

特集：CME 腎臓専門医受験のためのセミナー

腎炎と腎症

今井裕一

問題

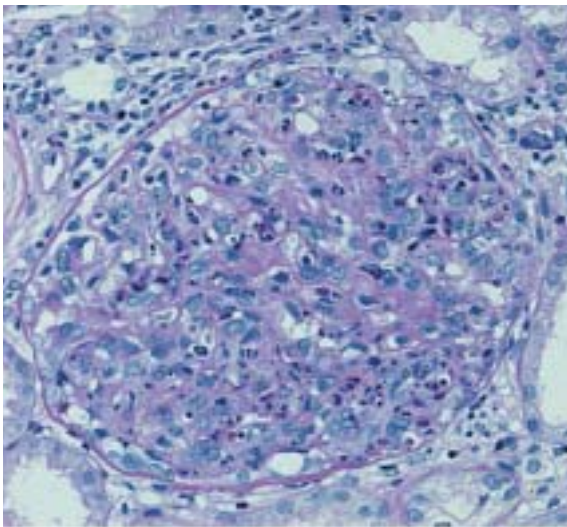


図 1 PAS 染色 400 倍

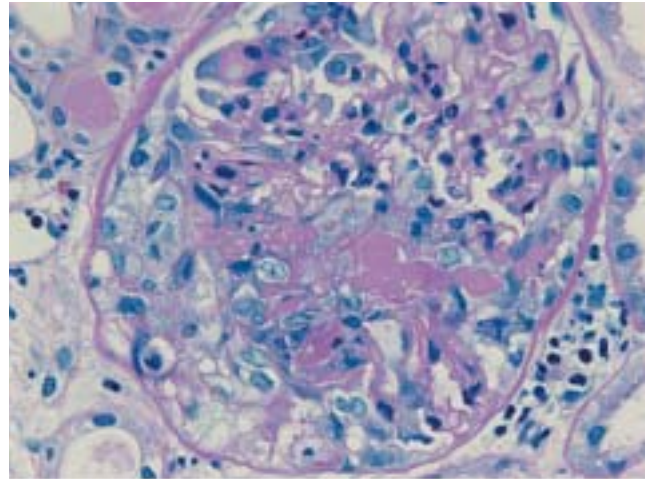


図 2 PAS 染色 400 倍

問題 1 病理所見として当てはまるものはどれか。2つ選べ。

- a. 結節形成
- b. 糸球体腫大
- c. 半月体形成
- d. 多核白血球浸潤
- e. メサンギウム増殖

問題 2 原因となる病原体として可能性の高いのはどれか。2つ選べ。

- a. A 群β溶連菌
- b. 病原性大腸菌
- c. アデノウイルス
- d. C 型肝炎ウイルス
- e. パルボウイルス B19

問題 3 糸球体の変化として正しいものはどれか。2つ選べ。

- a. 糸球体腫大
- b. 半月体形成
- c. 分節性壊死
- d. リンパ球浸潤
- e. メサンギウム増殖

問題 4 病態と強く関連するものはどれか。2つ選べ。

- a. 抗 DNA 抗体
- b. 抗 GBM 抗体
- c. 抗 SS-A 抗体
- d. 抗リン脂質抗体
- e. 抗好中球細胞質抗体

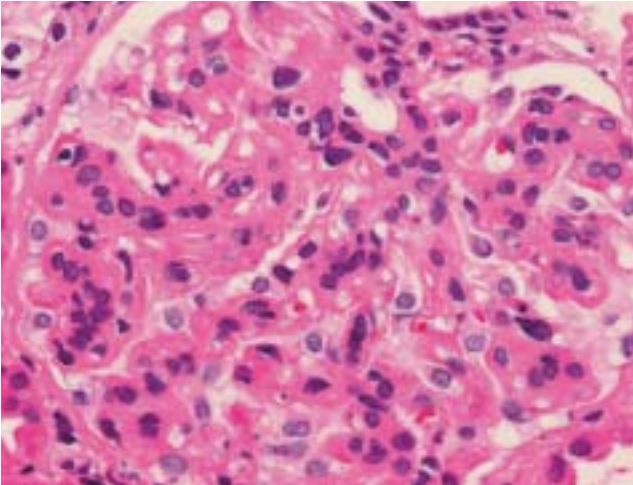


図 3 HE 染色 400 倍

問題 5 病理所見として当てはまるものはどれか。2 つ選べ。

- a. 半月体形成
- b. 分節性壊死
- c. 糸球体分葉化
- d. 多核白血球浸潤
- e. メサンギウム増殖

問題 6 関連の強い病原体はどれか。2 つ選べ。

- a. A 群β溶連菌
- b. 病原性大腸菌
- c. B 型肝炎ウイルス
- d. C 型肝炎ウイルス
- e. パルボウイルス B19

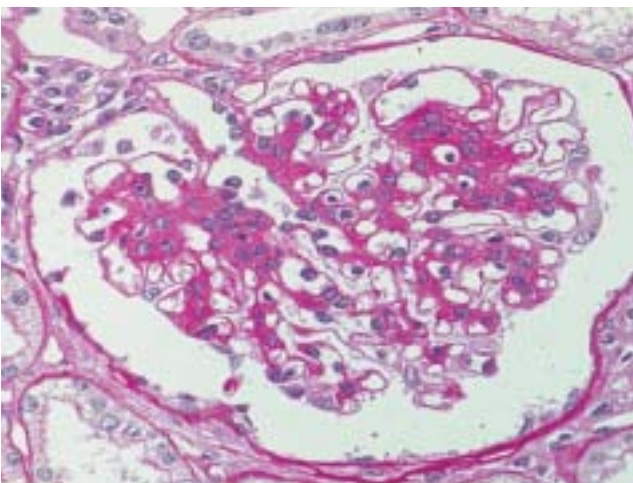


図 4 PAS 染色 400 倍

問題 7 病理所見として正しいものはどれか。1 つ選べ。

- a. 半月体形成
- b. 分節性壊死
- c. 糸球体分葉化
- d. 多核白血球浸潤
- e. メサンギウム増殖

問題 8 予後不良因子はどれか。2 つ選べ。

- a. IgA 高値
- b. 拡張期血圧上昇
- c. 抗 DNA 抗体高値
- d. 持続性低補体血症
- e. 蛋白尿 1.0 g/日以上

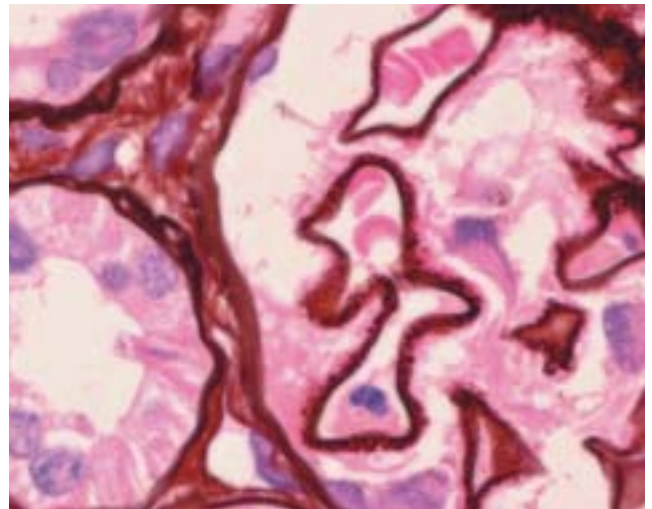


図 5 PAM 染色(銀染色) 1,000 倍

問題 9 病理所見として当てはまるものはどれか。2 つ選べ。

- a. 膜の二重化
- b. 半月体形成
- c. スパイク形成
- d. スピクラ形成
- e. バブリング像

問題 10 関連する疾患はどれか。2 つ選べ。

- a. 糖尿病
- b. 花粉症
- c. 悪性腫瘍
- d. 関節リウマチ
- e. Schönlein-Henoch 紫斑病

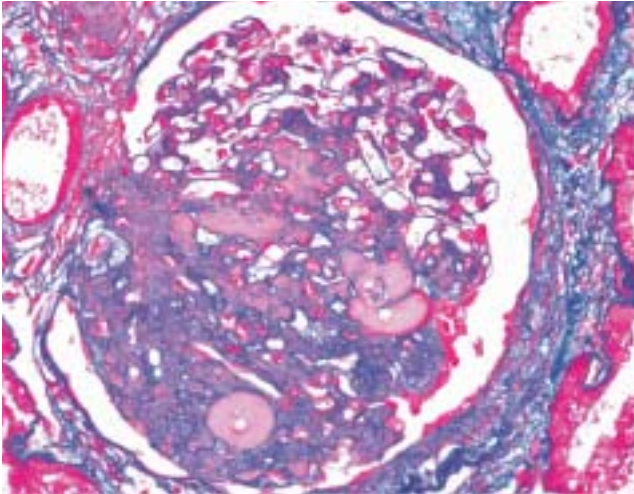


図 6 AZAN 染色(あるいは Masson-Trichrome 染色) 400 倍

問題 11 病理所見として当てはまるものはどれか。1 つ選べ。

- a. 半月体形成
- b. 分節性硬化
- c. 糸球体分葉化
- d. 多核白血球浸潤
- e. メサンギウム増殖

問題 12 検査所見として当てはまるものはどれか。1 つ選べ。

- a. IgG 上昇
- b. HbA_{1c}高値
- c. 選択指数 高値
- d. Bence Jones 蛋白 陽性
- e. 抗好中球細胞質抗体 陽性

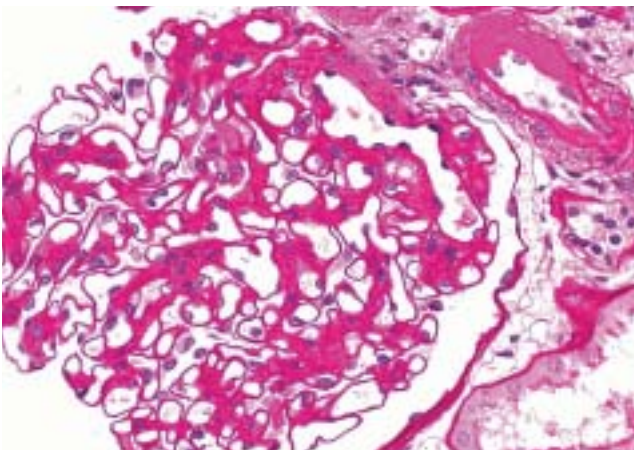


図 7 PAS 染色 400 倍

問題 13 病理所見として当てはまるものはどれか。2 つ選べ。

- a. 半月体形成
- b. 分節性硬化
- c. 細小動脈硝子化
- d. メサンギウム細胞増加
- e. メサンギウム基質増加

問題 14 適切な治療法はどれか。2 つ選べ。

- a. 高蛋白食
- b. 免疫抑制薬
- c. 血糖コントロール
- d. ACEI, ARB による降圧療法
- e. 扁桃摘出・ステロイドパルス療法

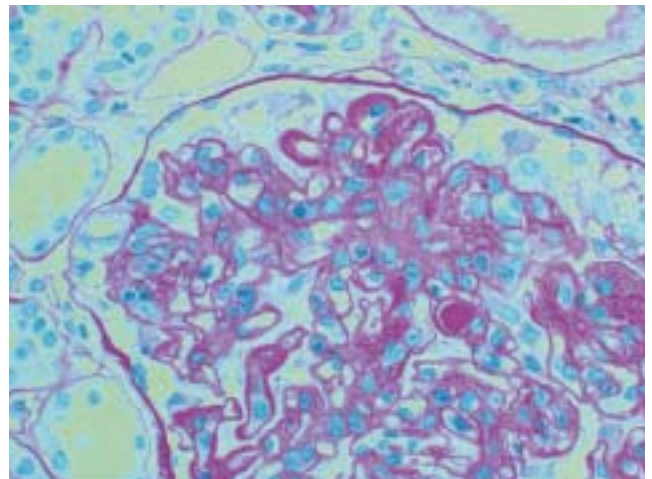


図 8 AZAN 染色(Masson Trichrome 染色) 800 倍

問題 15 病理所見として当てはまらないものはどれか。2 つ選べ。

- a. 半月体形成
- b. 分節性硬化
- c. 血管内塞栓
- d. ワイヤーループ
- e. メサンギウム細胞増加

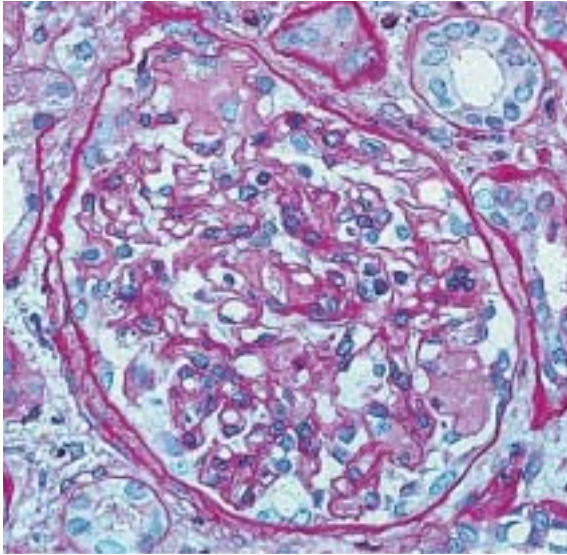


図 9 PAS 染色 400 倍

問題 16 病理所見として当てはまるものはどれか。1 つ選べ。

- a. 結節形成
- b. 分節性硬化
- c. 血管内塞栓
- d. ワイヤーループ
- e. メサンギウム細胞増加

問題 17 異常となる可能性が高い検査はどれか。2 つ選べ。

- a. HbA_{1c}
- b. 血中 IgA 値
- c. 抗 DNA 抗体
- d. 血中 SAA 蛋白
- e. 尿中 Bence Jones 蛋白

解 説

はじめに

腎臓専門医に要求されるものの一つに、腎生検の手技と病理所見の判読がある。腎病理の判読法の概略を表 1 に示す。スキルアップのためには、臨床情報を伏せたトレーニングが重要である。

表 1 腎病理の読み方

1. 得られた標本に存在する糸球体数と全硬化糸球体数を数える。
2. 残存する糸球体数を計算する。
3. HE 染色で残存する糸球体の浸潤細胞をチェックする(管内増殖性腎炎)。メサンギウム細胞の増加(増殖)、基質の増生を評価する(メサンギウム増殖性腎炎、膜性増殖性腎炎)。上皮細胞の増加を評価する(半月体形成性腎炎)。
4. PAS 染色かでメサンギウム細胞、上皮細胞の増加(増殖)、基質の増生を確認する。
5. AZAN 染色か Masson Trichrome 染色で硬化病変(青色)をチェックする(巣状糸球体硬化症)。また、基底膜への免疫グロブリン沈着(赤色)の有無をチェックする(上皮側：膜性腎症、内皮側：ワイヤーループ病変：ループス腎炎)。
6. PAM 染色(銀染色)で、膜の二重化(膜性増殖性腎炎)、パブリング像・スパイク形成(膜性腎症)、スピクラ形成(アミロイド腎症)を確認する。
7. 輸入・輸出細動脈の変化をチェックする。糖尿病性腎症では、早期から硝子化が生じる。AA 型アミロイドでは、動脈内に均一物質の沈着物を認める。小動脈の変化(動脈硬化)を評価する。血管炎の有無をチェックする。
8. 尿細管間質を評価する。細胞浸潤の有無、線維化の程度を評価する。弱拡大にして尿細管の障害が、得られた標本の何%程度になるかを評価する。長期的な腎予後に関連している。

腎臓専門医試験においては、すべての染色像を提示することは不可能であるので、典型的所見の見られる染色像が提示されることになる。染色名が明示されるので、病変を推測するヒントになる。

用語の定義として、「腎炎」とは細胞浸潤あるいは細胞増加が主体の場合を指し、「腎症」は物質の沈着あるいは基質の増加が主体の場合を指している。例外が 1 つある。1980 年代までは、メサンギウム増殖性腎炎が基本型であり「IgA 腎炎」と呼ばれていたが、その後 IgA nephropathy「IgA 腎症」という用語に統一されている(表 2)。さらに、炎症では、食細胞は血管内をローリングしながら、炎症の刺激が加わった血管を感知し、そこに付着し、そこから炎症部位へ遊走し、異物を貪食、殺菌、消化している。多核白血球が主体の場合を「急性炎症」、単核球(リンパ球、単球)が主体の場合を「慢性炎症」と定義している。

表 2 腎炎と腎症

腎炎の定義：

細胞浸潤，細胞増加
 管内増殖→管内増殖性腎炎
 メサングウム増殖→メサングウム増殖性腎炎
 上皮細胞増殖→半月体形成性腎炎

腎症：

物質の沈着・増加
 IgG 沈着，膜の増生→膜性腎症
 コラーゲン増加→巣状分節性糸球体硬化症，糖尿病腎症
 アミロイド沈着→アミロイド腎症

問題 1, 2

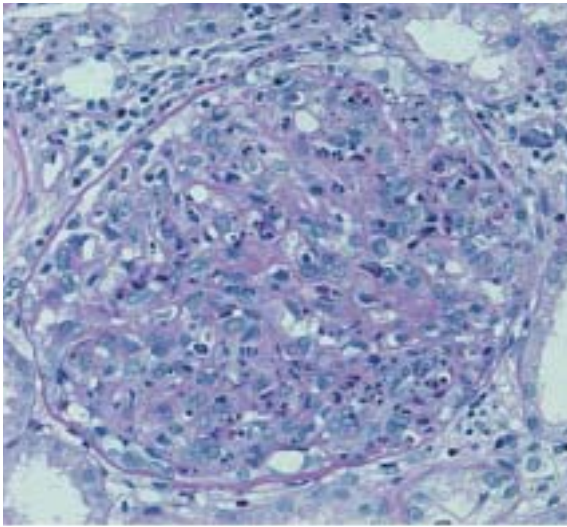


図 1 PAS 染色 400 倍

病理所見：通常の糸球体は，ボウマン囊との間に 20%程度のスペースが生じている。この症例では，糸球体全体が腫脹している(糸球体腫大)。細胞数(細胞核)が多くこれを「富核」と呼んでいる。増加した細胞の主体は多核白血球であり，大型の単核球も散在している。多核白血球が増加している場合は，血管内である。さらにボウマン囊の周囲に単核球の細胞浸潤がある。半月体形成は明らかでない。

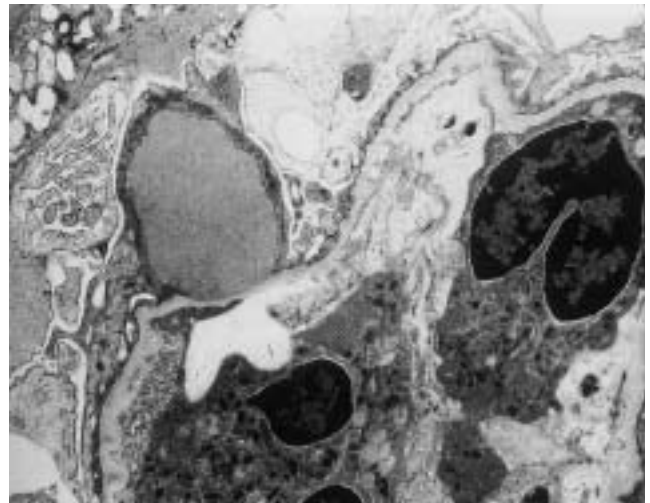
(問題 1 の正解：b. 糸球体腫大 d. 多核白血球浸潤)

管内増殖性腎炎(病理診断名)⇔急性腎炎症候群(臨床症候名)

臨床像：感染症罹患後，1～2 週間の潜伏期があることが急性腎炎の特徴である。血尿(100%)，浮腫(89%)，高血圧(82%)を三主徴と，これに加えて乏尿(50%)，腎不全を伴って発症する。一方，慢性腎炎の急性増悪の場合は感染症の直後から血尿などの尿異常が出現する。

病 因：A 群β-溶血性連鎖球菌(溶連菌)，ほかに，ブドウ球菌，グラム陰性桿菌，パルボウイルス B19 の感染が誘引となる。

A 群溶連菌の持つプラスミンレセプター〔glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase (GAPDH) は同一〕によって誘導された抗体が免疫複合体を形成して腎糸球体基底膜に結合する。続いて補体系が活性化されて，多核白血球，単核球が遊走し炎症が生じる。抗原，抗体，免疫複合体の一部は，糸球体基底膜の透過性亢進に伴って糸球体基底膜上皮側に移動し hump(ハンブ)を形成する。hump とは，米粒状の沈着物であり，溶連菌感染後急性腎炎に多い。顕微鏡でも観察することができる。(問題 2 の正解：a. A 群β溶連菌 e. パルボウイルス B19)



hump の電顕像

検 査：ASO は 80%，ASK は 40%未満の陽性率である。補体 C3 は発症 1 週目に 93%で低下し，平均 6 週間持続し 8 週目には 94%で正常化する。クリオグロブリンは 75%で一過性に陽性となる。

治療法：安静と食事療法が基本である。急性期には塩分制限 3～5 g/日，蛋白制限 0.8～1.0 g/kg，十分なカロリー摂取 35～40 kcal/kg を行う。感染病巣が残っている場合は抗生物質を使用し，必要に応じて利尿薬，降圧薬を併用する。

問題 3, 4

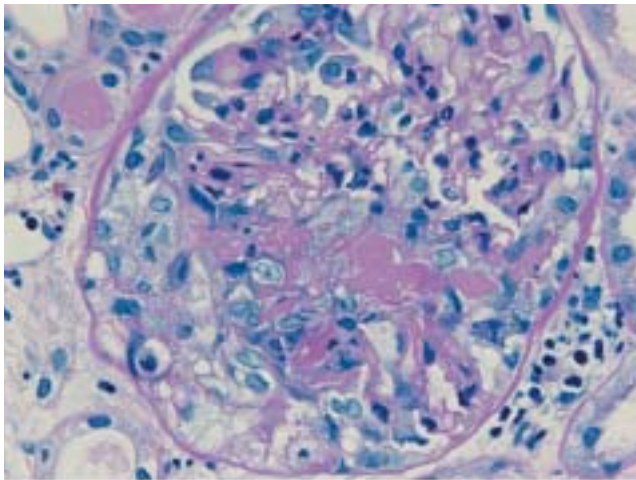


図 2 PAS 染色 400 倍

病理所見：糸球体の上半分は、一部多核白血球が増加しているが、ほぼ正常の構造を示している。中央部のピンク色に均一な部分は、壊死を示している。さらに 4 時方向から 10 時方向に上皮細胞の増加が見られ、全体の 1/3 程度の領域で多層化している。すなわち半月体形成があると判断する。4 時方向のボウマン嚢の外側に単核細胞の浸潤があり、10 時方向の尿細管内には硝子様円柱(糸球体由来の蛋白尿を示唆)が存在している。糸球体は腫大しているのではなく、半月体形成があるためにボウマン嚢のスペースが消失している。

(問題 3 の正解：b. 半月体形成, c. 分節性壊死)

半月体形成性腎炎(病理診断名)⇔急速進行性腎炎症候群(臨床症候名)

臨床像：尿異常があり数週から数カ月以内で腎不全に進行する腎炎を急速進行性腎炎症候群としている。腎生検でボウマン嚢側の上皮細胞が 2 層以上に増殖した場合を半月体形成があると判断している。

病因・検査：糸球体基底膜が断裂すると、単核球がボウマン嚢で活性化してサイトカイン・ケモカインを分泌し上皮細胞が増殖するとされている。基底膜に障害を与える因子として、①抗 GBM 抗体、②免疫複合体、③免疫グロブリンが関与しない Pauci-immune 型、が有名である。その他、現時点では原因不明のものもある(表 3)。全身性血管炎(顕微鏡的多発血管炎, Churg-Strauss 症候群, Wegener 肉芽腫症など)を有する場合は、発熱, CRP 上昇などの炎症所見が前面に出ることもある。

(問題 4 の正解：b. 抗 GBM 抗体 e. 抗好中球細胞質抗体)

表 3 半月体形成性腎炎の病因

成因	腎局所	全身型
抗 GBM 抗体型	抗 GBM 抗体関連腎炎	Goodpasture 症候群
免疫複合体型	IgA 腎症 IgG+C3 沈着型	紫斑病性腎炎 ループス腎炎
Pauci-immune 型	MPO-ANCA 関連 PR3-ANCA 関連	顕微鏡的多発血管炎, Churg-Strauss 症候群 Wegener 肉芽腫症
その他	原因不明	血管炎?

治療法：早期診断, 早期治療によって腎生存あるいは生命予後を改善することが可能である。一般的には副腎皮質ステロイド薬を使用し, 状況を判断して免疫抑制薬を併用する。異常な抗体が存在する場合は, 血漿交換も有用である。

問題 5, 6

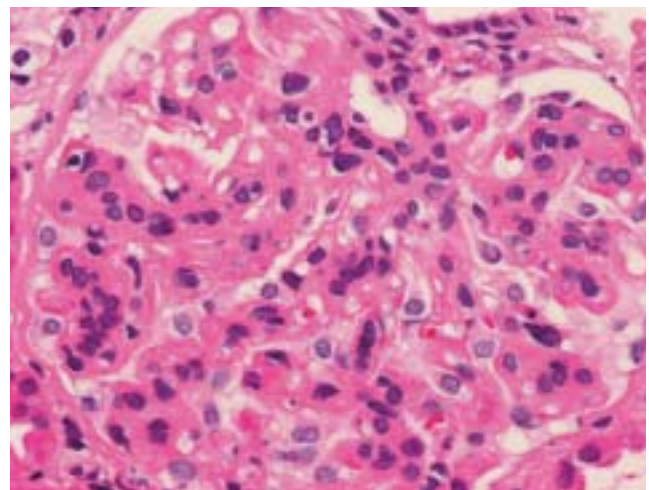


図 3 HE 染色 400 倍

病理所見：糸球体が全体的に腫大している。1つのメサンギウム領域にメサンギウム細胞が 10 個以上集簇している。メサンギウム基質もやや増加している。すなわち、メサンギウム増殖が高度であると判断する。さらにメサンギウム領域が分葉化している。一部の基底膜は肥厚しているように見える。多核白血球の浸潤は見られない。膜性増殖性糸球体腎炎の可能性が最も高いが、PAM 染色で膜の二重化の有無をチェックする必要がある。

(問題 5 の正解：c. 糸球体分葉化 e. メサンギウム増殖)

膜性増殖性糸球体腎炎(病理診断名)⇔慢性腎炎症候群あるいはネフローゼ症候群(臨床症候名)

臨床像：約 70%は 30 歳以下である。患者の 70~80%はネ

フローゼ症候群を呈する。10~20%では急性糸球体腎炎で発症し、10~20%は検診などで蛋白尿・血尿が偶然に発見される(チャンス蛋白尿・血尿)。患者の約50%は、徐々に進行し腎不全に至るので慢性糸球体腎炎症候群にも分類される。

病因・検査：光顕所見に基づいて診断するが、病因として①免疫複合体型、②内皮細胞障害型、③異常蛋白血症型、に分類されている(表4, 5)。

(問題6の正解:c, B型肝炎ウイルス d, C型肝炎ウイルス)

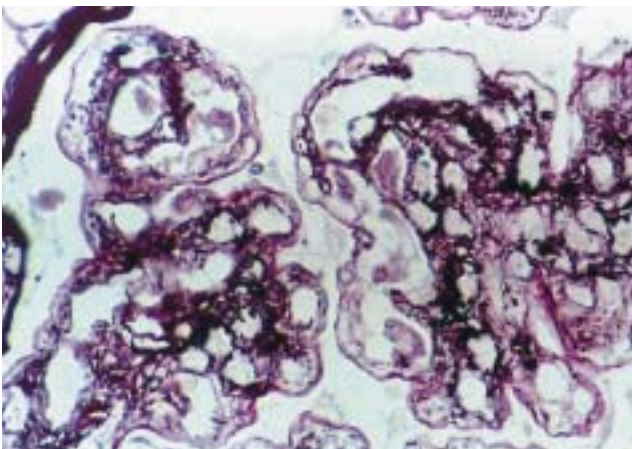
表4 膜性増殖性糸球体腎炎の病因

免疫複合体型	
①	自己免疫性疾患(SLE, RA)
②	慢性感染症(HCV, HBV, II型クリオグロブリン血症)
③	肝硬変
内皮細胞障害型	
①	溶血性尿毒症症候群, 血栓性血小板減少性紫斑病
②	抗リン脂質抗体症候群
③	放射線腎炎
④	骨髄移植関連腎症
異常蛋白血症型	
①	I型クリオグロブリン血症
②	マクログロブリン血症
③	軽鎖・重鎖沈着症

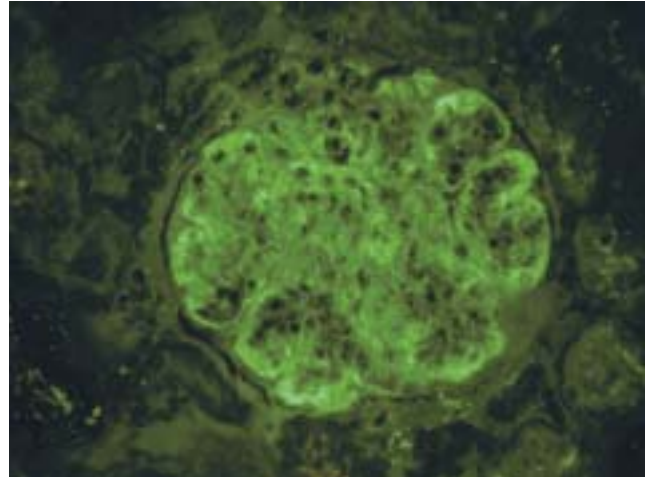
表5 膜性増殖性糸球体腎炎(MPGN)の分類

	MPGN I型	MPGN III型	MPGN II型 ⇒ DDD
光顕	メサンギウム細胞と基質の増加, 糸球壁の肥厚, 膜の二重化		細胞増加軽度, 膜の変化も軽度
電顕	内皮下の EDD	上皮下の EDD	基底膜緻密層に EDD
蛍光抗体	C3 が fringe pattern IgG, IgA, IgM, C1q も沈着		Ig 沈着のない C3 メサンギウム沈着

DDD : dense deposit disease, EDD : electron dense deposits



PAM 染色(銀染色) 膜の二重化が見られる。



蛍光抗体法(C3)：補体 C3 が基底膜に縁取り様(C3 のフリンジ状沈着)に沈着している。

治療法：二次性膜性増殖性糸球体腎炎(MPGN)であれば、それぞれの治療法を考慮する。一次性MPGNの治療は以下のようにまとめられる。

- 1) 尿蛋白量が3.0g/日未満で腎機能が正常範囲内の小児：体重当たり1.0mgの副腎皮質ステロイド薬隔日投与を3カ月間行う。
- 2) 尿蛋白量が3.0g/日未満で腎機能が正常範囲内の成人：蛋白制限食と血圧のコントロールを行い、3カ月後にも増悪していなければそのまま無治療とする。もし、尿蛋白量が増加あるいは腎機能低下があれば、抗血小板薬、抗凝固薬を使用する。副腎皮質ステロイド薬の有効性は証明されていないが、治療抵抗性の場合は患者と相談して決定する。
- 3) 尿蛋白量が3.0g/日以上の小児：体表面積当たり40mgの副腎皮質ステロイド薬の隔日投与を6~12カ月間行う。
- 4) 尿蛋白量が3.0g/日以上の成人：抗血小板薬、抗凝固薬を使用することが推奨されている。副腎皮質ステロイド薬投与の有効性は証明されていないが、患者と相談のうえ使用を決定する。

問題 7, 8

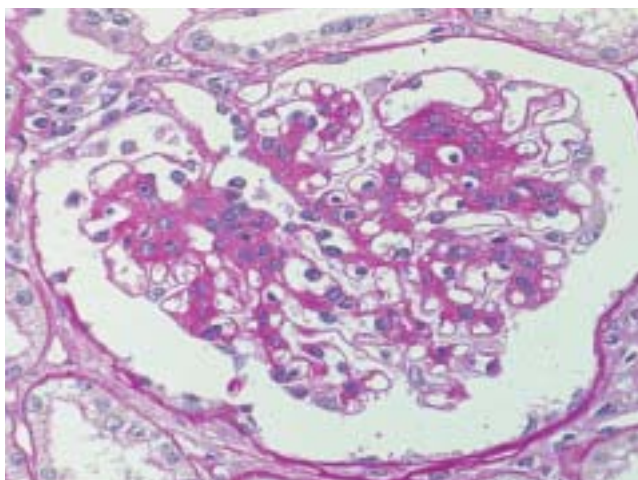


図 4 PAS 染色 400 倍

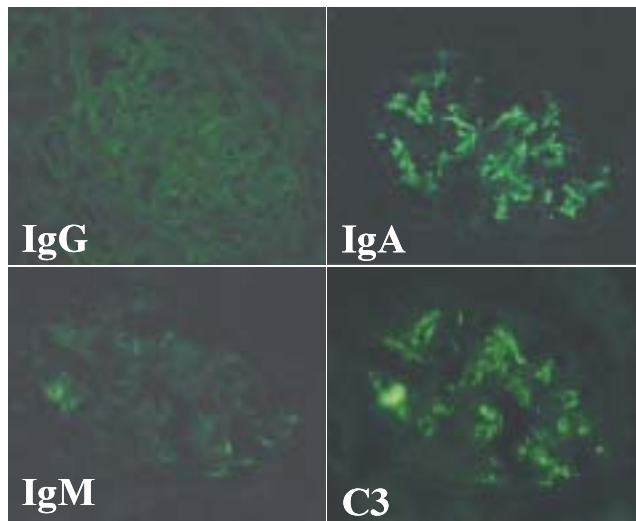
病理所見：糸球体はほぼ正常の大きさである。1つのメサンギウム領域にメサンギウム細胞が5~7個程度集簇している。メサンギウム基質もやや増大している。すなわち中等度のメサンギウム増殖があると判断する。しかしメサンギウム領域の分葉化はない。基底膜は肥厚していないようである。多核白血球の浸潤は見られない。7時方向でボウマン嚢との癒着がありそうである。中等度のメサンギウム増殖性腎炎と診断できる。蛍光抗体法でIgA沈着が優位かどうかをチェックする必要がある。

(問題7の正解：e. メサンギウム増殖)

メサンギウム増殖性糸球体腎炎(病理診断名)⇔慢性腎炎症候群(臨床症候名)

臨床像：約70%はチャンス蛋白尿・血尿である。約15%は肉眼的血尿を呈する。約10%は急性腎炎様の発症である。また、ネフローゼ症候群を呈するものも約5%みられる。

検査：蛍光抗体法では、IgAが他の免疫グロブリン(IgG, IgM)より優位に沈着している。同時に補体C3の沈着が見られることが多い。電顕では、メサンギウム領域にelectron dense depositsが散見される。



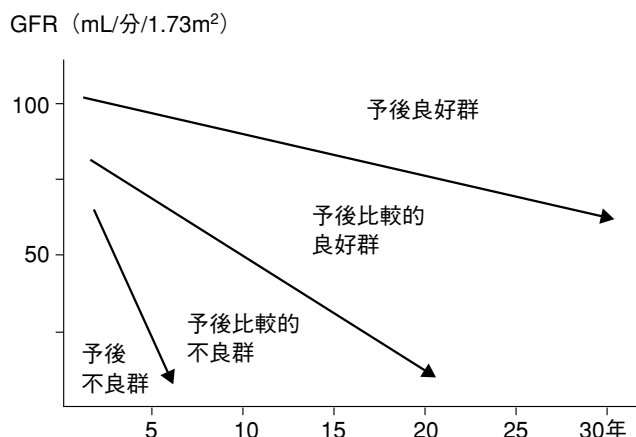
蛍光抗体法：IgA, C3の優位なメサンギウム域への沈着

病因・検査：以下の仮説が提唱されている。

- 1) 糸球体に沈着したIgAはIgA1が主体であり、腸管・気管などの粘膜分泌系からのIgA2の逆流ではない。
- 2) 血中にpolymeric IgAが上昇し、糸球体に沈着している。
- 3) 糸球体に沈着したIgA1が、*Hemophilus parainfluenzae*あるいは*Staphylococcus aureus*の菌体成分と反応する。
- 4) polymeric IgA1分子の軽鎖と重鎖の結合部分に糖鎖不全がある。
- 5) 糖鎖不全IgA1に対してIgG型抗体が産生される。
- 6) polymeric IgA1がメサンギウム細胞を刺激し、メサンギウム細胞の増加とメサンギウム基質の増生を起こす。

扁桃での細菌感染症とどのような関係にあるかは解明されていない。患者の約60%でIgA値が315 mg/dL以上の高値を示す。

臨床経過：



予後については、全体の約 60%は 20 年後でも腎機能が保たれている。約 35%は 20 年の経過で腎不全に至る。約 5%は急速に進行し数年で腎不全に至る。予後不良因子として、①腎生検時の拡張期血圧上昇、②1.0 g/日以上の蛋白尿、③血清クレアチニン値高値、④腎生検での高い組織障害度、があげられている。

(問題 8 の正解：b. 拡張期血圧上昇, e. 蛋白尿 1.0 g/日以上)

治療法：

1. 一般的治療

腎機能障害の程度に応じて日常生活の制限、食事療法、薬物治療を調節する。130/80 mmHg 未満を目標血圧とした血圧コントロールが重要で、特に尿蛋白 1 g/日以上では血圧 120/75 mmHg 未満を目標とする。アンジオテンシン変換酵素阻害薬(ACEI)、アンジオテンシン受容体拮抗薬(ARB)が有用である。

2. 積極的治療

- ①副腎皮質ステロイド薬：腎機能 70 mL/分以上、蛋白尿 1.0 g/日以上で腎機能保持作用がある。すでに腎機能が低下した患者では、腎機能保持作用はない。
- ②扁桃摘出術も 20 年後の腎機能保持効果がある。
- ③扁桃摘出+ステロイドパルス療法は、5 年後の尿所見正常率が約 60%と有望な治療法である。腎保護作用についての有用性は検討中である。

問題 9, 10

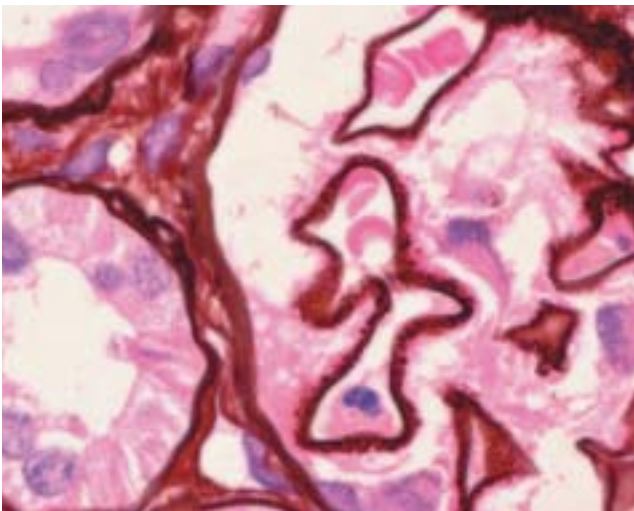
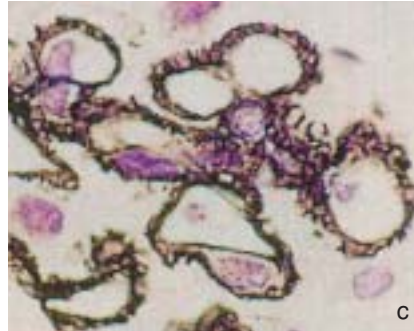
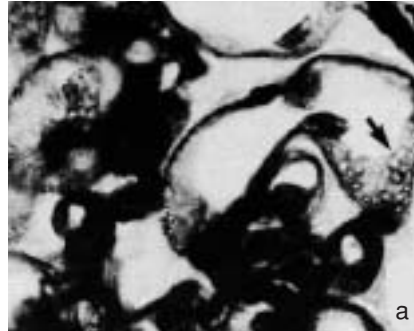


図 5 PAM 染色(銀染色) 1,000倍

正式名は、periodic acid-silver methenamine(PASM: Churg J, Bernstein J, Glasscock RJ: Renal disease. Classification and atlas of glomerular diseases. Igaku-shoin: Tokyo)であるが、PAS 染色と混同しやすいので PAM 染色(銀染色)の用語を用いることが多い。

病理所見：糸球体の一部を拡大した像である。PAM 染色(銀染色)では、基底膜の変化に注目する。通常、糸球体の基底膜は尿細管の基底膜と同じ程度の厚さで平滑に見える。この標本では、中央部分の基底膜は外側に突起が多数存在している(スパイク形成)。さらに、斜めに切れた基底膜では泡状の抜けが見られる(バブリング像)。膜性腎症と診断できる。

(問題 9 の正解：c. スパイク形成 e. バブリング像)



膜性腎症病理像のステージによる違い

- a : I 期(バブリング像)
- b : II 期(スパイク像)
- c : III 期(ドーム像)

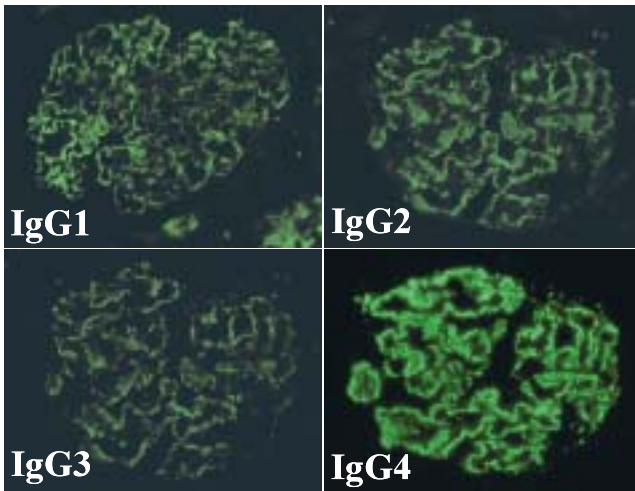
膜性腎症(病理診断名)⇔慢性腎炎症候群あるいはネフローゼ症候群(臨床症候名)

臨床像：約 70%はネフローゼ症候群で発症し、残りはチャンス蛋白尿で発症する。50 歳以上のネフローゼ症候群患者の約 50%が膜性腎症である。他の疾患を明らかに有している場合を二次性膜性腎症と呼び、他疾患が存在しない場合を一次性として扱っている。40 歳代と 60 歳代に 2 つのピークがあり、40 歳代のほうには自己免疫疾患に関連する

二次性が多く、60歳代には悪性腫瘍関連の二次性膜性腎症が多い。小児では、B型肝炎ウイルスのキャリア状態で発症することがある。

(問題10の正解：c. 悪性腫瘍, d. 関節リウマチ)

病因・検査：糸球体に沈着しているIgGのサブクラスについて、一次膜性腎症ではIgG4優位、関節リウマチの金製剤・ブシラミン治療後に生じる二次膜性腎症ではIgG2がIgG4より優位、悪性腫瘍に関連する二次膜性腎症ではIgG1、IgG2が優位である。抗原についてはいくつか指摘があるが、ヒトではいまだ同定されていない。



膜性腎症におけるIgGサブクラス
一次膜性腎症では、IgG4が優位である。

治療法・予後：寛解率は無治療で約30%、副腎皮質ステロイド薬治療で約60%、副腎皮質ステロイド薬+免疫抑制薬併用で約80%である。

一方、無治療での腎不全率は約30%、副腎皮質ステロイド薬治療群では20%、副腎皮質ステロイド薬+免疫抑制薬併用群では約10%である。

問題 11, 12

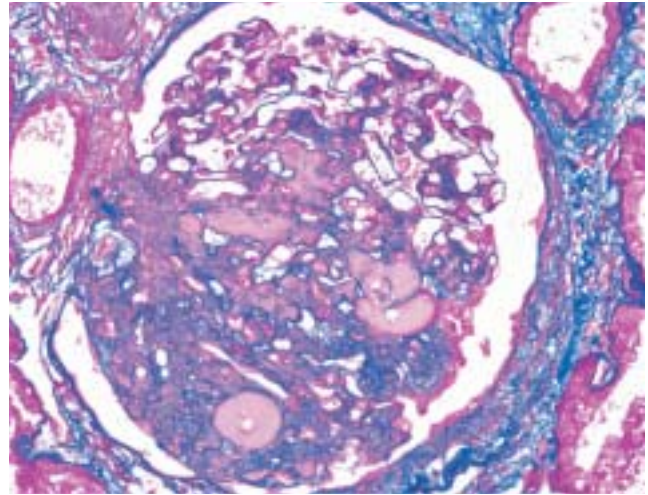


図6 AZAN染色(あるいはMasson Trichrome染色)400倍

病理所見：糸球体の大きさは、ほぼ普通である。AZAN染色では、線維成分が増加し硬化した部分が青色に染色される。また、免疫グロブリン沈着は赤色に染まる(膜性腎症)。糸球体の上1/3部分は正常構造であるが、それより下は硬化している。一部の血管内腔に硝子様物質が蓄積している。11時方向に輸出入細動脈がみえるが、内腔が狭小化している。また、1~5時方向のボウマン囊の外側に線維化が生じている。

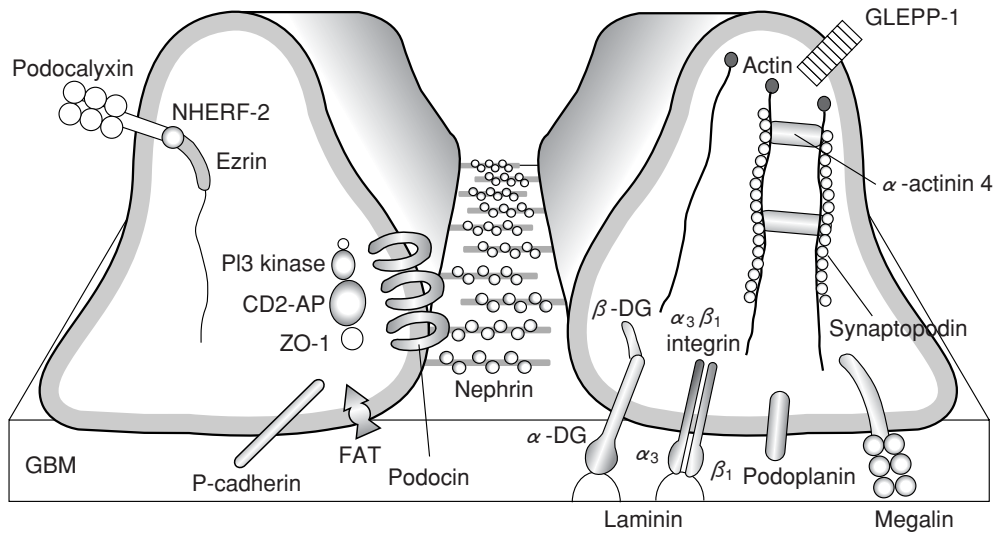
(問題11の正解：b. 分節性硬化)

巣状分節性糸球体硬化症(病理診断名)⇔ネフローゼ症候群あるいは慢性腎炎症候群(臨床症候名)

臨床像：小児では約80%、成人では約60%がネフローゼ症候群で発症している。ネフローゼ症候群が持続する群では数年で腎不全に至る危険がある。非ネフローゼ症候群では約10年の経過でゆっくり腎不全に至る場合が多い。

病因・検査：

- 1) 透過性亢進因子：分子量5万で、protein Aおよびhydrophobicカラムに結合する因子が、主にリンパ球から分泌されることが示されている。
- 2) 選択指数：選択指数(selectivity index)とは、IgGクリアランス/トランスフェリンクリアランスで求められ、(尿中IgG×血中トランスフェリン/血中IgG×尿中トランスフェリン)で計算できる。IgGが尿中に漏れ出してくると選択指数は高くなる。この場合は、大分子が漏れて出てきているので表現としては「選択性が低い」と定義する。0.2未満では選択性が高い



CD2AP, CD2-associated protein ; DG, dystroglycan ; FAT, mammalian homolog of *Drosophila* fat protocadherin ; GBM, glomerular basement membrane ; GLEPP-1, glomerular epithelial protein-1 ; NHERF-2, Na^+/H^+ exchanger

く、微小変化型ネフローゼ症候群の可能性が高く、0.2 以上では選択性が低く、巣状分節性糸球体硬化症 (FSGS)、膜性腎症などの可能性が高くなる。

- 3) 分節性硬化因子：現時点でも不明である。FSGS による腎不全患者に腎移植を行うと 30~60 % で再発することが示されている。
- 4) 上皮細胞間のスリット膜とその関連蛋白の異常：先天性ネフローゼの研究から上皮細胞の種々の蛋白が重要であることがわかった。

上皮細胞の横(スリット膜)側の蛋白として、nephrin, podocin, CD2-AP, ZO-1 がある。基底膜側の蛋白として、integrin, P-cadherin, podoplanin, dystroglycan がある。両者の合流したシグナル伝達として synaptopodin, actinin 4 がある。FSGS の原因として、これらの蛋白の異常が報告されている。

(問題 12 の正解：c. 選択指数 高値)

治療法：副腎皮質ステロイド薬への反応性が悪く、約 15 % が完全寛解、約 20 % は部分寛解、65 % は無反応である。シクロスポリンの併用療法によって完全寛解率 45 %、部分寛解 25 % となっている。しかし、これら免疫抑制薬使用での長期予後がどのようになるかは結論が得られていない。わが国では長期のステロイド療法で 1/3 が完全寛解、1/3 が部分寛解、1/3 が抵抗性であり、十分なステロイド治療により 2/3 が反応することが示されている。

問題 13, 14

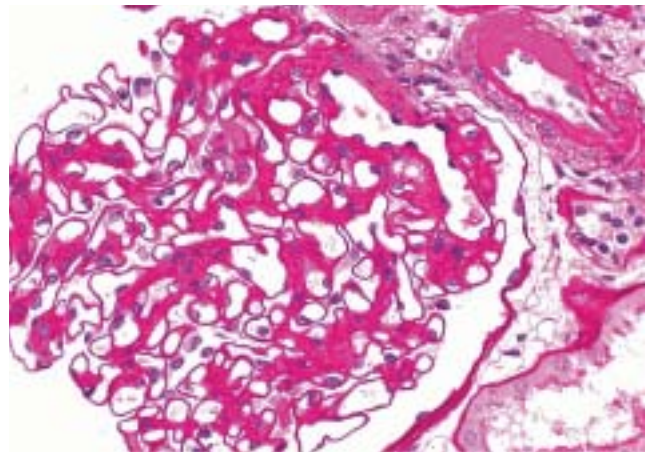
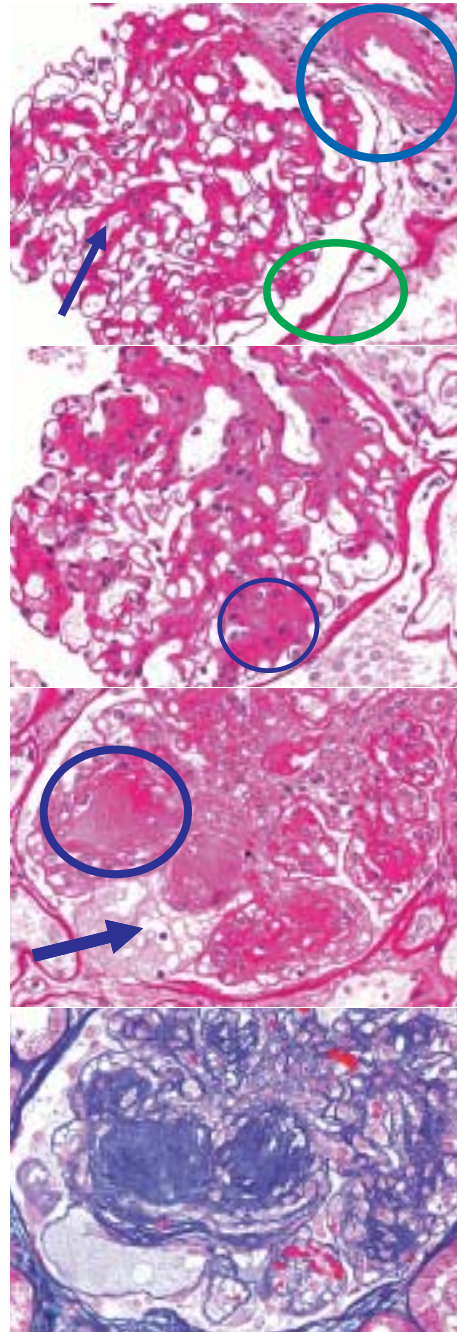
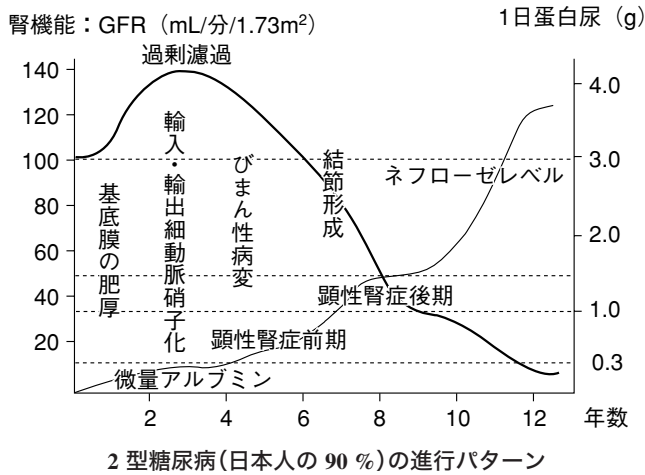


図 7 PAS 染色 400 倍

病理所見：糸球体の大きさは、ほぼ普通である。PAS 染色では糖蛋白が赤く染まる。中央部分のメサンギウム領域でメサンギウム細胞の増加がごくわずかにみられる。しかし全体としては細胞増殖の程度は軽く、基質の増加が目立つ (diffuse lesion : II)。結節性病変はない (nodular lesion : 0)。ボウマン囊の基底膜もやや肥厚している。輸入・輸出細動脈内腔に半周性に硝子化が見られる (arterial hyalinosis : II)。糖尿病性腎症に合致する所見である。

(問題 13 の正解：c. 細小動脈硝子化 e. メサンギウム基質増加)

糖尿病性腎症



糖尿病性腎症の進行
 ①基底膜肥厚、
 ②細動脈硝子化、
 ③メサンギウム基質増加、④結節形成、⑤メサンギウム融解

臨床経過：

- 1) 発症から数年まで：最初に尿細管・糸球体基底膜が肥厚する。次に輸入・輸出細動脈の硝子様動脈硬化が出現する。糸球体内圧が上昇し微量アルブミンの出現に関与しているとされている(腎症前期あるいは早期腎症に相当する。過剰濾過が生じている)。
- 2) 発症から5~6年まで：糸球体のメサンギウム領域の拡大が認められるようになり、これをびまん性病変(diffuse lesion)と呼んでいる。試験紙法でも尿蛋白が検出されるようになる(1.0g/日未満の蛋白尿は顕性腎症前期に相当する)。この頃には網膜症も進行してくる。
- 3) 発症から7年以上：糸球体のメサンギウム領域に結節形成が生じ、尿蛋白は次第に増加し、ネフローゼ症候群(大量の尿蛋白、低蛋白血症、浮腫)を呈するようになる。その状態が1~2年持続すると腎機能は急速に低下して腎不全になる。

沈着部位と障害パターン：

- 1) 尿細管と糸球体の基底膜が肥厚し、PAS染色、銀染色で厚く見える。
- 2) 輸入・輸出細動脈の内腔側が赤みを帯びている。
- 3) メサンギウム領域が赤く拡大する病変をびまん性病変と呼び、メサンギウム細胞は増加しないが、基質の増加が顕著である。
- 4) メサンギウム領域の崩壊(mesangiolysis)あるいは微小血管瘤が見られる。
- 5) メサンギウム領域に結節形成が生じる。
- 6) 次第に硬化糸球体の数が増加する。

治療法：

- ①厳格な血糖のコントロール
 - ②ACEI, ARBを主体とした血圧のコントロール
 - ③食事療法(蛋白制限食・減塩食)が腎不全への進行を防止するという報告がある。
- (問題14の正解 c, 血糖コントロール d, ACEI, ARBによる降圧療法)

問題 15

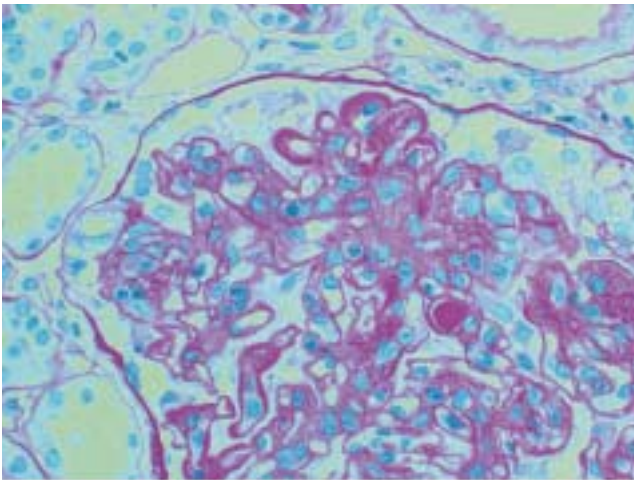


図 8 AZAN 染色 800 倍

病理所見：糸球体はやや腫大している。AZAN 染色では免疫グロブリンが赤く染まる。12 時方向の基底膜の内皮側に沈着物があり、基底膜全体が厚くなっている。これがワイヤーリング病変に相当する。中央部分の血管内に赤い物質が存在しており、硝子様血栓と考えられる。10 時方向のメサンギウム領域は細胞数が増加している。ループス腎炎の新分類を提示する(表 6)。

(問題 15 の正解：a. 半月体形成 b. 分節性硬化)

ループス腎炎

臨床症状に多様性があるが、①免疫複合体型と②抗リン脂質抗体型に大別すると理解しやすくなる。2 項目によ

表 7 全身性エリテマトーデスの臨床的分類

	免疫複合体正常 血清補体正常	免疫複合体高値 血清補体低下 (血管壁型)
抗リン脂質抗体陰性	軽症 SLE	ループス腎炎型
抗リン脂質抗体陽性 (血管内腔型)	血栓症型 (網状皮斑, 肺梗塞, 脳梗塞, Budd-Chiari 症候群, 流産)	混合型： 重症・劇症型

て分類すると表 7 のようになる。そのなかで免疫複合体が高値で血清補体が減少する場合は、糸球体腎炎や血管炎が生じやすく、その典型例としてループス腎炎がある。一方、抗リン脂質抗体型(血栓型)は、皮膚のリベド(網状皮斑)、肺梗塞、脳梗塞、Budd-Chiari 症候群、習慣性流産を起こしやすく、血管内腔の閉塞・虚血症状が主体となる。

ループス腎炎の治療

急性期には寛解導入療法を行い、慢性期には維持療法が必要になる。血清補体価, C3, C4 値を目安にして薬剤投与量を調整する。尿異常は補体が正常化してから遅れて改善し、軽快するまで半年から 1 年程かかる場合が多い。

中等度のループス腎炎：40 mg/日程度の経口副腎皮質ステロイド薬で開始する。その後ゆっくり減量して 1 年後で 15~20 mg/日程度が多い。

高度のループス腎炎：活動性指標が高い場合、経口副腎皮質ステロイド薬 40~60 mg/日で開始し、同時に免疫抑制

表 6 ループス腎炎の ISN/RPS 分類(2004)

クラス I：軽微メサンギウム変化	活動性病変(Active lesion)
クラス II：メサンギウム増殖性ループス腎炎	内腔狭小化を伴う管内細胞増加核の崩壊像(karyorrhexis)
クラス III：巣状ループス腎炎	フィブリノイド壊死
III (A)：Active lesion	糸球体基底膜の破裂
III (A/C)：Active and chronic lesion	細胞性・線維細胞性半月体形成
III (C)：Chronic lesion	ワイヤーリング病変(光顕)
クラス IV：びまん性ループス腎炎	血管内腔の免疫グロブリン凝集(hyaline thrombi)
IV-S(A)：Active segmental lesion	慢性病変(Chronic lesion)
IV-G(A)：Active global lesion	糸球体硬化(分節性, 全節性)
IV-S(A/C)：Active and chronic segmental lesion	線維性癒着
IV-G(A/C)：Active and chronic global lesion	線維性半月体形成
IV-S(C)：Chronic segmental lesion	
IV-G(C)：Chronic global lesion	
クラス V：膜性ループス腎炎	
クラス VI：進行性硬化性ループス腎炎	

薬を併用することが多い。半月体形成を伴うループス腎炎に対しては、ステロイドパルス療法(メチルプレドニゾロン 0.5 g/日, 3日間投与)を行う。

重症の全身性エリテマトーデス：中枢神経系ループス、肺出血を伴う場合は、メチルプレドニゾロン 1.0 g/日, 3日間のステロイドパルス療法あるいはシクロホスファミド(エンドキサン®)500~750 mg/日のパルス療法が有用である。

問題 16, 17

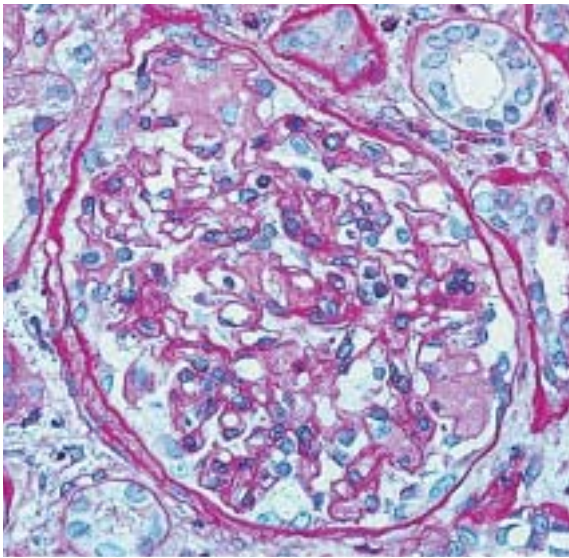


図 9 PAS 染色 400 倍

病理所見：糸球体はやや腫大している。メサンギウム細胞と基質の増加はほとんどない。12時方向と4時方向のメサンギウム領域にPAS陽性の均一な物質の沈着があり、メサンギウム領域が拡大し結節様になっている。7~9時の方向でボウマン嚢の基底膜が二重になっている。尿細管の間隔が空いているので間質の浮腫ないしは線維化が疑われる。

(問題 16 の正解：a. 結節形成)

アミロイド腎症

線維構造をもつ特異な蛋白であるアミロイド線維(amyloid fibril)が、全身諸臓器の細胞外に沈着し、その臓器の機能障害を引き起こす一連の疾患群を全身性アミロイドーシスと呼んでいる。沈着しやすい臓器として、心臓、腎臓、肝臓、消化管、末梢神経、皮膚、舌などがある。最近では、アミロイドの前駆体蛋白の種類によって分類している(表 8)。

免疫グロブリン性アミロイドーシス(AL型アミロイ

表 8 アミロイドの前駆体蛋白と分類

従来分類	新しい分類	前駆体蛋白	症状
一次性	AL型	免疫グロブリン軽鎖	全身性
二次性	AA型	apoSAA	炎症性
	Aβ _{2m} 型	β ₂ -ミクログロブリン	透析アミロイドーシス
	ATTR型	トランスサイレチン	家族性アミロイドニューロパチー

ドーシス：Bence Jones 蛋白)と反応性アミロイドーシスの頻度が高く、臨床的にも重要である。反応性アミロイドーシスは、慢性の炎症性疾患が基礎疾患として存在し、急性期蛋白である serum amyloid A が前駆体蛋白であることから、AA型アミロイドーシスと呼ばれている。原因となる慢性炎症性疾患には、関節リウマチ、成人発症スチル病、気管支拡張症などの非感染性疾患や、結核、癩などの感染症がある。

また、長期透析患者に発症する透析アミロイドーシスではβ₂-ミクログロブリンが前駆体蛋白であり、骨・関節障害をきたす特徴がある。

(問題 17 の正解：d. 血中 SAA 蛋白 e. 尿中 Bence Jones 蛋白)

臨床症状：全身衰弱、浮腫、体重減少、貧血などの全身症状に加えて、巨舌、消化器症状、神経症状(多発性神経炎、起立性低血圧)、肝脾腫、心症状(心肥大、心不全、不整脈)などを呈する。AA型アミロイドーシスでは、これらに基礎疾患の症状が加わる。アミロイドーシスは、手根管症候群(手根管内にアミロイドが沈着するために正中神経の圧迫症状が出現)が初発症状のこともある。

腎症状としては、早期には蛋白尿・血尿を示し、進行するとネフローゼ症候群と腎機能障害をきたす。また尿細管・間質への沈着が主体の場合は、尿細管アシドーシスやFanconi 症候群などの尿細管機能障害が生じる。

治療法：AL型アミロイドーシスに対しては骨髄腫の治療に準じた化学療法、あるいは自己末梢血幹細胞移植を併用した大量化学療法が試みられている。2007年の報告では、通常の化学療法と自己末梢血幹細胞移植で有意差が得られていない。AA型アミロイドーシスでは基礎疾患を治療し、SAA蛋白を低下させることによって予後の改善が期待されている。家族性アミロイドーシス(トランスサイレチン型)でドナーがいる場合には肝移植も行われている。