

科学研究費助成事業（学術研究助成基金助成金）研究成果報告書

平成 25 年 5 月 31 日現在

機関番号：14401

研究種目：若手研究（B）

研究期間：2011～2012

課題番号：23790940

研究課題名（和文）IgA腎症の腎病理組織学予後予測因子の同定

研究課題名（英文）Histopathological prognostic factors of IgA nephropathy

研究代表者

山本 陵平（YAMAMOTO RYOHEI）

大阪大学・医学系研究科・助教

研究者番号：00533853

研究成果の概要（和文）：新規透析導入患者の原疾患の第2位である慢性糸球体腎炎の多くを占めると考えられているIgA腎症において、高血圧に由来する病理組織学的な血管病変位に寄与する高血圧以外の因子は未だ十分に検討されていない。本研究は129例のIgA腎症患者の細動脈の硝子化に寄与する因子として、年齢（25歳以上）、高血圧（平均動脈圧）予後に影響を与えている可能性が示唆された。

研究成果の概要（英文）：In patients with IgA nephropathy, one of the major causes of end-stage kidney disease in Japan, little information is available about the factors which affect the histopathological vascular lesion except for hypertension. The present study identified age (especially ≥ 25 years), hypertension (especially mean arterial pressure ≥ 92 mmHg) and hyperuricemia. These results strongly suggest that hyperuricemia may induce hypertensive vascular lesions, partially leading to progression of IgA nephropathy.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
交付決定額	3,500,000	1,050,000	4,550,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：腎臓内科学

キーワード：IgA腎症、腎細動脈硝子化、

1. 研究開始当初の背景

増加の一途を辿る透析患者数は、2009年末時点で29万人を上回った。総国民医療費の数%を占めると言われる透析医療費のこれ以上の増加を抑制するためには、透析患者数の増加を減少させなければならない。2009年末時点における新規導入患者数は、糖尿病性腎症が最も多く、第2位はIgA腎症が多くを占めると考えられている慢性糸球体腎炎である。しかしながら、透析患者数全体となると、慢性糸球体腎炎患者の透析導入後の生存期間が糖尿病患者よりも長いこと、依然糖尿病性腎症患者よりも慢性糸球体腎炎患者数の方が多く、医療経済的な観点からも、慢性糸球体腎炎の治療法の確立が急務である。

慢性糸球体腎炎の多くを占めると考えら

れているIgA腎症の主要な腎予後予測因子は、血圧、尿蛋白、腎機能、腎病理所見である。2009年に国際IgA腎症ネットワークが発表したIgA腎症の国際的組織学的予後予測スコア「Oxford分類」は、4大陸10カ国から後方視的に収集された265人分のIgA腎症患者の腎生検病理組織病変を用いて、観察者間の一致率が高い7病変から、腎予後と関連する4病変を同定した。しかしながら本研究は、アウトカムによって結果が異なる等の問題を抱えているのみならず、検尿システムが普及している日本のIgA腎症患者に対する外的妥当性は不明である。

現在研究代表者中心になって進めている多施設後方視的コホート研究「STudy of Outcome and Practice pattern of IgA

nephropathy (STOP-IgAN)は、1992～2005年に大阪大学医学部付属病院、大阪府立急性期総合医療センター、大阪労災病院で腎生検によって診断された15歳以上のIgA腎症患者1001例を対象とした世界最大のIgA腎症の多施設後方視的コホート研究であり、腎生検時の喫煙本数とIgA腎症の腎予後が容量依存的な関係にある事を既に報告した(Yamamoto R. et al. Am J Kidney Dis. 2010;56(2):313-324)。STOP-IgANは世界最大規模の多施設研究であるため、1001人もの多くのIgA腎症患者の病理組織学病変を同一の基準によって評価する事は困難であり、前述のいずれの報告においても病理組織学的所見を腎予後予測因子として評価することができなかった。しかしながら、nested case-control design という統計学的手法を用いる事によって、病理組織学評価の対象症例を1001例から202例に圧縮する事が可能である事が判明した。そこで我々は、nested case-control design を用いて、IgA腎症の腎予後及び治療効果を予測しうる腎病理学的所見の同定を行う研究を計画した。

2. 研究の目的

世界最大規模の多施設IgA腎症コホートにおいて、臨床所見と病理組織学的病変の関連性を評価した後、臨床所見とは独立したIgA腎症の腎予後予測因子を同定し、臨床所見と病理組織学的所見を組み合わせたIgA腎症の腎予後予測式を作成する。

3. 研究の方法

現在研究代表者中心になって進めている多施設後方視的コホート研究Study of Outcome and Practice pattern of IgA nephropathy (STOP-IgAN)は、1992～2005年に大阪大学医学部付属病院、大阪府立急性期総合医療センター、大阪労災病院で腎生検によって診断された15歳以上のIgA腎症患者1001例を対象とした世界最大のIgA腎症の多施設後方視的コホート研究である。血清クレアチニンの1.5倍化をアウトカムとして、nested case-control study の手法を用いて、202例の患者を抽出し、同患者の腎病理組織からプレパラートを再作成し、病理組織学的評価を行った。

細動脈の硝子化の有無を評価した後、細動脈が認められた群と認められなかった群の臨床所見の違いを適宜t検定、Wilcoxon順位和検定、 χ^2 検定を用いて評価した。その後、多変量ステップワイズロジスティック回帰モデルを用いて、細動脈の硝子化に関連する因子を同定した。

P値<0.05を統計学的な有意差と判定した。

4. 研究成果

腎細動脈の硝子化の有無を評価しえた129例の患者背景は下記の通りである(表1)。

表1 腎生検時所見

年齢(歳)	31(23-46)
男性(%)	46.5
BMI(kg/m ²)	22.7±4.7
収縮期血圧(mmHg)	120±16
eGFR(mL/分/1.73m ²)	104±40
総コレステロール(mg/dL)	197±45
尿酸(mg/dL)	5.4±1.7
尿蛋白(g/日)	0.50(0.27-1.13)
降圧薬の処方(%)	19.4%

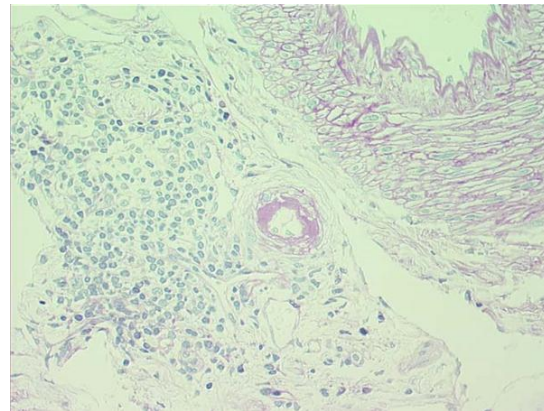
中央値(四分位)、平均値±標準偏差

BMI: body mass index

eGFR: 推算糸球体ろ過量

129例中44例において細動脈の硝子化(図1)が認められた。

図1 細動脈の硝子化



細動脈の硝子化の観察された44例と観察されなかった84例の患者背景を比較した結果、硝子化を認めた症例は、男性が多く、年齢、BMI、平均動脈圧、コレステロール、尿蛋白が高く、降圧薬の処方率が高かった(表2)。

表2 腎生検時所見と硝子化の有無

	硝子化有り	硝子化無し	P値
人数(人)	44	84	
年齢(歳)	41(31-52)	26(21-42)	<0.01
男性(%)	61.3	38.1	0.01
BMI(kg/m ²)	23.7±0.6	21.8±0.4	0.01
中心動脈圧(mmHg)	94±17	84±12	<0.01
eGFR(mL/分/1.73m ²)	104±40	110±40	0.20
TC(mg/dL)	211±66	190±47	0.12
尿酸(mg/dL)	6.1±2.0	5.0±2.0	<0.01
尿蛋白(g/日)	0.5 (0.3-1.1)	0.4 (0.2-1.0)	0.04
降圧薬(%)	31.8	13.1	0.01

中央値（四分位）、平均値±標準偏差
 BMI : body mass index
 eGFR : 推算糸球体ろ過量

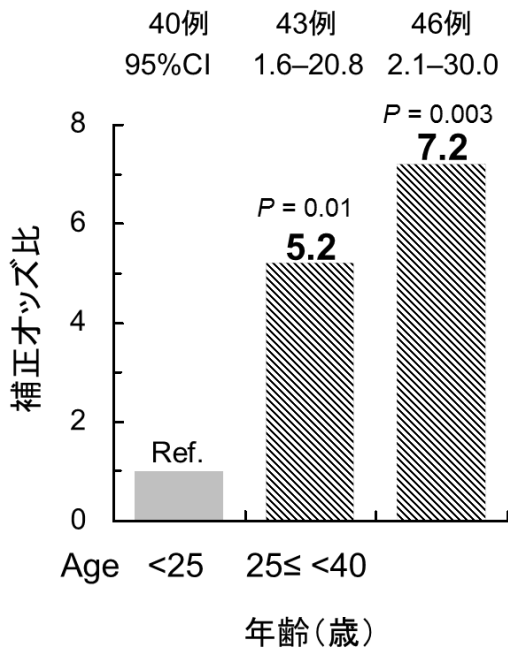
多変量ロジスティック回帰モデルを用いて、硝子化と関連する因子を同定した結果、年齢(オッズ比 1.05[95%信頼区間 1.01-1.11]、 $P=0.014$)、平均動脈圧 (1.05[1.01-1.10]、 $P=0.022$)、尿酸 (1.73[1.06-2.83]、 $P=0.030$) が細動脈の硝子化の関連因子として同定された (表 3)。

表 3 細動脈の硝子化関連因子 (多変量ロジスティック回帰モデル)

	オッズ比 (95%信頼区間)	P 値
年齢(歳)	1.06 (1.01-1.11)	0.014
男性	3.10 (0.88-10.9)	0.078
平均動脈圧(mmHg)	1.05 (1.01-1.10)	0.022
尿酸(mg/dL)	1.73 (1.06-2.83)	0.030
降圧薬	2.50 (0.68-9.12)	0.168

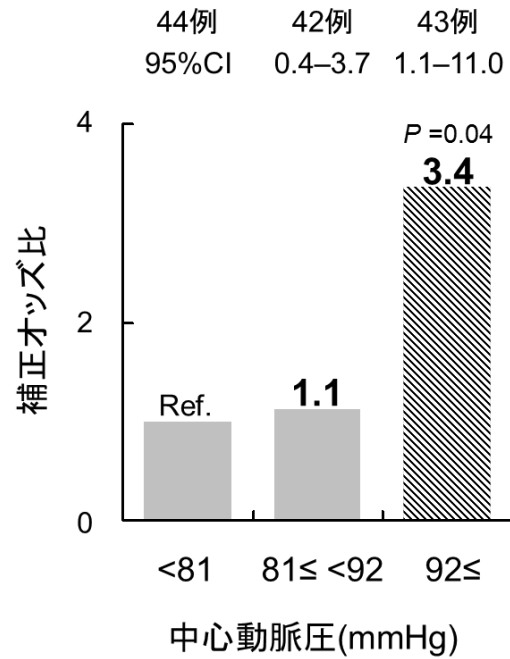
年齢を 24 歳以下 (40 例)、25~39 歳 (43 例)、41 歳以上 (46 例) の三群に群分けし、それぞれのグループのオッズ比を算出した結果、24 歳以下に比較して、25~39 歳において統計学的に有意なオッズ比の上昇が認められた (図 2)。

図 2 年齢 (三分位) と細動脈硝子化の関連



また、 ≥ 92 mmHg の中心動脈圧が細動脈の硝子化と強く関連している事が明らかにされた (図 3)

図 3 中心動脈圧 (三分位) と細動脈硝子化の関連



本研究結果は、IgA 腎症の腎予後予測因子として報告されている高尿酸血症は、IgA 腎症患者の腎細動脈の硝子化を反映しており、腎血行動態の異常を介して、IgA 腎症の腎予後に関連する可能性を示した。高尿酸血症が IgA 腎症の予後を予測するメカニズムを示唆する結果である。

今後さらに病理組織学的評価を行って、病理組織学的腎予後予測因子を同定し、臨床因子と病理組織因子を用いて最も腎予後予測能が高い腎予後予測式を作成する予定である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 (計 2 件)

①山本陵平、IgA 腎症の国際分類 : Oxford 分類 (MEST システム)、医学のあゆみ (査読無し) 244: 930-932 (2013)

①Shinzawa M, Yamamoto R, Nagasawa Y, et al. (全 13 人) Age and prediction of remission and relapse of proteinuria and corticosteroid-related adverse events in adult-onset minimal-change disease: a retrospective cohort study. Clin Exp Nephrol (査読有り) in press (DOI 10.1007/s10157-013-0793-9)

〔学会発表〕 (計 2 件)

山本陵平、IgA 腎症発症関連遺伝子多型の同定、日本腎臓学会学術総会、2012 年 6 月 3 日、パシフィコ横浜

山本陵平、JNSCS の結果から見える一特性

ネフローゼ症候群の疫学、日本腎臓学会学術
総会、2012年6月1日、パシフィコ横浜

6. 研究組織

(1) 研究代表者

山本 陵平 (YAMAMOTO RYOHEI)

大阪大学・医学系研究科・助教

研究者番号：0053385