

平成 30 年 9 月 10 日現在

機関番号：72696

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K08719

研究課題名(和文) IgA腎症の病態に応じた最適な治療法と解析基盤の構築

研究課題名(英文) A new data collection system and analyses for developing appropriate treatment strategies in IgAN patients

研究代表者

星野 純一 (Hoshino, Junichi)

(財) 冲中記念成人病研究所・その他部局等・研究員

研究者番号：70725861

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：IgA腎症の適切な治療法を検討するために多職種データ収集体制を確立し、1981年3月～2013年12月に腎生検にて確定診断された1840例のコホートを作成した。解析の結果、時代とともにIgA腎症の10年腎予後は改善していた。その理由として、蛋白尿1g以上の症例での扁桃腺摘出+ステロイドパルス療法(以下TSP)の優れた治療効果が示唆された。傾向スコア等で諸因子を補正した解析でも同様であった。TSP群のsteroid pulse(SP)は3回施行群の予後が良好であった。その他CKDG4においても蛋白尿0.5g以上の場合はTSP/SP群の予後が優れ、治療1年後の蛋白尿寛解が腎予後に関連していた。

研究成果の概要(英文)：In order to clarify appropriate treatment strategies in patients with immunoglobulin A nephropathy (IgAN), we established a new data collection system consists of multidisciplinary teams and have collected 1840 patients who diagnosed IgAN by renal biopsy from 4 hospitals.

The 10-year survival in IgAN patients has been improving by decades, which may be associated with the widespread of tonsillectomy plus steroid pulse therapy (TSP) in 2000s. Patients with TSP had better renal outcome than other therapies in patients with massive proteinuria (1.0 g/gCr), and similar finding was observed in CKDG4 patients with proteinuria 0.5 g/gCr . We also found by propensity-matched analyses that the number of steroid pulse in TSP was associated with renal outcome. In addition, remission of urinary protein at 1 year may predict renal outcome. All these findings may serve further studies for treatments of IgAN.

研究分野：腎臓内科、疫学

キーワード：IgA腎症 臨床疫学

1. 研究開始当初の背景

わが国では IgA 腎症に対する扁桃腺摘出+ステロイドパルス療法 (以下 TSP) が広く行われているが、国際的には未だ推奨されていない。同治療法の腎予後を示すためには長期間の観察が必須であるが、TSP 療法を行った患者の長期予後は明らかでなく、実際にどのような症例に有効であるかが明確でない。

2. 研究の目的

IgA 腎症に関する長期間かつ大規模のコホートを確立するために多職種からなるデータベース構築基盤を確立する。更に得られたデータベースをもとに IgA 腎症の腎予後に関する様々な未解決な臨床課題を解析することを目的とした。

3. 研究の方法

関東 4 都道府県の主要基幹病院 4 施設による後ろ向き観察研究。腎生検にて IgA 腎症と確定診断された患者集団を対象とし、治療経過・投薬・治療経過・予後に関する情報を、統一したコードブック (入力細則) を決定した後に各施設で多職種からなるチームを編成しデータ収集を行った。

得られたデータベースをもとに

- IgA 腎症 10 年予後の時代変遷
- TSP の治療効果を患者背景ごとに検討
- TSP のステロイドパルス療法の回数と予後の検討
- 蛋白尿寛解 (<0.3g/日) のタイミングと腎予後に関する検討

を行った。アウトカムは腎代替療法の導入または死亡。統計解析は Cox 比例ハザード法を用いて以下の 3 つのモデルに関する多変量解析を行った。Goto らの IgA スコア (Goto M, et al. Nephrol Dial Transplant 2009), 投薬、腎生検年代 (RBV) で調整したモデル (model 1)、年齢・性・BMI・eGFR・アルブミン・蛋白尿・尿潜血・血圧・投薬・RBV で調整したモデル (model 2)、model 2 に病理グレードを加味したモデル (model 3) である。さらに傾向スコア法を用いて 2 群間の患者背景を近似化した検討も行った。

4. 研究成果

研究協力 4 施設の担当者の協議により統一したコードブックの策定を行った。その後各施設において院内多職種連携や入力補助者の環境を整備した後にデータ収集を行った。1981 年 3 月 ~ 2013 年 12 月までに腎生検した患者のうち 1840 名が IgA 腎症と診断された。そのうち eGFR<30 ml/min/1.73m², 他腎疾患の合併例、腎移植歴を有する症例を除外した 1127 名を解析対象集団とした。

1. 時代ごとの腎予後の推移

TSP 群 (n=209) はその他のステロイドパルス群 (SP, n=103)、経口ステロイド (OS) 群、RAS 阻害薬群 (RAS, n=515) に比し若年かつ腎

機能が良好であった。

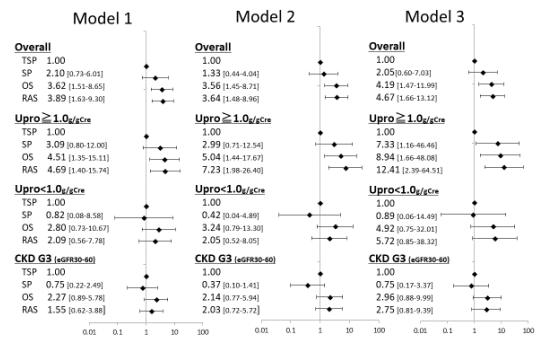
IgA 腎症は時代とともに腎予後が改善していた (10-year overall survival (OS) 80% in 1980s, 85% in 1990s, and 90% in 2000s)。その理由として、2000 年以降に広まっていった扁桃腺摘出+ステロイドパルス療法 (以下 TSP) が蛋白尿の多い症例に優れた治療効果を示したことが影響している可能性が考えられ、時代別・治療法別の層別解析にて確認された。

10 年腎生存率 (%)

	Total	TSP	SP	OS	RAS	p
n	1127	209	103	300	515	
1980s	80 (73-85)	n/a	n/a	71 (52-84)	81 (56-92)	0.89
1990s	85 (81-87)	100	85 (60-95)	79 (71-85)	87 (80-91)	0.02
2000s	90 (86-92)	95 (88-98)	88 (74-95)	87 (77-93)	83 (75-89)	0.002

2. 治療群ごとの腎予後の比較

多変量解析の結果、各治療法の腎代替療法導入または死亡をアウトカムとしたハザード比 (HR) (model 3) は TSP 1.00 (reference), SP 2.05 (95% CI 0.60-7.03), 経口ステロイド 4.19 (1.47-11.99), RAS 阻害薬 4.67 (1.66-13.12) であり、TSP 群の予後が有意に優れていた。この傾向は蛋白尿 1.0g/gCre 以上でさらに強まった。CKDG3 や蛋白尿 < 1.0g/gCre では TSP と SP の HR は同等かつ OS や RAS より優れる傾向にあった。傾向スコアを用いた解析でも同様な結果であった。従って、腎機能が良好かつ蛋白尿が多い症例に対しては SP, OS, RAS よりも TSP を積極的に考慮すべきと考えられた。(Hoshino

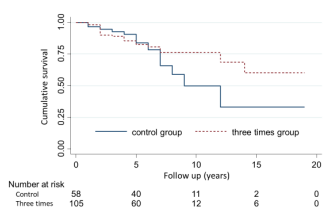


J, et al. Clin Exp Nephrol 2016)

3. TSP のステロイドパルス回数と予後

次に TSP のステロイドパルス回数を、3 回施行群と 2 回以下の 2 群を傾向スコア法を用いて両群の患者背景を調整した後に比較検

討したところ、3 回施行群の腎予後が有意に優れ、多変量解析でも同様な結果であった (HR 0.35 (0.17-0.71)。従来、ステロイドパルス療法の回数は医師の選択バイアスが強く入ることから検討が難しいと考えられているが、傾向スコア法を用いたモデルを含む複数のモデルにて解析を行い、同様な結果を得たことから、TSP のステロイドパルスを 3 回施行する臨床的意義を初めて報告した (Takada D, Hoshino J, Clin Exp Nephrol (in press) DOI 10.1007/s10157-018-1642-7)。



4. 腎機能低下例における検討

また、腎機能低下群 (CKD G4: eGFR15-30) に関する解析を行った。CKD G4 においても同様に、蛋白尿 0.5g/gCre の場合は TSP/SP 群の予後が優れていた。(角田ら, 第 60 回日本腎臓学会学術総会 2017; Tsunoda R, Usui J, et al. BMC Nephrol in press)

5. 蛋白尿寛解のタイミングと腎予後

さらに治療後の蛋白尿寛解 (<0.3g/日) のタイミングと腎予後との関連性の検討を行った。診断時、治療 1 年後の蛋白尿寛解は腎機能によらず腎予後と有意に相関し (eGFR 60, HR 5.47 (2.30-16.14)、eGFR<60, HR 11.22 (5.32-26.93)、治療 2, 3 年後の尿蛋白寛解も同様であった。治療 1 年後の尿蛋白寛解が腎予後予測に繋がる可能性が示唆された。(藤井ら, 第 59 回日本腎臓学会学術総会 2016)

6. 結語

以上の検討結果から、蛋白尿が多い IgA 腎症に対しては積極的に TSP/SP を、特に腎機能が良好な場合は TSP を考慮すべきと考えられた。TSP のステロイドパルス回数はオリジナルの 3 回施行した方がよく、一年後の蛋白尿寛解を目標に治療を行うまたは変更していく戦略がよいと推察された。観察研究のみでは因果関係の証明はできないため、今後はこれらの結果を踏まえた介入研究が考慮される。

5. 主な発表論文等

1. Hoshino J, Fujii T, Usui J, Fujii T, Ohashi K, Takaichi K, Suzuki S, Ubara Y, and Yamagata K. Clin Exp Nephrol 2016;20:618-627.

2. Takada D, Hoshino J, Fujii T, Usui J, Fujii T, Ohashi K, Takaichi K, Suzuki S, Yamagata K, and Ubara Y. Clin Exp Nephrol 2018 (in press) DOI 10.1007/s10157-018-1642-7

〔雑誌論文〕(計 0 件)

〔学会発表〕(計 5 件)

- Hoshino J, et al. Tonsillectomy plus methylprednisolone pulse therapy may improve renal outcome in patients with IgA nephropathy with proteinuria: A propensity-matched analyses. ISN World Congress of Nephrology 2015.
- Fujii T, Hoshino J, et al. Remission of urinary protein at 2 years after diagnosis with normal renal function and remission of urinary protein at 1 year after diagnosis with decreased renal function as an accurate prognostic marker in IgA nephropathy. Renal Week 2015
- 星野純一 et al. 末期腎不全をアウトカムにした IgA 腎症に対する扁桃腺摘出+ステロイドパルス療法の有用性の検討. 第 58 回日本腎臓学会学術総会 2015
- 藤井隆之、星野純一 et al. 腎機能正常例では 2 年以内、腎機能低下例では 1 年以内の蛋白尿寛解が IgA 腎症の良好な腎予後の予測因子である. 第 59 回日本腎臓学会学術総会 2016.
- 角田亮也、臼井丈一、星野純一 et al. CKD G3-4 の腎機能低下 IgA 腎症に対するステロイド投与方法と腎予後の検討 多施設長期コホートの結果より. 第 60 回日本腎臓学会学術総会 2017.

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況 (計 0 件)

取得状況 (計 0 件)

〔その他〕
ホームページ等

6. 研究組織
(1) 研究代表者
星野 純一 (冲中記念成人病研究所、研究部副部長)

研究者番号 : 70725861

(2) 研究分担者
なし

(3) 連携研究者
なし

(4)研究協力者

藤井隆之 Takayuki Fujii

臼井丈一 Joichi Usui

角田亮也 Ryoya Tsunoda

高田大輔 Daisuke Takada

鈴木理志 Satoshi Suzuki

高市憲明 Kenmei Takaichi

乳原善文 Yoshifumi Ubara

山縣邦弘 Kunihiro Yamagata