
単クローニ性免疫グロブリン惹起性腎障害と 新規疾患概念 臨床病理像の全貌と発症機序の検討

奈良瑞穂、澤村昌人、小松田 敦、涌井秀樹*、高橋直人
秋田大学血液・腎臓・膠原病内科、秋田大学理工学部生命科学科*

The monoclonal immunoglobulin-induced nephropathy and the novel disease concepts

Mizuho Nara, Masato Sawamura, Atsushi Komatsuda,
Hideki Wakui*, Naoto Takahashi

Department of Hematology, Nephrology, and Rheumatology, Akita University
Graduate School of Medicine, Department of Life Science, Akita University
Graduate School of Engineering Science*

<緒言>

高齢者に多い多発性骨髄腫 (multiple myeloma : MM) と類縁疾患では、異常な形質細胞クローニから単クローニ性免疫グロブリン (M蛋白) が産生される。腎臓はM蛋白の主要な標的臓器であり、M蛋白に起因する腎障害は、患者の予後に大きな影響を及ぼす。最近、MMの前段階で良性と考えられてきた「monoclonal gammopathy of undetermined significance: MGUS」の経過中に、腎障害を呈した症例をまとめた疾患概念として、「monoclonal gammopathy of renal significance: MGRS」の呼称が提唱された。MGRSの診断アルゴリズムは整理されたばかりであるが、その病理像は多彩であり、臨床像も含めた全体像の把握が今後の重要課題である。M蛋白惹起性の腎障害には円柱腎症、アミロイドーシス、Randall型M蛋白沈着症 (MIDD)、Proliferative glomerulo-nephritis with monoclonal IgG deposits (PGNMID) などがある。今回、当科における腎生検からM蛋白関連の腎障害として、当科で蓄積症例の多いMIDD、PGNMIDについて抽出し、病理学的・臨床データ・腎予後を検討した。

<対象と方法>

1990年から2019年までに当施設と関連施設で施行した腎生検9,127例中、MIDDは17例（軽鎖沈着症Light Chain Deposit Disease : LCDD 6例、重鎖沈着症 Heavy Chain Deposit Disease : HCDD 5例、軽鎖重鎖沈着症 Light Heavy Chain Deposit Disease : LHCDD 6例）、PGNMIDは12例であった。それらの症例のM蛋白の有無、種類、MMの有無、蛍光抗体像、光顕像、電顕像、治療と腎予後について検討した。

＜結果＞

MIDD、PGNMID症例とその臨床データ・病理像・治療・腎予後についてTable1に示した。MIDDはLCDD、HCDD、LHCDDに分類して記載した。また、患者背景の平均データをTable2に示した。平均年齢や発症時の臨床データ（血清総タンパク、血清アルブミン値、血清Cr値、平均尿蛋白量）には各群に差は認められないが、HCDDとPGNMIDでは血清Cr>1.2mg/dl以上の症例が少なく、また、MMの合併はPGNMIDがMIDD群に比較し10例中1例と少数であった。また、M蛋白が背景にあるといわれる疾患群でありながら、PGNMIDではM蛋白は検出されなかった。病理学的には、軽鎖の沈着を欠くHCDDを除いてはほぼ全例がIgG-κ陽性を呈し、重鎖を欠くLCDDを除いてIgGサブクラスはIgG3が大半を占めていた。光顕像では、LCDDは巢状糸球体硬化と膜性増殖性糸球体腎炎像を呈した例が半数ずつ、HCDDでは巢状糸球体硬化像が5例中4例、LHCDDも同様に6例中5例が巢状糸球体硬化像を呈していた。一方、PGNMIDでは管内増殖像、膜性増殖性糸球体腎炎像、膜性腎症像など様々な所見を呈していた。電顕像はMIDDでは全例、内皮下の帶状沈着であり、PGNMIDでは免疫複合体型の沈着や上皮下に沈着を認めるものと約半数ずつ認めた。治療について、MIDDはMMの合併の有無によらずその当時のMMの主体である治療を行ったケースが11/17例であるのに対し、PGNMIDではステロイド治療が8/11例と大半を占めていた。腎予後に関しては、腎死に至った例のみ月数を示しているが、HCDDとPGNMIDでは腎生存率が高かった（各々100%、82%）。

Table 1. MIDD、PGNMID症例とその臨床データ・病理像・治療・腎予後

No	診断	年齢	性別	蛋白 尿	血中 M蛋白	BJP	骨髓 腫	光顕 像	IgG sub	軽 鎖	GBM	Mes	TBM	治療	直近 UP	直近 Cr	腎死 の有 無	腎生 存期 間 (月)	生死
				(g/日)					EDD	EDD	EDD								
1	LCDD	60	男	2	κ	κ	+	NGS		κ	内皮 下帯 状	検体不良	MP				あり	2ヶ月	死体 腎
2	LCDD	55	女	ND	G κ	-	+	MPGN		κ	内皮 下帯 状	検体不良	ND	ND	ND	ND	ND	ND	死体 腎
3	LCDD	64	男	1.9	κ	κ	+	MPGN		κ	内皮 下帯 状	-	+	MEVP	ND	ND	ND	ND	ND
4	LCDD	70	男	5	-	κ	+	MPGN		κ	内皮 下帯 状	+	+	ND	ND	ND	ND	ND	ND
5	LCDD	65	男	3+	-	-	-	NGS		κ	内皮 下帯 状	+	-	PSL	3.6	4.2	あり	ND	ND
6	LCDD	61	女	4.6	-	-	-	MPGN		κ	内皮 下帯 状	+	-	MP	1.9	0.2	なし		生存
7	HCDD	44	女	0.2	G λ	-	+	NGS	1,2		内皮 下帯 状	+	+	MP	1.4	ND	なし		死亡
8	HCDD	45	男	2.1	ND	ND	-	管内 増殖	(-)		内皮 下帯 状	+	+	mPSL	1.3	3.6	なし		生存
9	HCDD	44	男	2.5	G λ	-	-	NGS	4		内皮 下帯 状	-	+	BD	1.4	0.3	なし		生存
10	HCDD	45	女	0.5	G λ	-	-	NGS	2		内皮 下帯 状	+	-	BD	0.7	0.6	なし		生存
11	HCDD	80	女	6.4	G κ	κ	-	NGS	(-)		内皮 下帯 状	+	+	BD	1.3	0.9	なし		死亡

12	LHCD D	62	男	3+	-	-	-	NGS	3	κ	内皮下帯状	+	-	PSL	ND	ND	あり	100	死亡
13	LHCD D	75	女	2+	G λ	λ	-	NGS	3	κ	内皮下帯状	+	+	MP	3.2	ND	なし	/	死亡
14	LHCD D	48	女	5.4	-	-	-	NGS	3	κ	内皮下帯状	+	+	PSL	4.7	ND	あり	27	死亡
15	LHCD D	54	男	3.4	-	-	-	NGS	3	κ	内皮下帯状	+	+	MP	HD	HD	あり	33	ND
16	LHCD D	52	男	3.2	-	-	-	管内增殖	3	λ	内皮下帯状	+	+	MP	1	1.2	なし	/	生存
17	LHCD D	51	男	3.5	G κ	κ	-	NGS	(-)	κ	内皮下帯状	+	+	MEVP	13.4	ND	あり	86	死亡
18	PGN MID	80	女	7.3	-	-	-	管内增殖	3	κ	免疫複合体	+	+	MP	2.2	ND	なし	/	死亡
19	PGN MID	63	男	12	-	-	+	MPG N	3	κ	免疫複合体	+	+	MP	/	/	あり	37	生存
20	PGN MID	25	女	1.1	-	-	-	MPG N	2	κ	免疫複合体	+	-	PSL	1.53	0.2	なし	/	生存
21	PGN MID	42	女	3.3	-	-	-	MPG N	3	κ	免疫複合体	+	+	PSL+AZA	/	/	あり	132	生存
22	PGN MID	48	男	1.7	-	-	-	MN	3	κ	上皮下	-	-	mPSL	0.9	0.4	なし	/	生存
23	PGN MID	42	男	5.6	-	-	-	MN	3	κ	上皮下	-	-	PSL	0.8	0.3	なし	/	生存
24	PGN MID	24	男	1.9	-	-	-	MN	1	κ	上皮下	+	-	PSL	0.7	0.4	なし	/	生存
25	PGN MID	67	男	4	-	-	-	MN	2	κ	上皮下	+	-	なし	腎生検9か月後、通院を自己中止				
26	PGN MID	62	女	4.3	-	-	-	MN	4	κ	上皮下	+	-	mPSL	3.5	0.45	なし	/	生存
27	PGN MID	66	男	6.3	-	-	-	管内增殖	3	λ	免疫複合体	+	-	mPSL	3.1	2.2	なし		死亡
28	PGN MID	30	女	0.8	-	-	-	MN	1	κ	上皮下	-	-	PSL	0.7	0.3	なし	/	生存
29	PGN MID	87	男	5	-	-	ND	管内增殖	3	κ	免疫複合体	+	-	PSL	3.6	4.2	なし	/	死亡

Table 2. MIDD、PGNMID症例の患者背景平均データ

Characteristic	LCDD	HCDD	LHCDD	PGNMID	平均	p*
Number of patients	6	5	6	12	計 29 人	
男:女(人)	4:1	2:3	4:1	4:1	14:6	0.80
平均年齢(歳)	62.5 (55–70)	51.6 (44–80)	57 (48–75)	53 (48–75)	54 (44–80)	0.45
平均 TP(g/dl)	5.8 (4.0–7.2)	5.5 (4.4–6.5)	5.7 (4.0–6.3)	5.9 (4.8–7.0)	5.8 (4.0–7.2)	0.88
平均 Alb(g/dl)	3.6 (2.9–4.5)	3.2 (2.3–3.8)	3.3 (2.3–4.0)	3.4 (2.2–4.4)	3.4 (2.2–4.5)	0.71
平均 Cre(mg/dl)	2.3 (0.8–7.9)	1.0 (0.7–1.4)	1.4 (1.0–1.8)	0.9 (0.7–1.6)	1.1 (0.7–7.9)	0.33
腎障害(sCre>1.2)	3/6(50%)	1/5(20%)	4/6(67%)	3/12(25%)	11/29(38%)	0.28
平均尿蛋白(g/day)	3.8 (1.9–5.0)	2.3 (0.2–6.4)	3.9 (3.2–5.4)	4.6 (0.8–7.3)	3.6	0.56
ネフローゼ症候群	3/6(50%)	1/5(20%)	2/6(33%)	5/12(42%)	11/29(38%)	0.77
骨髄腫合併	4/6(66%)	1/5(20%)	0/6(0%)	1/10(10%)	6/28(21%)	0.23
血中 M 蛋白陽性	3/6(50%)	4/4(100%)	2/6(33%)	0/12(0%)	9/28(32%)	0.02
BJP 陽性	3/6(50%)	1/4(25%)	2/6(33%)	0/12(0%)	8/28(29%)	0.91
直近(最終)Cre	2.8 (1.9–3.6)	1.4 (0.3–3.6)	1.2 (n:1)	1.1 (0.7–3.6)	1.4 (0.3–6.7)	0.86
直近(最終)尿蛋白	1.6 (0.2–4.2)	1.2 (0.7–1.4)	5.6 (1.0–13.4)	1.7 (0.2–4.2)	2.5 (0.2–13.4)	0.13
腎生存率	追跡できた 1名は生 存	5/5(100%)	2/6(33%)	9/11 (82%)	17/23(74%)	0.06
生存率		3/5(60%)	1/5(20%)	8/11(73%)	11/22(50%)	0.14

<考察>

高齢者に多いMMと類縁疾患では、異常な形質細胞クローンからM蛋白が産生されるが、心臓と腎臓はM蛋白の主要な標的臓器である。M蛋白に起因する腎障害は多彩であり、患者の予後に大きな影響を及ぼす。

最近、MMと類縁疾患の診断基準が改訂され¹⁾、腎合併症の新たな疾患概念MGRSも整理された²⁾。MGUSの一部の症例では、1%／年程度、異常な形質細胞クローンの腫瘍増殖性が強くなり、MMに移行する。この場合の腎障害は、円柱腎症が多く、急性の腎機能低下をきたす。一方、MGUSの一部の症例では、少量のB細胞クローンが腎組織沈着性の強い（組織障害を惹起する危険性の高

い) M蛋白を産生し、比較的緩徐な経過でMGRSをきたす³⁾。M蛋白関連の腎障害には他にアミロイドーシスやMIDD、PGNMIDなどがある。

MIDDは、軽鎖型M蛋白・重鎖型M蛋白・完全型M蛋白が非纖維性無構造細顆粒状物質として組織間質に沈着するが、主な標的臓器は腎臓であり、糸球体障害による蛋白尿と血尿を呈する⁴⁻⁸⁾。形質細胞主要の背景は病型により異なるとされる。診断には蛍光抗体法での重鎖・軽鎖の偏りや電顕での詳細な検討をするが、光顕では結節性病変を呈し (figure 1a)、電顕では基底膜内に細顆粒状沈物が連続性帶状に認められる (figure 2a)。

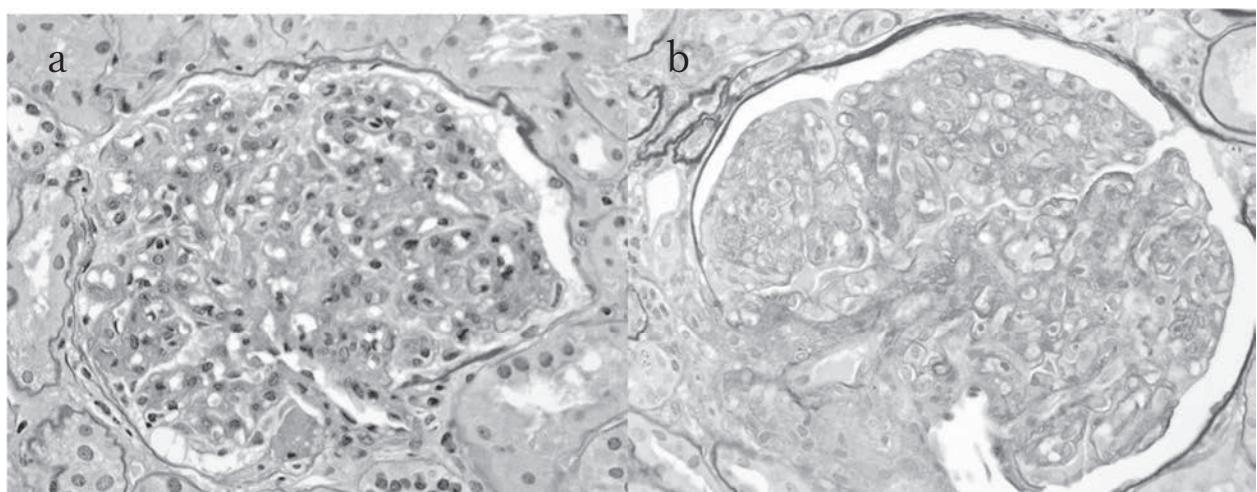


Figure1. a : MIDDの結節性病変 b : PGNMIDの管内増殖像

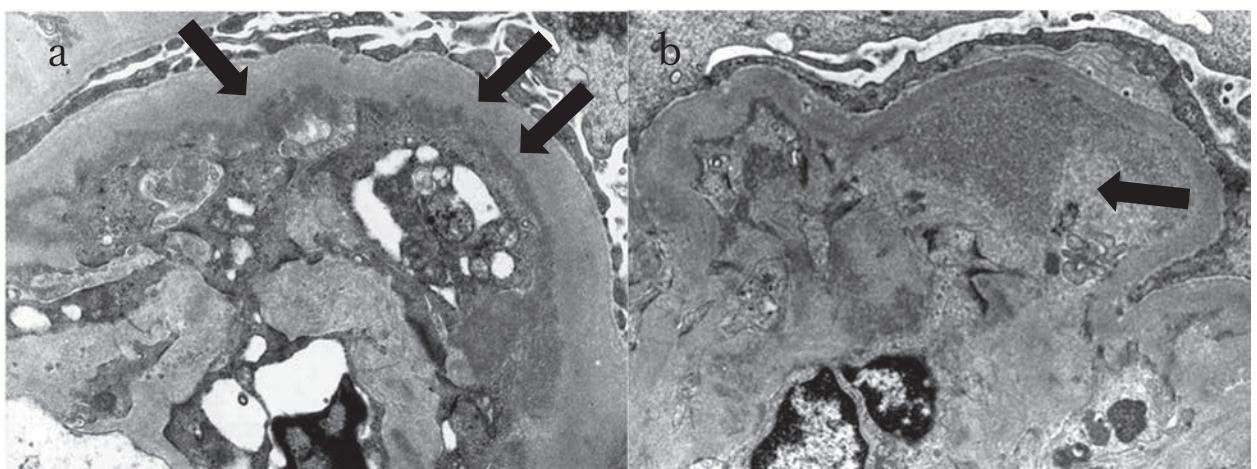


Figure2. a : MIDDの基底膜下の帶状連続性沈着 b : PGNMIDの免疫複合体腎炎型の沈着

MMと腎障害に関する臨床病理学的研究として、Mayo ClinicにおけるMM患者190例の報告があり、それによると約3/4の症例にM蛋白関連の腎障害を認め、最多は円柱腎症 (33%)、次いでMIDD (22%)、アミロイドーシス (21%) であった⁹⁾。また、同施設よりMGRSの主要病型であるMIDDについての予後報告や¹⁰⁾、米国Colombia大学よりMGRSの別の主要病型であるPGNMIDの臨床病理学的検討が報告され¹¹⁾、これらの施設で研究がリードされている。当科ではMIDDやPGNMIDの診断に重要な軽鎖のルーチンの染色を行っており、单一施設として国内最多の症例数を蓄積している。

今回の検討では、M蛋白関連腎障害の中でも当科で蓄積症例の多いMIDD、PGNMIDについて検討を行なった。特徴的と思われる点は、ほとんどの重鎖がIgG3- κ 型である点、形質細胞の異常が背景にあるといわれるM蛋白でありながらPGNMIDではMIDDとは治療やMMの背景、M蛋白の有無など異なる点が認められることである。

Nasr¹¹⁾と政井らの検討¹²⁾において、糸球体沈着性IgGの検討では糸球体に沈着したIgGの多くはIgG3- κ であり、HCDDで認められるような重鎖の各ドメインの欠損は認めず、糸球体にのみ沈着を認めており、本来の完全な高分子構造を保持していると考えられている。また、科学的な特徴として、等電点が8.2-9.0と陽性荷電しているIgG3は陰性荷電している糸球体係蹄壁に親和性が高いこと、分子量が17万と大きいため糸球体濾過バリアを通過しがたく濃度が上昇しやすいこと、Fc-Fc相互作用による自己凝集のしやすさがあることなどが、糸球体親和性の高さに関連していると考えられている¹¹⁾。

PGNMIDは2004年に提唱された新規疾患概念のため、報告症例数は少なく、実態は不明である。コロンビア大学からの報告では腎生検における頻度は0.2%とされ、MIDDより稀な疾患群であると考えられている¹³⁾。

病理像は、蛍光抗体法では単クローン性IgGの糸球体内沈着が認められ、これ単独ではLHCDDとの鑑別が困難である。光顕では管内増殖型、膜型、膜性増殖性糸球体腎炎型など多彩である(figure1b、図は管内増殖型)。電顕では非線維性細細流状物質として認められMIDDと異なり免疫複合体型腎炎型の沈着分布を示すものの(figure2b)、ほとんどの症例で背景に全身的な疾患(慢性感染症、自己免疫疾患)を認めず、眞の免疫複合体型腎炎ではないのではないかと考えられている。また、他の疾患と異なり血清中のM蛋白や κ/λ 比の偏りが検出されがたく、組織型によってステロイドの治療反応性が異なるなど、不明な点が多い¹⁴⁾。

＜結語＞

単クローン性免疫グロブリン惹起性腎障害は、MGRSの概念により、M蛋白が陽性である症例のMM以降のみならず、腎障害発生へのリスク、早期発見と早期治療の重要性が説かれている。また、症例報告が少ない分野でもあり、軽鎖の染色をルーチン化しつつ疾患の発見に努めその発症機序に迫るべきである。しかしながら、日常診療におけるフォローの内容(腎生検、骨髄検査、骨CT、尿検査、採血など)とその間隔については統一化された見解はなく、また、秋田県においては腎臓内科医と血液内科医の常勤の分布を考慮した際、全例に同様のフォローを行っていくのかという問題もある。疾患そのものの症例蓄積と詳細な病理学的検討は必須であるが、実臨床におけるM蛋白陽性の症例の見守りの仕方を考えていくことも非常に重要であると考える。

＜文献＞

- 1) Rajkumar SV, DImopoulos MA, Palumbo A, et al.: International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. Lancet Oncol 15(12) : e538-48, 2014.

-
- 2) Bridoux F, Leung N, Hutchison CA, et al.: Diagnosis of monoclonal gammopathy of renal significance. *Kidney Int* 87(4) : 698–711, 2015.
 - 3) Merlini G, Stone MJ. Dangerous small B-cell clones. *Blood* 108(8) : 2520–2530, 2006.
 - 4) Preud'homme JL, Aucouturier P, Touchard G, et al. : Monoclonal immunoglobulin deposition disease (Randall type). Relationship with structural abnormalities of immunoglobulin chains. *Kidney Int* 46(4) : 965–972.
 - 5) Lin J, Markowitz GS, Valeri AM, et al.: Renal monoclonal immunoglobulin deposition disease : the disease spectrum. *J Am Soc Nephrol* 12(7) : 1482–1492, 2001.
 - 6) Nasr SH, Valeri AM, Cornell LD, et al.: Renal monoclonal immunoglobulin deposition disease: a report of 64 patients from a single institution. *Clin J Am Soc Nephrol* 7 (2) : 231–239, 2012.
 - 7) 涌井秀樹、澤田賢一：单クローン性軽鎖重鎖沈着病、WHO血液腫瘍分類：WHO分類2008をうまく活用するために（直江知樹、朝長万左夫、中村栄男、飯田真介、大島孝一、木下朝博、吉野 正）、335–338、医薬ジャーナル社、大阪、2010。
 - 8) 小松田 敦、涌井秀樹：单クローン性免疫グロブリン沈着症、腎臓症候群－その他の腎臓疾患を含めて－第2版（下）、VII各種病態にみられる腎障害 造血器疾患、別冊日本臨床 18巻、435–438、日本臨牀社、大阪、2012。
 - 9) Nasr SH, Valeri AM, Sethi S, et al. : Clinicopathologic correlations in multiple myeloma : a case series 190 patients with kidney biopsies. *Am J Kidney Dis* 59(6): 786–794, 2012.
 - 10) Kourelis TV, Nasr SH, Dispenzieri A, et al. : Outcomes of patients with renal monoclonal immunogulobulin deposition disease. *Am J Hematol* 91(11): 1123–1128, 2016.
 - 11) Nasr SH, Satoskar A, Markowitz GS, et al. : Proliferative glomerulonephritis with monoclonal IgG deposits. *J Am Soc Nephrol* 20(9) : 2055–2064, 2009.
 - 12) Masai R, Wakui H, Komatsuda A, et al. : Characteristics proliferative glomerulonephritis with monoclonal IgG deposits associated with membranoproliferative features. *Clin Nephrol* 72(1) : 46–52, 2009.
 - 13) Nasr SH, Markowitz GS, Stokes MB, et al. : Proliferative glomerulonephritis with monoclonal IgG deposits : a distinct entity mimicking immune-complex glomerulonephritis. *Kidney Int* 65: 85–96, 2004.
 - 14) 小松田 敦：单クローン性免疫グロブリン関連腎症－特にproliferative glomerulonephritis with monoclonal IgG depositsについて、日本小児腎臓病学会雑誌 27巻：86–90、2014.