

内皮細胞障害が誘因と思われたメサンギウム増殖性腎炎の1例

三木 祐介* 志水 英明 檀原 敦 藤田 芳郎
伊藤 恭彦 松尾 清一**

A case of mesangial proliferative glomerulonephritis with endothelial damage

Yusuke MIKI*, Hideaki SHIMIZU, Atsushi DANBARA,
Yoshirou FUJITA, Yasuhiko ITO, and Seiichi MATSUO**

*Department of Internal Medicine, Division of Nephrology, Chubu Rousai Hospital,

**Third Department of Internal Medicine, Nagoya University School of Medicine, Aichi, Japan

We describe a 71-year-old man, who had been treated for hypertension, myocardial infarction and abdominal aortic aneurysm, and was admitted to our hospital because of proteinuria (3.9 g/day at the out-patient clinic and 1.5 g/day at the time of admission) and edema in the extremities. Light microscopic study of the kidney biopsy specimen revealed mesangial proliferative glomerulonephritis and glomerular paralysis. Electron microscopic findings showed endothelial damage, including widening of the subendothelial space and detachment of endothelial cells from the glomerular basement membrane. Deposition of immunoglobulins and complement was not detected by immunofluorescence studies. These pathological findings resemble the findings of thrombotic microangiopathy, but there were no clinical pictures of HUS/TTP. These findings suggest that hypertension, atherosclerosis and circulating turbulence caused by an aortic aneurysm induced severe glomerular endothelial damage leading to mesangial proliferative glomerulonephritis without an immune response.

Jpn J Nephrol 2002 ; 44 : 547-551.

Key words : mesangial proliferative glomerulonephritis, endothelial damage, thrombotic microangiopathy

緒 言

腎臓における代表的な血管内皮細胞障害として溶血性尿毒症症候群(HUS), 血栓性血小板減少性紫斑病(TTP)などがあげられ, 最近では抗リン脂質抗体症候群でも同様な病態を呈することが報告されている¹⁾。今回われわれは蛋白尿, 下腿浮腫を主訴とした患者に腎生検を行い, 光学顕微鏡所見にてメサンギウム増殖像, 電子顕微鏡所見にてメサンギウム増殖像および糸球体係蹄壁内皮細胞障害像を認め, 蛍光染色では陰性であった1例を経験した。メサンギウム増殖像と内皮細胞障害との関係については多くは知ら

れていないが, 本症例は慢性の内皮細胞障害からメサンギウム増殖性腎炎が発症した可能性が高く, 興味深い症例と考えられ, 病変の成因につき考察を行い報告する。

症 例

患 者 : 71 歳, 男性

主 訴 : 蛋白尿, 下腿浮腫

既往歴 : 高血圧(46 歳), 心筋梗塞(65 歳, 経皮的冠動脈形成術(PTCA)施行)

現病歴 : 平成 3 年心筋梗塞を発症し, 当院循環器科にて

* 労働福祉事業団中部労災病院 ** 名古屋大学医学部第3内科

(平成 14 年 8 月 12 日受理)

PTCA を施行した。この時すでに血清クレアチニン(Cr) 1.3 mg/dl と軽度の腎障害を呈していた。退院後、当院循環器科外来に通院していた。高血圧に対して α 遮断剤, β 遮断剤, Ca 拮抗剤, ループ利尿剤を使用し, 血圧は 130/80 mmHg 前後であった。平成 6 年 7 月より蛋白尿, 血尿が出現し, その後徐々に尿蛋白が増加していった。平成 9 年 12 月, 外来での尿蛋白定量で 3.98 g/day となり, 下腿浮腫も出現するようになったため腎臓内科へ紹介となり, 平成 10 年 2 月 23 日精査目的で入院となった。平成 3 年からの経過で, 破碎赤血球の出現, LDH 上昇, 血小板減少などはなかった。

入院時現症: 血圧 162/98 mmHg, 体温 36°C, 眼瞼結膜に貧血なく, 心雑音なし, 呼吸音異常なし, 腹部平坦・軟, 両下腿に浮腫あり。

入院時検査成績 (Table 1): 血算, 凝固系に異常はなく, 赤血球破碎像も見られなかった。抗カルジオリピン β_2 GPI 抗体 (Anti-CL β_2 GPI Ab) を含め膠原病関連の各種抗体, 補体, 免疫グロブリンなどの異常はなかった。生化学検査上, 軽度の尿素窒素 (BUN), Cr の上昇, 総コレステロールの軽度上昇があった。検尿では血尿と, 1.5 g/day の蛋白尿, 赤血球円柱, 顆粒円柱を認めた。画像検査では, 総腸骨動脈分岐部直上に腹部大動脈瘤を認め, 一部壁血栓の存在が認められた。また, 眼底検査で高血圧性の変化を認めた。

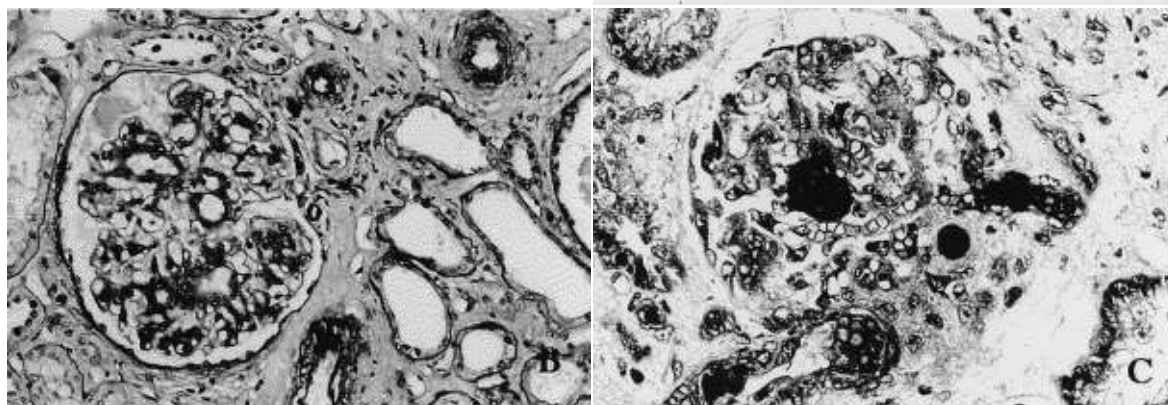
入院後の経過: 入院後, 診断および治療方針を決めるた

Table 1. Laboratory findings on admission

Peripheral Blood		Serological Examination	
WBC	5,200/mm ³	ANA	(-)
RBC	396 × 10 ⁴ /mm ³	Anti-DNA Ab	(-)
Hb	12.4 g/dl	MPO-ANCA	(-)
Ht	36.1%	PR3-ANCA	(-)
Plt	17 × 10 ⁴ /mm ³	Anti-cardiolipin Ab	(-)
		Anti-CL β_2 GPI Ab	(-)
Coagulation Test		C3	78 mg/dl
PT	12.4 sec	C4	32 mg/dl
APTT	27.0 sec	CH50	39.5 mg/dl
		IgG	1,280 mg/dl
Blood Chemistry		IgA	424 mg/dl
Total protein	6.0 g/dl	IgM	80 mg/dl
Albumin	3.8 g/dl		
GOT	12 IU	Urinalysis	
GPT	13 IU	Occult blood	(2+)
ALP	125 IU	Protein	>300 mg/day
LDH	322 IU		1.5 g/day
Na	141 mEq/l	Sugar	(-)
K	3.9 mEq/l	Sediments	
Cl	107 mEq/l	RBC	20/HPF
BUN	31.8 mg/dl	WBC	1/HPF
Cr	1.3 mg/dl	RBC cast	(+)
UA	7.9 mg/dl	Granular cast	(+)
T-Cho	231 mg/dl		
CRP	0.3 mg/dl	24 hr Creatinine Clearance	65 l/day

Fig. 1. Light micrographs of the kidney showing mild mesangial proliferation of glomeruli associated with mild tubulointerstitial fibrosis. (PAS stain, A : ×150, B : ×400)

Glomerulus with dilated capillaries filled with red blood cells indicates glomerular paralysis. (C : ×400)



め、平成 10 年 3 月 3 日に左腎臓より腎生検 (Fig. 1, 2) を施行した。組織上、得られた糸球体は 20 個で、そのうち 12 個の糸球体はすでに硝子化に陥っていた。残存する 8 個の糸球体は、すべて軽度から中等度のメサンギウム細胞の増殖、基質の拡大の所見を認めた。硝子化に陥った糸球体を含め wrinkling が激しく、ischemic collapse を起こしたと思われる糸球体も認めた。間質は focal に線維化が見られ、血管は動脈硬化症の変化を示していたが、onion skin-like lesion は見られなかった。また、一部の糸球体で係蹄壁の二重化像を segmental に呈していた。以上の所見からメサンギウム増殖性腎炎と考えた。

さらに glomerular paralysis²⁾の状態といわれるような、赤血球が多数詰まって拡張した係蹄血管腔をもった糸球体³⁾ (Fig. 1C) も局所性に認めた。電子顕微鏡では、係蹄内皮細胞が基底膜から剝離した内皮細胞および内皮下の浮腫像を認めた (Fig. 2A)。また、内皮下腔が拡大した部位に赤血球・単球などが流入し、係蹄血管腔が狭細化した像 (Fig. 2B) も認められた。それらはびまん性ではなかった。上皮細胞の変性や、基底膜への deposit 沈着は認めなかった。メサンギウム領域では基質の増加を伴ったメサンギウム細胞の増殖や浮腫像を認めたが、蛍光染色はすべて陰性だった。

以上の所見から慢性の内皮細胞障害、thrombotic microangiopathy (TM) の存在が考えられ、内皮細胞障害による非免疫学的機序が関与したメサンギウム増殖性腎炎と診断した。安静、食事療法にて下腿浮腫は改善し、腎生検以外で HUS、TTP などのいわゆる TM を示唆する所見が認められなかったことから、血圧コントロール、蛋白尿の減少、腎臓、心臓保護を期待してアンギオテンシン変換酵素阻害剤を追加し退院となった。腎生検の 9 カ月後に腹部大動脈瘤は進展し腎動脈下で人工血管置換術を行った。手術後 24 カ月経過した時点で、血圧、BUN、Cr に変化はなく蛋白尿は 0.9 g/day とやや改善している。

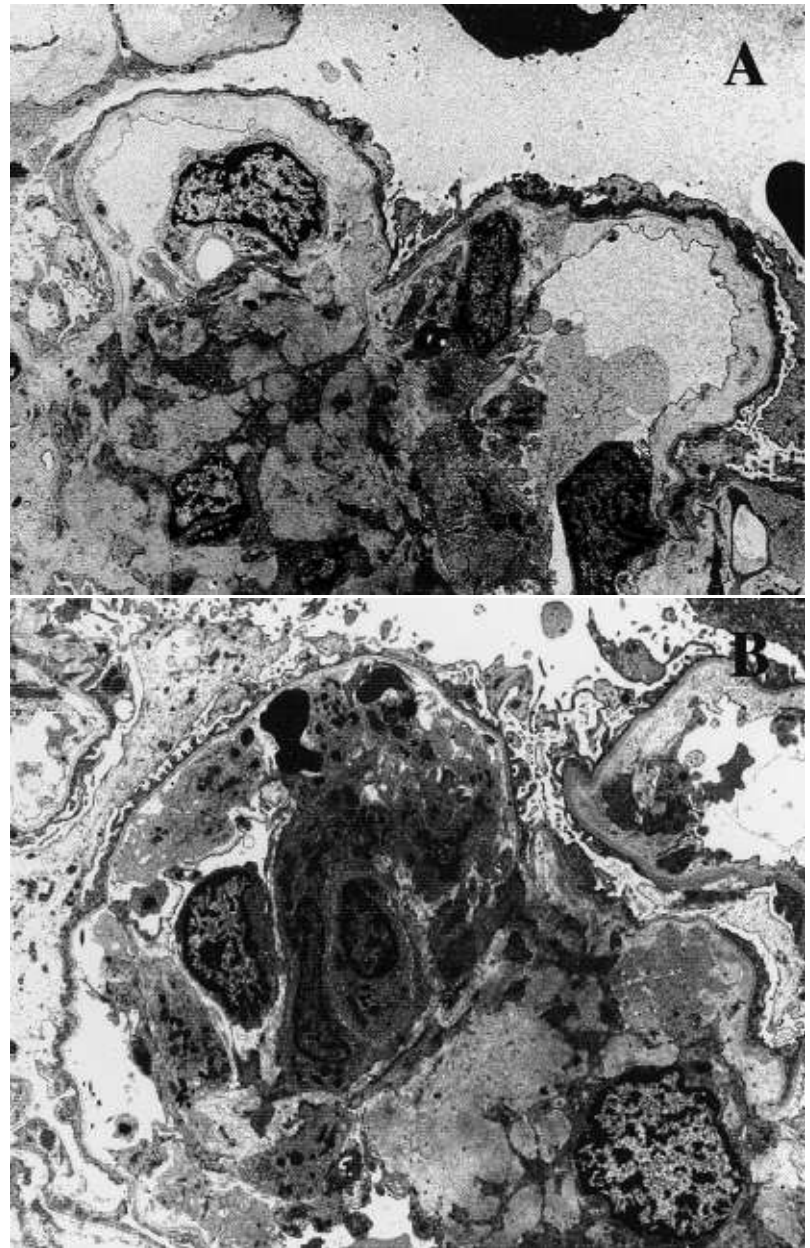


Fig. 2. Electron micrographs of a glomerular capillary loop showing widening of subendothelial space by electron-lucent materials (A) and by inflammatory cells as well as red blood cells (B). ($\times 5,000$)

考 察

血管内皮細胞は、血管の内腔を裏打ちするという解剖学的特徴を有し、血液と組織間のインターフェイスとしての機能を果たしている。すなわち、内皮細胞は種々の機械的・化学的的刺激、白血球浸潤を含めた炎症、免疫反応などにさらされるなか、様々な制御機能を持ち合わせ恒常性を維持するために重要な役割を果たしている⁴⁾。本例でも強

く認められる動脈硬化の発症において血管内皮細胞の機能不全は“fatty streak”形成に重要とされ、動脈硬化・血管病変進展において内皮細胞は重要な防御因子として働いているといえる⁵⁾。また、腎臓における内皮細胞障害として有名な HUS, TTP は、近年、von Willebrand factor-cleaving protease を含めた主に糸球体係蹄壁内皮細胞を場とした障害であると考えられ^{6,7)}、血漿交換・血漿製剤の輸注によって障害を受けた内皮細胞の機能是正がなされると捉えられている^{8,9)}。

今回、われわれは蛋白尿・下腿浮腫を訴えた心・血管合併症を伴った症例に対し、腎生検を行い、光学顕微鏡所見でメサンギウム増殖性腎炎像を、電子顕微鏡にてメサンギウム増殖所見のみならず多彩な内皮細胞障害像を認め、TM に酷似した症例を経験した。TM の病理像は、係蹄壁の肥厚や二重化、glomerular paralysis^{2,3)}、内皮細胞の基底膜からの剥離およびそれに伴う内皮下腔の拡大、同部位への細胞浸潤、メサンギウム領域の膨化や網状化(reticular appearance)、メサンギオリシス(mesangiolytic)などの所見が報告されている^{3,10)}。本例の腎生検所見の特徴はこの TM の病理像とほぼ一致するものであり、同様の病態の存在が考えられた。

TM の原因は、Table 2 に示すように、HUS, TTPをはじめさらに移植に関連したもの、薬剤、妊娠に関連したものの、膠原病に関連したものなどがあげられるが^{1,10)}、本症例はこれらのなかで完全に一致する疾患は見出せなかった。しかし、高血圧や動脈硬化、さらに虚血性心疾患、壁血栓を伴った腹部大動脈瘤が存在しており、それらに伴う循環動態の変化の存在が考えられ、TM の原因疾患の一つであり、shear stress^{8,10)}や断続的虚血³⁾が原因で内皮細胞障害を惹起するとされる悪性高血圧と類似する機序で病気が進行していった可能性が考えられた。

また本症例では、光学顕微鏡所見で明らかなメサンギウム増殖性腎炎の像を認めたが、蛍光顕微鏡所見が陰性であり、病気の発症、進展に非免疫学的機序の関与が推察された。メサンギウム増殖性腎炎と内皮細胞障害との関連について多くは知られていないが、実験腎炎において糸球体内皮細胞にレクチンを用いて抗原-抗体反応を起こさせることによってメサンギウム増殖性腎炎像を呈することが報告され¹¹⁾、HUS の回復時にもメサンギウム細胞の増殖を伴うとも述べられている^{3,10)}。先述のように、明らかな内皮細胞障害が存在すること、メサンギウム増殖性腎炎が非免疫学的機序によって発症したことが示唆されること、さらに内皮細胞障害はメサンギウム増殖性腎炎の誘因となりう

Table 2. Classification of thrombotic microangiopathy

Hemolytic-uremic syndrome (HUS)
Thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP)
Transplantation
Drugs (cisplatin, FK 506, mitomycin, bleomycin)
Postpartum, Preeclampsia, Eclampsia
Malignant nephrosclerosis (Malignant hypertension)
Systemic sclerosis
Radiation
Infection (HIV etc.)
POEMS syndrome
Antiphospholipid antibody syndrome

る報告があることから、本症例のメサンギウム増殖性腎炎は内皮細胞障害が誘因となっている可能性を考えるのが妥当と推察した。

予後に関しては、Bohle らはメサンギウム増殖性腎炎の長期予後を調査し、蛍光染色陰性例が他の免疫沈着があったものより予後が良かったと報告している¹²⁾。本症例も腹部大動脈瘤の人工血管置換術以後、アンギオテンシン変換酵素阻害剤を含めた血圧コントロール、食事療法などによって安定した経過をとっている。

以上をまとめると、本症例は基礎に存在する高血圧や高度な動脈硬化から慢性内皮細胞障害が存在していると考えられ、さらに腹部大動脈瘤によって shear stress や虚血などの循環動態の変化が助長され、悪性高血圧に類似した機序が生じ内皮細胞障害が進展した。それを起点として、内皮下、メサンギウム領域の浮腫が惹起され、細胞増殖、基質産生を促す成長因子、サイトカインの産生が進み、メサンギウム増殖性腎炎の像を呈した可能性が推察された。

結 語

内皮細胞障害を伴ったメサンギウム増殖性腎炎の1例を経験し、この内皮細胞障害がメサンギウム増殖性腎炎の誘因となっている可能性が考えられた。内皮細胞障害の原因としては、高血圧、動脈硬化、腹部大動脈瘤による循環動態の変化の関与が考えられた。

謝 辞

稿を終えるにあたって、診断に際してご助言をいただいた信州大学病理学教室 重松秀一教授に深謝いたします。

この論文の要旨は第 29 回日本腎臓学会西部学術大会(1999 年 10 月 9 日、神戸)において発表した。

文 献

1. Cabot RC. Case records of the Massachusetts General Hospital. A 54-year-old woman with acute renal failure and thrombocytopenia. *N Engl J Med* 1999 ; 340 : 1900-8.
2. Chug J, Sobin LH. Renal disease. Classification and atlas of glomerular diseases. Tokyo : Igakushoin, 1982 : 198-209.
3. 重松秀一. HUS の腎病理. *腎と透析* 1990 ; 29 : 755-60.
4. Tisher CC, Madsen KM. Anatomy of the kidney. In : Brenner BM(ed) *The kidney*. Philadelphia : WB Saunders, 1996 : 3-72.
5. Ross R. Atherosclerosis—an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999 ; 340 : 115-25.
6. Furlan M, Robles R, Galbusera M, Remuzzi G, Kyrle PA, Brenner B, Krause M, Scharrer I, Aumann V, Mittler U, Solenthaler M, Lämmle B. von Willebrand factor-cleaving protease in thrombotic thrombocytopenic purpura and the hemolytic-uremic syndrome. *N Engl J Med* 1998 ; 339 : 1578-84.
7. Tsai H, Lian EC. Antibodies to von Willebrand factor-cleaving protease in acute thrombotic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med* 1998 ; 339 : 1585-94.
8. Remuzzi G, Ruggeneti P. Thrombotic microangiopathies including hemolytic uremic syndrome. Johnson RJ, Feehally J(eds) *Comprehensive Clinical Nephrology*. London : Mosby, 2000 : 33. 5. 1-12.
9. Rock GA, Shumak KH, Buskard NA, Blanchette VS, Kelton JG, Nair RC, Spasoff RA, and the Canadian apheresis study group. Comparison of plasma exchange with plasma infusion in the treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med* 1991 ; 325 : 393-94.
10. Olson JL. Hypertension : Essential and secondary forms. Jennette JC, Olson JL, Schwartz MM, Silva FG(eds) *Heptinstall's Pathology of the Kidney*. Philadelphia : Lippincott-Raven, 1998 : 943-1001.
11. Sekiyama S, Yoshida F, Yuzawa Y, Fukatsu A, Suzuki N, Sakamoto N, Matsuo S. Mesangial proliferative glomerulonephritis induced in rats by a lectin and its antibodies. *J Lab Clin Med* 1993 ; 121 : 71-82.
12. Bohle A, Wehrmann M, Bogenschutz O, Batz C, Vogl W, Schmitt H, Muller CA, Muller GA. The long-term prognosis of primary glomerulonephritides : a morphological and clinical analysis of 1,747 cases. *Pathol Res Pract* 1992 ; 188 : 908-24.