Evidence-based Nephrology

2011-2012

EBM

腎臓病の治療

順天堂大学教授　富野康日己　監修
川崎医科大学教授　柏原直樹　編集
東京大学講師　南学正臣

中外医学社

4. IgA 腎症に対する扁摘，パルス療法は治療法として確立されたのでしょうか？適応はどのように決定するのでしょうか？

1 序論

IgA 腎症は最も頻度の高い原発性糸球体腎炎であり，その予後は必ずしも良好ではなく，本邦の IgA 腎症患者を対象とした調査では，約 20 年の経過で 30～40％が腎不全に進行することが知られている[1]．

扁桃摘出（扁摘）については，IgA 腎症患者において扁桃炎後や上気道感染後に一過性の肉眼的血尿がみられる症例が存在することから，扁摘により病的な免疫反応を抑えることが IgA 腎症の治療に有効であると想定され，実際に扁摘により尿所見の改善がみられたとする報告が相次いでなされた．さらに Hotta らによる retrospective study により，扁摘およびステロイドパルス併用療法による尿蛋白，尿潜血の消失を意味する臨床的寛解効果だけではなく，寛解群での腎機能保持の有効性も報告された[2]．しかし，扁摘は大きな侵襲を伴う治療法であるため，これまでエビデンスのもととなる無作為比較対照試験はほとんど行われてこなかった．また Chen らによる 10 年間の長期予後を調査した retrospective study では，扁摘が腎障害の進展予防には効果がないと報告されており[3]，扁摘療法の有効性については未だ定まっていない．しかし近年，さらにいくつかの prospective study や長期予後に関する retrospective study の報告が相次いでおり，本稿ではこれまでの報告を整理し，その有効性について検討する．

2 指針

厚生労働省難治性疾患克服事業「進行性腎障害に関する調査研究班」IgA 腎症分科会より提案された「IgA 腎症診療指針　第 3 版」の治療指針では，組織学的重症度ならびに臨床的重症度から判定されたいずれのリスク群においても，扁摘＋副腎皮質ステロイドパルス療法はその治療法として記載されていない．しかし臨床的寛解が期待できる薬物療法として，本邦から報告がある旨が明記されている[4]．また，ステロイドパルス単独療法に比して高率に臨床的寛解が導入できるかどうかに関して，後述するように現在扁摘＋ステロイドパルス療法の有効性に関する多施設共同無作為比較対照試験が行われている．なお，一般に扁摘後のステロイドパルス療法は 1 カ月以内に 3 クール施行する方法と，隔月で 3 クール施行する投与法の 2 つに大別されており，詳細なプロトコールは各施設の経験に基づくところが多く，一定していない．

3 エビデンス

2007 年以前の報告に関しては，「EBM 腎臓病の治療 2008-2009」を参照されたい[5]．2008 年に Komatsu らにより報告された prospective study では，耳鼻科的診察により慢性扁桃腺

JCOPY 498-12478

炎と診断された患者に扁摘ステロイドパルス併用療法を行い，ステロイドパルス単独療法群との比較が行われた．扁摘ステロイドパルス併用群35例においては，ステロイドパルス単独群20例に比較して，24カ月後に尿蛋白消失，尿潜血消失ならびに尿蛋白，尿潜血とも消失する寛解率がそれぞれ76.5％と41.2％，79.4％と17.6％，61.8％と17.6％と，有意に良好な治療効果を示し，さらに治療前後における腎生検所見での改善が明らかとなった[6]．しかしPiccoliらによるイタリアからの平均250カ月にわたるretrospective studyでは，扁摘を受けた15例のIgA腎症患者と46例の扁摘を行わなかったIgA腎症患者との比較で，扁摘が長期予後を改善しないことが報告された[7]．2010年に報告されたメタアナリシスでは，扁摘単独あるいはステロイド療法単独では寛解率を増加させないものの，扁摘とステロイド療法を併用することによって高い寛解率と腎予後の改善が認められると報告されている[8]．

そこで，平成22（2010）年度厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服事業「進行性腎障害に関する調査研究」IgA腎症分科会では，IgA腎症に対する扁摘とステロイドパルス療法の有効性に関する多施設共同研究として，扁摘とステロイドパルス療法の併用がステロイドパルス単独療法に比べて尿所見の改善/正常化と腎機能保持の点で有効か否かを検討する無作為比較対照試験が12カ月の観察期間で行われている．この臨床試験では，腎生検にて診断が確定しているIgA腎症患者で，扁桃での持続感染がIgA腎症の経過に影響を与えていると考えられる症例のうち，尿蛋白1.0～3.5g/日かつ血清Cr 1.5mg/dl以下の患者を対象に，最小化法にて無作為にA群（扁摘・ステロイドパルス併用群）またはB群（ステロイド単独群）に割り付け，A群では扁摘後1～3週目よりメチルプレドニゾロン0.5g/日を3日間の点滴静注（1クール）を行い，その2カ月後と4カ月後にさらに2クール行った．点滴静注以外の期間は経口プレドニゾロン0.5mg/kgを隔日投与し半年間の治療を行っている．B群では扁摘は行わず，A群と同様のステロイド療法を半年間行った．2011年1月末時点で解析可能なA群29例，B群33例に対する中間報告によれば，両群の治療開始前の臨床的背景には有意差はなく，また尿蛋白排泄率および1日尿蛋白排泄量は両群とも治療開始前に比べて有意な減少を示した．しかし両群間での尿蛋白陰性化例，顕微鏡的血尿の消失例および蛋白尿，血尿とも消失した臨床的寛解例の割合は，それぞれ11例中4例（36％）と11例中6例（55％），11例中8例（73％）と16例中12例（75％），および9例中4例（44％）と11例中5例（45％）であった．あくまで中間解析の結果ではあるが，12カ月間の観察期間内ではステロイド単独療法に対し扁摘ステロイド併用療法の有効性は認められていない[9]．

4 根拠となった臨床研究の問題点と限界

「進行性腎障害に関する調査研究」IgA腎症分科会による報告は，観察期間が12カ月間と短期間であり，IgA腎症の長期予後を反映するものではなく，そもそも全症例の解析が終了したわけではない．しかし，中間報告から判断すると，12カ月間の観察期間内でのステロイド単独療法例における尿蛋白陰性化例，顕微鏡的血尿の消失例および蛋白尿，血尿とも消失した臨床的寛解例の割合は，これまでの扁摘ステロイドパルス療法の有効性に関する報告で記載される，扁摘ステロイド併用療法群の尿所見改善率とほぼ遜色ない治療成績を示している．

これまでの扁摘ステロイドパルス併用療法に関する報告では，耳鼻科的診察にて慢性扁桃腺

JCOPY 498-12478

炎が存在するIgA腎症患者を扁摘の適応群としたものが多い反面，対照群に関しては慢性扁桃腺炎の有無に関しての記載がないものがほとんどであり，明らかに慢性扁桃炎が存在していながら扁摘を施行せず，ステロイドパルス単独療法を施行した患者を対照群としたretrospective studyやprospective studyは見受けられない．前述のメタアナリシスに用いられた論文においても扁摘群と対照群の割り付けに関しては同様の問題を含んでいる[8]．扁桃炎後や上気道感染後に肉眼的血尿をきたすような，IgA腎症の発症に扁桃が関与していると思われる症例では，その腎予後は肉眼的血尿を呈さない症例と比較してむしろ良好であるとの報告[10, 11]も考え合わせると，あくまで推察ではあるが，これまでの報告において慢性扁桃炎を合併し，扁摘ステロイドパルス療法を選択された患者群は，ステロイドパルス療法単独でも同様の良好な治療効果を示した可能性も否定できず，むしろIgA腎症の発症に扁桃の関与が少なく，扁摘の適応とならなかった対照患者群の尿所見改善率や腎予後がもともと低かった可能性も否定できない．ステロイドパルス療法に伴う扁摘療法の必要性についてはさらなるエビデンスの蓄積を行う必要があると考えられる．

5 本邦の患者に適応する際の注意点

日本全国の848の医療施設に対するアンケート調査では，扁摘ステロイドパルス併用療法の尿所見寛解率は，1年後で10％から100％と幅広い分布を示し，全国平均で54.1％と報告された．臨床的寛解に至りにくい因子として，若年発症，尿蛋白量が多い，血尿が軽微，組織学的重症度が高い，の4因子がステップワイズ法を用いたロジスティック回帰分析により明らかとなった[12]．かつてのretrospectiveな報告でも，組織学的な腎障害が強く，蛋白尿が多い，あるいは腎機能が低下してしまった症例では扁摘療法はその有効性は認められず[13, 14]，扁摘が多大な手術侵襲を伴う治療法であることを考慮した場合，少なくともすでに腎障害が進んだ症例では扁摘は控えるべきであると思われる．

6 コメント

扁摘ステロイドパルス併用療法に関する無作為比較対照試験は，扁摘のもつ手術侵襲の大きさから，これまでは施行が困難であった．厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服事業「進行性腎障害に関する調査研究」IgA腎症分科会主導の無作為比較対照試験は，新たなエビデンスの提供が大いに期待される一方，扁摘ステロイドパルス併用療法は今後のIgA腎症の治療に深くかかわってくる治療法であり，腎の長期予後も含め，追試験が必要となるであろう．

■文献■

1) Koyama A, Igarashi M. Natural history and risk factors for immunoglobulin A nephropathy in Japan. Research group on progressive renal diseases. Am J Kidney Dis. 1997; 29: 526-32.
2) Hotta O, Miyazaki M, Furuta T, et al. Tonsillectomy and steroid pulse therapy significantly impact in patients with IgA nephropathy. Am J Kidney Dis. 2001; 38: 736-42.
3) Chen Y, Tang Z, Wang Q, et al. Long-term efficacy of tonsillectomy in Chinese patients with IgA nephropathy. Am J Nephrol. 2007; 27: 170-5.

4) 厚生労働省難治性疾患克服事業進行性腎障害に関する調査研究班 IgA 腎症分科会. In: IgA 腎症診療指針　第3版ダイジェスト版. 東京: 東京医学社; 2011.
5) 堀田　修. IgA 腎症. In: 富野康日己, 監修, 柏原直樹, 南学正臣, 編. EBM 腎臓病の治療 2008-2009. 東京: 中外医学社; 2008.
6) Komatsu H, Fujimoto S, Hara S, et al. Effect of tonsillectomy plus steroid pulse therapy on clinical remission of IgA nephropathy: a controlled study. Clin J Am Soc Nephrol. 2008; 3: 1301-7.
7) Piccoli A, Codognotto M, Tabbi MG, et al. Influence of tonsillectomy on the progression of mesangioproliferative glomerulonephritis. Nephrol Dial Transplant. 2010; 25: 2583-9.
8) Wang Y, Chen J, Wang Y, et al. A meta-analysis of the clinical remission rate and long-term efficacy of tonsillectomy in patients with IgA nephropathy. Nephrol Dial Tranplant 2010. Nov 16. [Epub ahead of print]
9) 平成22年度厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服事業・腎疾患対策研究事業「進行性腎障害に関する調査研究」抄録.
10) Haas M. Histologic subclassification of IgA nephropathy: a clinicopathologic study of 244 cases. Am J Kidney Dis. 1997; 29: 829-42.
11) Ibels LS, Gyory AZ, Caterson RJ, et al. Recognition and management of IgA nephropathy. Drugs. 1998; 55: 73-83.
12) Miura N, Imai H, Kikuchi S, et al. Tonsillectomy and steroid pluse (TSP) therapy for patients with IgA nephropathy: a nationwide survey of TSP therapy in Japan and an analysis of the predictive factors for resistance to TSP therapy. Clin Exp Nephrol. 2009; 13: 460-6.
13) Xie Y, Nishi S, Ueno M, et al. The efficacy of tonsillectomy on long-term renal survival in patients with IgA nephropathy. Kidney Int. 2003; 63: 1861-7.
14) Sato M, Hotta O, Tomioka S, et al. Cohort study of advanced IgA nephropathy: efficacy and limitations of corticosteroids with tonsillectomy. Nephron Clin Pract. 2003; 93: c137-45.

〈金子佳賢　成田一衛〉

JCOPY 498-12478

377P

EBM 腎臓病の治療 2011-2012 ©

発　行　2011 年 6 月 20 日　1 版 1 刷

監　修　富野康日己
編　集　柏原直樹
　　南学正臣

発行者　株式会社　中外医学社
　　代表取締役　青木　滋
　　〒162-0805 東京都新宿区矢来町 62
　　電　話　(03) 3268-2701 (代)
　　振替口座　00190-1-98814 番

印刷・製本／三和印刷（株）　<HI・YI>
ISBN978-4-498-12478-3　Printed in Japan

JCOPY　<(社)出版者著作権管理機構 委託出版物>

本書の無断複写は著作権法上での例外を除き禁じられています．複写される場合は，そのつど事前に，(社)出版者著作権管理機構（電話 03-3513-6969，FAX 03-3513-6979，e-mail: info@jcopy.or. jp）の許諾を得てください．