

論文内容の要旨

Pathologic glomerular characteristics and glomerular  
basement membrane alterations in biopsy-proven thin basement  
membrane nephropathy

腎生検で診断された菲薄基底膜腎症における病理学的な糸球体  
の特徴と糸球体基底膜変化

日本医科大学大学院医学研究科 解析人体病理学分野

大学院生 梶本雄介

*Clinical and Experimental Nephrology* (2019) 掲載予定

## 【背景】

菲薄基底膜病 (TBMN) は、病理学的に糸球体基底膜 (GBM) のびまん性菲薄化を透過電子顕微鏡 (TEM) で確認し、他の疾患を除外することで診断されている。TBMN は良性家族性血尿とも呼ばれ、予後が良好な疾患として知られているが、腎機能が低下する症例も存在する。本研究では、TBMN における腎機能低下の機序を明らかにするために、TBMN 症例の腎生検時の臨床病理学的な検討を行った。

## 【方法】

当施設で診断された TBMN の 27 例 (5~64 歳) を対象とした。対照群として年齢を一致させた GBM の菲薄化を伴わない病変のない糸球体や微小変化型ネフローゼ症候群の症例を用いた。血尿や蛋白尿の発症年齢や家族歴、腎生検時の血尿、蛋白尿の程度と腎機能を確認した。腎生検における腎糸球体の病理学的特徴、GBM の超微形態変化や IV 型コラーゲン  $\alpha 5$  鎖を検討し、これらの病理学的特徴と臨床所見との相関を調べた。

## 【結果と考察】

TBMN 症例は 27 例中 16 例 (59.3%) が 18 歳以下で発症していた。腎生検時、全例で血尿を、21 例 (77.8%) で蛋白尿を認めた。50 歳以上の 6 例 (28.6%) で腎機能は推定糸球体濾過量 (eGFR) が  $60 \text{ mL/min/1.73 m}^2$  以下の慢性腎臓病 (CKD) の stage G3a から G4 に低下していた。低真空走査電子顕微鏡 (LV-SEM) では GBM の表面はびまん性に粗造で種々の大きさの裂孔形成が確認された。GBM は蛍光染色で IV 型コラーゲンの  $\alpha 2$  (IV) 鎖の輝度の増加を伴った  $\alpha 5$  (IV) 鎖の不規則な輝度の低下を認めた。さらに対照群と比較して  $\alpha 5$  (IV) 鎖の高輝度領域の割合が有意に減少していた ( $p < 0.05$ )。GBM では菲薄化や表面の粗造・裂孔形成とともに基底膜型コラーゲンの質的な変化も確認された。TBMN の糸球体は、病理学的に肥大は認めないが、細胞外基質 (ECM) の増加や狭小化した糸球体係蹄数の増加が認められた。画像解析では、18 歳以下の若年例および 19 歳以上の成人例とも対照群と比較して糸球体の大きさに有意差を認めないが、糸球体係蹄腔の総面積が有意に減少し ( $p < 0.01$ )、係蹄腔数や  $< 30 \mu \text{m}^2$  の狭小化した係蹄の割合は有意に増加していた ( $p < 0.01$ )。ECM 面積は対照群と比較して成人例で有意に増加していた ( $p < 0.01$ )。これらの病理所見は若年者より認めており、TBMN の特徴的な糸球体病理所見と考えられた。

TBMN 症例での腎機能低下と関連する糸球体病理所見の検討では、eGFR 低下は糸球体面積の増加、係蹄腔数の増加、係蹄腔総面積の増加および ECM 面積の増加と有意に相関していた ( $p < 0.05$ )。糸球体面積の増加は、係蹄腔数の増加や係蹄腔総面積増加、および ECM 面積の増加と有意に相関した ( $p < 0.01$ )。これらの

eGFR 低下と相関する糸球体病理所見は、TBMN の特徴的な糸球体病理所見とは異なっていた。

血尿や蛋白尿と相関する糸球体病理所見の検討では、血尿の程度とは糸球体の病理所見との間に有意な相関はみられなかったが、蛋白尿の増加は糸球体面積の増加、係蹄腔数の増加および ECM 面積の増加と有意に相関していた ( $p < 0.05$ )。TBMN における eGFR 低下と蛋白尿の増加には共通する糸球体病理所見が認められ、腎機能の低下と蛋白尿の増加は共通する機序によることが示唆された。

IV 型コラーゲン  $\alpha 5$  (IV) 鎖の高輝度領域の減少の割合は GBM の菲薄化とは有意に相関したが ( $p < 0.05$ )、糸球体の大きさ、糸球体係蹄の数や総面積、ECM 面積の病理学的変化や eGFR、血尿および蛋白尿の程度のいずれとも相関はみられなかった。

TBMN の CKD の stage G3a から G4 の症例では、中等度から高度の動脈硬化が認められ、荒廃化糸球体や間質線維化領域が増加し、残存糸球体は代償性に肥大していた。TBMN で eGFR 低下は荒廃化糸球体の増加や間質線維化領域の増加と有意に相関し ( $p < 0.01$ )、荒廃化糸球体の割合は動脈硬化の程度と有意な相関を認めた ( $p < 0.05$ )。TBMN の腎機能低下は動脈硬化による糸球体荒廃化や間質線維化と関連し、eGFR 低下や蛋白尿と関連する糸球体病理所見の特徴は残存糸球体の代償生肥大に関連すると考えられた。

## 【結論】

TBMN の糸球体病理所見は、糸球体肥大は認めないが、ECM の増加を伴う狭小化した糸球体係蹄の増加で、係蹄数の増加と総係蹄腔面積の減少に特徴付けられた。これらの病理学的所見と GBM の超微形態像や質の変化は若年時から確認されたが、これらは血尿や蛋白尿の程度、腎機能の低下と直接的な関連は認められなかった。TBMN の腎機能の低下は、主に動脈硬化による糸球体荒廃化や間質性線維化に関連している。