

【背景】

特発性膜性腎症は、腎糸球体の毛細血管壁に免疫複合体が沈着する免疫複合体型糸球体疾患である。成人の一次性ネフローゼ症候群の主な原因であり、その予後は自然緩解するものから、末期腎不全に陥り透析療法に至るものまで様々である。糸球体に巣状分節性硬化病変を伴う特発性膜性腎症は、伴わない症例に比較し予後が不良であることが知られている。特発性膜性腎症における糸球体の巣状分節性硬化病変の形成機序と、それを有する症例の臨床病理学的特徴を明らかにする。

【方法】

日本医科大学において 1994 年から 2012 年の間に特発性膜性腎症と診断された 250 症例のうち、糸球体に巣状分節性硬化病変を伴う膜性腎症 (MN-FSGS(+)) 群の 26 症例と、年齢・性別・膜性腎症の組織学的 stage を揃えた硬化病変を伴わない特発性膜性腎症 (MN-FSGS(-)) 群の 26 症例を臨床病理学的に検討した。病理学的には、光学および電子顕微鏡所見、CD34 の免疫染色(血管内皮細胞を同定)により評価した。糸球体の面積、糸球体の細胞外基質と毛細血管腔の面積および毛細血管腔数を、画像解析ソフト(Win ROOF, Mitani)を用いて解析した。

【結果】

MN-FSGS(+)) 群の平均年齢は 62.4 ± 9.8 歳で、20 症例(77%)がネフローゼ症候群を呈していた。MN-FSGS(+)) 群は MN-FSGS(-)) 群に比べ、蛋白尿や血圧では有意差を認めないが、推算糸球体濾過量 (eGFR) は有意に低下していた($p < 0.05$)。

病理学的には、動脈硬化病変に関連する全節性硬化糸球体の頻度、間質線維化の程度及び動脈硬化の程度は両群で有意差を認めなかった。糸球体所見では、荒廃化糸球体を除いた全糸球体 534 個中 44 個(8.2%)に硬化性病変を認めた。MN-FSGS(+)) 群の糸球体硬化病変を巣状分節性糸球体硬化症の Columbia 分類を用いて分類すると、NOS (n=31, 70.5%)と perihilar 病変 (n=13, 29.5%)で、collapsing、cellular や TIP 病変は認めなかった。巣状分節性硬化病変は、CD34 陽性糸球体毛細血管の消失と細胞外基質の増加が顕著である一方で、巣状分節性硬化病変を伴わない糸球体や MN-FSGS(-)) 群の糸球体においても、糸球体内皮細胞の基底膜からの解離、毛細血管の狭小化を認め、電子顕微鏡所見で糸球体内皮細胞の増加、腫大、fenestra の消失、内皮下腔の開大などの糸球体内皮細胞障害像を認めた。

さらに、糸球体所見の特徴を MN-FSGS(+)) 群 (26 症例, 糸球体 96 個)、MN-FSGS(-)) 群 (26 症例, 糸球体 86 個)、および正常コントロールとして微小変化型ネフローゼ症

候群(MCNS 群) (21 症例, 糸球体 102 個)を用いて画像解析を行った。膜性腎症の糸球体は硬化病変の有無に関わらず、MCNS 群と比較して有意に大きく($p<0.01$)、また細胞外基質の増加を認めた($p<0.01$)。さらに MN-FSGS(+)群は、MCNS 群や MN-FSGS(-)群と比較して有意に糸球体毛細血管数の減少($p<0.01$)と毛細血管腔面積の減少($p<0.01$)を認めた。また、MN-FSGS(+)群は MN-FSGS(-)群と比較して有意に細胞外基質の増加を認めた($p<0.01$)。糸球体サイズの影響を除いた解析では、MN-FSGS(-)群と MN-FSGS(+)群ともに毛細血管腔の減少と細胞外基質の増加に相関がみられ($p<0.001$)、MN-FSGS(+)群は MN-FSGS(-)群と比較し血管腔が小さく細胞外基質が増加した糸球体の割合が多い傾向がみられた。

糸球体上皮細胞から産生される血管内皮増殖因子(VEGF)の発現は、糸球体内皮細胞の恒常性の維持に重要である。VEGF 免疫染色による半定量的解析では、MN-FSGS(+)群と MN-FSGS(-)群とで有意差を認めなかったが、MN-FSGS(+)群は MN-FSGS(-)群に比較し、電子顕微鏡で測定した糸球体基底膜が有意に厚かった ($1.48\pm 0.70 \mu\text{m}$ vs. $1.02\pm 0.48 \mu\text{m}$, $P<0.05$)。免疫複合体の沈着と新生基底膜による係蹄基底膜の肥厚が、糸球体上皮細胞から産生される VEGF の糸球体内皮細胞に対する作用を減弱させ、糸球体内皮細胞障害が誘導されると考えられた。

【結語】

すべての特発性膜性腎症の症例で、糸球体毛細血管障害が生じている。その程度が高度な症例は糸球体の巣状分節性硬化病変が形成され、臨床的に eGFR の低下と関連していた。