

厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業 進行性腎障害に関する調査研究班報告
IgA 腎症分科会

IgA 腎症診療指針—第 3 版—

進行性腎障害に関する調査研究班班長

松尾 清一 名古屋大学大学院医学系研究科腎臓内科

IgA 腎症診療指針—第 3 版— 執筆者

川村 哲也 東京慈恵会医科大学腎臓・高血圧内科
城 謙輔 仙台社会保険病院病理部
宇都宮保典 東京慈恵会医科大学腎臓・高血圧内科
小此木英男 東京慈恵会医科大学腎臓・高血圧内科
宮崎 陽一 東京慈恵会医科大学腎臓・高血圧内科
小池健太郎 東京慈恵会医科大学腎臓・高血圧内科
横尾 隆 東京慈恵会医科大学腎臓・高血圧内科
松島 雅人 東京慈恵会医科大学臨床疫学研究室
吉村 光弘 金沢医療センター第一内科
小倉 誠 東京慈恵会医科大学腎臓・高血圧内科
堀越 哲 順天堂大学医学部腎臓内科
鈴木 祐介 順天堂大学大学院医学研究科腎臓内科
古巣 朗 長崎大学医学部第二内科
木村健二郎 聖マリアンナ医科大学腎臓・高血圧内科

安田 隆 聖マリアンナ医科大学腎臓・高血圧内科
白井小百合 聖マリアンナ医科大学腎臓・高血圧内科
遠藤 正之 東海大学医学部腎代謝内科
柴田 孝則 昭和大学医学部腎臓内科
服部 元史 東京女子医科大学腎臓小児科
秋岡 祐子 東京女子医科大学腎臓小児科
平野 景太 東京慈恵会医科大学腎臓・高血圧内科
片渕 律子 国立病院機構福岡東医療センター内科
久野 敏 福岡大学医学部病理学
清水 章 日本医科大学解析人体病理学
橋口 明典 慶應義塾大学医学部病理学
吉川 徳茂 和歌山県立医科大学小児科
富野康日己 順天堂大学医学部腎臓内科

はじめに

近年、末期腎不全から透析療法に導入される患者数は増加の一途を辿っているが、その代表的な原因疾患として IgA 腎症があげられる。IgA 腎症はわが国では高率にみられることから、治療法の確立が強く望まれている。本邦では、1995 年に厚生労働省特定疾患進行性腎障害に関する調査研究班と日本腎臓学会の合同委員会によって初めて「IgA 腎症診療指針」が公表され、次いで 2002 年にはその一部が修正された「IgA 腎症診療指針—第 2 版—」が提示された。これらの診療指針は、予後判定基準を明確化し、その基準に従った治療指針を提言しており、治療の基本的方向性を示した点で IgA 腎症の治療に大きく貢献してきた。

近年、科学的根拠に基づいた診療指針が求められるようになり、IgA 腎症においても、わが国におけるエビデンス

に基づいた診療指針が必要とされている。そこで、厚生労働省難治性疾患克服研究事業進行性腎障害に関する調査研究班 IgA 腎症分科会が主体となって行った多施設共同研究によって集積されたデータを解析し、今回「IgA 腎症診療指針」(第 3 版)を刊行するに至った。今回の診療指針では、組織学的重症度に臨床的重症度を加味した新たな予後分類(透析導入リスクの層別化)を提唱していることが特徴である。腎臓病の診療にかかわる皆様には、この新たな予後分類が提示されるに至った解析過程をご理解いただいたうえで、臨床や病理診断の場で大いに活用していただければ幸いである。なお、本指針は現時点での“まとめ”であり、皆様のご意見や新知見に基づいて今後とも改訂されていくものと期待している。

I. 第3版における改訂の要約

エビデンスに基づく IgA 腎症予後分類の作成を目的に、厚生労働省難治性疾患克服研究事業進行性腎障害に関する調査研究班 IgA 腎症分科会が主体となり、全国 16 施設の協力を得て「IgA 腎症の腎病理所見と予後の関連に関する後ろ向き多施設共同研究」を展開した。

腎生検後 5 年以上経過を観察しえた症例および透析に移行した症例 287 例を対象に、腎病理所見と腎予後(透析導入)との関連をロジスティック回帰分析にて解析した。その結果、

- 1) 細胞性/線維細胞性半月体、全節性および分節性糸球体硬化、線維性半月体が腎予後と関連した。
- 2) この 4 つの病変を有する糸球体の割合により、組織学的重症度を H-Grade I (25 %未満)、II (25 %以上 50 %未満)、III (50 %以上 75 %未満)、IV (75 %以上) の 4 段階に分類した結果、重症度が増すにつれて透析導入リスクのオッズ比が有意に高くなった。
- 3) 臨床的重症度を尿蛋白が 0.5 g/日未満の C-Grade I、尿蛋白 0.5 g/日以上かつ eGFR 60 mL/min/1.73 m²以上の C-Grade II、尿蛋白 0.5 g/日以上かつ eGFR 60 mL/min/1.73 m²未満の C-Grade III の 3 群に分けたところ、透析導入リスクのオッズ比は重症度が増すにつれて有意に高くなった。
- 4) この組織学的重症度と臨床的重症度を加味することにより、低リスク群、中等リスク群、高リスク群、超高リスク群の 4 群に層別することが可能となった。

この IgA 腎症患者の透析導入リスクの層別化表を新たな予後分類として表 7 に提示した。

今回のリスクの層別化および各リスク群に対する治療指針はあくまでも後ろ向き多施設共同研究の結果から得られたものであり、今後は厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業進行性腎障害に関する調査研究(主任研究者：松尾清一 名古屋大学教授)において、現在全国規模で展開中の「IgA 腎症の腎病理所見と予後の関連に関する前向き多施設共同研究」により検証し、修正していく必要があることを強調したい。

II. IgA 腎症の概要

1. 定義

慢性糸球体腎炎のうち、糸球体メサンギウム細胞と基質の増殖性変化とメサンギウム領域への IgA を主体とする

沈着物を認めるものをいう。

2. 疫学

1968 年にフランスの J. Berger と N. Hinglais は、糸球体への IgA と IgG の沈着を特徴とする腎炎が存在することを初めて報告した。以後、世界各国でこの疾患が独立したものであるか否かの検討が行われ、現在では慢性糸球体腎炎の一病型として確立している。わが国においては 1970 年代初期から活発な研究が行われ、慢性糸球体腎炎のうち成人では 30 %以上、小児でも 20 %以上を占めていることが明らかになった。わが国と同じように本症が多発する国としては、アジア太平洋地域の諸国とフランスその他の南欧諸国が知られており、北欧や北米では比較的少ない。IgA 腎症発見時の症状は、わが国では偶然に健診などの機会に蛋白尿・血尿が発見されるもの(chance proteinuria and/or hematuria)が大多数を占めるが、諸外国ではこの比率が低く、肉眼的血尿や浮腫などの症候性所見の比率がわが国よりも高い。この差異は、健診制度や腎生検施行対象症例の選択基準が異なるためと考えられている。ヨーロッパ諸国でも腎生検を活発に行っている地域では、わが国と同様に IgA 腎症の発症頻度が高く、しかも無症候性蛋白尿・血尿による発見の比率が高い。また、性差についても、諸外国では男性にやや多いとされるが、わが国では男性の比率は諸外国よりも低いことが知られており、これも腎生検の適応基準の相違がその一因と考えられている。また地域差に加えて、北米においては北米先住民に多発し黒人では稀であることも知られているため、何らかの人種的要因の存在も想定されている。発見時の年齢は成人では 20 歳代、小児では 10 歳代が多いが、患者層はすべての年齢にわたっている。

1993 年に至って本症の 20 年予後がわが国とフランスから相次いで発表された。その結果は従来想定されていたよりも不良であって、両国ともに腎生検後 20 年間の予後として 38 %前後が末期腎不全に陥ると報告された。予後判定については腎生検光顕標本における組織障害度が最も信頼できる指標であるということには異論がなく、その他の臨床所見のなかで腎生検時の高血圧、腎機能低下、高度蛋白尿、患者の高年齢などが予後判定上有用であることも共通した認識である。ただし、一部の外国では男性のほうが女性より予後不良であるという報告や、肉眼的血尿を呈した症例は相対的に予後良好であるという説があるが、これらの知見はわが国では確認されていない。

長期予後の正確な数字を決定するためには、今後も各国からの追跡調査結果の集積が必要であるが、わが国におい

ては本症の症例数がきわめて多いことと、長期予後が比較的不良であることが明らかになってきたために、今後は全国的な共通基準のもとに症例の診断、予後判断および治療を行うことが重要であると認識されるようになった。

3. 成 因

IgA 腎症は、免疫組織学的に腎糸球体メサンギウム領域への IgA と補体 C₃ の顆粒状沈着を特徴とする。メサンギウム領域に沈着している IgA は主として IgA1 で、J 鎖を伴った 2 量体もしくは多量体であるが、その IgA の由来は粘膜系あるいは骨髄で産生されたものと考えられている。本症には適切な動物モデルがないため発症機序の解明は臨床症例の解析を待たねばならないところが多く、いまだ十分にはなされていない。しかし、本症は流血中の IgA 抗体と何らかの抗原、補体の複合体が腎糸球体に沈着して発症する免疫複合体疾患であるとする説が一般的である。それを示唆する所見としては、

- 1) 糸球体内の IgA の多くが補体成分と共存していること
- 2) 移植腎に短期間のうちに高率に再発すること
- 3) さらに少数の報告ではあるが、本症に罹患した腎臓を他の疾患を原因とする末期腎不全患者に移植すると、糸球体内の IgA 沈着が消失すること

などが知られている。しかし、免疫複合体を形成している抗原としては、ウイルス (EB, アデノ, 単純ヘルペスなど)、細菌抗原 (ヘモフィルスパラインフルエンザなど)、食物抗原 (グルテン, グリアジン, 大豆など)、自己抗原など諸説があり、その同定はいまだ十分にはなされていない。本症の約 50 % に血清 IgA の高値が認められ、多くは家族性に IgA 抗体の産生が亢進していることも知られており、その機序として種々の細胞免疫異常も報告されている。最近、IgA1 ヒンジ部の糖鎖異常が報告され、その糖鎖異常をもつ凝集 IgA が抗原抗体複合物非依存性にメサンギウムに結合し、炎症を惹起する可能性も示唆されている。その他、糸球体および尿細管・間質にみられる炎症性病変に関与する因子としては、サイトカイン・ケモカイン・成長因子活性、補体活性、接着分子発現、活性酸素産生・放出、血小板凝集・凝固亢進、肥満細胞 (mast cell) 浸潤、さらには糸球体高血圧などがあげられている。これらは、本症以外の多くの糸球体疾患と共通した進展・増悪機序と考えられている。

III. IgA 腎症の診断基準

IgA 腎症の診断基準は、1995 年度に厚生省特定疾患進行性腎障害調査研究班と日本腎臓学会の合同委員会より提唱され、2002 年にその一部が修正された。今回は、2002 年の「IgA 腎症診療指針—第 2 版—」で用いられていた診断基準を一部修正し、表 1 に記載する。

IV. IgA 腎症の腎予後に関する新たな判定基準

IgA 腎症の予後を推定するための組織学的分類は、本症の末期腎不全への進展の危険因子と考えられる腎生検組織所見をもとに、現在までに多数報告されてきた^{1~6)}。

わが国では、先述の「IgA 腎症診療指針—第 2 版—」において、IgA 腎症患者の予後は、メサンギウム細胞増殖と基質増加、糸球体の硬化、半月体の形成、ボウマン囊との癒着、尿細管・間質病変、血管病変の程度から、

- 1) 予後良好群：透析療法に至る可能性がほとんどないもの
- 2) 予後比較的良好群：透析療法に至る可能性が低いもの
- 3) 予後比較的不良群：5 年以上・20 年以内に透析療法に移行する可能性があるもの
- 4) 予後不良群：5 年以内に透析療法に移行する可能性があるもの

の 4 群に分類されている⁷⁾。この組織学的予後判定基準は、病変の多彩な IgA 腎症を組織学的重症度から 4 つに分類し、各群の腎予後との関連から治療を選択するためのツールとして、これまで重要な役割を果たしてきた。しかし、この分類は後述するいくつかの問題点を抱えており、必ずしも日常診療上有用な分類とは言い難く、エビデンスに基づいた新たな予後分類の必要性が指摘されてきた。そのような背景から、厚生労働省難治性疾患克服事業進行性腎障害に関する調査研究班に所属する施設を中心に、全国 16 の腎専門施設の協力を得て「IgA 腎症の腎病理所見と予後の関連に関する後ろ向き多施設共同研究」を 2005 年 4 月より展開し、今回新たな予後分類を提示する。

1. 「IgA 腎症診療指針—第 2 版—」における予後判定基準の問題点

前述のように、「IgA 腎症診療指針—第 2 版—」では、腎生検光顕組織標本を用いて、メサンギウム細胞増殖と基質増加、糸球体の硬化、半月体の形成、ボウマン囊との癒着、尿細管・間質病変、血管病変の程度を半定量的または定性

表 1 IgA 腎症の診断基準

1. 臨床症状

大部分の症例は無症候であるが、ときに急性腎炎様の症状を呈することもある。ネフローゼ症候群の発現は比較的稀である。

一般に経過は緩慢であるが、20年の経過で約40%の患者が末期腎不全に移行する。

2. 尿検査成績

尿異常の診断には3回以上の検尿を必要とし、そのうち2回以上は一般の尿定性試験に加えて尿沈渣の分析も行う。

A. 必発所見：持続的顕微鏡的血尿^{注1)}

B. 頻発所見：間欠的または持続的蛋白尿

C. 偶発所見：肉眼的血尿^{注2)}

3. 血液検査成績

A. 必発所見：なし

B. 頻発所見：成人の場合、血清IgA値315 mg/dL以上(標準血清を用いた多施設共同研究による。)^{注3)}

4. 確定診断

腎生検による糸球体の観察が唯一の方法である。

A. 光顕所見：巣状分節性からびまん性全節性(球状)までのメサンギウム増殖性変化が主体であるが、半月体、分節性硬化、全節性硬化など多彩な病変がみられる。

B. 蛍光抗体法または酵素抗体法所見：びまん性にメサンギウム領域を主体とするIgAの顆粒状沈着^{注4)}

C. 電顕所見：メサンギウム基質内、特にパラメサンギウム領域を中心とする高電子密度物質の沈着

[付記事項]

1. 上記の2-A、2-B、および3-Bの3つの所見が認められれば、本症の可能性が高い。ただし、泌尿器科的疾患の鑑別診断を行うことが必要である。

2. 本症と類似の腎生検組織所見を示しうる紫斑病性腎炎、肝硬変症、ループス腎炎などとは、各疾患に特有の全身症状の有無や検査所見によって鑑別を行う。

注1) 尿沈渣で、赤血球5～6/HPF以上

注2) 急性上気道炎あるいは急性消化管感染症後に併発することが多い。

注3) 全症例の半数以上に認められる。従来の基準のなかには成人の場合、半数以上の患者で血清IgA値は350 mg/dL以上を呈するとされていたが、その時点ではIgAの標準化はなされていなかった。

注4) 他の免疫グロブリンと比較して、IgAが優位である。

下線は第 3 版での改正部位

的に評価し、IgA 腎症患者の予後を前記の 4 つに分類している。

この予後判定基準では、糸球体硬化率と間質の線維化(慢性病変)の程度が予後判定に重要とされている一方で、他の慢性病変であるメサンギウム基質増加、ボウマン囊との癒着、線維性半月体や、急性病変であるメサンギウム細胞増殖、細胞性・線維細胞性半月体の程度は、糸球体の硬化と並列的に扱われているが、果たしてこれらの病変の予後に与えるインパクトが同等かどうかは検証されていない。また、予後判定基準に採用されているボウマン囊との癒着が、管外性病変や分節性硬化病変とは関係しない狭義の癒着病変なのか、または線維性小半月体を含む癒着なのかが明らかにされていない点は、国際 IgA 腎症ネットワーク(International IgA Nephropathy Network)・世界腎病理協会(Renal Pathology Society)・国際腎臓学会の共同作業により作成さ

れ、2009 年に報告された「IgA 腎症オックスフォード分類」^{8,9)}において、癒着が前者と定義されていることから問題となる。さらに、糸球体の硬化には全節性のみならず分節性硬化もあり、また、半月体の形成には細胞性・線維細胞性(急性病変)と線維性半月体(慢性病変)が存在するが、これらの区別はなされていない。細胞性・線維細胞性半月体に代表される糸球体の急性病変はステロイド治療によって改善しうることから、急性病変と慢性病変が区別されていない現行の予後判定基準は、治療上有用な指針とは言い難い。また、現行の予後判定基準では臨床所見は予後判定上の参考基準にとどまっているため、臨床所見と組織所見が乖離する症例、例えば腎組織障害が軽度であるのに、尿蛋白が多い症例において臨床所見をどの程度重視するのかが不明である。

もう一つの大きな問題点は、各施設や個人の間でこの判

定基準の解釈に相違が生じていることである。すなわち、原文において「糸球体の硬化・半月体の形成・ボウマン囊との癒着」という並列的な表現がなされているために、これらのうち最も出現頻度の高い病変の総糸球体数に対する割合(%)を判定基準として採用するという考え方(以下、OR分類、分割システム(split system))と、3つの病変のいずれかを有する糸球体を加算し総糸球体数に対する割合(%)を判定基準として採用するという考え方(以下、AND分類、塊状システム(lumped system))の2つの異なる解釈が可能となってしまう。4つの予後分類を10%と30%で区切っている現状でAND分類を用いた場合、病変をもつ糸球体を加算していくために障害度(%)が増し、OR分類に比べてより重症な群に分類される症例が多くなる。すなわち、どちらの分類を用いるかによって同一症例が異なる群に分類されてしまう危険性が生じている¹⁰⁾。

このような背景から、現行の予後分類の判定基準となっている各腎病理所見が腎機能予後といかに関連するかを明らかにし、IgA腎症診療指針における予後判定基準のブラッシュアップを図った。なお、本研究班報告は、「IgA腎症の腎病理所見と予後の関連に関する後ろ向き多施設共同研究(以下、後ろ向き多施設共同研究)」の結果(論文投稿中)に基づいて作成した。

2. 透析導入リスクに基づく層別化

1) 腎病理所見評価法

糸球体病変の評価にあたっては、全節性硬化、半月体(細胞性、線維細胞性、線維性)、癒着、虚脱、分節性硬化・硝子化、メサングウム細胞増殖、管内性炎症細胞浸潤、糸球体毛細管係蹄壊死を病変パラメータとして選択し、その病変を認める糸球体の数を算出し全糸球体数に対する割合を%で記載した。また、間質病変は、腎皮質における炎症細胞浸潤の拡がりと同質幅(間質領域/糸球体と大血管を除く腎皮質面積)を10%ごとの割合で記載し、血管病変では、小動脈(多くは小葉間動脈)内膜の線維性肥厚の程度(内膜の厚さ/全層の厚さ $\times 100$: $<25\%$, $25\sim50\%$, $50\%<$)と細動脈内膜の硝子化の有無を記載した^{11,12)}。

以上の病変パラメータは、前述のオックスフォード分類における定義(表2)^{8,9)}に基づいて評価し、スコアシートの作成による定量的評価法は、同分類で採用された評価基準とほぼ一致していたことから、本研究における組織学的評価法は国際基準に沿うものであると言える^{11,12)}。したがって、本研究における“癒着”の判定は、「糸球体毛細血管係蹄とボウマン囊の間の連続した領域を指し、管外性病変や分節性硬化病変とは区別される」との定義に従った。

2) 腎予後と関連する腎病理所見

まず、透析導入と腎病理所見との関連を、「IgA腎症診療指針—第2版—」における予後判定基準で用いられた糸球体病変⁷⁾とオックスフォード分類で予後関連因子とされた病変パラメータ^{8,9)}を参考に、びまん性メサングウム細胞増多、管内細胞増多、癒着、細胞性または線維細胞性半月体、全節性糸球体硬化、分節性糸球体硬化および線維性半月体を独立変数とし、従属変数を短期的透析導入と中・長期的透析導入に分けてロジスティック回帰分析にて検討した。その結果、びまん性メサングウム細胞増多(メサングウム細胞増多を呈する糸球体が全糸球体の50%以上か未満か)は単変量解析において腎予後(透析導入)との関連を示した($p<0.01$)ものの、多変量解析では関連を示さず、管内細胞増多は単変量・多変量解析のいずれにおいても腎予後との関連を示さなかった。さらに、従来の予後判定基準で採用されていたボウマン囊との癒着は、前記のオックスフォード分類の定義に従って厳密に評価したところ、単変量・多変量解析のいずれにおいても予後関連因子としては選択されなかった。一方、細胞性または線維細胞性半月体と全節性糸球体硬化は、短期的および中・長期的透析導入のいずれとも有意な関連を示したのに対し、分節性糸球体硬化と線維性半月体は短期的透析導入のみと有意な関連を示した。以上より、IgA腎症の透析導入と関連する糸球体病変は、急性病変としての細胞性半月体、線維細胞性半月体および慢性病変としての全節性硬化、分節性硬化、線維性半月体であることが示された(表3)。これら各病変の代表的な光顕像を図1(A~G)に示す。

なお、これらの病変がオックスフォード分類を構成する腎予後予測因子としての病変と一部異なっている点は、今後検討すべき課題と考えられる¹³⁾。

3) 塊状システム(lumped system)を用いた組織学的重症度分類

われわれは以前に、「糸球体の硬化・半月体の形成・ボウマン囊との癒着」の3つの病変パラメータを用いて、10%と30%を区切りとした旧判定基準でOR分類(split system)を行った場合、血清1/Crの経年的変化率は予後良好群、予後比較的良好群、予後比較的不良群の間に有意な差を示さず、旧分類ではこれら3群の腎予後の識別が困難なことを示した¹⁴⁾。

また、1995年に厚生省進行性腎障害調査研究班において作成された腎生検データベースを用いて、腎生検から7年後の透析導入リスクを解析したWakaiらの報告¹⁵⁾でも、予後良好群に対する透析導入の相対危険度は、予後不良群に

表 2 糸球体における病変の定義(IgA 腎症オックスフォード分類)

びまん性(diffuse)：50 %以上の糸球体に病変の分布を示す。

巣状(focal)：50 %未満の糸球体に病変の分布を示す。

全節性(global)：糸球体毛細血管係蹄の 50 %を超える病変(分節性と全節性硬化の定義に関しては下記参照)

分節性(segmental)：糸球体毛細血管係蹄の 50 %に満たない病変(少なくとも糸球体毛細血管係蹄の半分が保存されている。)(分節性と全節性硬化の定義に関しては下記参照)

管内性細胞増多(endocapillary hypercellularity)：糸球体毛細血管係蹄の管腔内の細胞数の増加による細胞増多で、管腔の狭小化を引き起こす。

核崩壊(karyorrhexis)：アポトーシスや濃縮/断片化した核の存在

壊死(necrosis)：フィブリンの滲出や核崩壊を伴った糸球体基底膜の断裂。壊死の基準を満たすには、少なくともこれらのうち 2 つの病変の存在が必要

糸球体基底膜二重化(GBM duplication)：糸球体基底膜が二重の輪郭を示し、管内性細胞増多を伴っていてもいなくてもよい。

メサンギウム基質増生(increased mesangial matrix)：メサンギウムの細胞外基質の増加で、その毛細血管腔間の幅が少なくとも 2 つの分節においてメサンギウム細胞核 2 個分を越える。

硬化(sclerosis)：細胞外基質の増加により毛細血管腔が閉塞した病変を指し、硝子化や泡沫細胞を伴っていてもいなくてもよい。

癒着(adhesion)：糸球体毛細血管係蹄とボウマン囊の間の連続した領域を指し、管外性病変や分節性硬化病変とは区別される。

分節性硬化(segmental sclerosis)：糸球体毛細血管係蹄の硬化がみられるが、すべての係蹄に及ばないもの

全節性硬化(global sclerosis)：すべての糸球体毛細血管係蹄が硬化した病変

虚脱/虚血糸球体(collapsed/ischemic glomerulus)：糸球体毛細血管は虚脱し、ボウマン囊の肥厚やボウマン腔の線維化を伴う場合がある。

管外病変(extracapillary lesions)は以下の亜型に分かれる。

管外性細胞増殖または細胞性半月体(extracapillary cellular proliferation or cellular crescent)：3 層以上の管外性細胞増殖があり、その成分として細胞が 50 %を超える病変。さらに、この病変が糸球体円周に占める%によりさらに層別される(<10 %, 10~25 %, 26~50 %, >50 %)。

管外性線維細胞増殖または線維細胞性半月体(extracapillary fibrocellular proliferation or fibrocellular crescent)：細胞が 50 %未満で細胞外基質が 90 %未満の組み合わせからなる線維細胞増殖。さらに、この病変が糸球体円周に占める%により層別される(<10 %, 10~25 %, 26~50 %, >50 %)。

管外性線維増殖または線維性半月体(extracapillary fibrous proliferation or fibrous crescent)：90 %以上の細胞外基質からなるボウマン囊円周の 10 %を超える管外性線維性病変。さらに、この病変が糸球体円周に占める%により層別される(10~25 %, 26~50 %, >50 %)。虚血性廃退性糸球体は除く。

メサンギウム細胞増多(mesangial hypercellularity)は以下の亜型に分類される。

正常(normal)：メサンギウム基質に 3 個以下のメサンギウム細胞が見られる。

軽度(mild)：メサンギウム基質に 4~5 個のメサンギウム細胞が見られる。

中等度(moderate)：メサンギウム基質に 6~7 個のメサンギウム細胞が見られる。

高度(severe)：メサンギウム基質に 8 個以上のメサンギウム細胞が見られる。

注意：最も細胞に富む分節を評価することにより個々の糸球体が評価される。

(文献 9 より引用)

表 3 IgA 腎症の透析導入と関連する糸球体病変

【急性病変】

- ・細胞性半月体 cellular crescent
- ・線維細胞性半月体 fibrocellular crescent

【慢性病変】

- ・全節性硬化(球状硬化) global sclerosis
- ・分節性硬化 segmental sclerosis
- ・線維性半月体 fibrous crescent

においてのみ有意に高いが、予後比較的良好群や予後比較的不良群との間には統計学的な有意差は認められていない。

さらに、病変パラメータを定量的に診断するという実践的現場においては、病変パラメータをもつ糸球体数の全糸球体数に対する割合をパラメータごとに算出するという作業は煩雑であり、一般に受け入れられにくい。このような理由から、新分類においては、細胞性半月体(係蹄壊死を含む)、線維細胞性半月体(以上が糸球体の急性病変)、全節性糸球体硬化、分節性糸球体硬化、線維性半月体(以上が糸球体の慢性病変)の 5 つの病変のいずれかをもつ糸球体が、全糸球体数のうちの何%を占めるか、という基準を用いた^{10,16)}。すなわち、前記の透析導入と関連する病変のい

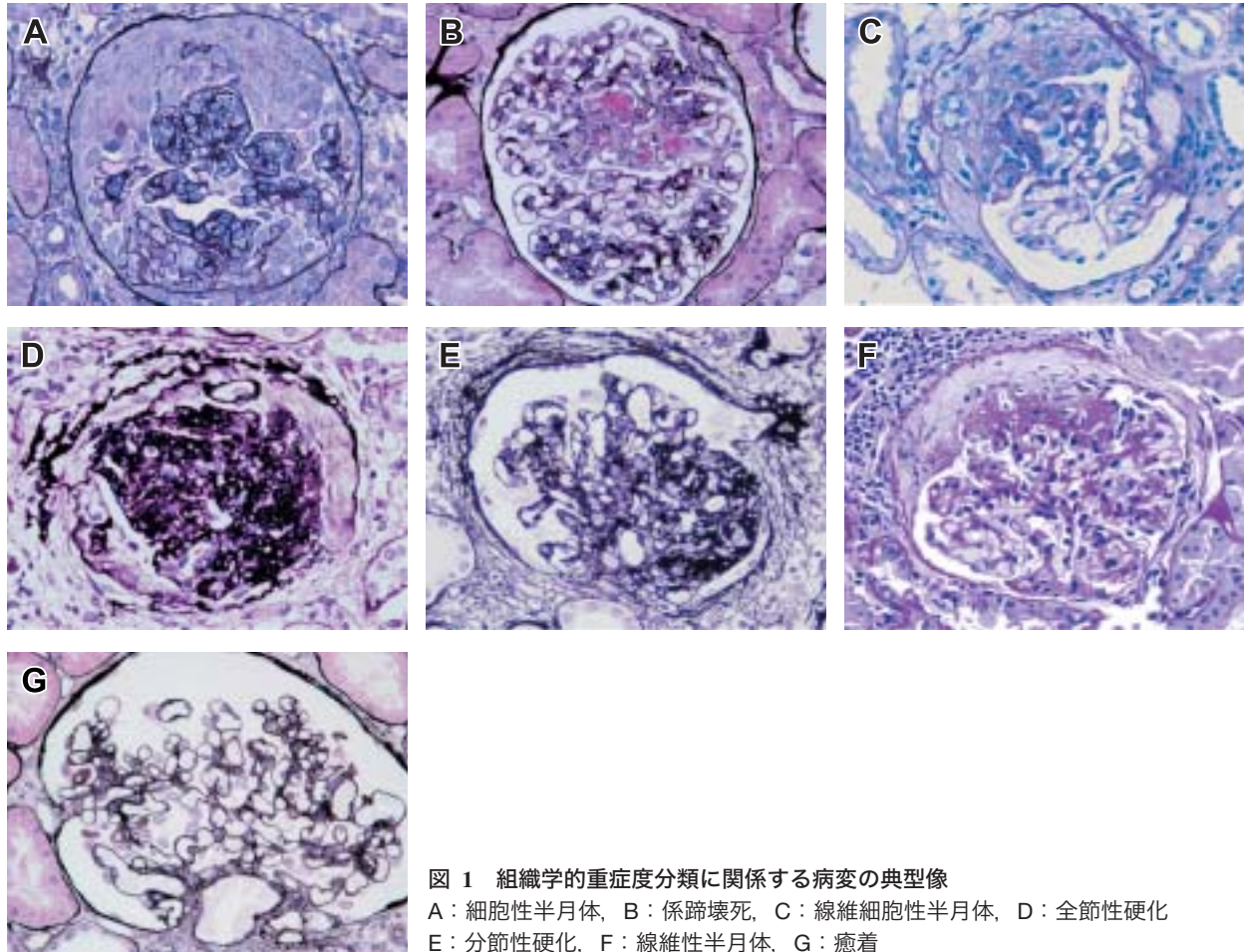


図 1 組織学的重症度分類に関する病変の典型像

A：細胞性半月体，B：糸球壊死，C：線維細胞性半月体，D：全節性硬化
E：分節性硬化，F：線維性半月体，G：癒着

表 4 組織学的重症度分類

組織学的重症度	腎予後と関連する病変*を有する糸球体/総糸球体数	急性病変のみ	急性病変＋慢性病変	慢性病変のみ
H-Grade I	0～24.9 %	A	A/C	C
H-Grade II	25～49.9 %	A	A/C	C
H-Grade III	50～74.9 %	A	A/C	C
H-Grade IV	75 %以上	A	A/C	C

*急性病変(A)：細胞性半月体(糸球壊死を含む)，線維細胞性半月体
慢性病変(C)：全節性硬化，分節性硬化，線維性半月体

れかをもつ糸球体の全糸球体に対する割合を 25 %，50 %，75 %で区切り，組織学的重症度を H-Grade I (25 %未満)，H-Grade II (25 %以上 50 %未満)，H-Grade III (50 %以上 75 %未満)，H-Grade IV (75 %以上)の 4 段階に分類し，さらに急性病変(acute lesion：A)のみをもつ症例，急性病変と慢性病変(chronic lesion：C)とを併せ持つ症例，慢性病変のみを持つ症例に対して，それぞれ A，A/C，C と付記することとした(表 4)。

また，組織学的重症度が増すにつれて透析導入のリスク(オッズ比)が有意に高くなっており，この組織学的重症度分類は腎予後を反映していることが示された^{12,17,18)}。

なお今回の分類では，間質病変と血管病変の位置付けが問題点として残される。特に，間質線維化は IgA 腎症に限らず，各種腎疾患において腎予後と密接に関連することが広く知られていることから，組織学的重症度を判定する際に考慮すべき所見と考えられる。一方，今回の後ろ向き研

究においては、オックスフォード分類⁹⁾と同様に、間質線維化は全節性糸球体硬化ときわめて高い相関(Spearman's rank correlation, $R=0.741$, $p<0.001$)を示した。したがって、大半の症例では間質線維化は全節性糸球体硬化に置き換えて評価することが可能と考えられるため、今回、組織学的重症度判定のための病理学的指標としては採用されていない。組織学的重症度の判定にあたっては、標本中の糸球体数が 10 個以上であることが望ましいが、糸球体が数個しか含まれていない場合は、間質線維化の程度を参考にして、重症度を判定することも可能である。

4) 腎予後と関連する腎生検時臨床的パラメータを用いた臨床的重症度分類

IgA 腎症の腎予後を規定する因子には病理所見のみならず、性差、持続する尿蛋白、腎生検時の腎機能および高血圧などの臨床所見も重要であることが報告されている。一方、「IgA 腎症診療指針—第 2 版—」では、予後判定の際の参考基準として、血圧、血清クレアチニン値、クレアチニンクリアランスおよび尿蛋白量(g/日)の 4 項目があげられているが、あくまでも参考基準にとどまっている。しかし、臨床の現場では、腎組織のサンプリングの限界もあり、組織所見のみで予後を予測することが困難な場合も多く、予後の予測に役立つ臨床的重症度分類が必要と考えられた。

そこで、腎生検時の臨床的パラメータ(血清クレアチニンは、酵素法で測定した値を用い、Jaffé 法で測定した値はすべて酵素法に換算した値を採用した)と腎予後(透析導入)との関連を、同様にロジスティック回帰分析にて検討した。その結果、生検時尿蛋白は中・長期的透析導入と、血清クレアチニンおよび推算糸球体濾過量(eGFR)は短期的および中・長期的透析導入と有意な関連を示したが、高血圧および血尿(≥ 100 個/HPF)は腎予後とは関連を示さなかった。

そこで、臨床的重症度の構成因子として尿蛋白と eGFR を選択し、尿蛋白を 0.5 g/日以上と未満に、eGFR を 60 mL/min/1.73 m²以上と未満に層別し、透析導入との関連を検討した。その結果、尿蛋白 0.5 g/日未満の症例では、eGFR が 60 mL/min/1.73 m²以上の群と 60 mL/min/1.73 m²未満の群との間で腎予後に有意な差は認められなかった。また、eGFR の値にかかわらず、尿蛋白 0.5 g/日以上群は 0.5 g/日未満群に比し予後不良であり、さらに尿蛋白が 0.5 g/日以上では eGFR が 60 mL/min/1.73 m²未満群は 60 mL/min/1.73 m²以上の群に比し有意に予後不良であった。

以上の結果をもとに、表 5 に示すような臨床的重症度分

表 5 臨床的重症度分類

臨床的 重症度	尿蛋白 (g/日)	eGFR (mL/min/1.73 m ²)
C-Grade I	<0.5	—
C-Grade II	0.5 ≤	60 ≤
C-Grade III		<60

表 6 組織学的重症度に臨床的重症度を加味した場合の透析導入リスク

組織学的 重症度 臨床的 重症度	H-Grade I	H-Grade II	H-Grade III + IV
C-Grade I	1/72 (1.4 %) OR : 1	0/10 (0 %) OR : 0	1/5 (20 %) OR : 17.8
C-Grade II	7/64 (11 %) OR : 8.7	6/41 (15 %) OR : 12.2	3/18 (17 %) OR : 14.2
C-Grade III	2/5 (40 %) OR : 47.3	6/21 (29 %) OR : 28.4	22/34 (65 %) OR : 130

数字：透析患者数/患者総数(%) OR：オッズ比 vs H-Grade I / C-Grade I

類を作成した。すなわち、尿蛋白が 0.5 g/日未満の C-Grade I、尿蛋白 0.5 g/日以上かつ eGFR 60 mL/min/1.73 m²以上の C-Grade II、尿蛋白 0.5 g/日以上かつ eGFR 60 mL/min/1.73 m²未満の C-Grade III の 3 群に分けた。さらに、透析導入リスク(オッズ比)は臨床的重症度が増すにつれて有意に高くなり、臨床的重症度分類としての妥当性が示された^{17,18)}。

5) 組織学的および臨床的重症度に基づいた新たな透析導入リスクの層別化

IgA 腎症の腎予後を判定するうえで、組織学的重症度(H-Grade)に臨床的重症度(C-Grade)を加味した透析導入リスクの層別化を行った(表 6)。

今回の後ろ向き多施設共同研究においては、C-Grade I かつ H-Grade I の群における透析導入例は 72 例中 1 例(1.4%)のみであったことから、これを低リスク群とし、その他の群の透析導入リスクを低リスク群に対するオッズ比で表わすと、オッズ比が 15 未満の群(中等リスク群)、15 以上 50 未満の群(高リスク群)、50 以上の群(超高リスク群)の 4 群に層別することが可能であり、表 7 に IgA 腎症患者の透析導入リスクの層別化として提示した。なお、H-Grade II かつ C-Grade I の群には透析移行例がなく、低リス

表 7 IgA 腎症患者の透析導入リスクの層別化

組織学的 重症度 臨床的 重症度	H-Grade I	H-Grade II	H-Grade III + IV
C-Grade I	低リスク	中等リスク	高リスク
C-Grade II	中等リスク	中等リスク	高リスク
C-Grade III	高リスク	高リスク	超高リスク

低リスク群：透析療法に至るリスクが少ないもの^{注1}

中等リスク群：透析療法に至るリスクが中程度あるもの^{注2}

高リスク群：透析療法に至るリスクが高いもの^{注3}

超高リスク群：5年以内に透析療法に至るリスクが高いもの^{注4}

(ただし、経過中に他のリスク群に移行することがある。)

後ろ向き多施設共同研究からみた参考データ

注1) 72例中1例(1.4%)のみが生検後18.6年で透析に移行

注2) 115例中13例(11.3%)が生検後3.7～19.3(平均11.5)年で透析に移行

注3) 49例中12例(24.5%)が生検後2.8～19.6(平均8.9)年で透析に移行

注4) 34例中22例(64.7%)が生検後0.7～13.1(平均5.1)年で、また14例(41.2%)が5年以内に透析に移行

ク群に対するオッズ比は0であるが、約40%の症例に副腎皮質ステロイド薬が、70%の症例にレニン・アンジオテンシン(RA)系阻害薬が投与されていたことから、中等度リスク群とした。この層別化に従うと、透析移行例は高リスク群49例中12例(24.5%)であるのに対し、超高リスク群では34例中22例(64.7%)と高率であること、また生検後5年以内の透析移行例は高リスク群の2例(4.1%)に対し超高リスク群では14例(41.2%)と有意に高率であり、超高リスク群の生検後5年以内での透析導入リスクのオッズ比は高リスク群の5.7倍と有意に高かったことから、超高リスク群を別個に扱う妥当性が示された¹⁸⁾。

今回提示した透析導入リスクの層別化表を理解するうえで注意していただきたいことは、この分類はあくまで種々の治療を受けた結果としての腎予後を反映しているという点である。したがって、ここでいう低リスク群は、積極的な治療を行わなくても予後が良いという意味の低リスク群ではない。実際に、低リスク群において抗血小板薬、RA系阻害薬、副腎皮質ステロイド薬を投与された症例の割合は、それぞれ68, 48, 13%であり、ステロイド療法を含めた種々の治療が行われている。一方、中等リスク群、高リスク群および超高リスク群の治療内容を検討すると、抗血小板薬、RA系阻害薬および副腎皮質ステロイド薬を投与された症例の割合は、中等リスク群で87, 78, 40%、高リ

スク群で69, 90, 47%、超高リスク群で79, 88, 65%と、リスクが高くなるほどRA系阻害療法およびステロイド療法の頻度が高くなっており、治療の開始時期は不明だが、ある程度濃厚な治療を受けた症例が多く含まれていた。このことから、高リスク群および超高リスク群では治療が不十分であったために予後不良となった可能性は低いと考えられる。

これら4群間におけるRA系阻害療法やステロイド療法の反応性の差については、現在、厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業進行性腎障害に関する調査研究班を中心に、日本腎臓学会が推進する腎臓病総合レジストリ(J-KDR)の二次研究として全国規模で行われている「IgA腎症の腎病理所見と予後の関連に関する前向き多施設共同研究(Japan IgA nephropathy cohort study: J-IGACS)」によって明らかにすべきものと考えている。

V. IgA 腎症の治療指針の見直し

本症の治療は確立されていないが、症例に即した生活規制・食事療法に加えて降圧薬による血圧のコントロールが基本であることは世界的に共通している。IgA腎症に対するステロイド療法については、その効果が1986年Kobayashiら¹⁹⁾によって初めて報告されて以来広く行われてきた^{20～25)}。ステロイドの投与方法や投与量についてはコンセンサスが得られていないが、ステロイド少量療法に限界があること²³⁾、ステロイドパルス療法が有効であることが報告されている^{20,21,24,25)}。

わが国では、扁桃摘出術(扁桃摘)とステロイドパルス療法の併用がIgA腎症の寛解に有効であったことをHottaら²⁶⁾が報告して以来、扁桃摘+ステロイドパルス療法が多くの施設で行われているが、その有効性については結論が得られていない。扁桃摘が長期的腎予後を改善したという報告²⁷⁾や尿所見の寛解や腎機能の保持に扁桃摘+ステロイドパルス療法併用療法がステロイドパルス単独療法よりも有効であったとの最近の報告²⁸⁾もあることから、IgA腎症における扁桃摘、あるいは扁桃摘+ステロイドパルス療法についての有効性に関して、早急にエビデンスを出す必要がある。現在、扁桃摘+ステロイドパルス療法がステロイドパルス単独療法に比して高率に臨床的寛解に導入できるかという点に関して、わが国で多施設共同ランダム化比較試験が行われている²⁹⁾。また、免疫抑制薬、副腎皮質ステロイド薬、抗血小板薬、抗凝固薬を含むカクテル療法³⁰⁾、免疫抑制薬と副腎皮質ステロイド薬の併用療法³¹⁾や、fish oil(魚油)³²⁾なども

表 8 IgA 腎症の治療指針

本症患者を「IgA 腎症の透析導入に対するリスク層別化」に基づき、1. 低リスク群、2. 中等リスク群、3. 高リスク群、4. 超高リスク群のいずれかに分類する。それぞれの群における治療指針を以下に記す。

生活習慣および食事療法については、CKD 診療ガイドおよび CKD 診療ガイドラインを参考に各 CKD ステージに従い指導する。さらに、本症における薬物療法については、エビデンスに基づいた IgA 腎症の薬物療法(表 9)を参照とする。なお、経過中に他のリスク群に移行することがあることを念頭に定期的観察が必要である。

【すべてのリスク群に共通する治療指針】

- A. 生活習慣の是正：禁煙、適正飲酒量の指導、体重の管理を行う^{33)注 1)}。
- B. 診察・検査項目：定期的な血圧測定および腎機能の評価(血清クレアチニン、eGFR など)を含む血液生化学検査、尿定性試験・沈渣、尿中蛋白・クレアチニン定量(蛋白/クレアチニン比)、可能であれば蓄尿検査による 1 日尿蛋白排泄量やクレアチンクリアランスの測定を行う³⁴⁾。
- C. エネルギー摂取量：エネルギー摂取量は、年齢、性別、運動量を加味しながら 25～35 kcal/kg 標準体重/日を目安とする³⁵⁾。なお、摂取エネルギーの決定後は、体重変化を観察しながら適正エネルギー量となっているかを経時的に評価しつつ調整を加える^{33,34)}。

【リスク群別の治療指針】

1. 低リスク群

- A. 生活指導：特に運動制限を行う必要はないが、生活習慣の是正を指導する³³⁾。診察は少なくとも 3～6 カ月に 1 回とする³⁴⁾。
- B. 食事療法：過剰の塩分摂取を避け³⁶⁾、腎機能低下例では過剰なたんぱく質摂取を避ける(0.8～1.0 g/kg 標準体重/日)^{36,37)}。
- C. 薬物療法：尿蛋白量、高血圧の有無や腎組織所見を参考に、抗血小板薬や降圧薬を用いる^{注 2)}。副腎皮質ステロイド療法(パルス療法を含む)は糸球体に急性活動性病変を有する場合に考慮する^{注 3)}。

2. 中等リスク群

- A. 生活指導：個々の血圧、尿蛋白、腎機能などを慎重にみながら運動量を調節する³⁵⁾。診察は少なくとも 1～3 カ月に 1 回とする。
- B. 食事療法：腎機能、尿蛋白量、血圧に応じた、たんぱく質摂取(0.8～1.0 g/kg 標準体重/日)³⁶⁾や食塩の制限(基本は 6 g/日未満)を行う^{36,37)}。
- C. 薬物療法：尿蛋白量、高血圧の有無や腎組織所見を参考に、抗血小板薬、降圧薬や副腎皮質ステロイド薬(パルス療法を含む)を用いる^{注 2),注 3)}。特に、糸球体に急性活動性病変を認め、尿蛋白量が 0.5 g/日以上で、eGFR が 60 mL/min/1.73 m²以上の場合、副腎皮質ステロイド療法(パルス療法を含む)の適応を積極的に考慮する(表 9)。

3. 高リスク群

- A. 生活指導：個々の血圧、尿蛋白、腎機能などを慎重にみながら運動量を調節する³⁵⁾。診察は原則として 1 カ月に 1 回とする。妊娠・出産には注意が必要である³⁸⁾。
- B. 食事療法：腎機能、尿蛋白量、血圧に応じてたんぱく質制限(0.6～0.8 g/kg 標準体重/日)³⁶⁾や食塩の制限(基本は 6 g/日未満)を行う^{36,37)}。必要に応じてカリウム制限を行う^{35,36)}。
- C. 薬物療法：腎機能、尿蛋白量、高血圧の有無や腎組織所見を参考に、抗血小板薬、降圧薬や副腎皮質ステロイド療法(パルス療法を含む)を用いる^{注 2),注 3)}。特に、糸球体に急性活動性病変を認め、eGFR が 60 mL/min/1.73 m²以上の場合、副腎皮質ステロイド療法(パルス療法を含む)を考慮する(表 9)。

4. 超高リスク群

- A. 生活指導：高リスク群に準じた生活指導を行う。妊娠・出産には厳重な注意が必要である³⁸⁾。
- B. 食事療法：食塩制限(6 g/日未満)^{36,37)}、たんぱく質制限(0.6～0.8 g/kg 標準体重/日)³⁶⁾および適切なカリウム制限を行う^{35,36)}。
- C. 薬物療法：高リスク群に準じるが、病態によっては慢性腎不全の治療を行う。ただし、慢性病変が糸球体病変の主体をなす場合には、副腎皮質ステロイド療法の適応については慎重に考慮すべきである(表 9)。

注 1) 体重の管理は、標準体重[(身長 m)²×22](kg)に近づけるように指導する。

注 2) 降圧には、アンジオテンシン変換酵素阻害薬、アンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬を第一選択薬とし、降圧目標が達成できないときには第二選択薬として利尿薬またはカルシウム拮抗薬の併用療法を考慮する^{39,40)}。

注 3) 使用に際しては、腎臓専門医の意見を参考にすることが望ましい。現在、わが国で、治療法の一つとして扁桃摘出術(病巣感染巣除去)と副腎皮質ステロイドパルス療法の併用の有効性について調査・研究が行われている。

試みられている。

今回、透析導入リスクの層別化に基づいて分類された 4 つの各リスク群に対して、生活規則、食事療法、薬物療法

を表 8 に提示した。明確なエビデンスが得られていない記述も含まれるが、可能な限り他の診療ガイドラインとの整合性を図りながら作成している。表 9 にはエビデンスに基

表 9 IgA 腎症の薬物療法

エビデンスに基づいた IgA 腎症の薬物療法を提示する。

- ①経口副腎皮質ステロイド薬：尿蛋白 0.5 g/日以上かつ eGFR 60 mL/min/1.73 m²以上の症例が良い適応となる^{41,42)}。組織学的に急性病変を含む症例を対象とする²²⁾。プレドニゾロン 30～40 mg/日を初期投与量とする 2 年間の持続漸減療法では、尿蛋白減少と腎機能障害進展抑制が認められた^{41,42)注 1)}。一方、20 mg/日を初期投与量とする RCT の成績では、尿蛋白低下効果は認められるものの腎機能障害進展抑制に対する有効性は認められなかった²³⁾。腎機能低下例(eGFR 60 mL/min/1.73 m²未満)における腎機能障害進展抑制効果は明らかにされていない^{41,43)}。
- ②ステロイドパルス療法：血清クレアチニン 1.5 mg/dL 以下および尿蛋白 1.0～3.5 g/日を呈する症例において、メチルプレドニゾロン 1 g の 3 日間投与を 1 クールとして、隔月で計 3 回施行する点滴静注療法が尿蛋白を減少させ、腎機能の長期予後を改善させるというエビデンスがある^{21,24)注 2)}。一方、血清クレアチニン 1.5 mg/dL 以上を呈する症例での有効性に関しては明確なエビデンスがない⁴⁴⁾。
- ③扁桃摘出術(扁桃摘)+ステロイドパルス療法：臨床的寛解が期待できる治療法として、わが国から報告されている^{26,28)}。扁桃摘後のステロイドパルス療法は 1 カ月以内に 3 クール施行する方法と、隔月で 3 クール施行する方法の 2 つに大別される^{注 3)}。ステロイドパルス単独療法に比して高率に臨床的寛解に導入できるかどうかに関して、現在、扁桃摘+ステロイドパルス療法の有効性に関する多施設共同ランダム化比較試験が行われている²⁹⁾。一方、血清クレアチニン 1.5～2.0 mg/dL の症例に対しても有効であるとする報告⁴⁵⁾もあるが、症例対照研究のため十分なエビデンスとは言えない⁴⁶⁾。
- ④降圧薬：高血圧または正常高値血圧を呈する症例を対象とし、130/80 mmHg 未満(ただし、尿蛋白が 1 g/日以上の場合は 125/75 mmHg 未満)を降圧目標とする。アンジオテンシン変換酵素阻害薬やアンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬が第一選択薬となる。腎機能低下例においても、血清クレアチニン値やカリウム値に注意しながら少量から投与し、漸増する⁴⁰⁾。降圧や抗蛋白尿効果が不十分であれば、少量の降圧利尿薬、カルシウム拮抗薬を併用、さらに不十分であれば、他降圧薬を併用する。またアンジオテンシン変換酵素阻害薬とアンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬の併用が、それぞれの単独投与よりも強い抗蛋白尿効果を示すとする報告もある⁴⁷⁾。正常血圧の症例においても、両薬物は抗蛋白尿効果を発揮するが⁴⁸⁾、わが国では保険適用はない。
- ⑤免疫抑制薬：第 2 版では「通常使用しない」と記されていたが、血清クレアチニン 1.5 mg/dL 以上、中等度から高度の組織障害を有する進行性 IgA 腎症に対して、シクロホスファミドやアザチオプリンが副腎皮質ステロイド薬との併用において腎機能保持に有効であるとする成績がある³¹⁾。
- ⑥抗血小板薬：ジピリダモールや塩酸ジラゼパは蛋白尿減少効果を有するが、腎機能障害の進展抑制に関する有効性は明らかではない⁴⁶⁾。
- ⑦抗凝固薬：腎生検で半月体形成、糸球体硬化、糸球体係蹄のボウマン嚢との癒着などが目立つ場合はワルファリンを用いる⁴⁹⁾が、入院患者ではヘパリンを用いる⁵⁰⁾こともある。

注 1) ステロイドの初期投与量や患者背景によっては、日和見感染や消化管出血などの重大な副作用の合併予防の立場から、長期入院を必要とする場合がある。

注 2) 進行性腎障害に関する調査研究班が 2008 年に行った「IgA 腎症の治療に関する全国アンケート調査」では、わが国ではメチルプレドニゾロン 0.5 g を 3 日間連続で投与する施設が多かった。

注 3) 同アンケート調査では、プロトコル明記のあった 111 施設のうち、53 施設が 7 日間隔で 3 クールを、21 施設が 60 日間隔で 3 クールを施行していた。

づいた IgA 腎症に対する薬物療法を列挙した。今後は、治療に関する更なるエビデンスの集積とその解析によって、この治療指針を修正していく必要があると思われる。

表 10 ご協力いただいた研究者

内田俊也	帝京大学医学部内科教授
斉藤喬雄	福岡大学医学部腎臓・膠原病内科学教授
新田孝作	東京女子医科大学第四内科教授
林 松彦	慶應義塾大学医学部血液浄化・透析センター教授
平方秀樹	福岡赤十字病院副院長
御手洗哲也	埼玉医科大学総合医療センター腎高血圧内科教授
湯村和子	自治医科大学腎臓内科教授

(50 音順、敬称略)

表 11 IgA 腎症診療指針第 3 版作成ワーキンググループならびに査読委員

ワーキンググループ委員

佐々木 成	東京医科歯科大学腎臓内科教授
中尾俊之	東京医科大学腎臓内科教授
比企能之	藤田保健衛生大学医療科学部・学部長
武曾恵理	財)田附興風会医学研究所北野病院腎臓内科部長
安田宜成	名古屋大学大学院医学系研究科 CKD 地域連携システム寄附講座准教授

査読委員

白土 公	白土内科院長
成田一衛	新潟大学医歯学総合研究科・腎臓内科学教授
宮崎正信	宮崎内科学医院院長
山縣邦弘	筑波大学大学院人間総合科学研究科腎臓病態医学教授
横山 仁	金沢医科大学医学部腎臓内科学教授
和田隆志	金沢大学医薬保健研究域医学系血液情報統御学教授

(50 音順、敬称略)

謝 辞

稿を終えるに臨み、「IgA 腎症の腎病理所見と予後の関連に関する後ろ向き多施設共同研究」にご協力いただきました研究者(表 10)に心より感謝申し上げます。また、本診療指針第 3 版(案)の作成にご尽力いただいた IgA 腎症診療指針第 3 版作成ワーキンググループならびに査読委員の先生方(表 11)に謝意を表します。

文 献

- Haas M. Histologic subclassification of IgA nephropathy : a clinico pathologic study of 244 cases. *Am J Kidney Dis* 1997 ; 29 : 829-842.
- Lee KSM. Prognostic indicators of progressive renal disease in IgA nephropathy : Emergence of a new histologic grading system. *Am J Kidney Dis* 1997 ; 29 : 953-958.
- Manno C, Strippoli GF, D'Altri C, et al. A novel simpler histological classification for renal survival in IgA nephropathy : a retrospective study. *Am J Kidney Dis* 2007 ; 49 : 763-775.
- Shigematsu H. Histological grading and staging of IgA nephropathy. *Pathol Int* 47 ; 1997 : 194-202.
- Lee HS, Lee MS, Lee SM, et al. Histological grading of IgA nephropathy predicting renal outcome : revisiting H. S. Lee's glomerular grading system. *Nephrol Dial Transplant* 2005 ; 20 : 342-348.
- Katafuchi R, Kiyoshi Y, Oh Y et al. Glomerular score as a prognosticator in IgA nephropathy : its usefulness and limitation. *Clin Nephrol* 1998 ; 49 : 1-8.
- Tomino Y, Sakai H, Special Study Group (IgA Nephropathy) on Progressive Glomerular Disease. Clinical guidelines for immunoglobulin A (IgA) nephropathy in Japan, second version. *Clin Exp Nephrol* 2003 ; 7 : 93-97.
- A Working Group of the International IgA Nephropathy Network and the Renal Pathology Society : Cattran DC, Coppo R, Cook HT, et al. The Oxford classification of IgA nephropathy : rationale, clinicopathological correlations, and classification. *Kidney Int* 2009 ; 76 : 534-545.
- A Working Group of the International IgA Nephropathy Network and the Renal Pathology Society : Roberts ISD, Cook T, Troyanov S, et al. The Oxford classification of IgA Nephropathy : Pathology definitions, correlations and reproducibility. *Kidney Int* 2009 ; 76 : 546-556.
- 片渕律子. IgA 腎症における組織所見の解析 : AND 分類と OR 分類. 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業 進行性腎障害に関する調査研究 平成 18 年度総括・分担研究報告書. 2007 : 39-43.
- 城 謙輔. IgA 腎症の組織活動性評価と国際分類化への視点. *医学のあゆみ* 2006 ; 219 : 561-570.
- 城 謙輔. IgA 腎症の病理学的分類(国際分類の基本的考え方も含めて). *日腎会誌* 2008 ; 50 : 448-455.
- 城 謙輔 : IgA 腎症国際組織分類(オックスフォード分類)の問題点. 御手洗哲也, 東原英二, 秋澤忠男, 五十嵐 隆, 金井好克(編). *Annual Review 腎臓* 2010. 東京 : 中外医学社, 2010 : 90-98.
- 川村哲也. IgA 腎症における多施設共同研究. 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業 進行性腎障害に関する調査研究 平成 18 年度総括・分担研究報告書. 2007 : 9-28.
- Wakai K, Kawamura T, Endoh M, et al. A scoring system to predict renal outcome in IgA nephropathy : from a nationwide prospective study. *Nephrol Dial Transplant* 2006 ; 21 : 2800-2808.
- 片渕律子. IgA 腎症における組織所見の解析 : 増殖性病変と半月体・硬化病変の関係及び急性変化と慢性変化について—IgA 腎症予後判定基準の改定に向けての私案—. 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業 進行性腎障害に関する調査研究 平成 18 年度総括・分担研究報告書. 2007 : 29-38.
- 川村哲也. IgA 腎症における多施設共同研究. 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業 進行性腎障害に関する調査研究 平成 19 年度総括・分担研究報告書. 2008 : 9-32.
- 川村哲也, 城 謙輔. IgA 腎症の新たな重症度分類の試案. 御手洗哲也, 東原英二, 秋澤忠男, 五十嵐 隆, 金井好克(編) *Annual Review 腎臓* 2009. 東京 : 中外医学社, 2009 : 87-94.
- Kobayashi Y, Fujii K, Hiki Y, et al. Steroid therapy in IgA nephropathy : A prospective pilot study in moderate proteinuric cases. *Q J Med* 1986 ; 61 : 935-943.
- 吉村光弘, 木田 寛, 斉藤弥章, 高枝正芳, 杉岡五郎. 進行性 IgA 腎症に対するステロイドパルス療法の有用性. *日腎会誌* 1991 ; 33 : 761-768.
- Pozzi C, Bolasco P, Fogazzi G, et al. Corticosteroids in IgA nephropathy : a randomized controlled trial. *Lancet* 1999 ; 353 : 883-887.
- Shoji T, Nakanishi I, Suzuki A, et al. Early treatment with corticosteroids ameliorates proteinuria, proliferative lesions, and mesangial phenotypic modulation in adult diffuse proliferative IgA nephropathy. *Am J Kidney Dis* 2000 ; 35 : 194-201.
- 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* 2003 ; 41 : 972-983.
- Pozzi C, Andrulli S, Del Vecchio L, et al. Corticosteroid effectiveness in IgA nephropathy : long-term results of a randomized, controlled trial. *Am Soc Nephrol* 2004 ; 15 : 157-163.
- Katafuchi R, Ninomiya T, Mizumasa T, et al. The improvement of renal survival with steroid pulse therapy in IgA nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 2008 ; 23 : 3915-3920.
- Hotta O, Miyazaki M, Furuta T, et al. Tonsillectomy and steroid pulse therapy significantly impact on clinical remission in patients with IgA nephropathy. *Am J Kidney Dis* 2001 ; 38 : 736-743.
- Xie Y, Nishi S, Ueno M, et al. The efficacy of tonsillectomy

- on long-term renal survival in patients with IgA nephropathy. *Kidney Int* 2003 ; 63 : 1861-1867.
28. Komatsu H, Fujimoto S, Hara S, et al. Effect of tonsillectomy plus steroid pulse therapy on clinical remission of IgA nephropathy : a controlled study. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008 ; 3 : 1301-1307.
29. 川村哲也. IgA 腎症における多施設共同研究, 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業 進行性腎障害調査研究 平成 21 年度総括分担研究報告書. 2010 : 44-55.
30. Yoshikawa N, Ito H, Sakai T, The Japanese Pediatric IgA Nephropathy Treatment Study Group. A controlled trial of combined therapy for newly diagnosed severe childhood IgA nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 1999 ; 10 : 101-109.
31. Ballardie FW, Roberts IS. Controlled prospective trial of prednisolone and cytotoxics in progressive IgA nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2002 ; 13 : 142-148.
32. Donadio JV Jr, Bergstralh EJ, Offord KP, Spencer DC, Holley KE. A controlled trial of fish oil in IgA nephropathy. Mayo Nephrology Collaborative Group. *N Engl J Med* 1994 ; 331 : 1194-1199.
33. 日本腎臓学会(編). CKD と生活習慣, エビデンスに基づく CKD 診療ガイドライン 2009. 東京 : 東京医学社, 2009 : 30-39.
34. 日本腎臓学会(編). CKD のフォローアップ, CKD 診療ガイド 2009. 東京 : 東京医学社, 2009 : 54-57.
35. 日本腎臓学会(編). 生活指導・食事指導, CKD 診療ガイド 2009. 東京 : 東京医学社, 2009 : 60-64.
36. 慢性腎臓病に対する食事療法基準 2007 年度版. *日腎会誌* 2007 ; 49 : 871-878.
37. 日本腎臓学会(編). CKD と栄養, エビデンスに基づく CKD 診療ガイドライン 2009. 東京 : 東京医学社, 2009 : 40-49.
38. 日本腎臓学会(編). 慢性腎炎症候群, 腎疾患患者の妊娠—診療の手引き—. 2007 : 21-25.
39. 日本腎臓学会(編). 降圧療法, CKD 診療ガイド 2009. 東京 : 東京医学社, 2009 : 65-68.
40. 日本高血圧学会高血圧治療ガイドライン作成委員会(編). 腎疾患. 高血圧治療ガイドライン 2009. 2009 : 53-58.
41. 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* 1996 ; 72 : 237-242.
42. Tomino Y, Suzuki H, Horikoshi S, et al. Multicenter trial of adrenocorticosteroids in Japanese patients with IgA nephropathy—results of the special study group (IgA nephropathy) on progressive glomerular disease, Ministry of Health, Labor and Welfare of Japan. *Curr Top Steroid Res* 2004 ; 4 : 93-98.
43. Moriyama T, Honda K, Nitta K, et al. The effectiveness of steroid therapy for patients with advanced IgA nephropathy and impaired renal function. *Clin Exp Nephrol* 2004 ; 8 : 237-242.
44. Tamura S, Ueki K, Ideura H, et al. Corticosteroid therapy in patients with IgA nephropathy and impaired renal function. *Clin Nephrol* 2001 ; 55 : 192-195.
45. Sato M, Hotta O, Tomioka S, et al. Cohort study of advanced IgA nephropathy : efficacy and limitations of corticosteroids with tonsillectomy. *Nephron Clin Pract* 2003 ; 93 : c137-145.
46. 日本腎臓学会(編). IgA 腎症, エビデンスに基づく CKD 診療ガイドライン 2009. 東京 : 東京医学社, 2009 : 105-113.
47. Russo D, Minutolo R, Pisani A, et al. Coadministration of losartan and enalapril exerts additive antiproteinuric effect in IgA nephropathy. *Am J Kidney Dis* 2001 ; 38 : 18-25.
48. Tomino Y, Kawamura T, Kimura K, et al. Antiproteinuric effect of olmesartan in patients with IgA nephropathy. *J Nephrol* 2009 ; 22 : 224-231.
49. Lee GSL, Choong HL, Chiang GSC, et al. Three-year randomized controlled trial of dipyridamole and low-dose warfarin in patients with IgA nephropathy and renal impairment. *Nephrology* 1997 ; 3 : 117-121.
50. Ishii T, Kawamura T, Tsuboi N, et al. Prospective trial of combined therapy with heparin/warfarin and renin-angiotensin system inhibitors in progressive IgA nephropathy. *Contrib Nephrol* 2007 ; 157 : 114-119.