

## ● 第 1 章 ●

# IgA 腎症の考えかた

IgA 腎症患者の多くは、血尿・蛋白尿で偶然に発見されることが多い (chance hematuria, chance proteinuria)。急性扁桃炎や急性上気道炎後に肉眼的血尿を呈することや扁桃摘出術 (扁桃摘) + 副腎皮質ステロイドパルス併用療法が効果的な患者も多いことから、発症機序として扁桃感染の関与が示唆されている。しかし一方で、欧州を中心に腸管免疫の関与 (腸管での炎症; クローン病や潰瘍性大腸炎, 食物の腸管への刺激など) が報告されている。IgA 腎症は、免疫組織学的に腎糸球体メサンギウム領域に IgA (多量体・糖鎖異常 IgA1), IgG と補体成分 (主として補体 C3) の顆粒状沈着が認められる原発性慢性メサンギウム増殖性糸球体腎炎である。その確定診断は腎生検によりなされるが、腎生検前あるいは未施行で IgA 腎症の診断が可能か否かの検討も必要である。本症の発症・進展には、遺伝因子および環境因子が深く関与していると考えられるため、適切な動物モデルを用いた解明が求められてきた。また、IgA 腎症の発症・進展には、IgA1 型免疫複合体の糸球体への沈着を契機とした糸球体外からの細胞浸潤, 補体系・活性酸素種 (フリーラジカル)・サイトカイン・ケモカイン・成長因子・糸球体内凝固 (血小板凝集) 系などの活性化亢進によって惹起される炎症性変化 (細胞増殖, 基質増生), 糸球体足 (上皮) 細胞の喪失 (ポドサイト障害: podocytopenia), 糸球体内血行動態の変化, さらに尿細管・間質性病変 (炎症細胞浸潤, 尿細管の萎縮, 間質の線維化・虚血) によると考えられている。糖鎖異常 IgA1 免疫複合体 (Gd-IgA1 immune

complex: IC) の形成とその糸球体への沈着は IgA 腎症に特異的な現象であるが, それ以降の炎症性病変の惹起は他の腎炎にも共通する common pathway を介していると考えられる.

# 1 IgA 腎症の定義

IgA 腎症は、1968 年フランスの腎病理学者 Jean Berger 博士らによって、「Nephropathy with mesangial IgA-IgG deposits」として学会発表され、翌年英文で報告された腎炎である<sup>1)</sup>。わが国では、高頻度に認められる原発性慢性メサンギウム増殖性糸球体腎炎（primary chronic mesangial proliferative glomerulonephritis）であり、免疫組織学的検索（蛍光抗体法・酵素抗体法）では糸球体メサンギウム領域に多量体・糖鎖異常 IgA（IgA1）、IgG と補体成分（主として補体 C3）の顆粒状沈着が認められる。光学顕微鏡（光顕）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。電子顕微鏡（電顕）では、高電子密度の沈着物（electron dense deposits: EDD）が糸球体メサンギウム領域を中心に、一部糸球体基底膜（glomerular basement membrane: GBM）側にも認められる。

以上の特徴から、IgA 腎症の病因は IgA1 型免疫複合体（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。Shönlein-Henoch 紫斑病（IgA 血管炎）や全身性エリテマトーデス（SLE）、肝臓疾患（慢性肝炎、肝硬変、肝がんなど）でも糸球体メサンギウム領域に IgA の沈着がみられるが、これらは続発性の糸球体病変であり定義上は区別される。しかし、IgA 腎症は IgA 血管炎の腎限局型とも考えられ、鑑別は皮膚病変（紫斑）や関節痛、腹痛などの臨床症状によっている。それほど、両疾患の発症・進展機序は類似している。

IgA 腎症は、2015 年から指定難病に指定されている。

## 2

## IgA 腎症の疫学

## 1 IgA 腎症の頻度

国内外ともに各施設における腎生検の適応に違いがあることから、IgA 腎症の発症頻度や慢性糸球体腎炎のなかでの頻度にも違いが生じている。国外での地域差として、原発性糸球体腎炎のなかでの IgA 腎症のおおよその頻度は、日本を含む東アジアで 40%、ヨーロッパでは 20~30%、北米では 2~10%とされている。著者が勤務していた順天堂大学腎臓内科では、原発性慢性糸球体腎炎のうち 50%を超えるほど高率であった<sup>2)</sup>。米国では、黒人には IgA 腎症は少ないが native American では東アジアと同様に 38%と頻度が高くなっている<sup>3)</sup>。

1995年の厚生省進行性腎障害調査研究班（班長：黒川 清，IgA 腎症分科会長：堺 秀人）のもとで「難病の疫学班」の協力を得て第1回全国疫学調査（担当：故遠藤正之ら）を行った。調査対象 2,433 科に依頼状を発送し 1,347 科から返信があり（返信率 55.4%），報告患者数は 9,759 名であった。IgA 腎症による 1994 年の年間受療患者数は 33,000 名（95%信頼区間 28,000-37,000）と推計された。第2次調査では、5,307 例（男 2,698 例，女 2,609 例）のデータベースの構築と基礎となる臨床成績の解析を行った<sup>4)</sup>。最近の厚生労働省進行性腎障害調査研究班による調査では、腎生検により新規に IgA 腎症と診断された患者は年間約 6,000 名であり、日本国内の主要専門施設で把握されている外来通院 IgA 腎症患者は約 4 万人以上とされ、日本で大変多い糸球体腎炎である。2007 年からわが国で始まった腎生検レジストリー（J-RBR: Japan Biopsy Registry）には累計 37,215 名の登録がなされた。2017 年に登録された 3,877 名のうち IgA 腎症は 28.4% であり、糸球体疾患のうち最も頻度の高い疾患であった。なお、国際的には国際レジストリー VALIGA Study (The Validation Study of the Oxford Classification of IgAN) と IgA Nephropathy Global Template があ

本邦では年間約 37,000 名の新規透析導入患者のうち、IgA 腎症患者が 3,000

名以上を占める可能性がある（約 8.1%）。また約 30 万人の維持透析患者のうち、IgA 腎症を原因とする患者は 5~7 万人以上いる可能性がある。これは、年間 2,500 億円以上の医療費が IgA 腎症による維持透析患者に使われていることになる。このように医療経済のうえからも IgA 腎症から末期腎不全腎代替療法に進展する症例を少しでも抑制することは急務である。

## 2 IgA 腎症の発症年齢

1995 年の全国調査における 5,307 名の分析では男/女比は 1.03、腎生検時の年齢分布（図 1）は 2 峰性を示し、男性は 15~19 歳、女性は 20~24 歳が最も多かった。推定発症は 10 歳代が多く、男女ともに 10~14 歳が最も多い。その他、家族に腎不全患者がいる患者は、男性で 3.9%、女性で 4.7%であった。わが国の IgA 腎症の発症のピークは 15~20 歳と 40~45 歳の 2 峰性であり、学業や仕事場での多忙さなどの状況によっては精査する機会を逸しやすい年齢層といえる。最近のデータでもこの 2 峰性が明らかにされている。

図 1 IgA 腎症の年齢分布（腎生検時）

（堺 秀人，他．IgA 腎症におけるデータベースの構築．1996：1-5<sup>4</sup>）より

