

特集：膜性腎症

膜性腎症の病理

田口 尚*¹ 小山田美紀*² 原田孝司*³

はじめに

膜性腎症は、腎糸球体係蹄の基底膜の上皮側に免疫複合体が沈着することにより惹起される糸球体疾患であり、種々の程度で基底膜の肥厚を示すことを組織的特徴とする¹⁾。

特発性膜性腎症の原因抗原を、長い間多くの研究者が探り続けてきた。これまで、megalin や neutral endopeptidase (NEP) の研究報告がなされたが^{2,3)}、成人の特発性膜性腎症の発症に関与しているとする知見には至っていない。最近、ヒトの特発性膜性腎症の多くに足細胞に局在する phospholipase A₂ receptor (PLA₂R) と反応する IgG 分画があることが報告され、原因抗原として大きな注目を集めている⁴⁾。この詳細については他稿で述べられているが、特発性膜性腎症の発症機序に新たな光が当てられていることから、膜性腎症の病理像を振り返り、臨床像や経過との関連のもとに再考察を加えたい。

特発性膜性腎症の病理組織像

1. 光顕像と電顕像の対比

膜性腎症の腎糸球体基底膜 (GBM) の上皮側に免疫沈着物が出現することが本症の基本病変であるが、それに伴う基底膜の反応性変化が加わり、基底膜は種々の程度の肥厚を示す。本症の病型に関しては、Ehenrich と Churg の Stage 分類が多く用いられている⁵⁾。この分類は電顕所見を基にしたものであるが、ここでは光顕像と対比させて述べる。

Stage I : 本症の初期においては糸球体基底膜の上皮下

に高電子密度の沈着物 (deposit) を認めるが、多くは小型であり基底膜の反応性変化も乏しい (図 1a)。そのため光顕上は、HE 染色や PAS 染色では基底膜の肥厚として捉え難く、微小変化群として扱われやすい。このような時期でも、Masson 染色で赤橙色の deposit として見出せることがある (図 2a)。

Stage II : deposit が基底膜上皮下に多く分布するようになり、基底膜緻密層から伸びた突起が deposit 間に認められる (図 1b)。光顕的には明らかな基底膜の肥厚として認められる。基底膜の deposit 間の突起は PAM 染色でも染色され、スパイク (spike) と呼ばれ、本症の光顕的特徴の一つにあげられる。また、PAM 染色での正接方向に切れた基底膜の deposit 部が銀に染まらないため欠損部として描出され、bubbling (泡つぶ状変化) を示す (図 2b)。

Stage III : deposit が新生基底膜で包み込まれ、deposit は基底膜内に見られるようになり、電子密度が低下し、顆粒状あるいは空胞状となる (図 1c)。このように基底膜内に deposit が取り込まれ lucent になっていく状態を wash out と呼ぶ。基底膜はさらに肥厚し、光顕的に PAM 染色で bubbling に加えて、鎖状の変化や二重化像を示す (図 2c)。

Stage IV : deposit はほとんどが消失し、わずかに lucent あるいは空胞状のものが散見される程度となる (図 1d)。基底膜の肥厚は持続するが、経過とともに軽度となる。deposit の新たな供給がなければ、基底膜は修復され正常化していく。光顕上は不規則な肥厚を伴い、やがて正常の基底膜の厚さを示すようになる。

各 Stage の deposit が混在することも多く、免疫複合体の持続的供給を示唆する。

2. 蛍光抗体法

蛍光抗体法では IgG および C3 がびまん性に係蹄壁に沿って顆粒状に沈着する。感染症や膠原病などによる続発性膜性腎症では、IgG、C3 以外にも IgA、IgM、C1q、C4 などが沈着することがある。なかでも特に C1q の沈着は

Pathology of membranous nephropathy

*¹長崎大学大学院医歯薬学総合研究科病態病理学

*²鹿児島大学大学院医歯薬学総合研究科消化器疾患・生活習慣病学

*³桜町病院

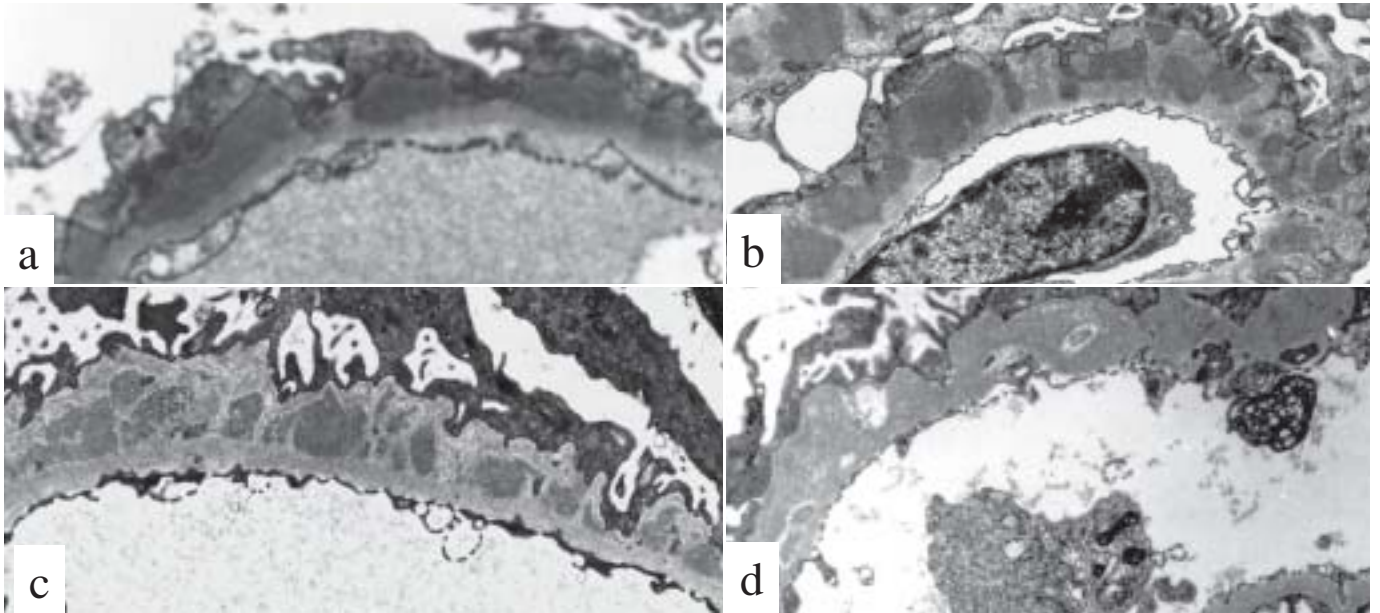


図 1 膜性腎症の各 Stage
a : Stage I, b : Stage II, c : Stage III, d : Stage IV

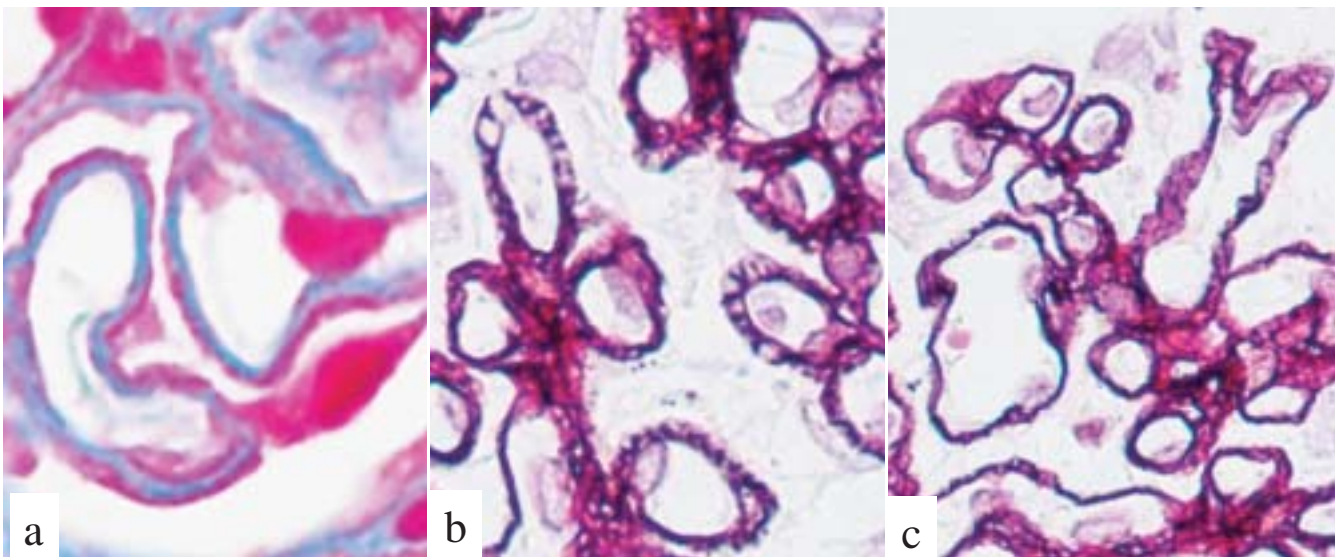


図 2 膜性腎症の光顕像

a : Stage I。GBM の上皮下の deposit が赤色調に染まる。Masson 染色。b : Stage II。GBM のスパイクや空胞状変化が見られる。PAM 染色。c : Stage III。GBM の二重化像、鎖状変化が見られる。PAM 染色

SLE などの続発性膜性腎症を示唆する所見である。

IgG サブクラス染色は、特発性と続発性の鑑別にしばしば有用である。免疫複合体を形成する IgG のサブクラスとしては、特発性膜性腎症では IgG4 が優位となることが多く(図 3)、膜性腎症は IgG4 関連疾患であるとの見方もある⁸⁾。腫瘍関連膜性腎症では、IgG4 に加えて IgG1, IgG2 が有意に高い陽性率を示し、また、ブシラミン関連では

IgG4 に加えて IgG2, IgG3 が陽性を占める傾向があると報告されている⁹⁾。

特発性膜性腎症における deposit の経時的変化

ヒトの膜性腎症の基底膜病変がどのような時間的経過で変化していくかについての報告は少ない⁶⁾。われわれは長

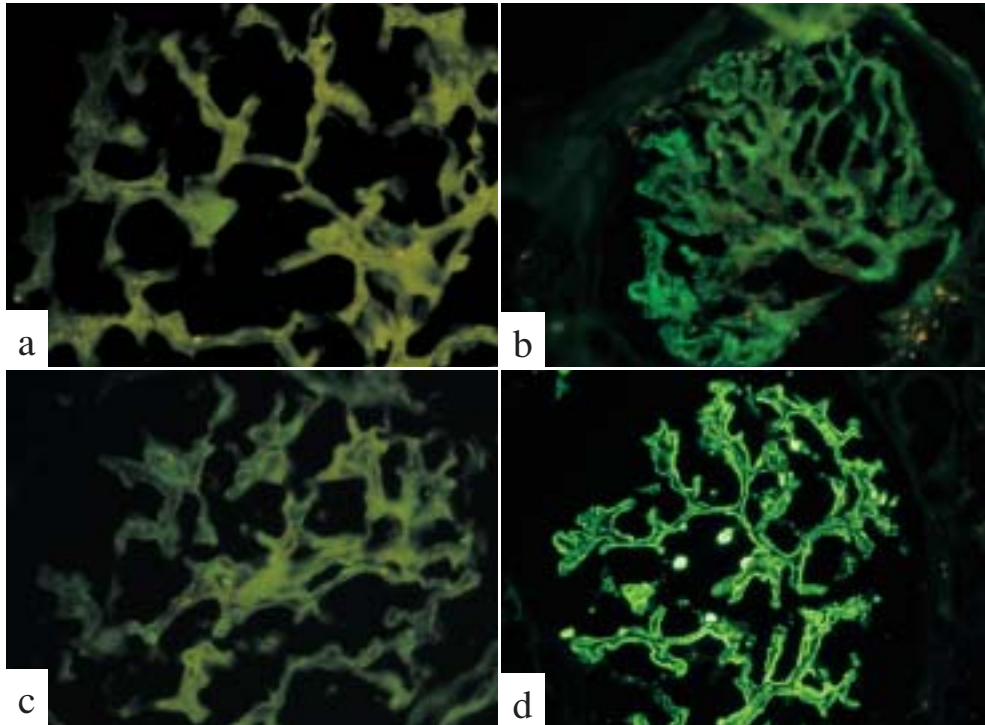


図 3 特発性膜性腎症の IgG サブクラス染色(蛍光抗体法)
a : IgG1, b : IgG2, c : IgG3, d : IgG4

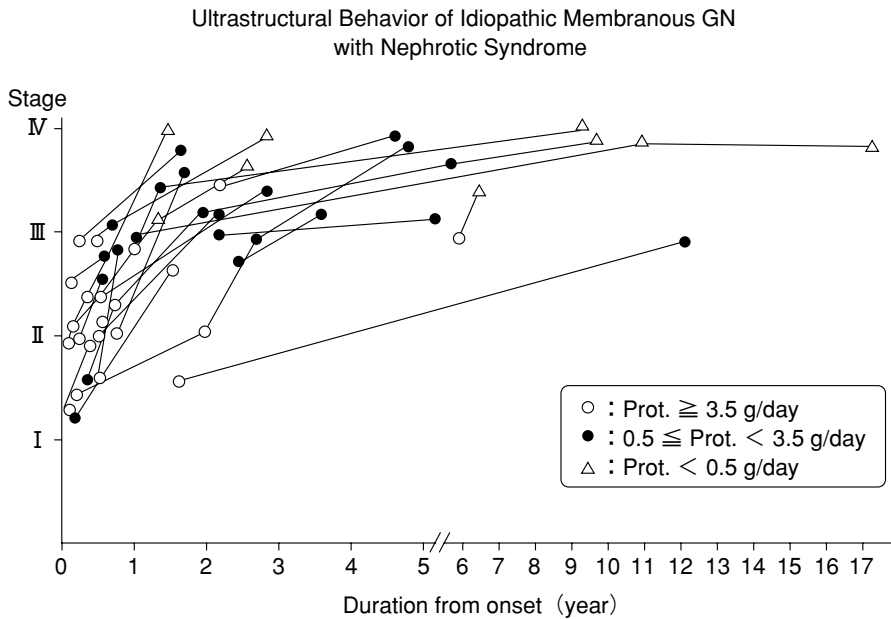


図 4 ネフローゼ症候群を呈した膜性腎症の Stage の経時的変化(文献 6 より引用)

期反復生検を行い基底膜病変を追跡したので、主として超微形態像の経時的変化を示す⁷⁾。

1. ネフローゼ症候群例

特発性ネフローゼ症候群例の Stage の経時的変化を図 4 に示した。初回生検時のネフローゼ症候群の時期にすでに

Stage II 以降のものも多い(図 5a)。個々の dense deposit が wash out し始める Stage III に至るまでの期間は 1 年から 2 年と思われる(図 5b)。蛋白尿が 1 日 0.5 g 以下になるまでの期間は、早い例では発症から 1 年であるが、5 年以上を経過してもなお中等度の蛋白尿(0.5~3.5 g/日)が持続する

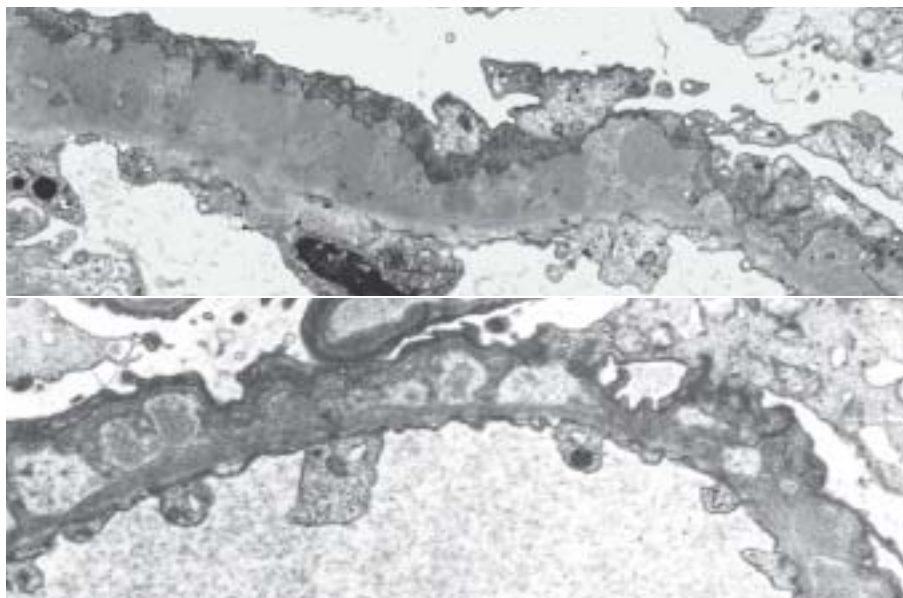
a
b

図5 ネフローゼ症候群例の deposit の経時的変化(48歳, 女性)
a: 発症6カ月目のネフローゼ期の電顕像。Stage II の deposit が主体。b: 発症から2年8カ月目の不完全寛解期。Stage III。基底膜内の deposit の wash out 傾向が目立つ。

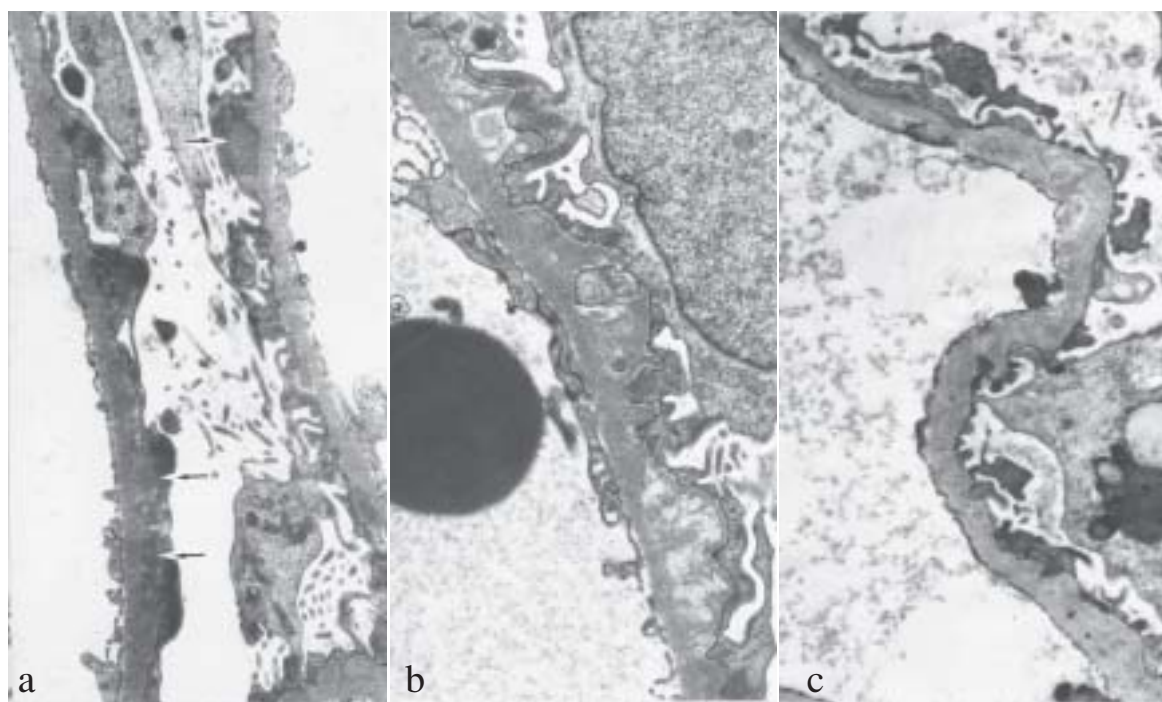


図6 検診蛋白尿症例(19歳, 女性)
a: 発見から1カ月後。Stage I。b: 1年3カ月後。Stage III。c: 4年後。Stage IV

症例もある。この場合、古い deposit に新しい deposit が混在する。形態的に糸球体基底膜が正常化するには、多くの場合4, 5年以上が必要と思われる。ステロイドなどの薬剤治療はこのような deposit の経時的変化を加速させると

考えられる⁶⁾。

2. 非ネフローゼ症候群例

膜性腎症のなかには軽度の尿異常のみで経過する症例も含まれる。このような非ネフローゼ型の膜性腎症をみると、

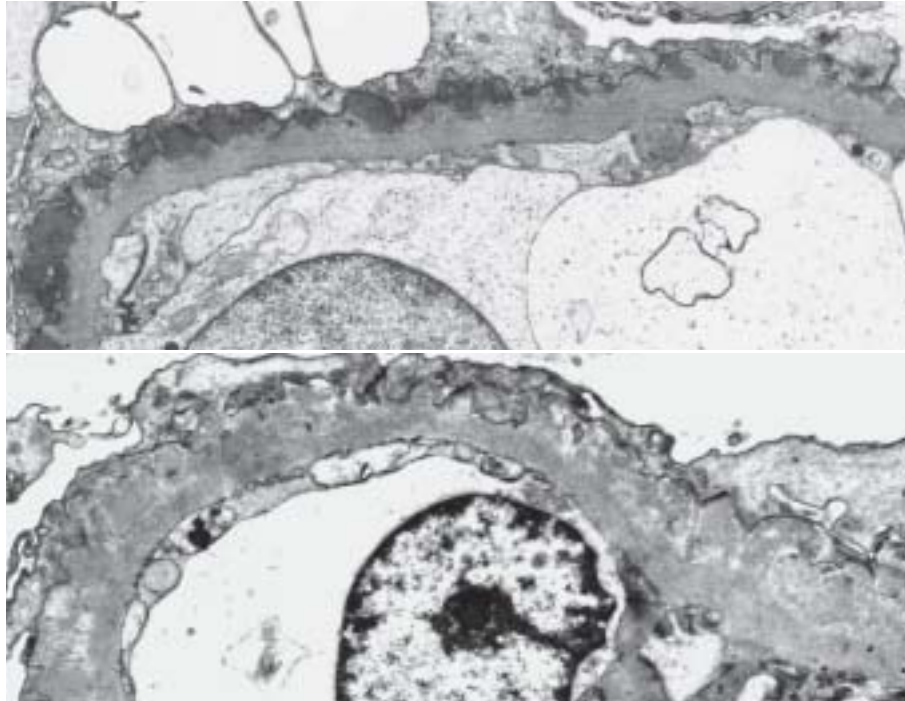
a
b

図 7 糖尿病性腎症と膜性腎症の合併例。臨床的には糖尿病の経過中に発症したネフローゼ症候群(44 歳, 男性)

a: ネフローゼ症候群発症後 1 カ月。肥厚した GBM の上皮側に dense deposit を認める。Stage I ないし Stage II

b: 発症から 1 年 6 カ月後。Stage III の deposit を認めるが、緻密層は厚く保たれている。

小型の deposit のまま経時的に変化し、基底膜の肥厚を示さない軽症型の膜性腎症例が多い(図 6)。deposit が小さいほど寛解導入までの期間が短いとする報告もあり、turn over の期間も短いと思われる¹⁰⁾。

続発性膜性腎症における deposit の経時的変化

続発性膜性腎症は特発性膜性腎症とは異なる病理像を示す場合が多い。続発性膜性腎症については他稿で詳しく述べられているので、ここでは病理組織的経過と鑑別点について簡単に触れる。

膜型ループス腎炎は上皮下のほかに、内皮下やメサンギウムに deposit を伴うことが多い。また、大小不規則な形の deposit を示し、経時的にも deposit が空胞状になるよりも顆粒状化することが多い

金剤、D-penicillamin などの薬剤や悪性腫瘍による膜性腎症では、deposit は小型で、生検時には早期(Stage I)の deposit であることが多い。薬剤中止や腫瘍摘出により、速やかに寛解に至る。その場合も特発性と同様の経時的変化を示すが、そのサイクルは短いと考えられる。

ウイルス性肝炎では免疫複合体沈着型の糸球体腎炎を呈することがあり、B 型および C 型肝炎ウイルスのいずれも膜性腎症を呈しうる。上皮下の deposit の形態は多彩であり、経時的変化はメサンギウム増殖やメサンギウム間入などで修飾され、膜性増殖性腎炎との鑑別が困難なことも多い。

他疾患に合併する膜性腎症

特発性膜性腎症に他の腎疾患が合併し診断を困難にすることはしばしば経験する。ここでは主な合併例を示す。

1. 糖尿病性腎症と膜性腎症

膜性腎症を合併する腎疾患としては糖尿病性腎症が最も多いと考えられる。糖尿病早期のネフローゼ症候群では膜性腎症の合併を鑑別する必要がある。糖尿病に合併した膜性腎症の経時的変化をみると、発症時には肥厚した基底膜上に dense deposit が認められ、経過すると deposit は less dense となり、新生基底膜を伴うようになるが、このような経時的変化は本来の糖尿病性変化である肥厚した緻密層には及ばないことが多い(図 7)。

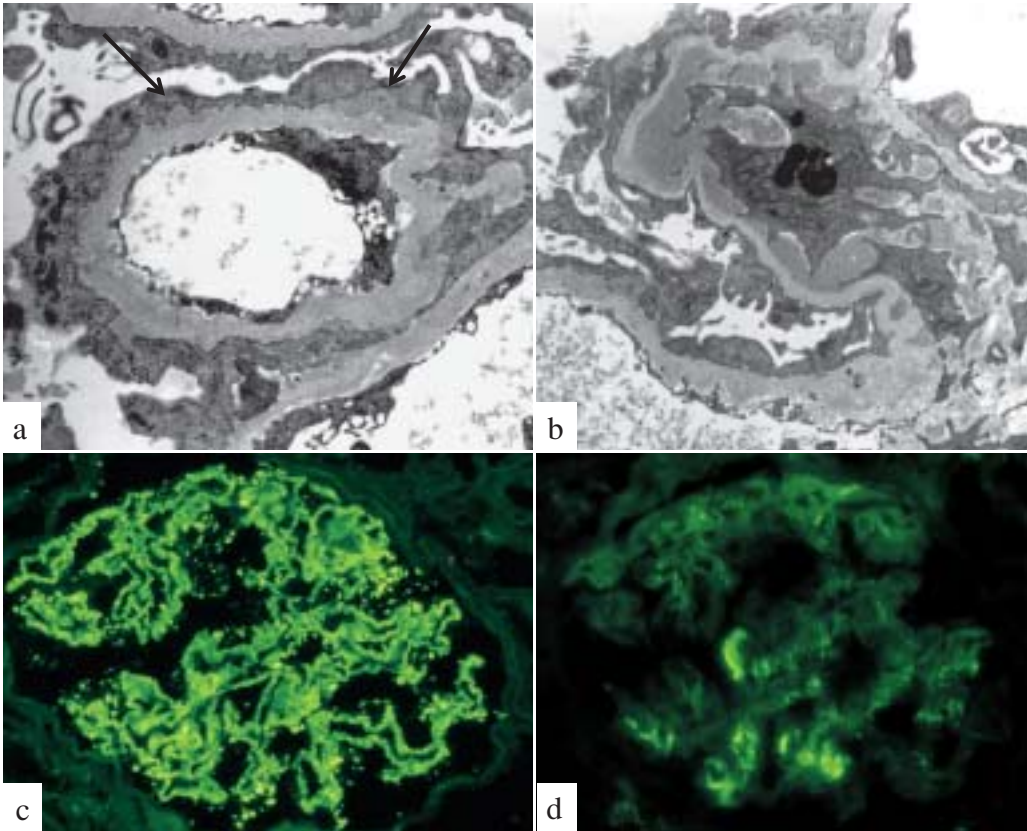


図 8 IgA 腎症と膜性腎症の合併例

- a : Stage I の上皮下の deposit
- b : メサンギウムの deposit
- c : 蛍光抗体法 (IgG)
- d : 蛍光抗体法 (IgA)

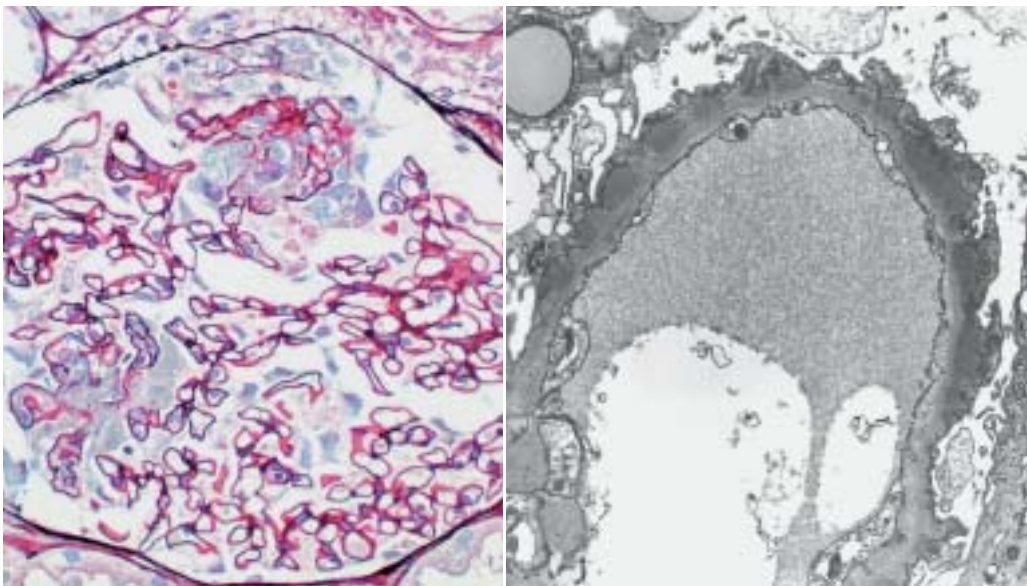


図 9 ANCA 関連腎炎と膜性腎症の合併例 (71 歳, 男性), ネフローゼ症候群

- a | b
- a : 光顕では係蹄壁の破綻と融解性変化, 細胞性小半月体を示す。PAM 染色
- b : 電顕では GBM 上皮下に deposit を認める。Stage I

2. IgA 腎症と膜性腎症

IgA 腎症に膜性腎症が合併する症例もしばしばみられる (図 8)。メサンギウム増殖を背景にして種々の程度で基底膜の肥厚を伴ってくる。電顕的には上皮下とメサンギウムに deposit を有することから, 二次性の膜性腎症との鑑別が

問題となる。蛍光抗体法でメサンギウム沈着が IgA 優位であることと, 臨床的事項が鑑別上のポイントとなる。

3. 半月体形成性腎炎と膜性腎症

細胞性半月体の形成が膜性腎症に出現することもあり, 臨床的には急速に進行していく。両者の合併には 3 つのタ

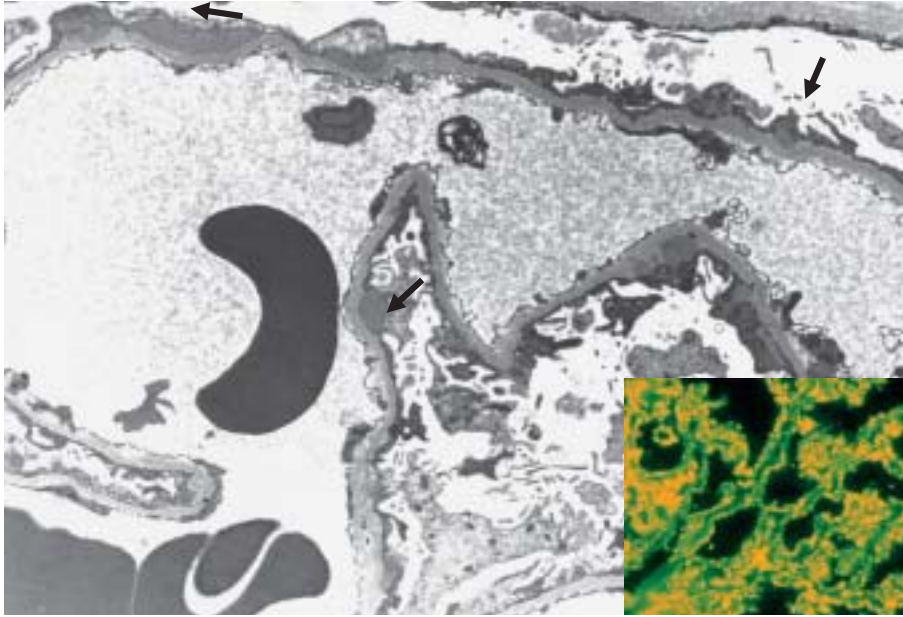


図 10 菲薄基底膜病と膜性腎症の合併例

臨床的には血尿とネフローゼ症候群を示す。びまん性に菲薄化した基底膜の上皮側に Stage 1 の deposit を認める。蛍光抗体法は IgG 染色

イブがある¹⁾。第 1 のタイプは抗 GBM 抗体型腎炎との合併であり、蛍光抗体法では IgG の GBM に沿った線状の沈着に IgG と C3 の顆粒状の沈着を示す。第 2 のタイプは ANCA 関連腎炎との合併である(図 9)。しかし、単なる合併ではなく、糸球壁の deposit の中に myeloperoxidase (MPO) が局在する症例も含まれ、MPO-ANCA 関連腎炎における MPO が続発性膜性腎症の原因となる可能性が示唆される¹¹⁾。第 3 のタイプは上記 2 疾患(抗 GBM 抗体型腎炎と ANCA 関連腎炎)がない場合であり、半月体の形成機序は個々の症例で異なると考えられる。

4. 菲薄基底膜病と膜性腎症

菲薄基底膜病に膜性腎症が合併することがあり、びまん性に菲薄化した基底膜上に小型の deposit が連続性に、あるいは散在性に見られる(図 10)。臨床的にはネフローゼ症候群を呈することもあるが、軽度蛋白尿と血尿で経過することが多い。光顕的には微小変化に含まれることが多く、確定には蛍光抗体法と電顕による検索が必要である。

膜性腎症の組織診断上の問題点

膜性腎症は糸球体基底膜の上皮側に免疫複合物が沈着することにより、基底膜の肥厚を示す糸球体腎炎であり、典型例では診断は容易なことが多い。しかも、蛍光抗体法や電顕による検索が行われ、鑑別診断上問題になることは少

なく、むしろ、一次性と二次性膜性腎症との鑑別、あるいは、他疾患の合併が診断上の問題となっている。この点についてはすでに述べたが、ここでは実際の診断に際しての問題点について記す。

1. 糸球体基底膜の肥厚が明らかでない場合

早期の病変では、光顕切片のみでは診断が困難なことが多く、蛍光抗体法などの免疫染色での確認ができない場合には注意を要する。このような場合でも、Masson 染色での上皮下の deposit や PAM 染色での bubbling を観察できることもある。臨床的には、非ネフローゼ型の蛋白尿の症例や二次性膜性腎症が含まれることが多い。

2. 増殖、硬化像を伴う場合

増殖性変化を伴う膜性腎症では、二次性膜性腎症の可能性を検索すべきである。ループス腎炎ではメサンギウム増殖や管内増殖を伴う。肝炎ウイルス(HBV/HCV)関連腎炎では膜性腎症と膜性増殖性糸球体腎炎(以下、MPGN)のいずれの像も取りうることから、両者の鑑別には電顕検索が望まれる。

また、循環障害による糸球体硬化病変が出現し、MPGN 類似の像を示すこともあり、注意を要する。さらに、前述のように他疾患が合併し、糸球体基底膜の肥厚に加え増殖や硬化像を伴い、診断を困難にすることもある。

3. 半月体を伴う場合

半月体を伴う場合には、MPGN あるいはループス腎炎な

どの二次性膜性腎症との鑑別を要する。また前述のように、半月体形成性腎炎との合併も考慮に入れて検討する必要がある。

予後因子について

膜性腎症の予後不良因子としては、臨床的には年齢(60歳以上)、男性、発症時の腎機能低下、高度蛋白尿などがあげられている。病理組織的には分節性糸球体硬化(FSGS病変)と間質線維化の程度が予後に関連した因子として重要である¹²⁾。

Deposit自体が予後と関係しているとする見方は少なく、Stage IIIからIVへの移行時に硬化性変化や間質病変を伴うことがあるとされているが、この変化はdeposit自体よりは膜性腎症としての経過を示していると思われる¹⁾。

金沢大学からの報告にある膜性腎症の電顕分類ではEhrenrichとChurgの分類とは異なる観点から、予後と関連したdepositの沈着様式の評価方法を提案している。病期を修復過程と捉え、活動初期のI相(Phase I)から基底膜内に吸収されたIV相(Phase IV)と分類し、かつdepositの新旧や大きさが均一なhomogeneousとそれらが不均一なheterogeneousタイプに分けた評価方法である。heterogeneousタイプで明らかに予後が悪く、また、大きな基底膜全層に及ぶhomogeneous deep subtypeも予後が悪いとしている¹³⁾。

おわりに

膜性腎症の病理的特徴と診断上の問題点について述べた。depositの経時的変化、続発性膜性腎症、合併する腎炎などの診断における電顕検索の意義を強調しておきたい。また、PLA2Rを含めた新たな抗原に関する研究が、膜性腎症の多彩な臨床病理像を解析する手がかりとなることを期待したい。

利益相反自己申告：申告すべきものなし

文献

- Schwarz MM. Membranous glomerulonephritis. In: Jannette JC, Olseon JL, Schwarz MM, Silva FG (eds), *Heptinstall's Pathology of the Kidney*. 6th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2007: 205-251.
- Farquhar MG, Saito A, Kerjaschki D, et al. The Heymann nephritis antigenic complex: megalin (gp330) and RAP. *J Am Soc Nephrol* 1995; 6: 35-47.
- Debiec H, Guignon V, Mougnot B, et al. Antenatal membranous glomerulonephritis due to anti-neutral endopeptidase antibodies. *N Engl J Med* 2002; 346: 2053-2060.
- Beck LH Jr, Bonegio RG, Lambeau G, et al. M-type phospholipase A2 receptor as target antigen in idiopathic membranous nephropathy. *N Engl J Med* 2009; 361: 11-21.
- Ehrenreich T, Churg J. Pathology of membranous nephropathy. In: Sommers SC (ed), *The pathology Annual No. 3*, New York: Appleton-Century-Crofts, 1968: 145-186.
- Glasscock RJ. Diagnosis and natural course of membranous nephropathy. *Semin Nephrol* 2003; 23: 324-332.
- 田口 尚, 堀田義男, 西原 実, 他. 膜性腎症: 病理組織学からみた natural course. *腎と透析* 1994; 38: 491-499.
- Imai H, Hamai K, Komatsuda A, et al. IgG subclasses in patient with membranoproliferative glomerulonephritis, membranous nephropathy, and lupus nephritis. *Kidney Int* 1997; 51: 270-276.
- Nagahama K, Matsushita H, Hara M, et al. Bucillamine induces membranous glomerulonephritis. *Am J Kidney Dis* 2002; 39: 706-712.
- Toth T, Takebayashi S. Complete remission in idiopathic membranous glomerulonephritis. *Nephron* 1994; 67: 377-378.
- Naar SH, Said SM, Valeri AM, et al. Membranous glomerulonephritis with ANCA-associated necrotizing and crescentic glomerulonephritis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009; 4: 299-308.
- Shiiki H, Saito T, Nishitani Y, et al: Research Group on Progressive Renal Disease in Japan. Prognosis and risk factors for idiopathic membranous nephropathy with nephrotic syndrome in Japan. *Kidney Int* 2004; 65: 1400-1407.
- Yoshimoto K, Wada T, Furuichi K, et al. Pathologic findings of initial biopsies reflect the outcome of membranous nephropathy. *Kidney Int* 2004; 65: 148-153.