

別冊
日本臨牀

新領域別症候群シリーズ

No. 17

腎臓症候群(第2版)

その他の腎臓疾患を含めて

上

序文

- 新しい疾患概念
- 糸球体疾患
- 尿細管間質性腎症
- 腎血管系障害
- 先天性・遺伝性腎疾患
- 嚢胞性腎疾患
- 腫瘍性腎疾患
- 中毒性腎障害(薬物性腎障害, 化学物質による腎障害)
- 尿細管輸送異常症

II 糸球体疾患

膜性増殖性糸球体腎炎 I 型, III 型

Membranoproliferative glomerulonephritis (MPGN) type I, type III

Key words : 膜性増殖性糸球体腎炎, 一次性 MPGN, 二次性 MPGN

伊藤由美
成田一衛

II

糸球体疾患

1. 概念・定義

一次性膜性増殖性糸球体腎炎(MPGN)は、原因は不明の慢性進行性の腎炎であり、独立した疾患概念である。また、様々な原因により、MPGNに類似した組織像を呈することがあり、これらを二次性膜性増殖性糸球体腎炎と呼ぶ。病理学的に、びまん性のメサンギウム細胞増殖と基質の増加、糸球体毛細血管係蹄の二重化および、内皮細胞下とメサンギウム領域への免疫複合体の沈着、内皮下腔へのメサンギウム細胞の間入などの特徴を有し、臨床的に持続性の低補体血症を認める。電顕的に、高電子密度沈着物の存在部位より、I型(内皮下沈着物)、II型(基底膜内沈着物)、III型 Burkholder 亜型(内皮下沈着物+上皮下沈着物)、III型 Strife and Anders 亜型(内皮下沈着物+基底膜内沈着物)に分類されていたが、II型 MPGN は、DDD (dense deposit disease)とも呼ばれ、補体制御因子、特に factor H の機能異常が発症に関与していることが最近明らかになり、臨床像も異なる点が多い。WHO 分類(1995年)ではI型、III型とは、別個の疾患ととらえられており、II型 MPGN は代謝性腎疾患に分類されている。

2. 疫学

MPGN はすべての年齢層にみられるが、一次性 MPGN は小児、若年成人に多い。我が国の腎生検症例のうち MPGN と診断されるのは10%以下で、近年減少傾向にある。当施設での腎生検症例では MPGN は約2%を占めている。

I型の頻度が高く、MPGNの80-90%を占める。II型は我が国ではまれである。中高齢者に発症するMPGNは圧倒的に二次性のもので、表1に示すように、二次性MPGNの原因は多岐にわたる。我が国では肝炎ウイルスによるMPGNの頻度が高い。

3. 病因

一次性 MPGN の病因はいまだ不明である。低補体血症や、血中免疫複合体の存在、また、病理学的にも補体の沈着や、内皮下に沈着物がみられることは、持続的な抗原刺激による免疫複合体の沈着と補体の活性化が、発症に関与していることが示唆され、多くの患者で補体活性化因子である様々な nephritic factor (NeF) が血清中に検出されることが知られている^{1,2)}。C3NeF は、副経路の C3 convertase (C3bBb) に対する自己抗体であり、C4NeF は古典経路の C3 convertase (C4b2a) に対する自己抗体である。C3NeF は C3bBb と結合し、C3 活性制御因子である H 因子、I 因子の働きを阻止するため C3 が持続的に活性化する。C3NeF は補体の重要な働きである免疫複合体の可溶化などの処理能を低下させ、それ自体が免疫複合体になりうることも考えられる。二次性の MPGN の発症は原疾患により、原因は異なるが、ループス腎炎や肝炎ウイルスなど、既知の抗原により免疫複合体を形成し、糸球体に沈着する群、thrombotic microangiopathy (TMA) や、慢性移植糸球体症に代表される、内皮細胞が直接障害を受ける群、パラプロテイン血症に関連した異常タンパクが

Yumi Ito, Ichiei Narita: Division of Clinical Nephrology and Rheumatology, Niigata University Graduate School of Medical and Dental Sciences 新潟大学大学院医歯学総合研究科 腎・膠原病内科学分野

表1 MPGN 様病理組織像を呈する疾患

自己免疫疾患群
ループス腎炎
Sjögren 症候群
抗リン脂質抗体症候群
など
感染性疾患群
ウイルス感染症
C型肝炎, B型肝炎, パルボウイルス B19, HIV,
EBウイルス
細菌感染症
感染性心内膜炎, MRSA 感染症
寄生虫, 原虫
マラリア, マイコプラズマ, プルセラ
など
内皮細胞障害性疾患群
微小血栓性血管症 (TTP/HUS)
POEMS 症候群
妊娠高血圧症候群
sickle cell anemia
悪性高血圧
など
異常タンパク沈着性疾患群
軽鎖沈着症, 重鎖沈着症
クリオグロブリン血症
immunotactoid glomerulopathy
fibrillary glomerulonephritis
など
その他
移植腎慢性抗体関連型拒絶反応
移植片対宿主病 (GVHD)
放射線照射
肝硬変
など

沈着する群に分けられる。

4. 病 態

a. 臨床症状

一次性 MPGN I 型, III 型では臨床症状, 検査成績はほぼ同じであり, タンパク尿, 血尿, 高血圧, 腎機能低下などがみられる。小児の場合は学校検尿で発見されることも多い。MPGN の約 50% でネフローゼ症候群を呈し, 日本腎生検レジストリ (JRBR) の統計では, ネフローゼ症候群の 6.6% を占めている。急性腎炎症候群

として発症する例が 10-20% みられ, 急性上気道炎が初発症状であることがあるため, 溶連菌感染後急性糸球体腎炎との鑑別が問題となる。尿異常と低補体が 3 カ月以上持続する場合は腎生検による判別が必要となる。検査成績では補体の低下が特徴的で, 診断時に約 50% に低補体血症を認める。

b. 病 理

MPGN I 型の光学顕微鏡での基本像は, メサンギウム細胞増殖と基質の増加, 糸球体係蹄の肥厚である。糸球体病変は通常, びまん性, 全節性にみられ, 増殖性変化が強い場合には分葉化を呈する。これらの基本像に加えて, 糸球体係蹄内への炎症細胞浸潤, 細胞性半月体など, 多彩な組織像がみられる。免疫蛍光抗体染色では C3 が糸球体係蹄とメサンギウム領域に顆粒状に沈着する。電子顕微鏡では, 内皮下腔の開大と, 新生基底膜の形成による基底膜の二重化が明らかで, 開大した内皮下腔に, 沈着物やメサンギウム細胞の侵入 (メサンギウム間入) が認められる。MPGN III 型 Burkholder 亜型は I 型の所見に上皮下沈着物の存在が加わった像である。MPGN III 型 Strife and Anders 亜型は, 基底膜内に沈着物がみられるが, MPGN II 型にみられる沈着物より電子密度は低く, 分布は非連続的である。PAM 染色を施した電子顕微鏡標本を観察すると, MPGN II 型では基底膜緻密層の連続性は保たれているのに対し, MPGN III 型 Strife and Anders 亜型では基底膜内に存在する非好銀性の沈着物により, lamina densa が断片化, 菲薄化し, 連続性がみられないことで区別される³⁾。MPGN III 型 Strife and Anders 亜型は Burkholder 亜型または I 型の陳旧化した組織像をみている可能性があり, 内皮下や上皮下沈着物はわかりにくい例もある。

5. 診断と鑑別診断

組織学的に MPGN 様の病変をみたときに, 特に成人の場合は, 注意深い病歴聴取や, 臨床所見, 血清学的検索を行い, 二次性 MPGN をきたす疾患を鑑別することが, 治療法を選択するうえで最も重要である。二次性の MPGN の

基本的組織所見は一次性MPGNと類似しているが、原因となる疾患により、組織学的にも特徴がみられる。内皮細胞障害性疾患群のTMAや慢性移植糸球体症では、内皮下腔の浮腫性開大や基底膜二重化が目立ち、メサンギウム間入や増殖性変化は比較的軽度である。ループス腎炎に代表される免疫複合体型では沈着物が一般的に多い傾向にあり、メサンギウム細胞増殖も強いことが多い。蛍光抗体染色では、ループス腎炎ではすべての免疫グロブリン、補体成分が陽性になるフルハウスパターンが特徴的であり、電顕で内皮細胞の細胞質内に特殊なウイルス粒子様構造物が観察される。肝炎ウイルス腎症においても多彩に沈着物を認め、免疫グロブリンも陽性になる頻度が高い。C型肝炎ウイルス関連腎症は、MPGN I型に類似した光顕像を呈するが、糸球体内に血栓や、炎症細胞(特に単球)が目立つ場合はクリオグロブリン血症を考える必要がある。B型肝炎ウイルス関連腎症では上皮下沈着物により、III型類似の光顕像を呈することが多い。パラプロテイン腎症関連群は、多彩な病理像、臨床像を呈するが、電顕で特有の超微細構造をもつ沈着物がみられるのが鑑別に重要である。

6. 治療と予後

a. 治療

成人の一次性MPGNに対するエビデンスに基づいた治療方針はまだ確立していないが、ネフローゼ症候群を呈する場合は、ステロイドパルス療法や、内服療法とともに、抗血小板剤や抗凝固療法が推奨されている⁴⁾。免疫抑制薬については幾つかの報告があるが、日本では保険適用外のものほとんどである。二次性のMPGNに対する治療方針は、原則として原疾患の治療が優先される。肝炎ウイルスによる二次性MPGNの場合は、抗ウイルス薬による治療で、尿所見が改善することもある。ステロイドの使用は肝炎の活動性を亢進させる可能性があり、慎重な判断が必要である。C型肝炎にクリオグロブリン血症を伴うMPGNでは、抗ウイルス療法に加え、リツキシマブを使用し、タ

ンパク尿が減少した例が報告されており⁵⁻⁷⁾、Kamarらは、ネフローゼ症候群を呈する症例や、進行性の腎機能障害を認める場合には、抗ウイルス薬に加え、ステロイドパルス療法、リツキシマブまたはシクロホスファミド、血漿交換による治療を推奨しているが⁸⁾、症例数の蓄積および効果と安全性については更なる検討が必要と思われる。

1) 副腎皮質ステロイド

成人MPGNのステロイドの大規模RCTはなく、治療効果の判定については今後の課題である。小児では幾つかのRCTで^{9,10)}、ステロイド投与の有効性が示されており、Tarshishらは、80人の小児MPGN I型患者を対象に行った前向き研究で、40 mg/m²のプレドニゾロンの隔日投与を行い、平均41カ月の観察で、プラセボ群と比較して、腎機能保持に有効であったことを示している⁹⁾。

2) Mycophenolate mofetil(MMF)

日本での使用は保険適用外であるが、Jonesらは、5人の成人一次性MPGNに対するRCTで、MMFとプレドニゾロンの併用で、短期間ではあるが、尿タンパク減少効果を報告している¹¹⁾。

3) カルシニューリン阻害薬

近年、原疾患を問わず、ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群や、頻回再発ネフローゼ症候群に対し、シクロスポリンの有効性が認められ、保険適用が承認されている。Bagheriらは他の薬剤が無効であった成人一次性MPGNにcyclosporine(4-5 mg/kg/day)とプレドニゾロン(0.15 mg/kg/day)の併用で、18人中、17人にタンパク尿の減少効果を報告している¹²⁾。タクロリムスの治療効果についての報告は少なく、我が国ではループス腎炎以外は保険適用外であるが、Arikanらはタクロリムス0.05 mg/kg/dayとプレドニゾロンの併用療法を行い、MPGN I型6例中5例で完全寛解に至ったと報告しており¹³⁾、カルシニューリン阻害薬が今後のMPGNの治療の選択肢の一つになる可能性があるが、寛解後の継続期間、中止後の再発についての検討が必要である。

b. 予 後

診断時ネフローゼを伴う症例¹⁴⁾、間質の線維化、半月体の形成、メサンギウム増殖は腎機能予後に影響を及ぼす危険因子である¹⁵⁾。一次性MPGNは、無治療の場合、約60%が10年以内に末期腎不全に至る。腎移植後の再発率は高く、MPGN I型では20-50%である。III型については報告が少なく、再発率は不明である。慢性抗体関連型拒絶反応による transplant glomerulopathy も、MPGN の組織型をとるので、再発(あ

るいは *de novo*)との鑑別が問題になる。C4d 免疫染色や、抗ドナー抗体の有無など、総合的な判断が必要である。再発の危険因子としては、HLA-B8DR3、血縁間生体腎移植、MPGN 再発によるグラフトロスの既往などが知られている。また、自己腎の組織に半月体がみられていたもの、若年発症が、再発の危険因子であるとする報告もあるが¹⁵⁾、現在のところ再発を防ぐ手段や、再発後の治療法はまだ確立されていない。

圖 文 献

- 1) Ohi H, Yasugi T: Occurrence of C3 nephritic factor and C4 nephritic factor in membranoproliferative glomerulonephritis (MPGN). *Clin Exp Immunol* 95: 316-321, 1994.
- 2) Tanuma Y, et al: Two types of C3 nephritic factor: properdin-dependent C3NeF and properdin-independent C3NeF. *Clin Immunol Immunopathol* 56(2): 226-238, 1990.
- 3) Anders D, et al: Basement membrane changes in membranoproliferative glomerulonephritis. II. Characterization of a third type by silver impregnation of ultra thin sections. *Virchows Arch A Pathol Anat Histol* 376(1): 1-19, 1977.
- 4) 松尾清一ほか: 厚生労働省難治性疾患克服研究事業進行性腎障害に関する調査研究班難治性ネフローゼ症候群分科会 ネフローゼ症候群診療指針. *日腎会誌* 53(2): 78-122, 2011.
- 5) Zaja F, et al: Efficacy and safety of rituximab in type II mixed cryoglobulinemia. *Blood* 101(10): 3827-3834, 2003.
- 6) Roccatello D, et al: Long-term effects of anti-CD20 monoclonal antibody treatment of cryoglobulinaemic glomerulonephritis. *Nephrol Dial Transplant* 19(12): 3054-3061, 2004.
- 7) Quartuccio L, et al: Rituximab treatment for glomerulonephritis in HCV-associated mixed cryoglobulinaemia: efficacy and safety in the absence of steroids. *Rheumatology (Oxford)* 45(7): 842-846, 2006.
- 8) Kamar N, et al: Treatment of hepatitis C-virus-related glomerulonephritis. *Kidney Int* 69(3): 436-439, 2006.
- 9) Tarshish P, et al: Treatment of mesangiocapillary glomerulonephritis with alternate-day prednisone—a report of the International Study of Kidney Disease in Children. *Pediatr Nephrol* 6(2): 123-130, 1992.
- 10) McEnery PT, et al: The effect of prednisone in a high-dose, alternate-day regimen on the natural history of idiopathic membranoproliferative glomerulonephritis. *Medicine (Baltimore)* 64(6): 401-424, 1985.
- 11) Jones G, et al: Treatment of idiopathic membranoproliferative glomerulonephritis with mycophenolate mofetil and steroids. *Nephrol Dial Transplant* 19(12): 3160-3164, 2004.
- 12) Bagheri N, et al: Cyclosporine in the treatment of membranoproliferative glomerulonephritis. *Arch Iran Med* 11(1): 26-29, 2008.
- 13) Arikian H, et al: Tacrolimus rescue therapy in resistant or relapsing cases of primary glomerulonephritis. *J Nephrol* 21(5): 713-721, 2008.
- 14) Cameron JS, et al: Idiopathic mesangiocapillary glomerulonephritis. Comparison of types I and II in children and adults and long-term prognosis. *Am J Med* 74(2): 175-192, 1983.
- 15) Little MA, et al: Severity of primary MPGN, rather than MPGN type, determines renal survival and post-transplantation recurrence risk. *Kidney Int* 69(3): 504-511, 2006.

別冊 日本臨牀 新領域別症候群シリーズ No 17

腎臓症候群(第2版) 上 —その他の腎臓疾患を含めて—

Diseases of the Kidney (1)

1997年6月30日 初版第1刷発行

2012年1月20日 第2版第1刷発行

発 行 株式会社 日本臨牀社
 代表者 河内 秀明
 〒541-0045 大阪市中央区道修町2丁目3番8号
 電話 (06)6204-2381 FAX (06)6204-2948
 E-mail info@nippon-rinsho.co.jp
 URL http://www.nippon-rinsho.co.jp
 ゆうちょ銀行 振替口座・00980-0-112531
 編集部 電話 (03)5202-4171
 業務部(販売) 電話 (06)6204-2381

印 刷 所 カンナル印刷株式会社

- ・本誌に掲載する著作物の複製権・上映権・譲渡権・公衆送信権(送信可能化権を含む)は(株)日本臨牀社が保有します。
- ・本書を無断で複製する行為(コピー、スキャン、デジタルデータ化など)は、「私的使用のための複製」など著作権法上の限られた例外を除き禁じられています。大学、病院、企業などにおいて、業務上使用する目的(診療、研究活動を含む)で上記の行為を行うことは、その使用範囲が内部的であっても、私的使用には該当せず、違法です。また私的使用に該当する場合であっても、代行業者等の第三者に依頼して上記の行為を行うことは違法となります。
- ・**JCOPY** <(社)出版者著作権管理機構委託出版物>
 本書の無断複製は著作権法上での例外を除き禁じられています。複製される場合は、そのつど事前に、(社)出版者著作権管理機構(電話 03-3513-6969, FAX 03-3513-6979, e-mail: info@jcopy.or.jp)の許諾を得てください。

★落丁、乱丁の場合は弊社でお取り替え申しあげます。