

IgA 腎症の基礎と臨床

1 IgA 腎症の発見・歴史

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。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。フランス Necker 病院の腎病理学者 Jean Berger ら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 を認めることを見い出した。1968年冬、Berger はパリにて行われた 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 inter-capillaires 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た。共著者は電子顕微鏡の専門家の Necker Hinglais である。翌1969年、彼らは IgA Glomerular Deposits in Renal Diseases として Transplantation Proceeding 1巻に英文で掲載した。彼らは300例の腎生検材料の検索から、IgA を中心にIgGと補体β1C-globulin (C3) が糸球体メサンギウム領域にびまん性に特異的に沈着する55症例(18.3%)を認めた。電子顕微鏡的にはパラメサンギウム領域に電子密度の高い沈着物が認められ、光学顕微鏡的には25症例が巣状糸球体腎炎、15症例が分類不能の慢性糸球体腎炎、5例は正常に近い組織像を示したが、慢性に経過する蛍光所見上特異な一群の糸球体腎炎が存在することを報告した。これらの症例は臨床的には軽度のタンパク尿と持続性の顕微鏡的血尿を認め、ときに肉眼的血尿を伴った。臨床的には、非常に緩慢な経過をとる糸球体腎炎像を呈し、溶連菌感染とは関係のない慢性の糸球体障害を伴う一群であることを指摘した。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。本疾患の名称は、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。しかしフランスでは、現在も Berger 病という名称も使用されている。

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

の一部でタンパク尿の増加と高血圧の合併を認めるといふ本症の主な特徴が確立された。

A 国際的研究会の歴史

1983年にイタリアのMilanoにて第1回International Symposia on IgA nephropathyが開催され、イタリアのBariで行われた第2回International Symposia on IgA nephropathy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 IgA nephropathyが行われるようになり、2018年までに15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ている。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。いままで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とわが国から発表され、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。

B 国内研究会の歴史

2007年、東京慈恵会医科大学の酒井紀により、IgA腎症研究会第30回記念として、本症の歴史的経過について「IgA腎症の歩み—疾患概念の確立と研究会の発足—」（東京医学社）としてまとめられている。IgA腎症研究会は、大日本住友製薬株式会社（旧：住友製薬株式会社）の多大なるご支援により運営されている。その報告と筆者のこれまでの経験をもとにIgA腎症研究の国内外の歴史を概説する。Bergerらが提唱したIgA腎症が国際舞台に初めて登場したのは、1972年2月豪州メルボルンで開催された国際糸球体腎炎シンポジウム（会長：Kincaid-Smith）であった。当時パリのTenon病院にいたMorel-Marogerがmesangial IgA depositsを認める慢性に経過する腎症を報告し、米国や豪州グループの間で注目された。その後、本症が国際的に糸球体腎炎のなかに位置づけられるようになってきたのは、1975年イタリア・フィレンツェで開催された第6回国際腎臓学会からである。会長のHamburger（フランス）は、特別講演として糸球体腎炎の分類についての講演で慢性糸球体腎炎を4型に分類し、その病型の一つにIgA腎症をあげている。これを契機に、IgA腎症の疾患概念は国際的に注目されるようになり、発症・進展機序についての関心が高まってきた。1977年末には、わが国でも糸球体腎炎に関する国際シンポジウムが開催され、本症が取り上げられた。

このように、Bergerらによって提唱されたIgA腎症は、その疾患概念が徐々に理解されるようになり、Berger病、Berger腎炎、mesangial IgA腎症、IgA腎炎あるいはIgA腎症などと呼称されてきた。慢性糸球体腎炎でありながら進行が緩徐であるとのことから、現在はIgA腎症（IgA nephropathy）と呼ばれている。北欧や北米には少ないがフランス、イタリアなどのヨーロッパやわが国を中心とするアジアに多いため地理的・人種

的に発症頻度に違いのある糸球体腎炎の可能性が指摘されている。1980年代になると、本症の病態像について背景に免疫異常などの成因に関する研究が注目されるようになり、本症はIgAが関与した免疫複合体型腎炎としてIgA産生亢進など本症の発症に多彩な病因の関与が考えられるようになった。1980年代後半から1990年に入り本症の臨床像・病理像が明らかになるに従って、本症の発症や進展機序の研究が盛んとなり、成因に関する研究について、わが国はもとより欧米各国でも精力的に行われるようになっていく。

Bergerらが提唱したIgA腎症の概念に一致する腎炎について、わが国で最初に報告したのは酒井紀らのグループであった。1972年10月に開催された第15回日本腎臓学会総会（会長：九州大学、百瀬敏郎）のシンポジウム「慢性に経過する腎炎」で彼らは「蛍光抗体法からみた腎炎の型」と題しBerger腎炎と共通する所見をもつ55症例について報告し、慢性に経過する腎炎のなかに高頻度に認められることを示唆した。さらに翌年の第70回日本内科学会総会で、慢性腎炎のなかに血尿とタンパク尿が持続するが進行を認めない患者が約30%認められ、それらの患者のなかにBergerの提唱する腎炎が多数含まれていることを報告した。さらに、これらの腎炎患者が学校検尿や成人の集団検尿で発見される、いわゆるチャンスタンパク尿／血尿（chance proteinuria/hematuria）が発見の動機となる可能性が高いことを指摘した。

1980年前後から、わが国でも本症への関心が高まり、本症の成因に関する検討がさかんになってきた。1981年10月の第24回日本腎臓学会総会（会長：順天堂大学、大野丞二）での「IgA腎症——成立病理を中心として——」のシンポジウムでIgA腎症の提唱者であるBergerを迎え活発な討議が行われた。わが国で高率に認められるIgA腎症は、その多くが緩慢な経過をとる良性の慢性腎炎と考えられてきたが、20年以上の経過観察から30～40%が末期腎不全へ進行することが明らかとなり、本症の治療法の確立が望まれるようになった。

また、わが国のIgA腎症の実態と治療対策に大きく貢献したのは、1993年に開始された厚生省特定疾患進行性腎障害調査研究班IgA腎症分科会（班長：黒川清、分科会長：堺秀人）の活動である。1995年、同調査研究班は日本腎臓学会との合同で「IgA腎症診療指針」を発表し、本症の診断基準、予後判定基準、治療指針を提示した。この診療指針によって、治療の基本的方向性が示されたことは、本症の治療を進めていくうえで大きな前進であった。さらに、2002年には分科会長になった順天堂大学の富野康日己らによって、新たなエビデンスを加え本症の診療指針の第2版が刊行された。これによって本症の概要に、成因など現在明らかになってきた事項を追加し、臨床の現場で活用しやすいようにし、治療指針がより具体的にまとめられた。さらに第3版が作成され、より明確になってきている。現在も、厚生労働科学研究費補助金〔難治性疾患等克服研究事業（腎疾患実用化研究事業）〕においてもIgA腎症の研究がなされ多くの知見が積み重ねられている。

このようにわが国では、IgA腎症が提唱された創成期から今日に至るまでに、多くの研究者によって基礎的ならびに臨床的研究が積極的に行われてきた。また、酒井紀や堺秀人を中心に開催されてきたIgA腎症研究会（年1回開催）での活発な議論も本症の基礎・

臨床研究に大きな役割を果たし現在に至っている。

2 IgA 腎症の定義

IgA 腎症は、「免疫組織学的に糸球体メサンギウム領域を中心に、一部糸球体毛細血管係蹄にIgA (IgA1) の優位な沈着を伴う原発性慢性メサンギウム増殖性糸球体腎炎 (primary chronic mesangial proliferative glomerulonephritis) である」と定義される。つまり、IgA 腎症は腎炎徴候を示唆する尿所見 (糸球体性血尿、尿タンパク陽性) を呈し、優位なIgA沈着を糸球体に認め、その原因となりうる基礎疾患が認められないものである。多くはC3の沈着を同時に認め、IgGやIgMの沈着をみることもあるが、IgAの沈着程度よりも弱い。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。わが国で高頻度に認められる糸球体腎炎である。炎症性腎疾患 (腎炎) でありながら、炎症が乏しく進行が緩徐であることからIgA腎症 (IgA nephropathy) という用語が広く用いられている。臨床的指標として、①持続性血尿：尿沈渣赤血球5個/視野 (HPF) 以上、②タンパク尿持続：0.3g/日以上、③血清IgA 315mg/dL以上、④血清IgA/C3比 3.01以上、⑤血清・尿中糖鎖異常 galactose deficient (Gd) IgA1の高値を参考としている。しかし、確定診断としては腎生検による組織診断が必須である。

IgA 腎症は、免疫複合体疾患として以下の特徴的な病理組織学的所見があげられる。

- ① 免疫組織学 (蛍光抗体法・酵素抗体法) 的にIgA (多量体・糖鎖異常IgA1)、IgGと補体C3の顆粒状沈着が糸球体メサンギウム領域を中心に認められる。IgAの沈

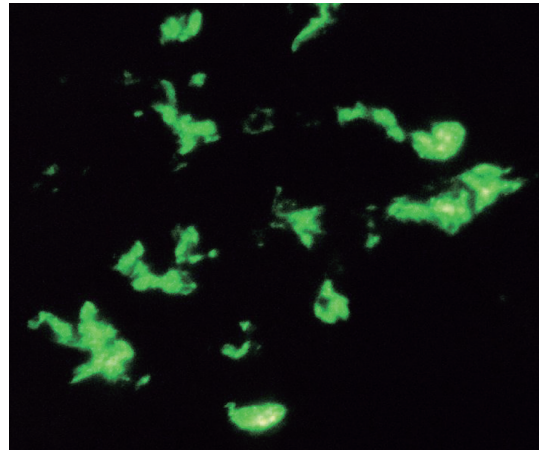


図1 IgA 腎症の蛍光抗体法像
糸球体メサンギウム領域にみられるIgA

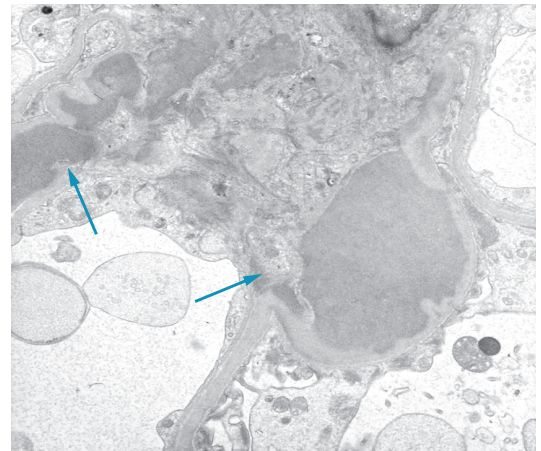


図2 IgA 腎症
(→) 糸球体メサンギウム領域にみられるEDDs

- 着が優位である。光学顕微鏡では、糸球体メサンギウム細胞の増殖とメサンギウム基質の増生・拡大が観察される。また、糸球体内へのリンパ球、単球などの浸潤もみられる。
- ② 電子顕微鏡では、IgA・C3の沈着部位に一致して高電子密度の沈着物（electron dense deposits: EDDs）が糸球体メサンギウム領域を中心に一部糸球体基底膜側にも認められる。
 - ③ IgA 腎症患者の移植腎にも同様の腎病変が再発する。
 - ④ 皮下や筋肉内の細小血管壁に IgA・C3 の顆粒状沈着が認められる。
 - ⑤ 流血中に IgA 型免疫複合体がいくつかの方法で同定される。さらに、IgA 腎症患者の末梢血液中好中球細胞質内に IgA (IgA1)・C3 が蛍光抗体二重染色により封入体様に顆粒状に認められている。

以上の特徴から、IgA 腎症の病因は IgA 型免疫複合体（immune complex: IC）の糸球体への沈着とそれにより惹起される炎症性変化（糸球体外からの炎症細胞浸潤と糸球体固有細胞の増殖、細胞外基質成分の増生亢進・分解低下）によると考えられる。紫斑病や全身性エリテマトーデス（SLE）、肝疾患（慢性肝炎、肝硬変、肝癌など）でみられる続発性の糸球体病変とは区別される。ただし、IgA 血管炎（紫斑病性腎炎）とは、大変類似した糸球体疾患である。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される。

IgA 腎症の発症機序と進展機序については、いまだ十分に解明されていない点も多いが、本書では最新のエビデンスが示されることを期待している。

参考文献

- 1) 酒井紀. IgA 腎症の歩み—疾患概念の確立と研究会の発足—. IgA 腎症研究会, 編. 酒井紀, 監. IgA 腎症研究会第 30 回記念. IgA 腎症の基礎と臨床. 東京: 東京医学社. 2007.
- 2) 川村哲也. IgA 腎症の疾患概念の歴史的あゆみ. 腎と透析. 2017; 82: 473-5.
- 3) 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. IgA 腎症診療指針第 3 版. 東京: 東京医学社. 2011.
- 4) 松尾清一, 監. 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, 編. エビデンスに基づく IgA 腎症診療ガイドライン 2014. 東京: 東京医学社. 2015.
- 5) 富野康日己. IgA 腎症をみる. 東京: 中外医学社. 2015.
- 6) Tomino Y, editor. Pathogenesis and treatment in IgA nephropathy an international comparison. Springer Japan. 2016.
- 7) 富野康日己. IgA 腎症の研究と臨床 病態解明から治療へ, 感染炎症免疫. 2018; 48: 44-54. (富野康日己)