

3-1

メサンギウム増殖性腎炎

判読のポイント

ここを見逃すな！

メサンギウム基質または細胞の増加と、癒着・半月体形成の組み合わせがあれば疑う。かつメサンギウム沈着物を認めれば IgA 腎症である可能性は高い。

a. 光顕所見（図 1）

1) 低倍像での観察

i) PAS 染色

IgA 腎症ではメサンギウム基質、細胞の増加に加え、糸球体基底膜と Bowman 囊壁との癒着あるいは半月体形成が一部の糸球体に認められることが多い。メサンギウム基質あるいは細胞の増加は、軽度から中等度の症例が多いが、ときに高度例もある。小児では成人よりメサンギウム細胞の増加が目立つ。癒着あるいは半月体形成がある糸球体では、Bowman 囊壁が肥厚している。分節性硬化も症例により観察される。上記の病変を有する糸球体周囲には細胞浸潤や線維化が目立つ。高度の血尿があると赤血球円柱が認められる。細胞浸潤が顕著な間質部位では、ときに尿細管炎も認められる。

同じメサンギウム増殖性糸球体腎炎でも、非 IgA 腎症では糸球体基底膜と Bowman 囊壁との癒着あるいは半月体形成がまったく認められないことが多い（表 1）。

ii) PAM 染色

癒着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。

iii) Masson-Trichrome 染色

間質の線維化が傷害糸球体周囲に集中しているかどうか確認する。傷害糸球体の分布とは関係なく間質線維化が認められるときは、小動脈あるいは細動脈硬化が進行していないか確認する。動脈硬化が進行した症例では、動脈硬化病変周囲に細胞浸潤と間質線維化が観察される傾向がある。動脈硬化による間質線維化は縞状に観察される。

iv) Elastica 染色

IgA 腎症は、年齢に比して早期より細動脈硬化が認められる傾向がある。細動脈の硝子化が主体であるが、高血圧、加齢の影響で小動脈の内膜肥厚、弾性板多層化や断裂（弾性線維症 elastofibrosis）もみられる。

2) 高倍像での観察

i) PAS 染色

個々の糸球体のメサンギウム細胞と基質の増加を確認する。分節性にかつ巢状に増加が確認されることが多い。傍メサンギウム領域で基質の増加が半球状に突出している所見がよくみられる。この所見があれば IgA 腎症を積極的に考える。突出した傍メサンギウム領域にはメサンギウム沈着物があり、PAS 染色では通常のメサンギウム基質より均質で透明感がある染色態度となる。比較的大きなメサンギウム沈着物が存在する場合にこのような所見がみられる。非 IgA 腎症では半球状に突出した傍メサンギウム領域はみられない。IgA 腎症では管内細胞增多所見が巢状分節性にみ

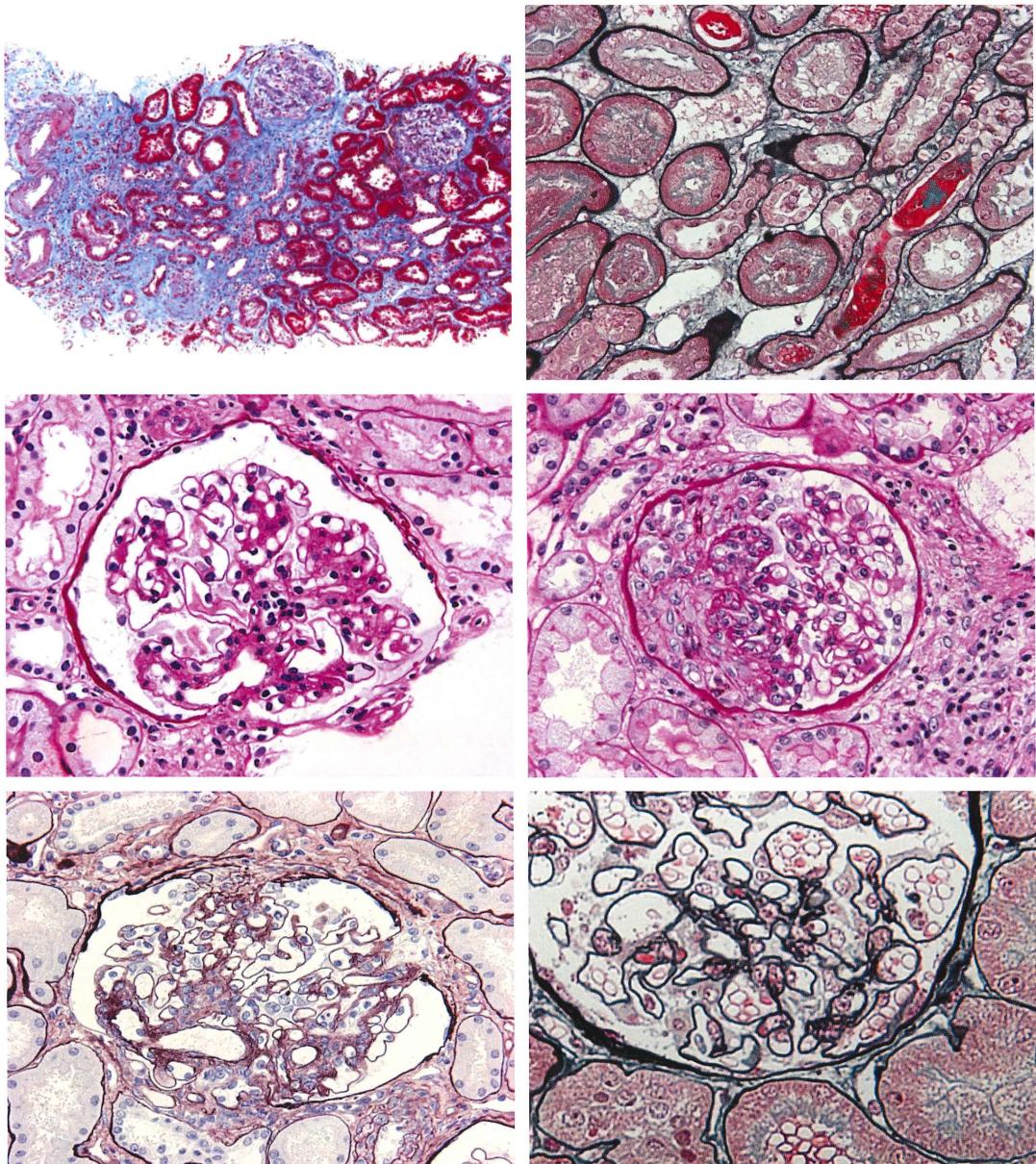


図 1 光顕所見解説

- 上段右：Masson-Trichrome 染色。12 時の半月体と癒着がある糸球体周囲に拡がる尿細管萎縮と線維化、そして左側の動脈硬化を伴う小動脈周囲に拡がる線維化がみられる ($\times 100$)。
- 上段左：PAM Masson-Trichrome 染色変法。尿細管腔内に認められる赤血球円柱（赤色の円柱） ($\times 400$)。
- 中段左：PAS 染色。軽度～中等度のメサンギウム基質の増加が 0 時～4 時方向のメサンギウム領域に認められる。メサンギウム細胞も一領域に 3 個あり、軽度のメサンギウム細胞増加も確認される ($\times 400$)。
- 中段右：PAS 染色。左半分に細胞性半月体が認められる糸球体。半月体に接した基底膜は虚脱し、一部に管内細胞增多が認められる。半月体を有する糸球体の Bowman 囊周囲には間質の細胞浸潤が顕著である ($\times 400$)。
- 下段左：PAM 染色。癒着病変が 2 カ所認められる。12 時の癒着病変は小さな半月体形成も伴っているようにみえる。このような病変を癒着病変のみとするか、半月体形成もあると判断するかは観察者によって異なる。2 時の癒着病変には間質から毛細血管が入り込んでいるようにみえる。癒着病変に小血管が入り込んでいるようにみえる所見はときどき認められる ($\times 400$)。
- 下段右：PAM Masson-Trichrome 染色変法。メサンギウム基質から赤色に染まる (Masson 陽性) 半球状の突出が Bowman 腔側に認められる。IgA 腎症を思わせる典型的な沈着物である ($\times 600$)。

表1 IgA腎症と非IgA腎症の鑑別（光顕）

糸球体光顕組織所見	IgA腎症	非IgA腎症
メサンギウム領域		
メサンギウム基質増加	○～●	○～○
メサンギウム細胞増加	○～●	○～○
メサンギウム沈着物	△	×
分節性硬化	△	×
内皮細胞		
腫大	△	×
管内細胞增多	△	×
癒着	△	×
糸球体基底膜		
上皮細胞下腔沈着物	△	×
内皮細胞下腔沈着物	×	×
基底膜二重化	△	×
足細胞		
腫大	△	×
蛋白吸収顆粒	△	×
半月体形成	△	×

○軽度 ○中等度 ●高度

△一部症例にあり ×まず認められない

られることがあるが、必ずしも急性発症例だけにみられる所見ではない。

ii) PAM染色

糸球体基底膜の二重化はメサンギウム増加の顕著な部分、分節性硬化、癒着部位に隣接して認められることが多い。基底膜の断裂も、半月体あるいは癒着部位の近傍で認められることがある。基底膜とBowman嚢の癒着に関しては、PAM染色での確認が勧められる。

iii) Masson-Trichrome染色

傍メサンギウム領域あるいはメサンギウム領域にMasson陽性の沈着物が観察される。沈着物が大きい場合は半球状にBowman腔に突出した形状で沈着する。これが典型的なIgA腎症の沈着物である。IgA腎症でも沈着物が小さい場合はMasson陽性の所見は確認できない。

b. 蛍光抗体法所見(図2)

基本所見はIgA+C3のメサンギウムパターンである。メサンギウム領域にIgAとC3の沈着がびまん性かつ全節性に認められる。C3の沈着を認めない例もある。IgAとC3の沈着が巢状あるいは分節性にしか認められない症例もある。この場合は、IgA腎症であるかどうか判定が難しくなる。

糸球体基底膜にも沈着が認められることがあるが、特に癒着、硬化部位周辺の基底膜傷害がある部分にみられやすい。その他IgAよりも弱く、IgG、IgMなどの沈着も認められることがある。メサンギウム基質・細胞の増加、硬化病変、管内增多が進行しているとメサンギウム領域のIgA沈着が弱まる傾向がある。

非IgA腎症では、まったく免疫グロブリンや補体の沈着がない症例から、これらがメサンギウム領域中心に沈着している例も認められるが、IgAが最も蛍光強度が強い沈着を示さないことで非IgA腎症としている。

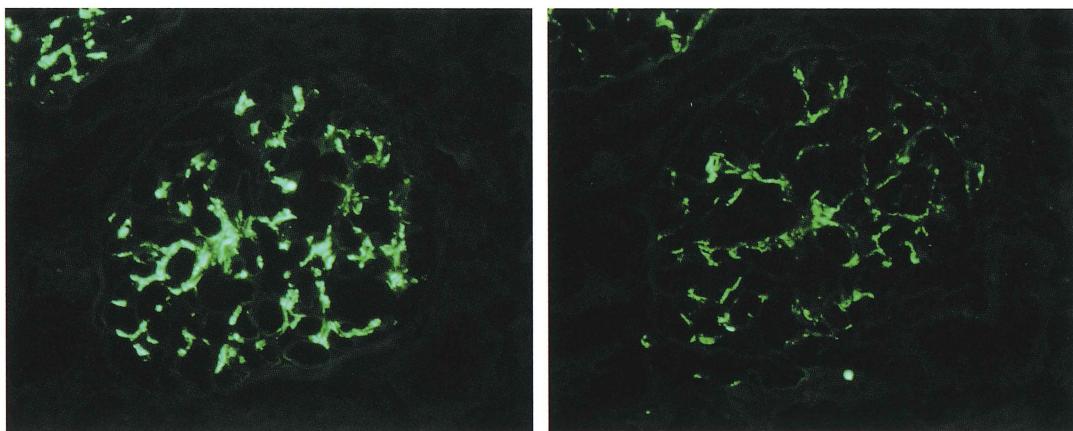


図2 蛍光抗体法所見解説

左：メサンギウム領域への IgA 沈着所見。メサンギウム領域を中心に IgA が沈着しているメサンギウムパターンの典型例 ($\times 400$)。

右：メサンギウム領域への C3 沈着所見。IgA と同様に C3 がメサンギウムパターン沈着している ($\times 400$)。

ピットフォール

IgA 腎症は蛍光抗体法で診断される疾患である。しかし、IgA と C3 の沈着のメサンギウム領域の沈着判定に関しては、施設によってどこまでの沈着の拡がりを IgA 腎症と断定するか意見が異なるのが現状である。軽度の沈着であると非特異的沈着として、非 IgA 腎症としている施設もある。IgM 腎症、C1q 腎症などは非 IgA 腎症との鑑別が必要である。

c. 電顕所見（図3）

基本所見はメサンギウム基質・細胞増加とメサンギウム領域の高電子密度沈着物（EDD）の存在である。

IgA 腎症では、メサンギウム基質や細胞の増加に加えてメサンギウム領域に EDD が観察されるが、症例によりサイズはさまざまであり、小さい EDD しか認められない症例から、大きな半球状の傍メサンギウム沈着物が認められる症例まである。メサンギウム領域を埋めつくすような大きな EDD の症例もある。EDD の沈着範囲も分節性から全節性まで症例により異なる。

糸球体基底膜の菲薄化と、融解像あるいは断裂像なども IgA 腎症では高率に観察される。Alport 症候群との鑑別が問題となる。糸球体基底膜の菲薄化は、全節性のこともあるが、分節性のこともある。他の糸球体腎炎より菲薄化所見を高頻度に認める。

非 IgA 腎症では、メサンギウム基質・細胞の増加が基本所見である。小さな EDD をメサンギウム領域に認めることがある。ただし、分布は一部の領域に限られることがある。糸球体基底膜の菲薄化はあまりみられない。

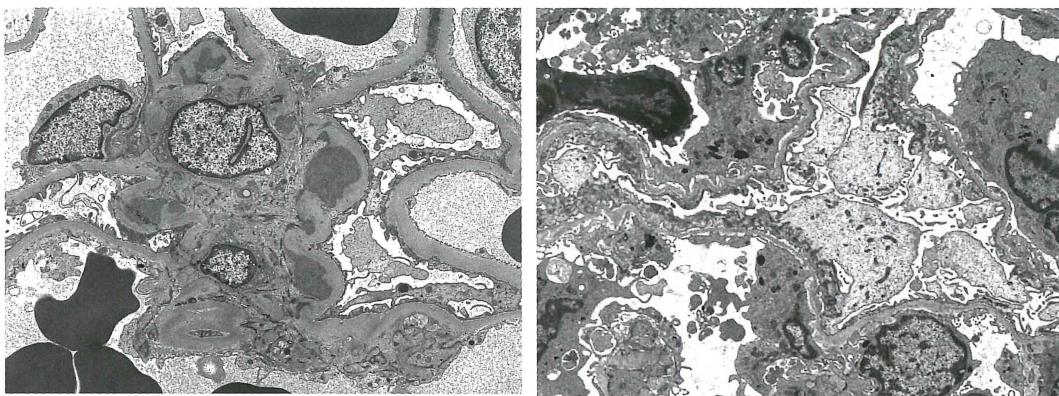


図3 電顕所見解説

左：傍メサンギウム領域中心に半球状あるいは橢円状の高電子密度沈着物（EDD）が認められる。軽度のメサンギウム基質増加もある。メサンギウム細胞は2個観察されている（ $\times 3,500$ ）。

右：糸球体基底膜（GBM）の菲薄化と融解像。単純に GBM が薄くなっているだけでなく、一部は融解しかかっている。このような融解像の部位では、足細胞の足突起が癒合反応を示す。単純に糸球体基底膜菲薄化の部位では足突起の癒合はみられない（ $\times 5,000$ ）。

表2 IgA 腎症鑑別のポイント

一次性糸球体腎炎との鑑別

微小変化	癒着や半月体もなく、メサンギウム増殖が軽度であると、微小変化と区別がつかない場合もある。また、このような光顕所見でありながら IgA がメサンギウム領域に沈着して、尿蛋白量がネフローゼレベルの症例がある。MCNS の合併あるいは、IgA 腎症の一型ともいわれる。おおむねステロイド薬への反応性はよい。
MPGN	メサンギウム増殖が高度であると糸球体基底膜二重化が目立ち MPGN との鑑別が必要となる症例もある。

二次性 IgA 腎症との鑑別

HSP (アレルギー性紫斑病)	HSP に伴う IgA 腎症である HSPGN の場合は、管内增多が分節性かつ巢状あるいはびまん性に目立つ傾向がある。また、半月体形成も原発性よりも頻度が高く、壊死性病変もみられやすい。
肝硬変、関節リウマチ	肝硬変、関節リウマチに伴う IgA 腎症も知られている。肝硬変では、メサンギウム基質の増加、糸球体基底膜二重化が顕著なことが多い。MPGN に類似している場合がある。
腎硬化症	硬化糸球体が多く、同時に高血圧性の動脈変化が顕著である場合は、腎硬化症との鑑別が難しい場合がある。

鑑別のポイント

IgA 腎症と他の一次性糸球体腎炎、二次性 IgA 腎症との鑑別のポイントを表2に示す。

重症度判定

IgA 腎症診療指針（第3版）の判定基準に従う。世界的には Oxford 分類が提唱されている。両者の間には、判定に用いる組織指標に違いが認められる。

IgA 腎症診療指針では、半月体形成、硬化病変を急性と慢性病変に分けて組織学的重症度を分類している（表3）。一方、Oxford 分類は MEST という指標、つまり、メサンギウム増加、管内細胞增多、糸球体硬化病変、間質線維化病変の4項目を指標として組織学的重症度分類を行っている。

表3 組織学的重症度分類 (IgA腎症診療指針(第3版))

組織学的重症度	腎予後と関連する病変*を有する糸球体/総糸球体数	急性病変のみ	急性病変+慢性病変	慢性病変のみ
H-Grade I	0~24.9%	A	A/C	C
H-Grade II	25~49.9	A	A/C	C
H-Grade III	50~74.9%	A	A/C	C
H-Grade IV	75%以上	A	A/C	C

* 急性病変 (A) : 細胞性半月体 (係蹄壊死を含む), 線維細胞性半月体

慢性病変 (C) : 全節性硬化, 分節性硬化, 線維性半月体

(進行性腎障害に関する調査研究班報告 IgA腎症分科会: 日腎会誌 53: 123-135, 2011)

表4 臨床的重症度分類 (IgA腎症診療指針(第3版))

臨床的重症度	尿蛋白 (g/日)	eGFR (mL/min/1.73 m ²)
C-Grade I	<0.5	—
C-Grade II	0.5≤	60≤
C-Grade III	0.5≤	<60

(進行性腎障害に関する調査研究班報告 IgA腎症分科会: 日腎会誌 53: 123-135, 2011)

表5 IgA腎症患者の透析導入リスクの層別化 (IgA腎症診療指針(第3版))

組織学的重症度 /臨床的重症度	H-Grade I	H-Grade II	H-Grade III H-Grade IV
C-Grade I	低リスク	中等リスク	高リスク
C-Grade II	中等リスク	中等リスク	高リスク
C-Grade III	高リスク	高リスク	超高リスク

(進行性腎障害に関する調査研究班報告 IgA腎症分科会: 日腎会誌 53: 123-135, 2011)

IgA腎症診療指針では、組織学的重症度分類と臨床的重症度分類(表4)とを合わせて透析導入リスクの分類を層別化している(表5)。このリスク分類を基に治療方針を決定する。

治療方針

IgA腎症診療指針に従って治療を行う(表6)。組織重症度に応じてステロイド治療を選択することが基本である。扁桃摘出あるいは扁桃摘出+ステロイドパルス療法はオプションの治療であるが、後者に関しては、近年はその効果、特に蛋白尿減少効果がステロイドパルス療法より優れ正在が厚生労働省の進行性腎障害調査研究班の前向き調査研究でも確認されている。また、扁桃摘出術に関する後ろ向き研究のメタ解析もあり、一定の効果が確認されている。

組織学的あるいは臨床的に軽症例(低リスク群)であれば、抗血小板薬や降圧薬を用いる。抗血小板薬としては、ジピリダモールとジラゼプ塩酸塩水和物が保険適用となっている。降圧薬としては、主にアンジオテンシン変換酵素阻害薬(ACEI)、アンジオテンシンII受容体拮抗薬ARB)が単独あるいは併用で用いられる。低リスク群でも急性活動性病変がある場合は積極的に副腎皮質ステロイド療法(パルス療法を含む)が選択される。中等リスク群、高リスク群の症例であれば、ステロイド治療を積極的に行う。

表 6 IgA 腎症の治療指針 (IgA 腎症診療指針 (第3版))

【すべてのリスク群に共通する治療指針】

- A. 生活習慣の是正：禁煙、適正飲酒量、体重の管理。
- B. 診察・検査項目：定期的な血圧測定、腎機能の評価、血液尿検査、可能であれば蓄尿検査による1日尿蛋白排泄量やクレアチニクリアランスの測定。
- C. エネルギー摂取量：エネルギー摂取量は25～35 kcal/kg 標準体重/日を目安。

【リスク群別の薬物療法治療指針】

1. 低リスク群

抗血小板薬や降圧薬を用いる。副腎皮質ステロイド療法（パルス療法を含む）は糸球体に急性活動性病変を有する場合に考慮。

2. 中等リスク群

抗血小板薬、降圧薬や副腎皮質ステロイド薬（パルス療法を含む）。特に、糸球体に急性活動性病変を認め、尿蛋白量が0.5 g/日以上で、eGFRが60 mL/min/1.73 m²以上の場合は、副腎皮質ステロイド療法（パルス療法を含む）の適応を積極的に考慮。

3. 高リスク群

抗血小板薬、降圧薬や副腎皮質ステロイド療法（パルス療法を含む）。特に、糸球体に急性活動性病変を認め、eGFRが60 mL/min/1.73 m²以上の場合に、副腎皮質ステロイド療法（パルス療法を含む）を考慮。

4. 超高リスク群

高リスク群に準じるが、病態によっては慢性腎不全の治療を行う。ただし、慢性病変が糸球体病変の主体をなす場合には、副腎皮質ステロイド療法の適応については慎重に考慮。

(進行性腎障害に関する調査研究班報告 IgA 腎症分科会：日腎会誌 53 : 123-135, 2011)

特に問題となるのは、扁桃摘出術あるいはパルス療法を超高リスク群にも行うか否かである。

■文献

- 1) 厚生労働科学研究費補助金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報告 IgA 腎症分科会：IgA 腎症診療指針（第3版）。日腎会誌 53 : 123-135, 2011
- 2) Working Group of the International IgA Nephropathy Network and the Renal Pathology Society (Cattran DC et al) : The Oxford classification of IgA nephropathy : rationale, clinicopathological correlations, and classification. Kidney Int 76 : 534-545, 2009
- 3) Working Group of the International IgA Nephropathy Network and the Renal Pathology Society (Roberts IS et al) : The Oxford classification of IgA nephropathy : pathology definitions, correlations, and reproducibility. Kidney Int 76 : 546-556, 2009