

第23回MGR

トピックス：IgA腎症、 ステロイドパルス療法、扁桃摘

発表：長沼 司（腎臓内科）

解説：神宮寺 禎巳（腎臓内科）

文献：

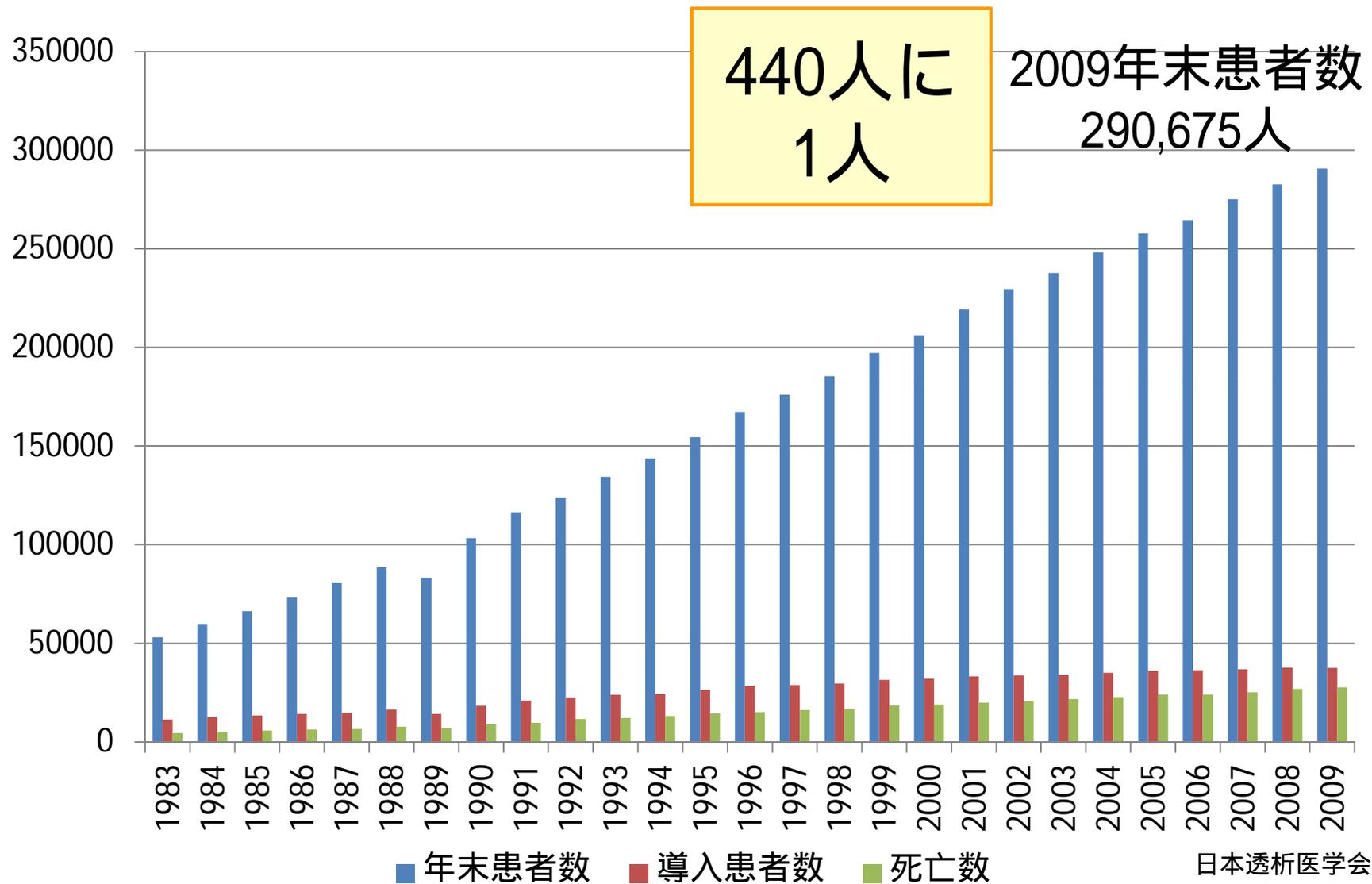
Corticosteroid in IgA nephropathy: a randomised controlled trial

Claudio Pozzi, PierGiorgio Bolasco, GianBattista Fogazzi, Simeone Andrulli,
Paolo Altieri, Claudio Ponticelli, Francesco Locatelli

Lancet 1999; 353:883-87

2011年6月27日

本邦の年次別透析患者数、 導入患者数、死亡患者数の推移



透析医療の問題点

- 透析医療費(国民総医療費の1/30)
- 平均余命(一般の約1/2)
- QOLの低下、社会復帰への障害

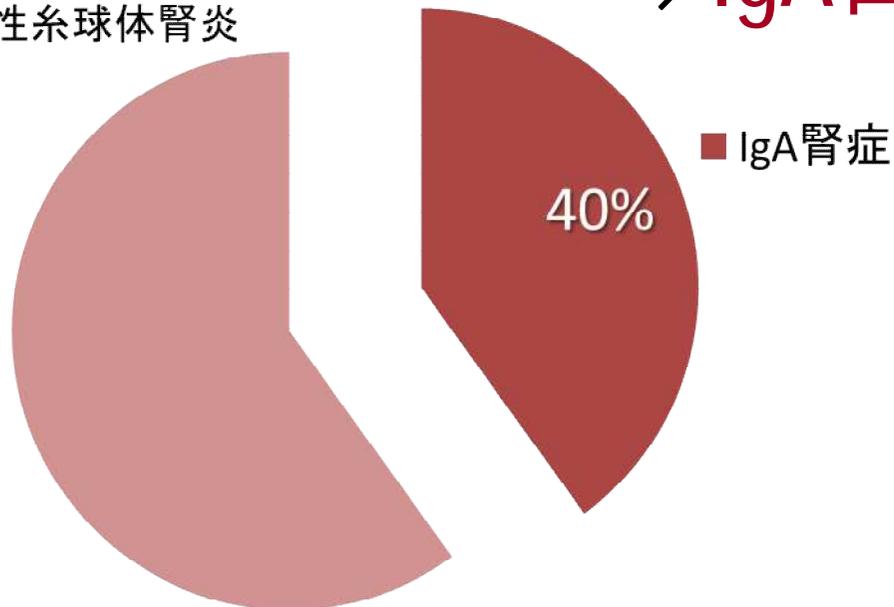


透析導入を
減らしたい

本邦の原発性慢性糸球体腎炎の中で最も多い疾患

→ **IgA腎症**

慢性糸球体腎炎



IgA腎症受療患者数

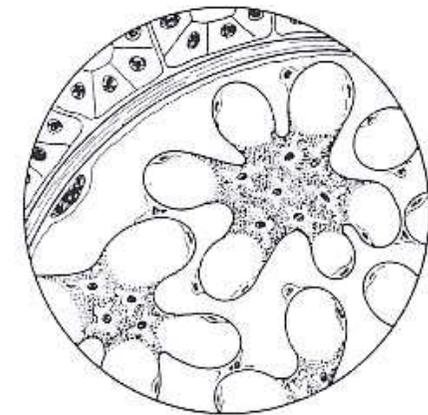
推計 24,000人

厚生労働省研究班, 1994年

IgA腎症

- 1968年、フランスのBergerらが、糸球体メサンギウム領域に強いIgAの沈着を認める糸球体疾患として報告
- その後、東アジア・オセアニア・南欧の諸国に多いことが判明し、本邦でも成人の慢性糸球体腎炎の40~50%を占め、最もポピュラーな腎炎として知られるようになった。
- 臨床的には感冒罹患時に肉眼的血尿を伴うことが多いものの、当初、長期予後は概して良好とされ、強力な治療は差し控えて経過観察するのが一般的であった。
- しかし、発症から20年後には38～39%が末期腎不全に陥ることが、1993年に相次いで報告され、これを受けて、近年治療方針の見直しが模索されるようになった。

IgA腎症



メサンギウム
領域への
強いIgAの沈着

IgA腎症の成因

根本の成因は不明だが、系球体へのIgA沈着が病変の形成に大きな役割を担っていると考えられる。

IgAの産生亢進

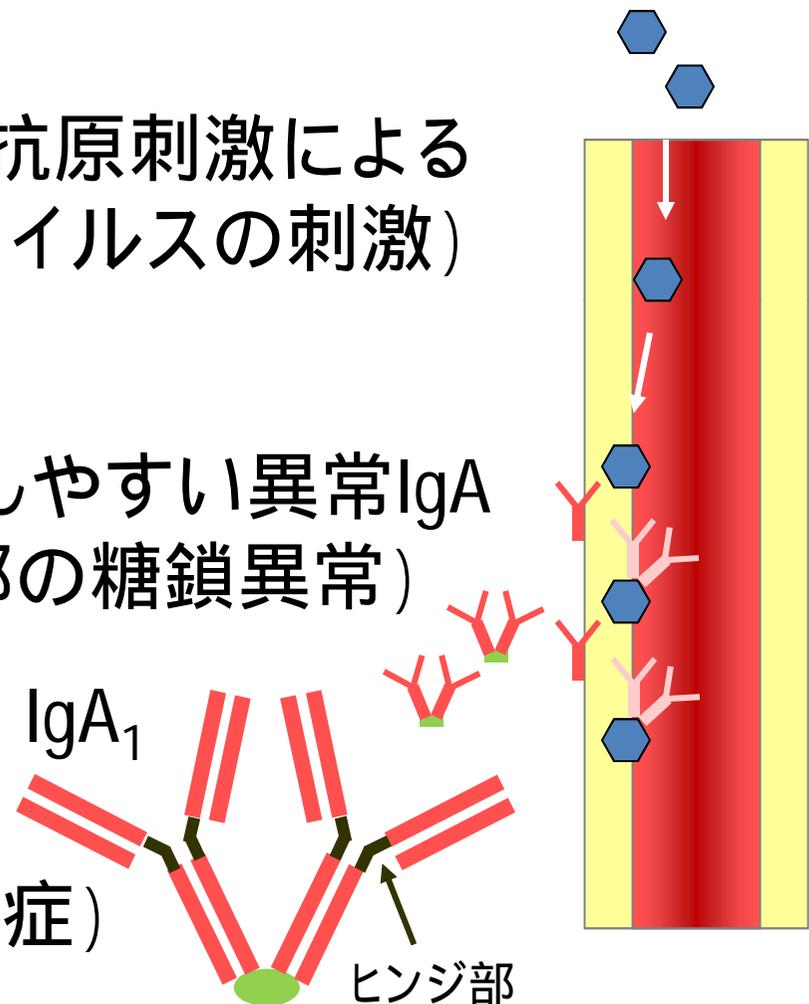
気道・消化管粘膜の持続的抗原刺激による
(特に口蓋扁桃への細菌・ウイルスの刺激)

IgAの構造異常

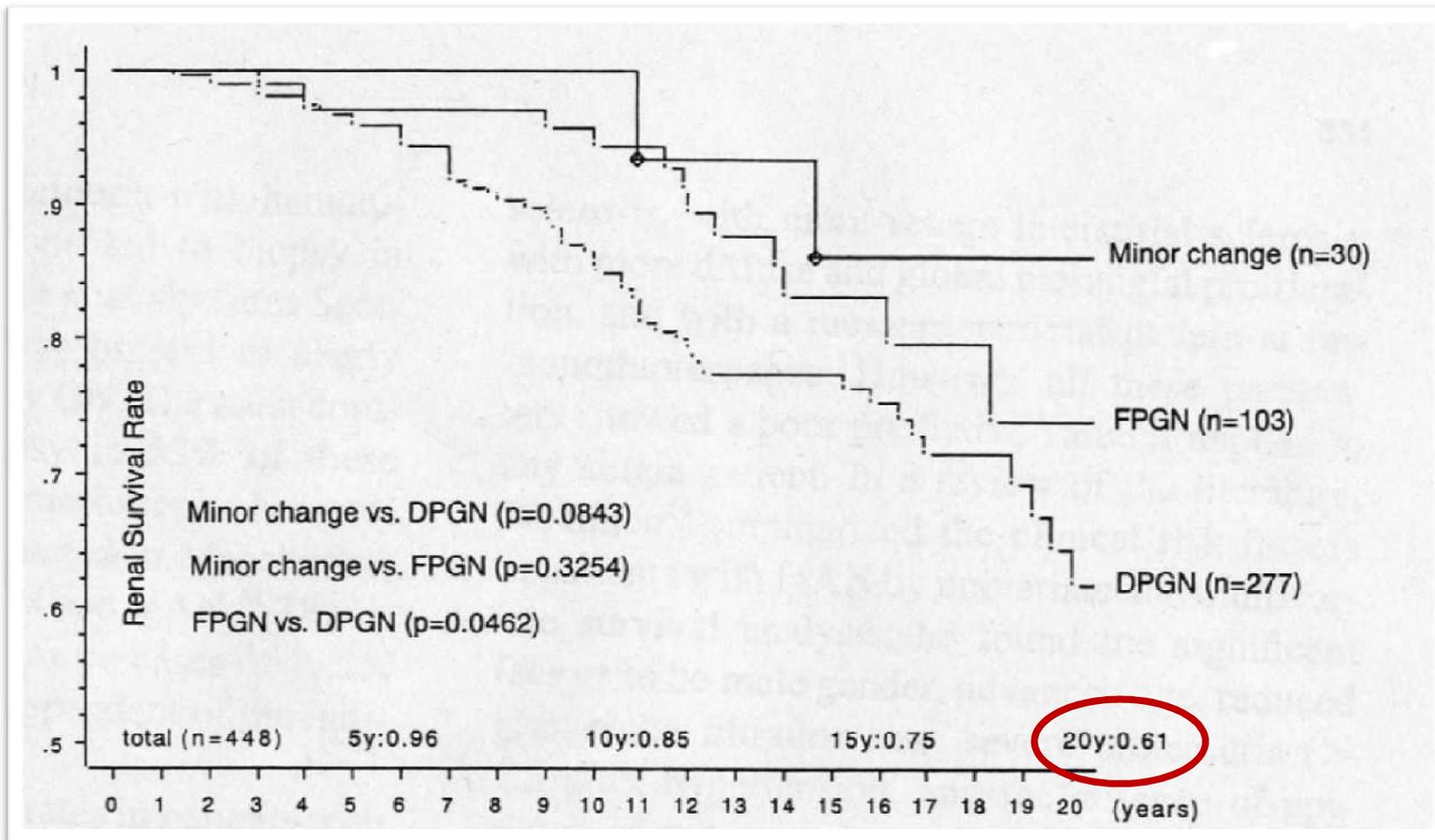
系球体メサンギウムに沈着しやすい異常IgA
(IgA腎症患者のIgA₁ヒンジ部の糖鎖異常)

IgAの異化低下

網内系のIgA処理能の低下
(例 肝硬変に続発するIgA腎症)



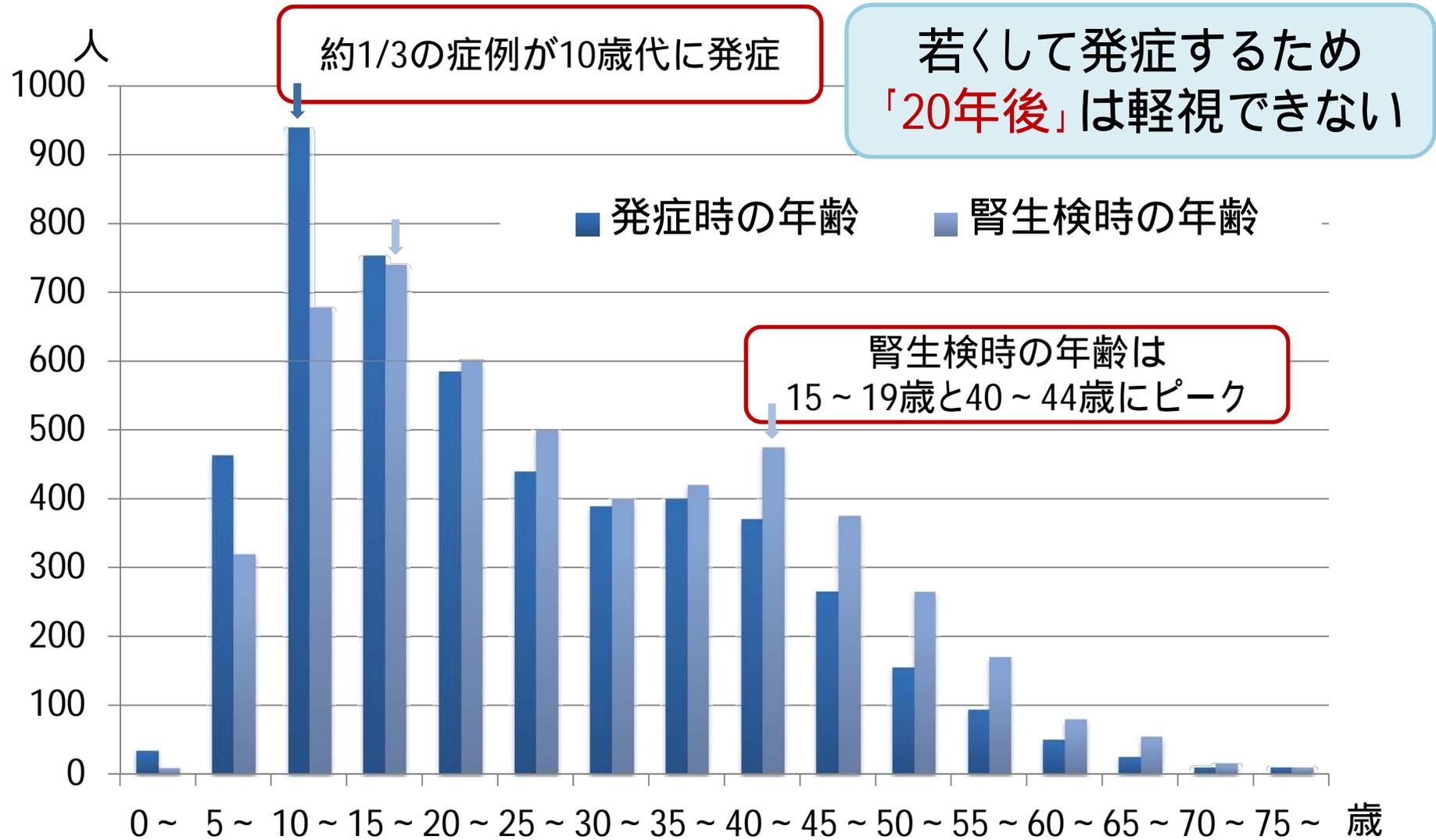
IgA腎症の発症から20年後には、39%が透析導入となる



Renal survival rates for patients with IgAN

Natural history and risk factors for immunoglobulin A nephropathy in Japan
Koyama A, et al, Am J Kidney Dis 1997

発症時と腎生検時の年齢分布



Corticosteroids in IgA nephropathy: a randomised controlled trial.

*Pozzi C, Bolasco PG, Fogazzi GB, Andrulli S, Altieri P, Ponticelli C, Locatelli F.
Divisione di Nefrologia, Azienda Ospedaliera di Lecco, Italy.*

Lancet. 1999 Mar 13;353(9156):883-7.

腎臓内科
指導医

長沼 司
神宮寺禎巳

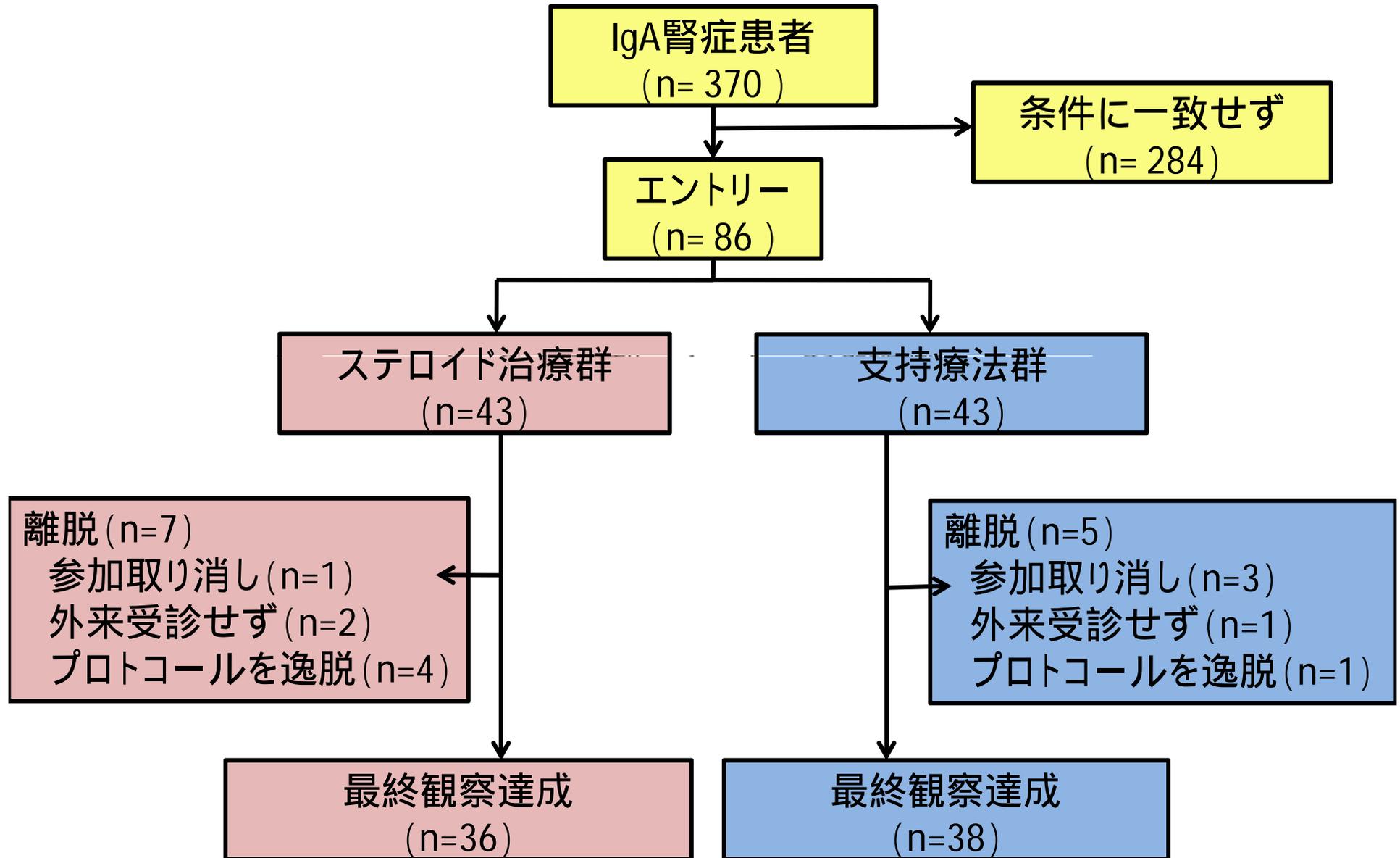
研究の概要

- ・患者 : IgA腎症の患者に
- ・介入 : ステロイド治療を行うと
- ・比較 : 支持療法群と比較して
- ・アウトカム : 血清のCr上昇を抑制できるか

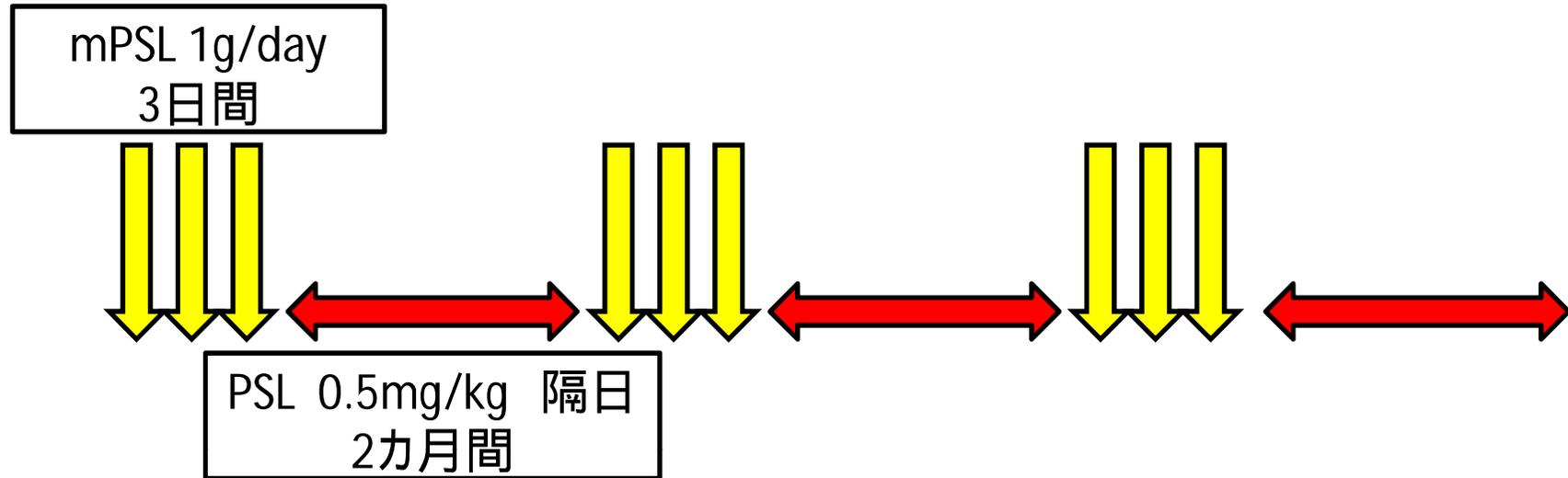
方法

- ・研究デザイン 無作為化比較試験
- ・登録期間 1987年7月から1995年9月
- ・観察期間 5年
- ・施設 イタリアの7施設
- ・対象患者 86人
15-69歳の腎生検で診断されたIgA腎症患者
尿蛋白1.0-3.5g/day、血清Cre1.5mg/dL以下

患者の割り付け



各群の治療方法



【ステロイド治療群】

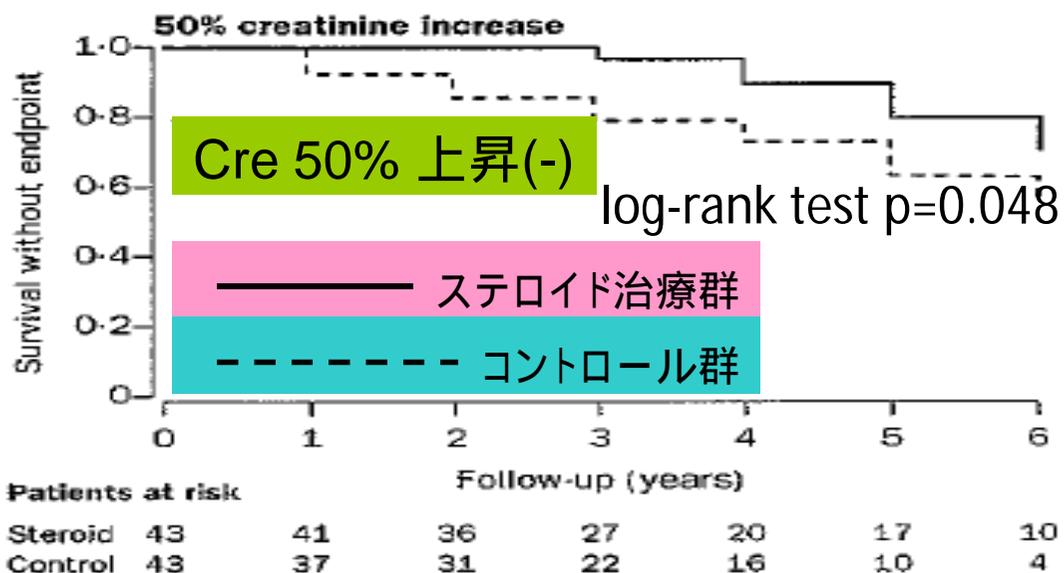
- ・メチルプレドニゾロン1gを3日間連続静脈内投与
- ・その2カ月後と4カ月後にも繰り返し投与
- ・その間は経口のプレドニゾン0.5kg/dayを6カ月間、隔日投与

【コントロール群】

- ・支持療法のみ（血圧コントロールなど）

結果 1

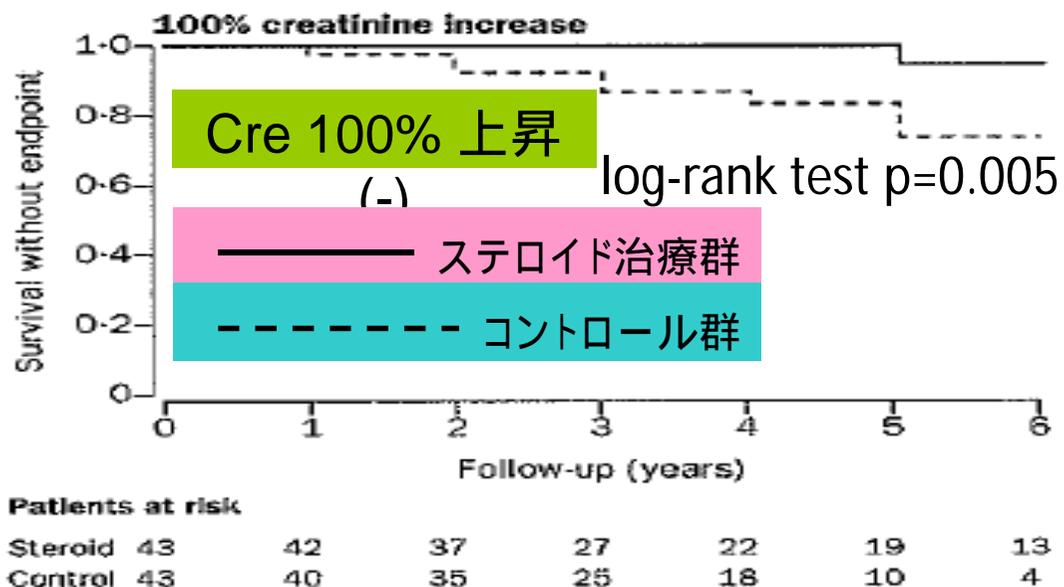
プライマリーエンドポイント: 血清クレアチニン上昇



観察期間5年

【Cre50%上昇】

- ・ステロイド治療群: 9人 (21%)
- ・コントロール群: 14人 (33%)



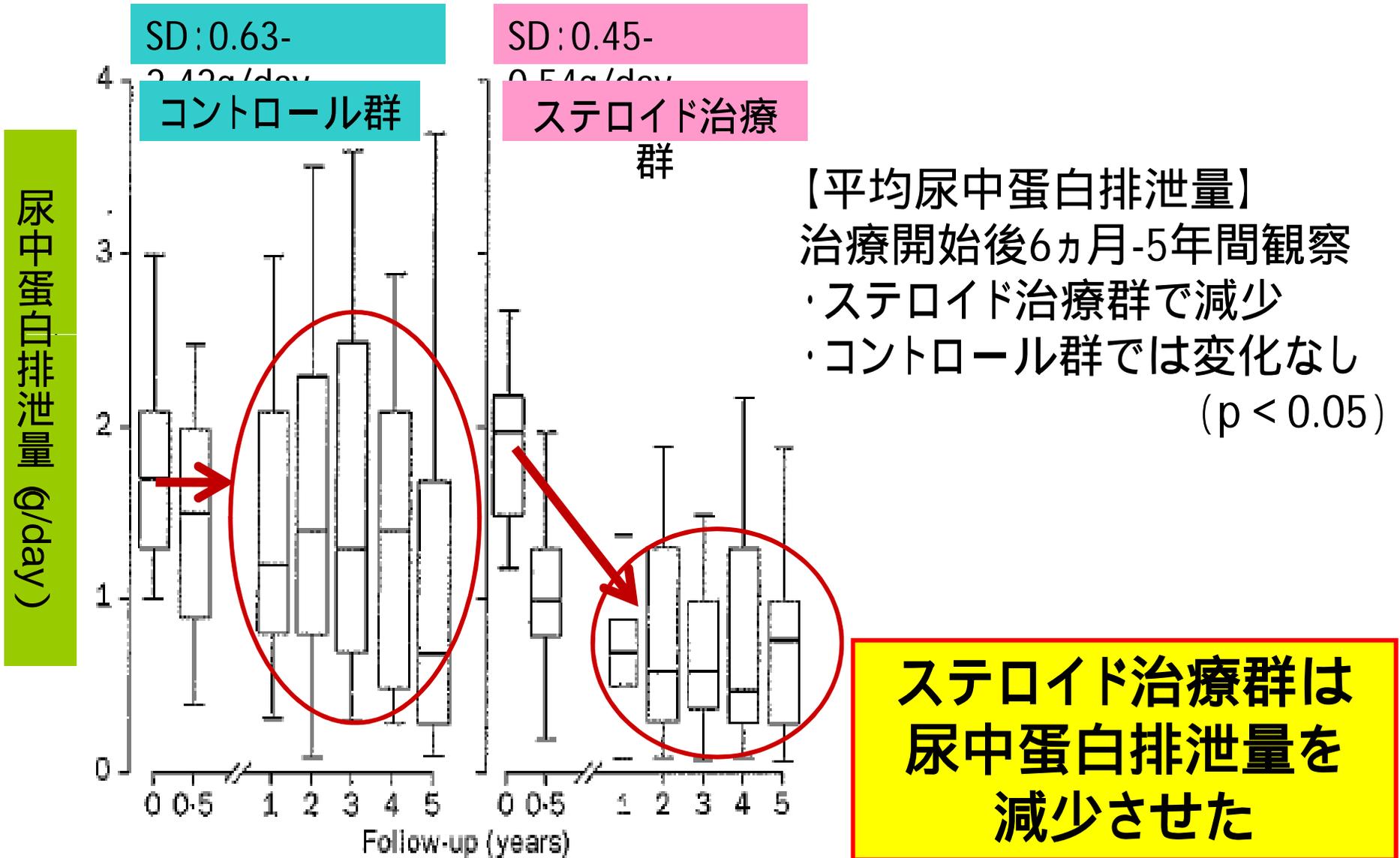
【Cre100%上昇】

- ・ステロイド治療群: 1人 (2%)
- ・コントロール群: 9人 (21%)

ステロイド治療群は腎機能低下を抑制した

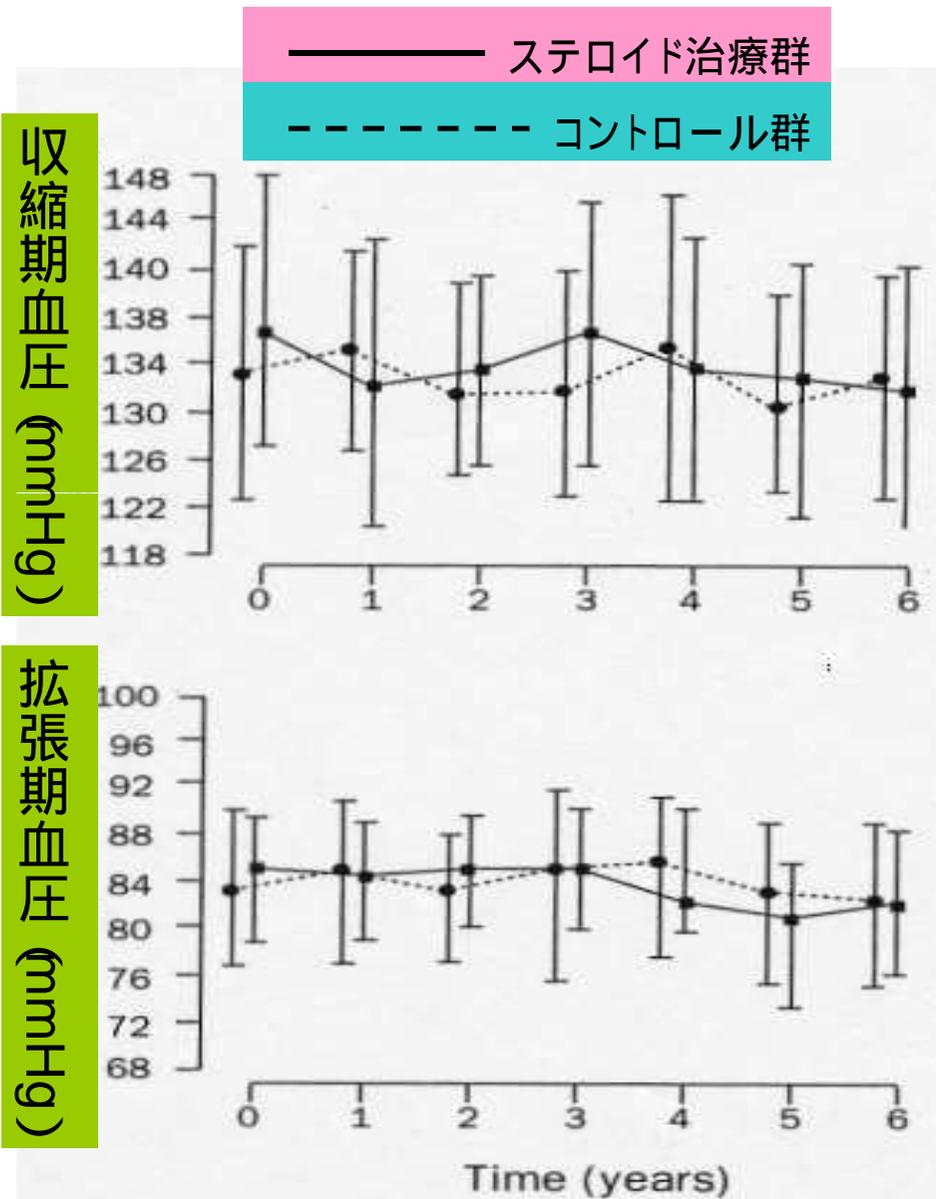
結果 2

セカンダリーエンドポイント: 尿中蛋白排泄量の変化



結果 3

セカンダリーエンドポイント: 副作用の有無(安全性)



【安全性】

・体重増加

6カ月の治療期間中
群間に有意差なし

・高血圧

群間に有意差なし
血圧上昇

ステロイド治療群: 8人
コントロール群: 9人

・糖尿病

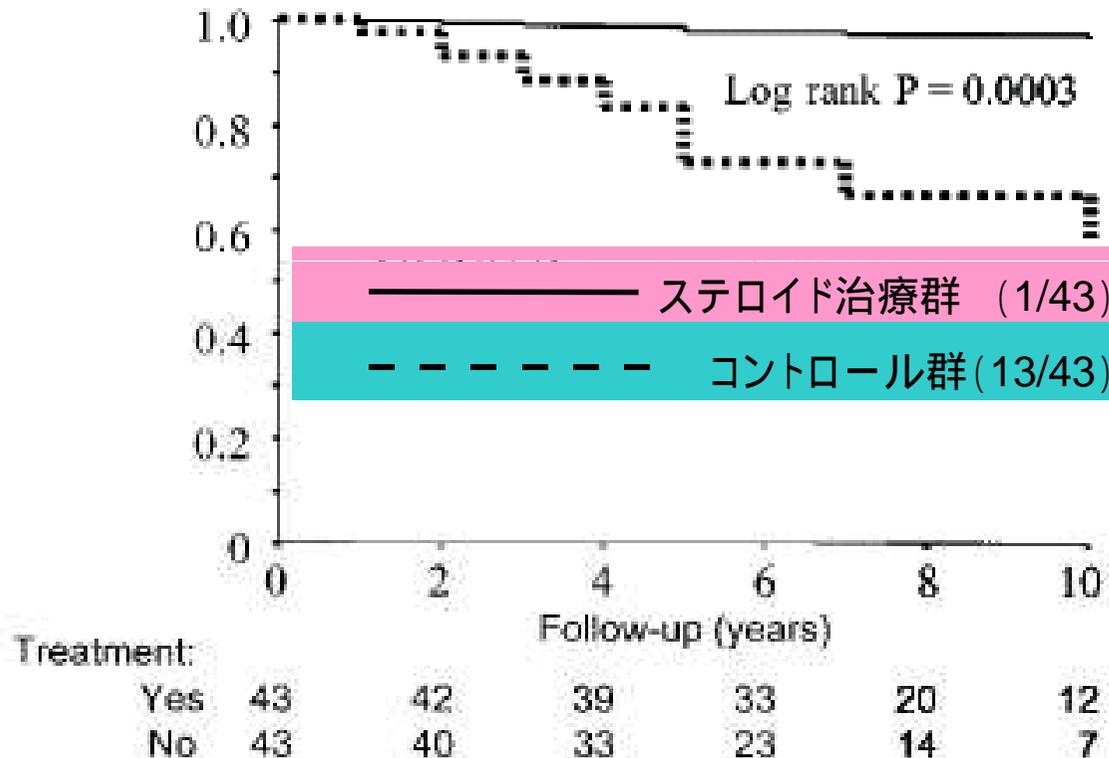
治療から2年後に
ステロイド治療群で1人

**ステロイド治療群に
重篤な副作用なし**

10年間の観察結果

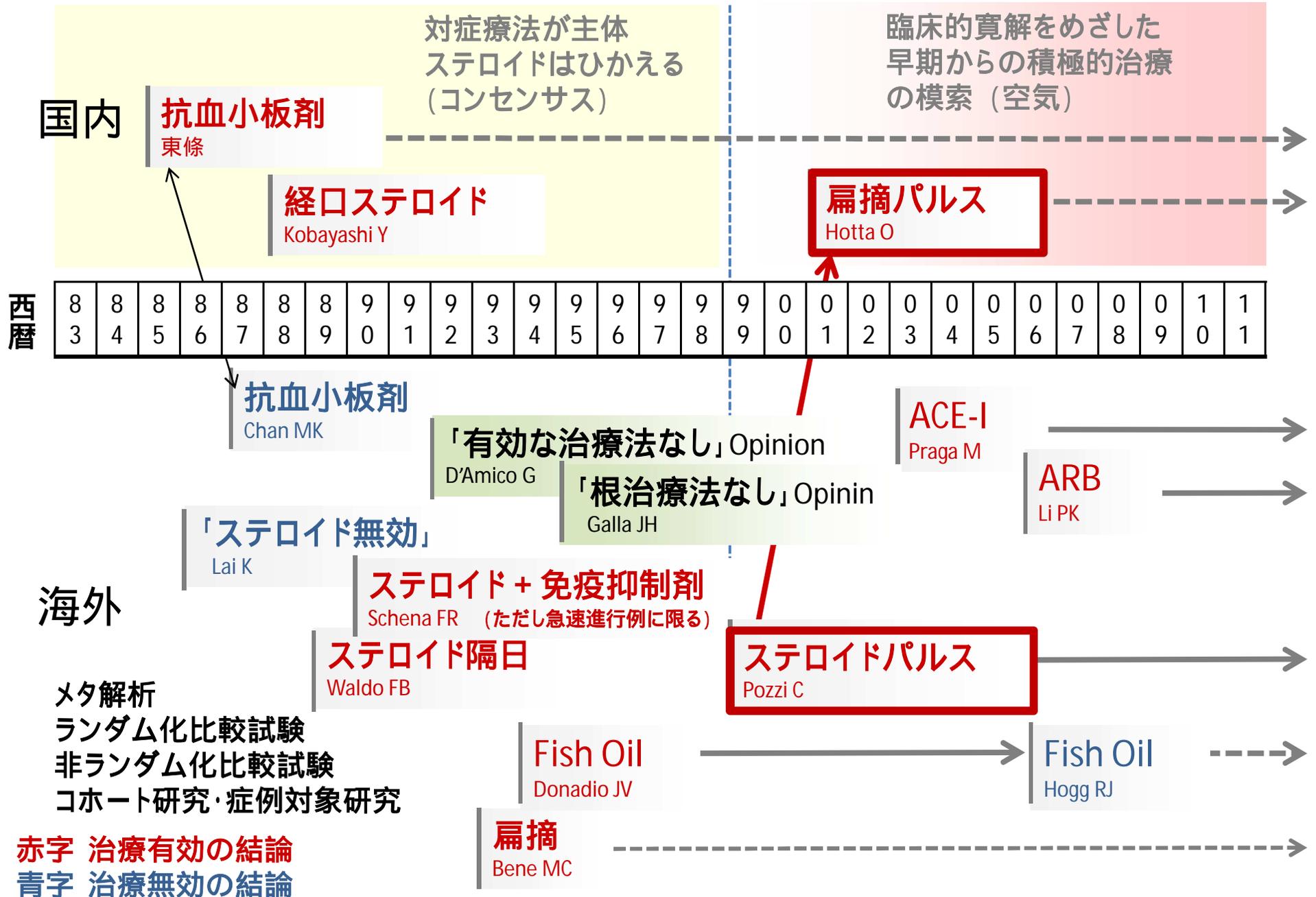
Corticosteroid Effectiveness in IgA Nephropathy: Long-Term Results of a Randomized, Controlled Trial
Claudio Pozzi*, Simeone Andrulli*, Lucia Del Vecchio*, Patrizia Melis†, Giovanni B. Fogazzi‡, Paolo Altieri†, Claudio Ponticelli‡ and Francesco Locatelli* J Am Soc Nephrol 15 : 157-163 , 2004

Creの100%上昇がなかった患者の割合



ステロイド治療群は、10年後にも、
有意に腎機能低下が抑制されていた。

IgA腎症治療の「歴史」



扁摘パルス療法

後ろ向きコホート研究

- 扁摘 + ステロイドパルス療法を長年実施し、その寛解率を検証。
- 後ろ向きに治療成績を検討。(329症例)(平均観察期間:6.9年)
- その結果、48%に臨床的寛解をみた。
- 寛解例ではその後の腎機能の進行性悪化は皆無であった。
- 多変量解析での検討では、血清Cr、糸球体障害指数、ステロイドパルス、扁摘が寛解に及ぼす有意な因子であった。

Hotta, et al, Am J Kidney Dis, 2001

扁摘 vs 非扁摘

成人IgA腎症における尿所見異常の消失 (扁摘群と非扁摘群の比較)

報告者	報告年	患者数	平均観察期間(月)	尿所見異常の消失		
				扁的群 vs 非扁的群	χ^2 検定法	M-Cox法
Akagi	2004	71	158	24% vs 13%	有意差なし	-
Komatsu	2005	237	62	32% vs 17%	$p < 0.01$	-
Chen	2007	112	130	46% vs 28%	$p = 0.040$	有意差なし

成人IgA腎症に対する扁摘の透析導入阻止効果 (扁摘群と非扁摘群の比較)

報告者	報告年	患者数	平均観察期間(月)	透析導入の有無		
				K-M法	χ^2 検定法	M-Cox法
Rasche	1999	55	41	有意差なし	有意差なし	有意差なし
Xie	2003	118	193	$p = 0.0329$	$p = 0.0393$	$p = 0.0164$
Akagi	2004	71	156	$p < 0.05$	$p < 0.01$	-
Komatsu	2005	237	62	$p = 0.016$	有意差なし	$p = 0.04$
Chen	2007	112	130	有意差なし	有意差なし	-

成人IgA腎症に対する扁摘のCKDステージ進行阻止効果 (扁摘群と非扁摘群の比較)

報告者	報告年	患者数	平均観察期間(月)	腎機能障害進行(CKD 1-2 → 3)の有無		
				K-M法	χ^2 検定法	M-Cox法
Piccoli	2010	61	250	有意差なし	有意差なし	有意差なし

扁摘パルス vs パルス単独

成人IgA腎症に対する扁摘パルス療法(TSP)の治療効果

報告者	報告年	患者数	平均観察期間(月)	研究デザイン	臨床的寛解率と群間比較			備考
					全体寛解率	χ^2 検定法	M-Cox法	
Hotta	2001	197	82	コホート	48%	55vs39	SP1.7, TSP2.0	
Miyazaki	2007	93	60	nonR-CT	63%	69vs39	-	
Suwabe	2007	72	20	コホート	蛋白尿変化 前値の60%	-	-	
Sugawara	2008	12	37	コホート	33%/58%	-	-	
Komatsu	2008	55	54	nonR-CT	47%/44%	54vs25	TSP6.2	
Kawaguchi	2010	388	24	コホート	44%	77vs39	SP2.6, TSP4.7	軽症例
Kaneko	2010	42	24	コホート	76%	-	-	MZB +
Wang	2011	345	-	メタ解析	-	58vs34	OR 0.36 (TSP勝)	

報告者	報告年	患者数	平均観察期間(月)	研究デザイン	腎生存率と群間比較	備考
Sato	2003	70	70	症例対照	TSP:PSL:支持 = 87:44:27	重症例

扁摘 VS 非扁摘

現在得られるデータで見ると、扁摘単独では、IgA腎症の粘膜免疫系の異常を制御することは不可能なようである。

Coppo R Nephrol Dial Transplant 2010

扁摘パルス VS パルス単独

扁摘パルスは臨床的寛解を目的とする標準的治療として推奨し得るか？

十分な規模、長期間、前向き、ランダム化比較の研究がなされていない現状では、扁摘を勧めることはできない。

Locatelli F, et al. Nature Clin Pract Nephrol, 2006

Apple GB, et al. Kidney Int, 2006

そこで・・・

扁桃摘除パルス vs パルス単独 の RCT を計画

A multicenter, randomized, controlled trial of tonsillectomy plus steroid pulses vs steroid pulses alone (日本腎臓学会)

登録基準

腎生検により確定したIgA腎症患者
尿蛋白 1.0 ~ 3.5g/day、Cr 1.5mg/dl
慢性あるいは再発性の扁桃炎がある
高血圧がない

方法

A群: 扁桃摘除パルス (40例)、B群: パルス単独 (40例)
治療期間: 12ヶ月、観察期間: 3年

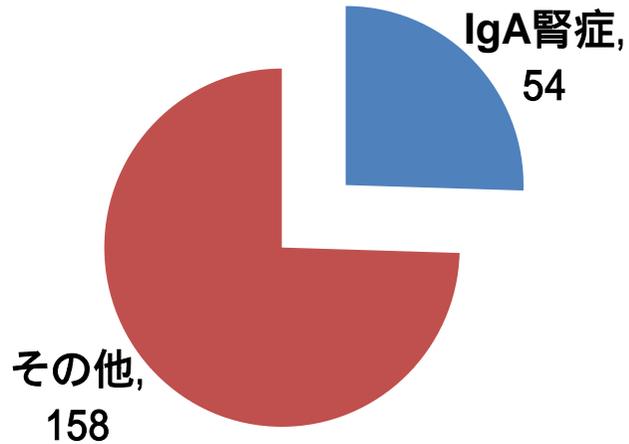
登録期間

2005.4.1 ~ 2010.3.31

→ 2013年に結果

当院の腎生検で確定したIg A腎症症例 (腎生検 2008.1.~2011.5.)

腎生検症例に占めるIg A腎症の割合: 25%



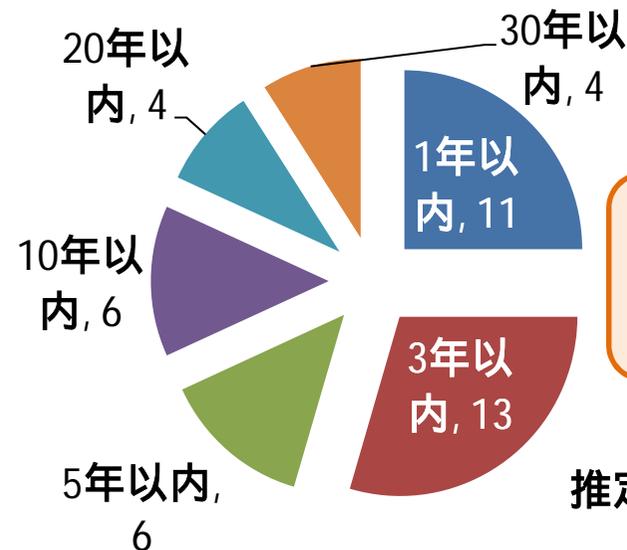
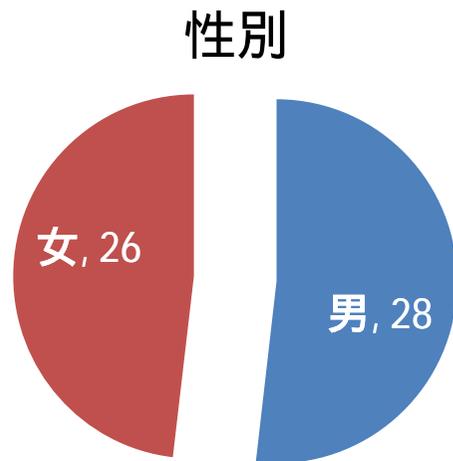
Ig A腎症患者の年齢

37.7 ± 16.5 歳

中央値 33歳

(四分範囲 23-50歳)

発症から腎生検までの推定罹病期間



診断まで
時間がかかりすぎ

平均
推定罹病期間
約6年

当院での2008年以降の腎生検で確定した Ig A腎症に対する治療の現況

	年齢	男女比	期間(年)	n
扁摘パルス	33.6	0.67	5.8 ± 6.8	10
扁的単独	56.7	2.00	7.2 ± 6.4	10
パルス単独	28.9	0.43	13.5 ± 13.5	3
对症療法	40.9	1.91	4.9 ± 4.9	31

パルス単独療法を選択した症例は、結果的に、若年者で、罹病期間が長く、重症例が多かった。

