トピックス VI. IgA 腎症

IgA腎症

要 旨

国の指定難病でもあるIgA (immunoglobulin A) 腎症の診療で重要なことは、腎生検時の臨床・病理所見をOxford分類と我が国の「IgA腎症診療指針—第3版—」における予後分類に照らし合わせ、個々の症例がいかなる進展リスクを有しているのかを把握し、病態に適合した治療法を選択することである。我が国の多くの観察研究から、扁桃摘出術または扁桃摘出術とステロイドパルス療法の併用がIgA腎症患者の腎予後の改善に有用である可能性が考えられている。

〔日内会誌 109：917～925, 2020〕

Key words 副腎皮質ステロイド, 扁桃摘出術, Oxford分類, 臨床的・組織学的重症度分類, 透析導入リスク分類

川村 哲也

はじめに

IgA (immunoglobulin A) 腎症は、我が国の慢性糸球体腎炎の30～40%を占め、診断後20年の経過観察で30～40%が、30年で約50%が末期腎不全に陥る代表的進行性腎疾患の1つであり、2015年には国の指定難病に認定された。本症は、さまざまな臨床経過を呈することが知られており、無治療でも長年に亘って安定した腎機能を保持する症例が多く存在する一方で、積極的な治療によっても末期腎不全に進展する症例までさまざまである。これは本症が多様な病態とそれに呼応する多彩な病理組織像を呈することと関連している。従って、IgA腎症の進展を阻止するためには、個々の症例がいかなる進展リスクを有しているのかを把握し、病態に適合した治療法を選択することが重要である。

近年、多数の観察研究や介入研究が行われ、

それらのエビデンスに基づいて、我が国からは「エビデンスに基づくIgA腎症診療ガイドライン2017」¹⁾(以下, IgA 2017)が、海外からは「KDIGO Clinical Practice Guideline for Glomerulonephritis」²⁾(以下, KDIGO GN) が2012年に公表されている。

そこで、本稿では、IgA腎症の長期腎予後に関連する臨床病理学的因子及びレニン・アンジオテンシン系 (renin-angiotensin system: RAS) 阻害薬、副腎皮質ステロイド、口蓋扁桃摘出術(扁桃摘)等の治療による腎予後改善効果について、近年行われた観察研究や介入研究の成績をもとに概説し、これらの治療法がIgA 2017やKDIGO GNにおいていかなる推奨レベルにあるのかについて述べる。

1. 腎予後と関連する臨床病理学的因子

1) 高度蛋白尿

これまでの多くの観察研究から、診断時や経過中の高度蛋白尿が腎予後と密接に関連することが明らかにされてきた。これらのなかで、Reich らの Toronto Glomerulonephritis Registry は、蛋白尿と腎予後との関連を前向きに検討した質の高い研究である。彼らは、本レジストリに登録されたIgA腎症患者542例を平均6.5年間経過観察し、6カ月間の尿蛋白量の平均値であるtime-average proteinuria (TAP) が腎機能低下速度と関連する有意な独立因子であったが、診断時の尿蛋白量は多変量解析では関連性を示さなかったことから、経過中の尿蛋白量の重要性を指摘した。さらにTAP 0.3 g/日未満の群とTAP 0.3~1.0 g/日の群の間に予後の差はなかったことも報告した³⁾。一方、Berthouxらも332例のIgA腎症患者を平均13年間前向きに観察し、末期腎不全への進展例や死亡例では、尿蛋白1.0 g/日以上的高度蛋白尿は診断時、経過中共に有意な予後関連因子であったが、診断時に尿蛋白が1.0 g/日以上であっても経過中少なくとも2年間以上1.0 g/日未満に減少した群では、10年目での末期腎不全/進展のアウトカムは2%と低かったことを明らかにした⁴⁾。これらの報告から、経過中の尿蛋白量の減少が長期腎予後の改善に重要であることが示された。

2) 高血圧

従来の研究から、血圧についても、診断時の高血圧や経過中の血圧上昇が腎予後に関連するとされてきた。前述のReichらの前向き観察研究でも、診断時の平均血圧 (mean arterial pressure: MAP) と、経過観察中の6カ月間のMAPの平均値であるTA-MAPが腎機能低下速度と有意に関連する因子であったことが示されている。同様に、Berthouxらの前向き研究でも、診

断時高血圧 (140または90 mmHg以上) を認めた群では、認めなかった群に比べて末期腎不全または全死亡に至った例が有意に多かった。さらに、降圧目標を130且つ80 mmHg未満に置いた場合、これを達成した群では腎死が1%と、コントロールできなかった群の19%に比べて高く、適切な血圧への治療介入の重要性が示された。

一方、後述する我が国の臨床的重症度分類の根拠となった厚生労働省「進行性腎障害に関する調査研究」班による後ろ向き研究では、診断時高血圧は透析導入というハードエンドポイントとは関連しなかった⁵⁾。さらには、軽微な尿蛋白を呈するIgA腎症患者を対象としたShenら (尿蛋白0.4 g/日以下) やTanakaら (尿蛋白0.5 g/日未満) の後ろ向き研究でも、診断時高血圧は腎予後と関連しなかった。この理由の1つは、対象患者の罹病期間や進行度が研究により異なっていることが影響していると考えられる。すなわち、我が国のように、健康診断で早期に発見される症例が含まれる観察研究では、欧米の研究に比べて正常血圧の若年成人や尿蛋白量の少ない軽症例が多く含まれ、その一部が緩徐に進行していく過程で高血圧を呈するようになるためと思われる。

3) 腎機能低下

診断時の腎機能障害の程度がその後の腎予後と密接に関連することは、これまでの多くの研究で明らかにされている。IgA腎症では、疾患が進行するほど糸球体硬化が進展し、腎機能低下が進行するため、診断時の腎機能低下は疾患の進行度 (病期) を反映していると言い換えることもできる。病期が進んでいる症例ほど、一定期間で末期腎不全へ進展しやすいことは当然のこととして理解できよう。今後の課題は、腎機能低下を来たしている病態が症例によって多彩であるため、例えば、Aという治療によって進行を阻止できる病態とはどのようなものか、ま

た、ある治療ではどの程度の腎機能低下までであれば、さらなる進行を止められるのかを治療別に明らかにすることであろう。具体的には、腎機能低下症例におけるRAS阻害薬やステロイド薬による治療の限界を明らかにすると共に、これらの治療法に上乗せすることで腎機能のさらなる低下を阻止できる治療法の開発が期待される。

4) 病理所見

(1) Oxford分類

IgA腎症の予後を推定するための腎組織学的分類は、本症の末期腎不全への進展と関連する腎生検病理パラメータをもとに、現在までに多数報告されている。これらのうち、2009年に報告されたOxford分類⁶⁾は、欧州（イギリス、フランスならびにイタリア）、アジア（日本及び中国）、南北アメリカ（アメリカ、カナダならびにチリ）の8カ国からエントリーされたIgA腎症患者268例の病理標本と臨床データの解析により得られたエビデンスに基づく国際分類として高く評価されている。Oxford分類では、腎予後と関連する病理パラメータのうち、評価者間で再現性（一致率）の低いものを除外したうえで、メサンギウム細胞増多（M）、分節性糸球体硬化（S）、間質線維化/尿細管萎縮（T）が、生検時の尿蛋白量、eGFR（estimated glomerular filtration rate）ならびにMAP等の従来腎予後と関連すると考えられている臨床パラメータとは独立した予後関連因子であることが示された。さらに、ステロイド/免疫抑制療法を受けなかった症例では、管内細胞増多（E）を有する症例の腎機能低下が顕著であったことから、管内細胞増多も予後関連因子の1つとされた。

Oxford分類は、厳格な統計処理によって臨床的な予後関連因子とは独立した4つの腎予後関連病変（M、E、SならびにT）を特定し、病態が明確なsplit systemの組織学的重症度分類を提示した点で、画期的な国際分類と言える。その

妥当性を検証したvalidation studyも、2011年以降、世界各国から多数報告された。多変量解析により、Tはほとんど全ての論文で腎予後との有意な関連を示し、SやMも予後関連病変であったとする報告も多い。また、Oxford分類で採用されなかった管外性細胞増多（細胞性、線維細胞性半月体）についても、4つのコホート〔Oxford分類、Validation of the Oxford Classification of IgA Nephropathy (VALIGA)、Chinese (Nanjing) ならびにJapanese (Fukuoka)〕を合体させた3,096例の解析によって、半月体が腎機能低下や末期腎不全のリスク因子であることが証明された⁷⁾。この結果、後述する我が国の組織学的重症度分類で採用された半月体が、C病変（C0；半月体なし、C1；0%＜半月体形成率＜25%、C2；25%≤半月体形成率）としてMESTに加わることになった。

さらに最近、厚生労働科学研究費補助金難治性疾患政策研究事業 難治性腎疾患に関する調査研究班「IgA腎症ワーキンググループ」及び北米、欧州ならびに中国等との国際共同研究（IgA Nephropathy Global Template）の解析結果が報告された⁸⁾。本研究には、多人種且つさまざまな治療が行われたIgA腎症患者4,631例（扁摘・扁摘パルス症例を含む）が登録され、本邦からもIgA腎症ワーキンググループを中心に合計8施設から1,337例が登録された。今回の研究では、2,781例（derivation cohort）を対象とした解析により、腎生検時の年齢、eGFR、MAP、尿蛋白、Oxford分類（MEST score）、内服薬（RAS阻害薬及び免疫抑制薬）使用の有無ならびに人種（Caucasian、JapaneseならびにChinese）を変数として用い、腎生検から5年後にeGFRが50%減少する予測式が算出された。同様に抽出された1,146例（validation cohort）を用いた検証においてもほぼ同様の結果が得られ、予測式の妥当性が裏付けられている。本研究の結果は、既にQxMDに収載されており、Web (<https://qxcalc.app.link/igarisk>) や、スマートフォン用のアプリ

リケーションからeGFR 50%低下のリスクが計算可能となっている。

(2) 「IgA腎症診療指針—第3版—」における 予後分類

現在、Oxford分類はgold standardとしての国際分類と認識されているが、split systemであるが故に臨床現場では使いにくい。個々の患者の予後を予測し、治療法を選択する際の有用性から、我が国では2011年に発表された「IgA腎症診療指針—第3版—」⁹⁾(以下、第3版)が汎用されている。「第3版」に掲載された予後分類は、厚生労働省「進行性腎障害に関する調査研究」班IgA腎症分科会が主体となり行った「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」(以下、後ろ向き研究)の解析結果をもとに作成された。

「後ろ向き研究」では、全国16施設から腎生検組織標本が送付されたIgA腎症患者287例を病理学的解析対象として、各種糸球体組織病変と腎予後(透析導入)との関連をロジスティック回帰分析にて検討した。その結果、細胞性/線維細胞性半月体、全節性及び分節性糸球体硬化、線維性半月体が透析導入と関連する病理学的因子であった¹⁰⁾。そこで、透析導入と関連するこれらの病変のいずれかを有する糸球体が全糸球体に占める割合によって、組織学的重症度をH-Grade I (0~24%)、II (25~49%)、III (50~74%)ならびにIV (75%≤)の4段階に分類した。この組織学的重症度は、重症度が増すにつれて透析導入のリスクが有意に高くなっていることから、腎予後を反映していることが示された¹⁰⁾。

「第3版」の予後分類は、組織学的重症度分類に加えて、臨床的重症度分類と透析導入リスク分類を含んでいるという特徴がある。臨床的重症度分類の作成にあたり、まず種々の臨床的な予後不良因子と透析導入との関連をロジスティック回帰分析にて検討したところ、腎生検時の尿蛋白量、血清Cr (creatinine) 値ならびに

表 IgA腎症患者の透析導入リスクの層別化
(文献9より引用)

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、14例(41.2%)が5年以内に透析に移行

eGFRが透析導入と関連する臨床的因子であった。そこで、腎生検時の臨床的重症度を、尿蛋白が0.5 g/日未満のC-Grade I, 尿蛋白0.5 g/日以上且つeGFR 60 ml/分/1.73 m²以上のC-Grade II, 尿蛋白0.5 g/日以上且つeGFR 60 ml/分/1.73 m²未満のC-Grade IIIの3群に分けたところ、透析導入リスクは臨床的重症度が増すにつれて有意に高くなり、臨床的重症度分類としての妥当性が示された⁵⁾。さらに、腎病理所見と臨床所見の両面からIgA腎症患者の腎予後を判定するために、上記の組織学的重症度(H-Grade)に臨床的重症度(C-Grade)を加味することにより、患者の腎予後を低リスク群、中等リスク群、高リスク群ならびに超高リスク群の4群に層別し、透析導入リスクの層別化として提示した^{5,9)}(表)。

(3) Oxford分類と「第3版」の予後分類の 問題点と使い分け

Oxford分類で注意しなくてはならないことは、対象患者が尿蛋白0.5 g/日未満の軽症例と糸球体濾過量(GFR) 30 ml/分未満の高度腎機能低下例を除外した、いわば中間的重症度のIgA腎症患者であったという点である。そのため、

この分類が我が国の健診で発見される軽症なIgA腎症患者の長期予後判定にも有用なのかどうかは不明であること、また、エンドポイントが我が国の重症度分類で採用した「透析導入」ではなく、「GFRの傾き」と「GFRの50%減少またはGFR 15 ml/分未満」とやや中間的なエンドポイントであるため、上記の病理パラメータが真の意味で末期腎不全の予測因子かどうかは明らかでないこと等が本分類の問題点として残されている。

一方、「第3版」の予後分類の問題点の1つとして、これまでにvalidation studyが組織学的重症度分類に対するSatoらの報告のみであり、臨床的重症度分類と透析導入リスク分類について未だ検証は行われていない点がある。「第3版」の予後分類も、Oxford分類も後ろ向き研究の結果をもとに作成された分類であり、後者のvalidation studyは、数は多いが、全て後ろ向きコホート研究であるため、前向きコホートを対象とした検証が必要である。その意味で、現在、我が国の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」で実施中のIgA腎症前向きコホート研究（Japan IgA Nephropathy Prospective Cohort Study：J-IGACS）は1,130例の登録患者数を有しており、これらを対象とした2つの分類の検証結果が待たれる。

2つの分類の使い分けについて、「IgA 2017」には、「第3版」は総合的な組織重症度はわかりやすいが、病変の内容が理解しにくいこと、Oxford分類は病変の内容はわかるが、総合的な組織重症度が把握しにくいことから、両者とも長所と短所があり、2つの分類を併記することでお互いの短所を補い合うことができる、と記載されている¹⁾。

2. エビデンスに基づく治療戦略

1) RAS阻害薬はIgA腎症に推奨されるか？

「IgA 2017」¹⁾では、「RAS系阻害薬は、尿蛋白 $\geq$ 1.0 g/日かつCKDステージG1～3bのIgA腎症の腎機能障害の進行を抑制するため、その使用を推奨する（推奨グレード1B）」「RAS系阻害薬は、尿蛋白0.5～1.0 g/日のIgA腎症の尿蛋白を減少させる可能性があり、治療選択肢として検討してもよい（推奨グレード2C）」とされ、IgA腎症に対する第一選択薬としてRAS阻害薬が推奨されている。これに対して、KDIGO GN²⁾では「尿蛋白が1 g/日以上のある患者に対して長期のアンジオテンシン変換酵素（angiotensin-converting enzyme：ACE）阻害薬またはアンジオテンシンII受容体拮抗薬（angiotensin II receptor blocker：ARB）による治療を推奨する（推奨グレード1，エビデンスレベルB）」「尿蛋白が0.5～1.0 g/日（小児においては0.5～1 g/日/1.73 m²）であれば、ACE阻害薬またはARBで治療することが望ましい（推奨グレード2，エビデンスレベルD）」「尿蛋白が1 g/日未満になるようにRAS系阻害薬を耐えられる限り増量すべきである（推奨グレード2，エビデンスレベルC）」と提言している。

これまでに、ACE阻害薬が軽度の腎機能障害を伴うIgA腎症の腎機能障害の進行を抑制することはPragaらのRCT（randomized controlled trial）で証明されている。このRCTの結果から、ACE阻害薬は腎機能が正常または軽度低下に留まっている比較的早期の段階から開始し、可能な限り長期間投与することで、その腎保護効果が発揮されることを意味している。

一方、中等度以上の腎機能低下を呈するIgA腎症に対するARBの治療効果は、十分には証明されていない。実際に、尿蛋白1.0 g/日以上且つ血清Crレベル2.8 mg/dl以下、あるいは蛋白尿にかかわらず血清Crレベル1.4～2.8 mg/dlのIgA

腎症 109 例を対象とし、ARB の腎保護効果を検討した RCT では、ARB 群で二次エンドポイントである蛋白尿の減少、腎機能障害の進行速度で有意差を認めたものの、血清 Cr の 2 倍化という一次エンドポイントでは有意差がなかった。

どの程度の腎機能低下までであれば、RAS 阻害薬が安全且つ有効な腎保護効果を発揮できるのかについて、現時点では未だ十分なエビデンスはない。しかし、「第 3 版」では「腎機能低下例においても、血清 Cr 値やカリウム値に注意しながら少量から投与し、漸増する」ことが提唱されており⁹⁾、腎機能低下例であっても糸球体に急性炎症所見がみられず、慢性硬化病変が主体の場合は、RAS 阻害薬を慎重に投与し、尿蛋白の減少を図る必要がある。

2) 副腎皮質ステロイドは IgA 腎症に推奨されるか？

「IgA 2017」¹⁾では、「尿蛋白 ≥ 1.0 g/日かつ CKD ステージ G1~2 の IgA 腎症における腎機能障害の進行を抑制するため、短期間高用量経口ステロイド療法（プレドニゾロン 0.8~1.0 mg/kg を約 2 カ月、その後漸減して 6 カ月間投与）を推奨する（推奨グレード 1B）」「尿蛋白 ≥ 1.0 g/日かつ CKD ステージ G1~2 の IgA 腎症における腎機能障害の進行を抑制するため、ステロイドパルス療法 [メチルプレドニゾロン 1 g 3 日間点滴静注（あるいは静脈内投与）を隔月で 3 回 + プレドニゾロン 0.5 mg/kg 隔日を 6 カ月間投与] を推奨する（推奨グレード 1B）」「ステロイド療法は、尿蛋白 0.5~1.0 g/日かつ CKD ステージ G1~2 の IgA 腎症の尿蛋白を減少させる可能性があり、治療選択肢として検討してもよい（推奨グレード 2C）」という提言になっている。

これに対して、KDIGO GN²⁾では、「3~6 カ月間の至適な保存的治療（ACE 阻害薬または ARB の投与と血圧コントロール）にもかかわらず、尿蛋白 1 g/日以上が持続する患者で、GFR > 50 ml/分/1.73 m² であれば、6 カ月間の副腎皮

質ステロイドによる治療を行うことが望ましい（推奨グレード 2、エビデンスレベル C）」という推奨がなされている。「IgA 2017」も同様な提言をしているが、これは、近年の Lv らと Manno らによる 2 つの RCT の結果を受けてのステートメントである。これら 2 つの RCT では、“run-in period” に RAS 阻害薬を投与しても 1.0 g/日以上的高度蛋白尿が持続する G1~2（Manno らの RCT では eGFR ≥ 50 ml/分/1.73 m²）の IgA 腎症患者を対象に、短期間高用量経口ステロイド療法 + ACE 阻害薬併用投与群と、ACE 阻害薬単独投与群の腎機能予後を比較した RCT であり、どちらの RCT でも併用投与群の腎機能予後が良好であった、というエビデンスを高く評価した提言である。

一方、尿蛋白 1.0~3.5 g/日、血清 Cr 1.5 mg/dl 以下の IgA 腎症を対象とした Pozzi らによる RCT では、ステロイドパルス 3 日間を隔月で 3 クール + 経口プレドニン 0.5 mg/kg/隔日を 6 カ月間投与した群がプラセボ群に比し腎機能障害の進行（血清 Cr の 2 倍化）を有意に抑制した。ただし、KDIGO GN は、Pozzi らの RCT では、ランダム化の時点でわずかに 15% の患者しか ACE 阻害薬を服用しておらず、血圧のコントロールが至適範囲に達していなかったことを問題点としている²⁾。また、これらの成績から、eGFR < 50 ml/分/1.73 m²、血清 Cr > 1.5 mg/dl の症例、あるいはネフローゼ症候群レベルの蛋白尿を呈する症例におけるステロイド治療の効果に関しては、十分なエビデンスがないことも示された。

我が国の「第 3 版」における治療指針には、「糸球体に急性活動性病変を認め、尿蛋白量が 0.5 g/日以上で、eGFR が 60 ml/min/1.73 m² 以上の場合、副腎皮質ステロイド療法（パルス療法を含む）の適応を積極的に考慮する」と記載されており⁹⁾、尿蛋白 1.0 g/日未満の症例であっても、この条件を満たせばパルス療法を含む副腎皮質ステロイド療法を考慮してもよいことになっている。

近年, IgA腎症に対するステロイド療法に副作用の点から疑問を投げかける2つのRCTの成績が報告された。これらは, the Supportive Versus Immunosuppressive Therapy for the Treatment of Progressive IgA Nephropathy (STOP-IgAN) trial¹¹⁾ と the Therapeutic Evaluation of Steroids in IgA Nephropathy Global (TESTING) study¹²⁾ である。

STOP-IgAN試験は, 6カ月間のrun-in phaseに, 血圧125/75 mmHg未満, 尿蛋白0.75 g/日未満を目標としてRAS阻害薬を含む至適な保存療法を行い, run-in phase終了時に0.75 g/日以上 of 蛋白尿が持続した162例を, 免疫抑制療法群と保存的治療群の2群に無作為に割り付け, 3年間の治療効果を比較した。その結果, 一次エンドポイントの1つである臨床的寛解の発生率は免疫抑制療法群(17%)で, 保存的治療群(5%)に比べて有意に高かった(P=0.01)。しかし, もう1つの一次エンドポイントである15 ml/分/1.73 m²以上のeGFRの低下の発生率は, 2群間で同等であった。さらに, 免疫抑制療法群では保存的治療群に比べて重篤な感染症, 耐糖能異常ならびに5 kg以上の体重増加が有意に多く認められた。以上の結果から, 強力な保存的治療に免疫抑制療法を併用しても腎機能予後の改善は得られず, 免疫抑制療法群では感染症等の有害事象発生率が有意に高かった, と結論付けている。

一方のTESTING試験は, 4~12週間のrun-in periodにRAS阻害薬を含む至適な保存療法を行っても尿蛋白が1.0 g/日以上を呈し, eGFRが20~120 ml/分/1.73 m²のIgA腎症患者262例を, 経口メチルプレドニゾロン(methylprednisolone: MP)(0.6~0.8 mg/kg/日)群とプラセボ群に無作為に割り付け, 一次複合エンドポイント(末期腎不全/腎不全による死亡/eGFR 40%低下の複合発生率)を両群間で比較した。一次複合エンドポイントの発生率は, プラセボ群(15.9%)に比べ, MP群(5.9%)で有意に低かったが, 感染症等の重篤な有害事象発生率は

MP群(14.7%)で, プラセボ群(3.2%)に比べて有意に高く, 試験は中止となった。

これら2つの質の高いRCTにおける有害事象の報告は重く受け止めるべきであり, 特にPozzi式ステロイドパルス療法における耐糖能異常と感染症の合併には, 厳重な注意を払う必要がある。

3) IgA腎症に扁桃摘除は推奨されるか?

扁桃摘除はしばしばステロイドパルス療法との併用で施行されるため, 扁桃摘除そのものの効果を検討した報告は少なかったが, XieらはIgA腎症118例を後ろ向きに解析し, 193カ月の平均観察期間において透析に移行した症例は扁桃摘除施行群で10.4%と, 非施行群の25.7%に比し有意に少なく, 腎生検後20年での腎生存率も扁桃摘除施行群で89.6%と, 非施行群の63.7%に比し有意に高かったと報告している。しかし, 扁桃摘除の有効性に関するそれまでの報告の全てが後ろ向き研究による成績であり, RCTは行われていないことから, 諸外国は扁桃摘除をIgA腎症における標準的治療法として推奨することはできないと評価してきた。事実, KDIGO GNには「IgA腎症患者に扁桃腺摘出術を行わないことが望ましい(推奨グレード2, エビデンスレベルC)」と記載された²⁾。

一方, 我が国からは, その後も扁桃摘除の有用性を示す報告が相次いだ。Komatsuらは, 365例のIgA腎症患者のうち, 平均観察期間6.46年で末期腎不全に至った46例を扁桃摘除施行群と非施行群の2群に分けて透析に至るまでの経過を比較し, 施行群が非施行群に比べて透析導入までの期間が長く, 腎生存率が高かったことを報告した。また, Maedaらは, 初期治療としてステロイド投与を受けていない131例のIgA腎症患者において, 扁桃摘除群が非扁桃摘除群に比較して高い尿所見正常化率を有し, GFR低下率が低いことを報告した。しかし, これらの研究は対象数が少ないほか, 選択バイアス, 交絡因子の調整が不十分であること等, その解釈には注意が必要

と考えられている。

以上の報告から、扁桃摘は比較的早期のIgA腎症に対する尿所見改善効果と、長期観察における腎機能障害の進行抑制効果を発揮する可能性が示唆されているが、研究デザイン上の不備のために扁桃摘単独治療により長期的に腎死を回避できるかは明らかにできなかった。しかし、我が国においては、これまで実臨床で施行されてきた現状を踏まえ、「IgA 2017」では推奨グレードは2Cとされた。

一方、厚生労働科学研究費補助金難治性疾患政策研究事業 難治性腎疾患に関する調査研究班「IgA腎症ワーキンググループ」では、全国42の多施設で2002～2004年に発症したIgA腎症1,065例を対象に、扁桃摘と腎予後との関連性に関する後方視的多施設大規模観察研究（Japanese Nationwide Retrospective study in IgA Nephropathy：JNR-IgAN）を展開し、その成果が2019年5月にJAMA Network Openに掲載された¹³⁾。これによると、年齢、性、腎機能、蛋白尿、血尿、RAS阻害薬、そして、ステロイド治療等の背景因子をマッチングさせた解析において、扁桃摘の血清Cr値1.5倍化に対するハザード比は0.34（95%CI（confidence interval）0.13～0.77、 $P=0.009$ ）であり、腎予後との良好な関連が示された¹³⁾。さらに、前述のJ-IGACSにおいても同様の解析結果が得られている。これらの成績は、今後のKDIGO GNを含めた診療ガイドラインの改訂に資するエビデンスと思われる。

4) 扁桃摘+ステロイドパルス療法は推奨されるか？

Hottaらが扁桃摘とステロイドパルス療法の併用（以下、扁桃摘・パルス療法）が臨床的寛解をもたらす標準的治療となり得る可能性を示したこと¹⁴⁾が契機となり、我が国では、扁桃摘・パルス療法が全国的に普及し、近年では年間1,000～1,500例に施行されているものと予想され、本治療法は本邦における標準治療として定着しつつある。

Hottaらの報告の後、Komatsuらによる非ランダム化前向き比較試験によって、扁桃摘・パルス療法はステロイドパルス単独療法に比べて臨床的寛解が有意に高いことが報告された。しかし、それまで多施設共同RCTによる成績が報告されていなかったことから、KDIGO GNでは前記の否定的な記述になっている²⁾。従って、扁桃摘・パルス療法がIgA腎症の寛解を目指す標準的治療となるためには、RCTによるエビデンスの構築が不可欠と考えられた。

このような背景から、「進行性腎障害に関する調査研究」班は、2005年より扁桃摘・パルス療法の有効性に関するRCTを展開した。その結果、治療開始後1年の観察期間において、扁桃摘・パルス療法群ではステロイドパルス単独療法群に比べて尿蛋白減少率が有意に高かったことが明らかにされたが、12カ月目の尿所見の正常化率は両群間で統計的有意差を認めなかった¹⁵⁾。長期に亘って緩徐に進行する症例が多い本疾患では、1年の観察期間で扁桃摘・パルス療法の治療効果を判定することは困難であり、より長期の観察期間での検討が必須と考えられる。

「IgA 2017」は、主としてこれまでの後ろ向き研究によるエビデンスから、「口蓋扁桃摘出術+ステロイドパルス療法はIgA腎症の尿所見を改善し、腎機能障害の進行を抑制する可能性があり、治療選択肢として検討してもよい（推奨グレード2C）」と提言している¹⁾。

近年、尿蛋白1.0～3.5 g/日、血清Cr 1.5 mg/dl以下の98名を対象としたRCT（扁桃摘群49例 vs. 非扁桃摘49例）の成績が報告された。それによると、扁桃摘群では非扁桃摘群に比べ、蛋白尿と血尿の寛解率が高く、寛解までの期間が短く、寛解維持期間が長く、再発率が低かったとされている。さらに最近、これら2つのRCTを含む19の前向き及び後ろ向き研究から合計3,483名のIgA腎症患者を対象に行ったメタ解析では、扁桃摘は臨床的寛解の導入率（15研究、3,059名）を有意に高め、末期腎不全への進展（9研究、

1,804名)を有意に抑制したことが報告されている。

おわりに

扁桃そのもののや、扁桃・パルス療法の長期的な腎予後改善効果は、前述のIgA腎症前向きコ

ホート研究(JIGACS)で検討中であり、その解析結果が待たれる。今後は、扁桃・パルス療法の適応と限界がさらなる研究で明らかにされることを期待したい。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：本論文発表内容に関連して特に申告なし

文献

- 1) 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）難治性腎疾患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2017. 東京医学社，東京，2017，88-103.
- 2) Immunoglobulin A nephropathy, KDIGO Clinical Practice Guideline for Glomerulonephritis. Kidney Int Suppl 2 : 209-217, 2012.
- 3) Reich HN, et al : Remission of proteinuria improves prognosis in IgA nephropathy. J Am Soc Nephrol 18 : 3177-3183, 2007.
- 4) Berthoux F, et al : Predicting the risk for dialysis or death in IgA nephropathy. J Am Soc Nephrol 22 : 752-761, 2011.
- 5) Okonogi H, et al : A grading system that predicts the risk of dialysis induction in IgA nephropathy patients based on the combination of the clinical and histological severity. Clin Exp Nephrol 23 : 16-25, 2019.
- 6) Working Group of the International IgA Nephropathy Network and the Renal Pathology Society : The Oxford classification of IgA nephropathy : rationale, clinicopathological correlations, and classification. Kidney Int 76 : 534-545, 2009.
- 7) Haas M, et al : A multicenter study of the predictive value of crescents in IgA nephropathy. J Am Soc Nephrol 28 : 691-701, 2017.
- 8) Barbour SJ, et al : Evaluating a new international risk-prediction tool in IgA nephropathy. JAMA Intern Med 179 : 942-952, 2019.
- 9) 川村哲也，他：IgA腎症診療指針—第3版—. 日腎会誌 53 : 123-135, 2011.
- 10) Kawamura T, et al : A histologic classification of IgA nephropathy for predicting long-term prognosis : emphasis on end-stage renal disease. J Nephrol 26 : 350-357, 2013.
- 11) Rauen T, et al : Intensive supportive care plus immunosuppression in IgA nephropathy. N Engl J Med 373 : 2225-2236, 2015.
- 12) Lv J, et al : Effect of oral methylprednisolone on clinical outcomes in patients with IgA nephropathy : the TESTING randomized clinical trial. JAMA 318 : 432-442, 2017.
- 13) Hirano K, et al : Association between tonsillectomy and outcomes in patients with immunoglobulin A nephropathy. JAMA Netw Open 2 : e194772, 2019.
- 14) Hotta O, et al : Tonsillectomy and steroid pulse therapy significantly impact on clinical remission in patients with IgA nephropathy. Am J Kidney Dis 38 : 736-743, 2001.
- 15) Kawamura T, et al : A multicenter randomized controlled trial of tonsillectomy combined with steroid pulse therapy in patients with immunoglobulin a nephropathy. Nephrol Dial Transplant 29 : 1546-1553, 2014.