

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 II 型  
(dense deposit disease)Membranoproliferative glomerulonephritis type II  
(dense deposit disease)

Key words: 膜性増殖性糸球体腎炎, dense deposit disease, C3NeF, factor H, NAP1r

吉田一浩  
成田一衛

II

糸球体疾患

## 1. 概念・定義

膜性増殖性糸球体腎炎(membranoproliferative glomerulonephritis, mesangiocapillary glomerulonephritis: MPGN)は特徴的な病理組織像を呈する糸球体腎炎で、1965年にWestらが持続性低補体腎炎として報告したことから始まった病理組織診断名であり<sup>1)</sup>、腎生検で診断が確定される。病理学的には、びまん性に分葉化を呈するメサンギウム細胞増殖と基質の増加、糸球体係蹄壁の二重化とメサンギウム間入、あるいは棘形成などによる糸球体係蹄壁の肥厚を特徴とし、メサンギウム領域や内皮下、上皮下に免疫複合体が沈着する疾患である。免疫蛍光抗体法では主にC3の沈着が強くみられるため、補体の活性化が病態に強く関与していると考えられ、検討がなされてきた。

一次性MPGNは電子顕微鏡観察における高電子密度沈着物(electron dense deposit: EDD)の沈着様式によってI~III型に分類され、糸球体基底膜緻密層(lamina densa)内にリボン状、あるいはソーセージ様といわれる帯状の特徴的なEDDを認めるものがMPGN II型と分類されている。ただしWHO分類(1995)<sup>2)</sup>では、MPGN II型は一次性MPGNから外され、dense deposit disease(DDD)として代謝性腎疾患の中で記載されており、MPGN I型やIII型とは別の疾患概念としてとらえられている。

DDDは主に小児や若年成人に多くみられ、

半数以上の症例では血尿を伴うネフローゼ症候群を呈し、MPGN I型より予後不良とされる。移植腎にも高率に再発<sup>3)</sup>、早期再発の報告もある<sup>4)</sup>。

近年では、nephritis-associated plasmin receptor(NAP1r)と関連したDDDの症例報告もみられており<sup>5,6)</sup>、DDDの病態を考えるうえで興味が惹かれる。

## 2. 疫学

小児や若年成人に多くみられ、性差はないとされているが、女性にやや多いという報告もある<sup>7)</sup>。半数以上の症例では血尿を伴ったネフローゼ症候群を呈し、その他は無症候性血尿・タンパク尿、急性腎炎症候群で発症する。我が国の小児では、健診により無症候性血尿・タンパク尿として発見される症例が多い。

欧米では本症の発症率は100万人に対し2-3人、小児MPGNの20%未満、成人では極めてまれとされているが<sup>8)</sup>、我が国では小児科と内科を含めたアンケート調査でMPGN 746例中5%程度と報告されている<sup>9)</sup>。

なお理由は不明であるが、欧米、我が国ともにMPGNの発見頻度は年々減少傾向にある。

## 3. 病因

持続する低補体血症と、免疫蛍光抗体法でC3の沈着が強くみられることから、補体の活性化が病態に強く関与していると考えられ、検討が

Kazuhiro Yoshita, 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

なされてきた。本症ではC3転換酵素(C3bBb)に対するIgG自己抗体であるC3 nephritic factor(C3NeF)がC3bBbの分解を阻害することで補体活性亢進を惹起し、C3の低下を引き起こしているといわれているが<sup>10)</sup>、C3NeFによるC3の活性化が本症発症とどのようにかかわっているかは完全には明らかになっていない。また、低補体血症を示さない症例や、C3NeFが認められない症例も散見されることから、単一の因子だけでは説明が困難と考えられる。

遺伝子検索による報告では、factor Hの遺伝子変異( $\Delta K224$ )によりC3bへの結合能が低下した症例や<sup>11)</sup>、factor HをコードするCFH遺伝子に関連したCFHR5遺伝子の遺伝子多型と本症発症の関連が報告されている<sup>12)</sup>。

しかし実際には、C3NeFあるいはfactor Hとの関連がみられない症例も存在する<sup>10)</sup>。近年では、A群 $\beta$ 溶連菌感染後にNAPIr陽性が確認され、病理組織学的にDDDと診断された症例もみられ、NAPIrも本症発症に関与しうる可能性が考えられている<sup>5,6)</sup>。

#### 4. 病 態

半数以上の症例では血尿を伴ったネフローゼ症候群を呈するとされるが、尿タンパクがネフローゼレベルに達しない症例や、血尿単独の症例もみられ、臨床像は多彩である。MPGN I型に比し急性腎炎症候群で発症することが多いとされ、MPGN I型やIII型同様に持続する低補体血症が特徴的である。本症と同様に低補体血症を呈する溶連菌感染後急性腎炎では通常8週以内に血清補体価が正常化するため、急性腎炎症候群で低補体血症が3カ月以上続く場合には本症が疑われる。血清C3値の低下は75%の症例にみられ、MPGN I型より長期間持続する。血清C4やC1qなどの古典的経路のearly componentは正常のことが多い。C3NeFは75%の症例で陽性、血中免疫複合体は30-40%の症例で陽性である。

なお、限局性脂肪異栄養症(partial lipodystrophy)の患者では、低補体(低C3)血症がみられ、C3NeFが存在し、本症を高率に合併する。

#### 5. 診断と鑑別診断

臨床像は他の腎炎と共通する部分が多いため、臨床所見のみでの診断はほぼ不可能で、確定診断には病理組織学的検索が必須である。

臨床的には、若年発症の血尿、尿タンパク、低補体血症の持続、C3NeFやC4NeFの存在がみられる場合には、DDDを含めたMPGNなどを疑い腎生検を施行する。

本症は光学顕微鏡で、びまん性全節性にメサンギウム細胞増殖と基質の増加、糸球壁の二重化とメサンギウム間入、糸球壁の肥厚がみられる。過ヨウ素酸メセナミン銀染色で糸球体基底膜の染色性は低下し、同部位はtrichrome染色で陽性になる。ただし、光学顕微鏡所見のみでは鑑別が困難な症例も少なくないため、免疫蛍光抗体法や電子顕微鏡での観察が必須である。免疫蛍光抗体法では、原則的にC3のみが糸球壁に沿って線状に沈着するが、メサンギウム領域に沈着がみられることもある。電子顕微鏡では、メサンギウム細胞増殖と基質の増加がみられ、lamina densa内にリボン状、あるいはソーセージ様といわれる帯状の特徴的なEDDを認める(図1)。EDDはメサンギウム領域や尿管基底膜、ポウマン囊にもみられる。

病理組織学的な鑑別疾患としては、MPGN様病変を呈しうる疾患、あるいは内皮細胞障害をきたす疾患が挙げられる。IgA腎症、ループス腎炎、肝炎ウイルス関連糸球体腎炎、びまん型糖尿病性糸球体硬化症、クリオグロブリン腎症、fibrillary glomerulonephritis、immunotactoid glomerulonephritis、血栓性微小血管症(TMA)、慢性移植糸球体腎症などが挙げられるが、いずれも光学顕微鏡、免疫蛍光抗体法、電子顕微鏡による観察を丁寧に行うことで鑑別可能である。

本症と診断した場合には、CH50、APH50、C3、C3d、C4、factor H測定、C3NeFの検索、CFH遺伝子変異のスクリーニングは必須である<sup>8)</sup>。

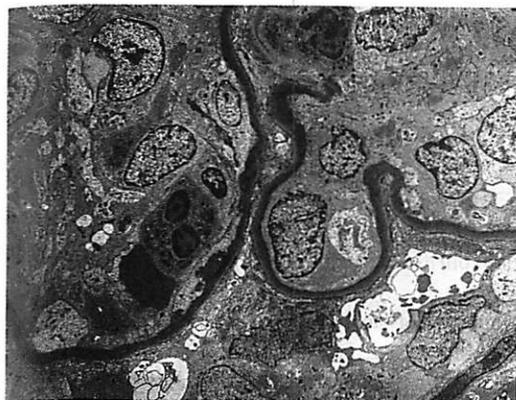


図1 Dense deposit disease

基底膜内にリボン状、あるいはソーセージ様と表現される帯状の特徴的な高電子密度沈着物が認められる。

(神戸大学大学院 腎臓内科 西 慎一先生提供)

## 6. 治療と予後

本症を含めMPGNは緩徐に進行する予後不良な腎炎であり、効果的な治療が必要である。しかし、症例数が少ないこと、長期の観察経過が必要なことから、治療法について対照臨床試験を行うことは困難である。また、各試験で集団内のMPGNの病型割合が異なるために治療結果を分析するのは更に困難である<sup>13)</sup>。

腎炎の進行を遅らせるためには、積極的な降圧治療と尿タンパク減少効果を期待してRA系阻害薬が第一選択になる。小児のMPGN全体ではステロイド治療の有効性が報告されている

が、本症に限った場合はステロイド治療の有効性は疑問視されている<sup>14)</sup>。C3NeFを抑制するという観点からは、ミコフェノール酸モフェチルやリツキシマブを用いてB細胞を制御する治療が期待されている。CFH変異が確認されている患者では、機能が保たれたfactor Hを補充する目的で新鮮凍結血漿投与や血漿交換の効果が期待され、recombinant H因子製剤補充も治療法としては考えられるが現在のところ実用化はされていない。C5モノクローナル抗体であるエクリズマブ(eculizumab)も動物実験から効果が期待されているが、こちらも現在のところ実用化されていない。

末期腎不全となり腎移植を行った場合には、移植後腎生検で67-100%の症例で本症の再発が確認され、15-50%の症例では2年半以内に移植腎機能喪失(グラフトロス)に至ると報告されている<sup>3)</sup>。本症の再発で移植腎機能喪失となった後に二次移植を行った症例の報告もあり、その場合の再発率は一次移植ほど高くないとされているが、報告症例数も少ないため適応は慎重に見極める必要がある。

腎予後は、病理組織学的に半月体形成や間質病変を伴うことが多いために、MPGN I型より不良である。欧米では寛解率は小児で5%未満であり、罹患した小児の半数は10年以内に末期腎不全に至ると報告されている<sup>8)</sup>。我が国では、学校検尿で巣状分節性病変の状態で見られた症例はびまん性病変の症例よりも予後が良好であるといった報告がみられる<sup>15)</sup>。

## ■ 文 献

- 1) West CD, et al: Hypocomplementemic and normocomplementemic persistent(chronic) glomerulonephritis: clinical and pathologic characteristics. *J Pediatr* 67: 1089-1112, 1965.
- 2) Churg J, et al: *Renal Disease: Classification and Atlas of Glomerular Disease*(2nd ed), Igaku-Shoin, New York, Tokyo, 1995.
- 3) Andresdottir MB, et al: Renal transplantation in patients with dense deposit disease: Morphological characteristics of recurrent disease and clinical outcome. *Nephrol Dial Transplant* 14: 1723-1731, 1999.
- 4) Aita K, et al: Early recurrence of dense deposit disease with marked endocapillary proliferation after renal transplantation. *Pathol Int* 56: 101-109, 2006.
- 5) Sawanobori E, et al: A prolonged course of Group A streptococcus-associated nephritis: a mild case of dense deposit disease(DDD)? *Clin Nephrol* 71: 703-707, 2009.
- 6) Suga K, et al: A case of dense deposit disease associated with a group A streptococcal infection

- without the involvement of C3NeF or complement factor H deficiency. *Pediatr Nephrol* 25: 1547-1550, 2010.
- 7) Lu D, et al: A descriptive study of individuals with membranoproliferative glomerulonephritis. *Nephrol Nurs J* 34: 295-303, 2007.
  - 8) Smith RJ, et al: New approaches to the treatment of dense deposit disease. *J Am Soc Nephrol* 18: 2447-2456, 2007.
  - 9) 大井洋之ほか: 膜性増殖性糸球体腎炎の臨床像(752例のアンケート調査からみて). *日腎会誌* 29: 1413, 1987.
  - 10) Appel GB, et al: Membranoproliferative glomerulonephritis type I(dense deposit disease): An update. *J Am Soc Nephrol* 16: 1392-1403, 2005.
  - 11) 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: 42-50, 2006.
  - 12) Abrera-Abeleda MA, et al: Variations in the complement regulatory genes factor H(CFH) and factor H related 5(CFHR5) are associated with membranoproliferative glomerulonephritis type II(dense deposit disease). *J Med Genet* 43: 582-589, 2006.
  - 13) Alchi B, Jayne D: Membranoproliferative glomerulonephritis. *Pediatr Nephrol* 25: 1409-1418, 2010.
  - 14) Schwertz R, et al: Complement analysis in child with idiopathic membranoproliferative glomerulonephritis: A long-term follow-up. *Pediatr Allergy Immunol* 12: 166-172, 2001.
  - 15) Yoshikawa N, et al: Focal and diffuse membranoproliferative glomerulonephritis in children. *Am J Nephrol* 8: 102-107, 1988.

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。