

厚生労働省特定疾患進行性腎障害に関する調査研究班報告

IgA腎症診療指針

—第2版—

厚生労働省特定疾患進行性腎障害に関する調査研究班：IgA腎症分科会

順天堂大学医学部腎臓内科

富野康日己

序 文

近年、末期腎不全から透析療法に導入される患者数は増加の一途を辿っているが、その代表的な原因疾患としてIgA腎症があげられる。IgA腎症は、わが国に高率にみられることから本症治療の確立が強く望まれている。1995年、「IgA腎症診療指針」が提唱され、それまで混沌としていた予後判定基準とその基準に従った治療指針が発表された。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、IgA腎症の治療に大きく貢献してきたものと思われる。

今回、厚生労働省特定疾患進行性腎障害に関する調査研究班IgA腎症分科会が行った全国予後調査や多施設共同研究によって集積されたエビデンスをもとに「IgA腎症診療指針」(第2版)を刊行するに至った。臨床や病理診断の場で活用されることを願うものである。この指針は、現時点での“まとめ”であり、皆様のご意見や新知見に基づいて今後とも改訂されていくものと期待している。そうすることで、末期腎不全への進展を少しでも抑制したいと考えている。

I. わが国のIgA腎症の概要

1. 概念・定義

慢性糸球体腎炎のうち、糸球体メサンギウム細胞の増殖・メサンギウム基質の拡大(増生)とメサンギウム領域へのIgAを主体とする顆粒状沈着物を認めるものをいう。

2. 疫 学

1968年、フランスのJ. BergerとN. Hinglaisは、糸球体メサンギウム領域にIgAとIgGが顆粒状に沈着することを特徴とするメサンギウム増殖性腎炎が存在することを初めて記載した。以後、世界各国でこの疾患が独立したものであるか否かの検討が行われ、現在では慢性糸球体腎炎の一病型として確立している。日本においては、1970年代から活発な研究が行われ、慢性糸球体腎炎のうち、成人では30%以上、小児でも20%以上を占めていることが明らかにされた。日本と同じように本症が多発する国としては、アジア太平洋地域の諸国とフランスその他の南欧諸国が知られており、北欧や北米では比較的少ない。このような著しい地域差の原因は不明であり、一部では腎生検施行の頻度と比例するともいわれるが、北米においては北米先住民族に多発し黒人では稀であることも知られているため、何らかの人種的要因の存在も想定されている。患者数は男女ほぼ同じで、年齢分布は15～24歳、40～49歳をピークとする二峰性であるが、患者層はすべての年齢にわたっている¹⁾。

1993年に至って本症の20年予後が日本とフランスから相次いで発表され、その結果は従来想定されていたよりも不良であって、両国ともに腎生検後20年間の予後として約40%が末期腎不全に陥ると報告された。日本においては本症の症例数が極めて多いことと、長期予後が比較的不良であることが明らかになってきたため、全国的な共通基準のもとに症例の診断、予後判断および治療を行うことが重要であると認識されるようになった。

1995年、「IgA腎症診療指針」が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(委員長：堺 秀人東海大学教授)により提唱された。このIgA腎症診療指針により臨床や病理の場で混沌としていた分類が整理され、治療の基本的な方向性が示された。

3. 病 因

IgA腎症は、免疫組織学的に糸球体メサンギウム領域へのIgAと補体C3の顆粒状沈着を特徴とする。メサンギウム領域に沈着しているIgAは主としてIgA1で、J鎖を伴った2量体もしくは多量体であるが、そのIgAの由来は粘膜系あるいは骨髄で産生されたものと思われる。

本症には適切な動物モデルがないため発症機序の解明は臨床症例の解析を待たねばならないところが多く、いまだ十分にはなされていない。しかし、本症が流血中のIgA抗体と何らかの抗原、補体の複合体が糸球体に沈着して発症する免疫複合体疾患であるとする説が一般的である。それを示唆する所見としては、

①糸球体内のIgAの多くが補体成分と共存していること

②移植腎に短期間のうちに高率に再発すること

③さらに少数の報告ではあるが、本症に罹患した腎臓を他の疾患患者に移植すると糸球体内のIgA沈着が消失すること

などが知られている。しかし、免疫複合体を形成している抗原としてはウイルス(EB、アデノ、単純ヘルペスなど)、細菌抗原(ヘモフィルスパラインフルエンザなど)、食物抗原(グルテン、グリアジン、大豆など)、自己抗原など諸説があり、その同定はいまだ十分にはなされていない。本症の約50%に血清IgAの高値が認められ、多くは家族性にIgA抗体の産生が亢進していることも知られており、その機序として種々の細胞免疫異常も報告されている。

最近、IgA1ヒンジ部の糖鎖異常が報告され、その糖鎖異常をもつ凝集IgAが抗原抗体複合物非依存性にメサンギウムに結合し、炎症を惹起する可能性も示唆されている。

その他、糸球体および尿細管・間質にみられる炎症性病変に関与する因子としては、サイトカイン・ケモカイン・成長因子活性、補体活性、接着分子発現、活性酸素産生・放出、血小板凝集・凝固亢進、肥満細胞(mast cell)浸潤、さらには糸球体高血圧などがあげられている。これらは、本症以外の多くの糸球体疾患と共通した進展・増悪機序と考えられている。

4. IgA腎症の臨床に関する国際比較

IgA腎症発見時の症状は、日本では偶然の機会に蛋白尿・血尿が発見されるもの(chance proteinuria and/or hematuria)が大多数を占めるが、諸外国ではこの比率が低く、肉眼的血尿や浮腫などの症候性所見の比率が本邦よりも高い。この差異は腎生検施行対象症例の選択方針が内外で異なるためと考えられている。ヨーロッパ諸国でも腎生検を活発に行っている地域では、本邦と同様にIgA腎症の発症頻度が高く、無症候性蛋白尿・血尿の比率が高くなっている。また、患者の男女比についても日本はその比率が諸外国よりも低いことが知られているが、これも腎生検対象症例の選択基準の相違がその一因と考えられている。本症の臨床検査所見や腎生検標本の病理所見については内外の間に本質的な違いはないが、組織病変が比較的軽度な症例が日本で多く認

められていることも腎生検に対する方針に起因するものと思われる。しかしながら、本症の確定診断には腎生検が不可欠であるという点については、国内・外ともに一致した見解が得られている。予後判定については腎生検光顕標本における組織障害度が最も信頼できる指針であるということも内外で異論がなく、その他の臨床指標のなかで腎生検時の高血圧、腎機能低下、高度の蛋白尿、患者の高年齢などが予後判定上有用であることも共通した認識である。ただし一部の外国では男性の方が女性より予後不良であるという報告や、肉眼的血尿を呈した症例は比較的予後良好であるという説があるが、これらの知見は日本では確認されていない。本症の治療については根本的な治療法が得られていないために、国内・外ともに対症療法が行われている。そのなかで症例に即した生活規制・食事療法に加えて抗血小板薬の長期投与と降圧薬による血圧のコントロールとが基本であることは世界的に共通した方針である。その他、諸外国の一部では免疫抑制薬と副腎皮質ステロイドを含むカクテル療法や血漿交換療法などが試みられ、また過去にはIgA産生抑制療法なども検討されたことがある。

II. IgA腎症診断基準

1995年度にIgA腎症の診断基準と予後判定基準が、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より刊行され、一定の基準に則った診断、予後判定ならびに治療がなされている。しかし、定期的に最新のエビデンスに基づいた見直しが必要であることから、今回、厚生労働省特定疾患進行性腎障害に関する調査研究班IgA腎症分科会において各個所の再検討がなされた(表1～3)。

表1 IgA腎症の診断基準

1. 臨床症状	大部分の症例は無症候であるが、ときに急性腎炎様の症状を呈することもある。ネフローゼ症候群の発現は比較的稀である。 <u>一般に経過は緩慢であるが、20年の経過で約40%の患者が末期腎不全に移行する。</u>
2. 尿検査成績	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に加えて尿沈渣の検鏡も行う。 A. 必発所見：持続的顕微鏡的血尿 ^{注1)} B. 頻発所見：間欠的または持続的蛋白尿 C. 偶発所見：肉眼的血尿 ^{注2)}
3. 血液検査成績	A. 必発所見：なし B. 頻発所見：成人の場合、血清IgA値315 mg/dl以上(標準血清を用いた多施設共同研究による) ^{注3)}
4. 確定診断	腎生検による糸球体の観察が唯一の方法である。 A. 光顕所見：巣状分節性からびまん性全節性(球状)までのメサンギウム増殖性変化 B. 蛍光抗体法または酵素抗体法所見：びまん性にメサンギウム領域を主体とするIgAの顆粒状沈着 ^{注4)} C. 電顕所見：メサンギウム基質内、特にパラメサンギウム領域を中心とする高電子密度物質の沈着
[付記事項]	1. 上記の2-A, 2-B, および3-Bが認められれば、本症の可能性が高い。ただし、泌尿器科的疾患の鑑別診断を行うことが必要である。 2. 本症と類似の腎生検組織所見を示しうる紫斑病性腎炎、肝硬変症、ループス腎炎などとは、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。
	(注1) 尿沈渣で、赤血球5～6/HPF以上。 (注2) 急性上気道炎あるいは急性消化管感染症後に併発することが多い。 (注3) 全症例の半数以上に認められる。従来の基準のなかには成人の場合、半数以上の患者で血清IgA値は350 mg/dl以上を呈するとされていたが、その時点ではIgAの標準化はなされていなかった。 (注4) 他の免疫グロブリンと比較して、IgAが優位である。

(いずれの表も下線は第2版での改正部位)

表2 IgA腎症の予後判定基準

IgA 腎症の各症例において、治療方針を決定するための予後判定の基準を提示する。

[分類]

IgA腎症患者を腎生検施行の時点で以下の4群に分ける。但し、経過中に他の群に移行することがある。

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。

[細目]

1. 腎生検光顕標本組織所見

予後判定は腎生検光顕標本の組織所見をもとに行い、必要に応じてその他の指標の所見を加味して判断する。

なお、標本中の糸球体数は10個以上であることが望ましい。

 - A. 糸球体所見
 - ①予後良好群：軽度のメサンギウム細胞増殖と基質増加のみ。糸球体の硬化・半月体の形成・ポウマン囊との癒着は認めない。
 - ②予後比較的良好群：軽度の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・ポウマン囊との癒着を認める糸球体は全生検糸球体の10%未満である。
 - ③予後比較的不良群：中等度、びまん性の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・ポウマン囊との癒着を認める糸球体は全生検糸球体の10～30%である。
 - ④予後不良群：高度、びまん性の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・ポウマン囊との癒着を認める糸球体は全生検糸球体の30%以上である。さらに硬化部位を加算し全節性硬化に換算すると、その硬化率は全糸球体の50%以上である。また代償性肥大を示す糸球体をみることがある。
 - B. 尿細管・間質・血管所見
 - ①予後良好群：尿細管・間質・血管に著変を認めない。
 - ②予後比較的良好群：同上。
 - ③予後比較的不良群：尿細管萎縮は軽度で、間質では一部の硬化糸球体周囲以外には細胞浸潤は軽度である。血管には軽度の硬化性変化を認める程度である。
 - ④予後不良群：尿細管萎縮および間質細胞浸潤は高度で、線維化も高度である。一部の腎内小動脈壁に、肥厚あるいは変性を認めることがある。

なおこれらの指標のなかでは糸球体硬化率と間質の線維化の程度が判定上重要である。
2. その他の臨床所見

腎生検の組織所見に加えて、血圧、血清クレアチニン、クレアチンクリアランス、尿蛋白量などの値に悪化傾向が認められた場合は、予後判定の重要な補助手段になる（表4）。

特記すべきは血清IgA値の標準化である。1997年に、免疫グロブリン値の世界的な標準化の流れを受け、本邦にも血清蛋白国際標準品CRM470が導入され標準化の方向性が示された。そこで、われわれは多施設共同研究として国際標準血清を用いて、成人健常者(20歳以上)418例、ネフローゼ症候群を呈していないIgA腎症195例、IgA腎症以外の腎炎(非IgA腎症)100例の免疫グロブリンおよび補体C3、C4の測定を行い診断基準としての血清IgA値を検討した。IgA腎症患者の血清IgA値は336±129mg/dlで健常者、非IgA腎症に比べ有意に高値であった(p<0.01)。その中央値は315mg/dlであり、これまでいわれていた値(350mg/dl)より10%程低値であった²⁾。

Ⅲ. IgA腎症予後判定基準

IgA腎症の予後は当初考えられていたものよりも不良であることが明らかにされている。第1回IgA腎症全国調査(1995年)のデータベースをもとに、治療状況と初回腎生検時の予後分類を加味した4年後の再調査(解析可能症例2,350例)を行った³⁾。2年間にわたる透析導入および腎機能低下に対する危険因子の多変量解析では、血清クレアチニン(s-Cr)が非常に強い独立した危険因子であった。S-Crが2.5mg/dl以上の場合の1.67mg/dl以下に対するリスク比は118倍(95%CI 34:403)であり、s-Cr1.67mg/dl以上の患者は、46%と高率に2年以内に透析導

表3 IgA腎症の治療指針

IgA 腎症の各症例において、腎生検あるいは臨床所見に基づく予後判定に準拠する治療指針を提示する。

[分類]

「IgA 腎症予後判定基準」に伴い、本症患者を4群に分類する。すなわち、1.予後良好群、2.予後比較的良好群、3.予後比較的不良群、および4.予後不良群である。それぞれの群における治療指針を以下に記す。

[細目]

1. 予後良好群

- A. 生活規制：特にないが、極めて過激な運動を避ける。診察は年1～2回、尿定性試験・沈渣と血圧測定を行う。
- B. 食事療法：過剰の食塩摂取を避けることと体重の管理を指導する ^{注1)}。
- C. 薬物療法：原則としては行わないが、必要に応じて抗血小板薬を用いる ^{注2)}。

2. 予後比較的良好群

- A. 生活規制：予後良好群と同様である。診察は少なくとも年3～4回行う。
- B. 食事療法：予後良好群と同様である。
- C. 薬物療法：必要に応じて抗血小板薬ないしは副腎皮質ステロイドを用いる ^{注2)}。

3. 予後比較的不良群

- A. 生活規制：過労を避けることを指導する。通常の勤務や座学による学業はさしつかえないが残業、深夜勤務、激しい運動は避け、なるべく規則正しい日常生活を心がける。血圧、腎機能、尿所見によって作業・運動を制限する。運動時には脱水にならないよう水分の補給に留意する。妊娠・出産には注意が必要である。外来診察は原則として1カ月に1回行い、尿定性試験・沈渣と血圧測定に加えて血液生化学検査と尿蛋白定量検査は必ず実施する。
- B. 食事療法：食塩1日7～8g、蛋白1日0.8～0.9g/標準体重kg、熱量1日30～35kcal/標準体重kg、水分摂取は浮腫を伴わない限り特に制限はない。小児は年齢に応じて調整を行う。
- C. 薬物療法：
 - ①抗血小板薬：抗血小板薬の長期投与を行うが、その際保険適用の有無については個々の薬剤ごとの注意が必要である。
 - ②降圧薬：腎不全を伴わない高血圧症例についてはアンジオテンシン変換酵素阻害薬やアンジオテンシンII受容体拮抗薬、降圧利尿薬を使用し、降圧不十分あるいは腎不全を伴う症例に対してはカルシウム拮抗薬あるいは α -遮断薬を用い、さらに降圧不十分であれば α -メチルドーパを併用する。
 - ③副腎皮質ステロイド：腎生検所見上、糸球体メサンギウム基質の増加や間質の線維化が軽度で、急性炎症所見が主体である症例を対象とする。尿蛋白量が0.5g/日以上で、クレアチンクリアランスが70 ml/min 以上であれば適応となる。
 - ④抗凝固薬：腎生検で半月体形成、糸球体硬化、ポウマン囊との癒着などが目立つ場合はワルファリンを用いるが、入院患者ではヘパリンを使用することもある。
 - ⑤免疫抑制薬：通常は使用しない。

4. 予後不良群

- A. 生活規制：慢性腎不全に準じた生活規制を行う ^{注3)}。妊娠・出産には厳重な注意が必要である。診察は1カ月に1回以上行い、検査は慢性腎不全に準じる。
- B. 食事療法：食塩1日7g以下、蛋白1日0.6g/標準体重kg、熱量35kcal/標準体重kg、水分摂取は乏尿を伴わない限り特に制限はない。小児は年齢に応じて調整を行う。
- C. 薬物療法：予後比較的不良群の場合に準ずる。病態によっては慢性腎不全の治療を行う。

注1) 体重の管理は、標準体重 [(身長m)²×22] (kg)に近づけるよう指導する。

注2) 予後良好群と予後比較的良好群においては、これまで原則として薬物療法を行わないとされていたが、実際の臨床では必要に応じて抗血小板薬や副腎皮質ステロイドを使用している。使用に際しては、腎臓専門医の意見を参考にすることが望ましい。

*現在治療法の一つとして扁桃摘出(病巣感染巣除去)とステロイドパルス療法の併用についての調査・研究が行われている。

注3) 慢性腎不全に準じた生活規制 (日本腎臓学会編 腎疾患の生活指導・食事療法ガイドライン)

通勤・通学	勤務内容	家事	学生生活	家庭・余暇活動
1時間程度	一般事務	通常の家事	軽い体育は可	散歩・自転車

入されていた。また、高血圧(収縮期血圧160mmHg以上)や尿蛋白量が多い(尿蛋白定性試験2+以上)ほど透析導入のリスクの高いことも示された。

4年間の追跡成績(多変量解析)では、女性、収縮期血圧高値、高度蛋白尿、血清総蛋白低値、血清クレアチニン(s-Cr)の逆数の低値、グレードの高い初回腎生検所見が、慢性透析療法導入の独立した危険因子と認められている。また、4年間の追跡で2,814例中4例が腎以外の疾患で死亡していた。

表4 IgA腎症の予後判定参考基準（腎生検所見以外の臨床所見）

臨床所見	予後比較的不良群	予後不良群
血圧*(mmHg)	140~160/85~95の持続	>160/95の持続
血清クレアチニン*(mg/dL)	1.3 ≤ [] ≤ 1.5の持続	>1.5の持続
クレアチンクリアランス(mL/min/1.48m ²)	50 ≤ [] < 80の持続	<50の持続
尿蛋白量(g/日)	0.5 ≤ [] < 2.0の持続	≥2.0の持続

*血圧および血清クレアチニンの数値は、小児の場合には異なるものとする。

IV. IgA腎症診療指針

本症の治療については根本的な治療法が得られていないために、国内・外ともに対症療法が行われている。そのなかで症例に即した生活規制・食事療法に加えて抗血小板薬の長期投与、副腎皮質ステロイド投与と降圧薬による血圧のコントロールが基本であることは世界的に共通した方針である。その他、一部では免疫抑制薬と副腎皮質ステロイドを含むカクテル療法、fish oil(魚油)や血漿交換療法なども試みられている。また、扁桃摘出術とステロイドパルス療法の併用も検討されている。今回、IgA腎症予後判定基準に従った4群について、出来る限りエビデンスに基づいた生活規制、食事療法、薬物療法を表3に提示した。しかし、治療に関するエビデンスは十分には得られておらず、今後一層のデータ集積とその解析が必要と思われる。

稿を終えるに臨み、本研究に終始ご指導いただきました厚生労働省特定疾患対策研究事業進行性腎障害に関する調査研究主任研究者、堺 秀人東海大学教授をはじめ、ご協力いただきました多くの研究者に心から感謝申し上げます。それらの方々のお名前を表5にかかげ謝辞と致します。

表5 ご協力いただいた研究者

主任研究者	
堺 秀人・東海大学腎代謝内科教授	
協力研究者（50音順）	
今井 圓裕・大阪大学大学院医学系研究科病態情報内科学(第一内科)講師	鈴木 仁・順天堂大学医学部腎臓内科
遠藤 正之・東海大学医学部腎代謝内科助教授	新田 孝作・東京女子医科大学第四内科講師
大園 恵幸・長崎大学総合診療部教授	原田 孝司・長崎大学腎疾患治療部助教授
川村 哲也・東京慈恵会医科大学腎臓・高血圧内科助教授	堀田 修・仙台社会保険病院腎センター部長
小林 則善・順天堂大学医学部腎臓内科	堀越 哲・順天堂大学医学部腎臓内科助教授
小林 豊・北里大学医学部内科助教授	宮崎 正信・長崎大学医学部第二内科講師
鈴木 重伸・防衛医科大学第二内科講師	吉川 徳茂・和歌山県立医科大学小児科教授
鈴木 祐介・順天堂大学医学部腎臓内科	吉田 裕明・東京慈恵会医科大学腎臓・高血圧内科

(敬称略)

文 献

- 若井建志, 玉腰暁子, 大野良之. 予後調査成績にもとづくIgA腎症予後予測スコアの作成—厚生科学特定疾患の疫学に関する研究班平成13年度研究業績. 2000: 226-32.
- Tomino Y, Suzuki S, Imai H, Saito T, Kawamura T, Yorioka N, Harada T, Yasumoto Y, Kida H, Kobayashi Y, Endoh M, Sato H, Saito K. Measurement of serum IgA and C3 may predict the diagnosis of patients with IgA nephropathy prior to renal biopsy. J Clin Lab Anal 2000;14(5): 220-3.
- 川村 孝, 若井建志, 大野良之. IgA腎症の予後調査—4年間の追跡成績—, 厚生省特定疾患進行性腎障害調査研究班平成11年度研究業績. 2000: 5-12.

【要約】

A. IgA腎症の診断基準要約（詳細については診断基準を参照すること）

診断過程	特徴
1. スクリーニング	持続的顕微鏡的血尿+間欠的または持続的蛋白尿
2. 鑑別診断	全身性疾患および泌尿器科的疾患の除外
3. 臨床診断	上記尿所見に加えて血清IgA 高値
4. 確定診断	腎生検光顕ならびに蛍光（酵素）抗体法所見

B. IgA腎症の予後判定基準要約（詳細については予後判定基準を参照すること）

分類	透析療法の可能性	糸球体所見	臨床検査所見
1. 予後良好群	ほとんどなし	軽度増殖	軽度蛋白尿
2. 予後比較的良好群	低い	軽度増殖	蛋白尿+軽度高血圧
3. 予後比較的不良群	20年以内	中等度増殖	蛋白尿+高血圧+腎機能軽度低下
4. 予後不良群	5年以内	硬化癒着	蛋白尿+高度高血圧+腎機能中等度低下

C. IgA腎症の治療指針要約（詳細については治療指針を参照すること）

分類	生活と食事の規制	薬物療法*
1. 予後良好群	特になし	必要に応じ抗血小板薬
2. 予後比較的良好群	特になし	必要に応じ抗血小板薬
3. 予後比較的不良群	中等度規制	抗血小板薬，ときに副腎皮質ステロイドまたは抗凝固薬
4. 予後不良群	高度規制	抗血小板薬，抗凝固薬，その他慢性腎不全の対症療法

*高血圧を伴っている場合は，アンジオテンシン変換酵素阻害薬，アンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬，カルシウム拮抗薬， α -メチルドーパ， α -遮断薬，利尿薬などを使用する。