

# 軽微な検尿所見のまま focal MPGN に移行した 低補体性メサンギウム増殖性腎炎の 1 例

岡田晋一 佐々木佳裕 林 篤 深沢 哲  
中川孝子 宇都宮 靖 笠置綱清\*

A case of hypocomplementemic mesangial proliferative glomerulonephritis progressing to focal membranoproliferation without aggravation of urinalysis

Shinichi OKADA, Yoshihiro SASAKI, Atsushi HAYASHI, Akira FUKAZAWA,  
Takako NAKAGAWA, Yasushi UTSUNOMIYA, and Tsunakiyo KASAGI\*

Department of Pediatrics, Faculty of Medicine, \* Department of Nursing Technology,  
College of Nursing and Medical Care Technology, Tottori University, Tottori, Japan

We reported a 14-year-old boy with hypocomplementemic mesangial proliferative glomerulonephritis progressing to focal membranoproliferation without aggravation of urinalysis. He was pointed out as having asymptomatic hematuria by a school urinalysis screening, and revealed mild hematuria and proteinuria (not nephrotic). The laboratory data showed severe hypocomplementemia and high titers of antistreptolysin O (ASO) and antistreptokinase (ASK). A renal biopsy specimen obtained 2 months after the onset showed diffuse mesangial proliferation, and did not display any characteristic changes in membranoproliferative glomerulonephritis by either light or electron microscopy. After eight months of observation, a second renal biopsy was performed in order to examine morphological changes, because severe hypocomplementemia, mild hematuria and proteinuria had persisted. The second biopsy specimen showed C3 deposition with a mesangiocapillary pattern detected by immunofluorescence microscopy and diffuse mesangial proliferation by light microscopy. In some glomeruli, electron microscopy showed focal mesangial interposition, which was considered to be a histological feature of focal membranoproliferative glomerulonephritis. Intravenous methylprednisolone pulse therapy and subsequent glucocorticoid administration (60 mg of prednisolone every other day) was performed. The serum complement level was elevated just after the methylprednisolone pulse therapy, but fell to the previous value within 2 months. The hypocomplementemia, even if proteinuria and hematuria were mild, indicated the existence of glomerular change in this case.

Jpn J Nephrol 1999; 41: 469-474.

**Key words:** hypocomplementemia, mesangial proliferative glomerulonephritis, membranoproliferative glomerulonephritis

## 緒言

低補体血症をきたす腎炎には、溶血性連鎖球菌(溶連菌)  
感染後糸球体腎炎、膜性増殖性糸球体腎炎、ループス腎炎  
などがあり、そのうちループス腎炎は他の症状、検査所見

より鑑別可能であるが、前二者の鑑別は時に容易ではない。低補体血症の持続時間の差も特異的ではなく、腎組織像でもメサンギウム細胞の増殖や基質の増加のみであった場合、確定診断がつかず、再腎生検により診断が確定する症例も認められる。今回われわれは、初回腎生検において

はメサンギウム増殖性腎炎の所見であり、検尿所見は軽微であったが、低補体血症が長期に持続し、再腎生検にて巢状膜性増殖性糸球体腎炎の所見を呈し、組織学的に進行したと考えられた症例を経験したので報告する。

## 症 例

患者：14歳、男児

家族歴：特記すべきことなし

既往歴：特記すべきことなし。これまで学校検尿で異常を指摘されたことはない。

現病歴：平成 8 年 3 月、全身倦怠感があったが発熱は認めなかった。平成 8 年 4 月の学校検尿で初めて尿潜血反応陽性を指摘され、5 月 29 日精査目的で近医受診した。尿潜血反応陽性、沈渣赤血球 50~99/HPF、ASO、ASK 高値であり、低補体血症も認められ、急性腎炎として経過観察されていたが、低補体血症が持続するため、腎生検目的で 7 月 15 日当科入院した。経過中特に自覚症状は認めなかった。

入院時現症：身長 160.8 cm、体重 45.0 kg、血圧 122/59 mmHg。胸腹部異常所見なし。浮腫は認めず、発疹、関節腫脹も認めなかった。

**初回腎生検時検査所見(Table)：**検尿では尿蛋白陰性、尿沈渣赤血球 50~99/HPF であったが、円柱は認めなかつた。検血一般、像、生化学検査に異常は認めなかつた。血清補体値(CH50)は 11 U/ml、C3 < 2.5 mg/dl、C4 5.0 mg/dl と著明低値であった。免疫グロブリン値は正常で、抗核抗体、抗 DNA 抗体、HBs 抗原、HCV 抗体は陰性、溶連菌抗体値は ASO 774 U/ml、ASK × 20,480 と高値であった。

**経 過：**検尿所見は軽微であったが、4 カ月間低補体血症が持続するため、平成 8 年 7 月 17 日初回腎生検を施行した。

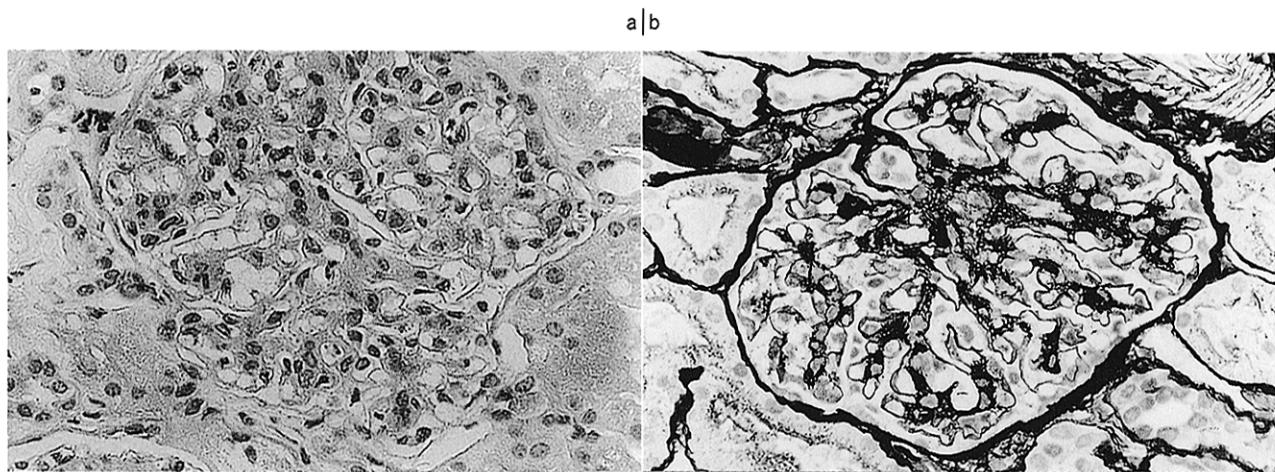
**組織所見(初回)：**光顕；PAS 染色(Fig. 1a)ではすべての糸球体にメサンギウム細胞の増殖と好中球の浸潤、内皮細胞の腫大と増殖があり、係蹄内腔は一部狭窄していた。間質、尿細管には変化は認められなかつた。PAM 染色(Fig. 1b)では基底膜の double contour は認めなかつた。蛍光抗体法(Fig. 2)；係蹄壁に C3 の顆粒状沈着、C4, C1q の軽度の沈着を認めた。電顕(Fig. 3)；内皮下に electron dense deposit を認めたが、hump はなく、また、mesangial interposition の所見もなかつた。

初回腎生検像では膜性増殖性糸球体腎炎(membranoproliferative glomerulonephritis : MPGN)としての所見は

Table Laboratory data at first renal biopsy

Data obtained in our laboratory, with normal values shown in parentheses.

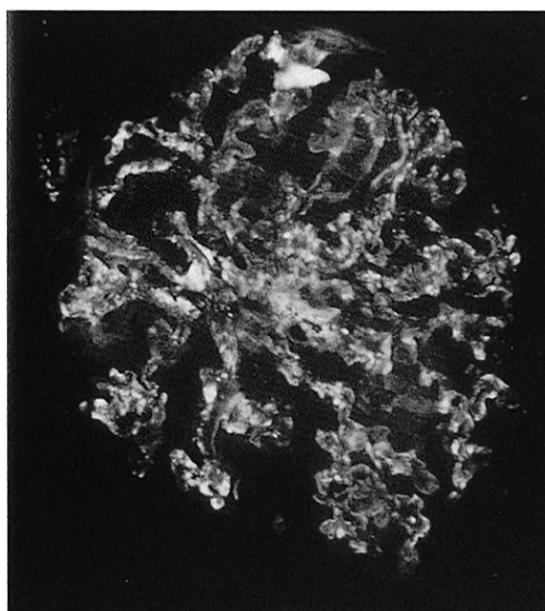
Urinalysis		Blood chemistry		Complements and other immunological findings
protein	(-)0.1 g/day	Na	142 mEq/l	CH50 11 U/ml (30-50)
occult blood	(2+)	K	4.6 mEq/l	C3 < 2.5 mg/dl (49-71)
sediments		Cl	105 mEq/l	C4 5.0 mg/dl (16.6-28.8)
RBC	50-99/HPF	BUN	8 mg/dl	Clq 10.3 mg/dl (8.8-15.3)
WBC	1/HPF	Cr	0.5 mg/dl	C5 2.5 mg/dl (8.0-15.0)
casts	(-)	Uric acid	5.7 mg/dl	C6 1.1 mg/dl (2.6-4.5)
Urinary chemistry		TP	7.0 g/dl	C7 2.9 mg/dl (2.4-4.6)
β <sub>2</sub> MG	282 μg/l	Albumin	4.2 g/dl	C8 3.9 mg/dl (5.5-8.9)
NAG	14.20 IU/l	T-chol	168 mg/dl	C9 3.1 mg/dl (2.7-7.3)
Ca/Cr	0.29	Serological findings		
Renal function		CRP	0.01 mg/dl	C4d/C4 2.5 (< 1.1)
Ccr	113 ml/min/1.73 m <sup>2</sup>	IgG	1,549 mg/dl	C3NEF (-)
Peripheral blood		IgA	135 mg/dl	Factor B 13.9 mg/dl (18.9-38.3)
WBC	6,300/μl	IgM	149 mg/dl	Factor H 44.1 mg/dl (22.8-41.7)
(Seg 20 %, Stab 4 %, Ly 57 %, Eo 9 %)		ASO	774 U/ml (< 200)	Factor I 2.8 mg/dl (3.3-14.4)
RBC	461 × 10 <sup>4</sup> /μl	ASK	× 20,480 (< 1,280)	C1 inactivator activity 72 % (80-125)
Hb	12.9 g/dl	Anti nuclear antibody	< 40	Immune complex (Clq method)
Plt	23.8 × 10 <sup>4</sup> /μl	Anti dsDNA antibody	3 U/ml (< 10)	4.9 μg/ml (< 3.0)
ESR	8 mm/l hr	Anti RNP antibody	(-)	Immune complex (anti C3d method)
		HBs Ag	(-)	25.3 μg/ml (13)
		HCV Ab	(-)	



**Fig. 1. Light microscopic findings of first renal biopsy**

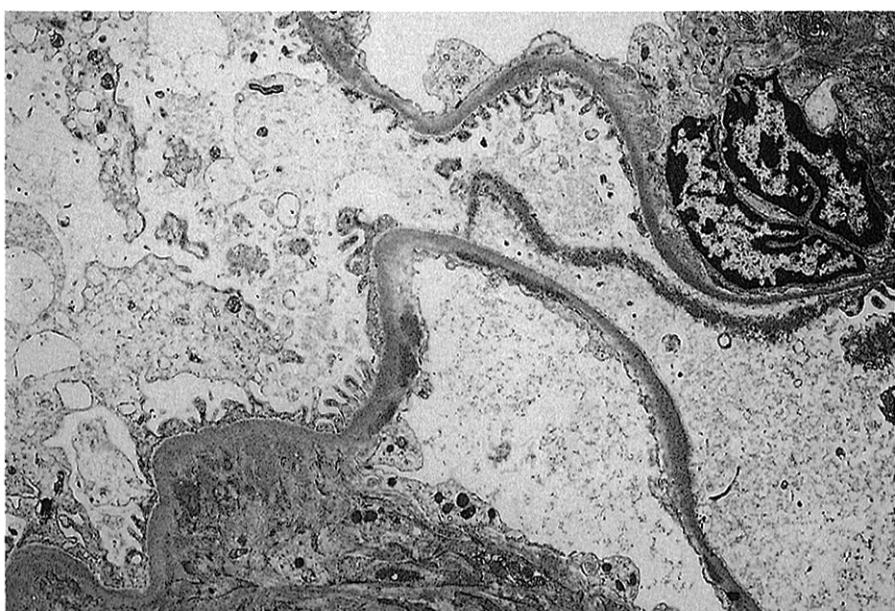
a : Periodic acid Schiff stain ( $\times 400$ ). Proliferation of mesangial cells, increase of mesangial matrix, infiltration of neutrophils, enlargement of endothelial cells are seen.

b : Periodic acid silver methenamine stain ( $\times 400$ ). The glomerular basement membrane has not significant change.



**Fig. 2. Immunofluorescence micrograph of first renal biopsy**

Diffuse and granular depositions of C3 in the glomerular capillary walls are seen. (Immunofluorescence,  $\times 200$ )

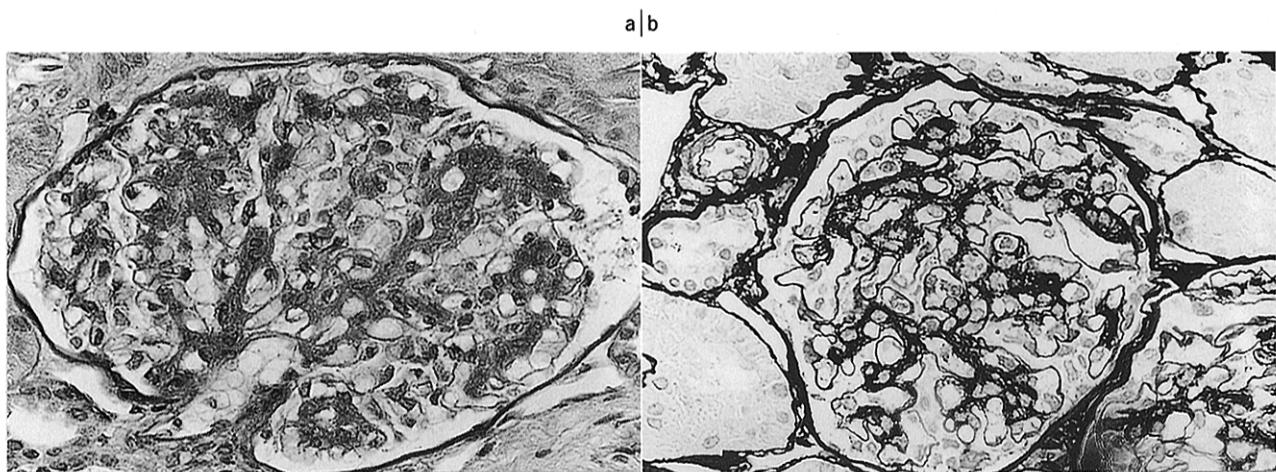


**Fig. 3. Electron microscopic findings of first renal biopsy**

Subendothelial deposits are seen, but hump and mesangial interposition are not seen. ( $\times 2,500$ )

認められず、低補体メサンギウム増殖性腎炎としてジピリダモール、ワーファリン®投与で経過観察を行った。しかしその後も、尿蛋白(+/-)～(+)、尿潜血(2+)～(3+)、尿沈渣赤血球20～100</HPFと検尿異常は持続し、血清補体値もCH50 12～15 U/ml, C3<2.5～8.4 mg/dl, C4 5.3～8.1 mg/dlと依然低値のままであったので、腎組織の悪化も考え平成9年3月19日再腎生検を施行した。

組織所見(2回目)：光顕(Fig. 4)；すべての糸球体に中等度以上のメサンギウム細胞の増殖と基質の増生を認めた。30個の糸球体のうち3個の糸球体は分葉化傾向を示し、一部に基底膜の肥厚を認めたが、間質、尿細管の異常は認めなかった。蛍光抗体法(Fig. 5)；係蹄壁にC3、C4、Clq, IgG, IgMの顆粒状沈着を認めた。電顕(Fig. 6)；一部にmesangial interpositionを認め、electron dense



**Fig. 4. Light microscopic findings of second renal biopsy**

a : Periodic acid Schiff stain ( $\times 400$ ). Proliferation of mesangial cells and increase of mesangial matrixes are worse than those of first biopsy findings.

b : Periodic acid silver methenamine stain ( $\times 400$ ). The thickened glomerular basement membrane and double contour are seen.



**Fig. 5. Immunofluorescence micrograph of second renal biopsy**

Diffuse and granular depositions of C3 in the glomerular capillary walls are seen.  
(Immunofluorescence,  $\times 200$ )



**Fig. 6. Electron microscopic findings of second renal biopsy**

Mesangial interposition and increased subendothelial deposits are seen. ( $\times 1,500$ )

deposit は増加していた。

以上の組織所見より、巢状分節性膜性増殖性糸球体腎炎 (focal MPGN) と診断し、平成 9 年 5 月、ステロイドパルス療法 (1 クール) を施行し、低補体血症は一時的に改善した。現在プレドニゾロン 60 mg/day 隔日投与で経過観察中であるが服薬コンプライアンスの低下もあり、補体値は低値が持続しており、検尿でも尿蛋白 (+), 尿潜血 (2+)

~(3+)、尿沈渣赤血球 20~100 </HPF 程度が持続している。腎機能の低下はきたしていない。

## 考 察

1965 年 West ら<sup>1)</sup>が、低補体性腎炎を初めて報告し、その後 Cameron ら<sup>2)</sup>が病理組織学的に MPGN という名称を

使用した。それ以来、本疾患は病理組織学的に診断するものとなつたが、その病理所見の特徴は、糸球体分葉化を伴うメサンギウム細胞の増殖、メサンギウム基質の増生、mesangial interposition による係蹄壁の二重化(double contour)などであり、この特徴がほとんどすべての糸球体にみられることである<sup>3)</sup>。しかし、近年この組織像がすべての糸球体には見られず、巣状分節状に見られる症例が報告され、focal MPGN とされている。われわれの症例では、初回腎生検組織で MPGN の所見は得られず、低補体性メサンギウム増殖性腎炎と診断した。しかし、再腎生検組織像では一部の糸球体に double contour 像を認め、focal MPGN へ移行したと考えた。これまでにも低補体性メサンギウム増殖性腎炎と診断され、再腎生検で focal or typical MPGN へと組織学的に移行していることが確認された症例の報告があり<sup>4-7)</sup>、坂口ら<sup>8)</sup>もメサンギウム増殖性腎炎と MPGN との組織学的移行性について述べている。これらの報告をみると、focal MPGN や典型的 MPGN へと進行している症例は検尿異常、低補体血症が持続していることが多い。これらより、低補体血症を合併したメサンギウム増殖性腎炎は MPGN の初期像である可能性が高く、低補体血症を合併しないメサンギウム増殖性腎炎とは別疾患群として取り扱われるべきであると考えられる。

腎炎惹起株溶血性連鎖球菌感染により溶連菌感染後急性糸球体腎炎(PSAGN)が発症することはよく知られている。その組織像は光顕では富核、貧血、腫大が特徴とされ、電顕では hump が認められる。PSAGN と溶連菌と関連は多くの報告があり、溶連菌感染により免疫複合体が生成され、その免疫複合体と腎炎との関連が示唆されている。

一方、溶連菌感染が関与したと考えられる MPGN 症例も報告されており<sup>9,10)</sup>、また、Nishimura ら<sup>11)</sup>が MPGN と溶連菌感染とは密接に関係していると述べている。本症例では、培養検査で溶連菌は検出されなかつたが、当科初診時より ASO, ASK が高値で経過とともに低下していることより、感染の時期は不明であるが溶連菌感染の既往が疑われた。この症例の MPGN は、その感染した溶連菌を抗原として免疫複合体が生成され、それが腎に沈着して腎炎を発症した可能性がある。血中免疫複合体が高値であることもそれを示唆していると思われた。しかしながら、これが一般的の PSAGN と同一の機序で発生したのか詳細は不明である。

MPGN の治療は、McAdams ら<sup>12)</sup>の報告以来ステロイド剤が使用されている。しかし、focal MPGN, atypical

MPGN に対する治療法に対しては一定の見解は得られていない。focal MPGN に対しては、典型的 MPGN の予後が不良であるので早期からステロイド治療を始めるべきであるという報告が多い。しかし、本症例のように低補体血症が持続するが血尿のみである症例に対し、ステロイド剤を投与すべきかどうかは議論のあるところである。本症例では、少なくとも初回腎生検の時点では、低補体性メサンギウム増殖性腎炎としか診断できず、ステロイド剤投与は適応がないと考えた。しかしながら、その後の経過観察により、血尿のみであるが低補体血症の程度は強く、組織学的に進行が見られることより疾患活動期にあると考え、メチルプレドニゾロンパルス療法を施行した。眼圧が上昇したため 1 クールのみの施行であったため、補体値の回復は一過性であったが、ステロイド剤は有効であったと考えられた。長期的な予後はまだ不明であるが、少なくとも短期的には改善をもたらすと考えられる。低補体性メサンギウム増殖性腎炎、focal MPGN にはステロイド治療も考慮すべきであろう。

## 結 語

低補体性メサンギウム増殖性腎炎は MPGN の初期像の可能性があり、検尿所見が軽微であっても低補体血症が持続する場合は組織学的に進行が認められることがあるので経過観察が重要である。

## 謝 辞

ご指導ご校閲を賜りました鳥取大学医学部小児科白木和夫教授に深甚なる謝意を表します。

## 文 献

- West CD, McAdams AJ, McConville JM, Davis NC, Holland NH. Hypocomplementemic and normocomplementemic persistent (chronic) glomerulonephritis; Clinical and pathologic characteristics. J Pediatr 1965; 67: 1089-1109.
- Cameron JS, Glasgow EF, Ogg CS, White RHR. Membranoproliferative glomerulonephritis and persistent hypocomplementaemia. Br Med J 1970; 4: 7-14.
- Habib R. Classification of glomerulonephritis based on morphology. In: Kincaid-Smith P, Mathew TH, Becker EL (eds) Glomerulonephritis. Morphology, natural history, and treatment. New York: John Wiley and Sons, 1973: 17-41.
- 服部新三郎、平松美佐子、牛嶋 正、辛嶋真如、古瀬昭

- 夫, 松田一郎, 竹林茂夫. 小児期持続性低補体血症を呈する糸球体腎炎の臨床病理学的検討—DPGN と MPGN I 型の関係を中心として—. 日腎会誌 1992; 34: 773-781.
5. 宇南山貴男, 斎藤和代, 田口宏和, 与儀実之, 長坂裕博, 藤原芳人, 下山 潔, 吉田義幸. 低補体持続性メサンギウム増殖性腎炎の臨床病理学的検討. 小児腎誌 1995; 8: 27-33.
6. 内山千登世, 渡辺克也, 渡辺 薫, 五十嵐 隆, 早川 浩, 高木 学. 電顕にて intramembranous dense deposit のみられた低補体性増殖性糸球体腎炎の 1 女児例—本症例は膜性増殖性糸球体腎炎 2 型の初期像か?—. 小児科臨床 1996; 49: 59-62.
7. 渡辺修一郎, 北澤恵美子. 軽度の低補体血症が持続した増殖性腎炎の 1 例. 関児腎誌 1996; 12: 1-4.
8. 坂口 弘, 初鹿野 浩, 長谷川 理, 伊藤 拓. 膜性増殖性糸球体腎炎(MPGN type I)の組織学的 subtype. 日腎会誌 1984; 26: 671-689.
9. Kobayashi S, Ikeda T, Okada H, Suzuki Y, Ishii M, Ohtake T, Oda T, Hishida A. Endemic occurrence of glomerulonephritis associated with streptococcal impetigo. Am J Nephrol 1995; 15: 356-360.
10. 佐藤千寿子, 水野愛子, 美濃和茂, 野口弘道, 都築一夫, 田辺 穂, 伊東重光, 野々田 亨, 大西正純, 上田典司, 岩山精三, 矢崎雄彦. 小児における慢性低補体血症を伴う膜性増殖性腎炎—臨床的, 病理学的検討—. 小児科臨床 1984; 37: 345-352.
11. Nishimura T, Yamada A. Streptococcal type-specific antibody in patients with glomerulonephritis(2): Correlation to their histological types. Jpn J Nephrol 1990; 32: 855-862.
12. McAdams AJ, McEnery PT, West CD. Mesangiocapillary glomerulonephritis: changes in glomerular morphology with long-term alternate-day prednisolone therapy. J Pediatr 1975; 86: 23-31.