

急速進行性糸球体腎炎に移行した膜性増殖性糸球体腎炎の1例

奈良県立医科大学第1内科学教室

尾崎博基, 金内雅夫, 藤井謙裕
椎木英夫, 西野俊彦, 土肥和紘

A CASE WITH PROGRESSION OF MEMBRANOPROLIFERATIVE GLOMERULONEPHRITIS TO RAPIDLY PROGRESSIVE GLOMERULONEPHRITIS

HIROKI OZAKI, MASAO KANAUCHI, YOSHIHIRO FUJII, HIDEO SHIIKI,
TOSHIHIKO NISHINO and KAZUHIRO DOHI

First Department of Internal Medicine, Nara Medical University

Received September 19, 1996

Abstract: A 60-year-old female with progression from membranoproliferative glomerulonephritis (MPGN) to rapidly progressive glomerulonephritis (RPGN) is reported. She was admitted to a certain hospital for investigation of proteinuria, where a renal biopsy specimen revealed MPGN (type I). She was transferred to our hospital for treatment. A 24-hour urine sample contained 1.7 g protein. Renal function was normal: serum creatinine was 0.9 mg/dl (normal range: 0.3-0.9 mg/dl), and creatinine clearance 97 ml/min. An immunoserologic survey including antinuclear antibody, ds-DNA antibody, cryoglobulins, HBs antigen and HCV antibody was negative. Serum levels of C3 and C4 were normal. She was treated with prednisolone (40 mg/day) and warfarin. However, her proteinuria gradually increased to 17 g/day and serum creatinine increased to 1.3 mg/dl. A second biopsy performed 5 months after the first revealed PRGN with 64% of glomeruli with crescent formation. These findings indicate that MPGN (type I) can progress to RPGN despite the use of corticosteroid and anti-coagulant therapy.

Index Terms

membranoproliferative glomerulonephritis, rapidly progressive glomerulonephritis

はじめに

膜性増殖性糸球体腎炎(MPGN)は、メサンギウム細胞の増殖と基質の増加による糸球体係蹄の分葉化、およびメサンギウム間入による係蹄壁の二重化を特徴とする。本疾患は、一般に進行性であり、10年間で症例の約半数が末期腎不全へ移行する¹⁾。一方、MPGNにも急速進行性糸球体腎炎(RPGN)の病像を呈して発症する症例があり、その頻度はMPGN全体の2~7%^{2,3)}とされる。しかし、MPGNからRPGNに移行したという報告は稀で

ある²⁾。今回著者らは、抗凝固・抗血小板療法に副腎皮質ステロイド療法を併用したにもかかわらず、RPGNに移行したMPGNの1例を経験したので報告する。

症 例

患者: 55歳, 女性
主 訴: 下腿の浮腫
既往歴: 43歳, 子宮筋腫
家族歴: 特記することはない。
現病歴: 1986年11月下旬から感冒様症状が出現した。

全身倦怠感が次第に増強したために受診した近医で蛋白尿を初めて指摘されたが、感冒様症状が軽快したので放置していた。1992年6月上旬に下腿に浮腫が出現したので、某病院を受診した。ネフローゼ症候群と診断され、精査を目的として同院に入院した。1993年3月24日に施行された腎生検所見から膜性増殖性糸球体腎炎(I型)と診断された。治療を目的として同年4月28日に当科に転院した。

入院時身体所見：身長156 cm、体重44 kg、血圧120/80 mmHg、脈拍72/分、整。顔面は浮腫状でないが、両下腿に浮腫を認める。腹部は平坦・軟で、肝・胆・腎も触知しない。体位変換現象を認めない。表在リンパ節を触知しない。神経学的異常所見はない。

入院時検査成績：尿検査では、1日尿蛋白量は1.7 g、潜血反応は陽性(3+)であり、沈渣に多数の硝子円柱が認められた。血液学的検査は、正球性正色素性貧血を示す以外には異常がなかった。血液生化学検査では、低蛋白血症、低アルブミン血症、および高コレステロール血症が認められた。腎機能は、血清クレアチニン値が0.9 mg/dl、クレアチンクリアランスが97 ml/分であり、ともに正常範囲内にあった。血清学的検査では、各種の自己抗体は陰性であり、免疫グロブリン値と血清補体価も正常範囲内にあった。また、B型肝炎ウイルスS抗原、C型肝炎ウイルス抗体、およびクリオグロブリンも陰性であった(Table 1)。

Table 1. Laboratory data on admission

Urinalysis		ALP	167 IU/l
pH	6.5	LDH	404 IU/l
protein	1.7 g/day	Cr	0.7 mg/dl
glucose	(-)	BUN	19 mg/dl
occult blood	(-)	TP	5.4 g/dl
ketone bodies	(-)	ALB	3.2 g/dl
β_2 -MG	57 mg/day	TC	310 mg/dl
Sediments		TG	110 mg/dl
WBC	30-49/HPE	glucose	110 mg/dl
RBC	20-29/HPE	Na	142 mEq/l
epithelium	5-9/HPE	K	4.5 mEq/l
cast	10-19/HPE	Cl	103 mEq/l
Hematology		Serology	
RBC	$296 \times 10^4/\mu\text{l}$	CRP	0.4 mg/l
Hb	9.3 g/dl	ASO	27 Todd
Ht	28.0 %	RA	(-)
WBC	$5,700/\mu\text{l}$	C3	98.5 mg/dl
stab	2 %	C4	30.8 mg/dl
seg	62 %	CH50	43 U/ml
eosino	0 %	IgG	659 mg/dl
baso	1 %	IgA	177 mg/dl
mono	7 %	IgM	155 mg/dl
lymph	28 %	ANA	(-)
Plt	$22 \times 10^4/\mu\text{l}$	HBs-Ag	(-)
ESR	22 mm/hr	HCV-Ab	(-)
Biochemistry		cryoglobulin	(-)
T-bil.	0.4 mg/dl	anti-DNA Ab	(-)
GOT	21 IU/l	C-ANCA	(-)
GPT	14 IU/l	P-ANCA	(-)
γ -GTP	8 IU/l		

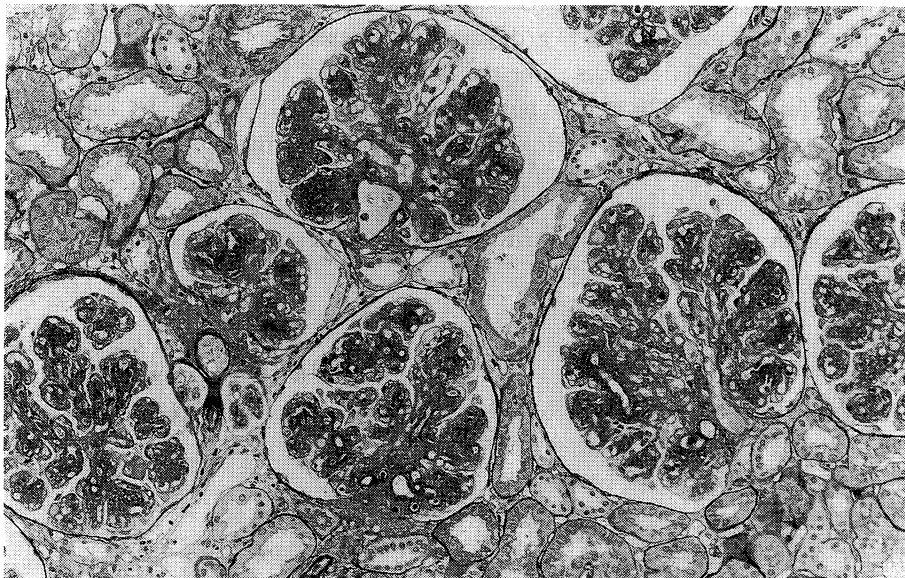


Fig. 1. The first renal biopsy. All glomeruli show nodular formation of mesangial area in which mesangial cells increase markedly (PAS staining, $\times 100$).

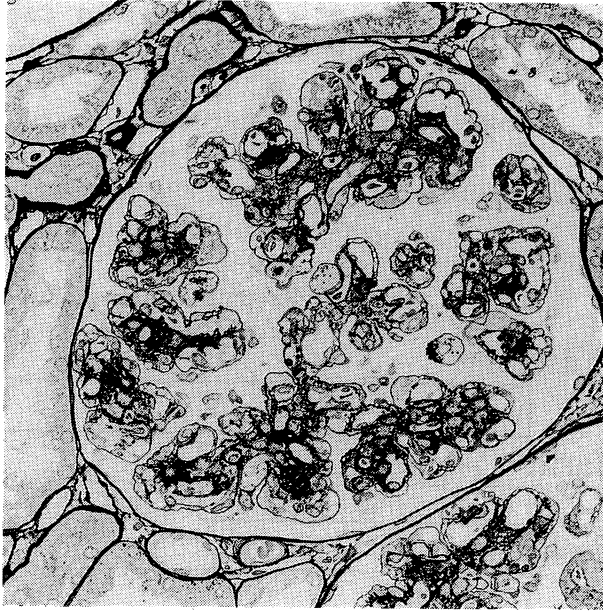


Fig. 2. Thickened capillary walls show double contour (PAM staining, $\times 250$).



Fig. 3. Electron micrograph demonstrates mesangial interposition. A small amount of electron dense deposits are observed in the subendothelial space as well as in the mesangial matrix. The mesangial matrix interpose into the widened subendothelial space, where double glomerular basement membrane-like materials are observed (Uranyl acetate and lead citrate, $\times 15,000$).

第1回腎生検所見(1993年3月24日): 光顕PAS染色像では, 糸球体は腫大しており, メサンギウム域に結節状の拡大が認められた. また, 糸球体は, メサンギウム細胞の増殖とメサンギウム基質の増大によってI型MPGNに特徴的分葉化を示した(Fig. 1). PAM染色像では, 末梢係蹄壁に二重化が認められた(Fig. 2).

蛍光抗体法所見では, C3が係蹄壁内皮下に沿って塊状, 一部ではこぶ状に沈着していた. なお, IgGも同様の所見を示していた.

電顕所見では, 内皮下に高電子密度沈着物が著明に認められ, メサンギウム域にも同様に多量の沈着物が認められた. また, 光顕所見での係蹄壁二重化に相当する部

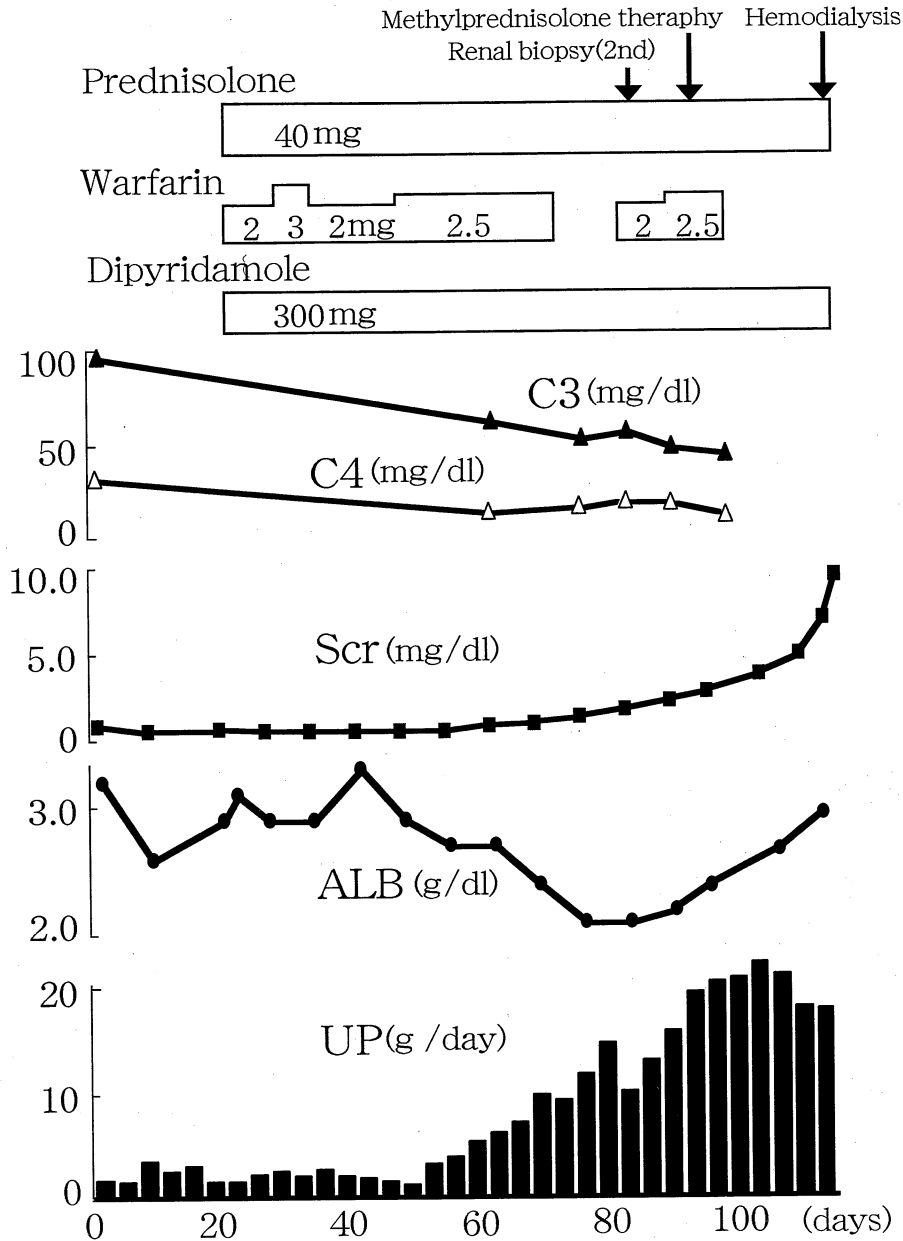


Fig. 4. Clinical course from admission.

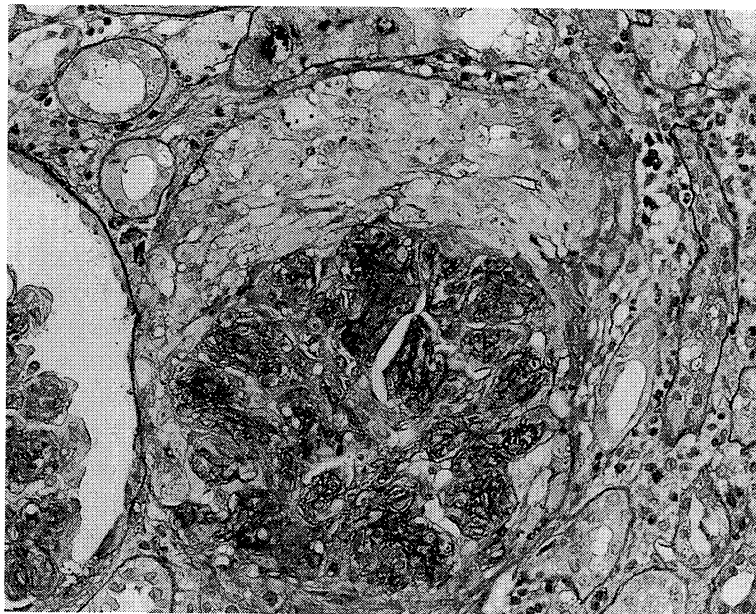


Fig. 5. The second biopsy specimen reveals exuberant cellular crescent.
Crescent formation is observed in 7 of 14 glomeruli (PAM staining, $\times 180$).

位では、基底膜と内皮細胞間へのメサンギウム細胞の侵入を示すメサンギウム間入像が観察された(Fig. 3)。

つまり、本例の腎生検所見は、I型膜性増殖性糸球体腎炎(MPGN)の組織像に一致するものであった。

入院後経過：1日尿蛋白量および腎機能の推移をFig. 4に示す。入院時には腎機能低下は認められなかったが、1日2g前後の蛋白尿が持続していたので、第14病日からプレドニゾン40mg/日、ワファリン2mg/日、およびジピリダモール300mg/日を開始した。しかし、第51病日から、蛋白尿は増加傾向を示した。第62病日には入院時には認められなかった低補体血症も出現した。第76病日には血清クレアチニン値は1.3mg/dlに上昇した。以後、BUNと血清クレアチニン値の上昇に加えて尿蛋白も増量したので、第85病日(1993年7月21日)に第2回目の腎生検を施行した。腎生検標本には14個の糸球体が含まれていたが、そのうち7個の糸球体に細胞性半月体形成が認められた(Fig. 5)。

急速な腎機能低下と腎生検所見から急速進行性糸球体腎炎(RPGN)と診断し、第93病日にステロイドパルス療法(メチルプレドニゾン1g \times 3日間)を施行した。しかし、腎機能の改善は得られず、第113病日から血液透析を開始した。

考 察

1. 膜性増殖性糸球体腎炎(MPGN)

本疾患は、形態学的にメサンギウム細胞の増殖とメサンギウム基質の増加による糸球体係蹄の分葉化、および糸球体基底膜と内皮細胞との間へのメサンギウム基質の間入(interposition)による毛細血管壁の二重化を特徴とする。本疾患は、その形態像、とくに電顕像から3型に分類される。I型は内皮下からメサンギウムにかけての高電子密度沈着物を伴うものであり、II型は糸球体基底膜緻密層内にびまん性の高電子密度沈着物を伴うものである。III型は、I型と同様の内皮下沈着物に加え、上皮下にも沈着物が認められる。しかし、光顕像、蛍光抗体法、および臨床像に明らかな相違が認められないため、III型はI型の亜型とする意見もある⁹⁾。本例は、光顕像はメサンギウム細胞とメサンギウム基質の増加によって形成されるI型に特徴とされる分葉化構造を示し、電顕像では内皮下に高電子密度沈着物が著明に認められたので、I型MPGNと診断された。

また本疾患は、その病因から原因不明の特発性と他の疾患に続発した2次性に分類されている。近年、2次性MPGNの基礎疾患に関する検討が進み、その大部分がB型肝炎ウイルス(HBV)あるいはC型肝炎ウイルス

(HCV)に関連したものであることが判明した一方で、特発性のMPGN症例は激減してきている。本例は、臨床症状および検査所見から基礎疾患が認められず、特発性と考えられた。一般にMPGNの臨床経過は多彩であり、症例の50%以上がネフローゼ症候群で発症するが、無症候性蛋白尿で発症するものも約30%に認められる⁹⁾。また、免疫学的には低補体血症が特徴的であり、初診時には症例の約65%に低補体血症が認められる⁹⁾。本例は、無症候性蛋白尿で発症しており、しかも初診時に低補体血症が認められなかった。

MPGNは、ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群を呈することが多い。Cameron, et al.²⁾の成績によると、ネフローゼ症候群の持続する例は、予後が不良であり、10年生存率が非ネフローゼ例の85%とは対照的に40%にすぎない。本例は、一時的ではあるが、ネフローゼ症候群を呈しており、予後不良であることが予想された。現在のところ、本疾患に対する治療法は、確立されていない。これまでに、メチルプレドニソロン・パルス療法をはじめとして、副腎皮質ステロイドの有効性を明らかにした報告は少ないが、最近になって、その有効性を示唆する成績が報告されている⁹⁾。そこで本例には、抗凝固・抗血小板療法に副腎皮質ステロイド療法を併用した。

2. 慢性糸球体腎炎の急性増悪

I型MPGNは、免疫グロブリンの糸球体への沈着が認められると同時に血中の免疫複合体の出現も高頻度であり、成因のひとつに免疫学的機序が考えられている。本症の増悪因子の一つに、感染症の関与が挙げられる。そのメカニズムは以下のように考えられる。体内に侵入した細菌またはウイルスはマクロファージによって処理されるが、この処理された異物はメサンギウム細胞を活性化させる。活性化されたメサンギウム細胞によって放出されたプロスタグランジン、ロイコトリエン、IL-1、IL-6、PAFなどのメディエーターによって、糸球体濾過量が低下、蛋白尿が増加、糸球体が硬化して、腎機能が悪化する。また、マクロファージによって処理された異物は、抗原になるので、流血中免疫複合体(CIC)を形成する。このCICは、内皮細胞を活性化させ、免疫・炎症反応を惹起して腎機能を悪化させる⁷⁾。また、ネフローゼ症候群では、低蛋白血症による膠質浸透圧低下のため、循環血液量が減少している。したがって、腎血流量も低下しており、容易に腎機能は増悪するものと考えられる。本例は、発症時に感冒様症状が認められており、しかも経過中にネフローゼ症候群を呈していたことから、急性増悪の素地があったものと考えてよい。

3. 急速進行性糸球体腎炎(RPGN)

RPGNは、発症数週から数カ月以内に末期腎不全に至る予後不良の症候群である。組織学的には著明な半月体形成を特徴としており、RPGNの定義は半月体形成率によって規定されている。一般的には、Bowman嚢の半周以上を占める半月体が50%以上に認められることがRPGNの定義となっている⁸⁾。MPGNは、症例の10~15%に半月体形成が認められる⁹⁾。このようなMPGN例では、免疫抑制療法は治療効果に乏しく、血漿交換療法やカクテル療法の有効例も少数にすぎないと報告されている¹⁰⁾。また、Niaudet & Levy¹¹⁾は、いずれの治療法によっても半月体を伴うMPGNの9例全例で治療効果が得られなかったという。Neild, et al.¹²⁾は、多剤併用療法(副腎皮質ステロイド、アザチオプリン、抗凝固薬、ジピリダモール)によって6例のうち4例で腎機能が回復したと報告している。本例の第1回目の腎生検所見に半月体形成が認められず、抗凝固・抗血小板療法と副腎皮質ステロイド療法が施行された。しかし、1日尿蛋白量は増加傾向を示し、第2回腎生検所見では糸球体数の64%に半月体形成が認められた。

RPGNは、蛍光抗体法における免疫沈着パターンから抗糸球体基底膜(GBM)抗体型腎炎、免疫複合体(IC)型腎炎、および糸球体内にIC沈着のないpauci immune型腎炎の3群に分類される。本例は、IC型腎炎であり、MPGNがRPGN(IC型)へ移行したものと考えられる。大井³⁾によると、RPGNを呈するMPGNはMPGN例の2%にすぎないと報告している。またCameron, et al.²⁾は、I型MPGNの69例中5例(7%)がRPGNを呈したと報告している。しかし、RPGNに移行したMPGNの経過を詳細に記載したものは極めて少なく、McCoy, et al.¹³⁾、Cameron, et al.²⁾、およびKortzets, et al.⁹⁾がそれぞれ1例、5例、1例を報告しているにすぎない。つまり、本例は、MPGNからRPGNへの移行が確認された稀な症例であるといえる。

ま と め

急速進行性糸球体腎炎に移行した膜性増殖性糸球体腎炎の1例を報告し、若干の文献的考察を加えた。

本論文の要旨は、第24回日本腎臓学会西部学術大会(1994年6月、福岡)において発表した。

文 献

- 1) Cameron, J. S.: The natural history of glomerulonephritis. *in* Renal Disease (Black, D., eds.). 4th., Blackwell Scientific Publ, Oxford, 329-382,

- 1979.
- 2) **Cameron, J. S., Turner, D. R., Heaton, J., Williams, D. G., Ogg, C. S., Chantler, C., Haycock, G. B. and Hicks, J.** : 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) **大井洋之, 関 正人, 波多野道信** : 膜性増殖性糸球体腎炎の臨床像(752例のアンケート調査からみて). *日腎誌.* **29** : 1413-1423, 1987.
 - 4) **関 正人, 大井洋之** : 膜性増殖性糸球体腎炎. *腎と透析* **30** : 557-560, 1991.
 - 5) **Barbani di Belgiojoso, G., Tarantino, A. and Colasanti, G.** : The prognostic value of some clinical and histological parameters in membranoproliferative glomerulonephritis. Report of 112 cases. *Nephron* **19** : 250-261, 1977.
 - 6) **McEnery, P. T., NeAdams, A. J. and West, C. D.** : The effect of prednisolone in a high-dose alternate day regimen on the natural history of idiopathic membranoproliferative glomerulonephritis. *Medicine* **64** : 401-424, 1986.
 - 7) **中林公正, 有村義宏, 長沢俊彦** : 慢性腎不全の進展因子とその対策. 感染・免疫の関与. *腎と透析* **27** : 423-427, 1989.
 - 8) **Andrassy, K., Kuster, S., Waldheer, R. and Ritz, E.** : Rapidly progressive glomerulonephritis: analysis of prevalence and clinical course. *Nephron* **59** : 206-212, 1991.
 - 9) **Korzets, Z. and Bernheim, J.** : Rapidly progressive glomerulonephritis (crecentic glomerulonephritis) in the course of type I idiopathic membranoproliferative glomerulonephritis. *Am. J. Kidney Dis.* **10** : 56-61, 1987.
 - 10) **Kincaid-Smith, P. and Walker, R. G.** : The case for plasmapheresis. *in* Controversies in Nephrology and Hypertension. Churchill Livingstone, 463-468, 1984.
 - 11) **Niaudet, P. and Levy, M.** : Glomerulonephritis a croissants diffuse. *in* Nephrologie Pediatrique (Royer, P., Habib, R., Mahieu, H., and Broyer, M. eds.) Flammarion, Paris, 381-394, 1983.
 - 12) **Nield, G. H., Cameron, J. S., Ogg, C. S. and Turner, D. R.** : Rapidly progressive glomerulonephritis with extensive glomerular crescent formation. *Q. J. Med.* **52** : 395-416, 1983.
 - 13) **McCoy, R. C., Clapp, J. and Seigler, H. F.** : Membranoproliferative glomerulonephritis: progression from the pure form to the crescentic form with recurrence after plantation. *Am. J. Med.* **59** : 288-292, 1975.