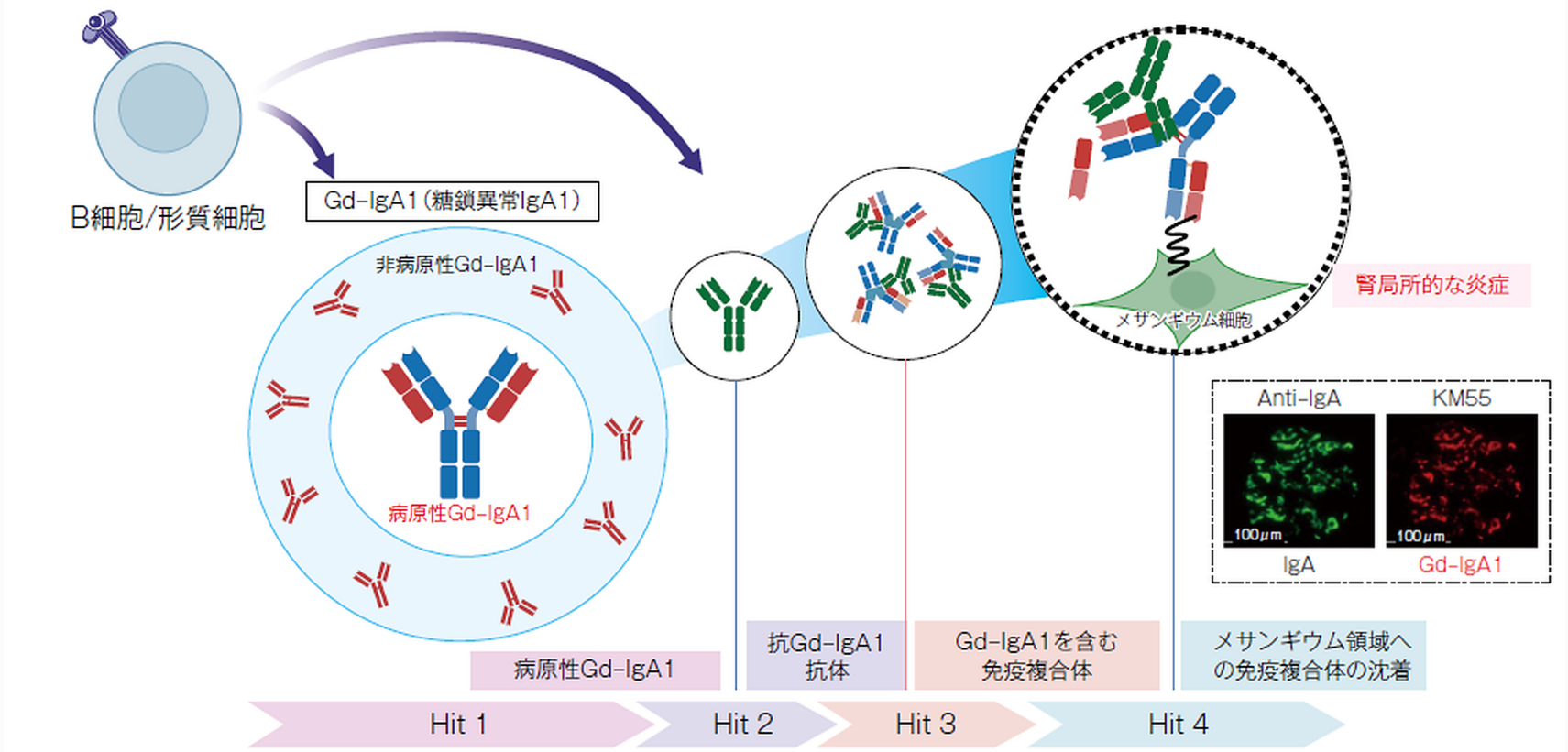
医療者向け

IgA腎症の発症メカニズム



(文献1,2より作成)

免疫活動期の病態として、約15年前に提唱されたmulti-hit仮説[2)]が広く受け入れられています。この仮説では、IgA腎症の病態における4つの要素が示されており、本疾患の治療戦略を整理するうえで重要です。IgA腎症は、糸球体メサンギウム領域におけるIgAの沈着を特徴としますが、そのIgAは、ヒンジ領域のO結合型糖鎖が欠損した糖鎖異常IgA1（galactose-deficient IgA1：Gd-IgA1）であるとされてきました。近年では、Gd-IgA1モノクローナル抗体（KM55）の登場により直接証明されています[3)]。

4つの病因のうち、Hit 1はGd-IgA1、Hit 2はGd-IgA1に対する自己抗体（主にIgG）、Hit 3はそれらによって形成されたGd-IgA1免疫複合体、そしてHit 4はそれらのメサンギウム領域への沈着とされています。その結果、腎局所の炎症が惹起されると理解されています。

Hit 1（Gd-IgA1）の産生に関しては、2017年に報告されたIgA腎症に対するリツキシマブの有効性を評価した研究[4)]が重要です。リツキシマブは、B細胞に特異的に発現するCD20を標的としたモノクローナル抗体です。CD20はlate pre-B細胞から発現を開始し、成熟B細胞（naïve B細胞、胚中心B細胞、memory B細胞）まで発現し得ることから、成熟段階のB細胞が病態に関与するとされています。

しかし、リツキシマブによる尿所見や腎機能の改善は認められず、Gd-IgA1の低下も認められませんでした。この結果から、CD20を発現しない形質芽球や形質細胞など、より分化・成熟したB細胞が主たるGd-IgA1産生源であると想定されています。

このような高分化した責任B細胞の主な存在部位として、粘膜関連リンパ組織、なかでも腸管関連リンパ組織（gut-associated lymphoid tissue：GALT）と鼻咽頭関連リンパ組織（nasal-associated lymphoid tissue：NALT）の関与が現在想定されています。しかし、上気道炎のみならず腸炎を契機としても肉眼的血尿が出現すること、また炎症性腸疾患の合併率には人種差があることから、責任粘膜についてはいまだ明確な結論は得られていないものの[5)]、GALT・NALTを標的とした治療それぞれで有効性を示しています。

参考文献

1) Nihei Y et al：Autoimmunity in IgA nephropathy. Front Immunol 2026；17：1782872

2) Suzuki H et al：The pathophysiology of IgA nephropathy. J Am Soc Nephrol 2011；22：1795–1803

3) Suzuki H et al：IgA nephropathy and IgA vasculitis with nephritis have a shared feature involving galactose deficient IgA1-oriented pathogenesis. Kidney Int 2018；93：700–705

4) Lafayette RA et al：A randomized, controlled trial of rituximab in IgA nephropathy with proteinuria and renal dysfunction. J Am Soc Nephrol 2017；28：1306–1313

5) Suzuki Y et al：The phenotypic difference of IgA nephropathy and its race/gender-dependent molecular mechanisms. Kidney 360 2021；2：1339–1348