

2024(令和6)年7月29日

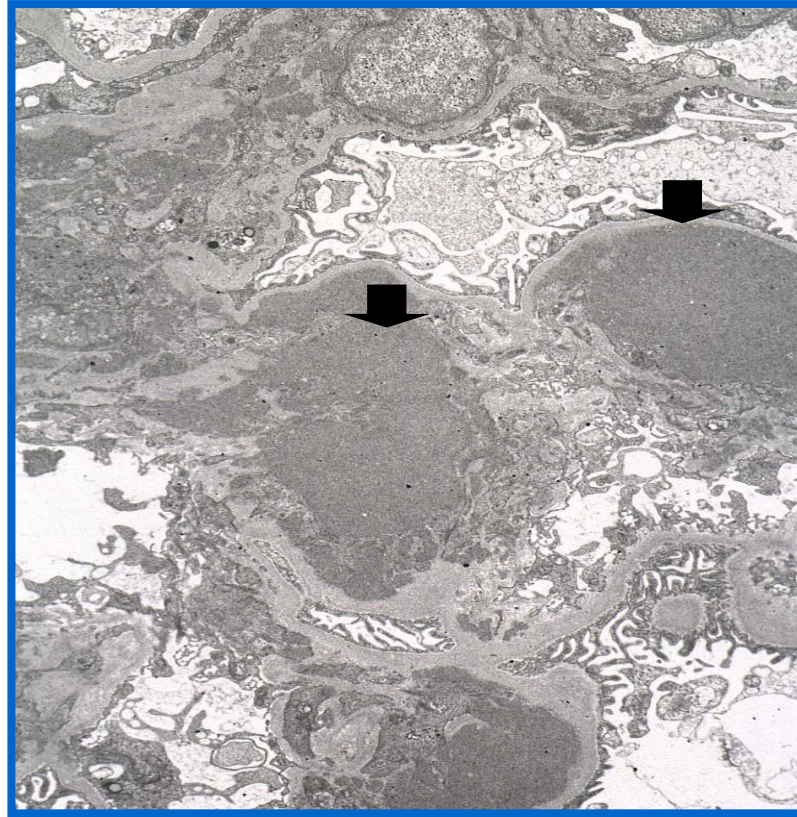
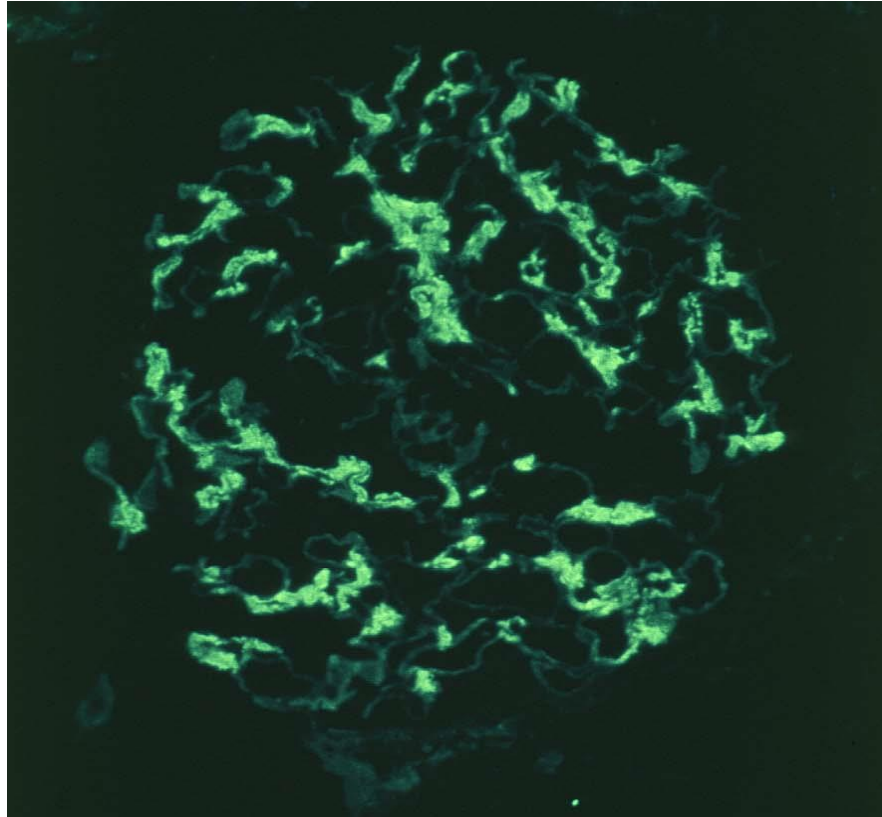
新型コロナウイルスワクチン接種後に 診断されたIgA腎症について

新潟県健康づくり・スポーツ医科学センター

新潟大学名誉教授

成田一衛

IgA 腎症



- 腎糸球体メサンギウムに免疫グロブリンAが沈着する原因不明の腎炎（指定難病）
- 好発年齢30~40歳代
- 無治療では約20年で半数が腎不全 (Koyama A, Am J Kidney Dis 1997)
- 一部の患者で、急性扁桃炎などの上気道炎合併時に、肉眼的血尿を認めるが、通常は自然に改善する。

IgA腎症の病因

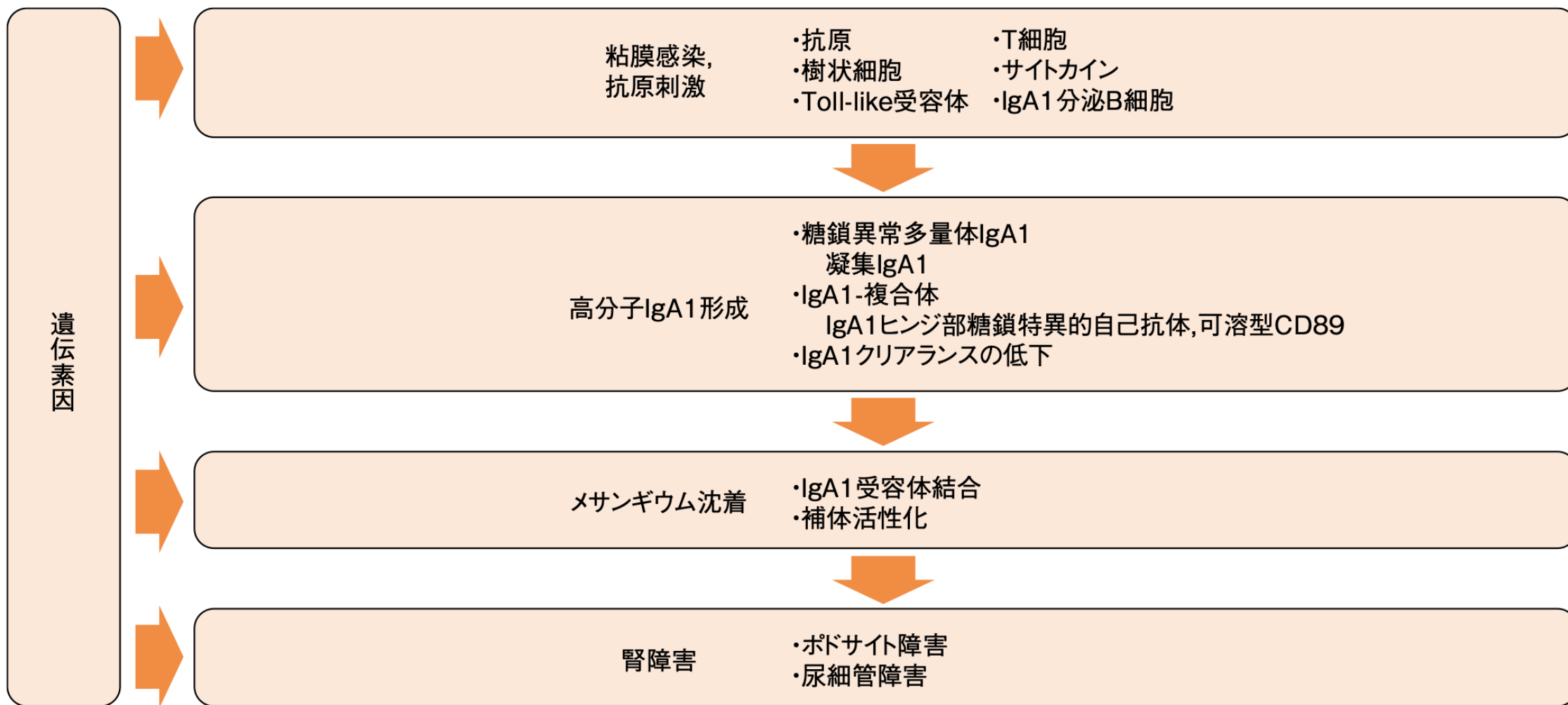


図1 IgA腎症の病因仮説

背景

- ・日本人を含む東アジア人でIgA腎症の有病率が高い。
- ・IgA腎症の患者において、新型コロナウイルスワクチン接種後に肉眼的血尿が出現するという論文が複数発表された（1～4）。
- ・日本腎臓学会において、新型コロナウイルスワクチン接種後の肉眼的血尿の頻度と臨床的特徴の調査を行った。

1. Negrea L, Rovin BH. **Gross hematuria** following vaccination for severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 in **2 patients with IgA nephropathy**. *Kidney Int.* 2021;99:1487.
2. Rahim SEG, Lin JT, Wang JC. **A case of gross hematuria and IgA nephropathy** flare-up following SARS-CoV-2 vaccination. *Kidney Int.* 2021;100:238.
3. Tan HZ, Tan RY, Choo JCJ, et al. Is COVID-19 vaccination **unmasking** glomerulonephritis? *Kidney Int.* 2021;100:469–71.
4. Perrin P, Bassand X, Benotmane I, et al. **Gross hematuria** following SARS-CoV-2 vaccination in patients with IgA nephropathy. *Kidney Int.* 2021;100:466–8.

ORIGINAL ARTICLE



Gross hematuria after SARS-CoV-2 vaccination: questionnaire survey in Japan

First survey

June 2 to June 20, 2021
Councilor members of the Japanese Society of Nephrology
(581 members in 382 facilities)



72 members reported 27 cases
(response rate: 18.8% of facilities)



Second survey

June 2 to June 20, 2021
Members who reported cases of gross hematuria
(27 members in 25 facilities)



25 members returned the
information of cases
(response rate: 92.6% of cases)

(社) 日本腎臓学会評議員 (581名) メールにてアンケート

“肉眼的血尿の症例あり”が27件 (25施設)

40歳未満 : 66.7%, 女性 : 81.5%

25名 (92.6%) が2次調査に回答

23例 (85.2%) で肉眼的血尿改善

4例で腎生検 : **全例がIgA腎症と診断**

血清クレアチニン上昇1例、

重篤な腎機能障害には至らず

Fig. 1 Outline of this study

1次調査の結果

ワクチン接種から血尿まで

- ・血尿をみとめた患者27名のうち23名（85.2%）が、ワクチン接種後3日以内に症状が出現していた。

Fig. 2 Length of time between COVID-19 vaccination and the appearance of gross hematuria

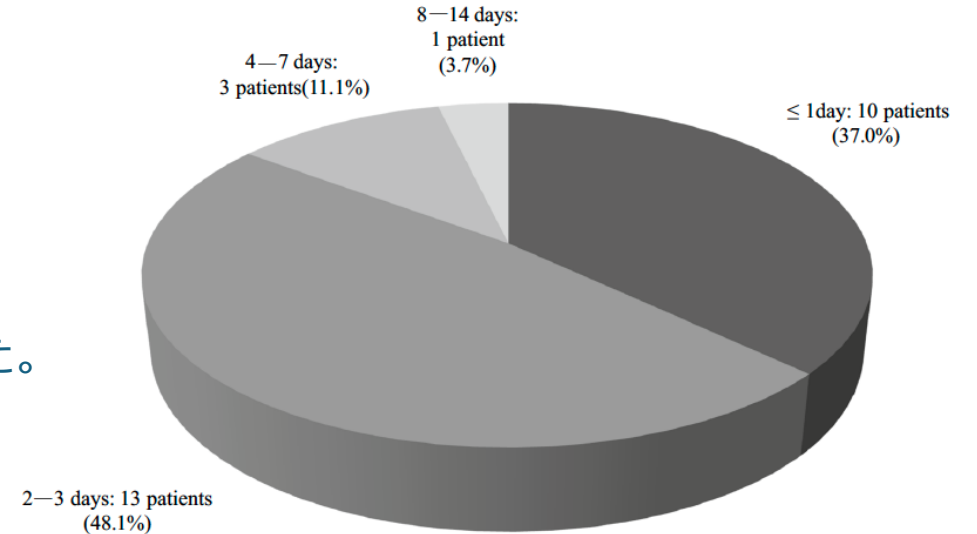
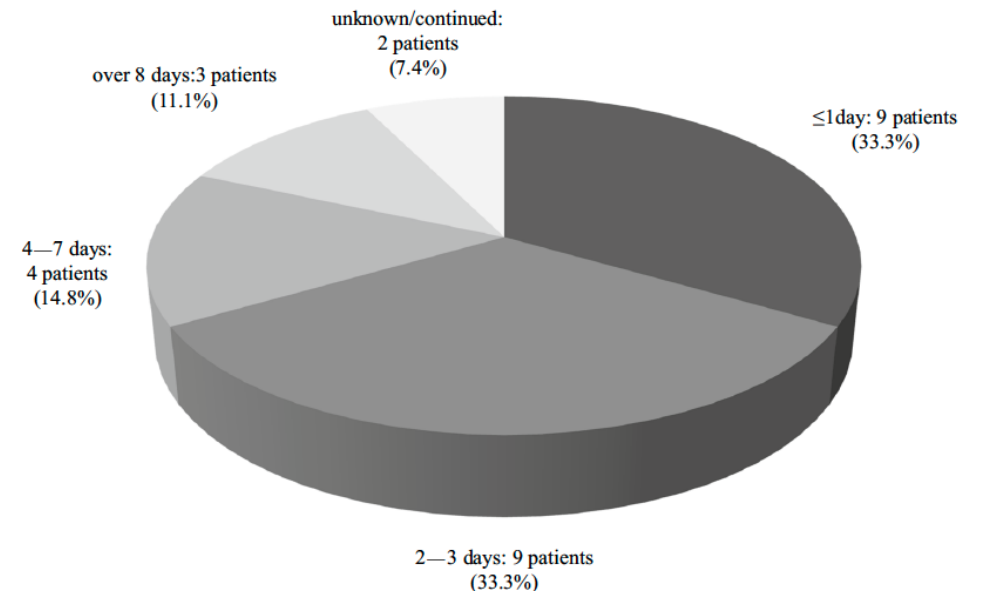


Fig. 3 Duration of gross hematuria after receiving the COVID-19 vaccination

血尿の持続期間

- ・血尿をみとめた患者27名のうち3日以内に18名（66.7%）が症状消失し、7日以内に22名（81.5%）が症状消失していた。



1 次調査の結果

Table 3 Details of proteinuria after receiving a COVID-19 vaccination

Details of proteinuria	All cases (n=27)	Cases diagnosed IgA nephropathy (n=19)	Cases without diagnose (n=8)
Cases with proteinuria before the vaccination			
Exacerbated proteinuria	4	3	1
Did not exacerbated proteinuria	8	6	2
Unknown	1	1	0
Cases with no proteinuria before the vaccination			
Appearance of proteinuria	8	5	3
No proteinuria	5	4	1
Unknown	1	0	1

19例（70.4%）は、ワクチン接種前にIgA腎症と診断されていた。

【新型コロナワクチン接種と蛋白尿出現の詳細】
血尿をみとめた患者27名のうち、13名（48.1%）はワクチン接種前から蛋白尿をみとめていた。

Table 4 Details of hematuria after receiving a COVID-19 vaccination

Details of hematuria	All cases (n=27)	Cases diagnosed IgA nephropathy (n=19)	Cases without diagnose (n=8)
Cases with hematuria before the vaccination			
Exacerbated hematuria	9	5	4
Did not exacerbate hematuria	7	6	1
Unknown	4	3	1
Cases with no hematuria before the vaccination			
Appearance of hematuria	5	3	0
No hematuria	2	2	2

【新型コロナワクチン接種と血尿出現の詳細】
血尿をみとめた患者27名のうち、20名（74.0%）はワクチン接種前から血尿をみとめていた。

小括 1

- 日本腎臓学会のアンケート1次調査において、新型コロナワクチン接種後に肉眼的血尿をみとめた症例が27例（女性：22例、81.5%）報告された。
 - 20例（74.0%）は、ワクチン接種前から肉眼的血尿がみとめられていた。
 - 19例（70.4%）は、ワクチン接種前にIgA腎症と診断されていた。
- 2次調査では、25例のうち23例の肉眼的血尿は改善しており、4例で腎生検が行われ、全例がIgA腎症と診断された。
- 不可逆的な腎機能障害に進行した患者はみとめなかった。

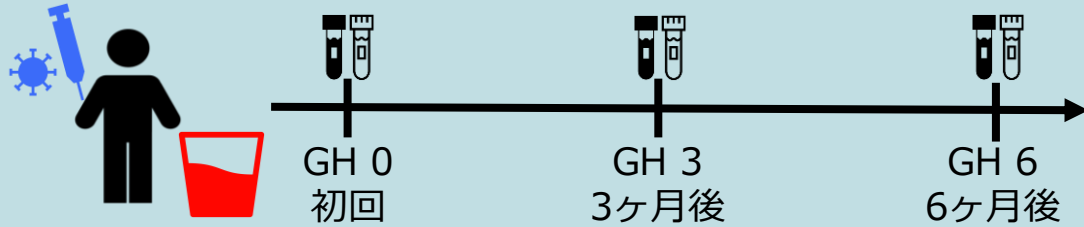


- 新型コロナワクチン接種と肉眼的血尿の関連についての前向き観察研究を行い、ワクチン接種後に、時間的に近接して診断された肉眼的血尿症例の臨床的および疫学的特徴を追跡することとした。

前向き観察研究の概要

試験デザイン

前向き観察研究：6ヶ月間



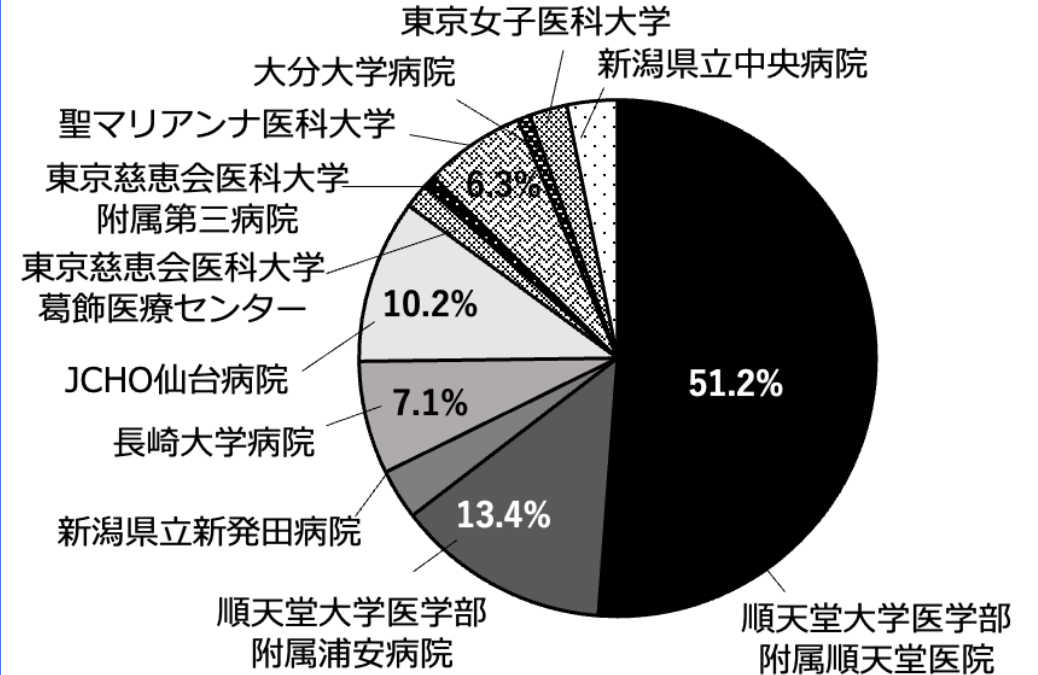
肉眼的血尿：GH

- 対象者：18歳以上で、新型コロナワクチン接種後に肉眼的血尿を呈し病院を受診した方
- 登録期間：2021年5月11日～2022年10月31日
- 施設：1都10県 22施設

血液・尿の評価項目

- s-Cr/ eGFR, UPCR, s-IgA
- s-galactose-deficient IgA1(Gd-IgA1), u-Gd-IgA1, IgA/IgG-ICs, etc.

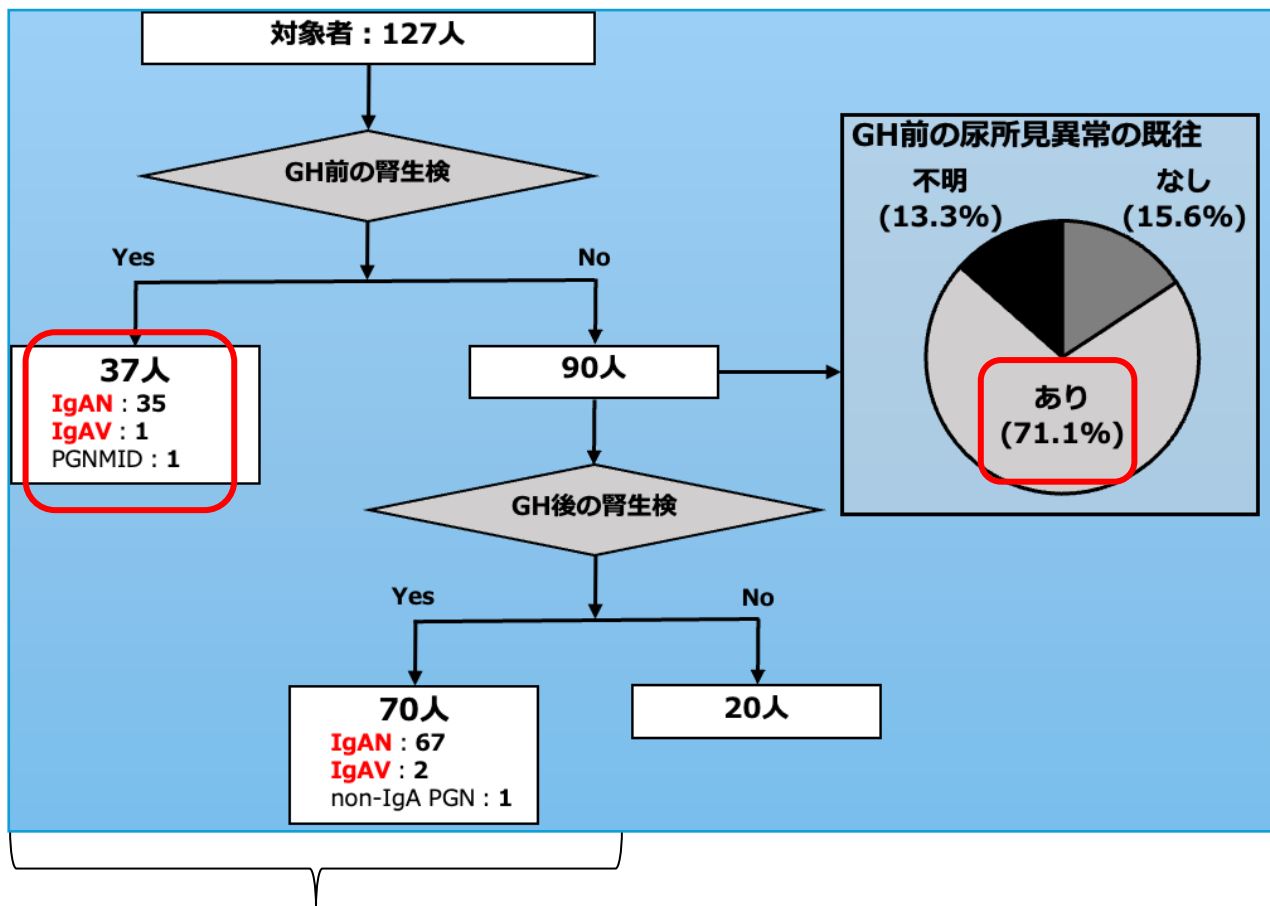
協力施設 (計127症例)



本研究の目的

- 新型コロナワクチン接種後にGHを呈する症例の腎機能への影響を評価
- バイオマーカーの測定によりのGHのメカニズムの解明

ワクチン後の肉眼的血尿は女性に多く認める

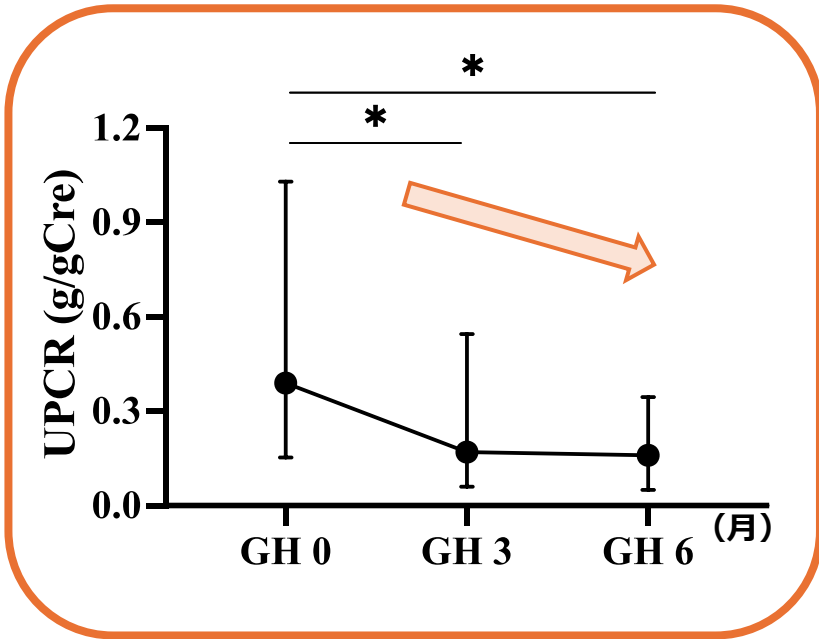


診断がついているものは、
98%” **IgA腎症/IgA血管炎** ”

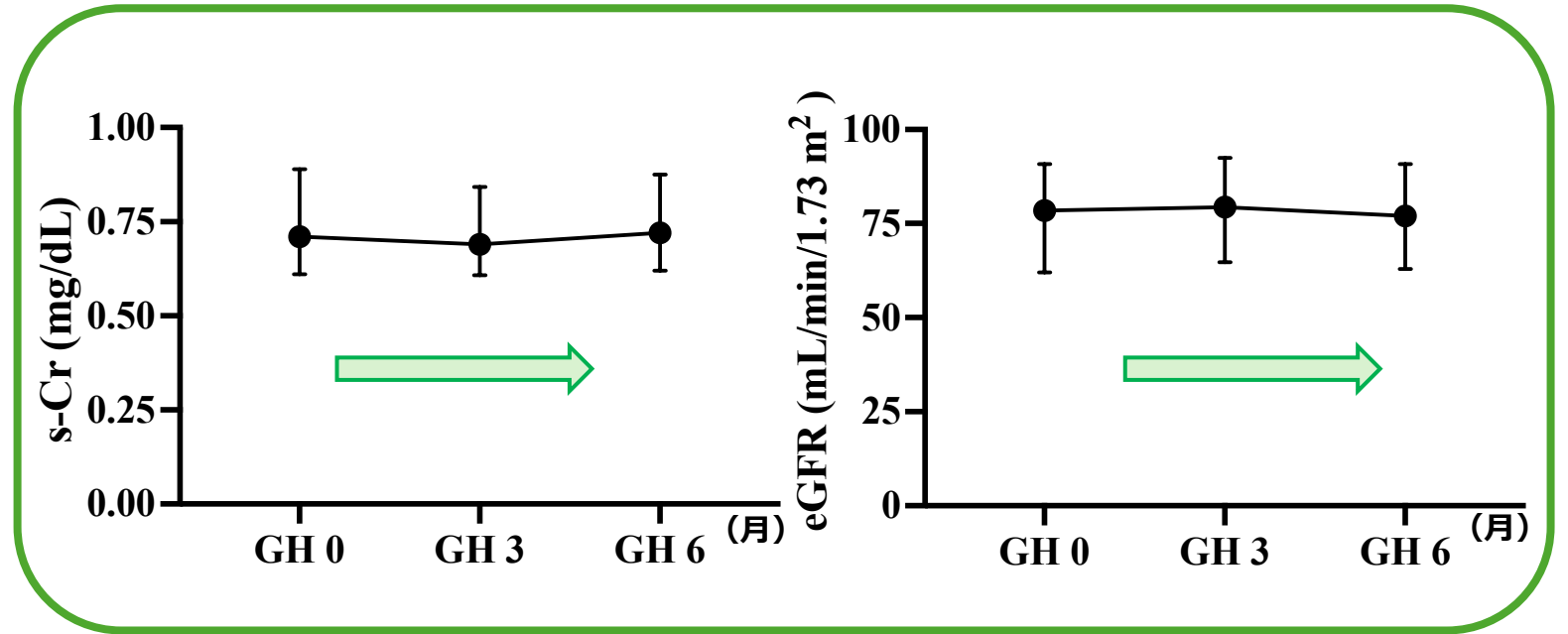
- 女性に多く認める
- 多くの患者は、過去に腎疾患(ほとんどがIgA腎症)もしくは尿所見異常を指摘されていた

Variables	全症例 (n=127)
年齢, year (range)	39.6 (18–81)
女性 (% , [n])	73.2 [93]
COVID-19ワクチンメーカー	
Pfizer BNT162b2 (% , [n])	51.2 [65]
Moderna mRNA-1273 (% , [n])	40.2 [51]
不明 (% , [n])	8.6 [11]
GHとの関連のあるワクチン接種回数	
1回目 (% , [n])	4.7 [6]
2回目 (% , [n])	60.6 [77]
3回目 (% , [n])	27.6 [35]
4回目 (% , [n])	1.6 [2]
複数回 (% , [n])	5.5 [7]

深刻な進行性の腎機能障害に至った症例はない (n=127)



- 尿蛋白はGH0をピークに低下を認めた



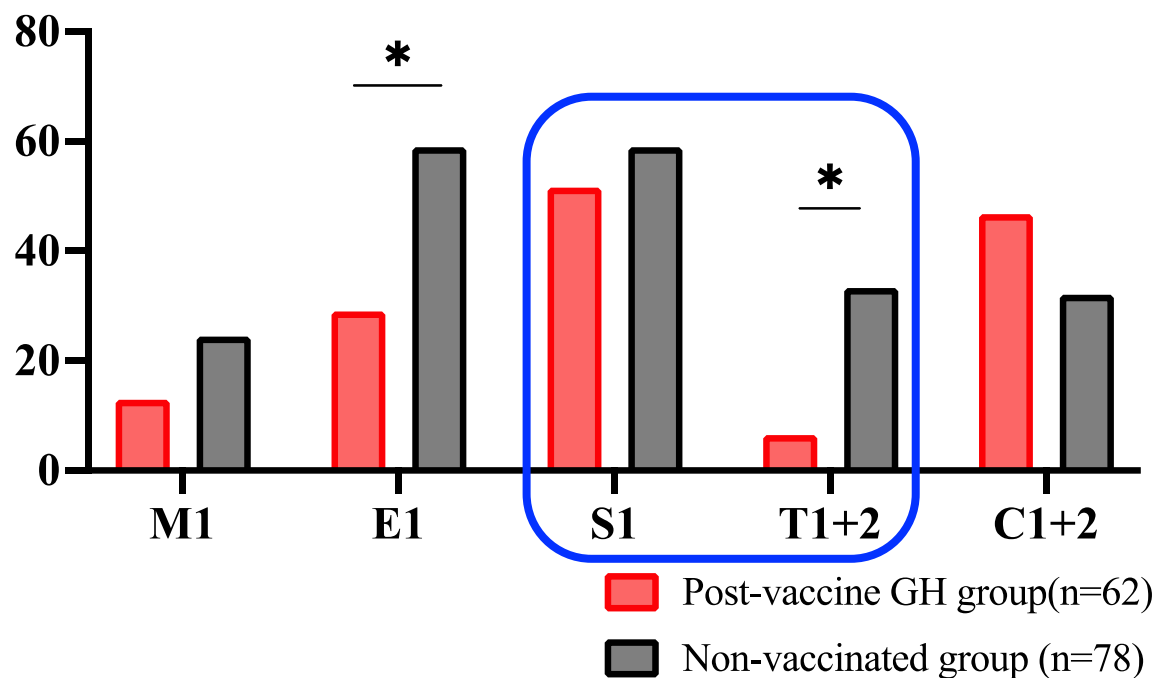
- GH後のCre, eGFRはGH0とGH6で変化を認めない
- 4人の患者で軽度腎機能悪化を認めたが、Cre 1.5倍以上の増加を認めた患者は認めない

急性腎障害を呈する症例、透析を要する症例は認めなかった

新型コロナウイルスワクチン接種後に血尿を呈した症例の病理の比較

※Non-vaccinated group (ワクチン接種を受けていない群)

2018年5月11日から2019年10月31日までに順天堂大学医学部附属病院でIgA腎症と診断された症例



	Post-vaccine GH group (n=69)	Non-vaccinated group (n=78)	P value
年齢 year (range)	37.9 (18–81)	38.8 (15–70)	0.554
女性 (% , [n])	71.0 [49]	47.4 [37]	0.001*
s-Cr (mg/dL)	0.68 [0.60–0.84]	0.81 [0.67–0.94]	0.109
eGFR (mL/min/1.73m ²)	82.2 [69.5–93.7]	81.5 [64.2–96.5]	0.828
UPCR (g/gCr)	0.40 [0.20–1.03]	0.69 [0.46–1.37]	0.085
IgA (mg/dL)	317.1 ± 112.2	308.0 ± 88.9	0.587
C3 (mg/dL)	105.3 ± 14.8	100.2 ± 20.2	0.096
IgA/C3 ratio	3.07 ± 1.10	3.16 ± 1.01	0.363

- 慢性病変(S, T)の頻度は低い
- 急性病変(E, C)の優位な増加は認めない



S病変とT病変が形成される前の
“より早期の段階”の症例が多い

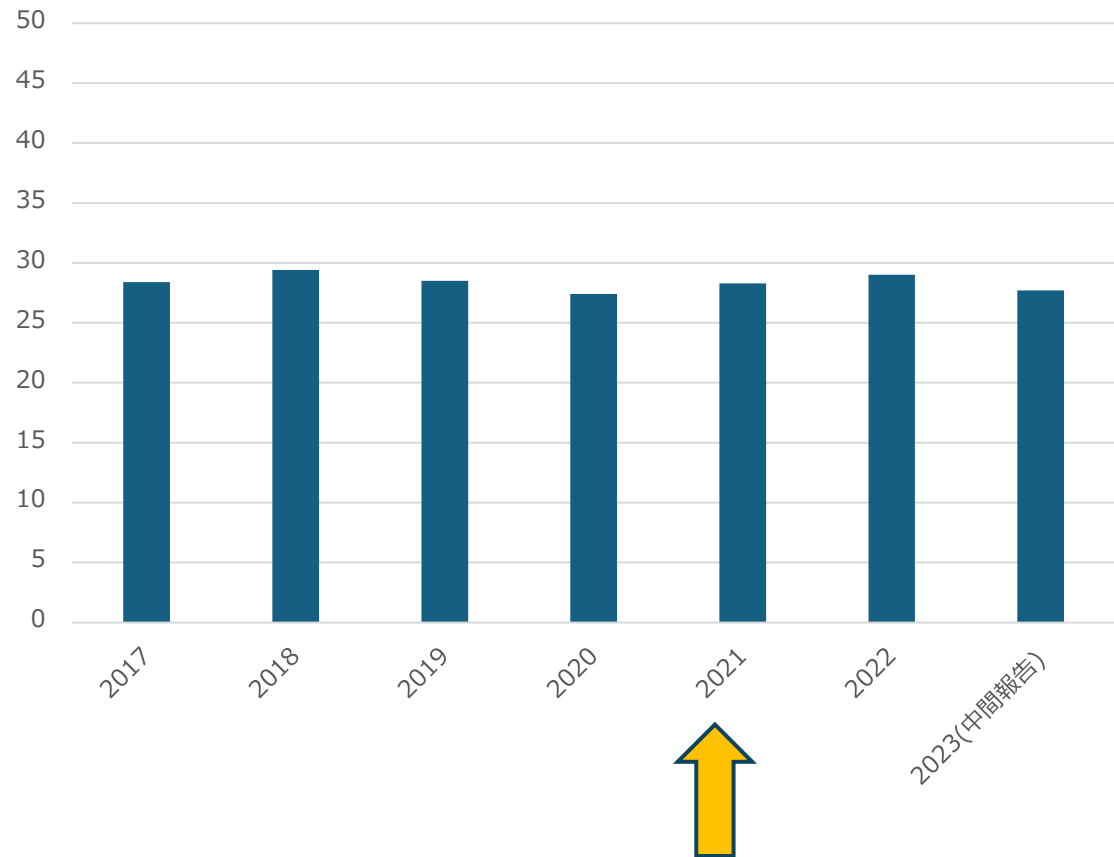
小括 2

- 127例の前向き観察研究の結果、ほとんどの症例で進行性の腎機能障害は認めず、検査値の変化は一時的であった。
- 多くの患者は過去に腎疾患や尿所見異常を指摘されていたことから、多くのmRNA新型コロナワクチン接種後の肉眼的血尿は、新規に発症したIgA腎症ではなく、ワクチン接種前に既に存在していたIgA腎症が顕在化した可能性が考えられた。
- 新型コロナワクチン接種後に診断されたIgA腎症症例は、ワクチン導入前の時期の一般的なIgA腎症に比べて、早期診断例が多いことがわかった。
- 潜在的なIgA腎症や未診断のIgA腎症患者が日本において多い可能性が考えられた。

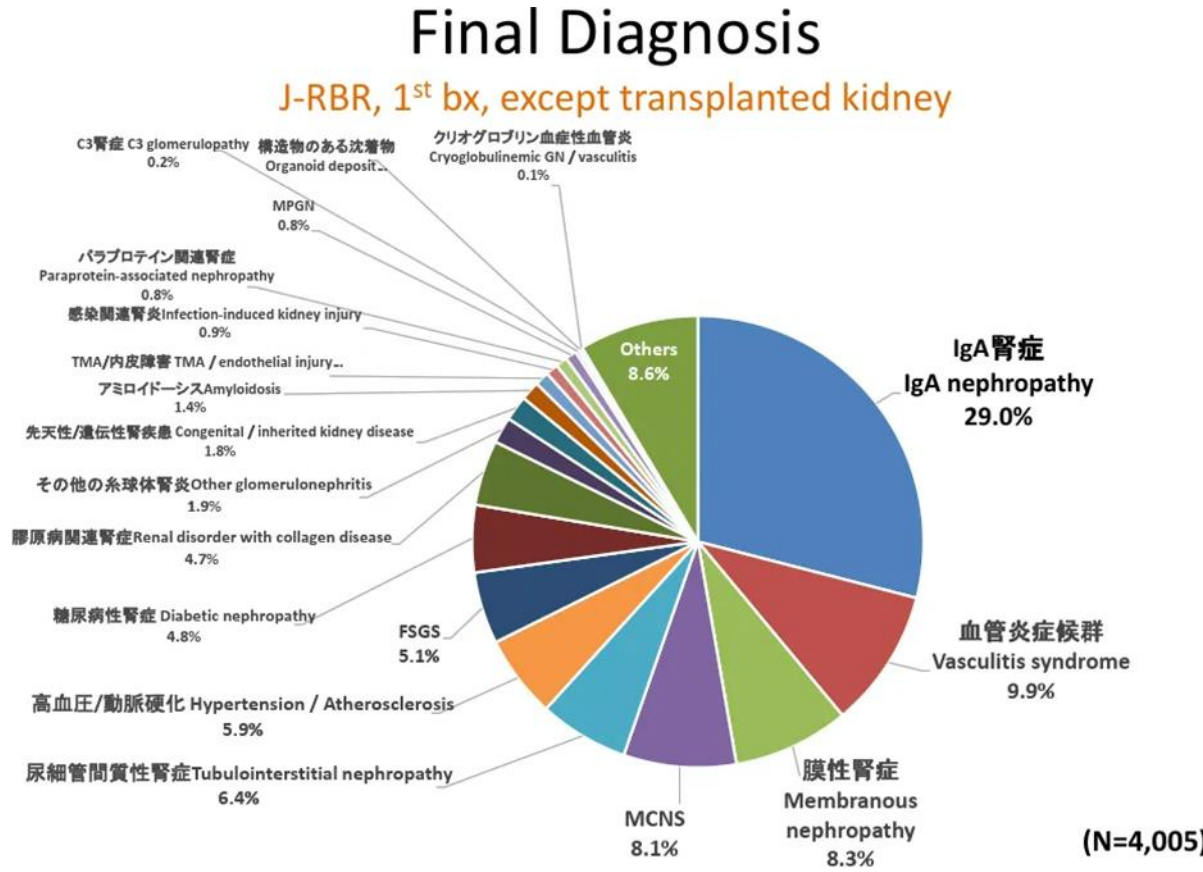
**腎疾患領域における、
新型コロナウイルス、ワクチン
に関するその他の知見について**

J-RBR/J-KDR(日本腎臓学会腎臓病総合レジストリー)に報告された腎生検結果全体におけるIgA腎症が占める割合の推移

全腎生検検体の内、IgA腎症の診断が占めた割合



新型コロナワクチン接種開始（2021年）前後で、IgA腎症の割合は増加していない。



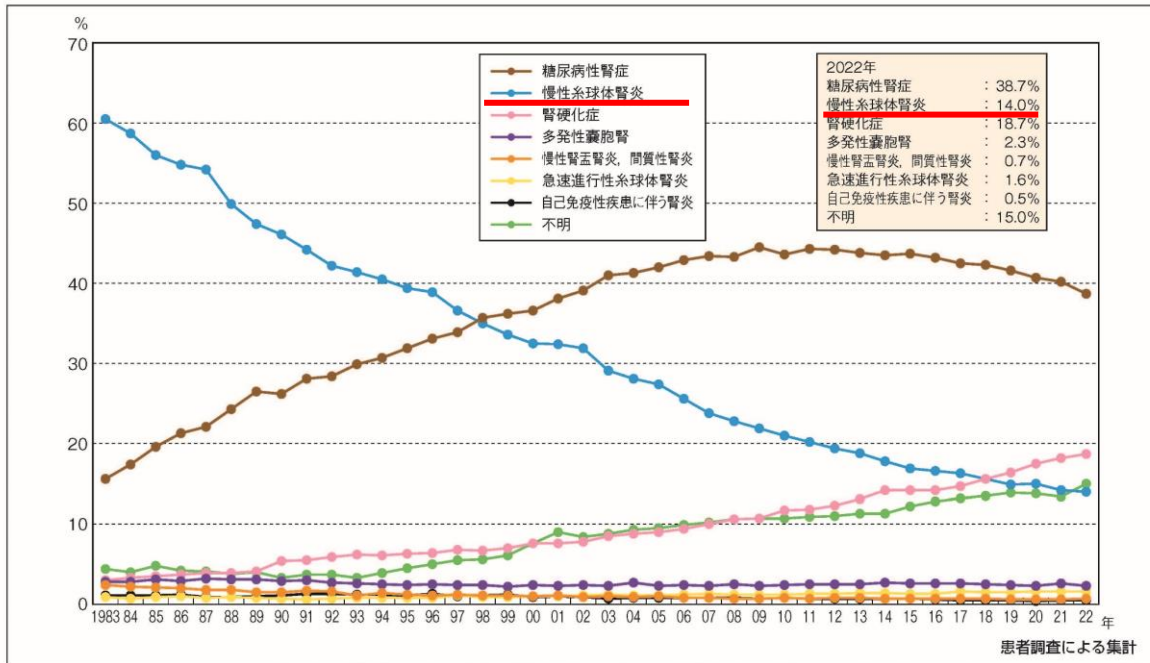
主病名の内訳（年次推移）

主病名	腎生検施行年											
	2018年		2019年		2020年		2021年		2022年		2023~24年	
IgA腎症	1,081	28.37%	1,101	27.76%	1,030	27.45%	1,206	29.56%	1149	28.29%	1030	28.44%
血管炎症候群	391	10.26%	417	10.51%	450	11.99%	390	9.56%	418	10.29%	327	9.03%
MCNS	331	8.69%	320	8.07%	314	8.37%	319	7.82%	330	8.13%	269	7.43%
膜性腎症	317	8.32%	338	8.52%	319	8.50%	337	8.26%	313	7.71%	249	6.87%
高血圧性腎症	255	6.69%	269	6.78%	224	5.97%	220	5.39%	219	5.39%	214	5.91%
糖尿病性	210	5.51%	209	5.27%	189	5.04%	181	4.44%	168	4.14%	152	4.20%
尿細管間質性腎症	173	4.54%	234	5.90%	215	5.73%	232	5.69%	253	6.23%	210	5.80%
膠原病関連腎症	204	5.35%	190	4.79%	184	4.90%	179	4.39%	178	4.38%	146	4.03%
FSGS	147	3.86%	183	4.61%	174	4.64%	171	4.19%	219	5.39%	171	4.72%
先天性疾患	85	2.23%	92	2.32%	71	1.89%	76	1.86%	65	1.60%	64	1.77%
アミロイドーシス	56	1.47%	56	1.41%	42	1.12%	64	1.57%	49	1.21%	54	1.49%
感染関連腎症	51	1.34%	48	1.21%	47	1.25%	36	0.88%	32	0.79%	25	0.69%
MPGN	50	1.31%	32	0.81%	35	0.93%	37	0.91%	35	0.86%	41	1.13%
TMA	40	1.05%	33	0.83%	39	1.04%	42	1.03%	50	1.23%	45	1.24%
パラプロテイン腎症	22	0.58%	15	0.38%	38	1.01%	30	0.74%	33	0.81%	25	0.69%
C3腎症	8	0.21%	13	0.33%	7	0.19%	11	0.27%	9	0.22%	11	0.30%
クリオグロブリン腎症	7	0.18%	9	0.23%	5	0.13%	3	0.07%	8	0.20%	3	0.08%
C1q腎症	8	0.21%	0	0.00%	7	0.19%	3	0.07%	2	0.05%	2	0.06%
構造物のある沈着	5	0.13%	6	0.15%	6	0.16%	9	0.22%	3	0.07%	6	0.17%
IgM腎症	3	0.08%	1	0.03%	3	0.08%	2	0.05%	1	0.02%	0	0.00%
脂質関連腎症	0	0.00%	3	0.08%	2	0.05%	2	0.05%	0	0.00%	1	0.03%
その他	367	9.63%	397	10.01%	351	9.36%	530	12.99%	527	12.98%	577	15.93%
Total	3,811(人)	100.00%	3,966(人)	100.00%	3,752(人)	100.00%	4,080(人)	100.00%	4,061(人)	100.00%	3,622(人)	100.00%

2018~2023年の間で主病名の年次推移に**明らかな傾向は見られなかった**

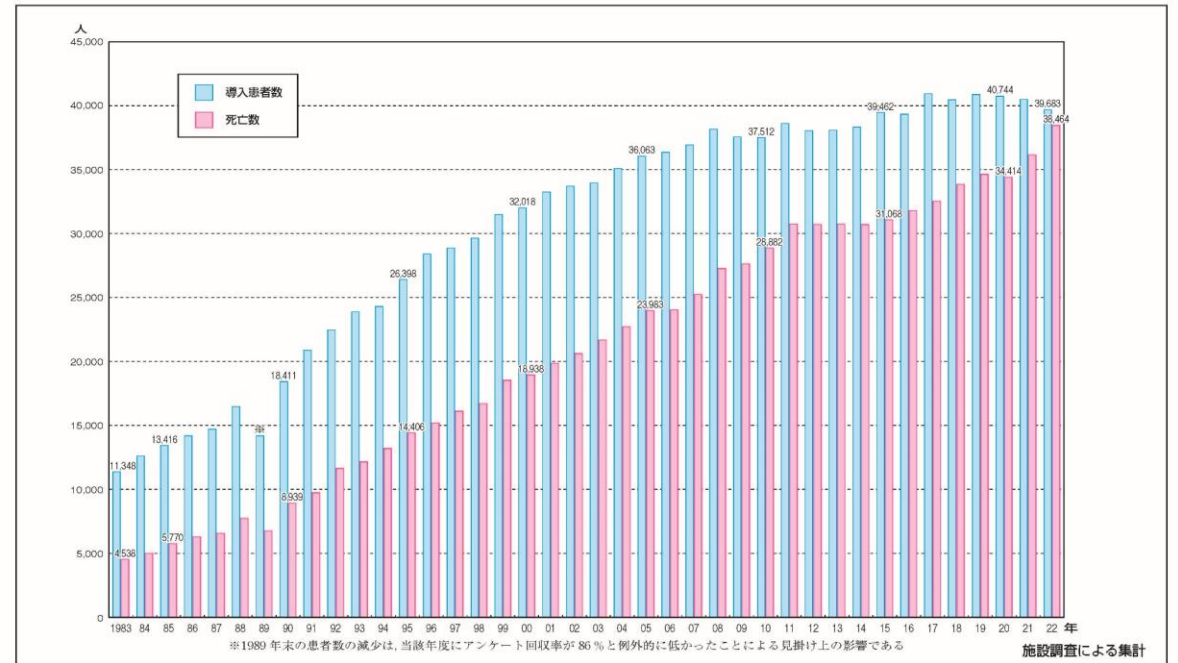
日本透析医学会統計調査における透析導入原疾患割合の内、慢性糸球体腎炎（IgA腎症を含む）が占める割合の推移

(17) 導入患者 原疾患割合の推移, 1983-2022年 (図17)



一般社団法人日本透析医学会「わが国の慢性透析療法の現況（2022年12月31日現在）」

(2) 導入患者数および死亡患者数の推移, 1983-2022年 (図2)



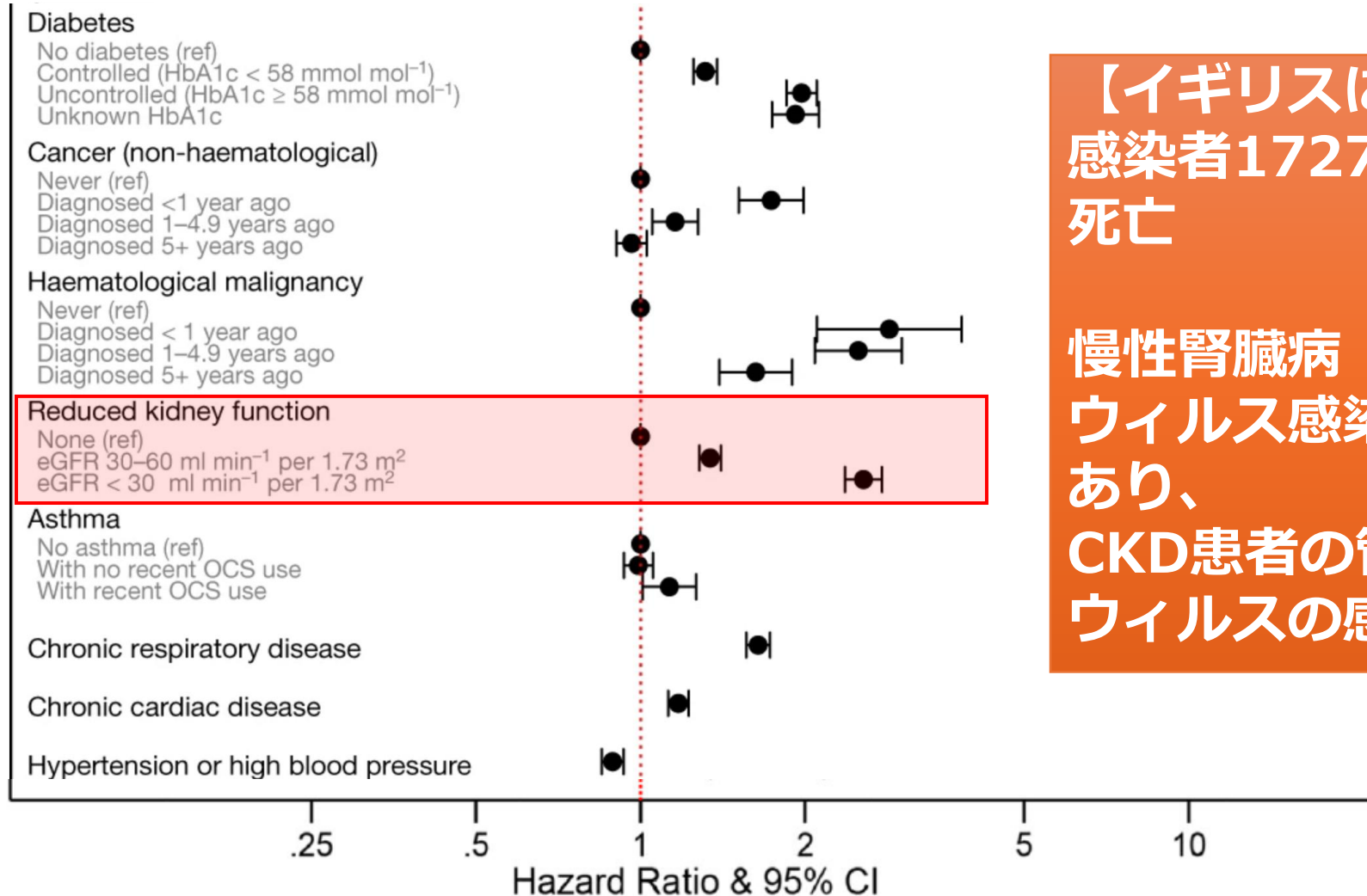
一般社団法人日本透析医学会「わが国の慢性透析療法の現況（2022年12月31日現在）」

新型コロナワクチンが導入された2021年前後で、透析導入の原因としてのIgA腎症を含む慢性糸球体腎炎の割合は増加しておらず、新型コロナワクチンの接種がIgA腎症の重症化に関与している可能性は示唆されない。

新型コロナウイルス感染 重症化、死亡の感染前の背景

Factors associated with COVID-19-related death
using OpenSAFELY

Primary care records of 17,278,392 adults were pseudonymously linked to 10,926 COVID-19-related deaths.



【イギリスにおけるコホート調査】
感染者1727.8万人のうち1.1万人が死亡

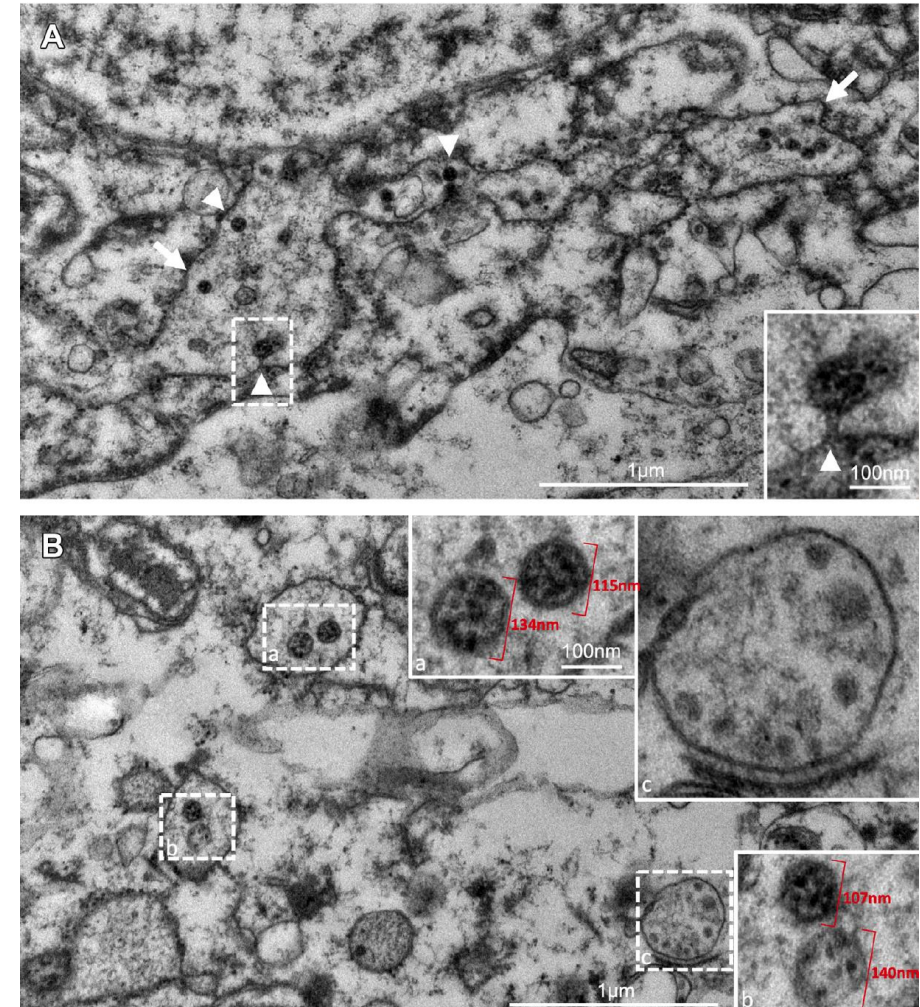
慢性腎臓病（CKD）は、新型コロナウイルス感染症重症化のリスク因子であり、CKD患者の管理において新型コロナウイルスの感染予防は重要。

新型コロナウイルス感染と腎障害

新型コロナウイルス感染症で入院した患者

25～50%に蛋白尿、血尿
15%未満に腎機能低下（急性腎障害）

腎機能低下が起こると予後不良



腎近位尿細管細胞内にコロナウイルス粒子が観察される
(剖検例)

Werion A, et al. Kidney Int 2020

慢性腎臓病患者におけるワクチンの重症化予防効果

COVID-19 vaccine effectiveness in patients with non-dialysis dependent chronic kidney diseases; findings from a population based observational study from British Columbia, Canada

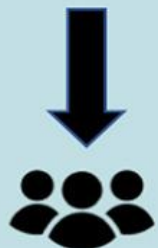
kidney
INTERNATIONAL



Cohort



20,796 CKD patients followed by nephrologists in BC, Canada between December 14, 2020 and December 31, 2021



18,850 CKD patients aged ≥18 years and no ESKD or no COVID-19 infection before cohort entry date

Methods

Time-dependent exposure to COVID-19 vaccines

- * Pre-vaccination person-time
- * 1 dose of vaccine
- * 2 doses of vaccine
- * 3 doses of vaccine



Primary outcome:
COVID-19 infection

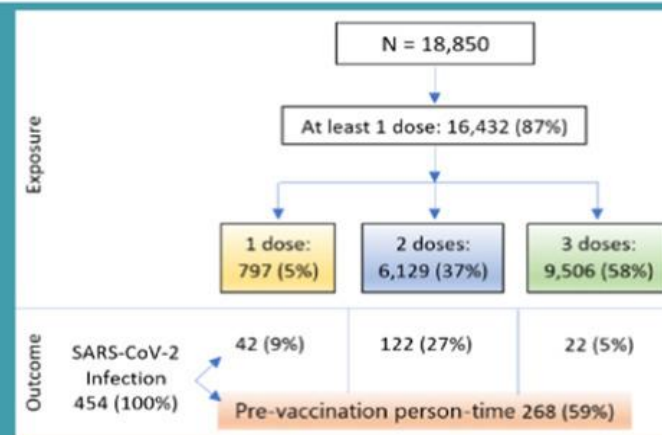


Secondary outcome:
COVID-19 related severe outcome (hospitalization or death)



Outcomes

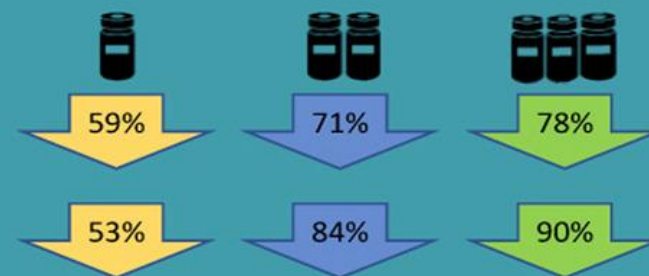
- Median age: 74 years (IQR: 64, 82)
- 53% were male



Risk reduction for-

Infection

Severe outcome



Atiquzzaman, 2022

慢性腎臓病患者において、新型コロナウイルスワクチンは新型コロナウイルス感染症の重症化予防に有効である

CONCLUSION Our findings suggest that the Health Canada approved COVID-19 vaccines were highly effective in preventing incident COVID-19 infection and COVID-19 related hospitalizations and death among non-dialysis dependent chronic kidney disease patients. We observed a dose response relationship in which higher doses provided better protection.

まとめ

日本腎臓学会のアンケート調査

- 新型コロナワクチン接種後に肉眼的血尿をみとめた症例27例のうち20例はワクチン接種前から血尿が認められていた。また、多くの症例で改善しており、ワクチン接種後に不可逆的な腎機能障害を生じた症例はなく、腎機能の変化は一時的なものと考えられた。

COVID-19ワクチン接種と肉眼的血尿の関連についての前向き観察研究

- 新型コロナワクチン接種後に血尿をみとめ、そのうちIgA腎症と診断された症例は、ワクチン接種前から尿所見があるものの未診断であった症例や、血尿が出没していた潜在性のIgA腎症患者が、ワクチン接種後の肉眼的血尿をきっかけに表面化し、診断された例がほとんどであった。
- 深刻な進行性の腎機能障害に至った症例はなかった。

総括

- 新型コロナワクチン接種後に血尿をみとめ、そのうちIgA腎症と診断された症例は、元々存在していたIgA腎症が接種をきっかけとして表面化・診断されたと考えられるものが多かったが、今現在のエビデンスは、症例報告であったり、対照群がない等の研究デザイン上の課題があることなどから、新型コロナワクチン接種とIgA腎症の関連性は未だ明らかではない。
- ワクチン接種開始前後でIgA腎症の診断の増加傾向はみられず、慢性糸球体腎炎を原因とした透析導入の増加傾向もみられない。
- 新型コロナワクチン接種後に肉眼的血尿が出現し、IgA腎症と診断された症例が報告されているため、新型コロナワクチン接種後に血尿を認める場合には、医療機関への受診が重要である。新型コロナワクチン接種後に発症することが懸念されている血尿・IgA腎症は、通常の腎臓内科の診療体制で対応可能と考える。
- 慢性腎臓病（CKD）は新型コロナウィルス感染症重症化のリスク因子であり、CKD患者においても新型コロナワクチンの有効性を示す研究結果があることから、新型コロナウィルスの感染状況や患者の重症化リスク等に応じて、適切にワクチン接種を行い感染・重症化予防を図るメリットは、新型コロナワクチン接種後の肉眼的血尿に対する懸念を上回る可能性が高いと考える。