

5 管内増殖性糸球体腎炎

判読のポイント

ここを見逃すな！

糸球体毛細血管内の炎症細胞浸潤に加え、内皮細胞の腫大・増生もあると考えられているが、これらの細胞増加が原因となった糸球体毛細血管内腔のほぼ完全な狭小化所見を管内増殖または管内細胞增多と呼ぶ。この変化がびまん性かつ全節性に認められる場合、典型的な管内増殖性糸球体腎炎と診断する。メサンギウム領域にも浸潤細胞が入り込んでいることが多い。

ピットフォール

管内増殖性糸球体腎炎に関しては、概念の変遷上、溶連菌感染後急性糸球体腎炎のみは原発性糸球体腎炎と教科書的には記載されてきた。しかし、近年の考え方では、組織学的に管内増殖性糸球体腎炎を呈するものの背景疾患がない場合こそ原発性管内増殖性糸球体腎炎と考えることが妥当と思われる。管内増殖性糸球体腎炎は、多くの場合、感染症と関連している。そのために溶連菌をはじめ何らかの感染性疾患が背景にあれば、臨床的には感染性糸球体腎炎で、組織学的には管内増殖性糸球体腎炎と考えるべきである。また、管内増殖性糸球体腎炎は膠原病などの自己免疫疾患、パラプロテインとの関連もみられる。したがって、背景疾患をよく探索する必要がある組織型である。

a. 光顕所見（図1）

1) 低倍像での観察

i) PAS 染色

管内増殖性糸球体腎炎を低倍で観察すると、糸球体肥大があり、糸球体毛細血管内腔に多くの細胞が入り込んでいることに気づく。分葉化が目立つ場合もある。感染症に関連する場合は、びまん性全節性にこの管内増殖所見は観察される。症例によっては、巣状あるいは分節性であることもある。間質にも細胞浸潤が認められることもある（図1：上段左）。

ii) PAM 染色

基底膜は、腫大した毛細血管腔のために引き伸ばされている。メサンギウム領域に細胞浸潤が多いとメサンギウム基質がはっきりと観察されない（メサンギウム融解）。

iii) Masson-Trichrome 染色

高度な管内増殖性糸球体腎炎では半月体形成を伴うこともある。このような場合は、間質に細胞浸潤や線維化が認められる。

iv) Elastica 染色

管内増殖性糸球体腎炎と血管病変がともに認められるのは、血管炎と腎移植後の抗体関連拒絶反応の場合である。Wegener 肉腫症、Churg-Strauss 症候群などでは、管外増殖性糸球体腎炎以外に管内増殖性糸球体腎炎も認められる。また、ループス腎炎では、lupus vasculopathyとともに、管内増殖性糸球体腎炎が認められることもある。

2) 高倍像での観察

i) PAS 染色

管内増殖性糸球体腎炎では、糸球体毛細血管内を占拠するように浸潤している細胞は、マクロ

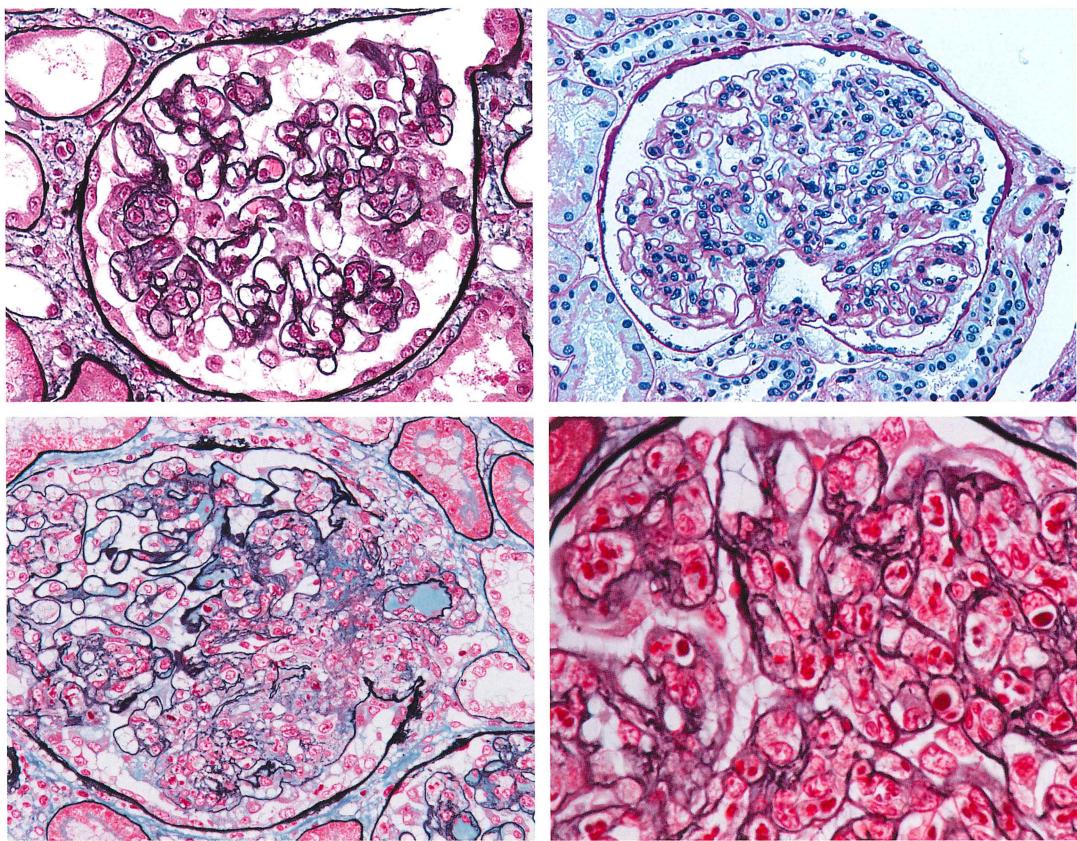


図1 光顕所見解説

上段左：PAM Masson-Trichrome 染色変法. 分節性に管内增多が認められるが、分葉化も示す糸球体. SLE 症例 ($\times 400$).

上段右：PAS 染色. メサンギウム領域にも入り込む多数の浸潤細胞を認める糸球体. パルボウイルス B19 感染後の症例 ($\times 400$).

下段左：PAM Masson-Trichrome 染色変法. 糸球体門部、血管極にも浸潤細胞が入り込んでいる. SLE 症例 ($\times 400$).

下段右：PAM Masson-Trichrome 染色変法（赤色に染まる hump). 溶連菌感染後糸球体腎炎症例 ($\times 800$).

ファージやリンパ球が主体である。好中球あるいは好酸球はまれである。好中球が1糸球体に5個以上観察される場合は、特に exudative glomerulonephritis と表現される。この所見があるときは、どちらかというと感染性糸球体腎炎であることが多い。これに加え内皮細胞の腫大・増加がみられ、糸球体毛細血管内腔の狭小化をきたすと考えられている。さらに、メサンギウム領域にも浸潤細胞は入り込む（図1：上段右）。メサンギウム領域に浸潤した細胞の周囲にはPAS染色に染まらない透明領域（holo）があり、メサンギウム細胞と区別される。これらの所見すべてを含めて管内増殖性病変と呼ぶ。ときに糸球体は分葉化し、糸球体基底膜の二重化もみられ、膜性増殖性糸球体腎炎様の形態を示すことがある。顕著な炎症細胞の浸潤の割にフィブリン析出や糸球体毛細血管の破壊は軽度で、半月体形成や癒着を認めることも少ない。また、間質への炎症細胞浸潤は、糸球体病変の活動性が高い場合に認められることがあるが、一般的には軽度であることが多い。

一方、ループス腎炎などの続発性の場合は、管内增多の程度が軽度でも、フィブリンの析出や糸球体毛細血管壁の破壊、半月体形成を認めることがある。また、糸球体血管極の傍糸球体装置内にまで浸潤細胞が入り込んでいるようにみえる場合もある（図1：下段左）。しかし、病理所見は症例や原因によってさまざまであり、原因の鑑別を明確にはできない（表1、2参照）。病理所見と

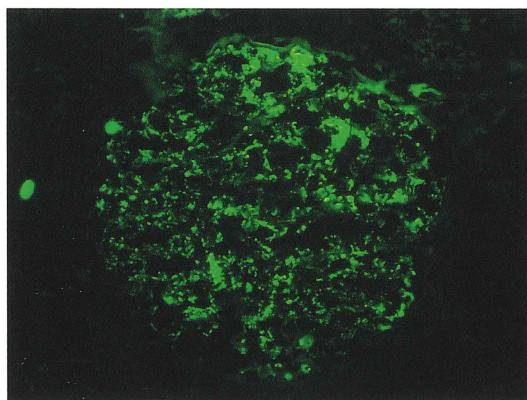


図2 蛍光抗体法所見解説
蛍光抗体法 C3. starry sky と呼ばれる沈着パターン (×400).

臨床経過と合わせた判断が必要とされることが多い。

ii) PAM 染色

糸球体基底膜の二重化が認められることがあり、PAM 染色で確認する。メサンギウム領域に浸潤細胞が多いと、メサンギウム基質はほとんど消失している。

iii) Masson-Trichrome 染色

大型の上皮細胞下腔沈着物である hump は、Masson-Trichrome 染色で赤く染色される (図1: 下段右)。

b. 蛍光抗体法所見

基本所見は C3 + IgG の糸球体内沈着である。

Sorger らは染色パターンによって、① garland pattern, ② starry sky pattern, ③ mesangial pattern の大きく 3 つに分類している。garland pattern は、糸球体基底膜に沿って C3 と IgG が密に連続的に沈着する。hump 形成が顕著である症例や、蛋白尿が重度の症例にみられることが多い。starry sky pattern は (図2), C3 のみならず IgG, IgM, IgA などの免疫グロブリンがメサンギウム領域ならびに糸球体基底膜に沿って顆粒状に夜空の星のごとく沈着する。発症後早期にみられることが多い。mesangial pattern は、主にメサンギウム領域に C3 のみが沈着し、免疫グロブリンの沈着はあってもごく軽度である。発症後、時間が経過した症例でみられることが多い。

また、続発性の場合の沈着パターンは、症例や原因によって多彩ではあるが、一般に原発性と同様に C3, IgG, IgM のメサンギウム領域や糸球体基底膜への沈着を認めるものが多く、IgA の沈着を認めるものは少ない。MRSA 腎症や紫斑病性腎炎のように IgA 優位にメサンギウム領域に沈着する特徴的な所見があれば、鑑別につながることがある (表1 参照)。

c. 電顕所見

基本所見は、上皮下、内皮下、メサンギウム領域の高電子密度沈着物 (EDD) である。

管内増殖所見として、浸潤細胞が糸球体毛細血管腔内、内皮細胞下腔、メサンギウム領域に入り込んでいる。EDD が内皮下、メサンギウム領域に観察されることが多い。大型の上皮細胞下腔沈着物である hump が観察されることがある (図3)。通常、発症早期数週間に認められ、その後徐々

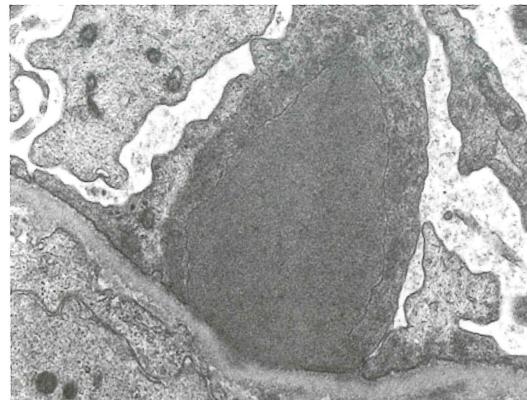


図3 電顕所見解説

hump と呼ばれる巨大な上皮細胞下腔沈着物。早期には糸球体基底膜内に入り込んでいないが、時間経過とともに背丈が低くなり基底膜内に染み込むようにみえてくる ($\times 10,000$)。

に減少する。hump は糸球体基底膜内に吸収されるように消えていくので、糸球体基底膜内沈着物のようにみえる時期もある。

溶連菌以外の感染症でも hump が観察されることもある。ループス腎炎やクリオグロブリン血症性糸球体腎炎などの続発性管内糸球体腎炎でも、症例によっては認められることがある（表1, 2 参照）。

鑑別のポイント

感染症関連の続発性管内増殖性糸球体腎炎の特徴（表1）、およびその他の管内増殖性糸球体腎炎の鑑別のポイント（表2）を示す。

重症度判定

原発性であれば、一般に予後良好であるとされている。重症度を判定するための基準はない。しかし、中には管内増殖性病変が高度な症例や、半月体形成を合併する症例、間質の細胞浸潤と線維化が顕著な症例については、急激に腎機能低下の進行を認めることがあるので注意を要する。

蛍光抗体法で garland pattern を呈する症例は予後が悪いといわれる。

治療方針の立て方

基本的に、感染性の管内増殖性糸球体腎炎には、既に感染症が終息していれば抗菌薬は無効であり、治療の主体は対症療法となる。急性期には安静、食事療法（塩分制限、蛋白制限）にて経過をみる。浮腫が強い症例や心不全徵候が認められた症例は、ループ利尿薬を使用する。また、上記の対症療法にても高血圧が持続する場合は降圧薬を使用する場合もある。しかし、活動性の感染症とともに発症している場合は、抗菌薬による治療も行われる。続発性の管内増殖性糸球体腎炎は、背景疾患の治療が優先される。

表1 感染症関連の続発性管内増殖性糸球体腎炎の特徴

原因	光顕所見	蛍光抗体法所見	電顕所見
シャント腎炎	60%は膜性増殖性糸球体腎炎(MPGN) Type1の像。管内増殖性腎炎やメサンギウム増殖性腎炎の像を認めることがある。	C3, IgG, IgM (糸球体基底膜, メサンギウム領域に沈着)	内皮下, メサンギウム領域に EDD
感染性心内膜炎	さまざまな組織像をとるが、巣状分節性壊死性腎炎が最も多い。管内増殖性糸球体腎炎を呈することもある。浸潤細胞は単球・マクロファージ系が目立つとの報告あり。	IgM, IgG, C3, C1q (糸球体基底膜, メサンギウム領域に沈着)	上皮下, 基底膜内, 内皮下, メサンギウム領域に EDD
深部膿瘍腎炎	58%が管内増殖性腎炎を呈する。半月体形成を伴うこともある。	C3 優位 IgG, IgM, IgA (メサンギウム領域, 上皮下, 内皮下に沈着)	内皮下, メサンギウム領域に EDD
MRSA腎症	半月体形成を伴うメサンギウム増殖および管内増殖性腎炎。尿細管間質性腎炎も伴う。	IgA 優位 IgG, C3 (メサンギウム領域および糸球体基底膜に沈着)	メサンギウム領域を主体に EDD
紫斑病性腎炎	IgA腎症と類似し、メサンギウム増殖性腎炎の像が基本。急性期には、管内増殖性腎炎の像を呈する。半月体形成を伴うことが多い。	IgA 優位 IgG, C3 (メサンギウム領域に沈着)	メサンギウムおよびパラメサンギウム領域に EDD
パルボウイルス腎炎	管内増殖の程度はさまざまで、メサンギウム増殖や硬化は少ない。好中球の出現は少ない。	C3, IgG, IgM (メサンギウム領域および糸球体基底膜に沈着)	内皮下, メサンギウム領域, 上皮下に EDD。典型的な hump はないことが多い。

表2 管内増殖性糸球体腎炎鑑別のポイント

鑑別疾患	ポイント
IgA腎症 アレルギー性紫斑病性腎炎	・管内増殖性変化が目立つ症例で区別がつきにくい場合がある。 ・急性期に管内増殖性病変を認めることがあるが、巣状、分節性に認められることが多い。 ・免疫染色にてメサンギウム領域に IgA が沈着することが鑑別に重要な点である。
膜性増殖性糸球体腎炎(MPGN)	・管内増殖性変化が顕著で、ときに hump 様の上皮下沈着物を認める症例があり、鑑別が難しいことがある。基本的には糸球体の分葉化、内皮下沈着物、糸球体基底膜の二重化が特徴的である。 ・臨床経過と合わせて鑑別することもある。C3 の fringe pattern 沈着が鑑別のポイントである。
ループス腎炎	・ISN/RPS Class IVでは管内増殖やメサンギウム増殖が顕著である。 ・光顕にてワイヤーループ病変やヒアリン血栓などの特徴的な所見や、免疫染色、電顕にて免疫グロブリン、補体の多彩な沈着所見を認めるに合わせて、臨床経過からも鑑別は容易であることが多い。
クリオグロブリン血症	・MPGN 様像を呈することが多くかつ管内増殖が多く、ときには鑑別を要する。 ・係蹄内の浸潤細胞は、好中球よりも単球あるいはマクロファージ浸潤が主体で、糸球体毛細血管内腔に硝子様血栓を伴うことがある。

組織学的に半月体形成がみられる管内増殖性糸球体腎炎では、腎生検後に対症療法のみで対応するのか、副腎皮質ステロイド薬や免疫抑制薬を使用するのか大迷走。尿蛋白量が高度で、腎機能低下が急速な場合は、積極的な治療も必要と考えられる。

■文献

- 1) Jennette JC et al (eds) : *Heptinstall's Pathology of the Kidney* (6th ed), Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, p322-382, 2007
- 2) 鈴木重伸 : 急性糸球体腎炎. 専門医のための腎臓病学 (第2版), 医学書院, 東京, p263-271, 2009
- 3) 清水 章 : 管内増殖性病変の鑑別. 腎と透析 61 : 349-358, 2006
- 4) 上田善彦 : 糸球体管内病変. 腎と透析 55 : 5-11, 2003
- 5) Kanjanabuch T et al : An update on acute postinfectious glomerulonephritis worldwide. *Nat Rev Nephrol* 5 : 259-269, 2009
- 6) 日本腎臓学会・腎病理診断標準化委員会, 日本腎病理協会 : 腎生検病理アトラス「腎生検病理診断標準化への指針」病理改訂版, 東京医学社, 東京, p117-121, p178-188, 2011