

## トピックス

## II. 一次性ネフローゼ症候群の病態・診断・治療

## 5. メサンギウム増殖性糸球体腎炎，管内増殖性糸球体腎炎，半月体形成性糸球体腎炎

堀野 太郎 寺田 典生

## 要 旨

管内増殖性糸球体腎炎，メサンギウム増殖性腎炎，および半月体形成性（壊死性糸球体）腎炎は原則的に基底膜の肥厚を伴わない増殖性糸球体腎炎とされ増殖する細胞の種類，増殖する部位により分類される。主に血尿が主訴となることが多くネフローゼ症候群を呈することは比較的少ないが，ネフローゼ症候群を認める症例は急速に進行し腎不全となるため，迅速な対応が必要である。ここではこれらの疾患の病態，診断，治療について概説する。

〔日内会誌 98：1036～1041，2009〕

**Key words**：メサンギウム増殖性糸球体腎炎，管内増殖性糸球体腎炎，半月体形成性糸球体腎炎

## はじめに

原発性糸球体腎炎は，WHO分類では糸球体病変の細胞増殖，基底膜肥厚，硬化巣の有無により膜性腎症，硬化性糸球体腎炎，増殖性糸球体腎炎に分類され，さらに増殖性糸球体腎炎は管内増殖性糸球体腎炎，メサンギウム増殖性腎炎，半月体形成性（壊死性糸球体）腎炎，膜性増殖性腎炎に分類されている<sup>1)</sup>。本稿では病変として細胞増殖を認め，基底膜肥厚を認めない管内増殖性糸球体腎炎，メサンギウム増殖性腎炎，および，半月体形成性腎炎について概説する。

## 1. メサンギウム増殖性糸球体腎炎

メサンギウム増殖性糸球体腎炎（mesangial

ほりの たろう，てらだ よしお：高知大学医学部内  
分泌代謝・腎臓内科

proliferative glomerulonephritis：MesPGN）は，腎炎性病変のうちで最も頻度が高く，MesPGNの原因には多種の疾患がある。MesPGNの病理型をとる腎炎は，全身疾患を伴わないもの（一次性）と全身疾患に伴うものがある。一次性のMesPGNではIgA腎症が最も多く代表的な疾患であり，IgA腎症以外の一次性MesPGNは非IgA腎症（IgM腎症，C1q腎症など）と呼ばれる。全身疾患に伴うMesPGNの原疾患には膠原病・免疫性疾患，感染症，肝疾患などがあり，その発症・進展の機序が腎炎発症に関与していることが推測される（表）。

## 1) 診断

MesPGNはびまん性全節性のメサンギウム細胞増殖とメサンギウム基質増生を呈する病変である<sup>1)</sup>。メサンギウム細胞増殖の評価は，糸球体血管極では正常でも細胞数が多いため血管極より離れたメサンギウム領域で行う。WHO分類ではメサンギウム細胞が4個以上に増加しているも

## 表. メサンギウム増殖性糸球体腎炎をきたす疾患

1. 全身疾患を伴わないもの
  - IgA 腎症
  - non IgA 腎症 (IgM 腎症, C1q 腎症など)
  - 感染後性糸球体腎炎回復期
2. 全身疾患を伴うもの
  - 膠原病・免疫疾患 (全身性エリテマトーデス, 紫斑病性腎炎など)
  - 感染症 (感染性心内膜炎, らい病, 住血吸虫症など)
  - 肝疾患 (肝硬変症, A 型肝炎)
  - 心疾患 (拡張型心筋症)
  - 肺疾患 (気管支拡張症など)
  - 血液疾患 (原発性骨髄線維症など)

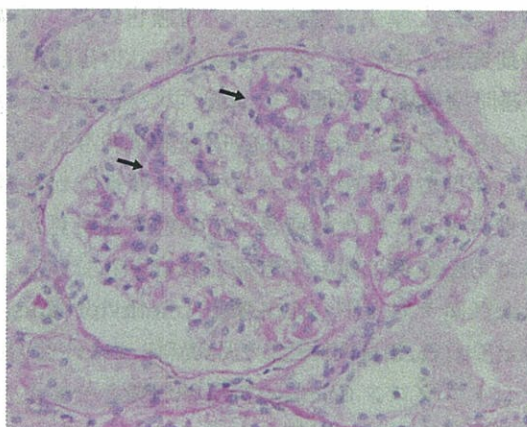


図 1. メサンギウム増殖性糸球体腎炎 (IgA 腎症例) (矢印: メサンギウム増殖)

の (ループス腎炎組織分類の国際会議では 3 個以上) と定義されている (図 1)。

蛍光染色陽性例では, 主にメサンギウム領域, 一部, 係蹄壁に顆粒状パターンとして認められる. 優位に染色される免疫物質には, IgA, IgG, IgM, および C1q などがある. 陰性例では光顕像が軽度であることが多い.

電顕所見は蛍光染色陽性例で染色部位にほぼ一致して高電子密度沈着物 (electron dense deposits) を認める.

### 2) 治療

MesPGN の代表である IgA 腎症を中心に述べる.

#### (1) 食事療法

IgA 腎症では, 予後比較的不良群, 予後不良群でそれぞれ食塩 7~8 g/日, 蛋白 0.8~0.9 g/標準体重 kg/日, カロリー 30~35 kcal/標準体重 kg/日, および食塩 7 g/日以下, 蛋白 0.6 g/標準体重 kg/日, カロリー 35 kcal/標準体重 kg/日としている<sup>2)</sup>.

#### (2) 抗血小板薬, 抗凝固薬

血小板はセロトニン, 血小板由来増殖因子 (platelet-derived growth factor: PDGF) など血小板由来物質により糸球体血管の収縮, メサンギウム細胞増殖, などを起こし腎炎の進展・増悪に関与する. また, IgA 腎症患者の糸球体では PDGF とその受容体の発現が亢進している<sup>3)</sup>. 抗

血小板薬は meta-analysis の結果より IgA 腎症で蛋白尿減少効果および腎機能保護効果が報告されている<sup>4)</sup>. 糸球体腎炎では内因系, および外因系の凝固因子が活性化され, さらにネフローゼ状態では過凝固状態になっている. 抗凝固薬は腎機能保護効果を示唆する報告があり, 腎生検で糸球体硬化, ボウマン囊の癒着, 半月体形成が目立つ場合に適応がある. ただし, 抗血小板薬, 抗凝固薬は単剤の使用には腎機能保護効果に限界があり, 多剤併用療法の 1 剤として使用される.

#### (3) レニン-アルドステロン系 (RAS) 阻害剤

RAS の亢進は腎臓を含めた様々な臓器において, 障害の原因となる. IgA 腎症などの非糖尿病性腎疾患で ACEI は長期的な腎機能保護効果が認められている. メサンギウム増殖性腎炎で ARB 単剤にて組織学的に改善が報告されている<sup>5)</sup>. さらに ACEI あるいは ARB に副腎皮質ステロイドを併用することにより腎機能保護効果に有効であったとする報告もされている<sup>6,7)</sup>.

#### (4) 副腎皮質ステロイド

通常, ステロイド療法の適応は, 蛋白尿 1.0 g/日を超えて持続し, 腎機能が比較的保たれ (Ccr 70 ml/分以上), メサンギウム増殖, 半月体, 硬化性病変などの病理組織変化が中等度までの症



例である<sup>8)</sup>。厚生労働省進行性腎障害に関する調査研究班によると、プレドニゾロン 30 mg/日を 8 週間投与後、8 週間毎に 5 mg ずつ減量、15 mg/日を 6 カ月間、10 mg/日を 12 カ月間投与したのうち 2 年間で投与中止する方法が、腎機能が比較的保持され、腎生検所見にて急性炎症所見が主体である症例に対して有効と報告されている。また、ステロイドパルス療法 (methylprednisolone 1 g/日、3 日間) を 2 カ月毎の 3 クール行い、プレドニゾロン 0.5 mg/体重/隔日投与を 6 カ月行う方法も腎機能保護に有効であったと報告されている<sup>9)</sup>。腎障害の進行した例は長期的に末期腎不全に移行する可能性が高いため少なくともステロイド療法単独の適応にはならない。

#### (5) 免疫抑制剤

IgA腎症では、血中IgA型免疫複合体高値、IgA特異的ヘルパーT細胞・B細胞の活性亢進などの免疫学的異常が認められ、疾患の発症機序として免疫複合体の関与が推測されている。近年、難治症例や進行症例に対して免疫抑制剤の有効性が報告されており、シクロフォスファミド、アザチオプリン、シクロスポリン、ミゾリピンなどが使用される。

#### (6) 扁摘パルス療法

IgA腎症では、発症・進展に扁桃腺の関与も考えられており、扁摘単独や扁摘パルス療法 (扁摘とステロイドパルス療法の併用) による腎機能保護効果が報告されている<sup>10)</sup>。ただし、これらの治療法に関しては海外では十分なエビデンスがないとする意見もある。

## 2. 管内増殖性糸球体腎炎

管内増殖性腎炎は、臨床的には急性糸球体腎炎 (acute glomerulonephritis: AGN) が代表であり、その他にループス腎炎、膜性増殖性腎炎、IgA腎症の一部の症例でも管内増殖を認める場合がある。AGNはA群β溶血連鎖球菌を代表とした細菌やウイルス感染症の後、1~3 週程度の期間

を経て、血尿、蛋白尿、浮腫、高血圧、腎機能低下を急激に発症する経過をとる。AGNの発症機序は、先行感染由来抗原とそれに対する抗体により形成された免疫複合体の糸球体沈着が原因と考えられている。通常、AGNは予後良好な疾患で、保存的治療のみで治癒することが多い。腎病理組織はびまん性管内増殖性糸球体腎炎を認めるが、次第に組織も改善していく。ただし、溶連菌以外の感染に伴うAGNでは、半月体形成などを認め、ネフローゼ症候群や急速進行性腎炎症候群の臨床経過をとり予後不良となる場合もある。

#### 1) 診断

診断は、急性腎炎症候群の臨床経過、血清学的所見 (補体低下、ASO、ASK) などから行われる。発症時の臨床所見が軽度の場合には、保存的治療が中心となるために腎生検は行われないことが多いが、ネフローゼ症候群、腎機能低下をきたす症例などでは、他の疾患と鑑別のため腎生検を積極的に考えるべきである。

光顕では、好中球、単球などの浸潤細胞が糸球体腔に充満するように増殖し、糸球体腔を狭小化、閉塞する (管内増殖)。糸球体の大部分が管内増殖を示している場合を管内増殖性腎炎と呼ぶ。溶連菌感染後AGNの急性期ではMasson染色により赤染色される上皮沈着物 (hump) が認められる。

蛍光染色ではC3、IgGが基底膜に微細顆粒状に染色される。また、電顕では、基底膜上皮側に高電子密度沈着物 (hump) を認める。Humpは、免疫複合物とされており、病理的診断価値が高い。

#### 2) 治療

AGNの治療方針は、細菌感染の残存に対して抗生物質の投与と、急性期の対症療法として安静、食事療法、浮腫に対する利尿薬投与、高血圧に対する降圧薬投与である。

##### (1) 一般療法

最も基本的な治療は安静臥床であり、肉眼的



血尿、高度蛋白尿、浮腫、高血圧、腎機能障害など症状の強い場合は安静を保つことが重要である。食事療法としては、浮腫、うっ血、高血圧の症状の強い症例には、水分・塩分制限を加える。蛋白質も必要に応じて0.5~1.0 g/kg体重/日の範囲で制限を加える。

## (2) 薬物療法

抗生物質の投与は、AGNの発症予防、重症度・予後の改善効果を示す明確なエビデンスはないが、感染病巣が残存している場合は原因となる抗原の供給を断つことを目的に行ったほうがよいと考えられる。A群溶連菌の場合はペニシリン系抗生物質を用いる。

AGNでは水・ナトリウム貯留の結果、浮腫、乏尿、高血圧を認める。これに対しては、軽度の場合は、安静や食事療法で改善するが、症状が強い場合はループ利尿薬を用いる。一般療法やループ利尿薬単剤で十分な血圧管理ができない場合には、ACE阻害剤やアンジオテンシンII受容体拮抗剤を追加併用する。しかし、薬剤に反応なく腎機能が増悪していく場合は透析療法が必要となる。

副腎皮質ステロイドや免疫抑制薬は、原則として浮腫、高血圧の増悪や感染病巣の悪化を促してしまう可能性があるため使用しない。ただし、AGNで半月体形成を伴う場合には、成人では特に予後不良であるため、使用を検討する必要がある。

## 3. 半月体形成性糸球体腎炎

半月体形成性糸球体腎炎(crescentic glomerulonephritis: CrGN)は、急速進行性糸球体腎炎(rapidly progressive glomerulonephritis: RPGN)の臨床経過をとることが多い。RPGNは急性あるいは潜在性に発症する(肉眼的)血尿、蛋白尿、貧血、急速に進行する腎不全症候群として定義され、治療が行われなければ数週~数カ月の間に末期腎不全に至る。

RPGNの初発症状は、倦怠感、発熱、食欲不振、上気道炎症状、関節痛などの非特異的な自覚症状が主体であり、患者の23.1%は検診等で偶然に発見された血尿・蛋白尿例とされている。腎症状は乏尿や浮腫が多く、顕微鏡的血尿は必発で、ときに肉眼的血尿も認められる。蛋白尿は1~2 g/日程度が多い。腎外症状は、胸部X線異常、間質性肺炎、肺胞出血、関節痛・関節炎が認められる。特異的な症状はないため自覚症状のみでの診断は極めて困難である。

RPGNを呈する一次性CrGNは免疫病理組織学的に主に抗糸球体基底膜(GBM)抗体型、pauci-immune型、および、免疫複合体型の3つに分類されている。蛍光抗体法による所見は、抗GBM抗体型ではIgGが糸球壁に線状に沈着するパターン、免疫複合体型ではIgGやC3が糸球壁、メサンギウム領域に顆粒状に沈着するパターン、および、pauci-immune型では免疫グロブリンや補体が全く沈着しないパターンが典型である。Pauci-immune型は抗好中球細胞質抗体(ANCA)に強く関連したものとして考えられ、proteinase-3(PR-3)-ANCA、myeloperoxidase(MPO)-ANCAの測定は診断上、有用である。ただし、ANCA陰性のpauci-immune型CrGNも存在する。わが国ではpauci-immune型CrGNがRPGN全体の39.6%と最も頻度が多いと報告されている<sup>12)</sup>。一般にCrGNはネフローゼ症候群を呈する頻度は低いとされる。RPGNの各組織型別では、免疫複合体型がネフローゼ症候群の出現頻度、蛋白尿量とも最高で、pauci-immune型は最低とされる。

### 1) 診断

血清中の抗GBM抗体、PR3-ANCA、MPO-ANCAなどの自己抗体測定は診断に有用である。確定診断には腎病理組織所見が不可欠で、可能な限り腎生検を施行する必要がある。

光顕にて50%以上の糸球体で半月体形成を認めるものをCrGNと呼ぶ。半月体形成は管外増殖とも呼ばれ、ボウマン嚢上皮や浸潤細胞が増殖してボウマン嚢の内側に3層以上の細胞増殖と



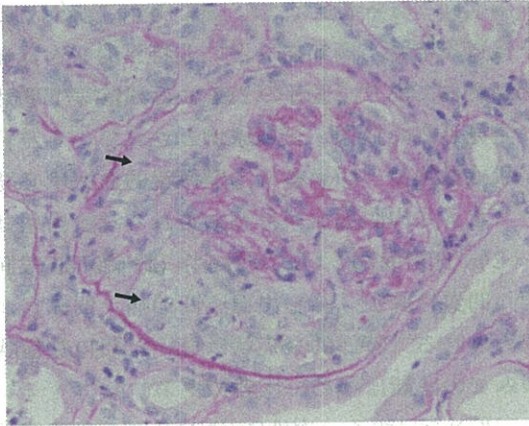


図2. 半月体形成性糸球体腎炎 (MPO-ANCA 陽性例) (矢印：細胞性半月体)

して認められるものを指す(図2)。半月体は糸球体毛細血管係蹄壁が障害を受け断裂すると、血漿・細胞成分がボウマン腔へ流入し形成され、ボウマン囊上皮細胞、単球、マクロファージなど細胞成分とフィブリン、膠原線維など線維成分の比率より3つに分類される。主に細胞成分からなる細胞性半月体、細胞成分と線維成分が混在する線維細胞性半月体、および主に線維成分からなる線維性半月体に分類され、後者ほど病変が古いと考えられる。係蹄壁の壊死 (tuft necrosis)として屈曲、菲薄化、断裂を認め、フィブリンの析出を伴う像がみられる。

蛍光抗体法では、前述の分類に沿った染色傾向を示す。電顕では、免疫複合体型で、electron dense depositsを基底膜の内外やメサンギウム領域に認める。一方、抗GBM型やpauci-immune型ではelectron dense depositsを認めることは稀である。

## 2) 治療

一般的には、副腎皮質ステロイド薬 (methylprednisoloneパルス療法、経口副腎皮質ホルモン薬投与)、免疫抑制薬、抗血小板薬、抗凝固薬などを用いたカクテル療法を行う。RPGNの診療方針では、対象疾患や臨床学的重症度が重症型になるに従って、経口副腎皮質ステロイド薬単独

(prednisolone 0.6~0.8 mg/kg/日)、ステロイドパルス療法 (methylprednisolone 500~1,000 mg/日、3日間) 施行後に経口副腎皮質ステロイド薬、もしくはステロイドパルス療法施行後に経口副腎皮質ステロイド薬や免疫抑制剤 (cyclophosphamide内服 25~100 mg/日、IVCY 0.5~1.0 g/m<sup>2</sup>/日/月) の順に治療を強めることが推奨されている。高齢者、透析患者は同一の病態でも臨床学的重症度分類で重症度が上位になるが、免疫抑制療法による副作用発生の危険性も高いため、治療内容は一段軽減したほうが安全である<sup>11)</sup>。

血漿交換療法は、抗GBM抗体型、特に肺出血併発型では抗GBM抗体の早期除去および腎機能の改善に有効な治療法とされる。ANCA型でも血漿交換療法がステロイドパルス療法と比べ腎機能の改善との報告もされている<sup>12)</sup>。

最近、ANCA関連血管炎に対する生物学的製剤の有効性を検討する報告が散見される。抗TNF $\alpha$ 抗体に関しては大規模無作為試験にて効果が認められなかったが抗CD20抗体に関してはANCA型RPGNの腎機能の改善が報告されている<sup>13)</sup>。

## おわりに

管内増殖性糸球体腎炎、メサンギウム増殖性腎炎、および、半月体形成性腎炎について概説した。各疾患はネフローゼ症候群を呈することは基本的に少ないが、ネフローゼ症候群をきたす症例は、腎障害進行例が多く迅速な診断治療が必要であるため今後の研究の展開に期待したい。

## 文 献

- 1) 重松秀一：原発性糸球体疾患のWHO分類、腎生検病理診断標準化への指針。日本腎臓学会・腎病理診断標準化委員会編。東京医学社、東京、2005、126-139。
- 2) 富野康日己：IgA腎症診療指針—第2版—。日腎会誌 44：487-493、2002。

- 3) Terada Y, et al: Expression of PDGF and PDGF receptor mRNA in glomeruli of IgA nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 8 : 817-819, 1997.
- 4) Taji Y, et al: Meta-analysis of antiplatelet therapy for IgA nephropathy. *Clin Exp Nephrol* 10 : 268-273, 2006.
- 5) Nakamura T, et al: Beneficial effects of olmesartan and temocapril on urinary liver-type fatty acid-binding protein levels in normotensive patients with immunoglobulin A nephropathy. *Am J Hypertens* 20 : 1195-1201, 2007.
- 6) Konishi Y, et al: Evidence for abundant presence of chymase-positive mast cells in the kidneys of patients with immunoglobulin A nephropathy : effect of combination therapy with prednisolone and angiotensin II receptor blocker valsartan. *Hypertens Res* 31 : 1517-1524, 2008.
- 7) Lv J, et al: Combination therapy of prednisone and ACE inhibitor versus ACE-inhibitor therapy alone in patients with IgA nephropathy : a randomized controlled trial. *Am J Kidney Dis* 53 : 26-32, 2009.
- 8) 小林 豊 : 副腎皮質ステロイド, IgA腎症診療マニュアル. 富野康日己編. 改訂第2版. 南江堂. 東京, 2003. 102-115.
- 9) Pozzi C : Corticosteroids in IgA nephropathy : a randomized controlled trial. *Lancet* 353 : 883-887, 1999.
- 10) Hotta O, et al : Tonsillectomy and steroid pulse therapy significantly impact in patients with IgA nephropathy. *Am J Kidney Dis* 38 : 736-742, 2001.
- 11) 堺 秀人, 他 : 急速進行性腎炎症候群の診療指針. *日腎会誌* 44 : 55-82, 2002.
- 12) Jayne DR, et al : European Vasculitis Study Group. Randomized trial of plasma exchange or high-dosage methylprednisolone as adjunctive therapy for severe renal vasculitis. *J Am Soc Nephrol* 18 : 2180-2188, 2007.
- 13) Roccatello D, et al : Effects of anti-CD20 monoclonal antibody as a rescue treatment for ANCA-associated idiopathic systemic vasculitis with or without overt renal involvement. *Clin Exp Rheumatol* 26 : S67-71, 2008.