

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 腎症の寛解基準の提唱

進行性腎障害に関する調査研究班班長

松尾 清一 名古屋大学大学院医学系研究科腎臓内科

IgA 腎症分科会

研究分担者

川村 哲也 東京慈恵会医科大学腎臓・高血圧内科
鈴木 祐介 順天堂大学大学院医学研究科腎臓内科
城 謙輔 仙台社会保険病院病理部

研究協力者

富野康日己 順天堂大学大学院医学研究科腎臓内科
堀越 哲 順天堂大学大学院医学研究科腎臓内科
西野 友哉 長崎大学医学部第二内科
吉川 徳茂 和歌山県立医科大学小児科
服部 元史 東京女子医科大学腎臓小児科
木村健二郎 聖マリアンナ医科大学腎臓・高血圧内科
安田 隆 聖マリアンナ医科大学腎臓・高血圧内科
白井小百合 聖マリアンナ医科大学腎臓・高血圧内科
柴田 孝則 昭和大学医学部内科学講座腎臓内科学部門
吉村 光弘 公立能登総合病院
宇都宮保典 医療法人社団保谷病院内科
遠藤 正之 東海大学腎代謝内科
坂本なほ子 国立成育医療研究センター母性内科診療部
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

宮崎 陽一 東京慈恵会医科大学腎臓・高血圧内科
安田 宜成 名古屋大学大学院医学系研究科 CKD 地域連携システム寄附講座
横尾 隆 東京慈恵会医科大学腎臓・高血圧内科
香美 祥二 徳島大学小児科
幡谷 浩史 東京都立小児総合医療センター腎臓内科
鈴木 仁 順天堂大学大学院医学研究科腎臓内科
松崎 慶一 京都大学環境安全保健機構健康科学センター
内田 俊也 帝京大学医学部内科
伊藤 孝史 島根大学医学部附属病院腎臓内科
清水 章 日本医科大学解析人体病理学
片淵 律子 福岡東医療センター内科
久野 敏 福岡大学医学部病理学
橋口 明典 慶應義塾大学医学部病理学教室

はじめに

検尿システムの発達した本邦において、IgA 腎症は早期発見・早期治療が行われることが多く、治療による「IgA 腎症の寛解」を多く経験する。しかし、その基準は施設などによってさまざまであり、画一的な病状説明や治療効果の判定が困難であった。

この問題を解決するために、進行性腎障害に関する調査研究班 IgA 腎症分科会は 2011 年に日本国内の腎臓病専門医に対して行った「IgA 腎症の寛解・再燃に対する意識調

査」の結果を基に、「IgA 腎症の寛解基準」を作成し「Clinical and Experimental Nephrology」に報告した¹⁾。

IgA 腎症は長期間かけて進行することも多く、治療の効果を判定する場合には末期腎不全や血清クレアチニンの倍化といったアウトカムは、臨床の場における感覚と異なることも多くある。本基準は本邦における診療実態を反映して作成されており、寛解の判定に必要な検査、回数、期間など日常診療において使用しやすいものとなっている。本基準は IgA 腎症の治療効果の画一的な判定を可能とし、病状説明などの日常診療において有用な指標となると思われる。

IgA 腎症の「再発」や「再燃」といった概念については「寛解」の定義づけを行った後、長期に経過観察を行うことで検討および定義を行う必要がある。したがって、本基準においてはこれらの点については言及せず、今後の長期コホート研究などにおける検討課題とした。

1. 背景と提唱の目的

IgA 腎症は本邦における慢性糸球体腎炎のうち最も頻度が高く、20年間で約40%が腎不全となる予後不良な疾患である²⁾。以前は抗血小板薬やRAS阻害薬の投与といった治療が主流であったが、1999年にPozziらによってステロイドパルス療法の有用性³⁾が、2001年には堀田らによって扁桃摘出+ステロイドパルス療法(以下、扁桃摘出パルス)の有用性⁴⁾が示されて以来、本邦における成人に対してはこれらの治療法が主流となりつつある⁵⁾。検尿システムの発達した本邦においては、多くの症例に対して早期発見・早期治療が行われており、治療による「IgA腎症の寛解」が可能である。しかし、その発症・進展の機序については解明されていない部分も多く、再発・再燃を繰り返し腎機能が低下する症例もあり、いまだ難治性の疾患と考えられている。

現在までいくつかの研究において「IgA腎症の寛解」の報告がなされている^{6~8)}が、各研究において定義された「寛解の基準」は程度・期間・回数などさまざまであり、画一的な基準は用いられていなかった。「寛解」の基準が画一的でないことは、IgA腎症患者に対する病状説明の整合性ならびに治療効果の画一的な判定を困難にしている。したがって、本症の明確な「寛解」の基準を作成することは、患者、医師双方にとって有用である。

腎疾患の究極のアウトカムは末期腎不全(ESKD)であり、真の意味で治療の効果などを表現するためには、ESKDの減少を主要アウトカムとする必要がある。しかし、本邦のIgA腎症はごく早期に診断されることが多く、また、疾患の進行が緩やかであることが多いため、観察期間内における主要アウトカムの観測(ESKD)が困難であることも多く経験される。この点からも、わが国で行われる臨床研究の成果を世界に発信するにあたり、現実的かつ臨床的に有用な代替アウトカムとして、「寛解」を定義し効果判定のスタンダードとして用いる必要があると考える。

進行性腎障害に関する調査研究班IgA腎症分科会では、2011年に日本国内の腎臓医に対して「IgA腎症の寛解・再

燃に対する意識調査」(以下、「寛解アンケート」)を行った。調査結果は分科会内部で検討が重ねられ、腎臓学会評議員などによるパブリックコメントを通して「IgA腎症の寛解基準」としてまとめられた後、国際的な検証を目的に「Proposal of remission criteria for IgA nephropathy」として「Clinical and Experimental Nephrology」に報告された(DOI 10.1007/s10157-013-0849-x, 2013)¹⁾。ここでは、本邦の臨床研究においても本基準の十分な検証がなされることを目的に、われわれが報告した「IgA腎症の寛解基準」の日本語版をステートメントとして報告・提唱した。

2. IgA 腎症の寛解に対する意識調査

2-1 <方法>

2008年に当分科会が行った「IgA腎症の治療に関するアンケート⁵⁾」の回答施設(日本腎臓学会研修施設)を中心とした計312施設(内科:226施設,小児科86施設)にアンケート用紙を送付した。調査内容は、当分科会分担研究者のみを対象とした先行調査を行い、質問項目・回答方式の妥当性などを確認したうえで決定した。

2-2 <結果>

有効回答が193施設(61.9%) (内科:136施設,小児科:57施設)から得られた。独自の寛解基準を有する施設は95施設(50.2%)で、81施設(87.0%)で血尿・蛋白尿の両方を用いていた。寛解基準のない施設のうち、53施設(53.5%)が血尿・蛋白尿の両方、37施設(37.4%)が蛋白尿のみ、9施設(9.1%)が血尿のみを重視すべきと考えていた。

血尿は、潜血反応(-)もしくは尿沈渣赤血球が5個/HPF未満・以下、蛋白尿は蛋白定性(-)~(±)もしくは蛋白定量0.2g/日(g/g・Cr)未満・以下が、それぞれ6カ月間で連続3回認めた場合を寛解基準とすべきという回答が約半数を占めた。

3. IgA 腎症寛解基準の提唱

3-1 寛解基準の項目について

IgA腎症のみならず腎疾患における蛋白尿の存在は予後因子として重要であり^{9,10)}, IgA腎症の臨床研究においては腎機能の低下のみならず蛋白尿をエンドポイントとしている研究^{11,12)}も多くみられる。

しかし、本邦におけるIgA腎症の発見起点は、健診時の

「chance hematuria」が70%以上を占めている(IgA腎症分科会疫学調査¹³⁾)。つまり、本邦におけるIgA腎症の主要初発症状は血尿であり、検尿スクリーニングが発達し、さらに欧米に比べ積極的に腎生検を施行する本邦では、ごく早期からマネジメントする機会が多い。また、一般的にIgA腎症患者では早期から血尿、蛋白尿を同時に呈していることは少なく、血尿の時期を経て病勢の進行に伴い蛋白尿を呈してくることが多い。

一方、当初血尿および蛋白尿を呈していた患者で、経過中に血尿が消失し、蛋白尿のみを呈する症例も経験する。こういった患者の蛋白尿は、IgA腎症の本態である糸球体におけるIgAの沈着がもたらす炎症反応によるものではなく、ネフロン減少に伴う、いわゆるcommon pathwayによるものである可能性も否定できない。

われわれが行った意識調査においても、独自の寛解基準をもつ施設の87.0%が「尿所見の消失」を基準としていること、また施設独自の寛解基準を持たない施設の53.5%が「寛解において重視すべき項目」として血尿、蛋白尿の両方をあげていた。また、本邦におけるIgA腎症の予後予測スコア¹⁴⁾においても、項目として腎生検時の血尿、蛋白尿の両方が用いられていること、腎生検時に蛋白尿が軽微または血尿単独のIgA腎症患者においても長期間経過観察にて腎機能低下を呈する症例が7~20%存在するとの報告がある^{15,16)}ことなどから、IgA腎症においては血尿の存在も重要な要素と考え、IgA腎症の寛解を蛋白尿のみで判定することは、病態を鑑みるとやや妥当性を欠くと考えた。

以上より、本基準においては血尿、蛋白尿の両方を寛解基準の判定項目とした。

3-2 血尿のカットオフ基準について

「寛解アンケート」においては、ほぼすべての施設が血尿の寛解基準として尿試験紙法における陰性化、尿沈渣鏡検法における赤血球5個/HPF未満・以下を寛解基準として用いると回答していた。

本邦で市販されている尿潜血反応試験紙は、日本臨床検査標準協議会(JCCLS)の検討によって尿潜血反応紙の(1+)がヘモグロビン濃度0.06 mg/dL、フローサイトメトリー法(FCM法)における赤血球20個/ μ Lに統一する方向が示されており、2006年以降は試験紙の検出感度が国内メーカー間でほぼ規格統一されている^{17,18)}。FCM法における赤血球20個/ μ Lは、鏡検法のカットオフ値に換算すると、およそ5個/HPF(400倍強拡大1視野)以上となる¹⁸⁾。

以上より本基準においては、尿潜血反応(-)~(±)、尿沈渣赤血球5/HPF未満を血尿消失と設定し、基準とする。

3-2-1 尿沈渣鏡検法の下限值における施設間の差異について

上記より赤血球5個/HPFを尿沈渣鏡検法のカットオフ値と定義するが、施設によって沈渣赤血球数の下限表記(1~4個/HPF以下、1~5個/HPF未満、1~5個/HPF以下など)は異なると考えられる。このため、1~5個/HPF以下が下限の施設においては、上記の尿潜血反応試験紙法、FCM法などの結果を考慮し判断する必要がある。

3-2-2 尿潜血反応の偽陽性・偽陰性について

試験紙法による尿潜血反応では、ヘモグロビン尿・ミオグロビン尿による偽陽性、アスコルビン酸などの還元物質の存在などによる偽陰性が認められる¹⁸⁾。このため、試験紙法における潜血反応と尿沈渣鏡検法における沈渣赤血球数に著しい乖離が認められる場合には、沈渣赤血球数を重視する。

3-3 蛋白尿のカットオフ基準について

「寛解アンケート」においては、尿蛋白の寛解基準を0.2 g/日(g/g・Cr)以下・未満とする施設が142施設(73.6%)と最も多かったが、0.3 g/日(g/g・Cr)未満とした施設も32施設(16.6%)存在した。蛋白尿の寛解に関する従来の報告として、Reichら⁶⁾は、IgA腎症患者において尿蛋白が0.3 g/日未満にコントロールされた場合、15年腎生存率が96%であることを報告している。また、Hwangら⁷⁾も治療によって尿蛋白が0.3 g/日未満となった群の長期腎予後が良好であったことを明らかにしている。

ネフローゼ症候群においては、本邦における治療指針²⁰⁾で尿蛋白0.3 g/日未満が「完全寛解」の定義として定められているが、諸外国で行われている臨床試験における完全寛解の基準は試験によって異なり、尿蛋白0.2 g/日以下としている試験と0.3 g/日(アルブミン200 mg/日)未満としている試験とがある。また、「CKD診療ガイド2012」では尿蛋白の陽性基準は0.15 g/日(g/g・Cr)以上とされている。

上記を考えると、本邦において「蛋白尿の陰性化基準」のコンセンサスは形成されていないと考えられる。本基準においては、他疾患との整合性も考慮し、良好な腎予後を予想できる最小レベルの尿蛋白量という点でカットオフ値を0.3 g/日未満と定義する。しかし、カットオフ値については、今後予定している大規模コホート研究において検証する必要がある。

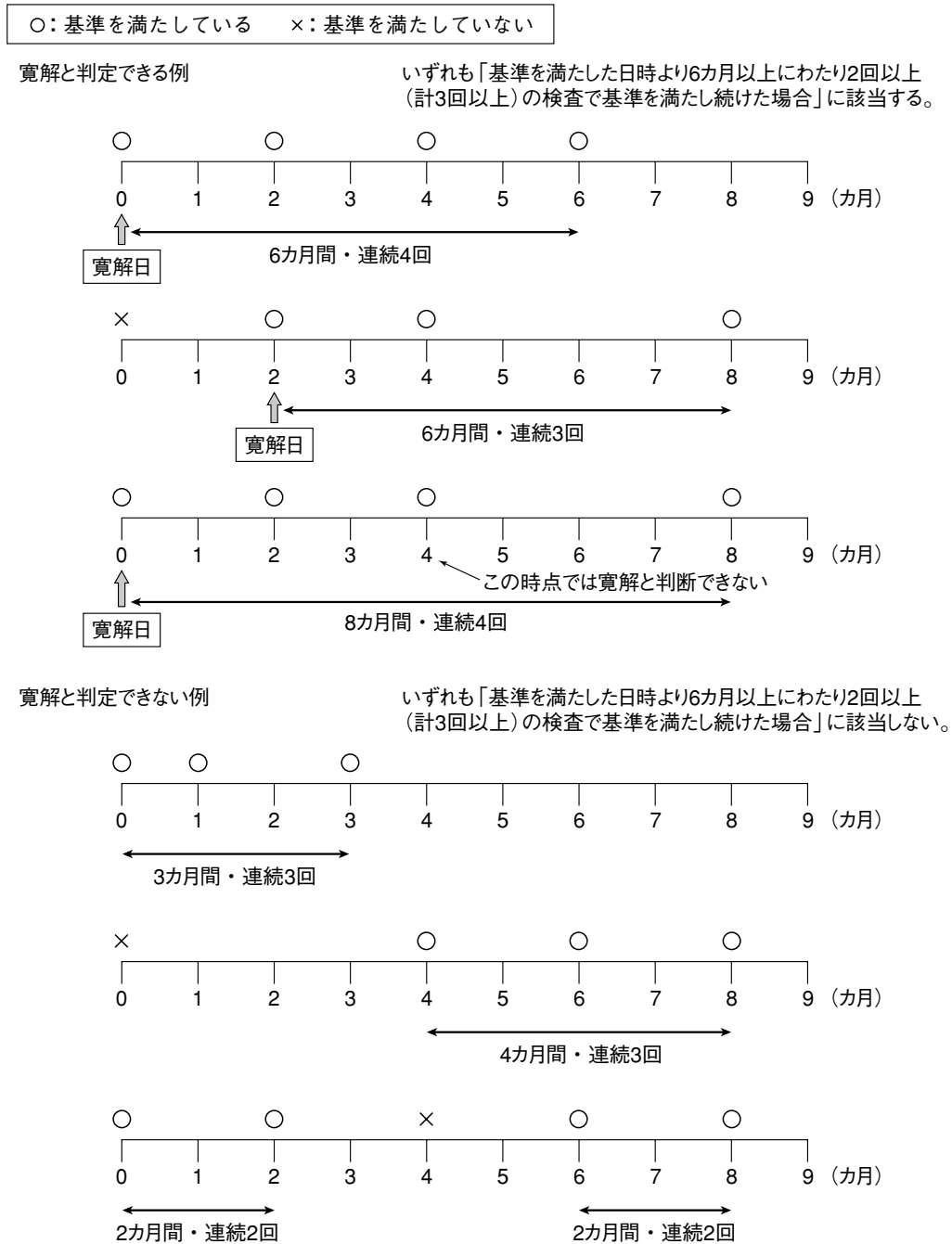


図 IgA 腎症の寛解基準

3-4 寛解の判定における期間・回数について

本基準においては、「寛解アンケート」における結果(約半数の施設が6カ月間で連続3回基準を満たした場合と回答)に日常診療におけるIgA腎症患者の来院頻度を考慮し、判定に必要な期間は最短で6カ月間、回数は(連続)3回とした。

所見の連続性については議論の余地があり、尿検査を行ったがゆえに(「連続3回」を満たさず)寛解と判定され

ない例も存在すると考えられる。しかし、IgA腎症の病態を鑑みると、尿異常所見が陰性化を継続していることが寛解にとって重要であると考え、「連続3回基準を満たした場合」とした。

3-5 IgA 腎症の寛解基準

上記を踏まえ、下記のように寛解基準を提唱する。

血尿の寛解：尿潜血反応(－)～(±)もしくは尿沈渣赤血球：5/HPF未滿^{注1}

蛋白尿の寛解：尿蛋白定性反応(－)～(±)もしくは0.3 g/日(g/g・Cr)未満

以上の基準を満たした初回の日(寛解日)より6カ月以上にわたり2回以上(計3回以上)の検査で基準を満たし続けた場合をそれぞれ「血尿の寛解」、「蛋白尿の寛解」と定義する。血尿・蛋白尿ともに寛解した場合を「臨床的寛解」と定義し、血尿・蛋白尿のどちらか一方の寛解を「部分的寛解」とする。

なお、基準を満たした初回の日時を寛解日とする。

図に、寛解と判定できる場合、およびできない場合の具体的例をあげる。

4. 本研究における限界と今後の展望

4-1 「寛解アンケート」における限界

対象施設および回答施設の大部分は大規模から中規模の病院であり、自施設で腎生検および扁桃パルスなどの早期特異的治療を行うことができる施設が中心であった。このため、寛解の基準項目(血尿、蛋白尿)や判定期間、回数(6カ月間に連続3回)において偏りが生じている可能性がある。また、施設単位のアンケート調査であるため、施設内の腎臓医間に意識の相違が生じていた場合でも回答者個人の意見のみが反映された可能性がある。

4-2 「寛解」後の診療について

IgA腎症の発症・進展の機序については解明されていない部分も多くあり、現時点では明確な根治療法は存在しない。そのため、「寛解」患者においても種々の契機によって「再燃」する症例の報告もある。したがって、「寛解」と判断した後も定期的に外来などで注意深く尿蛋白・尿潜血の経過を追い、尿所見異常が生じていないかを確認するため、患者にも外来受診の継続を促す必要がある。

4-3 長期コホート研究への提言

本稿における寛解の基準はあくまでも意識調査を基に定義したものであり、長期コホート研究の結果に基づいた定義ではない。今回提言した「寛解」が腎予後に与える影響について、J-KDR, J-IGACSなどの長期コホート研究のデータを用いて検証を行っていく必要がある。

文献

1. Suzuki Y, Matsuzaki K, Suzuki H, et al. Proposal of remission criteria for IgA nephropathy. Clin Exp Nephrol 2013 ; Epub ahead of print.[Cited 4 Aug 2013.]
2. Koyama A, Igarashi M, Kobayashi M. Natural history and risk factors for immunoglobulin A nephropathy in Japan. Research Group on Progressive Renal Diseases. Am J Kidney Dis 1997 ; 29 : 526-532.
3. Pozzi C, Bolasco PG, Fogazzi GB, et al. Corticosteroids in IgA nephropathy : a randomised controlled trial. Lancet 1999 ; 353 : 883-887.
4. Hotta O, Miyazaki M, Furuta T, et al. Tonsillectomy and steroid pulse therapy significantly impact on clinical remission in patients with IgA nephropathy. Am J Kidney Dis 2001 ; 38 : 736-743.
5. Matsuzaki K, Suzuki Y, Nakata J, et al. Nationwide survey on current treatments for IgA nephropathy in Japan. Clin Exp Nephrol 2013 ; Epub ahead of print.[Cited 22 Mar 2013.] Available from URL : <http://link.springer.com/content/pdf/10.1007%2Fs10157-013-0779-7>
6. Reich HN, Troyanov S, Scholey JW, et al. Remission of proteinuria improves prognosis in IgA nephropathy. J Am Soc Nephrol 2007 ; 18 : 3177-3183.
7. Hwang HS, Kim BS, Shin YS, et al. Predictors for progression in immunoglobulin A nephropathy with significant proteinuria. Nephrology 2010 ; 15 : 236-241.
8. Tatematsu M, Yasuda Y, Morita Y, et al. Complete remission within 2 years predicts a good prognosis after methylprednisolone pulse therapy in patients with IgA nephropathy. Clin Exp Nephrol 2012 ; 16 : 883-891.
9. 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 : 433-441.
10. Iseki K, Tokashiki K, Iseki C, et al. Proteinuria and the risk of developing end-stage renal disease. Kidney Int 2003 ; 63 : 1468-1474.
11. Pozzi C, Andrulli S, Del Vecchio L, et al. Corticosteroid effectiveness in IgA nephropathy : long-term results of a randomized, controlled trial. J Am Soc Nephrol 2004 ; 15 : 157-163.
12. Li PK, Leung CB, Chow KM, et al. Hong Kong study using valsartan in IgA nephropathy (HKVIN) : a double-blind, randomized, placebo-controlled study. Am J Kidney Dis 2006 ; 47 : 751-760.
13. Endo M. Epidemiology and prognosis of IgA nephropathy. Nihon Jinzo Gakkai Shi 2008 ; 50 : 442-447.
14. Goto M, Wakai K, Kawamura T, et al. A scoring system to predict renal outcome in IgA nephropathy : a nationwide 10-year prospective cohort study. Nephrol Dial Transplant 2009 ; 24 : 3068-3074.
15. Szeto CC, Lai FM, To KF, et al. The natural history of immunoglobulin A nephropathy among patients with hematuria and

注1：非糸球体血尿が疑われる場合および thin basement membrane disease(非薄基底膜病)の合併を認める場合は、その存在を考慮し判定を行う。

- minimal proteinuria. *Am J Med* 2001 ; 110 : 434-437.
16. Shen P, He L, Li Y, et al. Natural history and prognostic factors of IgA nephropathy presented with isolated microscopic hematuria in Chinese patients. *Nephron Clin Pract* 2007 ; 106 (4) : c157-161.
 17. 佐々木 成, 他. エビデンスに基づく CKD 診療ガイドライン 2009. *日腎会誌* 2009 ; 51 (8) : 905-1066.
 18. 東原英二, 他. 血尿診断ガイドライン. *日腎会誌* 2006 ; 48 (Suppl) : 1-34.
 19. 日本腎臓学会(編). CKD 診療ガイド 2012. *日腎会誌* 2012 ; 54 (8) : 1031-1189.
 20. 今井圓裕, 他. ネフローゼ症候群診療指針. *日腎会誌* 2011 ; 53 (2) : 78-122.