

IgG4 関連腎臓病 (IgG4-RKD) における補体系の役割 ー 日本腎臓学会 IgG-RKD ワーキンググループ (WG) による多施設研究

研究分担者 川野充弘 金沢大学附属病院リウマチ・膠原病内科 講師
研究協力者 佐伯敬子 長岡赤十字病院内科 部長
研究協力者 長澤 将 東北大学病院 腎高血圧内分泌科 講師
研究協力者 乳原善文 虎の門病院腎センター内科 部長
研究協力者 谷口 義典 高知大学医学部附属病院 内分泌代謝・腎臓膠原病内科 講師
研究協力者 柳田素子 京都大学医学研究科腎臓内科学 教授
研究協力者 中島 衡 医療法人・相生会

研究要旨

IgG4 関連腎臓病 (IgG4-RKD) は 50-70% に低補体血症を認めるがその意義は不明である。今回 IgG4-RKD 60 例について低補体血症の有無により臨床、病理学的差異を検討したところ、低補体血症群は血清 IgG-IgG4 値が有意に高く、その値は補体値と逆相関しており、さらに腎間質炎症の広がりより高度で尿細管基底膜に C1q 沈着を認めた。IgG4-RKD では IgG4 以外の IgG サブクラスが主に古典的経路により補体を活性化し、腎間質の炎症の広がりに関与している可能性が示された。

A. 研究目的

IgG4-RKD における補体系の役割を検討する。

B. 研究方法

2012 年 4 月から 2019 年 5 月の間に IgG4-RKDWG 関連施設において IgG4-RKD と診断された症例を低補体血症あり (L 群)、なし (N 群) に分け両群の臨床、腎組織所見を後方視的に比較検討した。

(倫理面への配慮)

今回の研究を行うにあたり、厚生労働省の策定した「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」を厳格に遵守し、以下のごとく倫理的配慮を行った。

1) 患者の個人情報・機密の保護と管理
研究の実施においては患者氏名を研究症例番号により匿名化し、患者個人情報の機密保護について十分な配慮を行った

2) インフォームド・コンセントの手順
本研究は通常の保険診療において得られるカルテ情報による既存資料を用いた後方視的調査であるため、必ずしも文書による同意が必要ではない。そのため研究概要をウェブサイト上で公開し、不参加の申し出を受け付け参加・不参加の自由をはかった。

C. 研究結果

60 例中 42 例 (70%) が L 群だった。L 群の多くは C3, C4, CH50 すべて低下しており、CH50 著減 (10U/ml 以下) を 46% に認めた。年齢、性別、腎外病変は両群で差はなかった。治療前 eGFR は L 群で低い傾向にあったが有意差はなかった ($p=0.076$)。IgG4 以外の血清 IgG

サブクラス (IgG-IgG4) 値 (mg/dl) は L 群で有意に高値であり ($p=0.000$)、その値は C3, C4, CH50 値と各々逆相関していた ($p<0.01$)。血清 IgG4 値は両群で差はなく、補体値とも相関はなかった。53 例で腎組織が得られ (70% は L 群)、全例で IgG4 陽性細胞浸潤を伴う尿細管間質の炎症を認めた。光学顕微鏡では L 群は N 群に比して腎間質の炎症の広がりより有意に高度であり ($p=0.035$)、C3, CH50 値は腎間質の炎症の広がりより逆相関していた。腎間質の浸潤 IgG4 陽性細胞数、IgG4 陽性細胞/IgG 陽性細胞比に差はなかった。蛍光抗体法では尿細管基底膜 (TBM) の IgG と補体 (C3, C1q) の沈着頻度は L 群で高い傾向だったが有意差はなかった。TBM の C1q の沈着は L 群にのみ認められた (40% vs. 0%)

D. 考察

既報 (Fujiwara ら、Mod Rheumatol, 2021) と同様、IgG4-RKD において低補体血症は IgG4 以外の IgG サブクラス高値と関連していることが今回の多数例の検討で確認された。また腎組織では低補体は腎間質炎症のより広範囲の広がりより TBM の C1q 沈着に関与していることが新たに示された。山口らは IgG4-RKD の TBM では IgG4 以外のサブクラス (主に IgG1) も同時に沈着していることを報告しており (Hum Pathol 2012)、これらが主に古典的経路により補体の活性化に関与している可能性が考えられる。今後低補体血症が IgG4-RKD の臨床経過、予後に及ぼす影響も含め、さらなる大規模コホートでの検討が望まれる。

E. 結論

IgG4-RKD においては IgG4 以外の IgG サブクラスが、主に古典的経路により補体を活性化し、腎間質の炎症の広がりに関与している可能性が示された。

F. 研究発表

1. 論文発表

1) Saeki T, Nagasawa T, Ubara Y, Taniguchi Y, Yanagita M, Nishi S, Nagata M, Yamaguchi Y, Saito T, Nakashima H, Kawano M. Comparison of clinicopathological features between patients with and without hypocomplementemia in IgG4-related kidney disease. Nephrol Dial Transplant. 2022;Dec 1, <https://doi.org/10.1093/ndt/gfac317>

2. 学会発表

- 1) 佐伯敬子、長澤将、乳原善文、谷口義典、柳田素子、西慎一、長田道夫、山口裕、斉藤喬雄、中島衡、川野充弘。低補体血症の有無による IgG4 関連腎臓病 (IgG4-RKD) の臨床・腎病理所見の違い-日本腎臓学会 IgG-RKD ワーキンググループ (WG) による多施設研究 第 66 回日本リウマチ学会総会学術集会 2022, 4, 25-27 横浜市 (ハイブリッド開催)
- 2) 佐伯敬子、長澤将、乳原善文、谷口義典、柳田素子、西慎一、長田道夫、山口裕、斉藤喬雄、中島衡、川野充弘。低補体血症の有無による IgG4 関連腎臓病の臨床、病理学的差異。第 65 回日本腎臓学会学術総会。2022, 6, 10-12. 神戸市 (ハイブリッド開催)
- 3) 佐伯敬子、長澤将、乳原善文、谷口義典、柳田素子、西慎一、長田道夫、山口裕、斉藤喬雄、中島衡、川野充弘。IgG4 関連腎臓病 (IgG4-RKD) における補体系の役割。第 14 回日本 IgG4 関連疾患学会学術集会 2023, 3, 4-5 金沢市

G. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし