

エビデンスに基づく

IgA腎症

診療ガイドライン 2017

監修：丸山彰一 名古屋大学大学院医学系研究科腎臓内科学

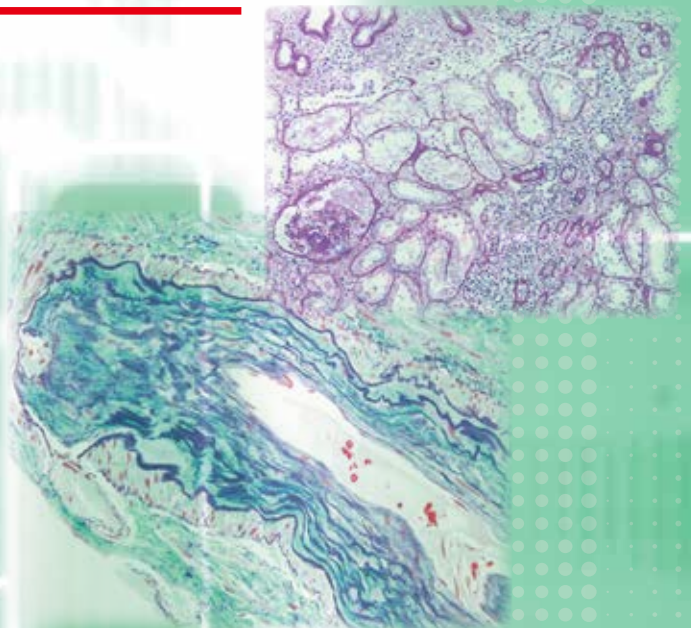
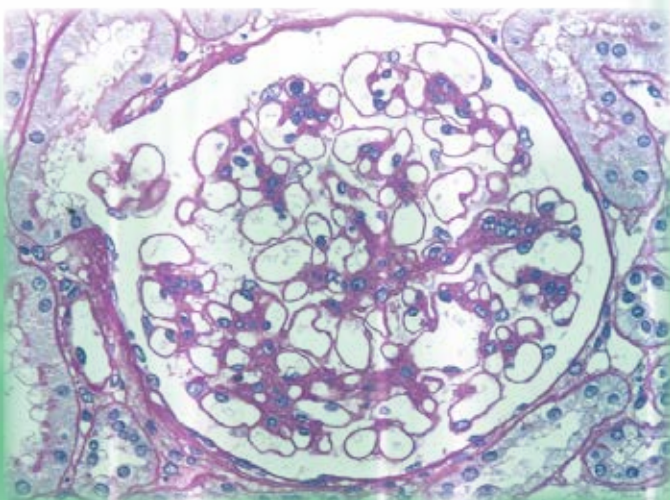
編集：厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等政策研究事業(難治性疾患政策研究事業)
難治性腎疾患に関する調査研究班

 Nephrotic Syndrome

 IgA

 PKD

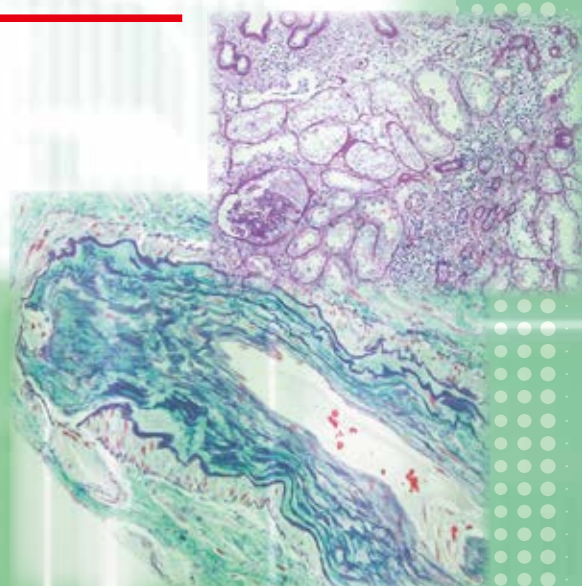
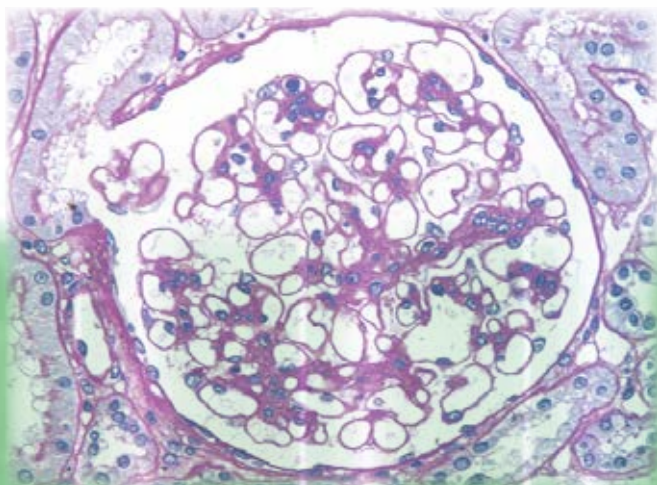
 RPGN



エビデンスに基づく IgA腎症 診療ガイドライン 2017



IgA



IgA 腎症診療ガイドライン執筆者一覧

厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等政策研究事業(難治性疾患政策研究事業)

難治性腎疾患に関する調査研究班

研究代表者 丸山 彰一 名古屋大学大学院医学系研究科腎臓内科学

診療ガイドライン作成分科会

研究分担者 成田 一衛 新潟大学医歯学系腎・膠原病内科学

岡田 浩一 埼玉医科大学腎臓学科

IgA 腎症診療ガイドライン作成分科会

委員長 藤元 昭一 宮崎大学血液・血管先端医療学講座(腎臓内科)

委員 鈴木 祐介 順天堂大学腎臓内科学

佐々木 環 川崎医科大学腎臓・高血圧内科学

湯澤由紀夫 藤田保健衛生大学腎内科学

片渕 律子 福岡東医療センター腎臓内科

後藤 眞 新潟大学医歯学系腎・膠原病内科学

小松 弘幸 宮崎大学医療人育成センター/卒後臨床研修センター

鈴木 仁 順天堂大学腎臓内科学

板野 精之 川崎医科大学腎高血圧内科

高橋 和男 藤田保健衛生大学腎内科学

酒巻 裕一 新潟大学医歯学系腎・膠原病内科学

渡辺 博文 新潟大学医歯学系腎・膠原病内科学

福田 顕弘 宮崎大学血液浄化療法部(腎臓内科)

査読学会(2014年版)

日本小児腎臓病学会

日本耳鼻咽喉科学会

査読者一覧

委員長 柴垣 有吾 聖マリアンナ医科大学腎臓・高血圧内科

委員 石本 卓嗣 名古屋大学大学院医学系研究科腎臓内科学

栗田 宜明 福島県立医科大学臨床研究イノベーションセンター

白井小百合 聖マリアンナ医科大学腎臓・高血圧内科

中屋 来哉 岩手県立中央病院腎臓内科

新畑 覚也 福島県立医科大学臨床研究イノベーションセンター

西脇 宏樹 福島県立医科大学臨床研究イノベーションセンター

長谷川みどり 藤田保健衛生大学腎内科

和田 健彦 東海大学医学部内科学系腎内分泌代謝内科

執筆協力者

市川 大介	聖マリアンナ医科大学腎臓・高血圧内科
尾関 貴哉	名古屋大学大学院医学系研究科腎臓内科学
小泉 賢洋	東海大学医学部内科学系腎内分泌代謝内科
杉山 和寛	常滑市民病院腎臓内科
鈴木 智	聖マリアンナ医科大学腎臓・高血圧内科
菱田 学	名古屋大学大学院医学系研究科腎臓内科学
山本 義浩	トヨタ記念病院腎臓内科

はじめに

本ガイドラインは、平成 26～28 年度厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）「難治性腎疾患に関する調査研究」の一環として、エビデンスに基づく IgA 腎症診療ガイドライン 2014 年の改訂版として作成された。先行研究班（厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業「進行性腎障害に関する調査研究」平成 23～25 年度、松尾清一班長、木村健二郎分科会長）では、IgA 腎症、ネフローゼ症候群、急速進行性腎炎症候群および多発性嚢胞腎の 4 疾患について、腎臓専門医に標準的医療を伝え診療を支援するため、ガイドライン作成基準に則って、エビデンスに基づく診療ガイドラインを作成した。一方、腎臓病に関する診療ガイドラインは、日本腎臓学会から 2009 年および 2013 年に“エビデンスに基づく CKD 診療ガイドライン”が出版されており、その内容に一部重複（および非整合）が見られていた。そこで、日本腎臓学会から出版された「CKD 診療ガイドライン 2014」のなかの IgA 腎症、ネフローゼ症候群、急速進行性腎炎症候群および多発性嚢胞腎の 4 疾患と、本研究班の 4 疾患の担当者を共通として整合性が図られた。

発表以降 3 年となる今回の改訂では、疾患によっては新たな CQ を採用し、前回以降に得られた新たなエビデンスを導入し、アップデートを行った。その際、内容を客観的に見直すことを意図し、各疾患の担当者を変更した。また各疾患の疫学的な記載は、日本腎臓学会および本研究班の腎疾患レジストリーから得られたデータを取り入れて改訂した。結果的に基本的な構成やテキスト部分の大幅な変更はないが、最近 3 年間の各疾患における研究の進歩を取り入れ、利用者に有用な情報を提供するものにできたと考えている。

本ガイドラインは主に腎臓専門医のために作成されたが、これらの疾患を診療する機会のあるすべての医師の診療レベル向上にも役立つと考える。作成にご協力いただいた皆様に深く感謝するとともに、本ガイドラインが日常診療に活用されることにより、各疾患の患者の予後が改善されることを願う。

2017 年 4 月

厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）

難治性腎疾患に関する調査研究班

研究代表者 **丸山彰一**

診療ガイドライン作成分科会

研究分担者 **成田一衛**

岡田浩一

目次

前文	vii
CQ とステートメント・推奨グレードのまとめ	xi

I 疾患概念・定義 1

1 定義・概念・沿革	1
1) 定義	1
2) 概念・沿革	1
2 病因・病態生理	4
1) 病因総論	4
2) IgA 腎症と遺伝	6
3) IgA 腎症と IgA 分子異常	8
4) IgA 腎症と粘膜免疫	11
5) IgA 腎症と IgA1 糸球体沈着	14
6) IgA 腎症と糸球体障害	18

II 診断 21

1 診断	21
1) 背景・目的	21
2) 解説	21
3) 顕微鏡的血尿単独例の鑑別	21
4) IgA 腎症類似糸球体病変を呈する疾患との鑑別	22
2 症状、検査所見	24
1) 臨床症状・身体所見	24
2) 尿検査所見	25
3) 血液生化学検査所見	27
4) 腎生検の適応	29
5) 小児 IgA 腎症の特徴	30
3 病理	32
1) IgA 腎症の組織所見	32
2) 組織所見と腎機能予後	37
3) 小児 IgA 腎症の病理所見	38
4 重症度分類	40
1) 背景・目的	40
2) Oxford 分類以前の重症度分類	40
3) Oxford 分類	47
4) Oxford 分類の validation study および Oxford 分類改訂の国際動向	52
5) IgA 腎症診療指針第 3 版	54
6) 今後の問題点	55
5 IgA 腎症の特殊型 (atypical forms of IgA nephropathy)	57
1) メサンギウムへの IgA 沈着を伴った微小変化型ネフローゼ症候群 (MCD with mesangial IgA deposits)	57

2) 肉眼的血尿を伴う急性腎障害 (AKI associated with macroscopic hematuria).....	59
3) 半月体形成性 IgA 腎症 (crescentic IgA nephropathy).....	60
6 IgA 腎症の診断・病勢指標バイオマーカー.....	62

Ⅲ 疫学・予後

64

1 発症率, 有病患者数.....	64
2 自然経過.....	66
3 治療指針の変化に伴う予後の変遷.....	69
4 初診時または診断時に予後と関連する要因.....	71
5 予後と関連する経過中の判定指標.....	73
1) 蛋白尿.....	73
2) 血圧.....	74
3) 血尿.....	74
6 尿所見の寛解とその意義.....	75
7 フォローアップ.....	77
8 IgA 腎症の診断後および腎代替療法開始後の生命予後.....	79

Ⅳ 治療

82

1 総論：成人 IgA 腎症の腎機能障害の進行抑制を目的とした治療介入の適応.....	82
1) 背景・目的.....	82
2) 解説.....	82
2 治療に関する CQ.....	88
1) 免疫抑制療法 (成人)	
CQ1 副腎皮質ステロイド薬は IgA 腎症に推奨されるか?.....	88
CQ2 口蓋扁桃摘出術+ステロイドパルス療法は推奨されるか?.....	91
CQ3 IgA 腎症に口蓋扁桃摘出術は推奨されるか?.....	93
CQ4 免疫抑制薬は推奨されるか?.....	95
2) 免疫抑制療法 (小児)	
CQ5 小児症例に対して免疫抑制療法は推奨されるか?.....	97
CQ6 小児症例に対してカクテル療法は推奨されるか?.....	99
3) 補助, 支持療法 (成人)	
CQ7 RA 系阻害薬は IgA 腎症に推奨されるか?.....	100
CQ8 抗血小板薬は IgA 腎症に推奨されるか?.....	103
CQ9 n-3 系脂肪酸 (魚油) は IgA 腎症に推奨されるか?.....	106
4) 生活・食事指導の注意	
CQ10 食塩摂取制限は推奨されるか?.....	108
CQ11 たんぱく質摂取制限は推奨されるか?.....	111
CQ12 肥満解消への取り組みは推奨されるか?.....	113
CQ13 運動制限は推奨されるか?.....	114
CQ14 禁煙は推奨されるか?.....	116
CQ15 飲酒制限は推奨されるか?.....	118
3 ステロイド療法および免疫抑制療法の副作用とその対策.....	121

索引.....	128
---------	-----

前 文

IgA 腎症診療ガイドライン 2017 作成小委員会
責任者 藤元昭一

1. 本ガイドラインの背景

IgA 腎症は最も高頻度な原発性糸球体腎炎で、末期腎不全から透析療法に導入される代表的な原因疾患としてあげられる。IgA 腎症はわが国に高率に認めることから、本症治療の確立が強く望まれている。1995 年に、厚生労働省特定疾患進行性腎障害に関する調査研究班と日本腎臓学会の合同委員会により、初めて「IgA 腎症診療指針」が公表され、ついで 2002 年に、その一部が修正された「IgA 腎症診療指針—第 2 版—」が提示された。さらに 2011 年には、「IgA 腎症診療指針—第 3 版—」において、厚生労働省難治性疾患克服研究事業進行性腎障害に関する調査研究班 IgA 腎症分科会が主体となって行った多施設共同研究によって集積されたデータが解析され、組織学的重症度に臨床的重症度を加味した新たな予後分類(透析導入リスクの層別化)が提唱された。これらの診療指針は、予後判定基準を明確化し、その基準に従った治療指針を提示しており、臨床や病理診断の場で広く活用され、わが国における IgA 腎症の診断・治療に大きく貢献してきた。

一方、国際的には、2011 年に KDIGO(Kidney Disease Improving Global Outcomes)より糸球体腎炎のための臨床ガイドラインが発表された。糸球体腎炎のための KDIGO 診療ガイドラインでは、報告された臨床試験の体系的なレビューにより推奨レベルが示され、その推奨強度決定になるエビデンスの質も明記され、IgA 腎症についても Chapter 10 にて述べられた。しかしわが国の IgA 腎症の特徴として、健診による早期発見例が多いこと、予後分類では「IgA 腎症診療指針—第 3 版—」に基づき多くがなされていること、治療においては口蓋扁桃摘出術が多く施行されていることなどがあげられ、KDIGO 診療ガイドラインがそのままあてはまるか

は慎重な判断を要した。そのため、わが国独自の IgA 腎症の診療ガイドラインの設定が望まれた。この動きを受けて、厚生労働省進行性腎障害に関する調査研究班と日本腎臓学会は、「エビデンスに基づく IgA 腎症診療ガイドライン 2014」を作成することを決定し、IgA 腎症診療ガイドライン作成ワーキンググループを設置した。このような背景をもって、本書は作成された。本ガイドラインは、IgA 腎症を単独に対象としたガイドラインとしては世界初の試みとなる。

2. 本ガイドライン作成の目的と、想定利用者および社会的意義

本ガイドライン作成の目的は、わが国の実情を反映させた、エビデンスに基づく臨床ガイドラインの提示である。本ガイドラインは、腎臓専門医が日常診療で IgA 腎症の診療を行っていくうえでの疑問(CQ: clinical question)に回答する形で作られている。それぞれの回答はステートメントという形で示されており、治療に関するステートメントにはエビデンスレベルに基づいた推奨グレードが明記されている。網羅的な教科書作成を目的としたのではなく、腎臓専門医の日常の疑問に答え、標準的医療を伝えることにより臨床決断を支援することを目的としている。IgA 腎症の実臨床における包括的な腎臓専門医の支援を目的として、治療では、現在までの主なランダム化並行群間比較試験の研究報告を IgA 腎症診療ガイドライン作成ワーキンググループにおいて独自に評価し、腎機能障害の進行抑制を目的とした治療介入の適応を提示した。概念、診断、病理、疫学などはテキスト形式で記載し、積極的にわが国のデータを図、表を用いて提示した。病理分類においては国内における「IgA 腎症診療指針—第 3 版—」に基づいた分類に加え、Oxford 分類を表を用いて

提示した。本ガイドラインは「エビデンスに基づく CKD 診療ガイドライン 2013」と組合せて使用することで、あらゆるステージの IgA 腎症患者に対応が可能である。

文献から得られるエビデンスは情報を与えるが、個々の医師の専門技能や経験に代わるものではない。個々のステートメントが目の前の患者にあてはまるかどうか、またどのようにあてはめていくかの判断は、医師の専門家としての能力と責任にかかっている。時代の要請は、画一的医療からテーラーメイド医療へと移っている。診療ガイドラインは画一的医療を医師に強いるものではない。目の前の患者にどのような医療を行うかは、診療ガイドラインの中身を理解したうえで、個々の医師が患者ごとに判断することが必要である。したがって、本ガイドラインは医師の診療行為を縛るものではなく、医師の診療の裁量のなかでその助けになることを期待して作成している。また、本ガイドラインは医事紛争や医療訴訟における判断基準を示すものではないことも明記しておく。

なお、今回のガイドライン作成過程においては、最近の診療ガイドラインに求められる患者の視点、ならびに医療経済学的な観点に関して、十分な情報は得られなかった。これらの点については今後の課題と考える。

3. 本ガイドラインが対象とする患者

すべての年齢層の IgA 腎症患者を対象とした。糸球体腎炎のための KDIGO 診療ガイドラインでは、非典型的な IgA 腎症として、メサングウムに IgA 沈着を認める微小変化型、肉眼的血尿を伴う急性腎障害、半月体形成性 IgA 腎症を提示しており、本ガイドラインもそれに従い IgA 腎症の特殊型として対象とした。小児は診断、治療にまとめて記載した。CKD 管理が必要な場合は「エビデンスに基づく CKD 診療ガイドライン 2013」に従うよう記載した。また、妊娠に関する事項は原則として記載していない。

4. 作成手順

エビデンスに基づくガイドライン作成のためには、エビデンスを集め評価するという膨大な作業が必要となる。IgA 腎症診療ガイドライン作成ワーキ

ンググループメンバーの献身的な努力により本ガイドラインは完成した。ここに改めて、そのボランティアとしての尽力に謝意を表す(作成者一覧参照)。

2011年9月23日に第1回診療ガイドライン作成分科会会議が開催され、ガイドライン作成分科会班長 木村健二郎先生(聖マリアンナ医科大学)より診療ガイドライン作成意義と作成手順に関して説明がなされた。10月14日に第1回 IgA 腎症診療ガイドライン作成委員会会議が開催され、IgA 腎症診療ガイドライン作成ワーキンググループメンバーは、共通の認識をもってガイドライン作成にとりかかった。これが本ガイドライン作成の実質的なキックオフである。Minds 診療ガイドライン作成の手引きに従い、本ガイドラインの核となる CQ を Delphi 法を用いて作成し、インフォーマルコンセンサス形成法にて、推奨グレードの決定を行った。本書の文献検索は原則として PubMed を使用し、2012年7月までとした。しかし、それ以降の文献でも重要なものは必要に応じて採用し、その理由を記載した。

IgA 腎症診療ガイドライン作成委員会会議は計12回行われたが、そのほかにもグループ内のメールアドレスが頻繁に行われた。その過程で当初の CQ やテキスト形式の項目は適宜修正され、また少数の削除・追加がなされた。2013年9月13日～10月13日の間に、各パート2名ずつの指定査読者および指定学会に査読を依頼した。同時に、日本腎臓学会会員からも広くコメントを求めた(パブリック・コメント)。この査読意見とパブリック・コメントに基づき、原稿を修正した。2014年1月26日に IgA 腎症診療ガイドライン作成委員会会議を開き、修正原稿を検討した。その後、さらに必要に応じて修正し、最終原稿とした。本ガイドラインおよび査読意見とパブリック・コメントに関する回答は、日本腎臓学会のホームページ上に公開した。

5. 本ガイドラインの構成

本ガイドラインは、I 概念、II 診断、III 疫学・予後・フォローアップ、IV 治療、から構成される。概念、診断、疫学・予後・フォローアップ、治療の総論、免疫抑制療法の副作用とその対策についての項目は、テキスト形式で記載した。治療については、

計14個のCQから構成され、それぞれ推奨グレードを設定した。本ガイドラインは、「エビデンスに基づくCKD診療ガイドライン2013」作成と連動しており、共通の担当者が執筆している。

6. エビデンスレベルの評価と、それに基づくステートメントの推奨グレードのつけ方

各CQに対して収集しえたすべての研究報告をアウトカム・研究デザインごとに評価し、その結果をまとめたエビデンス総体を、臨床経験の豊富なワーキング・グループ委員が複数名以上で評価し、そのエビデンスレベルをA・B・C・Dの4段階で評価した。その基準は以下の通りである。

A(強)：効果の推定値に強く確信がある。

B(中)：効果の推定値に中等度の確信がある。

C(弱)：効果の推定値に対する確信は限定的である。

D(とても弱い)：効果の推定値がほとんど確信できない。

さらに、益と害のバランス、保険適用やコスト、実地臨床上的エビデンス・プラクティスギャップなどを総合的に判断し、推奨の強さを複数名で決定した。

推奨の強さは「1」：強く推奨する(推奨する)、「2」：弱く推奨する(提案する)とし、エビデンス・レベルや臨床実態の観点から、明確な推奨がどうしても不適切・不可能であると判断した場合には「(推奨)なし」とした。

7. 本ガイドライン作成上の問題点

IgA腎症に関するわが国からのエビデンスは徐々に出てきているが、まだ十分ではなく、本ガイドラインのステートメントには欧米のエビデンスの影響が強く出ている。欧米の臨床研究の成果がそのままわが国にあてはまるかどうかは、慎重な判断を要する。欧米のIgA腎症の臨床研究においても大規模なものはごく少数であり、エビデンスの質には限界がある。本ガイドライン作成にあたっては、わが国の臨床と大きく乖離しないように配慮した。

8. 主な改訂点

今回の改訂版では、厚労省研究班やJ-KDR/J-RBR, JNSCSなどのコホート研究からの疫学的知見、2012年から2015年の間に進歩が著しいと考え

られた病因、診断、疫学・予後に関する知見に加え、新たな1つのCQを採用した。一方、前回の改訂版からの日も浅く、多くの既存CQには新たな手は加えず、文献的Updateは次回の改訂版に託すこととした。以下、目次に沿って、変更・追加した点を箇条書きで示す。

- ・ I-2-2) IgA腎症と遺伝：解説文と表を改訂するとともに、「IgA腎症の遺伝リスクと地域的頻度差」の小項目を新たに追加した。
- ・ II-4-4) Oxford分類のvalidation studyおよびOxford分類改訂の国際動向と下線部を追加し、解説文とともに表4を改訂した。
- ・ II-6 「IgA腎症の診断・病勢指標バイオマーカー」の項目を新たに追加した。
- ・ III-1 発症率、有病者数：疫学的数値を最新のものに改めた。
- ・ III-2 自然経過：解説文の中に“3) IgA腎症の自然経過におけるpoint of no returnの存在”の小項目を新たに追加した。
- ・ III-8 「IgA腎症の診断後および腎代替療法開始後の生命予後」の項目を新たに追加した。
- ・ IV-2-CQ3 口蓋扁桃摘出術(単独)は推奨されるか?：腎移植後に再発したIgA腎症に対する口蓋扁桃摘出術の有効性に関する解説文を追記した。
- ・ IV-2 “CQ15 飲酒制限は推奨されるか?”を新たなCQとして追加した。

9. 資金源と利益相反

本ガイドライン作成のための資金は、厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業進行性腎障害に関する調査研究研究班が負担した。この資金は、会合のための交通費、会場費、弁当代、茶菓代に使用された。作成委員には全く報酬は支払われていない。

作成にかかわったメンバー全員(査読委員も含む)から学会規定に則った利益相反に関する申告書を提出してもらい、日本腎臓学会で管理している。利益相反の存在がガイドラインの内容へ影響を及ぼすことがないように、複数の査読委員や関連学会から意見をいただいた。さらに学会員に公開し、その意見(パブリック・コメント)を参考にして推敲を進めた。

10. 今後の予定

本ガイドラインを日本腎臓学会和文誌に掲載し、同時に書籍として刊行(東京医学社)する。また、日本腎臓学会ホームページでも公開する。日本腎臓学

会英文誌(Clinical and Experimental Nephrology : CEN)に掲載する予定である。また、日本医療機能評価機構のMindsでのWeb公開も行う予定である。

CQ とステートメント・推奨グレードのまとめ

Ⅳ 治療

1) 免疫抑制療法(成人)

CQ 1 副腎皮質ステロイド薬は IgA 腎症に推奨されるか？

推奨グレード 1B 尿蛋白 \geq 1.0 g/日かつ CKD ステージ G1~2 の IgA 腎症における腎機能障害の進行を抑制するため、短期間高用量経口ステロイド療法(プレドニゾン 0.8~1.0 mg/kg を約 2 カ月、その後漸減して約 6 カ月間投与)を推奨する。

推奨グレード 1B 尿蛋白 \geq 1.0 g/日かつ CKD ステージ G1~2 の IgA 腎症における腎機能障害の進行を抑制するため、ステロイドパルス療法〔メチルプレドニゾン 1 g 3 日間点滴静注(あるいは静脈内投与)を隔日で 3 回+プレドニゾン 0.5 mg/kg 隔日を 6 カ月間投与〕を推奨する。

推奨グレード 2C ステロイド療法は、尿蛋白 0.5~1.0 g/日かつ CKD ステージ G1~2 の IgA 腎症の尿蛋白を減少させる可能性があり、治療選択肢として検討してもよい。

CQ 2 口蓋扁桃摘出術+ステロイドパルス療法は推奨されるか？

推奨グレード 2C 口蓋扁桃摘出術+ステロイドパルス療法は IgA 腎症の尿所見を改善し、腎機能障害の進行を抑制する可能性があり、治療選択肢として検討してもよい。

CQ 3 IgA 腎症に口蓋扁桃摘出術は推奨されるか？

推奨グレード 2C 口蓋扁桃摘出術は IgA 腎症の尿所見を改善し、腎機能障害の進行を抑制する可能性があり、治療選択肢として検討してもよい。

CQ 4 免疫抑制薬は推奨されるか？

推奨グレード 2C シクロホスファミド、アザチオプリン、シクロスポリン、ミコフェノール酸モフェチル、ミゾリピンは、IgA 腎症の腎予後を改善する可能性があり、治療選択肢として検討してもよい(保険適用外)。

2) 免疫抑制療法(小児)

CQ 5 小児症例に対して免疫抑制療法は推奨されるか？

推奨グレード 2B 小児 IgA 腎症重症例に対しての免疫抑制療法は蛋白尿減少、糸球体硬化の進行阻止、腎予後の改善に効果があり、治療選択肢として提案する。

CQ 6 小児症例に対してカクテル療法は推奨されるか？

推奨グレード 2B 予後不良が予想される重症小児 IgA 腎症例に対して副腎皮質ステロイド薬と免疫抑制薬、抗凝固薬、抗血小板薬を用いた多剤併用療法は蛋白尿減少と糸球体硬化の進行阻止、腎機能予後の改善に効果があり、治療選択肢として提案する。

3) 補助, 支持療法(成人)

CQ 7 RA 系阻害薬は IgA 腎症に推奨されるか？

推奨グレード 1B RA 系阻害薬は, 尿蛋白 \geq 1.0 g/日かつ CKD ステージ G1~3b の IgA 腎症の腎機能障害の進行を抑制するため, その使用を推奨する.

推奨グレード 2C RA 系阻害薬は, 尿蛋白 0.5~1.0 g/日の IgA 腎症の尿蛋白を減少させる可能性があり, 治療選択肢として検討してもよい.

CQ 8 抗血小板薬は IgA 腎症に推奨されるか？

推奨グレード 2C ジピリダモールは, 尿蛋白の減少効果および腎機能障害の進行抑制効果を有している可能性が報告されており, 治療選択肢として検討してもよい.

推奨グレード 2C ジラゼブ塩酸塩は, 尿蛋白の減少効果を有している可能性が報告されており, 治療選択肢として検討してもよい.

CQ 9 n-3 系脂肪酸(魚油)は IgA 腎症に推奨されるか？

推奨グレード 2C n-3 系脂肪酸(魚油)は, IgA 腎症の腎予後を改善する可能性があり, 治療選択肢として検討してもよい.

4) 生活・食事指導の注意

CQ 10 食塩摂取制限は推奨されるか？

推奨グレード 2B IgA 腎症患者では過度な食塩摂取を是正することを提案する. 高血圧合併あるいは腎機能が低下した IgA 腎症患者では末期腎不全, 心血管疾患と死亡のリスクを抑制するために, 6 g/日未満の食塩の摂取制限を提案する. 高血圧を合併せず腎機能が保たれる IgA 腎症患者においては, 過度の塩分摂取を是正することを提案する.

推奨グレード 2C 死亡と末期腎不全のリスクを上昇させる可能性があるため, 3 g/日未満の食塩の摂取制限をしないことを提案する.

CQ 11 たんぱく質摂取制限は推奨されるか？

推奨グレード 2C IgA 腎症患者では画一的にたんぱく質摂取制限を行うべきではなく, 個々の患者の病態や腎障害進行リスク, アドヒアランスなどを総合的に判断して, たんぱく質摂取制限を指導することを提案する.

CQ 12 肥満解消への取り組みは推奨されるか？

推奨グレード 1C IgA 腎症患者では肥満(BMI 25 以上)解消に取り組むことを推奨する.

CQ 13 運動制限は推奨されるか？

推奨グレード 2C(do not) IgA 腎症患者において, 運動により尿蛋白量が一過性に増悪するとの報告があるが, 運動終了後には尿蛋白量は安静時のレベルにまで回復する. 過度の安静は多くの病態で有害であり, 運動により IgA 腎症の予後が悪化するというエビデンスは明らかではないため, IgA 腎症患者において一律に運動制限をしないことを提案する.

CQ 14 禁煙は推奨されるか？

推奨グレード 1C IgA 腎症患者では喫煙は腎機能低下に関連している。また喫煙は肺癌、慢性閉塞性肺疾患や心血管疾患などの重大な危険因子であり、IgA 腎症患者では禁煙することが推奨される。

CQ 15 飲酒制限は推奨されるか？

推奨グレード 2C IgA 腎症では、飲酒制限が腎機能保持や尿蛋白の減少に寄与するエビデンスは明らかでないため、一律に飲酒制限しないことを提案する。

要約

IgA 腎症は腎炎徴候を示唆する尿所見を呈し、優位な IgA 沈着を糸球体に認め、その原因となり得る基礎疾患が認められないものである。腎炎徴候を示唆する尿所見とは糸球体性の血尿、尿蛋白陽性をいう。診断には腎組織所見が必須であり、糸球体の IgA 沈着部位は主にメサンギウムであるが、係蹄への沈着を認めることもある。多くは C3 の沈着を同時に認める。腎生検後、約 20 年で 40% が末期腎不全に陥ると報告され、RA 系阻害薬、抗血小板薬、経口副腎皮質ステロイド薬、ステロイドパルス療法、口蓋扁桃摘出術、魚油、免疫抑制薬の投与が行われているが、確立された治療法はなく、それぞれの治療効果の検証が行われている。

1) 定義^{a)}

IgA 腎症は腎炎徴候を示唆する尿所見を呈し、優位な IgA 沈着を糸球体に認め、その原因となり得る基礎疾患が認められないものである。

- ・腎炎徴候を示唆する尿所見とは糸球体性の血尿、尿蛋白陽性をいう。
- ・診断には腎組織所見が必須である。
- ・糸球体の IgA 沈着部位は主にメサンギウムで、係蹄への沈着を認めることもある。多くは C3 の沈着を同時に認める。
- ・IgG や IgM の沈着を認めることもあるが、IgA の沈着程度より弱い。ただし、硬化性病変部位では、IgA に比し IgM の強い沈着を認めることもある。
- ・IgA 沈着を認める二次性の疾患、すなわち慢性肝炎、肝硬変症、ループス腎炎、紫斑病性腎炎などの IgA 腎症類似の病変は本症とは区別する。
- ・移植ドナー腎などに認める無症候性の糸球体への IgA の沈着は IgA 沈着症と呼ばれ本症とは区別する。

2) 概念・沿革^{b)}

1968 年冬、Jean Berger はパリで行われた Société de Néphrologie で現在の IgA 腎症にあたる疾患を発表し、J Urol Nephrol (Paris) 誌に “Les dépôts intercapillaires d'IgA-IgG” (Intercapillary deposits of IgA-IgG) と題名された 1 ページに満たない論文をフランス語で報告している¹⁾。共著者は電子顕微鏡の専門家の Necker Hinglais である。1960 年代中頃、腎生検によって糸球体腎炎の分類が模索されていたが、それらは光学顕微鏡でみられる形態異常に基づいていた。当時、実験動物にて免疫グロブリンと補体成分の蛍光抗体法はなされていたが、Berger はヒトの腎生検組織に応用し、IgA がメサンギウム領域に優位に染色され、IgA の沈着物に対応して電子顕微鏡的に electron-dense deposits を認めることを見出した。その後、Berger は短期間に Henoch-Schönlein 紫斑病、腎移植患者における移植後 IgA 再沈着、アルコール性肝疾患に二次性の IgA 腎症が合併することを報告している。この疾患の名称は、nephropathy with mesangial IgA-IgG deposits, mesangial IgA disease, mesangial IgA glomerulonephritis,

IgA-IgG nephropathy を経て 1970 年代初めに IgA nephropathy (IgAN) と呼ばれるようになった。Berger 病と提唱する意見もあったが、Berger 自身は好まなかったようである。

IgA 腎症の発見は当時の糸球体腎炎の分類に強い影響を与えた。1920 年代、focal segmental nephritis が提唱され、心内膜炎を合併する患者に起こるとされたが、1926 年、Baehr²⁾ は若い成人で心内膜炎がなく、再発性の肉眼的血尿を伴う focal segmental nephritis を報告した。1940 年代にこれらの症候より 1 つの疾患概念が生じ、1957 年には、Jennings と Earle は³⁾、急性腎炎の一部として、咽頭炎後に生じた蛋白尿を伴う肉眼的血尿症例で、補体成分や antistreptolysin O 価が正常で、腎生検で尿管に赤血球と focal segmental nephritis がみられた症例を報告した。その後、1950 年代後半に腎生検組織に電子顕微鏡の技術が導入され、1962 年に Galle と Berger⁴⁾ は、これらの腎炎は、免疫複合体の沈着がメサンギウムを障害する疾患であることを報告した。

1963 年頃より IgG、IgA、IgM に対する抗体が商品化され、一部の研究施設において、腎炎に対する免疫病理学的研究が本格的になってきた。当初は抗 IgG 抗体を用いた研究が主であったが、1968 年 Berger と Hinglais により腎生検検体で主にメサンギウムに IgA が沈着する疾患に関する論文が報告された¹⁾。沈着の定量化は十分ではなかったが、抗 IgG 抗体に比べ、明らかに抗 IgA 抗体を用いたほうが、強く染色された。その後、腎生検組織に IgA が染色される腎炎の報告が劇的に増加していった。1975 年までに、メサンギウム領域の増殖性変化(ときに巣状、分節性)、肉眼的血尿をときに伴う血尿、血清 IgA 値の上昇、臨床経過では腎不全になることはなく、進行は緩徐で、患者の一部で蛋白尿の増加と高血圧の合併を認めるという本症の主な特徴が確立された。

1983 年にイタリアの Milano にて第 1 回 International Symposia on IgAN が開催され、イタリアの Bari で行われた第 2 回 International Symposia on IgAN では IgA 腎症研究者によって非公式に IgA Club なるものが創立され、2~3 年おきに International Symposia on IgAN が行われるようになり、

2009 年までに 12 回行われた。このシンポジウムにより IgA 腎症の研究は国際的に飛躍的な進歩を認めた。2000 年には International IgA Nephropathy Network と名前が変わり、2009 年には Renal Pathology Society とともに、Oxford 分類を発表した⁵⁾。いままでの 12 回のシンポジウムのなかで、疫学、遺伝、臨床病理学的特徴、Henoch-Schönlein 紫斑病 (IgA 血管炎) との関係、メサンギウムに沈着する IgA、粘膜免疫、補体の役割、IgA の糖鎖異常、治療、移植などについて優秀な報告がなされた。当初予後良好な疾患と考えられていたが、1993 年、1997 年に長期予後がフランス⁶⁾とわが国⁷⁾から発表され、想定より予後不良の疾患で、診断から 20 年後には 37.8%、39.0% が末期腎不全に陥ると報告された。

本症の治療に関しては、RA 系阻害薬、抗血小板薬、経口副腎皮質ステロイド薬、ステロイドパルス療法、口蓋扁桃摘出術、魚油、免疫抑制薬の投与などが主に行われているが、「エビデンスに基づく CKD 診療ガイドライン 2013」では、RA 系阻害薬に推奨グレード A が、経口ステロイド薬、ステロイドパルス療法に推奨グレード B が与えられた。現在、IgA 腎症に対する特異的な治療法ならびに確立された治療法はない。その治療法はより質の高い研究を対象に検証されはじめ、エビデンスの確立が必要な課題も明らかになってきている。

● 参考にした二次資料

- Glomerulonephritis Work Group. IgA nephropathy : In KDIGO Clinical Practice Guideline for Glomerulonephritis. *Kidney Int Suppl.* 2012 ; 2 : 209.
- Feehally J, et al. IgA nephropathy : progress before and since Berger. *Am J Kidney Dis* 2011 ; 58 : 310-9.
- IgA 腎症診療指針第 3 版 : 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業 進行性腎障害に関する調査研究班報告 IgA 腎症分科会. *日腎会誌* 2011 ; 53 : 123-35.

● 文献検索

PubMed で IgA nephropathy, Berger のキーワードを用いて、~2012 年 7 月の期間で検索した。

● 引用文献

- Berger J, et al. *J Urol Nephrol (Paris)* 1968 ; 74 : 694-5.
- Baehr G. *JAMA* 1926 ; 86 : 1001-4.

3. Bates RC, et al. Am J Med 1957 ; 23 : 510-28.
4. Galle P, et al. J Urol Nephrol(Paris)1962 ; 68 : 123-7.
5. Cattran DC, et al. Working Group of the International IgA Nephropathy Network and the Renal Pathology Society. Kidney Int 2009 ; 76 : 534-45.
6. Chauveau D, et al. Contrib Nephrol 1993 ; 104 : 1-5.
7. Koyama A, et al. Am J Kidney Dis 1997 ; 29 : 526-32.

2 病因・病態生理

1) 病因総論

要 約

IgA 腎症は、何らかの原因で糸球体沈着性の IgA1 が血液中に増加し、メサンギウムに沈着し腎障害を生じると考えられる。本症病因はいまだ明らかでないが、上気道感染時に悪化する例を認め、粘膜免疫が病因に関与すると考えられる^{1,2)}。糸球体に沈着する IgA1 の産生・増加、糸球体への沈着、沈着からメサンギウム細胞・基質の増殖、腎炎の継続・進行と多くの機序が関与する^{3~9)}。これらの病因機序には遺伝素因がかかわる^{7,10,11)}。

IgA 腎症は、糸球体メサンギウム細胞と基質の増殖性変化とメサンギウム領域への IgA を主体とする沈着物を特徴とする。本症は移植腎での再発(IgA 再沈着)を高率に認める^{12~15)}。また IgA 腎症以外で末期腎不全に陥った患者に IgA 沈着のある腎を移植すると、沈着 IgA は消失する^{16~18)}。さらに本症患者で骨髄移植を行った症例では、沈着 IgA が消失した¹⁹⁾。以上より糸球体沈着 IgA は血液中の IgA 由来と考えられる。本症患者では血清 IgA 値が必ずしも上昇せず、血清 IgA が異常高値の IgA 骨髄腫の患者でも本症の合併はまれである^{6,20,21)}。これらの報告から IgA 側の量的異常ではなく質的異常が考えられる。

本症は臨床、検査、病理所見ともに多彩である。また肝疾患、膠原病、炎症性腸疾患、悪性腫瘍、感染症などによる二次性 IgA 腎症が知られている^{3,22)}。多彩な臨床像と多くの二次性 IgA 腎症の存在から、さまざまな因子の関与が想定されるが、それらの結果としてメサンギウム IgA 沈着と糸球体障害という共通の変化が生じると考えられ、本症は単一疾患ではなく疾患群である可能性が示唆される^{4,23)}。

ヒト血中 IgA は多くが骨髄 B 細胞由来で、90% が IgA1 で主に単量体である²⁴⁾。一方、糸球体沈着 IgA は主に IgA1 で J 鎖をもつ二量体または多量体であ

る^{25,26)}。沈着 IgA は必ずしも糸球体障害を生じず、沈着 IgA 量と糸球体障害および臨床所見に関連はない^{26,27)}。IgA 腎症の病因は、糸球体に沈着する IgA1 の産生・増加、糸球体への沈着、沈着からメサンギウム細胞・基質の増殖、腎炎の継続・進行と多くの機序が複雑に関与する^{3~9)}(図 1)。

本症は上気道感染時に悪化する例を認め、粘膜免疫が病因に深く関与すると考えられる^{1,2)}。本症では血液中に分子異常(IgA1 ヒンジ部 O 結合型糖鎖異常)を伴った多量体 IgA1 が増加している²⁶⁾。そのヒンジ部糖鎖異常をもつ IgA1(糖鎖異常 IgA1)に対し糖鎖異常特異的な自己抗体が形成され免疫複合体を形成⁷⁾、あるいは Fc α 受容体(sCD89)と結合²⁸⁾、糖鎖異常 IgA1 そのものの自己凝集により²⁹⁾、多量体 IgA1 を含む高分子 IgA1 が形成されメサンギウムに沈着すると考えられる。沈着には IgA1 受容体の関与も疑われる^{30,31)}。沈着 IgA1 は補体系を活性化し炎症を惹起する。さらにポドサイト障害、尿細管間質障害を引き起こし腎障害が進行する³²⁾。これらの病因機序には遺伝素因がかかわっており、近年の全ゲノム関連解析(genome-wide association study: GWAS)にて疾患感受性遺伝子が同定され、病因との関連が注目されている^{10,11,33,34)}。病因・病態生理の

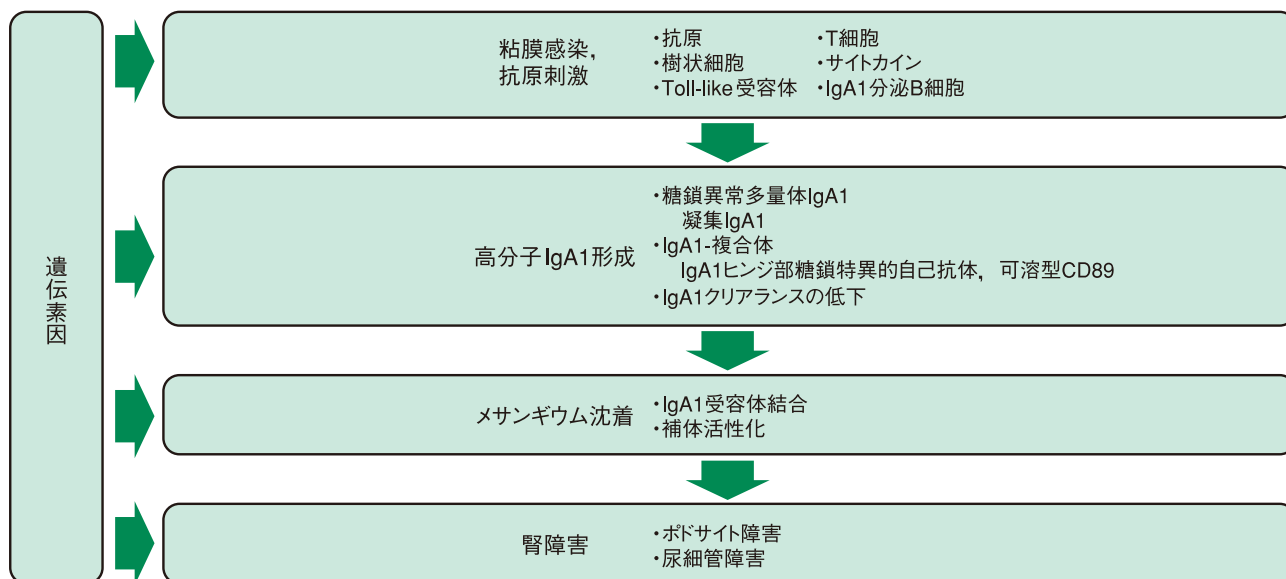


図1 IgA腎症の病因仮説

IgA腎症は、何らかの原因で糸球体沈着性のIgA1が血液中に増加し、メサンギウムに沈着し腎障害を生じると考えられる。粘膜感染または抗原刺激によりT細胞依存性および非T細胞依存性にナイーブB細胞はIgA抗体分泌B細胞にクラススイッチを起こす³⁵⁾。異常な感作を受けたB細胞は、骨髄・リンパ組織間を移動し血液中に糖鎖異常IgA1で特徴づけられる多量体IgA1を産生すると仮説される^{2,4)}。多量体IgA1を含む高分子IgA1が糸球体メサンギウムに沈着するが、その高分子IgA1としては、①糖鎖異常IgA1とヒンジ部糖鎖特異的IgGまたはIgAの免疫複合体、②可溶型CD89-IgA1複合体、③自己凝集糖鎖異常IgA1が考えられる。

また高分子IgA1の増加に肝臓のクリアランスの低下の関与が考えられる。高分子IgA1はメサンギウムへの親和性をもつが、メサンギウム上のIgA1受容体、特にトランスフェリン受容体を介したIgA1の沈着機序が注目されている。沈着IgA1は補体系を活性化し炎症を惹起する。メサンギウムから放出された各種液性因子はポドサイト障害、尿細管間質障害を起こし、腎炎進行・腎障害に関与する。これらの病因には遺伝素因が深く関与すると考えられる。

項目では、本症の病因にかかわる遺伝因子、IgA分子異常、粘膜免疫、IgA糸球体沈着、糸球体障害の関連について小項目をあげて概略する。

● 文献検索

PubMedでIgA nephropathy AND pathogenesisのキーワードを用いて～2012年7月の期間で検索した。

● 引用文献

- Coppo R, et al. J Nephrol 2010 ; 23 : 626-32.
- Suzuki Y, et al. Clin Dev Immunol 2011 ; 2011 : 639074.
- Donadio JV, et al. N Engl J Med 2002 ; 347 : 738-48.
- Boyd JK, et al. Kidney Int 2012 ; 81 : 833-43.
- Narita I, et al. Clin Exp Nephrol 2008 ; 12 : 332-8.
- Floege J. Am J Kidney Dis 2011 ; 58 : 992-1004.
- Suzuki H, et al. J Am Soc Nephrol 2011 ; 22 : 1795-803.
- Mestecky J, et al. Annu Rev Pathol 2013 ; 8 : 217-40.
- Novak J, et al. Semin Immunopathol 2012 ; 34 : 365-82.
- Gharavi AG, et al. Nat Genet 2011 ; 43 : 321-7.
- Kiryuk K, et al. PLoS Genet 2012 ; 8 : e1002765.
- Berger J, et al. Kidney Int 1975 ; 7 : 232-41.
- Berger J. Am J Kidney Dis 1988 ; 12 : 371-2.
- Ponticelli C, et al. Kidney Int 2001 ; 60 : 1948-54.
- Floege J. Semin Nephrol 2004 ; 24 : 287-91.
- Sanfilippo F, et al. Transplantation 1982 ; 33 : 370-6.
- Silva FG, et al. Transplantation 1982 ; 33 : 241-6.
- Cuevas X, et al. Transplant Proc 1987 ; 19 : 2208-9.
- Iwata Y, et al. Intern Med 2006 ; 45 : 1291-5.
- Zickerman AM, et al. Am J Kidney Dis 2000 ; 36 : E19.
- Van Der Helm-Van Mil AH, et al. Br J Haematol 2003 ; 122 : 915-7.
- Pouria S, et al. Semin Nephrol 2008 ; 28 : 27-37.
- Glassock RJ. Curr Opin Nephrol Hypertens 2011 ; 20 : 153-60.
- Mestecky J. Am J Kidney Dis 1988 ; 12 : 378-83.
- Conley ME, et al. J Clin Invest 1980 ; 66 : 1432-6.
- van der Boog PJ, et al. Kidney Int 2005 ; 67 : 813-21.
- Suzuki K, et al. Kidney Int 2003 ; 63 : 2286-94.
- Moura IC, et al. Semin Nephrol 2008 ; 28 : 88-95.
- Hiki Y. Clin Exp Nephrol 2009 ; 13 : 415-23.
- Monteiro RC, et al. Annu Rev Immunol 2003 ; 21 : 177-204.
- Berthelot L, et al. J Exp Med 2012 ; 209 : 793-806.
- Lai KN. Nat Rev Nephrol 2012 ; 8 : 275-83.
- Feehally J, et al. J Am Soc Nephrol 2010 ; 21 : 1791-7.
- Yu XQ, et al. Nat Genet 2011 ; 44 : 178-82.
- Macpherson AJ, et al. Trends Immunol 2012 ; 33 : 160-7.

2) IgA 腎症と遺伝

要 約

IgA 腎症は多くが孤発性に生じるが、約 10%に家族性 IgA 腎症を認める^{1,2)}。孤発性 IgA 腎症においても発症に地域差、人種差を認め、多因子遺伝が関与する。孤発性と家族性 IgA 腎症では責任遺伝子が異なり、疾患に対する遺伝の関与も個人または家系により単一遺伝子から多因子遺伝までさまざまである。常染色体優性遺伝の集積を認める家系もある³⁾。関連解析をゲノム全域に適応した全ゲノム関連解析(GWAS)が近年行われ、大きな成果をあげている^{4~8)}。

(1) 家族性 IgA 腎症の連鎖解析

Gharaviらは家族性IgA腎症患者30家系の連鎖解析により6q22-23(IGAN1)を同定した⁹⁾。しかし、IGAN1に関連を認めたのは60%であり、家族性IgA腎症の家系であっても単一の遺伝子が原因ではない可能性がある。その後4q26-31(IGAN2)¹⁰⁾、17q12-22(IGAN3)¹⁰⁾、2q36³⁾などの遺伝領域が同定された。これら報告された遺伝領域は、その他の人種の家族性IgA腎症との関連は認めなかった¹¹⁾。2q36は菲薄基底膜病の原因遺伝子のCOL4A3、COL4A4が含まれ¹²⁾、菲薄基底膜病に連鎖する領域が検出された可能性がある。家族性IgA腎症においても家系、地域、人種、臨床所見などで責任遺伝子が異なると考えられる。

(2) 孤発性 IgA 腎症の関連解析

日本人のIgA腎症と健常コントロールを比較したケース・コントロール関連分析で、L-セクレチン¹³⁾、組織適応抗原クラスII(MHC-II)¹⁴⁾、多価免疫グロブリン受容体(pIgR)¹⁵⁾、免疫グロブリンμ結合蛋白(IGHMBP2)¹⁶⁾の一塩基多型(SNP)と本症発症との関連が報告された。さらに、関連解析をゲノム全域に適応した全ゲノム関連解析(GWAS)が近年行われ、大きな成果をあげている。

欧州のIgA腎症患者431例を対象としたGWASでは、6p上のMHC領域に疾患関連性が報告された¹⁷⁾。より大規模なIgA腎症患者3,144例のGWASで、6p21上のMHC領域に3カ所(*HLA-DQB1/DRB1*、*PSMB9/TAP1*、*DPA1/DPB2* 遺伝子座)、1q32上の補体H因子(complement factor H:CFH)

領域(*CFHR3/R1* 遺伝子座)に1カ所、22q12上の*HORMAD2* 遺伝子座に1カ所の、計5カ所の感受性座位が同定された⁴⁾。MHC領域の遺伝子との関連は本症の病因に獲得免疫がかかわることを示唆し、*CFH*領域との関連は補体活性との関係が示された。22q12の遺伝子座は血清IgA値や炎症性腸疾患との関連がある¹⁸⁾。またB細胞に発現しているleukemia inhibitory factor(LIF)とoncostatin M(OSM)の2つのサイトカインの遺伝子領域を含み、本症病因と粘膜免疫との関連が示された。この研究対象にさらに検体を追加し、日本人を含む世界85の地域からなる12のコホート(n=10,755)を用いたGWASで、上記5カ所の感受性座位に加え、HLA領域に新たに2カ所の感受性座位が同定され、これらは異なる地域、人種間においても認めることが確認された⁶⁾。また、別の中国人コホート(n=4,137)のGWASで、6p21、22q12に加えて、8p23(*DEFA* 遺伝子座)、17p13(*TNFSF13* 遺伝子座)に感受性座位が検出された⁵⁾。さらに大規模な国際共同研究(n=20,612)のGWASで、それまでに同定された座位の感受性が再現され、新たに、16p11に2カ所(*ITGAM-ITGAX* 遺伝子)、1p13上(*VAV3* 遺伝子)、9q34上(*CARD9* 遺伝子)の感受性座位が検出され、HLA領域、*DEFA* 遺伝子にさらなる感受性SNPが検出された⁷⁾。同研究で、IgA腎症のリスクアレルが本症の発症年齢に関連していること、炎症性腸疾患のリスク、腸上皮バリアの維持や粘膜抗原への応答性と関連していることが示された⁷⁾。最近の中国人コホートの大規模なGWAS(n=27,993)で、3q27上(*ST6GAL1* 遺伝子)、

表 1 GWAS で報告された IgA 腎症の感受性座位

染色体	SNPs (ancestral allele)	Risk allele : effect size (リスク増加%)	Risk allele 頻度 (アフリカ-ヨーロッパ-アジア人%)	領域内の遺伝子	病因との関連性
MHC 領域内					
6p21	rs7763262(C) rs9275224(A) rs2856717(C) rs9275596(T)	C : ~50% G : ~40% C : ~30% T : ~50%	65-69-72% 47-52-62% 69-63-81% 63-67-87%	<i>HLA-DRB1</i> , <i>-DQA1</i> , <i>-DQB1</i>	MHC-II の多型性を含み抗原提示に関連。 <i>DRB1*1501-DQB1*602</i> ハプロタイプは 1 型糖尿病と同様に IgA 腎症発症を抑制する
	rs9357155(G)	G : ~20%	94-83-85%	<i>PSMB8</i> , <i>PSMB9</i> , <i>TAP1</i> , <i>TAP2</i>	<i>PSMB8</i> , <i>PSMB9</i> , <i>TAP1</i> , <i>TAP2</i> はインターフェロン調節遺伝子で、抗原プロセッシングから MHC-I の抗原提示に関連
	rs1883414(T)	C : ~20%	85-67-80%	<i>HLA-DPB2</i> , <i>-DPB1</i> , <i>-DPA1</i> , <i>COL11A2</i>	MHC-II を含み抗原提示に関連
MHC 領域外					
1p13	rs17019602(A)	G : ~20%	16-19-19%	<i>VAV3</i>	Rho GTPases に関連し、T、B リンパ球の発生や抗原提示にかかわる
1q32	rs6677604(G)	G : ~40%	53-77-91%	<i>CFH</i> , <i>CFHR1</i> , <i>CFHR3</i>	アレル(A)は <i>CFHR1</i> と <i>CFHR3</i> 遺伝子の欠損を生じ、補体第二経路の活性抑制を促進し、IgA 腎症と加齢黄斑変性症発症を抑制する
3q27	rs7634389(T)	C : ~20%	16-38-40%	<i>ST6GAL1</i>	マクロファージのアポトーシスに関連し、先天性免疫の調整にかかわる
8p23	rs9314614(G) rs2738048(T) rs12716641(C) rs10086568(G)	C : ~20% C : ~30% T : ~30% A : ~20%	19-41-43% 19-29-35% 76-58-79% 39-33-27%	<i>DEFA</i>	α -defensins をエンコードする。感染に対する自然免疫にかかわる
8q22	rs2033562(C)	C : ~20%	67-33-59%	<i>KLF10</i> , <i>ODF1</i>	転写抑制因子をエンコードし、小腸での炎症反応にかかわる
9q34	rs4077515(C)	T : ~20%	25-40-28%	<i>CARD9</i>	NF- κ B を活性化させる BCL10 シグナルに関連し、先天性免疫と獲得免疫にかかわる
11p11	rs2074038(G)	T : ~30%	0-12-33%	<i>ACCS</i>	上皮細胞の極性などに関連する
16p11	rs11150612(G) rs11574637(T)	A : ~20% T : ~40%	2-36-75% 66-82-100%	<i>ITGAM</i> , <i>ITGAX</i>	integrins をエンコードする。炎症と免疫寛容のバランスの維持にかかわる
17p13	rs3803800(A)	A : ~20%	79-22-28%	<i>TNFSF13</i> , <i>MPDU1</i> , <i>EIF4A1</i> , <i>CD68</i> , <i>TP53</i> , <i>SOX15</i>	<i>TNFSF13</i> は APRIL をエンコードする。APRIL は B 細胞の発達、粘膜抗原に対する反応、腸管関連リンパ組織(GALT)での IgA 産生にかかわる
22q12	rs2412971(A)	G : ~30%	21-62-70%	<i>HORMAD2</i> , <i>MTMR3</i> , <i>LIF</i> , <i>OSM</i> , <i>GATSL3</i> , <i>SF3A1</i>	アレル(G)は IgA 腎症のリスクを増加し、IgA 腎症において血清 IgA 高値と関連するが、炎症性腸疾患ではリスクが減弱する。LIF と OSM が B 細胞から IgA 産生を増加させる可能性がある
遺伝子どうしの相関					
1q32×22q12					22q12 の rs2412971(A) は IgA 腎症発症に抑制的であるが、1q32 の <i>CFHR3/1</i> 欠損ホモ接合体においては逆であった

連鎖不均衡が存在するものは代表 SNP のみ記載。

(文献 5~8, 19)より引用)

11p11 上 (*ACCS* 遺伝子)、8q22 上 (*ODF1-KLF10* 遺伝子) に新たな感受性座位が報告されている⁸⁾。

GWAS で報告された感受性座位を表 1 に示す^{5-8,19)}。上記の大規模 GWAS によって、抗原プロセッシングや抗原提示、補体経路、粘膜免疫での

IgA 産生制御、病原体に対する自然免疫が本症の病因と関連していることが示唆された。

(3) IgA 腎症の遺伝リスクと地理的頻度差

以前から IgA 腎症は東アジアで高頻度、ヨーロッパやアメリカで中等度、アフリカ系で低頻度である

ことが知られている⁶⁾。近年の国際共同 GWAS によって、この頻度の地域差が遺伝学的に検証されてきている。

上述の GWAS で検出されたリスクアレルから遺伝的リスクスコアを算出して検討したところ、一般人口ではアフリカから東方、北方へ向かうほど IgA 腎症のリスクが増加することが示された。効果の大きいリスクアレルほど地理的な頻度差があり、日本人を含めた東アジア人ではリスクアレルの頻度が高く、実際の IgA 腎症の有病率の地域差と同様の傾向があることが報告された^{7,8)}。

さらに、生態学的な検討により、特有の病原体に対する適応のための自然選択が IgA 腎症の遺伝的リスクに影響していることが示され、特に寄生虫感染への遺伝学的な防御的適応が IgA 腎症のリスク形成に関連していることが示唆された⁷⁾。

(4) IgA 腎症患者血縁者の特徴

IgA 腎症患者血縁者では血中 IgA1 陽性 B 細胞と T α 4 細胞が増加していた²⁰⁾。家族性 IgA 腎症の一親等で 47%、孤発性 IgA 腎症の 25% で糖鎖異常 IgA1 の増加を認めた²¹⁾。さらに小児および成人 IgA 腎症の一親等家系で血中糖鎖異常 IgA1 の増加を認めた^{22,23)}。以上より、本症に認める糖鎖異常 IgA1 と遺伝の関連が示されている。

● 文献検索

PubMed で IgA nephropathy AND genetics, IgA nephropathy AND genome wide association study のキーワードを用いて～2015年7月の期間で検索した。重要な文献はハンドサーチで引用した。

● 引用文献

1. Johnston PA, et al. Q J Med 1992 ; 84 : 619-27.
2. Rambaek M, et al. Pediatr Nephrol 1987 ; 1 : 416-8.
3. Paterson AD, et al. J Am Soc Nephrol 2007 ; 18 : 2408-15.
4. Gharavi AG, et al. Nat Genet 2011 ; 43 : 321-7.
5. Yu XQ, et al. Nat Genet 2011 ; 44 : 178-82.
6. Kiryluk K, et al. PLoS Genet 2012 ; 8 : e1002765.
7. Kiryluk K, et al. Nat Genet 2014 ; 46 : 1187-96.
8. Li M, et al. Nat Commun 2015 ; 6 : 7270.
9. Gharavi AG, et al. Nat Genet 2000 ; 26 : 354-7.
10. Bisceglia L, et al. Am J Hum Genet 2006 ; 79 : 1130-4.
11. Karnib HH, et al. Nephrol Dial Transplant 2007 ; 22 : 772-7.
12. Frascá GM, et al. J Nephrol 2004 ; 17 : 778-85.
13. Takei T, et al. Am J Hum Genet 2002 ; 70 : 781-6.
14. Akiyama F, et al. J Hum Genet 2002 ; 47 : 532-8.
15. Obara W, et al. J Hum Genet 2003 ; 48 : 293-9.
16. Ohtsubo S, et al. J Hum Genet 2005 ; 50 : 30-5.
17. Feehally J, et al. J Am Soc Nephrol 2010 ; 21 : 1791-7.
18. Imielinski M, et al. Nat Genet 2009 ; 41 : 1335-40.
19. Kiryluk K, et al. Annu Rev Med 2013 ; 64 : 339-56.
20. Miyazaki M. Jpn J Med 1990 ; 29 : 469-77.
21. Gharavi AG, et al. J Am Soc Nephrol 2008 ; 19 : 1008-14.
22. Tam KY, et al. Kidney Int 2009 ; 75 : 1330-9.
23. Kiryluk K, et al. Kidney Int 2011 ; 80 : 79-87.

● 3) IgA 腎症と IgA 分子異常

● 要 約

本症患者では約半数に血中 IgA 値の上昇を認め、骨髄または粘膜からの IgA1 産生上昇を伴う¹⁾。糸球体沈着 IgA1 は血中 IgA1 に由来する。本症の血中 IgA1 分子について詳細な解析が行われてきた。IgA1 ヒンジ部には O 結合型糖鎖が集簇し結合しているが、患者血清 IgA1 および糸球体より抽出された IgA1 において、ガラクトース (Gal) が欠損した O 結合型糖鎖をもつ糖鎖異常 IgA1 が増加している^{2~6)}。

(1) IgA1 ヒンジ部構造と糖鎖修飾

図 2 に IgA1 の構造を示す⁷⁾。IgA1 は IgA2 に比し長いヒンジ部に集簇した O 結合型糖鎖をもつが、IgA2 のヒンジ部は短く糖鎖結合部位はない。IgA1

の集簇した O 結合型糖鎖修飾はヒト科霊長類のみに存在する^{8,9)}。ヒト IgA1 ヒンジ部には 9 カ所の O 結合型糖鎖結合部位が存在し、通常その 3~6 カ所に O 結合型糖鎖をもち^{7,10)}、糖鎖結合はランダムでは

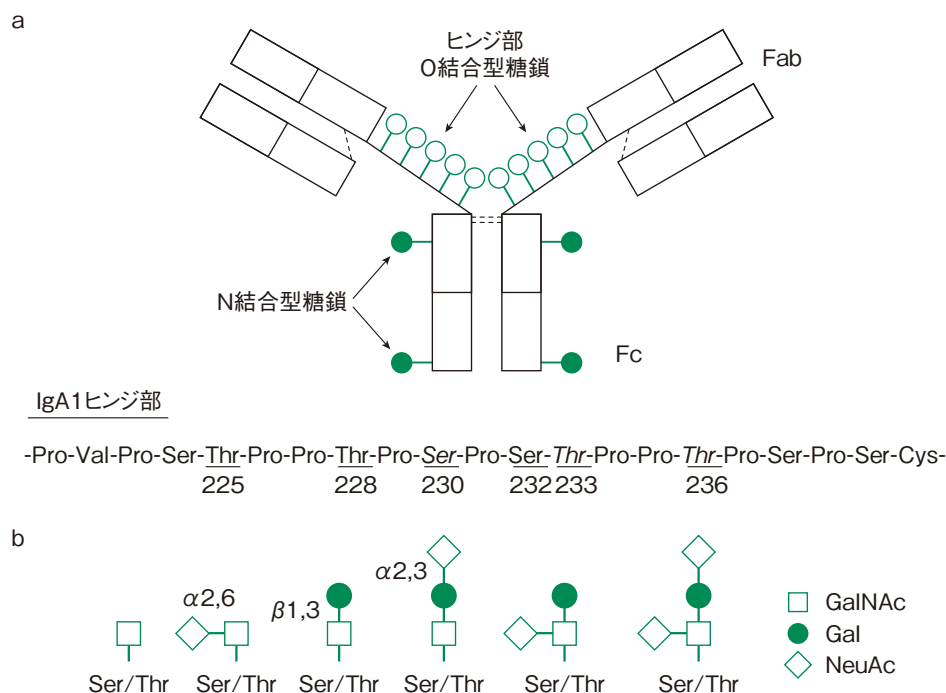


図2 IgA1の構造

- a: IgA1はヒンジ部にO結合型糖鎖を3~6個もち、N結合型糖鎖を2カ所にもつ^{7,10)}。アンダーラインのSer/ThrはO結合型糖鎖の結合を認める。斜体のSer/ThrはGal欠損O結合型糖鎖結合が報告されている部位を示す^{11,13,14,20)}。Gal欠損GalNAcを糖鎖異常IgA1特異的IgG抗体が認識すると考えられる。
- b: IgA1ヒンジ部糖鎖のバリエーション。Ser/ThrにGalNAcが結合しその外側にGal, NeuAcが結合する。ヒンジ部糖鎖は、糖鎖数、糖鎖構造、結合部位にて多数のバリエーションをもつ。

なく特定の部位に生じる^{11~14)}。この糖鎖化はIgA1分泌形質細胞のゴルジ装置内で各糖転移酵素群にて段階的に行われ¹⁵⁾、IgA1分子のO結合型糖鎖構造には多様性を認める(図2b)。

IgA1ヒンジ部O結合型糖鎖化は、N-アセチルガラクトサミン(GalNAc)転移酵素2(GalNAc-T2)によりセリン(Ser)またはスレオニン(Thr)にGalNAcが結合することにより始まる¹²⁾。その外側にガラクトース(Gal)がガラクトース転移酵素(C1GalT1)にて結合する。C1GalT1安定化にその分子シャペロンCosmcが働き、Cosmcが存在しないとC1GalT1は速やかに変性失活しGalが転移しなくなる¹⁶⁾。その外側にシアル酸(NeuAc)が α 2,3シアル酸転移酵素(ST3Gal1)を介しGalに、 α 2,6シアル酸転移酵素(ST6GalNAc2)を介しGalNAcにそれぞれ結合する(図3)。GalがGalNAcに結合するよりも前に、GalNAcが α 2,6でシアル化されると、シアル化した

GalNAcにGalは結合できない¹⁷⁾。

(2) 糖鎖異常IgA1

ヒンジ部に存在する3~6個のO結合型糖鎖のうち、NeuAc, Galが欠損し末端GalNAcが露出したO結合型糖鎖をもつIgA1は、糖鎖不全IgA1(underglycosylated IgA1)、あるいはGal欠損IgA1(Gal-deficient IgA1: Gd-IgA1)と呼ばれるが、後述のようにシアル酸の増加を認めることがあり、IgA腎症に出現するヒンジ部糖鎖異常をもつIgA1をここでは糖鎖異常IgA1(aberrantly glycosylated IgA1)と総称する。IgA1ヒンジ部Gal欠損O結合型糖鎖の検出には末端GalNAc特異的レクチンである*Helix Aspersa agglutinin*(HAA)が用いられている。HAAレクチンELISAにて本症血清IgA1では健常者に比し糖鎖異常IgA1の増加が示された^{18,19)}。糖鎖異常IgA1はヒンジに結合する3~6個のO結合型糖鎖すべてがGal欠損というわけではなく、結合糖鎖の1つ

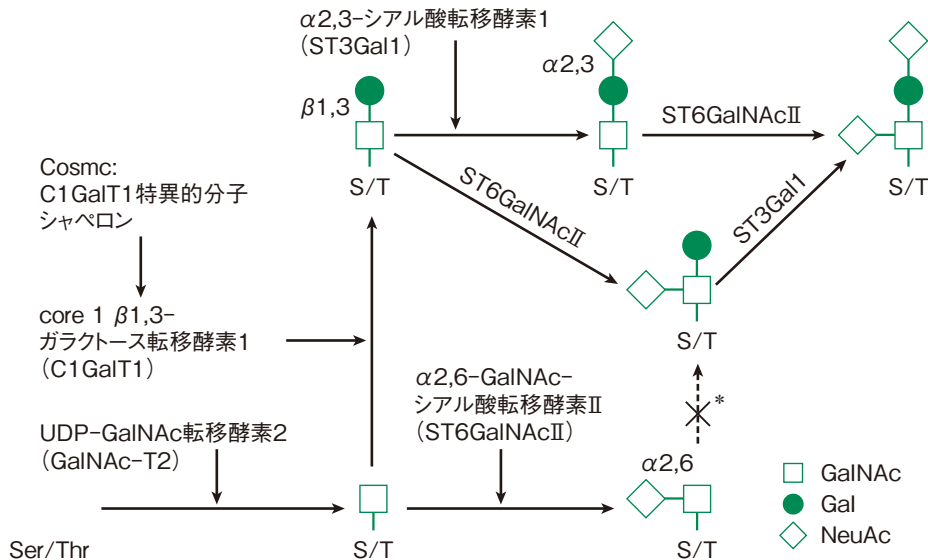


図3 IgA1 ヒンジ部 O 結合型糖鎖の生成過程

IgA ヒンジ部 O 結合型糖鎖は血清ではすべて core1 構造(GalNAc-Ser/Thr)をとり、ゴルジ装置内で糖側鎖は各種糖転移酵素で段階的に形成される¹⁵⁾。*Gal が GalNAc に結合するよりも前に、GalNAc が α2,6 でシアル化されると、そのシアル化した GalNAc には Gal は結合できなくなる¹⁷⁾。

でも Gal 欠損があれば HAA に検出され得る。Gal 欠損部位は特定の部位に生じると考えられる^{11,13,14)}。また、健常者においても血中に糖鎖異常 IgA1 を認める^{14,20)}。

本症での血清 IgA1 糖鎖異常はそのほかの O 結合型糖鎖をもつ血清 IgD や C1 inhibitor に認めないことから IgA1 に特有の異常と考えられる²¹⁾。Epstein Barr ウイルスにより不死化した患者 IgA1 産生 B 細胞由来の IgA1 と、同じ患者の血清 IgA1 の HAA-ELISA 値は相関したことから、糖鎖異常 IgA1 は免疫複合体形成後の変化や血中での糖鎖切断ではなく、IgA1 産生 B 細胞内での過程で生じると考えられる²²⁾。この患者由来の IgA1 産生 B 細胞では C1GalT1 活性の低下と ST6GalNAc2 活性の増加を認めた²²⁾。GalNAc の α2,6 でのシアル化が Gal の GalNAc への結合を阻害することにより (premature sialylation) 糖鎖異常 IgA1 が増加する可能性がある。本症の C1GalT1 活性の低下に Cosmc 遺伝変異は関与していない²³⁾。C1GalT1 の発現は microRNA (miRNA) によって制御されているが、本症では末梢血単核球で特定の miRNA (miR-148b) が発現亢進され、C1GalT1 の発現減少、糖鎖異常 IgA1 増加と

関連する。miR-148b の C1GalT1 の mRNA との結合部位は C1GalT1 の多型が報告される部位と一致した²⁴⁾。また Th2 サイトカインにより C1GalT1 および Cosmc 発現および活性が低下する²⁵⁾。一方血中および骨髄 B リンパ球の C1GalT1, Cosmc, GalNAc-T2 の発現と酵素活性は患者、健常者間で差はないと報告されている²⁶⁾。

本症の血中 IgA1 は陰イオン荷電を帯びると報告され^{27,28)}、IgA 分子の荷電異常が疑われる。IgA1 ヒンジ部 O 結合型糖鎖のシアル酸含量についてはシアル酸の増加^{22,29~31)}、低下^{32~35)}ともに報告されている。シアル酸を多く含む IgA1 はその陰性荷電から細胞外基質により結合しやすい³⁶⁾。反対に血清 IgA1 と扁桃リンパ球産生 IgA1 ではシアル酸が減少している³⁷⁾。シアル酸の減少は IgA1 の自己凝集、免疫複合体形成、メサンギウム細胞活性化増殖に関与すると報告されている³⁸⁾。

● 文献検索

PubMed で IgA1 molecule, IgA nephropathy AND glycosylation のキーワードを用いて ~2012 年 7 月の期間で検索した。

● 引用文献

- van der Boog PJ, et al. *Kidney Int* 2005 ; 67 : 813-21.
- Mestecky J, et al. *Contrib Nephrol* 1993 ; 104 : 172-82.
- Allen AC. *Nephrol Dial Transplant* 1995 ; 10 : 1121-4.
- Hiki Y, et al. *Contrib Nephrol* 1995 ; 111 : 73-84.
- Hiki Y, et al. *Kidney Int* 2001 ; 59 : 1077-85.
- Allen AC, et al. *Kidney Int* 2001 ; 60 : 969-73.
- Mattu TS, et al. *J Biol Chem* 1998 ; 273 : 2260-72.
- Mestecky J, et al. *Mucosal Immunology*, 3rd ed. 2005, pp 153-81.
- Peppard JV, et al. *Mucosal Immunology*, 3rd ed. 2005, pp 195-210.
- Tarelli E, et al. *Carbohydr Res* 2004 ; 339 : 2329-35.
- Renfrow MB, et al. *J Biol Chem* 2005 ; 280 : 19136-45.
- Iwasaki H, et al. *J Biol Chem* 2003 ; 278 : 5613-21.
- Takahashi K, et al. *Mol Cell Proteomics* 2010 ; 9 : 2545-57.
- Takahashi K, et al. *J Proteome Res* 2012 ; 11 : 692-702.
- Novak J, et al. *Semin Nephrol* 2008 ; 28 : 78-87.
- Ju T, et al. *Nature* 2005 ; 437 : 1252.
- Schachter H, et al. *J Biol Chem* 1971 ; 246 : 5321-8.
- Moldoveanu Z, et al. *Kidney Int* 2007 ; 71 : 1148-54.
- Shimozato S, et al. *Nephrol Dial Transplant* 2008 ; 23 : 1931-9.
- Wada Y, et al. *J Proteome Res* 2010 ; 9 : 1367-73.
- Smith AC, et al. *J Am Soc Nephrol* 2006 ; 17 : 1192-9.
- Suzuki H, et al. *J Clin Invest* 2008 ; 118 : 629-39.
- Malycha F, et al. *Nephrol Dial Transplant* 2009 ; 24 : 321-4.
- Serino G, et al. *J Am Soc Nephrol* 2012 ; 23 : 814-24.
- Yamada K, et al. *Nephrol Dial Transplant* 2010 ; 25 : 3890-7.
- Buck KS, et al. *Kidney Int* 2008 ; 73 : 1128-36.
- Lai KN, et al. *Kidney Int* 1988 ; 33 : 584-9.
- Chui SH, et al. *J Clin Immunol* 1991 ; 11 : 219-23.
- Leung JC, et al. *J Lab Clin Med* 1999 ; 133 : 152-60.
- Amore A, et al. *J Am Soc Nephrol* 2001 ; 12 : 1862-71.
- Leung JC, et al. *J Clin Lab Anal* 2002 ; 16 : 11-9.
- Odani H, et al. *Biochem Biophys Res Commun* 2000 ; 271 : 268-74.
- Xu LX, et al. *Kidney Int* 2005 ; 68 : 167-72.
- Ding JX, et al. *Clin Immunol* 2007 ; 125 : 268-74.
- Maenuma K, et al. *J Proteome Res* 2009 ; 8 : 3617-24.
- Leung JC, et al. *Kidney Int* 2001 ; 59 : 277-85.
- Horie A, et al. *Am J Kidney Dis* 2003 ; 42 : 486-96.
- Hiki Y. *Clin Exp Nephrol* 2009 ; 13 : 415-23.

● 4) IgA 腎症と粘膜免疫

● 要約

一部の症例で上気道感染や消化管感染により、肉眼的血尿を伴う臨床症状の増悪を認めることから、本症病因と粘膜免疫との関連が疑われる。実際に本症では上気道感染後に血液中の多量体 IgA1 増加を認め¹⁾、扁桃摘出で腎症改善例を認める^{2,3)}。粘膜免疫の異常が血液中の多量体 IgA1 増加、糸球体沈着につながる可能性が指摘されている^{4,5)}。

(1) 粘膜骨髓連関(mucosa-bone marrow axis)

本症では、全身への抗原刺激にて血中 IgA1 は増加する⁶⁻⁹⁾、粘膜刺激に対する反応が障害されていると報告された^{8,10,11)}。本症での単量体および多量体 IgA の増加は IgA1 産生形質細胞の増加を伴う¹²⁻¹⁴⁾。一方、粘膜面での多量体 IgA 産生形質細胞数は正常で多量体 IgA の増加はない^{15,16)}。粘膜骨髓連関の見地から本症患者粘膜には異常な感作を受けた責任細胞が存在し、粘膜での感作後、骨髓・リンパ組織間を移動し免疫記憶細胞としてとどまると仮説される。一般的に粘膜と骨髓の間には常に抗原提示細胞と抗原特異的リンパ球の交通が存在してい

る¹⁷⁾。本症患者では、粘膜抗原刺激は全身抗原刺激よりも多量体糖鎖異常 IgA1 の産生を多く生じる¹⁸⁾。粘膜由来の B 細胞産生 IgA は、血液中の B 細胞産生 IgA より相対的に糖鎖異常 IgA1 の割合が多く¹⁸⁾、IgA1 糖鎖異常は糖鎖の真の欠損ではなく血中で粘膜型の IgA1 が増加すること、すなわち粘膜 B 細胞が骨髓へ移動し糖鎖異常 IgA1 を分泌する可能性が仮説されている¹⁹⁾。実際に IgA1 分泌 B 細胞のホーミング異常が本症で報告されている^{20,21)}。

また本症では粘膜の IgA 産生が減弱し粘膜寛容が破綻、骨髓への抗原刺激の増加を許す可能性が考えられる²²⁾。本症と皮膚疾患^{23,24)}、炎症性腸疾患²⁵⁻²⁷⁾との関連が報告されている。皮膚や粘膜の恒常性の

異常は、免疫寛容を破綻させ血液中の糸球体沈着性多量体 IgA1 の増加を導くと考えられる。TNF スーパーファミリーに属する LIGHT 分子を過剰発現させた免疫寛容が破綻したモデルマウスでは、T 細胞誘導性の腸管炎症と血中多量体 IgA の産生が増加し本症に似た病態を示す²⁸⁾。抗原が T 細胞に提示されるためには、抗原は免疫プロテアソームに分解される必要がある。本症では、末梢血単核球の免疫プロテアソームの発現増加を認める²⁹⁾。これは本症において抗原提示がより多く行われていることを示す。

(2) Toll-like 受容体 (TLR)

活動性のある IgA 腎症患者の血中単核球では TLR4 の発現が増加している³⁰⁾。細菌 LPS と B 細胞上 TLR4 の結合により Cosmc 発現が抑制され IgA1 糖鎖異常を生じると報告された³¹⁾。細菌に共通して存在する DNA 配列 (非メチル化 CpG-ODN) は TLR9 のリガンドとなり自然免疫応答を誘導する。IgA 腎症モデルマウス (ddY マウス) に CpG-ODN を鼻腔内投与した結果、血清 IgA 値の上昇と腎糸球体への IgA 沈着増加を認め、腎炎進行に TLR9 発現と TLR のシグナル分子である myeloid differential protein 88 (MyD88) が関連した³²⁾。本症患者の疾患の進行は TLR9 の遺伝子多型と関与していた³²⁾。さらに扁桃における TLR9 高発現群では扁桃摘除の効果が高いと報告された³³⁾。

(3) IgA 産生経路の異常

γ 鎖と δ 鎖で構成される TCR を有する T 細胞 ($\gamma\delta$ T 細胞) は粘膜での IgA 産生に重要な役割を果たす³⁴⁾。本症患者では末梢血単核球中の $\gamma\delta$ T 細胞の割合が増加しており IgA1 陽性 B 細胞の数と相関すると報告された³⁵⁾。また粘膜および骨髄の $\gamma\delta$ T 細胞の TCR 可変領域の異常パターンが報告されている^{36~38)}。

肉眼的血尿時にはケモカイン受容体 CX3CR1 の NK (natural killer) 細胞, NKT (natural killer T) 細胞, CD8+ 細胞, $\gamma\delta$ T 細胞で発現増強が認められる。腎組織および尿中にフラクタルキン (CX3CR1 のリガンド) の増加が報告された。また血尿の有無に関係なく患者末梢血単核球は LPS に対して CX3CR1 発現が亢進する³⁹⁾。

本症患者の扁桃単核球を CpG-ODN で刺激すると

T 細胞非依存的に免疫グロブリンの産生を促す B-cell activation factor of the tumor necrosis factor family (BAFF) が産生され IgA 分泌増加を認める⁴⁰⁾。BAFF 過剰発現マウスでは B 細胞の過形成、高 γ グロブリン血症と IgA 優位の沈着を伴う腎炎を生じるが、IgA 増加に粘膜の正常細菌叢が必須であり、血液中に糖鎖異常 (Gal, NeuAc 減少) を伴う多量体 IgA の増加と正常細菌叢の細菌に反応する IgA を認めた⁴¹⁾。また患者の一部で血中 APRIL (a proliferation-inducing ligand) の増加を認める⁴¹⁾。BAFF や APRIL は単球, マクロファージ, 樹状細胞から分泌され、T 細胞非依存的に IgA クラススイッチと IgA 分泌増加を生じるが^{42,43)}、本症での役割はわかっていない。

アポトーシスを抑制する Bcl-2 過剰発現マウスでは、SLE 様の CD4 依存型自己免疫異常すなわち IgA および IgG の高値と自己抗体の産生を生じ、IgA 優位の IgA 沈着を伴った腎炎を起こす。血中 IgA は糖鎖異常 (Gal, NeuAc の減少) を認めた⁴⁴⁾。さらに CD4+CD25+ 制御性 T 細胞 (Treg) にてこの異常は抑制された⁴⁵⁾。ただし IgA 腎症と B 細胞のアポトーシス, Bcl-2, Treg との関連は報告されていない。

(4) 口蓋扁桃

通常、扁桃の免疫反応は病原菌に対して働き扁桃常在菌には免疫寛容機構が働き活性化反応を示さない⁴⁶⁾。IgA 腎症患者血清に口蓋扁桃常在菌である *H. parainfluenzae* (HP) 特異的 IgA 抗体が有意に上昇しその腎組織に HP 抗原が存在することが報告され⁴⁷⁾、患者の扁桃リンパ球を HP 外膜抗原で刺激すると IgA が過剰産生した⁴⁸⁾。以上から、IgA 腎症患者扁桃では免疫寛容が破綻しており、細菌に対して過剰な免疫応答が生じていることが示された。

本症患者の口蓋扁桃では、J 鎖を有する多量体 IgA 産生細胞⁴⁹⁾、IgA1 陽性細胞⁵⁰⁾が増加している。また扁桃リンパ球をマイトージェン刺激下で培養すると多量体 IgA の産生が亢進する⁵¹⁾。さらに本症の扁桃由来 B リンパ球は C1GalT1, Cosmc の発現が低下しており⁵²⁾、産生 IgA1 は糖鎖異常の増加を認める⁵³⁾。本症扁桃リンパ球産生 IgA1 は糸球体沈着 IgA1 と同様の特徴がある⁵⁴⁾。

B1 細胞は T 細胞と独立して IgA を産生する⁵⁵⁾。

CD5+B細胞がIgA腎症の扁桃⁵⁶⁾および血中⁵⁷⁾で増加していると報告された。しかしB1細胞が実際に本症で増加しT細胞非依存性にIgAを分泌しているか明らかになっていない。

本症患者の扁桃T細胞および血液中T細胞で、T細胞受容体(TCR)Vβ6の発現が亢進し、HP抗原刺激にてTCRVβ6陽性T細胞増加を認め、扁桃で低下すると報告された⁵⁸⁾。本症での腎浸潤T細胞は実際にTCRVβ6,8の発現が高い³⁷⁾。

(5) 衛生仮説とTh1/Th2バランス

本症の発症分布がアレルギー疾患と類似することから衛生仮説が提唱されている。先進国では衛生環境の改善でTh1とTh2のバランスがTh2優位となり、アレルギー疾患の増加、IgA腎症、微小変化型ネフローゼの増加を認める⁵⁹⁾。Balb/cマウスはTh2優位であるが、蛋白抗原の経口投与で免疫したBalb/cマウスで気管支、腸管粘膜での粘膜固有層での特異的IgA産生形質細胞および抗原特異的IgAの増加と多量体IgAのメサンギウムへの沈着を認めた⁶⁰⁾。IgA腎症患者血液中T細胞は多くはTh2優位とされるが^{61,62)}、Th1へ極性を示す報告も認められる^{63,64)}。ddYマウスの検討ではTh1へのバランスが腎炎発症に関与しており⁶⁵⁾、骨髄由来のTh1細胞が腎炎発症を誘導しそれが自然免疫の異常もしくはTh2優位のバランスにより抗原に対するIgAの反応を変化させると仮説された⁶⁶⁾。しかしながら本症でのTh1/Th2バランスについて一致した見解は得られておらず、病態により異なる可能性がある。

Th2サイトカインは、B細胞のIgAへのクラススイッチとIgA産生細胞への分化を促進する⁶⁷⁾。IL-4によりB細胞でのC1GalT1およびCosmcの発現が低下すると報告され⁶⁸⁾、Th2サイトカインが糖鎖異常IgA1産生に関与することが示唆されている。

(6) 抗原

IgA腎症は何らかの外來(または内因性)抗原とそれに対するIgA抗体で形成される血中免疫複合体が腎糸球体に到達して沈着するという機序が考えられ、責任抗原の解明が精力的に検討されている。さまざまな細菌、ウイルス感染、食物抗原との関係が報告され、普遍的な単独抗原の同定はできていないが、個々の患者では特定の病原体や食物抗原が関与

する可能性がある⁶⁹⁾。サイトメガロウイルス⁷⁰⁾、EBウイルス⁷¹⁾、*H. parainfluenzae*⁴⁷⁾、*S. aureus*^{72,73)}、溶連菌M蛋白⁷⁴⁾などが本症患者糸球体にその抗原が観察されたと報告されている。本症患者糸球体には高率に*S. aureus*の細胞膜抗原が沈着IgAと同一部位に検出されると報告された⁷³⁾。

欧米を中心にセリアック病と本症との関連が指摘され^{75,76)}、一部のIgA腎症患者ではセリアック病と同様、小麦に含まれる糖蛋白質のグリアジンに対する抗グリアジンIgA抗体や⁷⁵⁾、抗筋内膜IgG/IgA抗体⁷⁷⁾をもつと報告された。一方、抗グリアジンIgA抗体、抗筋内膜IgA抗体と本症の関係は少ないとも報告され⁷⁸⁾、一定の見解を得られていない。そのほかにもウシ血清アルブミンを含むミルク⁷⁹⁾、カゼイン⁸⁰⁾、卵アルブミン⁸¹⁾などの抗原を含む血液中のIgA免疫複合体の増加が報告されており、日本人患者においても、間接蛍光抗体法でメサンギウムにカゼイン、大豆蛋白、米蛋白が検出される例を認める⁸²⁾。スウェーデン人IgA腎症患者の約1/3にグルテンに対する直腸粘膜の過敏性を認め⁸³⁾、食物抗原に対する粘膜異常の存在が示唆された。さらにグルテンを含まない食事にてIgA免疫複合体が減少、食物抗原特異的IgA、蛋白尿、血尿が減少した⁶⁹⁾。低抗原食によって蛋白尿の減少とIgA、補体、フィブリノゲンのメサンギウム沈着量が再腎生検で減少した⁸⁴⁾。以上よりある種食物、特にレクチンを含む食物摂取と本症の関連が疑われる。これら細菌、ウイルス抗原、食物抗原などがIgA1と血中免疫複合体を形成し糸球体に沈着するのか、粘膜免疫の異常により糸球体沈着性のIgA1が産生されるのか、それとも非特異的な沈着なのか明らかになっていない。

● 文献検索

PubMedでIgA nephropathy AND mucosal, B cell, T cell, tonsil, OR pathogensのキーワードを用いて、～2012年7月の期間で検索した。

● 引用文献

1. Feehally J, et al. *Kidney Int* 1986 ; 30 : 924-31.
2. Hotta O, et al. *Am J Kidney Dis* 2001 ; 38 : 736-43.
3. Xie Y, et al. *Kidney Int* 2003 ; 63 : 1861-7.
4. Coppo R, et al. *J Nephrol* 2010 ; 23 : 626-32.

5. Boyd JK, et al. *Kidney Int* 2012 ; 81 : 833-43.
6. Leinikki PO, et al. *Clin Exp Immunol* 1987 ; 68 : 33-8.
7. van den Wall Bake AW, et al. *J Clin Invest* 1989 ; 84 : 1070-5.
8. Layward L, et al. *Clin Immunol Immunopathol* 1993 ; 69 : 306-13.
9. Barratt J, et al. *Am J Kidney Dis* 1999 ; 33 : 1049-57.
10. de Fijter JW, et al. *Kidney Int* 1996 ; 50 : 952-61.
11. Roodnat JI, et al. *Nephrol Dial Transplant* 1999 ; 14 : 353-9.
12. van den Wall Bake AW, et al. *Clin Exp Immunol* 1988 ; 72 : 321-5.
13. van den Wall Bake AW, et al. *Kidney Int* 1989 ; 35 : 1400-4.
14. Harper SJ, et al. *J Clin Pathol* 1996 ; 49 : 38-42.
15. Westberg NG, et al. *Clin Immunol Immunopathol* 1983 ; 26 : 442-5.
16. Harper SJ, et al. *Kidney Int* 1994 ; 45 : 836-44.
17. Kunkel EJ, et al. *Nat Rev Immunol* 2003 ; 3 : 822-9.
18. Smith AC, et al. *J Am Soc Nephrol* 2006 ; 17 : 3520-8.
19. Barratt J, et al. *Nephrol Dial Transplant* 2009 ; 24 : 3620-3.
20. Batra A, et al. *Nephrol Dial Transplant* 2007 ; 22 : 2540-8.
21. Buren M, et al. *Contrib Nephrol* 2007 ; 157 : 50-5.
22. Gesualdo L, et al. *J Immunol* 1990 ; 145 : 3684-91.
23. Zadrazil J, et al. *J Nephrol* 2006 ; 19 : 382-6.
24. Chan SM, et al. *Br J Dermatol* 2007 ; 156 : 143-7.
25. Trimarchi HM, et al. *Am J Nephrol* 2001 ; 21 : 400-5.
26. Forshaw MJ, et al. *Int J Colorectal Dis* 2005 ; 20 : 463-5.
27. de Moura CG, et al. *J Clin Rheumatol* 2006 ; 12 : 106-7.
28. Wang J, et al. *J Clin Invest* 2004 ; 113 : 826-35.
29. Coppo R, et al. *Kidney Int* 2009 ; 75 : 536-41.
30. Coppo R, et al. *Clin Exp Immunol* 2010 ; 159 : 73-81.
31. Qin W, et al. *Nephrol Dial Transplant* 2008 ; 23 : 1608-14.
32. Suzuki H, et al. *J Am Soc Nephrol* 2008 ; 19 : 2384-95.
33. Sato D, et al. *Nephrol Dial Transplant* 2012 ; 27 : 1090-7.
34. Fujihashi K, et al. *J Exp Med* 1996 ; 183 : 1929-35.
35. Toyabe S, et al. *Clin Exp Immunol* 2001 ; 124 : 110-7.
36. Olive C, et al. *Kidney Int* 1997 ; 52 : 1047-53.
37. Wu H, et al. *Kidney Int* 1999 ; 55 : 109-19.
38. Buck KS, et al. *Clin Exp Immunol* 2002 ; 127 : 527-32.
39. Cox SN, et al. *Kidney Int* 2012 ; 82 : 548-60.
40. Goto T, et al. *Clin Immunol* 2008 ; 126 : 260-9.
41. McCarthy DD, et al. *J Clin Invest* 2011 ; 121 : 3991-4002.
42. Macpherson AJ, et al. *Trends Immunol* 2012 ; 33 : 160-7.
43. Jin J, et al. *Nat Immunol* 2012 ; 13 : 1101-9.
44. Marquina R, et al. *J Immunol* 2004 ; 172 : 7177-85.
45. Gonzalez J, et al. *J Immunol* 2007 ; 178 : 2778-86.
46. Murakata H, et al. *Acta Otolaryngol* 1999 ; 119 : 384-91.
47. Suzuki S, et al. *Lancet* 1994 ; 343 : 12-6.
48. Fujieda S, et al. *Clin Immunol* 2000 ; 95 : 235-43.
49. Nagy J, et al. *Scand J Immunol* 1988 ; 27 : 393-9.
50. Bene MC, et al. *Nephron* 1991 ; 58 : 425-8.
51. Egido J, et al. *Clin Exp Immunol* 1984 ; 57 : 101-6.
52. Inoue T, et al. *Clin Immunol* 2010 ; 136 : 447-55.
53. Horie A, et al. *Am J Kidney Dis* 2003 ; 42 : 486-96.
54. Xie Y, et al. *Kidney Int* 2004 ; 65 : 1135-44.
55. Baumgarth N. *Nat Rev Immunol* 2011 ; 11 : 34-46.
56. Kodama S, et al. *Clin Exp Immunol* 2001 ; 123 : 301-8.
57. Yuling H, et al. *J Am Soc Nephrol* 2008 ; 19 : 2130-9.
58. Nozawa H, et al. *Clin Exp Immunol* 2008 ; 151 : 25-33.
59. Johnson RJ, et al. *Am J Kidney Dis* 2003 ; 42 : 575-81.
60. Emancipator SN, et al. *J Exp Med* 1983 ; 157 : 572-82.
61. Ichinose H, et al. *Clin Exp Immunol* 1996 ; 103 : 125-32.
62. Ebihara I, et al. *Nephrol Dial Transplant* 2001 ; 16 : 1783-9.
63. Yano N, et al. *J Clin Immunol* 1997 ; 17 : 396-403.
64. Lim CS, et al. *Nephrol Dial Transplant* 2001 ; 16 : 269-75.
65. Suzuki H, et al. *Kidney Int* 2007 ; 72 : 319-27.
66. Suzuki Y, et al. *Contrib Nephrol* 2007 ; 157 : 70-9.
67. Mora JR, et al. *Mucosal Immunol* 2008 ; 1 : 96-109.
68. Yamada K, et al. *Nephrol Dial Transplant* 2010 ; 25 : 3890-7.
69. Coppo R, et al. *Clin Nephrol* 1990 ; 33 : 72-86.
70. Waldo FB, et al. *Lancet* 1989 ; 1 : 129-31.
71. Iwama H, et al. *Am J Kidney Dis* 1998 ; 32 : 785-93.
72. Koyama A, et al. *Kidney Int* 1995 ; 47 : 207-16.
73. Koyama A, et al. *Kidney Int* 2004 ; 66 : 121-32.
74. Schmitt R, et al. *Am J Pathol* 2010 ; 176 : 608-18.
75. Fornasieri A, et al. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1987 ; 295 : 78-80.
76. Collin P, et al. *Am J Gastroenterol* 2002 ; 97 : 2572-6.
77. Pierucci A, et al. *Am J Kidney Dis* 2002 ; 39 : 1176-82.
78. Sategna-Guidetti C, et al. *Gut* 1992 ; 33 : 476-8.
79. Jackson S, et al. *Clin Exp Immunol* 1992 ; 89 : 315-20.
80. Russell MW, et al. *J Clin Immunol* 1986 ; 6 : 74-86.
81. Feehally J, et al. *Pediatr Nephrol* 1987 ; 1 : 581-6.
82. Sato M, et al. *Clin Exp Immunol* 1988 ; 73 : 295-9.
83. Smerud HK, et al. *Nephrol Dial Transplant* 2009 ; 24 : 2476-81.
84. Ferri C, et al. *Nephrol Dial Transplant* 1993 ; 8 : 1193-8.

5) IgA 腎症と IgA1 糸球体沈着

要約

本症は IgA1 の選択的な沈着を認める。沈着 IgA1 はメサングウムに親和性を示し¹⁾、血清 IgA より酸性で J 鎖をもち²⁾、J 鎖を認める二量体または多量体 IgA1 である^{3~5)}。さらに沈着 IgA1 はヒンジ部 O 結合型糖鎖異常を認める^{6,7)}。血清中の多量体 IgA1 を含む高分子 IgA1 が糸球体に沈着する⁴⁾。

(1) 糖鎖異常 IgA1 と免疫複合体形成

患者血清中の IgA1 ヒンジ部異常糖鎖に反応する IgG または IgA1 抗体が同定されている(図 4 c)^{8~12}。IgA1 ヒンジ部糖鎖異常は IgA1 の 3 次元構造の変化を生じ、ヒンジ部糖鎖異常部位を新たなエピトープとして血清中の IgG 型または IgA 型の自己抗体が認識し、免疫複合体を形成すると考えられる¹³。Suzuki らはこの IgA ヒンジ部糖鎖異常特異的 IgG 抗体の重鎖遺伝子の可変領域内 complementarity-determining region 3(CDR3)のアミノ酸配列の変化を認め、この変化が糖鎖異常 IgA1 への結合に必要と報告した¹¹。さらに患者血中糖鎖異常 IgA1 特異的 IgG 抗体値は蛋白尿と相関した¹¹。この糖鎖異常 IgA1 特異的抗体の形成機序は不明だが、細菌表面の糖鎖に対する抗体が交差抗原として IgA1 ヒンジ部糖鎖を認識するという仮説がある^{13,14}。IgA1 を含む免疫複合体は健常者にも低値ながら存在し^{10,15~17}、アルコール性肝硬変では糖鎖異常 IgA1、IgA1-IgG 免疫複合体を本症患者と同様に認める¹⁸。糖鎖異常 IgA1 を含む免疫複合体はメサンギウム細胞および細胞外基質に親和性があり沈着につながる^{9,19}。メサンギウムへの免疫複合体沈着を規定する因子は明らかでないが、免疫複合体のサイズ、量、局所の血行力学因子が関与する¹⁴。IgA1 を含む抗原がメサンギウムに結合後に *in situ* で免疫複合体を形成する可能性も考えられる^{20~23}。しかし多くの本症患者ではメサンギウム領域に IgG 沈着を認めないことを留意すべきである²⁴。

(2) IgA1-IgA 受容体複合体

ヒトには、Fc α 受容体(Fc α RI; CD89)、アシアロ糖蛋白受容体(asialoglycoprotein receptor: ASGP-R)、多量体免疫グロブリン受容体(pIgR)、トランスフェリン受容体(CD71)、Fc α / μ 受容体の計5つの IgA 受容体が存在する²⁵(表 2)。CD71^{26,27}と Fc α / μ 受容体²⁸はメサンギウムに発現を認めるが、CD89、ASGP-R、pIgR の発現はない^{29~33}。また糖鎖異常 IgA1 が結合するメサンギウム細胞の新規受容体として、インテグリン α 1/ β 1 および α 2/ β 1 が報告された³⁴。

ヒト Fc α RI(CD89)発現マウスでは、単球上の CD89 に IgA が結合し、IgA と可溶性 CD89(sCD89)

複合体が血液中に放出され、本症類似の腎炎を生じる(図 4 d)³⁵。しかしマウス IgA はヒト CD89 には *in vitro* で結合せず³⁶、さらに sCD89 注入実験においてメサンギウムにマウス IgA は沈着しなかったこと³⁷、IgA-sCD89 複合体量は患者と健常者で差がないことから³⁸、ヒト IgA 腎症でのこの機序の存在には議論の余地がある。

トランスフェリン受容体(CD71)は IgA2 ではなく多量体 IgA1 に結合し、増殖メサンギウム細胞表面に発現し、メサンギウムの IgA1 沈着と一致する^{26,27}。IgA2 は結合せず IgA1 のヒンジ部糖鎖が認識に必要と考えられる²⁷。糖鎖異常 IgA1 を含む免疫複合体と結合するとメサンギウムでの CD71 の発現がさらに促進する^{27,39,40}。ヒト IgA1 とヒト CD89 をともに発現し IgA 腎症類似の腎炎を生じるマウスモデル(α KI-CD89 トランスジェニックマウス)で、IgA1 糸球体沈着および腎炎惹起には sCD89 を介した IgA1-CD89 複合体のメサンギウム CD71 への結合、それに誘導されるメサンギウムでの組織トランスグルタミナーゼ(TG2)発現亢進が必要であると報告された⁴¹。しかしながら CD71⁴²および TG2⁴³はメサンギウム細胞以外にも発現しておりメサンギウム特異的な IgA1 沈着を説明できない。Fc α / μ 受容体もメサンギウムに発現していると報告された²⁸。メサンギウムで同定されたこの受容体は IgM とも結合しその意義は不明である³³。糖鎖異常 IgA1 をプローブとしたメサンギウム新規受容体の検索で、インテグリンヘテロ二量体(α 1 β 1 および α 2 β 1)が同定され、IV型コラーゲンの存在にてメサンギウム細胞への IgA1 結合は増強した³⁴。しかしインテグリンヘテロ二量体もメサンギウム細胞以外にも発現しており、IgA1 のメサンギウム特異的な沈着を説明できない。

(3) 糖鎖異常 IgA1 のメサンギウムに対する親和性

細胞外基質に対し糖鎖異常 IgA1 は親和性が高く、メサンギウムに受動的に捉えられ沈着が生じる^{24,44~46}。ヒトメサンギウム細胞は陽イオン荷電よりも陰イオン荷電の多量体 IgA に強く結合し、陰イオン荷電が多量体 IgA1 のメサンギウム沈着に関与すると報告され^{47,48}、メサンギウム沈着と糖鎖、特

にシアル酸との関連が注目されるが、メサンギウム沈着 IgA1 のシアル酸の増加はなく、むしろ減少が示されている^{6,7)}。β1,4ガラクトース転移酵素欠損マウスでは IgA の N 結合型糖鎖で Gal 欠損(およびシアル酸欠損)が生じ、メサンギウムに IgA の沈着を認める⁴⁹⁾。これは IgA 糖鎖異常単独で糸球体沈着を生じ得ることを示す。IgA を含む免疫複合体は一般的にフィブロネクチンと結合する⁵⁰⁾。抗炎症蛋白であるウテログロビンの発現を抑制したマウスは、IgA-フィブロネクチン複合体をもち糸球体に IgA が沈着し本症類似の腎炎を生じた⁵¹⁾。しかしヒト IgA 腎症におけるウテログロビンの役割については一定の結果が得られていない^{52~54)}。

(4) 自己凝集 IgA1

糖蛋白の糖鎖の役割の 1 つにペプチドの立体構造保持、親水性の保持がある。本症では熱安定性の低下した易変性 IgA1 の増加が観察された⁵⁵⁾。熱抵抗性 IgA1 と熱凝集 IgA1 の O 結合型糖鎖を比較すると、熱凝集 IgA1 では熱抵抗性 IgA1 より糖鎖内シアル酸含量が減少していた⁵⁵⁾。また IgA1 分子からシアル酸と Gal を除去すると IgA1 が凝集した⁴⁵⁾。以上より糖鎖異常 IgA1 は分子脆弱性であり凝集高分子 IgA1 が非免疫学的に生成され、糸球体に沈着する可能性がある(図 4 b)^{8,24,55~57)}。

(5) 分泌型 IgA

IgA 腎症患者では血液中の多量体 IgA が増加している。一方で、分泌型 IgA (sIgA) の増加は認めないとされたが⁵⁸⁾、糸球体沈着物中での sIgA が検出され、sIgA はメサンギウム細胞に強く結合すると報告された(図 4 e)。さらに sIgA が血中で増加する患者では血尿を多く認めた^{59,60)}。

(6) 血中 IgA クリアランスの障害

IgA 腎症患者の約半数では血中 IgA 値が増加するか^{61,62)}、血中 IgA 値は IgA の産生増加^{62~65)}と白血球への取り込み、肝からの除去のバランスによって決定される。肝疾患において糸球体 IgA 沈着を高率に認めることは、IgA クリアランスの障害にて糸球体 IgA 沈着を生じることを示す⁶⁶⁾。本症では肝でのクリアランスの低下が報告されている⁶⁷⁾。ASGP-R は IgA を含む幅広い糖蛋白のアシアロ体を認識する⁶⁸⁾。肝の ASGP-R による取り込みは、血液中から

の IgA を含む免疫複合体のクリアランスに重要であるが IgA1-IgG 免疫複合体の分子量は 800 kD 以上であり、ディッセ腔を通過できず ASGP-R から除去されない¹⁴⁾。シアル酸を多く含む IgA1 は分子の陰性荷電が増加し肝からのクリアランスが低下する^{48,69)}。肝細胞の減少は IgA を含む免疫複合体クリアランスを低下させメサンギウムへの IgA 沈着を促進する⁶⁶⁾。

骨髄球系細胞は FcαRI を発現しており、炎症性白血球の活性化または IgA およびその複合体の代謝経路として重要である²⁵⁾。本症では単球、好中球上の FcαRI の発現が低下しており、その IgA 結合の減少が報告されている^{70,71)}。FcαRI の発現と機能不全は強直性脊椎炎⁷²⁾、HIV⁷³⁾、アルコール性肝炎⁷⁴⁾など二次性 IgA 腎症を生じる疾患でも認められる。

(7) メサンギウムからの IgA クリアランス

本症寛解患者の再腎生検にて IgA 沈着が消失すること⁷⁵⁾、マウスモデルで健常マウスからの骨髄移植で IgA 沈着が減弱することから⁷⁶⁾、メサンギウムへの IgA 沈着は可逆的と考えられる。IgA はメサンギウム細胞に結合し IgA 受容体を介し取り込まれ分解を受けると考えられるが⁷⁷⁾、その主要な役割を果たす IgA 受容体は明らかになっていない⁷⁸⁾。また IgA プロテアーゼで処理を受けると沈着 IgA は消失する⁷⁹⁾。沈着 IgA1 の消失する経路は明らかになっていない。

● 文献検索

PubMedでIgA nephropathy AND IgA receptor, macromolecular IgA, secretory IgA, OR aberrant IgA1 のキーワードを用いて、～2012年7月の期間で検索した。

● 引用文献

1. Tomino Y, et al. Am J Kidney Dis 1982 ; 1 : 276-80.
2. Monteiro RC, et al. Kidney Int 1985 ; 28 : 666-71.
3. Conley ME, et al. J Clin Invest 1980 ; 66 : 1432-6.
4. van der Boog PJ, et al. Kidney Int 2005 ; 67 : 813-21.
5. Tomino Y, et al. Clin Exp Immunol 1982 ; 49 : 419-25.
6. Hiki Y, et al. Kidney Int 2001 ; 59 : 1077-85.
7. Allen AC, et al. Kidney Int 2001 ; 60 : 969-73.
8. Kokubo T, et al. J Am Soc Nephrol 1997 ; 8 : 915-9.
9. Tomana M, et al. Kidney Int 1997 ; 52 : 509-16.

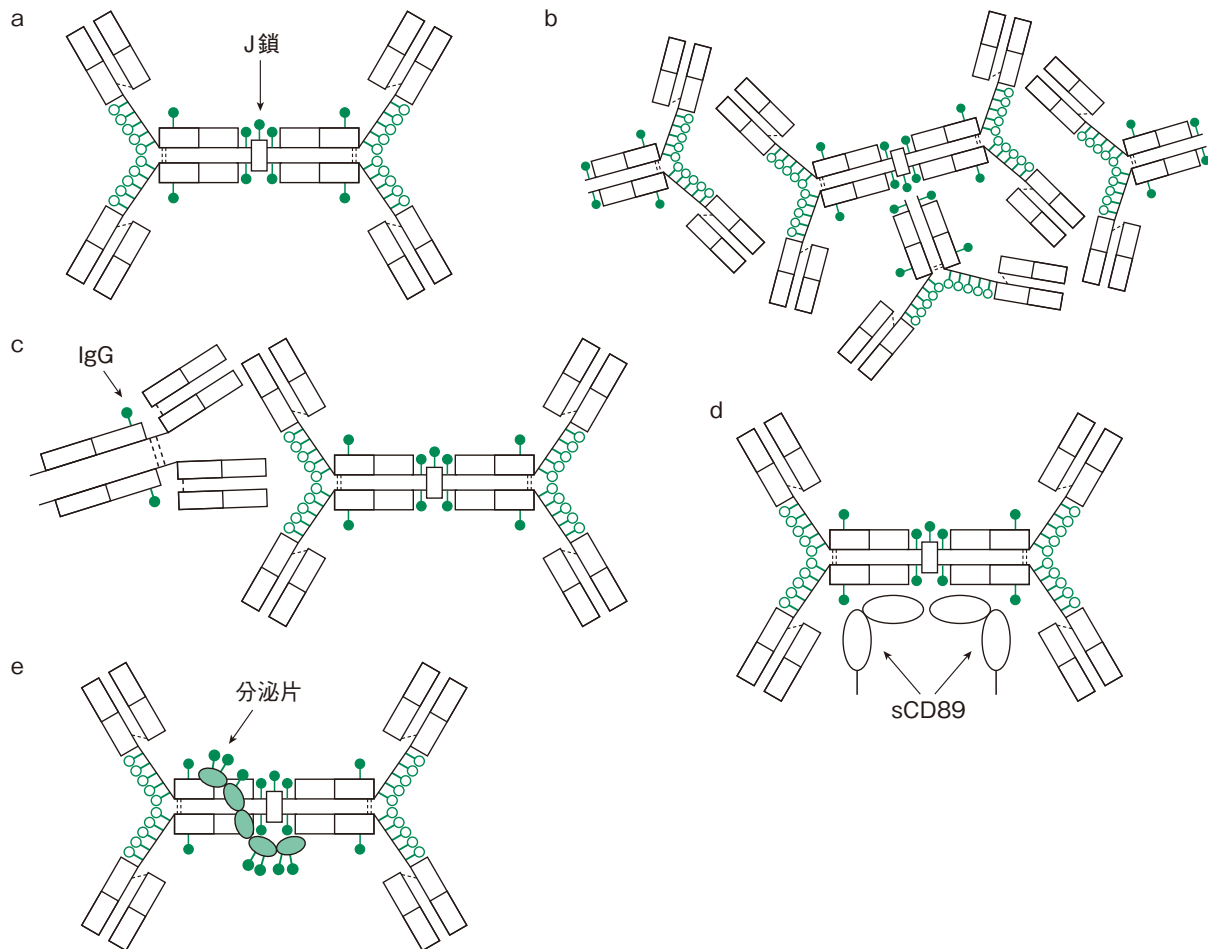


図4 高分子IgA1

a: 二量体IgA1, b: 多量体IgA1/凝集IgA1, c: 糖鎖異常IgA1-糖鎖特異的IgG複合体, d: IgA1-sCD89複合体, e: 分泌型IgA1

メサンギウムに沈着する高分子IgA1の詳細はいまだ明らかでないが、糖鎖異常IgA1-IgGまたは-IgA免疫複合体、IgA1-IgA受容体複合体、凝集IgA1、IgA1-血中蛋白複合体、分泌型IgA1の存在が報告されている⁴⁾。IgA1はJ鎖を介し二量体を形成する(a)。この二量体IgA1や単量体IgA1が多量体IgA1を形成する(b)。糖鎖異常IgA1は凝集し多量体の凝集IgA1を形成しやすい(b)。IgA1ヒンジ部糖鎖異常部位をエピトープとして血清中のIgG型またはIgA型の自己抗体が認識し免疫複合体を形成する(c)。単球上CD89にIgAが結合し、IgAと可溶性CD89(sCD89)複合体が血液中に放出される(d)。分泌型IgA1(e)。これらa~eは血中の蛋白と複合体を形成し得る。

表2 IgA受容体

ヒトIgA1受容体	結合	主な発現
Fc α 受容体(Fc α RI; CD89)	IgA1, IgA2	好中球, 単球, マクロファージ, 好酸球, 樹状細胞, クッパー細胞
アジアロ糖蛋白受容体(ASGP-R)	IgA1, IgA2	肝細胞
多量体免疫グロブリン受容体(pIgR)	IgA1, IgA2, IgM	粘膜上皮細胞
トランスフェリン受容体(TfR; CD71)	IgA1	メサンギウム細胞, ユビキタスにさまざまな細胞に低発現
Fc α / μ 受容体	IgA1, IgA2, IgM	成熟B細胞, マクロファージ, メサンギウム細胞
インテグリン α 1/ β 1, α 2/ β 2ヘテロ二量体	IgA1	全身に分布 腎では, β 1鎖: メサンギウム細胞, 内皮細胞, 上皮細胞, α 1鎖: メサンギウム細胞, 内皮細胞, α 2鎖: メサンギウム細胞, 遠位尿細管細胞

10. Tomana M, et al. *J Clin Invest* 1999 ; 104 : 73-81.
11. Suzuki H, et al. *J Clin Invest* 2009 ; 119 : 1668-77.
12. Berthouix F, et al. *J Am Soc Nephrol* 2012 ; 23 : 1579-87.
13. Novak J, et al. *Semin Nephrol* 2008 ; 28 : 78-87.
14. Suzuki H, et al. *J Am Soc Nephrol* 2011 ; 22 : 1795-803.
15. Levinsky RJ, et al. *Lancet* 1979 ; 2 : 1100-3.
16. Hall RP, et al. *Clin Exp Immunol* 1980 ; 40 : 431-7.
17. Hall RP, et al. *Clin Exp Immunol* 1981 ; 45 : 234-9.
18. Tissandie E, et al. *Kidney Int* 2011 ; 80 : 1352-63.
19. Novak J, et al. *Kidney Int* 2005 ; 67 : 504-13.
20. Glasscock RJ. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2011 ; 20 : 153-60.
21. Mauer SM, et al. *J Exp Med* 1973 ; 137 : 553-70.
22. Couser WG. *J Am Soc Nephrol* 2012 ; 23 : 381-99.
23. Lai KN. *Nat Rev Nephrol* 2012 ; 8 : 275-83.
24. Hiki Y. *Clin Exp Nephrol* 2009 ; 13 : 415-23.
25. Monteiro RC, et al. *Annu Rev Immunol* 2003 ; 21 : 177-204.
26. Moura IC, et al. *J Exp Med* 2001 ; 194 : 417-25.
27. Moura IC, et al. *J Am Soc Nephrol* 2004 ; 15 : 622-34.
28. McDonald KJ, et al. *Biochem Biophys Res Commun* 2002 ; 290 : 438-42.
29. Diven SC, et al. *Kidney Int* 1998 ; 54 : 837-47.
30. Leung JC, et al. *J Am Soc Nephrol* 2000 ; 11 : 241-9.
31. Novak J, et al. *Kidney Int* 2002 ; 62 : 465-75.
32. Westerhuis R, et al. *J Am Soc Nephrol* 1999 ; 10 : 770-8.
33. Barratt J, et al. *Kidney Int* 2000 ; 57 : 1936-48.
34. Kaneko Y, et al. *Int Immunol* 2012 ; 24 : 219-32.
35. Launay P, et al. *J Exp Med* 2000 ; 191 : 1999-2009.
36. Pleass RJ, et al. *J Biol Chem* 1999 ; 274 : 23508-14.
37. van der Boog PJ, et al. *Nephrol Dial Transplant* 2004 ; 19 : 2729-36.
38. van der Boog PJ, et al. *Kidney Int* 2003 ; 63 : 514-21.
39. Moura IC, et al. *J Am Soc Nephrol* 2005 ; 16 : 2667-76.
40. Haddad E, et al. *J Am Soc Nephrol* 2003 ; 14 : 327-37.
41. Berthelot L, et al. *J Exp Med* 2012 ; 209 : 793-806.
42. Kawabata H, et al. *J Biol Chem* 1999 ; 274 : 20826-32.
43. Itoh M, et al. *J Histochem Cytochem* 2011 ; 59 : 180-7.
44. Coppo R, et al. *Contrib Nephrol* 1993 ; 104 : 162-71.
45. Kokubo T, et al. *J Am Soc Nephrol* 1998 ; 9 : 2048-54.
46. Sano T, et al. *Nephrol Dial Transplant* 2002 ; 17 : 50-6.
47. Leung JC, et al. *Kidney Int* 2001 ; 59 : 277-85.
48. Leung JC, et al. *J Clin Lab Anal* 2002 ; 16 : 11-9.
49. Nishie T, et al. *Am J Pathol* 2007 ; 170 : 447-56.
50. Jennette JC, et al. *Am J Kidney Dis* 1991 ; 18 : 466-71.
51. Zheng F, et al. *Nat Med* 1999 ; 5 : 1018-25.
52. Narita I, et al. *Kidney Int* 2002 ; 61 : 1853-8.
53. Yong D, et al. *Am J Kidney Dis* 2006 ; 48 : 1-7.
54. Coppo R, et al. *Am J Kidney Dis* 2002 ; 40 : 495-503.
55. Hiki Y, et al. *J Am Soc Nephrol* 1996 ; 7 : 955-60.
56. Hiki Y, et al. *J Am Soc Nephrol* 1999 ; 10 : 760-9.
57. Iwase H, et al. *Biochem Biophys Res Commun* 1999 ; 261 : 472-7.
58. Mole CM, et al. *Nephron* 1995 ; 71 : 75-8.
59. Oortwijn BD, et al. *Kidney Int* 2006 ; 69 : 1131-8.
60. Zhang JJ, et al. *Nephrol Dial Transplant* 2008 ; 23 : 207-12.
61. Delacroix DL, et al. *J Clin Invest* 1983 ; 71 : 358-67.
62. van den Wall Bake AW, et al. *Am J Kidney Dis* 1988 ; 12 : 410-4.
63. Harper SJ, et al. *Am J Kidney Dis* 1994 ; 24 : 888-92.
64. van den Wall Bake AW, et al. *Clin Exp Immunol* 1988 ; 72 : 321-5.
65. van den Wall Bake AW, et al. *Kidney Int* 1989 ; 35 : 1400-4.
66. Pouria S, et al. *Semin Nephrol* 2008 ; 28 : 27-37.
67. Roccatello D, et al. *Am J Kidney Dis* 1989 ; 14 : 354-60.
68. Stockert RJ. *Physiol Rev* 1995 ; 75 : 591-609.
69. Leung JC, et al. *J Lab Clin Med* 1999 ; 133 : 152-60.
70. Grossetete B, et al. *Kidney Int* 1998 ; 53 : 1321-35.
71. van Zandbergen G, et al. *Nephrol Dial Transplant* 1998 ; 13 : 3058-64.
72. Montenegro V, et al. *J Rheumatol* 2000 ; 27 : 411-7.
73. Grossetete B, et al. *AIDS* 1995 ; 9 : 229-34.
74. Silvain C, et al. *J Immunol* 1995 ; 155 : 1606-18.
75. Hotta O, et al. *Am J Kidney Dis* 2002 ; 39 : 493-502.
76. Imasawa T, et al. *Kidney Int* 1999 ; 56 : 1809-17.
77. Gomez-Guerrero C, et al. *J Immunol* 1994 ; 153 : 5247-55.
78. Barratt J, et al. *J Am Soc Nephrol* 2005 ; 16 : 2088-97.
79. Lamm ME, et al. *Am J Pathol* 2008 ; 172 : 31-6.

6) IgA 腎症と糸球体障害

要 約

IgA 沈着によるメサンギウム細胞の活性化と補体活性化が腎炎を惹起し、続いてポドサイト障害、尿細管障害が生じる^{1,2)}。メサンギウム細胞から放出される液性因子はポドサイト障害、尿細管間質障害に重要な役割を果たす(糸球体-ポドサイト-尿細管クロストーク)²⁾。

(1) IgA1 沈着によるメサンギウム細胞の活性化

本症患者血清由来の多量体 IgA1 または多量体 IgA1 を含む免疫複合体は、培養メサンギウム細胞

に結合し³⁾、細胞増殖と細胞外基質の分泌を促す^{4,5)}。メサンギウム細胞から tumor necrosis factor- α (TNF- α)、IL-6^{6,7)}、IL-8⁸⁾、transforming growth

factor- β (TGF- β)^{7,9)}, マクロファージ遊走阻止因子¹⁰⁾, 血小板活性化因子¹¹⁾といった液性因子が自己分泌される。さらには vascular endothelial growth factor-A の発現低下, 一酸化窒素の増加¹²⁾, 可溶性 NO 合成酵素亢進¹³⁾, アポトーシスの誘導¹²⁾, アンジオテンシン II の発現増加を含むレニン-アンジオテンシン系(RAS)の亢進などが報告されている^{9,14,15)}。このメサンギウム細胞から放出される液性因子はポドサイト障害, 尿細管間質障害に重要な役割を果たす(糸球体-ポドサイト-尿細管クロストーク)²⁾。

培養メサンギウム細胞は700~800 kDaのIgA1を含む免疫複合体(IgA1-IC)では増殖せず, 800~900 kDaのIgA1-ICで増殖する⁵⁾。さらに肉眼的血尿を認める病勢が活発な状態のときのIgA1-ICは, 同一患者の病勢が安定している状態のIgA1-ICに比し, メサンギウム細胞をより増殖させた⁵⁾。このことは多量体IgA1を含む免疫複合体のサイズや性質によるメサンギウム細胞の反応性の違いを示している。IgA1による培養メサンギウムの増殖は, Mitogen-activated protein(MAP)キナーゼファミリーの extracellular signal-regulated kinase(ERK)活性化¹⁶⁾, 非受容体型チロシンキナーゼの spleen tyrosine kinase(Syk)活性化¹⁷⁾, それに続く炎症性サイトカイン増加を介する。

(2) 補体の活性化

糸球体内での補体系の活性化は炎症を導き組織障害を起こす。補体系の関与は本症で高率にC3の沈着が認められ, 実際にC5b-9が存在することから示唆されてきた¹⁸⁾。古典経路のC1q沈着はまれであり, 副経路またはマンノース結合レクチン(mannose-binding lectin: MBL)経路が本症における補体系の活性化に関与している。単量体IgAは補体を活性化し糸球体障害を引き起こす¹⁹⁾。多量体IgAおよびIgA1-ICは, 補体副経路とレクチン経路を介してC5b-9を産生し, メサンギウム細胞から炎症誘導因子と基質蛋白の産生を促進する^{8,20~22)}。全身の補体活性の増加については一定の報告は得られていないが²³⁾, 血中C3が低い患者は血清クレアチニン(sCr)の2倍化が有意に多い²⁴⁾。多量体IgAのメサ

ンギウムへの結合により全身の補体活性とは独立して局所でC3やMBLを産生する^{25,26)}。メサンギウム細胞は補体調節蛋白も産生する²⁷⁾。多量体IgA1は単量体IgA1に比しMBLにより強く結合しMBL経路を誘導する⁸⁾。MBL経路の発現はより重症の患者に認められる^{22,28,29)}。

(3) ポドサイト障害

メサンギウム障害に続き糸球体障害が進行するかどうか規定する重要な因子はポドサイト障害の程度である³⁰⁾。ポドサイト障害の遷延にてポドサイトは糸球体基底膜から剥離する。ポドサイトは増殖能に乏しく, 残存ポドサイトは基底膜全面を被覆できなくなり一部の基底膜がポウマン嚢に露出する。この露出面を被覆すべくポウマン嚢上皮細胞の増殖が起こり, 結果として分節性硬化病変が生じると考えられる¹⁾。実際, 尿中ポドサイト数の多い患者では有意に分節性硬化病変を多く認めた³¹⁾。ポドサイト障害によって, 蛋白尿の増加と分節性糸球体硬化病変が生じ, 腎症が進行する^{32~36)}。

(4) 尿細管間質障害

本症における尿細管間質障害は, ①糸球体-ポドサイト-尿細管クロストーク, ②マクロファージの尿細管間質浸潤, ③尿蛋白による尿細管間質障害, の主に3つの機序によって生じる²⁾。多量体IgAまたはIgA1-IC沈着によりメサンギウム細胞から産生された液性因子は, 主にポウマン嚢腔内への漏出および後糸球体毛細血管床の2つの経路を介し尿細管間質に到達する。そこで尿細管上皮細胞を活性化し, 尿細管上皮から炎症惹起因子はIL-6, TNF- α , TGF- β , soluble intercellular adhesion molecule-1, アンジオテンシンIIを含み, 間質への炎症細胞浸潤と細胞外基質成分の過産生を導く。尿細管上皮細胞は浸潤炎症細胞から放出された炎症性サイトカインを介し炎症カスケードを増幅し, さらに炎症細胞の遊走を誘導し, 基質増加, 尿細管間質線維化が生じる^{37~39)}。尿蛋白は尿細管上皮から炎症性サイトカインを促し, 炎症細胞の走化, 遊走を刺激するが, 本症では重度の蛋白尿はまれであり蛋白尿による直接の障害は少ないと考えられる。

アンジオテンシンIIを中心にRASはIgA腎症を含む多くの腎疾患の腎障害進展に重要な役割を果た

す。メサングウム細胞，ポドサイト，尿細管上皮細胞には1型アンジオテンシンII受容体(AGTR1)と2型アンジオテンシンII受容体(AGTR2)が存在し，本症での発現亢進が指摘されている^{14,40,41)}。

● 文献検索

PubMedでIgA nephropathy AND glomerular sclerosis, mesangial proliferation, podocyte, OR tubulointerstitial injuryのキーワードを用いて～2012年7月の期間で検索した。

● 引用文献

- Barratt J, et al. *Semin Nephrol* 2011 ; 31 : 349-60.
- Lai KN. *Nat Rev Nephrol* 2012 ; 8 : 275-83.
- Novak J, et al. *Kidney Int* 2002 ; 62 : 465-75.
- Lopez-Armada MJ, et al. *J Immunol* 1996 ; 157 : 2136-42.
- Novak J, et al. *Kidney Int* 2005 ; 67 : 504-13.
- van den Dobbelen ME, et al. *Kidney Int* 1994 ; 46 : 512-9.
- Moura IC, et al. *J Am Soc Nephrol* 2005 ; 16 : 2667-76.
- Oortwijn BD, et al. *J Am Soc Nephrol* 2006 ; 17 : 3529-39.
- Lai KN, et al. *J Am Soc Nephrol* 2003 ; 14 : 3127-37.
- Leung JC, et al. *Nephrol Dial Transplant* 2003 ; 18 : 36-45.
- Coppo R, et al. *Kidney Int* 2010 ; 77 : 417-27.
- Amore A, et al. *J Am Soc Nephrol* 2001 ; 12 : 1862-71.
- Amore A, et al. *Am J Kidney Dis* 2000 ; 36 : 1242-52.
- Lai KN, et al. *Kidney Int* 2004 ; 66 : 1403-16.
- Miyake-Ogawa C, et al. *Am J Nephrol* 2005 ; 25 : 1-12.
- Tamouza H, et al. *Kidney Int* 2012 ; 82 : 1284-96.
- Kim MJ, et al. *J Immunol* 2012 ; 189 : 3751-8.
- Rauterberg EW, et al. *Kidney Int* 1987 ; 31 : 820-9.
- Stad RK, et al. *Clin Exp Immunol* 1993 ; 92 : 514-21.
- Matsuda M, et al. *Nephron* 1998 ; 80 : 408-13.
- Roos A, et al. *J Immunol* 2001 ; 167 : 2861-8.
- Roos A, et al. *J Am Soc Nephrol* 2006 ; 17 : 1724-34.
- Zwirner J, et al. *Kidney Int* 1997 ; 51 : 1257-64.
- Kim SJ, et al. *PLoS One* 2012 ; 7 : e40495.
- Montinaro V, et al. *J Am Soc Nephrol* 1997 ; 8 : 415-25.
- Abe K, et al. *Nephron* 2001 ; 87 : 231-9.
- Abe K, et al. *Kidney Int* 1998 ; 54 : 120-30.
- Endo M, et al. *Nephrol Dial Transplant* 1998 ; 13 : 1984-90.
- Lhotta K, et al. *Nephrol Dial Transplant* 1999 ; 14 : 881-6.
- Floege J. *Nephron* 2002 ; 91 : 582-7.
- Asao R, et al. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012 ;
- Remuzzi G, et al. *N Engl J Med* 1998 ; 339 : 1448-56.
- Lai KN, et al. *Nephrol Dial Transplant* 2009 ; 24 : 62-72.
- El Karoui K, et al. *Kidney Int* 2011 ; 79 : 643-54.
- Hill GS, et al. *Kidney Int* 2011 ; 79 : 635-42.
- Cook HT. *Kidney Int* 2011 ; 79 : 581-3.
- Tam KY, et al. *Am J Physiol Renal Physiol* 2010 ; 299 : F359-68.
- Chan LY, et al. *Kidney Int* 2005 ; 67 : 602-12.
- Xiao J, et al. *Clin Immunol* 2009 ; 132 : 266-76.
- Wang L, et al. *J Lab Clin Med* 2003 ; 142 : 313-21.
- Chan LY, et al. *J Am Soc Nephrol* 2005 ; 16 : 2306-17.

II 診 断

1 診 断

要 約

臨床所見から IgA 腎症の診断を推定する試みが報告されているが、IgA 腎症は腎生検によってのみ診断される。その定義は免疫組織化学的に糸球体への IgA の優位な沈着がみられる腎炎である。本症と類似の腎生検組織所見を示し得る紫斑病性腎炎 (IgA 血管炎)、肝硬変症、ループス腎炎、関節リウマチに伴う腎炎などとは、各疾患に特有の全身症状の有無や検査所見によって鑑別を行う。

1) 背景・目的

IgA 腎症の診断は腎生検のみで行われる。本稿では IgA 腎症の定義のほか、診断を予測する試みを概説する。

2) 解説

IgA 腎症は腎生検によってのみ診断される。その定義は免疫組織化学的に糸球体への IgA の優位な沈着がみられる腎炎である。この際、ループス腎炎は除外する。IgA の糸球体への沈着部位は主にメサンギウム領域で、係蹄への沈着はある場合とない場合がある。IgG や IgM の沈着がみられる場合もあるが、その場合は IgA の沈着より程度は弱い (IgM の硬化部位への強い沈着を除く)。C3 が沈着することもある。Clq の沈着がみられる場合はループス腎炎が強く疑われる。

IgA 腎症の診断は前述のごとく、腎生検によってのみなされるが、臨床所見から IgA 腎症の診断を予測する試みが報告されている。Nakayama らは腎生検前の尿中赤血球 5 個/HPF 以上、血清 IgA 値 315 mg/dL 以上、血清 IgA/C3 比 3.01 以上は IgA 腎症の診断、ほかの腎炎との鑑別に有用であったと報告している¹⁾。

「IgA 腎症診療指針第 3 版」では検尿で必発所見としての持続的顕微鏡的血尿、頻発所見としての間欠的または持続的蛋白尿、ならびに血液検査の頻発所見として血清 IgA 値 315 mg/dL 以上 (成人の場合) が認められれば、IgA 腎症の可能性が高い、としている。本症と類似の腎生検組織所見を示し得る紫斑病性腎炎 (IgA 血管炎)、肝硬変症、ループス腎炎、関節リウマチに伴う腎炎などとは、各疾患に特有の全身症状の有無や検査所見によって鑑別を行う。

3) 顕微鏡的血尿単独例の鑑別

顕微鏡的血尿単独を示す場合は、糸球体性であれば通常経過観察される。このなかには IgA 腎症の初期、菲薄基底膜病や Alport 症候群が多くを占める。IgA 腎症や Alport 症候群では蛋白尿を伴うようになることが多いが、経過観察のうえでの臨床的特徴や鑑別点を記載する。

(1) 菲薄基底膜病

菲薄基底膜病は、一般に無症候性血尿例で電子顕微鏡にて糸球体基底膜のびまん性菲薄化を証明し診断する。典型的には、男女とも同等に思春期か若年成人期に顕微鏡的血尿を認める。IgA 腎症とは異なり、肉眼的血尿は一般的ではない²⁾。また、多くは蛋白尿を呈さず、伴っても 1~2 g/日以下である。

表 1 IgA の糸球体沈着を伴う疾患

IgA 腎症
紫斑病性腎炎 (IgA 血管炎)
肝疾患：アルコール性，原発性胆汁性 (あるいは潜在的) 肝硬変，B 型肝炎 (地方病性)，慢性住血吸虫症
消化器疾患：セリアック病，慢性潰瘍性大腸炎，クローン病
皮膚疾患：疱疹状皮膚炎，乾癬
気管支・肺疾患：サルコイドーシス，特発性肺ヘモジデローシス，嚢胞性線維症，閉塞性細気管支炎
悪性新生物：肺癌，喉頭癌，膵臓癌，菌状息肉腫
感染：ヒト免疫不全ウイルス，癩
そのほかの全身性あるいは免疫学的疾患：全身性エリテマトーデス，関節リウマチ，クリオグロブリン血症，乾癬性関節炎，強直性脊椎炎，シェーグレン症候群，ベーチェット病，ライター病，家族性免疫性血小板減少症，自己免疫性 (単クローン IgA 性) グッドパスチャー症候群
IgA 腎症との偶発疾患：抗好中球細胞質抗体関連血管炎，糖尿病性腎症，膜性腎症，多発血管炎肉芽腫症

(文献 5) より引用，一部改変)

しばしば家族性の血尿を認める³⁾。早期 IgA 腎症と菲薄基底膜病はともに小児で顕微鏡的血尿のみ認めることがあり，臨床的に鑑別は難しい。一方で，顕微鏡的血尿単独の家族歴あるいは腎生検にて診断された菲薄基底膜病の家族歴を有する場合は，菲薄基底膜病である特異度は 99% 以上であり，腎生検は必要ないとも報告されている⁴⁾。一般に予後良好で経過観察のみとするが，予後不良例もあり生涯にわたる尿，腎機能検査が勧められる。

(2) Alport 症候群

Alport 症候群は，IV 型コラーゲン α 鎖異常による疾患である。持続的顕微鏡的血尿単独例の鑑別にあがるが，次第に尿蛋白・血尿が著明となり，腎機能障害は進行性で 30 歳頃までに末期腎不全に陥ることが多い。家族歴から最も頻度の高い X 染色体連鎖優性遺伝形式がわかることがあるが，ほかの遺伝形式の報告もある。感音性難聴や眼異常を多くの例で伴う。診断は，腎生検電子顕微鏡での特徴的な糸球体基底膜の変化や，腎生検あるいは皮膚生検の組織切片を用いて遺伝子産物である IV 型コラーゲンの染色を行い，特有の変化 (主に IV 型コラーゲン $\alpha 5$ 鎖の異常) を認めた場合に診断される。確定診断に遺伝子検査 ($\alpha 3$ 鎖， $\alpha 4$ 鎖， $\alpha 5$ 鎖) を必要とする場合もある。

表 2 小児 100 例の紫斑病性腎炎における臨床的特徴

紫斑 (血小板低下を伴わない)
関節炎
下肢のみ
上下肢
腹痛
腎炎
血尿 (顕微鏡的)
肉眼的血尿
蛋白尿
ネフローゼ症候群
消化管出血
潜血 (グアヤック陽性便)
出血 (血便，下血)
睾丸炎
痙攣
十二指腸閉塞
症状の再発

(文献 6) より引用，一部改変)

4) IgA 腎症類似糸球体病変を呈する疾患との鑑別

腎生検組織診断上 IgA 腎症と鑑別が困難で，臨床的鑑別を行う必要のあるものとして，紫斑病性腎炎，肝硬変に伴うもの，ループス腎炎，関節リウマチ，セリアック病，ヒト免疫不全ウイルス感染などがあげられる。そのほか，メサンギウム領域に IgA 沈着を認める病態が多数報告されている (表 1)⁵⁾。また，移植腎においても IgA 沈着を認めることがある。これらは通常，腎生検時に各疾患特有の臨床症状や所見，検査結果により明らかになっていることが多く，鑑別が可能であるが明確にならないこともある。

(1) 紫斑病性腎炎 (IgA 血管炎)

紫斑病性腎炎は，10 歳前後をピークとする小血管の免疫グロブリン (IgA) 沈着型血管炎で，紫斑 (100%)，腹痛，関節炎と糸球体腎炎などを伴う (表 2)⁶⁾。紫斑の皮膚生検では，白血球破碎性血管炎を呈する。腎疾患の組織像は IgA 腎症との鑑別は困難である。下肢から殿部を中心に若干膨隆して触知可能な紫斑 (palpable purpura) が出現することが特徴的であり，IgA 腎症との鑑別点となる。大部分は紫斑出現後 4 週以内に血尿のみから高度蛋白尿までの検尿異常が出現する。皮疹は新旧が混在し，色調は

赤色調～青紫，形状も点状から不整形な紫斑と多様である。しかし，紫斑の認識がない場合や，紫斑発症から経過して癍痕のみとなった場合は，判然としない場合がある。ネフローゼ症候群を呈する例がIgA腎症より多い。

(2) 肝疾患に伴う糸球体病変

肝硬変に伴うものは，通常，軽微な顕微鏡的血尿，蛋白尿を呈しメサンギウムIgA沈着とほかの免疫グロブリンや補体の軽度沈着を伴う糸球体病変が特徴である。特にアルコール性肝硬変と門脈圧亢進に対する脾腎シャント設置後の非肝硬変門脈線維症が最も一般的だが，ウイルスや原因不明慢性肝炎などでも発症する。肉眼的血尿を認めることもあるが頻度はIgA腎症に比して少ない。腎機能低下はまれで糸球体病変とは一致しない。高度蛋白尿はまれである。肝硬変では高血圧はまれであり，高血圧の存在は糸球体腎炎の存在を示唆する。肝硬変のみで血清IgAが高値となるが，腎疾患を伴うものでは多量体を主とした血清IgA高値を認める。血清C3(まれにC4)の低下を認める。低補体血症と肝疾患の程度とは関連しない。

(3) 関節リウマチ

関節リウマチに伴う腎疾患は多彩であるが，メサ

ンギウム増殖性腎炎が関節リウマチ固有の腎病変の1つと考えられている。約50%でIgAのメサンギウムへの沈着を伴う。血尿を認め，腎不全への進行は少ない。

(4) ループス腎炎

メサンギウム増殖性ループス腎炎(class II)では，IgA腎症類似の糸球体病変を呈することがある。基本的には，全身性エリテマトーデスの診断により鑑別する。

● 参考にした二次資料

- Glomerulonephritis Work Group. IgA nephropathy : In KDIGO Clinical Practice Guideline for Glomerulonephritis. *Kidney Int Suppl.* 2012 ; 2 : 139-274.
- 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業進行性腎障害に関する調査研究班報告. IgA腎症分科会IgA腎症診療指針—第3版—.

● 引用文献

- Nakayama K, et al. *J Clin Lab Anal* 2008 ; 22 : 114-8.
- Dische FE, et al. *Am J Nephrol* 1985 ; 5 : 103-9.
- Aarons I, et al. *Clin Nephrol* 1989 ; 32 : 151-8.
- Packham DK. *Nephrology (Carlton)* 2007 ; 12 : 481-6.
- Donadio JV, et al. *N Engl J Med* 2002 ; 347 : 738-48.
- Saulsbury FT. *Medicine (Baltimore)* 1999 ; 78 : 395-409.

2 症状, 検査所見

1) 臨床症状・身体所見

要 約

大部分の症例が無症候性の検尿異常で発見される。急性腎炎様症候やネフローゼ症候群による浮腫が発見の動機となることもある。しばしば急性上気道炎に肉眼的血尿を併発する。しかし、肉眼的には口蓋扁桃にIgA腎症に特異的な所見は認めない。進行性の腎機能低下例では、中等度から高度蛋白尿、高血圧、腎機能低下の順で出現することが多い。

(1) 発症様式

わが国でのIgA腎症の発見の動機は、学校健診や職場健診における検尿で尿潜血・尿蛋白陽性として偶然に発見され、無症候性血尿・蛋白尿と臨床診断されるものが大多数を占める。また、発症時期不明のまま恐らく血尿・蛋白尿とともに腎障害が進行して高血圧や血液検査異常(尿素窒素や血清クレアチニン(Cr)値の上昇)が出現し、これらが健診などで発見されることが動機となることもある。肉眼的血尿で発見されることもあり、上気道感染を主とする感染が引き金となり発作的に生じる肉眼的血尿が特徴的である。また、急性腎炎様症状やネフローゼ症候群による浮腫が発見の動機となることもあるがまれである。IgA腎症による腎不全例で腎移植後に35%で再発を認め、顕微鏡的血尿、軽度蛋白尿として再発することがある¹⁾。

わが国におけるIgA腎症全国疫学調査(1995年)²⁾では、約1/3の症例(33.5%)が10歳代に発症する一峰性を示している。発見時の年齢は成人では20歳代が多いが、患者層はすべての年齢にわたっている。IgA腎症の発見の動機として、健診時の検尿異常71.2%、肉眼的血尿11.5%、急性腎炎様症状4.5%、

ネフローゼ様症状2.9%、そのほか9.9%と報告されている。そのほかのなかには健診以外の検尿での偶然な発見が多数含まれている。欧米などでは、肉眼的血尿や浮腫での発見頻度が高いと報告されている^{3~5)}。しかし、IgA腎症の発見の動機は、検尿の実施率や確定診断である腎生検の適応基準の違いが大きく影響するため比較は困難である。欧米では学校検尿のシステムがないため無症候性血尿・蛋白尿での発見頻度が少ないこと、また、軽微な検尿異常での腎生検の実施が少ないことによる違いが推察される。このような違いの考慮が必要であるが、欧米を中心とした検討では、無症候性検尿異常が発見の動機となった群では、そのうち15%未満にその後の経過で肉眼的血尿を認めるとされている⁶⁾。

(2) 腎生検時の臨床症状・身体所見

わが国における全国疫学調査(1995年)²⁾では、腎生検時(発症から腎生検までの期間の中央値は16カ月)に約20%で収縮期高血圧(140mm以上)、56.4%で蛋白尿2+以上、47.0%で尿赤血球30/HPF以上、約30%でeGFR 60 mL/分/1.73 m²以下であった。欧米での腎生検時所見では、高血圧は20~50%^{7~9)}、腎機能障害の存在24%⁸⁾あるいは約2/3^{7,9)}と報告さ

れている。また、高血圧は、腎生検時に腎機能低下がなくてもしばしば認め、正常者からの発症に比して有意に頻度が高いとされている⁶⁾。典型的には、高血圧出現前に中等度蛋白尿(1~2.9 g/日)あるいは高度蛋白尿(3 g/日以上)を認め、高血圧は血清Cr値でみる腎機能低下前に出現する¹⁰⁾。少数例で悪性高血圧を呈するものもある¹¹⁾。

日本腎生検レジストリー(J-RBR)に2007年と2008年に日本全国から登録された2,400例のうち腎移植を除いた成人1,676例での組織診断では、従来の報告¹²⁾と同様にIgA腎症は2007年32.9%、2008年30.2%で、わが国では最も頻度の高い、腎生検にて組織診断される原発性腎炎である¹³⁾。また、平均年齢は男女とも30歳代であった。臨床症候群別の分類では、慢性腎炎症候群が2007年82.4%、2008年91.9%(平均88.5%)で最も多く、ついで再発性血尿あるいは持続的血尿で2007年9.6%、2008年4.0%(平均6.1%)、ネフローゼ症候群が2007年3.3%、2008年2.1%(平均2.6%)、急速進行性糸球体腎炎症

候群が2007年3.3%、2008年0.2%(平均1.4%)、急性腎炎様症候群が2007年0.8%、2008年0.9%(平均0.9%)であった¹³⁾。

(3) 扁桃炎との関係

肉眼的血尿は扁桃炎や咽頭炎を主とする上気道感染とともに認めることが多い。IgA腎症と診断されたものの口蓋扁桃の外見(扁桃陰窩の膿栓や扁桃サイズ)や扁桃に関する所見(再発性扁桃炎の病歴、扁桃炎に伴う肉眼的血尿や扁桃刺激試験の結果)はさまざまである¹⁴⁾。これらのことから、口蓋扁桃の外見ではIgA腎症を推測することは難しいと考えられている。扁桃刺激試験に関しては、IgA腎症62例とそのほかの腎疾患20例と比較して、IgA腎症では65%が、対照では30%がultra short wave 10分の扁桃刺激で尿所見の悪化を認めたと報告されている¹⁵⁾。しかし、IgA腎症に特異的ではなくultra short waveによる扁桃刺激試験がIgA腎症の診断の補助に有用であるとはいいがたい。

2) 尿検査所見

要 約

大多数の症例が無症候性血尿・蛋白尿で発症し、この検尿異常の発見を契機に腎生検がなされることから、IgA腎症診断のためには検尿は必須である。現在の一般的な尿検査において、IgA腎症に特異的な検尿所見はない。「IgA腎症診療指針第3版」¹⁶⁾では、必発所見として持続的顕微鏡的血尿を、頻発所見として間欠的または持続的蛋白尿を認めるとしている。また、偶発所見として肉眼的血尿を呈する。検尿異常の再現性や持続性の確認のために、尿異常の診断には3回以上の検尿を必要とし、そのうち2回以上は一般の尿定性試験紙法に加えて尿沈渣の分析も行うこととしている。確立したIgA腎症の尿バイオマーカーはない。

(1) 持続的顕微鏡的血尿

持続的顕微鏡的血尿を診断するために、尿潜血陽性例では尿沈渣にて赤血球尿(赤血球5/HPF以上)であることを少なくとも2回以上確認する必要がある¹⁷⁾。このとき、生理、運動、外傷、性活動などとは関連しないことが重要である。また、採尿直後の新鮮尿を用いることが重要であり、早朝尿との比較

も起立性血尿などとの鑑別に有用である。

尿潜血陽性で尿沈渣にて赤血球増加を認めない場合は、ヘモグロビン尿やミオグロビン尿の可能性がある。IgA腎症は糸球体性血尿であるため、赤血球形態観察にて形や大きさが不均一で多彩な変形赤血球が80%以上を占める¹⁸⁾。また、赤血球円柱など腎炎性円柱の存在も参考となる。糸球体性血尿の所見

が明らかではない場合は、泌尿器科的検索をする。尿路系の CT や腎膀胱超音波検査による画像検査が有用である。尿路上皮癌のリスクファクターを有する場合や 40 歳以上では尿細胞診や膀胱鏡で検索することが勧められる^{19,20)}。

顕微鏡的血尿の存在は、IgA 腎症の発症初期あるいは活動性の高い時期では必発と考えられている²¹⁾。しかし軽症 IgA 腎症では、ときに自然寛解することが知られており⁴⁾、自然寛解時には血尿および蛋白尿とも陰性となること、また慢性期あるいは治療後に血尿が消失し蛋白尿のみ残存することもある。このため、疾患活動性がないか発症から長期経過したものでは、蛋白尿のみのこともあり得る。

(2) 間欠的または持続的蛋白尿

間欠的または持続的蛋白尿の診断において、随時尿で尿蛋白陽性の場合、早朝尿との比較により運動の影響を除外できる。すなわち早朝尿で尿蛋白陰性なら起立性や運動性蛋白尿の可能性が高くなる。繰り返す検尿で尿蛋白陽性の場合、尿蛋白定量を実施する。24 時間蓄尿を用いた全尿検査が望ましいが、実施困難な場合には早朝尿の蛋白/Cr 比(g 蛋白/g Cr)をみる。これにより尿の濃縮の程度が補正され、一日尿蛋白排泄量とよく相関する。通常 1 日 0.15 g 以上の尿蛋白量を蛋白尿陽性とする。

まれではあるが、わが国では 2.9%に、香港、フランスでは約 5%にネフローゼ症候群を合併すると報告されている^{2,22,23)}。IgA 腎症自体によりネフローゼ症候群を呈すると考えられる場合は、腎機能低下例に生じることが多く、高度血尿を呈し、組織傷害も高度で、非ネフローゼ群に比して腎予後が悪いこと、また、一部の症例で副腎皮質ホルモンによる予後改善効果が期待できることが報告されている²⁴⁾。一方で、ネフローゼ症候群を呈する IgA 腎症のなかに、組織変化が軽く、微小変化型ネフローゼ症候群と同様に副腎皮質ホルモンに良好に反応し、頻回にネフローゼを再発するものが存在すると報告されている^{22,25)}。このような症例は IgA 腎症と微小変化型ネフローゼ症候群の合併と考えられており、KDIGO Clinical Practice Guideline²⁶⁾でも特別に言及されている。このような病態に関しては別稿を参照されたい。

表 1 IgA 腎症における肉眼的血尿の誘発因子

上気道感染	腸チフス
扁桃炎	ブルセラ症
咽頭炎	伝染性単核症
気管支炎	インフルエンザ様症候群
急性胃腸炎	風疹
A/B 型肝炎	流行性耳下腺炎
骨膜炎	帯状疱疹
ブドウ球菌性骨髄炎	扁桃摘出
化膿性関節炎	抜歯
腹膜炎	虫垂切除
大葉性肺炎	高度な肉体的疲労
丹毒	ワクチン
多型性紅斑	BCG 過量投与
ブドウ球菌性敗血症	

(文献 30)より引用)

(3) IgA 腎症における肉眼的血尿の特徴

IgA 腎症でみられる肉眼的血尿は、コーラ様(赤褐色または黒褐色)の尿として認めることが多い。これは、時間経過とともに赤血球内のヘモグロビンが酸化される結果である。まれに、凝血塊を認めることがある。肉眼的血尿では、遠心した上清は通常の尿色となり尿沈渣で赤血球が確認できる。肉眼的血尿では、泌尿器科的疾患との鑑別も必要である²⁷⁾。

肉眼的血尿に伴う非特異的な症状として、倦怠感、疲労感、筋肉痛や発熱を認める。また、腎被膜の伸展によると考えられる側腹部痛、腰痛、腰背部痛を伴うことがある^{28,29)}。急性の可逆的な肉眼的血尿は、気道感染のエピソードと密接に関連することが多い。また、頻度は低いが、ほかの粘膜系(消化器系や尿路系)の感染、ワクチン摂取、肉体的疲労など(表 1)³⁰⁾との関連も指摘されている。これら引き金となる事象(表 1)と肉眼的血尿との間隔は短く 12~72 時間³⁰⁾と報告されており、肉眼的血尿の持続期間は数時間~数日間と幅がある⁶⁾。また、2 カ月以上持続という報告もある³¹⁾。イタリアの報告では肉眼的血尿は成人より小児で多く、成人で最大 60%、小児では 80~90%である⁷⁾。わが国での報告では、より頻度が少なく、成人で 35%未満、小児で 60%未満である³²⁾。男女とも年齢が進むに従って肉眼的血尿の頻度は減少する。肉眼的血尿は 2/3 の症例で再発し、しばしば同様の感染あるいは、ときに高度な肉体的疲労後と密接に関連して再発する。肉眼的血尿の再

発数と間隔はさまざまであり、数カ月～数年の間隔、1～20回以上まで報告されている。頻回に再発する場合は、再発間隔は時とともに次第に長くなる傾向がある⁶⁾。

肉眼的血尿時に少数の患者では、血液尿素窒素および血清Crの増加や高血圧などの急性腎炎様症候群の徴候を示す。ごく少数例で肉眼的血尿に乏尿性急性腎障害が合併するとされ、急性腎障害の機序は、赤血球円柱による尿細管閉塞と円柱からのヘモグロビンによる腎毒性が原因とされている。通常そのうちの大多数は、肉眼的血尿消失後に腎機能はベースラインにまで自然回復すると従来報告されている^{6,33-35)}。しかし、近年Gutiérrezら³¹⁾は、1975～2005年に32例で36回の肉眼的血尿由来の急性腎障害を経験し、そのうち25%でベースラインまでの腎機能回復に至らず、従来いわれているように決して予後良好とはいえないことを報告した。予後不良因子として肉眼的血尿の持続が10日以上、50歳以上としている。この肉眼的血尿に伴う急性腎障害の予後不良例に関しては、KDIGO Clinical Practice Guideline²⁶⁾でも特別に注目されている。腎生検でIgA腎症に半月体形成(採取糸球体の50%以上)を伴う例を認め、これらの予後がきわめて悪いことが報告されている。よってKDIGO guidelineでは、新たな肉眼的血尿に長引く急性腎障害(腎機能障害発症

から5日後に改善傾向がみられないとき)を認める症例では、赤血球円柱による急性尿細管壊死から半月体形成を伴うIgA腎症やほかの急性腎障害を鑑別するために再生検の必要性が示唆されている²⁶⁾。

(4) IgA腎症の尿バイオマーカー

研究室レベルの検討で、IgA腎症患者と非IgA腎症や健常者を比較すると、IgA腎症患者での尿中IgA-IgG免疫複合体排泄量が有意に多いと報告されている³⁶⁾。また、尿中IgA-uromodulin複合体をIgA腎症患者で126例中103例(81.7%)、ほかの腎疾患では94例中25例(26.6%)で認めたことより、尿中IgA-uromodulin複合体は、IgA腎症の診断において感度81.7%、特異度73.4%、診断効率78.2%と報告されている³⁷⁾。また、蛋白尿を伴わない顕微鏡的血尿成人30例と健常成人20例の後ろ向き検討から、尿中liver-type fatty acid-binding protein(L-FABP)は、IgA腎症で有意に高値であり、菲薄基底膜病は健常者と同等であったことから、尿中L-FABPは顕微鏡的血尿単独例でのIgA腎症と菲薄基底膜病の鑑別に有用であることが示唆されている³⁸⁾。尿中エクソゾームの検討からは、候補蛋白としてaminopeptidase N, vasorin precursor, α 1-antitrypsin, ceruloplasminの増加が菲薄基底膜病に比し早期IgA腎症で認められている³⁹⁾。

3) 血液生化学検査所見

要約

血液検査成績でIgA腎症に必発所見といえるものはない。頻発所見として半数の患者に血清IgA値315 mg/dL以上の高値を認める。また、血清IgA/C3比高値が鑑別に有用な因子の1つとして報告されている。研究室レベルではIgA腎症の血液バイオマーカーとして血清糖鎖異常IgA1、関連する免疫複合体、対応抗体の測定の有用性が報告されている。

(1) 血清IgA

血清IgA値の検討で、成人健常例418例、非ネフローゼ症候群のIgA腎症195例、非IgA腎症100例で血漿蛋白国際標準品(CRM470)に基づいて測定し

た血清IgAは、IgA腎症で有意に高値であり、全体の中央値が315 mg/dLであることが示された。IgA腎症で半数以上が血清IgA値315 mg/dL以上であった⁴⁰⁾。他施設での検討もされ、「IgA腎症診療指

針第3版¹⁶⁾では、血清 IgA 値 315 mg/dL 以上(成人の場合)は頻発所見とされている。

(2) 血清 IgA/C3 比

血清補体価、C3、C4 は著明な低下は示さず、上昇している患者も存在する。しかし、IgA 腎症での血清 C4 結合蛋白濃度上昇⁴¹⁾や C3 fragment が 50~70% の患者で上昇しているとの報告⁴²⁾など、何らかの補体経路が活性化されていると推察されている。血漿蛋白国際標準品(CRM470)に基づいた検討で、C3 は正常範囲内ではあるが IgA 腎症以外の腎炎(非 IgA 腎症)に比し有意に低値であること、血清 IgA/C3 比は非 IgA 腎症から IgA 腎症を鑑別するのに有用であることが示唆された⁴³⁾。また、同一グループから臨床項目として、尿沈渣にて赤血球 5/HPF 以上、持続的蛋白尿 0.3 g/日以上、血清 IgA 値 315 mg/dL 以上、血清 IgA/C3 比 3.01 以上、の 4 項目を IgA 腎症 100 例と非 IgA 腎症 100 例とで比較検討したところ両者の鑑別に有用であること、腎生検をしない場合は、これら臨床項目の 3 項目以上があれば IgA 腎症の診断に有用であることが示唆された⁴³⁾。さらに、腎生検前の IgA 腎症の診断予測の検討を IgA 腎症 364 例とほかの腎疾患 289 例で実施した結果、これら 4 つの臨床項目(顕微鏡的血尿、持続的蛋白尿、血清 IgA 高値、血清 IgA/C3 比高値)が IgA 腎症診断とほかの腎疾患との鑑別に有用であることが示されている⁴⁴⁾。

(3) 血清糖鎖異常 IgA1 値

IgA 腎症では血清 IgA1 が有意に増加しており、また 1/4 で血清多量体 IgA 濃度が上昇する⁴⁵⁾。IgA

腎症の血清 IgA1 は、ヒンジ部の O 結合型糖鎖のうちガラクトース数の減少した糖鎖異常 IgA1 が有意に存在することが示されており^{46~48)}、病因との関連が強く示唆されているが、質量分析計での測定であり解析が難しかった。近年、レクチンを用いた ELISA 系での血清糖鎖異常 IgA1 の測定にても IgA 腎症患者では健常者に比して有意に増加していることが報告されている⁴⁹⁾。しかし、IgA 腎症であっても血清糖鎖異常 IgA1 値が高値でない症例や、家族性 IgA 腎症患者の血縁者で血清糖鎖異常 IgA1 値が高値だが IgA 腎症を発症していない例があることから⁵⁰⁾、血清糖鎖異常 IgA1 値が高値のみでは確定診断することはできない。

IgA 腎症では、IgA リウマチ因子も認められ、病因への関与も推察されている⁵¹⁾。高力価の IgA 型免疫複合体が 30~70% で認められ、急性期および寛解期においても患者の血液から検出される^{52,53)}。また、再発時のみに低頻度で IgG 型免疫複合体を認めるとも報告されている^{52,54)}。近年、IgA 腎症患者では糖鎖異常 IgA1 と形成する IgA1-IgA 免疫複合体や IgA1-IgG 免疫複合体の増加を認めると報告されている⁵⁴⁾。Suzuki らは、糖鎖異常 IgA1 分子に対応する血清中の glycan 特異的 IgG 抗体をドットプロット法により同定する方法を開発し、IgA 腎症を健常人および疾患コントロールから鑑別するのに有用と報告している⁵⁵⁾。ガラクトース欠損 IgA1 はコーカサス、アジアと同様にアフリカ系米国人においても IgA 腎症の遺伝的危険因子と報告されている⁵⁶⁾。

4) 腎生検の適応

要 約

臨床項目の持続的顕微鏡的血尿，持続的蛋白尿，血清 IgA 高値，血清 IgA/C3 比高値，上気道炎に伴う肉眼的血尿を総合することにより IgA 腎症を強く推測することができるが，IgA 腎症の確定診断のためには腎生検が必須である。確定診断とともに，IgA 腎症患者の予後評価や治療選択を臨床所見や検査所見のみから判断することは不十分と考えられるので，組織も評価するために腎生検を考慮する。無症候性顕微鏡的血尿や軽微な蛋白尿単独のみの場合は，腎組織により患者管理方針が変更されることはまれであり，腎生検は随意となる。しかし，菲薄基底膜病や Alport 症候群の鑑別に腎生検を考慮する。

(1) 腎生検の一般的適応

顕微鏡的血尿の場合，無症候性蛋白尿のあるなしにかかわらず，腎生検の適応は患者の性，年齢，社会的背景なども考慮して症例ごとに検討する。均一形態の赤血球は，糸球体以外の尿路からの出血を示唆している。40歳以降では，尿路系の悪性腫瘍のスクリーニングを実施すべきである¹⁹⁾。変形赤血球が75～80%を認めるか，有棘赤血球4～5%以上の場合には，糸球体疾患が強く示唆される。この場合，無症候性であれば，IgA 腎症，遺伝性腎炎(Alport 症候群)，菲薄基底膜病のどれかであることが多い。顕微鏡的血尿単独の場合，腎生検は確定診断には役立つが治療の方針決定には役立たないため，腎生検の適応は随意となる。一般に，蛋白尿の増加が腎予後と関連するため，顕微鏡的血尿単独の場合には糸球体疾患を念頭に経過観察することが望ましい。経過中に蛋白尿や高血圧の出現，あるいは腎機能低下の進行を認めた場合は腎生検を実施する。また，糸球体性血尿では，長期予後の推定，Alport 症候群や菲薄基底膜病との鑑別などを理由に腎生検を考慮することがある。

尿蛋白量に対する腎生検の考え方として，1～2 g/日以下の蛋白尿で，尿沈渣は軽微な異常のみで腎機能正常の場合は，腎生検適応の一致した考え方はない。尿蛋白単独では起立性蛋白尿や腎硬化症などの場合があり，この場合は腎生検の有用性は乏しい。IgA 腎症の尿蛋白量と予後の関係では0.5 g/日以下の蛋白尿では，7年間で腎不全に進行しなかつ

たが，3 g/日以上では約60%が末期腎不全に陥ったとの報告がある⁵⁷⁾。一方で，原発性腎炎を疑う尿所見が存在する場合，蛋白尿が1 g/日以上では長期予後不良であると報告されている^{57～59)}ため，このような場合は，腎生検を考慮すべきである。また，成人では尿蛋白0.5 g/日でもリスクになるとされる⁵⁾。近年では，尿蛋白を伴う場合は，定性検査で2+程度の持続，1日尿蛋白量が0.3～0.5 g以上(尿蛋白/Cr比でも同様)の場合には腎生検を施行することが望ましいとする考えがあり，0.5 g未満でも腎生検を考慮することがある。

腎生検の目的には予後の推定もあり，新しく提案されたOxford分類作成およびバリデーションではIgA 腎症患者は蛋白尿0.5 g/日以上が検討対象とされている^{60,61)}。この報告からは，少なくとも0.5 g/日以上であればその後の予後はさまざまであり，24カ月以降の予後の推定の観点からも腎生検にて組織を検討する意義があると考えられる。しかし，治療による予後の改善との関連は明らかではない。

通常，有意な持続的血尿および蛋白尿を認める場合や急性腎炎症候群，ネフローゼ症候群，また，肉眼的血尿に伴う急性腎障害後に回復が遅い場合には積極的な腎生検の適応となる²⁶⁾。

慢性腎不全での腎生検は，一般には危険であるため施行しない。しかし，腎機能低下が中等度までで，腎の萎縮を認めない場合は，診断と治療による腎機能回復を期待して腎生検を考慮する。

腎生検実施前には，まず腎の形態を観察する。超

音波検査が第一に実施される画像検査である。しかし、腸管ガスや肥満による超音波ビームの減衰により観察が不十分になることがあり、その場合はコンピュータ断層撮影あるいは磁気共鳴画像法が必要になる。まず、腎の位置、サイズと形態をみることにより解剖学的な異常の有無を検討する。萎縮腎や腎皮質が薄い場合は、出血のリスクが高くなるため、腎皮質の厚さ、皮髄エコー輝度、水腎症の有無など正常な腎であるかを検討する。馬蹄腎や機能的片腎、高度萎縮腎、水腎症は経皮的腎生検の禁忌となる。多発性嚢胞腎、穿刺部位に存在する大きな単一嚢胞や腎動脈瘤も禁忌である。そのほか、コントロールできない高血圧や出血傾向、腎実質内感染、敗血症なども禁忌である。このような場合、麻酔下での開放腎生検を考慮する。

(2) 家族歴

IgA 腎症の家族内集積が報告されている^{62,63}。家

系内に IgA 腎症と診断された患者が複数例認められる場合を家族性 IgA 腎症という。兄弟や双生児での発症や、血縁関係内での難聴との関連も報告されている。このため、Alport 症候群との鑑別は重要である。また、血尿を主体とする例では、菲薄基底膜病との鑑別も必要である。家族集積 50%以上、相対危険度は一親等で 16.4、二親等で 2.4 と報告されている⁶⁴。また、Gharavi らの報告⁶⁵からは、常染色体遺伝形式だが浸透率 75%と不完全であり、家族性 IgA 腎症は、多因子性疾患で、1つあるいは多数の遺伝子と環境因子とが相まって発症に関与している可能性が推測されている。孤発性よりも家族性で予後が悪いことも報告されており⁶⁴、家族内検索も含めた早期診断の重要性が提案されている。

5) 小児 IgA 腎症の特徴

要 約

わが国小児の場合には学校検尿により発見され、早期に診断および治療が開始されることが多い。

小児の IgA 腎症の多くは学校検尿によって発見される。わが国では 1973 年の学校保健法改正により、1974 年から全国の小・中学生を対象に開始された。この間の学校検尿の成果は明らかになってきており、学校検尿世代の糸球体腎炎による末期腎不全に至る率は明らかに減少した⁶⁶。実際に小児期 IgA 腎症に対する多剤併用療法の治療効果について示した報告において 82%は無症候性血尿および蛋白尿で発見されており、学校検尿によって高率に発見できることを示している⁶⁷。一方、学校検尿のない海外では肉眼的血尿は成人より頻度が高く、成人で最大 60%であるのに対して小児では 80~90%である⁶⁸。

引用文献

1. Ponticelli C, et al. *Kidney Int* 2001 ; 60 : 1948-54.

2. 堺 秀人, 他. 厚生省特定疾患進行性腎障害調査研究班平成 7 年度研究業績(黒川 清班長). 1996 ; 1-5.
3. Floege J, et al. *J Am Soc Nephrol* 2000 ; 11 : 2395-403.
4. Donadio JV, et al. *N Engl J Med* 2002 ; 347 : 738-48.
5. Coppo R, et al. *J Nephrol* 2005 ; 18 : 503-12.
6. D'Amico G. *Am J Kidney Dis* 1988 ; 12 : 353-7.
7. D'Amico G. *Nephron* 1985 ; 41 : 1-13.
8. D'Amico G, et al. *Medicine(Baltimore)* 1985 ; 64 : 49-60.
9. D'Amico G. *Q J Med* 1987 ; 6 : 709-27.
10. Neelakantappa K, et al. *Kidney Int* 1988 ; 33 : 716-21.
11. Perez-Fontan M, et al. *Am J Nephrol* 1986 ; 6 : 482-6.
12. Research Group on Progressive Chronic Renal Disease. *Nephron* 1999 ; 82 : 205-13.
13. Sugiyama H, et al. *Clin Exp Nephrol* 2011 ; 15 : 493-503.
14. Matutani S, et al. *Acta Otolaryngol Suppl* 2004 ; 555 : 58-61.
15. Yamabe H, et al. *Acta Otolaryngol Suppl* 1996 ; 523 : 169-71.
16. 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業 進行性腎障害に関する調査研究班報告 IgA 腎症分科会 IgA 診療指針—第 3 版—. 2011
17. Cohen RA, et al. *N Engl J Med* 2003 ; 348 : 2330-8.
18. Birch DF, et al. *Clin Nephrol* 1983 ; 20 : 78-84.

19. Murakami S, et al. *J Urol* 1990 ; 144 : 99-101.
20. Grossfeld GD, et al. *Am Fam Physician* 2001 ; 63 : 1145-54.
21. Philibert D, et al. *Semin Nephrol* 2008 ; 28 : 10-7.
22. Lai KN, et al. *Am J Clin Pathol* 1986 ; 86 : 716-23.
23. Sinnassamy P, et al. *Am J Kidney Dis* 1985 ; 5 : 267-9.
24. Moriyama T, et al. *Int Urol Nephrol* 2012 ; 44 : 1177-84.
25. Kim SM, et al. *J Korean Med Sci* 2009 ; 24 Suppl : S44-9.
26. KDIGO clinical practice guideline for glomerulonephritis. Chapter 10 : Immunoglobulin A nephropathy. *Kidney Int Suppl* 2012 ; 2 : 209-17.
27. 血尿診断ガイドライン検討委員会. *日腎会誌* 2006 ; 48 Suppl : 1-34.
28. Walshe JJ, et al. *Am J Med* 1984 ; 77 : 765-7.
29. MacDonald I, et al. *Clin Nephrol* 1975 ; 3 : 129-33.
30. Schena FP, et al. *Oxford Textbook of Clinical Nephrology*. 3rd ed. 2006 ; 1 : 469-501.
31. Gutiérrez E, et al. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007 ; 2 : 51-7.
32. Yoshikawa N, et al. *Clin Nephrol* 1987 ; 28 : 217-21.
33. Bennett WM, et al. *Kidney Int* 1983 ; 23 : 393-400.
34. Praga M, et al. *Kidney Int* 1985 ; 28 : 69-74.
35. Delclaux C, et al. *Nephrol Dial Transplant* 1993 ; 8 : 195-9.
36. Matousovic K, et al. *Nephrol Dial Transplant* 2006 ; 21 : 2478-84.
37. Obara T, et al. *Clin Exp Nephrol* 2012 ; 16 : 713-21.
38. Nakamura T, et al. *Am J Nephrol* 2005 ; 25 : 447-50.
39. Moon PG, et al. *Proteomics* 2011 ; 11 : 2459-75.
40. Tomino Y, et al. *J Clin Lab Anal* 2000 ; 14 : 220-3.
41. Miyazaki R, et al. *Clin Nephrol* 1984 ; 21 : 335-40.
42. Wyatt RJ, et al. *Kidney Int* 1987 ; 31 : 1019-23.
43. Maeda A, et al. *J Clin Lab Anal* 2003 ; 17 : 73-6.
44. Nakayama K, et al. *J Clin Lab Anal* 2008 ; 22 : 114-8.
45. Jones CL, et al. *Kidney Int* 1990 ; 38 : 323-31.
46. Allen AC, et al. *Clin Exp Immunol* 1995 ; 100 : 470-4.
47. Tomana M, et al. 1997 ; 52 : 509-16.
48. Hiki Y, et al. *Kidney Int* 2001 ; 59 : 1077-85.
49. Moldoveanu Z, et al. *Kidney Int* 2007 ; 71 : 1148-54.
50. Gharavi AG, et al. *J Am Soc Nephrol* 2008 ; 19 : 1008-14.
51. Czerkinsky C, et al. *J Clin Invest* 1986 ; 77 : 1931-8.
52. Coppo R, et al. *Clin Nephrol* 1995 ; 43 : 1-13.
53. Schena FP, et al. *Clin Exp Immunol* 1989 ; 77 : 15-20.
54. Allen AC, et al. *Kidney Int* 2001 ; 60 : 969-73.
55. Suzuki H, et al. *J Clin Invest* 2009 ; 119 : 1668-77.
56. Hastings MC, et al. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010 ; 5 : 2069-74.
57. Donadio JV, et al. *Nephrol Dial Transplant* 2002 ; 17 : 1197-203.
58. D'Amico G, et al. *Q J Med* 1986 ; 59 : 363-78.
59. Reich HN, et al. *J Am Soc Nephrol* 2007 ; 18 : 3177-83.
60. Working Group of the International IgA Nephropathy Network and the Renal Pathology Society. *Kidney Int* 2009 ; 76 : 534-45.
61. Herzenberg AM, et al. *Kidney Int* 2011 ; 80 : 310-7.
62. Hsu SI, et al. *Kidney Int* 2000 ; 57 : 1818-35.
63. Karnib HH, et al. *Nephrol Dial Transplant* 2007 ; 22 : 772-7.
64. Schena FP, et al. *J Am Soc Nephrol* 2002 ; 13 : 453-60.
65. Gharavi AG, et al. *Nat Genet* 2000 ; 26 : 354-7.
66. Yamagata K, et al. *Am J Kidney Dis* 2004 ; 43 : 433-43.
67. Yoshikawa N, et al. *J Am Soc Nephrol* 1999 ; 10 : 101-9.
68. D'Amico G. *Nephron* 1985 ; 41 : 1-13.

● 要 約

IgA 腎症はメサンギウムに IgA が優位に沈着する腎炎と定義され、診断にあたっては腎生検による病理診断が必須である。メサンギウムが IgA 腎症における組織変化の主体となることが多いが、糸球体ではメサンギウム以外の領域にもさまざまな病変が出現する。また、糸球体のみならず尿細管・間質、血管にも病変は展開する。IgA 腎症に出現する多彩な病変に対し、近年、明確な定義が提唱された。今後は、この定義を中心に病変を診断することが推奨される。病理診断は IgA 腎症の診断のみならず、腎機能予後の予測にも果たす役割は小さくない。

● 1) IgA 腎症の組織所見

(1) 光顕所見

▶ A. 糸球体病変

IgA 腎症における IgA の糸球体への沈着部位が主にメサンギウムであることを反映し、メサンギウムが病変の主体となることが多い。メサンギウムには細胞増多、基質の増加を認めるほか、免疫複合体の沈着を認める。高度の場合は、パラメサンギウム領域にボウマン嚢腔に向かって半球状(hemispherical)に突出する沈着物を認める。メサンギウムにおける変化は、沈着のみで光顕ではほとんど変化のないもの、軽度の細胞増多を示すものから高度の細胞増多を示すもの、さらに病変の広がり分節性から全節性までさまざまである。病変はメサンギウムのみに限局するのではなく、さまざまな組織像を呈する。糸球体に展開する病変は、膜性腎症および dense deposit disease を除くすべての型の原発性糸球体腎炎の像を呈するとされている。

日本腎生検レジストリー(J-RBR)では2009～2010年にかけてIgA腎症は2,177例が登録されている¹⁾。そのうち94%がメサンギウム増殖性腎炎の像を示すが、そのほかには微小糸球体病変、半月体性

糸球体腎炎、巣状分節性糸球体硬化症、管内増殖性糸球体腎炎、膜性増殖性糸球体腎炎などさまざまな組織像を呈することが報告されている¹⁾。個々の糸球体では、メサンギウム細胞増多(図1)²⁾のほかに管内細胞増多(図2)²⁾、係蹄壊死(図3)²⁾、細胞性半月体(図4)²⁾ならびに線維細胞性半月体(図5)²⁾などメサンギウム以外の部位を場とする変化も認める。管内細胞増多は20～25%の症例にみられ、その多くはメサンギウム細胞増多に伴う³⁾。病変の分布はびまん性ないし全節性のため、巣状ないし分節性である場合が多い。係蹄壊死は細胞性半月体に先立つ病変であり、強い炎症の早期に出現する。係蹄内にはマクロファージや好中球などの炎症細胞浸潤を伴う管内病変を背景に、糸球体基底膜の断裂やフィブリンの析出、核の破碎像を認める。基底膜の断裂部からボウマン嚢腔に向かって炎症細胞や種々の起炎物質が流出するとともに病変が管外へと進展し、細胞性半月体の形成に至る。細胞性半月体や線維細胞性半月体を有する症例の頻度は10～35%であり、巣状の分布でボウマン嚢腔に対して非全周性の限局的な広がりを示す傾向にある。半数以上の糸球体が半月体を示し半月体性糸球体腎炎の像を呈する症例は2%以下である³⁾。

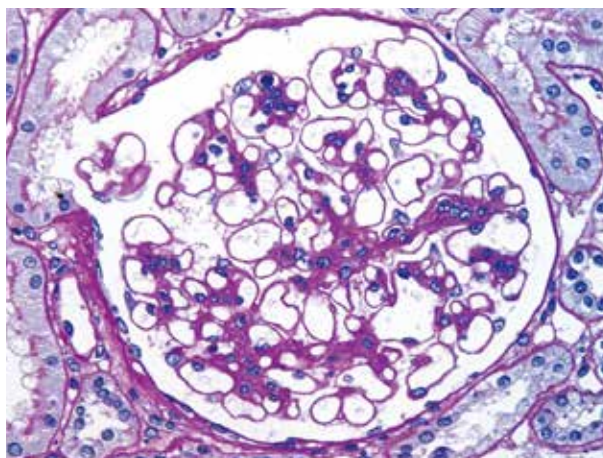


図1 メサンギウム細胞増多(軽度)(文献2)より引用)

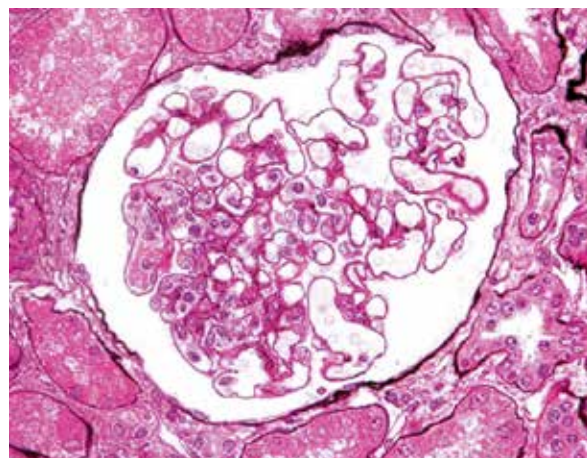


図2 管内細胞増多(文献2)より引用)

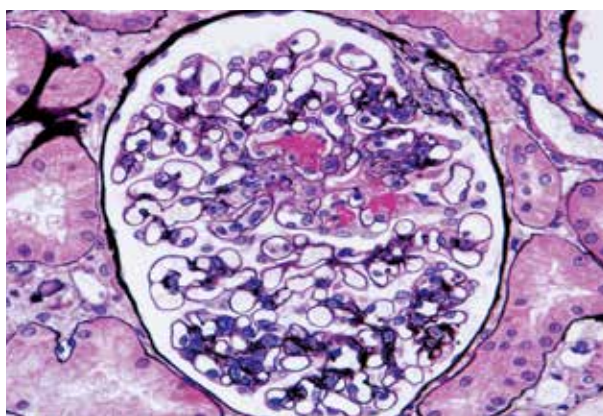


図3 糸球壊死(文献2)より引用)

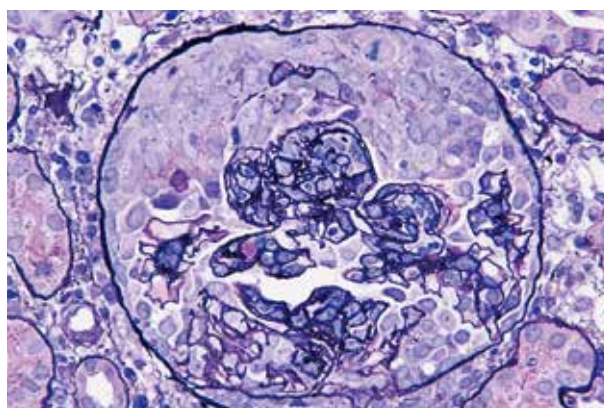


図4 細胞性半月体(文献2)より引用)

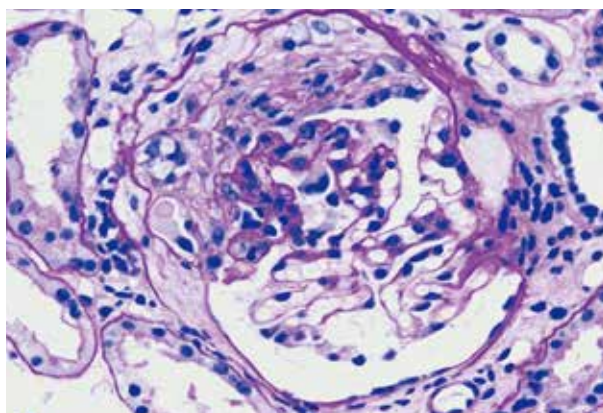


図5 線維細胞性半月体(文献2)より引用)

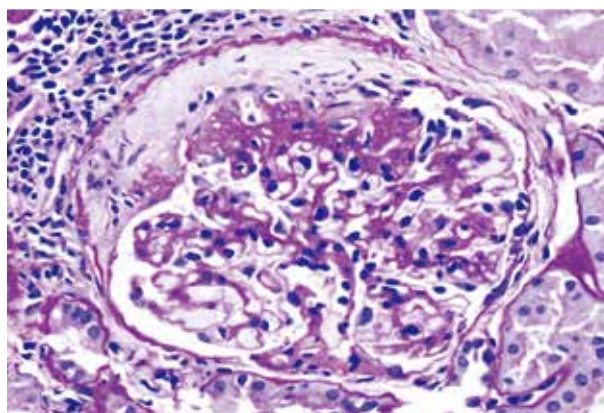


図6 線維性半月体(文献2)より引用)

上記の病変は炎症の活動期ないし急性期に出現するが、一方、線維性半月体(図6)²⁾、分節性硬化(図7)²⁾、癒着、基底膜の二重化などは炎症が進展した慢性期に認めることが多い。これらの病変の多く

は、炎症の活動期に生じた管外病変や管内病変の修復不全の像であり、治療後や生検までの経過の長い症例にしばしば出現する。また、炎症後の癒着や動脈硬化を背景として糸球体には全節性硬化や虚脱な

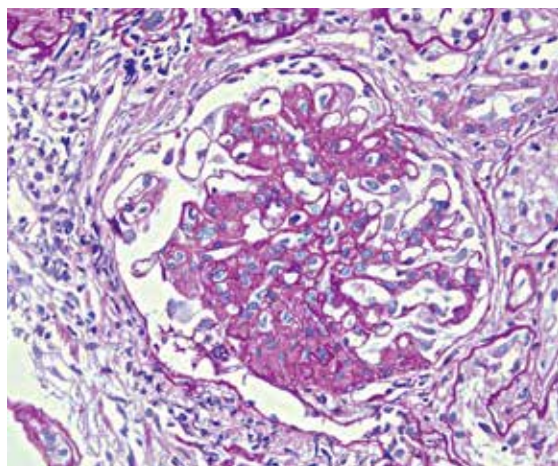


図7 分節性硬化(文献2)より引用)

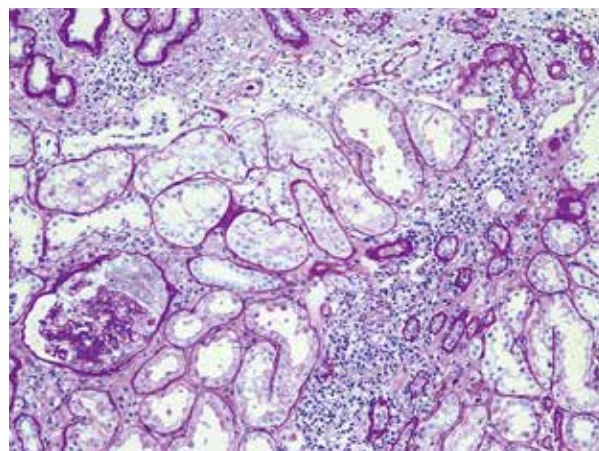


図8 間質線維化・尿細管萎縮(文献2)より引用)

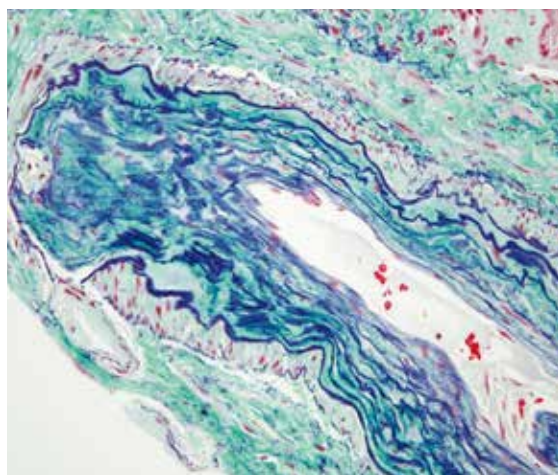


図9 動脈硬化(文献2)より引用)

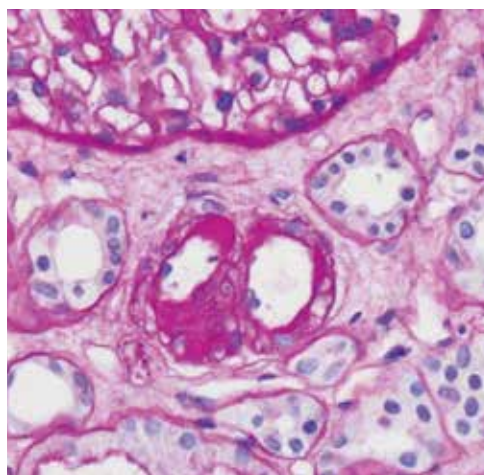


図10 細動脈硝子化(文献2)より引用)

いし虚血性病変も出現する。

▶ B. 尿細管・間質病変

尿細管・間質には、リンパ球を主体とする炎症細胞浸潤を認めるほか、間質の線維化や尿細管の萎縮(図8)²⁾をしばしば認める。間質の線維化・尿細管の萎縮は糸球体障害の進展に続発するほか、尿細管・間質自体の炎症、動脈硬化に基づく血管病変に伴う場合がある。

▶ C. 血管病変

腎生検検体に腎動脈や葉間動脈が含まれることはなく、通常では標本に認める血管は弓状動脈より末梢である。IgA腎症に出現する血管病変に疾患特異的な変化はない。最も頻度が高い血管病変は動脈硬化病変である。動脈硬化病変は主に成人にみられ、高血圧や加齢と関連することが多く、組織学的には

糸球体の全節性硬化や尿細管萎縮・間質線維化をしばしば随伴する。弓状動脈ないし小葉間動脈には弾性線維の増加を伴う内膜の線維性肥厚(fibroelastosis)がみられ、病変が進展した症例では中膜の萎縮を伴う(図9)²⁾。細動脈には、内膜を主体に硝子化物が沈着する硝子様肥厚を認める(図10)²⁾。小葉間動脈末梢や細動脈へのIgA沈着は約5%の症例に認めるが、動脈病変や糸球体硬化との関連は指摘されていない⁴⁾。IgA腎症では動脈炎をみることはなく、蛍光抗体法で糸球体にIgA優位の沈着を呈し、かつ動脈ないし細動脈に炎症を認める症例では、IgA血管炎(Henoch-Schönlein紫斑病性腎炎)やブドウ球菌などの感染後ないし感染性糸球体腎炎を考慮する必要がある。

(2) 病変の定義

IgA 腎症では上記のようにさまざまな病変が出現する。多彩な病変に対して病理学的ないし臨床病理学的な検討を加えた論文は過去に多数報告されている。しかし、取り扱う組織病変の解釈や定義について、不明瞭であったり、論文ごとに異なっている点が問題であった。2009年に Working Group of the International IgA Nephropathy Network と Renal Pathology Society より発表された Oxford 分類では、糸球体病変のみならず、尿管管・間質病変、血管病変に対して、明確な定義(表1)⁵⁾を提示している^{5,6)}。世界中の多数の病理医、臨床医によりコンセンサスが得られた定義であり、有用性は高いと考えられる。

わが国より発表された「IgA 腎症診療指針第3版」においても、病変の定義は Oxford 分類の定義に従っている⁷⁾。補追としてアトラスも追加され、病変の定義に詳細な解説が加えられている²⁾。Oxford 分類において観察者間の一致率が高い病変として、メサンギウム細胞増多、全節性硬化、尿管管萎縮、間質線維化などの病変があげられる一方、一致率の低い病変として、癒着、分節性管内細胞増多、係蹄壊死、線維性半月体、細動脈硝子化などの病変が指摘されている^{5,6)}。Oxford 分類の定義は現時点では病理診断において実用に耐え得る明解な定義と考えられるが、個々の病変の判定に妥当かどうかに関しては今後のさらなる検証が必要である。

(3) 光顕診断と糸球体数

IgA 腎症における光顕所見の特徴は、糸球体ごとに、また同じ糸球体でも係蹄により病変の種類や程度が異なることである。したがって、IgA 腎症において適切な光顕診断を行うためには、光顕標本に含まれる糸球体の数が重要となる。標本内の糸球体が少ない場合には病変を過少または過大評価し、臨床所見と病理所見との乖離などを招く可能性がある。特に巣状に分布する病変の評価は要注意であり、管内細胞増多(分節性・全節性)や管外性病変(細胞性半月体・線維細胞性半月体)の検出は、標本に含まれる糸球体数に依存する傾向があることが指摘されている^{5,6)}。Oxford 分類では含まれている糸球体が8個未満の症例を不適切検体として解析から除外しているほか、わが国の「IgA 腎症診療指針第3版」にお

いては、組織学的重症度判定にあつては標本中に10個以上の糸球体が含まれることが望ましいとしている⁷⁾。ただし、得られた検体に含まれる糸球体の数が10個未満の場合でも、直ちに検体不適切とするのではなく、検体の深切りの追加や多数の切片の作製を行うなど、より多くの糸球体を観察できるよう工夫することが重要である。

(4) 免疫染色所見

IgA 腎症は疾患の定義からも明らかなように、蛍光抗体法などによる免疫染色の所見が診断にあつては必須となる。IgA はメサンギウムにほかの免疫グロブリンに比し優位に沈着するが、そのほかにC3の沈着を認めることが多い。C3は9割以上の症例に陽性となり、IgG ないし IgM は半数ほどの症例で陽性となる。C1q が陽性となる頻度は低く、強く陽性となった場合はループス腎炎を鑑別として考慮することになる⁸⁾。

通常、IgA はメサンギウム領域に沈着するが、ときに糸球体の係蹄壁に陽性となる。増殖性変化が強い場合や、メサンギウム間入によりメサンギウム基質が係蹄壁にも蓄積した場合などに認めるほか、内皮下沈着や上皮下沈着を反映している場合もある。IgA はほかの免疫グロブリンに比し強く陽性となるものの、IgA の染色強度(intensity)は症例ごとに異なり一定していない。糸球体の炎症がきわめて強い場合には IgA の沈着が少なくなるなど、IgA の沈着量と組織障害度とは必ずしも相関しない。免疫染色の強度により、IgA 腎症の疾患の活動性を判定することは妥当ではない。

また、IgA の糸球体への沈着が尿所見異常と結びつかない場合も存在する。Suzuki ら⁹⁾は、腎移植のドナー腎について検討したところ、約16%の症例に IgA の沈着を糸球体に認めたと報告している。これらの症例の多くは尿所見に異常はなく、組織学的にも糸球体に著変を認めていない。剖検例を用いた検討でもほぼ同様の結論が報告されている。尿所見に異常がない健常者においてもある一定の割合で IgA 沈着を認めることは、IgA 腎症の診断において念頭に置いておく必要がある。

(5) 電顕所見

IgA 腎症の診断には、電顕は必ずしも必要ではな

表 1 病変の定義

<p>◆糸球体病変</p> <ul style="list-style-type: none"> びまん性(diffuse)：50%以上の糸球体に病変が分布。 巣状(focal)：50%未満の糸球体に病変が分布。 全節性(global)：糸球体係蹄の50%以上の病変(分節性と全節性硬化の定義は下記参照)。 分節性(segmental)：糸球体係蹄の50%に満たない病変(少なくとも糸球体毛細血管係蹄の半分が保持されている)(分節性と全節性硬化の定義は下記参照)。 管内細胞増多(endocapillary hypercellularity)：糸球体毛細血管腔内の細胞数の増加による細胞増多で、管腔の狭小化を伴う。 核崩壊(karyorrhexis)：アポトーシスや濃縮、断片化した核が存在。 壊死(necrosis)：フィブリンの滲出や核崩壊を伴った糸球体基底膜の断裂。壊死の基準を満たすには、これらの3つの病変のうち少なくとも2つの病変が必要(フィブリンの管外への滲出は最低限必要)。 糸球体基底膜二重化(GBM duplication)：糸球体基底膜が二重の輪郭を示す。管内細胞増多を伴っていてもいなくてもよい。 メサンギウム基質増加(increased mesangial matrix)：メサンギウムの細胞外基質の増加で、少なくとも2つの分葉においてメサンギウム領域の幅がメサンギウム細胞の核2個分を越える。 硬化(sclerosis)：細胞外基質の増加により毛細血管腔が閉塞した病変。硝子化や泡沫化を伴っていてもいなくてもよい。 癒着(adhesion)：糸球体毛細血管係蹄とポウマン嚢の間の連続した領域。管外性病変や分節性硬化とは区別する。 分節性硬化(segmental sclerosis)：すべての係蹄に及ばない糸球体係蹄の硬化。 全節性硬化(global sclerosis)：糸球体のすべての係蹄が硬化。 虚脱/虚血糸球体(collapsed/ischemic glomerulus)：毛細血管係蹄の虚脱を示す糸球体。ポウマン嚢壁の肥厚やポウマン嚢腔の線維化を伴う場合がある。 管外病変(extracapillary lesions)は以下の亜型に分かれる。 <ul style="list-style-type: none"> 管外性細胞増殖または細胞性半月体(extracapillary cellular proliferation or cellular crescent)：2層を越える管外性細胞増殖があり、その成分として細胞が50%を超える病変。さらに病変が糸球体円周に占める割合によりさらに層別される(<10%, 10~25%, 26~50%, >50%)。 管外性線維細胞増殖または線維細胞性半月体(extracapillary fibrocellular proliferation or fibrocellular crescent)：細胞が50%未満で細胞外基質が90%未満の組合せからなる管外病変。さらに病変が糸球体円周に占める割合によりさらに層別される(<10%, 10~25%, 26~50%, >50%)。 管外性線維化または線維性半月体(extracapillary fibrosis or fibrous crescent)：90%以上の細胞外基質からなるポウマン嚢円周の10%を超える病変。さらに病変が糸球体円周に占める割合によりさらに層別される(10~25%, 26~50%, >50%)。虚血、荒廃糸球体は除く。 半月体はポウマン嚢円周の10%を超える管外性病変。 メサンギウム細胞増多(mesangial hypercellularity)は以下の亜型に分類。 <ul style="list-style-type: none"> 正常(normal)：メサンギウム領域に4個未満のメサンギウム細胞。 軽度(mild)：メサンギウム領域に4~5個のメサンギウム細胞。 中等度(moderate)：メサンギウム領域に6~7個のメサンギウム細胞。 高度(severe)：メサンギウム領域に8個以上のメサンギウム細胞。 <p>注意：最も細胞に富む領域を観察しおのおの糸球体を評価する。</p> <p>◆尿細管・間質病変</p> <ul style="list-style-type: none"> 尿細管萎縮(tubular atrophy)：尿細管基底膜の肥厚とともに尿細管の直径が減少。皮質において障害尿細管を%で評価(5%ごとに切り上げて表記)。 間質線維化(interstitial fibrosis)：尿細管を除く皮質において、細胞外基質が増加。病変の皮質に占める割合にて評価(5%ごとに切り上げて表記)。 間質炎症(interstitial inflammation)：皮質の間質における炎症細胞浸潤。病変の皮質に占める割合にて評価(5%ごとに切り上げて表記)。炎症が間質の線維化領域に限局しているかどうかを記載する。 赤血球円柱：尿細管管腔内に赤血球により完全に充満。20%以上の尿細管に認める場合に記載する。 急性尿細管傷害(acute tubular injury)：基底膜の肥厚を伴わずに近位尿細管上皮が扁平化。 <p>◆血管病変</p> <ul style="list-style-type: none"> 動脈病変(arterial lesion)：最も高度の病変にて評価。小葉間動脈と弓状動脈と分けて評価する。小葉間動脈は皮質内、弓状動脈は皮髄境界に位置する動脈をいう。内膜肥厚(intimal thickening)は内膜の厚さを中膜の厚さと比較し、内膜肥厚なし、内膜肥厚あり(中膜厚より薄い)、内膜肥厚あり(中膜厚を越える)の3段階にて評価。 細動脈硝子化(arteriolar hyaline)：硝子化を示す細動脈の割合を0, 1~25%, 26~50%, >50%の4段階にて評価。

(文献5)より引用、改変)

い。しかし、電顕にてメサンギウム領域に高電子密度沈着物(EDD: electron dense deposit)を認めることは、IgA腎症を診断するうえで重要なエビデンスとなる。メサンギウムに認めるEDDはごく少量から高度なものまで症例によりさまざまであり、典型的にはパラメサンギウム領域にボウマン嚢腔に向かって半球状に突出する大型のEDDを認める。メサンギウムにはほぼすべての症例にEDDを認めるが、メサンギウムのほかに内皮下、上皮、基底膜内にも沈着を認めることがある⁸⁾。内皮下沈着は分節状の分布で、パラメサンギウム沈着から内皮下に向かって進展するような局在を示すことが多い。MPGN様の光顕像を示す場合には、内皮下沈着とともにしばしばメサンギウム間入や基底膜の二重化を随伴する。上皮沈着は比較的小型で疎に分布することが多く、上皮下にhump様の大型のEDDを認める場合には、ブドウ球菌などによる感染性糸球体腎炎との鑑別が重要となる。糸球体基底膜にはしばしば菲薄化がみられ、ときには層状化を認める。菲薄基底膜病やAlport症候群との鑑別が問題となるが、IgA腎症に認める糸球体基底膜の変化は広範ではなく、限局的であることが特徴である。

2) 組織所見と腎機能予後

腎生検によって得られた組織所見と腎機能予後との関連について、多数の論文が報告されている。D'Amicoは過去20年の論文より23のレベルの高い論文を選択し、両者の関連について検証を加えている¹⁰⁾。多数の多変量解析で有意な危険因子とされたstrong predictorとして、全節性ないし分節性硬化、高度の尿細管間質病変が指摘されている。多数の単変量解析といくつかの多変量解析にて選ばれたweak predictorには、高度の管外細胞増殖、高度の細動脈硝子化、蛍光抗体法における係蹄壁へのIgA沈着が選ばれている。球状硬化と間質の線維化は、多変量解析を行った多数の論文に加え、単変量解析がなされているすべての論文で選ばれており、きわめて強い相関が認められる。

(1) 糸球体病変および間質線維化・尿細管萎縮

2009年に発表されたOxford分類では、臨床所見

と独立して予後とかかわりのある病変として、①メサンギウム細胞増多、②分節性硬化(癒着を含む)、③管内細胞増多(全節性ないし分節性)、④間質線維化・尿細管萎縮の4つが取り上げられている^{5,6)}。Oxford分類の発表以後、続々と検証研究が発表されているが、腎機能予後の予測に有用とする論文^{11~14)}から病理所見は予後予測には関連しないと論文¹⁵⁾まで、その評価はさまざまに分かれている。有用とした論文のなかでは、メサンギウム細胞増多や管内細胞増多については、予後との明らかな関連を見出せないとするものもあるが、尿細管萎縮・間質の線維化については予後との相関を指摘する報告が多く、D'Amicoの検証結果¹⁰⁾とも一致をみている。しかし、Tsuboiらの報告によると、腎生検時の腎機能がeGFR 60 mL/分/1.73 m²以上の症例98例では、10年間の観察においても全節性硬化、間質線維化ともに多変量解析において危険因子として選ばれていない¹⁶⁾。生検時にすでに腎機能低下を示す症例が含まれているため、その影響を反映している可能性は否定できない。

(2) 半月体

Oxford分類の問題点の1つとして、これまでIgA腎症の進展にかかわる病理パラメーターの1つとして着目されてきた半月体が取り上げられていない点があげられる。Haasは、組織学的活動度により5段階のグレードにより評価を行っている¹⁷⁾。半月体を有し、かつgrade IIIないしIVの症例の予後は最も不良であり、経過観察期間5年で約70%の症例が末期腎不全に至るとしている。一般的に半月体が目立つ症例は急速進行性の経過をとることが多い。Oxford分類ではeGFR 30 mL/分/1.73 m²未満の症例や観察期間が1年未満の症例を適応基準外としているため、多数の糸球体に半月体を有し急速に腎機能が低下した症例が除外されている可能性がある。腎機能予後にかかわる病変に半月体が選ばれなかったことと症例の選択基準との関連が否定できない。Katafuchiらは、702例のIgA腎症患者を、Oxford分類の症例選択基準に該当する416例と12カ月以内に末期腎不全に至った症例など症例選択基準を満たさない286例の2群に分け、管外性病変の観点からOxford分類の妥当性について検証を加えている¹⁸⁾。

702 例のすべての患者を対象とした多変量解析では、間質線維化・尿細管萎縮に加え、管外性病変の末期腎不全との有意な関連が示されている¹⁷⁾。さらに単変量解析では、管外増殖病変と腎生存との関連は Oxford 分類の症例選択基準を満たす群では認めないが、基準を満たさない群では有意と報告している。すなわち、Oxford 分類の解析対象をより幅広い症例とした場合、管外増殖病変が予後因子として選ばれる可能性が示唆される。

軽症例から重症例までさまざまな症例を対象にしたわが国の「IgA 腎症診療指針第 3 版」では、予後と関連する組織病変として、全節性硬化、分節性硬化に加え、細胞性半月体、線維細胞性半月体、線維性半月体が選ばれている⁷⁾。また、146 人の成人 IgA 腎症患者を対象としたカナダからの報告においても、多変量解析において予後と関連する病変として糸球体球状硬化、尿細管萎縮・間質線維化とともに半月体が選ばれている¹⁹⁾。しかし、Oxford 分類と同様に半月体が腎機能予後と関連しないとする検証論文^{11~13)}も報告されており、半月体の取り扱いについては多数かつ幅広い症例を対象としたさらなる検討が待たれる。

(3) 免疫グロブリン沈着

Oxford 分類では光顕所見を病理学的パラメーターとして用い、免疫複合体の沈着についての解析は行われていない。Bellur らは Oxford 分類と同じコホートを用いて、免疫グロブリン沈着の臨床病理学的意義を検討している²⁰⁾。メサンギウムに加え糸球体係蹄壁への IgA 沈着や IgG 沈着の共存は、メサンギウム増多ならびに管内細胞増多と有意な関連を示したと報告している。臨床的には免疫抑制薬の使用頻度との相関を認めているが、糸球体の細胞増殖が目立つことを反映しているものと思われる。半月体、分節性硬化、間質線維化・尿細管萎縮などのほかの病理学的パラメーターとの明らかな関連は認められず、診断時の蛋白尿量や腎機能とも有意な相関は認めていない。腎機能予後についても多変量解析において関連は認めていない。ただ、D'Amico¹⁰⁾は、IgA の係蹄壁沈着と腎機能予後について、単変量解析にて 8 論文中 4 論文に、多変量解析にて 3 論文中 1 論文に有意な相関をみたと報告しており、一定の

見解が得られていない。

3) 小児 IgA 腎症の病理所見

小児期発症 IgA 腎症は、発症様式、予後、高血圧などの合併症などの臨床所見において成人発症例と差異があるといわれている。病理像においても両者にはいくつかの相違点が報告されている。メサンギウム増多、管内細胞増多は小児 IgA 腎症により強く、一方でメサンギウム基質の増加、糸球体硬化、間質線維化、動脈ないし細動脈硬化などの血管病変は成人例に目立つ^{21,22)}。糸球体の増殖性変化は小児例に、慢性病変は成人例により強く出る傾向を認める。これらの差異は加齢による影響のほか、発症から生検までの時期を反映している可能性もある。

予後との相関については、Oxford 分類に用いたコホートにおいて小児例 59 例(4~17.9 歳)と成人例 206 例(19~73 歳)を比較検討した解析では、Oxford 分類にて選ばれた 4 つのパラメーターについて年齢による相違はなかったと報告している¹⁹⁾。日本から報告された Shima らによる Oxford 分類に対する検証では、腎機能予後と関連する組織所見として、メサンギウム細胞増多、管内細胞増多、尿細管萎縮・間質線維化、半月体が単変量解析にて選ばれている²³⁾。Halling によるスウェーデンからの報告²⁴⁾においても同様の結論を得ており、小児における特徴を反映しているものと思われる。

引用文献

1. Sugiyama H, et al. Clin Exp Nephrol 2013 ; 17 : 155-73.
2. 厚生労働省科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業：進行性腎障害に関する調査研究班報告 IgA 腎症分科会 IgA 診療指針—第 3 版—補遺 IgA 腎症組織アトラス. 日腎会誌 2011 ; 53 : 655-66.
3. Hennigar RA, et al. Silva's Diagnostic Renal Pathology. Cambridge 2009 ; pp127-77.
4. Zidar N, et al. Kidney Int 1992 ; 42 : 1444-9.
5. Working Group of the International IgA Nephropathy Network and the Renal Pathology Society, The Oxford classification of IgA nephropathy : pathology definitions, correlations, and reproducibility. Kidney Int 2009 ; 76 : 546-56.
6. Working Group of the International IgA Nephropathy Network and the Renal Pathology Society, The Oxford classification of IgA nephropathy : rationale, clinicopathological correlations, and classification. Kidney Int 2009 ; 76 : 534-45.
7. 厚生労働省科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業：進

- 行性腎障害に関する調査研究班報告 IgA 腎症分科会 IgA 診療指針—第3版—。日腎会誌 2011 ; 53 : 123-35.
8. Hass M. Heptinstall's Pathology of the Kidney, 6th ed., vol. 1 (Lippincott Williams & Wilkins) 2007 : pp423-86.
 9. Suzuki K, et al. Kidney Int 2003 ; 63 : 2286-94.
 10. D'Amico G. Semin Nephrol 2004 ; 24 : 179-96.
 11. Herzenberg AM, et al. Kidney Int 2011 ; 80 : 310-7.
 12. Shi SF, et al. Clin J Am Soc Nephrol 2011 ; 6 : 2175-84.
 13. Yau T, et al. Am J Nephrol 2011 ; 34 : 435-44.
 14. Kang S, et al. Nephrol Dial Transplant 2012 ; 27 : 252-8.
 15. Alamartine E, et al. Clin J Am Soc Nephrol 2011 ; 6 : 2384-88.
 16. Tsuboi N, et al. Clin J Am Soc Nephrol 2010 ; 5 : 39-44.
 17. Haas M. Am J Kidney Dis 1997 ; 29 : 829-42.
 18. Katafuchi R, et al. Clin J Am Soc Nephrol 2011 ; 6 : 2806-13.
 19. Walsh M, et al. Clin J Am Soc Nephrol 2010 ; 5 : 423-30.
 20. Bellur SS, et al. Nephrol Dial Transplant 2011 ; 26 : 2533-8.
 21. Working group of the international IgA nephropathy network and the Renal Pathology Society. The Oxford IgA nephropathy clinicopathological classification is valid for children as well as adults. Kidney Int 2010 ; 77 : 921-7.
 22. Ikezumi Y, et al. Nephrol Dial Transplant 2006 ; 21 : 3466-74.
 23. Shima Y, et al. Pediatr Nephrol 2012 ; 27 : 783-92.
 24. Halling SE, et al. Nephrol Dial Transplant 2012 ; 27 : 715-22.

● 要 約

重症度分類は予後の予測や治療法の選択に有用なものでなければならない。これまで多くの重症度分類が報告されてきたが、統一された分類が待ち望まれていた。国内では「IgA 腎症診療指針第3版」、国際的には Oxford 分類が発表され、今後はこれらを中心に IgA 腎症症例の診療がなされるであろう。両者ともに問題点を含んでおり、今後の検証に基づいて改変されるべきものである。

● 1) 背景・目的

IgA 腎症の重症度分類については、これまで数多く報告されており、各々の研究者がそれぞれの施設で独自の重症度分類に基づき治療方針を決定してきた^{1,3~15)}。2009年、A Working Group of the International IgA Nephropathy Network と the Renal Pathology Society による Oxford 分類が発表された^{16,17)}。今後は IgA 腎症の国際分類として、Oxford 分類が中心的な位置を占めることになると思われる。さらに 2011 年にはわが国の厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業 進行性腎障害に関する調査研究班 IgA 腎症分科会による「IgA 腎症診療指針第3版」が発表され、臨床的重症度分類、組織学的重症度分類、これらを組み合わせたりスク表が提案された。

本稿ではまず、Oxford 分類以前に報告され、引用頻度の高い重症度分類を組織学的重症度分類、臨床的重症度分類、臨床と組織を組み合わせた重症度分類に分けて概説し、次に Oxford 分類、「IgA 腎症診療指針第3版」についてはそれぞれ別箇にその概要を解説した。また Oxford 分類の validation study についても説明を加えた。

● 2) Oxford 分類以前の重症度分類

● (1) 組織重症度分類

Oxford 分類以前の、引用頻度の高い組織重症度分類を表1にまとめた。分類法により grading を表1Aに、scoring を表1Bに分けてまとめた。それぞれの分類法について、時代の流れにそって解説する。

▶ A. Grading system (lumped system) による分類

grading system は複数の病変についてその程度や%などを組み合わせ、その総合評価で重症度を分類するものであり、塊状システム (lumped system) ともいう。以下に主な grading system による組織重症度分類について解説する。

IgA 腎症における grading による分類を最初に報告したのは Lee SM らである。1982年、IgA 腎症 20例を対象に組織重症度分類と予後の関係についての検討結果を報告した¹⁾。彼らは組織分類として 1972年の Meadow らによる Henoch-Schönlein 紫斑病 (IgA 血管炎) 性腎炎の分類²⁾に準じたものを用い、この分類は予後の予測に有用であったと述べている。彼らの研究は、対象症例数は 20例と少ないものの、紫斑病性腎炎と IgA 腎症との組織学的類似点に着目し、Meadow らの分類を IgA 腎症に応用した初めての報告として注目に値する。表1Aには参考と

表 1 A 主な組織重症度分類 grading system

著者	対象	組織分類の内容					再現性の検討			
Meadow ²⁾	88例：紫斑病性腎炎	Grade		I	II	III	IV	V	なし	
		Glomerular changes	mesangial change	Mostly normal. Occasional small area of mesangial thickening with/without minor foci of hypercellularity	<50% of glomeruli show localized area of mesangial sclerosis and hypercellularity	Mild but diffuse increase of mesangial cellularity and matrix	Marked diffuse mesangial hypercellularity and lobular stalk thickening. Sometimes, polymorphonuclear leucocytes	Similar to IV but more severe		
			adhesions or crescents	None	Rare	Occasional	≤50% of glomeruli	>50% of glomeruli		
			segmental and global sclerosis		None		Frequently	Conspicuous		
		Tubular or interstitial damage		Absent	Absent	Not often	in many biopsies	Widespread		
Lee SM ¹⁾	20例	Grade		I	II	III	IV	V	なし	
		Glomerular changes	mesangial change	Mostly normal. Occasional slight mesangial thickening with or without hypercellularity	Less than half of glomeruli show localized mesangial proliferation and sclerosis	Diffuse mesangial proliferation and thickening with focal and segmental variation	Marked diffuse mesangial proliferation and sclerosis	Similar to IV but more severe		
			crescent		Rarely	Occasional (and adhesions)	≤45% of glomeruli	>45% of glomeruli		
			sclerosis				Partial or total frequent	Partial or total frequent		
Tubular and interstitial changes		Absent	Absent	Focal interstitial edema and infiltrate occasionally present. Tubular atrophy rare	Tubular atrophy, interstitial inflammation, and occasional interstitial foam cells	Similar to IV but more severe				
Lee HS ³⁾	142例	Grade		I	II	III	IV	V	なし	
		Glomerular changes	mesangial proliferation	Absent	<50% of glomeruli		>50% of glomeruli			
			crescent/segmental lesions *segmental lesions: sclerosis, adhesion, necrosis	Absent	<15% of glomeruli	<50% of glomeruli				
			crescent/segmental lesions/total glomerular sclerosis				50~75% of glomeruli	>75% of glomeruli		
Interstitial fibrosis/tubular atrophy			a) absent or minimal b) more than minimal		more than minimal					
IgA 腎症診療指針第2版	糸球体病変	群		予後良好群	予後比較的良好群	予後比較的不良群	予後不良群			
		メサンギウム細胞増殖、基質増加		軽度	軽度	中等度、びまん性	高度、びまん性			
		硬化・半月体形成・ポウマン囊との癒着		なし	<10% of glomeruli	10~30% of glomeruli	≥30% of glomeruli and 硬化部位を加算→全糸球体の50%以上			
尿管・間質・血管病変		著変なし		軽度	高度					
Lee HS ⁴⁾	187例：3年以上 Follow up	Grade		I	II	III	IV	V	あり	
		Glomerular changes	mesangial proliferation	Normal or <50% of glomeruli	>50% of glomeruli or					
			crescent/sclerosis (segmental or global sclerosis)	Absent	<25% of glomeruli	25~49% of glomeruli	50~75% of glomeruli	>75% of glomeruli		
IgA 腎症診療指針第3版	糸球体病変	Grade		I	II	III	IV			
		半月体/分節性硬化/全節性硬化を有する糸球体		<25% of glomeruli	25~49.9% of glomeruli	50~74.9% of glomeruli	≥75% of glomeruli			
Haas ⁵⁾	244例	Subclass		I	II	III	IV	V	なし	
		Glomerular changes	mesangial hypercellularity	no or minimal	minimal	<50% of glomeruli	≥50% of glomeruli			
			endocapillary proliferation			may be present				
			crescent (cellular or fibrocellular)	Absent		may be present				
sclerosis		Absent	Focal and segmental			global sclerosis ≥40% of glomeruli				
Tubular atrophy					≥40% of cortical area (Subclass V の診断には、この所見を最優先する)					
Manno ⁶⁾	437例	Grade		G1 (mild)		G2 (moderate)		G3 (severe)		なし
		Glomerular changes	Normal glomeruli or slight increase in mesangial matrix and/or cellularity		Moderate focal or diffuse mesangial proliferation and/or focal segmental sclerosis and/or endocapillary proliferation and/or cellular crescents <50% of glomeruli		cellular crescents ≥50% of glomeruli and/or global glomerulosclerosis >1/3 of glomeruli or fibrous crescents >1/3 of glomeruli and/or diffuse segmental sclerosis			
			Tubular atrophy and interstitial fibrosis		None		≤1/3 of cortical area		>1/3 of cortical area	

表 1 B 主な組織重症度分類 scoring system

著者	対象	Scoring の内容				再現性の検討										
Alamartine ⁷⁾	5年後に再生検を受けた73例	Global optical score (GOS 0~20)	Glomerular index (0~6)	mesangial lesions	mesangial proliferation	0~2	なし									
				focal segmental glomerular sclerosis	mesangial sclerosis	0~2										
			Other glomerular lesions	% of obsolescent glomeruli		0~2										
				% of crescentic glomeruli		0~2										
			Tubular index (0~4)	tubular atrophy		0~2										
				tubular necrosis		0~2										
			Interstitial index (0~5)	interstitial cellular infiltrates		0~2										
				interstitial edema		0 or 1										
				interstitial sclerosis		0~2										
			Vascular index (0~5)	subendothelial deposit		0~2										
intimal proliferation		0~2														
		vascular thrombosis		0 or 1												
Radford ⁸⁾	148例	Total histopathologic score (0~60)	Score				0	1	2	3	なし					
			Glomerular total score (0~18)	mesangial cellularity : number of cells per peripheral lobule	1 to 3	4 to 6	7 to 10	>10								
				mesangial matrix increase	none	mild focal-segmental	moderate segmental	extensive and diffuse								
				capillary narrowing or disruption : % of involved glomeruli	none	<25%	26~50%	>50%								
				glomerular sclerosis : % of involved glomeruli	absent	<25%	26~50%	>50%								
				cellular crescent : % of involved glomeruli	absent	<25%	26~50%	>50%								
				fibrous adhesion : % of involved glomeruli	absent	<25%	26~50%	>50%								
			Interstitial total score (0~24)	interstitial fibrosis : involved % of the biopsy area	absent	<25%	26~50%	>50%								
				interstitial infiltrates : involved % of the biopsy area	absent	<25%	26~50%	>50%								
				tubular atrophy : involved % of the biopsy area	absent	<25%	26~50%	>50%								
				red blood cell casts : % of involved tubules	absent	isolated	<10%	≥10%								
				proteinaceous casts : % of involved tubules	absent	isolated	<10%	≥10%								
				interstitial edema : involved % of the biopsy area	absent	mild focal	diffuse mild or focal moderate	diffuse								
			tubular dilatation		absent	mild	flattening of tubular epithelium	severe : diameter exceeded that of glomeruli								
				tubular cell vacuolization	absent	mild focal	diffuse mild or focal moderate	severe and diffuse								
			Vascular total score (0~18)	interlobular vessels	vascular sclerosis : involved % of lumenal diameter	absent	<25%	26~75%	>75%							
					intimal thickening : % of medial thickness	normal	<25%	26~50%	>50%							
					medial hypertrophy : medial thickness relative to the vascular caliber	normal	mild	moderate	severe							
				arterioles	vascular sclerosis : involved % of lumenal diameter	absent	<25%	26~75%	>75%							
					hyalinization : involved % of lumenal diameter	absent	<25%	26~75%	>75%							
intimal thickening : % of intimal thickness to medial thickness	normal	<25%			26~50%	>50%										
Mib-1 (antibody against Ki-67 antigen) immunostaining		glomerular	normal	borderline	positive											
		interstitium	normal	borderline	positive											
Shigematsu ⁹⁾			Index of grade (G)				0	1	2	3						
			Grading	Endocapillary change (Gen)	endocapillary proliferation, mesangial reticularization, mesangiolysis, fibrin thrombi, tuft necrosis	absent	one segmental lesion	two segmental lesion	three or more lesion							
				Extracapillary change (Gex)	escaped exudates into urinary space, rupture of glomerular basement membrane, inflammatory cells in urinary space, cellular crescent	absent	one segmental lesion	two segmental lesion	three or more lesion							
				Glomerular grade (Gg)		0~6										
			Tubulointerstitial grade (Gint)	edema, inflammatory cell infiltration, tubulitis	absent	focal and local	scattered	diffuse								
			Total grade G		0~9											
			Staging	Index of stage (S)				0	1	2		3				
				Endocapillary change (Sen)	matricial increase due to mesangial cell proliferation, mesangial interposition, segmental sclerosis, global sclerosis, collapse	sclerotic area of converting global sclerosis										
				Extracapillary change (Sex)	matricial increase due to adhesion, fibrocellular crescent, fibrous crescent, psuedotubularization	PAM-collagenous matrix in the urinary space										
				Glomerular stage (Sg)		0~6										
				Tubulointerstitial stage (Sint)	interstitial fibrosis	absent	focal and local	scattered	diffuse							
			Total stage S		0~9											
			Katayachi ¹⁰⁾	248例	Total score (1~27)	Score				0		1	2	3	4	あり
						Glomerular score (1~12)	glomerular hypercellularity index : according to an average of glomerular hypercellularity indices in each biopsy (hypercellularity index in each glomerulus : % of hypercellularity area of glomerular area)	—	1~1.9	2~2.9		3~3.9	4			
segmental lesions : % of glomeruli with segmental sclerosis, crescent and tuft adhesion	(-)	(0%)					(1~24%)	(25~49%)	(≥50%)							
global sclerosis : % of involved glomeruli	absent	1~9%					10~24%	25~49%	≥50%							
interstitial fibrosis : involved % of the cortical area	absent	1~24%					25~49%	≥50%								
Tubulo-interstitial score (0~9)	interstitial cell infiltration : involved % of the cortical area	absent				1~24%	25~49%	≥50%								
	tubular atrophy : involved % of the cortical area	absent				1~24%	25~49%	≥50%								
Vascular score (0~6)	Index of vessel wall thickening : % of involved vessels	absent				1~9%	10~24%	≥25%								
	Index of hyaline change : % of involved vessels	absent				1~9%	10~24%	≥25%								

して最上段に Meadow らの組織分類をとりあげた。基本はメサンギウム細胞増多，メサンギウム領域の拡大，癒着または半月体の程度に応じた分類であり，これに間質，尿細管変化を加味したものとなっている。

1987年には韓国から Lee HS らが IgA 腎症 142 例を対象に，Lee SM らと同様，Meadow らに準じた分類を用いた臨床病理学的検討を行い，この組織分類は腎生検時の臨床所見と関連し，その後の進行を予知する最適の指標であると報告した³⁾。その理由として，IgA 腎症の病変のうち予後不良因子として知られている高度メサンギウム増殖，硬化糸球体，半月体，癒着，動脈硬化，間質線維化などは，互いに関連し合って予後不良因子となっているが，Meadow らの criteria に基づくこの分類はこれらすべての病変を包括しているためであると述べている。

IgA 腎症分科会「IgA 腎症診療指針第 2 版」はこの時期のこれらの論文の分類に類似しており，参考のため表 1A にあげた。

2005 年，Lee HS らは，それまでの彼らの分類を大幅に改変し，Refined HS Lee の分類と名づけ，予後との関係について報告した⁴⁾。主な改変は半月体/分節性硬化/全節性硬化を示す糸球体の % により grade II ~ V に分けたこと，grade III ~ V ではメサンギウム細胞増多を無視した点である。すなわち糸球体病変をメサンギウム増殖(A)と半月体/分節性硬化/全節性硬化を示す糸球体が全糸球体に占める % (B) に着目し，grade I は正常か A が巣状，grade II は A がびまん性，または B が < 25%。grade III ~ V までは B により 25 ~ 49，50 ~ 75，> 75 と分類した。これまでは糸球体病変と間質尿細管血管病変を組み合わせて分類されていたが，この分類では，grading の根拠を糸球体病変に限り単純化した。糸球体 grade は腎生検時の臨床所見とよく関連し，また腎死 (ESRF) または血清クレアチニン値 (Cr) の 2 倍化を主要評価項目とすると，糸球体 grade は単変量ならびに多変量解析において有意な予後不良因子であった。彼らは，メサンギウム細胞増多の評価は主観的であること，可逆性である可能性があること，必ずしも予後不良因子とは限らないと考察している。これに反して，半月体と分節性硬化は急性壊

死性かつ慢性進行性過程と関連した最も重篤な病変であると述べている。また，間質尿細管病変は糸球体病変と密接に関係しており，これらの病変を分類に加味すると複雑になり，広く臨床応用されるのに際して妨げになると述べている。彼らはさらに対象からランダムに 50 例を抽出し，3 人の病理学者の分類診断の再現性を κ Statistics で検討した。 κ 値は 0.59 ~ 0.73 と観察者間の診断再現性は良好であった。結論として，Refined HS Lee の分類は IgA 腎症の予後の評価に有用であり，単純で再現性がよいため，広く応用されるに値する理想的な分類であると述べている。

「IgA 腎症診療指針第 3 版」の組織学的重症度分類は，この分類に類似しているため表 1A にあげた。

1997 年に報告された Haas の分類も引用頻度が高い⁵⁾。彼らは 1980 ~ 1994 年に診断された IgA 腎症 244 例を次のように分類した。Subclass I は微小変化 (n = 39, 16%)，II は巣状分節性糸球体硬化症 (FSGS) (n = 18, 7%)，III は巣状増殖性糸球体腎炎 (n = 110, 45%)，IV はびまん性増殖性糸球体腎炎 (n = 42, 17%)，V は高度慢性化糸球体腎炎 (n = 35, 14%)。I，II では半月体はなく，III，IV では半月体がみられる場合もある。V は皮質の 40% 以上の尿細管萎縮の所見を優先して分類する。この分類は grading ではなく，subclass となっていることは特筆すべきである。すなわち，Lee SM や Lee HS の分類のように，単に病変の % で分けられているのではなく，それぞれの subclass が，ある特徴をもっている。主要評価項目を末期腎不全とした腎予後との関係は 244 例中，1980 ~ 1992 年までの 109 例に絞って検討されているが，subclass I と II は予後良好，III は予後中等度不良，IV と V は予後不良の 3 段階に分かれた。しかし彼らは I と II，IV と V は区別すべき理由があると述べている。Subclass I には nephrotic level の尿蛋白を示した症例はいなかったのに対し，subclass II では 83% の症例が nephrotic level の尿蛋白を呈しており，両者は明らかに病態が異なるとしている。彼らの分類の subclass II は IgA 腎症のなかでもかなり特殊な病態ではないかと推測する。また，subclass IV は細胞性あるいは線維細胞性半月体のような活動性病変を有するのに対し，V では慢性

硬化性病変が主体であるため、治療法の選択上、区別すべきである。

彼らは自分たちの subclass 分類が比較的単純であり、広く普及している WHO のループス腎炎の class 分類に類似していると述べている。彼らは、価値ある組織分類とは利用する際に簡単であるのみでなく、予後や治療反応性を予測するのに有用でなければならず、その意味で自分たちの新しい subclass 分類は価値があることを強調している。

彼らの subclass 分類は確かに簡単でわかりやすく、それぞれが独立した病態を表しているようにも思われる。しかし subclass II はあたかも FSGS のようであり、この subclass に属する症例を IgA 腎症と診断してよいかは疑問である。

2007 年には Manno らが独自の 3 段階の組織分類の有用性について報告した⁶⁾。対象は 1971~2006 年までに腎生検で IgA 腎症と診断された 437 例で、研究デザインは後ろ向き研究である。検討した予後因子は年齢、性、血尿の有無、高血圧の有無、Cr、尿蛋白と組織分類で、組織分類は Lee SM による 5 段階分類と彼ら独自の 3 段階分類を用いた。末期腎不全を主要評価項目とし、単変量、多変量解析を行った。平均観察期間は 107.6 カ月で、5、10、15、20 年腎生存率はそれぞれ 94.1、82.1、73.1、60.3%であった。独立した末期腎不全の発症リスクとなったのは、肉眼的血尿を伴わない顕微鏡的血尿、Cr(1.0 mg/dL 上昇するごとに末期腎不全のリスクが 1.5 倍)、一日尿蛋白(1 g 増加するごとに末期腎不全のリスクが 1.28 倍)、および組織 grade(末期腎不全へのリスクは 5 段階分類では 1 上がるごとに 1.74 倍、3 段階分類では 1 上がるごとに 5.95 倍)であった。以上の結果より彼らは、独自の 3 段階分類はほかの分類より単純で、末期腎不全へのリスクと関連しており、ハイリスク群の同定や、ランダム化比較試験などにおいて均一なグループへの層別化の際に有用であるという結論に達した。彼らは、この研究は症例数が多いこと、長期フォローアップがなされていること、末期腎不全を主要評価項目としていること、多変量解析により交絡因子の調整をしていること、などの点で価値のある研究であると述べている。しかしながら、組織分類自体に関しては、G2 は中等度

のメサンギウム増多、分節性硬化、管内増殖、細胞性半月体が and/or でつながっており、G3 は 50% 以上の糸球体にみられる細胞性半月体、1/3 以上の糸球体にみられる全節性硬化または線維性半月体、びまん性分節性糸球体硬化が and/or でつながっており、G2、G3 に関しては分類の定義そのものがわかりにくい。

▶ B. Scoring system (split system) による分類

Scoring system は種々の病変を個別にスコア化し、その合計をその症例の組織重症度としてスコアで表すものである。split system による分類ともいう。以下に主な scoring system について解説する。

1990 年に Alamartine らは再生検を受けた IgA 腎症 73 例を対象とし、独自の定量的スコア global optical score (GOS) を考案して、スコアの推移から IgA 腎症の進行の病態を推測した⁷⁾。GOS とは糸球体(メサンギウム増殖、メサンギウム硬化、巣状分節性硬化)、間質(細胞浸潤、浮腫、線維化)、尿細管(萎縮、壊死)、血管(硝子化、内膜肥厚、血栓)の種々の病変について定量的にスコア化し、その合計である。初回生検と再生検時の GOS の比較では、改善は 3 例(4%)にすぎず、変化なし 30 例(41%)、軽度増悪 23 例(32%)、増悪 17 例(23%)であった。病学的増悪としては、主に糸球体外、特に血管病変が増悪していたことから、IgA 腎症は緩徐に進行する疾患であり、慢性腎不全への進行には血管病変が重要な役割を果たしているという結論に達した。彼らのスコアでは糸球体、尿細管、間質、血管の 4 つの要素を網羅する多岐の病変にわたり詳細な解析がなされている。スコア化により病変の量的変化を把握しやすい反面、病変の内容が把握できない欠点がある。また各病変のスコアの具体的定義が明確にされていないことが難点である。さらに、283 例中、再生検を受けた症例 73 例を対象としており、再生検というバイアスがかかっている可能性がある。特に 7 例は再生検の理由が急速な腎機能の低下であり、これらの症例はバイアスの原因になり得る。したがって結果の解釈に関しては慎重にならざるを得ない。

1997 年には Radford らが IgA 腎症 148 例を対象に、糸球体について 6 病変、間質尿細管 8 病変、血管については小葉間動脈と細動脈に分けてそれぞれ

3病変, 総計20病変についてスコア化し, 種々のスコアと腎予後の関係について検討した⁸⁾. 主要評価項目は末期腎不全で, Kaplan-Meier法による単変量解析では5年腎生存率は79%, 10年腎生存率は67%であった. Cr上昇, 高血圧, 尿蛋白, histopathologic total scores 11以上, glomerular total scores 5以上, tubulointerstitial scores 8以上, vascular total scores 5以上は有意に腎死と関連していた. Cox比例ハザードモデルによる多変量解析では, high total glomerular score, Cr上昇, 年齢が若いことが腎死の有意なリスクとなった. 以上の結果より彼らは, このscoringはIgA腎症やそのほかの糸球体疾患の臨床研究における複合的組織スコアの基礎となり得るものであると述べている. 彼らは腎臓の構成要素のそれぞれについて多種類の病変をスコア化することにより詳細な病理学的評価をしている点, スコア0~3の定義を明記している点で評価に値する. この研究では, 多種類の病変のうち糸球体病変が最も重要な予後不良予測因子であった. 彼らは多くの腎疾患で, 間質尿細管病変は予後不良因子として広く受け入れられているが, IgA腎症に限っては, 糸球体病変のほうが予後予測に有用であったと述べている.

日本からは1997年, Shigematsuが急性病変(組織学的grade:G)と慢性病変(組織学的stage:S)からなる組織分類を提案した⁹⁾. 糸球体では急性病変と慢性病変をそれぞれ管内病変と管外病変に分け, それぞれ半定量的に点数化するものである. 急性管内病変(Gen)として管内増殖, メサンギウムの網状化, メサンギウム融解, フィブリン血栓, 係蹄壊死があげられ, 急性管外病変(Gex)として尿腔への滲出物の流出, 糸球体基底膜の破綻, 尿腔の炎症細胞, 細胞性半月体があげられている. 一方, 慢性管内病変(Sen)としてメサンギウム基質の増加, メサンギウム間入, 分節性硬化, 全節性硬化, 虚脱があげられ, 慢性管外病変(Sex)として癒着, 線維細胞性半月体, 線維性半月体, 偽性尿細管があげられている. 間質尿細管病変についても急性病変と慢性病変に分けて半定量的に評価するもので, 急性間質尿細管病変(Gint)として間質の浮腫, 細胞浸潤, 尿細管炎があげられ, 慢性間質尿細管病変(Sint)として間質線維

化があげられている. それぞれの病変は半定量的に0~3の4段階に分けられる(表1B). 具体的には, 腎生検組織における個々の糸球体についてGen, Gex, Sen, Sexを点数化し, GenとGexの合計を糸球体数で除したものをGlomerular grade(Gg)とし, SenとSexの合計を糸球体数で除したものをGlomerular stage(Sg)とする. Final histological gradeとステージは, それぞれGgとGintの合計, SgとSintの合計とするものである. Shigematsuは, この分類によりIgA腎症の進展過程を正確に把握することができ, ひいては治療法の選択やフォローアップ中の管理に関する重要な情報を与えると述べている.

1998年, KatafuchiらはIgA腎症248例を対象にした後ろ向き研究にて, 細胞増殖度(メサンギウム+管内増殖), 分節性病変(半月体, 分節性硬化, 癒着)の%, 全節性硬化の%によりそれぞれ点数化し, その合計を1~12までの点数で表した糸球体スコアを考案し, 腎予後との関連を検討した¹⁰⁾. 末期腎不全を主要評価項目とすると5年腎生存率は87.8%, 10年腎生存率は64.8%であった. 糸球体スコア3以下, 4と5, 6と7, 8以上をグループI~IVとすると各グループの5年腎生存率は100, 98.1, 80.7, 43.5%, 10年腎生存率は95.8, 56.5, 50.3, 36.2%であった. また, 尤度比検定による糸球体スコアと, トータルスコア(糸球体, 間質尿細管, 血管病変のスコアの合計)の比較では糸球体スコアのほうが強く腎予後との関連を示した. さらに, 糸球体スコアに関しては3名の観察者がランダムに選択された100例について2回ずつスコア化し, κ Statisticsにより, 観察者内再現性と観察者間再現性について検討した. その結果, 観察者内は κ 値0.6~0.71と良好であったが, 観察者間は κ 値0.12~0.47と良好とはいえなかった. 以上より, 著者らは次のような結論に達した. 糸球体スコアは, 細胞増殖, 半月体などを含む分節性病変, 慢性硬化病変である全節性硬化の3つの要素のみからなる簡単なもので, 予後予測に便利である. この論文は, 糸球体スコアに間質尿細管スコア, 血管スコアを加味しても予後予測力を強化させなかったことを示した初めての研究であり, また, IgA腎症で初めてスコア診断の再現性を検討した点, 観察者間のみならず観察者内再現

性も検討した点で評価できる。しかし、糸球体スコアの観察者内再現性は良好であったが、観察者間の再現性は良好ではなく、この点がこの糸球体スコアの、また組織スコア化自体の limitation であろう。難点としては細胞増多をメサングウム増多と管内細胞増殖に分けていない点、半月体、分節性硬化、癒着を分節性病変としてまとめて解析したが、分節性硬化と紛らわしい表現になった点があげられる。

(2) 臨床的重症度分類

臨床パラメーターの重症度を系統的に分類した報告は少なく、検索した限り 2 編しかない。2006 年の Magistroni らイタリアからの報告では、223 例の IgA 腎症を対象に臨床パラメーター、組織パラメーター、Lee SM の分類を用いて予後の予測を行っている¹¹⁾。主要評価項目を末期腎不全とし、多変量解析では Cr、1 日尿蛋白、腎生検時の高血圧、腎生検時の年齢によるモデルが末期腎不全のリスクを説明するベストモデルであった。彼らはこの解析を基に Cr>1.4 mg/dL を 2 点、1 日尿蛋白>1 g を 1 点、腎生検時の高血圧(140/90 mmHg 以上または降圧薬内服)を 1 点、腎生検時年齢>30 歳を 1 点とする clinical prognostic index (CPI) を考案した。CPI 2 点以下を low risk 群、3 点以上を high risk 群とすると 10 年腎生存率は前者では 91.7%であったのに対し、後者では 35%であった。よって CPI は簡単に適用しやすい予後の予測因子であると述べている。

2011 年には Okonogi らが、116 例の IgA 腎症を対象とした後ろ向き研究において 1 日尿蛋白量と推算糸球体濾過量(eGFR)からなる臨床的重症度分類の、予後予測における有用性について報告した¹²⁾。ロジスティック解析では UPE と eGFR が独立した末期腎不全発症のリスク因子であった。Two-graph ROC 解析で得られた末期腎不全への進行予測の閾値は UPE 1.0 g/日、eGFR 64 mL/分/1.73 m²であった。これらの解析結果をもとに彼らは UPE と eGFR による次のような臨床的重症度分類を提案した。
grade I : UPE<1.0 g/日、eGFR≥64 mL/分/1.73 m², grade II : UPE<1.0 g/日、eGFR<64 mL/分/1.73 m², grade III は UPE≥1.0 g/日、eGFR≥64 mL/分/1.73 m², grade IV : UPE≥1.0 g/日、eGFR<64 mL/分/1.73 m²である。grade I ~ IV の症例数はそれ

ぞれ 50, 12, 33, 21 例、末期腎不全の頻度はそれぞれ 2, 0, 15.2, 47.6%であった。ロジスティック解析では末期腎不全発症オッズ比は、grade I + II を reference とすると grade III で 10.9 倍、grade IV で 55.5 倍と grade が上がるにつれて有意に上昇した。以上の結果より彼らの臨床重症度分類は、IgA 腎症における末期腎不全への進行の予測に有用であると結論づけた。

(3) 臨床病理学的重症度分類

臨床パラメーターと組織パラメーターを組み合わせた scoring system による予後の予測は Wakai らと Goto らにより報告されている^{13~15)}。これらは厚生労働省科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業進行性腎障害に関する調査研究班による多施設共同研究である。

2006 年に Wakai らは 1995~2002 年まで日本国内の 97 施設、2,269 例の IgA 腎症の前向きコホート研究について報告した¹³⁾。予後に関する評価項目は 1997 年、1999 年、2002 年の計 3 回の全国調査によって得られた。Cox 比例ハザードモデルを用いて末期腎不全の予測因子を検索し、末期腎不全への進行のリスクを予測する scoring system を開発した。組織 grade は「IgA 腎症診療指針第 2 版」を用いた。観察期間の中央値は 77 カ月で、207 例が末期腎不全に至った。彼らは臨床パラメーター(性、年齢、収縮期血圧、尿蛋白定性、尿中赤血球、血清総蛋白、血清クレアチニン)と組織分類からなる scoring system (-8~116)を考案し、スコア別の 4 年、7 年目の推定末期腎不全到達率を算出し、この scoring system は IgA 腎症の予後の予測に有用であるとの結論に達した。

2009 年 Goto らは、前述の前向きコホートの観察期間を 2005 年まで 3 年間延長し 10 年以内の末期腎不全への進行リスクについて Cox ハザードモデルにより解析した¹⁴⁾。観察期間の中央値は 87 カ月で、2,283 例中 252 例が末期腎不全に進行した。10 年腎生存率は 85%であった。彼らは 10 年以内の末期腎不全への進行リスクを予測する scoring system を考案した。スコアの算出法、スコア別と末期腎不全への進行予測率をそれぞれ表 2A, B に示す¹⁴⁾。末期腎不全への進行予測率により low risk (0~4.9%、スコ

表 2 A 末期腎不全への進行因子の scoring

パラメーター	スコア
男性	6
年齢 30 歳未満	12
収縮期血圧(mmHg)	
<130	0
131~160	4
>160	11
尿蛋白	
-, ±	0
+	12
2+	21
3+	25
軽度血尿 (RBC 1~29/視野)	8
血清アルブミン	
<4.0 g/dL	7
eGFR	
>90	0
60~90	7
30~60	22
15~30	42
<15	66
組織重症度ⅢあるいはⅣ	5

(文献 14)より引用)

表 2 B 総スコアによる 10 年後の末期腎不全への進行予測値

総スコア	末期腎不全への進行予測(%)
0~26	0~1
27~43	1~5
44~50	5~10
51~58	10~20
59~63	20~30
64~70	30~50
71~75	50~70
76~82	70~90
83~140	90~100

(文献 14)より引用)

ア 0~43, n=100), moderate risk (5.0~19.9%, スコア 44~58, n=365), high risk (20.0~49.9%, スコア 59~70, n=154), very high risk (50.0~100.0%, スコア 71 以上, n=135)に分けると各群の実際の 10 年間の ESRD 発生率はそれぞれ 1.7, 8.3, 36.7, 85.5%であり予測率と合致した。以上より彼らは、この scoring system は日常臨床において IgA 腎症の個々の症例における 10 年予後の予測に有用であり、治療法選択にも役立つと述べている。

さらに 2009 年 Goto らは、前述の前向きコホートのうち観察開始時 eGFR \geq 60 mL/分/1.73 m²の 790 例について、簡単な方法で IgA 腎症の個々の症例の長期予後を予測することを目的とし、Cr の 2 倍化を主要評価項目として決定樹モデルによる予後予測を行った¹⁵⁾。彼らは 17 通りの決定樹からベストモデルを採択した(図 1)¹⁶⁾。

実際の Cr の 2 倍化率は minimum risk 群 1.0% (2/204), low risk 1 群 4.0% (10/252), low risk 2 群 4.3% (3/70), high risk 1 群 26.1% (6/23), high risk

2 群 21.6% (16/74), high risk 3 群 20.0% (7/35), very high risk 群 51.4% (18/35)であった。この研究は、簡単な方法で IgA 腎症の個々の症例の長期予後を予測することを目的とし、日常臨床で使用する検査項目と組織 grade により、複雑な scoring ではなく、決定樹での予後予測という方法を考案した点でユニークである。また、観察開始時の eGFR<60 mL/分/1.73 m²を除外したことで、観察開始時に腎機能障害のない IgA 腎症の予後予測に重点を置いていることも特筆すべきである。

3) Oxford 分類

2009 年、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による Oxford 分類が発表され、臨床パラメーターと独立して予後に影響する病変としてメサンギウム細胞増多スコア(M)、分節性糸球体硬化(S)、管内細胞増多(E)、尿細管萎縮/間質線維化(T)が選ばれた^{17,18)}。この分類は、国際協力の下に行われたこと、IgA 腎症の多彩な病変の定義を明確に示したこと、病変診断の再現性を検証したこと、厳密な統計学的解析に基づいて作成されたこと、などの点できわめて画期的である。

しかし、ここで明記すべきは、この分類作成の基本となった対象は eGFR 30 mL/分/1.73 m²以上かつ 1 日尿蛋白 0.5 g 以上の中等度 IgA 腎症症例であり、eGFR 30 mL/分/1.73 m²未満の最重症例と 24 時間尿蛋白 0.5 g 未満の軽症例が除外されていることで

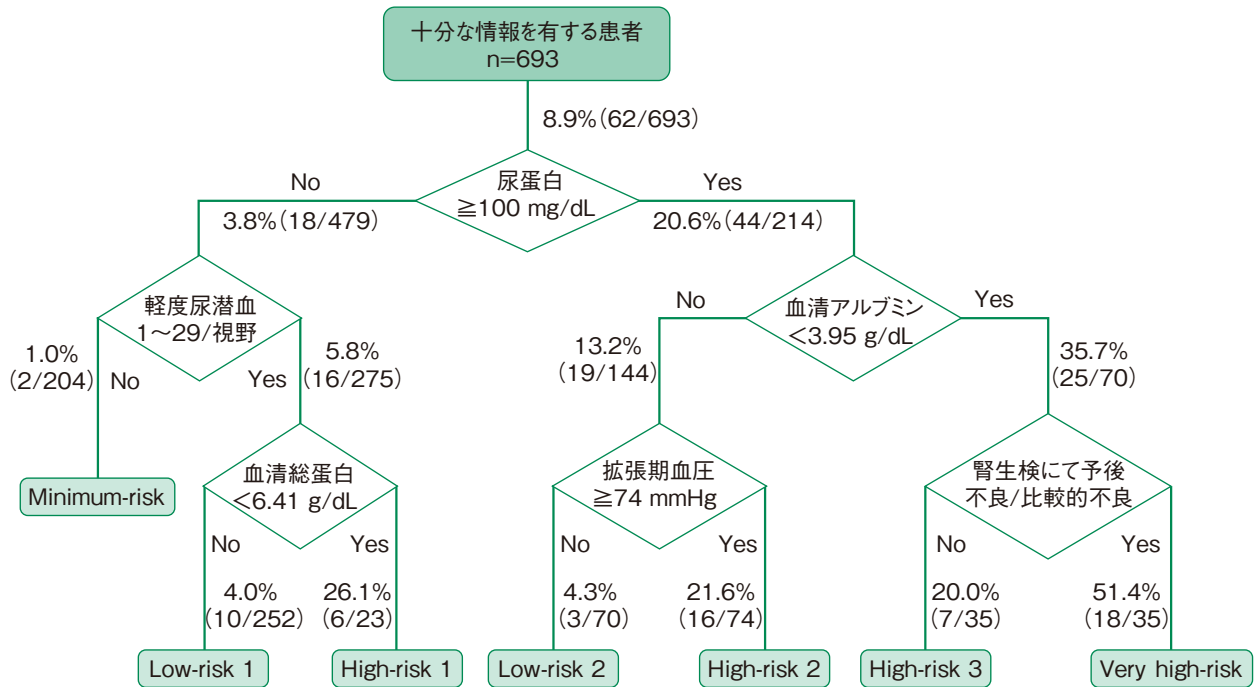


図1 腎障害進行(血清クレアチニン値の上昇)を予測する決定樹モデル
※数字は腎障害進行例の割合を表す。(文献 16)より引用)

ある。

以下に Oxford 分類について概説する。

(1) 目的

この分類を作成した目的は IgA 腎症の進行を正確に予測する組織病変を同定し、臨床家や病理医が個々の IgA 腎症症例の予後の改善に寄与することである。

(2) 対象と方法

4 大陸、8 カ国から集められた 265 例の IgA 腎症症例が対象である。アジアから 5 施設、ヨーロッパから 6 施設、アメリカ合衆国から 1 施設、南アメリカから 1 施設、および 2 つの多施設ネットワーク(カナダとアメリカ合衆国)が参加した。糸球体 8 個未満は scoring に不十分例として除外された。小児例(18 歳未満)の割合は約 30%であった。

▶ A. 適応基準

- ・ 初回 eGFR 30 mL/分/1.73 m²以上
- ・ 24 時間尿蛋白成人 0.5 g 以上、小児 1.73 m²当たり 0.5 g 以上
- ・ 観察期間が 12 カ月以上の症例

▶ B. 除外基準

- ・ eGFR < 30 mL/分/1.73 m² : “point of no return”

を越えていると判断。

- ・ 観察期間が 12 カ月未満 : eGFR 低下率の測定が不正確になる可能性があるため。
- ・ 24 時間尿蛋白 0.5 g 未満
- ・ Henoch-Schönlein 紫斑病(IgA 血管炎)性腎炎など二次性腎炎、糖尿病の合併例。

(3) 病変の定義

Oxford 分類の最も特筆すべき点は、IgA 腎症にみられる多彩な病変についての定義を明確に示した点にある。定義については病理の項を参照されたい。

(4) 病変診断の再現性

Oxford 分類のユニークな点は複数の病理医間の病変診断の再現性をみた点にある。診断再現性は級内相関係数(intraclass correlation coefficients : ICC)を用いて評価した。

ICC 0.40 未満は poor inter-rater reproducibility, 0.40~0.59 は moderate, 0.60~0.79 は substantial, 0.80 以上は outstanding と評価された。表 3A に病変を再現性別にまとめた。

ICC 0.4 未満の病変は病理分類の構成要素から除外された。ただし、癒着は分節性硬化と合わせると ICC が向上したため、癒着は分節性硬化と合わせた

形で解析された。管内細胞増多については分節性と全節性を合わせて解析された。

(5) 臨床背景と予後

対象の腎生検時と最終観察時点の臨床所見と予後を表 3B に示す。

(6) 病理と予後の関係：臨床パラメーターと独立して予後に影響を及ぼす病変の選択

Oxford 分類の基礎となった重要な解析結果である(表 3C)。病変が予後に及ぼす影響について、eGFR 低下速度を目的変数とした線形相関ならびに、eGFR 50%以下への低下あるいは末期腎不全への移行をエンドポイントとした腎死と病変の関係について Cox 比例ハザードモデルを用いたものの 2通りの方法で解析された。両者ともに単変量、多変量解析がなされ、かつ、多変量解析では臨床パラメーターとして初回 eGFR、初回平均動脈血圧(MAP)、初回尿蛋白を採用した Model A と初回 eGFR、観察中 MAP、観察中尿蛋白を採用した Model B の 2通りで解析された。

単変量解析では eGFR 低下速度、複合エンドポイ

表 3 A 病変診断の再現性

Group 1：再現性良好の病変(ICC>0.6)
メサンギウム細胞増多スコア
全節性硬化を示す糸球体の%
細胞性半月体+線維細胞性半月体を伴う糸球体の%
細胞性半月体+線維性半月体スコア
尿細管萎縮
間質線維化
間質炎症
動脈病変
Group 2：再現性中等度の病変(ICC 0.4~0.6)
分節性硬化の範囲
分節性または全節性管内細胞増多を伴う糸球体の%
Group 3：再現性不良の病変(ICC<0.4)
正常糸球体の%
癒着の存在
分節性管内細胞増多を伴う糸球体の%
糸球体基底膜二重化の存在
係蹄壊死の存在
線維性半月体を伴う糸球体の%
線維化のない皮質に占める間質炎症
細動脈硝子化

ント(eGFR 50%以下に低下または末期腎不全)はメサンギウム細胞増多スコア 0.5 より大、分節性硬化

表 3 B IgA 腎症 265 例における腎生検時の臨床所見と観察中の所見

腎生検時		観察中	
年齢(年)	30(4~73)	観察期間(月)	69(12~268)
女性	28%		
腎生検時の小児例(<18歳)	22%		
人種(コーカサス/アフリカ/アジア/その他)	66, 3, 27, and 4%		
BMI	25±6		
MAP(mmHg)	98±17	MAP(mmHg)	95±10
降圧薬内服	31%	降圧薬の数	0.9(0~4.7)
RAS 阻害薬投与	20%	RA 系阻害薬投与(ACEi and ARB)	74%(68 and 22%)
eGFR(mL/分/1.73 m ²)	83±36	eGFR の slope(mL/分/1.73 m ² /年)	-3.5±8.4
Stage 1, 2, 3 CKD(KDOQI)	36, 38, and 26%	eGFR 50%減少	22%
		末期腎不全(<15 mL/分/1.73 m ²)	13%
尿蛋白(g/日)	1.7(0.5~18.5)	尿蛋白(g/日)	1.1(0.1~9.3)
肉眼的血尿の既往	34%		
免疫抑制療法の既往	14%	免疫抑制療法	29%
		プレドニゾン	29%
		その他(シクロホスファミド)	9%(6%)
魚油投与の既往	6%		
扁桃摘出の既往	6%		

ACEi : angiotensin-converting enzyme inhibitor, ARB : angiotensin receptor blocker, BMI : body mass index, eGFR : estimated glomerular filtration rate, MAP : mean arterial pressure, RAS : renin-angiotensin system. Values are expressed as mean±s. d. or median(range).

表 3 C 病変と予後の関係：単変量と多変量解析

	eGFR 低下速度(linear regression)			eGFR 50%減少または末期腎不全(Cox regression)		
	単変量 (mL/分/ 1.73 m ² /年)	多変量 ^a		単変量	多変量 ^a	
		Model A β (s. d.)	Model B β (s. d.)		Model A	Model B
メサンギウム細胞増多スコア ≤0.5	-0.5±3.3	-2.2(1.3)	-0.8(1.2)	0.06(0.01~0.45)	0.07(0.01~0.53)	0.11(0.01~0.80)
>0.5	-4.2±9.0 p<0.001	p=0.10	p>0.1	1 p=0.006	1 p=0.01	1 p=0.03
分節性硬化 なし	-0.5±7.5			1	1	1
あり	-4.4±8.4 p=0.001	-3.6(1.3) p=0.005	-2.5(1.1) p=0.03	3.1(1.4~7.3) p=0.009	1.8(0.6~5.3) p>0.1	2.5(0.9~7.3) p=0.09
尿細管萎縮/間質線維化 ^b						
0~25%	-2.5±7.6	-5.2(1.1)	-3.7(1.0)	1	1	1
26~50%	-5.7±8.8			3.5(1.9~6.5)	6.0(2.7~13.9)	5.0(2.3~11.1)
>50%	-11.1±12.6 p<0.001	p<0.001	p<0.001	15.5(7.5~31.9) p<0.001	17.3(5.9~50.9) p<0.001	8.8(2.9~26.4) p<0.001

括弧内は信頼区間。eGFR：推算糸球体濾過量，MAP：平均動脈圧。

^aModel A：3つの病理パラメーター＋初回 GFR，MAP，尿蛋白。

Model B：3つの病理パラメーター＋初回 GFR，観察中 MAP，観察中尿蛋白。

^b尿細管萎縮/間質線維化なしの症例と 1~25%の症例との間に予後の差がなかったため，同じグループとして解析した。

の存在，尿細管萎縮/間質線維化の程度に関係していた。管内細胞増多と管外増殖は eGFR 低下速度との相関を示さなかった。

多変量線形相関解析では Model A，B ともに分節性硬化と尿細管萎縮/間質線維化と eGFR 低下速度の間に有意な相関がみられた。一方，メサンギウム細胞増多と eGFR 低下速度の間には有意の相関はなかった。

Cox 比例ハザードモデルでは，Model A，B のいずれにおいてもメサンギウム細胞増多スコアと尿細管萎縮/間質線維化は有意な腎死のリスクとなった。分節性硬化は有意な腎死のリスクとはならなかった。管内細胞増多，管外増殖，動脈スコアは腎死のリスクとはならなかった。

(7) 病変と予後の関係に関する治療の交互作用

レニン-アンジオテンシン(RA)系阻害薬とステロイドを含む免疫抑制療法の影響が検討された。管内細胞増多，管外増殖は免疫抑制療法とより関係が強かった。一方，管内細胞増多と eGFR 低下速度の関係は興味深いことに，免疫抑制療法を受けていない症例では，管内細胞増多を有する症例の eGFR 低下

速度は -5.4 ± 11.1 mL/分/1.73 m²/年で，管内細胞増多のない症例 -2.6 ± 5.1 mL/分/1.73 m²/年に比べ有意に大きかった($p=0.02$)。一方，免疫抑制療法を受けていた症例ではこのような有意差はみられなかった。このことは管内増殖が免疫抑制療法に反応する病変であることを間接的に示している。RA 系阻害薬は病変と予後の関係に交互作用を示さなかった。

(8) Oxford 分類の確定

以上の解析結果から，メサンギウム細胞増多スコア，管内細胞増多あり，分節性硬化あり，尿細管萎縮/間質線維化が，臨床パラメーターと独立して腎予後に有意に影響を及ぼす病変として選ばれた(表 3D)。

(9) Oxford 分類の問題点

Oxford 分類の論文のなかで次のような問題点があげられている。

▶ A. 症例の選択と半月体について

この研究の対象が尿蛋白 0.5 g/日以上で eGFR が保たれている症例に絞ったため臨床的に非常に軽い症例と極端な重症例が除外されている。急速に進行

表 3 D IgA 腎症分類に使用される病変の定義

病変	定義	スコア
メサンギウム細胞増多 ^a	<4 メサンギウム細胞/メサンギウム領域=0 4~5 メサンギウム細胞/メサンギウム領域=1 6~7 メサンギウム細胞/メサンギウム領域=2 ≥8 メサンギウム細胞/メサンギウム領域=3 *メサンギウム細胞増多スコアは全糸球体の平均値とする。	M0≤0.5 M1>0.5
分節性硬化	糸球体糸球体の部分的硬化で糸球体全体に及ばないもの、または癒着	S0—なし S1—あり
管内細胞増多	糸球体毛細血管腔の閉塞をきたした毛細血管内の細胞の増加	E0—なし E1—あり
尿細管萎縮/間質線維化	尿細管萎縮または間質線維化が皮質に占める割合	T0—0~25% T1—26~50% T2—>50%

^aメサンギウム細胞増多は periodic acid-Schiff 染色標本で評価する。

1つのメサンギウム領域に細胞が4個以上ある糸球体が全体の半数以上あればM1とする。

したがって必ずしも常に正式なメサンギウム細胞増多スコアを求める必要はない。

する症例はまれであり、これらの症例はほとんどの場合、広範な半月体を伴っている。また少なくとも1年間以上の観察期間を適応基準に入れたため、広範な半月体を有している症例が除外された可能性がある。半月体が予後に及ぼす影響については、急速に進行する症例を含むほかのコホート研究で解明されるべきである。

▶ B. Limitation

本研究は後ろ向き観察研究であり、また、対象症例は各国から集められたもので均一な集団ではないことがこの研究の限界である。したがってこの研究の結果は独立した前向き研究において、また均一な集団で確認される必要がある。

(10) Oxford 分類：成人と小児に分けた解析

2010年、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、Oxford分類が小児にもあてはまるか否かを検討する目的で、Oxford分類の対象症例を成人と小児に分けた解析結果を報告した¹⁹⁾。成人が206例(年齢の中央値：35歳、19~73歳)で小児は59例(年齢の中央値：13歳、4~17.9歳)であった。観察期間の中央値は69カ月(小児62カ月、成人77カ月)。腎生検時の臨床所見では、小児は成人に比べ有意に肉眼的血尿の頻度が高く(それぞれ60, 28%)、MAPは有意に低く(それぞれ84, 102 mmHg)、eGFRは有意に高かったが(それぞれ

120, 73 mL/分/1.73 m²)、尿蛋白量には小児と成人の間で有意差はなかった(中央値：小児2.0, 成人1.7 g/日)。小児は成人に比べ免疫抑制薬の投与例が有意に多く(それぞれ48, 24%)、経過中の尿蛋白量は有意に少なかった(それぞれ0.9, 1.2 g/日)。Oxford分類で選択された4つの病変では小児は成人に比べ有意にメサンギウム細胞増多スコアが高く、管内細胞増多を示す糸球体の%が多く、分節性硬化を示す糸球体の%や尿細管間質病変の皮質に占める割合は有意に少なかった。このような差があるにもかかわらず、病理所見と尿蛋白との関係は小児例においても成人と同様であった。eGFR低下のslopeは小児と成人で差はなかった(それぞれ-2.7, -3.7 mL/分/1.73 m²/年)。また多変量解析にて、病変と予後の関係と年齢との間に有意な交互作用はなかった。すなわち病変と予後との関係は年齢の影響を受けなかった。よってOxford分類はどの年齢層にも適応できるとの結論に達した。著者らは小児例が少ないことはlimitationの1つであり、Oxford分類が小児例にもあてはまるか否かはほかのコホートで検証する必要があると述べている。

4) Oxford 分類の validation study および Oxford 分類改訂の国際動向

Oxford 分類は国際分類としてインパクトが強く、また論文のなかで validation study が必要であると述べられていたこともあり、2011 年より世界各国から次々と validation study が報告された^{20~38}。国、症例数、主要評価項目(腎機能低下)、解析方法が異なるため、臨床パラメーターと独立して主要評価項目と関連した病変に重点をおいて表 4 に整理した。以下、メサンギウム細胞増多を M(M0:メサンギウム細胞増多スコア 0.5 以下, M1:0.5 より大)、管内細胞増多を E(E0:なし, E1:あり)、分節性硬化を S(S0:なし, S1:あり)、尿細管萎縮/間質線維化を T(病変が皮質に占める面積により T0:25%以下, T1:26~50%, T2:>50%)で表す。

多変量解析で有意に予後と関連した Oxford 分類の病変についてまとめると、該当病変なしは Almartine(France)ら²³、T のみは Yau ら(USA)²¹、Kang ら²⁵、Lee ら³³、Park ら³⁴(いずれも Korea)、Le ら(China)³⁰、S と T は Herzenberg ら(USA)²⁰、Shi ら(China)²²、Katafuchi ら(Japan)²⁴、Coppo ら(Europe, VALIGA)³²、M と T は Shima ら(Japan)²⁷、Zeng ら(China)²⁸、E、T が有意であったのは Lee ら(Korea)²⁹、Chakera ら(UK)³⁷、M、E、T が有意であったのは Edström Halling ら(Sweden)²⁶、M、S、T が有意であったのは Tanaka ら(Japan)³¹、Serriello ら(Italy)³⁵ の報告であった(表 4)。以上のように予後と有意に関係する病変は報告によりさまざまで、その理由は対象症例の Criteria や主要評価項目の違いがあげられる。また報告によって特徴があり、Tanaka らは予後に有意に影響を及ぼす各因子に重みを与え、点数化したリスクスコアに基づく予後予測ルールを作成した³¹。

Oxford 分類で採用されていない半月体(C 病変:細胞性あるいは線維細胞性半月体)についても多くの validation 研究で報告されている^{22,24~26,28,30,32,33,35,36}。C 病変と予後との有意な関係は、単変量解析では Shi ら(China)²²、Edström Halling ら(Sweden)²⁶、Shima ら(Japan)²⁷、Lee ら(Korea)³³、Kaneko ら(Japan)³⁶で、多変量解析で

は Katafuchi ら(Japan)²⁴、Kaneko ら(Japan)³⁶、Edström Halling ら(Sweden)²⁶、Serriello ら(Italy)³⁵ の論文で報告されている。また C 病変の予後不良因子としての Cut-off 値についても数編の論文で言及されており、Katafuchi らは約 10%²⁴、Shima らは小児例の解析²⁷で 30%と報告している。一方、Zeng ら(China)²⁸、Le ら(China)²⁹、Coppo ら(Europe, VALIGA)³² の報告では C 病変は有意に予後に影響を及ぼさなかった報告もある^{28,29,32}。また、Lee ら(Korea)は、前述のように C 病変は単変量解析では有意な予後不良因子であったが、多変量解析では有意ではなかった³³。これらの報告では、C 病変と予後との関係が否定された理由として対象の inclusion criteria の問題、C 病変の免疫抑制療法への反応性などがあげられている。

最近、Lv らは 2009~2012 年までに発表された 16 編に関してメタ解析を行い、多変量解析において M、S、T 病変に加えて C 病変も有意な予後不良因子であったと報告し、C 病変も Oxford 分類にいれるべきであると述べている³⁸。

☆ Oxford 分類改定の国際動向

2014 年 6 月、Oxford で 1st Oxford Conference on IgA Nephropathy が開催された。カンファレンスでは Oxford 分類作成の経緯の説明から始まり、日本の組織学的重症度分類、代表的 validation study、遺伝素因、新しい診断や予後予測のアプローチ(バイオマーカーなど)、病変と治療反応性の関係などについて議論された。

カンファレンス後、6つのワーキンググループ(WG)(1.M & E 病変の再現性, 2.Crescent, 3.FSGS, 4.予後予測のモデル化, 5.小児, 6.バイオマーカー)が立ち上げられた。今後はこれらの WG の追加解析に基づき、Oxford 分類が改定されていくものと思われる。

Crescent WG では 4つの大規模コホート(original Oxford cohort, VALIGA, Chinese [Nanjing], Japanese [Fukuoka])を合体させ Crescent の予後への影響、そのカットオフ値、治療への反応性を検証するために解析中である。

表 4 Oxford 分類 validation study における主要評価項目と関連した病変

	著者	国	対象	対象の腎生検時期	Inclusion criteria	主要評価項目	観察期間	主要評価項目と有意に関連した病変		再現性の検討
								単変量解析	多変量解析	
2011	Herzenberg AM ¹⁹⁾	USA	187 (143 adults and 44 children)	median : 2002	eGFR \geq 30 proteinuria \geq 0.5 g/24h follow-up \geq 12 months	slope of eGFR	53 (36~77) months	—	S, T	あり
2011	Yau T ²⁰⁾	USA	54 (>15 years)	1983~2009	All	50% reduction of eGFR or ESRF	5.8 \pm 4.8 years	T	T	なし
2011	Shi SF ²¹⁾	China	410(adults)	1990~2008	eGFR \geq 30 proteinuria \geq 0.5 g/24h follow-up \geq 12 months	ESRF	38 (12~171) months	M, S, T, C	S, T	あり
2011	Alamartine E ²²⁾	France	183(adults)	1994~2005	All	Doubling of SCr or ESRF	77 \pm 54 months	T, S, E	なし	なし
2011	Katafuchi R ²³⁾	Japan	701 (597adults and 105 children*)	1979~2002	follow-up \geq 1 year (1 year以内にESRFは含む) 10 glomeruli or more *Oxford 分類の条件に絞ったサブ解析あり	ESRF	62 (6~281) months	—	S, T, Cをモデルに入れると, C, T	なし
2012	Kang SH ²⁴⁾	Korea	197 (>15 years)	2000~2006	with 5 or more glomeruli	50% reduction of eGFR or ESRF	56.8 \pm 29.8 months	T, E	T	なし
2012	Halling SE ²⁵⁾	Sweden	99(children) followed up \geq 5 years	1974~2007	follow-up>5 year (5 year以内にESRFは含む)	50% reduction of eGFR or ESRF	12.3 \pm 8 years	M, E, T, C, Global sclerosis	M, E, T, C, Global sclerosis	なし
2012	Shima Y ²⁶⁾	Japan	161(children)	1977~1989	follow-up \geq 1 year	eGFR<60	54 (12~170) months	M, T, *E, *C *EとCは糸球体の30%で2分すると予後と有意に関連	M, T Cは糸球体の30%で2分すると予後と有意に関連	なし
2012	Zeng CH ²⁷⁾	China	1,026 adults	N. A.	eGFR \geq 30 proteinuria \geq 0.5 g/24h follow-up \geq 12 months (12 months以内にESRFは含む) total number of glomeruli \geq 10	50% reduction of eGFR or ESRF	53 (25th-75th percentile, 36-67) months	M, T	M, T	あり
2012	Lee H ²⁸⁾	Korea	69 adults	1994~2007	follow-up \geq 36 months 6 months以内に>50% eGFR低下は除く	slope of eGFR 50% reduction of eGFR or ESRF	85 (25th-75th percentile, 60~114)	M, E, T	E, T	なし
2012	Le W ²⁹⁾	China	218 children	N. A.	eGFR \geq 30 proteinuria \geq 0.5 g/24h follow-up \geq 12 months (12 months以内にESRFは含む) total number of glomeruli \geq 10	50% reduction of eGFR or ESRF	56 (12~182) months	S, T	T	なし
2013	Tanaka S ³⁰⁾	Japan	698(649 adults and 49 children)	1982~2010	with 10 or more glomeruli	ESRF	4.7 (25th-75th percentile 1.7~9.3) year	M, S, T	M, S, T	なし
2014	Coppo R ³¹⁾	Europe (VALIGA)	1,147 (973 adults and 174 children)	N. A.	follow-up>1 year (1 year以内にESRFは含む) 8 glomeruli or more eGFR<30に絞ったサブ解析あり	50% reduction of eGFR or ESRF	4.7 (25th-75th percentile 2.4~7.9)	M, S, T (eGFR<30のみの解析ではM, T)	S, T (eGFR<30のみの解析ではM, T, 注: SOとE1は症例数が非常に少なく, EとSはModelから除外)	なし
2014	Lee MJ ³²⁾	Korea	430 adults	2000~2009	follow-up \geq 6 months 8 glomeruli or more	50% reduction of eGFR or ESRF	61.0 \pm 32.3 months	M, E, S, T, C	T	なし
2014	Park KS ³³⁾	Korea	500 adults	2002~2010	follow-up \geq 1 year (1 year以内にESRFは含む) 8 glomeruli or more	a doubling of the baseline SCr	a mean of 68 months	M, T	T	なし
2015	Serriello I ³⁴⁾	Italy	107 adults	N. A.	follow-up \geq 1 year (1 year以内にESRFは含む) 8 glomeruli or more	slope of eGFR	N. A.	—	M, S, T, C	なし
2015	Kaneko Y ³⁵⁾	Japan	314(age range 13~72)	1973~2012	eGFR \geq 30 follow-up \geq 1 year 8 glomeruli or more	50% reduction of eGFR or ESRF	106 (13~495) months	C, A (Arteriolar hyalinosis) (UP \geq 0.5 g/dayの症例のみの解析)	C, A (UP \geq 0.5 g/dayの症例のみの解析) RA系阻害薬加療時はCのみ	あり
2015	Chakera A ³⁶⁾	UK	147 adults	N. A.	8 glomeruli or more No immunosuppressive therapy	ESRF eGFR decline>5 mL/min/1.73 m ²	mean 82 months	E, T	E(ESRF) E, T (eGFR decline)	なし
2013	Lv J ³⁷⁾	meta-analysis	16 studies with 3,893 patients	N. A.	depends on each study included	50% reduction of eGFR or ESRF or a doubling of the baseline SCr	median 38~120 months	—	M, S, T, C	

Abbreviations are : eGFR : estimated glomerular filtration rate(mL/min/1.73 m²), SCr : serum creatinine(mg/dL), ESRF : end-stage renal failure, RAS : renin angiotensin system, M : mesangial hypercellularity score, E : endocapillary hypercellularity, C : cellular or fibrocellular crescent, S : segmental sclerosis, T : tubular atrophy/interstitial fibrosis

*children : less than 18 years old

表 5 A 組織学的重症度分類

組織学的重症度	腎予後と関連する病変*を有する糸球体/総糸球体数	急性病変のみ	急性病変+慢性病変	慢性病変のみ
H-Grade I	0~24.9%	A	A/C	C
H-Grade II	25~49.9%	A	A/C	C
H-Grade III	50~74.9%	A	A/C	C
H-Grade IV	75%以上	A	A/C	C

*急性病変(A)：細胞性半月体(糸球体壊死を含む)、線維細胞性半月体
慢性病変(C)：全節性硬化、分節性硬化、線維性半月体

表 5 B 臨床的重症度分類

臨床的重症度	尿蛋白	eGFR
	(g/日)	(mL/分/1.73m ²)
C-Grade I	<0.5	—
C-Grade II	0.5≤	60≤
C-Grade III		<60

表 5 C IgA 腎症患者の透析導入リスクの層別化

組織学的重症度 臨床的重症度	H-Grade I	H-Grade II	H-Grade III+IV
C-Grade I	低リスク	中等リスク	高リスク
C-Grade II	中等リスク	中等リスク	高リスク
C-Grade III	高リスク	高リスク	超高リスク

低リスク群：透析療法に至るリスクが少ないもの^{注1)}。
中等リスク群：透析療法に至るリスクが中程度あるもの^{注2)}。
高リスク群：透析療法に至るリスクが高いもの^{注3)}。
超高リスク群：5年以内に透析療法に至るリスクが高いもの^{注4)}。
(ただし、経過中にほかのリスク群に移行することがある)
後ろ向き多施設共同研究からみた参考データ
注1) 72例中1例(1.4%)のみが生検後18.6年で透析に移行。
注2) 115例中13例(11.3%)が生検後3.7~19.3(平均11.5)年で透析に移行。
注3) 49例中12例(24.5%)が生検後2.8~19.6(平均8.9)年で透析に移行。
注4) 34例中22例(64.7%)が生検後0.7~13.1(平均5.1)年で、また14例(41.2%)が5年以内に透析に移行。

5) IgA 腎症診療指針第3版

2011年に発表された「IgA 腎症診療指針第3版」の要約を原文のまま以下に引用する。

1995年に厚生労働省特定疾患進行性腎障害に関する調査研究班と日本腎臓学会の合同委員会によって初めて「IgA 腎症診療指針」が公表され、ついで2002年にはその一部が修正された「IgA 腎症診療指針—第2版—」が提示された。これらの診療指針は、予後判定基準を明確化し、その基準に従った治療指針を提言しており、治療の基本的方向性を示した点でIgA 腎症の治療に大きく貢献してきた。

近年、科学的根拠に基づいた診療指針が求められるようになり、IgA 腎症においても、わが国におけるエビデンスに基づいた診療指針が必要とされている。そこで、厚生労働省難治性疾患克服研究事業進行性腎障害に関する調査研究班IgA 腎症分科会が主体となって行った多施設共同研究によって集積されたデータを解析し、2011年「IgA 腎症診療指針第3版」が刊行された。要約を以下に示す。

エビデンスに基づくIgA 腎症予後分類の作成を目的に、厚生労働省難治性疾患克服研究事業進行性腎障害に関する調査研究班IgA 腎症分科会が主体とな

り、全国16施設の協力を得て「IgA 腎症の腎病理所見と予後の関連に関する後ろ向き多施設共同研究」を展開した。

腎生検後5年以上経過を観察し得た症例および透析に移行した症例287例を対象に、腎病理所見と腎予後(透析導入)との関連をロジスティック回帰分析にて解析した³⁹⁾。

その結果、

1. 細胞性/線維細胞性半月体、全節性および分節性糸球体硬化、線維性半月体が腎予後と関連した。
2. この4つの病変(①細胞性または線維細胞性半

月体, ②全節性糸球体硬化, ③分節性糸球体硬化, ④線維性半月体)を有する糸球体の割合により, 組織学的重症度を H-Grade I (25%未満), II (25%以上50%未満), III (50%以上75%未満), IV (75%以上)の4段階に分類した結果, 重症度が増すにつれて透析導入リスクのオッズ比が有意に高くなった.

3. 臨床的重症度を尿蛋白が0.5 g/日未満の C-Grade I, 尿蛋白0.5 g/日以上かつ eGFR 60 mL/分/1.73 m²以上の C-Grade II, 尿蛋白0.5 g/日以上かつ eGFR 60 mL/分/1.73 m²未満の C-Grade IIIの3群に分けたところ, 透析導入リスクのオッズ比は重症度が増すにつれて有意に高くなった.

4. 組織学的重症度と臨床的重症度を加味することにより, 低リスク群, 中等リスク群, 高リスク群, 超高リスク群の4群に層別化することが可能となった.

組織学的重症度分類, 臨床的重症度分類, IgA 腎症患者の透析導入リスクの層別化表を表 5A~C に示す.

6) 今後の問題点

「IgA 腎症診療指針第3版」に関しては, 臨床的重症度分類, 組織学的重症度分類, リスク表の検証作業が今後の課題である. 第3版ではIgA 腎症の特徴的病変であるメサングウム細胞増多の程度, IgA 腎症に限らず多くの糸球体腎炎で予後不良因子として知られている間質線維化が組織学的重症度分類に採用されていない点が批判されている. 今回のリスクの層別化および各リスク群に対する治療指針はあくまでも後ろ向き多施設共同研究の結果から得られたものであり, 生検後におけるさまざまな治療法の影響を受けていることも考慮しなければならない. 今後は厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業進行性腎障害に関する調査研究において, 現在全国規模で展開中の「IgA 腎症の腎病理所見と予後の関連に関する前向き多施設共同研究」により検証し, 修正していく必要がある.

また, 1995~2005年までの厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業進行性腎障害に関する調査研究疫学班で蓄積された貴重なデータから得ら

れた多数の臨床パラメーターと, 第2版の組織分類からなる scoring system^{13~15)}と, どう整合性を保っていくか, 疫学班のデータをどのように発展させていくかについても考慮する必要がある.

Oxford 分類は国際分類として不動の位置を確立しつつあるが, 今後解明されるべき点が残されている. 第一の問題点は, この分類作成の対象が尿蛋白1日0.5 g以上, eGFR \geq 30 mL/分/1.73 m²の中等症に絞られていることである. IgA 腎症の組織分類が国際的に広く受け入れられるためには, IgA 腎症症例全体に通用する分類でなければならない. すなわち Oxford 分類は追加・改変されるべきものである. 半月体についてはオリジナルの Oxford 分類の論文においてもほかのコホートで検証する必要があることが指摘されている¹⁶⁾. 半月体の予後因子としての意義はいくつかの validation study で強調されている^{24,26,27)}. また, 主要病変として採択された4病変のうち E 病変は予後と有意な関連を認めただけではなく, ステロイドなどの免疫抑制療法に反応する可能性があるため採択されている. また, T 病変は IgA 腎症に限らずほとんどすべての腎疾患に共通した予後不良因子である. さらに M 病変の意義についても, 一部の特に小児を対象とした validation study で予後との関連が検証されたのみであり, この点についても今後の検討を要する.

Oxford 分類の次の問題点は臨床的に使いにくいことである. Split system であるため, 各症例にみられる病変は一目瞭然であるが, ほかの split system を採用した分類では scoring により予後との関連や治療法のガイドとして使いやすいように工夫されている. Oxford 分類は臨床パラメーターと独立して予後に影響を及ぼす病変を取り出しただけであり, 今後, 臨床応用されやすい形に修正すべきである.

また, 「IgA 腎症診療指針第3版」と Oxford 分類の使い分けに関しては, 前者は組織重症度を総合的に判断することができるが, 重症度だけでは病変の内容がわかりにくい点, 後者は病変の内容はわかるが総合的重症度の判定は容易ではないという点があり, 両者ともに長所, 短所がある. このため, 両方を併記することで互いの短所を補い合うことができ

と思われる。「IgA 腎症診療指針第3版」では透析導入リスク表およびそれに基づいた診療指針を提案しており、臨床応用の点から Oxford 分類に先んじていると思われる。ただし、国際的には Oxford 分類がスタンダードになりつつあり、これについては問題点や臨床応用への改変について日本からもエビデンスを発信していく必要がある。

● 参考にした二次資料

- a. Glomerulonephritis Work Group. IgA nephropathy : In KDIGO Clinical Practice Guideline for Glomerulonephritis. *Kidney Int Suppl* 2012 ; 2 : 139-274.
- b. 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業 進行性腎障害に関する調査研究班報告 IgA 腎症分科会 IgA 腎症診療指針—第2版—. *日腎会誌* 2002 ; 44 : 487-93.
- c. 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業 進行性腎障害に関する調査研究班報告 IgA 腎症分科会 IgA 腎症診療指針—第3版—. *日腎会誌* 2011 ; 53 : 123-35.

● 引用文献

組織学的重症度分類

1. Lee SM, et al. *Hum Pathol* 1982 ; 13 : 314-22.
 2. Meadow SR, et al. *Q J Med* 1972 ; 41 : 241-58.
 3. Lee HS, et al. *Clin Nephrol* 1987 ; 27 : 131-40.
 4. Lee HS, et al. *Nephrol Dial Transplant* 2005 ; 20 : 342-8.
 5. Haas M. *Am J Kidney Dis* 1997 ; 29 : 829-42.
 6. Manno C, et al. *Am J Kidney Dis* 2007 ; 49 : 763-75.
 7. Alamartine E, et al. *Clin Nephrol* 1990 ; 34 : 45-51.
 8. Radford MG Jr, et al. *J Am Soc Nephrol* 1997 ; 8 : 199-207.
 9. Shigematsu H. *Pathol Int* 1997 ; 47 : 194-202.
 10. Katafuchi R, et al. *Clin Nephrol* 1998 ; 49 : 1-8.
- ### 臨床的重症度分類
11. Magistroni R, et al. *J Nephrol* 2006 ; 19 : 32-40.
 12. Okonogi H, et al. *Nephron Clin Pract* 2011 ; 118 : c292-300.

臨床病理学的重症度分類

13. Wakai K, et al. *Nephrol Dial Transplant* 2006 ; 21 : 2800-8.
14. Goto M, et al. *Nephrol Dial Transplant* 2009 ; 24 : 3068-74.
15. Goto M, et al. *Nephrol Dial Transplant* 2009 ; 24 : 1242-7.
16. 後藤雅史, 他. *医学のあゆみ* 2010 ; 232(11) : 1101-6.

Oxford 分類

17. Working Group of the International IgA Nephropathy Network and the Renal Pathology Society. *Kidney Int* 2009 ; 76 : 546-56.
18. Working Group of the International IgA Nephropathy Network and the Renal Pathology Society. *Kidney Int* 2009 ; 76 : 534-45.
19. Working Group of the International IgA Nephropathy Network and the Renal Pathology Society. *Kidney Int* 2010 ; 77 : 921-7.

Oxford 分類の validation study

20. Herzenberg AM, et al. *Kidney Int* 2011 ; 80 : 310-7.
 21. Yau T, et al. *Am J Nephrol* 2011 ; 34 : 435-44.
 22. Shi SF, et al. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011 ; 6 : 2175-84.
 23. Alamartine E, et al. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011 ; 6 : 2384-8.
 24. Katafuchi R, et al. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011 ; 6 : 2806-13.
 25. Kang SH, et al. *Nephrol Dial Transplant* 2012 ; 27 : 252-8.
 26. Edström Halling S, et al. *Nephrol Dial Transplant* 2012 ; 27 : 715-22.
 27. Shima Y, et al. *Pediatr Nephrol* 2012 ; 27 : 783-92.
 28. Zeng CH, et al. *Am J Kidney Dis* 2012 ; 60 : 812-20.
 29. Lee H, et al. *Korean J Intern Med* 2012 ; 27 : 293-300.
 30. Le W, et al. *BMC Nephrol* 2012 ; 13 : 158.
 31. Tanaka S, et al. *Clin J Am Soc Nephrol* 2013 ; 8 : 2082-90.
 32. Coppo R, et al. *Kidney Int* 2014 ; 86 : 828-36.
 33. Lee MJ, et al. *Nephrol Dial Transplant* 2014 ; 29 : 356-64.
 34. Park KS, et al. *Hum Pathol* 2014 ; 45 : 236-43.
 35. Serriello I, et al. *Nephrology(Carlton)* 2015 ; 20 : 654-9.
 36. Kaneko Y, et al. *Clin Exp Nephrol* 2016 ; 20 : 569-77.
 37. Chakera A, et al. *J Nephrol* 2016 ; 29 : 367-75.
 38. Lv J, et al. *Am J Kidney Dis* 2013 ; 62 : 891-9.
- ### IgA 腎症診療指針第3版
39. Kawamura T, et al. *J Nephrol* 2013 ; 26 : 350-7.

IgA 腎症の特殊型 (atypical forms of IgA nephropathy)

KDIGO の糸球体腎炎診療ガイドラインには、メサンギウムへの IgA 沈着を伴った微小変化 (MCD with mesangial IgA deposits)、肉眼的血尿に伴う急性腎障害 (AKI associated with macroscopic hematuria)、半月体形成性 IgA 腎症 (crescentic IgA nephropathy) が atypical forms として記載されている。本ガイドラインにおいても、この 3 つの病態については IgA 腎症の特殊型として述べる。

● 1) メサンギウムへの IgA 沈着を伴った微小変化型ネフローゼ症候群 (MCD with mesangial IgA deposits)

● 要 約

臨床的に微小変化型ネフローゼ症候群に酷似し、光学顕微鏡的には微小変化であるが、免疫染色で糸球体への IgA の沈着が優位にみられる症例が報告されている。このような症例は多くの場合ステロイドが奏効し、また再発もみられることから、微小変化型ネフローゼ症候群と IgA 腎症との偶発的合併と考えられている。頻度は、IgA 腎症におけるネフローゼ症候群は 5~25% であり、微小変化型ネフローゼ症候群の合併は、このうちの 25~47% (IgA 腎症全体の 1.8~6%) と報告されている。

(1) 背景

IgA 腎症では、ネフローゼレベルの蛋白尿 (3.5 g/日以上) を呈する症例は組織障害も重症で予後不良である。まれに、臨床的に微小変化型ネフローゼ症候群に酷似し、腎生検では光学顕微鏡的に微小変化か軽度のメサンギウム細胞増多あるいは基質増加、電子顕微鏡にてびまん性の足突起の消失がみられ、免疫染色にて糸球体に IgA の沈着が優位にみられる症例が報告されている^{1~5)}。多くの場合、ステロイドが奏効し、また再発もみられることから微小変化型ネフローゼ症候群との合併と考えられている。頻度的には IgA 腎症におけるネフローゼ症候群は 5~25%、微小変化型ネフローゼ症候群の合併は、このうちの 25~47% (IgA 腎症全体の 1.8~6%) と報告されている^{1~5)}。このような病態は IgA 腎症の特殊型として通常の IgA 腎症とは区別して認識される

べきである。以下に、この病態に関するこれまでの主な原著報告について概説する。

(2) 解説

1983 年、Mustonen らは IgA 腎症でネフローゼ症候群を呈する症例のなかに組織障害が軽度で、ステロイドに反応する症例が存在することを初めて原著で報告した¹⁾。IgA 腎症 170 例中、ネフローゼ症候群を呈した症例は 8 例 (5%) で、うち 3 例 (全体の 1.8%、ネフローゼの 38%) は組織が軽く (微小変化 1 例、軽度メサンギウム拡大 2 例)、正常血圧、正常腎機能で、ステロイドによく反応した。残る 5 例は、光顕では中等度から高度のメサンギウム細胞増多や基質の増加、分節性硬化などがみられ、高血圧、腎機能低下 (5 例中 4 例) を呈していた。うち 3 例にはステロイド療法が行われたが無効であった。以上より、彼らは IgA 腎症におけるネフローゼ症候群には

明らかに異なる2つのグループがあり、組織学的に微小変化を呈している場合はステロイドを使用すべきであると述べている。

1986年、LaiらはIgA腎症134例中、光顕では微小変化か軽度のメサンギウム細胞増多を示し、蛍光抗体法と電子顕微鏡では典型的なIgA腎症の所見を呈し、ステロイドに反応した8例(6%)について報告した。これらはIgA腎症のvariantであり、リポイドネフローゼとの合併であろうと述べている²⁾。彼らが、これらの症例を偶然のIgA沈着の合併ではなくIgA腎症のvariantとした根拠としては、60%の症例で血清IgA値が高かったこと、50%の症例に血尿がみられたこと、25%に高血圧がみられたこと、電顕では足突起の広範な消失のほか、メサンギウムや内皮下の高電子密度沈着物や、糸球体基底膜の部分的なsplittingやthinningなどがみられたことをあげている。

さらにLaiらは同じ年、ネフローゼ症候群を呈するIgA腎症をステロイド投与群とコントロール群に分けた無作為ランダム化試験について報告した³⁾。IgA腎症145例中ネフローゼ症候群を呈したのは36例(24.8%)であり、このうち34例を対象とした。ステロイド投与群17例のうちステロイドに反応したのは7例(41%)で、うち6例は組織は軽度、残る1例は中等度メサンギウム増殖を呈していた。これに対し、コントロール群17例(組織が軽い4例を含む)のほとんどはネフローゼ症候群が持続した。以上よ

り彼らは、IgA腎症におけるステロイド治療はネフローゼ症候群を呈し組織の軽い特殊例にのみ有用であり、すべての症例に無差別に行うべきではない、と述べている。

IgA沈着を伴うステロイド反応性ネフローゼ症候群については日本からも報告されている⁴⁾。IgA腎症164例中、ネフローゼ症候群17例(10.4%)、うち8例(ネフローゼ症候群の47%、IgA腎症全体の4.9%)は組織障害が軽度であり、IgA沈着が優位、ステロイドによく反応、頻回再発型が多いなど、ほかの報告と全く同様の臨床病理学的特徴を有していた。

Kimらはステロイドにより完全寛解したIgA腎症12例の臨床病理学的特徴について報告した⁵⁾。IgA腎症581例中、ネフローゼ症候群を呈したのは48例(8.3%)で、うち25例にステロイド治療が行われ12例が完全寛解に至った(ネフローゼ症候群を呈したIgA腎症の25%、IgA腎症全体の2.1%)。ステロイド反応性の12例の特徴は、急激な全身の浮腫による発症、高度の蛋白尿、高度の低アルブミン血症、組織障害が軽度であること、であった。12例中11例には血尿(2例には肉眼的血尿のエピソードあり)がみられた。著者らはこれらの症例は微小変化型ネフローゼ症候群とIgA腎症の両方の特徴を併せもつため、両者の合併であると述べている。

以上、微小変化型ネフローゼ症候群とIgA腎症の合併と思われる特殊な病態について概説した。

2) 肉眼的血尿を伴う急性腎障害 (AKI associated with macroscopic hematuria)

要約

粘膜感染症に伴う肉眼的血尿は典型的な IgA 腎症の特徴であり、多くの場合 2~3 日で消失し、腎機能障害は起こさないが、まれに肉眼的血尿が遷延し、AKI を起こすことがある。その頻度は IgA 腎症の 5% 未満と報告されている。組織学的には、半月体、赤血球円柱による尿細管の閉塞、尿細管上皮細胞傷害が高頻度にみられる。半月体が糸球体に占める割合だけで AKI は説明できず、赤血球円柱とこれによる尿細管上皮細胞傷害が AKI の主因であると推測している論文が多い。多くの場合、腎機能障害は完全に回復するが、長期観察では 25% の症例で腎機能が回復しなかったという報告もある。その要因として肉眼的血尿の持続期間 10 日以上などがあげられている。

(1) 背景

粘膜感染症(多くの場合、上気道炎)に伴う肉眼的血尿のエピソードは典型的な IgA 腎症の特徴である。肉眼的血尿は多くの場合 2~3 日で消失し、腎機能障害は起こさない。しかし、まれに肉眼的血尿が遷延して AKI を起こすことがあり、KDIGO のガイドラインでは IgA 腎症の特殊型として取り上げられている。IgA 腎症における肉眼的血尿の頻度は 40~50%⁶⁾で、このうち AKI を示す頻度は 2% 未満~55% と報告によってかなりの幅がある^{7,8)}。また IgA 腎症全例における、肉眼的血尿を伴う AKI の頻度は 5% 未満と報告されている⁹⁾。本稿ではこの病態に関する報告の概略を説明する。

(2) 解説

肉眼的血尿を伴う AKI は IgA 腎症の合併症として広く知られている。肉眼的血尿の消失とともに腎機能は自然に回復するとされている。

IgA 腎症における肉眼的血尿のエピソード中に腎生検を行うと、高率に半月体がみられることが報告されている⁶⁾。肉眼的血尿に伴う AKI をきたした症例では AKI に至らなかった症例に比べ、半月体、赤血球円柱による尿細管の閉塞、尿細管上皮細胞傷害の頻度が高いという共通した結果が得られている^{7,8)}。AKI をきたした症例においても、半月体が糸球体に占める割合は 50% 未満であり、半月体だけで AKI は説明できず、AKI の機序として、赤血球円柱とこれによる尿細管上皮細胞傷害が主因であると推

測している論文が多い^{7,8)}。赤血球円柱の原因は係蹄壊死による糸球体出血であり、係蹄壊死は一方では半月体形成の原因となる。論文により半月体を強調しているものと⁶⁾、赤血球円柱による尿細管傷害を強調しているものがあるが^{7~10)}、半月体と赤血球円柱は、激しい炎症による係蹄壊死、糸球体出血という共通の現象の結果である。Kveder らは AKI の原因として糸球体出血、それに続く広範な赤血球円柱による尿細管の閉塞、尿細管傷害と間質性腎炎が重要な役割を演じていると述べている⁹⁾。糸球体出血による尿細管傷害の機序としては、赤血球円柱による尿細管の閉塞、ヘモグロビンまたは破壊赤血球から尿細管腔へ放出された物質の尿細管上皮細胞への直接毒性などが推測されている^{8~10)}。

肉眼的血尿を伴う AKI は多くの場合、腎機能障害は完全に回復するという報告が多いが^{7,9)}、Gutiérrez らは肉眼的血尿を伴う AKI の長期観察では 25% の症例で腎機能が回復しなかったと報告している¹⁰⁾。この論文では、腎機能低下が baseline に戻らない要因として、肉眼的血尿の持続期間が 10 日以上、50 歳より高齢、baseline の GFR が低値、以前に肉眼的血尿のエピソードがないこと、尿細管壊死が重症であること、があげられている¹⁰⁾。肉眼的血尿の持続期間と最終観察時の血清クレアチニンが相関することより、肉眼的血尿の持続期間を短縮するような治療が望ましいが、ステロイドの効果については結論が出ていない¹⁰⁾。

3) 半月体形成性 IgA 腎症(crescentic IgA nephropathy)

要 約

半月体形成性 IgA 腎症の定義として、半月体を伴う糸球体の割合は報告者により 10~80%とかなりのばらつきがある。頻度は、半月体を伴う糸球体 30%以上と定義した論文では IgA 腎症全体の 5%、50%以上と定義した論文では 1.14%と報告されている。組織では広範な細胞性半月体形成、管内細胞増多、糸球壊死など活動性病変のみならず糸球体硬化、間質線維化などの慢性病変も種々の程度にみられる。臨床的には急速進行性糸球体腎炎症候群、高血圧、高度の蛋白尿を伴い、高頻度に肉眼的血尿がみられる。半月体形成性 IgA 腎症ではステロイドとシクロホスファミドが有効とする論文もあるが、効果については一定の見解は得られていない。

(1) 背景

IgA 腎症は必ずしも予後良好の疾患ではなく、20年の経過で約 40%が末期腎不全に至るとされていることは周知の通りで、予後不良例においては徐々に進行するが多い。しかし急速に進行し 5 年以内に末期腎不全に至る症例も報告されており、このような症例は“crescentic”^{11~15)}，“rapidly progressive”^{16,17)}，“vasculitic”¹⁸⁾，“malignant”¹⁹⁾など、種々の言葉で表現されている。本項では“crescentic IgA nephropathy”(半月体形成性 IgA 腎症)という言葉を用いる。これらは、ほとんどが症例報告か、数例のケースシリーズの形で報告されており、その主題は治療である。ステロイドと免疫抑制薬、ときに血漿交換も併用されているが多くの場合難治性である。本項では代表的なケースシリーズをまとめ、半月体形成性 IgA 腎症の臨床病理学的特徴、治療反応性、予後について概説する。

(2) 解説

半月体形成性 IgA 腎症の定義として、半月体を伴う糸球体の割合は報告者により 10~80%とかなりのばらつきがある^{11~22)}。頻度は、半月体を伴う糸球体 30%以上と定義した論文¹¹⁾では IgA 腎症全体の 5%、50%以上と定義した論文²²⁾では 1.14%と報告されている。

多くの報告で半月体形成性 IgA 腎症の特徴は共通している。組織学的特徴は広範な細胞性半月体形成とともに管内細胞増多、糸球壊死など活動性病変が

目立つことであるが、糸球体硬化、間質線維化などの慢性病変も種々の程度にみられる。臨床的には急速に進行する腎機能低下、高頻度の高血圧の合併、高度蛋白尿を伴い、高頻度に肉眼的血尿がみられる。つまり半月体形成性 IgA 腎症は、組織学的にも臨床的にも活動性の高い重症 IgA 腎症であるといえる。

治療としては多くの報告でステロイドとシクロホスファミド(CP)が併用されているが、有効^{14,21)}、一部の症例に有効^{11,12,15,18,22)}、無効^{13,16,17,19)}など、報告により見解が異なる。その理由として治療の適応の違い、治療期間の違いなどがあげられる。特に治療成績がよかったのは 2001 年 McIntyre らの報告である²¹⁾。広範な細胞性半月体(糸球体の 25~75%)を伴う IgA 腎症 9 例に対するステロイドと CP の併用療法で、全例に血清クレアチニン(Cr)の低下、CCr の改善、尿蛋白の減少がみられた。治療は経口 PSL(初回 0.8 mg/kg, 4 週間後に 0.4 mg/kg に減量)と CP 1.5 mg/kg を効果発現まで続けた。彼らはほかの報告に比べ治療成績が良好であった理由として、個々の症例の反応性に応じた治療期間を設定したことをあげている。また、2009 年 Bazzi らは半月体形成性 IgA 腎症において尿中 IgG fractional excretion を非硬化糸球体の割合で除したものが、末期腎不全または Cr の 2 倍化への進行や治療反応性の指標として最も優れていることを報告した¹⁵⁾。この報告は、予後の予測や治療反応性の指標として新しいマーカー

を提案した点で注目に値する。再生検を行った報告では治療により活動性病変が有意に減少しているが^{12,14,18,19,21,22)}、慢性病変は増加したとする論文が多い^{12,18,19,21,22)}。なお、ステロイドとCPに血漿交換を併用した報告もあるが、これについても無効¹³⁾、一部有効²⁰⁾、一過性^{12,16,19)}など一定の見解は得られていない。

● 引用文献

1. Mustonen J, et al. Clin Nephrol 1983 ; 20 : 172-6.
2. Lai KN, et al. Am J Clin Pathol 1986 ; 86 : 716-23.
3. Lai KN, et al. Clin Nephrol 1986 ; 26 : 174-80.
4. Fukushi K, et al. Jpn J Nephrol 1988 ; 30 : 253-8.
5. Kim SM, et al. J Korean Med Sci 2009 ; 24 Suppl : S44-9.
6. Bennett WM, et al. Kidney Int 1983 ; 23 : 393-400.
7. Praga M, et al. Kidney Int 1985 ; 28 : 69-74.
8. Delclaux C, et al. 1993 ; 8 : 195-9.
9. Kveder R, et al. Ther Apher Dial 2009 ; 13 : 273-7.
10. Gutiérrez E, et al. Clin J Am Soc Nephrol 2007 ; 2 : 51-7.
11. Abuelo JG, et al. Medicine (Baltimore) 1984 ; 63 : 396-406.
12. Roccatello D, et al. Nephrol Dial Transplant 1995 ; 10 : 2054-9.
13. Chambers ME, et al. J Clin Apher 1999 ; 14 : 185-7.
14. Tumlin JA, et al. Nephrol Dial Transplant 2003 ; 18 : 1321-9.
15. Bazzi C, et al. Clin J Am Soc Nephrol 2009 ; 4 : 929-35.
16. Lai KN, et al. Am J Kidney Dis 1987 ; 10 : 66-70.
17. Welch TR, et al. Am J Dis Child 1988 ; 142 : 789-93.
18. Harper L, et al. J Nephrol 2000 ; 13 : 360-6.
19. Nicholls K, et al. Am J Kidney Dis 1985 ; 5 : 42-6.
20. Coppo R, et al. Int J Artif Organs 1985 ; Suppl 2 : 55-8.
21. McIntyre CW, et al. Clin Nephrol 2001 ; 56 : 193-8.
22. Tang Z, et al. Am J Nephrol 2002 ; 22 : 480-6.

要 約

IgA 腎症は、糸球体メサンギウム領域に IgA1 が優位に沈着するメサンギウム増殖性糸球体腎炎である。IgA 腎症患者の血中には多量体 IgA1 が増加し、糸球体には主に多量体 IgA1 が沈着する。これまでの研究により、IgA 腎症患者の血中および糸球体に沈着する IgA1 には、糖鎖異常 IgA1 が増加していることが明らかとなった。糖鎖異常 IgA1 が病因に深く関与していることが明らかであるが、本疾患の病態は糖鎖異常 IgA1 の関与だけでは説明できない。まず糖鎖異常 IgA1 が産生されること(1st hit)、そして糖鎖異常 IgA1 特異的抗体が産生されて(2nd hit)、免疫複合体を形成することが(3rd hit)、IgA 腎症の病態において重要であると考えられる。近年、これらの key molecule の測定系を確立し、IgA 腎症の非侵襲的診断や疾患活動性評価におけるバイオマーカーの有用性が報告されているが、多施設大規模共同研究での、より精度の高い診断、早期スクリーニングシステムの構築が期待される。

解説

1. IgA 腎症における糖鎖異常 IgA1・糖鎖異常 IgA1 免疫複合体の役割

IgA 腎症患者の血中には多量体 IgA1 が増加し、糸球体に沈着する IgA は主に IgA1 であることが証明されている¹⁾。これまでの研究により、IgA 腎症患者の血中および腎糸球体に沈着する IgA1 には、ヒンジ部に糖鎖構造異常をもつ IgA1 が増加している^{2,3)}。IgA 腎症患者血中には、IgA1-IgA 免疫複合体や IgA1-IgG 免疫複合体が増加しており、それらの免疫複合体を形成する IgA1 は糖鎖異常 IgA1 であることが指摘されている⁴⁾。本症患者血清より抽出された IgA1-IgG 免疫複合体は、培養メサンギウム細胞を活性化し、TNF- α や IL-6 などのサイトカインを産生し、メサンギウム細胞の増殖を促すことが数多く報告されている⁵⁾。つまり、糖鎖異常 IgA1 が産生されること(1st hit)、そして糖鎖異常 IgA1 特異的抗体が産生され(2nd hit)⁶⁾、高分子免疫複合体

を形成する(3rd hit)ことにより、肝臓でのクリアランスが遷延し、糸球体に沈着し炎症を惹起すると考えられる(図 1)⁷⁾。

2. IgA 腎症のバイオマーカー

前述のように、糖鎖異常 IgA1 や糖鎖異常 IgA1 特異的抗体、糖鎖異常 IgA1 免疫複合体が病因に直接的にかかわることが報告されている。しかし、健常者やその他の腎炎患者の一部にも糖鎖異常 IgA1、糖鎖異常 IgA1 特異的抗体や糖鎖異常 IgA1 免疫複合体の上昇を認めることから、各マーカー単独での診断率は低いことが問題であった⁸⁾。IgA 腎症 135 症例、その他の腎炎 79 例、健常者 106 例での予備研究で、これらのバイオマーカーと臨床データ(性別・年齢・血尿・尿蛋白量)も加味した logistic model を用い、その他の腎炎と比較し IgA 腎症を特異度 81%・感度 91%で診断できる可能性が示唆された⁹⁾。多施設大規模共同研究での、より精度の高い診断スクリーニングシステムの構築が期待される。

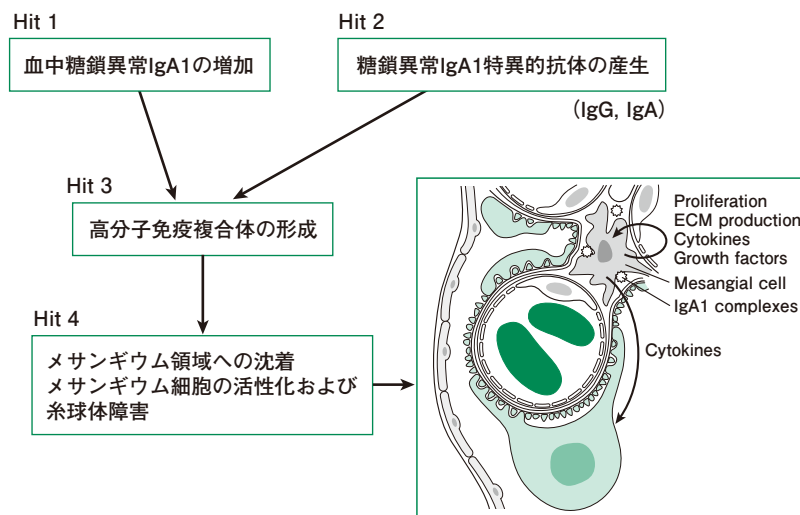


図1 IgA腎症の病態仮説—multi hitメカニズム—

糖鎖異常IgA1は、IgA1産生B細胞における特異的糖鎖修飾酵素の異常によって産生される(hit 1)。一方で、糖鎖異常IgA1特異的抗体(IgGおよびIgA)の産生が亢進し(hit 2)、糖鎖異常IgA1と免疫複合体を形成する(hit 3)。この高分子免疫複合体は、肝臓でのクリアランスが遷延するためメサンギウム領域へ沈着し、組織障害を誘導すると考えられる(hit 4)。(文献7)より引用)

3. 疾患活動性評価におけるバイオマーカーの有用性

さらにこれらのバイオマーカーは、IgA腎症の疾患活動性評価や予後予測に有用であることも明らかとなった。Berthouxらは、腎不全または死亡をエンドポイントとしたコホート研究にて、糖鎖異常IgA1特異的抗体価(IgGおよびIgAサブクラス)が、強い予後予測因子であることを報告している¹⁰⁾。さらにSuzukiらは、扁桃摘出およびステロイドパルス療法が行われた患者で、3年以上フォローアップできた50症例について、バイオマーカーの推移を解析した¹¹⁾。治療後に血中糖鎖異常IgA1やIgG-IgA免疫複合体の低下度が高い症例ほど、血尿・蛋白尿の寛解が得られていることがわかり、本バイオマーカーが疾患活動性評価や予後予測に有用であると考えられる。

4. IgA腎症の早期スクリーニングにおけるバイオマーカーの適用

IgA腎症の初発症状は血尿が主体で、わが国における発見機転は健診時の血尿が約70%と大半を占める。わが国の検尿における尿潜血陽性の頻度は約3~5%とされ、1次スクリーニングで年間250万~300万人程度に尿潜血陽性者がいる可能性がある。

これらのバイオマーカーを用いて、わが国の健康診断・人間ドック受診者中の尿潜血陽性者における潜在的IgA腎症患者の割合は0.9%と推定された¹²⁾。今後IgA腎症の早期発見・早期治療介入のために大規模コホートによる検証を行い、より診断性の高いシステムを確立する必要があるが、これら新規バイオマーカーによる診断法を用いて一般人口における潜在的IgA腎症患者の割合を調べることが可能となることにより、IgA腎症の早期発見・診断・治療の行政施策にむけたエビデンス構築の基礎ができると考えられる。

● 引用文献

1. Conley ME, et al. J Clin Invest 1980 ; 66 : 1432-6.
2. Barratt J, et al. J Am Soc Nephrol 2005 ; 16 : 2088-97.
3. Suzuki H, et al. J Clin Invest 2008 ; 118 : 629.
4. Tomana M, et al. J Clin Invest 1999 ; 104 : 73-81.
5. Novak J, et al. Kidney Int 2005 ; 67 : 504-13.
6. Suzuki H, et al. J Clin Invest 2009 ; 119 : 1668-77.
7. Suzuki H, et al. J Am Soc Nephrol 2011 ; 22 : 1795-803.
8. Yanagawa H, et al. PLoS One 2014 ; 23 : e98081.
9. 鈴木 仁. 医学のあゆみ 2015 ; 255 : 1095-100.
10. Berthoux F, et al. J Am Soc Nephrol 2012 ; 23 : 1579-87.
11. Suzuki Y, et al. Clin Exp Nephrol 2014 ; 18 : 770-7.
12. 鈴木 仁, 他. 腎・高血圧の最新治療 2015 ; 4 : 28-33.

発症率，有病患者数

要約

わが国で行われる腎生検の約 1/3 が IgA 腎症と診断される。また，わが国における IgA 腎症の発症率は 10 万人当たり 3.9~4.5 人/年と推定されている。有病患者数は 33,000 例(95%CI 28,000-37,000)と推計されている。

IgA 腎症の発症率，有病率は地域によって異なる。これらは国や地域における，一般市民に対する健康管理ストラテジーや，腎生検の適応に対する考え方により強く影響を受ける。

2007 年より開始されたわが国の腎生検レジストリー（Japan Renal Biopsy Registry：J-RBR）には，2015 年 6 月までに 26,535 例が登録されており，うち IgA 腎症と診断がついた症例は最多の 30%（7,969 例）を占める。腎生検にて確定診断がついた時点の年齢に関しては，1995 年に厚生省進行性腎障害調査

研究班が行った全国疫学調査では，10 歳代と 40 歳代前半の 2 つのピークを認めた。しかし J-RBR においては，女性では 20~30 歳代に緩やかなピークを認めるが，男性では 10~60 歳代にかけてまんべんなく分布していることがうかがえる（図 1）。これらのデータでは発症率，有病患者数における性差は認めない。欧米の総説には，IgA 腎症はどの世代にも発症し得るが，20~30 歳代において発症のピークを認め，男性が優位であると記載されている¹⁾。

2011 年に行われた全国疫学アンケート調査を基

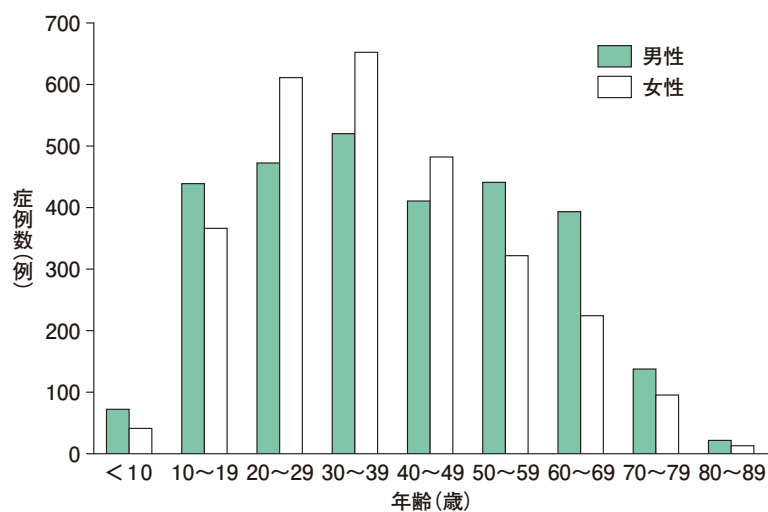


図 1 J-RBR 2007-2012 に登録されている IgA 腎症の年齢分布 (n=5,679)

に、わが国における 2010 年度の IgA 腎症の発症率は 10 万人当たり 3.9~4.5 人/年と推定された。また、鳥取県米子市(調査期間 1983~1999 年)および兵庫県西宮市(同 2003~2012 年)で 6~15 歳の小児を対象とした調査では、発症率はそれぞれ 10 万人当たり 4.5 人/年、9.9 人/年であった^{2,3)}。各国から報告された 1980~2010 年の 40 研究をまとめたシステムティックレビューでは、成人における本疾患の発症率は 10 万人当たり 2.5 人/年と報告されている⁴⁾。

1995 年と 2003 年に行われた全国疫学調査では、それぞれの前年に本疾患で受療した全国の患者数(有病患者数)は 24,000 例(95%CI 21,000~27,000)および 33,000 例(95%CI 28,000~37,000)と推計された。1995 年には対象機関に泌尿器科が含まれていなかったことが、この 2 つの全国調査で推定された有病患者数の差異の大きな要因と考えられている。しかし、これらの数字は腎生検にて診断され、医療機関に通院している全国の患者数を推計しているものである。したがって、無症状で緩徐に進行することも多い本疾患の全貌を表しているとは言い難いであろう。

● 文献検索

PubMed で “glomerulonephritis, iga”, “epidemiology”, “incidence”, “prevalence” のキーワードを用いて~2015 年 7 月の期間で検索した。

● 参考にした二次資料

- a. 横山 仁. 厚生労働省科学研究費補助金「難治性腎障害に関する調査研究」疾患登録・調査研究分科会報告. 2015
- b. 渡辺 毅, 他. 厚生労働省科学研究費補助金(難治性疾患克服研究事業)疫学・疾患登録分科会「全国疫学アンケート調査と DPC データベースの対象疾患患者数調査への応用」. 平成 24-26 年度総括・分担研究報告書.
- c. 清原康介, 他. 進行性腎障害 4 疾患の患者数の推計. 特定疾患の疫学に関する研究 平成 16 年度総括・分担研究報告書.
- d. 千田雅代, 他. IgA 腎症の全国疫学調査成績. 厚生省特定疾患難病の疫学調査研究班平成 7 年度研究事業集.

● 引用文献

1. Donadio JV, et al. N Engl J Med 2002 ; 347 : 738-48.
2. Utsunomiya Y, et al. Pediatr Nephrol 2003 ; 18 : 511-5.
3. Shibano T, et al. Clin Exp Nephrol 2016 ; 20 : 111-7.
4. McGrogan A, et al. Nephrol Dial Transplant 2011 ; 26 : 414-30.

2 自然経過

● 要約

成人期発症 IgA 腎症の 10 年腎生存率は 80~85%，小児期発症例の 10 年腎生存率は 90%以上と考えられている。また、IgA 腎症の自然経過においてあるレベルの腎機能障害に達すると、その後は安定した腎機能を保持できない臨界点(point of no return)は、欧州では血清クレアチニン値で 2.5~3.0 mg/dL の間、日本では 2.0 mg/dL 前後と推定されている。

● 1) 成人 IgA 腎症の自然経過

1995 年の全国疫学調査によると、わが国における IgA 腎症の約 70%は健康診断などの機会に偶然蛋白尿や血尿を指摘されたことをきっかけとして発見されている。Shen らは、血尿のみで腎機能障害や蛋白尿を認めない IgA 腎症患者 135 例を後方視的に 92 ± 28 カ月間追跡した結果、12%は血尿が消失し、29%は蛋白尿が出現、20%は GFR が 60 mL/分/1.73 m² 未満になったと報告している¹⁾。血尿のみの症例でも一概に予後が良好とはいえないため、注意深い経過観察が必要であることが示唆される。

Chauveau らは、1968~1972 年の間に診断された 74 例の IgA 腎症患者の経過を長期間観察(20 例は 10~20 年、18 例は 20 年超)した結果を 1993 年に報告している²⁾。これらの患者は必要に応じて降圧薬の投与やたんぱく質の摂取制限は行われたが、ステロイドやその他の免疫抑制薬による治療は行われていない。結果、28 例(37.8%)が血清クレアチニン(sCr)値 120 μmol/L(1.36 mg/dL)以上(うち 18 例は末期腎不全)に進行した。一方、24 例(32.4%)は蛋白尿や血尿などの尿所見は持続しているが腎機能は正常を保っており、さらに 22 例(29.7%)は検尿所見正常で腎機能も正常を保っていた。当初 IgA 腎症の予

後は比較的良好と考えられていたが、この報告により相当数が進行性であることが示された。またわが国においても Koyama らが、502 例を 1993 年まで平均 11.8 ± 6.3 年間追跡した結果を報告している³⁾。論文中に治療に関する言及はないが、時代背景から、ステロイド療法を含む免疫抑制療法などの積極的な治療は行われていないものと推測される。生存時間解析の結果、5、10、15、20 年後の腎生存率はそれぞれ 96%、85%、75%、61%だった。

D'Amico は、IgA 腎症の自然経過に関するシステマティックレビューを 2004 年に報告している⁴⁾。成人期発症 IgA 腎症に関しては 21 編の論文が抽出されている。このレビューによると、多くの研究で 10 年間の腎生存率は 81~87%の間に収まっている。北米から報告された 4 つの研究は、ほかと比較して予後が不良であった(10 年腎生存率 57~78%)。これらの研究は、追跡開始時点ですでに腎機能が低下している症例や、高血圧を合併している症例、尿蛋白の量が多い症例が多く含まれており、比較的重篤な症例を対象としていることが、予後不良となった原因ではないかと推測されている。

2) 小児 IgA 腎症の自然経過

小児については10編の論文が検討されており、うち3編は成人期発症例を対照群として、小児期発症例の予後を比較している。例えばKusumotoらは、98例の小児期発症例と86例の成人期発症例をそれぞれ12±6年間、10±5年間追跡した結果を1987年に報告している。対象患者の半数以上は降圧薬治療が行われていた。10年腎生存率は、成人期発症例の80%に対して15歳以下の症例では95%であり、小児期発症例で有意に予後が良好であった⁵⁾。これらの一次論文から、小児期発症例は蛋白尿の程度が軽く、高血圧や腎機能低下例の割合が少ないことや、病理像における慢性病変の程度が軽いなどの傾向が指摘されている。

小児期発症例と成人期発症例の予後の比較については大規模な研究が少なく、さらなる検討を要する。いずれにしても成人期発症例と同様、進行性である可能性を念頭に置く必要がある。

3) IgA 腎症の自然経過における point of no return の存在

IgA 腎症では、長期間の腎機能安定例や比較的急速な腎機能低下をきたす例など多様な臨床経過がみられるが、そのなかで、あるレベルの腎機能に達するとその後は安定した腎機能を保持できない臨界点 (point of no return : PNR) が存在する可能性について議論されてきた。腎機能 (sCr 値) の観点から PNR の存在を検証した観察研究として、イタリアの研究⁶⁾では、外来患者200例のうち診断時に sCr 値が1.5~2.5 mg/dL の腎機能障害を呈する24例について、17例では平均約9年の長期経過中に sCr 値が1.5~2.5 mg/dL と安定していたが、7例では数年間の安定経過をたどった後、sCr 値が2.5~3.0 mg/dL 以上となった数カ月後には腎機能が進行性に悪化した。この結果より、緩徐進行期にある IgA 腎症の PNR は sCr 値2.5~3.0 mg/dL の間に存在するとした。ドイツの研究⁷⁾では、115例のうち91例は sCr 値3.0 mg/dL 以下で推移する安定経過を示す一方、16例は一度 sCr 値3.0 mg/dL 以上となった後は sCr

値が低下することなく末期腎不全に至り、PNR は sCr 値3.0 mg/dL と推定した。日本の研究⁸⁾では、270例のうち診断時 sCr 値1.2 mg/dL 以上で、その後3年以上安定した腎機能経過を示した46例を平均9年間観察し、一度 sCr 値2.0 mg/dL を超えた症例では、その後2.0 mg/dL 未満に低下することなく進行性の腎機能悪化を呈したことから、日本人 IgA 腎症の PNR は sCr 値2.0 mg/dL (MDRD 式による推定 GFR 値で30~35 mL/分/1.73 m²に相当) と推定した。

組織病変の観点から PNR の存在を検証した観察研究として、中国の研究⁹⁾では、144例の IgA 腎症患者を平均約8年間観察し、糸球体硬化病変が10~25%あるいは間質線維化が5~50%を呈する症例では、それ以下の病変割合の症例と比較して、sCr 値1.4 mg/dL 以上の腎機能障害や高血圧、1 g/日以上尿蛋白量増加が有意に多く、組織学的な PNR は従来の腎機能で示された値 (sCr 値2.0~3.0 mg/dL) より早期の段階に存在する可能性を示唆した。

IgA 腎症における PNR の存在の検証は、特に副作用の強い治療介入の適応を決めるうえでは重要な考え方となる。ただし、これまでの観察研究で得られた PNR は積極的な治療介入を受けていない1980~1990年代後半の症例を対象としており、現在の治療介入によってこの概念や推定値が大きく変わる可能性がある。事実、副腎皮質ステロイド薬や免疫抑制薬により、sCr 値2.0~3.0 mg/dL を超えた症例でも、その後の腎機能が長期間安定したとする報告^{10,11)}もあり、今後は、治療プロトコルが明確な症例を対象とした長期間の追跡で PNR の再検証を行う必要がある。

● 文献検索

PubMed で “glomerulonephritis, iga”, “natural history”, “cohort studies” のキーワードを用いて2012年7月の期間で検索した。また、“point of no return” のキーワードを加えて2015年7月末までの文献を検索した。

● 参考にした二次資料

- a. 千田雅代, 他. IgA 腎症の全国疫学調査成績. 厚生省特定疾患難病の疫学調査研究班平成7年度研究事業集.

● 引用文献

1. Shen P, et al. *Nephron Clin Pract* 2007 ; 106 : c157-61.
2. Chauveau D, et al. *Contrib Nephrol* 1993 ; 104 : 1-5.
3. Koyama A, et al. *Am J Kidney Dis* 1997 ; 29 : 526-32.
4. D'Amico G. *Semin Nephrol* 2004 ; 24 : 179-96.
5. Kusumoto Y, et al. *Clin Nephrol* 1987 ; 28 : 118-24.
6. D'Amico G, et al. *Contrib Nephrol* 1993 ; 104 : 6-13.
7. Schöll U, et al. *Clin Nephrol* 1999 ; 52 : 285-92.
8. Komatsu H, et al. *J Nephrol* 2005 ; 18 : 690-5.
9. Lai FM, et al. *Am J Kidney Dis* 2002 ; 39 : 401-6.
10. Ota F, et al. *Clin Nephrol* 2000 ; 54 : 175-6.
11. Pozzi C, et al. *Nephron* 2002 ; 92 : 699-701.

● 要約

1990年代を境に、それ以前に診断された症例よりも、それ以後に診断された症例のほうが予後良好であることを示すいくつかのエビデンスがある。IgA腎症に対する治療指針の変化が奏効している可能性がある。

1990年代以降、RA系阻害薬の投与やステロイド療法がそれまでより積極的に行われるようになった。また1990年代半ばから、高血圧が末期腎不全の独立したリスク因子であることが、前向きコホート研究にて相次いで示されたことにより、慢性腎臓病の診療ガイドラインにおける血圧管理の記述が増大した。これらの治療指針の変化に伴い、IgA腎症の予後はどのように変化したのか検討した。

Komatsuらは、腎生検時の血清クレアチニン値が2.0 mg/dL未満のIgA腎症患者304例を、1981～1995年の間に診断がついた群(E群)と、1996～2006年に診断がついた群(L群)の2群に分けて治療法や予後を比較している¹⁾。結果、ステロイド療法、RA系阻害薬の使用はL群で有意に多く、また10年腎生存率はE群、L群でそれぞれ75.2%と95.7%であり、L群で有意に予後が改善していることが示された。

小児期発症例に対してもYataらが500例を対象に同様の検討を行っている²⁾。1976～1989年に診断がついた群と1990～2004年に診断がついた群のそれぞれの10年腎生存率は94.0% vs. 98.8%、15年腎生存率は80.1% vs. 98.8%であり、後方で予後が有意に良好であった。1990年以降に診断がついた群では、巣状メサンギウム増殖を認める症例においてRA系阻害薬の使用が、びまん性メサンギウム増殖を認める症例においてステロイドを含めた免疫抑制

薬の使用が著明に増加していた。

またAsabaらは、自らの施設で診断がついた114例を対象とした後ろ向きコホート研究を行い、年代による治療法の変化を利用して、一般的とされる治療法による予後の違いを検討している³⁾。結果、無治療群(N=36)、抗血小板薬群(N=12)、RA系阻害薬群(N=30)、ステロイド療法群(N=36)の各群で、平均追跡期間はそれぞれ6.3±0.8年、9.4±1.6年、9.4±1.2年、5.1±0.7年であり、追跡期間中の透析導入割合はそれぞれ31%、42%、3%、8%だった。ベースライン・データは、ステロイド療法群でほかの3群に比較して有意に高度の蛋白尿を呈している以外は大きな差はなかった。生存時間解析の結果、RA系阻害薬群は、無治療群と抗血小板薬群に比較し予後が有意に良好であった。

これら3つの研究はいずれも診断された時期の違いによる長期予後の違いを検討しているものであり、古い時代に診断された症例よりも、最近診断された症例のほうが良好な予後を示すという結果だった。

● 文献検索

PubMedで“glomerulonephritis, iga”, “cohort studies”のキーワードを用いて～2012年7月の期間で検索した。

● 参考にした二次資料

- a. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease : evaluation, classification, and stratification. National Kidney Foundation. Am J Kidney Dis 2002 ; 39 : S1-266.
- b. KDIGO Clinical Practice Guideline for the Management of Blood Pressure in Chronic Kidney Disease. Kidney Int Suppl 2012 ; 2 : 337-414.
- c. 日本腎臓学会. エビデンスに基づく CKD 診療ガイドライン

2013. 2013

● 引用文献

1. Komatsu H, et al. Am J Nephrol 2009 ; 30 : 19-25.
2. Yata N, et al. Pediatr Nephrol 2008 ; 23 : 905-12.
3. Asaba K, et al. Intern Med 2009 ; 48 : 883-90.

要約

IgA 腎症では、初診時または診断時の尿蛋白量の程度、血圧値、および腎機能障害の程度が組織学的障害度とともに腎生存率と関連することが明らかとなってきた。したがって、腎予後の予測はこれらの項目を組み合わせたものが用いられることが多い^{1~5)}。一方、IgA 腎症では罹病期間の長期化や疾患の進行に伴って、尿蛋白量の増加、血圧上昇、腎機能の悪化、そして組織学的には慢性病変の増加がみられるため、これらの要因は単に疾患の病期(進行度)を評価しているにすぎない可能性がある。各病期(進行度)における疾患の悪化速度、すなわち病勢を示す因子は明らかとなっていない。

これまでに多くの研究が、組織学的障害度に加え、初診時または診断時の高度蛋白尿、高血圧、そして血清クレアチニン値の上昇が予後予測因子であると報告している。これについては重症度分類の項に記載されているため、本稿ではその詳細については割愛する。また、これまでいくつもの報告で肉眼的血尿の既往のないことが危険因子となっているが、海外においては健診システムがないため肉眼的血尿が早期発見、治療につながっている可能性は否定できない。年齢や性別については異なる見解を示す報告がある⁵⁾。

初診時または診断時の腎予後要因を解析した報告の多くは、早期から進行した症例までさまざまな病期の症例が含まれ、また種々な治療が行われた症例を含むため、解釈にはその点を考慮しなければならない。IgA 腎症では、疾患の進行に伴って尿蛋白量や血圧が増加し、腎機能障害や慢性病変が悪化することから、初診時または診断時の予後予測因子の組合せによる重症度分類は疾患の病期(進行度)を捉えているという一面がある。病期が進行しているほど一定年月での末期腎不全への進行の割合が高いのは当然である。IgA 腎症において Eiro ら⁶⁾は、腎生検時の蛋白尿の程度と発症から腎生検までの期間の組

合せは、細胞性半月体などの活動性炎症病変を除いた組織変化と強く関連することを示している。また、健康診断が広く実施されているわが国の特徴を利用して、尿異常出現時期を1年の誤差で特定できる健診を毎年行っていた症例495例を集めた報告では、尿異常出現から腎生検までの期間を3年以下、7年以下、7年以上に区分すると、罹病期間に応じて尿蛋白量や血圧が上昇し、さらに糸球体・間質病変の悪化することが報告されている⁷⁾。一方、血尿や半月体形成の割合には大きな差異は3群間でみられておらず、炎症の活動性を示す所見は病期とは異なる因子と思われる。

一方、IgA 腎症の予後は非常に多様性のあることが知られている⁵⁾。さまざまな病期のIgA 腎症においても腎機能障害の進行速度、すなわち病勢は症例により異なる。これまで腎予後と関連する要因としてあげられたもののなかに、疾患の病期とともにそれぞれの病期における病勢を予知する項目が含まれている可能性がある。蛋白尿の程度は病期を示すとともに、腎機能障害の進行速度、すなわち病勢を示す因子であると考えられている。しかし、病勢を予知する要因の多くは、病期により異なり、また治療により影響を受ける可能性がある。このため、これ

まで候補と考えられている赤血球円柱を含む糸球体性血尿の程度や糸球体内の細胞増殖や壊死性変化に伴う病変などの多くが、種々な病期の症例を対象とした多変量解析では有意な要因となっていない。

確認されている IgA 腎症の初診時または診断時の予後予測因子は、単に IgA 腎症の病期(進行度)を示すだけの可能性のあること、各病期における腎機能障害の進行速度、すなわち病勢を示す因子は明らかになっていないこと、さらに IgA 腎症の病期区分自体も明らかにされていないことから、予後予測因子の組合せで示された重症度は病期を示すものか、病勢を示すものかが曖昧となっている。さまざまな治療介入が行われている現状では、より多数の症例を集めたコホート研究により、これまでに予後と関連

する要因として示された初診時や診断時の種々な因子に加え、それぞれの病期における病勢を判断できる要因を加味した予後判断が重要と思われる。さらに、各病期における病勢を判断できる種々な要因の治療介入後の変化が、腎予後にどのような影響を示すかを明らかにすることが今後必要である。

● 引用文献

1. Wakai K, et al. Nephrol Dial Transplant 2006 ; 21 : 2800-8.
2. Manno C, et al. Am J Kidney Dis 2007 ; 49 : 763-75.
3. Goto M, et al. Nephrol Dial Transplant 2009 ; 24 : 3068-74.
4. Berthoux F, et al. J Am Soc Nephrol 2011 ; 22 : 752-61.
5. D'Amico G. Semin Nephrol 2004 ; 24 : 179-96.
6. Eiro M, et al. Nephron 2002 ; 90 : 432-41.
7. Ieiri N, et al. Clin Exp Nephrol 2012 ; 16 : 122-9.

要約

腎生検を複数回施行することは難しいため、経過中に IgA 腎症の進行を予測する因子として臨床的に利用されているのは蛋白尿、血圧、そして血尿である。経過中の蛋白尿や血圧は初診時または診断時の尿蛋白量、血圧、腎機能障害の程度および組織学的障害度よりも腎生存率とより強く関連することが明らかとなってきている。特に一般的な CKD において進行抑制の目安とされている尿蛋白量および血圧は IgA 腎症においても重要で、経過中に尿蛋白量は 1 g/日未満、血圧は 130/80 mmHg 未満であると腎予後のよいことが知られている。

腎生検を複数回施行することは難しいため、経過中に IgA 腎症の病勢を把握する因子として臨床的に利用されているものは蛋白尿、血圧、そして血尿である。これらは治療介入などにより経過中にさまざまな変動を示す。本稿では経過中のこれらの要因と腎予後との関連を概説する。

1) 蛋白尿

IgA 腎症において経過中の尿蛋白量と腎予後との関連を示した報告は多数ある^{1,2)}。また、経過中の 1 年目や平均の尿蛋白量は診断時の尿蛋白量よりも予後とより強く関連し、経過中に減少した場合にはもともと低値の場合と同様の良好な予後を、逆に増加した場合には高値を維持した場合と同様の予後悪化を示すことが報告されている³⁻⁵⁾。

Reich ら⁴⁾は、カナダの 2 つの病院で Toronto Glomerulonephritis Registry として登録された IgA 腎症患者 542 例の観察研究(平均 6.5 年)で、観察開始時の血圧や尿蛋白量よりも、経過中の平均尿蛋白量や血圧のほうが、腎機能の悪化速度や腎予後と関連すると報告している。10 年後の ESRD の発症は、観察期間中の平均尿蛋白量が 1.0 g/日未満の場合には

5%未満、1~2 g/日では 20%、2~3 g/日では 40%、3 g/日以上では 60%であった。これらは初期の尿蛋白量が 1 g/日未満と少ないものが増加しても、1 g/日以上と多いものが寛解しても、それぞれもともと多いもの、少ないものと同様の予後であり、経過中の平均尿蛋白量の重要性を示している。また、観察期間中の平均尿蛋白量が 0.3 g/日未満の場合と 0.3~1.0 g/日未満の場合とでは差異はないとしている。

Berthoux ら⁵⁾も同様に観察期間中の平均尿蛋白量の重要性を示している。彼らは IgA 腎症のフランス人 322 例の観察研究(観察期間の中央値 11.3 年)において、10 年後の腎死もしくは死亡の割合は、経過中の尿蛋白量が初期から 1.0 g/日未満に維持できた群では 3%、初期に 1 g/日以上あり経過中に 2 年以上にわたり 1 g/日未満に低下した群では 2%、一方、経過中に 1 g/日以上が持続した群では 29%と報告している。

南京の腎炎レジストリーに登録された 1 g/日以上尿蛋白量を有する IgA 腎症患者 1,155 例を対象とした観察研究(観察期間の中央値 5.4 年)で、ESRD もしくは eGFR の半減をエンドポイントとした場合の経過中の平均尿蛋白量の程度によるリスクが検討されている⁶⁾。初期の eGFR と経過中の平均血圧に加

え、経過中の尿蛋白量の平均値が 1.0 g/日未満の群はそれ以上の群に比して、エンドポイントの発生が有意に少ないこと、さらに経過中の尿蛋白量の平均値が 0.5 g/日未満の群に比して、0.5~1.0 g/日、1.0 g/日以上群ではリスクがそれぞれ 9.1 倍、46.5 倍に増加すると報告している。

さまざまな治療による介入研究においても、尿蛋白量の減少が予後の改善と関連することが示されている^{7~11}。このため、治療による尿蛋白量の減少は予後改善の可能性があり、尿蛋白量は治療効果の判定として利用されている。しかし、尿蛋白量の減少が同じ程度であっても、治療方法によりその効果が異なる可能性もある。Manno ら¹⁰は尿蛋白 \geq 1 g/日の IgA 腎症を対象とした ACE 阻害薬(ACE-I)と ACE-I と経口副腎皮質ステロイド薬(PSL)の併用のランダム化比較試験(観察期間の中央値 5 年)で、治療法による尿蛋白量減少効果の腎予後への差異を報告している。尿蛋白量 1 g/日未満への減少は、ACE-I 群では 67%、ACE-I+PSL 群では 75%にみられたが、このうち血清クレアチニン値の 2 倍化もしくは末期腎不全への進行は、ACE-I+PSL 群ではみられなかったものの、ACE-I 群では 18%に認められたとしている。

2) 血圧

尿蛋白量ばかりでなく経過中の不十分な血圧管理も、ほかの CKD と同様に IgA 腎症においても腎予後を悪くすることが示されている^{2,11,12}。Berthoux ら⁵の観察研究では、目標血圧を 130/80 mmHg とした場合に、10 年後の腎死は、もともと高血圧のなかった群では 4%、血圧のコントロールされた群で 1%、コントロールされなかった群では 19%と報告されている。さらに彼らは、尿蛋白量と血圧の両者が管理された場合には観察期間中に腎死がみられなかったと述べている。

3) 血尿

経過中の血尿の程度に関する予後の検討報告は非常に少ない。これは、血尿の程度が経過中にさまざまに変動することや非糸球体性血尿を除外することの難しさのためと考えられる。先に示した Le らの報告⁶では、経過中の顕微鏡的血尿の経時的な平均値は蛋白尿と同様に多変量解析で独立した予後不良因子であると報告している。しかし、具体的な沈渣赤血球数は示されておらず、赤血球数が 10 倍となると ESRD もしくは eGFR の半減をエンドポイントとした場合のリスクが 10 倍になると記載されているにすぎない。

これら経過中の蛋白尿や血尿の程度および血圧の低下や安定化による予後の改善は、治療によってこれらが反応した症例では予後がよかったということを示すものであり、単なるサロゲートマーカーにすぎないことに注意しなければならない。すなわち、反応する群としない群では全く異なる背景を有する IgA 腎症である可能性もある。この点を明確にするためには、効果の確定された治療法を用いて、これらの数値の治療目標を設定したランダム化比較試験が必要である。

引用文献

1. Kobayashi Y, et al. *Nephrology* 1997 ; 3 : 35-40.
2. Bartosik LP, et al. *Am J Kidney Dis* 2001 ; 38 : 728-35.
3. Donadio JV, et al. *Nephrol Dial Transplant* 2002 ; 17 : 1197-203.
4. Reich HN, et al. *J Am Soc Nephrol* 2007 ; 18 : 3177-83.
5. Berthoux F, et al. *J Am Soc Nephrol* 2011 ; 22 : 752-61.
6. Le WB, et al. *Nephrol Dial Transplant* 2012 ; 27 : 1479-85.
7. Pozzi C, et al. *J Am Soc Nephrol* 2004 ; 15 : 157-63.
8. Cheng J, et al. *Int J Clin Pract* 2009 ; 63 : 880-8.
9. Lv J, et al. *Am J Kidney Dis* 2009 ; 53 : 26-32.
10. Manno C, et al. *Nephrol Dial Transplant* 2009 ; 24 : 3694-701.
11. Hwang HS, et al. *Nephrology* 2010 ; 15 : 236-41.
12. Payton CD, et al. *Nephrol Dial Transplant* 1988 ; 3 : 138-42.

要 約

治療介入後や自然経過における尿所見の正常化，すなわち血尿および蛋白尿の改善や消失で定義される尿所見の寛解は腎予後の改善と関連することが報告されている。しかし，現在までのところ尿所見の寛解にはさまざまな定義が用いられており，自然経過や治療介入後における寛解の腎予後に関する意義は不明である。現在，寛解の定義を統一し，この定義による各治療法の治療効果の判定と寛解の意義を明らかにする検討が開始されている。また，尿所見の寛解が得られた症例においても尿所見の再悪化，すなわち再燃のみられることが報告されている。しかし，尿所見の寛解後の再燃の定義も定まっておらず，その意義も明らかとなっていない。

蛋白尿や血尿の程度などが治療経過中の予後の目安となる可能性が示されたことに続いて，尿所見における寛解や再発の意義を示した報告がみられるようになってきている¹⁻⁵⁾。これらの報告では，蛋白尿と血尿の寛解を区別し，さらに両者を組み合わせて利用しているものが多い。しかし，これまでの報告では，蛋白尿の寛解には試験紙法による定性試験もしくは定量による尿蛋白排泄量の片方もしくは併用が利用されており，尿蛋白排泄量もさまざまな量で寛解が定義されている。同様に，血尿の寛解についても試験紙法による尿潜血もしくは尿沈渣によるさまざまな数の赤血球数の一方もしくは併用が用いられている。また判定基準値のみならず，判定時期も個々の研究でさまざまである。

このように寛解の定義はさまざまであるが，このような血尿および蛋白尿の改善や消失が腎予後の改善と関連しているとする報告は多数ある^{1,5,6)}。Hottaら¹⁾は，単施設後ろ向きコホート研究で扁桃摘出＋ステロイドパルス併用療法を含めた種々の治療法を行った329例のIgA腎症の臨床的寛解について検討している。寛解は尿試験紙法で尿蛋白および潜血が陰性で，かつ尿沈渣でRBC \leq 4/HPFと定義してい

る。著者らは平均6.9年の観察期間中48%が寛解したこと，寛解症例中8.3%に再発がみられたものの，再発せずに寛解を維持できた症例の腎予後は非常に良好であったと報告している。

尿所見の寛解が得られるまでの期間については，これまでの報告では治療法により異なっているが，全般に年余にわたって達成されている。Kawaguchiら⁴⁾の報告では，扁桃摘出療法における寛解は最初の2年間に多く，60数%が寛解となっているが，保存的治療群を含めてさまざまなそのほかの治療法でも寛解例は数年にわたり緩やかに増加し，保存的治療群では5年で15%程度が寛解している。同様にKomatsuら²⁾の報告では，試験紙法で尿蛋白－もしくは±，同時に尿潜血－もしくは±を寛解と定義した場合，扁桃摘出療法では2年間で約70%が，一方パルス療法のみでは10数%程度が寛解したと報告している。Tatematsuら⁵⁾は，Pozziら⁷⁾の示したステロイドパルス療法における尿所見の寛解効果を検討している。彼らの報告では，2年間での寛解は50%程度であるが，寛解率はその後も年余にわたり上昇している。

寛解時の組織所見の変化についての報告もある。

Hotta ら⁸⁾は血尿の消失(試験紙法で潜血陰性かつ沈渣で RBC \leq 4/HPF)が平均 5.6 年持続した 35 例の IgA 腎症症例の再生検で IgA の沈着の減少とともに、硬化糸球体の割合と細動脈硬化以外の組織所見が著明に改善していることを報告している。

寛解後の再発についての記載はあまり多くない。先の Hotta ら¹⁾の報告においても寛解後の再発例が示されていたが、同様に寛解後も数年の観察期間中に再発する症例が数%あることがいくつか報告されている^{2,5)}。また、再発した場合の予後は寛解維持群に比して悪化すること⁶⁾、さらに、再発症例では治療法の強化により、再度寛解する症例のあることも報告されている⁵⁾。

このように尿所見の改善と腎予後や組織所見の改善が関連する可能性があることが示されたことより、厚生労働省難治性疾患克服事業進行性腎障害に関する調査研究班 IgA 腎症分科会では、尿所見の寛解を次のように定義し、今後尿所見の寛解の意義を検討することとなった⁹⁾。

- ・血尿の寛解：尿潜血反応(-)～(±)もしくは尿沈渣赤血球：5/HPF 未満
- ・蛋白尿の寛解：尿蛋白定性反応(-)～(±)もしくは 0.3 g/日 (g/gCr)未満

以上の基準を満たした初回の日(寛解日)より 6 カ月以上にわたり 2 回以上(計 3 回以上)の検査で基準を満たし続けた場合を、それぞれ「血尿の寛解」、「蛋白尿の寛解」と定義した。血尿・蛋白尿ともに寛解した場合を「臨床的寛解」と定義し、血尿・蛋白

尿のどちらか一方の寛解を「部分的寛解」とした。なお、基準を満たした初回の日時が寛解日とされている。また、非糸球体血尿が疑われる場合および thin basement membrane disease(菲薄基底膜病)の合併を認める場合は、その存在を考慮して判定するように記載されている。

わが国ではこのように蛋白尿の陰性化を基準としているが、わが国以外においては 1.0 g/日ないしは 0.5 g/日の尿蛋白量が基準となる部分寛解の概念も提唱されている。尿所見の改善および寛解は、血圧のコントロールとともに予後を判定する指標として臨床的に活用できる可能性があり、今後統一した寛解の定義の下で検討し、その意義を明らかにする必要がある。寛解の定義とともに、尿所見の増悪の定義とその意義も明らかにすることが必要である。現在のところ増悪の定義は定まっておらず、この臨床的意義、すなわち増悪後の腎予後や治療効果は明確ではない。

● 引用文献

1. Hotta O, et al. Am J Kidney Dis 2001 ; 38 : 736-43.
2. Komatsu H, et al. Clin J Am Soc Nephrol 2008 ; 3 : 1301-7.
3. Miura N, et al. Clin Exp Nephrol 2009 ; 13 : 460-6.
4. Kawaguchi T, et al. Nephrology 2010 ; 15 : 116-23.
5. Tatematsu M, et al. Clin Exp Nephrol 2012 ; 1-9.
6. Hwang HS, et al. Nephrology 2010 ; 15 : 236-41.
7. Pozzi C, et al. Lancet 1999 ; 353 : 883-7.
8. Hotta O, et al. Am J Kidney Dis 2002 ; 39 : 493-502.
9. Matsuzaki K, et al. Clin Exp Nephrol 2013 ; 17 : 827-33.

7 フォローアップ

要約

腎予後を改善するためのフォローアップ方法について十分な根拠を現時点で得ることは難しい。現時点では、腎機能障害の程度と尿蛋白排泄量の2つがフォローアップ方法の目安に利用されている。腎機能障害が進行するほど、尿蛋白排泄量が高度であるほど、フォローアップ間隔を短くして治療効果と経過を注意深く観察しなければならない。加えて、腎生検所見、経過中の尿所見や達成血圧値、腎機能障害の進行速度、および施行中の治療法などによりフォローアップ間隔は適宜調節しなければならない。また、種々の治療介入後の尿所見の改善は年余にわたること、また、尿所見の改善後にも年余にわたり再発する症例のみられることを考え合わせると、IgA腎症では長期間にわたる経過観察が必要と考えられ、これは尿所見異常が軽度であっても同様である。

IgA腎症の経過は非常に多様性があるものの、多くの症例で緩徐な進行性の経過を示すことが知られている。また、腎機能障害の進行速度は腎機能障害の程度とともに、経過中の尿蛋白排泄量と血圧の状態が強く関連している。さらに、無治療の場合には尿所見の改善は数～10数%とわずかであることが知られている¹⁻³⁾。しかし、腎予後を改善するためのフォローアップ方法について十分な根拠を現時点で得ることは難しい。そこで、「IgA腎症診療指針第3版」および「CKD診療ガイド2012」と齟齬のないように作成した、腎機能障害の程度と尿蛋白排泄量の2つを用いたおおむねの目安としてのフォローアップ間隔を示した(図1)。しかし、この間隔のフォローアップですべての臨床状況をカバーできるわけではない。状況に応じて、この間隔は示した期間より短い場合や長くなる場合があるのが実際の臨床である。例えば、腎機能がGFR 60 mL/分/1.73 m²以上の場合においても、尿所見で常に活動性の尿沈渣を呈するときや高血圧が持続する場合には、より短い間隔でのフォローが必要となる。このように腎生検所見、経過中の尿所見や達成血圧値、腎機能

障害の進行速度、および施行中の治療法などによりフォローアップ間隔は適宜調節しなければならない。

フォローアップにおいて最も注意すべきは、GFR 60 mL/分/1.73 m²以上で尿蛋白排泄量が少ない尿所見の軽度な症例や尿所見の寛解した症例である。これまでは蛋白尿が少量の場合には予後は比較的良好であると考えられてきた。一方、初期と考えられるIgA腎症の観察研究においても、長期にわたる観察では病状が進行することが示されてきている。Gotoら⁴⁾は、わが国における2,000例以上のIgA腎症患者コホートを基に臨床的、病理学的所見を点数化し10年後の腎予後を推定している(観察期間の中央値87カ月)。その結果からは、性別、年齢、尿潜血、血清アルブミン値を考慮しなければならないが、蛋白尿が±以下で、血圧正常、GFR 60 mL/分/1.73 m²以上、そして組織所見が軽度な場合においても10年後の末期腎不全の発症はゼロではなく、0～5%と予測される。またGotoら⁵⁾は、eGFR>60 mL/分/1.73 m²以上の腎機能障害のない症例790例による解析で、蛋白尿が±以下で軽度の血尿(1～29/HPF)のみの場合には、10年間での血清クレアチニン値の2倍

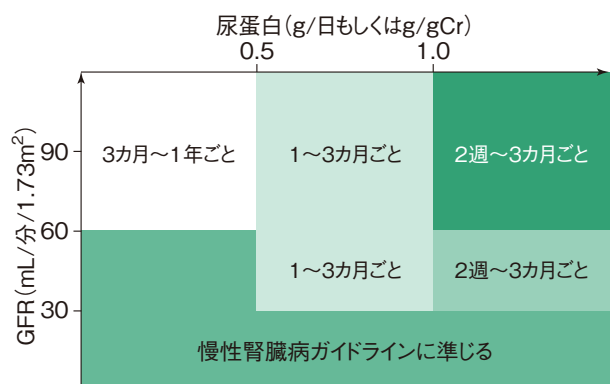


図1 IgA 腎症フォローアップの目安

※腎生検所見，経過中の尿所見や達成血圧値，腎機能障害の進行速度，および施行中の治療法などにより適宜調整する必要がある。

化は5.8%と推定している。

Szeto ら²⁾は血尿と0.4 g/日以下の蛋白尿を有する血圧正常，腎機能正常〔クレアチニンクリアランス (CCr) ≥ 100 mL/分/1.73 m²〕であるIgA 腎症症例72例の観察(中央値7年)で，血尿が消失したものはわずか14%で，33%で蛋白尿の1 g/日以上への増加，26%で高血圧の出現，7%で腎機能悪化(CCcr < 70 mL/分/1.73 m²もしくは血清クレアチニン値 > 1.35 mg/dL)を認めている。この報告では，蛋白尿や高血圧は観察開始後から年余にわたって出現し，8年目以降から腎機能悪化がみられている。また，Shen ら⁶⁾は，種々の治療を施行された尿蛋白が0.4 g/日以下で腎機能正常(eGFR ≥ 90 mL/分/1.73 m²)，血圧正常なIgA 腎症症例177例の観察研究(平均観察期間9.25年)より，血尿の消失(RBC < 3/HPFと定義)がみられたのはわずか12.1%で，蛋白尿が0.15 g/日未満に減少したものは6%にすぎなかったと報告している。逆に，蛋白尿の1 g/日以上への増加は46%に，高血圧(>140/90 mmHg)の出現は38%に，腎機能障害(eGFR < 60 mL/分/1.73 m²)は24%にみられている。

IgA 腎症はその発症時期を特定することが難しいため，発症からの自然経過についてはよくわかっていない。しかし，上記の報告より，腎機能が正常で尿所見が軽度な場合や血尿のみを呈するIgA 腎症においても，時間の経過とともに腎機能障害が進行していく症例のあることは確かである。

さらに，種々の治療介入後の尿所見の改善は年余にわたること，また，尿所見の改善後にも年余にわたり再発する症例のみられることを考え合わせると，現時点ではIgA 腎症では長期間にわたる経過観察が必要と考えられる。

以上より，軽度な尿所見で腎機能が正常な場合，腎生検での組織学的障害度が軽度である場合，そして治療により尿所見が寛解した場合においても定期的なフォローを継続し，病状悪化時には適切な治療介入がなされなければならない。定期的な通院の中止は患者に治癒したという誤った解釈をもたせる可能性があるため，厳に慎まなければならない。

今後，尿所見の寛解の意義を含めたさらなる研究を継続し，IgA 腎症の腎予後の改善に寄与するフォローアップ間隔を検討する必要がある。

● 参考にした二次資料

- 厚生労働省難治性疾患克服事業進行性腎障害に関する調査研究班 IgA 腎症分科会. IgA 腎症診療指針—第3版—. 日腎会誌 2011 ; 53 : 123-35.
- 日本腎臓学会編. CKD 診療ガイド 2012. 東京医学社

● 引用文献

- Hotta O, et al. Am J Kidney Dis 2001 ; 38 : 736-43.
- Szeto C, et al. Am J Med 2001 ; 110 : 434-37.
- Shen P, et al. Nephron Clin Pract 2007 ; 106 : c157-61.
- Goto M, et al. Nephrol Dial Transplant 2009 ; 24 : 3068-74.
- Goto M, et al. Nephrol Dial Transplant 2009 ; 24 : 1242-7.
- Shen P, et al. Neth J Med 2008 ; 66 : 242-7.

IgA 腎症の診断後および腎代替療法開始後の生命予後

要約

IgA 腎症の診断時からの生命予後はほかの糸球体疾患と比較して良好であり、診断時からの 30 年生存率は約 80%とする報告もある。一方、年齢と性別で調整した一般対象者と比較して、標準化死亡比は 1.7~1.9 倍と高く、これまで腎予後因子と考えられてきた高血圧や 1 g/日以上尿蛋白量、重度の組織病変は生命予後の予測因子にもなり得る可能性がある。末期腎不全により透析導入となった場合の導入後生命予後も、IgA 腎症はほかの糸球体疾患より予後が良好であり、アジアでは 10 年、20 年生存率がそれぞれ 84~93%と 65%、欧米では 5 年、10 年生存率がそれぞれ 82%、65%と地域による差がみられている。しかし、IgA 腎症の生命予後に焦点を当てた研究自体が非常に少なく、今後は全国規模の症例レジストリを活用した質の高い研究成果の蓄積が望まれる。

背景・目的

これまで、末期腎不全(end-stage kidney disease: ESKD)への進展をアウトカムとした IgA 腎症患者の予後因子や腎生存率についての研究は、世界中から数多くの報告がされてきた。一方で、IgA 腎症患者の診断から死亡まで、あるいは腎代替療法(renal replacement therapy: RRT)開始から死亡までといった生命予後についての研究は非常に限られていた。本稿では、IgA 腎症の生命予後についてほかの原発性糸球体疾患との比較も交えて検討を行い、今後の明らかにすべき課題を提案することを目的とする。

解説

検索された IgA 腎症の生命予後に関する研究は、そのほとんどが 2010 年以降の報告で、研究デザインはすべて retrospective なコホート研究で実施されていた。研究対象となった国はアジア(日本、韓国、

中国)、豪州・ニュージーランド、米国、欧州(フランス、ノルウェー)であった。

1. 診断時からの生命予後に関する研究

▶ A. IgA 腎症を含む原発性糸球体疾患を対象とした研究

1993~2006 年に 4 つの原発性糸球体疾患(IgA 腎症、巣状糸球体硬化症、膜性腎症、微小変化病変)と診断された 590 例を対象とした中国からの報告¹⁾では、平均 5.9 年の観察期間中に発生した ESKD 割合は巣状糸球体硬化症(25.8%)と IgA 腎症(19.2%)で高かったが、全死亡割合は膜性腎症(17.2%)や巣状糸球体硬化症(14.4%)と比較して IgA 腎症は有意に低かった(4.6%)。1,943 例の原発性糸球体疾患を対象とした韓国からの報告²⁾でも、中央値 7.5 年の観察期間中に全体で 325 例(16.7%)が ESKD となり、164 例(8.4%)が死亡したが、IgA 腎症は ESKD への進展割合に比してほかの糸球体疾患より生命予後は良好であった。また、この研究では、糸球体疾患患者の標準化死亡比(standardized mortality ratio: SMR)は、年齢と性別を調整した一般対象者と比較して

1.67 倍であることを示した。

▶ B. IgA 腎症のみを対象とした研究

1979～2008 年までの 30 年間に IgA 腎症と診断された 1,364 例を対象とした韓国からの報告³⁾では、中央値 8 年の観察期間中に 277 例 (20.3%) が ESKD へ進展し、71 例 (5.2%) が死亡し、診断からの 10 年、20 年、30 年生存率はそれぞれ 96.3%、91.8%、82.7% であった。IgA 腎症患者の SMR は一般対象者の 1.43 倍で、診断時の eGFR 低値、高血圧、尿蛋白 1 g/日以上は死亡に有意に関連していた。1990～1999 年に診断された 332 例の IgA 腎症を対象としたフランスからの報告⁴⁾でも、平均 13 年の経過観察中に 32 例 (9.6%) が ESKD へ進展、13 例 (3.9%) が死亡に至ったが、診断時の高血圧、尿蛋白 1 g/日以上、重度の組織障害は ESKD 進展のみならず死亡の予測因子となることが示された。1988～2004 年に IgA 腎症と診断された 633 例を対象としたノルウェーからの報告⁵⁾では、平均 11.8 年の観察期間中に 80 例が死亡し、IgA 腎症の SMR は一般対象者の 1.9 倍であり、SMR は eGFR 60 mL/分/1.73 m²を 1 とした場合、30～60 mL/分/1.73 m²で 1.9 倍、<30 mL/分/1.73 m²で 3.6 倍にそれぞれ上昇した。また、RRT 後の SMR は 4.9 倍まで上昇し、死因の 45% は心血管イベントであった。

2. 末期腎不全に対する腎代替療法開始からの生命予後に関する研究

▶ A. IgA 腎症を含む原発性糸球体疾患を対象とした研究

1996～2011 年に 6 つの糸球体疾患 (IgA 腎症、巣状糸球体硬化症、膜性腎症、膜性増殖性糸球体腎炎、ループス腎炎、血管炎) で ESKD となった 86,301 例を対象とした大規模な米国透析登録データの解析⁶⁾では、中央値 2.5 年の観察期間中に IgA 腎症の死亡割合と死亡率はそれぞれ 21.8%、3.69 例/100 人/年ではほかの疾患の 40.0～57.7%、7.65～15.91 例/100 人/年より有意に低かった。また、透析導入後の 5 年生存率は 81.5% で最も良好であった。この研究では、交絡因子調整後の多変量解析の結果、糸球体疾患のタイプの違いそのものが独立して透析導入後の生命予後に関連していることを示しており、透析導入の原疾患としてこれらの糸球体疾患が一括りを取り扱

われる現状を問題視している。

▶ B. IgA 腎症のみを対象とした研究

1981～2010 年の間に ESKD となり RRT を開始した 50 例を対象とした日本の単施設での検討⁷⁾では、透析開始後 10 年および 20 年生存率はそれぞれ 93.3%、65.1% とほかの原疾患による ESKD 患者と比較して良好であった。また、平均 11.3 年の観察期間中に 7 例が死亡し、15 例が致死性/非致死性の脳・心血管イベントを発生し、死亡率および脳・心血管イベント発生率はそれぞれ 1.2 例/100 人/年、2.7 例/100 人/年であった。多変量解析では、脳・心血管イベントの発生には透析開始時年齢が関与する一方で、ステロイド療法の既往は影響していなかった。前述の 1979～2008 年の IgA 腎症 1,364 例を対象とした韓国からの報告³⁾でも、移植例を除く透析患者の透析開始後 10 年および 20 年生存率はそれぞれ 83.9%、65.3% であった。1988～2012 年に IgA 腎症で ESKD に至った 2,194 例を対象とした豪州およびニュージーランドからの報告⁸⁾では、透析開始後 10 年生存率は 65% で、多変量解析でも IgA 腎症を原疾患とした透析患者は、ほかの原疾患による患者より有意に生命予後が良好 (調整後ハザード比 0.63) であった。

65 歳以上の高齢 IgA 腎症患者 45 例を 18～64 歳の IgA 腎症患者 162 例と比較した米国からの報告⁹⁾では、高齢群では併存疾患、血圧、脈圧が有意に高く、腎組織で間質および血管障害が有意に強いという特徴がみられた。5 年生存率は 65 歳以下の 91.8% に対し、高齢群では 67.2% と有意に低く、年齢および併存疾患で調整した多変量解析でも、高齢群は有意に生存予後が不良であった (調整後ハザード比 2.31)。

3. 今後の検討課題

組織診断された IgA 腎症患者の診断時からの生命予後を検討した研究は、ノルウェーからの報告を除けば、いずれも単施設でのコホート研究である。また、透析導入時からの生命予後の検討についても、米国と豪州での研究のみが多施設登録システムに基づいた大規模研究であり、報告数も非常に少ない。今後は大規模症例登録システムを活用したより質の高いコホート研究の実施が求められる。さらに、IgA 腎症に対する免疫抑制療法や長期経過中の動脈

硬化危険因子などが生命予後のみならず，脳・心血管イベント発生にどの程度影響しているのかなど，より詳細な検討とエビデンスの蓄積が望まれる．

● 文献検索

PubMedでIgA nephropathy, survival rate, mortality, end-stage kidney diseaseのキーワードを用いて2015年7月末までの文献を検索した．

● 参考にした二次資料

なし

● 引用文献

1. Chou YH, et al. Clin J Am Soc Nephrol 2012 ; 7 : 1401-8.
2. Lee H, et al. PLoS One 2012 ; 7 : e51225.
3. Lee H, et al. Am J Nephrol 2013 ; 37 : 74-83.
4. Berthoux F, et al. : J Am Soc Nephrol 2011 ; 22 : 7527-61.
5. Knoop T, et al. Am J Kidney Dis 2013 ; 62 : 883-90.
6. O'Shaughnessy MM, et al. Clin J Am Soc Nephrol 2015 ; 10 : 1170-8.
7. Komatsu H, et al. Kidney Blood Press Res 2013 ; 37 : 649-55.
8. Zhang L, et al. Nephrology(Carlton). 2016 ; 21 : 387-96.
9. Cheungpasitporn W, et al. Nephrology(Carlton)2015 ; 20 : 419-25.

総論：成人 IgA 腎症の腎機能障害の進行抑制を目的とした治療介入の適応

要約

わが国における成人 IgA 腎症に対する主要な治療介入は、RA 系阻害薬、副腎皮質ステロイド薬、免疫抑制薬、口蓋扁桃摘出術(+ステロイドパルス併用療法)、抗血小板薬、n-3 系脂肪酸(魚油)である。腎機能障害の進行抑制を目的とした成人 IgA 腎症に対する治療介入の適応は、腎機能と尿蛋白に加えて、年齢や腎病理組織所見なども含めて判断する。必要に応じて血圧管理、減塩、脂質管理、血糖管理、体重管理、禁煙などを行う。

1) 背景・目的

現在わが国において成人 IgA 腎症の治療介入として一般的に行われているのは、RA 系阻害薬、副腎皮質ステロイド薬、口蓋扁桃摘出術(+ステロイドパルス併用療法)、免疫抑制薬、抗血小板薬、n-3 系脂肪酸(魚油)である(図 1)。本ガイドラインでは、主にランダム化並行群間比較試験の研究報告(図 2, 3)に基づいて、上記治療介入の腎機能障害の進行抑制効果と尿蛋白減少効果を検証し、腎機能障害の進行抑制を目的とした治療介入の適応を検討した。ランダム化並行群間試験において対象患者の包含・除外基準にしばしば含まれている腎機能(血清クレアチニンあるいは GFR)と尿蛋白量に注目し、それぞれの治療介入の適応を示したのが図 1 である(それぞれの治療介入の詳細に関しては、それぞれの治療介入の CQ を参照)。

2) 解説

(1) 尿蛋白 ≥ 1.00 g/日かつ CKD ステージ G1~2 の成人 IgA 腎症に対する治療介入の適応

・第一選択治療法：RA 系阻害薬かつ/あるいは副腎皮質ステロイド薬

・第二選択治療法：免疫抑制薬、抗血小板薬、口蓋扁桃摘出術(+ステロイドパルス併用療法)、n-3 系脂肪酸(魚油)など

ランダム化並行群間比較試験の報告が最も多い対象であり、RA 系阻害薬(推奨グレード A)と副腎皮質ステロイド薬(推奨グレード B)が第一選択治療法である。腎機能予後がよくないことが予想される対象であり、第一選択治療法による治療介入を積極的に考慮すべきである。第二選択治療法は、第一選択治療法の併用療法として、あるいは何らかの理由で第一選択治療法を選択できない症例に対する治療法として検討してもよい。

(2) 尿蛋白 ≥ 1.00 g/日かつ CKD ステージ G3a~b の成人 IgA 腎症に対する治療介入の適応

・第一選択治療法：RA 系阻害薬
・第二選択治療法：副腎皮質ステロイド薬、免疫抑制薬、抗血小板薬、口蓋扁桃摘出術(+ステロイドパルス併用療法)、n-3 系脂肪酸(魚油)など

腎機能予後がきわめて不良と考えられる対象であり、第一選択治療法である RA 系阻害薬(推奨グレード A)による治療介入を積極的に考慮すべきである。副腎皮質ステロイド薬は、本対象領域における有効性がランダム化並行群間比較試験によってほとんど

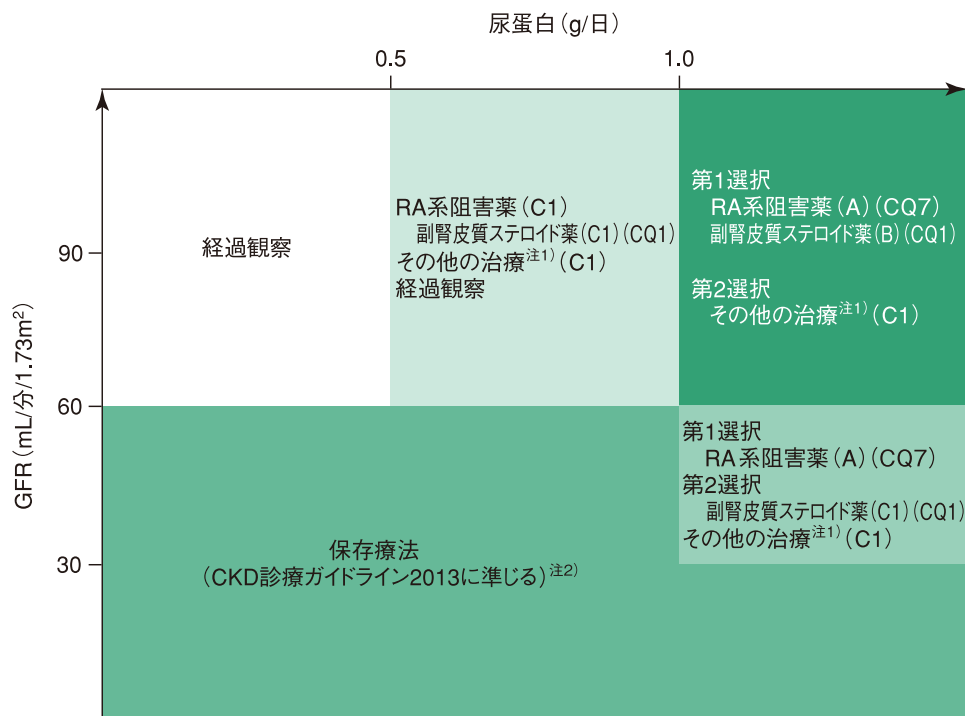


図1 成人IgA腎症の腎機能障害の進行抑制を目的とした治療介入の適応(主にランダム化並行群間比較試験の結果に基づいた検討)

本図は、主にランダム化並行群間比較試験の結果(図2, 3)に基づいて、しばしば対象患者の包含・除外基準に含まれている腎機能と尿蛋白量に注目して作成された治療介入の適応である。実際の診療では、腎機能と尿蛋白に加えて、腎病理組織学的所見や年齢なども考慮して、上記治療介入の適応を慎重に判断すべきである。

注1：その他の治療：口蓋扁桃摘出術(+ステロイドパルス併用療法)(CQ2, CQ3), 免疫抑制薬(CQ4), 抗血小板薬(CQ8), n-3系脂肪酸(魚油)(CQ9)

注2：その他の治療：保存療法を行う。必要に応じて、高血圧(エビデンスに基づくCKD診療ガイドライン2013第4章), 食塩摂取(第3, 4章), 脂質異常症(第14章), 耐糖能異常(第9章), 肥満(第15章), 喫煙(第2章), 貧血(第7章), CKD-MBD(第8章), 代謝性アシドーシス(第3章)などの管理を参照。

検討されていないため、第二選択治療法に分類した。第二選択治療法は、第一選択薬の併用療法として、あるいは何らかの理由で第一選択薬が投与できない症例に対する治療法として検討してもよい。

(3) 尿蛋白0.50~0.99 g/日、CKDステージG1~2の成人IgA腎症に対する治療介入の適応

腎機能予後の予測因子としての尿蛋白0.50~0.99 g/日の臨床的意義ははまだ確立されておらず、また尿蛋白0.50~0.99 g/日のIgA腎症に対するランダム化並行群間比較試験の報告は少数であるため、現時点では尿蛋白0.50~0.99 g/日のIgA腎症に対する治療介入の必要性は明確ではない。しかしながら、尿蛋白0.50~0.99 g/日が腎機能予後の関連因子である

ことを報告する研究が存在すること(「Ⅲ. 疫学・予後」参照)や、明らかな腎機能の予後不良因子である尿蛋白 ≥ 1.00 g/日への進行を予防する必要があるなどの理由から、利益と損失を考慮して、治療介入を検討すべきである。

(4) 尿蛋白<0.50 g/日かつCKDステージG1~2の成人IgA腎症に対する治療介入の適応

尿蛋白<0.50 g/日、CKDステージG1~2のIgA腎症の腎機能予後は良好であることが予測される。しかしながら、一部の症例では緩徐に尿蛋白の増加と腎機能の低下が進行するため、慎重な経過観察が必要である(Ⅲ. 疫学・予後 7フォローアップ参照)。なお、腎生検所見などの尿蛋白・腎機能以外の所見において腎機能予後不良を示唆する所見が認め

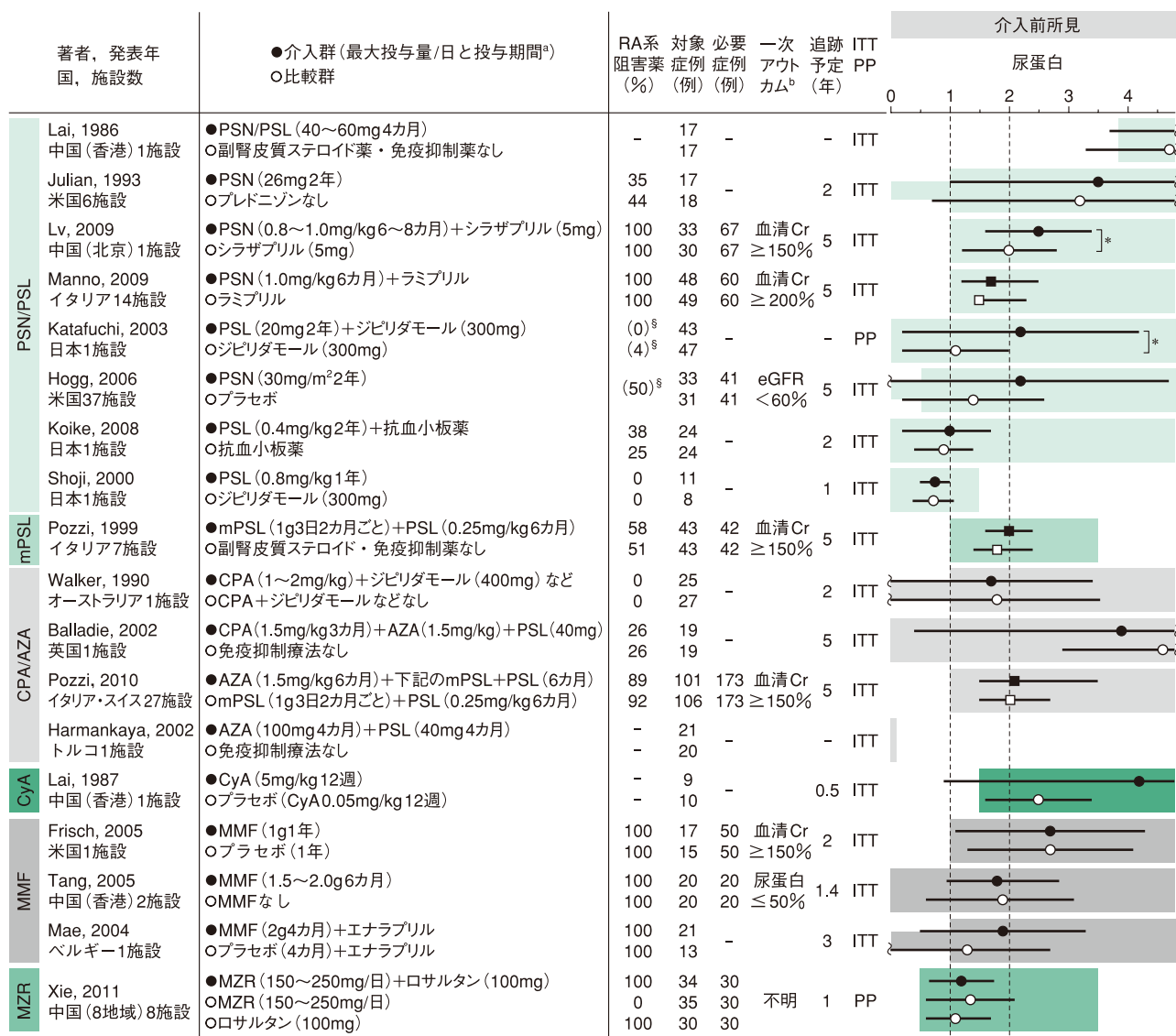


図2 成人IgA腎症に対する副腎皮質ステロイド薬・免疫抑制薬の腎機能障害の進行抑制効果あるいは尿蛋白減少効果を評価したランダム化並行群間比較試験

AZA : azathioprine, CPA : cyclophosphamide, CyA : cyclosporin, ITT : intention to treat, MMF : mycophenolate mofetil, mPSL : methylprednisolone, MZR : mizoribine, PP : per protocol, PSL : prednisolone, PSN : prednisone
 平均値±SD, 中央値(25%, 75%), 平均値あるいは中央値 [最小値-最大値]

一記載なし, *p<0.05, §介入前投与率, #追跡予定期間, †中央値

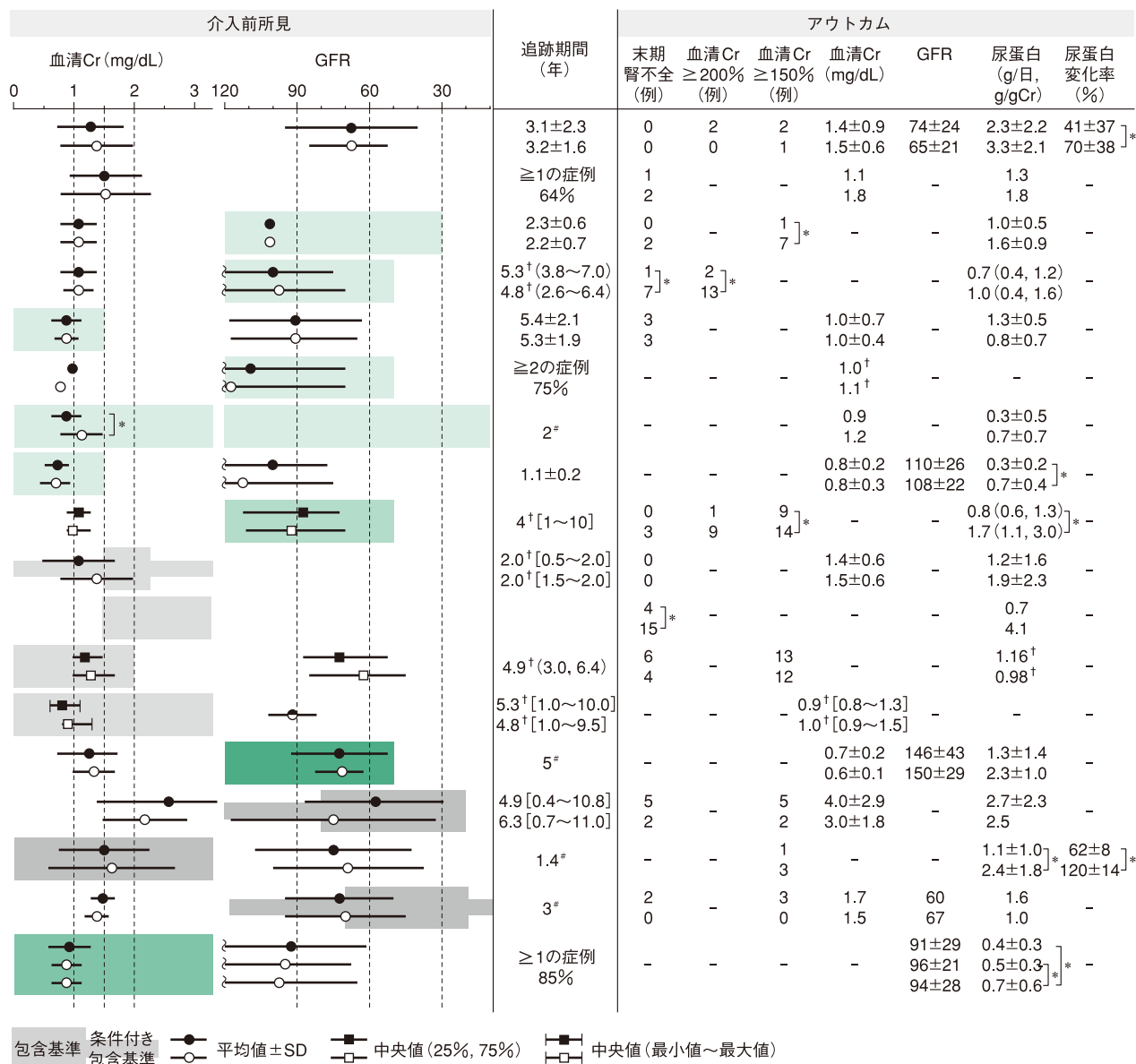
^a投与期間が限定されている場合のみ記載した, ^b必要症例数が算出されている場合のみ記載した.

られた場合, 利益と損失を考慮して, 治療介入を検討してもよい.

(5) 尿蛋白<1.00 g/日かつCKDステージG3, あるいはG4~5の成人IgA腎症に対する治療介入の適応

エビデンスに基づくCKD診療ガイドライン2013に準じた治療介入が適切である.

上記の治療介入の適応は, 主に成人IgA腎症を対象としたランダム化並行群間比較試験の結果に基づいて, IgA腎症の腎機能障害の進行抑制を目的としたものである. 実際の診療では, 腎機能と尿蛋白に加えて, 腎病理組織学的所見や年齢等を考慮して, その適応を慎重に判断すべきである. また, 上記の治療介入に加えて, 血圧管理(「エビデンスに基づく



CKD 診療ガイドライン 2013」第 4 章), 減塩(第 3 章), 体重管理(第 15 章), 禁煙(第 2 章)等も必要に 応じて適宜考慮すべきである。

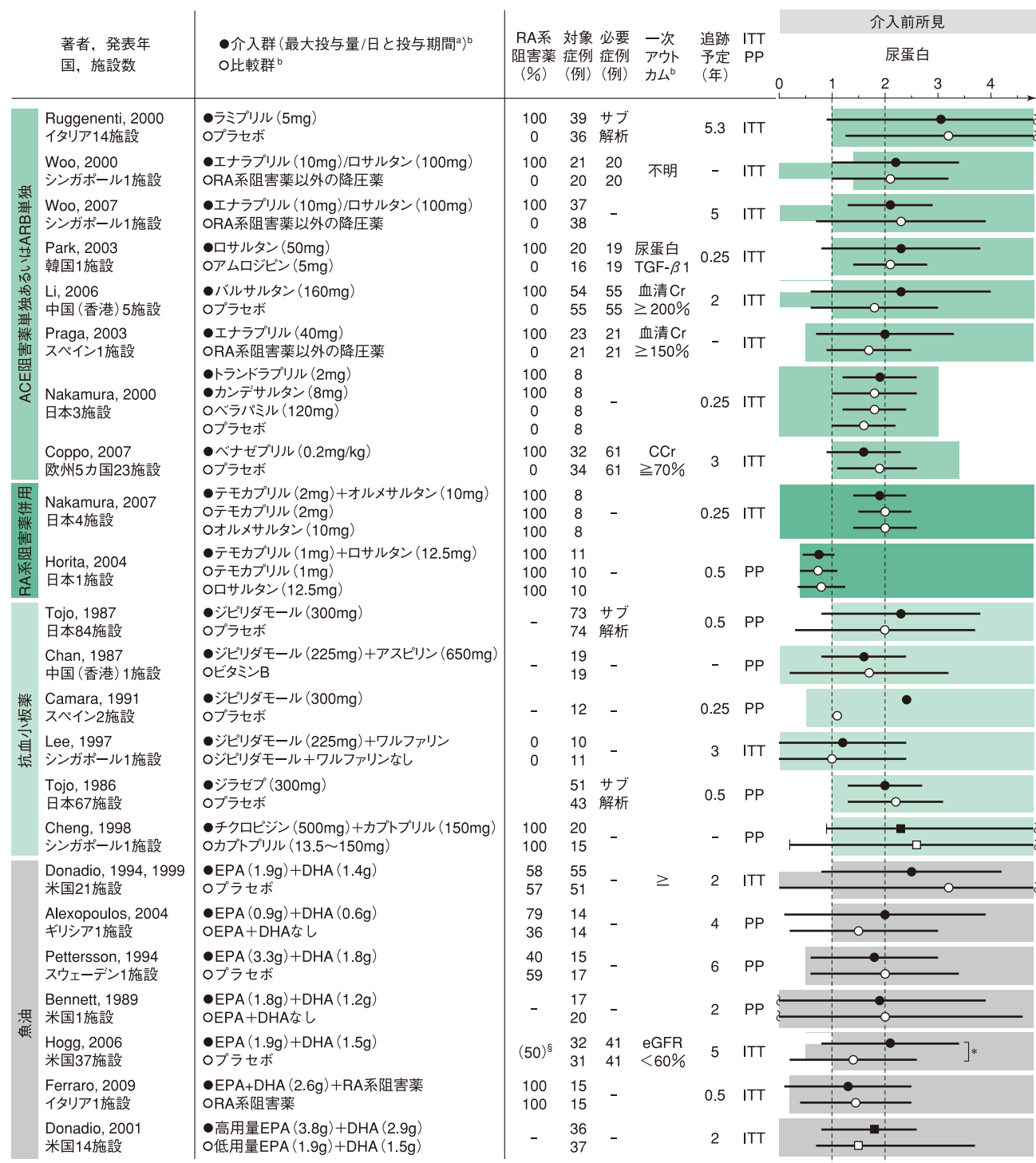
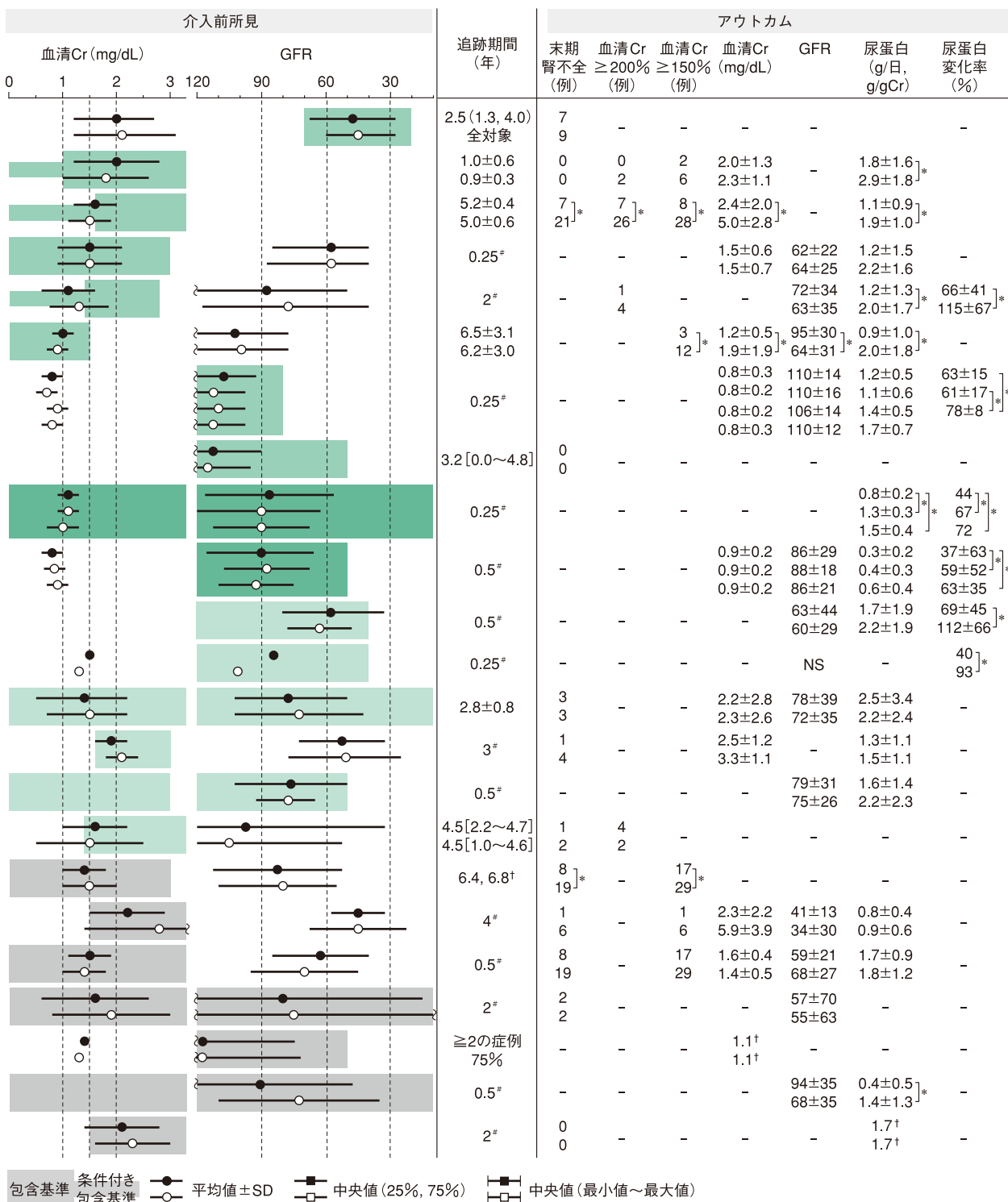


図3 成人 IgA 腎症に対する RA 系阻害薬、抗血小板薬、n-3 系脂肪酸(魚油)の進行抑制効果あるいは尿蛋白減少効果を評価したランダム化並行群間比較試験

EPA : eicosapentaenoic acid, DHA : docosahexaenoic acid, ITT : intention to treat, NS : not significant, PP : per protocol, SI : selectivity index

平均値±SD, 中央値(25%, 75%), 平均値あるいは中央値 [最小値-最大値]

一記載なし, *p<0.05, §介入前投与率, #追跡予定期間, †中央値



^a投与期間が限定されている場合のみ記載。

^b降圧薬の国内承認最大用量(mg)/米国 JNC7 推奨用量(mg) : アムロジピン(10/10), エナラプリル(10/40), オルメサルタン(40/40), カプトプリル(150/100), カンデサルタン(12/32), テモカプリル(4/-), トランドラプリル(2/4), バルサルタン(160/320), ペナゼプリル(10/40), ペラパミル(360/360), ラミプリル(-/10), ロサルタン(100/100)

^c必要症例数が算出されている場合のみ記載した。

2 治療に関する CQ

1) 免疫抑制療法(成人)

CQ 1 副腎皮質ステロイド薬は IgA 腎症に推奨されるか？

推奨グレード 1B 尿蛋白 \geq 1.0 g/日かつ CKD ステージ G1~2 の IgA 腎症における腎機能障害の進行を抑制するため、短期間高用量経口ステロイド療法(プレドニゾン 0.8~1.0 mg/kg を約 2 カ月、その後漸減して約 6 カ月間投与)を推奨する。

推奨グレード 1B 尿蛋白 \geq 1.0 g/日かつ CKD ステージ G1~2 の IgA 腎症における腎機能障害の進行を抑制するため、ステロイドパルス療法〔メチルプレドニゾン 1 g 3 日間点滴静注(あるいは静脈内投与)を隔月で 3 回+プレドニゾン 0.5 mg/kg 隔日を 6 カ月間投与〕を推奨する。

推奨グレード 2C ステロイド療法は、尿蛋白 0.5~1.0 g/日かつ CKD ステージ G1~2 の IgA 腎症の尿蛋白を減少させる可能性があり、治療選択肢として検討してもよい。

要 約

IgA 腎症に対する副腎皮質ステロイド薬の有効性を検討したランダム化並行群間比較試験は、主に尿蛋白 \geq 1.0 g/日、CKD ステージ G1~2 の IgA 腎症患者が対象であった。短期間高用量経口ステロイド療法(プレドニゾン 0.8~1.0 mg/kg を約 2 カ月、その後漸減して約 6 カ月間投与)は、RA 系阻害薬の併用下においても腎機能予後を改善させることを 2 つの異なる研究が報告しており、その使用を推奨する。ステロイドパルス療法(メチルプレドニゾン 1 g 3 日間を隔月で 3 回+プレドニゾン 0.5 mg/kg 隔日を 6 カ月間投与)による腎機能予後の改善効果を報告しているのは単一の研究のみであり、その結果の妥当性を再確認する必要がある。尿蛋白 0.5~1.0 g/日かつ CKD ステージ 1~2 の IgA 腎症に対する高用量経口ステロイド療法は尿蛋白減少効果を有する可能性が示されており、今後さらなる検討が必要である。

● 背景・目的

1980 年代に IgA 腎症に対するステロイド療法の有効性を示唆する研究報告がなされて以来、さまざまな投与量および投与期間の治療プロトコールの有効性を評価する小規模なランダム化比較試験が複数

報告され、複数のシステマティックレビューがステロイド療法による IgA 腎症の腎機能予後の改善を報告しているが、いまだステロイド療法の適応に関するコンセンサスは形成されていない。2000 年以降に RA 系阻害薬が IgA 腎症の腎機能予後を改善することが報告された。ステロイドに加えて RA 系阻害薬

がIgA腎症の治療薬として中心的な役割を果たしている現在では、RA系阻害薬の併用を考慮したステロイド療法の適応を明確にする必要がある。そこで、IgA腎症に対するステロイド療法の腎機能障害の進行抑制効果と尿蛋白減少効果を評価したランダム化並行群間比較試験を対象にして、ステロイド療法の有効性と適応を検討した。

解説

1. システマティックレビュー

ステロイド療法の腎機能障害の進行抑制効果、尿蛋白減少効果を検討したシステマティックレビューは4報存在したが¹⁻⁴⁾、そのうち3研究²⁻⁴⁾は大きな問題を抱えており、その結果の解釈には注意が必要である。

Lvらはランダム化並行群間比較試験9研究のメタ解析によって、ステロイドの血清クレアチニン(Cr)値2倍化と末期腎不全の発症抑制効果および尿蛋白減少効果を報告した¹⁾。大変興味深いのは、ステロイドの血清Cr値2倍化の発症抑制効果は、低用量長期間ステロイド群(プレドニゾン<30 mg/日、投与期間>12カ月)よりも高用量短期間ステロイド投与群(プレドニゾン>30 mg/日あるいはステロイドパルス、投与期間≤12カ月)で強く認められた点である。

中国の研究グループのシステマティックレビュー2報^{2,3)}は、いずれも致命的な欠陥を抱える質の低い研究である。Zhouらは、ランダム化比較試験および後ろ向きコホート研究15研究1,542例を研究対象としたメタ解析を行っていたが、ステロイド群と非ステロイド群の背景因子の違いを考慮しておらず、評価に値しない²⁾。Chengらは、ランダム化並行群間比較試験7研究386例のメタ解析を報告しているが、研究対象であったKatafuchiらの試験においてステロイド群と非ステロイド群の末期腎不全発症数が43例中3例と47例中3例であるにもかかわらず、そのハザード比が0.26(95%CI 0.11-0.60)と算出されているなどの多数の欠陥が認められ、内的妥当性が疑問視されるべき研究である³⁾。

Cochrane Libraryに発表されたSamuelsらのシス

テマティックレビューは、ランダム化並行群間比較試験5研究264例と非ランダム化並行群間比較試験1研究77例を対象としていた⁴⁾。その結果に大きく寄与する2研究のうち1研究は、ステロイド群よりも非ステロイド群に介入前腎機能が低下している症例が多く含まれている非ランダム化並行群間比較試験であり、本研究におけるステロイド療法の腎機能障害の進行抑制効果は過大評価されている可能性を否定できない。

2. 主に尿蛋白 ≥ 1.0 g/日かつCKDステージG1~2のIgA腎症を対象としたランダム化並行群間比較試験

Lvらの中国の研究グループ⁵⁾とMannoらのイタリアの研究グループ⁶⁾は、尿蛋白 ≥ 1.0 g/日かつ主にCKDステージG1~2のIgA腎症に対する短期間高用量経口ステロイド(プレドニゾン0.8~1.0 mg/kgを約2カ月間、その後漸減し約6カ月間で投与中止)+ACE阻害薬併用投与とACE阻害薬単独投与の腎機能予後を比較したランダム化並行群間比較試験である。いずれの試験も、あらかじめ計画された中間解析において併用投与群の腎機能予後(エンドポイントはそれぞれ血清Crの1.5倍化と2倍化)が良好であったため、試験が中止されたという事実は大変興味深い。

Pozziらのイタリアの研究グループは、尿蛋白 ≥ 1.0 g/日かつ主にCKDステージG1~2のIgA腎症に対するステロイドパルス療法の有効性を検討した唯一のランダム化並行群間比較試験である^{7,8)}。メチルプレドニゾン1 g 3日間を隔月で3回+プレドニゾン0.5 mg/kg隔日で6カ月間という治療プロトコルによって、血清Crの1.5倍化および2倍化の発症率が抑制された。本研究以外にはIgA腎症に対するステロイドパルス療法の有効性を検討したランダム化比較試験は報告されていないため、本研究の妥当性ははまだ追試されていない。また、観察期間中にACE阻害薬が投与されている症例は約50%であり、ACE阻害薬併用下においてもステロイドパルス療法が腎保護効果を有するかは必ずしも明らかではない。

Laiら⁹⁾香港の研究グループとJulianら¹⁰⁾米国の研究グループの報告は、ネフローゼ症候群を呈する

IgA 腎症を含むランダム化並行群間比較試験であるが、検出力の不足が懸念される^{9,10)}。

Katafuchiら¹¹⁾とHoggら¹²⁾によるランダム化並行群間比較試験は、それぞれ経口プレドニゾロン 20 mg と経口プレドニゾン 30 mg/m²を2年間で漸減中止する治療プロトコールの腎保護効果を評価した。いずれも介入前の尿蛋白の群間差が大きく、ランダム化が適切に行われていないため、その結果の解釈には注意が必要である。

以上より、尿蛋白 ≥ 1.0 g/日のIgA 腎症に対する高用量経口ステロイド療法(プレドニゾロン0.8~1.0 mg/kgを6カ月で漸減中止)は、RA系阻害薬の併用下においてもIgA腎症の腎機能障害の進行を抑制することを、少なくとも2つの異なる試験が報告しており、現時点で最もエビデンスレベルの高い治療法である。その一方、ステロイドパルス療法の腎機能障害の進行抑制効果はいまだ複数の試験で確認されていないため、今後ステロイドパルス療法の有効性を、特にRA系阻害薬の併用下において再確認しなければならない。また、現時点では、高用量経口ステロイド療法とステロイドパルス療法の腎機能障害の進行抑制効果に違いがあるかは不明であり、その優劣を検証する必要がある。

3. 主に尿蛋白 1.0 g/日前後、CKD ステージ G1~2のIgA腎症に対するランダム化並行群間比較試験

尿蛋白 < 1.0 g/日かつCKDステージG1~2のIgA腎症を研究対象に含むランダム化並行群間比較試験であるKoikeら¹³⁾、Shojiら¹⁴⁾の研究では、ステロイド療法の明らかな腎機能障害の進行抑制効果は確認されていない。Koikeらの研究は、介入前の血清Crの群間差が大きく適切なランダム化が行われていないため、その結果の解釈には注意が必要である。Shojiらの研究は、主に尿蛋白0.5~1.0 g/日のIgA腎症に対する高用量経口ステロイド(プレドニゾロン0.8 mg/kgを1年間で漸減中止)の尿蛋白減少効果を含む腎保護効果を評価したランダム化並行群間比較試験であるが、解析手法が適切ではなかった。対応のないt検定を用いた群間比較を行えば $p < 0.01$ であり、プレドニゾロンによる尿蛋白減少効果が確認されていたといえる。

4. 推奨グレードの決定過程と今後の課題

尿蛋白 ≥ 1.0 g/日かつCKDステージG1~2のIgA腎症に対する短期間高用量経口ステロイド療法とステロイドパルス療法の腎機能障害の進行抑制効果と尿蛋白減少効果は、少数のランダム化並行群間比較試験で確認されているため、それぞれの推奨グレードをBと判断した。一方、主に尿蛋白0.5~1.0 g/日のIgA腎症に対するステロイド療法の腎機能障害の進行抑制効果は確認されておらず、一部の小規模な試験において尿蛋白減少効果が確認されているのみである。IgA腎症ガイドライン作成サブグループ委員会で討論した後、推奨グレードをC1と判断した。

今後、RA系阻害薬併用時のステロイドパルス療法の腎機能障害の進行抑制効果を確認するのみならず、RA系阻害薬併用下における高用量ステロイド療法とステロイドパルス療法の腎機能障害の進行抑制効果を比較しなければならない。さらに、わが国においてIgA腎症の治療法として注目されているステロイドパルス+口蓋扁桃摘出術の併用療法であるが、同併用療法と高用量経口ステロイド+口蓋扁桃摘出術併用療法の有効性を比較する必要もあるだろう。また、ステロイド療法の介入対象として、ランダム化並行群間比較試験によっていまだ十分に評価されていない尿蛋白0.5~1.0 g/日のIgA腎症に対する有効性を確認する必要もある。

● 文献検索

文献はPubMed(キーワード:IgA nephropathy or immunoglobulin A nephropathy, steroid or glucocorticoid, meta-analysis or randomized)で~2012年7月の期間で検索した。

● 参考にした二次資料

なし

● 引用文献

1. Lv J, et al. J Am Soc Nephrol 2012; 23: 1108-16.(レベル1)
2. Zhou YH, et al. PLoS One 2011; 6: e18788.(レベル4)
3. Cheng J. Am J Nephrol 2009; 30: 315-22.(レベル1)
4. Samuels JA, et al. Cochrane Database Syst Rev 2003; 4: CD003965. (レベル3)
5. Lv J, et al. Am J Kidney Dis 2009; 53: 26-32.(レベル2)

6. Manno C, et al. Nephrol Dial Transplant 2009 ; 24 : 3694-701. (レベル 2)
7. Pozzi C, et al. Lancet 1999 ; 353 : 883-7. (レベル 2)
8. Pozzi C, et al. J Am Soc Nephrol 2004 ; 15 : 157-63. (レベル 2)
9. Lai KN, et al. Clin Nephrol 1986 ; 26 : 174-80. (レベル 2)
10. Julian BA, et al. Contrib Nephrol 1993 ; 104 : 198-206. (レベル 2)
11. Katafuchi R, et al. Am J Kidney Dis 2003 ; 41 : 972-83. (レベル 2)
12. Hogg RJ. Clin J Am Soc Nephrol 2006 ; 1 : 467-74. (レベル 2)
13. Koike M, et al. Clin Exp Nephrol 2008 ; 12 : 250-5. (レベル 2)
14. Shoji T, et al. Am J Kidney Dis 2000 ; 35 : 194-201. (レベル 2)

CQ 2 □蓋扁桃摘出術+ステロイドパルス療法は推奨されるか？

推奨グレード2C □蓋扁桃摘出術+ステロイドパルス療法はIgA腎症の尿所見を改善し、腎機能障害の進行を抑制する可能性があり、治療選択肢として検討してもよい。

要約

Hottaらは後ろ向きコホート研究で、□蓋扁桃摘出術(扁桃摘)+ステロイドパルス療法が尿所見の正常化^{1,2)}および末期腎不全への進行抑制³⁾の予測因子であることを、またKomatsuらは非ランダム化比較試験において、ステロイドパルス療法単独に比べ扁桃摘+ステロイドパルス療法群の尿所見正常化率が高いことを報告しているが⁴⁾、ランダム化比較試験の報告は認められずエビデンスレベルとしては不十分な現状であった。

しかし2011年度の日本腎臓学会学術総会において、厚生労働省進行性腎障害調査研究班のランダム化比較試験の結果、扁桃摘+ステロイドパルス療法はステロイドパルス単独療法より尿蛋白減少効果に優位性が認められることが報告され、IgA腎症に対する治療法の選択肢となり得ることが示唆された。より強固なエビデンスを確立するために、今後本療法の優位性をさらに検討する必要がある。

背景・目的

わが国においては2001年にHottaらが□蓋扁桃摘出術(扁桃摘)+ステロイドパルス療法がIgA腎症の尿所見を改善させることを報告して以来、複数の施設で実施されている。実際2009年にMiuraらが報告した扁桃摘+ステロイドパルス療法の実施状況に関するアンケート調査では、質問状を郵送した848施設のうち317施設より回答があり(37.4%)、そのうちの128施設(40.4%)で実施され、2003年以降急増し2005年以降は年間500~600例となっている⁵⁾。しかし、本療法の適応についてはまだ明確なコンセンサスが形成されていない。本稿では、成人IgA腎症に対する本療法の尿所見改善効果と腎機能障害の進行

抑制効果を検証した。

解説

Hottaらは1993年に、ステロイドパルス療法を含む集約的治療に扁桃摘を併用すると尿所見の改善率が高まること⁶⁾、また1996年に扁桃摘+ステロイドパルス療法を含む集約的治療は保存的治療に比し腎機能障害と尿所見の改善を生じ得ること⁷⁾を後ろ向きコホート研究で報告している。しかし、いずれの報告も対象患者の選択バイアスやベースラインの背景因子、治療内容にばらつきがあり評価は困難である。

2000年代以降、尿蛋白 ≥ 0.5 g/日¹⁾、尿蛋白 ≤ 0.5 g/日²⁾、血清Cr ≥ 1.5 mg/dL³⁾のIgA腎症患者329

例、388 例、70 例を対象とした同一施設での単施設後ろ向きコホート研究は、扁桃摘+ステロイドパルス療法が尿所見の正常化^{1,2)}および末期腎不全への進行抑制³⁾の予測因子であることを報告した。しかし対照となる治療群との症例数の偏りが大きいため、扁桃摘+ステロイドパルス療法とステロイドパルス療法の腎保護効果が直接比較されておらず、ステロイドパルス療法に対する扁桃摘+ステロイドパルス療法の優位性は明確ではなかった。

同施設以外では 2007 年と 2008 年に本療法の有効性に関する報告を一報ずつ認めるが、いずれも対照群のない記述研究であり、治療の効果を論ずることはできない。また Komatsu らは小規模な単施設非ランダム化比較試験において、IgA 腎症患者 55 例を対象として、扁桃摘+ステロイドパルス療法とステロイドパルス療法単独の尿所見改善効果と腎機能障害の進行抑制効果を比較した。平均 4.5±1.8 年の観察期間中において、扁桃摘+ステロイドパルス療法群の尿所見の正常化率が高いことを報告していた⁴⁾。血清 Cr 値の 2 倍化は 1 例しか観察されておらず、腎機能障害の進行抑制効果は評価不能であった。

以上より、これまで IgA 腎症に対する扁桃摘+ステロイドパルス療法の尿所見改善効果と腎機能障害の進行抑制効果を検討したランダム化比較試験の論文報告は認められず、エビデンスレベルとしては不十分ながらわが国で広く実施されているという、国際的には奇異な現状であった。しかし、2011 年度の日本腎臓学会学術総会で報告されていた厚生労働省進行性腎障害調査研究班のランダム化比較試験(厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業、平成 23 年度総括・分担研究報告書)の詳細が、つい最近論文として受理された⁸⁾。治療介入 1 年の時点で、扁桃摘+ステロイドパルス療法は、ステロイドパルス単独療法より尿蛋白減少率に優位性が認められ、IgA 腎症に対する治療法の選択肢となり得ることが

示唆された一方、尿所見の正常化率は両群間で統計的有意差を認めないとの結果であった。きわめて長期の経過を有する本疾患の特性を考慮すると、観察期間 1 年でその治療効果を断定することは困難であり、より長期の観察期間での検討が強固なエビデンスを確立するために必須であろう。さらに腎死をアウトカムとした場合、健診制度が発達し早期・軽症段階で診断されることの多いわが国の特徴まで考慮すると、ランダム化比較試験のみならず、慎重に計画された長期の観察研究での評価を考慮するのも現実的な方法であると考えられる。

● 文献検索

PubMed でキーワード “glomerulonephritis, IgA” [Mesh] AND “tonsillectomy” [Mesh] で検索した (~2012 年 7 月)。

● 参考にした二次資料

- a. 厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患克服研究事業)平成 23 年度総括・分担研究報告書, 研究代表者 松尾清一, pp11-20, 2012 年 4 月 [IgA 腎症に対する扁桃摘出術とステロイドパルス療法の有効性に関するランダム化比較試験] (本試験の詳細は UMIN 臨床試験登録システムに提供され閲覧可能である)

● 引用文献

1. Hotta O, et al. Am J Kidney Dis 2001 ; 38 : 736-43.(レベル 4)
2. Kawaguchi T, et al. Nephrology(Carlton)2010 ; 15 : 116-23.(レベル 4)
3. Sato M, et al. Nephron Clin Pract 2003 ; 93 : c137-45.(レベル 4)
4. Komatsu H, et al. Clin J Am Soc Nephrol 2008 ; 3 : 1301-7.(レベル 3)
5. Miura N, et al. Clin Exp Nephrol 2009 ; 13 : 460-6.(レベル 4)
6. Hotta O, et al. Jpn J Nephrol 1993 ; 35 : 967-73.(レベル 4)
7. Hotta O, et al. Acta Otolaryngol Suppl 1996 ; 523 : 165-8.(レベル 4)
8. Kawamura T, et al. Nephrol Dial Transplant 2014 ; 29 : 1546-53.

CQ 3 IgA 腎症に口蓋扁桃摘出術は推奨されるか？

推奨グレード 2C 口蓋扁桃摘出術は IgA 腎症の尿所見を改善し、腎機能障害の進行を抑制する可能性があり、治療選択肢として検討してもよい。

要約

口蓋扁桃摘出術(扁桃摘)の効果に関し 1980 年代より報告を認めるが、腎機能障害、尿蛋白や組織障害の程度で評価は一定していない^{1~3)}。2000 年代になり、長期の観察期間を有する後ろ向きコホート研究が行われた。観察期間 11±4 年の研究では、扁桃摘と末期腎不全の発症との関連性は認めないとする一方⁴⁾、観察期間 16±6 年の研究では、扁桃摘群の末期腎不全の発症率が非扁桃摘群に比し低値であった⁵⁾と報告している。既報は研究デザイン上の不備を有し効果を確定することが困難であるが、扁桃摘は腎機能障害や糸球体硬化などの組織障害が進行していない比較的早期の段階において、IgA 腎症に対する尿所見改善効果と、15 年以上の長期観察において腎機能障害の進行抑制効果を有する可能性を示唆している。現時点でランダム化比較試験の報告は認められないが、長期観察において腎機能障害の進行抑制効果を有する可能性が示唆され、わが国において実臨床で施行されてきた現状を踏まえ、ガイドライン作成委員会での討論の結果、推奨グレードを 2C と判断した。

背景・目的

扁桃炎などの上気道感染を契機に尿所見の増悪を認めることがあるため、わが国においては 1980 年代より本疾患に対し口蓋扁桃摘出術(扁桃摘)が施行されていたが、必ずしも普及はしていなかった。しかし 2000 年代に入り、特にステロイドパルス療法と併用される形で急速に広まってきており、欧米との間に適応の乖離を認めている。本稿では成人 IgA 腎症に対する扁桃摘の尿所見改善効果と腎機能障害の進行抑制効果を検証した。

解説

現時点で、IgA 腎症に対する扁桃摘単独の尿所見改善効果と腎機能障害の進行抑制効果を検討したランダム化比較試験の報告は認められない。

IgA 腎症に対する扁桃摘の有効性は、1983 年に岡山大学と札幌医科大学の耳鼻咽喉科よりそれぞれ症例集積、症例報告がなされている。1990 年代にもわが

国より複数の報告を認めるが、対照を設定している報告は 2 報のみである。Iino らは腎機能障害がより軽度の段階($Cr \leq 1.4$ mg/dL)で進行抑制効果を有する可能性があるとしている¹⁾。Kosaka らは平均尿蛋白が 1.0 g/日以下、平均 CCr が 80 mL/分以上、腎病理所見では全体の約 45%が予後良好群である比較的早期、軽症段階の症例を対象とし尿所見正常化率(扁桃摘群 46.5% vs 非扁桃摘群 11.9%)と腎機能保持率(扁桃摘群 95.3% vs 非扁桃摘群 78.6%)に有意差を認めたとしている²⁾。一方海外においては、より進行し全体の約 60%が 1.5 g/日以上尿蛋白を呈する症例を対象とし、扁桃摘は腎機能障害の進行を抑制しないとする報告³⁾を認める。しかし、いずれの 3 報も選択バイアスの存在、背景因子や扁桃摘以外の治療因子が一定でないこと、そして交絡因子の調整が不十分であるなど、研究デザイン上多くの問題を有し、結果の評価は困難である。

2000 年代になり、観察期間が 10 年を超える後ろ向きコホート研究 3 報が扁桃摘の腎機能障害の進行抑制効果を報告している。観察期間 11±4 年の中国人

IgA 腎症患者 112 例を対象にした後ろ向きコホート研究では、扁桃摘と尿所見正常化および末期腎不全の発症との関連性は認められなかった⁴⁾。一方、観察期間 16±6 年の日本人 IgA 腎症患者 118 例を対象にした後ろ向きコホート研究では、扁桃摘群 48 例と扁桃摘群 70 例において 5 例(10.4%)と 18 例(25.7%)の末期腎不全が観察され、扁桃摘がステロイド療法とは独立した末期腎不全の発症予測因子として同定された。そして、扁桃摘の腎機能障害の進行抑制効果は蛋白尿の程度や腎組織障害度に影響されるとした⁵⁾。また、耳鼻咽喉科医である Akagi らの報告では、日本人 71 例を対象として扁桃摘群(41 例、平均観察期間 13 年 3 カ月)と扁桃摘群を比較し(30 例、平均観察期間 12 年 7 カ月)、扁桃摘が腎生存率を高めること(95.1% vs. 73.3%, $p < 0.05$)、扁桃摘の適応決定に腎組織障害度は有用である可能性があるものの、扁桃誘発試験は有用とはいえないとしている⁶⁾。いずれの研究も観察期間 ≥ 4 年⁴⁾、 ≥ 5 年⁵⁾、および ≥ 10 年⁶⁾の症例のみを対象としているため選択バイアスが存在することや、交絡因子の調整が不十分という欠点はあるものの、平均観察期間の長さが結果の差異に影響している可能性がある。

最近では中国のグループによって報告された 1 報のシステマティックレビューが、IgA 腎症に対する扁桃摘の腎機能障害の進行抑制効果を検討している。主に後ろ向きコホート研究を対象にしていたが、ランダム化比較試験を対象としたメタ解析と全く同様の手法を用いており、介入群と非介入群の背景因子の違いを考慮せず、交絡因子の調整が不十分であり、結果の評価は困難である⁷⁾。また、わが国では 365 例の IgA 腎症患者のうち、平均観察期間 6.46 年で末期腎不全に至った 46 例を扁桃摘施行の有無で比較すると、扁桃摘群が扁桃摘群に比し透析導入までの期間が延長され(9.8 年 vs. 5.8 年, $p = 0.007$)、腎生存率が高いこと($p = 0.007$, log-rank test)、また腎生検時の血清 Cr 値や腎組織障害度が進行に寄与する因子として報告されているが⁸⁾、対象数が少ないほか、選択バイアス、扁桃摘以外の治療因子が一定でないことなど、その解釈には注意が必要である。また 200 例を対象とした後ろ向きコホート研究では、対象を初期治療としてステロイド投与を受け

ていない 131 例に限定すると、群間で症例数に偏りはあるものの、扁桃摘群が扁桃摘群に比較して高い尿所見正常化率を有し(21.8 vs. 8.3 per 100 person-years, $p < 0.01$)、GFR 低下率が低い〔 0.60 ± 3.65 vs. -1.64 ± 2.59 mL/分/1.73 m²/年 ($p < 0.01$)〕ことが報告されている⁹⁾。

以上のこれまでの報告より、扁桃摘は腎機能障害や糸球体硬化などの組織障害が進行していない比較的早期の段階において、IgA 腎症に対する尿所見改善効果と、約 15 年以上の長期観察において腎機能障害の進行抑制効果を有する可能性が示唆されているが、研究デザイン上の不備のために効果を確定することが困難である。また同じ早期 IgA 腎症でも、自然寛解する症例としない症例の鑑別点、扁桃摘単独治療により長期的に腎死を回避できるかは現時点で明らかでない。

腎移植後に再発した IgA 腎症に対する扁桃摘の有効性を検討した研究は、さらに少ない。また、これまで腎移植後に再発した IgA 腎症にはコンセンサスを得た定義や診断基準がなく、研究ごとにドナーからの持ち込み IgA 沈着症の除外の有無や、対象の尿所見・腎機能障害・組織所見の重症度などが異なっていた。Kennoki らはドナーからの持ち込み IgA 沈着症を除外したうえで、protocol biopsy で移植腎への IgA 腎症の再発が証明された 63 例中、ACE 阻害薬/ARB の併用にもかかわらず尿蛋白 0.3 g/日以上が 6 カ月以上持続した 28 例を対象とした後ろ向きコホート研究を報告した¹⁰⁾。扁桃摘群(16 例、観察期間 62.1±10.8 カ月)では、扁桃摘群(12 例、観察期間 59.8±21.0 カ月)に比較して有意に尿蛋白の改善が得られ、いずれの群も観察期間中に graft loss に至った症例はなかった。扁桃摘群における尿蛋白の減少率はメサンギウム増殖の軽い群で有意に高かったが、baseline の尿蛋白量の記載がなく、また扁桃摘群を対照においていない。今後の課題としてまず再発性 IgA 腎症について定義をまとめ、その臨床像を明確にすることが、質の高いエビデンスにつながると考えられる。

海外においては、エビデンスの不十分さより現時点で施行しないことを推奨している(KDIGO Guidelines on Anemia, Glomerulonephritis and Acute

Kidney Injury). しかしわが国においては、既述のように長期観察において腎機能障害の進行抑制効果を有する可能性が示唆され、またこれまで実臨床で施行されてきた現状を踏まえ、ガイドライン作成委員会での討論(インフォーマルコンセンサス形成法)の結果、推奨グレードをC1と判断した。今後、腎臓内科医と耳鼻咽喉科医、移植後再発例では泌尿器・移植外科とも連携を密にし、長期の経過を有する本疾患の特性に配慮し、慎重に計画されたランダム化比較試験あるいは観察研究でその効果をさらに検討する必要がある。

● 文献検索

PubMedでキーワード“glomerulonephritis, IgA” [Mesh] AND “tonsillectomy” [Mesh]で検索した(～2012年7月)。2016年の改定において、文献はPubMed(キーワード: transplantation, recurrence, tonsillectomy)で～2015年12月の期間で追加で検索した。

● 参考にした二次資料

- a. KDIGO Guidelines on Anemia, Glomerulonephritis and Acute Kidney Injury Chapter 10: Immunoglobulin A nephropathy. *Kidney Int Suppl* 2012; 2: 209-17.

● 引用文献

1. Iino Y, et al. *Acta Otolaryngol Suppl* 1993; 508: 29-35. (レベル4)
2. Kosaka M. *Nihon Jibiinkoka Gakkai Kaiho* 1998; 101: 916-23. (レベル4)
3. Rasche FM, et al. *Clin Nephrol* 1999; 51: 147-52. (レベル4)
4. Chen Y, et al. *Am J Nephrol* 2007; 27: 170-5. (レベル4)
5. Xie Y, et al. *Kidney Int* 2003; 63: 1861-7. (レベル4)
6. Akagi H, et al. *Acta Otolaryngol Suppl* 2004; 555: 38-42. (レベル4)
7. Wang Y, et al. *Nephrol Dial Transplant* 2011; 26: 1923-31. (レベル4)
8. Komatsu H, et al. *Ren Fail* 2012; 34: 448-53. (レベル4)
9. Maeda I, et al. *Nephrol Dial Transplant* 2012; 27: 2806-13. (レベル4)
10. Kennoki T, et al. *Transplantation*. 2009; 88: 935-41. (レベル4)

CQ 4 免疫抑制薬は推奨されるか?

推奨グレード2C シクロホスファミド、アザチオプリン、シクロスポリン、ミコフェノール酸モフェチル、ミゾリピンは、IgA腎症の腎予後を改善する可能性があり、治療選択肢として検討してもよい(保険適用外)。

● 要約

IgA腎症に対するシクロホスファミド、アザチオプリン、シクロスポリン、ミコフェノール酸モフェチル、ミゾリピンの有効性を検討したランダム化比較試験の報告は、少数の小規模な研究がほとんどであり、現時点において一定の見解を導き出すことは困難である。一部の研究報告において尿蛋白減少効果あるいは腎機能予後の改善効果が報告されており、今後さらなる検討が必要である。

● 背景・目的

現在IgA腎症の治療において中心的な役割を果たしているステロイドによる免疫抑制療法に、さらに

免疫抑制薬を追加することによって、IgA腎症の腎予後を改善できる可能性がある。また副作用などによってステロイドが投与不可能なIgA腎症患者に対する免疫抑制療法として、免疫抑制薬が治療選択肢

となり得る可能性がある。本稿では、主に成人の IgA 腎症患者におけるシクロホスファミド、アザチオプリン、シクロスポリン、ミコフェノール酸モフェチル、ミゾリビンの腎保護効果を評価したランダム化並行群間比較試験を解説する。

● 解説

1. シクロホスファミドとアザチオプリンの有効性を検討したランダム化並行群間比較試験

Walker らによる単施設ランダム化非盲検並行群間比較試験は、シクロホスファミド(1~2 mg/kg 6 か月間) + ジピリダモール + ワルファリン併用投与の IgA 腎症に対する有効性を評価した¹⁾。約 2 年間の追跡期間終了時の尿蛋白が介入群で少ない傾向が認められたが(1.15 ± 1.55 vs. 1.89 ± 2.34 g/日)、統計学的に有意な差ではなかった。

Ballardie らによる単施設ランダム化非盲検並行群間比較試験は、進行性 IgA 腎症(血清 Cr の年間上昇率 ≥ 15%) に対するプレドニゾロン(初期投与量 40 mg) + シクロホスファミド(第 1~3 か月 1.5 mg/kg) + アザチオプリン(第 4 か月 ~ 1.5 mg/kg) 併用療法の腎機能障害の進行抑制効果を評価し、併用療法群の末期腎不全発症率の著しい低下を報告している(累積 5 年末期腎不全発症率 28% vs. 95%)²⁾。プレドニゾロン + シクロホスファミド + アザチオプリン併用療法の有効性を示した研究報告ではあるが、プレドニン単独療法よりも併用療法が末期腎不全の発症率を抑制するかは明らかでないなどの多くの問題を抱えている研究報告である。

Pozzi らによる多施設ランダム化非盲検並行群間比較試験は³⁾、CKD ステージ 2~3 かつ尿蛋白 1~3 g/日の IgA 腎症を対象として、ステロイドパルス + アザチオプリン(1.5 mg/kg) 併用療法群(106 例)とステロイドパルス療法群(101 例)の腎機能障害の進行率と尿蛋白の減少率を比較した。両群の血清 Cr の 1.5 倍化率と尿蛋白減少率はほぼ同等であったが、白血球減少や肝障害などの副作用の発症率が併用療法群で高く、併用療法群の有用性は示されなかった。

Harmankaya らによる非盲検ランダム化並行群間比較試験は、明らかに腎予後良好である尿蛋白 ≤ 0.1

g/日の IgA 腎症に対するアザチオプリン(100 mg) + プレドニゾロン(初期投与量 40 mg) の腎機能障害の進行抑制効果を検討した⁴⁾。観察期間は中央値約 5 年であり、介入群(21 例)と非介入群(20 例)の血清 Cr に差は認められなかったが、その臨床的意義は評価困難である。

2. シクロスポリンの有効性を評価したランダム化並行群間比較試験

Lai らによる単施設ランダム化二重盲検並行群間比較試験は、プラセボ(10 例)に対するシクロスポリン(5 mg/kg 12 週間, 9 例)の腎保護効果を比較した⁵⁾。第 12 週時にシクロスポリン群の尿蛋白の減少傾向が観察されていたが(1.25 ± 1.39 vs. 2.33 ± 1.04 g/日)、統計学的に有意な差ではなかった。本研究は、対象症例数が少ないため、検出力が低かった可能性がある。

3. ミコフェノール酸モフェチルの有効性を評価したランダム化並行群間比較試験

Frisch ら⁶⁾、Tang ら⁷⁾、Maes ら⁸⁾によるランダム化並行群間比較試験は、尿蛋白 ≥ 1 g/日の IgA 腎症に対するミコフェノール酸モフェチルの腎保護効果を検討した小規模な試験である(32~40 例)。Tang では認められた尿蛋白減少効果は、Frisch と Maes では確認されておらず、現時点では一定の結論を引き出すのは困難である。

Xu らによるシステマティックレビューは、上記の 3 研究を含む小規模なランダム化並行群間試験 4 研究 168 例を対象としたメタ解析を行ったが、ミコフェノール酸モフェチルによる明らかな尿蛋白減少効果、血清 Cr 1.5 倍化および末期腎不全の発症抑制効果は認められなかった⁹⁾。

4. ミゾリビンの有効性を評価したランダム化並行群間比較試験

Xie らによる多施設ランダム化非盲検並行群間比較試験は、ミゾリビン + ロサルタン併用療法(34 例)、ミゾリビン単独療法(35 例)、ロサルタン単独療法(30 例)の腎保護効果を比較した試験である¹⁰⁾。併用療法群の 1 年後の尿蛋白量はロサルタン群よりも有意に少なく(0.43 ± 0.25 vs. 0.68 ± 0.56 g/日, $p < 0.01$)、ARB 投与下におけるミゾリビンの尿蛋白減少効果が報告されている。

5. 推奨グレードの決定過程と今後の課題

IgA 腎症に対するシクロホスファミド、アザチオプリン、シクロスポリン、ミコフェノール酸モフェチル、ミゾリビンの腎保護効果を検討したランダム化並行群間比較試験はわずかであり、検出力が不足している小規模な試験がほとんどであった。したがって、現時点で一定の結論を導き出すことは困難であるが、尿蛋白減少効果や腎機能障害の進行抑制効果を示唆する結果が報告されているため、IgA 腎症ガイドライン作成サブグループ委員会で討論し、いずれの薬剤の推奨グレードも C1 と判断した。ただし、ステロイド療法に併用したアザチオプリンは副作用の発症率を増加させる可能性があるため³⁾、その適応は慎重に検討すべきである。今後、綿密に計画されたランダム化並行群間比較試験によって、それぞれの免疫抑制薬の腎保護効果を評価するのみならず、副作用の発症率も考慮した有用性を評価すべきである。

● 文献検索

PubMed(キーワード: IgA nephropathy or

immunoglobulin A nephropathy, randomized or meta-analysis, cyclophosphamide or azathioprine or ciclosporin or mycophenolate or mizoribine) で、～2012年7月の期間で検索した。

● 参考にした二次資料

なし

● 引用文献

1. Walker RG, et al. Clin Nephrol 1990 ; 34 : 103-7.(レベル 2)
2. Ballardie FW, et al. J Am Soc Nephrol 2002 ; 13 : 142-8.(レベル 2)
3. Pozzi C, et al. J Am Soc Nephrol 2010 ; 21 : 1783-90.(レベル 2)
4. Harmankaya O, et al. Int Urol Nephrol 2002 ; 33 : 167-71.(レベル 2)
5. Lai KN, et al. BMJ 1987 ; 295 : 1165-8.(レベル 2)
6. Frisch G, et al. Nephrol Dial Transplant 2005 ; 20 : 2139-45.(レベル 2)
7. Tang S, et al. Kidney Int 2005 ; 68 : 802-12.(レベル 2)
8. Maes BD, et al. Kidney Int 2004 ; 65 : 1842-9.(レベル 2)
9. Xu G, et al. Am J Nephrol 2009 ; 29 : 362-7.(レベル 1)
10. Xie Y, et al. Am J Med Sci 2011 ; 341 : 367-72.(レベル 2)

2) 免疫抑制療法(小児)

CQ 5 小児症例に対して免疫抑制療法は推奨されるか?

推奨グレード 2B 小児 IgA 腎症重症例に対しての免疫抑制療法は蛋白尿減少、糸球体硬化の進行阻止、腎予後の改善に効果があり、治療選択肢として提案する。

● 要約

小児 IgA 腎症患者を臨床的あるいは組織的な重症度に基づき大きく 2 つに分類して、軽度蛋白尿(早朝尿蛋白/Cr 比が 1.0 未満)、巣状メサンギウム増殖を示し、かつ半月体形成を認める糸球体が 30% 未満である「軽症例」では、アンジオテンシン変換酵素阻害薬や柴苓湯などの非免疫抑制療法が推奨される。一方、高度蛋白尿(早朝尿蛋白/Cr 比が 1.0 以上)、中等度以上のメサンギウム増殖、半月体形成、癒着、硬化病変のいずれかの所見を有する糸球体を全糸球体の 80% 以上に認める、または半月体形成を 30% 以上の糸球体に認める「重症例」に対しては、副腎皮質ステロイド薬と免疫抑制薬、抗凝固薬、抗血小板薬による多剤併用療法の有効性が報告されている。

● 背景・目的

学校検尿の普及に伴い、小児における IgA 腎症は早期発見、早期治療が可能となった。血尿、蛋白尿にて無症候性に発症するが、自然にあるいは治療により尿所見が正常化するものから、蛋白尿の悪化、腎機能の低下をきたして小児期に末期腎不全に至るものまでさまざまである。かつては予後良好の疾患と認識されていたが長期の観察結果が報告されるようになり小児 IgA 腎症患者の腎機能予後は決して良好ではなく、日本人小児 241 例の検討でも、15 年間で 11% が慢性腎不全に進行していた¹⁾。そのため、予後不良が予想される IgA 腎症重症例に対する治療方法の確立が急務である。そこで、小児 IgA 腎症に対する、とりわけ予後不良が予想される重症例に免疫抑制療法の適応があるのかを検証した。

● 解説

日本小児腎臓病学会では小児 IgA 腎症患者に対する薬物治療に関して適切な判断を支援し、よりよい医療の提供に役立つことを目的に、治療ガイドラインを作成した。ガイドラインの対象となるのは、小児 IgA 腎症患者(18 歳以下)で、小児期に多く認められる急性期患者である。小児 IgA 腎症の診断は腎生検によって行われるものとし、類似の腎生検組織所見を呈し得る紫斑病性腎炎、ループス腎炎、肝硬変症などとは各疾患に特有の全身症状の有無や検査所見によって鑑別を行う。小児 IgA 腎症患者の多くは学校検尿で発見されており、組織上慢性病変を主体とするものは症例が少なく、エビデンスの集積もないため本ガイドラインの対象からは除外されている。また臨床的に急速進行性腎炎症候群を呈する患者も対象とはしていない。ガイドラインでは、IgA 腎症患者を臨床的、あるいは組織的な重症度に基づき大きく 2 つに分類して治療指針を示している。

「軽症例」は軽度蛋白尿(早朝尿蛋白/Cr 比が 1.0 未満)、巣状メサンギウム増殖を示し、かつ半月体形成を認める糸球体が 30% 未満であるものとした。一方、「重症例」は高度蛋白尿(早朝尿蛋白/Cr 比が 1.0 以上)、中等度以上のメサンギウム増殖、半月体形

成、癒着、硬化病変のいずれかの所見を有する糸球体を全糸球体の 80% 以上に認める、または半月体形成を 30% 以上の糸球体に認めるものとした。

軽症例では、非免疫抑制療法が推奨される。小児の IgA 腎症では非免疫抑制療法のランダム化比較試験はないが、アンジオテンシン変換酵素阻害薬のメサンギウム増殖を示す IgA 腎症に対する有効性と安全性がオープン試験で示されている。一方、柴苓湯は小児の巣状メサンギウム増殖を示す IgA 腎症へのランダム化比較試験でその有効性と安全性が証明されている²⁾。

一方、重症例に対する治療は、腎機能の保持を目的にさまざまな治療が試みられているが、長期間経過観察した大規模な比較試験は少ない。日本小児 IgA 腎症治療研究会は、びまん性メサンギウム増殖性を示す重症 IgA 腎症患者 78 例を対象にランダム化比較試験を行い、抗凝固薬+抗血小板薬に比べて 2 年間の副腎皮質ステロイド薬と免疫抑制薬、抗凝固薬、抗血小板薬による多剤併用療法のほうが蛋白尿減少と糸球体硬化の進行阻止に有効であることを報告した³⁾。また、Yata らは 1976~2004 年に診断された日本人小児 IgA 腎症患者 500 例を対象としたコホート研究により、小児 IgA 腎症組織学的重症例の腎予後が、ステロイドを含む多剤併用療法の導入により改善していることを報告した⁴⁾。さらに、Kamei らはびまん性メサンギウム増殖を示す日本人小児 IgA 腎症 78 例を対象としたランダム化比較試験により抗凝固薬+抗血小板薬に比べて副腎皮質ステロイド薬と免疫抑制薬、抗凝固薬、抗血小板薬による多剤併用療法の腎予後がよいことを報告した⁵⁾。

以上より、小児 IgA 腎症の重症例には免疫抑制療法を治療選択肢として提案する。

● 文献検索

PubMed で IgA nephropathy, immunosuppressive therapy, childhood, pediatric, prednisolone, azathioprine, mizoribine のキーワードを用いて、~2012 年 7 月の期間で検索した。

● 参考にした二次資料

a. 日本小児腎臓病学会「小児 IgA 腎症治療ガイドライン作成委員会」編. 小児 IgA 腎症治療ガイドライン 1.0 版 2007.7.14

2. 吉川徳茂, 他. 日腎会誌 1997; 39: 503-6.
3. Yoshikawa N, et al. J Am Soc Nephrol 1999; 10: 101-9.(レベル 1b)
4. Yata N, et al. Pediatr Nephrol 2008; 23: 905-12.(レベル 4)
5. Kamei K, et al. Clin J Am Soc Nephrol 2011; 6: 1301-7.(レベル 1b)

● 引用文献

1. Yoshikawa N, et al. Pediatr Nephrol 2001; 16: 446-57.

CQ 6 小児症例に対してカクテル療法は推奨されるか?

推奨グレード 2B 予後不良が予想される重症小児 IgA 腎症例に対して副腎皮質ステロイド薬と免疫抑制薬, 抗凝固薬, 抗血小板薬を用いた多剤併用療法は蛋白尿減少と糸球体硬化の進行阻止, 腎機能予後の改善に効果があり, 治療選択肢として提案する.

● 要約

びまん性メサンギウム増殖を示す重症小児 IgA 腎症においては, 2 年間の副腎皮質ステロイド薬と免疫抑制薬(アザチオプリン), 抗凝固薬, 抗血小板薬の 4 剤によるカクテル療法が副腎皮質ステロイド単独療法に対して蛋白尿減少と糸球体硬化の進行阻止に有効であった. さらに, アザチオプリンを使用したカクテル療法は, 抗凝固薬と抗血小板薬の併用療法より 10 年腎生存率が有意に高かった. そしてミゾリピンを使用したカクテル療法は, アザチオプリンを使用したカクテル療法と同等の治療効果が認められた.

● 背景・目的

小児の IgA 腎症に対する治療結果の質の高い報告は少ないうえ, 成人では評価の基準となるエンドポイントが腎機能の低下(血清 Cr の上昇)や末期腎不全への進行であるのに対し, 小児では腎機能の低下がみられる症例は少なく, 蛋白尿の消失・軽減や病理学的所見により治療効果を判定している. 日本小児腎臓病学会は, 予後不良が予想される IgA 腎症重症例に対する治療として免疫抑制療法を, そのなかでも副腎皮質ステロイド薬と免疫抑制薬, 抗凝固薬, 抗血小板薬の 4 剤を用いた多剤併用療法(以下, カクテル療法)を採用している. そこで, 重症小児 IgA 腎症患者に対するカクテル療法の効果を検証した.

● 解説

日本小児 IgA 腎症研究会から, びまん性メサンギウム増殖を示す重症小児 IgA 腎症患者 78 例を対象にランダム化比較試験を行い, 抗凝固薬+抗血小板薬療法に比べて2年間の副腎皮質ステロイド薬(プレドニゾン内服)と免疫抑制薬(アザチオプリン), 抗凝固薬, 抗血小板薬の 4 剤によるカクテル療法のほうが蛋白尿減少と糸球体硬化の進行阻止に有効であることが報告されている¹⁾. さらに, びまん性メサンギウム増殖を示す小児 IgA 腎症患者 80 例を対象とした, 副腎皮質ステロイド薬単独療法とカクテル療法(プレドニゾン内服とアザチオプリンを含む)のランダム化比較試験では, 蛋白尿消失率は, 副腎皮質ステロイド単独療法群(39 例)74.4%に対し

て、カクテル療法群(39例)92.3%であり有意に効果が高かった($p=0.007$)。また、カクテル療法群(32例)では糸球体硬化の阻止(5.0%→4.6%)が確認されたのに対し、ステロイド単独療法群(30例)では糸球体硬化を阻止し得なかった(3.1%→14.6%)²⁾。さらに、アザチオプリンを使用したカクテル療法と抗凝固薬+抗血小板薬療法のランダム化比較試験に参加した小児IgA腎症患者の長期予後を評価したコホート研究により、カクテル療法は長期予後を改善させることが示されている³⁾。その結果、10年腎生存率はカクテル療法群で97.1%(95% CI 81.4-99.6)であったのに対して、抗凝固薬+抗血小板薬療法群は84.8%(95% CI 55.4-95.5)であった。

一方、アザチオプリンの代わりにミゾリピンを使用したカクテル療法は、日本人小児IgA腎症23例を対象としたパイロットスタディにおいて、蛋白尿消失率は80.4%、糸球体硬化は阻止でき(2.4%→2.5%)、前述のアザチオプリンを使用したカクテル治療の効果と遜色なく、重大な副作用を認めなかった⁴⁾。

以上より日本小児腎臓病学会は、予後不良と予想されるIgA腎症重症例に対するガイドラインにおいて副腎皮質ステロイド薬に併用する免疫抑制薬としてアザチオプリンとミゾリピンを併記している。し

かしながら、成人を対象とした報告ではアザチオプリンの効果はなく、むしろ有害事象の発生が増加しており⁵⁾、今後は小児においても診療録調査などによる有害事象の検証が必要である。

● 文献検索

PubMedでIgA nephropathy, immunosuppressive therapy, childhood, pediatric, prednisolone, azathioprine, mizoribineのキーワードを用いて～2012年7月の期間で検索した。

● 参考にした二次資料

- a. 日本小児腎臓病学会「小児IgA腎症治療ガイドライン作成委員会」編. 小児IgA腎症治療ガイドライン1.0版 2007.7.14

● 引用文献

1. Yoshikawa N, et al. J Am Soc Nephrol 1999 ; 10 : 101-9.(レベル1b)
2. Yoshikawa N, et al. Clin J Am Soc Nephrol 2006 ; 1 : 511-7.(レベル1b)
3. Kamei K, et al. Clin J Am Soc Nephrol 2011 ; 6 : 1301-7.(レベル1b)
4. Yoshikawa N, et al. Pediatr Nephrol 2008 ; 23 : 757-63.(レベル4)
5. Pozzi C, et al. J Am Soc Nephrol 2010 ; 21 : 1783-90.

3) 補助, 支持療法(成人)

CQ 7 RA系阻害薬はIgA腎症に推奨されるか?

推奨グレード1B RA系阻害薬は、尿蛋白 ≥ 1.0 g/日かつCKDステージG1～3bのIgA腎症の腎機能障害の進行を抑制するため、その使用を推奨する。

推奨グレード2C RA系阻害薬は、尿蛋白0.5～1.0 g/日のIgA腎症の尿蛋白を減少させる可能性があり、治療選択肢として検討してもよい。

要約

IgA 腎症に対する RA 系阻害薬の有効性を検討したランダム化並行群間比較試験は、主に尿蛋白 ≥ 1 g/日、CKD ステージ G1~3b の IgA 腎症患者が対象であった。多くの試験において抗尿蛋白効果が報告されており、平均観察期間が 5 年以上の 2 試験において腎機能予後の改善が確認されていることから、尿蛋白 ≥ 1 g/日および CKD ステージ 1~3b の IgA 腎症の患者には、RA 系阻害薬の使用を推奨する。尿蛋白 < 1 g/日の IgA 腎症に対する RA 系阻害薬の有効性はいまだ十分に評価されていない。ACE 阻害薬と ARB の併用療法、および抗アルドステロン薬およびレニン阻害薬は、今後の評価されるべき課題である。RA 系阻害薬は妊婦および妊娠の可能性がある女性には禁忌である。

背景・目的

RA 系阻害薬は、IgA 腎症を含む慢性腎臓病のみならず、多くの心血管系疾患の治療薬として中心的な役割を果たしている。一方、ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial (ONTARGET) などの研究において、心血管系疾患の高リスク群に対する ACE 阻害薬 + ARB の併用投与 (dual blockade) は、それぞれの単独投与よりも予後を改善しない可能性が示唆されている。一方、慢性腎臓病に対する RA 系阻害薬の腎機能障害の進行抑制効果は、介入開始前の尿蛋白が多いほど強いことが報告^{a)}されている。IgA 腎症においても RA 系阻害薬による腎機能障害の進行抑制効果は尿蛋白などに関連する可能性があり、その適応を慎重に考慮する必要がある。

本稿では、IgA 腎症に対する RA 系阻害薬の腎保護効果を評価したランダム化並行群間比較試験を検討することによって、IgA 腎症に対する RA 系阻害薬の有効性とその適応を検証した。

解説

1. RA 系阻害薬の腎機能障害の進行抑制効果と尿蛋白減少効果を評価したシステマティックレビュー

2 報のシステマティックレビューが IgA 腎症に対する RA 系阻害薬の腎保護効果を評価していた。中国の研究グループによるシステマティックレビュー

は、11 研究 585 例のランダム化並行群間比較試験を対象にして、RA 系阻害薬による腎機能障害の進行抑制効果と尿蛋白減少効果を報告していた¹⁾。対象となった研究によって腎機能低下の定義が異なっており、本研究の結果の解釈には注意が必要である。Cochrane Collaboration によるシステマティックレビューは、IgA 腎症に対する RA 系阻害薬の腎保護効果を検討したランダム化比較試験を介入と対照とアウトカムによって細かく分類し、RA 系阻害薬の有効性を評価した。RA 系阻害薬群と非 RA 系阻害薬群を比較した 2~3 研究において、非 RA 系阻害薬群と比較して、RA 系阻害薬群の血清 Cr の上昇の抑制、CCr 低下の抑制、尿蛋白の減少が認められた²⁾。いずれのシステマティックレビューも、IgA 腎症に対する RA 系阻害薬の有効性について議論しているが、個々の試験の患者背景については言及されておらず、RA 系阻害薬の適応に関する具体的な記載はなされていなかった。

2. RA 系阻害薬の腎機能障害の進行抑制効果と尿蛋白減少効果を評価したランダム化並行群間比較試験

RA 系阻害薬の明らかな腎機能障害の進行抑制効果を報告しているのは、追跡期間が最も長い Praga らによるランダム化試験 (6 年間)³⁾ と Woo らによるランダム化試験 (5 年間)⁴⁾ である。Praga による単施設ランダム化非盲検並行群間比較試験は、主に尿蛋白 1~3 g/日、CKD ステージ G1~2 の IgA 腎症に対するエナラプリルの腎機能障害の進行抑制効果を評価し、エナラプリルによる血清 Cr 値 1.5 倍化の発症

率の抑制効果を認めた。Wooらによる単施設ランダム化非盲検並行群間比較試験は、主に尿蛋白1~3 g/日、血清Cr 1~2 mg/dL(主にCKDステージG2~3に相当すると考えられる)のIgA腎症に対するエナラプリルあるいはロサルタンの腎機能障害の進行抑制効果を評価し、エナラプリルあるいはロサルタンによる末期腎不全の発症率の抑制効果を認めた。上記2試験よりも追跡期間が短いランダム化並行群間比較試験⁵⁻¹⁰⁾も、同様に尿蛋白 ≥ 1 g/日、CKDステージG1~3のIgA腎症を主な対象としており、多くの試験がRA系阻害薬の尿蛋白減少効果を報告していた。

ACE阻害薬+ARB併用投与と単独投与の短期間の腎保護効果の比較を目的としたランダム化並行群間比較試験は、Horitaら¹¹⁾とNakamuraら¹²⁾によって報告されていた。Horitaらは、主に尿蛋白0.5~1.0 g/日かつCKDステージG1~2のIgA腎症に対して、テモカプリル1 mg+ロサルタン12.5 mg、テモカプリル1 mg、あるいはロサルタン12.5 mgを6か月間投与し、併用投与の尿蛋白減少効果を報告していた。Nakamuraらは、主に尿蛋白1.5~2.5 g/日かつCKDステージG1~2のIgA腎症に対して、テモカプリル2 mg+オルメサルタン10 mg、テモカプリル2 mg、あるいはオルメサルタン10 mgを3か月間投与し、同様に併用投与の尿蛋白減少効果を報告していた。ただし注意が必要なのは、国内承認最大用量はテモカプリル4 mg、ロサルタン100 mg、オルメサルタン40 mgであるため、上記の2試験は国内で承認されている最大用量の25~50%のACE阻害薬あるいはARBの併用効果を評価している点である。すなわち、2試験の観察された尿蛋白減少効果は、ACE阻害薬とARBのいずれかを最大用量まで増量することで得られた可能性がある。

一方、Russoらによる非盲検ランダム化クロスオーバー試験は、エナラプリル20 mg(国内承認最大用量10 mg)+ロサルタン100 mg、エナラプリル20 mg、ロサルタン100 mgの尿蛋白減少効果を評価し、高用量のACE阻害薬+ARB併用投与群の尿蛋白減少効果が最も強かったことを報告している^{b)}。最大用量のACE阻害薬+最大用量のARBによってRA系を強力に抑制した場合、それぞれの薬剤の最

大用量を投与した場合と比較して、より強力な腎機能障害の進行抑制効果が認められるかを検討したランダム化並行群間比較試験はいまだ報告されておらず、今後評価する必要がある。

高血圧症を合併したIgA腎症患者のみを研究対象としたParkらによるランダム化並行群間比較試験⁷⁾を除けば、RA系阻害薬の尿蛋白減少効果を報告している上記の試験は、いずれも正常血圧患者を含んでいる、あるいは含んでいる可能性が高い。そのなかでもNakamuraによるランダム化並行群間比較試験は、正常血圧のIgA腎症患者のみを対象とし、トランドラプリルおよびカンデサルタンの尿蛋白減少効果を報告しているのが特徴的である⁹⁾。以上より、高血圧症を合併していないIgA腎症に対するRA系阻害薬は、保険適用外であるが、尿蛋白減少効果を有していると考えられる。

3. 推奨グレードの決定過程と今後の課題

尿蛋白 ≥ 1.0 g/日かつCKDステージG1~3のIgA腎症に対するRA系阻害薬の腎機能障害の進行抑制効果と尿蛋白減少効果が、複数のランダム化並行群間比較試験で確認されているため、尿蛋白 ≥ 1.0 g/日かつCKDステージG1~3のIgA腎症に対するRA系阻害薬の推奨グレードを1Bと判断した。一方、主に尿蛋白0.5~1.0 g/日のIgA腎症に対するRA系阻害薬の有効性を検討したランダム化並行群間比較試験は、RA系阻害薬の増量による尿蛋白減少効果の増強を報告したHoritaのみである。IgA腎症ガイドライン作成サブグループ委員会で討論した後、尿蛋白0.5~1.0 g/日のIgA腎症に対するRA系阻害薬の推奨グレードを2Cと判断した。今後、ACE阻害薬(最大投与量)+ARB(最大投与量)の併用投与による強力なRA系抑制の腎保護効果および尿蛋白0.5~1.0 g/日のIgA腎症に対するRA系阻害薬の腎保護効果を検討する必要がある。

抗アルドステロン薬およびレニン阻害薬は、RA系阻害薬と同様の効果が期待される薬剤であるが、IgA腎症に対する効果はほとんど検証されておらず、今後両薬剤の有効性を検討する必要がある。

4. RA系阻害薬投与時の注意点

RA系阻害薬は妊婦または妊娠している可能性のある女性には禁忌であり、女性に投与する場合には

注意が必要である。投与中に妊娠が判明した場合には、直ちに投与を中止しなければならない。

● 文献検索

PubMed(キーワード: IgA nephropathy or immunoglobulin A nephropathy, randomized or meta-analysis, ACE or ACEI or ARB or RA 系阻害薬名称)で、～2012年7月の期間で検索した。

● 参考にした二次資料

- a. Jafar TH, et al. Kidney Int 2001; 60: 1131-40.(レベル1)
- b. Russo D, et al. Am J Kidney Dis 2001; 38: 18-25.(レベル2)

● 引用文献

1. Cheng J, et al. Int J Clin Pract 2009; 63: 880-8.(レベル1)

2. Reid S, et al. Cochrane Database Syst Rev 2011; 3: CD003962.(レベル1)
3. Praga M, et al. J Am Soc Nephrol 2003; 14: 1578-83.(レベル2)
4. Woo KT, et al. Cell Mol Immunol 2007; 4: 227-32.(レベル2)
5. Ruggenenti P, et al. Am J Kidney Dis 2000; 35: 1155-65.(レベル2)
6. Woo KT, et al. Kidney Int 2000; 58: 2485-91.(レベル2)
7. Park HC, et al. Nephrol Dial Transplant 2003; 18: 1115-21.(レベル2)
8. Li PK, et al. Am J Kidney Dis 2006; 47: 751-60.(レベル2)
9. Nakamura T, et al. Am J Nephrol 2000; 20: 373-9.(レベル2)
10. Coppo R, et al. J Am Soc Nephrol 2007; 18: 1880-8.(レベル2)
11. Horita Y, et al. Hypertens Res 2004; 27: 963-70.(レベル2)
12. Nakamura T, et al. Am J Hypertens 2007; 20: 1195-201.(レベル2)

CQ 8 抗血小板薬は IgA 腎症に推奨されるか?

推奨グレード2C ジピリダモールは、尿蛋白の減少効果および腎機能障害の進行抑制効果を有している可能性が報告されており、治療選択肢として検討してもよい。

推奨グレード2C ジラゼブ塩酸塩は、尿蛋白の減少効果を有している可能性が報告されており、治療選択肢として検討してもよい。

● 要約

成人 IgA 腎症に対する抗血小板薬(ジピリダモール, ジラゼブ塩酸塩, チクロピジン, アスピリン)および抗凝固薬(ワルファリン)の有効性を検討した研究報告は少数であり、現時点ではその有効性は明らかでない。1980年代にわが国で実施された東條らによる多施設ランダム化二重盲検比較試験のサブグループ解析において、ジピリダモールおよびジラゼブ塩酸塩が IgA 腎症に対して尿蛋白減少効果を有する可能性が示唆された。IgA 腎症に対するジピリダモールおよびジラゼブ塩酸塩の有効性は、綿密に計画されたランダム化比較試験によって評価されなければならない。

● 背景・目的

1980年代にわが国において、IgA 腎症を含む慢性糸球体腎炎に対するジピリダモール^{a)}とジラゼブ塩酸塩^{b)}の多施設ランダム化二重盲検比較試験が実施

され、抗血小板薬による尿蛋白減少効果が示された。しかしながら、その研究成果は英文誌に発表されなかったため、国際的な評価を受けなかった。本稿では、IgA 腎症に対するジピリダモールやジラゼブ塩酸塩などの抗血小板薬と抗凝固薬の尿蛋白減少

効果および腎機能障害の進行抑制効果を評価したシステマティックレビューとランダム化並行群間比較試験を検証し、IgA 腎症に対する治療薬としての抗血小板薬と抗凝固薬の可能性と今後の課題を検討した。

● 解説

1. ジピリダモールの腎機能障害の進行抑制効果と尿蛋白減少効果を評価したシステマティックレビュー

2報のシステマティックレビューがIgA 腎症に対するジピリダモールの腎機能障害の進行抑制効果を検討していた。Taji らは、ランダム化並行群間比較試験3研究と非ランダム化並行群間比較試験1研究の計4研究155例のメタ解析を行い、ジピリダモールの腎機能障害の進行抑制効果〔リスク比(RR) 0.69 (0.52, 0.92)〕を報告した¹⁾。一方、Liu らは、ランダム化並行群間比較試験3研究128例のメタ解析を行ったが、ジピリダモールによる腎機能障害の進行抑制効果は認められなかった〔RR 0.80(0.61, 1.04)〕²⁾。Taji らの研究結果は、非ランダム化並行群間比較試験の影響を受けており、その結果の解釈には注意が必要である。また、両者の研究が対象としたランダム化並行群間比較試験3研究のアウトカムは、6カ月間のCCr 増加率<25%²⁾と末期腎不全^{3,4)}であり、これらの3研究のメタ解析によって得られるRRの意味するものが不明瞭である点にも注意が必要である。

IgA 腎症に対するジピリダモールの尿蛋白減少効果を検討したシステマティックレビューはTaji らの報告のみである¹⁾。3研究182例のメタ解析は、ジピリダモールの尿蛋白減少効果を示したが〔RR 0.50 (0.36, 1.18)〕、非ランダム化並行群間比較試験を含んだ解析結果であり、その結果の解釈には注意が必要である。

IgA 腎症に対するジラゼブ塩酸塩の腎機能障害の進行抑制効果と尿蛋白減少効果を評価した複数のランダム化並行群間比較試験を研究対象としたシステマティックレビューはみつけれなかった。

2. ジピリダモールの腎機能障害の進行抑制効果あるいは尿蛋白減少効果を検討したランダム化並行群間比較試験

IgA 腎症に対するジピリダモールの腎機能障害の進行抑制効果あるいは尿蛋白減少効果を評価したランダム化並行群間比較試験4報のうち、統計学的に有意な腎機能障害の進行抑制効果を報告していたのは1報のみであった。Lee らは、ジピリダモール+ワルファリン投与群と非投与群(介入群10例 vs. 比較群11例)を3年間追跡し、追跡期間中の1/血清Crの傾きを比較した結果、介入群の傾きが有意に小さかった〔介入群-0.0023(SD 0.0033) vs. 比較群-0.0080(0.0070)〕⁴⁾。統計学的に有意な尿蛋白減少効果を報告していたのは、Camara らによる二重盲検ランダム化並行群間比較試験(追跡期間3カ月)⁵⁾と東條らによるランダム化二重盲検並行群間比較試験(追跡期間6カ月)^{a)}であり、プラセボ群と比較して、ジピリダモール群の高い尿蛋白減少率が報告されていた。

上記のランダム化並行群間比較試験は、①介入群と比較群の患者背景が著しく異なっており、無作為割り付けが適切でなかったり^{4,5)}、②介入前および追跡期間中の所見が十分に示されていない^{a,4,5)}、③併用薬(ワルファリン)の影響が無視できない⁴⁾などの問題を抱えている。したがって、研究結果を再評価すると、各論文の結論のようにIgA 腎症に対するジピリダモールの腎機能障害の進行抑制効果あるいは尿蛋白減少効果を示したとは必ずしもいえない点に注意が必要である。

3. ジラゼブ塩酸塩の腎機能障害の進行抑制効果あるいは尿蛋白減少効果を検討したランダム化並行群間比較試験

IgA 腎症に対するジラゼブ塩酸塩の腎機能障害の進行抑制効果あるいは尿蛋白減少効果を評価したランダム化並行群間比較試験は、東條らによる原発性糸球体腎炎に対するジラゼブ塩酸塩の腎保護効果を評価したランダム化二重盲検並行群間試験^{b)}のみであった。IgA 腎症のサブグループ解析では、介入後3~4カ月時にジラゼブ塩酸塩群の尿蛋白の減少が確認されたが、6カ月時(最終観察時)には統計学的に有意な尿蛋白の差は認められなかった。ジラゼブ

塩酸塩群とプラセボ群のCCrは6カ月間の追跡期間中はほぼ同等であった。

4. そのほかの抗血小板薬(チクロピジンとアスピリン)の腎機能障害の進行抑制効果あるいは尿蛋白減少効果を検討したランダム化並行群間比較試験

IgA腎症に対するチクロピジンの腎機能障害の進行抑制効果あるいは尿蛋白減少効果の評価したランダム化並行群間比較試験は、Chengらによる報告⁶⁾のみであった。本研究の特徴は、ACE阻害薬(カプトプリル)単独投与とACE阻害薬+チクロピジン併用投与を比較していることであり、現在IgA腎症の主要な治療法であるRA阻害薬の投与下におけるチクロピジンの腎機能障害の進行抑制効果と尿蛋白減少効果の評価している。中央値4.5年(範囲1.0~4.7)の観察期間において、明らかな腎機能障害の進行および尿蛋白の群間差は認められなかった。

IgA腎症に対するアスピリン単独投与の有効性を評価したランダム化並行群間比較試験は、まだ報告されていない。Chanらによるランダム化並行群間比較試験は、アスピリン+ジピリダモール併用投与とビタミンB投与の尿蛋白と腎機能に及ぼす影響を比較検討したが、明らかな差は認められなかった³⁾。

5. 抗凝固薬(ワルファリン)の腎機能障害の進行抑制効果あるいは尿蛋白減少効果を検討したランダム化並行群間比較試験

ワルファリン+ジピリダモール併用投与⁴⁾あるいはワルファリン+シクロホスファミド+ジピリダモール併用投与⁵⁾のIgA腎症に対する有効性を検討したランダム化並行群間比較試験は報告されていたが、ワルファリン単独投与の腎機能障害の進行抑制効果あるいは尿蛋白減少効果を検討したランダム化並行群間比較試験はみつけれなかった。

6. 推奨グレードの決定過程と今後の課題

IgA腎症に対するジピリダモールとジラゼブ塩酸塩の腎機能障害の進行抑制効果と尿蛋白減少効果の評価したシステマティックレビューは、研究対象となるランダム化並行群間比較試験が少なすぎるため、一定の結論を引き出すことはできなかった。小規模なランダム化並行群間比較試験は、ジピリダ

モールとジラゼブ塩酸塩が腎機能障害の進行抑制効果あるいは尿蛋白減少効果を有する可能性を示唆していたが、いずれも研究の質が高くなかった。抗凝固薬(ワルファリン)単独投与の腎機能障害の進行抑制効果と尿蛋白減少効果を検討したランダム化並行群間比較試験は報告されておらず、その有効性は不明である。

以上の結果を踏まえ、IgA腎症ガイドライン作成サブグループ委員会で討論した後、推奨グレードC1と判断した。今後綿密に計画されたランダム化並行群間比較試験によって、IgA腎症に対する抗血小板薬および抗凝固薬の腎機能障害の進行抑制効果と尿蛋白減少効果の評価する必要がある。現在ではIgA腎症に対してRA系阻害薬やステロイド療法の有効性が示されていることから、それらの治療法と併用時の抗血小板薬および抗凝固薬の腎機能障害の進行抑制効果と尿蛋白減少効果の評価する必要がある。

● 文献検索

PubMed(キーワード: IgA nephropathy or immunoglobulin A nephropathy, randomized or meta-analysis, dipyridamole or dilazep)で、~2012年7月の期間で検索した。文献a, b, 4は、上記検索結果には含まれていなかったが、システマティックレビュー(文献1, 2)の研究対象になっていたため採用した。

● 参考にした二次資料

- a. 東條静夫, 他. 腎と透析 1987; 22: 751-76. (レベル2)
- b. 東條静夫, 他. 腎と透析 1986; 20: 289-313. (レベル2)
- c. Walker RG, et al. Clin Nephrol 1990; 34: 103-7. (レベル2)

● 引用文献

1. Taji Y, et al. Clin Exp Nephrol 2006; 10: 268-73. (レベル1)
2. Liu XJ, et al. Intern Med 2011; 50: 2503-10. (レベル1)
3. Chan MK, et al. Am J Kidney Dis 1987; 9: 417-21. (レベル2)
4. Lee GSL, et al. Nephrology 1997; 3: 117-21. (レベル2)
5. Camara S, et al. Nephron 1991; 58: 13-6. (レベル2)
6. Cheng I, et al. Nephrology 1998; 4: 19-26. (レベル2)

CQ 9 n-3 系脂肪酸(魚油)は IgA 腎症に推奨されるか?

推奨グレード 2C n-3 系脂肪酸(魚油)は、IgA 腎症の腎予後を改善する可能性があり、治療選択肢として検討してもよい。

要約

IgA 腎症に対する n-3 系脂肪酸(魚油)の有効性を検討したランダム化比較試験はわずか 6 試験であり、現時点では一定の結論を導き出すことは困難である。IgA 腎症患者 106 例を対象とした最大最長の試験において魚油による末期腎不全への進行抑制効果が報告された一方、そのほかの小規模な短期間の試験では魚油の有効性が確認されておらず、今後さらなる検討が必要である。

背景・目的

魚油に豊富に含まれるエイコサペンタエン酸(eicosapentaenoic acid : EPA)とドコサヘキサエン酸(docosahexaenoic acid : DHA)などの n-3 系脂肪酸の摂取量は、心血管性疾患の発症予測因子である。一部の大規模無作為化並行群間比較試験は、n-3 系脂肪酸による治療介入が心血管系疾患の発症率を抑制させることを報告しており、n-3 系脂肪酸による脂質代謝改善作用、抗炎症作用、内皮機能改善作用などが重要な役割を果たしていると考えられている。一方、IgA 腎症などを含む慢性腎臓病に対する魚油の腎保護効果を評価した無作為化並行群間比較試験は少数の小規模試験に限定されており、その有効性に関して一定の見解は得られていない。本稿では、IgA 腎症患者における n-3 系脂肪酸の腎保護効果と尿蛋白減少効果を評価した無作為化並行群間試験とシステマティックレビューに基づき、IgA 腎症患者に対する n-3 系脂肪酸の有効性とその適応について検証した。

解説

1. n-3 系脂肪酸の腎保護効果と尿蛋白減少効果を評価したシステマティックレビュー

米国の Johns Hopkins Medical Institutions の研究

班は、n-3 系脂肪酸の尿蛋白減少効果を評価した無作為および非無作為化比較試験 17 研究 626 例を研究対象としたシステマティックレビューを報告している¹⁾。IgA 腎症を対象とした無作為化比較試験 4 研究 203 例²⁻⁵⁾と非無作為化比較試験 1 研究 25 例^{a)}のメタ解析では、尿蛋白と GFR の standardized mean difference (SMD) は -0.05 (95%CI $-0.31, 0.21$) と 0.16 ($-0.10, 0.42$) であり、腎機能障害の進行抑制効果と尿蛋白減少効果は認められなかった。中国の研究班によるシステマティックレビューは、上記研究の無作為化比較試験 4 研究 203 例に無作為化比較試験 1 研究 30 例⁶⁾を加え、同様のメタ解析を行い、同様の結果を報告している⁷⁾。Cochrane Renal Group によるシステマティックレビューは、n-3 系脂肪酸の腎機能障害の進行抑制効果を評価した無作為化比較試験 1 研究 63 例⁸⁾を追加したメタ解析を行った⁹⁾。しかしながら、比較群とアウトカムの種類によって研究を細かく分類したため、それぞれのメタ解析の対象研究はわずか 1~2 研究になり、メタ解析としてはほとんど成立していない。

以上より、n-3 系脂肪酸の腎保護効果および尿蛋白減少効果を目的とした無作為化並行群間比較試験わずか 6 試験 7 報告^{2-6,8,10)}を対象としたシステマティックレビュー 3 報^{1,7,9)}において、n-3 系脂肪酸の明らかな腎保護効果と尿蛋白減少効果は認められていない。しかしながら後述の通り、その研究対象と

なった無作為化並行群間比較試験の多くは、研究の質が低い小規模試験である。したがって、上記のシステマティックレビュー3報に基づいて、n-3系脂肪酸の腎保護効果および尿蛋白減少効果を判断するのは時期尚早であると考えられる。

2. n-3系脂肪酸の腎保護効果と尿蛋白減少効果を評価した無作為化並行群間比較試験

IgA腎症に対するn-3系脂肪酸の腎保護効果と尿蛋白減少効果を評価した無作為化並行群間比較試験は主にCKDステージ1~3、尿蛋白2g/日前後のIgA腎症患者を対象としていた。n-3系脂肪酸の腎機能障害の進行抑制を報告していたのは、無作為化二重盲検比較試験1研究¹⁰⁾と無作為化非盲検比較試験1研究⁵⁾である。両研究は、ほかの研究と比較して、追跡期間が長いことが特徴である。

Mayo Nephrology Collaborative Groupによる無作為化二重盲検比較試験は、主に多量の尿蛋白(尿蛋白 2.8 ± 2.5 g/日)を認めるIgA腎症患者106例を対象にして、2年間のn-3系脂肪酸(EPA 1.7~1.9 g/DHA 1.0~1.4 g)による腎機能障害の進行効果を評価した最大規模の無作為化並行群間比較試験である¹⁰⁾。2年間の介入期間における血清Crの1.5倍化の発症数は、n-3系脂肪酸群で3例(5.5%)、プラセボ群で14例(27.5%)であり、n-3系脂肪酸群による腎予後改善効果が観察された[RR 0.18(0.05~0.63)]。その後追跡期間を延長した観察研究(平均追跡期間6.4年)において、n-3系脂肪酸による末期腎不全の発症率の抑制が確認された[8年累積発症率15% vs. 44% ($p=0.009$)、絶対リスク減少29%、number needed to treat (NTT) 3.4]⁴⁾。本研究では、n-3系脂肪酸の腎機能障害の進行抑制効果が観察された一方で、尿蛋白減少効果が観察されていない点も興味深い。n-3系脂肪酸の腎機能障害の進行抑制効果を検討した無作為化並行群間比較試験のなかでは最も尿蛋白量が多いIgA腎症患者を対象にした研究であるため、比較的尿蛋白が少ない時点で診断されるわが国の大多数のIgA腎症患者に対する外的妥当性は不明である。なお、Mayo Nephrology Collaborative Groupは、本試験の結果を踏まえて、高用量n-3系脂肪酸(EPA 3.8 g/DHA 2.9 g)と低用量n-3系脂肪酸(EPA 1.9 g/DHA 1.5 g)の腎機能障害の進行抑制

効果を評価したが、両群間で明らかな差は認められず、用量依存的な効果は認められなかった¹¹⁾。

主にCKDステージG3のIgA腎症患者28例を対象にしてn-3系脂肪酸の腎保護効果を評価した無作為化非盲検並行群間試験においても、魚油群における血清Crの1.5倍化の発症率の低下が報告されている⁵⁾。しかしながら、n-3系脂肪酸群と非n-3系脂肪酸群のRA系阻害薬の併用率が大きく異なっており(79% vs. 36%)、研究結果に大きな影響を与えた可能性がある。

n-3系脂肪酸による腎機能障害の進行抑制効果と尿蛋白減少効果が観察されなかった3研究^{3,4,6)}は、両群間で介入開始前の所見が大きく異なる、あるいは観察期間が短いなどの問題を有する小規模研究であり、n-3系脂肪酸の腎機能障害の進行抑制効果と尿蛋白減少効果を評価するには適切とはいえない。

3. RA系阻害薬併用時のn-3系脂肪酸の尿蛋白減少効果を評価した無作為化並行群間比較試験

上述の試験は、IgA腎症に対する主要な治療薬であるRA系阻害薬の併用率が50%程度であり、RA系阻害薬併用時の腎保護効果および尿蛋白減少効果は不明瞭である。Ferraroらは、RA系阻害薬併用時のn-3系脂肪酸の尿蛋白減少効果を評価した無作為化非盲検並行群間比較試験を報告している⁶⁾。ラミプリル10 mg+イルベサルタン300 mgによる降圧療法に魚油を併用した介入群(15例)と併用しない比較群(15例)の6カ月後の尿蛋白量を比較した結果、比較群では尿蛋白の減少がほとんど認められなかった一方で、介入群では尿蛋白減少が認められた(介入群: $1.307 \pm 1.203 \rightarrow 0.367 \pm 0.520$ g/日、比較群: $1.447 \pm 1.080 \rightarrow 1.353 \pm 1.304$ g/日)。本研究は、本研究以前の無作為化並行群間比較試験ではほとんど示されなかったn-3系脂肪酸による尿蛋白減少効果を明らかにしている点が興味深い。

4. まとめ

IgA腎症に対するn-3系脂肪酸の腎保護効果、尿蛋白減少効果を検討した無作為化並行群間比較試験は、現時点ではわずか7試験8報告^{2~6,8,10,11)}にすぎない。そのうち対象症例が100例以上の試験はわずか1試験(106例)^{7,9)}のみであり、多くは研究の質が

低い小規模試験である。①これらの小規模試験を研究対象としたシステマティックレビュー^{1,5,6)}と②比較的規模が大きく、研究の質が高い試験^{7,9)}の研究結果は異なっており、現時点ではどちらのエビデンスのレベルが高いかを判断するのは困難であり、本ガイドラインでは推奨グレード C1 と判断した。現在 IgA 腎症の主要な治療法である RA 系阻害薬およびステロイドを併用した場合、n-3 系脂肪酸が腎機能障害の進行抑制効果を有するかどうかは不明であり、今後より大規模な無作為化並行群間試験で確認する必要がある。特に、n-3 系脂肪酸の主要な薬効成分である EPA の高純度製剤が医薬品として認可されているわが国において、比較的尿蛋白が少ない時点で診断されるわが国の IgA 腎症に対する EPA の有効性を評価する必要があるだろう。

● 文献検索

PubMed(キーワード: IgA nephropathy or immunoglobulin A nephropathy, randomized or meta-analysis, fish oil or eicosapentaenoic acid or EPA or docosahexaenoic acid or DHA or fatty

acid)で、～2012年7月の期間で検索した。

● 参考にした二次資料

- a. Branten AJ, et al. Clin Nephrol 2002; 58: 267-74.(レベル 4)

● 引用文献

1. Miller ER III, et al. Am J Clin Nutr 2009; 89: 1937-45.(レベル 1)
2. Bennett WM, et al. Clin Nephrol 1989; 31: 128-31.(レベル 2)
3. Pettersson EE, et al. Clin Nephrol 1994; 41: 183-90.(レベル 2)
4. Donadio JV, Jr., et al. J Am Soc Nephrol 1999; 10: 1772-7.(レベル 2)
5. Alexopoulos E, et al. Ren Fail 2004; 26: 453-9.(レベル 2)
6. Ferraro PM, et al. Nephrol Dial Transplant 2009; 24: 156-60.(レベル 2)
7. Liu LL, et al. Clin Nephrol 2012; 77: 119-25.(レベル 1)
8. Hogg RJ, et al. Clin J Am Soc Nephrol 2006; 1: 467-74.(レベル 2)
9. Reid S, et al. Cochrane Database Syst Rev 2011; 3: CD003962.(レベル 1)
10. Donadio JV, Jr., et al. N Engl J Med 1994; 331: 1194-9.(レベル 2)
11. Donadio JV Jr., et al. J Am Soc Nephrol 2001; 12: 791-9.(レベル 2)

4) 生活・食事指導の注意

CQ 10 食塩摂取制限は推奨されるか?

推奨グレード 2B IgA 腎症患者では過度な食塩摂取を是正することを提案する。高血圧合併あるいは腎機能が低下した IgA 腎症患者では末期腎不全、心血管疾患と死亡のリスクを抑制するために、6 g/日未満の食塩の摂取制限を提案する。高血圧を合併せず腎機能が保たれる IgA 腎症患者においては、過度の塩分摂取を是正することを提案する。

推奨グレード 2C 死亡と末期腎不全のリスクを上昇させる可能性があるため、3g/日未満の食塩の摂取制限をしないことを提案する。

要約

IgA 腎症患者において、食塩摂取制限の有効性を示す直接的なエビデンスは存在しない。しかし糖尿病非合併 CKD 患者の介入試験において、食塩摂取制限により血圧が低下し、尿蛋白量が減少することが報告されている^{1,2)}。血圧や尿蛋白量は IgA 腎症の予後に関連しており、食塩摂取制限が有益である可能性が示唆される。また糖尿病非合併 CKD 患者のコホート研究^{3,4)}では食塩摂取量が多くなると腎機能低下、末期腎不全のリスクが高まることが報告されており、IgA 腎症患者でも食塩摂取制限が治療法の選択肢になり得ることが示唆される。しかし、これらの研究は国外で、また IgA 腎症以外の患者をも対象として行われたものなので、さらに日本人 IgA 腎症患者に対して、食塩摂取制限の有効性と適応を検討する必要がある。

背景・目的

一般に食塩制限により血圧が低下し、心血管疾患発症が抑制される。腎障害患者においても食塩摂取制限により腎機能障害抑制効果や尿蛋白減少効果が報告されている。そこで、IgA 腎症患者において、食塩摂取制限による腎機能障害抑制効果や尿蛋白減少効果、ならびにその適応を検討した。

解説

食塩摂取量は高血圧と関連し、食塩摂取制限により血圧が改善し、心血管疾患リスクを抑制できることが知られている。しかし IgA 腎症患者において、食塩摂取制限による腎機能障害の進行抑制効果や尿蛋白減少効果を検討した前向き研究は見出せなかった。

一般に食塩摂取制限により尿蛋白量が減少する。さらに食塩摂取制限は RA 系阻害薬を併用しても血圧を低下させ、尿蛋白量を減少させることが報告されている。Vogt ら¹⁾は $\text{CCr} > 30 \text{ mL/分}$ かつ顕性蛋白尿(平均尿蛋白 3.8 g/日)を有する糖尿病非合併 CKD 患者 34 例において高食塩食(200 mmol/日、食塩 11.8 g/日相当)と低塩食(50 mmol/日、食塩 2.9 g/日相当)に加え、プラセボ、ロサルタン、ロサルタン+利尿薬(ヒドロクロチアジド)を 6 週ごとに割り付けるクロスオーバー試験を行い、低塩食は有意に血圧を低下させ、尿蛋白量を減少させること、またその効果はロサルタン追加、さらに利尿薬の追加によ

り高まることを報告した。また Slagman ら²⁾はリシノプリル内服中で $\text{CCr} > 30 \text{ mL/分}$ かつ 1 g/日以上尿蛋白を有する糖尿病非合併 CKD 患者 52 例において、Na 制限食(50 mmol/日、食塩 2.9 g/日相当)群と非 Na 制限食(200 mmol/日、食塩 11.8 g/日相当)群に、プラセボかバルサルタンを 6 週ごとに割り付けるクロスオーバー試験において、Na 制限食群では有意に血圧が低下し、尿蛋白量が減少すること、そしてその効果は非 Na 制限食群へのバルサルタン追加よりも優れることを報告した。この試験では両群における平均 Na 摂取量を評価し、Na 制限食群では 106 mmol/日(食塩 6.2 g/日相当)、非 Na 制限食群で 184 mmol/日(食塩 10.8 g/日相当)であった。IgA 腎症患者では RA 系阻害薬が処方されることが多いが、これらの研究結果より、食塩摂取制限は RA 系阻害薬投与中においても、血圧を低下させ、尿蛋白量を減少させることが期待される。

さらに食塩摂取量は腎機能低下速度と関連するとの報告がある。Lin ら³⁾は、看護師を対象とした前向きコホート研究において、食事に関するアンケート調査を行い、10 年間で eGFR が 30%以上低下するオッズ比は、食塩摂取量により 4 群に分け、最低となる Na 1.1~1.7 g/日(食塩では 2.8~4.3 g/日に相当)の群で、最高となる Na 2.3~4.9 g/日(食塩では 5.8~12.4 g/日に相当)の群よりも有意に低いことを報告した。また本研究の Na 2.3~4.9 g/日群は、Na 1.1~1.7 g/日と比較して、年齢補正後も微量アルブミン尿陽性の有意なリスクであったが、多因子補正

により有意差は消失した。また Vegter ら⁴⁾は REIN-2 研究に参加し、その後もラミプリルを安定して服用できた糖尿病非合併 CKD 患者 500 例を対象とした観察期間が 4.25 年を超える前向きコホート研究において、末期腎不全への進展率は、尿中 Na/Cr 比 (mmol/gCr) が 100 (食塩 5.9 g/gCr に相当) 未満の低塩食群、100~200 の中塩食、200 (食塩 11.8 g/gCr に相当) 以上の高塩食群で、おのおの 6.1 (95%CI 3.8-9.7), 7.9 (95%CI 6.1-10.2), 18.2 (95%CI 11.3-29.3) 例/100 例・年であったと報告した。この研究では、食塩摂取量が 100 mmol/gCr 増加するごとに末期腎不全の発生リスクは 1.61 (95%CI 1.15-2.24) 倍高まり、食塩摂取量は血圧とは独立してリスクを高めたが、尿蛋白量の変化で補正すると有意差は消失した。これらのコホート研究より、食塩摂取量が腎機能低下や末期腎不全発生に関連すると考えられるが、食塩摂取量が腎機能低下抑制と関連するほかの因子と交絡する可能性は否定できないことに注意が必要である。

以上より、IgA 腎症患者においても、食塩摂取制限により腎機能低下抑制効果と尿蛋白減少効果が期待されるが、これらの報告の研究対象は非糖尿病 CKD 患者であり、その結果を IgA 腎症患者にそのまま適応可能かについては明らかではない。特に腎機能が低下しておらず、高血圧を合併しない IgA 腎症患者における食塩摂取制限の有効性を示すエビデンスは乏しいことに注意が必要である。このため本ガイドラインでは、高血圧を合併せず腎機能が保たれる IgA 腎症患者においては、過度の塩分摂取を是正することを提案するととどめた。

最近、食塩摂取量が少ないと、心血管疾患 (CVD) や CVD 死亡のリスクが高まるとの報告がなされた。Stolarz-Skrzypek ら⁵⁾は、24 時間蓄尿で Na 摂取量が評価された一般住民を対象とする 2 件のコホート研究を合わせ、観察期間の中央値 7.9 年で解析を行った。その結果、尿中 Na 排泄量が少ない群 (平均 Na 排泄量 107 mmol/日、食塩 6.3 g/日に相当) では、多い群 (平均 Na 排泄量 260 mmol/日、食塩 15.2 g/日に相当) や中間群 (平均 Na 排泄量 168 mmol/日、食塩 9.9 g/日に相当) に比較して CVD 死亡が有意に多かった。また O'Donnell ら⁶⁾は CVD ハイリスク者を

対象とした ONTARGET 試験、TRANSCEND 試験の参加者のうち早朝第一尿が試験開始前に採取された 28,880 例において、Kawasaki 式で 1 日尿中 Na 排泄量を予測し、Na 摂取量が 4~6 g/日 (食塩 10~15 g/日に相当) 群に比較して、7 g/日 (食塩 17.5 g/日に相当) 以上だけではなく 3 g/日 (食塩 7.5 g/日) 未満の両群で CVD 死亡と心不全による入院が有意に多く認められたと報告した。しかし前者の研究では 40 歳前後の一般住民を、また後者の研究では CVD ハイリスク患者を対象としており、かつ対象者における食塩摂取量の多寡は、食塩摂取制限の介入によるものではないことに注意が必要である。つまり食塩摂取量が少ない群には、低栄養などのハイリスク患者が多く含まれ、CVD や死亡リスクが高まった可能性も否定できない。

一方で、食塩摂取制限を含む教育介入により CVD リスクが減少するとの報告がある⁷⁾。Trials of hypertension prevention phase I (TOHP I) と phase II (TOHP II) に参加した 30~54 歳の高血圧前症者において、TOHP-I では約 10 年後、TOHP-II では約 5 年後までの CVD 発症は、多因子で補正後も、介入群において約 25% 低いと報告された。

WHO^{a)}は、一般住民が CVD などの発症を予防するための食塩摂取量として 5 g/日未満を推奨しており、厚生労働省は日本人の食事摂取基準^{b)}として男性では 9 g/日、女性では 7.5 g/日の食塩摂取を推奨している。さらに日本高血圧学会や日本腎臓学会のガイドライン^{c~e)}では、高血圧患者や CKD 患者では 6 g/日未満の食塩摂取を推奨している。このため、本ガイドラインでは高血圧合併あるいは腎機能が低下した IgA 腎症患者では、末期腎不全、CVD と死亡のリスクを抑制するために、3 g/日以上 6 g/日未満の食塩の摂取制限を提案することとした。

腎機能低下抑制効果の検討には、一般に長期の観察期間を要し、ランダム化比較試験の実施は困難である。今後は日本人を対象とした注意深い前向きコホート研究で、食塩摂取制限の有効性が検証されることが期待される。

● 文献検索

PubMed (キーワード: IgA nephropathy, chronic

kidney disease, salt, sodium, hypertension, GFR, ESRD, proteinuria)で2012年7月までの期間で電子版を含め検索し、本CQに関する論文を選択した。

● 参考にした二次資料

- WHO. Creating an enabling environment for population-based reduction strategies. 2010
- 厚生労働省. 日本人の食事摂取基準(2010年版)
- 日本高血圧学会. 高血圧治療ガイドライン2009
- 日本腎臓学会編. エビデンスに基づくCKD診療ガイドライン2009
- 日本腎臓学会編. CKD診療ガイド2012

● 引用文献

- Vogt L, et al. J Am Soc Nephrol 2008 ; 19 : 999-1007.(レベル2)
- Slagman MC, et al. BMJ 2011 ; 343 : d4366.(レベル2)
- Lin J, et al. Clin J Am Soc Nephrol 2010 ; 5 : 836-43.(レベル4)
- Vegter S, et al. J Am Soc Nephrol 2012 ; 23 : 165-73.(レベル4)
- Stolarz-Skrzypek K, et al. JAMA 2011 ; 305 : 1777-85.(レベル4)
- O'Donnell MJ, et al. JAMA 2011 ; 306 : 2229-38.(レベル4)
- Cook NR, et al. BMJ 2007 ; 334 : 885-8.(レベル4)

CQ 11 たんぱく質摂取制限は推奨されるか?

推奨グレード2C IgA腎症患者では画一的にたんぱく質摂取制限を行うべきではなく、個々の患者の病態や腎障害進行リスク、アドヒアランスなどを総合的に判断して、たんぱく質摂取制限を指導することを提案する。

● 要約

IgA腎症患者において、たんぱく質摂取制限の有効性を示す直接的なエビデンスは存在しない。しかしCKD患者を対象としたメタ解析^{1,2)}において、たんぱく質摂取制限は末期腎不全と死亡のリスクを軽減させると報告されている。一方、たんぱく質摂取制限によるGFR低下速度の抑制効果は明らかでない^{3~5)}。さらに、高度のたんぱく質摂取制限は透析導入後を含めた死亡のリスクを高める可能性が報告されている⁶⁾。

IgA腎症患者は、個々の症例で年齢や病態などが大きく異なるため、画一的にたんぱく質摂取制限の是非を決定するのではなく、腎障害進行リスクやアドヒアランスなどを含めて総合的にその適応を判断すべきである。また、たんぱく質摂取制限を指導する場合には、栄養障害をきたさないよう十分に注意する必要がある。

● 背景・目的

腎機能が低下したCKD患者において、たんぱく質摂取制限による腎機能障害進展の抑制が多く報告されている。しかし最近の研究では、低たんぱく食の有効性が否定されるなど、その効果が疑問視されている。そこで、IgA腎症患者において、たんぱく質摂取制限による腎機能障害抑制効果や尿蛋白減少

効果、ならびにその適応を検討した。

● 解説

腎機能が低下したCKD患者において、たんぱく質摂取制限による腎機能障害の抑制が多く報告されている。これらの研究では少なからずIgA腎症患者も含まれるが、IgA腎症患者を対象とした、たんぱ

く質摂取制限の有効性を示すエビデンスは見出せなかった。

たんぱく質摂取制限により、末期腎不全と死亡のリスクを軽減できる可能性がある。Pedrini ら¹⁾によるメタ解析では、非糖尿病性腎臓病患者を対象としたランダム化比較試験(RCT)5件、1,413例において、たんぱく質摂取制限群は末期腎不全と死亡の複合エンドポイントに対する相対リスクを0.67(95%CI 0.50-0.89)と有意に抑制したと報告した。Fouque ら²⁾のメタ解析でも、中等度以上に腎機能が低下した非糖尿病CKD患者を対象とするRCT 10件、1,002例において、末期腎不全と死亡の複合エンドポイントに対する相対リスクは、コントロール群に比して低たんぱく食群全体で0.68(95%CI 0.55-0.84)と、有意に優れると報告された。しかし本研究における低たんぱく食群の相対リスクは、0.6 g/kg 体重/日の中等度の低たんぱく食群では0.76(95%CI 0.54-1.05)、0.3~0.6 g/kg 体重/日の超低たんぱく食群では0.63(95%CI 0.48-0.83)とその効果に差がある。後述するが、0.3~0.6 g/kg 体重/日の超低たんぱく食治療では低栄養の危険があり、その効果は慎重に評価されなければならない。さらに各研究間の偏りが示唆され、低たんぱく食の治療効果は、一部の研究に影響されて過大評価されている懸念もある。

一方で、たんぱく質摂取制限によるGFR低下速度の抑制効果は限定的である。Kasiske ら³⁾はRCTのメタ解析を行い、GFR低下速度について解析している。その結果、低たんぱく食によるGFR低下速度抑制効果は年間0.53(95%CI 0.08-0.98)mL/分/1.73 m²にすぎず、非糖尿病CKD患者ではその効果が低いと報告された。さらに各研究間の偏りが示唆され、低たんぱく食の治療効果は、一部の研究に影響されて過大評価されている懸念もある。これらのメタ解析より、たんぱく質摂取制限は、末期腎不全や死亡のリスクは抑制するが、腎機能低下速度を抑制する効果には乏しいと考えられる。たんぱく質摂取制限は、尿毒素蓄積、代謝性アシドーシス、リン(P)摂取量などにも関連しており、腎機能低下速度を抑制しなくても、尿毒症に陥らないことなどにより透析導入や腎移植、死亡リスクを軽減できる可能性がある。過去の低たんぱく食による末期腎不全や

死亡のリスク抑制効果とその機序については、慎重に評価する必要がある。

また、たんぱく質摂取制限は実施が容易ではない。Koya ら⁴⁾は、日本人の2型糖尿病性腎症患者を対象としたRCTにおいて、たんぱく質摂取制限は腎機能低下速度を抑制しなかったと報告した。しかしこの研究では、実際的なたんぱく質摂取量は低たんぱく食群とコントロール群で有意差がなかったことが明らかとなり、低たんぱく食群では食事療法が遵守できていなかった。Cianciaruso ら⁵⁾は、ステージG4~G5のCKD患者におけるRCTで高度たんぱく質制限群(0.55 g/kg 体重/日)と通常たんぱく質制限群(0.8 g/kg 体重/日)において、4年間の観察期間でGFR低下速度、末期腎不全、死亡ないしこれらの複合アウトカムのいずれに対しても高度たんぱく質制限の有効性が認められなかったと報告した。本研究では、実際に摂取したと推定されるたんぱく質量は、高度たんぱく質制限群で0.73 g/kg 体重/日、通常たんぱく質制限群で0.9 g/kg 体重/日と両群間で有意差はあるものの、介入の目標となるたんぱく質摂取量は達成できていなかった。これらの研究において、たんぱく質摂取制限の有効性が示せなかった原因の1つとして、たんぱく質摂取制限の実施が困難であったことが影響した可能性がある。症例報告としては、たんぱく質制限が的確になされて、臨床上有用という報告があるが、たんぱく質摂取制限を遵守できないという事実は、たんぱく質摂取制限の有効性を介入研究で明らかにすることが困難であることを示唆している。

一方で、高度なたんぱく質摂取制限は長期において死亡のリスクを増大させる可能性が報告されている。MDRD研究は0.48 g/kg 体重/日の超低たんぱく質食群と0.73 g/kg 体重/日の低たんぱく質食群間のRCTであるが、試験終了7年後の生存解析⁶⁾により、超低たんぱく質食群は末期腎不全のリスクは低下せず、逆に死亡のリスクが上昇(ハザード比1.92, 95%CI 1.15-3.20)したと報告された。従来の研究では透析導入と死亡を複合アウトカムとした場合、透析導入後の死亡リスクは評価されていない。たんぱく質摂取制限の安全性は、透析導入後を含む長期の死亡リスクも含め慎重に検討される必要がある。

IgA 腎症患者のみを対象としたたんぱく質摂取制限のエビデンスは乏しく、本ガイドラインでは、IgA 腎症患者では画一的にたんぱく質摂取制限を行うべきではなく、個々の患者の病態や腎障害進行リスク、アドヒアランスなどを総合的に判断して、たんぱく質摂取制限を指導することを提案する、とした。

● 文献検索

PubMed(キーワード: IgA nephropathy, chronic kidney disease, diet, protein-restricted)で2012年7月までの期間で検索し、本CQに関する論文を選択した。

● 参考にした二次資料

- Kidney Disease Outcomes Quality Initiative(K/DOQI). K/DOQI clinical practice guidelines on hypertension and anti-hypertensive agents in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2004 ; 43(5 Suppl 1) : S1-290.
- National Kidney Foundation. K/DOQI Clinical Practice Guidelines and Clinical Practice Recommendations for Dia-

betes and Chronic Kidney Disease. *Am J Kidney Dis* 2007 ; 49(Suppl 2) : S1-S180.

- Academy of Nutrition and Dietetics Evidence Analysis Library. "Chronic Kidney Disease Evidence-Based Nutrition Practice Guideline" Accessed 23 June 2012(<http://www.adaevidencelibrary.com/topic.cfm?cat=3929>)
- Levin A, et al. Guidelines for the management of chronic kidney disease. *CMAJ* 2008 ; 179 : 1154-62.
- Kopple JD, et al. *Kidney Int* 1997 ; 52 : 778-91.
- 厚生労働省. 日本人の食事摂取基準(2010年版).
- 日本腎臓学会編. エビデンスに基づくCKD診療ガイドライン2009
- 日本腎臓学会編. CKD診療ガイド2012

● 引用文献

- Pedrini MT, et al. *Ann Intern Med* 1996 ; 124 : 627-32.(レベル1)
- Fouque D, et al. *Cochrane Database Syst Rev* 2009 ; 3 : CD001892.(レベル1)
- Kasiske BL, et al. *Am J Kidney Dis* 1998 ; 31 : 954-61.(レベル1)
- Koya D, et al. *Diabetologia* 2009 ; 52 : 2037-45.(レベル2)
- Cianciaruso B, et al. *Am J Kidney Dis* 2009 ; 54 : 1052-61.(レベル2)
- Menon V, et al. *Am J Kidney Dis* 2009 ; 53 : 208-17.(レベル2)

CQ 12 肥満解消への取り組みは推奨されるか?

推奨グレード1C IgA 腎症患者では肥満(BMI 25 以上)解消に取り組むことを推奨する。

● 要約

肥満のIgA 腎症患者は尿蛋白量が多く^{1,2)}、肥満に伴う腎生検組織障害が認められ¹⁾、その後の高血圧の発症や腎機能障害の進行²⁾のリスクが高い。また肥満は、高血圧、糖尿病、脂質異常症などの生活習慣病の発症・進展リスクであり、生活習慣病は腎疾患の予後に関連することが知られている。そのためIgA 腎症患者では肥満の解消に取り組むことが推奨される。しかし、肥満を解消することで、IgA 腎症患者の腎機能障害が抑制されるか、また尿蛋白が減少するかに関するエビデンスはないため、今後さらに検討が必要である。

● 背景・目的

肥満は高血圧、糖尿病、脂質異常症などの生活習慣病の発症・進展リスクであり、生活習慣病は腎疾

患の予後に関連することが知られている。そこで、IgA 腎症患者において、肥満の解消による腎機能障害抑制効果や尿蛋白減少効果、ならびにその適応を検討した。

● 解説

IgA 腎症患者において、肥満を解消する治療介入により、腎機能障害が抑制されるか、また尿蛋白が減少するかに関するエビデンスは見出せなかったが、IgA 腎症患者における肥満の影響について、少数例の横断研究やコホート研究が報告されている。Tanaka ら¹⁾は、日本人 74 例の IgA 腎症患者において腎生検時の肥満(BMI 25 以上)の有無と尿蛋白量との関連を検討した。肥満群 24 例では尿蛋白量が非肥満群に比べて有意に多く(0.74 ± 0.83 vs. 0.43 ± 0.50 g/日, $p < 0.05$)、腎生検では糸球体サイズの拡大、GBM 肥厚が認められたと報告している。Bonnet ら²⁾は、フランス人 IgA 腎症患者 162 例のコホートにおいて、腎生検時に肥満(BMI 25 以上)がある 67 例では蛋白尿量が有意に多く(median: 0.34, range: 0~6.8 vs. median: 0.19, range: 0~4.6 g/日, $p = 0.02$)、高血圧症、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症が有意に多く、腎生検所見が悪かったと報告した。さらに同研究では腎生検から平均 46 ± 35 カ月の観察期間で、肥満群では高血圧の発症が多く、sCr が男性で > 1.5 、女性で > 1.2 mg/dL あるいは $CCr < 80$ mL/分/1.73 m² となるリスクが有意に高いことも報告されている。

これらの研究より、IgA 腎症患者においても、肥

満は尿蛋白量や腎生検所見に関連し、さらに高血圧などの生活習慣病の発症や腎機能障害の進行にも関連することが示唆される。また肥満やメタボリックシンドロームは、CKD 患者において、腎機能障害や尿蛋白のみならず、CVD 発症や生命予後にも関連することから、肥満解消に努めることが推奨されている^{a,b)}。このため本ガイドラインでは、エビデンスは乏しいものの、IgA 腎症患者においては、肥満解消に取り組むことをグレード 1C として推奨することとした。

● 文献検索

PubMed(キーワード: IgA nephropathy, chronic kidney disease, obesity, obese, metabolic syndrome)で 2012 年 7 月までの期間で検索し、本 CQ に関する論文を選択した。

● 参考にした二次資料

- 日本腎臓学会編. エビデンスに基づく CKD 診療ガイドライン 2009
- 日本腎臓学会編. CKD 診療ガイド 2012

● 引用文献

- Tanaka M, et al. Nephron Clin Pract 2009; 112: c71-8.(レベル 4)
- Bonnet F, et al. Am J Kidney Dis 2001; 37: 720-7.(レベル 4)

CQ 13 運動制限は推奨されるか?

推奨グレード 2C(do not) IgA 腎症患者において、運動により尿蛋白量が一過性に増悪するとの報告があるが、運動終了後には尿蛋白量は安静時のレベルにまで回復する。過度の安静は多くの病態で有害であり、運動により IgA 腎症の予後が悪化するというエビデンスは明らかではないため、IgA 腎症患者において一律に運動制限をしないことを提案する。

要約

IgA 腎症患者において、運動負荷により一過性に尿蛋白量が増加するとの報告がある¹⁾が、IgA 腎症患者を含む CKD 患者において、中等度までの運動負荷は尿蛋白量を増加させず、腎機能障害を進行させなかったと報告されている^{2~4)}。また運動療法により、CKD 患者の最大酸素摂取量は改善したと報告されており、運動療法の有益性が示されている^{2~4)}。CKD においても運動療法の効果や適応を示すエビデンスは十分ではないが、IgA 腎症患者において一律に運動制限をしないことを提案する。

一方で、高度の運動負荷の影響、GFR が比較的急峻に低下する CKD やネフローゼレベルの高度尿蛋白を合併した CKD における運動の影響に関するエビデンスはほとんどない。そのため運動療法や運動制限の実施にあたっては、患者個々の病態などからその適応を総合的に判断し、その後の経過を慎重に観察する必要がある。

背景・目的

運動負荷後に尿蛋白が出現あるいは増加することが知られている。また腎障害患者では運動強度が増すと腎血流が減少し、ついで糸球体濾過量(GFR)が減少する。このため IgA 腎症患者においても、運動により尿蛋白量が増え、腎機能が低下するとの懸念がある。

しかし過度の安静は多くの病態において有害となる。身体組織は長期間使用しなければ萎縮し、機能低下をきたす。床上安静による筋力低下は、1週目で20%、2週目で40%、3週目で60%にも及び、その回復には1日間の安静で1週間、1週間の安静では1カ月かかるとされる。安静によって生じる臓器の退行性的変化、臨床症状を廃用症候群といい、運動器障害に加えて、循環器障害(起立性低血圧や静脈血栓症など)、自律神経障害(便秘や低体温症など)、精神障害(抑うつ、仮性認知症など)をきたし、QOL、ADLの低下のみならず生命予後をも悪化させる。

そこで、IgA 腎症患者において、運動が腎機能障害進行や尿蛋白増加に関連するかについて検討した。

解説

IgA 腎症患者において、運動負荷により一過性に尿蛋白量が増えるとの報告がある。Fuiano ら¹⁾は、

腎機能正常で0.8~1.49 g/日の尿蛋白を呈する若年成人 IgA 腎症 10 例において、トレッドミルによる最大 Bruce テストの前後で尿蛋白量の推移を検討した。GFR で補正した尿蛋白量は、運動負荷後 60 分で 0.76 ± 0.21 から 1.55 ± 0.28 mg/分/100 mL GFR へと 65.9% 増加した。しかし 120 分後には 0.60 ± 0.11 mg/分/100 mL GFR となり、一日尿蛋白量では運動負荷当日も変化しなかった。この研究では、同年代で尿蛋白のないコントロール 10 例でも同様に運動負荷を行ったが、運動負荷後 60 分でも GFR で補正した尿蛋白量は変化しなかったと報告されている。

IgA 腎症患者における運動と腎機能障害進行に関するエビデンスは見出せなかったが、Eidemak ら²⁾は平均 GFR が 25 (range: 10~43) mL/分/1.73 m²にまで腎機能が低下した糖尿病非合併 CKD 患者 30 例を運動群(30 分間のサイクリング相当の運動療法、連日)とコントロール群に無作為に割り付けて平均 20 カ月観察した。運動群では運動耐用能が有意に増加したが、GFR 低下速度は 2 群間で差がなかったと報告している。同様に Boyce ら³⁾は 16 例の慢性腎不全患者において 4 カ月間の運動療法を行う単群介入試験を行い、運動療法の前後で、CCr を評価した。研究を完了できたのは 8 例(50%、糖尿病性腎症 4 例、多発性嚢胞腎 2 例、高血圧性腎硬化症 1 例、不明 1 例)にすぎなかったが、運動療法により血圧が低下し、最大酸素摂取量などの運動能力指標が改善したが、CCr は運動療法中も急激に低下することはな

かったと報告した。本研究では2例が経過中に透析導入のためドロップアウトしたが、運動療法との関連については考察されていない。またPainterら⁴⁾は腎移植後CKD 167例において、電話で運動を促す介入群と、通常診療群に無作為に割り付け、12カ月後の運動耐容能と身体計測を行った。研究を完了できたのは運動介入群54例、通常診療群43例で、このうち運動介入群では67%、通常診療群は36%が1年後の調査で日常的に運動療法を行っており、運動介入群では最大酸素摂取量などの運動指標が改善した。本研究では試験前後のsCr値が報告されており、運動介入群は平均で1.7~1.5 mg/dL、通常診療群では1.6~1.8 mg/dLと有意差はなかったと報告された。この結果から、腎機能は運動介入群でも悪化しなかったと考察される。

運動療法によりGFRが改善する可能性も報告されている。Toyamaら⁵⁾はCVDを合併するCKD患者19例において、心臓リハビリテーションに参加した10例と、運動習慣のない9例の2群に分け、12週後のeGFRを比較した。eGFRは運動療法群では 47.0 ± 13.7 から 55.2 ± 16.9 mL/分/1.73 m²と有意に改善したが、非運動療法群では 47.9 ± 9.5 から 44.6 ± 8.2 mL/分/1.73 m²と変化がなく、両群間で有意差を認めたと報告した。またPechterら⁶⁾は平均蛋白尿1 g/日、平均GFR 60 mL/分/1.73 m²のCKD 20例を軽度の有酸素運動を30分間、週2回行う運動介入群と、背景をそろえたコントロール群に分け、12週間観察した。運動介入群では運動耐容能が改善し、血圧低下、蛋白尿減少、GFR増加が認められた。

IgA腎症だけではなく、CKDにおいても運動療法の効果を検討した良質なエビデンスは乏しいが、CKD患者において、中等度までの強度の運動は、運動耐容能を改善し、GFRや尿蛋白に対する悪影響は認めないという複数の報告がある。運動療法によ

り、身体活動度維持・改善が期待されることに加え、運動による肥満改善、高血圧や糖尿病の新規発症抑制、CVDに関連する心血管系死亡や全死亡の減少効果が報告されており、IgA腎症患者においても運動療法は一般に有益であると考えられる。以上より本ガイドラインでは、IgA腎症患者において一律に運動制限をしないことを提案する、とした。

一方で、高度の運動負荷や、GFRが比較的急峻に低下するCKDやネフローゼレベルの高度尿蛋白を合併したCKDにおける運動に関するエビデンスはほとんどない。IgA腎症患者に対する運動療法については、画一的に可否を論じるのではなく、個々の症例や病態などに即して適応を判断し、経過を慎重にフォローアップする必要がある。

● 文献検索

PubMed(キーワード: IgA nephropathy, chronic kidney disease, exercise)で2012年7月までの期間で検索し、本CQに関する論文を選択した。

● 参考にした二次資料

- 日本腎臓学会編. エビデンスに基づくCKD診療ガイドライン2009
- 日本腎臓学会編. CKD診療ガイド2012

● 参考文献

- Fuiano G, et al. Am J Kidney Dis 2004; 44: 257-63.(レベル4)
- Eidamak I, et al. Nephron 1997; 75: 36-40.(レベル4)
- Boyce ML, et al. Am J Kidney Dis 1997; 30: 180-92.(レベル4)
- Painter PL, et al. Transplantation 2002; 74: 42-8.(レベル4)
- Toyama K, et al. J Cardiol 2010; 56: 142-6.(レベル4)
- Pechter U, et al. Int J Rehabil Res 2003; 26: 153-6.(レベル4)

CQ 14 禁煙は推奨されるか?

推奨グレード1C IgA腎症患者では喫煙は腎機能低下に関連している。また喫煙は肺癌、慢性閉塞性肺疾患や心血管疾患などの重大な危険因子であり、IgA腎症患者では禁煙することが推奨される。

要約

国内外でIgA腎症患者のコホート研究において、腎生検時の喫煙と喫煙本数は腎機能低下に関連するとの報告がある^{1,2)}。また国内外の一般住民を対象としたコホート研究において、現在喫煙は腎不全や腎機能低下³⁾、尿蛋白の陽性化⁴⁾やアルブミン尿⁵⁾に関連すると報告されている。このためIgA腎症患者では腎機能低下や尿蛋白量増加を抑制するため、禁煙することが推奨される。過去喫煙も腎不全³⁾やアルブミン尿⁵⁾のリスクであるとの報告があるが、現在喫煙よりはリスクが低いことから、喫煙者が禁煙することで、その後の腎機能低下や尿蛋白量の増加を抑制することが期待される。また喫煙本数¹⁾や累積喫煙(箱・年)^{2,3)}は腎機能低下のリスクであり、禁煙できない場合にも喫煙本数を減らすことでリスクを低下できる可能性が示唆される。

IgA腎症患者で、禁煙や減煙による腎機能低下や尿蛋白量増加の抑制に関する直接的なエビデンスは存在しないが、喫煙は腎予後のみならず、肺癌、閉塞性肺疾患、CVDなどの重大な危険因子であり、医療関係者として禁煙指導に取り組むことが重要である。

背景・目的

喫煙は肺癌や慢性閉塞性肺疾患ならびに心血管疾患などの重大な危険因子である。さらにCKD患者において、喫煙は尿蛋白の発症や腎機能障害進行に関連するとの多数の報告がある。そこで、IgA腎症患者において、喫煙が腎機能障害進行や尿蛋白増加に関連するかについて検討した。

解説

Yamamotoら¹⁾は、IgA腎症患者971例を対象とした平均観察期間5.8年のコホート研究において、sCr値の50%以上増加に対し、腎生検時の喫煙(ハザード比2.03, 95%CI 1.33-3.10)と1日当たりの喫煙本数(ハザード比1.21, 95%CI 1.06-1.39)が有意なリスクであることを報告した。この結果は220例の喫煙者と同数の非喫煙・過去喫煙者によるpropensity解析でも確認された。さらに多因子で補正した腎アウトカムに対するハザード比は、非喫煙・過去喫煙群ではCKDステージG3a~G5において高いが、喫煙群ではステージG2においてハザード比2.57(95%CI 1.31-5.03)と有意に高く、GFRが正常または軽度低下の段階においても、喫煙は腎機能低下のリスク因子であったと報告された。またOrthら²⁾

は、IgA腎症と常染色体優性多発性嚢胞腎患者における症例対照研究において、男性における喫煙はsCr値が3mg/dLを超えるリスクとなることを報告した。さらに喫煙本数と喫煙期間は腎機能障害のリスクに関連しており、喫煙0~5箱/年群(73例中70例は非喫煙者)に比して、5~15箱/年群ではオッズ比が3.5(95%CI 1.3-9.6)、15箱/年を超える群ではオッズ比が5.8(95%CI 2.0-17)と高かった。喫煙の腎障害進行に対するリスクは原疾患がIgA腎症でも多発性嚢胞腎でもほぼ同様であった。本研究において女性の喫煙は有意なリスクではなかったが、解析症例数が各群で10例と少なかったことが影響している可能性がある。これらの結果よりIgA腎症患者において、喫煙は腎障害進行のリスクとなることが示唆される。一方でIgA腎症患者が禁煙することにより腎機能障害が抑制されるかについてはエビデンスを見出せなかった。

一般住民において、過去喫煙も腎機能障害のリスクとなることが報告されている。Hallanら³⁾は、ノルウェーの一般住民65,589例、平均観察期間10.3年のコホート研究において、腎不全(腎代替療法を要するかCKDステージG5)に至る多因子補正後のリスクは、70歳未満において、非喫煙者に対し過去喫煙者でハザード比3.32(95%CI 1.23-8.85)、現在喫煙者では4.01(95%CI 1.43-11.25)であった。さらに男

性では、累積喫煙(箱/年)が多いほど腎不全のリスクが高くなる傾向にあり、禁煙後の年数が長くなるとリスクが低下すると報告された。この結果より、喫煙者が禁煙することで腎不全のリスクを低下させることが期待される。

喫煙が蛋白尿やアルブミン尿のリスクとなることが報告されている。Yamagata ら⁴⁾は、茨城県の40歳以上の住民健診受診者123,764例を対象に、10年間の観察期間で、新たなCKD G1~G2(eGFR \geq 60 mL/分/1.73 m²かつ尿蛋白1+以上)の発症に対し、現在喫煙のハザード比は非喫煙者に対し男性1.26(95%CI 1.14-1.41)、女性1.40(95%CI 1.16-1.69)と有意に高いと報告した。本研究では、過去喫煙者のハザード比は男女ともに有意ではなかった。またIshizaka ら⁵⁾は、日本人一般住民7,078例を対象としたコホート研究で、現在喫煙はアルブミン尿と関連し、過去喫煙者でも10年以上の喫煙歴はアルブミン尿のリスクであったと報告した。これらの結果よりCKDにおいて現在喫煙は尿蛋白やアルブミン尿陽性に対するリスクとなることが示唆される。一方で現在喫煙者が禁煙することで尿蛋白やアルブミン尿を改善できるかについてはエビデンスを見出せなかった。しかし日本の2研究では過去喫煙者のリスクは現在喫煙者より低いことから、尿蛋白やアルブミン尿に関しても、現在喫煙者が禁煙することで、

そのリスクを軽減できる可能性が示唆される。

以上より、本ガイドラインでは、IgA 腎症患者では禁煙することが推奨される、とした。腎障害進行についてのエビデンスは十分ではないが、喫煙は肺癌、慢性閉塞性肺疾患や心血管疾患などの重大な危険因子であることを踏まえ、推奨グレードを1Cとした。

● 文献検索

PubMed(キーワード: IgA nephropathy, chronic kidney disease, smoking, cigarette)で2012年7月までの期間で検索し、本CQに関する論文を選択した。

● 参考にした二次資料

- 日本腎臓学会編. エビデンスに基づくCKD診療ガイドライン2009
- 日本腎臓学会編. CKD診療ガイド2012

● 引用文献

- Yamamoto R, et al. Am J Kidney Dis 2010 ; 56 : 313-24.(レベル4)
- Orth SR, et al. Kidney Int 1998 ; 54 : 926-31.(レベル4)
- Hallan SI, et al. Kidney Int 2011 ; 80 : 516-23.(レベル4)
- Yamagata K, et al. Kidney Int 2007 ; 71 : 159-66.(レベル4)
- Ishizaka N, et al. Hypertens Res 2008 ; 31 : 485-92.(レベル4)

CQ 15 飲酒制限は推奨されるか?

推奨グレード2C IgA 腎症では、飲酒制限が腎機能保持や尿蛋白の減少に寄与するエビデンスは明らかでないため、一律に飲酒制限しないことを提案する。

● 要約

これまでの基礎研究によれば、アルコール摂取によるIgA腎症の発症機序、特にアルコール性肝障害による二次性IgA腎症と共通した発症機序の存在が示唆される。一方で、臨床研究によれば、中等量以上のアルコール摂取はIgA腎症の発症リスクの低減や進行抑制に寄与する可能性が示唆されている。ただし、これらの知見は質の高い研究に基づいていないため、再検証が必要である。

● 背景・目的

アルコール摂取が、IgA 腎症の発症・進展に及ぼす影響を検討した研究は、基礎研究を含めても乏しい。動物を対象とした基礎研究では、アルコールの投与により糸球体の IgA 沈着が観察された¹⁾。アルコール中毒者を対象とした臨床研究では、血液中の IgA 上昇・肝臓の類洞ならびに糸球体の IgA 沈着が観察された。アルコール性肝障害に関連した二次性 IgA 腎症では、肝臓での IgA のクリアランス低下と、IgA1 免疫複合体の増加が報告されている²⁾。しかし、これらの研究があるものの、アルコール摂取による IgA 腎症の発症・進展への影響について明確な解明はなされていない。

一方で、CKD 診療ガイドライン 2013 では、アルコール摂取の CKD の発症・進展への影響に関する文献(1995 年 1 月から 2011 年 7 月までの文献)を引用したうえで、「少量から中等量のアルコール摂取(エタノール 10~20 g/日程度)は GFR を維持し、蛋白尿を減少させる可能性がある」あるいは「中等量以上のアルコール摂取(エタノール 20~30 g/日以上)は、蛋白尿を発症させる可能性がある」と総括されている。

● 解説

アルコールによる IgA 腎症の腎機能への影響を検討した介入研究はないが、観察研究の報告がなされている。

Finland で行われた横断および縦断研究があるが³⁾、まず横断研究の研究対象として、腎生検診断から平均 11 年経過している IgA 腎症患者 158 例(男性 95 例、女性 63 例)において、飲酒量 [禁酒家: 37 例、少量飲酒(0~80 g/週): 80 例、中等量飲酒(男性は 80~280 g/週、女性は 80~190 g/週): 25 例、大量飲酒(男性は >280 g/週、女性は >190 g/週): 16 例] と腎機能低下(MDRD 式に基づいた eGFR 90 mL/分/1.73 m²未満)の関係性が分析された。個々のアルコール摂取量の同定は、聞き取り調査と血清 carbohydrate-deficient transferrin(CDT: 長期アルコール依存の特異的マーカー)を加味して行われた。

中等量の飲酒が、禁酒に比べて腎機能低下の有病率が低かった(調整 OR 0.1, 95%CI 0.04-0.5)。この研究では横断研究の対象のうち、6 年後までのデータを得られた 117 例(男性 76 例、女性 41 例)について縦断的解析が行われ、飲酒量と腎機能低下(MDRD 式に基づいた eGFR 90 mL/分/1.73 m²未満かつ eGFR が 20%以上の低下を満たしていること)の関係性が分析された。禁酒に比べて少量飲酒では調整 OR が 0.3(95%CI 0.1-0.9)、中等量飲酒は調整 OR が、0.03(95%CI 0.003-0.3)であり、少量飲酒ならびに中等量飲酒と腎機能低下の発症の抑制の可能性が示唆された。なお、飲酒量と腎機能低下の関係性には性差があることも報告された。

次に、IgA 腎症の発症をアウトカムとした研究であるが、日本の同一のグループから 2 つの case-control 研究が報告されている。最初の報告では⁴⁾、IgA 腎症 94 例(男性 48 例、女性 46 例)、対照は年齢、性別、居住地で 1:2 マッチングした 185 例(男性 93 例、女性 92 例)で、質問票により生活習慣が調査されている。アルコール 0.9 杯/日(1 杯を日本酒 1 合に相当するエタノール 29 g として定義)まででは、禁酒者に対し OR 0.59(95%CI 0.32-1.07)、1 杯以上/日では OR 0.42(95%CI 0.18-0.99)と IgA 腎症の発症リスクが減少した。その後の報告は⁵⁾、IgA 腎症 116 例(男性 60 例、女性 56 例)、対照が年齢、性別、居住地でマッチングした 276 例(男性 93 例、女性 92 例)で、同様の調査がなされている。アルコール 1~1.9 杯/日は OR 0.67(95%CI 0.29-1.56)と IgA 腎症の発症リスクを軽減する傾向を認めているが、統計学的な有意差は認められなかった。

最近報告されたアルコール摂取による腎障害の危険性を検討したメタ解析では、20 の研究から 292,431 人の患者を対象とし調査を行っている。多量アルコール摂取による CKD の有症もしくは発症、蛋白尿の発症、末期腎不全の発症に対するおのおの pooled RRs は、0.83(95%CI 0.71-0.98)、0.85(95%CI 0.62-1.17)、1.00(95%CI 0.55-1.82)で、多量のアルコール摂取と CKD の有症もしくは発症の関係を性別でサブグループ解析した場合は、男性で 0.72(95%CI 0.57-0.90)、女性で 0.78(95%CI 0.58-1.03)だった。この結果から、男性においてはアルコール

摂取と蛋白尿・末期腎不全進展へのリスクにおいては関連性を認めなかったが、CKD 進行リスクとは逆相関が認められた。

CKD においてはアルコール摂取に関する良質のエビデンスが構築されつつあり、少量から中等量の適度なアルコール摂取は、腎機能により影響をもたらす可能性が示されている。IgA 腎症における腎機能の経過に対しても、CKD におけるエビデンスを推奨できる可能性もある。基礎研究からはアルコールと IgA 沈着の関連が示される一方で、臨床研究からは疾患発症リスクを軽減させる可能性の報告もあり、現時点では飲酒制限を推奨する明確なエビデンスはなく、IgA 腎症の発症と進展に関して、別々な視点からの研究が必要と考える。

● 文献検索

PubMed で、「glomerulonephritis, iga」, 「alcohol」, 「alcohol drinking」のキーワードを用いて、2015 年 7 月までの文献を検索・選択した。

● 参考にした二次資料

- a. Cheungpasitporn W, et al. QJM 2015 ; 108 : 539-548.

● 引用文献

1. Smith SM, et al. Lab Invest 1990 ; 62 : 179-84.
2. Tissandié E, et al. Kidney Int. 2011 ; 80 : 1352-63.
3. Kaartinen K, et al. Nephron ClinPract 2009 ; 112 : c86-93.
4. Wakai K, et al. Am J Kidney Dis 1999 ; 33 : 738-745.
5. Wakai K, et al. Nephron 2002 ; 90 : 16-23.

3 ステロイド療法および免疫抑制療法の副作用とその対策

要約

これまでの報告からは、成人 IgA 腎症患者に対するステロイド療法が重篤な副作用を引き起こす頻度は多くないが、十分な情報開示に基づいた副作用報告かどうかは定かでないため、ステロイド療法開始時には各副作用発現リスク因子の把握と事前対策が必須である。一方、免疫抑制療法では一部に重篤な副作用がみられており、治療の有益性と副作用のリスクを十分勘案したうえで、治療適応を慎重に決定する必要がある。小児 IgA 腎症患者に対しては、副腎皮質ステロイド薬と免疫抑制薬によるカクテル療法が治療効果を示しているが、副作用による治療中断例もみられるため、さらなる安全性の検証が必要である。IgA 腎症患者に対する扁桃摘出術では、重篤な合併症の発現率は非常に低いが、腎移植後の免疫抑制療法例における合併症予防や遺残扁桃例のピックアップには、耳鼻咽喉科医と腎臓内科医の連携が特に重要である。

背景・目的

特に2000年以降、IgA腎症に対する副腎皮質ステロイド薬や免疫抑制薬の治療効果を検討した研究報告が、ランダム化比較試験などの質の高い研究デザインで相次いで報告されるようになってきた。その一方で、これらの薬剤による副作用の発現や副作用対策の内容など、治療の安全性については十分検討されているとは言い難い。本項では、成人および小児のIgA腎症に対するステロイド療法および免疫抑制療法の副作用に焦点をあててその安全性を検証し、今後の検討課題を明らかにすることを目的とする。また近年、特に日本において、ステロイドパルス療法との併用で積極的に施行されるようになってきた口蓋扁桃摘出術についても、手術の安全性や術中・術後の合併症などを検証する。

解説

1. 成人のIgA腎症に実施されたステロイド療法の副作用

IgA腎症に対するステロイド療法の副作用や安全性を主要評価項目としてデザインされた臨床研究は、検索できる範囲ではみられなかった。このため、今回はIgA腎症に対するステロイド療法の治療効果を検討した臨床研究のうち、ステロイド療法群と非ステロイド療法群それぞれの治療プロトコルが明確で、かつ副作用発現について記載のある系統的レビューあるいはランダム化比較試験のみを検討対象とした。

系統的レビューについては、中国から3つの報告¹⁻³⁾があり、そのうち2つではステロイド療法の副作用について検討されている。Chengら¹⁾はステロイド療法のランダム化比較試験7編について、Lvら²⁾は同療法のランダム化比較試験9編について、それぞれメタ解析を行っている。両者のうち6編は

表 1 ステロイドの副作用

1. 副作用
軽症：痤瘡様発疹，多毛症，満月様顔貌，食欲亢進・体重増加，月経異常，皮下出血・紫斑，多尿，発汗，不眠，白血球増多，脱毛，浮腫，低カリウム血症
重症：感染症，消化性潰瘍，高血糖，精神症状，骨粗鬆症，血圧上昇，動脈硬化，血栓症，副腎不全，白内障，緑内障，無菌性骨壊死，筋力低下・筋萎縮
2. 離脱症候群
食思不振，発熱，頭痛，筋肉痛，関節痛，全身倦怠感，情動不安，下痢など

(文献 4)より引用)

同一のランダム化比較試験を解析対象としていながら，副作用に対する評価に違いがみられる。前者では，ステロイド療法からの離脱例が非常に少なく，副腎皮質ステロイド薬への忍容性も高く，2型糖尿病や高血圧の発現率も低く，消化器症状を除いてはステロイド治療群と対照群に副作用発現率の有意な差はなかったとしている。一方，後者では，ステロイド療法による重篤な感染症や骨折，心血管イベントは報告されていないものの，ステロイド療法群は対照群と比較して副作用の発現率を 55%増加させた [RR 1.55(95% CI 1.09-2.21) ; $p=0.02$] としている。

上記のような系統的レビュー間での副作用発現率の解釈に違いが生じている原因として，ステロイド療法の副作用を表 1⁴⁾のような重症度の観点で分けて考えた場合，後者のレビューでは，副作用の重症度の区別なく同列の発生数としてカウントした解析結果であるためと考えられる。事実，後者のレビューにおいて，個々の副作用別の検討では，2型糖尿病や血圧上昇，消化性潰瘍の発現率に有意差はなく，唯一クッシング症状の発現率に有意差が生じたのみとなっている。

ランダム化比較試験については，8つの研究でステロイド療法による副作用の記載があり，ステロイド療法群と対照群の副作用を表 1の重症度で分けてまとめたものを表 2に示す。8研究のステロイド治療群計 245例において，重症に分類される消化性潰瘍/出血，高血糖，血圧上昇はそれぞれ 1例，4例，4例の報告となっている。特に 2000年以降の研究では，重症副作用の発生が非常に少なく，感染症や骨粗鬆症，無菌性骨壊死の発現の有無については記載自体がみられない。この理由として，ステロイド療

法開始前の消化管病変スクリーニング，眼科的診察，耐糖能異常などの検査が十分行われていた可能性や，副作用対策として抗消化性潰瘍療法や ST 合剤などの抗菌薬，骨粗鬆症治療薬がステロイド療法開始時より予防的に投与されていた可能性も考えられるが，この点について十分言及された研究はみられず，詳細は不明である。

Zhou ら³⁾は，彼らの系統的レビューのなかで副作用の検討を実施しなかった理由として，解析対象とした 15の研究でステロイド療法による副作用の報告がほとんどないのは，実際に副作用発現率が少なかったのか，適切な記載がされていないのか，あるいは意図的に報告していないのかを判断できなかったためとしている。KDIGO のガイドラインにおいても，IgA 腎症に対するステロイド療法の副作用の報告数は，他疾患に対する同様のステロイド療法でみられる副作用発生率と比較して有意に少ない点を指摘している。しかし，この点については，ステロイド療法の対象となる IgA 腎症患者は 10~30 歳代の若年者の割合が比較的多く，腎臓病以外の基礎疾患を有する割合が非常に少ないといった患者背景の特性や，副腎皮質ステロイド薬投与期間が比較的短期間で限定されており，ほかの自己免疫性疾患で必要となるような病勢に応じた長期の維持療法を必要としないといったステロイド投与方法の特徴が関与している可能性がある。

以上より，文献検索されたランダム化比較試験の副作用報告に基づく限りでは，IgA 腎症患者に対するステロイド療法が重篤な副作用を引き起こす頻度は決して多くはないが，十分な情報が提供されたいうえでの報告かどうかは定かでないため，その解釈には注意を要する。したがって，ステロイド療法開始

表 2 IgA 腎症のステロイド療法(ほかの免疫抑制療法を除く)の RCT で報告された副作用とその対策

著者 (国, 年)	割付	対象 (例)	初期治療(投与期間)	副作用	治療群の副作用対策
Lai (China, 1996)	介入群	17	PSN/PSL 40~60 mg/日(4 カ月)	【重症】消化管出血 1 例, 血圧上昇 3 例 【軽症】クッシング症状 3 例	記載なし
	対照群	17	ステロイド薬なし	血圧上昇 6 例	
Julian (USA, 1993)	介入群	17	PSN 60 mg/日隔日(24 カ月)	【重症】糖尿病 2 例 【軽症】不眠 2 例, 痤瘡 3 例, 体重増加(治療前より 16%増加)	記載なし
	対照群	18	ステロイド薬なし	糖尿病 1 例, 体重増加(治療前より 5%増加)	
Pozzi (Italy, 1999)	介入群	43	mPSL 1 g×3 日(計 3 コース)+PSL 0.5 mg/kg 隔日(6 カ月)	【重症】糖尿病 1 例 【軽症】なし	記載なし
	対照群	43	ステロイド薬なし	なし	
Shoji (Japan, 2000)	介入群	11	PSL 0.8 mg/kg/日(12 カ月)	【重症】なし 【軽症】なし	—
	対照群	8	ジピリダモール 300 mg/日(12 カ月)	頭痛 2 例(抗血小板薬による)	
Katafuchi (Japan, 2003)	介入群	43	PSL 20 mg/日(24 カ月)	【重症】なし 【軽症】動悸 2 例, 不眠 1 例, 発汗 1 例, 顔面紅潮 1 例	記載なし
	対照群	47	ジピリダモール 300 mg/日(24 カ月)	なし	
Hogg (USA, 2006)	介入群	33	PSN 60 mg/日隔日(24 カ月)	【重症】なし 【軽症】胸焼け 48%, 体重増加 67%, 食欲増加 73%	記載なし
	対照群	31	ステロイド薬なし	胸焼け 16%, 体重増加 42%, 食欲増加 32%	
Lv (China, 2009)	介入群	33	PSN 0.8~1.0 mg/kg/日+シラゼプリル 5 mg/日(6~8 カ月)	【重症】血圧上昇 1 例 【軽症】動悸 2 例, 不眠 1 例, 関節痛 1 例	β 遮断薬投与, PSL 中止
	対照群	30	シラゼプリル 5 mg/日(6~8 カ月)	咳嗽 1 例(ACE 阻害薬による)	
Manno (Italy, 2009)	介入群	48	PSN 1.0 mg/kg/日+ラミプリル(6 カ月)	【重症】耐糖能障害 1 例 【軽症】皮膚線条 3 例	経口糖尿病薬投与
	対照群	49	ラミプリル(6 カ月)	咳嗽 2 例(ACE 阻害薬による)	

PSL : prednisolone, PSN : prednisone, mPSL : methylprednisolone

時には、各副作用の発現に対するリスク因子の事前把握と十分な副作用対策が必須である。今後の検討課題として、ステロイド療法開始前の副作用対策の内容や主な副作用の発現の有無と治療開始からの期間などを明記したチェックリストを作成し、それに基づくデータ収集と解析を行うなど、十分な情報が漏れなく正確に得られる仕組みが必要と考えられる。また、ステロイド療法時に比較的好くみられる不眠やときに遭遇する双極性障害(躁うつ病)といった精神症状など、患者の QOL にも大きくかわる副作用については、その発現率のみならず、QOL へ

の影響にも焦点をあてた調査が重要と思われる。加えて、特に 2000 年以降は、ステロイド初期治療としてステロイドパルス療法が選択される割合が増加してきている。経口ステロイド療法と比較して短期間・大量投与となるステロイドパルス療法で特に注意すべき副作用として、無菌性骨壊死の発生リスク増加^{5,6)}やカリウムの急激な細胞外シフトによる心室性不整脈の誘発⁷⁾などが指摘されており、ステロイド薬の投与経路や投与量、投与期間による詳細な検討も念頭に置く必要がある。

表 3 成人の IgA 腎症の免疫抑制療法の RCT で報告された副作用とその対策

著者 (国, 年)	割付	対象 (例)	初期治療(投与期間)	副作用	副作用対策
Ballardie (UK, 2002)	介入群	19	PSL 40 mg/日+CPA 1.5 mg/kg/日→AZA 50 mg/日(24 カ月, *CPA は 3 カ月)	骨髄抑制 1 例, 糖尿病 1 例, 肺結核 1 例	骨髄抑制: AZA 中止, 肺結核: 抗結核薬? (治癒)
	対照群	19	免疫抑制療法なし	なし	
Pozzi (Italy, 2010)	介入群	101	mPSL 1 g×3 日(計 3 コース)→ PSL 0.5 mg/kg 隔日+AZA 1.5 mg/kg/日(6 カ月)	肝障害 5 例, 白血球減少 3 例, 消化器 症状 3 例, 細菌感染 3 例, ウイルス感 染 1 例, ニューモシスチス肺炎 1 例, 糖尿病 1 例	記載なし
	対照群	106	mPSL 1 g×3 日(計 3 コース)→ PSL 0.5 mg/kg 隔日	細菌感染 2 例, ウイルス感染 1 例, 糖 尿病 2 例, 高血圧 1 例	
Stangou (Greece, 2011)	介入群	12	PSL 0.75 mg/kg/日+AZA 10 mg/kg/日(12 カ月)	一過性筋力低下 7 例, 呼吸器感染 2 例	記載なし
	対照群	10	PSL 0.75 mg/kg/日	一過性筋力低下 5 例, 呼吸器感染 1 例	
Maes (Belgium, 2004)	介入群	21	MMF 2 g/日(36 カ月)	肺結核 1 例, 消化器症状 2 例, WBC 減少 1 例	肺結核: 抗結核薬 (治癒), 消化器: MMF 減量
	対照群	13	免疫抑制療法なし	なし	
Tang (China, 2005)	介入群	20	MMF 2 g/日(6 カ月)	上気道感染 2 例, 頸部リンパ節炎 1 例, 消化器症状 2 例, 貧血(Hb<10 g/dL)3 例	貧血: MMF 用量 調整(回復)
	対照群	20	免疫抑制療法なし	なし	
Frisch (USA, 2005)	介入群	17	MMF 2 g/日(12 カ月)	消化器症状 2 例	MMF の中止
	対照群	15	免疫抑制療法なし	消化器症状 2 例	

PSL : prednisolone, mPSL : methylprednisolone, CPA : cyclophosphamide, AZA : azathioprine, MMF : mycophenolate mofetil

2. 成人の IgA 腎症に実施された免疫抑制療法 (ステロイド療法以外)の副作用

IgA 腎症に対する免疫抑制療法の副作用や安全性を主要評価項目としてデザインされた臨床研究は、検索できる範囲ではみられなかった。このため、今回は IgA 腎症に対する免疫抑制療法の治療効果を検討した臨床研究のうち、免疫抑制薬投与群と非投与群(副腎皮質ステロイド薬は除く)それぞれの治療プロトコルが明確で、かつ副作用発現について記載のあるランダム化比較試験のみを検討対象とした。

免疫抑制療法についてのランダム化比較試験のうち、シクロホスファミド、アザチオプリン、ミコフェノール酸モフェチルの副作用について記載のあった 6 つの研究^{8~13)}についてまとめたものを表 3 に示す。

初期治療として副腎皮質ステロイド薬にシクロホ

スファミドを 3 カ月間併用し、その後アザチオプリンへ変更して 2 年間の免疫抑制療法を行った研究⁸⁾では、治療群 19 例のうち 3 例でそれぞれ骨髄抑制、2 型糖尿病、肺結核 1 例ずつの重篤な副作用が生じている。

また、副腎皮質ステロイド薬にアザチオプリンを 6 カ月間併用した研究⁹⁾では、治療群 101 例のうち、肝障害 5 例、白血球減少 3 例、ニューモシスチス肺炎 1 例、2 型糖尿病 1 例などの重篤な副作用が生じており、計 17 例に生じた副作用は対照群であるステロイド単独療法 106 例中の副作用 6 例と比較して有意に高い発生率であった($p=0.01$)。

ミコフェノール酸モフェチルをそれぞれ 6, 12, 36 カ月間投与して非免疫抑制療法群と比較した 3 つの研究^{11~13)}では、これら 3 研究の治療群計 58 例のうち、肺結核 1 例、白血球減少 1 例、貧血(Hb<10

g/dL)3例, 感染症3例, 消化器症状6例と, シクロホスファミドやアザチオプリンに比べて重篤な副作用の発生はみられないものの, 対処を要する副作用が一定数生じていた。

また, これらの副作用に対しては, 投与薬剤の減量・中止や抗結核薬などで対応されていたが, 治療開始前に副作用発生を予防する対策がとられていたかどうかについては, 明らかな記載はなかった。

これらの薬剤による副作用の有害度は, 本来, 期待される治療効果との相対的な評価も含めて総合的に判断されるべきではあるが, 以上の結果からは, IgA腎症に対するシクロホスファミドやアザチオプリン, ミコフェノール酸モフェチルによる免疫抑制療法は, 一定の割合で重篤な副作用が発現しており, 今後, ステロイド療法を大きく上回る治療上の有益性が立証されない限り, IgA腎症のファーストライン治療としては推奨されない。

3. 小児のIgA腎症に対するステロイド療法・免疫抑制療法の副作用

IgA腎症に対する副腎皮質ステロイド薬の種類, 量, 投与方法, 期間に関して, 小児における報告は少ない。そのような中で日本小児腎臓病学会は, 小児IgA腎症治療研究会の報告に基づき, 小児IgA腎症治療ガイドラインにおいて副腎皮質ステロイド薬の初期治療量をプレドニゾロン2 mg/kg/日連日投与, 投与期間を2年間とした。

副腎皮質ステロイド薬の減量方法は主治医の裁量に委ねられているが, 副作用に注意しなければならない。小児IgA腎症治療研究会では, プレドニゾロン2 mg/kg/(最大80 mg/)分3連日4週間, 2 mg/kg分1隔日4週間, 1.5 mg/kg分1隔日4週間, 1 mg/kg分1隔日21カ月の投与を行っていたが, 80例中2例(2.5%)に大腿骨骨頭壊死がみられたため¹⁴⁾, 現在では, プレドニゾロンの投与方法を2 mg/kg(最大80 mg/)分3連日4週間, 2 mg/kg分1隔日4週間, 1.5 mg/kg分1隔日4週間, 1 mg/kg分1隔日9カ月, 0.5 mg/kg分1隔日12カ月に変更し, 副腎皮質ステロイド薬の有効性と安全性を検討中である。

副腎皮質ステロイド薬以外の免疫抑制薬に対する評価はまだ十分には行われていない。その中で, 日

本小児IgA腎症治療研究会では, ランダム化比較試験によりプレドニゾロン内服とアザチオプリンを含むカクテル療法の有効性を示した^{14,15)}。しかし, アザチオプリン使用80例中10例(12.5%)では, 白血球減少や肝障害などの重篤な副作用のためにアザチオプリンを中止している^{14,15)}。一方, アザチオプリンの代わりにミゾリピンを使用したカクテル療法のパイロット試験によると, 蛋白尿消失率は80.4%, 糸球体硬化は阻止でき(2.4%→2.5%), 前述のアザチオプリンを使用したカクテル療法の効果と遜色なく, ミゾリピンを中止した症例はなかった¹⁶⁾。

以上より, 日本小児腎臓病学会の作成したガイドラインでは, 副腎皮質ステロイド薬に併用する免疫抑制薬としてアザチオプリンとミゾリピンを併記している。

4. 口蓋扁桃摘出術の安全性と合併症

口蓋扁桃摘出術(以下, 扁桃摘)は, 耳鼻咽喉科領域で日常的に施行される手術である。全身麻酔で施行され, 両側の扁桃を同時に摘出する。手術時間は30分~1時間, 入院期間は術後1週間程度である。

合併症として最も多いのが術後咽頭痛である¹⁷⁾。これは扁桃摘後創部が開放創となるため出現し, 基本的には嚥下時痛である¹⁸⁾。そのほとんどは非ステロイド性抗炎症薬で対応可能であり, 平均術後7日ほどで消失する¹⁸⁾。したがって, 退院時には多くの症例で鎮痛薬が不要となる。

また, 手術操作による舌咽神経舌枝の直接的な障害と開口器による舌への圧迫が原因となり, 術後味覚障害を発症することが知られている。181例を検討した最近の報告では, 術後6カ月にて味覚障害を訴えた症例は15例(8%)に及ぶとされている¹⁹⁾。しかし, その後18カ月以上15例を経過観察した結果では, 症状が持続した症例は2症例(1%)のみであり, 両者ともに消失ではなく異常感であったと報告している²⁰⁾。また, 実際に味覚検査を行った報告では, 術後4日目で100例中29例に異常を認めたと, 3カ月後には全例正常に回復している²¹⁾。このことから, 扁桃摘後の味覚異常は一過性であり持続例はきわめて少ないと考えられる。

問題となるのが術後出血である。最近の報告を表4にまとめた^{22~27)}。全身麻酔にて止血術を施行した

表 4 口蓋扁桃摘出術後の出血

著者	年	症例数	出血(%)	死亡	関連因子
Windfuhr JP	2003	6,794	200(2.9%)	1	男性, 70 歳以上, 習慣性扁桃炎
Lowe D	2004	11,796	241(2%)	—	成人
Walker P	2007	1,133	19(1.6%)	—	18 歳以上
Arnoldner C	2008	6,400	114(1.8%)	0	男性, 16 歳以上
Hessen Soderman AC	2011	54,696	719(1.3%)	—	男性, 成人
Tomkinson A	2011	17,480	270(1.5%)	—	男性, 12 歳以上

症例は 1.3~2.9% に認められ, 輸血が必要な術後出血の発生率は 0.03~0.3% と報告されている。その危険因子としては, 成人, 男性, 習慣性扁桃炎などが指摘されているが, IgA 腎症を含め扁桃病巣疾患が危険因子として記載されている報告は存在しない。

最近では, 腎移植後の再発性 IgA 腎症例に対する扁桃摘も増加している^{28,29)}。これらの症例では, 長期間の副腎皮質ステロイド薬や免疫抑制薬投与による組織の脆弱性や創傷治癒遅延などにより, 術中・術後に止血困難な出血を認めた例が報告されている^{30,31)}。しかし, 近年の 16 例を検討した Kennoki ら²⁸⁾, 13 例を検討した倉田ら²⁹⁾の報告では, 腎臓内科や移植外科と協力し周術期管理を行うことで合併症なく手術を遂行できたとしている。したがって, 腎移植後の扁桃摘において出血などの合併症が増加するか否かの結論を得るには, 今後の症例の蓄積が必要であると考えられる。

扁桃摘による死亡率は, 16,381 件に 1 例(0.006%)と報告されている³²⁾。しかし, その死因の大部分は全身麻酔によるもので, 出血に起因するものは 1/3 にも満たない。このように, 扁桃摘はきわめて安全性の高い手術といえる。

不十分な扁桃の摘出による遺残扁桃により, 尿所見の寛解が妨げられることが報告されている^{33,34)}。遺残扁桃は 236 扁桃摘症例中 13 例(5.5%)に認められたと報告され³⁵⁾, 習慣性扁桃炎や扁桃周囲膿瘍など周囲組織と扁桃被膜との癒着が激しい場合に遺残する可能性が高いことが知られている³⁶⁾。病巣扁桃は埋没型で癒着を伴わないことが多く, 扁桃遺残を生じることは少ないと考えられる。また, 朴澤らは, 扁桃摘パルス療法後も寛解が得られなかった症例のうち, 遺残扁桃が認められ再摘出術を行った 13 例にお

いて, 11 例(85%)に尿所見の寛解を得たとしている³⁴⁾。したがって, 仮に扁桃遺残を生じたとしても再摘出により寛解は可能と考える。手術を担当する耳鼻咽喉科としては, 遺残扁桃は最後に絞断する下極に多いため³⁴⁾, 特にその部位の完全摘出に留意すること, 遺残扁桃の可能性を考えて, 術後も腎臓内科とともに長期的な口腔内診察を行うことが望ましいと考える。

5. 今後の検討課題(research proposal)

IgA 腎症でのステロイド療法および免疫抑制療法の臨床研究では, 治療開始時の副作用対策の内容を明らかにし, 主な副作用については, その発生の有無も含めた詳細な記載が必須である。また, ステロイド投与方法や投与量, 投与期間の違いによる副作用の発現率の違いについても検討が必要である。

● 文献検索

PubMed で IgA nephropathy, steroid or corticosteroid, immunosuppressive agent, meta-analysis or randomized controlled trial, tonsillectomy のキーワードを用いて~2012 年 7 月の範囲で検索。

● 参考にした二次資料

- KDIGO clinical practice guideline for glomerulonephritis. *Kidney Int* 2012 ; 2 Suppl : 209-217.
- 吉川徳茂, 他. 小児 IgA 腎症治療ガイドライン 1.0 版. *日腎会誌* 2008 ; 50 : 31-41.

● 引用文献

- Cheng J, et al. *Am J Nephrol* 2009 ; 30 : 315-22. (レベル 1)
- Lv J, et al. *J Am Soc Nephrol* 2012 ; 23 : 1108-16. (レベル 1)
- Zhou YH, et al. *PLoS One* 2011 ; 6 : e18788. (レベル 1)
- ネフローゼ症候群診療指針. *日腎会誌* 2011 ; 53(2) : 78-122)

5. Weinstein RS. *Endocrine* 2012 ; 41 : 183-90.
6. Drescher W, et al. *Nephrol Dial Transplant* 2011 ; 26 : 2728-31.
7. Fujimoto S, et al. *Am J Nephrol* 1990 ; 10 : 231-6. (レベル 4)
8. Ballardie FW, et al. *J Am Soc Nephrol* 2002 ; 13 : 142-8. (レベル 2)
9. Pozzi C, et al. *J Am Soc Nephrol* 2010 ; 21 : 1783-90. (レベル 2)
10. Stangou M, et al. *Clin Exp Nephrol* 2011 ; 15 : 373-80. (レベル 2)
11. Maes BD, et al. *Kidney Int* 2004 ; 65 : 1842-9. (レベル 2)
12. Tang S, et al. *Kidney Int* 2005 ; 68 : 802-12. (レベル 2)
13. Frisch G, et al. *Nephrol Dial Transplant* 2005 ; 20 : 2139-45. (レベル 2)
14. Yoshikawa N, et al. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006 ; 1 : 511-7. (レベル 2)
15. Yoshikawa N, et al. *J Am Soc Nephrol* 1999 ; 10 : 101-9. (レベル 2)
16. Yoshikawa N, et al. *Pediatr Nephrol* 2008 ; 23 : 757-63. (レベル 4)
17. 原測保明, 他. *耳喉頭頸* 2002 ; 74 : 113-8.
18. Salonen A, et al. *Laryngoscope* 2002 ; 112 : 94-8.
19. Heiser C, et al. *Laryngoscope* 2010 ; 120 : 2119-24.
20. Heiser C, et al. *Laryngoscope* 2012 ; 122 : 1265-6.
21. Windfuhr JP, et al. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2010 ; 267 : 289-93.
22. Windfuhr JP, et al. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2003 ; 112 : 63-70.
23. Lowe D, et al. *Lancet* 2004 ; 364 : 697-702.
24. Walker P, et al. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2007 ; 136(4 Suppl) : S27-31.
25. Arnoldner C, et al. *Wien Klin Wochenschr* 2008 ; 120 : 336-42.
26. Hessén Söderman AC, et al. *Laryngoscope* 2011 ; 121 : 2322-6.
27. Tomkinson A, et al. *Laryngoscope* 2011 ; 121 : 279-88.
28. Kennoki T, et al. *Transplantation* 2009 ; 88 : 935-41.
29. 倉田奈都子, 他. *日耳鼻* 2012 ; 115 : 29-36.
30. 植木雄志, 他. *耳鼻臨床* 2006 ; 99 : 467-71.
31. 成尾一彦, 他. *口咽科* 1998 ; 11 : 152.
32. Pratt LW. *Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol* 1970 ; 74 : 1146-54.
33. 松谷幸子. *耳鼻臨床* 1999 ; 92 : 113-5.
34. 朴澤孝治, 他. *口咽科* 2011 ; 24 : 167-70.
35. 小島未知郎, 他. *日扁桃誌* 1987 ; 26 : 173-9.
36. 高木 大, 他. *市立釧路総合病院医学雑誌* 1998 ; 10 : 44-9.

索引

A			
acute tubular injury	36	mucosa-bone marrow axis	11
adhesion	36	multi hit メカニズム	63
AKI	59	N	
Alport 症候群	22	n-3 系脂肪酸	82,106
arterial lesion	36	Na 制限食	109
arteriolar hyaline	36	necrosis	36
atypical forms of IgA nephropathy	57	N 結合型糖鎖	9
C		O	
collapsed/ischemic glomerulus	36	Oxford	40,47
crested IgA nephropathy	60	P	
E		point of no return	67
endocapillary hypercellularity	36	R	
extracapillary lesions	36	RA 系阻害薬	1,82,100
F		renal replacement therapy (RRT)	79
Fc α / μ 受容体	15	S	
Fc α 受容体	15	sclerosis	36
G		scoring system	44
GBM duplication	36	segmental sclerosis	36
global sclerosis	36	split system	44
grading system	40	T	
GWAS	4,6,7,8	Th1/Th2 バランス	13
I		TLR	12
IgA1-複合体	5	Toll-like 受容体	5,12
IgA1 受容体	5	tubular atrophy	36
IgA 血管炎	22	T 細胞	5
IgA 産生経路の異常	12	ア	
interstitial fibrosis	36	アザチオプリン	95,99,125
interstitial inflammation	36	アシアロ糖蛋白受容体	15
intimal thickening	36	アスピリン	105
K		アドヒアランス	111
karyorrhexis	36	アルコール	118
L		アンジオテンシン変換酵素阻害薬	97
lumped system	40	イ	
M		遺伝リスク	ix,7
mesangial hypercellularity	36	飲酒制限	118
mesangial matrix	36	ウ	
		運動制限	114
		運動療法	115
		エ	
		衛生仮説	13
		壊死	36
		エナラプリル	102
		オ	
		オルメサルタン	102
		カ	
		カクテル療法	99,125
		核崩壊	36
		家族性 IgA 腎症	6
		学校検尿	30
		可溶性 CD89	5
		寛解	75,76
		管外病変	36
		間質炎症	36
		間質線維化	34,36,37
		関節リウマチ	23
		管内細胞増多	33,36
		感受性座位	7
		キ	
		喫煙	117
		喫煙本数	117
		急性腎炎様症候	24
		急性腎障害	59
		急性尿細管傷害	36
		凝集 IgA1	5
		虚脱/虚血糸球体	36
		魚油	1,82,106
		禁煙	116
		ク	
		クリアランス	16
		ケ	
		経口ステロイド療法	88
		係蹄壊死	33
		血清 IgA	27
		血清 IgA/C3 比	28
		血清糖鎖異常 IgA1	27
		減煙	117
		顕微鏡の血尿	24

- コ**
- 硬化 36
 口蓋扁桃摘出術 1,82,91,93
 抗凝固薬 97,99,105
 抗血小板薬 1,82,97,99,103
 抗原 5,13
 高分子 IgA1 17
 孤発性 IgA 腎症 6
- サ**
- 最大酸素摂取量 115
 細動脈硝子化 34,36
 サイトカイン 5
 細胞性半月体 33
 柴苓湯 97
- シ**
- 糸球体基底膜二重化 36
 シクロスポリン 95
 シクロホスファミド 95,125
 自己凝集 IgA1 16
 自然経過 67
 紫斑病性腎炎 22
 ジピリダモール 103,104
 樹状細胞 5
 常染色体優性遺伝 6
 食塩摂取制限 108
 ジラゼブ塩酸塩 103,104
 腎移植後 ix,24,93,115,120,125
 腎炎徴候 1
 進行予測因子 73
 腎障害進行リスク 111
 腎生検 29
 腎代替療法 79
- ス**
- ステロイドパルス 82
 ステロイド療法 123
- セ**
- 赤血球円柱 36
 線維細胞性半月体 33
 線維性半月体 33
 全節性硬化 36
 全ゲノム関連解析 4,6
- ソ**
- 組織重症度分類 41
- タ**
- 多剤併用療法 97
 多量体 IgA1/凝集 IgA1 17
 多量体免疫グロブリン受容体 15
 たんぱく質摂取制限 111
 蛋白尿 25
- チ**
- チクロピジン 105
 治療指針 69
 沈渣赤血球 76
- テ**
- 低塩食 109
 テモカプリル 102
- ト**
- 糖鎖異常 9,15,62
 糖鎖修飾 8
 動脈硬化 34
 動脈病変 36
 トランスフェリン受容体 15
- ナ**
- 内膜肥厚 36
- ニ**
- 肉眼的血尿 25
 尿管萎縮 34,36,37
 尿管間質障害 18,19
 尿管障害 5
 二量体 IgA1 17
- ネ**
- ネフローゼ症候群 24
 粘膜骨髄連関 11
 粘膜免疫 11
- ハ**
- バイオマーカー 62
 発症率 64
 半月体 37
- ヒ**
- 非肝硬変門脈線維症 23
 微小変型ネフローゼ症候群 57
 菲薄基底膜病 21
 肥満 113
 びまん性メサンギウム増殖 99
- 病因仮説 5
 病態仮説 63
 ヒンジ部 9
- フ**
- フォローアップ 77
 複合体 17
 副腎皮質ステロイド薬 82,88,97,99,124
 プレドニゾロン 125
 分子異常 8
 分節性硬化 34,36
 分泌型 IgA 16
 分泌型 IgA1 17
- ヘ**
- 扁桃炎 25
 扁桃刺激試験 25
- ホ**
- 補体 5,19
 ボドサイト障害 5,18,19
- ミ**
- ミコフェノール酸モフェチル 95,125
 ミゾリピン 95
- ム**
- 無症候性血尿 25
- メ**
- メサンギウム IgA 沈着 23
 メサンギウム基質増加 36
 メサンギウム細胞増多 33,36
 メサンギウム細胞の活性化 18
 メサンギウム沈着 5
 免疫グロブリン沈着 38
 免疫抑制薬 1,82,95,97,99
 免疫抑制療法 88,97,124
- ユ**
- 有病患者数 64
 癒着 36
- ヨ**
- 予後 71
- ラ**
- ランダム化並行群間比較試験 84

リ		ル		ワ	
臨床的重症度分類	46	ループス腎炎	23	ワルファリン	105
臨床病理学的重症度分類	46	ロ			
		ロサルタン	102		

もと じんしょうしんりょう
エビデンスに基づく IgA 腎症診療ガイドライン 2017

定価（本体3,800円＋税）

消費税変更の場合、上記定価は税率の差額分変更になります。

2017年6月15日 第1版 第1刷発行

2019年2月15日 第1版 第2刷発行

監修.....丸山 彰一

編集.....厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
難治性腎疾患に関する調査研究班

発行者.....蒲原 一夫

発行所.....株式会社 東京医学社

〒101-0051 東京都千代田区神田神保町 2-40-5

編集部.....TEL 03-3237-9114 FAX 03-3237-9115

販売部.....TEL 03-3265-3551 FAX 03-3265-2750

URL: <https://www.tokyo-igakusha.co.jp> E-mail: hanbai@tokyo-igakusha.co.jp


正誤表を作成した場合はホームページに掲載します。

© Shouichi MARUYAMA, Printed in Japan 2017

印刷・製本/三報社印刷

乱丁、落丁などがございましたら、お取り替えいたします。

・本書に掲載する著作物の複写権・翻訳権・上映権・譲渡権・公衆送信権（送信可能化権を含む）は㈱東京医学社が保有します。

・ (社) 出版者著作権管理機構委託出版物

本書の無断複製は著作権法上での例外を除き禁じられています。複製される場合は、そのつど事前に、出版者著作権管理機構（電話 03-5244-5088、FAX 03-5244-5089、e-mail: info@jcopy.or.jp）の許諾を得てください。

ISBN978-4-88563-281-5 C3047 ¥3800E

ISBN978-4-88563-281-5
C3047 ¥3800E



9784885632815



1923047038005

定価 (本体 3,800 円 + 税)

 Nephrotic Syndrome

 IgA

 PKD

 FPGN

 エビデンスに基づく **IgA腎症診療ガイドライン 2017**



東京医学社