

新たに提唱されたIgM陽性形質細胞を伴った 腎炎の診断基準の作成とメカニズムの解明

福井大学 医学部附属病院 腎臓内科
診療准教授 高橋 直生

(共同研究者)

福井大学 医学系部門 腎臓病態内科学分野 教授 岩野 正之

はじめに

2010年われわれはIgM陽性形質細胞 (Plasma cell: PC) が多く浸潤している尿細管間質性腎炎 (Tubulointerstitial nephritis: TIN) の世界初症例を、Clinical Nephrology誌に報告した⁽¹⁾。その後、この症例から得られた知見をもとに、全国7施設と共同研究を展開し、13例の症例集積から、2017年IgMPCを伴ったTINをIgMPC-TINと名付け、その新腎炎の臨床的・病理学的特徴をJ Am Soc Nephrol誌に報告している⁽²⁾。

本疾患は、中年以降の女性に多く、46%に原発性胆汁性胆管炎 (primary biliary cholangitis: PBC)、30%にシェーグレン症候群を合併している。臨床症状は、全例に血中IgM高値と遠位型尿細管性アシドーシス (distal renal tubular acidosis: d-RTA)、92%にFanconi症候群 (尿糖陽性)、82%に抗ミトコンドリア抗体 (anti-mitochondrial antibody: AMA) 陽性を認める。組織学的には、腎間質に多数のIgMPC浸潤を認め、Tリンパ球による近位尿細管炎と集合管炎を伴っている。本疾患の頻度は、全国では腎生検の0.06%に過ぎないが、当施設では0.7%と10倍以上であり、これまで見逃されてきた可能性が極めて高い。この原因として疾患の認知不足と診断基準が未確立の点が挙げられる。IgMPC-TINと診断するための要件を、臨床・組織データから抽出し、診断基準を確立することは、今後の臨床研究、すなわち腎生検時の予後因子の抽出や治療法による予後の差を検討する上で重要である。

そこで、今回われわれは、未診断のIgMPC-TIN患者の発掘のために、感度・特異度に優れたIgMPC-TINの診断基準の確立を目指し検討を行い、加えて、本疾患の病態メカニズムの解明のために血中IgMのin vitro解析を行った。

結 果

当院と共同研究施設からの腎生検組織標本を用い、IgMとCD138による2重免疫染色を行った。ROC解析から、顕微鏡400倍最大陽性3視野の平均IgMPC数13以上 (図1)、顕微鏡400倍最大陽性1視野のIgMPC数20以上、浸潤全PC中IgMPC比率46.6%以上、血

中IgM 262 mg/dL以上 (図2) がcutoff値として候補に挙がった。これらの要件を踏まえ、IgMPC-TINの診断基準 (案) を作成した (図3)。

図1

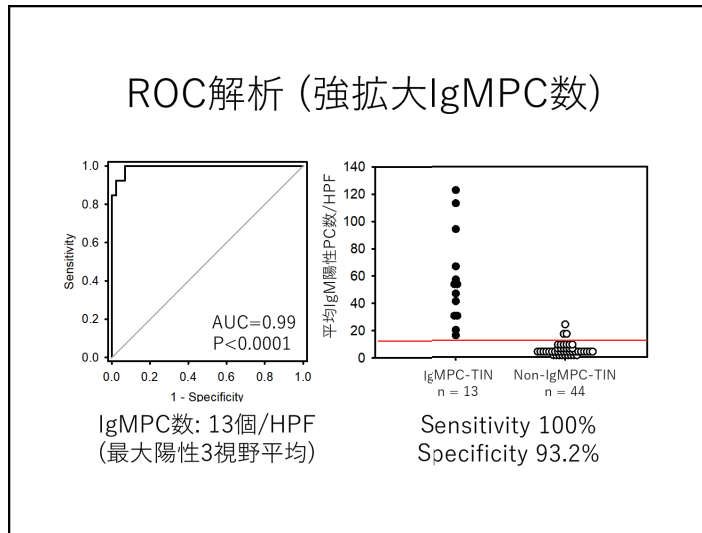


図2

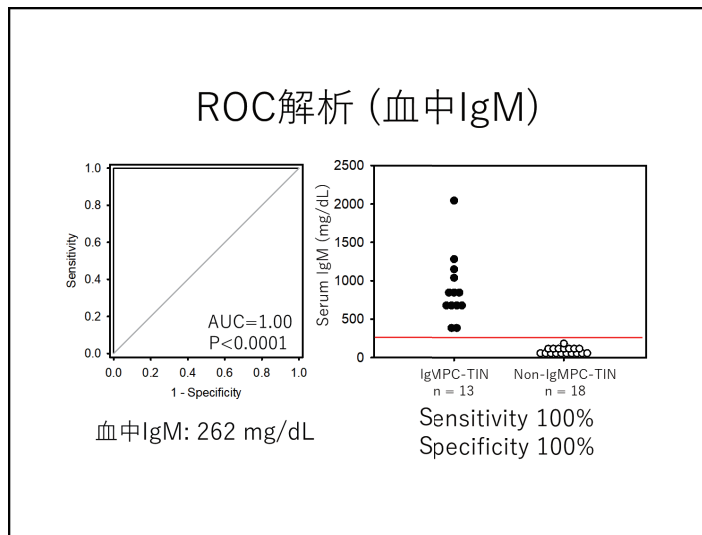
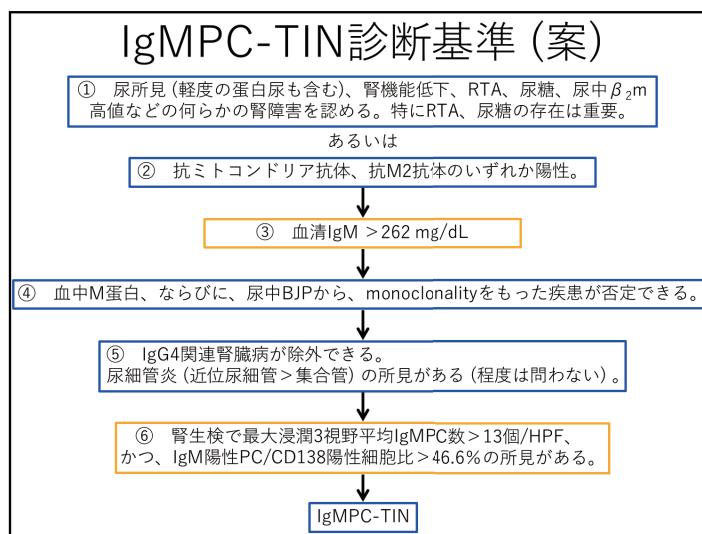


図3



次に、血中IgMの増加が本疾患の病勢を反映する（疾患活動性マーカーになる）ことを見出し⁽³⁾、血中IgMの*in vitro*解析を行った。IgMPC-TIN患者群の血清を用い、2次元電気泳動、ならびに、WBを実施したところ、IgMPC-TIN群の μ 鎖の等電点がアルカリ側に偏位していた。さらに、患者血清を健常腎組織に添加し、抗ヒトIgG/IgM抗体を用いて免疫染色を行ったところ、プロトンポンプが存在する集合管上皮細胞に陽性像が見出された。加えて、集合管上皮細胞内成分に対する血中の自己抗体をDirect ELISA法で定量したところ、IgMPC-TIN無治療例で高値を示し、治療例では健常者群と差を認めなかった。

考 察

本研究において、IgMPC-TIN診断のための個々のパラメーターのcutoff値はROC解析により決定することが出来たが、どの項目が最も優先度が高いのか依然として判っていない。今後、さらにパーティション解析を行い、基準に必要な組織・臨床パラメーターの「優先順位」を決定する必要がある。また、ある組織・臨床パラメーターを取捨選択することで正診断率の向上、偽陽性率の低下が生じるかを、さらにROC解析で検討する予定である。そして、作成された診断基準（案）をもとに、新たに集積したコホート（すでに30症例の集積は終了している）を用いて、どれくらい正確に本疾患と診断できるかを評価した後、十分な診断率であると判断できれば、ようやく診断基準として提案が可能になる。今後も、さらなる検討を進めて行きたい。

また、本疾患患者の血中IgMに質的変化が見出されたため、糖鎖修飾など着目した詳細な解析が必要になる。さらに、本疾患が自己免疫疾患である可能性がでてきたため、これを証明するために患者血中に存在する自己抗体を網羅的に解析し、候補に挙がった個々の蛋白質に対し、Direct ELISA法でvalidationを行う必要性が生じている。

要 約

ROC解析によりIgMPC-TINの診断基準（案）を作成した。IgMPC-TINは何らかの自己免疫疾患である可能性が生じ、今後の研究成果が待たれる。IgMPC-TIN患者の血中IgMには健常者に比べ質的な異常が生じていることが確認され、病態メカニズムの解明の糸口になると考えられる。

文 献

1. [Takahashi N](#), Kimura H, Kawajiri Y, Mikami D, Yamamoto C, Kasuno K, Imai N, Kuroda T, Nishi S, Yamamoto M, Yoshida H. Tubulointerstitial nephritis with IgM-positive plasmacytoid large lymphocyte infiltration in a patient with primary biliary cirrhosis and Sjogren's syndrome. **Clin**

Nephrol. 74: 74-80, 2010.

2. Takahashi N, Saeki T, Komatsuda A, Munemura C, Fukui T, Imai N, Homma N, Hatta T, Samejima KI, Fujimoto T, Omori H, Ito Y, Nishikawa Y, Kobayashi M, Morikawa Y, Fukushima S, Yokoi S, Mikami D, Kasuno K, Kimura H, Nemoto T, Nakamoto Y, Sada K, Sugai M, Naiki H, Yoshida H, Narita I, Saito Y, Iwano M. Tubulointerstitial Nephritis with IgM-Positive Plasma Cells. **J Am Soc Nephrol.** 28: 3688-3698, 2017.
3. Matsuoka-Uchiyama N, Tsuji K, Fukushima K, Kitamura S, Uchida H, Sugiyama H, Takahashi N, Iwano M, Wada J. Tubulointerstitial nephritis cases with IgM-positive plasma cells. **KI reports.** 5: 1576-1580, 2020.