頻回再発型ネフローゼ症候群を呈した Clq nephropathy の 1 例

和合 正邦^{*1}・林 知宏^{*1}・藤田 篤史^{*1}・河村 隆^{*1}・林 雄三^{*2}

要 旨

頻回再発型ネフローゼ症候群を呈した Clq nephropathy の 1 例を経験した。症例は 7 歳男児。平成 11 年 5 月 (4 歳時) ネフローゼ症候群を発症し、平成 13 年後半以降頻回再発型臨床像を呈した。平成 14 年 5 月 (7 歳時) の腎生検で、メサングウム領域にわずかな細胞増殖を認めた。蛍光抗体法で Clq がメサングウム領域を中心に最も強く染まり、IgG、フィブリノーゲンが軽度陽性を示し、Clq nephropathy と診断した。本症は比較的希な疾患であり、頻回再発型ネフローゼ症候群を呈した本症についての報告は極めて少なく、貴重な症例と考えられたので報告した。

序 言

Clq nephropathy の疾患概念に関しては、1985 年 Jennette らが 800 例の腎疾患症例のうち蛍光抗体法で Clq が最も強い陽性を示し、SLE の証拠が認められない 15 例を特異的な疾患群と捉え、Clq nephropathy と命名して報告したのが最初である¹⁾²⁾。しかし、本症の発症機序や病理像、臨床像については不明の点が多く、Clq nephropathy を特異的な独立疾患概念とみなすことが

できるかという点については未だ十分なコンセンサスが得られていないのが現状である。また頻回再発型ネフローゼ症候群を呈する Clq nephropathy の報告は極めて少なく³⁾、本症例は貴重であると考えたので、文献的考察を加えて報告する。

症 例

症例：7 歳男児。

主訴：高度蛋白尿、浮腫。

家族歴、既往歴：特記すべき事項なし。

現病歴：平成 11 年 5 月 (4 歳時)、眼瞼浮腫、下腿浮腫に気づかれ、高度蛋白尿を認めたため、平成 11 年 5 月 25 日に入院した。

第 1 回入院時現症と検査成績 (表 1)：身長 101.2 cm (+0.05 SD)、体重 17.0 kg (+1 SD) と体格栄養は中等度で、血圧 108/76 mmHg、心拍数 100~110 回/分で心悸亢進はなく、腹痛や全身倦怠感を認めなかった。尿量は 150 ml/日と減少し、眼瞼・下腿浮腫や腹水を軽度認めた。血清総蛋白 3.8 g/dl、アルブミン 1.5 g/dl と低蛋白血症、低アルブミン血症を認め、血清総コレステロール 461 mg/dl と高値を示し、蛋白尿 4+ (7.2 g/日) にてネフローゼ症候群と診断した。尿中 Na/K は 1 以下で血管内容量の減少が示唆された。血清補体価は C4 が 11 mg/dl と若干低下していたが、C3、CH₅₀ はそれぞれ 136 mg/dl、37.4 U/ml と正常であった。

第 1 回入院後経過 (図 1)：ネフローゼ症候群の診断のもとに、プレドニゾン (以下 PSL と略す) 2 mg/kg/日の投与を開始した。PSL への反応は良好で速やかに寛解導入され、平成 11 年 7 月 30 日に退院し、11 月に PSL の

^{*1}広島市立安佐市民病院 小児科
(〒731-0293 広島市安佐北区可部南 2 丁目 1-1)

^{*2}同 病理

A case of Clq nephropathy with frequent relapsing nephrotic syndrome

Masakuni Wago^{*1}, Tomohiro Hayashi^{*1}, Atsushi Fujita^{*1},
Takashi Kawamura^{*1}, Yuzo Hayashi^{*2}

^{*1}Department of Pediatrics, Hiroshima City Asa Hospital

^{*2}Department of Pathology, Hiroshima City Asa Hospital

Key words : Clq nephropathy

頻回再発型ネフローゼ症候群

表1 発症時検査成績

末梢血		血清		蛋白量	7.2g/日
WBC	17300/ μ l	IgG	516mg/dl	Na	<1mEq/l
RBC	556 $\times 10^4$ / μ l	IgA	86mg/dl	K	92mEq/l
Hb	14.4g/dl	IgM	206mg/dl	NAG	56.9U/l
Ht	40.5%	C3	136mg/dl	β 2-MG	516 μ g/l
Plat	37.1 $\times 10^4$ / μ l	C4	11mg/dl	CGR	109.8ml/min
生化学		CH50	37.4U/ml		
TP	3.8g/dl	抗核抗体	陰性		
Alb	1.5g/dl	ASO	<20		
T-chol	461mg/dl	ASK	<40		
TG	342mg/dl	HBs抗原	—		
BUN	11mg/dl	HCV抗体	—		
Cr	0.3mg/dl	CRP	0.4mg/dl		
尿酸	4.3mg/dl	尿			
Na	133mEq/l	蛋白	4+		
K	4.3mEq/l	潜血	2+		
Cl	106mEq/l	円柱	10数個/lpf

図1 入院後経過図

投与を終了した。その後平成12年に再発したが、PSLへの反応は良好であった。しかし、平成13年以降再発回数が増加し、平成13年後半以降は頻回再発となり、ステロイドによる肥満などが目立ってきた。そこでミノリビン3mg/kg/日の投与を始めたが、再発を抑制できず、平成14年4月23日第2回目の入院となった。

第2回入院時現症と検査成績 (表2): 身長117.2cm (−0.67 SD), 体重27.0kg (+1 SD), 血圧118/64 mmHg, 心拍数100~110/分, 尿量910 ml/日で、心悸亢進や腹痛はなかった。しかし、満月様顔貌、中心性肥満、バッファローハンプ、多毛などステロイドによる副作用症状を認め、脛骨前面に圧痕を軽度認めた。検査成績では、血清総蛋白3.9 g/dl, アルブミン1.9 g/dlと低蛋白血症, 低アルブミン血症を認め、総コレステロール値は510 mg/dlと高かった。血清補体価はC3 224 mg/dl,

C4 26 mg/dl, CH₅₀ 38.8 U/mlといずれも正常であった。蛋白尿の選択性は0.026と良好であった。シクロホスファミド (以下CPMと略す) やシクロスポリン (以下CyAと略す) などの併用を考慮し、5月17日経皮的腎生検を施行した。

腎生検所見: 約15個の糸球体の多くは微小変化であったが、一部に軽度の細胞増殖が認められた (図2)。蛍光抗体法では、5個程度の糸球体にはいずれもメサンギウム領域を中心にC1qが最も強い陽性を呈し、IgG, フィブリノーゲンが軽度陽性であった (図3)。IgA, IgM, C3は陰性であった。電顕では、1個の糸球体が観察されたが、電子密度の高い沈着物やintracellular tubuloreticular inclusionは認められず、ループ腎炎や膜性増殖性腎炎は否定的であった。以上よりC1q nephropathyと診断した。診断後、CPM 1mg/kg/日の

表2 2回目入院時検査成績

末梢血		血清	
WBC	8580/ μ l	IgG	281mg/dl
RBC	535×10^4 / μ l	IgA	76mg/dl
Hb	15.6g/dl	IgM	128mg/dl
Ht	47.6%	C3	224mg/dl
Plat	32.3×10^4 / μ l	C4	26mg/dl
生化学		CH50	38.8U/ml
TP	3.9g/dl	抗核抗体	陰性
Alb	1.9g/dl	尿	
T-cho	510mg/dl	蛋白	2+
BUN	7mg/dl	潜血	—
Cr	0.4mg/dl	円柱	数個/lpf
尿酸	5.2mg/dl	蛋白量	2.0g/日
Na	142mEq/l	S.I.	0.026
K	3.9mEq/l	Na	21mEq/l
Cl	107mEq/l	K	3mEq/l
		NAG	1.0U/l
		CCR	121.9ml/min

図2 腎光顕所見 (PAS) (a: 弱拡大, b, c: 強拡大)

糸球体の多くは軽微な変化を呈する(a, b). 一部の糸球体でメサンギウム細胞の増殖を認める(c).

図3 蛍光抗体法と電顕所見

蛍光抗体法では, Clq がメサンギウム領域を中心に顆粒状に強く沈着している(a). フィブリノーゲンとIgGはClqよりも若干弱い陽性を呈している. 電顕所見では, 糸球体に電子密度の高い沈着物や intracellular tubuloreticular inclusion は認められない(b).

経口投与開始後約5カ月が経過したが、平成14年8月と10月に2度再発し、CPMの再発抑制効果は不十分なため中止した。今後CyAを投与する予定である。

考 察

JennetteらはC1q nephropathyの病理組織学的・臨床的特徴を、以下のごとく記載している¹⁾²⁾。すなわち、①光顕で軽微～メサングウム増殖性変化を呈し、電顕で電子密度の高い沈着物をメサングウム領域に認め、内皮下や上皮下にも認めることがあるがintracellular tubuloreticular inclusionは認めない、②発症年齢が14～27歳(平均17.8歳)と若年者に多く、性差を認めない、③高度蛋白尿やネフローゼ症候群を呈し、多くはステロイド剤(以下ス剤と略す)に抵抗性である、などである。我々の症例は、①軽微～軽度のメサングウム細胞増殖を認め、C1qが最も強い陽性を呈し、IgA、IgM、C3は陰性で、電顕上intracellular tubuloreticular inclusionを認めない、②SLEを示唆する臨床像を認めずSLEは否定的である、③低補体血症は認められない、④ネフローゼ症候群で発症、などの点からC1q nephropathyの疾患概念に該当するものと考ええる。

C1q nephropathyの疾患概念が提唱されて以来、本症についての報告が幾つか行われてきた。Iskandarら⁴⁾は2～16歳の15例のC1q nephropathyを経験し、Jennetteらの報告と同様、その多くがス剤抵抗性ネフローゼ症候群で、2例が末期腎不全に至ったと報告している。一方、Davenportら⁵⁾はC1q nephropathyを拡大解釈し、C1qが最も強い陽性を示した膜性増殖性腎炎や膜性腎症、巣状糸球体硬化症を含めた成人4例をC1q nephropathyと診断して報告しているが、そのうち3例は自然寛解し、1例はス剤とCyAの併用で寛解を得、予後良好であると述べている。その後、先天性ネフローゼ症候群⁶⁾や、巣状糸球体硬化症⁷⁾、末期腎不全を呈した半月体形成性腎炎⁸⁾、自然寛解に至った膜性増殖性腎炎⁹⁾など、種々の腎疾患に合併したC1q nephropathyが報告されている。しかし、C1qが最も強い陽性を示す膜性増殖性腎炎や膜性腎症をC1q nephropathyと診断することについては、腎疾患の分類上混乱をきたす可能性があることから適切ではないと考える。本邦ではネフローゼ症候群を呈したC1q nephropathyについて4例の学会報告がある。そのうち3例は小児で、ステロイド抵抗性の9歳女児例¹⁰⁾、ス剤とCPMの併用で完全寛解を得た2歳男児例¹²⁾、頻回再発型を呈した6歳男児例³⁾である。これら3例はいずれも報告されてから現在に至るまで数年間しか経過していないため、治療効果や長期予後などについて評価する

ことは現時点では困難である。今後、C1q nephropathy症例の集積とそれに基づいた詳細な検討により、C1q nephropathyの発症頻度や臨床像、治療効果、長期予後などが明らかにされることが期待される。

C1q nephropathyにおけるC1qの強い沈着の病的意義・発症機序について、幾つかの可能性が考えられている。蛍光抗体法でC1q、IgG、IgMがいずれも陽性で低補体血症を呈する腎炎は、C1qがIgGやIgMのFc部分に結合し古典的経路が活性化される¹³⁾ことによって生じる免疫複合体病であることが示唆される。しかし、Jennetteらが提唱するC1q nephropathyでは低補体血症を認めず²⁾、本例のごとくIgMが陰性の場合もあり、C1q nephropathyでの古典的経路の関与については確証が得られていないのが現状である。また、古典的経路の関与が強く示唆される抗糸球体基底膜抗体介在性腎炎や非ループス性膜性腎症ではIgGの強い沈着を認めるがC1qの沈着は認めないことから¹⁾、C1qの沈着のみで古典的経路の関与について論ずることには限界がある。一方、C1qはDNA、RNA、ポリヌクレオチド、リポポリサッカライドなどの多価陰性荷電物質と強い親和性をもつことから¹⁴⁾、自己抗原やウイルスなどの外来抗原と結合したC1qが免疫複合体を形成し腎糸球体に沈着することで強い蛍光を発する可能性がある²⁾。さらに、ループス腎炎やurticarial vasculitisでは抗C1q抗体の存在が知られているが^{15)~17)}、C1q nephropathyにおいても抗C1q抗体との反応によるC1qの沈着の可能性が考えられている²⁾。その他、C1qの組織親和性の性質に着目し、非免疫学的機序の観点からC1qの沈着を説明しようとする試みが幾つか見られる。高度蛋白尿を呈する状態では、血中の蛋白はメサングウム領域に多く取り込まれる¹⁸⁾。また、増殖性変化を呈した糸球体では、取り込まれた蛋白のクリアランスは障害される²⁰⁾。Welchら²¹⁾はIgA腎症でC1qの沈着と高度蛋白尿との間に関連性を認めたことから、C1qの強い沈着はメサングウム領域での蛋白の取り込みの亢進もしくはクリアランスの低下を反映しているのではないかと推論している。また、McAdamsら²¹⁾はネフローゼ症候群134例のうち27例にメサングウム領域へのC1qの沈着を認めている。C1qが分子量の大きな陰性荷電を帯びた蛋白質であることから、高度蛋白尿を呈する状態ではメサングウム領域へのC1qの取り込みが非特異的に亢進しているのではないかと彼らは推測している²¹⁾。さらに、C1qはヒト血管平滑筋細胞と強い親和性があり、C1qが血管壁に沈着することによってスーパーオキシドの産生が促進されるといわれている²²⁾。メサングウム細胞はヒト平滑筋細胞と類似

した性質をもつことから、同様の機序でメサングウム領域へのC1qの取り込みが促進され、腎炎を発症する可能性がある²²⁾。さらに、C1qはフィブロンectinと強い親和性があるため、メサングウム領域へのC1qの沈着が促進される可能性がある⁴⁾。しかし上述したいずれの機序も今のところ推測の域を出ていないのが現状である。C1q nephropathyにおけるC1qの強い沈着の病的意義・発症機序については、今後、免疫学的機序ならびに非免疫学的機序の両方の観点から、それぞれの可能性について検証され、解明されていくことが望まれる。

結 語

ステロイド抵抗性もしくは頻回再発型ネフローゼ症候群の中には、C1q nephropathyの概念を満たす症例が混在している可能性がある。その病因や適切な治療方法、長期的予後などを明らかにすることが今後の課題と考える。

本論文の要旨は、第19回中国四国小児腎臓病学会(2002年10月、広島)にて口演した。

最後に、本論文の御校閲を賜りました広島大学名誉教授清水凡生先生に深謝致します。また、電頭検索を賜りました倉敷市武田修明先生、倉敷中央病院小児科桑門克治先生に御礼申し上げます。

文 献

- Jennette J.J., Hipp C.G. : Immunohistopathologic evaluation of C1q in 800 renal biopsy specimens. *Am J Clin Pathol.* 83 : 415-420, 1985.
- Jennette J.C., Hipp C.G. : C1q nephropathy : A distinct pathologic entity usually causing nephrotic syndrome. *Am J Kidney Dis.* 6 : 103-110, 1985.
- 福岡裕子, 新居見和彦, 橋本淳一, 野村優子, 井出康二, 藤野歩, 津留 徳, 久野 敏, 竹林茂夫 : ネフローゼ症候群で発症したC1q nephropathyと考えられる1男児例. *日児誌*. 106 : 957, 2002 (抄録).
- Iskandar S.S., Browning M.C., Lorentz W.B. : C1q nephropathy : a pediatric clinicopathologic study. *Am J Kidney Dis.* 18 : 459-465, 1991.
- Davenport A., Maciver A.G., Mackenzie J.C. : C1q nephropathy : do C1q deposits have any prognostic significance in the nephrotic syndrome? *Nephrol Dial Transplant.* 7 : 391-396, 1992.
- Kuwano M., Ito Y., Amamoto Y., Aida K. : A case of congenital nephrotic syndrome associated with positive C1q immunofluorescence. *Pediatr Nephrol* 7 : 452-454, 1993.
- Shappell S., Myrthil G., Fogo A. : An adolescent with relapsing nephrotic syndrome : minimal-change disease versus focal-segmental glomerulosclerosis versus C1q nephropathy. *Am J Kidney Dis* 29 : 966-970, 1997.
- Srivastava T., Chadha V., Taboada E.M., Alon U.S. : C1q nephropathy presenting as rapidly progressive crescentic glomerulonephritis. *Pediatr Nephrol.* 14 : 976-979, 2000.
- Nishida M., Kawakatsu H., Komatsu H., Ishiwari K., Tamai M., Sawada T. : Spontaneous improvement in a case of C1q nephropathy. *Am J Kidney Dis* 35 : E 22 : 1-6, 2000.
- 若本裕之, 真鍋孝治, 小林仁史 : ネフローゼ症候群を合併したC1q nephropathyの1例. *日児誌*. 101 : 1337, 1997 (抄録).
- 畦倉久紀, 大林孝彰, 鶴田良成, 露木幹人 : ネフローゼ症候群を呈したC1q腎症の1例. *日腎誌*. 41 : 542, 1999 (抄録).
- 西原卓宏, 仲里仁史, 比嘉 陸, 河野智康, 遠藤文夫 : 血尿を伴うネフローゼ症候群で発症したC1q腎症の1例. *日児誌*. 105 : 892, 2001 (抄録).
- Cooper N.Z. : The classical complement pathway : activation and regulation of the first complement component. *Adv. Immunol* 37 : 151-216, 1985.
- Loos M. : The classical complement pathway : Mechanism of activation of the first component by antigen-antibody complexes. *Prog Allergy* 30 : 135-192, 1982.
- Marder R.J., Burch F.X., Schmid F.R., Zeiss C.R., Gewurtz H. : Low molecular weight C1q-precipitins in hypocomplementemic vasculitis-urticaria syndrome : Partial purification and characterization as immunoglobulin. *J Immunol* 121 : 613-618, 1978.
- Uwatoko S., Aotsuka S., Okawa M., Egusa Y., Yokohari R., Aizawa C., Suzuki K : Characterization of C1q-binding IgG complexes in systemic lupus erythematosus. *Clin Immunol Immunopathol.* 30 : 104-116, 1984.
- Siebert C.E.H., Daha M.R. : C1q as antigen in human autoimmune responses. *Immunobiol.* 199 : 295-302, 1998.
- Kashgarian M. : Mesangium and glomerular disease. *Lab Invest.* 52 : 569-571, 1985.
- Hara M., Honda K., Matsuya S., Endo Y., Hara S., Suzuki Y. : The juxtaglomerular apparatus in IgA deposits at the glomerular hilus. *Virchows Arch A Pathol Anat* 413 : 431-443, 1988.
- Welch T.R., McAdams J. : Immunoglobulin M and C1q mesangial labeling in IgA nephropathy. *Am J Kidney Dis.* 32 : 589-592, 1998.
- McAdams A.J., Valentini R.P., Welch T.R. : The non-specificity of focal segmental glomerulosclerosis. The defining characteristics of primary focal glomerulosclerosis, mesangial proliferation, and minimal change. *Medicine* 76 : 42-52, 1997.
- Shingu M., Yoshioka K., Nobunaga M., Motomatu T. : C1q binding to human vascular smooth muscle cells mediates immune complex deposition and superoxide generation. *Inflammation.* 13 : 561-569, 1989.

A case of Clq nephropathy associated with frequent relapsing nephrotic syndrome

*¹Department of Pediatrics, Hiroshima City Asa Hospital

*²Department of Pathology, Hiroshima City Asa Hospital

Masakuni Wago*¹, Tomohiro Hayashi*¹, Atsushi Fujita*¹, Takashi Kawamura*¹, Yuzo Hayashi*²

We report a case of Clq nephropathy associated with frequent relapsing nephrotic syndrome. The patient was 7-year-old boy. He was referred to our hospital because of nephrosis in 4-year-old. He gradually became frequent relapsing nephrotic syndrome. The renal biopsy was performed in 7-year old. The light microscopy showed the slight cell increase in glomeruli. The most remarkable findings were granular depositions of Clq most strongly in glomeruli along with the depositions of IgG and fibrinogen on the immunofluorescence study. We diagnosed our case as Clq nephropathy. Clq nephropathy was comparatively rare disease, and there were very few reports about the case of Clq nephropathy presented with the frequent relapsing nephrotic syndrome, so our case must be the precious one.

Key words : Clq nephropathy, frequent relapsing nephrotic syndrome