

C9欠損症に膜性腎症を合併した1例

中迫幸男 平田教至 水野郁子 水草典子
土橋優子

Membranous nephropathy in a patient with C9 deficiency

Yukio NAKASAKO, Kyouji HIRATA, Ikuko MIZUNO, Noriko MIZUKUSA, and Yuko DOBASHI

Department of Internal Medicine, Chugoku Central Hospital, Fukuyama, Hiroshima, Japan

要 旨

症例は16歳、男性。入院3カ月前頃から下腿浮腫を自覚、増悪するために近医受診した。尿蛋白3+、低アルブミン血症、脂質代謝異常を認め、ネフローゼ症候群にて当院に紹介された。血液検査にてC3、C4は基準値でCH50は低値を認めた。抗核抗体40倍、肝炎ウイルス陰性、IgG上昇なし、ASO上昇なしであった。腎生検を施行したところ、免疫染色ではIgG、C3、C1qが糸球壁に微細顆粒状に陽性で、PAM染色で糸球体基底膜にspikeと点刻像を、電子顕微鏡では糸球体基底膜上皮下に高電子密度の沈着物を認め、膜性腎症と診断し、プレドニゾン50mg/日から治療を開始した。抗核抗体は40倍、CH50低値、腎生検でC1qが陽性であったためSLEも鑑別診断にあげたが診断基準を満たさなかった。CH50低値についてはcold activationの可能性を考えたが、EDTA血漿でも同様の結果で否定的であった。補体欠損症を疑い、補体を測定したところ、C9活性が0%でC9欠損症と診断した。われわれが検索した限り、C9欠損症に膜性腎症を合併した報告は1例のみであった。

膜性腎症は、糸球体上皮下への免疫複合体(immune complex)の沈着と補体活性化により引き起こされる疾患である。補体活性化により、膜攻撃複合体(membrane attack complex : C5b-9複合体, 以下MAC)を形成しそれにより足突起のスリット膜の破綻、基底膜の肥厚が起こり発症すると考えられている。本症例ではC9欠損症でMAC形成に必要なC9を欠損しているが、膜性腎症を発症しており、膜性腎症発症にC9は必須ではないことを間接的に示唆している。C9の欠損したC5b-8までの不完全な複合体でも、溶血は1/100の速度で、溶菌も1/4の速度で進むといわれており、C5b-8複合体でも上皮細胞の足突起へのダメージが、より遅い速度ではあるが徐々に進行していき、膜性腎症が発症したと推測した。

A 16-year-old male adolescent presented 3 months earlier with leg edema. He was referred with a diagnosis of nephrotic syndrome. We performed renal biopsy, and periodic acid methenamine silver staining of the biopsy specimen showed spikes of the glomerular basement membrane. An immunofluorescence study showed granular capillary deposits of immunoglobulin G, C3 and C1q. An electron microscope study revealed subepithelial glomerular electron-dense deposits, and he was diagnosed with membranous nephropathy. We concluded that this condition was idiopathic in nature because he did not meet the diagnostic criteria for systemic lupus erythematosus.

His serum C3 and C4 levels were normal; however, the serum CH50 level was low. It was not affected by cold activation, because examination of an ethylenediaminetetraacetic acid plasma specimen showed the same results. We analyzed each complement component, and his C9 activity was 0%. Therefore, he was diagnosed with C9 deficiency. To our knowledge, only 1 case of membranous nephropathy complicating C9 deficiency has been reported in the literature.

Pathogenesis of membranous nephropathy is attributed to subepithelial deposits of immune complexes and

complement activation.

Immune complexes cause complement activation to form the C5b-9 complex, which results in epithelial injury. This patient showed C9 complement deficiency; however, he developed membranous nephropathy, which indirectly suggests that C9 is not always necessary to cause membranous nephropathy. Hemolysis is known to occur at a speed of approximately 1/100 even in the presence of the defective C5b-8 complex without C9, and bacteriolysis occurs at a speed of 1/4.

We inferred that epithelial cells were injured by the defective C5b-8 complex gradually but steadily leading to membranous nephropathy.

Jpn J Nephrol 2019 ; 61 : 517-523.

Key words : membranous nephropathy, C9 deficiency, complement activation, membrane attack complex, epithelial cell

緒 言

膜性腎症は、糸球体上皮下への免疫複合体(immune complex)の沈着と補体活性化により引き起こされる疾患である。補体活性化により膜攻撃複合体(membrane attack complex: C5b-9 複合体, 以下 MAC)を形成し, それにより足突起のスリット膜の破綻, 基底膜の肥厚が起こり発症すると考えられている。

原因が不明である特発性および自己免疫疾患, 薬物使用, 感染症, 悪性腫瘍などに続発する二次性のものに分類される。膜性腎症は中高年者ネフローゼ症候群で最も多い糸球体疾患だが, 小児では少なく, 3~4%を占めるにすぎない。一方, C9 欠損症は約 0.1% でみられる, わが国で最も頻度の高い補体成分欠損症である^{1,2)}。C9 は補体活性カスケードの terminal component の一因子であり, C5, C6, C7, C8 とともに MAC を構成する。C9 欠損症では MAC の形成が阻害されるため一部の細菌の融解能が低下し, 特に髄膜炎菌に対して易感染性を示すことが知られている^{3,4)}。

今回, 下腿浮腫を契機にネフローゼ症候群を指摘され, C9 欠損症に合併した膜性腎症と診断した 16 歳男性を経験した。われわれが検索した限り, C9 欠損症に膜性腎症を合併した報告は 1 例のみ⁵⁾で, 稀と考えられる。膜性腎症の発症機序を考えるうえでも興味深い症例と考えられたので, 文献的考察を含め報告する。

症 例

患 者 : 16 歳, 男性

主 訴 : 下腿浮腫, 顔面浮腫

既往歴 : 小児期に特に感染症を繰り返したようなエピソードはなし

家族歴 : 特記事項なし

薬物服用歴 : 特記事項なし

現病歴 : 入院 3 カ月前頃から下腿浮腫を自覚, 増悪するために近医受診した。高度蛋白尿(尿蛋白 3+), 低蛋白・アルブミン血症(TP 3.7 g/dL, Alb 1.1 g/dL), 脂質代謝異常(T-Chol 402 mg/dL)を認め, ネフローゼ症候群が疑われ当院に紹介, 入院となった。

入院時現症 : 身長 170.0 cm, 体重 60.9 kg(もと体重 54 kg), 血圧 118/78 mmHg, 脈拍 77/分・整・顔面; 浮腫状, 結膜; 貧血様なし・黄染なし, 頸部; リンパ節 触れず, 心肺; 異常所見なし, 腹部; 軟・平坦・心窩部不快あり・圧痛なし・反跳痛なし, 下腿; 浮腫あり, 皮疹なし, 関節痛なし

入院時検査所見 : 初診時の検査所見を Table 1, 2 に示す。高度蛋白尿, 低蛋白血症, 低アルブミン血症, 脂質代謝異常を認め, ネフローゼ症候群と診断した。蓄尿蛋白の Selectivity Index は 0.16 と高選択性であった。免疫学的検査では IgG 低値, 抗核抗体 40 倍を認めた。補体は C3 と C4 が基準値内にもかかわらず, CH50 が低値を示していた。心電図では有意な所見はなく, 胸部 X 線像と胸部骨盤 CT 像では胸腹水を認めなかった。ネフローゼ症候群の原因検索のために入院第 3 病日に経皮的腎生検を施行した。

腎生検病理所見(Fig.1, 2) : 糸球体は 26 個採取され, 全硬化糸球体は認めなかった。光学顕微鏡では PAM 染色(400 倍)にて一部基底膜に spike や点刻像を認めた。蛍光抗体法による免疫染色では糸球体係蹄壁に IgG と C3 が顆粒状に強陽性, IgA が弱陽性であったが, C1q も強陽性であった。電子顕微鏡では糸球体基底膜上皮下に電子密度の高い沈着物を認め, 膜性腎症として Ehrenreich-Churg の病期分類 stage 1~2 に相当すると判断した。

入院後経過 : 本症例では IgG サブクラス染色や抗 PLA2 受容体抗体の測定はできていないが, 臨床症状や各種抗体検査, 画像検査などの結果から, 全身性エリテマトーデス

Table 1. Laboratory findings on admission

Blood cell count				Blood coagulation test	
WBC	3,510 / μ L	T-Bil	0.2 mg/dL	PT-INR	1.01
Seg	54.7%	AST	30 U/L	APTT	27.9 SEC
Eos	4.6%	ALT	18 U/L	D-Dimer	8.8 μ g/mL
Baso	0.3%	ALP	389 U/L	Urinalysis	
Mo	4.8%	LDH	243 U/L	pH	7
Ly	35.6%	γ -GTP	32 U/L	S.G.	1.026
RBC	527 万/ μ L	Na	140.9 mEq/L	Protein	3+
Hb	14.9 g/dL	K	3.94 mEq/L	6.24 (g/g,Cr)	
Hct	42.6%	Cl	108 mEq/L	Glucose	(-)
Plt	21.8 万/ μ L	BUN	11.0 mg/dL	RBC	1~4/HPF
Blood chemistry		Cr	0.64 mg/dL	Urine sediment	
TP	3.7 g/dL	eGFR	142.6 mL/m/1.73 m ²	+	
Alb	1.2 g/dL	UA	5.8 mg/dL	egg shape elaioplast	
TG	230 mg/dL	Ca	7.1 mg/dL	erythrocyte cast (-)	
HDL-Cho	75 mg/dL	BS	66 mg/dL	leukocyte cast (-)	
LDL-Cho	267 mg/dL	HbA1c	5.6%	granular cast +	
		CRP	0.03 mg/dL	Selectivity Index	0.16
		TSH	6.08 μ IU/mL	Urine collection protein	7.47g/日

Table 2. Laboratory findings (serological study) on admission

IgG	324 mg/dL	Complement activity level	
IgA	338 mg/dL	(NHS : normal human	
IgM	109 mg/dL	pooled serum ratio)	
C3	85 mg/dL (82~172)	C2	70%
C4	22 mg/dL (10~35)	C3	62%
CH50	13 U/mL (30~50)	C4	83%
ANA	40 times(Speckled)	C5	85%
anti-ds-DNA IgG antibody	<10 IU/mL	C6	99%
anti-Sm antibody	<1.0 U/mL	C7	103%
MPO-ANCA	<1.0 U/mL	C8	0%
PR3-ANCA	<1.0 U/mL	C9	
anti-GBM antibody	<1.0 U/mL	Infection (-)	
Lupus anticoagulant activity	0.3 SEC (< 8.0)	HBs Ag	(-)
anti-cardiolipin · β 2GP antibody	<1.2 U/mL	HBs Ab	(-)
		HBc Ab	(-)
		HCV Ab	(-)
		HIV Ab	
		HIV Ag	(-)

(以下, SLE)などの自己免疫疾患, 薬剤性, 感染症, 悪性腫瘍などの存在を診断できず, 現時点では特発性膜性腎症と診断した。

入院第2病日~プレドニゾロン(以下, PSL)50 mg/日の投与を開始した(Fig. 3)。初診時の血液検査にて, C3, C4が

基準値内, CH50が低値を示した。偽性低値として cold activationの可能性を考え, EDTA 血漿でも測定したが同様の結果であったために否定的であった。次に補体欠損症の可能性を考え, 神戸常盤大学に補体測定を依頼し, complement activity levelはC9 activity 0%で, C9欠損症と診断した

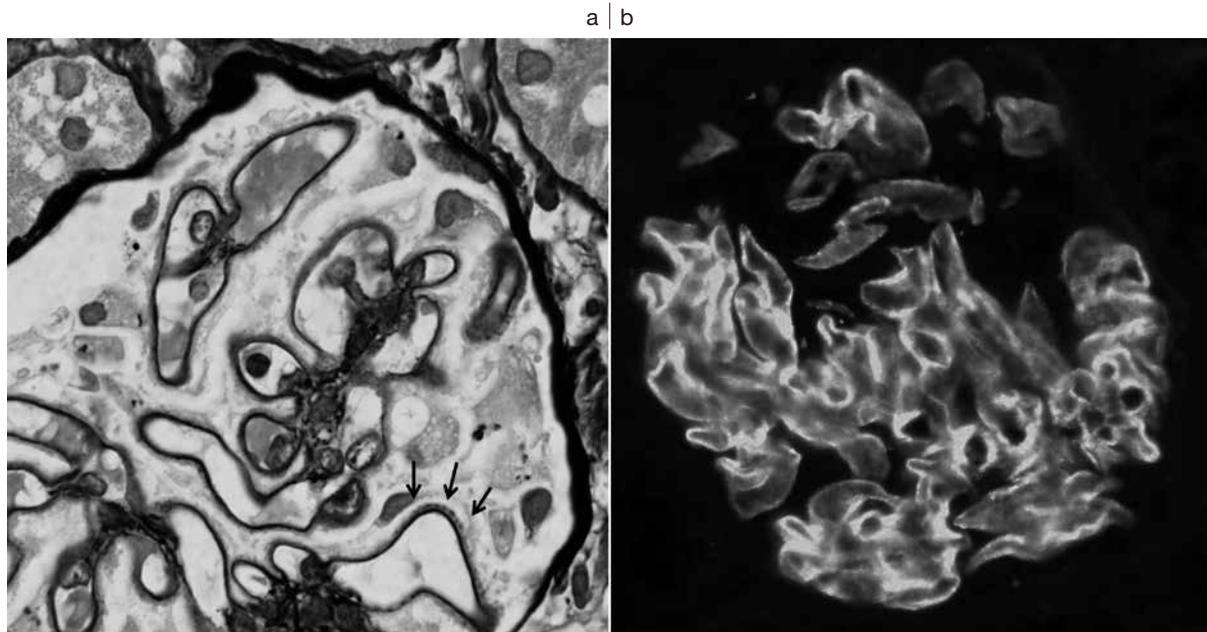


Fig. 1. Histopathological features of a renal biopsy specimen

- a: Light microscopy; thickened capillary wall with well-developed spikes of basement membrane (arrows) (periodic acid methenamine silver stain, original magnification $\times 400$)
 b: Immunofluorescence study; diffuse granular capillary wall deposits of IgG

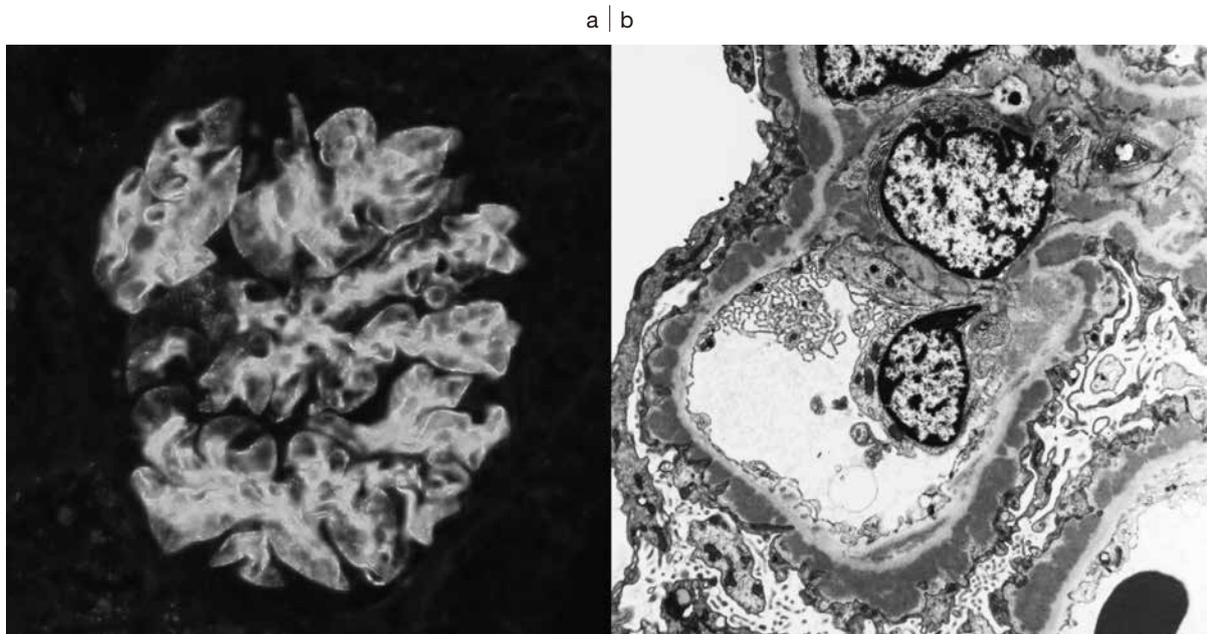


Fig. 2. Histopathological features of a renal biopsy specimen

- a: Immunofluorescence study; diffuse granular capillary wall deposits of C3
 b: Electron microscopy study; thickened capillary wall with subepithelial dense deposits

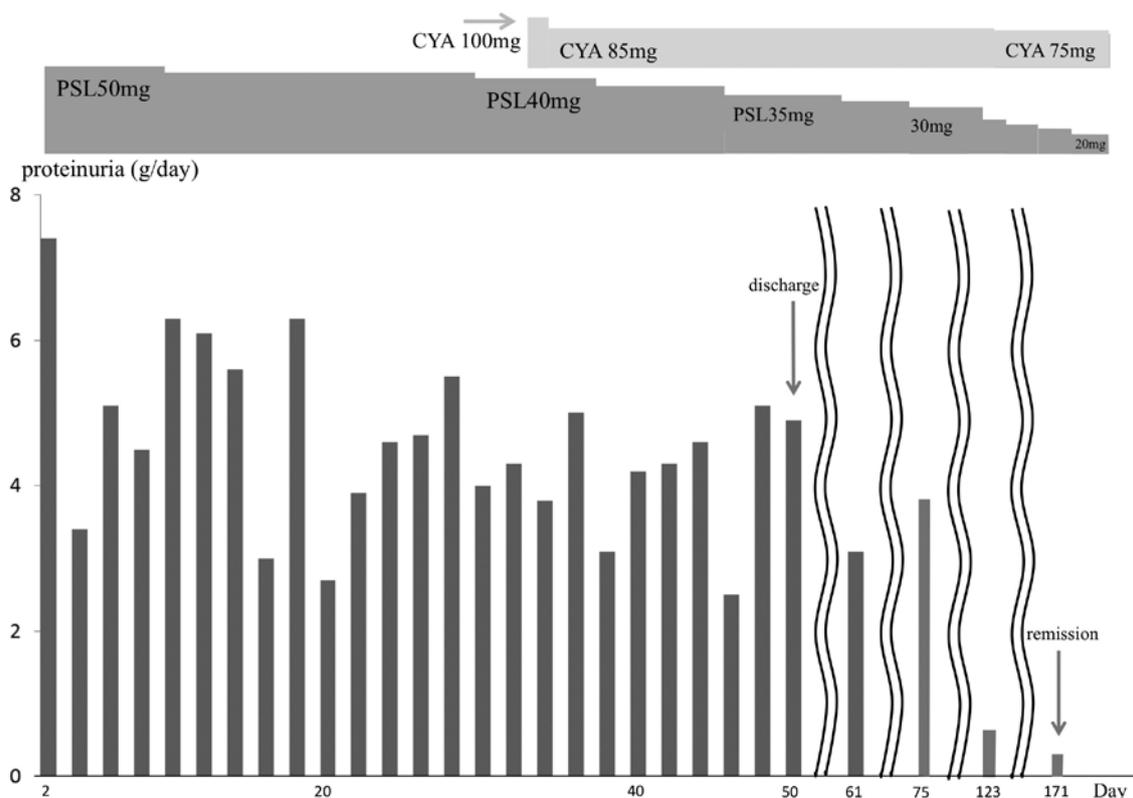


Fig. 3. Clinical course of the patient

(Table 2).

入院第 29 病日から PSL 40 mg/日に減量，入院第 33 病日からシクロスポリン 100 mg/日を追加した。入院当初，蓄尿蛋白定量 7.47 g/日であったが，入院第 50 病日には PSL は 35 mg/日に，シクロスポリンは血中濃度を測定しながら 85 mg/日まで減量し，蓄尿蛋白定量 4.9 g/日，治療効果は無効で退院した。その後外来にて PSL をさらに漸減していったが，退院約 4 カ月後，PSL 20 mg/日の時点で蓄尿蛋白定量 0.29 g/日と寛解に入った。

考 察

膜性腎症は中高年においては一次性ネフローゼ症候群で最も多くみられる糸球体疾患であるが，小児期の発症は 3～4% と少ない。また，成人では特発性が多いが，小児は比較的二次性の頻度が高いと考えられている⁵⁾。本症例の腎生検の結果では，PAM 染色で一部基底膜に spike と点刻像を認め，蛍光抗体法にて IgG と C3，および C1q が糸球体係蹄壁に細顆粒状に沈着し，電子顕微鏡で糸球体基底膜上皮下に電子密度の高い沈着物を認め，Ehrendreich-Churg の

病期分類 stage 1～2 に相当する膜性腎症と診断した。

一方，C9 欠損症は，わが国で最も頻度の高い補体成分欠損症であり，頻度は約 0.1% と報告されている。C9 遺伝子座位は，5p13 で常染色体劣性遺伝の形式をとり，遺伝子解析により大部分，エクソン 4 にある 95 番目のアミノ酸残基 Arg のコドン CGA がストップコドン TGA となる点変異のホモ接合であることが判明している³⁾。

C9 は terminal component の一つであり，補体活性化のカスケードの最終段階で C5，C6，C7，C8 とともに C5b-9 複合体(MAC)を形成し，溶菌や溶血に働く。C5～C8 のうち 1 つの成分でも欠損すると MAC の形成が阻害され，完全に溶菌・溶血が阻止される。一方，C9 が完全に欠損しても溶血は 1/100 の速度で，ナイセリア属の溶菌も 1/4 の速度で進むために，C9 欠損症は無症状のことが多いと考えられているが，髄膜炎による重症感染症のリスクは 1,400 倍ともいわれている^{4,5)}。

現時点で本症例は特発性膜性腎症と診断されるが，腎生検の蛍光抗体法にて C1q が糸球体係蹄壁に沈着しており，鑑別するには基礎疾患として SLE の存在を念頭に置く必要がある。Classical pathway の各成分(C1, C2, C3, C4)

欠損症では SLE や SLE 様症候群を発症する頻度が高いが、C9 欠損症は SLE 発症の危険因子にはならないと考えられている^{2,3)}。本症例では蝶形紅斑などの皮診や日光過敏症、関節炎など SLE を疑わせる臨床症状は認めなかった。抗核抗体は 40 倍であったが、他の SLE 関連抗体は陰性で、SLE の診断基準は満たさなかった。しかし今後、SLE と診断される可能性もあり、慎重な経過観察が必要である。

膜性腎症は糸球体上皮下への免疫複合体の沈着が病因と考えられ、係蹄上皮細胞の障害機序として Cybulsky らの実験から補体活性化が必須であることが示されている⁹⁾。上皮皮下で抗原抗体反応により形成された免疫複合体が補体活性化を引き起こし、C5b-9 複合体(MAC)が形成される。それにより内部のアクチン繊維の配列変化と足突起のスリット膜の破綻をきたし、蛋白尿が出現すると考えられている。また、補体活性が下流のシグナル伝達経路を活性化させ、係蹄上皮細胞から IV 型コラーゲンやラミニンなど構造蛋白を過剰分泌させ、それにより新生基底膜が肥厚していくことが判明している。Baker らは抗 C6 抗体を用いたラット Heymann 腎炎を報告し、糸球体基底膜は形態学的には膜性腎症様に変化をきたしているものの、蛋白尿の出現は阻止されることを示した¹⁰⁾。この結果から関根らは、MAC そのものは膜性腎症の発症において形態学的な変化には関与せず、蛋白尿の出現に関与すると報告している⁵⁾。Ronco らは、膜性腎症の発症に 2 段階にわたる仮説を提唱している^{7,8)}。第 1 ステップとして抗原抗体反応により IgG の immune deposits が上皮皮下に形成される。その結果、第 2 ステップとして補体が活性化により MAC が形成され、上皮細胞に細胞障害を起こし蛋白尿を出現させると推定している。

本症例では C9 欠損症で完全な MAC 形成に必要な C9 を欠損しているにもかかわらず、膜性腎症を発症している。関根らは、C9 欠損症では C3b と細菌の結合増加のため、免疫複合体を結合し肝臓や脾臓で処理する赤血球表面上の C3b 受容体が過剰占拠され、その結果、免疫複合体の除去能低下を招き、膜性腎症の発症を促進しているのかもしれないと仮説を述べている。関根らの仮説が正しいならば、C9 欠損症では膜性腎症が発症しやすくなると考えられる。しかし、われわれが検索した限り、C9 欠損症患者の膜性腎症発症率が、一般の膜性腎症の発症率より高いという報告は確認できなかった。

われわれは、C9 欠損症で膜性腎症を発症している理由を以下のように考察した。C9 の欠損した C5b-8 までの不完全な複合体でも、溶血は 1/100 の速度で、ナイセリア属の溶菌も 1/4 の速度で進むといわれている。また Torbohm らは、

C5b-8 複合体は非溶解性の生物学的影響を及ぼし、いくつかのメディエータ放出細胞を刺激しようと報告している¹¹⁾。Kilgore らは、C5b-8 複合体が完全な MAC より少ない量ではあるが、IL-8 や MCP-1 (monocyte chemoattractant protein) など炎症を起こしうる物質を誘導すると報告している¹²⁾。以上より、本症例では上皮細胞の足突起へのダメージは完全な MAC に比して、より遅い速度ではあるが徐々に進行していき、膜性腎症の病因が出現してから、ネフローゼ症候群として疾患が発症するまで時間をより長く要した可能性があるものの、C9 は膜性腎症発症に必須ではなく、C9 が欠損した不完全な C5b-8 複合体によって膜性腎症が発症したものと推測した。

結 語

C9 欠損症に膜性腎症を合併した 1 例を経験した。われわれが検索する限り C9 欠損症に膜性腎症が合併した報告は 1 例のみで、膜性腎症の発症機序を考えるうえで大変興味深い症例と考えられた。

本論文を作成するにあたり、患者・家族には個人情報保護に細心の注意を払いながら論文を作成し投稿することについて同意を得た。

謝 辞

本症例の診断につきましては、神戸常盤大学 北野悦子先生に補体の各成分を測定していただきました。この場を借りて感謝申し上げます。

本症例報告の趣旨は 2017 年 10 月 13 日 第 47 回日本腎臓学会西部学術集会において発表した。

利益相反自己申告：申告すべきものなし

文 献

1. 岩田 力. 原発性免疫不全症の IUIS 新分類. 臨床免疫・アレルギー科 2007; 48(2): 171-181.
2. 大倉有加, 他. 補体系の異常. 小児内科 2015; 47 増刊号: 771-775.
3. 原 寿郎. 補体系の異常と免疫不全症. 免疫・Immunology Frontier 2001; 11(3): 63-65.
4. 前野誓子, 他. 合併症を認めた C9 欠損症の 2 例. 小児科臨床 2009; 62(7): 101-105.
5. 関根孝司, 他. C9 完全欠損症に膜性腎症を合併した 1 女児例. 日児腎誌 2002; 15(1): 11-16.

6. 足立浩樹, 他. 膜性腎症 Clinicalpathological findings in membranous nephropathy. 日腎会誌 2016 ; 58 (5) : 632–637.
7. Ronco P, et al. Pathogenesis of membranous nephropathy: recent advances and future challenges. *Nat Rev Nephrol* 2012 ; 8 : 203–213.
8. Ronco P, et al. Pathophysiological advances in membranous nephropathy: time for a shift in patient's care. *Lancet* 2015 ; 385 : 1983–1992.
9. Cybulsky AV, et al. Experimental membranous nephropathy redux. *Am J Physiol Renal Physiol* 2005 ; 289 : F660–671.
10. Backer PJ, et al. Depletion of C6 prevents development of proteinuria in experimental MN in rats. *Am J Pathol* 1989 ; 135 (1) : 184–194.
11. Torbohm I, et al. C5b-8 and C5b-9 modulate the collagen release of human glomerular epithelial cells. *Kidney Intern* 1990 ; 37 : 1098–1104.
12. Kilgore, et al. Sublytic concentration of the membrane attack complex of complement induce endothelial interleukin-8 and monocyte chemoattractant protein-1 through nuclear factor-kappa B activation. *Am J Pathol* 1997 ; 150 (6) : 2019–2031.