

前文

本ガイドラインでは、かかりつけ医や非専門医向けに、特に腎臓専門医・専門医療機関との連携が困難な地域の医師に対し、診療を支援するためのガイドラインであることを目指して改訂した。厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等政策研究事業「難治性腎疾患に関する調査研究」において取り上げられてきた指定難病4疾患に関しては、専門医向けに、エビデンスに基づく診療ガイドラインが発刊されていることより、本章では、非専門医に向けて要点を絞って概説した。

IgA腎症ワーキンググループでは、かかりつけ医よりしばしば受ける質問を重要視し、別項として17-1-1「IgA腎症の自然経過と予後」、17-1-2「IgA腎症の予後に関連する判定指標」、17-1-3「IgA腎症の治療」について取り上げることにした。「エビデンスに基づくIgA腎症診療ガイドライン2020」^aでまとめられた内容以後に報告された重要な知見については、ステートメントとして提示している。

本章では概説していないIgA腎症の疾患概念、病因、病態、診断、などについては必要に応じて「エビデンスに基づくIgA腎症診療ガイドライン2020」^aを参照していただきたい。またIgA腎症は指定難病であり、その申請も含めて腎臓専門医・専門医療機関へ紹介していただきたい。

参考文献

- a. 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)難治性腎障害に関する調査研究班編. エビデンスに基づくIgA腎症診療ガイドライン2020, 東京医学社, 2020. https://jsn.or.jp/academicinfo/report/evidence_IgA_guideline2020.pdf 2022.10.6 アクセス

1

2

3

4

5

6

7

8

9

10

11

12

13

14

15

16

17

【解説要旨】 IgA腎症の発症率は10万人当たり2.5人/年と報告されているが、日本における発症率は各国と比較して高い可能性がある。腎予後に関しては多くの研究で、10年間の腎生存率は81～87%の間に収まっている。

【解説】

1. 発症率、有病患者数

IgA腎症は腎生検によって確定診断され、わが国における腎生検症例の約1/3がIgA腎症と診断されている¹。IgA腎症の発症率、有病率は地域によって異なる²。これは国や地域における一般市民に対する健康管理方針や、腎生検の適応に対する考え方、疾患感受性遺伝子多型をはじめとした遺伝学的バックグラウンドなどに影響を受けるためと考えられる。わが国における2010年度のIgA腎症の発症率は10万人当たり3.9～4.5人/年と推定されている³。各国から報告された40研究をまとめたSRでは、成人における本疾患の発症率は10万人当たり2.5人/年と報告されており⁴、日本における発症率は各国と比較して高い可能性がある。2007年より開始されたわが国の腎生検レジストリー(J-RBR)には2012年までの5年間で5,679例のIgA腎症が登録されており、発症年齢のピークは30～39歳にあるものの、10代から50代まで比較的均等に分布しており⁵比較的若年に分布している。

2. 経過、腎予後

2004年に自然経過に関するSRが報告された⁶。多くの研究で10年間の腎生存率は81～87%の間に収まっている。北米からの4つの研究では10年腎生存率57～78%であった。これは腎機能低下症例や、高血圧合併症例、尿蛋白量が多い症例が多く含まれていた影響と推測されている⁶。わが国では、1974～2015年に診断されたIgA腎症患者871名を評価した後ろ向き研究では、腎生存率10年87.5%、20年72.6%と報告されている⁷。IgA腎症は多彩な臨床経過・予後をたどり「疾患活動性」は症例により異なり、

副腎皮質ステロイド薬、免疫抑制薬⁸、RA系阻害薬⁹などの治療により腎予後が改善する可能性がある。また、わが国では扁桃摘出¹⁰治療の有効性も報告されている。腎予後に影響する因子として、蛋白尿¹¹、¹²、血圧¹²、腎機能¹³、腎組織学的障害度^{14,15}などが指摘されている。しかし、確定診断や治療開始の時期、選択した治療は施設によりさまざまであり、予後因子の解釈にはこの点を考慮する必要がある。

参考文献

- a. 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)難治性腎障害に関する調査研究班編。エビデンスに基づくIgA腎症診療ガイドライン2020, 東京医学社, 2020. https://jsn.or.jp/academicinfo/report/evidence_IgA_guideline2020.pdf 2022.3.1アクセス

引用文献

1. Sugiyama H, et al. Clin Exp Nephrol 2013 ; 17 : 155-73.
2. Schena FP, et al. Semin Nephrol 2018 ; 38 : 435-42.
3. 渡辺 毅, 他. 厚生労働省科学研究費補助金(難治性疾患克服研究事業)分担研究報告書 疫学・疾患登録分科会「全国疫学アンケート調査とDPC データベースの対象疾患患者数調査への応用」2011 ; 53-62.
4. McGrogan A, et al. Nephrol Dial Transplant 2011 ; 26 : 414-30.
5. Komatsu H, et al. Clin Exp Nephrol 2016 ; 20 : 552-60.
6. D'Amico G. Semin Nephrol 2004 ; 24 : 179-96.
7. Moriyama T, et al. Sci Rep 2020 ; 10 : 11151.
8. Pozzi C et al. J Am Soc Nephrol 2004 ; 15 : 157-63.
9. Praga M, et al. J Am Soc Nephrol 2003 ; 14 : 1578-83.
10. Hirano K, et al. JAMA Netw Open 2019 ; 2 : e194772.
11. Reich HN, et al. J Am Soc Nephrol 2007 ; 18 : 3177-83.
12. Berthouix F, et al. J Am Soc Nephrol 2011 ; 22 : 752-61.
13. Goto M, et al. Nephrol Dial Transplant 2009 ; 24 : 3068-74.
14. Trimarchi H, et al. Kidney Int 2017 ; 91 : 1014-21.
15. Okonogi H, et al. Clin Exp Nephrol 2019 ; 23 : 16-25.

17-1-2

IgA 腎症の予後に関連する判定指標

【解説要旨】 IgA 腎症の重要な予後判定指標は、臨床所見においては蛋白尿と腎機能の程度であり、臨床的重症度分類(C-Grade)で定義される。また、腎病理組織所見においては、半月体病変や糸球体硬化病変であり、それらの病変率による組織学的重症度分類(H-Grade)も加味して判定される、国際的にはOxford分類(MEST-C score)やInternational Risk-Prediction Toolがあり、これらも予後判定に有用である。IgA 腎症の病態のステージや疾患活動性を画一的な指標で判断することは難しいが、現時点で臨床的、病理学的に利用されている項目に関して概説する。

【解説】

1. 臨床的指標

IgA 腎症の病態・疾患活動性に影響を及ぼす臨床因子としては、蛋白尿・血尿、血圧、腎機能があげられる。特に尿蛋白量、腎機能と予後の関連は重要であり¹、わが国で展開された「IgA 腎症の腎病理所見と予後の関連に関する後ろ向き多施設共同研究」をもとに報告された「IgA 腎症診療指針—第3版」も使用されている²。この診療指針では透析導入のオッズ比の研究結果をもとに尿蛋白量と腎機能の程度により臨床的重症度分類(C-Grade)を定義している(表1)²。また、尿蛋白量は診断時も重要であるが、診断経過中の1年目や平均の尿蛋白量はより透析導入のリスクと強く相関する^{3~5}。腎機能は「病態におけるステージ」を示唆し、腎機能障害が進行するほど注意深い経過観察が重要である²。血尿に関しては予後との検討報告はまだ少ないが、蛋白尿も踏まえ血尿の寛解は「疾患活動性」を検討するうえで臨床的に活用できる可能性があり、今後も検討が必要で

ある。また、不十分な血圧管理も予後不良因子である。

2. 病理学的指標

IgA 腎症の重症度評価と予後評価は腎病理組織所見をもとに行われる。「IgA 腎症診療指針—第3版」では、組織学的重症度分類(H-Grade)が報告された^{2,6}。腎予後と関連する病変は、急性病変では細胞性/線維細胞性半月体、慢性病変では全節性糸球体硬化、分節性糸球体硬化、線維性半月体の5病変と定められ、5病変のいずれかをもつ糸球体が採取総糸球体数に占める割合(%)により、H-Gradeは4段階に分類されている(表2)²。重症度が増すにつれて透析導

表1 臨床的重症度分類(C-Grade)

臨床的重症度	尿蛋白(g/日)	eGFR(mL/分/1.73 m ²)
C-Grade I	<0.5	—
C-Grade II	0.5≤	60≤
C-Grade III		<60

(文献2)

表2 組織学的重症度分類(H-Grade)

組織学的重症度	腎予後と関連する病変*を有する糸球体/総糸球体数	急性病変のみ	急性病変+慢性病変	慢性病変のみ
H-Grade I	0 ~ 24.9%	A	A/C	C
H-Grade II	25 ~ 49.9%	A	A/C	C
H-Grade III	50 ~ 74.9%	A	A/C	C
H-Grade IV	75%以上	A	A/C	C

*急性病変(A)：細胞性半月体(係蹄壊死を含む)、線維細胞性半月体

慢性病変(C)：全節性硬化、分節性硬化、線維性半月体

(文献2)

入リスクが上がる **IgA腎症診療ガイドライン2020 p.39, 40**。わが国でのみ行われた検証研究でも同様の結果が得られた^{7,8}。また、H-Gradeでは病変の活動性が治療方針にもかかわってくるため、急性病変のみ(A)、急性病変と慢性病変(A/C)、慢性病変のみ(C)を付記する(表2)²。

国際的な組織学的分類としてOxford分類(MEST score)が報告され^{9,10}、腎予後と関連する病変として、メサンギウム細胞増多(M)、分節性糸球体硬化(S)、尿管萎縮/間質線維化(T)が定められ、副腎皮質ステロイド薬などの免疫抑制療法に反応良好で、潜在的に腎予後と関連する病変として管内細胞増多(E)が定められた。その後、半月体病変の予後への影響について再検証され¹¹、細胞性または線維細胞性半月体(C)が追加され、Oxford分類は(MEST-C score)へと改定されている **IgA腎症診療ガイドライン2020 p.38**¹²。

3. 腎予後判定

「IgA腎症診療指針—第3版」では、H-GradeあるいはC-Gradeのみの予後判定の限界を補完する目的で、これら2つのGradeを併せて、透析導入リスクを4群に層別化し提示している¹(表3)²。

国際的な予後の判定としてInternational Risk-

Prediction Toolが報告され¹³、Webサイト(International IgAN Prediction Tool-Adults| QxMD)にて、腎生検時のeGFR、血圧、尿蛋白量、年齢、人種、RA系阻害薬・免疫抑制薬投与の有無、MEST scoreを入力すると最長80カ月以内の腎機能の半減または**末期腎不全**に至るリスクが計算可能である。

4. 今後の展望

慢性の経過をたどるIgA腎症においては、「IgA腎症診療指針—第3版」²(C-GradeとH-Grade)、Oxford分類やInternational IgAN Prediction Toolと腎予後との検討、その他の臨床因子と腎予後の検討のほか、経過中の寛解や再燃などの評価、追加治療の適応など多くの検証事項がある。現在、その1つとして全国規模でIgA腎症の腎病理所見と予後の関連に関する前向き多施設共同研究が展開されている。これらの結果をもとに、**今後の「IgA腎症診療指針」**がさらに質の高い指針になることが期待される。

参考文献

- a. 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)難治性腎障害に関する調査研究班編. エビデンスに基づくIgA腎症診療ガイドライン2020, 東京医学社, 2020. https://jsn.or.jp/academicinfo/report/evidence_IgA_guideline2020.pdf

表3 IgA腎症患者の透析導入リスクの層別化

組織学的重症度 臨床的重症度	H-Grade I	H-Grade II	H-Grade III + IV
C-Grade I	低リスク	中等リスク	高リスク
C-Grade II	中等リスク	中等リスク	高リスク
C-Grade III	高リスク	高リスク	超高リスク

低リスク群：透析療法に至るリスクが少ないもの^{注1}

中等リスク群：透析療法に至るリスクが中程度あるもの^{注2}

高リスク群：透析療法に至るリスクが高いもの^{注3}

超高リスク群：5年以内に透析療法に至るリスクが高いもの^{注4}

(ただし、経過中に他のリスク群に移行することがある)

後ろ向き多施設共同研究からみた参考データ

注1：72例中1例(1.4%)のみが生検後18.6年で透析に移行

注2：115例中13例(11.3%)が生検後3.7～19.3(平均11.5)年で透析に移行

注3：49例中12例(24.5%)が生検後2.8～19.6(平均8.9)年で透析に移行

注4：34例中22例(64.7%)が生検後0.7～13.1(平均5.1)年で、また14例(41.2%)が5年以内に透析に移行

(文献2)

2022.10.6 アクセス

引用文献

1. Okonogi H, et al. Clin Exp Nephrol 2019 ; 23 : 16-25.
2. 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業 進行性腎障害に関する調査研究班報告IgA腎症分科会. IgA腎症診療指針—第3版. 日腎会誌2011 ; 53 : 123-35.
3. Donadio JV, et al. Nephrol Dial Transplant 2002 ; 17 : 1197-203.
4. Reich HN, et al. J Am Soc Nephrol 2007 ; 18 : 3177-83.
5. Berthoux F, et al. J Am Soc Nephrol 2011 ; 22 : 752-61.
6. Kawamura T, et al. J Nephrol 2013 ; 26 : 350-7.
7. Sato R, et al. Clin Exp Nephrol 2015 ; 19 : 411-8.
8. Kaihan AB, et al. Clin Exp Nephrol 2017 ; 21 : 986-94.
9. Working Group of the International IgA Nephropathy Net-work and the Renal Pathology Society. Kidney Int 2009 ; 76 : 534-45.
10. Working Group of the International IgA Nephropathy Net-work and the Renal Pathology Society. Kidney Int 2009 ; 76 : 546-56.
11. Haas M, et al. J Am Soc Nephrol 2017 ; 28 : 691-701.
12. Trimarchi H, et al. Kidney Int 2017 ; 91 : 1014-21.
13. Barbour SJ, et al. JAMA Intern Med 2019 ; 179 : 942-52.

* * *

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17

17.1.3 IgA 腎症の治療

【解説要旨】 わが国での成人 IgA 腎症に対するおもな治療介入は、RA 系阻害薬、副腎皮質ステロイド薬、免疫抑制薬、口蓋扁桃摘出術（＋ステロイドパルス療法）、n-3 系脂肪酸（魚油）、抗血小板薬であり、CKD に対する一般治療として血圧管理、減塩、脂質管理、禁煙指導なども行う。しかし、RA 系阻害薬と副腎皮質ステロイド薬を除いては、エビデンスの検証対象となる比較研究が不足しているため、「エビデンスに基づく IgA 腎症診療ガイドライン 2020」において、治療の clinical question (CQ) については RA 系阻害薬と副腎皮質ステロイド薬が対象とされている^a。

【解説】

1. 成人 IgA 腎症の腎機能障害の進行抑制を目的とした治療の概要

成人 IgA 腎症の治療アルゴリズムでは^a、治療介入の適応として eGFR 30 mL/分/1.73 m² 以上かつ尿蛋白量 0.5 g/日以上 の成人 IgA 腎症に対して、腎機能障害の進行抑制を目的に、組織学的重症度や血尿の程度、血圧、年齢を考慮したうえで、RA 系阻害薬や副腎皮質ステロイド薬の投与を検討する。ただし、尿蛋白量と eGFR のカットオフ値については、IgA 腎症治療に関する RCT における対象患者の特性のみならず、わが国での診療の実情を踏まえて、旧版の本ガイドライン（2014, 2017 年版）と「IgA 腎症診療指針—第 3 版」の内容とも整合するように配慮した。そのほか、尿蛋白量と腎機能を中心に、腎病理組織所見や年齢、血圧、血尿の程度なども含めて総合的に判断するが、同時に治療に伴う副作用の発現にも十分な配慮が必要である。

主な治療法^a

①「CQ1：RA 系阻害薬は IgA 腎症に推奨されるか？」
推奨と提案：推奨グレード 1B

ACE 阻害薬または ARB は、IgA 腎症の末期腎不全への進展抑制、腎機能障害の進行抑制ならびに尿蛋白の減少効果を有するため、使用するよう推奨する。

②「CQ2：副腎皮質ステロイド薬は IgA 腎症に推奨されるか？」

推奨と提案：推奨グレード 1B

副腎皮質ステロイド薬は、尿蛋白 1 g/日以上かつ

CKD ステージ G1, 2 の IgA 腎症における腎機能障害の進行抑制ならびに尿蛋白の減少効果を有するため、使用するよう推奨する。

③口蓋扁桃摘出術；単独療法とステロイドパルス併用療法

口蓋扁桃摘出術（扁桃摘）は、単独療法において CKD ステージ G1, 2 で尿蛋白が 1 g/日前後までの IgA 腎症患者では臨床的寛解を含めた尿所見の改善効果は期待されるが、腎機能低下の抑制効果については研究結果が一定せず不明である。一方、扁桃摘とステロイドパルス併用療法（扁桃摘パルス療法）の臨床的寛解を含めた尿所見の改善効果は、わが国からの RCT、非 RCT、複数の観察研究から CKD ステージ G1, 2 で尿蛋白が 1 g/日を超える場合でも期待できる^{1,2}。ただし、治療前の尿蛋白量と臨床的寛解率には関連性が示唆されるため、今後は、病理組織学的評価を含めた病期・病勢評価に基づく適応症例の選択について、より詳細な検討が必要である。扁桃摘パルス療法の腎機能低下の抑制効果については、現時点で検証可能な研究が少ない。わが国から平均 5.8 年間追跡した全国多施設コホート研究結果が 2019 年に報告され、扁桃摘の有無で評価された。比較対象の両群に副腎皮質ステロイド薬や RA 阻害薬治療が含まれる研究で傾向スコア解析を用いて評価された。扁桃摘群（252 例）は非扁桃摘群よりも血清 Cr 値の 1.5 倍化あるいは末期腎不全への進展を有意に抑制したことが示された³。

KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the

Management of Glomerular Diseaseでは、Caucasianに対して、扁桃摘は引き続き推奨されないとしているものの、「日本のコホート研究で扁桃摘単独もしくは扁桃摘パルス療法の臨床的改善効果を示す報告が多数ある」と初めて追加記載された^b。

2. 副腎皮質ステロイド薬および免疫抑制薬の副作用とその対策

近年のRCTでは、IgA腎症患者に対する副腎皮質ステロイド薬により、感染症、糖尿病発症などの頻度が上昇することが報告されている⁴。副腎皮質ステロイド薬開始時に各副作用発現リスク因子の把握と事前対策が必須である。

高用量経口メチルプレドニゾロン(0.6~0.8 mg/kg/日、最大投与量48 mg/日)の有効性と安全性を評価したTESTING studyでは⁵、重篤な感染症の過剰発生が認められたため中止となったが、経口メチルプレドニゾロン低用量0.4 mg/kg/日(最大投与量32 mg/日、最小投与量24 mg/日)にプロトコルを修正したTESTING Low Dose Studyとして再開され、2022年5月にその結果が報告された⁶。平均追跡期間4.2年において、主要複合エンドポイント(eGFR 40%低下、末期腎不全、腎死)はプラセボ群と比較して有意に減少し(HR 0.53, 95%CI 0.39~0.72)、低用量でも有効性が確認された。問題となっていた重篤な有害事象の発現は低用量群でもプラセボ群と比較して頻度は多かったが(6例[5.0%]vs. 3例[2.5%])、高用量群(22例[16.2%]vs. 4例[3.2%])より頻度は低く、低用量投与により有害事象を抑制できる可能性を示唆している。

一方、免疫抑制薬では、治療の有効性がはっきりしない点も多く、治療適応を慎重に決定する必要がある。

3. 食事(食塩摂取制限/たんぱく質摂取制限)、生活(肥満対策/運動制限/禁煙/飲酒)

IgA腎症患者のみを対象とした食事療法(食塩摂取制限、たんぱく質摂取制限)、生活習慣の是正(肥満対策、運動制限、禁煙、飲酒制限)の有効性を示す直接的なエビデンスは乏しい。食事、生活に関する

介入は、本ガイドラインにおけるCKD患者の管理を参照されたい。

4. 今後の展望

新たにCKDに対する治療薬として適応承認(eGFR 25~75 mL/分/1.73 m²)となったSGLT2阻害薬は、今後IgA腎症に対する治療選択の1つとなり得る可能性がある。DAPA-CKD試験7に登録されたIgA腎症患者270例のサブグループ解析では⁸、主要複合エンドポイント(eGFR 50%以上低下/末期腎不全/心血管死/腎死)のHRは0.29(95%CI 0.12~0.73, P=0.005)、複合腎エンドポイント(eGFR 50%以上低下/末期腎不全/腎死)のHRでも0.24(95%CI 0.09~0.65, P=0.002)と有意な低下を認めた。また、IgA腎症に対する分子標的薬を含めたいくつかの国際共同試験が進んでいるため、IgA腎症の治療選択が広がっていくことが期待される。

参考文献

- 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)難治性腎障害に関する調査研究班編。エビデンスに基づくIgA腎症診療ガイドライン2020。東京医学社、2020。https://jsn.or.jp/academicinfo/report/evidence_IgA_guideline2020.pdf 2022.10.06アクセス
- KDIGO 2021 CLINICAL PRACTICE GUIDELINE FOR THE MANAGEMENT OF GLOMERULAR DISEASES; Chapter 2, Immunoglobulin A nephropathy (IgAN)/immunoglobulin A vasculitis (IgAV)

引用文献

- Kawamura T, et al. Nephron Dial Transplant 2014 ; 29 : 1546-53.
- Komatsu H, et al. Clin J Am Soc Nephrol 2008 ; 3 : 1301-7.
- Hirano K, et al. JAMA Network Open 2019 ; 2 : e194772.
- Rauen T, et al. J Am Soc Nephrol 2018 ; 29 : 317-25.
- Jicheng Lv, et al. JAMA. 2017 ; 318 : 432-42.
- Jicheng Lv, et al. JAMA. 2022 ; 327 : 1888-98.
- Heerspink HJL, et al. N Engl J Med 2020 ; 383 : 1436-46.
- Wheeler DC, et al. Kidney Int 2021 ; 100 : 215-24.