

主論文の要旨

**Clinical impact of urinary CD11b and CD163 on the renal  
outcomes of anti-neutrophil cytoplasmic antibody-  
associated glomerulonephritis**

〔 ANCA 関連腎炎患者における尿中 CD11b および CD163 の臨床的意義 〕

名古屋大学大学院医学系研究科 総合医学専攻  
病態内科学講座 腎臓内科学分野

(指導：丸山 彰一 教授)

横江 優貴

## 【緒言】

抗好中球細胞質抗体 (ANCA) 関連血管炎にみられる糸球体腎炎は、急激な腎機能低下を引き起こし、末期腎不全へと至る難治性腎疾患の一つであり、半月体とよばれる腎糸球体の組織病変は代表的予後不良因子である。そのため、同疾患の診断や治療方針の決定には腎生検が有用であるが、患者負担が大きく、組織診断に代わる非侵襲的検査法が以前より望まれていた。

糸球体腎炎の活動期には好中球、マクロファージが糸球体へ浸潤し、急性炎症の主役を担う。好中球、マクロファージは接着因子 Mac-1 の構成分子 CD11b を、さらにマクロファージはスカベンジャーレセプター CD163 を有しており、活動期にはそれらの分子が尿中へ検出されることが知られている。

本研究では、診断時の尿中 CD11b、CD163 が、ANCA 関連腎炎患者における糸球体での白血球集積を反映し、治療反応性や腎予後を予測する因子となりうるのではないかとの仮説をたて、名古屋大学とその関連病院 (N-KDR)、厚生労働省難治性疾患克服研究事業 (RemIT-JAV-RPGN) で集められた多施設の ANCA 関連腎炎患者検体を対象に解析した。

## 【対象及び方法】

N-KDR 登録患者 (88 例)、および RemIT-JAV-RPGN 登録患者 (138 例) で組織診断時に収集された合計 226 例の ANCA 関連腎炎患者尿中の CD11b、CD163 値をそれぞれ ELISA 法で測定した。好酸球性肉芽腫症患者は登録症例数が少なかったため、検討対象を顕微鏡的多発血管炎 (MPA) と多発血管炎性肉芽腫症 (GPA) に限定した。N-KDR 登録患者では、尿中 CD11b、CD163 値と、免疫染色で評価した糸球体白血球分画数を含む腎組織所見、尿蛋白、腎機能、非糸球体性腎疾患との関連を検討した。また、RemIT-JAV-RPGN 登録患者について、血管炎治療開始 24 か月後までの腎機能低下速度を、eGFR や尿蛋白、年齢や性別といったパラメーターとロジスティック回帰モデルにより比較検討した。

## 【結果】

尿中 CD11b、CD163 はともに、全糸球体のうち半月体形成糸球体が半数以上を占め、かつ廃絶した糸球体が半数以下である半月体型と呼ばれるカテゴリーに分類される患者群で有意に上昇していた。さらに両者は、半月体形成率や半月体内の CD11b 陽性、CD163 陽性白血球集積数とも、それぞれ有意に相関していた。また両分子はともに、尿蛋白とは正の、腎機能とは負の相関を示したが、それらは CD163 でより強固であった (図 1)。

糸球体での CD11b 陽性、CD163 陽性の各白血球分画の分布においては、CD11b 陽性白血球数は半月体内よりも糸球体の未破壊領域に多く分布していたのに対し、CD163 陽性白血球数は糸球体全領域に均等に観察された。尿中の両分子は活動性の高い細胞性半月体率や半月体に局在する各分子陽性細胞とそれぞれ相関がみられた (図 2)。

非糸球体性腎疾患群を疾患コントロールとしておき、尿細管間質における白血球集積を検討した結果では、尿中 CD11b、CD163 はともに非糸球体性腎疾患と比べ ANCA 関連腎炎患者で有意に上昇していた。さらに尿中 CD11b と尿細管間質領域の CD11b 陽性細胞数に有意な相関がみられたのに対し、CD163 では関連はみられなかった(図3)。

治療後の腎予後に関する検討では、尿中 CD163 値は、治療 6 ヶ月後に有意に減少していたが、未寛解あるいは腎機能障害が重度となった患者群では診断時にすでに上昇していることが明らかとなった。これらの結果は尿中 CD11b 値ではみられなかった(図4)。

続いて、診断時における両分子の尿中計測値と腎機能低下率との関連を、他の臨床的パラメーターを加えて検討したところ、年齢、腎機能低下、尿蛋白量が最長 2 年間の腎機能悪化の予期因子であるのに対し、尿中 CD11b 値は腎機能改善を予見する独立した因子であることが明らかとなった。一方、尿中 CD163 は腎予後を推定する因子とはならなかった(表1)。

#### 【考察】

CD163 は、特定の炎症刺激に応答し蛋白分解酵素である ADAM17 により切断されることにより、CD11b は、糸球体係蹄に沈着した免疫複合体認識に伴う細胞活性化に伴い、それぞれ白血球表面から遊離する。ループス腎炎を対象とした先行研究において、我々は、尿中 CD163 は寛解導入療法後に低下したが、尿中 CD11b は有意な低下はみられなかったと報告している。本研究において、尿中 CD11b、CD163 値の両者は、活動性 ANCA 関連腎炎患者で上昇し、臨床的および組織学的な疾患活動性を反映していたが、治療前後の検討では両分子で異なる結果が得られ、それぞれ臨床的役割が異なることが推測された。

非糸球体性腎疾患を比較対象とした検討結果からは、CD11b は糸球体および部分的に尿細管間質の白血球集積を反映しているのに対し、CD163 は糸球体におけるマクロファージの活性化を反映している可能性が考えられた。

また糸球体における CD163 陽性細胞の均一な分布とは異なり、CD11b 陽性細胞は半月体よりも糸球体管内に多くみられ、尿中 CD11b と細胞性半月体との有意な相関がみられた。したがって、尿中 CD11b は ANCA 関連腎炎糸球体での初期炎症を反映していると考えられ、このことが診断時の尿中 CD11b 値が、寛解導入後の腎機能改善の予期因子である一因であると推測された。

#### 【結語】

本研究結果から、ANCA 関連腎炎患者において、尿中 CD11b と CD163 の両分子は糸球体での炎症白血球数を反映するが、その臨床的意義は異なることが明らかとなった。

尿中 CD11b、CD163 の両分子は診断時に測定することにより、ANCA 関連腎炎の糸球体炎症を予測する非侵襲的診断法として有用であり、特に尿中 CD11b は診断時の値

を評価することで治療後の腎機能改善の予測がたち、治療方針決定の際の補助情報となりうると考えられた。