

B. 続発性糸球体疾患

— 1 糖尿病性腎症 —

判読のポイント

ここを見逃すな！

肥大気味の糸球体が観察され、メサンギウム基質増加優位のメサンギウム領域拡大、糸球体基底膜の肥厚、capsular dropあるいはfibrin capなどの滲出性病変、広範な間質開大あるいは線維化、非萎縮性尿細管基底膜の肥厚、細動脈の高度な全周性硝子化などがあれば典型的な所見である。ただし、臨床病期によって病理学的特徴、特に糸球体病変所見には差異がみられるため注意が必要である。

病理学的に糖尿病性腎症と呼ぶときは、糸球体病変以外に尿細管間質、血管病変も含める。糖尿病性糸球体硬化症は、進行した典型的な糸球体病変を指す用語と捉えるとよい。

a. 光顕所見（図1）

1) 低倍率での観察

i) PAS 染色

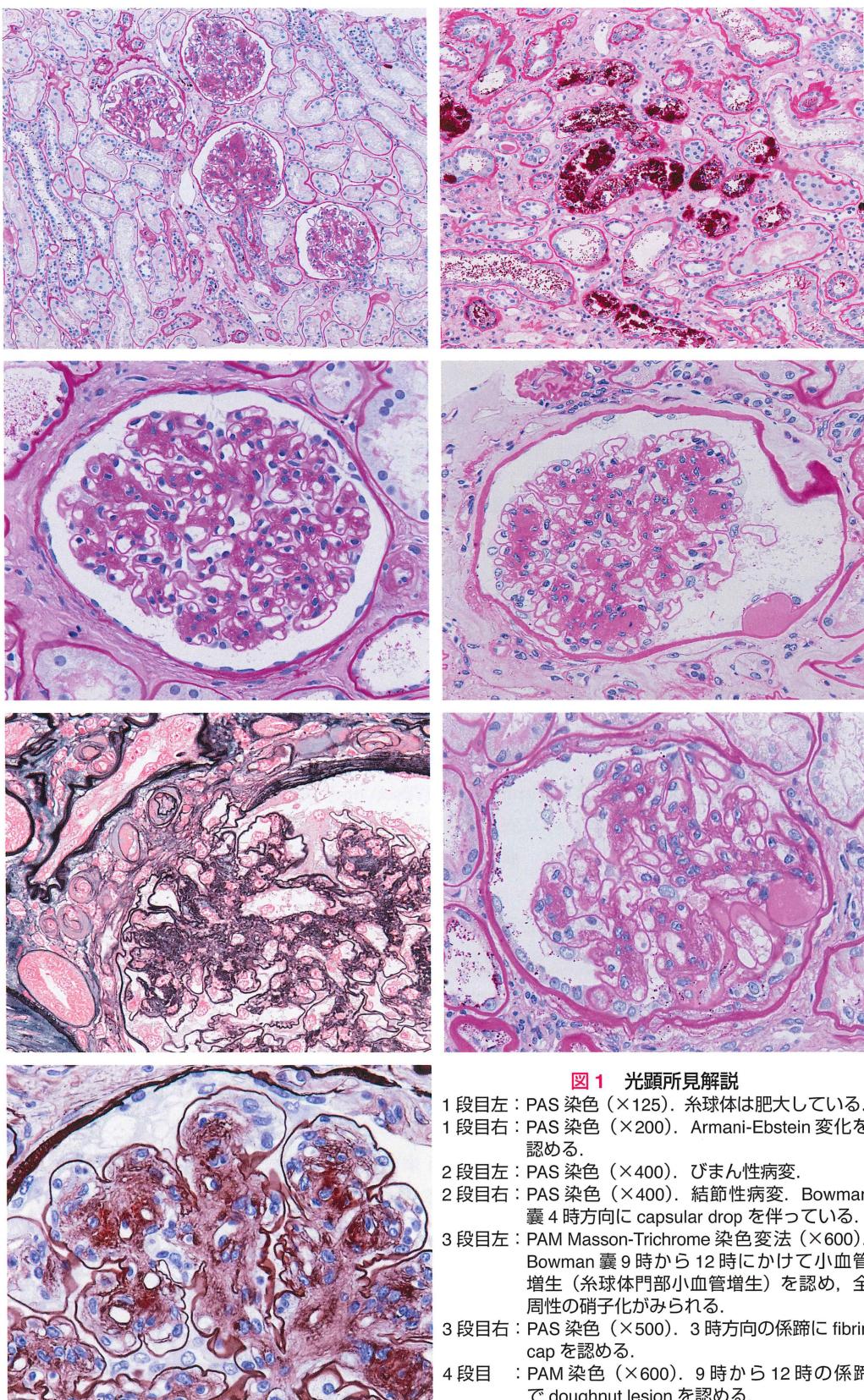
糸球体肥大が臨床病期早期から観察されることが多い。ある程度病期が進行した症例では、メサンギウム基質の増加が観察される。従来よりいわれる典型的糸球体病変である糖尿病性糸球体硬化症は、びまん性全節性にメサンギウム基質が増加するびまん性病変と、メサンギウム基質が結節状に拡大して観察される結節性病変（Kimmelstiel-Wilson nodule）に分けられている。しかし、両者が混在していることは多い。糸球体基底膜の肥厚が高度の場合には低倍率でも確認でき、尿細管基底膜の厚さ以上にみえることもある。糖尿病性腎症の初期では、メサンギウム増殖性糸球体腎炎と区別がつかない。

尿蛋白量が多い症例では、糸球体内皮細胞と糸球体基底膜の間、あるいはBowman嚢上皮細胞とBowman嚢の間に、半球状にPAS陽性物質の沈着が認められることがある。いずれも血漿成分が浸み込んで蓄積した浸み込み病変であり、それぞれfibrin cap、capsular dropと呼ばれる。必ずしも糖尿病性腎症に特異的ではないが、比較的高頻度に認められる所見である。

尿細管上皮細胞の細胞質内に、Armani-Ebstein変化と呼ばれるPAS強陽性的粗大顆粒が認められることがある。尿蛋白量の多い糖尿病性腎症に特異性の高い所見といわれているが、観察される頻度は低い。むしろ、糖尿病性腎症の初期から、間質の浮腫と線維化による開大や、萎縮していない尿細管基底膜の肥厚が観察される。これはPAM染色で観察するとよくわかる。全周性の細動脈の硝子化動脈硬化が、特に輸出入細動脈にみられる頻度が高い。小動脈にも硝子化動脈硬化はみられる頻度が高い。

ii) PAM 染色

糸球体のメサンギウム領域では、メサンギウム基質増加によりPAM陽性領域が拡大してみえる。結節性病変では、メサンギウム基質がコラーゲン成分に置き換わるため、結節中心部でメセナミン銀染色性が低下することもある。結節性病変以外でメセナミン銀の染色性が弱い場合には、細胞外基質以外の沈着物によってメサンギウム領域が拡大している可能性があり、その場合にはアミロイ

**図 1 光顕所見解説**

- 1段目左：PAS 染色 ($\times 125$)。糸球体は肥大している。
- 1段目右：PAS 染色 ($\times 200$)。Armani-Ebstein 変化を認める。
- 2段目左：PAS 染色 ($\times 400$)。びまん性病変。
- 2段目右：PAS 染色 ($\times 400$)。結節性病変。Bowman 囊 4 時方向に capsular drop を伴っている。
- 3段目左：PAM Masson-Trichrome 染色法 ($\times 600$)。Bowman 囊 9 時から 12 時にかけて小血管増生（糸球体門部小血管増生）を認め、全周性の硝子化がみられる。
- 3段目右：PAS 染色 ($\times 500$)。3 時方向の係蹄に fibrin cap を認める。
- 4段目：PAM 染色 ($\times 600$)。9 時から 12 時の係蹄で doughnut lesion を認める。

ドーシスなど他疾患との鑑別が必要である。

肥厚した糸球体基底膜や尿細管基底膜は、メセナミン銀で強く染色される。

iii) Masson-Trichrome 染色

進行した結節性病変ではメサンギウム基質がコラーゲン成分に置き換わるため、結節中心部は青色または緑色となる。

間質病変の正確な評価も Masson-Trichrome 染色で行う。線維化が進行していることを確認できる。また、硝子化動脈硬化も Masson-Trichrome 染色でみると観察しやすい。

iv) Elastica 染色

硝子化動脈硬化以外に、内弾性板の多層化を示す弾性線維症 (elastofibrosis) もよく観察される。

2) 高倍率での観察

i) PAS 染色

メサンギウム細胞と基質の増加の程度を確認する。びまん性病変では、びまん性全節性にメサンギウム基質増加を認めるが、細胞増加は目立たない。結節性病変では、メサンギウム基質が結節状に増加して観察される。典型例では細胞が乏しく結節辺縁にのみ観察され、狭小化した血管内腔が結節の辺縁を取り囲んでみえる。糸球体毛細血管内皮細胞は基底膜から剥離して、結節病変周囲に寄っている。つまり、結節性病変の周囲の血管腔は偽腔であることが多い。また、結節病変内部の毛細血管を中心としてメサンギウム基質の増加が進行した doughnut lesion を観察することができ、糖尿病性腎症を示唆する有力な所見である。この毛細血管腔を mesangial tunnel と呼ぶこともある。糸球体基底膜は肥厚して見える。

ii) PAM 染色

メサンギウム基質増加および糸球体基底膜肥厚の程度を確認する。特に膜性腎症合併などによる基底膜肥厚ではないことを確認すべきである。発達した結節性病変は、PAM 染色で膠原線維が同心円状に増加していることを確認することができる。

尿細管基底膜の肥厚は、病初期には近位尿細管が中心にみられるが、進行すると遠位尿細管基底膜にも及び、両者の厚さが同程度になる。

iii) Masson-Trichrome 染色

メサンギウム領域、上皮下、内皮下に赤色陽性物質が存在しないかを確認する。これは滲出性病変を示唆する。

iv) Elastica 染色

小動脈やときに細動脈で、内弾性板の多層化あるいは断裂が観察される。高血圧を伴う高齢症例では、このような変化が顕著にみられることが多い。細動脈硝子化は加齢や高血圧症などでも生じるが、糖尿病では、その程度が強いのが特徴で、しばしば全周性の硝子化が観察される。輸入細動脈硝子化は腎硬化症などでも観察されるが、輸出細動脈硝子化が他の疾患で観察されることはほとんどなく、糖尿病性腎症の特徴ともいえる。また、糸球体門部に小血管増生 (polar vasculosis) が目立つのも特徴であり、ここにも硝子化がしばしばみられる。

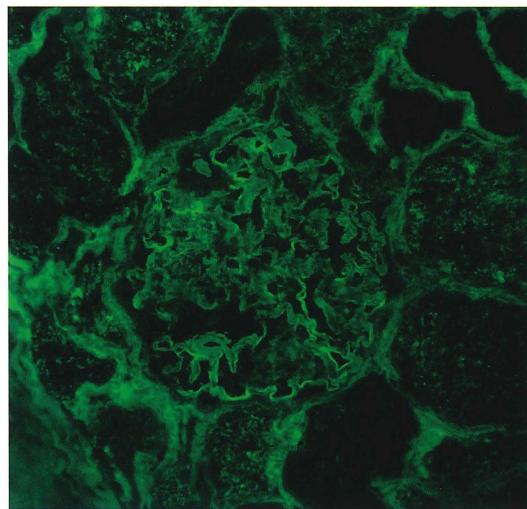


図2 蛍光抗体法所見解説
IgG が糸球体基底膜に沿って線状に陽性を示す ($\times 400$).

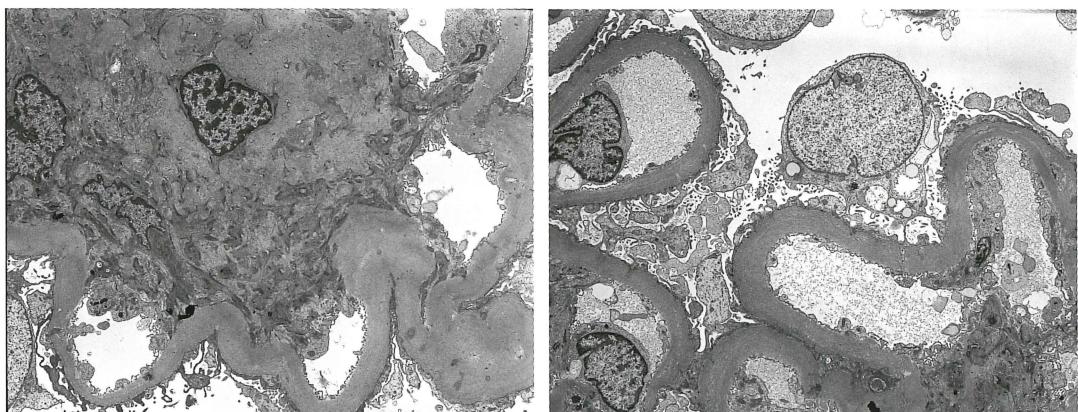


図3 電顕所見解説
左：メサンギウム領域は基質増加により拡大している ($\times 2,500$).
右：糸球体基底膜は全節性に肥厚している ($\times 2,500$).

b. 蛍光抗体法所見

IgG が糸球体基底膜、Bowman 囊、尿細管基底膜に沿って線状に陽性となることが基本であり（図2），その他メサンギウム領域に IgA, IgM, C3，フィブリノゲンがみられることがある。なお，蛍光の強度と糸球体病変の進行度とは相関しない。基底膜肥厚があっても IgG の沈着を認めない症例もある。糸球体内の免疫グロブリン、補体の沈着態度は実にさまざままで、症例によりバリエーションがある。IgA もメサンギウム領域に沈着していることも多く、IgA 腎症との鑑別を必要とすることがある。

細動脈などの硝子化した部位では、IgM, C3, フィブリノゲンの沈着が観察されうる。

c. 電顕所見

基本所見はメサンギウム基質増加、糸球体基底膜肥厚、尿細管基底膜肥厚である（図3）。糸球

体基底膜はびまん性全節性に肥厚がみられる。特に緻密層が肥厚し、三層構造が不明瞭化する。臨床病期が早期の症例では光学顕微鏡で糸球体基底膜肥厚の判別が困難であっても、電子顕微鏡では確認されうる。また、同時期から既に内皮下腔の開大が観察される頻度が高い。

メサンギウム領域は細胞外基質の増加により拡大し、その主成分はIV型コラーゲンである。メサンギウム領域、内皮下腔、上皮下腔に他の腎炎合併を疑うような高電子密度沈着物（EDD）がないか確認が必要である。少量の EDD は糖尿病性腎症でも認められる。なお、fibrin cap は糸球体基底膜と内皮細胞の間に均一な高電子密度物質（homogenous electron-dense matrix）として観察されるので、免疫複合体沈着物との鑑別に注意が必要である。高度に増加したメサンギウム基質内には、可視型膠原線維、細線維状物質、脂質滴などが認められることも多い。

尿細管基底膜は、やや層状化し肥厚した様子が観察される。PTC の基底膜も肥厚する。

■鑑別のポイント

糖尿病性腎症と他の疾患との鑑別のポイントを表1に示す。

■重症度判定

1型糖尿病では発症時期が比較的明確であるが、本邦で大半を占める2型糖尿病は発症時期が不明確で、加齢や高血圧症、動脈硬化などの糖尿病以外の影響により多様な病変が形成されるため、腎生検の病理組織学的所見から腎機能や腎予後を推測するのに有用な重症度分類の確立には至っていない。

本邦では旧厚生省班会議で病期分類が作成され、糖尿病性腎症合同委員会で改定された糖尿病性腎症病期分類（改定）（表2）¹⁾の中で臨床病期ごとに組織変化が示されている。ここで重要なポイントは、病理所見が腎症前期から始まっている点である。

世界的には、近年 Renal Pathology Society から病理組織分類（表3）²⁾が提唱され、糸球体病変に着目し Class I～IVに分類されている。ただし、病理学的な進行期とは必ずしも一致しておらず、また糸球体以外の病変には着目していない点が十分でない等の意見もみられる。

■治療方針の立て方

生活習慣の改善、高血糖のは是正、糸球体高血圧のは是正、血清脂質の管理、蛋白制限食といった集約的な治療が必要で、糖尿病性腎症病期分類（改定）（表2）の病期に応じた対応も必要である。

血糖コントロールは非常に重要であることが多くのランダム化比較試験から明らかにされており、HbA1c（JDS 値）6.5%未満、HbA1c（NGSP 値）6.9%未満を目標とする長期間の厳密な管理を行う。

表 1 糖尿病性腎症と他疾患の鑑別

鑑別する疾患	類似点	鑑別ポイント
高血圧腎症	びまん性の糸球体基底膜肥厚とメサンギウム基質増加を呈する。	・結節性病変を呈さない、 ・蛍光抗体法で、 IgG の沈着を伴わない。
メサンギウム増殖性腎炎	メサンギウム領域拡大や細胞増加によつて、びまん性病変に類似してみえることがある。	・メサンギウム領域の細胞増殖が糖尿病性腎症ではみられない、あるいは軽度である。 ・IgA 腎症では、蛍光抗体法でメサンギウム領域に IgA の沈着が確認される。
膜性腎症	糸球体基底膜の肥厚が漸新してみえることがある。	・電子顕微鏡で、傍メサンギウム領域に高電子密度沈着物 (EDD) が観察される。 ・光学顕微鏡で、上皮下沈着物や膜性変化が観察される。
巣状分節性糸球体硬化症	・perihilar variant で硝子化病変を伴うため、鑑別が必要である。	・電子顕微鏡で、上皮下腔に EDD や膜性変化が観察される。
アミロイドーシス	・結節の分布や大小不同であり、細胞成分が乏しい点が類似する。 ・アミロイド沈着により、血管壁が肥厚することがある。	・Congo red 染色陽性。PAS 染色の染色性が弱く、PAM 染色が観察される。 ・電子顕微鏡で、8~10nm のアミロイド線維が観察される。
軽鎖沈着症、重鎖沈着症	メサンギウム領域が結節状となり、分葉状を呈する。多くは細胞増殖が目立つが、結節部位は糸球体もみられる。沈着物により、尿細管基底膜が肥厚してみえる。	・PAM 染色の染色性がみられない。 ・蛍光抗体法で、軽鎖、重鎖の沈着がみられる。 ・電子顕微鏡、dense granular material の内皮細胞下腔への沈着が観察される。
イムノタクトイド糸球体症 (immunotactoid glomerulopathy)	・結節性病変、びまん性病変いずれにも類似している。	・PAS 陽性ではあるが、PAM 染色の染色性がない。 ・電子顕微鏡で、15~60nm の fibril や microtubules が観察される。
膜性増殖性糸球体腎炎	・分葉化が目立つ場合、結節性病変に類似してみえることがある。	・糸球体がほぼ均一な変化を呈し、糸球体ごとの変化に差異が少ない。 ・細胞増加が目立つ。糸球体基底膜二重化やメサンギウム間入像が観察される。
フィブロネクチン腎症	・結節性病変を呈する。	・電子顕微鏡で、各 Type で特徴的な EDD が観察される。 ・電子顕微鏡で、内皮細胞下腔主体に沈着物が無構造あるいは顆粒状構造として観察され、局所的に fibrillar appearance を呈す。
collagenofibrotic glomerulosclerosis	糸球体基底膜肥厚とメサンギウム領域拡大がみられる。	・PAS 染色性が弱く、PAM 染色の染色性がない。 ・蛍光抗体法は陰性を示す。 ・電子顕微鏡で、collagen fiber が観察される。
idiopathic nodular glomerulosclerosis	・糖尿病性腎症と同様の組織変化を呈す。	・臨床的に糖尿病を認めるかどうかが鑑別のポイントとなる。 ・高血圧症や慢疾、脂質異常症などの病歴を有することが多い。

表2 糖尿病性腎症病期分類（改定）

病期	臨床的特徴		病理学的特徴 (糸球体病変)	備考 (主な治療法)
	尿蛋白 (アルブミン)	GFR (Cr)		
第1期 (腎症前期)	正常	正常 ときに高値	びまん性病変：ない～軽度	血糖コントロール
第2期 (早期腎症)	微量アルブミン尿	正常 ときに高値	びまん性病変：軽度～中程度 結節性病変：ときに存在	厳格な血糖コントロール 降圧治療
第3期A (顕性腎症前期)	持続性蛋白尿	ほぼ正常	びまん性病変：中程度 結節性病変：多くは存在	厳格な血糖コントロール 降圧治療・蛋白制限食
第3期B (顕性腎症後期)	持続性蛋白尿	低下	びまん性病変：高度 結節性病変：多くは存在	厳格な降圧治療 蛋白制限食
第4期 (腎不全期)	持続性蛋白尿	著明低下 (血清クレアチニン上昇)	荒廃糸球体	厳格な降圧治療 低蛋白食・透析療法導入
第5期 (透析療法期)	透析療法中			移植

(糖尿病性腎症に関する合同委員会報告. 日腎会誌 44 (1), 2002)

表3 Renal Pathology Society の病理分類

Class	Description
I	Mild or nonspecific LM changes and EM-proven GBM thickening
II a	Mild mesangial expansion
II b	Severe mesangial expansion
III	Nodular sclerosis (Kimmelstiel-Wilson lesion)
IV	Advanced diabetic glomerulosclerosis

(Tervaert TW et al : J Am Soc Nephrol 21 : 556–563, 2010)

糖尿病患者では高血圧症合併頻度が高く、高血圧症が腎症を進行させる因子でもあるため、血圧管理が重要であり、日本高血圧学会のガイドラインでは糖尿病患者の降圧目標は 130/80 mmHg 未満である。さらに、尿蛋白 1 g/日以上の症例では、125/75 mmHg 未満が推奨されている。特に、ACE 阻害薬、ARB とも、正常から早期腎症発症、早期腎症から顕性腎症への進行、顕性腎症における腎機能低下を有意に抑制することが大規模ランダム化比較試験で示されており、高血圧症を有する糖尿病性腎症症例においては RAS 阻害薬が第一選択薬である。

蛋白制限としては、糖尿病性腎症生活指導基準において早期腎症に対して 1.0～1.2 g/kg 理想体重/日、顕性腎症前期に対して 0.8～1.0 g/kg 理想体重/日が推奨されている。

■文献

- 1) 糖尿病性腎症に関する合同委員会報告. 日腎会誌 44 (1), 2002
- 2) Tervaert TW et al : Pathologic Classification of Diabetic Nephropathy. J Am Soc Nephrol 21 : 556–563, 2010