膜性増殖性糸球体腎炎様の組織像を呈した単クローン性免疫グロブリン沈着症の1例

仲長奈央子 高根 鉦希 福井 亮 眞部 真弓
坪井 伸夫 横尾 隆 宮崎 陽一 宇都宮保典
細谷 龍男

要 旨

77歳、女性。顕微鏡的血尿を伴うネフローゼ症候群を呈した。光顕上、膜性増殖性糸球体腎炎(MPGN)の像を呈し、糸球体糸球壁を中心に単クローン性免疫グロブリン(IgG3-κ鎖)の沈着を認め、電顕では糸球体糸球壁内皮下に細顆粒状沈着物を認めた。本例の臨床・病理学的特徴は、Proliferative Glomerulonephritis with Monoclonal IgG Deposits (PGNMID)の疾患概念に合致し、ステロイドおよびMizoribineの併用による免疫抑制療法が有効であった点である。

〔日内会誌 102:1800~1803, 2013〕

Key words 膜性増殖性糸球体腎炎(MPGN), 単クローン性免疫グロブリン沈着症(MIDD), Proliferative Glomerulonephritis with Monoclonal IgG Deposits (PGNMID)

症 例

患者: 77歳、女性。主訴: 下腿浮腫。既往歴: 特記事項なし。家族歴: 特記事項なし。現病歴: 2007年(72歳時)に高血圧症を指摘された。2011年11月より下腿浮腫が出現し、2012年4月に当院を紹介受診した。尿蛋白4.8g/日を認め、入院となった。入院時現症: 身長156cm、体重59.5kg(6カ月間で9kg増加)、血圧178/98mmHg、脈拍77回/分・整、両下肺野にcoarse crackle

を聴取、腹部所見なし、両下腿に浮腫あり。入院時検査所見: TP 4.4g/dl, Alb 2.4g/dl, Cr 0.81mg/dl, TC 507mg/dl, 血清IgG 332mg/dl (IgGサブクラス比率: IgG1 47.4%, IgG2 45.6%, IgG3 2.5%, IgG4 4.5%), IgA 79mg/dl, IgM 35mg/dl, 血清遊離軽鎖に異常所見なし、血清補体正常、抗好中球細胞質抗体・抗核抗体・クリオグロブリン陰性。HBs抗原・HCV抗体陰性、血中・尿中免疫電気泳動、骨髓検査で異常所見なし、画像上骨病変なし。尿蛋白4.9g/日、尿中赤血球10~19/HPF。腎組織所見: 光顕(図1)

〔第590回関東東地方会(2012/09/08)推薦〕〔受稿2013/04/01, 採用2013/04/05〕

東京慈恵会医科大学腎臓・高血圧内科

Case Report; A case of monoclonal immunoglobulin deposition disease with membranoproliferative glomerulonephritis-like lesion.

Naoko Nakaosa, Kouki Takane, Akira Fukui, Mayumi Manabe, Nobuo Tsuboi, Takashi Yokoo, Youichi Miyazaki, Yasunori Utsunomiya and Tatsuo Hosoya: Division of Kidney and Hypertension, Department of Internal Medicine, The Jikei University School of Medicine, Japan.

図 1. 腎病理組織光顕像 ×400 (A : PAS染色, B-D : 蛍光免疫染色)

(A) 糸球体に高度な炎症細胞浸潤を伴う管内増殖性変化とメサンギウムの分葉状の増生、および基底膜の二重化を認め、膜性増殖性糸球体腎炎 (MPGN) の像を呈していた。(B) 免疫グロブリン重鎖の蛍光免疫染色では、糸球体糸球壁を中心にIgG3の顆粒状沈着を認めた。IgA、IgMおよび他のIgGサブクラス (IgG1、IgG2、IgG4) の沈着は認めなかった。さらに免疫グロブリン軽鎖の染色では、(C) κ鎖のみが陽性であり、(D) λ鎖の染色性は非特異的であった。

では糸球体に高度な炎症細胞浸潤を伴う管内増殖性変化とメサンギウムの分葉状の増生、および基底膜の二重化を認め、膜性増殖性糸球体腎炎 (MPGN) の像を呈していた。また、アミロイド染色は陰性であった。蛍光免疫染色では糸球体糸球壁を中心にIgGとC3の顆粒状沈着を認め、さらにIgGサブクラスと免疫グロブリン軽鎖の染色ではIgG3およびκ鎖のみが陽性であった。電顕 (図2) では糸球体糸球体内皮下に細顆粒状の高電子密度沈着物を認めた。以上より、IgG3-κ型単クローン性免疫グロブリン沈着症と診断した。

臨床経過

ネフローゼ症候群を呈していたため、Prednisolone 30mg/日およびMizoribine 100mg/日による免疫抑制療法を開始した。尿所見は経時的に改善し、治療開始後2カ月で不完全寛解1型 (尿蛋白0.9g/日) に至った。

考 察

単クローン性免疫グロブリン沈着症 (MIDD) は、電顕像で細線維ないし微小管構造の沈着物を呈する群と、細顆粒状の沈着物を呈する群に大別される¹⁾。前者には、単クローン性クリオグ

図2. 腎病理組織電顕像 (A) : $\times 6,000$, (B) : Aの白枠内を $\times 30,000$ に拡大
糸球体係蹄内皮下とメサンギウム領域に細顆粒状の高電子密度沈着物を認めた。
管状、線維状構造やクリオグロブリンなど、特異的な構造物は見られなかった。

ロブリン血症性腎症、イムノタクトイド糸球体症、アミロイド腎症などが含まれるが、本例では電顕で特異的な構造物は認めず、否定的と考えられた。一方後者にはRandall型MIDDがあり、軽鎖沈着症 (LCDD)、重鎖沈着症 (HCDD)、軽鎖および重鎖沈着症 (LHCDD) の3病型が知られる^{2,3)}。IgG3- κ 型である本例ではLHCDDとの鑑別を要するが、LHCDDでは光顕で結節性病変を呈すること、また電顕で基底膜内から内皮下に連続性帯状に沈着物が分布し、さらに糸球体のみならず尿細管基底膜にも軽鎖が沈着することが特徴とされるが、いずれも本例の所見とは異なる。

近年、骨髓所見に明らかな異常を伴わない単クローン性免疫グロブリン沈着型増殖性糸球体腎炎である、Proliferative Glomerulonephritis with Monoclonal IgG Deposits (PGNMID) と呼ばれる新たな疾患群が提唱された^{4,5)}。その診断基準は、①単一のIgGサブクラスと単一の軽鎖からなる単クローン性IgG沈着を認めること、②電顕上、免疫複合体型糸球体腎炎様の顆粒状沈着物を、メサンギウム領域、内皮下かつ/または上皮下に認めること、③クリオグロブリン血症を

認めないことである。本例はこれら全てを満たし、PGNMIDに合致する病態と考えられた。PGNMIDの腎生検での頻度は、米国で0.17%^{4,5)}、本邦で0.13%であり^{6~8)}、中年女性に多い。また、血中・尿中パラプロテインの検出率は低く、組織学的にMPGNを呈し、IgG3- κ の沈着が典型とされ、これらも本例に合致する。PGNMIDの腎予後は様々であり、米国の32例の報告では、2.5年以内に完全寛解4例、不完全寛解8例、7例は末期腎不全に至っている⁵⁾。MPGN型では、ステロイド抵抗性を示すことが報告されており⁷⁾、本例ではステロイドおよびMizoribineによる免疫抑制療法が有効であった。糸球体免疫グロブリン沈着症の鑑別として本疾患を疑い、免疫グロブリンサブクラスと免疫グロブリン軽鎖の免疫染色を行うことが重要と考えられた。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：本論文発表内容に関連して特に申告なし

文 献

- 1) Santostefano M, et al: The ultrastructural basis of renal pathology in monoclonal gammopathies. J Nephrol 18: 659-675, 2005.

- 2) Preud'homme JL, et al: Monoclonal immunoglobulin deposition disease (Randall type). Relationship with structural abnormalities of immunoglobulin chains. *Kidney Int* 46: 965-972, 1994.
 - 3) Lin J, et al: Renal monoclonal immunoglobulin deposition disease: the disease spectrum. *J Am Soc Nephrol* 12: 1482-1492, 2001.
 - 4) Nasr SH, et al: Proliferative glomerulonephritis with monoclonal IgG deposits: A distinct entity mimicking immune-complex glomerulonephritis. *Kidney Int* 65: 85-96, 2004.
 - 5) Nasr SH, et al: Proliferative glomerulonephritis with monoclonal IgG deposits. *J Am Soc Nephrol* 20: 2055-2064, 2009.
 - 6) Komatsuda A, et al: Monoclonal immunoglobulin deposition disease associated with membranous features. *Nephrol Dial Transplant* 23: 3888-3894, 2008.
 - 7) Masai R, et al: Characteristics of proliferative glomerulonephritis with monoclonal IgG deposits associated with membranoproliferative features. *Clin Nephrol* 72: 46-54, 2009.
 - 8) Komatsuda A, et al: Steroid-responsive nephrotic syndrome in a patient with proliferative glomerulonephritis with monoclonal IgG deposits associated with pure mesangial proliferative features. *NDT plus* 3: 357-359, 2010.
-