



# 日本内科学会雑誌

Journal of the Japanese Society of Internal Medicine

No.

# 5

May 10, 2013

Vol.

# 102

特集 進行性腎障害：診断と治療の進歩

一般社団法人 日本内科学会

## トピックス

## II. 病態と治療

## 6. 膜性増殖性糸球体腎炎

後藤 眞 成田 一衛

## 要 旨

近年、膜性増殖性糸球体腎炎 (membranoproliferative glomerulonephritis: MPGN) に補体第二経路の制御異常によるC3腎炎が含まれることが明らかとなった。MPGNII型 (Dense deposit病) と共にC3腎症と提唱されている。C3腎症は補体第二経路の制御因子の遺伝子変異や自己抗体の検索が必要である。免疫複合体が関与するMPGNは基礎疾患に対する治療が重要である。

〔日内会誌 102: 1145~1151, 2013〕

**Key words** 膜性増殖性糸球体腎炎, C3腎症, 補体第二経路

## はじめに

膜性増殖性糸球体腎炎 (membranoproliferative glomerulonephritis: MPGN) はWHOの原発性糸球体疾患の中でびまん性糸球体腎炎の一つとして分類されている。様々な基礎疾患に伴う腎障害でもあり、腎生検により確定診断される。我が国におけるMPGNの頻度については、日本腎臓学会による腎生検データベース (J-RBR) では原発性糸球体疾患 (IgA腎症を除く) の中で5~6%に認められる<sup>1)</sup>。近年、MPGNにおいて補体第二経路の制御異常に関する新たな病態が明らかとなり、従来とは異なる新しい分類が提唱された<sup>2)</sup>。本稿ではMPGNの原因となる病態とそれに基づく分類・治療について概説する。

## 1. MPGNの臨床所見

MPGNの発症は各年代に認められるが、特発性は若年に多い。J-RBRによる統計調査では小児の発症率は近年、減少傾向にある<sup>3)</sup>。MPGNの尿所見は潜血尿と蛋白尿であるが、蛋白尿が高度となりネフローゼ症候群を示すこともある。急性腎障害を呈する症例もあれば、慢性の経過を辿る症例もあり、臨床像は幅広い。血液生化学検査では、低補体血症が特徴であり、補体C3やC4、補体価CH50が低値となる。

MPGNの診断は腎生検による組織診断でなされる。光学顕微鏡では、びまん性全節性にメサンギウム細胞増多や管内細胞増多、細胞外基質の増加により糸球体毛細血管壁 (係蹄壁) の分

新潟大学大学院医歯学総合研究科腎膠原病内科学分野 (第二内科)

Progressive Renal Diseases: Recent advances in Diagnosis and Treatments. Topics: II. Pathophysiology and Treatments: 6. Membranoproliferative glomerulonephritis.

Shin Goto and Ichiei Narita: Division of Clinical Nephrology and Rheumatology, Niigata University Graduate School of Medical and Dental Sciences, Japan.

トピックス

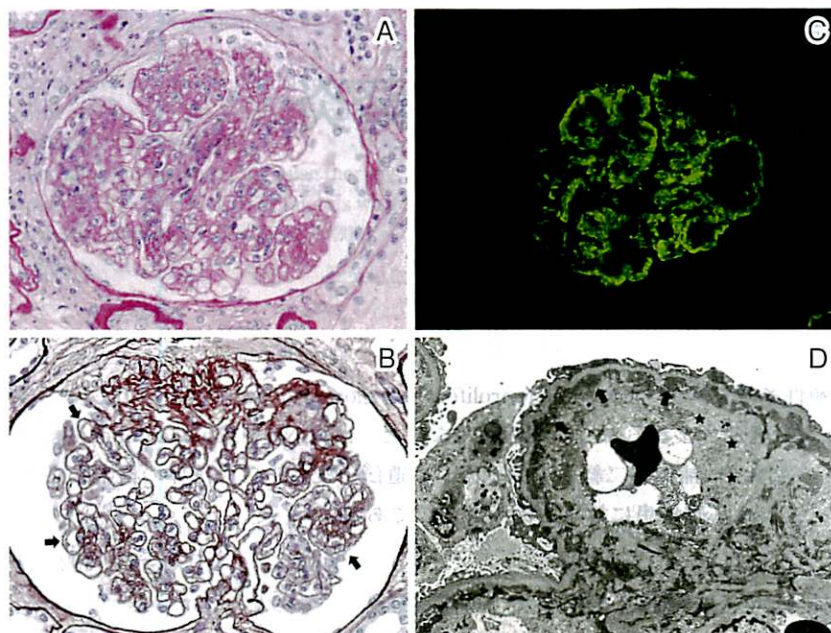


図 1. MPGN A. PAS染色 糸球体基底膜の肥厚, 糸球体係蹄壁の分葉化が観察される B. PAM染色 糸球体基底膜の二重化(矢印) C. 蛍光抗体法 C3が糸球体係蹄壁に沿って沈着している (fringe pattern) D. 電子顕微鏡 内皮下沈着物(矢印), メサンギウム間入(星印)

葉構造が強調される。係蹄壁は肥厚し、メセナミン銀染色で二重化が認められる。蛍光抗体法では係蹄壁やメサンギウムに補体C3の顆粒状沈着が全節性に認められる。電子顕微鏡では糸球体基底膜への免疫複合体や補体因子の沈着、メサンギウム細胞の間入により基底膜の二重化が観察される(図1)。

## 2. MPGNの新しい分類

MPGNは腎組織障害パターンのひとつとして捉え、その原因となる基礎疾患を検索することが重要である。明らかな原因が認められない場合は、特発性として分類される。従来、特発性MPGNは電子顕微鏡による高電子密度沈着物の分布により、I型(内皮下沈着)、II型(糸球体基底膜内沈着)、III型(内皮下および上皮下沈着)と分類されてきた。

近年、免疫グロブリンの沈着を示さず、補体C3のみ沈着を認める糸球体腎炎 (glomerulonephritis with isolated C3 deposits) にはMPGNI型あるいはIII型を示す症例が含まれ、その原因として補体第二経路の制御異常が存在することが明らかとなった (C3 glomerulonephritis: C3腎炎)<sup>4)</sup>。以前からMPGNI型がDense deposit diseaseとして、補体第二経路の持続的活性化が存在し、I型やIII型とは異なる疾患単位と考えられてきたが、補体調節因子の異常という面からDDDとC3腎炎と合わせてC3 glomerulopathy: C3腎症と分類することが提唱された<sup>5)</sup>。このようにMPGNは、免疫複合体から補体古典経路が活性化した病態 (immune-complex-mediated MPGN: IC-mediated MPGN) が存在する一方で、主に補体第二経路が持続的に活性化した病態 (complement-mediated MPGN: 本稿ではAP-mediated MPGNと略) が存在することが明らか

表. 免疫複合体が関連するMPGNの基礎疾患

抗原刺激	MPGNの原因となる基礎疾患
感染症	ウイルス：B型およびC型肝炎；HIV感染症 細菌：心内膜炎；シャント腎炎；膿瘍 原虫：マラリア；住血吸虫症 その他：マイコプラズマ；抗酸菌症
自己免疫疾患	全身性エリテマトーデス 強皮症 Sjögren症候群 混合性クリオグロブリン血症
単クローン性免疫グロブリン、 異常蛋白血症	MGUS 白血病 悪性リンパ腫 多発性骨髄腫
その他	肝疾患：肝炎；肝硬変 癌 サルコイドーシス 薬剤 特発性

(文献6より一部改変)

となり、蛍光抗体法による免疫複合体あるいは補体因子の沈着パターンにより病態に基づいた新たな分類が可能となってきた。

### 3. IC-mediated MPGN

IC-mediated MPGNには感染症、自己免疫性疾患、単クローン性免疫グロブリン血症などが基礎疾患になり得る(表)<sup>6)</sup>。血中に増加した免疫複合体は腎糸球体局所で補体古典経路を活性化し、腎生検では蛍光抗体法で免疫グロブリンと補体因子の沈着が認められる。

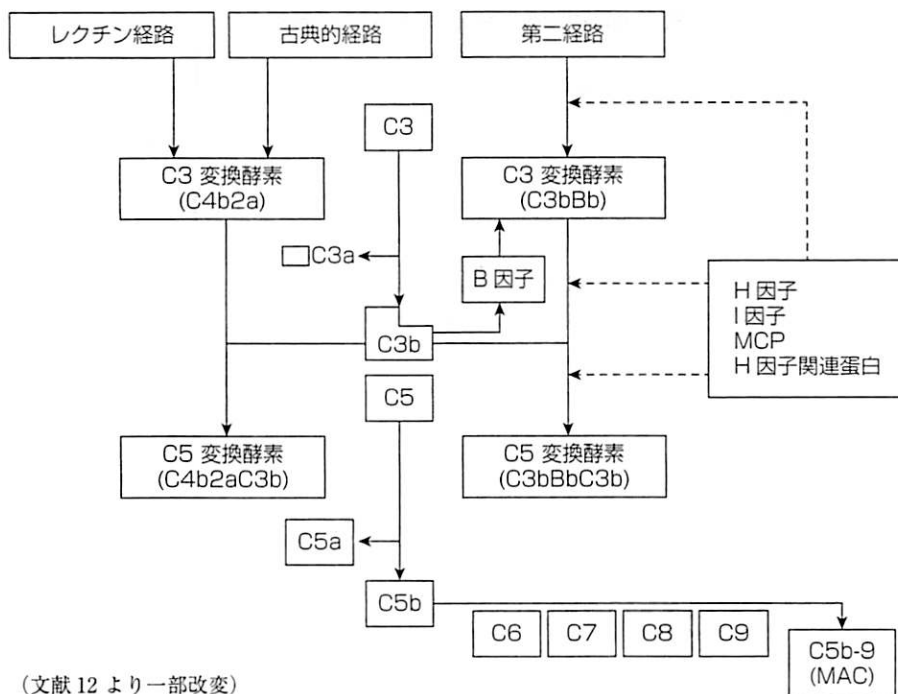
感染症では肝炎ウイルスによる慢性感染が重要である。特にC型肝炎ウイルスはクリオグロブリン血症とともにMPGN病変の原因となる。自己免疫疾患ではSLEやSjögren症候群、関節リウマチでみられる。近年、単クローン性γグロブリン血症などの異常蛋白血症が、MPGNの主なる原因として頻度が高いことが報告された。Sethiらは、腎生検でMPGNと診断された68症例を後ろ向きに調査し、28例(41%)にM蛋白血症を

認めた<sup>7)</sup>。M蛋白血症に伴うMPGNの49%がネフローゼ症候群を、68%が腎機能障害を、77%が潜血尿を示した。M蛋白血症の原因として、Monoclonal gammopathy with unknown significance (MGUS)、骨髄腫、白血病、リンパ腫などが認められたが、中でもMGUSの頻度が最も多かった(57%)。MGUSに伴うMPGNはmonoclonal gammopathy associated MPGNと提唱されている。

### 4. AP-mediated MPGN

補体系は自然免疫において重要な役割を果たしている。その主な役割は抗原のオプソニン化、細菌などの融解、食細胞の化学遊走である。補体系は古典経路、第二経路、レクチン経路が存在し、それらのカスケード反応経路はC3変換酵素で合流する。C3変換酵素とC3bの結合はC5変換酵素となり、さらにカスケード反応が進んだ後に膜侵襲複合体(MAC)を形成する。補体系は強力な細胞障害因子であるが、補体制御因

## トピックス



(文献 12 より一部改変)

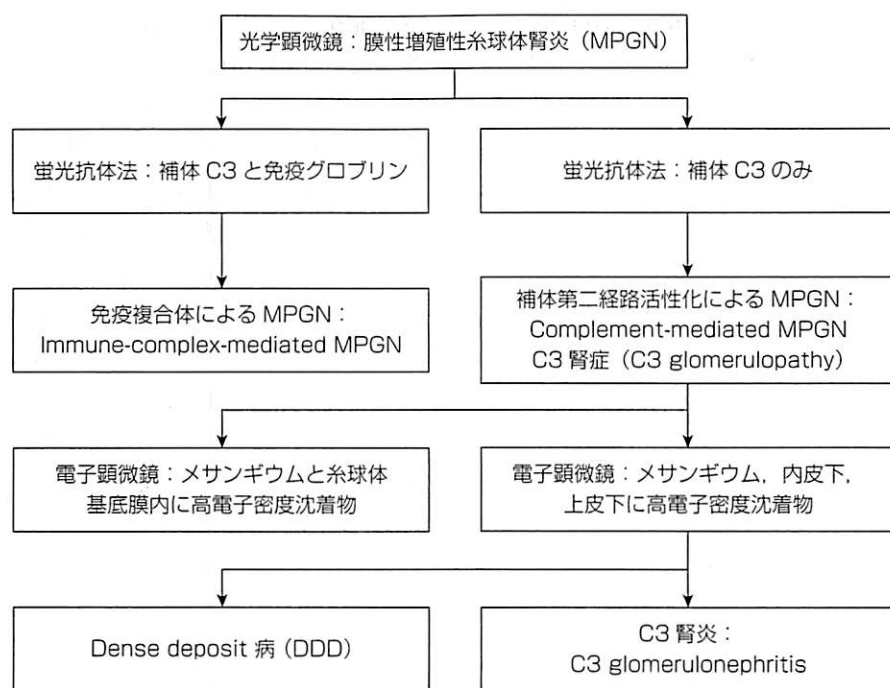
図 2. 補体の活性化カスケードと制御因子

子によりその活性は調節されている。血液中に存在するH因子やI因子，細胞膜上に存在するMembrane cofactor protein (CD46) やDecay accelerating factorなどにより制御されている。H因子はC3変換酵素の分解を促進し，またI因子によるC3bの不活化にも関わっている(図2)。

補体第二経路の制御異常はカスケード反応の持続的活性化を引き起こし，MACを含む補体因子が腎糸球体血管内皮細胞やメサンギウム領域などに沈着し，炎症が生じた結果，MPGNの糸球体病変が生じる(AP-mediated MPGN)。この病態では免疫複合体の関与はなく，蛍光抗体法で腎組織には免疫グロブリンの沈着は認められない。補体C3の沈着は著しく，C3腎症と診断される。

補体制御因子の遺伝子変異の解析により，AP-mediated MPGNの病態について多くの知見が明らかとなった。Lichtらは，H因子の遺伝子異常

によるC3腎症を報告した<sup>8)</sup>。近親婚の両親はH因子遺伝子のヘテロ変異を有し(p.K224del)，H因子のホモ変異を有する患児の腎生検ではC3やMACの沈着あり，糸球体基底膜内に高電子密度沈着物も認められ，DDDと診断された。H因子の遺伝子変異による第二経路の持続的な活性化によりDDDが生じたと考えられた。患児に対して新鮮凍結血漿によるH因子の補充療法が行われ，2年後の腎生検所見が報告されたが<sup>9)</sup>，高電子密度沈着物の分布は主にメサンギウム領域へ変化し，C3腎炎と類似の病変であった<sup>9)</sup>。DDDとC3腎炎は補体第二経路の制御異常による一連の疾患であることが示された。Galeらは，キプロス地方でみられる遺伝性MPGNの家系解析を報告した<sup>10)</sup>。これらの家系では血尿を主体とする尿所見を呈し，腎生検ではC3腎炎を示した。ゲノム解析ではH因子関連蛋白5(CFHR5)のexon 2と3の遺伝子重複を認めた。CFHR5は細胞膜



(文献 12 より一部改変)

図 3. MPGNの病態生理に基づいた分類

に存在するC3bに作用し、C3変換酵素やC5変換酵素を制御している。CHFR5変異体は細胞膜への親和性が減弱し、補体第二経路の制御異常からC3腎炎が生じることが考えられた (GFHR5腎症)。Martinez-Barricarteらは母親とその子 (一卵性双生児) がC3遺伝子変異 (c.2764\_2774 del)を有し、ともに腎組織ではDDDを呈する家系を報告した<sup>11)</sup>。変異C3から生じるC3変換酵素は、H因子による抑制が不十分であり、補体第二経路のカスケード反応の活性化が生じる。DDDは液相における補体第二経路の制御異常が原因であることが示された。

一方、AP-mediated MPGNでは、補体第二経路の各成分に対する自己抗体が陽性であることも報告されている。C3腎炎因子 (C3NeF)はC3変換酵素に対する自己抗体であり、C3変換酵素の半減期を延長し、カスケード反応を持続的に活性化する。C3NeFはDDDの80%に、C3腎炎

の40~50%に認められると報告されているが、他の腎疾患や健常人にも認められ、臨床経過との相関関係は乏しい。H因子やI因子、B因子に対する自己抗体の関与が報告されている。

近年、血栓性微小血管障害を示し、下痢を伴わない溶血性尿毒症症候群 (atypical hemolytic uremic syndrome: aHUS)の原因として、補体第二経路の制御異常が同定されている。aHUSとC3腎症は同一のスペクトラムであり、補体第二経路の制御異常の部位の違いが微小血管障害あるいはC3沈着という病態の違いにつながるという考えがある<sup>12)</sup>。

## 5. MPGN患者の診断の進め方 (図3)

腎生検でMPGNと診断された場合、蛍光抗体法により免疫グロブリンと補体C3の沈着により、IC-mediated MPGNかAP-mediated MPGNであ

## トピックス

るかを評価する。AP-mediated MPGNはIC-mediated MPGNよりも頻度は低い。IC-mediated MPGNであれば、感染症・自己免疫性疾患・M蛋白血症などの原因検索を進める。感染症は病原体（ウイルス、細菌、真菌）に対する血清学的試験やPCR法で検索する。またC型肝炎合併例にはクリオグロブリンの検査を提出する。自己免疫性疾患については、抗核抗体や各種自己抗体をスクリーニングする。またM蛋白血症については血清および尿中M蛋白を免疫電気泳動検査で確認する。AP-mediated MPGNであれば、電子顕微鏡による高電子密度沈着物の分布所見により、DDDあるいはC3腎炎を鑑別する。また家族歴に留意しながら前述の各種補体制御因子の遺伝子変異を検索し、またC3変換酵素やH因子に対する自己抗体の存在を検索する。感染後糸球体腎炎はC3腎症と同様の組織所見を呈して鑑別を要するが、電子顕微鏡で上皮下に粗大な沈着物：humpが認められることが特徴である。

## 6. MPGNの治療

MPGNの治療は、原因となる病態に応じて治療方針が決定される。IC-mediated MPGNの原因には、感染症、自己免疫疾患、M蛋白血症などがあるが、これらに対する治療によりMPGNが部分寛解することが報告されている。感染症に対しては、免疫抑制療法を行うことには慎重になるべきであり、原因疾患が明らかでない特発性MPGNに対しては副腎皮質ステロイド薬による治療が試みられる<sup>13)</sup>。

国際小児腎臓病研究班（ISKDC）は小児80例（10歳以上で、ネフローゼ症候群を示し、GFR 70 ml/分/1.73 m<sup>2</sup>以上）を対象として、ステロイド薬を用いたランダム化比較試験を行い、ステロイド投薬群において腎機能が保たれる傾向を示した<sup>14)</sup>。しかし、対象としたMPGNには特発性に加えて肝炎ウイルスやM蛋白血症などの基礎疾

患が混在している可能性があり、またRA系阻害薬が広く使用される前でもあり、MPGNに対するステロイド薬の有効性については注意を要する。成人MPGNについては、ステロイド薬を用いたランダム化比較試験は行われていない。カルシニューリン阻害薬による蛋白尿減少効果や、ステロイドパルス療法とシクロフォスマイドやミコフェノール酸モフェチルの併用が有効であるとする報告もあるが、その効果と安全性については今後の検討が必要である。MPGNの治療において、抗凝固療法や抗血小板薬の有効性が指摘されたが、前向き試験では確認されていない。

近年、単クローン性免疫グロブリンの沈着を伴うMPGNに対してリツキシマブの治療効果が報告された。他の化学療法のレジメンとともにリツキシマブを併用された症例は高率に完全寛解となり、有効性が示された<sup>15)</sup>。

一方、AP-mediated MPGNであるC3腎症に関しては、病態が明らかにされつつも治療のエビデンスは少ない。しかし、補体第二経路における制御因子（H因子など）の遺伝子異常が原因である場合、正常の補体制御因子を含む血漿成分の補充療法（血漿交換）が有用であることが報告されている。また補体第二経路の制御因子に対する自己抗体を有する症例に対しては、ステロイド薬を含む免疫抑制療法が効果的であると思われる。近年、夜間血色素尿症や非典型的溶血性尿毒症症候群の標的治療として、C5に対するヒト化モノクローナル抗体（eculizumab：エクリズマブ）が応用された。エクリズマブはヒト補体C5に対して高い親和性を有し、MACの形成を阻害する。C3腎症においても補体第二経路の制御異常に対する治療としてエクリズマブは有用であると考えられ、現在、欧米を中心としてエクリズマブの使用成績が報告されつつある<sup>12)</sup>。

## まとめ

MPGNは従来の形態学的な分類から病態生理に基づいた分類へ変わりつつある。病態生理に基づいた分類により、より正確に原因を究明し、より適切な治療が施されることが期待される。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：本論文発表内容に関連して特に申告なし

## 文 献

- 1) Sugiyama H, et al: Japan Renal Biopsy Registry: the first nationwide, web-based, and prospective registry system of renal biopsies in Japan. *Clin Exp Nephrol* 15: 493-503, 2011.
- 2) Sethi S, Fervenza FC: Membranoproliferative glomerulonephritis—a new look at an old entity. *N Engl J Med* 366: 1119-1131, 2012.
- 3) Kawamura T, et al: Primary membranoproliferative glomerulonephritis on the decline: decreased rate from the 1970s to the 2000s in Japan. *Clin Exp Nephrol* 2012.
- 4) Servais A, et al: Primary glomerulonephritis with isolated C3 deposits: a new entity which shares common genetic risk factors with haemolytic uraemic syndrome. *J Med Genet* 44: 193-199, 2007.
- 5) Fakhouri F, et al: C3 glomerulopathy: a new classification. *Nat Rev Nephrol* 6: 494-499, 2010.
- 6) Sethi S, et al: Membranoproliferative glomerulonephritis and C3 glomerulopathy: resolving the confusion. *Kidney Int* 81: 434-441, 2012.
- 7) Sethi S, et al: Membranoproliferative glomerulonephritis secondary to monoclonal gammopathy. *Clin J Am Soc Nephrol* 5: 770-782, 2010.
- 8) Licht C, et al: Deletion of Lys224 in regulatory domain 4 of Factor H reveals a novel pathomechanism for dense deposit disease (MPGN II). *Kidney Int* 70: 42-50, 2006.
- 9) Habbig S, et al: C3 deposition glomerulopathy due to a functional factor H defect. *Kidney Int* 75: 1230-1234, 2009.
- 10) Gale DP, et al: Identification of a mutation in complement factor H-related protein 5 in patients of Cypriot origin with glomerulonephritis. *The Lancet* 376: 794-801, 2010.
- 11) Martinez-Barricarte R, et al: Human C3 mutation reveals a mechanism of dense deposit disease pathogenesis and provides insights into complement activation and regulation. *Journal of Clinical Investigation* *J Clin Invest* 120: 3702-3712, 2010.
- 12) Bomback AS, Appel GB: Pathogenesis of the C3 glomerulopathies and reclassification of MPGN. *Nat Rev Nephrol* 8: 634-642, 2012.
- 13) 松尾清一, 他: ネフローゼ症候群診療指針. *日本腎臓学会誌* 53 (2): 78-122, 2011.
- 14) Tarshish P, et al: Treatment of mesangiocapillary glomerulonephritis with alternate-day prednisone—a report of the International Study of Kidney Disease in Children. *Pediatr Nephrol* 6: 123-130, 1992.
- 15) Guiard E, et al: Patterns of noncryoglobulinemic glomerulonephritis with monoclonal Ig deposits: correlation with IgG subclass and response to rituximab. *Clin J Am Soc Nephrol* 6: 1609-1616, 2011.