

C3 腎症の概念とその病態

遠 藤 守 人¹⁾・大 澤 勲²⁾

目次

1. はじめに
2. C3 腎症の病理組織像
3. C3 腎症と補体異常
4. C3 腎症の治療
5. おわりに

【要 旨】

形態学的に分類された疾患群である膜性増殖性糸球体腎炎 (MPGN) の範疇には多くの病態が包括されていることが知られている。そのなかで、近年、免疫グロブリンを伴わない補体成分 C3 の糸球体沈着を診断の基準とした C3 腎症 (C3 glomerulopathy) という新たな疾患概念が提唱されている。各種腎疾患の組織傷害においては補体活性化反応の関与が考えられるが、C3 腎症では補体第二経路 (alternative pathway) の制御異常がその発症の主要なメカニズムであることが示されており、遺伝的および後天的背景についての検討が進められている。さらに、新たな治療として過度の補体活性化反応を抑制する抗補体薬の使用が試みられてきている。今後、明確にされるべき課題も多く残されているが、難治性とされる疾患の治療戦略に病因を考慮したアプローチが加わることで予後改善への可能性が大いに期待される。

キーワード: C3 腎症, 膜性増殖性糸球体腎炎, 補体第二経路, 抗補体薬

1. はじめに

本来、補体系は異物の排除を目的とした生体防御に働く免疫機構であるが、その活性化反応が過度に生じた場合には自己組織の損傷を惹起することとなる。そのため、生体内においては活性化反応の各ステップで厳重に制御され、生体にとって不利に作用しないように平衡状態が維持されている^{1),2)}。

糸球体腎炎の病態形成過程で補体反応が重要

な要因であることが従来から知られており、臨床的には血清中の補体レベルや腎組織の補体成分の沈着が、疾患の診断および疾患活動性の評価に有用であるものとされる。特に膜性増殖性糸球体腎炎 (membranoproliferative glomerulonephritis; MPGN) においては病因に関連した補体系の重要性が認識されてきた³⁾。近年、補体第二経路 (alternative pathway) の制御異常がその発症の主要なメカニズムとされる疾患群として、C3 腎症 (C3 glomerulopathy) という新たな疾患概念が提唱されている⁴⁾。本稿では、現時点における C3 腎症の考え方およびその組織傷害のメカニズムについて、これまでの報告

¹⁾ 八戸学院大学人間健康学部人間健康学科

²⁾ 順天堂大学医学部腎臓内科学

をもとに若干の考察を交えて解説する。

2. C3腎症の病理組織像

C3腎症は、C3単独の糸球体沈着（免疫グロブリンの有意な沈着を認めない）を組織学的な診断基準の原則としており、IgAのメサンギウム沈着を診断の原拠とするIgA腎症と同様に、その病理組織像は必ずしも画一的ではない^{5),6)}。しかしながら、IgA腎症では一般にメサンギウム増殖性糸球体腎炎像を呈するのに対応して、C3腎症では病理組織学的にMPGNとして分類される形態学的変化を示すことが多い⁷⁾。MPGNはメサンギウム細胞の増殖とメサンギウム基質の増加、および糸球体係蹄の肥厚を病理組織学的所見とする疾患単位⁸⁾であり、一次性（原発性）の他に膠原病、特にループス腎炎やパラプロテイン腎症などにおいて類似の組織像を示す症例が多く存在し、二次性MPGNとして包括されている。一次性MPGNはさらに沈着物の特徴により、I型、III型そしてII型、別名dense deposit disease (DDD)に分類されている。メサンギウム領域への沈着物に加えて、I型では内皮下沈着物、III型のBurkholder 亜型では内皮下と上皮下に、Strife & Anders 亜型では基底膜内と膜貫通性に沈着物がみられるものとされ、II型(DDD)では基底膜内沈着物および尿細管基底膜・ポウマン嚢

にも沈着物がみられる。蛍光抗体法所見としてII型、すなわちDDDでは主としてC3単独の沈着とされているのに対して、I型、III型ではC3の沈着に加えIgG、IgMおよびC4の沈着を認めることがあるが明確にC3優位の沈着を示す症例(図1)も存在し、C3腎炎(C3 glomerulonephritis)と呼称されている⁹⁾。

このようにMPGNという疾患分類はあくまでも形態学的なものとして捉えることができるが、従来より血清学的な特徴として低補体血症が注目されてきた。C3腎症では形態学的な変化と病態形成の要因を関連づけて再分類を試みた結果として提唱される疾患概念^{4),5)}と考えることができる(図2)。

3. C3腎症と補体異常

C3は補体成分の中でもっとも高濃度で存在し、補体活性化反応の中心に位置する。古典経路、レクチン経路および第二経路いずれかの初期反応により形成されたC3転換酵素(C4b2aまたはC3bBb)によるC3の分解が、補体の生理活性からみた主要反応である¹⁰⁾(図3)。古典経路、レクチン経路が各々免疫複合体、病原体表面の糖鎖を認識することで活性化が開始されるのに対して、第二経路では認識機構がなくH₂O分子との反応により常にわずかな活性化状態にあり“C3 tick-over”と呼ばれる^{10),11)}(図4)。

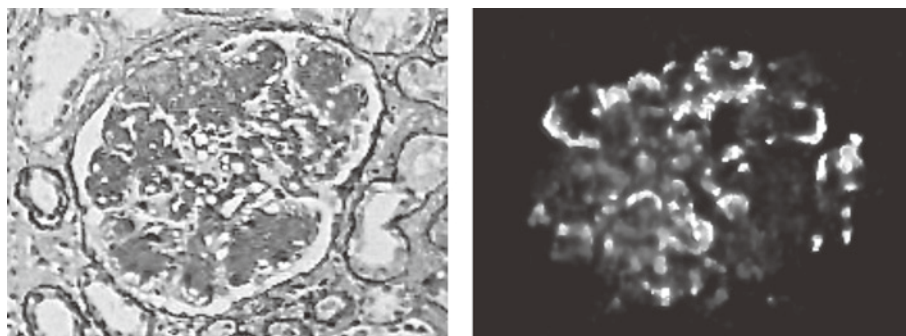


図1. MPGN I型の光顕像(PAS染色)とC3の沈着(蛍光抗体法)

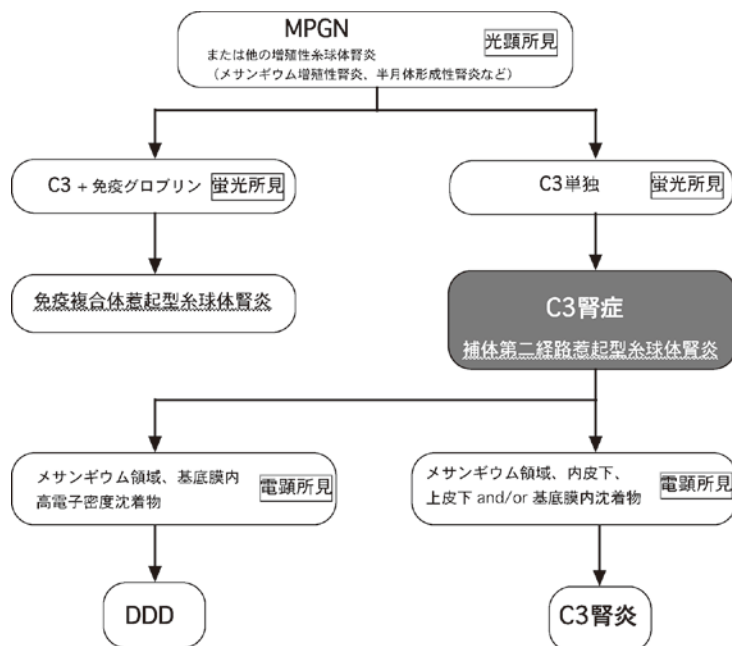


図2. C3腎症の概念に基づいたMPGNの再分類(文献5)より引用, 改変
MPGN; membranoproliferative glomerulonephritis
DDD; dense deposit disease

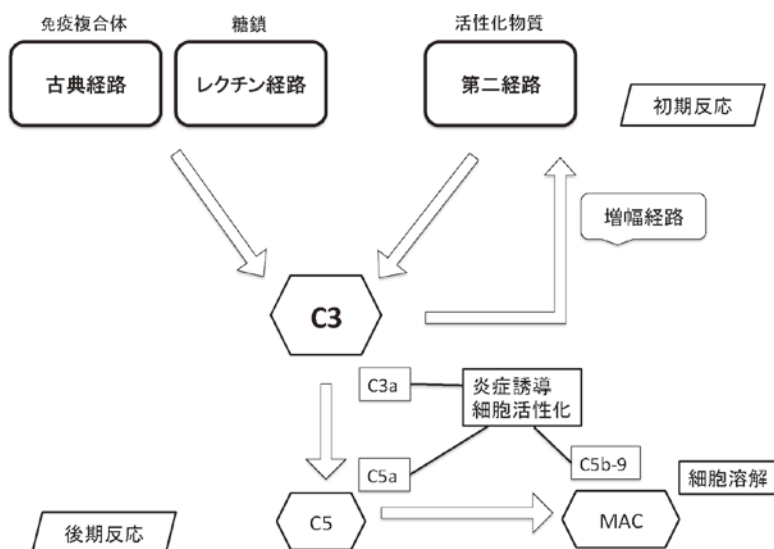


図3. 補体活性化反応の概略

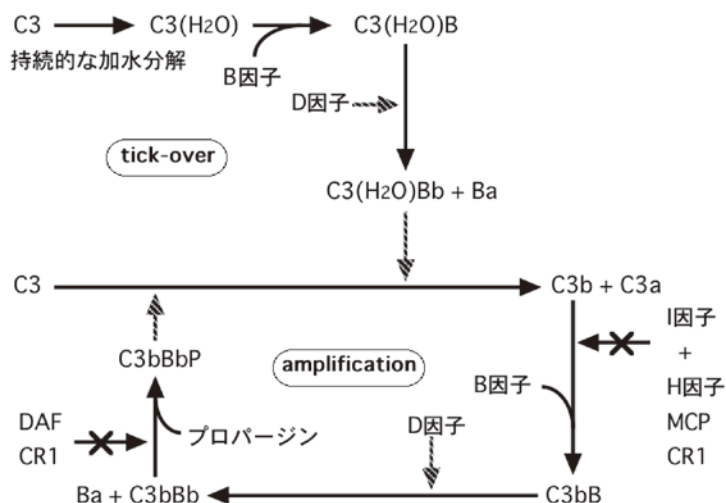


図 4. 補体第二経路の活性化・増幅回路と制御のメカニズム
DAF; decay accelerating factor MCP; membrane cofactor protein
CR1; complement receptor type 1

通常、活性型分子である C3b は制御因子により速やかに不活化されるが、病原体等の表面上では C3 転換酵素 (C3bBb) が形成され活性化反応の増幅 (amplification) が生じる。この増幅回路は、古典経路やレクチン経路の活性化により C3b が形成された場合も同様に作用することから、補体反応の持続・拡大を考える上で極めて重要な経路となる。C3 レベルでの調節因子として、プロパージン¹²⁾ は C3bBb に結合することにより C3 転換酵素としての作用を安定させることで活性化を促進し、一方、細胞膜上の因子として DAF (decay accelerating factor; CD55) は C3 転換酵素の解離を促進することで、MCP (membrane cofactor protein; CD46) は I 因子の cofactor として C3b を分解することにより、また、血漿中の H 因子は C3 転換酵素の解離促進および I 因子の cofactor として制御に働く^{13), 14)}。主に赤血球膜上の CR1 (complement receptor type 1; CD35) も C3 転換酵素の解離促進、I 因子の cofactor 作用により制御因子としての機能を有する (図 5)。

C3 腎症発症の要因として補体第二経路の制御異常が指摘されている^{4), 15)}。家族内発症例お

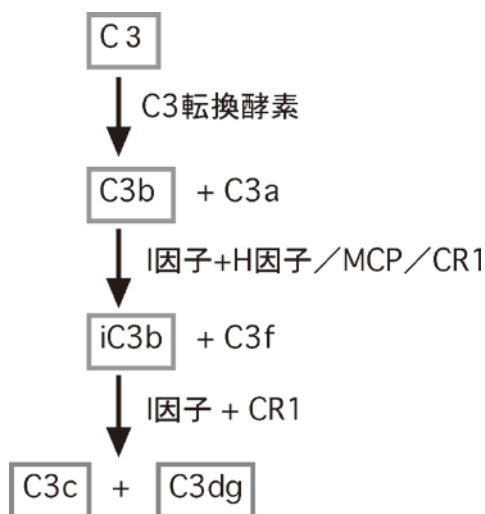


図 5. C3 の分解過程

よび弧発例の解析から、第二経路に関連する因子の遺伝子レベルでの変異や自己抗体の存在が示されており (表)、それらが制御異常を生じて活性化反応を不適切に亢進させることで病態が形成される。C3 腎症の範疇には前述のように DDD および C3 腎炎が含まれるが、同様に補体第二経路によって惹起される腎障害として

表. C3腎症の発症要因

遺伝子変異
制御因子（～制御機能低下）
H因子
I因子
MCP（CD46）
H因子関連タンパク（CFHR1/CFHR2/CFHR3/ CFHR4, CFHR5）
補体成分（～活性化進）
C3
B因子
自己抗体
H因子
B因子
C3 Nef（C3 転換酵素）

知られている非典型溶血性尿毒症症候群（atypical hemolytic uremic syndrome；aHUS）¹⁶⁾はC3腎症とは一般に区別される^{5), 17), 18)}。これら疾患の病態形成過程の差異について、制御異常のメカニズムとの関連で実験モデルや臨床所見の検討から一定の推測がなされている。aHUSでは液相中ではなく局所細胞上での補体活性化制御異常⁸⁾と考えられ、通常、血清補体値の低下やC3の有意な糸球体沈着は認めない。あくまでも血管内皮細胞に局限した急性の補体活性化反応に伴う組織傷害であり、後期反応での過度の活性化で生じた膜侵襲複合体（membrane attack complex；MAC）による局所の内皮細胞傷害が主体とされる。本疾患で多くみられるH因子（図6）の遺伝子異常がC3結合部位のあるN

H因子の構造



H因子の作用

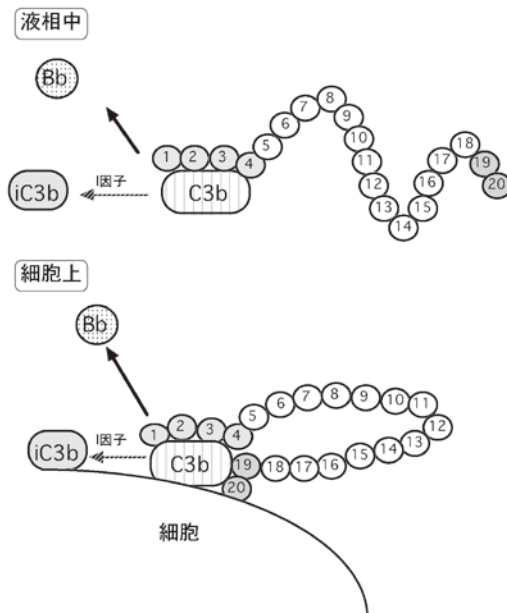


図6. H因子の構造と作用

末端側ではなく細胞表面との結合部位である C 末端側に多く存在することや、C3 転換酵素を安定化する自己抗体である C3 nephritic factor (C3Nef)^{19)~21)} は検出されないことから血清中での反応に乏しいことが裏付けられる。一方、C3 腎症は持続的な補体活性化反応およびその結果として生じる C3 分解産物の沈着²²⁾ が重要であるものと考えられ、特に C3Nef が高頻度でみられる DDD では液相中で産生された iC3b の沈着が必須であることが示されている²³⁾。最近、H 因子関連タンパク (complement factor H-related protein; CFHR) の機能に関する研究から、CFHR 異常による C3 腎症と H 因子異常による aHUS の局所細胞上での C3 分解作用の差異について議論されている^{24), 25)}。また、C3 の異常がなく C4 の活性化に伴う分解産物である C4d の沈着による DDD 症例の報告がなされ²⁶⁾、C3a、C5a といったアナフィラトキシンや MAC よりも補体分解産物の“沈着”が重要であり、いわゆる炎症を主体とする C3 腎炎と“沈着症”である DDD の病態の違いを生じることも推測される。特に C3 に関して我々はメサンギウム細胞の形質転換・増殖という新たな作用を見だしており^{27), 28)}、C3 分解産物を含めた補体活性化により生じる分子と糸球体に存在する細胞との間でのクロストークが病態形成にどのように関与しているのかについて詳細な検討が必要である。

このように C3 腎症に含まれる疾患群と免疫グロブリン沈着を伴う免疫複合体惹起型 MPGN および aHUS 等の周辺疾患について、その病態形成過程とメカニズムの基礎的、臨床的研究が精力的に進められてきているが、これら疾患群間での線引きは必ずしも明確にできるものではなく、移行例も含めてグレーゾーンが存在することも否定できない。実際、溶連菌感染後急性糸球体腎炎 (poststreptococcal acute glomerulonephritis; PSAGN) における遷延例には補体第二経路の異常が指摘されている^{29)~31)}。根底にある持続的な過剰反応に加え

て補体活性化反応のイニシエーションとなる要因、いわゆる“second-hit”が C3 腎症の特異的な病態像形成に関係してくることも想定される。この点から単クローン性 γ グロブリン血症との合併例の報告^{32), 33)} は極めて興味深く、感染や免疫複合体との関連を含めて今後さらに検討を進めていくことで理解が深まるものと考えられる。

4. C3 腎症の治療

MPGN としての治療に関して、これまでパルス療法を含めた副腎皮質ステロイド剤、免疫抑制剤、抗血小板剤、抗凝固剤などが使用されてきたがその効果は一定でなく、また、血圧コントロールや尿タンパク軽減を目的とした RAS (レニン・アンジオテンシン系) 阻害薬は効果が限定的であり、現在のところ確立された治療法はない^{34)~36)}。したがって、他の糸球体疾患と比較して必ずしも予後が良好とは云えず難治性とされる症例も多く存在する。また、末期腎不全に至り腎移植を行った症例での再発例も高いことが知られている^{37), 38)}。

H 因子の機能欠損や C3Nef 高値を示す一部の C3 腎症症例に対しては血漿交換法が有用である可能性が報告されており^{6), 17)}、急性期における治療の一つの選択肢と考えられる。維持療法として、遺伝的な H 因子欠損症例では実験モデルでの効果が確認されている³⁹⁾ ことから補充療法の開発も模索されている。一方、C3Nef 等の自己抗体の関与が明らかな症例では、副腎皮質ステロイド剤およびリツキシマブ、ミコフェノール酸モフェチルといった免疫抑制療法の効果がある程度期待できるかもしれない。今後、MPGN という病理組織像に基づく画一的な治療ではなく、C3 腎症の概念にそって症例毎の病因も考慮した治療成績の評価が一層求められる。

近年、発作性夜間血色素尿症 (paroxysmal nocturnal hemoglobinuria; PNH) や aHUS の治

療薬として現在使用されている抗補体薬，エクリズマブによる治療効果が検討されている^{40)~42)}。エクリズマブはC5に対するモノクローナル抗体であり，C5に結合することによりC5以下の後期反応を抑制する。C3腎症においてもその使用経験の報告がなされてきているがその有効性は限定的であり，血清MACレベルの高い症例，すなわち補体後期反応が組織傷害に大きく影響している症例では有効である可能性が考えられる。前述のようにC3分解産物の沈着が病態と密接に関連するとすれば，C3レベルでの抗補体作用がより効果のあるものと推測され，可溶性CR1の臨床応用が試みられてきている⁴³⁾。可溶性CR1は，C3転換酵素とC5転換酵素の活性を制御するとともにC3b，iC3bの分解を促進する。したがって，過度の第二経路の活性化反応およびC3活性化産物の糸球体沈着を抑制することとなり，新たな治療戦略となり得るものである。

このように，抗補体薬や免疫抑制剤の使用等，病態に基づいた治療で予後の改善につながることを考えられるが，そのためには発症要因となる遺伝子異常や自己抗体の検索が必須となる。現在のところ，わが国においては一連の検索をルーチンに実施している専門機関は無く，検索システムの確立に向けて学会等で検討が行われている。この体制ができることによって最適な治療方法の選択が可能になるとともに，症例が集積されることで十分な認識に至っていない本疾患のわが国における頻度や臨床像，予後等も今後明らかになることが期待されている。

5. おわりに

新たな疾患概念として確立されつつあるC3腎症について，最新の知見を含めて概説した。これまでの経験的な治療により難治性と認識されてきたこの糸球体疾患の治療に，病因に基づいた論理的なアプローチが加わることは臨床的に極めて重要であるものと考えられる。未だその発

症機序・進展過程において不明な点も数多く残されており，腎臓病研究者と補体研究者の連携のもとで精力的な検討が継続して行われている。

引用文献

- 1) Walport MJ. Complement. First of two parts. *N Engl J Med* 344 : 1058-1066, 2001
- 2) Zipfel PF, Skerka C. Complement regulators and inhibitory proteins. *Nat Rev Immunol* 9 : 729-740, 2009
- 3) West CD, McAdams AJ, MacConville JM, et al. Hypocomplementaemic and normocomplementaemic persistent (chronic) glomerulonephritis ; clinical pathologic characteristics. *J Pediatr* 67 : 1089-1112, 1965
- 4) Fakhouri F, Fremeaux-Bacchi V, Noel LH, et al. C3 glomerulopathy : a new classification. *Nat Rev Nephrol* 6 : 494-499, 2010
- 5) Bomback AS, Appel GB. Pathogenesis of the C3 glomerulonephritis and reclassification of MPGN. *Nat Rev Nephrol* 8 : 634-642, 2012
- 6) Pickering MC, D'Agati VD, Nester CM, et al. C3 glomerulopathy : consensus report. *Kidney Int* 84 : 1079-1089, 2013
- 7) Medjeral-Thomas NR, O'Shaughnessy MM, O'Regan JA, et al. C3 glomerulopathy : clinicopathologic features and predictors of outcome. *Clin J Am Soc Nephrol* 9 : 46-53, 2014
- 8) Sethi S, Fervenza FC. Membranoproliferative glomerulonephritis—a new look at an old entity. *N Engl J Med* 366 : 1119-1131, 2012
- 9) Servais A, Femeaux-Bacchi V, Lequintrec M, et al. Primary glomerulonephritis with isolated C3 deposits : a new entity which shares common genetic risk factors with haemolytic uraemic syndrome. *J Med Genet* 44 : 193-199, 2007
- 10) Koscielska-Kasprzak K, Bartoszek D, Myszkowa M, et al. The complement cascade and renal disease. *Arch Immunol Ther Exp* 62 : 47-57, 2014
- 11) Lachmann PJ. The amplification loop of the

- complement pathway. *Adv Immunol* 104 : 115-149, 2009
- 12) Kemper C, Atkinson JP, Hourcade DE. Properdin : Emerging roles of a pattern-recognition molecule. *Annu Rev Immunol* 28 : 131-155, 2010
- 13) 遠藤守人. 補体制御因子と腎疾患. 八戸大学紀要 34 : 123-131, 2007
- 14) Lesher AM, Song W-C. Complement and regulatory proteins in kidney diseases. *Nephrology* 15 : 663-675, 2010
- 15) Servais A, Noel LH, Roumenina LT, et al. Acquired and genetic complement abnormalities play a critical role in dense deposit disease and other C3 glomerulopathies. *Kidney Int* 82 : 454-464, 2012
- 16) Noris M, Remuzzi G. Atypical hemolytic uremic syndrome. *N Engl J Med* 361 : 1676-1687, 2009
- 17) Barbour TD, Pickering MC, Cook HT. Dense deposit disease and C3 glomerulopathy. *Semin Nephrol* 33 : 493-507, 2013
- 18) Pickering MC, Cook HT. Translational mini-review series on complement factor H : Renal diseases associated with complement factor H : novel insights from humans and animals. *Clin Exp Immunol* 151 : 210-230, 2008
- 19) Daha MR, Fearon DT, Austen KF. C3 nephritic factor (C3NeF) : stabilization of fluid phase and cell-bound alternative pathway convertase. *J Immunol* 116 : 1-7, 1976
- 20) 大井洋之. Nephritic factor 研究の経緯からみた膜性増殖性糸球体腎炎の病態. *日本腎臓学会誌* 54 : 1006-1015, 2012
- 21) Zhang Y, Meyer NC, Wang K, et al. Cause of alternative pathway dysregulation in dense deposit disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 7 : 265-274, 2012
- 22) Sethi S, Gamez JD, Vrana JA, et al. Glomeruli of dense deposit disease contain components of the alternative and terminal complement pathway. *Kidney Int* 75 : 952-960, 2009
- 23) Rose KI, Paixao-Cavalcante D, Fish J, et al. Factor I is required for the development of membranoproliferative glomerulonephritis in factor H-deficient mice. *J Clin Invest* 118 : 608-618, 2008
- 24) Tortajada A, Yebenes H, Abarrategui-Garrido C, et al. C3 glomerulopathy-associated *CFHR1* mutation alters FHR oligomerization and complement regulation. *J Clin Invest* 123 : 2434-2446, 2013
- 25) Chen Q, Wiesener M, Eberhardt HU, et al. Complement factor H-related hybrid protein deregulates complement in dense deposit disease. *J Clin Invest* 124 : 145-155, 2014
- 26) Sethi S, Sullivan A, Smith RJH. C4-deposit disease. *N Engl J Med* 370 : 784-786, 2014
- 27) Wan J, Fukuda N, Endo M, et al. Complement 3 is involved in changing the phenotype of human glomerular mesangial cells. *J Cell Physiol* 213 : 495-501, 2007
- 28) Ikeda K, Fukuda N, Endo M, et al. Role of complement 3a in the growth of mesangial cells from stroke-prone spontaneously hypertensive rats. *Clin Exp Hypertens* 36 : 58-63, 2014
- 29) Suzuki K, Tsugawa K, Endo M, et al. Dense deposit disease presenting as endocapillary proliferative nephritis. *Pediatr Int* 51 : 739-741, 2009
- 30) Sandhu G, Bansal A, Ranade A, et al. C3 glomerulopathy masquerading as acute postinfectious glomerulonephritis. *Am J Kidney Dis* 60 : 1039-1043, 2012
- 31) Sethi S, Fervenza FC, Zhang Y, et al. Atypical postinfectious glomerulonephritis is associated with abnormalities in the alternative pathway of complement. *Kidney Int* 83 : 293-299, 2013
- 32) Bridoux F, Desport E, Fremeaux-Bacchi V, et al. Glomerulonephritis with isolated C3 deposits and monoclonal gammopathy : a fortuitous association ? *Clin J Am Soc Nephrol* 6 : 2165-2174, 2011
- 33) Sethi S, Sukow WR, Zhang Y, et al. Dense deposit disease associated with monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Am J Kidney Dis* 56 : 977-982, 2010
- 34) Cattran DC, Cardella CJ, Roscoe JM, et al.

- Results of a controlled drug trial in membranoproliferative glomerulonephritis. *Kidney Int* 27 : 436-441, 1985
- 35) D'Amico G, Ferrario F. Mesangiocapillary glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol Suppl* 2 : S159-166, 1992
- 36) Group KDIGO KGW. KDIGO Clinical Practice Guideline for Glomerulonephritis. *Kinney Int Suppl* 2 : 198-199, 2012
- 37) Floege J. Recurrent glomerulonephritis following renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 18 : 1260-1265, 2003
- 38) Lorenz EC, Sethi S, Leung N, et al. Recurrent membranoproliferative glomerulonephritis after kidney transplantation. *Kidney Int* 77 : 721-728, 2010
- 39) Fakhouri F, de Jorge EG, Brune F, et al. Treatment with human complement factor H rapidly reverses renal complement deposition in factor H-deficient mice. *Kidney Int* 78 : 279-286, 2010
- 40) Daina E, Noris M, Remuzzi G. Eculizumab in a patient with dense-seposit disease. *N Engl J Med* 366 : 1161-1163, 2012
- 41) Vivarelli M, Pasini A, Emma F. Eculizumab for the treatment of dense-seposit disease. *N Engl J Med* 366 : 1163-1165, 2012
- 42) Bomback AS, Smith RJ, Barile GR, et al. Eculizumab for dense deposit disease and C3 glomerulonephritis. *Clin J Am Soc Nephrol* 7 : 748-756, 2012
- 43) Zhang Y, Nester CM, Holanda DG, et al. Soluble CR1 therapy improves complement regulation in C3 glomerulopathy. *J Am Soc Nephrol* 24 : 1820-1829, 2013