HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	The sequential clinicopathological changes in pediatric patients with IgA nephropathy treated with corticosteroids : An analysis using the Oxford classification [an abstract of entire text]
Author(s)	佐藤, 泰征
Description	この博士論文全文の閲覧方法については、以下のサイトをご参照ください。 配架番号：2094 https://www.lib.hokudai.ac.jp/dissertations/copy-guides/
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第11222号
Issue Date	2014-03-25
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/55497
Type	doctoral thesis
File Information	Yasuyuki_Sato_summary.pdf

Hokkaido University Collection of Scholarly and Academic Papers : HUSCAP

学位論文（要約）

The sequential clinicopathological changes in pediatric patients with IgA nephropathy treated with corticosteroids:
An analysis using the Oxford classification

（ステロイド療法を施行した小児期発症 IgA 腎症例における経時的臨床病理学的変化に関する検討
：Oxford 国際分類による解析を用いた検討）

２０１４年３月

北　海　道　大　学

佐藤　泰征

Immunoglobulin A (IgA)腎症は、全身性エリテマトーデスなどの全身性疾患を伴うことなく、糸球体メサンギウムにIgAがびまん性に最も強く沈着することを特徴とする一次性糸球体腎炎である。本症は、全ての年代において世界的に最も広く認められる慢性糸球体腎炎であり、末期腎不全の主要な原因疾患の一つである。IgA腎症の腎予後は不良であり、成人では20年の経過で20-50%の患者が末期腎不全に至る。かつて小児IgA腎症の腎予後は良好であると考えられてきたが、幾つかの研究によってその見解は否定的とされた。一方、本邦のIgA腎症小児例は、成人や他の国々の症例より比較的予後良好とされている。その理由として、本邦小児例の多くが、学校検尿システムによって比較的早期に発見されることがあげられている。しかし、本邦小児例においても、発症後15年の経過で11%が末期腎不全に至ると報告されている。

IgA腎症の予後不良因子として、臨床所見では持続性の高度蛋白尿、診断時の糸球体濾過量 (glomerular filtration rate; GFR)低値、高血圧があげられる。また、病理所見ではメサンギウム細胞増多や管内細胞増多などの活動性病変は、腎機能低下速度や免疫抑制剤に対する反応性と関連し、糸球体硬化や尿細管萎縮、間質線維化などの慢性病変は、腎生存率や透析導入率と関連すると報告されている。これまで多くの腎臓内科医や腎病理医らが、それらの病変を用いた病理分類を発表してきたが、国際的にコンセンサスを得た病理分類は存在せず、そのことがIgA腎症の臨床研究を困難にする要因の一つとなっていた。そのため、国際IgA腎症ネットワークワーキンググループと国際腎病理協会は、エビデンスに基づいたIgA腎症の病理分類を作製すべく、4大陸8カ国より小児例を含めた265症例を収集し、統計学的解析を用いて病理所見と腎予後を検討し、エビデンスに基づいた分類の作製を試みた。その成果は、2009年にOxford分類として発表され、腎予後に関連する病変として「メサンギウム細胞増多スコア」、「管内細胞増多」、「分節性硬化や癒着」、「間質線維化と尿細管萎縮」の4病変が抽出された。本分類の特筆すべき点として、これまで曖昧であった病変の定義が明確化されたことや、病理医間での診断の再現性が高い病変が採用されたことがあげられる。Oxford分類の提唱後、多くの国々から異なったコホートによる数多くの追跡研究が報告された。これらの追跡研究では、Oxford分類にて腎予後を予測し得るとして採択された前述の4病変に加え、同分類では腎予後

との関連性が認められず除外された「半月体」を含む5病変に関して各々異なる結果が報告された。今後、これらの結果よりOxford分類の改良および更なる発展が期待されている。以上より、現在IgA腎症の病理分類においてOxford分類が国際標準であり、その4病変の頭文字を取りMEST (Mesangial hypercellularity score, Endocapillary hypercellularity, Segmental glomerulosclerosis or adhesion, and Tubular atrophy and interstitial fibrosis; MEST)スコアとして広く使用されている。今後のIgA腎症の臨床研究においては、Oxford分類を基にした解析が主となることは明らかである。

重症IgA腎症の治療に関して、明確なエビデンスに基づいて確立された治療法は存在しない。その理由としては、IgA腎症の病因が不明であること、大規模な臨床研究が少ないことが考えられる。多くのIgA腎症例ではGFRの低下が緩徐であり長期の観察期間が必要なこと、Oxford分類発表以前は国際的コンセンサスを得た病理分類が存在しなかったことが臨床研究を難しくしていた。確立した治療法は存在しないものの現在本症に対し行われている主な治療は、ステロイド療法をはじめとする免疫抑制療法とrenin-angiotensin system (RAS)抑制療法をはじめとする非免疫抑制療法に大別される。IgA腎症に対するステロイド療法の効果は1986年に初めて報告された。それ以降、ステロイド療法の効果を確かめたrandomized controlled trial (RCT)が幾つか報告された。しかし、IgA腎症におけるステロイド療法の作用機序に関しては未だ不明な点が多く、ステロイド療法による経時的病理変化に関しても一定の報告はない。

これまでIgA腎症の経時的病理変化を反復生検にて評価した報告は少ない。また、各々の研究毎に、用いられた病変の定義、治療内容、生検間隔などが異なることにより、その経時的病理変化に関する定まった見解も存在しない。前述の通り、Oxford分類は明確な定義を有し、病理医間における病変の再現性も検討された国際的分類であるが、我々が知り得る限り、これまでに小児期発症IgA腎症の経時的病理変化をOxford分類を用い検討した報告は存在しない。また、初回生検時の臨床所見やその病理所見と腎予後との関連の報告は多くみられるものの、ステロイドをはじめ一定の治療を施行した後の腎予後因子に関する報告は僅少である。臨床的予後予測因子として、治療後も持続する蛋白尿が

予後不良因子と報告されている一方、治療後の病理所見やその経時的変化の推移を基に予後予測因子を解析した報告は少ない。

我々は、ステロイド療法を施行した小児期発症重症 IgA 腎症例における経時的臨床病理変化を明らかにするために、ステロイド療法を施行した 31 例を対象に治療前後の反復生検の病理所見を Oxford 分類により再評価し、その経時変化に関する検討を行った。更に、各生検の病理所見やその経時変化と腎予後との関連を明らかにするため以下の所見を得た。

対象は、1993 年 1 月から 2010 年 12 月までに北海道大学病院小児科およびその関連病院において、腎生検にて IgA 腎症と診断され、反復生検を施行し、その間にステロイド療法を施行した 31 症例を対象とした。病理所見に関しては、Oxford 分類の定義を用い盲検化の下、2 名の観察者がそれぞれに評価検討を行った。

本コホート 31 例の臨床的特徴を示す。性別は、女性が多く、19 例 (61.3%) であった。本邦においては毎年の学校検尿システムが存在するため、初発症状は、偶発的血尿蛋白尿が 19 例と最も多く 60%以上を占めていた。観察期間は、78.5±50.3 カ月であった。生検間隔は、28.3±6.9 カ月であり、29 例 (93.5%) が 36 カ月以内に反復生検を施行されていた。生検期間内の治療内容は、mizoribine (MZR)または azathioprine (AZA)、ジピリダモール、ワーファリンを併用していた症例がいずれも全体の 90%以上であった。RAS 抑制薬を併用していた症例は、約 60%程度であったが、2003 年以降に登録された症例は、ほぼ全例が RAS 抑制薬を併用されていた。

次に、本コホートの各病理所見の経時変化を示す。「メサンギウム細胞増多スコア」、「管内細胞増多」を有する糸球体の割合、「分節性硬化や癒着」を有する糸球体の割合、および「半月体」を有する糸球体の割合は、それぞれ、0.78±0.42 から 0.54±0.34 へ、3.2±9.2%から 0.0±0.0%へ、12.1±13.5%から 6.4±9.5%へ、および 9.4±11.6%から 1.5±5.1%へ有意に減少した。「間質線維化と尿細管萎縮」の割合は、有意な変化を認めなかった。「全節性硬化」の割合は、1.4

±3.1%から 7.5±14.9%へ有意に増加した。

次に、我々は、腎予後に関連する病理所見の経時変化を明らかにするために、各病理所見の経時的推移のパターンにより症例をカテゴリーに分け、1 年間あたりの腎機能の推移を表す推算糸球体濾過量（estimated glomerular filtration rate; eGFR)変化速度を比較検討した。その結果、MEST スコアにより判定された各病理所見の経時的推移、「半月体」の経時的推移、「全節性硬化」の経時的推移に関しては、各解析で eGFR 変化速度に有意な差を認めなかった。「間質線維化と尿細管萎縮」を MEST スコアより鋭敏化した判定基準（点数化する最小病変領域を MEST スコアで定められた 25%から 10%へ変更した基準)を用いて更に検討した。その結果、「間質線維化と尿細管萎縮」が初回および再生検共に皮質の 10%以下であった群に対し、両生検共に皮質の 10%超であった群は、eGFR 変化速度が有意に高度な低下を示した（*P*=0.040)。以上の結果より、ステロイド療法を施行した小児期発症重症 IgA 腎症例においては、「間質線維化と尿細管萎縮」の鋭敏化した判定基準を用いた経時的推移に関する検討が、腎予後予測に有用であると考えられた。

最後に、我々は IgA 腎症において最も有力な予後不良因子である持続性蛋白尿と各病理所見の推移との関連を明らかにするために、最終受診時の尿蛋白寛解の有無により症例を 2 群にわけ、臨床病理所見について比較検討した。臨床所見に関する検討では、初回生検時および反復生検時の全ての臨床所見に関して、両群には有意な差を認めなかった。しかし、最終受診時では、尿蛋白寛解群に比し尿蛋白持続群において、平均血圧は有意に高く（*P*=0.017)、eGFR は有意に低値であった（*P*=0.040)。また、eGFR 変化速度についても尿蛋白持続群は、尿蛋白寛解群に比し有意に高度な低下を示した（*P*=0.030)。病理所見に関する検討では、尿蛋白寛解群に比し尿蛋白持続群において反復生検における「分節性硬化や癒着」を有する糸球体が有意に高頻度に認められた（*P*=0.019)。その他の病理所見に関する検討では、両群に有意な差を認めなかった。

以上、我々は、ステロイド療法を施行した小児期発症 IgA 腎症例において、Oxford 国際分類を用いた病理学的評価により、その経時的病理変化を明らかに

することを試みた。その結果、慢性病変である「分節性硬化や癒着」を有する糸球体の割合の有意な減少が認められた。ステロイド療法を施行した小児期発症重症 IgA 腎症例においては、治療前後の経時的病理変化の推移に関する評価が、本症のより正確な腎予後予測に寄与する可能性がある。