

症例から学ぶループス腎炎の組織診断と治療

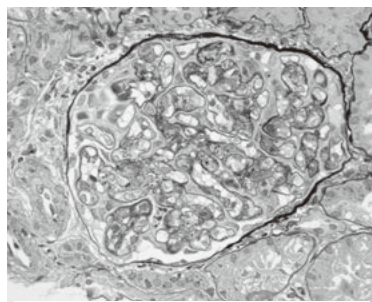
虎の門病院腎リウマチ膠原病科

乳 原 善 文

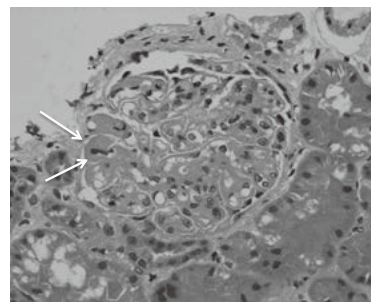
ループス腎炎 (LN) は免疫複合体沈着物 (Immuno deposits) を組織学的に糸球体に確認できる疾患である。DNA と抗 DNA 抗体による抗原抗体免疫複合体が IgG, IgA, IgM という形で当初はメサンギウムや係蹄壁内皮下腔に沈着しても組織変化は乏しい (I 型)。それに反応して補体の古典的経路の活性化と沈着 (C1q, C4, C3) が起こり、それに伴い CH50, C3, C4 低下がみられる。さらにそれに反応して好中球や単核球を含む炎症細胞が侵入して活動を始めるとメサンギウム細胞或は内皮細胞に変化が起こり管内増殖性糸球体変化 (II, III, IV 型) を来す。IgG の中でも補体結合性をもつ IgG3 が重要であり、IgG3 が沈着することで補体が活動性を示し以後のカスケードが進み結果として糸球体構造に変化が起こり蛋白尿や血尿がでるようになる。特に組織学的

にみると IV 型では糸球体係蹄壁の中に炎症細胞を含む様々な細胞集団がみられる管内増殖性糸球体変化が中心であり、内皮下の大粒の沈着物を反映した Wire-loop lesion や LN に特有な apoptosis を反映する核崩壊像も目立つ。電顕で観察するとメサンギウム領域から係蹄内皮下にかけて原発性腎炎にみられる高密度沈着物より電子密度が高い黒々とした大粒の沈着物が目立つ。上皮下にも部分的にはあるが沈着物がみられるのが LN の特徴でもある。蛍光顕微鏡でみると IgG 沈着が LN の特徴でもあるが、IV 型では IgG3 がメサンギウムから係蹄内皮下にみられるのが特徴であり同時に C1q が陽性になる (図 1)。一方で上皮下沈着が主体の V 型が存在しこの意義付けはまだ明らかでない。組織学的にみると顕著な Spike 形成や点刻像 (bubbly appearance) を伴い係

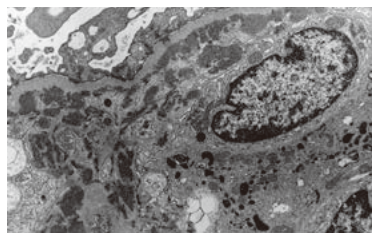
図 1



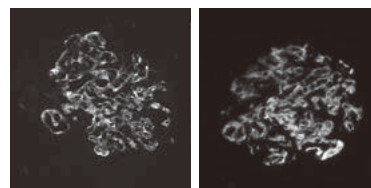
糸球体係蹄壁の中に炎症細胞を含む様々な細胞集団がみられる。



Wire-loop lesion, 核崩壊像も目立つ



メサンギウム係蹄内皮下に高密度沈着物が著明。一部上皮下にもある。



IgG3 の沈着あり

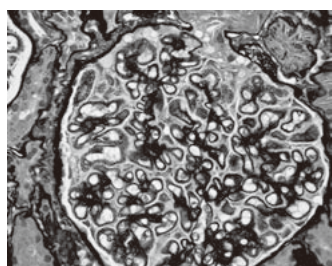
C1q の沈着あり

蹄壁の肥厚像がめだつ膜性変化が主体であるが、一部に管内増殖性所見が共存するのがみられるのがV型の特徴でもある。電顕的にみると原発性膜性腎症よりもさらに電子密度が高く大粒の高電子密度沈着物が上皮下にぎっしりとみられる。しかしよくみると内皮下やメサンギウムにも沈着物が観察されるのが原発性膜性腎症とは異なる点である。蛍光顕微鏡でみるとIgG沈着が糸蹄壁に沿って顆粒状に線状にみられる。この場合に主にIgG1の沈着が主体で、IgG3やC1q沈着はIV型に比べると乏しく、沈着部位もIgG1の沈着部位とは異なる。これはV型では沈着部位の主体が糸蹄上皮下であるものの、内皮下にも一部みられそれをIgG3やC1q沈着が示しているものと考えられる(図2)。これらの組織型は治療の介入により大幅に変化することが特徴であり、治療の過程でIV型がV型に、或はV型がIV型に推移することもある。糸球体病変が主体になることが多いが、時には細動脈病変が主体でlupus vasculopathyと称される病態や間質性腎炎が高度にみられる。この場合には急速進行性の腎機能低下がみられる。組織学的にみると細動脈に血栓形成がみられるLN3型ではあるが、IgGやC1qが細動脈壁のみならず血栓の中にもみられる。血栓形成に免疫沈着物が関係していることが推察される(図3A)。一方細動脈に血栓形成がみられ、IgGの沈着が細動脈壁のみで血栓にはない症例もあり、この場合にPTHA染色で陽性であることからフィブリン血栓であることがわか

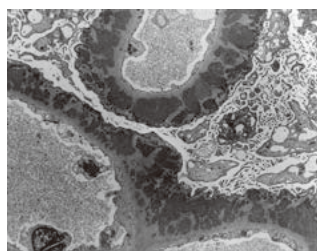
る(図3B)。両者ともTTPに相当する臨床所見を認めた。前者は血漿交換と免疫抑制剤治療に反応して治癒したが後者は末期腎不全へと進行し血液透析が必要になり最終的には2ヶ月後の死亡で予後不良な転機をとった。後者の場合には抗凝固療法の必要性が反省材料になった。

抗リン脂質抗体症候群(APS)を合併するのも本症の特徴である。細動脈での血栓形成と血小板糸蹄腔内皮下浮腫像とメサンギオ融解像を呈しPTAH染色では陽性像を認めることからフィブリン血栓であることがわかり、電顕では血小板血栓を認めるが、高電子沈着物は確認できず免疫蛍光でもIgGや補体の沈着が明らかでないことからLNによるのではなくAPSによる変化と推察された(図4)。LNの治療法としては従来のステロイド剤治療が基本であることには変わりはないが、レニン=アンギオテンシン系阻害剤の併用は蛋白尿の消失に相乗効果を示す。またステロイド治療に抵抗性を示す症例に対してIVCYの併用は治療効果を高め、ステロイド剤の減量をも可能になりだした。一方でカルシニューリン阻害剤の登場も画期的な効果を示し、ステロイド剤の投与量の減量につながった。V型が主体のLNでCyAの無効例に対してPrografの効果例が注目されている。Prografにはカルシニューリン阻害と共にFKBP12のTRPC6への結合をブロックし、これがCyAにはない独自の作用機序でV型LNの効果につながる可能性が示唆されている。

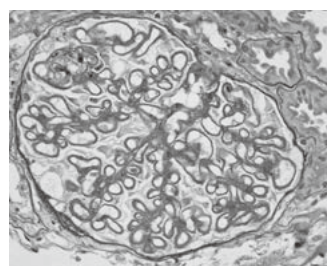
図2



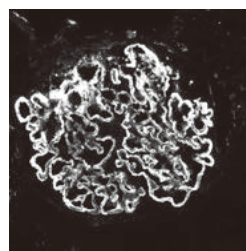
Spike形成や点刻像(bubbly appearance)が著明



高電子密度沈着物が上皮下にぎっしりとみられる。

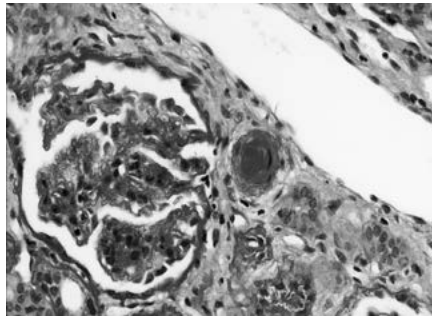


糸蹄壁の肥厚像がめだつ膜性変化が主体、一部に管内増殖性所見がみられる。

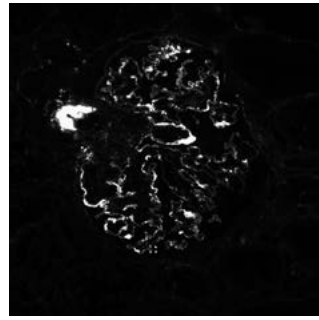


IgGが糸蹄壁に顆粒状に沈着

図3A

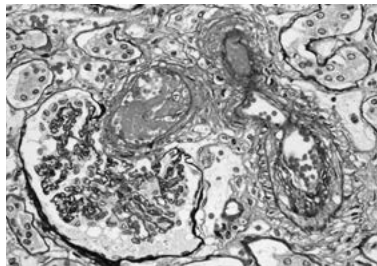


細動脈に血栓形成がみられる。

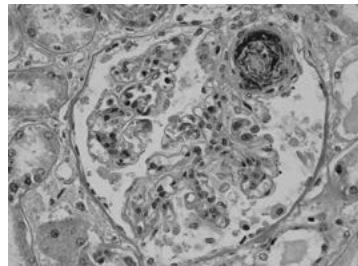


IgGが細動脈壁のみならず血栓の中にもみられる。

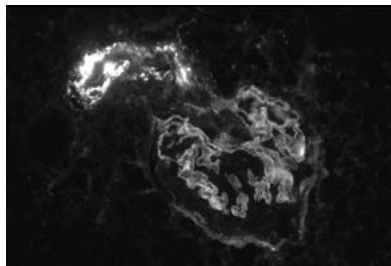
図3B



細動脈に血栓形成あり

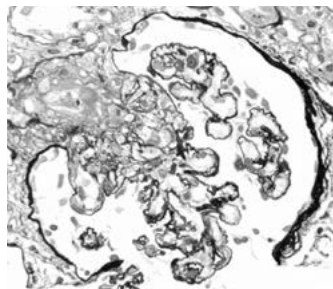


PTHA染色要請でありフィブリン血栓である

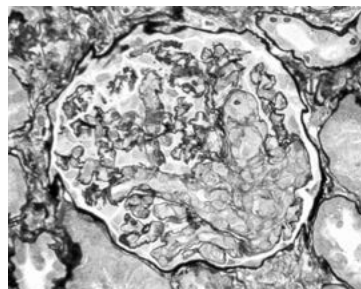


細動脈に沿ってIgGの沈着あり

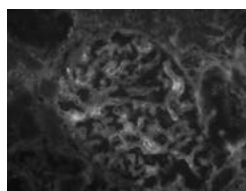
図4



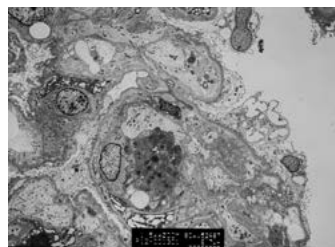
細動脈に血栓形成あり



係蹄腔内皮下浮腫像とメサンギオ融解あり



IgGは陰性



血小板血栓あり