

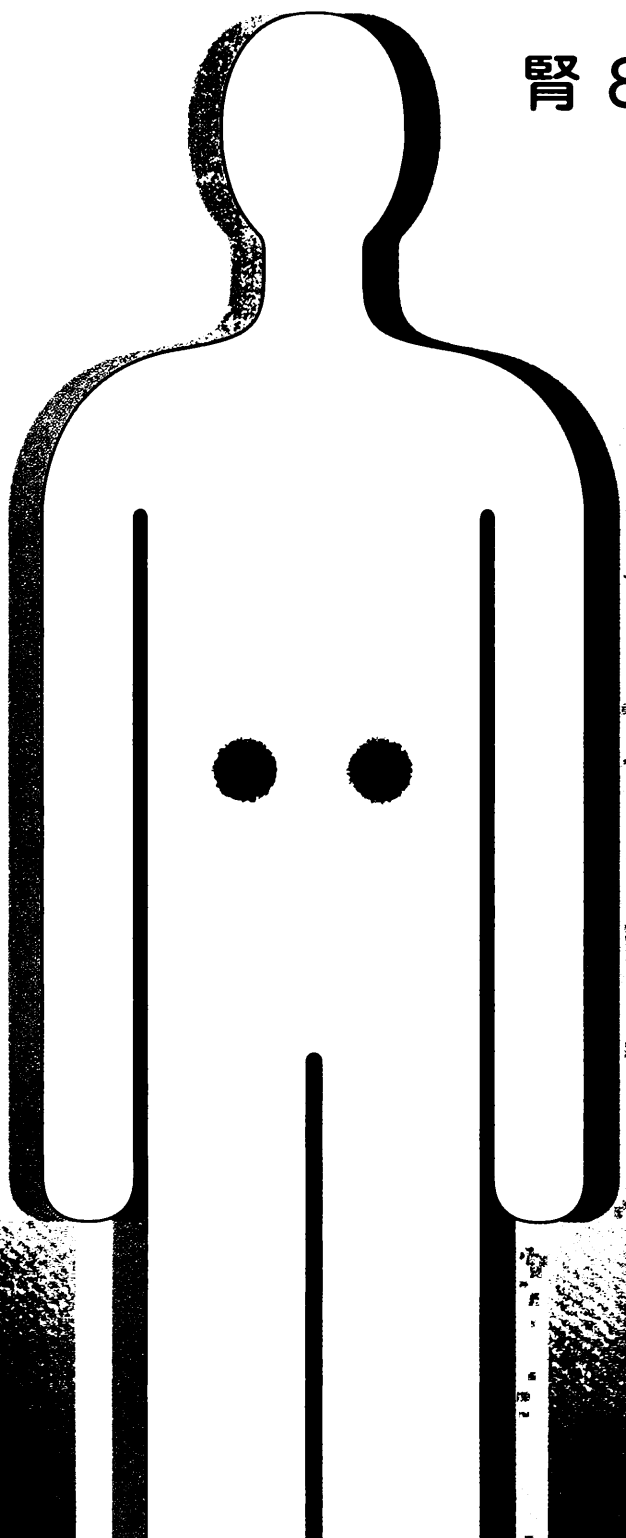
最新医学 別冊

新しい診断と治療のABC 80

# ネフローゼ症候群

腎 8

編集 今井 圓 裕



## 第2章

## 病理・病態生理

## 病因 4. 膜性増殖性糸球体腎炎 I 型, III 型

## 要旨

膜性増殖性糸球体腎炎 (MPGN) は病理学的疾患概念であり, 糸球体糸球壁の肥厚・二重化と, 分葉状の細胞増殖病変, および持続性低補体血症を特徴とする。電子顕微鏡所見での高電子密度沈着物 (EDD) の沈着部位の違いから, I 型 (内皮下), II 型 (基底膜緻密層), III 型 (内皮下と上皮下) に分類される。特発性に対しては, 降圧療法や食事療法に加えて, ステロイド療法や免疫抑制薬, 抗血小板薬の併用が行われるほか, エクリズマブの使用例が近年報告されている。

## はじめに

膜性増殖性糸球体腎炎 (MPGN) は West らが持続性低補体性腎炎として報告したことに始まる病理学的な疾患概念であり<sup>1)</sup>, ほとんどすべての糸球体に, 糸球体糸球壁の肥厚・二重化と, 分葉状の細胞増殖病変が見られる。比較的まれな疾患ではあるが, 腎生検の約 6% を占めると言われている。特発性 MPGN は 8 ~ 30 歳代の若年層にほぼ限られ, それ以降に発症するものはほとんどが続発性である。続発性 MPGN の基礎疾患としては, 全身性エリテマトーデス, C 型肝炎ウイルスや B 型肝炎ウイルスなどの慢性感染状態, 血栓性微小血管障害, 異常タンパク血症, 補体異常症などが挙げられる<sup>2)</sup>。

## 病理学的分類

MPGN は電子顕微鏡所見での高電子密度沈着物 (EDD) の沈着部位の違いから, I 型 (内皮下 EDD 沈着, および症例によりわずかの上皮下 EDD 沈着を伴う), II 型 (びまん性糸球体基底膜緻密層 EDD 沈着), III 型 (内皮下と, 膜性腎症に相当する上皮下 EDD 沈着) に分類され, III 型は I 型の亜型と考えられている。MPGN II 型は

## ● キーワード

慢性糸球体腎炎  
C3 糸球体腎炎  
C3 糸球体腎症  
エクリズマブ

dense deposit disease と呼ばれ、別個の疾患概念としてとらえるのが妥当であり、WHO 分類でも I, III 型は糸球体原発のびまん性糸球体腎炎に分類されているのに対し、II 型は EDD が眼底や脾臓などの全身臓器基底膜に形成されうることや、partial lipodystrophy の合併もあることなどから、代謝性疾患に分類されている。

### 疫学と予後

大部分の原発性 MPGN は、8～16 歳の間に発症すると言われており<sup>3)</sup>、性差はない。予後は決して芳しくなく、緩徐に進行し、無治療の場合 50～60% は 10～15 年で末期腎不全に至り、25～40% は腎機能が維持され、10% 未満で自然寛解する。ネフローゼ症候群、腎機能低下、高血圧、病理組織所見での半月体の存在、びまん性糸球体病変の分布、尿細管間質病変などの存在は腎予後悪化の指標である<sup>4)</sup>。

また、腎移植後の再発が高率に見られることも特徴的であり、再発を防ぐ有効な手段はいまだ確立されていない。

### 病理所見

光学顕微鏡所見では、びまん性の係蹄壁肥厚と単球、好中球の浸潤、メサンギウム細胞の増殖、基質の増加を認め、細胞増殖が高度の病変では、糸球体の分葉化を呈する。係蹄壁の肥厚は内皮下の deposit と内皮下へのメサンギウム間入によるものであり、PAM 染色では、double contour として基底膜が二重に見える。10～20% の例では半月体を伴うものもあり、ほかの腎炎と同様に急速に進行する<sup>3)</sup>。

蛍光抗体法では、内皮下の免疫複合体の deposit に対応して C3 が係蹄壁に沿って fringe 状に強く染色されるのが特徴的であり、メサンギウム領域にも C3 の染色が見られることもある。そのほか、C1q, C4, IgG, IgM, まれに IgA などの沈着が認められることもある<sup>5)</sup>。これら免疫複合体の構成成分は多様であり、特発性、続発性を含め、原疾患の多様性を反映している。

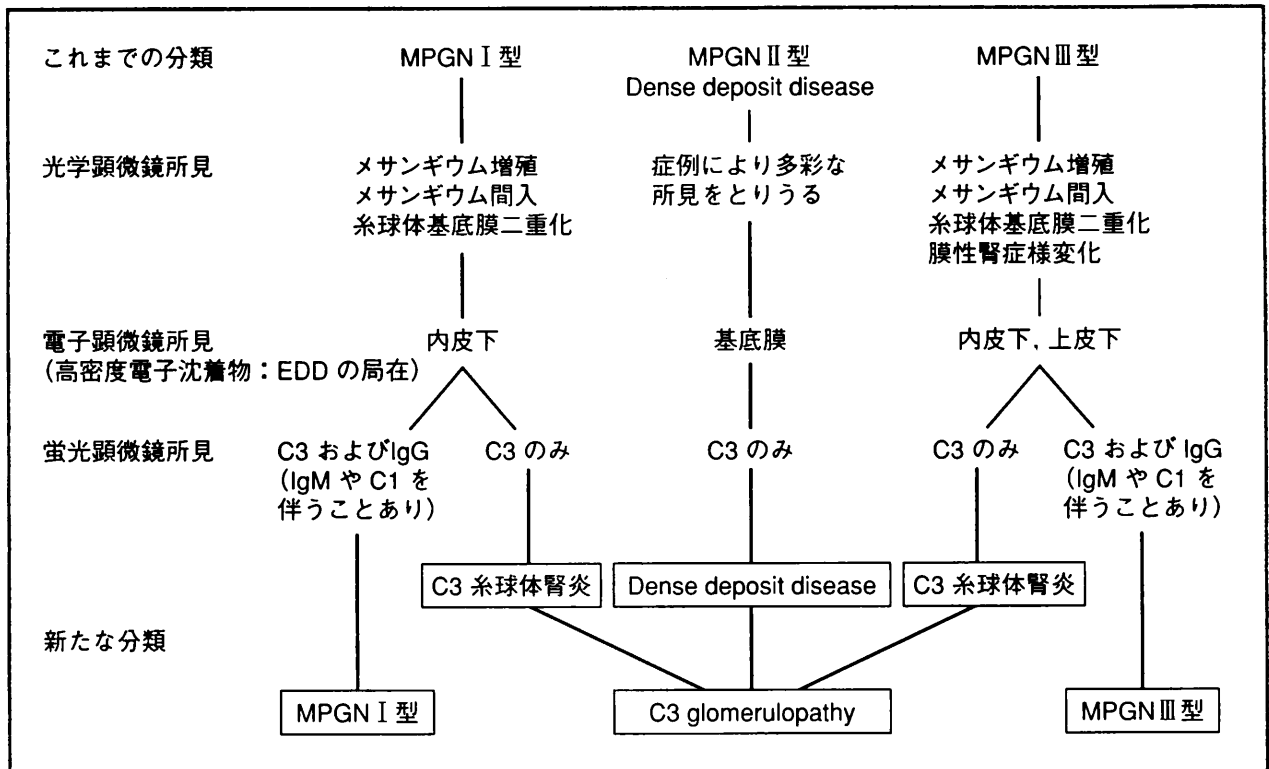
電子顕微鏡所見では、糸球体基底膜と内皮細胞の間へのメサンギウム細胞の増殖侵入 (mesangial interposition) および内皮下領域の EDD として認められる免疫複合体の沈着が MPGN I 型の特徴である。また、症例によってはわずかの上皮下 EDD 沈着を伴うこともある。

これら内皮下の deposit と間入したメサンギウムの周囲に、内皮細胞によって新たに基底膜成分が形成されて、光学顕微鏡所見において double contour として観察される<sup>6)</sup>。これら deposit が上皮下および基底膜内にも存在し、膜性腎症に類似した所見を呈することがあり、これをⅢ型 MPGN と称する。

### 病態生理

I 型、Ⅲ型とも MPGN に特徴的な検査所見は、血清補体価の低下である。C3 値の低下は MPGN I 型の 60～70%、MPGN Ⅲ型の 40～50% に認められると言われており<sup>5)</sup>、そのほとんどは持続性である。C3 値の低下は、補体系副経路の活性化と、C3 合成低下の両方が原因と考えられている。特発性 MPGN I 型では、C1q、C4 の値は通常は正常範囲内であることが多く、補体系古典経路の関与は少ないと考えられているが、クリオグロブリン血症など、続発性により引き起された MPGN では、C4 値の低下が見られることもある。また、I 型の一部では、C3 変換酵素 (C3bBb) に対する IgG 自己抗体である C3 腎炎因子 (C3NeF) が C3 の低下を引き起していると言われてている。

また、病態生理学的観点からの分類では、血液中の免疫複合体が糸球体に沈着して生じる immune-complex-mediated MPGN と、補体系副経路の異常により生じる complement-mediated MPGN とに分けられる<sup>7)</sup>。immune-complex-mediated MPGN では、感染症、自己免疫疾患、単クローン性免疫グロブリン血症、異常タンパク血症などが基礎疾患となり、血中に増加した免疫複合体が腎糸球体局所で補体系古典経路を活性化する<sup>8)</sup>。一方、complement-mediated MPGN の一亜型として、C3 糸球体腎炎という疾患概念が提唱されている。C3 糸球体腎炎は MPGN と同様の光学顕微鏡所見を呈するが、糸球体メサンギウム領域および係蹄壁の C3 の沈着を特徴とし、C1 や免疫グロブリンの沈着を伴わない点では、dense deposit disease と共通している。そのため、C3 糸球体腎炎と dense deposit disease を含めて C3 glomerulopathy、すなわち C3 糸球体腎症と総称し、MPGN I 型および MPGN Ⅲ型とは区別している。しかし、C3 糸球体腎炎は電子顕微鏡所見にて内皮下、基底膜内およびメサンギウム領域に EDD を認める点で dense deposit disease と異なる (図 1)<sup>9)</sup>。C3 糸球体腎

図1 膜性増殖性糸球体腎炎 (MPGN) の新分類案 (文献<sup>9)</sup>より引用改変)

炎において補体系副経路が異常に活性化される要因としては、C3NeF による後天的なもの、complement factor H, factor I, complement factor H-related protein 5 の遺伝子異常によるものが報告されている<sup>10)11)</sup>。

### 診断・検査

MPGN の臨床像は他の糸球体腎炎と共通する部分が多いため、臨床的所見だけでは診断は難しく、最終的な確定診断は組織学的診断に委ねられる。若年発症の顕微鏡的血尿、蛋白尿やネフローゼ症候群、持続する低補体血症や C3NeF の存在などは、本症を強く疑わせる所見である。

また、特に成人例において、腎生検により得られる MPGN 病変は続発性のものが多いため、必ず続発性 MPGN の原因と成りうる疾患の有無を検討しなければならない。

## 治療

MPGN を呈する基礎疾患が存在した場合には、続発性 MPGN として原疾患の治療を行う。特発性 MPGN の治療方針としては、慢性腎臓病 (CKD) の一般的な治療方針としてのレニン・アンジオテンシン系阻害薬を中心とした降圧療法や食事療法に加えて、ステロイド療法や免疫抑制薬、抗血小板薬の併用が行われているが、成人を対象とした十分なエビデンスはない。しかし実際の臨床では、本邦のガイドラインで示されている通り、メチルプレドニゾロンパルスあるいはプレドニゾロン経口 1 mg/kg 体重/日が診療指針として推奨されており、加えてアスピリン、ジピリダモール、ミコフェノール酸モフェチル、シクロホスファミドなどが試みられることがある<sup>4)</sup>。

一方、2012 年に発表された Kidney Disease : Improving Global Outcomes (KDIGO) で提唱された特発性 MPGN の治療指針では、ネフローゼ症候群を合併し、かつ腎機能の増悪が見られる症例に対し、経口シクロスポリンあるいはミコフェノール酸モフェチルと、低用量のステロイドを 6 ヶ月以内の範囲で使用することを推奨している<sup>12)</sup>。

また、2012 年に治療抵抗性の MPGN I 型, dense deposit disease 共に、補体 C5 に対するモノクローナル抗体エクリズマブを用いた奏効例が相次いで報告された<sup>13)14)</sup>。エクリズマブは C5 の活性化を抑制することで、補体経路の最終段階を抑制する。しかし、その後に報告された 3 例の dense deposit disease, および 3 例の C3 糸球体腎炎におけるエクリズマブの使用報告では、必ずしも際立った治療効果は得られておらず<sup>15)</sup>、治療効果の有無の判定には、今後の使用例の蓄積が必要である。

## 文献

- 1) West CD, et al: Hypocomplementemic and normocomplementemic persistent (chronic) glomerulonephritis; clinical and pathological characteristics. *J Pediatr* 67 (6): 1089-1112, 1965.
- 2) 金子佳賢, 他: 膜性増殖性糸球体腎炎. *日腎会誌* 52 (7): 899-902, 2010.
- 3) Nachman PH, et al: Primary glomerular diseases. In: Brenner & Rector's the kidney 8th edition (Brenner BM, ed), p1015-1019. Saunders Elsevier, Philadelphia, 2008.
- 4) 松尾清一, 他: 膜性増殖性糸球体腎炎, ネフローゼ症候群診療指針 [完全版], p65-58. 東京医学社, 東京, 2012.
- 5) 坂口 弘, 他: 腎生検の病理改訂第4版, p44-51. 診断と治療社, 東京, 1996.
- 6) Rennke HG: Secondary membranoproliferative glomerulonephritis. *Kidney Int* 47 (2): 643-656, 1995.
- 7) Sethi S, et al: Membranoproliferative glomerulonephritis—a new look at an old entity. *N Engl J Med* 366 (12): 1119-1131, 2012.
- 8) 後藤 眞, 他: 膜性増殖性糸球体腎炎. *日内会誌* 102 (5): 1145-1151, 2013.
- 9) D'Agati VD, et al: C3 glomerulopathy: what's in a name? *Kidney Int* 82 (4): 379-381, 2012.
- 10) Sethi S, et al: C3 glomerulonephritis: clinicopathological findings, complement abnormalities, glomerular proteomic profile, treatment, and follow-up. *Kidney Int* 82 (4): 465-473, 2012.
- 11) Servais A, et al: Acquired and genetic complement abnormalities play a critical role in dense deposit disease and other C3 glomerulopathies. *Kidney Int* 82 (4): 454-464, 2012.
- 12) Idiopathic membranoproliferative glomerulonephritis. *Kidney Int Suppl* 2 (2): 198, 2012.
- 13) Vivarelli M, et al: Eculizumab for the treatment of dense-deposit disease. *N Engl J Med* 366 (12): 1163-1165, 2012.
- 14) Radhakrishnan S, et al: Eculizumab and refractory membranoproliferative glomerulonephritis. *N Engl J Med* 366 (12): 1165-1166, 2012.
- 15) Bomback AS, et al: Eculizumab for dense deposit disease and C3 glomerulonephritis. *Clin J Am Soc Nephrol* 7 (5): 748-756, 2012.

---

新しい診断と治療のABC80 / 腎8  
**ネフローゼ症候群**  
2013年 最新医学 別冊

平成 25 年 12 月 25 日 発行

定価 本体 5,000 円 + 税  
(郵送の場合は別途送料が必要です)

編集 今井 圓裕  
発行人 永原 昇  
発行所 株式会社 最新医学社

大阪市中央区道修町4丁目7-6 シオノギ道修町ビル (〒541-0045)  
電話 06 (6222) 2876 FAX 06 (6233) 8318  
<http://www.saishin-igaku.co.jp/>  
インターネットで直接ご購入いただけます。

印刷所 土山印刷株式会社  
京都市南区吉祥院向田東町14 (〒601-8308)



（社）出版者著作権管理機構 委託出版物） 本誌の無断複写は著作権法上での例外を除き、禁じられています。複写される場合は、そのつと事前に（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。

表紙デザイン/レイアウト：鈴木デザイン室