

膜性増殖性糸球体腎炎の病理：過去・現在・未来

Pathology of membranoproliferative glomerulonephritis (MPGN) : past, present and future

本田 一穂

Kazuho HONDA

はじめに

膜性増殖性糸球体腎炎 (membranoproliferative glomerulonephritis : MPGN) は、臨床医にとっても病理医にとっても“わかりにくい”糸球体腎炎である。その理由は、病因が多様であるにもかかわらず形態診断がMPGNと一括りにしていること、MPGNが一つの疾患単位なのか形態学的類型名なのか使い分けが混乱していること、などによる。また、病理診断ではつい“MPGN-like”というあいまいな言い方をしてしまうことが多い。MPGNという糸球体腎炎は、歴史的には一つの疾患単位として提唱されたが、その後、多様な病因が判明するに従い、一つの疾患単位に納まりきらなくなったためと理解できよう。つまり、MPGNは病理学的な症候群名と捉えるべきで、さらに病因に基づく診断名が求められているわけである。

最近、C3単独沈着型の糸球体腎炎をC3腎症(C3 glomerulopathy)もしくはC3腎炎(C3 glomerulonephritis : C3GN)とする考え方が提唱され¹⁾、従来、dense deposit disease (DDD)やMPGNとされてきた腎炎との間に混乱が生じているように思える。しかし、これは形態診断名と病因診断名を混同していることが原因であり、形態診断と病因診断は別の次元と割り切って併記すればよいことのように思われる。

本総説では、MPGNが提唱された歴史的背景とその後の病因解明の足取りを振り返りながら、MPGNの形態学的特徴の本質や病因と形態の関連性などについて考察し、今後の課題について考えてみたい。

MPGNの過去

1. MPGNの疾患概念の成立

MPGNに相当する疾患が病理学者に認識されたのは、Cameronによれば1820年代の英国Guy's Hospitalにさかのぼる²⁾。その後、MPGNの疾患概念が固まったのは、1961年HabibらのCiba Foundation Symposiumでの報告であろう³⁾。その後、腎生検の光学顕微鏡、電子顕微鏡、蛍光抗体法(IF)の手技の進歩とともにこの疾患の概念が確立され、1970年Churg, Habib, WhiteらはISKDCの報告で、ネフローゼ症候群を呈した小児腎生検例127例のうち6例のmesangioproliferative (mesangiocapillary) glomerulonephritis (MCGN)を報告した⁴⁾。彼らはMPGNを次のように定義した。“Characteristic combination of both mesangial proliferation and sclerosis with diffuse thickening of capillary wall”。そして“latter(=diffuse thickening of capillary wall) is apparently due to the infiltration of mesangial components(both cellular and fibrillar) between the capillary basement membrane and the lining endothelium”と記述している。つまり、現在“mesangial interposition”と呼ばれている現象である。

続く1973年に、Habibらが105例のMPGNの臨床病理報告を発表した⁵⁾。病理学的分類では、光学顕微鏡で係蹄壁の肥厚とdouble contourを特徴とするpure MPGN(63例)、lobulationを呈するMPGN with lobular pattern(26例)、半月体を伴うMPGN with epithelial crescent(16例)の3型があり、それぞれ、電子顕微鏡的に内皮下沈着型(76例)か、膜内沈着型(29例)に分けた。この分類が、MPGN type Iとtype IIの考え方になっている。当初、CameronやChurgら英米の研究者はmesangiocapillary glomerulonephritis(MCGN)の名称を用いたが^{6,7)}、現在ではフランスのグループのHabibらが用いたMPGNの呼称が一般的となっている。

2. メサンギウム間入 (mesangial interposition) : MPGN の基本となる形態変化

MPGN の形態学的特徴として重要なのはメサンギウム間入 (mesangial interposition) である。メサンギウム間入とは、メサンギウム細胞が係蹄壁の内皮と基底膜の間に侵入する現象で、糸球体係蹄壁に起こる炎症反応である。

この現象を最初に報告したのは、Jones (1957 年)⁸⁾ や Churg と Grishman (1959 年) である⁹⁾。当時、電子顕微鏡技術はいまだ確立されておらず、厚さ 0.5 ミクロンの超薄切鍍銀染色切片の観察からその現象を報告した。しかしメサンギウム間入という名称はまだ用いられていない。Jones はネフローゼ症候群を呈する糸球体腎炎の一型である chronic lobular glomerulonephritis 症例の観察のなかで、メサンギウムが係蹄側に突出し (press)、二層の基底膜の間に基質が沈着すること (deposit)、その結果、上皮側の基底膜と内皮側の基底膜が double contour を形成することを記載している⁸⁾。一方、Churg らは論文のなかで、この現象を “intercapillary type の炎症” と呼び、糸球体係蹄壁で内皮と係蹄基底膜の間に細胞や線維成分が入り込むことや、時間が経過すると係蹄壁は splitting or reduplication により肥厚することを記載している⁹⁾。これらの変化は、現在メサンギウム間入や double contour と呼ばれている現象に相当する。さらに Jones は、この現象を糸球体腎炎の炎症性瘢痕を形成する過程で重要な現象として 1963 年にその詳細をまとめている¹⁰⁾。

メサンギウム間入という名称が明確に文献に登場するのは、1969 年に発表された Arakawa と Kimmelstiel の論文であろう¹¹⁾。彼らは、全周性メサンギウム間入 (circumferential mesangial interposition) は糸球体腎炎における重症の症候 (高血圧、尿毒症、血尿、ネフローゼ症候群) に関連するが、疾患特異的ではなく、メサンギウム増殖の不可逆的変化の一型であると考察している¹¹⁾。その後、Nakamoto らは、全周性メサンギウム間入の発症機序を考察し、初期に起こるメサンギウム融解現象が重要で、その後、糸球体血流増加により静水圧が上昇し、メサンギウム細胞が受動的に係蹄壁に移動するとの仮説を提唱した¹²⁾。このことは、免疫グロブリンや補体などの傷害因子がメサンギウムや係蹄壁に作用することで、その場に起こる融解 (滲出) から増殖、修復に至る一連の炎症反応が MPGN の特徴であることを指摘しており、MPGN の本質を考えるうえで興味深い。図 1 に単クローン性 IgG 沈着型の MPGN で見られたメサンギウム間入と double contour を提示する。

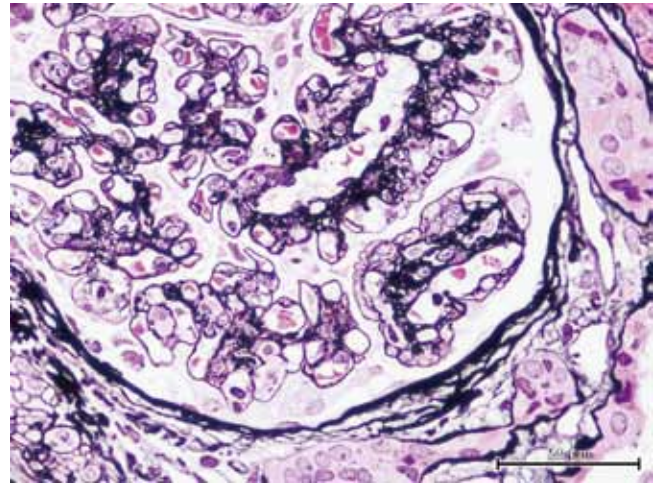


図 1 PGNMID (IgG3κ 型) のメサンギウム間入と double contour (PAM 染色)

70 歳、女性、B 型肝炎ウイルスキャリア、クリオグロブリン陽性症例。蛋白尿 1.6g/日、血尿 (10 ~ 19/HPF)、sCr 1.3 mg/dL、Ccr 53 mL/分、軽度の低補体血症あり。IF では、係蹄壁とメサンギウムに、IgG(++)、IgM(+)、C1q(+)、C3(++)。IgG サブクラス染色で、IgG3、κ の単クローン性 IgG 沈着が判明した。電子顕微鏡では、内皮下とメサンギウムに沈着を認め、MPGN type I であった。沈着物に特定の微細構造は見られなかった。

3. 電子顕微鏡の果たした役割 : DDD の疾患概念の出現と MPGN 亜型分類 (type I, II, III)

1960 年代に入ると、電子顕微鏡の導入によって各種の糸球体腎炎の詳細が観察されたが、このうち最も早く疾患単位が確立されたのは膜内沈着型 (DDD) である。DDD の疾患概念は、MPGN の名称が提唱される以前の 1963 年に、フランスの Berger と Galle により独立した疾患として報告された¹³⁾。1973 年 Habib らは、105 例の MPGN のなかで 29 例が電子顕微鏡的に DDD に相当することを報告し⁵⁾、続く 1975 年、44 例の DDD の解析で、MPGN は電子顕微鏡的に二つの型 : subendothelial deposit (SED) 型と dense intramembranous deposit (DIMD) 型に分ける考え方を明確にし¹⁴⁾、DDD は MPGN の亜型 (type II) と考えられるようになった。

これに先立つ 1970 年に、米国の Burkholder らが上皮下沈着物を伴う増殖性腎炎を膜性腎炎と増殖性腎炎の合併として報告した¹⁵⁾。当時は MPGN の名称がまだ定着しておらず、Burkholder 自身はこれを MPGN の亜型と考えたわけではなかった。しかし、それ以降 MPGN の症例が集積されるにつれ、MPGN の特徴である係蹄壁の増殖性病変や電子顕微鏡的な内皮下沈着物に加えて上皮下沈着物が目立つ Burkholder 型の糸球体腎炎を MPGN の亜型 (type III) とする考

表 MPGN III 型：Burkholder 亜型, Anders 亜型, Strife 亜型の比較

	Burkholder 亜型 (Lab Inv, 1970) ¹⁵⁾	Strife 亜型 (Clin Nephrol, 1977) ¹⁶⁾	Anders 亜型 (Virchows Arch, 1977) ¹⁷⁾
疾患の名称	Mixed membranous and proliferative GN	MPGN with disruption of the GBM	MPGN with substantial membranous changes
症例数	11 例	7 例	9 例
IF	すべて免疫グロブリン沈着あり	7 例中 5 例が補体単独沈着	4 例中 3 例：C3 単独沈着, 1 例：免疫グロブリン沈着型 (IgM, IgG, IgA, C3)
EM 所見の特徴	上皮下 (+) 6/11 (54.5%) 膜内 (+) 10/11 (90.9%) 内皮下 (+) 8/11 (72.7%) 係蹄壁に免疫グロブリン・補体・EDD (特に上皮下) が多量に沈着	上皮下・内皮下の連続的な (contiguous) 沈着物と GBM の断裂 (disruption) や層状化 (lamination) を伴う。膜内沈着物はない。鍍銀電子顕微鏡での鑑別が有用	Strife 型と同様に, GBM の lamina densa の断裂 (disruption) や肥厚を特徴とする (I 型との鑑別点)。DDD のような膜内の連続性沈着物はない (II 型との鑑別点)。鍍銀電子顕微鏡が鑑別に有用
問題点	DDD, Lupus, PSAGN などを含んでいる。IC 沈着型 MPGN がほとんどを占める。膜性腎症の病態の合併かと考察	Type I や Burkholder 型の慢性病変 (late lesion) の可能性があると言及している。IF 所見からは C3 腎症が主体と思われる。	GBM 変化は沈着した補体により, 基質の組成異常, 分解異常が関連? と推察している。IF 情報が少ないが, 血中 C3 の低下 7/9 例で, C3 腎症が主体と思われる。

EDD : electron dense deposit, EM : electron microscopy, IF : immunofluorescence, GBM : glomerular basement membrane, IC : immune complex, PSAGN : poststreptococcal acute glomerulonephritis

え方が拮まった。

一方, 米国の Strife らは MPGN 症例のなかに, 糸球体基底膜 (GBM) の内皮下や上皮下沈着物の存在に加えて, GBM の disruption や lamination を特徴とする症例 (7 例) があることを報告した¹⁶⁾。彼らは, これらの GBM の変化は沈着物によって引き起こされた GBM の二次的な慢性病変 (late lesion) と考えた¹⁶⁾。同じ時期にドイツの Anders らも, GBM の lamina densa の disruption に注目して MPGN の亜型を報告し¹⁷⁾, 以後, Strife/Anders 型の MPGN も Burkholder 型と並んで MPGN III 型と位置づけられるようになった。

報告文献の IF 所見を検討すると, Burkholder 亜型は, 現在の免疫グロブリン沈着型の二次性 MPGN であり, Strife/Anders 亜型は, 補体単独沈着型の C3 腎症が主体であったように思われる。C3 腎症では, 補体を含有する沈着物が時間的推移のなかで GBM 基質を変性させることを物語っていると思われる。Burkholder, Strife, Anders の 3 件の報告の比較を表 1 に示す。

4. 補体異常と MPGN : 病因解明の歴史

MPGN の形態学的理解と並行して, 病因に関する重要な研究が発表された。最も早く報告された病因関連因子は補体である。腎炎と低補体血症との関連性は 1964 年 West ら¹⁸⁾, 1965 年 Gotoff ら¹⁹⁾により報告された。1969 年, Spitzer らが補体の alternative pathway (AP) を持続的に活性化する因子として, C3 convertase に対する自己抗体である

C3 nephritic factor (C3NeF) の存在を報告した²⁰⁾。それ以降, 補体の AP の持続的活性化が MPGN の病因に密接に関連していることが認知された。一方, 1972 年 Eisinger らが partial lipodystrophy における腎病変が DDD 型の MPGN であることを報告した²¹⁾。Partial lipodystrophy は補体の活性化を背景に起こる全身性代謝異常と考えられているため²²⁾, 1995 年改訂の糸球体腎炎の WHO 分類では, DDD を代謝性疾患に位置づけた²³⁾。しかし現在, DDD は感染症を含む種々の成因により補体の持続的活性化によって引き起こされる heterogenous な糸球体腎炎の集合とみなされている。DDD については Appel らによる優れた総説がある²⁴⁾。また, 補体異常と MPGN に関する研究の歴史的経緯は, 本誌 2012 年に掲載された大井の総説に詳しい²⁵⁾。

MPGN の現在

1. 補体制御因子の解明と C3 腎症の提唱

補体系は病原体などの外敵から生体を守るシステムであるが, 免疫系のように自己・非自己の認識ができず, 自己に対しても傷害性に作動しうる両刃の刃である。したがって, 生体は種々の補体制御因子を備えて過剰な補体活性化を防いでいる。持続的な補体の AP の活性化が DDD の病態であることが知られるようになってからは, C3 自体や補体制御因子の遺伝的異常や自己免疫的異常が, MPGN など

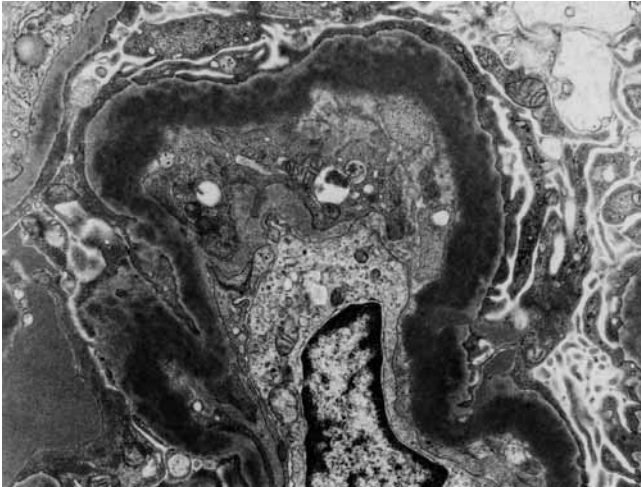


図2 DDD型のC3腎症の電子顕微鏡所見

11歳、女児。GBMは肥厚し、膜内を主座に帯状・結節状・斑状の高電子密度物質が広範に沈着している。電子顕微鏡的には、MPGN type IIで炎症反応は目立たず、C3腎炎ではなく、DDD型のC3腎症と診断される。このように沈着した補体が炎症反応を惹起するか、基質変性と改築を主体とするかは、症例によっても、あるいは同一症例でも生検時期によって変化することがある。

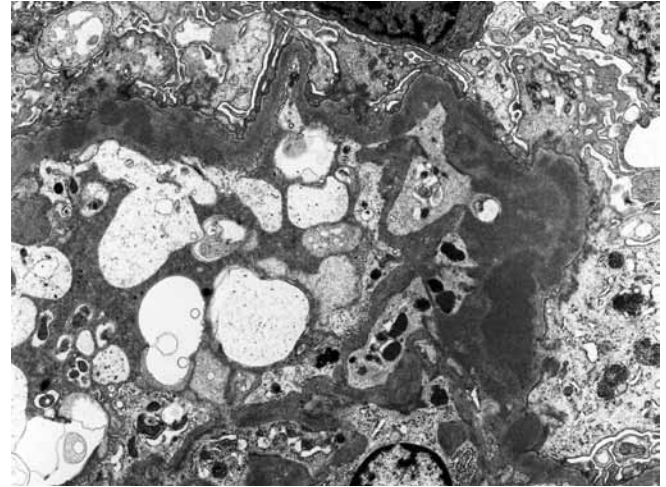


図3 MPGN III型のC3腎症の電子顕微鏡所見

35歳、男性。22歳時に無症候性血尿・蛋白尿で発見され、腎生検でMPGNと診断された。ステロイド治療に反応せず、8年後に再生検され、IFでC3単独沈着であることからC3腎症と診断した。電子顕微鏡ではGBMの肥厚とメサンギウムの拡大があり、GBMの内皮下、膜内、上皮下ならびにメサンギウム領域に高電子密度沈着物を多数認める。MPGN III型と診断した。内皮細胞の細胞質が膨化し断片化している(変性)。

の糸球体病変を引き起こすという報告が相次いでなされている。遺伝的異常が報告された最初の補体制御因子はH因子である²⁶⁾。以後、H因子の自己抗体²⁷⁾、CD46(membrane cofactor protein : MCP)の遺伝子異常²⁸⁾、B因子の自己抗体²⁹⁾などが相次いで報告された。C3自体の変異も異常なAPの活性化を引き起こすことがわかっている³⁰⁾。このような背景から、補体APの自発的活性化による腎病変をglomerulonephritis with isolated C3 deposits(GN-C3)³¹⁾やC3 glomerulopathy³²⁾と呼ぶようになり、2010年、FakhouriらはC3腎症の概念を提唱した¹⁾。この考え方は、従来の形態学に基づいたMPGNの診断に病因論的分類を導入するきっかけになった³³⁾。

Sethiらの分類³³⁾によれば、補体制御因子の異常を背景とするC3腎症は、病理形態学的にDDDとC3GNに分けられている。DDDは電子顕微鏡的にGBM内の帯状やソーセージ様の高電子密度沈着物を特徴とし、従来からII型MPGNといわれてきたものである。一方、C3GNは沈着物に加え糸球体壁の炎症反応を特徴とし、従来の診断名ではI型もしくはIII型のMPGNに相当する。

図2は低補体血症を伴うC3腎症の11歳女児で、電子顕微鏡的にDDDと診断された症例である。一方、図3はC3腎症の35歳男性例で、電子顕微鏡的には膜内や上皮下、内皮下に大小のさまざまな沈着物とメサンギウム間入を認

め、MPGNIII型と診断された症例である。C3腎症のうち症例によってDDDとC3GNの病型の違いがある理由についてはまだよくわかっていない。おそらく、病因となる補体制御因子の違いにより、補体活性化の程度や炎症性サイトカイン分泌刺激性が異なることなどに依存している可能性がある。また、同一症例の経時的な生検で時期によって病型が異なることもあり、疾患活動性や治療の影響もあると思われる。

2. 単クローン性免疫グロブリンとMPGN : PGNMIDの提唱

MPGNの病因・病態解明における別のbreak-throughは、1993年Johnsonらの報告であろう。この報告は、MPGN患者にHCV感染が多く、MPGNはHCV感染に伴うクリオグロブリン血症によって引き起こされることを示した³⁴⁾。これ以降、クリオグロブリンなどの単クローン性免疫グロブリンがMPGN型の腎炎を引き起こすことが注目されることになった。

2004年、単クローン性免疫グロブリンのうちIgG成分の沈着によって引き起こされる糸球体腎炎がNasrらによって報告され³⁵⁾、その後、同グループが37症例の単クローン性IgG沈着性腎炎の臨床病理学的検討を行い、proliferative glomerulonephritis with monoclonal IgG deposits (PGNMID)の概念を提唱した³⁶⁾。組織型はMPGN 56.8%、管内増殖性腎

炎 35.1%，メサンギウム増殖性腎炎 2.7%，膜性腎炎 25.4% で、沈着する IgG のサブクラスは IgG3 κ が半数を占め、次いで IgG1 κ が多かった。補体の沈着は C3 97.3%，C1q 63.9% と C1q 沈着が高頻度であることも特徴とされた。この報告の後、MPGN の診断には IgG サブクラスと軽鎖 κ と λ の免疫染色の有用性が認識され、多くの施設で同様の症例が診断されるようになった。また、単クローン性の IgA³⁷⁾ や IgM³⁸⁾ でも同様の糸球体病変が起こりうることが報告され、クリオグロブリンや L 鎖と同様に、単クローン性免疫グロブリンには高い炎症惹起性があり、MPGN を含む増殖性糸球体腎炎を引き起こすものと理解されている。

一方、単クローン性免疫グロブリンは増殖性糸球体腎炎のみならず膜性腎炎を呈することがあるが、サブクラスと糸球体腎炎の組織型との関係については結論が出ていない^{39,40)}。さらに、PGNMID は移植後高頻度に再発することが報告されている⁴¹⁾。経時的に生検された症例では、沈着はメサンギウムに始まり、その後係蹄内皮下に出現し、組織型はメサンギウム増殖性から MPGN へと移行した⁴²⁾。単クローン性 IgG 沈着が糸球体にどのような組織型を引き起こすかは、沈着物の特性、沈着部位や量、沈着の期間などによって左右されるのであろう。

図 4 は IgG3 κ 型の PGNMID の光学顕微鏡所見である。発症から 20 年以上も持続する緩徐進行性の症例で、メサンギウムや係蹄壁の改築が顕著である。しかし、糸球体構造の大枠は保持されている。初回生検時は IgG 沈着を伴う特発性の MPGN と考えられたが、4 年後の再生検で IgG サブクラスと L 鎖の免疫染色(図 5)を実施し、IgG3 κ 型の PGNMID と診断された症例である。

3. MPGN から始まる鑑別診断

これまで述べてきたように、MPGN の病因は多様であり、形態学的に MPGN と診断するだけでは、病態の理解や適切な治療の選択には意味を持たない。したがって、MPGN は診断のスタートラインであり、病因の推定と病態の評価こそが重要であろう。Sethi らは、MPGN の診断と分類にあたり IF を重視して、図 6 のようなアルゴリズムを提唱している³³⁾。まず、光学顕微鏡レベルで MPGN 様の糸球体病変を見たときに、免疫グロブリンを伴う C3 沈着か免疫グロブリンを伴わない C3 単独沈着かの 2 つに分ける。前者は、免疫グロブリンによる補体活性化でしばしば C1q を伴っている(すなわち、古典的経路の活性化を伴う)。その成因としては感染症、膠原病、単クローン性免疫グロブリン沈着症に分けられる。これらはいわゆる二次性 MPGN に相当し、原因の鑑別が治療においても重要となる。一方、

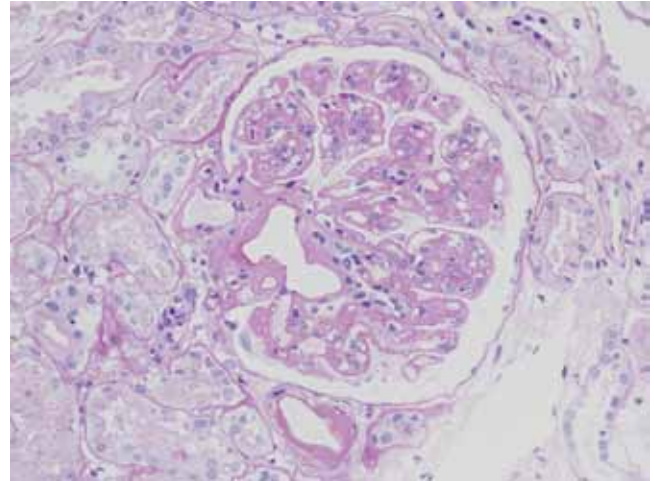


図 4 PGNMID, IgG3 κ 型(PAS 染色)

39 歳、男性。高校生の頃より蛋白尿が指摘され、35 歳時の腎生検で MPGN と診断されていた。ステロイド治療効果なく、4 年後再生検を行い、IgG3 型の PGNMID と判明した。係蹄腔内に炎症細胞浸潤も見られるが、メサンギウムと係蹄壁の改築像が主体である。しかし、糸球体構築の大枠は保持されている。

後者は補体 AP の自発的活性化で、通常、C1q の沈着は伴わない。この一群は前述したように、補体や補体制御因子の遺伝的異常を伴う C3 腎症に相当し、従来 DDD や特発性 MPGN といわれたものに相当する。DDD の病理形態像は多様なため、その診断に混乱がみられたが、C3 腎症と総称することによって、その混乱が避けられる。また、補体異常の精査による病因の特定は、低下した補体制御因子の補充など病態に特異的な治療に直結する。

従来から行われている MPGN の電子顕微鏡的亜分類については、その症例の生検検体についての形態学的病型と考えるべきである。免疫グロブリン沈着を伴う二次性 MPGN は I 型・III 型が多く、C3 腎症は II 型が多いが、絶対的なものではない。補体の活性化の程度や免疫グロブリンの関与が、沈着物の形状や部位、周囲基質の変性や炎症反応の惹起にどのような影響を及ぼすかについては、今後の検討が必要である。

MPGN の未来

1. MPGN 様変化をきたす TMA 型病変

同じ補体制御因子の異常を背景として、C3 腎症ではなく血栓性微小血管症(thrombotic microangiopathy: TMA) 型の傷害をきたすことがあり、非定型的溶血性尿毒症症候群(atypical hemolytic uremic syndrome: aHUS)と診断される。

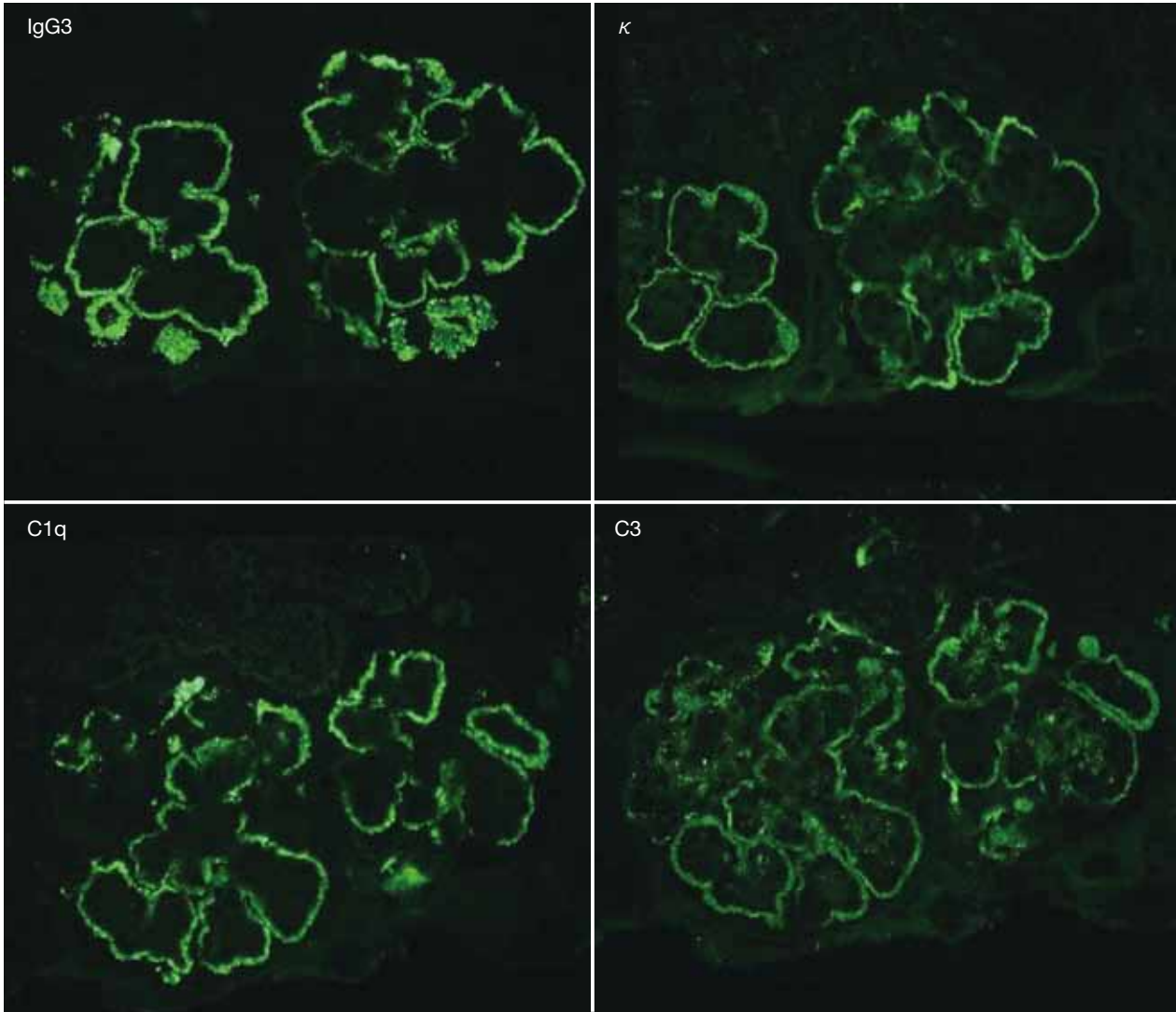


図5 PGNMID, IgG3κ型(蛍光抗体法)

図4症例の免疫染色で、IgGサブクラスではIgG3単独陽性で、L鎖染色ではκ単独陽性であり、PGNMIDと診断した。補体ではC3のみならずC1qも陽性。本例のようにPGNMIDではC1q陽性例が多い。

急性期はフィブリン血栓の存在が特徴的でMPGNとの鑑別が可能であるが、慢性期では血栓は消失し糸球壁の二重化などMPGNと同様の変化を呈し鑑別が困難となる。通常、IFで補体や免疫グロブリン沈着がなく、電子顕微鏡でも明らかな高電子密度沈着物は見られないことで鑑別される。しかし、時に内皮細胞傷害に基づく滲出性病変によって、IFで免疫グロブリンや補体が弱陽性となり、電子顕微鏡でも滲み込み物質と高電子密度沈着物との区別が困難で、MPGNとの鑑別に迷う症例も少なくない。

TMAの初期変化は内皮細胞傷害であり、内皮細胞の腫大、内皮下浮腫、フィブリン析出や血小板凝集、メサンギウム融解などが観察され、病期が進むにつれ、メサンギウ

ム基質増加、メサンギウム間入、新生基底膜による基底膜の二重化などが出現する。TMAの成因としては、TTP、O157などの病原性細菌毒素によるHUS、補体制御因子異常によるaHUS、カルシニューリン阻害薬やマイトマイシンC、ベバシズマブ(抗VEGF抗体)などによる薬剤性TMA、放射線腎症、骨髄移植後腎症、妊娠腎、悪性高血圧、膠原病の腎障害、移植後糸球体症など多岐にわたる。

補体制御因子の遺伝的異常を背景に、TMA型のaHUSが発症する場合とDDD型のC3腎症を発症する場合がある。この疾患表現型の違いは、最近、補体制御因子の異常部位によって説明されている。Pickeringらは、aHUS患者のH因子の遺伝子異常はC末端の細胞膜結合部に存在し、この

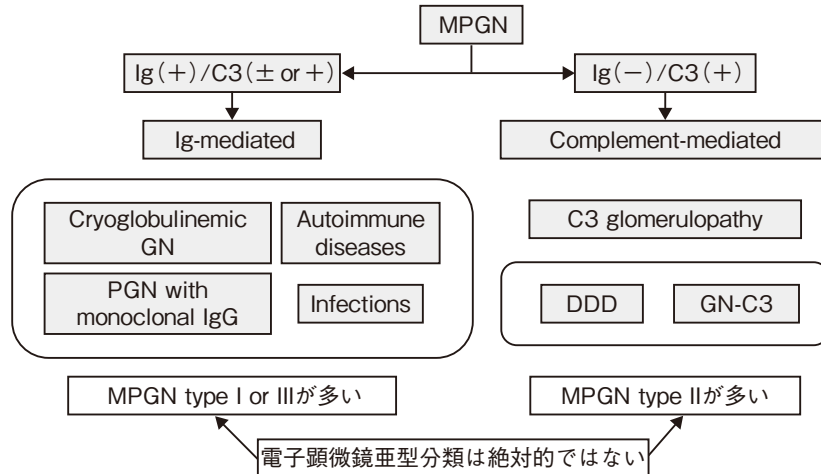


図6 MPGN から始まる鑑別診断

光学顕微鏡レベルで MPGN 様の糸球体病変を見たときに、免疫グロブリンを伴う C3 沈着か C3 単独沈着かの 2 つに分ける。免疫グロブリン沈着型はしばしば C1q の沈着を伴い、成因としては感染症、膠原病、単クローン性免疫グロブリン沈着症が重要で、いわゆる二次性の MPGN といわれているものである。C3 単独沈着型は C3 腎症と総称され、電子顕微鏡所見で DDD と C3 腎炎に分けられる。電子顕微鏡亜分類では、二次性は I 型や III 型、C3 腎症は II 型が多いが絶対的なものではない。

(文献 33 より引用、改変)

異常遺伝子をマウスに導入し aHUS と同様の腎病変を引き起こすことを示した⁴³⁾。補体の活性化は、血液などの液相と細胞膜上の固相に起きるが、C 末端の異常は固相における補体制御を障害するが、血中の H 因子とその活性(N 末端側にある)は保たれる。このことは血中の H 因子濃度や補体濃度が保たれている aHUS の病態を説明している。一方、N 末端側に異常がある場合や H 因子の完全欠損例では、液相中の補体制御活性が失われ、AP の持続的活性化と低補体血症をもたらす。この場合は DDD を発症することが多いとされている。つまり液相の異常は DDD を、固相に局限した異常では aHUS を引き起こすことを示唆している^{43, 44)}。さらに最近では、複数の補体制御因子の遺伝子多型の組み合わせ (complotype) が血液中や組織における補体活性を制御しており、疾患の発症や病型を規定していることが報告されている^{44, 45)}。補体活性異常のパターンと腎病変の病型との関係については、今後、更なる研究が必要であろう。

図 7 は aHUS の移植後再発時の移植腎生検所見である。補体制御因子の遺伝的異常が疑われている症例で、移植後早期に TMA 型の糸球体病変を再発した症例である。このような TMA 型糸球体病変は慢性期に MPGN に類似した形態変化を引き起こす。MPGN 様の病変の慢性変化は、移植糸球体症をはじめ前述した TMA のすべての成因で出現す

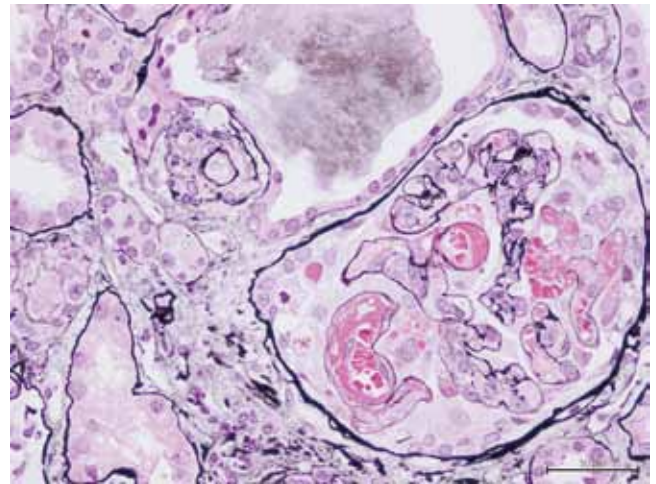


図7 aHUS の移植後再発 (PAM 染色)

30 歳、男性。7 年前 aHUS で透析導入。母をドナーに腎移植。sCr の上昇があり、移植後 35 日目に移植腎生検を受け TMA と診断された。糸球体にはフィブリン血栓の形成がありメサンギウム融解と炎症細胞浸潤、係蹄壁の肥厚や一部に二重化など、MPGN に類似した変化を認める。IF では免疫グロブリンや補体の有意な沈着はない。

るが、共通している発症背景は、糸球体内皮細胞に対して抗体や毒素による慢性的・低侵襲的傷害が持続していることであろう。このことは、MPGN の慢性変化の形成機序の一つに内皮傷害が関与していることを物語っている。

2. 病因診断への挑戦：今後の課題

今後、病因に基づいた診断を実施するためには、病因を特定する検査手法の確立が必要であろう。補体単独沈着型のMPGNについては血清補体や補体制御因子の定量、遺伝子異常の検出法の確立が期待される。これにより、補体制御因子の補充など治療法の確立も期待できる。

免疫グロブリン沈着型の二次性MPGNについては、感染病原体を特定するプロテオーム・ゲノム検出方法の確立が必要である。ParvoB19ウイルス、B型肝炎ウイルス抗原を抗体で証明する方法はすでに行われている。最近、Yoshizawaらは、溶連菌に由来する腎炎関連型プラスミン受容体 nephritis-associated plasmin receptor (NAPlr) を同定しその抗体を用いた病因診断法を確立した⁴⁸⁾。この手法によりDDD型のMPGNを溶連菌関連腎炎と診断した症例が報告されている⁴⁷⁾。さらにOdaらは、NAPlrがプラスミン活性を上昇させ糸球体を傷害する機序を明らかにし、プラスミン活性の検出も溶連菌感染腎炎の診断の一助となることを報告している^{48,49)}。

一方、パラプロテイン腎症や補体関連腎炎については、Sethiらが生検組織切片に対してLaser microdissection法とMass spectrometry法(LM/MS法)を用いたプロテオミクス解析によって、糸球体に沈着したパラプロテインや補体成分を分析する方法を確立した^{50,51)}。これらの手法は、血清や尿中のパラプロテイン検出の精度の向上とともに、腎炎を惹起する沈着物の構造的・生化学的解析を可能とし、診断や治療に応用される可能性を秘めており、今後の発展が期待される。

このように、MPGNの診断は病的にまとめられるようになってきたが、病因分類と形態分類は必ずしも1対1に対応せず、病因が特定できたとしても症例ごとに形態学的病型を評価する必要がある。傷害の作用部位や程度、作用機序などの病態を知る手掛かりは、形態に現われることが多く、病因分類に併記して形態類型診断を下すことは、病態を理解し適切な治療法を選択するうえで、今後さらに重要性を増すものと考えられる。

おわりに

MPGNの概念は、PGNMIDとC3腎症の概念が確立してから大きくパラダイムがシフトした。この2つの疾患を軸に鑑別診断が進められているが、実際多く経験されるMPGN様病変は、感染症や免疫異常を背景に発症する免疫グロブリン沈着型の二次性MPGNが多い。また、動脈硬化

や高血圧、肥満などの代謝因子の関与した内皮傷害によるMPGN様の糸球体病変にもよく遭遇し、先に述べた慢性的・低侵襲的内皮傷害の持続によるTMA型病変と関連している。MPGN様病変の発症機序を考えるうえで、沈着する物質の特性と場の反応のメカニズム、内皮傷害の関与の解明などが重要な課題と思われる。形態学的概念から始まったMPGNの診断が、病因分類へと進化しつつある現在ではあるが、疾患のメカニズムと形態との関連の問題は未解明な問題が多く、現在、再び形態から病態や発症機序を探り、多岐にわたる治療の選択肢から適切な治療を選ぶという課題が突き付けられている。

謝 辞

図には、東京女子医科大学第四内科、腎小児科、泌尿器科の症例を使わせていただいた。新田孝作教授、服部元史教授、田邊一成教授のご厚意ならびに東京女子医科大学のスタッフ一同の診療と研究への献身的な努力に深謝致します。

利益相反自己申告：申告すべきものなし

文 献

1. Fakhouri F, Frémeaux-Bacchi V, Noël LH, Cook HT, Pickering MC. C3 glomerulopathy : a new classification. *Nat Rev Nephrol* 2010 ; 6(8) : 494-499.
2. Cameron JS. The natural history of glomerulonephritis. In : Kincaid-Smith P, D'Apice AJF, Atkins RC (eds) *Progress in Glomerulonephritis*. New York : John Wiley 1979 : 1-25.
3. Habib R, Michielsen P, de Montera E, Hinglais N, Galle P, Hamburger J. CLinical, microscopic and electron microscopic data in the nephrotic syndrome of unknown origin. In : Wostenholme GEW, Cameron MP (eds) *Ciba Foundation Symposium - Renal Biopsy : Clinical and Pathological Significance*. London : Churchill, 1961 : 70-102.
4. Churg J, Habib R, White RH. Pathology of the nephrotic syndrome in children : a report for the International Study of Kidney Disease in Children. *Lancet* 1970 ; 760(1) : 1299-1302.
5. Habib R, Kleinknecht C, Gubler MC, Levy M. Idiopathic membranoproliferative glomerulonephritis in children. Report of 105 cases. *Clin Nephrol* 1973 ; 1(4) : 194-214.
6. 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(2) : 175-192.
7. Zamurovic D, Churg J. Idiopathic and secondary mesangiocapillary glomerulonephritis. *Nephron* 1984 ; 38(3) : 145-153.
8. Jones DB. Nephrotic glomerulonephritis. *Am J Pathol* 1957 ; 33

- (2) : 313-329.
9. Churg J, Grishman E. Subacute glomerulonephritis. *Am J Pathol* 1959 ; 35(1) : 25-45.
 10. Jones DB. The nature of scar tissue in glomerulonephritis. *Am J Pathol* 1963 ; 42 : 185-199.
 11. Arakawa M, Kimmelstiel P. Circumferential mesangial interposition. *Lab Invest* 1969 ; 21(3) : 276-284.
 12. Nakamoto Y, Yasuda T, Imai H, Miura AB. Circumferential mesangial interposition : a form of mesangiolysis. *Nephrol Dial Transplant* 1992 ; 7 : 373-378.
 13. Berger J, Galle P. Dense deposits within the basal membranes of the kidney. Optical and electron microscopic study. *Presse Med* 1963 ; 71 : 2351-2354.
 14. Habib R, Gubler MC, Loirat C, Mäiz HB, Levy M. Dense deposit disease : a variant of membranoproliferative glomerulonephritis. *Kidney Int* 1975 ; 7(4) : 204-215.
 15. Burkholder PM, Marchand A, Krueger RP. Mixed membranous and proliferative glomerulonephritis. A correlative light, immunofluorescence, and electron microscopic study. *Lab Invest* 1970 ; 23(5) : 459-479.
 16. Strife CF, McEnery PT, McAdams AJ, West CD. Membranoproliferative glomerulonephritis with disruption of the glomerular basement membrane. *Clin Nephrol* 1977 ; 7(2) : 65-72.
 17. Anders D, Agricola B, Sippel M, Thoenes W. Basement membrane changes in membranoproliferative glomerulonephritis. II. Characterization of a third type by silver impregnation of ultra thin sections. *Virchows Arch A Pathol Anat Histol* 1977 ; 376 : 1-19.
 18. West CD, Northway JD, Davis NC. Serum levels of beta-1c globulin, a complement component, in the nephritides, lipoid nephrosis, and other conditions. *J Clin Invest* 1964 ; 43 : 1507-1517.
 19. Gotoff SP, Fellers FX, Vawter GF, Janeway CA, Rosen FS. The beta-1c globulin in childhood nephrotic syndrome : Laboratory diagnosis of progressive glomerulonephritis. *N Engl J Med* 1965 ; 273 : 524-529.
 20. Spitzer RE, Vallota EH, Forristal J, Sudora E, Stitzel A, Davis NC, West CD. Serum C3 lytic system in patients with glomerulonephritis. *Science* 1969 ; 164(3878) : 436-437.
 21. Eisinger AJ, Shortland JR, Moorhead PJ. Renal disease in partial lipodystrophy. *Q J Med* 1972 ; 41(163) : 343-354.
 22. Misra AI, Peethambaram A, Garg A. Clinical features and metabolic and autoimmune derangements in acquired partial lipodystrophy : report of 35 cases and review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 2004 ; 83(1) : 18-34.
 23. Walker PD, Ferrario F, Joh K, Bonsib SM. Dense deposit disease is not a membranoproliferative glomerulonephritis. *Mod Pathol* 2007 ; 20(6) : 605-616.
 24. 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 II (dense deposit disease) : an update. *J Am Soc Nephrol* 2005 ; 16(5) : 1392-1403.
 25. 大井洋之. Nephritis factor 研究の経緯からみた膜性増殖性糸球体腎炎の病態. *日腎会誌* 2012 ; 54(4) : 1006-1015.
 26. Dragon-Durey MA, Frémeaux-Bacchi V, Loirat C, Blouin J, Niaudet P, Deschenes G, Coppo P, Herman Fridman W, Weiss L. Heterozygous and homozygous factor h deficiencies associated with hemolytic uremic syndrome or membranoproliferative glomerulonephritis : report and genetic analysis of 16 cases. *J Am Soc Nephrol* 2004 ; 15(3) : 787-795.
 27. Dragon-Durey MA, Loirat C, Cloarec S, Macher MA, Blouin J, Nivet H, Weiss L, Fridman WH, Frémeaux-Bacchi V. Anti-factor H autoantibodies associated with atypical hemolytic uremic syndrome. *J Am Soc Nephrol* 2005 ; 16(2) : 555-563.
 28. Frémeaux-Bacchi V, Moulton EA, Kavanagh D, Dragon-Durey MA, Blouin J, Caudy A, Arzouk N, Cleper R, Francois M, Guest G, Pourrat J, Seligman R, Fridman WH, Loirat C, Atkinson JP. Genetic and functional analyses of membrane cofactor protein (CD46) mutations in atypical hemolytic uremic syndrome. *J Am Soc Nephrol* 2006 ; 17(7) : 2017-2025.
 29. Strobel S, Zimmering M, Papp K, Prechl J, Józsi M. Anti-factor B autoantibody in dense deposit disease. *Mol Immunol* 2010 ; 47 : 1476-1483.
 30. Martínez-Barricarte R, Heurich M, Valdes-Cañedo F, Vazquez-Martul E, Torreira E, Montes T, Tortajada A, Pinto S, Lopez-Trascasa M, Morgan BP, Llorca O, Harris CL, Rodríguez de Córdoba S. Human C3 mutation reveals a mechanism of dense deposit disease pathogenesis and provides insights into complement activation and regulation. *J Clin Invest* 2010 ; 120(10) : 3702-3712.
 31. Servais A, Frémeaux-Bacchi V, Lequintrec M, Salomon R, Blouin J, Knebelmann B, Grünfeld JP, Lesavre P, Noël LH, Fakhouri F. Primary glomerulonephritis with isolated C3 deposits : a new entity which shares common genetic risk factors with haemolytic uraemic syndrome. *J Med Genet* 2007 ; 44(3) : 193-199.
 32. Habbig S, Mihatsch MJ, Heinen S, Beck B, Emmel M, Skerka C, Kirschfink M, Hoppe B, Zipfel PF, Licht C. C3 deposition glomerulopathy due to a functional factor H defect. *Kidney Int* 2009 ; 75(11) : 1230-1234.
 33. Sethi S, Fervenza FC, Zhang Y, Nasr SH, Leung N, Vrana J, Cramer C, Nester CM, Smith RJ. Proliferative glomerulonephritis secondary to dysfunction of the alternative pathway of complement. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011 ; 6(5) : 1009-1017.
 34. Johnson RJ, Gretch DR, Yamabe H, Hart J, Bacchi CE, Hartwell P, Couser WG, Corey L, Wener MH, Alpers CE, et al. Membranoproliferative glomerulonephritis associated with hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 1993 ; 328(7) : 465-470.
 35. 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(1) : 85-96.

36. 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 ; 20(9) : 2055–2064.
37. Soares SM, Lager DJ, Leung N, Haugen EN, Fervenza FC. A proliferative glomerulonephritis secondary to a monoclonal IgA. *Am J Kidney Dis* 2006 ; 47(2) : 342–349.
38. Yahata M, Nakaya I, Takahashi S, Sakuma T, Sato H, Soma J. Proliferative glomerulonephritis with monoclonal IgM deposits without Waldenström's macroglobulinemia : case report and review of the literature. *Clin Nephrol* 2012 ; 77(3) : 254–260.
39. Komatsuda A, Masai R, Ohtani H, Togashi M, Maki M, Sawada K, Wakui H. Monoclonal immunoglobulin deposition disease associated with membranous features. *Nephrol Dial Transplant* 2008 ; 23 : 3888–3894.
40. Yamada T, Arakawa Y, Mii A, Kashiwagi T, Kaneko T, Utsumi K, Masuda Y, Shimizu A, Iino Y, Katayama Y. A case of monoclonal immunoglobulin G1-lambda deposition associated with membranous feature in a patient with hepatitis C viral infection. *Clin Exp Nephrol* 2012 ; 16(3) : 468–472.
41. Nasr SH, Sethi S, Cornell LD, Fidler ME, Boelkins M, Fervenza FC, Cosio FG, D'Agati VD. Proliferative glomerulonephritis with monoclonal IgG deposits recurs in the allograft. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011 ; 6(1) : 122–132.
42. Kawanishi K, Honda K, Horita S, et al. Recurrent proliferative glomerulonephritis with monoclonal immunoglobulin G deposits leads to rapid graft loss after kidney transplantation : a case report. *CEN Case Rep* 2014 ; 3 : 139–144.
43. Pickering MC, de Jorge EG, Martinez-Barricarte R, Recalde S, Garcia-Layana A, Rose KL, Moss J, Walport MJ, Cook HT, de Córdoba SR, Botto M. Spontaneous hemolytic uremic syndrome triggered by complement factor H lacking surface recognition domains. *J Exp Med* 2007 ; 204(6) : 1249–1256.
44. Rodríguez de Córdoba S, Harris CL, Morgan BP, Llorca O. Lessons from functional and structural analyses of disease-associated genetic variants in the complement alternative pathway. *Biochim Biophys Acta* 2011 ; 1812(1) : 12–22.
45. Heurich M, Martínez-Barricarte R, Francis NJ, Roberts DL, Rodríguez de Córdoba S, Morgan BP, Harris CL. Common polymorphisms in C3, factor B, and factor H collaborate to determine systemic complement activity and disease risk. *Proc Natl Acad Sci USA* 2011 ; 108(21) : 8761–8766.
46. Yoshizawa N, Yamakami K, Fujino M, Oda T, Tamura K, Matsumoto K, Sugisaki T, Boyle MD. Nephritis-associated plasmin receptor and acute poststreptococcal glomerulonephritis : characterization of the antigen and associated immune response. *J Am Soc Nephrol* 2004 ; 15(7) : 1785–1793.
47. Suga K, Kondo S, Matsuura S, Kinoshita Y, Kitano E, Hatanaka M, Kitamura H, Hidaka Y, Oda T, Kagami S. A case of dense deposit disease associated with a group A streptococcal infection without the involvement of C3NeF or complement factor H deficiency. *Pediatr Nephrol* 2010 ; 25(8) : 1547–1550.
48. Oda T, Yamakami K, Omasu F, Suzuki S, Miura S, Sugisaki T, Yoshizawa N. Glomerular plasmin-like activity in relation to nephritis-associated plasmin receptor in acute poststreptococcal glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol* 2005 ; 16(1) : 247–254.
49. Oda T, Yoshizawa N, Yamakami K, Sakurai Y, Takechi H, Yamamoto K, Oshima N, Kumagai H. The role of nephritis-associated plasmin receptor (NAPlr) in glomerulonephritis associated with streptococcal infection. *J Biomed Biotechnol* 2012 ; 2012 : 417675. Review.
50. Sethi S, Gamez JD, Vrana JA, Theis JD, Bergen HR 3rd, Zipfel PF, Dogan A, Smith RJ. Glomeruli of dense deposit disease contain components of the alternative and terminal complement pathway. *Kidney Int* 2009 ; 75(9) : 952–960.
51. Sethi S, Theis JD, Vrana JA, Fervenza FC, Sethi A, Qian Q, Quint P, Leung N, Dogan A, Nasr SH. Laser microdissection and proteomic analysis of amyloidosis, cryoglobulinemic GN, fibrillary GN, and immunotactoid glomerulopathy. *Clin J Am Soc Nephrol* 2013 ; 8(6) : 915–921.