

小児科診療 UP-to-DATE

2020年8月18日放送

小児 IgA 腎症診療ガイドライン update

日本小児腎臓病学会 理事長
琉球大学大学院 育成医学
教授 中西 浩一

本日は、「日本小児腎臓病学会」により編集され、今年の5月に上梓されました「小児 IgA 腎症診療ガイドライン 2020」について、お話いたします。

IgA 腎症

IgA 腎症は、IgA がメサンギウム領域に沈着する特徴を持つ、最も頻度の高い慢性糸球体腎炎です。成人では慢性糸球体腎炎の 30%以上、小児でも 20%以上を占めます。1968年に報告された当初は、比較的腎機能予後は良好と考えられていましたが、その後の検討では、日本人小児患者の検討でも 15年間で約 10%が慢性腎不全に進行したと報告されており、決して楽観できないことが明らかになりました。

IgA 腎症において重要な事の一つとして、学校検尿があります。わが国で 1974年に始まった学校検尿は、世界に誇る検診システムです。実際、日本では、小児 IgA 腎症患者の過半数が学校検尿で早期に発見されるのに対し、学校検尿がない欧米諸国では、過半数の症例は肉眼的血尿で発見されます。この学校検尿による早期発見のメリットを最大限に

小児IgA腎症の特徴と診療ガイドライン

- IgA腎症は、IgAがメサンギウム領域に沈着する特徴を持つ、最も頻度の高い慢性糸球体腎炎
- わが国では学校検尿が実施されており、IgA腎症患者が早期に発見される
- わが国では「小児IgA腎症治療研究会」が中心となって、多くの質の高い臨床試験が進められ、数多くのエビデンスが世界に発信されてきた
- 2007年に「日本小児腎臓病学会」により「小児IgA腎症治療ガイドライン」が作成され、今日まで広く活用されてきた
- 2020年5月に「小児IgA腎症診療ガイドライン2020」が上梓された
- 新しいガイドラインは、「EBM普及推進事業Minds(マインズ)」の推奨する診療ガイドラインの作成方法に準拠、「移行医療」、「遺伝的背景」にも言及されている
- これまでの重症度分類を基本的に継承、すなわち、「軽症例」と「重症例」に分けて記載
- 10項目のCQを厳選し、推奨グレード、すなわち、推奨の強さ(1強く推奨する、2弱く推奨する)とエビデンスの強さ(A効果の推定値に強く確信がある、B中程度の確信がある、C確信は限定的である、Dほとんど確信できない)が明確に示されている

生かして、わが国では「小児 IgA 腎症治療研究会」が中心となって、多くの臨床試験が進められ、数多くのエビデンスが世界に発信されてきました。その成果をふまえ、2007 年に「日本小児腎臓病学会」により「小児 IgA 腎症治療ガイドライン」が作成され、今日まで広く活用されてきました。しかし、その後の国内外のエビデンスの蓄積により、更新が考慮され、今回のガイドライン改定にいたりました。

ガイドラインの変更点：Minds 準拠

今回のガイドライン作成にあたって「以前のガイドライン」からの変更点の一つは、近年のガイドライン作成方針の流れに添い、「EBM 普及推進事業 Minds (マインズ)」の推奨する診療ガイドラインの作成方法に準拠したことです。すなわち、重要な臨床課題から臨床的疑問をあげ、それらに対するエビデンスを収集し、評価するという形式で作成されました。本ガイドラインで採り上げられた 10 項目のクリニカルクエスションはいずれも厳選されたものであり、システムチックレビューでエビデンスは評価され、推奨グレード、すなわち、推奨の強さとエビデンスの強さが明確に示されています。一方、今回のテーマである「小児 IgA 腎症」においては、必ずしもエビデンスレベルの高い情報のみでなく、経験に基づく記載も本ガイドラインには含まれています。

また、昨今の移行医療の重要性の認識に鑑み、本ガイドラインでは、移行医療にも配慮していることが特徴の一つです。小児期に発症した IgA 腎症は、長期間かつ継続的にフォローアップすることが肝要で、小児科から成人診療科への確実なバトンタッチが必要です。そのような観点から、「小児 IgA 腎症と移行医療」の項目が記載されています。

IgA 腎症の疾患発症機序の解明は、これまでは病理学的、または生化学的検索が主流でした。しかし、近年、Genome-wide association study などの遺伝学的手法の導入により、遺伝学的側面からの疾患発症機序の解明が急速に進んでいます。このような状況をうけ、本ガイドラインでは、「遺伝的背景」の項目が取り上げられています。

診療アルゴリズム

次に実際の診療内容について解説いたします。本ガイドラインでは、実際の臨床現場で治療方針を決定しやすいように、診療アルゴリズムを作成しています。

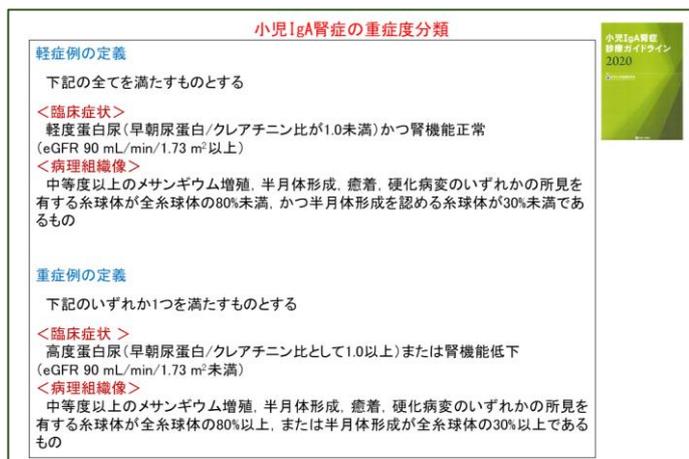
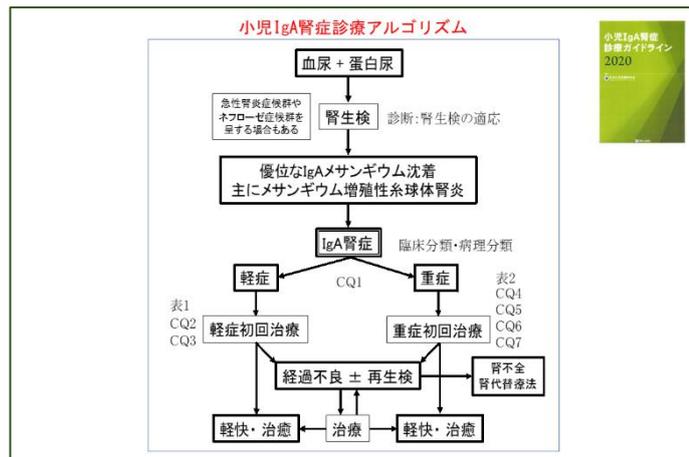
まず、診断について、IgA 腎症の診断には腎生検が不可欠ですので、腎生検の適応が明示されています。血尿単独では、原則的に腎生検の適応になりませんが、反復する肉眼的血尿がある場合には腎生検を考慮する必要があります。早朝尿が蛋白/クレアチニン比率で 0.15g/gCr 以上、かつ血尿両者が 3 か月以上持続する場合は腎生検の適応です。ネフローゼ症候群や高血圧、腎機能低下合併例では、より早期に実施する必要があります。

腎生検の目的は、IgA 腎症の確定診断と重症度の判定、およびそれによる治療方針の決定です。現在、世界を席卷している分類は 2009 年に発表された Oxford 分類ですが、現時点における問題点として、この分類においてどのカテゴリーならどの治療を選択すべきかということが示されておらず、本ガイドラインにおいては治療に反映することができません。

わが国の成人では「IgA 腎症診療指針 第3版」に示される分類があります。こちらを治療方針の決定に利用する向きもありますが、小児においてはメサンギウム細胞増多、管内細胞増多などの急性期病変が主であり、それらが含まれていない本分類の利用は躊躇されます。

従いまして、「新しいガイドライン」においても、「以前のガイドライン」に記載された重症度分類、すなわち、IgA 腎症患者をシンプルに軽症例と重症例の2つのグループに分ける方針を踏襲し、それぞれに対する治療を示しています。

「以前のガイドライン」が作成された際に、重症度分類に、組織学的重症度のみではなく、尿蛋白量という臨床的重症度も追加されました。治療方針決定の基本となる「小児 IgA 腎症治療研究会」により実施された臨床試験においては、尿蛋白量による重症度は症例の組み入れにおいて考慮されていませんでしたが、高度蛋白尿を示す臨床的に重症と考えられる症例に、然るべき治療を実施することは、治療の遅れを懸念する観点から合理的であるという、実臨床に即した判断からの決定でありました。「新しいガイドライン」では、さらに、腎機能障害の有無を重症度分類に追加しました。したがって、軽症例の定義は、臨床症状、軽度蛋白尿かつ腎機能正常に加えて、病理組織像、有意な所見を有する糸球体が全糸球体の80%未満、かつ半月体形成を認める糸球体が30%未満であるものとされています。一方、重症例は軽症例以外ということになります。



クリニカルクエスチョンおよび推奨度

次に具体的にクリニカルクエスチョン、CQを解説します。まず、はじめに、推奨グレードについて説明します。2つのカテゴリーがあり、推奨の強さを2段階、すなわち、1強く推奨する、2弱く推奨する、エビデンス総体の強さを4段階、すなわち、A 効果の推定値に強く確信がある、B 中程度の確信がある、C 確信は限定的である、D ほとんど確信できない、となっています。

CQ1は、「RA系阻害薬を使用することが推奨されるか？」という問いに対して、「推奨する、推奨グレード1B」としています。

CQ2は、「軽症例において副腎皮質ステロイド薬単独、または免疫抑制薬との併用が推奨されるか？」という問いに対して、「推奨されない、ただし、RA系阻害薬不応例において、その導入

時期の検討が今後の課題である、推奨グレード 1C」としています。

CQ3 は、「軽症例において口蓋扁桃摘出術単独、またはステロイドパルス療法併用が推奨されるか？」という問いに対して、「推奨されない、推奨グレード 1D」としています。

CQ4 は、「重症例において副腎皮質ステロイド薬を使用することが推奨されるか？」という問いに対して、「投与することを推奨する、ただし、副腎皮質ステロイド薬単剤による治療は多剤併用療法にその有効性で劣る、推奨グレード 1C」としています。

CQ5 は、「重症例において副腎皮質ステロイド薬および免疫抑制薬等による多剤併用療法が推奨されるか？」という問いに対して、「推奨する、免疫抑制薬にはアザチオプリンまたはミゾリビンの使用を推奨する、推奨グレード 1B」としています。

CQ6 は、「重症例においてステロイドパルス療法は推奨されるか？」という問いに対して、「有効である可能性があり、多剤併用療法施行例で効果が十分でない場合は治療選択肢として検討してもよい、推奨グレード 2C」としています。

CQ7 は、「重症例においてステロイドパルス療法と口蓋扁桃摘出術の併用は推奨されるか？」という問いに対して、「多剤併用療法と同等の効果があるとの報告があり、多剤併用療法施行例で効果が十分でない場合や、反復性扁桃炎を有する患者では治療選択肢として検討してもよい、推奨グレード 2C」としています。

CQ8 は、「運動制限は推奨されるか？」という問いに対して、「一律に運動制限をしないことを推奨する、推奨グレード 1C」としています。

CQ9 は、「食事制限は推奨されるか？」という問いに対して、「行わないことを推奨する、推奨グレード 1C」としています。

CQ10 は、「成人後は成人診療科への移行が推奨されるか？」という問いに対して、「成人診療科への転科を推奨する、推奨グレード 1C」としています。

以上が厳選された 10 項目の CQ ですが、これらの CQ だけでは実際にどのような処方をするかということがわかりにくいことは否めませんので、具体的な治療例を軽症例と重症例に分けて巻頭ページに示しています。軽症例では、RA 系阻害薬の内、アンジオテンシン変換酵素阻害薬の一つであるリシノプリルを、重症例では、プレドニゾロン、ミゾリビン、リシノプリルの 3 剤に

クリニカルクエスチョン	
Q01 小児IgA腎症にRA系阻害薬を使用することが推奨されるか？	小児IgA腎症患者にRA系阻害薬の投与を推奨する。 <推奨グレード1B>
Q02 小児IgA腎症患者で組織学的および臨床的軽症例において副腎皮質ステロイド薬(+免疫抑制薬)を使用することが推奨されるか？	組織学的および臨床的軽症小児IgA腎症例に対する標準治療として副腎皮質ステロイド薬の使用は推奨されない。ただし、RA系阻害薬不応例においてその導入時期の検討が今後の課題である。 <推奨グレード1C>
Q03 小児IgA腎症患者で組織学的および臨床的軽症例において口蓋扁桃摘出術(+ステロイドパルス療法)が推奨されるか？	組織学的および臨床的軽症小児IgA腎症例に対する標準治療として口蓋扁桃摘出術(+ステロイドパルス療法)は推奨されない。 <推奨グレード1D>
Q04 小児IgA腎症患者で組織学的または臨床的重症例において副腎皮質ステロイド薬を使用することが推奨されるか？	組織学的または臨床的重症小児IgA腎症例に対して、副腎皮質ステロイド薬を投与することを推奨する。ただし、副腎皮質ステロイド薬単剤による治療は多剤併用療法にその有効性で劣る。 <推奨グレード1C>
Q05 小児IgA腎症患者で組織学的または臨床的重症例において副腎皮質ステロイド薬および免疫抑制薬等による多剤併用療法が推奨されるか？	組織学的または臨床的重症小児IgA腎症例に対して、副腎皮質ステロイド薬と免疫抑制薬を用いた多剤併用療法を行うことを推奨する。免疫抑制薬にはアザチオプリンまたはミゾリビンの使用を推奨する。 <推奨グレード1B>

クリニカルクエスチョン	
Q06 小児IgA腎症患者で組織学的または臨床的重症例においてステロイドパルス療法は推奨されるか？	組織学的または臨床的重症小児IgA腎症例に対して、ステロイドパルス療法は有効である可能性があり、多剤併用療法施行例で効果が十分でない場合は治療選択肢として検討してもよい。 <推奨グレード2C>
Q07 小児IgA腎症患者で組織学的または臨床的重症例においてステロイドパルス療法と口蓋扁桃摘出術の併用は推奨されるか？	組織学的または臨床的重症小児IgA腎症例に対して、ステロイドパルス療法と口蓋扁桃摘出術の併用は、多剤併用療法と同等の効果があるとの報告があり、多剤併用療法施行例で効果が十分でない場合や、反復性扁桃炎を有する患者では治療選択肢として検討してもよい。 <推奨グレード2C>
Q08 小児IgA腎症患者に運動制限は推奨されるか？	小児IgA腎症患者において一律に運動制限をしないことを推奨する。 <推奨グレード1C>
Q09 小児IgA腎症患者に食事制限は推奨されるか？	小児IgA腎症患者が成人した際には成人診療科への転科を推奨する。 <推奨グレード1C>
Q10 小児IgA腎症患者に対して成人後は成人診療科への移行が推奨されるか？	小児IgA腎症患者が成人した際には成人診療科への転科を推奨する。 <推奨グレード1C>

よる多剤併用療法を記載しています。また、その根拠や実際の診療において生じる様々な課題についても、「治療総論」の項目で記載しています。是非、ご一読いただけましたらと存じます。

本診療ガイドラインが皆様のお役にたてば幸いです。

「小児科診療 UP-to-DATE」

<http://medical.radionikkei.jp/uptodate/>