

原発性糸球体疾患

— IgA腎症を中心に —

川村 哲也

東京慈恵会医科大学腎臓・高血圧内科

はじめに

原発性糸球体疾患の病型としては、IgA腎症、膜性腎症、膜性増殖性糸球体腎炎、溶連菌感染後急性糸球体腎炎、微小変化型ネフローゼ症候群(リポイドネフローゼ)、巣状糸球体硬化症、急速進行性糸球体腎炎の7つがあげられる。いわゆる“慢性糸球体腎炎”は、わが国における新規透析導入患者の原因疾患として糖尿病性腎症に次いで第2位の位置にあるが、導入患者数は現在も決して減少しているわけではない。IgA腎症はわが国の慢性糸球体腎炎の大半を占め、透析導入患者も多いことから、その発症・進展機序の解明、有効な治療法の開発について、現在までに基礎的ならびに臨床的研究が精力的に行われ、多くの知見が積み重ねられてきた。

本稿では第30回日本腎臓学会東部学術大会Primers of Nephrology(2000年11月)での講演内容を中心に、IgA腎症の定義・概念、臨床病理像、発症ならびに進展機序、治療戦略について概説する。

1. IgA腎症の定義・概念

IgA腎症は、1968年J. BergerとN. Hinglaisによって提唱された一次性糸球体疾患で、糸球体メサンギウム領域へのIgAの優位な沈着を認めることを特徴としている。わが国では1995年に厚生省特定疾患進行性腎障害調査研究班と日本腎臓学会の合同委員会から出された「IgA腎症診療指針」に診断基準が示されている。確定診断は、腎生検にてIgAが他の免疫グロブリンよりも優位にメサンギウム領域にびまん性に顆粒状沈着していることを証明することによる。

2. IgA腎症の臨床病理像

1) 疫学

IgA腎症の発症頻度には地域的な偏りがあり、本症が一次性糸球体疾患に占める割合は、北アメリカで10%、ヨーロッパでは20%、アジア・太平洋地域では30~40%といわれている。しかし、腎生検の適応に対する考え方の差もあり、疾患頻度の地域的な偏りの原因は明らかではない。わが国ではIgA腎症の一次性糸球体疾患に占める割合は、小児で20%以上、成人では30%以上と高い。IgAの糸球体への沈着は剖検例の約5%程度にみられるが、尿所見を伴った腎疾患としてのIgA腎症の発

症頻度は、10万人あたり25～50人とされている。

2) 臨床像

IgA腎症の発見時の年齢は成人では20歳代が、小児では10歳代が最も多く、男女比は成人・小児とも1.2：1と男性にやや多い。発症形式は健康診断や保険加入時などの検尿で発見されるチャンス蛋白尿・血尿が60～70%と最も多く、肉眼的血尿(10～15%)や、急性腎炎症候群(10%)で発見される場合もある。尿所見のうち血尿は80%以上の症例に認められ、他の一次性糸球体疾患に比し極めて高頻度であることから、本症の特徴的臨床症候の一つとされる。肉眼的血尿発作は成人で20～50%、小児で80～95%にみられる。本症でネフローゼ症候群を呈する頻度は10%程度と少なく、約60%の症例は尿蛋白1g/day以下に留まり臨床症状に乏しい。診断時Ccr 70ml/min以下の腎機能低下例は約20%にみられる。本症の経過中に高血圧を合併する頻度は10～30%とされ、まれに悪性高血圧を呈する。血液検査所見では、約50%の症例で血清IgA高値を呈するが、低補体血症は一般的には認められない。

3) 病理組織像

光顕像では病理学的に、巣状、ないし、びまん性のメサンギウム細胞増殖と基質の増加を基本病型とし、半球状のPAS陽性沈着物が高頻度に認められる。これに加えて糸球体毛細血管内への炎症細胞浸潤を伴う管内増殖性病変や半月体形成などの急性活動性病変が認められ、さらに進行した例では巣状分節状硬化などの慢性病変も認められ、本症は多彩な病理組織像を呈する。免疫組織所見では、IgA単独陽性例は10%以下に過ぎず、80%以上の症例がC3の沈着を伴う。IgMやIgGを伴う症例が多いが、C1qとC4の沈着は認められず、alternative pathwayによる補体活性化が想定されている。糸球体沈着IgAは、IgA2よりもIgA1が主体とされ、J鎖を伴った2量体もしくは多量体IgAであり、粘膜系または骨髄で産生されたものと考えられている。電顕所見ではメサンギウム基質の増生に加えて、メサンギウム、パラメサンギウム領域にelectron dense depositが認められる。糸球体基底膜にも局所的な菲薄化や断裂像などの多彩な変化が観察される。

4) 腎機能予後と予後関連因子

従来、IgA腎症は比較的緩慢な経過をとる予後良好な腎疾患とされてきたが、長期経過観察例が増えるに従って腎機能低下例が増加している。現在腎生検による診断後20年以上の経過観察にて本症の30～40%が末期腎不全へと進行し、腎生存率は10年で80～90%、20年で60～70%とされる。自験例479例の検討でも、腎生存率は10年で88%、20年で70%、25年で62%と徐々に低下している。

厚生省特定疾患進行性腎障害調査研究班と日本腎臓学会の合同委員会によって提唱された「IgA腎症診療指針」の予後判定基準では、腎生検施行の時点で、メサンギウム細胞増殖と基質増加、糸球体の硬化、半月体の形成、ボーマン嚢との癒着、尿細管・間質病変、血管病変の程度をもとに、IgA腎症患者の予後が以下の4群に分けられている。

- ①予後良好群：透析療法に至る可能性がほとんどないもの。
- ②予後比較的良好群：透析療法に至る可能性がかなり低いもの。
- ③予後比較的不良群：5年以上・20年以内に透析療法に移行する可能性があるもの。

④予後不良群：5年以内に透析療法に移行する可能性があるもの。

進行性腎障害調査疾患研究班では、1995年に作成した全国調査のデータベースをもとに、3,409例のIgA腎症患者を対象とした2年間の前向きな予後調査を行っている。それによると、調査開始時に血清Cr値が1.67mg/dl以上であった192例では89例(46.4%)の患者が、また血清Cr値が2.50mg/dl以上であった82例では63例(76.8%)の患者が、それぞれ2年以内に維持透析に導入されおり、IgA腎症では腎機能がある程度以下まで低下すると、高率かつ短期間に末期腎不全へ進展しうることが示された。

診断時において予後不良を示唆する所見として、臨床的にはCcr 70ml/分以下の腎機能障害、1g/day以上の尿蛋白および高血圧の合併が、組織学的にはびまん性メサンギウム増殖、高度な半月体形成、球状ならびに巣状分節状糸球体硬化、および中等度以上の尿細管・間質病変があげられる。血尿の程度は予後とは直接関係しない。

3. IgA腎症の発症機序に関する知見

本症の成因に関する研究は、世界各国で精力的に行われ、わが国からも数多くの重要な研究成果が報告されている。IgAの産生はT細胞の制御を受けB細胞によって行われるが、IgA腎症では様々なT細胞系、B細胞系の異常が認められている。たとえば、T細胞系ではIgA特異的ヘルパーT細胞の機能亢進、B細胞系ではIgA産生B細胞の増加や各種自己抗体の出現が報告されている。何らかの遺伝的素因をもつ個体が種々の抗原刺激を受けることで、T細胞系、B細胞系の機能異常がもたらされ、過剰に産生されたIgA抗体(多量体IgA)やIgA型免疫複合体が糸球体に沈着しIgA腎症が発症す

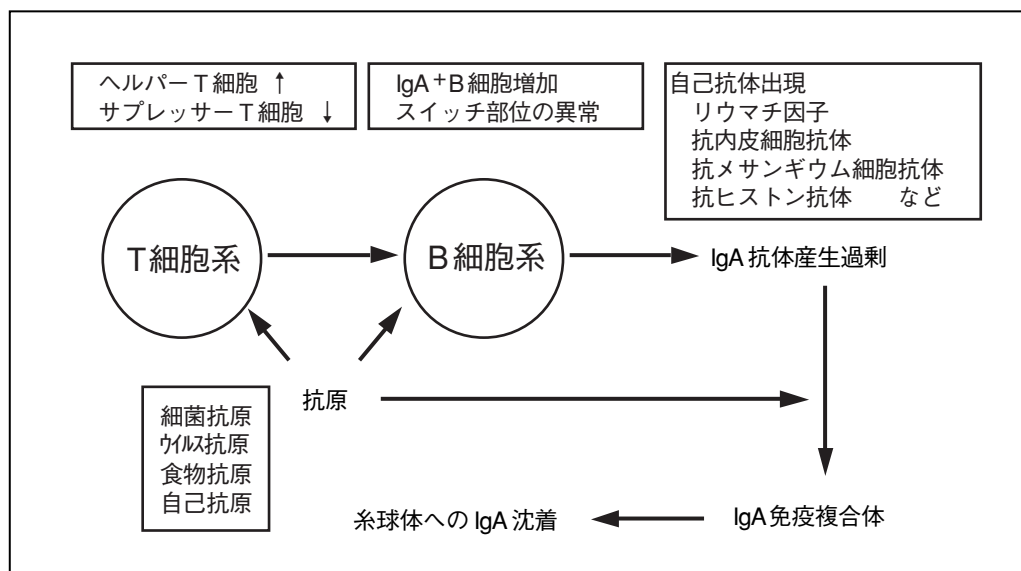


図1 従来の研究成果から想定されるIgA腎症の発症機序

るものと考えられる(図1)。

1) IgA腎症における免疫異常

これまでに報告されているIgA腎症患者の末梢血における免疫異常としては、i) 血中多量体IgA

およびIgA1濃度の増加, ii) IgA (多量体IgA1を含む) -IgG免疫複合体の増加, iii) 末梢単核球によるIgA1産生の亢進, iv) 血中サイトカイン(IL-2, IL-4, IL-5, TGF- β)の増加, などがあげられる。IL-5はIgA bearing B細胞を分化させIgA産生を促進させ, IL-4はIgA産生細胞へのswitchを促進し, TGF- β はIgA isotypeのswitchに関与することで, いずれもIgAの産生亢進に寄与する。

2) IgA腎症の発症に関与しうる抗原

IgA抗体産生の亢進を惹起しうる病因抗原としては, i) ウイルス抗原 (単純ヘルペス, アデノ, B型肝炎, サイトメガロ, EB), ii) 細菌抗原 (*E. coli* 07, 緑膿菌, ヘリコバクター, マイコプラズマ, ヘモフィルス・パラインフルエンザ) iii) 食物抗原 (牛乳, 卵白アルブミン, グルテン/グリアジン, カゼイン, 大豆蛋白, 米蛋白), iv) 自己抗原 (低温反応性抗核抗体, 抗内皮細胞抗体, IgA1リウマチ因子, IgA型抗4型コラーゲン・ラミニン・ヒストン抗体など) が想定されている。

3) IgA腎症患者におけるIgA1ヒンジ部O結合型糖鎖異常

近年, IgA腎症患者の血清IgA1や糸球体沈着IgA1のヒンジ部に存在するO結合型糖鎖は, 健常人の血清IgAに比べてガラクトースやシアル酸の含量が少ない, いわゆる糖鎖不全IgA1であることが明らかにされた。この糖鎖不全IgA1は自己凝集能や抗原性を獲得しているため, 他のIgA1やIgGと結合して高分子物質となりやすく肝臓からのクリアランスを受けにくいこと, また患者の糖鎖不全IgA1は細胞外基質構成成分であるファイブロネクチン, ラミニン, 4型コラーゲンに対して易粘着性を示し, さらに患者IgA1のある分画はラット腎動脈からの注入によりメサンギウムに沈着すること, などが最近明らかにされた。これらの知見から, 本症ではIgA1ヒンジ部O結合型糖鎖不全がIgAの糸球体沈着に深く関与している可能性が考えられる。O結合型糖鎖の産生においてN-アセチルガラクトサミンへのガラクトースの結合を担っている β 1,3 galactosyltransferaseの酵素活性が, IgA腎症患者では健常人に比しB細胞において特異的に低下している(T細胞や単球では低下していない)ことも, 糖鎖不全をきたす重要な要因なのかもしれない。

4) IgA腎症の糸球体病変形成におけるサイトカインの役割

近年, 糸球体病変の形成にはサイトカインが重要な役割を果たしていることが明らかにされてきた。IgA型免疫複合体あるいは多量体IgAがメサンギウム領域に沈着すると, 補体をはじめとするメディエータの活性化が起こり, マクロファージ, T細胞などの炎症細胞が糸球体に浸潤してくる。これらの細胞から産生されるIL-1, IL-4, INF- γ などのサイトカイン, さらに形質転換したメサンギウム細胞から産生されるPDGF, IL-6, M-CSFなどのサイトカインはオートクリン, パラクリンとしてメサンギウム細胞に作用し, 細胞増殖や基質産生を促進させるとともに, 糸球体上皮細胞にも作用して剥離や癒着を引き起こすと考えられる(図2)。このようにサイトカインは本症の糸球体病変形成の各段階において重要な役割を果たしている。

4. IgA腎症の進展機序に関する知見

IgA腎症の進展に関連する因子のうち, 本稿では糸球体内マクロファージとメサンギウム細胞の形質変換の役割に関する知見を取り上げ, さらに本症の進展に関わる種々の遺伝的素因のうち, ア

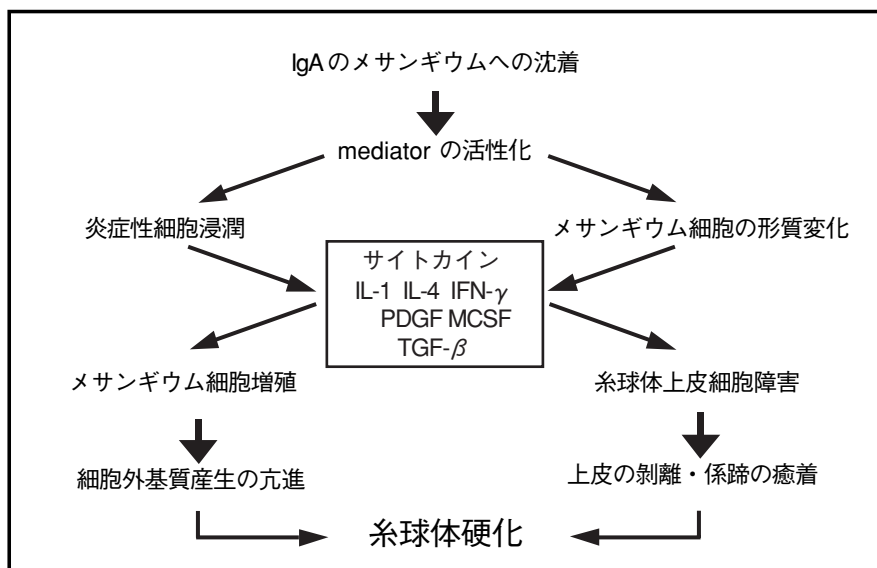


図2 IgA腎症の糸球体障害機序

ンジオテンシン変換酵素(ACE)の遺伝子多型と本症の進展との関連について概説する。

1) 糸球体内マクロファージとメサンギウムの形質変換の役割

糸球体障害の進展には、マクロファージによって産生されるIL-1やTNF- α などの炎症性メディエータが深く関わっている。これらのメディエータはメサンギウム細胞に作用し、単球走化因子である monocyte chemoattractant protein-1(以下MCP-1)やマクロファージ増殖分化因子である macrophage-colony stimulating factor(以下M-CSF)の遺伝子発現を増強させ、糸球体へのマクロファージの動員を促進し、糸球体障害の増悪に関与すると考えられる。IgA腎症においても、糸球体内のマクロファージの多寡は、尿蛋白排泄量、血尿の程度、メサンギウム細胞増殖の程度と関連する。糸球体内マクロファージは、末梢係蹄の管腔内に存在する場合と、メサンギウム領域内に存在する場合がある。そこで、係蹄内に対するメサンギウム内のマクロファージの比をM/C比とし、マクロファージのメサンギウム内局在とメサンギウム基質増生との関連を検討したところ、M/C比はメサンギウム基質増生の程度と正相関し、糸球体の慢性病変の形成に関与することが示唆された。

一方、MCP-1やM-CSFのIgA腎症患者における糸球体内発現は、約30%のIgA腎症患者のメサンギウム領域に認められ、両者の発現性には関連が認められた。さらにMCP-1やM-CSFの陽性例では陰性例に比しマクロファージのメサンギウム内局在を示すM/C比が有意に高かったことから、メサンギウム細胞に発現したMCP-1やM-CSFは同領域へのマクロファージの動員に関与しているものと考えられた。

健常腎の血管平滑筋に発現している α -smooth muscle actin(SMA)は、病的状態ではメサンギウムや間質の細胞にも発現してくる。メサンギウム細胞に発現する α -SMAは、メサンギウム細胞の活性化や増殖の指標であり、またmyofibroblast様細胞への形質変換の指標とも考えられている。われわれはIgA腎症患者の糸球体において、 α -SMAの発現と、M-CSFの発現ならびにマクロファージのメサンギウム内局在(M/C比)の関連を検討した。その結果、 α -SMAがメサンギウムに陽性を示す群では、陰性群に比し明らかなM-CSFの発現亢進とマクロファージのM/C比の上昇が認められた。

以上より、糸球体障害の進展にはメサンギウム細胞とマクロファージの相互作用が重要であり、糸球体への炎症性細胞浸潤によりメサンギウム細胞がM-CSFやMCP-1を産生するようになると、これらによりメサンギウム領域内へ動員された単球・マクロファージは、同部位で活性化型マクロファージとして長期間生着する傍らで、メサンギウム細胞の形質変換を引き起こし、メサンギウム基質産生を亢進させることにより、慢性期における糸球体障害の進展に寄与すると考えられる。

2) メサンギウム細胞の形質変換がIgA腎症の長期予後に及ぼす影響

では実際に、糸球体に α -SMAの発現がみられるIgA腎症患者では腎障害が進行するのであろうか？この問いに答えるため、われわれは腎生検時にCcr 70ml/分以上の腎機能が正常なIgA腎症患者において、生検後の長期経過観察にて透析導入に至った患者の割合を、糸球体内 α -SMA陽性群と陰性群の間で比較したところ、糸球体内 α -SMA陽性群では陰性群に比し透析導入が有意に高率であった。これは、間質においては α -SMA陽性群と陰性群との間に透析導入率の有意な差を認めなかったことと対照的であった。したがって、間質におけるよりも、糸球体における α -SMA発現が、IgA腎症の末期腎不全への進展を早期に予知するうえで有用な組織学的マーカーと考えられた。

3) ACE遺伝子多型とIgA腎症の進展との関連

ヒトACE遺伝子には、その第16番目のイントロンに287塩基対のDNAフラグメントが存在する挿入アレル(I)と、このDNAフラグメントを欠く欠失アレル(D)が存在しI/D多型と呼ばれている。ACE遺伝子のI/D多型は血清および組織内のACEレベルと相関する(ACE活性はDD遺伝子型で最も高く、II遺伝子型で最も低く、ID遺伝子型ではその中間にある)ことや、DD遺伝子型は心筋梗塞や心肥大と深い関連をもつことが報告されている。

IgA腎症の進展におけるACE遺伝子I/D多型の意義については、1995年にYoshidaらが、10年以上の長期経過観察が可能であったIgA腎症患者53名において、腎機能低下群では腎機能安定群に比してDD遺伝子型の出現頻度が有意に高く(オッズ比3.98)、DD遺伝子型が腎生検時にみられる腎機能障害や高血圧とは独立したIgA腎症の腎不全への進展の危険因子となりうることを報告して以来、数多くの研究がなされてきた。表1はこれらの報告をまとめたものである。この中で、日本人、英国白人、米国白人を対象とした3つの研究では、DD遺伝子型(またはDアレル)とIgA腎症における進行性腎機能低下との関連性を支持する成績が得られた。しかし、その後これと相反する報告もな

表1 IgA腎症の進展とACE遺伝子多型との関連

著者	文献	症例数	人種	腎疾患の進展とDD遺伝子型 またはDアレルとの関連性
Yoshida et al.	J Clin Invest 1995	53	日本人	あり
Yorioka et al.	Clin Nephrol 1995	48	日本人	あり
Harden et al.	Lancet 1995	100	白人	あり
Schmidt et al.	Am J Kidney Dis 1995	204	白人	なし
Hunley et al.	Kidney Int 1996	64	白人	あり
Pei et al.	J Clin Invest 1997	168	白人	なし
(Agt MM型の患者であり)				
Perna et al.	Kidney Int 2000	212	白人	なし
Suzuki et al.	Am J Kidney Dis 2000	527	日本人	なし

され、また最近の prospective double-blind randomized placebo-controlled trial である REIN Study のサブ解析や、わが国の厚生省特定疾患進行性腎障害調査研究班 IgA 腎症分科会による全国アンケート調査の解析でも、両者の関連を支持する成績は得られていない。

このような矛盾する結果を生む要因の一つには、IgA 腎症の進行に関わる因子の多様性があると思われる。IgA 腎症の進行には、RA 系の活性化だけではなく免疫学的活動性も深く関与しており、末期腎不全に至る進行速度も症例により大幅に異なっている。Yoshida らの検討では、対象症例の中に IgA 腎症の発症・発見時から 10 年以上の経過で緩徐に進行してきた症例が多く含まれていることから、DD 遺伝子型はいわゆる slowly progressive な経過をとる IgA 腎症の危険因子である可能性も考えられる。もしこれが真実だとすれば、末期腎不全に至るまでの経過を考慮せずに透析患者全体を腎機能悪化群ととらえて、DD 遺伝子型の頻度を腎機能安定群と比較した研究では、両者の間に有意な差がみられないのも当然といえる。IgA 腎症の進展における ACE 遺伝子 I/D 多型の意義は、今後さらに多くの症例を対象とした prospective randomized trial で明らかにする必要があると思われる。

5. IgA 腎症の病態の把握と治療戦略

現時点で本症に対する根本的な治療はなく、病態を考慮した的確な対症療法により進展・増悪を防止することが重要と思われる。

1) ステロイド療法

表 2 にこれまでの副腎皮質ステロイド単独療法または副腎皮質ステロイド薬と免疫抑制薬の併用療法の治療成績を示した。このうち、最近の Pozzi らによる prospective randomized trial の成績は注目に値する。わが国では、尿蛋白 1~2g/day, Ccr 70 ml/min 以上で、組織学的に急性炎症所見が主体である症例において、副腎皮質ステロイド薬の有効性が示されている。

われわれはステロイド療法の前後で腎組織所見がいかに変化するかを検討しているが、有効例では蛋白尿、血尿の程度が改善するとともに、糸球体への炎症細胞とくにマクロファージの浸潤や細胞性半月体が減少し、さらに α -SMA の糸球体内発現の減少が観察された。この成績は、IgA 腎症に対するステロイド療法が糸球体の急性活動性病変の改善に有効なことを示唆している。一方、慢性病変が主体をなす症例では腎機能保持効果は期待できず、ステロイド療法の適応を決定する際には、個々の症例で腎病変の活動性など病態を十分把握する必要がある。

2) ACE 阻害薬

非糖尿病性腎疾患を対象とした最近の複数の prospective double-blind randomized placebo-controlled trial の結果から、ACE 阻害薬は非糖尿病性慢性腎疾患の進展を抑制すると考えられている。IgA 腎症においても、表 3 に示すように小規模または後ろ向きの研究を含めるとこれまでに複数の報告あり、抗蛋白尿効果を主体としてある程度の有効性が示されている。しかし、数少ない prospective study の一つである Bannister らの報告では、経過観察機関が短いためか ACE 阻害薬と Ca 拮抗薬との間で腎機能保持効果に明らかな差は認められていない。最近の GISEN Group による REIN Study のサブ解析でも、ACE 阻害薬が他の降圧薬に比して IgA 腎症患者の GFR の低下を 35% 抑制したものの、対象症例が少ないためか有意差は認められず、また末期腎不全への進展も有意には抑制していない。ACE 阻

表2 IgA腎症に対するステロイド療法

著者	文献	症例数 ス療法群：対照群	対象症例	初期PSL量	治療期間	観察期間	効果
Lai et al.	Transplant Proc 1983	17：17	ネ症 高度組織障害	PSL 60～40mg	3カ月	3カ月	無効
中本ら.	厚生省特定疾患進行性腎障害調査 研究班 昭和61年度研究業績 1986	52：68	中等度以上の組織病変	PSL 40mg	1～1.5年	6年	有効
Kobayashi et al.	Quart J Med 1986	14：29	尿蛋白1～2g/day	PSL 40mg	19カ月	81カ月	有効
Kobayashi et al.	Nephron 1989	10：20	尿蛋白1～2g/day Ccr 70 ml/min以上 中等度以上の組織病変	PSL 40mg	19カ月	73カ月	有効
Waldo et al.	Am J Kidney Dis 1989	6：15	小児 中等度以上の増殖性病変	PSL 60mg/m ²	3年	38カ月	有効
Waldo et al.	Pediatric Nephrol 1993	13：15	小児 中等度以上の増殖性病変	PSL 60mg/m ²	3年	67カ月	有効
Julian et al.	Contrib Nephrol 1993	18：17	尿蛋白1g/day以上 Ccr 25 ml/min以上	PSL 60mg 3回/週	2年	1年	有効
小山ら.	厚生省特定疾患進行性腎障害調査 研究班 平成5年度研究業績 1994	111：85	尿蛋白1～2 g/day Ccr 70 ml/min以上	PSL 40mg +抗血小板薬	1-3年	4.7年	有効
Roccatello et al.	Contrib Nephrol 1993	6：3	半月体40%以上	パルス+ PSL 1～0.75 mg/kg	2カ月	3～10年	無効
Goumenoso et al.	Nephrol Dial Transplant 1995	66：48	腎機能障害 中等度以上の蛋白尿	PSL 40mg + Az 2mg/kg	2年	19カ月	有効
Kobayashi et al.	Nephron 1996	20：26	尿蛋白1～2g/day Ccr 70 ml/min以上 中等度以上の組織病変	PSL 40mg	19カ月	10年	有効
Koyama et al.	Nephrology 1997	111：85	尿蛋白1g/day以上 Ccr 50 ml/min以上	PSL 40-30mg	1～3年	5年	有効 (尿蛋白1～2g/day , Ccr 70ml/min以上)
Kobayashi et al.	Nephrology 1997	55：54	尿蛋白1g/day以上	PSL 40mg	2年	10年	有効 (Ccr 70 ml/min以上)
Yoshikawa et al.	J Am Soc Nephrol 1999	40：34	び慢性メサンギウム増殖	多剤併用	2年	2年	有効
Pozzi et al.	Lancet 1999	43：43	尿蛋白 1.0～3.5g/day S-Cr 1.5 mg/d/以下	パルス+ PSL 0.5 mg/kg/隔日	6カ月	5年	有効

表3 IgA腎症に対するACE阻害薬の臨床成績

著者	文献	デザイン	患者数	観察期間(月)	治療内容	効果
Feriozzi S et al.	J Hypertens 1989	NRCT	10	44	他の降圧薬 vs. ACEI (cross over)	尿蛋白減少効果 ACEI=他の降圧薬 腎機能保持効果 ACEI>他の降圧薬
Okamura et al.	Contrib Nephrol 1991	NRCT	20	12	Captopril 4例 Enalapril 7例 CCB 9例	尿蛋白減少効果 ACEI>CCB 腎機能保持効果 ACEI=CCB
Rekola S et al.	Nephron 1991	RCT	47	20	Enalapril vs. β blockers	尿蛋白減少効果 ACEI= β blockers 腎機能保持効果 ACEI> β blockers
Coppo et al.	Am J Kidney Dis 1993	NRCT	27	26	Captopril	腎機能低下を伴うIgA腎症患者でGFR 不変, ERPF上昇, FF低下
Maschio et al.	Nephrol Dial Transplant 1994	RCT	39	9	Fosinopril	尿蛋白減少 腎機能不変
Cattran et al.	Am J Kidney Dis 1994	NRCT	115	29	ACEI 27例 他の降圧薬 55例 無治療 33例	尿蛋白減少, 腎機能保持効果ともACEIが優る
Bannister et al.	Contrib Nephrol 1995	NRCT	23	12	Enalapril 13例 Nifedipine 10例	尿蛋白減少効果 ACEI>CCB 腎機能保持効果 ACEI=CCB

表4 慢性腎疾患におけるACE阻害薬の腎保護作用とACE遺伝子多型

著者	文献	症例数	人種	ACE阻害薬とI/D多型との関連性	抗蛋白尿効果	腎機能保持効果
IgA腎症：						
Yoshida et al.	J Clin Invest 1995	100	日本	あり	DD > ID, II	
Moriyama et al.	J Am Soc Nephrol 1995	34	日本人	あり	DD, ID > II	
Han et al.	Korean J Intern Med 2000	61	韓国人	あり	有意差なし	DD > II
非糖尿病性腎疾患：						
van Essen et al.	Lancet 1996	81	白人	あり	DDでは弱い	DD < ID, II
Haas et al.	Kidney Blood Press Res 1998	36	白人	あり	DDでは弱い	DD < ID, II
Perna et al.	Kidney Int 2000	212	白人	あり	DD > ID, III	DD > ID, II
糖尿病性腎症(IDDM)：						
Penno et al.	Diabetes 1998	530	白人	あり	II > DD	
Jacobsen et al.	Kidney Int 1998	60	白人	あり	IIで最も著明	

害薬のIgA腎症における腎保護作用は、今後さらに長期のprospective studyで検証される必要がある。

近年、慢性腎疾患におけるACE阻害薬の腎保護作用とACE遺伝子多型との関係が注目され、いくつかの興味深い知見が報告されている(表4)。これまでに、DD遺伝子型をもつIgA腎症患者にACE阻害薬を投与した場合、それ以外の遺伝子型(ID, II)の患者に比べて抗蛋白尿効果が顕著に現れることが、われわれを含めた複数の施設から報告された。その後、糖尿病性腎症ではこれと相反する報告(表4)もなされたが、最近になって前述のREIN Studyのサブ解析により、非糖尿病性腎疾患患者におけるACE阻害薬の抗蛋白尿効果や末期腎不全への進展抑制効果はIDやII遺伝子型ではみられず、DD遺伝子型の患者のみに認められることが明らかにされた。さらに、ACE阻害薬の腎機能保持効果は、女性ではACE遺伝子多型とは無関係に現れ、男性ではIDやII遺伝子型ではなく、DD遺伝子型の患者のみに認められることも報告された。したがって、ACE遺伝子多型は、IgA腎症に対するACE阻害薬の適応を考え、その有効性を高めるうえで有用な臨床遺伝学的指標となる可能性が考えられる。

3) Fish oil

表5にIgA腎症患者に対するfish oilのこれまでの治療成績を示した。近年、比較的進行したIgA腎症患者に対して、fish oilが腎機能保持の点で短期的のみならず、長期的にも有効であったとの報告がなされ注目を集めている。

表5 IgA腎症に対するfish oilの臨床成績

著者	文献	デザイン	患者数	観察期間(月)	EPA投与量(g/日)	効果
Hamazaki et al.	Lancet 1984	RCT	20	48	1.6	腎機能保持効果あり
Bennett et al.	Clin Nephrol 1989	RCT	37	24	1.8	腎機能保持効果なし
Pettersson et al.	Clin Nephrol 1994	RCT	32	6	3.3	尿蛋白不変 腎機能悪化
Donadio et al.	N Engl J Med 1994	RCT	106	24	1.8	腎機能保持効果あり
Donadio et al.	J Am Soc Nephrol 1999	RCT	106	77	1.8	腎機能保持効果あり
Cheng et al.	Nephrol Dial Transplant 1990	Before and after study	11	10	1.8	腎機能保持効果なし

4) IgA腎症の治療戦略

IgA腎症の治療は個々の患者の病態に合わせて、疾患活動性の高い急性病変に対してはステロイド療法が、また慢性病変を主体とする緩徐に進行する病態に対してはACE阻害薬や低蛋白食、Fish oilによる治療などが選択される。

また、高血圧はIgA腎症の末期腎不全への進展に関与する重要なリスクファクターであることから、高血圧を合併するIgA腎症患者では血圧のコントロールが最も重要となる。高血圧の治療には、減塩7g/day以下の食事療法に加えて、ACE阻害薬やアンジオテンシンII受容体拮抗薬など腎保護作用を有する降圧薬を早期から使用することが望ましい。降圧目標値は、JNC-VIやWHO/ISHの高血圧治療ガイドラインに基づいて、少なくとも130/85 mmHg以下に、尿蛋白が1g/day以上のIgA腎症患者では125/75 mmHg以下とする。

おわりに

本稿では、原発性糸球体疾患のうちで最も頻度が高く、それゆえ透析に導入される患者が最も多いIgA腎症を取り上げ、最近の知見を交えて概説した。腎臓専門医にとって、IgA腎症のように臨床経過を長期にわたって見ていく必要のある患者のケアにあたっては、疾患を縦断的にとらえる姿勢が重要となる。自覚症状に乏しいIgA腎症患者の病態を正確に把握し、適切な治療法を選択し、かつ患者の治療に対する動機づけを高めていくことは、短期間の入院のみを担当することの多い若手医師にとっては、非常に困難な仕事となろう。そのようなときに本稿が少しでも役に立てば、著者として大変幸せである。