

Atypical MPGN の臨床病理学的検討

横浜市立大学医学部小児科学教室 藤原芳人*, 田口 宏**, 吉田義幸
与儀実之, 長坂裕博***

膜性増殖性腎炎 (以下 MPGN と略す) は組織学的に diffuse, global にメサンギウム増殖がみられ, メサンギウムの基底膜内陥入による係蹄壁の重層化 (double track) などの特徴とするものと WHO の定義にて分類されている¹⁾。

最近, focal なものの atypical な MPGN の記載があり^{2,3,4)}, とくに, 我が国では学校集団検尿の徹底により, 持続性低補体血症を有する症例にて, その腎生検組織像が典型的な MPGN ではなく, 軽微あるいは focal な組織変化を持つ症例の報告も多く見られる。

筆者らは表 1 の如く, Atypical MPGN を定め, 臨床像, とくに尿所見と C₃ の変化について, そして再生検を含む病理組織像について検討を加えた。

光顕上で一部の係蹄ながら明らかにメサンギウムの増殖, 増生と double track などの特徴をそなえるものを focal MPGN とし A 群, C₃ が 50 mg/dl 以下の低補体血症が 3 ヶ月 (12 週) 以上持続し, かつ, 光顕上の組織変化は軽微で, メサンギウムの増殖は弱く, double track を認めても極く一部に限られているもので, 電顕にてはじめて下記に示すような, MPGN の所見を有するものを B 群とした。すなわち, この電顕上の所見とは MPGN の type 1 または 3 では, 全周性の基底膜内陥入 (以下 CMI と略す) に加え, 各部位の deposits の存在である。type 2 では特有なソーセージ様の基底膜内 deposits の存在を条件とした。

上の条件に合致する症例は A 群は 5 例, B 群は 10 例である (表 2)。それらの平均観察期間は A

表 1 Atypical MPGN の定義

Typical MPGN

(LM) *mesangial proliferation & double track
*diffuse & global change

Atypical MPGN (A) or (B)

(A): (LM) focal MPGN

(B): C₃ ≤ 50 mg/dl (more than 3m.)

and

(EM)

type 1 or 3
mesangial DD.
CMI & subendo. DD.
(subepi, intramemb, transmemb.)
type 2
intramemb. DD. like typical MPGN type 2

(R/O) Lupus GN, HBV GN, IgA GN, Purpura GN

表 2 症例の臨床像

	(A) n=5	(B) n=10
Observation period	48.8 mo. (7-84)	39.8 mo. (6-70)
Age of presentation	8 yr. 5 mo. (6 yr. 3 mo. - 10 yr. 5 mo.)	8 yr. 9 mo. 5 yr. 11 mo. - 11 yr. 9 mo.)
(Initial symptoms)		
AGN syndrome	2 cases	3 cases
Gross hematuria	1	1
Chance hematuria and/or proteinuria	2	6
Duration of hypocomplementemia (C ₃ ≤ 50 mg/dl)	7.4 mo. (1-24 mo.)	8.0 mo. (3-26 mo.)
(Treatment)		
PSL (QOD)	1 case	8 cases
Immunosuppressant → PSL (QOD)	2	1
Pulse-PSL (QOD)	0	1
Non therapy	2	0

現在 * 小田原市立病院小児科

** 大船共済病院小児科

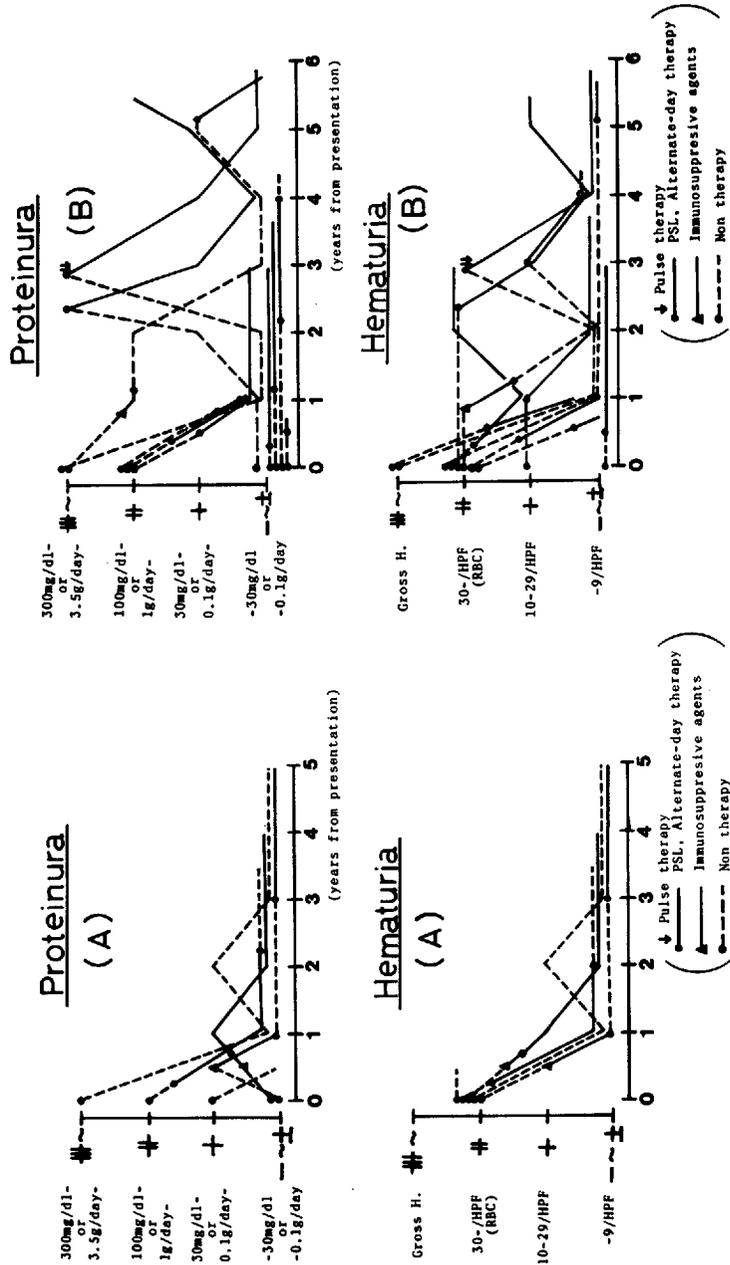
*** 横浜市小児アレルギーセンター

群, B群それぞれ48.8カ月と39.8カ月である。平均年齢はそれぞれ8歳5カ月, 8歳9カ月である。初発症状で chance hematuria and/or proteinuria の症例はそれぞれ2例と6例であるが, これらは全て学校検尿で尿の異常をはじめて指摘されたものであった。治療開始までの低補体持続期間はA群は7.4カ月, B群8カ月である。治療は, 副腎皮

質ホルモン剤の長期隔日投与を中心に行ったが, 免疫抑制剤, メチルプレドニゾンパルス治療を実施した症例もある。なお, A群の2例は, 無治療のまま尿所見の改善が得られたので無投薬にて経過観察中である。

表3はA群, B群の尿所見の変化をグラフ化したものである。破線は無治療, 実線は治療時のも

表3 尿所見の推移



のを表わす。A群では観察期間の短い1例を除き、全例が尿所見が陰性化している。B群では、血尿の1例を除き、全例において治療開始後、尿所見の消失をみたが、副腎皮質ホルモン剤の減量にともない蛋白尿と血尿の再出現を1例に認めている。

表4は両群それぞれの補体 C₃ 値の変動を示す。A群では、無治療にて初診から2年と10カ月後に正常となった1例を含み、全症例にて C₃ 値の正常化を認めた。B群でも、観察期間の短い1例を

除いた全症例が、治療開始後、平均5.4カ月に C₃ 値が50 mg/dl を越えている。しかしそれらのうち2例は、副腎皮質ホルモン剤の投与量の減量にともない、再び低値となっている。

なお、腎機能に関しては今回の調査時は全例正常範囲であった。

表5は腎生検組織の光顕所見である。メサンギウム細胞の増殖の度合と double track の程度 (PAM または PAS 染色にてわずかでも double

表4 補体 (C₃) の変動

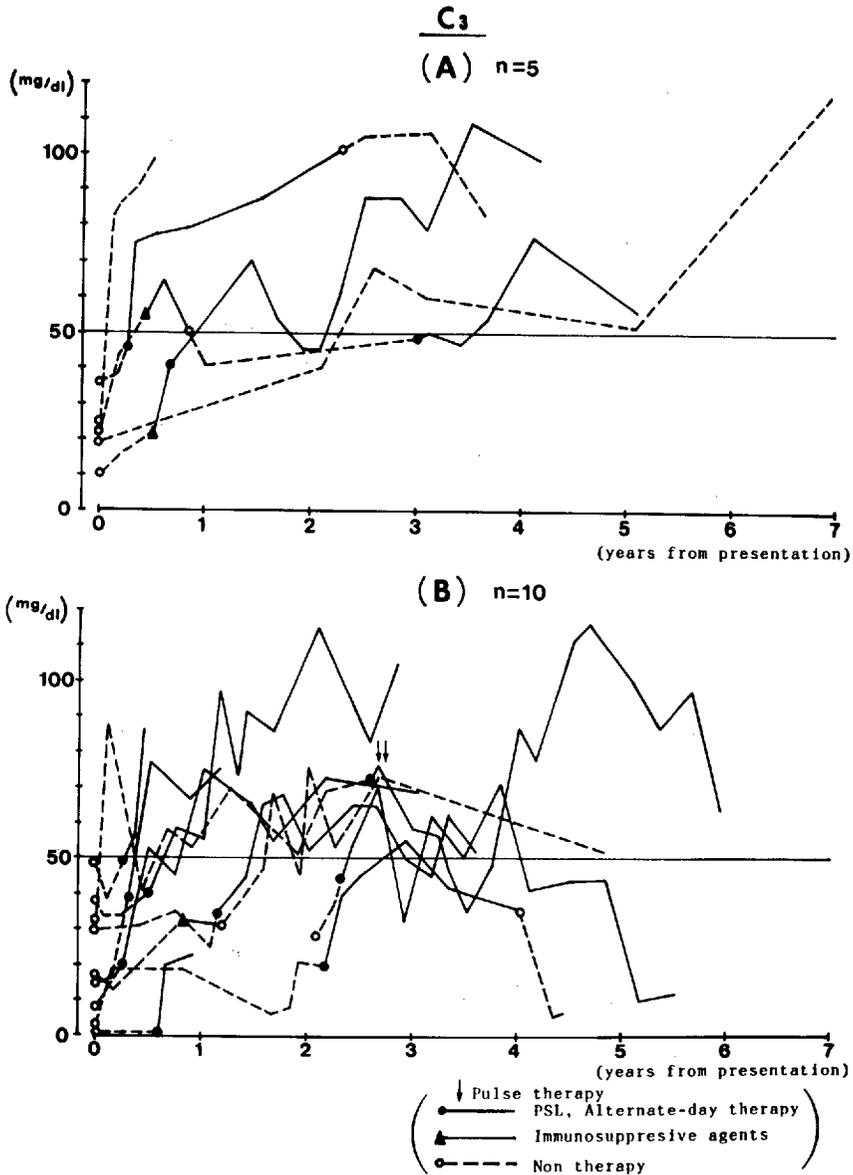


表5 腎生検組織の光顕所見

No	(LM) DIAGNOSIS	MES. CELL. PROLIF.		DOUBLE TRACK (%)		LEUCOCYTE INF.		CAPILLARY COLLAPSE		SCLEROSIS (%)	
		1st	2nd	1st	2nd	1st	2nd	1st	2nd	1st	2nd
(A) 1	FOCAL MPGN	+3+	+	69.2	8.3	+	-	2+	-	-	-
2	FOCAL MPGN	+	+2+	63.6	36.0	-	-	-	-	6.7	21.0
3	FOCAL MPGN	2+-3+		26.7		3+		2+		-	
4	FOCAL MPGN	3+	+	15.0	0	2+	-	3+	-	-	-
5	FOCAL MPGN	3+		35.4		2+		3+		-	
(B) 6	MES. PGN	+2+	--+	10.7	0	2+	+	-	-	-	-
7	MES. PGN	+2+	-	18.1	0	-	-	2+	-	-	-
8	MES. PGN	3+	+	9.1	70.6	3+	+	3+	-	-	-
9	MES. PGN	2+-3+	+	20.0	0	3+	-	3+	-	-	-
10	MES. PGN	+	-	0	0	-	-	-	-	-	-
11	MES. PGN	+3+	+2+	12.5	3.1	2+	-	+	-	-	6.2
12	MINOR CHANGE	-	-	42.9	9.1	-	-	-	-	-	-
13	MES. PGN	2+		14.5		+		-		-	
14	MES. PGN	+		15.0		+		-		-	
15	MES. PGN	+		50.0		-		-		-	

track が存在する糸球体の数を観察しうる全糸球体数のパーセントで表した), そして白血球浸潤の程度などについて検討を加えた。A群では第1回目の腎生検では平均42%の糸球体に segmental または一部 global に double track を認め, うち3例に行なった再生検ではそれが14.8%に減少していた。ただし無治療で血, 蛋白尿が消失した症例 No. 2 では double track は減少したものの糸球体硬化が増加している。B群では1例が minor change, 9例が増殖性腎炎の像を呈したが, 平均19.3%の糸球体に, 極く僅かながら1ないし2の係蹄に double track を認めた。7例に実施した再生検では, メサンギウムの増殖, 白血球浸潤は例外なく減少しており, 6例では double track の減少も認めた。しかし副腎皮質ホルモン剤の減量にしたがい血, 蛋白尿, そして低補体血症の再出現がみられた症例 No. 8 では double track は9.1%から70.6%に増し, focal MPGN の像, すなわちA群への移行が考えられた。

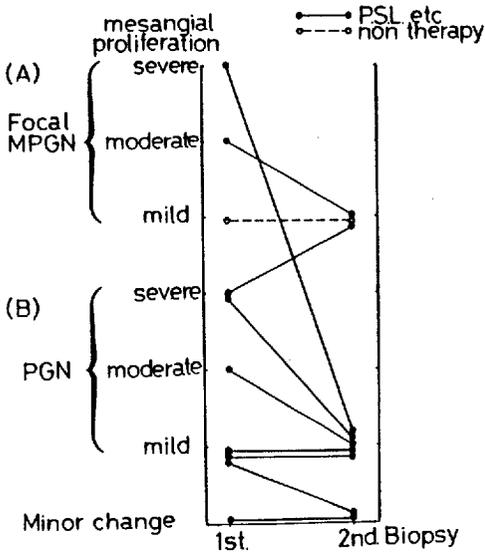
表6は再生検をし得た10症例の組織病型の推移を表わしたものである。メサンギウムの増殖の程度は4例で不変, 5例で改善が見られた。残る1例は, 前述の如く, 増殖性腎炎から focal MPGN へ移行した症例である。

電顕所見のまとめを表7に示す。A群は type 1が3例, type 3が1例, B群では type 1が6例, type 3が3例, type 2が1例であった。再生検10症例の検討では, 2例を除いて, CM I は観察されなくなり, 6例に各部位の electron dense deposits の減少が見られた。同表に示した C₃ の蛍光所見では, A群は capillary pattern, B群では mixed pattern を示すものが多くみられ, 再生検では一部の症例で染色の程度は弱くなり, またB群においては mesangial pattern に変化する傾向がみられた。

症 例

No. 5 M. A. 8歳女児。focal MPGN の症

表6 各症例の組織病型の推移



例である。35%の糸球体に図1,2のように一部が分葉化した tuft に double track の存在を認め、蛍光抗体法では図3のように C₃ が global で、末梢の capillary に染色された。電顕では、多層化した CMI 内皮下の electron dense deposits を多量に認め、type 1 と診断した (図4,5)。

No. 4 K. H. 8歳女児。これは focal MPGN の症例で、副腎皮質ホルモン剤治療の前後の腎生検組織の比較を示す。図6の左は治療前の糸球体で比較的増殖の強いものを示す。2~3の tufts は分葉化がみられるが、治療に反応して寛解が得られ、安定した状態で、2年間を経過した再生検での組織を右に示す。いずれの糸球体も光顕でも電顕でも変化に乏しく、極く軽度の増殖変化にとどまっている。

B群の症例として、No. 9 S. W. 8歳女児を呈示する。光顕では図7のように強い増殖性の変化を示したが、図8に示す如く、double track は

表7 腎生検組織の電顕所見

	(BN)	CMI		Dense deposits						(IF) C3							
		1st.	2nd.	Mes. 1st.	Mes. 2nd.	Subendo. 1st.	Subendo. 2nd.	Subepi. 1st.	Subepi. 2nd.	Intramemb. 1st.	Intramemb. 2nd.	Transmemb. 1st.	Transmemb. 2nd.	1st.	2nd.		
(A)	1	1	+	-	+	+	2+	±	-	-	-	-	-	-	-	ND	+/C(seg.)
	2	3	+	-	3+	2+	2+	+	+	-	2+	+	+	-	-	ND	3+/C>M
	3	1	+	-	3+	+	2+	±	+	-	-	-	-	-	-	ND	ND
	4	7	ND	-	ND	±	ND	-	ND	-	ND	-	ND	-	-	ND	+/C
	5	1	+		+		3+		-		-		-			3+/C	
(B)	6	1	+	-	2+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	ND	+/C(seg.)
	7	1	+	+	+	2+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	ND	±/C
	8	3	+	+	2+	2+	+	+	2+	2+	2+	+	+	+	-	ND	3+/M>C
	9	1	+	-	3+	2+	+	+	+	-	-	-	-	-	-	3+/M>C	3+/M
	10	3	+	-	2+	2+	+	2+	+	+	2+	-	+	+	-	ND	2+/C>M
	11	3	+	-	+	+	+	+	+	±	+	-	+	±	-	3+/M C	2+/M
	12	2	-	-	-	-	-	-	-	-	3+	2+	-	-	-	2+/C	+/C, M
	13	1	+		2+		2+		+		-		+			3+/M>C	
	14	1	+		+		2+		+		-		-			3+/M>C	
	15	1	+		+		2+		-		+		-			3+/C, M	

図1 症例 M. A. PAM×200

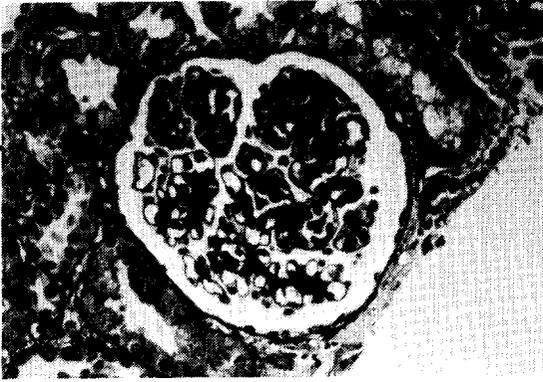


図2 症例 M. A. PAM×400

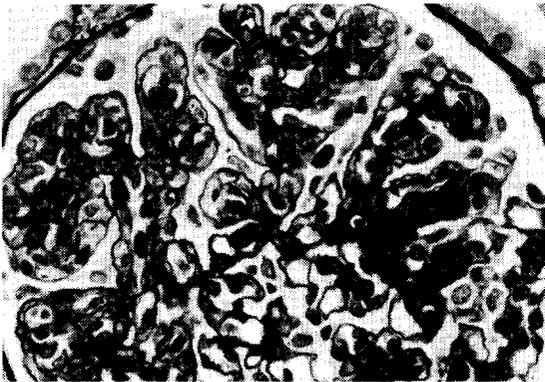


図3 症例 M. A. 蛍光抗体法 C₃

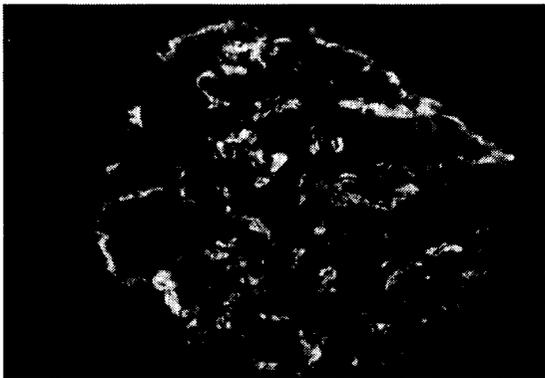


図4 症例 M. A. 電顕×2,000

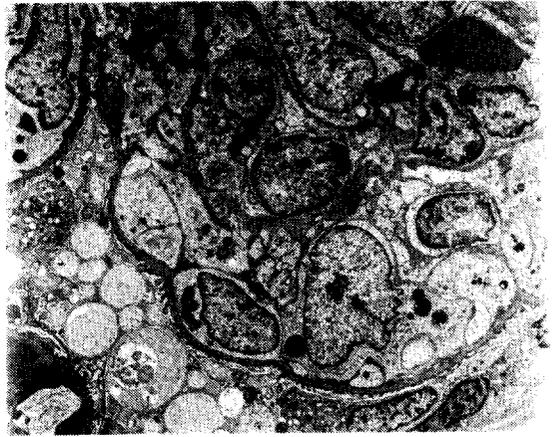


図5 症例 M. A. 電顕×2,000

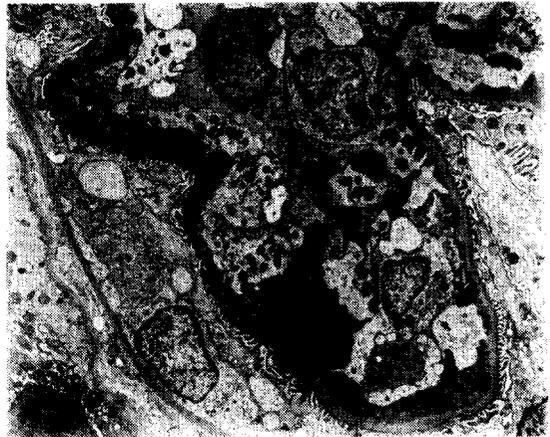
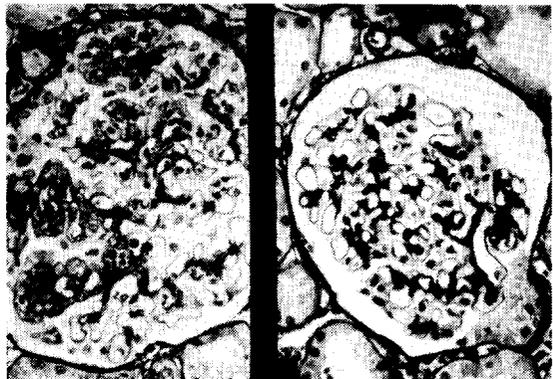


図6 症例 K. H. PAM (×200を縮小)



極く僅かにしかみられなかった。蛍光抗体では C₃ がメサンギウム、一部 capillary への沈着を呈した (図9)。電顕では、CMI とそれに沿って存在する内皮下の electron dense deposits を認める (図10)。同症例は副腎皮質ホルモン剤の隔日長期投与を実施し、微量血尿は持続しているが、補体値の正常化が得られている。そして再生検では、図11に示すようにメサンギウム増殖の著明な減少が認められた。再生検での電顕像を図12に示す。

No.12 A. T. 6歳女兒。これは光顕上は微小変化と考えられた (図13) が、一部ボーマン嚢への deposits の存在が示唆されていた。蛍光抗体で C₃ が係蹄とメサンギウムに沈着しており (図14)、電顕において図15に示す如く、少量ながら

図9 症例 S. W. 蛍光抗体 C₃

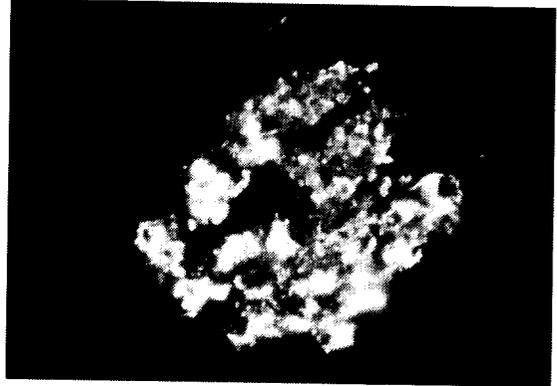


図10 症例 S. W. 電顕×3,000



図7 症例 S. W. PAS×200

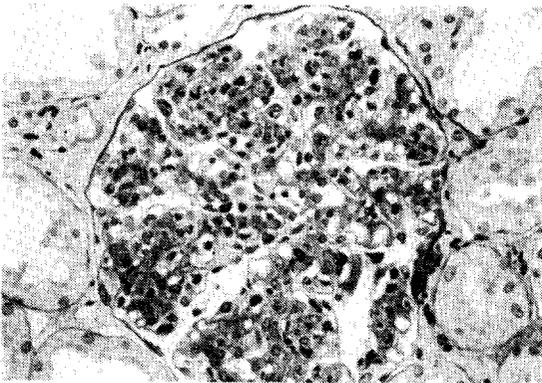


図8 症例 S. W. PAS×400



図11 症例 S. W. 光顕 PAS×200を縮小

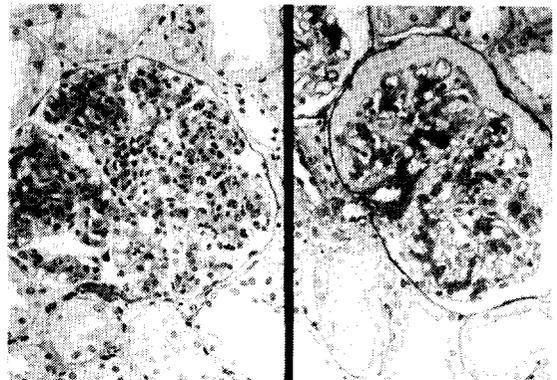


図12 症例 S. W. 電顕×1,500

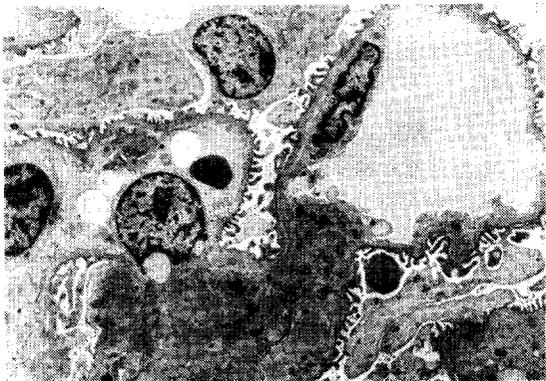


図14 症例 A. T. 蛍光抗体法 C₃

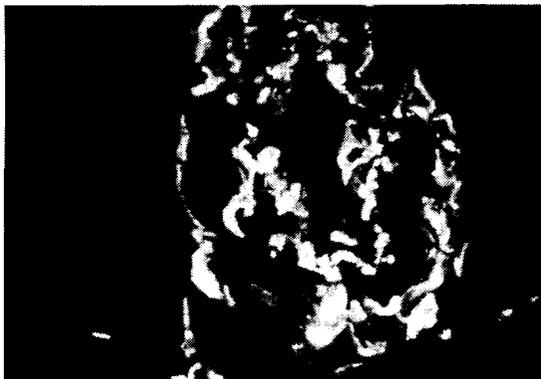


図13 症例 A. T. PAS×200

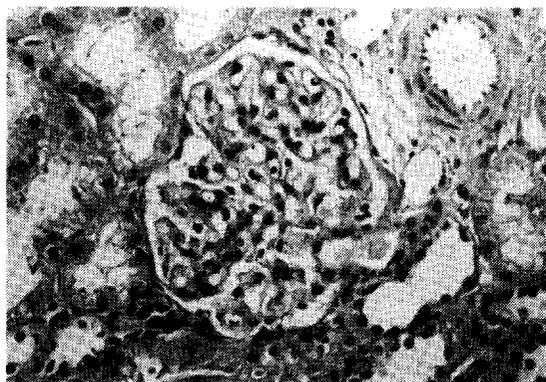
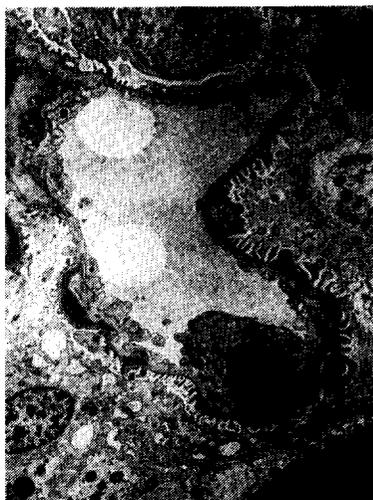
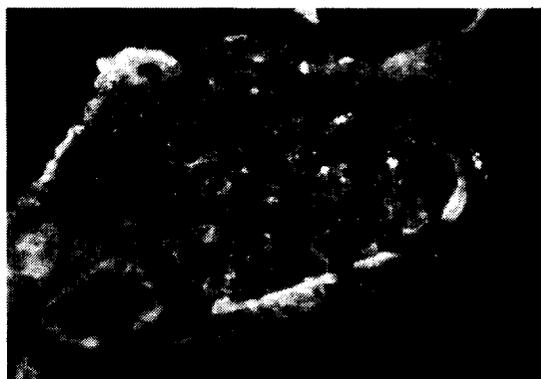


図15 症例 A. T. 電顕×1,500



基底膜内の electron dense deposits を認め type 2 MPGN, Dense Deposits Glomerulonephritis と診断した。この症例は肉眼的血尿で発症し、尿所見が自然経過で改善したが、生検所見にて副腎皮質ホルモン剤の隔日長期投与を実施した。大量投与期間中は補体値も正常に維持され、尿所見も正常域に安定していたが、投薬量の減少にしたがい補体値の低下と尿蛋白の再出現がみられている。その状態での再生検では蛍光染色の様相には幾分変化はあるが(図16)、電顕においては有意の変化は確認はできない(図17)。

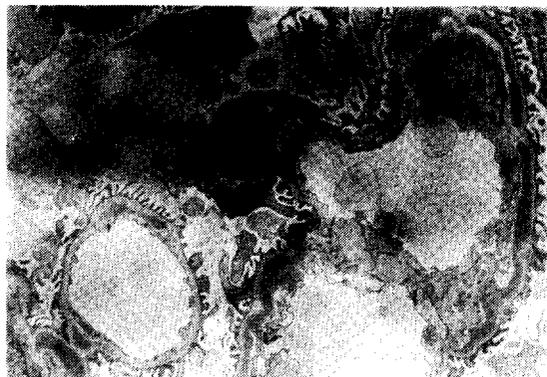
図16 症例 A. T. 蛍光抗体法 C₃



考 按

MPGN の定義については通常は diffuse な変化でメサンギウムの増殖が強く、糸球体の tuft は分葉化傾向があり、そしてメサンギウムの基底

図17 症例 A. T. 電顕×2,000



膜内陥入による係蹄壁の重層化 (double track) などを特徴としている¹⁾。しかし, Habib らをはじめ focal MPGN の存在を指摘する報告も多くあり^{2)~4)}, なかには focal から diffuse な MPGN へ進展した例も含まれている。

一方で, 一部正補体性の MPGN も知られているが⁵⁾, 少なくとも低補体血症の持続する腎炎は MPGN と考えられる (SLE, partial lipodystrophy などの特殊な場合を除いて)⁶⁾。

わが国では学校集団検尿, 幼稚園, 3歳時検尿などで無症候のうちに尿異常を発見している。早期発見であるため, なかに含まれる腎糸球体疾患も当然の如く, 軽微変化であることが推測される。検尿陽性者に対してのスクリーニング検査として血清補体の測定が一般化しているが, 低補体血症を有する例が多く見出されている。筆者らは, 低補体血症が12週以上持続する検尿陽性者に腎生検を実施して組織学的検討を行なっている。今回の発表における chance hematuria and/or proteinuria の症例に代表されるように, その腎病理組織所見は, 軽微変化のものが多く, focal MPGN と考えられるもののほかに B 群に示した如く, 組織の極く一部に MPGN に特有とされる所見が散見されるものが存在していた。

すなわち, 筆者らは, 増殖性変化に加えて, circumferential mesangial interposition (CMI)^{7), 8), 9)} の確認と electron dense deposits の局在に注意を注いだ。そして, 例外なく CMI が確認された。そこで筆者らは, 低補体血症が長期(12

週以上) に持続する症例で光顕上では軽微変化であっても電顕で上記の所見 (とくに CMI) を有するものは MPGN の初期像であろうと判断している¹⁰⁾。

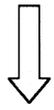
さらに, MPGN の進行性, 難治性²⁾ を考慮して副腎皮質ホルモン剤の長期隔日投与^{11), 12)} をこれらの症例全例に実施している。まだ観察期間が短かいので結論は控えたいが, 今回の報告例にも見られるように, 病初期からの投薬のためか, 有効例が多いと考えられる。ただし, わが国のように検尿にて発見された症例が全て diffuse MPGN へ移行するか否かは, 今後の課題でもあり, 自然経過で治癒へ向う症例もあるようである。また治療に関しても無症候から実施すべきか, 如何なる方法が最良かという事項も将来に解決されねばならない。

筆者らは, WHO 基準に合致しない atypical MPGN を A 群, focal MPGN と B 群, 低補体血症の持続に加えて電顕上 CMI, deposits の存在に分けてみた。両者間に明確な相違は呈示し得ていないが, focal MPGN は, MPGN の軽症型と考え, これに対して B 群は, そのなかに本格的な MPGN へ進展しうる初期のものが含まれているのではないかと考えている。今後, 症例を重ね, 長期に観察し, 上記につき検討してゆきたい。

§ 文 献

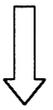
- 1) Churg, J. and Sobin, L.H.: Renal disease. Classification and atlas of glomerular diseases. Igaku-shoin, Tokyo, New York, 1982, pp.83-110.
- 2) Habib, R., Kleinknecht C., Gubler, M.C., Levy, M.: Idiopathic membranoproliferative glomerulonephritis in children; Report of 105 cases. Clin. Nephrol., 1; 194-214, 1973.
- 3) Levy, M., Gubler, M., Habib, R.: New concepts on membranoproliferative glomerulonephritis. in Progress in glomerulonephritis, edited by Kincaid-Smith, P., et al. John Wiley and Sons Inc., New York, 1979, pp.177-205.
- 4) Strife, C.F., McAdams A.J., West, C.D.: Membranoproliferative glomerulonephritis characterized by focal, segmental proliferative lesions. Clin. Nephrol., 18; 9-16, 1982.

- 5) Cameron, J.S., Glasgow, E.F., Ogg, C.S., White, R.H.R.: Membranoproliferative glomerulonephritis and persistent hypocomplementemia. *Brit. Med. J.* 4; 7-14, 1970.
- 6) West, C.D., McAdams, A.J., McCoville, J.M., Davis, N.C., Holland, N.H.: Hypocomplementemic and normocomplementemic persistent (chronic) glomerulonephritis; clinical and pathologic characteristics. *J. Pediatr.*, 67; 1089-1112, 1965.
- 7) Burkholder, P.M.: Morphologic basis for classification of glomerulonephritis. in glomerulonephritis. International conference on pathogenesis, pathology and treatment. edited by Kluthe, R. et al. Georg Thieme pub., 1976, pp.54-79.
- 8) Churg, J. and Grishman, E.: Electronmicroscopy of glomerulonephritis in *Current Topics in Pathology* 61. Glomerulonephritis. edited by Grundman, Springer Verlag, 1976, pp.107-153.
- 9) Burkholder, P.M.: Conceptual Advances in Pathologic Diagnosis of Renal Glomerular Diseases. in *Seminars in Nephrology*. edited by Becker E.L., Wiley Medical pub., 1977, pp.7-39.
- 10) 藤原芳人, 与儀実之, 吉田義幸, 関口淑子, 長坂裕博, 下山 潔: 無症状に経過している低補体持続性腎炎の病理組織学的考察. *日腎誌*, 25; 1201-1215, 1983.
- 11) McAdams A.J., McEnery, P.T., West, C.D.: Mesangiocapillary glomerulonephritis. Changes in glomerular morphology with long-term alternate day prednisone therapy. *J. Pediatr.*, 86; 23-31, 1975.
- 12) McEnery, P.T., McAdams, A.J., West, C.D.: Membranoproliferative glomerulonephritis; improved survival with alternate day prednisone therapy. *Clin. Nephrol.*, 13; 117-124, 1980.



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



膜性増殖性腎炎(以下 MPGN と略す)は組織学的に diffuse, global にメサンギウム増殖がみられ,メサンギウムの基底膜内陥入による係蹄壁の重層化(double track)などを特徴とするものと WHO の定義にて分類されている。

最近, focal なものの atypical な MPGN の記載があり 2), 3), 4), とくに, 我が国では学校集団検尿の徹底により, 持続性低補体血症を有する症例にて, その腎生検組織像が典型的な MPGN ではなく, 軽微あるいは focal な組織変化を持つ症例の報告も多く見られる。

筆者らは表 1 の如く, Atypical MPGN を定め, 臨床像, とくに尿所見と C3 の変化について, そして再生検を含む病理組織像について検討を加えた。