

膜性腎症における間質病変の臨床病理学的研究

—生検標本による検討—

奈良県立医科大学第1内科学教室

真井久夫, 土肥和紘, 松村典彦, 殿村吉正
椎木英夫, 花谷正和, 石川兵衛

CLINICO-PATHOLOGICAL STUDY OF TUBULO-INTERSTITIAL LESIONS IN MEMBRANOUS NEPHROPATHY

HISAO SANAI, KAZUHIRO DOHI, NORIHIKO MATSUMURA, YOSHIMASA TONOMURA, HIDEO SHIIKI, MASAKAZU HANATANI and HYOE ISHIKAWA

The First Department of Internal Medicine, Nara Medical University

Received May 30, 1989

Summary: Morphometric investigations of tubulo-interstitial lesions (TIL) were performed in 78 patients with membranous nephropathy. A semi-automatic image analysis system (Leitz Co.) was used for assessment of the TIL in biopsied specimens. The degree of TIL was expressed as the percentage of the damaged area in the cortical interstitium. The measured value of TIL was compared with various clinical indices at the time of biopsy and at final follow-up.

TIL in the renal cortex was positively correlated with the serum creatinine level, but it was negatively correlated with endogenous creatinine clearance. TIL was not correlated with severity of glomerular lesion, urinary protein, or hematuria. The incidence of impaired renal function at the final follow-up increased with the value of TIL.

Thus, semiquantitative evaluation of TIL in the renal cortex was considered to be useful in assessing renal function, as well as in the prognosis of membranous nephropathy.

Index Terms

membranous nephropathy, membranous glomerulonephritis, image analyzer, tubulo-interstitial lesions

はじめに

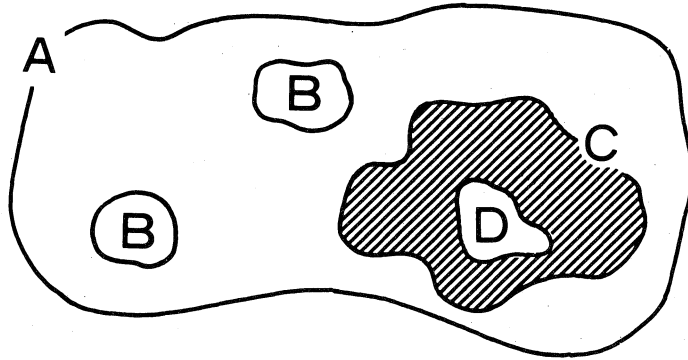
糸球体腎炎においては糸球体病変の進展とともに間質病変も高度になることが経験的に知られている。しかし従来から当然のことであるが、糸球体腎炎においては糸球体病変のみが重視されてきたので、間質病変を詳細に検討して臨床成績と対比した報告^{1)~8)}は比較的少ない。加えて間質病変の客観的評価方法も確立されていないのが現状といえる。しかし、糸球体濾過量に対する影響は間質病変が糸球体病変に勝るといふ報告⁹⁾¹⁰⁾もあり、糸球

体腎炎においても詳細な間質病変の検討が不可欠である。すでに著者らは、腎生検標本における間質病変の半定量的評価法を考案して IgA 腎炎の間質病変と腎機能および臨床所見の関係を検討し、間質の障害面積比の増加と腎機能の低下に有意の相関があったと報告¹¹⁾した。

そこで今回は、膜性腎症を対象に間質病変と腎機能、臨床所見および予後との関係を検討したので報告する。

対象と方法

対象：対象は奈良県立医科大学第1内科およびその関



- A : Renal cortex
- B : Glomeruli or blood vessels
- C : Tubulo-interstitial lesions
- D : Glomeruli or blood vessels in tubulo-interstitial lesions

The value of tubulo-interstitial lesions (%) = $\frac{C-D}{A-(B+D)} \times 100$

Fig. 1. Assessment of tubulo-interstitial lesions.

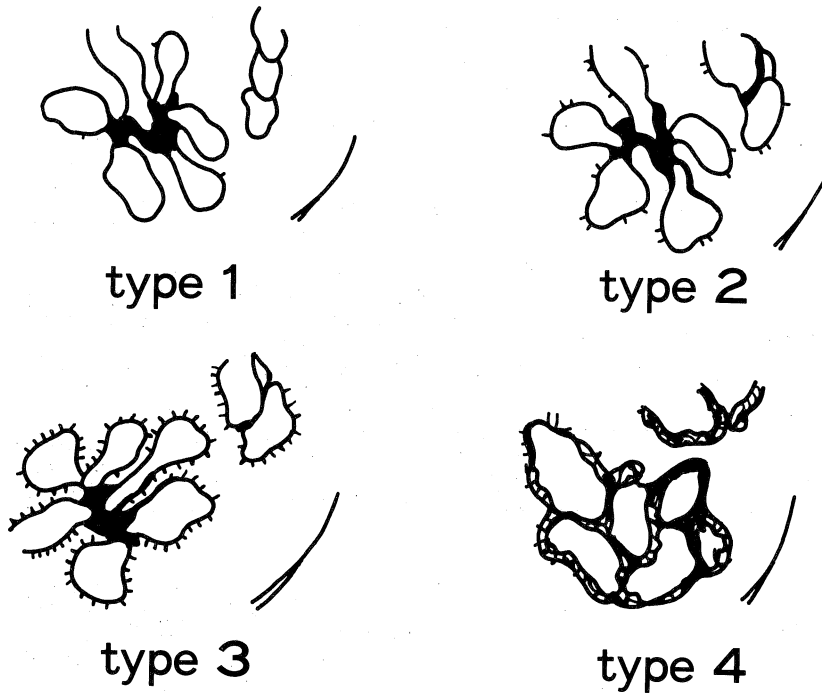


Fig. 2 Diagram of morphologic type of glomerular lesion.

連病院で、腎生検により膜性腎症と診断した78例である。性別は男性41例、女性37例、年齢は15~76(平均45)歳であった。

間質病変の評価：間質度変の評価は腎生検標本に含まれる腎皮質部全体から糸球体および大血管を除いた面積と細胞浸潤、線維化および尿管管萎縮を示す間質の比率(障害面積比)を求めることによった(Fig. 1)。実際の方法は腎生検標本を写真撮影し、Leitz社製の半自動画像解析装置を用いて前述の面積を測定して障害面積比を求めた。対象を障害面積比によってI群(間質に障害がまったく認められなかったもの)、II群(障害面積比が20%未満のもの)、およびIII群(障害面積比が20%以上のもの)に分類した。

糸球体病変の評価：糸球体病変の評価はPAM染色標本を光顕で観察し、その糸球体基底膜病変の程度によって1型(基底膜肥厚が軽度で、わずかなスパイク形成が油浸で認められるもの)、2型(スパイクの分布が局所性に認められるもの)、3型(スパイクがびまん性にみられるもの)、および4型(スパイクが融合し一見繩ばしご状にみられるもの)に分けた(Fig. 2)。

臨床検査項目：血清クレアチニン値、内因性クレアチニンクリアランス(Ccr, 24時間法)、1日尿中蛋白排泄量、血尿、および血圧の各値を測定した。

予後の評価：対象は初回腎生検時から18カ月以上経過し、血清クレアチニン値およびCcを追跡し得た60例であり、悪化例は、初回腎生検時と比較して血清クレアチニン値が0.5 mg/dl以上増加、あるいはCcrが30 ml

/min以上減少したもの、または人工透析に移行した症例とした。

推計学的処理：推計学的処理は χ^2 検定、対応のないt検定、u検定および相関係数によった。

成 績

1. 障害面積比と糸球体病変の出現頻度

I群、すなわち障害面積比が0%の群では、1型35%、2型35%、3型24%、4型6%であり、II群ではそれぞれ1型25%、2型46%、3型14%、4型14%、III群では1型36%、2型32%、3型23%、4型9%となり、障害面積比と糸球体病変との間には明らかな関係は認められなかった(Fig. 3)。

2. 障害面積比と臨床所見

腎生検時の臨床検査成績と障害面積比の対比をtable 1.に示した。

血清クレアチニン値：血清クレアチニン値についてはIII群が 1.5 ± 0.3 mg/dlであり、I群の 1.0 ± 0.3 mg/dl、II群の 1.1 ± 0.2 mg/dl比して有意に高値を示した(それぞれ $p < 0.001$, $p < 0.01$)。つまり、障害面積比が20%以上の群は、血清クレアチニン値が有意に高値を示した。しかしI群とII群の間には有意差がみられなかった。また血清クレアチニン値が1.7 mg/dl以上を示す症例の頻度をみると、I群は16例中0例(0%)、II群は31例中1例(3%)、III群は23例中5例(22%)であり、障害面積比が20%を超えると血清クレアチニン値の上昇を示す症例の頻度が増加した($p < 0.001$)。つぎに全症例

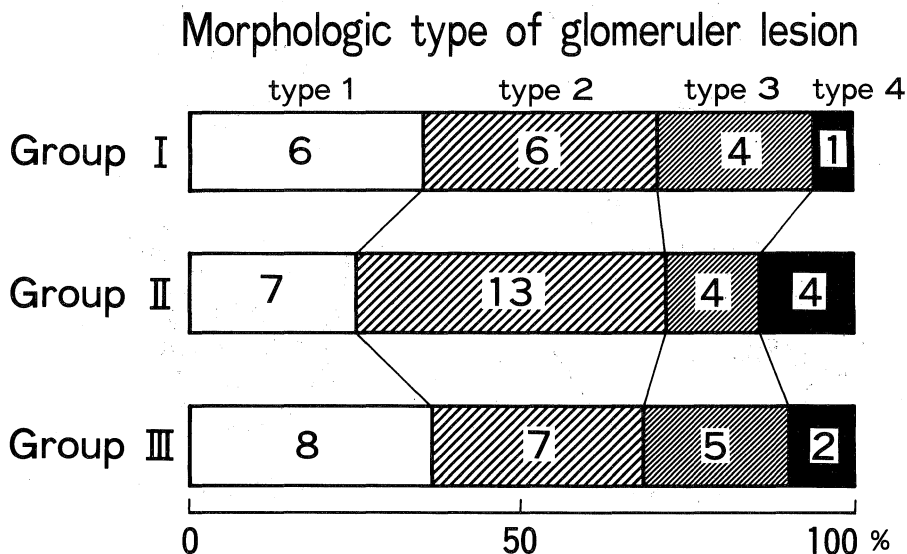


Fig. 3. Incidence of glomerular lesion in three groups.

Table 1. Relationship between clinical indices and tubulo-interstitial lesions

Clinical index		Tubulo-interstitial lesion		
		I	II	III
Serum creatinine	(mg/dl)	1.0±0.3	1.1±0.2	1.5±0.3
Ccr	(ml/min)	103.9±15.3	85.8±7.6	65.5±7.2
Proteinuria	(g/day)	5.9±3.2	5.5±4.8	6.2±3.1
Hematuria	(%)	36	36	42
Blood pressure systolic	(mmHg)	136±20	131±18	129±17
dyastolic	(mmHg)	80±12	78±10	84±12

means±SD, *P<0.05, **P<0.01, ***P<0.001

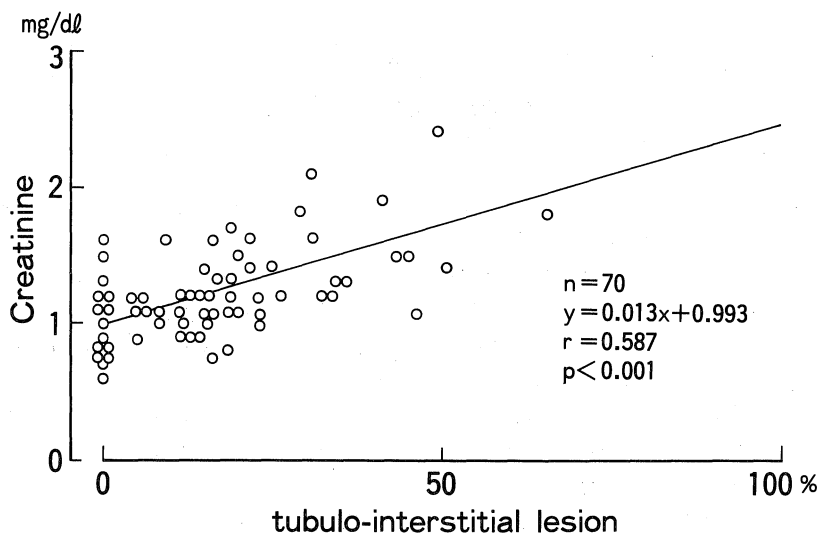


Fig. 4. Correlation between serum creatinine levels and tubulo-interstitial lesions.

について血清クレアチニン値と障害面積比の関係をみると、Fig. 4 に示すように障害面積比の増加とともに血清クレアチニン値に有意の上昇が認められた($r=0.587$, $p<0.001$).

Ccr: I群では 103.9 ± 15.3 ml/分, II群では 85.8 ± 7.6 ml/分, III群では 65.5 ± 7.2 ml/分であり, I群とII群の間およびII群とIII群の間の差は有意であった(それぞれ $p<0.01$, $P<0.001$). つぎに障害面積比とCcrの関係については、Fig. 5 に示すように間質病変の進展とともにCcrが減少した($r=-0.540$, $P<0.001$).

他の検査項目: 他の臨床検査項目と間質病変を比較したが、障害面積比は1日尿中蛋白排泄量, 血尿および血圧の程度のいずれとも有意の相関を示さなかった。

3. 障害面積比と予後

初回腎生検時と比較して血清クレアチニン値が0.5

mg/dl 以上増加あるいはCcrが30 ml/min以上減少した症例はI群17例中0例(0%), II群22例中2例(5%), III群では21例中6例(21%)であった。すなわち初回腎生検時に障害面積比の増加を示した症例は、進行性に腎機能低下を示す傾向が認められた($p<0.05$).

考 察

間質病変の意義: 糸球体障害が高度になると、その障害糸球体に所属する近位尿管は萎縮し、尿管周囲に線維増生が認められることは周知のことである。つまり、糸球体腎炎においても間質病変は存在するのであり、糸球体病変の進展とともに間質病変も高度になることは自明の理といえる。腎生検による糸球体腎炎の把握は従来から糸球体病変を中心に検討されており、間質病変を詳細に検討した報告はきわめて少ない。加えて間質病変の

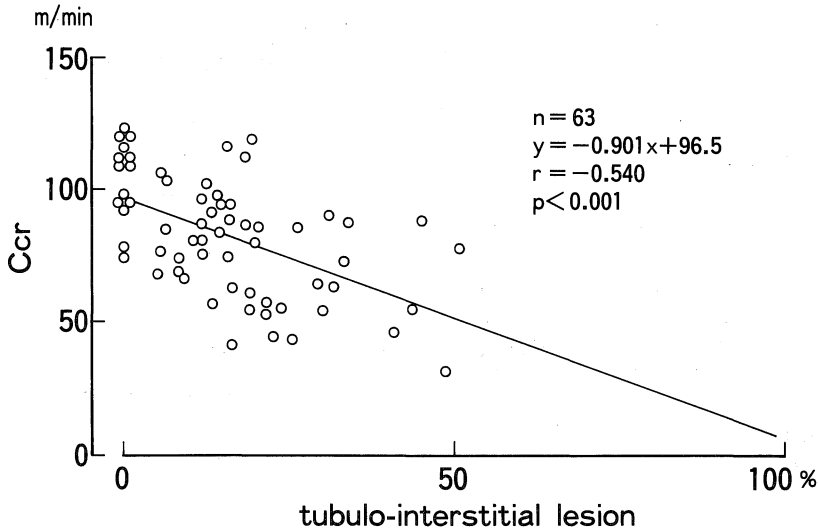


Fig. 5. Correlation between Ccr and tubulo-interstitial lesions.

程度を客観的に評価する方法は確立されておらず、測定方法も一定していない。ポイント測定法で間質病変を計測した Bohle et al.^{2)~4)}によると、管内増殖性糸球体腎炎、微小変化型ネフローゼ症候群、巣状糸球体硬化症、膜性腎症では、間質病変が血清クレアチニン値と相関を示したので、間質病変と腎機能は密接な関係にあるという。また阿部ら⁷⁾は、IgA 腎炎と膜性腎症の間質病変についての詳細な検討から間質病変と糸球体病変の関係は密であり、間質病変が予後判定に重要な指標となり得ると報告している。以前著者らは、画像解析装置を用いて間質病変を半定量化して IgA 腎炎の間質病変と臨床所見の関係を検討し、間質病変の程度は腎機能を的確に反映していると報告した¹¹⁾。そこで今回、膜性腎症を対象として同様の方法で間質病変を検討した。

基底膜病変と予後：膜性腎症は係蹄壁肥厚を特色とする慢性糸球体腎炎である。以前は寛解と憎悪を繰り返しながら慢性進行性の経過をたどり、大多数の症例が腎不全に陥ると考えられてきた。しかし最近では、本症の予後は良好であり、10年生存率は約90%に達するとの報告¹²⁾がみられる。膜性腎症の腎機能および予後に関する報告は他の糸球体腎炎と同様に糸球体病変を基準としているものが多い。膜性腎症の病期、すなわち基底膜変化の程度と腎機能および予後の間には相関があるとの報告^{13)~15)}が見られる。一方、基底膜病変が高度なものほど予後が良く、軽度なものの中に予後不良例があるとの報告¹⁶⁾や糸球体病変と腎機能の間には関係がなかったとする報告^{2)~12)}もみられる。このように膜性腎症の糸球体基底膜の変化と腎機能および予後との関連は現時点では確立

されていない。また前述したように、膜性腎症においても糸球体病変のみに重点が置かれ、間質病変を詳細に検討した報告はきわめて少ない。以上の点をふまえて膜性腎症の間質病変の程度と臨床所見の関係を検討した。

間質病変と糸球体病変との関係：今回の検討では間質病変の程度と糸球体病変の程度との間に有意の相関が認められなかった。膜性腎症における間質病変の程度と基底膜変化との関係を詳細に検討した報告は少ないが、阿部らの報告⁷⁾によれば間質病変の程度と電顕に基づいた糸球体病変の Stage 分類とはよく相関したとしている。従来、Ehrenreich and Chung の Stage 分類¹⁷⁾をはじめ膜性腎症の糸球体係蹄壁の詳細な分析は電顕に基づいたものが多い。通常の染色に比して沈着物の沈着状態は明瞭に確認されるが、限られた糸球体のみの観察に終わってしまう可能性がある。加えて膜性腎症では同一の標本内に種々の stage の混在した所見を示すものが少なくないので、形態的 stage 分類は慎重でなければならない。そこで著者らは標本中の個々の糸球体を詳細に観察する目的で光顕による分類を採用した。この分類の相違が著者の成績と阿部らの報告⁷⁾の不一致の一因と思われる。

間質病変と臨床所見との関係：慢性増殖性糸球体腎炎では間質の増加と尿細管萎縮の程度が腎機能の低下と密接な関係にあるといわれている。さらに、Ridson et al.⁹⁾は糸球体濾過量におよぼす影響については間質病変が糸球体病変に比して大であるという。著者らの IgA 腎炎における成績¹¹⁾でも間質病変は血清クレアチニン値および Ccr と有意の相関していた。

今回の膜性腎症の検討でも障害面積比が血清クレアチ

ニン値と有意の正相関, Ccr と有意の負相関を示した。つまり、腎機能は間質の障害面積の増加にはほぼ平行して低下したといえる。一方、尿蛋白量, 血尿, 血圧とは有意の相関がみられなかった。

間質病変と予後の関係: 障害面積比が増加するとともに腎機能の低下を示す症例の頻度が増加した。前述したように、膜性腎症における糸球体病変の程度と予後の関係は一致した見解は得られていない。膜性腎症の糸球体病変は5年以上の歳月で修復と憎悪を繰り返ささまざまな修飾をうけるので、その予後は糸球体病変の程度とは相関を示さずネフローゼ症状の持続期間が予後を反映する唯一の因子であるという報告¹²⁾がみられる。今回の検討は観察期間が平均36カ月と比較的短期間であったにもかかわらず、間質病変の程度が強いものほど腎機能の低下例が多かった。膜性腎症の経過に関しては長期間の観察が必要であり、経時的な腎生検も大切であることは当然である。しかし、腎生検は頻回に行えるものではないので、限られた標本において糸球体病変のみならず間質病変も詳細に検討することが、腎臓病診察医にとって最大の責務といえる。

ま と め

画像解析装置を用いて膜性腎症の間質病変を半定量的に評価して糸球体病変および臨床所見との関係について検討し、以下の成績を得た。

1) 障害面積比と糸球体病変の程度との間には有意の相関はなかった。

2) 障害面積比は血清クレアチニン値と有意の正相関を、Ccr と有意の負相関を示した。障害面積比が20%以上の症例では血清クレアチニン値の上昇を示す症例の頻度が増加した。

3) 1日尿中蛋白排泄量, 血尿および血圧はそれぞれ障害面積比との間に有意の相関はなかった。

4) 障害面積比が増加するとともに予後の悪化した症例の頻度が増加した。

以上、膜性腎症において腎生検標本の腎皮質に占める間質病変の割合は、腎機能を的確に反映し、また予後を推定する上で役立つものと思われる。

本論文の要旨は第29回日本腎臓学会総会(1986年11月, 東京)において発表した。

文 献

- Clarkson, A. R., Seymour, A. E., Thompson, A. J., Haynes, W. D. G., Chan, Y.-I. and Jackson, B.: IgA nephropathy: A syndrome of uniform morphology, diverse clinical features and uncertain prognosis. *Clin. Nephrol.* 8: 459, 1977.
- Bohle, A., Grund, K. E., Mackensen, S. and Tolon, M.: Correlations between renal interstitium and level of serum creatinine. Morphometric investigations of biopsies in perimembranous glomerulonephritis. *Virchows Arch. [Pathol. Anat.]* 373: 15, 1977.
- Bohle, A., Bader, R., Grund, K. E., Mackensen, S. and Neunhoffer, J.: Serum creatinine concentration and renal interstitial volume. Analysis of correlations in endocapillary (acute) glomerulonephritis and in moderately severe mesangio-proliferative glomerulonephritis. *Virchows Arch. [Pathol. Anat.]* 375: 87, 1977.
- Bohle, A., Glomb, D., Grund, K. E. and Mackensen, S.: Correlations between relative interstitial volume of the renal cortex and serum creatinine concentration in minimal changes with nephrotic syndrome and in focal sclerosing glomerulonephritis. *Virchows Arch. [Pathol. Anat.]* 376: 221, 1977.
- D'Amico, G., Ferrario, F., Colasanti, G., Ragni, A. and Bestetti Bosisio, M.: IgA-mesangial nephropathy (Berger's disease) with rapid decline in renal function. *Clin. Nephrol.* 16: 251, 1981.
- Crocker, B. P., Dawson, D. V. and Sanfilippo, F.: IgA nephropathy. Correlations of clinical and histologic features. *Lab. Invest.* 48: 19, 1983.
- 阿部信一, 小西孝之助, 加藤藤一, 尼ヶ崎安紘, 伊従茂, 甘慶華, 坂口弘: 腎生検標本におけるtubulo-interstitial changeの意義について. *日腎誌.* 27: 65, 1985.
- Hean, M., Mackensen-Haen, S., Klingebiel, T., Stark-Jakob, B., Christ, H. and Bohle, A.: Creatinine clearance and renal interstitium in diffuse endocapillary proliferative glomerulonephritis. *Pathol. Res. Pract.* 179: 462, 1985.
- Risdon, R. A., Sloper, J. C. and Wardener, H. E.: Relationship between renal function and histological changes found in renal-biopsy specimens from patients with persistent glomerular nephritis. *Lancet* II: 363, 1968.
- Schainuck, L., Striker, G. E., Cutler, R. E. and

- Benditt, E. P.:** Structural-functional correlations in renal disease. Part II: The correlations. *Human Pathol.* **1**: 631, 1970.
- 11) 真井久夫, 土肥和紘, 椎木英夫, 花谷正和, 山中富美男, 石川兵衛: IgA 腎炎における間質病変の臨床病理学的研究—生検標本による検討. *奈医誌.* **38**: 933, 1987.
 - 12) 木田 寛, 朝本輝夫, 阿部俊男, 友本直久, 服部 信: 膜性腎症の予後. *循環器科* **10**: 352, 1981.
 - 13) **Noel, L. H., Zanetti, M., Droz, D. and Barbanel, C.:** Long-term prognosis of idiopathic membranous glomerulonephritis. *Am. J. Med.* **66**: 82, 1979.
 - 14) **Ehrenreich, T., Porush, J. G., Churg, J., Garfinkel, L., Glabman, S., Goldstein, M. H., Grishman, E. and Yunis, S. L.:** Treatment of idiopathic membranous nephropathy. *N. Engl. J. Med.* **295**: 741, 1976.
 - 15) **Gluck, M. C., Gallo, G., Lowenstein, J. and Baldwin, D. S.:** Membranous glomerulonephritis. Evolution of clinical and pathologic features. *Ann. Intern. Med.* **78**:1, 1973.
 - 16) **Row, P. G. and Cameron, J. S.:** Idiopathic membranous nephropathy. *Quart. J. Med.* **42**: 207, 1977.
 - 17) **Ehrenreich, T. and Chung, J.:** Pathology of membranous nephropathy. *Path. Ann.* **3**: 145, 1968.