

腎炎・ネフローゼ症候群

Nephritis and nephrotic syndrome

金子佳賢 成田一衛

Yoshikatsu KANEKO and Ichiei NARITA

はじめに

2011年から2012年にかけて、腎炎およびネフローゼ症候群の分野において厚生労働省難治性疾患克服研究事業進行性腎障害に関する調査研究班作成の診療ガイドラインが相次いで発表され、特に2012年はネフローゼ症候群診療指針の完全版が発表された。この診療指針によりネフローゼ症候群の診断、治療、効果判定の標準化が幅広く普及するとともに、新たな臨床研究ならびに治療法の開発への足掛かりとなることが期待される。一方、海外からは腎炎・ネフローゼ症候群の発症、進展機序に関する基礎研究から、新たな治療法の提唱など、時々刻々と腎臓病学の分野における進歩が刻まれている。

本稿では、腎炎・ネフローゼ症候群の基礎、臨床研究のなかから、特に新たな知見が多かった膜性増殖性糸球体腎炎、膜性腎症、IgA腎症の3疾患に焦点を当て、2012年に報告された論文を基に概説したい。

膜性増殖性糸球体腎炎およびC3糸球体腎症

膜性増殖性糸球体腎炎(MPGN)は病理学的な疾患概念であり、比較的稀な疾患ではあるが腎生検の約6%を占めるといわれている。MPGNはその病因から特発性および続発性MPGNに分かれるが、特発性MPGNは8~30歳代の若年層にほぼ限られ、それ以降に発症するものはほとんどが続発性である。MPGNは電子顕微鏡所見上の特徴から、メサンギウム領域および内皮細胞下腔に高電子密度沈着物を認めるI型、糸球体基底膜内にリボン状の高電子密度沈着物を認めるII型、I型の所見に加え上皮下にも高電子密度沈着物を認めるIII型に分類されており、II型はdense

deposit diseaseとして別個の疾患概念と考えられることが多い。また、病態生理学的観点から、血液中の免疫複合体が糸球体に沈着して生じるimmune-complex-mediated MPGNと、補体系alternative pathwayの異常により生じるcomplement-mediated MPGNとに分類される¹⁾。

さらに近年、complement-mediated MPGNの一亜型としてC3糸球体腎炎という疾患概念が提唱されている。C3糸球体腎炎はMPGNと同様の光学顕微鏡的所見を呈するが、糸球体メサンギウム領域および係蹄壁のC3の沈着を特徴とし、C1や免疫グロブリンの沈着を伴わない点ではdense deposit diseaseと共通している。そのためC3糸球体腎炎、いわゆるC3 glomerulonephritisとdense deposit diseaseを含めてC3糸球体腎症、すなわちC3 glomerulopathyと総称され、MPGN I型およびMPGN III型とは区別されている²⁾が、C3糸球体腎炎は電子顕微鏡所見にて内皮下、基底膜内およびメサンギウム領域に高電子密度沈着物を認める点でdense deposit diseaseと異なる^{3,4)}。C3糸球体腎炎においてalternative pathwayが異常に活性化される要因としては、C3 nephritic factorによる後天的なものと、complement factor H, factor I, complement factor H-related protein 5の遺伝子異常によるものが報告されている^{5,6)}。

特発性MPGNの治療としては、CKDの一般的な治療方針としてのレニン・アンジオテンシン系阻害薬を中心とした降圧療法、食事療法に加えて、ステロイド療法や免疫抑制薬、抗血小板薬、抗凝固薬の併用が行われているが、成人を対象とした十分なエビデンスはない。小児を対象としたステロイド療法の無作為対照試験(RCT)では、腎機能の保たれたネフローゼ状態の特発性MPGNの患児80例を対象に、腎機能保持に対するステロイド療法の有効性が認められている⁷⁾が、成人に対するステロイド療法の有効性はいまだ確立されてはいない。しかし実際の臨床では、本

邦のガイドラインで示されている通り、メチルプレドニゾロンパルスあるいはプレドニゾロン経口が診療指針として推奨されており、加えて、アスピリン、ジピリダモール、ミコフェノール酸モフェチル、シクロホスファミドなどが試みられることがある。

一方、2012年に発表された *Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO)* で提唱された特発性 MPGN の治療指針として、ネフローゼ症候群を合併し、かつ腎機能の増悪がみられる症例に対し、経口シクロスポリンあるいはミコフェノール酸モフェチルと、低用量のステロイドを6カ月以内の範囲で使用することを推奨している。この背景として、上記のように MPGN を対象とした RCT が乏しく、過去のステロイドを含む免疫抑制薬の治療成績に関する報告は、続発性 MPGN が完全に除かれていない可能性があり、さらに成人症例に対するアスピリンやジピリダモールの有効性についての報告は、後の追試で否定されているといった事実が考慮されている。しかし半月体形成を伴うような急激な腎機能低下とネフローゼレベルの蛋白尿を伴う症例においては、小規模かつ短期の観察研究ではあるがシクロスポリンやミコフェノール酸モフェチルの効果が多く報告されており、上記治療指針の根拠となった⁸⁾。C3 糸球体腎炎に関しては、Sethi らの retrospective な研究では、10 症例のうち 8 症例に対してレニン・アンジオテンシン系阻害薬を使用し、7 症例に対してプレドニゾロンを使用、また 3 症例に対してミコフェノール酸モフェチルを使用し、プレドニゾロン使用例ではその投与量を徐々に減量し 4 週から 1 年間投与を継続した治療成績を報告している。最長 48 カ月にわたる調査では、直ちに透析導入した 1 例を除いては、血清 Cr 値は低下、もしくはわずかな上昇にとどまっている⁵⁾。

MPGN の予後は決して芳しくなく、I 型 MPGN では、約 1/3 の症例で自然寛解がみられる一方、約 1/3 では腎障害は進行し、残り 1/3 では増悪と寛解を繰り返すといわれている。また、ネフローゼを伴う I 型 MPGN の症例では、10 年後の腎生存率は約 40% であるのに対し、ネフローゼを伴わない症例の場合は約 85% と報告されており、ネフローゼの有無は腎予後を規定する因子の一つと考えられる⁹⁾。dense deposit disease においては半月体形成や間質への炎症の波及を伴うことが多く、I 型 MPGN よりも予後不良であり、寛解率は小児で 5% 以下であり、約半数の症例が 8 年から 12 年の間に末期腎不全に至ると報告されている¹⁰⁾。また、C3 糸球体腎炎の予後については、診断時の GFR が予後と相関し、GFR < 60 mL/min/1.73 m² では将来腎

機能の悪化がみられるとの報告がある⁶⁾。

これら従来の免疫抑制療法に加えて、2012 年に治療抵抗性の complement-mediated MPGN I 型、dense deposit disease とともに、補体 C5 に対するモノクローナル抗体エクリズマブを用いた奏効例が相次いで報告された^{11,12)}。エクリズマブは遺伝子組換えヒトモノクローナル抗体であり、C5 の活性化を抑制することで、terminal complement components の生成を抑制する。補体異常による alternative pathway を介した溶血を引き起こす発作性夜間血色素尿症¹³⁾ や非定型的溶血性尿毒症症候群に使用され、奏効する^{14~16)} ことが報告されていたが、Vivarelli らは 17 歳の dense deposit disease 症例に、Radhakrishnan らは 16 歳の MPGN I 型症例にそれぞれエクリズマブを用いた症例を報告している。

Vivarelli らの報告では、10 歳時に非ネフローゼレベルの蛋白尿および顕微鏡的血尿にて発症し、腎生検にて dense deposit disease と診断された症例に対し、アンジオテンシン変換酵素阻害薬およびアンジオテンシン II 受容体拮抗薬で加療するも、7 年の経過で徐々に蛋白尿が増加し、3.5~5.5 g/日 (2~3 g/gCr) の蛋白尿となったとしている。低 C3 血症および C3 nephritic factor 陽性であり、腎機能および血圧は正常であった。本症例に対しエクリズマブ 900 mg を週 1 回、4 週にわたり静注投与を行い、以後は 1,200 mg を週 1 回、5 週間、次いで 2 週に 1 回投与で 18 カ月継続した。また、併用薬としてラミプリル 15 mg、ロサルタン 100 mg をその間継続した。治療開始後より蛋白尿は 0.5 g/gCr 前後に減少を認め、治療開始 6 カ月後および 18 カ月後の腎生検では、メサングウム細胞増殖、糸球壁肥厚の減少および高電子密度沈着物の減少、C3 ならびに C5b-C9 沈着の減少が確認された¹¹⁾。

また、Radhakrishnan らの報告は、7 歳時に低 C3 血症を伴うネフローゼ症候群で発症し、腎生検で MPGN I 型と診断され、プレドニゾロン内服を行うも、減量に伴い蛋白尿の増悪を伴うステロイド依存型ネフローゼを呈した症例に対する治療効果に関するものであった。レニン・アンジオテンシン系阻害薬およびミコフェノール酸モフェチル、タクロリムスとも奏効せず、16 歳時に免疫不全による感染症を契機として汎血球減少および無尿に至ったために、エクリズマブ 900 mg を週 1 回、4 週にわたり静注投与を行い、以後は 1,200 mg の 2 週に 1 回投与を行った。初回治療により腎機能は速やかに改善し、2 回目の治療にて汎血球減少に改善がみられた。さらに 6 カ月後には蛋白尿および低アルブミン血症の消失が認められている。この症例においても C3 nephritic factor は陽性であった¹²⁾。

また、Bomback らは 3 例の dense deposit disease および 3 例の C3 糸球体腎炎におけるエクリズマブの使用経験を報告している。このなかには腎移植後に再発した dense deposit disease 1 例、C3 糸球体腎炎 2 例が含まれている。この報告においても、Vivarelli らの報告と同様に、エクリズマブ 900 mg を週 1 回、4 週にわたり静注投与を行い、以後は 1,200 mg を週 1 回、5 週間、次いで 2 週に 1 回投与で 18 カ月継続した。この間併用していたレニン・アンジオテンシン系阻害薬の使用量は、高カリウム血症による理由以外では変更していない。さらにステロイドを含む免疫抑制薬併用例においては、腎移植例を除いてこれら免疫抑制薬を最初の半年で漸減中止している。53 週間にわたるエクリズマブによる治療の結果、dense deposit disease 1 例および C3 糸球体腎炎 1 例において血清クレアチニンの低下を認め、別の dense deposit disease 1 例では尿蛋白の減少を認めているが、逆に言えば、他の症例では際立った治療効果はみられていないと考えられる¹⁷⁾。

さらに Herlitz らによる同治療例の病理学的検討では、上記症例中 2 例の dense deposit disease および 3 例の C3 糸球体腎炎の計 5 例のうち、3 例において C5 の抑制により腎生検組織において管内細胞増多および糸球体内好中球浸潤が抑えられていたものの、1 例では治療前の病変に変化を認めず、1 例では慢性病変の悪化を認めた。蛍光顕微鏡所見では C3 および C5b-C9 の沈着には変化を認めず、また興味深いことに、エクリズマブで治療された 5 例すべてにおいて、新たに IgG- κ の沈着が C3 および C5b-C9 の沈着領域に一致して認められた¹⁸⁾。これらは IgG2 と IgG4 に限定され、IgG2 の C 領域および IgG4 の C 領域の融合蛋白であるエクリズマブ¹⁹⁾が腎組織に沈着したものと考えられ、その分布様式は monoclonal Ig deposition disease (MIDD) に類似している。このエクリズマブによると思われる単クローン性の IgG 沈着は、同様にエクリズマブを投与された溶血性尿毒症症候群の症例にも認められている。夜間発作性血色素尿症患者に長期間エクリズマブを投与した症例では MIDD にみられるような蛋白尿や腎機能低下は報告されていないが¹³⁾、C3 糸球体腎炎、dense deposit disease を含む MPGN におけるエクリズマブ投与例の長期予後の観察は必須である。

これら報告にみられるように、C3 糸球体腎症を含む complement-mediated MPGN に対して、エクリズマブは異常に活性化された補体 alternative pathway を制御し、特に治療不応性 MPGN に対する治療法の選択肢の一つとして期待されるものの、Vivarelli らや Radhakrishnan らが New Eng-

land Journal of Medicine に発表したほどの華々しい効果があるか否かについては、十分数の症例を揃えて検討する必要がある。

特発性膜性腎症

糸球体上皮細胞に発現する M 型ホスホリパーゼ A₂ 受容体 (PLA₂R) が成人発症の特発性膜性腎症患者における主要抗原であり、同症の約 70 % の患者血清内に抗 PLA₂R 自己抗体が存在することが、2009 年に Beck らにより報告された²⁰⁾ことは記憶に新しい。おそらくは上皮下で *in situ* に免疫複合体が形成されているものと推察されているが、糸球体内における PLA₂R の生理的作用や抗 PLA₂R 抗体が上皮細胞に結合した際の影響についてはいまだ明らかにされていない。抗 PLA₂R 抗体のサブクラスは IgG4 が多数を占め^{20,21)}、血清中抗 PLA₂R 抗体は特発性膜性腎症に対する感度、特異度ともに優れた指標であるのみならず、その titer は治療効果を反映する指標としても有用であり、さらに続発性膜性腎症では抗 PLA₂R 抗体はほとんど検出されないことから、続発性膜性腎症の鑑別にも用いられる^{22,23)}。

一方、腎生検組織を用いて PLA₂R に対する特異抗体を用いた免疫染色法による評価では、糸球体上皮細胞における PLA₂R の発現は、これまでの蛍光抗体法を用いた評価では血清中の抗 PLA₂R 抗体の titer を反映しないことも多く、血清中の抗 PLA₂R 抗体や糸球体内での PLA₂R-抗 PLA₂R 抗体複合体のクリアランスにより修飾されている可能性が示唆されてきた^{23,24)}。一方、Hoxha らにより 2012 年に報告された prospective study では、酵素法による免疫染色法にて膜性腎症患者の腎生検組織を評価したところ、糸球体上皮細胞に沿って PLA₂R の発現量が増加している 61 症例中、60 症例において血清中抗 PLA₂R 抗体が陽性で特発性膜性腎症と診断された一方、糸球体上皮細胞に沿った PLA₂R の発現量が非常に少ない 27 症例においては、全症例で血清中抗 PLA₂R 抗体が陰性であり、続発性膜性腎症患者と診断された。抗 PLA₂R 抗体陽性の特発性膜性腎症は腎組織を用いた免疫染色法でも鑑別可能であり、また、膜性腎症以外の疾患、すなわち微小変化型、IgA 腎症、巣状節性糸球体硬化症、サルコイドーシス、糖尿病性腎症、ループス腎炎、膜性増殖性糸球体腎炎、fibrillary glomerulonephritis 症例ならびに正常腎の腎生検組織および血清も評価し、これら症例においても糸球体上皮細胞に PLA₂R の発現増強はみられず、血清中に抗 PLA₂R 抗体は検出されなかった。さらに腎生検組織から抽出した RNA を用いて PLA₂R

mRNA の発現量を PCR 法にて定量的に評価した結果からは、免疫染色で糸球体上皮細胞に PLA₂R の発現が増強している特発性膜性腎症においても、PLA₂R の mRNA 発現量は対照と比較して増加しておらず、免疫染色上の発現増強はこれまでに沈着した免疫複合体量を反映しているものと推察された²⁵⁾。酵素法による免疫染色で発現量を定量的に評価する方法は、観察者の主観に頼らざるをえない面があるものの、ホルマリン固定しパラフィン包埋された腎生検組織に対し酵素法にて免疫染色を行えば、PLA₂R の発現量の差により特発性膜性腎症と続発性膜性腎症を鑑別できる可能性が示唆された。

一方、特発性膜性腎症の治療指針は、日本と米国では大きく異なる。本邦では、2012 年のネフローゼ症候群診療指針完全版に記載の通り、本症はステロイド薬単独による寛解例が少なくないことから、経口ステロイド薬が第一選択となる。4 週間の経口投与の後に不完全寛解 II 型もしくは無効例では、ステロイド薬にシクロスポリン、ミコフェノール酸モフェチル、シクロホスファミドのいずれかを併用する。一方欧米では、ステロイド薬単独治療の有効性は臨床試験において十分なエビデンスが得られておらず、また自然寛解率も高い一方で、アンジオテンシン変換酵素阻害薬を使用しても、ネフローゼ状態が続く膜性腎症患者の約 1 割は末期腎不全に至る以前に心血管系イベントで死亡していることに鑑み²⁶⁾、米国のガイドラインでは、特発性膜性腎症に対しては、まずはレニン・アンジオテンシン系阻害薬投与にて血圧を 120/75 mmHg 未満にコントロールしたうえで、経過観察期間を腎機能正常で尿蛋白 4~8 g/日では 6 カ月間、腎機能低下もしくは尿蛋白 8 g/日以上では 2, 3 カ月間設け、無効例に対してはシクロスポリンと少量ステロイド薬を併用、もしくはシクロホスファミドなどのアルキル化薬と少量ステロイド薬を併用する。腎機能正常で尿蛋白 4 g/日未満では、ステロイド薬を含め、これら免疫抑制薬の適応とはならないとされている²⁷⁾。

また、リツキシマブによる治療も米国のガイドラインに含まれており、副作用の多いアルキル化薬に代わる治療法として期待されている。リツキシマブは B リンパ球細胞表面に発現する CD20 抗原に対するヒト・マウスキメラ抗体から成るモノクローナル抗体であり、特発性膜性腎症に対する治療例は 2002 年に初めて報告された²⁸⁾。その後のほとんどの報告はイタリアのベルガモおよび米国のメイヨークリニックからの非対照試験であるが、治療成績は徐々に集積されつつあり、2012 年には、特に末期腎不全あるいは心血管系イベントで死亡するリスクの高い、治療抵抗性ネ

フローゼを呈する特発性膜性腎症患者 100 症例を対象とした、観察期間最長 10 年にわたる結果が Ruggenti らにより報告された。ベースラインの蛋白尿は 9.1 g/日、血清クレアチニン値は 1.2 mg/dL であり、少なくとも 6 カ月以上にわたる最大量のアンジオテンシン変換酵素阻害薬投与を含めた保存的治療にもかかわらず 3.5 g/日以上蛋白尿が続く、eGFR > 20 mL/min/1.73 m²の症例が選ばれた。リツキシマブは 375 mg/m²を週 1 回、4 回にわたり投与され、その後は末梢血中の B リンパ球の数に応じて追加投与された。尿蛋白 < 0.3 g/日を完全寛解、< 3 g/日を部分寛解と定義し、中央値 29 カ月にわたる経過観察期間において 27 例が完全寛解、38 例が部分寛解をきたし、事前に使用した免疫抑制薬の効果の有無とは独立した効果を認めた。また死亡は 4 例、末期腎不全に至った症例も 4 例であった。一方、肺炎や播種性結核を含めた感染症の合併などの副作用は、シクロホスファミドおよび経口ステロイド薬併用群 47 症例中 10 例に認められたのに対し、リツキシマブ使用群では 1 例のみみられなかった²⁹⁾。本報告は他の免疫抑制薬やレニン・アンジオテンシン系阻害薬などの保存的治療を対照においた臨床研究ではないという制限はあるものの、治療抵抗性ネフローゼ症候群を呈する特発性膜性腎症の予後は、全死亡率 11%、末期腎不全に至る率 19%と予後不良であることを考えると、リスク、ベネフィットともに期待できる治療であると考えられる。

IgA 腎症

ネフローゼ症候群診療指針と同様、IgA 腎症診療指針第 3 版も 2011 年に発表され、組織学的重症度に臨床的重症度を加味した新たな予後分類が提唱された。2002 年の旧分類は、これまで長い間治療指針の基準として使用されてきたが、その組織学的予後分類における臨床予後は実証されておらず、定量的評価を受ける病理パラメータは一部であった。また、半月体病変のうち急性活動性のものと慢性のものとの区別されておらず、かつ管内活動性病変が評価されていないなどの問題が指摘されていた。すなわち、治療により病変の改善が望まれる急性活動性病変と治療介入による改善が望まれない慢性病変とが区別されていないため、治療選択の指針としては不十分であると考えられた。そこで新分類では、腎病理所見および腎生検時臨床所見と腎予後との関連をロジスティック回帰分析にて解析し、透析導入と関連する因子を用いて組織学的重症度分類、臨床的重症度分類および両者を加味した透析導入リスクを低リスク

群, 中等リスク群, 高リスク群, 超高リスク群に層別化し, 各々のリスク群に対し治療指針を定めた。

治療法の分野においても, 扁桃摘出術+ステロイドパルス療法の有効性を示す臨床データが蓄積されつつあり, Maeda らによる 1 施設の 7 年間にわたるコホート研究では, 扁桃摘出が IgA 腎症の寛解および腎障害の進展抑制に有効であるのみならず, ステロイド治療を行わない扁桃摘出単独だけでも腎機能低下を遅らせる効果があることが報告され, 非常に興味深い³⁰⁾。海外からは扁桃摘出の有用性を否定する報告も散見されるものの, 本邦では臨床的寛解に至る根本的治療法として期待されている。

このように, IgA 腎症の病理学的予後評価および治療法の分野では目覚ましい発展がなされてきたが, 病態解明の点では依然として不明な点が多い。IgA 腎症発症にかかわる液性因子の観点からは, IgA1 のヒンジ部セリン・スレオニン残基に結合する O-グリカンにガラクトースを欠損した糖鎖不全 IgA1 が循環血液中ならびに糸球体メサンギウム領域に増加していることが報告されて久しいが, なぜこのような糖鎖不全 IgA1 が増加するのか, IgA1 産生細胞側のメカニズムはまだ明らかにされていない。粘膜組織に局在する IgA1 産生形質細胞がその局在を変化させ, 本来なら粘膜組織であれば通常みられるいわゆる糖鎖不全 IgA1 が, 循環血液中に分泌されているという仮説もあるが, どのように局在を変化させているのかは明らかではない^{31,32)}。

Cox らは, IgA 腎症の臨床的特徴の一つである上気道または消化管感染後にみられる一過性の肉眼的血尿に着目し, 12 例の IgA 腎症患者から, 肉眼的血尿が出現した時期と, その後寛解し顕微鏡的血尿を有する程度に回復した 2 つの観察時点において, それぞれ末梢血単核球を分離し, DNA アレイを用いて末梢血単核球における包括的発現遺伝子比較解析を行った。その結果, 肉眼的血尿が出現している時期に, chemokine(C-X3-C motif) receptor 1(CX3CR1) の発現が増強していることが明らかになった。CX3CR1 は細胞傷害性 CD8⁺ T 細胞, natural killer 細胞, natural killer T 細胞, γ/δ -T 細胞といった, 主に細胞傷害活性を持つ細胞に発現するケモカイン受容体であり, フラクタルカインを唯一のリガンドとする。フラクタルカインは IFN- γ , TNF- α , IL-1, MCP-1 などの proinflammatory cytokine に反応して内皮細胞で産生されるケモカインであり, 実際に肉眼的血尿を呈した IgA 腎症患者の糸球体および尿中に有意に高濃度のフラクタルカインが検出されていることから, 肉眼的血尿を呈している IgA 腎症患者の糸球体内では, フラクタルカイン-CX3CR1 の相互作用による細胞傷

害性リンパ球の活性化が生じている可能性が考えられる³³⁾。しかし, 同様にフラクタルカインの発現や CX3CR1 陽性細胞が糸球体および間質に増加する現象は, 血管炎を伴う半月体形成性糸球体腎炎や移植腎拒絶においてもみられるが, これらの病態では肉眼的血尿を呈することは稀であり^{34,35)}, なぜフラクタルカイン-CX3CR1 の相互作用によって IgA 腎症特異的に肉眼的血尿を引き起こすのか, その機序は今後明らかにする必要があると思われる。

このように, IgA 腎症は慢性糸球体腎炎の多くを占めている病態ながら, その発症進展機序の解明がなかなか進まない原因の一つとして, 適切なモデルマウスの欠如があげられる。これまで IgA 腎症のモデルマウスとしては, メサンギウム領域への IgA を主とした免疫グロブリンや補体の沈着を伴う糸球体腎炎を自然発症する ddY マウスが存在していたが, 非近交系であるがゆえに, その発症週齢や病変の重症度にはあまりに多くのばらつきが認められた。その後特に血清 IgA 濃度が高い ddY マウス同士を掛け合わせた high IgA(HIGA)マウスが開発されたが, しかしながら血清 IgA 濃度と糸球体障害および発症時期との関連は認められなかった³⁶⁾。そこで Okazaki らは腎炎の発症時期に着目し, ddY マウスのなかでも 20 週齢以内に腎炎を発症するマウス同士を 20 世代以上にわたって掛け合わせ, IgA 腎症を 8 週齢以内に発症する grouped ddY マウスを樹立した。このマウスは 8 週齢の時点でメサンギウム領域に IgA が沈着するのは HIGA マウスと同様であるが, HIGA マウスではみられない IgG や C3 の沈着も同様にメサンギウム領域において認められ, また週齢を重ねるごとに grouped ddY マウスでは蛋白尿, 血清クレアチニンの上昇を認めた。糸球体障害の程度はメスと比較してオスでより重篤であり, 生存率も 24 週齢でメス 86%に比べてオス 40%と有意に低下しているなど, ヒトに類似した性差を示している。さらにこれら grouped ddY マウスにて, 高 IgA 血症に関与するといわれている IgA 重鎖定常部領域の遺伝子座 D12Mit20 の塩基配列を解析したところ, そのジェノタイプは AA 型, BB 型, AB 型の 3 種類に分かれ, さらに HIGA マウスとは異なることが明らかとなり, 特にアミノ酸配列の違いはヒンジ領域においてきわめて顕著であった。Grouped ddY AA 型と BB 型との比較では, BB 型マウスでは単糖類の含有率が AA 型に比較して低いのみならず, 血清中の IgA-IgG 複合体の量が BB 型マウスでは多く, さらに生存率は 24 週齢の時点において AA 型で 71%, BB 型で 13%と違いが現われた³⁷⁾。これら grouped ddY AA 型, BB 型ともに, その血中 IgA には, ヒトにおける

糖鎖不全 IgA1 ヒンジ領域の O-グリカンに特徴的な要素である N-acetylgalactosamine (GalNAc) は含まれておらず、これらマウスにおける IgA-IgG 複合体形成メカニズムは、ヒトでみられた糖鎖不全 IgA1 ヒンジ領域の露出した GalNAc に対する IgG 抗体が反応して免疫複合体を形成するメカニズム³⁸⁾とは異なる面があるものの、糖鎖構造の違いが抗原性を増加させることで grouped ddY BB 型マウスにおいて IgA-IgG 免疫複合体の形成が促進され、補体の活性化と相まって腎炎をより重篤なものにしている可能性が考えられる。

また、糸球体硬化のメカニズムに関して、Borza らが、インテグリン $\alpha 2\beta 1$ ノックアウトマウスを用いた解析から、メサンギウム細胞がインテグリン $\alpha 2\beta 1$ を介してコラーゲンを産生し、糸球体硬化につながることを報告した³⁹⁾。同グループは、同じくコラーゲン受容体であるインテグリン $\alpha 1\beta 1$ はむしろ糸球体硬化に対し保護的に働くことを報告しており⁴⁰⁾、メサンギウム細胞上に等しく発現し、同じ細胞外基質と結合するインテグリン $\alpha 1\beta 1$ とインテグリン $\alpha 2\beta 1$ とが、糸球体硬化の側面において全く正反対の作用を有していることになる。われわれのグループもヒトメサンギウム細胞における IgA1 の受容体の一つとしてインテグリン $\alpha 1\beta 1$ および $\alpha 2\beta 1$ を報告し、コラーゲンと IgA1 が複合体を形成することによりさらに結合が促進されることを示している⁴¹⁾が、メサンギウム細胞上のインテグリン $\alpha 1\beta 1$ と $\alpha 2\beta 1$ の発現バランスにより糸球体硬化が進展するか抑制されるかが決定されているとしたら、きわめて興味深い。

おわりに

2012 年に腎炎・ネフローゼ症候群の分野で発表された論文のうち、膜性増殖性糸球体腎炎、膜性腎症、IgA 腎症に関して、臨床研究、および基礎研究でも臨床的要素の強い論文について筆者なりにピックアップし概説した。ほかにも有意義でありながら、誌面の都合によりここに取り上げられなかった論文が多数存在するが、ご容赦いただきたい。

利益相反自己申告：申告すべきものなし

文献

1. Sethi S, Fervenza FC. Membranoproliferative glomerulonephritis—a new look at an old entity. *N Engl J Med* 2012 ; 366 : 1119–1131.

2. D'Agati VD, Bomback AS. C3 glomerulopathy : what's in a name? *Kidney Int* 2012 ; 82 : 379–381.
3. Sethi S, Nester CM, Smith RJH. Membranoproliferative glomerulonephritis and C3 glomerulopathy : resolving the confusion. *Kidney Int* 2012 ; 81 : 434–441.
4. Fakhouri F, Frémeaux-Bacchi V, Noël LH, Cook HT, Pickering MC. C3 glomerulopathy : a new classification. *Nat Rev Nephrol* 2010 ; 6 : 494–499.
5. Sethi S, Fervenza FC, Zhang Y, Zand L, Vrana JA, Nasr SH, Theis JD, Dogan A, Smith RJH. C3 glomerulonephritis : clinicopathological findings, complement abnormalities, glomerular proteomic profile, treatment, and follow-up. *Kidney Int* 2012 ; 82 : 465–473.
6. Servais A, Noël LH, Roumenina LT, Quintrec ML, Ngo S, Dragon-Durey MA, Macher MA, Zuber J, Karras A, Provot F, Moulin B, Grünfeld JP, Niaudet P, Lesavre P, Frémeaux-Bacchi V. Acquired and genetic complement abnormalities play a critical role in dense deposit disease and other C3 glomerulopathies. *Kidney Int* 2012 ; 82 : 454–464.
7. Tarshish P, Bernstein J, Tobin JN, Edelmann CM Jr. Treatment of mesangiocapillary glomerulonephritis with alternative-day prednisone : a report of the International Study of Kidney Disease in Children. *Pediatr Nephrol* 1992 ; 6 : 123–130.
8. Idiopathic membranoproliferative glomerulonephritis. *Kidney Int* 2012 ; 2(Suppl) : 198–199.
9. Cameron JS, Turner DR, Heaton J, Williams DG, Ogg CS, Chantler C, Haycock GB, Hicks J. Idiopathic mesangiocapillary glomerulonephritis. Comparison of types I and II in children and adults and long-term prognosis. *Am J Med* 1983 ; 74 : 175–192.
10. West CD. Idiopathic membranoproliferative glomerulonephritis in childhood. *Pediatr Nephrol* 1992 ; 6 : 96–103.
11. Vivarelli M, Pasini A, Emma F. Eculizumab for the treatment of dense-deposit disease. *N Engl J Med* 2012 ; 366 : 1163–1165.
12. Radhakrishnan S, Lunn A, Kirschfink M, Thorner P, Hebert D, Langlois V, Pluthero F, Licht C. Eculizumab and refractory membranoproliferative glomerulonephritis. *N Engl J Med* 2012 ; 366 : 1165–1166.
13. Hillmen P, Hall C, Marsh JCW, Elebute M, Bombara MP, Petro BE, Cullen MJ, Richards SJ, Rollins SA, Mojciak CF, Rother RP. Effect of eculizumab on hemolysis and transfusion requirements in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *N Engl J Med* 2004 ; 350 : 552–559.
14. Nester C, Stewart Z, Myers D, Jetton J, Nair R, Reed A, Thomas C, Smith R, Brophy P. Pre-emptive eculizumab and plasmapheresis for renal transplant in atypical hemolytic uremic syndrome. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011 ; 6 : 1488–1494.
15. Lapeyraque AL, Frémeaux-Bacchi V, Robitaille P. Efficacy of eculizumab in a patient with factor-H-associated atypical hemolytic uremic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2011 ; 26 : 621–624.
16. Gruppo RA, Rother RP. Eculizumab for congenital atypical hemolytic-uremic syndrome. *N Engl J Med* 2009 ; 360 : 544–546.

17. Bomback AS, Smith RJ, Barile GR, Zhang Y, Heher EC, Herlitz L, Stokes MB, Markowitz GS, D'Agati VD, Canetta PA, Radhakrishnan J, Appel GB. Eculizumab for dense deposit disease and C3 glomerulonephritis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012 ; 7 : 748-756.
18. Herlitz LC, Bomback AS, Markowitz GS, Stokes MB, Smith RN, Colvin RB, Appel GB, D'Agati VD. Pathology after eculizumab in dense deposit disease and C3 GN. *J Am Soc Nephrol* 2012 ; 23 : 1229-1237.
19. Rother RP, Rollins SA, Mojcik CF, Brodsky RA, Bell L. Discovery and development of the complement inhibitor eculizumab for the treatment of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Nat Biotechnol* 2007 ; 25 : 1256-1264.
20. Beck LH Jr, Bonegio RGB, Lambeau G, Beck DM, Powell DW, Cummins TD, Klein JB, Salant DJ. M-type phospholipase A₂ receptor as target antigen in idiopathic membranous nephropathy. *N Engl J Med* 2009 ; 361 : 11-21.
21. Hofstra JM, Debiec H, Short CD, Pellé T, Kleta R, Mathieson PW, Ronco P, Brenchley PE, Wetzels JF. Antiphospholipase A₂ receptor antibody titer and subclass in idiopathic membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2012 ; 23 : 1735-1743.
22. Hoxha E, Harendza S, Zahner G, Panzer U, Steinmetz O, Fechner K, Helmchen U, Stahl RAK. An immunofluorescence test for phospholipase-A₂-receptor antibodies and its clinical usefulness in patients with membranous glomerulonephritis. *Nephrol Dial Transplant* 2011 ; 26 : 2526-2532.
23. Qin W, Beck LH Jr, Zeng C, Chen Z, Li S, Zuo K, Salant DJ, Liu Z. Anti-phospholipase A₂ receptor antibody in membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2011 ; 22 : 1137-1143.
24. Debiec H, Ronco P. PLA₂R autoantibodies and PLA₂R glomerular deposits in membranous nephropathy. *N Engl J Med* 2011 ; 364 : 689-690.
25. Hoxha E, Kneißler U, Stege G, Zahner G, Thiele I, Panzer U, Harendza S, Helmchen UM, Stahl RAK. Enhanced expression of the M-type phospholipase A₂ receptor in glomeruli correlates with serum receptor antibodies in primary membranous nephropathy. *Kidney Int* 2012 ; 82 : 797-804.
26. Polanco N, Gutiérrez E, Covarsí A, Ariza F, Carreño A, Vigil A, Baltar J, Fernández-Fresnedo G, Martín C, Pons S, Lorenzo D, Bernis C, Arrizabalaga P, Fernández-Juárez G, Barrio V, Sierra M, Castellanos I, Espinosa M, Rivera F, Olié A, Fernández-Vega F, Praga M. Grupo de Estudio de las Enfermedades Glomerulares de la Sociedad Española de Nefrología : Spontaneous remission of nephrotic syndrome in idiopathic membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2010 ; 21 : 697-704.
27. Waldman M, Austin HA III. Treatment of idiopathic membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2012 ; 23 : 1617-1630.
28. Remuzzi G, Chiurciu C, Abbate M, Bruségan V, Bontempelli M, Ruggenti P. Rituximab for idiopathic membranous nephropathy. *Lancet* 2002 ; 360 : 923-924.
29. Ruggenti P, Cravedi P, Chianca A, Perna A, Ruggiero B, Gaspari F, Rambaldi A, Marasà M, Remuzzi G. Rituximab in idiopathic membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2012 ; 23 : 1416-1425.
30. Maeda I, Hayashi T, Kogawa-Sato K, Okumoto-Shibata M, Hamada M, Kishida M, Kitabayashi C, Morikawa T, Okada N, Okumura M, Konishi M, Konishi Y, Endo G, Imanishi M. Tonsillectomy has beneficial effects on remission and progression of IgA nephropathy independent of steroid therapy. *Nephrol Dial Transplant* 2012 ; 27 : 2806-2813.
31. Barratt J, Smith AC, Molyneux K, Feehally J. Immunopathogenesis of IgAN. *Semin Immunopathol* 2007 ; 29 : 427-443.
32. Barratt J, Eitner F, Feehally J, Floege J. Immune complex formation in IgA nephropathy : a case of the 'right' antibodies in the 'wrong' place at the 'wrong' time? *Nephrol Dial Transplant* 2009 ; 24 : 3620-3623.
33. Cox SN, Sallustio F, Serino G, Loverre A, Pesce F, Gigante M, Zaza G, Stifanelli PF, Ancona N, Schena FP. Activated innate immunity and the involvement of CX3CR1-fractalkine in promoting hematuria in patients with IgA nephropathy. *Kidney Int* 2012 ; 82 : 548-560.
34. Cockwell P, Chakravorty SJ, Girdlestone J, Savage COS. Fractalkine expression in human renal inflammation. *J Pathol* 2002 ; 196 : 85-90.
35. Segerer S, Hughes E, Hudkins KL, Mack M, Goodpaster T, Alpers CE. Expression of the fractalkine receptor (CX3CR1) in human kidney diseases. *Kidney Int* 2002 ; 62 : 488-495.
36. Suzuki S, Suzuki Y, Yamanaka T, Hirose S, Nishimura H, Toei J, Horikoshi S, Tomino Y. Genome-wide scan in a novel IgA nephropathy model identifies a susceptibility locus on murine chromosome 10, in a region syntenic to human *IGAN1* on chromosome 6q22-23. *J Am Soc Nephrol* 2005 ; 16 : 1289-1299.
37. Okazaki K, Suzuki Y, Otsuji M, Suzuki H, Kihara M, Kajiyama T, Hashimoto A, Nishimura H, Brown R, Hall S, Novak J, Izui S, Hirose S, Tomino Y. Development of a model of early-onset IgA nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2012 ; 23 : 1364-1374.
38. Suzuki H, Fan R, Zhang Z, Brown R, Hall S, Julian BA, Chatham WW, Suzuki Y, Wyatt RJ, Moldoveanu Z, Lee JY, Robinson J, Tomana M, Tomino Y, Mestecky J, Novak J. Aberrantly glycosylated IgA1 in IgA nephropathy patients is recognized by IgG antibodies with restricted heterogeneity. *J Clin Invest* 2009 ; 119 : 1668-1677.
39. Borza CM, Su Y, Chen X, Yu L, Mont S, Chetyrkin S, Voziyan P, Hudson BG, Billings PC, Jo H, Bennett JS, DeGrado WF, Eckes B, Zent R, Pozzi A. Inhibition of integrin $\alpha 2\beta 1$ ameliorates glomerular injury. *J Am Soc Nephrol* 2012 ; 23 : 1027-1038.
40. Chen X, Moeckel G, Morrow JD, Cosgrove D, Harris RC, Fogo AB, Zent R, Pozzi A. Lack of integrin $\alpha 1\beta 1$ leads to severe glomerulosclerosis after glomerular injury. *Am J Pathol* 2004 ; 165 : 617-630.
41. Kaneko Y, Otsuka T, Tsuchida Y, Gejyo F, Narita I. Integrin $\alpha 1/\beta 1$ and $\alpha 2/\beta 1$ as a receptor for IgA1 in human glomerular mesangial cells in IgA nephropathy. *Int Immunol* 2012 ; 24 : 219-232.