



Clinical characteristics and outcomes of immune-complex membranoproliferative glomerulonephritis and C3 glomerulopathy in Japanese children

上田, 知佳

(Degree)

博士 (医学)

(Date of Degree)

2024-09-25

(Resource Type)

doctoral thesis

(Report Number)

甲第9003号

(URL)

<https://hdl.handle.net/20.500.14094/0100492512>

※ 当コンテンツは神戸大学の学術成果です。無断複製・不正使用等を禁じます。著作権法で認められている範囲内で、適切にご利用ください。



(課程博士関係)

学位論文の内容要旨

Clinical characteristics and outcomes of
immune-complex membranoproliferative glomerulonephritis
and C3 glomerulopathy in Japanese children

日本人小児における免疫複合体関連膜性増殖性糸球体腎炎および
C3 腎症の臨床的特徴と転帰

(指導教員:神戸大学大学院医学研究科医科学専攻野津 寛大教授)

上田 知佳

【背景】膜増殖性糸球体腎炎（MPGN）は、従来電子顕微鏡的形態により、高電子密度沈着物（EDD）が内皮下領域にみられるI型、基底膜にみられるII型、上皮下領域と内皮下領域の両方にみられるIII型に分類されていた。さらに、MPGN II型は先天的な代替経路異常によって発症することが判明し、Dense deposit disease（DDD）と呼ばれる疾患概念が確立されるようになった。しかし、蛍光抗体法においてDDDはC3優位の沈着を認めるのに対し、MPGN I型とIII型では、DDDに類似した強いC3沈着を示す症例と、C3と免疫グロブリンの両方の沈着を示す症例が混在していることが判明し、それぞれ異なる病因の存在が示唆されていた。その後、蛍光抗体法により免疫グロブリン優位の沈着を認めるものが免疫複合体関連MPGN（IC-MPGN）、C3優位の沈着を認めるものがC3腎症（C3G）と分類されるようになった。また、C3Gの中で電子顕微鏡所見にて基底膜内に帯状やソーセージ様のEDDを認める場合はDDDに分類され、上記所見がない場合にC3GNに分類された。IC-MPGNは免疫複合体形成による古典的経路の活性化によって引き起こされる一方、C3Gは代替経路活性の調節障害によって引き起こされる。両疾患で関与する補体経路が異なることから、IC-MPGNとC3Gは異なる予後を示す可能性があるが、それぞれの臨床経過に関する報告は限られている。本研究では、過去にMPGNと診断された小児患者をIC-MPGN、DDD、C3GNに分類し、それぞれの臨床的特徴を明らかにすることを目的とした。

【方法】2002年2月から2022年12月までに実施された腎生検に基づいてMPGNと診断された小児患者を対象とした。腎生検は低補体血症と蛋白尿を示す患者に対しておこなわれた。上記患者を蛍光抗体法所見、電子顕微鏡所見に基づいてIC-MPGN、C3G（DDDまたはC3GN）に再分類し、これらの患者の臨床的特徴と転帰を疾患毎に後方視的に検討した。MPGNの主な亜型であったC3GNについては、寛解および血清C3値の正常化に関連する因子、プレドニゾン（PSL）投与の有無による臨床所見と検査所見などについて検討した。なお、治療内容は主治医の裁量で決定されたが、原則として軽度から中等度の蛋白尿（尿蛋白クレアチニン比0.15-1.0g/gCr）を示す患者にはアンジオテンシン変換酵素阻害薬（ACE-I）が投与され、ACE-Iで十分な効果が得られない患者にはアンジオテンシンII受容体拮抗薬（ARB）が追加投与された。また、咳嗽やめまいなどの副作用のためにACE-Iの投薬継続が困難な患者はARBに変更された。ネフローゼ症候群または高度の蛋白尿（尿蛋白クレアチニン比>1.0g/gCr）を示す患者、あるいはレニンアンジオテンシン系阻害薬（RAS-I）投与後に増悪した患者には、PSLに加えてメチルプレドニゾンパルス療法（MPT）が2-3コース追加された。これらの治療で増悪または効果不十分な場合はMPTが2コース追加され、さらにミゾリビン（MZR）やミコフェノール酸モフェチル（MMF）などの免疫抑制剤が追加された。

【結果】32例の小児患者がMPGNと診断され、臨床データおよび検査データが不十分であった4例、免疫蛍光画像が得られなかった1例、治療的介入を行わずに蛋白尿が消失した1例、追跡期間が6か月未満と短かった1例の計7例を除外し、25例を対象とした。これらのうち3例（12.0%）がDDD、20例（80.0%）がC3GN、2例

(8.0%) がIC-MPGNに分類された。全コホートの診断時年齢の中央値は10.2歳で、16例 (64.0%) が男性であった。血尿は24例 (96.0%) に認められた。コホート全体のeGFR中央値は122.5mL/min/1.73m²で、eGFR<90mL/min/1.73m²の患者は5人 (20.0%) であった。血清C3値の中央値は18.0mg/dLで、診断時の血清C3値は全群で低値であった。RAS-Iは23例 (92.0%) で投与された。PSLはDDDとIC-MPGNの全例に投与されたが、C3GNでは12例 (60.0%) にのみ投与された。免疫抑制剤はIC-MPGN患者全員とC3GN患者4人 (20.0%) に投与されたが、DDD患者には投与されなかった。全コホートの追跡期間は5.3年であった。最終追跡時の血尿発生率 (28.0%) は、診断時に比べて全群で減少していた。C3GNでは13例 (65.0%)、DDDでは1例 (33.3%) が寛解に至ったが、IC-MPGNでは寛解に至った患者はいなかった。いずれの群でもeGFRが15ml/min/1.73m²未満に進行した患者はいなかった。C3GN群の腎生検所見と臨床転帰をPSL投与有無別に検討すると、両群とも最終経過観察時に尿蛋白クレアチニン比は有意に低下し、血清C3値は有意に上昇した。寛解については、PSL非投与群では8例中6例 (75.0%)、PSL投与群では12例中7例 (58.3%) で達成された。MZRまたはMMFを投与された高度蛋白尿患者4例のうち寛解に至ったのは1例のみであり、血清C3値が正常化した患者はいなかった。

【考察】MPGN25例のうち、20例 (80.0%) がC3GNに分類され、既報でのMPGNにおけるC3GNの割合よりも高かった。MPGN患者では、診断時のネフローゼ症候群およびeGFRの低下が予後不良因子と考えられている。本研究における診断時のネフローゼ症候群合併率は10.0%であり、MPGNに関する既報よりも低かった。ベースライン時のeGFRは124.2 (105.2-139.3) ml/min/1.73m²かつeGFR<90ml/min/1.73m²の割合は20.0%であり、MPGNに関する既報と比較して、腎機能が良好であることを示していた。C3GNはしばしば難治性と報告されるが、本研究ではC3GN患者20例中13例 (65.0%) で寛解がみられ、最終追跡調査時にeGFR<15ml/分/1.73m²に進行した患者はいなかった。本研究のC3GN患者はネフローゼ症候群の合併率が低く、腎機能が良好であったことから、既報よりも軽症例の割合が多いことが示唆された。日本では学校検尿制度が普及しており、定期的な検尿によりC3GNの早期診断が可能である。そのため、本研究では日本以外の国で行われた過去の報告よりも軽症例の割合が多かったのかもしれない。C3GN患者におけるPSL投与有無別の検討においては、PSL非投与群では最終追跡調査時に尿蛋白の有意な減少と血清C3の有意な増加がみられた。また、75.0%で寛解が得られており、治療に対する良好な反応が示唆された。本研究におけるPSL非投与群の診断時のeGFRが126.8ml/分/1.73m²、尿蛋白クレアチニン比は0.54g/gCrであり、ネフローゼ症候群の患者はいなかった。一方で既報の成人コホートでは、C3G患者の30-43%がネフローゼ症候群を合併し、eGFRは57-67ml/min/1.73m²、尿蛋白クレアチニン比は2.47-3.00g/gCrであった。以上より、対象患者の重症度の違いが予後の違いに寄与している可能性がある。さらに、本研究ではPSL投与群においても、最終追跡調査時に尿蛋白が有意に減少し、血清C3値が有意に上昇していた。以上から、ネフローゼ症候群や高度蛋白尿を伴うC3GN患者でも、PSLやMPTにより良好な転帰が得られる

可能性を示唆している。しかし、MZRまたはMMFによる治療を受けた患者では、治療前と治療後の尿蛋白および血清C3値に統計学的有意差は認められず、免疫抑制剤が必要とされるような重症例では治療効果は限定的であるといえる。

【結論】本検討における小児MPGN患者の大半がC3GNと診断された。C3GNの寛解率は高く、約5年間の追跡期間中に腎不全を発症した患者はいなかった。さらに、軽度から中等度の蛋白尿を伴うC3GN患者は、RAS-I単独で良好な転帰を示した。ただし、長期予後に関してはさらに継続的な観察が必要である。

論文審査の結果の要旨			
受 付 番 号	甲 第 3413 号	氏 名	上 田 知 佳
論 文 題 目 Title of Dissertation	日本人小児における免疫複合体関連膜性増殖性糸球体腎炎および C3 腎症の臨床的特徴と転帰 Clinical characteristics and outcomes of immune-complex membranoproliferative glomerulonephritis and C3 glomerulopathy in Japanese children		
審 査 委 員 Examiner	主 査 篠 原 正 和 Chief Examiner 副 査 辰 藤 祐 子 Vice-examiner 副 査 伊 藤 智 雄 Vice-examiner		

（要旨は1，000字～2，000字程度）

【背景・目的】膜増殖性糸球体腎炎（MPGN）は、従来電子顕微鏡的形態により、高電子密度沈着物（EDD）が内皮下領域にみられるⅠ型、基底膜にみられるⅡ型、上皮下領域と内皮下領域の両方にみられるⅢ型に分類されていた。さらに、MPGNⅡ型は先天的な代替経路異常によって発症することが判明し、Dense deposit disease（DDD）と呼ばれる疾患概念が確立されるようになった。しかし、蛍光抗体法においてDDDはC3優位の沈着を認めるのに対し、MPGNⅠ型とⅢ型では、DDDに類似した強いC3沈着を示す症例と、C3と免疫グロブリンの両方の沈着を示す症例が混在していることが判明し、それぞれ異なる病因の存在が示唆されていた。その後、蛍光抗体法により免疫グロブリン優位の沈着を認めるものが免疫複合体関連MPGN（IC-MPGN）、C3優位の沈着を認めるものがC3腎症（C3G）と分類されるようになった。IC-MPGNは免疫複合体形成による古典的経路の活性化によって引き起こされる一方、C3Gは代替経路活性の調節障害によって引き起こされる。両疾患で関与する補体経路が異なることから、IC-MPGNとC3Gは異なる予後を示す可能性があるが、それぞれの臨床経過に関する報告は限られている。本研究では、過去にMPGNと診断された小児患者をIC-MPGN、DDD、C3GNに分類し、それぞれの臨床的特徴を明らかにすることを目的とした。

【方法・結果】2002年2月から2022年12月までに実施された腎生検に基づいてMPGNと診断された小児患者を対象とした。上記患者を蛍光抗体法所見、電子顕微鏡所見に基づいてIC-MPGN、C3G（DDDまたはC3GN）に再分類し、これらの患者の臨床的特徴と転帰を疾患毎に後方視的に検討した。MPGNの主な亜型であったC3GNについては、寛解および血清C3値の正常化に関連する因子、プレドニゾロン（PSL）投与の有無による臨床所見と検査所見などについて検討した。32例の小児患者がMPGNと診断され、臨床データおよび検査データが不十分であった4例、免疫蛍光画像が得られなかった1例、治療的介入を行わずに蛋白尿が消失した1例、追跡期間が6か月未満と短かった1例の計7例を除外し、25例を対象とした。これらのうち3例（12.0%）がDDD、20例（80.0%）がC3GN、2例（8.0%）がIC-MPGNに分類された。全コホートの診断時年齢の中央値は10.2歳で、16例（64.0%）が男性であった。血尿は24例（96.0%）に認められた。コホート全体のeGFR中央値は122.5mL/min/1.73m²で、eGFR<90mL/min/1.73m²の患者は5人（20.0%）であった。血清C3値の中央値は18.0mg/dLで、診断時の血清C3値は全群で低値であった。RAS-Iは23例（92.0%）で投与された。PSLはDDDとIC-MPGNの全例に投与されたが、C3GNでは12例（60.0%）にのみ投与された。免疫抑制剤はIC-MPGN患者全員とC3GN患者4人（20.0%）に投与されたが、DDD患者には投与されなかった。全コホートの追跡期間は5.3年であった。C3GNでは13例（65.0%）、DDDでは1例（33.3%）が寛解に至ったが、IC-MPGNでは寛解に至った患者はいなかった。いずれの群でもeGFRが15ml/min/1.73m²未満に進行した患者はいなかった。

【考察】MPGN25 例のうち、20 例（80.0%）が C3GN に分類され、既報での MPGN における C3GN の割合よりも高かった。MPGN 患者では、診断時のネフローゼ症候群および eGFR の低下が予後不良因子と考えられている。本研究における診断時のネフローゼ症候群合併率は 10.0%であり、MPGN に関する既報よりも低かった。ベースライン時の eGFR は 124.2（105.2-139.3）ml/min/1.73m² かつ eGFR<90ml/min/1.73m² の割合は 20.0%であり、MPGN に関する既報と比較して、腎機能が良好であることを示していた。C3GN はしばしば難治性と報告されるが、本研究では C3GN 患者 20 例中 13 例（65.0%）で寛解がみられ、最終追跡調査時に eGFR<15ml/分/1.73m² に進行した患者はいなかった。本研究の C3GN 患者はネフローゼ症候群の合併率が低く、腎機能が良好であったことから、既報よりも軽症例の割合が多いことが示唆された。日本では学校検尿制度が普及しており、定期的な検尿により C3GN の早期診断が可能である。そのため、本研究では日本以外の国で行われた過去の報告よりも軽症例の割合が多かったのかもしれない。C3GN 患者における PSL 投与有無別の検討においては、PSL 非投与群では最終追跡調査時に尿蛋白の有意な減少と血清 C3 の有意な増加がみられた。また、75.0%で寛解が得られており、治療に対する良好な反応が示唆された。本研究における PSL 非投与群の診断時の eGFR が 126.8ml/分/1.73m²、尿蛋白クレアチニン比は 0.54g/gCr であり、ネフローゼ症候群の患者はいなかった。一方で既報の成人コホートでは、C3G 患者の 30-43%がネフローゼ症候群を合併し、eGFR は 57-67ml/min/1.73m²、尿蛋白クレアチニン比は 2.47-3.00g/gCr であった。以上より、対象患者の重症度の違いが予後の違いに寄与している可能性がある。さらに、本研究では PSL 投与群においても、最終追跡調査時に尿蛋白が有意に減少し、血清 C3 値が有意に上昇していた。以上から、ネフローゼ症候群や高度蛋白尿を伴う C3GN 患者でも、PSL や MPT により良好な転帰が得られる可能性を示唆している。しかし、MZR または MMF による治療を受けた患者では、治療前と治療後の尿蛋白および血清 C3 値に統計学的有意差は認められず、免疫抑制剤が必要とされるような重症例では治療効果は限定的であるといえる。本検討における小児 MPGN 患者の大半が C3GN と診断された。C3GN の寛解率は高く、約 5 年間の追跡期間中に腎不全を発症した患者はいなかった。さらに、軽度から中等度の蛋白尿を伴う C3GN 患者は、RAS-I 単独で良好な転帰を示した。ただし、長期予後に関してはさらに継続的な観察が必要である。

本研究は、免疫複合体関連膜性増殖性糸球体腎炎について研究したものであるが、従来ほとんど行われなかった C3 腎症の臨床的特徴と転帰について重要な知見を得たものとして価値ある集積であると認める。よって本研究者は、博士（医学）の学位を得る資格があると認める。