

補体異常値を示す疾患とそのメカニズム

関根 英治、大森 智子、町田 豪
福島県立医科大学医学部 免疫学講座

Diseases that show abnormal serum complement levels: mechanisms of alteration in serum complement levels

Hideharu Sekine, Tomoko Omori, and Takeshi Machida

Department of Immunology, Fukushima Medical University School of Medicine

1. はじめに

補体系は 30 種類以上の可溶性蛋白と細胞膜結合性蛋白で構成される自然免疫のシステムである。補体は 3 つの補体経路（レクチン経路・古典経路・第二経路）を通じて活性化され、生体に侵入した病原微生物を排除するためのエフェクターとして働く。その機能を 3 つに集約すると；①病原微生物上に結合した補体（mannose binding lectin: MBL, ficolin, C1q, C4b, C3b）は食細胞への目印となり、貪食を促す（オプソニン作用）。②補体活性化の過程で生じたアナフィラトキシン（C4a, C3a, C5a）は食細胞を病原微生物へ誘導する（炎症の惹起）。③活性化の最終産物である膜侵襲複合体（C5b-9, MAC）を病原微生物上に形成し、病原体を破壊する（殺菌作用）。それ以外にも、補体系はアポトーシスを起こした自己

の細胞や免疫複合体の除去にも作用し、獲得免疫系の B 細胞の抗原に対する感受性を高める効果（アジュバント作用）があるなど、多様な機能を有する。

補体系のレクチン経路と古典経路は、病原微生物表面の糖鎖や病原微生物に結合している抗体を、補体認識分子（MBL/ficolin, C1q）が認識することで開始される。認識後、補体セリンプロテアーゼ（MASPs, C1r/s）が活性化されて新たな酵素 C4b2a を形成し、連鎖的なカスケード反応で補体 C3 を活性化する（図 1）。病原微生物上に C3b が結合すると、第二経路（増幅経路）に接続されて活性化が増幅されるが、補体活性化の一連の過程を C4 結合蛋白（C4bp）、H 因子、I 因子、decay accelerating factor（DAF, CD55）、membrane cofactor protein（MCP, CD46）、CD59 などの複数の補体制御因子が制御し、補体の攻撃から自己の細胞を保護する。全身性エリテマトーデス（SLE）など、ある種の自己免疫疾患では、補体制御機構の許容量を超える補体の活性化が生じ、補体の直接的な攻撃や、これに端を発する炎症により糸球体腎炎などの臓器障害が生じる。また、補体制御因子自体が機能しない場合にも、補体の無秩序な活性化による臓器障害が生じる。それらの過程で、血液中の補体値が大きく変動することがある。

本稿では、日常診療で測定可能な血清補体価（CH50）・C3・C4 の値に異常値を示す疾患（図 2）を中心に、それぞれの疾患での補体の役割や異常値の

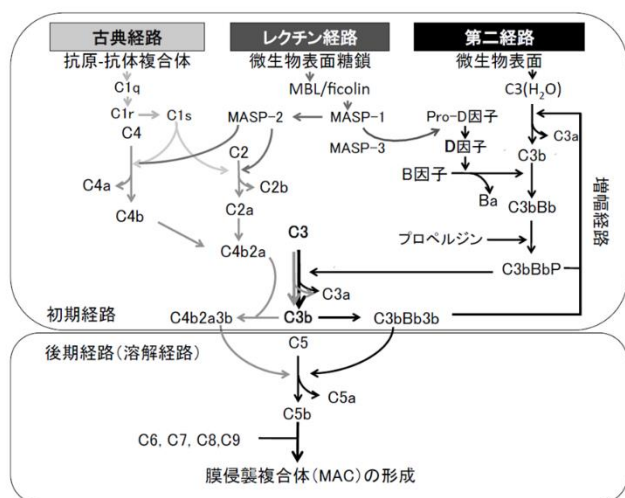


図 1：補体の活性化経路

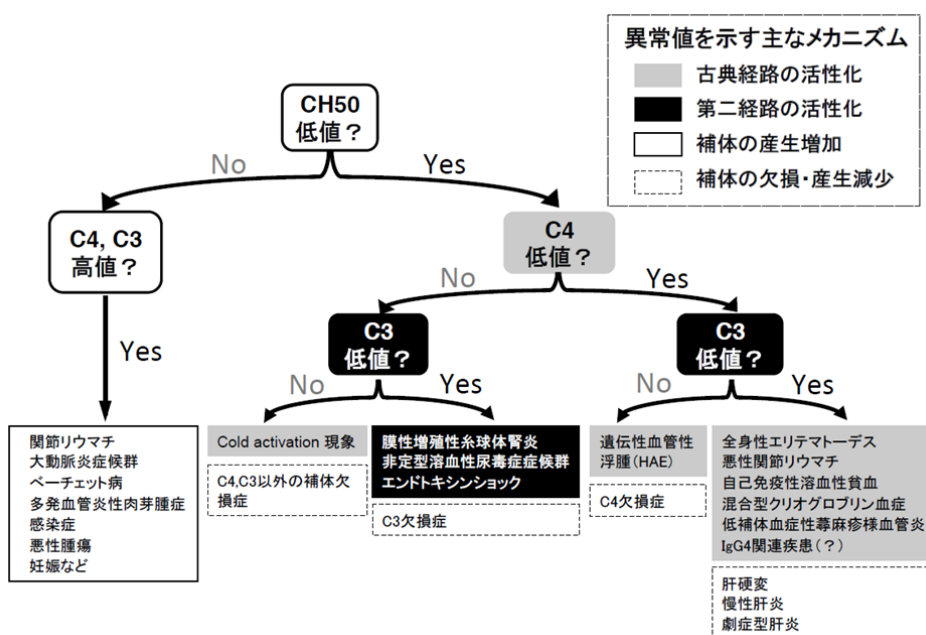


図2：補体値からみた診断のためのフローチャート

メカニズムについて概説する。補体の測定方法や補体解析の手順については、本誌第51巻第2号に北野氏らによる詳しい解説¹⁾があるので、参照されたい。

2. 補体異常値のとらえかた

日常の診療で測定される補体は、血清CH50、C3、C4の3つである。これらの測定値から、どの補体経路が活性化され、どのような疾患があてはまるかをある程度推測することができる。

2-1. 血清CH50が低値のとき

血清CH50とは、古典経路から開始されるC1からC9までのすべての補体成分が関与する反応による全般的な補体活性化能を数値化したものである。CH50が低値の場合は全体としての補体活性が低く、その原因が補体経路のどこかにある事を意味しているため、スクリーニング検査として有用であるが、どの補体成分に問題があるかは知り得ない。よって、CH50に異常値を認める場合はC3、C4値も測定し、どの補体経路もしくは補体成分に異常があるのかを

特定する。

図2は、血清補体値の異常を認めたときに考慮すべき疾患を示すアルゴリズムである。CH50が低値のときに第一に考えるべきことは、強度の補体活性化による補体の消費である。CH50は古典経路・第二経路どちらの活性化でも低値になりうる。しかし、各々の補体成分値についてみると、古典経路が活性化される疾患ではC1～C9が消費されるのに対し、第二経

路が活性化される疾患ではC1、C4、C2は消費されず、C3、C5～C9が消費される。したがって、CH50に加えてC4とC3の両者とも低値を示す場合は古典経路が活性化される疾患が疑われ、SLEなどの自己免疫疾患や一部の免疫複合体性血管炎がこれに該当する。また、C3、C4の主要産生臓器である肝臓が障害を受ける疾患（肝硬変や劇症肝炎など）や、凝固系の異常でも低値を認めることがある。

一方、C4は正常であるが、C3の低値を認めるときは、第二経路が活性化される疾患が疑われ、膜性増殖性糸球体腎炎や非定型溶血性尿毒症症候群 (atypical hemolytic uremic syndrome: aHUS) などがこれに該当する。

なお、レクチン経路が活性化される疾患（虚血・再灌流障害やIgA腎症）がいくつか示されているが、同時に古典経路も活性化されるケースが多く、レクチン経路の活性化による血清補体値への直接的な影響については不明な点が多い。

CH50が低値でC3やC4値が正常な場合に第一に注意しなければならないのはcold activation現象で、血清中にクリオグロブリンが存在するときに血

清を低温または室温に放置するだけで、試験管内で補体が活性化してしまう現象である。クリオグロブリンとは、低温で白濁し 37℃で再溶解する血清中の IgM または IgG クラスの免疫グロブリンであり、C 型肝炎ウイルス (HCV) 感染や悪性リンパ腫、自己免疫疾患などの患者の血清中に認められることが多い。cold activation 現象では、検体中の血清 CH50 および C4 活性と C2 活性が低下し、事実上古典経路が活性化されているが、C4 の分解産物は試験管内に保たれるため、C4 蛋白濃度それ自体は低下しない。古典経路の活性化の機序として、クリオグロブリンの Fc 部位の糖鎖では、シアル酸やガラクトースが減少しているために、Fc 部分同士で非特異的に結合しやすくなっているためと考えられている²⁾。cold activation 現象の確定法は北野氏らの解説¹⁾に詳しく記載されているが、cold activation 現象が否定されれば、C3 と C4 以外の補体の欠損症が疑われる。

2-2. 血清 CH50 が高値のとき

補体は自然免疫機構として感染初期にはたらく反応性蛋白である。しかし、炎症が長引き補体の消費によって産生が促されると、血清補体値が高値となることがある。その例として、一部の自己免疫疾患や感染症などの炎症性疾患、悪性腫瘍、妊娠などがある。一般に、血清補体値が高値の場合は、なんらかの炎症が生体内で起きていることが疑われるが、炎症が持続していても補体の産生と消費が平衡状態であれば、血清補体値が正常値を示す場合もありうる。関節リウマチでは血清補体値が高値を示すことがあるが、補体が消費されている局所（関節液）では低値を示すことがある。

3. 補体が異常値を示す疾患

補体は多くの炎症性疾患の病態に関与するが、血清補体値が異常値を示す疾患は限られる。ここでは、血清補体値の測定が診断や病態の理解に有用な疾患

を中心に解説する。

3-1. 全身性エリテマトーデス

全身性エリテマトーデス (systemic lupus erythematosus: SLE) は、自己の核タンパク抗原に対する自己抗体 (抗 dsDNA 抗体や抗 Sm 抗体) の産生を主体とする免疫異常を背景に、多彩な全身症状と多臓器障害を呈する全身性自己免疫疾患である。病態における補体の関与は複雑であるが、本筋としては自己抗原と自己抗体によって形成された抗原-抗体複合体が組織に沈着し、古典経路を通じて活性化された補体が炎症を引き起こし、糸球体腎炎 (ループス腎炎) に代表される臓器障害に至るものと考えられている。実際に疾患活動期の SLE では、血清中に C1q 結合性の免疫複合体が検出され、蛍光抗体法で糸球体への IgG, C1q, C4, C3 の沈着と、補体消費による血清 CH50, C1q, C4, C3 値の低下が観察されることがある。これらの血清補体値は、疾患の活動性と逆相関するため、診断や治療効果の指標、再燃の予測に有用である。なお、C4 遺伝子のゲノム中のコピー数は個人間で多様であり総血清 C4 値も多様であるため、診断や疾患活動性のモニターでは注意を要する³⁾。

SLE での補体の活性化による臓器障害に、古典経路の活性化と、これに継続する第二経路の活性化で、どちらの寄与が大きいのか? という議論がある。SLE での補体の活性化が、抗原-抗体複合体の存在に起因するため、古典経路から開始されることは疑いの余地はない。一方、古典経路の補体成分の先天的欠損者では高率に SLE が合併し、上流成分であるほどその相関は強くなる。ある統計では、C1q 欠損者の 93%、C4 欠損者の 75%に SLE または SLE 様症状の合併があると報告されている⁴⁾。なお、SLE 罹患者の総数において補体欠損者が占める割合はごく少数であり、疾患の原因は他にある。古典経路の補体成分の欠損者で高率に SLE を合併する現象はループスパラドックス (lupus paradox) とよばれ、

その機序としていくつかの仮説が提唱されているが、自己抗原として認識されるアポトーシス細胞の除去に C1q や C4 が重要な役割を担うためであるという説が有力である⁵⁾。以上の理由から、SLE における古典経路の活性化は、補体の活性化の口火を切る（炎症の惹起）という意味では生体に不利益となる一方、自己抗原となりうるアポトーシス細胞の除去に貢献するという一面もあり、「諸刃の剣」として機能していると考えられる。

それでは、第二経路はどうであろうか？ SLE では疾患活動期に血清 C3a、C4a に加え Ba や Bb、C5a など、第二経路や後期経路の分解産物が高値となることが知られている。B 因子や D 因子の補体遺伝子をノックアウトした SLE モデルマウス (MRL/lpr 系) では腎炎の軽症化が観察されることから、病態への第二経路や後期経路の関与も推察されている^{6, 7)}。これに基づき、SLE での古典経路の有益性を考慮した薬剤として、第二経路のみを選択的に阻害する H 因子と、補体受容体 CR2 とを融合した蛋白 CR2-fH (TT30) が開発されている⁸⁾。マウス型 CR2-fH を SLE モデルマウス (MRL/lpr 系と (NZB/W) F1 系) に投与した実験では、古典経路と第二経路の両者とも阻害する融合蛋白 CR2-Crry の投与よりも、腎障害が有意に抑制されることが筆者らのグループによって報告されている^{9, 10)}。以上の報告から、SLE における腎障害には、第二経路の活性化が大きく寄与していると考えられる。

3-2. 関節リウマチ

関節リウマチ (rheumatoid arthritis: RA) は、手指関節や足趾関節などの滑膜を炎症の首座とする、原因不明の関節炎である。自己反応性の T 細胞が病態に強く関与すると考えられているが、本疾患の約 80% でリウマトイド因子 (rheumatoid factor: RF) とよばれる IgG の Fc 部位に対する自己抗体が陽性となる。ほとんどの症例において、RF 活性がある抗体は IgM が主体であるが、抗体の全てのアイソタイ

プに属する RF が報告されている。また、ガラクトースを欠損した糖鎖を有する免疫グロブリンに対する RF (抗ガラクトース欠損 IgG 抗体: CARF) や、シトルリン化蛋白に対する自己抗体 (抗 CCP 抗体) の存在も明らかになっている。特に抗 CCP 抗体の疾患特異度 (90% 以上) は、RF の特異度 (75%) よりも高く、また関節リウマチを発症する以前の血清でも検出されるため、病態との関連が研究されている。

本疾患は慢性経過をたどる症例が多く、血清補体値は CRP や赤血球沈降速度 (ESR) と同様に疾患活動性と比例して高値となることが多い。一方、関節液中の補体値は健常人に比べて一般に低値であり、免疫複合体や B 因子の活性化産物も検出されることから、関節局所では古典経路に加えて第二経路の活性化による補体の消費が推察されている。

一方、レクチン経路と第二経路の活性化に必須のセリンプロテアーゼである MASP-1/3 の遺伝子をノックアウトした関節リウマチのモデルマウスでは、関節炎が軽症化することが報告されている¹¹⁾。さらに、MASP-1/3 に競合的に作用してレクチン経路の活性化を抑制するタンパク分子 MAp44 を関節内で発現するウイルスベクターを導入した関節リウマチモデルマウスでは、関節炎が抑制されることが報告されている¹²⁾。以上のことから、関節リウマチの病態にレクチン経路の活性化が少なからず関与することが推測されている。

3-3. 悪性関節リウマチ

悪性関節リウマチ (malignant rheumatoid arthritis: MRA) は、既存の関節リウマチの症状に加え、「血管炎をはじめとする関節外症状を認め、難治性もしくは重篤な臨床病態を伴うもの」と定義されている¹³⁾。海外ではリウマトイド血管炎 (rheumatoid vasculitis) とよばれる。関節リウマチと異なり、悪性関節リウマチの血清補体値は疾患活動性と負の相関を示し、血清中に免疫複合体が検出

されることもある。また、血清 RF 値は高値を示し、関節リウマチ患者の RF アイソタイプが主に IgM に属するのに対し、悪性関節リウマチでは IgG に属する RF が高率に認められる。後者によって形成される抗原-抗体複合体は、自己凝集して巨大分子となりやすく補体活性化能も高いため、血管炎の起因に関与していると考えられている。

3-4. 自己免疫性溶血性貧血

自己免疫性溶血性貧血 (autoimmune hemolytic anemia: AIHA) は、赤血球表面上の抗原に対する自己抗体が産生されて溶血による貧血が生じる自己免疫疾患であり、抗体の性状によって 37℃以上の温度で反応する温式抗体 (主に IgG 抗体) によるものと、37℃未満の温度で反応する冷式抗体 (主に IgM 抗体) によるものと大別される。

温式抗体による病型を、狭義の AIHA とよぶことが多く、特発性と SLE やリンパ増殖性疾患などに伴う続発性とがある。温式抗体による溶血では、生体内で抗体が赤血球上の抗原と結合すると、古典経路を通じて補体が活性化され、赤血球表面上に C3b が結合する。IgG と補体の結合によってオプソニン化された赤血球は、網内系で IgG に対する Fcγ 受容体や補体受容体を持つマクロファージに捕食され、血管外溶血が引き起こされる。温式抗体による AIHA では、赤血球上で古典経路の活性化が生じるが、血清補体値が変動することはまれである。

一方、冷式抗体による病型には、寒冷凝集素症と発作性寒冷ヘモグロビン尿症があり、これらは広義の AIHA に含まれる。寒冷凝集素症は、高齢者に多い原因不明の特発性と、小児や若年者に多いマイコプラズマや EB ウイルスの感染に伴う続発性とがあり、さらに急性一過性の症例と慢性の経過をたどる症例とがあり、臨床病態に大きな幅がある。寒冷凝集素症での冷式抗体は寒冷凝集素とよばれ、主に IgM 抗体で構成される。寒冷凝集素による溶血では、身体の寒冷曝露により抗体が大量に赤血球に結合し、

このとき赤血球に結合した IgM 抗体に古典経路の補体成分 C1q が結合する。再加温によって、IgM 抗体は赤血球から遊離するが、このとき古典経路を通じて補体が多量に活性化され、温式抗体と同様に赤血球表面上に C3b が結合してマクロファージに捕食されて生じる管外溶血と、膜侵襲複合体形成による血管内容血が引き起こされ、このとき急激な消費による血清補体値の低下をみることがある。

発作性寒冷ヘモグロビン尿症は、発症がほぼ小児期に限られ、麻疹や水痘、ムンプス等のウイルス感染に続発する症例が多い。発作性寒冷ヘモグロビン尿症では、主に IgG 抗体で構成される Donath-Landsteiner 抗体とよばれる冷式抗体が寒冷条件で赤血球に結合し、その抗体に C1q が結合する。再加温時には抗体は遊離するが、そのとき補体が活性化され、寒冷凝集素による溶血と同様の機序で溶血が生じる。

自己免疫性溶血性貧血の検査や治療の進め方については、「自己免疫性溶血性貧血 診療の参照ガイド (平成 26 年度改訂版)」(厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業 特発性造血障害に関する調査研究のホームページ http://zoketsushogaihan.com/file/guideline_H26/AIHA.pdf) に詳しい記載がある。

3-5. 混合型クリオグロブリン血症

クリオグロブリン血症は、37℃未満で沈殿し、37℃に再加温すると再び溶解する性質をもつ免疫グロブリンが血中に増加した状態をいい、構成する免疫グロブリンの性状によって I 型 (単クローン性の IgG または単クローン性の IgM)、II 型 (多クローン性の IgG と単クローン性の IgM)、III 型 (多クローン性の IgG と多クローン性の IgM) に分類される。II 型と III 型を混合型クリオグロブリン血症とよび、I 型の多くがリンパ増殖性疾患に伴う症例であるのに対し、II 型と III 型の多くが C 型肝炎ウイルス (HCV) や AIDS ウイルス (HIV) をはじめとする感

感染症に伴う症例で、本態性は 5%未満との報告がある¹⁴⁾。

混合型クリオグロブリン血症では、クリオグロブリンによって形成される免疫複合体性の血管炎が生じ、下肢の紫斑や関節痛、レイノー現象、膜性増殖性糸球体腎炎、末梢性神経障害など、多彩な病態を呈する。2012 年に開催された 国際 Chapel Hill コンセンサス会議では、混合型クリオグロブリン血症に見られる血管炎は、免疫複合体の関与する小血管（主に毛細血管、細静脈、細動脈）の血管炎と定義されている¹⁵⁾。

混合型クリオグロブリン血症での単クローン性もしくは多クローン性の IgM は、リウマトイド因子 (RF) としての活性を持つ。本症では、血清 CH50、C1q、C4、C3 の低下を認め、C4 に比し C3 の低下は軽度であるとされる。HCV 感染による混合型クリオグロブリン血症での補体低下と血管炎の機序として、次のモデルが提唱されている。まず、B 細胞上の CD81 やスカベンジャー受容体 SR-B1 を介して HCV が B 細胞に感染し、RF 活性を有する IgM が産生される。この IgM は HCV 粒子に結合している IgG 抗体に結合し、これに C1q が結合して多数の分子で構成される低温沈殿能を有する複合体を形成し、古典経路またはレクチン経路を通じて補体が活性化される。免疫複合体中の HCV コア蛋白または C1q は血管内皮細胞上の受容体に結合し、動員された好中球とともに血管炎が引き起こされる¹⁶⁾。

Ⅲ型の症例で補体値の低下と腎障害を見た場合、腎組織像はループス腎炎の変化と区別が困難なため、SLE と誤診されるケースがある。SLE に特徴的な自己抗体やウイルスの検索を進めるなど慎重な対応が必要である。

3-6. 低補体血症性蕁麻疹様血管炎

蕁麻疹様血管炎 (urticarial vasculitis: UV) は、掻痒や疼痛、灼熱感、紫斑を伴う 24 時間以上継続する蕁麻疹様の皮疹を呈し、皮膚真皮層に白血球破砕

性血管炎 (leukocytoclastic vasculitis) を認める疾患である。UV のうち、血清 CH50、C4、C3 の低下と免疫複合体を認めるものを低補体血症性蕁麻疹様血管炎 (hypocomplementemic urticarial vasculitis: HUV)、低補体血症を伴わないものを正補体血症性蕁麻疹様血管炎 (normocomplementemic urticarial vasculitis: NUV) と分類され、それぞれ特発性と膠原病 (SLE やシェーグレン症候群) などに伴う続発性がある。HUV では NUV と比較して全身症状や臓器障害の程度や頻度が高いため、異なる病態機構によるものであると考えられている。

HUV では、蕁麻疹様皮疹に加えて関節炎や肝障害、糸球体腎炎、慢性閉塞性の呼吸器障害などの多臓器障害を認めるものを低補体血症性蕁麻疹様血管炎 症 候 群 (hypocomplementemic urticarial vasculitis syndrome: HUVS) とよび、血清中に抗 C1q 抗体と免疫複合体、CH50、C1q、C4、C3 の低下が認められるため、古典経路を通じた補体の活性化が考えられている。

HUVS では抗 C1q 抗体が陽性 (95~100%) となるが、SLE (61%) や関節リウマチ (20%)、強皮症 (15%) などの膠原病や、C 型肝炎の罹患者 (38%) にも認められるため、疾患特異性はない¹⁷⁾。しかし、SLE での抗 C1q 抗体は、還元下条件での C1q には結合せず、インタクトな状態の C1q にのみ結合するのに対し、HUVS では、その 60%で還元下条件での C1q にも結合することが報告されている¹⁷⁾。すなわち、HUVS の抗 C1q 抗体が認識するエピトープは SLE の抗 C1q 抗体と異なるため、これによって形成される抗原-抗体複合体の大きさや形状、補体活性能も異なることが予想されている。

3-7. 遺伝性血管性浮腫

遺伝性血管性浮腫 (hereditary angioedema: HAE)は、C1 インヒビター (C1-inhibitor: C1-INH) の量的または質的異常を有する患者において、外傷

や精神的ストレスが誘因となって補体系・凝固線溶系・キニン-カリクレイン系が活性化した結果、口唇、喉頭、消化管などで血管透過性の亢進による可逆性の浮腫が生じる疾患である。C1-INH は補体系のセリンプロテアーゼのみならず、凝固線溶系では活性化血液凝固第Ⅻ因子 (XIIa)、キニン-カリクレイン系ではカリクレインの不活化に作用する。カリクレインの不活化が阻害されるとブラジキニン生成が増加し、これが血管性浮腫の主因と考えられているが、補体経路の活性化を通じて産生されたアナフィラトキシンも病態にある程度関与していると考えられている。浮腫は発作後 24 時間目をピークとし、72 時間以内に自然消失するが、喉頭浮腫が生じた場合の死亡率は 30%との報告もあり、的確な診断と治療を要する疾患である。

本症は C1-INH の量的欠損である I 型 (全体の 85%)、質的欠損である II 型 (全体の 15%)、C1-INH に量的質的異常を認めずほとんどの症例が女性である III 型 HAE (本邦では未報告) に分類される。I 型 HAE と II 型 HAE の遺伝形式は C1-INH 遺伝子異常による常染色体優性遺伝であり、その多くで家族歴を認めるが、22%は孤発例との報告もある¹⁸⁾。

本症では C1-INH の欠損により、セリンプロテアーゼである C1r、C1s が活性化して、C4 が消費されて低値となり CH50 も低値を示すが、C1q や C3 は通常正常値を保つ。よって、血清 CH50、C1q、C4、C3 および C1-INH 活性の測定が診断に重要である。確定診断は遺伝子解析によってなされ、日本補体学会が解析の窓口となっている (<http://square.umin.ac.jp/compl/>)。

また、HAE の検査や治療の進め方について、日本補体学会がガイドラインを示している¹⁹⁾。

3-8. 膜性増殖性糸球体腎炎

膜性増殖性糸球体腎炎 (membranoproliferative glomerulonephritis: MPGN) は、腎糸球体毛細血管壁の肥厚と基底膜の二重化、メサンギウム細胞の増

殖と基質の増大を特徴とする糸球体腎炎である。電子顕微鏡による高電子密度沈着物 (electron-dense deposit) の糸球体への沈着部位の所見から、内皮下または上皮下に認められる mesangiocapillary glomerulonephritis (MCGN: 旧 I、III 型) と、基底膜に帯状に認められる dense deposit disease (DDD: 旧 II 型) に分類されている。MPGN は、明らかな原因疾患がない一次性と、SLE などの種々の免疫複合体疾患や HCV などの感染症に続発する二次性に分類されている。一次性は、8~30 歳代の若年層を主とし、それ以降は二次性が主である。また、第二経路を制御する補体抑制因子である H 因子の遺伝子異常を認める症例も報告されている²⁰⁾。

MPGN の約半数では、血清 CH50 と C3 の低値が認められるが、C4 の低値を認めることは少ない。蛍光抗体法による糸球体の観察では IgG に比して C3 の強い沈着が認められることから、補体値の異常には主に第二経路の活性化が関与すると考えられている。本症の多くで第二経路の C3 転換酵素 C3bBb に対する自己抗体 (C3 nephritic factor: C3NeF) が認められる。C3NeF が結合した C3bBb は補体制御因子 (I 因子と H 因子) によって制御されず、第二経路が持続的に活性化するために血清 CH50 と C3 が低値を示すと考えられている。また、古典経路の C3 転換酵素 C4b2a に対する自己抗体 (C4 nephritic factor: C4NeF) が認められるケースもあり、MPGN の臨床像は様々な背景に基づいて形成されている。

3-9. 非定型溶血性尿毒症症候群

溶血性尿毒症症候群 (hemolytic uremic syndrome: HUS) は、破碎赤血球を伴う溶血性貧血 (微小血管症性溶血性貧血)、血小板減少症、急性腎障害 (acute kidney injury: AKI) の 3 徴候を伴う疾患であり、血栓性血小板減少性紫斑病 (thrombotic thrombocytopenic purpura: TTP) と一括して血栓性微小血管障害 (thrombotic microangiopathy:

TMA) とよばれることも多い。HUS の多くは 5 歳以下の小児に発症し、病原性大腸菌などの感染による下痢症状に続発して発症する。

一方、HUS の約 10% で、志賀毒素や TTP 以外の原因による aHUS があり、日本腎臓学会と日本小児科学会による 2013 年の診断基準によると、「aHUS は、志賀毒素による HUS と ADAMTS13 (a disintegrin-like and metalloproteinase with thrombospondin type 1 motifs, member 13) 活性著減による TTP 以外の TMA で、微小血管症性溶血性貧血・血小板減少・急性腎障害を三主徴とする疾患である」と定義されている²¹⁾。

しかし 2013 年の基準は、aHUS は補体制御異常によるもの以外に、コバラミン代謝異常症や薬剤性、SLE などの膠原病に続発するものも含まれる「広義の aHUS」であるため、2015 年に日本腎臓学会から、先天性の補体関連遺伝子異常 (H 因子、I 因子、MCP、C3、B 因子、thrombomodulin (THBD)、diacylglycerol kinase ϵ (DGKE) の 7 遺伝子) や、抗 H 因子抗体陽性例によるものを、補体関連 aHUS (狭義の aHUS) として取り扱う案が出され、策定作業がすすめられている。

補体制御異常によるものでは、H 因子、I 因子、MCP など、第二経路を制御する補体制御因子の遺伝子に異常があり、特に H 因子の異常が比較的高頻度との報告がある²⁰⁾。この多くでは、C4 は正常であるが、C3 と遺伝子変異がある補体制御因子が低値となる。H 因子遺伝子のホモ接合体では CH50 と、第二経路の補体活性化能の指標である ACH50 は両者とも低下し、これらは血漿輸注で改善されたとの報告がある²²⁾。C3 や B 因子にも遺伝子変異が報告されており、後者の変異は B 因子の活性化亢進に関与すると考えられている。また、抗 H 因子抗体が陽性の症例や、血管内皮細胞上で抗血栓作用を持つトロンボモジュリン (thrombomodulin) の遺伝子異常の症例も報告されている²³⁾。最近新たに diacylglycerol kinase ϵ (DGKE) の遺伝子異常も報

告されている²⁴⁾。これらの症例は海外からの報告であるが、最近本邦における aHUS の遺伝子解析が行われ、その遺伝子変異の内訳は 10 症例中 H 因子が 3 例、C3 が 2 例、H 因子と C3 の重複例が 1 例、MCP が 1 例、トロンボモジュリンが 1 例であった。その他 1 症例が抗 H 因子陽性で、計 9 症例で原因が同定されたと報告している²⁵⁾。また、2015 年の日本補体学会学術集会で、宮田氏らのグループが aHUS と診断された 22 家系 22 人の補体関連因子の遺伝子配列解析と抗 H 因子抗体解析 (22 人のうち 2 歳未満で aHUS を発症した 17 人の患者では DGKE 遺伝子配列も解析) を行い、全体の 45% にあたる 10 人に C3 (3 人)、H 因子 (2 人)、MCP (2 人)、B 因子 (2 人)、DGKE (1 人) の突然変異 (predisposing mutation) と抗 H 因子抗体陽性 (4 人) が認められたと報告した²⁶⁾。

aHUS の治療法として、血漿交換や血漿輸注などの血漿療法が行われている。2013 年に、補体制御異常による狭義の aHUS 症例に対して抗 C5 モノクローナル抗体 (Eculizumab) の投与が認可され有効例が相次いでいるが、長期的効果の有無や投与間隔等が今後の課題となっている。

3-10. IgA 腎症

IgA 腎症は糸球体メサンギウム領域への IgA (IgA1 主体) と C3 の顆粒状沈着を特徴とするメサンギウム増殖性糸球体腎炎である。全ての年齢層で発症例があり、本邦での全慢性糸球体腎炎の約 40% を占める。かつては予後良好とされたが、約 30～40% の患者は腎不全に至ることが明らかとなっている。

本症の約半数例で血清 IgA の高値を示すが、血清 C3 値が異常値を示すことは少ない。しかし血清補体分解産物 (C4a、C3a) の濃度や血清 IgA/C3 比の上昇が、本症の診断や疾患活動性の評価に有用との報告がある²⁷⁾。病因は依然として不明であるが、糸球体には C1q の沈着はほとんど認められず、IgA と C3

の沈着以外にプロペルジン、C4 と C4d (C4 の活性化による分解産物)、MBL、L-ficolin、MBL-associated serine protease (MASP) 1/3、C5b-9 の沈着がよく認められることから、レクチン経路と第二経路の活性化が本症の発症に関与するものと考えられている²⁸⁾。近年、本症の IgA1 に糖鎖異常 (ガラクトース欠損型 IgA1; under-O-glycosylated IgA1) を有するとの報告が相次ぎ、レクチン経路の活性化のシナリオとして、糖鎖不全 IgA1 への MBL または ficolin の結合が検討されてきたが、レクチンの直接的結合は証明されていない²⁹⁾。今後の研究の進展が望まれる。

3-11. 発作性夜間ヘモグロビン尿症

発作性夜間ヘモグロビン尿症 (paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: PNH) は、補体制御因子の DAF (CD55) と homologous restriction factor 20 (HRF20, CD59) を後天的に欠損した異常赤血球集団が、補体の攻撃によって破壊される溶血性貧血である。睡眠時に第二経路の自然活性化が亢進し、補体後期経路の活性化によって溶血が生じると考えられている。なお、本疾患名はヘモグロビン尿が早朝に観察されることに由来する。男女差はなく、30～50 歳台が発症のピークである。本症は、造血幹細胞において GPI 型蛋白質の合成に必須の *PIGA* 遺伝子に突然変異が後天的に生じ、そのクローンが何らかの作用によって拡大することで発症する³⁰⁾。したがって、そのクローンでは DAF と CD59 以外にもすべての GPI 型蛋白質が欠損している。*PIGA* 遺

伝子は X 染色体上にあり、2 コピー存在する常染色体上の遺伝子と異なり one hit の突然変異で *PIGA* が欠損する。

本症では、血清中の補体値が異常値を示すことは少ない。診断は赤血球上の DAF と CD59 の発現をフローサイトメトリーによる検出で行い、発現異常がある赤血球集団が認められれば PNH の診断が確定される。検出の対象として、溶血の影響を受けにくい好中球を用いることもある。

本症の治療には C5 モノクローナル抗体の Eculizumab の投与が有効であり、本邦では 2010 年に認可されている³¹⁾。近年では第二経路を選択的に阻害する H 因子と補体受容体 CR2 とを融合した蛋白 CR2-fH (TT30) が、本症の赤血球を用いた溶血負荷に対する有効性が *in vitro* で示され、臨床での応用が期待される³²⁾。

3-12. IgG4 関連疾患

IgG4 関連疾患 (IgG4-related disease) は、血清 IgG4 高値と罹患臓器への著明な IgG4 陽性形質細胞浸潤を特徴とする全身性の慢性炎症性疾患であり、1993 年に鈴木らによって初めて報告された³³⁾。現在は、IgG4 関連疾患の涙腺・唾液腺病変と位置づけられている Mikulicz 病 (表 1) が、報告当時はシェーグレン症候群の一亜型とされていたため、「高 IgG4 血症を伴うシェーグレン症候群」として報告された。その後 2000 年代になり、自己免疫性膵炎や Mikulicz 病で、血清 IgG4 高値 (135 mg/dL 以上) と膵臓や涙腺・唾液腺に著明な IgG4 陽性形質細胞

表 1. IgG4 関連ミクリッツ病 (IgG4 関連涙腺唾液腺炎) の診断基準 (日本シェーグレン症候群研究会, 2008 年)

1. 涙腺, 耳下腺, 顎下腺の持続性 (3 ヶ月以上), 対称性に 2 ペア以上の腫脹を認める。
2. 血清 IgG4 高値 (135 mg/dL 以上)。
3. 涙腺, 唾液腺組織に著明な IgG4 陽性形質細胞浸潤 (強拡大 5 視野で IgG4 陽性/IgG 陽性細胞が 50% 以上) を認める。

上記項目 1 および 2 または 3 を満たすものを、IgG4 関連ミクリッツ病と診断する

(除外項目: サルコイドーシス、キャッスルマン病、多発血管炎性肉芽腫症、リンパ腫、悪性腫瘍など)

浸潤と線維化像が認められる症例が相次いで報告された。それらの臓器以外にも肺、腎臓、胆管、心膜、大動脈、甲状腺、髄膜、前立腺、皮膚など殆どの臓器に病変が生じうる疾患である。その機序として自己免疫やアレルギーとの関連が考えられ、近年ではTh2や制御性T細胞の関与を示唆する報告もあるが³⁴⁾、不明な点が多い。

本疾患の診断は現在 IgG4 関連疾患包括診断基準³⁵⁾と臓器特異的 IgG4 関連疾患診断基準 (IgG4 関連涙腺唾液腺炎診断基準³⁶⁾、IgG4 関連硬化性胆管炎臨床診断基準³⁷⁾、自己免疫性膵炎臨床診断基準³⁸⁾、IgG4 関連腎臓病診断基準³⁹⁾を併用して診断される。

本疾患では血清 IgG4 高値以外に、好酸球増加、血清総 IgG と IgE の高値、血清 CH50 の低下を認めることがある。IgG4 関連腎臓病ワーキンググループの報告⁴⁰⁾によると、41 例の IgG4 関連腎臓病では、全例で血清 IgG4 が 135 mg/dL 以上 (平均 991.2 mg/dL) であり、うち 37 例 (90.2%) の血清総 IgG が 1800 mg/dL 以上の高値 (平均 3,467.4 mg/dL) であった。また、血清 IgE は 33 例で測定され (平均 754.3 U/mL)、うち 26 例 (78.8%) が 250 U/mL 以上の高値であった。興味深いことに、半数を超える 22 例 (53.7%) で血清 CH50 の低下を認め、うち 16 例では CH50、C4、C3 の全てが低値であり、残りの 6 例では 2 例が CH50 と C3 のみ低値、2 例が C4 のみ低値、1 例が C4 と C3 のみ低値、1 例が C3 のみ低値であった。IgG4 関連腎臓病診断のためのアルゴリズムでは、最初のステップで血清 IgG 高値、IgE 高値、低補体値のいずれかの所見が陽性であることが組み込まれており、それらの所見が病態に強く関連することが推察される⁴⁰⁾。

本疾患で血清補体値の低下を呈する症例の多くでは血清 IgG4 と総 IgG が高値であり、かつ C4、C3 が低値である。また、血清免疫複合体も高値でありそれらの所見はステロイド治療によって改善されたとの報告もある⁴¹⁾。したがって、本疾患での血清 CH50

の低下は、古典経路またはレクチン経路の活性化による補体の消費であることが推察される。しかし、対応抗原が不明であることや、IgG4 そのものに古典経路活性化能がないこと、また IgG4 関連腎臓病の病変の首座である腎間質では、間質や尿細管基底膜に全てのサブクラスの IgG と C1q、C4d の沈着があるものの、同部位での C3 沈着レベルが低く補体の活性化は限局的と思われる。今後の研究が期待される。

4. おわりに

生体における補体系の第一の役割は病原微生物からの防御であり、進化とともに生体に有益な機能を保持してきた。一方、補体系は複数の制御因子によって巧みに制御されているが、補体の過剰な活性化は炎症を引き起こし、生体に不利益をもたらすこともあるため、諸刃の剣となり得る。

補体学は血清学として始まり、一般的には古典的な学問と受け止められやすいが、aHUS における補体制御因子の変異や IgA 腎症におけるレクチン経路の関与などは、今世紀になってようやく一般に認識されるようになったばかりであり、近年になって疾患概念が確立した IgG4 関連疾患における補体異常値の機序は未だに不明である。

また、近年補体を標的とする生物学的製剤が開発され、後期経路の補体 C5 に対するモノクローナル抗体 (Eculizumab) が、発作性夜間ヘモグロビン尿症 (2010 年) と補体制御異常による狭義の aHUS 症例 (2013 年) に対して相次いで認可されている。現在、第二経路の補体分子を標的とするモノクローナル抗体や補体制御因子も開発段階にあり、補体学は新たな局面を迎えている。

5. 利益相反

筆者は、本論文内容に関連した開示すべき COI 関係にある企業等はありません。

【文献】

- 1) 北野悦子、内堀恵美、北村肇、畑中道代. 神戸常磐大学で測定依頼を受けた各種補体異常値について：測定開始後 7 年を経て. 補体 51: 4-12 (2014)
- 2) Meltzer M, Franklin EC. Cryoglobulinemia-a study of twenty-nine patients. I. IgG and IgM cryoglobulins and factors affecting cryoprecipitability. *Am J Med* 40: 828-836 (1966)
- 3) 三森明夫. 補体欠損症. 中井利昭編. 遺伝子診断実践ガイド. 東京：中外医学社, 371-376 (1995)
- 4) Yang Y, Chung EK, Wu YL, et al. Gene copy-number variation and associated polymorphisms of complement component C4 in human systemic lupus erythematosus (SLE) : low copy number is a risk factor for and high copy number is a protective factor against SLE susceptibility in European Americans. *Am J Hum Genet* 80: 1037-1054 (2007)
- 5) Botto M, Kirschfink M, Macor P, et al. Complement in human diseases: Lessons from complement deficiencies. *Mol Immunol* 46: 2774-2783 (2009)
- 6) Watanabe H, Garnier G, Circolo A, et al. Modulation of renal disease in MRL/lpr mice genetically deficient in the alternative complement pathway factor B. *J Immunol* 164: 786-794 (2000)
- 7) Elliott MK, Jarman T, Ruiz P, et al. Effects of complement factor D deficiency on the renal disease of MRL/lpr mice. *Kidney Int* 65: 129-138 (2004)
- 8) Fridkis-Hareli M, Storek M, Mazsaroff I, et al. Design and development of TT30, a novel C3d-targeted C3/C5 convertase inhibitor for treatment of human complement alternative pathway-mediated diseases. *Blood* 118: 4705-4713 (2011)
- 9) Sekine H, Kinser TT, Qiao F, et al. The benefit of targeted and selective inhibition of the alternative complement pathway for modulating autoimmunity and renal disease in MRL/lpr mice. *Arthritis Rheum* 63: 1076-1085 (2011)
- 10) Sekine H, Ruiz P, Gilkeson GS, et al. The dual role of complement in the progression of renal disease in NZB/W F1 mice and alternative pathway inhibition. *Mol Immunol* 49: 317-323 (2011)
- 11) Banda NK, Takahashi M, Levitt B, et al. Essential role of complement mannose-binding lectin-associated serine proteases-1/3 in the murine collagen antibody-induced model of inflammatory arthritis. *J Immunol* 185: 5598-5606 (2010)
- 12) Banda NK, Mehta G, Kjaer TR, et al. Essential role for the lectin pathway in collagen antibody-induced arthritis revealed through use of adenovirus programming complement inhibitor MAp44 expression. *J Immunol* 193: 2455-2468 (2014)
- 13) 橋本博史. 悪性関節リウマチの改訂診断基準の提唱. リウマチ 29: 268-276 (1989)
- 14) Ferri C, Sebastiani M, Giuggioli D, et al. Mixed cryoglobulinemia: demographic, clinical, and serologic features and survival in 231 patients. *Semin Arthritis Rheum* 33: 355-374 (2004)
- 15) Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, et al. 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides.

- Arthritis Rheum* 65: 1-11 (2013)
- 16) Dammacco F and Sansonno D. Therapy for hepatitis C virus-related cryoglobulinemic vasculitis. *N Engl J Med* 369: 1035-1045 (2013)
 - 17) Buck A, Christensen J, and McCarty M. Hypocomplementemic urticarial vasculitis syndrome: a case report and literature review. *J Clin Aesthet Dermatol* 5: 36-46 (2012)
 - 18) 堀内孝彦、山本哲郎. C1 インヒビター欠損と遺伝性血管性浮腫(HAE). 大井洋之、木下タロウ、松下操編. 補体への招待. 東京: メジカルビュー社. 139-147 (2011)
 - 19) 一般社団法人日本補体学会 HAE ガイドライン 作製委員会. 遺伝性血管性浮腫 (HAE) ガイドライン 改訂 2014 年版. 補体 51: 24-30 (2014)
 - 20) Dragon-Durey MA, Frémeaux-Bacchi V, Loirat C, et al. Heterozygous and homozygous factor h deficiencies associated with hemolytic uremic syndrome or membranoproliferative glomerulonephritis: report and genetic analysis of 16 cases. *J Am Soc Nephrol* 15: 787-795 (2004)
 - 21) 非典型溶血性尿毒症症候群診断基準作成委員会. 非典型溶血性尿毒症症候群 診断基準. 日腎会誌 55: 91-93 (2013)
 - 22) Licht C, Weyersberg A, Heinen S, et al. Successful plasma therapy for atypical hemolytic uremic syndrome caused by factor H deficiency owing to a novel mutation in the complement cofactor protein domain 15. *Am J Kidney Dis* 45: 415-421 (2005)
 - 23) Delvaeye M, Noris M, De Vriese A, et al. Thrombomodulin mutations in atypical hemolytic-uremic syndrome. *N Engl J Med* 361: 345-357 (2009)
 - 24) Lemaire M, Frémeaux-Bacchi V, Schaefer F, et al. Recessive mutations in DGKE cause atypical hemolytic-uremic syndrome. *Nat Genet*, 45: 531-536 (2013)
 - 25) Fan X, Yoshida Y, Honda S, et al. Analysis of genetic and predisposing factors in Japanese patients with atypical hemolytic uremic syndrome. *Mol Immunol* 54: 238-246 (2013)
 - 26) 宮田敏行、加藤秀樹、内田裕美子、他. 日本人の非典型溶血性尿毒症症候群患者の遺伝子解析 補体系因子と DGKE の遺伝子変異. 補体 52: 71-72 (2015)
 - 27) Ishiguro C, Yaguchi Y, Funabiki K, et al. Serum IgA/C3 ratio may predict diagnosis and prognostic grading in patients with IgA nephropathy. *Nephron* 91: 755-758 (2002)
 - 28) Oortwijn BD, Eijgenraam JW, Rastaldi MP, et al. The role of secretory IgA and complement in IgA nephropathy. *Semin Nephrol* 28: 58-65 (2008)
 - 29) Ohsawa I, Ishii M, Ohi H, et al. Pathological scenario with the mannose-binding lectin in patients with IgA nephropathy. *J Biomed Biotechnol* (2012)
 - 30) Takeda J, Miyata T, Kawagoe K, et al. Deficiency of the GPI anchor caused by a somatic mutation of the PIG-A gene in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Cell* 73: 703-711 (1993)
 - 31) Hillmen P, Young NS, Schubert J, et al. The complement inhibitor eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *N Engl J Med* 355: 1233-1243 (2006)
 - 32) Risitano AM, Notaro R, Pascariello C, et al. The complement receptor 2/factor H fusion protein TT30 protects paroxysmal nocturnal

- hemoglobinuria erythrocytes from complement-mediated hemolysis and C3 fragment. *Blood* 119: 6307-6316 (2012)
- 33) Suzuki S, Kida S, Ohira Y, et al. A case of Sjögren's syndrome accompanied by lymphadenopathy and IgG4 hypergammaglobulinemia. *Ryumachi* 33: 249-254 (1993)
- 34) Tanaka A, Moriyama M, Nakashima H, et al. Th2 and regulatory immune reactions contributes to IgG4 production and the initiation of Mikulicz's disease. *Arthritis Rheum* 64: 254-263 (2012)
- 35) Umehara H, Okazaki K, Masaki Y, et al. Comprehensive diagnostic criteria for IgG4-related disease (IgG4-RD), 2011. *Mod Rheumatol* 22: 21-30 (2012)
- 36) Masaki Y, Sugai S, Umehara H. IgG4-related diseases including Mikulicz's disease and sclerosing pancreatitis: diagnostic insights. *J Rheumatol* 37: 1380-1385 (2010)
- 37) 日本胆道学会. IgG4 関連硬化性胆管炎臨床診断基準 2012. 胆道 26: 59-63 (2012)
- 38) 日本膵臓学会・厚生労働省難治性膵疾患に関する調査研究班. 報告 自己免疫性膵炎臨床診断基準 2011. 膵臓 27: 17-25 (2012)
- 39) Kawano M, Saeki T, Nakashima H, et al. Proposal for diagnostic criteria for IgG4-related kidney disease. *Clin Exp Nephrol* 15: 615-626 (2011)
- 40) 日本腎臓学会 IgG4 関連腎臓病ワーキンググループ、他. IgG4 関連腎臓病診療指針. 日腎会誌 53: 1062-1073 (2011)
- 41) Uchiyama-Tanaka Y, Mori Y, Kimura T, et al. Acute tubulointerstitial nephritis associated with autoimmune-related pancreatitis. *Am J Kidney Dis*, 43: e18-25 (2004)