

有する糸球体の割合により、組織学的重症度を H-Grade I (0-24%)、II (25-49%)、III (50-74%)、IV (75%≦) の 4 段階に分類した結果、重症度が増すにつれて透析導入リスクのオッズ比が有意に高くなることが示された。一方、臨床的指標では、生検時尿蛋白、血清クレアチニン値および eGFR が腎予後と有意な関連を示し、生検時尿蛋白と eGFR を用いた臨床的重症度分類が腎予後を判定する上で有用であった。

さらに今回、組織学的重症度に臨床的重症度を加味することにより、同等の組織障害度の IgA 腎症患者においても臨床的重症度が増すにつれて透析導入リスクが高まることを示され、両者の重症度を考慮した新たな透析導入リスクの層別化の有用性が示された。今後は低、中等、高、超高リスク群の各々に対し治療・管理指針を提示していく方針である。今回の IgA 腎症患者の透析導入リスクの層別化案を本年 5 月の日本腎臓学会学術総会等で開示し、多くの先生方のご意見を参考にして、新たな透析導入のリスク分類を含んだ「IgA 腎症診療指針第 3 版」を提示する予定である。

#### 〔前向き多施設共同研究〕

前向き研究の症例登録は現時点では標本の供出も数施設に限られている。IgA 腎症患者における治療反応性は、前向研究で明らかにされなくてはならないことから、今後も多数の施設に本研究への参加を呼びかけ、可能な限り多くの患者登録を目指したい。

【IgA 腎症に対する扁桃摘出術とステロイドパルス療法の有効性に関する多施設共同

#### 研究】

##### A. 研究目的

腎生検にて診断が確定している IgA 腎症患者のうち、腫大や反復性炎症を呈する口蓋扁桃の存在が IgA 腎症の経過に影響を与えていると考えられる症例を対象に、扁桃摘出術とステロイドパルス療法の併用がステロイドパルス単独療法に比べて尿所見の改善/正常化と腎機能保持の点で有効か否かを検討する。

##### B. 研究方法

###### 1. 対象

患者の登録基準は、

- 1) 腎生検にて IgA 腎症と診断されている患者
- 2) 予後比較的良好群、予後比較的不良群および予後不良群の患者
- 3) 年齢：10 歳～69 歳
- 4) 尿蛋白 1.0-3.5 g/日かつ血清 Cr 1.5mg/dl 以下の患者
- 5) 慢性扁桃炎または反復性(習慣性)扁桃炎を認める患者
- 6) 降圧薬の投与下または非投与下で収縮期血圧 140 mmHg 未満かつ拡張期血圧 90mmHg 未満の患者

とする。

###### 2. 方法

試験の流れを図 14 に示す。

###### 1) 症例の選択、同意書の取得

詳細は平成 17 年度報告書を参照。

###### 2) 無作為割付と治療方法

詳細は平成 17 年度報告書を参照。

###### 3) 併用薬物

詳細は平成 17 年度報告書を参照。

###### 4) 評価項目

一日尿蛋白排出量、随時尿蛋白定量、随時尿 Cr 値、Ccr、血清 Cr 値、尿中赤血球数の推移と安全性を 1 年間観察し 2 群間で比較する。

a) 一次評価項目

一日尿蛋白排泄量の変化率、顕微鏡的血尿の改善度、尿所見（尿蛋白/尿潜血）の正常化（臨床的寛解）率。

b) 二次評価項目

Ccr の変化率、1/Cr 値の勾配 (1/Cr vs time)、イベント（血清 Cr 値の基礎値からの 50%増または 100%増、Ccr の基礎値からの 50%低下、透析導入）の発現率、副作用の出現頻度。

5) 観察項目

詳細は平成 17 年度報告書を参照。

3. 目標症例数および予定期間

目標症例総数 A 群: 40 例

B 群: 40 例

(各実施施設 4~5 例)

観察期間: 1 年間

登録期間: 2005 年 4 月 1 日~2009

年 3 月 31 日

(研究の倫理面への配慮)

1. 患者の同意

担当医師は研究の開始に先立ち、患者に下記の内容について説明文書を示して十分な説明をした後、研究に参加する場合は自由意志により患者本人(18 才未満の場合は本人と保護者)から文書による同意を得る。なお、同意取得の年月日を同意書の所定欄に記入する。

2. 患者のプライバシー保護

研究の実施にあたっては症例研究番号により連結可能な匿名化を行い、臨床データ

などの取り扱い等においては、患者の情報の機密保持について十分考慮する。

C. 結果および考案

平成 20 年 2 月 28 日現在、所属の倫理委員会または治験審査委員会 (IRB) によって本研究のプロトコールが承認された施設は 22 施設、登録患者数は 30 例である。このうち、現在解析可能な 17 症例（扁摘・ステロイドパルス療法群患者今後 13 例、ステロイドパルス療法単独群 14 例）の治療開始前の臨床病理学的背景を表 11 に示す。治療前の性別、年齢、eGFR、尿蛋白排泄量、平均血圧に、両群間で有意な差は認められていない。尿蛋白排泄量の推移、1 日尿蛋白排泄量の基礎値からの変化率の推移、および症例ごとにみた尿蛋白排泄量の推移をそれぞれ図 11、12、13 に示す。尿蛋白排泄量および 1 日尿蛋白排泄量の基礎値からの変化率は、両群においていずれも治療前に比し有意な減少を示し、両群間に有意差は認められていない。尿蛋白排泄量の推移を症例ごとに検討すると、扁摘・ステロイドパルス療法群では全症例が治療後 6 ヶ月以内に尿蛋白は 1.0g/日以下に減少したが、ステロイドパルス療法単独群では尿蛋白減少に時間を要する症例がみられた。しかし、12 ヶ月の時点では両群とも大半の症例が 0.5g/日以下の蛋白尿を呈していた。図 14 は、尿蛋白の陰性化 (0.2g/日未満) および顕微鏡的血尿の消失 (尿沈渣赤血球 5/hpf 未満) を、図 15 は臨床的寛解 (両者を満たすもの) を呈した症例の割合を、それぞれ経時的に示したものである。扁摘・ステロイドパルス療法群およびステロイドパルス療法単独群における尿蛋白陰性化例、顕微

鏡的血尿の消失例、および臨床的寛解例の割合は、それぞれ4例中2例(50%)と5例中3例(60%)、3例中3例と6例中6例(いずれも100%)、および2例中2例(100%)と4例中3例(75%)と高率であり、両群間に有意差は認められていない。

以上の成績はあくまで中間報告であり、現段階では症例数が余りにも少なく明確な結論を得るためには更なる症例の蓄積が必須である。今後は、登録患者数の増加のために、本研究班の分担研究者および研究協力者の各施設をはじめ、全国の多数の施設に参加を呼びかけていきたい。

表1. 患者背景 (1)

	バルサルタン群 (n=36)		エナラプリル群 (n=35)		P値
年齢[歳]	48.9	(2.3)	46.2	(2.3)	n.s
性[男性/女性]	21/15		21/14		
収縮期血圧[mmHg]	136.1	(2.1)	135.7	(1.7)	n.s
拡張期血圧[mmHg]	86.7	(1.5)	85.8	(1.4)	n.s
前降圧薬投与患者	19	(52.8%)	17	(48.6%)	n.s
Ca拮抗薬	18	(50.0%)	15	(42.9%)	n.s
利尿薬	2	(5.6%)	0	(0%)	
α遮断薬	2	(5.6%)	2	(5.7%)	n.s
β遮断薬	2	(5.6%)	4	(11.4%)	
αメチルドーパ	1	(2.8%)	0	(0%)	

表2. 患者背景 (2)

	バルサルタン群 (n=36)		エナラプリル群 (n=35)		P値
観察期正常血圧患者	11	(30.6%)	8	(22.9%)	n.s
合併症・危険因子					
高脂血症	19	(52.8%)	13	(37.1%)	n.s
高尿酸血症	19	(36.1%)	13	(37.1%)	n.s
糖尿病	2	(5.6%)	0	(0%)	
喫煙	10	(27.8%)	10	(28.6%)	n.s
BMI	23.2	(0.7)	23.7	(0.5)	n.s
前投与薬					
ループ利尿薬	1	(2.8%)	0	(0%)	
高脂血症薬	6	(16.7%)	5	(14.3%)	n.s
尿酸降下薬	7	(19.4%)	5	(14.3%)	n.s
抗血小板薬	11	(30.6%)	14	(40.0%)	n.s
EPA	1	(2.8%)	3	(8.6%)	n.s

表3. 患者背景 (3)

	パルサルタン群 (n=36)		エナラプリル群 (n=35)		P値
血清クレアチニン値[mg/dl]	1.0	(0.1)	1.1	(0.1)	n.s
クレアチンクリアランス[ml/min]	84.4	(5.8)	82.8	(6.2)	n.s
尿酸[ml/min]	6.6	(0.3)	6.8	(0.2)	n.s
尿蛋白排泄量[g/day]	1.1	(0.2)	1.4	(0.2)	n.s
0.5 ≤ < 1.0	16	(44.4%)	16	(45.7%)	n.s
1.0 ≤ < 2.0	13	(36.1%)	14	(40.0%)	n.s
2.0 ≤	7	(19.4%)	5	(14.3%)	n.s
1日蛋白摂取量[g/day]	59.7	(3.8)	57.6	(3.7)	n.s
尿中Na排泄量[mEq/day]	160.9	(15.5)	139.8	(12.2)	n.s
血清LDLコレステロール[mg/dl]	118.5	(6.1)	111.4	(4.8)	n.s
血清トリグリセリド[mg/dl]	145.4	(11.8)	159.3	(17.4)	n.s
血清カリウム値[mEq/L]	4.2	(0.1)	4.3	(0.1)	n.s

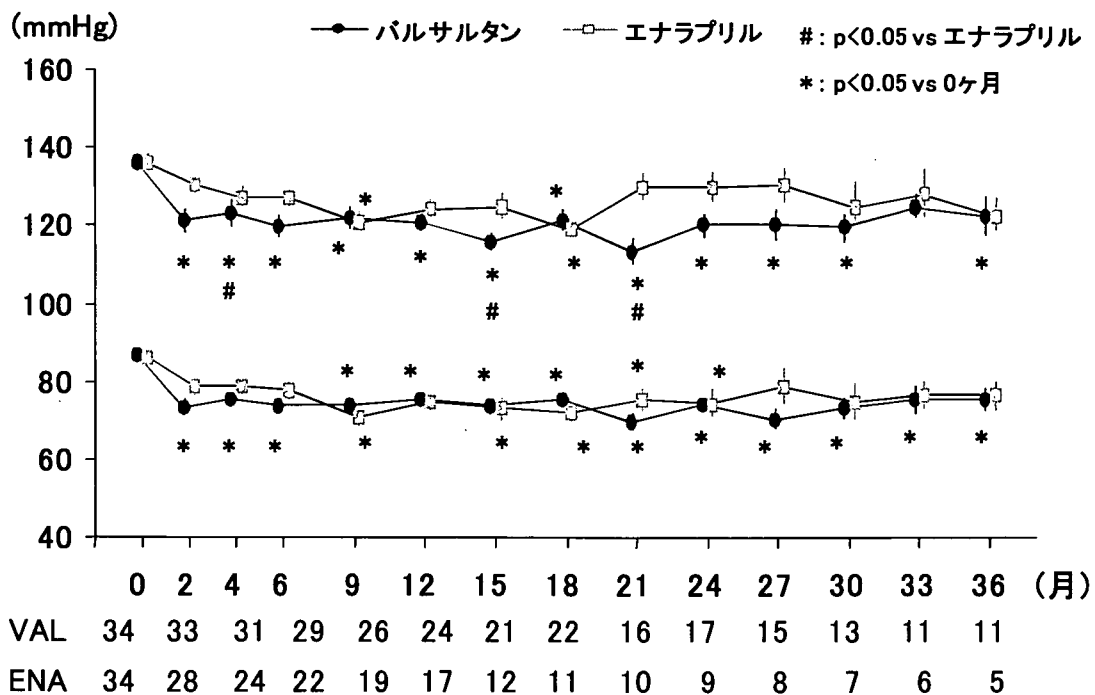


図1. 血圧の推移

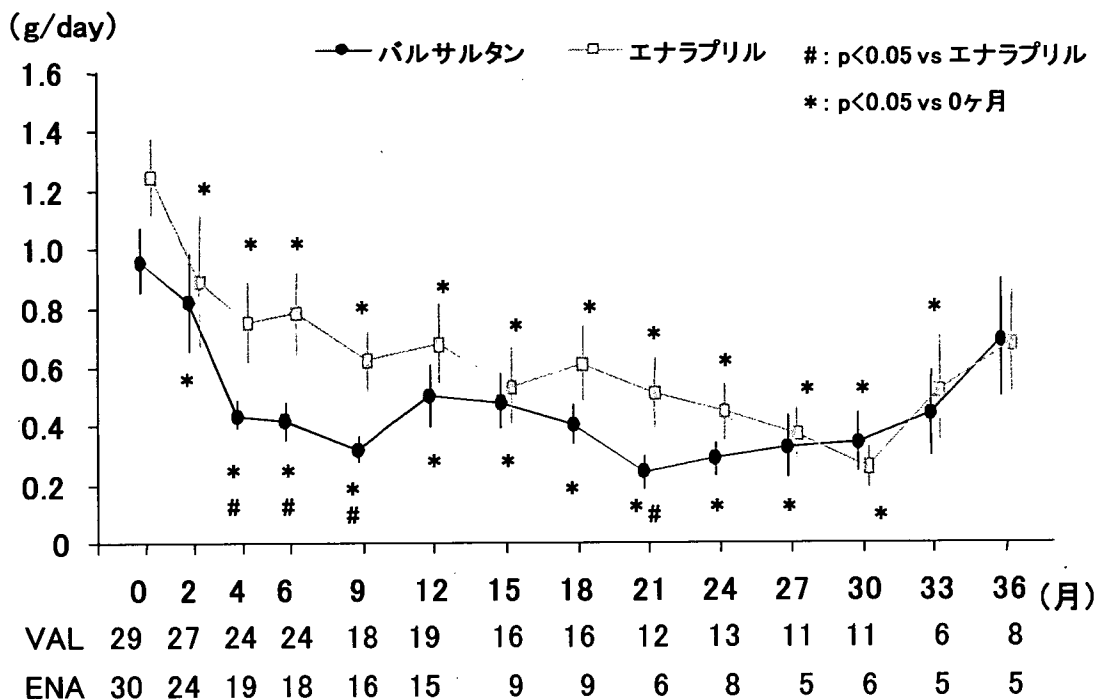


図2. 1日尿蛋白排泄量の推移

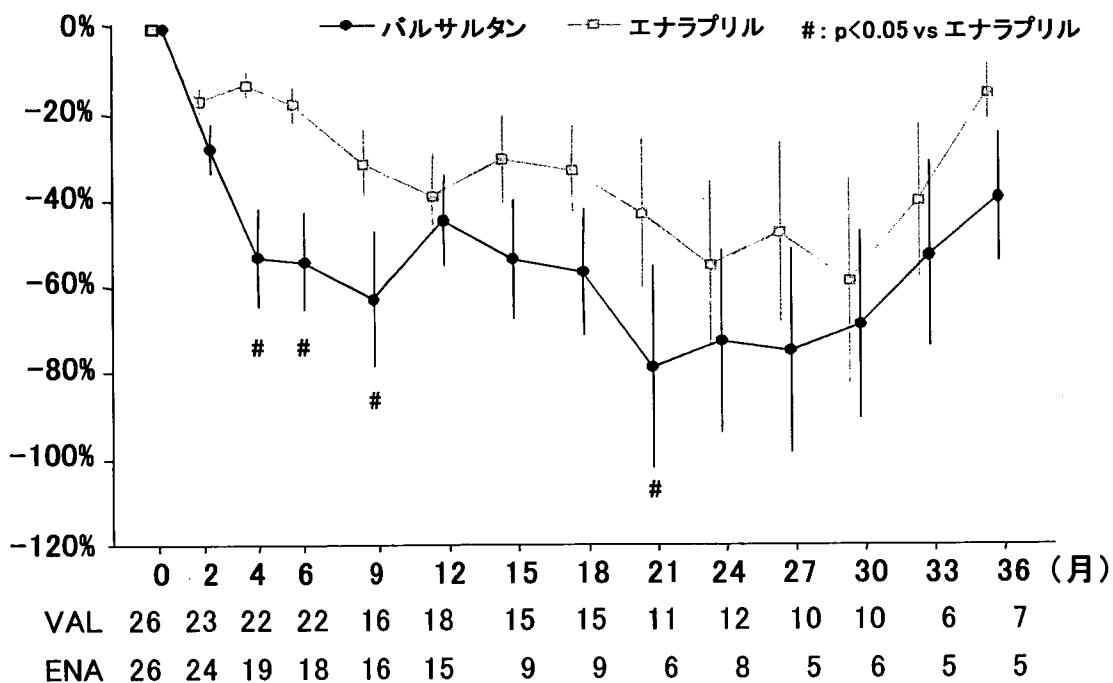


図3. 尿蛋白変化率の推移

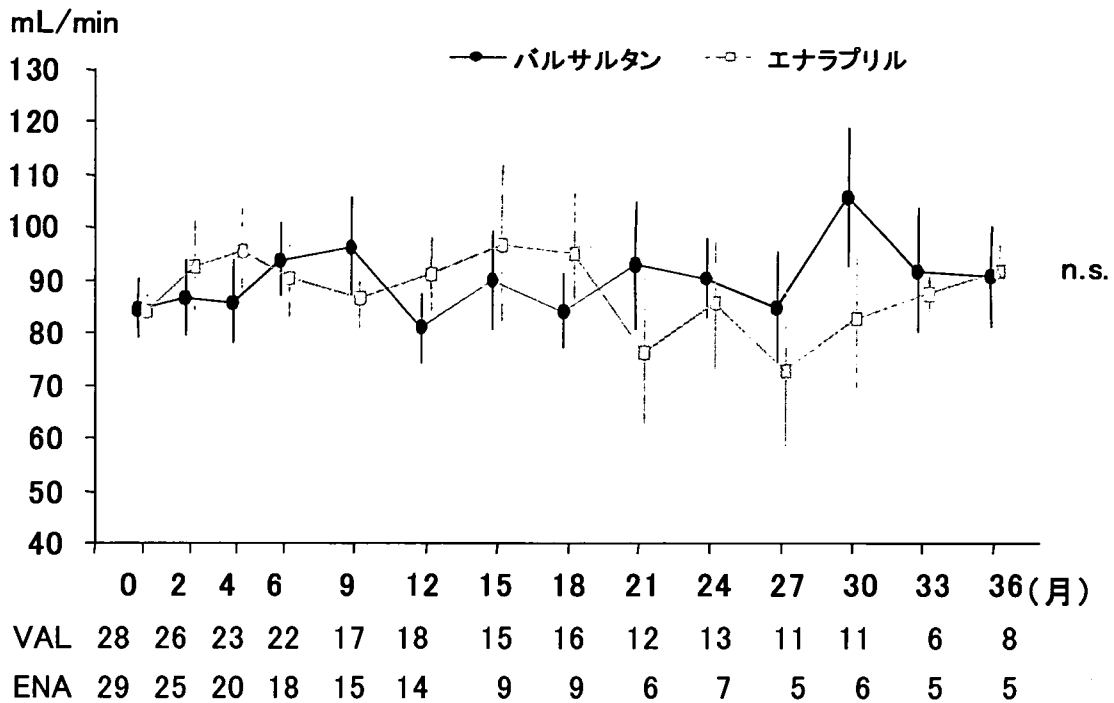


図4. クレアチンクリアランスの推移

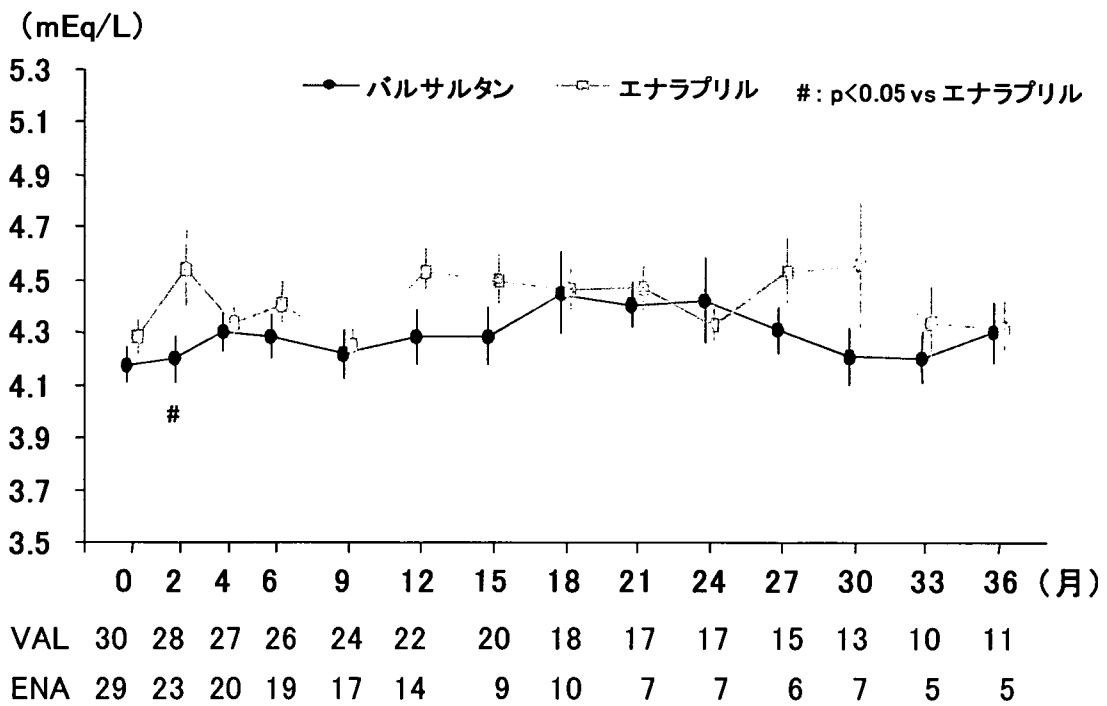


図5. 血清カリウム値の推移

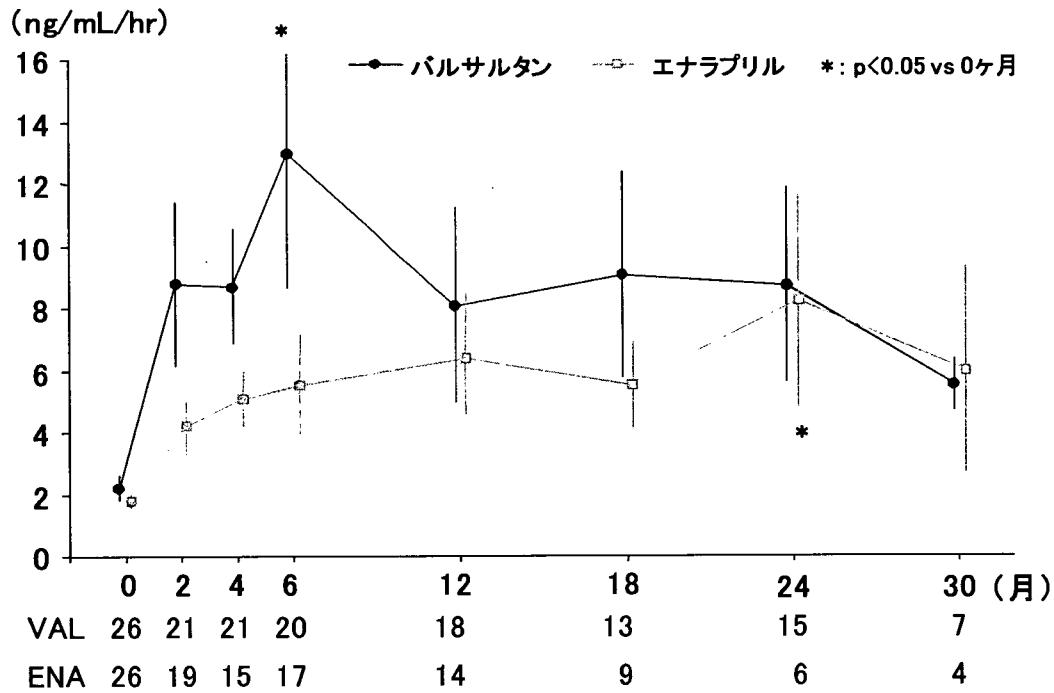


図6. 血漿レニン活性の推移

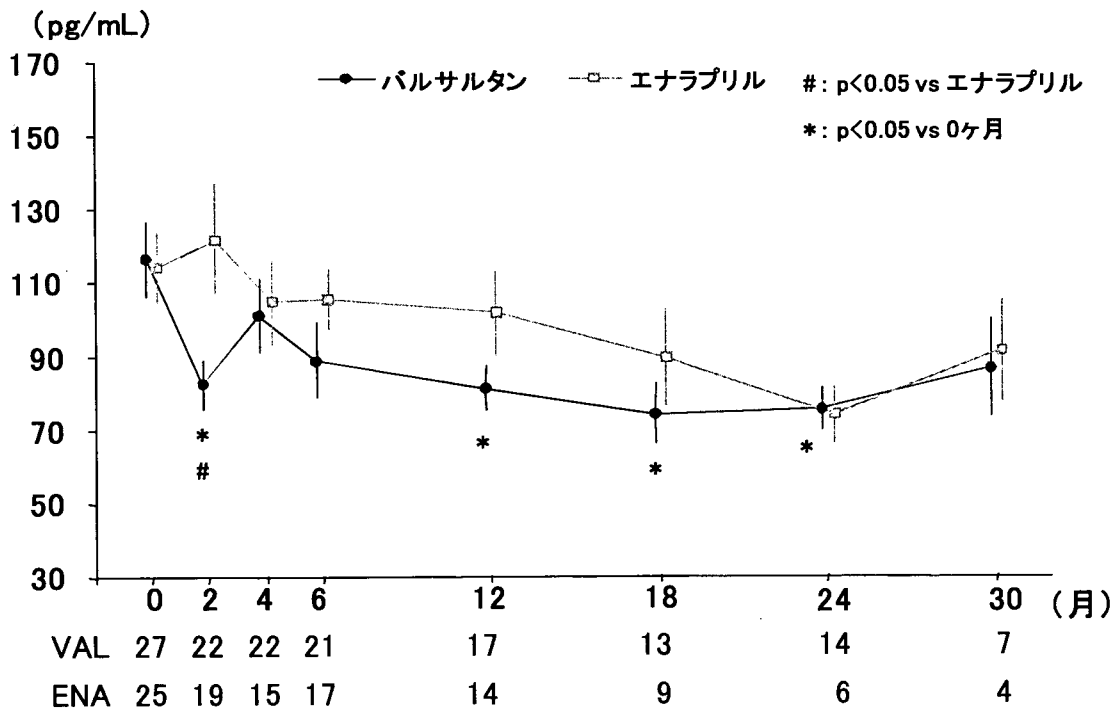


図7. 血漿アルドステロン濃度の推移



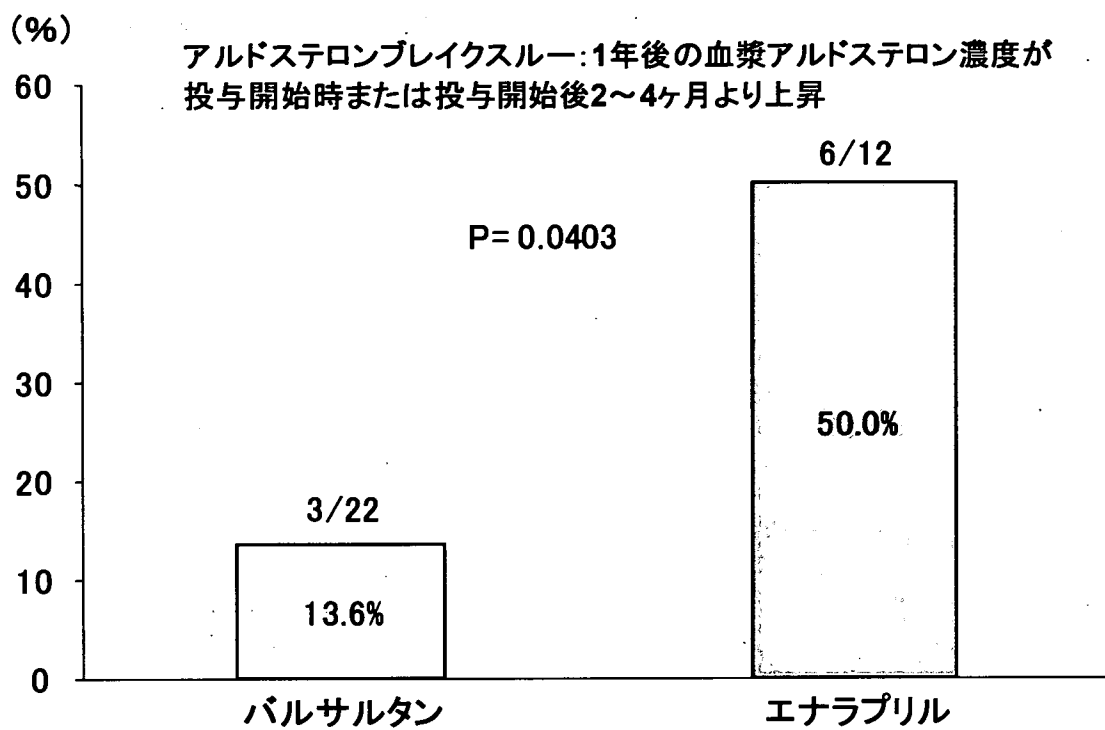


図8. アルドステロンブレイクスルー発現率

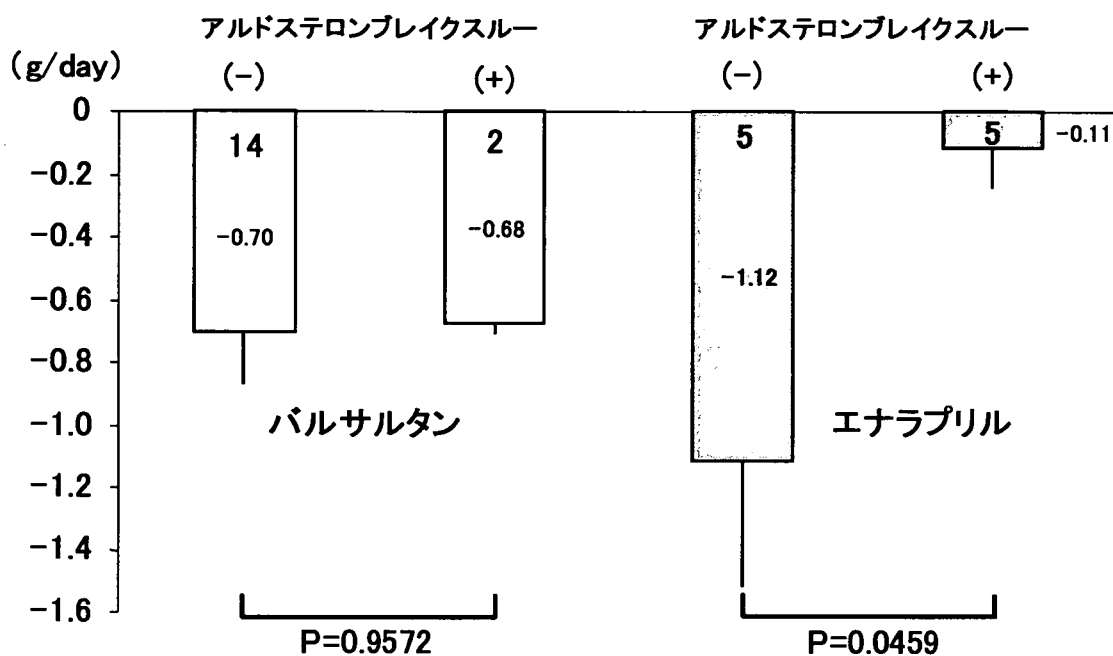


図9. アルドステロンブレイクスルーの有無と尿蛋白排泄量の変化

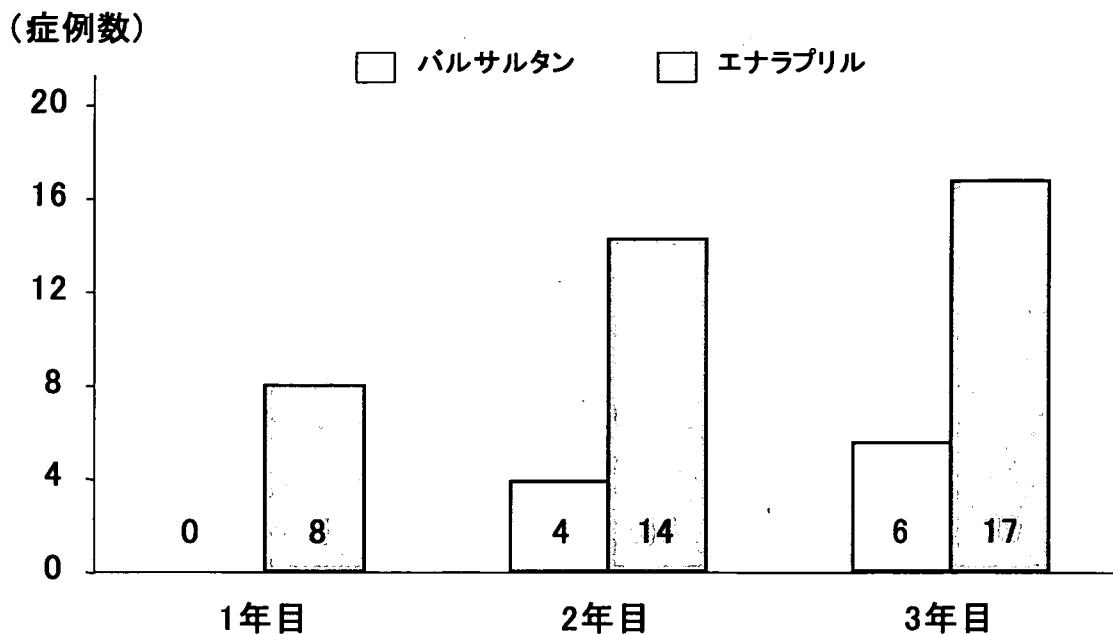


図10. 各群における中止・脱落症例(累積数)

表4. 組織学的重症度分類(案)

組織学的重症度	全節性硬化＋分節性病変*を有する糸球体／総糸球体数	急性病変のみ	急性病変＋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

\* 急性病変(細胞性半月体、線維細胞性半月体、係蹄壊死)  
慢性病変(分節性硬化、線維性半月体)

表5. 組織学的重症度からみた透析導入リスク

組織学的重症度	症例数	透析導入例 (%)	オッズ比 (vs H-Grade I)	P-value
H-Grade I	141	10 (7)	1	—
H-Grade II	72	12 (17)	2.6	<0.05
H-Grade III	39	13 (33)	6.5	<0.05
H-Grade IV	18	13 (72)	34.1	<0.001

表6. 臨床的重症度の構成因子(案)と透析導入との関連

		尿蛋白 (g/日)	
		<0.5	0.5 ≤
eGFR (ml/min/ 1.73m <sup>2</sup> )	60 ≤	2 / 80 (3)	16 / 123 (13) *
	<60	0 / 7 (0)	30 / 60 (50) € §

数字: 透析患者数 / 患者総数 (%)

\* p<0.005 vs 尿蛋白0.5 g/日未満かつeGFR 60 ml/min/1.73m<sup>2</sup>以上

€ p<0.05 vs 尿蛋白0.5 g/日未満かつeGFR 60 ml/min/1.73m<sup>2</sup>未満

§ p<0.005 vs 尿蛋白0.5 g/日以上かつeGFR 60 ml/min/1.73m<sup>2</sup>以上

表7. 臨床的重症度分類(案)

臨床的 重症度	尿蛋白 (g/日)	eGFR (ml/min/1.73m <sup>2</sup> )
C-Grade I	<0.5	—
C-Grade II	0.5 ≤	60 ≤
C-Grade III		<60

表8. 臨床的重症度からみた透析導入リスク  
(ロジスティック回帰分析)

臨床的 重症度	症例数	透析導入例 (%)	オッズ比 (vs C-Grade I)	P-value
C-Grade I	87	2 (2)	1	—
C-Grade II	123	16 (13)	6.4	<0.01
C-Grade III	60	30 (50)	42.5	<0.001

表9. 組織学的重症度に臨床的重症度を加味した場合の透析導入リスク

	H-Grade I	H-Grade II	H-Grade III	H-Grade IV
C-Grade I	1/72 (1.4%) (OR:1)	0/10 (0%) (OR:0)	1/4 (25%) (OR:23.7)	0/1 (0%) (OR:0)
C-Grade II	7/64 (10.9%) (OR:8.7)	6/41 (14.6%) (OR:12.2)	1/15 (5.1%) (OR:6.5)	2/3 (66.7%) (OR:142)
C-Grade III	2/5 (40%) (OR:47.3)	6/21 (28.6%) (OR:28.4)	11/20 (55%) (OR:86.8)	11/14 (78.6%) (OR:260)

OR:オッズ比

表10. IgA 腎症患者の透析導入リスクの層別化(案)

	H-Grade I	H-Grade II	H-Grade III+IV
C-Grade I	低リスク (OR:1)	中等リスク (OR<15)	高リスク (OR≥15)
C-Grade II	中等リスク (OR<15)	中等リスク (OR<15)	高リスク (OR≥15)
C-Grade III	高リスク (OR≥15)	高リスク (OR≥15)	超高リスク (OR≥50)

OR:オッズ比

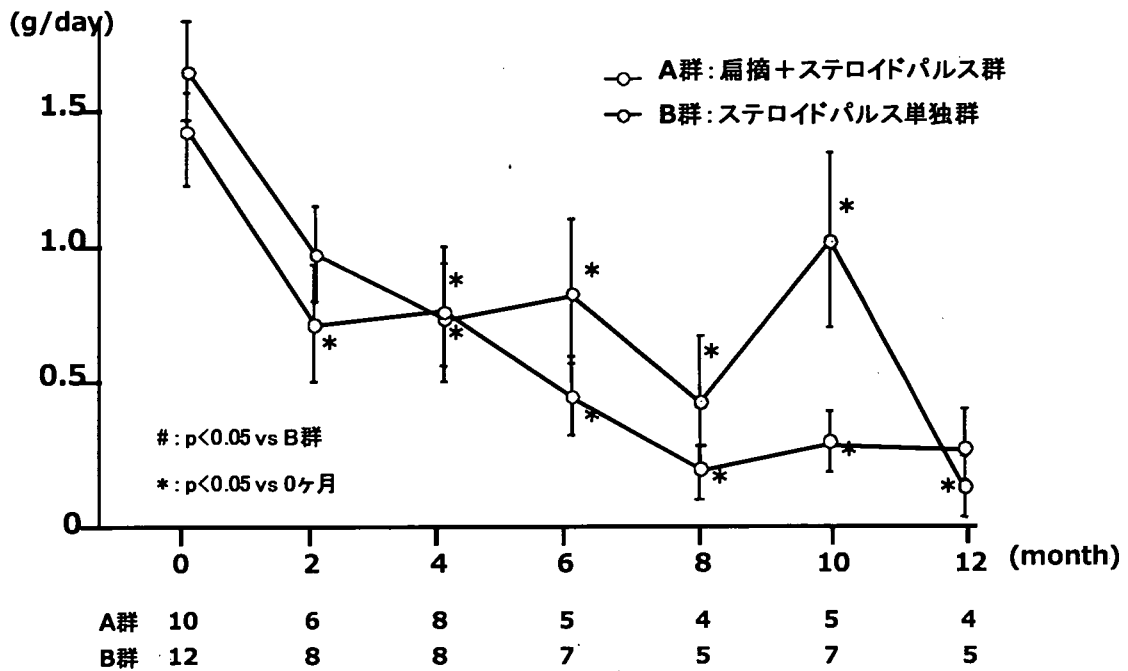


図11. 尿蛋白排泄量の推移

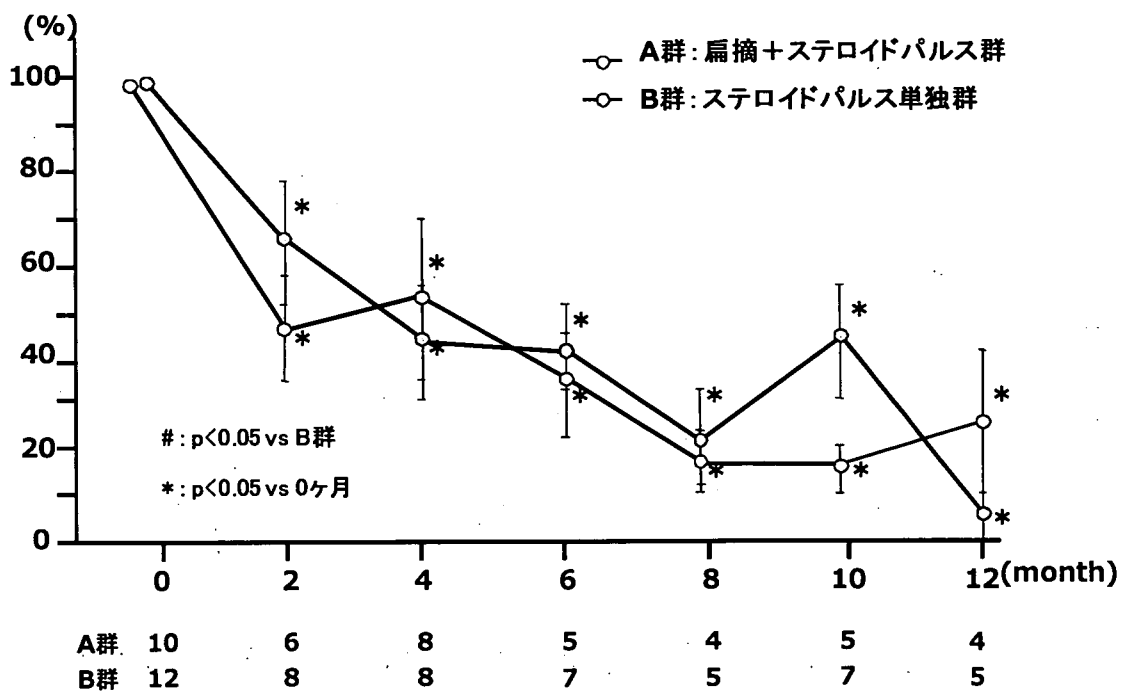


図12. 1日尿蛋白排泄量の変化率

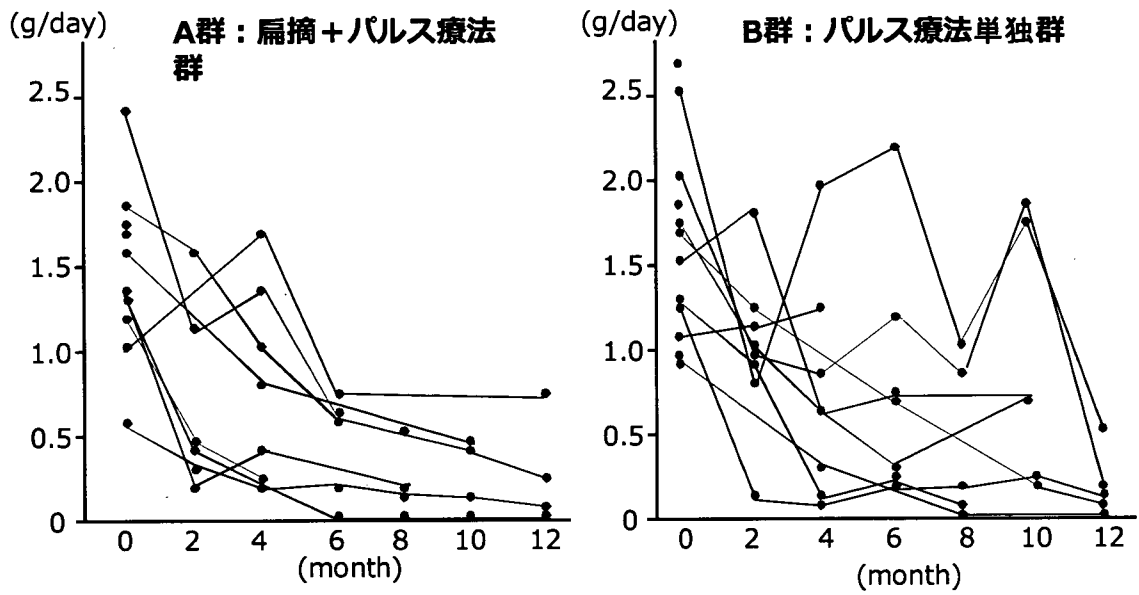


図13. 症例ごとにみた尿蛋白排泄量の推移

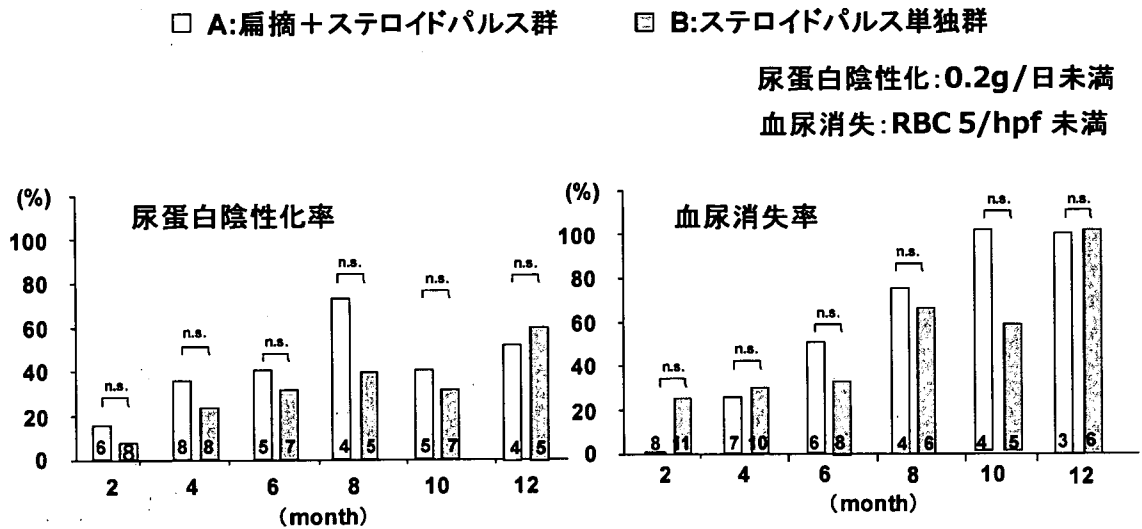


図14. 2群間での尿蛋白陰性化率と血尿消失率の比較



□ A:扁桃摘+ステロイドパルス群

□ B:ステロイドパルス単独群

臨床的寛解: 尿蛋白陰性化かつ血尿消失

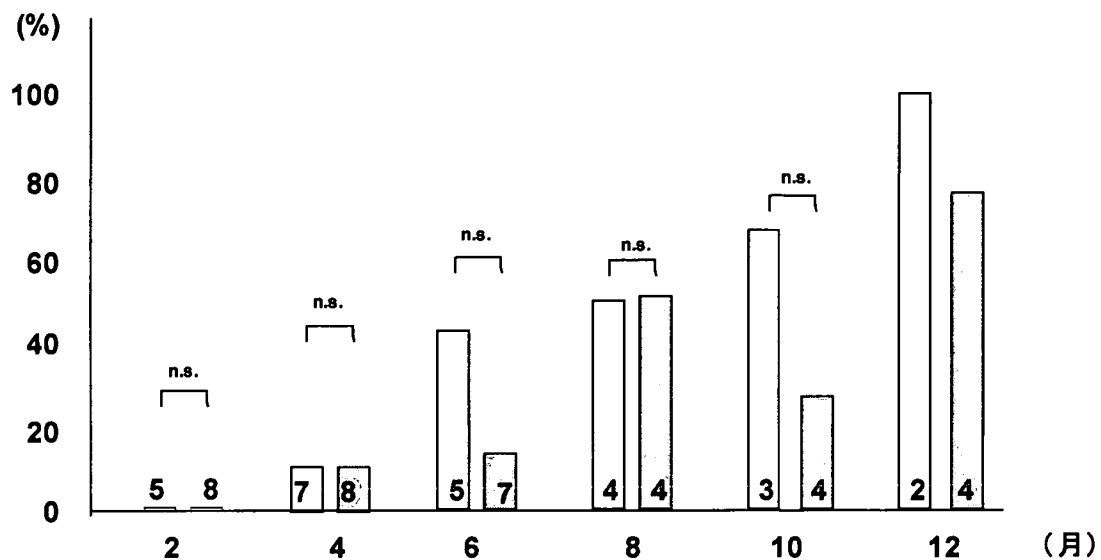


図15. 2群間での臨床的寛解率の比較

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）  
各個研究報告書

「IgA 腎症における組織傷害度と治療成績  
：Cox の比例ハザードモデルを用いた多変量解析」

研究協力者 片瀧 律子  
国立病院機構福岡東医療センター

研究要旨

【目的】IgA 腎症(IgAN)の予後予測における糸球体スコア(GS)の有用性と Steroid 療法の効果を明らかにする事。【対象と方法】IgAN702 例が対象。GS と予後及び治療成績の関係を Cox の比例ハザードモデルを用いて後ろ向きに検討。GS は細胞増殖、分節性病変(半月体・癒着・分節性硬化)、全節性硬化の点数の合計(1~12)。【結果】男性 295 例、女性 407 例。観察期間 6.2 年。Steroid 227 例(うちパルス療法 33 例)、ACE-I または ARB241 例に使用。扁桃摘 28 例。尿蛋白/クレアチニン比、血清クレアチニン、組織 grade 分類(GS1,2; grade I, GS3,4; grade II, GS5,6; grade III, GS7,8; grade IV, GS9 以上; grade V)が腎死発症を有意に上昇させ、Steroid, ACE-I または ARB、扁桃摘は有意に抑制した。組織 grade I の腎死のハザード比(HR)を 1 とすると grade II~V で 1.8, 6.7, 24.4, 35.1 と grade III 以上で有意に上昇。Grade III 以上で Steroid 治療群とくにパルス群が、非 Steroid 群に比べ腎死の HR を有意に抑制していた。【結語】GS は IgAN の予後予測に有用であり、GS5 以上では Steroid 療法（特にパルス療法）は有意に予後を改善する。

A. 研究目的

IgA 腎症(IgAN)の予後予測における糸球体スコア(GS)の有用性と Steroid 療法の効果を明らかにする事。

計(1~12)とした。GS により組織 grade 分類を次のように行った。GS1,2; grade I, GS3,4; grade II, GS5,6; grade III, GS7,8; grade IV, GS9 以上; grade V。

B. 研究方法

1979 年 10 月~2002 年 9 月に腎生検で IgA 腎症と診断され 1 年以上経過観察でき、採取糸球体 10 個以上の 702 例を対象とした。GS と予後及び治療成績の関係を Cox の比例ハザードモデルを用いて後ろ向きに検討した。GS は細胞増殖、分節性病変(半月体・癒着・分節性硬化)、全節性硬化の点数の合

(研究の倫理面への配慮)

患者名は使用せず腎生検番号を用いて臨床 Data の解析を行った。

C. 結果

①男性 295 例、女性 407 例。観察期間 6.2 年。Steroid 227 例(うちパルス療法 33 例)、ACE-I または ARB241 例に使用。扁桃摘 28 例

であった。

②Cox 比例ハザードモデルを用いて臨床パラメーター、治療内容および組織 Grade が腎死発症に及ぼす影響を解析した。尿蛋白/クレアチニン比、血清クレアチニン、組織 grade 分類が腎死発症を有意に上昇させ、Steroid, ACE-I または ARB、扁桃摘出術は有意に抑制した。

③組織 Grade の腎死発症に対するハザード比は Grade 1 を Control とすると、Grade 2, 3, 4, 5 では 1.8, 6.7, 24.4, 35.1 と Grade 3 では Control に比しハザード比が高い傾向がみられ、Grade 4 以上、すなわち糸球体スコア 7 以上では有意にハザード比が上昇していた。調整変数は年齢、性、収縮期血圧、尿蛋白/クレアチニン比、血清クレアチニン、ステロイド治療、ACE 阻害薬または ARB、扁桃腺摘出術を用いた。

④次に組織 Grade 別にステロイド治療の有無と腎死のハザード比の関係を解析した。Grade1+2 でステロイド治療なしの群を Control とすると Grade3 ではステロイド治療ありのハザード比は 2.4、ステロイド治療なしの群は 9.4 とステロイド治療なしの群のみ Control に比し、有意に腎死のハザード比が上昇していた。Grade4, 5 では Control に比し腎死のハザード比は有意に上昇していましたが、ステロイド治療ありの群は、ステロイド治療なしの群にくらべ、Grade4 では腎死のハザード比は約半分に、Grade5 では約 5 分の一に低下していた。

⑤さらにステロイド治療の種類と腎死発症に及ぼす影響を検討した。ステロイド治療なしの腎死のハザード比を 1 としたときのステロイド経口投与群、ステロイドパルス群のハザード比は Grade3 以上で経口投与

群 0.7、パルス群 0.2 とステロイドパルス群で有意に腎死のハザード比が低下していた。

④⑤の解析では年齢、性、収縮期血圧、尿蛋白/クレアチニン比、血清クレアチニン、ACE-I 又は ARB 使用、扁桃摘出術施行で調整した。

#### D. 考察

IgA 腎症におけるステロイドの有用性は未だ証明されていない。我々も以前より IgA 腎症のステロイド治療に取り組んできた。進行性 IgA 腎症におけるプレドニゾロン少量療法の前向き研究ではステロイドによる尿蛋白減少効果のみ証明できたが、長期予後を改善することはできなかった (Katafuchi et al, Am J Kid Dis 41:972-983,2003)。今回、後ろ向き研究ではあるが、ステロイドパルス療法が腎死のリスクを有意に低下させることが証明された。

#### E. 結論

IgA 腎症において糸球体スコアは IgA 腎症の予後予測に有用である。糸球体スコア 5 以上は有意に予後が不良であり、このような症例にはステロイドパルス療法を行うべきである。

#### F. 健康危険情報

#### G. 知的所有権の出現登録状況

#### H. 研究発表

##### 1. 論文発表

RITSUKO KATAFUCHI, HARUMITSU  
KUMAGAI, HIDEKI HIRAKATA

Usefulness of glomerular score as a

prognosticator and a guide for treatment in IgA  
nephropathy  
NEPHROLOGY 10, A437, 2005

Ritsuko Katafuchi  
Remember Typhoid Fever as a Cause of Acute  
Nephritic Syndrome Even in Japan  
Internal Medicine 44, 1207-1208, 2005

Ritsuko Katafuchi, Kunio Morozumi, Atsumi  
Sugitani, Shigeru Horita, Hisao Ito  
How quickly can a renal transplant pathological  
diagnosis be completed? The demands of  
clinicians and the objections of pathologists  
Clinical Transplantation Supple 14, Vol 19:  
86-96, 2005

二次性糸球体硬化症  
腎と透析 59, 48-52, 2005

## 2. 学会発表

片渕律子、熊谷晴光、平方秀樹  
IgA 腎症の予後予測における糸球体スコア  
の有用性  
第 28 回 IgA 腎症研究会  
2005 年

片渕律子、二宮利治、水政 透、池田 潔、  
熊谷晴光  
IgA 腎症における組織傷害度と治療成績：  
Cox の比例ハザードモデルを用いた多変量  
解析  
第 48 回日本腎臓学会  
2005 年