

特集 : IgA 腎症の基礎と臨床

# 扁桃摘出・ステロイドパルス療法

今井裕一 三浦直人

## IgA 腎症の自然経過

IgA 腎症の自然経過による長期予後については、1993 年にフランスの Necker 病院から報告されている<sup>1)</sup>。IgA 腎症が発見された当初の 1968 年から 1972 年までの間に IgA 腎症と診断された 119 例のうち、副腎皮質ステロイド薬(ステロイド薬)や免疫抑制薬を使用しなかった 74 例(男 44, 女 30)の成績である。診断から 20 年後の予後として、尿異常が正常化し腎機能が正常で自然寛解と判断された患者は 22 例(29.7%), 尿異常が持続しているが腎機能は正常であった患者が 24 例(32.4%), 進行して腎不全に至った患者が 28 例(37.8%)であった。その後のわが国での厚生労働省の進行性腎障害調査研究班の解析も踏まえると、全体の約 60%は 20 年後でも比較的腎機能も保持されている。一方、30~40%の患者が長期観察で末期腎不全に至り<sup>2)</sup>、約 5%は半月体形成を伴い急速に進行し、5~10 年以内に腎不全に至る(図 1)。

## エビデンスについて

### 1. 扁桃摘出

1970 年代に種々の疾患に対して扁桃摘出術が行われた。特に、腎炎患者では、上気道炎、扁桃炎、咽頭炎の後に尿所見が増悪することがあり、腎炎の治癒を目指して扁桃摘出術が一般的に行われてきたという事実がある。1968 年に IgA 腎症が初めて報告され、その後疾患概念が確立した 1980 年代から IgA 腎症の治療として実施されるようになった。1983 年、杉山ら<sup>3)</sup>、相馬ら<sup>4)</sup>、山辺ら<sup>5)</sup>によって初めて報告され、その後は耳鼻科医が主体となり実施してきており、腎臓専門医が積極的に関与することは少なかった。

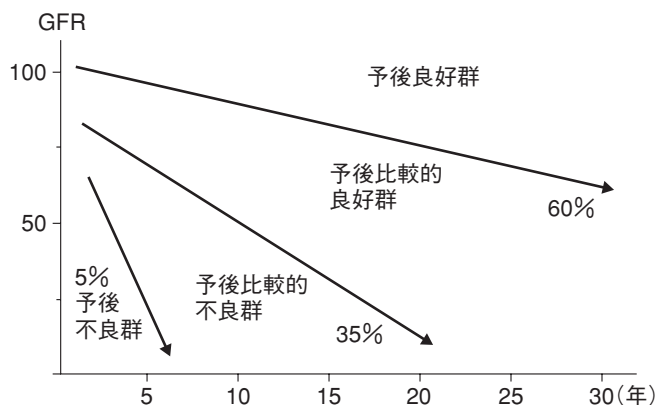


図 1 IgA 腎症の長期予後

IgA 腎症患者の約 60%は、蛋白尿が軽度で腎機能も良好な予後良好群あるいは予後比較的良好群であり、ほとんどは腎機能は保持されている。約 35%は、尿蛋白が持続し 20 年の経過で徐々に腎機能が低下して腎不全に至る予後比較的不良群である。さらに約 5%は、発症から急速に進行して数年で腎不全に至る予後不良群である。

1999 年にドイツの Rasche らは、55 例の IgA 腎症患者(扁桃摘出群は 16 例、それ以外の治療群 39 例)で扁桃摘出の効果を後ろ向きに検討した。両群間の患者背景に有意差はなかったが、10 年後の腎生存率は約 60%で両群間で有意差はなかった。扁桃摘出が 10 年予後に好ましい影響を与えることはない結論している<sup>6)</sup>。

一方、2004 年に新潟大学の Xie らは、1980 年代から扁桃摘出を施行した 48 例と行わなかった 70 例を後ろ向きに検討した。20 年後に扁桃摘出群で 5 例(10.4%), 非扁桃摘出群 18 例(25.7%) (p=0.0393)が腎不全に至り透析療法を必要とした。逆にみると 20 年後の腎生存率は扁桃摘出群で 89.6%, 非扁桃摘出群で 74.3%であり、有意に扁桃摘出群の予後が良好であった(p=0.0329)<sup>7)</sup>。

### 2. ステロイドパルス

2004 年にイタリアの Pozzi らは、蛋白尿 1.0 g/日以上で血清クレアチニンが 1.5 mg/dL 未満の患者を対象としてス

テロイドパルスの randomized controlled trial (ステロイド群 43 例, 対照群 43 例) を行った。10 年後の腎生存率は, ステロイド群 97% であるのに対して, 対照群では 53% 程度であり有意差がみられた ( $p=0.0003$ )。ステロイドパルスが腎不全の進行阻止に有効であることを報告している<sup>8)</sup>。

### 3. 扁桃摘出+ステロイドパルス(扁桃摘パルス)

2001 年にわが国の Hotta らは, 329 例の扁桃摘パルスを受けた IgA 腎症患者を後ろ向きに検討し, その結果を報告した<sup>9)</sup>。48% で尿所見が正常化し, その群では腎不全は発生しなかった。一方, 尿所見が正常化しなかった群では, 10 年で 21% が進行した。詳細なデータは明示されていないが, 呈示された腎生存率の図からは, 扁桃摘パルスを受けた患者全体の予後は, 10 年で 90%, 16 年で 71%, 20 年で 66% と推測される。逆にみれば, 扁桃摘パルスを行った患者の 34% は 20 年で腎不全に至ることを示している(図 2)。前述したフランスからの自然経過の報告では, 20 年で 37.8% が腎不全に至っており, それを対照とすると, その差はわずかに約 4% ということになる。

2002 年には, Hotta らのグループの Sato が, 血清クレアチニン 1.5 mg/dL 以上の進行した IgA 腎症での扁桃摘パルスの有効性を後ろ向きに検討した。血清クレアチニンが 2.0 mg/dL 未満で反応性が良好であることを指摘し, 早期の介入を推奨している<sup>10)</sup>。

## わが国での 2006 年までの「扁桃摘パルス」の現状

### 1. 年間実施数

2006 年に全国の腎臓専門医に対して扁桃摘パルスの実施状況を調査した。全国 128 施設で実施しており, 実施症例数は, 2000 年には全国で 150 例程度であったものが, 2002 年 232 例, 2003 年からは急増し 2005 年では年間 689 例が行われていることがわかった。2000 年から 2006 年までで合計約 2,800 例で実施されている。2005 年以降は, 年間 500~600 例が扁桃摘パルスを受けていることになる。

### 2. 尿正常化率

経過を追跡できる約 1,000 例のうち 6 カ月での尿正常化率は 32%, 12 カ月では 46% であった。これは Hotta らの成績とほぼ同じ数字であり, 彼らの成績を支持するものである。

### 3. 尿正常化率の施設間較差

10 例以上で扁桃摘パルスを実施している施設での, 1 年後の尿の正常化率を検討すると, 10% 未満から 100% まで幅広く分布することがわかった(図 3)。これらの差は, 患者

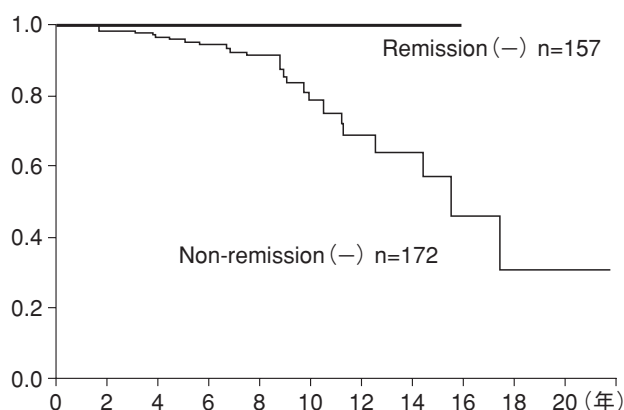
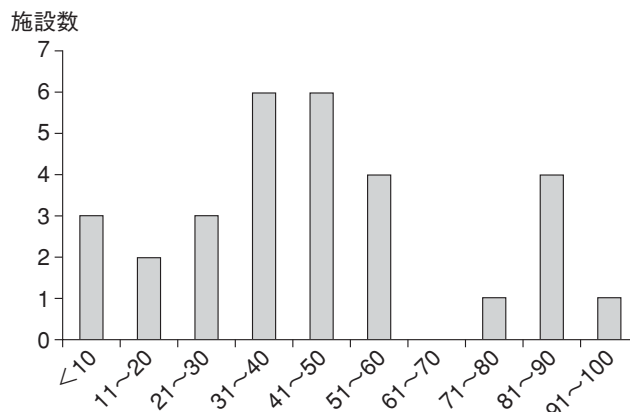


図 2 扁桃摘パルスの長期予後

扁桃摘パルスを実施した 329 例中 157 例 (48%) は尿所見が正常化し腎不全発症者はいない。尿所見が正常化しなかった 172 例では, 10 年で 21% が腎不全に進行した。扁桃摘パルスを受けた患者全体の予後は, 10 年で 90%, 16 年で 71%, 20 年で 66% と推測される。



扁桃摘パルスの 1 年後の尿所見正常化率 (%)

図 3 扁桃摘パルスの 1 年後の尿正常化率の施設間較差

10 例以上で扁桃摘パルスを実施している施設での, 1 年後の尿正常化率は, 10% 未満から 100% まで幅広く分布している。施設によって尿正常化率に大きな差が生じている。

背景によるのか, 扁桃摘後のステロイドパルスあるいはステロイドの使用方法に差があるのかを明らかにする必要がある。尿正常化率が 30% 未満の施設では, 扁桃摘パルスの有効性に疑問を抱くことになるし, 尿正常化率が 80% 以上の施設では, IgA 腎症の第一選択の治療法とみなすようになっている。

## 問題点の整理

### 1. IgA 腎症の治療の目的

慢性腎臓病 (CKD) 患者では, 心疾患による死亡あるいは

脳血管障害による死亡の頻度が高いことが知られている。CKD をきたす疾患として IgA 腎症自体がこれらの合併症を増加させるというエビデンスは現時点で得られていないが、腎機能が低下した状態では、カルシウム代謝、造血機能にも影響を与えることから、血管病変、組織の虚血などが発生することは十分予測できる。IgA 腎症の治療の目的は、腎機能の保持と致命的な合併症の防止にある。

## 2. 扁桃摘出の対象者の決定

Hotta ら、Sato らの報告でもわかるように、腎機能が比較的保たれている患者では扁桃摘出の有効性が高い。すなわち、1 日尿蛋白量が少なく、腎機能も正常である予後良好群あるいは予後比較的良好群では、扁桃摘出を行わなくても 20 年後の予後は良好である。このような患者群に扁桃摘出を行うと尿正常化する可能性は高い。逆に尿蛋白量が多く、腎機能も低下している患者は、予後比較的不良群あるいは予後不良群であり、この群では扁桃摘出の有効性も低いことになる。実際に Hotta らの論文では、尿所見が正常化した 157 例の予後は良好であったが、扁桃摘出に抵抗性を示した 172 例の予後は不良である。そのようなデータからは、扁桃摘出は軽症群あるいは発症早期群では寛解に導くが、中等度の重症度の患者では、腎不全への勢いを停止させることはできない可能性がある。Hotta らは、最近、腎機能が低下する前の早期での治療介入を推奨している。

### 治療の評価(期間とエンドポイント)

これまで、IgA 腎症に対していろいろな治療法が試みられてきたが、尿所見を正常化する頻度はきわめて低かった。RCT が行われた Pozzi らのステロイドパルスでも、尿正常化率は 10~20% 程度である。扁桃摘出の尿正常化率は平均約 50% であり、有望な治療法であることには違いはない。しかし、治療法の有効性の評価は、あくまでも腎機能の保持あるいは合併症の発症の抑制である。すなわち、腎機能の保持(逆に腎不全進行率)を primary endpoint とした臨床試験を行う必要がある。しかも、20 年後の成績を得るような遠大で地道な研究が必要となる。

### 今後の課題

現在、厚生労働省の進行性腎障害調査研究班でステロイ

ドパルスを対照群として扁桃摘出群の尿正常化率を比較検討中である。しかし、尿正常化率はあくまで代用エンドポイントであることを認識し、早急に腎生存率(逆に腎不全率)をエンドポイントとした RCT を企画し実行する必要がある。もし RCT が実施困難であれば、これまで実施した 2,600 例の追跡予後調査のコホート研究で代用すべきであろう。扁桃摘出を多数実施しているわが国からエビデンスを発信する時期に来ている。

### 文献

1. Chauveau D, Droz D. Follow-up evaluation of the first patients with IgA nephropathy described at Necker Hospital. *Contrib Nephrol* 1993; 104: 1-5.
2. 今井裕一. IgA 腎症. 富野康日己(編)エッセンシャル腎臓内科学. 東京: 医歯薬出版, 1997: 79-85.
3. 杉山信義, 増田 游. 慢性扁桃炎を伴う IgA 腎症 8 例の扁桃摘出効果. *日扁桃誌* 1983; 22: 132-137.
4. 相馬新也, 三部重雄, 氷見徹雄, 山中 昇, 形浦昭克, 仲尾隆, 水無瀬 昂. 扁桃摘出により軽快した IgA 腎症の 1 例. *日扁桃誌* 1983; 22: 138-143.
5. 山辺英彰, 花田繁子, 菅原伸樹, 小沢一浩, 武山倫子, 福士一彦, 小野寺庚牛, 菊地邦彦. IgA 腎症と扁桃炎—扁桃誘発試験と扁桃摘出の効果について—. *腎と透析* 1983; 15: 133-137.
6. Rasche FM, Schwart A, Keller F. Tonsillectomy does not prevent a progressive course in IgA nephropathy. *Clin Nephrol* 1999; 51: 147-152.
7. Xie Y, Nishi S, Ueno M, Imai N, Sakatsume M, Narita I, Suzuki Y, Akazawa K, Shimada H, Arakawa M, Gejyo F. Relationship between tonsils and IgA nephropathy as well as indication of tonsillectomy. *Kidney Int* 2004; 65: 1135-1144.
8. Pozzi C, Andrulli S, del Vecchio L, Melis P, Fogazzi GB, Altieri P, Ponticelli C, Locatelli F. Corticosteroid effectiveness in IgA nephropathy: Long-term results of a randomized, controlled trial. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 157-163.
9. Hotta O, Miyazaki M, Furuta T, Tomioka S, Chiba S, Horigome I, Abe K, Taguma Y. Tonsillectomy and steroid pulse therapy significantly impact in patients with IgA nephropathy. *Am J Kidney Dis* 2001; 38: 736-742.
10. Sato M, Hotta O, Tomioka S, Chiba S, Miyazaki M, Noshiro H, Taguma Y. Cohort study of advanced IgA nephropathy: efficacy and limitations of corticosteroids with tonsillectomy. *Nephron Clin Pract* 2003; 93: c137-c145.