

膜性増殖性糸球体腎炎の組織学的進行因子

藍沢 茂雄, 山口 裕, 城 謙輔, 猪股 出

東京慈恵会医科大学病理学教室

1. 序言

特発性膜性増殖性糸球体腎炎(以下MPGNと略す)は発生頻度が少ないが, 一般に治療に抵抗し予後が悪いといわれている. Cameronら¹⁾は平均8年の観察期間で104例のうち1型38%, 2型49%が死亡あるいは透析に到ったと報告している. 本邦ではまとまった報告はないが, 欧米に比べ予後は良い. 予後不良因子は臨床的にはネフローゼ症候群と高血圧, 組織学的には半月体形成や糸球体硬化である^{1,2)}. われわれはMPGNの腎障害を進展させる組織学的因子を検討するため, 小児期発症のMPGNを臨床病理学的に検討し, 特に重複生検例の解析に重点をおいた.

2. 対象と方法

対象は当教室に集められた3,000例の腎生検材料からMPGNと診断した小児発症の25例である.

1型は糸球体糸球壁の二層性をほぼびまん性に認めた10例に限り, 2型は電顕的観察で帯状の基底膜内沈着物を認めた6例, 3型はびまん性メサンギウム増殖と膜性変化がめだち(図1), 巣状に糸球壁の二層性を伴う4例である. その他に亜型5例としてメサンギウム細胞増殖と糸

球壁の二層性が巣状に見られる例を加えた(図2).

方法はいずれの材料も10%中性ホルマリンで固定後, 型の如くパラフィンに包埋, 3 μ に薄切し, HE, MASSON, PAS, PAM染色を施した. 免疫組織学的検索は0.05% protease (Sigma社, type vii)で37 $^{\circ}$ C 15分消化後, SternburgerらのPAP法で, IgG, IgA, IgM, C3などの検出を試み, 各種抗血清はDakoおよびBehring社製を用いた. 電顕的検索には1.2%グルタルアルデヒドリン酸緩衝液および1%オスミウム酸の二重固定後, 型の如く脱脂脱水し, エボン812に包埋, 酢酸ウランとクエン酸鉛で二重染色後, 日立HU-11DS, H500H型で観察撮影した.

3. 成績

1) 臨床的事項

男13人女12人で男女差はない. 発症年齢は7才から16才で平均11.5才, 1型が平均12.1才とやや高い. 起始は亜型が5例とも学校検尿で尿所見を指摘され, 1-3型も約半数が学校検尿である. 浮腫と感冒様症状が各々5例で, 2型に肉眼的血尿が1例ある. 低補体血症は2例を除



図1 MPGN 3型, PAM \times 400

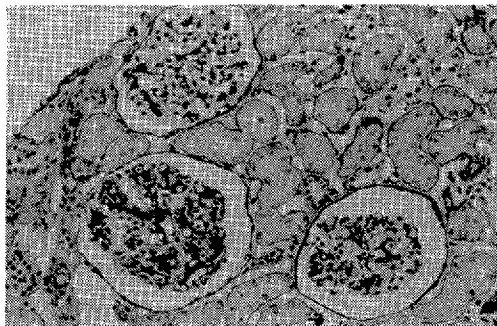


図2 MPGN 亜型, PAM \times 100

	治療効果あり	蛋白尿(-)	低補体(-)	Cr > 1.0
亜型4	3	3	3	0
1型8	3	1	3	2
2型6	4	2	4	1
3型4	2	1	3	0

表1 MPGN 22例の臨床経過

く他の全例に認めた。血尿蛋白尿もほぼ全例に認めた。経過中を含めネフローゼ症候群9例、高血圧4例が見られた。初回生検時に軽度の腎機能低下が8例にあった。

表1は臨床経過のまとめで、観察期間は11-0.5年(平均4.8年)、ステロイド療法を主とする治療効果は各型とも半数以上に認められ、低補体血症の改善も半数近くに見られた。昭和61年12月現在では、亜型4例中3例に蛋白尿が消失しているが、1型は8例中1例、2型6例中2例、3型4例中1例にのみ蛋白尿が消失しているにすぎない。ただし蛋白尿が消失した例のうち3例には低補体血症がまだ持続している。早期の腎機能低下例には治療効果のみられない例が多い。現在Cr 1.0 mg/dl以上の例は1型2例と2型1例であるが、いずれも治療効果は認められない。

2) 組織学的所見

初回生検時の糸球体変化は一般に糸球体の腫大とメサンギウムを主とする高度の細胞増殖であり、係蹄壁の肥厚と毛細血管の狭小化を伴う。管内増殖性変化や遊走細胞浸潤が亜、1,2型の半数前後に見られた。ポーマン囊との癒着や半月体形成(1,2型に多い)の他に、mesangiolysis、泡沫細胞出現および硝子物沈着がみとめられた。球状硬化は稀であり、尿細管間質病変も一般に乏しく、動脈系には著変ない。

PAP所見では、C3陽性がほぼ全例に見られ、主に係蹄壁に沿ってlobular patternで認められた。IgM15例、IgG13例、IgA7例が係蹄壁あるいはメサンギウムに陽性であるが、2型では免

光顕	電顕	PAP
メサンギウム細胞増殖	係蹄壁沈着物	IgGの陰性化
びまん性→巣状	軽減 2	4
係蹄壁の2層化	メサン沈着物	IgM陽性減弱
びまん性→巣状	軽減 4	4
球状硬化	メサン介入	C3陽性減弱
出現	軽減 2	3
滲出或は管内増殖	メサン増殖	C3陽性増強
改善	軽減 2	2
尿細管・間質病変増加	脚突起癒合減少 3	
	膠原線維増加 2	

表2 MPGN1型7例の重複生検例

疫グロブリン陽性例は少ない。

電顕的所見では、多量の沈着物が上皮、基底膜内、内皮下、メサンギウムに高率に見られ、特にメサンギウム基質内への沈着が目立つのが特徴的である。1型では内皮下沈着物が多く、3型では膜性変化を伴う。メサンギウム介入は24例中20例に見られ、1型は全周性で高率に見られる。メサンギウム細胞増殖と基質増加はほぼ全例にあり、とくに著名な基質増加が特徴的である。基底膜変化としては融解性12例、菲薄化8例および断裂5例(2型に3例)を認めた。上皮細胞の脚突起癒合が広汎に見られる例が多く、上皮細胞剝離を4例に認めた。毛細血管腔やメサンギウムへの遊走細胞浸潤が観察され、特に1,2型に多い。

3) 重複生検例の比較(表2,3,4)

重複生検例は15例35材料(亜型1例、1型7例、2型4例、3型3例)、生検期間は2-72ヶ月(平均24.7ヶ月)、最高は5回である。

組織学的に改善した腎変化としてはメサンギウム細胞増殖と基質増加の軽減である。これらはびまん性の広がりから巣状分節状になった(12例中5例)。係蹄壁の二層性もびまん性から巣状にかわっている(10例中4例)。メサンギウム増殖が軽減しても係蹄壁の二層性が残存する例もある(図3)。メサンギウム領域の硬化性拡大が残存することもある(図4)。重複例に出現、あるいは増加した変化では球状硬化の出現と尿細管間質病変であり、1,2型の6例に球状硬化が目立った。3型2例には癒着や

光顕	電顕 (2)	PAP
メサンギウム細胞増殖	係蹄壁沈着物	IgGの陽性化
びまん性→巣状	軽減	2
係蹄壁の2層化	メサン沈着物	IgM陽性化
びまん性→巣状	軽減	2
球状硬化	メサン介入	C3陽性減弱
出現	軽減	1
滲出或は管内増殖	基底膜融解	C3陽性増強
改善	出現	1
尿細管・間質病変	上皮細胞剥離	
増加	出現	
	膠原線維	
	増加	1

表3 MPGN 2型4例の重複生検例

半月体形成が新たに出現している。電顕的には係蹄壁やメサンギウムの沈着物が減少し、メサンギウム介入の軽減あるいは部分化が認められた。膠原細線維がメサンギウムを中心に増加しているのが3例に見られ、毛細血管壁の硬化像と内腔の狭小化を伴う。2型では基底膜の融解状変性や上皮細胞剥離が2例に出現した。PAP所見ではC3陽性の強さや広がりに変化が見られ、Igは陰性化したり、新たに陽性所見を示すことがある。

蛋白尿が消失した例ではいずれにも組織像の大きな改善が見られ、メサンギウム増殖、基質拡大が減少し、係蹄壁の二層性や膜性変化の消失傾向がある。球状硬化も認められず、尿細管間質病変にも乏しい。

治療効果のない軽度の腎機能低下例では組織像の不変あるいは増悪した例があり、組織像の改善した例でも球状硬化と尿細管間質病変が目立つ。

4. 考 察

MPGNは慢性の糸球体疾患であり進行性に経過するといわれ、根治的治療法は現在見いだされていない。しかし、小数の寛解例はみられる。巣状病変を呈する亜型は4例中3例が寛解し低補体血症も改善しており、同様の症例が他施設でも報告され³⁾、1型の初期像である可能性も否定できない⁴⁾。いずれにして予後の良い病型と考えられる。1-3型では4例がほぼ寛解し、組織像が改善し、係蹄壁の二層性や膜性変化が消失している。2型では報告⁵⁾もあるように帯

光顕	電顕 (2)	PAP
メサンギウム細胞増殖	膜性変化	IgGの陽性
びまん性→巣状	消失	減弱
癒着・半月体	メサン沈着物	IgMの陽性
出現	軽減	消失
スパイク形成	メサン増殖	
増強	減弱	1
尿細管・間質病変	膠原線維	
増加	軽減	2

表4 MPGN 3型3例の重複生検例

状の基底膜内沈着物が再生検例で消失している。吉田ら⁶⁾は治癒傾向を認めたfocal segmental MPGNの発症機序として感染症に伴うIC腎炎を考えており、これら寛解例には非寛解例と異なる発症機序や病態が関係している可能性もある。

MPGNの組織学的予後不良因子としては半月体と硬化が重要であると考えられているが、我々は半月体を寛解例にも認めており、一定の傾向を見いだすことはできなかった。糸球体の球状硬化は寛解例にはなく、軽度腎機能低下例に目立ち、両者に明らかな差を認めた。尿細管間質病変を計測した我々の成績⁷⁾では球状硬化が生検までの期間と尿細管間質病変とに相関し、MPGNの進行性性格と腎機能への影響が示唆された。

球状硬化に至る糸球体病変には半月体の他にメサンギウム領域の硬化性拡大と係蹄毛細血管腔の硬化性狭小化(図3参照)が関連している。MPGNではメサンギウム細胞増殖と沈着物を伴う基質増加が特徴であり、治療効果がある例にはこれらの病変の軽減が見られる。効果のない例では増悪および膠原細線維の沈着を伴う硬化が認められ、分節状硬化から球状硬化に進むと思われる。メサンギウム介入は可逆的な現象と考えられ、高度の蛋白尿やネフローゼ症候群に関係が深いとされているが⁸⁾、長期残存すると内皮下の基質に層状の基底膜様物質が沈着し、毛細血管壁の硬化と内腔の狭小化により糸球体分節の廃絶に至る可能性もある。

組織学的に改善再燃を繰り返したり、増悪する例があり、組織像のみで予後を判定するのが



図3 MPGN 1型の第2回生検, PAM×400
 難しいこともある。1型3例, 2型1例, 3型1例で組織学的改善—増悪—改善を示した。再燃や増悪の原因或は機序は不明であるが, 補体系や血行動態の変動が関与している可能性がある。詳細な臨床的病理学的解析が必要と思われる。

5. 結 論

- 1) 小児発症MPGN 25例(1型10例, 2型6例, 3型4例, 亜型5例)を臨床病理学的に検討し, 特に重複生検例の組織学的比較解析をおこなった。
- 2) 亜型4例中3例に寛解が見られ, 予後良好の病型と考えられた。1—3型には寛解は4例のみであり, 発症機序や病態の違いが示唆された。
- 3) 組織学的予後不良因子として球状硬化および尿細管間質病変が考えられた。
- 4) 球状硬化に至る糸球体病変として半月体の他にメサンギウム領域の硬化性拡大とメサンギウム介入を伴う血管腔の硬化性狭小化がある。
- 5) 組織学的に改善—再燃の反復が見られ, 組織像のみで予後を判定し難い例がある。

6. 参考文献

1. Cameron J. S., Turner D. R., Heaton J., Williams O. G., Ogg C. S., Chantler C., Haycock G. B. & Hicks J.: Idiopathic mesangiocapillary glomerulonephritis; Comparison of types 1 and 2 in children and adults and long-term prognosis. *Am. J. Med.* 74; 175-192, 1983.
2. di Belgiojoso G. B., Tarantino A., Colasanti G., Bazzi C., Guerra L. and Durante A.:

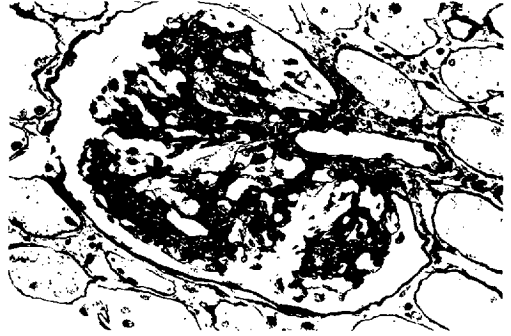
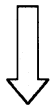
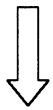


図4 MPGN 1型の第2回生検, PAM×400
 The prognostic value of some clinical and histological parameters in membranoproliferative glomerulonephritis (MPGN). Report of 112 cases. *Nephron* 19; 250-258, 1977.

3. Strife C. F., McAdams A. J. and West C. D.: Membranoproliferative glomerulonephritis characterized by focal, segmental proliferative lesions. *Clin. Nephrol.* 18; 9-16, 1982.
4. 坂口弘, 初鹿野浩, 長谷川理, 伊藤拓: 膜性増殖性糸球体腎炎(MPGN type 1)の組織学的 subtype. *日腎誌*, 26; 671-689, 1984.
5. Kher K. K., Makker S. P., Aikawa M., Kirson I. J.: Regression of dense deposits in Type II membranoproliferative glomerulonephritis: Case report of clinical course in a child. *Clin. Nephrol.* 17; 100-103, 1982.
6. 吉田義幸, 田口宏和, 与儀実之, 長坂裕博, 藤原芳人: 急性腎不全で発症し, 自然治癒傾向を認めた巣状分節性膜性増殖性糸球体腎炎の1例. *日腎誌*, 29; 105-113, 1987.
7. 山口裕, 城謙輔, 猪股出, 藍沢茂雄: 膜性増殖性糸球体腎炎の尿細管間質病変. *日病会誌*, 76(補冊); 140, 1987.
8. Zamurovic D., Churg J.: Idiopathic and secondary mesangiocapillary glomerulonephritis. *Nephron*, 38; 145-153, 1984.



検索用テキスト OCR(光学的文字認識)ソフト使用
論文の一部ですが、認識率の関係で誤字が含まれる場合があります



5. 結論

- 1) 小児発症 MPGN25 例(1 型 10 例, 2 型 6 例, 3 型 4 例, 亜型 5 例)を臨床病理学的に検討し,特に重複生検例の組織学的比較解析をおこなった。
- 2) 亜型 4 例中 3 例に寛解が見られ, 予後良好の病型と考えられた, 1-3 型には寛解は 4 例のみであり, 発症機序や病態の違いが示唆された。
- 3) 組織学的予後不良因子として球状硬化および尿細管間質病変が考えられた。
- 4) 球状硬化に至る糸球体病変として半月体の他にメサンギウム領域の硬化性拡大とメサンギウム介入を伴う血管腔の硬化性狭小化がある。5) 組織学的に改善一再燃の反復が見られ, 組織像のみで予後を判定し難い例がある。