

小児のIgA腎症の長期予後とリスクファクター

国立成育医療研究センター 腎臓・リウマチ・膠原病科

亀 井 宏 一

はじめに

小児のIgA腎症の長期予後やリスクファクターについては、成人と同様数多くの報告が存在し、我が国でも標準治療が設定されガイドラインも作成された。しかしながら、長期予後は時代とともに変遷する。リスクファクターは、成人と小児の違いや、民族の違いや、学校検尿の有無によっても異なる。診断時に悪くても予後良好な症例がある一方、発症時に軽症でその後予後不良な症例も存在するので、診断時に予後を占うのは困難である。本稿では、小児のIgA腎症の長期予後およびリスクファクターについて、私見も交えつつ概説する。

1. 小児のIgA腎症の長期予後と時代的変遷

小児のIgA腎症の長期予後については、数多く報告されている。Kusumotoら¹⁾は、小児のIgA腎症の腎生存率は10年95%、20年82%と、成人(10年80%、20年50%)と比較して良好であるとしている。本報告は1987年に出されたが、それまで予後良好とされていたIgA腎症が長期予後は楽観視できないと言われるようになった頃の報告である。その後、表1に

示す通り、多数例で長期に観察し得た報告例が続いている¹⁻⁵⁾。我々の報告⁵⁾も、単一施設で1992年までに診断した症例を対象としているが、これらの報告は後述するカクテル療法(多剤併用療法)やアンギオテンシン変換酵素阻害薬(ACE-I)やアンギオテンシン受容体拮抗薬(ARB)などが登場する前の症例を数多く含んでおり、現在のIgA腎症の長期予後はこれらよりも良好であることが推測される。

矢田ら⁶⁾は、IgA腎症の長期予後の時代的変遷について報告している。本報告では、1976-1989年と1990-2004年の2つの時期に分け、各々びまん性増殖と巣状増殖に分けて、長期予後を比較している。全体の15年腎生存率は、1976-1989年が80.1%に対し1990-2004年が98.8%と有意($p=0.008$)に改善しているが、その効果はびまん性増殖症例の予後の改善が寄与している(13年腎生存率:1976-1989年68.6%、1990-2004年97.8%、 $p=0.0003$)。時代的な治療内容の変化として、巣状増殖症例ではACE-I/ARB投与症例の増加(1976-1989年0.0%→1990-2004年50.9%)、びまん性増殖症例ではカクテル療法施行症例の増加(1976-1989年30.2%→1990-2004年68.5%)を認めている。1990年以降、カクテル療法やACE-I/ARBが使用される頻度が多くなったこと

で、予後が改善したものと推測されるが、腎炎が時代とともに軽症化してきている可能性も否定はできない。

表1 小児IgA腎症の腎生存率報告(文献1-5)

著者	症例数	平均観察期間	5年	10年	15年	20年
Kusumoto1987	98	12年		95%		82%
Wyatt 1995	103	8.5年	94%	87%	82%	70%
Nozawa2005	181	7.3年		92%		89%
Ronkainen2006	55	18.7年	98%	93%	90%	87%
Kamei 2016	100	11.8年	94%	90%	90%	80%

2. 小児のIgA腎症の長期予後に寄与する因子

従来から広く報告されているIgA腎症予後不良因子を表2に挙げる。これは成人・小児とも共通であるが、慢性病変が比較的多い成人と比べ、学校検尿が広く行われている小児では高血圧・腎機能障害などの臨床症状や、硬化糸球体、尿細管間質の線維化といった病理所見は比較的少ない。Hoggら⁷⁾は、4年以上観察し得た小児のIgA腎症患者80名の予後不良因子の解析を行っている。12名が末期腎不全に陥っているが、リスクファクターとして臨床的因子では黒人、高度蛋白尿、高血圧を、病理学的因子では硬化病変、半月体、尿細管間質病変を挙げている。また、Hallingら⁸⁾は、5年以上観察し得た小児のIgA腎症患者99名の予後不良因子の解析を行っている。8名が末期腎不全または50%以上の糸球体濾過率(GFR)の低下に陥っているが、リスクファクターとして臨床的因子では高度蛋白尿、診断時腎機能低下、高血圧を、病理学的因子ではメサンギウム増殖、管内増殖、分節性硬化、尿細管間質病変、半月体、全節性硬化を挙げている。我が国ではYoshikawaら⁹⁾が平均5年間観察した小児のIgA腎症患者200名の予後不良因子の解析を行っている。10名が末期腎不全に陥っているが、末期腎不全に陥った患者の割合は、高度蛋白尿を呈した患者が軽度蛋白尿であった患者に比べて有意に高く(17% vs 0.8%)、びまん性増殖を呈した患者が巣状増殖を呈した患者に比べて有意に高い(18% vs 0.7%)という結果であった。しかしながら、びまん性増殖を呈して末期腎不全に陥った9名は全員管外病変(半月体)が30%以上かつ高度蛋白尿も呈しており、びまん性増殖、管外病変30%以上、高度蛋白尿の3つの全てを満たした患者に限定すると実に64%が末期腎不全に陥っていた。

以上より、我が国では、高度蛋白尿、びまん性メサンギウム増殖、半月体30%以上の3因子が小児の

表2 IgA腎症予後不良因子

臨床的因子	病理学的因子
▷高度蛋白尿	▷びまん性メサンギウム増殖
▷高血圧	▷半月体
▷腎機能障害	▷硬化糸球体
	▷尿細管間質の線維化

IgA腎症の予後不良因子とされている。

3. 小児のIgA腎症の治療

2007年に作成された、小児IgA腎症治療ガイドライン1.0版では、高度蛋白尿(早朝尿蛋白/クレアチニン比 ≥ 1.0)またはびまん性メサンギウム増殖(所見を有する糸球体 $\geq 80\%$)、半月体形成30%以上のいずれかを満たす症例を重症例、それ以外のものを軽症例と定義され、重症例では2年間のカクテル療法(ステロイド、アザチオプリンまたはミゾリピン、ジピリダモール、ワーファリン)、軽症例ではACE-Iまたは柴苓湯が推奨されている。

一方、成人のIgA腎症診療ガイドライン2014やKDIGOガイドラインで最も強く推奨されているのはACE-Iであり、ステロイドの投与は3-6ヶ月と比較的短い推奨となっている。口蓋扁桃摘出術はIgA腎症診療ガイドライン2014では弱く推奨されているが、KDIGOガイドラインでは推奨されていない。免疫抑制薬についても、IgA腎症診療ガイドライン2014では弱く推奨されているが、KDIGOガイドラインでは推奨されていない。

小児のIgA腎症の標準治療は、重症例はカクテル療法、軽症例はACE-I(またはARB)であるが、近年びまん性の定義が変更になったこと(80 \rightarrow 50%)、また小児における扁桃摘出術やステロイドパルスの位置付けについては施設間で異なっており、これらについて今後検討が必要であると思われる。

4. 治療2年後の状態と長期予後

カクテル療法やACE-I/ARBにより、1990年以後小児のIgA腎症の長期予後は著明に改善し、末期腎不全に陥るケースはほとんど見られなくなってきた。しかしながら、治療目標として「末期腎不全に陥らないようにする」のか、「尿所見の正常化を目指す」かで、治療方針は異なってくる可能性がある。

Matsushitaら¹⁰⁾は、小児期発症IgA腎症の長期観察を行い(中央値9.9年)、発症2年後の状態と最終観察時の状態は非常に似通っていることを報告した。また、我々も第1期IgA腎症治療研究会登録症例78名(カクテル群40名、抗血小板抗凝固薬群38名)の長期予後を報告し、10年腎生存率がカクテル療法群97.1%に対し抗血小板抗凝固薬群84.8%と有

意にカクテル療法群が良い (p=0.03) ことを証明した¹¹⁾。一方、本報告のサブ解析で治療開始2年後の蛋白尿の有無で分けた長期予後の検討も行ったところ、治療開始2年後の1日尿蛋白0.2g/1.73m²未満の症例は、0.2g/1.73m²以上の症例と比較して有意に腎生存率が良好であることが示された(10年腎生存率100% vs 88.9%, p=0.04) (図1)。治療2年後に蛋白尿が残存していると、その後も蛋白尿が持続することが多く、一部の症例では腎不全に進行する。一方、2年後に蛋白尿がない症例は腎不全に陥ることはない。以上の結果から、初期治療は、2年以内に蛋白尿を軽減もしくは消失させることを目標とすれば良いと考えられた。

次に我々は、カクテル療法施行2年後に蛋白尿が残存するリスクファクターの解析を行った¹²⁾。対象患者は、第1期および第2期のIgA腎症治療研究会でカクテル療法を施行して長期予後の経過を追えた74名とした。カクテル療法2年後に蛋白尿が消失(1日尿蛋白0.2g/1.73m²未満)した48名は、最終観察時でも35名(73%)が蛋白尿は消失しており、それ以外の患者も腎不全に陥った症例はなかった。一方、カクテル療法2年後に蛋白尿が残存(1日尿蛋白0.2g/1.73m²以上)している症例は、最終観察時に13名(50%)で蛋白尿が消失していたが、残りの症例のうち4名がGFR 60ml/分/1.73m²未満の慢性腎障害に陥っており、うち2名は末期腎不全となっていた(図2)。カクテル療法2年後に蛋白尿が消失している群は、残存している群に比べて有意に診断時の蛋白尿が多く(1.02g/1.73m² vs 2.20g/1.73m², p=0.002)、半月体の割合

が多かった(11.2% vs 20.0%, p=0.02)。多変量解析でも、診断時の蛋白尿と半月体の割合の2つが有意な因子として算出された(表3)。Receiver-operating characteristic analysis (ROC解析)を行ったところ、診断時蛋白尿1.32g/1.73m²および半月体14%がカクテル療法終了後の蛋白尿残存を予測するのに最も良好なcut off値であり、診断時蛋白尿

図1 治療開始2年後の蛋白尿と腎生存率(文献11)

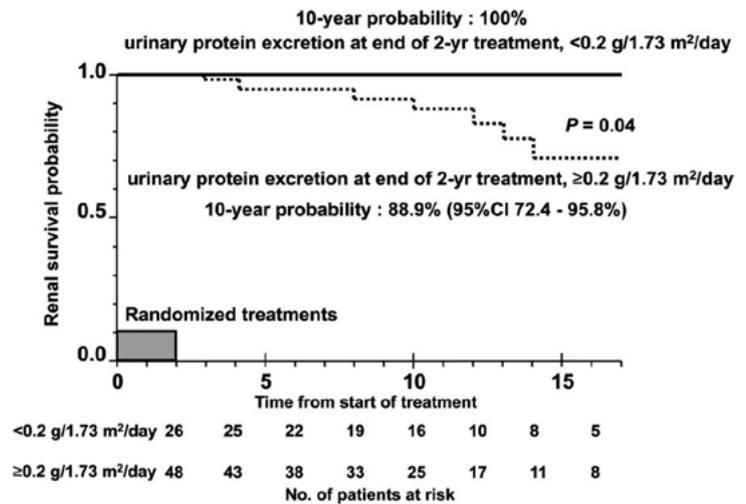


図2 カクテル療法を施行した患者の2年後の蛋白尿と長期予後(文献12)

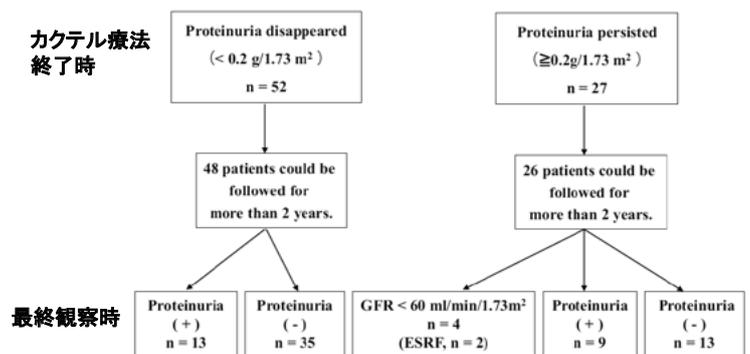


表3 カクテル療法施行した患者の蛋白尿残存に寄与する因子(Cox-Hazard解析)(文献12)

Predicted values at diagnosis	Univariate analysis			Multivariate analysis		
	Odds ratio	95 % Confidence limit	P values	Odds ratio	95 % Confidence interval	P values
The year of inclusion in the trial (first trial, 1990-1993)	2.7	1.1-7.5	0.04	3.0	0.9-10.4	0.07
24-h urinary protein excretion (≥1.32 g/1.73 m ²)	6.0	2.1-20.2	< 0.001	6.9	2.1-27.8	0.001
Glomeruli with crescents (≥14 %)	5.2	1.9-16.1	0.001	3.8	1.1-13.9	0.03
Glomeruli with segmental sclerosis (≥2.0 %)	3.2	1.0-10.3	0.04	3.9	0.9-17.3	0.06
Glomeruli with global sclerosis (≥5.9 %)	4.4	1.5-14.0	0.007	1.5	0.4-5.9	0.58

表4 診断時蛋白尿および半月体の割合とカクテル療法終了時の蛋白尿との関係 (文献12)

	Clinical cut-off	24-h urinary protein excretion at the end of the 2-year combination therapy	
		<0.2 g/1.73 m ²	≥0.2 g/1.73 m ²
Stratified by 24-h urinary protein excretion at diagnosis (<i>p</i> <0.001)			
24-h urinary protein excretion at diagnosis	<1.32 g/1.73 m ²	30	5
	≥1.32 g/1.73 m ²	22	22
Stratified by glomeruli with crescents at diagnosis (<i>p</i> =0.002)			
Glomeruli with crescents at diagnosis	<14 %	31	6
	≥14 %	21	21

1.32g/1.73m²以上または半月体14%以上のどちらかを満たす症例はカクテル療法にても約半数蛋白尿を残すことが明らかとなった(表4)。以上より、びまん性IgA腎症症例でこれらを満たす症例はカクテル療法だけでは治療が不十分である可能性があるため、初期治療に何らかの追加治療(ステロイドパルスや扁桃摘出術など?)を加える必要があると考えられたが、今後の検討が必要である。

5. 診断時及び経過中蛋白尿と長期予後との関係

診断時のリスクファクターとして、高度蛋白尿、びまん性メサンギウム増殖、半月体などが示されてきたが、診断時にかなり悪くても、治療などにより速やかに改善すれば予後は良好であると考えられる。発症時にネフローゼレベルの蛋白尿でも自然寛解することがあることは成人例で報告されている^{13,14)}。一方、診断時に軽症でも、治療抵抗性でその後高度蛋白尿が持続したら予後は不良であると推測される。Szetoら¹⁵⁾は、診断時蛋白尿が0.4g/日以下の成人IgA腎症72名の長期観察で、経過中33%に1g以上の蛋白尿を、26%に高血圧を、7%に腎障害を合併したと報告している。また、Shenら¹⁶⁾は血尿のみのIgA腎症135名の長期観察を行ったところ、29%に蛋白尿を、32%に高血圧を、20%に腎障害を経過中に合併したと報告している。Reichら¹⁷⁾は、542名の成人IgA腎症患者について、発症時および経過中の蛋白尿と長期予後との関連の解析を報告している。本報告では、経過中の平均蛋白尿(time-average proteinuria)が腎予後と密接な関係があり、1g/日未満を達成すればそれまでの最大1日尿蛋白は予後と無関係であり、発症時に1g/日以下でもその後蛋白尿が増加すれば増加分に比例して予後が不良であることを証明している。従って、発症時

の蛋白尿よりも経過中の平均蛋白尿の方が予後とより強い相関があると考えられるが、これまでの報告は全て成人のものであり、小児で経過中の蛋白尿に着目した報告は存在しなかった。

我々は、長期予後を観察し得た100名の小児のIgA腎症症例を用いて、診断時及び経過中の蛋白尿と最終予後との関係を調査し、解析を行った(経過中蛋白尿は、診断後1年以上後の状態で、その状態が6ヶ月以上持続した最大の蛋白尿と定義⁵⁾)。その結果、診断時よりも経過中の蛋白尿の方がより予後と密接な相関があり、経過中ネフローゼ状態が持続した症例は極めて予後不良であり、ほとんど全員が腎不全に陥っていた(10年腎生存率40.6%) (図3)。診断時ネフローゼも比較的予後不良で約半数が腎不全に陥っていたが、経過が良い症例もあり、約40%は尿所見が正常化していた(図4)。最終的に腎機能が悪くなった症例は全員高度蛋白尿以上を経由しており、経過中軽度蛋白尿以下であれば腎機能が悪くなった症例はなかった。一方、発症時に軽度蛋白尿でも、最終観察時に末期腎不全に陥った症例があった(図5)。我々の検討より、発症時に長期予後を占うのは困難で、経過中の蛋白尿が長期予後と密接に相関することが、小児のIgA腎症でも証明された。

おわりに

近年、カクテル療法やACE-I/ARBにより、小児のIgA腎症の長期予後は著明に改善した。長期予後を改善させるためには、治療開始2年後の蛋白尿消失を目標とすれば良いが、びまん性IgA腎症で診断時尿蛋白1.3g/1.73m²以上または半月体14%以上は、カクテル療法にても蛋白尿を残す可能性が高く、ステロイドパルスを加えるなど初期治療に工夫が必要

図3 診断時蛋白尿および経過中蛋白尿と腎生存曲線 (文献5)

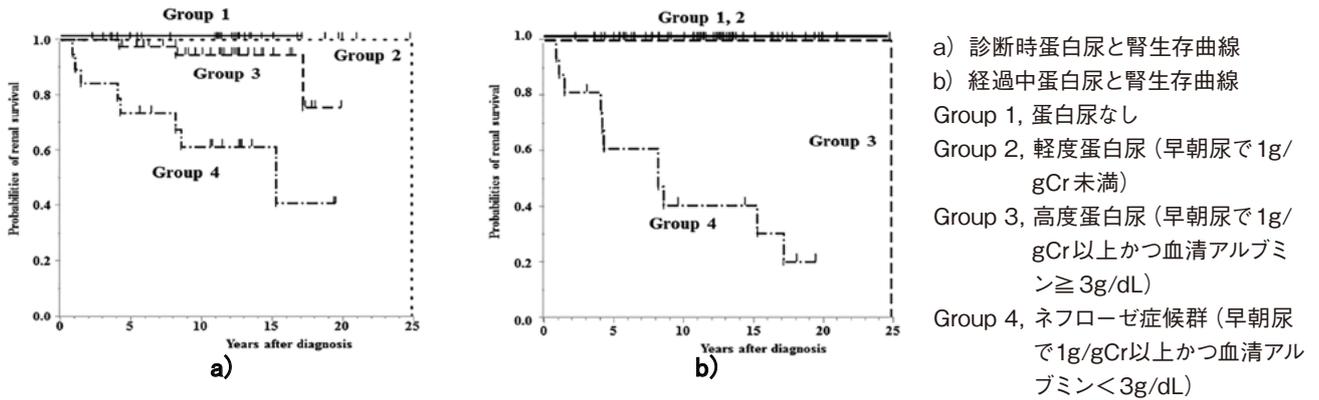


図4 診断時蛋白尿および経過中蛋白尿と最終予後 (文献5)

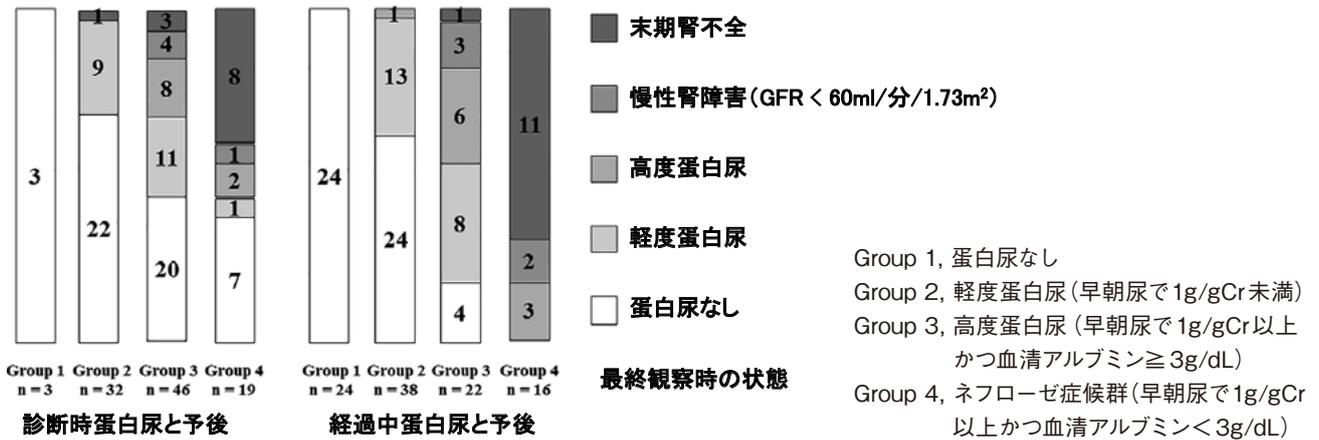
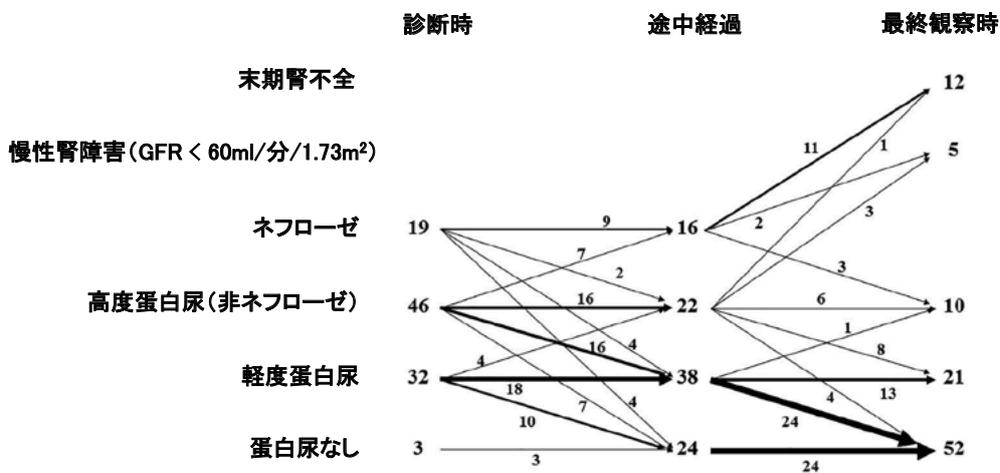


図5 全症例の臨床経過 (文献5)



最終的に腎不全に陥るケースは、途中で必ず高度蛋白尿以上を経由する。途中経過で軽度蛋白尿以下であれば、腎不全にはならない。発症時に予後を占うのは困難である

かもしれない。また、発症時に長期予後を占うのは困難で、むしろ経過中の蛋白尿が長期予後と密接に相関する。経過中にネフローゼに陥るケースは圧倒的に予後不良でほとんどが腎不全に陥る。一方、経過中軽度蛋白尿以下であれば、少なくとも10～20年で腎不全に陥ることはない。小児のIgA腎症に携わる腎臓専門医は、常に長期予後を視野に入れた診療が必要である。

[参考文献]

- 1) Kusumoto Y, Takebayashi S, Taguchi T, Harada T, Naito S. Long-term prognosis and prognostic indices of IgA nephropathy in juvenile and in adult Japanese. *Clin Nephrol.* 1987 Sep;28(3):118-24.
- 2) Wyatt RJ, Kritchevsky SB, Woodford SY, Miller PM, Roy S 3rd, Holland NH, Jackson E, Bishof NA. IgA nephropathy: long-term prognosis for pediatric patients. *J Pediatr.* 1995 Dec;127(6):913-9.
- 3) 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 Sep;64(3):171-9.
- 4) Ronkainen J, Ala-Houhala M, Autio-Harminen H, Jahnukainen T, Koskimies O, Merenmies J, Mustonen J, Ormälä T, Turtinen J, Nuutinen M. Long-term outcome 19 years after childhood IgA nephritis: a retrospective cohort study. *Pediatr Nephrol.* 2006 Sep;21(9):1266-73.
- 5) Kamei K, Harada R, Hamada R, Sakai T, Hamasaki Y, Hataya H, Ito S, Ishikura K, Honda M. Proteinuria during Follow-Up Period and Long-Term Renal Survival of Childhood IgA Nephropathy. *PLoS One.* 2016 Mar 15;11(3):e0150885.
- 6) Yata N, Nakanishi K, Shima Y, Togawa H, Obana M, Sako M, Nozu K, Tanaka R, Iijima K, Yoshikawa N. Improved renal survival in Japanese children with IgA nephropathy. *Pediatr Nephrol.* 2008 Jun;23(6):905-12.
- 7) Hogg RJ, Silva FG, Wyatt RJ, Reisch JS, Argyle JC, Savino DA. Prognostic indicators in children with IgA nephropathy--report of the Southwest Pediatric Nephrology Study Group. *Pediatr Nephrol.* 1994 Feb;8(1):15-20.
- 8) Edström Halling S, Söderberg MP, Berg UB. Predictors of outcome in paediatric IgA nephropathy with regard to clinical and histopathological variables (Oxford classification). *Nephrol Dial Transplant.* 2012 Feb;27(2):715-22.
- 9) Yoshikawa N, Ito H, Nakamura H. Prognostic indicators in childhood IgA nephropathy. *Nephron.* 1992;60(1):60-7.
- 10) Matsushita S, Ishikura K, Okamoto S, Okuda Y, Nagaoka Y, Harada R, Hamada R, Sakai T, Hamasaki Y, Hataya H, Ando T, Ogata K, Honda M. Long-term morbidity of IgA nephropathy in children evaluated with newly proposed remission criteria in Japan. *Clin Exp Nephrol.* 2015 Dec;19(6):1149-56.
- 11) Kamei K, Nakanishi K, Ito S, Saito M, Sako M, Ishikura K, Hataya H, Honda M, Iijima K, Yoshikawa N; Japanese Pediatric IgA Nephropathy Treatment Study Group. Long-term results of a randomized controlled trial in childhood IgA nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2011 Jun;6(6):1301-7.
- 12) Kamei K, Nakanishi K, Ito S, Ishikura K, Hataya H, Honda M, Nozu K, Iijima K, Shima Y, Yoshikawa N; Japanese Pediatric IgA Nephropathy Treatment Group. Risk factors for persistent proteinuria after a 2-year combination therapy for severe childhood IgA nephropathy. *Pediatr Nephrol.* 2015 Jun;30(6):961-7.
- 13) Han SH, Kang EW, Park JK, Kie JH, Han DS, Kang SW. Spontaneous remission of nephrotic syndrome in patients with IgA nephropathy. *Nephrol Dial Transplant.* 2011 May;26(5):1570-5.
- 14) Kim JK, Kim JH, Lee SC, Kang EW, Chang TI, Moon SJ, Yoon SY, Yoo TH, Kang SW, Choi KH, Han DS, Kie JH, Lim BJ, Jeong HJ, Han SH. Clinical features and outcomes of IgA nephropathy with nephrotic syndrome. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2012 Mar;7(3):427-36.
- 15) Szeto CC, Lai FM, To KF, Wong TY, Chow KM, Choi PC, Lui SF, Li PK. The natural history of immunoglobulin a nephropathy among patients with hematuria and minimal proteinuria. *Am J Med.* 2001 Apr 15;110(6):434-7.
- 16) Shen P, He L, Li Y, Wang Y, Chan M. Natural history and prognostic factors of IgA nephropathy presented with isolated microscopic hematuria in Chinese patients. *Nephron Clin Pract.* 2007;106(4):c157-61.
- 17) Reich HN, Troyanov S, Scholey JW, Cattran DC; Toronto Glomerulonephritis Registry. Remission of proteinuria improves prognosis in IgA nephropathy. *J Am Soc Nephrol.* 2007 Dec;18(12):3177-83.