論文タイトル：Atypical Postinfectious Glomerulonephritis Is Associated with Abnormalities in the Alternative Pathway of Complement

著者：Sethi S, Fervenza FC, Zhang Y, Zand L, Meyer NC, Borsa N, Nasr SH, Smith RJ

掲載誌：Kidney International 2013; 83: 293–299

紹介者：渡辺 徹(新潟市民病院小児科)

要 旨

感染後糸球体腎炎は感染に引き続き生じる腎疾患で、ほとんどの場合は感染の終息に伴い、数日から数週間で腎機能が完全に回復する。しかし少数の患者においては回復に時間がかかり、持続性の血尿・蛋白尿、あるいは末期腎不全に進行することがある。また一方、持続性の血尿・蛋白尿を示す患者の中に、先行感染が不明な場合でも腎生検で感染後糸球体腎炎像を示すことがある。このような「非典型的」感染後糸球体腎炎を引き起こす機序は、現時点では不明である。本論文で著者らは非典型的感染後糸球体腎炎患者のほとんどが、補体第二経路の制御異常を持つことを明らかにした。補体制御異常として、補体制御蛋白の遺伝子変異と C3 変換酵素に対する抗体(C3 nephritic factors; C3Nef)のいずれか、あるいは両方を認めた。その結果として、感染が終息した後も補体第二経路の活性化が継続し、持続的な糸球体への補体の沈着が炎症および非典型的感染後糸球体腎炎を引き起こすものと考えられた。

緒 言

感染後糸球体腎炎患者のほとんどは腎炎症状が完全に寛解するが、一部で寛解までに長期間を要する例や、血尿・蛋白尿や腎機能障害が持続あるいはさらに末期腎不全に至る例がある。

感染後糸球体腎炎においては、引き金となる感染が生じると補体第二経路が活性化される。通常感染が終息すると補体第二経路活性化は制御され、腎炎が寛解する。そこで著者らは、感染後糸球体腎炎で回復の遅い例や持続性の血尿・蛋白尿あるいは末期腎不全を示す非典型例

は、補体第二経路制御系に異常があるのではないかと考えた。

対象と方法

非典型的感染後糸球体腎炎の診断基準を満たした 11 例を対象とした。非典型的感染後糸球体腎炎の診断基準は、(1)先行感染の有無にかかわらず、持続性の血尿・蛋白尿を認め、(2)腎生検所見で、光顕(LM)で増殖性腎炎を、蛍光抗体法(IF)でメサングウムあるいは係蹄壁に明らかな C3 沈着を、電顕(EM)で上皮下に hump を認め、(3)補体第二経路の異常を認めるものとした。上記 11 例の臨床・検査所見、補体第二経路活性機能解析(C3Nef, H 因子自己抗体, hemolytic assay, alternative pathway functional assay[APFA], soluble membrane attack complex [sMAC]), 補体関連遺伝子解析(CFH, CFHR5, CFI, CD46, C3)を施行した。

結 果

臨床・検査所見：年齢は 2 歳から 71 歳で、11 例中 5 例に先行感染を認めた。全例血尿・蛋白尿を認め、少なくとも 4 か月以上持続した。腎生検時に C3 の低下を 7 例に認めたが、C4 は全例正常であった。腎疾患の既往を認めた例はなかった。

腎生検所見：全例 LM で増殖性腎炎(びまん性管内増殖性腎炎 5 例、メサングウム増殖性腎炎 4 例、膜性増殖性腎炎 1 例、壊死性半月体形成性腎炎 1 例)を、IF で C3 の沈着を、EM で hump を認めた。

補体第二経路異常：11 例中 10 例に補体第二経路の異常を認めた。7 例で C3Nef が陽性で、このうち 6 例は他の補体第二経路活性機能異常も伴っていた。4 例に補体

遺伝子異常(CFHに3例, CFHR5に1例)を認めた。

考 察

感染が起こった際には補体第二経路の活性化が起こるが、通常は感染が終息すると補体活性化は急速にコントロールされる。しかし補体第二経路制御系に異常がある場合は、活性化が持続し、補体蛋白あるいはその分解産物が糸球体に沈着し続けるために、非典型的感染後糸球体腎炎を発症する。この補体制御系の異常が軽い場合は、時間はかかるが補体活性化は制御され、腎炎は終息する。しかしその異常が重度の場合、腎炎の持続や反復性の感染により悪化するものと思われる。

今回の補体第二経路制御系の検討では、7例にC3Nefが検出され、4例に補体制御遺伝子異常(CFH, CFHR5)を認めた。C3NefはC3変換酵素に対する自己抗体で、C3変換酵素を安定化させる作用により補体活性化を持続させる。CFHやCFHR5はいずれもC3変換酵素の抑制遺伝子であり、その異常は補体活性を持続させる。

非典型的感染後糸球体腎炎患者の多くは補体第二経路の異常を示すことから、同症患者には全例に補体第二経路制御系の検査を実施すべきである。また、腎不全の進行する同症患者に対しては、補体異常を標的にした治療戦略も考慮すべきである。

紹介者コメント

近年、補体第二経路の先天的あるいは後天的制御異常を基礎に持つ腎疾患が相次いで報告されている¹⁾。その

中には非典型的溶血性尿毒症症候群(aHUS)²⁾、膜性増殖性糸球体腎炎I型の一部(MPGN1)とC3 glomerulopathy³⁾が含まれる。C3 glomerulopathyは最近提唱された疾患概念で、IFで糸球体にC3の単独沈着を特徴とする疾患と定義され、膜性増殖性糸球体腎炎2型(DDD)とC3 glomerulonephritis(C3GN)とがある¹⁾³⁾。これらの疾患における補体制御系の遺伝子異常としては、aHUSでCFH, MCP, CFI, C3, CFB, THBDの変異²⁾が、MPGN1でCFH, CFIの変異³⁾が、DDDでCFH, C3の変異³⁾、C3GNでCFH, CFI, MCP, CFHR5の変異³⁾が報告されている。また、C3NefがDDD患者の多くやC3GNあるいはMPGN1患者の一部で検出される³⁾。

本論文における非定型的感染後糸球体腎炎は、ほとんどの患者が糸球体へのC3の単独沈着と補体第二経路制御系の異常を認めたことから、上記疾患群の類縁疾患と考えられる。今後非典型的感染後糸球体腎炎患者に対しては、補体第二経路制御系の遺伝子やC3Nefの検索が必要と思われる。

文 献

- 1) Johnson SA, Wong ES, Taylor CM: Making sense of the spectrum of glomerular disease associated with complement dysregulation. *Pediatr Nephrol* 2013 [Epub ahead of print].
- 2) Noris M, Remuzzi G: Atypical hemolytic-uremic syndrome. *N Engl J Med* 2009; 361: 1676–1687.
- 3) Servais A, Noël LH, Roumenina LT, Le Quintrec M, 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.