

特集：腎臓病のエンドポイント

IgA 腎症の病態から考えるエンドポイント

The endpoint based on the pathogenesis of IgA nephropathy

二瓶 義人 鈴木 祐介

Yoshihito NIHEI and Suzuki YUSUKE

はじめに

IgA 腎症はメサンギウム細胞への IgA 抗体の沈着で定義される原発性糸球体腎炎である。原発性糸球体腎炎の約 4 割が IgA 腎症とされるが、血尿と蛋白尿を伴う緩徐な腎機能障害の進行を呈することが多く、肉眼的血尿やネフローゼ症候群を呈する症例以外は自覚症状なく経過する。3～4 割の患者は、未治療・未介入の場合、10～20 年の経過で末期腎不全に至る点で予後不良の疾患である^{1,2)}。そのため、本邦では指定難病の一つに認定されている。Berger による最初の報告から 50 年が経過する現在でも、詳細な病因・病態は不明である。国や地域により、健診・スクリーニング制度、腎生検施行適応基準などの違いや、さらには保険上の問題などから、IgA 腎症の発症から診断までの期間には隔たりがある。そういったリードタイムバイアスがあるなかでは、IgA 腎症のエンドポイントの設定は容易ではない。

本稿では、蛋白尿や血清クレアチニン(Cr)値の増加などといった従来のサロゲートエンドポイント設定の有用性と限界について述べた後、血尿の臨床的意義も再考したい。さらに、近年臨床応用が進む新規バイオマーカーにも触れながら、IgA 腎症に特異性の高いエンドポイントの可能性について議論してみたい。

IgA 腎症の病態

現在広く受け入れられている IgA 腎症の病態仮説を図に示す²⁾。①糖鎖修飾異常 IgA の産生、②その異常 IgA に対する内因性 IgG/IgA 抗体の産生、③①と②による免疫複合

体形成、④免疫複合体の肝でのクリアランス低下に起因する糸球体沈着とその後のメサンギウム増殖を主体とする糸球体障害、といった「multi-hit 仮説」が提唱されている。しかし、①と②の異常抗体産生、③の免疫複合体形成機序の詳細についてはいまだ不明である。IgA 腎症患者血清では、IgA ヒンジ部 O 型糖鎖にガラクトースが欠損(galactose deficient IgA1 : Gd-IgA1)している IgA1 が増加していることが、質量分析、異常糖鎖特異的レクチン(helix aspersa agglutinin : HAA)^{3~5)}、および近年開発された Gd-IgA1 特異的モノクローナル抗体(KM55)⁶⁾を用いた研究などから明らかにされている。この Gd-IgA1 とその免疫複合体沈着を起点とした炎症性カスケードの誘導が、糸球体障害を成立させていると考えられる。事実、最近 Gd-IgA1 の疾患特異的糸球体沈着も証明されている⁷⁾。

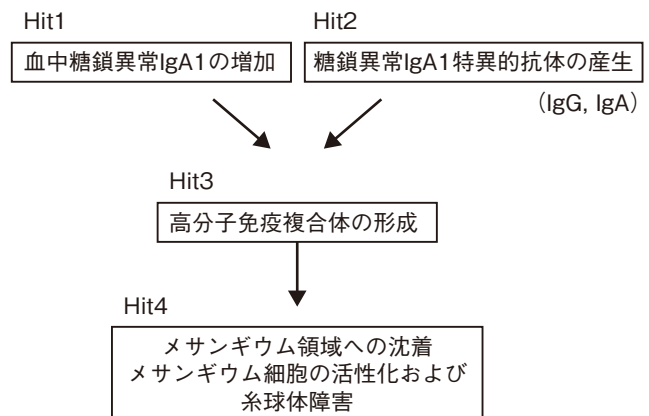


図
(文献 2 より引用、改変)

IgA 腎症の病態から考えるエンドポイント

1. 蛋白尿と血清 Cr 値

IgA 腎症を含めた慢性腎臓病(chronic kidney disease : CKD)全般において、アルブミン尿、蛋白尿が末期腎不全(end-stage renal diseases : ESRD)の独立した危険因子となることは、多くの先行研究を通して確認されている^{8,9)}。また、RAS 阻害薬を中心とした治療介入によるアルブミン尿、蛋白尿の減少程度が、ESRD、血清 Cr 値の倍化、死亡といったアウトカムと相関することも報告されている^{9~11)}。一方、2011年に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 腎症分科会が主体となり、本邦 IgA 腎症における病理所見と蛋白尿、推算糸球体濾過量(eGFR)および腎予後の相関性をまとめた「IgA 腎症治療指針-第3版-」が上梓された¹²⁾。第2版では、予後判定の際の参考基準として、腎生検時の血圧、血清 Cr 値、クレアチニンクリアランスおよび尿蛋白量(g/日)の4項目があげられていた。第3版では、287例の本邦 IgA 腎症患者を対象とし、腎生検時のこれら臨床的パラメータと腎予後(透析導入)の相関がロジスティック回帰分析にて再検討された。その結果、生検時の尿蛋白は中・長期的透析導入と、血清 Cr 値および eGFR は短期的および中・長期的透析導入と有意な関連を持つことが明らかにされた。これに基づき、臨床的重症度の構成因子として尿蛋白を 0.5 g/日以上と未満に分類し検討したところ、尿蛋白が 0.5 g/日以上以上の群は 0.5 g/日未満の群に比し予後不良であることが示された。また同様に、eGFR を 60 mL/分/1.73 m² 以上と未満に層別し、透析導入との関連を検討したところ、尿蛋白 0.5 g/日未満の症例では、eGFR が 60 mL/分/1.73 m² 以上の群と 60 mL/分/1.73 m² 未満の群との間で腎予後に有意な差は認められなかったが、尿蛋白が 0.5 g/日以上では、eGFR が 60 mL/分/1.73 m² 未満の群は 60 mL/分/1.73 m² 以上の群に比し有意に予後不良であった。以上の結果を踏まえ、臨床的重症度が3つに分類され(表)、透析導入リスク(オッズ比)により層別化された。一方欧米では、米国¹³⁾、イタリア¹⁴⁾、フランス¹⁵⁾、カナダ¹⁶⁾などから IgA 腎症における蛋白尿と腎予後に関する報告がなされ、他の腎炎と比較してより軽微な蛋白尿でも、IgA 腎症の腎予後に影響することが示された^{17,18)}。Radford らは、148例の IgA 腎症患者にコホート研究を行い、診断時の蛋白尿を層別化し ESRD のリスクを評価した¹³⁾。その結果、10年後の ESRD のリスクは、蛋白尿が 1g/日未満で 10% 未満であったが、1~3g/日で 30~40%、3g/日以上では 60% にまで上昇して

表 臨床的重症度分類

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

いた。他の観察研究でも 1g/日以上以上の蛋白尿が腎予後に影響するとの報告がされており¹⁸⁾、欧米では診断時の尿蛋白量が 1g/日以上であることが、ESRD のハイリスク因子であるとされている。また、アジア諸国でも同様の傾向がみられる。近年、Le らは中国人 IgA 腎症患者 1,155 例に対して観察研究を行い、長期腎予後に関連するリスク因子を検証しているが、そのなかでも腎生検時の尿蛋白 1g/日以上が ESRD のリスクにあげられることが示された¹⁹⁾。しかし、同論文において、著者らは腎生検時の尿蛋白量が 0.5g/日未満と 0.5~1g/日に層別化して解析しているが、両群ともに腎不全のリスク因子とはならなかったことも報告しており、本邦における報告とは異なっている。近年、経過中の平均蛋白尿量も重要なサロゲートマーカーとして捉えられている。尿蛋白量が 1g/日未満である患者の 1/3 が、経過中に 1g/日以上に移行する²⁰⁾ことや、また、経過中の尿蛋白量の複数回の測定が GFR の低下の予測精度をあげることが Berthouix¹⁵⁾や Reich¹⁷⁾らから示され、診断時のみならず、観察期間中の継続した尿蛋白量の変動量(総量)も腎予後予測に重要であると考えられる。また、近年 Inker らは、11の異なる臨床試験から 830例の IgA 腎症患者を抽出し、RAS 阻害薬やステロイドなどさまざまな治療と腎予後の関連を検証し、9カ月間の治療により尿蛋白が 50% 低下した群では、血清 Cr 値の倍化と ESRD を含めた複合的腎予後が 60% 減少していたことを報告した²¹⁾。以上のように、程度の差はあるが、CKD 全般と同様に、尿蛋白量を IgA 腎症のエンドポイントマーカーとして設定していることは各国共通である。しかしその一方で、尿蛋白は糸球体硬化に代表される慢性病変(common pathway)の程度にも依存するため、機能の残存した糸球体上に展開される IgA 腎症の活動性の炎症性病変のみを反映するものではない。さらに、血清 Cr 値の上昇は、急性病変ばかりでなく、硬化病変の増悪なども反映する。このことは、尿蛋白と血清 Cr 値をエンドポイントマーカーと設定することの限界でもある²²⁾。

2. 血尿

IgA 腎症において、尿蛋白の消失をサロゲートエンドポイントとした報告は数多くある一方で、血尿の消失をエンドポイントとする報告は少ない。前述のごとく、蛋白尿は予後不良因子であるとされるが、予後因子として血尿を指摘する報告は稀である。本邦では、健診などの機会に偶然に無症候性の血尿、あるいは血尿・蛋白尿(chance proteinuria and/or hematuria)で発見される患者が大多数(約7割)を占める。一方、健診・スクリーニングの制度の違いなどから、欧米では肉眼的血尿やネフローゼに伴う浮腫などの症候性所見により発見される患者が少なくない。IgA 腎症患者の大部分は、血尿を初発とし、緩徐に進行する臨床経過を示す。本邦では、健診による尿検査で血尿単独もしくは血尿と比較的軽度の蛋白尿を伴った発症早期の診断が可能であるが、欧米などスクリーニング未発達国では、発症後尿蛋白が重症化あるいは腎機能低下が進行した段階で診断・治療される症例が比較的多くなるため、何らかの治療により仮りに活動性を抑制したとしても、すでに糸球体硬化の程度が強くなり、結果腎不全にまで進行してしまう患者が多く含まれることとなる。このようなリードタイムバイアスが、血尿の消失が腎予後と関連しない背景の一つかもしれない。逆に、肉眼的血尿出現例ではむしろ予後が良いことも報告されている²³⁾が、これは、肉眼的血尿を認めたことが受診動機となり、結果として早期の診断・介入につながったために、その腎予後が良好であるという可能性も否定はできない。

IgA 腎症における血尿は、糖鎖異常 IgA の focal, segmental な糸球体沈着とそれによる『糸球体毛細血管炎』に起因することは実験的に示されている²⁴⁾。したがって、本症の血尿は、異常 IgA の供給・沈着という急性免疫炎症を反映する一つの重要な指標と考えられる。最近、Sevillano らは、112 例の IgA 腎症患者にコホート研究を行い、ESRD および eGFR の 50% の減少が、経過中に顕微鏡的血尿が消失した患者群で低下していたことを報告した²⁵⁾。この結果は、活動性は消失したものの、不可逆性の糸球体硬化を主体とする病変が進行している例が多いことも示している。一方、経過中の平均顕微鏡的血尿量が高い群で腎予後が不良であることも示されている¹⁹⁾。これは、疾患活動性を維持しながら進行する例では、やはり予後が悪い傾向にあることを示唆している。こういった知見を考慮すると、炎症の抑制を目的とする免疫抑制薬治療を評価する場合、そのエンドポイントは、病態に関与する免疫活性の収束を表現するものを用いるべきである。その意味で『血尿の消失』はこ

れを代替する一つであり、IgA 腎症のサロゲートエンドポイントとして考慮されるべきであろう。それに関連して、IgA 腎症分科会がコンセンサスベースで調査し、提案した『IgA 腎症の寛解基準』に、『蛋白尿の寛解』に加え、『血尿の寛解』も提示された²⁶⁾ことは、本邦の実臨床を反映した結果であろう。しかし、IgA 腎症では進行に伴い、二次性の菲薄基底膜変化を合併しうするため、非活動性血尿の混入は否めず、糸球体赤血球の有無をエンドポイントとするにも限界があることには注意が必要である。IgA 腎症の初発症状が蛋白尿ではなく血尿であることは、血尿の原因となる糸球体障害(糸球体毛細血管炎)の堆積が、蛋白尿が出現する糸球体障害の基盤の一つであることを強く示唆している。つまり、血尿の先に蛋白尿があるのであれば、腎障害の程度や腎予後を単純に予想する場合、血尿に比し蛋白尿が勝っているのは自明である。その意味で、両者をサロゲートマーカーとして用いる際は、こういった患者対象に、何を目的に選択すべきかは、今後さらに慎重に論ずべきである。

新規バイオマーカーの開発と応用

蛋白尿、血尿による評価は、スクリーニングとしても、サロゲートマーカーとしても簡便かつ有用であるが、前述のような限界がある。十分な腎予後予測のためには、安定かつ活動性を鋭敏に反映するサロゲートマーカーによる補充が必要である。このため、近年、病態に基づく疾患特異的新規バイオマーカーによる検討が進んでいる。その有力な候補として、Gd-IgA1、その関連免疫複合体そのもの、あるいはそれらを用いたスコアリング法などが提唱されている^{27~31)}。Zhao らは、275 例の IgA 腎症患者の観察研究を行い、腎生検時の血清 Gd-IgA1 値の高値が腎予後に影響することを報告した³²⁾。またわれわれは、尿中の Gd-IgA1 が IgA 腎症の腎予後と関連することを報告している³³⁾。Gd-IgA1 と IgA-IgG 免疫複合体量と IgA 腎症の活動性には相関がみられることも示されている^{27,28)}。しかし、その一方で Sun らは、22 の文献(n=1,657)からシステマティックレビューを行い、血清 Gd-IgA1 と腎予後は関連しなかったと結論づけている³⁴⁾。また、Gd-IgA1 値と尿蛋白量は相関しないとする報告もされている³⁵⁾。健常者血清中にも一定量の Gd-IgA1 が存在していることや、IgA 腎症を発症していない IgA 腎症患者の近親者においても、非血縁正常者群と比較して血清 Gd-IgA1 値が高いこと³⁶⁾などから、いまだ Gd-IgA1 の多様性や、発症特異的なヒンジ部糖鎖パターン

の可能性などが議論されている。さらに、診断基準の単純性ゆえに、実は本症が、例えば Gd-IgA1 により依存する例や、Gd-IgA1 免疫複合体により依存する例など、幅広いスペクトラムを有する疾患として存在し、各バイオマーカー単独では評価しきれない可能性もある。事実、われわれは単独ではなく、各バイオマーカーと臨床データを加味したスコアリングが IgA 腎症とその他の慢性腎炎を鑑別するのに有用であることを報告している³⁷⁾。今後は、治療前後などの各バイオマーカーの『変化量』をサロゲートマーカーとして用いることなども詳細に検討する必要がある。さらに腎病理所見との相関解析も、それらのサロゲートマーカーとしての臨床応用には一助となるかもしれない。

おわりに

IgA 腎症は、糖尿病性腎症などとは異なり、自覚症状なく緩徐な経過をたどることや、国により介入時期に比較的大きな差があることなどから、従来用いられてきた尿蛋白や血清 Cr 値の倍化などによるエンドポイント設定のみでは限界がある。したがって、既存サロゲートマーカーに血尿やバイオマーカーなどを加えた多面的アプローチとその検証が必要であろう。将来的には疾患特異度の高いバイオマーカーなどを用いて、IgA 腎症の簡便なスクリーニング、早期診断・介入の道筋を立て、IgA 腎症診療の国際的標準化を図り、そのうえでの普遍的なエンドポイント設定が望まれる。

利益相反自己申告：申告すべきものなし

文 献

- Wyatt RJ, Julian BA, et al. IgA nephropathy. *N Engl J Med* 2013 ; 368 : 2402-2414.
- Suzuki H, et al. The pathophysiology of IgA nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2011 ; 22 : 1795-1803.
- Horie A, et al. IgA1 molecules produced by tonsillar lymphocytes are under-O-glycosylated in IgA nephropathy. *Am J Kidney* 2003 ; 42 : 486-496.
- Gharavi AG, et al. Aberrant IgA1 glycosylation is inherited in familial and sporadic IgA nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2008 ; 19 : 1008-1014.
- Hiki Y, et al. Mass spectrometry proves under-O-glycosylation of glomerular IgA1 in IgA nephropathy. *Kidney Int* 2001 ; 59 : 1077-1085.
- Suzuki Y, et al. Novel lectin-independent approach to detect galactose-deficient IgA1 in IgA nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 2015 ; 30 : 1315-1321.
- Suzuki H, Suzuki Y, et al. IgA nephropathy and IgA vasculitis with nephritis have a shared feature involving galactose-deficient IgA1-oriented pathogenesis. *Kidney Int* 2018 ; 93 : 700-705.
- Iseki K, et al. Proteinuria and the risk of developing end-stage renal disease. *Kidney Int* 2003 ; 63 : 1468-1474.
- Brenner BM, et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2001 ; 345 : 861-869.
- Ruggenenti P, et al. Renoprotective properties of ACE-inhibition in non-diabetic nephropathies with non-nephrotic proteinuria. *Lancet* 1999 ; 354 : 359-364.
- Randomised placebo-controlled trial of effect of ramipril on decline in glomerular filtration rate and risk of terminal renal failure in proteinuric, non-diabetic nephropathy. The GISEN Group (Gruppo Italiano di Studi Epidemiologici in Nefrologia). *Lancet* 1997 ; 349 : 1857-1863.
- 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. IgA 治療指針—第 3 版—. *日腎会誌* 2011 ; 53 : 123-135.
- Radford MG Jr, et al. Predicting renal outcome in IgA nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 1997 ; 8 : 199-207.
- Manno C, et al. A novel simpler histological classification for renal survival in IgA nephropathy : a retrospective study. *Am J Kidney Dis* 2007 ; 49 : 763-775.
- Berthoux F, et al. Predicting the risk for dialysis or death in IgA nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2011 ; 22 : 752-761.
- Bartosik LP, et al. Predicting progression in IgA nephropathy. *Am J Kidney Dis* 2001 ; 38 : 728-735.
- Reich HN, et al. Remission of proteinuria improves prognosis in IgA nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2007 ; 18 : 3177-3183.
- Donadio JV, et al. Proteinuria patterns and their association with subsequent end-stage renal disease in IgA nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 2002 ; 17 : 1197-1203.
- Le W, et al. Long-term renal survival and related risk factors in patients with IgA nephropathy : results from a cohort of 1,155 cases in a Chinese adult population. *Nephrol Dial Transplant* 2012 ; 27 : 1479-1485.
- Szeto CC, et al. The natural history of immunoglobulin a nephropathy among patients with hematuria and minimal proteinuria. *Am J Med* 2001 ; 110 : 434-437.
- Inker LA, et al. Early change in urine protein as a surrogate end point in studies of IgA nephropathy : an individual-patient meta-analysis. *Am J Kidney Dis* 2016 ; 68 : 392-401.
- Suzuki Y, et al. Proposal of remission criteria for IgA nephropathy. *Clin Exp Nephrol* 2014 ; 18 : 481-486.
- Le W, et al. Long-term outcome of IgA nephropathy patients with recurrent macroscopic hematuria. *Am J Nephrol* 2014 ; 40 : 43-50.
- Yamaji K, et al. The kinetics of glomerular deposition of nephritogenic IgA. *PLoS One* 2014 ; 9 : e113005.
- Sevillano AM, et al. Remission of hematuria improves renal sur-

- vival in IgA nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2017 ; 8 : 3089-3099.
26. Matsuo S, et al. Proposal of remission criteria for IgA nephropathy. *Nihon Jinzo Gakkai Shi* 2013 ; 55 : 1249-1254.
 27. Suzuki Y, et al. Serum levels of galactose-deficient immunoglobulin (Ig) A1 and related immune complex are associated with disease activity of IgA nephropathy. *Clin Exp Nephrol* 2014 ; 18 : 770-777.
 28. Berthoux F, et al. Prognostic value of serum biomarkers of autoimmunity for recurrence of IgA nephropathy after kidney transplantation. *J Am Soc Nephrol* 2017 ; 28 : 1943-1950.
 29. Suzuki Y, et al. Paradigm shift in activity assessment of IgA nephropathy—optimizing the next generation of diagnostic and therapeutic maneuvers via glycan targeting. *Expert Opin Biol Ther* 2015 ; 15 : 583-593.
 30. Camilla R, et al. Oxidative stress and galactose-deficient IgA1 as markers of progression in IgA nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011 ; 6 : 1903-1911.
 31. Suzuki H. Biomarkers for IgA nephropathy on the basis of multi-hit pathogenesis. *Clin Exp Nephrol* 2018. May 8 [Epub ahead of print] Review
 32. Zhao N, et al. The level of galactose-deficient IgA1 in the sera of patients with IgA nephropathy is associated with disease progression. *Kidney Int* 2012 ; 82 : 790-796.
 33. Suzuki H, et al. Galactose-deficient IgA1 as a candidate urinary polypeptide marker of IgA nephropathy? *Dis Markers* 2016 ; 2016 : 7806438.
 34. Sun Q, et al. Aberrant IgA1 glycosylation in IgA nephropathy : a systematic review. *PLoS One* 2016 ; 11 : e0166700.
 35. Moldoveanu Z, et al. Patients with IgA nephropathy have increased serum galactose-deficient IgA1 levels. *Kidney Int* 2007 ; 71 : 1148-1154.
 36. Gharavi AG, et al. Aberrant IgA1 glycosylation is inherited in familial and sporadic IgA nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2008 ; 19 : 1008-1014.
 37. Yanagawa HA, et al. A panel of serum biomarkers differentiates IgA nephropathy from other renal diseases. *PLoS One* 2014 ; 9 : e98081.