

## 6

## 管外増殖性糸球体腎炎 (半月体形成性糸球体腎炎)

### 判読のポイント

#### ここを見逃すな！

半月体形成所見を観察糸球体の半数以上に認めれば、管外増殖性糸球体腎炎（半月体形成性糸球体腎炎）と呼ぶ。半月体形成のある糸球体周囲の間質には細胞浸潤が目立つ。癒着あるいは半月体なのか判定しがたい所見もある。このような所見は、管外性病変と一括して呼ぶ場合もある。

#### a. 光顕所見 (図 1)

##### 1) 低倍像での観察

###### i) HE 染色

間質の浸潤細胞に、好中球、好酸球が認められる。特に、Churg-Strauss 症候群に伴う場合は、好酸球が目立つ場合がある。これらの細胞を確実に判定するには、HE 染色が優れている。

###### ii) PAS 染色

管外（Bowman 腔）に密に細胞が増加しており、糸球体毛細血管が圧迫されているようにみえる場合、半月体形成を疑う。管外増殖性糸球体腎炎では、半月体がある糸球体周囲、特に半月体のある部位周囲の間質に細胞浸潤が目立つ。しかし、半月体形成部位と関連なく間質全体に細胞浸潤が顕著な例もある。また、血管炎があるとその血管周囲に細胞浸潤が強い場合もある。半月体形成が疑われるときは、尿細管炎がないか観察する必要がある。全糸球体数の何パーセントに半月体が形成されているか、PAM 染色も利用して確認する。

半月体形成がある糸球体のパーセントのみで判定するのか、硬化糸球体も入れて判定するのか定かではないが、傷害のある糸球体パーセントが半数以上である場合、一般的に管外増殖性糸球体腎炎＝半月体形成性糸球体腎炎と呼ぶ。30%程度しか認めない場合でもこう呼ぶ場合もある。

###### iii) PAM 染色

半月体形成に伴う、癒着、Bowman 嚢の断裂、分節性硬化、全節性硬化は PAM 染色で観察すると判定しやすい。間質の傍尿細管毛細血管（peritubular capillary : PTC）内に細胞が3個以上観察される、いわゆる傍尿細管毛細血管炎（peritubular capillaritis）を確認するにも PAM 染色は優れている。管外増殖性糸球体腎炎では、この所見が目立つ症例がある。

###### iv) Masson-Trichrome 染色

急性期を過ぎた、もしくは進行した症例では、間質線維化や尿細管の萎縮を認める。

##### 2) 高倍像での観察

###### i) PAS 染色

メサングウム細胞や基質の増加、管内増殖性所見がないか確認する。もしも存在すれば、免疫複合体型半月体形成性腎炎の可能性がある。抗 GBM 抗体型や pauci-immune 型の半月体形成性腎炎では基本的にこれらの変化は伴わないことが多い。しかし、これは絶対的にいえることではない。半月体内あるいは半月体周囲の間質には、アポトーシスを呈した細胞核である核崩壊像を認めることが多い。半月体の性状を判定していく。細胞性、線維細胞性、線維性の判定には、PAS 染色だけでなく、PAM 染色、Masson-Trichrome 染色も併用する。一般的に、細胞性半月体は半月体の 50% 以上を細胞が占めるものをいい、線維性半月体は半月体の 90% 以上が細胞外基質で占めるも



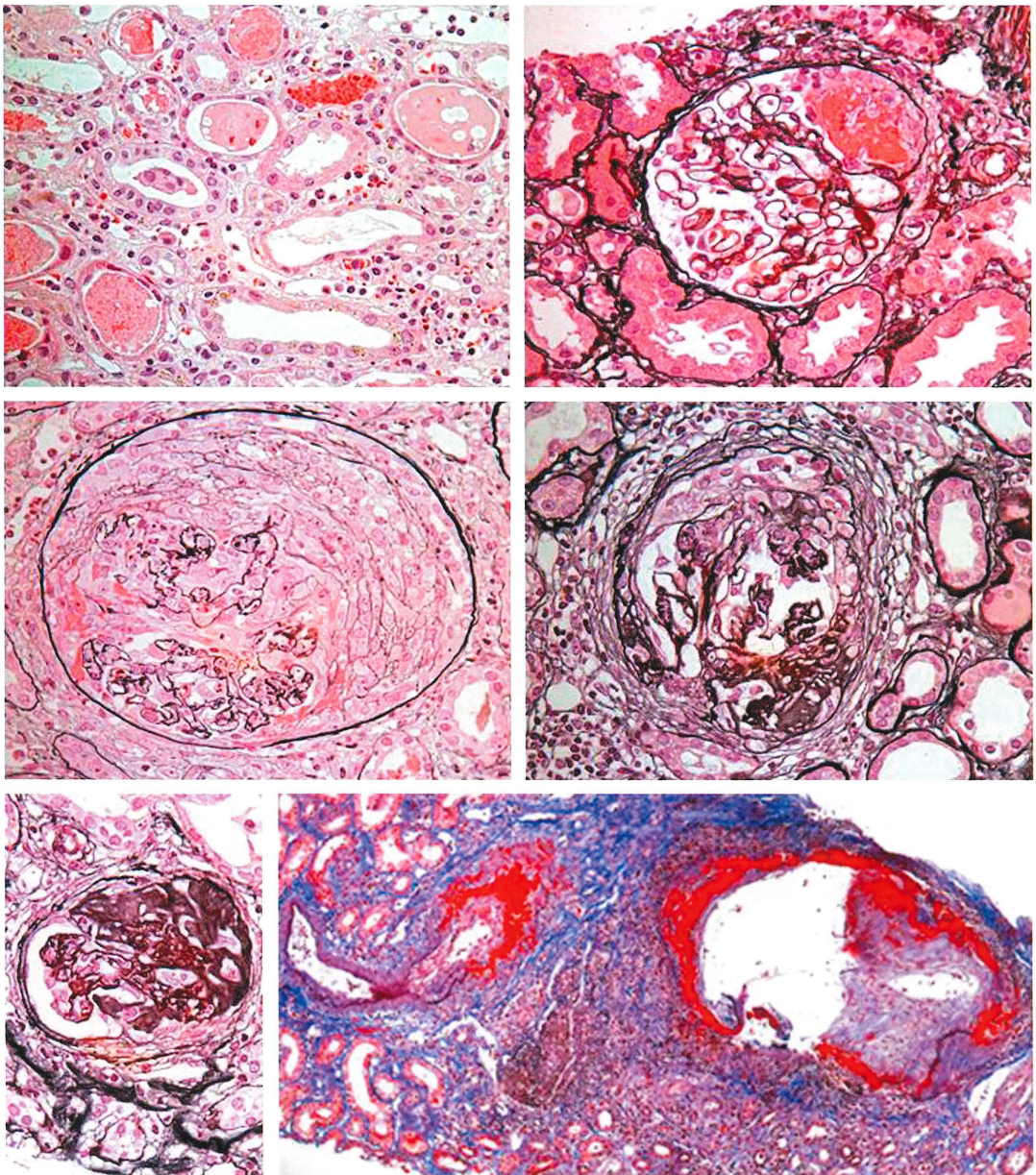


図1 光顕所見解説

上段左：HE 染色。間質にはリンパ球，好中球などからなる炎症細胞の浸潤を認め，一部の尿細管には細胞が浸潤し，尿細管炎の状態となっている。尿細管腔内には赤血球のほかに変性細胞も認め，糸球体や尿細管の障害に伴う変化と考えられる（×400）。

上段右：PAM 染色。2 時方向にフィブリンの析出を認める。そのほかの部分では，メサンギウム基質の増加やメサンギウム細胞の増殖はみられない（×400）。

中段左：PAM-Masson 染色。細胞性半月体が認められる糸球体。一部にフィブリンの析出を認める（×400）。

中段右：PAM-Masson 染色。線維細胞性半月体が認められる糸球体。細胞成分は半月体の 50%未満で，線維成分も半月体の 90%未満を占める（×400）。

下段左：PAM-Masson 染色。線維性半月体が認められる糸球体。半月体の 90%以上が細胞外基質で占められている（×400）。

下段右：Elastica-Masson 染色。弓状動脈ならびに小葉間動脈に，フィブリン形成を伴う血管壁の破壊が認められる。MPO-ANCA 陽性，管外増殖性糸球体腎炎の症例（×100）。



のをいう。線維細胞性半月体はこの中間にある。

## ii) PAM 染色

活動性の病変として、糸球体基底膜の断裂、Bowman 嚢の断裂が認められる。PAM 染色で確認しやすい。

## iii) Masson-Trichrome 染色

管外増殖性糸球体腎炎では、この染色標本は必ず確認する必要がある。半月体あるいは血管炎に一致してフィブリノイド壊死があると赤くフィブリンが染色される。見逃がしてはならない所見である。

## iv) Elastica-Masson 染色

1本1本の血管を丁寧にこの染色で確認する。弾性板が断裂している所見があれば、血管炎である可能性がある。Chapel Hill Consensus Conference による血管炎症候群の、血管のサイズによる分類<sup>1)</sup>は有名だが、pauci-immune 型半月体形成性腎炎を呈するような ANCA 関連血管炎は糸球体毛細血管と細動脈の炎症によるものである。まれながら結節性多発動脈炎によって、小葉間動脈や弓状動脈などの中・小型動脈に壊死性血管炎を呈することがあるが、一般的には半月体形成は伴わない。フィブリノイド壊死病変は Masson 染色で赤く染まる。

### ピットフォール

組織学的重症度の分類について確立したものはないが、線維性半月体や硬化糸球体病変、そして間質の線維化や尿細管の萎縮所見は、急性期を過ぎ慢性期の所見である。

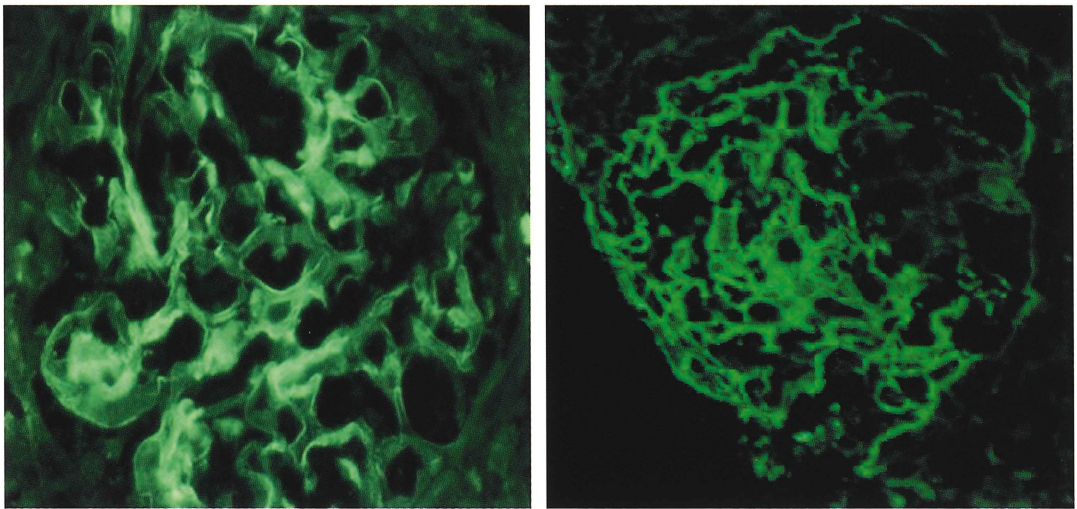
PTC が減少している所見も非可逆的慢性所見の指標といわれる。臨床所見と合わせて考える必要があるが、このような慢性期の所見が優位な症例では、侵襲的な治療は差し控えるなど、治療方針を決定するうえでも参考となる所見であると考えられている。

## b. 蛍光抗体法所見 (図2)

pauci-immune 型半月体形成性腎炎では、糸球体に補体、免疫グロブリンの有意な陽性像を認めない。フィブリノゲンや C3 などの補体が半月体に陽性に出る頻度は高い。抗 GBM 型半月体形成性糸球体腎炎では、IgG (IgG1, IgG4 が主体) および C3 が糸球体基底膜に (Bowman 嚢, 尿細管基底膜, 特に遠位尿細管にも) 線状に沈着する。IgA や IgM, フィブリノゲンの沈着を伴うこともある。

## c. 電顕所見 (図3)

pauci-immune 型では、メサングウム細胞と基質の増加は認めず、高電子密度沈着物 (EDD) の沈着はみられない。上皮細胞の足突起の癒合や、糸球体基底膜の断裂が観察されることがある。抗 GBM 抗体型では、早期には糸球体基底膜の内皮側に、EDD が線状に沈着している所見がみられる。進行した場合は、基底膜全体、尿細管基底膜上にも EDD が観察される。

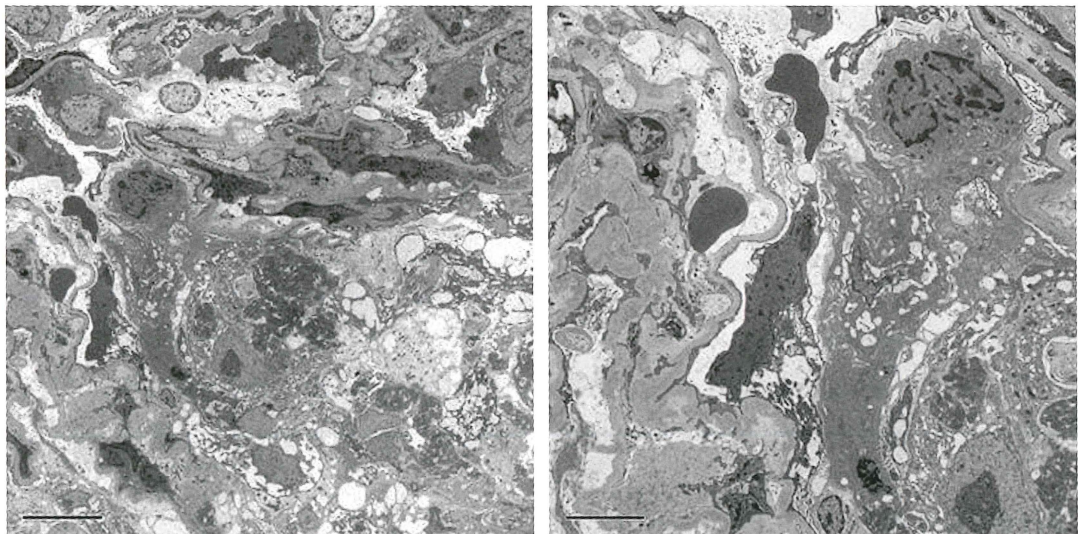


**図2** 蛍光抗体法所見解説

左：糸球体基底膜に IgG が線状に沈着しており，抗 GBM 抗体半月体形成性糸球体腎炎に典型的な所見（×400）。

右：フィブリノゲンが半月体に陽性。MPO-ANCA 陽性の半月体形成性糸球体腎炎の症例（×400）。

pauci-immune 型半月体形成性腎炎は免疫グロブリンと補体の有意な沈着所見はない。しかし，軽度の非特異的沈着はある。



**図3** 電顕所見解説

左：線維細胞性半月体がみられる。Bowman 腔内には，フィブリンの析出や赤血球漏出，好中球の浸潤を認める。この観察範囲内では，GBM の断裂像は確認できない（×2,000）。

右：細胞性半月体がみられる。糸球体足細胞の足突起の癒合と剥離がみられる。メサンギウムの基質増加や細胞増加，基底膜沈着物を認めない（×4,000）。



表1 管外増殖性糸球体腎炎（半月体形成性糸球体腎炎）鑑別のポイント

疾患	免疫組織学的所見	特徴
<b>半月体形成を伴う原発性糸球体腎炎との鑑別</b>		
膜性増殖性糸球体腎炎	C3, fringe pattern	<ul style="list-style-type: none"> <li>・半月体形成所見が多い組織型であるが、糸球体基底膜の二重化、分葉化増殖が鑑別点である。</li> <li>・低補体血症を伴うことが多い。</li> </ul>
IgA 腎症	IgA, C3 mesangial pattern	<ul style="list-style-type: none"> <li>・半月体形成率が高い IgA 腎症もある。免疫染色における IgA のメサンギウム領域へのびまん性沈着が鑑別点である。</li> <li>・半月体形成率が高い場合は、ANCA 陽性所見を合併していることもあり確認を要する。</li> </ul>
<b>全身性疾患との鑑別</b>		
Goodpasture 症候群	IgG, 線状沈着	<ul style="list-style-type: none"> <li>・半月体のサイズが大きいたことが特徴ともいわれる。全周性半月体を認めた場合は、抗 GBM 型であることが多い。</li> </ul>
全身性エリトマトーデス	C1q 陽性に加え、免疫グロブリン、補体の多彩な沈着	<ul style="list-style-type: none"> <li>・光顕像も多彩で、糸球体の管内細胞増多（メサンギウム増加、管内増多）が認められる。</li> <li>・SLE の診断基準に示される特徴的な身体所見、検査所見を伴う。</li> </ul>
Wegener 肉芽腫症	免疫グロブリン、補体沈着なし	<ul style="list-style-type: none"> <li>・間質に血管炎と肉芽腫が認められれば疑う。肉芽腫がみつかる頻度は決して高くはない。</li> <li>・PR3-ANCA 陽性率が高い。上気道（鼻・眼・耳・口腔および咽頭）、肺の病変を伴う。</li> </ul>
顕微鏡的多発血管炎 microscopic polyangitis (MPA)	免疫グロブリン、補体沈着なし	<ul style="list-style-type: none"> <li>・MPO-ANCA 陽性率が高い。肺胞出血もしくは間質性肺炎、あるいは紫斑、皮下出血、消化管出血、多発性単神経炎などを伴う。</li> </ul>
紫斑病性腎炎	IgA, C3 mesangial pattern	<ul style="list-style-type: none"> <li>・組織所見は IgA 腎症に類似するが、管内増多所見と半月体形成所見の頻度が高い。紫斑、腹痛、関節痛を伴う。</li> </ul>
クリオグロブリン血症	IgG, IgM, C3	<ul style="list-style-type: none"> <li>・組織像は管内増多所見を伴う膜性増殖性糸球体腎炎に類似する。半月体形成を伴うことがある。</li> <li>・クリオグロブリン血症、HCV 抗体、血中 HCV-RNA の検索が重要である。</li> </ul>
アレルギー性肉芽腫性血管炎 Churg-Strauss 症候群	沈着なし	<ul style="list-style-type: none"> <li>・好酸球浸潤を伴う肉芽腫性またはフィブリノイド壊死性血管炎の所見。気管支喘息、アレルギー性鼻炎、好酸球増加が先行する。</li> <li>・他の血管炎疾患と比べ、比較的若い症例にもみられる。</li> </ul>

## 鑑別のポイント

表1 にポイントを示す。

### ワンポイント

Wegener 症候群 (WS), Churg-Strauss 症候群 (CSS) の名称は本邦のガイドラインを含め広く使われているが、このような報告者の名前に由来する疾患名は、病態生理に基づいたものに変更することが国際的に検討されている。実際に WS, CSS はそれぞれ granulomatosis with polyangiitis (GPA), eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (EGPA) へ名称変更が提案されており、本邦でもそれぞれ“多発血管炎性肉芽腫症”, “好酸球性肉芽腫性多発血管炎”と呼称することが提案されている。

表2 臨床的重症度分類

スコア	血清 Cr (mg/dL)	年齢 (歳)	肺病変の有無	血清 CRP (mg/dL)
0	<3	<60	無	<2.6
1	3~6	60~69		2.6~10
2	≥6	≥70	有	>10
3	透析療法			
総スコア 0~2 : Grade I, 3~5 : Grade II, 6~7 : Grade III, 8~9 : Grade IV				

(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 急速進行性腎炎症候群の診療指針 (第2版), 日腎会誌 53 : 509-555, 2011)

表3 腎病理組織所見スコアと病理組織学的病期分類

スコア	半月体形成率 (%)	半月体病期	尿細管間質病変
0			なし
1	<30	細胞性	軽度
2	30~50	線維細胞性	中等度
3	50~80	線維性	高度
4	>80		
総スコア 2~6 : Stage I, 7~8 : Stage II, 9~10 : Stage III			

(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 急速進行性腎炎症候群の診療指針 (第2版), 日腎会誌 53 : 509-555, 2011)

表4 管外増殖性糸球体腎炎 (半月体形成性糸球体腎炎) の治療方針

病型	臨床重症度	年齢等	PSL *1	Pulse *2	CY *3	PE *4
抗 GBM 抗体型 RPGN			◎	○	○	◎
免疫複合体型 RPGN			各病態に応じた治療			
ANCA 陽性 RPGN	I or II	70 歳以上 or 透析	◎	○	○	
	I or II	70 歳未満で非透析	○	◎	○	
	III or IV	70 歳以上 or 透析	○	◎	○	
	III or IV	70 歳未満で非透析	○	○	◎	

◎ : 施行すべき治療法, ○ : 重症度, 疾患活動性, 全身状態などから選択される治療法

\*1 : 経口ステロイド PSL 0.6~1.0 mg/kg/日

\*2 : ステロイドパルス (mPSL 500~1,000 mg/日, 3日間) + 経口 PSL 0.6~0.8 mg/kg/日

\*3 : \*2 + シクロホスファミド (CY) 25~100 mg/日, または + CY パルス 250~750 mg/m<sup>2</sup>/月

\*4 : 血漿交換療法の併用. 二重膜濾過血漿交換や免疫吸着が選択されることがある.

## 重症度判定

急速進行性腎炎症候群の診療指針 (第2版) の判定基準<sup>2)</sup> に従う. ANCA 陽性 RPGN の臨床所見に基づく重症度分類 (表2) は生存率と相関しており, 治療方針決定に用いられている. また, ANCA に加え抗 GBM 抗体も陽性の症例は, 抗 GBM 抗体型 RPGN と同様に予後が不良であると近年では考えられるようになっていく. 腎病理病期分類 (表3) は, 早期発見と治療法の変遷のために, 予後との相関が失われている. 海外および本邦から提唱されている分類を含め<sup>3,4)</sup>, 今後, 予後予測につながり, 観察者間の一致性が高い指標が確立されることが期待されている.

## 治療方針の立て方

管外増殖性糸球体腎炎は、①抗 GBM 抗体型、②免疫複合体型、③ pauci-immune 型に分けられ、治療は急速進行性腎炎症候群の診療指針に従って行う (表 4)。

pauci-immune 型半月体形成性糸球体腎炎の中で、本邦では、MPO-ANCA 陽性が最も多い。ANCA のサブクラスならびに、MPO-ANCA と PR3-ANCA の両者が陽性のいずれであっても、予後に有意な影響はなく、また、両者陰性の症例であっても、ANCA 陽性 RPGN に準じた治療を原則とする。ANCA 陽性 RPGN に対する血漿交換療法は、本邦の症例においては有効性が確立していない。

抗 GBM 抗体型 RPGN は、免疫抑制療法に血漿交換療法を併用する。抗 GBM 抗体が陰性化するまで、血漿交換療法を併用して治療することが肝要といわれている。以前は無効と考えられていた血清 Cr 6 mg/dL 以上の症例であっても、発症からの期間が短く、腎組織において線維性半月体や間質線維化が軽度の症例においては、腎機能の改善する可能性があり、症例によって選択すべき治療法である。

免疫複合体型半月体形成性糸球体腎炎は、膜性増殖性糸球体腎炎、IgA 腎症などの原発性糸球体腎炎や、ループス腎炎、紫斑病性腎炎、クリオグロブリン血症などの全身性疾患によるものが多く、それぞれの病態に応じた治療を行う。特発性の免疫複合体型半月体形成性糸球体腎炎については、ANCA 陽性 RPGN に準じた治療を行う。

### 文献

- 1) Jennette JC et al : Nomenclature of systemic vasculitides : Proposal of an international consensus conference. *Arthritis Rheum* 37 : 187-192, 1994
- 2) 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 急速進行性腎炎症候群の診療指針 (第 2 版). *日腎会誌* 53 : 509-555, 2011
- 3) Joh K et al : Renal pathology of ANCA-related vasculitis : proposal for standardization of pathological diagnosis in Japan. *Clin Exp Nephrol* 12 : 277-291, 2008
- 4) Berden AE et al : Histopathologic classification of ANCA-associated glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol* 21 : 1628-36, 2010