

— 4 パラプロテイン腎症 —

形質細胞が単クローニ性に増殖することにより、過剰に産生された均一な分子構造や性質を持つ免疫グロブリンをパラプロテイン (paraprotein) と呼び、このパラプロテインが腎臓に沈着することで発症する腎障害をパラプロテイン腎症と称する。よって本症の基礎疾患は、骨髄腫や形質細胞異常症、リンパ増殖性疾患がほとんどであるが、C型肝炎などのウイルス感染や膠原病に伴うII型クリオグロブリン腎症や特発性の単クローニ性免疫グロブリン沈着症 (monoclonal immunoglobulin deposition disease : MIDD) もある (表1参照)。

糸球体に微細構造物が沈着する疾患のうち、IgA腎症などの原発性糸球体腎炎やループス腎炎などの二次性糸球体腎炎を除外した疾患を糸球体沈着症といい、パラプロテインによる疾患も含まれる (図5参照)。一方、糸球体を通過し尿中に排泄される Bence-Jones 蛋白などが尿細管内に蓄積し、多数の円柱を形成することによる腎障害を円柱腎症 (cast nephropathy) という。

判別のポイント

ここを見逃すな！

光頭上、一見 MPGN あるいは糖尿病性糸球体硬化症に似た糸球体病変を呈することが多い。しかし、管内增多変化が著しい場合や糸球体毛細血管腔内に血栓様沈着物がみられるなど特徴がある。小・細動脈、尿細管基底膜、間質など糸球体以外にもパラプロテインの沈着が観察される。

a. 光頭所見

本症の組織病変は互いに似通っている病変が多いため、光頭所見だけで鑑別することは難しい。

1) 低倍像での観察 (図1：上段左)

i) HE 染色、PAS 染色

進行した症例では、eosin 好性、PAS 強陽性のメサンギウム基質増加と沈着物によりメサンギウム領域が結節状に拡大し、分葉化病変を呈することが多い。MPGN やときには糖尿病性糸球体硬化症にもみえる。一般的に半月体形成、癒着病変は少ないが、クリオグロブリン腎症や MIDD、マクログロブリン腎症、イムノタクトイド糸球体症 (immunotactoid glomerulopathy) などではときに認められる。

間質の線維化は通常みられないが、クリオグロブリン腎症や円柱腎症では尿細管の萎縮や間質の炎症細胞浸潤が目立つことがある。また通常よりもやや大型の円柱が尿細管内に多発してみられる場合は円柱腎症を疑う。

ii) PAM 染色

内皮細胞下腔への沈着物が非常に多い場合には、低倍率でも糸球体基底膜の二重化が確認できることがある。結節性病変が糖尿病性糸球体硬化症と類似しているが、糖尿病性腎症の特徴である尿細管基底膜自体の肥厚は本症ではみられないことが多い。

iii) Masson-Trichrome 染色

沈着物が多量の場合には、糸球体、血管壁、尿細管基底膜、間質に青（または緑）や赤色の沈着物が確認できる。糖尿病性腎症と異なり、間質の開大は目立たない。クリオグロブリン腎症では、赤色に染まるフィブリノイド壊死が動脈壁にみられることがある。

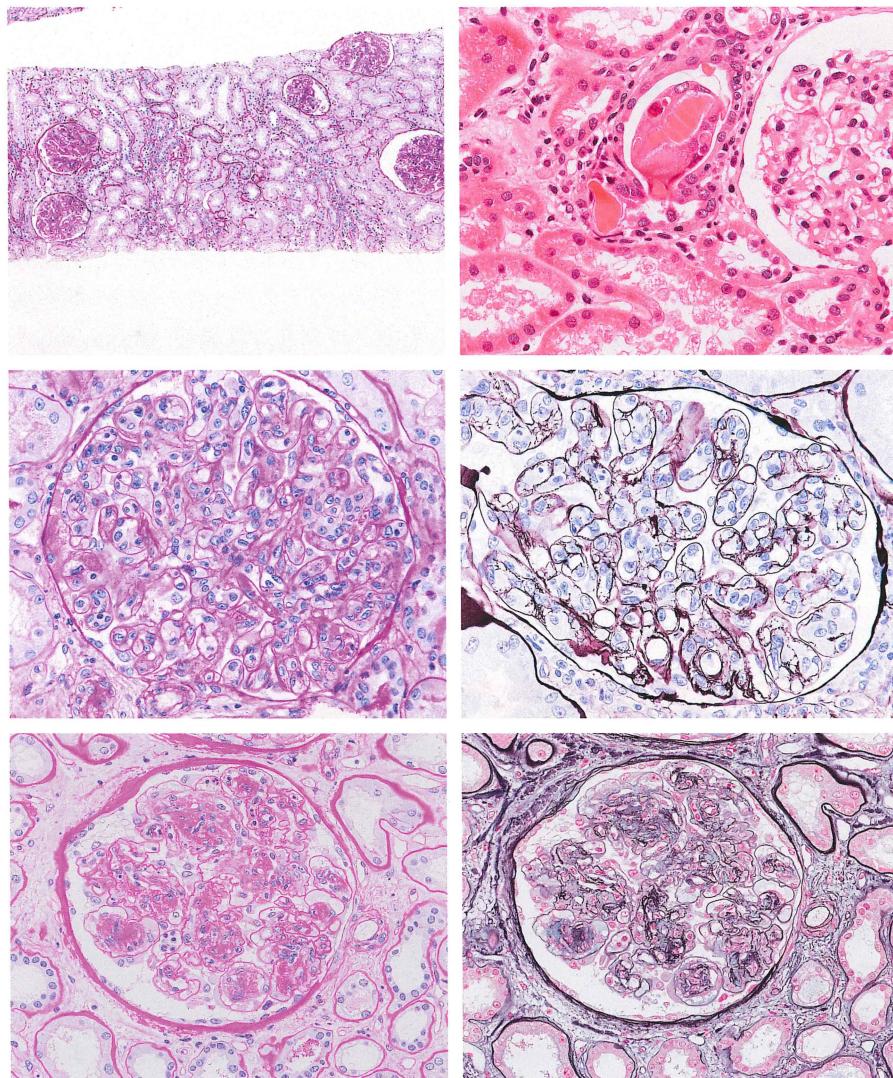


図 1 光顕所見解説①

- 上段左：PAS 染色。軽鎖沈着症。糸球体は肥大し、メサンギウム領域が拡大して MPGN 様にみえる。尿細管の萎縮はなく、間質の開大や線維化、細胞浸潤などもみられない（ $\times 80$ ）。
- 上段右：HE 染色。円柱腎症。尿細管腔内に、好酸性の無構造な硝子様の円柱とそれを取り囲む多核巨細胞がみられる。尿細管上皮細胞は扁平化し、周囲の間質には炎症細胞が浸潤している。糸球体に著変はない（ $\times 400$ ）。
- 中段左：PAS 染色。クリオグロプリン腎症。メサンギウムは全節性に拡大してみえるが PAS 陽性の基質増加はなく、むしろメサンギウム融解像を呈している。糸球体基底膜には二重化や ballooning が全節性にみられる。メサンギウム領域、係蹄内、内皮下腔に、多数の多核白血球や泡沫化した細胞、小型の炎症細胞が浸潤し、分葉化している。中央やや下の係蹄は、PAS 陽性の均一な硝子様物質で閉塞している（ $\times 400$ ）。
- 中段右：PAM 染色。クリオグロプリン腎症。メサンギウム領域は拡大しているが、PAM 陽性の基質増加はなく、炎症細胞で占められている。糸球体基底膜は全節性に二重化し、糸球体毛細血管腔内や内皮下腔に炎症細胞が多数みられる。明らかな糸球体基底膜の肥厚や膜性変化はみられない（ $\times 500$ ）。
- 下段左：PAS 染色。軽鎖沈着症。メサンギウム領域は全節性に拡大し、結節性病変がみられる。糸球体基底膜は ballooning して分葉化を呈しており、8 時方向の内皮下には PAS 弱陽性物質の沈着がみられる。メサンギウム領域と係蹄内に多数の炎症細胞が浸潤している。Bowman 囊の肥厚もみられる。間質は開大しており、尿細管基底膜は肥厚している。糖尿病性糸球体硬化症に類似した所見である（ $\times 300$ ）。
- 下段右：PAM Masson-Trichrome 染色。軽鎖沈着症。下段左と同じ糸球体。結節状に拡大したメサンギウム領域には、PAM 陽性の基質成分以外に、緑色を呈する沈着物が多量にみられ、糖尿病性糸球体硬化症とは異なる所見である。また拡大した内皮下や Bowman 囊、尿細管基底膜の外側にも陽性物質がみられる。細動脈の硝子様変性は軽度である（ $\times 300$ ）。

iv) Elastica 染色

アミロイド沈着物があると、主に内膜から中膜にかけて沈着している。一般的な硝子化より血管壁全体に沈着していることが確認できる。

v) アミロイド染色 (図2)

アミロイドーシスの鑑別が本症診断の第一歩である。アミロイド染色には Congo red 染色, direct fast scarlet (DFS) 染色, thioflavine T 染色などがあり、Congo red 染色が標準的であるが、やや手技が難しいため安定した染色結果を得るために経験が必要である。一方、DFS 染色は染色結果にばらつきが少なく比較的簡便であるが、好酸球などアミロイド以外も染まる傾向にある。しかし DFS で染まらなければ、少なくともアミロイドではないと考えて差し支えなく、スクリーニングに向いている染色である。なお、沈着量が少ない場合には偽陰性になりやすいため、通常よりも厚い $6\mu\text{m}$ 程度の標本を用いる。ただし、国際的研究発表では Congo red 染色の結果は、必須情報として求められることがある。また、過マンガン酸カリウムによる処理で、AL 型、AA 型を判定することは難しく、免疫染色による診断を行うべきである。

Congo red 染色で橙赤色に染まり、偏光顕微鏡下でアップルグリーンの複屈折を呈すればアミロイドの沈着と考える。アミロイドーシスはアミロイドの前駆蛋白によって 25 種類以上に分類されているが、腎臓では AL と AA アミロイドーシスが一般的である。過マンガン酸カリウムによる前処理によっても陰性化しなければ（抵抗性）、AL アミロイドなどの非 AA アミロイドーシスである。AL アミロイドはメサンギウム領域や糸球体基底膜に沈着しやすく、以下に述べる spicula を形成する。また AA アミロイドーシスに比べて沈着部の炎症が軽い傾向にある。アミロイドの前駆蛋白は、それぞれに対する特異抗体を用いた免疫染色で同定する。

ピットフォール

非糖尿病患者で結節性病変があれば、パラプロテイン腎症を疑うべきである。アミロイド染色が陰性、M 蛋白が陽性の場合は、アミロイドーシス以外のパラプロテイン腎症の確率が高くなる。ただし、非糖尿病患者で結節性病変が観察される場合、パラプロテイン腎症ではない non-diabetic nodular glomerulosclerosis という病態も存在する。

2) 高倍率での観察 (図1)

i) HE 染色, PAS 染色

一次性 MPGN に比べ、はるかに大きな無構造硝子様物質が糸球体毛細血管腔内やメサンギウム領域に沈着する。内皮細胞下腔への沈着物により糸球体基底膜は肥厚、二重化しているように見える。メサンギウム領域は増加するが、メサンギウム基質と沈着物は両方とも eosin 好性、PAS 陽性のため、本染色で区別するのは難しいことが多い。糸球体内の細胞増加はアミロイドーシスでは顕著ではない。メサンギウム領域や糸球体毛細血管腔内に单核球や好中球などの炎症細胞の増殖がみられる場合には、クリオグロブリン腎症や MIDD、マクログロブリン腎症、イムノタクトイド糸球体症を疑う。クリオグロブリン腎症やマクログロブリン血症では、eosin 好性、PAS 陽性の血栓様沈着物が糸球体毛細血管腔内にみられることがある。

Bowman 囊、尿細管基底膜、動脈壁、間質にも eosin 好性、PAS 弱陽性の無構造の硝子様物質が沈着している場合は、AL、AA アミロイドーシスや軽鎖沈着症を疑う。クリオグロブリン腎症でも、細動脈壁に eosin 好性、PAS 陽性の沈着物がみられることがある。円柱腎症で観察される円柱は通常よりもやや大型で、層状や結晶性構造を呈し、円柱周囲を反応性細胞が取り囲む。さらに円柱のある尿細管上皮細胞には多核化や扁平化などの障害や萎縮が起こり、周囲の間質にも細胞浸

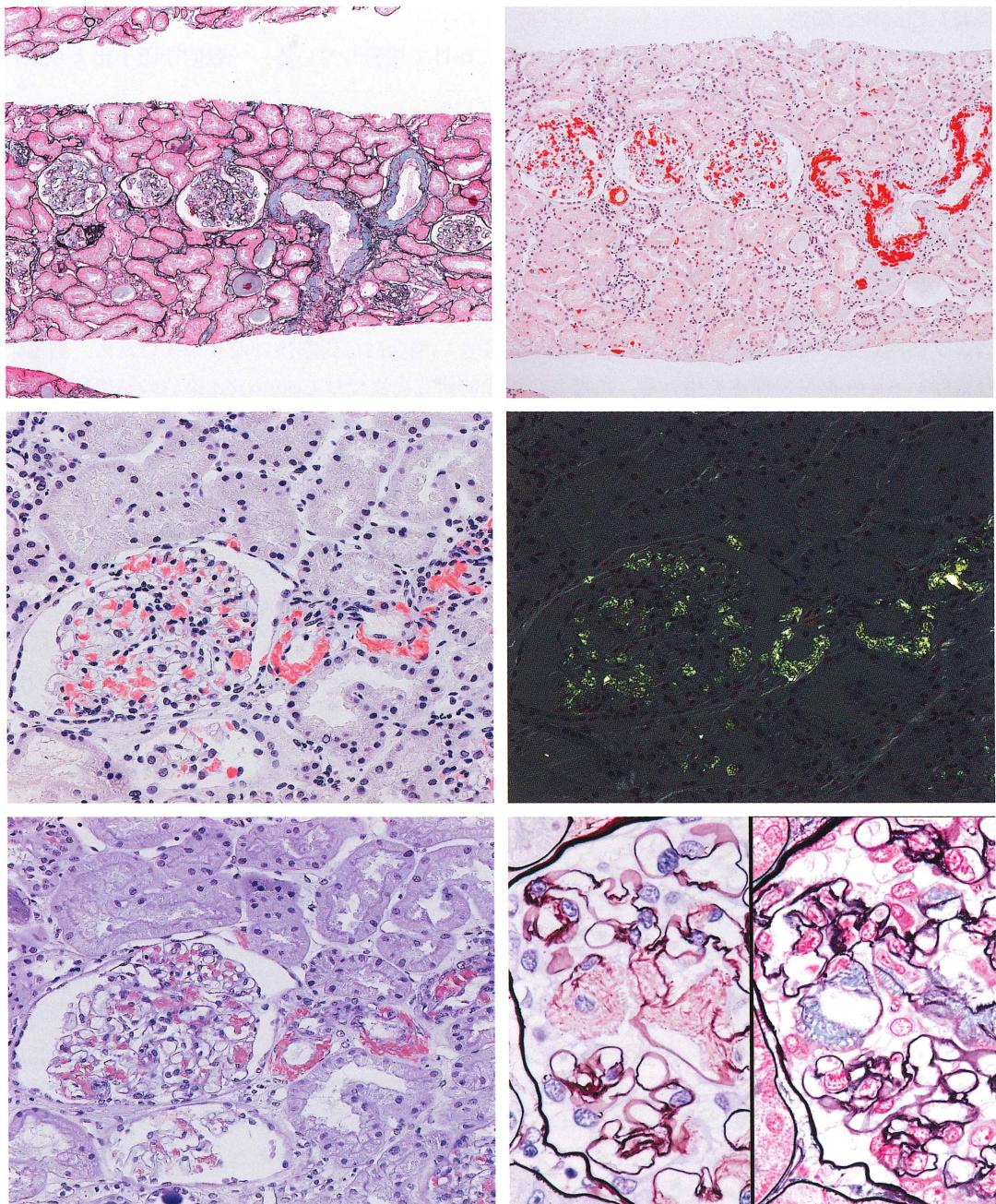


図2 光顕所見解説② (AL アミロイドーシス)

- 上段左：PAM Masson-Trichrome 染色変法. 糸球体と血管極, 小・細動脈壁に陽性の沈着物が確認できる。沈着物が多量の場合には、低倍率でも確認できる ($\times 80$)。
- 上段右：DFS染色. Congo red 染色よりも鮮明に、糸球体（主にメサンギウム領域）、小・細動脈壁、間質に陽性物質がみられる ($\times 100$)。
- 中段左：Congo red 染色. メサンギウム領域、細動脈壁、間質に陽性物質の沈着がみられる ($\times 250$)。
- 中段右：Congo red 染色. 偏光下で観察すると、アミロイドはアップルグリーンの複屈折を呈する ($\times 250$)。
- 下段左：過マンガン酸処理 Congo red 染色. 過マンガン酸で処理した後でも陽性所見を呈すれば、非 AA 型のアミロイドである ($\times 250$)。
- 下段右：PAM 染色（左）、PAM Masson-Trichrome 染色（右）。メサンギウム領域および糸球体基底膜内から Bowman 腔内に糸球体基底膜を越えて、PAM 弱陽性・Masson で淡緑色に染まる沈着物がみられる（いずれも $\times 800$ ）。

潤や線維化の反応がみられる。

ii) PAM 染色

メサンギウム領域が結節状に拡大することが多いが、糖尿病性糸球体硬化症の Kimmelstiel-Wilson 結節と異なり、PAM 弱陽性の細い網目状物質が観察されることが多い。内皮細胞下腔への多量の沈着物により糸球体基底膜が二重化してみえ、クリオグロブリン腎症では内皮細胞下腔への細胞浸潤も観察される。

糸球体基底膜に対して垂直に、上皮細胞下腔に束状にアミロイド線維が沈着していると、PAM 強陽性の所見を呈することがある。spicula またはアミロイドスパイクと呼ばれ、アミロイドーシスに特異的な所見である。

iii) Masson-Trichrome 染色

メサンギウム領域や内皮細胞下腔に、多量の沈着物が赤色を呈して Masson-Trichrome 染色陽性物質として確認される。沈着物と同様にメサンギウム基質や糸球体基底膜も Masson-Trichrome 染色で陽性となることもある。糸球体基底膜内皮側から基底膜内に連続した帶状に沈着物が認められる一部の MIDD は、dense deposit 病に類似する病変を呈する。

iv) PTAH (リンタングステン酸ヘマトキシリン) 染色

クリオグロブリン腎症では細動脈壁に PTAH 陽性のフィブリンの析出がみられることがある。

b. 蛍光抗体法所見（図 3）

基本所見は、光顕でみられるパラプロテインの沈着部位に一致して、疾患に特徴的な蛍光抗体法所見がみされることである（表 1 参照）。

免疫グロブリンでは IgG 沈着頻度が最も多いが、マクログロブリン腎症では IgM だけが陽性になり、IgA はあまりみられない。クリオグロブリン腎症ではクリオグロブリンを構成する免疫グロブリンが陽性になり、IgG よりも IgM が高頻度である。

軽鎖沈着による腎症では、 κ 鎖または λ 鎖のいずれか一方の軽鎖が強く陽性になる。軽鎖沈着症や骨髄腫に伴う AL アミロイドーシスでは κ 鎖が多いのに対し、原発性 AL アミロイドーシスでは λ 鎖が多いともいわれる。

軽鎖沈着症では κ 鎖沈着が λ 鎖より 6~9 倍多い。軽鎖重鎖沈着症ではいずれかの軽鎖（ κ 鎖と λ 鎖は同頻度）に加え、重鎖（ γ 鎖 $>$ α 鎖 $>$ μ 差の順に多い）も陽性になる。重鎖沈着症では軽鎖は陰性で、主に重鎖の CH2-CH3 の沈着がみられる。

補体成分 C3 沈着は、クリオグロブリン腎症やイムノタクトイド糸球体症ではほぼ全例にみられ、これ以外の腎症でもみられることがある。

円柱腎症でみられる円柱は、形成後間もない場合は軽鎖が染まるが、時間が経過すると染まらなくなる。また、血管炎がある場合にはフィブリンやフィブリノゲンが陽性になることがある。

c. 電顕所見（図 4）

パラプロテイン沈着物が細線維あるいは管状構造を呈することも多い。疾患により特徴的な径サイズや形態、分布様式をとるため、これらを高倍率で観察して各疾患を鑑別する必要がある。

アミロイドーシスでは径 8~13 nm の枝分かれのない針状細線維構造物が、糸球体基底膜、メサンギウム領域、Bowman 囊、尿細管基底膜、小・細動脈壁、間質などにみられる。同時に無構造のいわゆる高電子密度沈着物（EDD）の中に細線維が存在することもある。クリオグロブリン腎症では径 10~35 nm の微小管構造物、あるいは顆粒状構造物が密に沈着している。通常は内皮細胞下腔にみられるが、まれに上皮細胞下腔に hump 様に、またはメサンギウム領域や基底膜内に

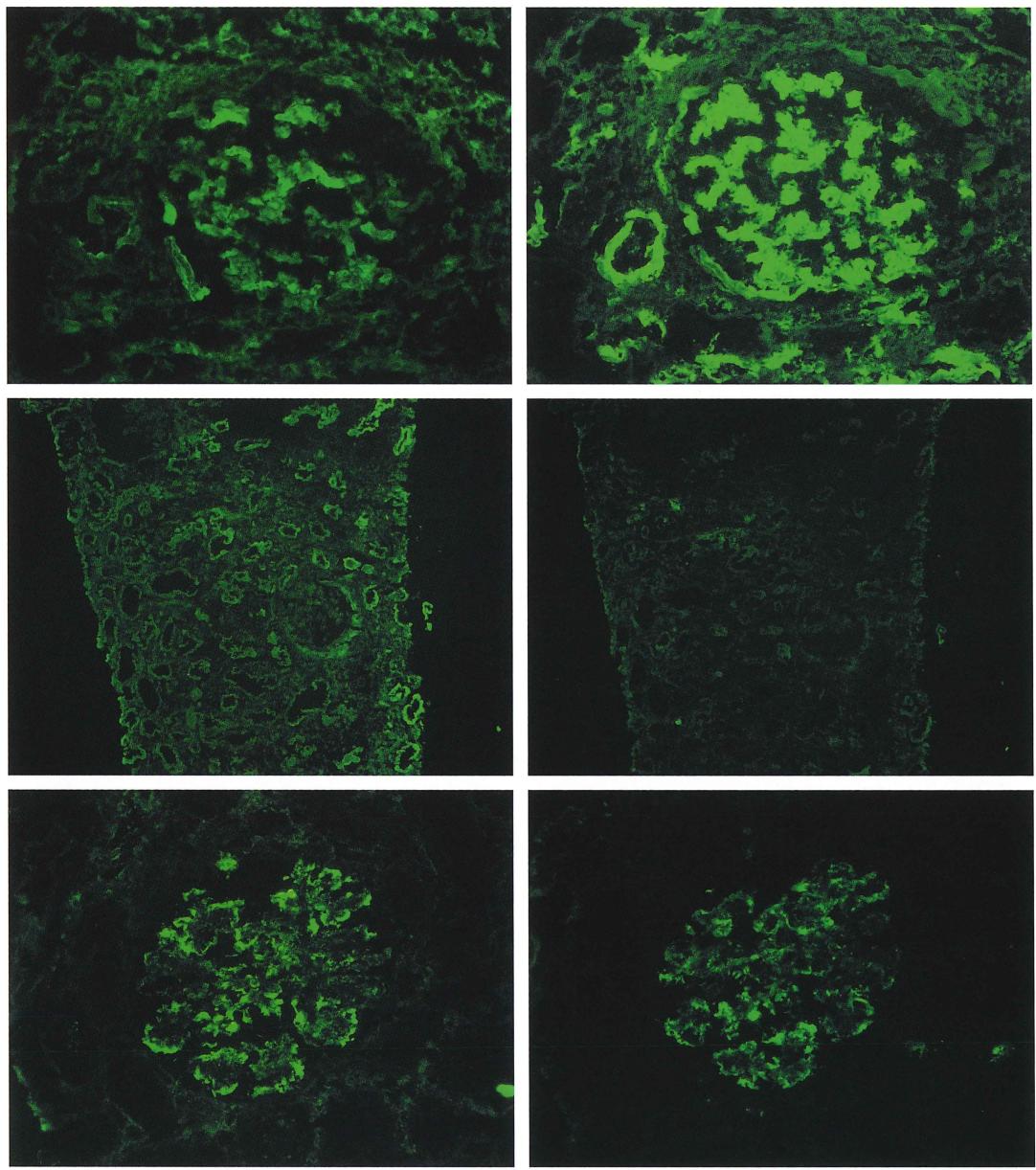


図3 蛍光抗体法所見解説

上段：AL アミロイドーシス。 κ 鎖（左）は陰性、 λ 鎖（右）は陽性のことが多い。メサンギウム領域に粗大顆粒状に、Bowman 囊、細動脈、間質にも陽性反応がみられる（ $\times 400$ ）。

中段：軽鎖沈着症。AL アミロイドーシスと異なり、 κ 鎖（左）が陽性、 λ 鎖（右）が陰性のことが多い。糸球体は陰性。Bowman 囊と尿細管に線状に陽性（ $\times 100$ ）。

下段：クリオグロブリン腎症。IgM（左）と C3c（右）が、糸球体基底膜の末梢に顆粒状に沈着している。メサンギウム領域は陰性である（ $\times 400$ ）。

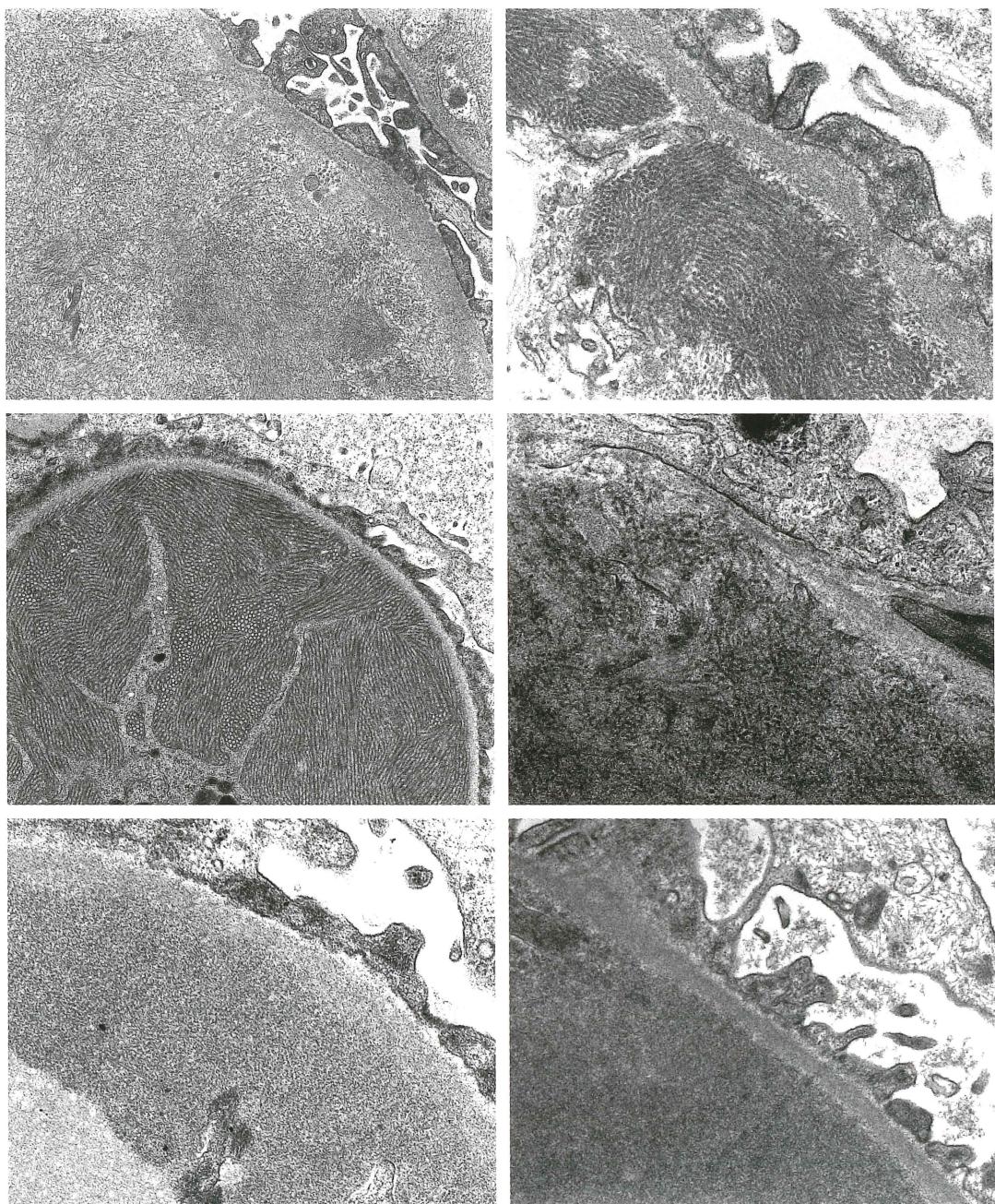


図 4 電顕所見解説

上段左：AL アミロイドーシス。メサンギウム領域に、分岐のみられない直径約 10 nm の細線維が、ランダムに交差している。糸球体基底膜との境は不明瞭で、細線維と置き換わっているようにみえる ($\times 10,000$)。

上段右：II型クリオグロブリン腎症。内皮下腔に、直径 20~30 nm の円筒状の構造物が、2~4 本が列をなして密集してみられる。糸球体基底膜には著変ない ($\times 15,000$)。

中段左：イムノタクトイド糸球体症。内皮下腔に、中央部に空洞を有した直径 40~50 nm の管状構造物が多数で一束になり、密に並んでいる ($\times 7,000$)。

中段右：細線維性糸球体腎炎 ($\times 15,000$)。メサンギウム領域に、アミロイド線維よりもやや太い直径 20 nm 程度の線維状物質が不規則に配列している。写真上部では、糸球体基底膜が細線維に置き換わってみえる。

下段：軽鎖沈着症（左： $\times 10,000$ ）とマクログロブリン腎症（右： $\times 15,000$ ）では、内皮下腔に無構造の微細顆粒状物質の沈着がみられる。

も沈着している。イムノタクトトイド糸球体症ではクリオグロブリンと同様の沈着部位に、径30～60 nmの中空の微小管状構造物がほぼ平行に集合配列して沈着する。細線維性糸球体腎炎（fibrillary glomerulonephritis）では、無構造な細顆粒状物質の中に、アミロイド線維よりもやや太い15～30 nm程度の分枝のない直線状の線維状構造物が不規則な配列でメサンギウム領域と基底膜内に沈着する。

MIDDでは糸球体基底膜内皮細胞側に連続した線状あるいは帯状のEDDが認められる。EDDが染み込むようにメサンギウム領域、Bowman嚢、尿細管基底膜の外側や細動脈の内皮細胞下腔にも観察される。マクログロブリン腎症では糸球体基底膜内皮細胞下腔からメサンギウム領域に、円柱腎症では円柱やまれに尿細管基底膜に、無構造あるいは細顆粒状の沈着物が観察され、まれに細線維状沈着物が混じることもある。

鑑別のポイント

各疾患でみられる組織病変の特徴や、鑑別のポイントなどを図5、表1に示す。

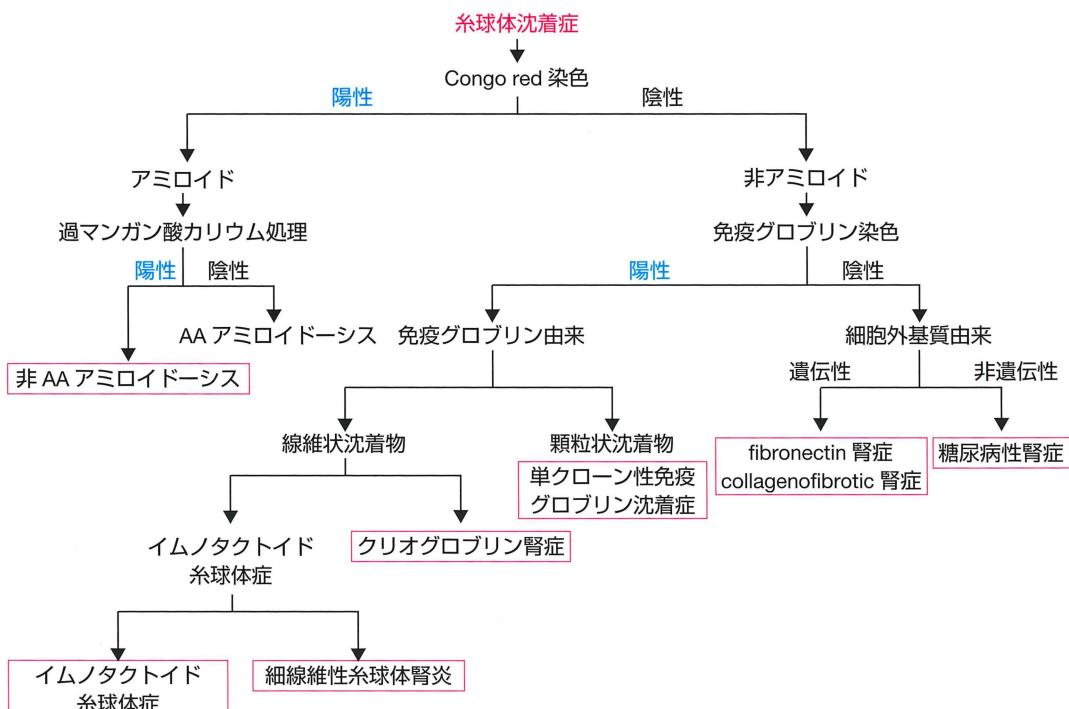


図5 糸球体沈着症診断のアルゴリズム

(D'Agati VD et al (eds) : Atlas of nontumor Pathology 4 ; Non-neoplastic Kidney Disease, Amer Reg Pathol, Washington DC, p199–235, 2005, 改変)

重症度判定

本症の腎障害は、基礎疾患による直接的な障害と、沈着物による組織障害と考えられる。しかし、沈着物の量と障害の程度とは必ずしも相関しない。

検尿異常の程度はさまざままで、蛋白尿は軽度からネフローゼレベルの症例までみられる。顕微鏡的血尿は、クリオプロブリン腎症、イムノタクトトイド糸球体症、MIDDでみられることが多いが、肉眼的血尿はあまりみられない。低補体血症は、II型クリオグロブリン腎症、軽鎖沈着症、軽鎖重鎖沈着症でみられることが多い。

クリオグロブリン腎症や円柱腎症は、急性腎不全で発症することが多い。MIDD、イムノタクトトイド糸球体症、円柱腎症では慢性腎不全に移行する症例も多くみられる。

クリオグロブリン血症では全身の血管炎により、皮膚潰瘍、関節痛、多発神経炎などがみられる。また軽鎖沈着症や円柱腎症では、尿細管性アシドーシスやFanconi症候群をきたす。

治療方針の立て方

本症はパラプロテイン沈着による二次性の腎障害がほとんどなので、パラプロテイン産生の原因となる基礎疾患が明らかな場合には、その治療を行う。

基礎疾患が形質細胞異常症や多発性骨髄腫の場合には、MP (melphalan + prednisolone) 療法、VAD (vincristine + adriamycin + dexamethasone) 療法、大量 melphalan 後自己末梢血幹細胞移植療法や、サリドマイドやプロテアソーム阻害薬ボルテゾミブなど使用する。C型肝炎に合併する場合はインターフェロン- α 、核酸アナログ製剤またはこれらを併用して用いる。円柱腎症では新たな円柱形成を抑制するため、尿量を1日3L以上に保ち、NSAIDsやループ利尿薬を使用を控える。

產生されたパラプロテインの腎臓への沈着を抑制する目的で、ステロイド薬や免疫抑制薬、インターフェロンを用いることもある。また、血中のパラプロテイン除去を目的に血漿交換や血漿吸着療法も行うこともある。

ネフローゼ状態であれば、ステロイド薬や免疫抑制療法も効果的であり、血漿交換療法や腎移植も考慮される。急性腎不全であれば血液透析療法を行う。

ピットフォール

各疾患の鑑別には、光顕だけでなく蛍光抗体法と電顕での観察が必須である。よって、腎生検の際には、各々の試料に必ず糸球体が含まれるように切り分け、適切に処理しなければならない。

各疾患には表1に示したような特徴があるが、必ずしも光顕・蛍光抗体法・電顕の3者すべてが典型的な所見を呈するとは限らず、実際には明確に分類できない症例も散見されるため、臨床所見などを加味して総合的に判断する必要がある。

表1 パラプロテイン腎症の特徴

		AL アミロイドーシス	II型クリオグロブリン腎症
光顕	メサンギウム肥厚	○	○
	結節性病変	△	○
	分葉化	△	○
	管内細胞增多	×	○
	糸球体基底膜肥厚、二重化	△	○
	膜性変化	×	△
	管外病変（沈着、半月体）	×	△
	尿細管病変	△	×
	間質病変	△	△
	血管病変	○	△
蛍光抗体法	他	spicula 形成	血栓形成、巨細胞
	免疫グロブリン	△	○ (IgM>IgG、クリオグロブリンと同型)
	軽鎖	○ $\kappa < \lambda$ (原発性), $\kappa > \lambda$ (骨髄腫)	△ ($\kappa >> \lambda$)
	重鎖	× AH アミロイドーシスでは陽性	
	補体	△	○ (C3, C1q, C4)
電顕	他		△ (血管炎部にフィブリノゲン)
	沈着物の幅×長さ (nm)	8~13×50~1000	10~35×180
	沈着物の形態	らせん構造を持つ 分岐のない針状細線維	2本一対の湾曲した円筒状 無構造沈着物を伴う
	沈着物の分布様式		密に不規則
沈着部位	他		非典型例も多い
		Mes, Cap, Bow, TBM, Ves, Int	Mes, 係蹄内, 内皮下, 血栓 ときに上皮下, GBM
基礎疾患	多発性骨髄腫	○	○
	形質細胞性異常症	○	○
	Waldenstrom's マクログロブリン血症	△	
	リンパ増殖性疾患		△
	ウイルス感染症 (HCV, HBV, EBV など)		○
	膠原病		○
	不明・特発性	○	
	他	軽鎖沈着症と合併あり	

×：まれ, △：一部の症例にあり, ○：一般的

Mes: メサンギウム領域, Cap: 係蹄壁, GBM: 糸球体基底膜, Bow: Bowman 囊, TBM: 尿細管基底膜, Ves: 血管, Int: 間質

単クローニン免疫グロブリン沈着症			マクログロブリン腎症	イムノタクトイド糸球体症		円柱腎症
軽鎖沈着症	軽鎖重鎖沈着症	重鎖沈着症		細線維性糸球体腎炎		
○			×	○		×
○			×	○		×
○			×	○		×
○			△	△		×
○			△	○		×
×			×	△		×
△			△	△		○
△			×	×		○
△			×	×		×
○			×	×		×
巨細胞, TBM 肥厚			血栓形成		円柱形成	
×	IgG (IgG2, IgG3)	IgG	IgM	IgG>IgM>IgA (IgG1が多い)	IgG>IgM>IgA (IgG1, IgG4が多い)	×
○ ($\kappa : \lambda = 6 : 1$)	○ ($\kappa \neq \lambda$)	×	○ ($\kappa > \lambda$)	○ ($\kappa > \lambda$)		△ (新しい円柱に $\kappa \neq \lambda$)
×	○ ($\gamma_1 > \alpha > \mu$)	○ (CH2-CH3)		○ (γ_1, γ_2)		×
×	△ (C3, C1q)	△	△ (C3)	○ (C3>>C1q=C4)		
			フィブリノゲン			
				30~60× 1000~1500	15~30× 1000~1500	
無構造の細顆粒状			無構造の細顆粒状 に細線維が混じる	数本まとまった 微細管状	分岐しない細線維	細顆粒状, 細線維状
				等間隔に平行に	不規則	
Mes, GBM 繊密層～内皮下, Bow, TBM 外側, Ves 壁～内皮下 (κ 鎖は Mes, λ 鎖は GBM, TBM が多い)			血栓, Cap (内皮下)	Mes, Cap (内皮下)		円柱, ときに TBM
○			△			○
○			△			○
△			○			○
△			△		△	
○						
AL アミロイドーシスと合併あり				軽鎖沈着症と合併あり		

■文献

- 1) D'Agati VD et al (eds) : Glomerular disease with paraproteinemia or organoid deposits. Atlas of non-tumor Pathology 4 ; Non-neoplastic Kidney Disease, Amer Reg Pathol, Washington DC, p199–235, 2005
- 2) 日本腎臓学会・腎病理診断標準化委員会（編）：腎生検病理診断標準化への指針，東京医学社，東京，2005
- 3) 日本腎臓学会・腎病理診断標準化委員会・日本腎病理協会（編）：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，東京，2010
- 4) Basnayake K et al : The biology of immunoglobulin free light chains and kidney injury. Kidney Int 79 : 1289–1301, 2011