

血清学および病理組織学的糖鎖異常IgA1評価を用いて、腎移植後IgA沈着症の異質性を明らかにしました。

背景

腎移植は生活の質や生存率の観点からも末期腎不全患者に対して推奨される医療ですが、IgA腎症を中心とした慢性糸球体腎炎の再発は移植腎廃絶の大きなリスク因子です。移植腎におけるIgAの再沈着は移植腎生検の時期や適応によって検尿異常・腎機能に異常のない無症候性のIgA沈着症も含んでおり、本当に全てのIgA沈着症が移植腎廃絶のリスクであるのかどうか不明でした。

糖鎖異常免疫グロブリンA1 (Gd-IgA1) は、自己腎におけるIgA腎症の発症に重要であることが明らかにされています。しかし、移植腎におけるIgA沈着症での血清学的・病理組織学的Gd-IgA1の評価は行われていませんでした。この多施設共同前向き観察研究の目的は、Gd-IgA1の血清学および組織学的評価に基づき、移植腎のIgA沈着の疾患活動性および予後を予測することです。

研究方法

参加者

2016年6月から2020年10月の間に香川大学医学部附属病院、東邦大学医療センター大森病院、聖マリアンナ医科大学病院、日本赤十字社愛知医療センター名古屋第二病院、友愛医療センター、熊本赤十字病院にて移植腎生検を受けた成人腎移植患者174名を前向きに調査しました。研究参加者全員からインフォームドコンセントを得ました。研究計画書と同意説明文書は香川大学倫理委員会 (#H27-228) および各参加施設の審査を受け、承認されました。

移植腎生検標本におけるIgA、Gd-IgA1沈着は各施設で未染色パラフィン切片を作製し、順天堂大学にて染色を行い、評価しました。Gd-IgA1の免疫染色はKM55 (#10777 ; IBL免疫生物研究所, 群馬県) を一次抗体に用いました。

最終的に106人のレシピエントが研究対象となり、うち46名の生検組織にIgA沈着症を認めました。46人のIgA陽性レシピエントは、メサンギウムKM55およびC3沈着の状態により、以下の4つの群に分類されました。KM55陰性/C3陰性群 (n=22)、KM55陰性/C3陽性群 (n=10)、KM55陽性/C3陰性群 (n=6)、KM55陽性/C3陽性群 (n=8)。5群間の免疫染色の特徴を図1に示す。同じIgA沈着症例においても組織学的に異質性が存在することが示された。

IgA沈着症を有する46人のうち15人は、登録後3年の間に再移植腎生検を受けた。この15人のレシピエントは、その後の移植腎生検でIgA沈着の消失が認められた群 (n=10) とIgA沈着物が残っていた群 (n=5) とに分けられた。

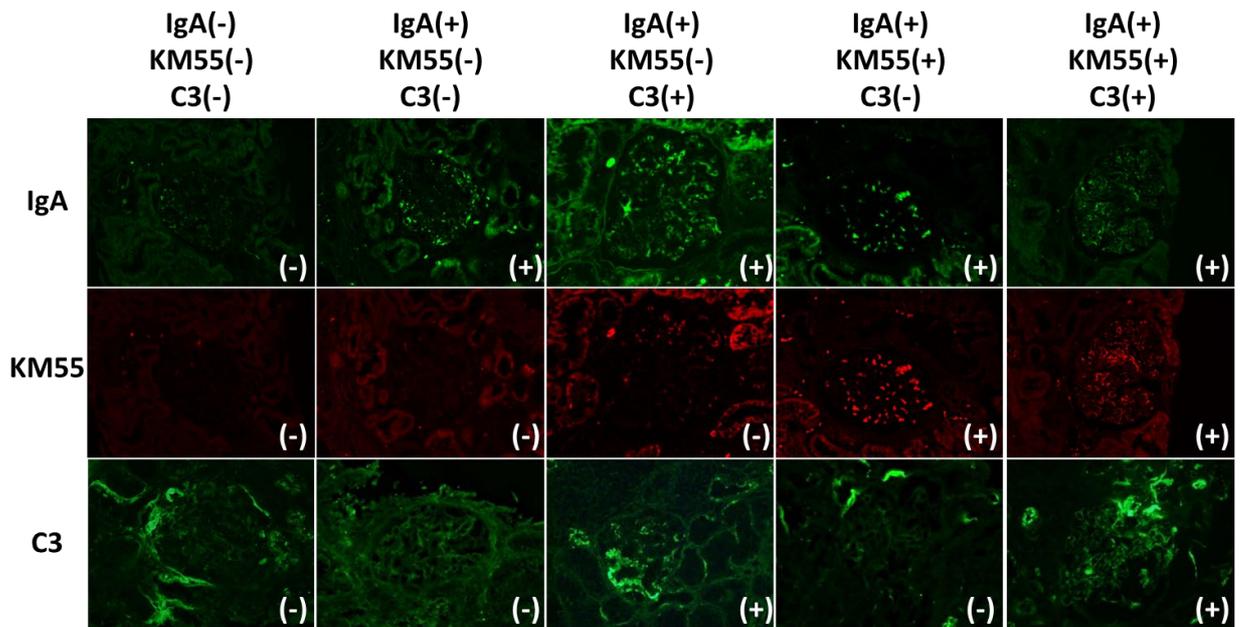


図1 5群間の免疫染色結果

結果

参加者の特徴

参加者の80%以上は尿検査に異常がない症例でした。C3沈着率はGd-IgA1陽性群が陰性群より高い傾向にありました。移植後の期間はC3陽性群で長い傾向がみられました。光学顕微鏡ではメサンギウム増殖や半月体形成などの急性病変はほとんど認められませんでした。

血清および尿中Gd-IgA1値

IgA単独、C3単独、KM55単独陽性群とIgA陰性例の間で、血清Gd-IgA1値に有意差はありませんでした。KM55陽性/C3陽性群の血清Gd-IgA1値は、IgA陰性群、KM55陰性/C3陰性群、KM55陽性/C3陰性群に比べ有意に高値でした(図2)。尿中Gd-IgA1についても同様の結果でした。

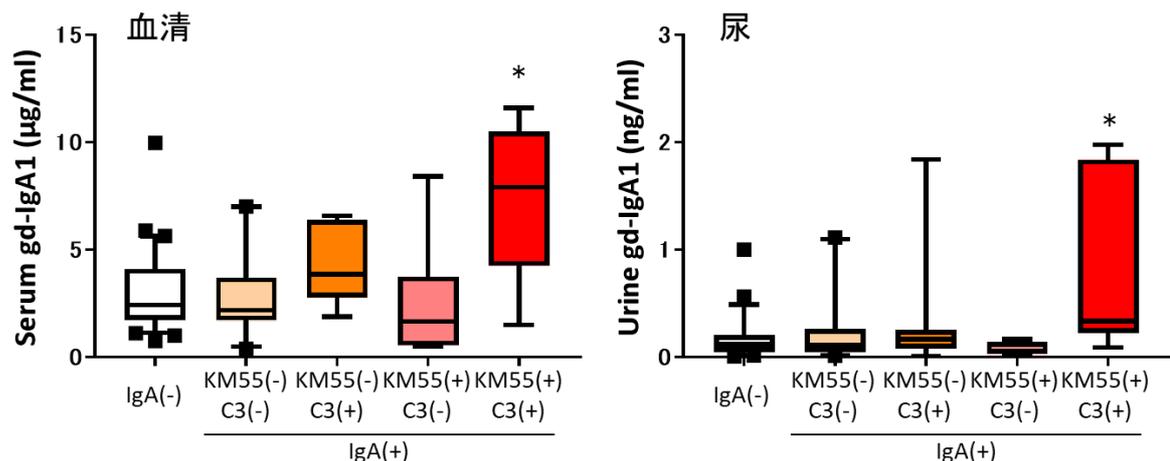


図2 サブグループ別の血清および尿中Gd-IgA1濃度

Gd-IgA1の定量評価とIgA沈着の予後との関係

IgA沈着が消失したレシピエント10例と消失しなかったレシピエント5例は臨床検査上同様な所見でした。登録時の血清Gd-IgA1値は、IgA沈着が残存した群では消失した群に比べ有意に高値でした ($p=0.02$)。しかし、尿中Gd-IgA1値には有意な群間差はありませんでした(図3)。

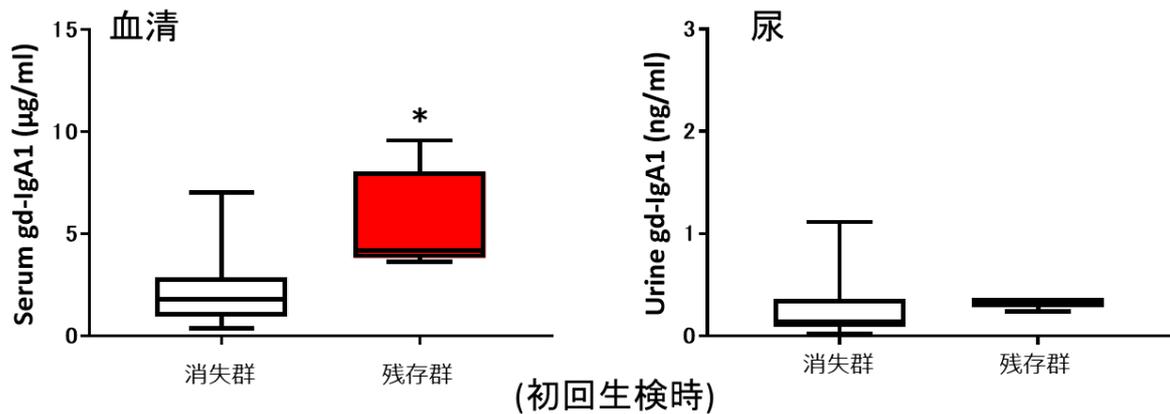


図3 IgA沈着の残存・消失群別の登録時血清および尿中Gd-IgA1値

これらの結果から、今回の研究では移植腎におけるIgA沈着は血清学的にも病理学的にも異質性があることを明らかになりました。さらに、血清および尿中のGd-IgA1値は、KM55およびC3がともに陽性のレシピエントでは、IgAのみ、KM55のみ、またはC3のみが陽性のレシピエントに比べて高値でした。縦断的解析では、IgA沈着が残存している患者は登録時の血清Gd-IgA1値が高値でした。これらの知見は、Gd-IgA1の血清学的および病理学的評価が、移植後のIgA沈着の疾患活動性および予後の予測に有用である可能性を示唆しています。我々の知見は、Gd-IgA1の血清学的および組織学的評価は、注意深く観察すべき症例を特定するのに有用であることを示しているものと考えられます。

掲載論文

雑誌名: **PLOS ONE**

論文名: Serological and Histopathological Assessment of Galactose-Deficient Immunoglobulin A1 Deposition in Kidney Allografts: A Multicenter Prospective Observational Study

執筆者名(所属機関名): Tadashi Sofue^{1*#}, Hideyo Oguchi², Masahiko Yazawa³, Makoto Tsujita^{4, 5}, Kenta Futamura⁵, Morikuni Nishihira⁶, Mariko Toyoda⁷, Toshiki Kano⁸, Hitoshi Suzuki⁸

† PLOS ONE. 2023; 18(2):e0281945. doi: 10.1371/journal.pone.0281945

<https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0281945>

#筆頭著者

執筆者所属先:

- 1 香川大学 医学部 循環器・腎臓・脳卒中内科学
- 2 東邦大学医療センター大森病院腎センター
- 3 聖マリアンナ医科大学腎臓・高血圧内科
- 4 日本赤十字社愛知医療センター名古屋第二病院 移植内科
- 5 増子記念病院 腎臓内科
- 6 友愛医療センター 腎臓内科
- 7 熊本赤十字病院 腎臓内科
- 8 順天堂大学附属浦安病院 腎・高血圧内科

資金: 本研究は日本学術振興会科学研究費助成事業(15K10643, 18K09195, 21K09400: 祖父江理)と日本臨床腎移植学会多施設共同研究奨励制度(2015年度)の資金援助を受けた。