

サルコイドーシスの臨床症状における性差

The Feature of Sarcoidosis:
Sex Difference in Clinical Symptoms

埼玉医科大学医学部公衆衛生学教室

太田 晶子 永井 正規

Akiko OHTA

Masaki NAGAI

Key Words

サルコイドーシス (sarcoidosis), 臨床調査個人票 (clinical data of patients with intractable diseases receiving financial aid for treatment)

はじめに

サルコイドーシスは、原因不明の全身性疾患である。通常、若年成人、中年成人にみられ、しばしば両側性肺門リンパ節腫脹 (BHL)、肺浸潤、眼病変、皮膚病変を呈し、肝臓、脾臓、リンパ節、唾液腺、心臓、神経組織、筋、骨、また他の臓器が侵されることがある¹⁾。

わが国では、1974年10月に特定疾患治療研究対象疾患として医療費公費負担制度が適用されて以来、受給者数、病態や治療法などが明らかにされてきた。地域保健・老人保健事業報告²⁾によると、2003年度の医療受給者数は、1万8,678人 (男性5,386人、女性1万3,292人) で、やや女性に多い疾患である。患者の年齢分布は男女とも2峰性 (20~30歳代と50~60歳代が高い) を示し、男性は若年の山の方が高く、女性は高年の山の方が高く、患者の年齢分布に性差があることが報告されている³⁾。

本稿では、臨床調査個人票に含まれる情報のうち、受給者の性、年齢、臨床症状、検査所見、発見動機を用い、わが国のサルコイドーシスの受給者の臨床症状を明らかにし、その性差について概説する。

ところで、今回用いた臨床調査個人票は、2001年度より電子入力されるようになり、対象疾患すべてについて系統的にその情報を解析することが可能になったものである。2003年度に電子入力された臨床調査個人票は、受給者全体の50%弱であるが、入力状況には、性、年齢に大きな偏りは見られないため、疾患ごとの臨床症状についての検討が可能である⁴⁾。なお本報告では、解析対象を2003年度受給者のうち比較的新しい症例が多い新規受給者 (男性215人、女性369人) とした。

サルコイドーシスの新規受給者の性差

新規医療受給者の年齢分布は、男女とも2峰性を示

し、男性は第1峰（20歳代）、女性は第2峰（50歳代）の山が高い（図1）。

臨床症状の性差

自覚症状のある者は男性が女性より少なく、男性の45歳未満で特に少ない。自覚症状の種類をみると男女とも視力障害が最も多く、次いで咳、息切れなどの呼吸器症状が多い。自覚症状として視力障害のある者は、女性より男性で少なく、特に45歳未満の男性で少ない（図2）。

眼所見は、ぶどう膜炎、網膜所見、虹彩、隅角所見、視力障害ありの者などが比較的多くみられるが、これら眼所見は、女性で多く男性で少ない。特に45歳未満の男性でぶどう膜炎、網膜所見、視力障害などが少ない（図3）。

胸部所見は、肺門リンパ節腫脹ありの者が約80%、肺野びまん性陰影ありの者は約40～50%であるが、これらの所見は女性より男性に多く、特に45歳未満の男性が多い（図4）。

心臓所見は、心電図異常所見ありの者は、男性が女性より多く、特に45歳以上の男性が多い（図5）。心筋シンチ異常ありの者は、男性より女性に多く、特に45歳以上の女性に多い（図5）。

皮膚所見のある者は、女性に多く男性で少ない。特に

結節や結節性紅斑などは45歳未満の男性で少ない（図6）。

サルコイド肉芽腫所見ありの者は、女性より男性にやや多く、特に45歳未満の男性に多い（図7）。血清アンジオテンシン変換酵素（ACE）上昇所見ありの者の割合は、男女で大きな差はないが、45歳未満の女性でやや少ない（図7）。その他、ツベルクリン反応陰性所見、Ga集積陽性像や気管支肺胞洗浄液異常などは、45歳未満の男性が多い（図7、図8）。

発見動機は、男性では健康診断、女性では自覚症状によるものが多い。男性は健康診断が発見動機である者が多く、特に男性の45歳未満では、健康診断が48.0%と多い（図9）。

まとめ

サルコイドーシスの臨床症状の性差について概説した。女性に比べ、男性の特に若年者で胸部X線検査で把握される肺門リンパ節腫脹のある者が多く、自覚症状を持つ者、特に眼所見、皮膚所見など自覚症状に結びつく所見を持つ者が少なかった。発見動機は、男性で特に若年者で健康診断による者が多く、このような男性の若年者の臨床症状の特徴は、健康診断を発見動機として見つかるケースの特徴の反映と考えられた。

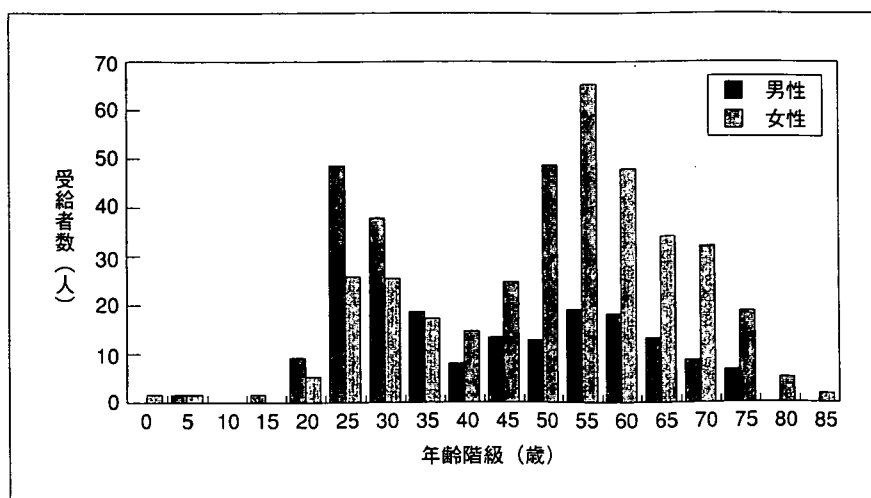


図1 2003年度新規受給者の性・年齢分布

サルコイドーシスの臨床症状における性差

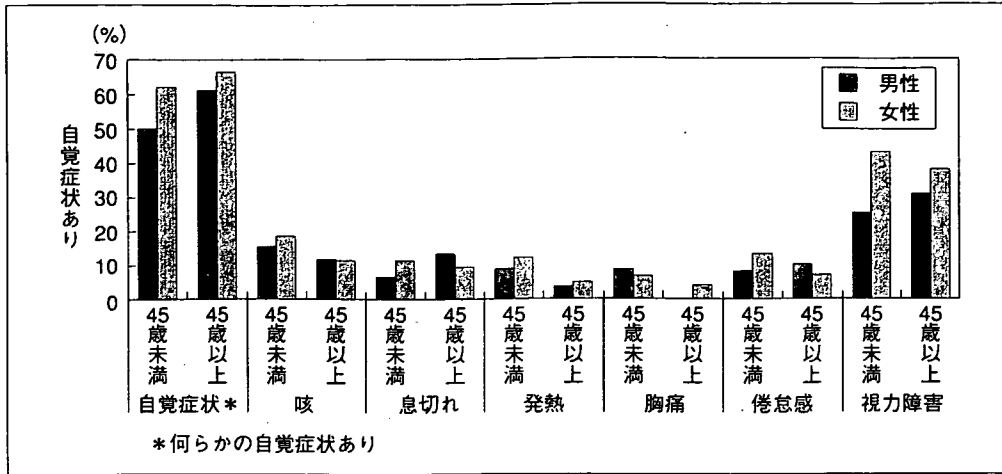


図2 自覚症状ありの者の割合, 性別, 年齢別

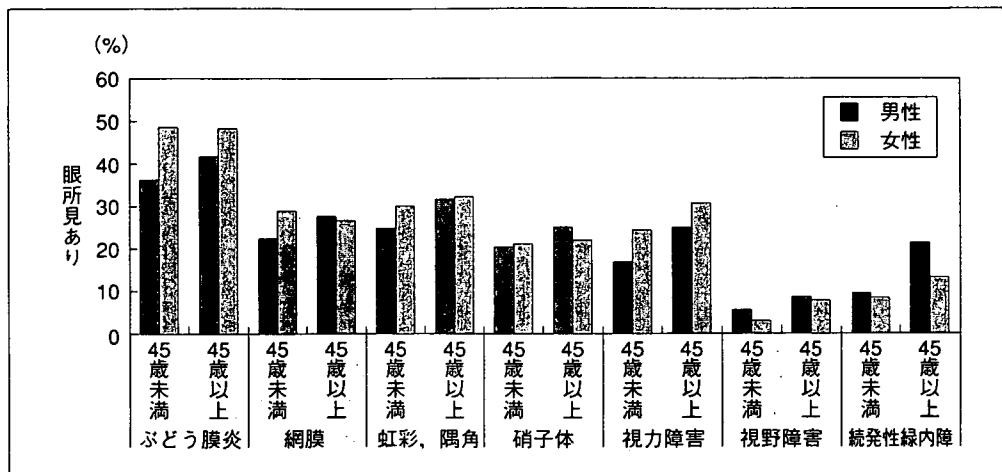


図3 眼所見ありの者の割合, 性別, 年齢別

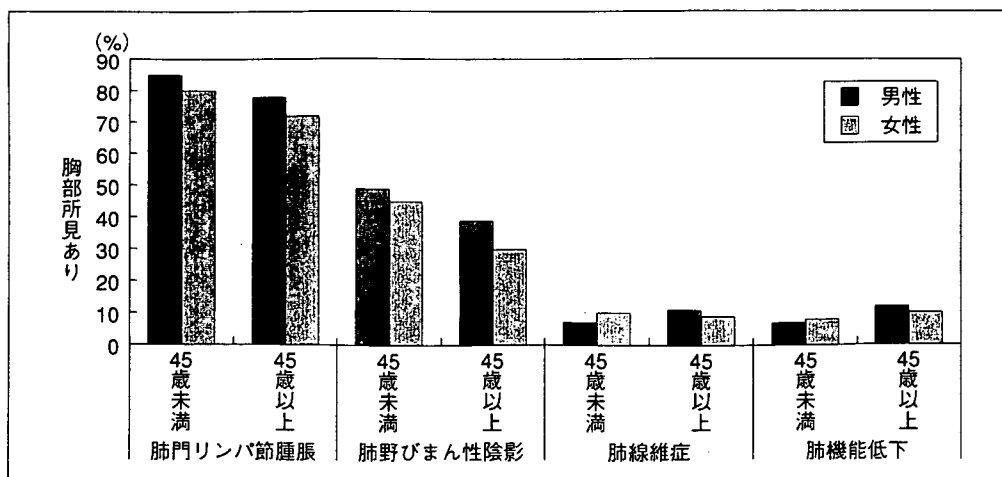


図4 胸部所見ありの者の割合, 性別, 年齢別

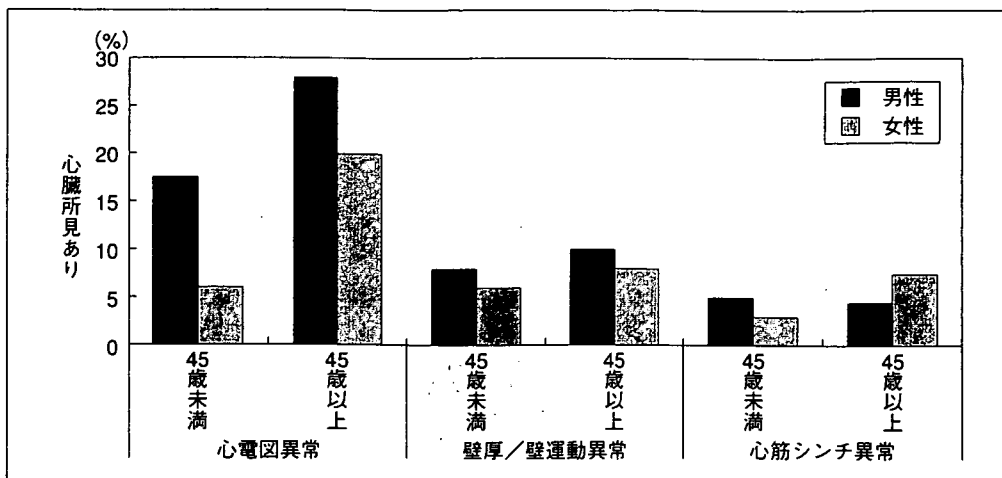


図5 心臓所見ありの者の割合, 性別, 年齢別

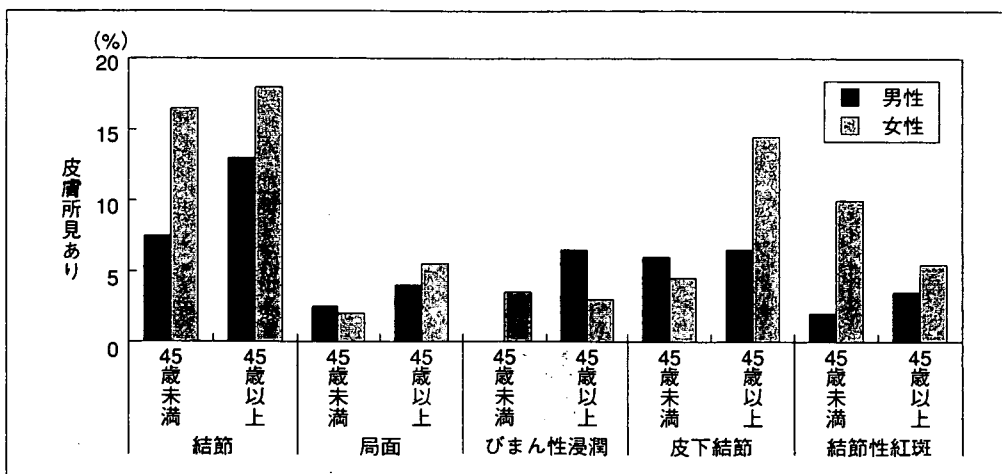


図6 皮膚所見ありの者の割合, 性別, 年齢別

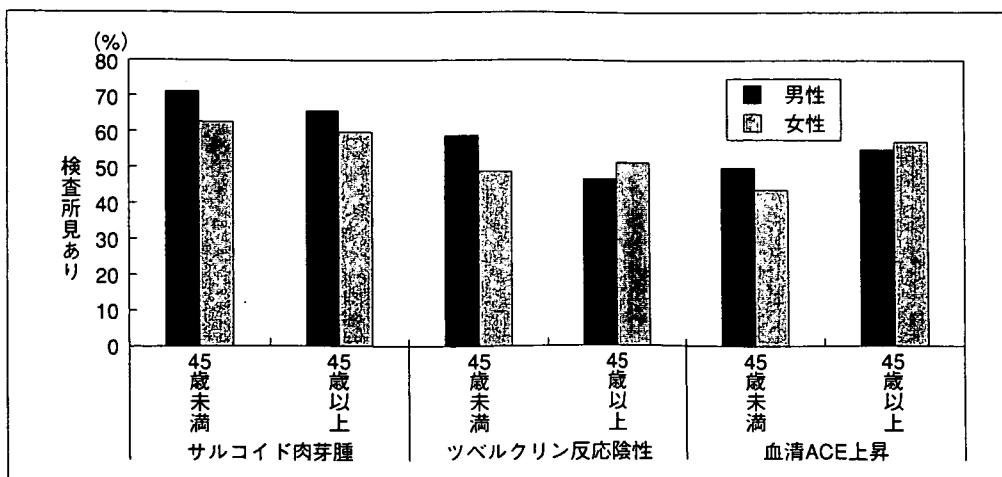


図7 検査所見ありの者の割合, 性別, 年齢別

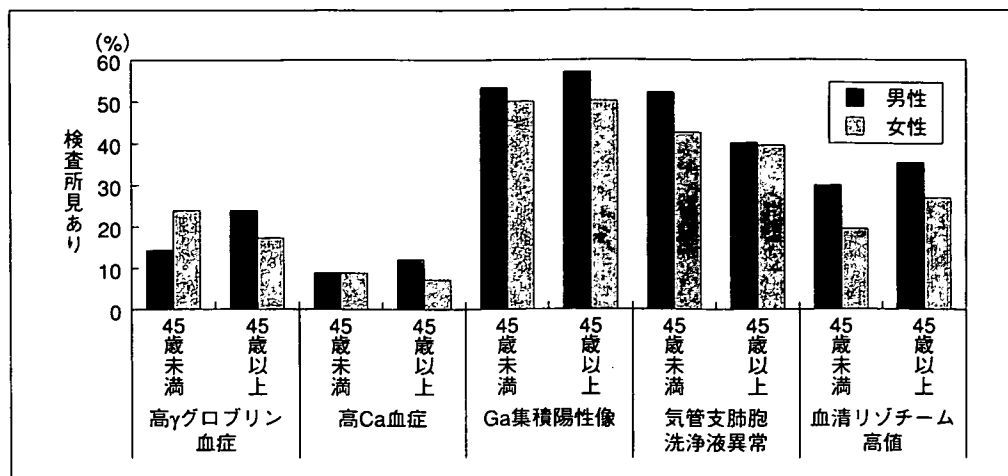


図8 検査所見ありの者の割合, 性別, 年齢別

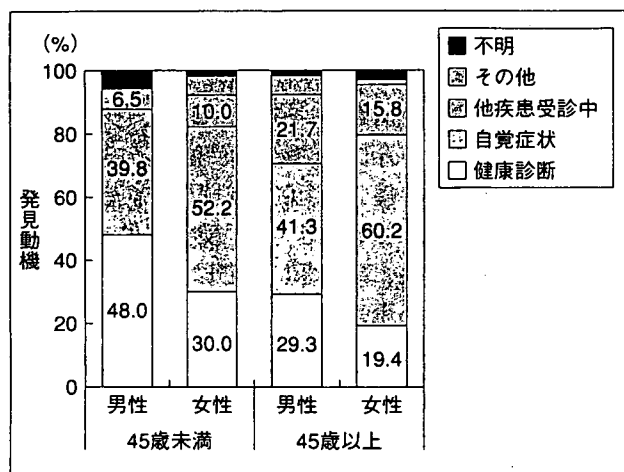


図9 発見動機の構成の割合, 性別, 年齢別

サルコイドーシスは、健診でBHLで発見される自覚症状の少ない疾患という印象もあるが、これは若年男性サルコイドーシスの特徴として顕著である。しかし、女性や高年の男性では、健診以外の自覚症状などで発見される者の割合が多く、眼症状、皮膚症状などを有する例が比較的多いことが明らかになった。

本稿は平成16年度厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業特定疾患の疫学に関する研究班による「電子入力された臨床調査個人票に基づく特定疾患治療研究医療受給者調査報告書」⁴⁾の一部をまとめたものである。

参考文献

- 1) ATS/ERS/WASOG Statement on sarcoidosis. Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis 16: 149-173, 1999.
- 2) 厚生労働省大臣官房統計情報部編:平成15年度地域保健・老人保健事業報告(地域保健編),財団法人厚生統計協会2005.
- 3) 湖上博司,永井正規,仁科基子ほか:難病患者の実態調査—1997年度特定疾患医療受給者全国調査の解析—.日本公衆衛生雑誌 49:774-789,2002.
- 4) 永井正規,太田晶子,仁科基子ほか編:電子入力された臨床調査個人票に基づく特定疾患治療研究医療受給者調査報告書.厚生労働科学研究難治性疾患克服研究事業特定疾患の疫学に関する研究班,2005.

Original Article

A scoring system to predict renal outcome in IgA nephropathy: from a nationwide prospective study

Kenji Wakai¹, Takashi Kawamura², Masayuki Endoh³, Masayo Kojima⁴, Yasuhiko Tomino⁵, Akiko Tamakoshi⁶, Yoshiyuki Ohno⁶, Yutaka Inaba⁷ and Hideto Sakai³

¹Division of Epidemiology and Prevention, Aichi Cancer Center Research Institute, Nagoya, ²Kyoto University Health Service, Kyoto, ³Division of Nephrology and Metabolism, Department of Internal Medicine, Tokai University School of Medicine, Isehara, ⁴Department of Health Promotion and Disease Prevention, Nagoya City University Graduate School of Medicine, Nagoya, ⁵Division of Nephrology, Department of Internal Medicine, Juntendo University School of Medicine, Tokyo, ⁶Department of Preventive Medicine/Biostatistics and Medical Decision Making, Nagoya University Graduate School of Medicine, Nagoya and ⁷Department of Epidemiology and Environmental Health, Juntendo University School of Medicine, Tokyo, Japan

Abstract

Background. Immunoglobulin A (IgA) nephropathy is the most common form of glomerulonephritis in the world, and a substantial number of patients develop end-stage renal disease (ESRD). Although there are several prognostic indicators, it remains difficult to predict the renal outcome in individual patients.

Methods. A prospective cohort study was conducted in 97 clinical units in Japan from 1995 to 2002. We analysed the data from 2269 patients using proportional hazards models in order to determine the predictors of ESRD in IgA nephropathy and to develop a scoring system to estimate ESRD risk.

Results. During the follow-up (median, 77 months), 207 patients developed ESRD. Systolic hypertension, proteinuria, hypoproteinaemia, azotaemia and a high histological grade at initial renal biopsy were independently associated with the risk of ESRD. Mild haematuria predisposed patients to ESRD more than severe haematuria. A scoring system was developed to estimate the 7-year ESRD risk from eight clinical and pathological variables. Actually, this prognostic score accurately classified patients by risk: patients with estimates of 0.0–0.9, 1.0–4.9, 5.0–19.9, 20.0–49.9, and 50.0–100.0% had a 0.2, 2.4, 12.2, 40.2 and 80.8% of ESRD incidence over 7 years, respectively. The corresponding area under the receiver operating characteristic curve was 0.939 [95% confidence interval (CI), 0.921–0.958]. This score was verified in repetitions of the derivation-validation technique.

Conclusions. Although the quality of some data collected by the mail survey is limited and the influence of therapy could not be considered, this scoring system will serve as a useful prognostic tool for IgA nephropathy in clinical practice.

Keywords: end-stage renal disease; IgA nephropathy; kidney failure; prospective studies; renal prognosis

Introduction

Immunoglobulin A (IgA) nephropathy is the most common form of glomerulonephritis in the world today [1]. When Berger and Hinglais [2] described this disease as a new clinical entity in 1968, clinicians regarded it as a benign nephropathy. However, successive studies indicated that 6–43% of IgA nephropathy patients would develop end-stage renal disease (ESRD) over a period of 10 years [3,4].

Many investigators have tried to determine the prognostic indicators of this disease, which include elevated serum creatinine (sCr), heavy proteinuria, severe histological changes, hypertension, hypoproteinaemia, older age and male sex [4–7].

However, difficulties remain in predicting the renal outcomes in individual patients and determining those who need aggressive therapeutic intervention. This may be partly a result of the relatively small sample sizes used in previous studies [8]. We, therefore, set up a large-scale, nationwide prospective study in order to develop an IgA nephropathy prognostic score.

Correspondence and offprint requests to: Kenji Wakai, MD, Division of Epidemiology and Prevention, Aichi Cancer Center Research Institute, 1-1 Kanokoden, Chikusa-ku, Nagoya 464-8681, Japan. Email: wakai@aichi-cc.jp

Subjects and methods

Patients and follow-up

The Research Group on Progressive Renal Diseases and the Research Committee on the Epidemiology of Intractable Diseases, both organized by the former Ministry of Health and Welfare of Japan (currently the Ministry of Health, Labor and Welfare), conducted a nationwide survey on IgA nephropathy in January 1995 [9]. This survey identified 5324 patients with biopsy-proven IgA nephropathy, who had visited general physicians, nephrologists, paediatricians or urologists in Japan during 1994.

Follow-up was carried out at clinical units that had 10 or more IgA nephropathy patients in the survey. When more than 50 of them were identified in a unit, we randomly selected 50 to reduce the burden on the unit. We eventually designated 3409 patients as potential subjects for the follow-up study and undertook the first mail survey in May 1997. The response rate was 82.5% in a patient base. A second mail survey was conducted for 2350 cases in August 1999, and a third for 2285 cases in November 2002, with response rates of 95.7 and 93.3%, respectively. Excluding those who had died, who had developed ESRD before baseline, or whose essential baseline data were missing, we included 2269 eligible patients for the analyses from 97 clinical units. Figure 1 shows their distribution by sex and age. There are two peaks in age distribution: 15–24 and 40–49 years. The median follow-up period was 77 months (range, 1–94 months).

This investigation was approved by the Ethics Committee of the Kyoto University Graduate School of Medicine and the Ethics Committee of the Juntendo University School of Medicine.

Data collection

The baseline data of the patients were obtained by reviewing medical records in the nationwide survey in 1995. The data included sex, age, year of diagnostic renal biopsy, systolic and diastolic blood pressure, urine protein and blood, serum total protein and albumin and sCr. Proteinuria was semi-quantified with a standard urine dipstick with (–), (+–), (+), (++) and (+++) corresponding to <10, 10–29, 30–99,

100–299 and ≥300 mg/dl of urine albumin, respectively. Histological grade at initial renal biopsy was reassessed by pathologists or nephrologists in each participating hospital at the first follow-up survey using the new criteria from the Joint Committee of the Research Group on Progressive Renal Diseases and the Japanese Society of Nephrology (Table 1) [10]. This reassessment was needed because the classification criteria were established after our baseline survey. In the three follow-up surveys, information on outcomes such as death, ESRD and sCr was collected by mail.

Statistical analysis

Predictors of ESRD. The primary endpoint in this study was ESRD, which was defined as the initiation of dialysis therapy. The follow-up period for each patient was calculated in months from the data of the nationwide survey on ESRD, death or the last visit. Those who died without ESRD were treated as censored cases.

The 7-year cumulative incidence (risk) of ESRD was computed by the Kaplan–Meier method [11] according to demographic and clinical characteristics. The rate ratios (RRs)

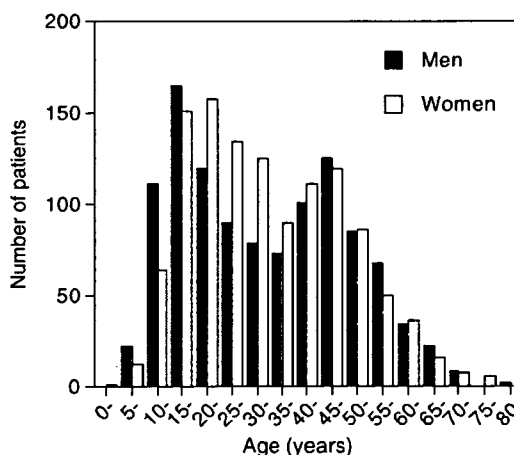


Fig. 1. Sex and age distribution of patients (1104 men and 1165 women) for analysis.

Table 1. Criteria for histological grading from the Joint Committee of the Research Group on Progressive Renal Diseases (Ministry of Health and Welfare of Japan), and the Japanese Society of Nephrology [10]

Grade	Glomerular findings	Interstitial and vascular findings
I	Slight mesangial cell proliferation and increased matrix. Glomerulosclerosis, crescent formation or adhesion to the Bowman's capsule is not observed.	Prominent changes are not seen in the interstitium, renal tubuli or blood vessels.
II	Slight mesangial cell proliferation and increased matrix. Glomerulosclerosis, crescent formation or adhesion to the Bowman's capsule seen in <10% of all biopsied glomeruli.	Same as above.
III	Moderate, diffuse mesangial cell proliferation and increased matrix. Glomerulosclerosis crescent formation or adhesion to the Bowman's capsule seen in 10–30% of all biopsied glomeruli.	Cellular infiltration is slight in the interstitium except around some sclerosed glomeruli. Tubular atrophy is slight, and mild vascular sclerosis is observed.
IV	Severe, diffuse mesangial cell proliferation and increased matrix. Glomerulosclerosis, crescent formation or adhesion to the Bowman's capsule seen in >30% of all biopsied glomeruli. When sites of sclerosis are totalled and converted to global sclerosis, the sclerosis rate is >50% of all glomeruli. Some glomeruli also show compensatory hypertrophy. The sclerosis rate is the most important of these indices.	Interstitial cellular infiltration and tubular atrophy, as well as fibrosis are seen. Hyperplasia or degeneration may be seen in some intrarenal arteriolar walls.

for ESRD were estimated by potential prognostic factors using proportional hazards models [12]. The independent effect of each variable was assessed by multivariate analysis. Diastolic blood pressure and serum albumin were excluded from the multivariate model because of their close relation with systolic blood pressure and serum total protein, respectively. To test for a linear trend, we coded each stratum of the variable as 0, 1, 2, ... and included it as a continuous variable in the proportional hazards model [13]. For variables that displayed 'U-shape' or 'inverted U-shape' relationships with ESRD risk, we also analysed non-linear associations using a quadratic model [14]. Subjects with missing values were omitted from the relevant analysis.

Construction of scoring system. A scoring system to predict ESRD in individual patients with IgA nephropathy was based on the proportional hazards model. It included sex, age and all the significant variables in the aforementioned multivariate analysis. In this model, a patient with covariate values X_1, X_2, \dots, X_n has an expected renal survival rate ($= 1 -$ cumulative incidence of ESRD) at time t , $S(t)$, formulated as:

$$S(t) = \{S_0(t)\}^{\exp(\beta_1 X_1 + \beta_2 X_2 + \dots + \beta_n X_n)}$$

where $S_0(t)$ is the baseline survivor function and $\beta_1, \beta_2, \dots, \beta_n$ are the coefficients estimated from the model [8,15]. The RRs are exponents of these β coefficients.

We stratified the patients by each prognostic factor and applied a proportional hazards model with dummy variables (0 or 1 for X_1, X_2, \dots, X_n). The scores derived from the β coefficients were smoothed by linear interpolation in each stratum of the variables and were then multiplied by 10 to simplify the calculation. The sum of all the scores for individual factors (total score) was $10 \times (\beta_1 X_1 + \beta_2 X_2 + \dots + \beta_n X_n)$, and a corresponding ESRD risk, $1 - S(t)$, was computed from the total score. The baseline survivor function, $S_0(t)$, was estimated by the product-limit method using the PHREG procedure of the Statistical Analysis System [16].

Validation of scoring system. To examine the goodness of fit of the scoring system to the data, we divided the patients into five groups according to the predicted 7-year risk of ESRD, that is, minimum (0.0–0.9%), low (1.0–4.9%), moderate (5.0–19.9%), high (20.0–49.9%) and very high (50.0–100.0%). The renal survival curve of ESRD was then drawn in each group using the Kaplan–Meier method [11]. To further assess the utility of the score, we used the area under the receiver operating characteristic (ROC) curve [17] for the 7-year risk of ESRD. The area and its 95% confidence interval (CI) were estimated by the non-parametric method [17].

As an additional analysis [18], one-third ($n = 756$) of the subjects were randomly allocated to a validation sample and the remainder to a derivation sample. The prognostic score was developed in the derivation sample, and the actual 7-year cumulative incidence of ESRD was computed by the predicted risk in the validation sample [11]. The area under the ROC curve was also estimated in the validation group. Considering the sampling error, we repeated this procedure in 100 different validation sets. Smoothing of the scores was not done in this analysis.

Results

During the follow-up of 11 923.5 person-years, 207 patients with IgA nephropathy developed ESRD. Sixteen deaths without ESRD were also reported: five from circulatory diseases, five from cancer and six from unknown causes.

Table 2 summarizes the 7-year cumulative incidence and RR for ESRD by demographic and clinical factors. Patients with no or only mild proteinuria [urine protein of (–) or (+–)] had an appreciably lower risk of ESRD: their 7-year cumulative incidence was 0.7% (95% CI, 0.0–1.5%). In contrast, patients with excretional impairment at baseline had a much higher risk. Their 7-year cumulative incidences were 68.5% (95% CI, 59.2–77.8%) and 90.1% (82.4–97.8%) for sCr of 1.68–2.50 and ≥ 2.51 mg/dl (148–221 and ≥ 222 μ mol/l), respectively. The proportion was as high as 25.9% (95% CI, 19.2–32.6%) even among those with mild azotaemia [sCr, 1.26–1.67 mg/dl (112–147 μ mol/l)]. A univariate analysis with proportional hazards models revealed that earlier renal biopsy, systolic/diastolic hypertension, proteinuria, hypo-proteinaemia/albuminaemia, azotaemia and a higher histological grade at initial renal biopsy had a strong dose-dependent association with the risk of ESRD. Systolic hypertension, proteinuria, hypoproteinaemia, azotaemia and a higher histological grade remained significant predictors in the multivariate analysis (trend $P < 0.05$).

Although male patients had a higher RR in the univariate analysis, the high risk disappeared when considering other factors. Patients in their 30s were at the lowest risk in the multivariate analysis, whereas an upward trend in RR with advancing age was found in the univariate model. Mild haematuria [< 30 red blood cells per high-power field (RBC/HPF)] was associated with a higher risk compared with severe haematuria (≥ 30 RBC/HPF) in both the univariate and multivariate analyses. In the multivariate models, we found a significant non-linear association of haematuria with ESRD risk (P for non-linear association < 0.0001) but none for age ($P = 0.26$).

Based on these analyses, we established a scoring system to estimate 4- and 7-year cumulative incidence rates of ESRD. Of the 2269 patients included in this study, 1754 (77.3%) had a complete data set needed for our system designing. Table 3 lists the scores of individual prognostic factors. The total score (sum of individual scores) can then be converted to the corresponding estimated risk using Table 4. The baseline survivor function, $S_0(t)$, was estimated as 0.99955026 and 0.99887700 at 4 and 7 years, respectively. An illustrative example of how to apply this scoring system to patients with IgA nephropathy follows. The patient is a 59-year-old man with systolic blood pressure of 142 mmHg, proteinuria of (++), haematuria of ≥ 30 RBC/HPF, serum total protein of 6.6 g/dl, histological grade of IV at initial renal biopsy, and sCr of 1.35 mg/dl. As shown in Table 3, the scores

Table 2. Seven-year cumulative incidence and RRs for ESRD by demographic and clinical characteristics (at baseline except for histological grade)

	n	Observed person-years	No. of ESRD	7-year cumulative incidence of ESRD		RR for ESRD			
				%	95% CI	Univariate		Multivariate	
						RR	95% CI	RR	95% CI
Sex									
Female	1165	6315.2	76	8.2	6.3–10.0	1.00		1.00	
Male	1104	5608.3	131	15.2	12.7–17.7	1.93	1.46–2.57	0.75	0.51–1.09
							<i>P</i> < 0.0001		<i>P</i> = 0.13
Age (years)									
≤19	526	2526.5	10	2.9	1.0–4.8	1.00		1.00	
20–29	500	2475.4	32	8.7	5.8–11.7	3.29	1.62–6.70	1.28	0.51–3.24
30–39	367	2041.5	29	9.4	6.1–12.6	3.66	1.79–7.52	0.63	0.24–1.64
40–49	456	2601.6	57	14.7	11.1–18.2	5.67	2.89–11.1	0.73	0.29–1.80
50–59	289	1570.1	53	20.6	15.4–25.8	8.70	4.43–17.1	0.80	0.32–1.99
≥60	131	708.4	26	23.3	15.3–31.4	9.44	4.55–19.6	0.76	0.29–2.04
							trend <i>P</i> < 0.0001		trend <i>P</i> = 0.41
Year of initial renal biopsy									
1994–1995	479	2525.8	31	8.5	5.5–11.5	1.00		1.00	
1992–1993	594	3059.0	54	12.2	9.1–15.4	1.44	0.92–2.23	1.30	0.74–2.27
1990–1991	402	2050.5	41	12.4	8.8–16.0	1.62	1.02–2.58	1.75	0.98–3.12
1988–1989	287	1609.4	26	10.4	6.4–14.4	1.32	0.78–2.22	1.31	0.69–2.48
1987 or before	469	2450.1	53	14.2	10.5–17.8	1.76	1.13–2.74	1.21	0.69–2.13
							trend <i>P</i> = 0.033		trend <i>P</i> = 0.60
Systolic blood pressure (mmHg)									
≤119	812	4259.8	26	4.6	2.8–6.4	1.00		1.00	
120–139	845	4577.9	79	11.5	9.0–14.0	2.84	1.82–4.42	1.32	0.79–2.23
140–159	344	1785.4	63	22.3	17.3–27.2	5.79	3.67–9.15	1.43	0.82–2.49
≥160	70	298.4	21	33.9	21.9–45.9	11.5	6.48–20.5	2.62	1.33–5.18
							trend <i>P</i> < 0.0001		trend <i>P</i> = 0.014
Diastolic blood pressure (mmHg)									
≤69	663	3399.3	15	3.2	1.5–4.8	1.00		1.00	
70–79	594	3205.7	40	9.4	6.5–12.2	2.85	1.58–5.16	1.32	0.79–2.23
80–89	516	2831.0	67	15.1	11.7–18.5	5.41	3.09–9.48	1.43	0.82–2.49
90–99	231	1163.8	55	27.3	21.0–33.6	10.8	6.08–19.0	2.62	1.33–5.18
≥100	66	316.7	12	21.6	10.6–32.7	8.65	4.05–18.5	1.32	0.79–2.23
							trend <i>P</i> < 0.0001		trend <i>P</i> = 0.014
Proteinuria									
(–), (±)	827	4284.8	4	0.7	0.0–1.5	1.00		1.00	
(+)	528	2952.8	25	6.4	3.9–8.9	9.12	3.18–26.2	2.97	0.86–10.3
(++)	484	2557.5	73	18.3	14.4–22.2	30.7	11.2–83.8	7.41	2.23–24.6
(+++)	330	1619.2	89	30.9	25.4–36.5	58.7	21.6–160	11.0	3.28–36.6
							trend <i>P</i> < 0.0001		trend <i>P</i> < 0.0001
Haematuria (red blood cells per high-power field)									
None	578	2949.7	20	4.9	2.7–7.0	1.00		1.00	
1–29	1238	6531.3	147	14.7	12.4–17.0	3.33	2.09–5.31	3.65	2.02–6.60
≥30	363	1979.5	24	7.9	4.8–10.9	1.80	0.99–3.25	1.37	0.65–2.89
							trend <i>P</i> = 0.024		trend <i>P</i> = 0.58
Serum total protein (g/dl)									
≥7.5	448	2385.7	11	3.7	1.5–5.9	1.00		1.00	
7.0–7.4	758	3991.8	43	7.7	5.5–10.0	2.33	1.20–4.52	1.50	0.67–3.33
6.5–6.9	678	3663.8	69	12.6	9.7–15.4	4.08	2.16–7.71	1.71	0.79–3.71
6.0–6.4	243	1228.2	50	23.9	17.8–29.9	8.78	4.57–16.9	1.71	0.77–3.76
≤5.9	76	349.8	28	40.2	28.4–52.0	17.3	8.61–34.7	3.20	1.33–7.74
							trend <i>P</i> < 0.0001		trend <i>P</i> = 0.019
Serum albumin (g/dl)									
≥4.4	822	4289.0	27	4.8	3.0–6.7	1.00		1.00	
4.2–4.3	434	2341.0	21	6.7	3.9–9.6	1.43	0.81–2.53	1.32	0.79–2.23
4.0–4.1	360	2042.5	38	12.3	8.5–16.0	2.98	1.82–4.87	1.43	0.82–2.49
3.8–3.9	228	1204.5	36	18.2	12.6–23.7	4.75	2.89–7.83	1.43	0.82–2.49
≤3.7	227	1110.7	70	34.7	27.9–41.5	10.0	6.41–15.6	1.43	0.82–2.49
							trend <i>P</i> < 0.0001		trend <i>P</i> < 0.0001
1/sCr [(mg/dl)⁻¹, numbers in parentheses indicate sCr (mg/dl)]^a									
≥0.80 (≤1.25)	1881	10197.3	32	2.5	1.6–3.4	1.00		1.00	
0.60–0.79 (1.26–1.67)	205	1142.0	45	25.9	19.2–32.6	12.6	7.99–19.8	6.62	3.62–12.1

Continued

Table 2. Continued

	n	Observed person-years	No. of ESRD	7-year cumulative incidence of ESRD		RR for ESRD				
				%	95% CI	Univariate		Multivariate		
						RR	95% CI	RR	95% CI	
0.40–0.59 (1.68–2.50)	113	464.3	70	68.5	59.2–77.8	49.6	32.6–75.4	23.6	13.1–42.4	
≤0.39 (≥2.51)	70	120.0	60	90.1	82.4–97.8	175	113–272	110	56.1–215	
						trend <i>P</i> < 0.0001		trend <i>P</i> < 0.0001		
Histological grade at initial renal biopsy										
Grade I	514	2591.1	8	2.7	0.8–4.7	1.00		1.00		
Grade II	698	3772.5	21	3.9	2.2–5.6	1.81	0.80–4.09	0.89	0.34–2.33	
Grade III	688	3822.7	83	14.4	11.4–17.4	7.07	3.42–14.6	1.69	0.71–4.04	
Grade IV	212	954.3	80	43.2	35.9–50.6	27.1	13.1–56.0	2.57	1.04–6.33	
						trend <i>P</i> < 0.0001		trend <i>P</i> = 0.0007		

ESRD, end-stage renal disease; CI, confidence interval; RR, rate ratio; sCr, serum creatinine.

*To convert the values of creatinine to $\mu\text{mol/l}$, multiply by 88.4.

for sex, age, systolic blood pressure, proteinuria, haematuria, serum total protein, histological grade and sCr are -2 , -3 , 3 , 20 , 3 , 5 , 9 and 11 , respectively. Thus, the total score is calculated to be 46 [$(-2) + (-3) + 3 + 20 + 3 + 5 + 9 + 11$]. Using Table 4, this total score of 46 can be converted to a 4- and 7-year ESRD risk of 4.4 and 10.6% , respectively.

The actual renal survival ($= 1 - \text{cumulative incidence of ESRD}$) according to the estimated 7-year risk was plotted in Figure 2. The prognostic score successfully classified the patients by risk. Those with an estimated risk of $0.0-0.9\%$ (score, -8 to 21), $1.0-4.9\%$ ($22-38$), $5.0-19.9\%$ ($39-52$), $20.0-49.9\%$ ($53-64$) and $50.0-100.0\%$ (65 or more) had an actual cumulative incidence of ESRD in 7 years of 0.2% (95% CI, $0.0-0.7\%$), 2.4% ($0.8-3.9\%$), 12.2% ($7.2-17.3\%$), 40.2% ($27.7-52.6\%$) and 80.8% ($73.3-88.3\%$), respectively. This showed good agreement between the estimated and observed risks.

The corresponding area under the ROC curve was 0.939 (95% CI, $0.921-0.958$). The area remained almost the same when the prognostic scores were not smoothed by linear interpolation (0.947 ; 95% CI, $0.930-0.964$).

The influence of therapy could not be taken into account in the scoring system, because data on treatment were not collected at baseline and only the history of use (yes or no) of six groups of drugs (antiplatelet agents, corticosteroids, immunodepressants, angiotensin-converting enzyme inhibitors, calcium channel blockers and fish oil, and others) [19,20] at the 1997 survey was available for most of the cases. The drugs had been used for 82.2 , 35.3 , 10.9 , 29.2 , 20.0 and 34.1% of the patients, respectively, until the 1997 survey. Additional multivariate analyses that included the history of drug use did not essentially alter the associations of clinical characteristics with the ESRD risk presented in Table 2, except for the attenuation of risk for systolic blood pressure (data not shown).

Even when the prognostic scores were developed using derivation samples randomly selected from all subjects, the estimated 7-year cumulative incidence of ESRD well-predicted the observed ones in the remaining validation sample. The median values of observed 7-year incidence were 0.5% [inter-quartile range (IQR), $0.0-0.8\%$], 2.2% ($1.3-3.0\%$), 12.9% ($10.0-16.2\%$), 39.5% ($32.9-44.6\%$) and 75.3% ($70.7-79.7\%$) in patients with an estimated risk of $0.0-0.9$, $1.0-4.9$, $5.0-19.9$, $20.0-49.9$ and $50.0-100.0\%$, respectively. The median of the corresponding area under the ROC curve (0.927 ; IQR, $0.913-0.941$) was comparable with the area in the full data set (0.939).

Discussion

Based on a large-scale cohort study, we described the prognostic indicators for IgA nephropathy and developed a scoring system for estimating the ESRD risk. Systolic hypertension, proteinuria, haematuria, hypoproteinaemia, azotaemia and a high histological grade at initial renal biopsy were related to the risk, independent of other factors. The prognostic score successfully classified patients according to their ESRD risk and was verified by the analysis, dividing the subjects into derivation and validation samples.

To the best of our knowledge, this is the largest follow-up study to date on the renal outcome of IgA nephropathy. The present investigation enrolled many IgA nephropathy patients at various clinical stages, which enabled us to quantify ESRD risk by prognostic factors in detail. Whereas most studies to date followed IgA nephropathy patients from the time of initial renal biopsy or diagnosis [4], our study included patients at different stages. Therefore, the prognostic score can be applied appropriately whenever needed. Use of clinical data subsequent to renal biopsy may improve the prediction of renal outcome [4].

Table 3. Prognostic scores to estimate risk of ESRD by demographic and clinical factors

Sex		Age (years)		SBP (mmHg)	
Sex	Score	Age	Score	SBP	Score
Female	0	≤21	0	≤121	0
Male	-2	22-23	1	122-124	1
		24-26	2	125-127	2
		27	1	128-144	3
		28	0	145-151	4
		29-30	-1	152	5
		31	-2	153-154	6
		32-33	-3	155	7
		34	-4	156-157	8
		35-38	-5	158	9
		39-46	-4	≥159	10
		47-53	-3		
		54-58	-2		
		≥59	-3		

Proteinuria		Haematuria (RBC/HPF)		Serum TP (g/dl)		Histological grade ^a	
Proteinuria	Score	Haematuria	Score	TP	Score	Grade	Score
(-), (+-)	0	None	0	≥7.5	0	Grade I	0
(+)	11	1-29	12	7.4	2	Grade II	-1
(++)	20	≥30	3	7.3	3	Grade III	6
(+++)	24			6.9-7.2	4	Grade IV	9
				6.3-6.8	5		
				6.2	6		
				6.1	9		
				≤6.0	12		

Serum creatinine (mg/dl) ^b							
Creatinine	Score	Creatinine	Score	Creatinine	Score	Creatinine	Score
≤1.25	0	1.37	13	1.66-1.69	25	2.15-2.17	37
1.26	1	1.38	14	1.70-1.73	26	2.18-2.20	38
1.27	2	1.39	15	1.74-1.78	27	2.21-2.23	39
1.28	3	1.40	16	1.79-1.83	28	2.24-2.26	40
1.29	5	1.41	17	1.84-1.88	29	2.27-2.30	41
1.30	6	1.42-1.43	18	1.89-1.94	30	2.31-2.33	42
1.31	7	1.44-1.46	19	1.95-2.00	31	2.34-2.37	43
1.32	8	1.47-1.50	20	2.01-2.02	32	2.38-2.41	44
1.33	9	1.51-1.53	21	2.03-2.05	33	2.42-2.45	45
1.34	10	1.54-1.57	22	2.06-2.08	34	2.46-2.49	46
1.35	11	1.58-1.61	23	2.09-2.11	35	≥2.50	47
1.36	12	1.62-1.65	24	2.12-2.14	36		

SBP, systolic blood pressure; RBC/HPF, red blood cells per high-power field; TP, total protein.

^aHistological grade at initial renal biopsy.

^bTo convert the values of creatinine to $\mu\text{mol/l}$, multiply by 88.4.

As expected from previous studies [3-7], hypertension, proteinuria, hypoproteinaemia, higher sCr and more severe morphological changes were independent risk factors for ESRD. Mild haematuria (<30 RBC/HPF) was related to a higher risk of ESRD than the more severe type (≥30 RBC/HPF). This supports the clinical impression that gross haematuria is a good sign [8], although the association still remains controversial [4] and its mechanism not yet fully understood. The reproducibility of severe haematuria was not so high as that of proteinuria.

The potential misclassification, if any, will attenuate the actual difference in ESRD risk between the groups of mild and severe haematuria. Considering repeated measures of haematuria may serve to further clarify the poor prognosis associated with mild haematuria.

The lower the glomerular filtration rate (GFR) of a patient reflected in higher sCr, the sooner the patient will reach ESRD if the rate of decline in GFR is the same.

Male patients were at an increased risk of ESRD in the univariate analysis, but that finding disappeared

Table 4. Estimated 4- and 7-year risk of ESRD by total score

Total score	Estimated risk (%)		Total score	Estimated risk (%)		Total score	Estimated risk (%)		Total score	Estimated risk (%)	
	4-year	7-year		4-year	7-year		4-year	7-year		4-year	7-year
(-8)-0	0.0	0.1	25	0.5	1.4	50	6.5	15.4	75	55.7	86.9
1	0.0	0.1	26	0.6	1.5	51	7.1	16.8	76	59.3	89.4
2	0.1	0.1	27	0.7	1.7	52	7.8	18.4	77	63.0	91.6
3	0.1	0.2	28	0.7	1.8	53	8.6	20.2	78	66.6	93.6
4	0.1	0.2	29	0.8	2.0	54	9.5	22.0	79	70.3	95.2
5	0.1	0.2	30	0.9	2.2	55	10.4	24.0	80	73.8	96.5
6	0.1	0.2	31	0.99	2.5	56	11.5	26.2	81	77.3	97.5
7	0.1	0.2	32	1.1	2.7	57	12.6	28.5	82	80.6	98.3
8	0.1	0.2	33	1.2	3.0	58	13.8	31.0	83	83.6	98.9
9	0.1	0.3	34	1.3	3.3	59	15.1	33.6	84	86.5	99.3
10	0.1	0.3	35	1.5	3.7	60	16.6	36.4	85	89.0	99.6
11	0.1	0.3	36	1.6	4.0	61	18.2	39.4	86	91.3	99.8
12	0.1	0.4	37	1.8	4.4	62	19.9	42.5	87	93.3	99.9
13	0.2	0.4	38	2.0	4.9	63	21.7	45.8	88	94.9	99.9
14	0.2	0.5	39	2.2	5.4	64	23.7	49.1	89	96.3	100
15	0.2	0.5	40	2.4	6.0	65	25.9	52.6	90	97.4	100
16	0.2	0.6	41	2.7	6.6	66	28.2	56.2	91	98.2	100
17	0.2	0.6	42	3.0	7.2	67	30.6	59.9	92	98.8	100
18	0.3	0.7	43	3.3	7.9	68	33.2	63.5	93	99.3	100
19	0.3	0.7	44	3.6	8.7	69	36.0	67.2	94	99.6	100
20	0.3	0.8	45	4.0	9.6	70	38.9	70.8	95	99.8	100
21	0.4	0.9	46	4.4	10.6	71	42.0	74.4	96	99.9	100
22	0.4	1.0	47	4.8	11.6	72	45.3	77.8	97	99.9	100
23	0.4	1.1	48	5.3	12.8	73	48.6	81.0	98	100	100
24	0.5	1.2	49	5.9	14.0	74	52.1	84.1	99-116	100	100

in the multivariate model. The sCr level is essentially higher in men than in women due to the greater production of creatinine in males [21]. Nevertheless, the decision when to start haemodialysis is made mainly based on the sCr level irrespective of sex. Thus, male sex would seemingly be a risk factor for ESRD. In fact, it was not a risk factor after adjustment for sCr, but the elevated risk among men appeared again in the proportional hazards model excluding $1/sCr$ (RR, 1.49; 95% CI, 1.05–2.10).

A U-shaped association was found between age and ESRD risk after adjustment for other prognostic factors, though the non-linear association was not statistically significant. Age was positively associated with the ESRD risk in previous univariate analyses [4], whereas negative associations were observed in preceding multivariate ones [7,22]. Most of these studies treated age as a single continuous variable in the multivariate model. Our 10-year stratification of age revealed a possible non-linear relationship.

We proposed a new scoring system for the prediction of renal outcome in individual IgA nephropathy patients. Compared with several previous studies providing prognostic measures according to clinico-pathological factors, our system has some advantages in terms of background data and target outcome. First, it is based on the data from a much larger sample than the one in a previous study by Beukhof *et al.* [8]. Second, it predicts the risk of ESRD, rather than that of surrogate endpoints such as an increase in sCr [15]. Although D'Amico and coworkers [23] developed a

scoring index using proteinuria and three histological variables, and Frimat and colleagues [24] developed a classification using sCr and 24-h proteinuria, both of which correlated well with renal survival [23,24], the ESRD risk was not quantified in these two studies. Our scoring system can quantitatively estimate the ESRD risk in IgA nephropathy patients, using clinical and pathological information collected in routine medical practice.

As shown in Figure 2 and the ROC analysis, our prognostic score works well; even when it is based on randomly selected derivation samples, the score predicted the ESRD risk in the remaining validation sample as accurately as the score derived from the whole dataset. Thus, our estimates among all subjects were fully justified.

Some limitations should also be kept in mind when utilizing the score tables. First, our prognostic score is not able to predict ESRD risk for longer than 7 years (we are conducting a further survey to extend the follow-up period for a longer-term prediction). Second, the endpoint of the present study was focused on ESRD. Although this follow-up study collected sCr values as an outcome in addition to ESRD and deaths, the analytical methods for the change in sCr level over time greatly differ from those for ESRD. We, therefore, will report analyses for the change in sCr values as an outcome after the ongoing extended survey is completed. Third, we did not address the effect of therapy because data on treatment were not obtained at baseline. Further investigations focusing on treatment may be warranted.

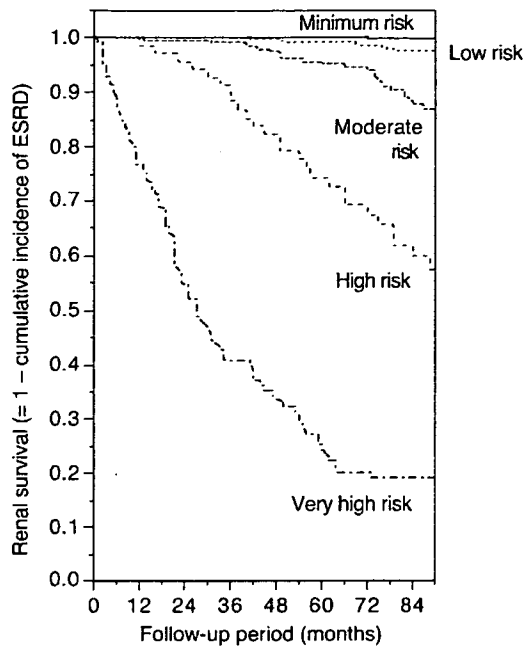


Fig. 2. Renal survival curves by the predicted 7-year risk of ESRD. Patients were categorized into five groups according to the estimated risk: minimum (0.0–0.9%, $n=769$), low (1.0–4.9%, $n=556$), moderate (5.0–19.9%, $n=230$), high (20.0–49.9%, $n=72$) and very high (50.0–100.0%, $n=127$). Numbers of patients at risk were 1754, 1478, 1237, 961 and 817 at 0, 2, 4, 6 and 7 years, respectively.

Another major methodological issue may be related to the limitation of the mail survey as a method to obtain laboratory data and to the quality of some data; about a quarter of the subjects did not have a complete set of data for the scoring system, and we could not check the quality of laboratory data from the participating institutions. The histological grading of biopsy specimens was done in each hospital and the inter-institutional variation in classification may have resulted in the relatively small contribution of histological grade to the prognostic score (Table 3). Because the data at baseline on 24-h urine excretion of protein were not available for two-thirds of the subjects and those on urinary protein to creatinine ratio were not collected, we had to assess proteinuria with a dipstick. The semi-quantified proteinuria was reasonably reproducible; 81.5% of patients were classified into the same or adjacent categories [patients were grouped into (–), (+–), (+), (++) and (+++) of proteinuria] in the two tests 2 years apart (at baseline and at the 1997 survey). The dipstick proteinuria was also rather strongly correlated with the 24-h urinary excretion of protein among patients with the relevant data (Spearman's correlation coefficient, 0.77 at baseline). The misclassification by the dipstick assessment, however, might have attenuated the association between proteinuria and ESRD risk. The use of dipstick did not allow us to estimate the risk for the amount of persistent proteinuria over time as suggested by a previous report [25]. Collecting more detailed laboratory data (e.g. creatinine clearance) will

add to the accuracy of risk prediction by the scoring system.

Finally, our scoring system was developed among Japanese patients. It would be applicable to Western populations as well, since renal survival rates by prognostic factors are reasonably comparable between the present subjects and patients in Western countries [5,7,22,26]. To tailor the scoring system for populations other than Japanese, however, it may be warranted to adjust sCr for body weight [21] and racial groups [27] because the sCr level was the most important factor to predict ESRD risk as reflected in the wide range of prognostic scores assigned to this parameter. Additional validation studies may be helpful in optimizing this scoring system for populations of different races.

In summary, the present study found that hypertension, proteinuria, haematuria (particularly mild type), hypoproteinaemia, azotaemia and advanced histological change independently increased the risk of ESRD in IgA nephropathy patients. The ESRD-prediction score based on a multivariate model was sufficiently valid and will serve as a useful tool for IgA nephropathy in clinical practice.

Acknowledgements. The authors express their sincere appreciation to the physicians who participated in this study. We also wish to thank Hidemi Hattori and Yuko Watanabe for their technical support.

This study was supported in part by Grants-in-Aid for the Research Group on Progressive Renal Diseases and the Research Committee on the Epidemiology of Intractable Diseases from the former Ministry of Health and Welfare of Japan (currently the Ministry of Health, Labor and Welfare).

Conflict of interest statement. None declared.

References

1. D'Amico G. The commonest glomerulonephritis in the world: IgA nephropathy. *Q J Med* 1987; 64: 709–727
2. Berger J, Hinglais N. Les dépôts intercapillaires d'IgA-IgG. *J Urol Nephrol* 1968; 74: 694–695
3. Koyama A, Igarashi M, Kobayashi M, Members and Coworkers of the Research Group on Progressive Renal Diseases. Natural history and risk factors for immunoglobulin A nephropathy in Japan. *Am J Kidney Dis* 1997; 29: 526–532
4. D'Amico G. Natural history of idiopathic IgA nephropathy and factors predictive of disease outcome. *Semin Nephrol* 2004; 24: 179–196
5. Johnston PA, Brown JS, Braumholtz DA, Davison AM. Clinicopathological correlations and long-term follow-up of 253 United Kingdom patients with IgA nephropathy: a report from the MRC Glomerulonephritis Registry. *Q J Med* 1992; 84: 619–627
6. Yagame M, Suzuki D, Jinde K *et al.* Value of pathological grading in prediction of renal survival in IgA nephropathy. *Nephrology* 1996; 2: 107–117
7. Vikse BE, Bostad L, Aasarød K, Lysebo DE, Iversen BM. Prognostic factors in mesangioproliferative glomerulonephritis. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17: 1603–1613
8. Beukhof JR, Kardaun O, Schaafsma W *et al.* Toward individual prognosis of IgA nephropathy. *Kidney Int* 1986; 29: 549–556
9. Ohno Y, Kawamura T, Tamakoshi A *et al.* Epidemiology of intractable diseases in Japan. *J Epidemiol* 1996; 6 [Suppl]: S99–S109

10. Sakai H, Abe K, Kobayashi Y *et al.* Clinical guidelines of IgA nephropathy. *Jpn J Nephrol* 1995; 37: 417-421
11. Kaplan EL, Meier P. Nonparametric estimation from incomplete observations. *J Am Stat Assoc* 1958; 53: 457-481
12. Cox DR. Regression models and life-tables (with discussions). *J R Stat Soc B* 1972; 34: 187-220
13. Bruemmer B, White E, Vaughan TL, Cheney CL. Nutrient intake in relation to bladder cancer among middle-aged men and women. *Am J Epidemiol* 1996; 144: 485-495
14. Khaw KT, Bingham S, Welch A *et al.* Relation between plasma ascorbic acid and mortality in men and women in EPIC-Norfolk prospective study: a prospective population study. European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Lancet* 2001; 357: 657-663
15. Alamartine E, Sabatier JC, Guerin C, Berliet JM, Berthoux F. Prognostic factors in mesangial IgA glomerulonephritis: an extensive study with univariate and multivariate analyses. *Am J Kidney Dis* 1991; 18: 12-19
16. The PHREG procedure. In: *SAS/STAT User's Guide, Version 8*. SAS Institute Inc., Cary, NC: 1999; 2569-2658
17. Hanley JA, McNeil BJ. The meaning and use of the area under a receiver operating characteristic (ROC) curve. *Radiology* 1982; 143: 29-36
18. Blute ML, Bergstralh EJ, Iocca A, Scherer B, Zincke H. Use of gleason score, prostate specific antigen, seminal vesicle and margin status to predict biochemical failure after radical prostatectomy. *J Urol* 2001; 165: 119-125
19. Nolin L, Courteau M. Management of IgA nephropathy: evidence-based recommendations. *Kidney Int* 1999; 55 [Suppl 70]: S56-S62
20. Julian BA. Treatment of IgA nephropathy. *Semin Nephrol* 2000; 20: 277-285
21. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 1976; 16: 31-41
22. Radford MG Jr, Donadio JV Jr, Bergstralh EJ, Grande JP. Predicting renal outcome in IgA nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 1997; 8: 199-207
23. D'Amico G, Colasanti G, Barbiano di Belgioioso G *et al.* Long-term follow-up of IgA mesangial nephropathy: clinico-histological study in 374 patients. *Semin Nephrol* 1987; 7: 355-358
24. Frimat L, Briançon S, Hestin D *et al.* IgA nephropathy: prognostic classification of end-stage renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12: 2569-2575
25. Bartosik LP, Lajoie G, Sugar L, Cattran DC. Predicting progression in IgA nephropathy. *Am J Kidney Dis* 2001; 38: 728-735
26. Ibels LS, Gyory AZ, Caterson RJ *et al.* Primary IgA nephropathy: natural history and factors of importance in the progression of renal impairment. *Kidney Int* 1997; 52 [Suppl 61]: S67-S70
27. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Ann Intern Med* 1999; 130: 461-470

Received for publication: 3.11.05

Accepted in revised form: 17.5.06

特定疾患治療研究対象疾患と国際疾病分類 (ICD-10, 9, 8) に基づく死因コードの対応

ドイユリコ* ヨコヤマ テツジ
土井由利子* 横山 徹爾^{2*}
カワミナミ マサヒコ^{3*} イシカワ マサヒコ^{4*}
川南 勝彦^{3*} 石川 雅彦^{4*}

目的 特定疾患治療研究対象疾患と国際疾病分類 (ICD-10, 9, 8) に基づく人口動態死因基本分類表の死因コードとの対応を検討することである。

方法 「難病の診断と治療指針」を用い、特定疾患治療研究対象疾患 (45疾患) について、定義・認定基準と死因コード・傷病名を照合・検討した。

結果 死因コードを確認できたのは次の疾患であった：多発性硬化症，重症筋無力症，全身性エリテマトーデス，再生不良性貧血，サルコイドーシス，強皮症，特発性血小板減少性紫斑病，結節性動脈周囲炎，潰瘍性大腸炎，大動脈炎症候群，バーシャー病，天疱瘡，クローン病，パーキンソン病，アミロイドーシス，ハンチントン病，ウェゲナー肉芽腫 (ICD-10, 9, 8)；ベーチェット病，劇症肝炎，モヤモヤ病，クロイツフェルト・ヤコブ病，原発性肺高血圧症，神経線維腫症，亜急性硬化性全脳炎，バッド・キアリ症候群 (ICD-10, 9)；筋萎縮性側索硬化症 (ICD-10, 8)；特発性拡張型心筋症，表皮水疱症，膿疱性乾癬，原発性胆汁性肝硬変，重症急性膵炎，スモン，後縦韌帯骨化症，特発性大腿骨頭壊死症，混合性結合組織病，悪性関節リウマチ，進行性核上麻痺，大脳皮質基底核変性症，線条体黒質変性症 (ICD-10)；脊髄小脳変性症 (ICD-9)。再生不良性貧血と強皮症を除きコード間の整合性も保たれていた。

結論 ほとんどの疾患 (40疾患) で死因コードによる特定が可能であった。残りの疾患は，現状では死因コードによる特定ができず，今後の検討を要する。

Key words：難病，特定疾患，特定疾患治療研究対象疾患，国際疾病分類，ICD

I 緒 言

人口動態死亡統計で用いられる死因は国際疾病分類 (International Classification of Diseaseあるいは International Statistical Classification of Disease and Related Health Problems, 以下 ICD) をもとに分類されている。1965年，1975年，1989年に ICD の改訂が行われ，それぞれ，ICD-8¹⁾，ICD-9²⁾，ICD-10³⁾ と称され，日本では，昭和43年版，

昭和54年版，ICD-10準拠として日本語の内容が表示された⁴⁻⁶⁾。日本の人口動態統計における死因基本分類コードは，この WHO の勧告による国際疾病分類を基本とし，これに日本で独自に使用する細分類項目を加えた分類 (日本分類) に人口動態統計用としての細分類項目を加えたものである (前者は ICD 4桁コードのあとに5桁目にアルファベットの小文字，後者は大文字で表示される)⁷⁻⁹⁾。

この死因基本分類コードが厚生 (労働) 省大臣官房統計情報部による公式な見解であるが，難病 (特定疾患) という括りでの細分類を含めた死因コードの一覧表が公表されていないため，その検討・整理を行うことが本研究の目的である。本研究では，1972-2004年の難病の死亡頻度調査を行

* 国立保健医療科学院疫学部

2* 国立保健医療科学院技術評価部

3* 国立保健医療科学院公衆衛生政策部

4* 国立保健医療科学院政策科学部

連絡先：〒351-0197 埼玉県和光市南2-3-6

国立保健医療科学院疫学部社会疫学室

土井由利子

うために、難病の各疾患と死因基本分類コードに基づく死因コード（以下、死因コードと呼ぶ）との対応について検討した。検討したプロセスと、それをもとに整理した各疾患と死因コードの対応表を公表することは、死亡統計の解析をする側にとってだけでなく結果を解釈・活用する側にとっても、大いに意義のあることと考える。

II 研究方法

1. 検討した対象疾患

難病のうち、特定疾患治療研究対象疾患は、診断基準が一応確立しているが難治度や重症度が高く、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や治療方法の開発などに困難をきたすおそれのある疾患とされる¹⁰⁾。この特定疾患治療研究対象45疾患のうち、プリオン病、パーキンソン関連疾患、多系統萎縮症、ライソゾーム病は、それぞれ、さらに3疾患、3疾患、3疾患、2疾患に分かれているので52疾患となり、さらに、原発性免疫不全症候群には32疾患、ファブリ病を含むライソゾーム病には30疾患が含まれているため、細かくみると特定疾患治療研究対象疾患は112疾患にのぼる。そして、特定疾患対策研究事業対象疾患には、この治療研究対象疾患のほかに69疾患が指定されており、このうちペルオキシソーム病やミトコンドリア病などについて細かくみると、その数はさらに増える。本研究では特定疾患治療研究対象（以下、難病と呼ぶ）を検討する対象の疾患とした。

2. 検討方法

難病の各疾患と対応する死因コードの検討を行う際にゴールドスタンダードとなるのは、疾病対策研究会によって編集された「難病の診断と治療指針」の中に示されている各疾患の定義と認定基準である¹⁰⁾。この指針に従って、本研究の対象とした難病の死因コード・傷病名をリストアップした。そして、疾患ごとにその定義および認定基準¹⁰⁾と死因コード・傷病名^{1~9)}を照らし合わせ、両者がうまく対応しているかどうかの検討を行った。なお、各疾患の詳細については、日本の標準的な医学書¹¹⁾も参考にした。

くわえて、この約30年間、概念そのものが変遷した疾患もあるため、難病ごとに各死因コードの整合性についても検討した。とくに、ICD-9を

大幅に改訂してICD-10ができた背景があるので、ICD-10とICD-9の整合性については、上述した資料に加え、ICD-10・ICD-9対応表（トランスレーター）¹²⁾も参考資料として用いた。

難病の疫学研究班の報告書^{13~15)}や人口動態死因統計分類基本分類表（死因基本分類表）^{7~9)}の死因コードから、該当するコードと傷病名を拾い上げる作業を行った。該当するコードがないため特定ができない難病については、いくつかのICD基本分類コードを組み合わせるなどして、可能な限り特定ができるよう試みた。

III 研究結果

1. 死因コードで特定可能な疾患

1) ICD-10, ICD-9 および ICD-8 に基づく死因コード

特定可能であったのは次の17疾患であった：多発性硬化症、重症筋無力症、全身性エリテマトーデス、再生不良性貧血、サルコイドーシス、強皮症、特発性血小板減少性紫斑病、結節性動脈周囲炎、潰瘍性大腸炎、大動脈炎症候群（高安病）、バージャー病（ビュルガー病）、天疱瘡、クローン病、パーキンソン病、アミロイドーシス、ハンチントン病、ウェゲナー肉芽腫（表1）。なお、パーキンソン病は振戦麻痺、ハンチントン病は、ハンチントン舞踏病あるいは遺伝性舞踏病と称されている。

強皮症については、全身の諸臓器に繊維化をきたす全身性の結合組織疾患で、皮膚硬化を主症状とし、多臓器にも繊維化を伴う原因不明の難治性疾患と定義¹⁰⁾されるので、モルフィア（斑状強皮症）のような限局性強皮症（L94.0やL94.1やL94.9）は除外し、全身性進行性強皮症（ICD-10のM34.0）、全身性硬化症（ICD-9の710.1）および進行性汎発性硬化症（ICD-8の734.0）をもって、強皮症に該当する死因コードとした。ただし、全身性硬化症（ICD-9）は、全身性進行性強皮症（ICD-10）や進行性汎発性硬化症（ICD-8）に比べ、より広い範疇のコードとなっている^{7~9)}。

再生不良性貧血については、一旦この疾患に罹患するとその治癒が困難となるため、診断基準では¹⁰⁾、一次性・二次性の区別なく難病にして指定している。したがって、ICD-10では、先天性（D61.0）や特発性（D61.3）の一次性のもの、薬

表1 特定疾患治療研究対象疾患と国際疾病分類 (ICD-10, 9, 8) に基づく死因コードの対応

疾患 番号	特定疾患治療対象 疾患傷病名	ICD Name	ICD-10	ICD-9	ICD-8	備考
1	ベーチェット病	Behcet's disease	M352	—	—	*2
		Behcet's syndrome	—	136.1	—	*2
2	多発性硬化症	Multiple sclerosis	G35	340	340.0	*1
3	重症筋無力症	Myasthenia gravis	G70.0	358.0	733.0	*1
4	全身性エリテマトーデス	Systemic lupus erythematosus	M320	710.0	734.1	*1
5	スモン	Drug-induced polyneuropathy: <SMON>	G62.0A	—	—	*4
6	再生不良性貧血	Other aplastic anemia	D61	—	—	*1'
		Aplastic anemia	—	284	284	*1'
7	サルコイドーシス	Sarcoidosis	D86	135	135.0	*1
8	筋萎縮性側索硬化症	<Amyotrophic lateral sclerosis>	G12.2A	—	348.0	*3
9	強皮症	Systemic sclerosis	M34	710.1	734.0	*1"
10	特発性血小板減少性紫斑病	Idiopathic thrombocytopenic purpura	D69.3	287.3	287.1	*1
11	結節性動脈周囲炎	Polyarteritis nodosa	M30.0	446.0	446.0	*1
12	潰瘍性大腸炎	Ulcerative colitis	K51	556	563.1	*1
13	大動脈炎症候群 (高安病)	Aortic arch syndrome [Takayasu]	M31.4	446.7	446.9	*1
14	バーシャー病 (ビュルガー病)	Thromboangitis obliterans [Buerger]	I73.1	443.1	443.1	*1
15	天疱瘡	Pemphigus	L10	694.4	694	*1
16	脊髄小脳変性症	<Spinocerebellar degeneration>				
		Spinocerebellar disease	—	334	—	*5
17	クローン病 (限局性腸炎)	Crohn's disease [regional enteritis]	K50	555	563.0	*1
18	劇症肝炎	<Fulminant hepatitis>				
		Hepatitis A with hepatic coma	B15.0	070.0	—	*2'
		Acute hepatitis B with delta-agent with hepatic coma	B16.0	—	—	*2'
		Acute hepatitis B without delta-agent with hepatic coma	B16.2	—	—	*2'
		Hepatitis B with hepatic coma	—	070.2	—	*2'
		Unspecified viral hepatitis with hepatic coma	B19.0	070.6	—	*2'
		Other specified viral hepatitis with hepatic coma	—	070.4	—	*2'
		Acute and subacute hepatic failure	K72.0	—	—	*2"
		Acute and subacute necrosis of liver	—	570	570	*2"
19	悪性関節リウマチ	<Malignant rheumatoid arthritis>				
		Rheumatoid lung disease/Rheumatoid lung	M05.1	517.0	—	*4'
		Rheumatoid pneumonia	—	517.1	—	*4'
		Rheumatoid vasculitis	M05.2	—	—	*4'
		Rheumatoid arthritis with involvement of other organs and systems	M05.3	714.2	—	*4'
		Other specified inflammatory polyarthropathies	—	714.8	—	*4'
		Other rheumatoid arthritis	—	—	712.3	*4'
20	パーキンソン病関連疾患					
20(1)	進行性核上性麻痺	Progressive supranuclear ophthalmoplegia	G23.1	—	—	*4
20(2)	大脳皮質基底核変性症	<Corticobasal degeneration>				
		Degenerative disease of basal ganglia, unspecified	G23.9	—	—	*4
20(3)	パーキンソン病	Parkinson's disease	G20	—	—	*1
		Parkinson's disease: Paralysis agitans	—	332.0	—	*1
		Paralysis agitans	—	—	342.0	*1
21	アミロイドーシス	Amyloidosis	E85	277.3	276	*1
22	後縦靭帯骨化症	<Ossification of the posterior longitudinal ligament>	M48.8A	—	—	*4
23	ハンチントン病	Huntington's disease	G10	—	—	*1
		Huntington's chorea	—	333.4	—	*1
		Hereditary chorea	—	—	331.0	*1

表1 特定疾患治療研究対象疾患と国際疾病分類 (ICD-10, 9, 8) に基づく死因コードの対応 (つづき)

疾患番号	特定疾患治療対象疾患傷病名	ICD Name	ICD-10	ICD-9	ICD-8	備考
24	モヤモヤ病 (ウィリス動脈輪閉塞症)	Moyamoya disease	I67.5	—	—	*2
		Moyamoya disease: within one year of onset	—	437.5A	—	*2
		Moyamoya disease: over one year of onset	—	437.5B	—	*2
25	ウエゲナー肉芽腫症	Wegener's granulomatosis	M31.3	446.4	446.2	*1
26	特発性拡張型 (うっ血型) 心筋症	Dilated cardiomyopathy	I42.0	—	—	*4
27	多系統萎縮症	<Multiple system atrophy (MSA)>				
27(1)	線条体黒質変性症	Striatonigral degeneration (SND)	G23.2	—	—	*4
27(2)	オリーブ橋小脳萎縮症	<Olivopontocerebellar atrophy (OPCA)>	—	—	—	*7
27(3)	シャイ・ドレーガー症候群	<Shy-Drager syndrome (SDS)>	—	—	—	*7
28	表皮水疱症	<Epidermolysis bullosa hereditaria dystrophia>				
		Epidermolysis bullosa	Q81	—	—	*4
29	膿疱性乾癬	Generalised pustular psoriasis	L40.1	—	—	*4
30	広範脊柱管狭窄症	<Extended spinal stenosis>	M48.0	—	—	*6
31	原発性胆汁性肝硬変	Primary biliary cirrhosis	K74.3	—	—	*4
32	重症急性膵炎	Acute pancreatitis: <Severe acute pancreatitis>	K85.0	—	—	*4
33	特発性大腿骨頭壊死症	<Idiopathic aseptic necrosis of the head of femur>	M87.0A	—	—	*4
34	混合性結合組織病	<Mixed connective tissue disease: MCTD>	M35.1A	—	—	*4
35	原発性免疫不全症候群	<Primary immunodeficiency syndrome>	(注3)			
36	特発性間質性肺炎	<Idiopathic interstitial pneumonia>				
		Other interstitial pulmonary diseases with fibrosis	J84.1	—	—	*6
		acute	J84.1A	—	—	*6
		chronic	J84.1B	—	—	*6
		others	J84.1C	—	—	*6
		Idiopathic fibrosing alveolitis	—	516.3	—	*6
		Other chronic interstitial pneumonia	—	—	517.0	*6
37	網膜色素変性症	<Retinitis pigmentosa>				
		Hereditary retinal dystrophy	H35.5	362.7	—	*6
38	プリオン病	<Prion diseases>				
38(1)	クロイツフェルト・ヤコブ病	Creutzfeldt-Jakob disease	A81.0	046.1	—	*2
38(2)	ゲルストマン・ストロイスラー・シャインカー病	<Gerstmann-Straussler-Scheinker disease>	—	—	—	*7
38(3)	致死性家族性不眠症	<Fatal familial insomnia>	—	—	—	*7
39	原発性肺高血圧症	Primary pulmonary hypertension	I27.0	416.0	—	*2
40	神経線維腫症	Neurofibromatosis	Q85.0	237.7	—	*2
41	亜急性硬化性全脳炎	Subacute sclerosing panencephalitis	A81.1	046.2	—	*2
42	バッド・キアリ症候群	Budd-Chiari syndrome	I82.0	453.0	—	*2
43	特発性慢性肺血栓塞栓症	<Chronic pulmonary thromboembolism>				
		Pulmonary embolism without mention of acute cor pulmonale	I26.9	—	—	*6
		Pulmonary embolism and infarction	—	415.1	450.0	*6
44	ライソゾーム病	<Lysozomal disease>	(注4)			
45	副腎白質ジストロフィー	<Adrenoleukodystrophy>	—	—	—	*7

注1) 疾病番号とは特定疾患治療研究対象疾患に付された番号である。

注2) < >内は特定疾患に該当する英語傷病名 (ICD 傷病名にはない), []内は ICD に併記された傷病名である。

注3) 表2に記載。注4) 表3に記載。注5) —は該当する死因コードがないことを意味する。

注6) *1は ICD-10, 9, 8 で特定可能である。*1'は ICD-8 が ICD-10, 9 より広い範疇である。*1''は ICD-9 が ICD-10, 8 より広い範疇である。

*2は ICD-10, 9 で特定可能である。*2'は成因・症状, *2''は病理組織学的所見に注目したものである。

*3は ICD-10, 8 で特定可能である。*4は ICD-10で特定可能である。*4'は ICD-9, 8 は IC-10より広い範疇である。

*5は ICD-9で特定可能である。*6は各疾患の診断基準より広い範疇のコードである。*7は該当する死因コードがない。

物誘発性 (D61.1) や外的因子 (D61.2) による二次性のもの、その他の明示されたもの (D61.8) および詳細不明 (D61.9) の各4桁コードをすべて合わせた3桁コード (D61) をもって、難病の再生不良性貧血の死因コードとした。ICD-9では、ICD-10のように一次性・二次性の区別がないので、先天性 (284.0)、その他の明示されたもの (284.8) および詳細不明 (284.9) の4桁コードを合わせた3桁コード (284) を死因コードとした。ICD-8については、ICD-10やICD-9のような4桁コードが元々ないため3桁コード (284) をもって難病の再生不良性貧血の死因コードとした。しかし、この中には原発性不応性貧血なども含まれており⁴⁾、ICD-10やICD-9に比べると、より広い範疇の分類となっている。各ICDの傷病名が aplastic anemia と同じではあっても内容が異なる可能性があるので注意を要すると思われる。

2) ICD-10およびICD-9に基づく死因コード

特定可能であったのは次の8疾患であった：ベーチェット病、劇症肝炎、モヤモヤ病、クロイツフェルト・ヤコブ病、原発性肺高血圧症、神経線維腫症、亜急性硬化性全脳炎、パッド・キアリ症候群 (表1)。

劇症肝炎については、ウィルス性肝炎、自己免疫、アレルギーなどが原因で短期間に肝不全となり組織学的に肝炎像があることと定義されている¹⁰⁾。劇症肝炎の診断基準は「肝炎のうち症状発現後8週間以内に高度の肝機能障害に基づいて肝性昏睡Ⅱ度以上の脳症をきたし、プロトロンビン時間40%以下を示すものとされ、発病後10日以内に脳症が発現する急性型と、それ以後に発現する亜急性型がある」とされる (1981年犬山シンポジウム)^{10,11)}。欧米では、劇症肝炎は成因がウィルス性のものに限られているが、日本では、数は少ないものの薬剤性のものも含まれている^{10,11)}。

したがって、劇症肝炎の診断基準を満たすためには、ウィルス性肝炎 (ICD-10: A型, B型, 詳細不明, ICD-9: A型, B型, その他, 詳細不明) で昏睡を伴うと記載されたコード (ICD-10: B15.0とB16.0とB16.2とB19.0, ICD-9: 70.0と70.2と70.6と70.4) を組み合わせることとした。なお、ICD-10であらたに加わったC型およびE型の急性ウィルス性肝炎については、昏睡を伴う

がそうでないかを区別するコードがないので、特定することができなかった。ICD-8についても⁷⁾、同様に、特定することができなかった。

中毒、循環不全、代謝異常などによるものは、日本でも欧米と同様に、劇症肝炎とは区別され、急性肝不全の中に含まれている。したがって、アルコール性肝不全 (ICD-10のK70.4) や肝臓壊死を伴う中毒性肝疾患 (ICD-10のK71.1) は劇症肝炎には含まれない。ただし、日本では、薬剤性のものは劇症肝炎に含まれるので、肝臓壊死を伴う中毒性肝疾患 (ICD-10のK71.1) がこれに相当すると思われた。この中には慢性の経過を辿るものも含まれるので、難病の劇症肝炎の診断基準より広い範疇のものとなり、厳密には、薬物性の劇症肝炎を特定することはできなかった。

劇症肝炎の病理学組織的特徴として、広汎ないしは亜広汎性の肝臓壊死がある¹⁰⁾。ICD-10の急性・亜急性肝不全 (K72.0) とICD-9およびICD-8の急性・亜急性肝臓壊死 (570) がこれに相当する死因コードとして挙げられる^{12,15)}。実際、過去には、ICD-9の急性・亜急性肝臓壊死を劇症肝炎とした死亡統計の報告が行われている¹⁵⁾。

したがって、肝性昏睡を伴う急性ウィルス性肝炎と急性・亜急性肝臓壊死・肝不全を区別して (前者は成因や臨床症状、後者は病理組織学的所見に注目した分類と考えられる)、難病に指定される劇症肝炎とした。

モヤモヤ病については、ICD-9でのみ発症後の期間を1年以内と1年以降に分けて、それぞれ437.5Aと437.5Bとして細分類が行われている。神経線維腫症については、難病ではⅠ型とⅡ型に分類されているが、死因コードでは両者を区別して特定できなかった。

3) ICD-10およびICD-8に基づいた死因コード

筋萎縮性側索硬化症については、ICD-8では死因コードで特定できるが、ICD-9では該当する死因コードがなくなったため特定ができなくなった。ICD-10では細分類コード (G12.2A) により再び特定が可能となった (表1)。

4) ICD-10に基づく死因コード

特定可能であったのは次の13疾患であった：特発性拡張型心筋症、表皮水疱症、膿疱性乾癬、原

発性胆汁性肝硬変，重症急性膵炎，悪性関節リウマチ，進行性核上麻痺，大脳皮質基底核変性症，線条体黒質変性症（ICD-10の基本分類コード）；スモン，後縦靭帯骨化症，特発性大腿骨頭壊死症，混合性結合組織病（ICD-10の細分類コード）（表1）。

心筋症については，ICD-9からICD-10に改訂されたときに4桁コードの分類が大きく変わりICD-10の4桁コードで拡張型心筋症を特定することができるようになった（I42.0）。ICD-9では，これに相当するものとして，他の特発性心筋症（425.4）を対応させているが^{8,15)}，厳密には両者は一致しない可能性があると思われた。

悪性関節リウマチは，血管炎をはじめとする関節外症状を認め，難治的で重篤な臨床像を伴うと定義され，間質性肺炎を伴うと予後は不良となる¹⁵⁾。したがって，ICD-10では4桁コードのうち，リウマチ性肺疾患（M05.0），リウマチ性血管炎（M05.2）およびその他の臓器および器官系の併発症を伴う慢性関節リウマチ（M05.3）を合わせて，悪性関節リウマチの死因コードとした。ICD-9では，リウマトイド肺（517.0），リウマチ性肺炎（517.1）およびその他の慢性関節リウマチ，内臓または全身性病変を伴うもの（714.2）およびその他（714.8）を合わせたものがこれに相当すると思われる。ICD-8ではICD-10やICD-9のように対応するコードはないが，敢えてICD-8の基本分類コードの中から選ぶとするなら，その他の慢性関節リウマチ（712.3）になるかと思われる。この中には悪性関節リウマチの定義よりかなり広い範疇の疾患も含まれる可能性があるので注意を要すると思われた。

5) ICD-9に基づく死因コード

脊髄小脳変性症については，ICD-9では3桁コード（334）の死因コードで特定が可能であったが，ICD-10とICD-8では該当するコードがないため特定できなかった。

2. 死因コードでは特定が困難な疾患

指定された難病に該当する基本分類コードがなく，かつ，細分類も行われていないため，死因コードによる難病の特定が極めて困難なものが9疾患あった：広範脊柱管狭窄症，網膜色素変性症，特発性間質性肺炎，慢性肺血栓塞栓症，多系統萎縮症のオリブ橋小脳萎縮症とシャイ・ド

レーガー症候群，プリオン病のゲルストマン・ストロイスラー・シャインカー病と致死性家族性不眠症，および副腎白質ジストロフィー。

広範脊柱管狭窄症と網膜色素変性症については，厳密には死因コードで特定はできないが，前者では部分的狭窄も含む脊柱管狭窄症（ICD-10のM48.0），後者では色素性網膜炎以外の硝子体網膜性ジストロフィーなどを含む遺伝性網膜ジストロフィー（ICD-10のH35.5とICD-9の362.7）など，難病の定義よりかなり広い範疇の疾患も含む死因コードを当てることは可能かと思われた。

特発性間質性肺炎（IIPs）については，職業性・薬剤性・膠原病随伴性を除く原因を特定できない間質性肺炎とされ，2002年のIIPs新国際分類では，その中心的疾患として慢性型定型例である特発性肺線維症（IPF）とそれ以外のIIPs（急性型と慢性型非定型例）に分類されている¹⁰⁾。IIPsをICD基本分類コードで厳密に特定することは困難であるが，その多くが従来IPFに分類されていることから¹⁰⁾，ICD-10ではJ84.1がほぼこれに相当するものと思われた^{6,15)}。ICD-9では特発性線維化肺肺炎（516.3）^{12,15)}，ICD-8ではその他の慢性間質性肺炎（517.0）¹³⁾が，厳密ではないものの，ほぼこれに相当するものと思われた。

慢性肺血栓塞栓症については，器質化した血栓により肺動脈が慢性的に閉塞を起こした疾患とされ，6か月以上にわたって肺血流分布ならびに肺循環動態が大きく変化しないことが明らかな症例と定義される。このうち，閉塞の範囲が広く肺高血圧症を合併したものが慢性肺血栓塞栓症（肺高血圧型）であり¹⁰⁾，1998年より難病に指定されている。この疾患を死因コードで特定することは困難であるが，これを含むより広い範疇のコードとして，ICD-10では急性肺性心の記載のない肺塞栓症（I26.9）が挙げられる。同様に，ICD-9では肺塞栓症（415.1），ICD-8では肺塞栓症および梗塞症（450）がそれぞれ相当するものと思われた。

オリブ橋小脳萎縮症，シャイ・ドレーガー症候群，ゲルストマン・ストロイスラー・シャインカー病，致死性家族性不眠症，副腎白質ジストロフィーについては，特定疾患の認定基準¹⁰⁾の中に記載してある情報から，ICD基本分類コードあるいは細分類コードを基に死因コードをコーディ