

主論文の要旨

**Clinical impact of endocapillary proliferation
according to the Oxford classification among adults
with Henoch-Schönlein purpura nephritis :
a multicenter retrospective cohort study**

〔 成人の紫斑病性腎炎患者において管内細胞増殖の臨床に与える影響 :
多施設後ろ向き試験 〕

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 : 丸山 彰一 教授)

稲垣 浩司

【緒言】

紫斑病性腎炎(Henoch-Schönlein purpura nephritis: HSPN)は、下肢の紫斑と腎障害を特徴とする血管炎である。また、腎生検ではIgA腎症の所見に似ており、メサンギウム領域にIgAが沈着する。小児よりも成人のほうが腎予後は悪く、小児のHSPN患者では、半月体の程度を基にした International Study of Kidney Disease in Children (ISKDC)分類が腎予後を予測することができる。しかし、成人ではISKDC分類が腎予後を予測したという報告はまだない。

一方、成人のIgA腎症患者においてOxford分類やJapanese histologic classification (JHC)が腎予後を予測することができる。しかし、成人HSPN患者ではほとんどわかっていない。今回、成人のHSPN患者においてOxford分類やJHC、ISKDC分類が腎予後を予測できるかどうかを検討した。

【対象及び方法】

研究デザインは後方視的コホート研究である。対象患者は、2004年から2014年までに名古屋大学病院及び関連病院13施設で、腎生検によってHSPNと診断された89例である。そのうち、フォローアップ期間が1年以上かつ、糸球体が8個以上の74例を対象とした。腎生検時に測定した項目をbaselineとした。腎生検病理は2人(I.K, A.BK)で読影し、Oxford分類2016、JHC、ISKDC分類に基づいて評価した。

Oxford分類2016はメサンギウム細胞の増殖の有無(M0/M1)、管内細胞増殖の有無(E0/E1)、分節性硬化/癒着の有無(S0/S1)、間質の繊維化の程度(T0/T1/T2)、細胞性半月体の程度(C0/C1/C2)である。JHCは全糸球体における病変(半月体、分節性硬化、全節性硬化)の割合であり、4段階に分かれている。

主要アウトカムはeGFR30%以上の低下、または末期腎不全とした。統計学的解析について、生存曲線の群間比較はLog-rank法を用いた。主要アウトカムに関連する因子を決定するために、単変量のCox regression解析で評価した。単変量解析で $p<0.30$ になる因子を多変量解析で評価した。

【結果】

Baselineの臨床、病理の項目をtable 1に示す。平均年齢は47.8歳、男性が35人(47.3%)であった。平均eGFRは76.4 ml/min/1.73m²であり、蛋白尿の中央値は1.40 g/dayであった。Oxford分類2016では、M1は5人(6.8%)、E1は38人(51.4%)、S1は38人(51.4%)、T1とT2は18人(24.3%)、C1は35人(47.3%)、C2は17人(23.0%)であった。JHCはhistological grade (HG) Iは39人(52.7%)、IIは27人(36.5%)、IIIは8人(10.8%)であった。ISKDC分類はIII, IV, Vは54人(73.0%)であり、うち52人はIIIであった。初期治療として61人(82.4%)がプレドニン(PSL)を使用した。

Table 2に異なる病理分類における相関関係を示す。最も強い相関関係はOxford C分類とISKDC分類であった($r=0.81$)。JHCはOxford T分類($r=0.56$)、C分類($r=0.62$)、ISKDC分類($r=0.55$)で強い相関関係を示した。

Table 3 に年齢、eGFR、蛋白尿と各病理分類との関連を示す。年齢は Oxford T, C 分類と JHC で重症になるほど有意に高齢であった。eGFR は T 分類、JHC、ISKDC 分類で重症になると有意に低下、蛋白尿は E 分類、C 分類、ISKDC 分類で重症になると有意に多かった。

平均観察期間 68.0 カ月の間で、14 人(18.9 %)が主要アウトカムに至った。アウトカムに至った患者全員が PSL を内服していた。Figure 1 に各病理分類と主要アウトカムとの生存曲線を示す。E0 と比べて E1 で有意に腎予後は不良であった。Oxford M、S、T、C 分類、JHC、ISKDC 分類では腎予後に有意差はなかった。単変量解析では E 分類(補正ハザード比[HR]: 6.13, 95 % 信頼区間 [confidential interval: (CI)], 1.36–27.7)と年齢(補正 HR: 1.64, 95% CI: 1.17-2.30)が有意な関連性を示した(Table 4)。他の病理分類では有意な関連性を認めなかった。臨床と病理を組み合わせた多変量解析でも同様に、E 分類(補正 HR: 6.71, 95% CI: 1.06-42.7)と年齢(補正 HR: 1.64, 95% CI: 1.17-2.30)が有意な関連性を示した。

【考察】

今までに Oxford 分類と成人 HSPN 患者との関連性を調べた論文は 1 編あり、その論文では E 分類と T 分類が有意な腎予後悪化因子であった。我々の報告でも同様に、免疫抑制剤の投与の有無に関係なく E 分類が有意な腎予後悪化因子であった。一方、IgA 腎症患者において、免疫抑制剤を投与すると E 分類は腎予後悪化因子でなくなる。即ち、管内増殖合併の HSPN 患者では、免疫抑制剤に対して抵抗性があることを示している。ただし、E1 合併患者では、全糸球体中の管内増殖数の割合は 14%であり、他の IgA 腎症の論文と比べてもほぼ同等である。よって、今後はなぜ管内増殖が免疫抑制剤に対して抵抗性があるかを調査する必要がある。

先行の HSPN や多くの IgA 腎症の研究では T 分類は有意な腎予後予測因子である。しかし、今回、T 分類は腎予後の予測因子でなかった。理由として、以前の報告と比べ、対象年齢が高齢であること、T1 と T2 群は、T0 群と比べて有意に高齢であることがあげられる。よって T 分類は加齢による動脈硬化を示唆している。

また、今回の研究でも半月体や細胞性半月体の程度を示す ISKDC 分類や C 分類は予後予測因子ではなかった。半月体は急性病変である。紫斑発症から腎生検まで中央値で 53 日、腎生検から免疫抑制剤の開始まで 12 日と他の観察研究と比べて早期に免疫抑制剤を開始したからと考える。

研究の限界として、後ろ向きであること、観察人数が少ないことである。よって、統計学的な検出力は低い。ただし、成人の HSPN 患者数は小児の半分以下であり、IgA 腎症患者の約 10 分の 1 であるので症例を収集するのは難しい。よって多くの国と合同で研究する必要がある。

【結論】

成人 HSPN 患者において、たとえ免疫抑制剤を投与しているとしても、管内増殖は

腎予後悪化を予測する因子である。他の Oxford 分類や JHC、ISKDC 分類では腎予後悪化を予測できない。