

4. 腎臓病学の進歩と課題

新潟大学
成田 一衛

Key words : CKD, 病診連携, IgA腎症

はじめに

腎臓は極めて多様な構成細胞と基質からなる複雑な構造を持つ。一見単調に見える尿細管でさえ、少なくとも14種類の独自機能を持つ細胞が存在し、それらが全体として調和することにより、高度な生体機能を果たす。腎臓に生じる異常・疾患も、その原因・病態機序は様々で、その治療にあたっては、それぞれ個別の病因、あるいは共通の進行因子に対する対策を適切に行う必要がある。19世紀中頃に発表されたBright病は、萎縮腎による尿毒症を記述したものであり、その治療は安静、減塩、利尿薬のみで、腎臓病は死に至る病であった。腎疾患患者を腎機能低下（尿毒症、浮腫）と尿異常だけで診ていた時代が100年以上続いた。20世紀半ば、腎生検が可能となったことは、尿異常や腎機能低下の、症例毎の詳細な原因・病態をより深く正しく理解し治療する新しい医療技術が登場したことを意味する。そして、免疫蛍光抗体法や電子顕微鏡による観察などの可視化技術の進歩も加わり、多様な糸球体腎炎や間質尿細管炎、血管障害、続発性腎疾患、先天性腎疾患など、個々の腎臓疾患が体系的に分類・定義されるに至った。世界共通の疾患定義に基づいた、病態解析・治療法の検討が可能となり、腎臓病学は大きく

進歩した。さらに最近では腎生検標本を活用したゲノムやプロテオミクス、メタボローム解析などのオミックス解析、一細胞RNAシーケンス等の解析も可能となり、腎臓病の病態理解は今後さらに急速に進歩するであろう。

一方、近年の“慢性腎臓病（Chronic Kidney Disease：CKD）”や“急性腎障害（Acute Kidney Injury：AKI）”の概念は、腎機能と尿だけで疾患を定義することから、腎生検前の時代に退行したような誤解を招く恐れがある。しかし、腎不全や心血管病発生のリスクを早期に簡便に検出し、その背景病態を把握した上で多面的に対策することが本来の意義（目的）であり、これらの普及活動は我が国の腎臓病診療を大きく前進させつつある。

本稿では、上記を踏まえ、まずCKDの現状と課題について概説する。続いて筆者の研究テーマの一つでCKDを構成する糸球体腎炎のうち最も頻度が高いIgA腎症について、現状と課題を述べたい。

1. CKDについて

1) CKDの概念の意義

CKDは尿異常、腎機能低下、形態異常のいずれか、あるいは複数有する状態が3カ月以上持続するものと定義される。尿異常とは蛋白尿または血尿を指し、腎機能低下は糸球体濾過率（GFR、あるいはeGFR）60 ml/分/1.73 m²未満で

略歴は136頁に記載

定義される。形態異常には病理組織学的な異常のほか、CTやエコー検査上のマクロレベルでの異常を含む。あらゆる腎臓病は急性のものを除くと、CKDとなる。当然CKDと一口で言っても、多様な原因や重症度を含むため、治療方針も異なる。では、なぜこのように漠然とした概念が必要で、如何に日常診療で役に立つのか？

まず、CKDが高頻度にみられる健康障害であることが重要である。国内の調査によれば、一般成人7~8人に1人がCKDであり、しかも人口高齢化により増加傾向にある。CKDが重症化した結果、腎不全に進行し、透析治療を行っている患者の数は約35万人となり、年間の医療費は1兆6,000億円を超えており、医療経済的にも重要な課題である。それだけでなく、腎不全の前状態である保存期CKDは、特別な疾患名ではなく、“腎臓の状態が正常ではない”ことを表すもので、あらゆる疾病の患者の附帯状況として診療に影響する。例を挙げれば、癌で治療を受ける患者の腎機能eGFRが60未満であれば、抗がん薬の使用が制限される場合がある。さらには、eGFR60未満や尿蛋白が陽性であることは、腎不全に進行しやすいというだけでなく、心血管疾患や死亡の重要なリスクであることが数多くの疫学研究で明らかにされている。

2つ目は、早期であれば重症化を抑制できるという点である。最も多い原発性糸球体腎炎のIgA腎症は、無治療では約半数が腎不全に進行するが、早期に適切な治療（口蓋扁桃摘出+副腎皮質ステロイドパルス療法など）を行うと70~80%の寛解率を得ることができる。新たな治療法も次々に開発されその効果が報告されている。また、糖尿病性腎臓病や腎硬化症によるCKDも早期であればあるほど、レニン-アンジオテンシン系阻害薬やSGLT2阻害薬、MR拮抗薬をはじめとする保存的治療の効果が期待できる。ファブリー病や多発性嚢胞腎など遺伝性疾患でも、それぞれの原因に応じた特異的な治療が可能になっている。したがって、早期発見・早期診断・早

期介入が極めて重要であり、そのためにはなるべく包括的に簡便な方法で早期に検出し、専門医に紹介する体制が求められる。

3つ目は、それぞれの原因にかかわらず、CKD発症・重症化の抑制のためには生活習慣の改善や血圧・血糖・脂質の適切な管理、必要に応じた薬剤の使用が有効であり、そのためには腎臓専門医だけでなく、他科の医師、かかりつけ医や看護師、管理栄養士、薬剤師、さらには行政や、患者自身・家族を含むそれぞれの職種や立場で問題意識を共有し連携することが重要で、その基盤となる分かりやすい概念としてCKDが提唱された。

以上をまとめると、CKDは多くの人々の健康を障害する“国民病”であり、早期発見・治療が必要かつ有効である。そのためには広い職種、立場の人々で共通の認識に基づいた対策を展開することが求められる。

2) CKDの課題、病診連携

さて、このCKDの概念が主に米国から発表されて約20年になり我が国でも徐々に浸透してきているが、現実として、CKD患者数は増加傾向にあり、透析患者数の減少もわずかである。啓発活動を強化する余地が多い。実際、新潟県の最近の調査では住民全体におけるCKDという病気の認識率は30%未満であり、特に30~40代の世代で低く、上昇する傾向も認められなかった。SNSや職域、教育現場など様々なメディアを活用した啓発活動が今後も必要である。

また、CKDの膨大な患者数、生活習慣病との密接な関連性等を考えると、腎臓専門医のみでCKD対策を行うことは不可能であり、特にかかりつけ医と腎臓専門医の連携は重要である。図1はCKDステージ分類に応じた一般的なかかりつけ医から腎臓専門医・専門医療機関への紹介基準を示す¹⁾。かかりつけ医や専門医療機関の数など、地域の実情に合わせて一定の基準をもとに紹介することが勧められている。実臨床ではこの基準を踏まえて、年齢や社会的背景なども

原疾患		蛋白尿区分		A1	A2	A3
糖尿病性腎臓病		尿アルブミン定量 (mg/日) 尿アルブミン/Cr比 (mg/gCr)		正常	微量アルブミン尿	顕性アルブミン尿
				30 未満	30 ~ 299	300 以上
高血圧性腎硬化症 腎炎 多発性嚢胞腎 その他		尿蛋白定量 (g/日) 尿蛋白/Cr比 (g/gCr)		正常 (-)	軽度蛋白尿 (±)	高度蛋白尿 (+~)
				0.15 未満	0.15 ~ 0.49	0.50 以上
GFR区分 (mL/分/ 1.73 m ²)	G1	正常または高値	≥90		血尿+なら紹介, 蛋白尿のみならば生活指導・診療継続	紹介
	G2	正常または軽度低下	60 ~ 89		血尿+なら紹介, 蛋白尿のみならば生活指導・診療継続	紹介
	G3a	軽度~中等度低下	45 ~ 59	40歳未満は紹介, 40歳以上は生活指導・診療継続	紹介	紹介
	G3b	中等度~高度低下	30 ~ 44	紹介	紹介	紹介
	G4	高度低下	15 ~ 29	紹介	紹介	紹介
	G5	高度低下~末期腎不全	<15	紹介	紹介	紹介

上記以外に、3 カ月以内に 30% 以上の腎機能の悪化を認める場合は速やかに紹介。

上記基準ならびに地域の状況等を考慮し、かかりつけ医が紹介を判断し、かかりつけ医と腎臓専門医・専門医療機関で逆紹介や併診等の受診形態を検討する。

腎臓専門医・専門医療機関への紹介目的（原疾患を問わない）

- 1) 血尿、蛋白尿、腎機能低下の原因精査
- 2) 進展抑制目的の治療強化（治療抵抗性の蛋白尿（顕性アルブミン尿）、腎機能低下、高血圧に対する治療の見直し、二次性高血圧の鑑別など）
- 3) 保存期腎不全の管理、腎代替療法の導入

原疾患に糖尿病がある場合

- 1) 腎臓内科医・専門医療機関の紹介基準に当てはまる場合で、原疾患に糖尿病がある場合にはさらに糖尿病専門医・専門医療機関への紹介を考慮する。
 - 2) それ以外でも以下の場合には糖尿病専門医・専門医療機関への紹介を考慮する。
 - ①糖尿病治療方針の決定に専門的知識（3 カ月以上の治療でもHbA1cの目標値に達しない、薬剤選択、食事運動療法指導など）を要する場合
 - ②糖尿病合併症（網膜症、神経障害、冠動脈疾患、脳血管疾患、末梢動脈疾患など）発症のハイリスク患者（血糖・血圧・脂質・体重等の難治例）である場合
 - ③上記糖尿病合併症を発症している場合
- なお、詳細は「糖尿病治療ガイド」を参照のこと

（作成：日本腎臓学会，監修：日本医師会）

図 1. かかりつけ医から腎臓専門医・専門医療機関への紹介基準（CKD診療ガイド 2024 より引用）

考慮し、迷うケースがあれば遠慮なく専門医に紹介していただききたい。

CKD患者を紹介された専門医療機関で行うことは、症例個々のCKDの原因診断、予後推定、治療方針および目標の設定、薬剤調整、合併症の検索と治療などに加え、栄養・生活習慣の修

正などである。例えば蛋白尿や血尿のある患者では、腎生検を行いIgA腎症など糸球体腎炎があれば、疾患に特異的な治療（副腎皮質ステロイド薬や口蓋扁桃摘出など）の適応を検討する。病理組織学的に炎症性変化がなく線維化や動脈硬化が主体であればステロイドはむしろ進行を

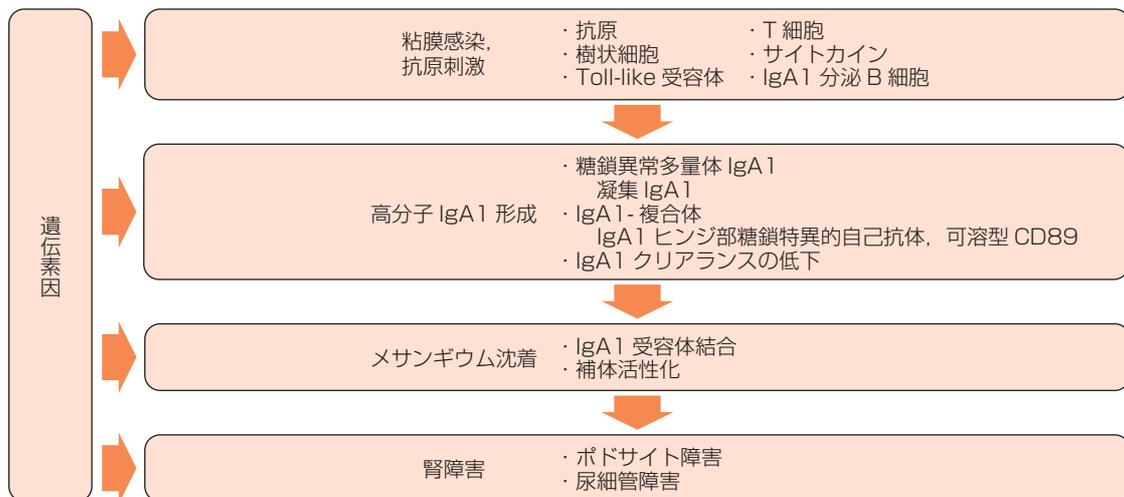


図 2. IgA腎症の病因仮説 (エビデンスに基づくIgA腎症診療ガイドライン 2020 より引用)

促進する可能性もあり、その場合はRAS阻害薬やSGLT2阻害薬、生活習慣修正の強化が中心となる。遺伝性腎疾患もまれではなく、それぞれ特異的な治療が存在する。しかもこれら先天性疾患の診断や発見は、患者さん本人のみでなく、そのお子さんをはじめとする肉親の発症予防や早期治療に繋がる可能性もある。

CKDの原因疾患や重症度に応じて、専門医との連携をとりつつ、通い慣れた近隣のかかりつけ医できめ細かに診ていただくことにより、患者や家族にとって利便性の高い最適なCKD診療体制が実現することが期待される。

2. IgA腎症について

1) 概念と疫学

IgA腎症は血尿や蛋白尿などの検尿異常が持続的にみられ、腎糸球体にIgAの優位な沈着を認める原発性糸球体腎炎である。IgAの沈着部位は主にメサンギウム領域であるが、糸球体への沈着を認めることもあり、補体C3の沈着も認めることが多い。日本をはじめアジア太平洋地域やフランス、イタリア、スペインに高頻度に見られる一方、アフリカ系人種では発症頻度が低く、人種差が存在する。わが国では、腎生検症例の約

1/3がIgA腎症と診断され、10万人あたり3.9～4.5人/年の発症率と推定されている²⁾。

発見動機の約70%は検診時の蛋白尿・血尿であるが、急性上気道炎あるいは急性消化管感染症後の肉眼的血尿で発症することもある。1968年BergerによりIgA腎症が初めて報告された当初は、予後良好な疾患と考えられていたが、いまだ確立された治療法はなく、無治療では20年後には約40%が末期腎不全に至る。

2) 病因・病態

図2に現在想定されている病因仮説を示す。細菌、真菌、ウイルス、食物を抗原とする抗原抗体複合体が循環血液中に形成され、糸球体内に沈着するという報告が散見されるが、IgAがメサンギウム領域に沈着する機序は不明である。IgA-IgG複合体やIgA-可溶性Fcα受容体複合体が沈着するという説に加えて、IgA自体が多量体を形成して沈着するというメカニズムも提唱されている。IgA1分子はヒンジ領域に特徴的なセリン/スレオニン残基を有し、血清糖蛋白質では稀なO型糖鎖(NeuAcα2→3Galβ1→3GalNAc)が結合している。IgA腎症患者の血清中や糸球体内には、このO型糖鎖の合成が不完全な糖鎖不全IgA1が増加していて、このことがIgA1分子の立体構

造を変化させ、多量体形成やメサンギウム基質への沈着を引き起こしている可能性や、ガラクトースを欠損し露出したN-アセチルガラクトサミン側鎖に対するIgG抗体やIgA抗体が産生されて免疫複合体を形成している可能性が指摘されている³⁾。

糖鎖不全IgA1の産生機序も不明であるが、主な産生部位は粘膜リンパ組織と考えられる。扁桃腺炎後に肉眼的血尿が発症することがあること、治療として口蓋扁桃摘出術が有効である症例が存在することなどから⁴⁾、口蓋扁桃リンパ組織における免疫応答の異常が疑われている⁵⁾。

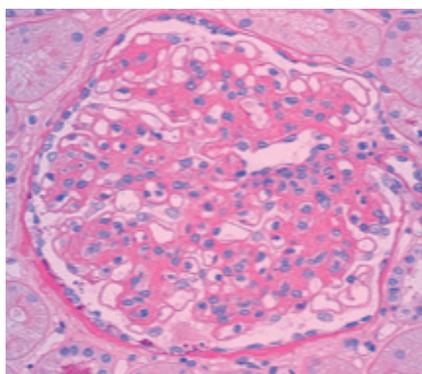


図3. メサンギウム細胞増多とメサンギウム基質増加
PAS染色 ×400 20代女性, 自験例

一方メサンギウム細胞側のIgA受容体については、多価免疫グロブリン受容体、アシアロ糖蛋白受容体、Fcα受容体、Fcα/μ受容体、トランスフェリン受容体などが提唱されているが、詳細はまだ明らかではなく、今後の研究成果が期待される⁶⁾。

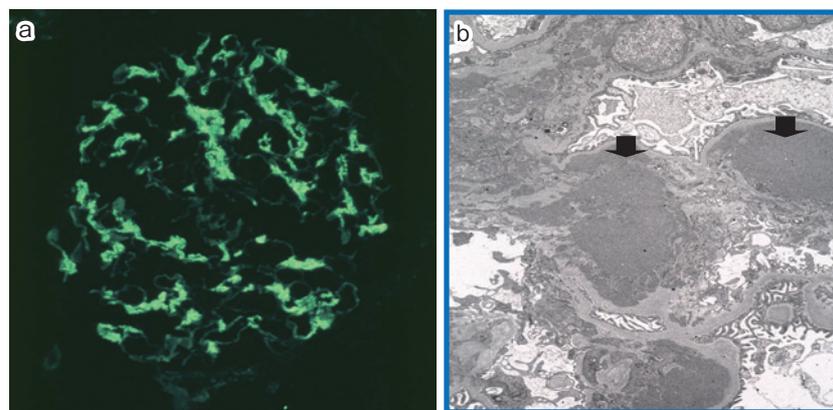
発症に人種差があることや家系内発症が見られることから、遺伝的背景の存在が考えられ、この観点から国際的な全ゲノム解析も進められ、成果が報告されている⁷⁾。

3) 診断

尿異常の診断は通常3回以上の検尿を必要とし、持続的顕微鏡的血尿（尿沈渣赤血球5~6/HPF以上）が必発所見である。その他間欠的または持続的蛋白尿を認めることが多く、ときに肉眼的血尿がみられることもある。血液検査で特異的な所見はない。

鑑別すべき疾患としては、血尿、蛋白尿をきたす疾患（非薄基底膜病、Alport症候群など）、糸球体IgA沈着をきたす疾患（肝硬変に伴う腎障害、ループス腎炎、関節リウマチの腎病変）などがある。

腎生検病理組織診断が確定診断に必須であり、予後推定や治療方針の検討においても極めて有用である。糸球体はほとんど変化のないもの、



(40代男性, 自験例)

図4. 蛍光抗体法IgA, 電子顕微鏡像

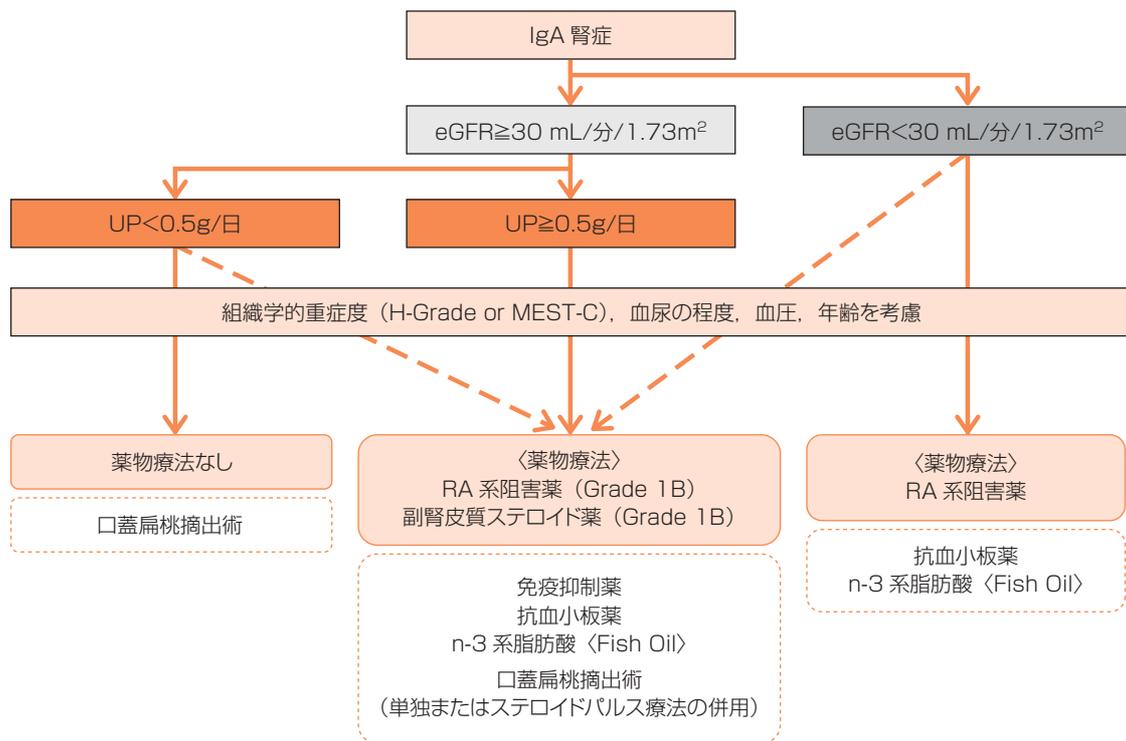


図5. IgA腎症治療アルゴリズム (エビデンスに基づくIgA腎症診療ガイドライン2020より引用)

成人IgA腎症の治療アルゴリズム：eGFR 30 ml/分/1.73 m² 以上かつ尿蛋白量 0.5 g/日以上の場合、組織学的重症度や血尿の程度、血圧、年齢を考慮した上で、RA系阻害薬や副腎皮質ステロイド薬の投与を検討する。また、免疫抑制薬、抗血小板薬、n-3系脂肪酸の投与や口蓋扁桃摘出術（単独あるいはステロイドパルス療法との併用）を検討しても良い。eGFR 30 ml/分/1.73 m² 以上かつ尿蛋白量 0.5 g/日未満の場合は、薬物療法なしでの経過観察を基本とするが、上気道感染後に肉眼的血尿など尿所見の悪化を認める症例では、口蓋扁桃摘出術を検討しても良い。急性の組織病変がある場合には、副腎皮質ステロイド薬や免疫抑制薬をはじめとした薬物療法も考慮する。eGFR 30 ml/分/1.73 m² 未満の場合は、血圧や尿蛋白量等を考慮した上でRA系阻害薬での治療を基本とするが、急速進行性の腎機能障害を呈する症例や急性の組織病変がある場合には、副腎皮質ステロイド薬や免疫抑制薬の投与も考慮する。RA系阻害薬の初回投与時には、腎機能の推移に注意しながら慎重に投与する。

副腎皮質ステロイド薬や免疫抑制薬を投与する場合は、個々の症例で治療効果と感染症などの副作用リスクとのバランスを十分考慮する。また、すべての症例で、CKDに対する一般療法として生活指導と食事療法を行う。

軽度のメサンギウム細胞の増殖がみられるものから、半月体の形成、硝子化などの高度の変化を示すものまで多彩であり、また糸球体ごとに、また同一の糸球体でも部位によって病変の程度が異なる。典型的なメサンギウム増殖像を図3に示す。免疫グロブリン沈着物がPAS陽性物質としてメサンギウム領域にみられる (paramesangial deposit) 場合には光顕で推定できるが、確定診断は蛍光抗体法が必要である。蛍光抗体法

では顆粒状のIgA沈着がメサンギウム領域に最も強く認められ(図4a)、C3沈着も高頻度に見られる。電子顕微鏡ではメサンギウム基質内、特にパラメサンギウム領域に顆粒状の高電子密度沈着物が観察される(図4b)。

4) 治療・予後

IgA腎症の重症度、予後予測について、2009年Oxford分類⁸⁾、2019年International IgAN Prediction Tool⁹⁾などの国際共同研究の成果が報告さ

れている。本邦では2011年にIgA腎症診療指針第3版が発表され、臨床的重症度分類、組織学的重症度分類、これらを組み合わせたリスク表が提案されている²⁾。IgA腎症の臨床像・予後は多様であり、臨床研究において「疾患活動性」と「病期」を厳密に区別することは困難である。したがって、予後予測を検討した研究において、どのような症例が含まれた研究から得られた結果なのかなど、十分な注意が必要である。

成人のIgA腎症では、**図5**に示すアルゴリズムに沿って治療を行う。原則的には、診断時の腎機能(GFR)がeGFR 30 ml/分/1.73 m²以上か、尿蛋白が0.5 g/日以上かどうかで治療方針が大きく異なる。これに加えて、組織学的重症度や血尿の程度、血圧、年齢、社会的背景などを総合的に判断して治療方針を決定する²⁾。またこれは、2020年に発表したガイドラインでの推奨であり、その後CKDに対する適応が認められたSGLT2阻害薬(ダパグリフロジン)などの位置づけは今後の課題である。また、開発中の薬剤として、補体制御薬、エンドセリン受容体拮抗薬、リンパ球分化成熟に対する生物製剤(抗APRIL抗体など)、消化管粘膜をターゲットとしたステロイド薬(ブデソニド)、などが治験あるいは申請中である。それぞれ有効性が報告されており、症例毎の適応や複数の薬剤の組み合わせの可能性など、今後の課題となる。

おわりに

CKDの現状と課題について概説、IgA腎症の病因・病態の理解、治療の進歩について解説した。IgA腎症に対する有望な薬剤が複数開発されつつ

あり、治療の進歩が期待される。これらの新たな治療を適切に提供するために、症例毎のより正確な病態把握が重要となるであろう。多職種連携による包括的CKD対策とともに、腎生検組織診断が重要であることに、現在のところ変わりはない。生体試料を活用した研究の進展により、無侵襲で高精度の診断法、治療効果評価法の開発が望まれる。

文 献

- 1) 日本腎臓学会編：CKD診療ガイド2024。東京医学社，東京，2024，17-20。
- 2) 厚生労働科学研究費難治性腎障害に関する調査研究班編：エビデンスに基づくIgA腎症診療ガイドライン2020。東京医学社，東京，2020，3-4，32-33，39-42，43-45。
- 3) Suzuki H, et al: IgA nephropathy and IgA vasculitis with nephritis have a shared feature involving galactose-deficient IgA1-oriented pathogenesis. *Kidney Int* 93:700-705, 2018.
- 4) Xie Y, et al: The efficacy of tonsillectomy on long-term renal survival in patients with IgA nephropathy. *Kidney Int* 63: 1861-1867, 2003.
- 5) Yamaguchi H, et al: Aberrant mucosal immunoreaction to tonsillar microbiota in immunoglobulin A nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 36: 75-86, 2021.
- 6) Kaneko Y, et al: Integrin alpha1/beta1 and alpha2/beta1 as a receptor for IgA1 in human glomerular mesangial cells in IgA nephropathy. *Int Immunol* 24: 219-232, 2012.
- 7) Kiryluk K, et al: Genome-wide association analyses define pathogenic signaling pathways and prioritize drug targets for IgA nephropathy. *Nat Genet* 55: 1091-1105, 2023.
- 8) Working Group of the International Ig ANN, et al: The Oxford classification of IgA nephropathy: rationale, clinicopathological correlations, and classification. *Kidney Int* 76: 534-545, 2009.
- 9) Barbour SJ, et al: Evaluating a New International Risk-Prediction Tool in IgA Nephropathy. *JAMA Intern Med* 179: 942-952, 2019.