張期血圧高値、高度蛋白尿、血清総蛋白／アルブミン値低値、血清クレアチニン値逆数が低値（＝血清クレアチニン値高値）、グレードの高い初回腎生検所見、といった特性を持つ患者で透析導入リスクが高いことが示された。尿潜血については軽度の場合でとくにハザード比が高値で、赤血球30/HPF以上の高度の血

尿では30/HPF未満の場合よりもやや小さなハザード比を示した。多変量解析では、女性、収縮期血圧高値、高度蛋白尿、血清総蛋白低値、血清クレアチニン値の逆数が低値、およびグレードの高い初回腎生検所見、が独立の予後不良要因として挙げられた。尿潜血については、単変量解析と同様に軽度でハザード比が高かった。

2. 血清クレアチニン値逆数の低下率についての分析（表3）

分析対象は上記2,236例から、予後調査の血清クレアチニン値またはその検査時点で不備のある322例を除外した1,914例である。単変量解析では、男性、収縮期血圧高値、高度蛋白尿、血清総蛋白／アルブミン値が低値、およびグレードの高い初回腎生検所見、といった特性が血清クレアチニン値逆数の低下率と正の関連を示した。拡張期血圧と血清クレアチニン値の逆数については、低値でも高値でも低下率が上昇す

表3 全国調査時（腎生検は初回時）の所見と血清クレアチニン値逆数の低下率（1/(mg/dl)/年、負の値は上昇）との関連

	N	単変量解析	多変量解析
		平均値±SE	調整済平均値±SE
性別			
女	991	-0.0020±0.0062	0.0422±0.0149
男	923	0.0346±0.0065	0.0698±0.0137
		p<0.0001	p=0.010
初回腎生検の時期			
1994-1995	412	0.0080±0.0097	0.0466±0.0165
1992-1993	498	0.0270±0.0088	0.0609±0.0162
1990-1991	335	0.0120±0.0108	0.0496±0.0169
1988-1989	245	0.0363±0.0126	0.0818±0.0186
1987年以前	388	0.0040±0.0100	0.0411±0.0163
		trend p=0.81	trend p=0.94
収縮期血圧 (mmHg)			
-99	92	0.0058±0.0201	0.0474±0.0248
100-119	582	0.0128±0.0080	0.0479±0.0148
120-139	726	0.0137±0.0071	0.0444±0.0137
140-159	301	0.0326±0.0111	0.0523±0.0167
160-	54	0.0652±0.0262	0.0879±0.0293
		trend p=0.041	trend p=0.47
拡張期血圧 (mmHg)			
-69	545	0.0156±0.0082	
70-79	502	0.0059±0.0086	
80-89	451	0.0179±0.0091	
90-99	200	0.0409±0.0136	
100-	56	0.0581±0.0257	
		trend p=0.054	
尿蛋白			
(-)	456	-0.0127±0.0092	0.0363±0.0173
(±)	227	0.0073±0.0130	0.0580±0.0196
(+)	461	0.0072±0.0091	0.0451±0.0163
(++)	415	0.0337±0.0096	0.0573±0.0160
(+++)	277	0.0571±0.0118	0.0832±0.0168
		trend p<0.0001	trend p=0.036
尿潜血			
なし	473	0.0055±0.0091	0.0562±0.0162
赤血球 30/HPF未満	1054	0.0232±0.0061	0.0700±0.0135
赤血球 30/HPF以上	310	-0.0049±0.0113	0.0417±0.0175
		trend p=0.74	trend p=0.52
血清総蛋白 (g/dl)			
7.5-	361	-0.0128±0.0103	0.0325±0.0167
7.0-7.4	637	-0.0027±0.0078	0.0364±0.0145
6.5-6.9	591	0.0353±0.0081	0.0616±0.0142
6.0-6.4	213	0.0531±0.0134	0.0702±0.0180
-5.9	59	0.0968±0.0255	0.0792±0.0316
		trend p<0.0001	trend p=0.007

表3 全国調査時（腎生検は初回時）の所見と血清クレアチニン値逆数の低下率（1/(mg/dl)/年、負の値は上昇）との関連（つづき）

	N	単変量解析	多変量解析
		平均値±SE	調整済平均値±SE
血清アルブミン (g/dl)			
4.4-	670	0.0099±0.0075	
4.2-4.3	377	0.0097±0.0100	
4.0-4.1	312	-0.0029±0.0110	
3.8-3.9	205	0.0278±0.0136	
-3.7	186	0.0967±0.0143	
		trend p<0.0001	
血清クレアチニン値の逆数（1/(mg/dl)、かっこ内は血清クレアチニン値）			
1.00- (-1.00)	1371	0.0058±0.0053	0.0329±0.0117
0.80-0.99 (1.01-1.25)	225	-0.0109±0.0130	0.0002±0.0171
0.60-0.79 (1.26-1.67)	188	0.0481±0.0142	0.0240±0.0187
0.40-0.59 (1.68-2.50)	94	0.1148±0.0201	0.0983±0.0248
-0.39 (2.51-)	36	0.1266±0.0325	0.1246±0.0392
		trend p<0.0001	trend p=0.041
初回腎生検所見			
予後良好群	424	-0.0180±0.0096	0.0264±0.0173
予後比較的良好群	604	-0.0034±0.0080	0.0467±0.0160
予後比較的不良群	606	0.0394±0.0080	0.0759±0.0149
予後不良群	175	0.0734±0.0149	0.0749±0.0196
		trend p<0.0001	trend p=0.0006

るJ型の関連が認められた。登録時点の血清クレアチニン値の逆数が0.60未満（血清クレアチニン値は1.68 mg/dl以上）の場合、血清クレアチニン値逆数の低下率（1/(mg/dl)/年）の平均値は0.1を超えており、いったんクレアチニン値が上昇し始めると腎機能は急速に低下することが明らかになった。多変量解析では、男性、高度蛋白尿、血清総蛋白低値、血清クレアチニン値の逆数低値、グレードの高い初回腎生検所見、が独立の予後不良要因であることが示された。

3. 治療についての分析（表4）

単変量解析では抗血小板薬、ACE阻害剤、Ca拮抗薬による治療が慢性透析導入リスクと有意に関連していた。表2で独立の予後要因であった性、収縮期血圧、尿蛋白、尿潜血、血清総蛋白、血清クレアチニン値の逆数、および初回腎生検所見を調整した多変量解析では、Ca拮抗薬が有意な高リ

スクを示し（ハザード比 2.03、95%信頼区間 1.21 - 3.41）、抗血小板薬も有意ではないが同様の傾向であった（p=0.11）。

考 察

本予後調査の対象者は、全国疫学調査で把握されたIgA腎症患者から、調査効率や対象診療科の負担を考慮して抽出しており、また第1回予後調査で回答が得られなかった症例や必要な情報に不備のあった症例をかなり除外している。しかし、今回分析対象とした症例は、性年齢分布が全国調査での分布⁹⁾と類似していることから、全国調査で把握されたIgA腎症患者を比較的良好く代表していると考えられる。ただし、全国疫学調査では大規模病院の抽出率が高いことから、規模の大きな施設で治療されている患者が比較的多いことに留意すべきであろう。平均観察期間は39.4カ月とそれ

ほど長くはないが、これまでにない大規模な調査で種々の重症度の患者が対象として含まれていることから、腎機能予後とその規定因子を定量的に示すことは十分に可能と思われる。

臨床所見と慢性透析療法導入リスクとの関連についての分析では、従来から予後要因として指摘されている血圧、蛋白尿、血清総蛋白、血清クレアチニン値(2,8-10)が、それぞれ独立の透析導入予知因子であることが多変量解析で確認された。同時に初回腎生検の所見も独立の予後要因であり、約4年間の中期的な透析導入リスクを予測する上でも有用であることが示された。

血尿については、軽度(赤血球 30/HPF未満)の患者でハザード比が最も高く、より高度の場合には軽度の場合よりハザード比が低くなる傾向が認められた。この理由は不明であるが、「高度の血尿を伴う症例は比較的予後が良い」¹⁾とする臨床医の経験を裏付ける所見と考えられる。男性患者

は単変量解析では女性よりも高リスクとされたにもかかわらず、多変量解析ではむしろ低リスクとなった。表2の多変量解析から血清クレアチニン値の逆数を除外した場合には上記のようなリスクの逆転は生じないことから、男女の筋肉量の差によるクレアチニン産生量の違いが、単変量解析と多変量解析の相違をもたらしていると推察される。

血清クレアチニン値逆数の低下率を予後の指標とした場合でも、透析導入リスクの場合と類似した点が多かった。しかし血圧が独立の予知因子とはならないなど、やや異なる部分も認められた。血清クレアチニン値の変化は透析導入よりも早期の事象なので、血清クレアチニン値逆数の低下率を指標とすると、腎機能障害の初期でとくに重要な予後因子がより強く現れる可能性がある。

治療と透析導入リスクとの関連については、Ca拮抗薬が他の予後要因を調整した

表4 薬物治療の有無と慢性透析療法導入リスクとの関連

	観察 人年	導入 例数	4年累積導入率		単変量解析		多変量解析 ^{a)}		
			%	95% CI	HR ^{b)}	95% CI	HR	95% CI	
抗血小板薬	なし	1245.58	12	3.5	1.6-5.5	1.00		1.00	
	あり	5988.75	121	7.4	6.0-8.7	2.08	1.15-3.77 * ^{c)}	2.06	0.85-4.98
副腎皮質ステロイド	なし	4592.7	80	6.6	5.1-8.0	1.00		1.00	
	あり	2590.67	54	7.2	5.3-9.2	1.20	0.85-1.69	0.87	0.55-1.38
免疫抑制剤	なし	6382.25	110	6.3	5.1-7.5	1.00		1.00	
	あり	770.7	20	9.6	5.5-13.8	1.49	0.93-2.41 #	0.94	0.48-1.85
ACE阻害剤	なし	4958.67	67	4.9	3.7-6.1	1.00		1.00	
	あり	2171.67	64	10.7	8.1-13.3	2.17	1.54-3.06 ***	0.96	0.61-1.51
Ca拮抗薬	なし	5749.83	38	2.4	1.6-3.3	1.00		1.00	
	あり	1371.67	93	23.0	18.7-27.2	10.2	6.99-14.9 ***	2.03	1.21-3.41 **

a) 性、収縮期血圧、尿蛋白、尿潜血、血清総蛋白、血清クレアチニン値の逆数、初回腎生検所見(表2の多変量解析で慢性透析療法導入リスクと独立に関連していた要因)を調整

b) HR: hazard ratio.

c) #: p<0.10, *: p<0.05, **: p<0.01, ***: p<0.001.

後も有意に高いハザード比を示し、抗血小板薬も同様の傾向であった。慢性糸球体腎炎に合併する高血圧でしばしば投与されるACE阻害薬は、腎不全がある場合には慎重に投与しなくてはならないとされていることから、腎不全が進行した患者でCa拮抗薬が選択的に投与されているのかもしれない。また多変量解析で分析したものの、血圧の影響が完全に除去されていない可能性も否定はできない。抗血小板薬に関しても、大多数(82.3%)の患者に投与されていた薬剤であるだけに、投与を受けていない患者は元来軽症だったとも考えられる。しかしCa拮抗薬に関しては、腎に悪影響を及ぼす可能性が基礎実験や臨床研究で指摘されている¹¹⁾ことから、他の降圧剤と比較した臨床試験により、その有効性を厳格に評価する必要があると思われる。

今回の調査では蛋白尿が(-)または(±)、血清クレアチニン値が1.25 mg/dl以下、あるいは初回腎生検所見が予後良好群に分類されるといった段階であれば、少なくとも4年間では透析導入を必要とする可能性は低い(0.6%以下)ことが示された。一方、血清クレアチニン値が1.26 - 1.67 mg/dlという軽度の高窒素血症であっても、4年間の累積透析導入率は13.1%に及ぶこと、また血清クレアチニン値逆数の低下率を指標とした検討から明らかになったように、本症では腎不全が加速度的に進行する傾向があることから、IgA腎症では腎機能低下を示す前の対策がとくに重要であると考えられる。

今後はIgA腎症患者の多くを占める軽症例から、長期的に腎不全へと進行する症例がどの程度出現するのか、またそのような症例を早期に予知することは可能なのかどうかを、さらに数年間の追跡を実施した上で検討することが重要であると考えられる。

謝 辞

本予後調査の実施にあたり、回答をお寄せいただいた先生方にこの場を借りて深く御礼申し上げます。

文 献

- 1) Ibels LS, Györy AZ : IgA nephropathy : Analysis of the natural history, important factors in the progression of renal disease, and a review of the literature. *Medicine*, 1994 ; 73(2): 79-102.
- 2) Koyama A, Igarashi M, Kobayashi M, et al : Natural history and risk factors for immunoglobulin A nephropathy in Japan. *Am J Kidney Dis*, 1997 ; 29(4): 526-532.
- 3) 若井建志, 川村孝, 小嶋雅代, 他 : 全国調査で把握されたIgA腎症患者の予後調査. 厚生省特定疾患調査研究事業 特定疾患に関する疫学研究班平成9年度研究業績集, 1998 ; 119-125.
- 4) 若井建志, 川村孝, 玉腰暁子, 他 : IgA腎症患者の予後調査 - 2年間の追跡成績・最終報告 -. 厚生省特定疾患調査研究事業 特定疾患に関する疫学研究班平成10年度研究業績集, 1999 ; 161-169.
- 5) 千田雅代, 川村孝, 玉腰暁子, 他 : IgA腎症の全国疫学調査成績. 厚生省特定疾患難病の疫学調査研究班平成7年度業績集, 1996 ; 73-77.
- 6) 折田義正 : 腎・尿路系の疾患 - 総論 : 検査法. 杉本恒明, 小俣政男 (編), 内科学 (第6版). 朝倉書店, 東京, 1995 ; 1226-1234.
- 7) 厚生省特定疾患進行性腎障害調査研究班・IgA腎症分科会 : IgA腎症予後判定基準. 厚生省特定疾患進行性腎障害調査研究班平成4年度業績集, 1993 ; 4-5.
- 8) Frimat L, Briancon S, Hestin D, et al : IgA

- nephropathy: prognostic classification of end-stage renal failure. *L'Association des Nephrologues de l'Est. Nephrol Dial Transplant*, 1997 ; 12(12): 2569-2575.
- 9) Kang SW, Choi KH, Park JH, et al : Prognostic factors and renal survival rates in IgA nephropathy. *Yonsei Med J*, 1995 ; 36(1): 45-52.
- 10) Bailey RR, Lynn KL, Robson RA, et al : Long term follow up of patients with IgA nephropathy. *N Z Med J*, 1994 ; 107(976): 142-144.
- 11) Kloke HJ, Branten AJ, Huysmans FT, et al : Antihypertensive treatment of patients with proteinuric renal diseases: risks or benefits of calcium channel blockers? *Kidney Int*, 1998 ; 53(6): 1559-1573.

Prognosis and its predictors for IgA nephropathy: a four-year follow-up study

Wakai Kenji, Tamakoshi Akiko, Lin Yingsong, Nakayama Toshiko, Ohno Yoshiyuki (Department of Preventive Medicine, Nagoya University School of Medicine), Kawamura Takashi (Kyoto University Center for Student Health), Endoh Masayuki, Sakai Hideto (Department of Internal Medicine, Tokai University School of Medicine)

To elucidate predictors of renal function of patients with IgA nephropathy, we conducted a follow-up study in Japan. The subjects were selected from the patients identified in a nationwide epidemiological survey in 1995 (baseline). Information on their prognosis was obtained by mailing questionnaires to the relevant departments both in 1997 and 1999 (response rate: 82.5% and 91.6%, respectively). The analysis based on 2,236 cases (mean follow-up period: 39.4 months) revealed following major findings. (a) Patients with renal insufficiency at baseline were at a high risk of end-stage renal disease (ESRD): the four-year cumulative incidence of ESRD was as high as 13.1% even among those with mild azotemia (serum creatinine concentration [s-Cr]: 1.26-1.67 mg/dl). (b) Female sex, hypertension, proteinuria, hypoproteinemia, azotemia and high histological grade in initial biopsy were independent risk factors for ESRD in the multivariate analysis with proportional hazards models. (c) Yearly decline of 1/s-Cr was positively and independently associated with male sex, proteinuria, hypoproteinemia, azotemia and high histological grade in the multivariate analysis of covariance. (d) For pharmacological therapy, calcium channel blockers were related to an increased risk of ESRD even after adjustment for other prognostic factors.

VIII. 治療研究対象疾患の見直しに 関する調査研究の詳細分析

特定疾患治療研究事業対象疾患の 選定方法に関する検討

佐藤 俊哉（文部省統計数理研究所）
稲葉 裕、黒沢 美智子（順天堂大学医学部・衛生学）
高木 廣文（新潟大学医学部・保健学科）
大野 良之（名古屋大学医学部・予防医学）

要 約

1998年に特定疾患治療研究事業対象疾患選定方法の見直しの基礎資料を作成することを目的に、特定疾患調査研究事業対象疾患分科会長に実施した調査結果のまとめを行った。患者の立場、行政の立場、研究者の立場、という3つの異なった立場から各疾患の優先度を考えたところ、行政の立場からの優先度と治療研究事業対象疾患との間に関連が見られた。3つの立場ですべて優先度が高い疾患は32疾患であったが、そのうち治療研究事業の対象となっているのは20疾患（62.5%）であった。また3つの立場ですべて優先度が低い疾患であっても4疾患が治療研究事業対象となっていた。治療研究対象疾患の選定には複数の目的が混在するため、一つの基準だけで順位付けした結果を用いることには無理があり、複数の異なった観点から優先度を考え、それぞれの上位に入る疾患を実情に合わせて治療研究事業対象疾患として選定すべきだと考えられた。

キーワード: 特定疾患、治療研究事業、調査研究事業、難病対策の見直し

目 的

昨年度（1998年）、特定疾患調査研究事業対象疾患分科会長に実施した、治療研究事業対象疾患選定方法の見直しに関する調査結果のまとめを行う。

方 法

昨年度は、患者の立場、行政の立場、研究者の立場、という3つの異なった立場から各疾患の優先度を考えた。それぞれの立場で用いた項目、項目間の優先度の順は図1を参照。本年度も引き続き3つの立場から疾患ごとの優先度を評価するが、昨年度は患者の立場では「5年生存率」と「日常生活で介助が必要な患者の割合」、「就業

困難な患者の割合」と「専門医の数」、行政の立場では「5年生存率」と「治療法について」、を等しい優先度と考えたものの、実際に優先度を評価した際には一方を優先させていた。ここでは、「5年生存率」と「日常生活で介助が必要な患者の割合」、「就業困難な患者の割合」と「専門医の数」、「5年生存率」と「治療法について」について、それぞれの項目を同時に組み合わせた優先度を作成し（表1～3）、それにもとづいて患者の立場、行政の立場、研究者の立場からの優先度を考えることにする。

さらに、3つの立場で優先度が上位半数以上の疾患（優先度が高い）とそれ以下の疾患（優先度が低い）にわけ、治療研究事業対象となっているかどうかを検討する。

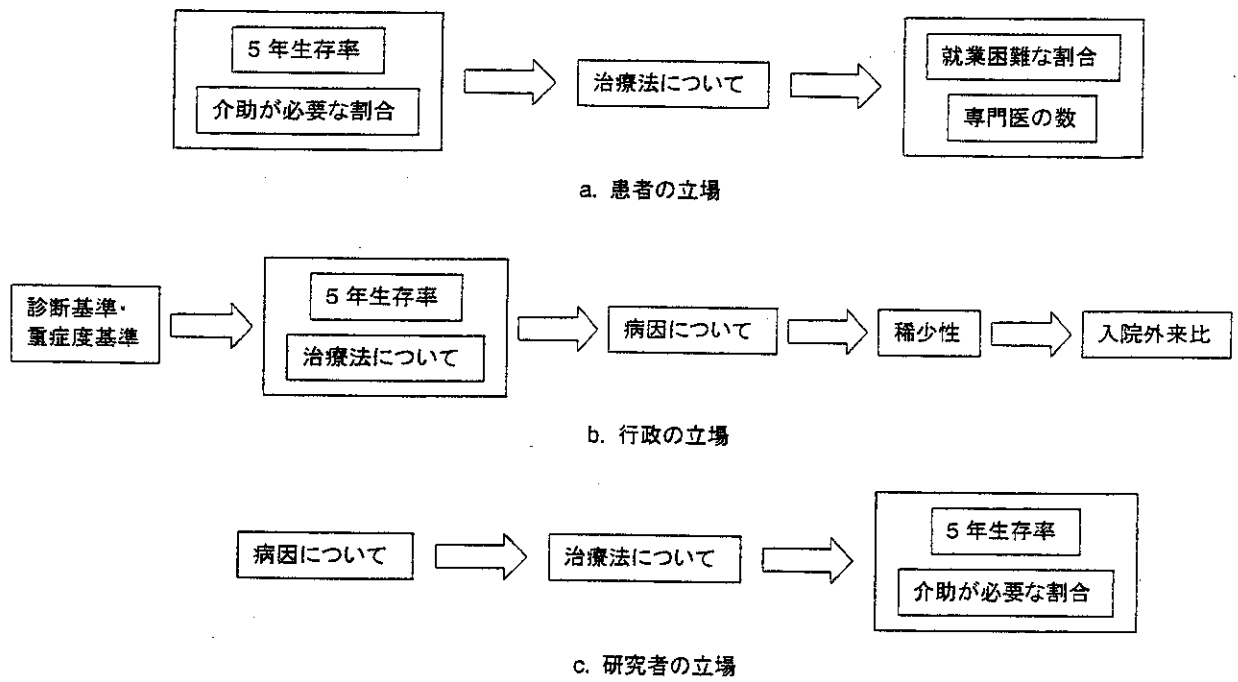


図 1. 異なった立場からの優先度の考え方
(左の項目ほど優先度が高い)

表 1. 「5 年生存率」と「日常生活で介助が必要な患者の割合」を組み合わせた優先度
(丸数字)

5 年生存率	日常生活で介助が必要な患者の割合			
	50%以上	50%未満	0%	無記入
50%未満	12 ①	4 ②	0	1 ⑤
50~80%	8 ②	17 ③	1 ③	0
80~100%	10 ②	51 ③	7 ④	2 ⑤
無記入	1 ⑤	0	0	4 ⑤

表 2. 「就業困難な患者の割合」と「専門医の数」を組み合わせた優先度(丸数字)

就業困難な患者	専門医の数					
	50人以下	1/大学病院	1/500床	1/200床	それ以上	無記入
70%以上	10 ①	16 ②	5 ②	0	0	0
30~70%	11 ③	7 ④	11 ④	1 ⑥	2 ⑥	0
0~30%	13 ⑤	15 ⑦	13 ⑦	4 ⑧	4 ⑧	0
無記入	0	1 ⑨	1 ⑨	0	0	4 ⑨

表 3. 「治療法について」と「5年生存率」を組み合わせた疾患数と優先度(丸数字)

治療法について	5年生存率			
	50%未満	50~80%	80~100%	無記入
なし	8 ①	8 ①	20 ④	2 ⑦
遅延	0 ②	2 ②	2 ⑤	2 ⑦
抑止	1 ②	1 ②	8 ⑤	0
やや改善	4 ③	12 ⑤	30 ⑥	1 ⑦
特異的	3 ③	3 ⑤	9 ⑥	0
無記入	1 ⑦	0	1 ⑦	0

結果と考察

優先度の評価に用いた項目と治療研究事業対象疾患であるかどうかの集計結果を表 4a, b にまとめた。

治療研究事業対象疾患は 44 疾患（1999 年 4 月）であるが、「強皮症、皮膚筋炎及び多発性筋炎」と「神経線維腫症」が、調査研究事業対象疾患としては「強皮症」、「多発性筋炎・皮膚筋炎」、「神経線維腫症Ⅰ型（レックリングハウゼン）」、「神経線維腫症Ⅱ型」と別れているので、集計上は 46 疾患とした。

治療研究事業対象疾患と明らかな関連がみられたのは、「診断基準、重症度基準（表 4b）」のみであった。

患者の立場、行政の立場、研究者の立場から優先度を評価する際、以下の項目はカテゴリをまとめた（先に挙げたカテゴリの優先度が高い）。まず「稀少性」としては、患者数が「10,000 人未満」、「10,000 人以上」とした。「病因について」では、「解明されている」と回答した内容はほとんどが遺伝性疾患であったので、「不明」、「糸口あり、解明」とした。また「治療法について」は表 3 と同じ、「なし」、「進行を遅延・抑止」、「症状をやや改善、特異的治療あり」とした。

患者の立場による優先度が高い（上位半数）疾患のうち治療研究事業対象疾患は 28 疾患（47.5%）、優先度が低い疾患では 18 疾患（30.5%）、行政の立場では優先度が高

表 4a. 治療研究事業対象別集計結果

調査項目	対 象		対象外		合 計	
	46*	(100%)	72	(100%)	118	(100%)
患者数						
100 人未満	2	(4.4%)	12	(16.7%)	14	(11.9%)
100～500 人	6	(13.0%)	16	(22.2%)	22	(18.6%)
500～1000 人	5	(10.9%)	8	(11.1%)	13	(11.0%)
1000～10000 人	18	(39.1%)	25	(34.7%)	43	(36.4%)
10000～50000 人	14	(30.4%)	7	(9.7%)	21	(17.8%)
50000 人以上	1	(2.2%)	3	(4.2%)	4	(3.4%)
無記入	0		1	(1.4%)	1	(0.8%)
病因について						
不 明	7	(15.2%)	11	(15.3%)	18	(15.3%)
解明の糸口がある	30	(65.2%)	50	(69.4%)	80	(67.8%)
解明されている	8	(17.4%)	11	(15.3%)	19	(16.1%)
無記入	1	(2.2%)	0		1	(0.8%)
治療法について						
治療法なし	17	(37.0%)	21	(29.2%)	38	(32.2%)
進行を遅延	2	(4.4%)	4	(5.6%)	6	(5.1%)
進行を抑止	4	(8.7%)	6	(8.3%)	10	(8.5%)
症状をやや改善	18	(39.1%)	29	(40.3%)	47	(39.8%)
特異的治療法あり	4	(8.7%)	11	(15.3%)	15	(12.7%)
無記入	1	(2.2%)	1	(1.4%)	2	(1.7%)
日常生活で何らかの介助が必要な患者の割合						
50%以上	13	(28.3%)	18	(25.0%)	31	(26.3%)
50%未満	30	(65.2%)	42	(58.3%)	72	(61.0%)
0%	1	(2.2%)	7	(9.7%)	8	(6.8%)
無記入	2	(4.4%)	5	(6.9%)	7	(5.9%)
5 年生存率						
50%未満	7	(15.2%)	10	(13.9%)	17	(14.4%)
50～80%	14	(30.4%)	12	(16.7%)	26	(22.0%)
80～100%	25	(54.4%)	45	(62.5%)	70	(59.3%)
無記入	0		5	(6.9%)	5	(4.2%)

* 治療研究事業対象疾患は 1999 年 4 月で 44 疾患であるが、「強皮症、皮膚筋炎及び多発性筋炎」と「神経線維腫症」が、調査研究事業対象疾患としては「強皮症」、「多発性筋炎・皮膚筋炎」、「神経線維腫症Ⅰ型(レックリングハウゼン)」、「神経線維腫症Ⅱ型」と別れているので、集計上 46 とした。

表 4b. 治療研究事業対象別集計結果

調査項目	対 象		対象外		合 計	
	46*	(100%)	72	(100%)	118	(100%)
診断基準・重症度基準						
診断・重症度基準あり	32	(69.6%)	20	(27.8%)	52	(44.1%)
診断基準のみあり	14	(30.4%)	45	(62.5%)	59	(50.0%)
なし	0		6	(8.3%)	6	(5.1%)
無記入	0		1	(1.4%)	1	(0.8%)
入院外来比(入院を1)						
0.8未満	3	(6.5%)	15	(20.8%)	18	(15.3%)
0.8～2	4	(8.7%)	14	(19.4%)	18	(15.3%)
2～10	28	(60.9%)	21	(29.2%)	49	(41.5%)
10以上	11	(23.9%)	19	(26.4%)	30	(25.4%)
無記入	0		3	(4.2%)	3	(2.5%)
専門医の数						
全国に50人以下	14	(30.4%)	20	(27.8%)	34	(28.8%)
1名/大学病院	15	(32.6%)	24	(33.3%)	39	(33.1%)
1名/500床の病院	12	(26.1%)	18	(25.0%)	30	(25.4%)
1名/200床の病院	2	(4.4%)	3	(4.2%)	5	(4.2%)
それ以上	3	(6.5%)	3	(4.2%)	6	(5.1%)
無記入	0		4	(5.6%)	4	(3.4%)
就業困難な患者(60歳未満)の割合						
70%以上	12	(26.1%)	19	(26.4%)	31	(26.3%)
30～70%	15	(32.6%)	17	(23.6%)	32	(27.1%)
0～30%	18	(39.1%)	31	(43.1%)	49	(41.5%)
無記入	1	(2.2%)	5	(6.9%)	6	(5.1%)

* 治療研究事業対象疾患は1999年4月で44疾患であるが、「強皮症、皮膚筋炎及び多発性筋炎」と「神経線維腫症」が、調査研究事業対象疾患としては「強皮症」、「多発性筋炎・皮膚筋炎」、「神経線維腫症Ⅰ型(レックリングハウゼン)」、「神経線維腫症Ⅱ型」と別れているので、集計上46とした。

い疾患のうち治療研究事業対象疾患は 35 疾患（59.3%）、優先度が低い疾患では 11 疾患（18.6%）、研究者の立場では優先度が高い疾患のうち治療研究事業対象疾患は 28 疾患（45.9%）、優先度が低い疾患では 18 疾患（31.6%）と、明らかに行政の立場からの優先度と治療研究事業対象疾患との間に関連が見られた。

この点をもう少し詳しく、3つの立場で優先度の高い、低いを組み合わせた8分類で、治療研究事業対象であるかどうかを表5に示す。3つの立場ですべて優先度が高い疾患であっても、32疾患中治療研究事業の対象となっているのは20疾患（62.5%）である。表6に3つの立場ですべて優先度が高い32疾患を、治療研究事業対象20疾患、対象外12疾患別に掲載した。それとは逆に3つの立場ですべて優先度が低い疾患であっても4疾患（原発性胆汁性肝硬変、原発性免疫不全症候群、慢性肺血栓塞栓症、混合性結合組織病）が治療研究事業対象となっていた。

特定疾患治療研究事業は、「原因不明、治療方法未確定であり、かつ後遺症を残すおそれが少なくない疾病」として調査研究を進めている疾患のうち、診断基準が一応確立し、かつ難治度、重傷度が高く、患者数が比較的少ないため、公費負担の方法をとらないと原因の究明、治療方法の開発等に困難をきたすおそれのある疾患を対象としている。

このように治療研究対象疾患の選定には複数の目的が混在するため、一つの基準だけで順位付けした結果を用いることは無理だと考えられる。仮に現在一つの基準でうまく選定できたとしても、将来別な側面の重要性が明らかになったときに、再び見直しを迫られる危険性がある。やはり、複数の異なった観点から優先度を考え、それぞれの上位に入る疾患を実情に合わせて治療研究事業対象疾患として選定すべきだろう。

今回の調査では「患者の立場」、「行政の立場」、「研究者の立場」から優先度を

表5. 患者、行政、研究者の立場での優先度の組み合わせと治療研究事業対象

患者	優先度*		対 象	対 象 外	合 計
	行 政	研 究 者			
高い	高い	高い	20 (62.5%)	12 (37.5%)	32 (100%)
高い	高い	低い	5 (62.5%)	3 (37.5%)	8 (100%)
高い	低い	高い	2 (14.3%)	12 (85.7%)	14 (100%)
低い	高い	高い	2 (50.0%)	2 (50.0%)	4 (100%)
高い	低い	低い	1 (20.0%)	4 (80.0%)	5 (100%)
低い	高い	低い	8 (53.3%)	7 (46.7%)	15 (100%)
低い	低い	高い	4 (36.4%)	7 (63.6%)	11 (100%)
低い	低い	低い	4 (13.8%)	25 (86.2%)	29 (100%)

* 患者の立場、行政の立場では優先度の上位59疾患(半数)を「高い」、それ以外を「低い」とした。研究者の立場は同順位があったため、上位61疾患を「高い」、それ以外を「低い」とした。

考えたが、これらは、

行政の立場	稀少な難治性疾患に対する公的な補助
患者の立場	よりよい治療へのアクセスと、疾病自体およびその治療による金銭的負担の軽減
研究者の立場	原因解明、治療法の開発

を表している。このため、行政、患者、研究者の立場というよりも、「公衆衛生対策」（行政の視点）、「公的サービス」（患者の視点）、「原因解明」、「治療法の開発」（研究者の視点）と言い換えた方がより明確かもしれない。

原因解明の観点からは、原因が解明されていない疾患が治療研究事業対象の必要条件となるが、治療法の開発という観点からは原因は解明されている疾患の方が望ましいであろう。また、公衆衛生対策を考えると、高齢化の進行から初診時年齢が高い疾患の優先度を高くすべきだが、治療法の開発からは、若年で発症する疾患に対し有効な治療法がないことは問題となる。このように、問題の捉え方によっては、相反する特徴に高い重要度が与えられることがあるので、複数の観点から優先度を考える必要性があることがわかる。

公衆衛生対策の面から考慮しなければならないのは、医薬品の副作用により特定疾患が発症する場合である。昭和 54 年から

表 6. 患者、行政、研究者の立場ともに優先度上位の 32 疾患と治療研究事業対象

対象 20 疾患	対象外 12 疾患
多発性硬化症	単クローン抗体を伴う末梢神経炎
筋萎縮性側索硬化症	進行性核上性麻痺
ハンチントン病	ペルオキシソーム病
クロイツフェルト・ヤコブ病	ライソゾーム病
特発性大腿骨頭壊死症	ゲルストマン・ストロイスラー・シャインカー病
網膜色素変性症	致死性家族性不眠症
拡張型心筋症	特発性ステロイド性骨壊死症
Fabry症	家族性突然死症候群
特発性間質性肺炎	特発性門脈圧亢進症
劇症肝炎	肝外門脈閉塞症
Budd-Chiari症候群	アレルギー性肉芽腫性血管炎
アミロイドーシス	抗リン脂質抗体症候群
結節性多発動脈炎	
ウェゲナー肉芽腫症	
悪性関節リウマチ	
強皮症	
原発性肺高血圧症	
神経線維腫症Ⅱ型	
膿疱性乾癬	
天疱瘡	

医薬品副作用被害救済・研究振興調査機構（医薬品機構）により、医薬品の副作用による被害に対する公的な補助が行われている。ただし、医薬品機構による補償の対象となる副作用被害は、昭和 55 年以降医薬品を使用して被害が起こった場合であり、このためスモンは医薬品機構による治療費補助の対象とはなっていない。（ただし医薬品機構では、健康管理手当、および症度Ⅲの患者に介護費用を支払っている。）今後、脳硬膜移植が原因で発症したクロイツフェルト・ヤコブ病などは、医薬品機構による補助の対象となる可能性もあり、医薬品機構による補償を踏まえ、包括的に特定疾患治療研究事業対象疾患の見直しを考え

る必要がある。

最後に公衆衛生対策、公的サービス、原因解明、治療法開発の観点から重要な項目で、今回の調査では捉えられなかったものに以下の項目がある。

1. 医療費の金額については未調査
2. 難治度、重傷度は未調査
（日常生活で介助が必要な患者の割合、5年生存率で代用）
3. QOLなどは未調査

これらの項目、特に QOL などに関する情報があれば、疾患相互の重傷度の代替指標として比較が可能となるものと考えられる。

A note on developing the re-evaluation criteria of the official financial support program for intractable diseases

Sato Tosiya (Institute of Statistical Mathematics), Inaba Yutaka, Kurosawa Michiko (Department of Epidemiology, Juntendo University School of Medicine), Takagi Hirofumi (Department of Nursing, Niigata University School of Health Sciences), Ohno Yoshiyuki (Department of Preventive Medicine, Nagoya University School of Medicine)

In 1998, we conducted a questionnaire survey on intractable diseases to those experts for providing a fundamental data to develop the re-evaluation criteria of the official financial support program. Based on these data, we gave three orders of priority by the patient position, the administrative position, and the research position. We found a close relationship between the administrative position and the intractable diseases which have current official financial support. For 32 diseases in which their priorities are high in all three positions, there are 20 (62.5%) diseases which have current official financial support. On the other hand, for diseases in which their priorities are all low, 4 of them yet have current official financial support. Because the selections for the official financial support program is the multi-purposes process, it is difficult to use only one criterion for those purposes. One may assign priorities to intractable diseases based on different positions, and consider a disease in which would have more than one high priority as a candidate of the official financial support program.

IX. 定点モニタリング

NF1 モニタリング調査の解析

縣 俊彦、清水 英佑（東京慈恵会医科大学・環境保健医学講座）
橋本 修二（東京大学医学部・健康科学看護学）、
高木 廣文（新潟大学医学部・看護学）
稲葉 裕（順天堂大学医学部・衛生学）、
柳 修平（川崎医療福祉大学・保健看護学）
大塚 藤男（筑波大学医学部・皮膚科学）

要 約

97年定点モニタリング調査の回収率：67%（48/72）で、把握患者は385名で、リンケージ済み患者（94年との重複把握患者）は134名（35%）であり、性比は0.92（64/70）であった。把握状況と各種年齢については、調査時年齢は、初回把握群の平均±標準偏差は24.1歳±18.5歳（n=241）で、94年と重複把握群では21.3歳±15.7（n=133）であった。同様に診断年齢は24.8±18.8（188）と15.6±15.7（109）で、いずれも、94年と重複把握群で、低い年齢を示した。

94年と重複把握群は初回把握群に比べ、性別では性差がなく、家族歴はありが少なく、結婚歴では特に差がなく、子供ありの割合が低い。診断は確実が、治療費公費負担ではありが多かった。皮膚症状については94年と重複把握群は、瀰漫性神経線維腫、瀰漫性神経線維腫による機能障害はいずれもありが多かった。中枢神経症状については痙攣はありが、知能低下では軽度以上の異常ありが、脳波、およびCTまたはMRI検査では異常ありが、多かった。

キーワード：神経線維腫症1、定点モニタリング、重複把握、疫学特性、臨床症状

目 的

特定疾患調査研究班は平成8年度に大幅な改定が行われ、神経皮膚症候群調査研究班も厚生省皮膚・結合組織疾患調査研究班 神経皮膚症候群分科会となり、研究班員も大幅な減少をみた。疾患対策も従来の4項目（調査研究の推進、医療設備の整備、医療費の自己負担の解消、地域における保健医療福祉の充実・連携）に加え、『QOLの向上を目指した福祉施策の推進』が追加された。また、神経皮膚

症候群分科会が担当する神経線維腫症も治療対象研究疾患となり、その実態把握は、急務となった。そして、全国疫学調査に加え、モニタリング調査も実施されることとなった。

その主な目的は

1. NF1の定点モニタリング¹⁾が全国疫学調査²⁾²⁾の代替となるかを検討する。
2. 継続的情報収集体制の整備をする。
3. 患者数、疫学情報、臨床情報等の経年推移を把握する。

今回は特に3の目的に関して、94年年