

臨床と検査

—病態へのアプローチ— (VOL.76)

膜性増殖性糸球体腎炎

membranoproliferative glomerulonephritis(MPGN)

はじめに

膜性増殖性糸球体腎炎(MPGN)は、ほとんどすべての糸球体に糸球壁の肥厚とメサンギウム増殖が同時に見られる一次性糸球体疾患である。原因不明の特発性MPGNは8~30歳代の若年層にほぼ限られ、それ以降に発症するものはほとんどが種々の疾患に続発する続発性MPGNといわれている。MPGNは病理所見上、I~III型の病型に分類される。

原因

I型やIII型は免疫複合体の存在が何らかの役割を果たしていると考えられており、II型は移植腎にも再発するので何らかの体液因子の関与が示唆されているが、その詳細は不明である。

続発性MPGN

MPGN病変は続発性のものが多いため、治療方針を決定する際に、必ず下記にあげる原因疾患の有無を検討すべきである。

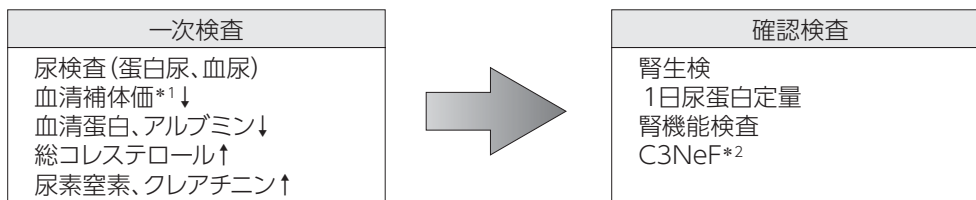
★膜性増殖性糸球体腎炎を呈する原因疾患

自己免疫疾患	全身性エリテマトーデス、関節リウマチ、Sjögren症候群など
感染症	C型肝炎、B型肝炎、感染性心内膜炎、マラリア、住血吸虫症、ハンセン病など
血栓性微小血管障害	慢性移植腎症、抗リン脂質抗体症候群、血栓性血小板減少性紫斑病(TTP)、溶血性尿毒症症候群(HUS)、Factor H欠損症など
異常蛋白血症	クリオグロブリン血症、多発性骨髄腫、アミロイドーシスなど
その他	リポジストロフィー、慢性リンパ性白血病、非ホジキンリンパ腫、腎細胞癌など

【症状と検査】

MPGNの約半数がネフローゼ症候群を呈する。症状として浮腫や体重増加、高血圧、倦怠感、頭重感、食欲不振などがあるが、初期には無症状のことも多く、わが国ではMPGNの約50%はチャンス蛋白尿・血尿として学校検尿などで発見されるといわれている。顕微鏡的血尿はほぼ必発であり、種々の程度の蛋白尿を伴う。低補体とC3 nephritic factorはすべての病型のMPGNでみられ、腎生検により確定診断される。

★検査のポイント



* 1 :MPGN I型では補体の古典経路および副経路が、MPGN II型では副経路が活性化されている。

* 2 :C3NeF(C3 nephritic factor)はC3bBb(alternate pathway C3 convertase)に対する自己抗体であり、C3を活性化する。MPGN II型では約60%で検出されるがMPGN I型では20~30%である。

病理所見

光学顕微鏡所見上、糸球体糸球壁の肥厚と分葉状(lobular appearance)の細胞増殖病変を呈する。糸球の肥厚(基底膜二重化)は、mesangial interpositionといわれる糸球体基底膜(GBM)と内皮細胞間へのメサンギウム細胞(あるいは浸潤細胞)の間入の結果である。また増殖病変は、メサンギウム細胞の増殖とともに局所に浸潤した単球・マクロファージによる管内増殖の両者により形成される。電子顕微鏡では所見上の特徴から、I~III型の病型に分類される。

★膜性増殖性糸球体腎炎の病型分類

I型:MPGNの中では最も頻度が高く、メサンギウム領域および内皮細胞下腔に高電子密度沈着物を認める。C型肝炎ウイルス感染によるもの(クリオグロブリン血症を伴うものと伴わないものを含む)、混合型クリオグロブリン血症(C型肝炎ウイルス感染以外の原因による)、全身性エリテマトーデス、単クローン性免疫グロブリン血症、B型肝炎ウイルス感染などが原因となる。

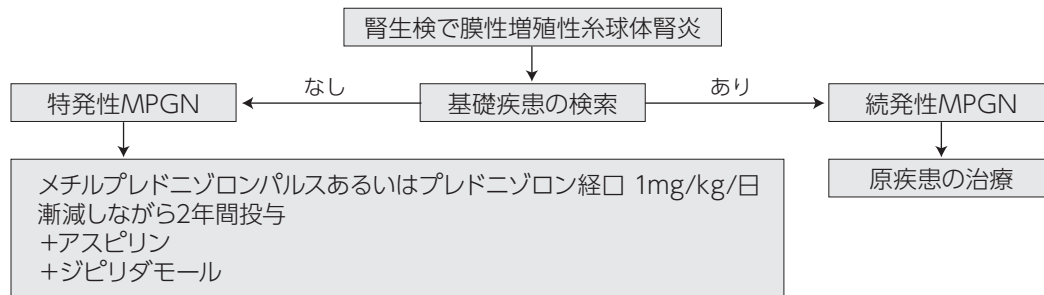
II型:dense deposit disease(DDD)ともいわれ、糸球体基底膜内にリボン状の高電子密度沈着物を認める。またこの沈着は尿細管、ボウマン嚢の基底膜にも見られる。病理組織学的な類似点からMPGNに含まれるが、病因論的には他の二つの病型とは異なっており、WHO分類(1995年)では独立した疾患として記載されている。

III型:上皮下に高電子密度沈着物が見られ、糸球体基底膜の断裂とlarge lucent areaを伴う。染色体1q32の補体受容体遺伝子ファミリーの変異による先天性のMPGN III型が報告されている。

予後と治療

特発性MPGNは緩徐に進行し予後不良である。無治療の場合50～60%は10～15年で末期腎不全に至る。25～40%は腎機能が維持され、10%未満では自然寛解する。ネフローゼ症候群や腎機能低下、高血圧、病理組織所見での半月体の存在、びまん性病変の分布(diffuse glomerular involvement)、尿細管間質病変などが予後と関連するといわれている。治療についての十分なランダム化比較試験(Randomised Controlled Trial:RCT)はない。ほとんどが小児を対象とした比較的小規模の非無作為試験であるが、特発性MPGN I型に長期経口ステロイド(プレドニン2mg/kg/隔日から開始して20mg/隔日を維持量とする)で腎機能は安定していたと報告されている。欧米ではステロイドパルス療法と経口ステロイド2年間の治療により約半数が尿所見が正常化し腎機能も維持できたと報告されているが、わが国での報告はほとんどない。その他、アスピリン、ジピリダモールなどの抗血小板薬、ミコフェノール酸モフェチルなどの免疫抑制薬の使用報告がある。

続発性MPGNについては、基礎疾患の鑑別診断とその治療を優先する。感染症のコントロールにより軽快することも期待できる。肝炎ウイルス感染が原因であると考えられる場合、特に腎病変が中等度までの時には、インターフェロンを中心とした抗ウイルス療法によって尿所見が改善することがある。



他にミコフェノール酸モフェチル、シクロホスファミドなどが試みられることがある。

おわりに

MPGNは比較的稀な疾患であるが、腎生検の約6%を占める。MPGNの治療に関するエビデンスは確立しておらず、今後、特発性MPGNの有病率の検討や続発性MPGNの全体的な臨床像、原因、予後などの解明が期待される。