

IgA腎症：個別化リスク評価と適時治療の必要性

www.medscape.org/roundtable/igan-risk-management-japanese

Jonathan Barratt, FRCP, PhD :

こんにちは、Jonathan Barrattです。英国、レスターのUniversity of LeicesterのDepartment of Cardiovascular SciencesのRenal Medicineで教授、そしてUniversity Hospitals of Leicester NHS TrustのJohn Walls Renal Unitで腎臓専門医を務めております。「IgA腎症：個別化リスク評価と適時治療の必要性」と題したプログラムにご参加いただきありがとうございます。本日、私と一緒に解説してくださるのは、イタリア、チュリンのRegina Margherita Children's University HospitalのNephrology Dialysis and Transplantation Departmentで25年間部長を務めておられるRosanna Coppo先生と、中国、北京のPeking University First HospitalおよびPeking University Institute of NephrologyのRenal Divisionで内科教授および副部長を務めておられるHong Zhang先生です。Coppo先生、Zhang先生、ようこそ。

Hong Zhang, MD, PhD :

Barratt先生、こんにちは。

Dr Barratt :

本セッションでは、IgA腎症患者の治療にあたる私たち腎臓専門医が直面する課題に取り組むうえで、IgA腎症領域における最近の進歩がどのように役立つかについて先生方とお話ししたいと思います。まずは、最近大幅に改訂されたKDIGO IgA腎症診療ガイドライン2021を見ていきたいと思います。

まず、IgA腎症患者の初期評価と治療のためのアルゴリズムについてお話しします。腎生検を行った症例で、IgA型糸球体腎炎が明らかとなりました。この患者を評価している思い当たることは何でしょうか？最初に、明らかなIgA腎症の二次的原因が存在するかどうかです。たとえば、IgA血管炎です。また、他の自己免疫疾患に関連するIgA腎症の可能性について考えます。たとえば、炎症性腸疾患や肝硬変症ですね。これらほど一般的ではないものの、医療現場によっては、IgA型の感染による糸球体障害も考えられます。これらの二次的原因の可能性が確実に排除された場合には、特発性IgA腎症と診断されます。その場合は、Oxford MEST-C分類に従って生検結果をスコア化します。そして次に当院で行っているのが、今ではKDIGOでも推奨されていますが、International IgA Nephropathy Risk Prediction Toolを用いたリスク層別化です。これについては後ほど解説します。これを行うことの重要性は、今後5年間で腎機能が低下する可能性について、個別化された問診が行える点にあります。最新情報として、近々、このツールが腎生検後最長で2年間使用できるようになることが発表されています。そのため、診断されて間もない患者の7年後の転帰に関するデータが得られるようになります。KDIGOガイドラインでも、患者を疾患レジストリに登録することが推奨されています。それができたら、

次に、計画を立て、調査を行い、疾患の進行状況を把握して、治療を開始するための優先順位付けを行えます。そして、現時点での最良のエビデンスに従い、目標指向型のサポータティブケアプログラムを開始します。たとえば、生活習慣に関する問題・リスク・心血管リスクへの対処、血圧コントロール、そしてレニン-アンジオテンシン系阻害薬が最大耐用量で投与されているかの確認です。

次に、このリスク予測ツールに用いられている諸因子を見てみましょう。Oxfordスコア、MEST-Cスコアがあります。このツールでは人種が重要となっています。これについては、IgA腎症の発症リスクや進行リスクの観点から、世界的な疾患パターンの相違について、両先生と共に解説します。転帰を予測する際には、生検時のたんぱく尿の有無も重要な因子となります。これについては、後ほど、Coppo先生に詳しく解説していただきますが、こちらにリスク予測因子が記載されています。基本手順を踏んで、このアルゴリズムにあるような目標指向型サポータティブケアを最適化したら、それを最低90日間行った後に患者のリスクを再評価する必要があります。1 g/24時間を超えるたんぱく尿が続いている場合には、進行リスクが高いと判断されます。そして、ここからが問題となります。このような患者にはどのような治療を行えばよいのでしょうか？

この点については、登場しつつある新たな治療法についてZhang先生にお話しいただきます。画期的なIgA腎症治療薬だと思います。このようなハイリスク患者に対する私自身の対処法は、患者を臨床試験に組み入れるというものです。後ほど、Zhang先生から多数の臨床試験をご紹介します。臨床試験がない場合や、患者が臨床試験への参加を希望しない場合には、全身性ステロイド薬を試すべきか判断することになります。このとき、プラス面とマイナス面、つまり全身性ステロイド薬の副作用と考えられる効果について、患者に十分に説明しなければなりません。この点についてはKDIGOでも大いに強調されており、医師は目の前にいる患者にとってのリスク-ベネフィットプロファイルについて検討しなければなりません。全身性ステロイド薬を処方することが適切である場合もあれば、そうでない場合もあります。また、人種によって治療法が異なることも考慮する必要があります。日本では豊富なコホートデータから扁桃摘出術が支持されていますが、中国ではミコフェノール酸やヒドロキシクロロキンが効果を発揮する可能性があるというデータが得られています。そのため、医師は使用可能な治療法について考えるだけでなく、目の前にいる患者にとってどの治療法が適しているのか考える必要があります。それではここでディスカッションに移ります。Coppo先生、これは主に成人に対する指針かと思いますが、小児の場合はどのような指針となっているのでしょうか？

Rosanna Coppo, MD, FERA :

小児の場合も、KDIGOはたんぱく尿を指標としていますが、閾値は成人よりも低く、0.2 g/日/m²体表面積と設定されています。また、血圧は性別や年齢に応じて50台前半と設定されています。しかし、最も重要なのは、KDIGOガイドラインで対象とされているのが、とくに変わった点のない典型的なIgA腎症患者、つまりGFR（糸球体濾過量）が徐々に低下している患者であるという点です。

International IgA Nephropathy Networkは症例数が5,000例以上であったと明確に示されています、これは成人には当てはまりますが、小児には当てはまりません。というのも、小児ではGFRがまったく異なる経時変化を示し、2歳まではGFRが増加して、その後に横ばいとなり、18~20歳を過ぎると成人と同様に低下するからです。ですから、小児腎臓専門医が恐れているのは、レニン-アンジオテンシン系阻害薬のみを投与して効果が出るのを待ち、より強力な治療薬を投与することなく時間を浪費してしまうということです。

KDIGOは小児の治療に関しても同様の推奨事項や実践事項を定めています。たとえば、小児患者の腎生検で、重要なメッセンジャーの増加かつ1 g/日を超えるたんぱく尿といった高疾患活動性の徴候が認められた場合には、ほとんどの腎臓専門医や小児腎臓専門医が、レニン-アンジオテンシン系阻害薬の効果が現れるまで2カ月、3カ月と待つのではなく、レニン-アンジオテンシン系阻害薬に加えてステロイド薬の短期投与を開始します。小児の場合には、たんぱく尿の閾値が0.2 g/日に設定されており、たんぱく尿を0.2 g/日未満に下げる必要があるので、これは重要です。

Dr Barratt :

よくわかりました。Coppo先生、ありがとうございました。では、Zhang先生にお尋ねします。私は、過去に中国を訪れた際、中国人IgA腎症患者は、私が診ている英国レスターの患者とはタイプがかなり異なることを知りました。そこで質問ですが、これらのガイドラインは、先生の中国での臨床経験とどれくらい関連付けることができますか？また、中国人患者の治療を行っていて見えてくる違いにはどのようなものがありますか？

Dr Zhang :

Barratt先生、ありがとうございます。KDIGOガイドラインは2012年に公表され、昨年改訂されました。10年目になります。ですので、ほとんどの中国の腎臓専門医がこのガイドラインを把握しており、それに従って治療を行ってきました。Coppo先生がすでにおっしゃられたように、病理学的重症度の高いIgA腎症は、臨床的・病理学的特徴が集団ごとに異なると考えられます。中国では、高疾患活動性のパターンが見られ、リスクの高い患者ではさらに高い疾患活動性のパターンが見られます。そこで、さまざまな地域におけるIgA腎症の臨床的・病理学的特徴をご覧いただきたいと思います。

ここでは、大規模多施設試験の2つのIgA腎症コホートに関するデータに注目します。一方が、欧州人の検証コホート、もう一方がOxford分類による中国人の検証コホートです。症例数はいずれも1,000例以上です。欧州人患者と比較して、中国人患者の生検データからは、疾患活動性がより高い病変であることがわかります。データを見ると、M1病変の割合は、中国人患者では43%ですが、欧州人患者ではわずか28%です。また、腎生検で半月体形成が認められた患者の割合は、中国人患者ではほぼ半数ですが、欧州人患者ではわずか11%です。このデータから、中国人患者には疾患活動性の高い病変がより多く認められることがわかります。中国人患者にステロイド薬や免疫抑制薬がより多く使用されているのはそのためかもしれません。このように、IgA腎症の治療法は地域によって異なるのではないかとというのが、私がお伝えしたいポイントです。

Dr Barratt :

ありがとうございました。次に、たんぱく尿とその重要性について、Coppo先生お話しただけですか？

Dr Coppo :

はい。一般的に、IgA腎症の病因は、上気道感染後の肉眼的血尿か、持続性の顕微鏡的血尿とごくわずかなたんぱく尿であることがわかっています。しかし、IgA腎症の自然史と進行過程からは、顕微鏡的血尿の役割は小さく、たんぱく尿が大きな役割を果たしていることがわかります。このIgA腎症におけるたんぱく尿は、メッセンジャー細胞や浸潤細胞によって放出される炎症性メディエーターにポドサイトが反応することで生じることもあれば、糸球体過剰濾過を伴う高心拍出量性変化によるものであることもあります。しかし、原因が何であれ主要なクリニックでの同様の試験で25年以上前から報告されているように、腎生検において進行と最も高い関連性が認められている危険因子はたんぱく尿です。そして、腎生検時のたんぱく尿以上に関連性の高いIgA腎症進行の危険因子が、長期に及ぶ持続性たんぱく尿です。

いわゆる「time-averaged proteinuria」は、Toronto Glomerulonephritis Registryによって初めて確認されました。実際、KDIGO 2012または2021によれば、治療対象となるIgA腎症患者は、レニン-アンジオテンシン系阻害薬投与下で1 g/日を超える持続性たんぱく尿を呈する患者です。確かに、欧州13カ国から1,000例以上の患者を組み入れたわれわれのVALIGAコホートから、レニン-アンジオテンシン系阻害薬の単剤療法か、ステロイド薬との併用療法かといった治療法の相違にかかわらず、たんぱく尿が経過観察期間中に1 g/日未満に減少した患者では、1 g/日を超える持続性たんぱく尿を呈する患者に比べて転帰が有意に改善されたことが確認されました。これは、傾向スコアでマッチングした集団において認められた結果です。

より新しいものでは、International IgA Nephropathy Networkが、たんぱく尿の減少期間、つまり寛解期間に注目しており、IgA腎症患者約4,000例のうち、約1,800例が経過観察期間中にたんぱく尿寛解に達しました。これらは、腎生検で1 gを超えるたんぱく尿が認められていた患者です。それが、たんぱく尿が1 g/日未満の値へと25%減少したのです。この完全寛解は多くの症例で4年間持続しました。この試験では、転帰不良であった患者（15%）において、とくに最初の数年間に、寛解期間の延長に伴う急激なリスク減少が認められました。事実、最長約4年に及ぶ持続的な寛解期間中には、疾患進行リスクが3カ月ごとに9%ずつ減少しました。

次に、Inkerが報告したこちらの試験では、IgA腎症に対する各種の治療法に関するさまざまな試験のメタアナリシスが行われました。その結果、いずれの治療法でも、たんぱく尿の減少量が多いほど一貫してIgA腎症進行率が低くなることが明らかになりました。また、無作為化試験12試験の患者1,037例の個別データを用いたより最近のメタアナリシスでは、3年時点と6カ月時点の尿たんぱく値の経時的な傾きにおいて、治療による尿たんぱく減少効果と、GFRの傾きに対する治療効果との関連性が確認されました。そしてこの試験

では、治療によりたんぱく尿が約30%減少すればGFRの傾きに効果が現れ、9カ月後または12カ月後という早期のたんぱく尿減少は2年時点のGFRの傾きと有意に相関していたと結論付けられました。以上のことから、たんぱく尿減少は、IgA腎症の臨床試験において有用な代替エンドポイントになると考えられます。Barratt先生、私からは以上です。

Dr Barratt :

とても有益な情報でした。Coppo先生、ありがとうございました。ここまで成人のデータをたくさん見てきましたので、再度、小児についても検討してみたいと思います。たんぱく尿は小児においても同様に関連しているのでしょうか？小児腎臓専門医もわれわれと同じような見方をしているのでしょうか？

Dr Coppo :

もっともなご質問ですが、小児の場合は急性病変であることが多く、一部退縮が見られることもありますので、ベースラインのたんぱく尿とその後の転帰に有意な相関はありません。持続性たんぱく尿に関しては、小児でも成人と同じような結果が出ています。しかし、成人では、たんぱく尿のベースラインの初期値は有意な危険因子であり、それに基づいて患者を層別して治療を行うことができますが、小児では、少なくとも急性発症の場合には、この点が異なっています。

Dr Barratt :

小児の場合にも、レニン-アンジオテンシン系阻害薬でたんぱく尿を減少させることは、たんぱく尿減少や長期転帰の点で同様に効果的であると、ご自身の試験データで見事にお示しになりましたよね？

Dr Coppo :

そうですね。持続性たんぱく尿も治療対象に含めなければなりませんし、小児の場合には、効果の指標となるたんぱく尿の閾値が0.2 g/日/m²体表面積未満であることも考慮しなければなりません。これは成人よりも低い値です。

Dr Barratt :

ありがとうございました。次にZhang先生にお尋ねします。Coppo先生のお話から、たんぱく尿が治療効果を判定するだけでなく、患者を層別するうえでも重要であることがよくわかりますが、Zhang先生も、ご自身の患者集団において、同様にたんぱく尿を治療決定の指標とされたのでしょうか？

Dr Zhang :

リスクの高い中国人患者集団については先ほどお話ししたとおりで、ネフローゼ症候群（NS）に急速進行性糸球体腎炎（RPGN）や急性腎障害（AKI）が併存するIgA腎症に関する特殊な問題については検討しておりませんが、大多数はIgA腎症が徐々に進行する患者ですので、まずはKDIGOガイドラインに従って、レニン-アンジオテンシン-アルドステロン阻害薬によるサポータティブケアを行っています。われわれが行った試験の例を挙

げますと、組入れに際してスクリーニングを行ったところ、半数がスクリーニング結果に基づく不適格例でしたが、その理由は、これらの半数の患者では、RAAS阻害薬投与下でたんぱく尿が1 g未満だったからでした。そのため、このような比率となっています。

Dr Barratt :

ありがとうございました。それではZhang先生、発症機序の解明に向けた新たな治療薬についてお話しいただけますか？どうぞ、お願いします。

Dr Zhang :

ありがとうございます。ご存知のとおり、IgA腎症は、進行も含め、実にさまざまな臨床病理像を呈しますが、IgA腎症の発症機序は完全には解明されていません。そのため、標的を絞り込んだ治療薬で治療を行うことには限界があるとされてきました。そこで、適合性の高いIgA腎症のマルチヒット発症モデルで考えてみましょう。これは、仮説を用いないアプローチとして、Wyattが報告したGWAS（ゲノムワイド関連解析）のデータで、本疾患の病因を解明するための新たな糸口となっています。GWASで同定された通り、いくつかの発症経路が認められます。たとえば、腸管粘膜免疫調節、IgA産生、抗原提示、適応免疫、補体活性化などです。このような新たなIgA腎症発症モデルが提唱されました。その発症モデルに基づいて、潜在的な治療標的をいくつかリストアップしています。たとえば、腸管粘膜免疫調節を標的とするブデソニド放出薬です。すでに第II相試験が完了しており、たんぱく尿を有意に減少させることが確認されています。現在、第III相試験が進行中です。このほか、B細胞活性化調節を標的とするBAFF/APRIL関連薬、PB細胞調節を標的とするプロテアソーム阻害薬、免疫複合体の形成や沈着に対する阻害薬（ステロイド薬など）、脾臓チロシンキナーゼ阻害薬、IgA1特異的プロテアーゼなどがあります。また、その他の重要な経路である補体調節を標的とするものとして、代替経路阻害薬、レクチン経路阻害薬、C3b阻害薬、C5a阻害薬があります。より最近では、atrasentanやsparsentanなどのエンドセリンA受容体拮抗薬の臨床試験も、IgA腎症を対象として実施されています。これらの潜在的な治療標的は、IgA腎症に有効で忍容性も良好な治療薬の発見に役立ち、IgA腎症の進行を予防または遅らせることが可能になると期待されています。しかし、IgA腎症の発症機序が解明されていくにつれて、治療薬もさらに標的を絞り込んだものになっていくと思います。

ステロイド薬以外でも、現在進行中のIgA腎症を対象とした臨床試験がありますので、こちらにご紹介します。第II相試験と、まもなく完了する第III相試験があります。これらの新規の薬剤で、有効性および安全性に関する良好な結果が出ることを期待しています。一方、マルチヒット発症モデルは理論に基づいています。1つ1つのヒットの相対的重要性は、患者集団によって異なる可能性があり、場合によっては個人差もあるかもしれません。そのような違いは、IgA腎症の症状や進行状況のばらつきを浮き彫りにしていると考えられます。そのため、IgA腎症に対する個別化医療は2通り考えられます。1つは、前述の発症モデルと潜在的な標的に基づいて治療法を決定するというものです。そしてもう1つは、臨床病理像で層別した進行リスクに基づいて治療法を決定するというものです。今後数年で、新たな治療パラダイムが出現すると思われる。

Dr Barratt :

Zhang先生、ありがとうございました。素晴らしい概説でした。ご紹介いただいた潜在的な治療薬がすべて使えるようになる日が待ち遠しいです。今は選択肢が非常に限られていますが、5年後には多くの選択肢が存在しているかもしれません。その場合、補体阻害薬にするのか、ステロイド薬にするのか、BAFF/APRIL標的薬にするのか、あるいはほかの薬剤にするのか、どのようにして決めるのでしょうか？どの患者にどの治療薬が適しているか、どのように判断しますか？その判断を下すためには何が必要でしょうか？

Dr Zhang :

IgA腎症の危険因子はすでにわかっていますので、臨床病理像に基づいて判断します。まずはガイドラインに従ってハイリスク患者を特定し、臨床試験、とくに新規の薬剤に関する臨床試験に組み入れます。ただ、私自身は、標的薬ごとに効果が現れる患者集団が異なると思います。とはいえ、現在進行中の臨床試験から結論を導き出すことは、まだできません。臨床試験から何らかのエビデンスが得られれば、それも可能になるかと思います。最近の臨床試験は、患者をスクリーニングしてハイリスク患者を特定するのが一般的ですが、これは機序に基づくものではありません。以上がご質問に対する回答です。

Dr Barratt :

ありがとうございました。Coppo先生、私は腎生検を行うのではなく、バイオマーカーで腎臓の状態を明らかにできないものかと思っていて、2年が経過した今でも、腎臓の状態に応じて選択できたらと考えているのですが、今後数年間でバイオマーカーに関して何らかの進展が見込めるとは思いますか？

Dr Coppo :

いいご質問ですね。私もそのとおりだと思います。実際、最近の文献でデータが報告されています。たとえば、腎生検でマクロファージ集団を調べることの意義に関する報告や、疾患活動性のみならずステロイド薬の臨床効果とも相関している新たなバイオマーカー、NCD 206およびNCD 68に関する報告です。また、補体系も関連性の高いバイオマーカーになると思います。腎生検では、C4Dだけでなく、あらゆるツールや他の補体因子について調べられます。また、補体の活性化を定量化したり、さまざまな補体活性化経路をマクロファージ浸潤などの活性所見と併せて同定したりもできます。それにより、患者を層別するのに非常に有用なデータを得ることができます。Zhang先生がおっしゃったように、個々の患者に合った治療を選択することが最も重要ですから。それが現在の課題の1つです。

Dr Barratt :

さらにもう一步踏み込むと、小児に関しては、これらの薬剤はどのような位置を占めるとは思いますか？どのように小児患者を選定しますか？これらの治療薬は小児にも適していると思いますか？それとも、小児性IgA腎症にはより適した治療薬がほかにあるのでしょうか？

Dr Coppo :

それは疾患の段階によると思います。一般的に、小児には2通りの臨床状態が考えられるからです。その1つが、進行する可能性のある急性病変です。この場合は、すべての小児がステロイド薬で高い効果を得られるわけではないということを考慮して、ステロイド薬に別の薬剤を追加することが有用であると考えられます。たとえば、抗補体薬が最も重要な選択肢になるかもしれません。もう1つの臨床状態は、顕微鏡的血尿と持続性たんぱく尿があり、それらが徐々に悪化しているという状態です。この段階では、アンジオテンシン系だけでなくエンドセリンにも作用する抗たんぱく尿薬を選択するのがよいかもしれません。一方、初期病変の場合には、的確な病理学的アプローチが有用と考えられますので、粘膜免疫修飾作用を有する薬剤が治療の糸口になるかもしれません。

Dr Barratt :

ありがとうございました。そろそろ終わりの時間となりましたので、1人ずつ、本日の要点をまとめたいと思います。まずは私から。今はIgA腎症の黄金時代であり、リスク層別化が大いに進歩しています。また、新しい治療薬の評価も行われています。しかし、私が最も強調したい点は、つい先ほども申し上げましたが、個々の患者に合った薬剤を最適なタイミングで投与できるような臨床判断を行うのに有用なバイオマーカーが必要であるということです。今後5年、10年で、その領域が進歩することを願っています。ではZhang先生、要点のまとめをお願いします。

Dr Zhang :

IgA腎症は非常に多様性に富んだ疾患ですから、発症機序を明らかにすることで標的治療が可能になると思います。実際、いくつかの治療法がすでに存在します。そのような個別化治療が私たちの目標ですが、それを達成するには、綿密に計画された臨床試験でエビデンスを得て、これらの新薬の有効性と安全性を証明する必要があります。

Dr Barratt :

Zhang先生、ありがとうございました。Coppo先生、お願いします。

Dr Coppo :

私からのメッセージは小児に関するものです。小児IgA腎症は進行性の疾患であるということをお忘れなくください。進行するのに数十年かかることもあります。進行性の疾患であることには変わりありません。ですから、たんぱく尿が0.2 g/日/m²体表面積を超えたら、慎重にモニタリングを行わなければなりません。これは特別新しいバイオマーカーではありませんが、実用的な観点から見れば、特別な注意を払うべきかどうか判断するうえで十分に価値のあるものです。小児の治療にも新しい治療薬が使えるようになるのは間違いありませんが、リスクのある小児を考慮に入れなければなりません。臨床的観点から見ても、この疾患は容易に耐えることができるように思われます。

Dr Barratt :

どうもありがとうございました。Coppo先生、Zhang先生、素晴らしいお話をありがとうございました。そして、本プログラムにご参加くださった視聴者の皆さまにも感謝申し上げます。

免責事項

本文書は教育を唯一の目的として作成されたものです。本文書を読むことで医学生涯教育（CME）の単位を取得することはできません。

このアクティビティに参加ご希望の方は、www.medscape.org/viewarticle/971060 にアクセスしてください。

本アクティビティの内容に関するご質問は、アクティビティ提供者 CME@medscape.net までお問い合わせください。技術的なサポートについてはCME@medscape.netまでお問い合わせください。

上記の教育アクティビティには、症例に基づいた模擬的シナリオが含まれる場合があります。これらのシナリオにおいて描写される患者は架空のものであって、実際の患者との関連性を意味するものでも、ほのめかすものでもありません。

ここで示した資料は、medscape.org の教育プログラムを支援する企業や Medscape, LLC の見解を必ずしも反映するものではありません。

これらの資料では、米国食品医薬品局の承認を受けていない医薬品や既承認医薬品の適応外使用についての検討が行われている場合があります。取り上げられているいずれの医薬品についても、使用前に有資格の医療者への相談が必要です。参加者は、患者の治療または本アクティビティで示された療法の適用を行う前に全ての情報とデータの確認を行ってください。

Medscape Education © 2022 WebMD Global, LLC