

令和 5 年 6 月 22 日現在

機関番号：32620

研究種目：若手研究

研究期間：2020～2022

課題番号：20K17294

研究課題名(和文) IgA血管炎の腎炎発症予測因子の確立

研究課題名(英文) Establishment of predictive factors for the development of nephritis in IgA vasculitis

研究代表者

毎熊 政行(Maiguma, Masayuki)

順天堂大学・医学部・助教

研究者番号：50748564

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)：IgA血管炎の成人発症例における腎予後は悪いが、その病態は明らかではない。IgA腎症の発症には糖鎖異常IgA1が関与していることがわかっており、今回はIgA血管炎における腎炎発症の予測因子の確立を目的とすることにした。紫斑を初発症状とするIgA血管炎患者計13人の患者のリクルートを行い、IgA腎症の病態と関連を示唆されている血清中バイオマーカー(IgA、IgA-IgG免疫複合体、糖鎖異常IgA1)及び尿中糖鎖異常-IgA1の測定をした。腎炎合併例と腎炎非合併例でこれらのバイオマーカーに優位差はなく、今回の研究ではIgA血管炎の腎炎発症を予測しうる有効なバイオマーカーとはいえない結果であった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

IgA血管炎の成人発症例における腎予後は悪く、早期診断・早期治療介入が必須であるが、その病態は明らかではない。IgA腎症とIgA血管炎の腎炎合併例は類似性があることがわかっており、またその病態には糖鎖異常IgA1が関与していることがわかっている。今回はIgA血管炎における腎炎発症の予測因子の確立を目的とした。紫斑を初発症状とするIgA血管炎患者を対象に、糖鎖異常IgA1等のバイオマーカーの測定を行った。腎炎合併例と腎炎非合併例でこれらのバイオマーカーに優位差はなく、今回の研究ではIgA血管炎の腎炎発症を予測しうる有効なバイオマーカーとはいえない結果であった。

研究成果の概要(英文)：The renal prognosis in adult-onset cases of IgA vasculitis(IgAV) is poor, but the pathogenesis of the disease is unclear; since the glycosylation abnormality IgA1 has been implicated in the pathogenesis of IgA nephropathy, we decided to establish predictive factors for the development of nephritis in IgA vasculitis in the present study. A total of 13 patients with IgAV with purpura as the initial symptom were recruited, and serum biomarkers (IgA, IgA-IgG immune complex, and glycosylated abnormal IgA1) and urinary glycosylated abnormal-IgA1, which have been implicated in the pathogenesis of IgA nephropathy, were measured. There was no predominant difference in these biomarkers between nephritis-associated and nephritis-unassociated cases, and the results of the present study do not indicate that IgAV is a valid biomarker that can predict the development of nephritis.

研究分野：腎炎

キーワード：IgA血管炎 IgA腎症 腎炎 糖鎖異常IgA1 KM55染色

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

IgA 血管炎は皮膚、消化管、関節および腎臓の毛細血管を標的とする全身性の疾患である。約 40%に腎障害を合併し、そのうち 80%は自然寛解あるいは副腎皮質ステロイド薬にて改善する。成人発症例での腎予後は悪く、10%は治療抵抗性あるいは治療に反応するが再燃を繰り返し、末期腎不全に至る症例もある。しかしながら、適切な早期診断法がなく、IgA 血管炎における腎炎発症の予測因子の確立は急務である。IgA 血管炎の病因は非常に複雑多岐にわたり、その十分な病態解明には至っていない。

IgA 血管炎に伴う腎炎(以下 IgAVN)はメサンギウム領域に IgA1 と補体 C3 の顆粒状沈着を特徴とし、IgA 腎症と組織上区別することは難しい。これまでの研究で IgAVN は IgA 腎症と同様に O 結合型糖鎖の N-アセチルガラクトサミンと結合する Galactose が欠損した IgA1 (Gal-deficient IgA1 : Gd-IgA1) が血清中で増加していることが分かっている。また、我々は近年 Gd-IgA1 を特異的に認識するモノクローナル抗体“KM55”を開発し、IgAVN においても、糸球体に沈着する IgA は Gd-IgA1 であることが証明した。さらに、我々は IgA 腎症における血中 Gd-IgA1、血中 Gd-IgA1 特異的 IgG、尿中 Gd-IgA1 の ELISA による測定系を確立し、バイオマーカーとしての知見を示してきた。今回は IgA 腎症と腎炎合併 IgA 血管炎の類似性を基に、IgA 血管炎における腎炎発症の予測因子を開発することを立案するに至った。

### 2. 研究の目的

今回は IgA 腎症で今までに確立してきた手法を用いて、IgA 血管炎患者の血中 Gd-IgA1、血中 Gd-IgA1 特異的 IgG、尿中 Gd-IgA1 を測定することにより、IgA 血管炎の腎炎発症の予測因子を確立することを目的とする。併せて、KM55 抗体を用いて紫斑病変において Gd-IgA1 が特異的に局在するかを検証する。腎炎を発症した患者と発症していない患者における皮膚 Gd-IgA1 沈着量について蛍光抗体法を用いて比較し、IgA 血管炎における紫斑もしくは腎炎を起こす原因に関して病態解明を行う。本研究は腎炎合併 IgA 血管炎の非侵襲的な診断法・早期介入法の構築および IgA 血管炎の病態解明の礎となりうると考えられる。

### 3. 研究の方法

順天堂医院 腎・高血圧内科もしくは皮膚科に通院または入院中の方で紫斑を初発症状とし IgA 血管炎と始めて診断された 18 才以上の方を対象とした。血中 Gd-IgA1、血中 Gd-IgA1 特異的 IgG、尿中 Gd-IgA1 の測定および皮膚の紫斑領域の IgA/KM55 染色を行う。本研究への参加同意を得られた症例を対象に、外来受診時または入院中の通常採血時に研究用検体として血液 5mL、尿 5mL を追加採取した。以降、外来受診時に、同様の項目を測定し、腎炎合併の有無およびバイオマーカーの推移を確認する。なお、IgA 血管炎発症から 3 か月～6 ヶ月以内に尿異常所見が明らかになることが多いため観察期間は 6 ヶ月とした。患者は IgA 血管炎(腎炎発症群)と IgA 血管炎(腎炎非発症群)の 2 つの群に分けて解析を行った。得られた研究用検体を使用して血中 Gd-IgA1、血中 Gd-IgA1 特異的 IgG、尿中 Gd-IgA1 を測定し、臨床データと合わせて解析した。なお、経過観察中に尿タンパクの出現を認め、腎炎の合併が疑わしい場合は速やかに腎生検を行い、確定診断の後に治療介入こととした。また、皮膚の紫斑領域の IgA/KM55 染色に関しては IgA 血管炎の診断の際に摘出された皮膚の紫斑領域を IgA/KM55 で染色し、紫斑領域の血管における IgA 沈着が Gd-IgA1 であるかを検証した。さらに、腎炎を合併し腎生検を行った症例に関しては腎組織においても IgA/KM55 で染色し、IgA 沈着が Gd-IgA1 であるかを検証した。

### 4. 研究成果

2022 年度終了時点で計 13 人の患者の登録を合計で行った(腎炎非発症群：5 例、腎炎発症群：8 例)。今回腎炎発症群に割り振りを行ったものに関しては全例で腎生検を施行した。2 群間において年齢、性別、基礎疾患等の臨床学的な背景で優位な差を認めるものは認めなかった。腎機能に関しては、登録時点(血清クレアチニン：腎炎非発症群  $0.84 \pm 0.37$  mg/dL vs. 腎炎発症群  $0.74 \pm 0.15$  mg/dL,  $p=0.5037$ 、eGFR：腎炎非発症群  $81.5 \pm 29.9$  mL/min/1.73m<sup>2</sup> vs. 腎炎発症群  $82.6 \pm 28.2$  mL/min/1.73m<sup>2</sup>,  $p=0.9469$ )および 6 ヶ月経過時点(血清クレアチニン：腎炎非発症群  $0.85 \pm 0.43$  mg/dL vs. 腎炎発症群  $0.67 \pm 0.10$  mg/dL,  $p=0.3157$ 、eGFR：腎炎非発症群  $81.6 \pm 39.1$  mL/min/1.73m<sup>2</sup> vs. 腎炎発症群  $89.9 \pm 27.0$  mL/min/1.73m<sup>2</sup>,  $p=0.6722$ )で有意な差は認めず、今回の研究では 6 ヶ月の経過で腎炎発症群において腎機能が悪化するという結果は認められなかった。

尿所見に関しては腎炎発症群では全例で顕微鏡的血尿を認めたが、腎炎非発症群では 5 例中 3 例でのみ顕微鏡的血尿を認めた(腎炎非発症群のうち登録時点で顕微鏡的血尿を認めなかった 2 例においては 6 ヶ月の経過で顕微鏡的血尿は 1 度も認めなかった)。尿蛋白に関しては、登録時点(腎炎非発症群  $0.40$  g/gCr; 四分範囲【IQR】 $0.12-0.62$  g/gCr vs. 腎炎発症群  $0.49$  g/gCr; IQR  $0.37-1.22$  g/gCr,  $p=0.4136$ )および 6 ヶ月経過時点(腎炎非発症群  $0.05$  g/gCr; IQR  $0.03-$

0.15 g/gCr vs. 腎炎発症群 0.21 g/gCr; IQR 0.11-0.36 g/gCr,  $p=0.2309$ )と腎炎発症群の方が多い傾向は認められたが、有意な差は認めなかった。

腎炎発症群 8 例で腎生検を行い、IgA および Gd-IgA1 のモノクローナル抗体である KM55 染色を行ったところ IgA および KM55 の共染色を認めた。また、皮膚検体のある症例 8 例(腎炎非発症群: 3 例、腎炎発症群: 5 例)でも同様に IgA/KM 染色をおこなったところ IgA と KM55 の共染色を認め、腎臓と皮膚に沈着している Gd-IgA1 は同様のものであることが判明した。

次に IgA 腎症において Gd-IgA1 との病勢や発症との関連が示唆されており、同様に IgA 血管炎の病態と関連を示唆されている血清中バイオマーカー (IgA、IgG、IgA-IgG 免疫複合体、糖鎖異常 IgA1) 及び尿中 Gd-IgA1 の測定を行い、結果はそれぞれ以下ようになった。

- 血清 IgA

登録時点: 腎炎非発症群  $274.3 \pm 92.1$  mg/dL vs. 腎炎発症群  $269.8 \pm 119.4$  mg/dL,  $p=0.9408$

6 ヶ月経過時点: 腎炎非発症群  $312.0 \pm 79.2$  mg/dL vs. 腎炎発症群  $273.5 \pm 118.1$  mg/dL,  $p=0.5510$

- 血中 Gd-IgA1 特異的 IgG

登録時点: 腎炎非発症群 289.65 OD; IQR 190.23-329.42 OD vs. 腎炎発症群 457.89 OD; IQR 442.47-829.61 OD,  $p=0.2310$

6 ヶ月経過時点: 腎炎非発症群 290.07 OD; IQR 124.72-306.19 OD vs. 腎炎発症群 311.07 OD; IQR 294.11-405.08 OD,  $p=0.3998$

- 血清 Gd-IgA1

登録時点: 腎炎非発症群 6747.52 ng/mL; IQR 3935.56-7438.28 ng/mL vs. 腎炎発症群 4893.21 ng/mL; IQR 2610.74-8964.33 ng/mL,  $p=0.9222$

6 ヶ月経過時点: 腎炎非発症群 3734.20 ng/mL; IQR 3711.15-3908.83 ng/mL vs. 腎炎発症群 4679.05 ng/mL; IQR 3760.92-5680.04 ng/mL,  $p=0.3123$

- 尿中 Gd-IgA1

登録時点: 腎炎非発症群 14.51 ng/mL; IQR 6.39-16.25 ng/mL vs. 腎炎発症群 35.23 ng/mL; IQR 11.10-43.37 ng/mL,  $p=0.0910$

6 ヶ月経過時点: 腎炎非発症群 24.06 ng/mL; IQR 2.23-35.23 ng/mL vs. 腎炎発症群 22.85 ng/mL; IQR 18.89-31.52 ng/mL,  $p=0.6143$

上記の通り腎炎発症例と腎炎非発症例では今回測定したバイオマーカーは紫斑出現時した登録時点では優位差はなく、また 6 ヶ月経過時点でも変化はなかった。今回の解析では IgA 血管炎の腎炎発症を予測しうる有効なバイオマーカーとはいえない結果であった。さらに半年間経過を確認したが治療を行った症例が一部であり、治療内容との関連も見出せなかった。今回の研究では腎炎非発症群および腎炎発症群の症例数が少なく、観察期間を半年に設定したため腎症が発症するには期間を短かく設定したことが今回の結果となった要因であると考えられた。しかしながら今回の検証では改めて紫斑領域の血管における IgA 沈着が Gd-IgA1 であることが分かり、今後症例数が増えることで腎炎合併 IgA 血管炎の非侵襲的な診断法・早期介入法の構築につながる可能性が考えられた。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
--	---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------