

新しい腎疾患概念と電子顕微鏡の役割

上杉 憲子

はじめに

近年の医療検査技術の進歩に伴い、腎炎の領域でも新しい疾患概念が提唱され、分類困難であった疾患群が整理されるようになった。特に細線維構造物などの沈着性疾患において、新知見が集積されているが、多くの場合、その診断には電顕検索が不可欠となる。本稿では沈着性疾患である monoclonal immunoglobulin deposition diseases, fibrillary glomerulopathy, immuotactoid glomerulopathy, fibronectin glomerulopathy についてその病因を踏まえ、診断に重要な蛍光抗体所見を対比させて、電顕所見を概説し、腎疾患診断における電子顕微鏡の役割を述べたい。

Monoclonal immunoglobulin deposition disease (MIDD)

形質細胞あるいはリンパ形質細胞由来の腫瘍により産生されるモノクローナルな免疫グロブリンから成る non-organized な高電子密度物質が、主に腎糸球体や尿細管の基底膜に沿って沈着する疾患で、軽鎖沈着病(light chain deposition disease : LCDD), 軽鎖重鎖沈着病(light and heavy chain deposition disease : LHCD), 重鎖沈着病(heavy chain deposition disease : HCDD)の総称である。三者とも光顕所見は同様に、尿細管基底膜(TBM)へ PAS 陽性物質が沈着し、種々の程度のメサンギウム基質増加や結節性硬化を認める¹⁻⁵⁾。LCDD が最も多く HCDD の報告例は少ない。肝、心、神経、血管、関節にも沈着が報告されている¹⁾。

【病 因】LCDD 患者の軽鎖では、 κ 軽鎖の可変部領域、特に CDR (相補性決定領域 complementarity-determining resion)のアミノ基の変異が指摘され、蛋白表面では疎水基

の位置異常や、アミノ基の糖化も検出されている¹⁻³⁾。In vitro で LCDD 患者の軽鎖はメサンギウム細胞に作用し、tenascin-C や TGF- β の発現の増強、細胞外 MMP の作用の低下を起し、細胞外基質の増加を促し、本疾患でみられるメサンギウム基質の増加に寄与するといわれる^{1,2)}。 γ -重鎖沈着病の多くは重鎖の定常部位 CH1 の欠損がある⁴⁾。CH1 は軽鎖との結合部位で、軽鎖と結合しない重鎖は heat-shock protein と結合し、プロテアソーム分解を受ける。CH1 domain が欠失すると重鎖は軽鎖との結合を失い、プロテアソーム分解を免れる。そのため断片化した(truncated)重鎖が血中に増え、組織に沈着するといわれる^{1,4)}。IgG 1, IgG 3 には補体との結合部位があり、HCDD(IgG 1, IgG 3 isotype)の低補体の原因となる^{1,4)}。

【蛍光抗体法】蛍光抗体法は診断に必須であるが、沈着する軽鎖や重鎖の変異で、市販の抗体で検出できないこともある。LCDD では、 κ や λ 軽鎖($\kappa > \lambda$)のモノクローナルな沈着が TBM や糸球体(基底膜)に沿って(一部はメサンギウム)みられ、IgG, IgA, IgM, IgE や補体は沈着しない¹⁻³⁾。TBM と GBM への同時沈着は約半数、TBM のみの沈着は 1/4 程度と報告されている⁶⁾。HCDD では重鎖(γ , α , μ , ϵ)のモノクローナルな沈着があり、それぞれ抗 IgG, IgA, IgM, IgE 抗体で検出される。重鎖沈着病の多くは α 鎖(IgG)型であるが、 α 鎖(IgA)型の報告もある¹⁻³⁾。軽鎖は陰性である。 $\gamma 1$ や $\gamma 3$ には補体結合部があるため、C1q, C3 が陽性となる。重鎖の定常部位 CH1 の欠損の証明は HCDD の有用な診断根拠である⁴⁾。

【電 顕】細～粗大顆粒状(granular-powdery)の高電子密度沈着物が、尿細管、糸球体、傍尿細管毛細血管の基底膜や小動脈の中膜平滑筋の基底膜様物質に沿うようにみられ、間質やメサンギウムにもみられる¹⁻⁵⁾。沈着は遠位尿細管とヘンレループの基底膜外側で、基底膜に接してみられるが、基底膜は保たれることが多い。ときに層状となり、間質に放散する。ぼんやりした、ときに明瞭な連続性の線

a|b

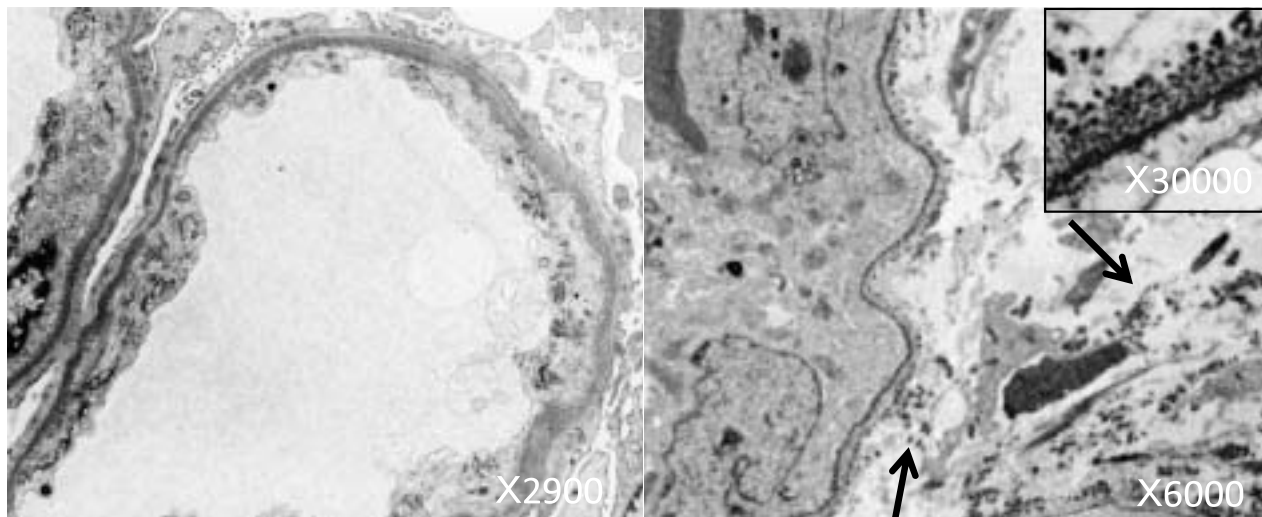


図1 LCDD

糸球体基底膜(a)の lamina rara から内皮にかけてと尿細管基底膜(b)に沿って、electron dense な deposit が見られる。Deposit は粗大顆粒状のこともあり(囲み図)、間質に放散される(矢印)。

状の沈着物が GBM の内側寄り、lamina rara から内皮下に認められ、ときに lamina densa や上皮下に広がる(図1)。基本的に、細線維(fibril)は形成しないが少量の細線維を認めたとの報告もある。免疫電顕では沈着物に軽鎖が陽性である⁵⁾。蛍光抗体法で軽鎖が陽性の LCDD の3割弱は電顕で沈着がみられないとの報告がある⁶⁾。

Fibrillary glomerulonephritis と immunotactoid glomerulopathy

Fibrillary glomerulonephritis (fibrillary GN) と immunotactoid glomerulopathy (ITG) とは、Congo-red 陰性の免疫グロブリンによる organized deposits を呈する疾患群の一つで、免疫グロブリンや補体が陽性の細線維や微小管(microtubules)が、主に糸球体内に沈着する。ITG と fibrillary GN は電顕形態は異なるが、光顕や蛍光抗体法の所見、臨床症状に差がなく、同一疾患として扱われることも多い^{7~9)}。光顕では PAS 陽性物質によるメサンギウムの拡大や細胞増多、基底膜の肥厚やスパイク、点刻像、splitting、半月体、管内増殖、MPGN、壊死、好中球の浸潤を認める⁸⁾。

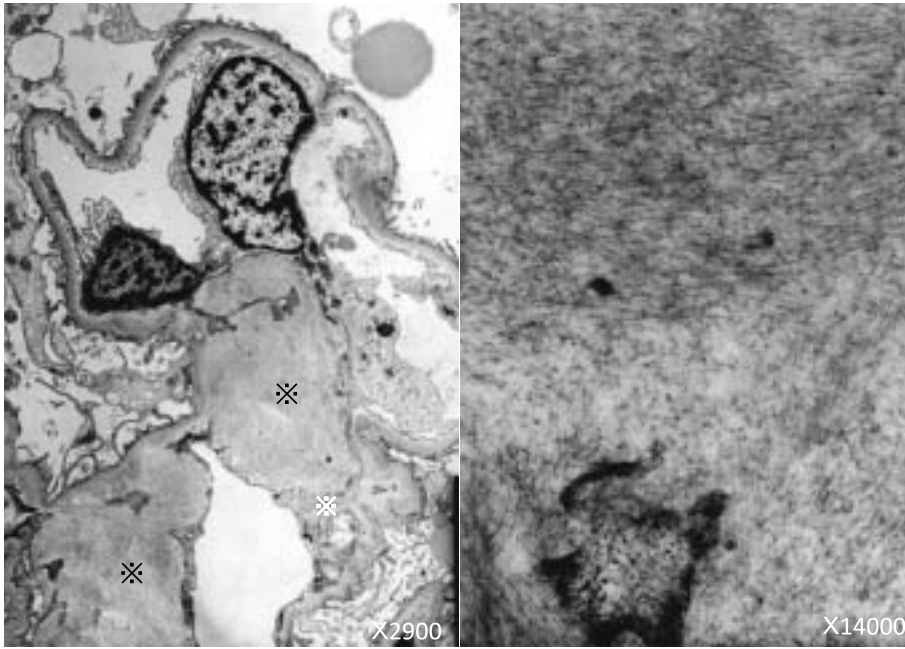
【病 因】不明だが、免疫グロブリンが沈着物に陽性なこと、fibrillary GN では10~20%前後、ITG では60%程度にモノクローナル蛋白が血中・尿中に検出され、amyloid P に陽性なことより amyloid, MIDD, クリオグロブリン血症と同様に異常蛋白による沈着の可能性があるとされる。

【蛍光抗体法】94~100%の症例で IgG と C3 の沈着を認

め、その他、IgM 60%, IgA 29%, C1q 40%も沈着する⁸⁾。IgG の subclass としては IgG 4 が多く、IgG 2, IgG 3, IgG 1 も認められる⁸⁾。軽鎖は κ , λ とも陽性である。 κ 鎖単独、 λ 鎖単独沈着の報告があり、これら症例は、尿中で同一の軽鎖によるモノクローナル蛋白が検出されることが多い。

【電 顕】fibrillary GN では、分枝をしない細線維が不明瞭な境界をもち(図2)、不規則に配列し、細胞外基質と混じり増殖する。ITG では、electron lucent core を有する境界がはっきりした微小管が集簇し、平行に配列する^{7~9)}。finger print 様配列の報告もある。中腔内にドットが認められることがある(図3)。線維の太さは、fibrillary GN で 20.1 ± 0.4 nm (12~40 nm, 多くは 18~20 nm) (amyloid は 8~15 nm で多くは 8~12 nm), ITG で 38.2 ± 5.7 (30~49 nm) で、線維の太さは重複がある。沈着はメサンギウムが主体で(98%)基底膜(92%)も多い⁸⁾。基底膜には貫通する沈着もみられ、反応性に基底膜の肥厚もみられる。TBM の沈着も少数報告されている。血管や間質への沈着は確認されていない。免疫電顕にて、沈着物は amyloid P, IgG, IgA, C3, κ , λ 軽鎖に陽性で、collagen type IV, heparin sulfate proteoglycan, fibronectin (FN), fibrillin などの基底膜蛋白には陰性である¹⁰⁾。

近年、本症と鑑別を要する類縁疾患が新たに提唱されているので、以下に概説を加える。



a|b

図2 Fibrillary glomerulopathy
糸球体のメサンギウムに沈着物が見られる(※)。分枝をしない細線維(18 nm)が認められる。

a|b|c

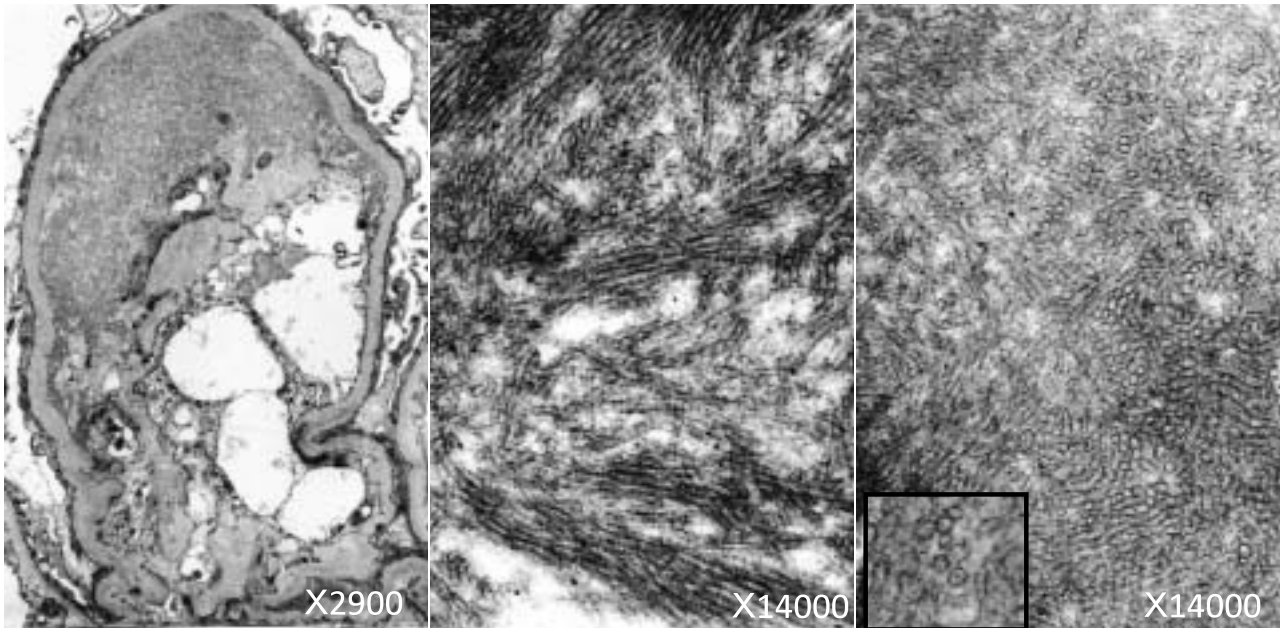


図3 Immuoactoid glomerulopathy

糸球体内皮化に沈着物が見られる(a)。強拡大像では、境界明瞭な微小細管が平行に配列し(b)、断面では(c)微小細管には中腔があり、中にドットがあるものがある(囲み図)。

Proliferative glomerulonephritis with monoclonal IgG deposits

Nasr らが、2004年に最初に報告し¹¹⁾、2009年に症例を蓄積して発表した¹²⁾モノクローナルなIgGと軽鎖の沈着を伴う増殖性腎炎。本邦では、Komatsudaらの報告がある¹³⁾。光顕では、基底膜の二重化、メサンギウム間入や、

細胞増殖や基質増加によるメサンギウムの拡大や一部に管内増殖も認める。MPGN(53%)や膜性腎症様病変を伴う管内増殖性腎炎(35%)の形態をとる。IgG以外の免疫グロブリンの沈着はない。 κ または λ ($\kappa > \lambda$)どちらかの軽鎖の沈着があり、C3やC1qの沈着も同時に認める。電顕では、細顆粒状のdense depositを糸球体内皮下とメサンギウム

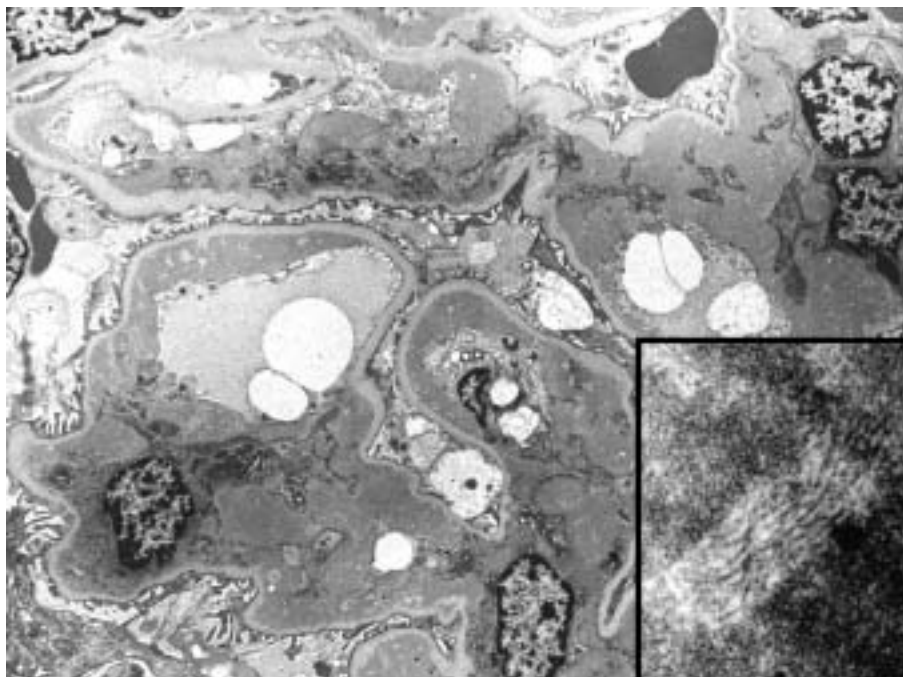


図4 Fibronectin glomerulopathy (×3,000, 囲み図 ×25,000)
 細顆粒状の dense deposit が内皮下やメサンギウムに多量に沈着する。一部には、透明帯に囲まれた細線維(10 nm)が認められる(囲み図)。

に認め、一部で糸球体基底膜の膜内や上皮下にも沈着する。不規則な縞状の沈着や、一部に細線維の形成(15~25 nm)を認める。ITGとは、沈着物の形態やIgGの subtype(IgG3が最も多く、ITGではIgG1が主体)が異なり、クリオグロブリン血症に出現する管状構造をもつ沈着はなく、血中にもクリオグロブリンは証明できない。基礎疾患がない例が多く、GBMやTBMのリボン状の沈着がないなどMIDDとは異なるが、LHCDDとの異同には問題が残る。

Fibronectin glomerulopathy

多量の fibronectin (FN) が糸球体に沈着し起こる稀な遺伝性疾患である^{14,15)}。原因は不明。光顕では、PAS陽性物質がメサンギウムと内皮下へびまん性に沈着し、糸球体は腫大、分葉化、係蹄内腔は狭小化する。通常、間質、尿細管、血管には沈着はない。Castellettiらは、fibronectin glomerulopathyの15家系でFN遺伝子の異常を検索し、6家系40%の症例で、2番染色体にある(2q32)FN遺伝子のうち、3つの異なるヘテロ接合性のミスセンス突然変異を認めた¹⁶⁾。この遺伝子は、FNのheparin binding domain (Hep-II, Hep-III)に関与する。このdomainは、FN同士、あるいはFNと細胞表層との proteoglycan との接着に寄与し、Hep-

IIとHep-IIIは共同し、FNを可溶性の状態にし、組織に沈着を防ぐ働きがある。*In vitro*では、異常遺伝子によって作られたFNは内皮細胞や足細胞と接着が悪く、内皮細胞の stress fiber の形成を惹起させる能力が低い。本疾患でのFNの組織沈着と蛋白尿の発現に関与している可能性がある。

【蛍光抗体法など】通常、免疫グロブリンや補体は陰性であるが、ときにIgGやC3が陽性となる。免疫染色では、plasma fibronectinがPAS陽性沈着部位に一致し陽性である。蛍光抗体法により plasma+cellular fibronectin (FN) (IST4)や plasma FN (IST9)が証明される。collagen type I, IV, laminin, teneicinが症例により陽性となる^{14,15)}。

【電顕】ほとんどの症例は同様な電顕所見を呈する。PAS陽性部位に一致した細顆粒状の沈着物を内皮下あるいはメサンギウム領域に認める(図4)。上皮下への沈着も報告されている。大量の沈着により係蹄が閉塞される。半数の症例で、不規則に走行する少数の細線維(9~14 nm)が透明帯内に認められる^{14,17)}(図4の囲み図)。沈着物の形態は経過とともに変化しないといわれる^{14,15,17)}。免疫電顕では、顆粒状沈着物や細線維にFNが陽性である¹⁷⁾。糸球体沈着症、特に免疫グロブリン由来の沈着症の組織所見は、かなり整理されてきた¹⁸⁾。

おわりに

糸球体沈着症，特に免疫グロブリン由来の沈着症の組織所見は，症例が集積され，病因が明らかになるとともに整理されてきた。今後，分子生物学の発達で，組織所見に新たな解釈がなされることが期待される。

文献

1. Ronco P, Plaisier E, Mougenot B, Aucouturier P. Immunoglobulin light (heavy)-chain deposition disease : from molecular medicine to pathophysiology-driven therapy. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006 ; 1 : 1342-1350.
2. Ronco PM, Alyanakian MA, Mougenot B, Aucouturier P. Light chain deposition disease : a model of glomerulosclerosis defined at the molecular level. *J Am Soc Nephrol* 2001 ; 12 : 1558-1565.
3. Lin J, Markowitz GS, Valeri AM, Kambham N, Sherman WH, Appel GB, D'Agati VD. Renal monoclonal immunoglobulin deposition disease : the disease spectrum. *J Am Soc Nephrol* 200 ; 12 : 1482-1492.
4. Moulin B, Deret S, Mariette X, Kourilsky O, Imai H, Dupouet L, Marcellin L, Kolb I, Aucouturier P, Brouet JC, Ronco PM, Mougenot B. Nodular glomerulosclerosis with deposition of monoclonal immunoglobulin heavy chains lacking CH1. *J Am Soc Nephrol* 1999 ; 10 : 519-528.
5. Herrera GA. Renal manifestations of plasma cell dyscrasias : an appraisal from the patients' bedside to the research laboratory. *Ann Diagn Pathol* 2000 ; 4 : 174-200.
6. Gokden N, Cetin N, Colakoglu N, Kumar J, Abul-Ezz S, Barlogie B, Liapis H, Walker PD. Morphologic manifestations of combined light-chain deposition disease and light-chain cast nephropathy. *Ultrastruct Pathol* 2007 ; 31 : 141-149.
7. Bridoux F, Hugue V, Coldefy O, Goujon JM, Bauwens M, Sechet A, Preud' Homme JL, Touchard G. Fibrillary glomerulonephritis and immunotactoid (microtubular) glomerulopathy are associated with distinct immunologic features. *Kidney Int* 2002 ; 62 : 1764-1775.
8. Rosenstock JL, Markowitz GS, Valeri AM, Sacchi G, Appel GB, D'Agati VD. Fibrillary and immunotactoid glomerulonephritis : Distinct entities with different clinical and pathologic features. *Kidney Int* 2003 ; 63 : 1450-1461.
9. Korbet SM, Schwartz MM, Lewis EJ. Immunotactoid glomerulopathy (fibrillary glomerulonephritis). *Clin J Am Soc Nephrol* 2006 ; 1 : 1351-1356.
10. Yang GC, Nieto R, Stachura I, Gallo GR. Ultrastructural immunohistochemical localization of polyclonal IgG, C3, and amyloid P component on the congo red-negative amyloid-like fibrils of fibrillary glomerulopathy. *Am J Pathol* 1992 ; 141 : 409-419.
11. Nasr SH, Markowitz GS, Stokes MB, Seshan SV, Valderrama E, Appel GB, Aucouturier P, D'Agati VD. Proliferative glomerulonephritis with monoclonal IgG deposits : a distinct entity mimicking immune-complex glomerulonephritis. *Kidney Int* 2004 ; 65 : 85-96.
12. Nasr SH, Satoskar A, Markowitz GS, Valeri AM, Appel GB, Stokes MB, Nadasdy T, D'Agati VD. Proliferative glomerulonephritis with monoclonal IgG deposits. *J Am Soc Nephrol* 2009 May 21 (Epub ahead of print).
13. Komatsuda A, Masai R, Ohtani H, Togashi M, Maki N, Sawada K, Wakui H. Monoclonal immunoglobulin deposition disease associated with membranous features. *Nephrol Dial Transplant* 2008 ; 23 : 3888-3894.
14. Strøm EH, Banfi G, Krapf R, Abt AB, Mazzucco G, Monga G, Gloor F, Neuweiler J, Riess R, Stosiek P. Glomerulopathy associated with predominant fibronectin deposits : a newly recognized hereditary disease. *Kidney Int* 1995 ; 48 : 163-170.
15. 上杉憲子, 片淵律子, 田口 尚, 津留 徳, 坂田則行, 竹林茂夫 : Fibronectin Glomerulopathy 4 家系 5 症例の臨床病理学的特徴と形態学的検討. *日腎会誌* 1999 ; 41 : 49-59.
16. Castelletti F, Donadelli R, Banterla F, Hildebrandt F, Zipfel PF, Bresin E, Otto E, Skerka C, Renieri A, Todeschini M, Caprioli J, Caruso RM, Artuso R, Remuzzi G, Noris M. Mutations in FN1 cause glomerulopathy with fibronectin deposits. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008 ; 105 : 2538-2543.
17. Fujigaki Y, Kimura M, Yamashita F, Yonemura K, Ikegaya N, Taniguchi Y, Hishida A, Kaneko E. An isolated case with predominant glomerular fibronectin deposition associated with fibril formation. *Nephrol Dial Transplant* 1997 ; 12 : 2717-2722.
18. Joh K. Pathology of glomerular deposition diseases. *Pathol Int* 2007 ; 57 : 551-65.