

コンパニオンミーティング ハンドアウト



第104回日本病理学会総会
名古屋

2015年4月30日

腎臓の正常構造と糸球体病変のとり方

所見診断から挙げるべき鑑別診断

日本医科大学解析人体病理人体病理学
長濱 清隆

2015.4.30 第104回日本病理学会 コンパニオンミーティング

所見診断のすすめ

- 所見診断：主に光顕所見のみで行う診断
最終診断：光顕に加えて、蛍光および電顕所見、臨床経過を加味した診断
- 疾患名や疾患概念を知らなくても記載ができる
- 最終診断は臨床医に任せ、他の業務に時間を割くことができる、かも

2

所見診断に際して

- 組織学的パターンに基づいた所見診断を行う
- PASやPAMが観察の中心だが必ずHEでの鏡検も行う
- 糸球体病変は8つのパターンで対応できる
 - 微小変化群
 - 巣状糸球体硬化症
 - メサンギウム増殖性糸球体腎炎
 - 膜性腎症
 - 膜性増殖性糸球体腎炎
 - 管内増殖性糸球体腎炎
 - 半月体形成性糸球体腎炎
 - 結節性病変
- 最終診断の決定、あるいは鑑別診断の列挙には蛍光所見が必須

3

最終診断に至るまで

- それぞれのパターンを呈するような疾患を鑑別していく
- 微小変化群パターンを見たときは巣状糸球体硬化症パターンを常に除外する
- ループス腎炎はどのパターンも取りうる
- IgA腎症も結構種々のパターンを示す

4

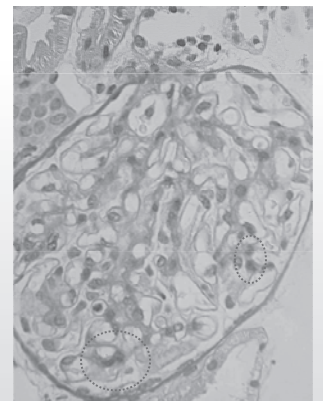
微小変化群パターン Minor glomerular abnormalities

- 糸球体がほぼ正常
- 正常糸球体の定義
 - メサンギウム細胞が2-3個まで
 - IgA腎症では3個まで、ループス腎炎では2個までが正常とされている
 - メサンギウム基質の評価は難しい。
 - 基質は核の倍程度の面積まで
Moderate mesangial matrix increase is defined by expansion of the matrix in the mesangial interspace between adjacent glomerular capillaries to exceed the width of the two mesangial cells in at least two lobules. (Kidney Int. 55: 713-723, 1999)
 - 高齢になるとメサンギウム領域は拡大する傾向にある

5

メサンギウム領域の評価

- メサンギウムは血管極から離れた末梢部で評価
- メサンギウム細胞の核は3個まで
 - 血管内腔に見られる内皮細胞と区別する
- 基質は核の倍程度の面積まで



6

微小変化群パターン
Minor glomerular abnormalities

- 以下の疾患を頭に入れながら診断
 - Minimal change disease
 - FSGS
 - 早期の膜性腎症
 - 変化に乏しいIgA腎症
 - Alport症候群
 - Thin basement membrane disease (TBMD)

7

微小変化群パターンから最終診断へ

- FSGSとの鑑別点
 - Minimal changeは潜血がないものが一般的と考える
 - IgMやC3のメサンギウムへの軽度沈着は minimal changeでも見られる → 鑑別には有用でない
 - 蛋白尿に加えて潜血が見られる場合は minimal changeよりもFSGSを疑う
 - 全ての切片の全ての糸球体を丹念に観察

8

微小変化群パターンから最終診断へ

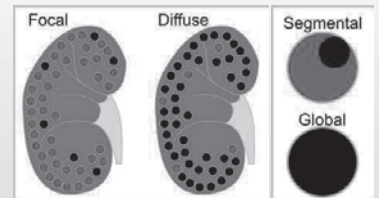
	蛋白尿	潜血	一般的臨床像
Minimal change disease	+	-	ステロイドに反応するも再発を繰り返す。
FSGS	+	+	ステロイド抵抗性、予後不良。20-40%が移植後再発。
Membranous nephropathy	+	-	予後は比較的良好で、無治療で寛解する例も。
Alport syndrome	+	+	遺伝性腎不全。感音性難聴の合併。電顕にて係蹄基底膜の層状変性。
TBMD	-	+	腎機能は正常。電顕にて係蹄基底膜の菲薄化(およそ200nm以下)。家族性を呈することも。

9

巣状糸球体硬化症パターン

Focal segmental glomerulosclerosis ; FGS or FSGS

- Minimal changeとの鑑別が重要だが、困難なことが多い
 - Sampling error
- 蛋白尿に加えて潜血がある場合には、特に積極的に疑う
- 臨床医には、潜血の有無に加えてselectivity index (SI) 等を確認
 - SI=(尿中IgG/血中IgG)÷(尿中トランスフェリン/血中トランスフェリン), Minimal changeでは高い選択性(SI 0.1以下)

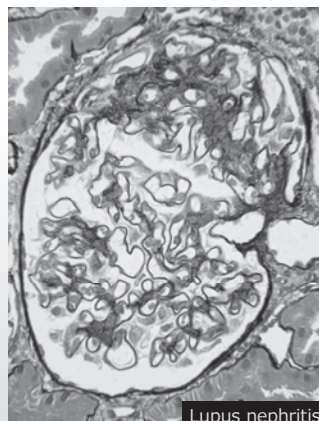


10

巣状糸球体硬化症パターン

Focal segmental glomerulosclerosis ; FGS or FSGS

- 最終診断としては以下のものを念頭におく；
 - FSGS
 - IgA腎症、紫斑病性腎炎
 - ループス腎炎



Lupus nephritis

11

メサンギウム増殖性糸球体腎炎パターン

Mesangial proliferative GN

- 論文、成書などでは多くの場合、IgA腎症の組織学的所見を表現する際に用いられる
- メサンギウム増殖 = メサンギウム細胞の増生 and/ or メサンギウム基質の増加
- 蛍光所見が重要
 - メサンギウムへのIgAの沈着を確認
 - IgAの沈着をみた場合には紫斑や腹痛の有無を確認し紫斑病性腎炎の可能性を検討。
- IgA腎症の他、以下の疾患が含まれる
 - ループス腎炎
 - 糖尿病性腎症 (びまん性病変)
 - 細動脈の硝子様硬化や血管極での毛細血管増生
 - 頻回再発を繰り返すminimal change disease
 - 既往歴の確認

12

膜性腎症パターン

Membranous nephropathy; MN Membranous glomerulonephritis; MGN

- 中年以降の成人例で原因不明の蛋白尿を見たときは膜性腎症、アミロイドーシスをまず考える
- PASで基底膜の肥厚、PAMにてspikeの形成
- Spikeが見えない早期の段階でも蛍光ではIgG、C3の沈着が見られる。また、早期はPAMよりもMassonの方が有用。
- 以下の疾患を念頭に置く
 - 膜性腎症、ループス腎炎
 - メサンギウムの増殖が目立つようなら、後2者を考える
 - 膜性腎症（最終診断）ではメサンギウムの増殖は乏しい

13

膜性増殖性糸球体腎炎パターン

Membranoproliferative glomerulonephritis; MPGN

- 糸球壁の肥厚や基底膜の2重化、メサンギウムの増殖を特徴とし糸球体糸球壁が分葉状を呈する
- 弱拡大では糸球体が腫大して見える
- 含まれる疾患はとて多いため、最終診断には慎重な検討が必要
 - 疾患名としてのMPGNはetiologyが同定できないものに限定
- C1qを含めた多彩な沈着物を認めることが多い
 - C1qやC4の沈着は必ずしもSLEを意味しない（ただし、SLEのことが多い）

14

MPGN patternを示す疾患

感染症	(ウイルス性) HCV, HBV (細菌性) シャント腎炎, 感染性心内膜炎, 腹腔内膿瘍
自己免疫疾患	SLE, MCTD
異常免疫グロブリン産生	Low grade B-cell lymphoma, lymphoplasmacytic lymphoma クリオグロブリン, マクログロブリン血症 Monoclonal immunoglobulin deposition disease
その他の腎炎	Immunotactoid glomerulopathy, fibrillary glomerulonephritis
血管内皮細胞障害	HUS/TTP, atypical HUS

15

管内増殖性糸球体腎炎パターン

Intracapillary proliferative glomerulonephritis

- 血管内に核が増えた状態
- 細胞の種類は問わない
 - 内皮細胞を含んでもよい
- 多くの場合、diffuseかつglobalな変化を示す
- 以下の疾患が鑑別に挙がる
 - 溶連菌をはじめとした感染に関連する糸球体腎炎
 - クリオグロブリン腎症

16

半月体形成性糸球体腎炎

Crescentic glomerulonephritis, Extracapillary proliferative

- 半月体の形成を特徴とする
 - 2層以上の細胞がBowman氏嚢内腔1/4周以上を占拠
 - 構成する成分により細胞性、線維細胞性、線維性に分類
- 糸球壁にFibrinの析出を見たら積極的に疑う
- 以下の疾患が含まれる
 - ANCA関連腎炎(Microscopic polyangiitis, Granulomatosis with polyangiitis, Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis)
 - 抗基底膜抗体症候群
 - IFにて糸球壁にIgGがlinearに沈着
 - 紫斑病性腎炎(IgA vasculitis), IgA腎症
 - IFでIgAの沈着、紫斑の有無

17

結節性病変

Nodular lesion

- メサンギウム領域が細胞成分に乏しい結節状の変化を示すもの。
- 以下の疾患が含まれる
 - 糖尿病性腎症（結節性病変）
 - 臨床歴、電顕にて糸球基底膜の肥厚
 - アミロイドーシス
 - Monoclonal immunoglobulin deposition disease
 - Light chain あるいはheavy chainが糸球体に沈着し結節状を呈する
 - 特発性、あるいはMyelomaなどのlymphoproliferative disorderに合併する

18

挙げるべき鑑別診断のまとめ

組織学的パターン	鑑別すべき疾患		
微小変化群 巣状糸球体硬化症	IgA腎症	ループス腎炎	Minimal change disease, FSGS, 膜性腎症, Alport症候群, TBMD
メサンギウム増殖性GN	IgA腎症	ループス腎炎	糖尿病性腎症 (びまん性病変)
膜性腎症		ループス腎炎	膜性腎症, MPGN (type III)
膜性増殖性GN		ループス腎炎	MPGN (type I, III), DDD クリオグロブリン腎症
管内増殖性GN	(IgA腎症)*	ループス腎炎	溶連菌感染後糸球体腎炎 クリオグロブリン腎症
半月体形成性GN	IgA腎症	ループス腎炎	ANCA関連腎炎 抗基底膜抗体症候群
結節性病変			糖尿病性腎症 (結節性病変) アミロイドーシス, Monoclonal immunoglobulin deposition disease

GN = 糸球体腎炎

* Focal segmentalに見られる

19

各糸球体疾患と臨床症候群

	頻度		蛋白尿	血尿	急性腎炎	急速進行性腎炎	反復性または持続性血尿	慢性腎炎	ネフローゼ
	小児	成人							
微小変化群	○	○	2+						◎
膜性腎症		○	2+						◎
巣状糸球体硬化症	○	○	2+	○					◎
膜性増殖性糸球体腎炎	○		2+	○	○	○	○		◎
溶連菌感染後糸球体腎炎	○		-~+	○	◎				
ANCA関連腎炎		○	2+	○		◎			
IgA腎症	○	○	±~+	○	○		◎	○	○
ループス腎炎		○	-~2+	○	○	○		○	○
糖尿病性腎症		○	±~2+					○	◎
アミロイド腎		○	2+						◎

腎生検の病理・改訂第4版 (診断と治療社) より改編

診断に役立つ蛍光抗体法、免疫染色所見の取り方

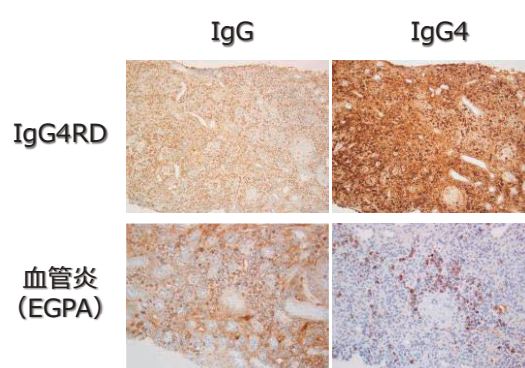
神戸大学病院病理診断科 原 重雄

腎病理では、近年登場してきた新しい疾患概念や、既存の病理診断基準の変更に伴い、免疫染色診断も新たな展開をみせはじめている。本稿では日常の腎病理診断に関わりの深いものを選び、免疫染色の解釈や注意すべきピットフォール等、日常の腎病理診断に沿った観点から述べる。

1. IgG4

①IgG4 関連腎症における IgG4 免疫染色診断の基準は？

「IgG4 陽性形質細胞/IgG 陽性形質細胞 >40%」あるいは「IgG 陽性細胞数が高倍率視野で>10個」のいずれかを満たす場合である¹。しかしこのみでは一部の血管炎などでも基準を満たしてしまうことがあるため²、特徴的な硬化性線維化 (bird's eye) や他臓器病変の有無、臨床検査情報等を基に総合的に判断する。



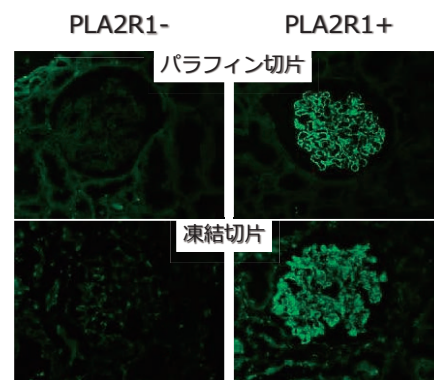
②IgG4 関連疾患？類似病変？

多臓器病変、硬化性線維化、リンパ球/形質細胞の浸潤がありながら、血清 IgG4、組織 IgG4 陽性形質細胞のいずれも増加していない腎生検症例を経験することが稀にある。ステロイド治療が先行的に行われていれば治療による修飾と考えることも可能であるが、未治療の場合は判断に迷う。このような症例に対し、最近の報告では IgG4 関連腎症類似病態とするものと³、組織中 IgG4 陽性細胞の少ない IgG4 関連腎症とするもの⁴があり、これら境界病変例をどのように診断すべきか、今後の課題である。

2. PLA2R1 (phospholipase A2 receptor type 1)

①PLA2R1 とは何か？

2009 年に、特発性膜性腎症 (iMN) の約 7 割において、患者血清中に PLA2R1 に対する自己抗体がみられることが Beck らにより報告された⁵。PLA2R1 は糸球体 podocyte 上に発現する I 型膜貫通型レセプターであり、局所での免疫複合体形成により膜性腎症が起きるという新たな病態が提唱された。多くの症例において長らく原因抗原が不明であった iMN に PLA2R1 分子が大きく関与していること



を見出した Beck らの研究のインパクトは大きく、その後の一連の報告から、二次性膜性腎症での陽性率は非常に低いこと、抗体価は疾患活動性を反映し、高いほど治療反応性が低く、移植後の再発率も高いこと、市販抗体を用いた免疫染色で病理組織学的にも

検出が可能であることなどが報告され、現在では iMN は自己免疫性疾患であると位置づけられている^{6,7}。

②IgG サブクラスとの関連は？

膜性腎症が特発性か二次性かという議論に対する病理学的な評価として、しばしば IgG サブクラスのパターンがこれまで用いられてきた。iMN は IgG4 優位でしばしば IgG1 も陽性であるのに対し、悪性腫瘍では IgG1/2 優位、ループス腎炎では IgG1/2/3 優位であることが報告されている。PLA2R1 からみた場合、PLA2R1 陽性 iMN は約 9 割が IgG4 優位であるが、PLA2R1 陰性 iMN では IgG4 優位パターンは約 3 割にとどまる⁸。PLA2R1 が特発性 iMN のマーカーとして確立した現在、PLA2R1 陰性 iMN が真に特発性なのかどうか結論が出ていない。PLA2R1 陰性 iMN の約 10% で新たな抗原分子も発見されており⁹、“特発性”という用語がどれほどの意味を持つのか、今後の研究の進展に委ねられている。

3. κ/λ

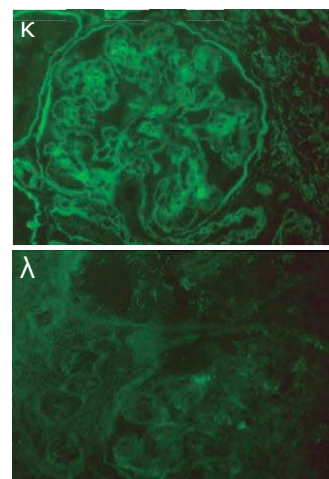
①どの疾患で κ, λ 染色が診断上必要か？

近年、MGRS (monoclonal gammopathy of renal significance) という概念が提唱されている^{10,11}。これは、血清 M 蛋白が検出されながら骨髄増殖性疾患がみられない MGUS (monoclonal gammopathy of unknown significance) から派生したものであり、骨髄増殖性疾患が臨床的に明らかでないにも関わらず、M 蛋白の沈着により引き起こされる腎障害を総称する用語として位置づけられている。MGRS は尿細管・間質型 (light chain tubulopathy, crystal storing histiocytosis) と糸球体型に大きく分けられ、後者はさらにアミロイドーシス (重鎖、軽鎖)、モノクローナル免疫グロブリン沈着症 (Randall 型)、I/II 型クリオグロブリン腎症、immunotactoid 腎症、proliferative glomerulonephritis with monoclonal IgG deposits (PGNMID) などに分類できる^{10,11}。 κ, λ 染色 (蛍光抗体法、酵素抗体法) はこれらの疾患を診断する上で必須であり、電顕での沈着物の微細構造物 (顆粒状、繊維状、管状) や臨床検査所見と併せて診断する。糸球体型 MGRS の中で PGNMID は新しい疾患概念であり、免疫グロブリンの中では IgG3 κ が単独陽性となることが多い¹²。多くの症例では血中に M 蛋白が検出されることはなく、単なる蛍光免疫染色上の所見としての軽鎖制限であるが、時に真のモノクローナルな病態が隠れていることがあり、特に IgG1, IgG2 サブクラス単独の場合は注意が必要である¹³。

② κ, λ 染色は全例で行うべきか？

理想を言えばすべきであるが、少なくとも病理医にとっては現実的に無理な場合が多いのではないだろうか。腎臓内科が活発に腎生検病理診断を行っているところでは全例で κ, λ 染色を行っている所が多く、外注検査会社の受託蛍光免疫染色は、数年前から

蛍光所見 (LCDD症例)

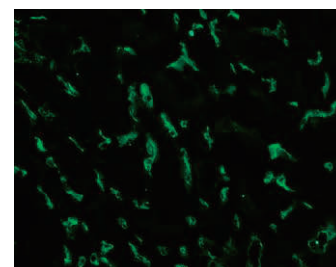


κ , λ をルーチンで導入しているところもある。一方病理医が蛍光所見の評価も行っている場合、わずか2枚とはいえ全例で κ , λ 判定を行うのは過大な負担である。筆者の施設では、MGRSと思われる症例を臨床情報、顕微鏡所見とルーチンの蛍光免疫染色結果から抽出し、必要に応じて蛍光での κ , λ 染色評価を行うようにしている。

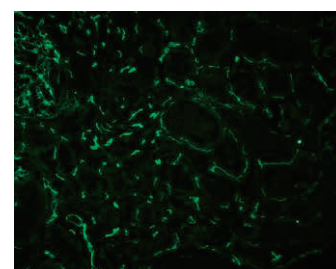
4. C4d

①C4d とは何か？

補体古典経路(C1q→C4→C2→C3→C5~9[membrane attack complex]) 活性化の過程において生成されるC4の分解産物であり、内皮細胞に共有結合して安定的に局所にとどまり、補体活性化の目印となる。抗体関連型拒絶反応(ABMR)時に、抗ドナー抗体(DSA)により活性化された尿細管周囲毛細血管(pte)に陽性となることが1999年に発見され、ABMRの病理診断を大きく変えた。その後の研究でC4dはABMRの診断に必ずしも万能ではなく、ABMR(特に慢性)の約3-4割でC4dが陰性であることや、ABO不適合移植ではABMRがなくともpteにC4dが瀰漫性陽性になること、C4d所見は一定ではなく、陽性から陰性(あるいはその逆)に変動しうること¹⁴などが知られるようになり、C4d染色結果に依存しない新たなABMRの診断基準が求められるようになった。2013年に改訂された移植腎病理の国際分類(Banff2013分類)ではC4d陰性も含めたABMRの新しい診断基準が公開されている¹⁵。



抗体関連型拒絶反応



5年目プロトコル生検 (ABO不適合移植)

②凍結蛍光法と酵素抗体法で異なる評価法

酵素抗体法でのC4d染色の感度は凍結切片での蛍光抗体法に劣るため、酵素抗体法でわずかでも染まっていれば陽性と解釈する¹⁵。

スコア	面積	IF	IHC
C4d 0	0%	Neg	Neg
C4d 1	1-10%	Neg	Positive
C4d 2	10-50%	Positive	Positive
C4d 3	>50%	Positive	Positive

Am J Transplant 14: 272, 2014

③Banff2013分類の下、C4d染色を行う意義は？

C4dが陽性であれ陰性であれ、特徴的な組織所見があればABMRを疑うという新たな分類の登場で、C4dをあえて染色する意義は何か？一つは病理所見が弱い場合の傍証となることである。ABMRでは毛細血管の炎症やリモデリング(糸球体係蹄壁二重化、pte基底膜肥厚)が弱い場合があり、そのような場合のC4d陽性所見はABMRを積極的に疑う根拠となりうる。当然ながら、この判断はABO不適合移植には摘要できず、血清中DSA所見と併せて評価されなければならない。もう一つは腎グラフト予後の簡便なマーカーとしての意義である。組織所見あるいはDSA所見単独に比較し、C4d陽性所見は腎グラフト廃絶を予測するより良いマーカーであることが大規模メタアナリシス結果から明らかになっている¹⁶。

5. SV40

BK ウィルス腎症の診断過程における SV40 免疫染色を日常病理診断上どのように運用すべきかについて、2013 年に発表された BK ウィルス腎症国際ガイドライン¹⁷に沿って述べる。

①BK ウィルス腎症の組織像は？

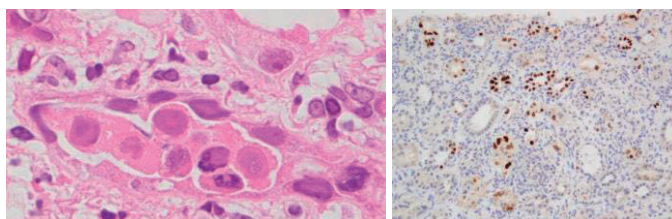
IgM 陽性の形質細胞に富む尿細管間質性炎症の像を呈し、遠位尿細管～集合管を主体とした尿細管炎がみられる。最も鑑別すべき病態は plasma cell rich-rejection であり、拒絶反応を考えさせる所見としては動脈内膜炎、フィブリノイド壊死、移植糸球体炎、C4d 陽性像がある。T 細胞性拒絶反応時に尿細管上皮に陽性となる MHC class II 抗原が両者の鑑別に有用とする報告もあるが、コンセンサスは得られていない。

②SV40 陰性は BK ウィルス腎症を否定できるか？

BK ウィルス腎症は髄質から広がる。このため、ガイドラインでは髄質を含む検体を少なくとも 2 本とることが推奨されており、充分量の髄質が採取されていない検体では SV40 陰性であっても初期の BK ウィルス腎症を否定してはならない。

③どの抗体クローンをを用いるべきか？

Calbiochem の anti-SV40 T antigen (mouse, clone PAb416) が推奨されている (<http://antibody.bioimpact.jp/antibody/detail/gid:merck/cnum:DP02-200UG/>)。多施設 (25 か国 60 施設) が参加して行われた SV40 免疫染色プロトコルの検討でも 68% の施設が PAb416 を用いている¹⁸。



④JC ウィルス腎症

SV40 抗原は JC ウィルスにも共通して含まれるが、JC ウィルスによる移植腎の障害は極めて少ない。BK ウィルス腎症を思わせる核所見や尿細管間質の炎症があり、SV40 染色陽性であっても、血中に BK ウィルスが検出されない場合は、JC ウィルス腎症の可能性を考慮する。

参考文献

1. 日腎会雑誌 53:1062, 2011
2. *Mod Pathol* 24:1480, 2011
3. *Mod Rheumatol* 2014 (PMID: 24884481)
4. *BMJ Case Rep* 2013 (PMID: 23749829)
5. *N Engl J Med* 361:11, 2009
6. *J Clin Invest* 124:2307, 2014
7. *Autoimmunity Rev* 13:108, 2014
8. *Virchows Archiv* 2015
9. *N Engl J Med* 371:2277, 2014
10. *Blood* 120: 4292, 2012
11. *Kidney Int* 87:698, 2015
12. *Kidney Int* 65: 85, 2004
13. *J Am Soc Nephrol* 20:2055, 2009
14. *Am J Transplant* 9:2561, 2011
15. *Am J Transplant* 14: 272, 2014
16. *Kidney Int* 87:182, 2015
17. *Am J Transplant* 13(suppl4): 179, 2013
18. *Am J Transplant* 14:2137, 2014

腎生検電顕診断の基礎

筑波大学医学医療科腎血管病理 上杉 憲子

電顕診断は腎生検診断には補助的ではあるが、光顕や IF のより深い理解の助けとなる。診断を行うのに先立ち、電顕で見える正常糸球体像や誤診されやすい細線維の存在を理解しておく必要がある。

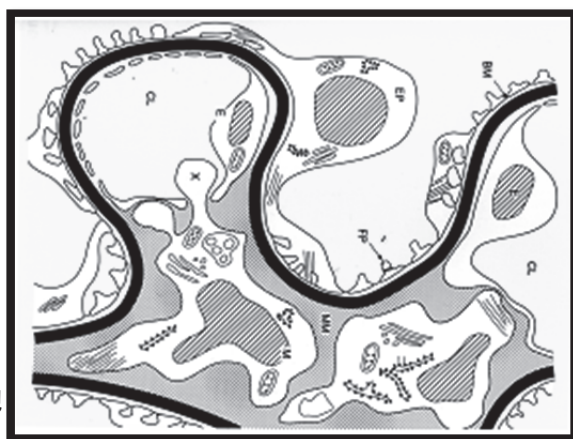
1. 基本的な構造：糸球体：3種類の細胞（上皮、内皮、メサンギウム）と2種類の細胞外マトリックス（メサンギウム基質と基底膜）からなる。

各構造物の電顕所見

BM:基底膜、EP:上皮細胞、FP:足突起、

M:メサンギウム細胞、MM:メサンギウム基質、

Zollinger and Mihatsch: Renal pathology in Biopsy



① 上皮細胞 (EP)

1. たこ状の細胞。細胞体、細胞突起、タコ足／足突起で構成。
2. 細胞体：核のある部分。基底膜から離れて存在。RER(粗面小胞体)、Golgi 体、ミトコンドリアが豊富。ライソゾームが散見。
3. 足突起：細胞体から細胞突起がのびたこ足となり、基底膜に接する部分。細線維やアクチンを主体とした細胞骨格が多い。
4. スリット膜：足突起間の 20-50nm のスリット状の間隙間にある 5-6 nm 幅の膜。

② 内皮細胞

1. 他の内皮細胞やメサンギウム細胞と gap 結合で結合する。
2. 核のある細胞質が豊富な部分と扁平な部分からなる。前者は、メサンギウムと接する部分にあることが多く、辺縁に細線維や微細管が多い。
3. Fenestra：扁平な部分にある 70-100nm の不規則な小孔 (fenestra)。隔壁はない。Fenestra は内皮細胞の同定に有用
4. 活動性が高く、形態の変化が大きい。

③ メサンギウム細胞

1. 内皮細胞やメサンギウム細胞、Lacis 細胞とは Gap 結合で連結。
2. 長い細胞突起を有する不規則な細胞で、突起を基底膜や係蹄（内皮細胞下）に伸ばす。食機能をもつ細胞も存在。
3. 細線維(上図→)：細胞突起には細線維（中間フィラメントやアクチン由来



の細胞骨格)が束状に存在し、一部はPlaque(板状)となる。細線維束は、細胞辺縁に多く存在する。amyloid や fibrillary GN の細線維との鑑別が必要。

4. 細胞周囲に網の目状のメサンギウム基質をもつ(同定に有用)。

細胞外基質：メサンギウム基質と基底膜は、構造や構成蛋白が異なり、電顕でも強拡大では異なるが、弱拡大は類似し、白色調の均一な物質である。

④ **メサンギウム基質**：

1. メサンギウム細胞の周りに樹脂状に分布し、糸球体外のメサンギウムに及ぶ。
2. 成分の主体はCollagen typeIV。type V や laminine、fibronectin も多い。
3. 細線維が豊富。とくにメサンギウム-内皮、にメサンギウム-GBM との接着部。GBM の緻密層の構造蛋白と接着する。

⑤ **基底膜**：

1. 内皮と上皮の基底膜が合わさったもの。厚い。
2. 3層構造：外透明層、緻密層、内透明層。ヒトは透明層の発達が悪い。
3. 緻密層：主体はCollagen type IV。Non-collagenous 蛋白はLaminin 多い。
4. 透明層：Non-collagenous 蛋白(enactin、proteoglycan)が主体。
5. 基底膜の厚さ：生誕時100nm前後で、成長につれ肥厚し、10-12才で成人と同じ厚さ。20才以下は薄い部分が混在。個人差や係蹄による差。

●0-1才：132 to 208 nm ●1-6才：208-245 nm ●6-11才：244-307 nm
●成人：300nm-350 nm (224 nm-460 nm) 男(370±50nm) > 女(320±50 nm)
成人では250 nm以下では厚さが薄く、200 nm以下は病的である。

2. 電顕所見のTip：

- ① 光顕やIFを参考にする。光顕やIFとかけ離れた所見はartifactを疑う。
- ② セミン切片をみる。大きな病変(細胞性半月体)の同定。間質障害の状態。
- ③ 低倍率から観察する。弱拡大(1000-2000倍)から観察。
- ④ 電顕写真は技師の力量に左右される。組織診断を付記、観察したい点を伝える。
- ⑤ 荒唐糸球体は観察の対象にならない。免疫複合体も陰性となる。
- ⑥ 年齢を考慮：膜の厚さ。
- ⑦ 内皮細胞や上皮細胞の全節性の腫大は、固定不良を考慮する。
- ⑧ 細線維は正常でも基底膜やメサンギウム基質の辺縁に出現する。Organized deposit との鑑別には、正常部の強拡大の所見を周知しておく必要がある。
- ⑨ 足突起の消失は、明らかなものを抽出する。少なく不明瞭なものは無視。
- ⑩ 基底膜のごく一部のみの菲薄化は、病変でない可能性がある。

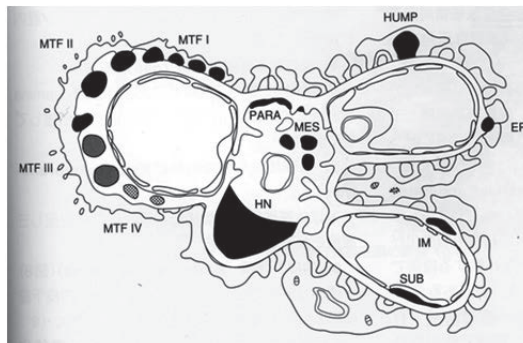
3. 実際の観察

- ① 弱拡大の観察 増殖の程度や硬化／基質の沈着の程度を判断する。
- ② 細胞の同定：細胞は、基底膜を中心とした存在部位により区別する。
 - 1. 上皮細胞：足突起。基底膜の外側、基底膜に接せない核。
 - 2. 内皮細胞：fenestra があるところから追いかける。
 - 3. メサンギウム細胞：基質が周囲にある。細胞境界が不明瞭。
 - 4. 炎症細胞：基質が周囲になく、細胞膜が追える。

③ 高電子密度沈着物の部位

IF 所見の確定に必須。

右図 EPI 上皮下 HUMP ハンプ SUB 内皮下
 IM 膜内 HN 半球状 MES メサンギウム PARA
 パラメサンギウム MTF: 上皮下沈着物の膜
 内の変化



④ 滲出性病変と免疫複合体の鑑別

両者とも高電子密度物。滲出性病変は糸球体末梢にあり、不明瞭で、境界がはっきりせず、内部に脂肪滴や細胞片や炎症細胞などが存在。DM(糖尿病)、進行した腎炎。光顕、IF を参考にする必要がある。少量のとき鑑別は困難。滲出性病変は高度の糸球体障害を意味する。

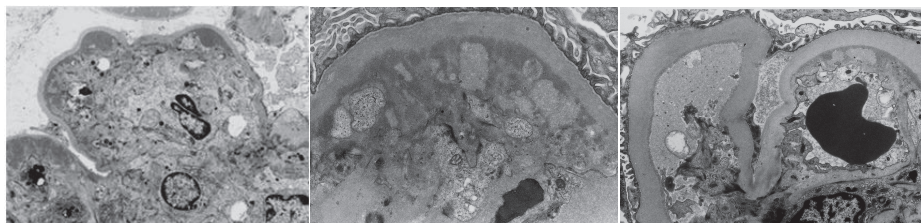
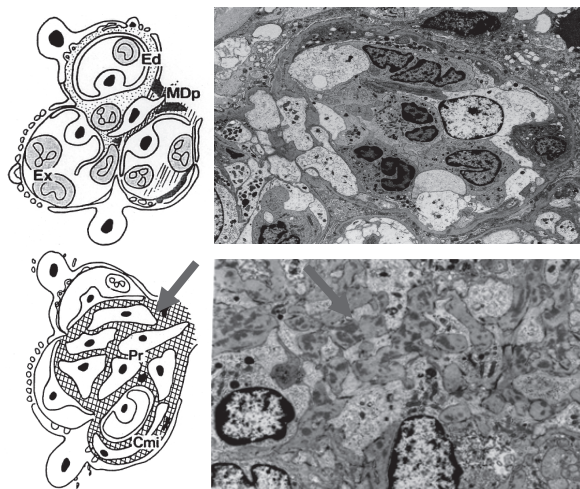


図 DM: (左) 結節の縁に高電子密度物。(中)強拡大：不明瞭、細胞屑がなかにある。
 (右)左糸球 内皮の剥離 右糸球 辺縁に滲出性変化

⑤ 管内細胞増多とメサンギウム増多

両者の鑑別には電顕が有用だが、実際は混在が多く線引きは難しい。管内細胞増多(右上)では、隣接する細胞間に基質がない。

メサンギウム増多(右下図)では、隣接する細胞間に基質(矢印)が存在。

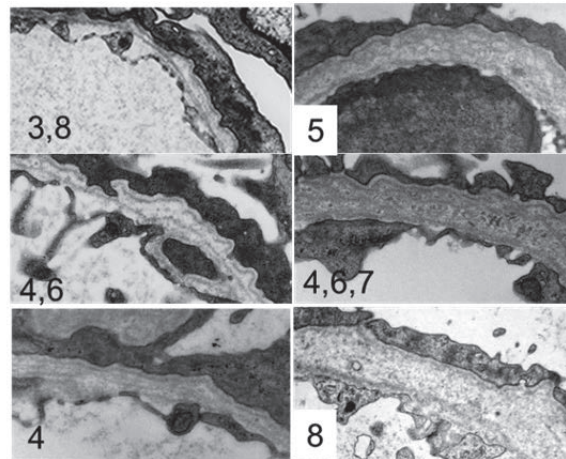


- ⑥ 硬化 基質の高度な沈着により、糸球体が閉塞すること。内皮の同定は不可能。上皮の高度の障害。滲出性病変、細胞屑の出現がある。詳細な観察は不要。

⑦ 基底膜の変化：

Alport 症候群の基底膜所見

1. 厚い部分と薄い部分
2. 辺縁不整
3. 緻密層減衰 (attenuation) 菲薄化
4. 層板状 (lamination) 層状断裂 (splitting)
5. 網状 (reticulation, basket-waven)
6. 断片化 (fragmentation)
7. 膜内の顆粒状の高電子密度物質 “crumbs”
8. 透明化 (lucency)



基底膜変化は、IgA 腎炎や他の腎炎、菲薄基底膜病でも部分的に同様な所見が出現する。菲薄基底膜病では所見の程度が軽いが、多数箇所、より程度が強いものは、非典型的 Alport 症候群を疑う。

⑧ 内皮下の細胞間入と浮腫いずれも長期間たつと内皮細胞が新生基底膜を作る。

間入では内皮細胞と基底膜の間、メサングウム細胞（基質や高電子密度沈着物を伴うことが多い）や炎症細胞が入り込む。内皮下浮腫は内皮細胞障害を示唆し、TMA, 高血圧、DM など循環障害によることが多い。DM は内皮剥離に至る。

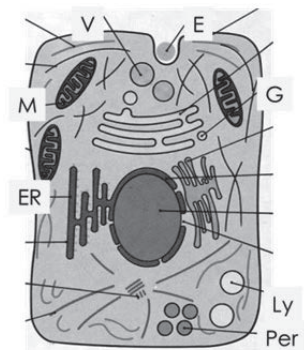
⑨ 特殊な構造物 Amyloid, Fibrillary GN, 異常グロブリンによる沈着（軽鎖/重鎖、Cryoglobulins）などにより特殊な繊維やクリスタルの沈着がみられる。糸球体固有細線維との鑑別は形態的に困難で、存在部位、量、IF が参考となる。

4 細胞の微細構造 右図 E；エンドソーム（食空胞、飲み込み空胞）

V；Vesicle（液胞 細胞膜で囲まれた水溶液。糖や色素など細胞固有のもの）

Ly；ライソゾーム（水解酵素、好中球顆粒など）Per；ペルオキシソーム（カタラーゼ）ER 粗面小胞体 G ゴルジ装置

Gf. 膜をもたない物質 ●リボゾーム ●脂肪小滴 ●グリコーゲン



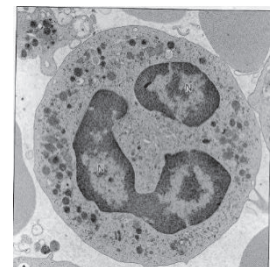
5. 糸球体でみられる炎症細胞

① 好中球：

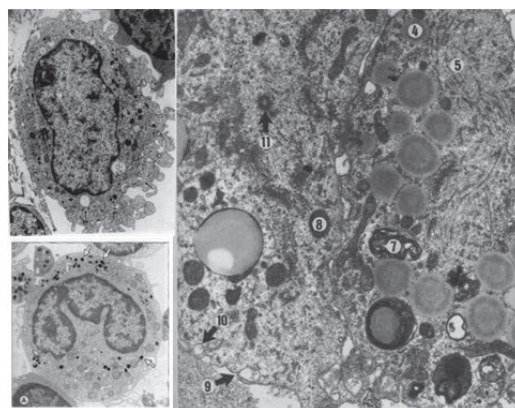
1. クロマチンが核縁に塊状に凝集した分葉核。
2. グリコーゲン粒子と多様な形状の顆粒。一次顆粒 (MPO など)：大型円形、高電子密度。二次顆粒：小型の円形や垂鈴状。
3. RER や Golgi 体は少ない。4. 細胞形状は種々

② 単球・マクロファージ：

1. 核：不規則な陥凹があり、形状不整な輪郭。
2. 細胞質：粗面小胞体やゴルジ装置などの小器官が豊富。小胞が多い。束状の中

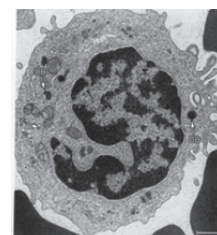


間フィラメント。顆粒少ない。マクロファージは、豊かな細胞質に貪食空胞が多数ある。右図 4 脂肪滴 5 細胞骨格線維アクチン 7 ミエリン様物質 8 食空胞 9. エンドサイトーシス 10. 水胞 11. 中心体



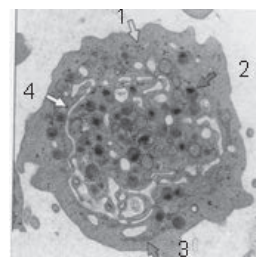
③リンパ球

- 核：円形。ときに切れ込み。クロマチンは核縁に凝集。
- ミトコンドリアやリボゾームは多いが小器官の発達乏しい。
- 電子密度が高い顆粒が密集し存在 (clustered dense body)
- 細胞表面に微絨毛がみられる。



③ 血小板 血小板の凝集は内皮障害の所見。腎炎でみえる

- 無核の円盤細胞。細胞辺縁に小管や細線維が輪状に走行。
- 細胞質：血小板特殊顆粒 (右図 2)、開放小管系 (細胞膜と連続し細胞外に開口する膜構造 右図 4)、暗調小管 (内部にやや暗調な基質を有する ER に由来する膜構造 Vacuole, 右図 3)、グリコーゲン顆粒 (右図 1)、微小細管 (右図 2) など多彩。



(骨髓診断病理アトラス、中外医学社)

6. 電顕診断チェックリスト

程度		-	±	+	++	程度		-	±	+	++
上皮細胞	腫大					沈着物	hump				
	細胞質の変化※						基底膜上皮				
	足突起癒合 %						基底膜内				
	足突起物質						基底膜内皮下				
	微絨毛形成						wire loop				
基底膜	菲薄					メサングウム					
	肥厚(整、不整)					傍メサングウム					
	wrinkling					尿管基底膜					
	基底膜の変性※					間質					
	融解、断裂など					他の沈着物					
内腔側	層板状、網状化					血管	細動脈硝子化				
	内皮下浮腫						内膜肥厚				
	内皮細胞腫大						中膜障害				
	管内増殖						間質	泡沫細胞浸潤			
フィブリン析出					細胞浸潤						
					膠原線維						
					尿管萎縮						
メサングウム	細胞増加										
	基質増生										
	細胞質の変化※										
	間入										
	融解										
フィブリト壊死											
遊走細胞											

腎臓の正常構造と糸球体病変のとり方

所見診断から挙げるべき鑑別診断

日本医科大学解析人体病理学
長濱 清隆

腎生検が嫌われる理由

- 他の臓器に比べ鏡検する頻度が低い
- 特染が多く、手間がかかる
- 臨床的に明らかな症状があるにもかかわらず組織学的に決定的な変化に乏しいことがしばしば
- 変化の基準があいまいで文学的な表現が多い
- 蛍光抗体法や電顕の所見が分かりにくい
- 疾患名が多い
 - 所見診断と疾患名とが混同しやすい
- 診断の決定には臨床情報が重要

- 所見診断：主に光顕所見のみで行う診断
最終診断：光顕に加えて、蛍光および電顕所見、臨床経過を加味した診断
- 疾患名や疾患概念を知らなくても記載ができる
- 最終診断は臨床医に任せ、他の業務に時間を割くことができる、かも

所見診断に際して

- 組織学的パターンに基づいた所見診断を行う
- PASやPAMが観察の中心だが必ずHEでの鏡検も行う
- 糸球体病変は8つのパターンで対応できる
 - 微小変化群
 - 巣状糸球体硬化症
 - メサンギウム増殖性糸球体腎炎
 - 膜性腎症
 - 膜性増殖性糸球体腎炎
 - 管内増殖性糸球体腎炎
 - 半月体形成性糸球体腎炎
 - 結節性病変
- 最終診断の決定、あるいは鑑別診断の列挙には蛍光所見や電顕所見、臨床所見が必須

参考にしてほしい成書

新 腎生検の病理

—腎臓病アトラス—

坂口 弘 慶応義塾大学名誉教授
北本 清 杏林大学医学部総合医学部教授
中本 安 杏林大学医学部泌尿器科
編著



診断と治療社

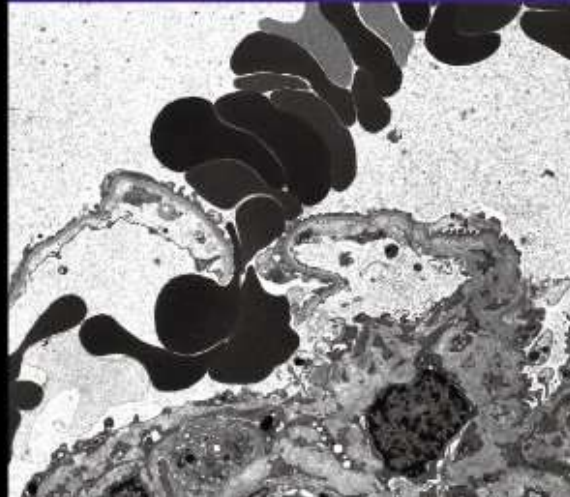


編集
日本腎臓学会・腎病理診断標準化委員会
日本腎病理協会

腎生検病理 アトラス

Kidney Biopsy—Atlas and Text

「腎生検病理診断標準化への指針」病理改訂版

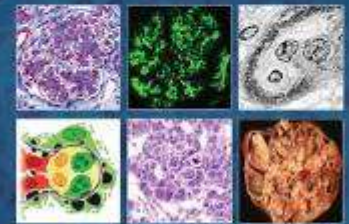


東京医科学社

Includes interactive ebook with complete content.

HEPTINSTALL'S PATHOLOGY OF THE KIDNEY

SEVENTH EDITION



VOLUME I

J. Charles Jennette + Jean L. Olson
Fred G. Silva + Vivette D. D'Agati

Wolters Kluwer

各糸球体疾患と臨床症候群

	頻度		蛋白尿	血尿	急性腎炎	急速進行性腎炎	反復性または持続性血尿	慢性腎炎	ネフローゼ
	小児	成人							
微小変化群	○	○	2+						◎
膜性腎症		○	2+						◎
巣状糸球体硬化症	○	○	2+	○					◎
膜性増殖性糸球体腎炎	○		2+	○	○	○	○		◎
溶連菌感染後糸球体腎炎	○		〜+	○	◎				
ANCA関連腎炎		○	2+	○		◎			
IgA腎症	○	○	±〜+	○	○		◎	○	○
ループス腎炎		○	〜2+	○	○	○		○	○
糖尿病性腎症		○	±〜2+					○	◎
アミロイド腎		○	2+						◎

挙げるべき鑑別診断のまとめ

組織学的パターン	鑑別すべき疾患		
微小変化群 巣状糸球体硬化症	IgA腎症	ループス腎炎	Minimal change disease, FSGS, 膜性腎症, Alport症候群, TBMD
メサンギウム増殖性GN	IgA腎症	ループス腎炎	糖尿病性腎症 (びまん性病変)
膜性腎症		ループス腎炎	膜性腎症, MPGN (type III)
膜性増殖性GN		ループス腎炎	MPGN (type I, III), DDD クリオグロブリン腎症
管内増殖性GN	(IgA腎症)*	ループス腎炎	溶連菌感染後糸球体腎炎 クリオグロブリン腎症
半月体形成性GN	IgA腎症	ループス腎炎	ANCA関連腎炎 抗基底膜抗体症候群
結節性病変			糖尿病性腎症 (結節性病変) アミロイドーシス, Monoclonal immunoglobulin deposition disease

GN = 糸球体腎炎

* Focal segmentalに見られる

最終診断に至るまで

- それぞれのパターンを呈するような疾患を鑑別していく
- 微小変化群パターンを見たときは巣状糸球体硬化症パターンを常に除外する
- ループス腎炎はどのパターンも取りうる
- IgA腎症も結構種々のパターンを示す

挙げるべき鑑別診断

組織学的パターン	鑑別すべき疾患		
微小変化群 巣状糸球体硬化症	IgA腎症	ループス腎炎	Minimal change disease, FSGS, 膜性腎症, Alport症候群, TBMD
メサングウム増殖性GN	IgA腎症	ループス腎炎	糖尿病性腎症 (びまん性病変)
膜性腎症		ループス腎炎	膜性腎症, MPGN (type III)
膜性増殖性GN		ループス腎炎	MPGN (type I, III), DDD クリオグロブリン腎症
管内増殖性GN	(IgA腎症)*	ループス腎炎	溶連菌感染後糸球体腎炎 クリオグロブリン腎症
半月体形成性GN	IgA腎症	ループス腎炎	ANCA関連腎炎 抗基底膜抗体症候群
結節性病変			糖尿病性腎症 (結節性病変) アミロイドーシス, Monoclonal immunoglobulin deposition disease

GN = 糸球体腎炎

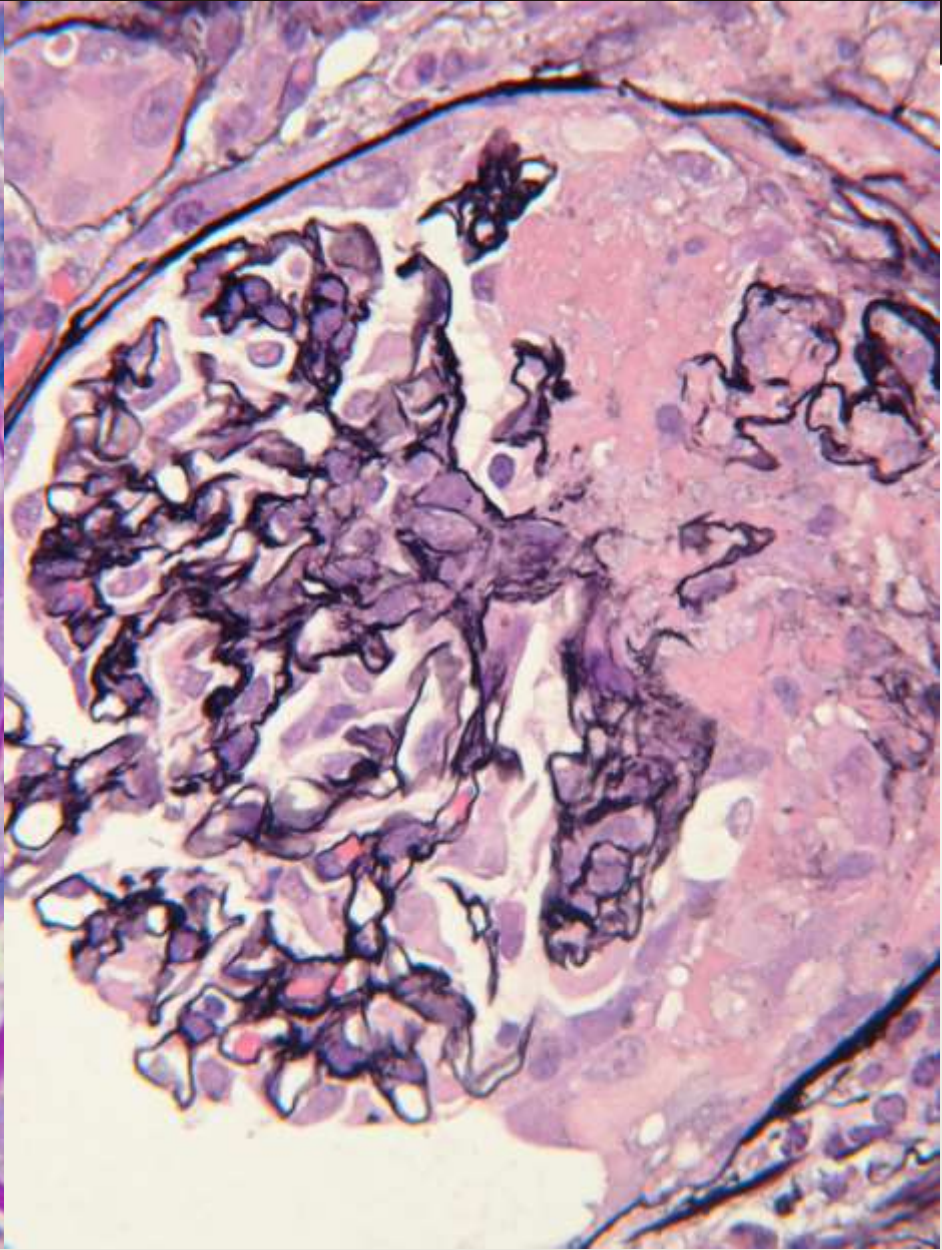
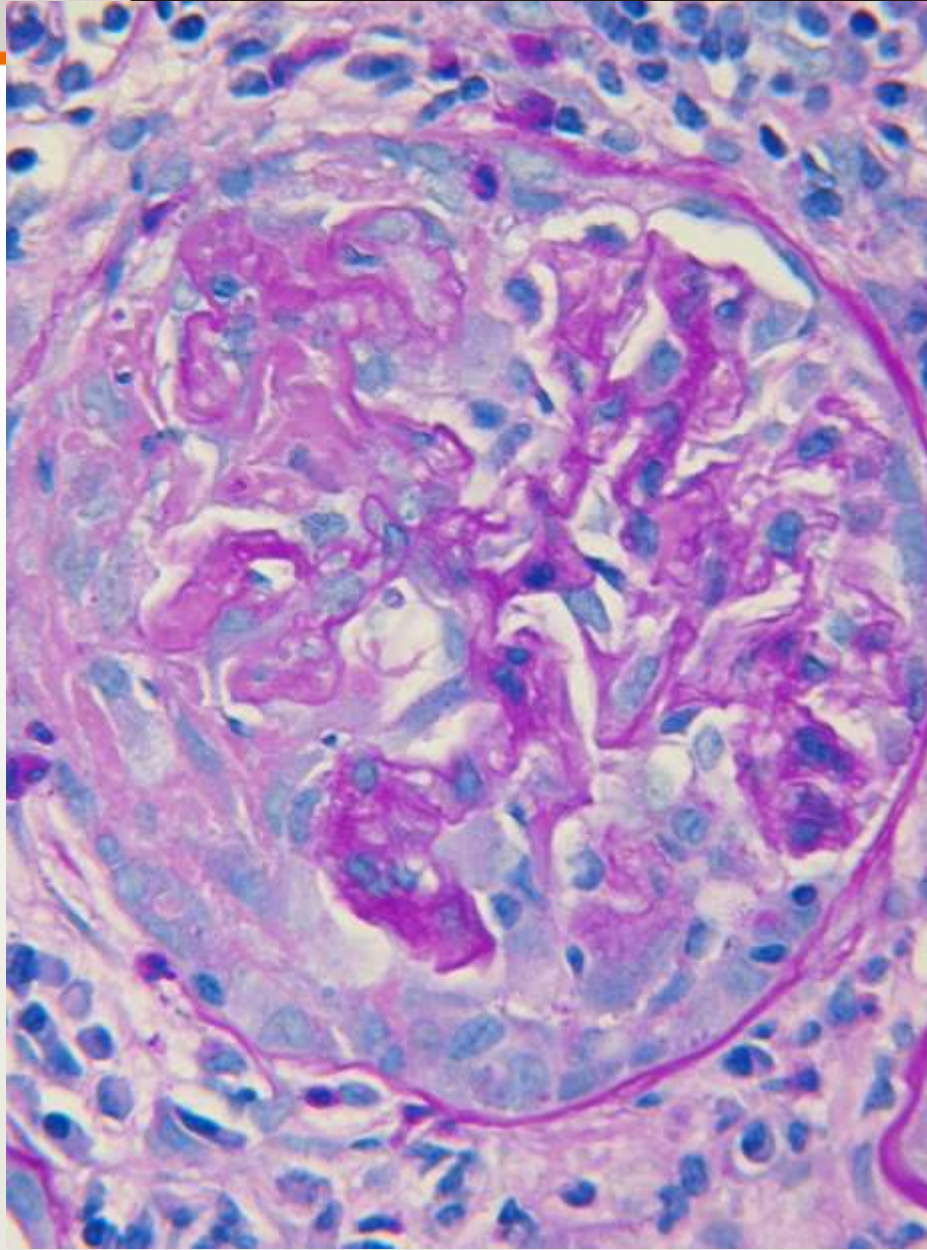
* Focal segmentalに見られる

半月体形成性糸球体腎炎

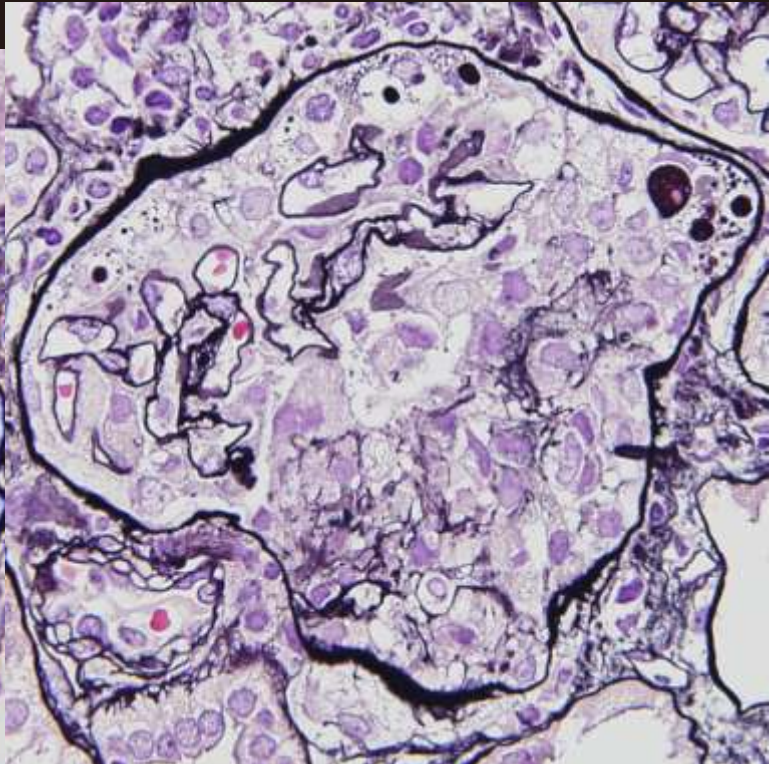
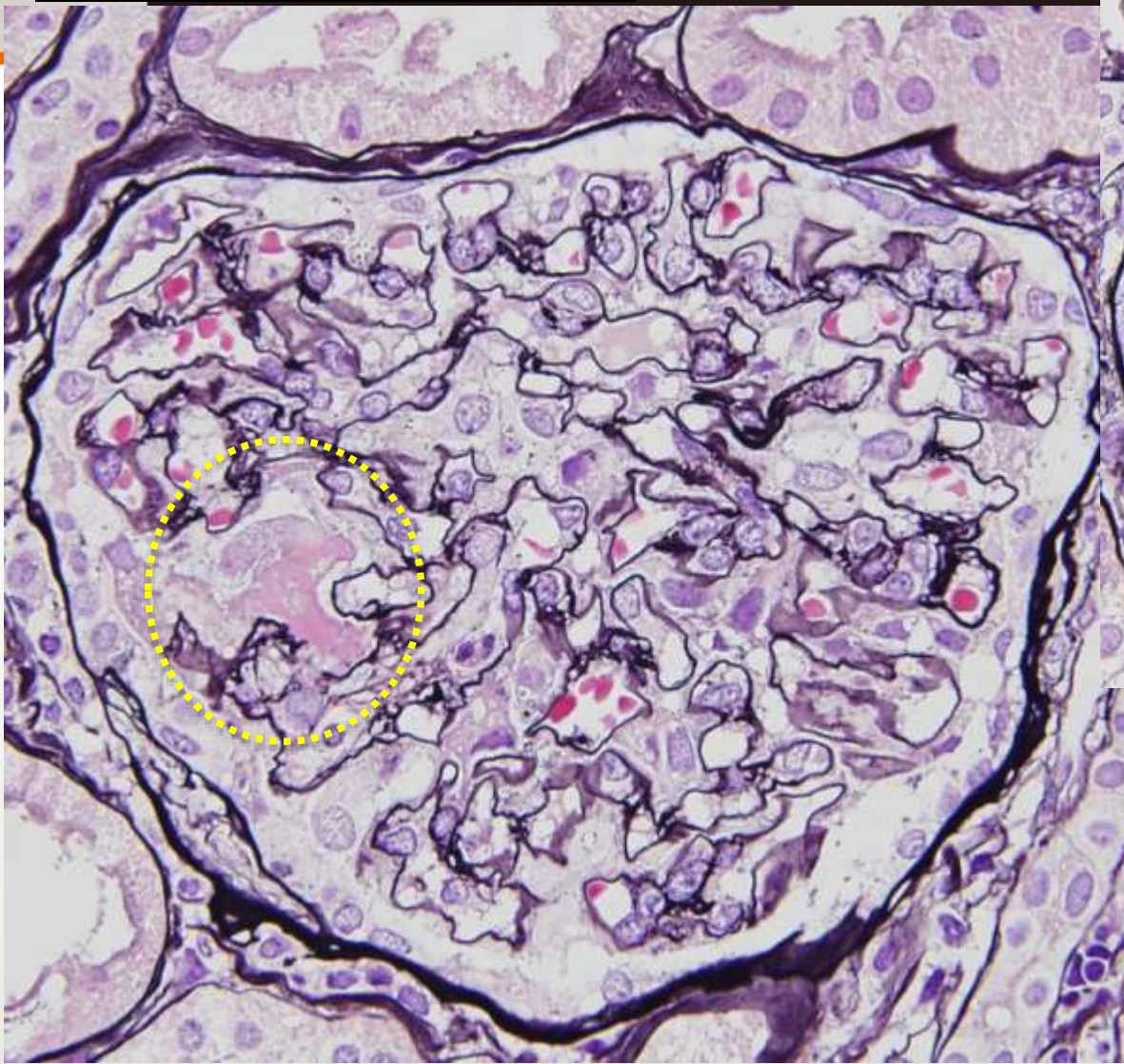
Crescentic glomerulonephritis, Extracapillary proliferative GN

- 半月体の形成を特徴とする（**管外増殖性腎炎**とも）
 - 2層以上の細胞がBowman氏嚢内腔1/4周以上を占拠（英語の語源通り三日月であることが多い）
 - 構成する成分により細胞性、線維細胞性、線維性に分類
- 糸蹄壁にFibrinの析出を見たら積極的に疑う
- 以下の疾患が含まれる
 - ANCA関連腎炎(Microscopic polyangiitis, Granulomatosis with polyangiitis, Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis)
 - 抗基底膜抗体症候群
 - IFにて糸蹄壁にIgGがlinearに沈着
 - 紫斑病性腎症(IgA vasculitis), IgA腎症
 - IFでIgAの沈着、紫斑の有無

半月体形成性糸球体腎炎



半月体形成性糸球体腎炎



挙げるべき鑑別診断

組織学的パターン	鑑別すべき疾患		
微小変化群 巣状糸球体硬化症	IgA腎症	ループス腎炎	Minimal change disease, FSGS, 膜性腎症, Alport症候群, TBMD
メサンギウム増殖性GN	IgA腎症	ループス腎炎	糖尿病性腎症 (びまん性病変)
膜性腎症		ループス腎炎	膜性腎症, MPGN (type III)
膜性増殖性GN		ループス腎炎	MPGN (type I, III), DDD クリオグロブリン腎症
管内増殖性GN	(IgA腎症)*	ループス腎炎	溶連菌感染後糸球体腎炎 クリオグロブリン腎症
半月体形成性GN	IgA腎症	ループス腎炎	ANCA関連腎炎 抗基底膜抗体症候群
結節性病変			糖尿病性腎症 (結節性病変) アミロイドーシス, Monoclonal immunoglobulin deposition disease

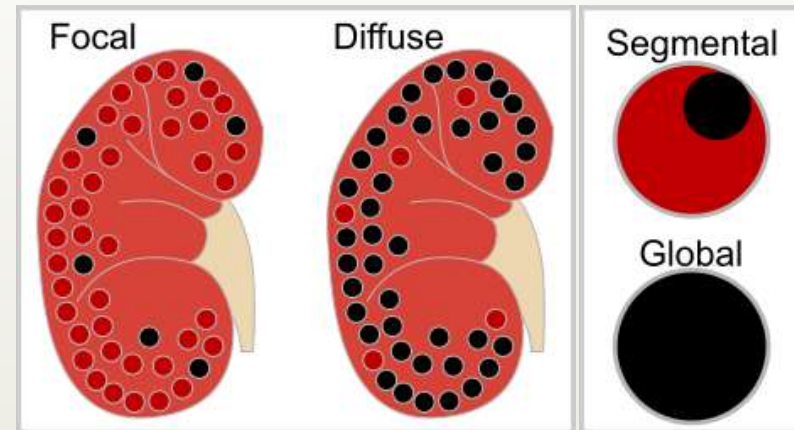
GN = 糸球体腎炎

* Focal segmentalに見られる

管内増殖性糸球体腎炎パターン

Intracapillary proliferative glomerulonephritis

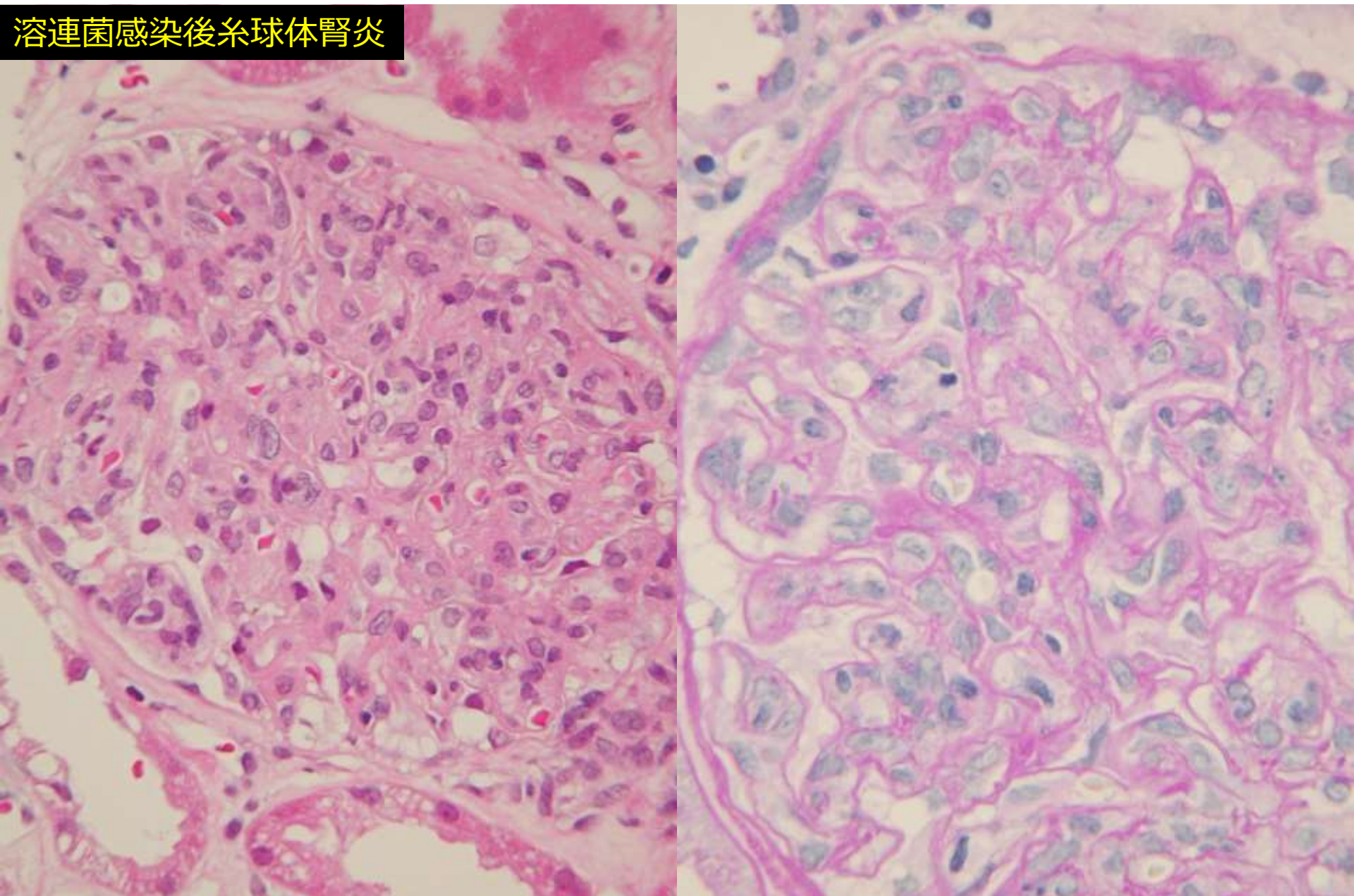
- 血管内に核が増えた状態
- 細胞の種類は問わない
 - 内皮細胞を含んでもよい
- Diffuseかつglobalな変化を示すことが多い
- 以下の疾患が鑑別に挙がる
 - 溶連菌をはじめとした感染に関連する糸球体腎炎
 - クリオグロブリン腎症



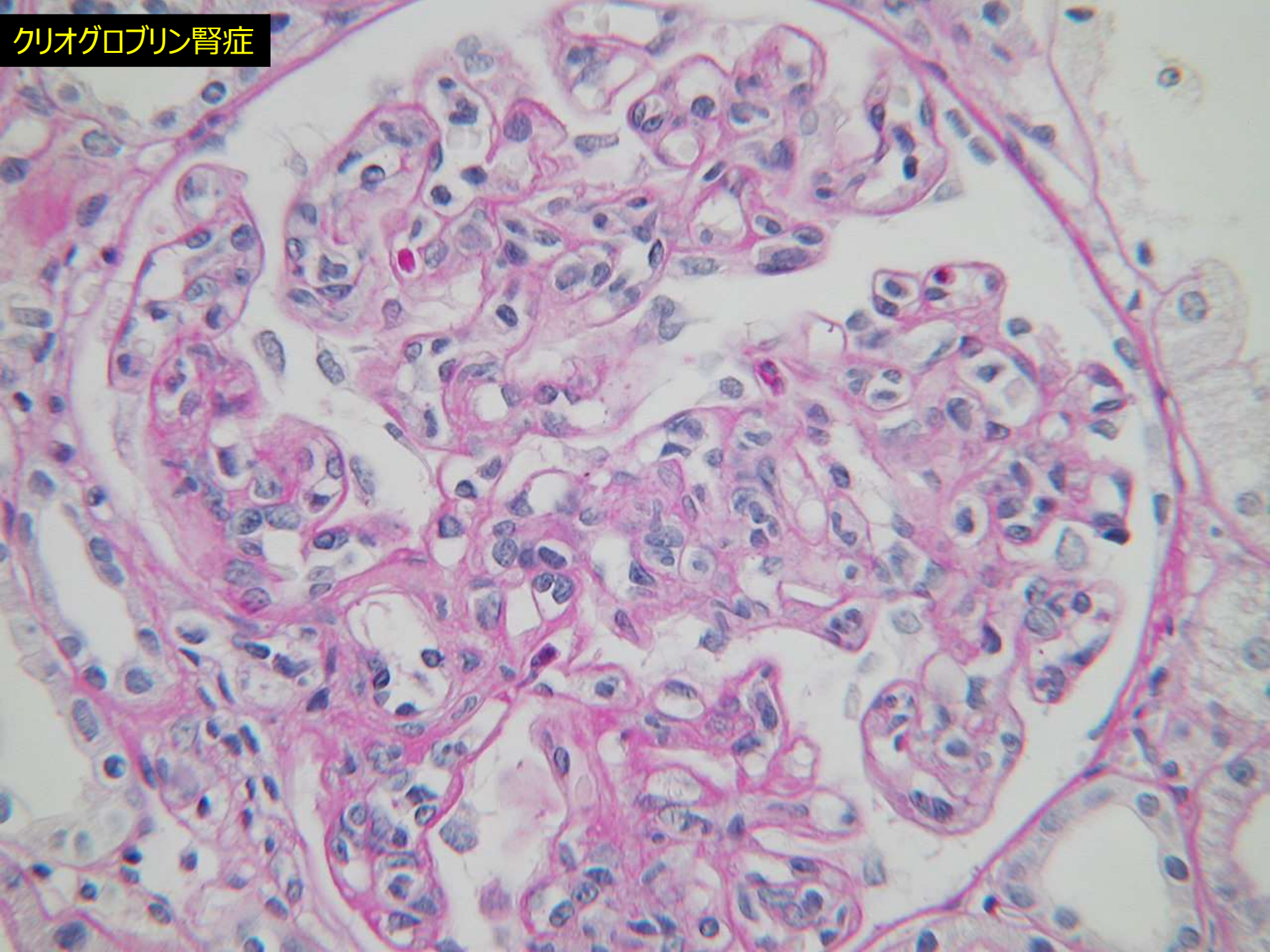
管内増殖性糸球体腎炎パターン

Intracapillary proliferative glomerulonephritis

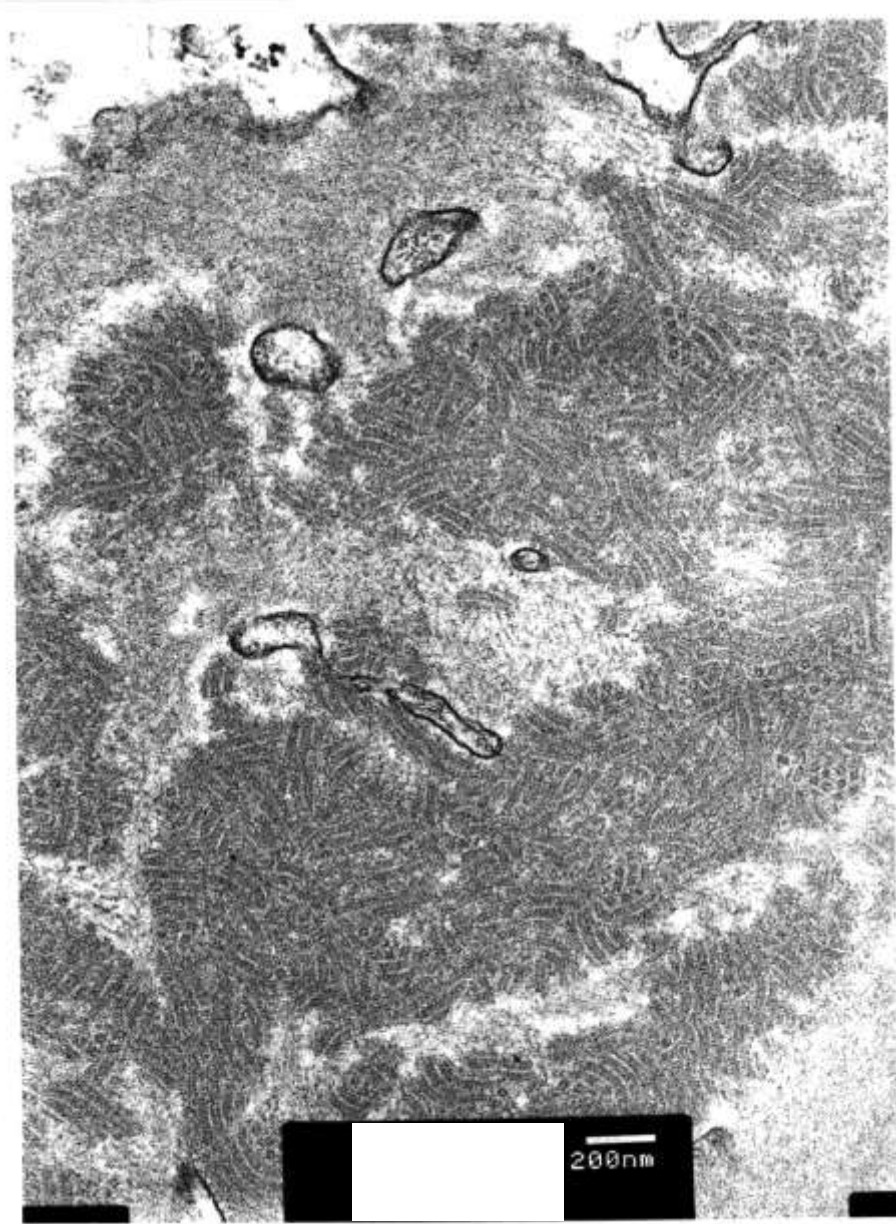
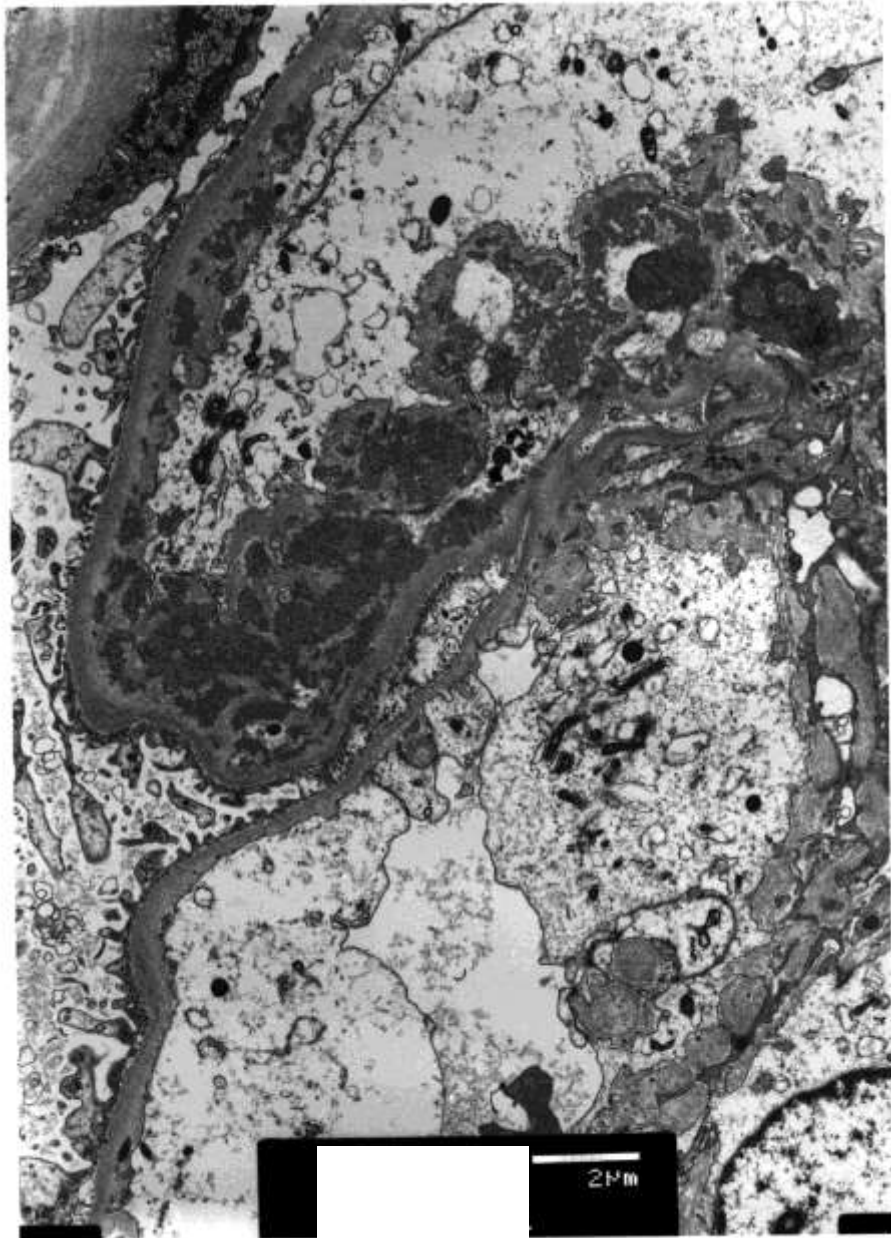
溶連菌感染後糸球体腎炎



クリオグロビン腎症



クレオグロビン腎症・電顕



挙げるべき鑑別診断

組織学的パターン	鑑別すべき疾患		
微小変化群 巣状糸球体硬化症	IgA腎症	ループス腎炎	Minimal change disease, FSGS, 膜性腎症, Alport症候群, TBMD
メサンギウム増殖性GN	IgA腎症	ループス腎炎	糖尿病性腎症 (びまん性病変)
膜性腎症		ループス腎炎	膜性腎症, MPGN (type III)
膜性増殖性GN		ループス腎炎	MPGN (type I, III), DDD クリオグロブリン腎症
管内増殖性GN	(IgA腎症)*	ループス腎炎	溶連菌感染後糸球体腎炎 クリオグロブリン腎症
半月体形成性GN	IgA腎症	ループス腎炎	ANCA関連腎炎 抗基底膜抗体症候群
結節性病変			糖尿病性腎症 (結節性病変) アミロイドーシス, Monoclonal immunoglobulin deposition disease

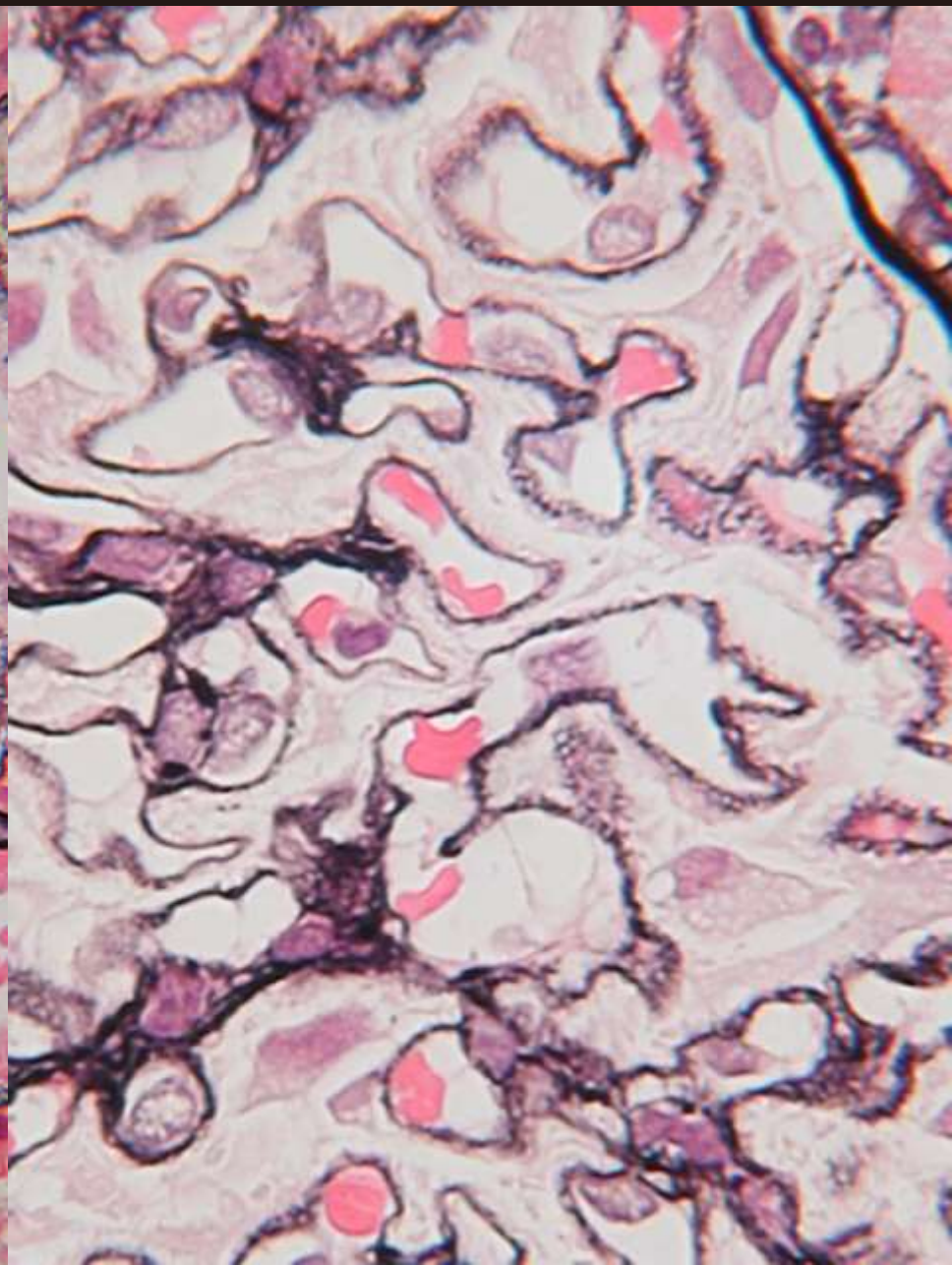
GN = 糸球体腎炎

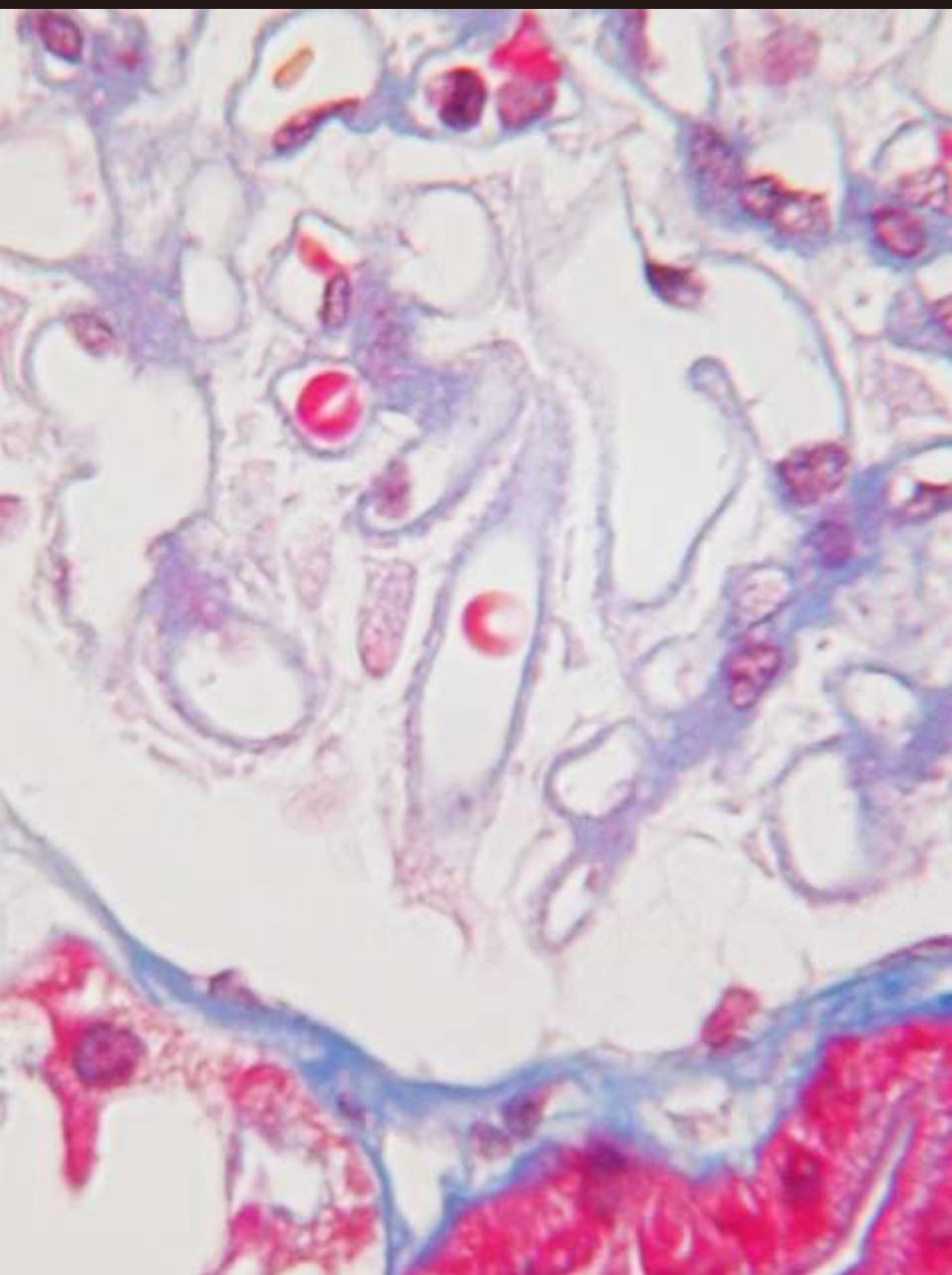
* Focal segmentalに見られる

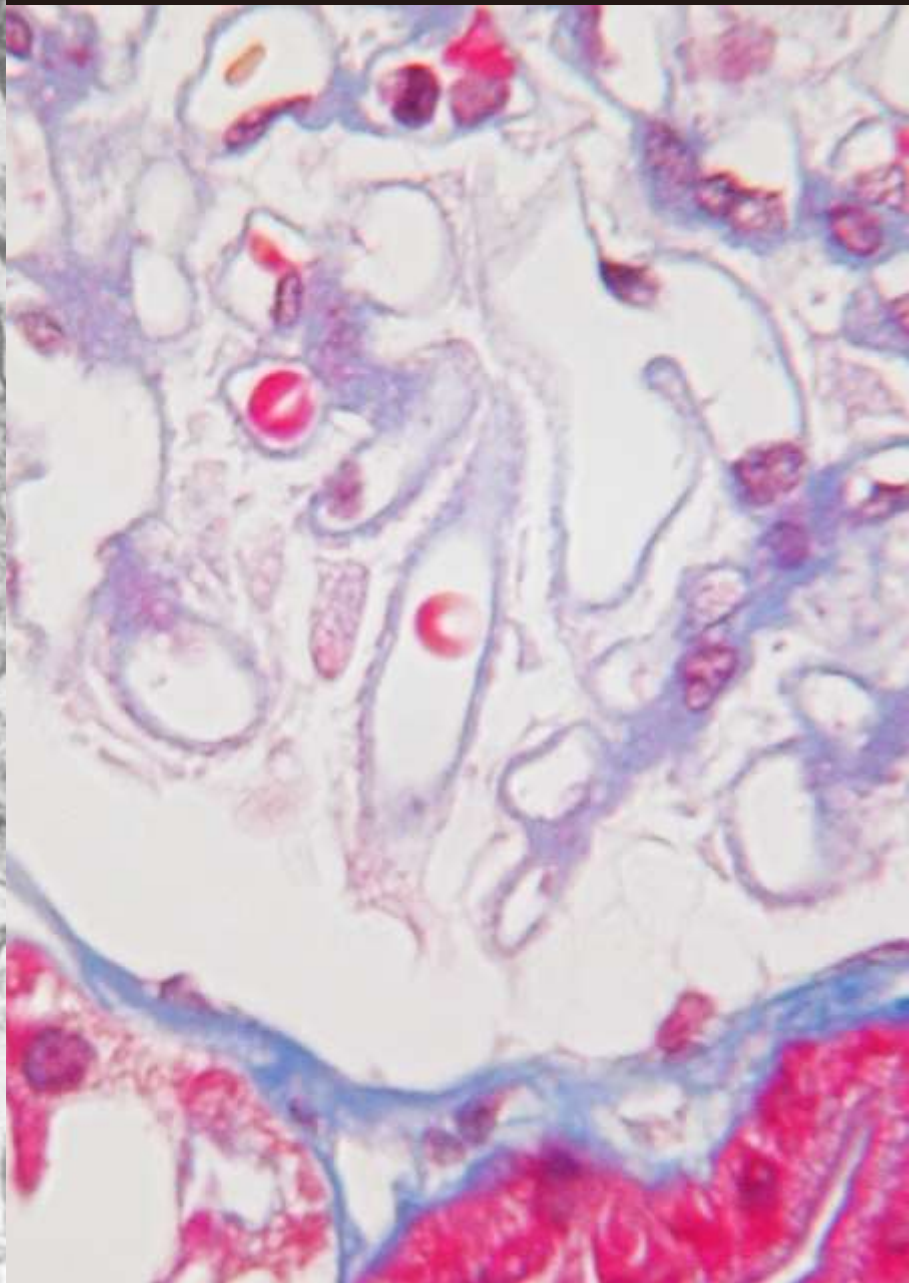
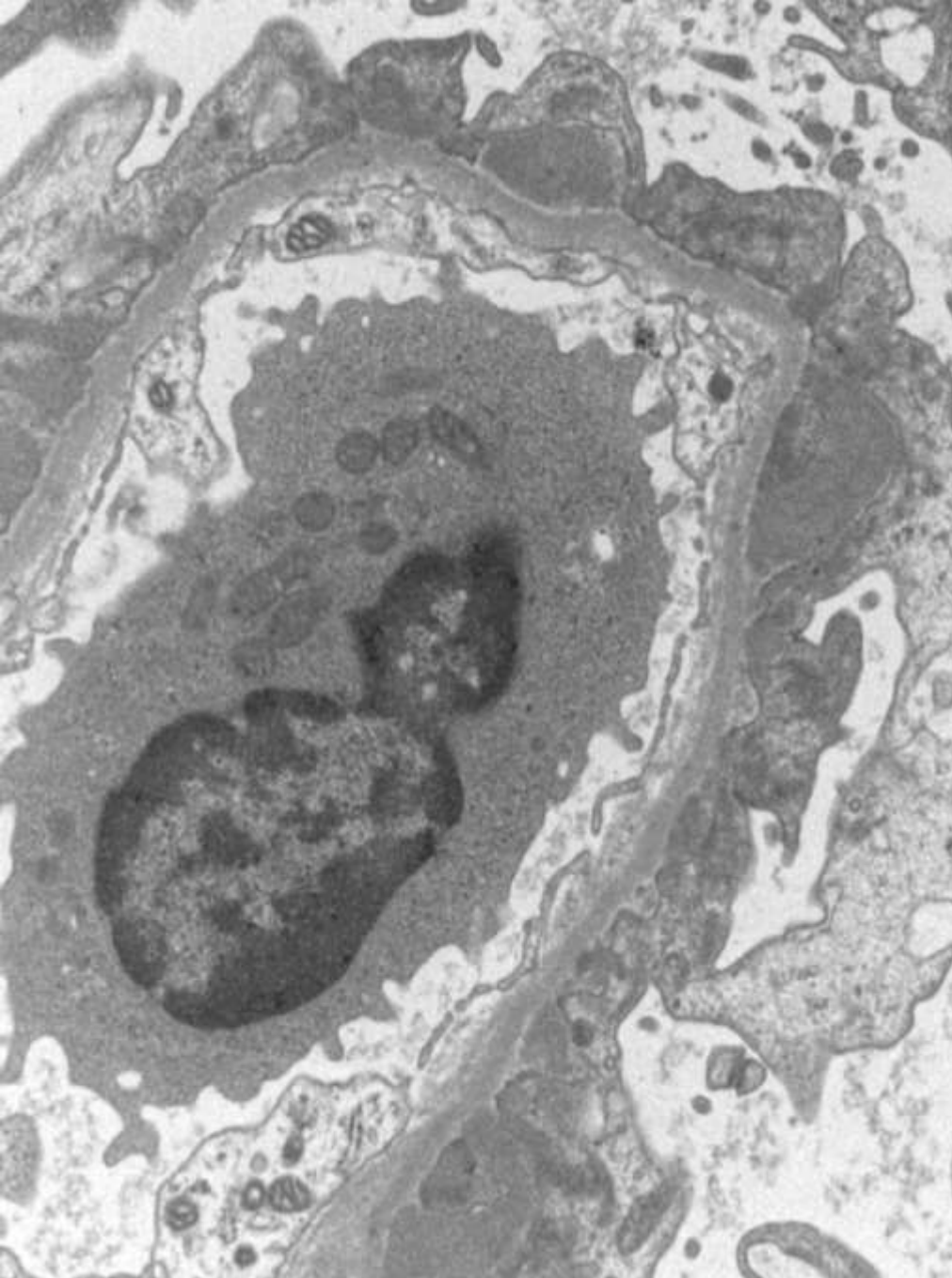
膜性腎症パターン

Membranous nephropathy; MN Membranous glomerulonephritis; MGN

- 中年以降の成人例で原因不明の蛋白尿を見たときは微小変化群の他に膜性腎症、アミロイドーシスを考える
- PASで基底膜の肥厚、PAMにてspikeの形成
- Spikeが見えない早期の段階でも蛍光ではIgG、C3の沈着が見られる。また、早期はPAMよりもMassonの方が有用。
- 以下の疾患を念頭に置く
 - 膜性腎症、ループス腎炎、MPGN type III
 - メサンギウムの増殖が目立つようなら、後2者を考える
 - 膜性腎症（最終診断）ではメサンギウムの変化は乏しい







挙げるべき鑑別診断

組織学的パターン	鑑別すべき疾患		
微小変化群 巣状糸球体硬化症	IgA腎症	ループス腎炎	Minimal change disease, FSGS, 膜性腎症, Alport症候群, TBMD
メサンギウム増殖性GN	IgA腎症	ループス腎炎	糖尿病性腎症 (びまん性病変)
膜性腎症		ループス腎炎	膜性腎症, MPGN (type III)
膜性増殖性GN		ループス腎炎	MPGN (type I, III), DDD クリオグロブリン腎症
管内増殖性GN	(IgA腎症)*	ループス腎炎	溶連菌感染後糸球体腎炎 クリオグロブリン腎症
半月体形成性GN	IgA腎症	ループス腎炎	ANCA関連腎炎 抗基底膜抗体症候群
結節性病変			糖尿病性腎症 (結節性病変) アミロイドーシス, Monoclonal immunoglobulin deposition disease

GN = 糸球体腎炎

* Focal segmentalに見られる

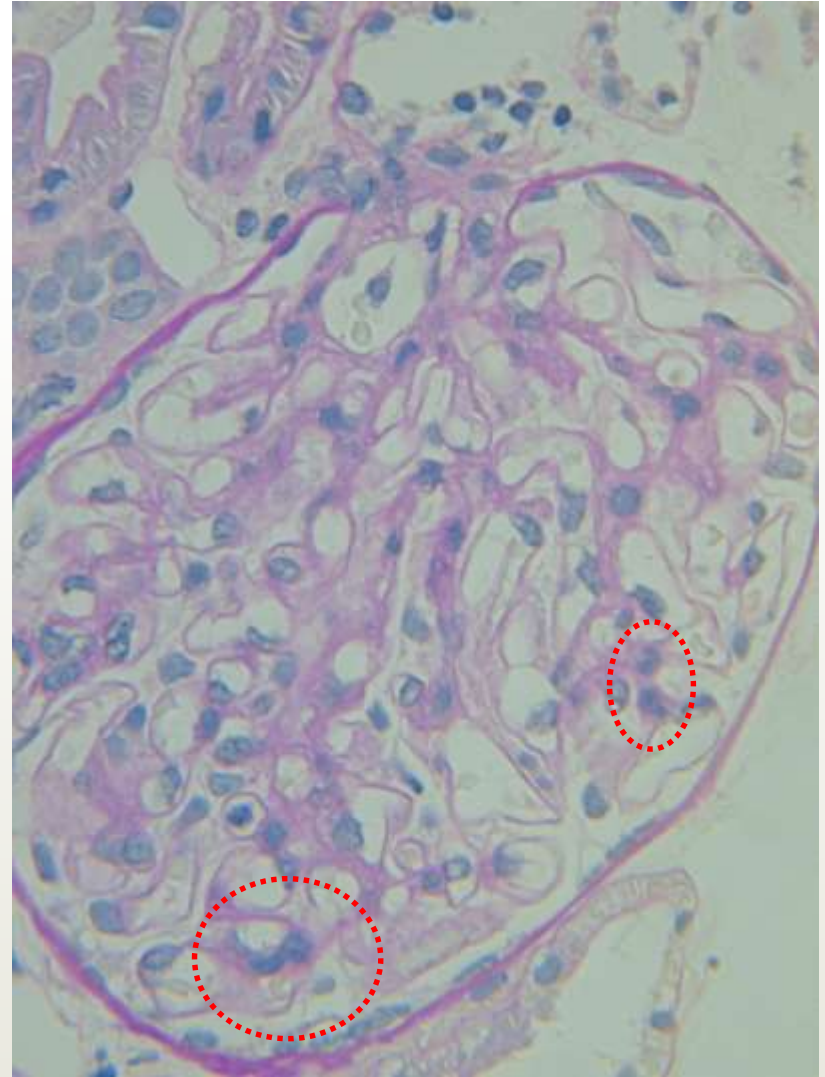
微小変化群パターン

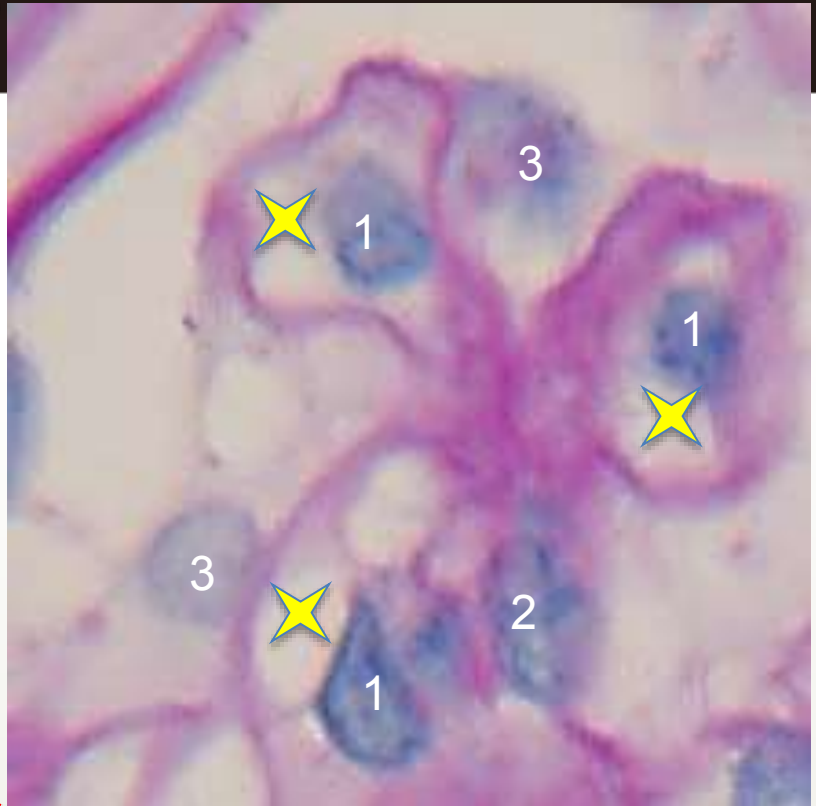
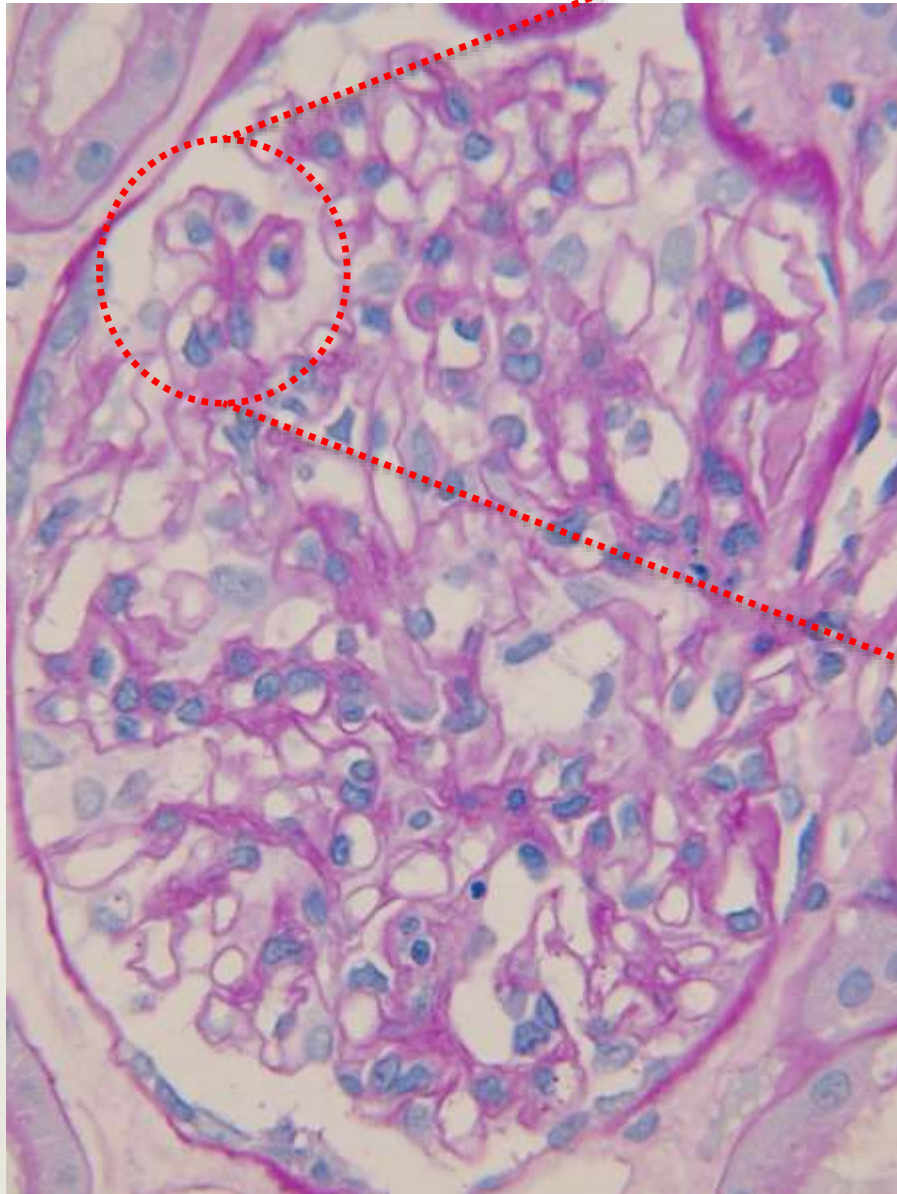
Minor glomerular abnormalities

- 糸球体がほぼ正常
- 正常糸球体の定義
 - メサンギウム細胞が2-3個まで
 - IgA腎症では3個まで、ループス腎炎では2個までが正常とされている
 - メサンギウム基質の評価は難しい。
 - 基質は核の倍程度の面積まで
Moderate mesangial matrix increase is defined by expansion of the matrix in the mesangial interspace between adjacent glomerular capillaries to exceed the **width of the two mesangial cells** in at least two lobules. (Kidney Int. 55: 713-723, 1999)
 - 高齢になるとメサンギウム領域は拡大する傾向にある

メサンギウム領域の評価

- メサンギウムは血管極から離れた末梢部で評価
- メサンギウム細胞の核は3個まで
 - 血管内腔に見られる内皮細胞と区別する
- 基質は核の倍程度の面積まで



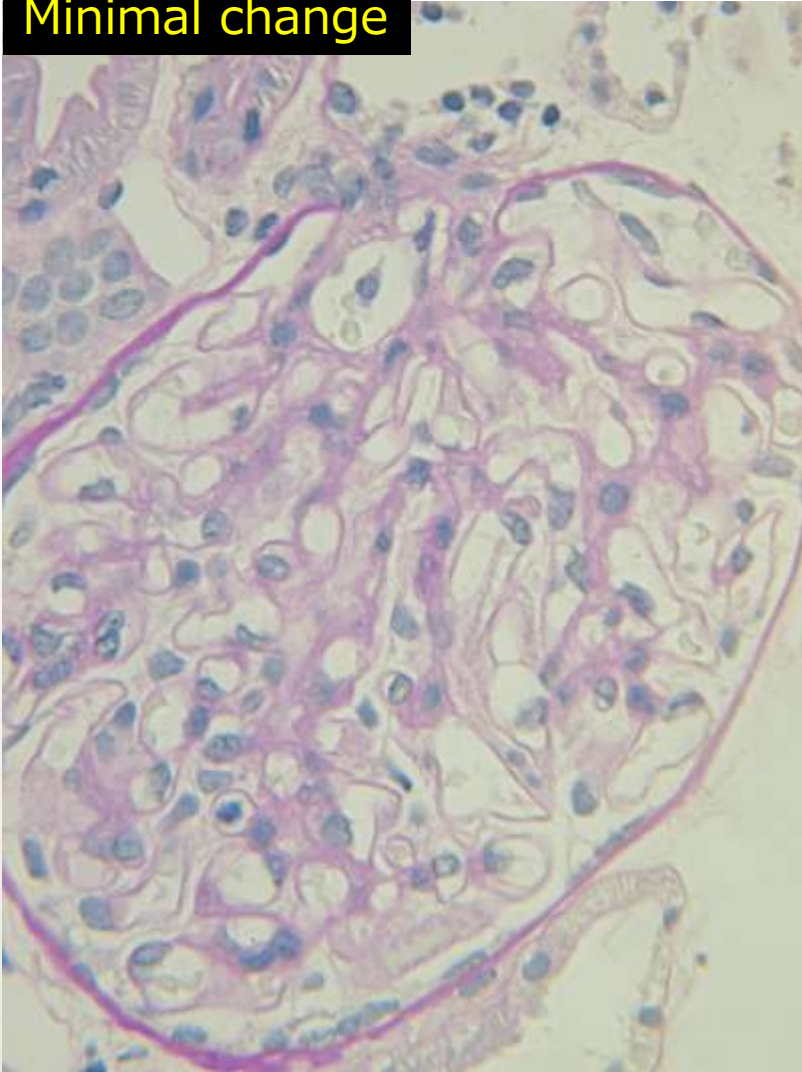


✕ 係蹄腔

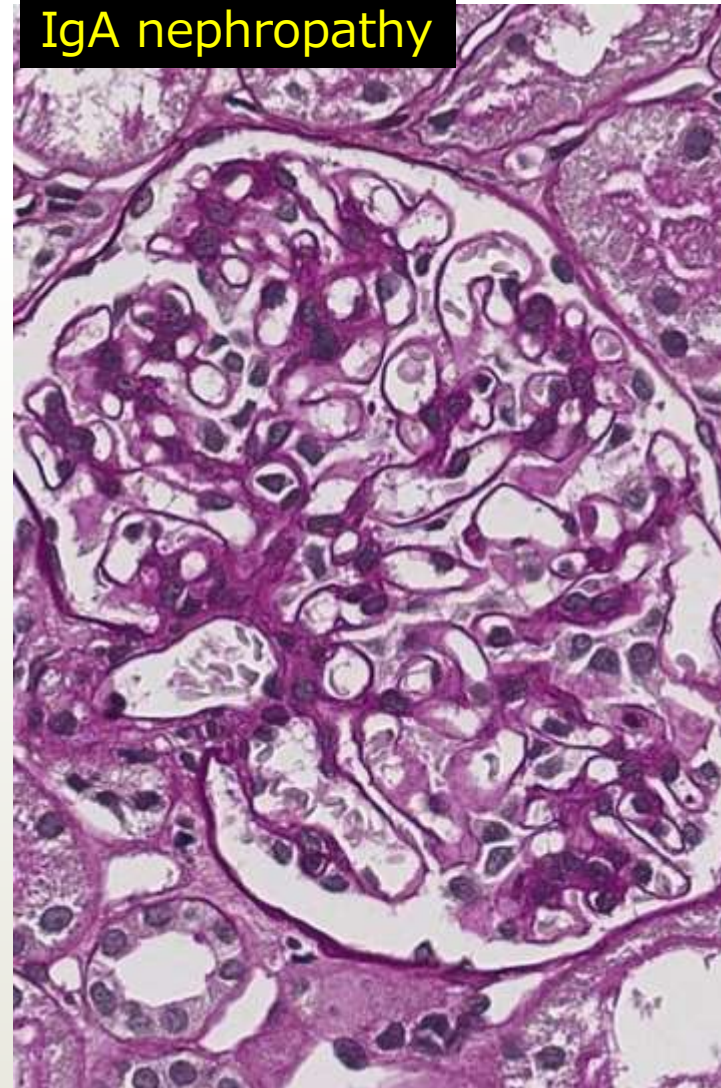
1. 内皮細胞
2. メサンギウム細胞
3. 上皮細胞

メサンギウム領域の評価

Minimal change

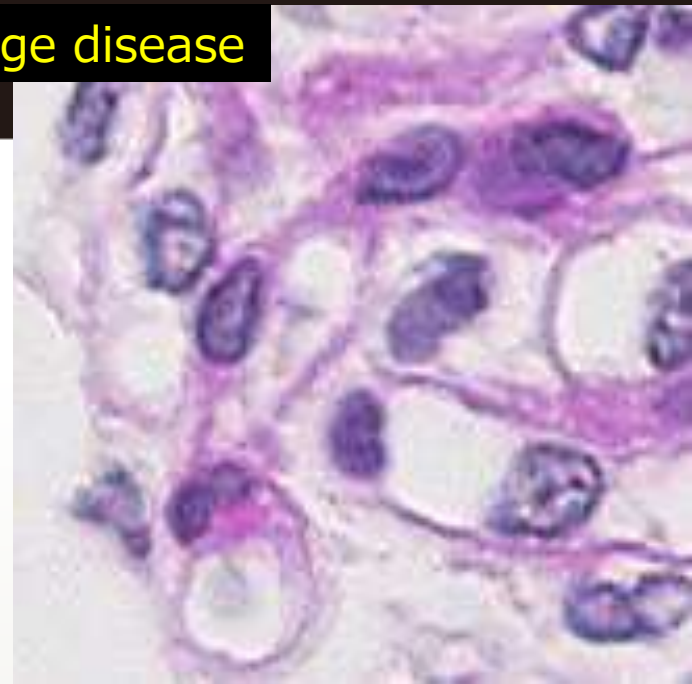
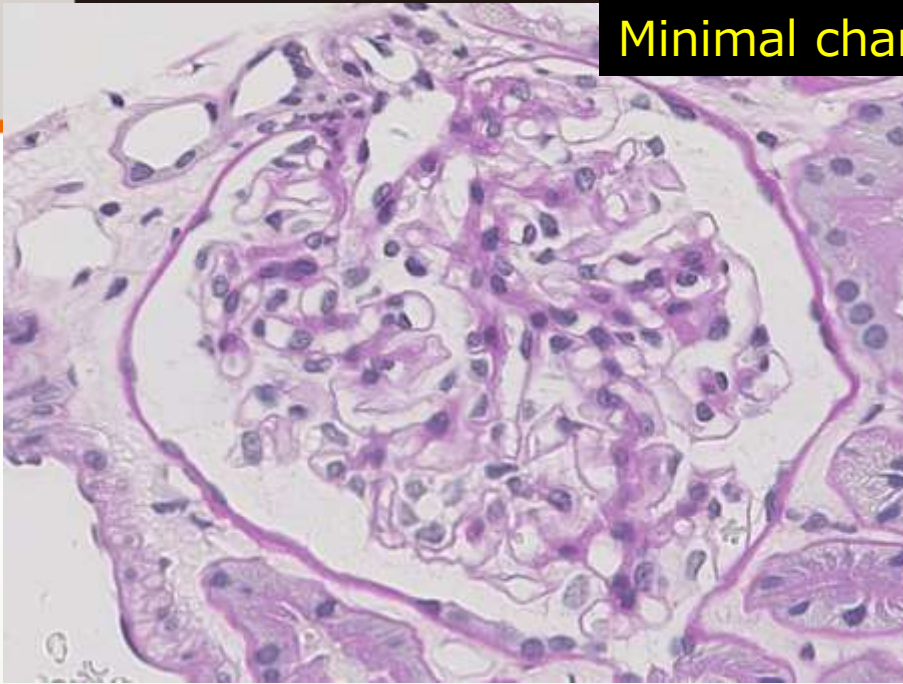


IgA nephropathy

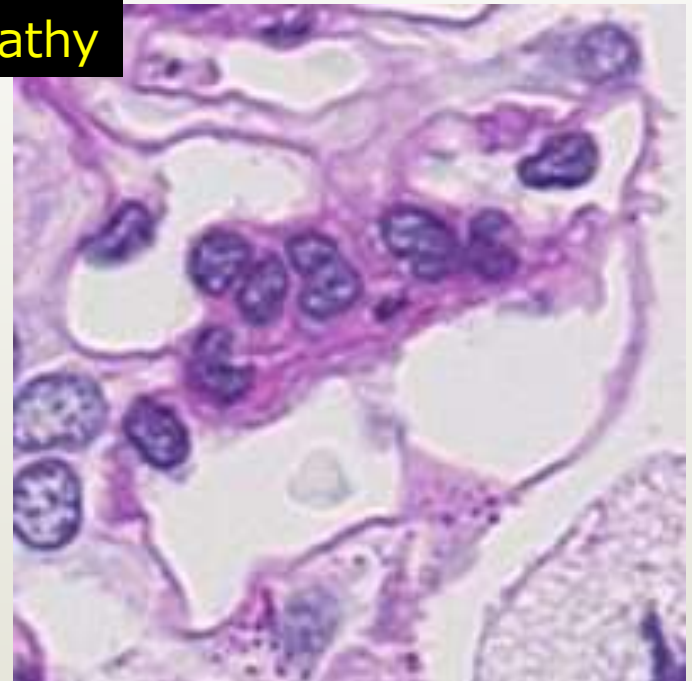
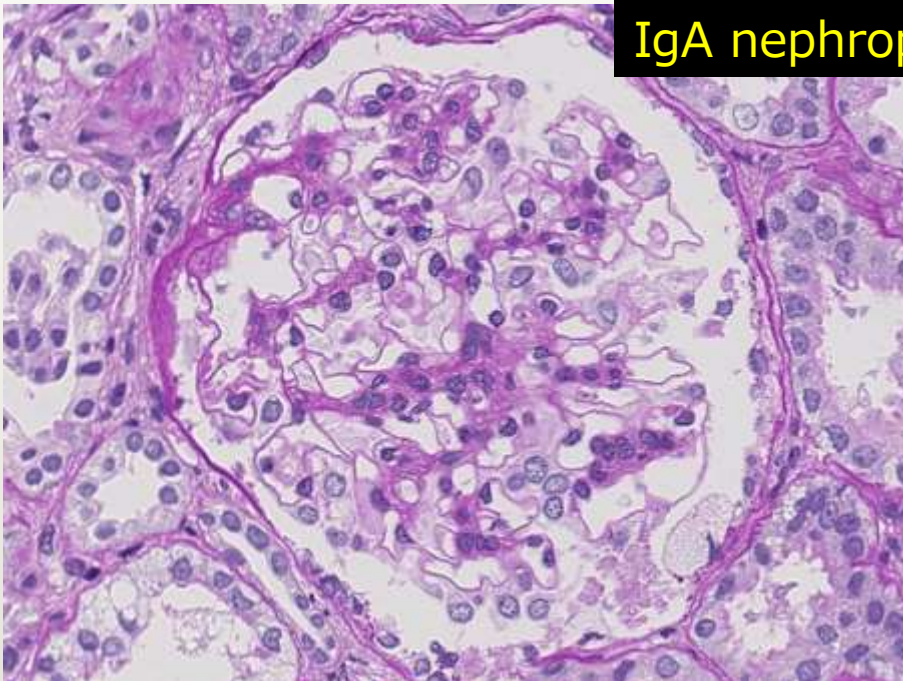


・・・はすこし難しく、1.細胞が増生している、あるいは 2.基質がよっぽど増えている状態でないと評価困難。

Minimal change disease



IgA nephropathy



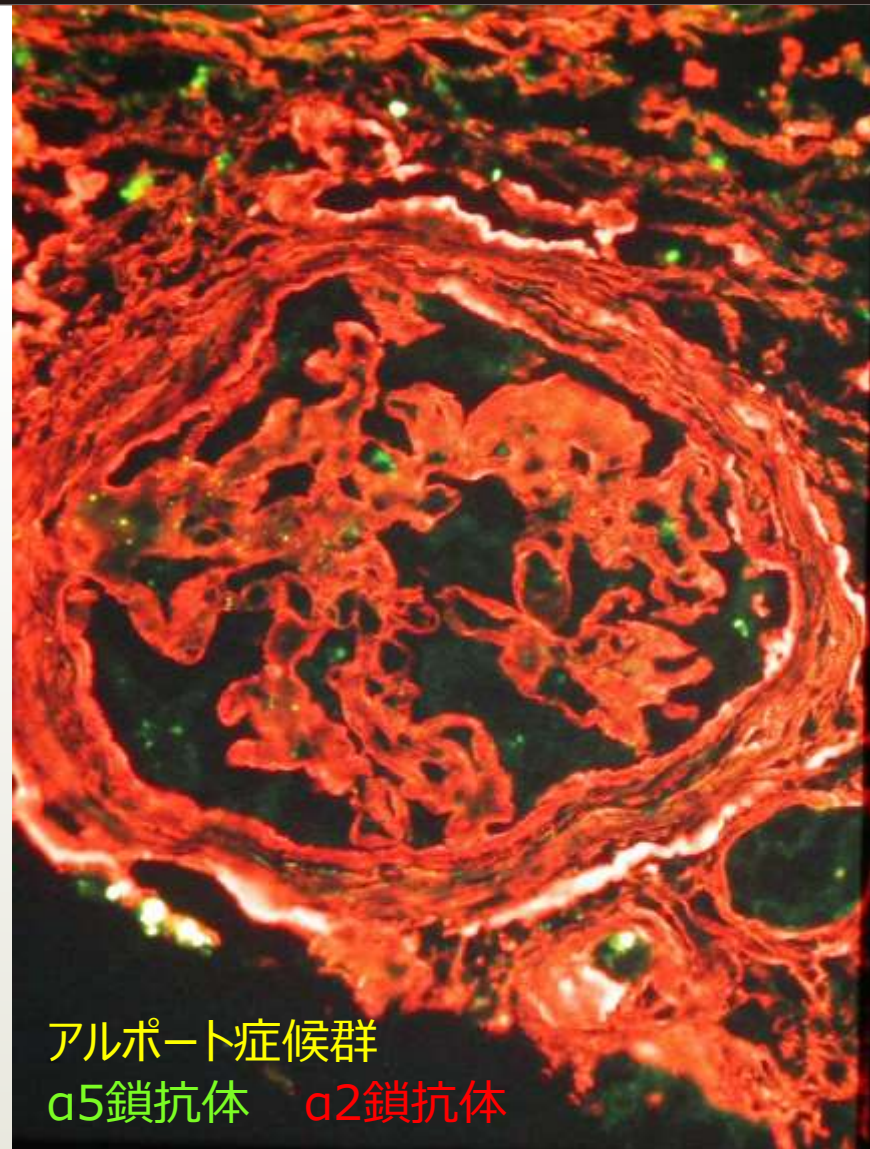
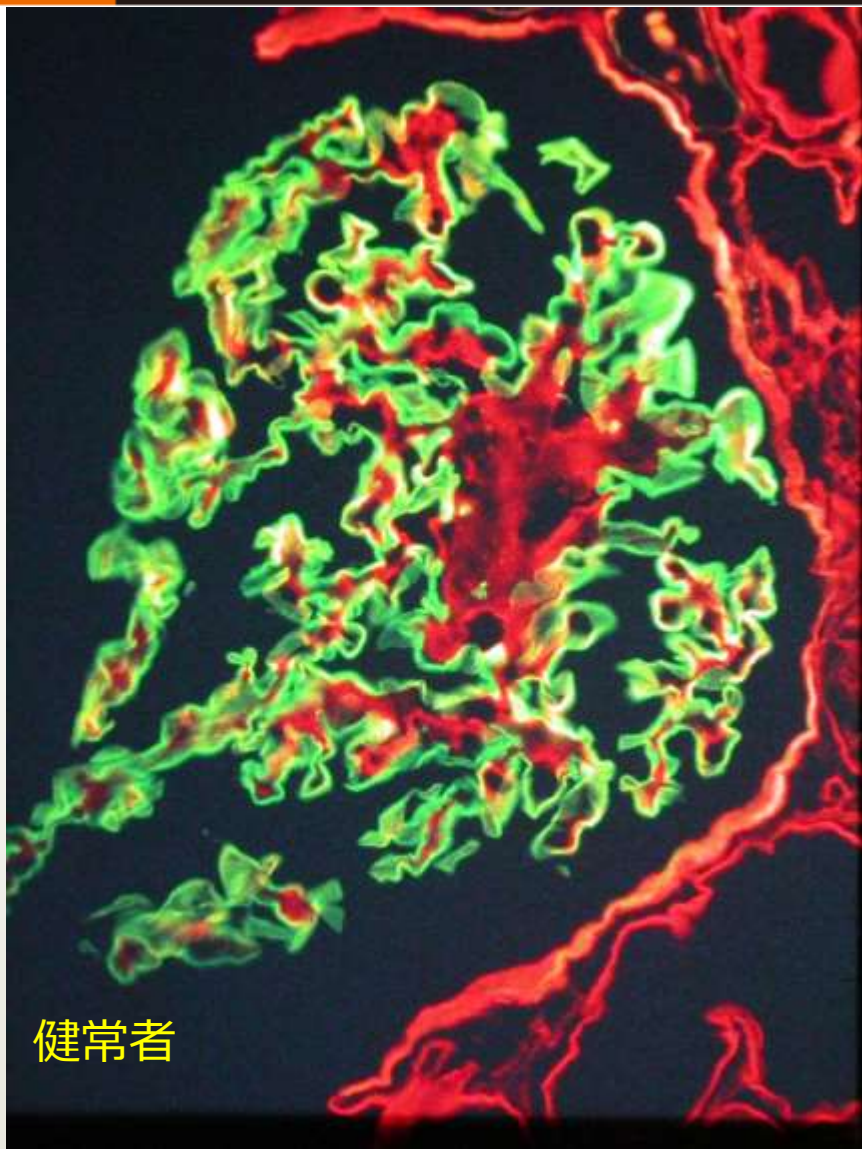
- 以下の疾患を頭に入れながら診断
 - Minimal change disease
 - FSGS
 - 早期の膜性腎症
 - 変化に乏しいIgA腎症
 - Alport症候群
 - Thin basement membrane disease (TBMD)

- FSGSとの鑑別点
 - 全ての切片の全ての糸球体を丹念に観察
 - Minimal changeは潜血がないものが一般的と考える
 - 蛋白尿に加えて潜血が見られる場合はminimal changeよりもFSGSを疑って鏡検
 - IgMやC3のメサンギウムへの軽度沈着はminimal changeでも見られる
 - 鑑別には有用でない

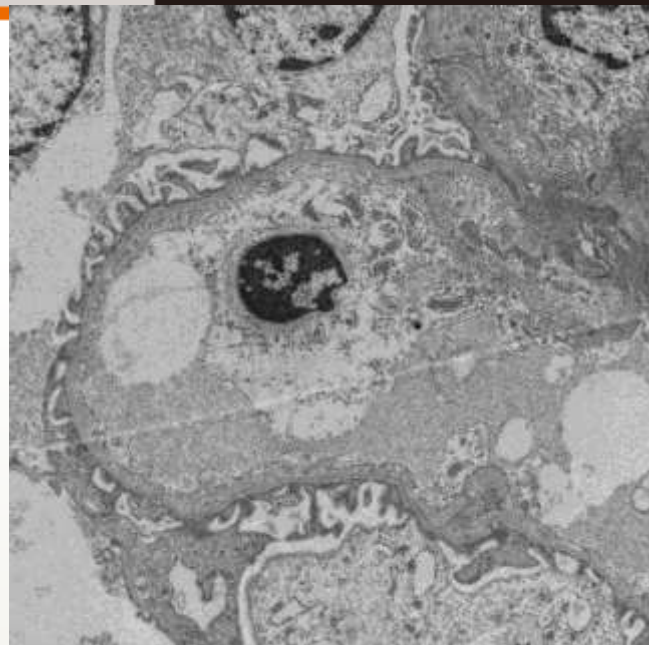
微小変化群パターンから最終診断へ

	蛋白尿	潜血	一般的臨床像
Minimal change disease	+	-	ステロイドに反応するも再発を繰り返す。
FSGS	+	+	ステロイド抵抗性，予後不良。20-40%が移植後再発。
Membranous nephropathy	+	-	予後は比較的良好で、無治療で寛解する例も。
Alport syndrome	+	+	遺伝性腎不全。感音性難聴の合併。電顕にて係蹄基底膜の層状変性。
TBMD	-	+	腎機能は正常。電顕にて係蹄基底膜の菲薄化(およそ200nm以下)。家族性を呈することも。

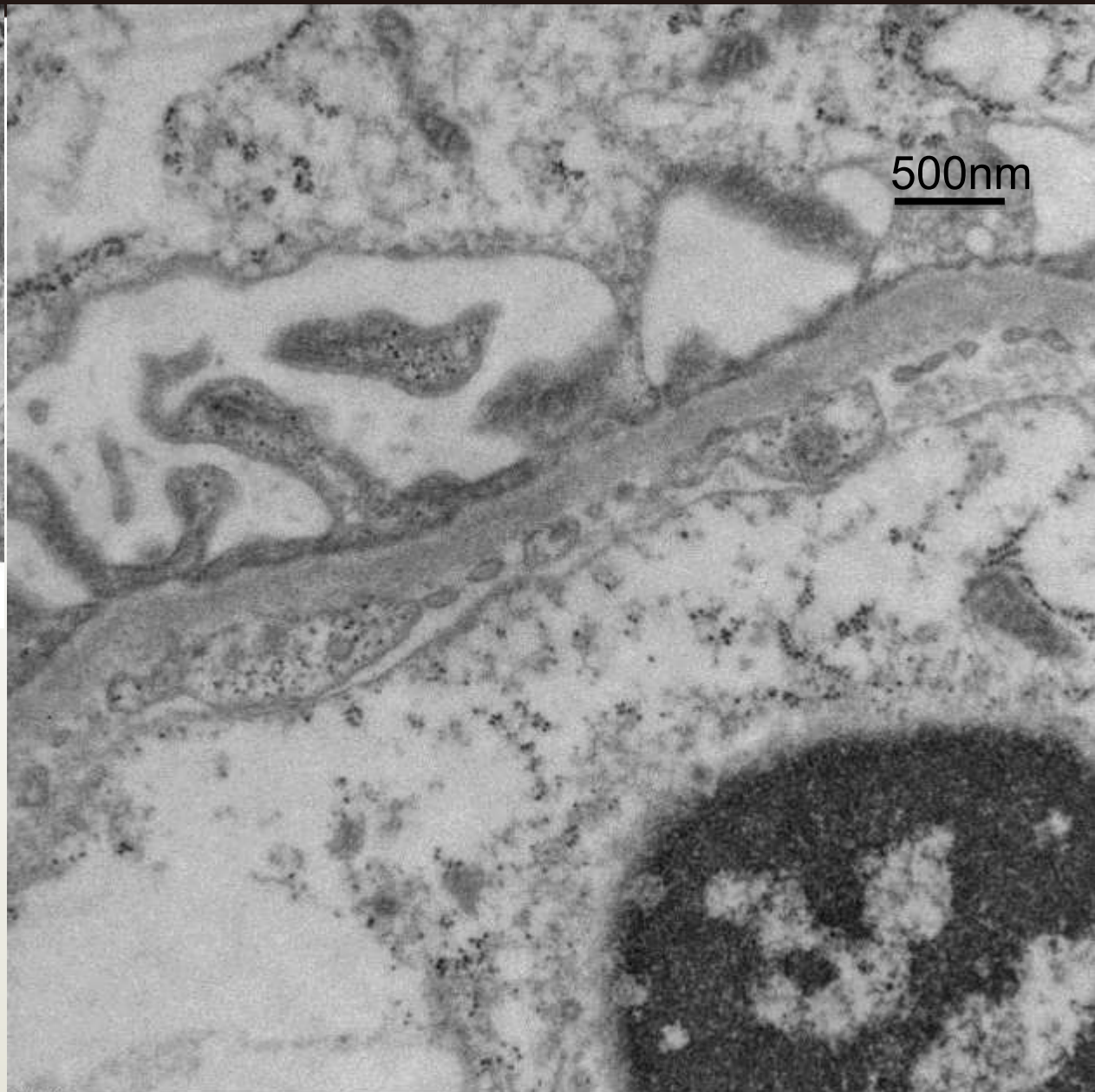
アルポート症候群研究用蛍光色素標識抗体



Thin basement membrane disease



02.tif
Print Mag: 19740x @ 7.0 in
3:02:38 p 04/22/59
TEM Model Imaging
2 MICRONS
40V 86.0KV
Direct Mag 3300x
MTF Camera System



07.tif
Print Mag: 35900x @ 7.0 in
500 nm

挙げるべき鑑別診断のまとめ

組織学的パターン	鑑別すべき疾患		
微小変化群 巣状糸球体硬化症	IgA腎症	ループス腎炎	Minimal change disease, FSGS, 膜性腎症, Alport症候群, TBMD
メサンギウム増殖性GN	IgA腎症	ループス腎炎	糖尿病性腎症 (びまん性病変)
膜性腎症		ループス腎炎	膜性腎症, MPGN (type III)
膜性増殖性GN		ループス腎炎	MPGN (type I, III), DDD クリオグロブリン腎症
管内増殖性GN	(IgA腎症)*	ループス腎炎	溶連菌感染後糸球体腎炎 クリオグロブリン腎症
半月体形成性GN	IgA腎症	ループス腎炎	ANCA関連腎炎 抗基底膜抗体症候群
結節性病変			糖尿病性腎症 (結節性病変) アミロイドーシス, Monoclonal immunoglobulin deposition disease

GN = 糸球体腎炎

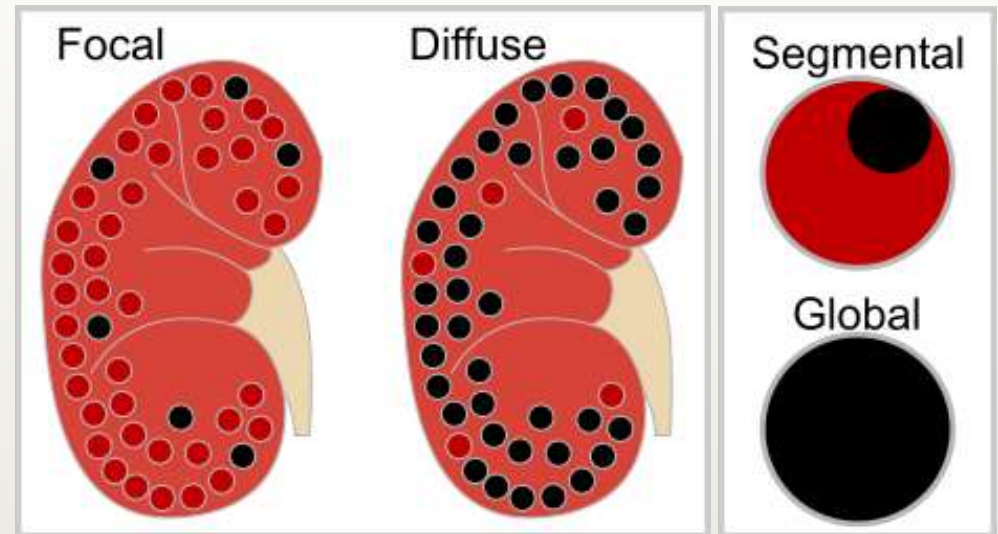
* Focal segmentalに見られる

巣状糸球体硬化症パターン

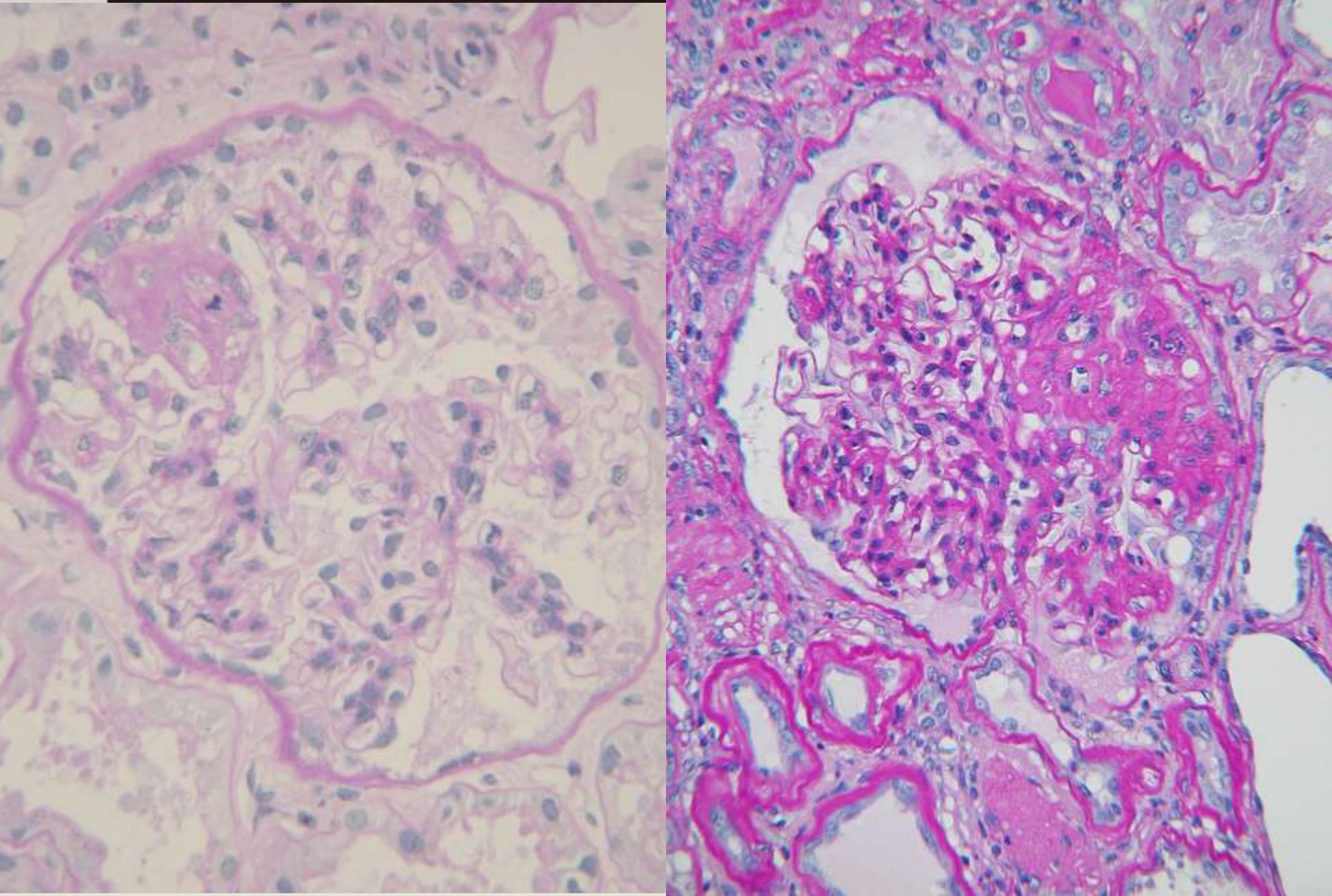
Focal segmental glomerulosclerosis ; FGS or FSGS

- Minimal changeとの鑑別が重要だが、困難なことが多い
 - Sampling error
- 蛋白尿に加えて潜血がある場合には、特に積極的に疑う
- 臨床医には、潜血の有無に加えてselectivity index (SI)を確認

- $SI = (\text{尿中IgG} / \text{血中IgG}) \div (\text{尿中トランスフェリン} / \text{血中トランスフェリン})$, Minimal change diseaseでは高い選択性(SI 0.1以下)



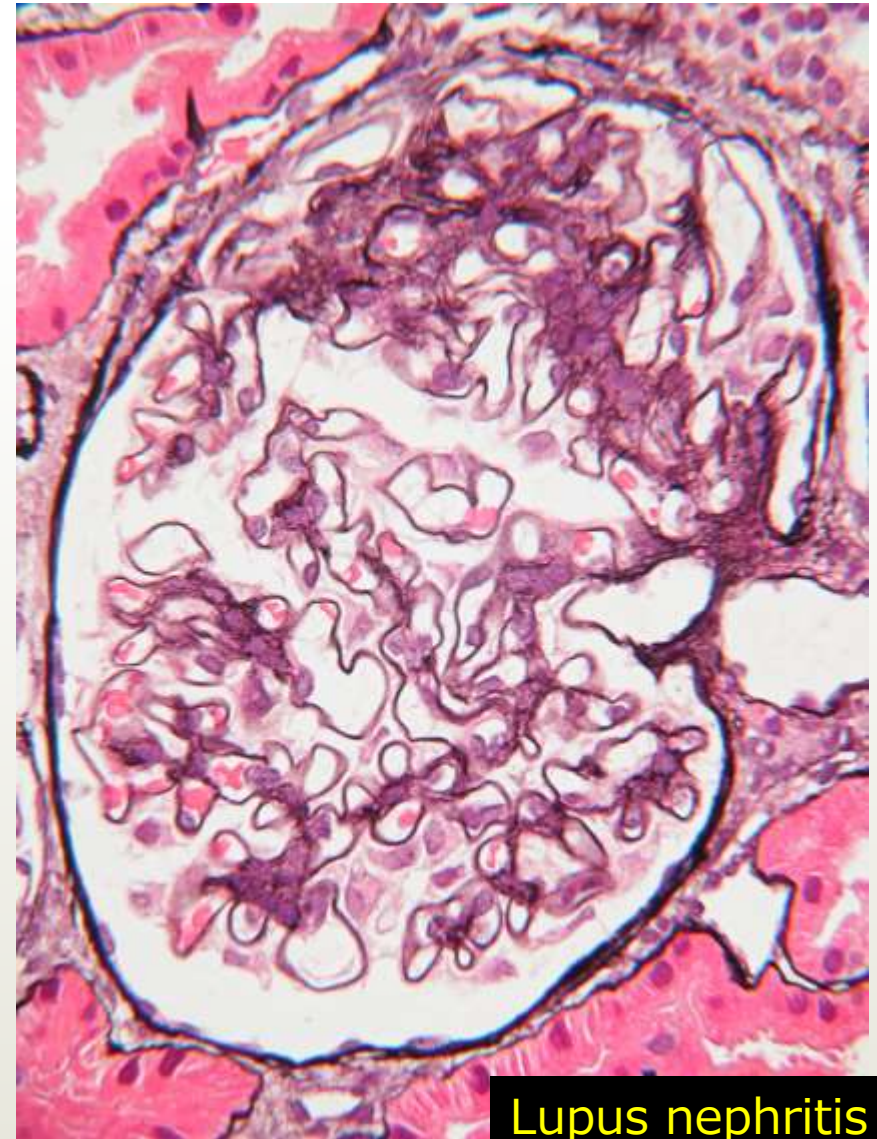
典型的なFSGS



巣状糸球体硬化症パターン

Focal segmental glomerulosclerosis ; FGS or FSGS

- 最終診断としては以下のものを念頭におく ;
 - FSGS
 - IgA腎症、紫斑病性腎炎
 - ループス腎炎



Lupus nephritis

挙げるべき鑑別診断のまとめ

組織学的パターン	鑑別すべき疾患		
微小変化群 巣状糸球体硬化症	IgA腎症	ループス腎炎	Minimal change disease, FSGS, 膜性腎症, Alport症候群, TBMD
メサンギウム増殖性GN	IgA腎症	ループス腎炎	糖尿病性腎症 (びまん性病変)
膜性腎症		ループス腎炎	膜性腎症, MPGN (type III)
膜性増殖性GN		ループス腎炎	MPGN (type I, III), DDD クリオグロブリン腎症
管内増殖性GN	(IgA腎症)*	ループス腎炎	溶連菌感染後糸球体腎炎 クリオグロブリン腎症
半月体形成性GN	IgA腎症	ループス腎炎	ANCA関連腎炎 抗基底膜抗体症候群
結節性病変			糖尿病性腎症 (結節性病変) アミロイドーシス, Monoclonal immunoglobulin deposition disease

GN = 糸球体腎炎

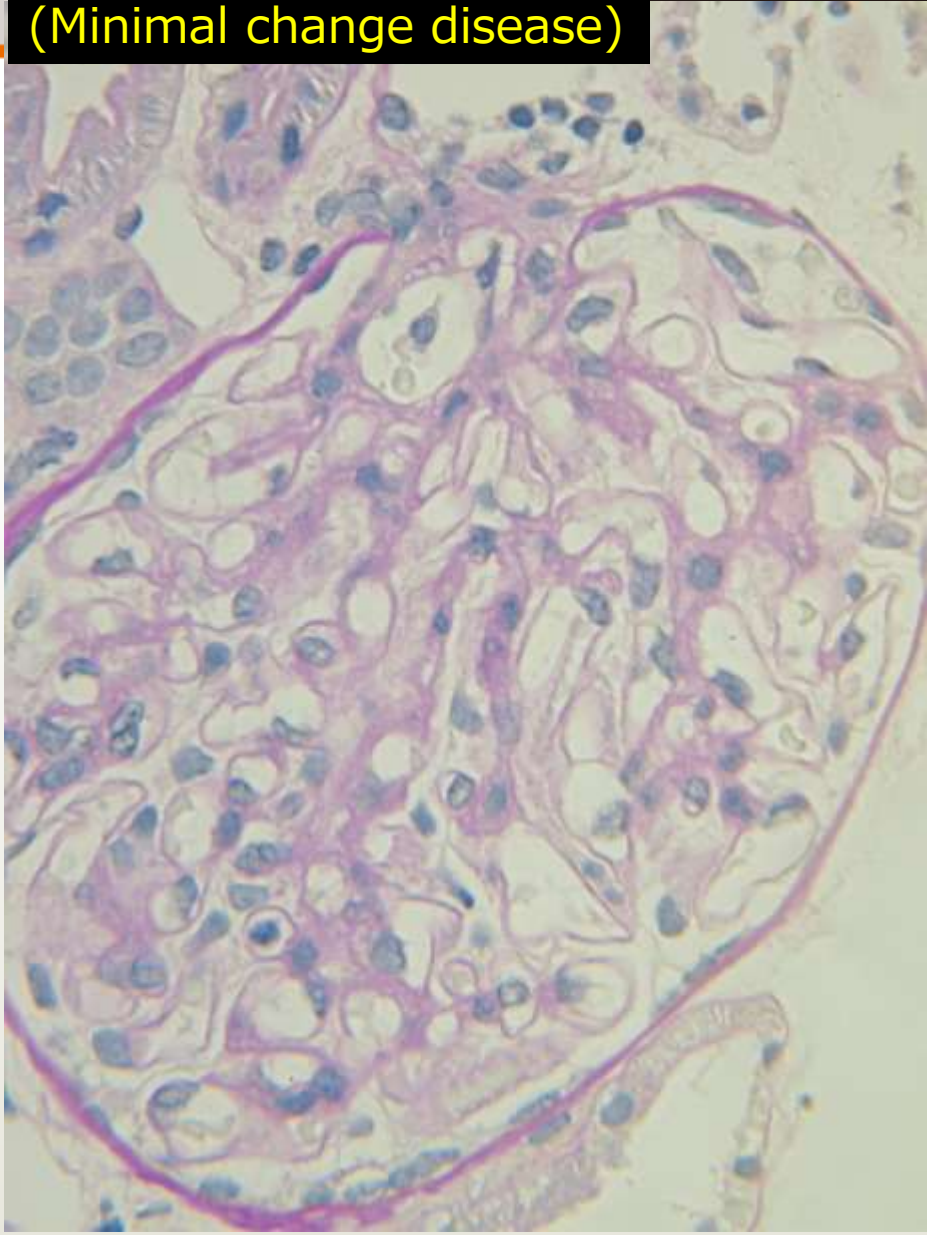
* Focal segmentalに見られる

メサンギウム増殖性糸球体腎炎パターン

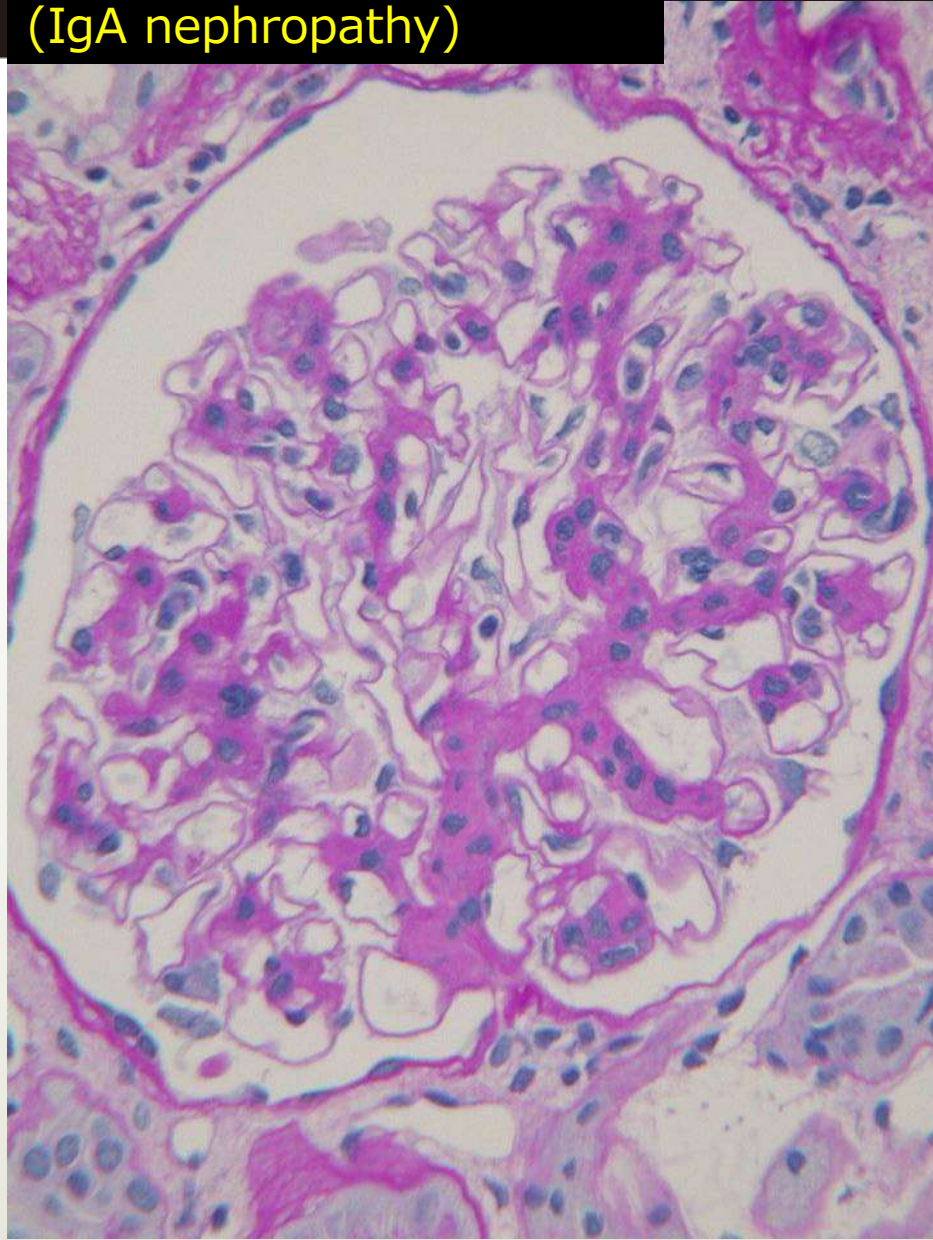
Mesangial proliferative GN

- 論文、成書などでは多くの場合、IgA腎症の組織学的所見を表現する際に用いられる
- メサンギウム増殖 = メサンギウム細胞の増生 and/ or メサンギウム基質の増加
- 蛍光所見が重要
 - メサンギウムへのIgAの沈着を確認
 - IgAの沈着をみた場合には紫斑や腹痛の有無を確認し紫斑病性腎炎の可能性を検討。
- IgA腎症の他、以下の疾患が含まれる
 - ループス腎炎
 - 糖尿病性腎症（びまん性病変）
 - 細動脈の硝子様硬化や血管極での毛細血管増生
 - 頻回再発を繰り返すminimal change disease
 - 既往歴の確認

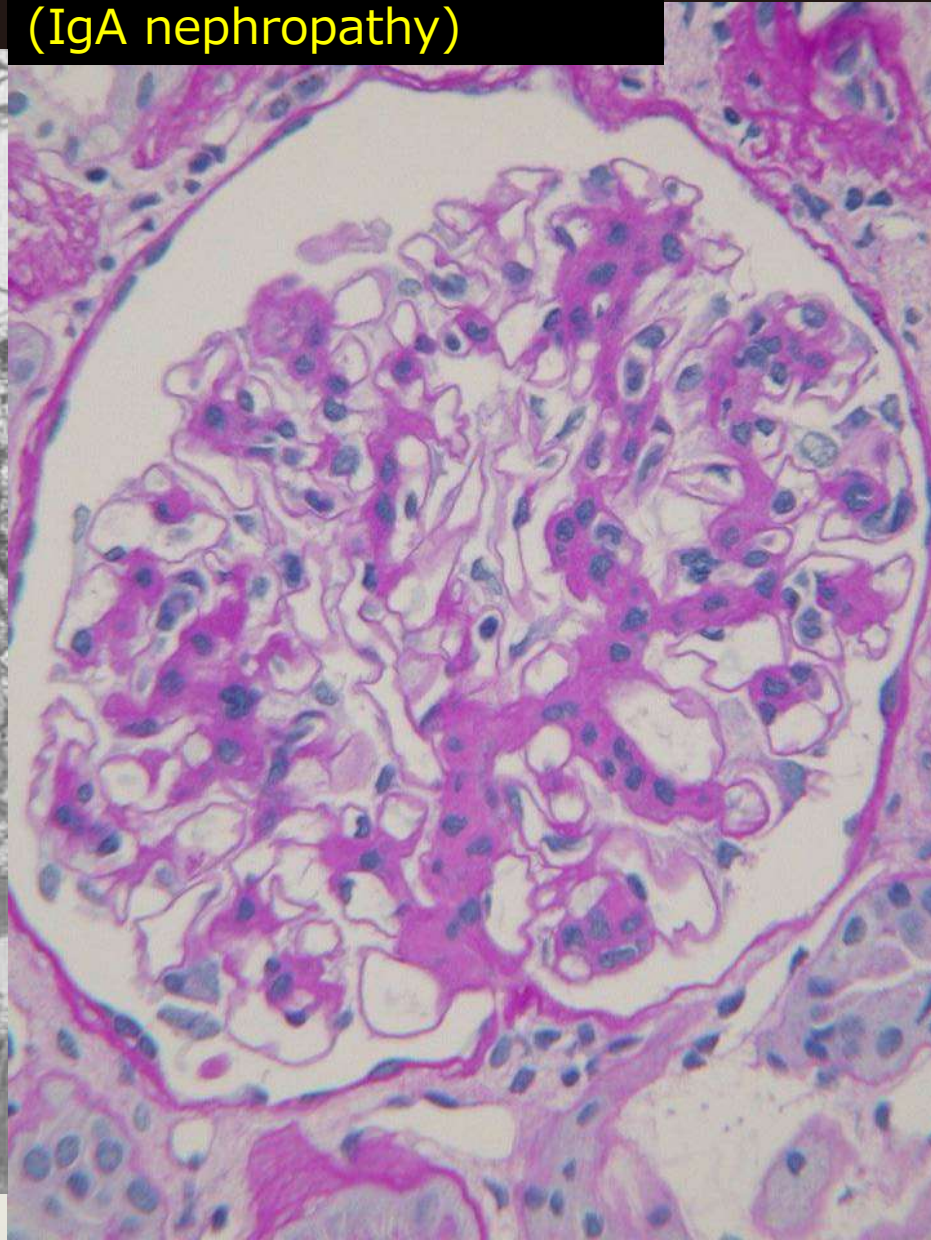
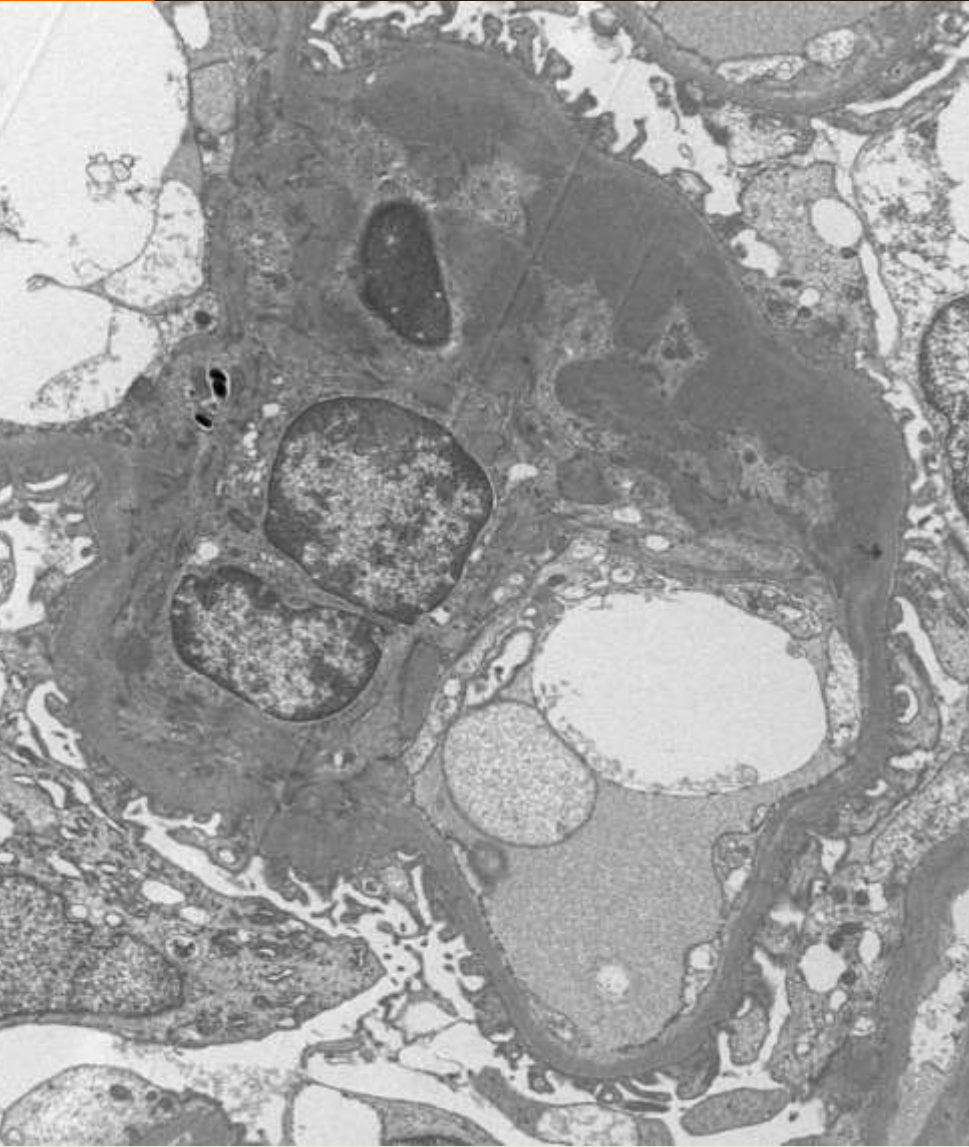
微小変化群パターン
(Minimal change disease)



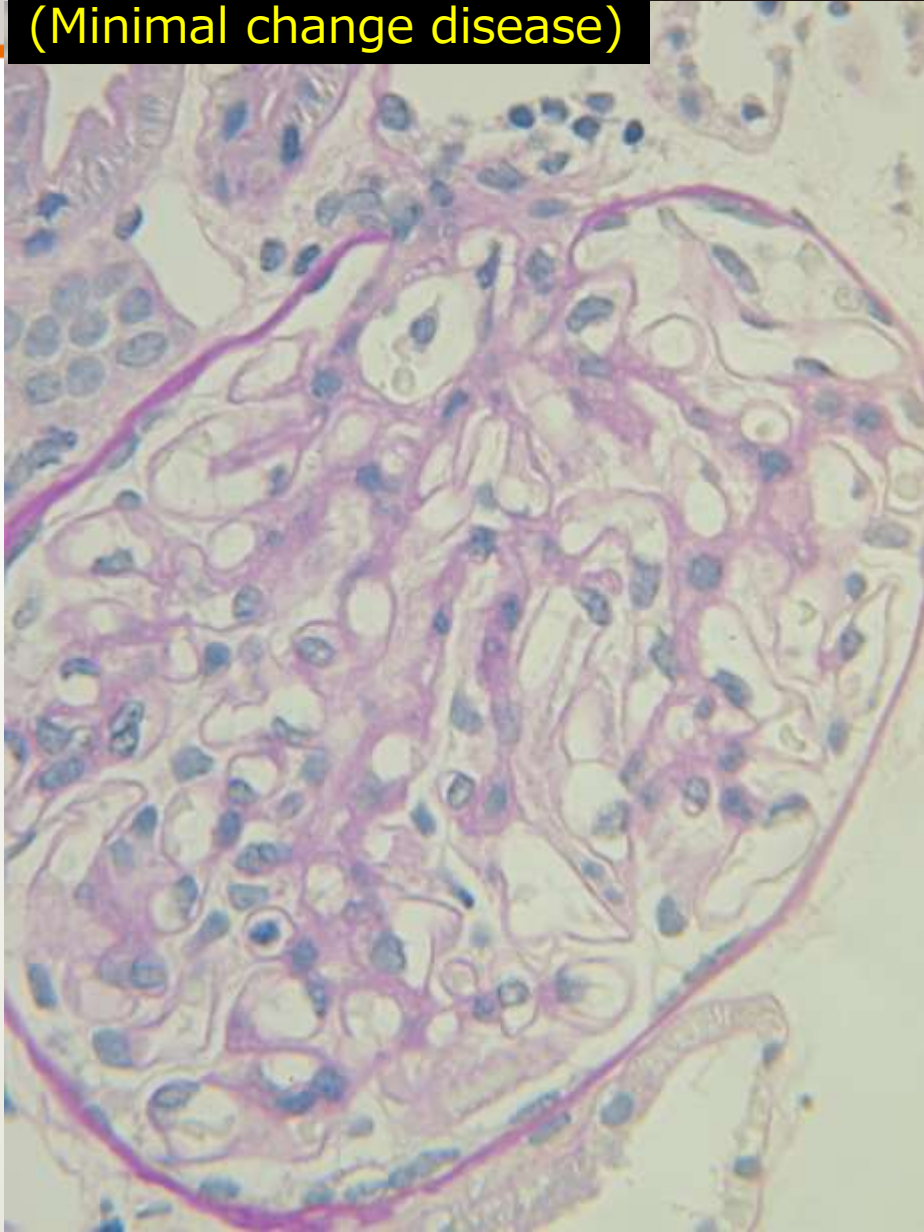
メサンギウム増殖性腎炎パターン
(IgA nephropathy)



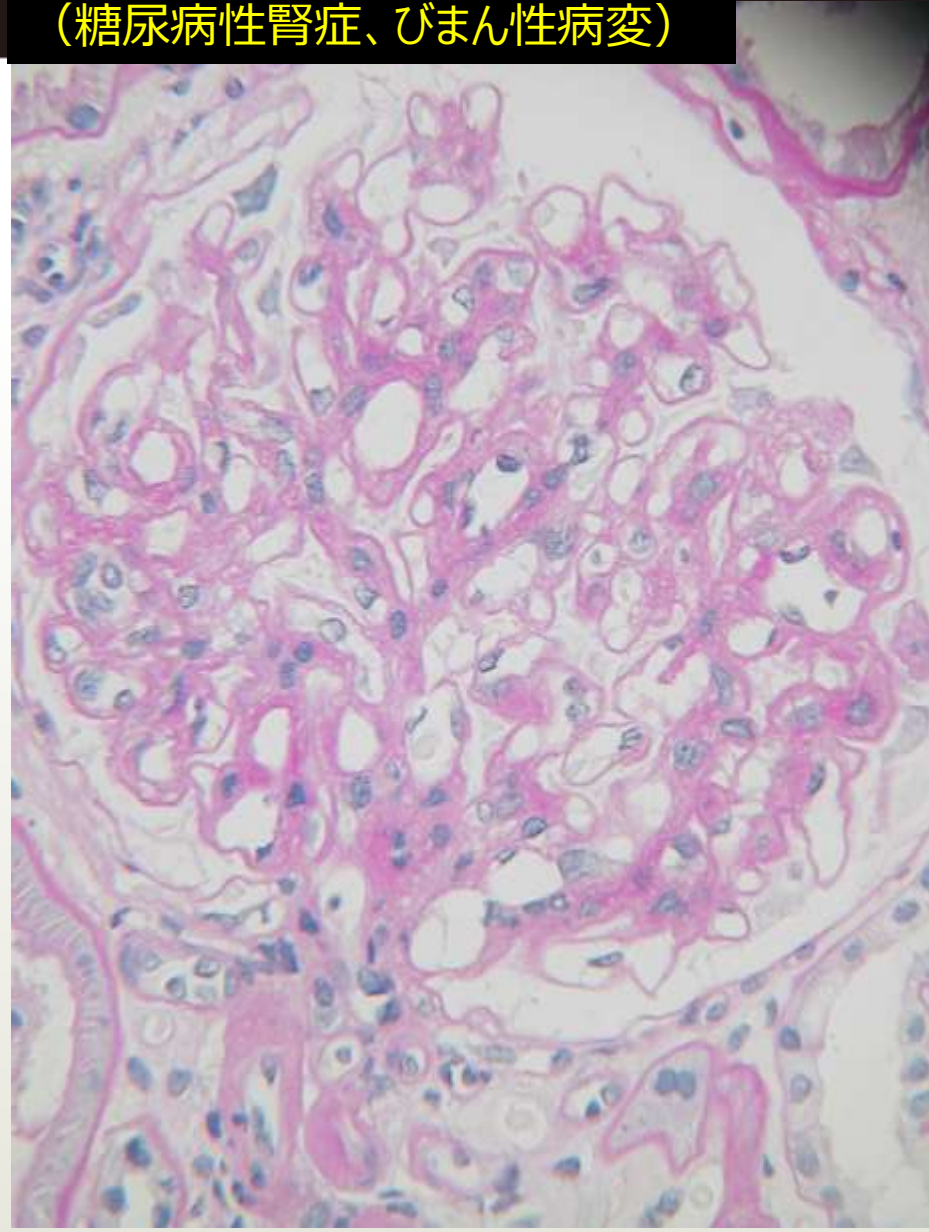
メサンギウム増殖性腎炎パターン
(IgA nephropathy)



微小変化群パターン
(Minimal change disease)



メサンギウム増殖性パターン
(糖尿病性腎症、びまん性病変)



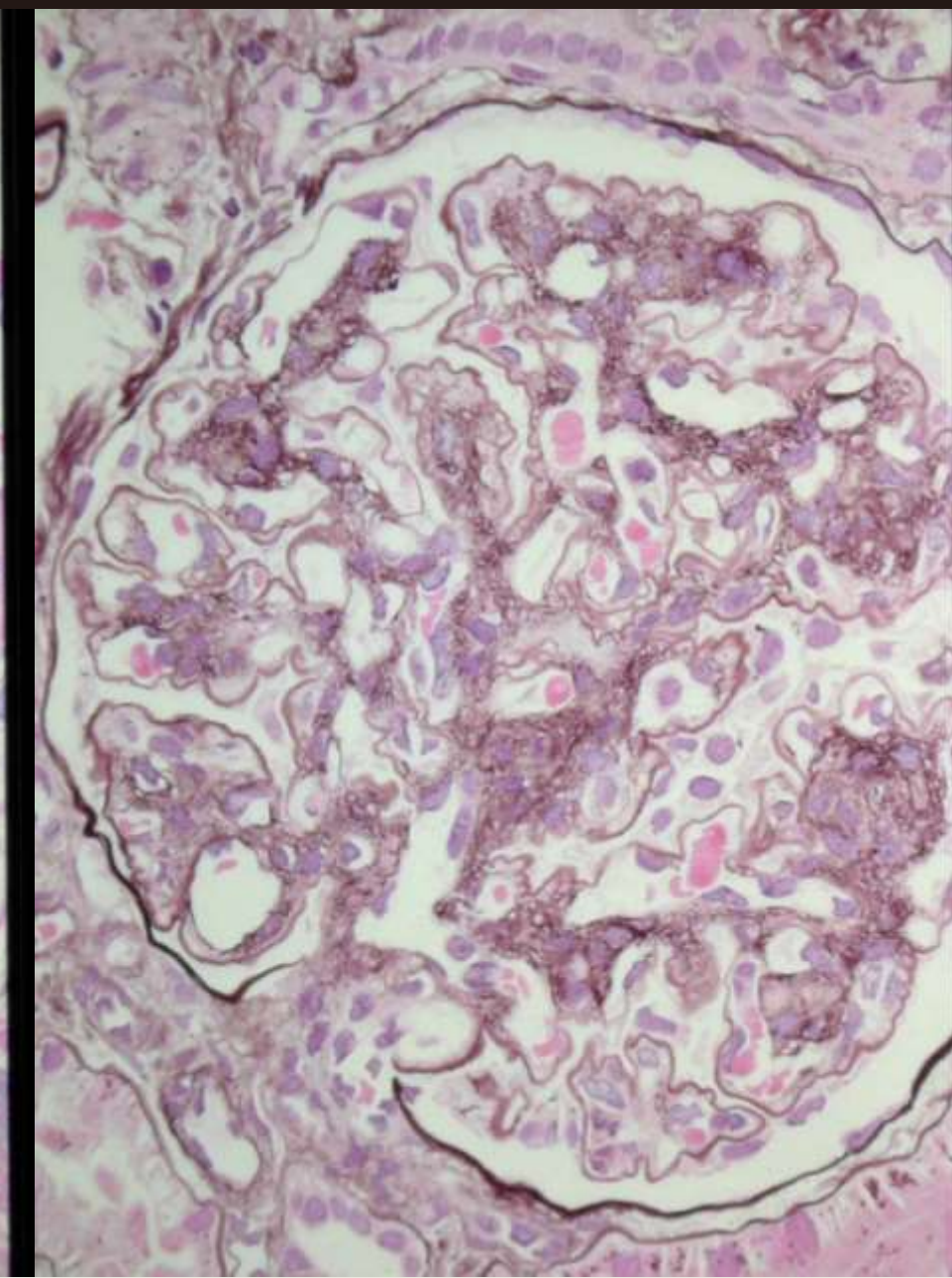
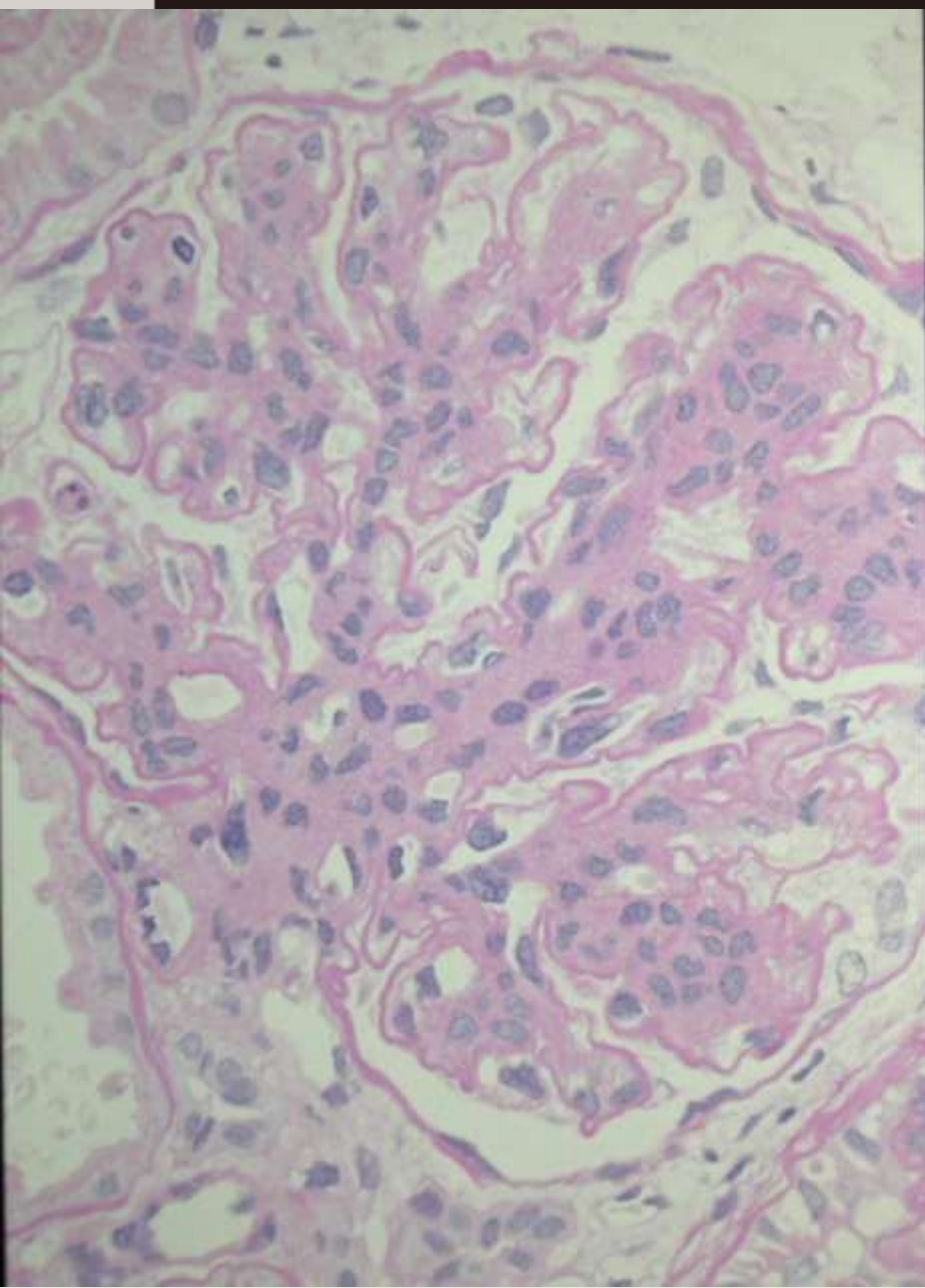
挙げるべき鑑別診断のまとめ

組織学的パターン	鑑別すべき疾患		
微小変化群 巣状糸球体硬化症	IgA腎症	ループス腎炎	Minimal change disease, FSGS, 膜性腎症, Alport症候群, TBMD
メサンギウム増殖性GN	IgA腎症	ループス腎炎	糖尿病性腎症 (びまん性病変)
膜性腎症		ループス腎炎	膜性腎症, MPGN (type III)
膜性増殖性GN		ループス腎炎	MPGN (type I, III), DDD クリオグロブリン腎症
管内増殖性GN	(IgA腎症)*	ループス腎炎	溶連菌感染後糸球体腎炎 クリオグロブリン腎症
半月体形成性GN	IgA腎症	ループス腎炎	ANCA関連腎炎 抗基底膜抗体症候群
結節性病変			糖尿病性腎症 (結節性病変) アミロイドーシス, Monoclonal immunoglobulin deposition disease

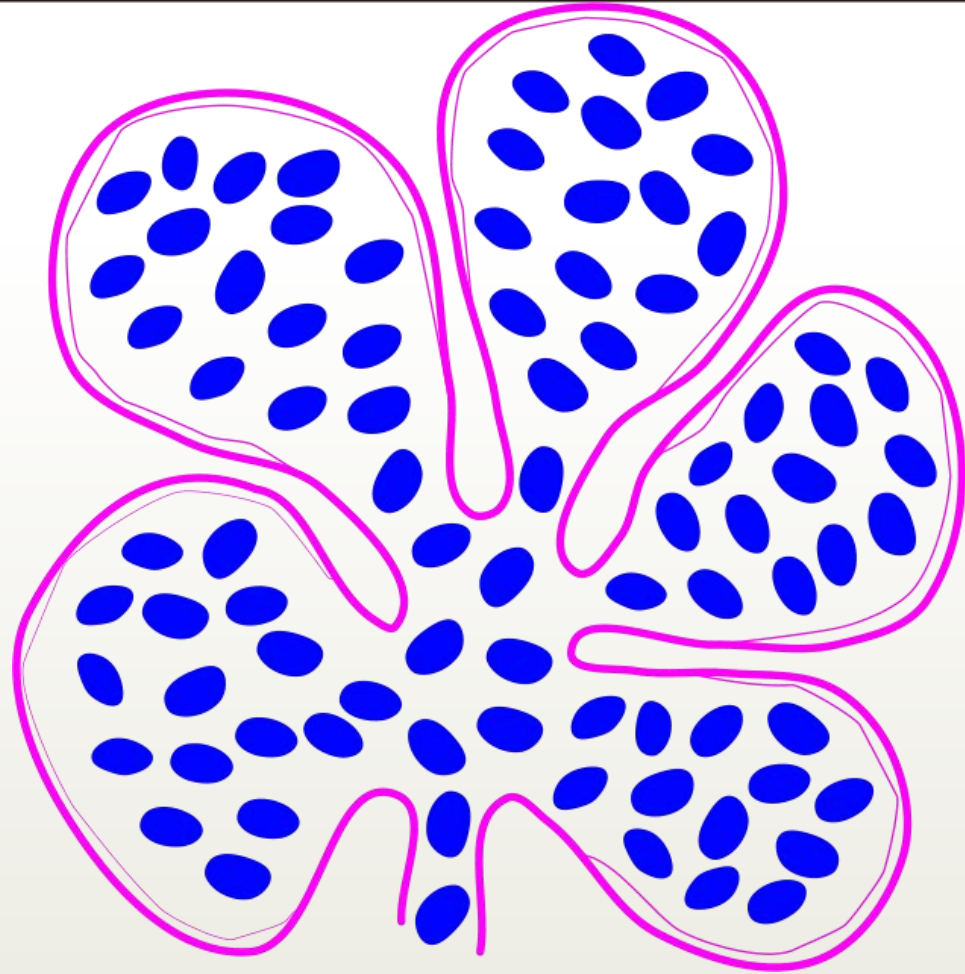
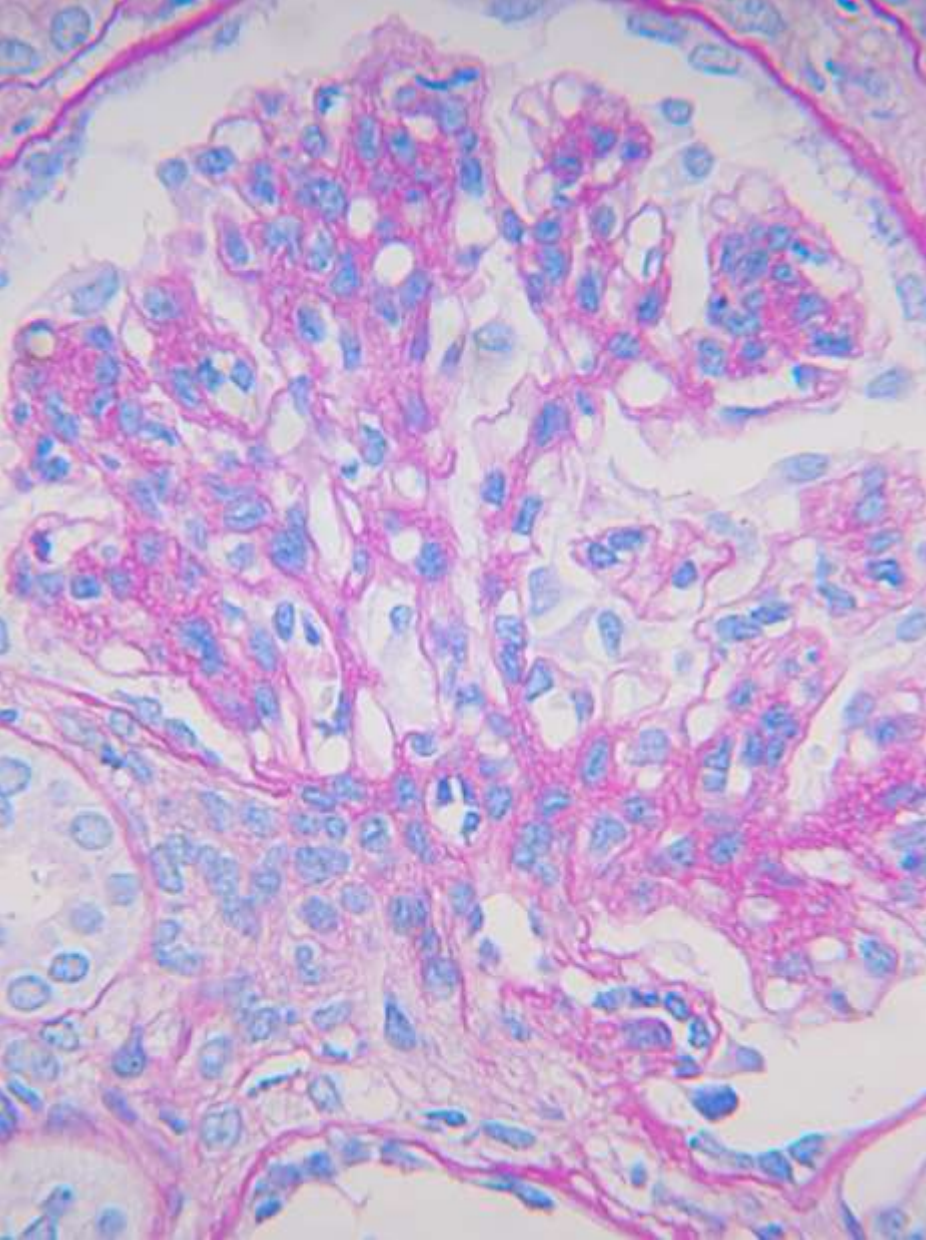
GN = 糸球体腎炎

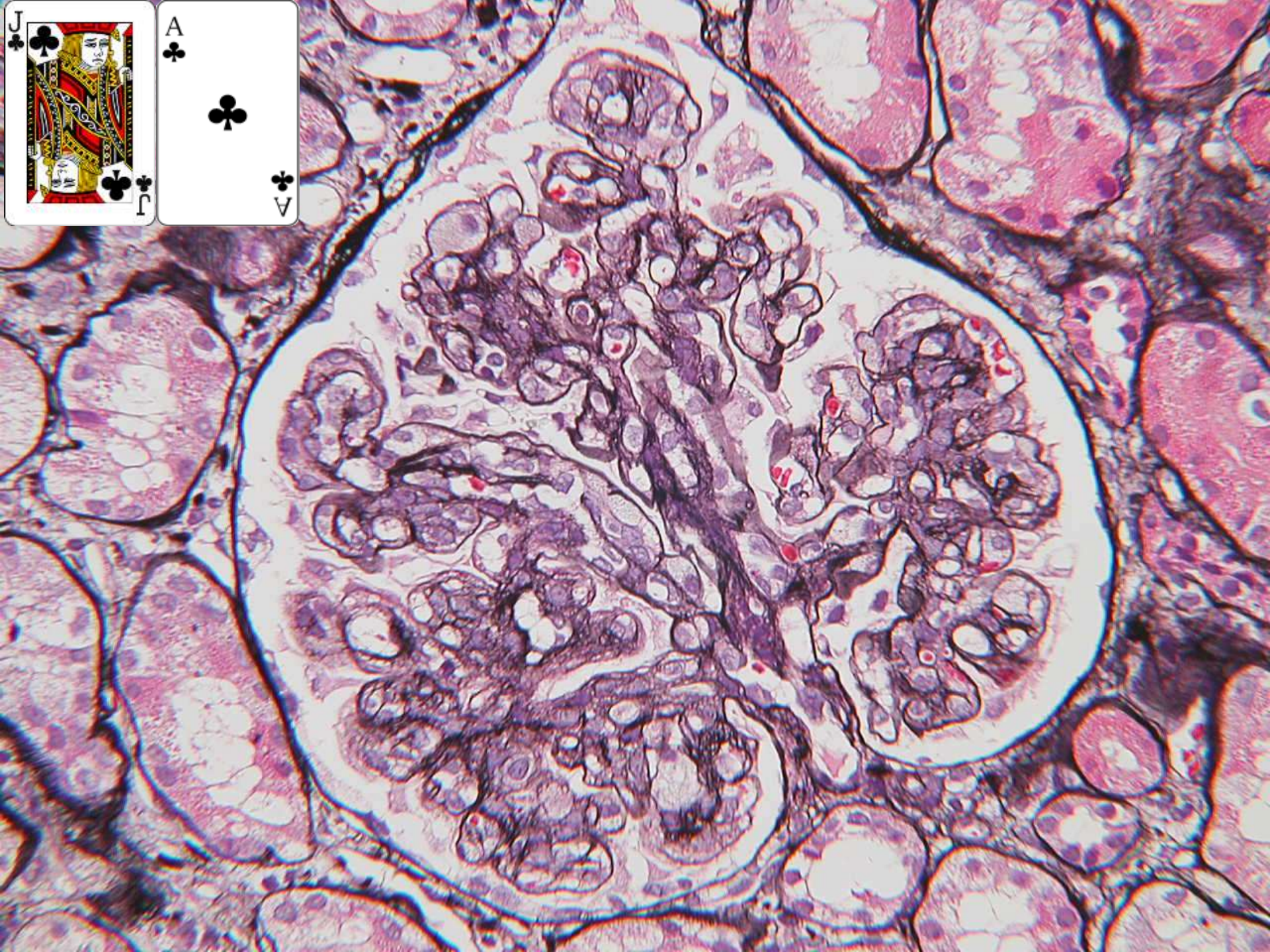
* Focal segmentalに見られる

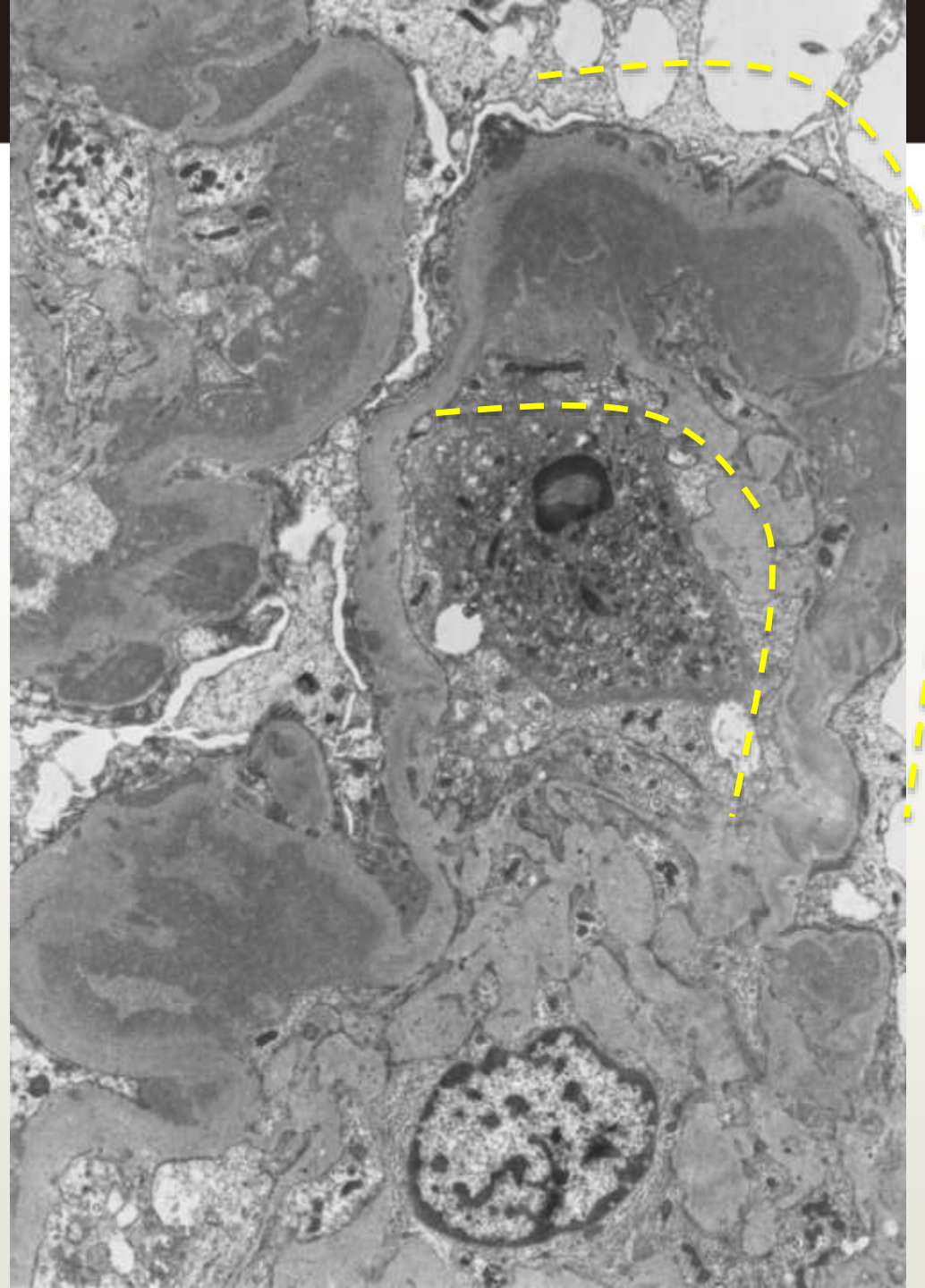
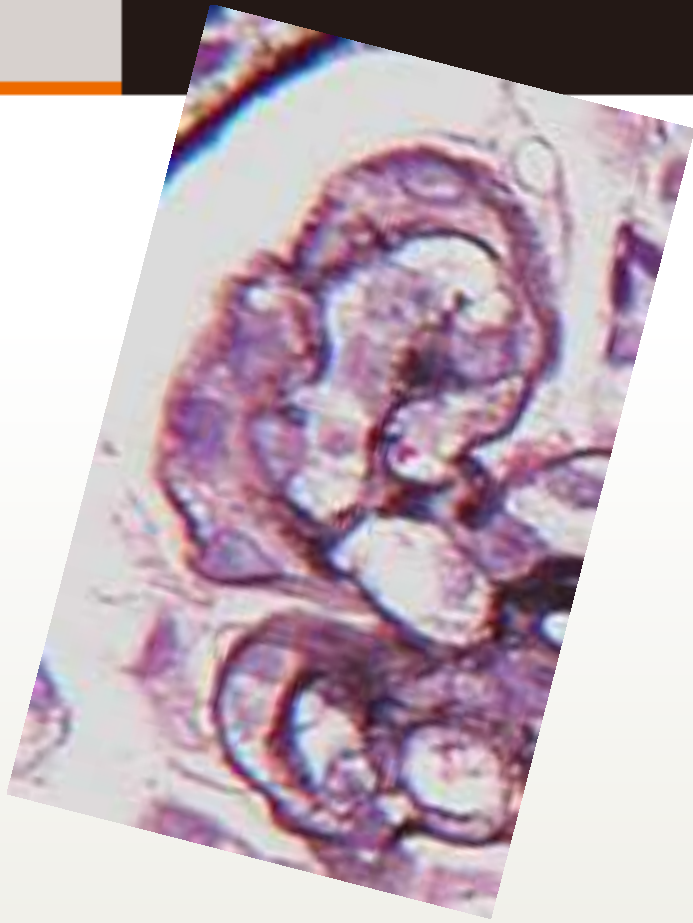
- 係蹄壁の肥厚や基底膜の2重化（膜性）、メサンギウムの増殖（増殖性）を特徴とし糸球体係蹄が分葉状を呈する
- 弱拡大では糸球体が腫大して見える
- 含まれる疾患はとても多いため、最終診断には慎重な検討が必要
 - 疾患名としてのMPGNはetiologyが同定できないものに限定
- C1qを含めた多彩な沈着物を認めることが多い
 - C1qやC4の沈着は必ずしもSLEを意味しない（ただし、SLEのことが多い）



MPGNのイメージ







MPGN patternを示す疾患

感染症	(ウイルス性) HCV, HBV (細菌性) シヤント腎炎, 感染性心内膜炎, 腹腔内膿瘍
自己免疫疾患	SLE, MCTD
異常免疫グロブリン産生	Low grade B-cell lymphoma, lymphoplasmacytic lymphoma クリオグロブリン, マクログロブリン血症 Proliferative glomerulonephritis with monoclonal immunoglobulin deposits
その他の腎炎	Immunotactoid glomerulopathy, fibrillary glomerulonephritis
血管内皮細胞障害	HUS/TTP, atypical HUS

挙げるべき鑑別診断

組織学的パターン	鑑別すべき疾患		
微小変化群 巣状糸球体硬化症	IgA腎症	ループス腎炎	Minimal change disease, FSGS, 膜性腎症, Alport症候群, TBMD
メサンギウム増殖性GN	IgA腎症	ループス腎炎	糖尿病性腎症 (びまん性病変)
膜性腎症		ループス腎炎	膜性腎症, MPGN (type III)
膜性増殖性GN		ループス腎炎	MPGN (type I, III), DDD クリオグロブリン腎症
管内増殖性GN	(IgA腎症)*	ループス腎炎	溶連菌感染後糸球体腎炎 クリオグロブリン腎症
半月体形成性GN	IgA腎症	ループス腎炎	ANCA関連腎炎 抗基底膜抗体症候群
結節性病変			糖尿病性腎症 (結節性病変) アミロイドーシス, Monoclonal immunoglobulin deposition disease

GN = 糸球体腎炎

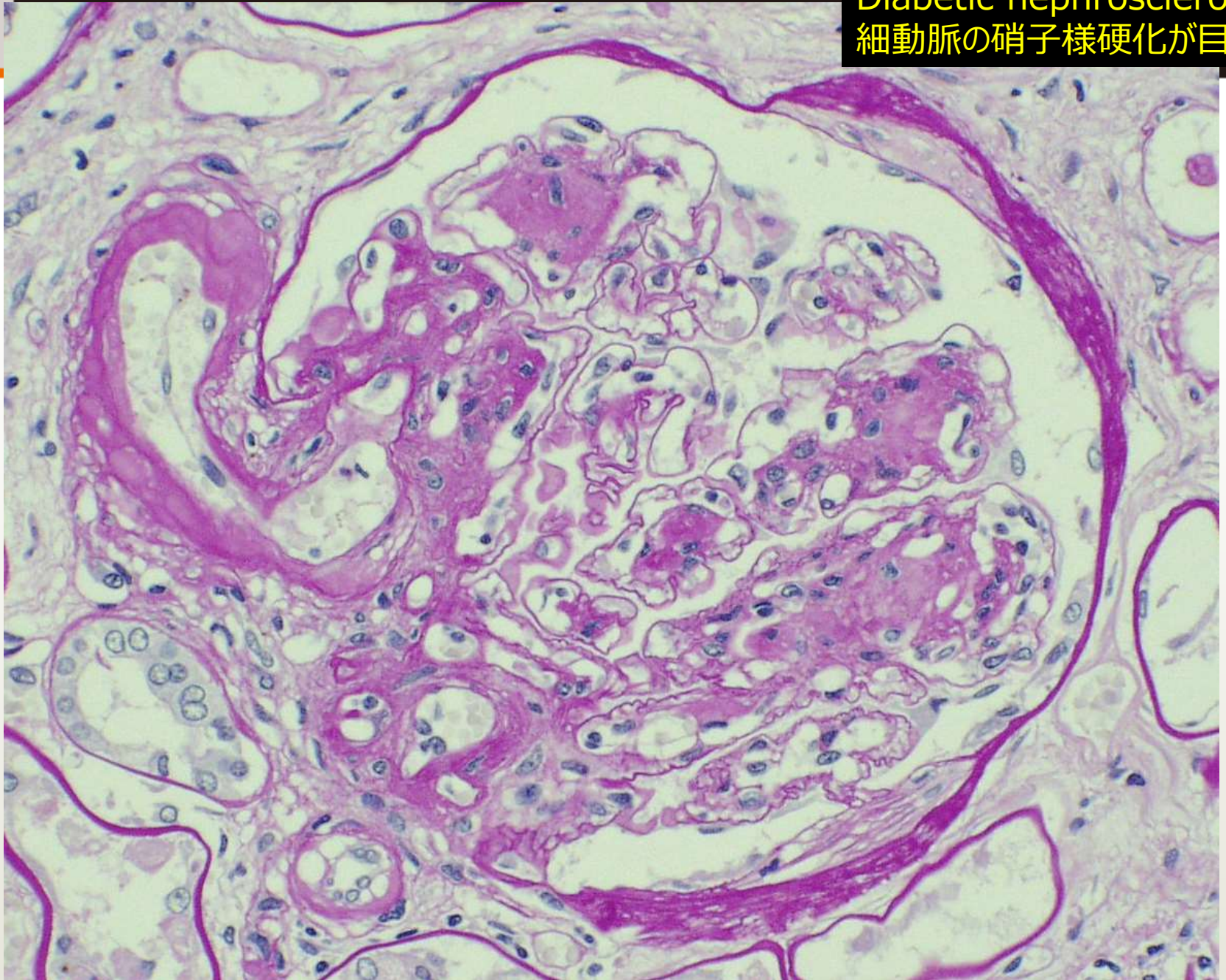
* Focal segmentalに見られる

結節性病変

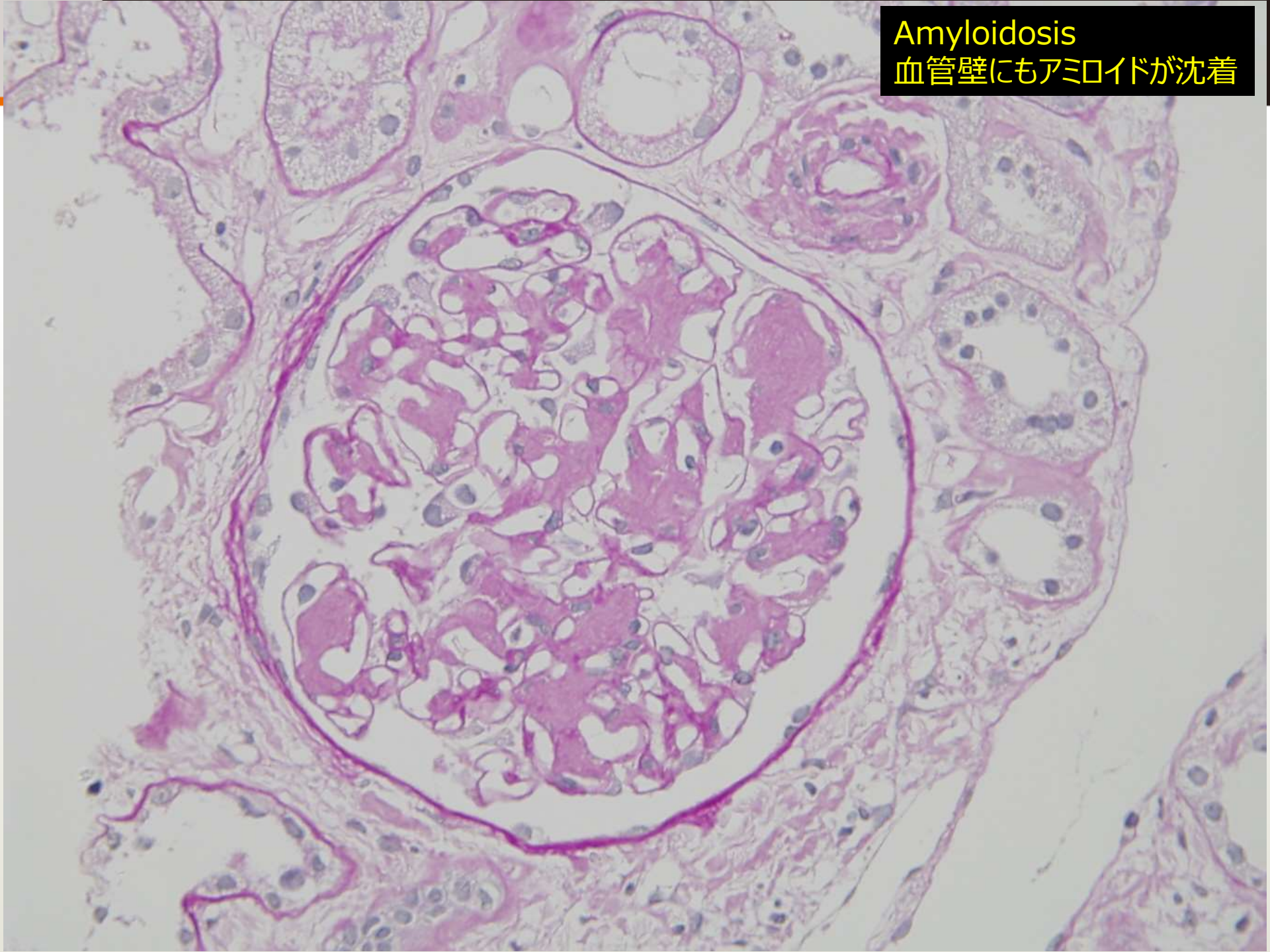
Nodular lesion

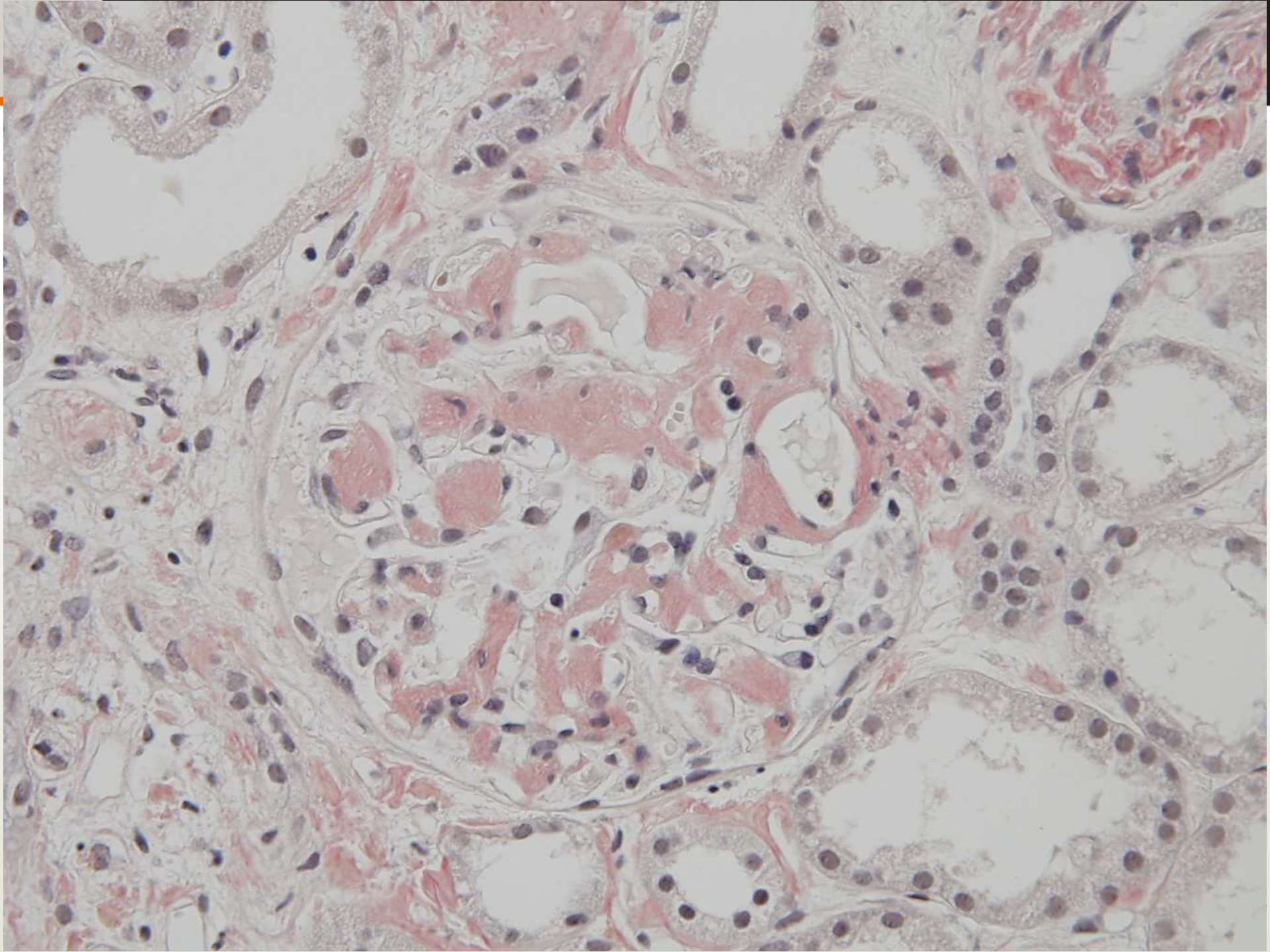
- メサンギウム領域が細胞成分に乏しい結節状の変化を示すもの。
- 以下の疾患が含まれる
 - 糖尿病性腎症（結節性病変）
 - 臨床歴、電顕にて係蹄基底膜の肥厚
 - アミロイドーシス
 - Monoclonal immunoglobulin deposition disease
 - Light chain あるいはheavy chainが糸球体に沈着し結節状を呈する
 - 特発性、あるいはMyelomaなどのlymphoproliferative disorderに合併する

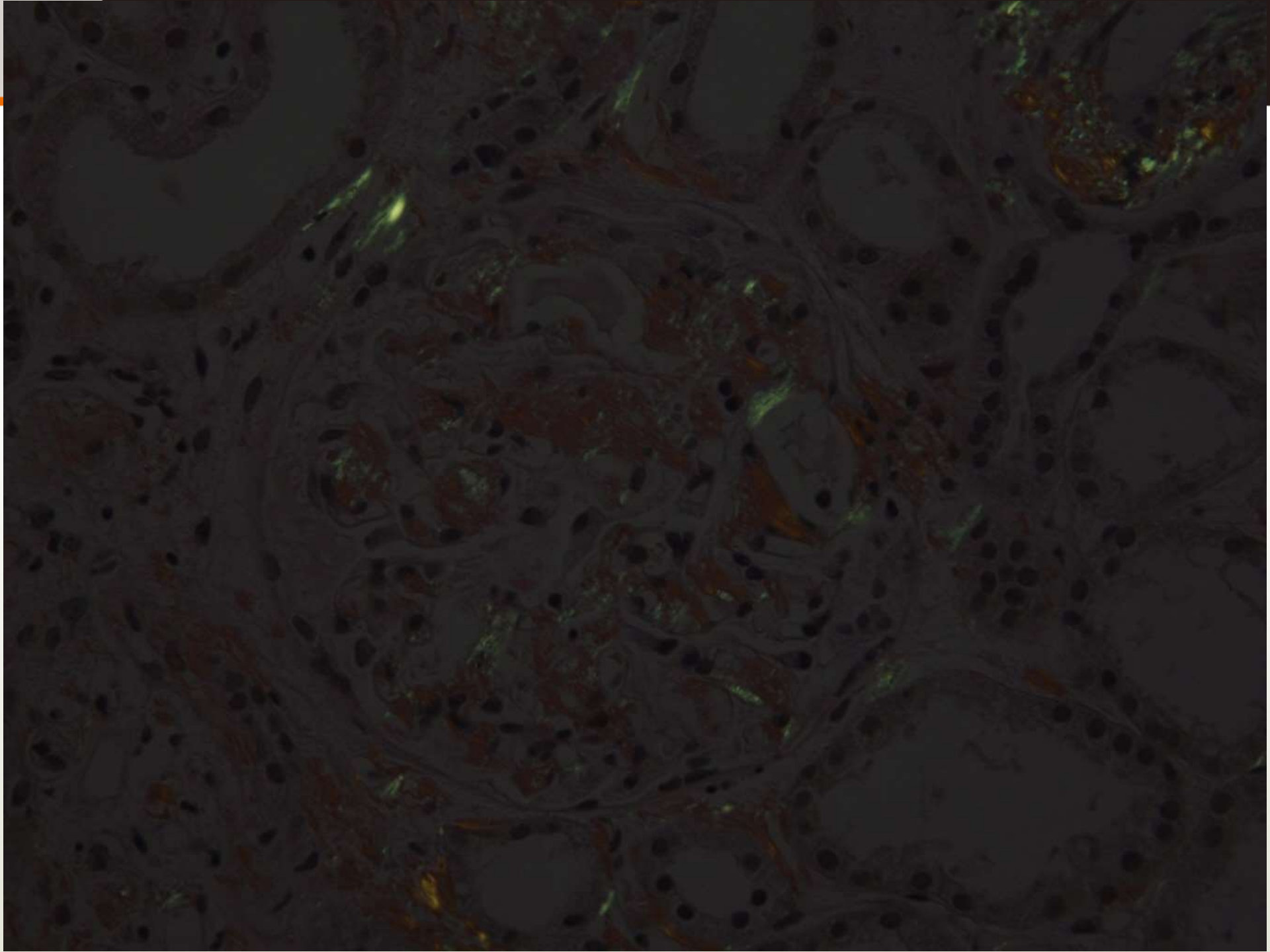
Diabetic nephrosclerosis
細動脈の硝子様硬化が目立つ

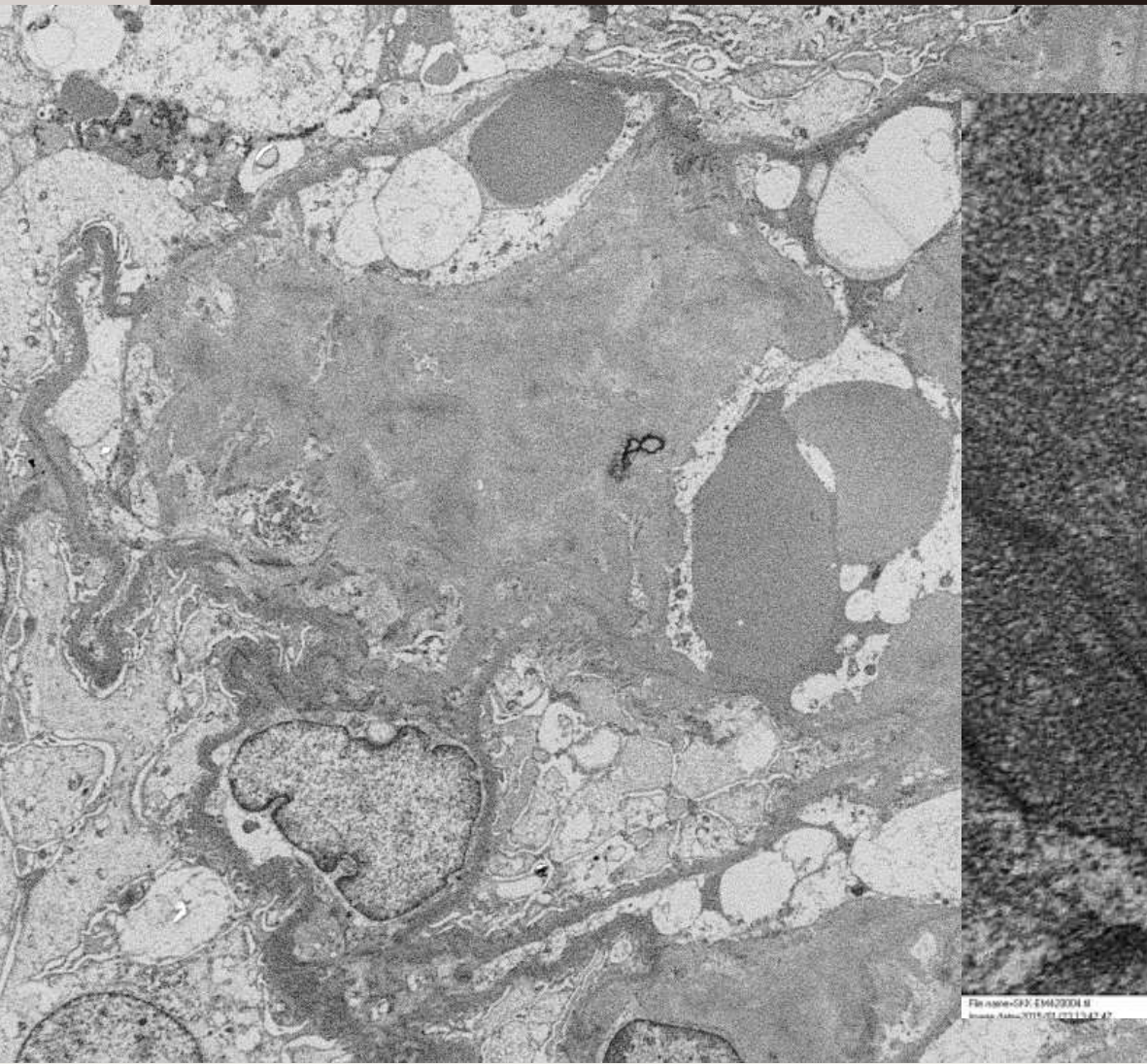


Amyloidosis
血管壁にもアミロイドが沈着

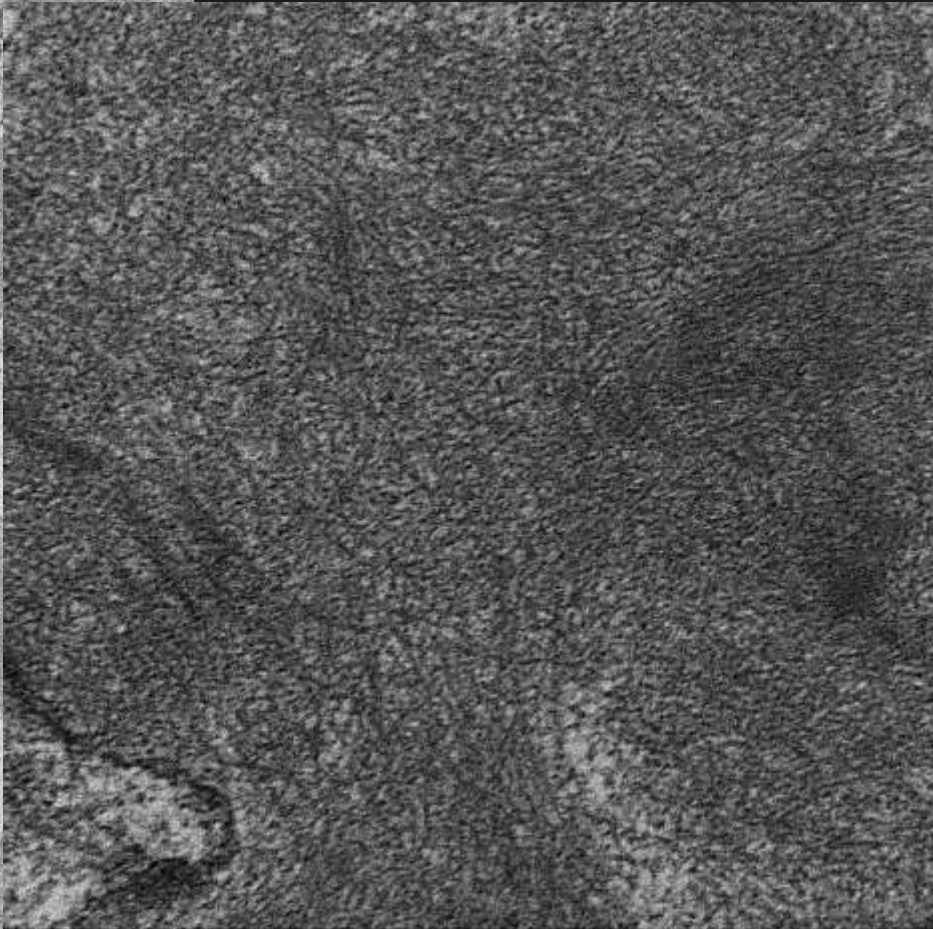








File: 0000-00_0000001.tif
Image Date: 2015-07-02 10:47:47



200nm

挙げるべき鑑別診断のまとめ

組織学的パターン	鑑別すべき疾患		
微小変化群 巣状糸球体硬化症	IgA腎症	ループス腎炎	Minimal change disease, FSGS, 膜性腎症, Alport症候群, TBMD
メサンギウム増殖性GN	IgA腎症	ループス腎炎	糖尿病性腎症 (びまん性病変)
膜性腎症		ループス腎炎	膜性腎症, MPGN (type III)
膜性増殖性GN		ループス腎炎	MPGN (type I, III), DDD クリオグロブリン腎症
管内増殖性GN	(IgA腎症)*	ループス腎炎	溶連菌感染後糸球体腎炎 クリオグロブリン腎症
半月体形成性GN	IgA腎症	ループス腎炎	ANCA関連腎炎 抗基底膜抗体症候群
結節性病変			糖尿病性腎症 (結節性病変) アミロイドーシス, Monoclonal immunoglobulin deposition disease

GN = 糸球体腎炎

* Focal segmentalに見られる

各糸球体疾患と臨床症候群

	頻度		蛋白尿	血尿	急性腎炎	急速進行性腎炎	反復性または持続性血尿	慢性腎炎	ネフローゼ
	小児	成人							
微小変化群	○	○	2+						◎
膜性腎症		○	2+						◎
巣状糸球体硬化症	○	○	2+	○					◎
膜性増殖性糸球体腎炎	○		2+	○	○	○	○		◎
溶連菌感染後糸球体腎炎	○		〜+	○	◎				
ANCA関連腎炎		○	2+	○		◎			
IgA腎症	○	○	±〜+	○	○		◎	○	○
ループス腎炎		○	〜2+	○	○	○		○	○
糖尿病性腎症		○	±〜2+					○	◎
アミロイド腎		○	2+						◎