◆ 総 説 ◆

原発性 FSGS と cellular lesion : 病理像の特徴とその臨床病理学的意義

服部 元史・鈴木 俊明・伊藤 克己

要 旨

Cellular lesion は、細胞性半月体と見誤るような上皮細胞の腫大・変性・増生像 (pseudo-crescent と呼ばれる) と、対応する係蹄の虚脱傾向や係蹄内へのマクロファージの浸潤・集積を特徴とし、原発性 FSGS の組織学的バリエーションの一つと考えられている。本稿では cellular lesion の病理像の特徴とその臨床病理学的意義について自施設でのデータを含めて概説した。

はじめに

原発性巣状糸球体硬化症 (focal segmental glomerulosclerosis ; FSGS) は、病理組織学的には特徴的な糸球体硬化像が巣状、分節性に認められ、また臨床的には多くの症例がステロイド抵抗性を示して末期腎不全に進行する危険性が高いといった特徴を有する一群の原発性ネフローゼ症候群患者に与えられた臨床病理学的症候群名である。1957 年に Rich によって始めてこの疾患概念が報告されたが、その病因や病態は未だ不明な点が多い¹⁾。

原発性 FSGS には典型的な硬化像 (classic segmental scars ; CS) に加えて多彩な病理組織像が観察されるが、近年これら組織学的 variant に関する知見が集積さ

れ、その病的意義が次第に明らかにされつつある²⁾。

本稿では原発性 FSGS の組織学的 variant のうち、とくに cellular lesion (CELL) の臨床病理学的意義について自施設でのデータを含めて概説する。

原発性 FSGS の診断と cellular lesion

CELL は、細胞性半月体と見誤るような上皮細胞の腫大・変性・増生像 (pseudo-crescent と呼ばれる) と、対応する係蹄の虚脱傾向や係蹄内へのマクロファージの浸潤・集積を特徴とする (図 1)³⁾。CELL が原発性 FSGS の組織学的 variant として初めて提唱されたのは 1985 年の Schwartz らの報告⁴⁾に遡るが、その後、Schwartz と D'Agati らはそれぞれ AJKD 誌と KI 誌の総説のなかで原発性 FSGS の組織学的 variant についてまとめ⁵⁾⁶⁾、現在、CELL は原発性 FSGS の組織学的バリエーションの一つと考えられている (表 1)²⁾。

Cellular lesion を認める原発性 FSGS 例の臨床病理像の特徴

1. 病理像 (表 2)

当施設で経験した小児原発性 FSGS 48 例のプレパラートを見直してみると、うち 13 例で CELL が確認された。30 数個の糸球体を連続切片にて注意深く観察してようやく 1 個の糸球体に CELL を認めた症例から、約 74 % の糸球体で CELL が認められた症例まで、CELL を有する糸球体の頻度は症例によりさまざまであった。CELL 病変の分布は基本的には segmental であり、病変部以外の糸球体係蹄は微小変化を示すが、CELL が

東京女子医科大学 腎臓小児科

(〒162-8666 東京都新宿区河田町8-1)

The cellular lesion of primary FSGS : Pathology and clinical features in pediatric patients with the cellular lesion of primary FSGS

Motoshi Hattori, Toshiaki Suzuki, Katsumi Ito

Department of Pediatric Nephrology, Tokyo Women's Medical University, School of Medicine

Key words : 原発性 FSGS

cellular lesion

臨床病理像

小児

図1 Cellular lesion: 腫大, 変性(空胞変性, 硝子滴変性)した上皮細胞が増生してボーマン嚢腔を満たしており, 細胞性半月体様に見える(pseudo-crescent)。また対応した係蹄は虚脱傾向を示し, 泡沫細胞(マクロファージ)の浸潤も認められる(PAS染色, $\times 200$)。

表1 FSGS の分類

1. 原発性 FSGS
 - Cellular variant
 - Collapsing variant
 - FSGS with tip lesion
 - FSGS with diffuse mesangial hypercellularity
 - FSGS with glomerulomegaly
2. ネフロン減少に伴う FSGS
 - 逆流性腎症, 異・低形成腎, 家族性若年性ネフロン癆など
3. 二次性 FSGS
 - 巣状増殖性腎炎, アルポート症候群, 糖尿病性腎症など
4. HIV 腎症
5. ヘロイン腎症

表2 病理像

Characteristic	FSGS-CS ^a (n = 35)	FSGS-CELL ^b (n = 13)	p Value ^c
Total glomeruli	26 $\pm$ 13	22 $\pm$ 8	NS
Segmental CELL (%)	0	20.8 $\pm$ 21.3 (2.9-65.2)	
Global CELL (%)	0	2.9 $\pm$ 4.0 (0-9.1)	
CS (%)	14.5 $\pm$ 12.5 (2.1-53.8)	15.4 $\pm$ 12.5 (0-36.4)	NS
Global sclerosis (%)	7.2 $\pm$ 11.5 (0-45.4)	8.2 $\pm$ 8.4 (0-23.7)	NS
Tubulointerstitial lesions ^d	0.9 $\pm$ 0.8	1.5 $\pm$ 0.7	p < 0.05

Results are expressed as mean $\pm$ SD (ranges).

a: CS, classic segmental scars, b: CELL, the cellular lesion.

c: Comparison between groups was done by Mann-Whitney U-test for continuous variables, and Fisher's exact test for a categorical variable.

d: Semiquantitatively graded on a scale of 0 to 3.

global にみられる糸球体も存在する(図2-a)。ボーマン嚢腔を占める細胞は腫大・変性し, 細胞質には空胞やPAS陽性沈着物がみられ, また核は大きく核小体が目立つ。一方, これら管外性細胞反応に対応した部位の係蹄は虚脱傾向を示し, また係蹄内にはPAS陽性物質の沈着や泡沫細胞の集積が見られるが, 泡沫細胞の大部分はCD68陽性マクロファージである(図1)。蛍光抗体法では, 虚脱傾向を認めた係蹄に一致して, IgM や C3 の非特異的な沈着が認められる。

病初期(CSが確認される以前の段階)に認められることが多く, CS病変のearly lesionと考えられているが

(図2-a, b)³⁾, 症例によっては, CSを示す糸球体とCELLを有する糸球体が一緒に認められたり, また同一糸球体内でCSと混在してCELLが認められる場合もある。

なお, CELLと判断する際には, CSでよく観察される硬化部位に沿ったボーマン嚢上皮細胞の張り出し, すなわちpseudo-tubulization(図3)とは区別する必要がある。

2. 臨床像

Schwartzらは1975～1996年の間に経験した原発性FSGSのうち, 15歳以上の成人例100例をCELLを認めたグループ(FSGS-CELL)とCELLを認めずCSのみ

図2 Cellular lesion から典型的糸球体硬化像への進展：初回腎生検(a)から3ヶ月後の追跡腎生検(b)では典型的糸球体硬化像を認めた(PAS染色, $\times 70$)。なお, cellular lesion の糸球体内分布は基本的には segmental であり, 病変部以外の糸球体係締は微小変化を示すが, 病変が global にみられる糸球体も存在する(a)。

図3 Pseudo-tubulization: Cellular lesion と判断するには, 典型的硬化像でよく観察される硬化部位に沿ったボーマン嚢上皮細胞の張り出し, すなわち pseudo-tubulization (矢印) とは区別する必要がある (PAM染色, $\times 200$)。

を認めたグループ (FSGS-CS) の2群に分けて検討している⁷⁾。

CELL は100例中43例で認められ, CELL病変を認める糸球体の頻度は $22 \pm 18\%$, CELL はCSと混在して観察され, さらに糸球体内の病変の広がりには segmental なものから global なものまでさまざまであったとされ, 前述したような自験例での観察結果と同様であった。

臨床像に関して FSGS-CELL 症例は, FSGS-CS 症例に比べて, 人種的に黒人である割合が高く, 高度蛋白尿を呈していた。なお, 性差, 発症年齢, 腎生検時腎機能に関して両群間で差はなかった。一方, 腎機能予後に関して, FSGS-CELL 症例は, FSGS-CS 症例に比べて明らかに不良 (5年腎生存率はそれぞれ45%と83%) であ

ったが, ステロイド反応性を両群間で比較してみると, 寛解率に関して両群ともに約50%と差がなく, 治療にて寛解が得られれば, その症例の腎機能予後は良好であったことから, 彼らはたとえ CELL を認めても治療を試みるべきと述べている。

一方, 自施設での小児例 (発症年齢15歳未満) の検討結果によれば⁸⁾, 臨床像や予後に関しては, 先ほどの Schwartz らの報告⁷⁾と同様に, CELL を認めた症例は高度蛋白尿を呈し, そして腎機能予後は明らかに不良であった (表3, 図4)。

しかしながら, CELL とステロイド反応性および腎機能予後との関係について検討したところ (図5), 病初期の腎生検にて高頻度に CELL を認めても, ステロイド反応性は決して悪くはなく, Schwartz らの報告⁷⁾と同様に, CELL の存在がステロイド反応性の良し悪しを決めるものではないと思われた。実際, 病初期腎生検にて高頻度に CELL 病変を認め, ステロイド抵抗性も示したために LDL 吸着療法を試みたところ完全寛解が得られた症例を経験している⁹⁾。原発性 FSGS の治療に関しては, CELL の有無にかかわらず, 発症早期からの積極的な治療の必要性和重要性が示唆された。

一方, 発症後5ヶ月以降の腎生検にてCSに加えて CELL を認めた症例の予後は極めて不良で, 7例全例が透析導入となった。これら症例は尿管・間質病変も進行していたが, 同一糸球体内にCSと混在して新たな CELL が加わった病理像が認められる場合があることから, 丁度, IgA 腎症では, 急性管外性病変の多発・繰り返しが増悪進展過程の重要なプロセスの一つとされているように, 原発性 FSGS の場合にも同様な機序で腎障害が進行していく可能性が示唆された。

表 3 臨床像 (腎生検時)

Characteristic	FSGS-CS ^a (n = 35)	FSGS-CELL ^b (n = 13)	p Value ^c
Gender (% male)	18 (51%)	7 (54%)	NS
Age (yr)	7.5 ± 4.2	10.7 ± 3.8	p < 0.05
Ccr (ml/min/1.73m ²)	99.7 ± 20.9	101.4 ± 22.1	NS
Proteinuria (g/m ² /day)	5.3 ± 5.0	13.3 ± 11.7	p < 0.05
Nephrotic (%)	24 (69%)	13 (100%)	p < 0.05
Albumin (g/dl)	2.4 ± 0.7	2.0 ± 0.4	NS
Cholesterol (mg/dl)	400 ± 157	411 ± 95	NS
Presentation to biopsy (mo)	30 ± 36	12 ± 16	p < 0.05

Results are expressed as mean ± SD.

a: CS, classic segmental scars, b: CELL, the cellular lesion.

c: Comparison between groups was done by Mann-Whitney U-test for continuous variables, and Fisher's exact test for a categorical variable.

	0	12	24	36	48	60	72	84	96	108	120	132	144	156	168
FSGS-CS	35	35	32	29	25	24	23	20	18	16	14	11	8	8	7
FSGS-CELL	13	12	10	6	6	5	3	3	2	0	0	0	0	0	0

図 4 FSGS-CELL と FSGS-CS の腎生存率の比較：FSGS-CELL 症例は、FSGS-CS 症例に比べて明らかに腎機能予後は不良であった (Kaplan-Meier 法, log-rank 検定にて $p < 0.001$)。

図 5 Cellular lesion とステロイド反応性および腎機能予後：グラフの縦軸は Cellular lesion を認めた糸球体の頻度、横軸は発症から腎生検までの期間、そして各症例の最終観察時点での予後（末期慢性腎不全進行例 (ESRD)、不完全寛解例 (PR)、そして完全寛解例 (CR)）に分けてプロットした。

Cellular lesion 解析の意義

CELL は CS の early lesion であるため、原発性 FSGS の糸球体硬化病変形成機序を解析するうえで貴重な研究材料となり得るものと思われる。

これまでの検討より、CELL 病変ではメサングウム細胞やポドサイトが形質変換し、硬化病変形成に重要な役割を果たしている可能性が示唆されている³⁾¹⁰⁾¹¹⁾。

ま と め

以上、今回提示した小児例での結果および Schwartz らによる成人例での報告より、CELL は原発性 FSGS の臨床的重症度をよく反映しているものの、病初期であればステロイド反応性は必ずしも不良ではないことから、CELL を認めても早期から積極的に治療する意義は大きいものと考えられた。

文 献

- 1) 服部元史：巣状糸球体硬化症 小児科学(白木和夫, 前川喜平編), 医学書院, p1219-1222, 1997.
- 2) Cameron JS: The enigma of focal segmental glomerulosclerosis. *Kidney Int* 50(Suppl. 57): S119-S131, 1996.
- 3) Hattori M, Horita S, Yoshioka T, Yamaguchi Y, Kawaguchi H, Ito K: Mesangial phenotypic changes associated with cellular lesions in primary focal segmental glomerulosclerosis. *Am J Kidney Dis* 30: 632-638, 1997.
- 4) Schwartz MM, Lewis EJ: Focal segmental glomerular sclerosis: The cellular lesion. *Kidney Int* 28: 968-974, 1985.
- 5) Schwartz MM, Korbet SM: Primary focal segmental glomerulosclerosis: pathology, histological variants, and pathogenesis. *Am J Kidney Dis* 22: 874-883, 1993.
- 6) D'Agati V: The many masks of focal segmental glomerulosclerosis. *Kidney Int* 46: 1223-1241, 1994.
- 7) Schwartz MM, Evans J, Bain R, Korbet SM: Focal segmental glomerulosclerosis: prognostic implications of the cellular lesion. *J Am Soc Nephrol* 10: 1900-1907, 1999.
- 8) Hattori M, Suzuki T, Watanabe S, Khono M, Ito K: Clinical features and outcome in pediatric patients with the cellular lesion of primary focal segmental glomerulosclerosis (submitted).
- 9) 鈴木俊明, 服部元史, 深沢 哲他: LDL 吸着療法にて完全寛解が得られた原発性巣状糸球体硬化症 (FSGS) cellular variant の1小児例 透析会誌 34: 67-71, 2001.
- 10) Nagata M, Horita S, Shu Y, Shibata S, Hattori M, Ito K, Watanabe T: Phenotypic characteristics and cyclin-dependent kinase inhibitors repression in hyperplastic epithelial pathology in idiopathic focal segmental glomerulosclerosis. *Lav Invest* 80: 869-880, 2000.
- 11) Shankland SJ, Eitner F, Hudkins KL, Goodpaster T, D'Agati V, Alpers CE: Differential expression of cyclin-dependent kinase inhibitors in human glomerular disease: Role in podocyte proliferation and mutation. *Kidney Int* 58: 674-683, 2000.

The cellular lesion of primary FSGS: Pathology and clinical features
in pediatric patients with the cellular lesion of primary FSGS

Department of Pediatric Nephrology, Tokyo Women's Medical University, School of Medicine

Motoshi Hattori, Toshiaki Suzuki, Katsumi Ito

The cellular lesion is considered as one of the morphological variants of primary FSGS. The pathology of the cellular lesion is characterized by swollen, vacuolated, and proliferating glomerular epithelial cells throughout Bowman's space. In this review, pathological significance of the cellular lesion and clinical features and outcome in pediatric patients with the cellular lesion of primary FSGS were briefly summarized.

Key words: Primary FSGS, Cellular lesion, Children, Clinicopathological features