

— 3-2 膜性増殖性糸球体腎炎 (MPGN) —

判読のポイント

ここを見逃すな！

膜性増殖性糸球体腎炎 (membranoproliferative glomerulonephritis : MPGN) は、メサンギウム細胞の増殖と糸球体基底膜の肥厚・二重化が特徴的である。糸球体の分葉化が目立つ点がこの組織型の特徴である。メサンギウム細胞が糸球体基底膜に間入したり、内皮細胞下腔沈着物が多い量にあり、糸球体基底膜の二重化を認める。この病型は二次性であることが多い（特に成人では）、その鑑別が重要である。

a. 光顕所見 (図1)

1) 低倍像での観察

i) PAS 染色

糸球体病変はびまん性および全節性であることが多い、糸球体の腫大や細胞増殖の強い場合に分葉化を認める。メサンギウム細胞と基質の増加、糸球体基底膜の肥厚を認める。ときに管内增多も認めるが、半月体形成を認めることもある。管内增多が顕著なときは、感染、膠原病、パラプロテインに伴う二次性 MPGN であることが多い。

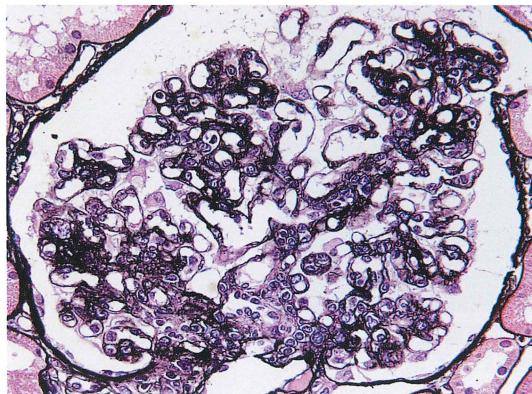
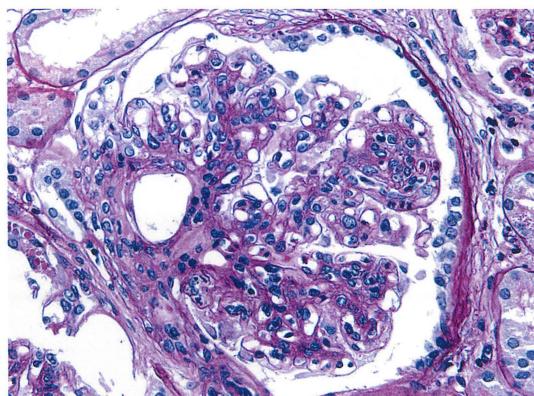
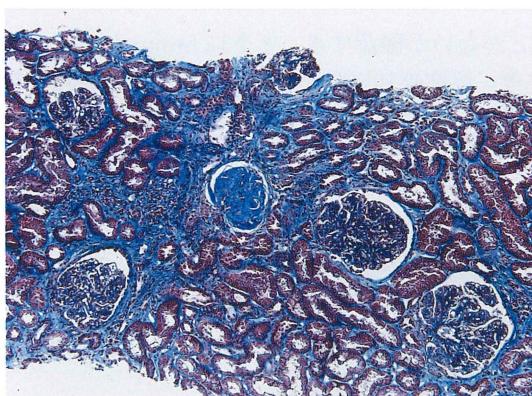


図1 光顕所見解説

上段左：Masson-Trichrome 染色。硬化した糸球体を中心
に間質の線維化を認める。硬化していない糸球
体は腫大している ($\times 100$)。

上段右：PAS 染色。分葉化を認め、糸球体は腫大してい
る。メサンギウム細胞の増殖や管内增多、糸球
体基底膜の二重化を認める ($\times 400$)。

下段：PAM 染色。メサンギウム細胞の増殖と糸球体基
底膜の二重化を認める。spike や点刻像ははっきり
しない ($\times 400$)。

ii) PAM 染色

基底膜の二重化やメサンギウム基質の増加を確認する。Bowman 囊壁との癒着を判定するには PAM 染色が優れている。二重化がびまん性に認められることが重要である。巢状にしか認められないときは、focal MPGN という概念に相当する病理所見であるかどうか検討する。

iii) Masson-Trichrome 染色

間質線維化の拡がりを観察する。硬化糸球体あるいは硬化しつつある糸球体周囲に間質線維化が拡がる。

iv) Elastica 染色

クリオグロブリン血症やループス腎炎による二次性 MPGN 場合、血管炎の所見を認めることがある。

2) 高倍像での観察

i) PAS 染色

メサンギウム細胞や基質の増加、糸球体基底膜の二重化所見を確認する。ヒアリン血栓を認める場合はクリオグロブリン血症やループス腎炎を考慮する。また HE 染色でワイヤーループ病変 (wire loop lesion) を認める場合ループス腎炎を考慮する。軽鎖沈着症 (light chain deposition disease : LCDD) に伴う MPGN 様所見の場合は、増加したメサンギウム領域は PAS に強陽性となる。

ii) PAM 染色

糸球体基底膜の二重化の拡がりを確認する。分節性あるいは全節性に二重化がみられる。二次性 MPGN であると二重化は分節性のことも多い。また MPGN III型では膜性腎症同様に糸球体基底膜に spike や点刻像を認める。

iii) Masson-Trichrome 染色

Masson 陽性の内皮下沈着物や上皮下沈着物などがないか確認する。ときに hump が認められる。MPGN II 型では、糸球体基底膜、Bowman 囊壁、尿細管基底膜に Masson 陽性の沈着物が線状に観察される。

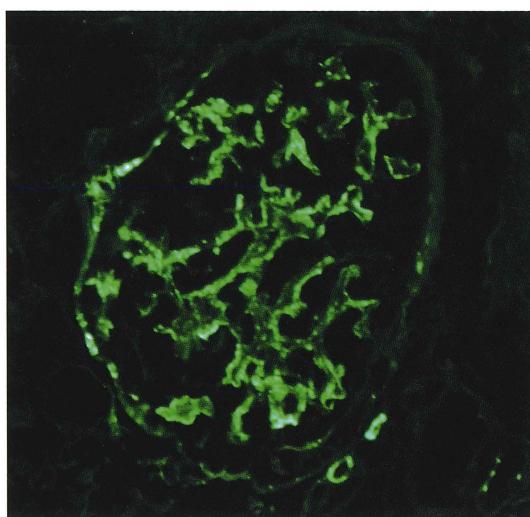


図2 蛍光抗体所見解説

C3 の沈着所見。糸球体基底膜に沿って fringe pattern の沈着を認める。

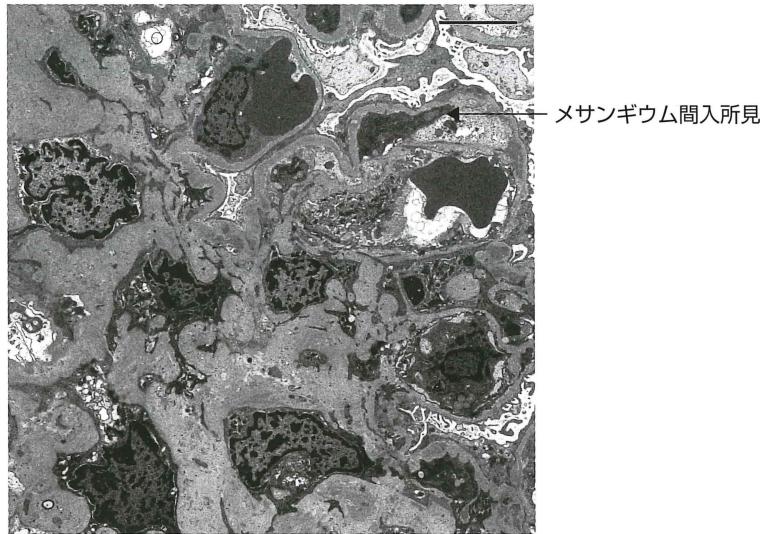


図3 電顕所見解説

内皮下および一部基底膜内に高電子密度沈着物（EDD）を認める。メサンギウム細胞と基質の増加を認める（ $\times 4,000$ ）。

b. 蛍光抗体法所見（図2）

基本所見としては、糸球体基底膜へのC3のfringe pattern（ひだ飾り）の沈着を認めるのが特徴である。C3はメサンギウム領域への沈着も認める。次に頻度的にはIgMのfringe pattern沈着を認める。二次性MPGNではIgG, C4, C1qの沈着も認めることがある。IgAの沈着は比較的まれである。

c. 電顕所見（図3）

基本所見として、MPGNでは①メサンギウム細胞の糸球体基底膜と内皮細胞の間への間入と、②内皮細胞下腔への高電子密度沈着物（EDD）が特徴である。MPGN I型では、少量の上皮細胞下腔沈着物やhump様の沈着物が観察される。MPGN II型では、糸球体基底膜内、Bowman嚢壁、尿細管基底膜内に線状、リボン状のEDDを認める。MPGN III型では、膜性腎症に近い全節性の拡がりを示す上皮細胞下腔沈着物が認められる。

■鑑別のポイント■

表1にMPGNと一次性糸球体腎炎および二次性膜性増殖性糸球体腎炎との鑑別のポイントを示す。

ピットフォール

膜性増殖性糸球体腎炎は二次性的鑑別が非常に重要である。臨床データから鑑別が可能な場合は問題ないが、腎生検組織で鑑別が必要な場合は光顕所見だけでなく、蛍光抗体所見や電顕所見から総合的に判断する必要があるため、生検時にそれぞれの材料をしっかりととておくことが重要である。

最近では、C3単独沈着のMPGNは補体制御因子異常が背景にある遺伝性疾患であり、C3以外の免疫グロブリン沈着を認めるMPGNは原発性あるいは他の二次性疾患に伴うMPGNであるという考え方も発表されている。

表1 MPGN 鑑別のポイント

一次性糸球体腎炎との鑑別	
IgA 腎症	・ IgA 腎症もメサンギウム増殖が高度である場合、メサンギウム間入や糸球体基底膜の二重化を認めることがある。蛍光抗体法での IgA の沈着などで鑑別する。
膜性腎症	・ 膜性腎症のⅢ期の場合、上皮側の新基底膜のため二重化のようにみえることがある。 ・ 二次性の膜性腎症の場合メサンギウムの細胞増殖を伴う場合があり、膜性増殖性糸球体腎炎のⅢ型と鑑別が困難となる場合がある。
二次性膜性増殖性糸球体腎炎との鑑別	
ループス腎炎	・ SLE と診断がついている場合は診断が容易であるが、そうでない場合鑑別が必要となる。蛍光抗体法所見で C1q を含むすべての免疫グロブリンと補体が陽性となる場合はループス腎炎を疑う。 ・ 光頭でワイヤーループ病変を認める場合や、電頭で finger print 構造を持つ EDD や内皮胞体内の virus like particles を認める場合もループス腎炎を疑う。
HCV 関連腎炎	・ HCV 関連腎炎では補体低下をきたし、MPGN 様の所見をとるため鑑別が必要になる。クリオグロブリンが関連していることが多い。血液検査より HCV 抗体やクリオグロブリンを調べることで鑑別するが、光頭で硝子様血栓を認めれば HCV 関連腎炎を疑う。
HBV 関連腎炎	・ 上皮下沈着物が多いが、MPGN Ⅲ型と鑑別を要する場合がある。血液検査で HBV の抗原や抗体、ウイルス量で鑑別する。
感染性糸球体腎炎	・ 症状が遷延する場合鑑別が必要になる。2~3 カ月以上低補体が続く場合は膜性増殖性糸球体腎炎を考える。 ・ 感染後糸球体腎炎の場合、基底膜の二重化やメサンギウム間入を示すことは少ない。蛍光抗体法の C3 の沈着は基底膜に顆粒状で starry sky と呼ばれる。電頭でメサンギウムや上皮下の沈着は乏しく、hump を認める。
thrombotic microangiopathy (TMA)	・ 内皮傷害により糸球体基底膜の二重化を認め、鑑別を要する。TTP/HUS、抗リン脂質抗体症候群、薬剤、妊娠などで認める。SLE 合併以外低補体血症を認めるることは少ない。臨床像からある程度鑑別することは可能である。 ・ 光頭ではメサンギウム増殖は目立たず、蛍光抗体法では IgM や C3 が弱陽性となる程度である。また抗リン脂質抗体症候群では血栓閉塞性細動脈病変や糸球体内血栓などを認める。
パラプロテイン血症	・ 光頭上膜性増殖性糸球体腎炎と同じような所見をとり、鑑別は困難である。 ・ 電頭で特有の超微細構造を確認することで鑑別する。

重症度判定

一般的に、高血圧や発見時腎機能が低下しているもの、ネフローゼ症候群を呈しているものは予後が悪いといわれている。また、組織では半月体形成、糸球体硬化、尿細管間質障害、メサンギウム増殖の強い例は予後が悪いとされている。肉眼的血尿や、成人男性も予後不良因子の可能性がある。

血清の補体値の低下度は必ずしも予後とは関連しない。ただし、治療抵抗性の場合は、補体値はなかなか正常化しない傾向がある。

治療方針の立て方

続発性の場合は原疾患の治療が原則である。

原発性の場合どのように治療を行うか、一定の見解はない。5~20%程度自然寛解するといわれている一方、10 年で約半分が腎不全に至るともいわれている。

ステロイド療法は小児では RCT で有効性が報告されているが、成人例を対象とした RCT は今の

ところない。ただ成人でも小児のデータを参考にステロイド薬が用いられることが多い。どのような症例にステロイド薬を使用すべきかについて決まった考えはないが、ネフローゼ症候群をきたしているなど予後の悪いことが予想される例では、副作用が大きな問題となる場合や末期腎不全に至り予後の改善が期待できない場合以外は使用されることが多い。軽症例については予後が比較的よいこともあり、早期に治療したほうがよいという報告もある。総合的に判断する必要がある。

免疫抑制薬については有効であるという報告はあるものの、エビデンスレベルの高い論文はなく、いまだ有効性は確立されていない。

また原発性、続発性とも一般的な腎臓病の治療指針としてRAS阻害薬を中心とした降圧療法は選択される。また血圧が高くなくても、蛋白尿を減らす目的でRAS阻害薬は積極的に用いられている。抗血小板薬や抗凝固薬も治療として用いられることがある。

■文献

- 1) Zhou XJ et al : Membranoproliferative glomerulonephritis. Pathology of the Kidney (6th ed), Jennette et al (eds), Lippincot Williams & Wilkins, Philadelphia, p253-319, 2007
- 2) 深澤雄一郎：膜性増殖性糸球体腎炎。腎生検病理アトラス，日本腎臓学会・腎病理診断標準委員会，日本腎病理協会（編），東京医学社，東京，p129-135, 2010
- 3) 城 謙輔ほか：膜性増殖性糸球体腎炎の鑑別診断。腎と透析 59 (増刊) : 378-381, 2005
- 4) 金子佳賛ほか：膜性増殖性糸球体腎炎。専門医のための腎臓病学，内山 聖ほか（編），医学書院，東京，p344-350, 2009
- 5) 吉川徳茂：膜性増殖性糸球体腎炎/小児科の視点。専門医のための腎臓病学，内山 聖ほか（編），医学書院，東京，p350-352, 2009