

特集：腎臓学この一年の進歩

腎炎・ネフローゼ

岡田浩一

はじめに

近年、日本腎臓学会誌の各巻第1号は“腎臓学この一年の進歩”と題して、腎臓学の各分野における最新の知見が特集されている。2010年という年は、ポストゲノム時代に入ってほぼ10年が経過し、iPS細胞という新たなツールが加わったことで、再生医療関連の研究はさらに活性化され、また、トランスレーショナル研究の成果が多数報告された。その一方、腎臓学の進歩に結びつく画期的な研究成果は少ないように思われる。しかし目立たないが腎臓学は着実に進歩しつつあり、以下にも触れるが、特発性膜性腎症の責任抗原の同定やIgG4関連尿細管間質性腎炎の臨床病理学検討などは、そのなかでも代表的な研究成果である。本総説では、そのような腎臓学の進歩に貢献すると筆者が信じる腎炎・ネフローゼ分野における研究成果を、2009～2010年(一部は2008年)に発表された論文よりピックアップしてまとめてみたい。

IgA 腎症

IgA腎症の発症機序に関しては、注目すべき報告がなされた。Suzukiらは、IgA腎症患者の血中および糸球体メサンギウム領域に沈着する免疫複合体中のIgA1では、そのヒンジ領域の糖鎖上でガラクトースが欠損しており、この変異糖鎖に特異的なIgGが産生されていることを報告した¹⁾。この変異糖鎖特異的なIgGの検出はIgA腎症の診断に有用であり、また、その血中レベルと蛋白尿は有意に相関していた。この報告に続いて、IgA腎症患者の扁桃中のB細胞では β 1,3-galactosyltransferaseの発現レベルが低下しており、その程度と尿蛋白や腎機能との間に有意な相関

が認められること、また、変異糖鎖IgA1はメサンギウム細胞から血小板活性化因子を分泌誘導し、ポドサイトのネフリン発現低下を介して蛋白尿を惹起させることなどが報告された^{2,3)}。

IgA腎症の治療に関しては、国内外において扁桃摘出とステロイドパルス併用療法に関する賛否の議論が戦わされているが、その論争を決着させるような決定的な研究成果の報告はなかった。ただ、わが国における多施設共同の後ろ向き検討では、扁桃摘出とステロイドパルス併用療法によるIgA腎症の検尿異常の完全寛解率は1年後で50%前後であり、発症年齢、蛋白尿および血尿のレベル、腎病理組織変化の程度が治療抵抗性に関連する因子として示された⁴⁾。一方、アンジオテンシン変換酵素阻害薬(ACEI)と経口ステロイド併用療法とACEI単独療法のIgA腎症に対する有効性を比較したRCTの結果がイタリアと中国から報告され、いずれも併用療法が腎機能障害の進展抑制および蛋白尿の減少に優れているという結果であった^{5,6)}。

IgA腎症の診断に関連しては、各国のIgA腎症の専門家および腎病理学者が中心となって新しいIgA腎症の腎組織評価法が検討され、特に進展リスク評価および再現性に優れた病理学的所見を6つに絞り込み(メサンギウム細胞数、分節性硬化、管内細胞増殖、半月体形成、尿細管萎縮・間質線維化、細動脈硬化)、それぞれをスコア化したOxford分類が報告された^{7,8)}。煩雑な評価法のため日常臨床上どこまで有用かは未知数であるが、国際的なIgA腎症に関する多施設共同の臨床研究などでは、腎病理所見のスタンダードとして採用されていくものと思われる。

尿細管間質性腎炎

わが国から発信された疾患概念であるIgG4関連尿細管間質性腎炎は、自己免疫性膵炎およびミクリッツ病に続発する腎合併症という従来の解釈から、独立した新たな腎疾

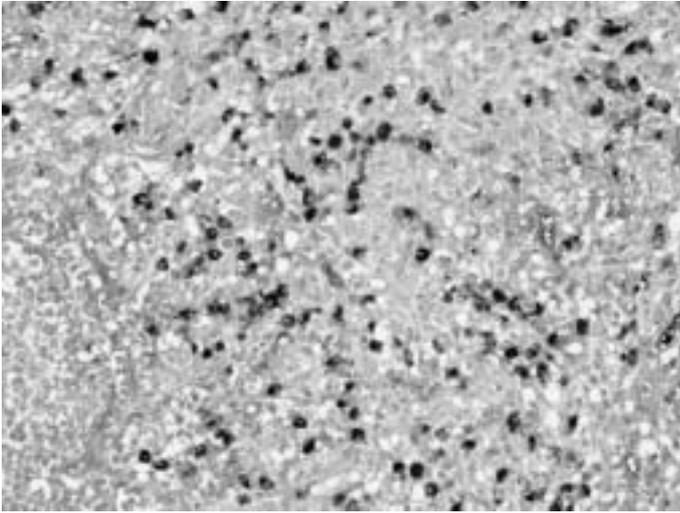


図 IgG4 関連尿細管間質性腎炎に認められる IgG4 陽性プラズマ細胞浸潤

尿細管周囲間質への高度な細胞浸潤と細胞外基質の沈着により、正常な尿細管構造は確認できない。浸潤細胞中に多数の IgG4 陽性のプラズマ細胞を認め、IgG4 関連尿細管間質性腎炎に合致する所見である。(長岡赤十字病院内科 佐伯敬子先生提供)(×400)

患として認識されつつあり、Saeki らによって集積されたその臨床病理学的特徴の詳細が *Kidney Int* 誌上に報告された⁹⁾。その代表的特徴としては、腎内に巣状(ときに結節性)からびまん性に分布する尿細管間質病変部への多数の IgG4 産生性プラズマ細胞の浸潤(図)と進行性の間質線維化、血清中の IgG(特に IgG4)と IgE レベルの上昇と低補体血症、腎外臓器病変(涙腺、唾液腺、膵臓など)の合併、ステロイド治療への良好な反応などがあげられる。IgG4 には補体活性化能がなく、腎炎進展プロセスへの直接的な関与については更なる検討が必要である。また、認知度が高まるにつれて諸外国からの報告例が増加し、今後は IgG4 関連尿細管間質性腎炎に関する基礎的および臨床的研究が活発になるものと想定され、この領域におけるわが国のリーダーシップが期待される。

膜性腎症

膜性腎症の発症機序に関する近年の特筆すべき研究成果は、ボストン大学のグループによる特発性膜性腎症の特異抗原としての膜型ホスホリパーゼ A2 受容体(PLA2R)の同定である(表)¹⁰⁾。特発性膜性腎症患者の血清中には糸球体抽出物中の分子量 185 kDa の糖蛋白と結合する IgG が検出され、質量分析の結果、その対応抗原が PLA2R であることが判明した。特発性膜性腎症の免疫複合体内にも PLA2R が同定され、また抗 PLA2R 抗体の主たる成分は IgG4 であった。この報告に続いて、イタリアのグループが患者血清および腎組織抽出物よりアルドース還元酵素(AR)およびスーパーオキシドディスムターゼ(SOD2)に対する IgG4 抗体を検出し、特異抗原として報告した(表)¹¹⁾。

表 特発性および二次性膜性腎症の抗原・原因疾患

特発性：	膜型ホスホリパーゼ A ₂ 受容体(70%?) ¹⁰⁾ アルドース還元酵素 ¹¹⁾ スーパーオキシドディスムターゼ ¹¹⁾ その他
二次性(抗原は不明)：	全身性エリテマトーデス 感染症(B型肝炎、梅毒、ピロリ菌関連慢性胃炎、他) 悪性腫瘍 薬剤(金製剤、ペニシラミン、他) その他
同種免疫：	中性エンドペプチダーゼ(発現胎児-欠損母体間の同種免疫) その他

PLA2R はポドサイトに恒常的に発現される膜蛋白であり、その特異的 IgG4 抗体は特発性膜性腎症患者の 70%に認められる一方、AR や SOD2 は培養ポドサイトや疾患腎糸球体にのみ誘導される蛋白であり、その特異的 IgG4 抗体は患者の半数程度にしか認められない。このことから、後者は特発性膜性腎症の進展に関与する免疫現象である可能性が指摘されている。今後の課題として抗 PLA2R 抗体陰性症例の発症機序や、本来、補体活性化能のない IgG4 の腎症発症機序における役割の解析などが残されており、また、疾患活動性のモニタリングや治療標的としての応用の可能性など、更なる発展が期待される。

膜性腎症の治療に関しては、従来より自然寛解例が多いことが知られており、積極的な治療適応症例の選択基準が求められてきた。トロント大学のグループが非ネフローゼ症候群(蛋白尿<3.5 g/日)の膜性腎症患者を対象にコホー

ト研究を行った結果、非ネフローゼ状態にとどまる症例の長期予後は良好である一方、ネフローゼ化する症例では腎機能予後が不良であった¹²⁾。また、ネフローゼ症候群を呈する特発性膜性腎症患者の保存的治療下における自然寛解に関するスペインのグループによるコホート研究では、ベースラインの血清クレアチニンレベル、蛋白尿レベル、レニン・アンジオテンシン系阻害薬の使用、1年以内の蛋白尿の半減が自然寛解の独立した予測因子であった¹³⁾。特に免疫抑制療法によらない1年以内の蛋白尿の半減は良い指標であり、治療導入の判定基準として有用と考えられる。

膜性腎症に対する新たな治療薬として期待されるリツキシマブ(抗CD20抗体)に関しては、これまではケースシリーズが中心であったが、ようやくシステマティックレビューが報告された¹⁴⁾。特発性および二次性膜性腎症に対して、リツキシマブ375 mg/m²を週1回、4週間投与する、もしくは1 gを第1および15病日に投与するプロトコルにより、完全寛解率15~20%、不完全寛解率35~40%という成績であった。また副作用についても、有意なものは認められなかった。この検討ではリツキシマブを膜性腎症に対する第一選択薬としている施設からの報告が多く含まれ、また上述の自然寛解例の扱いも統一されておらず、その結果は参考程度とすべきであろう。ステロイド単独治療が好んで選択されるわが国では、シクロホスファミドを代表とする免疫抑制薬の併用基準も曖昧な状態であり、その状況で新たな治療選択肢としてリツキシマブが加わると更なる混乱が危惧され、日本腎臓学会主導による診療ガイドラインの整備が急がれている。

巣状糸球体硬化症(FSGS)

FSGSの発症機序に関しては、アフリカ系米国人の遺伝的素因に関する研究が急速に進展している。全ゲノム領域を対象とした連鎖解析の結果、第22番染色体上のnon-muscle myosin heavy chain type II isoform A(MYH9)を含むゲノム領域に連鎖不均衡が認められ、そこに含まれる多数の一塩基多型(SNP)およびハプロタイプが劣性遺伝形式でFSGSおよび高血圧性腎硬化症の発症に関連していた¹⁵⁾。MYH9はポドサイトに発現しており、またその遺伝子変異による腎臓病の発症が知られていたため、候補遺伝子として可能性が高いとされていた。しかし以前から、この遺伝子を含むより広いゲノム領域に分布する特定のSNP群がアフリカ系米国人に集積していることが知られ

ており、自然淘汰の結果、アフリカの環境により適したゲノムが選択されたものと推定されている。Pollackらは、自然淘汰の結果として選択されたこの広いゲノム領域に、別のFSGSのリスク遺伝子が含まれているという可能性を考えて新たに相関分析を行ったところ、MYH9とは別の遺伝子であるapolipoprotein L-1(APOL1)の最後のエクソン部分に、FSGSと強く相関する2カ所のアリル(G1, G2)を検出した¹⁶⁾。このG1およびG2アリルは高血圧症による末期腎不全とも強く相関していた。APOL1はトリパノソーマを障害して感染防御作用を示す蛋白であり、FSGSのリスクとなる変異型蛋白は特にローデシア型アフリカトリパノソーマに対する感染防御に優れていることから、自然淘汰によりアフリカ系米国人の祖先において選択され、同時にFSGSのリスクとなっていると推定される。MYH9やAPOL1がどのようにFSGS発症に関与するか、その分子メカニズムは不明であり、またアフリカ系米国人におけるリスク遺伝子がどこまで他の人種にも適合するのかなどの課題が残されており、今後の検討が期待される。

糖尿病性腎症

糖尿病性腎症の治療に関しては、従来のアンジオテンシンII受容体拮抗薬(ARB)の有効性に疑問を呈するショッキングな報告が相次いだ。ACEIの使用できないハイリスクな糖尿病患者を対象とし、標準治療にARB(テルミサルタン)を加えたARB群とプラセボを加えたプラセボ群をRCTで比較したところ、ARB群では蛋白尿の増加は有意に抑制されたが、腎機能障害の進展には有意差がなかった¹⁷⁾。また、正常血圧の1型および2型糖尿病患者にARB(カンデサルタン)およびプラセボを投与したRCTでも、微量アルブミン尿の発症や蛋白尿の増加は両群間で有意差は認められなかった¹⁸⁾。正常血圧でアルブミン尿を伴わない1型糖尿病患者にARB(ロサルタン)、ACEI(エナラプリル)もしくはプラセボを投与し、観察期間の前後で腎生検を行い組織学的な比較を行ったRCTでも、3群間で糸球体病変の進展に有意差は認められず、微量アルブミン尿の発症はARB投与群で有意に多かった¹⁹⁾。これらの臨床研究には問題点も指摘されているが、これらの結果は“糖尿病性腎症にはARB”という認識を揺るがすものであり、ARBを中心とした糖尿病性腎症に対する従来型の治療は再検討されるべきかもしれない。

糖尿病性腎症の診断に関しては、他の腎疾患に比較して腎生検が行われるのは稀であり、糖尿病性腎症は主として

臨床診断により確定されてきた。その結果、糖尿病性腎症に関する国際的に統一された組織分類はなかった。そこで腎臓病理学会の主導で新たな糖尿病性腎症の病理組織評価法が作成された²⁰⁾。この分類では、糸球体病変を Class I : 糸球体基底膜肥厚, Class II : メサングウム領域の拡大(a : 軽度, b : 高度), Class III : 結節型硬化(Kimmelstiel-Wilson 病変), Class IV : 高度糸球体硬化の 4 段階に分け、また、別に尿細管間質病変と血管病変を評価する。この評価法は検者間のばらつきも少なく再現性に優れており、今後の臨床研究への応用が期待される。

ループス腎炎/ANCA 関連血管炎

ANCA 関連血管炎の発症機序に関しては、MPO および PR3 を標的とする古典的 ANCA とは異なる、第 3 の抗原である LAMP-2 を認識する ANCA が報告された²¹⁾。LAMP-2 は MPO や PR3 が含まれる細胞内リソゾームの膜表面および細胞膜表面に分布し、大腸菌などの細菌の繊毛を構成する FimH と呼ばれる蛋白と共通の抗原性を有している。LAMP-2 ANCA は MPO および PR3 ANCA に比較して 2 倍の頻度で pauci-immune 型壊死性～半月体形成性糸球体腎炎症例に検出されることから、繊毛を有する細菌の先行感染と ANCA 関連血管炎の発症との関連が示唆される。

ループス腎炎の治療に関しては、ループス腎炎 class V に対する NIH による RCT の結果がようやく報告され、経口ステロイド単独治療に比較し、シクロホスファミド間欠静注併用療法およびシクロスポリン併用療法は寛解導入に優れ、さらに前者は再発も有意に抑制した²²⁾。また近年、ループス腎炎治療薬としてミコフェノレートモフェチルが注目されており、シクロホスファミド間欠静注療法と比較したループス腎炎 class V に対する効果、および経口シクロホスファミド療法と比較したループス腎炎 class III～V に対する効果の検討結果が報告され、いずれも寛解導入における有効性および副作用の点で同等であった^{23,24)}。わが国ではミコフェノレートモフェチルの使用は移植免疫拒絶反応抑制にのみ保険適用となっており、今後の適用拡大が望まれる。上述した膜性腎症と同様に、リツキシマブはループス腎炎/SLE と ANCA 関連血管炎に対する有効性が期待され、複数の大規模臨床試験が行われている。興味深いことに、有効性は両疾患で大きく異なっており、ANCA 関連血管炎については、シクロホスファミド間欠静注療法および経口シクロホスファミド療法と比較した 2 つの RCT にお

いて、リツキシマブは寛解導入における有効性および副作用の点で同等であり、さらに後者の検討では再発抑制により優れていた^{25,26)}。一方、ループス腎炎/SLE については、プラセボと比較した RCT において、リツキシマブはループス腎炎 class III+IV の寛解導入および活動性 SLE の鎮静化に対する有効性は認められなかった^{27,28)}。ループス腎炎/SLE の RCT については、ベースラインの標準治療がかなり強力に行われており、そのためにプラセボに比較して副作用も認められず、同様に有効性もマスクされてしまった可能性があり、再検討が必要と考えられる。

おわりに

以上、2009～2010 年に論文として発表された腎炎・ネフローゼ症候群に関する新たな知見をまとめてみた。誌面の都合で臨床研究の紹介が中心となったため、結果としてわが国から発信された論文の引用が少なくなってしまった。わが国の腎臓学の更なる発展のためには、臨床研究の推進が必須と思われる。一方、今回は扱えなかったがエビデンスやトランスレーショナル研究の成果も徐々に蓄積されつつあり、この分野での日本人研究者の活躍も期待される。次年度の総説“腎臓学この一年の進歩”にどのような研究成果が取り上げられるのか、今から楽しみである。

文 献

1. Suzuki H, Run F, Zhang Z, et al. Aberrantly glycosylated IgA1 in IgA nephropathy patients is recognized by IgG antibodies with restricted heterogeneity. *J Clin Invest* 2009 ; 119 : 1668-1677.
2. Inoue T, Sugiyama H, Hiki Y, et al. Differential expression of glycogens in tonsillar B lymphocytes in association with proteinuria and renal dysfunction in IgA nephropathy. *Clin Immunol* 2010 ; 136 : 447-455.
3. Coppo R, Fonsato V, Bolegno S, et al. Aberrantly glycosylated IgA1 induces mesangial cells to produce platelet-activating factor that mediates nephrin loss in cultured podocytes. *Kidney Int* 2010 ; 77 : 417-427.
4. Miura N, Imai H, Kikuchi S, et al. Tonsillectomy and steroid pulse (TSP) therapy for patients with IgA nephropathy : a nationwide survey of TSP therapy in Japan and an analysis of the predictive factors for resistance to TSP therapy. *Clin Exp Nephrol* 2009 ; 13 : 460-466.
5. Manno C, Torres DD, Rossini M, et al. Randomized controlled clinical trial of corticosteroids plus ACE-inhibitors with long-term follow-up in proteinuria IgA nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 2009 ; 24 : 3694-3701.
6. Lv J, Zhang H, Chen Y, et al. Combination therapy of predni-

- sone and ACE inhibitor versus ACE inhibitor therapy alone in patients with IgA nephropathy : a randomized controlled trial. *Am J Kidney Dis* 2009 ; 53 : 26-32.
7. Cattran DC, Coppo R, Cook HT, et al. The Oxford classification of IgA nephropathy : rational, clinicopathological correlations, and classification. *Kidney Int* 2009 ; 76 : 534-545.
 8. Roberts ISD, Cook HT, Troyanov S, et al. The Oxford classification of IgA nephropathy : pathology definitions, correlations, and reproducibility. *Kidney Int* 2009 ; 76 : 546-556.
 9. Saeki T, Nishi S, Imai N, et al. Clinicopathological characteristics of patients with IgG4-related tubulointerstitial nephritis. *Kidney Int* 2010 ; 78 : 1016-1023.
 10. Beck LH, Bonegio RGB, Lambeau G, et al. M-type phospholipase A2 receptor as target antigen in idiopathic membranous nephropathy. *N Engl J Med* 2009 ; 361 : 11-21.
 11. Prunotto M, Carnevali ML, Candiano G, et al. Autoimmunity in membranous nephropathy targets aldose reductase and SOD2. *J Am Soc Nephrol* 2010 ; 21 : 507-519.
 12. Hlandunewich MA, Troyanov S, Calafati J, Cattran DC. The natural history of the non-nephrotic membranous nephropathy patient. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009 ; 4 : 1417-1422.
 13. Polance N, Gutierrez E, Covarsi A, et al. Spontaneous remission of nephrotic syndrome in idiopathic membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2010 ; 21 : 697-704.
 14. Bomback AS, Derebail VK, McGregor JG, et al. Rituximab therapy for membranous nephropathy : a systematic review. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009 ; 4 : 734-744.
 15. Kopp JB, Smith MW, Nelson GW, et al. MYH9 is a major-effect risk gene for focal segmental glomerulosclerosis. *Nat Genet* 2008 ; 40 : 1175-1184.
 16. Genovese G, Friedman DJ, Ross MD, Pollak MR, et al. Association of trypanolytic ApoL1 variants with kidney disease in African Americans. *Science* 2010 ; 329 : 841-845.
 17. Mann JFE, Schmieder RE, Dyal L, et al. Effect of telmisartan on renal outcomes. *Ann Intern Med* 2009 ; 151 : 1-10.
 18. Bilous R, Chaturvedi N, Sjolje AK, et al. Effect of candesartan on microalbuminuria and albumin excretion rate in diabetes. *Ann Intern Med* 2009 ; 151 : 11-20.
 19. Mauer M, Zinman B, Gardiner R, et al. Renal and retinal effects of enalapril and losartan in type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2009 ; 361 : 40-51.
 20. Tervaert TWC, Mooyaart AL, Amann K, et al. Pathologic classification of diabetic nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2010 ; 21 : 556-563.
 21. Kain R, Exner M, Brandes R, et al. Molecular mimicry in pauci-immune focal necrotizing glomerulonephritis. *Nat Med* 2008 ; 14 : 1088-1096.
 22. Austin III HA, Illei GG, Braun MJ, Balow JE. Randomized, controlled trial of prednisone, cyclophosphamide, and cyclosporine in lupus membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2009 ; 20 : 901-911.
 23. Radhakrishnan J, Moutzouris DA, Ginzler EM, et al. Mycophenolate mofetil and intravenous cyclophosphamide are similar as induction therapy for class V lupus nephritis. *Kidney Int* 2010 ; 77 : 152-160.
 24. Appel GB, Contreras G, Dooley MA, et al. Mycophenolate mofetil versus cyclophosphamide for induction treatment of lupus nephritis. *J Am Soc Nephrol* 2009 ; 20 : 1103-1112.
 25. Jones RB, Tervaert JWC, Hauser T, et al. Rituximab versus cyclophosphamide in ANCA-associated renal vasculitis. *N Engl J Med* 2010 ; 363 : 211-220.
 26. Stone JH, Merkel PA, Spiera R, et al. Rituximab versus cyclophosphamide for ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med* 2010 ; 363 : 221-232.
 27. Furie R, Looney RJ, Rovin B, et al. Efficacy and safety of rituximab in subjects with active proliferative lupus nephritis (LN) : results from the randomized, double-blind phase III LUNAR Study[abstract]. *Arthritis Rheum* 2009 ; 60(Suppl) : S429.
 28. Merrill JT, Neuwelt CM, Wallace DJ, et al. Efficacy and safety of rituximab in moderately-to-severely active systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2010 ; 62 : 222-233.