

10

IgA 腎症

IgA 腎症の予後

1. 自然経過と長期予後

- IgA 腎症では 10 年後に 15~20%, 約 20 年後に約 40%が末期腎不全に進行する。

表 1 各国の IgA 腎症の予後

報告者	報告年	患者数	平均観察期間(月)	10 年後の腎生存率(%)
ヨーロッパ				
D'Amico G(Italy)	1986	365	79	85%*
Beukhof et al.(The Netherlands)	1986	75	92	84%*
Noel et al.(France)	1987	280	>60	85%*
Velo et al.(Spain)	1987	153	>60	81%*
Bogenschutz et al.(German)	1990	239	59	81%\$
Rekola et al.(Sweden)	1990	209	76	83%#
Alamartine et al.(France)	1991	282	96	94%*
Johnston et al.(UK)	1992	220	65	83%#
Payton et al.(UK)	1988	67	—	77%*
Manno et al.(Italy) ⁴⁾	2007	437	107	82%#
オーストラリア				
Nicolls et al.	1984	244	60	87%#
Ibels et al.	1994	121	107	93%*
アジア				
Woo et al.(Singapore)	1986	151	65	91%#
Kusumoto et al.(Japan)	1987	87	114	80%*
Katafuchi et al.(Japan)	1994	225	48	74%#
Yagame et al.(Japan)	1996	206	110	87%#
Koyama et al.(Japan)	1997	448	142	85%*
Le et al.(Hong Kong)	2002	168	88	82%#
Lv J et al.(China) ²¹⁾	2008	204	73	77%#
Le W et al(china) ⁵⁾	2011	1,155	中央値 5.4 年(4.1~7.2)	83%#
北アメリカ				
Wyatt et al.(USA)	1984	58	>60	78%*
Radford et al.(USA)	1997	148	45	67%#
Haas(USA)	1997	109	>18	57%#
Bartosik et al.(Canada)	2001	298	70	65%*

* : From the time of diagnosis, \$: Not specified, # : From the time of biopsy

D'Amico G. Semin Nephrol 2004 ; 24 : Table 1 (に 4), 21), 5)の報告を追加して改変

1968年にBergerがIgA腎症を報告、提唱して以来、IgA腎症は予後良好な疾患であると考えられてきた。自然予後を最初に報告したのは、小児であるが1973年のMcEneryら¹⁾から始まる。その後10年予後が各国から報告され20年予後も1993年フランス(Chauveauら²⁾症例数74例、平均観察期間不明)と1997年に日本(Koyamaら³⁾症例数502例、平均観察期間11.8±6.3年)より報告され、おのおの腎生存率は37.8%と39%で約40%が末期腎不全となることが判明し決して予後良好とは言えなくなった。IgA腎症が報告され44年経過しているが、20年以上の長期予後に関する論文は現段階ではない。2007年のMannoら⁴⁾の報告では、腎生検後の5、

10、15、と20年の腎生存率は、94.1%、82.1%、73.1%と60.3%であり、逆に39.7%が20年で末期腎不全となる(RA系阻害薬使用率は437例中306例の70%)。さらに2011年のLeら⁵⁾の報告でも10、15、20年で83、74、64%の腎生存率であり(免疫抑制薬19%(副腎皮質ステロイド薬10.8%、その他の免疫抑制薬13.6%、RA系阻害薬12カ月以上は90%)で、これらと1990年代に報告された20年予後と比較しても大差はないものと考えられる。日本の成績としては、Asabaら⁶⁾は無治療7年後で31%と報告している。表1にD'Amico^{a)}がまとめた各国の10年腎生存率に最近の報告を追加して示す。

2. 腎予後に関する因子

- IgA腎症の腎機能予後に深く関与する因子は、初診時の腎機能、初診時および経過観察中の1g/日以上 of 蛋白尿、高血圧、および高度の糸球体硬化と尿細管間質障害の有無である。

2004年D'Amico^{a)}は、1984~2002年までの主な23の研究をまとめ、臨床的予後予測因子のstrong predictorとして発症時と観察期間中の高度蛋白尿、高血圧、発症時の血清Cr値の上昇を、weak predictorとして肉眼的血尿の既往がないこと、男性、高齢発症を指摘している。Strong predictorとは、ほとんどの研究で多変量解析にて危険因子として選択されたもので、weak predictorとは、単変量解析または一部の多変量解析で選択されたものである。肉眼的血尿の既往がないことは10の多変量解析中4つの解析で危険因子とされており、最近ではManno⁴⁾らも同様な報告をしている。海外においては健診システムがないため肉眼的血尿が早期発見、治療につながる可能性もある。高齢発症は9つの多変量解析中2解析で、男性は5つの多変量解析中3つで危険因子となったが、反対に若年発症、女性が独立した危険因子になるという報告もあり一定していない^{a)}。

蛋白尿や高血圧に関しては、初診時または腎生検時より経過中の程度がより強い危険因子であることがいくつか報告されている。1997年日本の

Kobayashiら⁷⁾は、155例のIgA患者を10年以上観察し、全観察期間に対し1g/日以上 of 尿蛋白と150/90 mmHg以上の血圧を呈した期間の割合が高いほど透析導入のリスクが高くなることを報告している。

観察期間中の平均蛋白尿量と平均血圧が危険因子であることは4つの研究で報告されている。2001年Toronto Glomerulonephritis Registryの298例のIgA腎症患者を利用したBartosikら⁸⁾の後ろ向きコホート研究が初めてであるが、2007年Reichら⁹⁾は、542例に増した同レジストリーを利用し、観察期間中の蛋白尿と平均血圧を、TA-P(time average-proteinuria)、およびTA-MAP(time average-mean arterial pressure)と表し、1g/日以上 of TAPが予後不良因子としている。近年ではHwangら¹⁰⁾も同様な結果を得ているが、これらの報告では推奨されるTA-MAP値の記載はない。2011年のLeら⁵⁾は、1,155例を対象に中央値5.4年(4.1~7.2年)の観察で、50%GFRの低下または末期腎不全に至る危険率についてTA-P>1.0g/日は、<1.0g/日に比べ9.4倍(95%CI:6.1-14.5)、0.5g/日に比べ46.5倍(95%

CI:14.7-147.5)であったとし、さらに、0.5 g/日未満を目標とすることを推奨している。また、同報告では、尿中赤血球数の平均を TA-RBC と表し、エンドポイントに至る独立した危険因子であると報告している。

D'Amico⁹⁾は組織学的予後予測因子の strong predictorとして、高度の糸球体硬化と尿細管間質障害、最重症度の Lee K SM の分類や Haas の分類を指摘しており、糸球体硬化に比べ、尿細管間質障害がより強い危険因子であることを報告している。しかし、近年、臨床病理学的データを多変量解析した Magistroni ら¹¹⁾、Alamartine ら¹²⁾、Bartosik ら⁸⁾の報告によると、腎機能低下の危険因子として、尿細管間質障害を含む病理所見は選択されていない。

2009年に International IgA Nephropathy Network および Renal Pathology Society から発表されたオックスフォード分類では、腎機能低下率は seg-

mental glomerulosclerosis, tubular atrophy/interstitial fibrosis が関係し、末期腎不全や eGFR 50% 低下をアウトカムとしたとき、mesangial hypercellularity score と tubular atrophy/interstitial fibrosis は有意な関係を示した¹³⁾。しかし、Alamartine ら¹²⁾は IgA 腎症患者の独立した予後予測因子は eGFR のみで、オックスフォード分類の病理所見は危険因子とならないことを報告しており、Kang ら¹⁴⁾は尿細管萎縮/間質線維化は腎予後の予測に有用と結論しており、一定の見解が得られていない。この分類を評価するには更なる検証が必要と考えられる。また、日本より 2011 年 Katafuchi ら¹⁵⁾は、オックスフォードクライテリアに蛋白尿 0.5 g/日未満の軽症例、eGFR 30 mL/分/1.73 m²未満の重症例を加えた 712 例の IgA 腎症を対象に、管外性病変も末期腎不全の危険因子であることを報告している。

3. 長期予後の予測

- 日本人の IgA 腎症の腎機能予後予測モデルが作成されている。その有用性については今後検証する必要がある。蛋白尿 0.5 g/日以下で、正常腎機能、正常血圧の軽症例のなかにも、腎機能の悪化を示す症例が含まれている。

近年、腎予後に対する危険因子を複数組み合わせ初診時または腎生検時からの予後予測モデルが作られ、IgA 腎症患者の 10 年後、20 年後の予後予測がなされている。Goto ら¹⁶⁾は、厚生省進行性腎障害調査研究班における 1995 年の全国調査で構築されたわが国の IgA 腎症患者のデータベースを使用し、2005 年に 10 年後の予後調査を行っている。2,450 例中、167 例がデータ不良にて除外され、2,283 例の IgA 患者が対象とされた。最終観察時 252 例 (11%) が末期腎不全になり、21 例が末期腎不全以外の原因で死亡している。初回調査時の臨床的、病理学的データのなかで末期腎不全の危険因子として、男性、30 歳未満、高血圧、蛋白尿定性 (+) 以上、軽度血尿 (1-29RBC/HPF)、血清アルブミン値 4.0 mg/dL 未満、eGFR 60 mL/分/1.73 m²未満、進行した組

織障害度の 8 項目が多変量解析にて抽出され、それぞれの程度をスコア化し、その合計点にて末期腎不全発症率を予測している (表 2, 3)。総スコアと予測される 10 年後の末期腎不全のリスクは、スコア 0~43: 0~4.9%、スコア 44~58: 5.0~19.9%、スコア 59~70: 20~49.9%、スコア 71 以上: 50~100% で、実際の 10 年後累積末期腎不全発症率はそれぞれ 1.7, 8.3, 36.7, 85.5% である。Bjørneklett ら¹⁷⁾は 2011 年、ノルウェー人の IgA 腎症患者 633 例を対象に Goto らの予後予測モデルの検証を行っている。平均観察期間は 10.3 年で、最終観察時 146 例が末期腎不全となっている。この予後予測モデルで 10 年後の腎予後を 597 例/633 例 (94%) が推定できたと報告し、Goto らのスコアリングシステムを有用と評価している。Berthoux ら¹⁸⁾は蛋白尿、高血圧、腎組織重症

表 2 10年後末期腎不全への進行を予測するスコアリング

男性	6
年齢 30歳未満	12
収縮期血圧(mmHg)	
<130	0
131~160	4
>160	11
尿蛋白	
-, ±	0
+	12
2+	21
3+	25
軽度血尿 (RBC1~29/視野)	8
血清アルブミン <4.0g/dL	7
eGFR	
>90	0
60~90	7
30~60	22
15~30	42
<15	66
組織重症度ⅢあるいはⅣ	5

Goto M, et al. 16)より引用

度を, Magistroni ら¹¹⁾は血中Cr値, 尿蛋白量, 高血圧, 年齢を組み合わせで予後予測をしており, いずれも良好な結果であった。また治療介入にて血圧, 蛋白尿が改善されれば, 腎機能予後が変化することが報告されている。Berthoux らは10年後の絶対腎リスク(末期腎不全+死亡)はもともと, 高血圧なし4%, コントロールされた高血圧($\leq 130/80$ mmHg)1%, コントロールされない高血圧($> 130/80$ mmHg)19%であり, 蛋白尿 < 1 g/日が持続群3%, 蛋白尿 ≥ 1 g/日であったが, < 1 g/日となった蛋白尿減少群2%, 蛋白尿 ≥ 1 g/日が持続した群29%であったと報告している。さらに腎生検時, 蛋白尿 ≥ 1 g/日, 高血圧, 高度組織障害があった患者のなかで, 血圧, 蛋白尿が両者ともコントロールできなかった91%の患者が末期腎不全または死亡に至っていた。しかし, 観察開始時, 予後良好と考えられる患者でも, 長期観察すると末期腎不全に至る症例がある。Szeto ら¹⁹⁾は, 血尿と0.4 g/日以下の蛋白尿があり, 血圧, 腎機能とも正常なIgA腎症72例を対象に中央値7年の経過観察をしている。10例(14%)に血尿の消失がみられたが, 5例(7%)に腎機能の低下, 1例(1.4%)は7年後に末期腎不全へ進行

表 3 10年後に末期腎不全へ進行するリスク

総スコア	透析へのリスク (%)
0~26	0~1
27~43	1~5
44~50	5~10
51~58	10~20
59~63	20~30
64~70	30~50
71~75	50~70
76~82	70~90
83~140	90~100

Goto M, et al. 16)より引用

している。Shen ら²⁰⁾は, 蛋白尿0.4 g/日以下で, 腎生検時正常腎機能, 正常高血圧のIgA腎症患者177例を平均 111 ± 43 カ月経過観察し, 血尿の消失が16例(12%)にみられたものの, 腎機能障害(eGFR 60 mL/分/1.73 m²未満)は43例(24%)にみられたと報告している。

日本において蛋白尿の少ない患者についてまとまった臨床経過の報告はないが, 上記のことより, 軽症例のなかにも腎機能の悪化を示す症例が含まれていると考えられる。

文献検索

自然経過は, PubMed(キーワード: immunoglobulin, nephropathy, natural history)で2005年1月~2011年7月の期間で検索した。腎機能予後に関する因子, 長期予後の予測はPubMed(キーワード: IgA nephropathy, predict, natural history)で, 2000年1月~2011年7月の期間で検索した。期限の後の文献であるが, 5, 14, 17は重要なため, 引用した。

参考にした二次資料

- a. D'Amico G. Natural history of idiopathic IgA nephropathy and factors predictive of disease outcome. *Semin Nephrol* 2004; 24: 179-96. Table 1,2,3,5,6

参考文献

- McEnery PT, et al. *Perspect Nephrol Hypertens* 1973; 1: 305-20.(レベル4)
- Chauveau D, et al. *Contrib Nephrol* 1993; 104: 1-5.(レベル4)
- Koyama A, et al. *Am J Kidney Dis* 1997; 29: 526-32.(レベル4)

4. Manno C, et al. Am J Kidney Dis 2007 ; 49 : 763-75.(レベル 4)
5. Le W, et al. Nephrol Dial Transplant 2012 ; 27 : 1479-85.(レベル 4)
6. Asaba K, et al. Inter Med 2009 ; 48 : 883-90.(レベル 4)
7. Kobayashi Y, et al. Nephrology 1997 ; 3, 35-40.(レベル 4)
8. Bartosik LP, et al. Am J Kidney Dis 2001 ; 38 : 728-35.(レベル 4)
9. Reich HN, et al. J Am Soc Nephrol 2007 ; 18 : 3177-83.(レベル 4)
10. Hwang HS, et al. Nephrology(Carlton)2010 ; 15 : 236-41.(レベル 4)
11. Magistroni R, et al. J Nephrol 2006 ; 19 : 32-40.(レベル 4)
12. Alamartine E, et al. Clin J Am Soc Nephrol 2011 ; 6 : 2384-8.(レベル 4)
13. Working Group of the International IgA Nephropathy Network and the Renal Pathology Society. Kidney Int 2009 ; 76 : 534-45.(レベル 4)
14. Kang SH, et al. Nephrol Dial Transplant 2012 ; 27 : 252-8.(レベル 4)
15. Katafuchi R, et al. Clin J Am Soc Nephrol 2011 ; 6 : 2806-13.(レベル 4)
16. Goto M, et al. Nephrol Dial Transplant 2009 ; 24 : 3068-74.(レベル 4)
17. Bjørneklett R, et al. Nephrol Dial Transplant 2012 ; 27 : 1485-91.(レベル 4)
18. Berthoux F, et al. J Am Soc Nephrol 2011 ; 22 : 752-61.(レベル 4)
19. Szeto CC, et al. Am J Med 2001 15 : 110 : 434-7.(レベル 4)
20. Shen P, et al. Neth J Med 2008 ; 66 : 242-7.(レベル 4)
21. Lv J, et al. Nephrology(Carlton) 2008 ; 13 : 242-6.(レベル 4)

IgA 腎症の治療

治療総論：成人 IgA 腎症の腎機能障害の進行抑制を目的とした治療介入の適応

- わが国における成人 IgA 腎症に対する主要な治療介入は、RA 系阻害薬、副腎皮質ステロイド薬、口蓋扁桃摘出術(+ステロイドパルス併用療法)、免疫抑制薬、抗血小板薬、n-3 系脂肪酸(魚油)である。
- 腎機能障害の進行抑制を目的とした成人 IgA 腎症に対する治療介入の適応は、腎機能と尿蛋白(図 3)に加えて、年齢や腎病理組織所見なども含めて判断する。
- 必要に応じて血圧管理、減塩、脂質管理、血糖管理、体重管理、禁煙などを行う。

現在わが国において成人 IgA 腎症の治療介入として一般的に行われているのは、RA 系阻害薬、副腎皮質ステロイド薬、口蓋扁桃摘出術(+ステロイドパルス併用療法)、免疫抑制薬、抗血小板薬、n-3 系脂肪酸(魚油)である。本ガイドラインでは、主に RCT の研究報告(図 1, 2)に基づいて、上記治療介入の腎機能障害の進行抑制効果と尿蛋白減少効果を検証し、腎機能障害の進行抑制を目的とした治療介入の適応を検討した。RCT において対象患者の包含・除外基準にしばしば含まれている腎機能(血清 Cr あるいは GFR)と尿蛋白量に注目し、それぞれの治療介入の適応を示したのが図 3 である(それぞれの治療介入の詳細に関しては治療介入の CQ を参照)。

1. 尿蛋白 1.00 g/日以上かつ CKD ステージ G1～2 の成人 IgA 腎症に対する治療介入の適応

第一選択治療法は RA 系阻害薬かつ/あるいは副腎皮質ステロイド薬で、第二選択治療法は免疫抑制薬、抗血小板薬、口蓋扁桃摘出術(+ステロイドパルス併用療法)、n-3 系脂肪酸(魚油)などがあげられる。

RCT の報告が最も多い対象であり、RA 系阻害薬(推奨グレード A)と副腎皮質ステロイド薬(推奨グレード B)が第一選択治療法である。腎機能予後が良くないことが予想される対象であり、第一選択治療法による治療介入を積極的に考慮すべきである。第二選択治療法は、第一選択治療法の併用療法として、あるいは何らかの理由で第一選択治療法を選択

できない症例に対する治療法として検討してもよい。

2. 尿蛋白 1.00 g/日以上かつ CKD ステージ G3a～b の成人 IgA 腎症に対する治療介入の適応

第一選択治療法は RA 系阻害薬，第二選択治療法は副腎皮質ステロイド薬，免疫抑制薬，抗血小板薬，口蓋扁桃摘出術(+ステロイドパルス併用療法)，n-3 系脂肪酸(魚油)などがあげられる。

腎機能予後が極めて不良と考えられる対象であり，第一選択治療法である RA 系阻害薬(推奨グレード A)による治療介入を積極的に考慮すべきである。副腎皮質ステロイド薬は，本対象領域における有効性が RCT によってほとんど検討されていないため，第二選択治療法に分類した。第二選択治療法は，第一選択薬の併用療法として，あるいは何らかの理由で第一選択薬が投与できない症例に対する治療法として検討してもよい。

3. 尿蛋白 0.50～0.99 g/日，CKD ステージ G1～3 の成人 IgA 腎症に対する治療介入の適応

腎機能予後の予測因子としての尿蛋白 0.50～0.99 g/日の臨床的意義はいまだ確立されておらず，また尿蛋白 0.50～0.99 g/日の IgA 腎症に対する RCT の報告は少数であるため，現時点では尿蛋白 0.50～0.99 g/日の IgA 腎症に対する治療介入の必要性は明確ではない。しかしながら，尿蛋白 0.50～0.99 g/日が腎機能予後の関連因子であることを報告する研究が存在することや，明らかな腎機能の予後不良因子である尿蛋白 1.00 g/日以上への進行を予防する必

要があるなどの理由から，利益と損失を考慮して，治療介入を検討すべきである。

4. 尿蛋白 0.50 g/日未満かつ CKD ステージ G1～2 の成人 IgA 腎症に対する治療介入の適応

尿蛋白 0.50 g/日未満，CKD ステージ G1～3 の IgA 腎症の腎機能予後は良好であることが予測される。しかしながら，一部の症例では緩徐に尿蛋白の増加と腎機能の低下が進行するため，慎重な経過観察が必要である。なお，腎生検所見などの尿蛋白・腎機能以外の所見において腎機能予後不良を示唆する所見が認められた場合，利益と損失を考慮して，治療介入を検討してもよい。

5. 尿蛋白 1.00 g/日未満かつ CKD ステージ G3，あるいは G4～5 の成人 IgA 腎症に対する治療介入の適応

本ガイドラインに準じた治療介入が適切である。

6. まとめ

上記の治療介入の適応は，主に成人 IgA 腎症を対象とした RCT の結果に基づいて，IgA 腎症の腎機能障害の進行の抑制を目的としたものである。実際の診療では，腎機能と尿蛋白に加えて，腎病理組織学的所見や年齢などを考慮して，その適応を慎重に判断すべきである。また，上記の治療介入に加えて，血圧管理(第 4 章)，減塩(第 4 章)，体重管理(第 15 章)，禁煙(第 2 章)なども必要に応じて適宜考慮すべきである。

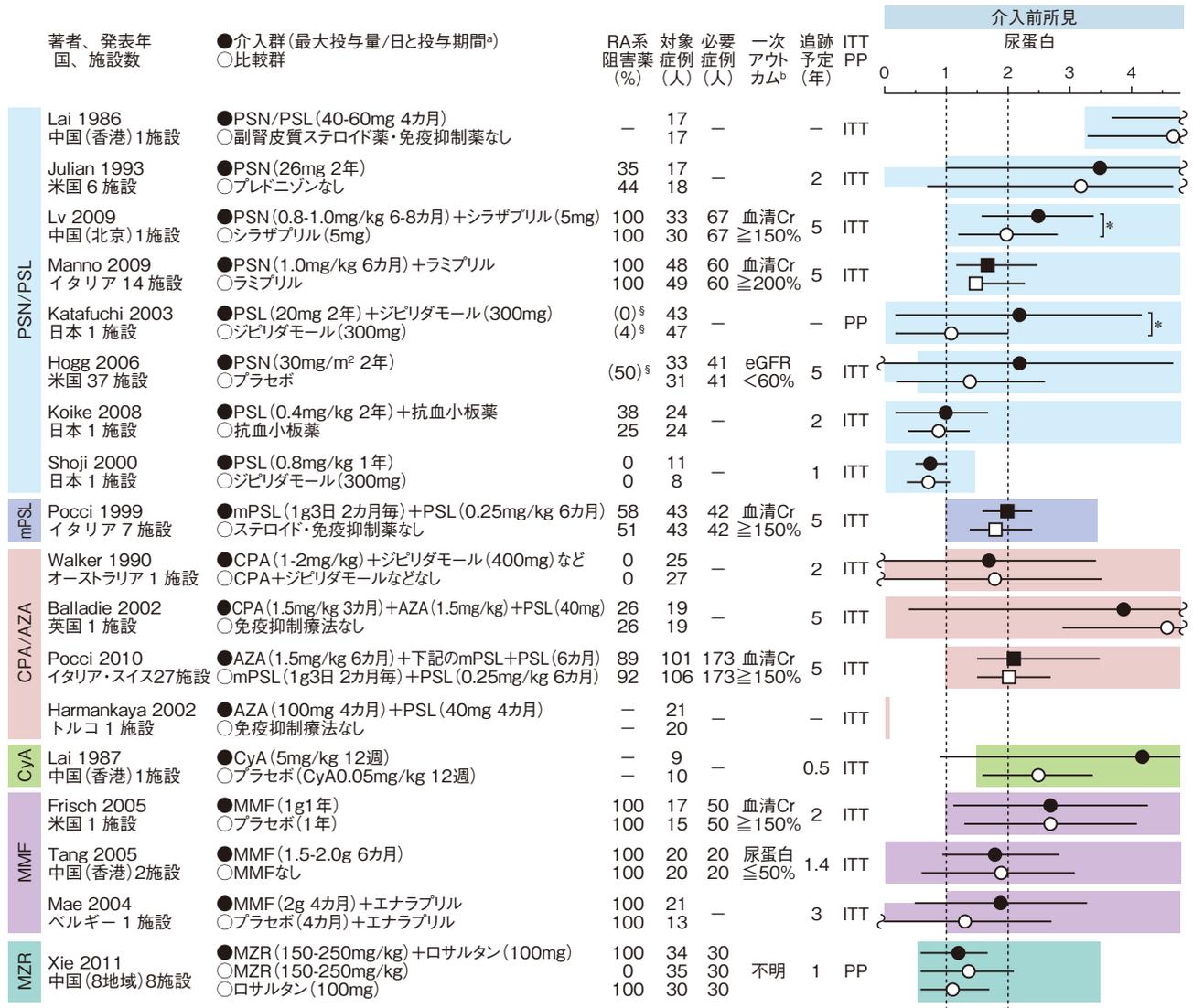


図1 成人IgA腎症に対する副腎皮質ステロイド薬・免疫抑制薬の腎機能障害の進行抑制効果あるいは尿蛋白減少効果を評価したRCT

AZA : azathioprine, CPA : cyclophosphamide, CyA : ciclosporin, ITT : intention to treat, MMF : mycophenolate mofetil, mPSL : methylprednisolone, MZR : mizoribine, PP : pet protocol, PSL : prednisolone, PSN : prednisone
 平均値±SD, 中央値(25%, 75%), 平均値あるいは中央値 [最小値-最大値]
 - 記載なし, *p<0.05, §介入前投与率, #追跡予定期間, †中央値, ‡投与期間が限定されている場合のみ記載した, ^b必要症例数が算出されている場合のみ記載した

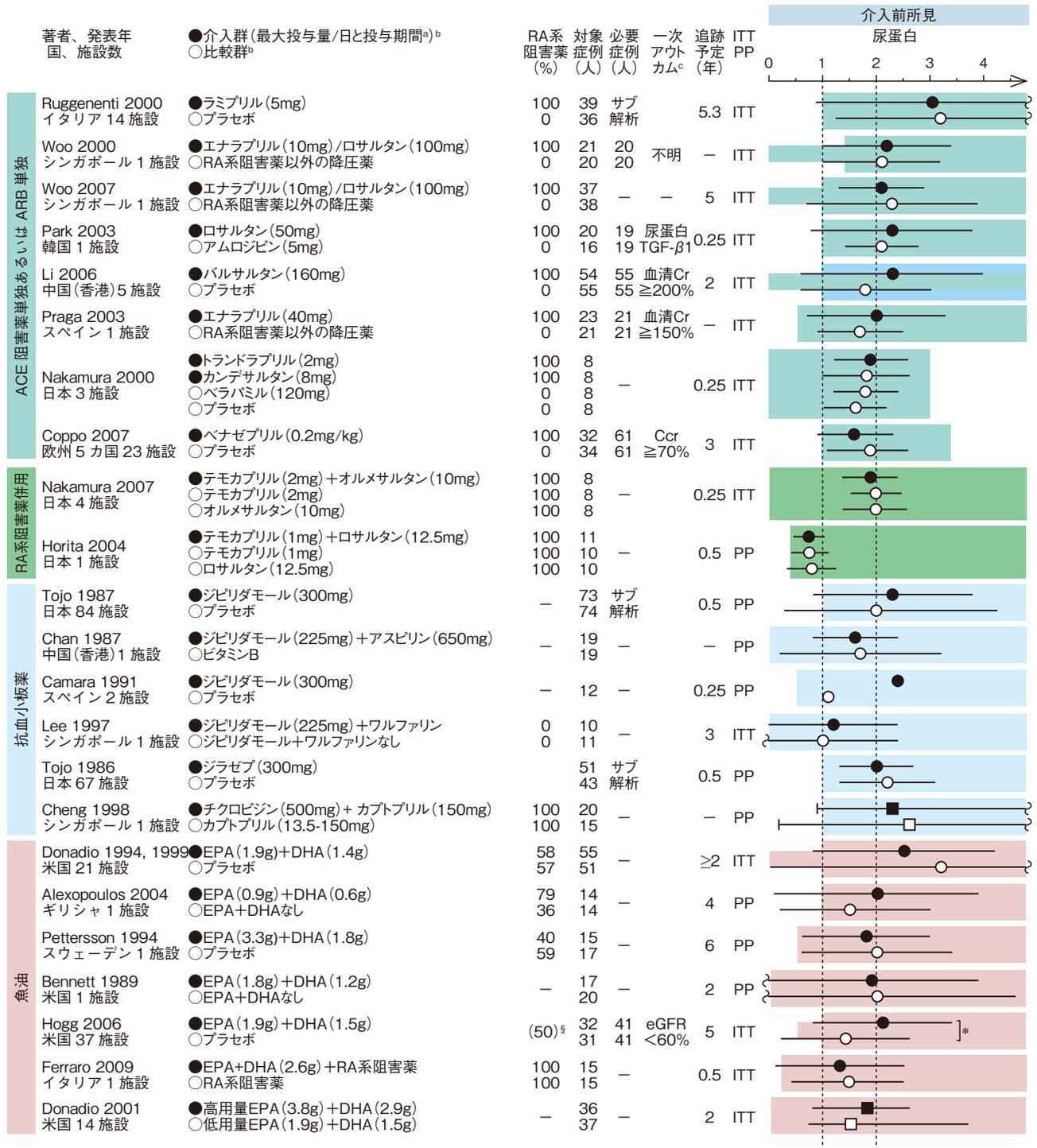


図 2 成人 IgA 腎症に対する RA 系阻害薬、抗血小板薬、n-3 系脂肪酸(魚油)の進行抑制効果あるいは尿蛋白減少効果の評価した RCT

EPA : eicosapentaenoic acid, DHA : docosahexaenoic acid, ITT : intention to treat, NS : not significant, PP : per protocol, SI : selectivity index

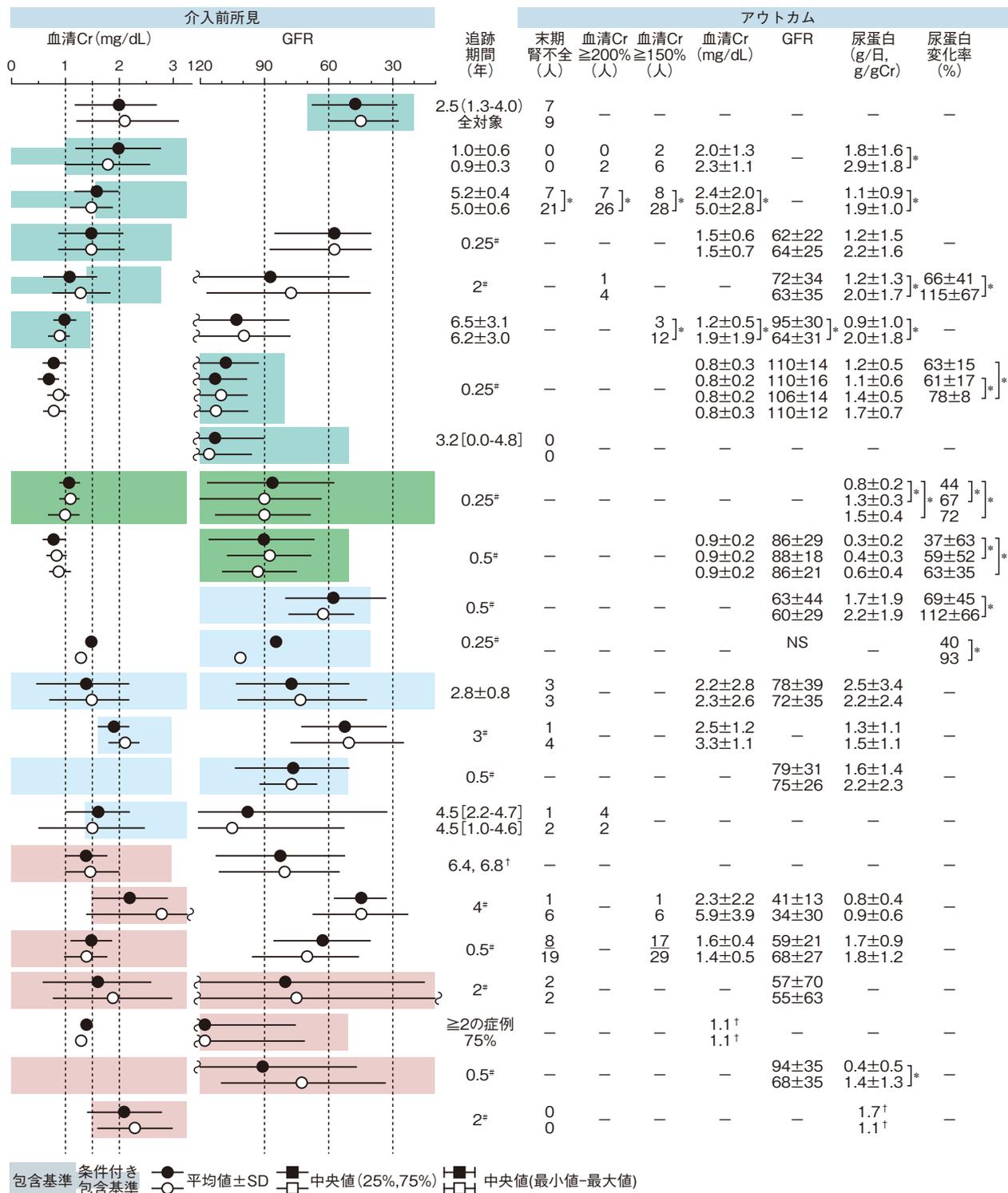
平均値±SD, 中央値(25%, 75%), 平均値あるいは中央値 [最小値-最大値]

- 記載なし, *p<0.05, §介入前投与率, #追跡予定期間, †中央値

^{a)}投与期間が限定されている場合のみ記載

^{b)}降圧薬の国内承認最大用量(mg)/米国 JNC7 推奨用量(mg): アムロジピン(10/10), エナラプリル(10/40), オルメサルタン(40/40), カプトプリル(150/100), カンデサルタン(12/32), テモカプリル(4/-), トランドラプリル(2/4), バルサルタン(160/320), ベナゼプリル(10/40), ペラバミル(360/360), ラミプリル(-/10), ロサルタン(100/100)

^{c)}必要症例数が算出されている場合のみ記載した



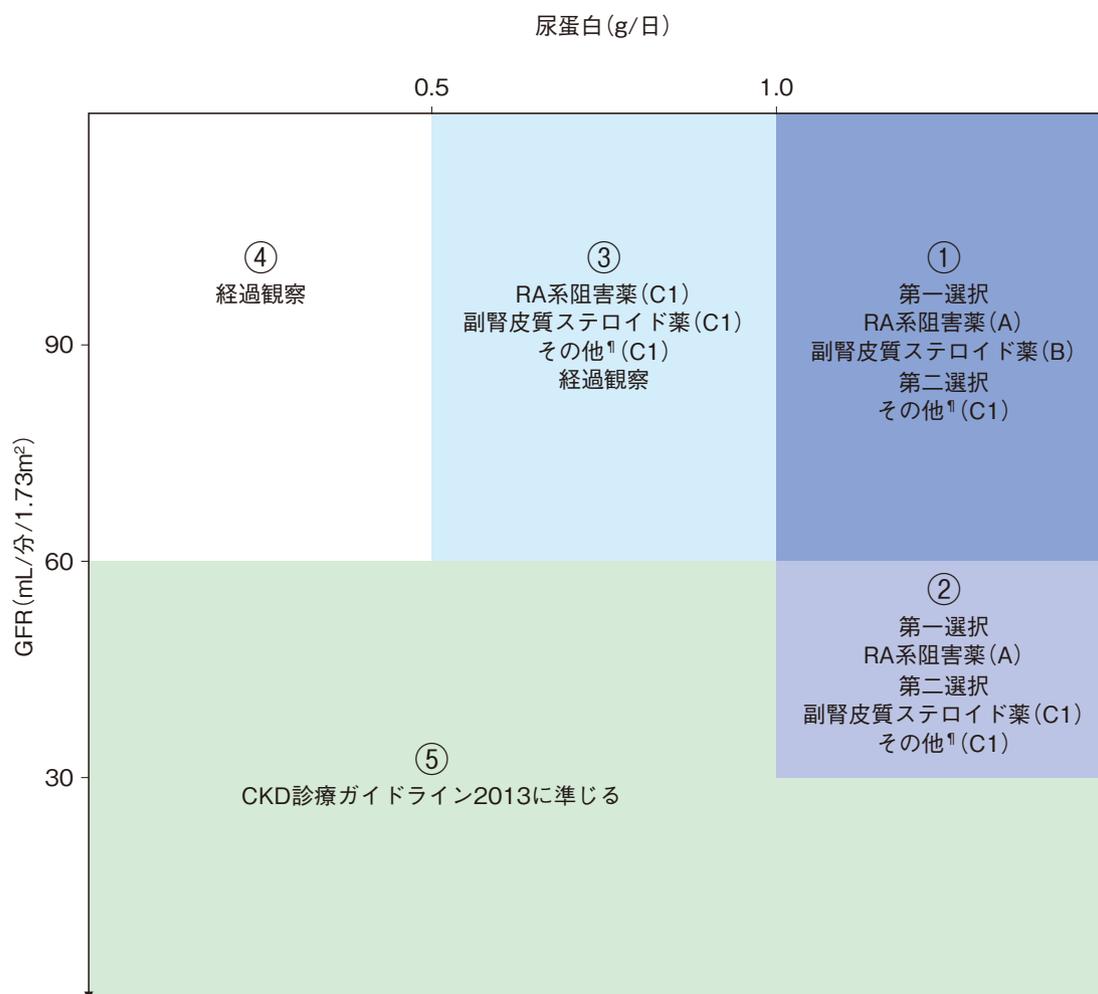


図3 成人IgA腎症の腎機能障害の進行抑制を目的とした治療介入の適応
(主に RCT の結果に基づいた検討)

その他¹⁾：口蓋扁桃摘出術(＋ステロイドパルス併用療法)、免疫抑制薬、抗血小板薬、n-3系脂肪酸(魚油)
本図は、主に RCT の結果(図 1, 2)に基づいて、しばしば対象患者の包含・除外基準に含まれている腎機能と尿蛋白量に注目して作成された治療介入の適応である。実際の診療では、腎機能と尿蛋白に加えて、腎病理組織学的所見や年齢なども考慮して、上記治療介入の適応を慎重に判断すべきである。必要に応じて、高血圧(第 4 章)、食塩摂取(第 3, 4 章)、脂質異常症(第 14 章)、耐糖能異常(第 9 章)、肥満(第 15 章)、喫煙(第 2 章)、貧血(第 7 章)、CKD-MBD(第 8 章)、代謝性アシドーシス(第 3 章)などの管理を行う。

CQ 1 抗血小板薬と抗凝固薬は IgA 腎症に推奨されるか？

推奨グレード C1 ジピリダモールは、尿蛋白の減少効果および腎機能障害の進行抑制効果を有している可能性が報告されており、治療選択肢として検討してもよい。

推奨グレード C1 塩酸ジラゼブは、尿蛋白の減少効果を有している可能性が報告されており、治療選択肢として検討してもよい。

背景・目的

1980年代にわが国において IgA 腎症を含む慢性糸球体腎炎に対するジピリダモール^{a)}と塩酸ジラゼブ^{b)}の RCT が実施され、抗血小板薬による尿蛋白減少効果が示された。しかしながら、その研究成果は英文誌に発表されなかったため、国際的な評価を受けなかった。本稿では、IgA 腎症に対するジピリダモールや塩酸ジラゼブなどの抗血小板薬と抗凝固薬の尿蛋白減少効果および腎機能障害の進行抑制効果を評価したシステマティックレビューと RCT を検証し、IgA 腎症に対する治療薬としての抗血小板薬と抗凝固薬の可能性と今後の課題を検討した。

解説

1. ジピリダモールと塩酸ジラゼブの腎機能障害の進行抑制効果と尿蛋白減少効果を評価したシステマティックレビュー

2報のシステマティックレビューが IgA 腎症に対するジピリダモールの腎機能障害の進行抑制効果を検討していた。Taji らは、RCT 3 研究と非 RCT 1 研究の計 4 研究 155 例のメタ解析を行い、ジピリダモールの腎機能障害の進行抑制効果(リスク比 0.69 [0.52, 0.92])を報告した¹⁾。一方、Liu らは、RCT 3 研究 128 例のメタ解析を行ったが、ジピリダモールによる腎機能障害の進行抑制効果は認められなかった(リスク比 0.80 [0.61, 1.04])²⁾。Taji らの研究結果は、非 RCT の影響を受けており、その結果の解釈には注意が必要である。また、両者の研究が対象とした RCT 3 研究のアウトカムは、6 カ月間のクレアチニンクリアランス増加率 25%未満²⁾と末期腎不全^{3,4)}であり、これらの 3 研究のメタ解析によって得

られるリスク比の意味するものが不明瞭である点にも注意が必要である。

IgA 腎症に対するジピリダモールの尿蛋白減少効果を検討したシステマティックレビューは Taji らの報告のみである¹⁾。3 研究 182 例のメタ解析は、ジピリダモールの尿蛋白減少効果を示したが(リスク比 0.50 [0.36, 1.18])、非 RCT を含んだ解析結果であり、その結果の解釈には注意が必要である。

IgA 腎症に対する塩酸ジラゼブの腎機能障害の進行抑制効果と尿蛋白減少効果を評価した複数の RCT を研究対象としたシステマティックレビューは見つけられなかった。

2. ジピリダモールの腎機能障害の進行抑制効果あるいは尿蛋白減少効果を検討した RCT

IgA 腎症に対するジピリダモールの腎機能障害の進行抑制効果あるいは尿蛋白減少効果を評価した RCT 4 件のうち、統計学的に有意な腎機能障害の進行抑制効果を報告していたのは 1 件のみであった。Lee らは、ジピリダモール+ワルファリン投与群と非投与群(介入群 10 例 vs. 比較群 11 例)を 3 年間追跡し、追跡期間中の 1/血清 Cr の傾きを比較した結果、介入群の傾きが有意に小さかった(介入群-0.0023(SD 0.0033)vs. 比較群-0.0080(0.0070))⁴⁾。統計学的に有意な尿蛋白減少効果を報告していたのは、Camara らによる RCT(追跡期間 3 カ月)⁵⁾と東條らによる RCT(追跡期間 6 カ月)^{a)}であり、プラセボ群と比較して、ジピリダモール群の高い尿蛋白減少率が報告されていた。

上記の RCT は、(1)介入群と比較群の患者背景が著しく異なっており、無作為割付が適切でなかったり^{4,5)}、(2)介入前および追跡期間中の所見が十分に示されていない^{a,4,5)}、(3)併用薬(ワルファリン)の影

響が無視できない⁴⁾などの問題を抱えている。したがって、研究結果を再評価すると、各論文の結論のように、IgA 腎症に対するジピリダモールの腎機能障害の進行抑制効果あるいは尿蛋白減少効果を示したとは必ずしも言えない点に注意が必要である。

3. ジラゼブの腎機能障害の進行抑制効果あるいは尿蛋白減少効果を検討した RCT

IgA 腎症に対する塩酸ジラゼブの腎機能障害の進行抑制効果あるいは尿蛋白減少効果を評価した RCT は、東條らによる原発性糸球体腎炎に対する塩酸ジラゼブの腎保護効果を評価した RCT^{b)}のみであった。IgA 腎症のサブグループ解析では、介入後 3~4 カ月時に塩酸ジラゼブ群の尿蛋白の減少が確認されたが、6 カ月時(最終観察時)には統計学的に有意な尿蛋白の差は認められなかった。塩酸ジラゼブ群とプラセボ群のクレアチニンクリアランスは 6 カ月間の追跡期間中ほぼ同等であった。

4. その他の抗血小板薬(チクロピジンとアスピリン)および抗凝固薬(ワルファリン)の腎機能障害の進行抑制効果あるいは尿蛋白減少効果を検討した RCT

IgA 腎症に対するチクロピジンの腎機能障害の進行抑制効果あるいは尿蛋白減少効果を評価した RCT は、Cheng らによる報告⁶⁾のみであった。本研究の特徴は、ACE 阻害薬(カプトプリル)単独投与と ACE 阻害薬+チクロピジン併用投与を比較していることであり、現在 IgA 腎症の主要な治療法である RA 系阻害薬の投与下におけるチクロピジンの腎機能障害の進行抑制効果と尿蛋白減少効果を評価している。中央値 4.5 年(範囲 1.0~4.7)の観察期間において、明らかな腎機能障害の進行および尿蛋白の群間差は認められなかった。

IgA 腎症に対するアスピリン単独投与の有効性を評価した RCT はいまだ報告されていない。Chan らによる RCT は、アスピリン+ジピリダモール併用投与とビタミン B 投与の尿蛋白と腎機能に及ぼす影響を比較検討したが、明らかな差は認められなかった³⁾。

ワルファリン+ジピリダモール併用投与⁴⁾あるい

はワルファリン+シクロホスファミド+ジピリダモール併用投与^{c)}の IgA 腎症に対する有効性を検討した RCT は報告されていたが、ワルファリン単独投与の腎機能障害の進行抑制効果あるいは尿蛋白減少効果を検討した RCT は見つけれなかった。

5. 推奨グレードの決定過程と今後の課題

IgA 腎症に対するジピリダモールと塩酸ジラゼブの腎機能障害の進行抑制効果と尿蛋白減少効果を評価したシステマティックレビューは、研究対象となる RCT が少なすぎるため、一定の結論を引き出すことはできなかった。小規模な RCT は、ジピリダモールと塩酸ジラゼブが腎機能障害の進行抑制効果あるいは尿蛋白減少効果を有する可能性を示唆していたが、いずれも研究の質が高くなかった。以上の結果を踏まえ、ガイドライン作成サブグループ委員会で討論した後、多数決によって推奨グレード C1 と判断した。今後綿密に計画された RCT によって、IgA 腎症に対する抗血小板薬および抗凝固薬の腎機能障害の進行抑制効果と尿蛋白減少効果を評価する必要がある。現在では IgA 腎症に対して RA 系阻害薬やステロイド療法の有効性が示されていることから、それらの治療法と併用時の抗血小板薬および抗凝固薬の腎機能障害の進行抑制効果と尿蛋白減少効果を評価する必要がある。

■ 文献検索

検索は PubMed(キーワード: IgA nephropathy or immunoglobulin A nephropathy, randomized or meta-analysis, dipyridamole or dilazep)で、2011 年 7 月までで検索した。文献 a, b, 4 は、上記検索結果には含まれていなかったが、システマティックレビュー(文献 1, 2)の研究対象になっていたため採用した。

■ 参考にした二次資料

- a. 東條静夫, 成田光陽, 波多野道信, 宮原正, 本田西男, 折田義正, 石川兵衛, 原耕平, 中島光好 慢性糸球体腎炎(ネフローゼ症候群を含む)における RAD(Dipyridamole 徐放カプセル)の臨床評価。腎と透析 1987; 22: 751-76.(レベル 2)
- b. 東條静夫, 本田西男, 柴田昌雄, 成田光陽, 宮原正, 酒井紀, 加藤暎一, 木田寛, 折田義正, 石川兵衛, 原耕平, 田中恒男,

高崎浩. 慢性糸球体腎炎に対する AS-O5(Dilazep)の臨床評価. 腎と透析 1986 ; 20 : 289-313.(レベル 2)

- c. Walker RG, Yu SH, Owen JE, Kincaid-Smith P. The treatment of mesangial IgA nephropathy with cyclophosphamide, dipyridamole and warfarin : a two-year prospective trial. Clin Nephrol 1990 ; 34 : 103-7.(レベル 2)

2. Liu XJ, et al. Intern Med 2011 ; 50 : 2503-10.(レベル 1)
3. Chan MK, et al. Am J Kidney Dis 1987 ; 9 : 417-21.(レベル 2)
4. Lee GSL, et al. Nephrology 1997 ; 3 : 117-21.(レベル 2)
5. Camara S, et al. Nephron 1991 ; 58 : 13-6.(レベル 2)
6. Cheng IKP, et al. Nephrology 1998 ; 4 : 19-26.(レベル 2)

参考文献

1. Taji Y, et al. Clin Exp Nephrol 2006 ; 10 : 268-73.(レベル 3)

CQ 2 RA 系阻害薬は IgA 腎症に推奨されるか？

推奨グレード A RA 系阻害薬は、尿蛋白 1.0 g/日以上かつ CKD G1~G3b 区分の IgA 腎症の腎機能障害の進行を抑制するため、その使用を推奨する。

推奨グレード C1 RA 系阻害薬は、尿蛋白 0.5~1.0 g/日の IgA 腎症の尿蛋白を減少させる可能性があり、治療選択肢として検討してもよい。

背景・目的

RA 系抑制薬は、IgA 腎症を含む CKD のみならず、多くの CVD の治療薬として中心的な役割を果たしている。一方、ONTARGET 研究などにおいて、CVD の高リスク群に対する ACE 阻害薬 + ARB の併用投与が、それぞれの単独投与よりも予後を改善しない可能性が示唆されている。一方、CKD に対する RA 系阻害薬の腎機能障害の進行抑制効果は、介入開始前の尿蛋白が多いほど強いことが報告^{a)}されている。IgA 腎症においても RA 系阻害薬による腎機能障害の進行抑制効果は尿蛋白などに関連する可能性があり、その適応を慎重に考慮する必要がある。本稿では、IgA 腎症に対する RA 系阻害薬の腎保護効果を評価した RCT を検討することによって、IgA 腎症に対する RA 系阻害薬の有効性とその適応を検証した。

解析

1. RA 系阻害薬の腎機能障害の進行抑制効果と尿蛋白減少効果を評価したシステマティックレビュー

2 報のシステマティックレビューが IgA 腎症に対

する RA 系阻害薬の腎保護効果を評価していた。中国の研究グループによるシステマティックレビューは、11 研究 585 例の RCT を対象にして、RA 系阻害薬による腎機能障害の進行抑制効果と尿蛋白減少効果を報告していた¹⁾。対象となった研究によって腎機能低下の定義が異なっており、本研究の結果の解釈には注意が必要である。Cochrane Collaboration によるシステマティックレビューは、IgA 腎症に対する RA 系阻害薬の腎保護効果を検討した RCT を介入と対照とアウトカムによって細かく分類し、RA 系阻害薬の有効性を評価した。RA 系阻害薬群と非 RA 系阻害薬群を比較した研究において、非 RA 系阻害薬群と比較して、RA 系阻害薬群の血清 Cr の上昇の抑制、クレアチニンクリアランスの低下の抑制、尿蛋白の減少が認められた²⁾。いずれのシステマティックレビューも、IgA 腎症に対する RA 系阻害薬の有効性について議論しているが、個々の試験の患者背景については言及されておらず、RA 系阻害薬の適応に関する具体的な記載はなされていなかった。

2. RA 系阻害薬の腎機能障害の進行抑制効果と尿蛋白減少効果を評価した RCT

RA 系阻害薬の明らかな腎機能障害の進行抑制効

果を報告しているのは、追跡期間が最も長い Praga らによる RCT(6年間)³⁾と Woo らによる RCT(5年間)⁴⁾である。Praga による単施設 RCT は、主に尿蛋白 1~3 g/日、CKD G1~G2 区分の IgA 腎症に対するエナラプリルの腎機能障害の進行抑制効果を評価し、エナラプリルによる血清 Cr 1.5 倍化の発症率の抑制効果を認めた。Woo らによる RCT は、主に尿蛋白 1~3 g/日、血清 Cr 1~2 mg/dL(主に CKD G2~G3 区分に相当すると推定される)の IgA 腎症に対するエナラプリルあるいはロサルタンの腎機能障害の進行抑制効果を評価し、エナラプリルあるいはロサルタンによる末期腎不全の発症率の抑制効果を認めた。上記 2 試験よりも追跡期間が短い RCT^{5~10)}も、同様に尿蛋白 1 g/日以上、CKD G1~G3 区分の IgA 腎症を主な対象としており、多くの試験が RA 系阻害薬の尿蛋白減少効果を報告していた。

ACE 阻害薬 + ARB 併用投与と単独投与の短期間の腎保護効果の比較を目的とした RCT は、Horita ら¹¹⁾と Nakamura ら¹²⁾によって報告されていた。Horita らは、主に尿蛋白 0.5~1.0 g/日かつ CKD G1~G2 区分の IgA 腎症に対して、テモカプリル 1 mg + ロサルタン 12.5 mg, テモカプリル 1 mg, あるいはロサルタン 12.5 mg を 6 カ月間投与し、併用投与の尿蛋白減少効果を報告していた。Nakamura らは、主に尿蛋白 1.5~2.5 g/日かつ CKD G1~G2 区分の IgA 腎症に対して、テモカプリル 2 mg + オルメサルタン 10 mg, テモカプリル 2 mg, あるいはオルメサルタン 10 mg を 3 カ月間投与し、同様に併用投与の尿蛋白減少効果を報告していた。ただし、注意が必要なのは、国内承認最大用量は、テモカプリル 4 mg, ロサルタン 100 mg, オルメサルタン 40 mg であるため、上記の 2 試験は国内で承認されている最大用量の 25~50% の ACE 阻害薬あるいは ARB の併用効果を評価している点である。すなわち、二試験の観察された尿蛋白減少効果は、ACE 阻害薬と ARB のいずれかを最大用量まで増量することで得られた可能性がある。一方、Russo らによる非盲検無作為化クロスオーバー試験は、エナラプリル 20mg(国内承認最大用量 10mg) + ロサルタン 100mg, エナラプリル 20mg, ロサルタン 100mg の尿蛋白減少効果を評価し、高用量の ACE 阻害薬 +

ARB 併用投与群の尿蛋白減少効果が最も強かったことを報告している^{b)}。最大用量の ACE 阻害薬 + 最大用量の ARB によって RA 系を強力に抑制した場合、それぞれの薬剤の最大用量を投与した場合と比較して、より強力な腎機能障害の進行抑制効果が認められるかを検討した RCT はいまだ報告されておらず、今後評価する必要がある。

高血圧症を合併した IgA 腎症患者のみを研究対象とした Park らによる RCT⁷⁾を除けば、RA 系阻害薬の尿蛋白減少効果を報告している上記の試験は、いずれも正常血圧患者を含んでいる、あるいは含んでいる可能性が高い。そのなかでも Nakamura による RCT は、正常血圧の IgA 腎症患者のみを対象とし、トランドラプリルおよびカンデサルタンの尿蛋白減少効果を報告しているのが特徴的である⁹⁾。以上より、高血圧症を合併していない IgA 腎症に対する RA 系阻害薬は、保険適用外であるが、尿蛋白減少効果を有していると考えられる。

3. 推奨グレードの決定過程と今後の課題

主に尿蛋白 0.5~1.0 g/日の IgA 腎症に対する RA 系阻害薬の有効性を検討した RCT は、RA 系阻害薬の増量による尿蛋白減少効果の増強を報告したのみである。CKD 診療ガイドライン作成サブグループ委員会で討論した後、多数決によって尿蛋白 0.5~1.0 g/日の IgA 腎症に対する RA 系阻害薬の推奨グレードを C1 と判断した。今後、ACE 阻害薬(最大投与量) + ARB(最大投与量)の併用投与による強力な RA 系抑制の腎保護効果および尿蛋白 0.5~1.0 g/日の IgA 腎症に対する RA 系阻害薬の腎保護効果を検討する必要がある。

抗アルドステロン薬およびレニン阻害薬は、RA 系阻害薬と同様の効果が期待される薬剤であるが、IgA 腎症に対する効果はほとんど検証されておらず、今後両薬剤の有効性を検討する必要がある。

4. RA 系阻害薬投与時の注意点

RA 系阻害薬は妊婦または妊娠している可能性のある女性には禁忌であり、女性に投与する場合には注意が必要である。投与中に妊娠が判明した場合には、直ちに投与を中止しなければならない。

文献検索

検索はPubMed(キーワード: IgA nephropathy or immunoglobulin A nephropathy, randomized or meta-analysis, ACE or ACEI or ARB or RA 系阻害薬名称)で, 2011年7月までの期間で検索した.

参考にした二次資料

- a. Jafar, TH, Stark, PC, Schmid, CH, Landa, M, Maschio, G, Marcantoni, C, de Jong, PE, de Zeeuw, D, Shahinfar, S, Ruggenti, P, Remuzzi, G, Levey, AS : Proteinuria as a modifiable risk factor for the progression of non-diabetic renal disease. *Kidney Int* 2001 ; 60 : 1131-1140.
- b. Russo, D, Minutolo, R, Pisani, A, Esposito, R, Signoriello, G, Andreucci, M, Balletta, MM : Coadministration of losartan and enalapril exerts additive antiproteinuric effect in IgA nephropathy. *Am J Kidney Dis* 2001 ; 38 : 18-25.

参考文献

1. Cheng J, et al. *Int J Clin Pract* 2009 ; 63 : 880-8.(レベル1)

2. Reid S, et al. *Cochrane Database Syst Rev* 2011 ; 3 : CD003962.(レベル1)
3. Praga M, et al. *J Am Soc Nephrol* 2003 ; 14 : 1578-83.(レベル2)
4. Woo KT, et al. *Cell Mol Immunol* 2007 ; 4 : 227-32.(レベル2)
5. Ruggenti P, et al. *Am J Kidney Dis* 2000 ; 35 : 1155-65.(レベル2)
6. Woo KT, et al. *Kidney Int* 2000 ; 58 : 2485-91.(レベル2)
7. Park HC, et al. *Nephrol Dial Transplant* 2003 ; 18 : 1115-21.(レベル2)
8. Li PK, et al. *Am J Kidney Dis* 2006 ; 47 : 751-60.(レベル2)
9. Nakamura T, et al. *Am J Nephrol* 2000 ; 20 : 373-9.(レベル2)
10. Coppo R, et al. *J Am Soc Nephrol* 2007 ; 18 : 1880-8.(レベル2)
11. Horita Y, et al. *Hypertens Res* 2004 ; 27 : 963-70.(レベル2)
12. Nakamura T, et al. *Am J Hypertens* 2007 ; 20 : 1195-201.(レベル2)

CQ 3 副腎皮質ステロイド薬は IgA 腎症に推奨されるか？

推奨グレード B 尿蛋白 1.0 g/日以上かつ CKD G1~G2 区分の IgA 腎症の腎機能障害の進行を抑制するため、短期間高用量経口副腎皮質ステロイド薬療法(プレドニゾロン 0.8~1.0 mg/kg を約 2 カ月、その後漸減して約 6 カ月間投与)を、推奨する。

推奨グレード B 尿蛋白 1.0 g/日以上かつ CKD G1~G2 区分の IgA 腎症の腎機能障害の進行を抑制するため、ステロイドパルス療法(メチルプレドニゾロン 1 g 3 日間を隔月で 3 回+プレドニゾロン 0.5 mg/kg 隔日を 6 カ月間投与)を推奨する。

推奨グレード C1 副腎皮質ステロイド薬療法は、尿蛋白 1 g/日未満かつ CKD G1~G2 区分の IgA 腎症の尿蛋白を減少させる可能性があり、治療選択肢として検討してもよい。

背景・目的

1980 年代に IgA 腎症に対する副腎皮質ステロイド薬療法の有効性を示唆する研究報告がなされて以来、さまざまな投与量および投与期間の治療プロトコルの有効性を評価する小規模な RCT が複数報告され、複数のシステマティックレビューが副腎皮質ステロイド薬療法による IgA 腎症の腎機能予後の改善を報告しているが、いまだ副腎皮質ステロイド薬療法の適応に関するコンセンサスは形成されていない。2000 年以降に RA 系阻害薬が IgA 腎症の腎機能予後を改善することが報告された。副腎皮質ステロイド薬に加えて RA 系阻害薬が IgA 腎症の治療薬として中心的な役割を果たしている現在では、RA 系阻害薬の併用を考慮した副腎皮質ステロイド薬療法の適応を明確にする必要がある。そこで、IgA 腎症に対する副腎皮質ステロイド薬療法の腎機能障害の進行抑制効果と尿蛋白減少効果を評価した RCT を対象にして、副腎皮質ステロイド薬療法の有効性と適応を検討した。

解説

1. システマティックレビュー

副腎皮質ステロイド薬療法の腎機能障害の進行抑制効果、尿蛋白減少効果を検討したシステマティックレビューは 4 報存在したが^{1~4)}、そのうち 3 研究^{2~4)}は大きな問題を抱えており、その結果の解釈には注意が必要である。

Lv らは RCT 9 研究のメタ解析によって、副腎皮質ステロイド薬の血清 Cr 2 倍化と末期腎不全の発症抑制効果および尿蛋白減少効果を報告した¹⁾。大変興味深いのは、副腎皮質ステロイド薬の血清 Cr 2 倍化の発症抑制効果は、低用量長期間副腎皮質ステロイド薬群(プレドニゾロン未満 30 mg/日、投与期間 12 カ月超)よりも高用量短期間副腎皮質ステロイド薬投与群(プレドニゾロン 30 mg/日超あるいはステロイドパルス、投与期間以下 12 カ月)で強く認められた点である。

中国の研究グループのシステマティックレビュー 2 報^{2,3)}は、いずれも致命的な欠陥を抱える質の低い研究である。Zhou らは、RCT および後ろ向きコホート研究 15 研究 1,542 例を対象としたメタ解析を行っていたが、副腎皮質ステロイド薬群と非副腎皮質ステロイド薬群の背景因子の違いを考慮しておらず、評価に値しない²⁾。Cheng らは、RCT 7 研究 386 例のメタ解析を報告しているが、研究対象であった Katafuchi らの試験において副腎皮質ステロイド薬群と非副腎皮質ステロイド薬群の末期腎不全発症数が 43 例中 3 例と 47 例中 3 例であるにもかかわらず、そのハザード比が 0.26(95%CI: 0.11-0.60)と算出されているなどの多数の欠陥が認められ、内的妥当性が疑問視されるべき研究である³⁾。

Cochrane Library に発表された Samuels らのシステマティックレビューは、RCT 5 研究 264 例と非 RCT 1 研究 77 例を対象としていた⁴⁾。その結果に大きく寄与する 2 研究のうち 1 研究は、副腎皮質ステロイド薬群よりも非副腎皮質ステロイド薬群に介入

前腎機能が低下している症例が多く含まれている非 RCT であり、本研究における副腎皮質ステロイド薬療法の腎機能障害の進行抑制効果は過大評価されている可能性を否定できない。

2. 主に尿蛋白 1 g/日以上かつ CKD ステージ G1～2 の IgA 腎症を対象とした RCT

Lv らの中国の研究グループ⁵⁾と Manno らのイタリアの研究グループ⁶⁾は、尿蛋白 1 g/日以上かつ主に CKD ステージ G1～2 の IgA 腎症に対する短期間高用量経口副腎皮質ステロイド薬(プレドニゾン 0.8～1.0 mg/kg を約 2 カ月間、その後漸減し約 6 カ月間で投与中止)+ACE 阻害薬併用投与と ACE 阻害薬単独投与の腎機能予後を比較した RCT を報告している。いずれの試験も、予め計画された中間解析において併用投与群の腎機能予後(エンドポイントはそれぞれ血清 Cr の 1.5 倍化と 2 倍化)が良好であったため、試験が中止されたという事実は大変興味深い。

Pozzi らのイタリアの研究グループは、尿蛋白 1 g/日以上かつ主に CKD ステージ G1～2 の IgA 腎症に対するステロイドパルス療法の有効性を検討した唯一の RCT を報告している^{7,8)}。メチルプレドニゾン 1 g 3 日間を隔月で 3 回+プレドニゾン 0.5 mg/kg 隔日で 6 カ月間という治療プロトコールによって、血清 Cr の 1.5 倍化および 2 倍化の発症率が抑制された。本研究以外には IgA 腎症に対するステロイドパルス療法の有効性を検討した RCT は報告されていないため、本研究の妥当性はいまだ追試されていない。また、観察期間中に ACE 阻害薬が投与されている症例は約 50% であり、ACE 阻害薬併用下においてもステロイドパルス療法が腎保護効果を有するかは必ずしも明らかではない。

Lai らの香港の研究グループと Julian らの米国の研究グループは、ネフローゼ症候群を呈する IgA 腎症を含む RCT を報告しているが、検出力の不足が懸念される^{9,10)}。

Katafuchi ら¹¹⁾と Hogg ら¹²⁾による RCT は、それぞれ経口プレドニゾン 20 mg と経口プレドニゾン 30 mg/m²を 2 年間で漸減中止する治療プロトコールの腎保護効果を評価した。いずれも介入前の尿蛋白

の群間差が大きく、ランダム化が適切に行われていないため、その結果の解釈には注意が必要である。

以上より、尿蛋白 1 g/日以上 の IgA 腎症に対する高用量経口副腎皮質ステロイド薬療法(プレドニゾン 0.8～1.0 mg/kg を 6 カ月で漸減中止)は、RA 系阻害薬の併用下においても IgA 腎症の腎機能障害の進行を抑制することを、少なくとも 2 つの異なる試験が報告しており、現時点で最もエビデンスのレベルの高い治療法である。その一方、ステロイドパルス療法の腎機能障害の進行抑制効果はいまだ複数の試験で確認されていないため、今後ステロイドパルス療法の有効性を、特に RA 系阻害薬の併用下において再確認しなければならない。また、現時点では、高用量経口副腎皮質ステロイド薬療法とステロイドパルス療法の腎機能障害の進行抑制効果に違いがあるかは不明であり、その優劣を検証する必要がある。

3. 主に尿蛋白 1 g/日前後、CKD ステージ G1～2 の IgA 腎症に対する RCT

尿蛋白 1 g/日未満かつ CKD ステージ G1～2 の IgA 腎症を研究対象に含む RCT^{13,14)}では、明らかな副腎皮質ステロイド薬療法の腎機能障害の進行抑制効果は確認されていない。Koike の報告では介入前の血清 Cr の群間差が大きく、適切なランダム化が行われていないため、その結果の解釈には注意が必要である。Shoji らの報告では、主に尿蛋白 0.5～1.0 g/日の IgA 腎症に対する高用量経口ステロイド(プレドニゾン 0.8 mg/kg を 1 年間で漸減中止)の尿蛋白減少効果を含む腎保護効果を評価した RCT であるが、解析手法が適切ではなかった。対応のない t 検定を用いた群間比較を行えば $p < 0.01$ であり、プレドニゾンによる尿蛋白減少効果が確認されていたといえる。

4. 推奨グレードの決定過程と今後の課題

主に尿蛋白 0.5～1.0 g/日の IgA 腎症に対する副腎皮質ステロイド薬療法の腎機能障害の進行抑制効果は確認されておらず、一部の小規模な試験において尿蛋白減少効果が確認されているのみである。ガイドライン作成サブグループ委員会で討論した後、多数決によって推奨グレードを C1 と判断した。

今後、RA 系阻害薬併用時のステロイドパルス療法の腎機能障害の進行抑制効果を確認するのみならず、RA 系阻害薬併用下における高用量副腎皮質ステロイド薬療法とステロイドパルス療法の腎機能障害の進行抑制効果を比較しなければならない。さらに、わが国において IgA 腎症の治療法として注目されているステロイドパルス+口蓋扁桃摘出術の併用療法であるが、同併用療法と高用量経口副腎皮質ステロイド薬+口蓋扁桃摘出術併用療法の有効性を比較する必要もあるだろう。また、副腎皮質ステロイド薬療法の介入対象として、RCTによっていまだ十分に評価されていない尿蛋白 0.5~1.0 g/日の IgA 腎症に対する有効性を確認する必要もある。

文献検索

PubMed(キーワード: IgA nephropathy or immunoglobulin A nephropathy, steroid or glucocorticoid, meta-analysis or randomized)で、2011年7月までの期間で検索した。上記検索期間の範囲外である2012年に発表されたLvらのシステマティックレビュー(文献1)は、過去のシステマティックレ

ビューと比較して質が高く、臨床的重要性が高いと判断したため採用した。

参考にした二次資料

なし。

参考文献

1. Lv J. J Am Soc Nephrol 2012 ; 23 : 1108-16.(レベル 1)
2. Zhou YH, et al. PLoS One 2011 ; 6 : e18788.(レベル 4)
3. Cheng J. Am J Nephrol 2009 ; 30 : 315-22.(レベル 1)
4. Samuels JA, et al. Cochrane Database Syst Rev 2003 ; CD003965.(レベル 3)
5. Lv J, et al. Am J Kidney Dis 2009 ; 53 : 26-32.(レベル 2)
6. Manno C, et al. Nephrol Dial Transplant 2009 ; 24 : 3694-701.(レベル 2)
7. Pozzi C, et al. Lancet 1999 ; 353 : 883-7.(レベル 2)
8. Pozzi C, et al. J Am Soc Nephrol 2004 ; 15 : 157-63.(レベル 2)
9. Lai KN, et al. Clin Nephrol 1986 ; 26 : 174-80.(レベル 2)
10. Julian BA, et al. Contrib Nephrol 1993 ; 104 : 198-206.(レベル 2)
11. Katafuchi R, et al. Am J Kidney Dis 2003 ; 41 : 972-83.(レベル 2)
12. Hogg RJ. Clin J Am Soc Nephrol 2006 ; 1 : 467-74.(レベル 2)
13. Koike M, et al. Clin Exp Nephrol 2008 ; 12 : 250-5.(レベル 2)
14. Shoji T, et al. Am J Kidney Dis 2000 ; 35 : 194-201.(レベル 2)

CQ 4 口蓋扁桃摘出は IgA 腎症に推奨されるか？

推奨グレード C1 口蓋扁桃摘出術+ステロイドパルス併用療法は、IgA 腎症の腎機能障害の進行を抑制する可能性があり、治療選択肢として検討してもよい。(保険適用外)

背景・目的

2001年にHottaらによって口蓋扁桃摘出術+ステロイドパルス併用療法がIgA腎症の検尿異常を正常化するという後ろ向き観察研究の結果が報告されて以来、わが国において口蓋扁桃摘出術+ステロイドパルス療法が広く実施されている。しかしながら、その腎機能障害の進行抑制効果および適応に関してはいまだ明確なコンセンサスが形成されていない。本稿では、主に成人IgA腎症に対する口蓋扁桃摘出術+ステロイドパルス併用療法の腎機能障害の進行抑制効果と尿蛋白減少効果を検討した。

解説

1. 口蓋扁桃摘出術+ステロイドパルス併用療法の有効性を評価した研究

1) システマティックレビュー

中国の研究グループによるシステマティックレビューは、IgA腎症に対する口蓋扁桃摘出術の腎保護効果を検討していた¹⁾。主に後ろ向きコホート研究を研究対象にしていたが、RCTを対象としたメタ解析と全く同様の手法を用いて、介入群と非介入群の症例数とそれぞれのアウトカム発症数をそのままメタ解析していた。介入群と非介入群の背景因子の違いを全く考慮していない本研究は、交絡因子の調

整が明らかに不十分であり、本ガイドラインでは解析結果を採用しなかった。

2) RCT

成人 IgA 腎症を対象とした RCT の報告は見つけれなかった。

3) 非 RCT

Komatsu らは、IgA 腎症患者 55 例を対象として、口蓋扁桃摘出術＋ステロイドパルス併用療法とステロイドパルス療法単独療法の腎保護効果を比較した非 RCT を報告している²⁾。平均 4.5 ± 1.8 年の観察期間中において、介入群の検尿異常の正常化率が高いことを報告していた。血清 Cr の倍化は 1 例しか観察されておらず、腎予後改善効果は評価不能であった。

4) コホート研究

尿蛋白 0.5 g/日 以上³⁾、尿蛋白 0.5 g/日 以下⁴⁾、血清 Cr 1.5 mg/dL 以上⁵⁾ の IgA 腎症患者 329 例、388 例、70 例を対象とした単施設後ろ向きコホート研究は、口蓋扁桃摘出術＋ステロイドパルス併用療法が検尿異常の正常化^{3,4)} および末期腎不全への進展抑制⁵⁾ の予測因子であることを報告した。対照となる治療群との症例数の偏りが大きいため、口蓋扁桃摘出術＋ステロイドパルス併用療法とステロイドパルス療法の腎保護効果が直接比較されておらず、ステロイドパルス療法に対する口蓋扁桃摘出術＋ステロイドパルス療法の優位性は明確ではなかった。

2. 口蓋扁桃摘出術の有効性を評価した研究(コホート研究のみ)

IgA 腎症に対する口蓋扁桃摘出術単独の腎保護効果を検討した RCT の報告は見つけられなかった。

後ろ向きコホート研究 3 報が口蓋扁桃摘出術の腎保護効果を報告していた。日本人 IgA 腎症 118 例を対象にした観察期間 16 ± 6 年の後ろ向きコホート研究では、口蓋扁桃摘出術群 48 例と非口蓋扁桃摘出術群 70 例において 5 例 (10.4%) と 18 例 (25.7%) の末期腎不全が観察され、口蓋扁桃摘出術が副腎皮質ステロイド薬療法とは独立した末期腎不全の発症予測因子として同定された⁶⁾。同様に、日本人 200 例を対象とした後ろ向きコホート研究において、口蓋扁桃摘出術は、ステロイドパルス療法とは独立して、

eGFR の 30% 以上の低下を予測することが報告されている⁷⁾。中国人 IgA 腎症患者 112 例を対象にした観察期間 11 ± 4 年の後ろ向きコホート研究では、口蓋扁桃摘出術と検尿異常の正常化および末期腎不全の発症の関連性は認められなかった⁸⁾。観察期間は長期間であるものの、観察期間 4 年以上⁶⁾ および 5 年以上⁸⁾ の症例のみを対象としているため対象症例数が少なく、また処方バイアスなどの交絡因子の調整が不十分であり⁶⁻⁸⁾、口蓋扁桃摘出術が単独で腎保護効果を有するかは明らかではない。

3. 推奨グレードの決定と今後の課題

IgA 腎症に対する口蓋扁桃摘出術＋ステロイドパルス併用療法は、ステロイドパルス単独療法と比較して、尿蛋白減少効果が強いことが少数の非 RCT とコホート研究によって報告されており、治療法の選択肢として検討してよい。しかしながら、現時点でステロイドパルス療法および RA 系阻害薬よりも積極的に推奨されるべき治療法であるとは言えない。ガイドライン作成サブグループ委員会で議論した後、多数決によって推奨グレード C1 と判断した。

今後、口蓋扁桃摘出術＋ステロイドパルス併用療法とステロイドパルス単独療法の尿蛋白減少効果および腎機能障害の進行抑制効果を検討する必要がある。さらに、現時点では IgA 腎症に対する副腎皮質ステロイド薬療法として、短期間高用量経口副腎皮質ステロイド薬のエビデンスレベルがステロイドパルス単独療法よりもやや高いことを考慮すると (CQ3 参照)、(1)口蓋扁桃摘出術＋ステロイドパルス併用療法、(2)口蓋扁桃摘出術＋短期間高用量経口副腎皮質ステロイド薬併用療法、(3)ステロイドパルス単独療法、(4)短期間高用量経口副腎皮質ステロイド薬単独療法の有効性を比較検討する必要がある。また、口蓋扁桃摘出術が副腎皮質ステロイド薬とは独立した腎機能障害の進行予測であることが報告されていることから、口蓋扁桃摘出術そのものの腎機能障害の進行抑制効果を検討する必要もある。

文献検索

PubMed(キーワード: IgA nephropathy or immunoglobulin A nephropathy, tonsillectomy)で

2011年7月までの期間で検索した。参考文献7は、検索対象期間外ではあるが、口蓋扁桃摘出術が他の臨床因子とは独立した腎機能予後の予測因子であることを初めて報告した研究であり、臨床的重要性が高いと判断し採用した。

■ 参考にした二次資料

なし。

■ 参考文献

1. Wang Y, et al. Nephrol Dial Transplant 2011 ; 26 : 1923-31.(レベル 1)
2. Komatsu H, et al. Clin J Am Soc Nephrol 2008 ; 3 : 1301-7.(レベル 3)
3. Hotta O, et al. Am J Kidney Dis 2001 ; 38 : 736-43.(レベル 4)
4. Kawaguchi T, et al. Nephrology 2010 ; 15 : 116-23.(レベル 4)
5. Sato M, et al. Nephron Clin Pract 2003 ; 93 : c137-45.(レベル 4)
6. Xie Y, et al. Kidney Int 2003 ; 63 : 1861-7.(レベル 4)
7. Maeda I, et al. Nephrol Dial Transplant 2012 ; 27 : 2806-13.(レベル 4)
8. Chen Y, et al. Am J Nephrol 2007 27 : 170-5.(レベル 4)

CQ 5 免疫抑制薬は IgA 腎症に推奨されるか？

推奨グレード C1 シクロホスファミド、アザチオプリン、シクロスポリン、ミコフェノール酸モフェチル、ミゾリビンは、IgA 腎症の腎予後を改善する可能性があり、治療選択肢として検討してもよい。(保険適用外)

背景・目的

現在 IgA 腎症の治療において中心的な役割を果たしている副腎皮質ステロイド薬による免疫抑制療法に、さらに免疫抑制薬を追加することによって、IgA 腎症の腎機能予後を改善できる可能性がある。また、副作用などによって副腎皮質ステロイド薬が投与不可能な IgA 腎症患者に対する免疫抑制療法として、免疫抑制薬が治療選択肢となりうる可能性がある。本稿では、主に成人の IgA 腎症患者におけるシクロホスファミド、アザチオプリン、シクロスポリン、ミコフェノール酸モフェチル、ミゾリビンの腎保護効果を評価した RCT を解説する。

解説

1. シクロホスファミドとアザチオプリンの有効性を検討した RCT

Walker らによる単施設 RCT は、シクロホスファミド(1~2 mg/kg 6 カ月間) + ジピリダモール + ワルファリン併用投与の IgA 腎症に対する有効性を評価した¹⁾。約 2 年間の追跡期間終了時の尿蛋白が介入群で少ない傾向が認められたが(1.15 ± 1.55 vs. 1.89 ± 2.34 g/日)、統計学的に有意な差ではなかった。

Ballardie らによる単施設 RCT は、進行性 IgA 腎症(血清 Cr の年間上昇率 15% 以上)に対するプレドニゾロン(初期投与量 40 mg) + シクロホスファミド(第 1~3 カ月 1.5 mg/kg) + アザチオプリン(第 4 カ月~1.5 mg/kg)併用療法の腎機能障害の進行抑制効果を評価し、併用療法群の末期腎不全発症率の著しい低下を報告している(累積 5 年末期腎不全発症率 28% vs. 95%)²⁾。プレドニゾロン + シクロホスファミド + アザチオプリン併用療法の有効性を示した研究報告ではあるが、プレドニン単独療法よりも併用療法が末期腎不全の発症率を抑制するかは明らかではないなど、多くの問題を抱えている研究報告である。

Pozzi らによる多施設 RCT は³⁾、CKD ステージ 2~3 かつ尿蛋白 1~3 g/日の IgA 腎症を対象として、ステロイドパルス療法 + アザチオプリン(1.5 mg/kg)併用療法群(106 例)とステロイドパルス療法群(101 例)の腎機能障害の進行率と尿蛋白の減少率を比較した。両群の血清 Cr の 1.5 倍化率と尿蛋白減少率はほぼ同等であったが、白血球減少や肝障害などの副作用の発症率が併用療法群で高く、併用療法群の有用性は示されなかった。

Harmankaya らによる非 RCT は、明らかに腎機能予後良好である尿蛋白 0.1 g/日以下の IgA 腎症に

対するアザチオプリン(100 mg) + プレドニゾロン(初期投与量 40 mg)の腎機能障害の進行抑制効果を検討した⁴⁾。観察期間は中央値約5年であり、介入群(21例)と非介入群(20例)の血清Crに差は認められなかったが、その臨床的意義の評価は困難である。

2. シクロスポリンの有効性を評価した RCT

Laiらによる単施設RCTは、プラセボ(10例)に対するシクロスポリン(5 mg/kg 12週間, 9例)の腎保護効果を比較した⁵⁾。第12週時にシクロスポリン群の尿蛋白の減少傾向が観察されていたが(1.25±1.39 vs. 2.33±1.04 g/日)、統計学的に有意な差ではなかった。本研究は、対象症例数が少ないため、検出力が低かった可能性がある。

3. ミコフェノール酸モフェチルの有効性を評価した RCT

Frischら⁶⁾、Tangら⁷⁾、Maesら⁸⁾によるRCTは、尿蛋白 \geq 1 g/日のIgA腎症に対するミコフェノール酸モフェチルの腎保護効果を検討した小規模な試験である(32~40例)。Tangらの報告では認められた尿蛋白減少効果は、Frischらの報告とMaesらの報告では確認されておらず、現時点では一定の結論を引き出すのは困難である。

Xuらによるシステマティックレビューは、上記の3研究を含む小規模なRCT 4研究168例を対象としたメタ解析を行ったが、ミコフェノール酸モフェチルによる明らかな尿蛋白減少効果、血清Cr 1.5倍化、および末期腎不全の発症抑制効果は認められなかった⁹⁾。

4. ミゾリビンの有効性を評価した RCT

Xieらによる多施設RCTは、ミゾリビン+ロサルタン併用療法(34例)、ミゾリビン単独療法(35例)、ロサルタン単独療法(30例)の腎保護効果を比較した試験である¹⁰⁾。併用療法群の1年後の尿蛋白量はロサルタン群よりも有意に少なく(0.43±0.25 vs. 0.68±0.56 g/日, $p<0.01$)、ARB投与下におけるミゾリビンの尿蛋白減少効果が報告されている。

5. 推奨グレードの決定過程と今後の課題

IgA腎症に対するシクロホスファミド、アザチオプリン、シクロスポリン、ミコフェノール酸モフェチル、ミゾリビンの腎保護効果を検討したRCTはわずかであり、検出力が不足している小規模な試験でほとんどであった。したがって、現時点で一定の結論を導き出すことは困難であるが、尿蛋白減少効果や腎機能障害の進行抑制効果を示唆する結果が報告されているため、ガイドライン作成サブグループ委員会で討論した後に多数決によっていずれの薬剤の推奨グレードもC1と判断した。ただし、副腎皮質ステロイド薬療法に併用したアザチオプリンは副作用の発症率を増加させる可能性があるため³⁾、その適応は慎重に検討すべきである。今後、綿密に計画されたRCTによって、それぞれの免疫抑制薬の腎保護効果を評価するのみならず、副作用の発症率も考慮した有用性を評価すべきである。

文献検索

PubMed(キーワード: IgA nephropathy or immunoglobulin A nephropathy, randomized or meta-analysis, cyclophosphamide or azathioprine or ciclosporin or mycophenolate or mizoribine)で、2011年7月までの期間で検索した。

参考にした二次資料

なし。

参考文献

1. Walker RG, et al. Clin Nephrol 1990 ; 34 : 103-7.(レベル 2)
2. Ballardie FW, et al. J Am Soc Nephrol 2002 ; 13 : 142-8.(レベル 2)
3. Pozzi C, et al. J Am Soc Nephrol 2010 ; 21 : 1783-90.(レベル 2)
4. Harmanakaya O, et al. Int Urol Nephrol 2002 ; 33 : 167-71.(レベル 2)
5. Lai KN, et al. BMJ 1987 ; 295 : 1165-8.(レベル 2)
6. Frisch G, et al. Nephrol Dial Transplant 2005 ; 20 : 2139-45.(レベル 2)
7. Tang S, et al. Kidney Int 2005 ; 68 : 802-12.(レベル 2)
8. Maes BD, et al. Kidney Int 2004 ; 65 : 1842-9.(レベル 2)
9. Xu G, et al. Am J Nephrol 2009 ; 29 : 362-7.(レベル 1)
10. Xie Y, et al. Am J Med Sci 2011 ; 341 : 367-72.(レベル 2)