

令和元年6月13日現在

機関番号：17301

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K19492

研究課題名(和文)テーラーメイド医療を目指したIgA腎症における軽鎖の検討

研究課題名(英文) Investigation of the light chain in IgA nephropathy aiming at tailor-made medicine

研究代表者

北村 峰昭 (KITAMURA, Mineaki)

長崎大学・病院(医学系)・助教

研究者番号：70646835

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,000,000円

研究成果の概要(和文)：長崎大学でIgA腎症と診断された464例を検討した。一般に、鎖が優位とされるが、非優位な症例が約1/3含まれていた。鎖非優位例では、電子顕微鏡写真で上皮下にデポジットを認める症例の割合が高く、中にはhump様の構造物を認めるものも含まれていた。さらに、管内細胞増多を呈する症例も多く、感染関連腎炎に特徴的な所見を有しているものと考えられた。IgA腎症と診断された症例はヘテロな集団と考えられ、症例毎に治療法を吟味する必要がある。軽鎖染色は非典型的なIgA腎症のスクリーニングに有効と考えられ、他の病理所見とも合わせて総合的に治療法を判断するツールになるものと考えられた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

IgA腎症における軽鎖染色の意義について検討した。IgA腎症の軽鎖染色の研究が盛んに行われていた30年程前には、IgAが陽性の感染関連腎炎という概念が提唱されていなかった。今回の我々の検討では、IgA腎症と診断された症例の中でも鎖の染色性が弱い症例では、病歴を含めた感染関連腎炎に関する検討が必要であることを示唆しており、IgA腎症の診療における軽鎖染色の意義が高まったものと考えられる。

研究成果の概要(英文)：We examined 464 cases of IgA nephropathy diagnosed at Nagasaki University. In general, the chain is considered to be dominant, but the number of non-dominant cases is about 1/3 of total cases. In the case of chain nondominant cases, the proportion of cases with subepithelial deposits in electron microscopy, including hump-like structure, was high. Furthermore, there were many cases presenting endocapillary proliferation, which was considered to resemble the pathological features of infection-related glomerulonephritis. Cases diagnosed with IgA nephropathy are considered a heterogeneous population and treatment needs to be reviewed on a case-by-case background. Light chain staining was considered to be effective for screening for atypical IgA nephropathy, and was considered to be a tool for comprehensively suggesting the treatment method along with other pathological findings.

研究分野：腎臓内科学

キーワード：IgA腎症 軽鎖 感染関連腎炎

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

IgA 腎症の定義は、腎炎徴候を示唆する尿所見を呈し、優位な IgA 沈着を糸球体に認め、その原因となり得る基礎疾患が認められないものとされている。当然ながら診断された集団の heterogeneity については否定できず、症例毎に治療の反応性が異なることが明らかとなっている。これらの問題を解決するため、IgA を分子生物学的に解析する試みがあるが、臨床応用にはまだ至っていない。

実臨床において応用可能で IgA を分子的な性質によって分類する方法として、我々は IgA 分子の軽鎖に着目した。一般に IgA 腎症では 鎖が優位に染色されるケースが多いとされているが、鎖と鎖が同等に染色される症例や、鎖の方が優位に染色されるケースも存在していることが知られている。当院で IgA 腎症と診断された症例におけるプレリミナリな検討で、鎖非優位症例が全体の約 1/3 に相当した。一方、鎖が優位な症例は全体の数%に過ぎなかったが、血清クレアチニンが有意に高値であった。過半数を占める鎖が優位な症例と、鎖が非優位の症例で、臨床的、病理学的な違いがあるのではないかと考え、比較検討することとした。最終的には鎖が優位な症例のみの検討は症例数が少なく難しいと考えられたため、鎖優位な症例と非優位な症例の二群に分け検討することとした。

リサーチクエスションは以下の通りである。

(1) 鎖が非優位な症例では、鎖が優位な症例に比べて腎予後が悪いのではないかと。

(2) 鎖が非優位な症例では、IgA 腎症として典型的な病理学的な所見を有さず、他の病因に起因した腎炎である可能性があるのではないかと。

2. 研究の目的

上記リサーチクエスションから、下記のような研究の目的が導かれた。

(1) 当院において IgA 腎症と診断され軽鎖染色の結果を確認可能であった症例のコホートをを用いて、腎予後、腎機能の変化、尿所見の推移について観察研究を行う。

(2) 当院において IgA 腎症と診断され、軽鎖染色の結果が確認できた症例の腎生検時の臨床的・病理学的な特徴について情報収集を行う。特に IgA 腎症として診断された症例のうち、鎖の沈着が非優位な症例の特徴を横断研究にて明らかにする。

3. 研究の方法

(1) 軽鎖染色パターンごとのコホート研究

対象：1996 年～2012 年の間に当院において IgA 腎症と診断され、治療介入後最低 2 年以上観察が可能であった症例を対象とした。また腎生検後の治療は当院と関連病院を含めた多施設で行われているため、多施設共同研究とする。

データ収集：(腎生検時)年齢や性別といった患者背景、血液検査や尿検査の所見、病理学的な所見(光学顕微鏡所見：Oxford 分類、蛍光抗体法：各種免疫グロブリンの染色パターン、軽鎖染色、電子顕微鏡所見：electron dense deposit (EDD)の沈着パターン)について情報収集を行った。(治療について)ステロイドの使用(パルス・経口投与)、免疫抑制剤の使用、レニンアンジオテンシン系阻害薬の使用、扁桃摘出の有無について情報を収集する。

アウトカム・統計解析：末期腎不全への移行、血清クレアチニンの 30%増加、尿所見の寛解をアウトカムとし多変量 Cox 回帰モデルにてそれぞれのアウトカムについての検討を行う。

(2) 鎖非優位症例の臨床・病理学的な特徴についての横断研究

対象：1996 年～2012 年の間に当院において IgA 腎症と診断され、軽鎖染色の所見が確認できた症例を対象とした。

データ収集：(腎生検時)患者背景、血液検査や尿検査の所見、病理学的な所見(光学顕微鏡所見：Oxford 分類、蛍光抗体法：各種免疫グロブリンの染色パターン、軽鎖染色、電子顕微鏡所見：EDD の沈着パターン)について情報収集を行う。

統計解析：鎖優位群と鎖非優位群と、各種所見との関連について 2 群間の比較を行う。

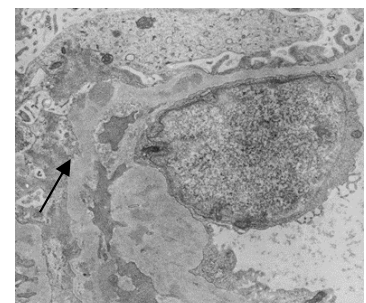
4. 研究成果

(1) 軽鎖染色パターンごとのコホート研究

2 年間以上の一施設で観察が可能であった症例数が少なく、関連病院における情報収集が困難であったため、全体では 80 例程度の追跡にとどまった。また末期腎不全へ移行した症例がごくわずかであったため統計解析が困難であった。血清クレアチニンの 30%増加や尿所見の寛解についても、症例数が少ないため統計学的に有意な結果は得られなかった。

(2) 鎖非優位症例の臨床・病理学的な特徴についての横断研究

まず、鎖非優位症例について検討をする前に、鎖が優位な症例の臨床的・病理学的な特徴について検討をした。鎖が優位な症例は全体の約 4%に相当した。鎖が優位な症例、鎖と鎖が同等の症例の平均クレアチンはいずれも 0.94 mg/dL であったのに対して、鎖が優位な症例は平均クレアチニンが 1.6 mg/dL と統計学的有意に高値であった。また、統計学的な有意差は認めなかったが、肝疾



患の合併や感染症の合併を有する症例が多く含まれていた。さらに、電子顕微鏡検査にて上皮下に hump 様の EDD を認める症例が含まれていた。

次に、鎖優位症例と鎖非優位症例での検討を行ったところ、鎖が優位な症例において上皮下に EDD を認める症例の割合が有意に高く、管内細胞増多を認める症例の割合が有意に高く、血清補体価 C3 が有意に低下していた。

これらの所見は、感染関連腎炎の症例の病理学的・臨床的な特徴と共通し、鎖非優位症例において、感染関連腎炎に性質に近い症例が含まれているものと考えた。実際、MRSA 感染症と関連した IgA 陽性の感染関連腎炎では、軽鎖の鎖優位が崩れるとする報告があり、一方で、感染関連腎炎では時間経過とともに、上皮下の deposit が基底膜内に移行して、一般的な IgA 腎症と判別が困難であるとする報告も存在している。IgA 腎症と IgA 陽性の感染関連腎炎の鑑別で最も重要なものは病歴であるが、腎生検時の病歴聴取が不十分で IgA 腎症と診断されている症例も含まれているものと考えられた。なお文献的な検索を行ったが、IgA 腎症と診断された症例で、感染関連腎炎を示唆するような症例の有無について検討した報告は皆無であった。

そこで、当初の研究の目的を以下のように修正し、以下のような方法で検討を行った。

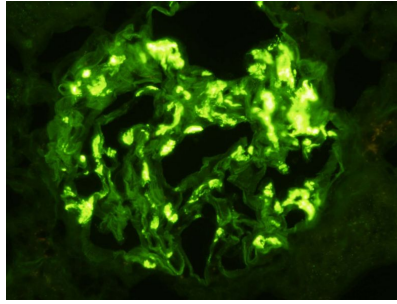
『IgA 腎症と診断された症例の中で、IgA 陽性の感染関連腎炎に似通った特徴を有する症例の検出に軽鎖染色が有効かどうかを判断する。』

IgA 腎症では、主にメサングウム領域に EDD を認めることが多いとされているが、上皮下や内皮下に EDD を認める症例がある。この中でも上皮下の EDD は、10%程度の症例で認めるのみであり、IgA 腎症としては非典型的な所見と考えられた。一方、感染関連腎炎では上皮下に EDD、特に hump 様を認めるとされている。我々は、IgA 腎症と診断され上皮下の EDD を認める症例の中に、感染関連腎炎に近い症例が含まれていると仮定して、その臨床学的な特徴について検討を行った。

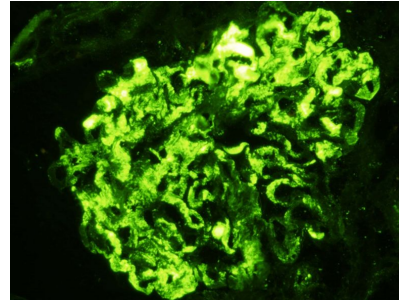
1996 年～2012 年の間に当院において IgA 腎症と診断された症例のうち、電子顕微鏡検査の結果と軽鎖染色の結果が確認可能であった 464 例を対象として、上皮下 EDD を有する症例と有しない症例で比較検討を行った。

上皮下に EDD を認めた症例は 51 例で全体の 11%に相当した。上皮下に EDD を認める症例では、尿蛋白量が高く、管内細胞増多の割合が高く、血清 C3 の有意な低下、係蹄壁に各種グロブリン沈着を認める傾向にあり、そして鎖が非優位な症例の割合が高かった。(以下に代表的な検査結果を示す。 IgAN-SD：上皮下に EDD を認める症例、IgAN-NSD 上皮下に EDD を認めない症例)

	Total	IgAN-SD	IgAN-NSD	p-value
Numbers	464	51	413	
Age (years)	38.8 ± 18.3	39.3 ± 19.7	38.8 ± 18.2	0.99
Sex	M, 214; F, 250	M, 25; F, 26	M, 189; F, 224	0.66
TP (g/dL)	6.7 ± 0.8	6.4 ± 0.9	6.7 ± 0.8	0.02
Alb (g/dL)	3.9 ± 0.7	3.7 ± 0.8	3.9 ± 0.7	0.02
C3 (mg/dL)	102 ± 23	94 ± 26	103 ± 23	0.02
U-Pro (g/gCr)	1.50 ± 2.49	2.02 ± 1.99	1.42 ± 2.55	0.01
<u>Oxford Classification</u>	Number (%)	Number (%)	Number (%)	
M0	245 (53%)	18 (35%)	227 (55%)	
M1	219 (47%)	33 (65%)	186 (45%)	0.008
E0	325 (70%)	29 (57%)	296 (72%)	
E1	139 (30%)	22 (43%)	117 (28%)	0.03
<u>Immunofluorescence</u>	Number (%)	Number (%)	Number (%)	
IgA-M	464 (100%)	51 (100%)	413 (100%)	
IgA-GBM	45 (10%)	11 (22%)	34 (8%)	0.002
C3-M	423 (91%)	47 (92%)	376 (91%)	0.83
C3-GBM	29 (6%)	10 (20%)	19 (5%)	<0.001
lambda-dominant	284 (61%)	24 (47%)	260 (63%)	0.03
<u>Electron microscopy</u>	Number (%)	Number (%)	Number (%)	
Subendothelial deposits	58 (13%)	11 (22%)	47 (11%)	0.045
Mesangial interposition	214 (47%)	34 (67%)	180 (44%)	0.003



メサンギウム優位の IgA 沈着



係蹄壁に沈着した IgA

また、感染関連腎炎に特徴的とされる hump 様の上皮下 EDD を認める症例は 51 例中 9 例であったが、先行感染を示唆するような病歴を有していた症例は 3 例にとどまった。

以上の結果からは、臨床的に先行感染を示唆するような症例ではない場合であっても、病理学的に軽鎖染色で鎖が非優位、電子顕微鏡検査で上皮下に EDD (特に hump 様の沈着物) といった特徴を有する症例では、病歴の再聴取を行い感染関連腎炎の可能性について確認することが必要であると考えられた。

軽鎖染色は、施設によってはルーチンで施行されない場合もあるが、IgA 腎症の診断において重要なツールの一つとなることが示唆された。また、治療反応性が乏しい IgA 腎症の症例においては、IgA 腎症として非典型的な病理学的所見がないか腎生検所見を見直す必要がある。

参考文献

Nasr SH D ' Agati VD. IgA-dominant postinfectious glomerulonephritis: a new twist on an old disease. *Nephron Clin Pract.* 2011; 119: c18-25.

Haas M, Racusen LC, Bagnasco SM. IgA-dominant postinfectious glomerulonephritis: a report of 13 cases with common ultrastructural features. *Hum Pathol.* 2008; 39: 1309-1316.

Jennette JC, Olson JL, Silva FG, D ' Agati VD. *Heptinstall ' s pathology of the kidney.* 7th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2015.

5 . 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 2 件)

Mineaki Kitamura, Yoko Obata, Yuki Ota, Kumiko Muta, Hiroshi Yamashita, Takashi Harada, Hiroshi Mukae, Tomoya Nishino. Significance of subepithelial deposits in patients diagnosed with IgA nephropathy . *PLoS ONE* 査読有 14(2)2019 e0211812 <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0211812>

北村峰昭、浦松 正、小畑陽子、西野友哉、IgA 腎症における軽鎖染色の意義 *BIO CLINICA*、査読無、VOL.32 No5、2017 年、pp.77-81

〔学会発表〕(計 3 件)

北村峰昭、太田 祐樹、牟田 久美子、山下 裕、小畑 陽子、西野 友哉 上皮下高電子密度沈着物を伴う IgA 腎症の臨床病理学的特徴 2018 年 日本腎臓学会総会

Mineaki Kitamura, Yoko Obata, Tomoya Nishino. Clinicopathological findings of IgA nephropathy with subepithelial deposits 2017 Annual Meeting of American Society of Nephrology

北村峰昭、太田 祐樹、川崎 智子、山下 裕、浦松 正、廣瀬 弥幸、小畑 陽子、西野 友哉 IgA 腎症と紫斑病性腎炎における上皮下 deposit についての検討 2017 年 日本腎臓学会総会

〔その他〕

特記事項なし

6 . 研究組織

(1) 研究分担者

なし

(2) 研究協力者

研究協力者氏名：西野 友哉

ローマ字氏名：(NISHINO, Tomoya)

研究協力者氏名：小畑 陽子

ローマ字氏名：(OBATA, Yoko)

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。