Type I MPGN 重症例の臨床病理学的検討

森 哲夫*¹・清水亜矢子*¹・小林 法元*¹
島崎 英*¹・鷺沢 一彦*²・重松 秀一*³

要 旨

各種治療に抵抗性であった膜性増殖性糸球体腎炎の2例を報告した。症例は発症時9歳4カ月、8歳、現在19歳、17歳8カ月の女性である。いずれも経過中にネフローゼ症候群を示し、著明な低補体血症を認めた。メチルプレドニゾロンのパルス療法をはじめカクテル療法、ACEI（アンギオテンシン変換酵素阻害薬）、シクロスポリンなどによる治療を試みられたが尿所見および補体の改善は認められなかった。組織像は両者で異なっており、メサングウム基質の増加が比較的軽度であった症例においては、予後悪化因子として他の因子が考えられた。補体の late component である C5 値は両者とも低値を示した。

序 言

膜性増殖性糸球体腎炎（以下 MPGN）は持続性の低補体血症を呈し、組織学的にメサングウム細胞および基質の増殖、それに伴う基底膜の肥厚、二重化を特徴とする

疾患であり、1965年 West らによりはじめてその臨床像、腎組織像の特徴が報告された¹⁾。小児における本疾患の予後はかつてはきわめて不良であり、発症から11年で50%の症例が末期腎不全に移行すると報告された²⁾が、近年パルス療法を中心とした長期ステロイド療法によりその予後は改善され70~80%の症例が寛解するにいたっている^{3)~5)}。

当科腎外来において経過観察中の MPGN は3例であるが、うち2例がステロイドに全く反応せず予後不良の経過をとっているので報告し、その予後不良因子につき考察する。

症 例

症例1：現在19歳の女性。

家族歴：特記すべきことなし。

既往歴：特記すべきことなし。

現病歴：平成1年1月（9歳4カ月時）に発熱を主訴に近医を受診したところ血尿・蛋白尿を指摘された。1月30日当科に紹介され入院し、安静のみで蛋白尿は消失したが、血尿は持続した。腎機能は正常であったが、補体が持続的に低値を示した。3月4日一旦退院したが、その後も蛋白尿・血尿および低補体血症が持続するため、同年8月腎生検が施行され、MPGN type I と診断された。同年9月~12月パルス療法を受けたが低補体血症の改善はみられず、以後外来で経過観察されていた。しかし蛋白尿が増加し、低蛋白、高コレステロール血症、浮腫が進行したため平成2年4月再度腎生検が施行され、その結果同年8月までカクテル療法を受けた。しかし改

*¹国立長野病院 小児科

（〒386-8610 長野県上田市緑が丘1-27-21）

*²長野赤十字病院 小児科

*³信州大学第一病理

A clinicopathological study of refractory type I MPGN

Tetsuo Mori*¹, Ayako Shimizu*¹, Norimoto Kobayashi*¹,
Ei Shimazaki*¹, Kazuhiko Washizawa*²,
Hidekazu Shigematsu*³

*¹Department of Pediatrics, National Hospital of Nagano

*²Department of Pediatrics, Nagano Red Cross Hospital

*³Department of Pathology, Shinshu University School of Medicine

Key words : Type I MPGN in children

Nephrotic syndrome

Hypocomplementemia

Refractory type I MPGN

表1 初回腎生検時臨床所見

	症例1	症例2
発症から腎生検までの期間	8カ月	4年10カ月
発症から治療開始までの期間	9カ月	4年10カ月
ネフローゼ症候群	無	有
尿所見	蛋白尿・血尿	蛋白尿・血尿
総蛋白	(g/dℓ) 6.7	4.0
アルブミン	(g/dℓ) 4.1	1.7
BUN	(mg/dℓ) 12.5	15.9
Creat	(mg/dℓ) 0.4	0.9
Uric acid	(mg/dℓ) 6.7	7.2
T chol	(mg/dℓ) 174	350
IgA	(mg/dℓ) 215	399
IgM	(mg/dℓ) 356	682
IgG	(mg/dℓ) 1,743	426
C3	(mg/dℓ) 8	29
C4	(mg/dℓ) 18	19
CH50	(U/ml) 10	測定感度以下

表2 現在の臨床所見

	症例1	症例2
治療開始からの経過観察期間	9年6カ月	5年7カ月
ネフローゼ症候群	有	有
血圧	100/52	100/62
尿所見	蛋白尿・血尿	蛋白尿・血尿
総蛋白	(g/dℓ) 4.9	3.7
アルブミン	(g/dℓ) 2.8	1.7
BUN	(mg/dℓ) 8.6	12.2
Creat	(mg/dℓ) 0.5	0.5
Uric acid	(mg/dℓ) 7.1	5.1
T chol	(mg/dℓ) 205	375
IgA	(mg/dℓ) 291	161
IgM	(mg/dℓ) 320	682
IgG	(mg/dℓ) 927	466
C3	(mg/dℓ) 2	7
C4	(mg/dℓ) 4	13
CH50	(U/ml) 6.3	8.0
C5	(mg/dℓ) 2.6	3.4

善は認められなかった。その後平成5年1月～3月パルス療法が再度行われたが、尿所見、低補体血症は全く改善しなかった。以後一時的に蛋白尿が改善したものの補体は低値のみである。

表1は初回腎生検時の検査所見であるが著明な低補体血症と蛋白尿・血尿を示している。初回腎生検ではメサングウム細胞、基質が中等度増加しているが、半月体形成、間質の変化は認められなかった(図1A, 表3)。第2回目の腎生検の所見でも同様に改善は認められなかった(図1B, 表4)。表5にこれまでに行われた治療の内容を示す。現在ステロイド、抗血小板薬、サイレイトウ、ACEI(アンギオテンシン変換酵素阻害薬)を投与しているが尿所見および補体の改善はみられない。さらに、最近測定した補体C5値は極めて低値である(表2)。経過中高血圧はみられなかった。

症例2: 17歳8カ月女性。

家族歴: 特記すべきことなし。

既往歴: 特記すべきことなし。

現病歴: 平成1年秋(8歳)の学校検尿で異常を指摘

表3 初回腎生検所見

	症例1	症例2
光顕所見:		
メサングウム細胞増加	(++)	(+++)
メサングウム基質増加	(++)	(+++)
基底膜の二重化を伴う膜性肥厚	(++)	(+++)
糸球体への細胞浸潤	(++)	(++)
硝子化糸球体	(-)	(+)
癒着病変	(-)	(++)
半月体形成	(-)	(++)
間質: 尿細管萎縮	(-)	(+++)
細胞浸潤	(-)	(+++)
線維化	(-)	(+++)
蛍光抗体所見	IgG	(+)
	IgA	(+)
	IgM	(++)
	IgE	nd
	C3	(+++)
	C4	nd
	C1q	nd
	Fibrinogen	(++)
	Hb antigen	nd

* (-) 所見なし, (+) 軽度, (++) 中等度, (+++) 高度
nd: not done

表4 再生検所見

	症例1	症例2
光顕所見:		
メサングウム細胞増加	(++)	(+++)
メサングウム基質増加	(++)	(+++)
基底膜の二重化を伴う膜性肥厚	(++)	(+++)
糸球体への細胞浸潤	(++)	(++)
硝子化糸球体	(-)	(+)
癒着病変	(-)	(++)
半月体形成	(-)	(++)
間質所見: 尿細管萎縮	(-)	(+++)
細胞浸潤	(-)	(+++)
線維化	(-)	(+++)
蛍光抗体所見	IgG	(+)
	IgA	(+)
	IgM	(++)
	IgE	nd
	C3	(+++)
	C4	nd
	C1q	nd
	Fibrinogen	(++)
	Hb antigen	nd

* (-) 所見なし, (+) 軽度, (++) 中等度, (+++) 高度
nd: not done

表5 これまでに受けた治療

症例1	症例2
パルス療法	パルス療法
3クール×2	3クール×1
	2クール×1
ステロイド後療法	ステロイド後療法
カクテル療法	カクテル療法
抗血小板薬	抗血小板薬
抗凝固薬	ACEI
ACEI	プレドニソン
利尿薬	シクロスポリン
	利尿薬

* パルス療法: メチルプレドニゾン・パルス療法
カクテル療法: ステロイド, シクロフォスファミド
抗血小板薬, ヘパリンまたはワーファリン併用療法
ACEI: angiotensin converting enzyme inhibitor

図1 A 症例1 初回腎生検組織 (PAM 400×). 中等度のメサンギウム細胞, 基質の増加を認める.
B 症例1 第2回目腎生検組織 (PAM 400×). 所見は初回のものとはほとんど変わらない.

図2 A 症例2 初回腎生検組織 (PAM 400×). 高度のメサンギウム細胞, 基質の増加を認める.
本糸球体には pericapsular fibrosis の所見を認める.
B 症例2 第2回目腎生検組織 (PAM 400×). 所見は初回のものとはほとんど変わらない.

されたが放置されていた。平成2年1月, 感冒様症状のため当科を受診した際, 蛋白尿・血尿を指摘され入院した。急性腎炎と診断されたが補体は持続的に低値を示した。3月に退院したが以後外来を受診しなかった。平成5年4月の学校検尿で再び蛋白尿・血尿を指摘されたが再度放置されていた。5月頃から浮腫に気付き, 7月27日全身の浮腫を認めたため長野赤十字病院小児科を受診し入院した。入院時5kgの体重増加を示し, 高血圧, 1日10g以上の蛋白尿および肉眼的血尿を認めた。尿素窒素, クレアチニン, 電解質は正常であったが著明な低蛋

白血症, 低補体血症が認められた。IgGは低値でIgA, IgMは高値を示した(表1)。表3, 図2Aは初回腎生検の結果を示すが, メサンギウム細胞および基質の増加が著明で, 一部半月体の形成, 癒着が認められた。間質への細胞浸潤, 尿細管の萎縮, peritubular fibrosisも認められた。分葉化を示し, 基底膜の二重化がびまん性に認められた。蛍光抗体ではC3, Fibrinogenの沈着が末梢係蹄壁およびメサンギウム領域に認められた。その他IgM, G, Aの沈着も主として末梢係蹄壁に認められた。電顕でもメサンギウム細胞および基質の増加が著明で,

内皮下および transmembrane に多数の deposit が認められた。circumferential mesangial interposition (CMI) も各所に認められた。長野日赤に入院後、利尿薬などの対症療法、ステロイドパルス療法、ACEI が投与され、蛋白尿は1日1~2gまで減少した。血清蛋白は正常化し、平成6年2月8日退院した。しかし低補体血症は全く改善しなかった。その後外来で経過観察され、プレディニンも併用されたが効果なく、血尿・蛋白尿は持続した。平成8年1月、尿蛋白が増加し、再び浮腫がみられるようになったため、2月に第2回目の腎生検が施行された(図2B, 表4)。硬化病変はやや増悪していたが尿細管病変は軽度であったためシクロスポリンが投与された。トラップレベルを70~140ng/mlとし、7週間投与されたが尿所見は改善なく、ステロイドパルス療法がさらに2クール施行された。しかし尿蛋白は2~4g/日、TP 4.8g/dl, Alb 2.5g/dlとネフローゼ症候群は持続した。その後も利尿薬が併用され、浮腫のコントロールが行われたが補体は改善せず、尿所見の改善もみられなかった。平成9年6月当科へ逆紹介された。現在ステロイド、抗血小板薬、サイレイトウ、利尿薬を使用しているが蛋白尿・血尿は持続し、血清蛋白は4~6g/dl, 血清補体の低値が続いている。最近行った補体C5値は極めて低値を示している(表2)。現在、血圧は正常である。

考 察

小児MPGNの予後は、かつては発症から11年で50%が末期腎不全に移行するとされ、予後不良の腎炎であった²⁾が、ステロイドの長期投与あるいはステロイドパルス療法によりその予後は大幅に改善された^{3)~5)}。MPGNに対する長期ステロイド療法は、1975年McAdamsらにより試みられて以来、その有用性が相ついで報告されている⁶⁾。Westらは、びまん性病変を有する小児期MPGN症例に長期大量ステロイド隔日投与法を平均6.5年間にわたり施行した結果腎生存率を発症後11年で74%に改善した。しかし糸球体硬化に対しては効果がなかったと報告している³⁾。

本2症例において、症例1では発症からステロイド療法開始までの期間は9カ月であったが、基質の増加は中等度であった。症例2では発症からステロイド開始までの期間は約4年10カ月であり、組織学的にもメサンギウム基質の増加が著明であった。症例2においては診断およびステロイド治療が遅れたために硬化性病変が進行してしまったことが予後不良因子のひとつになったものと考えられる。

伊藤、長谷川らはMPGN type I 32症例に対して、メ

チルプレドニゾン・パルス療法と、後療法としてプレドニゾン長期隔日投与を施行して、その有効性を報告した⁴⁾⁵⁾。すなわち、2年から9年の観察にて20例(60%)に腎機能、蛋白尿の改善をみ、尿所見が改善する群では血清補体価の上昇、腎組織の改善を伴うことを報告した。また、血清補体C5が低値を示す例でステロイドの効果が悪いことを観察した。

私たちの症例は2例ともメチルプレドニゾン・パルス療法、カクテル療法、さらに症例2においてはシクロスポリン投与を行ったが、尿所見の改善がみられず、補体の改善も全くみられなかった。このように尿所見の改善のみられないこと、補体の改善のみられないことは予後不良因子のひとつと考えられる。C5の値も、著明な低値を示した。

本2症例が各種治療に抵抗した原因としてSLE、クリオグロブリン血症、C型肝炎関連腎症など二次性のMPGN様腎疾患の可能性も考えられる⁷⁾⁸⁾。特にSLEでMPGN様組織像を呈するものは予後不良といわれている。本2症例では抗核抗体は陰性であり、SLEの身体症状は全く呈していなかった。またC型肝炎の血清抗体価は陰性であった。

C2, C3などの補体欠損症やその家族にMPGN type Iの症例のみられることが報告されている^{9)~12)}。その機序としてはC3の低下が持続するため、易感染性となり免疫複合体が生じやすいこと、また免疫複合体の可溶化の低下や網内系での免疫複合体の処理の障害などが考えられている。本2症例では発症当所からC3は極めて低値であり、治療によっても全く上昇することはなかったが、腎へのC3の沈着は初回腎生検、再生検いずれも強度であった。残念ながらC1, C2, C4などの補体成分については十分な検索はなされていない。

WhiteはMPGNの予後不良因子として1)半月体形成の程度、2)ネフローゼ症候群の有無、3)基底膜病変の程度(巣状分節状かびまん性か)の3点をあげている¹³⁾。本2症例ともネフローゼ症候群およびびまん性の基底膜病変がみられたが、症例1では半月体形成は認められなかった。

結 び

1) 予後不良の経過をとったType I MPGNの2症例につき報告した。

2) 2症例とも発症から腎生検までの期間、発症から治療開始までの期間が長かったが、特に症例2では4年10カ月と長期であった。

3) 2症例とも発症時または経過中にネフローゼ症候

群を示し、著明な低補体血症を示した。補体の late component である C5 も低値であった。

4) ステロイドパルス療法、カクテル療法などの治療に対する尿所見、低補体の改善は全く認められなかった。

5) 組織学的には症例1ではメサングウム増加は中等度であり、癒着病変、半月体形成、間質病変はみられなかった。一方症例2ではメサングウム増加が高度で、癒着病変、半月体形成を認め、中等度の間質病変を認めた。本2症例の経験から組織学的所見からは判断できない予後決定因子の存在することが示唆された。

文 献

- 1) West, CD., McAdams, AJ., McConville, JM., et al.: Hypocomplementemic and normocomplementemic persistent (chronic) glomerulonephritis: clinical and pathologic characteristics. *J. Pediatr.* 67: 1089—1112, 1965.
- 2) Cameron, JS., Turner, DR., Heaton, J., et al.: Idiopathic mesangiocapillary glomerulonephritis. Comparison of Types I and II in children and adults and long-term prognosis. *Am. J. Med.* 74: 175—192, 1983.
- 3) McEnery, PT., McAdams, AJ., West, CD.: The effects of prednisone in a high-dose alternate-day regimen on the natural history of idiopathic membranoproliferative glomerulonephritis. *Medicine* 64: 401—424, 1986.
- 4) Hasegawa, O., Ito, H.: Methylprednisolone pulse therapy for children with type-1 membranoproliferative glomerulonephritis. Recent advances in pediatric nephrology. *Proceedings of VIIth International Congress of Pediatric Nephrology, Excerpta Medica, Amsterdam* p.247, 1987.
- 5) 伊藤 拓, 長谷川 理, 坂口 弘: MPGN Type I に対するステロイド療法の長期予後について. 厚生省特定疾患, 進行性腎障害調査研究班, 昭和62年度研究業績, p.190, 1988.
- 6) McAdams, AJ., McEnery, PT., West, CD.: Mesangiocapillary glomerulonephritis: Changes in glomerular morphology with long-term alternate day prednisone therapy. *J. Pediatr.* 86: 23—31, 1975.
- 7) 本田一穂, 湯村和子, 小林英雄, 他: SLE やクリオグロブリン血症などの免疫複合体病. 腎と透析 43(4): 489—494, 1997.
- 8) 山辺英彰, 大沢 弘: C型肝炎関連腎症. 腎と透析 43(4): 509—512, 1997.
- 9) Kim, Y., Friend, PS., Dresner, IG., et al.: Inherited deficiency of the second component of complement (C2) with membranoproliferative glomerulonephritis. *Am. J. Med.* 62: 765—771, 1977.
- 10) Loirat, C., Levy, M., Peltier, AP., et al.: Deficiency of the second component of complement. Its occurrence with membranoproliferative glomerulonephritis. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 104: 467—472, 1980.
- 11) Coleman, TH., Forristal, J., Kosaka, T., et al.: Inherited complement deficiencies in membranoproliferative glomerulonephritis. *Kidney. Int.* 24: 681—690, 1983.
- 12) Fussell, BA., Bourke, E., Nayef, M., et al.: Complement deficiency and nephritis. A report of a family. *Lancet* 1: 675—677, 1980.
- 13) White, Richard H.R.: Mesangiocapillary Glomerulonephritis. *Pediatric Kidney Disease*, second edition, edited by Chester M. Edelmann, Jr, Little Brown and Company, Boston/Toronto/London p.1307—1324, 1992.