

## IgA腎症267例の臨床病理学的検討

小松 弘幸 原 誠一郎 山田 和弘  
佐藤 祐二 藤元 昭一 江藤 胤尚

要約：目的：IgA腎症患者の臨床症候および臨床所見と組織所見との関連を検討する。対象と方法：対象は過去17年間に当科で腎生検を施行された793例中、IgA腎症と診断された267例。臨床症候の分類はWHO分類（1995年改訂）に準じて、また、臨床所見および組織所見の評価はIgA腎症診療指針（厚生労働省・日本腎臓学会合同委員会、1995年）の予後判定基準に基づいて行った。個々の症例において臨床症候と組織所見との関連を検討し、また、臨床所見による予後分類群と組織所見による予後分類群の一致性を検討した。結果：腎生検時の平均年齢は30.4歳。男女比は1:1.2。発見時の臨床症候は無症候性血尿・蛋白尿が48.3%と約半数を占め、続いて肉眼的血尿18.4%、慢性腎炎症候群15.4%、ネフローゼ症候群11.2%、急性腎炎症候群5.6%の順であった。無症候性血尿・蛋白尿で発見された症例の58%は、組織学的に予後比較的不良群および不良群の所見を呈していた。腎生検時の臨床所見では予後比較的不良群と不良群に53%が分類されたのに対し、組織所見では69%が両群に分類され、両所見の重症度評価に乖離がみられた。乖離が生じた原因として、臨床所見が予後比較的不良群および不良群に分類されなかった124例のうち57例（46%）が、組織所見では予後比較的不良群および不良群に分類されたことが考えられた。まとめ：無症候性血尿・蛋白尿で発見された例や血圧・腎機能正常で尿蛋白が軽微な例でも、腎組織は予後比較的不良群・不良群に分類される進行性病変を呈する場合がある。したがって、腎機能が正常でも血尿・蛋白尿が持続する例では、腎生検の必要性も視野に入れた慎重な経過観察が重要である。

〔平成14年11月20日入稿，平成15年6月8日受理〕

## はじめに

IgA腎症は、1968年Bergerらによって初めて報告された、原発性糸球体腎炎の中で最も頻度の高い疾患である。我が国における2000年度の新規透析導入患者数は31,925人で、そのうち慢性糸球体腎炎は10,381人（32.5%）と糖尿病性腎症に次いで第2位であり、IgA腎症はその約半数を占める<sup>1)</sup>。IgA腎症は当初、予後良好な疾患として据えられていたが、最近では、発見より10年の経過で15~20%、20年で30~40%の患者が末期腎不全に至ることが明らかにされ、予後不良な進行性疾患と考えられている<sup>2~4)</sup>。

我が国では、1995年に厚生労働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

「IgA腎症診療指針」<sup>5)</sup>が発表され、治療方針を決定するための指標として予後判定基準が示された（表1(1)~(3)）。この予後判定基準は、腎生検で得られた組織所見と腎生検施行時点での血圧・腎機能・尿蛋白量等の臨床所見に基づき、IgA腎症を予後良好群から予後不良群までの4群に分類している。しかし、IgA腎症の発症形態や進展経過は極めて多様性に富んでおり、実際の診療では、臨床所見は良好でも腎生検組織像は予後不良な所見を呈するといった、両所見が一致しない症例にしばしば遭遇する。

今回、我々は、発見時の臨床症候や腎生検時の臨床所見と組織所見とが実際にどの程度一致しているのかを検討した。

## 対象と方法

対象：1985年3月から2002年9月までの17年間に、

表1. IgA腎症の予後判定基準.

(1) IgA腎症患者の腎生検施行時点での分類.

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.			

(2) 腎生検光顕標本組織所見.

腎生検光顕標本組織所見	予後良好群	予後比較的良好群	予後比較的不良群	予後不良群
<b>《糸球体所見》</b>				
①メサンギウム細胞増殖・基質増生	軽度	軽度	中等度・びまん性	高度・びまん性
②糸球体硬化半月体形成ポーマン囊癒着	なし	全糸球体の10%未満	全糸球体の10~30%	全糸球体の30%以上
<b>《間質・血管所見》</b>				
①間質細胞浸潤尿管萎縮	なし	なし	軽度	高度(繊維化)
②血管病変	なし	なし	軽度の硬化性変化	小動脈壁の肥厚・変性

(3) IgA腎症の予後判定参考基準.

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	≥ 1.6の持続
クレアチンクリアランス(ml/min/1.48m <sup>2</sup> )	50 ≤ [ ] < 80の持続	< 50の持続
1日尿蛋白量(g/1.48m <sup>2</sup> )	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.

当科で経皮的腎生検を施行された793症例中、IgA腎症と診断された267例を対象とした。IgA腎症の診断は、経過中に肉眼的血尿あるいは尿潜血陽性反応が持続し、腎生検標本の光顕組織所見でメサンギウム細胞の増殖または基質の増生変化がみられ、蛍光抗体法(FITC法)にて糸球体メサンギウム領域にIgAの有意な沈着を認めた症例とした。なお、病歴および臨床所見から肝性糸球体硬化症、紫斑病性腎炎や膠原病性腎疾患などの二次性糸球体疾患は除外した。方法：個々の症例について、臨床症候はWHO分類(1995年改訂)<sup>4)</sup>に準じて、また、臨床所見および組織所見は「IgA腎症診療指針」<sup>5)</sup>の予後判定基準に基づいて分類した。同基準では、血圧140/85mmHg未満、血清クレアチニン1.3mg/dl未満、クレアチンクリアランス80ml/min/1.48m<sup>2</sup>以上、1日尿蛋白量

0.5g/1.48m<sup>2</sup>未満の臨床所見を呈する場合については基準が示されていないため、この4所見をすべて満たした症例を「予後良好~比較的良好群」と便宜的に定義した。臨床所見による予後比較的不良群および予後不良群については、4所見のうち1所見以上該当した場合にそれぞれの群に分類した。組織所見についても同様に、糸球体病変および間質・血管病変について1所見でも該当した場合にはそれぞれの群に分類した。

統計分析：臨床所見と組織所見の予後分類群の相関については、Spearman's correlation coefficient by rank testを行った。また、組織所見による予後分類群間の臨床所見の比較にはANOVAを用い、水準間に有意差を認めた場合のPost-hoc testとしてScheffe's F testを行った。いずれも危険率5%未満を有意と

した。

## 結 果

### 1. 腎生検時の年齢と男女比

腎生検時の平均年齢は30.4歳（13～69歳），男女比は1：1.2（男性122例，女性145例）であった。年齢別の患者数は，10歳代が76例（28.5%），20歳代が75例（28.1%）と両年代で約6割を占めた（図1）。

### 2. 発症・初診時の臨床症候と組織所見との関連

IgA腎症の発見契機となった臨床症候の内訳を全国アンケート調査報告<sup>7)</sup>と比較した（表2）。我々の検討では，定期検診にて偶然に発見されたいわゆる無症候性血尿・蛋白尿例は129例で，全体の約半数（48.3%）を占めた。肉眼的血尿は上気道炎や胃腸炎などの粘膜感染に引き続いて出現し，感染の度に反復する例が多く，49例（18.4%）でみられた。感染を契機に一過性の浮腫，蛋白尿，高血圧，腎機能障害をきたす急性腎炎症候群として発症する例は15例（5.6%）でみられた。その他，発見時に血尿，蛋白尿

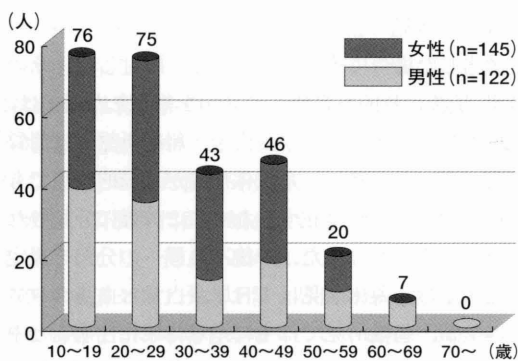


図1. 腎生検時の年齢と男女比。

表2. IgA腎症発症・初診時の臨床症候。

臨床症候	患者数 (%)	
	今回の検討 (n=267)	Koyama et al <sup>7)</sup> (n=487)
無症候性血尿・蛋白尿	129 (48.3%)	68.2%
肉眼的血尿	49 (18.4%)	7.4%
急性腎炎症候群	15 (5.6%)	9.4%
慢性腎炎症候群	41 (15.4%)	7.2%
ネフローゼ症候群	30 (11.2%)	3.3%
急速進行性腎炎症候群	1 (0.4%)	0%
慢性腎不全	2 (0.7%)	0%

とともに既に高血圧や腎機能障害を伴っている慢性腎炎症候群例は41例（15.4%），発見時または腎生検までの経過中にネフローゼ症候群を呈していた例は30例（11.2%）でみられた。

臨床症候と組織所見との関連を図2に示す。急性腎炎症候群，慢性腎炎症候群やネフローゼ症候群での発症例では，いずれも8割以上が予後比較的不良・不良群に分類された。また，無症候性血尿・蛋白尿で発症した129例でも，74例（58%）が予後比較的不良群・不良群の組織所見を呈していた。

### 3. 腎生検時の臨床所見と組織所見の相関

臨床所見および組織所見に基づいた分類を図3に示す。臨床所見による予後良好～比較的良好群が124例（47%）と約半数を占めたのに対し，組織所見による予後良好群および比較的良好群は83例（31%）であった。逆に，予後比較的不良群は組織所見では153例（57%）と，臨床所見の86例（32%）の2倍近くであった。

表3には臨床所見と組織所見に基づいて分類した

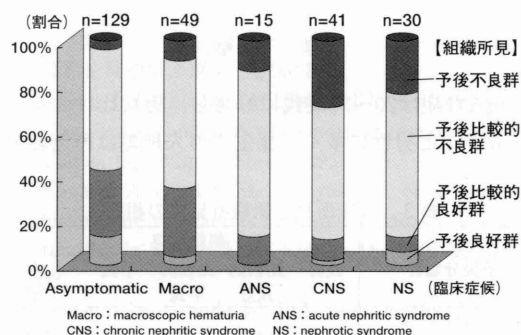


図2. 臨床症候と組織所見との関連。

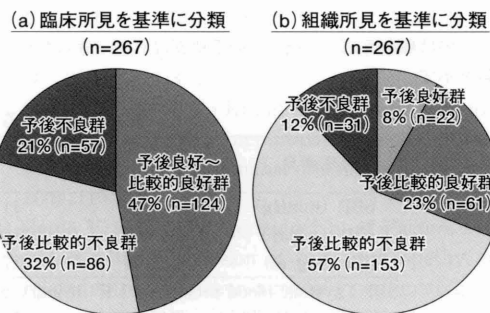


図3. 腎生検時の臨床所見・組織所見の内訳。

実際の患者数を示した。両所見は全体としては良好な相関を示した ( $r=0.60$ ,  $p<0.01$ , Spearman's correlation coefficient by rank test) ただし、臨床所見による予後良好～比較的良好群124例のうち57例 (46%) は予後比較的不良群および不良群に相当する組織所見を呈し、特に乖離が顕著であった。

次に、組織所見による予後分類群間の臨床所見の比較を表4に示した。収縮期血圧は良好群・比較的良好群と比較的不良群・不良群との間で統計学的有意差が生じたが、比較的不良群・不良群においても予後判定基準 (表1 (3)) に示された収縮期血圧140 mmHg以上には至らなかった。1日尿蛋白量は良好群・比較的良好群と比較的不良群、不良群でそれぞれ有意差が生じ、比較的不良群では $1.45 \pm 0.14$ g/day、不良群では $2.32 \pm 0.24$ dayと予後判定基準の基準値を満たしていた。血清クレアチニン値は良好群・比較的良好群・比較的不良群と不良群との間で有意差が生じた。予後判定基準では、比較的不良群の血清クレアチニン値は $1.3 \sim 1.5$ mg/dlの持続とされているが、今回の検討では、この群の値は $0.86 \pm 0.02$ mg/dlと正常値を示した。

考 察

IgA腎症は20～30歳代に好発し、男女比は2:1～6:1と男性に多く、発症率の人種差は白色お

び黄色人種の方が黒色人種より高率とされる<sup>8)</sup>。また、アジア諸国や南ヨーロッパ諸国は北欧やアメリカより発症率が高い (新規発症患者15～40人/100万人/年)。この発症率の地域差は腎生検施行率の違いも関係するとされる。事実、発症率の高い日本では、学校・集団検診の普及によって多くの症例が無症候性血尿・蛋白尿で発見され、尿異常持続例では積極的に腎生検が行われている。我々の対象症例は最大の年齢層が10～20歳代、男女比1:1.2であり、日本のKoyamaら<sup>7)</sup>の20～30歳代、男女比1:0.9と比較してもより若年層で構成され、女性が多い傾向にあった。発見時の臨床症候は、Koyamaら<sup>7)</sup>と比較して無症候性血尿・蛋白尿が約5割と少ない一方、肉眼的血尿およびネフローゼ症候群例の多さが目立った。その理由としては、本県の腎生検施設が限られているため、特に腎組織診断に基づく治療方針の決定が必要なネフローゼ症候群などは、当科に優先的に紹介されていた可能性が考えられた。

IgA腎症の予後判定において、個々の症例の臨床所見や組織所見は、実際には表1 (2) (3) に示す全項目を満たしている場合は少ない。したがって、今回は臨床所見・組織所見それぞれについて1項目以上該当した場合にその群に分類し、検討した。その結果、予後比較的不良群への分類を規定した因子は、臨床所見では主に1日尿蛋白量、組織所見では間質病変であった。特に、糸球体病変が比較の軽症でも軽度の間質病変が存在するためにこの群に分類された例が多かった。また、予後不良群への分類を規定した因子は、臨床所見は1日尿蛋白量と血清クレアチニン値、組織所見では主に糸球体硬化性病変と中等度以上の間質病変であった。D'Amico<sup>9)</sup>は、IgA腎症の予後予測因子について過去15年間の文献を解析した結果、尿蛋白量、腎生検時の血清クレアチニン値、糸球体硬化、間質線維化の4つが最も強力な

表3. 臨床所見と組織所見との相関.

予後分類群	組織所見				計 (人)
	良好	比較的良好	比較的不良	不良	
良好～比較的良好	[19]	[48]	55	2	124
比較的不良	1	11	[65]	9	86
不良	2	2	33	[20]	57
計 (人)	22	61	153	31	267

[ ] 内は臨床所見と組織所見の重症度評価が一致した症例数を示す。

表4. 組織所見による予後分類群間の臨床所見の比較.

臨床所見	予後良好群 (n=22)	予後比較的良好群 (n=61)	予後比較的良好群 (n=153)	予後不良群 (n=31)
SBP (mmHg)	121 ± 2.40	117 ± 1.51	127 ± 1.52 <sup>a</sup>	134 ± 4.23 <sup>c</sup>
UP (g/day)	0.30 ± 0.05	0.65 ± 0.23	1.45 ± 0.14 <sup>b,d</sup>	2.32 ± 0.24 <sup>c,e</sup>
SCr (mg/dl)	0.73 ± 0.04	0.72 ± 0.02	0.86 ± 0.02	1.43 ± 0.18 <sup>c,e,f</sup>

SBP: systolic blood pressure, UP: urinary protein, sCr: serum creatinine, a: 良好vs比較良好, b: 良好vs比較不良, c: 良好vs不良, d: 比較良好vs比較不良, e: 比較良好vs不良, f: 比較不良vs不良 (P<0.05, ANOVA). All data are shown as mean ± SEM.

予後不良因子であったと結論づけている。事実、表4に示したように組織所見別に臨床データを検証した場合も、組織所見の重症度を反映する臨床所見は、予後比較的不良群では1日尿蛋白量、予後不良群では1日尿蛋白量と血清クレアチニン値であった。したがって、上記4因子が予後判定基準の主要項目となっている「IgA腎症診療指針」は良好な基準性を有していると考えられた。なお、2002年に同指針の第2版<sup>10)</sup>が発表されたが、その中でも、予後判定指標の中では糸球体硬化率と間質線維化の程度が判定上重要であると追記されている。

しかし、表3に示すように、臨床所見で予後良好～比較的良好群に分類した症例の約5割が、組織所見では予後比較的不良群や不良群に相当する病変をきたしていた点は、予後判定で注意すべきと考える。これらの症例の多くは、血圧・血清クレアチニン値正常、1日尿蛋白量0.5g以下で糸球体病変も比較的軽度ながら、腎間質に軽度の炎症細胞浸潤や線維化を認めたために予後比較的不良群と判定したものであった。

また、無症候性血尿・蛋白尿で発見された症例の約6割が、組織所見では予後比較的不良群や不良群の病変を呈していた。これまで血尿主体で尿蛋白が軽微な例は腎生検の適応とは考えられず、尿蛋白量が増加した場合や高血圧の持続、血清クレアチニン値の上昇といった慢性腎炎症候群の症候が顕在化してから、腎臓専門医に紹介される例がしばしばみられた。しかし、表4でみられるように、尿蛋白量増加例や血清クレアチニン値上昇例の組織像は既に病変が進行している場合が多く、この病期では治療成績も低下する。Szetoら<sup>11)</sup>は、血圧・腎機能とも正常で、血尿および軽度蛋白尿(0.4g/日以下)のみの患者72例を平均7年間観察した結果、44%で尿蛋白量増加(1g/日以上)、高血圧、腎機能低下(Ccr70ml/min以下)のいずれかを呈し、血尿主体で蛋白尿が軽微な例でも進行性に経過することを報告している。また、Rautaら<sup>12)</sup>も、腎機能正常・軽度蛋白尿の早期IgA腎症において尿中赤血球数の増加は独立した予後不良因子であり、血尿を主体とした軽症IgA腎症でも早期診断・早期治療が重要であることを指摘している。

以上、今回の検討の結果、血圧・腎機能正常で尿蛋白が軽微な例の約5割、無症候性血尿・蛋白尿で発見された例の約6割が、組織学的に予後比較的不良群および不良群の所見を呈していた。すなわち、IgA腎症診療指針の臨床所見による予後分類と組織所見による予後分類に乖離を認める症例が少なからず存在することが明らかとなった。

#### 参考文献

- 1) 日本透析医学会統計調査委員会. わが国の慢性透析療法の現況(2000年12月31日現在). 日本透析医学会, 名古屋, 2001.
- 2) D'Amico G, Colasanti G, Barbiano di Belgioioso G, et al. Long-term follow-up of IgA mesangial nephropathy: clinico-histological study in 374 patients. *Semin Nephrol* 1987;7:355-8.
- 3) Ibels LS, Gyory AZ. IgA nephropathy: Analysis of the natural history, important factors in the progression of renal disease, and a review of the literature. *Medicine* 1994;73:79-102.
- 4) Katafuchi R, Oh Y, Hori K, et al. An important role of glomerular segmental lesions on progression of IgA nephropathy: a multivariate analysis. *Clin Nephrol* 1994;41:191-8.
- 5) 厚生省特定疾患進行性腎障害調査研究班・社団法人日本腎臓学会・合同委員会編. IgA腎症診療指針. 協和企画通信, 東京, 1995:1-9.
- 6) Chung J, Bernstein J, Glassock RJ. Renal disease. Classification and atlas of glomerular disease (ed 2). Tokyo, Japan: Igaku-Shoin, 1995.
- 7) Koyama A, Igarashi M, Kobayashi M, et al. Natural history and risk factors for immunoglobulin A nephropathy in Japan. *Am J Kidney Dis* 1997;29:526-32.
- 8) Donadio JV, Grande JP. IgA nephropathy. *N Engl J Med* 2002;347:738-48.
- 9) D'Amico G. Natural history of idiopathic IgA nephropathy: role of clinical and histological prognostic factors. *Am J Kidney Dis* 2000;36:227-37.
- 10) 富野康日己. IgA腎症診療指針—第2版—. 日腎会誌 2002;44:673-9.
- 11) Szeto C, Lai FM, To KF, et al. The natural history of immunoglobulin A nephropathy among patients with hematuria and minimal proteinuria. *Am J Med* 2001;110:434-7.
- 12) Rauta V, Finne P, Fagerrudd J, et al. Factors associated with progression of IgA nephropathy are related to renal function—a model for estimating risk of progression in mild disease. *Clin Nephrol* 2002;58:85-94.