

## 総 説

# 抗糸球体基底膜 (GBM) 抗体疾患に対する アフェリシス療法

望 月 かおり・伊 藤 孝 史

島根大学医学部附属病院腎臓内科

## Apheresis Therapy for Anti-glomerular Basement Membrane Antibody Disease

Kaori Mochizuki and Takafumi Ito

Division of Nephrology, Shimane University Faculty of Medicine

**Summary** Anti-glomerular basement membrane (GBM) antibody disease is a relatively rare autoimmune disorder in which glomerulus and/or pulmonary capillary are injured by an anti-GBM antibody that binds to be basement membrane. In Japan, it occurs in around 6% of rapidly progressive glomerulonephritis cases.

Since the disease activity of anti-GBM antibody nephritis is very high, the following strategy is necessary as soon as possible to control the disease activity; strong anti-inflammation by corticosteroid, removal of anti-GBM antibody by plasmapheresis, and suppression of antibody production by immunosuppressive therapy.

Though it is recommended to perform plasmapheresis with 5% albumin as the replacement fluid until the antibody titer is reduced to a normal value, no definitive protocol has yet been established. Because plasmapheresis is not effective for renal prognosis in patients with severe renal dysfunction, quick diagnosis and treatment is needed to improve their prognosis.

**Key words:** anti-glomerular basement membrane antibody disease, rapidly progressive glomerulonephritis, plasma exchange, immunosuppression

### 1. 抗 GBM 抗体疾患の概念・歴史

抗 GBM 抗体疾患は、抗基底膜抗体が基底膜へ沈着した結果、腎糸球体や肺毛細血管が侵される比較的まれな疾患である。

1994 年の Chapel Hill Consensus Conference (CHCC) では、腎病変と同時に肺・気道の病変を伴い肉芽腫を形成しない血管炎症候群で、壊死性糸球体腎炎を併発する疾患として肺腎症候群が記載され<sup>1)</sup>、そのうち抗基底膜抗体の沈着を認めるものを、1919 年のインフルエンザ罹患後に肺胞出血と急速に進行する腎不全の症例報告を行った医師の名をとって Goodpasture 症候群と呼び習わしていた。

しかし 2012 年の CHCC では、人名を可能な限り排除し、現時点で明らかとなってきた病因をもとに疾患を分類する方針が打ち出され、これに伴い Goodpasture 症候群は糸球体基底膜、肺胞基底膜上に対する自己抗体からなる免疫複合体の *in situ* formation により発症することから免疫複合体性血管炎 (immune

complex small vessels vasculitis, IC-SVV) に分類され、従来の腎限局型の抗 GBM 抗体型腎炎とあわせ抗 GBM 抗体疾患と総称されることとなった。

ただし 2012 年の CHCC に従うと、糸球体腎炎の診断において、蛍光抗体法上の顆粒状の免疫複合体の沈着と糸球体係蹄壁上の線状の免疫グロブリンの沈着を同じ分類として扱うことになる。この血管炎についての分類が糸球体病変の分類にそのまま踏襲されるかは、今後さらなる議論が必要になると考えられる<sup>2)</sup>。

### 2. 抗 GBM 抗体疾患の疫学

抗 GBM 抗体型急速進行性糸球体腎炎は、本邦ではまれな疾患であり、急速進行糸球体腎炎 (RPGN) の各病型のうちの 6% 程度にとどまる。1989 年から 2006 年までの症例を集計した厚生労働省進行性腎障害研究班の全国アンケート調査によると、RPGN 単独が 4.6%、肺胞出血合併例は 1.5% であった<sup>3)</sup>。男女差はなく 50~60 歳代が好発年齢である。

### 3. 抗 GBM 抗体疾患の病因・病態

外部の環境因子と遺伝的素因の双方が関与することが明らかとなっている。外部環境因子としては細菌やウイルスによる感染、四塩化炭素や有機溶媒などの有毒物質への曝露、腎結石の碎石術後、尿路閉塞、腎虚血、腎癌、喫煙や volume overload などが挙げられ、これらの刺激により基底膜を構成する IV 型コラーゲン  $\alpha 3$  鎖、 $\alpha 5$  鎖の抗原エピトープが露出し、これに反応する抗 GBM 抗体が産生される。この抗 GBM 抗体が基底膜へ結合すると、好中球、リンパ球、単球・マクロファージなどの炎症細胞が組織局所に浸潤し、それらが産生するサイトカイン、活性酸素、蛋白融解酵素や補体なども関与して基底膜の断裂が起こると考えられている。

腎糸球体においては、断裂した毛細血管係蹄壁から毛細血管内に存在するフィブリンや炎症性細胞がボウマン嚢腔へ漏出し、また炎症細胞から放出されるサイトカインなどのメディエーターによりボウマン嚢上皮細胞の増殖、すなわち細胞性半月体形成が起こる。

患者側の要因としては、主要組織適合性遺伝子複合体、すなわちヒト白血球抗原 (HLA) との関連が指摘されており、HLA DR2, DR15, DQB6 との関連が報告されている<sup>4)</sup>。またこの抗体産生には MHC class II の DR 領域、特に HLA-DR15 と DR4 が強く関連しており、露出された標的抗原と特定の MHC class II 抗原を CD4 陽性 T 細胞が認識し、B 細胞に働きかけ抗 GBM 抗体産生につながると考えられている<sup>5)</sup>。

一方、IgG の受容体である Fc $\gamma$  受容体欠損マウスに糸球体基底膜を受動免疫したモデル動物の実験結果から、自己抗体以外の因子（この場合は抗体受容体）が病態に関与する可能性が明らかとなる<sup>6)</sup>など、現在では細胞膜直接障害型だけで病態を説明することは難しくなっている。

また抗 GBM 抗体疾患の 25～30% で血清 MPO-ANCA 陽性であり、逆に ANCA 陽性患者の 5～10% で血清抗 GBM 抗体陽性であることが報告されている<sup>7)</sup>。近年、抗 GBM 抗体型糸球体腎炎症例の多くで、発症の 1 年以上前から血清 MPO-ANCA が軽度上昇しているとの報告があり<sup>8)</sup>、この機序として、ANCA に起因して GBM が傷害され抗原エピトープが露出し、抗 GBM 抗体が産生されると想定されている。

### 4. 症 状

前駆症状として、約半数の症例で発症直前または発症 1～2 週間前に急性上気道炎や感冒様症状などの先行感染が認められる。発症すると、全身倦怠感や微熱、食欲不振、さらに短期間での体重減少などの全身症状が出現する。

腎症状はほぼ全例で血尿が認められ、肉眼的血尿を呈することもある。種々の程度の蛋白尿も認められ、高度の低蛋白血症に至ることもまれではない。腎の臨床徴候として RPGN が典型的であるが、急性腎炎症候群、チャンス尿異常、慢性腎炎症候群、ネフローゼ症候群のいずれかを呈する場合もある。さらに、診断時に高度の腎機能障害を有する症例がしばしばあり、末期腎不全に至っている場合には尿毒症症状を呈する。

肺病変の合併がある場合は、息切れや咳嗽などを認め、胸部 X 線でびまん性の肺泡浸潤影を呈する。咯血は必ずしも見られない場合もあるが、肺泡出血を起こすと肺拡散能 (DLCO) が急に上昇することが知られている。これは肺泡内のヘモグロビンにより一酸化炭素の結合能が増加するためであり、実際の呼吸状態とは解離する。

本症を初発時症状別に分類すると、腎病変初発型 1/3、肺泡出血初発型 1/3、両者併発型、いわゆる肺泡出血合併例が 1/3 とされているが、厚生労働省のこれまでの検討では抗 GBM 抗体型 RPGN の 23.4% に肺泡出血の合併を認めた、としている<sup>9)</sup>。

### 5. 検 査・診 断

抗 GBM 抗体型糸球体腎炎の診断は、臨床的に RPGN を呈し、腎組織の蛍光抗体所見で IgG が線状に染色され、血清中に抗 GBM 抗体が検出されることの 3 つの条件が必要であるとされている。

腎病理組織所見は、光学顕微鏡では管外増殖性（あるいは壊死性半月体形成性）糸球体腎炎の像を呈する。尿細管間質では間質浮腫、間質炎や尿細管炎を認め、進行した症例では尿細管の萎縮や間質の線維化が観察される。血管には特異的な病変が見られることはなく、まれに小葉間動脈の内膜肥厚や細動脈のフィブリノイド壊死、あるいはその周囲への炎症細胞浸潤が観察されることがある。免疫染色所見では糸球体係蹄壁に沿って IgG および C3 の線状沈着を認め、これは遠位尿細管基底膜でも観察されることがある。GBM が断裂している病変部位は線状沈着の欠損像として認識でき

る。また管外性病変部位にはフィブリンの沈着が観察される。

## 6. 抗 GBM 抗体疾患の治療

抗 GBM 抗体型糸球体腎炎は活動性が非常に高いため、病勢をコントロールするには、①強い抗炎症効果と同時に、②病因である抗 GBM 抗体の除去および③抗体産生の抑制を可及的速やかに行う必要があり、それぞれに対応する治療として、①副腎皮質ステロイド薬、②血漿交換、③免疫抑制療法がある。最新の急速進行性腎炎症候群診療ガイドラインでは、免疫抑制療法（ステロイドパルス療法＋免疫抑制薬）と血漿交換療法との併用療法を抗 GBM 抗体疾患の治療の原則と位置付け、感染症がコントロールできない場合や白血球減少、肝障害などで免疫抑制薬の投与が好ましくない場合も、副腎皮質ステロイド薬と血漿交換を併用することをグレード C1 で推奨している<sup>10)</sup>。

抗 GBM 抗体型糸球体腎炎を対象とした観察研究や血漿交換の有効性を検証する RCT においても、初期治療として大量の経口副腎皮質ステロイド薬およびステロイドパルス療法を含む免疫抑制療法が行われており<sup>11,12)</sup>、最近発表された KDIGO のガイドラインも、初期治療として大量副腎皮質ステロイド療法、シクロホスファミド、血漿交換の併用を推奨し<sup>13)</sup>、日本における実態調査でもこれらが標準治療となっている。

ステロイド投与量に関しては、メチルプレドニゾン 500～1,000 mg/日を 3 日間連続で点滴静注し、後療法としてプレドニゾン 0.6～0.8 mg/kg 体重を経口投与する方法がプロトコールとなっている。

免疫抑制薬は、シクロホスファミド 1～2 mg/kg/日を標準としているが、腎機能に応じて減量もしくは投与を避ける必要がある。また近年、ミコフェノール酸モフェチルの有効性についての報告も見られる<sup>14)</sup>。

血漿交換に関しては、最新のガイドラインにも明確なプロトコールの記載はないが、Levy ら<sup>11)</sup>をはじめとする諸外国からの報告では、5% アルブミンを置換液として 50 mL/kg/回（最大 4 L/回）の血漿交換を連日または隔日で 2 週間施行する方法が散見される。腎生検後などの観血的処置後や凝固因子欠乏時には新鮮凍結血漿（FFP）を用いるとされ、また肺胞出血合併例では 5% アルブミンで置換した後に FFP 300～400 mL を毎回最後に使用するとの意見もある。

血漿交換の施行回数に関しては、我が国ではこれまで、慣習的に 3 回程度の実施で経過観察される症例が

多かったが、抗 GBM 抗体疾患の予後を改善するには最低でも隔日 2 週間以上の血漿交換により着実な抗 GBM 抗体の除去が必須であり、血清抗 GBM 抗体価が正常化するまで施行する方法が推奨されている。これは、抗 GBM 抗体のイムノグロブリンタイプである IgG が 45% 程度しか血管内に存在せず、1 回の血漿交換から 48 時間後には血漿交換前の 40% 程度まで IgG 値が回復することと関係していると考えられる。また IgG の場合、IgM と異なりリバウンド現象が存在し、何度か血漿交換を施行した後でもそれを中断すると治療前の状態まで IgG が上昇し、特に免疫抑制療法を行っていない患者では治療前よりも高値になることがある。そのため、原因物質が IgG の場合は繰り返しの血漿交換と免疫抑制療法を併用した厳密なレジメンを作り、十分に IgG を減少させることが必要になる<sup>15)</sup>。

一方、血漿交換では多量の FFP を使用するため、コスト増大のほか感染や不規則抗体産生、輸血関連急性肺障害などの問題があり、血漿交換を繰り返していくことの妨げになることも多い。またアルブミンを置換液とする血漿交換でも、凝固因子やそれ以外の生体に必要な物質を喪失するといった問題がある。

近年報告が散見される川澄化学工業の Evacure EC-4A は、一般的な膜型血漿分離器より膜孔径が小さく、大分子量物質を除去せずに小・中分子量物質の除去が可能である。したがって、凝固因子の喪失を抑えながら選択的に IgG を除去できるため、従来の FFP 置換ではなく Alb 置換で血漿交換が行える（選択的血漿交換）。実際に、抗 GBM 抗体型糸球体腎炎の症例に対し当血漿分離器を用いて選択的血漿交換療法を行った際の各除去率の平均値は、IgG が 54%、抗 GBM 抗体が 47% であったのに対し、IgM は 14% と、IgG や抗 GBM 抗体に比べ IgM の除去率は低く抑えられていた<sup>16)</sup>（Alb 除去率は -27%）。一方、Nagasu ら<sup>17)</sup>は Goodpasture 症候群に対し DFPP を行い、IgG および抗 GBM 抗体の除去率はそれぞれ 53～60%、24～60% であったと報告している。また回路についても、血漿分離器と血漿成分分画器の二つを使用する DFPP に比べ、Evacure EC-4A による選択的血漿交換療法は血漿分離器一つで済み比較的簡易である。以上のことから、Evacure EC-4A による選択的血漿交換療法は、体格など条件の差異はあり単純には比較できないものの、従来の単純血漿交換療法や DFPP と同程度の効果が得られ、なおかつ安全性にも優れた治療法といえ

る。

さらに、抗 GBM 抗体疾患に対する DFPP と免疫吸着 (IA) の治療効果を比較した報告もある<sup>18)</sup>。2003 年～2013 年に抗 GBM 抗体型糸球体腎炎と診断された 28 名のうち、16 名で DFPP (連日あるいは隔日で 2～4 回)、12 名で IA (連日あるいは隔日で各クール 10 回を 8～10 クール) を施行した。28 名全員がそれ以外に、ステロイドパルス後経口ブレドニゾロンもしくはミコフェノール酸モフェチルもしくはシクロホスファミド間歇静注療法 (intravenous cyclophosphamide:IVCY) の投与を受けていた。結果は、抗 GBM 抗体除去率は両群で有意差は認められず (DFPP 61.9%, IA 70.8%)、腎予後、生命予後においても同様であったが、IgG の喪失も考慮すると IA より DFPP の方が優れている可能性が示唆された。一方、DFPP の合併症の一つとして溶血があり、血漿分離器の膜間圧力差は 50 mmHg 程度、高くても 80 mmHg を超えないように施行条件を設定する必要がある<sup>19)</sup>。

なお、治療の適応については、診断時すでに高度腎機能障害 (血清 Cr 濃度 5.7 mg/dL 以上や初診当初から透析を要する場合、あるいは腎生検で半月体が全糸球体に見られる場合など) を認める場合は積極的な治療によっても腎機能回復は期待できないとの報告があり<sup>20)</sup>、肺出血を伴わない腎症単独型の症例では腎炎の程度を見極め、積極的治療の適応の有無について慎重に判断する必要がある。すなわち、①腎予後に対する効果の期待できる症例 (透析を要さず、腎生検上、半月体形成の程度が重篤でない場合)、②肺出血を伴う症例 (Goodpasture 症候群) では、大量副腎皮質ステロイド療法を含む強力な免疫抑制療法を考慮する。しかし一方で、腎機能が悪化した症例でも積極的治療で予後が改善するとの報告もあり<sup>11)</sup>、その適応について慎重に検討を加えていく必要があると考えられる。

## 7. 抗 GBM 抗体疾患の予後

抗 GBM 抗体の産生は 6～9 ヶ月で自然消失するため、初期治療により抗 GBM 抗体が消失すれば再発はまれである。これは顕微鏡的多発血管炎などの ANCA 関連血管炎と異なる点であり、ステロイドは比較的速やかに減量し、離脱することも多くの場合可能である。ただし、発症後 6 ヶ月における腎生存率は 20.9%、致死率は 23.3% との報告があり、予後不良の疾患であることに変わりはなく<sup>4)</sup>、特に顕微鏡的多

血管炎と比較した場合の腎予後はきわめて不良といわざるを得ない。

清水ら<sup>21)</sup>が、抗 GBM 型腎炎の腎予後に影響する要因分析を報告している。それによると、発見時の血清 Cr 値 6.0 mg/dL 以上が末期腎不全への移行と関連していたが、その場合治療の有無は腎予後に影響しなかった。MPO-ANCA の検出は、腎機能の温存に関連を示す傾向が見られたが、有意ではなかった ( $P=0.08$ )。また発見時の血清 Cr 値が 6.0 mg/dL 未満の症例を解析した検討では、① 57 歳以上の年齢と②肺出血ありの 2 項目が末期腎不全への移行との関連を示していた。また Zhang ら<sup>18)</sup>は、早期 (72 時間以内) に血液透析を導入した場合も、1 年生存率 65%、腎生存率 8% と不良であったことを報告している。

治療との関連では、免疫抑制剤治療単独群に比べ血漿交換療法治療群において抗体消失までの時間が短く、治療終了時の Cr も低値であったことが報告されており<sup>12)</sup>、中国の 1 施設における抗 GBM 抗体疾患 221 例の報告でも、腎予後、生命予後とも副腎皮質ステロイド単独群に比べ、シクロホスファミド/血漿交換併用群で有意に良好であり、1 年後の腎予後、生命予後はステロイド単独群でそれぞれ約 5%、約 40%、シクロホスファミド/血漿交換併用群で 29%、76% であったとしている<sup>22)</sup>。

一般に、腎不全が高度に進行した場合は血漿交換を施行しても腎予後の点で無効であるとされており、特に Cr が 5.7 mg/dL 以上の症例では 5.7 mg/dL 未満の症例に比べ腎生存率が不良であるとして、そのような例に対する積極的治療は見送られる傾向にある。しかし厚生労働省研究班のガイドラインの治療指針<sup>20)</sup>では、このような症例の中でも発症からの期間が短く、病理組織学的にも線維性半月体や間質の線維化が軽度であれば、腎機能の改善を認める場合もあるため、腎生検を施行して血漿交換療法治療適応の是非を確認すべきとしており、Zhang ら<sup>18)</sup>も末期腎不全に至る症例の特徴として、発症から治療開始までの期間が長いことを挙げており、抗 GBM 抗体疾患が疑わしければたとえ確定診断に至っていなくてもアフェリシスを開始することが望ましいとしている。

さらに、この治療開始時期と予後との関連を裏づけるものとして Levy ら<sup>11)</sup>の検討がある。それによると、71 例の抗 GBM 抗体型腎炎の患者に対し全例ステロイド、シクロホスファミドおよび血漿交換を併用し、生命および腎予後を後ろ向きに検討した結果、Cr 5.7

mg/dL 以上でも早期（72 時間以内）に透析を要しなかった症例は、1 年生存率 83%，腎生存率 82% と良好であり、最終フォロー時にもそれぞれ 72%，69% と従来の報告に比べて良好な成績を示した。

なお、抗 GBM 抗体疾患の病勢と抗 GBM 抗体価との関連については、明確な RCT がなく症例集積論文にとどまるが、病勢とパラレルであるとする報告や、寛解とともに陰性化したとする報告が多く、治療効果の指標に有用であると考えられる<sup>12)</sup>。再燃時には抗 GBM 抗体価の上昇が見られ、再燃の指標として有用である可能性がある<sup>23)</sup>。高力価の抗 GBM 抗体値は病勢も強く、腎予後、生命予後不良因子であるとされ、血漿交換による速やかな除去が有用とされている。

**著者の利益相反 (conflict of interest: COI) 開示：**本論文発表内容に関連して特に申告なし。

## 文 献

- Jennette JC, Falk RJ, Andrassy K, et al: Nomenclature of systemic vasculitides. Proposal of an international consensus conference. *Arthritis Rheum* 1994; **37**: 187-92
- 山縣邦弘: 抗 GBM 病診療の実際. *医学のあゆみ* 2013; **246**(1): 59-64
- Koyama A, Yamagata K, Makino H, et al: A nationwide survey of rapidly progressive glomerulonephritis in Japan. *Clin Exp Nephrol* 2009; **13**(6): 633-50
- Phelps RG, Rees AJ: The HLA complex in Goodpasture's disease: A model for analyzing susceptibility to autoimmunity. *Kidney Int* 1999; **56**: 1638-53
- Phelps RG, Jones VL, Coughaln M, et al: Presentation of the Goodpasture autoantigen to CD4 T cell is influenced more by processing constraints than by HLA class II peptide binding preferences. *J Biol Chem* 1988; **273**: 11440-7
- Nakamura A, Yuasa T, Ujike A, et al: Fc gamma receptor IIB-deficient mice develop Goodpasture's syndrome upon immunization with type IV collagen: a novel murine model for autoimmune glomerular basement membrane disease. *J Exp Med* 2000; **191**(5): 899-906
- Yamagata K, Usui J, Saito C, et al: ANCA-associated systemic vasculitis in Japan: clinical features and prognostic changes. *Clin Exp Nephrol* 2012; **16**(4): 580-8
- Oslon SW, Arbogast CB, Baker TP, et al: Asymptomatic autoantibodies associate with future anti-glomerular basement membrane disease. *J Am Soc Nephrol* 2011; **22**(10): 1946-52
- Hirayama K, Yamagata K, Kobayashi M, et al: Anti glomerular basement membrane antibody disease in Japan: part of the nationwide rapidly progressive glomerulonephritis survey in Japan. *Clin Exp Nephrol* 2008; **12**: 339-47
- 松尾清一, 木村健二郎: エビデンスに基づく急速進行性腎炎症候群診療ガイドライン 2014, 日本腎臓学会編, 東京医学社, 東京, 2014, pp. 42-6
- Levy JB, Turner AN, Rees AJ, et al: Long-term outcome of anti-glomerular basement membrane antibody disease treated with plasma exchange and immunosuppression. *Ann Intern Med* 2001; **134**: 1033-42
- Johnson JP, Moore J Jr, Austin HA 3rd, et al: Therapy of anti-glomerular basement antibody disease: analysis of prognostic significance of clinical, pathologic and treatment factors. *Medicine (Baltimore)* 1985; **64**: 219-27
- KDIGO Clinical Practice Guideline: Anti-glomerular basement membrane antibody glomerulonephritis. *Kidney Int* 2012 (Suppl 2): 233-42
- Mori M, Nwaogwugwu U, Akers GR, McGill RL: Anti-glomerular basement membrane disease treated with mycophenolate mofetil, corticosteroids, and plasmapheresis. *Clin Nephrol* 2013; **80**: 67-71
- Frider J, Kaplan AA: Therapeutic apheresis (plasma exchange or cytapheresis): Indications and technique. *Uptodate* 2014/12/17 <http://www.uptodate.com/>
- 戸田 滋, 小口智雅, 石田正高, 他: Evacure EC-4A を用いて選択的血漿交換療法を施行した抗糸球体基底膜抗体型急速進行性糸球体腎炎. *相澤病院医学雑誌* 2014; **12**: 45-50
- Nagasu H, Abe M, Kuwabara A, et al: A case report of efficiency of double filtration plasmapheresis in treatment of Goodpasture's syndrome. *Ther Apher Dial* 2009; **13**: 373-7
- Zhang YY, Tang Z, Chen DM, et al: Comparison of double filtration plasmapheresis with immunoadsorption therapy in patients with anti-glomerular basement membrane nephritis. *BMC Nephrol* 2014; **15**: 128
- 山路 健: 膜分離法 総論 (治療の基礎) 二重膜濾過法. *アフエリスマニュアル改訂第 3 版*, 日本アフエリシ学会編, 学研メディカル秀潤社, 東京, 2010, pp. 74-7
- 松尾清一, 山縣邦弘, 横野博史, 他: 急速進行性腎炎症候群の診療指針第 2 版. *日腎会誌* 2011; **53**: 509-55
- 清水芳男, 富野康己: 抗糸球体基底膜抗体型腎炎: 治療法とアウトカムの検討. *Nephrol Frontier* 2009; **8**: 75-83
- Cui Z, Zhao J, Jia XY, et al: Anti-glomerular basement membrane disease: outcomes of different therapeutic regimens in a large single-center Chinese cohort study. *Medicine (Baltimore)* 2011; **90**: 303-11
- Levy JB, Lachmann RH, Pusey CD: Recurrent Goodpasture's disease. *Am J Kidney Dis* 1996; **27**: 573-8