

● 研究課題と対象患者

今回、「腎疾患重症化予防のための戦略研究」の研究計画の骨子の作成にあたり、厚生労働省より委託を受けた「戦略的アウトカム研究策定に関する研究」班により、わが国の腎臓病の重要課題とその対策について検討され、腎臓病患者の管理に携わるかかりつけ医と腎臓専門医との連携を推進することが重要であるとの認識に至った²⁾。研究の課題名は「かかりつけ医/非腎臓専門医と腎臓専門医の協力を促進する慢性腎臓病患者の重症化予防のための診療システムの有用性を検討する研究」と定められ、成果目標は「慢性腎臓病診療指針の遵守率、達成目標の達成度を上げることにより、5年後の透析導入患者を5年後に予測される導入数の15%減少した値とする」と定められた。この研究課題と成果目標をもとに、FROM-Jにおける主要評価項目と副次評価項目が設定された(表1)。

FROM-Jの対象となるCKD患者の条件は、①年齢が40歳以上75歳未満、②CKDステージ1, 2および4, 5の患者、③CKDステージ3の場合は、尿蛋白を有し、糖尿病あるいは高血圧を有していること、と設定した。CKDステージ3の登録条件の理由は、CKD患者がさらに腎機能を悪化させる因子が尿蛋白陽性であることや、2007年に日本腎臓学会より発刊された「CKD診療ガイド」に示された腎機能の悪化抑制が、すなわち厳格な血圧・血糖管理、レニン-アンジオテンシン系(RAS)阻害薬の投与であること、が根拠である^{3~5)}。目標症例数の設定にあたり、成果目標が5年後の新規透析導入数を予測数より15%減少させることであることから、介入によりGFRの悪化速度を15%改善させるために必要な症例数の設定を、日本腎臓学会CKD対策委員会疫学ワーキンググループのデータ⁶⁾および、糖尿病性腎症のGFR低下速度のデータ⁷⁾より算出したところ、10%の脱落を加味し、全体で2264例の登録数が必要であることがわかった。公募による15の基幹施設(幹事施設)にご協力をいただきながら、49地区医師会の選定と腎臓専門医の選定を行い、491人のかかりつけ医、2417人の参加者が最終

表1 FROM-J 評価項目

【主要評価項目】
1. 受診継続率
2. かかりつけ医/非腎臓専門医と腎臓専門医の連携達成
3. CKDのステージ進行率
【副次評価項目】
1. CKD診療目標の実施率
2. 血圧の管理目標達成率
3. 尿蛋白50%減少達成率
4. 血清クレアチニン値の2倍化到達数, eGFR 50%低下到達数
5. 新規透析導入患者数の年次推移
6. 心血管系イベントの発生率

的に登録され、介入A群(通常診療連携群)1211人、B群(診療連携支援群)1206人に対して2008年10月20日よりそれぞれの介入を開始、2012年3月まで継続する予定である。本研究参加者の年齢層、CKDステージを示す(図1)。登録時の年齢分布、CKDステージに関しては両群に大きな差はみられなかったが、65歳以上の参加者が多く、またCKDステージ3の割合が最も高かった。

● FROM-Jの特徴

本研究の特色は、介入A群と介入B群の2群に割り付けるクラスター・ランダム化比較試験を実施する点にある。介入A群に割り付けられた医師会に属するかかりつけ医は、CKD診療ガイドに従って参加者を診療する。介入B群に割り付けられた医師会に属するかかりつけ医は、CKD診療ガイドに従って参加者を診療する際に、診療目標達成支援ITシステム、受診促進支援センター、生活・食事指導の支援を受ける診療が行われる。すなわち、医師のみで行う通常の診療と、コメディカルなどのサポートを加えた強力な教育介入(educational intervention)の効果と比較するものである(図2)。

このような医療システム介入をクラスター・ランダム化比較試験で行う臨床試験を、CKD患者群に行う研究はこれまでに世界的にも類をみない。介入B群(診療連携支援)においては、受診継続率や連携達成率が増加すること、管理

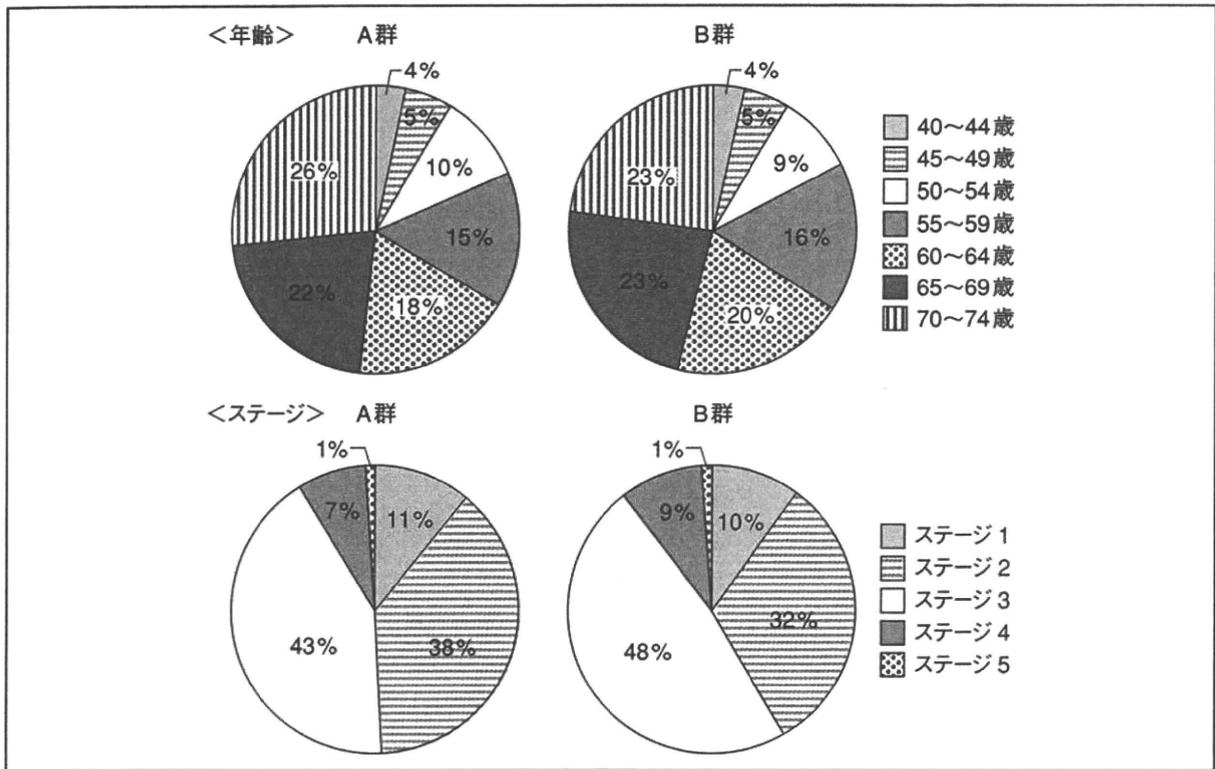


図1 参加者年齢, および CKD ステージの割合

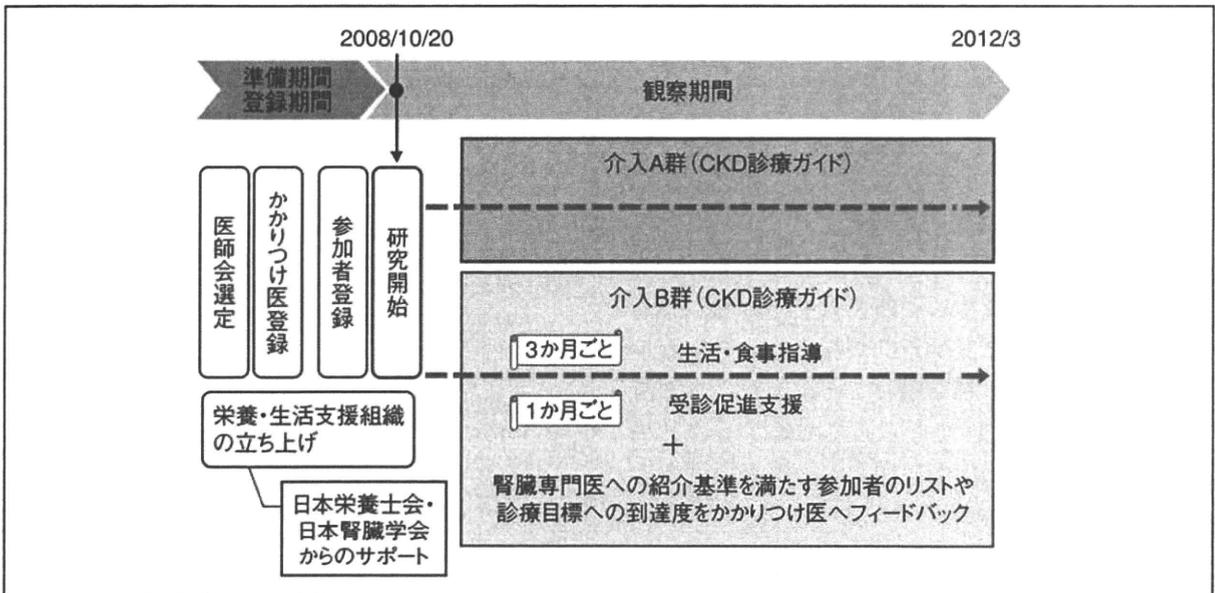


図2 FROM-J 介入方法

栄養士からの詳細な指導により, 介入A群に比べCKDのステージ進行率が15%程度低下することが期待されている。その結果, 本戦略研究の成果目標である5年後の透析導入患者を, 5

年後に予測される導入患者数の15%減少した値とすることが可能となるのではないかと推察している。また, わが国のCKD推定患者数が1000万人以上であるのに対し, 腎臓専門医がわ

ずか 3000 人であることから、CKD 診療の有効な連携方法の確立は政策的医療実施の基盤となると考えられる。本研究で、戦略研究の遂行を可能にするために必要な運営体制や研究インフラが整備され、これまで課題であった臨床研究の基盤整備に大きく寄与すると期待される。さらには、この研究を実施することによって CKD 重症化予防について認識がいつそう高まり、かかりつけ医と腎臓専門医の連携がより強化される。これまでよりさらに積極的な CKD の重症化予防が行われることにより、心血管疾患、維持透析患者の減少につながることを期待される。

● かかりつけ医における生活・食事指導の意義

介入 B 群においてかかりつけ医のもとへ管理栄養士が出向いて参加者へ個別指導を行う「生活・食事指導」は、この研究の成果に大きく関わってくる。FROM-J の参加者の大部分は、腎障害はあっても腎機能は正常、あるいは腎機能低下が軽度の症例である。こうした対象へ腎機能低下の進展防止を早期に行うためには、脱落することなく継続して取り組める指導方法の確立が必要である。

今回の介入 B 群では食事指導のみに限らず、生活習慣改善も取り入れた「生活・食事指導」を 3 か月ごとに継続して行うこととした。この指導を実際に担うのは、各地域の栄養ケアステーションに所属する管理栄養士である。CKD の診療に際しては医師だけでなくコメディカルと協働した診療体制を組むことにより、さまざまな観点から CKD をとらえて対処することができ、より個々の症例に即した診療を提供することが可能となる。

そこで、従来食事指導を行っていた管理栄養士に、食事内容の指導のみならず、CKD の解説から治療の意義についての説明、検査データの説明、禁煙や肥満の是正にわたる生活習慣改善を含む指導を、個々の症例に合わせて行う役割を担っていただくこととした。原則として指導は、かかりつけ医の医療機関内で行われる。これは参加者である CKD 患者が無理なく継続でき

るように便宜を図るとともに、かかりつけ医および管理栄養士がお互いの顔が見えることによって、より情報の共有および交換を深める目的もある。FROM-J では、主として現在病院に勤務している管理栄養士が、かかりつけ医のもとへ出向くかたちで参加する。指導時間は 1 回 30 分で、3 か月ごとに継続して行われる。指導項目に偏りが出ないように全体のバランスを考慮しながら、参加者も指導する側も負担を軽減しつつ、長期継続できる最良の指導方法を模索していく。

● おわりに

腎臓病重症化予防のための、生活・食事指導や診療システムの有用性を検証する大規模研究は、世界でも類をみない。FROM-J により、腎臓病の進行を予防し、成果目標である 5 年後に予想される透析導入患者数の 15% 減少につながる施策を生み出すこと、そのための手段としての診療連携や診療支援のシステムを構築することで、今後の CKD 患者の予後が改善されることが期待される。

文献

- 1) 戦略的アウトカム研究策定に関する研究班. 戦略研究ガイドブック. 平成 18 年 3 月版. 2006.
- 2) 吉田弘明, 菱田明. 戦略的アウトカムに関する研究. 腎臓病重症化予防のための戦略研究の提案. 戦略的アウトカム研究策定に関する研究 平成 18 年度 総括・分担研究報告書. 2007.
- 3) 日本腎臓学会編. CKD 診療ガイド. 東京医学社; 2007.
- 4) Halbesma N, Kuiken DS, Brantsma AH, et al. Macroalbuminuria is a better risk marker than low estimated GFR to identify individuals at risk for accelerated GFR loss in population screening. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17 (9): 2582-90.
- 5) Yamagata K, Ishida K, Sairenchi T, et al. Risk factors for chronic kidney disease in a community-based population: a 10-year follow-up study. *Kidney Int* 2007; 71 (2): 159-66.
- 6) Imai E, Horio M, Yamagata K, et al. Slower decline of glomerular filtration rate in the Japanese general population: a longitudinal 10-year follow-up study. *Hypertens Res* 2008; 31 (3): 433-41.
- 7) Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, et al. (Collaborative Study Group). Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001; 345 (12): 851-60.

● 病因・病態生理

CKDの病因・成因： どのような疾患，病態からCKDに進展するのか

筑波大学大学院人間総合科学研究科 疾患制御医学専攻 腎臓病態医学分野 教授

山 縣 邦 弘

要 旨

CKDに至る原疾患をCKD発症リスク，患者データから検討した。腎機能のさらなる悪化や心血管疾患の発症予防には，原疾患の治療が最も効果的であるので，原腎疾患の把握に努めることを忘れてはならない。

はじめに

CKDは，尿所見異常と血清クレアチニンをもとに計算した推算糸球体濾過量 (GFR) により診断され，腎機能障害の程度によりステージ分類される。明確な定義のもとに誰にでも診断可能な分類である。その背景には，腎機能障害の進行が，原疾患によらず，血圧異常，血流障害，糸球体の硬化病変，尿細管・間質の線維化などのいわゆる common pathway が悪化要因であり，これらの効率的な異常の是正により腎機能の悪化を抑制することが可能と考えられるからである。しかしながら，最も効果的で有効な腎機能障害の進行抑制は，CKDに至った原疾患の治療であることは間違いない。したがって，CKDの診療にあたっては，常にCKDに至った原疾患が何かを念頭に置き，対処することが求められる。本稿では，CKD患者の原疾患，ならびにCKD発症のリスク因子からみたCKDの発症原因について検討する。

キーワード：一次性腎疾患，二次性腎疾患，糖尿病性腎症，生活習慣病

表1 CKD 発症のリスク因子

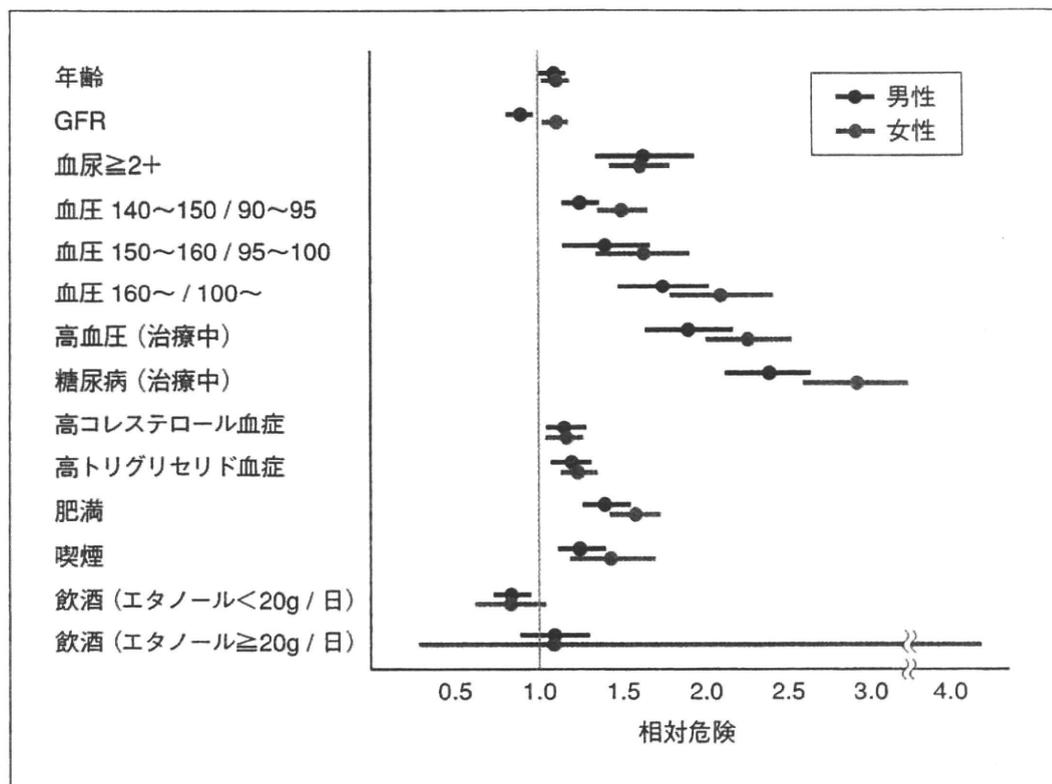
可逆的な項目	非可逆的な項目
高血圧	加齢
耐糖能障害・糖尿病	男性
脂質異常症	腎疾患の家族歴
メタボリックシンドローム	急性腎不全後
肥満	尿路結石の既往
高尿酸血症	尿検査異常の既往
喫煙	低出生体重
膠原病	
全身感染症	
尿道通過障害	
尿路結石	
前立腺肥大	

CKD 発症リスクからみた CKD の原因

これまでの多くの疫学研究の結果や臨床所見から得られた、一般的な CKD の発症リスクとされるものを表1に示す¹⁾。CKD 発症リスクには、高血圧、耐糖能障害、肥満、メタボリックシンドロームなどのように、可逆的で自己管理、加療により是正可能なものから、加齢、性別、既往症、低出生体重などの、非可逆的で対処不能なものがある。可逆的項目のうち、高血圧、耐糖能異常、脂質異常症の是正については、多くの前向き研究により CKD 発症予防が可能となることが示されている。

一方、このような CKD 発症危険性の程度については、図1、図2に示すとおり、各因子により CKD への進展の可能性は異なる²⁾。ただし、この場合の対象は、40 歳以上の健診受診者で比較的健常な患者群を対象としている。タンパク尿出現のリスクについては、長期間の糖尿病や高血圧の罹病期間が反映され、すでに治療中の患者についてより大きなリスクがあることが分かる。また、腎機能が低下し、 $GFR < 60 \text{ ml} / \text{min} / 1.73 \text{ m}^2$ となる危険因子は、尿所見異常者の腎機能悪化スピードの速さを反映し、尿タンパク陽性者が最もリスクが高いが、タンパク尿出現のリスクと同様、高血圧、糖尿病治療中、脂質異常症などが挙げられる。また、初期に過剰濾過状態となる患者が多

図1 10年間の経過観察中にタンパク尿 (CKD ステージ1 または 2) が出現する危険因子 (文献²⁾より引用改変)



GFR：糸球体濾過量

いためなのか、健常者主体の軽症の耐糖能障害や糖尿病患者は、10年以内では腎機能維持されることが多い。

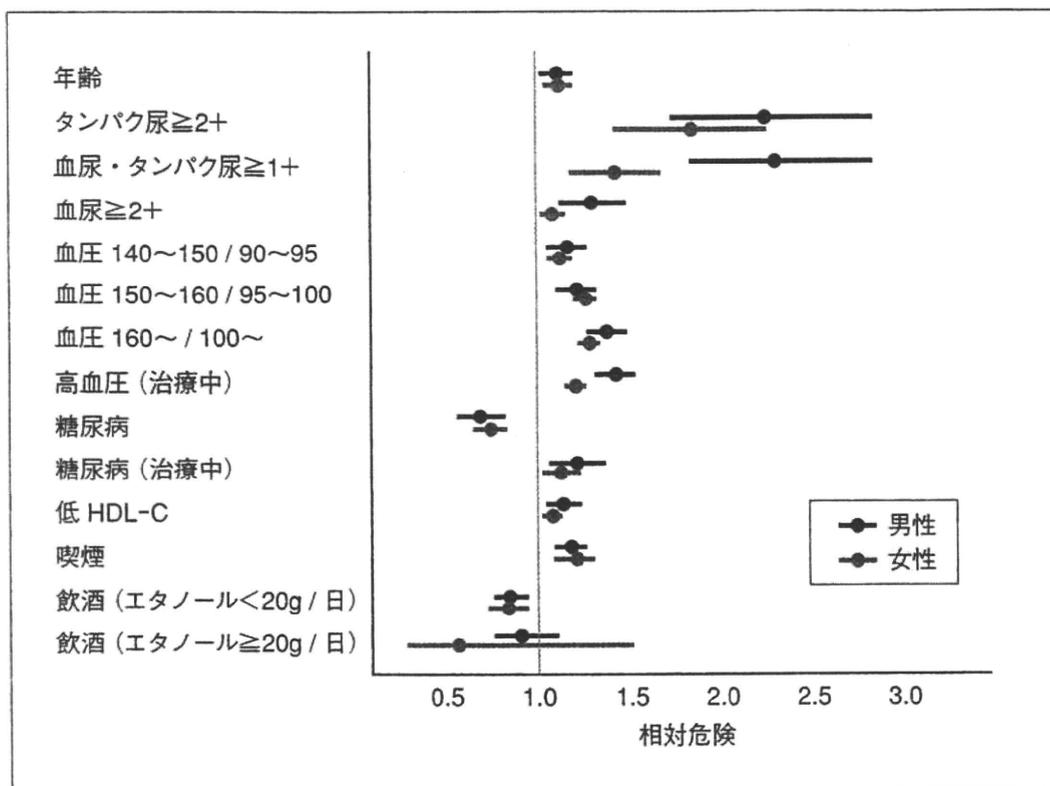
CKD に至る原疾患

前項に示したタンパク尿出現、腎機能悪化という CKD 発症について、もちろん何らかの具体的な腎臓そのものの異常、すなわち原腎疾患があり、その結果として CKD 発症に至る。そのような CKD の原疾患について、末期慢性腎不全の状態である透析導入時の原疾患、腎臓を専門とする医療機関に受診中の患者の原疾患、検診受診時点における CKD の特徴のそれぞれについて検討する。

1. 透析導入患者の原疾患からみた CKD の原腎疾患

表2に、2008年1年間に我が国で透析を導入された患者の原疾患を示す³⁾。最も多いのが糖尿病性腎症、次いで慢性糸球体腎炎、第3位が腎硬化症、第4位が嚢胞腎、第5位が急速進行性腎炎で、この順

図2 10年間の経過観察中にCKDステージ3以上となる危険因子(文献²⁾より引用改変)



HDL-C：高比重リポタンパクコレステロール

位は過去数年間不変である。また、図3は主要原疾患である、糖尿病性腎症、腎硬化症、慢性糸球体腎炎の過去25年間の各年度導入患者に占める割合の推移を示す。糖尿病性腎症と腎硬化症による透析導入患者の比率が増加し、慢性糸球体腎炎による導入患者は減少を認めている。透析導入原疾患でみる限り、慢性糸球体腎炎による透析導入患者数の減少が顕著であるが、これは特に小児期～若年成人での糸球体腎炎による透析導入減少があるため、我が国が1970年代から進めてきた、学校健診、職域健診などの検尿健診の効果と考えられている⁴⁾。一方、糖尿病性腎症ならびに腎硬化症については、生活習慣の変化、人口の高齢化とともに着実に増加しており、糖尿病、高血圧に長期罹患の結果の慢性腎不全であることから、慢性腎不全対策としても生活習慣病対策、メタボリックシンドローム対策を実施することの重要性の根拠となっている。急速進行性糸球体腎炎に関しては、透析導入患者数はいまだ年々増加しており、高齢者に多い本疾患ではさらなる対策が必要である。

表2 2008年1年間の我が国の透析導入原疾患 (文献³⁾より引用)

原疾患患者数	n	(%)	平均年齢 (歳)
糖尿病性腎症	16,126	43.17	65.62
慢性糸球体腎炎	8,602	23.03	66.86
腎硬化症	3,936	10.54	73.99
多発性嚢胞腎	918	2.46	62.02
急速進行性糸球体腎炎	443	1.19	69.52
SLE 腎炎	285	0.76	61.29
慢性腎盂腎炎	274	0.73	66.08
移植後再導入	211	0.56	57.25
悪性高血圧	282	0.75	66.62
アミロイド腎	187	0.50	67.03
腎・尿路腫瘍	188	0.50	70.78
その他分類不能の腎炎	158	0.42	62.35
骨髄腫	158	0.42	70.70
痛風腎	100	0.27	65.27
閉塞性尿路障害	95	0.25	68.34
妊娠腎 / 妊娠中毒症	81	0.22	57.79
腎・尿路結石	66	0.18	70.29
腎形成不全	43	0.12	29.23
先天性代謝異常による腎不全	18	0.05	51.67
腎・尿路結核	22	0.06	74.25
その他	1,186	3.17	66.94
不明	3,976	10.64	70.24
原疾患回答数小計	37,355	100.00	
原疾患記載なし	124		69.21
施設調査のみでの症例数	192		
総計	37,671		

SLE：全身性エリテマトーデス

このような透析導入患者における腎疾患の頻度については、全国的な調査が年々実施されているものの、CKDの各ステージにおける原疾患比率については全国的な調査は存在しない。

2. 病院受診者からみたCKDの原疾患

表3に筑波大学附属病院腎臓内科外来通院患者のCKDステージ分類ごとの比率、患者背景を示す。腎臓内科専門外来に受診する患者をみると、ステージ頻度は従来報告されてきた健診でのCKD患者のス

図3 透析導入患者数と透析導入原疾患の推移 (文献³⁾より引用)

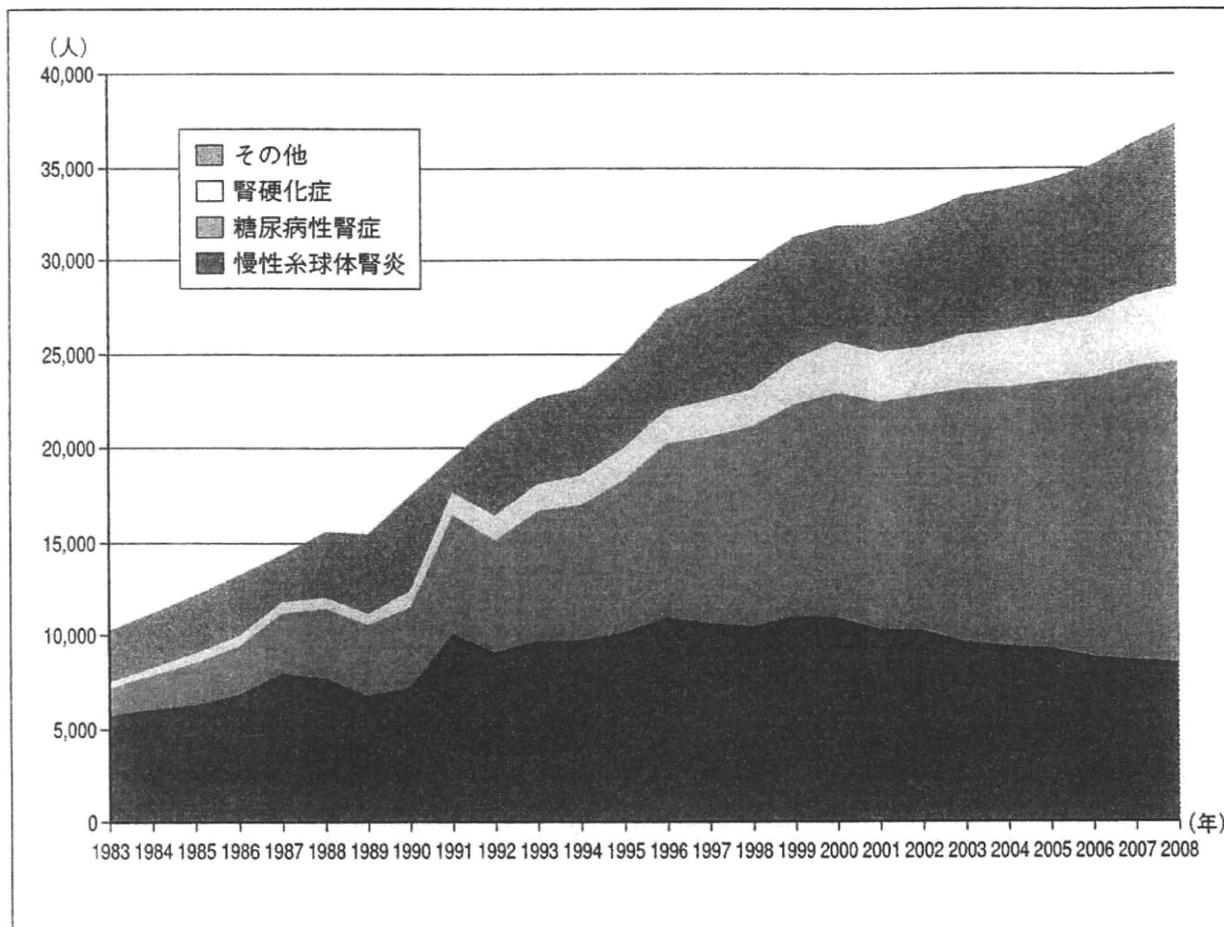
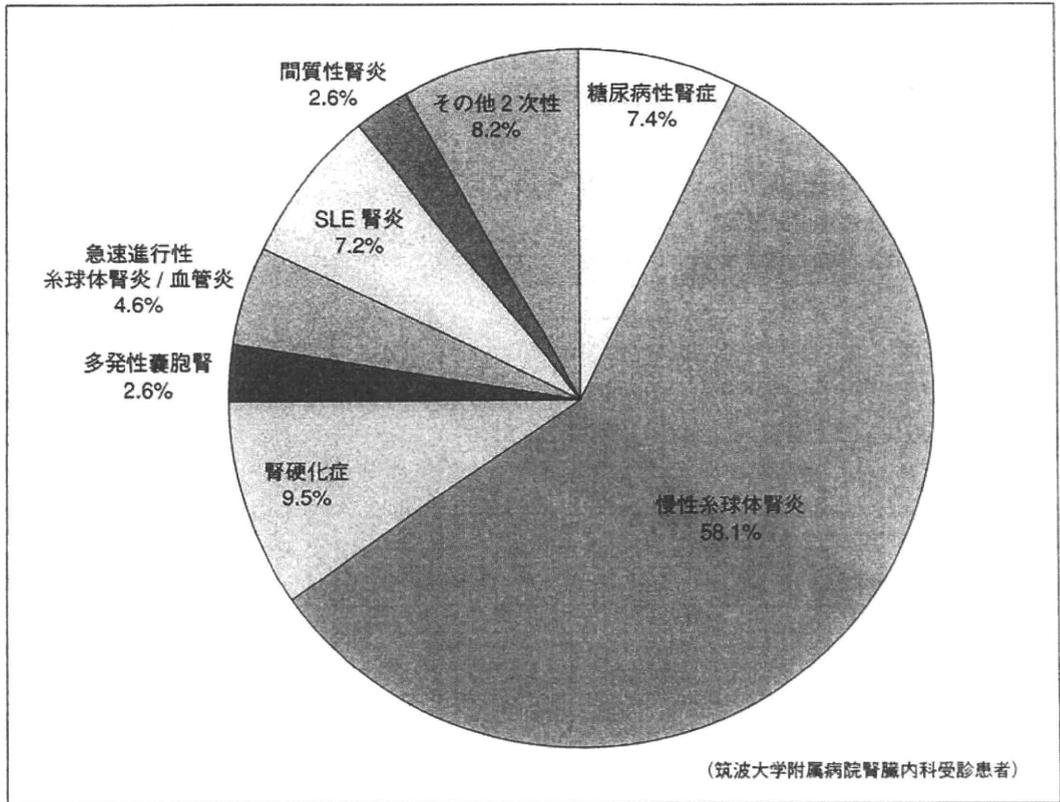


表3 筑波大学附属病院腎臓内科外来患者のCKDステージ別頻度 (透析患者を除く)

eGFR (ml/min/1.73 m ²)	CKD ステージ 1 90 ~	CKD ステージ 2 60 ~ 89	CKD ステージ 3 30 ~ 59	CKD ステージ 4 15 ~ 29	CKD ステージ 5 15 <
構成率	15.5 %	28.5 %	29.4 %	13.4 %	13.2 %
男性比率	38.6 %	51.0 %	56.3 %	61.1 %	54.9 %
平均年齢	35.6 歳	54.1 歳	60.9 歳	62.1 歳	61.0 歳
糖尿病	16.9 %	22.9 %	24.1 %	34.7 %	47.9 %
高血圧	44.6 %	64.7 %	77.2 %	91.7 %	90.1 %
心血管疾患	0.0 %	4.6 %	7.0 %	8.3 %	19.7 %
日本腎臓学会の 調査による構成率	4.6 %	12.9 %	80.8 %	1.5 %	0.3 %

ステージ別頻度 (表3 下段) と大きく異なる。これまでの日本腎臓学会での調査では、CKD ステージ 3 の患者が全体の 80 % 以上を占め、ステージ 1 と 2 は併せて 17 % 前後であった。腎臓内科外来での調査

図4 外来通院患者の腎原疾患



ではステージ1は若年者主体で、患者数の多いのはステージ2,3になる。また、糖尿病の合併頻度はステージが上がれば高くなるものの、これは腎臓内科という診療科の特殊性があり、CKDステージ1~3までの糖尿病性腎症は糖尿病の専門外来において管理される患者の頻度が高いためとも考えられる。原疾患では、全症例の約3/4に腎生検が施行され、原疾患のうち、慢性糸球体腎炎が58.1%、このうちの過半数がIgA腎症であった。糖尿病性腎症は7.4%を占めるに過ぎず、多発性嚢胞腎の患者は全体の2.6%であった(図4)。

さらに、腎生検による病理診断の年代別、病型頻度を図5に示す。厚生労働省循環器疾患基礎調査による検診での検尿異常の出現頻度などからみると、過去30年間尿タンパク出現率に減少はみられず⁵⁻⁷⁾、一般人口の年齢構成の変化はあり、年代ごとの糸球体腎炎の発症そのものは減少していないと考えられる。糸球体腎炎の早期発見体制の確立、治療の進歩により、末期腎不全まで進展する患者数が減少した事実⁸⁾が、透析導入患者に占める慢性糸球体腎炎患者の減少につながる

表4 尿所見の乏しいCKDの原疾患

先天性・奇形
腎の発生異常
先天性代謝障害
腎血流の異常 (糸球体前の血行障害)
慢性心不全
両側腎動脈狭窄
腎梗塞後
高血圧性腎症・腎硬化症
加齢による腎障害 (虚血性腎症)
間質性腎障害 (糸球体以後の腎実質障害)
加齢による腎障害
慢性間質性腎炎
薬剤性腎障害の一部 (鎮痛薬性腎症, シクロスポリン腎症)
寛解後の慢性糸球体腎炎
急性腎不全後
閉塞性尿路疾患
両側水腎症
尿路結石
尿道狭窄
神経因性膀胱
前立腺肥大

る。しかしながら圧倒的に多数を占める中高齢者では、動脈硬化性疾患特に、長期間の高血圧、全身の動脈硬化による虚血性腎症、腎硬化症が挙げられよう。また、長期間の尿路閉塞性疾患なども鑑別の必要がある。これらの疾患については、腎生検の適応となることもまれで、確定診断がつきにくい場合も多い。いずれにしろ、尿所見の乏しい腎機能障害の患者を診たときの腎原疾患の診断には、一部の可逆的障害や積極的な治療による進行防止の可能な疾患も存在することから、単に加齢による腎障害と決めつけずに、慎重に対処することが求められる。

おわりに

CKD患者の原疾患を中心に検討した。我が国の透析療法の現況によると、透析に至った原疾患の中で、原疾患不明の占める割合が10.64%に達し、年々この不明の割合も増加している。これは、原疾

患の3位を占める腎硬化症よりも多い。透析導入後の予後も原疾患により大きく異なることも事実であり、透析導入時点では、腎疾患治療の専門家が施行しているのが主流であろうから、CKDに至る原疾患について、可能な限り追求がなされるべきである。

文 献

- 1) 日本腎臓学会編: CKD 診療ガイド 2009. 東京医学社, 東京, 2009.
- 2) Yamagata K, et al: Risk factors for chronic kidney disease in a community-based population: a 10-year follow-up study. *Kidney Int* 71 (2): 159-166, 2007.
- 3) 日本透析医学会: 図説 我が国の慢性透析療法の現況 2008年12月31日現在. 日本透析医学会統計調査委員会, 東京, 2009.
- 4) Yamagata K, et al: Age distribution and yearly changes in the incidence of end-stage renal disease in Japan. *Am J Kidney Dis* 43: 433-443, 2004.
- 5) 厚生省公衆衛生局編: 昭和55年循環器疾患基礎調査報告. 1983.
- 6) 厚生省公衆衛生局編: 平成2年循環器疾患基礎調査報告. 1993.
- 7) 厚労省公衆衛生局: 平成12年循環器疾患基礎調査報告. 2003.
- 8) Koyama A, et al: A nationwide survey of rapidly progressive glomerulonephritis in Japan: etiology, prognosis and treatment diversity. *Clin Exp Nephrol* 13 (6): 633-650, 2009.
- 9) 山縣邦弘, 他: 一次性ネフローゼ症候群の病態・診断・治療 3. 膜性腎症. *日内会誌* 98: 1023-1029, 2009.
- 10) Imai E, et al: Prevalence of chronic kidney disease (CKD) in the Japanese general population predicted by the MDRD equation modified by a Japanese coefficient. *Clin Exp Nephrol* 11 (2): 156-163, 2007.

Etiology and Primary Kidney Disease of CKD

Kunihiro Yamagata

Department of Nephrology, Graduate School of Comprehensive
Human Sciences, University of Tsukuba

糸球体濾過値と尿中アルブミン による末期腎不全の予測

ながい けい やまがたくにひろ
永井 恵*1・山縣邦弘*2

はじめに

透析や移植を必要とする末期慢性腎不全(end-stage kidney disease, ESKD)患者数は世界中で顕著に増加しており、1990~2010年の20年間でわが国の透析患者数は10.3万人から30万人、世界では43万人から210万人と、実に5倍に増えると予想されている。ESKD患者では心血管病の合併が多いことが古くから事実として知られていたが、糸球体濾過値(glomerular filtration rate, GFR)の軽度低下や尿蛋白を認める、いわゆる慢性腎臓病(chronic kidney disease, CKD)が心血管イベントのリスクでもある事実が広く知れわたってきた。本稿では、ESKDの予測因子としてGFRと尿蛋白あるいは尿中アルブミンの重要性について概説する。

■ ESKD 予測因子としてのGFRの意義

GFRとは、時間当たりの腎糸球体で濾過される血液量を意味し、通常は体表面積で標準化され、ml/分/1.73m²の単位で表される。わが国でGFRを正確に測定するにはイヌリンによるクリアランス試験を行うことがゴールドスタンダードである。しかし、この方法はやや煩雑であり、簡易法¹⁾や、外来などの通常の診療場においては、血清クレアチニン、年齢、性別により、GFRを推算する式として以下のものが用いられている²⁾。この式を用いて算出されたものを

“推算GFR(estimated GFR, eGFR)”と呼ぶ。

$$eGFR = 194 \times \text{Cre}^{-1.094} \times \text{年齢}^{-0.287} (\text{女性} \times 0.739)$$

本式を用いる場合には、血清クレアチニンの測定は酵素法であること

GFRは糸球体濾過そのものを評価しており、CKDのステージ5、すなわちGFR 15 ml/分/1.73 m²未満は、ESKDの直前と評価される。したがって、ESKDの予測因子としてGFRをみた場合には、異なる時期におけるGFRからその単位時間当たりの悪化スピードをみることにより、ESKDの予測が可能となる。従来から加齢により腎機能が悪化することは知られてきた。日本人の加齢による腎機能悪化は全年齢平均で0.36 ml/分/1.73 m²であり、欧米人よりも緩徐であることが明らかとなった³⁾。しかしながら、ひとたびGFRが低下すれば、貧血、高血圧、蛋白尿、電解質代謝異常の頻度が増加し、GFRの悪化スピードが加速する。実際、eGFRの悪化スピードが初期のGFRに影響されることは、国内40~79歳の29万人規模の健診10年間の前向き追跡調査の結果、初期GFRの階層別にGFR低下率を検討して示されており、年齢を問わずGFR 60~69 ml/分/1.73 m²を下回るとき悪化する。さらに、高齢者においては高血圧、糖尿病、肥満、脂質代謝異常による動脈硬化性の危険因子を合併することもGFR低下を加速する(図1)。

またGFR 60 ml/分/1.73 m²以上の健常人において、年1回の血清クレアチニン検査を連続してフォローしたところ、GFR 60 ml/分/1.73 m²未満に至るのは、蛋白尿、血尿、高血圧、加齢、脂質異常症、糖尿病による治療、喫煙などが重要なリスク因子であることがわかった⁴⁾。

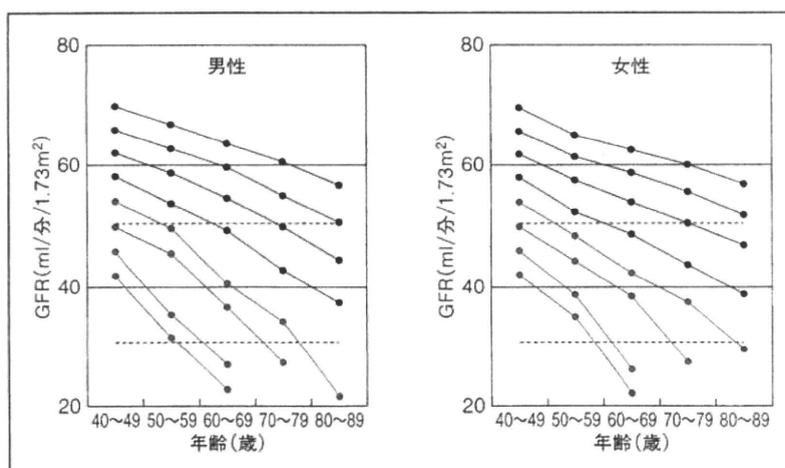


図1 日本人の加齢に伴う腎機能の低下

(文献3から改変して転載)

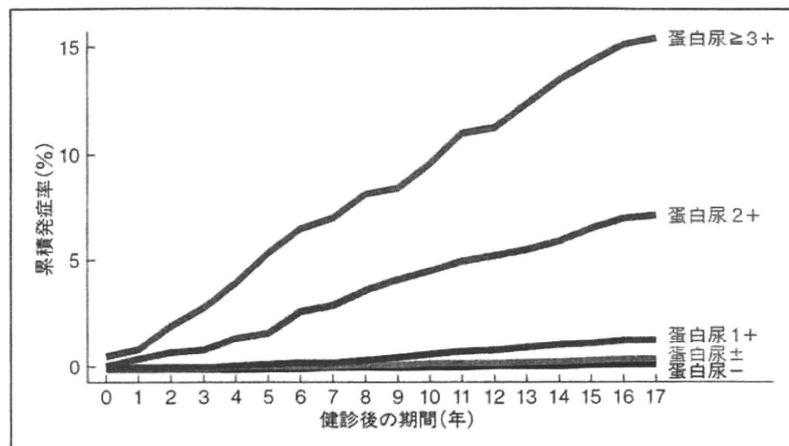


図2 健診時の蛋白尿の程度(試験紙法)別のESKD発症率(沖縄県)

(文献5から改変して転載)

■ ESKD 予想因子としての蛋白尿・尿中アルブミンの意義

検尿異常,特に蛋白尿の存在が腎機能の悪化スピード加速と大きな関係があり,将来のESKDへの進展を予測するために最も重要である。実際,沖縄県の検討では,蛋白尿の程度が透析導入発症率の17年間の観察期間においては尿蛋白3+以上で16%,2+で7%であり,蛋白尿が多ければ多いほどESKDに至ることが示され,試験紙法の有用性は明らかである(図2)⁵⁾。

これらのわが国の検討では尿蛋白の評価は基本的に試験紙法の定性検査で評価されてきた。尿試験紙法は主に尿中のアルブミンと反応し,尿細管障害や多発性骨髄腫などのグロブリン尿では陰性となるので注意が必要である。詳細な尿蛋白量の評価は蓄尿に検討すべきである。蓄尿が不可能な場合には尿中クレアチニン濃度(mg/dl)を尿蛋白濃度(mg/dl)で除して,1gクレアチニン(成人の1日のクレアチニン排泄量と仮定)当たりの尿蛋白量から1日の尿蛋白量を推定することが可能である。

さらに微量アルブミン尿として尿中アルブミン30~300mg/日もしくは30~300mg/1gクレアチニンを定義することが多い。微量アルブミン尿は酸化ストレスなどによる血管内皮細胞障害,心血管イベントの予測因子として重視されている。この微量アルブミン尿そのものが直接的にESKDの予測因子として捉えるよりも,糖尿病性腎症患者においては微量アルブミン尿が将来の顕性蛋白尿に進行する患者のリスク因子であることは間違いなく,蛋白尿(アルブミン尿)としてESKDへと進展する危険性は大きく上昇する。

海外の報告ではStage3~4のCKDからESKDに

移行する予測にはアルブミン尿単独,eGFR単独,アルブミン尿とeGFRの組み合わせの順で正確であることが示され⁶⁾この場合,eGFRの低下した,CKDステージ3以降であっても,微量アルブミン尿が有意な予後予測因子となることが示されている。わが国においても,従来の糸球体腎炎によるESKD患者は減少し,糖尿病,高血圧,動脈硬化によるESKD患者が増加してきており,顕性蛋白尿だけでなく,微量アルブミン尿の意義付けについてもさらなる検討が必要であろう。

文 献

- 1) Horio M, Imai E, Yasuda Y, et al: Simple sampling strategy for measuring inulin renal clearance. *Clin Exp Nephrol* 13: 50-54, 2009
- 2) Matsuo S, Imai E, Horio M, et al: Revised equations for estimated GFR from serum creatinine in Japan. *Am J Kidney Dis* 53: 982-992, 2009
- 3) Imai E, Horio M, Yamagata K, et al: Slower decline of glomerular filtration rate in the Japanese general population: a longitudinal 10-year follow-up study. *Hypertens Res* 31: 433-441, 2007
- 4) Imai E, Horio M, Yamagata K, et al: Risk factors for chronic kidney disease in a community-based population: a 10-year follow-up study. *Kidney Int* 71: 159-166, 2008
- 5) Iseki K, Ikemiya Y, Iseki C, et al: Proteinuria and the risk of developing end-stage renal disease. *Kidney Int* 63: 1468-1474, 2003
- 6) Hallan SI, Ritz E, Lydersen S, et al: Combining GFR and albuminuria to classify CKD improves prediction of ESRD. *J Am Soc Nephrol* 20: 1069-1077, 2009

⁵⁾ 筑波大学大学院人間総合科学研究科腎臓病態医学分野
☎305-8577 茨城県つくば市天王台1-1-1

⁶⁾ 同・教授

Cigarette Smoking and Progression of IgA Nephropathy

Ryohei Yamamoto, MD,¹ Yasuyuki Nagasawa, MD, PhD,¹ Tatsuya Shoji, MD, PhD,² Hirotsugu Iwatani, MD, PhD,¹ Takayuki Hamano, MD, PhD,¹ Noritaka Kawada, MD, PhD,¹ Kazunori Inoue, MD,² Takuya Uehata, MD,² Tetsuya Kaneko, MD, PhD,² Noriyuki Okada, MD, PhD,² Toshiki Moriyama, MD, PhD,³ Masaru Horio, MD, PhD,⁴ Atsushi Yamauchi, MD, PhD,⁵ Yoshiharu Tsubakihara, MD, PhD,² Enyu Imai, MD, PhD,¹ Hiromi Rakugi, MD, PhD,¹ and Yoshitaka Isaka, MD, PhD¹

Background: Multiple community-based cohort studies of mainly middle-aged and elderly populations have shown that cigarette smoking is a risk factor for chronic kidney disease. However, little information is available about an effect of cigarette smoking on progression of primary kidney diseases, including immunoglobulin A (IgA) nephropathy.

Study Design: Retrospective cohort study.

Setting & Participants: 971 of 1,001 patients with a diagnosis of IgA nephropathy in 3 major nephrology centers in Osaka, Japan, between 1992 and 2005 who enrolled in the Study of Outcome and Practice Pattern of IgA Nephropathy (STOP-IgAN).

Predictors: Smoking status and number of cigarettes smoked at the time of diagnosis using kidney biopsy. Dose-dependent associations between cigarette smoking and outcomes were assessed in multivariate Cox proportional hazards models. Significantly different clinical characteristics between non-/past and current smokers were controlled for using propensity score-based adjustment, stratification, and matching.

Outcomes: 50% increase in serum creatinine level as primary outcome. A composite outcome of a 100% increase in serum creatinine level or end-stage renal disease (ESRD) and ESRD alone as secondary outcomes.

Results: During the median 5.8 years (interquartile range, 2.6-10.2) of the observational period, 117 participants progressed to a 50% increase in serum creatinine level and 47 advanced to ESRD. Multivariate Cox proportional hazards models identified current smokers (HR, 2.03 [95% CI, 1.33-3.10] for primary outcome) and number of cigarettes at kidney biopsy (HR, 1.21 [95% CI, 1.06-1.39] per 10 cigarettes per day) as significant predictors of outcomes. Propensity score-based models confirmed these results. Tests for interaction showed that the association of current smoking with adverse outcomes was stronger in those with lower compared with higher estimated glomerular filtration rates.

Limitation: Baseline smoking status was not verified using biochemical tests. Smoking status during the observational period was unavailable.

Conclusions: Cigarette smoking, in a dose-dependent manner, was identified as a key prognostic factor in IgA nephropathy. Smoking cessation should be encouraged as part of the treatment for IgA nephropathy.

Am J Kidney Dis 56:313-324. Crown Copyright © 2010 Published by Elsevier Inc. on behalf of the National Kidney Foundation, Inc. All rights reserved.

INDEX WORDS: Immunoglobulin A (IgA) nephropathy; cigarette smoking; dose-dependent effect; progression; end-stage renal disease (ESRD); propensity score, interaction.

Immunoglobulin A (IgA) nephropathy was described first by J. Berger in 1969 and is now generally considered to be the most common primary glomerulonephritis in the world.¹⁻³ Al-

though multiple long-term observational studies reported a wide range of kidney survival rates for IgA nephropathy,⁴⁻¹⁹ approximately 15%-25% of patients with IgA nephropathy advance to

From the ¹Department of Geriatric Medicine and Nephrology, Osaka University Graduate School of Medicine, Suita; ²Department of Kidney Disease and Hypertension, Osaka General Medical Center, Osaka; ³Health Care Center, Osaka University, Toyonaka; ⁴Department of Functional Diagnostic Science, Course of Health Science, Osaka University Graduate School of Medicine, Suita; and ⁵Division of Nephrology, Department of Internal Medicine, Osaka Rosai Hospital, Sakai, Osaka, Japan.

Received September 23, 2009. Accepted in revised form

February 25, 2010. Originally published online as doi:10.1053/j.ajkd.2010.02.351 on May 17, 2010.

Address correspondence to Yasuyuki Nagasawa, MD, PhD, Department of Nephrology, Osaka University Graduate School of Medicine, Box B6, 2-2 Yamada-oka, Suita, Osaka 565-0871, Japan. E-mail: nagasawa@kid.med.osaka-u.ac.jp

Crown Copyright © 2010 Published by Elsevier Inc. on behalf of the National Kidney Foundation, Inc. All rights reserved. 0272-6386/10/5602-0012\$36.00/0 doi:10.1053/j.ajkd.2010.02.351

end-stage renal disease (ESRD) within 10 years of diagnosis. Impaired kidney function, proteinuria, hypertension, and advanced histologic lesions have been identified as major prognostic factors of progressive kidney failure.²⁰ In addition to these conventional risk factors, several recent studies have shown that atherosclerotic metabolic factors, such as obesity,²¹ fasting triglyceride level,²² insulin resistance,²³ and uric acid level,²² are significant predictors of progressive IgA nephropathy.

Cigarette smoking, which is a well-known risk factor for atherosclerotic diseases, also has been identified as a risk factor for the development and progression of chronic kidney disease (CKD) in community-based longitudinal cohort studies.²⁴⁻³³ In these studies, causes of CKD were heterogeneous, including patients with diabetes, nephrosclerosis, and other diseases, and it consequently was uncertain whether every kidney disease was equally vulnerable to cigarette smoking. Some studies implied that the relationship between cigarette smoking and kidney impairment varied among underlying kidney diseases.³⁴

When it comes to primary glomerulonephritides, little information is available about an influence of cigarette smoking on their renal prognosis. Although Orth et al³⁵ reported a dose-dependent association of smoking and ESRD in a matched case-control study of 108 patients with IgA nephropathy and 96 patients with autosomal dominant polycystic kidney disease, their analyses did not control for critical confounding factors, such as urinary protein excretion and estimated glomerular filtration rate (eGFR). Therefore, they failed to demonstrate an independent association of cigarette smoking and renal prognosis in IgA nephropathy. Because previous community-based cohort studies were based entirely on middle-aged and older participants with normal or nearly normal kidney function, it remains to be confirmed that their result also is true in IgA nephropathy, which occurs most commonly in the second and third decades of life³⁶ and has a wide range of kidney function at diagnosis. Few reports showed a relevant association between cigarette smoking and renal prognosis in IgA nephropathy, and if so, another point that remains to be elucidated is whether patients with

IgA nephropathy with early and advanced stages are equally vulnerable to cigarette smoking.

The aim of the present study is first, to examine whether cigarette smoking had a deleterious impact on the progression of IgA nephropathy in a dose-dependent manner independent of conventional prognostic factors, and if so, second, to assess whether cigarette smoking was a predictor of progression of IgA nephropathy at both early and advanced stages. This multicenter observational cohort study was organized by a research group for the Study of Outcome and Practice Patterns of Primary IgA Nephropathy (STOP-IgAN) based on 3 major nephrology centers in Osaka, Japan.

METHODS

Study Population

Between January 1992 and December 2005, a total of 1,001 patients 15 years or older were given a diagnosis of IgA nephropathy using kidney biopsy in Osaka University Hospital, Osaka General Medical Center, and Osaka Rosai Hospital. The diagnosis of IgA nephropathy was made by detection of mesangial deposits staining predominantly for IgA in immunofluorescence studies in patients without evidence of systemic lupus erythematosus, Henoch-Schönlein purpura, chronic liver diseases, and rheumatoid arthritis. After excluding 30 patients (3.0%) with missing data for the covariates of interest except for the number of cigarettes smoked at the time of diagnosis using kidney biopsy, 971 patients with IgA nephropathy were enrolled in the present study and followed up until June 2009. The study protocol was approved by the ethics committees in Osaka University Hospital, Osaka General Medical Center, and Osaka Rosai Hospital.

Covariates

Baseline clinical data at diagnosis using kidney biopsy, including age, sex, body mass index, hypertension (systolic blood pressure ≥ 140 mm Hg, diastolic blood pressure ≥ 90 mm Hg, or any antihypertensive medication), serum creatinine level, CKD stage³⁷ based on GFR estimated using the 4-variable Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) Study equation ($eGFR = 175 \times \text{Creatinine [mg/dL]}^{-1.154} \times \text{Age [y]}^{-0.203} [\times 0.742 \text{ if female}]$),³⁸ serum total cholesterol level, serum uric acid level, urinary protein excretion, smoking status (current, past, or nonsmokers), and, in the case of current smokers, number of cigarettes smoked daily at the time of the kidney biopsy, were collected from medical records. In 2 facilities, serum creatinine was measured using the enzymatic method during the entire observational period, whereas creatinine measurement was changed from the Jaffé method to the enzymatic method in November 1995 in 1 facility. Using sera from 648 patients in the facility, the correlation coefficient r between creatinine values measured using the Jaffé method and the enzymatic method was 0.998,

and the least squares method determined the predictive equation: creatinine (enzymatic method) = $0.94 \times$ creatinine (Jaffé method) - 0.25. Thus, creatinine values for 205 patients with a diagnosis of IgA nephropathy before November 1995 in the facility were calibrated using this equation. CKD stage³⁷ was classified into 3 subgroups: stage 1, eGFR ≥ 90 mL/min/1.73 m²; stage 2, eGFR of 60-89 mL/min/1.73 m²; and stages 3-5, eGFR < 60 mL/min/1.73 m². Antihypertensive drugs were renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) blockers (angiotensin-converting enzyme inhibitors, angiotensin II receptor blockers, and aldosterone receptor blockers), calcium channel blockers, α -blockers, β -blockers, and thiazides. Smoking status was based on a questionnaire filled in at admission for kidney biopsy. According to the number of cigarettes smoked at the time of diagnosis using kidney biopsy, current smokers were classified into 2 groups: those smoking 1 pack daily or less (1-20 cigarettes daily) and those smoking more than 1 pack daily (> 20 cigarettes daily). Nonsmokers and past smokers were combined into a single group (non-/past smokers) because the number of past smokers were very small ($n = 31$) and one of the main interests of the present study was a dose-dependent association between kidney outcomes and number of cigarettes smoked at time of diagnosis using kidney biopsy. Considering the relatively high recurrence rate of smoking,³⁹⁻⁴¹ combining the groups of past and nonsmokers will tend to bias toward the null.

Therapeutic interventions, including use of RAAS blockers and immunosuppressants, including corticosteroid and other agents that were initiated within 1 year of kidney biopsy, also were collected from the medical records.

Outcomes

The primary outcome measures of the present study were time from kidney biopsy to 50% increase in baseline serum creatinine level before ESRD. Secondary outcomes consisted of a composite outcome of 100% increase in baseline serum creatinine level (namely, doubling of serum creatinine level) or development of ESRD requiring renal replacement therapy and development of ESRD alone. Death before these outcomes was regarded as being censored. Serum creatinine was measured as required according to the clinical needs for each patient. Patients were followed up until June 2009 and censored at death before ESRD or on the last day of serum creatinine measurement before June 2009.

Statistical Analysis

Differences in clinical characteristics between non-/past smokers and current smokers were compared using *t* test, Wilcoxon rank-sum test, or χ^2 test, and those between matched pairs of non-/past smokers and current smokers were compared using paired *t* test, Wilcoxon signed rank test, or Mantel-Haenszel test, as appropriate. Cumulative probability of the outcomes was estimated using the Kaplan-Meier method. To determine prognostic factors independently associated with outcomes, potential covariates were examined using log-rank test and/or univariate and multivariate Cox proportional hazards models. Potential confounding by facility was accounted for by stratifying on facilities. The assumption of proportional hazards for covariates was

tested formally by calculating the slope of the scaled Schoenfeld residuals on time.

To control for significant differences in clinical characteristics between non-/past smokers and current smokers, we used a propensity score, an estimated probability of being a current smoker, given the observed confounding variables.⁴² The propensity score for each patient was calculated in a separate multivariate logistic regression model including baseline clinical characteristics: facility, age, sex, body mass index, hypertension, serum creatinine level, urinary protein excretion, serum total cholesterol level, and serum uric acid level as independent variables. Calibration was assessed using Hosmer-Lemeshow goodness-of-fit test. The area under the receiver operating characteristic curve was calculated to assess the predictive ability of the propensity model. After calculating the propensity score for each patient, 3 kinds of propensity score-based models were constructed to assess associations between current smokers and outcomes. (1) Adjustment for propensity score: propensity score was incorporated as an independent variable into the multivariate Cox proportional hazards models stratified on facilities. (2) Stratification on propensity score: propensity score was categorized into quartiles and hazard ratios (HRs) for covariates were calculated using the multivariate Cox proportional hazards model stratified on the quartiles of propensity score. (3) Matching by propensity score: each current smoker was matched to non-/past smokers with the closest propensity score at a ratio of 1:1 without replacement, using a standard greedy matching algorithm with a caliper width of 0.2 standard deviation of the logit of the propensity score.⁴³ Survival curves of current and non-/past smokers were compared using log-rank tests and univariate Cox proportional hazards models stratified on matched pairs.

To assess whether an association between smoking status and outcomes was different in patients at earlier and advanced stages of IgA nephropathy, effect modification between smoking status and serum creatinine level at kidney biopsy was explored by inclusion of interaction terms in the multivariate Cox proportional hazards models stratified on facilities.

Normally distributed continuous variables are expressed as mean \pm standard deviation, and non-normally distributed continuous variables, as median and interquartile range. Categorical variables are expressed as number and proportion. $P < 0.05$ is considered statistically significant. All statistical analyses were performed using STATA, version 10 (STATA Corp, www.stata.com).

RESULTS

Total numbers of non-, past, and current smokers were 714 (73.5%), 31 (3.2%), and 226 (23.3%), respectively. For 844 patients 20 years or older, numbers of non-, past, and current smokers were 203 (55.8%), 22 (6.0%), and 139 (38.2%) in 364 male patients and 391 (81.5%), 9 (1.9%), and 80 (16.7%) in 480 female patients, respectively. Clinical characteristics of all 971 patients are listed in Table 1. Compared with

Table 1. Clinical Characteristics of 971 Patients With IgA Nephropathy

	Non-/Past Smokers	Current Smokers	P
Sample	745 (76.7)	226 (23.3)	
Baseline characteristics			
Facility A	217 (29.1)	50 (22.1)	} 0.1
Facility B	396 (53.2)	128 (56.6)	
Facility C	132 (17.7)	48 (21.2)	
Age (y)	31 (22-46)	34 (25-48)	0.001
Men	286 (38.4)	144 (63.7)	<0.001
Body mass index (kg/m ²)	22.2 ± 3.6	22.9 ± 3.5	0.005
SBP (mm Hg)	121 ± 17	124 ± 18	0.02
DBP (mm Hg)	74 ± 13	76 ± 14	0.2
Use of antihypertensives	119 (16.0)	51 (22.6)	0.02
Hypertension	211 (28.3)	87 (38.5)	0.004
SCr (mg/dL)	0.72 (0.60-0.90)	0.86 (0.70-1.00)	<0.001
eGFR (mL/min/1.73 m ²)	105 ± 34	96 ± 28	<0.001
CKD stage 1 ^a	499 (67.0)	133 (58.9)	} 0.08
CKD stage 2 ^b	189 (25.4)	71 (31.4)	
CKD stages 3-5 ^c	57 (7.7)	22 (9.7)	
Urinary protein (g/d)	0.37 (0.16-0.79)	0.54 (0.23-1.21)	<0.001
Total cholesterol (mg/dL)	193 ± 42	202 ± 54	0.008
Uric acid (mg/dL)	5.4 ± 1.5	6.0 ± 1.6	<0.001
Therapeutic interventions within 1 year of kidney biopsy			
RAAS blockers	305 (40.9)	106 (46.9)	0.1
Immunosuppressants	201 (27.0)	65 (28.8)	0.6
Outcomes			
50% ↑ SCr	75 (10.1)	42 (18.6)	0.001
100% ↑ SCr or ESRD	51 (6.9)	30 (13.3)	0.002
ESRD	27 (3.6)	20 (8.9)	0.001
Death before ESRD	2 (0.3)	3 (1.3)	0.05
Observational period (y)	5.9 (2.8-10.3)	5.1 (1.8-9.1)	0.03

Note: Continuous variables are expressed as mean ± standard deviation or median (interquartile range). Categorical values are expressed as number (proportion). Conversion factors for units: SCr in mg/dL to μmol/L, ×88.4; GFR in mL/min/1.73 m² to mL/min/1.73 m², ×0.01667; total cholesterol in mg/dL to mmol/L, ×0.02586; uric acid in mg/dL to μmol/L, ×59.48.

Abbreviations: CKD, chronic kidney disease; DBP, diastolic blood pressure; eGFR, estimated glomerular filtration rate³⁸; ESRD, end-stage renal disease; IgA, immunoglobulin A; RAAS, renin-angiotensin-aldosterone system; SBP, systolic blood pressure; SCr, serum creatinine.

^aStage 1 CKD is eGFR ≥90 mL/min/1.73 m².

^bStage 2 CKD is eGFR of 60-89 mL/min/1.73 m².

^cStages 3-5 CKD have eGFR <60 mL/min/1.73 m².

non-/past smokers, current smokers were significantly older, male predominant, and hypertensive; had lower eGFRs; and were more proteinuric, hypercholesterolemic, and hyperuricemic at kidney biopsy. For 209 current smokers (92.5%) who reported the number of cigarettes smoked per day at the time of diagnosis by kidney biopsy, 66 (31.6%) patients smoked 1-10 cigarettes daily; 93 (44.5%) patients, 11-20 cigarettes daily; 30 (14.4%) patients, 21-30 cigarettes daily; and 20 (9.6%) patients, 31 and more cigarettes daily.

During a median 5.8 years (interquartile range, 2.6-10.2) of an observational period, 117 patients (12.0%) developed a 50% increase in serum creatinine level before ESRD, 81 patients (8.3%) had a composite outcome of 100% increase in serum creatinine level (n = 80) or ESRD (n = 1), and 47 patients (4.8%) developed ESRD. No patient progressed to ESRD before developing a 50% increase in serum creatinine level. Five patients (0.5%) died before ESRD of acute coronary infarction, subarachnoid hemorrhage, sud-

Table 2. Predictors of Progression of IgA Nephropathy

Outcomes	50% ↑ SCr	100% ↑ SCr or ESRD	ESRD
Baseline characteristics			
Age (/10 y)	1.40 (1.22-1.59) ^a	1.29 (1.11-1.51) ^b	1.26 (1.03-1.53) ^c
Male	1.60 (1.11-2.32) ^c	1.65 (1.06-2.57) ^c	1.48 (0.83-2.65)
Body mass index (/1 kg/m ²)	1.05 (1.01-1.11) ^c	1.06 (1.00-1.12) ^c	1.08 (1.01-1.16) ^c
Hypertension ^d	2.42 (1.68-3.49) ^a	2.92 (1.87-4.56) ^a	3.57 (1.96-6.50) ^a
SCr (/0.5 mg/dL)	2.74 (2.25-3.33) ^a	3.37 (2.59-4.37) ^a	4.46 (3.07-6.48) ^a
Urinary protein (/1 g/d)	1.53 (1.40-1.67) ^a	1.58 (1.44-1.75) ^a	1.62 (1.44-1.82) ^a
Total cholesterol (/20 mg/dL)	1.22 (1.14-1.30) ^a	1.23 (1.14-1.33) ^a	1.28 (1.17-1.39) ^a
Uric acid (/1 mg/dL)	1.46 (1.31-1.63) ^a	1.47 (1.29-1.67) ^a	1.62 (1.37-1.92) ^a
Current smokers ^e	2.25 (1.53-3.29) ^a	2.27 (1.44-3.57) ^a	2.77 (1.55-4.94) ^b
No. of cigarettes (/10/d) ^{e,f}	1.40 (1.25-1.59) ^a	1.47 (1.28-1.70) ^a	1.50 (1.26-1.78) ^a
Current smoking level			
1-20 cigarettes/d ^{e,f}	1.42 (0.86-2.33)	1.32 (0.72-2.44)	1.68 (0.79-3.58)
≥21 cigarettes/d ^{e,f}	4.65 (2.8-7.58) ^a	5.22 (3.00-9.10) ^a	6.04 (2.99-12.2) ^a
Therapeutic interventions within 1 year of kidney biopsy			
RAAS blockers	1.96 (1.35-2.86) ^a	1.93 (1.23-3.03) ^b	2.04 (1.12-3.69) ^c
Immunosuppressants	1.07 (0.70-1.61)	1.18 (0.72-1.93)	1.44 (0.78-2.65)

Note: Analysis based on univariate Cox proportional hazards models stratified on facilities; values shown are hazard ratio (95% confidence interval).

Abbreviations: ESRD, end-stage renal disease; IgA, immunoglobulin A; RAAS, renin-angiotensin-aldosterone system; SCr, serum creatinine.

^a*P* < 0.001.

^b*P* < 0.01.

^c*P* < 0.05.

^dDefined as systolic blood pressure ≥140 mm Hg, diastolic blood pressure ≥90 mm Hg, or any antihypertensive medication.

^eNon-/past smokers were set as a reference.

^fBased on the data from 954 patients because of missing number of cigarettes/day at kidney biopsy in 17 current smokers.

den death, lung cancer, and myelodysplastic syndrome.

In the entire cohort, cumulative probabilities of a 50% increase in serum creatinine level, the composite outcome of a 100% increase in serum creatinine level or ESRD, and ESRD were 0.07 (95% confidence interval [CI], 0.05-0.09), 0.05 (95% CI, 0.04-0.07), and 0.04 (95% CI, 0.03-0.06), respectively, at 5 years after kidney biopsy; 0.18 (95% CI, 0.14-0.21), 0.13 (95% CI, 0.10-0.16), and 0.08 (95% CI, 0.06-0.11), respectively, at 10 years; and 0.33 (95% CI, 0.27-0.41), 0.20 (95% CI, 0.15-0.26), and 0.10 (95% CI, 0.07-0.14), respectively, at 15 years. Log-rank test and univariate Cox proportional hazards model showed that current smokers were significantly associated with primary and secondary outcomes, along with age, body mass index, hypertension, serum creatinine level, urinary protein excretion, total cholesterol level, and uric

acid level at kidney biopsy and use of RAAS blockers within 1 year of kidney biopsy (Table 2; Fig 1). Multivariate models identified current smoker as one of the significant predictors of outcomes, in addition to serum creatinine level, urinary protein excretion, and total cholesterol level at kidney biopsy (Table 3).

To control for significant differences in clinical characteristics of non-/past smokers and current smokers (Table 1), we computed propensity score using the logistic regression model with current smoker as the dependent variable. The model was well calibrated (Hosmer-Lemeshow goodness-of-fit test, *P* = 0.3) and had moderate discrimination in determining smoking status (area under the receiver operating characteristic curve = 0.676). In each quartile of propensity score, clinical characteristics were well balanced, except for baseline total cholesterol level in the fourth quartile (non-/past smokers, median