

～所見を「読んで」「考える」～

臨床医のための

腎病理

読解ロジック3

各論編

血液疾患と腎病理

監修／

乳原善文
柴垣有吾

虎の門病院腎センターリウマチ膠原病科
日本腎臓学会元理事、日本リウマチ学会評議員指導医
聖マリアンナ医科大学腎臓・高血圧内科教授

著／

上野智敏

医療法人智愛会 板橋腎・リウマチ集聖クリニック
院長・理事長

中外医学社

目次

CHAPTER 1

総論

～血液疾患と腎合併症～

1

■ 腎障害の背景となる血液異常	1
血液細胞の分化	1
免疫グロブリンの基本構造	3
免疫グロブリンの種類と性質	5
■ M 蛋白血症とは	7
M 蛋白血症と血液内科的治療適応	8
CRAB criteria	9
SLiM (Sixty, Light chains, MRI)；病態進行リスク因子	9
形質細胞腫以外の血液疾患における治療適応	10
■ 意義不明の単クローン性ガンマグロブリン血症 (Monoclonal gammopathy of undetermined significance: MGUS) とは	10
MGUS の診断基準	11
■ Monoclonal gammopathy of renal significance (MGRS) という概念の登場	12
MGRS にはどんな腎疾患が含まれるか	13
MGRS の臨床上の定義	13
MGRS を 2 つの視点で整理する	15

CHAPTER 2

異常軽鎖が関与する腎疾患①

～AL Amyloidosis の腎病理～

21

■ AL-アミロイドーシスの腎病理	21
AL-アミロイドーシスの背景病態	21
■ AL アミロイドーシスの腎病理像	26
光顕，電顕	26
IF	34

CHAPTER 3

異常軽鎖が関与する腎疾患②

～単クローン性免疫グロブリン沈着症の腎病理～

38

■ 単クローン性免疫グロブリン沈着症 (monoclonal immunoglobulin deposition disease: MIDD) の分類と背景病態	38
■ MIDD の病変形成メカニズム	39
■ LCDD の腎病理	40
光顕	40
IF	41
電顕	43
■ 重鎖沈着症 (heavy chain deposition disease: HCDD) のメカニズム	48
HCDD の予後に関わる因子	50
■ MIDD の予後不良因子	50
■ 異常軽鎖が関与する糸球体疾患; まとめ	51

CHAPTER 4

異常軽鎖が関与する腎疾患③

～Light chain proximal tubulopathy の腎病理～

55

■ LCPT の背景病態と臨床像	55
LCPT の背景病態	55
LCPT の臨床像	56
LCPT の臓器障害メカニズム	56
■ LCPT の尿細管障害メカニズム	57
■ LCPT の腎病理	59
光顕	59
電顕	61
■ LCPT の腎予後	64

CHAPTER 5

異常免疫グロブリンが形成する腎病変①

～PGNMID の腎病理～

66

■ PGNMID の腎病理	66
PGNMID の疫学と臨床像	66
PGNMID のメカニズム	68
PGNMID の病理	70

■ MPGN 型	71
光顕	71
IF	72
電顕	73
■ 膜性腎病型	74
光顕	74
IF	75
電顕	76
欧米と日本人における PGNMID の組織像の比較	76
■ PGNMID の予後不良因子	78

CHAPTER 6

異常免疫グロブリンが形成する腎病変② ～クリオグロブリン血症による腎障害の病理～ 80

■ クリオグロブリン血症と腎障害の背景病態	80
クリオグロブリンの成因と臨床的分類	80
クリオグロブリンの組織障害メカニズム	82
■ クリオグロブリン腎症の病理	85
症例 1	85
光顕	85
IF	87
電顕	88
症例 2	89
光顕	89
IF	90
電顕	91
■ MGRS におけるクリオグロブリン腎症の治療と予後	91

CHAPTER 7

異常免疫グロブリンが関与する腎病変③ ～イムノタクトイド腎症と Fibrillary 腎炎の病理～ 93

■ イムノタクトイド腎症の背景病態と臨床像	93
■ ITG 腎症のメカニズム	93
■ ITG の病理	94
光顕	94
IF	96

電顕	97
■ ITG の治療と腎予後	98
■ Fibrillary 腎炎の病理	98
Fibrillary 腎炎の疫学と臨床像	98
FGN の病変形成メカニズム	99
■ FGN の病理	100
光顕	100
IF	102
電顕	104
■ FGN の腎予後	105
ITG と FGN のまとめ	105

CHAPTER 8

骨髄腫腎（Cast Nephropathy: CN）の腎病理 ～Cast Nephropathy の疫学と 病変形成メカニズム～

109

■ Cast nephropathy の病理	109
光顕	110
電顕, IF	112
Cast nephropathy と LPCT の違い	113
■ Cast Nephropathy の腎予後	115

コラム

Spicula と Spike の違いは？	31
-----------------------------	----

あとがきにかえて	119
----------------	-----

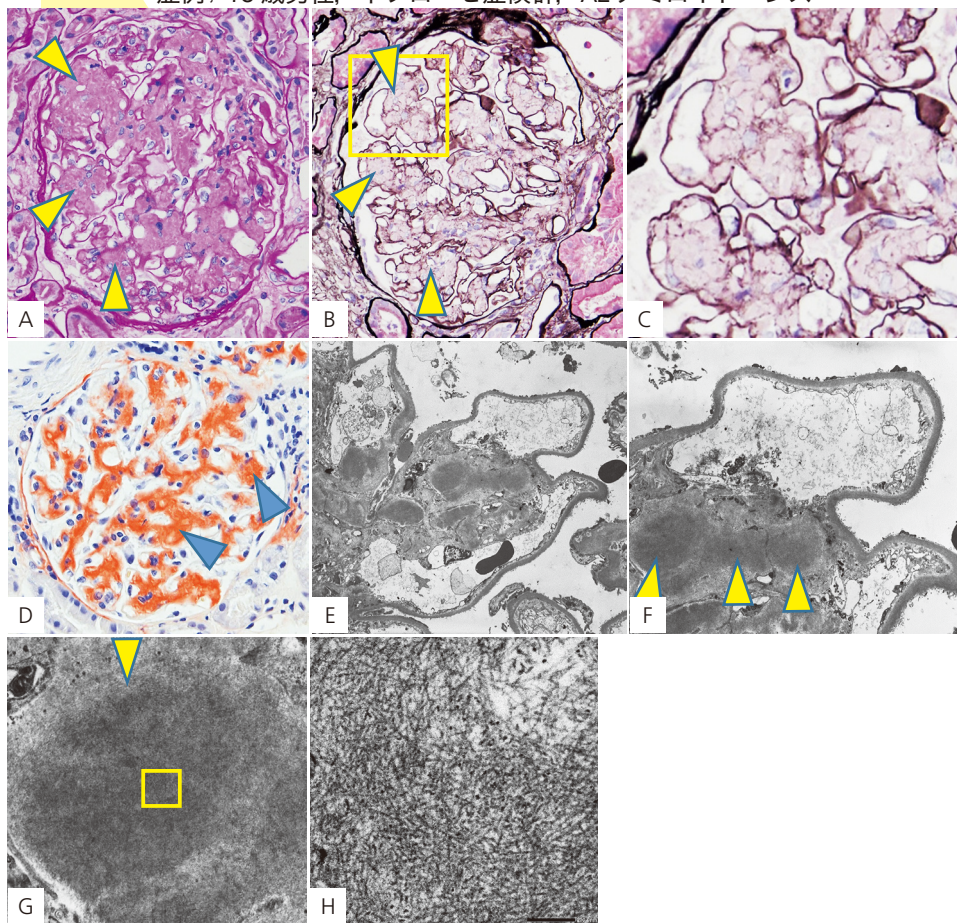
謝辞	121
----------	-----

虎の門病院から発表された血液疾患＋腎病理の論文	123
-------------------------------	-----

索引	125
----------	-----

な高電子密度沈着が見られ、直径7～15 nmのランダムに配列した細線維構造が特徴です。

図 2-2 症例；75 歳男性，ネフローゼ症候群，AL アミロイドーシス

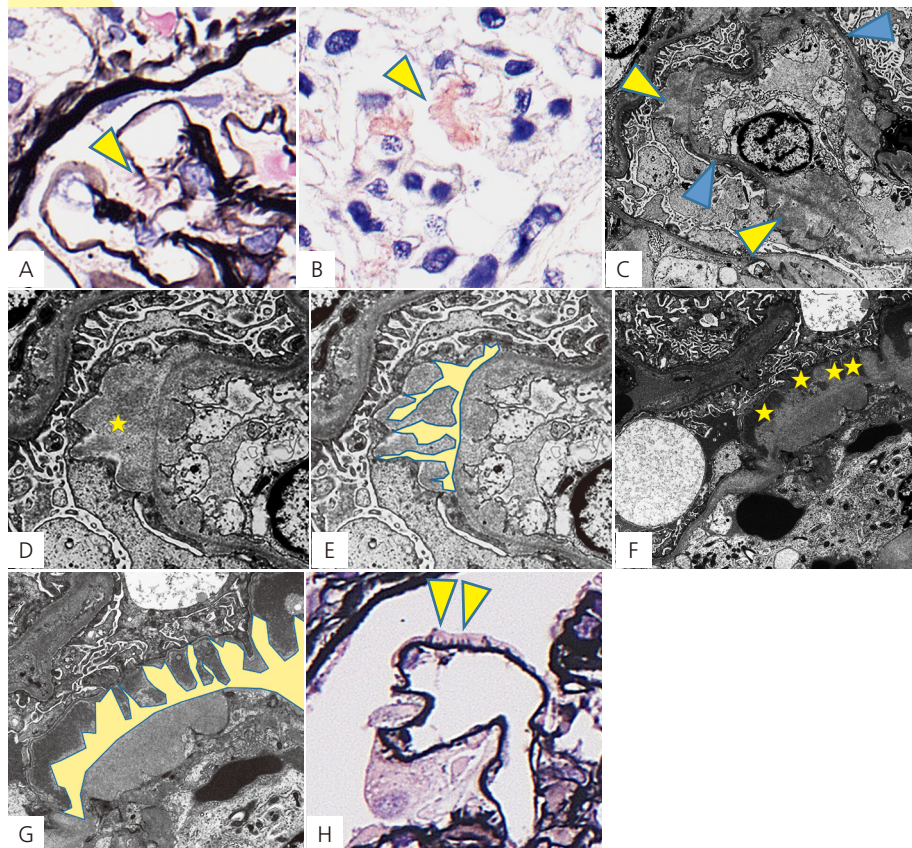


- A: AL アミロイドーシス患者さんの糸球体の PAS 染色です。糸球体全体にわたってメサンギウム領域の著明な拡大と、細胞成分の少ない均質な変化がみられます (矢印)。
- B: 同じ糸球体の PAM 染色です。PAS 染色で見られたメサンギウム領域の拡大と均質な変化は、PAM 染色で陰性で、白く抜けています (四角)。
- C: PAM 染色の四角部分の拡大図です。通常、PAM 染色ではメサンギウム基質は黒く染まるのに対し、本症例ではメサンギウム領域が全く染まっていません。このことから、メサンギウム領域には基質ではない物質が大量に沈着し、メサンギウム基質の部分を置換していることがうかがえます。

Spicula

Spicula は腎アミロイドーシスにおいて結節性病変と並んで非常に特徴的な所見です。係蹄に沈着したアミロイド線維の影響で糸球体係蹄の一部に、膜性腎症のスパイクのような突出性病変がみられることがあります。

図 2-4



- A: PAM 染色で、一部の係蹄に非常に背丈の高いスパイクのような突出性変化がみられます (矢印)。これが Spicula です。
- B: アミロイドの係蹄沈着はあるところとないところがあり、Spicula の分布と一致しています (矢印)。
- C: 電顕での弱拡大像です。後述しますが、係蹄への新しいアミロイド沈着は、すでにアミロイド線維があるところにだけ追加して起きます。そのため、係蹄のアミロイド沈着は、あるところには大きく沈着しますが (黄矢印)、ないところには何ものな

い（青矢印）という特徴的な分布形式をとります。

- D: Spicula の部分の電子顕微鏡写真です。アミロイドの沈着は、基底膜上のやや電子密度が高い不規則な形の部分です（星印）。
- E: 同じ写真で、黄色く塗った部分がアミロイド沈着の隙間を縫うように伸長した基底膜です。これが Spicula の本体です。
- F: 別の症例の Spicula の部分の電顕写真です。基底膜の一部に集中してアミロイドの沈着がみられます（星印）。
- G: 写真 F の拡大図です。黄色で塗った部分が基底膜の反応性伸長の部分です。どれだけ伸長してもアミロイド沈着を取り囲むことができず、非常に丈が高くなっています。これが光顕では丈が高くて鋭い突出性病変（Spicula）となって観察されるのです。
- H: 本症例の光顕像（PAM 染色）です。写真 C～F で電顕的に示した基底膜の反応性伸長が光顕像ではこのような突出性変化（Spicula）としてみられるのです（矢印）。



コラム

Spicula と Spike の違いは？

膜性腎症では係蹄のポドサイトの直下（上皮下）に免疫複合体が沈着します。アミロイドーシスでは同じ部位にアミロイド線維が沈着します。上皮下に物質が沈着すると、その物質を取り囲んで消化するために基底膜が反応性に肥厚します。膜性腎症ではその反応性肥厚がスパイクと呼ばれ、アミロイドーシスでは Spicula と呼ばれます。両者とも上皮下沈着に変わりはないのですが、沈着物の化学的な性質の違いが2点あり、それらが両者の組織像に決定的な違いをもたらします。

1. 沈着物の溶解度の違い

膜性腎症などでの免疫複合体の上皮下沈着は、Spike によって取り囲まれたあと、基底膜の緻密層内に局在がシフトします。そこでプロテイナーゼ等の蛋白溶解酵素によって消化され、Lucent（疎）な沈着になり吸収されていきます。一方、アミロイドーシスでは沈着したアミロイド線維は β ストランド結合という非常に強固な結合をしており、また、それらが重合して β シート構造をとっており、プロテイナーゼなどの蛋白融解酵素に非常に耐性強い状態になっています。これによって、上皮化に沈着したアミロイド線維を包み込むために糸球体基底膜は反応性に伸長しますが、包み込んで消化することができず、そうこうしているうちにもとのそのアミロイド沈着を足場にして次のアミロイド線維が連続性に沈着