

# 内科

INTERNAL

# 10

M E D I C I N E

臨床雑誌

Vol.112 No.4  
October, 2013

南江堂

[特集]

# ネフローゼ 症候群

診療の新たな潮流

[Special Article]

ネフローゼ症候群の疫学

横山 仁

ネフローゼ症候群に関する  
国内外のガイドライン

今井圓裕

[座談会]

ネフローゼ症候群をみたときに  
何を考え、何を行うか

花房規男・小林正貴・山縣邦弘・高野秀樹

[連載]

ドジって学ぶ統計学・臨床研究 凡太郎のボンボン日記／

よくわかる透析療法「再」入門／学び直し 診断推論／目でみる症例／

比較で学ぶ 病理診断ミニマル・エッセンシャル／

被災地、南相馬の足音／ View Spot



## ■ ネフローゼ症候群の診断と病型分類

# 膜性増殖性糸球体腎炎

後藤 眞 成田 一衛

### Summary

- 膜性増殖性糸球体腎炎 (MPGN) は蛍光抗体所見により、免疫複合体を介した MPGN (IC-MPGN) と補体副経路を介した MPGN (AP-MPGN) に分類される。
- IC-MPGN の多くは基礎疾患を有し、感染症、自己免疫疾患、血液疾患が重要である。AP-MPGN では補体制御分子の遺伝子変異や自己抗体が関与する。
- IC-MPGN の治療は、基礎疾患に対する治療が優先される。基礎疾患が不明の特発性については、ネフローゼ症候群や高度の組織障害を示す症例については、副腎皮質ステロイドや免疫抑制薬の併用が試みられる。

膜性増殖性糸球体腎炎 (membranoproliferative glomerulonephritis : MPGN) は、光学顕微鏡で糸球体糸球壁の肥厚と分葉状の細胞増殖病変を示す糸球体腎炎である。糸球体基底膜と内皮細胞管へのメサンギウム細胞・浸潤細胞の間入により糸球壁が肥厚し、メサンギウム細胞増殖と浸潤細胞による管内細胞増多により分葉状病変を呈する。日本腎臓学会による腎生検レジストリー (J-RBR) では、ネフローゼ症候群 (IgA 腎症を除く) における MPGN の占める割合は 7.4% である<sup>1)</sup>。MPGN は、特発性は 8~30 歳の若年層に限られ、中年以降に発症する MPGN は感染症や自己免疫疾患などに続発することが知られている。

従来、MPGN は電子顕微鏡による高電子密度沈着物の存在部位により、I 型 (内皮下およびメサンギウム領域)、II 型 (糸球体基底膜内)、III 型 (Burkholder 型 ; 内皮下および上皮化/Strife 型) と分類されていたが、近年、MPGN における補体副経路の制御異常が明らかとなり、

蛍光抗体法の所見に基づく新たな病型分類が試みられている。補体副経路が持続的に活性化する MPGN II 型 (dense deposit disease : DDD)、および I 型と III 型の一部は蛍光抗体法において、補体 C3 が強く染色されるが、免疫グロブリンの沈着は認められない。一方、基礎疾患を有する二次性 MPGN では、免疫複合体を介して古典的経路が活性化され、蛍光抗体法で免疫グロブリンと C3 の染色が陽性である。新しい MPGN の分類として、補体副経路を介した MPGN (alternative pathway mediated MPGN : AP-MPGN) と免疫複合体を介した MPGN (immune complex mediated MPGN : IC-MPGN) が提唱されている<sup>2)</sup>。

### 免疫複合体を介した MPGN (IC-MPGN)

IC-MPGN の多くは、二次性 MPGN として、慢性感染症、自己免疫疾患、単クローン性 γグ

キーワード：膜性増殖性糸球体腎炎、補体副経路、C3 腎症  
ごとうしん、なりた いちえい：新潟大学大学院医歯学総合研究科・腎臓原病内科学分野

ロブリン血症などに生じる(表1)。感染症では、C型肝炎ウイルス(HCV)がもっとも頻度が多い。C型肝炎ウイルス感染に伴うMPGNは混合型クリオグロブリン血症(Ⅱ型)を合併していることが多い。感染性心内膜炎やシャント感染などの慢性細菌感染、真菌感染でもMPGNは生じうる。自己免疫疾患では全身性エリテマトーデスにおいて、活動性病変を有するループス腎炎Ⅳ型では、MPGN様の病変が観察されることがある。まれにSjögren症候群、関節リウマチに伴う。

血液疾患は、二次性MPGNの重要な原因である。Sethiらは、MPGNと診断され、HCVあるいはHBVが陰性の68例を後ろ向きに調査し、41%に単クローン性γグロブリン血症を認めた。そのうち、57%は意義不明の単クローン性γグロブリン血症(MGUS)であり、MGUS以外にはリンパ腫や骨髄腫が認められた<sup>3)</sup>。近年、単クローンIgGの沈着を伴う増殖性糸球体腎炎(proliferative glomerulonephritis with monoclonal IgG deposition: PGNMIG)が注目されている。Nasrらは、後ろ向きに37例のPGNMIGを調査し、57%に光顕所見でMPGNが認められたと報告している<sup>4)</sup>。IC-MPGNでは、血清C3やC4が低値を示すことが多い。

## 補体副経路を介したMPGN (AP-MPGN)

AP-MPGNはIP-MPGNより頻度は少ない。AP-MPGNでは血清C4に比べC3が低値を示す。従来、DDDにおいては補体制御因子であるH因子のホモ欠損例が報告されており、補体副経路の制御異常が想定されていた。DDDの蛍光抗体法では、糸球体にC3が沈着するが、免疫グロブリンの沈着はほとんど認められない。同様の染色パターンを有し、メサンギウム領域あるいは内皮下に沈着物を呈する糸球体腎炎が報告され(C3腎炎)、MPGNⅠ型あるいはⅢ型

表1 MPGNの原因疾患

免疫複合体を介したMPGN <b>【感染症】</b> ・ウイルス：肝炎ウイルス(C型, B型) ・細菌：心内膜炎, シャント感染, 膿瘍, 髄膜炎 ・他の感染症：マラリア, 住血吸虫症, マイコプラズマ, リーシュマニア症 <b>【自己免疫疾患】</b> ・全身性エリテマトーデス ・Sjögren症候群 ・関節リウマチ <b>【単クローン性γグロブリン血症】</b> ・MGUS ・白血病, 悪性リンパ腫, 多発性骨髄腫
補体副経路を介したMPGN ・補体制御因子の遺伝子変異(CFH, CFI, CFHR5) ・補体制御因子に対する自己抗体(C3腎炎因子, H因子, I因子, B因子) ・C3分子の遺伝子変異
免疫グロブリンと補体が陰性のMPGN ・溶血性尿毒症症候群/血栓性血小板減少性紫斑病の治癒期 ・抗リン脂質抗体(抗カルジオリピン抗体)症候群 ・POEMS症候群 ・放射線腎症 ・移植後腎症 ・鎌状赤血球症, 多血症, 異常フィブリノーゲン血症
特発性MPGN 上記の疾患が認められない

[文献2)より引用, 改変]

が含まれることが明らかとなった。2007年、Servaisらは、C3腎炎を呈する症例について、C3腎炎因子(C3bBbに対する自己抗体)や補体制御因子であるH因子やI因子の遺伝子変異が高頻度で検出されることを報告した<sup>5)</sup>。このように、C3腎炎の発症メカニズムにもDDDと同様に補体副経路の制御異常が関与していることが示され、MPGNにはDDDとC3腎炎を含む一群(AP-MPGN)が存在することが明らかとなった。近年、C3分子やH因子関連蛋白(CFHR)の遺伝子変異あるいはH因子に対する自己抗体により補体副経路の持続的活性化が生じてDDDやC3腎炎が発症することが報告され、ヨーロッパのキプロスにおいては、家族性C3腎炎の解析によりH因子の関連蛋白であ

る *CFHR5* の遺伝子変異 (遺伝子重複) が明らかとなった (*CFHR5* 腎症)<sup>6)</sup>。補体副経路に関与する分子群の機能と AP-MPGN の病態の解明が今後も進んでいくと考えられる。

## その他の MPGN の病型

血栓性血小板減少性紫斑病/溶血性尿毒症症候群の治癒期や抗リン脂質抗体症候群、骨髄移植に伴う腎障害、放射線腎症、POEMS 症候群などでは、光顕で MPGN 様の病変が認められるにもかかわらず、蛍光抗体検査で免疫グロブリンや補体が陰性である (表 1)。いずれも内皮細胞障害に続く糸球体糸球壁のリモデリングが MPGN 様病変の形成に関与している。基礎疾患が明らかでない IC-MPGN については、特発性 MPGN と診断される。

## MPGN の治療

MPGN の治療は、とくに基礎疾患を有する IC-MPGN については、基礎疾患に対する治療が主になる。肝炎ウイルス感染症が存在する場合、インターフェロンに加え、腎機能が保たれている場合には抗ウイルス薬を使用する<sup>7)</sup>。肝炎ウイルスの消失に伴い MPGN も寛解することが知られている。HBV 感染症を合併する場合には、急速進行性を除き、副腎皮質ステロイド (以下、ステロイド) あるいは免疫抑制薬の使用はウイルス再活性化の可能性があり控える。慢性感染症に伴う MPGN も抗菌薬による治療で改善しうる。また、MGUS を伴う MPGN には、骨髄腫や、慢性リンパ性白血病 (CLL)、低悪性度 B 細胞リンパ腫などに進行する症例があり、これらに対する治療により腎機能が改善することが報告されている。

組織障害度が軽度で、軽度の尿蛋白量で腎機能も保たれている症例は RA 系阻害薬で経過観察することも可能である。しかし、MPGN の

組織障害度が高度の症例、あるいは腎機能低下やネフローゼ症候群を呈する症例は免疫抑制薬の適応となる。過去、国際小児腎臓病研究班は MPGN に対するステロイドの効果について、80 例の小児を対象としたランダム化比較試験を行い、ステロイドが投与された群でより腎機能が保たれる結果を報告した<sup>8)</sup>。しかし、当時の登録症例は電顕所見によって分類されており、肝炎ウイルス合併例も含まれている可能性があり、エビデンスとしては十分でない。免疫抑制薬としては cyclophosphamide, mycophenolate mofetil, ciclosporin の効果が検討されている。いずれもステロイドとの併用で蛋白尿の減少効果が示されているが、ランダム化比較試験の報告はない。CLL に合併した MPGN に対して rituximab の効果が報告されているが、近年、特発性 MPGN に対しても有用であると報告され、今後の治療成績が期待される。

補体関連 MPGN である C3 腎症 (DDD を含む) については、H 因子の欠損や機能異常、あるいは C3 腎炎因子を有する症例には血漿輸注または血漿交換による正常血漿成分を補うことが有効である<sup>9)</sup>。補体制御因子に対する自己抗体が存在する C3 腎炎にはステロイドが効果的である。補体制御因子の遺伝子変異が存在する症例には C5 に結合して membrane attack complex の形成を阻害する eculizumab が効果を示すことが報告されている<sup>10)</sup>。

## 文献

- 1) Sugiyama H et al : Japan Renal Biopsy Registry : the first nationwide, web-based, and prospective registry system of renal biopsies in Japan. *Clin Exp Nephrol* 15(4) : 493-503, 2011
- 2) Fervenza FC et al : Idiopathic membranoproliferative glomerulonephritis : does it exist? *Nephrol Dial Transplant* 27(12) : 4288-4294, 2012
- 3) Sethi S et al : Membranoproliferative glomerulonephritis secondary to monoclonal gammopathy. *Clin J Am Soc Nephrol* 5(5) : 770-782, 2010
- 4) Nasr SH et al : Proliferative glomerulonephritis with monoclonal IgG deposits. *J Am Soc Nephrol* 20(9) : 2055-2064, 2009

- 5) Servais A et al : Primary glomerulonephritis with isolated C3 deposits : a new entity which shares common genetic risk factors with haemolytic uraemic syndrome. J Med Genet 44(3) : 193-199, 2006
- 6) Gale DP et al : Identification of a mutation in complement factor H-related protein 5 in patients of Cypriot origin with glomerulonephritis. Lancet 376(9743) : 794-801, 2010
- 7) KDIGO Clinical Practice Guideline for Glomerulonephritis, p1-143, 2012
- 8) 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
- 9) Licht C et al : Deletion of Lys224 in regulatory domain 4 of factor H reveals a novel pathomechanism for dense deposit disease (MPGN II ). Kidney Int 70(1) : 42-50, 2006
- 10) Radhakrishnan S et al : Eculizumab and refractory membranoproliferative glomerulonephritis. N Engl J Med 366(12) : 1165-1166, 2012

南江堂



現場でコメディカルに必要な知識を完全網羅したフラクティカルなマニュアル

コメディカルのための  
**CKD (慢性腎臓病) 療養指導マニュアル**

編集 山縣邦弘

B5判・206頁 2010.3. ISBN978-4-524-26014-0  
定価 **3,360**円 (本体 3,200円+税 5%)

**2013**  
internal medicine

編集

手帳

Amazonの2013年上半期売り上げランキングが発表された。和書総合ランキングのトップは、村上春樹氏の『色彩を持たない多崎つくると、彼の巡礼の年』。発売後1週間で100万部を突破した話題作である。次に目立つのは現時点で最も売れている小説家の一人であろう百田尚樹氏の小説で、第2位となった『永遠の0』や本屋大賞を受賞した『海賊とよばれた男』などが並ぶ。ランキング上位はこれらの文芸書に加えて、ダイエット本、ゲーム本、タレント本などで占められているのだが、その中で西内啓氏の『統計学が最強の学問である』が32位に入った。「ビッグデータブーム」にマッチしたことがヒットの理由の一つであろうが、西内氏は元々は東京大学医学部健康科学看護学科出身であり、生物統計学の専門家である。「最強」という表現はともかく、「統計リテラシーのない者がカモられる」という意見には賛同する。世間一般でも統計の知識不足に基づく誤用、あるいは意図的な誤用によって正しくないメッセージが伝えられ、実際に人々の行動に影響を与えているが、それは医学界でも同様である。本書ではフラミンガム研究、ルーズベルト大統領のニューディール政策などのわかりやすい例を用いながら、統計学の考え方について背景に基礎知識のまったくない人にもわかるようにやさしく解説しており、統計に興味を持つための入門書としてお勧めする。

ちなみに医学書のトップは、和書総合でも35位に食い込んだ『今日の治療薬2013』であり、言わずと知れた南江堂の代表的な刊行物である。そして同書と同じように南江堂の伝統を受け継ぐ雑誌が、この臨床雑誌「内科」である。筆者は以前にも学術協力として「内科」誌の編集に参加させていただいたが、6年ぶりに再び本誌編集に携わらせていただくことになった。これは同時に、この編集手帳を定期的に執筆する「義務」が生じることを意味する。私にとってあらゆる執筆の中で最も「ネタ探し」に苦勞する原稿である。早速今回から内容のない編集手帳となってしまった。今後も見苦しい編集手帳をお届けすることが予想されるが、ご容赦いただきたい。(Y.K.)

定価 2,625 円 (本体 2,500 円 + 税 5%)

ご購入の申込みは前金にて(為替か振替にて)南江堂宛にご送金ください。ご転居の際は速やかに新旧ご住所に「内科」とご記入のうえお知らせください。

「内 科」	第 112 卷 第 4 号 (第 676 冊)	2013 年 10 月 1 日	発 行
編集兼発行者	東京都文京区本郷三丁目 42 番 6 号	小 立 鉦 彦	
印刷所	東京都江東区亀戸 7 丁目 2 番 12 号	三 報 社 印 刷 株 式 会 社	

(☎ 113-8410) 東京都文京区本郷三丁目 42 番 6 号

発 行 所	出版(「内科」編集室直通) Tel 03-3811-7238 Fax 03-3811-8660
株式会社 南江堂	営業(販売1課/卸) Tel 03-3811-7239 Fax 03-3811-7230
	http://www.nankodo.co.jp/ 振替口座 00120-1-149

本誌に掲載する著作物の複製権、翻訳・翻案権、上映権、譲渡権、公衆送信権(送信可能化権を含む)、貸与権、二次的著作物の利用に関する原著作者の権利は、株式会社南江堂が保有します。

〔COPY〕(社)出版者著作権管理機構 委託出版物)

本書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。

(関東) (☎ 102-0071) 東京都千代田区富士見二丁目 12 番 8 号 日本医学広告社(Tel 03-5226-2791)  
(e-mail: info@j-m-a-a.co.jp)

広告申込所

(関西) (☎ 541-0046) 大阪市中央区平野町 3-2-13 平野町中央ビル 福田商店広告部(Tel 06-6231-2773)  
(e-mail: info-f@adfukuda.jp)