

特集：急速進行性糸球体腎炎

抗糸球体基底膜抗体型腎炎と RPGN

清水芳男 富野康日己

はじめに

急速進行性腎炎症候群 (rapidly progressive nephritic syndrome) は、世界保健機関 (WHO) により 1995 年に作成された糸球体疾患の臨床病型分類で、「急性または潜行性に発症する血尿、蛋白尿、貧血および急速に進行する腎不全」と定義される。病理組織学的には、急速進行性糸球体腎炎 (rapidly progressive glomerulonephritis : RPGN) と称される。特発性半月体形成性糸球体腎炎は、そのほとんどが RPGN の臨床経過をとり、病理組織学的に糸球体に免疫グロブリンや補体成分の沈着を伴わない pauci-immune 型腎炎と、糸球体基底膜 (glomerular basement membrane : GBM) に対する自己抗体である抗 GBM 抗体が関与する腎炎に大別される。両者の腎および生命予後は不良であり、これまで適切な治療指針の策定が急務であった。

2002 年に、厚生労働省「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」により、全国的なアンケートに基づく「急速進行性腎炎症候群の診療指針」が刊行され¹⁾、それまで治療法が施設によって多種多様であった抗 GBM 抗体型腎炎に対する治療法がほぼ統一されたと考えられる。また、Hirayama らにより先のアンケート調査を基にした本邦の抗 GBM 型腎炎の詳細なレビューがなされた²⁾。

疫 学

厚生労働省特定疾患対策研究事業「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的なアンケート調査では、715 例の RPGN 患者のうち、抗 GBM 抗体型腎炎は 47 例 (6.6%) であった。Goodpasture 症候群の患者は全 RPGN 症例の 1.5% 未満であり、諸外国の報告に比

べ、本邦における RPGN に占める抗 GBM 抗体型腎炎は際立って低率である^{1,2)}。本邦の抗 GBM 抗体型腎炎のみの平均年齢は 52.6 ± 17.0 歳、Goodpasture 症候群では 49.4 ± 14.4 歳であり、50~60 歳代をピークとする一峰性の分布を示した。pauci-immune 型腎炎の平均年齢は 61.3 ± 15.8 歳であることから、抗 GBM 抗体型腎炎はやや若年者に生じやすいと考えられる。抗 GBM 抗体型腎炎のみの男女比はほぼ 1 対 1 であり、Goodpasture 症候群ではやや女性が多かった (1 : 1.75)^{1,2)}。

抗 GBM 抗体型腎炎の病態生理

RPGN を呈した半月体形成性糸球体腎炎患者の腎糸球体毛細血管壁に IgG が線状に沈着する所見が、蛍光抗体法で認められたことを契機に、抗 GBM 抗体の存在が明らかとなった。1919 年に肺出血と急性腎不全を呈した 18 歳の少年の症例が Ernest Goodpasture により報告され、Goodpasture 症候群と命名された³⁾。その後、抗 GBM 抗体が半月体形成性糸球体腎炎患者の一部および Goodpasture 症候群患者の血清中に存在し、ヒトおよび他の動物の GBM と結合することおよび、ヒト抗 GBM 抗体をサルに静注することにより、糸球体腎炎が誘導されることから、抗 GBM 抗体がこれらの病態の主要な原因であることが明らかにされた⁴⁾。現在では、抗 GBM 抗体により生じる病態は、RPGN のみ、肺出血のみ、およびその両者 (Goodpasture 症候群) に分類される。

動物実験および病理組織学的知見から、抗 GBM 抗体は GBM を構成する IV 型コラーゲンの non-collagenous-1 ドメイン (NC-1 ドメイン) に結合し、補体の接着・活性化、単球および好中球の集簇を誘導することにより、糸球体毛細血管壁を破壊し、半月体形成を惹起すると考えられる。抗 GBM 抗体は、IV 型コラーゲンの NC-1 ドメインに存在する $\alpha 3$ 鎖の 9 つのアミノ酸を認識する⁵⁾。抗 GBM 抗体陽性

者の血清総 IgG の約 1 % が抗 NC-1 抗体であり、抗 NC-1 抗体のうち 90 % が $\alpha 3$ 鎖に特異的である。一方、抗 GBM 抗体型腎炎患者の 80 % は、IV 型コラーゲンの $\alpha 3$ 鎖以外の α 鎖に対する低レベルの自己抗体をもつ。抗 GBM 抗体型腎炎のみ、あるいは肺出血単独症例に比べ、Goodpasture 症候群患者の抗 GBM 抗体の抗原特異性は強い⁶⁾。

抗 GBM 抗体による疾患は、遺伝的な要因として、ヒト白血球抗原 (HLA) の DR および DQ ローカスとの関連が強いといわれている⁷⁾。一方、環境因子として、肺出血と喫煙の関連が示唆されており、喫煙が肺胞の抗プロテアーゼ活性を低下させるため、活性化した白血球から放出されるプロテアーゼに対する抵抗力を失い、血管内皮細胞の障害を起こしやすいためと考えられる。

動物モデルにおいては抗 GBM 抗体を静注することで、腎炎および肺出血が多くの種間で再現可能であり、抗 GBM 抗体が病因の中心であることを示唆している。異種間の抗 GBM 抗体の投与モデルによる実験腎炎は、1) 投与された抗体の GBM に対する直接的な結合によるものと、2) 異種蛋白である抗 GBM 抗体に対する抗体が産生され、免疫複合体を形成する、という 2 つの機序に起因すると考えられている。マウスおよびラットに GBM 抗原を感作するモデルや、モノクローナル抗 GBM 抗体ないし IV 型コラーゲン $\alpha 3$ 鎖の NC-1 ドメインに対するモノクローナル抗体投与モデルでも、腎炎および肺出血を観察することが可能である⁸⁾。動物モデルによる研究から、抗 GBM 抗体による組織障害には T 細胞も関与することが示唆されている⁸⁾。

臨床症状および検査所見

全身倦怠感や体重減少および関節痛などのインフルエンザ様症状が先行することがあるが、ANCA 関連血管炎ほど顕著ではない。典型例の糸球体腎炎は RPGN の経過をたどるため、変形赤血球を伴う血尿と非ネフローゼ症候群レベルの蛋白尿を呈し、腎不全の状態で見られる。本邦の調査における発見時の尿蛋白排出量は、腎炎単独例で 2.1 ± 3.0 g/日、Goodpasture 症候群で 3.7 ± 3.2 g/日であり、血清クレアチニン値は腎炎単独例で 7.07 ± 4.21 mg/dL、Goodpasture 症候群では 7.99 ± 4.31 mg/dL であった。赤沈や白血球数および C 反応性蛋白 (CRP) などの炎症マーカーは ANCA 関連血管炎と有意な差はなかったが、血清クレアチニン値が高いことが特徴的である^{1,2)}。

抗 GBM 抗体以外の自己抗体として、抗核抗体 (ANA) や

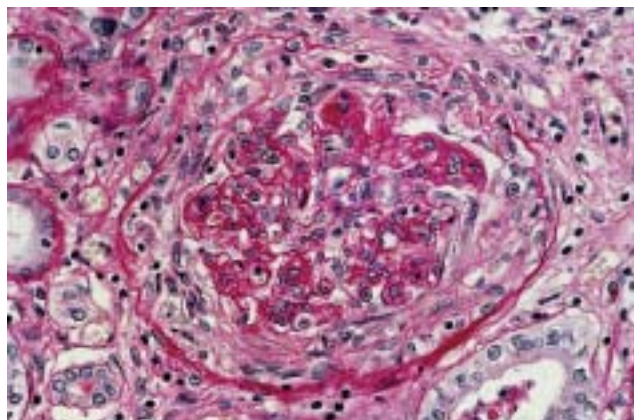


図 1 抗 GBM 抗体型腎炎の腎組織病理像 (光学顕微鏡所見)

抗 DNA 抗体が認められることもある。また、MPO-ANCA が併せて検出される症例もあり、先の全国調査では、抗 GBM 抗体を検出した全症例中 12.8 % に MPO-ANCA がみられた。抗 GBM 抗体と MPO-ANCA が併存する症例の臨床経過については、抗 GBM 抗体単独例に比べて経過が良好・不良という報告が複数存在し、結論は得られていない⁹⁾。

腎の大きさは、正常または炎症のためやや増大するとされるが、先に述べた全国的なアンケート調査の結果では超音波検査の施行率は 61 % であり、萎縮腎と診断された症例が 12.2 % であった。一方、腎腫大と診断された症例は、26.8 % であった^{1,2)}。

抗 GBM 型抗体腎炎の腎組織病理像

1. 光学顕微鏡所見

糸球体の分節性または全節性のフィブリノイド壊死と半月体形成およびボウマン囊の破壊像が抗 GBM 抗体型腎炎の病理組織像の特徴的所見である (図 1)。半月体を有する糸球体の血管極は、変化を認めないものから広範な壊死に至るものまで多様である。半月体は、小さくかつ分節性のものから、大きくボウマン囊を全周性に覆うものまでさまざまであり、病期の進行に従い、細胞性から線維細胞性、さらに線維性半月体へと変化する。糸球体内への炎症細胞浸潤が強く、ボウマン囊腔に好中球が認められることがある。糸球体周囲の尿細管・間質に細胞が強く浸潤し進行した症例では、尿細管の萎縮や間質の線維化がみられる。虚脱や癒着に陥った部位以外の糸球体毛細血管壁は、変化が乏しい。病初期では、分節性のメサンギウム基質の増生や糸球体毛細血管内血栓・壊死を巣状に認めるのみの場合も

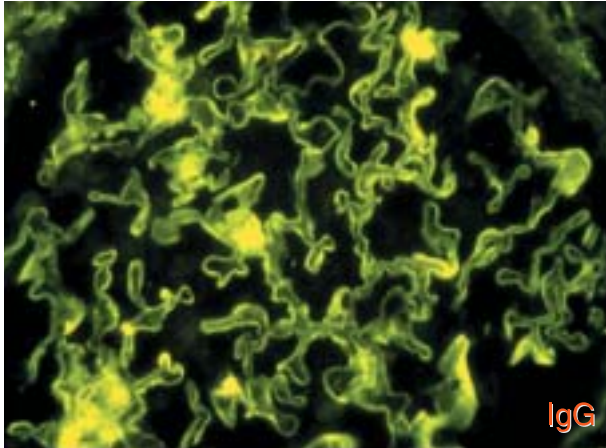


図 2 抗 GBM 抗体型腎炎の腎組織病理像(蛍光抗体法所見)
糸球体毛細血管壁に IgG が線状に沈着する像が見られる。

ある。血管は特に特徴的な変化はなく、稀に小葉間動脈の内膜肥厚や細動脈のフィブリノイド壊死、およびその周囲への炎症細胞浸潤がみられることがある¹⁰⁾。

肺出血を生じた場合には、好中球やヘモジゲリン貪食マクロファージのほか、フィブリンの析出および肺胞上皮過形成を伴う肺胞内出血像が観察される。

2. 蛍光抗体法所見

糸球体毛細血管壁に、IgG および補体 C3 が線状に沈着する像が見られる(図 2)。稀に、IgM ないし IgA の線状沈着が同様に認められることもあるが、蛍光強度は IgG に比べ弱い。半月体などの管外性病変部位へのフィブリンの沈着や、尿細管基底膜に IgG および C3 の沈着が見られることもある。

肺においても肺胞隔壁に IgG と C3 およびフィブリンの線状ないし斑状の沈着が見られる¹⁰⁾。

3. 電子顕微鏡所見

GBM の肥厚および断裂像が特徴的である。糸球体基底膜内淡明層が拡大し、基底膜内皮細胞下の電子密度は粗となる。内皮細胞および糸球体上皮細胞は腫大し、足突起癒合が見られる。高電子密度の沈着物、通常認められない。

肺においても、肺胞基底膜の肥厚や断裂が認められ、肥厚した基底膜には浮腫が見られ、線維化や炎症細胞の浸潤も認められる¹⁰⁾。

診 断

抗 GBM 抗体型腎炎の診断には、1) 血清中の抗 GBM 抗体の存在と、2) 蛍光抗体法で腎生検組織の GBM 上に IgG が線状に沈着していることを証明することが必要である。

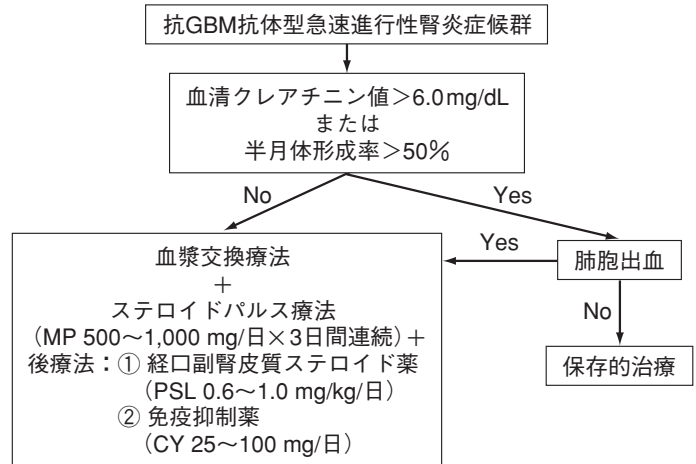


図 3 抗 GBM 抗体型急速進行性腎炎症候群の治療指針(要約)
MP:メチルプレドニゾロン, PSL:プレドニゾロン, CY:シクロホスファミド

治 療

抗 GBM 抗体型腎炎では、大部分の症例が診断時にすでに高度腎機能障害に達しており、早期発見が重要である。血清クレアチニン値 6 mg/dL 未満で、かつ糸球体の半月体形成率が 50%未満の症例と、肺胞出血をきたした症例に対しては、血漿交換療法と同時にメチルプレドニゾロンパルス療法と経口ステロイド療法、およびシクロホスファミド療法を併用する。それ以外の高度腎機能障害例では、過度の免疫抑制療法は避け、対症療法にとどめるべきである(図 3)¹⁾。

予 後

無治療の抗 GBM 抗体型腎炎の予後はきわめて不良である。肺胞出血の合併例では、血漿交換療法やメチルプレドニゾロンパルス療法により速やかに肺胞出血の消退が認められ、生命予後は改善してきている。しかし、腎機能低下例や糸球体の半月体形成率 50%以上の症例では、血漿交換療法や免疫抑制療法による腎機能の改善は得られないとされている。

おわりに

高率に RPGN を呈する抗 GBM 抗体型腎炎に関し、厚生労働省「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的なアンケート調査の結果を中心に、文献的なレビューを行った。診療指針の上梓以降、生命予後

の改善は達成されていると考えられるが、腎予後に関しては依然として厳しい状況が続いている。今後、前向き臨床研究が計画および施行され、レベルの高いエビデンスに基づいた診療指針の改訂が切望される。

謝 辞

本稿は、厚生労働省難治性疾患克服事業「進行性腎障害に関する調査研究」および文部科学省・日本学術振興会の科学研究費補助金の助成を一部受けた。全国調査における抗 GBM 抗体型腎炎に関する詳細な総説(文献2)を著わされた、平山浩一、山縣邦弘、小林正貴、小山哲夫の諸先生に深甚なる謝意を表したい。

文 献

1. 堺 秀人, 黒川 清, 小山哲夫, 有村義宏, 木田 寛, 重松秀一, 鈴木理志, 二瓶 宏, 槇野 博史, 上田尚彦, 川村哲也, 下条文武, 斉藤喬雄, 原田孝司, 比企能之, 吉田雅治. 急速進行性腎炎症候群の診療指針. 日腎会誌 2002 ; 44 : 55-82.
2. Hirayama K, Yamagata K, Kobayashi M, Koyama A. Anti-glomerular basement membrane antibody disease in Japan : part of the nationwide rapidly progressive glomerulonephritis survey in Japan. Clin Exp Nephrol 2008 ; 12 : 339-347.
3. Goodpasture EW. The significance of certain pulmonary

- lesions in relation to the etiology of influenza. Am J Med Sci 1919 ; 158 : 863-870.
4. Bolton WK. Goodpasture's syndrome. Kidney Int 1996 ; 50 : 1753-1766.
 5. Borza DB, Chedid MF, Colon S, Lager DJ, Leung N, Fervenza FC. Recurrent Goodpasture's disease secondary to a monoclonal IgA1-kappa antibody autoreactive with the alpha1/alpha2 chains of type IV collagen. Am J Kidney Dis 2005 ; 45 : 397-406.
 6. Kalluri R, Wilson CB, Weber M, Gunwar S, Chonko AM, Neilson EG, Hudson BG. Identification of the alpha 3 chain of type IV collagen as the common autoantigen in antibasement membrane disease and Goodpasture syndrome. J Am Soc Nephrol 1995 ; 6 : 1178-1185.
 7. Kelly PT, Haponik EF. Goodpasture syndrome : molecular and clinical advances. Medicine (Baltimore) 1994 ; 73 : 171-185.
 8. Borza DB, Hudson BG. Molecular characterization of the target antigens of anti-glomerular basement membrane disease. Springer Semin Immunopathol 2003 ; 24 : 345-361.
 9. Lionaki S, Jennette JC, Falk RJ. Anti-neutrophil cytoplasmic (ANCA) and anti-glomerular basement membrane (GBM) auto-antibodies in necrotizing and crescentic glomerulonephritis. Semin Immunopathol 2007 ; 29 : 459-474.
 10. Jennette JC. Rapidly progressive glomerulonephritis. Kidney Int 2003 ; 63 : 1164-1177.