

— 4 膜性腎症 (MN) —

判読のポイント |

ここを見逃すな！

膜性腎症 (membranous nephropathy : MN) では糸球体毛細血管腔がよく開大し、糸球体基底膜が肥厚している。PAM 染色で spike 形成や bubbling (点刻像) があれば膜性腎症を疑う。

a. 光顕所見 (図 1, 2)

1) 低倍像での観察

i) PAS 染色

糸球体径が大きく、糸球体毛細血管腔がよく開大している所見が目につく。膜性腎症では、メサンギウム細胞や基質の増加はあってもごく軽度にとどまる。また、膜性腎症は、比較的中高齢者に多く発症するため、肥満などがあると糸球体肥大が認められるが、肥満がない症例でも糸球体径がやや大きい。ネフローゼ症候群を呈していると、尿細管細胞の腫大と間質の浮腫が観察される。硬化糸球体比率は比較的少ない。ときに、分節性硬化所見がみられる症例がある。

ii) PAM 染色

電顕 Stage 3~4 の症例であると糸球体基底膜の肥厚がはっきりと低倍でも観察される。しかし、Stage 1 では肥厚はわからない。

iii) Masson-Trichrome 染色

硬化に傾いている糸球体周囲に線維化が認められる。

iv) Elastica 染色

本症は中高齢者が多く、高齢者では小動脈の弾性板多層化、elastofibrosis を認める。

2) 高倍像での観察

i) PAS 染色

一般的にメサンギウムの細胞と基質の増加は目立たないが、ときに軽度から中等度の増加を呈する症例もみられる。年齢が高い症例でこの傾向がある。糸球体基底膜肥厚が顕著であると、メサンギウム領域が増加しているようにみえてしまう。PAM 染色との併用で判断することが重要である。

ii) PAM 染色

個々の糸球体観察で、電顕 Stage 2~4 では糸球体基底膜の肥厚、spike 形成、bubbling 像が認められる。電顕 Stage 1 では、これらの所見は観察されず、微小変化型との鑑別が難しい。電顕 Stage 4 となると、糸球体基底膜上の沈着物が抜けてくるため、縄梯子状変化 (ladder formation) がみられるようになる。二次性膜性腎症では、この膜性変化が分節性の分布を示すことがある。

iii) Masson-Trichrome 染色

電顕 Stage 1 では、赤色あるいは緑色に染色される沈着物が糸球体基底膜の上皮細胞下腔領域に認められる。電顕 Stage 1 の膜性腎症の判断には、この染色は威力を發揮する。電顕 Stage 2~4 では糸球体基底膜内に沈着物が観察される。

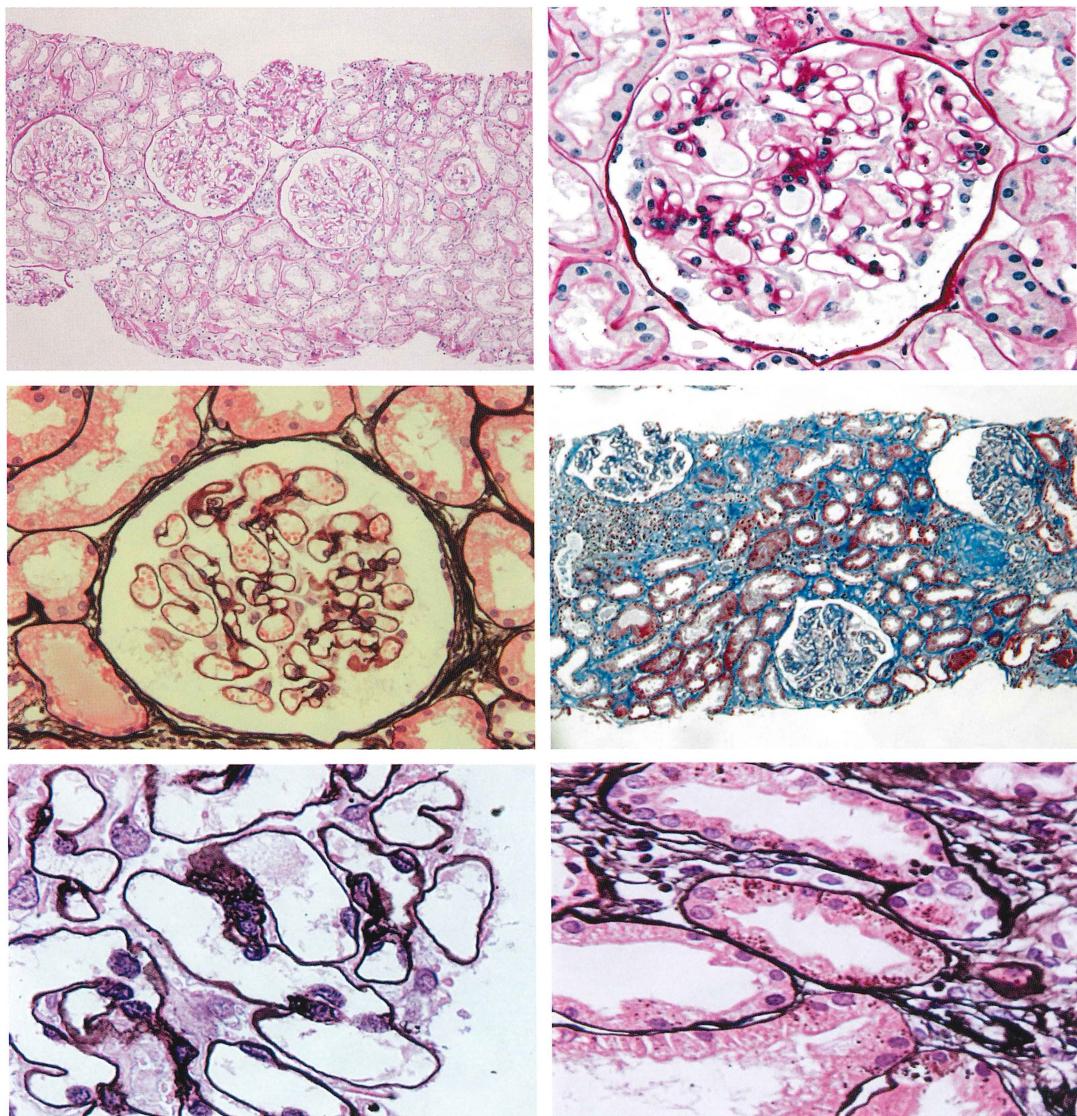


図1 光顕所見解説①

上段左：PAS染色。糸球体はやや大型化している。尿細管・間質はおおむね保たれている（ $\times 100$ ）。

上段右：PAS染色。明らかなメサンギウム細胞・基質の増加は認めない（ $\times 400$ ）。

中段左：PAM染色。糸球体基底膜の明らかな肥厚は認めない（電顕Stage 1）（ $\times 400$ ）。

中段右：Masson染色変法。硬化糸球体周辺の間質を中心にリンパ球の浸潤を認めるが、尿細管・間質はおおむね保たれている（ $\times 100$ ）。

下段左：PAM染色。糸球体基底膜はよく展開され、基底膜に明らかな病変を認めない（電顕Stage 1）（ $\times 1,000$ ）。

下段右：PAM-Masson染色。尿細管上皮細胞内に蛋白吸収顆粒を認める（ $\times 400$ ）。

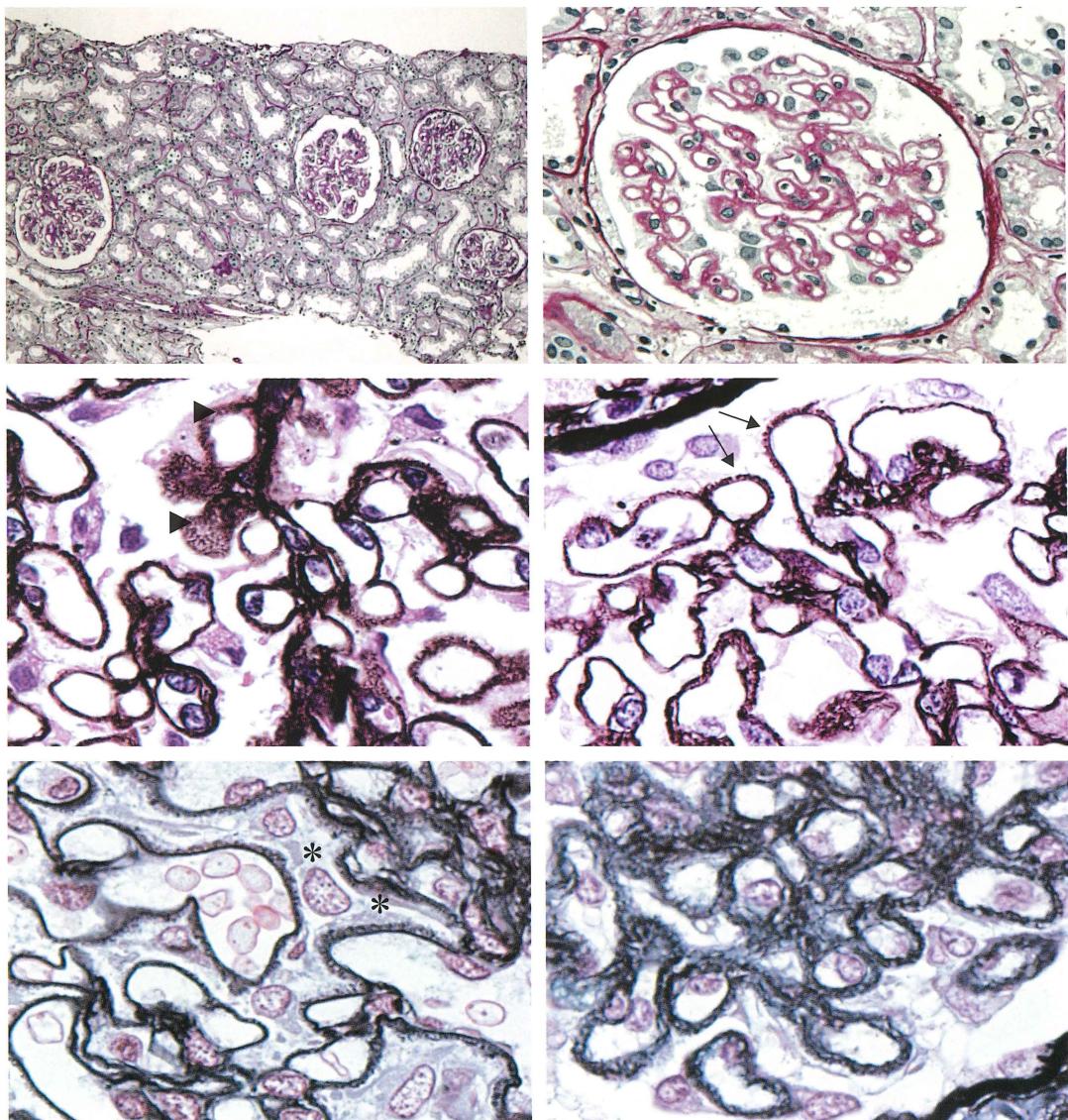


図2 光顕所見解説②

上段左：PAS染色。左の糸球体はやや肥大している。尿細管・間質はおおむね保たれている（ $\times 100$ ）。

上段右：PAS染色。尿細管基底膜より糸球体基底膜のほうが厚く、肥厚を認める（電顕Stage 2）（ $\times 400$ ）。

中段左：PAM染色。糸球体基底膜の肥厚、bubbling（▼）を認める（電顕Stage 2～3）（ $\times 1,000$ ）。

中段右：PAM染色。糸球体基底膜にspike（↓）を認める（電顕Stage 2）（ $\times 1,000$ ）。

下段左：PAM Masson-Trichrome染色。上皮細胞下腔に沈着物（*）を認める（ $\times 1,200$ ）。

下段右：PAM Masson-Trichrome染色。糸球体基底膜の縦梯子状変化（ladder formation）（電顕Stage 4）（ $\times 1,200$ ）。

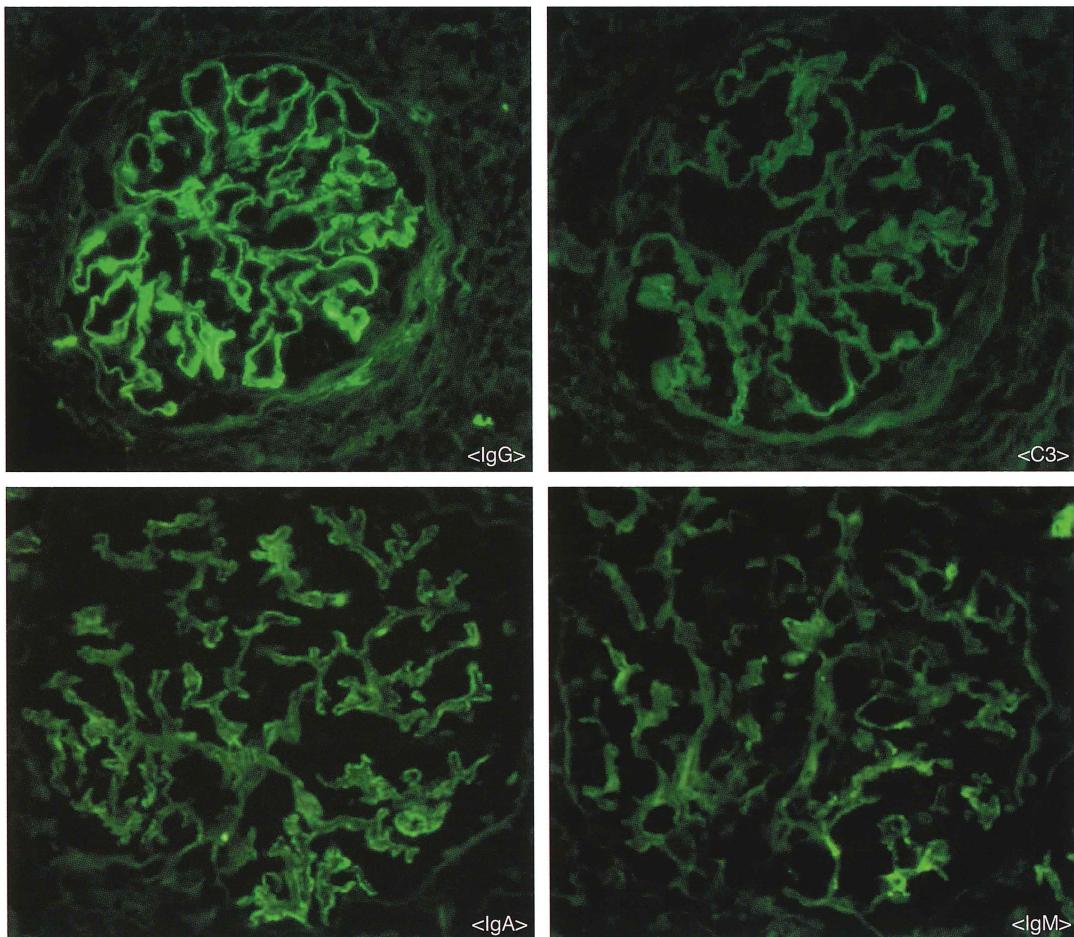


図3 蛍光抗体法所見解説①

上段左：糸球体基底膜に、IgG が細顆粒状に沈着 ($\times 400$)。

上段右：糸球体基底膜に、C3 が細顆粒状に沈着。沈着の程度は IgG に比し弱い ($\times 400$)。

下段左：糸球体基底膜に、IgA が細顆粒状に沈着。沈着の程度は IgG に比し弱い ($\times 400$)。

下段右：糸球体基底膜に、IgM が細顆粒状に沈着。沈着の程度は IgG に比し弱い ($\times 400$)。

b. 蛍光抗体所見

基本所見は IgG, C3 の糸球体基底膜のびまん性全節性顆粒状沈着パターンである (図3)。免疫複合体が沈着した部位に一致して糸球体基底膜に沿って IgG, C3 が顆粒状に染色される。IgA や IgM, C1q もときに染色されることがあるが、IgG に比し頻度は少ない。二次性膜性腎症では、分節性に染色態度を示すことがある。

また、IgG のサブクラス染色では、原発性膜性腎症で、IgG4 が主体に染色される (図4)。二次性膜性腎症では、IgG1 あるいは IgG3 など他のサブクラスが染色される。しかし、これは絶対的な判定にはならない。あくまでも参考所見にとどまる。

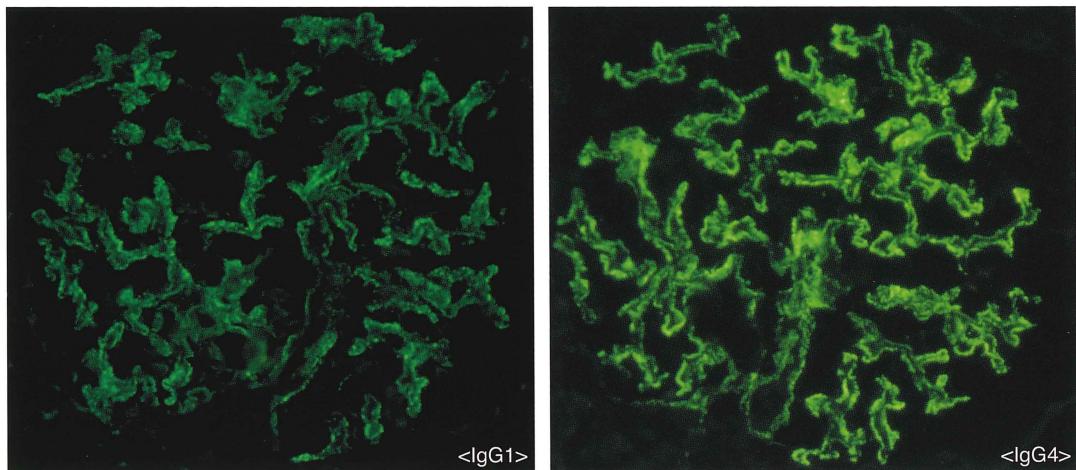


図 4 蛍光抗体法所見解説② (IgG サブクラス: 原発性膜性腎症)

左: 糸球体基底膜に IgG1 が細顆粒状に沈着 ($\times 400$).

右: 糸球体基底膜に IgG4 が細顆粒状に沈着 ($\times 400$). 沈着の程度は, IgG1 < IgG4.

ピットフォール

原発性なのか、二次性なのかという判断は難しい。特に、膜性腎症では、悪性腫瘍に伴う発症が懸念される。組織学的に二次性、特に悪性腫瘍に伴う膜性腎症と絶対的に疑う特徴はない。ただし、蛍光抗体法で IgG と C3 以外の免疫グロブリンや補体の沈着、あるいは電子顕微鏡所見でメサンギウム沈着物や内皮細胞下腔沈着物を認めるときは、より慎重に二次性膜性腎症を疑う必要がある。また、このような症例では経過の途中で二次性であることが判明することもある。

c. 電顕所見

基本所見は糸球体基底膜上皮側への沈着物である (図 5)。膜性腎症では、従来から取り上げられている Ehrenreich-Churg の Stage 分類が広く知られ¹⁾、上皮細胞下腔領域への高電子密度沈着物 (EDD) の沈着部位により Stage 1~4 まで分類されている (図 6)。

また、臨床病態と予後に関連した EDD の沈着様式 (Phase & Type) に注目した評価方法として、糸球体基底膜病変を免疫複合体と基底膜の修復過程としてとらえ、時相で表す方法がある。活動初期の I 相 (Phase I) から免疫複合体が基底膜内に吸収された IV 相 (従来の Ehrenreich-Churg 分類の Stage 4 に相当) まで分類されている。単一時相からなるものを、均一型 (homogeneous), I から IV 相の異なる時相が混在する混合型 (heterogeneous) に分類する考え方もある。特発性の場合でも、混合型は多くみられる。純粋な均一型はなかなか少ないと思われる。

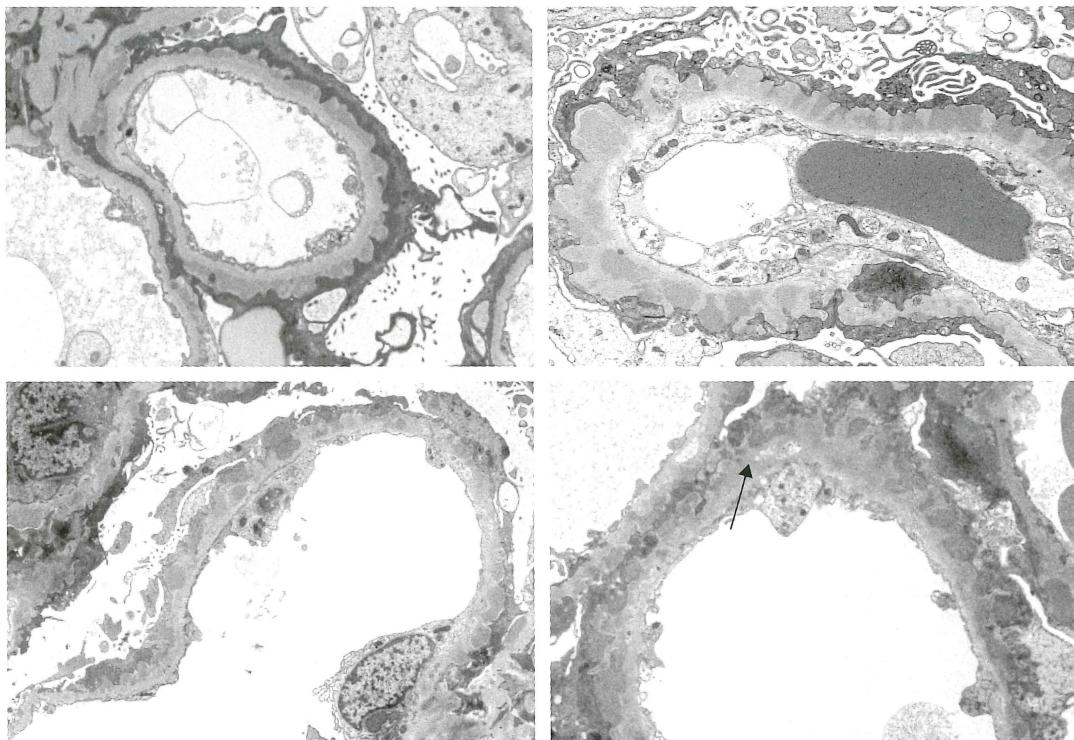


図 5 電顕所見解説

- 上段左：糸球体基底膜上皮側に沈着物を認めるが、基底膜の肥厚は目立たない。また、沈着物を覆うように足突起が癒合している（Stage 1～2）（ $\times 4,000$ ）。
- 上段右：糸球体基底膜上皮側に沈着物がみられ、spike がみられ、一部の沈着物は連続している（Stage 2）（ $\times 6,000$ ）。
- 下段左：糸球体基底膜上皮側の沈着物を囲むように基底膜は肥厚し、不規則な基底膜新生が認められる。基底膜内にも沈着物が認められ、電子密度は均一型（homogeneous type）である（Stage 2～3）（ $\times 6,000$ ）。
- 下段右：糸球体基底膜が不規則に肥厚し、沈着物を取り囲んだ像や沈着物の wash-out 像（↓）もみられる。電子密度が粗になった沈着物もみられ、混合型（heterogeneous type）を示す（Stage 3）（ $\times 6,000$ ）。

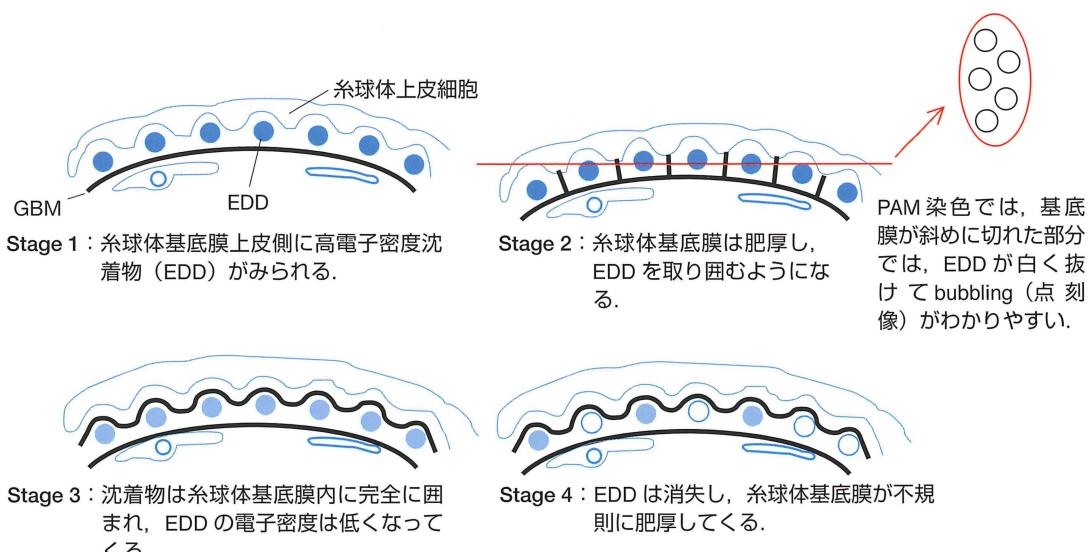


図 6 膜性腎症の高電子密度沈着物の Stage 分類（Ehrenreich-Churg の Stage 分類）

表1 二次性膜性腎症の原因

1. 自己免疫性疾患

全身性エリテマトーデス、関節リウマチ、混合性結合組織病、Sjögren症候群、甲状腺疾患、クリオグロブリン血症、ANCA関連血管炎、抗GBM抗体型疾患、自己免疫性腸炎、Coombs陽性溶血性貧血、慢性脱髓性神経障害

2. 感染症

B型肝炎、C型肝炎、梅毒、包虫症、寄生虫性疾患、連鎖球菌感染

3. 悪性腫瘍

肺癌、乳癌、膀胱癌、前立腺癌、精巣癌、腎癌、悪性カルチノイド、消化器癌、血液リンパ癌、骨髄腫

4. 薬剤

金製剤、D-ペニシラミン、ブシラミン、カブトブリル、NSAIDs、水銀、ホルムアルデヒド、リチウム、2-メルカブトプロピオニルグリシン、トリメタジオンなど

5. その他

糖尿病、サルコイドーシス、結節性多発動脈炎、腎静脈血栓、鎌状赤血球症、多発性囊胞腎、同種幹細胞移植、慢性移植片対宿主病(GVHD)など

(Jennette C et al (eds) : Heptinstall's Pathology of the Kidney (6th ed), Lippincott-Raven-Williams & Wilkins, Philadelphia, 2006, 改変)

鑑別のポイント

ネフローゼ症候群を呈する症例では、微小変化型ネフローゼ症候群や巢状分節性糸球体硬化症、膜性増殖性糸球体腎炎、アミロイドーシス、糖尿病性腎症などを鑑別する。また、病理組織学的に膜性腎症を呈する症例では、二次性疾患を鑑別する(表1)²⁾。

重症度判定

臨床学的に、腎機能が低下している、高度のネフローゼ症候群状態が持続する、高血圧のコントロールが不良である症例は、予後不良となりやすい。

ネフローゼ症候群を呈する膜性腎症の腎予後を検討した結果では、S-Cr高値(1.5 mg/dL以上)、腎生検で糸球体数の20%以上に分節性硬化を認めること、および標本の20%以上に間質病変を認めることが腎不全進行に対する有意の危険因子であった。また、間質におけるマクロファージの活性化とこれに関連したサイトカイン・ケモカイン(MCP-1, CCR2)発現を伴う泡沫細胞の形成と線維化が、腎不全進行例に関わっていることが報告されている³⁾。膜性腎症においても組織学的には分節性硬化病変は予後不良因子である。

糸球体基底膜病変に着目すると、電顕所見においては、混合型の予後は悪く、均一型では腎機能保持が良好とする意見もある。また、不完全寛解I型の達成率と寛解到達期間は、均一型で有意に高いとされている。

治療方針の立て方

一般的に膜性腎症の原因が二次性であった場合は、基礎疾患の治療が優先される。原因として薬剤が疑われる場合には、ただちにその薬剤を中止する。

非ネフローゼ症候群の軽症例では、予後は良好であるため、経過観察・あるいはRAS阻害薬を用いた対症療法を中心であったが、最近では必ずしも非ネフローゼ症候群例で予後が良好ではないこともいわれており⁴⁾、今後このような症例にどのような治療を行うべきか、さらに検討を必要とする。

ネフローゼ症候群例では、厚生労働省のネフローゼ症候群の診療指針⁵⁾に沿って治療を行う。初期治療として、プレドニゾロン（PSL）0.6～0.8 mg/kg 標準体重/日相当を投与する。年齢や合併症を考慮して、ステロイドの増減を行っていく。通常はステロイド抵抗性をみきわめるため、1カ月（4週）以上の単独投与を必要とするが、高齢などでステロイドの副作用が懸念される場合には、初期治療を2週間程度の投与とし、他の免疫抑制薬を併用し、ステロイドの早期減量を図る。

また、ステロイドで4週以上治療しても、完全覚解あるいは不完全覚解I型（尿蛋白1g/日未満）に至らない場合は、ステロイド抵抗性として免疫抑制薬（シクロスボリン2.0～3.0 mg/kg/日、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。

ステロイドの補助療法として、食事療法に加え、高血圧を呈する症例ではRAS阻害薬の使用を考慮する。脂質異常症に対しては、HMG-CoA還元酵素阻害薬やエゼチミブの投与を考慮する。また、膜性腎症では動脈血栓症の発症が多いとされているため、それらの予防に対しては抗凝固薬を考慮する。

なお膜性腎症が覚解に到達するのに2～3年は必要であるという報告もみられるため、これらの点から副腎皮質ステロイド薬を主療法として免疫抑制薬を積極的に併用し、2～3年間は何らかの治療を継続することが現時点での最善策と思われる。

また、最近Beck & Salantらが特発性膜性腎症の患者の血清から病因抗原としてphospholipase A2 receptor (PLA₂R)をみいだした。PLA₂Rは、正常な糸球体足細胞に広く存在することがわかっているが、特発性膜性腎症の患者が治療により蛋白尿が覚解すると、この抗PLA₂R抗体が減少、もしくは消失することが証明された。しかし、蛋白尿と抗PLA₂Rの減少速度にtime lagがみられ、抗PLA₂R自体が病気の重症度や予後、腎不全進行のリスクを評価するのに役立つかどうかは、今後さらなる検討が必要である⁶⁾。また、自己抗原を含めた病態把握とその病型に沿った治療戦略が必要である。

■文献

- 1) Ehrenreich T et al : Treatment of idiopathic membranous nephropathy. N Engl J Med 295 : 741-746, 1976
- 2) Schwartz MM : Membranous glomerulonephritis. Heptinstall's Pathology of the Kidney (6th ed), Jennette C et al (eds), Lippincott-Raven-Williams & Wilkens, Philadelphia, 2006
- 3) Yoshimoto K et al : CD68 and MCP-1/CCR2 expression of initial biopsies reflect the outcome of membranous nephropathy. Nephron Clin Pract 98 : c25-34, 2004
- 4) Hladunewich MA et al, for the Metropolitan Tront Glomerulonephritis Registry : The natural history of the non-nephrotic membranous nephropathy patient. Clin J Am Soc Nephrol 4 : 1417-1422, 2009
- 5) 厚生労働省難治性疾患克服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（完全版），東京医学社，東京，p59-64, 2012
- 6) Beck LH Jr et al : M-type phospholipase A2 receptor as target antigen in idiopathic membranous nephropathy. N Engl J Med 361 : 11-21, 2009