

## — 2 ループス腎炎 —

### 判読のポイント

#### ここを見逃すな！

すべての原発性糸球体疾患にみられる組織所見が出現する（dense deposit disease を除く）。Class I, II 以外では、糸球体ごとに病変が異なる。つまり均一性が認められない傾向がある。

International Society of Nephrology / Renal Pathology Society (ISN/RPS) 分類に従い診断する（表1）。すべての染色を利用し、活動性病変と慢性病変を判定する（表2）。

表1 ループス腎炎のISN/RPS (2003) 分類

#### I型 微小メサンギウムループス腎炎

・光顕では正常の糸球体であるが、蛍光抗体法ではメサンギウムに免疫沈着物が認められる。

#### II型 メサンギウム増殖性ループス腎炎

・メサンギウム細胞増殖またはメサンギウム基質の増加が光顕で認められる。程度は問わない。  
・蛍光抗体法ではメサンギウムに免疫沈着物が認められる。  
・蛍光抗体法、あるいは電顕で少量の孤立性の沈着物が上皮下または内皮下に認められることがあるが、光顕では認めない。

#### III型 巣状ループス腎炎

・活動性もしくは非活動性の病変が全糸球体の50%未満に認められるもの。  
・病変は管内性病変でも管外性病変でもよい。  
・病変の拡がりは分節性でも全節性でもよい。  
・内皮下沈着物を巣状に認めるのが典型的である。  
・メサンギウム病変はあってもよい。

III (A) 巢状増殖性ループス腎炎

III (A/C) 巢状増殖性および硬化性ループス腎炎

III (C) 巢状硬化性ループス腎炎

(A) 活動性病変 (A/C) 活動性および慢性病変 (C) 瘢痕を示す慢性非活動性病変

\* 尿細管萎縮、間質の炎症、線維化、動脈硬化その他の血管病変を記載し、程度（軽度、中等度、高度）を示すこと。

\* 活動性病変、および硬化性病変を有する糸球体の割合を示すこと。

#### IV型 びまん性ループス腎炎

・活動性もしくは非活動性の病変が全糸球体の50%以上に認められるもの。  
・管内性病変でも管外性病変でもよい。  
・内皮下沈着物をびまん性に認めるのが典型的である。  
・メサンギウム病変はあってもよい。  
・病変を有する糸球体の50%以上が分節性病変である場合、びまん性分節性ループス腎炎 (IV-S)  
・病変を有する糸球体の50%以上が全節性病変である場合、びまん性全節性ループス腎炎 (IV-G)

IV-S (A) びまん性分節性増殖性ループス腎炎

IV-S (A/C) びまん性分節性増殖性および硬化性ループス腎炎

IV-S (C) びまん性分節性増殖性硬化性ループス腎炎

IV-G (A) びまん性全節性増殖性ループス腎炎

IV-G (A/C) びまん性全節性増殖性および硬化性ループス腎炎

IV-G (C) びまん性全節性増殖性硬化性ループス腎炎

(A) 活動性病変 (A/C) 活動性および慢性病変 (C) 瘢痕を示す慢性非活動性病変

\* 尿細管萎縮、間質の炎症、線維化、動脈硬化その他の血管病変を記載し、程度（軽度、中等度、高度）を示すこと。

\* フィブリノイド壊死または細胞性半月体（線維細胞性半月体）を有する糸球体の割合を示すこと。

**表1 つづき****V型 膜性ループス腎炎**

- ・光顕、蛍光抗体法、電顕で上皮下免疫沈着物またはその形態的遺残が認められるもの。
- ・分節性でも全節性でもよい。
- ・メサンギウム病変はあってもなくてもよい。
- ・Ⅲ型またはⅣ型と併存することがある。その場合は両者を診断名とする。
- ・V型ループス腎炎は進行した硬化性病変を呈することがある。

**VI型 進行した硬化性ループス腎炎**

- ・90%以上の糸球体が全節性硬化を呈するもの。

**表2 活動性および慢性糸球体病変の定義****活動性病変**

- 管内細胞增多（内皮細胞または白血球の浸潤）/核崩壊像
- 糸球体基底膜の断裂/フィブリノイド壊死
- 細胞性半月体、線維細胞性半月体
- 光顕でも確認しうる内皮下沈着物（ワイヤーループ）
- 係蹄内に認められる沈着物（ヒアリン血栓）

**慢性病変**

- 全節性糸球体硬化、分節性糸球体硬化
- 瘢着
- 線維性半月体

一方、ISN/RPS分類には、間質尿細管病変と血管病変に関する評価が含まれていない。lupus vasculopathyも重要な所見であり、これらの病変も確認する必要がある。

**a. 光顕所見（図1）****1) 低倍率での観察****i) HE染色**

SLEでは、ワイヤーループ病変（wire loop lesion）（活動性病変：A）がある場合は、このHE染色で観察すると最も発見しやすい。糸球体毛細血管内皮細胞下腔に沿って弓状、輪状にeosin好性（濃ピンク色）沈着物が認められる。

**ii) PAS染色**

管内増殖変化（活動性病変）、半月体形成（活動性病変）の有無を確認する。これらの病変があればⅢ型かⅣ型である。50%以上の糸球体に病変がみられればⅣ型（図1：上段左）となる。間質の細胞浸潤、尿細管炎の程度も観察する。

**iii) PAM染色**

分節性硬化や全節性硬化（慢性病変：C）がないか確認する。あれば、やはりⅢ型かⅣ型、VI型を考える必要がある。これらの所見が50%以上の糸球体に病変がみられればⅣ型、90%以上ならVI型である。

**iv) Masson-Trichrome染色**

間質の線維化の程度を観察する。間質線維化は不可逆性慢性病変であり腎機能の予後に影響する因子である。

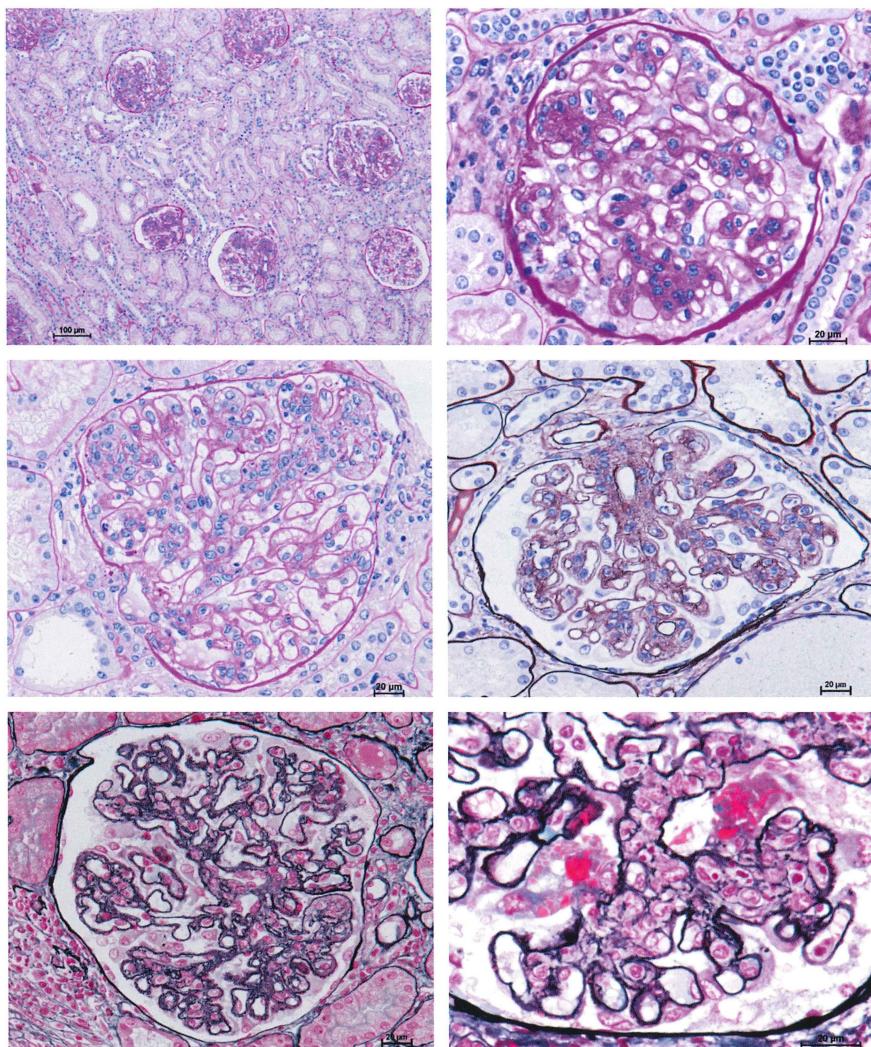


図 1 光顕所見解説①

上段左：PAS 染色弱拡大像。9 個の糸球体があるが、そのうち少なくとも 6 個には分節性または全節性の管内細胞增多がみられる。軽度のメサンギウム増殖も伴っている。右下の糸球体にはほとんど病的変化がないように見える。このように、糸球体ごとに病変の質や程度が異なるのもループス腎炎の特徴である。この症例は IV-G (A) と診断された ( $\times 100$ )。

上段右：PAS 染色。3 時、4 時、6 時、10 時方向のメサンギウム領域には、それぞれ 3 個以上の細胞核が確認できる。沈着物の有無は Masson-Trichrome 染色などでも確認が必要であるが、この染色法ではメサンギウム領域以外に病変は認められず、II 型が疑われる ( $\times 400$ )。

中段左：PAS 染色。糸球体の上半分の係蹄内には、腫大した内皮細胞や、リンパ球と思われる小円形細胞などにより、内腔が細胞成分で占められている。ヘマトキシリンで濃く染まる小さな核は破碎した核あるいはアポトーシスに陥った核の断片である (karyorrhexis: 核崩壊像)。メサンギウム基質は細網化し、メサンギウム領域と係蹄の境界が不明瞭である。このような状態をメサンギウム融解という。活動性病変を伴う管内細胞增多の所見である ( $\times 400$ )。

中段右：PAM 染色。分節性のメサンギウム細胞増殖がみられる。糸球体基底膜が二重化し、その間隙にメサンギウム細胞が間入したような箇所もみられる (7 時方向、11 時方向)。ループス腎炎はしばしばこのような MPGN 様の病変をみる。全節性に spike の形成もみられる ( $\times 400$ )。

下段左：PAM Masson-Trichrome 染色。全節性に上皮下沈着物がみられる。この染色法では赤に染色される。沈着物の大きさはさまざまで、沈着物の多い係蹄と少ない係蹄があり、原発性膜性腎症に比べ、沈着物の大きさや分布が不均一である。4 時方向の係蹄には管内細胞增多と、内皮下沈着物が認められる。IV + V 型と診断された症例である ( $\times 400$ )。

下段右：PAM Masson-Trichrome 染色。糸球体毛細血管腔内に管内細胞增多がみられ、糸球体基底膜の一部の走行が不明瞭になっている。基底膜の断裂が疑われる。この糸球体では 2 カ所で断裂が疑われ、Bowman 腔に、明るいオレンジに染まるフィブリンも観察される。係蹄壊死と呼ばれる所見であり活動性が高いことを意味する。また、上皮下沈着物も観察される IV + V 型と診断された症例である ( $\times 600$ )。

## v) Elastica 染色

Masson-Trichrome 染色とも合わせて、血管壁への沈着物の有無、糸球体や間質血管のフィブリノイド壊死（活動性病変）、動脈炎、静脈炎、血栓、動脈硬化など lupus vasculopathy の所見を確認する。

## 2) 高倍率での観察

## i) HE 染色、PAS 染色

ループス腎炎の場合、1領域に3個以上の細胞核が確認できればメサンギウム細胞増加（活動性病変ではない）があると定義する。メサンギウム細胞増加がなければI型である。メサンギウム細胞増加があり、蛍光抗体法でも沈着物がメサンギウム領域のみに認められればII型とする（図1：上段右）。わずかな上皮細胞下腔、内皮細胞下腔の沈着物が光顕で確認されるときはII型から除外する。これにはPAM染色、Masson-Trichrome染色を用いて診断する。IV型に関しては、糸球体ごとの病変の拡がりを観察し、全節性か（G）分節性か（S）に細分類する。

管内増殖変化が目立つ部位に一致して、濃縮した核片である核崩壊像（karyorrhexis: apoptotic body; 活動性病変）がみられることがある（図1：中段左）。細胞性半月体にはフィブリソーム析出（活動性病変）を伴うことがある（図1：下段右）。フィブリソームはMasson-Trichrome染色では赤く染色される。

## ii) PAM 染色

基底膜の断裂、spike形成や点刻像などの膜性変化、および糸球体基底膜二重化（活動性病変か否か不明）などの有無を観察する（図1：中段右）。

## iii) Masson-Trichrome 染色

Masson-Trichrome染色で沈着物とヒアリン血栓（活動性病変）を確認する。PAS染色で、I型あるいはII型かと思われる組織でも、Masson-Trichrome染色で観察すると内皮下沈着物が認められることがある。その場合はIIIまたはIV型と判定される。沈着物が糸球体毛細血管基底膜の全周にわたって存在する病変を本来は wire loop lesion (活動性病変) と呼び、Masson-Trichrome染色、HE染色が観察に適している（図2：上段左、右）。同様の沈着物が糸球体毛細血管内腔に認められるものをヒアリン血栓（活動性病変）と呼ぶ（図2：中段左、右）。ループス腎炎にみられる上皮細胞下腔沈着物は大小不同であることが多い（図1：下段左）。光顕、電顕、蛍光抗体法のいずれかで上皮細胞下腔沈着物がびまん性、全節性にみられる場合にV型と判定されるが、光顕で上皮細胞下腔沈着物が認められる場合は、その拡がりが巢状分節性であっても、電顕で観察すると、びまん性全節性に沈着物が認められることがある。したがって、組織型の判定には光顕だけでなく電顕も参考となる。

Masson-Trichrome染色ではフィブリソーム（活動性病変）が明赤色に染色される。管内細胞增多や半月体形成とともに観察されることが多い。

## iv) Elastica 染色

低倍率での所見を参考にする。

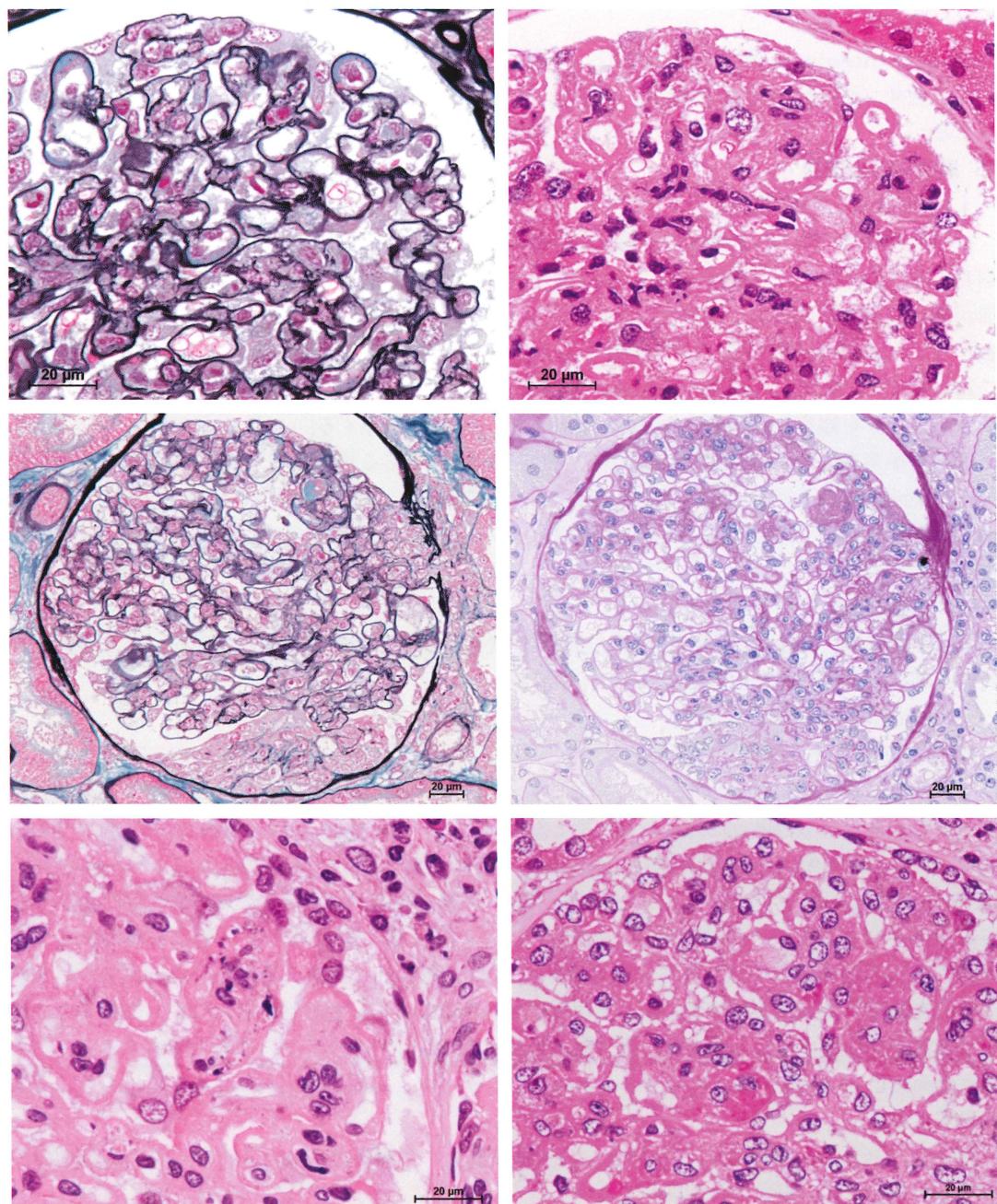


図2 光顯所見解説(2)

- 上段左：PAM Masson-Trichrome 染色. 係蹄に沿って全周性に弓状に水色に染まる沈着物が認められる ( $\times 600$ ).
- 上段右：HE 染色. 同病変を HE 染色でみたときに「ワイヤーループ病変」と表現する ( $\times 600$ ).
- 中段左：PAM Masson-Trichrome 染色変法. 中段右：PAS 染色. 1 時方向の係蹄内にはヒアリン血栓が認められる. 3 時方向には癒着病変, 6 時方向には細胞性半月体がみられる. 軽度のメサンギウム増殖も伴っている. 10 時方向の係蹄に内皮下沈着物も認められる ( $\times 400$ ).
- 下段左：HE 染色. 核崩壊像. メサンギウム領域. および係蹄内にヘマトキシリソに濃染する細かい核破碎物質が認められる. 内皮細胞下腔にワイヤーループ病変も認める ( $\times 600$ ).
- 下段右：HE 染色. 中央のメサンギウム領域に赤紫色の粒状のヘマトキシリソ体がみられる. 遭遇する頻度は低く. ISN/RPS 分類からは外されているが, 唯一の特異的所見である. これがみられれば, ルーフス腎炎と診断してよい ( $\times 600$ ).

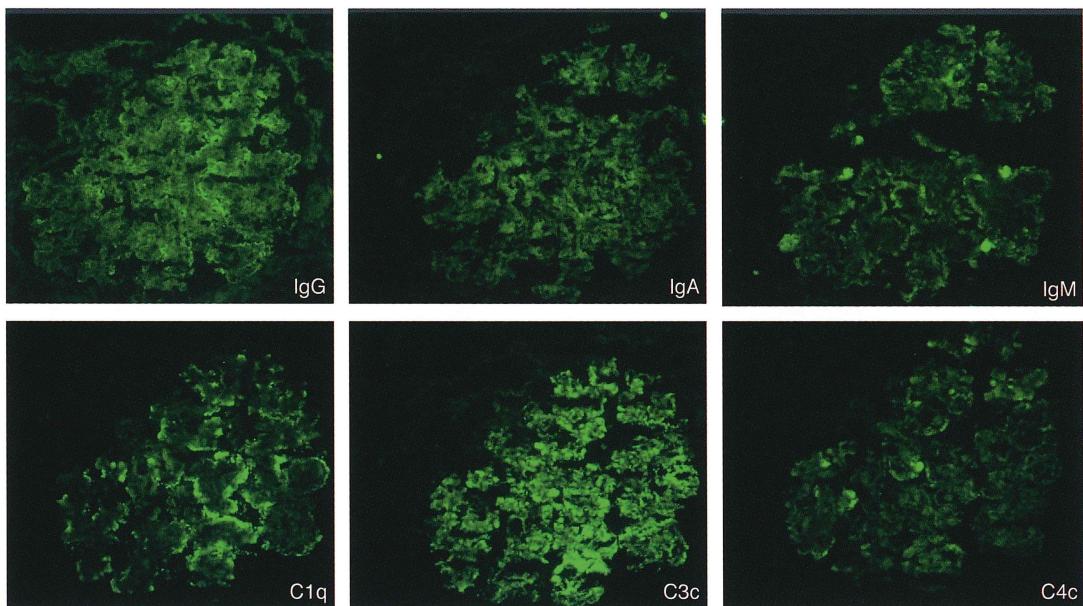


図3 蛍光抗体法所見解説

メサンギウム領域および係蹄に、C1q の沈着と、すべての免疫グロブリンの沈着がみられる (full house pattern)。係蹄の IgG 沈着は fine granular pattern で全節性に沈着しており、膜性変化を伴っていると思われる。また、C3c はメサンギウム領域および糸球体基底膜に非常に強く沈着しており、MPGN 様の変化も疑われる (×400)。

### b. 蛍光抗体法所見

基本所見は C1q 沈着をはじめ多彩な免疫グロブリン、補体の沈着が多彩にみられることである。IgG は 90% 以上で陽性となる。他の免疫グロブリンも種々の程度に陽性となることが多く、すべての免疫グロブリン沈着が認められるものを full house pattern と呼ぶ (図3)。補体系では C1q, C3 は 70~80% 以上で陽性である。C1q 沈着は補体カスケード古典経路の活性化を意味し、ループス腎炎に特異性が高い。V 型の場合は IgG が糸球体基底膜に沿って顆粒状に沈着を認め、原発性膜性腎症との鑑別が問題になるが、ループス腎炎 V 型では IgG4 は通常陰性で、IgG3 が優位である。

### c. 電顕所見

基本所見は多彩な高電子密度沈着物 (EDD) を認めることがある。virus like particles はループス腎炎の診断では感度も特異度も高い所見である。

電子顕微鏡所見は光顕、蛍光抗体法の補助的な役割を持つ。上皮細胞下腔沈着物、内皮細胞下腔沈着物、メサンギウム沈着物と、すべての領域に EDD を認めるときは、ループス腎炎を疑う必要がある。沈着物は電子密度が不均一であることが多く、tubular structure, finger print structure (指紋様沈着物) や organized deposit (straight microfilaments) (図4: 左) と呼ばれる特殊な構造がみられることがある、ループス腎炎以外ではあまりみられない所見である。細胞質内 (糸球体内皮細胞の頻度が高い) に virus like particles (microtubular structure) (図4: 右) が高頻度に認められることが知られている。尿細管基底膜に EDD が認められる頻度が高い。電顕所見として注意すべき点である。

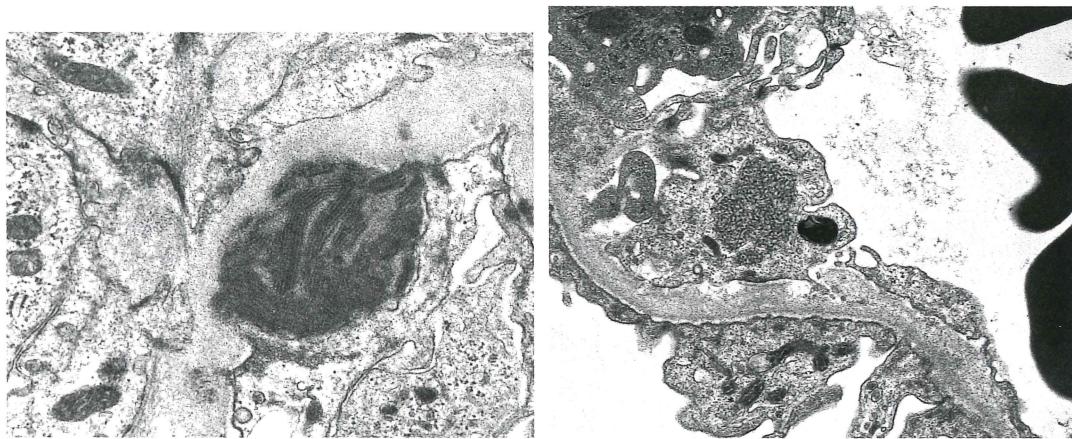


図4 電顕所見解説

左：上皮下沈着物の中に tubular structure が認められる ( $\times 8,000$ ).

右：内皮細胞の細胞質内に virus like particles (microtubular structure) が認められる ( $\times 8,000$ ).

## 鑑別のポイント

臨床的に SLE と診断されている場合は、組織学的に免疫沈着物が確認できればループス腎炎と診断できるが、診断基準を満たさない場合は判断が難しい。ループス腎炎に特徴的な所見を認めるものの、SLE の診断基準を満たさない例に遭遇することもある。SLE の中には、腎障害が先行するものもみられ、後に SLE としての症状や多臓器の障害が顕在化していくものもあるので、注意を要する。

ループス腎炎は多彩な組織所見があらゆる箇所に出現するが、ループス腎炎に特徴的な所見は少なく、最も特徴的といわれているものはヘマトキシリン体であるが（図2：下段右）、実際に組織でみることができる頻度は低いので、光顕、蛍光抗体法、電顕の総合的な所見により鑑別することになる。代表的原発性糸球体疾患との鑑別を表3に示した。

## 重症度判定

一般に SLE では 80% 以上の症例に腎病変が認められ、そのうち 25~30% が難治性で、10~15% 程度が腎不全に移行する。この予後の相違は、発症年齢、性別、人種などの介入が不可能な因子や、臨床的に寛解困難例や頻回に再燃を繰り返す例、抗リン脂質抗体の存在、抗 DNA 抗体の高値、ネフローゼレベルの蛋白尿の持続など、さまざまな因子が関与していることが知られており<sup>1)</sup>、中でも腎炎の病理像は腎予後の予測因子として重要である。

血清クレアチニン値の倍化をエンドポイントとした 92 例の平均 65 カ月の観察期間での検討によると、I 型、II 型、V 型はほとんど腎機能低下がみられず IV-G 型が最も不良であった。また、IV-G 型の (A) と (A/C) の比較では IV (A/C) 型が有意に腎予後が悪いという結果であった<sup>2)</sup>。これから活動性病変は治療による腎予後改善が期待でき、慢性病変は不可逆性であることが示唆される。

## 治療方針の立て方

原則的に副腎皮質ステロイド薬を用いる。腎外症状もふまえて免疫抑制薬の併用も行われる。I

表3 ループス腎炎と他の糸球体腎炎の鑑別

	ループス腎炎II型	III, IV型	V型	IgA腎症	原発性膜性腎症	ANCA関連血管炎	感染性糸球体腎炎	原発性MPGN
メサンギウム細胞増殖	○～○	○～○	×～○	○～○	×	×	×～○	○～●
メサンギウム基質増加	○～○	○～○	×～○	○～○	×	×	×～○	○～●
メサンギウム沈着物	○	○	?	○	×	×	△	△
半月体形成	×	△	×	△	×	●	×	△
基底膜二重化	×	△	△	△	△	△	△	▲
係蹄壊死	×	△	×	△	×	△	×	×
上皮下沈着物	×	×	▲	×	▲	×	▲(hump)	△(Ⅲ型)
内皮下沈着物	×	△	△	×	×	×	△	▲
管内細胞增多	×	▲	×	△	×	△	△	△
免疫グロブリン沈着	メサンギウム領域にIgG優位の沈着	糸球体基底膜にIgG主たる沈着, IgG, A, Mの沈着	メサンギウム領域にIgG主たる顆粒状沈着, IgG2, 3はIgG2, 3	糸球体基底膜にIgG主たる顆粒状沈着, IgA主たる沈着, IgG4はIgG4	糸球体基底膜にIgG主たる顆粒状沈着, IgA主たる沈着, IgG4はIgG4	糸球体基底膜にIgGの顆粒状沈着, IgG, M	糸球体基底膜にIgGの顆粒状沈着, IgG, M	糸球体基底膜とメサンギウム領域にC3の顆粒状沈着
補体の沈着	メサンギウム領域にC3, C1qの沈着	糸球体基底膜にC3の沈着	メサンギウム領域にC3の沈着	糸球体基底膜にC3の沈着	糸球体基底膜にC3の顆粒状沈着	糸球体基底膜にC3の顆粒状沈着	糸球体基底膜にC3の顆粒状沈着	糸球体基底膜にC3の顆粒状沈着
電鏡的特徴	メサンギウム領域に高電子密度沈着物	上皮下に大小不同の高電子密度沈着物	上皮下に高電子密度沈着物	上皮下に高電子密度沈着物	上皮下に高電子密度沈着物	上皮下に大型の高電子密度沈着物(hump)	上皮下に大型の高電子密度沈着物(hump)	内皮下, ときにメサンギウム領域に高電子密度沈着物

○ 軽度 ○ 中等度 ● 高度 △ 一部症例にあり ▲ 全例にあり × まず認められない

型はSLEに対する治療は必要であるが、腎よりも他の臓器障害の重症度により治療内容が選択される。寛解導入療法はⅡ型では中等量のステロイド薬（PSL 0.4～0.8 mg/kg/日）で治療が開始される。Ⅲ、Ⅳ型は経口 PSL 0.8～1.0 mg/kg/日から開始する。活動性病変が顕著なものはステロイドパルス療法や免疫抑制薬の併用が選択される。免疫抑制薬は主にシクロホスファミド（CY）が使用されており、米国 NIH グループの研究によると、活動性の高いⅢ型、Ⅳ型にはステロイド単独療法より CY 間欠静注療法（IVCY）を併用したほうが寛解導入しやすいことが示されている<sup>3)</sup>。しかし、悪性腫瘍の発生や、卵巣機能障害、出血性膀胱炎などの副作用の問題があり、近年、ミコフェノール酸モフェチル（MMF）<sup>4)</sup> やタクロリムス<sup>5)</sup>などの寛解導入の有効性も報告されている。V型単独では腎機能が低下する例は少ないが、ネフローゼレベルの蛋白尿が持続する場合には原発性膜性腎症と同じ治療法に準じて治療を選択する。最近のループス腎炎V型の研究によると PSL にシクロスボリンの併用<sup>6)</sup>が寛解導入に有効であったと示されている。IV型 + V型では治療反応性が遅いことが知られているが、このような例にはタクロリムス+MMF+PSL の3剤の組み合わせが PSL+IVCY と比較し、より早期に寛解導入できることが示されている<sup>7)</sup>。

寛解導入療法に引き続き、維持療法には副腎皮質ステロイドの減量を行っていく。多くの場合1～6カ月の間に漸減し中止する場合が多い。MMFとアザチオプリン（AZA）はともにループス腎炎の再発や再燃の予防に有効である。

ループス腎炎の降圧にはレニン-アンジオテンシン系阻害薬が第一候補である（K-DOQI）。ACEIを使用した場合は、しない場合に比較して10年腎予後がよい<sup>8)</sup>。

### ピットフォール

ループス腎炎は、SLEの疾患活動性の変化や、治療に伴い組織型が変化するため、増悪時は再生検による評価が望まれる。

### 文献

- 1) Balow JE et al : Systemic lupus erythematosus and the kidney. *Systemic lupus erythematosus*, Lahita RG (eds), Academic Press, San Diego, p657-685, 1999
- 2) Hiramatsu N et al : Revised classification of lupus nephritis is valuable in predicting renal outcome with an indication of the proportion of glomeruli affected by chronic lesions. *Rheumatology* 47 : 702-707, 2008
- 3) Austin HA 3rd et al : Therapy of lupus nephritis : Controlled trial of prednisone and cytotoxic drugs. *N Engl J Med* 314 : 614-619, 1986
- 4) Appel GB et al : Mycophenolate Mofetil versus Cyclophosphamide for Induction Treatment of Lupus Nephritis. *J Am Soc Nephrol* 20 : 1103-1112, 2009
- 5) Takahashi S et al : Efficacy and safety of tacrolimus for induction therapy in patients with active lupus nephritis. *Mod Rheumatol* 21 : 282-289, 2011
- 6) Austin HA 3rd et al : Randomized, controlled trial of prednisone, cyclophosphamide, and cyclosporine in lupus membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 20 : 901-911, 2009
- 7) Bao H et al : Successful treatment of class V + IV lupus nephritis with multitarget therapy. *J Am Soc Nephrol* 19 : 2001-2010, 2008
- 8) Duran-Barragan S et al : Angiotensin-converting enzyme inhibitors delay the occurrence of renal involvement and are associated with a decreased risk of disease activity in patients with systemic lupus erythematosus--results from LUMINA (LIX) : a multiethnic US cohort. *Rheumatology (Oxford)* 47 : 1093-1096, 2008