

病理診断アトラス (11)

泌尿生殖器 2 : 糸球体腎炎

東京女子医科大学医学部第二病理学

タネダ セキコ ホンダ カズホ
種田 積子・本田 一穂

(受理 平成19年9月19日)

Atlas of Diagnostic Pathology (11)
Genitourinary System 2: Glomerulonephritis

Sekiko TANEDA and Kazuho HONDA

Department of Pathology, Tokyo Women's Medical University, School of Medicine

Renal biopsy is commonly utilized to establish an accurate diagnosis and to select the most appropriate treatment for patients with renal diseases. Primary glomerular diseases are classified as follows; (1) minimal change nephrotic syndrome, (2) focal segmental glomerulosclerosis, (3) membranous glomerulonephritis, (4) IgA nephropathy, (5) membranoproliferative glomerulonephritis and (6) crescentic glomerulonephritis. Lupus nephritis and diabetic nephropathy are important among secondary glomerular diseases. Regarding renal transplant pathology, acute vascular humoral rejection, chronic transplant glomerulopathy, and recurrence of the original glomerulonephritis in the transplanted kidney are of significance. In this article, we describe the clinicopathological characteristics of renal diseases that are frequently observed and clinically important.

Key words: glomerulonephritis, renal biopsy, lupus nephritis, diabetic nephropathy, transplantation

腎生検について

腎生検が普及しおよそ30年近くが過ぎたが、今なお診断や治療の面でその臨床的役割は大きい。また電子顕微鏡や免疫組織検査、更には分子生物学的な診断手法も加わり、研究面において疾患の発症機構や成因の解明に大きく貢献しているといえる。本稿では腎生検診断の中で重要と考えられる代表的疾患について解説する。

1. 巣状分節性糸球体硬化症 (focal segmental glomerulosclerosis ; FSGS)

ネフローゼ症候群の代表的疾患は、微小変化型ネフローゼ症候群 (minimal change nephritic syndrome ; MCNS) であり、典型的な臨床像と腎生検で有意な変化を欠くこと (minimal change) から比較的容易に診断される。MCNSと鑑別すべき疾患としてはFSGSが注目されている。FSGSは原因不明の難治性ネフローゼ症候群を示し、形態学的に巣状糸球体硬化病変を呈することが特徴である。

巣状糸球体硬化病変とは、メサンギウム細胞増殖を伴わない糸球体係蹄構造の巣状・分節性硬化像である (図1A)。この硬化病変は腎皮質深層 (皮髄境界) に散在性に認めることが多く、非硬化部糸球体は光顕上ほとんど変化が認められないことから、採取された腎生検組織が不十分な場合は見逃される可能性があり、MCNSとの鑑別が時に困難である。初期変化としては、硬化病変に先行して、糸球体係蹄の虚脱や糸球体上皮細胞の増生や腫大を認めることがある (図1B)。

免疫組織所見では、硬化部にIgMやC3の沈着を認めるが、有意な所見とは言い難い。電顕上、足突起の癒合と足細胞の空胞状変性が認められる。原発性FSGSの病理分類としては、①古典的FSGS、②血管極周囲硬化型、③細胞増殖型、④glomerular tip病変型、⑤虚脱型に分けられており、その診断には組織学的なvariantに関する知識も必要である。また、原発性以外では、HIV感染、先天性腎尿路奇形、

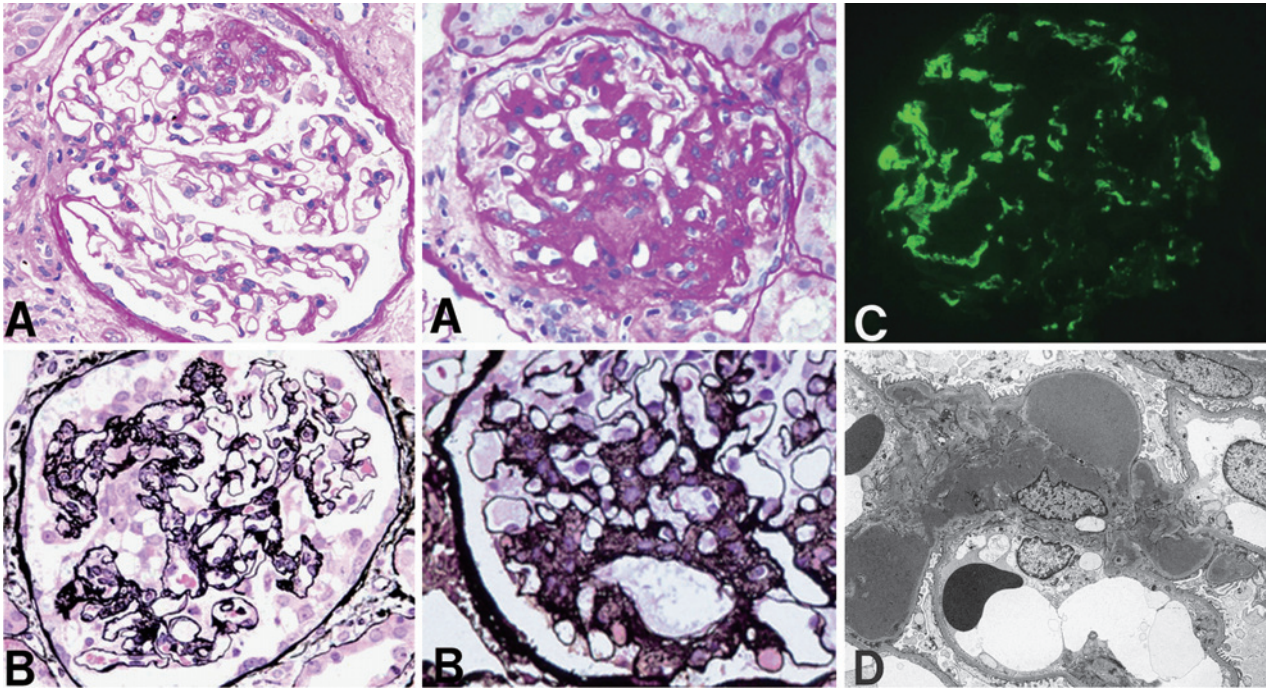


図 1

図 2

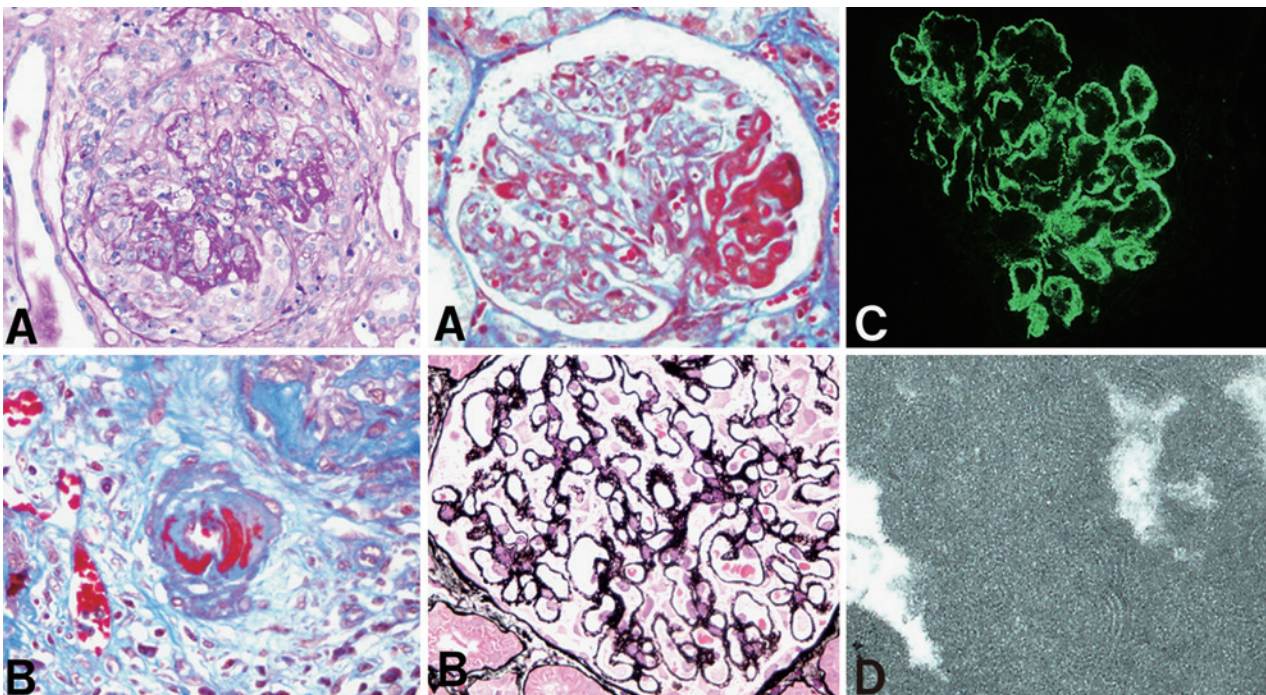


図 3

図 4

糖尿病，肥満などで FSGS 病変がみられることや，家族性 FSGS も報告されている。肥満に伴う FSGS は obesity related glomerulopathy (ORG) と呼ばれ，原発性 FSGS に比べ糸球体は腫大し，糸球体硬化病変の程度は軽度で進行も緩徐であると報告されている¹⁾。

2. IgA 腎症 (IgA nephropathy)

一般的にメサンギウム細胞および基質の増加を主

体とする糸球体腎炎をメサンギウム増殖性糸球体腎炎といい，このうち IgA がメサンギウム領域に沈着しているものを IgA 腎症という。本邦の原発性糸球体疾患の中で最も多く(約 40%)，更に約 3 割の症例が末期腎不全へと進行する可能性を有しているため，臨床的に極めて重要な疾患である。

本症は顕像では，巣状および分節状のメサンギウム細胞増殖と基質の増加を基本病型とし

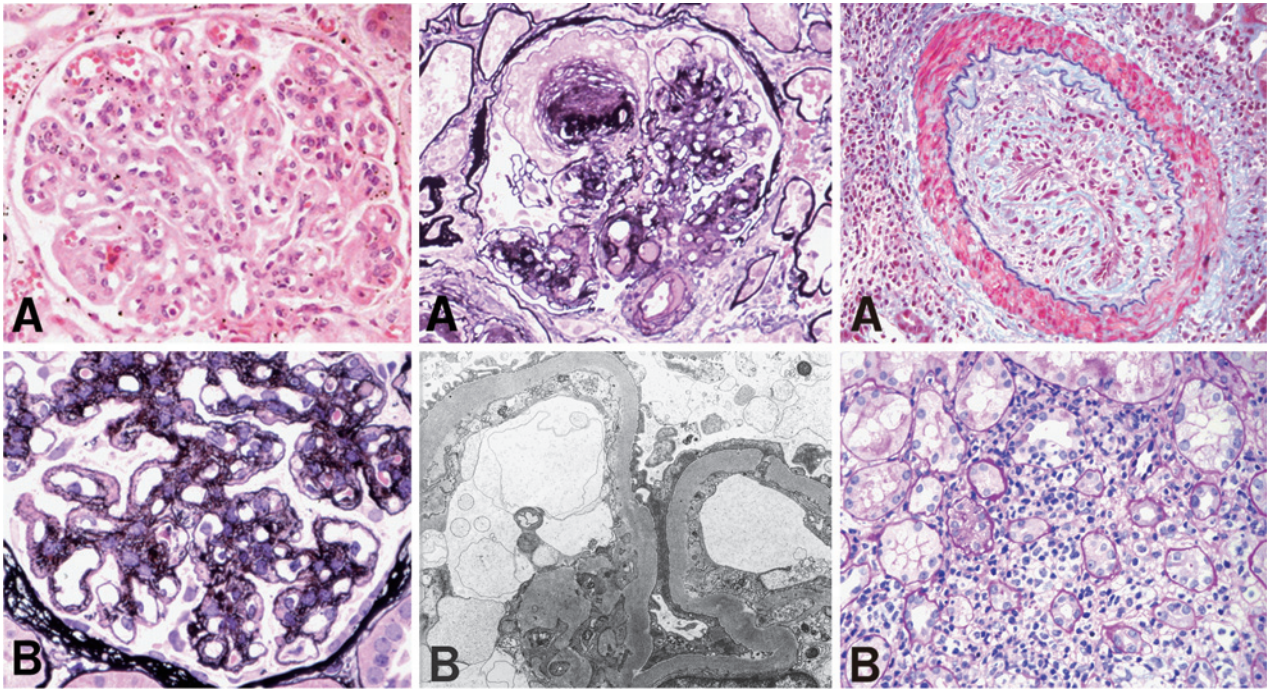


図 5

図 6

図 7

図 1 巣状分節性糸球体硬化症

A: 巣状分節性に糸球体硬化病変を認める (PAS 染色).
B: 糸球体上皮細胞の増生や腫大を認める (PAM 染色).

図 2 IgA 腎症

A: 巣状および分節状のメサンギウム細胞増殖と基質の増加 (PAS 染色).

B: メサンギウム領域にみられる半球状の IgA 沈着物 (PAM 染色).

C: 蛍光抗体法. メサンギウム領域の IgA 沈着.

D: 電顕所見. 高電子密度沈着物が半球状にメサンギウム領域に沈着.

図 3 ANCA 関連腎炎

A: 細胞性半月体を伴う巣状壊死性糸球体腎炎 (PAS 染色).

B: フィブリノイド壊死性細動脈炎 (Masson trichrome 染色).

図 4 ループス腎炎

A: 糸球体係蹄下の線状沈着物 (Wire-loop 病変) (Masson trichrome 染色).

B: 糸球体係蹄上皮側のスパイク病変 (PAM 染色).

C: 蛍光抗体法. 係蹄壁とメサンギウム領域の C1q (IgG, C₃ など) も陽性.

D: 電顕所見. 高電子密度沈着物内にみられる finger-print 像.

図 5 膜性増殖性糸球体腎炎

A: メサンギウム領域の拡大と細胞増殖 (分葉状) (HE 染色).

B: 糸球体係蹄壁の肥厚と二重化 (PAM 染色).

図 6 糖尿病性腎症

A: 結節性病変と細動脈の硝子様硬化病変 (PAM 染色).

B: 電顕所見. 糸球体基底膜のびまん性肥厚.

図 7 移植腎

A: 血管型拒絶反応. 炎症細胞浸潤を伴う動脈内膜炎で、血管腔は閉塞している (Elastica-Masson trichrome 染色).

B: 急性尿細管間質型拒絶反応. 腎皮質間質へのリンパ球浸潤と尿細管炎 (PAS 染色).

(図 2A), メサンギウム領域に PAS 陽性半円球状沈着物 (IgA 免疫複合体) が高頻度に認められる (図 2B). これに加えて糸球体係蹄内への炎症細胞浸潤を伴う管内増殖性病変や半月体形成, 癒着などの急性活動性病変や, 巣状分節状硬化などの慢性病変が混在し, 多彩な病理組織像を呈する.

免疫組織所見では, IgA がメサンギウム領域に沈着し (図 2C), 80% 以上の症例が C3 も陽性である. 糸球体沈着 IgA は IgA1 が主体の二量体 IgA であ

り, 粘膜系で産生されたものと考えられている.

電顕所見ではメサンギウムやパラメサンギウム領域に大型の高電子密度沈着物が認められる (図 2D). 組織学的な予後不良因子としては, 進行した糸球体硬化病変, 半月体や Bowman 嚢との癒着などの管外性病変, IgA の末梢係蹄壁への沈着, 高度な間質病変, 腎内細動脈硬化病変などの変化が注目されている.

3. ANCA 関連腎炎 (ANCA associated glomerulonephritis)

ANCA 関連腎炎は、顕微鏡的多発血管炎 (microscopic polyangitis ; MPA) の範疇に属し、臨床的には抗好中球細胞質抗体 (anti-neutrophil cytoplasmic antibody ; ANCA) が陽性で、急速進行性糸球体腎炎症候群を呈する疾患である。高齢者に比較的多い疾患で、放置すると高率に末期腎不全に陥るため、腎生検により早期に診断し、治療を開始することが重要である。

ANCA のサブセットから、ミエロペルオキシダーゼに対する抗体である MPO-ANCA と、好中球細胞質 α 顆粒中のプロテイナーゼ 3 に対する抗体である PR3-ANCA に分けられ、本邦では大半が MPO-ANCA 関連腎炎である。MPO-ANCA は腎外臓器の壊死性血管炎の所見を伴う顕微鏡的多発血管炎、結節性多発動脈炎、Churg-Strauss 症候群などでも陽性になる。一方、PR3-ANCA は Wegener 肉芽腫症で陽性率が高い。部位的には古典的結節性多発動脈炎が小葉間動脈から弓状動脈レベルに発症するのに対し、ANCA 関連腎炎は糸球体毛細血管から輸出入細動脈レベルに発症する。

基本的な組織学的病変は種々の割合の半月体を伴う巣状壊死性糸球体腎炎とフィブリノイド壊死性動脈炎である (図 3A, B)。細胞浸潤を伴う高度の間質性病変を伴うことも多い。免疫組織学的に、糸球体には免疫グロブリンや補体の沈着は認められない。

4. ループス腎炎 (Lupus nephritis)

全身性エリテマトーデスに伴う腎障害をループス腎炎という。ループス腎炎の形態学的分類 (WHO 分類, 2003 年改訂 2) は、I 型：光顕所見はほぼ正常、II 型：メサンギウム増殖型 (程度に関わらず、病変がメサンギウムに限局するもの)、III 型：巣状腎炎型 (50% 未満の病変)、IV 型：びまん性腎炎性 (50% 以上の病変；分節性、全節性)、V 型：膜性腎症型、VI 型：進行性硬化型 (90% 以上の硬化) とされている。ただし、病勢や治療効果などにより、組織型がクラス間で相互に移行することが少なくない。

ループス腎炎の代表的組織型は IV 型で、組織像は高度のメサンギウム・管内細胞増殖に加えて、メサンギウム嵌入 (mesangial interposition) も呈し、膜性増殖性腎炎様である。また、糸球体基底膜の線状沈着物 (Wire-loop 病変) も認められる (図 4A)。V 型は上皮側の沈着物を特徴とし、膜性腎炎様である (図 4B)。

免疫組織所見では、いずれの組織型であっても多彩な免疫グロブリン (IgG, IgA, IgM) と補体成分 (C3 のみならず C4 や C1q) が同時に沈着することが多い。特に C1q 沈着はループス腎炎の診断的価値が高い (図 4C)。

電顕では、メサンギウム領域、糸球体内皮下・基底膜内・上皮下のいずれの領域にも高電子密度沈着物を認め、時に virus-like particle や finger-print 像も見られる (図 4D)。

疾患活動性の評価には、管内細胞増殖、類線維素性壊死、糸球体基底膜の破綻、半月体形成、Wire-loop 病変、微小血栓などの病変が重要である。

5. 膜性増殖性腎炎 (Membrano-proliferative glomerulonephritis ; MPGN)

MPGN はメサンギウムの増殖性変化と、糸球体糸球壁の炎症性変化が共に高度の糸球体腎炎で、臨床的にはネフローゼ症候群を呈する。光顕上分葉構造が目立ち (図 5A)、メサンギウム細胞・基質の増加と糸球体糸球壁の肥厚・二重化がみられる (図 5B)。

免疫所見では、IgG や C3 が糸球壁優位に一部とメサンギウム領域にも沈着している。電顕所見から、Type 1~3 に分けられ、メサンギウム細胞の嵌入像に加え、高電子密度沈着物が Type 1 では内皮下に、Type 3 では内皮下および上皮下に、Type 2 では基底膜内に帯状に沈着し、Dense deposit disease と呼ばれる。

最近 C 型肝炎ウイルス感染にクリオグロブリン血症 (MC) を合併する症例に MPGN が多いことが報告されている³⁴⁾。

6. 糖尿病性腎症 (Diabetic nephropathy)

糖尿病性腎症は、糖尿病の本質である血管内皮障害に由来する特徴的な糸球体硬化症と、細動脈硬化などの動脈硬化性病変に由来する病変が包括されたものである。糖尿病性腎症の初期より認められる糸球体病変は、糸球体基底膜の肥厚とメサンギウム基質の増加である。また腎血流量の増加により、糸球体のみならず腎全体が肥大する。臨床的に蛋白尿が出現する時期になると、これらの変化に加えて糖尿病性糸球体硬化症として特徴的な結節性病変が出現する (図 6A)。結節性病変の形成にはメサンギウム基質の増加に加え、糸球体糸球壁内皮下に硝子様物質が滲出して形成される fibrin cap や mesangiolysis 後に形成される microaneurysma が関与しており、最終的には Kimmelstiel-Wilson 病変と呼ばれる糸球体硬化性病変が完成する。血管透過性亢進による滲

出性病変は輸入細動脈の内皮下にも高率に出現する(細動脈硝子様硬化症, 図 6A). Bowman 嚢上皮下にみられる滲出性病変は capsular drop と呼ばれる.

免疫組織所見では, 原則的に免疫グロブリンの沈着は認めないが, 蛋白透過性亢進の結果, IgG が糸球体基底膜に沿って線状に沈着することがしばしば観察される. 電顕では, 糸球体基底膜の肥厚が早期より出現し, 病期とともに進行する(図 6B).

7. 移植腎

免疫抑制剤の進歩により移植腎生着率は著しく向上したが, その反面, 慢性拒絶反応, 血管性拒絶反応, 薬剤性腎障害, 原腎疾患の再発などの問題が表面化し, 移植腎生検診断は鑑別診断や治療方針の決定に益々大きな役割を果たすようになってきている. 移植腎の形態学的な分類(国際移植腎病理診断基準, Banff 分類, 2005 年度改訂)によれば, 腎病変は大きく分けて, ①正常, ②抗体関連拒絶反応, ③ボーダーライン, ④ T 細胞関連型拒絶, ⑤間質の線維化及び尿細管の萎縮(特別な病因の証拠なし), ⑥その他, に分類される⁵⁾.

拒絶反応は, 液性免疫による拒絶反応(抗体関連型)と細胞性免疫による拒絶(T リンパ球関連型細胞性), 両者の混合の 3 種類に分類される.

抗体関連型拒絶反応(AMR)は血管内皮障害主体の激しい拒絶反応で, 近年症例が増加してきた ABO 不適合移植症例でも, 移植腎血管内皮の血液型抗原に対する液性免疫を介した抗体関連型拒絶反応が起りやすい. その診断基準は, ①抗ドナー抗体が陽性で, ②傍尿細管毛細血管壁(PTC)への C4d のびまん性沈着があり, ③傍尿細管毛細血管炎や糸球体毛細血管炎, 動脈内膜炎(重症例ではフィブリノイド血管炎)などの病理所見がみられることである. 一般に血管型拒絶反応の組織所見は炎症細胞浸潤を伴う動脈内膜炎であるが(図 7A), それが進行すると内弾性板が断裂し, 抗体関連型拒絶に多い動脈壁全層におよぶフィブリノイド壊死にいたる.

一方, 従来, 拒絶反応の主体と考えられてきた T リンパ球関連型拒絶反応は, カルシニューリン阻害剤の出現以降は治療成績が向上している. T リンパ球関連型拒絶反応の基本型は, 急性尿細管間質型拒

絶反応で, 間質へのリンパ球浸潤と尿細管炎を主病変とし(図 7B), 高度な例では糸球体へもリンパ球浸潤が波及する(移植糸球体炎).

慢性移植腎症(chronic/sclerosing allograft nephropathy; CAN)の定義は, 移植後腎機能障害が緩徐に進行し, 急性拒絶・代謝性疾患・免疫抑制剤による腎機能障害などが否定されたものの総称である. 成因として, 慢性拒絶反応や動脈硬化症などが複合的に関与したものと考えられている. 組織学的には間質の萎縮, 細胞浸潤, 尿細管萎縮, 動脈硬化など非特異的病変が混在し, 糸球体には係蹄の二重化や分節状硬化など, 慢性移植糸球体症(transplant glomerulopathy)と呼ばれる変化を呈することがある.

移植後糸球体腎炎は, ドナーからの持込(transmission), 再発性腎炎(recurrence), 新しく出現(de novo)に分類されている. ドナーからの持込糸球体腎炎の大部分は IgA 腎症であるが, 移植後に自然軽快・消失することが多い. 再発性腎炎としては巣状糸球体硬化症, 膜性増殖性腎炎 I 型, IgA 腎症が多く, 逆にループス腎炎は再発が少ない. また de novo 型腎炎では, 膜性腎症と巣状糸球体硬化症(二次性)が多い. 移植後糸球体腎炎は, 移植腎の長期生着と共にその臨床的重要性が増してきている.

文 献

- 1) **Kambham N, Glen SM, Anthony MV et al:** Obesity-related glomerulopathy: an emerging epidemic. *Kidney Int* **59**: 1498-1509, 2001
- 2) **Weening JJ, D'Agati D, Schwartz M et al:** The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revisited. *Kidney Int* **65**: 521-530, 2004
- 3) **Cacoub P, Renou C, Rosenthal E et al:** Extrahepatic manifestations associated with hepatitis C virus infection: a prospective multicenter study of 321 patients. *Medicine* **79**: 47-56, 2000
- 4) **D'Amico G:** Renal involvement in hepatitis C infection: Cryoglobulinemic glomerulonephritis. *Kidney Int* **54**: 650-671, 1998
- 5) **Solez K, Colvin RB, Weening JJ et al:** Banff '05 Meeting report: differential diagnosis of chronic allograft injury and elimination of chronic allograft nephropathy (CAN). *Am J Transplantation* **7**: 518-526, 2007