

IgA腎症の治療において扁桃摘パルス はパルス単独より効果があるか

天理よろづ相談所病院

作成者 シニアレジデント 土橋直史

監修者 総合内科スタッフ 石丸裕康

症例

38歳男性

(主訴)なし(健診で尿蛋白と尿潜血を指摘)

(既往歴)扁桃炎(扁桃周囲膿瘍既往あり)

(現病歴)毎年受診している健診にて軽度の尿蛋白を5年前から指摘されていたが医療機関は受診していなかった。X-1年末に尿潜血と尿蛋白を指摘されたため、X年当院受診。

症例

(バイタル)BP120/70mmHg HR50bpm

(血液)蛋白6.6g/dl アルブミン3.9g/dl クレアチニン0.9mg/dl eGFR71.2ml/min/1.73

(尿)RBC20-49/HPF UP/Cr 1.2g/gCr

腎生検での病理検査においてメサンギウム細胞や基質の増加を認め、蛍光抗体法にてIgAとC3強陽性よりIgA腎症と診断された。

→治療法としては

①扁桃摘パルス②パルス単独。どちらが有効？

EBM実践の5つのSTEP

1. 問題の定式化(PICO)
2. 論文の検索
3. 論文の批判的吟味
4. 情報の患者への適応
5. 1～4の見直し

Step 1.問題の定式化(PICO)

Population: IgA腎症患者

Intervention: 扁桃摘+パルス治療

Comparison: パルス単独療法と比べて

Outcome: 末期腎不全が減るか?

(IgA腎症では、真のアウトカム判明までが長期に亘ることから「臨床的寛解」がsurrogate outcomeとすることが一般的)

Step2.論文の検索

PubMed.gov

US National Library of Medicine
National Institutes of Health

PubMed

igan tonsillectomy steroid pulse

Search

Create RSS Create alert Advanced

Article types

clear

✓ Randomized Controlled Trial

Customize ...

Text availability

Abstract

Free full text

Full text

Publication dates

5 years

10 years

Custom range...

Species

Humans

[Clear all](#)

[Show additional filters](#)

Abstract

Send to: ▾

Filters activated: Randomized Controlled Trial. [Clear all](#) to show 40 items.

Showing results for **igan tonsillectomy steroid pulse**. Search instead for [igan tonsillectomy steroid pulse](#) (0)

Nephrol Dial Transplant. 2014 Aug;29(8):1546-53. doi: 10.1093/ndt/gfu020. Epub 2014 Mar 3.

A multicenter randomized controlled trial of tonsillectomy combined with steroid pulse therapy in patients with immunoglobulin A nephropathy.

Kawamura T¹, Yoshimura M², Miyazaki Y¹, Okamoto H¹, Kimura K³, Hirano K¹, Matsushima M⁴, Utsunomiya Y¹, Ogura M¹, Yokoo T¹, Okonogi H¹, Ishii T¹, Hamaguchi A¹, Ueda H¹, Furusu A⁵, Horikoshi S⁶, Suzuki Y⁶, Shibata T⁷, Yasuda T³, Shirai S³, Imasawa T⁸, Kanozawa K⁹, Wada A¹⁰, Yamaji I¹¹, Miura N¹², Imai H¹², Kasai K¹³, Soma J¹⁴, Fujimoto S¹⁵, Matsuo S¹⁶, Tomino Y⁶, Special IgA Nephropathy Study Group.

Author information

Abstract

BACKGROUND: The study aim was, for the first time, to conduct a multicenter randomized controlled trial to evaluate the effect of tonsillectomy in patients with IgA nephropathy (IgAN).

METHODS: Patients with biopsy-proven IgAN, proteinuria and low serum creatinine were randomly allocated to receive tonsillectomy combined with steroid pulses (Group A; n = 33) or steroid pulses alone (Group B; n = 39). The primary end points were urinary protein excretion and the disappearance of proteinuria and/or hematuria.

RESULTS: During 12 months from baseline, the percentage decrease in urinary protein excretion was significantly larger in Group A than that in Group B (P < 0.05). However, the frequency of the disappearance of proteinuria, hematuria, or both (clinical remission) at 12 months was not statistically different between the groups. Logistic regression analyses revealed the assigned treatment was a significant, independent factor contributing to the disappearance of proteinuria (odds ratio 2.98, 95% CI 1.01-8.83, P = 0.049), but did not identify an independent factor in achieving the disappearance of hematuria or clinical remission.

A multicenter randomized controlled trial of tonsillectomy combined with steroid pulse therapy in patients with immunoglobulin A nephropathy

Tetsuya Kawamura¹, Mitsuhiro Yoshimura², Yoichi Miyazaki¹, Hidekazu Okamoto¹, Kenjiro Kimura³, Keita Hirano¹, Masato Matsushima⁴, Yasunori Utsunomiya¹, Makoto Ogura¹, Takashi Yokoo¹, Hideo Okonogi¹, Takeo Ishii¹, Akihiko Hamaguchi¹, Hiroyuki Ueda¹, Akira Furusu⁵, Satoshi Horikoshi⁶,

Nephrol Dial Transplant
29:1546-1553

Step3.論文の批判的吟味

論文の背景

～ステロイドパルス療法～

- IgA腎症では30～40%が末期腎不全へと進行するといわれ、腎転帰には尿蛋白が関与している。
- ステロイド治療が支持療法よりも腎保護の観点からより効果的であったとの報告がある。
- しかし、ステロイドパルス療法は寛解到達数が少ない点や治療中止後に重度の尿蛋白が再発するなど問題点もある。

論文の背景

～扁桃摘パルス療法～

- IgA腎症における扁桃摘出術の治療的効果は多くの研究で検討されている。
- 扁桃摘出術は寛解や腎保護の観点から非施行群と比較してよかったとの報告もある。
- さらに最近ではKomatsuらがステロイドパルス療法単独よりも扁桃摘出術ステロイドパルス併用療法(以下扁桃摘パルス療法)の方が蛋白尿や血尿の消失への影響が大きいと報告している。
- ただし、扁桃摘パルス療法は日本国内の施設で広く使用されているもののランダム比較化試験が存在しなかった。
- 本論文ではIgA腎症に対する扁桃摘パルス療法のランダム比較化試験を報告している。

論文のPICO Patient

2005年4月1日～2010年3月31日
大都市の18の大学病院もしくは市中病院

Inclusion criteria 10歳-69歳。生検でIgA腎症と証明されている。
蛋白尿1.0-3.5g/day、血清クレアチニン \leq 1.5mg/dl
収縮期血圧<140mmHg、拡張期血圧<90mmHg
降圧薬の使用は関係なし。

Exclusion criteria ネフローゼ症候群がある。
血清クレアチニン>1.5mg/dl
副腎皮質ステロイドや免疫抑制剤治療歴
全身麻酔や扁桃摘出術が禁忌

論文のPICO Intervention & Comparison

GroupA(Intervention)

40人

扁桃摘出術

メチルプレドニゾロン静
注(0.5g/day)3日間投与

ステロイド(0.5mg/kg)隔
日内服

GroupB(Comparison)

40人

メチルプレドニゾロン静
注(0.5g/day)3日間投与

ステロイド(0.5mg/kg)隔
日内服

論文のPICO Outcome

Primary 12ヶ月後

①尿蛋白の減少率

②尿蛋白の消失率

③血尿の消失率



Secondary 12ヶ月後

④血清Cr100%上昇率やeGFR50%低下率

3.論文の批判的吟味

- ランダム割り付けされているか
- Baselineは同等か
- 結果に影響を及ぼすほどの脱落があるか
- ITT解析か
- 盲検化されているか
- 症例数は十分か
- 結果の評価

患者はランダム割り付けされていたか 割り付けは隠蔽化されていたか

- Randomization was done by a technical assistant in the registration center using a computer-based allocation program with a minimization method, which was developed by an outside company (East Asia Trading Corporation, Hyogo) independent of this study

→○患者はランダム割り付けされている。

○コンピューターにより隠蔽化されている。

Baselineは同等か 既知の予後因子は群間で似ていたか

- The two groups did not differ in age, gender distribution, estimated glomerular eGFR, urinary protein excretion, blood pressure, the proportion of patients given RAS inhibitors or histological grades .
→○群間で似ている。

	Group A Tonsillectomy/steroid pulse therapy (n = 33)	Group B Steroid pulse therapy alone (n = 39)
Age (years)	36 (13)	40 (13)
Gender		
Male	17* (52)	18* (46)
Female	16* (48)	21* (54)
eGFR (mL/min/1.73 m ²)	75 (24)	69 (22)
Proteinuria (g/day)	1.6 (0.5)	1.6 (0.6)
Proteinuria (g/g creatinine)	1.7 (1.0)	1.7 (1.0)
Systolic blood pressure (mmHg)	117 (12)	121 (10)
Diastolic blood pressure (mmHg)	69 (9)	73 (8)
Mean arterial pressure (mmHg)	85 (9)	89 (8)
Patients receiving RASi (%)	16* (48)	18* (46)
Histological grade		
Good prognosis	0*	0*
Relatively good prognosis	2* (6)	3* (8)
Relatively poor prognosis	20* (61)	23* (59)
Poor prognosis	11* (33)	13* (33)

Data are mean (SD) or *number of patients (%). Histological grade was assessed by the classification proposed by the Special IgAN Study Group in 2004 [30].

GFR, estimated glomerular filtration rate; RASi, renin-angiotensin system inhibitors.

全ての患者の転帰が反映されているか 結果に影響を及ぼすほどの脱落があるか

- Data were subjected to intention-to-treat analysis.

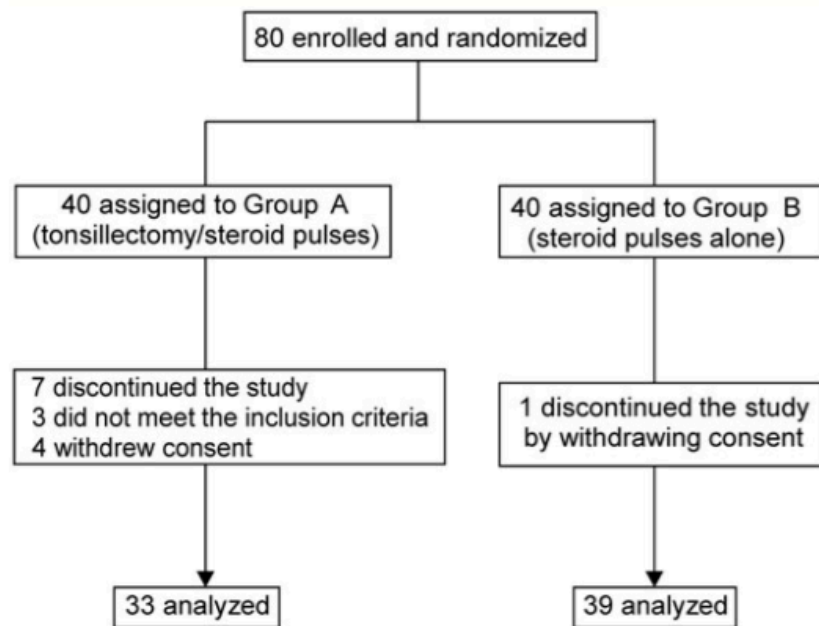
→○ITT解析されている。

- 追跡率

GroupA $33/40 = 82.5\%$

GroupB $39/40 = 97.5\%$

→△A群に偏って脱落が多く、結果に影響する可能性あり。



Follow upはされていたか ITT解析か

- The entire trial period (treatment + follow-up) was 12 months.
 - △Follow up されていたが、表を参照すると比較時点でbaselineより少なく、データの欠落が疑われる。
- Data were subjected to intention-to-treat analysis.
 - ○ITT解析である。

盲検化されているか

- Since the allocation was based on the presence or absence of tonsillectomy, neither the patients nor the physicians were blinded to the group assignment. Although those assessing the outcomes were not blinded, they assessed the data regarding the pre-defined outcomes using pre-specified statistical analyses.

→×扁桃術施行の有無は患者、介入者ともにわかるため、研究の性質上盲検化はできなかった。

症例数は十分であったか

- 蛋白消失を介入群40%, 対照群10%と仮定
- Based on the power of 80% for detecting a significant difference ($P < 0.05$, two-sided), 38 patients were required for each study group. To compensate for non-evaluable patients, we planned to enroll 40 patients per group.
 - →△GroupBは39patientsで十分であるが、GroupAに関しては33patientsのため、症例数が不十分
 - 既報からの仮定であるが、治療効果を大きく見積もり過ぎている?

Result:蛋白減少・消失

① 尿蛋白の減少率は有意に減少

- the percentage decrease in urinary protein excretion during the 12 months from baseline was **significantly larger in Group A than that in Group B** (coefficient estimate -1.316 , 95% CI -2.617 to -0.015 , $P = 0.047$).

② 尿蛋白消失は12ヶ月では有意差なし

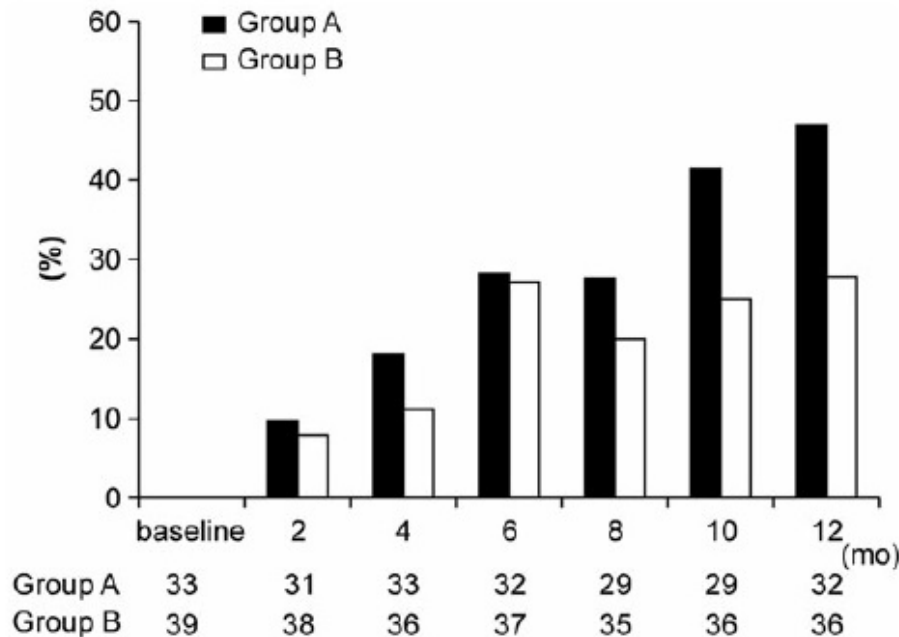
- The percentage of patients with the disappearance of proteinuria (<0.3 g/gCr) was significantly higher in Group A than in Group B after 10 months ($P = 0.029$; Figure 3). However, at 12 months, the difference was not statistically significant (**Group A, 63%; Group B, 39%; $P = 0.052$**).

いずれのOutcomeも差を認めたが、有意差を認めたのは①尿蛋白の減少率のみ

Result: 血尿, 腎機能

- ③血尿消失率は12ヶ月時点で有意差なし
 - the proportion of patients with the disappearance of hematuria was not different between the two groups at any time point (e.g. at 12 months, **Group A, 68%; Group B, 64%,** $P = 0.672$).
- ④腎機能悪化は両群ともみとめず
 - No patient in either group showed a 100% increase in serum creatinine from baseline or a 50% decrease in eGFR from baseline
 - 但し短期間の結果であるため解釈困難

Result:臨床的寛解



血尿消失+尿蛋白0.3g/gCrで定義
本文中に数値記載なし

表から読み取ると

A群 45-50% ?

B群 25-30% ?

差がありそうだが.....

統計的には2群間で有意差無し

FIGURE 5: Frequency of clinical remission during the trial period. The frequency of patients with clinical remission (i.e. the disappearance of both proteinuria and hematuria) is shown for each time point. The frequency was not significantly higher in Group A than Group B at any time point (Pearson's chi-square test).

Adverse Effect

- No adverse effect related to tonsillectomy or general anesthesia was reported. One patient in Group A and three in Group B developed diabetes during the trial period, with one of these Group B patients requiring insulin therapy during the treatment with corticosteroid. At the end of the study, blood sugar levels of all four patients were restored to the normal range without any medications. No patient had a new onset of hypertension.

→ステロイド性糖尿病を発症した患者がいたが、研究期間終了時には投薬不要なレベルまで改善していた。

Step4.情報の患者への適応

(1)研究患者は臨床患者と類似してるか

- Inclusion, Exclusion criteriaを満たし、患者群とも大きな隔たりなし。

(2)患者にとって有用なOutcomeは考慮されているか

- 真のアウトカムは考慮されていないが、臨床的に有用とされるアウトカムは考慮。

(3)見込まれる治療利益は考えられる害やコストに見合うか

- 蛋白尿の減少に対して有害事象はほとんどない。
- 手術のため入院が必要

- 患者と論文の結果に基づいて話し合った。
- 臨床的寛解は扁桃摘出の追加により高まりそうであるが、サンプルサイズ、脱落、データ欠落の問題があり、今回の研究では決定的なことが言えないと説明。
- 患者は透析を避けたいとの希望が強く、有害事象の増加も無いことから、扁桃摘出を希望しその方針とした。

Step 5.1～4の見直し

(1)問題の
定式化

定式化はそれほど困難では無いが、疾患の性質上真のアウトカムの設定が困難。

(2)論文の
検索

PubMedにより短時間で目的の論文を見つけたことができた。

(3)論文の
批判的吟味

サンプル数や盲検化について問題があり、本研究のみで決定的なことは言えない。

(4)情報の
患者への適
応

不確実な状況をシェアした上で、患者の希望も踏まえた適応ができた

まとめ

- 扁桃パルス療法が腎障害の進行を抑制するかどうかははっきりとはしないが、尿蛋白の減少が腎保護に影響するとの報告を踏まえると有効性はあると思われる。
- 本症例にも適応があり、治療選択の一助となった。