

特集：急速進行性糸球体腎炎

免疫複合体型腎炎と RPGN

古城昭一郎*¹ 杉山 齊*² 槇野博史*¹

はじめに

急速進行性糸球体腎炎 (rapidly progressive glomerulonephritis : RPGN) の原因は多岐に及んでおり、一次性では pauci-immune 型、抗 GBM 抗体型、免疫複合体型に大別され、二次性では SLE、顕微鏡的多発血管炎、Wegener 肉芽腫症、Goodpasture 症候群、紫斑病性腎炎、クリオグロブリン血症、関節リウマチ、感染後急性糸球体腎炎、人工血管留置後などでみられる。厚生労働省特定疾患「進行性腎障害に関する調査研究班」急速進行性腎炎分科会による全国アンケート調査によると、RPGN における免疫複合体型腎炎の占める割合は、一次性免疫複合体型は 2.0%、二次性のうち SLE は 3.7%、紫斑病性腎炎は 2.0%、クリオグロブリン血症は 0.7% といずれも高くはないが、RPGN の鑑別上忘れてはならない疾患である。本稿では、一次性に加えて SLE、紫斑病性腎炎、クリオグロブリン血症性腎症などを含めた免疫複合体型腎炎について概説する。

一次性免疫複合体型腎炎

前述のアンケート調査によると、免疫複合体型半月体形成性腎炎は初診時血清クレアチニン値 1.9 ± 1.2 mg/dL と RPGN 全体と比べて低めである一方、尿蛋白量は 4.0 ± 3.2 g/日と多く、ネフローゼを呈する割合が高かった。一般的に免疫複合体型腎炎では血中免疫複合体が陽性であり、腎生検の蛍光抗体法で IgG や C3 の係蹄壁あるいはメサンギウム領域への顆粒状沈着がみられ、光顕で免疫複合体沈着と補体活性化による糸球体係蹄壁の壊死・断裂や、その結果として、フィブリンなどの血漿成分や細胞成分がポウマ

ン腔へ流入したことによる半月体形成がみられる。pauci-immune 型や抗 GBM 抗体型に比べ、免疫複合体型腎炎では病変の主座が末梢の係蹄壁にびまん性に及ぶことが多い。電顕では電子密度の高い沈着物 (electron-dense deposits) が基底膜の上皮側、膜内、メサンギウム領域に観察されることが多い。また、前述のアンケート調査によると、免疫複合体型半月体形成性腎炎のうち MPO-ANCA 陽性が 41.4%、PR3-ANCA 陽性が 10.3% を占めており、55 例の非 SLE 免疫複合体型腎炎のうち 3 例が ANCA 陽性であったとの報告¹⁾や、81 例の ANCA 陽性症例のうち 4 例が免疫複合体型腎炎の診断基準を満たしているとの報告もある。ANCA 陽性で免疫複合体を認めた例は重症化する傾向があり²⁾、ANCA のオーバーラップにも注意すべきと考えられる。

免疫複合体型 RPGN は症例数が少なく治療としては現在確立したものはないが、一般的には MPO-ANCA 型や PR3-ANCA 型に準じた治療がなされており、前述のアンケート調査では、生存率、腎生存率とも RPGN 全体と同程度である。

ループス腎炎

SLE が原因となって生じる腎病変を総称してループス腎炎といい、SLE 患者の 50~80% に合併する。日本透析医学会の報告によると、わが国では SLE を原疾患として透析導入されている患者数は毎年 300 例程度認められており³⁾、ループス腎炎は SLE 患者の予後を大きく左右する病態の一つである。臨床症状は多彩で、無症候性の血尿のみのものからネフローゼ症候群を呈するものまでさまざまであり、また、頻度は多くないが RPGN の形で発症することもある。

発症機序は自己免疫の活性化であり、流血中あるいは腎局所で形成された免疫複合体が糸球体病変、尿細管間質病

Immune complex glomerulonephritis and rapidly progressive glomerulonephritis

*¹ 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 腎・免疫・内分泌代謝内科学

*² 同 慢性腎臓病対策腎不全治療学

表 1 ループス腎炎の病理組織分類(2004 ISN/RPS 分類)

I 型	微小メサンギウムループス腎炎 光顕では正常だが、蛍光抗体法・電顕でメサンギウムに免疫複合体が沈着
II 型	メサンギウム増殖性ループス腎炎 光顕でメサンギウム細胞または基質の拡大、メサンギウムに免疫複合体沈着 蛍光抗体法・電顕で内皮下・上皮化沈着を認めることもある。
III 型	巣状ループス腎炎 全糸球体の 50 %未満に管内・管外病変が存在 A：活動性病変，A/C：活動性および慢性化病変，C：慢性化病変
IV 型	びまん性ループス腎炎(S：分節性 G：全節性を記載) 全糸球体の 50 %以上に管内・管外病変が存在 A：活動性病変，A/C：活動性および慢性化病変，C：慢性化病変
V 型	膜性ループス腎炎 全節性または分節性の連続した上皮免疫沈着物
VI 型	進行性硬化性ループス腎炎 90 %以上の糸球体が硬化

変、血管病変を惹起するが、組織所見としては糸球体病変が主であり、免疫複合体がメサンギウム領域、内皮側、上皮側のいずれにも認められる。なかでも補体 C1q の沈着は特徴的であり、免疫複合体に由来する古典的経路を介する補体の活性化を示唆している。

組織分類については以前から腎生検所見による分類が提案されており、現在は 2004 年に提案された International Society of Nephrology/Renal Pathology Society (ISN/RPS) 分類(表 1)に従うのが一般的である。なかでも class IV は最も腎死と相関するといわれており、RPGN も多くはこのカテゴリーでみられる。class IV は全糸球体の 50 %以上の糸球体に病変が認められるびまん性ループス腎炎と定義されており、障害された糸球体のうち分節性病変が 50 %以上を占めるびまん性分節性ループス腎炎(IV-S 型)と、障害された糸球体のうち全節性病変が 50 %以上を占めるびまん性全節性ループス腎炎(IV-G 型)とに細分されている。IV-S 型は典型的には毛細血管腔に達する分節性管内増殖を示すが、壊死を伴う場合と伴わない場合があり、同様の分布を示す糸球体硬化に重なっている場合もある。一方 IV-G 型は、びまん性かつ全節性の管内、管外ないしメサンギウム、毛細血管領域の細胞増殖、あるいは広範囲のワイヤーループを特徴とし、核崩壊、毛細血管係蹄壊死、および半月体形成などあらゆる活動性病変を認める(表 2)。また SLE 患者の約 20 %は ANCA 陽性であり、ループス腎炎の腎生検所見で管内増殖、内皮下沈着がみられず壊死や半月体形成を認める場合は ANCA を検索すべきである⁴⁾。

治療としては、class IV、活動性病変が顕著な class III・V、臨床的に RPGN を呈した場合は、ステロイドパルスに

表 2 活動性病変と慢性化病変の定義

活動性病変：	<ul style="list-style-type: none"> ・白血球浸潤を伴うあるいは伴わない、相当の管腔狭小化を伴う。 ・管内細胞浸潤 ・核崩壊 ・フィブリノイド壊死 ・糸球体基底膜の断裂 ・細胞性・線維細胞性半月体 ・ワイヤーループ病変 ・管腔内免疫沈着物(ヒアリン血栓)
慢性化病変：	<ul style="list-style-type: none"> ・糸球体硬化(分節性・全節性) ・線維性癒着 ・線維性半月体

加えシクロホスファミドパルス療法などの免疫抑制薬の併用が行われる。抗 ds-DNA 抗体や免疫複合体の除去による寛解導入を目的に、免疫吸着療法、二重膜濾過血漿交換も行われている。また、RPGN のなかでループス腎炎は血漿交換療法が唯一保険適用となっている。

紫斑病性腎炎

紫斑病性腎炎(Henoch-Schönlein purpura nephritis：HSPN)は、IgA を主体とする免疫複合体が全身の小血管に沈着して起きる血管炎であるアレルギー性紫斑病(Henoch-Schönlein purpura：HSP)に伴う糸球体腎炎である。紫斑病の発症後、ほとんどは 1~2 週から数カ月以内、80 %は 1 カ月以内に発症するが、ときに尿異常が紫斑に先行するこ

表 3 紫斑病性腎炎の病理組織分類 (ISKDC 分類)

I 型：微小変化のみ
II 型：メサンギウム増殖のみ
III 型：半月体形成ないし分節性の血栓・壊死・硬化病変を 50 %未満の糸球体に認める。 さらにメサンギウム増殖の程度によって、 a. 巣状, b. びまん性 に分ける。
IV 型：上記の半月体・分節性病変を 50~75 %の糸球体に認める。 III 型と同様に、 a. 巣状, b. びまん性 に分ける。
V 型：上記の半月体・分節性病変を 75 %以上の糸球体に認める。
VI 型：膜性増殖性糸球体腎炎類似病変

ともある。HSP の発症率は人口 10 万人に対して小児 15~22 例, 成人 1.3 例とされており, 圧倒的に小児例が多い。また, HSP 患者における HSPN の発症率は小児 20~28 %, 成人 49~83 %とされており, 成人のほうが腎炎合併率は高く, さらに成人 HSP250 例を対象としたコホート研究の報告⁵⁾によると, 平均 14.8 年の観察期間中に 11 %は末期腎不全, 13 %は高度の腎不全 (CCr<30 mL/分), 14 %は中等度の腎不全 (CCr<50 mL/分) に至っており, 小児例と比べ腎予後不良である。HSPN では 80~90 %は発症後 4 週以内になんらかの尿異常を呈するとされており, 多くは顕微鏡的血尿で発症するが, 肉眼的血尿, 急性腎炎症候群やネフローゼ症候群を呈する場合, さらに RPGN を呈する場合もある。

腎症の重症化は初期の腎機能障害の程度と腎組織所見に関連するとされており, 組織所見としては IgA と補体成分 C3 のメサンギウムへの沈着を伴うメサンギウム増殖性糸球体腎炎が典型例とされているが, メサンギウム領域の巣状壊死性病変や半月体形成を伴う場合もある。腎生検所見の分類としては小児領域の ISKDC (国際小児腎臓病学会) 分類 (表 3) が有名であり, 成人領域でも使用されている。この分類は半月体と分節性病変を伴う糸球体の割合で決定され, 腎予後とも相関するとされている。成人例における腎生検所見と腎予後の相関を検討した報告では, 15 年後 CCr 30 mL/分以下となる割合は, 1) 微小変化 4 %, 2) 分節性病変で半月体を伴う糸球体が 50 %未満のもの 22 %, 3) びまん性のメサンギウム増殖性病変で半月体を伴う糸球体が 50 %未満のもの 25 %, 4) びまん性のメサンギウム増殖性病変で半月体を伴う糸球体が 50 %以上のもの 33 %, 5) 全節性硬化病変が 50 %以上 100 %, であったとしている。

RPGN を呈した場合の治療は, 成人ではエビデンスレベ

ルの高い報告は少ないが, 小児領域でのネフローゼ症候群もしくは 50 %以上の糸球体に半月体形成が証明された HSPN 38 例にステロイドパルス後 PSL を経口投与し, さらに 80 %以上の糸球体に半月体形成を認めた最重症例にはシクロホスファミドを経口投与し良好な結果を得たコホート研究の報告⁶⁾や, RPGN を呈した HSPN 12 例にカクテル療法を行い 11 例で寛解を得た報告⁷⁾から, ステロイドパルス療法を行うことが多い。シクロホスファミド併用の有効性については肯定する報告^{8,9)}がある一方, 否定する報告¹⁰⁾もあり一定の結論はでていない。また血漿交換療法は, 単独での有効性を示した報告¹¹⁾や循環免疫複合体を減少させたとの報告があり¹²⁾有効である可能性がある。

クリオグロブリン血症性腎症

クリオグロブリン (cryoglobulin : CG) とは, 空腹時に採取した血液を 37°C で凝固させた後血清に分離し, それを 4°C で 48~72 時間放置したときに沈殿し, さらに再度加温すると溶解する物質を言い, 本態は免疫複合体である。CG 陽性例ではさらに免疫電気泳動法などを行い, 異常蛋白の種類により型の分類を行う。3 群に分類され, 1 型はモノクローナルの免疫グロブリン (IgM, IgG の順で多い) であり, 2 型はポリクローナルの IgG とモノクローナルの Ig (IgMκ 型がほとんど) の結合型から成り, 3 型はポリクローナルの IgG とポリクローナルの IgM の結合型から成る¹³⁾。2 型・3 型の CG は, 基本的には免疫グロブリンと抗グロブリン抗体やリウマチ因子による免疫複合体であり, 2 型・3 型を混合型 CG 血症とも言う。2 型では HCV の関与が強く示唆されており, 3 型は SLE やほかの膠原病でみられることが多い。

腎病変に関しては, 1 型では特徴的なものはみられないが, 2 型では 31 %, 3 型では 12 %に CG に伴う腎病変がみられ¹³⁾, 主として腎障害の進行により生命予後が影響されるので重要である。臨床所見としては, CG 血症性腎症全体のうち無症候性蛋白尿・血尿症候群が約 50 %, 急性腎炎症候群が約 25 %, ネフローゼ症候群が約 20 %でみられ, 腎不全に至るのは 5 %以下と少ない。

腎生検所見としては 2 型が特徴的であり, 光顕では管内増殖性病変, メサンギウム細胞や基質の増加, 基底膜の二重化などの膜性増殖性糸球体腎炎 (1 型) 様所見を認めることが多く, 管腔内血栓と呼ばれるエオジン好性の沈着物を糸球体係蹄内腔に認め, 蛍光では CG を構成する免疫グロブリン (IgG と IgM が主) や補体の糸球体係蹄壁への沈着,

電顕では内皮下に管状構造を有する高電子密度沈着物を認める。急性の臨床症状が強い場合、中・小型動脈に血管炎を認めることもある。3型はCG以外の免疫複合体の関与もみられるためさまざまな所見を呈する。

治療としては、まずCG産生抑制を狙ってステロイドと免疫抑制薬の併用療法を行う。免疫抑制薬はシクロホスファミド、シクロスポリンが選択される。CG除去を目的として血漿交換療法を行うこともある。急性腎不全を呈した症例で冷却濾過法とステロイド療法の併用が奏効したとの報告があり、RPGNの場合有効な可能性がある¹⁴⁾。また、HCV抗体陽性患者のうち約80%に2型CG血症が認められ、その30~65%に糸球体腎炎がみられ¹⁵⁾、この場合、IFN α とリバビリン併用療法の有効性が報告されている¹⁶⁾。また、本症でもANCA陽性例が散見され、主体となる病態の主役を検討するためには生検による組織診断が必要である。

おわりに

免疫複合体型腎炎の疫学・病態・治療について概説した。いずれの疾患にもANCA陽性例が相当数含まれており、寛解後のフォローアップのためにも臨床所見に影響を及ぼしている因子を正確に把握することが重要である。

文献

- Jennette JC, Wilkman AS, Falk RJ. Anti-neutrophil cytoplasmic autoantibody-associated glomerulonephritis and vasculitis. *Am J Pathol* 1989 ; 135 : 921-930.
- Neumann I, Regele H, Kain R, et al. Glomerular immune deposits are associated with increased proteinuria in patients with ANCA-associated crescentic nephritis. *Nephrol Dial Transplant* 2003 ; 18 : 524-531.
- 日本透析医学会, 図説 わが国の慢性透析療法の現状 2006年12月31日現在, 2006
- Nasr SH, D'Agati VD, Park HR, et al. Necrotizing and crescentic lupus nephritis with antineutrophil cytoplasmic antibody seropositivity. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008 ; 3 : 682-690.
- Pillebout E, Thervet E, Hill G, et al. Henoch-Schönlein purpura in adults : outcome and prognostic factors. *J Am Soc Nephrol* 2002 ; 13 : 1271-1278.
- Niaudet P, Habib R. Methylprednisolone pulse therapy in the treatment of severe forms of Schönlein-Henoch purpura nephritis. *Pediatr Nephrol* 1998 ; 12 : 238-243.
- Oner A, Tinaztepe K, Erdogan O. The effect of triple therapy on rapidly progressive type of Henoch-Schönlein nephritis. *Pediatr Nephrol* 1995 ; 9 : 6-10.
- Flynn JT, Smoyer WE, Bunchman TE, et al. Treatment of Henoch-Schönlein purpura glomerulonephritis in children with high-dose corticosteroids plus oral cyclophosphamide. *Am J Nephrol* 2001 ; 21 : 128-133.
- Kawasaki Y, Suzuki J, Suzuki H. Efficacy of methylprednisolone and urokinase pulse therapy combined with or without cyclophosphamide in severe Henoch-Schönlein nephritis : a clinical and histopathological study. *Nephrol Dial Transplant* 2004 ; 19 : 858-864.
- Tarshish P, Bernstein J, Edelmann CM Jr. Henoch-Schönlein purpura nephritis : course of disease and efficacy of cyclophosphamide. *Pediatr Nephrol* 2004 ; 19 : 51-56.
- Hattori M, Ito K, Konomoto T, et al. Plasmapheresis as the sole therapy for rapidly progressive Henoch-Schönlein purpura nephritis in children. *Am J Kidney Dis* 1999 ; 33 : 427-433.
- Kauffmann RH, Houwert DA. Plasmapheresis in rapidly progressive Henoch-Schönlein glomerulonephritis and the effect on circulating IgA immune complexes. *Clin Nephrol* 1981 ; 16 : 155-160.
- Brouet JC, Clauvel JP, Danon F, et al. Biologic and clinical significance of cryoglobulins. A report of 86 cases. *Am J Med* 1974 ; 57 : 775-788.
- 和田庸子, 他. ステロイド内服とクリオフィルトレーション併用が奏功した本態性クリオグロブリン血症による急性腎不全の1例. *日腎会誌* 1999 ; 41 : 29-33.
- Monti G, Galli M, Invernizzi F, et al. Cryoglobulinaemias : a multi-centre study of the early clinical and laboratory manifestations of primary and secondary disease. GISC. Italian Group for the Study of Cryoglobulinaemias. *QJM* 1995 ; 88 : 115-126.
- Treichel U, Wandel E, Gerken G, et al. HCV-associated cryoglobulinaemia presenting with vasculitis, hepatitis, and glomerulonephritis—a therapeutic dilemma. *Nephrol Dial Transplant* 1996 ; 11 : 1168-1171.