

特集 : IgA 腎症の基礎と臨床

IgA 腎症の疫学・症候・予後

遠藤正之

はじめに

IgA 腎症は世界で最も多い慢性糸球体腎炎であり、その臨床像を正確に把握して適切な治療が行われる必要がある。わが国では厚生労働省の「進行性腎障害調査研究班」と「難病の疫学に関する研究班」の合同で IgA 腎症患者のデータベースを作成して、本疾患の臨床像の解析と腎機能予後についての追跡調査を行ってきた。1995 年に第 1 回の IgA 腎症全国疫学調査を行い、基礎となる患者データベースを構築し、その後これまで 4 回にわたりデータベースに登録されている IgA 腎症患者の予後調査を行った。以下にこの調査で得られた知見の解析と、他国からの報告も混じえて IgA 腎症の症候と疫学的側面について述べる。

IgA 腎症の頻度

IgA 腎症は腎生検による病理組織診断、特に免疫組織染色にて確定診断が下される疾患である。したがって、各国、各施設における腎生検の適応の違いによって発症頻度や慢性糸球体腎炎のなかでの頻度にも違いが生じる。世界での地域差として、一次性糸球体疾患のなかでの IgA 腎症の頻度は東アジアで 40%、ヨーロッパでは 20%、北米では 2~10%とされている^{1~4)}。米国では、黒人には IgA 腎症は少なく、native American は東アジア同様に 38%と頻度が高くなっている³⁾。

IgA 腎症の臨床症候

IgA 腎症は腎以外の症候は伴わないので一次性糸球体疾患に分類される。本症は顕微鏡的血尿のみを呈するものか

ら、軽度蛋白尿から高度蛋白尿を伴うものまである疾患である。一般に血尿のみあるいは軽度蛋白尿のみを伴うときには腎組織障害は軽い。しかし病初期でも糸球体病変が強いつき、あるいは腎組織障害が進行すると蛋白尿も多くなる。しかしネフローゼ症候群を呈する頻度は高くない。IgA 腎症ではしばしば肉眼的血尿を呈することがあり、後述のように、肉眼的血尿を初発症状として IgA 腎症が発見されることも多い。肉眼的血尿は感冒罹患直後や発熱時にみられ、潜伏期がないことが急性糸球体腎炎との臨床的鑑別事項として重要である。血圧は初期には正常であるが、組織障害が強くと腎機能障害が進行すると腎実質性高血圧を合併する。

わが国での調査

1995 年の厚生省進行性腎障害調査研究班(班長:黒川清, IgA 腎症分科会長:堺秀人)のもとで「難病の疫学班」の協力を得て第 1 回全国疫学調査を行った。この調査では、全国で IgA 腎症にて医療機関を受診している患者数の推計を目的とした第 1 次調査と、臨床的データの把握を目的とした第 2 次調査が行われた。

第 1 次調査は全国の内科、小児科を対象に病床数に応じて、層別化無作為抽出した医療機関と、患者が集中すると考えられる医療機関を調査対象として行われた。1995 年 1 月に IgA 腎症診断基準(厚生省進行性腎障害調査研究班および日本腎臓学会合同委員会が作成したもの)を添付して、1994 年 1 月 1 日から同年 12 月 31 日までの 1 年間の各医療機関における受療患者(腎生検にて確定診断されている初診および再診患者)数の報告を依頼した。

調査対象 2,433 科に依頼状を発送して、1,347 科から返送があり(返送率 55.4%)、報告患者数は 9,759 例であった。この結果をすでに確立している難病の疫学調査研究班の解析手法を用いて、IgA 腎症による 1994 年の年間受療患者数

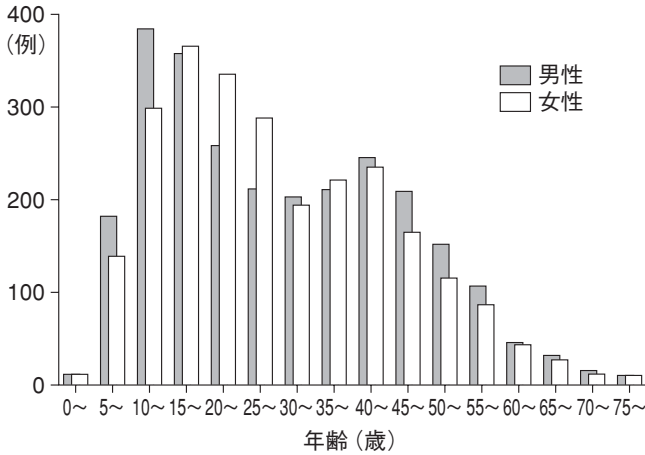


図 1 腎生検時年齢分布

は 24,000 例 (95 %信頼区間 21,000-27,000) と推計された。その後 2003 年に同様の手法で推計された受療患者数は 33,000 例 (95 %信頼区間 28,000-37,000) と推計されている。ただしこの数は、腎生検にて確定されている IgA 腎症患者で、かつ定期的に医療機関を受診している患者数であり、“IgA 腎症疑い”の患者と“ドロップアウト”している患者は含まれていないので、実際の患者数とは異なるものである。

1995 年の第 2 次調査では「患者あり」との回答を得た施設に個人調査票を送り、臨床成績の記入を依頼した。この調査では 5,424 例 (第 1 次調査の 55.6 %) が回収され、解析不能 117 例を除外し 5,307 例 (男 2,698, 女 2,609) のデータベースの構築と、基礎となる臨床成績の解析を行った。

IgA 腎症の発症年齢

上述の 1995 年の全国調査における 5,307 例の分析では、男/女比は 1.03、腎生検時の年齢分布 (図 1) は 2 峰性を示し、男は 10~14 歳、女は 15~19 歳が最も多い。推定発症は 10 代の発症が多く、男女とも 10~14 歳が最も多い。しかし全国調査の解析から、IgA 腎症の推定発症時期から医療機関を受診し腎生検にて診断が確定されるまでに、平均で 3 年以上経過していることが明らかになった (表 1)。そのほか家族に腎不全患者がいるのは男で 3.9 %、女で 4.7 %であった。

IgA 腎症発見の動機

表 2 に IgA 腎症の発見の動機を示すが、健診にて発見される例が最も多く約 70 %を占めた。すなわち、学校や職場

表 1 全国調査時における IgA 腎症患者の平均観察期間

		観察患者数	平均(年)	SD
推定発症時から	男	2,574	8.04	6.32
	女	2,492	8.26	6.25
初診時から	男	2,650	5.07	4.1
	女	2,565	5.34	4.24
診断確定時から	男	2,647	4.69	6.25
	女	2,556	4.98	4.27

表 2 IgA 腎症発見の動機

	男	女	全体
健診	1,979 (74.0)	1,769 (68.2)	3,748 (71.2)
肉眼的血尿	292 (10.9)	313 (12.1)	605 (11.5)
急性腎炎様症状	120 (4.5)	118 (4.6)	238 (4.5)
ネフローゼ様症状	69 (2.6)	84 (3.2)	153 (2.9)
その他	213 (8.0)	309 (11.9)	522 (9.9)
小計	2,673 (100)	2,593 (100)	5,266 (100)
不明	24	15	39
総計	2,697	2,608	5,305

() : %

表 3 全国調査時 (1995 年) の所見と維持透析導入リスク (1997 年)

血清クレアチニン (mg/dL)	患者数	透析導入数	率 (%)	単変量解析	多変量解析
~1.67	1,962	7	0.4	p < 0.0001	p < 0.0001
1.68~2.50	110	26	23.6		
2.51~	82	63	76.8		

での健診で尿所見異常が発見されて医療機関を受診することが最も多く、いわゆる chance proteinuria and/or hematuria での発見が約 70 %であると言える。肉眼的血尿での発見がこれに続いており 11.5 %であった。この全国調査からも、わが国の IgA 腎症は無症候性の発症が多数を占めることが明らかとなり、早期発見のための学校検尿および職域検尿の重要性が認識された。

IgA 腎症の予後

1995 年の全国調査で構築されたわが国の IgA 腎症患者のデータベースを基に、2 年後の 1997 年に第 1 回予後調査を行ったところ、初回調査時に血清クレアチニン値が 1.68 mg/dL 以上の患者はその後 2 年以内での透析導入の確率は 46.3 %であり、血清クレアチニン値が 2.51 mg/dL 以上では 76.8 %が透析導入されていた (表 3)。進行性腎障害調

表 4 10 年予後調査結果

患者数	2,283 例
年齢	32.1 歳(20.7~46.9)*
女性	1,171 例(51.3%)
追跡期間	87(42~122)*カ月
慢性透析導入	252 例(11.0%)
10 年間腎生存率(95%信頼区間)	85.0%(83.1-86.7)

*中央値(四分位範囲)

査研究班では、その後 1999 年に 4 年後, 2002 年に 7 年後, 2005 年に 10 年後の予後調査を行った。2002 年の調査では IgA 腎症データベースからランダムに 2,281 例を抽出して調査票への記入を依頼し, 2,133 例のデータが得られた(回答率 93.5%)。1995 年以降の 7 年間に 207 例(9.7%)が慢性透析に導入され, 透析導入なしの死亡が 16 例であった。

初回調査時の臨床所見, すなわち性別, 年齢, 初回腎生検の時期, 収縮期血圧, 拡張期血圧, 尿蛋白, 血尿, 血清総蛋白, 血清アルブミン, 血清クレアチニンおよび初回腎

生検所見とその後の慢性透析導入リスクとの関連について比例ハザードモデルによる多変量解析を行った。その結果, 収縮期血圧, 高度蛋白尿, 血清クレアチニン値高値, 障害度の高い腎生検所見が独立した腎機能の予後不良因子として抽出された⁵⁾。2005 年には追跡患者中すでに透析導入および死亡している患者を除いた 2,214 例の調査を行い 1,830 例のデータが得られた(回答率 82.7%)。45 例の新たな透析導入と 5 例の死亡が判明し, IgA 腎症予後追跡 10 年で合計 252 例の透析導入と 21 例の死亡が確認された。解析不能 165 例を除く 2,283 例を分析した結果, わが国の IgA 腎症患者の 10 年後腎生存率は 85.0%(95%CI, 83.1-86.7)と判明した(表 4)。この結果は当研究班で 1997 年に小山らが報告した 448 例の患者の追跡による 10 年腎生存率 85%と同一であった⁶⁾。しかし小児 IgA 腎症の 10 年腎生存率が 90%を超えている⁷⁾ことを考慮すると, 成人での実際の腎予後はより低いと考えられる。この 10 年後の予後調査においても, 腎機能予後に与える腎生検時の臨床所

表 5 10 年後調査による予後規定因子(多変量解析)

	ハザード比	95%CI	p 値
男性	2.76	1.38-5.50	0.004
年齢 30 歳未満	2.35	1.53-3.60	<0.001
拡張期血圧(mmHg) : 69 以下	1	--	--
70~89	1.81	0.97-3.37	0.061
90 以上	2.37	1.23-4.55	0.01
尿蛋白 : (-), (±)	1	--	--
(+)	3.07	1.15-8.19	0.025
(++)	6.06	2.38-15.4	<0.001
(+++)	9.95	3.90-25.4	<0.001
軽度尿潜血(1~29 RBC/HPF)	2.64	1.85-3.78	<0.001
血清アルブミン(g/dL) : 4.2 以上	1	--	--
4.0~4.1	1.34	0.85-2.11	0.21
3.9 以下	2.37	1.65-3.41	<0.001
血清クレアチニン値の逆数[1/(mg/dL)][括弧内は血清クレアチニン値(mg/dL)]			
0.80 以上(1.25 以下)	1	--	--
0.60~0.79(1.26~1.67)	12.6	5.76-27.4	<0.001
0.40~0.59(1.68~2.50)	67.4	31.6-144.0	<0.001
0.39 以下(2.51 以上)	316.1	137.2-728.3	<0.001
腎生検所見 : 予後良好, 比較的良好群	1	--	--
予後比較的不良群	1.34	0.87-2.07	0.18
予後不良群	2.08	1.29-3.38	0.003
性別と血清クレアチニン値の逆数[1/(mg/dL)]の交互作用			
男性, 血清クレアチニン値の逆数, 0.80 以上	1	--	--
男性, 血清クレアチニン値の逆数, 0.60 以上, 0.80 未満	0.37	0.14-0.95	0.039
男性, 血清クレアチニン値の逆数, 0.40 以上, 0.60 未満	0.17	0.068-0.40	<0.001
男性, 血清クレアチニン値の逆数, 0.40 未満	0.14	0.052-0.36	<0.001

表 6 全国調査時(1995年)の腎機能別 10 年後比較

	全患者	Normal GFR 群	Low GFR 群
患者数	2,156	1,777	379
年齢(歳)	35.5±14.8	33.0±14.2	47.6±11.8
女性の割合(%)	52.2	53.5	46.4
追跡期間の中間値(月, interquartile)	88(42-122)	89(47-122)	57(23-120)
慢性透析導入者(%)	11.5	3.4	49.3
10 年後腎生存率(%, 95 %CI)	84.3(82.3-86.1)	94.4(92.8-95.7)	43.8(37.6-48.8)

小児を除く。

Normal GFR: GFR \geq 60 mL/min/1.73m²(MDRD), Low GFR: GFR<60 mL/min/1.73m²(MDRD)

表 7 各国での 10 年腎生存率

	報告年	患者数	平均追跡 期間(月)	10 年後の 腎生存率(%)	
ヨーロッパ					
D'Amico	イタリア	1986	365	79	85
Beukhof	オランダ	1986	75	92	84
Noel	フランス	1987	280	>60	85
Velo	スペイン	1987	153	>60	81
Bogenschutz	ドイツ	1990	239	59	81
Rekola	フィンランド	1990	209	76	83
Alamartine	フランス	1991	282	96	94
Johnston	イギリス	1992	220	65	83
オーストラリア					
Nicholls		1984	244	60	87
Ibels		1994	121	107	93
アジア					
Woo	シンガポール	1986	151	65	82
Kusumoto	日本	1987	87	114	80
Katafuchi	日本	1994	225	48	74
Yagame	日本	1996	206	110	87
Koyama	日本	1997	448	142	85
USA					
Wyatt		1984	58	>60	78
Radford		1997	148	45	67
Haas		1997	109	>18	57

見は 7 年後の調査とほぼ同じものが予後規程因子であった(表 5)。

さらに全国調査時の腎機能を MDRD の推定 GFR 値で 60 mL/min/1.73m² 以上と 60 mL/min/1.73m² 未満の 2 群に分けて検討すると、推定 GFR が 60 mL/min/1.73m² 以上の患者のその後 10 年間の透析導入率は 3.4%のみであるのに対して、60 mL/min/1.73m² 未満の患者は約 50%が末期腎不全に陥り透析導入されていることが判明した(表 6)。これにより、IgA 腎症と診断された時点の腎機能そのものが、その後の腎機能予後に大きく関係していることが証明され、本症の早期発見と早期の治療開始がその後の腎機能保持に非常に重要であることが示唆された。

諸外国での IgA 腎症の予後

表 7 に D'Amico がまとめた各国での IgA 腎症の 10 年腎生存率を示す⁸⁾。前述のように各国、各施設での腎生検の適応が異なるために、IgA 腎症患者の腎機能予後に差がでると考えられる。特に北米で 10 年腎生存率が低いのは、高度蛋白尿または腎機能障害を示す患者のみが腎生検の適応となっているためと考えられる³⁾。英国、フィンランド、オーストラリアおよびカナダの IgA 腎症の予後を比較すると、全体では 10 年予後に 61~95%と大きな相違を認めしたが、Ccr 75 mL/min 未満の患者では腎機能予後はほぼ同一であったと報告されている⁹⁾。先の D'Amico の論文で

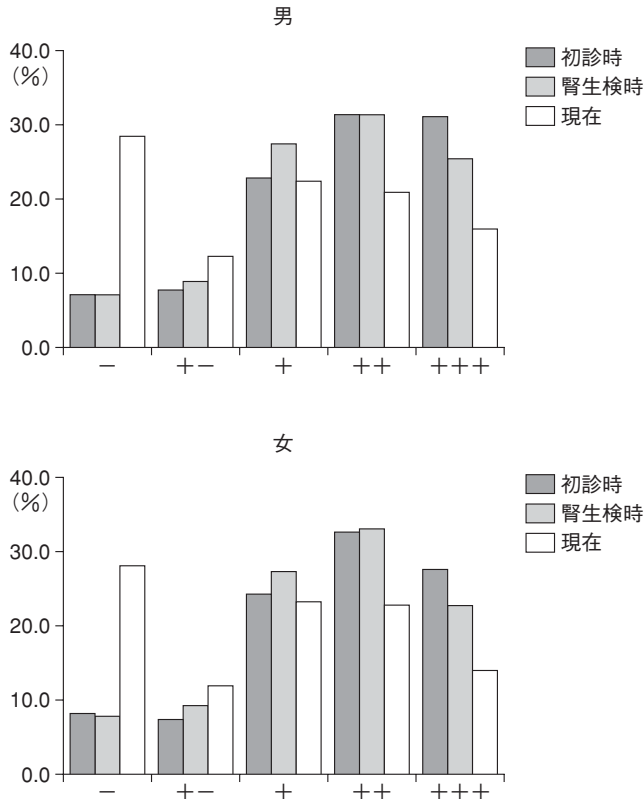


図 2 初診時, 腎生検時, 現在(全国調査時)における蛋白尿の推移

も, 予後予測因子として初診時の血清クレアチニン高値, 高度蛋白尿, 腎生検での広範な糸球体硬化と著明な尿管間質障害があげられている。

1968年にIgA腎症を最初に報告したBergerの所属するフランスNecker病院から, 最初に報告された患者を含むIgA腎症患者の長期予後の報告が1993年になされている¹⁰⁾。この論文では, 1968年から1972年の間に診断した119例のIgA腎症患者のうち74例(男44, 女30)を20年間観察して, 必要に応じて降圧薬の投与と蛋白制限食を行ったが, 副腎皮質ステロイド薬を含む免疫抑制薬の投与なしで20年間観察した結果が報告されている。その結果, 尿所見が消失して腎機能が正常の自然寛解となった患者が22例(29.7%), 尿所見は持続しているが腎機能正常の患者が24例(32.7%), 腎不全へと進行した患者が28例(37.8%)であった。この報告を機にIgA腎症は20年で約40%の患者が腎不全へと進行し, IgA腎症が初めて発表されたときに考えられていたより, 腎機能の長期予後は良くない慢性糸球体腎炎であるとの見解が世界中に広まった。しかし一方では, IgA腎症は副腎皮質ステロイド薬を含む免疫抑制薬の投与なしでも62.4%の患者は20年後も腎機

表 8 10年後の透析導入のリスクスコア

a. 10年後予後の予測スコア表			b. スコア合計と維持透析導入リスク	
性別:	男性	10	合計スコア	推定透析導入率(%)
	女性	0		
血清クレアチニン値(mg/dL)				
	1.25以下	0	0~42	0~5
	1.26~1.67	25	43~49	5~10
	1.68~2.50	42	50~56	10~20
	2.51以上	58	57~61	20~30
年齢: 30歳以上			62~68	30~50
	30歳未満	9	69~73	50~70
拡張期血圧(mmHg)			74~80	70~90
	69以下	0	81~125	90~100
	70~89	6		
	90以上	9		
尿蛋白: (-), (±)			0	
	(+)	11		
	(++)	18		
	(+++)	23		
尿潜血(RBC/HPF)				
	なし, 30以上	0		
	1~29	10		
血清アルブミン(g/dL)				
	4.2以上	0		
	4.0~4.1	3		
	4.0未満	9		
腎生検所見				
	予後良好, 比較的良好群	0		
	予後比較的不良群	3		
	予後不良群	7		

能が正常であることも明らかになった。

わが国の全国調査でも, 腎生検時から約5年後に尿蛋白が陰性または土となっている患者は男女ともに約40%で, 1+以上が持続している患者が約60%であった(図2)。しかし, IgA腎症患者のうちどのような特徴を持つ患者がその後の寛解または腎機能の長期安定が得られるのかは解明されていない。

IgA 腎症予後予測式

若井らは, 先のIgA腎症予後調査の多変量解析の結果を基に予後予測要因に重み付けのスコアを入れて予後予測値表を作成した⁵⁾。初診時の臨床データを入力することにより, 4年後, 7年後の透析導入リスク値を算出できる。さらに10年後の予後調査結果を基に, 後藤らにより腎生検から10年後の透析導入リスクスコア表が作成された(表

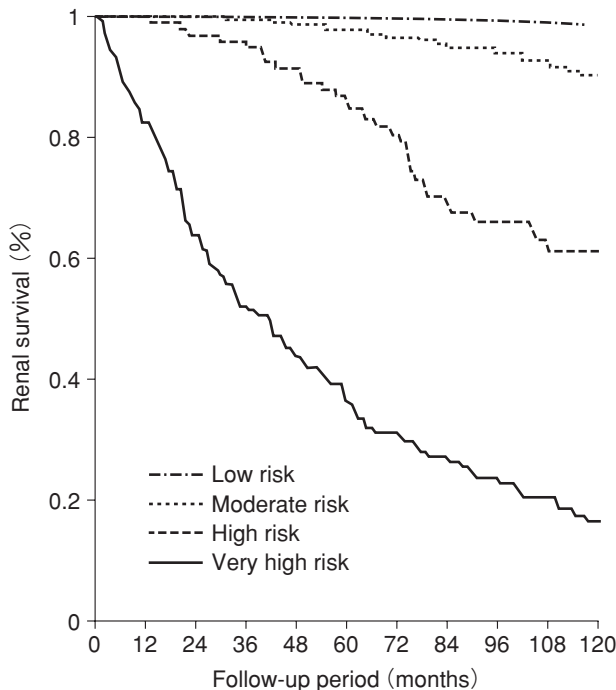


図 3 各リスク群の腎生存曲線

Low risk: 0~5%, Moderate risk: 5~20%, High risk: 20~50%, Very high risk: 50~100%

8)。この予測式を用いた実際の腎生存率は図 3 のように表わすことができる¹¹⁾。臨床現場で診療の参考になるとともに、患者への予後の説明に有用であると考えている。

おわりに

以上、IgA 腎症の疫学的側面を中心に述べた。腎機能予後を規定する臨床的因子はほぼ明らかになったと言える。しかし現在、各国各施設で行われている IgA 腎症の治療は、無治療での経過観察から、抗血小板薬、抗凝固薬、魚油、ACE 阻害薬、AII 受容体拮抗薬、副腎皮質ステロイド薬、免疫抑制薬、扁桃摘出などと多彩であり、科学的証明に乏しいものも少なくない。上述のわが国における予後調査では治療法による予後の違いは解析されていない。ここ数年間では腎機能予後を改善することが証明されているアンジオテンシン変換酵素阻害薬やアンジオテンシン受容体拮抗薬が広く使用されているので、IgA 腎症の腎機能予後も改善されることが期待されている。わが国における IgA 腎症予後調査にも新たな前向きコホート研究を開始する必要があると考える。

一方、IgA 腎症という疾患が長期にわたる疾患であり、

なかには自然寛解する患者がおり、また、末期腎不全に進行する患者もいるなど多様な経過をとる疾患群の総称であり、どのような特徴を有する患者にどの程度の強さの治療を行うべきか、専門家のなかでの意見が一致していないことも事実である。どのような患者にどのような治療を行うのが最善か、今後は各患者に対するテーラーメイド治療のための研究推進とエビデンス作成も必要となると考えられる。

文 献

1. 遠藤正之, 富野康日己, 野本保夫, 堺 秀人, 有森 茂. IgA 腎症における合併症および検査成績異常について. 日腎会誌 1981; 23: 1201-1208.
2. Johnston PA, Brown JS, Braumholtz DA, Davison AM. Clinico-pathological correlations and long-term follow-up of 253 United Kingdom patients with IgA nephropathy. A report from the MRC Glomerulonephritis Registry. Q J Med 1992; 84: 619-627.
3. Donadio JV, Grande JP. IgA nephropathy. N Engl J Med 2002; 347: 738-748.
4. Li LS, Liu ZH. Epidemiologic data of renal diseases from a single unit in China: analysis based on 13,519 renal biopsies. Kidney Int 2004; 66: 920-923.
5. Wakai K, Kawamura T, Endoh M, et al. A scoring system to predict renal outcome in IgA nephropathy: from a nationwide prospective study. Nephrol Dial Transplant 2006; 21: 2800-2808.
6. 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.
7. Nozawa R, Suzuki J, Takahashi A, Isome M, Kawasaki Y, Suzuki S, Suzuki H. Clinicopathological features and the prognosis of IgA nephropathy in Japanese children on long-term observation. Clin Nephrol 2005; 64: 171-179.
8. D'Amico G. Natural history of idiopathic IgA nephropathy: role of clinical and histological prognostic factors. Am J Kidney Dis 2000; 36: 227-237.
9. Geddes CC, Ruta V, Grohnagen-Riska C, Bartosik LP, Jardine AG, Ibels LS, Pei Y, Cattran DC. A tricontinental view of IgA nephropathy. Nephrol Dial Transplant 2003; 18: 1541-1548.
10. Chauveau D, et al. Follow-up evaluation of the first patients with IgA nephropathy described at Necker Hospital. Contrib Nephrol 1993; 104: 1-5.
11. Goto M, Wakai K, Kawamura T, Ando M, Endoh M, Tomino Y. A scoring system to predict renal outcome in IgA nephropathy: A nationwide 10-year prospective cohort study. (submitted for publication)