

Focal segmental membranoproliferative glomerulonephritis

北里大学医学部小児科 飯高喜久雄, 丸野民恵, 河西紀昭
北里大学医学部泌尿器科 酒井 糾

特発性膜性増殖性腎炎 (idiopathic membranoproliferative glomerulonephritis : MPGN) は、一般に diffuse, generalized mesangial proliferation および mesangial interposition や糸球体の血管壁の沈着物による血管壁の肥厚を特徴とし、しばしば持続性の血清低補体価を伴う慢性糸球体腎炎である。

これまでに糸球体の特徴的な変化、とくに血管壁の沈着物、基底膜の変化により3つのタイプに分類されている^{1)~3)}。すなわち type I においては、糸球体の血管壁の沈物は主として内皮下にみられ、基底膜は構造が保たれている。type II では電子密度の高い物質が、糸球体の毛細血管の基底膜内にリボン状にみられる。type III は基底膜の lamina densa の二重化や層状化あるいは断裂がみられ、この断裂部に比較的接続して内皮下および上皮下に沈着物がみられるのが特徴とされている。これらの病理組織学的変化とはやや異った組織変化を示す症例が Burkholder や Davis らによって報告されているが、これらは type III と考えられている^{4), 5)}。

以上述べてきた MPGN はいずれも “diffuse proliferative changes” を示すものとされているが、Habib も1973年に発表した論文中に一部 focal type をあげており、その後1982年に Strife らにより “MPGN characterized by focal segmental proliferative lesions” が報告され、この type の MPGN においては多くの糸球体は軽度のメサンギウム細胞の増殖を認めるのみであった^{2), 6)}。さらに1984年に type III の MPGN 17例が報告され、この内2例が focal type であった⁷⁾。

我が国においても、学校検尿の普及により、最

近全く無症状の時期より血蛋白尿が発見され、持続的低補体血症により腎生検が施行されるようになったため、focal MPGN や微少変化に近い糸球体変化のみ認められるいわゆる atypical MPGN が報告されるようになってきている⁸⁾。これらの atypical MPGN のうち典型的な MPGN に進行するものもあり、また臨床経過も良好で、典型的な MPGN とは異ったグループに属する印象を示すものもあるという報告も出ている⁹⁾。このような atypical MPGN をどの様に定義し、まとめていくか、また予後不良な腎炎として一括して典型的 MPGN と同様の治療を行っていくべきかななどの疑問が出ている。

今回我々は、自験例の MPGN 35例のうち focal segmental MPGN 5例と典型的な MPGN type I より focal segmental MPGN に移行した1例について、臨床経過、組織学的変化、蛍光抗体法による所見および血清補体 (C₃) 値について調べた。

対象および方法：

対象は表1に示されるように、発症時の年齢が4歳から11歳、平均9歳の男子2名、女子4名の合計6名である。発症より第1回目の腎生検までの期間は2か月から最長1年7か月で、平均7か月であった。症例5と6では各々4回および3回の腎生検が施行されている。

得られた腎生検標本は光学顕微鏡、蛍光抗体法および電子顕微鏡学的に検索された。光学顕微鏡所見は Hematoxylin-Eosin, PAS, PAM および Masson-trichrome 染色により判定された。蛍光抗体法は Hoechst 社の FITC 標識抗人-IgG, IgA,

表 1

患者	性	発症時の年齢	発見の動機	血清C ₃ 値(mg/dl) 入院時/腎生検時	発症より腎生検 までの期間
1	CS 女	10才	学校検尿 (微量血尿)	28/40	4か月
2	TS 女	11才	学校検尿 (血蛋白尿)	44/41	4か月
3	MT 女	8才	学校検尿 (血蛋白尿)	<20/<20	11か月
4	DT 男	4才	ネフローゼ 症候群	53/29	1年 7か月
5	KS 男	9才	学校検尿 (血蛋白尿)	24/19,37,74,16	3,8,14か月 4年 3か月
6	MY 女	11才	ネフローゼ 症候群	40/43,85,72	2,26か月 5年 3か月

IgM, C₁q, C₄ (β₁ E), C₃c (β₁ a), fibrinogen 血清を用いた。電子顕微鏡学的検索は、1 mm 角の組織片を phosphate buffered 2% glutaldehyde (pH 7.4, 360 mosm) で固定し、1%オスミウム酸で後固定後クエノール812に包埋し、超薄切片を uranyl-acetate 鉛の二重染色法により染色し、日立社製 HU-12A 型の電子顕微鏡を用いて検鏡した。血清 C₃ (β₁ a) 値は新鮮血清あるいは -70°C に冷凍保存後、レーザーネフロメーター法により測定した。

結 果

1. 初発症状および臨床経過

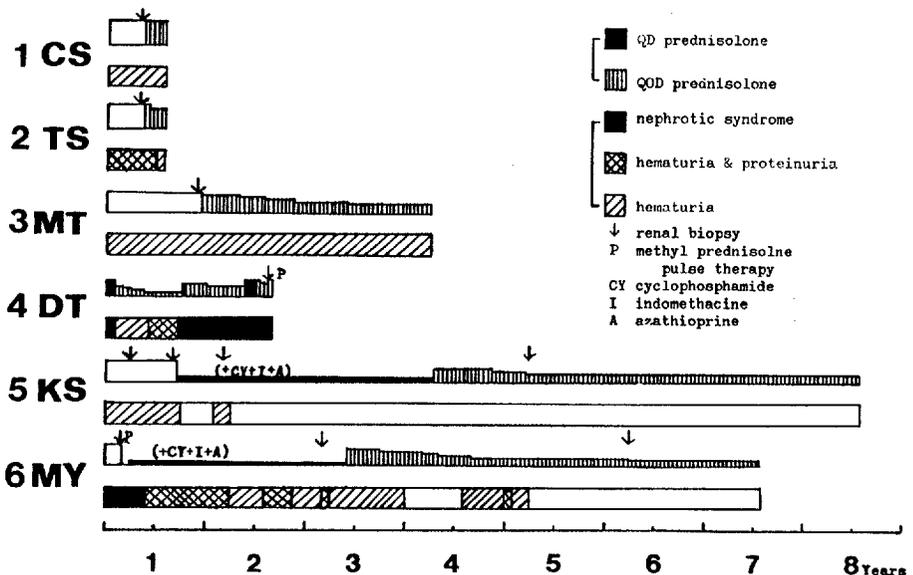
発見の動機は学校検尿による者4名、ネフローゼ症候群にて発症した者2名であった。全例腎生検時まで2~3か月以上持続する低補体血症が認められ、B型肝炎抗原と血清抗核抗体は陰性であった(表1)。観察期間は7か月から7年7か月で、平均3年5か月であった。図1に示されるように、プレドニゾロン(PSL), アザチオプリン(AZP), サイクロフォスファミド(CY), インドメサシン(IND) 各々 0.3 mg/kg/日 を投与する多剤少量法

表 2

患者	病理性の所見	観察期間	最終観察時の尿所見とC3値
1	CS focal segmental MPGN type 1	7か月	微量血尿, 76
2	TS focal segmental MPGN type 1	7か月	微量血尿 78
3	MT focal segmental MPGN type 1	3年3か月	微量血尿 26
4	DT focal MPGN type 3	1年8か月	ネフローゼ 29
5	KS MSPGN, focal seg MPGN type 3	7年7か月	正常 49
6	MY MPGN type 1 focal seg.MPGN	6年7か月	起立性 123 蛋白尿

MPGN:membranoproliferative glomerulonephritis
MSPGN:mesangioproliferative glomerulonephritis

図1 臨床経過と治療



にて治療された者は2例あり、2名共 PSL (1~2 mg/kg) の大量隔日投与法に変えられ、全例 PSL の大量隔日投与法により治療され、漸減維持されている。メチルプレドニゾン (MPSL) 30 mg/kg/dose の3日間連続投与を1クールとするパルス療法は、ネフローゼ症状を呈した症例4と6の2例に行われた。以上治療中の各症例の最終経過観察時の状態は、ネフローゼ1名、微少血尿のみ3名、起立性蛋白尿1名、尿所見正常1名となっていた (表2)。

症例1は10歳の女子。学校検尿にて微少血尿が指摘され、 C_3 値が28mg/dl と低補体値が認められた。その他の所見は全て正常であった。3か月後の C_3 値も40mg/dl と低補体が持続したため、腎生検が施行された。診断確定後 PSL 60mg (2 mg/kg) 隔日投与が開始され、投与開始後2週間で C_3 値は76mg/dl と正常化し、微少血尿がみられるのみとなっている。

症例2は11歳の女子。学校検尿にて血蛋白尿が指摘されたが、すぐに蛋白尿は消失し、血尿のみとなった。 C_3 値は発症時44mg/dl で、発見後3ヶ月目に41mg/dl であった。腎生検後 PSL 60 mg (1.5 mg/kg) 隔日投与が開始され、3ヶ月後には C_3 値は78mg/dl と上昇し、微少血尿が持続しているのみとなっている。

症例3は8歳の女子。やはり学校検尿にて血蛋白尿が指摘され、直後より血尿のみとなったが、 C_3 値が20mg/dl 以下と低補体血症が11か月間持続したため腎生検が施行された。治療は PSL 45 mg (2mg/kg) 隔日投与より開始し、3年3ヶ月経過し、20mg 隔日投与まで漸減されてきている。依然として低補体血症は続いているが、尿所見は微少血尿のみとなっている。

症例4は4歳の男子。ネフローゼ症状にて発症し、顕微鏡的血尿が多数認められ、血清 C_3 値は53mg/dl であった。特発性ネフローゼとして PSL にて治療され、蛋白尿は消失したが、血尿は持続していた。 C_3 値は PSL の投与により88mg/dl と上昇を示した。以後感冒と共に蛋白尿が出現し、PSL の増量が行われ、蛋白尿は消失したり出現したりを繰り返していたが、ネフローゼ状態

となり、発症後14か月目に PSL 25 mg 隔日服用中、 C_3 値が8mg/dl と低下がみられた。以後 PSL の増量、エンドキサンやインドメサシンの併用にも反応がみられず、ネフローゼ状態および低補体が持続したため腎生検が施行された。腎生検後 MPSL の大量静注 (30 mg/kg) 3日間連続投与が1クール行われ、現在蛋白尿が減少してきている。

症例5は9歳男子。学校検尿にて血蛋白尿が指摘され、持続したため3か月目に腎生検が施行された。血清 C_3 値は19mg/dl であった。得られた糸球体には focal segmental mesangial proliferation および好中球の浸潤がみられるのみであった。しかし低補体が持続し、第1回目の腎生検より5か月後に行われた腎生検にて MPGN と診断された。免疫抑制剤の多剤少量法による治療が開始され、治療開始後6か月より尿所見は正常化した。発症後3年5か月より PSL 30mg (1mg/kg) の隔日投与に変更され、以後漸減され、4年3か月より20mg/kg 隔日投与にて維持されている。

症例6は11歳女子で、ネフローゼ症状にて発症し、血尿、高血圧、低補体値を伴い、血清尿酸素47~79 mg/dl、血清クレアチニン値1.9 mg/dl と腎機能障害も認められた。腎生検施行時まで2か月間低補体血症は持続した。腎生検にて典型的な MPGN type I と診断され、MPSL のパルス療法を3クール投与後、免疫抑制剤の多剤少量療法にて治療された。パルス療法後補体値は正常化した。発症後2年5か月より PSL 40mg (1mg/kg) 隔日投与に変更され、以後漸減し、5年3か月より15mg 隔日投与にて維持されている。4年3か月より尿所見は正常化し、現在は起立性蛋白尿の所見がみられるのみである。

2. 病理所見のまとめ (表3)

症例1. 腎生検にて16個の糸球体が得られ、光学顕微鏡にて軽度のメサンギウム細胞の増殖と基質の増加を認め、2個の糸球体の一部に基底膜の二重構造、mesangial interposition がみられた。尿細管や間質は正常に保たれていた。電子顕微鏡所見では、基底膜、上皮、内皮細胞、棘突起は正

表3 Pathological findings of renal biopsy by light and electron microscopy

1	CS	focal segmental MPGN type 1
2	TS	focal segmental MPGN type 1
3	MT	focal segmental MPGN type 1
4	DT	focal MPGN type 3
5	KS1	mesangial proliferation MPGN type 3
	2	focal segmental MPGN type 3
	3	focal segmental MPGN type 3
	4	focal segmental MPGN type 3
6	MY1	MPGN type 1
	2	MPGN type 1
	3	focal segmental MPGN type 1

MPGN:membranoproliferative glomerulonephritis

常で、ごく一部にメサンギウム、内皮下、基底膜内に高電子密度の沈着物がみられ、mesangial interposition も認められ、type I と考えられた。

症例2では10個の糸球体が得られ、4個の糸球体はメサンギウム細胞の増殖および基質の増加、糸球体血管壁の肥厚、分葉化など典型的なMPGNの変化がみられ、3個では以上の変化が糸球体の一部にみられ(segmental change)、残りの3個では微少変化のみで、MPGNの変化は認められなかった。電顕所見では、circumferential mesangial interposition (CMI)や内皮下の沈着物がみられ、focal segmental MPGN type I と診断された。

症例3では症例2と同様に、得られた26個の糸球体のうち3個に典型的なMPGNの所見がみられ、9個にsegmental MPGNの変化が、そして残りの糸球体には軽度のメサンギウム細胞の増殖と基質の増加を認めるのみであった。電顕にてCMIおよび内皮下の沈着物を認め、type I と診断された。

症例4では45個の糸球体のうち、44個はメサンギウム細胞の増殖および基質の増加が軽度で、血管腔は良く保たれているが、血管壁の肥厚が認められた。PAM染色にて基底膜のspike lesionや

不規則化が認められた。この内26個の糸球体にはsegmentalにMPGNの所見がみられた。また変化のみられない糸球体も1個あった。電顕にては多数の上皮下(subepithelial および epimembranon)と基底膜内の沈着物がみられ、基底膜の不規則な肥厚が著明で、type III と思われた。

症例5の第1回目の腎生検では15個の糸球体を得られ、血管腔および血管壁の構造は良く保たれていた。約半数の糸球体に好中球の浸潤やメサンギウムの軽度の増加がみられた。発症より8か月後の2回目の腎生検では33個の糸球体にMPGNの所見および分葉化がfocal segmentalに認められた。第3回の14か月目の腎生検では、25個の糸球体がメサンギウム細胞の増殖の減少傾向を示す以外、2回目とほぼ同様の変化を示していた。後に行われた第1回目と3回目の腎生検の電顕にては糸球体基底膜の肥厚および不規則な基底膜内沈着物が所々にみられ、type III と診断された。4回目の腎生検は4年3か月目に施行され、同様の変化が認められたが、メサンギウム細胞の増殖は軽度となり、分葉化も不完全になり、メサンギウムの沈着物の他にfocal segmentalに上皮下の沈着物やmesangial interpositionがみられるようになっていた。

症例6の2か月目の腎生検では、得られた糸球体23個の全てに典型的なMPGNの所見がみられ、CMIや内皮下の沈着物が著明に存在しており、type I と診断された。発症より2年2か月の2回目の腎生検では17個の糸球体に依然として、メサンギウムの細胞の増殖や基質の増加が著明で、focal segmentalに基底膜の二重化がみられた。電顕にて一部に大きな内皮下の沈着物が著明であるが、他の糸球体基底膜は正常であった。メサンギウムの沈着物やCMIも一部にみられた。3回目の腎生検は5年3か月後に行われ、9個の糸球体のメサンギウム細胞の増殖や基質および血管壁の変化は著明に減少してきていた。電顕では大部分の基底膜は正常で、所々内皮下の沈着物やmesangial interpositionがみられ、focal segmentalなMPGNの所見が残るのみとなっていた。

3. 蛍光抗体法の所見(表4)

表4 Immunofluorescent findings of renal biopsy

	IgG	A	M	C1q	C4	C3	Fibrin
1 CS	0	tm	0	tc	0	3c	1c
2 TS	2c	1c	tc	2c	1c	3c	1c
3 MT	0	0	0	0	0	3cm	1cm
4 DT	0	0	0	tc	0	3c	2c
5 KS1				ND			
2				ND			
3	0	0	0	0	ND	2c	2c
4				No glomeruli			
6 MV1	2c	0	3c	3c	2c	3c	2c
2	1c	0	t	2c	2c	2c	0
3	0	0	0	1c	1c	3c	0

t:trace, ND:not done,
m:mesangial pattern
c:capillary pattern

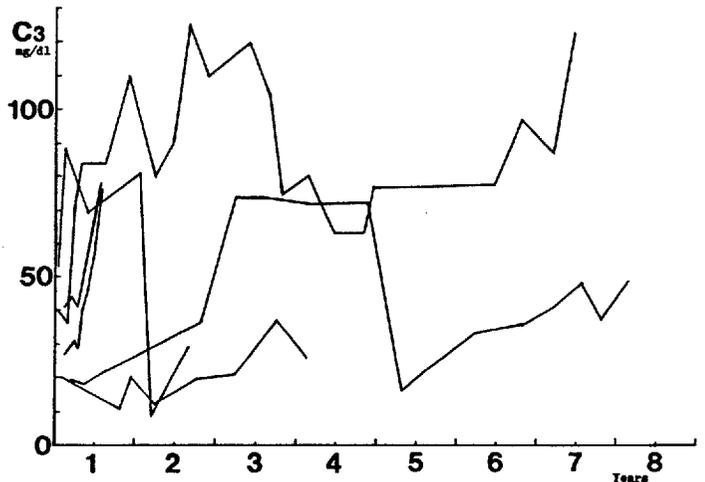
症例1では得られた糸球体4個全てに、C₃とfibrinが血管壁とメサンギウムの一部に沈着し、免疫グロブリンの沈着はみられなかった。症例2と6はC₃、C_{1q}、C₄の補体成分の他に、IgGやIgMもfringe patternに沈着していた。症例3ではC₃とfibrinの沈着が血管壁とメサンギウムにみられた。症例4と5でもC₃とfibrinの血管壁への沈着がみられた。蛍光抗体法所見では、得られた糸球体2~5個の全てに同様の所見が得られた。全例C₃の血管壁の沈着がみられ、症例2と6には免疫グロブリンが沈着していた。

4. 血清補体値は図2に示されるごとく、全例腎生検施行前2~3か月以上低値を持續しており、4例では治療後直ちに正常化している。しかしこの内症例4は発症より14か月目にC₃が再低下した。また症例5は治療開始後も低補体が続き、1年半以上かかり正常化した。4年4か月目にやはりC₃が再び低下した。いずれもはっきりとした誘因は認められなかった。症例3は治療にもかかわらず低補体は持續している。また血清ASO値は症例1の500単位を除き全例正常範囲内で、発症時の上気道炎の既応および咽頭培養によるA群溶連菌の検出は全例陰性であった。

まとめ

今回は、学校検尿にて尿所見の異常を発見された4例と、ネフローゼにて発症しfocal segmental MPGNを示した1例と、典型的なMPGN type Iと診断され治療されたが、発症より5年3か月目の腎生検ではfocal segmental MPGN type Iとなっていた1例の計6例を報告した。MPGNのtypeはtype Iが4例で、type IIIが2例となっており、type IIは1例もなかった。観察期間は7か月間から7年7か月間で、平均3年5か月と短かいが、観察終了時に微少尿尿のみの者3例、ネフローゼ状態の者1例、起立性蛋白尿を示す者1例、尿所見正常者1例となっており、6年以上観察できた2例では治療中に発症より1年3か月と4年3か月より尿所見は正常化してきている。全

図2 血清C₃値の変化



例免疫抑制剤の多剤少量療法あるいは PSL の大量隔日投与法が行われているが、臨床経過は比較的良好である。

血清 C₃ 値は最終観察時、3 例において低下していたが、この内 2 例は発症後 14 か月と 4 年 4 か月目に何の誘因もなく低下し、低補体値と臨床症状との間に明らかな相関はみられなかった。

以上、観察された focal segmental MPGN の病変は MPGN type I あるいは type III の早期病変あるいは典型的な MPGN の回復期にみられる病変と思われ、経過も良好のように思われるが、これらの病変に対し、典型的な MPGN と同様に積極的に治療をしていくべきか、あるいは異なった治療法を行うべきか検討されるべき問題となっている。またこれらの初期像と思われる症例は、治療を加えずに観察し、どのように経過するか興味をもたれるところであるが、現在我々は典型的な MPGN にのっとった治療を行っている。

§ 文 献

1) Habib, R.: Classification of glomerulonephritis based on morphology. In: Glomerulonephritis. Morphology, natural history and treatment, edited by Kincaid-Smith, P., Mathew, T.H., Becker, E.L., John Wiley and Sons, New York, 1973, pp.17-24.

2) Habib, R., Kleinknecht, C., Gubler, M.C., Levy,

M.: Idiopathic membranoproliferative glomerulonephritis in children, Report of 105 cases. Clin. Nephrol., 1, 194, 1973.

3) Strife, C.F., McEnery, P.T., McAdams, A.J., West, C.D.: Membranoproliferative glomerulonephritis with disruption of the glomerular basement membrane. Clin. Nephrol., 7, 65, 1977.

4) Burkholder, P.M.: Atlas of Human Glomerular Pathology. Harper and Row, Hagerstown, Md., 1974.

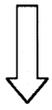
5) Davis A.E., Schneeberger, E.E., McCluskey, R.T., Grupe, W.E.: Mesangial proliferative glomerulonephritis with irregular intramembranous deposits. Another variant of hypocomplementemic nephritis. Am. J. Med., 63, 481, 1977.

6) Strife, C.F., McAdams, A.J., West, C.D.: Membranoproliferative glomerulonephritis characterized by focal, segmental proliferative lesions. Clin. Nephrol., 18: 9, 1982.

7) Strife, C.F., Jackson, E.C., McAdams, A.J.: Type III membranoproliferative glomerulonephritis: long-term clinical and morphologic evaluation. Clin. Nephrol., 21: 323, 1984.

8) 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; 本症は膜性増殖性腎炎の初期像か. 日腎誌, XXV: 1201, 1983.

9) 伊藤 拓, 長谷川理: 小児期膜性増殖性腎炎. 第27回日本腎臓学会総会, 1984, 東京.



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



まとめ

今回は、学校検尿にて尿所見の異常を発見された 4 例と、ネフローゼにて発症し focal segmental MPGN を示した 1 例と、典型的な MPGN type と診断され治療されたが、発症より 5 年 3 か月目の腎生検では focal segmental MPGN type 1 となっていた 1 例の計 6 例を報告した。MPGN の type は type 1 が 4 例で、type が 2 例となっており、type は 1 例もなかった。観察期間は 7 か月間から 7 年 7 か月間で、平均 3 年 5 か月と短かいが、観察終了時に微少血尿のみの者 3 例、ネフローゼ状態の者 1 例、起立性蛋白尿を示す者 1 例、尿所見正常者 1 例となっており、6 年以上観察できた 2 例では治療中に発症より 1 年 3 か月と 4 年 3 か月より尿所見は正常化してきている。全例免疫抑制剤の多剤少量療法あるいは PSL の大量隔日投与方法が行われているが、臨床経過は比較的良好である。血清 C3 値は最終観察時、3 例において低下していたが、この内 2 例は発症後 14 か月と 4 年 4 か月目に何の誘因もなく低下し、低補体値と臨床症状との間に明らかな相関はみられなかった。

以上、観察された focal segmental MPGN の病変は MPGN type 1 あるいは type の早期病変あるいは典型的な MPGN の回復期にみられる病変と思われる、経過も良好のように思われるが、これらの病変に対し、典型的な MPGN と同様に積極的に治療をしていくべきか、あるいは異なった治療法を行うべきか検討されるべき問題となっている。またこれらの初期像と思われる症例は、治療を加えずに観察し、どのように経過するか興味をもたれるところであるが、現在我々は典型的な MPGN にのっとった治療を行っている。