

IgA 腎症を原疾患とする長期維持透析患者の特徴

小松 弘幸^{*1} 中川 秀人^{*1} 岩切太幹志^{*1} 戸井田達典^{*1}
福田 顕弘^{*1} 菊池 正雄^{*1} 佐藤 祐二^{*1} 北村 和雄^{*1}
藤元 昭一^{*2}

Clinical characteristics of patients with IgA nephropathy and long-term survival after dialysis therapy

Hiroyuki KOMATSU^{*1}, Hideto NAKAGAWA^{*1}, Takashi IWAKIRI^{*1}, Tatsunori TOIDA^{*1}, Akihiro FUKUDA^{*1},
Masao KIKUCHI^{*1}, Yuji SATO^{*1}, Kazuo KITAMURA^{*1}, and Shouichi FUJIMOTO^{*2}

^{*1}First Department of Internal Medicine, University of Miyazaki Hospital, ^{*2}Department of Hemovascular Medicine and Artificial Organs, Faculty of Medicine, University of Miyazaki, Miyazaki, Japan

要 旨

背景・目的：腎生検で診断された IgA 腎症患者について、透析導入後の治療内容や各種検査データの管理状況に関する報告はほとんどない。今回われわれは、長期コホートによってこの点を検討した。

対象・方法：対象は、1981～2010 年に IgA 腎症と組織診断された 433 例中、末期腎不全へ進展し腎代替療法を要した 52 例のうち、2012 年 2 月の調査時に維持血液透析または腹膜透析を受けていた 40 例。維持透析を受けている各施設での治療内容、検査所見、および透析導入後の合併症について検討した。

結 果：対象 40 例(男性 20 例)の透析開始年齢は平均 44.2 ± 13.1 歳で、透析開始から平均 11.1 ± 6.2 年経過した時点で、39 例が血液透析、1 例が腹膜透析を受けていた。血液透析 39 例中 37 例(95%)が透析血管アクセスとして動静脈シャントを使用していた。降圧薬は未使用あるいは単剤投与例が 50% を占めた。各検査所見とガイドラインの管理目標値の達成割合は、心胸比 49.0 ± 5.5 % (<50% : 60%)、ヘモグロビン濃度 10.6 ± 1.31 g/dL (10～12 g/dL : 62.5%)、補正血清カルシウム濃度 9.56 ± 0.81 mg/dL (8.4～10.0 mg/dL : 72.5%)、血清リン濃度 5.89 ± 1.64 mg/dL (3.5～6.0 mg/dL : 55.0%)、血清 intact-PTH 濃度 186 ± 221 pg/mL (60～240 pg/dL : 47.5%) であった。合併症は、非致死性脳心血管イベントが 11 例、悪性腫瘍が 4 例、糖尿病が 2 例、心房細動が 2 例でみられた。透析歴 10 年をカットオフとして、長期群(n=22, 平均 15.4 年)と非長期群(n=18, 平均 5.8 年)でこれらの因子を比較すると、長期群では透析開始年齢が有意に若く(40.3 歳 vs. 48.9 歳)、悪性腫瘍の合併が多く(4 例 vs. 0 例)、血清 intact-PTH 濃度が有意に高値(263 ± 270 vs. 96.2 ± 87.5 pg/mL)であった(いずれも $p < 0.05$)。また、脳心血管イベント非合併群(n=29)は合併群(n=11)と比較して、降圧薬の使用割合が高い傾向にあった(75.9% vs. 45.5%, $p = 0.075$)。

結 語：IgA 腎症を原疾患とする維持透析患者は、透析歴 10 年以上となっても心胸比が良好にコントロールされ、心房細動や脳心血管イベントの合併率も高くないが、悪性腫瘍の発生や骨ミネラル代謝異常には注意を要する。

Background and objectives : Little is known about the treatment and clinical status of patients with biopsy-proven IgA nephropathy (IgAN) during long-term maintenance dialysis.

Methods : Fifty-two of 433 patients with IgAN who had favorable survival rates of 93.3 % and 65.1 % at 10 and 20 years, respectively, in a previous study and had reached end-stage kidney disease were followed up for $11.1 \pm$

6.2 years. Forty of the 52 patients undergoing hemodialysis (HD) or peritoneal dialysis (PD) at the final observation in February 2012 were eligible for entry in this study. Laboratory findings, treatments and complications during the long-term follow-up were analyzed.

Results : Mean age at starting dialysis (HD, $n=39$; PD, $n=1$) was 44.2 ± 13.1 years. Vascular access was achieved through an arteriovenous fistula in 95 % of the 39 patients. Prescription rates of anti-hypertensive agents (68 %), anti-platelet agents (35 %), and statins (15 %) were relatively low. The cardiothoracic ratio was well-controlled (<50 %) in about 60 % of all patients and mean values for hemoglobin (10.6 ± 1.31 g/dL), adjusted calcium (9.56 ± 0.81 mg/dL), phosphate (5.89 ± 1.64 mg/dL), and intact-PTH (186 ± 221 pg/mL) were within the treatment goals recommended by Japanese guidelines. Complications during follow-up comprised cardiovascular events ($n=11$), malignancy ($n=4$), diabetes ($n=2$), and arterial fibrillation ($n=2$). Patients who remained on dialysis for >10 years ($n=22$) had started dialysis when they were significantly younger, and had a higher rate of onset of malignancy and of intact PTH values than those who were on dialysis for <10 years ($n=18$).

Conclusions : Patients with IgAN who remain on dialysis over the long-term can maintain stable and favorable clinical findings although the occurrence of malignant complications and bone mineral metabolic disorder should be monitored.

Jpn J Nephrol 2014 ; 56 : 1251-1259.

Key words : IgA nephropathy, dialysis, long-term survival

はじめに

IgA 腎症は、特にアジアや欧米を中心に最も発症頻度の高い慢性糸球体腎炎の一つである¹⁾。事実、日本で2007年から開始された腎生検レジストリー (Japan Renal Biopsy Registry : JRBR) の解析でも、IgA 腎症は病因分類で全体の約30%を占め最も頻度が高い²⁾。IgA 腎症が末期腎不全 (end-stage kidney disease : ESKD) に進展する要因として、診断時の腎機能低下、高度蛋白尿、高血圧、全節性硬化や間質線維化といった病理組織所見などがあり、診断から約20年の経過で30~40%の患者がESKDに至るとされる³⁾。これら ESKD をエンドポイントとした進展因子や予後に関してはすでに多くの研究が報告されているが、ESKD に対して透析や腎移植などの腎代替療法 (renal replacement therapy : RRT) を実施されている IgA 腎症患者の予後についてはあまり検討されていない。

われわれは先に、腎生検で組織診断された IgA 腎症患者のうち、ESKD に至り RRT を受けた 52 例の長期予後 (平均観察期間 11.3 年) を検討し、RRT 開始後 10 年および 20 年生存率がそれぞれ 93.3 %、65.1 % と良好であること、脳心血管イベント発生率および死亡率はそれぞれ 2.7/100 人・年、1.2/100 人・年と低いが、特に RRT 開始から 3、4 年以内は脳心血管イベントの発生に注意する必要があることを報告した⁴⁾。今回、このコホート調査時に維持透析を受けていた患者について、特に長期生存者の特徴を明らかにすることを目的に、その治療内容や合併症発症状況、検査所見の特徴などについて検討した。

対象と方法

1. 対象

当院では 1981 年 5 月~2010 年 8 月に 433 例が腎生検にて IgA 腎症と組織学的に初回診断され、このうち 52 例が 2010 年 12 月の時点で ESKD に至っていた。52 例全例とも RRT を受けており、46 例は血液透析 (hemodialysis : HD)、6 例は腹膜透析 (peritoneal dialysis : PD) でそれぞれ治療を開始された。この 52 例について 2012 年 2 月の時点で予後調査を実施した。HD で開始された 46 例のうち 2 例は追跡不能、6 例は腎移植を受け、そのうち 2 例は graft loss のため HD を再開していた。残り 38 例はそのまま HD を継続していた。PD で開始された 6 例のうち PD を継続していたのは 1 例のみで、5 例は HD へ移行していた。これら HD または PD 症例のうち、2012 年 2 月の時点で生存し、維持透析を受けていた 40 例を今回の検討の対象とした (Fig.)。本研究は、宮崎大学医学部倫理委員会の審査を受け、承認を得た (承認番号第 593 号)。

2. 調査項目の内容と達成目標値の設定方法

対象 40 例が維持透析を受けていた宮崎県内の 28 施設に記入式調査票を送付した。調査票では、脳心血管イベントおよび他の合併症状況、透析治療内容と検査所見を主な調査項目とした。

今回の調査では、心筋梗塞、不安定狭心症、脳出血・クモ膜下出血、脳梗塞、大動脈解離、末梢動脈疾患を脳心血管イベントと定義した。また、その他の合併症として糖尿病、心房細動、悪性疾患の有無を調査した。いずれも IgA

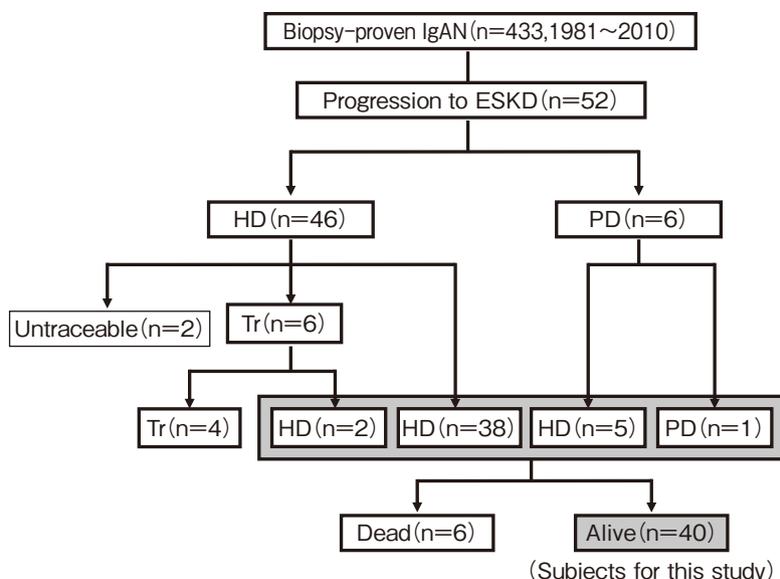


Fig. Outline and subjects of the study

ESKD : end-stage kidney disease, HD : hemodialysis, PD : peritoneal dialysis, Tr : kidney transplantation

腎症の診断時および透析導入時には合併していないものとした。

透析治療内容と検査所見は、透析血管アクセスの種類、薬物治療の内容(降圧薬、赤血球造血刺激因子製剤、スタチン薬、抗血小板薬、ビタミンD製剤の投与の有無)、心胸比(cardiothoracic ratio : CTR)、血液検査所見〔ヘモグロビン(Hb)、血清アルブミン、総コレステロール、HDLコレステロール、LDLコレステロール、尿素窒素、尿酸、カリウム、カルシウム(Ca)、リン(P)、副甲状腺ホルモン(intact-PTH)、C反応性蛋白(CRP)]を調査した。このうち、脂質代謝関連の3項目についてはデータ回収が不十分であったため、今回の検討項目からは除外した。

CTRおよび検査所見については、日本透析医学会による各種ガイドラインに示された管理目標値に対する達成割合を検討した。CTRは「維持血液透析ガイドライン：血液透析処方」⁵⁾、Hbは「2008年版慢性腎臓病患者における腎性貧血治療のガイドライン」⁶⁾、補正Ca・P・intact-PTHは「慢性腎臓病に伴う骨・ミネラル代謝異常の診療ガイドライン」⁷⁾の各目標値を用いた。補正Ca濃度はPayneの補正式を用いて、補正Ca濃度=実測Ca濃度+(4-血清アルブミン濃度)で計算した⁷⁾。血清アルブミン、カリウム、CRPは、通常の検査基準値を用いてその達成割合を示した。尿素窒素、尿酸については透析患者における至適達成目標値は明確ではないので、今回は検討項目から除外した。

血清P、補正Ca、intact-PTH濃度については、「わが国の

慢性透析療法の現況(2012年12月31日現在)」⁸⁾に示された年齢別データのうち、本研究の対象者の平均年齢(55.3歳)に近い45~59歳の患者群(すべての原疾患を含む)のデータを用いて、それぞれの管理目標値の達成割合を比較した。Hb濃度についても同様に、45~59歳の患者群のデータとその平均値を比較した。

3. 検討内容および統計解析

各調査項目の結果は、平均値±標準偏差(mean±SD)あるいは例数(n)とその割合(%)で表示した。透析期間長期群(10年以上, n=22)と非長期群(10年未満, n=18)での治療状況や検査所見などの2群比較には、パラメータの性質に応じてun-paired t-test、 χ^2 検定、Fisherの直接確率法(期待度数が5以下の場合)をそれぞれ用いた。脳心血管イベント発生群(n=11)と非発生群(n=29)での診断時高血圧の割合、調査時の降圧薬内服割合の2群比較にはFisher直接確率法を用いた。いずれの検定においても有意水準は5%未満とした。

結 果

1. 維持透析患者の治療内容と合併症

対象40例全体の透析治療状況および合併症の発生状況をTable 1に示す。男女比は1:1、透析導入時年齢は44.2±13.1歳、透析導入から平均11.1±6.2年が経過した2012年2月の調査時点で血液透析を受けていたのは39例であっ

Table 1. Treatment status and complications of patients who underwent maintenance dialysis

Total number of patients (n)		40
Treatment status		
Dialysis mode		
Hemodialysis/Peritoneal dialysis		39/1
Vascular access of hemodialysis patients		
Arterio-venous fistula, n (%)	37 (94.9 %)	
Arterio-venous graft, n (%)	1 (2.6 %)	
Subcutaneously fixed superficial artery, n (%)	1 (2.6 %)	
Use of anti-hypertensive agents		
Number of drugs (one/two/three/four)	7/10/9/1	
Use of erythropoietin-stimulating agents, n (%)	35 (87.5 %)	
Use of statin, n (%)	6 (15.0 %)	
Use of anti-platelet drugs, n (%)	14 (35.0 %)	
Use of vitamin D analogue, n (%)	31 (77.5 %)	
Complication during the observation period		
Diabetes mellitus, n (%)	2 (5.0 %)	
Arterial fibrillation, n (%)	2 (5.0 %)	
Malignancy, n (%)	4 (10.0 %)	
Non-fatal cardio-cerebrovascular diseases, case (%)		
Myocardial infarction, n (%)	1 (2.5 %)	
Unstable angina, n (%)	5 (12.5 %)	
Cerebral hemorrhage, n (%)	1 (2.5 %)	
Cerebral infarction, n (%)	5 (12.5 %)	
Peripheral artery disease, n (%)	1 (2.5 %)	

malignancy : uterus cancer, thyroid cancer, breast cancer, renal cell carcinoma

た。このうち 37 例 (94.9 %) が動静脈シャントを透析血管アクセスとして使用していた。降圧薬未使用例は 32.5 % にみられ、単剤あるいは 2 剤併用例が 42.5 % で、3 剤以上の併用例は 25 % にとどまった。使用降圧薬の種類 (併用例を含む) は、Ca 拮抗薬が 23 例と最も多く、アンジオテンシン受容体拮抗薬が 17 例、β 遮断薬が 9 例、α 遮断薬が 8 例の順で、アンジオテンシン変換酵素阻害薬は 1 例のみであった。観察期間中の非致死脳心血管イベントは 11 例で計 13 回みられ、不安定狭心症と脳梗塞がそれぞれ 5 回 (12.5 %) と多く、心筋梗塞、脳出血、末梢動脈疾患はそれぞれ 1 回のみであった。その他の合併症としては、悪性腫瘍が 4 例 (子宮癌、甲状腺癌、乳癌、腎癌それぞれ 1 例ずつ)、糖尿病 2 例、心房細動 2 例であった。

2. 心胸比と血液検査所見および管理目標値との比較

維持透析中の CTR と血液検査所見および管理目標値との比較を Table 2 に示す。CTR の平均値は 49.0 % と管理目標値の 50 % を下回り、50 % 以下の症例の割合も 60 % に達していた。Hb の平均値は 10.6 g/dL で、比較的若年者を含んだ場合の管理目標値である 10~12 g/dL のなかに 62.5 % が入っていた。血清補正 Ca、P および intact-PTH 濃度は、全体の平均値ではそれぞれの管理目標値をクリアしていたが、個別の目標達成割合でみると、補正 Ca : 72.5 % (目標値 8.4~10.0 mg/dL)、P : 55.0 % (目標値 3.5~6.0 mg/dL)、intact-PTH : 47.5 % (目標値 60~240 pg/dL) の順であった。こ

Table 2. Status of the achievement of laboratory data and findings in patients undergoing dialysis (n=40)

Laboratory data and findings	Data (mean±SD)	Target value	Achievement rate n (%)
Cardiothoracic ratio (%)	49.0±5.5	< 50 %	24 (60.0 %)
Hemoglobin (g/dL)	10.6±1.31	10.0~11.0	12 (30.0 %)
		11.0~12.0	13 (32.5 %)
Albumin (g/dL)	3.78±0.39	≥ 4.0	14 (35.0 %)
Blood urea nitrogen (mg/dL)	72.4±14.0	—	—
Urinary acid (mg/dL)	8.08±1.51	—	—
Potassium (mEq/L)	5.29±0.62	≤ 5.5	26 (65.0 %)
Adjusted calcium (mg/dL)	9.56±0.81	8.4~10.0	29 (72.5 %)
Phosphorus (mg/dL)	5.89±1.64	3.5~6.0	22 (55.0 %)
Intact-parathyroid hormone (pg/mL)	185.9±220.5	60~240	19 (47.5 %)
C-reactive protein (mg/dL)	0.34±1.55	≤ 0.3	38 (95.0 %)

Table 3. Comparison of treatment, complications and findings between long and short duration of dialysis (n=40)

	Duration of dialysis under 10-years (n=18)	Duration of dialysis over 10-years (n=22)	p*
Gender (Male/Female)	9/9	11/11	1.000
Age starting dialysis (y)	48.9±13.7	40.3±11.4	0.036*
Duration of dialysis (y)	5.8±3.0	15.4±4.4	<0.001*
Past history of steroid therapy, n (%)	5 (27.8 %)	3 (13.6 %)	0.237
Treatment status			
Use of anti-hypertensive agents, n (%)	12 (66.7 %)	15 (68.1 %)	0.592
Number of drugs (one/two/three/four)	4/3/4/1	3/7/5/0	
Use of erythropoietin-stimulating agents, n (%)	16 (88.9 %)	19 (86.4 %)	0.598
Use of statin, n (%)	3 (16.7 %)	3 (13.6 %)	0.565
Use of anti-platelet drugs, n (%)	5 (27.8 %)	9 (40.1 %)	0.298
Use of vitamin D analogue, n (%)	15 (83.3 %)	16 (72.7 %)	0.341
Complication during the observation period			
Diabetes mellitus, n (%)	2 (11.1 %)	0 (0.0 %)	0.196
Arterial fibrillation, n (%)	1 (5.6 %)	1 (4.5 %)	0.704
Malignancy, n (%)	0 (0.0 %)	4 (18.1 %)	0.048*
Onset of cardio-cerebrovascular diseases, n (%)	4 (22.2 %)	7 (31.8 %)	0.377
Laboratory data and findings			
Cardiothoracic ratio (%)	49.8±4.9	48.3±6.1	0.419
Hemoglobin (g/dL)	10.4±1.19	10.8±1.41	0.36
Albumin (g/dL)	3.76±0.40	3.80±0.39	0.791
Blood urea nitrogen (mg/dL)	69.5±14.7	74.8±13.3	0.235
Urinary acid (mg/dL)	8.21±1.79	7.97±1.24	0.628
Potassium (mEq/L)	5.24±0.69	5.33±0.56	0.662
Adjusted calcium (mg/dL)	9.38±0.73	9.70±0.86	0.230
Phosphorus (mg/dL)	5.67±1.32	6.07±1.88	0.456
Intact-parathyroid hormone (pg/mL)	96.2±86.5	262.8±269.5	0.013*

malignancy : uterus cancer, thyroid cancer, breast cancer, renal cell carcinoma

cardio-cerebrovascular disease : myocardial infarction, unstable angina, cerebral hemorrhage, cerebral infarction, peripheral artery disease

*p<0.05 by un-paired t test or chi-square test or Fisher's exact test

れらを「わが国の慢性透析療法の現況(2012年12月31日現在)」に示された45~59歳の患者群のデータと比較すると、Hbの平均値は10.7 g/dL、血清補正Ca、Pおよびintact-PTH濃度の管理目標達成割合はそれぞれ75.5%、61.6%、58.3%であり、ほぼ同程度の目標達成状況であった。CRPは全体の95%の症例で陰性を示し、血清アルブミン値も平均で3.78 g/dLで、3.5 g/dL未満の低アルブミン血症を呈した例は5例(12.5%)のみであった。

3. 長期透析患者の治療・検査上の特徴

対象40例について、維持血液透析期間10年間をカットオフとして長期群(n=22, 透析歴15.4±4.4年)と非長期群(n=18, 透析歴5.8±3.0年)に分け、背景要因や治療内容、検査所見について比較した(Table 3)。両群間で性別差はみられなかったが、長期群が非長期群より有意に透析開始時

年齢が若かった(40.3±11.4歳 vs. 48.9±13.7歳, p<0.05)。維持透析中の治療内容には差がなかった。合併症では長期群で悪性腫瘍が有意に多く(4例 vs. 0例, p<0.05)、脳心血管イベントも多い傾向があるものの有意差はみられなかった。CTRの平均値は両群とも50%以下と良好にコントロールされており、貧血、栄養指標(血清アルブミン)、Ca・P管理でも有意な差はみられなかった。ただし、長期群では補正Ca値が9.70±0.86 mg/dLと管理目標値の上限に近く、P値は6.07±1.88 mg/dLと管理目標値の上限を超えており、intact-PTHは長期群で有意に高値であった(262.8±269.5 vs. 96.2±86.5 pg/mL, p<0.05)。

4. 脳心血管イベント発生と治療内容および検査所見との関連

対象40例を脳心血管イベント発生群(n=11)と非発生群

Table 4. Comparison of treatment, complications and findings between patients with and without CCVDs (n=40)

	CCVD(-) (n=29)	CCVD(+) (n=11)	p*
Gender (Male/Female)	12/17	8/3	0.078
Age starting dialysis (y)	42.8±13.4	47.8±11.8	0.279
Duration of dialysis (y)	10.3±6.32	13.1±5.48	0.209
Past history of steroid therapy, n(%)	8 (27.6 %)	0 (0.0 %)	0.056
Patients with hypertension at biopsy, n(%)	16 (55.2 %)	3 (27.3 %)	0.163
Treatment status			
Use of anti-hypertensive agents, n(%)	22 (75.9 %)	5 (45.5 %)	0.075
Number of drugs (one/two/three/four)	6/9/6/1	1/1/3/0	
Use of statin, n(%)	5 (17.2 %)	1 (9.1 %)	0.464
Use of anti-platelet drugs, n(%)	4 (13.8 %)	10 (90.9 %)	<0.001*
Use of vitamin D analogue, n(%)	21 (72.4 %)	10 (90.9 %)	0.209
Complication during the observation period			
Diabetes mellitus, n(%)	1 (3.4 %)	1 (9.1 %)	0.479
Arterial fibrillation, n(%)	0 (0.0 %)	2 (18.2 %)	0.071
Malignancy, n(%)	3 (10.3 %)	1 (9.1 %)	0.700
Laboratory data and findings			
Cardiothoracic ratio (%)	48.7±5.58	49.8±5.63	0.602
Hemoglobin (g/dL)	10.5±1.16	10.9±1.68	0.350
Albumin (g/dL)	3.85±0.37	3.61±0.42	0.090
Blood urea nitrogen (mg/dL)	72.7±14.9	71.7±11.9	0.849
Urinary acid (mg/dL)	8.14±1.64	7.89±1.05	0.655
Potassium (mEq/L)	5.35±0.65	5.14±0.53	0.331
Adjusted calcium (mg/dL)	9.42±0.75	9.91±0.89	0.089
Phosphorus (mg/dL)	5.82±1.22	6.07±2.51	0.671
Intact-parathyroid hormone (pg/mL)	172.8±213.1	219.5±246.0	0.559
C-reactive protein (mg/dL)	0.04±0.06	1.08±2.85	0.303

malignancy : uterus cancer, thyroid cancer, breast cancer, renal cell carcinoma

cardio-cerebrovascular disease : myocardial infarction, unstable angina, cerebral hemorrhage, cerebral infarction, peripheral artery disease

*p<0.05 by un-paired t test or chi-square test or Fisher's exact test

(n=29)に分け、背景要因や治療内容、検査所見について比較した (Table 4)。IgA 腎症の初期治療としてステロイド療法を受けた患者の割合はイベント発生群で0例、非発生群で8例 (27.6%)であり、ステロイド療法とイベント発生に有意な関連はみられなかった。イベント発生群では約90%の患者に抗血小板薬が投与されており、非発生群より有意に高い割合であった。一方で、イベント非発生群のほうがIgA 腎症診断時から高血圧を発症していた割合が高い傾向にあり (55.2 vs. 27.3%, p=0.163)、降圧薬の使用割合も高い傾向にあった (75.9 vs 45.5%, p=0.075)が、統計学的有意差はみられなかった。合併症については、イベント発生群のうち2例 (18.2%)で心房細動の合併がみられた。検査所見では2群間に統計学的有意差はみられなかったが、イベント発生群では血清補正CaおよびP濃度が非発生群より

り高値を示した。

考 察

腎生検で組織診断されたIgA 腎症患者については、腎死 (ESKD)をアウトカムとし、それを阻止するための予後因子の究明と治療方法の確立が最も重要であることは論を待たない。しかし同時に、ESKD後にRRTを選択した患者について、その後どのような治療が継続され、生命予後やQOLに寄与する因子が何であるかを明らかにすることも重要な視点である。Okinawa Dialysis study (OKIDS)に1971~2000年に登録された5,246例について、慢性糸球体腎炎が原疾患とされた患者のうち腎生検で組織診断を受けていたのは12.6%のみであったとするIsekiらの報告⁹⁾から

もわかる通り、これまで組織診断のついた慢性糸球体腎炎患者のESKD後のRRT経過を含む生命予後について検討された研究は非常に限られていた^{10,11)}。しかし近年、組織診断されたIgA腎症の生命予後について、特に女性で一般住民より死亡率が高いこと¹²⁾、RRT前よりRRT後で死亡率が高くなること¹³⁾、RRT前の高血圧や蛋白尿(1 g/day以上)が生命予後に関与すること^{12,14)}、死亡原因の約半数が心血管イベントであること¹³⁾、などが相次いで報告されるようになった。

われわれも、組織診断されたIgA腎症患者のうち、ESKDに至りRRTを受けた52例の長期予後(RRT後の平均観察期間11.3年)を検討し、RRT開始後10年および20年生存率がそれぞれ93.3%と65.1%と良好であることを報告した⁴⁾。また、死亡率および脳心血管イベント発生率はそれぞれ1.2/100人・年、2.7/100人・年と低く、脳心血管イベント発生にはRRT開始時年齢が関与する一方、ステロイド療法の既往は影響していないことも示した⁴⁾。ただし、この研究では死亡率や致死性/非致死性の脳心血管イベント発生に焦点を当てており、RRT後長期生存している患者の特徴については明らかにできなかった。

今回の検討で、IgA腎症を原疾患とするESKDで透析導入となった後も長期生存している患者は、導入年齢が40歳代と若く、透析開始から10年以上経過してもCTRや貧血、栄養状態が安定的に管理され、脳心血管イベントの合併も比較的少ないことがわかった。一方で、悪性腫瘍の発生や骨ミネラル代謝異常については注意が必要である点も示唆された。

日本の透析患者の生命予後が良好であることはよく知られており、大規模観察研究として透析患者の国際比較を行っているThe Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS)においても、年間粗死亡率は日本の6.6%に対して欧州で15.6%、米国で21.7%と高く、日本を1とした場合の相対リスクはそれぞれ2.84、3.78と有意に高い¹⁵⁾。維持透析患者が長期生存する場合の特徴については日本からいくつかの報告がある。Otsuboらは、維持血液透析開始後30年以上生存している患者16例を検討し、その特徴として、原疾患が慢性糸球体腎炎の割合が高く、導入時年齢が若く、貧血や栄養状態を表わす検査所見が良好で、透析間体重増加率が少ないことをあげている¹⁶⁾。Morimotoらも、血液透析開始後20年以上生存している患者20例では、導入時年齢が若い非糖尿病患者で、CTR値が50%未満に管理され、透析間体重増加が少なく、脂質代謝異常がないことを指摘している¹⁷⁾。一方Isekiらは、OKIDS registryの解

析で、長期維持透析患者の死亡危険因子として、糖尿病や腎硬化症といった原疾患や透析期間のほか、検査所見では低アルブミン血症や低コレステロール血症、CRP高値などをあげている¹⁸⁾。今回の対象40例でも、導入時年齢が平均44.2歳と若く、CTR値も平均49.0%と管理目標値の50%を下回り、Hbも約60%の症例が管理目標値の10~12 g/dLで管理され、栄養指標としての血清アルブミン値も平均3.78 g/dLと良好に保たれ、炎症反応の指標としてのCRPも症例の95%が0.3 mg/dL以下を示し、過去の報告同様に良好な状態を呈していた。そして、透析歴10年以上の長期群22例(平均透析期間15.4年)と非長期群でこれらのデータがほとんど変わらずに維持できている点が特徴的であった。

さらに、この長期にわたる良好な生命予後の要因には、非致死性の脳心血管イベントをはじめ、糖尿病、心房細動の合併率が少ないことも関与していると考えられる。特に心房細動は心機能低下や脳血管イベント発症の重大な危険因子であり、透析患者における心房細動の発症率に関する25研究のシステムレビューおよびメタ解析では、心房細動の発生率は2.7/100人・年とされている¹⁹⁾が、今回の対象ではわずか1/6の0.45/100人・年であった。その理由としては、後述する降圧薬の服用状況も関与していた可能性も示唆される。

一方で、長期透析群では悪性腫瘍が4例発生し、補正Ca濃度が平均9.70 mg/dL、P濃度が平均6.07 mg/dL、intact-PTH濃度が平均262.8 pg/mLと、骨ミネラル代謝のコントロールは非長期群に比べて十分でなかった。透析患者における悪性腫瘍の発生については、一般住民と比較して男性で2.48倍、女性で3.99倍増加し、男女とも死亡時年齢が約60歳と男性で6.3年、女性で9.3年一般住民よりも若くなるとの報告があり²⁰⁾、本研究の調査時平均年齢が約55歳であることを考えると、今後も悪性腫瘍発生のリスク群として早期発見を念頭に置いたフォローが重要である。なお、初期治療での免疫抑制薬の使用も悪性腫瘍の発症に関与する可能性があるが、今回の対象患者では初期治療としてステロイド薬が8例(20%)に使用されたのみで、他の免疫抑制薬は一切投与されていなかった。骨ミネラル代謝異常については、長期間の透析状態に伴う骨や副甲状腺の器質的変化とそれに伴うバランス異常の影響が大きいと考えられる。わが国の全国統計調査⁸⁾でも、骨ミネラル代謝異常についての解析結果では、今回の結果と同様、intact-PTH濃度が透析歴10~20年で高くなる傾向がみられている。長期透析となるに従い薬物療法での管理が重要となってくる

が、今回の検討では、治療についてはビタミン D 製剤の使用状況の調査のみで、具体的な骨代謝マーカーの変動や P 吸着薬および Ca 受容体作動薬の使用や管理の詳細については検討できなかった。

今回の検討では、統計学的有意差はなかったものの、脳心血管イベント非発生群のほうが IgA 腎症診断時に高血圧を発症していた割合が高い傾向にあり、透析導入後の降圧薬の使用割合も高い傾向にあった。Iseki らは、日本透析医学会に登録された慢性透析患者 163,668 例について、降圧薬使用群 107,676 例と非使用群 55,992 例の死亡率を比較した結果、予後因子調整後の降圧薬服用者の死亡危険率は非服用者の 0.724 倍と有意に低かったことを報告している²¹⁾。また、透析導入前患者に対するレニン・アンジオテンシン系阻害薬の投与が、維持透析と死亡の複合アウトカムを有意に低下させるという報告もある²²⁾。今回の結果もこれらの報告に基づけば、降圧薬の使用自体が心血管イベント発症の抑制に寄与した可能性も推察される。しかし、本研究では、維持透析中の血圧値を経時的に評価できておらず、降圧薬についても、ガイドラインに示される透析前血圧 140/90 mmHg 未満を降圧目標として薬物療法を実施するといった統一的な投与基準は設けていないなど、解析上不十分な点もある。この点については、経過中の血圧値や降圧薬の使用および変更・追加の詳細なデータに基づく今後の研究が必要と思われる。

その他の本研究の限界として、症例数が少なく解析パワーが十分とは言えないこと、事前に設定した調査項目が限定的であり、一部詳細なデータが不足している点があげられる。今後は、大規模コホート研究によって特に RRT 開始後の詳細な実態をさらに明らかにしていくことで、IgA 腎症患者の RRT 後の生命予後までも視野に入れた初期治療や管理のあり方についても議論されることが望まれる。

結 語

腎生検で組織診断され、その後 ESKD に至って維持透析を受けている IgA 腎症患者は、透析歴が 10 年以上の長期となっても半数以上の患者で CTR が 50 % 以下に管理され、心房細動や脳心血管イベントの発生率も低く、慢性炎症や栄養障害をきたしている症例もほとんどみられない。しかし、悪性腫瘍の発生増加および骨ミネラル代謝異常については、慎重なフォローを要する。

謝 辞

本調査にご協力いただきました宮崎県内の透析施設ならびに担当医師の皆様にご心より深謝申し上げます。

利益相反自己報告：申告すべきものなし

文 献

1. Julian BA, Waldo FB, Rifai A, Mestecky J. IgA nephropathy, the most common glomerulonephritis worldwide : A neglected disease in the United States? *Am J Med* 1988 ; 84 : 129-132.
2. Sugiyama H, Yokoyama H, Sato H, Saito T, Kohda Y, Nishi S, Tsuruya K, Kiyomoto H, Iida H, Sasaki T, Higuchi M, Hattori M, Oka K, Kagami S, Nagata M, Kawamura T, Honda M, Fukasawa Y, Fukatsu A, Morozumi K, Yoshikawa N, Yuzawa Y, Matsuo S, Kiyohara Y, Joh K, Taguchi T, Makino H ; Committee for Standardization of Renal Pathological Diagnosis and Working Group for Renal Biopsy Database, Japanese Society of Nephrology, Tokyo, Japan. Japan Renal Biopsy Registry : the first nationwide, web-based, and prospective registry system of renal biopsies in Japan. *Clin Exp Nephrol* 2011 ; 15 : 493-503.
3. D'Amico G. Natural history of idiopathic IgA nephropathy and factors predictive of disease outcome. *Semin Nephrol* 2004 ; 24 : 179-196.
4. Komatsu H, Kikuchi M, Nakagawa H, Fukuda A, Iwakiri T, Toida T, Sato Y, Kitamura K, Fujimoto S. Long-term survival of patients with IgA nephropathy after dialysis therapy. *Kidney Blood Press Res* 2013 ; 37 : 649-655.
5. 日本透析医学会. 維持血液透析ガイドライン：血液透析処方. *透析会誌* 2013 ; 46 : 587-632.
6. 日本透析医学会. 2008 年版慢性腎臓病患者における腎性貧血治療のガイドライン. *透析会誌* 2008 ; 41 : 661-716.
7. 日本透析医学会. 慢性腎臓病に伴う骨・ミネラル代謝異常の診療ガイドライン. *透析会誌* 2012 ; 45 : 301-356.
8. 日本透析医学会統計調査委員会. わが国の慢性透析療法の現況(2012 年 12 月 31 日現在). *透析会誌* 2014 ; 47 : 1-56.
9. Iseki K, Miyasato F, Uehara H, Tokuyama K, Toma S, Nishime K, Yoshi S, Shiohira Y, Oura T, Tozawa M, Fukiyama K. Outcome study of renal biopsy patients in Okinawa, Japan. *Kidney Int* 2004 ; 66 : 914-919.
10. Chou YH, Lien YC, Hu FC, Lin WC, Kao CC, Lai CF, Chiang WC, Lin SL, Tsai TJ, Wu KD, Chen YM. Clinical outcomes and predictors for ESRD and mortality in primary GN. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012 ; 7 : 1401-1408.
11. Lee H, Kim DK, Oh KH, Joo KW, Kim YS, Chae DW, Kim S, Chin HJ. Mortality and renal outcome of primary glomerulonephritis in Korea : observation in 1,943 biopsied cases. *Am J Nephrol* 2013 ; 37 : 74-83.
12. Lee H, Kim DK, Oh KH, Joo KW, Kim YS, Chae DW, Kim S, Chin HJ. Mortality of IgA nephropathy patients : a single center experience over 30 years. *PLoS One* 2012 ; 7 : e51225.

13. Knoop T, Vikse BE, Svarstad E, Leh S, Reisæter AV, Bjørneklett R. Mortality in patients with IgA nephropathy. *Am J Kidney Dis* 2013 ; 62 : 883-890.
14. Berthoux F, Mohey H, Laurent B, Mariat C, Afiani A, Thibaudin L. Predicting the risk for dialysis or death in IgA nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2011 ; 22 : 7527-7561.
15. Goodkin DA, Bragg-Gresham JL, Koenig KG, Wolfe RA, Akiba T, Andreucci VE, Saito A, Rayner HC, Kurokawa K, Port FK, Held PJ, Young EW. Association of comorbid conditions and mortality in hemodialysis patients in Europe, Japan, and the United States : the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *J Am Soc Nephrol* 2003 ; 14 : 3270-3277.
16. Otsubo S, Otsubo K, Sugimoto H, Ueda S, Otsubo Y, Otsubo O, Yajima A, Yagi S, Kataoka H, Iwasaki T, Iwasa Y, Takahashi M, Aoki A, Ino J, Uchida K, Yumura W, Akiba T, Nitta K. Characteristics of patients on hemodialysis therapy for more than 30 years. *Ther Apher Dial* 2007 ; 11 : 274-279.
17. Morimoto S, Nishioka H, Morita T, Jo F, Someya K, Nakahigashi M, Kusabe M, Ueda H, Takahashi N, Iwasaka T, Maki K. Characteristics of 20-year survivors undergoing maintenance hemodialysis. *Ther Apher Dial* 2010 ; 14 : 547-551.
18. Iseki K, Shinzato T, Nagura Y, Akiba T. Factors influencing long-term survival in patients on chronic dialysis. *Clin Exp Nephrol* 2004 ; 8 : 89-97.
19. Zimmerman D, Sood MM, Rigatto C, Holden RM, Hiremath S, Clase CM. Systematic review and meta-analysis of incidence, prevalence and outcomes of atrial fibrillation in patients on dialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2012 ; 27 : 3816-3822.
20. Iseki K, Osawa A, Fukiyama K. Evidence for increased cancer deaths in chronic dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1993 ; 22 : 308-313.
21. Iseki K, Shoji T, Nakai S, Watanabe Y, Akiba T, Tsubakihara Y ; Committee of Renal Data Registry of the Japanese Society for Dialysis Therapy. Higher survival rates of chronic hemodialysis patients on anti-hypertensive drugs. *Nephron Clin Pract* 2009 ; 113 : c183-190.
22. Hsu TW, Liu JS, Hung SC, Kuo KL, Chang YK, Chen YC, Hsu CC, Tarng DC. Renoprotective effect of renin-angiotensin-aldosterone system blockade in patients with predialysis advanced chronic kidney disease, hypertension, and anemia. *JAMA Intern Med* 2014 ; 174 : 347-354.