

臨床と検査

－病態へのアプローチ (VOL.74)

膜性系球体腎炎 (膜性腎症) ～ Membranous nephropathy ～

はじめに

膜性腎症とは、組織学的分類における一次性系球体疾患の一つで、糸球体の係蹄壁が肥厚していることからこの呼称がある。比較的ゆっくりと進行する蛋白尿と浮腫を特徴とし、中年以後に発症するネフローゼ症候群のなかでは最も頻度が高い(約30%)。多くがステロイド抵抗性を示すことから、重要な疾患と考えられてきた。

一次性系球体疾患の組織学的分類 (WHO分類)

- A. 微小変化
- B. 巣状分節状病変 (巣状系球体腎炎を含む)
- C. びまん性系球体腎炎
 - 1. 膜性系球体腎炎 (膜性腎症)
 - 2. 増殖性系球体腎炎
 - a. メサンギウム増殖性系球体腎炎
 - b. 管内増殖性系球体腎炎
 - c. 膜性増殖性系球体腎炎 (Type1、3)
 - d. 管外増殖性系球体腎炎 (半月体形成性、または壊死性系球体腎炎)
 - 3. 硬化性系球体腎炎
- D. 分類不能の系球体腎炎

発症機序と原因

何らかの抗原が糸球体基底膜を通過して上皮側にとどまり、これに対する特異的抗体が結合することで、抗原抗体反応物が顆粒状に上皮細胞下に沈着することが考えられていたが、最近では、基底膜内を構成する成分そのものに自己抗体ができ、これがその場 (in situ) で反応するという機序も考えられている。2009年には、M型ホスホリパーゼA2受容体 (PLA2R) を抗原とし、IgG4を中心とする抗体による抗原抗体沈着物が、特発性膜性腎症患者の70%に認められるという報告もあり、大きな注目を集めている。

膜性腎症には、原因不明の特発性と、他疾患に合併する二次性がある。二次性膜性腎症の原因としては自己免疫疾患や感染症、悪性腫瘍、薬剤などがある。

二次性膜性腎症の原因

- 自己免疫疾患：全身性エリテマトーデス (ループス腎炎V型)、関節リウマチなど
- 感染症：B型肝炎、梅毒、マラリア、フィラリアなど
- 悪性腫瘍：胃癌、肺癌、大腸癌、肝癌、卵巣癌、白血病など
- 薬剤：金製剤、ブシラミン、D-ペニシラミン、TNF- α 阻害薬、非ステロイド性抗炎症鎮痛薬など

疫学

膜性腎症は35歳以上の年齢層に多く、70%以上でネフローゼ症候群を発症する。血尿は10%程度に認められるだけで、その程度も軽い。膜性腎症のうち特発性は77.9%、二次性の主な疾患はループス腎炎 (V型) 9.1%、薬剤性 1.7%、感染症 1.2%、悪性腫瘍 1.0%、その他の膠原病 0.9%と20%以上の症例は何らかの原因を伴った二次性膜性腎症のためその鑑別が重要となる。

ネフローゼ症候群全体の病型分類では、膜性腎症が27.1%、微小変化 (微小変化型ネフローゼ症候群) 24.8%、メサンギウム増殖性系球体腎炎 9.3%、巣状分節性系球体硬化症 7.6%、膜性増殖性系球体腎炎 (I型、III型) 6.1%、半月体形成性壊死性 2.3%と、全体の30%近くを膜性腎症が占めている。

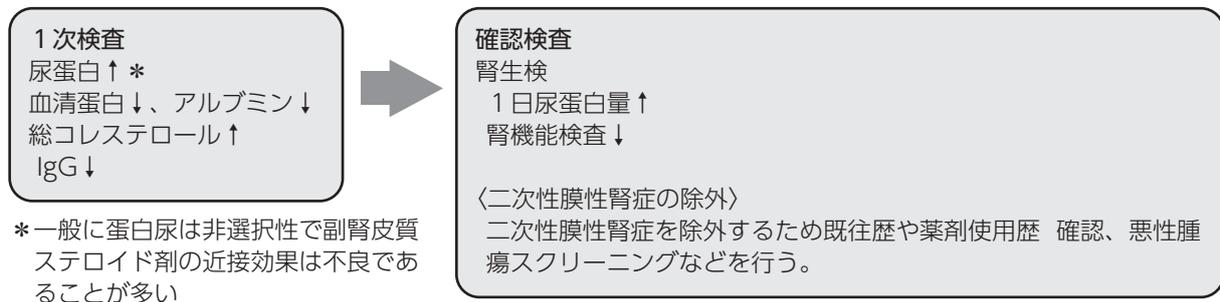
病理所見

光顕的には糸球体基底膜のびまん性肥厚がみられるが、初期にはその変化が軽度なため微小変化群との鑑別が難しい。PAM染色では、免疫複合体(IC)を取り囲むように新生基底膜が形成され、これがspikeとしてみられるのが特徴である。蛍光抗体法では、主としてIgGの基底膜に沿ったびまん性顆粒状沈着を認めるが、多くの場合補体成分C1q、C3も同様の所見を呈する。電顕では、糸球体基底膜の上皮側に高電子密度物質(electron dense deposit)の沈着がみられ、その沈着様式によりstage I~IVに分類される。

症状と検査所見

尿蛋白の増加は必ずしも急速でないため、浮腫なども目立たず、健診などで発症を指摘される場合もある。蛋白尿の選択性は低いことが多く、ネフローゼ症候群を呈する場合、血中蛋白の低下に加えて免疫グロブリン、特にIgGの低下を認める。特発性の場合補体低下はみられない。膜性腎症は病理診断で確定するため、腎生検の実施は必須である。

★検査のポイント



治療

膜性腎症の治療において、ステロイド単独投与により寛解に至る例も少なくないが、免疫抑制剤の併用により尿蛋白が減少し予後の改善が期待できる。一方で、病態や予後に影響を与える様々な合併症を呈する恐れもあるので、それらの予防や治療を兼ねて補助療法を併用することも考慮しなければならない。厚生労働省進行性腎障害に関する調査研究班の難治性ネフローゼ症候群分科会が出す「ネフローゼ症候群診療指針」の一部を示す。

膜性腎症の診療指針

<p>■初期診療 プレドニゾロン(PSL)0.6~0.8mg/kg/日相当を投与</p> <p>■ステロイド抵抗性 ステロイドで4週間以上治療しても、完全寛解あるいは不完全寛解I型(尿蛋白1g/日未満)に至らない場合はステロイド抵抗性として免疫抑制薬、シクロスポリン2.0~3.0mg/kg/日、またはミゾリピン150mg/日、またはシクロホスファミド50~100mg/日の併用を考慮する。</p> <p>■補助療法 1)高血圧を呈する症例ではアンジオテンシン変換酵素阻害薬やアンジオテンシン受容体拮抗薬の使用を考慮する。 2)脂質異常症に対してHMG-CoA還元酵素阻害薬やエゼチミブの投与を考慮する。 3)動静脈血栓形成の恐れに対しては抗凝固薬を考慮する。</p>
--

おわりに

一般にネフローゼ症候群を呈する疾患群のなかでは、予後は比較的良好とされており、わが国の10年後腎生存率は90%である。しかしながら、ネフローゼ症候群が長期化する状態では、その予後は非常に悪く、10年後には50%が腎死となり、20年後では80%に及んでいるというデータもある。膜性腎症の症例のうち、ネフローゼ症候群が長期化する症例の占める割合は幸い16%前後であるが、不完全寛解II型も含めると約30%が予後不良の難治性となる。したがって、適切な治療を行うことで早急に完全寛解、または不完全寛解I型に誘導することが求められる。