

主論文の要旨

Complete remission within 2 years predicts a good prognosis after methylprednisolone pulse therapy in patients with IgA nephropathy

〔 IgA 腎症患者でメチルプレドニゾロンパルス療法施行後
2 年以内に完全寛解すると良好な腎予後が期待できる 〕

名古屋大学大学院医学系研究科 総合医学専攻
病態内科学講座 腎臓内科学分野

(指導：松尾 清一 教授)

立松 美穂

【研究目的】

IgA 腎症は約 40%が 20 年の経過で末期腎不全に至る予後不良の疾患で、予後不良が予測されれば様々な免疫抑制加療を必要とする。Pozzi らは IgA 腎症へのステロイド治療 (Pozzi 治療) の効果を明らかにし、腎予後に Pozzi 治療、腎病理組織、6 カ月後の蛋白尿減少量、経過中に蛋白尿増加がないことが関連すると報告したが、血尿の臨床的意義、完全寛解 (CR) に関する有効性については報告していない。我々は Pozzi 治療の有効性を検討し、CR を含めた臨床的要素が腎予後に与える影響を評価するため、この後ろ向きコホート研究を行った。

【対象及び方法】

(1) IgA 腎症の診断および病理学的分類

IgA 腎症の診断は、腎生検組織の免疫蛍光抗体法により、IgA がメサンギウム領域に有意に沈着していることとされ、病理診断は日本厚生労働省 IgA 腎症分科会の予後別分類にてなされた。

(2) 対象人口

2001 年から 2009 年に名古屋大学医学部附属病院と関連病院の公立陶生病院、春日井市民病院で IgA 腎症と診断され、12 ヶ月以上観察した 109 例 (Fig. 1)。

(3) 治療プロトコール

対象患者は全例 Pozzi 治療にて加療された。Pozzi 治療とは、3 日間連続でのメチルプレドニゾロン (mPSL) パルス療法を 2 カ月間隔で 3 回行い、それに併せて 6 ヶ月間、経口コルチコステロイドを体重 1kg 当たり 0.5mg 隔日で内服するものである。54 例は扁桃腺摘出術 (扁桃摘) が併用された (49.5%)。

(4) データ集積と分析

治療開始直前データを基礎値とした。収縮期血圧 140mmHg 以上、拡張期血圧 90mmHg 以上、降圧薬内服例を高血圧と定義した。血清 Cr (sCr) 値 (酵素法で測定) と尿所見を治療開始後 2・4・6 カ月、以後 6 ヶ月毎に 2010 年末まで評価した。

(5) 研究デザイン

治療後の蛋白尿寛解 (PR)、尿異常消失すなわち CR について検討した。PR は尿蛋白定量で 0.2g/gCr 未満が 2 回続いた点と定義し、CR は PR に加えて、血尿が尿沈渣で 2 度続けて 5RBC/HPF 未満と定義した。

2 年以上の観察期間をみたす 81 例で、年あたりの eGFR 推移 (GFR slope) を 5 年間の観察期間で算出し、GFR slope に関連する項目を検討した。CR 群と non-CR 群の 2 群に分け、Cr の 1.5 倍化について検討した。治療前蛋白尿と治療 6 ヶ月後の蛋白尿減少についても検討した。

(6) 統計分析

観察期間は中央値 (最小値-最大値) で、他は平均値 ± SD とした。PR、CR の累積寛解率は Kaplan-Meier 法で評価した。臨床データは t 検定、Mann-Whitney U 検定、 χ^2 二乗検定、Fisher の正確確率検定にて検討した。GFR slope の単変量解析・多変量解

析はピアソンの相関係数、スピアマンの順位相関係数を用いて、線形回帰分析で行った。P 値<0.05 を統計学的有意差ありとした。統計学的分析は SPSS を用いて行った。

【結果】

(1) 109 例の Pozzi 治療後の尿所見の改善

Table 1 は 109 例の患者の基礎特性である。平均観察期間 39.7(7.8-112.6)カ月、治療前蛋白尿 1.61 ± 1.46 g/日、sCr 値 0.91 ± 0.35 mg/dl であった。

Kaplan-Meier 分析で、PR、CR の累積寛解率は、治療開始から 2 年まで速やかに上昇し(PR 53.2%、CR 45%)、その後 6 年まで緩やかに上昇した(PR 61.5%、CR 54.1%) (Fig. 2)。春日井市民病院では 20 人の患者に mPSL パルス療法を他施設の半量となる 0.5g/日で行ったが、3 病院での寛解率に有意差は認めなかった。

本研究では Pozzi らが定義した治療適応基準を超える症例にも治療を行った。sCr1.3mg/dl 以上の 10 例のうち 6 例(60%)は Pozzi 治療後に CR となった。治療前蛋白尿が 3.5g 以上の 7 例のうち 4 例(57.1%)も CR となった。

Pozzi 治療の副作用は、1 例が MRI にて無症候性大腿骨頭壊死を認めたが、治療は要さなかった。

(2) 81 名の IgA 腎症患者の GFR 低下速度の予測因子

累積寛解率は、2 年まで速やかに上昇するため、2 年がひとつの評価点であると考え、観察期間が 2 年以上の患者 81 例で、GFR slope について検討した。

81 例のうち 35 例は 2 年以内に CR に至った。CR 群と non-CR 群の基礎特性を比較した (Table 2)。CR 群は治療前蛋白尿が有意に少なかった (1.69 ± 2.02 vs. 1.83 ± 1.21 g/日, $p=0.009$)。治療 6 ヶ月後の蛋白尿減少には有意差を認めなかった。GFR slope は non-CR 群が CR 群より降下の傾きが大きい (-2.44 ± 5.12 vs. -0.32 ± 3.34 ml/min/1.73m²/年)、有意差は認めなかった ($p=0.067$)。sCr 値、病学的重症度も 2 群間に有意差を認めず、ACE-I/ARB の処方、扁桃併用率も有意差を認めなかった。PR、non-PR 群の GFR slope は -0.49 ± 3.35 、 -2.64 ± 5.37 ml/min/1.73m²/年 ($p=0.076$) であった。

GFR slope について単変量解析を行ったところ、有意に関連するものはなく、2 年以内に CR が最も p 値が低かった ($p=0.067$)。治療 6 ヶ月後の蛋白尿減少も関連しなかった。病学的重症度、扁桃の併用、血尿寛解など、これまで腎予後と関連があると報告されているものも、関連を認めなかった (Table 3)。

多変量解析では、性別と 2 年以内に CR がそれぞれ有意に GFR slope に関連した (Table 4)。

CR と non-CR 群で Cr1.5 倍化について検討したところ、CR 群は有意に腎予後が良好であった ($p=0.024$) (Fig. 3)。

治療 6 ヶ月後の蛋白尿減少と治療前蛋白尿には有意な相関を認めた (Fig. 4)。109 例中 85 例(78%)は治療 6 カ月後に蛋白尿は減少し、残り 24 例では増加した。減少群と増加群に基礎特性差を認めなかった。

【考察】

本研究では2年以内にCRがIgA腎症患者の腎予後の独立した予測因子であることを示した。Pozziらは血尿について報告していないが、Pozzi治療を行うと6年間で60%の患者で血蛋白尿が消失する。これはPozzi治療がCRを導くという初めての報告である。

今回、2年以内にCRと性別とが多変量解析でGFR低下速度に有意な因子であり、観察期間106.6カ月でCR群は誰1人Cr1.5倍化に至らないことを報告した。堀田らはCRの臨床的重要性について初めて報告したが、治療効果をいつ判断すべきかは示しておらず、我々は2年という時期を初めて示した。

男性が危険因子であるということは、同様の報告も認めるが、更なる検討を要す。

Pozziらは治療開始から6カ月後の蛋白尿減少が、腎予後に良いと報告しているが、本研究ではGFR slopeと関連を認めなかった。また、治療6ヶ月後の蛋白尿減少は治療開始前蛋白尿と相関し、これも矛盾した。

今回、Pozziらの報告と同様、治療前蛋白尿とGFR slopeには有意な関連を認めなかった。これは治療前蛋白尿が腎予後の予測因子であるという他の報告に矛盾するが、mPSLパルス療法は、中等度から高度蛋白尿のIgA腎症患者にも有効である可能性がある。

我々はCRのほうがPRよりも予後予測因子として優れていると考えている。単変量解析で、CRはPRよりGFR slopeに強い相関を示し、CR群では誰もCr1.5倍化に至らないのに対し、PR群の1例はCr1.5倍化に至っている。しかし、2群間に有意差は認めず、臨床的にどちらが優れているかは、今後検討が必要であろう。

本研究はイタリア人以外を対象とした初の確証試験である。近年Pozziらはアザチオプリン追加治療の効果を報告しており、その報告と本研究での腎予後や蛋白尿減少には大きな差を認めない。我々の研究は後ろ向き研究であるが、脱落症例も少なく、Pozzi治療は日本人のIgA腎症患者にも同様に有効であるといえる。

また、本研究は、Pozzi治療が重症例でも有効であることを示している。16例が本来のPozziらの報告での除外基準に入っているが、9例はCRに至り、腎機能も保たれた。

病学的重症度、高血圧、ACE-I/ARB投与は単変量解析で関連を示さず、扁桃については負の相関を示した。扁桃とmPSLパルス併用療法の有効性については、これまでいくつも報告があるが、賛否両論あり、より長期の研究での検討が必要であろう。

【結論】

IgA腎症患者において、Pozzi治療施行後2年以内に尿異常が消失すれば、腎障害進行抑制が期待できる。