

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業））
分担研究報告書

疾患登録・調査研究分科会：IgA腎症ワーキンググループ

責任研究分担者

川村 哲也 東京慈恵会医科大学 臨床研修センター 腎臓・高血圧内科 教授

研究分担者

鈴木 祐介 順天堂大学大学院医学研究科腎臓内科学 准教授

研究協力者

石村 栄治 大阪市立大学大学院医学研究科腎臓病態内科学 准教授
伊藤 孝史 島根大学医学部腎臓内科 診療教授
内田 俊也 帝京大学医学部内科 教授
遠藤 正之 東海大学医学部腎代謝内科 教授
小倉 誠 東京慈恵会医科大学腎臓・高血圧内科 准教授
香美 祥二 徳島大学医学部小児科 教授
片淵 律子 福岡東医療センター内科 部長
木村健二郎 東京高輪病院 院長
佐藤 光博 仙台病院腎センター内科 部長
柴田 孝則 昭和大学医学部腎臓内科 教授
清水 章 日本医科大学解析人体病理学 教授
城 謙輔 東北大学大学院医科学専攻病理病態学講座 病理診断学分野客員教授
白井 小百合 聖マリアンナ医科大学腎臓・高血圧内科 講師
鈴木 仁 順天堂大学大学院医学研究科腎臓内科学 助教
坪井 伸夫 東京慈恵会医科大学腎臓・高血圧内科 講師
富野康日己 順天堂大学医学部腎臓内科 教授
西野 友哉 長崎大学医学部第二内科 教授
橋口 明典 慶應義塾大学医学部病理学 助教
幡谷 浩史 東京都立小児総合医療センター腎臓内科 胃腸
服部 元史 東京女子医科大学腎臓小児科 教授
久野 敏 福岡大学医学部病理学 准教授
堀越 哲 順天堂大学医学部腎臓内科 准教授
松島 雅人 東京慈恵会医科大学総合医科学研究センター臨床疫学研究室 教授
宮崎 陽一 東京慈恵会医科大学腎臓・高血圧内科 准教授
安田 隆 聖マリアンナ医科大学腎臓・高血圧内科 准教授
安田 宜成 名古屋大学腎臓内科 CKD 地域連携システム寄附講座 准教授
横尾 隆 東京慈恵会医科大学腎臓・高血圧内科 教授
吉川 徳茂 和歌山県立医科大学小児科 教授

研究要旨

「IgA 腎症前向きコホート研究 (J-IGACS)」は、新たな予後分類 (組織学的ならびに臨床的重症度、透析導入リスク層別化) の妥当性の検証とさらなるブラッシュアップを目的としている。平成 27 年 1 月 27 日現在、参加施設は 51 施設、登録症例数は 1034 例である。透析導入リスクの分類が可能であった 431 例のうち、追跡データが入手できた 370 例の解析では、血清 Cr が基礎値の 1.5 倍に達した症例は低リスク群 138 例中 2 例 (1.4%)、中等リスク群で 128 例中 3 例 (2.3%)、高リスク群で 75 例中 7 例 (9.3%)、超高リスク群 29 例中 9 例 (31.0%) であった。血清 Cr の 1.5 倍化をエンドポイントとした累積イベント発生率には 4 群間で有意差が認められた。平均 38 ~ 42 ヶ月の追跡期間における血清 Cr 値の 50% 増加の累積イベント発生率は、低リスク群に比べて高リスク群および超高リスク群で有意に高く、本予後分類の妥当性が示唆された。

「IgA 腎症の治療法と予後との関連に関する後方視的な多施設大規模研究」では、全国 49 施設の協力の下、合計 1174 症例の登録があり、そのうち十分なデータの揃った 1,088 症例を解析した。観察期間の中央値は 6.6 年であった。血清 Cr が基礎値の 1.5 倍もしくは末期腎不全に達した症例は、臨床的重症度 C-Grade I 群で 12 例 (3.0%)、C-Grade II で 37 例 (9.1%)、C-Grade III で 82 例 (33.1%) であり、累積イベント発生率には 3 群間で有意差が見られた。さらに、C-Grade I 群を eGFR 60 ml/min/1.73m² 以上の C-Grade Ia 群 336 例 (31.8%) と未満の C-Grade Ib 群 65 例 (6.2%) の 2 群に細分化した 4 群での予後比較でも、C-Grade Ib 群では C-Grade Ia 群に比して有意な累積イベント発生率の増加が見られた。以上より、C-Grade は予後を識別できる妥当な分類であると考えられた。C-Grade Ib 群では C-Grade Ia 群に比しイベント発生率が有意に高いことから、C-Grade I 群を eGFR 60 ml/min/1.73m² 以上に限定した方が、より良く予後を識別できる可能性が示唆された。

【IgA 腎症の腎病理所見と予後の関連に関する前向きコホート研究 (J-IGACS)】

1. 透析導入リスク分類、病理学的重症度分類、臨床的重症度分類の妥当性の検証

A. 研究目的

腎生検で新たに IgA 腎症と確定診断された患者を対象に、各種臨床病理所見と腎予後および治療に対する反応性との関係を可能な限り長期間 (10 年以上) の前向き研究で解析し、透析導入リスク分類、病理学的重症度分類、臨床的重症度分類の妥当性を検証し、さらなるブラッシュアップを図る。

B. 研究方法

腎生検にて新たに IgA 腎症と診断され、本研究への同意が得られた症例を、Web 上で腎臓病総合レジストリ (J-KDR) の 2 次研究サイトから登録する。各参加施設は、腎生検病理標本を病理統括施設に送付するとともに登録後 6 ヶ月ごとの臨床情報を記載したファイルメーカーファイルを Web 上の UMIN サイトにアップロードする。

1 次評価項目は透析導入および血清 Cr の 100% 増 (但し、20 歳未満では eGFR の 50% 減*) の複合エンドポイントとするが、中間解析にあたっては、透析導入または血清 Cr の 50% 増 (小児では eGFR の 25% 減) をサロゲートマーカーとする解析も行うこととする。2 次評価項目は、eGFR の slope、血清 Cr の 50% 増加、尿蛋白 0.3g/日 (g/gCr) 未満かつ/または尿沈渣中赤血球 5 個

/hpf 未満の頻度、尿蛋白 0.5g/日 (g/gCr) または 1.0/日 (g/gCr) 未満の頻度、心筋梗塞・狭心症・脳卒中の合併頻度とする。以上の評価項目を各リスク群別、臨床的ならび組織学的重症度別に比較する。

新たな臨床的重症度分類では、診断時の eGFR の多寡とは無関係に、尿蛋白量 0.5g/日未満であれば一括して臨床的重症度 に分類される。しかし、診断時の eGFR が低下している症例の予後が、eGFR 正常の症例と同等かどうかは、前向き観察研究によって明らかにされる必要がある。そこで、臨床的重症度 において、eGFR60 以上の症例と 60 未満の症例の臨床的背景を比較するとともに、腎予後に差がないかどうかについても検討する。

解析方法は Logistic 解析および Cox 解析を用いる。

(研究の倫理面への配慮)

患者に十分な説明をした後、文書による同意を得る。症例研究番号により連結可能な匿名化を行い、患者情報の機密保持について十分考慮する。

C. 研究結果

平成 27 年 1 月 27 日現在で、倫理委員会または治験審査委員会 (IRB) による本研究のプロトコルの承認を得た施設は 51 施設、登録症例は 1,034 例であり、臨床データの UMIN サイトへのアップロードおよび腎生検標本の送付がなされた症例はそれぞれ 968 例 (93.6%) および 661 例 (63.9%) である。臨床データが解析可能であった 1034 例

の腎生検時の男女比は1:1、年齢の中央値は36歳で、20歳未満の小児例は121例(11.7%)であった。腎生検時の尿蛋白排泄量の中央値は0.55g/日、血清CrおよびeGFRの平均値はそれぞれ1.0mg/dlおよび74ml/分/1.73m²であった。

1. 透析導入リスク群別にみた各種治療法の比較
臨床データおよび病理組織所見から透析導入リスクの分類が可能であった431例を対象に、生検後1年以内に行われた治療内容をリスク群別に比較したところ、扁桃摘+ステロイドパルス療法およびパルスを含むステロイド単独療法は低リスク群(178例)で32%と14%、中等リスク群(144例)で35%と28%、高リスク群(80例)で35%と28%、超高リスク群(31例)で32%と36%に施行され、RA系阻害薬は低リスク群で31%、中等リスク群で65%、高リスク群で81%、超高リスク群で94%に施行されていた。

2. 透析導入リスク群、臨床的重症度、組織学的重症度別にみた腎予後の比較

表1は、追跡データが入手できた370例(低リスク群138例、中等リスク群128例、高リスク群75例、超高リスク群29例)の生検時臨床的背景を4群間で比較したものである。

表1. 各リスク群における臨床的背景の比較(370例)
(血圧、eGFR、経過観察期間は平均値、尿蛋白、年齢は中間値)

血清Crが基礎値の1.5倍に達した症例は低リスク群で2例(1.4%)、中等リスク群で3例(2.3%)、高リスク群で7例(9.3%)、超高リスク群で9例(31.0%)であった。血清Crの1.5倍化をエンドポイントとした累積イベント発生率には4群間で有意差が認められた(図1)。血清Crが基礎値の2倍に達した症例は低リスク群には無く、中等リスク群で1例(0.8%)、高リスク群で3例(4.0%)、超高リスク群で6例(20.7%)であった。

同様に、臨床的重症度(C-Grade)および組織学的重症度(H-Grade)別に、血清Cr1.5倍化の累積イベント発生率を比較したところ、C-Grade3群間およびH-Grade4群間にそれぞれ有意差が認められた。

一方、2次エンドポイントのひとつである尿蛋白の寛解(0.3g/g cr未満)の累積イベント発生率を透析導入リスク群、C-Grade、H-Grade別に比較したところ、いずれの分類においても群間に有意差が認められた。

D. 考察

平均38~42か月間の経過観察において、腎生存率(血清Crの1.5倍化)は透析導入リスク4群間、C-Grade3群間、H-Grade4群間で有意な差を示し、低リスク群、C-Grade、H-Gradeに比べて他群の腎生存率が有意に低かった。

蛋白尿の寛解率は透析導入リスクの4群間、C-Gradeの3群間、H-Gradeの4群間で有意な差を示し、低リスク群、C-Grade、H-Gradeでいずれも70-80%と高い寛解率が得られていた。

E. 結論

透析導入リスク、C-Grade、H-Gradeの各分類は、短期的経過観察であっても、ある程度予後を識別できる妥当な予後分類と考えられた。今後、症例の追跡期間の延長により、予後分類の妥当性を明らかにできるものと思われる。

F. 研究発表

1. 論文発表

- Miyazaki Y, Kawamura T, Joh K, et al. Overestimation of the risk of progression to end-stage renal disease in the poor prognosis' group according to the 2002 Japanese histological classification for immunoglobulin A nephropathy. Clin Exp Nephrol. 2014;18(3):475-80.

2. 学会発表

- 川村哲也、鈴木祐介、城謙輔ら. IgA腎症前向きコホート研究による我が国の予後分類の検証. 第57回日本腎臓学会学術総会 横浜 2014年7月

G. 知的財産権の出願・登録状況

とくになし

【IgA腎症の治療法と予後との関連に関する後方視的な多施設大規模研究】

A. 研究目的

IgA腎症診療指針 - 第3版 - では、約300例の後向き研究結果に基づく新たな臨床ならびに

	低リスク群	中等リスク群	高リスク群	超高リスク群	P値
男女比	63:75	60:68	35:40	20:9	ns
年齢	30.2	33.8	47.0	41.6	<0.0001
血圧(mmHg)	115/70	121/73	127/79	141/85	<0.0001
尿蛋白(g/day)	0.24	0.77	1.14	2.07	<0.0001
eGFR(ml/min)	89.8	83.0	53.7	35.8	<0.0001
経過観察期間(月)	37.6	42.0	40.2	39.1	

病理スコアから、透析導入リスクを評価することが推奨されている。本邦ではIgA腎症患者に対しステロイドパルスを中心とした各種の免疫抑制療法や扁桃摘除術が行われているが、これらの治療法が各重症度におけるIgA腎症患者の長期的腎予後に与える影響は明らかではない。またこれらの免疫抑制療法や扁桃摘除術による重篤な副作用

用の実態も不明である。現在、約 1000 例の IgA 腎症患者の前向き観察研究が進行中だが、その結果には比較的長期の観察期間が必要である。

そこで、前向き研究と並行して、「IgA 腎症の治療法と予後との関連に関する後方視的な多施設大規模研究」を開始した。後向き研究においても解析法の工夫により、短期間で日常臨床に活用可能な有用な情報がある程度質の高いエビデンスとして得ることが可能である。

B. 研究方法

本研究は 2002 年より 2004 年までの 3 年間に参加施設において初回の腎生検により IgA 腎症と診断された 18 歳以上の全症例を対象とした。登録された症例における治療方法の特性を明らかにする目的で、各治療方法について腎生検からの期間および治療の内容を検討した。また、臨床的重症度分類の妥当性を検討するために、主要エンドポイントを血清 Cr の 1.5 倍化と末期腎不全（透析導入・腎移植）とし、イベント発症の比較検討を行った。

（倫理面への配慮）

症例研究番号により連結可能な匿名化を行い、患者情報の機密保持について十分考慮した。

C. 結果および考察

全国 49 施設の協力の下、合計 1174 症例の登録があり、そのうち十分なデータの揃った 1088 症例を解析した。観察期間は中央値 6.6 年（四分位範囲 2.2 年 - 8.7 年）であった。

登録記載された治療方法は、扁摘パルス 233 例（21.4%）、パルス 128 例（11.8%）、扁摘経口 PSL 42 例（3.9%）、経口 PSL 163 例（15.0%）、扁摘単独 73 例（6.7%）、保存治療 449 例（41.3%）であった。扁摘に関しては、腎生検からの期間は中央値で 88.5 日であったが、その分布は腎生検前 52 日より腎生検後 10.2 年と幅広いものであった。パルス療法に関しては、腎生検から開始までの期間は中央値で 54.0 日、腎生検前 2.5 年前から後 10.0 年までの期間に分布していた。また、扁摘パルス群における扁摘からパルス療法までの期間は中央値 9 日間で、範囲は扁摘前 8.1 年より扁摘後 12.7 年の期間であった。経口 PSL についても同様に、腎生検から治療開始までの期間の中央値は 35 日であったが、腎生検前 2.6 年より腎生検後 10.2 年までの幅広い期間に開始されていた。経口 PSL の一日量は中央値で 30mg、範囲は 10mg ~ 70mg で、隔日投与が 23%、残りは連日投与であった。経口 PSL 一日量が 20mg 以上の期間は中央値 3 ヶ月で、期間の範囲は 0 ヶ月から 55 ヶ月であった。パルス療法については 1 回ステロイド投与量 500mg が 86.4%を占め、250mg ~ 1000mg の範囲であった。パ

ルス回数は 1 回が 43.4%と最も多く、3 回 43.1%、2 回 13.1%、5 回 0.3%であった。

臨床的重症度を判明できた 1055 症例において、C-Grade I は 401 例（38.0%）、C-Grade II は 406 例（38.5%）、C-Grade III は 248 例（23.5%）であった。

表 1. 各臨床的重症度群の臨床的背景の比較

	C-Grade Ia	C-Grade Ib	C-Grade II	C-Grade III	P 値
男女比	156:180	39:26	192:214	143:105	0.010
年齢	29	56	31	51	<0.0001
血圧 (mmHg)	118/70	130/79	120/72	135.5/80	<0.0001
尿蛋白 (g/day)	0.20	0.26	1.00	1.32	<0.0001
eGFR (ml/min)	91.1	49.4	83.6	45.2	<0.0001
経過観察期間 (年)	5.6	6.5	7.5	6.9	0.006

（年齢、血圧、尿蛋白、eGFR、経過観察期間は中央値）

血清 Cr が基礎値の 1.5 倍もしくは末期腎不全に達した症例は、C-Grade I 群で 12 例（3.0%）[C-Grade Ia 群 4 例（1.2%）、C-Grade Ib 群 8 例（12.3%）]、C-Grade II で 37 例（9.1%）、C-Grade III で 82 例（33.1%）であった。累積イベント発生率には 3 群間で有意差が見られた（図 1）。さらに、臨床的重症度 C-Grade I 群を eGFR 60 ml/min/1.73m² 以上の C-Grade Ia 群 336 例（31.8%）と未満の C-Grade Ib 群 65 例（6.2%）の 2 群に細分化した 4 群での予後比較もあわせて行った。この 4 群間の比較では C-Grade Ia 群に比して、C-Grade Ib 群では有意な累積イベント発生率の増加が見られ、また、C-Grade Ia 群を基準とした場合では、C-Grade I 群を基準とした場合の 3 群間での比較よりも C-Grade II 群および C-Grade III 群とのハザード比が大きくなった（図 2）。

図 1. 臨床的重症度別の S-Cr1.5 倍増発生率の比較-1

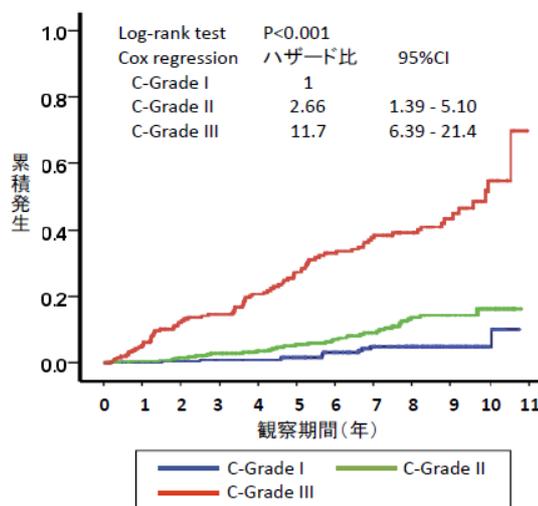
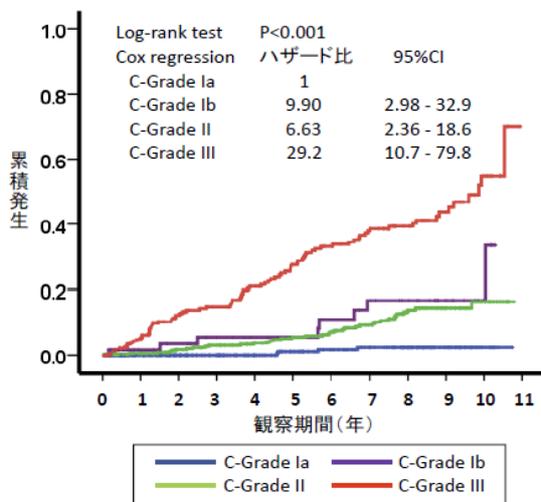


図2. 臨床的重症度別のS-Cr1.5倍増発生率の比較-2



本研究に登録された症例における各治療法の治療時期ならびに治療内容は様々であり、治療法による予後の比較には、治療法の合理的な選択基準を設けるべきと考えられた。また、臨床的重症度の最も低いC-Grade Ia群では他の群に比して観察期間が有意に短いことより、経過の良い症例では経過観察が十分になされていない可能性が示唆された。

本研究において、臨床的重症度分類は有意なイベント発症率の差異が3群間において認められた。したがって、本分類は予後を識別できる妥当な重症度分類であると考えられた。そして、生検時の尿蛋白が0.5g/日未満のC-Grade群のうち、eGFR 60 ml/min/1.73m²未満のC-Grade Ib群の症例ではeGFR60 ml/min/1.73m²以上のC-Grade Ia群の症例に比し年齢や血圧が有意に高く、さらにイベント発症率が有意に高いこと、そして、C-Grade Ia群に対するC-Grade II群およびC-Grade III群とのハザード比は、C-Grade I群に対するものに比して高くなったことより、C-Grade I群をeGFR 60 ml/min/1.73m²で2群に分けたほうが、より良く予後を識別できる可能性が示唆された。今後、現在行われている前向き研究とあわせ、臨床的重症度分類の妥当性を検討する必要があると考えられた。

今後、集積されたデータを用いて、各治療法の腎予後や尿所見へ及ぼす影響をはじめ、多数の事項を明らかにできると思われる。

D. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

1. Yasuda T, Yasuda Y, Ohde S et al. Interim Analysis of The Nationwide Retrospective Cohort Study in IgA nephropathy in JAPAN.

The 14th Asian Pacific Congress of Nephrology 2014 in Tokyo (APCN2014), Tokyo, Japan.

2. Yasuda T, Yasuda Y, Ohde S et al. The Nationwide Retrospective Cohort Study in IgA nephropathy in JAPAN. The 14th Asian Pacific Congress of Nephrology 2014 in Tokyo (APCN2014), Tokyo, Japan.
3. 安田 隆、安田宜成、大出幸子ら. 機能の比較的維持されたIgA腎症における蛋白尿の差異による治療効果. 第57回日本腎臓学会学術総会、横浜、日本.

E. 知的財産権の出願・登録状況

とくになし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業））
分担研究報告書

疾患登録・調査研究分科会：IgA腎症ワーキンググループ・病理班

研究協力者

清水 章	日本医科大学解析人体病理学 教授
城 謙輔	東北大学大学院・医科学専攻・病理病態学講座 客員教授
片渕 律子	福岡東医療センター内科 部長
橋口 明典	慶應義塾大学医学部病理学 助教
久野 敏	福岡大学医学部病理学 准教授

研究要旨

IgA 腎症分科会病理班の目的は、後ろ向き研究で得られた組織学的重症度分類を 前向きコホートにおいて検証すること、Oxford 国際分類ならびに我が国の組織学的重症度分類（日本分類）の 2 重の基準をどのように扱うかについて、それぞれの分類の特徴に関するエビデンスを出すことであった。さらに、上記の 2 つ分類と分類を構成する病変に関して、病理医間の診断の再現性、病変と臨床データとの相関性、病変の治療による反応性に関するエビデンスをも求めた。まず、前向きコホート研究に登録された 411 症例（観察期間：6-90 ヶ月）について検討したところ、Oxford 研究のコホートと比較して、追跡期間が短く、臨床像としては、腎生検時の蛋白尿ならびに腎機能低下の傾きにおいて軽症例が多かった。エンドポイントを、腎機能予後に関して血清 Cr 値 1.5 倍、蛋白尿寛解に関して一日尿蛋白排泄量 0.3g 未満を用い、Cox 比例ハザードモデルにて検討を行った結果、腎機能予後（RFD）と蛋白尿予後（PUR）の予測に関して、JHG 分類（Lumped system）が Oxford 分類（split system）を凌駕していた。Oxford 分類（split system）は記述的分類であり、その組み合わせがより高い予後予測性を示したが、JHG 分類に劣っていた。JHG 分類（Lumped system）は grade による段階的の評価で、grade III 以上が強い予後予測性を示し、コホートの多様性に対応した。活動性半月体は分節性硬化に進展する前段階の前向きコホートでは独立した予後予測因子にならなかった（橋口、城）。5 名の病理医間での再現性では、Oxford 分類の病変定義を基盤にして判定した日本分類は Oxford 分類より再現性が高かった（久野）。臨床病理相関に関する横断的研究では、eGFR は GS と T に中等度、メサングウム細胞増多スコア（MS）、SS、EX に軽度の相関があった。蛋白尿は、MS、管内性細胞増多（EN）、EX、GS、SS、T に弱い相関が認められた（清水）。病変の治療反応性に関する研究では、非ステロイド投与群では組織学的重症度 2 以上、急性病変 >10%、慢性病変 >30%、急性 + 慢性病変 >25%、T1 以上が尿蛋白非寛解の閾値であると思われた。ステロイドの効果は急性病変あり、慢性病変 >30%、急性 + 慢性病変 >10%、E1、S1 で有意であり、またその効果は組織 Grade、M、T に関係なくみられた。無作為前向き研究における扁桃摘出 + ステロイドパルス療法群とステロイドパルス単独療法群の尿蛋白寛解と病変の関係に関する解析では尿蛋白寛解に関する治療効果は組織障害が高度な症例で扁桃摘出パルスのパルス単独に対する優位性が示された。一方、組織障害が高度でない症例においては治療効果に差はなかった。組織重症度 以上、慢性病変 20%より大、M1 が扁桃摘出パルスの適応の目安になる可能性が示唆された（片渕）。

【日本分類と Oxford 分類の比較】(城、橋口)

A . 研究目的

JHG 分類 (Japanese Histological Grade Classification) は、 active crescent (CRES), global sclerosis (GS), segmental sclerosis (SS) and fibrous crescent より成立する lumped system であり、一方、Oxford 分類は mesangial hypercellularity (MES), endocapillary hypercellularity (END), SS, and interstitial fibrosis/tubular atrophy(IF/TA; T1,T2) よりなる split system である。その両者を前方視研究 4 1 1 症例のコホートにおいて、腎機能予後 prediction on renal functional decline (RFD) と蛋白尿寛解 proteinuric remission (PUR)の予測性を比較することを目的とした。

B . 研究方法

[コホートの選択]

厚労省 IgA 腎症研究班前方視研究では、腎生検時の GFR と蛋白尿に制限がなく、過去・現在の投薬の有無によっても制限は設けない。糖尿病などの合併疾患の症例や続発性 IgA 沈着症、IgA 血管炎は除いた。一方、オックスフォード研究では、GFR : 30ml/min/1.73m2 以上、蛋白尿 : 成人・小児 > 0.5 g /24hrs(上限なし) または、蛋白・クレアチニン比 > 0.5/1.73m2 で、過去・現在の投薬の有無によって制限は設けない

[統計的手法]

Survival analysis : Cox regression :

- 1) 腎機能予後 Renal functional decline (RFD): Endpoint:1.5 time 's increase of eGFR
- 2) 蛋白尿寛解 Renal proteinuric remission (PUR): Endpoint: daily proteinuria less than 0.3g/day.

組織学的評価項目としては、日本分類である組織学的重症度分類 (H-Grade / / /)、急性病変の有無 (係蹄壊死、細胞/線維細胞半月体 : CRES)、Oxford 分類 (MEST)を用いた。臨床データについては、eGFR、一日蛋白尿、平均動脈圧 (MAP) 治療の有無 (ステロイド、レニン・アンジオテンシン系 (RAS) 阻害薬、扁桃摘出) を使用した。

C . 研究結果

前向き研究コホートでは、Oxford 研究ならびに後ろ向き研究のコホートと比較して、追跡期間が短く (36 ヶ月 ; 6-66 ヶ月) 臨床像としては、腎生検時の蛋白尿ならびに腎機能低下の傾きにおいて軽症例が多く、病理像としては、分節性硬化 (SS)、間質線維化 (T)において軽症例が多い特徴があった。(図 1)

図 1

Clinical profile of the Cohort

Clinical profile of the Cohort	Oxford Study	Japanese Retrospective Study	Japanese Prospective Study
Enrolment	265	233	411
Median age (yr)	30 (4-73)	36 (18-70)	36 (4-85)
Female	28%	49%	51%
Proteinuria at time of biopsy (>1g vs)	22%	0%	14%
Ethnicity		Japanese	Japanese
Ethnicity (African/Asian/Other)	0% / 3.27 / 4%		
MAP (mmHg)	98 ± 17	94 ± 14	90 ± 14
e-GFR (ml/min/1.73m2)	83 ± 36	78 ± 25	78 ± 30
Proteinuria (g/day)	1.7 (0.5-18.5)	0.8 (0.0-7.6)	0.56 (0-28.8)
Period of follow-up (Months)	69 (12-268)	110 (17-602)	30 (6-90)
Treated with RAS blockade (ARB, ACEI)	74% (68% / 22%)	77%	53%
Steroid	20%	35%	51%
eGFR slope (ml/min/1.73m2/yr)	-2.5 ± 8.4	-2.9 ± 3.8	-0.6 ± 0.8

a. 腎機能予後 Renal functional decline (RFD) に関して

Endpoint: 1.5 time's increase of serum creatinine としたとき、Oxford 分類の MEST から、Univariate では MES と T1, T2 が、Multivariate では、T1 と T2 が独立因子として選ばれた(図 2)。

図 2

Prospective Study: Oxford classification (MEST) predicting RFD Cox regression analysis

Endpoint: 1.5 time 's increase of serum creatinine

(Univariate)

	B	Probability	Exp (B)	Lower limit	Upper limit
MES	2.13	0.00	8.43	2.35	30.24
END	0.09	0.90	1.09	0.28	4.23
SS	1.45	0.16	4.27	0.56	32.64
T1, T2	2.22	0.00	9.21	2.56	33.09

(Multivariate)

	B	Probability	Exp (B)	Lower limit	Upper limit
MES	1.19	0.12	3.30	0.73	14.86
END	0.52	0.47	0.60	0.15	2.41
SS	0.03	0.98	1.03	0.11	9.83
T1	1.94	0.02	6.93	1.32	36.30
T2	3.09	0.00	21.92	2.73	175.85

ii) JHG 分類では、H-G 2, 3, 4 が H-G 1 に対して独立した因子であった。また、ステロイド療法と ARB or ACEI で補正しても同様であった (図 3)。

図 3

Prospective study: Histological grade 1,2,3,4 in JHGC predicting RFD Cox regression analysis (multivariate)

Endpoint: 1.5 time 's increase of serum creatinine

	B	probability	Exp (B)	Lower Limit	Upper Limit
H-grade 1					
H-grade 2	2.24	0.05	9.41	1.95	84.77
H-grade 3	3.27	0.00	26.29	3.07	225.29
H-grade 4	4.63	0.00	102.88	11.66	923.61

	B	Probability	Exp (B)	Lower Limit	Upper Limit
H-grade 1					
H-grade 2	2.24	0.05	9.36	0.99	88.44
H-grade 3	3.17	0.01	23.75	2.55	220.86
H-grade 4	4.85	0.00	127.56	12.76	1337.97
Steroid	11.86	0.01	0.23	0.01	0.73
ARBorACEI	0.95	0.38	2.59	0.31	21.90

steroid, ARB or ACEI. initial GFR, initial UPE, and initial MAP で補正しても、H-G 3 と 4 が

独立した因子であった。一方、Oxford 分類では独立した因子はなかった(図4)

図4

Prospective study: Oxford classification (MEST) and JHGC predicting RFD
Cox regression analysis (multivariate) (Adjusted by clinical parameters)
Endpoint: 1.5 times increase of serum creatinine

Oxford	B	Probability	Exp (B)	Exp (B) 95.0% CI	
				Lower Limit	Upper Limit
MES	0.93	0.25	2.55	0.53	12.32
END	10.70	0.39	0.50	0.10	2.47
SS	0.33	0.78	1.39	0.13	14.41
T1	0.93	0.34	2.52	0.37	17.15
T2	1.5e	0.24	4.74	0.26	83.0e
UPE0	0.10	0.98	1.10	0.99	1.23
eGFR0	10.0e	0.26	0.9e	0.92	1.00
MAP	0.01	0.76	1.01	0.96	1.06
Steroid	11.31	0.08	0.21	0.06	1.14
ARBorACEI	0.22	0.84	1.25	0.14	11.52

JHGC	B	probability	Exp (B)	Exp (B) 95.0% CI	
				Lower Limit	Upper Limit
HGrade1	2.04	0.08	7.72	0.77	77.42
HGrade2	2.55	0.04	12.79	1.17	140.39
HGrade4	2.74	0.00	15.24	2.18	395.84
UPE0	0.10	0.93	1.10	0.97	1.25
eGFR0	10.02	0.37	0.98	0.95	1.02
MAP	0.02	0.22	1.03	0.99	1.07
Steroid	11.32	0.02	0.27	0.09	0.84
ARBorACEI	0.43	0.70	1.54	0.18	13.32

b. 蛋白尿寛解 Renal proteinuric remission (PUR)に関して:

(Endpoint: daily proteinuria less than 0.3g/day)としたとき、

i)Oxford 分類(MEST)からは Univariate ならびに Multivariate 解析により T1 が独立した負の因子として選ばれた。しかし、JHGC を加えると JHGC 分類のみが選ばれた(p<0.01), スteroid と ARB or ACEI で補正しても同様であった。
ii) steroid, ARB or ACEI, initial GFR, initial UPE, and initial MAP で補正しても、JHGC 分類では、H-G 3、steroid 療法、MAP が選ばれた (p<0.01), 一方、Oxford 分類 (MEST) では、組織分類の病変は選択されず、steroid 療法が選ばれた(図5)

図5

Prospective study: Oxford classification (MEST) and JHGC predicting PUR
Cox regression analysis (multivariate) adjusted by clinical parameters
Endpoint: 0.3 g/day of proteinuria

Oxford	B	probability	Exp (B)	Exp (B) 95.0% CI	
				Lower Limit	Upper Limit
MES	-0.17	0.34	1.52	0.58	4.21
END	0.02	0.91	1.02	0.72	1.44
SS	-0.06	0.76	0.94	0.64	1.38
T1	-0.12	0.59	0.89	0.57	1.38
T2	-0.53	0.47	0.59	0.16	2.53
UPE0	-0.06	0.22	0.94	0.85	1.04
eGFR0	0.00	0.36	1.00	1.00	1.01
MAP	-0.01	0.07	0.99	0.97	1.00
Steroid	0.50	0.01	1.65	1.16	2.35
ARBorACEI	-0.09	0.61	0.91	0.64	1.30

JHGC	B	probability	Exp (B)	Exp (B) 95.0% CI	
				Lower Limit	Upper Limit
HGrade1	0.73	0.08	0.87	0.60	1.27
HGrade2	0.89	0.01	0.41	0.21	0.80
HGrade3	0.78	0.20	0.66	0.14	1.52
UPE0	10.04	0.31	0.96	0.88	1.04
eGFR0	0.00	0.58	1.00	1.00	1.01
MAP	10.02	0.03	0.98	0.97	1.00
Steroid	0.55	0.00	1.73	1.23	2.45
ARBorACEI	10.02	0.89	0.98	0.69	1.39

D. 結論

1. 前向き研究コホートは、Oxford 研究コホートに比して 観察期間は短く、eGFR decline が軽症で IgA 腎症の早期のコホートを代表している。
2. 前向き研究コホート 411 症例において、腎機能予後 (RFD) と蛋白尿予後 (PUR) の予測に関して JHGC 分類 (Lumped system) が Oxford 分類(split system) を凌駕していた。

Oxford 分類のように、MEST の単独病理パラメータの有無が予後を決定できればそれに越したことはない。しかし、腎機能予後と蛋白尿予後の予測性は JHG 分類に劣っていた。

E. 問題提起 1

MEST の組み合わせでは、JHG 分類に比較してどうか?

1. Univariate 解析では、腎機能予後ならびに蛋白尿予後とも M1T01, E0T01, M1S1T01 など、メサングウム細胞増多、分節性硬化、間質線維化の組み合わせが選ばれた。また、その組み合わせは、MEST 単独より予測性が高かった。
2. しかし、Multivariate 解析により、上記の組み合わせのそれぞれも JHG 分類に劣っていた(図6)

図6

(Univariate) 腎機能予後

	B	Probability	Exp (B)	Lower Limit	Upper Limit
M1S01	0.10	0.93	0.90	0.08	9.90
M1T01	0.71	0.56	2.03	0.18	22.36
M1S01	2.10	0.48	23.49	0.00	195261.30
M1T01	2.43	0.02	11.41	1.46	89.37
E0S01	0.70	0.48	2.14	0.26	17.80
E0T01	2.07	0.01	7.91	1.53	40.79
E1S01	2.42	0.56	20.62	0.00	255025.12
E1T01	3.26	0.34	192.57	0.00	9999244.43
M1S1T01	2.27	0.03	9.63	1.23	73.50

(Multivariate)

	B	Probability	Exp (B)	Lower Limit	Upper Limit
M1T01	1.32	0.22	3.74	0.46	30.63
HGrade	1.31	0.00	3.72	1.56	8.87

	B	Probability	Exp (B)	Lower Limit	Upper Limit
M1S1T01	1.24	0.25	3.46	0.43	28.08
HGrade	1.28	0.00	3.61	1.51	8.63

	B	Probability	Exp (B)	Lower Limit	Upper Limit
M1S1T01	1.04	0.34	2.82	0.33	24.20
HGrade	1.27	0.00	3.52	1.56	9.85
Steroid	0.79	0.21	0.45	0.13	1.57
ARBorACEI	0.22	0.84	1.25	0.15	10.70

問題提起 2

活動性半月体の影響はどうか?

Oxford 分類に CRES を加えて腎機能予後と蛋白尿寛解を Cox 解析にて解析した。

1. 腎機能予後では、T1, T2 が選ばれ、CRES は選ばれなかった。HGgrade を加えると、T が消え、HGgrade が選ばれた。
2. 蛋白尿寛解では、T1 が選ばれ、CRES は選ばれなかった。HGgrade を加えると、T が消え、HGgrade が選ばれた。Steroid と ARB/ACEI で補正すると、HGgrade とステロイド療法が残った(図7)

Prospective Study: Oxford classification (MEST) predicting RFD Cox regression analysis (multivariate)
Endpoint: 1.5 times increase of serum creatinine

	B	Probability	Exp (B)	Lower Limit	Upper Limit
MES	1.35	0.10	3.89	0.78	19.61
END	10.15	0.85	0.80	0.18	4.11
SS	0.12	0.82	1.12	0.12	10.85
T1	1.94	0.02	6.93	1.33	36.13
T2	3.11	0.00	22.49	2.84	178.19
CRES	10.71	0.30	0.40	0.17	1.99

	B	Probability	Exp (B)	Lower Limit	Upper Limit
MES	0.81	0.27	2.28	0.51	11.12
END	0.14	0.87	1.15	0.22	6.13
SS	10.11	0.83	0.80	0.39	4.10
T1	1.16	0.38	3.19	0.58	17.60
T2	1.44	0.22	4.42	0.40	48.40
CRES	11.00	0.38	0.34	0.07	1.68
HGrade	1.60	0.02	2.35	1.19	4.57

	B	Probability	Exp (B)	Lower Limit	Upper Limit
MES	0.54	0.49	1.80	0.38	9.36
END	0.52	0.56	1.69	0.30	9.64
SS	0.22	0.86	1.24	0.12	12.85
T1	0.71	0.47	2.07	0.35	13.53
T2	0.89	0.47	2.43	0.22	27.41
CRES	10.05	0.30	0.42	0.08	2.18
HGrade	1.13	0.80	3.10	1.26	7.63
Steroid	11.40	0.05	0.23	0.05	1.02
ARBorACEI	0.73	0.53	2.08	0.21	24.76

F. 考察

1. 前向き研究コホート411症例では、観察期間平均30ヶ月の早期IgA腎症のコホートで、活動性半月体は管内性細胞増多に相関し、分節性硬化に移行していないコホートである(図8)。腎機能予後や蛋白尿予後は、主に慢性病変に規定され、その時期での半月体は管内性細胞増多に相関性が高く、分節性硬化や間質の線維化などの慢性病変に移行していないため、腎機能予後や蛋白尿予後への影響力は少ないと考えられる(図9)。

図8

Histogram of the parameters of Prospective study(411 cases)

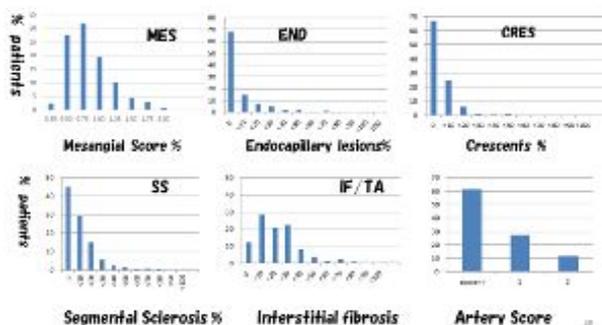


図9

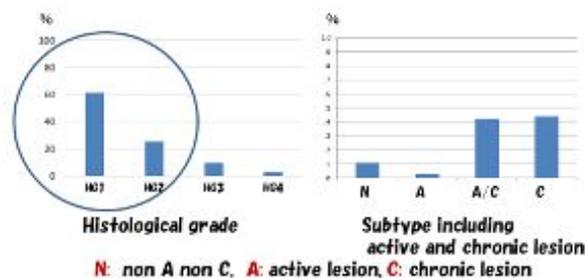
Correlation between pathological variables. R values (correlation coefficient) Pearson (両側) Prospective Study (411 cases)

	OS	MES	END	SS	T	ACR	FCR
OS	1.0	0.3	0.2	0.6	0.7	0.3	0.2
MES	0.3	1.0	0.3	0.3	0.3	0.3	0.2
END	0.2	0.3	1.0	0.2	0.2	0.5	0.2
SS	0.6	0.3	0.2	1.0	0.5	0.3	0.2
T	0.7	0.3	0.2	0.5	1.0	0.3	0.2
ACR	0.3	0.3	0.5	0.3	0.3	1.0	0.2
FCR	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	1.0

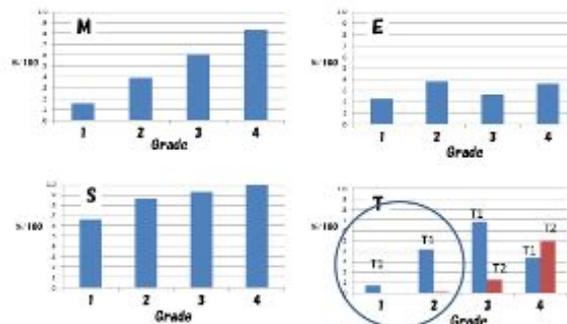
2. Oxford分類(MEST)のTがREDとPURに対して独立した予後予測因子であったが、前向き研究のコホートでは、IgA腎症早期症例のコホートであったため、H-G 1 and 2が80%を占め、その集団ではT1とT2が少なく、Tの影響が出にくい(図10)。尚、今回観察期間が平均30ヶ月であったが、今後、長期予後についての検討が必要。

図10

JGHC histogram of the present cohort(411pts)



Relation between MEST and JGHC



G. 総合結論

1. Oxford分類(split system)は、記述的分類であるが、その組み合わせが予後予測性を示した。しかし、段階的評価になっていない。
2. JHG分類(lumped system)はgradeによる段階評価で、grade III以上が強い予後予測性を示した。
3. IgA腎症の早期のコホートでは、腎機能予後(RFD)と蛋白尿寛解(PUR)の予測に関してJHG分類(Lumped system)がOxford分類(split system)を凌駕していた。
4. 活動性半月体は、分節性硬化に進展し混在する前段階のコホートでは予後予測因子にならなかった。

H. 今後、前向き研究に課せられている事項(病理面から)

1. 前向き研究の長期予後(腎機能と蛋白尿寛解)、平均30ヶ月の経過観察を伸ばす。
2. コホートによって、腎機能と蛋白尿寛解に対して影響する病変が異なるため、Oxford分類のsplit system方式には限界がある。一方、JHG分類は、lumped systemなので、その危険が少ない。
3. 日本分類の改訂の課題
 - a. メサンギウム細胞増多の腎機能予後への解析(日本分類では糸球体総数に対する%、Oxford分類では非硬化性糸球体に対する%)
 - b. 癒着病変に関する臨床的エビデンス

分節性硬化 + 癒着 (Oxford 分類) VS 癒着 (日本分類にはない)

c. 線維性半月体 : Oxford 分類にはない (再現性の問題から)

日本分類では C (慢性病変) に含まれる。

d. メサングウム細胞増多 50% でわかる M0, M1 の再現性。日本分類は現在とりあげられていない)

e. 虚脱、間質・血管病変をパラメータとして検討する。

I . 研究発表

1 . 論文発表

1. Sato R ,Joh K ,Komatsuda A ,Ohtani H ,Okuyama S , Togashi M , Omokawa A , Nara M , Nagata D , Kusano E , Sawada K , Wakui H . Validation of the Japanese histologic classification 2013 of immunoglobulin A nephropathy for prediction of long-term prognosis in a Japanese single-center cohort . Clin Exp Nephrol [Epub ahead of print] DOI:10.1007/s10157-014-1004-z
2. Ito T , Watanabe S , Tsuruga K , Aizawa T , Hirono K , Joh K , Ito E , Tanaka H . Severe intrinsic acute kidney injury associated with therapeutic dose of acetaminophen . Pediatrics International [Epub ahead of print]

2 . 学会発表

1. 橋口明典、城 謙輔、久野 敏、清水 章、片渕律子、川村哲也 . 臨床情報との関連から見た日本分類と Oxford 分類の比較 : 前向き研究 411 例の検証 . 日本腎臓学会学術総会 (第 57 回), 2014.7.
2. Joh K, Hashiguchi A, Shimizu A, Hisano S, Katafuchi R, Kawamura T. Clinicopathological comparison between histological grade classification and Oxford Classification: prospective study on 411 Japanese IgA nephropathy patients. 1st Oxford conference on IgA nephropathy. Oxford, UK, 2014.6.
3. Hashiguchi A. The Japanese Classification 2013. 1st Oxford Conference on IgA nephropathy. Oxford, UK, 2014.6.
4. Joh K, Nakamura Y, Kurosu A, Hotta O. Renal histology and a grade of proteinuria predict proteinuric remission for the patients with tonsillectomy and steroid pulse therapy. The 14th Asian Pacific Congress of Nephrology. 東京, 2014.5.

H . 知的財産権の出願・登録状況

1 . 特許取得

特になし

2 . 実用新案登録

特になし

3 . その他

特になし

【Oxford 分類および組織学的重症度分類の診断の再現性について】(久野)

A . 研究目的

5名の病理医間における Oxford 分類およびその構成病変の診断、およびわが国の組織学的重症度分類の診断の再現性を検証する。

B . 研究方法

2006年-2012年までに50施設より提出された厚労省研究班 IgA 腎症コホート研究症例 411 例 (男 204 例、女 207 例、平均年齢: 36.5 歳) を対象として、Oxford 分類の病変定義、日本分類組織学的重症度分類および Oxford 分類の MEST の再現性を検証した。5名の病理医間の診断の再現性を級内相関係数 (ICC) およびカッパ係数で統計学的に判定した。0.40 以上を示す時に再現性がよいと判定した。

(倫理面への配慮)

患者に十分な説明をした後、文書による同意を得る。症例研究番号により連結可能な匿名化を行い、患者情報の機密保持について十分考慮する。さらに、組織標本はバーチャルスライド化し、患者名の匿名化を行った。

C . 研究結果

病変の ICC は全節性硬化糸球体 (GS)、分節性硬化 (SS)、管内細胞増多 (EN)、メサングウム細胞増多スコア (MS)、細胞性半月体 (EX)、間質線維化 (T)、間質細胞浸潤 (I) の占める比率ではそれぞれ、0.89、0.67、0.57、0.47、0.53、0.72、0.62 を示し、線維細胞性半月体 (FCCr)、線維性半月体 (FCr)、癒着 (AD) の占める比率および動脈硬化スコアでは 0.24、0.37、0.35、0.35 と不合格であった。

日本分類の組織学的重症度分類および急性あるいは慢性病変の ICC はそれぞれ、0.80、0.64 と合格であった。

Oxford 分類の MEST のカッパ係数はよくなかった。

D . 考察

5名の病理医間で検証した Oxford 分類の病変定義の再現性は、Oxford で行われた 23 人の病理間の再現性に比較して良好であった。Oxford 分類の

病変定義を基盤にして判定するわが国の組織学的重症度分類は再現性の高い分類であるが、Oxford分類のMESTは再現性が低かった。

E. 結論

Oxford分類の病変定義を基盤にして判定するわが国の組織学的重症度分類は再現性の高い分類であるが、Oxford分類のMESTは再現性が低い。

F. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

1. 久野敏, 城謙輔, 片淵律子, 清水章, 橋口明典, 川村哲也. 厚労省研究班 IgA 腎症前向きコホート研究: IgA 腎症の Oxford 分類および組織学的重症度分類の再現性. 日本腎臓学会学術総会 (第 57 回), 2014.7.

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

特になし

2. 実用新案登録

特になし

3. その他

特になし

【臨床病理相関に関する横断的研究】(清水、鎌野)

A. 研究目的

腎生検時の臨床データと各病変頻度の相関を明らかにする。

B. 研究方法

IgA 腎症前向きコホート登録症例 361 例を解析した。半月体(細胞性+線維細胞性 C+FCCr、線維性 FCr)、Mesangial Score(MS)、管内細胞増多(EN)、分節性硬化(SS)、全節性硬化(GS)、間質線維化(TS)、間質炎症細胞浸潤(TI)、癒着(A)を評価した。腎生検時 1 日尿蛋白量(UP)と eGFR、平均血圧値(MAP)、尿酸値(UA)を調べた(Spearman 順位相関係数)。さらに年齢で群わけし(小児・成人・高齢者) 検討を行った。

(倫理面への配慮)

症例研究番号により連結可能な匿名化を行い、患者情報の機密保持について十分考慮した。

C. 研究結果

UP はいずれの病理所見とも相関がみられた。一方 eGFR、MAP、UA とは主に慢性病変(SS,GS,FCr)と相関を認めた。MS は UP・eGFR・UA と相関があり、T はどの臨床データともよく相関をしていた。年齢わけすると小児のグループでは慢性所見の頻度は少なく、eGFR は急性病変(EN、C+FCCr)と T、UP は MS、急性病変と GS とのみ相関を認め、MAP はどの病変との相関もみられなかった。高齢者では加齢の影響が見られ、eGFR は低下し MAP は高く、慢性病変は頻度が高かった。UP は急性病変とのみ相関がみられ、MAP は FCr 以外では相関を認めなかった。

D. 結論

eGFR は MS と弱い相関があったが、主に GS、T、S、FCr の慢性病変と有意な相関がみられた。UP では急性、慢性病変ともに有意な弱い相関がみられた。全体を年齢で区分すると、特に小児患者では特徴的で、主に急性の病変と相関を認めた。

E. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

1. 清水章, 鎌野千佐子, 久野敏, 片淵律子, 橋口明典, 川村哲也, 城謙輔. 厚労省研究班 IgA 腎症前向きコホート研究: 臨床病理相関に関する横断的研究. 日本腎臓学会学術総会 (第 57 回), 2014.7.

F. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

特になし

2. 実用新案登録

特になし

3. その他

特になし

【病変の治療反応性に関する研究】(片淵)

A. 研究目的

病変と尿蛋白(UP)寛解に関する治療反応性の関係を明らかにすること

B. 研究方法

IgA 腎症前向きコホート研究に登録され病理解析可能であった 411 例のうち観察 12 ヶ月時点の尿蛋白の Data が得られた 322 例を対象とした。組織重症度分類(HG)、細胞性半月体(CCr)、線維細胞性半月体(FCCr)、線維性半月体(FCr)、メサンギウム細胞増多(M)、管内細胞増多(E)、分節性硬

化(S)、全節性硬化(GS)、間質線維化/尿細管萎縮(T)を解析。急性病変(AL)をCcr+FCCr、慢性病変(CL)をFCr+S+GS、病変(L)をAL+CLとした。評価項目は観察12ヶ月時点の尿蛋白寛解(1日尿蛋白量または尿蛋白/クレアチニン比 <0.3)とした。病変と尿蛋白寛解の関係にはロジスティック回帰分析を用い、年齢、性、治療(ステロイド、扁桃摘、RAS阻害薬)の有無で調整した。またステロイド使用の有無別解析も行った。 $p<0.05$ を統計学的有意差とした。

(倫理面への配慮)

症例研究番号により連結可能な匿名化を行い、患者情報の機密保持について十分考慮した。

C . 研究結果

平均年齢37歳、男女比1:1、尿蛋白の中央値は0.58g/日、eGFRの中央値は79ml/min/1.73m²であった。ステロイド(ST)は57%に、RAS阻害薬は60%に使用され、扁桃摘は37%に施行されていた。

HG1,2,3+4は59,27,13%、AL、CL、Lの中央値は3.7%,20%,24%、Oxford分類はM130%、S182%、E135%、T070%、T1+230%であった。尿蛋白寛解は全体で65%、ステロイド投与群で72%、非ステロイド投与群では55%にみられた。ロジスティック解析では非ステロイド投与群でHG2-4、AL $>10\%$ 、CL $>30\%$ 、L $>25\%$ 、T1+2が有意に尿蛋白非寛解と関係していた。ステロイド投与群では病変と尿蛋白寛解の間に関係はなかった。病変重症度別にステロイド投与群とステロイド非投与群の尿蛋白寛解に対する治療効果を比較するとHG1-4、AL $>0\%$ 、CL $>30\%$ 、L $>10\%$ 、M0-1、E1、S1、T0-2においてステロイド投与群は非ステロイド投与群に比し有意に尿蛋白寛解のOdds比が高かった。

D . 考察および結論

非ステロイド投与群では組織学的重症度2以上、急性病変 $>10\%$ 、慢性病変 $>30\%$ 、急性+慢性病変 $>25\%$ 、T1以上が尿蛋白非寛解の閾値と思われた。ステロイドの効果は急性病変あり、慢性病変 $>30\%$ 、急性+慢性病変 $>10\%$ 、E1、S1で有意であり、またその効果は組織Grade、M、Tに関係なくみられた。

F . 研究発表

1 . 論文発表

なし

2 . 学会発表

1. 片淵律子, 橋口明典, 久野敏, 清水章, 永田雅治, 川村哲也, 城謙輔. 厚労省研究班前向きコホート研究病理解析: 病変と治療反応性. 日本腎臓学会学術総(第57回). 2014.7.

2. 片淵律子, 橋口明典, 久野敏, 清水章, 永田雅治, 川村哲也, 城謙輔, 松尾清一. 厚労省研究班前向きコホート研究病理解析: 尿蛋白寛解に関する病変と治療反応性の関係. 第38回IgA腎症研究会. 2015.1.

G . 知的財産権の出願・登録状況

1 . 特許取得

特になし

2 . 実用新案登録

特になし

3 . その他

特になし

【IgA腎症における扁桃摘出術/ステロイドパルス療法の有効性と腎病理所見との関連に関する研究】(片淵)

A . 研究目的

扁桃摘出+ステロイドパルス療法(A群)対ステロイドパルス単独療法(B群)の無作為前向き研究(RCT)では、A群における尿蛋白減少効果が証明された(NDT, 2014)。このRCTには病理学的解析がProtocolに入っていなかった。

両群における尿蛋白寛解と病理所見の関係を明らかにすることを目的にこのRCTにおける病理学的サブ解析を行った。

B . 研究方法

RCTの対象症例のうち、腎生検腎生検組織が入手できた59例(A群27例、B群32例)を対象とした。解析に際してはPer protocol based methodを採用。主要評価項目を12ヶ月後の尿蛋白の寛解とし、尿蛋白寛解の定義は1日尿蛋白または尿蛋白/クレアチニン比 <0.3 とした。解析した病理パラメーターは、IgA腎症分科会組織学的重症度分類、急性病変(細胞性半月体、線維細胞性半月体)、慢性病変(線維性半月体、分節性あるいは全節性糸球体硬化)の全糸球体にしめる割合、Oxford分類(M,E,S,T)である。組織重症度分類(HG)、Oxford分類、Acutelesion(AL)(細胞性または線維細胞性半月体)、Chronic lesion(CL)(線維性半月体+硬化)のGrade別に両治療群の尿蛋白寛解に関する効果をロジスティックモデルで解析した。

(倫理面への配慮)

症例研究番号により連結可能な匿名化を行い、患者情報の機密保持について十分考慮した。

C . 研究結果

HG2以上、AL5%より大、CL20%より大、M1、S1においてA群のB群に対する尿蛋白寛解のOdds比

は有意に高かった。一方、HG1、AL5%以下、CL20%以下では両群の治療効果に有意差はなかった。

D．考察および結論

進行性 IgA 腎症において尿蛋白寛解に関する治療効果は組織障害が高度な症例で扁桃摘パルスのパルス単独に対する優位性が示された。一方、組織障害が高度でない症例においては治療効果に差はなかった。組織重症度 以上、慢性病変 20%より大、M1 が扁桃摘パルスの適応の目安になる可能性が示唆された。

F．研究発表

1．論文発表

なし

2．学会発表

1. Katafuchi R, Kawamura T, Hashiguti A, Hisano S, Shimizu A, Miyazaki Y, Joh K, Matuo S. IgA nephropathy clinical symposium. Additional comment. Pathological subanalysis of randomized control trial of tonsillectomy combined with steroid pulse therapy vs steroid pulse monotherapy in IgA nephropathy. The 14th Asian Pacific Congress of Nephrology, Tokyo, Japan. 2014.6.
2. 片渕律子、川村哲也、橋口明典ら．IgA 腎症における扁桃摘出術とステロイドパルス療法の有効性に関するランダム化比較試験：病理学的サブ解析第二報；尿蛋白寛解に関する治療反応性と病変の関係．第 38 回 IgA 腎症研究会．2015.1.

G．知的財産権の出願・登録状況

1．特許取得

特になし

2．実用新案登録

特になし

3．その他

特になし