

第 10 章 IgA 腎症

指定査読者の査読意見

成田一衛:新潟大学医歯学系腎・膠原病内科

IgA 腎症の予後

回答：

成田先生ありがとうございました。

誤字、言い回しのご指摘があり、ご指摘の如く修正しました。

IgA 腎症の治療

比較的若い世代に多いという IgA 腎症の特徴を踏まえた、素晴らしいご指摘をありがとうございます。成田一衛先生のご指摘を踏まえて、下記の通り修正致しました。

- ① 日本では魚油による IgA 腎症の治療はあまり行われていないのではないのでしょうか。

回答：

日本では EPA 製剤が医薬品として販売されていますので、厳密には EPA と表現するのが適切です。ただし本ガイドラインで検討対象とした論文は魚油の効果を検討した研究ばかりでしたので、n-3 系脂肪酸(魚油)としました。日本でも一部で IgA 腎症に対して EPA が投与されており、東京女子医科大学(Moriyama T et al, Intern Med, 52: 193-199, 2013)および関西医科大学(Uchiyama-Tanaka Y et al, Ther Apher Dial, 14: 303-307, 2010)の研究グループより、IgA 腎症に対する EPA の効果を評価した研究が報告されています。

- ②RA 系阻害薬にアルドステロン拮抗薬、DRI は含まれていないと思いますが、どこかで明記すべきだと思います。

回答：

「CQ2:RA 系阻害薬は IgA 腎症に推奨されるか？」の「(3) 推奨グレードの決定過程と今後の課題」に下記を追記しました。

「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。」

② 妊娠可能な女性に RA 阻害薬が禁忌である事は記載すべきである。

回答:

大変重要なお指摘をありがとうございます。妊娠については言及しないというガイドラインの基本方針でしたが、改めて事務局に照会し、「CQ2:RA 系阻害薬は IgA 腎症に推奨されるか？」に下記を追記しました。

「(4) RA 阻害薬投与時の注意点

RA 系阻害薬は妊婦又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。」

④その他

多数の誤字脱字等をご指摘下さり、誠にありがとうございます。上記①～③以外の項目に関しては、ご指摘通り修正致しました。

川村哲也:東京慈恵会医科大学臨床研究センター腎臓・高血圧内科

IgA 腎症の予後

川村先生ありがとうございました。

① 誤字、脱字のご指摘

回答: ご指摘の如く修正しました。

② 「Szeto CC¹⁹⁾らは、血尿と0.4g/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。5例(7%)に腎機能の低下、1例(1.4%)は7年後にESRDへ進行している。」との記載があり、軽症例でも慎重に経過を見る必要があるというメッセージは重要と思われまます。ただ一方で、この論文では全72例中10例(14%)が血尿の消失に至っていることも示されていることから、軽症例では経過中に自然寛解する症例が一定の割合で見られることを同時に記載する必要があると思います。そうでないと、血尿単独などの軽症例に対して経過を見ることなく、すぐに濃厚な治療(扁桃摘+パルスなど)が行われる風潮をおおってしまう恐れがあると思います。例えば、「Szeto CC¹⁹⁾らは、血尿と0.4g/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ESRDへ進行している。」などと追記してはいかがでしょうか。

回答: 川村先生ご指摘のように変更しました。

- ③ また4ページ18行目の「Shen P²⁰らは、蛋白尿0.4g/日以下で、腎生検時正常腎機能、正常高血圧のIgA患者177例を平均111±43カ月経過観察し、腎機能障害は(eGFR <60 mL/分) 43人(24%)にみられたと報告している。」との文章も、同様な理由から、「Shen P²⁰らは、蛋白尿0.4g/日以下で、腎生検時正常腎機能、正常高血圧のIgA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**、腎機能障害は(eGFR <60 mL/分) 43人(24%)にみられたと報告している。」などと追記した方が良いでしょうと思います。

回答：川村先生ご指摘のように変更しました。

IgA 腎症の治療

大変丁寧にご高覧下さり、また非常に多数の適切なご指摘をありがとうございます。
川村先生のご指摘に基づいて、下記の通り修正致しました。

回答：

① 凝固薬について

ご存じの通り、IgA 腎症に対するワルファリンそのものの尿蛋白減少効果および腎機能障害の進行抑制を評価した無作為化比較試験は未だ報告されていないため、「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」には記載しませんでした。研究報告が存在しない事については、CQ1を「抗血小板と抗凝固薬はIgA 腎症に推奨されるか？」に変更し、「(5) 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無作為化並行群間比較試験」を追加しました。

② 明瞭な表現「(a)無作為割付が適切でなかったり」について

回答：

ご指摘ありがとうございます。「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」と修正致しました。

③ クロピジンについて

回答：

IgA 腎症ガイドライン用の原稿とCKDガイドライン用の原稿を同時に執筆していたため、両者の原稿が混線してしまい、この様なややこしい事になってしまいました。申し訳ございません。最終的に本ガイドラインにおいても、「(4) その他の抗血小板薬(チクロピジンとアスピリン)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無作為化並行群間比較試験」において、チクロピジンについても言及する事に致しました。

④ Praga 等の研究報告に関する記載について

回答:

貴重なご指摘をありがとうございます。確かに「Praga による単施設無作為化非盲検並行群間比較試験は、尿蛋白 0.5 g/日以上かつ血清 Cr 1.5 mg/dl 以下を患者登録基準としていたが、結果として主に尿蛋白 1~3g/日、CKD ステージ G1~2 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た研究となり、エナラプリルによる血清 1.5 倍化の発症率の抑制効果を認めた。」と記載した方が正確です。しかしながら、ご指摘の様な極めて正確な表現を採用するならば、上記以下の同様の記載を全て変更しなければならず、冗長な解説になってしまいます。RA 阻害薬の適応を検討するにあたって、重要な情報は対象患者の登録基準よりも、登録された対象患者の背景因子であると考え、あえて登録基準を本文には記載しませんでした。その代わりに、図 2 に登録基準と実際に登録された対象患者の背景因子を記載しておりますし、アブストラクトテーブルにも詳細を記載しておりますので、ご指摘の様な誤解は生じにくいのではないかと考えます。

⑤ Russo 等の非盲検無作為化クロスオーバー試験について

回答:

本ガイドラインの IgA 腎症の治療に関する CQ においては、(1)適切に実施されれば最もバイアスの影響が小さいと考えられ、(2)検出力等の算出等の統計学的妥当性の評価を行いやすい、(3)IgA 腎症に対する治療介入の効果を評価した無作為化クロスオーバー試験は極めて少数である等の理由から、無作為化並行群間比較試験のみを検討対象とする事を基本方針としました。したがって、ご指摘の Russo 等による非盲検無作為化クロスオーバー試験はあえて検討対象としておりました。しかし、ご指摘の通り、強力な RA 阻害による尿蛋白減少効果を検討した唯一の無作為化試験であり、本ガイドラインで言及する価値のある研究報告であると思っておりますので、川村先生の素晴らしいご提案を踏まえて、「(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無作為化並行群間比較試験」に下記の文章を追加致しました。

「一方、Russo 等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事を報告している^{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無作為化並行群間比較試験はいまだ報告されておらず、今後評価する必要がある。」

⑥ その他

回答:

多数の誤字脱字等をご指摘下さり、誠にありがとうございます。上記①～⑤以外の項目に関しては、ほぼご指摘通りに修正致しました。

パブリックコメント(日本腎臓学会会員)

今西政仁 大阪市立総合医療センター

IgA 腎症に対する口蓋扁桃摘出術の有効性を検討する上で、大変重要なご指摘をありがとうございます。現在口蓋扁桃摘出術＋ステロイドパルス併用療法の有効性ばかりが注目されておりますが、過去の報告を踏まえれば口蓋扁桃摘出術そのものの有効性も検討する必要があるのは明らかです。十分に言及できていなかった点をご指摘下さり、誠にありがとうございます。今西先生のご意見を踏まえ、下記の通り修正致しました。

回答:

①口蓋扁桃摘出術の腎機能障害の抑制効果の評価について

大変貴重なご指摘をありがとうございます。「(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)」に記載しております通り、IgA 腎症の後ろ向きコホート研究が副腎皮質ステロイド薬とは独立した腎機能障害の予測因子である事を報告しており、口蓋扁桃摘出術そのものが尿蛋白減少効果および腎機能障害の進行抑制効果を有する可能性があります。しかしながら、ご指摘下さった様に、「(3)推奨グレードの決定と今後の課題」ではその点に関して言及しておりません。大変重要なリサーチクエスションだと思いますので、「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事が報告されている事から、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。」と追記致しました。

②Maeda I, et al. Nephrol Dial Transplant 27: 2806-2813, 2012 に関して

貴重な研究報告をご紹介下さり、ありがとうございます。2011年より作成が開始された本ガイドラインは、原則として2011年7月までに発表された研究報告を検討対象とするという取り決めがございましたので、今西先生方の研究報告をガイドラインの検討対象とはしませんでした。ご指摘の通り、我が国から発信された貴重な報告だと思いますので、「(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)」において言及させて頂きました。

石川英二 三重大学血液浄化療法部・腎臓内科

本ガイドラインと保険診療の乖離点を明確にご指摘下さり、ありがとうございます。改めて過去の研究報告を検討し直し、正常血圧の IgA 腎症に対する RA 系阻害薬の有効性につきまして言及致しました。

回答：

①抗血小板薬の代表であるアスピリンについての解説もほしいです。

「(4) その他の抗血小板薬(チクロピジンとアスピリン)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無作為化並行群間比較試験」を追記しました。

②RA 系阻害薬は正常血圧の IgA 腎症患者には保険適応外であることをコメントすべきです

保険診療上の重要なご指摘をありがとうございます。「(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無作為化並行群間比較試験」において、下記の通り保険適応外である事を明記致しました。

「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 らによる無作為化並行群間比較試験⁷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。その中でも Nakamura による無作為化並行群間比較試験は、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、保険適応外であるが、尿蛋白減少効果を有していると考えられる。」