

MPO-ANCA 関連腎炎の重複腎生検による腎病理推移 についての組織学的検討

米田雅美*¹ 山口 裕*² 山本 泉 小倉 誠*³
宇都宮保典*⁴ 佐中 孜*¹ 細谷龍男*⁴

Histological investigation of renal pathological changes in
MPO-ANCA-related nephritis using repeat renal biopsies

Masami KOMEDA*¹, Yutaka YAMAGUCHI*², Izumi YAMAMOTO, Makoto OGURA*³,
Yasunori UTSUNOMIYA*⁴, Tsutomu SANAKA*¹, and Tatsuo HOSOYA*⁴

*¹Department of Internal Medicine, Tokyo Women's Medical University Medical Center East, Tokyo,

*²Department of Pathology, *³Division of Nephrology and Hypertension,
Kashiwa Hospital, Jikei University, Chiba,

*⁴Division of Nephrology and Hypertension, Department of Internal Medicine,
Jikei University School of Medicine, Tokyo, Japan

要 旨

MPO-ANCA 関連腎炎腎生検で重複腎生検を行いえた 14 例の腎病理組織において、治療前後での組織変化を検討した。

結果では、初回生検時と再生検時での単純比較した臨床データと糸球体・尿細管間質の急性傷害においては減少し、糸球体の慢性傷害は増加したが、MGA と尿細管間質の慢性傷害に変化は認めなかった。また血管系では動脈硬化の進行はなく、フィブリノイド壊死は治療に反応し消失した。つまり、MPO-ANCA 関連腎炎で腎生検間の平均約 60 日間の治療において、糸球体急性傷害は慢性傷害へ移行し MGA に変化は認めなかった。それでは腎機能改善を反映している因子は何であろうかと考え、それは尿細管間質の急性傷害であるとした。なぜなら、尿細管間質の急性傷害は治療に反応し著明に減少しており、その結果腎機能改善に寄与していると考えられるためである。すなわち、MPO-ANCA 関連腎炎は「急性糸球体炎+急性尿細管間質炎+動脈炎」の病態であり、各活動性はそれぞれ独立して存在していると考えられる。急性糸球体炎すなわち糸球体の急性障害が慢性化する一方で、腎機能低下に寄与する急性尿細管間質炎、すなわち尿細管間質の急性傷害が改善することにより腎機能は改善すると考えた。

We compared the histological changes before and after treatment in 14 cases of myeloperoxidase antineutrophil cytoplasmic autoantibodies(MPO-ANCA)-related nephritis in whom we were able to perform two renal biopsies.

The results show that the clinical findings and acute glomerular and tubulointerstitial injuries decreased, while chronic glomerular injuries increased. No changes were seen in minor glomerular abnormalities(MGAs) or chronic tubulointerstitial injuries between the first and second biopsies. In the vascular system, no treatment-related aggravation of arteriosclerosis occurred and it was found that

*¹ 東京女子医科大学東医療センター内科, *² 東京慈恵会医科大学附属柏病院病院病理部, *³ 同 柏病院腎臓高血圧内科, *⁴ 同 附属病院腎臓高血圧内科 (平成 19 年 1 月 31 日受理)

fibrinoid necrosis disappeared with treatment.

Finally, in MPO-ANCA-related nephritis, the care given between the first and second biopsies caused acute glomerular injuries to become chronic glomerular injuries, but no changes were detected in the MGA. We believe that the changes in acute tubulointerstitial injuries reflected an improvement in renal function, since the acute tubulointerstitial injuries obviously improved in response to PSL, contributing to the improved renal function. In other words, MPO-ANCA-related nephritis is a condition that involves “acute glomerulonephritis+acute tubulointerstitial nephritis+angiitis,” and it is thought that the characteristics of each are independent. We believe that the renal function improved as the acute tubulointerstitial nephritis improved, while the acute glomerular injuries developed into chronic glomerular injuries.

Jpn J Nephrol 2007 ; 49 : 438-445.

Key words : MPO-ANCA-related nephritis, renal biopsy, tubulointerstitium, histopathology, steroid therapy

はじめに

MPO-ANCA 関連腎炎は、急速進行性の腎機能低下をきたし予後不良な疾患である。適切な治療を行っても腎臓死に至ることも稀ではない。発症時にはすでに腎機能低下していることが多く、また高齢者や合併症のある患者が多く、腎生検を行うタイミングを逸しやすい。腎病理組織的には、多数の糸球体に細胞性あるいは線維細胞性半月体形成を伴うびまん性壊死性半月体形成性糸球体腎炎が典型像であるが、なかには糸球体の分節状壊死性病変が年余にわたり持続・再燃する例や、傍尿管毛細血管炎(peritubular capillaritis : PTC)が先行し半月体形成性糸球体腎炎を呈する例や動脈炎だけが優位な例もあり、糸球体病変の活動性と尿細管間質病変、血管系病変が必ずしも一致しない症例を経験する。そしてごく稀に、尿細管間質炎で発症し遅れて壊死性糸球体炎を伴ってくる例^{1,2)}もあり、このことは、MPO-ANCA 関連腎炎は今まで糸球体腎炎が主病態と考えられてきたが、実は糸球体炎と尿細管間質炎、動脈炎がそれぞれ独立した病態で存在することを示唆している。

今回われわれは、MPO-ANCA 関連腎炎において重複腎生検を行うことのできた 14 例の腎病理組織に対し、臨床病理学的に糸球体、尿細管間質、血管系の 3 つの各病変部位をそれぞれ急性傷害と慢性傷害に分けて半定量的に比較検討し、かつこれら腎病理組織が治療や時間経過でどのように推移していくのか観察を行った。

対象および方法

1. 対象 (Table 1)

MPO-ANCA 関連腎炎で、厚生労働省進行性腎障害調査研究班による病理組織学的病期分類 Stage I ~ II の群に

属する 14 例を対象とした。平均年齢は 51.6 歳で、男女比 8/6 であった。また初回生検時の糸球体数は平均 18.4 個、再生検時は平均 22.1 個であった。初回生検時の臨床データでは MPO-ANCA が 35~941 EU で平均 321.7 EU、CRP が 0.1~20 mg/dL で平均 8.28 mg/dL、血清クレアチニン値 (Cre) が 0.8~15.4 mg/dL で平均 3.37 mg/dL であった。初回生検時と再生検時との日数間は 28~106 日間で平均 60.3 日間であった。治療では腎生検間のプレドニゾン (prednisolone : PSL) 総投与量を算出し表記した。このなかで、ステロイドパルス療法は症例 2, 3, 7 の 3 例を除く計 11 例に施行され、症例 8 にメチルプレドニゾン 1,000 mg/day のパルス療法を 2 日間施行し、残る症例 1, 4~6, 9~14 の 10 例に 500 mg/day のパルス療法が 1~3 日間施行された。メチルプレドニゾンは薬理作用の力価比より PSL へ換算し、PSL 投与量に加算して表記した。シクロホスファミド (cyclophosphamide : CPA) は 7 例に投与し、うち症例 2 と 7 の 2 例に 500 mg/day のパルス療法を 2 ないし 3 日間施行され、症例 5 に 250 mg/day のパルス療法が 1 日間施行された。残る 4 例は内服継続療法であった。なお、症例 1 のみが血液透析を施行し、最終的に維持透析となっている。

2. 方法

初回生検時と再生検時の 2 群間での推移を、臨床データ (MPO-ANCA, CRP, Cre) と腎病理組織で比較検討した。腎病理組織では糸球体のみならず尿細管間質、血管系病変について半定量化し、Wilcoxon's rank-sum test にて両側検定を行い比較検討、p 値 0.05 以下を有意とし、0.01 以下をより強い有意とした。

次に腎機能障害の評価として、初回生検時と再生検時のそれぞれにおいて Cre と各種スコアとの相関性を Spearman's correlation にて検定し、p 値 0.05 以下を有意とし 0.01 以下をより強い有意とした。

Table 1. Comparison of clinical data in 14 cases of ANCA-related GN before and after therapy

Case	Age (years)	Sex	Complication	1st biopsy before therapy			Interval of biopsies (days)	Total PSL (mg)	Pulse therapy	Total CPA (mg)	Pulse therapy	2nd biopsy after therapy		
				MPO-ANCA (EU)	CRP (mg/dL)	Cre (mg/dL)						MPO-ANCA (EU)	CRP (mg/dL)	Cre (mg/dL)
1.	76	M	Cerebral infarction	325	14.1	15.4	57	3,405	Y	4,000	N	68	0.1	4.8
2.	74	M	No	613	13	3.5	53	1,100	N	1,000	Y	153	1	2.1
3.	72	M	No	209	13.78	1.47	28	810	N	0	—	30	3.36	1.02
4.	71	M	Interstitial pneumonitis	124	13.4	2.6	49	5,220	Y	0	—	12	2.4	1.6
5.	63	M	Lung hemorrhage s/o	354	8.9	1.6	106	7,390	Y	250	Y	10	0.1	1
6.	61	M	No	673	1.4	2.7	60	5,590	Y	0	—	256	0.2	1
7.	57	M	Interstitial pneumonitis	369	3.61	2.5	57	1,680	N	1,500	Y	35	0.4	2
8.	57	M	Lung hemorrhage	151	7	7.6	49	9,600	Y	900	N	15	0.5	2.1
9.	63	F	Pleuritis	941	9.4	2.5	69	7,155	Y	0	—	235	0.2	1.8
10.	52	F	No	99	0.3	2	97	6,270	Y	0	—	—	0.3	1.5
11.	29	F	No	123	0.6	1.7	52	5,380	Y	0	—	176	0	1
12.	22	F	No	55	20	0.8	60	3,875	Y	0	—	17	0.3	0.7
13.	16	F	Lung hemorrhage	433	10.3	1.3	64	6,820	Y	2,000	N	70	0.1	0.8
14.	10	F	No	35	0.1	1.5	43	3,285	Y	1,500	N	25	0.1	0.6
Mean 51.6				321.7	8.28	3.37	60.3	4,827		779		84.8	0.65	1.57
SE 21.8				257.8	6.07	3.69	19.4	2,494		1,128		85.4	0.96	1.03

GN : glomerulonephritis, PSL : prednisolone, CPA : cyclophosphamide, Y : Yes, N : No

Table 2. Categories of renal biopsies in ANCA-related GN

1. Glomeruli

Minor abnormalities(%) = minor abnormalities/total (number)

Grade of acute injuries

Endocapillary lesions(%) = endocapillary proliferation + mesangiolytic + fibrin thrombosis/total - global sclerosis (number)

Extracapillary lesions(%) = fibrinoid necrosis + cellular or fibrocellular crescent/total - global sclerosis (number)

Stage of chronic injuries

Chronic lesions without global sclerosis(%) = segmental sclerosis + fibrous crescent + adhesion/total - global sclerosis (number)

Global sclerosis(%) = global sclerosis/total (number)

2. Tubulointerstitium

Grade of acute injuries

Tubular damage = Gathered injured tubular sections (number) : ≥ 10 severe, ≥ 5 moderate, < 5 mild

Tubulitis and peritubular capillaritis = Inflammatory cells in a tubular cross section and peritubular capillary (number) : ≥ 10 severe, ≥ 5 moderate, < 5 mild

Interstitial inflammatory cells(%) = Cortical area with interstitial inflammatory infiltration/total cortical interstitial area : ≥ 50 severe, ≥ 30 moderate, < 30 mild

Stage of chronic injuries

Interstitial fibrosis(%) = Interstitial fibrotic area/total cortical area : ≥ 50 severe, ≥ 30 moderate, < 30 mild

Hemosiderosis = The tubular cells and interstitium with hemosiderosis were observed separately.

Affected tubular portions/total tubular portions(%) : ≥ 50 severe, < 50 and ≥ 25 moderate, < 25 and ≥ 10 mild, < 10 none.

Affected interstitial lesions within a $20\times$ field of view (number) : ≥ 5 severe, 4-3 moderate, 2-1 mild.

3. Vasculature

Arterioarteriosclerosis in arterioles and interlobular or larger arteries was observed separately and graded as severe, moderate, mild, or none. Angiitis was also observed.

All lesions were examined semiquantitatively : severe = 3 points, moderate = 2 points, mild = 1 point, none = 0 point, $\geq 50\%$ = 3 points, $< 50\%$ and $\geq 30\%$ = 2 points, $< 30\%$ and $\geq 10\%$ = 1 point, and $< 10\%$ and $\geq 0\%$ = 0 point.

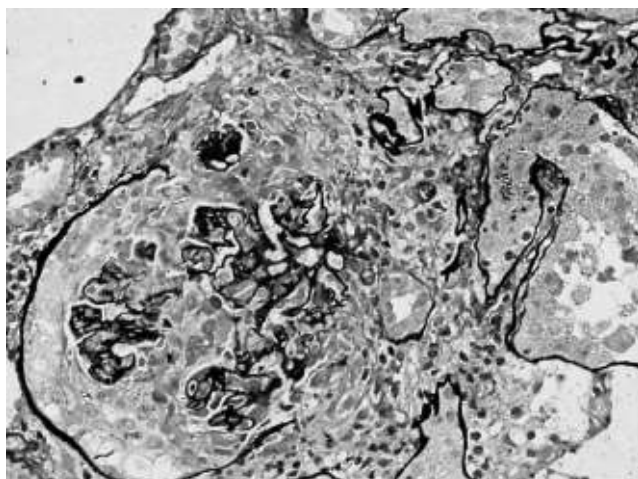


Fig. 1. Segmental fibrinoid necrosis in a 74-year-old male patient with cellular crescents showing destruction of the loop and precipitation of fibrin in the glomerulus (PAM, ×400)

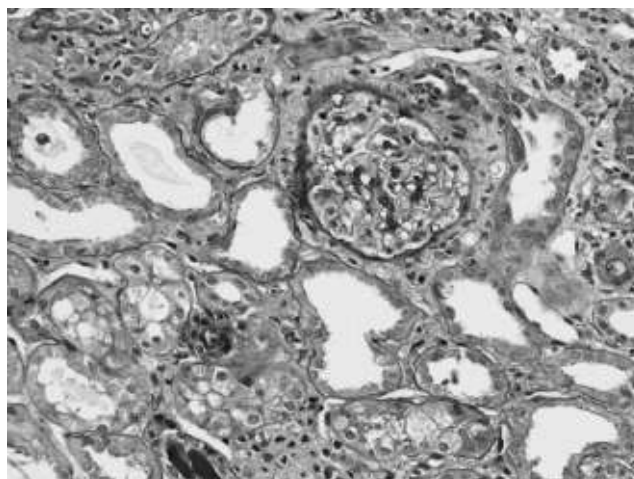


Fig. 2. Moderate damage to tubular epithelial cells in a 29-year-old female patient showing thinning of the tubular cells and dilatation of the lumen with a high nuclear density and disappearance of the brush border. Six damaged proximal tubules can be observed and the grade is moderate. (PAS, ×100)

われわれが定義した糸球体，尿細管間質，血管系病変についての組織学的表記法と半定量化を Table 2 に示した。糸球体は，1) 微小変化(minor glomerular abnormality: MGA)，2) 急性傷害(grade of acute injuries: Grade)，3) 慢性傷害(stage of chronic injuries: Stage)の3つに大別し，急性傷害はさらに，①管内病変(管内増殖，メサンギウム融解など)と②管外病変(Fig. 1)(フィブリノイド壊死，細胞性または線維細胞性半月体など)に分類し，慢性傷害では①球状硬化を除く慢性病変(分節状硬化，線維半月体など)と②球状硬化病変に分類した。ANCA 関連腎炎では1つの糸球体に新旧病変が同時に存在することから，微小変化，急性傷害，慢性傷害は重複可として糸球体の病変数を数えたが，管内病変と管外病変および球状硬化を除く慢性病変と球状硬化病変は重複不可とし，同時に存在していてもそれは1つの病変として数えた。また，1切片では糸球体の一分断面しか評価できず，標本の切り直して複数の病変が認められる可能性もあったが，本研究では1切片で同等に評価した。

尿細管間質についても同様に1) 急性傷害，2) 慢性傷害に大別し，急性傷害はさらに①尿細管上皮傷害(Fig. 2)，②尿細管炎(Fig. 3)，③ PTC(Fig. 2)，④間質内炎症細胞浸潤，の4つに分類し，慢性傷害はさらに①間質線維，②ヘモジデロシス，の2つに分類した。尿細管上皮傷害は，尿細管上皮細胞の菲薄化や核密度の高い部分の混在，ブラッシュボーダーの消失を傷害尿細管とし，その集簇が1視野(100×)で幾つあるかで評価をした。尿細管炎

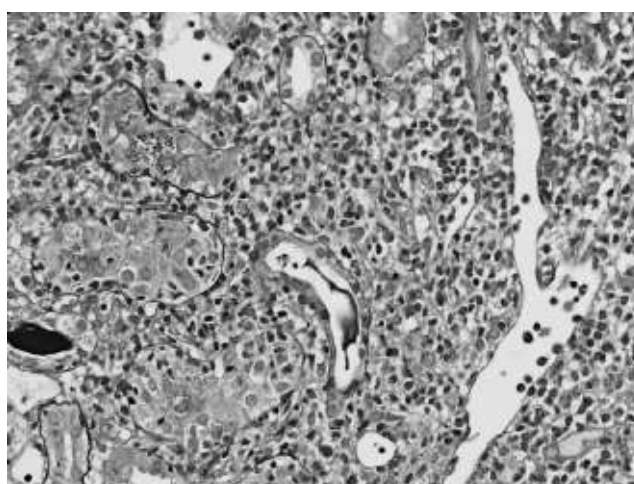


Fig. 3. Severe tubulitis and moderate peritubular capillaritis in a 71-year-old male patient showing more than 10 lymphocyte-dominant infiltrating cells in a tubular cross-section. Rupture of the tubular basement membrane can be seen and the grade is severe. Dilated peritubular capillaries contain more than five mononuclear cells in their lumens and the grade is moderate. (PAS, ×200)

は，各尿細管で尿細管基底膜の断裂や尿細管上皮壁内のリンパ球浸潤が幾つあるかで評価をした。PTCは，各傍尿細管毛細血管で管腔の拡張と管腔内に停滞するリンパ球・多核球が幾つあるかで評価をした。間質内炎症細胞浸潤は，皮質部への細胞浸潤の比率で評価をした。加えて，へ

Table 3. Comparison on clinical data and pathological scores between 1st and 2nd renal biopsies

Wilcoxon's rank-sum test

	1st biopsy before therapy	2nd biopsy after therapy	p value
<i>Clinical data</i>			
MPO-ANCA**	322 ± 258 EU	84.8 ± 85.4 EU	0.003
CRP**	8.28 ± 6.07 mg/dL	0.65 ± 0.96 mg/dL	0.002
Cre**	3.37 ± 3.69 mg/dL	1.57 ± 1.03 mg/dL	0.001
<i>Glomeruli</i>			
Minor abnormalities	28.5 ± 24.0 % (score 1.36)	38.0 ± 23.7 % (score 1.79)	0.101
Grade of acute injuries**	3.00 ± 0.93	1.00 ± 1.07	0.002
Endocapillary lesions**	9.14 ± 9.19 % (score 0.43)	0.00 ± 0.00 % (score 0.00)	0.005
Extracapillary lesions**	63.6 ± 26.9 % (score 2.57)	21.6 ± 21.5 % (score 1.00)	0.001
Stage of chronic injuries**	1.50 ± 1.45	3.00 ± 1.46	0.004
Chronic lesions without global sclerosis**	17.8 ± 19.5 % (score 0.86)	43.1 ± 25.5 % (score 1.93)	0.009
Global sclerosis*	12.9 ± 14.0 % (score 0.64)	20.7 ± 16.6 % (score 1.07)	0.051
<i>Tubulointerstitium</i>			
Grade of acute injuries**	7.50 ± 1.92	3.21 ± 1.89	0.001
Interstitial inflammatory cells**	2.50 ± 0.73	0.71 ± 0.80	0.001
Tubular damage*	1.43 ± 0.62	0.64 ± 0.72	0.019
Tubulitis*	2.00 ± 0.76	1.07 ± 0.59	0.011
Peritubular capillaritis**	1.57 ± 0.62	0.79 ± 0.56	0.005
Stage of chronic injuries	5.07 ± 2.74	5.43 ± 2.23	0.535
Interstitial fibrosis	1.93 ± 1.10	2.00 ± 0.93	0.780
Hemosiderosis	3.14 ± 2.20	3.43 ± 1.88	0.595
tubular cells	1.71 ± 1.28	1.57 ± 1.12	0.558
interstitium	1.43 ± 1.24	1.86 ± 1.06	0.124
<i>Vasculature</i>			
arteriosclerosis	1.00 ± 0.65	1.21 ± 0.56	0.231
arteriosclerosis	1.36 ± 0.89	1.43 ± 0.82	0.790
Angiitis	5 cases	7 cases	

**p < 0.001, *p < 0.05

モジデローシスは尿細管上皮内と間質内に分けて観察し、尿細管上皮内では切片での拡がりの比率で評価をし、間質内では1視野(200×)で幾つあるかで評価をした。ここで尿細管間質の急性傷害として、尿細管上皮傷害は血管炎による虚血障害を、尿細管炎は炎症障害を、またPTCは毛細血管炎である糸球体炎、尿細管間質炎の活動性を反映しており、評価の一つに選択した。加えて、ヘモジデローシスは血尿、PTCと相関性をもち、尿細管上皮内ヘモジデローシスは糸球体炎の、また間質内ヘモジデローシスは尿細管間質炎の癥痕をそれぞれ評価できると考えた。

結 果

初回生検時スコアと再生検時スコアを示す(Table 3)。

1. 臨床データの推移

MPO-ANCAでは症例10のみ再生検時の値が不明で

あったが、症例11を除き他の症例は減少した。Creは症例1が透析導入となったため評価不能と判断し除外したが、残る13例は強い有意差をもって減少した。また、CRPでは全例強い有意差をもって減少した。

2. 糸球体病変の推移

急性傷害においては強い有意差をもって減少し、慢性傷害は有意差をもって増加したが、MGAに変化は認めなかった。急性傷害で活動性管内性病変は14例中10例に認められたが、再生検時には全例がスコア0であった。活動性管外性病変は減少し、慢性硬化病変と球状硬化病変は増加した。

3. 尿細管間質病変の推移

急性傷害においては間質内炎症細胞浸潤、PTCで強い有意差をもって減少し、尿細管上皮傷害、尿細管炎も有意差をもって減少した。しかし慢性傷害に変化は認めなかった。

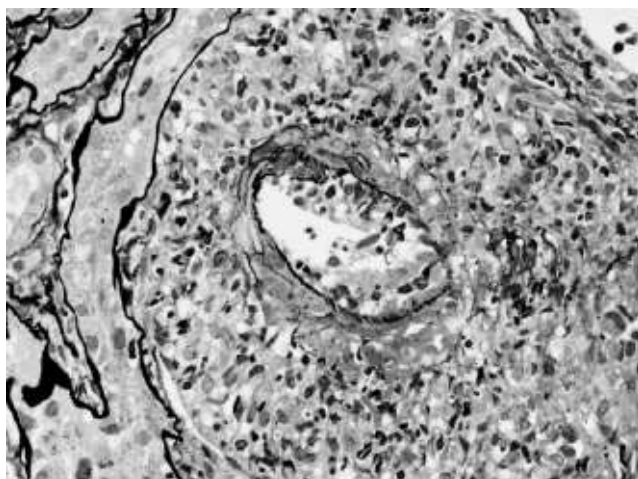


Fig. 4. Necrotizing arteritis in a 74-year-old male patient showing precipitated fibrin in the interlobular arterial wall with partial destruction and disappearance of the elastic laminae. (PAM, $\times 400$)

4. 血管系病変の推移

動脈硬化の進行はなく、フィブリノイド壊死(Fig. 4)はいずれも治療に反応し消失した。

最後に腎機能障害としてのCreと各種データとの相関性を検定し(Table 4), 初回生検時のCreと有意差をもって相関したのは尿細管間質の急性傷害+慢性傷害であり, 再生検時のCreと有意差をもって相関したのは尿細管間質の慢性障害であった。

考 察

ANCA関連腎炎は血清中に抗好中球細胞質抗体(anti-neutrophil cytoplasmic autoantibody: ANCA)を認め、腎炎の発症に関与していると考えられている疾患で、臨床的には急速進行性糸球体腎炎(rapidly progressive glomerulonephritis: RPGN)を呈し、病理学的にはpauci-immune型の壊死性半月体性糸球体腎炎の像を呈することが典型である。治療方法としては副腎皮質ホルモン剤と免疫抑制薬、抗血小板薬、抗凝固薬などによる多剤併用療法のほか、近年では血漿交換療法や白血球吸着療法といったアフエレーシス療法も行われている。しかし高齢者の罹患率が高いため、その治療経過中に腎死または個体死に至る例も多く、またその多くが免疫抑制による感染症であることから、早期診断、早期治療が推奨されている。

腎機能に関する重症度判定には腎生検所見が有用とされ、半月体形成率、半月体病期、尿細管・間質病変をスコア化することで、末期腎不全への移行率が予測可能で、

Table 4. Correlation with pathological score and serum Cre Spearman's correlation

	p value	
	1st biopsy Cre(mg/dL)	2nd biopsy Cre(mg/dL)
<i>Glomeruli</i>		
Minor abnormalities	0.368	0.264
Grade of acute injuries	0.079	0.373
Endocapillary lesions	0.210	—
Extracapillary lesions	0.786	0.973
Stage of chronic injuries	0.912	0.540
Chronic lesions without global sclerosis	0.561	0.382
Global sclerosis	0.481	0.604
<i>Tubulointerstitium</i>		
Grade of acute injuries	0.001**	0.497
Interstitial inflammatory cells	0.002**	0.826
Tubular damage	0.030*	0.198
Tubulitis	0.076	0.646
Peritubular capillaritis	0.285	0.747
Stage of chronic injuries	0.038*	0.022*
Interstitial fibrosis	0.010*	0.002**
Hemosiderosis	0.207	0.199
tubular cells	0.413	0.664
interstitium	0.048*	0.091

**p<0.01, *p<0.05

種々の治療によっても結局は治療開始前の腎生検により概ね腎機能の予後を判定することができる³⁾とされている³⁾。しかしながら、腎機能改善(ここでは単純にCreを示す)を目的に治療を行い、その結果、腎機能改善を認識できる症例も多い。それでは腎機能が腎病理組織の何と相関するのか。また腎機能改善を認めた際の腎病理組織の変化はどうなっているのか。これらの疑問に対し、ANCA関連腎炎において重複腎生検を行うことのできた14例を対象に、治療による推移を臨床病理組織学的に観察した。特に今回の研究では、ANCA関連腎炎のなかでも欧米に比し本邦で多いとされるMPO-ANCA関連腎炎のみを対象とした。

重複腎生検による腎病理組織学的変化を評価した研究はまだ少なく、特にANCA関連腎炎に限った報告は検索しえた限りわずか5件⁴⁻⁸⁾であった。しかもほとんどが本邦以外の報告であるため、対象例にWegener肉芽腫(Wegener's granulomatosis: WG)が多くを占め、ほかに顕微鏡的多発血管炎(microscopic polyangitis: MPA)や腎限局性血管炎(renal limited vasculitis: RLV)などMPO-ANCAが同定されていない例がほとんどであった。このため、本邦でRPGNの約半数を占める³⁾MPO-ANCA関

連腎炎に当てはめて評価することが難しいと判断し、Shigematsu らの腎病理組織学的表記法⁹⁾を参考に、われわれは独自に糸球体、尿細管間質、血管系病変について組織学的に半定量化し、Grade と Stage に分類し、初回および再生検所見の判定を行い比較検討した。

まず糸球体では初回生検時と再生検時で MGA の出現率に変化は認めなかった。Hauer ら⁴⁾や Neumann ら⁹⁾の研究でも、MPO-ANCA 関連腎炎のみを対象とはしていないが、腎炎再燃例でも寛解例でも、初回生検時と再生検時で MGA に変化は認めなかったという同様の所見が得られている。このことは、治療内容や腎炎の病期に関係なく、適切な治療が施されていれば経過中に MGA は増減しないことを意味する。ひいては、腎機能という点で腎病理組織変化に MGA のみが強い関与を示しているわけではないと考えられる。

次に、急性傷害と慢性傷害に関しては、初回腎生検に比し再生検時には急性傷害は減少し慢性傷害は増加した。すなわち、このことは、治療により急性傷害は減少し慢性傷害へ移行するが、傷害糸球体数が制御され MGA は減少せず、もし治療を行わなければ病変糸球体数が増加することを示唆する。われわれはつまり、治療により正常糸球体の新規傷害は制御されるものの活動性病変は慢性化するすなわち器質化、癥痕化するとした一方で、初回生検時の活動性管外性病変は単に慢性化するばかりでなく、一部は正常糸球体へ移行したと考えた。Aasarod ら⁶⁾は WG の 94 例に対し 14 例に重複腎生検を行い、慢性傷害(われわれのスコアリングとは若干異なる)は有意に増加したと報告し、また Kunis ら⁷⁾は、管外性増殖は有意に低下し治療は新しい半月体形成を予防するが、始めに傷害を受けた硬化糸球体数を減少させることはできないとコメントしている。一方 Hauer らは、Kunis らと対比させ治療が硬化糸球体には効果がないことには同意しているが、ある一定期間活動性病変を増加させないだけでなく、活動性病変が慢性化する一方で一部では正常化させているのではないかとコメントしている。しかしこれは、Hauer らの症例が腎炎再燃例で施行された重複腎生検組織であることを反映しているのではないかと考えた。なぜなら、彼らはもし仮に寛解期に再生検をしていれば MGA は増加しているはずだという仮説を立てているからである。しかしわれわれの研究では、寛解期に再生検を行っているにもかかわらず MGA に変化を認めなかったことから、Hauer らの仮説をこの点で一部否定した。また Hauer らは、管外性増殖性病変は減少し硬化度は増加したと報告し、Neumann らも腎炎寛解例(8

例)において急性傷害は減少し慢性傷害は増加したと報告しているほか、Aasarod らも Kunis らも同様の所見を述べており、これは自験結果とも一致をみている。

次に尿細管間質病変についてであるが、われわれの結果では初回生検に比し再生検時には急性傷害は減少し慢性傷害は変化なかった。このことは、再生検時に糸球体の慢性傷害が増加したにもかかわらず、尿細管間質の慢性傷害は著変なかったことから、糸球体硬化のみによる随伴所見とは必ずしもなりえず、尿細管間質病変や血管病変も加わっていると考えた。Neumann らは、腎炎寛解例(8 例)において急性傷害は減少し慢性傷害は増加したと報告し、一方 Hauer らは、急性傷害に変化なく慢性傷害(間質線維化と尿細管萎縮)は増加したと報告し、一般に間質線維化は長い経過をたどるほど糸球体炎に随伴するものだと述べている。Pichler ら¹⁰⁾も、糸球体炎と糸球体硬化の発生が間質線維化と尿細管萎縮を促進するという仮説を立てており、従来の仮説と自験の仮説とは異なるものであった。

臨床データと腎機能評価に関して、初回生検時と再生検時との単純比較では、MPO-ANCA、CRP、Cre いずれも強い有意差をもって減少していたが、文献中では MPO-ANCA、CRP についての記載は認めなかった。Cre を腎機能評価の一端として評価すると、腎病理組織との関連では、初回生検時の Cre は急性・慢性を含む糸球体傷害ではなく、尿細管間質の急性傷害+慢性傷害に有意に相関し、そして再生検時(治療後)の Cre は尿細管間質の慢性傷害に有意に相関した(Table 4)。今まで尿細管間質傷害が糸球体病変に二次的に引き起こされたものと考え、腎機能を規定する因子は糸球体であると考えられていたが、今回の研究で、腎機能障害を規定する因子は糸球体だけではなく尿細管間質傷害の関与を示唆する。尿細管間質の急性傷害(間質内炎症細胞浸潤)が治療によく反応し著明に減少する一方で、慢性傷害(間質線維化範囲、間質内ヘモジデロシス)は治療に反応せず腎機能障害残存を呈すると思われる。すなわち、糸球体病変と尿細管間質病変はそれぞれ独立して存在していることが示唆された。なお、今回の研究は短期間での評価であり、Cre と MGA の相関性については明らかではないが、腎機能長期予後の点では MGA の温存が重要であると考えられる。Hauer らは、腎機能と腎病理組織との関連を(Cre 上昇)糸球体・尿細管間質を含めて急性傷害および慢性傷害でも規定されず、結果、診断(WG か MPA か RLV か)、性別、年齢、腎生検間日数、治療の各種から評価したが、いずれにも相関性は認めなかったと報告した。Neumann らは、腎炎寛解例(8 例)に

において再生検時の Cre は初回生検時と比較して減少したが有意差はでていない。しかし 95 例(重複腎生検以外も対象にした症例数)の腎生検から、腎機能増悪因子は慢性傷害と蛋白尿に依存すると述べている。そして本邦では、川本ら⁸⁾が治療後の腎機能の回復に間質尿細管傷害の軽減が寄与している可能性が高いと述べている。

血管系では動脈硬化と動脈炎について評価し、短期間であるためか動脈硬化の進行は認めなかったが、動脈炎では初回生検時に認めたフィブリノイド壊死が再生検時にはすべて消失しており、これは治療の有効性を示唆している。また動脈炎については、症例数が少ないため明確な結果は導けなかったが、一般には高齢者で他臓器合併症をもつ症例に多く、CRP が高い傾向にあった(Table なし)。

なお、治療に関して、本研究ではメチルプレドニゾロンパルス療法(methylprednisolone pulse therapy: MP 療法)の有無での比較検討を行わなかった。これは、RPGN の診療指針³⁾により、MPO-ANCA 型 RPGN の治療で MP 療法の要否が検討され MP 療法併用による腎予後、生命予後に差がないとされていることを参考にした。

まとめ

MPO-ANCA 関連腎炎腎生検で重複腎生検を行いえた 14 例の腎病理組織において、治療前後での組織変化を検討した。

結果は、初回生検時と再生検時で単純比較した臨床データと、糸球体・尿細管間質の急性傷害では減少し、糸球体の慢性傷害は増加したが、MGA と尿細管間質の慢性傷害に変化は認めなかった。

また、血管系では動脈硬化の進行はなく、フィブリノイド壊死は治療に反応し消失した。

最後に、MPO-ANCA 関連腎炎で腎生検間の平均約 60 日間の治療において、糸球体急性傷害は慢性傷害へ移行し MGA に変化は認めなかった。それでは腎機能改善を反映している因子は何であろうかと考え、それは尿細管間質の急性傷害であるとした。なぜなら、尿細管間質の急性傷害は治療に反応し著明に減少しており、その結果腎機能改善に寄与していると考えられるためである。

すなわち、MPO-ANCA 関連腎炎は「急性糸球体炎+急性尿細管間質炎+動脈炎」の病態であり、各活動性はそれぞれ独立して存在していると考えられる。急性糸球体炎す

なわち糸球体の急性傷害が慢性化する一方で、腎機能低下に寄与する急性尿細管間質炎すなわち尿細管間質の急性傷害が改善することにより、腎機能は改善すると考えた。

本論文の要旨の一部は第 48 回日本腎臓学会総会(2005 年 6 月横浜市)において発表した。

文 献

1. Wen YK, Chen ML. Transformation from tubulointerstitial nephritis to crescentic glomerulonephritis: an unusual presentation of ANCA-associated renal vasculitis. *Ren Fail* 2006; 28(2): 189-191.
2. Banerjee A, McKane W, Thiru S, Farrington K. Wegener's granulomatosis presenting as acute suppurative interstitial nephritis. *J Clin Pathol* 2001; 54: 787-789.
3. 堺 秀人, 黒川 清, 小山哲夫, 有村義宏, 木田 寛, 重松秀一, 鈴木理志, 二瓶 宏, 槇野博史, 上田尚彦, 川村哲也, 下条文武, 斉藤喬雄, 原田孝司, 比企能之, 吉田雅治. 急速進行性腎炎症候群の診療指針. *日腎会誌* 2002; 44(2): 55-82.
4. Hauer HA, Bajema IM, Hagen CE, Noel LH, Ferrario F, Waldherr R, van Houwelingen HC, Lesavre P, Slnico RA, van der Woude F, Gaskin G, Verburgh CA, de Heer E, Buij JA. Long-term renal injury in ANCA-associated vasculitis: an analysis of 31 patients with follow-up biopsies. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17: 587-596.
5. Neumann I, Kain R, Regele H, Soleiman A, Kandutsch S, Meisl FT. Histological and clinical predictors of early and late renal outcome in ANCA-associated vasculitis. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20: 96-104.
6. Aasarod K, Bostad L, Hammerstrom J, Jorstad S, Iversen BM. Renal histopathology and clinical course in 94 patients with Wegener's granulomatosis. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16: 953-960.
7. Kunis CL, Kiss B, Williams G, D'Agati V, Appel GB. Intravenous "pulse" cyclophosphamide therapy of crescentic glomerulonephritis. *Clin Nephrol* 1992; 37: 1-7.
8. 川本進也, 川村哲也, 宇都宮保典, 川口良人, 細谷龍男. MPO-ANCA 関連腎炎の予後関連因子に関する検討. *日腎会誌* 1999; 41: 719-725.
9. Shigematsu H, Yamaguchi N, Koyama A. Glomerulointerstitial events in rapidly progressive nephritic syndrome, with special reference to histologic grade and stage on renal lesions. *Clin Exp Nephrol* 1998; 2: 330-338.
10. Pichler R, Giachelli C, Young B. The pathogenesis of tubulointerstitial disease associated with glomerulonephritis: the glomerular cytokine theory. *Miner Electrolyte Metab* 1995; 21: 317-327.