

特集：難治性ネフローゼ症候群

膜性増殖性糸球体腎炎

金子佳賢 成田一衛

はじめに

膜性増殖性糸球体腎炎(membranoproliferative glomerulonephritis : MPGN)は, mesangiocapillary glomerulonephritisとも呼ばれ, 比較的稀で特徴的な病理組織像を呈する糸球体腎炎であり, West らが持続性低補体性腎炎として報告したことに始まる病理学的診断名である¹⁾。光学顕微鏡(光顕)上ほとんどすべての糸球体に, 係蹄壁の肥厚と分葉状(lobular appearance)の細胞増殖病変を認める。MPGNは電子顕微鏡的所見での electron dense deposit(EDD)の存在部位の違いから, I型(内皮下 EDD 沈着), II型(びまん性糸球体基底膜緻密層 EDD 沈着), III型(内皮下と, 膜性腎症に相当する上皮下 EDD 沈着)に分類され, III型はI型の亜型と考えられている。II型 MPGN は dense deposit diseaseとも呼ばれ, 別個の疾患概念として捉えるのが妥当である²⁾。

また, 原因不明の特発性 MPGN のみでなく, 表 1 に示すような疾患により続発性 MPGN を発症することも多く, I型 MPGN と同様の病理像を呈する³⁾。続発性 MPGN の原因疾患としては自己免疫性疾患や感染症のほか, 本邦では C 型肝炎ウイルスとの関連が高い。特発性 MPGN は 8~30 歳代の若年層にほぼ限られ, それ以降に発症するのはほとんどが続発性である^{1,4,5)}。特に続発性 MPGN の原因となる疾患に下記のものがある。

- ・自己免疫性疾患：全身性エリテマトーデス, Sjögren 症候群など
- ・感染症：特に C 型肝炎ウイルス, B 型肝炎ウイルスなどの慢性肝炎
- ・血栓性微小血管障害：血栓性血小板減少性紫斑病, 溶血性尿毒症症候群, 強皮症など, 著しい血管内皮障害

Membranoproliferative glomerulonephritis

新潟大学大学院医歯学総合研究科腎・膠原病内科学分野

表 1 続発性 MPGN の原因となる疾患

- 感染性疾患
 - 慢性肝炎(B 型, C 型), 肝硬変
 - 深部膿瘍, 感染性心内膜炎
 - シャント腎炎
 - マラリア, 住血吸虫, マイコプラズマ感染
- 自己免疫性疾患
 - 全身性エリテマトーデス
 - 強皮症
 - Sjögren 症候群
 - サルコイドーシス
 - 抗平滑筋抗体症候群
 - 大動脈炎症候群
- 悪性腫瘍(固形腫瘍, リンパ腫, 白血病)
- 遺伝性疾患
 - α1 アンチトリプシン欠損症
 - 補体欠損症(C2, C3) : partial lipodystrophy を伴うこともある。
- パラプロテイン沈着症
 - クリオグロブリン血症
 - 軽鎖沈着症, 重鎖沈着症
- 血栓性微小血管病変
 - 溶血性尿毒症症候群, 血栓性血小板減少性紫斑病
- その他
 - 移植腎
 - 妊娠腎
 - 薬剤(ヘロイン腎症など)

(文献 3 より引用, 一部改変)

- ・異常蛋白血症：単クローン性の IgG または IgA の沈着による糸球体病変。クリオグロブリン血症や多発性骨髄腫, アミロイドーシスが存在しない症例も多い。

病理像

1. I 型 MPGN

MPGN のなかでは最も多く, 光顕所見では, びまん性の係蹄壁肥厚と単球, 好中球の浸潤, メサンギウム細胞の増

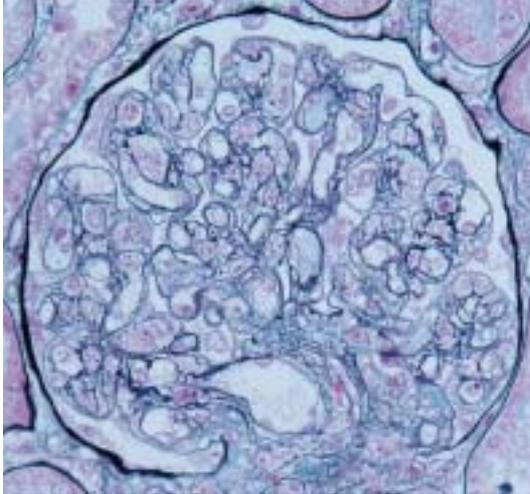


図 1 MPGN の腎組織病理像(光学顕微鏡所見)
係蹄壁の二重化, 管内増殖性変化および糸球体の一部分葉化が見られる。

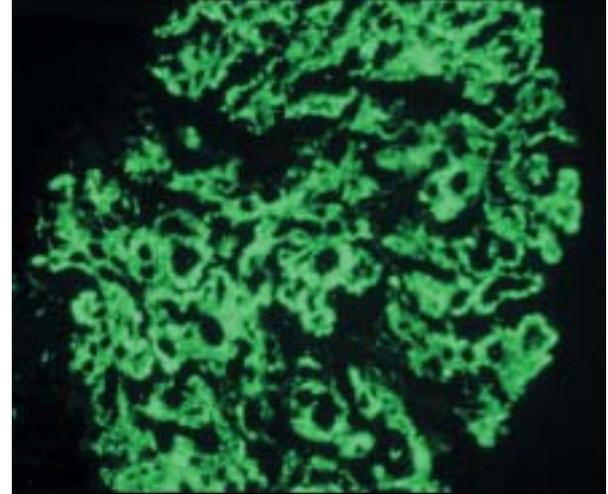


図 2 MPGN の腎組織病理像(蛍光抗体法所見)
係蹄壁およびメサンギウム領域に C3 の顆粒状沈着が認められる。

殖, 基質の増加を認め, 細胞増殖が高度の病変では糸球体の分葉化を呈する。係蹄壁の肥厚は内皮下の deposit と内皮下へのメサンギウム間入によるものであり, PAM 染色では double contour として係蹄壁が二重に見える(図 1)。

蛍光抗体法においては, 内皮下の免疫複合体の deposit に対応して C3 が係蹄壁に沿って顆粒状に, ときに fringe 状に強く染色されるのが特徴的である。メサンギウム領域にも C3 の染色が見られることもあり(図 2), その他 C1q, C4, IgG, IgM, 稀に IgA などの沈着が認められることもある⁶⁾。これら免疫複合体の構成成分は多様であり, 特発性, 続発性を含め, 原疾患の多様性を反映している。

電顕所見では糸球体基底膜と内皮細胞の間へのメサンギウム細胞の増殖侵入(mesangial interposition)および内皮下領域の EDD として認められる免疫複合体の沈着が I 型 MPGN の特徴である。これら内皮下の deposit と間入したメサンギウムの周囲に, 内皮細胞によって新たに基底膜成分が形成されて, 光顕所見において double contour として観察される⁵⁾。これら deposit が上皮下および基底膜内にも存在し, 膜性腎症に類似した所見を呈することがあり, これを III 型 MPGN と称する。

2. II 型 MPGN(dense deposit disease)

光顕では I 型 MPGN と同様にメサンギウム細胞の増加と係蹄壁の肥厚, double contour を認め, 蛍光抗体法では C3 の沈着が係蹄壁に沿って線状に見られ, メサンギウム領域にも沈着が見られる。電顕所見では, dense deposit disease の名称の通り, density の高い EDD が基底膜内にリボン状に見られる。この沈着は尿管, ボウマン嚢基底膜にも見

られる。

病態生理

I 型, II 型とも MPGN に特徴的な検査所見は, 持続性の血清補体価の低下である。C3 値の低下は, alternative pathway の活性化と, C3 合成低下の両方が原因と考えられている。I 型の一部と II 型 MPGN では, C3 convertase (C3bBb) に対する IgG 自己抗体である C3 nephritic factor (C3NeF) が C3 の低下を引き起こしているといわれており⁷⁾, この C3 NeF による C3 の活性化が MPGN の発症とどのようなつながりを持つかは未解明な部分もあるが, C3 の低下による免疫複合体の処理能力の低下や, C3 NeF が糖鎖に富む IgG であり, C3 と免疫複合体を形成して腎に沈着しやすいことが腎炎発症の可能性の一つとして提唱されている⁸⁾。

臨床像

I 型, II 型とも半数以上の症例でネフローゼ症候群を呈し, 25~30%の症例では, 血尿, 高血圧, 腎機能低下を伴うが, その一方で, ネフローゼに至らない蛋白尿, 血尿だけの症例も存在するなど, 臨床像は多彩である。血尿は顕微鏡的血尿から肉眼的血尿まで幅広い。ネフローゼを伴う I 型 MPGN の症例では, 10 年後の腎生存率は約 40%であるのに対し, ネフローゼを伴わない症例の場合は約 85%と報告されており, ネフローゼの有無は腎予後を規定する因子の一つと考えられる⁴⁾。

表 2 膜性増殖性糸球体腎炎の診断基準

1. 血尿を伴うネフローゼ症候群や慢性腎炎症候群を呈するものが多い。
2. 低補体を高率に認める。健康診断で認める尿所見の軽度な症例でも C3 が 50 mg/dL 以下なら本症を疑い、30 mg/dL 以下であれば本症の可能性はある。
3. 溶連菌感染などによる急性腎炎症候群で低 CH₅₀や低 C3 値が 2.5 カ月以上持続するとき、本症の可能性を考える。
4. 浮腫、高血圧、腎機能低下を認める症例がある。
5. C3 nephritic factor, C4 nephritic factor の検出
6. 確定診断は腎生検所見による。
 - a. 光顕所見：メサングウム細胞の増殖や基質の増加を認め、しばしば分葉型を呈す。多核型白血球を認めることがある。基底膜は肥厚や二重化構造を認める。
 - b. 蛍光所見：C3 が免疫グロブリンに比較し強く沈着, fringe pattern
 - c. 電顕所見：沈着物の部位所見より 3 つに分類
 - Type I：内皮下沈着物, Type II：基底膜内の dense な帯状の沈着物, Type III：上皮下沈着物
- ①Chance proteinuria and/or hematuria で発見される症例は 15 歳未満は約 70 %, 15 歳以上は約 30 %
- ②初診時、低補体は約 55 %に認める。経過中低補体を認めるものは約 90 %
- ③Nephritic factor の検出率は Type I は 30 %, Type II は 70~80 %
- ④Type III は内皮下沈着物と膜性腎症類似の上皮下沈着物を認める。Type I と III の異同に関しては明確にされていない。
- ⑤Type I と III を mesangiocapillary glomerulonephritis, Type II は dense deposit disease とも称す。(WHO 分類, 1977 年)

(文献 11 より引用, 一部改変)

II 型 MPGN においては半月体形成や間質への炎症の波及を伴うことが多く、I 型 MPGN よりも予後不良であり、寛解率は小児で 5 %以下である。約半数の症例が 8 年から 12 年の間に末期腎不全に至ると報告されている⁹⁾。

また、I 型、II 型とも腎移植後の再発が高率にみられ、これらを防ぐ有効な手段はいまだ確立されていない¹⁰⁾。

診 断

MPGN の臨床像は他の糸球体腎炎と共通する部分が多いため、臨床的所見だけでは診断は難しく、最終的な確定診断は組織学的診断に委ねられる。若年発症の顕微鏡的血尿、蛋白尿やネフローゼ症候群、継続する低補体血症や C3NeF の存在などは本症を強く疑わせる所見である。大井による MPGN の診断基準を表 2 に示す¹¹⁾。

また、腎生検により得られる MPGN 病変は続発性のものが多いため、必ず続発性 MPGN の原因となりうる疾患の有無を検討しなければならない。

治 療

続発性 MPGN においては、C 型慢性肝炎をはじめとする各種感染症や自己免疫性疾患などの原疾患の治療が原則である。特に C 型肝炎ウイルスの場合、抗ウイルス療法により尿所見が改善することがある。

特発性 MPGN に対しては、CKD の一般的な治療方針としてのレニン・アンジオテンシン系阻害薬を中心とした降圧療法、食事療法に加えて、ステロイド療法や免疫抑制薬、抗血小板薬、抗凝固薬の併用が行われているが、成人を対象とした十分なエビデンスはない。小児を対象としたステロイド療法の無作為対照試験(RCT)では、腎機能の保たれたネフローゼ状態の特発性 MPGN の患児 80 例を対象に、平均 41 カ月間にわたるプレドニゾロン 40 mg/m²の隔日内服をプラセボ群と比較し、腎機能保持に対するステロイド療法の有効性が認められた¹²⁾。成人に対するステロイド療法の有効性はいまだ確立されてはいないものの、実際の臨床では、抗血小板薬や免疫抑制薬と併用したカクテル療法が用いられる。ただし、II 型 MPGN に関してはステロイドの有効性は疑問視されている¹³⁾。

その他、シクロホスファミドなどの免疫抑制薬¹⁴⁾や、ワファリン、ジピリダモール、アスピリンなどの抗凝固薬、抗血小板薬を用いた RCT^{15~17)}が散見されるが、腎機能改善効果は明らかではなく、保険適用外である。

おわりに

MPGN はいまだ有効な治療法がみつかっておらず、腎移植後も高率に再発を認める疾患であり、治療法の開発が切に期待される腎炎である。

謝 辞

MPGN の腎組織病理像をご提供下さった今井直史氏、吉田一浩氏に深甚なる謝意を表したい。

文 献

1. West CD, McAdams AJ, McConville JM, Davis NC, Holland NH. Hypocomplementemic and normocomplementemic persistent (chronic) glomerulonephritis; clinical and pathological characteristics. J Pediatr 1965; 67: 1089-1112.

2. 荒川正昭. わが国の腎生検組織分類の変遷. 腎臓 2008 ; 30 : 281-286.
3. 金子佳賢, 成田一衛. 膜性増殖性糸球体腎炎. 下条文武(監) 内山 聖, 富野康日己, 今井裕一(編) 専門医のための腎臓病学第2版. 東京: 医学書院, 2009 : 344-350.
4. Cameron JS, Turner DR, Heaton J, Williams DG, Ogg CS, Chantler C, Haycock GB, Hicks J. Idiopathic mesangiocapillary glomerulonephritis. Comparison of types I and II in children and adults and long-term prognosis. *Am J Med* 1983 ; 74 : 175-192.
5. Rennke HG. Secondary membranoproliferative glomerulonephritis. *Kidney Int* 1995 ; 47 : 643-656.
6. 坂口 弘, 北本 清, 中本 安(編著). 新腎生検の病理. 東京: 診断と治療社, 2003 : 45-53.
7. Appel GB, Cook HT, Hageman G, Jennette JC, Kashgarian M, Kirschfink M, Lambris JD, Lanning L, Lutz HU, Meri S, Rose NR, Salant DJ, Sethi S, Smith RJ, Smoyer W, Tully HF, Tully SP, Walker P, Welsh M, Würzner R, Zipfel PF. Membranoproliferative glomerulonephritis type I (dense deposit disease) : An update. *J Am Soc Nephrol* 2005 ; 16 : 1392-1403.
8. 大井洋之. 原発性糸球体疾患, 膜性増殖性糸球体腎炎. 日本臨牀 2006 ; 64 増刊号 2 : 413-416.
9. West CD. Idiopathic membranoproliferative glomerulonephritis in childhood. *Pediatr Nephrol* 1992 ; 6 : 96-103.
10. Andresdottir MB, Assmann KJ, Hoitsma AJ, Koene RA, Wetzel JF. Renal transplantation in patients with dense deposit disease : Morphological characteristics of recurrent disease and clinical outcome. *Nephrol Dial Transplant* 1999 ; 14 : 1723-1731.
11. 大井洋之. 膜性増殖性糸球体腎炎(MPGN), 腎臓病学の診断アプローチ. 東京: 日本腎臓学会, 1995 : 17.
12. Tarshish P, Bernstein J, Tobin JN, Edelmann CM Jr. Treatment of mesangiocapillary glomerulonephritis with alternative-day prednisone : a report of the International Study of Kidney Disease in Children. *Pediatr Nephrol* 1992 ; 6 : 123-130.
13. Schwertz R, Rother U, Anders D, Gretz N, Schärer K, Kirschfink M. Complement analysis in children with idiopathic membranoproliferative glomerulonephritis : A long-term follow-up. *Pediatr Allergy Immunol* 2001 ; 12 : 166-172.
14. Cattran DC, Cardella CJ, Roscoe JM, Charron RC, Rance PC, Ritchie SM, Corey PN. Results of a controlled drug trial in membranoproliferative glomerulonephritis. *Kidney Int* 1985 ; 27 : 436-441.
15. Donadio JV Jr, Offord KP. Reassessment of treatment results in membranoproliferative glomerulonephritis, with emphasis on life-time analysis. *Am J Kidney Dis* 1989 ; 14 : 445-451.
16. Zäuner I, Böhrer J, Braun N, Grupp C, Heering P, Schollmeyer P. Effect of aspirin and dipyridamole on proteinuria in idiopathic membranoproliferative glomerulonephritis : a multicentre prospective clinical trial. Collaborative Glomerulonephritis Therapy Study Group (CGTS). *Nephrol Dial Transplant* 1994 ; 9 : 619-622.
17. Zimmerman SW, Moorthy AV, Dreher WH, Friedman A, Varanasi U. Prospective trial of warfarin and dipyridamole in patients with membranoproliferative glomerulonephritis. *Am J Med* 1983 ; 75 : 920-927.