

原 著

## IgA 腎症に対する低容量ステロイド治療の長期予後の検討

東京女子医科大学医学部第四内科学

マツダ	ナミ	モリヤマ	タカヒト	コイケ	ミナコ
松田	奈美	森山	能仁	小池	美菜子
タケイ	タカシ	ウチダ	ケイコ	ニッタ	コウサク
武井	卓	内田	啓子	新田	孝作

(受理 平成 20 年 12 月 9 日)

## Long Term Follow up Study of Low-dose Steroid Therapy in Patients with IgA Nephropathy

Nami MATSUDA, Takahito MORIYAMA, Minako KOIKE,  
Takashi TAKEI, Keiko UCHIDA and Kosaku NITTA

Department of Medicine IV, Tokyo Women's Medical University, School of Medicine

**Introduction:** No accepted standard therapy has been established for IgA nephropathy. We report the long term effectiveness of the low-dose steroid therapy for IgA nephropathy with mild histological activities. **Methods:** Forty-eight patients were randomized to the steroid group and the control group. The steroid group were initially treated with 0.4 mg/kgBW/day of prednisolone and gradually reduced during 2 years. The control group were treated with anti-platelet agents. Antihypertensive agents (including angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin receptor blockers) were administered to the both groups to control blood pressure. Blood pressure, serum creatinine, urinary protein excretion (U-Prot), and urinary red blood cell counts (U-RBC) were evaluated. **Results:** Thirteen patients in the steroid group and 14 patients in the control group were followed up for 96 months. Cumulative renal survival was significantly better in the steroid group than the control group. U-Prot and U-RBC were significantly decreased in the steroid group, however not significantly decreased in the control group. Blood pressure was not significantly different between the both groups. **Conclusion:** Long term low-dose steroid therapy was effective for IgA nephropathy with mild histological activities. However we have to pay attention to the cases which had recurrence of U-Prot and gradually progressed after steroid therapy.

**Key words:** IgA nephropathy, low dose steroid, kidney survival, proteinuria, recurrence

## 緒 言

IgA 腎症は 1968 年に Berger らが報告したメサンギウム領域への IgA の沈着を特徴としたメサンギウム増殖性腎炎である<sup>1)</sup>。原発性糸球体腎炎の中でもっとも高頻度に見られる腎炎であり、以前は比較的予後の良好な疾患として認識されていたが、近年の報告では発症後 20~30 年間で約 40% が腎不全に至ることが明らかになっている<sup>2,3)</sup>。本邦では IgA 腎症の予後判定基準・治療指針 (厚生労働省特定疾患進行性腎障害に関する調査研究班)<sup>4)</sup>により、ステロイド、降圧薬、抗血小板薬による治療を呈示されている。しかし、ステロイド治療に関する前向き研究で 10 年以上の長期経過の報告例は少なく、治療内

容も免疫抑制剤との併用からパルス治療まで多岐に渡り、未だに標準的な治療はなく、投与量、投与期間などを含めコンセンサスを得られていない状態である<sup>5)</sup>。実際我々の施設においても、ステロイドの投与量や投与期間をその症例の組織障害度や尿蛋白の量や治療の反応性によって様々に使い分けており、厚生労働省の治療指針においてステロイド治療の適応がないとされる、組織学的に急性炎症性所見が軽度で尿蛋白も 1g/日を越えない症例においても低容量のステロイド加療を施行することがある。我々は以前、半月体などが少ない、組織学的に急性炎症性所見が軽度の IgA 腎症症例に対する低容量ステロイド治療法について 2 年間の観察期間において有効

性、安全性を報告した<sup>6)</sup>。しかしながら、前述のごとく IgA 腎症は長期に渡って腎機能障害が進行していく疾患であり、治療法に関しても長期予後を判定することが、その効果を評価することにおいて重要である。そこで今回我々は観察期間を8年間に延長し、低容量ステロイド治療の有効性を再検討した結果を報告する。今回の我々の研究において8年間の観察期間で、急性炎症が軽度の IgA 腎症に対して、低容量ステロイド療法は、血尿、蛋白尿の改善、腎機能保持に有効であった。ただし、ステロイド減量や治療終了後の再燃には問題が残り、再燃を抑える方法として ACE-I や ARB を含むその他の薬剤もしくはステロイドの増量などを含めた治療法に関して、長期予後が問題となる IgA 腎症においては検討する必要があると考えられる。

## 方 法

### 1. 対象患者

IgA 腎症の診断は、光学顕微鏡にて糸球体メサンギウム基質の拡大、メサンギウム細胞増殖を伴い、蛍光抗体法でメサンギウム領域に IgA, C3 の沈着を認め、電子顕微鏡において傍メサンギウム領域に高電子密度の沈着物を認めることで病理形態学的に診断した。対象は 1993 年 2 月～2000 年 12 月の間に当科で施行された腎生検で IgA 腎症と診断され、組織学的に活動性病変が軽度（メサンギウム細胞の増生（後述の grade 2 以下）、細胞性/線維細胞性半月体（20% 以下）、間質炎症細胞浸潤（後述の grade 2 以下）で、かつ糖尿病、膠原病、高 $\gamma$ グロブリン血症、慢性肝疾患などの基礎疾患を持つ患者は除外した 48 名である。書面にてインフォームドコンセントを得た後、ステロイド治療群 24 例とコントロール群 24 例の 2 群に無作為に割り付けた。経皮的腎生検で得られた腎組織所見、腎生検施行時の年齢、血圧、血清クレアチニン（S-Cre：mg/dl）、尿赤血球沈渣（U-RBC：counts/HPF）、尿蛋白（U-P：g/日）、および、3 ヶ月毎の外來受診時の血圧、S-Cre、U-RBC、U-P の推移を 96 ヶ月間に渡り評価した。

### 2. 腎生検所見

腎組織は経皮的腎生検で採取した。検体は 10% リン酸化ホルマリン（pH 7.2）で固定、パラフィン包埋後、2 $\mu$ m 切片に薄切し、hematoxylin-eosin 染色、periodic acid schiff（PAS）染色、periodic acid silver-methenamin（PAM）染色、そして masson trichrome 染色を行った。それぞれの切片の全糸球体数に対する糸球体硬化、半月体形成、係蹄がボウマン囊との

癒着を示す糸球体の比率を計算し定量的に評価した。メサンギウム細胞増殖、動脈硬化性変化はその硬化の程度により 4 段階に分類し、定性的に評価した（grade 0：no abnormality, grade 1：mild, grade 2：moderate, grade 3：severe）。間質線維化も間質全体に対する線維化部位の割合から 4 段階に分類し定性的に評価した（grade 0：皮質の 5% 以下, grade 1：皮質の 5～20%, grade 2：皮質の 20～40%, grade 3：皮質の 40% 以上）。

### 3. 治療プロトコール

ステロイド群では初期投与量として経口ステロイド（prednisolone：PSL）0.4mg/kg 体重/日（20～30 mg/日）を 4 週間投与し、12 ヶ月内に 10～20mg 隔日投与まで漸減した。次の 12 ヶ月は 5～10mg 隔日投与を継続し、ステロイド治療が有効であった例に関しては 3 年目以降も 5～10mg 隔日投与を継続し、無効であった例に関しては漸減中止した。再度 20mg/日以上まで増量した例は study から除外した。コントロール群は抗血小板剤、ジピリダモールまたは塩酸ジラゼブを 150、または 300mg/日投与し、また、ステロイド群も同薬をステロイドに加えて併用した。血圧は収縮期血圧 140mmHg、拡張期血圧 90mmHg 以下を目標に、降圧剤を使用した。アンジオテンシン変換酵素阻害薬（angiotensin-converting enzyme inhibitors；ACE-I）、アンジオテンシン II 受容体拮抗薬（angiotensin receptor blockers；ARB）に関しての制限は特に設けなかった。経過観察開始時、ACE-I および ARB 内服症例はステロイド群 8 例、コントロール群 4 例で使用し、有意差は認めなかった。経過観察中に適宜投与変更、追加され、96 ヶ月時には ACE-I および ARB の内服症例はステロイド群で 10 例、コントロール群で 9 例が内服していたが、両群間に有意差は認めなかった。

### 4. 統計処理

測定値は平均 $\pm$ 標準偏差で示した。p<0.05 を統計的に有意差ありとした。ステロイド群とコントロール群の血圧、血清クレアチニン、尿蛋白、尿潜血の推移比較の統計学的処理は Student's t-test で行った。腎機能悪化のエンドポイントは血清クレアチニン値が 1.5 倍化した時点とし、2 群間の腎機能保持の比較を Kaplan-Meier 法、log-rank test による検定で行った。

## 結 果

96 ヶ月の経過観察中にステロイド群の 7 例、コントロール群の 8 例が当院外來通院を中断した。ステ

ロイド群のうち、1例は微小変化型ネフローゼ症候群を新たに発症し、3例は3年目以降も20mg/日以上のprednisoloneで治療されたため、除外された。コントロール群のうち、1例は妊娠のため、1例は経過観察が完全でなかったため除外された。最終的に96ヵ月まで経過観察をし得たステロイド群13例、コントロール群14例の解析を行った。

両群の患者背景を表1に示した。ステロイド群の男女比は3対10、年齢は $38.14 \pm 10.54$ 歳であり、コントロール群の男女比は3対11、年齢 $41.4 \pm 12.5$ 歳で有意差を認めなかった。経過観察開始時の尿蛋白はステロイド群 $1.08 \pm 0.73$ g/日(0.3~1.5g/日)、コントロール群 $0.95 \pm 0.49$ g/日(0.3~1.8g/日)で有意差はなかった。その他血圧、尿潜血は有意差がなかったが、血清クレアチニンはコントロール群の方が有意に高値であった( $1.03 \pm 0.37$ mg/dl vs  $0.75 \pm 0.26$ mg/dl,  $p=0.03$ )。経皮的腎生検の組織所見比較は表2に示した。糸球体硬化、半月体形成、係蹄のボウマン嚢との癒着、メサンギウム細胞増殖、動脈硬化性変化、間質線維化に有意差はなかった。

96ヵ月後の両群の腎機能、尿中赤血球沈渣、尿蛋白、血圧の経過であるが、両群の血清クレアチニンの推移を図1に示した。血清クレアチニン値はステ

ロイド群ではほぼ横ばいなのに対し、コントロール群は上昇傾向を認めた。しかし、96ヵ月後の血清クレアチニン値は両群とも観察開始時と比較し有意差は認めなかった。コントロール群においては、96ヵ月の経過観察期間に1例が、2008年5月までの観察期間(最長期間132ヵ月)においては計4例が血液透析を必要とする末期腎不全(CKD stage 5D)に進行したが、ステロイド群でCKD stage 5Dに進行したのは0例であった( $\chi$  square test  $p=0.027$ )。観察開始時の血清クレアチニンの値から50%の上昇を腎死としエンドポイントとしたKaplan-Meier生存曲線(図2)では、ステロイド群の方が有意に腎機能は保持されていた(log-rank test  $p=0.0157$ )。このエンドポイントに達したのは、コントロール群の6例であり、腎生検後、平均78ヵ月であったのに対し、ステロイド群では96ヵ月の観察期間で0症例であった。蛋白尿に関しては、ステロイド群では72ヵ月目に一時増加傾向を認めたものの、経過観察開始時の $1.08 \pm 0.73$ g/日から96ヵ月後 $0.216 \pm 0.21$ g/日と有意に減少したのに対して( $p=0.001$ )、コントロール群においては $0.97 \pm 0.26$ g/日から $0.92 \pm 0.32$ g/日と有意な変化を認めなかった(図3)。尿中赤血球沈渣に関しては、ステロイド群では経過観察時の $46.2 \pm 39.6$ counts/HPFから96ヵ月後に $5.5 \pm 11.1$ counts/HPFに有意に減少したのに対して( $p=0.002$ )、コントロール群は $23.3 \pm 34.1$ counts/HPFから $7.72 \pm 11.3$ counts/HPFと有意な変化を認めなかった(図4)。また、収縮期、拡張期血圧は両群において経過中有意な変化を認めなかった(図5)。

### 考 察

IgA腎症は20年で約40%が腎死に陥り、かつ組織所見が微小糸球体変化や巣状病変であっても腎死に至る症例があると報告されている<sup>23)</sup>。本疾患が発見されてから40年余が経過したが、未だその腎機能低下を完全に抑止しうる治療が確立されていない<sup>3)</sup>。

表1 両群間の観察開始時の臨床所見の比較

	Steroid (n = 13)	Control (n = 14)	P
Male/Female	3/10	3/11	
Age (year)	$38.14 \pm 10.24$	$41.4 \pm 12.5$	NS
U-P (g/日)	$1.08 \pm 0.73$	$0.95 \pm 0.49$	NS
U-RBC (/HPF)	$46.2 \pm 39.6$	$23.3 \pm 34.1$	NS
S-Cr (mg/dl)	$0.75 \pm 0.26$	$1.03 \pm 0.37$	0.03
SBP (mmHg)	$123.0 \pm 17.7$	$126.8 \pm 22.4$	NS
DBP (mmHg)	$75.4 \pm 7.95$	$81.1 \pm 12.7$	NS

Values show as mean  $\pm$  SD or number.

U-P: urinary protein excretion, U-RBC: urinary red blood cell counts, S-Cr: serum creatinine, SBP: systolic blood pressure, DBP: diastolic blood pressure.

表2 両群間の組織所見の比較

	Steroid (n = 14)	Control (n = 14)	P
Glomerular obsolescence (%)	$22.07 \pm 23$	$27.86 \pm 24.23$	NS
Adhesion (%)	$19.02 \pm 10.98$	$10.51 \pm 14.45$	NS
Crescent formation (%)	$8.48 \pm 10.45$	$7.57 \pm 12.09$	NS
Mesangial proliferation	$1.46 \pm 0.52$	$1.0 \pm 0.62$	NS
Interstitial fibrosis	$1.38 \pm 0.77$	$1.54 \pm 0.85$	NS
Vascular changes	$0.77 \pm 0.83$	$1.31 \pm 0.91$	NS

Values show as mean  $\pm$  SD or number.

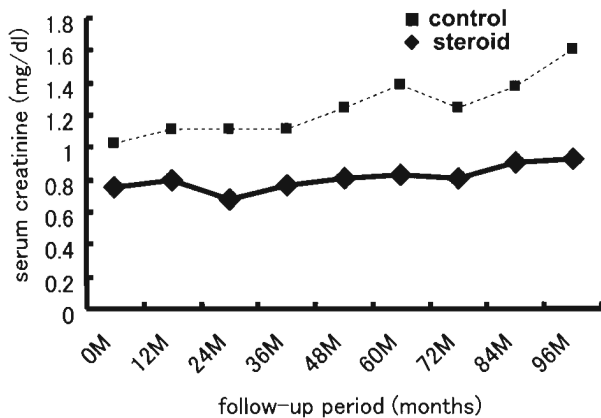


図1 ステロイド群 (n = 13) とコントロール群 (n = 14) の血清クレアチニン値の推移  
Control 0M vs Steroid 0M : p = 0.03, Control 0M vs Control 96M : NS, Steroid 0M vs Steroid 96M : NS.

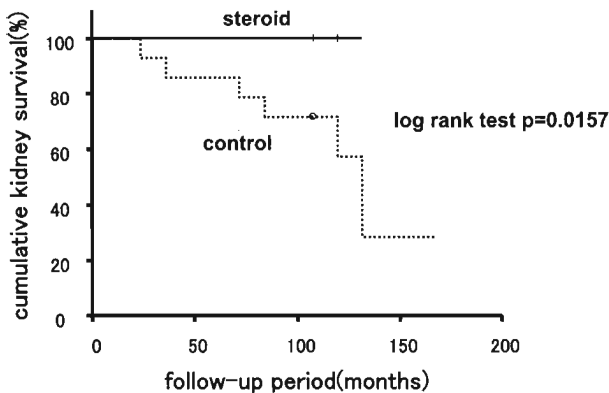


図2 ステロイド群 (n = 13) とコントロール群 (n = 14) の腎生存曲線  
Renal survival : an increase in plasma creatinine concentrations < 50% above baseline values.

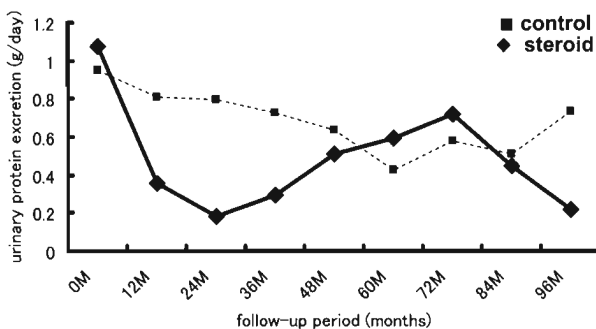


図3 ステロイド群 (n = 13) とコントロール群 (n = 14) の2群の蛋白尿の推移  
Control 0M vs Steroid 0M : NS, Control 0M vs control 96M : NS, Steroid 0M vs Steroid 96M : p = 0.001.

また、本疾患の中心となる治療であるステロイドに関しても、投与量、投与方法、投与期間などにおいて確立された方法はなく、実際の臨床においても、し

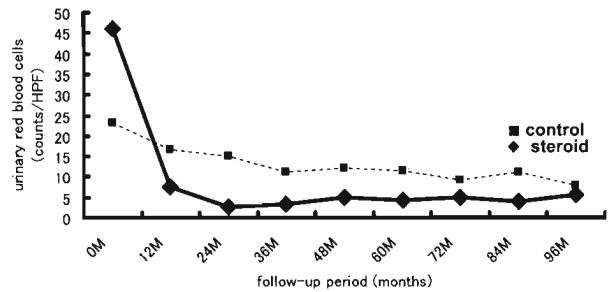


図4 ステロイド群 (n = 13) とコントロール群 (n = 14) の2群の血尿の推移  
Control 60M vs Steroid 60M : NS, Control 0M vs Steroid 96M : NS, Steroid 0M vs Steroid 96M : p = 0.002.

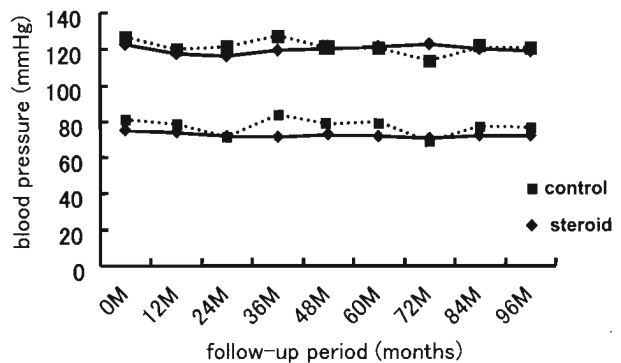


図5 ステロイド群 (n = 13) とコントロール群 (n = 14) の2群の血圧の推移

ばしばその適応に迷う症例が散見されるのも事実である。以前我々はクレアチンクリアランスで70 ml/min以下のすでに腎機能障害が進行した症例に対するステロイド治療の有効性を検討し、ある程度腎機能障害が進行していても、急性炎症性所見が組織像で強く認められる症例に関しては尿蛋白減少効果、および腎機能保持効果が認められることを報告した<sup>7)</sup>。我々の報告のように腎機能障害が進行していても、症例によってはステロイドの効果を得られることはある程度認識されつつあることではあるが<sup>8)</sup>、逆に急性炎症所見は軽度であるが、尿蛋白が1g/日前後認められるIgA腎症に対してのステロイド治療の有効性は未だに不明である。我々はそのような症例に対して低容量ステロイド療法(0.4mg/kgBW/day)について前向き試験を行い、観察期間2年において、血尿、蛋白尿の改善、初期腎機能の保持に有効であったことを報告した<sup>6)</sup>。しかしながら、長期予後を問題とされるIgA腎症に対して治療効果を評価するためには、できる限り観察期間を長期にすることが重要であり、今回観察期間を8年間(96ヵ月)に延長して、低容量ステロイド療法の有効性を再検

討した。治療開始時の血清クレアチニンの値が有意にステロイド群で低いことより、長期予後に影響があった可能性は否定できないが、ステロイド群では、8年の観察期間中においてコントロール群と比較して血尿、蛋白尿の改善が有意に認められ、腎機能も有意に保持され、CKD-stage 5Dに陥る症例はなかった。また副作用も、重篤なものは1例で糖尿病、1例で緑内障を認めた他には認めなかった。

IgA腎症の必発症状である血尿は糸球体毛細血管炎による糸球体基底膜の破綻により生じ、緩徐かつ持続する、いわゆるくすぶり型糸球体毛細血管炎は腎症を進行させる<sup>9)</sup>。また、蛋白尿はIgA腎症において腎障害進行の重要かつ独立した危険因子であり、蛋白尿自体が間質の炎症や線維化を促進することが知られている。従って、早期のステロイド治療による毛細血管炎治療、血尿・蛋白尿の改善は腎症進行を阻止することにつながると考えられる<sup>9)</sup>。今回の結果ではステロイド群において96ヵ月目の尿蛋白の減少が有意であったが、経過中24ヵ月目までにステロイドを漸減・中止した後、尿蛋白は上昇傾向を認め、72ヵ月目で尿蛋白はピークとなり、その後再度低下している。これは、血圧コントロール目的に経過観察中に投与したACE-IおよびARBの影響が関与している可能性が示唆される。

また、開始時にステロイド群にエントリーされ、後に除外された症例のうち3例では尿蛋白の再増加が認められており、2例はPSL終了後3.5~4年で、1例はPSL 2.5mg/日まで減量後2年で、尿蛋白1g/日以上まで再増加し、ステロイドを再度増量されている。この蛋白尿増加の原因としては、初期ステロイド量が低容量であったこと、治療期間が短期であったことの2点が考えられるが、最終的にエントリーされた14症例においても、エントリーから外れた3例においても、減量中止に伴い尿蛋白が再増加したと考えられる。Kobayashiらによると、1.0g/日以上の蛋白尿が持続する進行性IgA腎症に対して初期量プレドニゾロン40mg/日の2年間のステロイド療法を行ったところ、治療終了後1~3年目にかけて蛋白尿の再燃が高頻度に認められたと報告している<sup>10)</sup>。また組織障害が中等度例に低容量ステロイド療法(初期量プレドニゾロン20mg/日、観察期間65ヵ月)を行ったKatafuchiらも、ステロイド治療終了後の尿蛋白再増加例を認めており、症例によっては2年以上のステロイド投与期間が必要であるとしている<sup>11)</sup>。つまり、IgA腎症で問題となるのは、ス

テロイドの初期治療にて治療効果が得られるかどうかではなく、どのような治療で早期のみならず長期的に尿蛋白、尿潜血を抑え腎機能を保持できるかどうかである。

そこで今回の結果で腎機能保持においてもステロイド群が有意に良好であったことは重要な結果と考えられる。上記のKatafuchiらの報告では低容量ステロイド療法では蛋白尿減少効果は示したが、腎生存率の改善は得られず、ステロイド量が不十分であった、としている。我々の結果との相違はKatafuchiらの症例では治療開始時の尿蛋白は $2.2 \pm 2.0$  g/gCrと高度でかつACEI/ARBの使用が制限されていたのに対して、我々の症例は治療開始時の尿蛋白は $1.08 \pm 0.73$ g/日と少量であり、ACEI/ARBの使用が制限されていないためと考えられた。つまり尿蛋白が1g/日前後の症例にはステロイドによる腎機能保持効果がある程度期待できる可能性および、ステロイドの漸減・中止に伴う尿蛋白の再燃に対するACE-IやARBの併用は効果が期待できる可能性が示唆された。

今回の我々の研究における8年間の観察期間において、軽度の炎症所見を有するIgA腎症に対して、低容量ステロイド療法は、血尿、蛋白尿の改善、腎機能保持に有効であった。ただし、ステロイド減量や治療終了後の蛋白尿の再燃には問題が残り、再燃を抑える方法としてACE-IやARBを含むその他の薬剤もしくはステロイドの増量などを含めた治療法に関して、検討する必要性があると考えられる。

## 文 献

- 1) Berger J, Hinglais N: Intercapillary deposits of IgA-IgG. *J Urol Nephrol* 74: 694-695, 1968
- 2) Koyama A, Igarashi M, Kobayashi M: Natural history and risk factors for immunoglobulin A nephropathy in Japan. *Am J Kidney Dis* 29: 526-532, 1997
- 3) 小林 豊: IgA腎症のステロイド療法—効果と限界、今後の展望—。腎と透析 64: 75-84, 2008
- 4) 富野康日己, 厚生労働省特定疾患進行性腎障害に関する調査研究班: IgA腎症分科会: IgA腎症治療指針第2版。日腎会誌 44: 673-679, 2002
- 5) Strippoli GF, Manno C, Schena FP: An "evidence-based" survey of therapeutic options for IgA nephropathy: assessment and criticism. *Am J Kidney Dis* 41: 1129-1139, 2003
- 6) Koike M, Takei T, Uchida K et al: Clinical assessment of low-dose steroid therapy for patients with IgA nephropathy: a prospective study in a single center. *Clin Exp Nephrol* 12: 250-255, 2008
- 7) Moriyama T, Honda K, Nitta K et al: The effectiveness of steroid therapy for patients with ad-

- vanced and IgA nephropathy and impaired renal function. *Clin Exp Nephrol* **8**: 237-242, 2004
- 8) **Tamura S, Ueki K, Ideura H et al**: Corticosteroid therapy in patients with IgA nephropathy with impaired renal function. *Clin Nephrol* **55**: 192-195, 2001
- 9) **Goto M, Kawamura T, Wakai K et al**: Risk stratification for progression of IgA nephropathy using a decision tree induction algorithm. *Nephrol Dial Transplant* in press
- 10) **Kobayashi Y, Hiki Y, Kokubo T et al**: Steroid therapy during the early stage of progressive IgA nephropathy. A 10-year follow-up study. *Nephron* **72**: 237-242, 1996
- 11) **Katafuchi R, Ikeda K, Mizumasa T et al**: Controlled, prospective trial of steroid treatment in IgA nephropathy: a limitation of low-dose prednisolone therapy. *Am J Kidney Dis* **41**: 972-983, 2003
-