

足細胞陥入糸球体症国内調査ワーキンググループ(WG)委員会報告

足細胞陥入糸球体症に関する国内調査中間報告

A preliminary report of national research on podocytic infolding glomerulopathy

城 謙輔*¹ 田口 尚*² 小林 豊*³ 佐藤 博*⁴ 西 慎一*⁵
片瀨 律子*⁶ 堅村 信介*⁷ 槇野 博史*⁸ 斉藤 喬雄*⁹ 重松 秀一*¹⁰

*¹ 国立病院機構千葉東病院臨床研究センター 免疫病理研究部

*² 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科 病態病理学

*³ 医療法人三友会あけぼの病院腎臓内科

*⁴ 東北大学医学部腎・高血圧・内分泌科

*⁵ 新潟大学医歯学総合病院 血液浄化療法部

*⁶ 国立病院機構福岡東医療センター 腎臓内科

*⁷ 三重大学医学部附属病院 腎臓内科・血液浄化療法部

*⁸ 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 腎・免疫・内分泌代謝内科学

*⁹ 福岡大学医学部内科第4講座

*¹⁰ 信州大学医学部病理組織

足細胞陥入糸球体症国内調査ワーキンググループ(WG)委員会組織

責任者：社団法人日本腎臓学会腎病理診断標準化委員会 委員長 槇野博史
同 足細胞陥入糸球体症国内調査 WG リーダー 城 謙輔
実行委員：城謙輔，田口尚，小林豊，佐藤博，西慎一，片瀨律子，堅村信介
オブザーバー：槇野博史，斉藤喬雄，重松秀一

経 緯

足細胞陥入糸球体症(案)は、いまだ WHO の糸球体疾患には取り上げられていないが、昨今、症例検討会やコンサルテーションで時々遭遇し、新しい疾患の可能性がある。その病理所見は、PAM 染色にて糸球体基底膜に点刻像が見られ、光顕的に巣状分節状糸球体硬化症(FSGS)、膜性腎症(MGN)、膠原病関連糸球体症と診断される。電顕所見にて、足細胞(podocyte)の細胞突起が糸球体基底膜に陥入し、それに伴い小球状物や小管状構造物が糸球体基底膜内に見られる。免疫染色では、免疫グロブリンが陰性の症例や、免疫グロブリンが陽性で膜性腎症の variant と診断される場合もある。

これまでは、本疾患(所見)の頻度がきわめて稀であるため単施設での症例の集積は難しく、疾患概念や治療指針の決定が難しかったと思われる。そこで今回、日本腎臓学会の事業として国内調査ワーキンググループが設立された。本ワーキンググループは、全国的な視野で症例を収集して全体のスペクトルをつかみ、その疾患(所見)に関する病態を解析して、もし、新しい糸球体疾患であるならば、いち早く日本から世界に発信することを目的とする。平成 18 年 7 月 30 日第 1 回足細胞陥入糸球体症国内調査ワーキンググループ(WG)委員会が持たれ、実行委員がそれぞれの症例を持ち寄り、その疾患概念について話し合った。今後、2007 年日本腎臓学会総会の腎生検病理診断標準化委員会ワークショップでのコンセンサス・カンファレンスでこの疾患に関する概念を

表 症例

Case	Age/sex	Proteinuria		Renal function (Cr ; mg/dL, Ccr ; mL/min)	Hypertention (mmHg)	Treatment	Combined diseases		
		initial (g/day)	final (g/day)						
case 1	Kitazato Univ	54 F	NS	6.0	2.0 (after 3 m)	Cr 2.5	160/100	np	death with brain bleeding after 2 ys. Basedow
case 2	Kitazato Univ	30 F	0.5	UP 3+, HD (after 3 Y)	Cr 0.7	Cr 0.7	130/64	PSL 30 mg/day	SLE
case 3	Kitazato Univ	48 F	0.1	UP 2+ after 8 y	Cr 0.7	Cr 0.7	122/60	np	SLE, Sjögren's syndrome
case 4	Kitazato Univ	42 M	3.0-6.0	ND	Cr 4.9	Cr 4.9	156/118	PSL 10 mg/day	SLE
case 5	Nagasaki Univ	57 F	NS	0.23 (after 2 m)	Cr 0.6	Cr 0.6	101/65	np (remission)	hypothyroidism, Hashimoto disease
case 6	Kyusyu Univ	42 F	NS	7.5	ND	Cr 0.77, Ccr 46	120/85	ND	ovarian tumor
case 7	Tohoku Univ	20 F	1.4	0.3	Cr 1.4	Cr 1.4	140/80	np	lupus-like (3 items)
case 8	Tohoku Univ	30 F	0.3	death with PHT at 39 ys	Cr 0.9	Cr 0.9	110/60	PSL 15 mg/day	MCTD
case 9	Tohoku Univ	31 F	0.5-2.0	remission	Cr 0.9	Cr 0.9	100/60	PSL 20 mg/day	SLE
case 10	Tohoku Univ	31 M	0.5	remission	Cr 1.9	Cr 1.9	154/99	PSL 20 mg/day	SLE
case 11	Tohoku Univ	47 F	1.3	0.9	Cr 0.6	Cr 0.6	131/81	ARB 20 mg/day	RA, Sjögren's syndrome
case 12	Okayama Univ	51 F	NS	3.7	remission	Cr 0.6, Ccr 101	120/65	PSL 40 mg	Sjögren's syndrome
case 13	Okayama Univ	37 F	1	0.2 (after 6 m)	Cr 1.2	Cr 1.2	124/71	PSL 20 mg MMF	SLE
case 14	Okayama Univ	40 F	1.5	ND	Cr 0.5	Cr 0.5	104/70	PSL	SLE
case 15	Jikei Univ	49 M	2.2	ND	Cr 1.1	Cr 1.1	140/90	np	PBC, Sjögren's syndrome
case 16	Niigata Univ	46 M	4	ND	Cr 1.2	Cr 1.2	132/80	ND	HBsAg (+)
case 17	Fukuoka RCH	67 M	NS	13	remission	Cr 3.8, Ccr 26	152/100	np, Lasix	influenza type A antigen (+)
case 18	Mie Univ	69 F	1.6	ND	Cr 0.9, Ccr 65	Cr 0.9, Ccr 65	145/80	np (4 years)	HCV (-), HBV (-)

Case	Light microscopy	Podocyte infolding	Microspherule	Cluster	Microtubule	Dense deposit	GBM thickening	Immunostaining
case 2	MGN	present	present	present	absent	absent	present	all negative
case 3	MGN	present	present	present	absent	absent	present	all negative
case 4	MGN	present	present	present	absent	absent	present	all negative
case 5	FSGS + bubbling	weak	present	absent	absent	absent	present	G
case 6	MGN + FSGS	weak	present	present	absent	absent	present	G+ -
case 7	FGO	present	present	absent	absent	absent	present	G+ -
case 8	MGA	present	present	absent	absent	absent	present	G
case 9	MGN	present	present	absent	present	present	present	G
case 10	MGA	present	present	absent	absent	absent	present	all negative
case 11	MGA	present	present	absent	absent	absent	present	G, A, M
case 12	MGA	weak	present	absent	present	absent	present	all negative
case 13	lupus nephritis class II	present	present	absent	present	present	present	G, A, C 3, C1q, Fib
case 14	lupus nephritis class III	present	present	absent	present	absent	present	G, A, C 3, C1q
case 15	MPGN, type 3	present	absent	absent	present	absent	absent	G, A, C 3, C1q
case 16	MGN	present	present	present	present	absent	present	G+
case 17	MGN	present	absent	absent	absent	present	weak	G, C 3, λ, κ
case 18	MGN	present	present	present	absent	absent	present	G, A, M, C 3

MGN : membranous GN, FSGS : focal segmental glomerulosclerosis, FGO : focal glomerular obsolescence, MGA : minor glomerular abnormality, MPGN : membranoproliferative GN, NS : nephrotic syndrome, PHT : pulmonary hypertension
PBC : primary biliary cirrhosis, RA : rheumatoid arthritis, UP : urine protein, HD : hemodialysis, FGO : focal glomerular obsolescence, np : not particular, ND : not done

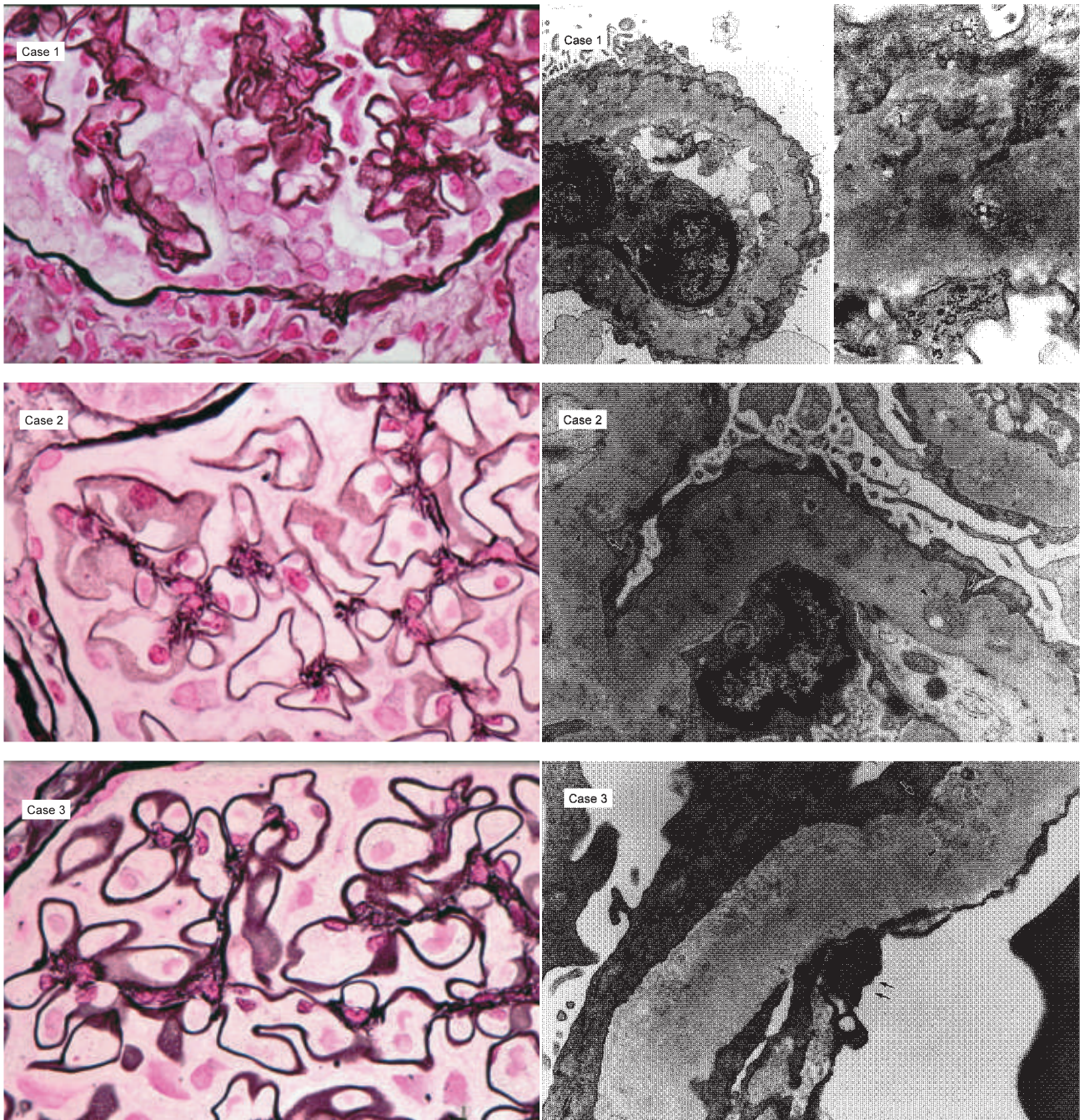


図 Case 1~3

発表・検討し、さらに、全国公募によって症例を増やしたのち、英文のモノグラフを作成する予定である。

疾患(あるいは所見)の概念に対する提案

名称は、足細胞陥入糸球体症(案) podocytic infolding glomerulopathy とする。光顕像では、PAM 染色にて点刻像 bubbling(ときにスパイク spike)を認め、糸球体基底膜は肥厚する。電顕像では、足細胞が糸球体基底膜内へ陥入し、多くは基底膜(主に lamina densa)の肥厚を伴う。糸球体基底膜に陥入した足細胞胞体突起の先に、細

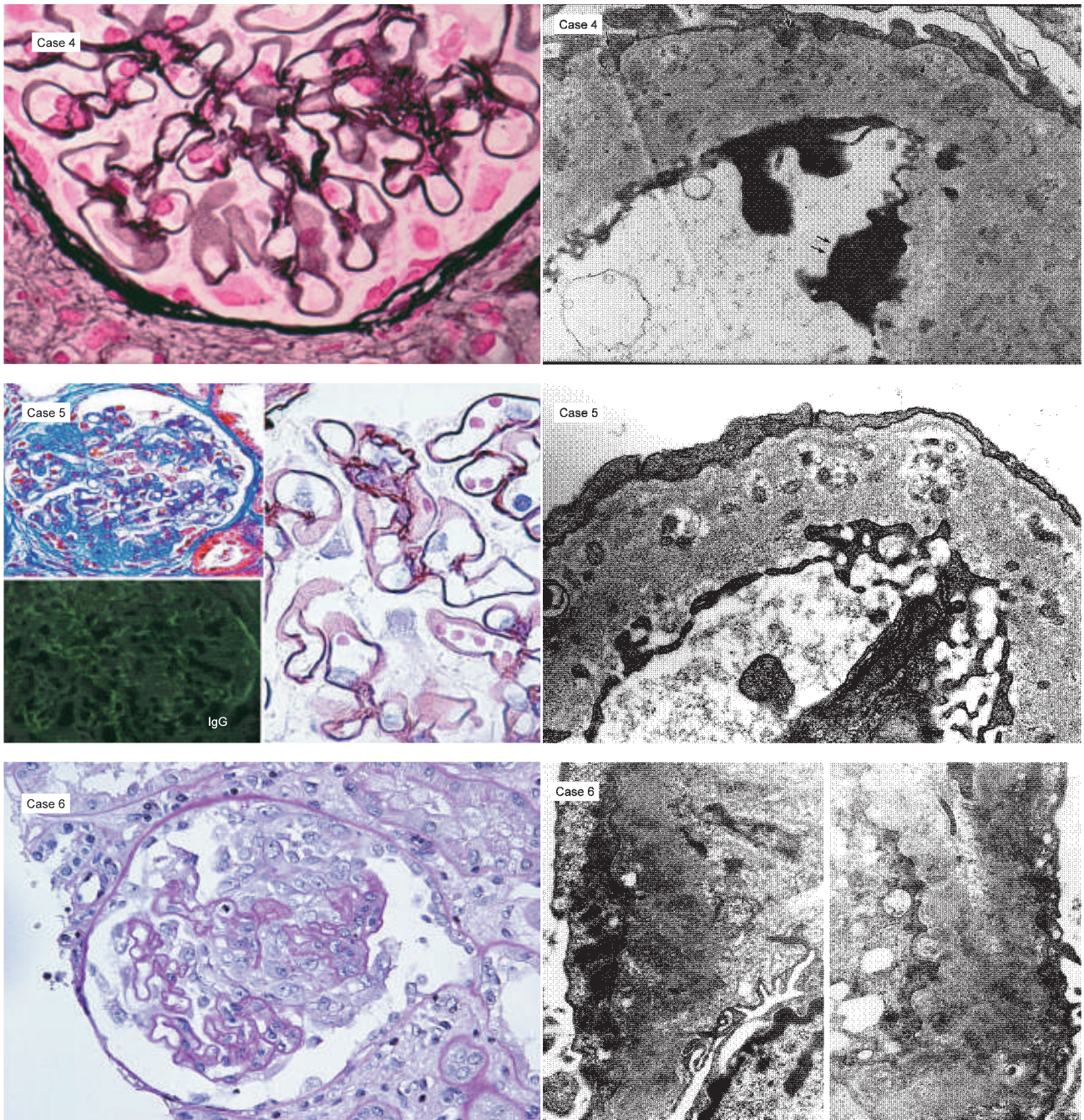


図 Case 4~6

胞質膜に相当する二重膜構造(おそらくは unit membrane)を持つ小球状ないし管状微小構造物を伴うことが多く、陥入した足細胞と関連していることが疑われる。また、陥入した足細胞の胞体突起の先に高電子密度沈着物 dense deposit を伴うこともある。免疫染色では、免疫グロブリンや補体が陰性的の場合と、IgG, その他の免疫グロブリンや補体が陽性的の場合がある。

背景として、臨床的に蛋白尿、ときにネフローゼ症候群を呈し、光顕診断は、膜性腎症、点刻像を伴う巣状分節性糸球体硬化症、微小変化型ネフローゼ症候群とさまざまである。原発性的の場合もあるが、合併疾患として、全身エリテマトーデス(SLE)、混合性結合織病(MCTD)、シェーグレン症候群、慢性関節リウマチ、原発性胆

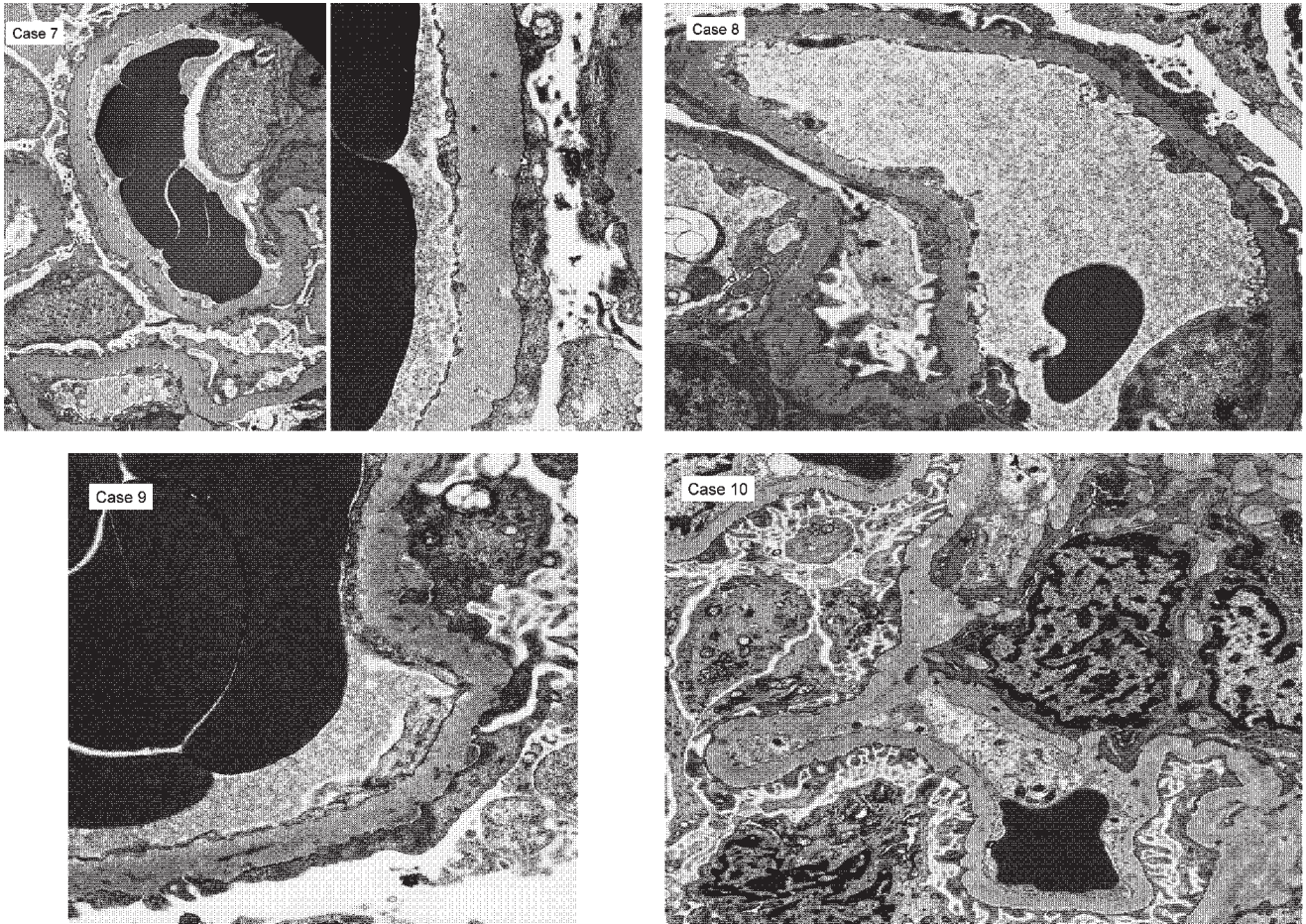


図 Case 7~11

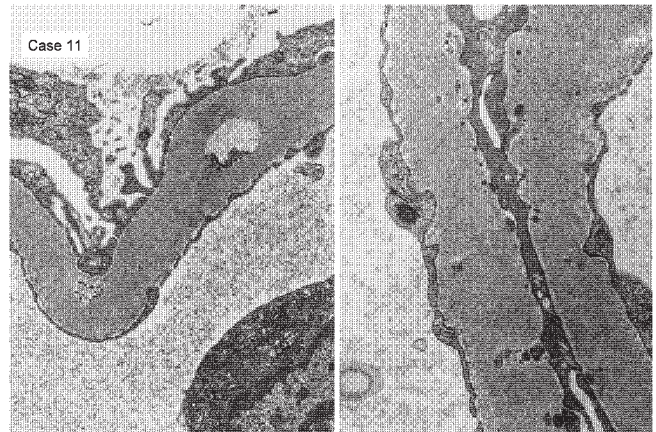
胆汁性肝硬変などの自己免疫疾患を伴うことがある。

症例の呈示

委員から 18 症例の呈示がなされ、表にその臨床像(年齢 age, 性 sex, 生検時の蛋白尿 proteinuria と観察期間の最終蛋白尿, 腎機能 renal function, 高血圧 hypertension, 治療 treatment, 合併疾患 combined disease)と病理像(光顕診断 light microscopy, 足細胞陥入の有無 podocyte infolding, 小球状物の有無 microsphale, その集簇性の有無 cluster, 小管状物の有無 microtubule, 高電子密度沈着物の有無 dense deposit, 糸球体基底膜肥厚の有無 GBM thickening, 免疫染色 immunostaining)をまとめた。また、症例 1~18 の光顕像(一部免疫染色付加)と電顕像を呈示する(図)。

1. 臨床像

年齢は 20~69 歳で、30~40 歳代にピークがあった。男女比は 5 : 13 であった。18 症例全例で蛋白尿を呈し、そのうち 5 例がネフローゼ症候群を呈していた。12 症例で蛋白尿の経過観察が行われ、6 カ月以内に 9 例が軽快している。治療はプレドニゾロン 10~40 mg/day が 8 症例で投与されている。その他の 4 症例はプレドニゾロ



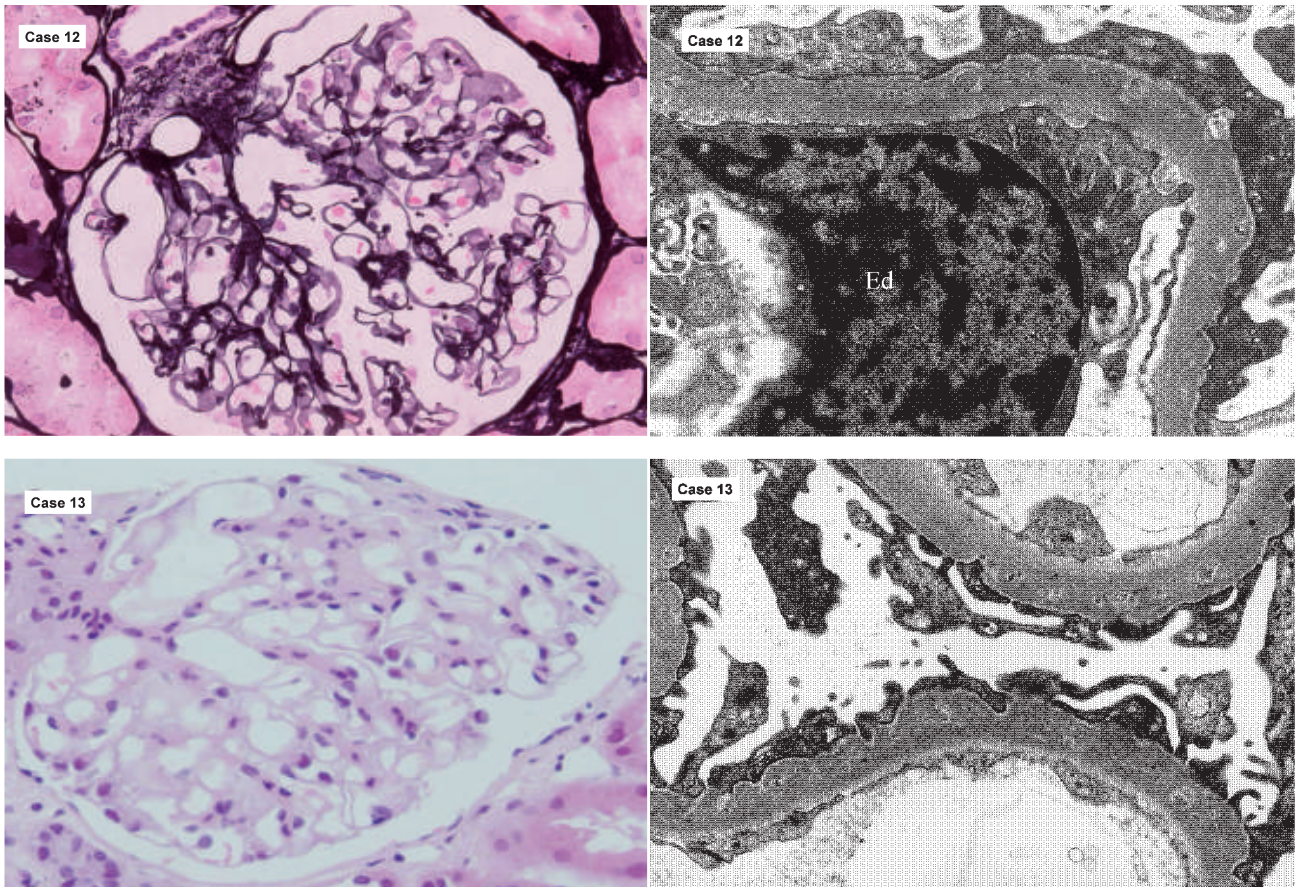
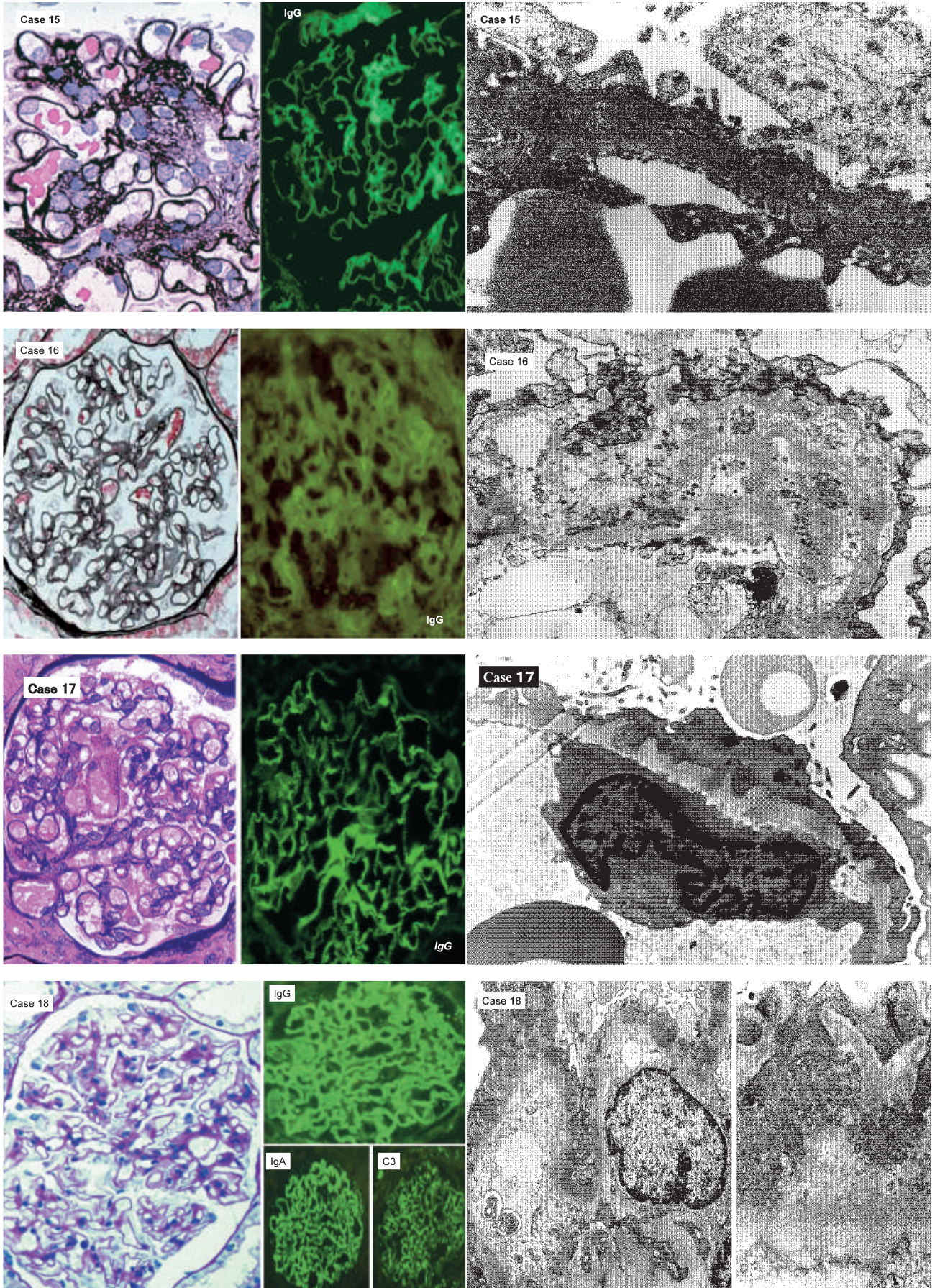


図 Case 12~14

ンを使用せず蛋白尿の軽快が認められている。生検時の腎機能は、18例中13例で正常、5例で低下していた。血圧は18例中13例で正常、5例は高血圧症であった。合併疾患としては、7症例でSLE、4症例でシェーグレン症候群、慢性関節リウマチ1例、原発性胆汁性肝硬変1例、混合性結合織病(MCTD)1例、橋本病1例、バセドウ病1例、B型肝炎1例、A型インフルエンザ感染1例、卵巣腫瘍1例であった。

2. 病理像

光顕診断は、膜性腎症7例、点刻像を伴う巣状分節性糸球体硬化症(FSGS)あるいは巣状糸球体硬化症(FGO)4例、ループス腎炎2例、微小変化4例、膜性増殖性糸球体腎炎(MPGN)3型1例であった。電顕的に、足細胞の陥入は18例全例であったが、そのうち3症例は軽度であった。基底膜内に小球状物は18例中16例で見られ、小球状物が集簇性を示していた症例は7例であった。小管状物は18例中6例で見られた。無構造な高電子密度沈着物の合併は3例で見られた。糸球体基底膜の肥厚は17例で見られた。免疫染色では、免疫グロブリン陰性が6例、IgG単独(弱陽性を含む)は6例、IgG, IgA, C3, C1q陽性3例、IgG, IgA, IgM, C3陽性1例、IgG, IgA, IgM, C3陽性1例、IgG, IgA, IgM陽性1例、IgG, C3陽性1例であった。



☒ Case 15~18

ま と め

1. 足細胞の細胞胞体の糸球体基底膜への陥入に関して

18 症例は、足細胞の細胞胞体突起の糸球体基底膜への陥入所見で共通し、それが PAM 染色における点刻像の原因となっている。その範囲は diffuse global で系統的にみられるもので、局所的かつ部分的に生じているものではない。内皮側からの陥入所見も一部の症例で見られたが、本疾患に特異的なものとはみなされなかった。

2. 免疫グロブリン陽性の症例に関して

ループス腎炎の一部やその他の自己免疫疾患の合併症例に免疫グロブリンの陽性所見がみられるが、ループス腎炎のすべてではなく、ループス腎炎においても、免疫グロブリン陰性症例、IgG 単独症例もあった。免疫グロブリン陽性の症例においては、通常の免疫複合体沈着物(高電子密度沈着物)は見られず、小球状物ないしは小管状物が足細胞陥入先の細胞外基質内に見られ、小球状物ないしは小管状物が免疫グロブリン陽性と関連していることが疑われた。しかし全例ではなく、免疫グロブリン陰性の症例もあった。1 例(case 17)のみ、小球状物ないしは小管状物の構造がなく、高電子密度沈着物が足細胞陥入先の細胞外基質内に見られ免疫グロブリン陽性であった。その他の 3 症例(case 9, 11, 13)では、小球状物ないしは小管状物の構造のほかに、高電子密度沈着物が上皮下沈着物として見られた。

3. 小球状物ないしは小管状物に関して

大多数の症例では小球状物ないしは小管状物が合併していたが、2 症例(case 14, 15)では小管状物が主体で、シェーグレン症候群あるいは SLE を合併していた。また小管状物はびまん性であったが、小球状物は集簇性(cluster)を呈する症例と集簇性のない症例とに分かれた。この疾患の病期(stage)に関する指標は糸球体基底膜の厚さと思われるが、糸球体基底膜が肥厚すると小管状構造が小球状となる傾向がみられた(case 7~11)。

4. 予後と治療に関して

大多数の症例でステロイド投与あるいは無治療で蛋白尿が軽快した。進行する症例もあった(case 1, 2, 8)。

5. 症例間の類似性

Case 1~12 は、小球状物の集簇性(cluster)の有無の違いはあるが、形態的に類似している。case 14, 15 は小管状物を認め、各種免疫グロブリンが陽性の点で共通している。case 16, 18 は小球状物の集簇性(cluster)が見られ、case 17 は高電子密度沈着物があり、それらの症例は各種免疫グロブリンが強陽性の点で膜性腎症に類似していた。

問題点の提起

1. 足細胞胞体の糸球体基底膜への陥入と小球状物の関係

1) 足細胞陥入に伴い小球状物ないしは小管状構造物がある場合に、免疫グロブリンが陰性であるか、IgG (その他の免疫グロブリンは陰性)が弱陽性か、各種免疫グロブリンが強陽性となる。そのように分かれる理由は何か？

2) Case 17 は、足細胞陥入の先に小球状物ないしは小管状構造物ではなく高電子密度沈着物(dense deposit)を認める症例であり、各種免疫グロブリンが陽性であった。膜性腎症では足細胞陥入は稀であるが、膜性腎症の variant と考えてよいか？ あるいは、本疾患群に入れるべきか？

3) 小管状構造物は基底膜の肥厚とともに分断され、小球状構造物に変わる可能性がある。小球状物がびまん

性に分布する場合と、足細胞の陥入部を中心に集簇する場合があるのはどうしてか？ また、症例によって (case 5, 6), 足細胞陥入よりも基底膜内小球状構造物が目立つ症例があった。

4) 現在のところ、小球状物ないしは小管状構造物の由来が足細胞であるという確固たる証拠をつかんでいない。電顕レベルでの連続切片再構築や免疫染色による証明が望まれる。

2. 疾患か所見か

光顕的には、糸球体基底膜が PAM 染色で点刻形成を呈することで共通し、電顕では、その光顕像を裏付けるように足細胞陥入所見が系統的にみられる。これは、膜性腎症における高電子密度沈着物を取り囲む基底膜の反応性病変とは明らかに区別される。一方、膠原病関連腎炎、特にループス腎炎合併群では足細胞陥入で共通するが、第1群：免疫グロブリン陰性で糸球体基底膜が肥厚する群、第2群：免疫グロブリンがメサンギウム領域で陽性の群、第3群：免疫グロブリンが糸球体末梢係蹄で陽性の群、に分類される。以上のように、新しい糸球体疾患として提案するには更なる症例の集積が必要である。

3. 鑑別すべき所見

Burkholder PM らが糸球体基底膜内の extracellular microsphere を報告しているが、現在、この形態像は非特異的所見として取り扱われ、足細胞陥入も伴わない点で、本疾患群の所見とは区別される¹⁾。

これまでの報告

松尾らが case 1~4 を²⁾、Sato H らが case 7~10 を報告している^{3,4)}。第1回足細胞陥入糸球体症国内調査ワーキンググループ委員会のあとにこのテーマに関連した4件の追加の論文が寄せられている^{5~8)}。外国の文献では、2000年の米国カナダ病理学会での症例報告の抄録しか見つかっていない⁹⁾。

文 献

1. Burkholder PM, Hyman LR, Barber TA. Extracellular cluster of spherical microparticle in glomeruli in human renal glomerular disease. *Lab Invest* 1973; 28: 415-425.
2. 松尾孝俊, 重松秀一, 小林 豊. 糸球体腎炎における上皮細胞の基底膜内への陥入に関する電顕的検討. *日腎会誌*: 2001; 43: 240.
3. Sato H, Saito T, Yoshinaga K. Intramembranous fine deposit disease associated with collagen disorder: a new morphological entity? *Virchows Archiv A Pathol Anat* 1992; 420: 447-451.
4. 佐藤 博. 膜性腎症類似の特異な電顕像を示す膠原病症例について. *PCEM(Tohoku Univ Med School)* 1989; 11: 1-5.
5. 木村 徹, 鈴木祐介, 五十嵐浩一, 吉本恵子, 斉間恵樹, 中村雄二, 坂口 弘. 腎炎症例研究 1993; 9: 128-132.
6. Fujigaki Y, Kobayashi S, Nagase M, Honda N, Otawara Y, Tajima A, Aso Y, Muranaka Y. Indentations of the glomerular basement membrane in cases with minor abnormalities. *J Clin Microscopy* 1987; 20: 5-6.
7. 小倉 拓, 神宮寺禎巳, 温井郁夫, 若杉正清, 山下晴夫. ループス膀胱炎による水腎症を合併し、糸球体基底膜内に特異な微細構造物を認めたループス腎炎の2症例. *日腎会誌* 2006; 48: 625A.
8. Sano N, Kitazawa K, Totsuka K, Kobayashi H, Honda H, Makino Y, Shibata T, Sugisaki T. A case of lupus nephritis with alteration of the glomerular basement membrane associated with Takayasu's arteritis. *Clin Nephrol* 2002; 58: 161-165.
9. Howat AJ, Pitt MA, Gibson SP, Coward RA. Membranous nephropathy with intramembranous spherical microparticles. *Lab Invest* 2000; 80: 175A. (米国カナダ病理学会抄録)