

教育講演

6. IgA腎症の臨床

下条 文武 島田 久基 上野 光博
成田 一衛 西 慎一 荒川 正昭

Key words : IgA腎症, 遺伝子多型, polymeric immunoglobulin receptor, 長期予後

はじめに

IgA腎症は本邦において最もポピュラーな糸球体腎炎であり、一部は進行性の経過をたどり、末期腎不全に至る重要な疾患である。しかしながら、その発症進展機序は必ずしも明確になっておらず、また、治療法についても十分なエビデンスに基づくコンセンサスは得られていない状況にある。ここでは、私どもの成績を含め、IgA腎症について概説し、今後の展望についても述べる。

1. 歴史、疫学

1968年Berger¹⁾は、糸球体メサンギウムにびまん性にIgAとIgGの沈着を認め、蛋白尿と血尿が持続する症例を示した。当初は、予後良好な疾患と考えられていたが、その後、長期予後成績が判明すると、末期腎不全に至る例が含まれることが示された。

一般的に、若年者に好発し、腎生検時の年齢が40歳未満の症例が約6割を占める。性差は男性にやや多いとする報告が多い。地域、人種的

げじょう ふみたけ, しまだ ひさき, うえのみつひろ, なりた いちえい, あらかわ まさあき:
新潟大学第二内科
にし しんいち: 新潟大学医学部附属病院血液浄化療法部

には、アジア、オセアニア、南ヨーロッパに多いといわれ、黒人には少ないことが特徴である。本症の発症頻度は、報告や地域によって異なる²⁾が、これには、健常者を対象にした健康診断の有無や腎生検の適応の違いも関連しているものと思われる。本症は、糸球体腎炎の中で、最も高い頻度を示す疾患であり、自験例では、蛍光抗体法で評価が可能であった腎生検例のうち、27.8%が本症であり、原発性糸球体腎炎例に限ってみると、57.9%を占めていた。

2. 臨床像、病理組織像

本症の臨床像は、検尿異常のみを示し、無症状で腎機能が長期間保持される群から、進行性に腎機能が低下し、末期腎不全に陥る例まであり、多様であるといえる。発症様式は、検診などで偶然に尿異常を発見されるchance hematuria, chance proteinuriaが大部分であるが、急性腎炎症候群や肉眼的血尿による発見例も少なくない。蛋白尿の程度も症例により多様であり、腎生検時の検査所見をみると、1日尿蛋白0.5g以下の軽症例が40%を超えていた。一方、1日尿蛋白が1g以上の例も約40%を占めていたが、大量の蛋白尿をきたす例は多くなく、ネフローゼ症候群は全体の5.8%に過ぎなかった。肉眼的血尿は7.8%でみられたが、血尿の程度と、蛋白尿の程度に関連はみられず、血尿単独

の例も多くみられた。腎機能もさまざまで、腎生検時に既にCcr（クレアチニン クリアランス）が80ml/min以下に低下していた例は、全体の約40%を占めた。

腎組織所見は、本症の治療方針の決定、予後の判定に欠くことのできない重要な情報となる。光顕では、メサンギウム細胞の増殖、メサンギウム基質の増加がみられるが、その程度は症例により大きく異なり、増殖のみられないものから、軽度、中等度の増殖を示すもの、あるいは全硬化に陥った糸球体を示す例もある。メサンギウム領域には、PAS陽性の半球状の沈着物を認める例が多い。さらに、本症では、おのおの糸球体により組織像が多様である点が特徴であり、一部の糸球体に、分節性硬化像やBowman嚢との癒着、または半月体形成がみられる例も多い。このような所見を持つ糸球体の頻度が高ければ、予後不良例と考えられる。分節性の管内性細胞増殖は、無症状例にもみられるが、肉眼的血尿や急性腎炎症候群を示す例でより頻繁に見られ、急性の変化と考えられる³⁾。global sclerosisに陥った糸球体が多い例や、中等度以上の尿細管の萎縮、間質の細胞浸潤、線維化が見られる症例は、すでに腎機能の低下があり、経過も進行性である。

蛍光抗体法では、メサンギウム領域に、IgAのびまん性、粗大顆粒状の沈着をみとめる。しかし、IgAの沈着の程度と、組織障害度は一致しないことが知られている。多くの例で、C3もメサンギウム領域に沈着をみるが、血中の免疫複合体が沈着するのか、免疫複合体を形成しないIgAがメサンギウムに沈着するのか、いまだ明確ではない。電子顕微鏡では、メサンギウム領域と傍メサンギウム領域に、高電子密度沈着物を認め、一部の糸球体基底膜には、局所的な非薄化や断裂が認められるが、このような例では腎機能が進行性に低下する。

以上に述べたように、本症の組織変化は、症例により、または糸球体ごとにも多様性があり、

これらを正確に評価することが、予後を推定し、治療法を決定するうえで重要である。

3. 発症進展の機序と遺伝的背景

本症の発症機序は完全には明らかにされていない。これまでの研究で、原因抗原には、自己の体成分、食物抗原、細菌抗原、ウイルス抗原などが提唱されている。私どものグループでも、本症で、扁桃の*Haemophilus parainfluenzae*の検出頻度が高いこと⁴⁾、この菌の外膜抗原に対する抗体反応が亢進していること⁵⁾を報告し、この菌が本症の発症に関与する可能性を示している。

ただ、これらの抗原はいずれも環境因子としては比較的ありふれたものであり、本症の発症を完全に説明できるものではない。従って、抗原に対する免疫応答の個体差が発症に大きく関与していることは明白である。また本症には家族集積性が見られ、その発症に環境因子と共に遺伝的要因の関与も疑われている⁶⁾。

本症の発症と進展は、図1のように5段階に大別して考えることができる。すなわち、(1)食物抗原や細菌菌体外膜抗原などの原因抗原に暴露、(2)それらに対する免疫反応の結果、免疫複合体あるいはIgA自体の糸球体メサンギウム領域への沈着、(3)免疫複合体あるいはIgAに対する糸球体固有細胞または血液中の細胞の反応による糸球体腎炎の発症、(4)尿細管間質障害と線維化の進行、(5)腎機能の低下、である。図に示すように、以上の各々の段階で遺伝的素因が関与していると考えられる。

原因抗原に対する免疫反応の個体差として考えられるものは、粘膜免疫反応の異常、IgAの過剰産生あるいはクリアランスの低下、およびIgA分子自体の異常（hinge regionの糖鎖修飾異常）などである。この糖鎖修飾（o-glycosylation）の低下によって、IgA分子のself-aggregationやIgGとの複合体の生成、メサンギウム

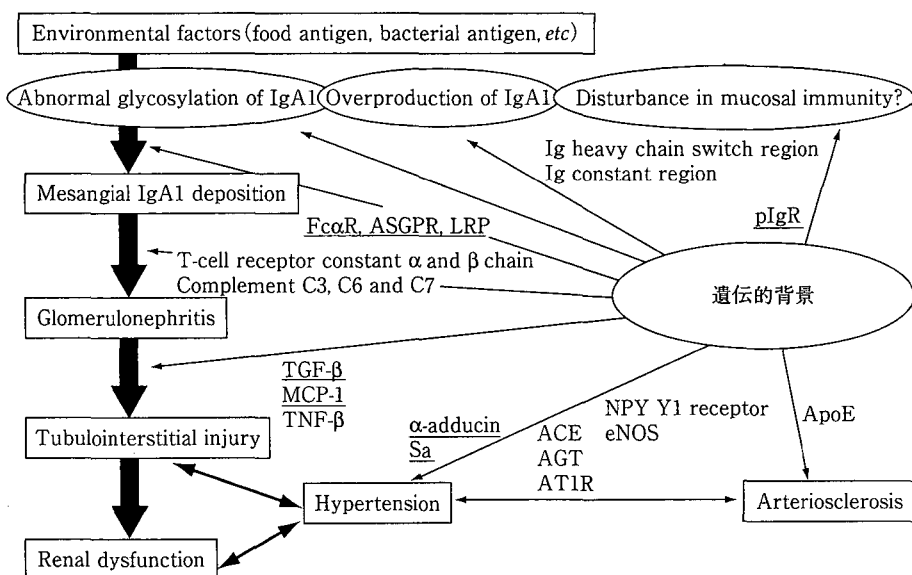


図1. IgA腎症の発症・進展と遺伝的背景の関与。下線の分子の遺伝子多型について検討した。

表1. IgA腎症における polymeric immunoglobulin receptor (pIgR) 遺伝型とアレル頻度

	IgAGN (n = 172)	Other renal diseases Biopsy proven (n = 124)
A1A1	44 (25.6%)	51 (41.1%)
A1A2	88 (51.1%)	57 (46.0%)
A2A2	40 (23.3%)	16 (12.9%)
$\chi^2 = 16.61, p = 0.011$		
A1	176 (0.512)	159 (0.641)
A2	168 (0.488)	89 (0.359)
$\chi^2 = 9.84, p = 0.0017, \text{Odds ratio} = 1.71$		

細胞に対する親和性の獲得が生じると考えられている。なぜこの糖鎖修飾の異常が起こるのかは現在不明であるが、糖鎖修飾に関わる酵素、 β 1, 3-galactosyltransferaseの活性に個体差と臓器特異性があることが知られており、今後解析を進める必要があると考えられる。

IgA分子は40mg/kgBWと他のどの免疫グロブリンよりも多量に産生され、粘膜上皮細胞を越えて消化管、気道、尿中などに分泌されている。多価IgAは必ず粘膜上皮細胞上でpolymeric immunoglobulin receptor (pIgR) に結合し、

このpIgRのC末端側が切断されてsecretory componentとなって分泌されている⁷⁾。私たちは粘膜免疫において重要な役割を果たすpIgRの遺伝子多型について検討した。本症に特異的なIgAの沈着という現象の機序を解明することを目的としたため、対照は腎生検でIgA沈着が無いことを確認した他の腎炎症例とした。pIgR exon4の161塩基対上流にT/Gの1塩基置換(single nucleotide polymorphism, SNP)があり、表1に示すように、本症で他の腎炎に比較して有意にG (A2) アリルが多かった。このイントロン多型がこの分子の発現や機能にどう影響するのか、あるいは他の重要な遺伝子多型と不均衡連鎖しているのかについては今後の課題である。免疫グロブリンheavy chainや、IgA constant region promoter領域の遺伝子多型と本症の関連は既に報告されているが、その後追試したデータは報告されていない。本症症例の約半数に血清IgA値の上昇が見られ、IgAの過剰産生がその原因と考えられており⁸⁾、その機序を説明する手がかりになりうる。今後さらに多数例で確認する必要があると考えられる。一

方, IgA処理機構には前述のpIgRの他に, Fc alpha receptor (FcαR)があるが, この分子については現在のところ遺伝子多型が存在するかどうかについても報告がない. 私たちはFcαRのpromoter領域に遺伝子多型があることを見だし, 現在本症との関連を解析中である.

糸球体固有細胞, 特にメサンギウム細胞にはスカベンジャー受容体としてLDL (low density lipoprotein) receptor related protein (LRP)が存在し, 免疫複合体などの処理機構として, また補体活性化に機能している. このLRPにはexon 3にC766TのSNPが存在することが知られている. 私たちは上記の症例でassociation studyを行ったが, 本症と他の腎炎症例との間に遺伝子型の頻度の差は認めなかった.

糸球体に炎症が生じた後, その機序は完全には解明されていないが尿細管間質障害が生じ, 腎機能の低下が進行する. 尿細管間質障害の程度は, 腎機能 (GFR) の低下を最も正確に反映し, 腎機能の予後との相関も明らかである. この尿細管間質障害の際にはマクロファージなどの炎症性細胞浸潤と線維化を伴っており, 様々なケモカイン, サイトカインが関与している. これらのケモカイン, サイトカインあるいはそれらの受容体の機能や発現に関する遺伝的素因を決定する遺伝子を解析する必要があると思われる.

近年, 分子生物学的技術の発達により, ヒト全遺伝子は2年以内に解読が完了するといわれている. また, 遺伝子多型はSNPを含めて, 全ゲノム上に推定300万個以上存在するが, 転写調節領域やアミノ酸をコードする領域に存在するSNPは約10万個と考えられている. 既に本症の遺伝子多型について, いくつかの知見が散見されるが, それらは私たちの研究も含めて, いずれも1つあるいは数個の遺伝子について行われたassociation studyであり, 本症の発症・進展を完全に解明するには至っていない. この理由は, 本症が単一遺伝子ではなく, 複数の遺伝

的素因 (それぞれの遺伝子の関与はそれほど強くない) が積み重なり, さらに後天的な環境因子としての抗原暴露が加わって発症するためと考えられる. 今後は, このような多因子疾患に対して全ゲノム, 全遺伝子を対象とした責任遺伝子座位の特定が行われ, その後の病因遺伝子の機能解析が進むものと考えられるが, その基礎として不可欠なものは, 多数の臨床症例の正確かつ詳細なデータベースであろう.

4. 予後

私共は, 本症の予後について年1回患者へのアンケート調査を行い, 長期フォローアップ成績の集計を行っている. 蛋白尿, 血尿の正常化を伴う完全寛解は, 1日蛋白尿1g以下の例では無治療ないし抗血小板薬で20.2%に認められ, 1日蛋白尿1g以上の例では, ステロイドか免疫抑制薬を含む治療を行い, 29.6%に完全寛解がみられた. 本症の臨床的寛解がかなりの頻度でみられることが明らかになった. 長期予後に関しては, 私共の成績では, 10年腎生存率は81%, 20年で68%であり, 約3分の1の症例が最終的に末期腎不全に陥っていた. 腎生検から20年たって腎死になる例もみられ, 緩徐に腎機能が低下していく経過をたどることがわかる. 予後に関わる臨床的なりスクファクターとしては, 生検時の蛋白尿が多いこと, 腎機能 (GFR) の低下 (図2), さらに腎生検時の高血圧であった. 腎生検所見上の予後を示すマーカーには, メサンギウム基質増殖, 糸球体のglobal sclerosis, 半月体形成, 尿細管間質病変が, 高度であるほど, 腎機能の予後が不良であった (図3).

5. 治療

本症の原因自体に対する根本的療法は現在のところ存在せず, 個々の例の臨床, 組織所見に

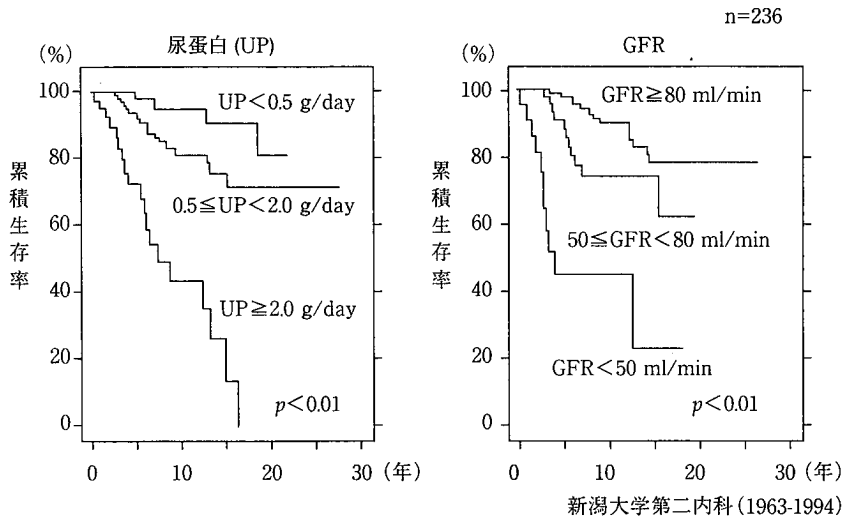


図2. IgA腎症の臨床所見と予後

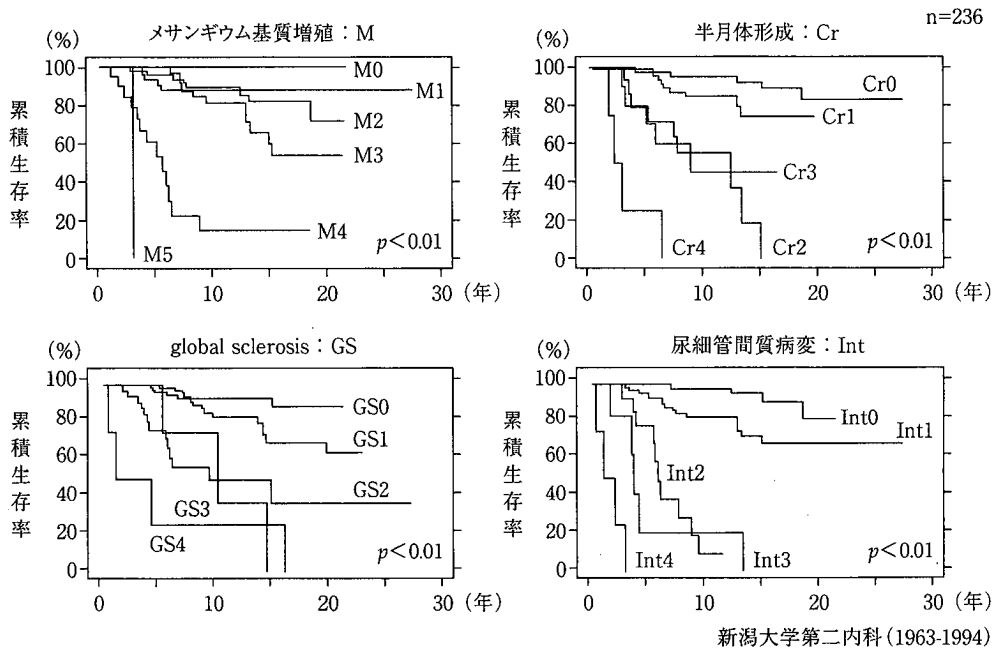


図3. IgA腎症の組織変化と予後

基づいてさまざまな治療法が選択されてきた^{9,10)}。しかし、薬物治療には明確なコンセンサスはないのが現状である。本症に対する治療成績(表2)をみても、抗血小板薬、抗凝固薬、免疫抑制薬による治療では、3年以上の長期にわたる腎機能保持効果を示したrandomized

controlled trialの報告は未だない。副腎皮質ステロイド薬については、non-randomized controlled studyで、腎機能の保たれている中等度蛋白尿で、組織学的変化も中等度の障害度の群において、2年間のステロイド治療で、10年後まで腎機能保持効果が持続することが報告されて

表2. IgA 腎症に対する有効な治療成績

	尿蛋白	腎機能		
		短期(6カ月以内)	中期(3年以内)	長期(>3年)
抗血小板	○			
抗血小板薬+抗凝固薬	◎		◎	
免疫抑制薬+抗血小板薬 +抗凝固薬	◎		◎	
副腎皮質ホルモン薬	○	○	○	○
fish oil			◎	◎
ACE inhibitors	◎	○	○	

◎ randomized controlled trial

いる¹¹⁾。また、長期にわたってのステロイド持続治療の必要性も指摘されている。

アンギオテンシン変換酵素(ACE)阻害薬については、糖尿病や腎疾患一般での腎機能保持効果が示され、本症の治療にも積極的に使用されるようになってきた。近年では、本症に対する蛋白尿減少効果や腎機能保持効果を示す成績も報告されている¹²⁾。また最近、eicosapentanoic acidやdocosahexanoic acidを含むfish oilによる、平均6.4年間の長期の腎機能保持効果を示す成績が発表され¹³⁾、新たな治療薬としての可能性が注目される。

厚生省特定疾患進行性腎障害調査研究班では、1995年にIgA腎症診療指針を公表した¹⁴⁾。指針では、本症を腎生検組織所見より4群にわけ、変化の強い2群を予後比較的不良群、予後不良群として薬物療法の対象としている。これらの群に対し、抗血小板薬、ACE阻害薬を積極的に使用し、さらに、ステロイド薬は慢性変化が軽度で、急性炎症所見が主体であり、中等度以上の尿蛋白、Ccr 70ml/min以上の症例に使用するとしている。抗凝固薬については、半月体形成、糸球体硬化、ボウマン嚢との癒着などが目立つ場合に適応があるとされている。

疾患の活動性の幅が広く、予後の判定に長期の観察を必要とする本症では、治療の有効性について評価するには、多数例、長期間の観察が不可欠である。本邦で積極的に用いられている

副腎皮質ステロイド薬についても、さらに説得力のある治療成績が待たれるところであり、厚生省特定疾患研究班において、軽度の尿所見でも腎組織所見が活動性を示す症例への早期からのステロイド治療について検討が行われている。その他、扁桃摘出を伴うステロイドパルス療法、アンギオテンシンII 1型受容体拮抗薬(AT₁RA)の位置づけなど、今後の成績が注目される。

文 献

- 1) Berger J, Hinglais N: Les depots intercapillaires d'IgA-IgG. Journal d Urologie et de Nephrologie 74: 694-695, 1968.
- 2) Schena FP: IgA nephropathies. Cameron JS et al ed. Oxford Textbook of Clinical Nephrology. Oxford Medical Publication, Oxford, 1992, p339-369.
- 3) Shimada H, et al: A clinicopathological study of adult Japanese IgA nephropathy patients: early stage cases and cases with exacerbation. Nephrology Suppl 3: p 701-707, 1997.
- 4) Suzuki S, et al: Haemophilus parainfluenzae antigen and antibody in renal biopsy samples and serum of patients with IgA nephropathy. Lancet 343: 12-15, 1994.
- 5) Suzuki S, et al: Circulating IgA, IgG, and IgM class antibody against Haemophilus parainfluenzae antigens in patients with IgA nephropathy. Clin Exp Immunol 104: 306-311, 1996.
- 6) Julian BA, et al: Familial IgA nephropathy. Evidence of an inherited mechanism of disease. N Engl J Med 312: 202-208, 1985.
- 7) Brandtzaeg P, Prydz H: Direct evidence for an inte-

- grated function of J chain and secretory component in epithelial transport of immunoglobulins. *Nature* 311: 71-73, 1984.
- 8) D' Amico G: Pathogenesis of immunoglobulin A nephropathy. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 7: 247-250, 1998.
- 9) Feehally J: IgA nephropathy and Henoch Schönlein purpura. Brady HR and Wilcox CS ed. *Therapy in nephrology and hypertension*. W.B. Saunders company, Philadelphia, 1999, p138-144.
- 10) Nolin L, Courteau M: Management of IgA nephropathy: evidence-based recommendations. *Kidney Int, Suppl* 70: p56-62, 1999.
- 11) Kobayashi Y, et al: Steroid therapy during the early stage of progressive IgA nephropathy-A 10-year follow-up study. *Nephron* 72: 237-242, 1996.
- 12) Cattaran DC, et al: Long-term benefits of angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy in patients with severe immunoglobulin A nephropathy: a comparison to patients receiving treatment with other antihypertensive agents and to patients receiving no therapy. *Am J Kid Dis* 23: 247-254, 1994.
- 13) Donadio JV, et al: The long-term outcome of patients with IgA nephropathy treated with fish oil in a controlled trial. *J Am Soc Nephrol* 10: 1772-1777, 1999.
- 14) 厚生省特定疾患進行性腎障害調査研究班・社団法人日本腎臓学会・合同委員会編: IgA腎症診療指針, 協同企画通信, 東京, 1995, p1-9.
-