

2

微小変化型ネフローゼ症候群 (MCNS) と 巣状分節性糸球体硬化症 (FSGS)

判読のポイント

ここを見逃すな！

微小変化型ネフローゼ症候群 (minimal change nephrotic syndrome : MCNS)

光顕上、糸球体は正常に近く（微小変化）、蛍光抗体法で免疫グロブリン、補体の沈着を認めない。

ネフローゼ状態のため、尿細管上皮細胞内に PAS 陽性の蛋白吸収顆粒があり、間質に浮腫がみられることがある。電顕では糸球体上皮細胞足突起の癒合を広範に認める。

巣状分節性糸球体硬化症 (focal segmental glomerulosclerosis : FSGS)

大部分の糸球体が微小変化にとどまるが、一部の糸球体に巣状分節性硬化病変が出現する。（巣状分節性硬化病変がなくても、FSGS では間質に細胞浸潤や線維化がみられることが多い。）

a. 光顕所見 (図 1, 2)

1) 低倍像での観察

i) PAS 染色

MCNS では、糸球体にはメサンギウム細胞・基質の増加はなく、あっても軽度にとどまる。糸球体基底膜の異常もなく、Bowman 囊との癒着、分節性硬化、管外増殖変化、管内増殖変化などの所見もみられない（このような所見を微小変化と呼ぶ）。

FSGS も、大部分の糸球体は微小変化にとどまる。初期には皮膚境界部の糸球体の一部に巣状分節性硬化病変を認める。巣状分節性硬化病変を有する糸球体は全節性硬化へと進み、残存糸球体は肥大傾向を示す。尿細管・間質病変については、MCNS, FSGS ともに尿蛋白量が多い症例ほど硝子円柱や間質の浮腫、尿細管上皮細胞の蛋白吸収顆粒所見が多くみられる。PAS 陽性の小滴や脂肪滴を含む変性を認めことから lipoid nephrosis とも呼ばれる。

ii) PAM 染色と Masson-Trichrome 染色

分節性硬化あるいは全節性硬化の存在を正確に判定するために PAM 染色で確認する。間質の線維化の拡がりは Masson-Trichrome 染色で確認する。FSGS では、間質線維化、尿細管萎縮、炎症性細胞浸潤が分節性硬化や全節性硬化病変を有する糸球体周囲中心にみられる。ただし、FSGS では硬化糸球体周囲以外の間質にも細胞浸潤と線維化がみられることが多い。この病変は MCNS との鑑別において重要なポイントである¹⁾。

過去にカルシニューリン阻害薬を使用している症例では、平滑筋細胞の脱落傾向を生じる全周性硝子化が細動脈にみられる（カルシニューリン阻害薬関連動脈硬化病変）。高度の動脈硬化病変があると間質の縞状線維化が認められる。

硬化病変の確認は PAM 染色で必ず行い、Masson-Trichrome 染色で間質の線維化の拡がりを確認する。

iii) Elastica 染色

高度の動脈硬化病変がある場合、その動脈支配領域の糸球体に分節性硬化病変がみられることがある。これは、血管内皮傷害から発生する分節性硬化病変なのかもしれない。

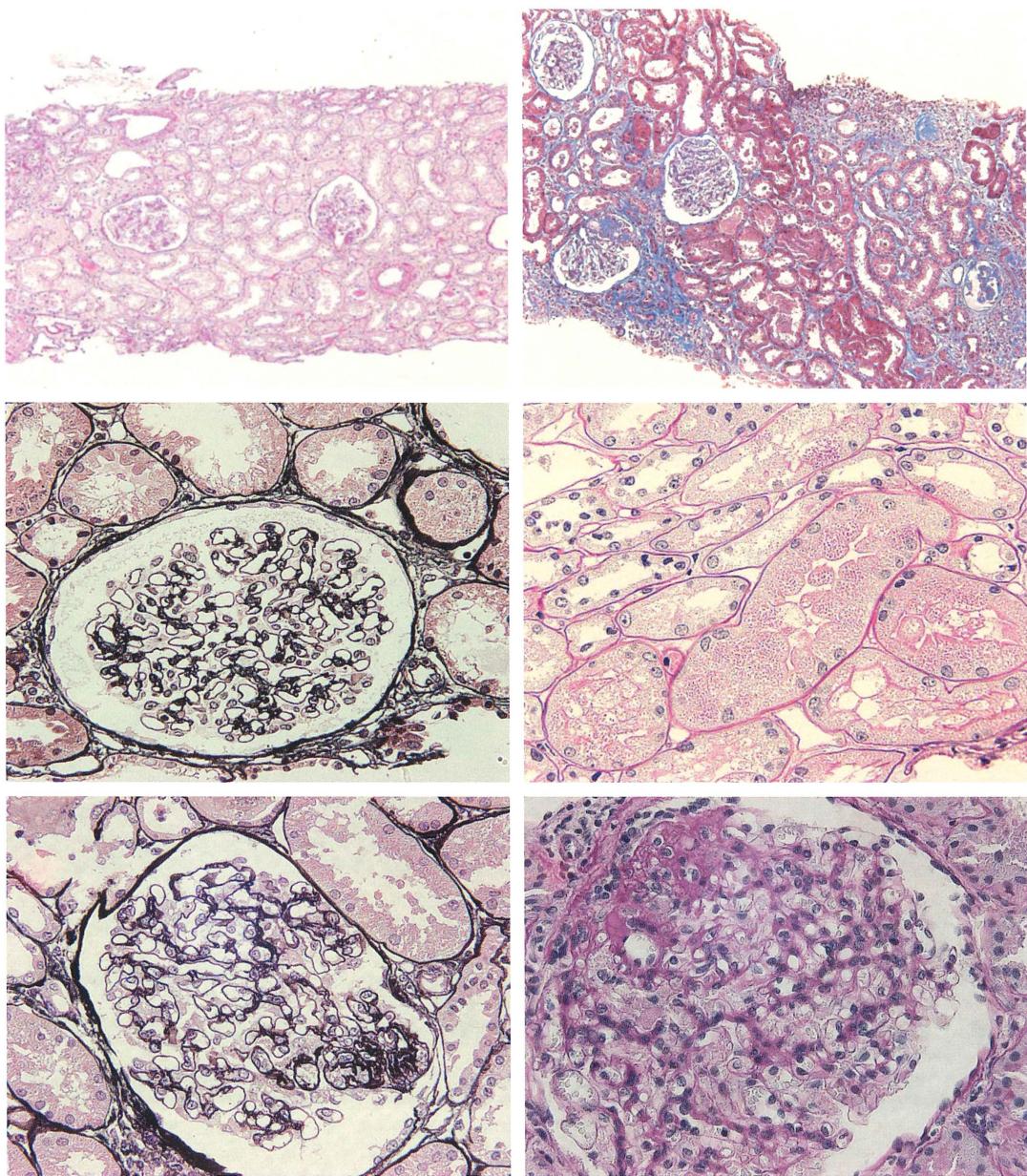


図1 光顕所見解説①

上段左：PAS染色。MCNS症例で、糸球体、尿細管間質障害を認めない（ $\times 100$ ）。

上段右：Masson-Trichrome染色。FSGS症例で、分節性および全節性糸球体硬化病変を有する糸球体周囲に間質の線維化を伴った慢性尿細管萎縮がみられる（ $\times 100$ ）。

中段左：PAM染色。MCNS症例で、糸球体は微小変化である（ $\times 400$ ）。

中段右：PAS染色。MCNS症例で、尿細管上皮細胞の腫大と内部にPAS陽性の蛋白吸収顆粒がみられる（ $\times 400$ ）。

下段左：PAM染色。FSGS症例（非特異型亜型NOS (not otherwise specified) variant）で、糸球体において毛細血管腔の消失を伴うメサンギウム基質の分節性増加を認める。係蹄は分節性に虚脱しているが、足細胞の頗著な増殖を伴っていない（ $\times 400$ ）。

下段右：PAS染色。肥満関連腎症による二次性FSGS症例である。糸球体肥大と血管極門部周囲に分節性の硬化病変を認める（ $\times 400$ ）。

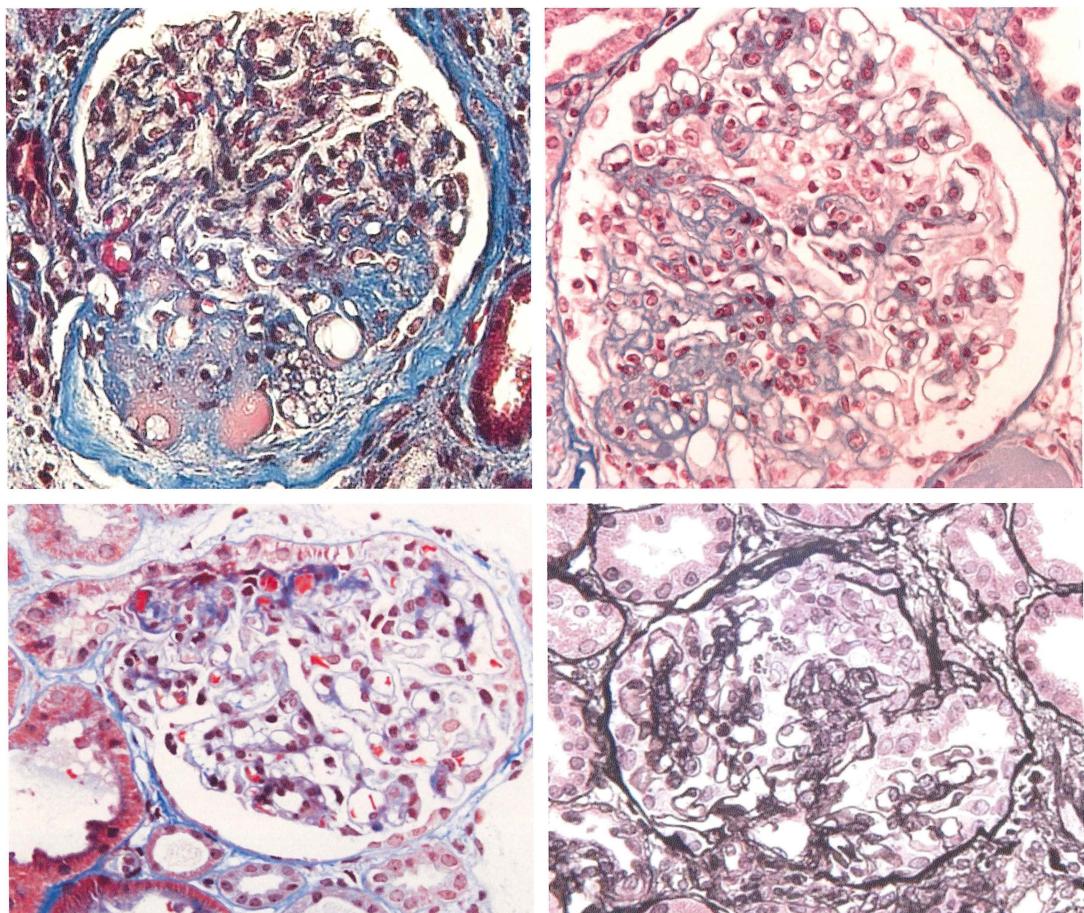


図2 光顯所見解説②

- 上段左：Masson-Trichrome 染色。FSGS 症例（門部周囲型亜型 perihilar variant）で、血管極門部に癒着と硝子様沈着物を伴った硬化病変を認める（ $\times 400$ ）。
- 上段右：Masson-Trichrome 染色。FSGS 症例（細胞型亜型 cellular variant）で、分節性の管内増殖があり毛細血管係蹄を閉塞している。上皮細胞の増殖もみられる（ $\times 400$ ）。
- 下段左：Masson-Trichrome 染色。FSGS 症例（糸球体尖型亜型 tip variant）で、尿細管極部に分節性の硬化病変を認める（ $\times 400$ ）。
- 下段右：PAM 染色。FSGS 症例（虚脱型亜型 collapsing variant）で、全節性に虚脱し上皮細胞の腫大と著しい増殖を認める（ $\times 400$ ）。

ワンポイント

尿細管上皮内あるいは間質に空胞変性を有する泡沫細胞（foam cell）がみられることがある。
MCNS にはまずみられず、FSGS にみられる傾向が強い。鑑別点になるポイントである。

2) 高倍像での観察

i) PAS 染色

MCNS では、メサンギウム基質と細胞がまったく増加していないか、軽度にメサンギウム基質が増加している程度にとどまる。高齢者では、メサンギウム基質増加の傾向が特に強い。**メサンギウム細胞が増加しているときは、FSGS である可能性が高い**。糸球体足細胞や内皮細胞は尿蛋白量が多いと腫大傾向を示す。

表1 Columbia分類によるFSGSの形態学的分類

亜型	該当項目	除外項目
非特異型亜型 NOS (not otherwise specified) variant	<ul style="list-style-type: none"> 少なくとも1個の糸球体で、毛細血管腔の消失を伴うメサンギウム基質の分節性増加を認める。 糸球体毛細血管係蹄は分節性に虚脱しているが、足細胞の顕著な増殖を伴わない。 	門部周囲型、細胞型、糸球体尖型、虚脱型のすべての亜型を除外。
門部周囲型亜型 perihilar variant	<ul style="list-style-type: none"> 少なくとも1個の糸球体で、門部周囲に硝子化を認めるが、硬化を伴う場合と伴わない場合がある。 分節性病変を伴う糸球体の50%以上に門部周囲の硝子化・硬化を認める。 	細胞型、糸球体尖型、虚脱型の亜型を除外。
細胞型亜型 cellular variant	<ul style="list-style-type: none"> 少なくとも1個の糸球体で、毛細血管係蹄腔を閉塞するような分節状の管内増殖を認める。泡沫細胞や核崩壊を伴う場合と伴わない場合がある。 	糸球体尖型、虚脱型の亜型を除外。
糸球体尖型亜型 tip variant	<ul style="list-style-type: none"> 少なくとも1個の糸球体で、糸球体尖部（近位尿細管の起始部に連続する毛細血管係蹄の外側25%）に分節性病変を認め、病変においては尿細管極が確認される必要がある。 その病変は尿細管腔や頸部において、足細胞が、Bowman嚢上皮や尿細管上皮細胞と癒着しているか合流している。糸球体尖部病変は細胞性または硬化性である。 	虚脱型の亜型を除外。
虚脱型亜型 collapsing variant	<ul style="list-style-type: none"> 少なくとも1個の糸球体で、分節性あるいは全節性に虚脱を認め、足細胞の肥大と顕著な増殖を伴う。 	なし

(D'Agati VD et al : Am J Kidney Dis 43 : 368-382, 2004)

分節性硬化病変のみつけ方のコツは、糸球体毛細血管腔が閉塞している部位をみつけることである。分節性硬化病変では、メサンギウム基質の増加、泡沫細胞の浸潤、炎症性細胞の浸潤、糸球体毛細血管の虚脱、硝子様物質の沈着、Bowman嚢との癒着などにより糸球体毛細血管腔が閉じている。また、分節性硬化病変の周囲には、糸球体足細胞が立方化して増加しているように見える。これはキャッピング(capping)と呼ばれることがある。一列に並列した足細胞と思われる細胞が分節性硬化病変を被覆している所見である。また、分節性硬化病変の周囲では、腫大した足細胞の中に、PAS陽性の巨大な蛋白吸収顆粒が観察されることもある。

FSGSには亜型があり、2004年にはD'Agatiら²⁾により①NOS(not otherwise specified) variant, ②perihilar variant, ③cellular variant, ④tip variant, ⑤collapsing variantの5亜型に分類(Columbia分類)されている(表1)。しかし実際には、これらの分類にあてはめるのが困難な亜型もみうけられる。FSGSの病理診断法(亜型の容易なみわけ方)としては、collapsing variant, cellular variantとまずメサンギウム基質が増加していないが毛細血管腔が閉塞しているタイプをみわける。次に、tip variant, perihilar variantと分節性硬化病変が糸球体のどの位置に存在するかよくわかる病変の存在を鑑別する。最後に残った亜型がNOSとなる。

ii) PAM染色

毛細血管腔が閉塞している分節性硬化病変は、PAM染色で観察するとよりわかりやすい。分節性硬化病変の近くの糸球体毛細血管には、基底膜の二重化が観察されることも多い。

iii) Masson-Trichrome染色

MCNS, FSGSとともに糸球体内の正常部位にはMasson陽性の免疫複合体の沈着物は認めない。FSGSでは、硝子様病変があると均質にMasson-Trichrome染色で赤色に染色される。また、FSGSでは、尿細管間質の線維化が進行している部位が青色あるいは緑色に染色され確認できる。

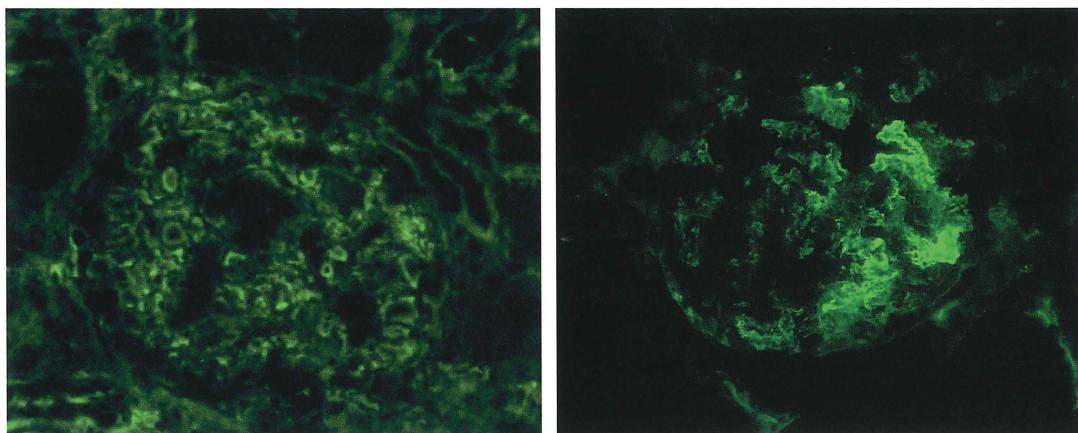


図3 蛍光抗体法所見解説

左：FSGS 症例の IgM の蛍光抗体法所見 ($\times 400$)。びまん性陽性。

右：FSGS 症例の IgM の蛍光抗体法所見 ($\times 400$)。硬化病変に一致した分節性陽性。

MCNS は免疫グロブリン・補体の沈着を認めない。FSGS は通常硬化病変部位に一致して IgM、ごく弱い C3 の沈着がみられるが非特異的な沈着とされる。IgM がメサンギウム領域にびまん性に陽性になることもある（左）。

b. 蛍光抗体法所見

基本所見は、「MCNS：免疫グロブリン・補体の沈着なし」、「FSGS：分節性硬化病変化に IgM・C3 の沈着を認める」である（図3）。FSGS では、微小変化糸球体でも IgM がメサンギウム領域に全節性に陽性になることもある。

c. 電顕所見

MCNS では高電子密度沈着物（electron dense deposit : EDD）を認めない。糸球体足細胞の広汎な足突起の癒合所見が認められ、Bowman 腔に面している細胞表面からは微絨毛（microvilli）と呼ばれる微小な細胞膜の突起が出現する。FSGS では同様の所見であるが、症例により糸球体足細胞や糸球体内皮細胞の糸球体基底膜からの剥離所見を認め、糸球体足細胞内には空胞変性や蛋白吸収顆粒を認めることがある（図4）。また、メサンギウム領域にわずかな EDD がみられることがある。

ピットフォール

MCNS と FSGS の基本的組織所見は同様であるため、FSGS については腎生検標本に巢状分節性硬化病変が含まれないと診断に苦慮する。

最近、FSGS の成因に関して、足細胞関連蛋白やスリット膜関連蛋白の遺伝子異常が報告されている。また、糸球体濾過壁の蛋白透過性に関わる何らかの液性因子が発症に関与する可能性も指摘されている。さらに 2011 年には Chaudhuri らにより血清可溶性 urokinase receptor (suPAR) が上皮細胞の $\beta 3$ integrin を活性化し一次性 FSGS の成因に関与することが報告され³⁾、今後バイオマークターとしての検討が期待される。

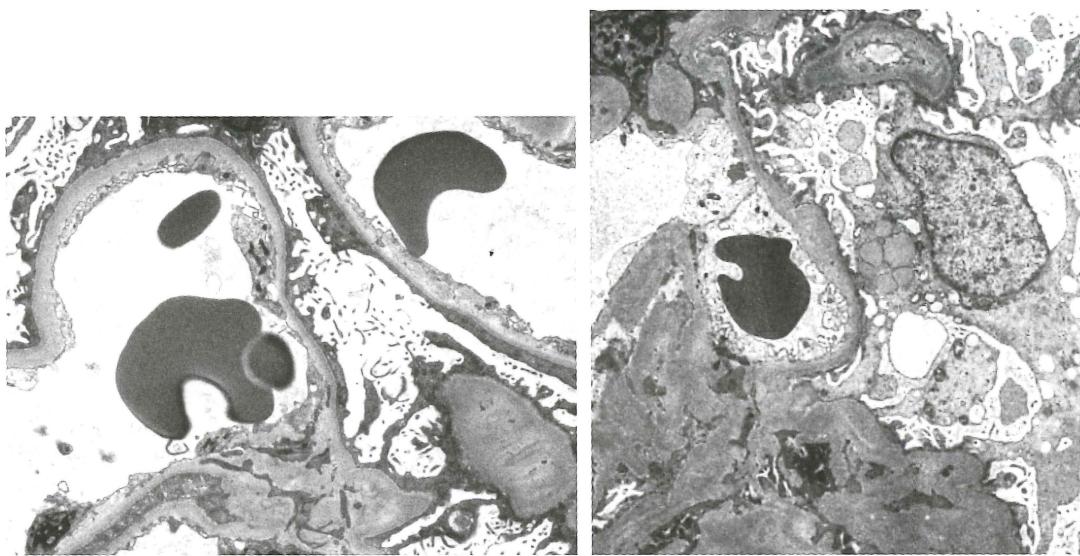


図 4 電顕所見解説

左：MCNS 症例、右：FSGS 症例 ($\times 4,000$)。

MCNS では EDD を認めない。糸球体足細胞の広汎な足突起の癒合所見が認められ、尿細管腔に面している細胞表面から微絨毛 (microvilli) と呼ばれる微小な細胞膜の突起が出現する。

FSGS でも同様の所見がみられるが、多くの蛋白吸収顆粒や空胞変性がみられる。

鑑別のポイント

MCNS と FSGS の鑑別のポイントを表 2 に示す。

多数の疾患により二次性に FSGS という病理組織像が出現する。二次性疾患として報告のある疾患と病態を表 3 にまとめた。一般的には、二次性疾患の FSGS では、電顕所見でみられる足突起の癒合の拡がりは、分節性であるとされる。この点が二次性 FSGS の組織学的ポイントである。

肥満闊連腎症や高血圧性腎硬化症、腎形成不全による二次性 FSGS では糸球体肥大と糸球体門部に硝子化や硬化病変を認める (perihilar variant)。HIV やパルボウイルス B19 感染、パミドロン酸などが原因の場合は collapsing variant を示すといわれる。

一次性糸球体腎炎の中での鑑別のポイントを表 4 に示す。

表2 MCNSとFSGSの鑑別のポイント

	MCNS	FSGS
発症形式	急激な発症で突然の浮腫をきたすことが多い。	急性発症でネフローゼ症候群(NS)になる症例と、慢性腎炎症候群を呈して徐々に進行しNSになる症例、NSを呈さずに蛋白尿が持続し緩徐に経過する症例がある。
血尿 selectivity index	ほとんど伴わない 高選択性(0.1>)	伴うことが多い 低選択性(0.2<)
組織学的所見 光頭	糸球体病変 糸球体は正常か極微小変化。糸球体の足細胞や内皮細胞は蛋白尿が多いと腫大傾向を示す。	大部分の糸球体が微小変化にとどまる。傍臍質領域の糸球体から巣状分節性に硬化病変が始まることが多く進行すると皮質表層まで進展し、糸球体肥大を認める症例がある。糸球体内泡沫細胞はFSGSのほうが多くみられる。FSGSの形態は多様であり亜型についてはColumbia分類で5型に分類される(表1)。
尿細管間質病変	尿細管上皮細胞は腫大し、内に蛋白吸収顆粒を持ちPAS陽性の小滴や脂質の蓄積を示唆する小空胞が増加し(lipoid nephrosis)、間質の浮腫がみられる。	尿細管病変は、NSを呈する症例では、MCNSと同様の所見がみられる。間質の線維化を伴った慢性尿細管萎縮は糸球体硬化病変の進展の程度に応じて増え、間質には慢性炎症細胞の浸潤もみられる。 尿蛋白量が多い症例では、間質の浮腫と泡沫細胞がみられることがある。
蛍光抗体法	免疫グロブリン、補体の沈着を認めない。	基本的にMCNSと同様である。巣状分節性にIgM、C3の沈着を認める。
電顕	高電子密度沈着物(EDD)を認めない。糸球体足細胞の広汎な足突起の融合所見が認められ微絨毛(microvilli)が出現する。	MCNSと同様の所見がみられるが、症例により足細胞の糸球体基底膜からの剥離所見を認める。

重症度判定

2002年の厚生労働省特定疾患進行性腎障害に関する調査研究班報告では、成人NSでは腎組織に関係なく蛋白尿が3.8 g/日を超える症例では予後が悪いとされる⁴⁾。

MCNSについては、高齢、高血圧、高度蛋白尿を伴う症例で急性腎不全をきたす例もある。

FSGSの予後について臨床的には、海外の報告では高血圧症例、血清Cr値1.3 mg/dL以上、尿蛋白が3 g/日以上でステロイド抵抗性の症例では不良とされ、組織学的には巣状糸球体硬化病変を伴った糸球体の割合の多い症例、血管病変を認める症例は不良とする報告や、尿細管間質の線維化が広範囲である症例は予後不良であるとする報告がある。

本邦における予後については前述した厚生労働省の研究班報告⁴⁾があり、腎不全に至る危険因子の多変量解析によると、臨床的には、血清Cr値1.5 mg/dL以上、組織学的には重症の尿細管間質病変が危険因子とされている。

variantに関しては、tip variantを示す症例の臨床経過はステロイドへの反応性がよく予後良好とされ、collapsing variantは、NSの程度が高度で治療抵抗性を示すとされている。

表3 二次性MCNSおよびFSGSの原因

二次性MCNSの原因		二次性FSGSの原因	
薬剤	非ステロイド消炎鎮痛薬 インターフェロン リチウム、金製剤 アンピシリン、リファンピシン チオプロニン	家族性・遺伝子変異	ネフリン (<i>NPHS1</i>) α -アクチニン4 (<i>ACTN4</i>) ポドシン (<i>NPHS2</i>) <i>CD2AP</i> , <i>TRPC6</i> , <i>WT1</i> β ミニン β 2 (<i>LAMB2</i>) β 4-インテグリン (<i>ITGB4</i>) ミトコンドリア異常など
感染症	細菌感染、ウイルス感染 寄生虫	ウイルス感染	HIV-1 (HIV関連腎症) パルボウイルスB19など
アレルギー疾患	花粉症、アトピー性皮膚炎 食物性、植物性 粉塵 虫刺傷 (蜂、アブなど)	薬剤	ヘロイン (ヘロイン腎症) 非ステロイド消炎鎮痛薬 リチウム、ビスホスホネート系薬 インターフェロン- α など
自己免疫性疾患	全身性エリテマトーデス 関節リウマチ Sjögren症候群	適応的構造・機能反応 ネフロン減少性	片側性腎無形性、腎異形成 膀胱尿管逆流性腎症 慢性移植拒絶腎、進行性腎疾患によるネフロンの減少 外科的腎切除など
悪性腫瘍	悪性リンパ腫、白血病 胃癌、肺癌、大腸癌	非ネフロン減少性	高血圧、肥満、チアノーゼ型先天性心疾患など

表4 一次性糸球体腎炎との鑑別

鑑別疾患	ポイント
IgA腎症	MCNSとの鑑別：MCNSではメサンギウム細胞増殖を認めることがある。またIgA腎症とMCNSの合併、IgA腎症の亜型とも呼ばれる症例がある（メサンギウム増殖性腎炎、p64参照）。 FSGSとの鑑別：FSGSにおける硬化病変には上皮細胞やメサンギウム細胞増殖、管内增多を認めることが多いため、光顕所見（LM）上IgA腎症との鑑別に注意を要する場合がある。 MCNS、FSGSでは免疫抗体法所見（IF）でIgAのメサンギウム沈着を認めない。
膜性腎症	ネフローゼレベルの尿蛋白量を示し、LM上、初期の糸球体病変はPAM染色で糸球体基底膜に明らかな異常所見を認めず微小変化を呈する場合がある。IFでは基底膜に沿ってIgG、C3の微細顆粒状の沈着物を、電顕所見（EM）では糸球体基底膜（GBM）の上皮下に小さな散在性のEDDを認める。
膜性増殖性糸球体腎炎	ネフローゼ症候群を呈することから鑑別疾患に挙げられる。低補体血症が鑑別のポイントになる（膜性増殖性糸球体腎炎、p71参照）。
IgM腎症	ネフローゼ症候群を呈し、LM上糸球体は微小変化である。IFではIgMがメサンギウム領域にびまん性・全節性に陽性になる。MCNSでも非特異的に陽性になることがある。FSGSは基本的にMCNSと同様であるが、硬化病変部位に一致してIgM、C3の沈着がみられる。 IgM腎症ではIgMがびまん性全節性に有意に沈着し、EMではメサンギウム領域にEDDも認める。
C1q腎症	SLEは除外する。ネフローゼ症候群を呈し、LM上糸球体は微小変化でFSGS病変を認めることがある。IFではC1qがメサンギウム領域に陽性になり、EMにおいても同部位にEDDを認める。
管内増殖性糸球体腎炎	低補体血症が鑑別のポイントになる。LM上、FSGSにおけるcellular variantとの鑑別に注意を要する場合がある。FSGSでは上皮細胞の増殖を認め、糸球体毛細血管腔内にはマクロファージ、泡沫細胞、内皮細胞などの細胞増殖がみられる。
半月体形成性糸球体腎炎	臨床所見上RPGN様経過を示す場合には、抗好中球細胞質抗体（ANCA）、抗GBM抗体の上昇が鑑別に有用である。またLM上、FSGSにおけるcollapsing variant、cellular variantにみられる上皮細胞の増殖（壁側上皮細胞との連続性がない）と細胞性半月体との区別を要する場合がある。

治療方針の立て方

MCNS, FSGS は NS の診療指針⁵⁾に従って治療を行う。二次性である場合はまず原因疾患の治療を優先させる。

a. MCNS の治療方針

i) 初期治療

プレドニゾロン (PSL) 0.8~1 mg/kg/日（最大 60 mg）相当で開始し、寛解後 1~2 週間継続する。完全寛解後は 2~4 週ごとに 5~10 mg/日ずつ減量する。5~10 mg/日に達したら、再発をきたさない症例であれば 1~2 年程度維持し漸減中止する。MCNS の 90% はステロイド反応性であるが再発症例も多い。再発時には PSL 20~30 mg/日もしくは初期投与量を投与する。

ii) 頻回再発型

ステロイド依存性、ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群の場合、免疫抑制薬（シクロスボリン 1.5~3.0 mg/kg/日、またはミゾリビン 150 mg/日、またはシクロホスファミド 50~100 mg/日など）を追加投与する。

iii) 補助療法

必要に応じて HMG-CoA 還元酵素阻害薬や抗凝固薬を使用し、高血圧を呈する症例ではアンジオテンシン変換酵素阻害薬 (ACEI) やアンジオテンシン II 受容体拮抗薬 (ARB) の使用を考慮する。

最近では海外でタクロリムスやシロリムス、ミコフェノール酸モフェチル (MMF)、リツキシマブの有用性についても検討されている。

b. FSGS の治療方針

i) 初期治療

PSL 1 mg/kg/日（最大 60 mg）相当を初期投与量としてステロイド治療を行う。重症例ではステロイドパルス療法も考慮される。寛解導入後は MCNS に準じて減量する。

ii) 治療効果が不十分な場合

4 週以上の治療にもかかわらず、完全寛解または不完全寛解 I 型（尿蛋白 1 g/日未満）に至らないステロイド抵抗性の症例は FSGS の約 50% にみられ、以下の治療を考慮する。

- ① 必要に応じて、ステロイドパルス療法 3 日間を 3 クールまで行う。
- ② 免疫抑制療法としてシクロスボリン 2.0~3.0 mg/kg/日、またはミゾリビン 150 mg/日、またはシクロホスファミド 50~100 mg/日の併用を考慮する。

iii) 補助療法

高血圧を呈する症例や脂質異常症症例に対しては、MCNS に対する治療と同様であるが、FSGS で高 LDL コレステロール血症を伴う難治性ネフローゼ症候群に対しては LDL アフェレーシス（3 カ月間に 12 回以内）を考慮する。また必要に応じ抗凝固薬を使用する。

最近では、MCNS で挙げたタクロリムスほかの薬剤の有用性について、FSGS でも検討されている。

文献

- 1) Melvin MS : Focal segmental glomerulosclerosis. Pathology of the Kidney (6th ed), Jennette JC et al (eds), Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, p159–178, 2007
- 2) D'Agati VD et al : Pathologic classification of focal segmental glomerulosclerosis : a working proposal. Am J Kidney Dis 43 : 368–382, 2004
- 3) Wei C et al : Circulating urokinase receptor as a cause of focal segmental glomerulosclerosis. Nature Medicine 17 : 952–960, 2011
- 4) 厚生労働省特定疾患進行性腎障害に関する調査研究班報告 難治性ネフローゼ症候群（成人例）の治療指針. 日腎会誌 44 : 751–761, 2002
- 5) 厚生労働省難治性疾患克服研究事業 進行性腎障害に関する調査研究班 難治性ネフローゼ症候群分科会：ネフローゼ症候群診療指針. 日腎会誌 53 : 101–107, 2011