

# IX

## 膜性増殖性糸球体腎炎

### ステートメント

1. 膜性増殖性糸球体腎炎（MPGN）は稀な疾患であるが、腎生検の約 6%を占める。
2. MPGN 病変はさまざまな疾患の続発性病変としてみられる。
3. 成人例では治療に関するエビデンスは確立していない。

### 1 概 要

膜性増殖性糸球体腎炎（membranoproliferative glomerulonephritis：MPGN）は、mesangio-capillary（あるいはlobular）glomerulonephritisとも呼ばれる比較的稀で特徴的な組織病理像を呈する糸球体腎炎を指す。

光学顕微鏡所見上、糸球体糸球壁の肥厚と分葉状（lobular appearance）の細胞増殖病変を呈する。糸球の肥厚（基底膜二重化）は、mesangial interpositionといわれる糸球体基底膜（GBM）と内皮細胞間へのメサンギウム細胞（あるいは浸潤細胞）の間入の結果である。また増殖病変は、メサンギウム細胞の増殖とともに局所に浸潤した単球マクロファージによる管内増殖の両者により形成される。

後述するように、MPGN 病変は種々の免疫複合体疾患や感染症に続発する。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ものはほとんどが続発性であるとされている<sup>215～217</sup>。

一方、最近の日本腎臓学会のレジストリー（J-RBR/J-KDR）のデータでは、どの年代層においても一次性ネフローゼ症候群の糸球体腎炎病理組織像のうち、少なくとも 6%以上が MPGN I 型、Ⅲ型と登録されており、これらの症例が真に特発性なのかどうか、今後明らかにする必要がある。

主に電子顕微鏡所見上の特徴から、下記の 3 つの病型に分類される。

**MPGN I 型：**MPGN のなかでは最も多い。メサンギウム領域および内皮細胞下腔に高電子密度沈着物を認める。C 型肝炎ウイルス感染によるもの（クリオグロブリン血症を伴うものとは伴わないものを含む）、混合型クリオグロブリン血症（C 型肝炎ウイルス感染以外の原因による）、全身性エリテマトーデス、単クローン性免疫グロブリン血症、B 型肝炎ウイルス感染、亜急性

感染性心内膜炎などが原因となる。

**MPGN II型**：dense deposit disease (DDD) ともいわれる。糸球体基底膜内にリボン状の高電子密度沈着物を認める。またこの沈着は尿細管、ボウマン嚢の基底膜にも見られる。病理組織学的な類似点から MPGN に含まれるが、病因論的には他のタイプとは異なっており、WHO 分類（1995 年）では独立した疾患として記載されている。

C<sub>3</sub> nephritic factor は DDD の 60%以上に陽性となる。

**MPGN III型**：上皮下に高電子密度沈着物が見られ、糸球体基底膜の断裂と large lucent area を伴う。染色体 1q32 の補体受容体遺伝子ファミリーの変異による先天性の MPGN III型が報告されている<sup>218)</sup>。

## 2 診断のポイント

腎生検により確定診断される。MPGN 病変は続発性のものが多いため、治療方針を決定する際に、必ず下記にあげる原因疾患の有無を検討すべきである（図 12）。

**低補体と C3 nephritic factor**：すべてのタイプの MPGN でみられる<sup>215～217)</sup>。C3 nephritic factor は C3bBb (alternate pathway C3 convertase) に対する自己抗体であり、C3 を活性化する。MPGN II 型では約 60%で検出される<sup>219)</sup>。

続発性 MPGN として以下のものがある。

### ①自己免疫疾患

全身性エリテマトーデス (SLE)、稀に関節リウマチ、Sjögren 症候群に続発することがある。強皮症に合併する。

### ②感染症

特に C 型肝炎ウイルス<sup>220,221)</sup>、B 型肝炎ウイルスの慢性感染状態に続発する。その他、感染性心内膜炎、マラリア、住血吸虫<sup>222)</sup>、ハンセン病など。

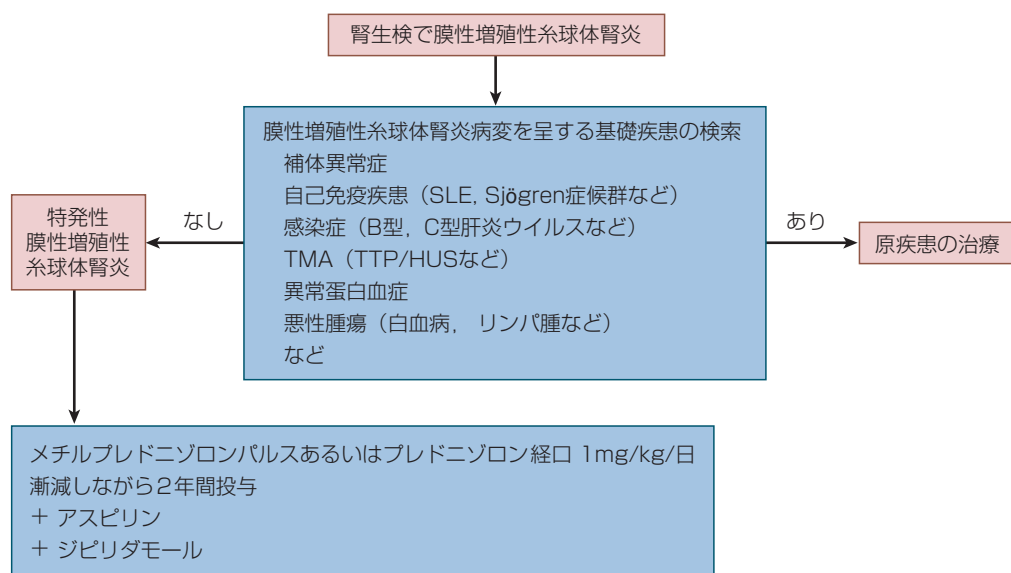
C 型肝炎ウイルスに伴う MPGN は、地域により分布は異なるが、わが国では稀ではないと報告されている<sup>223)</sup>。この報告によれば、C 型肝炎ウイルス感染に伴う MPGN は、特発性のものに比べて肝機能異常、クリオグロブリン陽性、低補体血症の頻度が高い。

### ③血栓性微小血管障害 (thrombotic microangiopathies)

著しい血管内皮細胞障害により腎糸球体では MPGN の組織像を呈することがある。慢性移植腎症、抗リン脂質抗体症候群、血栓性血小板減少性紫斑病 (TTP)/溶血性尿毒症症候群 (HUS)、Factor H 欠損症などで、MPGN 合併の報告がある。

### ④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の多くは MPGN の組織像を呈する<sup>224,226)</sup>。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ない症例も多い。



他にミコフェノール酸モフェチル、シクロホスファミドなどが試みられることがある。

図 12 膜性増殖性糸球体腎炎の診療指針

### ⑤その他

上記のほか、リボジストロフィー、慢性リンパ性白血病、非ホジキンリンパ腫、腎細胞癌などで報告がある<sup>227,228)</sup>。

## 3 治療

上記の基礎疾患の鑑別診断とその治療を優先する。感染症のコントロールにより軽快することも期待できる。肝炎ウイルス感染が原因であると考えられる場合、特に腎病変が中等度までのとき、インターフェロンを中心とした抗ウイルス療法によって尿所見が改善することがある。B型肝炎ウイルスによるMPGNでは、ステロイドは不要であるし、むしろウイルスの活性化による肝炎の増悪をきたす場合もある。一方、C型肝炎ウイルスによるMPGNでⅡ型クリオグロブリン血症を伴い、多量の蛋白尿あるいは進行性の腎機能低下を認める場合、抗ウイルス療法（インターフェロンにリバビリンを併用）に加えて、クリオグロブリンの産生抑制を目的として、リツキシマブやシクロホスファミドの服用、あるいはステロイドパルス療法を行うことが推奨されているが、その効果と安全性については今後の検討が必要である<sup>229)</sup>。

## 4 特発性 MPGN の予後と治療

特発性MPGNは緩徐に進行し予後不良である。無治療の場合50～60%は10～15年で末期腎不全に至る。25～40%は腎機能が維持され、10%未満では自然寛解する<sup>230)</sup>。

ネフローゼ症候群，腎機能低下，高血圧，病理組織所見で半月体の存在，びまん性糸球体病変の分布（diffuse glomerular involvement），尿細管間質病変などが不良な腎機能と関連する<sup>231)</sup>。

治療について，十分なランダム化比較試験はない。1970～1980年代の報告には，かなりのC型肝炎ウイルスによる症例が含まれているものと推測されるので参考にできない。

ほとんどが小児を対象とした比較的小規模の非無作為ランダム化比較試験であるが，特発性MPGN I型に長期経口ステロイド（プレドニン 2 mg/kg/隔日から開始して 20 mg/隔日を維持量とする）で腎機能は安定していたと報告されている<sup>232,233)</sup>。欧米ではステロイドパルス療法と経口ステロイド2年間の治療により約半数が尿所見が正常化し腎機能も維持できたと報告されているが，わが国での報告はほとんどない。その他，アスピリン，ジピリダモールなどの抗血小板薬<sup>234)</sup>，ミコフェノール酸モフェチル<sup>235)</sup>などの免疫抑制薬の使用報告が散見される。

### 今後の研究課題

- 1) 特発性 MPGN の有病率の検討
- 2) 続発性 MPGN の全体的な臨床像を明らかにする。原因，予後などを全国調査で明らかにする。