

論文内容の要旨

Myeloperoxidase-associated membranous nephropathy in anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated glomerulonephritis

抗好中球細胞質抗体（ANCA）関連糸球体腎炎におけるミエロ
ペルオキシダーゼ関連膜性腎症

日本医科大学大学院医学研究科 解析人体病理学分野

大学院生 冨永 健太

Kidney Int Rep (2024) 9, 2240–2249 掲載

要旨

【背景】

抗好中球細胞質抗体 (ANCA) 関連糸球体腎炎 (GN) (ANCA GN) は、血中 ANCA が陽性で、組織学的には免疫複合体の沈着を伴わない半月体形成性 GN として発症する。ANCA GN には稀に膜性腎症 (MN) が併発することが知られており、我々の経験した症例では、血中にミエロペルオキシダーゼ (MPO)-ANCA が陽性で、組織学的に糸球体基底膜 (GBM) に沿って MPO および IgG の顆粒状沈着がみられた。MPO-ANCA GN と MN は密接に関連している可能性があるが、MN を伴う MPO-ANCA GN における MN の発症機序や症例の臨床病理学的特徴の詳細は明らかではない。本研究は、MN を伴う MPO-ANCA GN 症例の MN の発症に関わる免疫複合体の抗原蛋白質を明らかにし、MN を伴う MPO-ANCA GN 症例の MN もしくは MPO-ANCA GN の臨床病理学的特徴を明らかにすることを目的にした。

【方法】

2011 年 1 月から 2023 年 1 月の期間に行われた 741 症例の腎生検の中から、MN を伴う MPO-ANCA GN、免疫複合体や補体の沈着を認めない MPO-ANCA GN、二次性 MN を除外し、原発性 NM の特徴であるホスホリパーゼ A2 受容体 (PLA2R) の糸球体への沈着、その抗原に対する抗 PLA2R 抗体が血中に陽性の原発性 MN の症例を抽出した。それらの症例に対し、腎生検検体からレーザーマイクロダイセクションで切除した糸球体から蛋白質を抽出し、amaZon ETD (Bruker Daltonics, Billerica, MA, USA) を使用して質量分析を行い、沈着抗原蛋白質を同定した。さらに同定した抗原蛋白質の確認を IHC (免疫組織化学染色)、IF (免疫蛍光染色)、共焦点顕微鏡検査で行った。それらの症例の臨床情報 (年齢、性別、既往歴、臨床症状、治療や治療反応、予後) や検査所見 (血清クレアチニン、CRP、蛋白尿定量、尿潜血、尿中 NAG、尿中 $\beta 2$ ミクログロブリン、MPO-ANCA、血清抗 PLA2R 抗体) と、半月体形成率、半月体の種類 (細胞性・線維細胞性・線維性) の割合、糸球体内好中球浸潤数といった病理学的所見をもとに MPO 関連 MN の臨床病理学的特徴を検討した。さらに、それらの臨床病理学的特徴を MPO-ANCA GN および原発性 MN と比較した。

【結果】

MN を伴う MPO-ANCA GN は 7 症例、免疫複合体や補体の沈着を認めない MPO-ANCA GN は 6 症例、PLA2R の糸球体沈着や抗 PLA2R 抗体陽性の原発性 MN は 5 症例であった。

MN を伴う MPO-ANCA GN では、全ての症例において質量分析解析で MPO が検出され、腎生検組織の IHC や IF で糸球体の GBM に沿った顆粒状の MPO 沈着を認めた。共焦点顕微鏡検査では、GBM の MPO は IgG と共局在を示した。MPO-ANCA GN ならびに原発性 MN では、すべての症例で IHC や IF にて MPO 沈着を認めなかった。MN を伴う MPO-ANCA GN では全例で、質量分析で MPO が同定され、IHC や IF で係蹄壁に MPO が陽性であり、MPO-ANCA GN に関連した MPO 関連 MN と定義した。MPO 関連 MN 症例では質量分析で PLA2R など原発性 MN の原因抗原と考えられている蛋白の検出は認めなかった。

MPO 関連 MN 症例の臨床病理学的特徴は、免疫複合体や補体の沈着を認めない MPO-ANCA GN 症例と比較して、腎生検 12 ヶ月後の尿蛋白値が有意に高く (1.3 [0.5-1.5] vs. 0.2 [0.1-0.4] g/gCr; $P=0.035$)、線維性半月体の割合が高かった (15.4 [12.2-21.4] 対 0.0 [0.0-1.8]%; $P=0.012$)。また腎生検時の MPO-ANCA 値は MPO 関連 MN の症例で有意に低かった

(25.6[20.6-72.4]対 154.0[91.1-307.5]U/ml; P = 0.035)。一方、原発性 MN 症例と比較して、腎生検時の eGFR(13.9 [11.1-38.1] vs. 59.9 [46.6-74.5] ml/分/1.73m²; P=0.0303)および尿中蛋白排泄量(3.0 [2.5-5.4] vs. 6.8 [6.1-16.7] g/gCr; P=0.048)は、MPO 関連 MN 症例で低かった。MPO 関連 MN 症例は、原発性 MN ほどの高度蛋白尿は認めないものの多量の蛋白尿を呈し、MPO-ANCA GN と同等の腎機能障害を有し、線維性半月体が多くみられることから、継続している ANCA GN に発症すると結論した。

【考察】

この研究では、MN を伴う MPO-ANCA GN の全症例で、質量分析解析にて MPO を同定し、IHC や IF で GBM に沿った MPO の沈着、共焦点顕微鏡検査で GBM の MPO と IgG の共局在を証明した。MN と MPO-ANCA GN が、それぞれが独立して存在するのではなく、ANCA GN の MPO-ANCA が直接 MN の発症に関連していることが示唆される。MPO 関連 MN の全ての症例で、腎生検以前での蛋白尿は明らかでなく、さらに 2 症例においては 10 年以上 MPO-ANCA 陽性が持続しており、高度蛋白尿を呈する MN は ANCA GN の経過中に後から出現したと考えられる。MPO 関連 MN において、高い線維性半月体形成率や低い血中 MPO-ANCA 値の臨床病理学的特徴は、病勢の弱い MPO-ANCA GN が長期化することで、MN を発症している可能性が示唆される。MPO 関連 MN の臨床病理学的特徴が MPO-ANCA GN や原発性 MN と異なる結果は、MPO 関連 MN は、MPO-ANCA GN や原発性 MN とは異なる特徴を有する疾患であり、診断、治療の選択や治療反応、予後を考える上で重要な疾患である。

この研究には、MPO 関連 MN の低い発生率や、単一施設での後ろ向き研究といった制限がある。また、MPO 関連 MN 症例のさまざまな病勢段階における連続的な組織所見を観察できていない。MPO 関連 MN 発症のメカニズムを明らかにするには、実験動物モデルの作成を含めたさらなる研究が必要である。

【結語】

MPO 関連 MN は、MPO が原因抗原の二次性 MN であり、MPO-ANCA GN のひとつのサブセットである。血中 MPO-ANCA 値は低いものの長期にわたる MPO-ANCA GN の罹患期間中に、MPO と MPO-ANCA 複合体の形成が、MPO 関連 MN 発症に関連している。