

Clinicopathological studies of membranous nephropathy in nephrotic syndrome.

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2017-10-04 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/2297/17275

【研究紹介】

難治性ネフローゼ症候群における臨床病理学的研究：膜性腎症を中心に

Clinicopathological studies of membranous nephropathy in nephrotic syndrome.

金沢医科大学腎機能治療学（腎臓内科）

横山 仁

ネフローゼ症候群は、腎糸球体係蹄障害によるタンパク透過亢進に基づく大量のタンパク尿とこれに伴う低タンパク血症を生じる臨床症候群である。中でも膜性腎症は、腎糸球体係蹄基底膜上皮下の免疫複合体沈着と補体の活性化により惹起される。その成因として、約10~20%に悪性腫瘍、薬物、膠原病、感染症などに伴って生じる二次性のものが含まれており、抗原としてB型肝炎ウイルスのHBe抗原などの感染症関連抗原、CEAなどの癌関連抗原や中性エンドペチダーゼなどの内因性抗原が知られている。しかし、多くは原因不明の一次性（特発性）症例である。本症の約30%は発症より2年以内に自然寛解するが、残りの症例は、持続する蛋白尿を呈し、本邦においても約1/3が末期腎不全へと進行する重要な疾患である^{1,2}。この機会に、これまで金沢大学旧第1内科第3研究室で行ってきた膜性腎症の臨床病理学的所見を中心とした後ろ向きならびに前向き研究をまとめたい。

1. 膜性腎症の病理検査所見と病態の対応

1) 係蹄壁電顕所見の評価

従来より本症における係蹄壁電顕所見と予後については、Ehrenreich-Churgの分類およびその変法による病期（stage）分類により評価がなされているが、病期と寛解状態および腎機能の推移との間には、必ずしも一定の関係がみられていない。このため、我々は臨床病態ならびに予後と関連した免疫複合体の沈着様式（phase & type）に注目した新しい電顕所見の評価方法を提案した（図1）。これは高電子密度沈着物の病期を修復過程として捉え、活動初期のI相から基底膜内に吸収されたIV相とした。さらに、単一病相の沈着物からなる均一型（時間経過により反復されたものを含む）とI~IV相の異なる病相が混在する混合型とに分類した。さらに均一型の一部は、臨床的にも長期

の経過をたどり、病理学的には上皮下沈着物が緻密層まで達するものを深層型とし、特発性膜性腎症105例の後ろ向き研究によりこの分類の妥当性を報告した³。さらに77例（均一型、50例、混合型27例）について前向きに検討したところ、混合型は発症から腎生検までの観察期間が長く、長期の尿蛋白陽性例であった。観察期間中に再生検を行った18例では、均一型11例のうち寛解後の再発6例（12%）はいずれも新たな均一時相の高電子密度沈着物を認めた。一方、遷延化した5例では3例（6%）が深層型、2例（4%）が混合型へ移行した。混合型の7例はいずれもI~IV相の沈着物が認められた⁴。

2) 間質病変の評価：マクロファージとケモカインの役割

ネフローゼ症候群で認められる高脂血症が血小板の賦活化、補体の活性化さらにはマクロファージ（Mφ）の活性化とサイトカイ・ケモカイン産生を惹起することが注目されている。末期腎不全に陥った混合型10例と背景因子を一致させた末期腎不全に陥らなかった混合型ならびに均一型の各10例合計30例を抽出し、初回腎生検の一般的病理指標とCD68、 α -smooth muscle actin, MCP-1, CCR2の発現について免疫組織学的に検討した⁵。CD68陽性細胞は糸球体内および間質の泡沫細胞を含む浸潤細胞に出現しており、間質内CD68陽性細胞ならびにCD68陽性泡沫細胞の出現率は末期腎不全群で有意に高率であった。MCP-1は尿細管間質において尿細管上皮細胞、単核細胞ならびに泡沫細胞に陽性であり、間質MCP-1は末期腎不全群でより高率に発現していた。さらにMCP-1の受容体であるCCR2は間質の浸潤細胞に発現しており、末期腎不全群で高率にであった。間質CD68陽性細胞あるいは間質CCR2陽性細胞、間質MCP-1陽性細胞が有意な予後規定因子であった。さらにstepwise分析をおこなうとCD68陽性細胞のみが有意な危険因子として抽出され、200倍視野1視野あたりCD68陽性細胞数10個以上で末期腎不全への進展が予測できた（ハザード比4.096, 95%信頼区間1.272-15.029, $p<0.001$ ）。

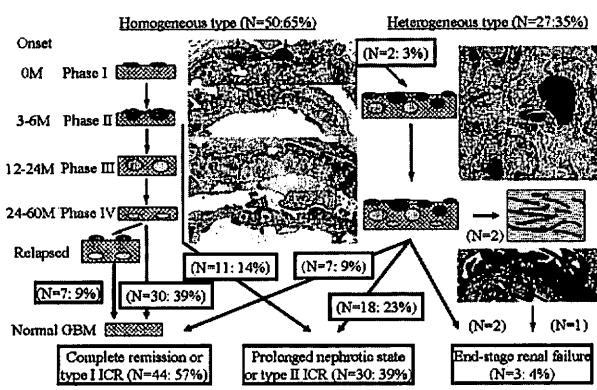


図1. 膜性腎症の病型分類と模式図

表1. 膜性腎症における電顕病型と予後（前向き調査における）

Total cases	Cases	Homogeneous	Heterogeneous
	77	50(65%)	27(35%)
Normal renal function	53	40(80%)	13(48%)
Renal dysfunction	6	2(4%)	4(15%)
Renal failure(ESRF)	3	0(0%)	3(11%)
Death	15	8(16%)	7(26%)
Infection	4	4(8%)	0(0%)
Cardiovascular	4	1(2%)	3(11%)
Malignancy	4	2(4%)	2(7%)
Others	3	1(2%)	2(7%)

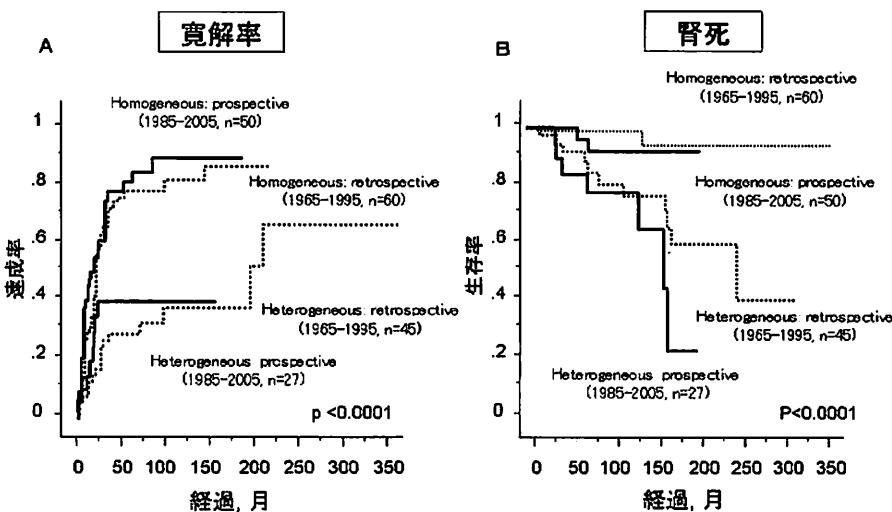


図2. 病型分類と予後
A, 不完全完解I型達成率, B, 腎死(primary outcome) いずれもKaplan-Meier法による検定

2. 膜性腎症の病型別の予後と治療反応性

1) 臨床病理所見と予後

我々も参加している厚生労働省進行性腎障害調査研究班の全国調査により、日本人の予後不良因子として、年令(60歳以上の高齢者)、性別(男性)、発症時の腎機能低下、高度蛋白尿、20%以上の糸球体における分節状の糸球体硬化性病変および標本の20%以上に及ぶ間質病変が報告された⁹。今回の前向き調査による臨床的予後を表1に示すが、均一型で腎機能保持が良好であり、腎死例はいずれも混合型であった。さらに個体死では、均一型では早期の感染症死、混合型では経過中の心血管障害あるいは悪性新生物による死亡が認められた。不完全完解I型への達成率と期間は、均一型で有意に高く、短時間であった。また、腎機能保持は、均一型で良好であった(図2)。さらに初回腎生検時の因子解析では電顕分類均一型は、不完全完解I型への達成率、腎予後ならびに生命予後に対して有意な改善因子であったが、加齢は生命予後に対する不良因子であった。最終観察時点の因子解析では、不完全完解I型達成が最も重要な因子であることを確認した⁹。

2) 臨床病理所見と治療法別の予後

治療による不完全完解I型以上への改善は、腎死あるいは個体死において重要な因子である。本症の治療に関しては、非ネフローゼ例では、保存的な治療による経過観察で十分と考えられる。ネフローゼ例に対しては、初期のステロイド治療と抵抗例に対する免疫抑制薬の併用が示されており、ステロイド反応例あるいは早期の免疫抑制薬追加例で早期の完解が観察された。一方、初期治療に抵抗を示した症例に対するシクロスボリン、静注免疫グロブリン療法でも最終的には改善を示し、各治療法間において最終完解率には差を認めなかった。なお初期治療における感染症の合併はネフローゼ治療上の重要な問題である⁹。この点を予防する意味で、本症に対する静注免疫グロブリン療法は、均一型において早期完解をもたらすと同時に感染症の予防が確認され、長期予後においても免疫抑制療法との間に差を認めなかった⁹。一方、混合型においては免疫抑制薬の追加により不完全完解I型への改善が見られたが、腎機能予後は必ずしも改善されず、さらなる検討が必要であることが示

された⁹。

3.まとめと展望

以上の知見をふまえて、膜性腎症に対する治療戦略では基礎の病態の診断とこれに対応した免疫抑制療法あるいは非免疫療法の選択が重要と考えられる。つまり、ネフローゼあるいは不完全完解II型を呈する症例が積極的な治療対象であり、均一型に対しては早期完解導入を目的とし、蛋白尿が遷延化する混合型に対しては長期の腎機能保護による予後の改善を主眼とする治療の選択が必要と考えられる。今後は、均一型に対する各種治療の早期完解における効果と副作用(妥当性の検討)ならびに混合型に対する腎機能保護効果に関するエビデンス構築を目指したい。

文 献

- Shiiki H, Saito T, Nishitani Y et al: Prognosis and risk factors for idiopathic membranous nephropathy with nephrotic syndrome in Japan. *Kidney Int* 65: 1400-1407, 2004.
- Yoshimoto K, Yokoyama H, Wada T et al: Pathologic findings of initial biopsies reflect the outcomes of membranous nephropathy. *Kidney Int* 65: 148-53, 2004.
- Yokoyama H, Wada T, Furuichi K et al: Prospective study of electron dense deposit patterns and the outcome of membranous nephropathy in Japanese. (In submission)
- Yoshimoto K, Wada T, Furuichi K, et al: CD68 and MCP-1/CCR2 expression of initial biopsies reflect the outcomes of membranous nephropathy. *Nephron Clin Pract* 98: c25-c34, 2004.
- Ogi M, Yokoyama H, Tomosugi N, et al: Risk factors for infection and immunoglobulin replacement therapy in adult nephrotic syndrome. *Am J Kidney Dis* 24: 427-436, 1994.
- Yokoyama H, Goshima S, Wada T, et al: The short- and long-term outcomes of membranous nephropathy treated with intravenous immune globulin therapy. *Nephrol Dial Transplant* 14: 2379-2386, 1999.