

## 間質に泡沫細胞の浸潤を認めたIgA腎症の2例

奈良県立奈良病院内科

森田博文, 福井寛人, 葛本雅之, 花谷正和

奈良県立三室病院内科

松村典彦

奈良県立医科大学第1内科学教室

椎木英夫, 土肥和紘

### TWO CASES OF IgA NEPHROPATHY WITH INTERSTITIAL FOAM CELLS

HIROFUMI MORITA, HIROTO FUKUI, MASAYUKI KUZUMOTO and MASAKAZU HANATANI

*Internal Medicine, Nara Prefectural Nara Hospital*

NORHIKO MATSUMURA

*Internal Medicine, Nara Prefectural Mimuro Hospital*

HIDEO SHIIKI and KAZUHIRO DOHI

*First Department of Internal Medicine, Nara Medical University*

Received September, 11, 1996

*Abstract*: This report describes two cases with IgA nephropathy exhibiting numerous foam cells in renal interstitium. Case 1: A 53-year-old man who was diagnosed as having IgA nephropathy at the age of 40 was admitted again for rebiopsy. His renal function was gradually deteriorated for 13 years and amounts of urinary protein increased from 0.8 to 2.4 g/day. However, neither nephrotic-range proteinuria nor hyperlipidemia was observed during the clinical course. The second renal biopsy showed moderate mesangial proliferation with a small crescent and numerous interstitial foam cells. In comparison with the first biopsy, glomerular lesions got worse and interstitial foam cells appeared. Case 2: A 50-year-old woman was admitted to our hospital because of chance proteinuria and hematuria. A 24 h urine collection included 1.2 g of protein. Her renal function was normal and hyperlipidemia was not present. The renal biopsy revealed mild mesangial proliferation with mesangial IgA deposits. Immunohisto-chemical study demonstrated that in both cases interstitial foam cells were positive for CD 68, which is a marker of macrophage. Infiltration of foam cells in the interstitium is extremely rare in non-nephrotic patients with IgA nephropathy. We discuss the significance and possible pathogenesis of interstitial foam cells with literatures.

#### Index Terms

hyperlipidemia, IgA nephropathy, interstitial foam cell, macrophage, renal interstitium

## はじめに

間質に泡沫細胞が浸潤する腎疾患としては、巣状糸球体硬化症、膜性腎症、膜性増殖性糸球体腎炎などの難治性ネフローゼ症候群を呈する糸球体疾患<sup>1-3)</sup>や、遺伝性腎疾患の Alport 症候群<sup>4-6)</sup>が知られている。しかし、高度の高脂血症を呈するネフローゼ症候群や先天性疾患以外の慢性糸球体疾患では、泡沫細胞の浸潤は稀とされている。今回著者らは、間質に泡沫細胞の出現を認めた IgA 腎症の2例を経験したので報告する。

## 症 例 1

患者: 53歳, 男性.

主訴: 腎機能障害の精査

家族歴: 腎疾患, 聴力・視力障害はない.

既往歴: 特記することはない.

現病歴: 36歳頃から職場検診時には必ず蛋白尿を指摘されていた。40歳時に蛋白尿の精査を目的として奈良県立三室病院内科で第1回の腎生検を受けており, IgA 腎症と診断された。以後, ジピリダモールによる抗血小板療法を受けていたが, 腎機能の悪化が認められたため, 51歳時に再生検を目的に入院した。

入院時現症: 身長163 cm, 体重60 kg. 血圧132/80 mmHg. 脈拍84/分, 整. 結膜に貧血と黄疸はない. 胸・腹部に異常所見はない. 下腿に浮腫はない.

入院時検査成績: 初回腎生検時および再生検時の検査成績を Table 1 に示した。1日尿蛋白量は, 初回腎生検時の0.8 g から再生検時には2.4 g へ増加しており, 血清尿素窒素およびクレアチニン値もそれぞれ16.1 から26.9 mg/dl, 0.9 から1.3 mg/dl へと上昇していた。また, クレアチンクリアランスは初回腎生検時の84 ml/分から再生検時には49 ml/分に低下していた。しかし, 経過を通して低アルブミン血症や高脂血症は認められない。

腎生検所見: 1) 光顕所見: 初回腎生検では, 観察した14個の糸球体はいずれも軽度のびまん性メサンギウム増生を示すにとどまったが, 再生検では11個の糸球体は全体に中等度のメサンギウム増生を示しており, 1個の糸球体に小半月体形成(Fig. 1-a), さらに1個の糸球体には全節性の硬化性病変が認められた。間質病変については, 初回腎生検では明らかな変化は認められなかったが, 再生検では間質の線維化, 単核球の浸潤, 尿管管の萎縮などが観察された。さらに, 再生検の腎間質には, 初回腎生検では認められなかった泡沫細胞の浸潤が観察された(Fig. 1-b)。

2) 蛍光抗体法所見: 初回生検および再生検の両者で, メサンギウム領域と一部の糸球体係蹄壁に沿って IgA と C3 の高度な沈着が認められた。また, fibrinogen と IgG も, 軽度ではあるが, 同様に沈着していた。

3) 電顕所見: 初回生検および再生検の両者で高電子密度の沈着物が主としてメサンギウム領域に観察された。

なお, 糸球体基底膜に網状化や多層化などの遺伝性腎炎を示唆する所見は認められなかった(Fig. 2-a)。

4) 酵素抗体法所見: 間質内の泡沫細胞の由来を検討する目的で, マクロファージ(CD 68)に対するモノクローナル抗体(Dako Mφ)を用いた免疫染色を実施した。再生検標本に認められた間質内泡沫細胞の細胞膜・細胞質は, Dako Mφ で陽性に染色された(Fig. 2-b)。

Table 1. Laboratory data on admission of case 1

Items	1st	2nd
Urinalysis		
protein	0.8	2.4 g/day
RBC	4-9	10-19 /HPF
Peripheral blood		
RBC	504	461×10 <sup>4</sup> /μl
Hb	16.9	15.2 g/dl
Plt	23.8	28.1×10 <sup>4</sup> /μl
WBC	6,200	5,600 /μl
ESR	8	12 mm/hr
Blood chemistry		
BUN	16.1	26.9 mg/dl
Scr	0.9	1.3 mg/dl
UA	5.8	7.4 mg/dl
TP	7.1	6.1 g/dl
Alb	3.8	3.6 g/dl
TC	201	211 mg/dl
TG	86	118 mg/dl
Renal function		
Ccr	84	49 ml/min

Table 2. Laboratory data on admission of cases 2

Urinalysis	Blood chemistry
protein	BUN
RBC	Scr
cast	UA
Peripheral blood	Na
RBC	K
Hb	Cl
Plt	TP
WBC	Alb
ESR	TC
Ccr	TG

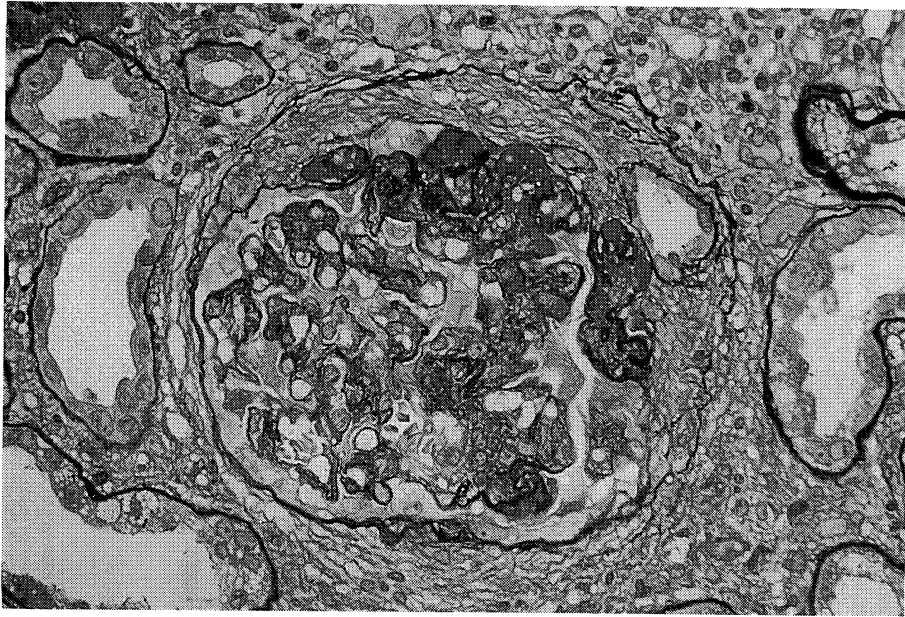
症 例 2

患者：50歳，女性。

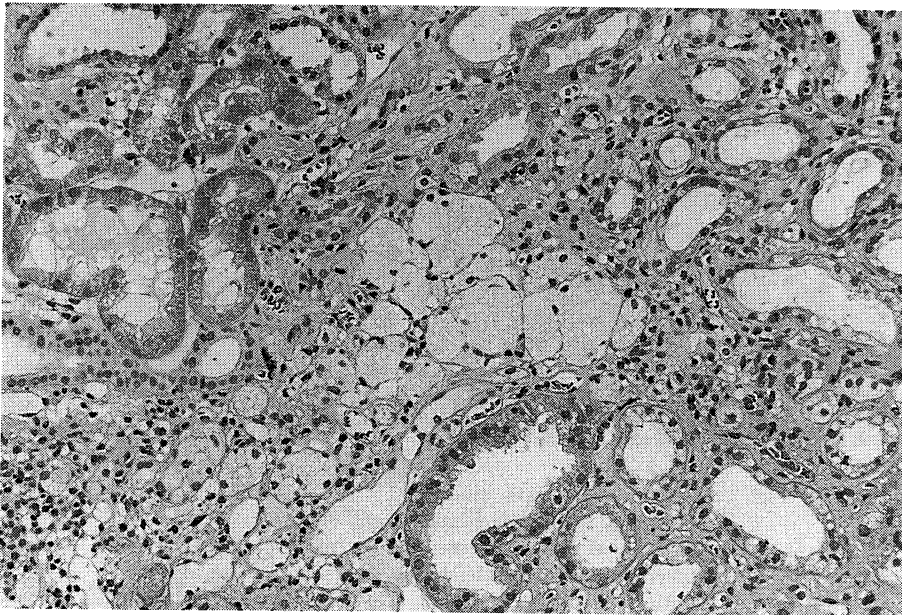
主訴：蛋白尿と血尿

家族歴：腎疾患，聴力・視力障害はない。

既往歴：19歳，虫垂切除。

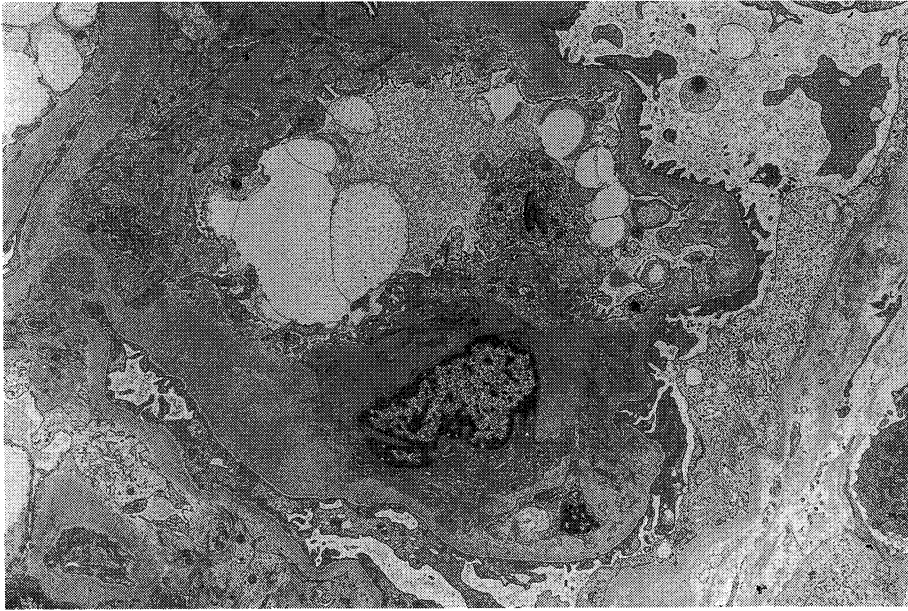


a

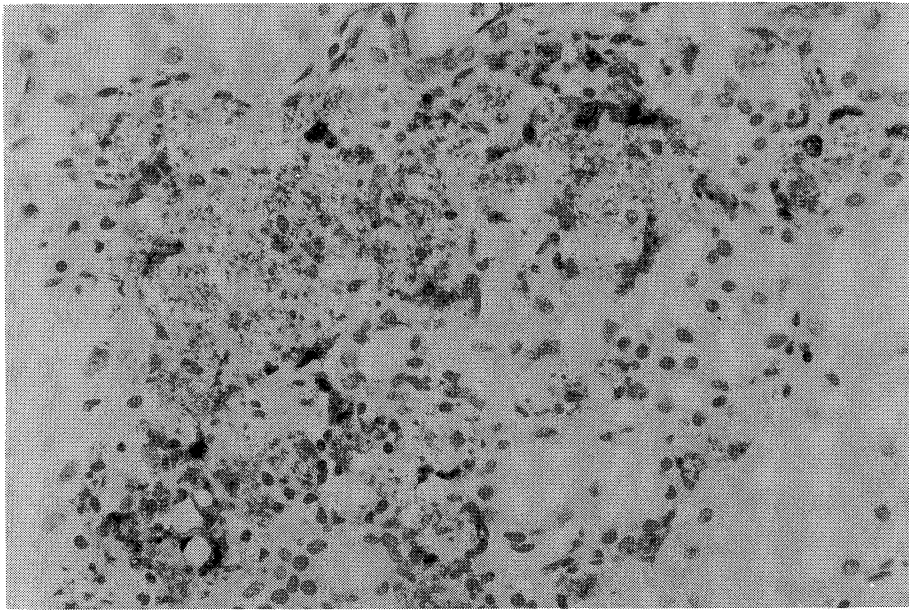


b

Fig. 1. Light microscopic findings of case 1. (a) Moderate mesangial proliferation and small crescent formation are observed in the glomerulus. (b) Numerous interstitial foam cells and infiltration of mononuclear cells are observed in the interstitium.



a



b

Fig. 2. Electron microscopic findings of the glomerulus and immunoperoxidase-staining micrograph of case 1. (a) Electron dense deposits are observed in the mesangial area. The glomerular basement membrane shows no structural abnormalities. (b) Interstitial foam cells are positively stained by monoclonal antibody for macrophage (CD 68).

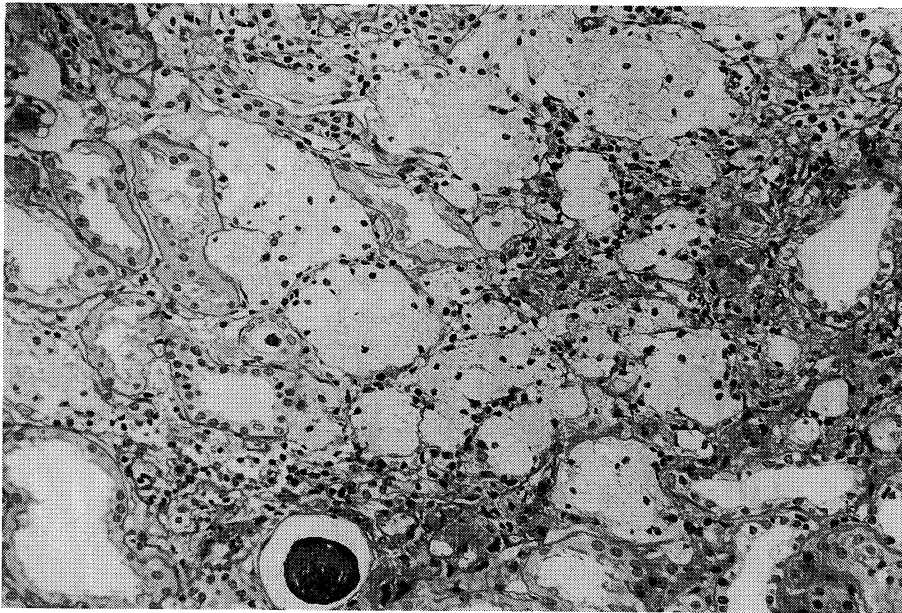
現病歴：35歳時から毎年の健康診断で蛋白尿と血尿を指摘されていたが、放置していた。数年前から近医で抗血小板療法を受けており、腎生検を目的として当科に紹

介された。

入院時現症：身長156 cm, 体重51 kg. 血圧128/66 mmHg. 脈拍72/分, 整. 結膜に貧血と黄疸はない. 胸・



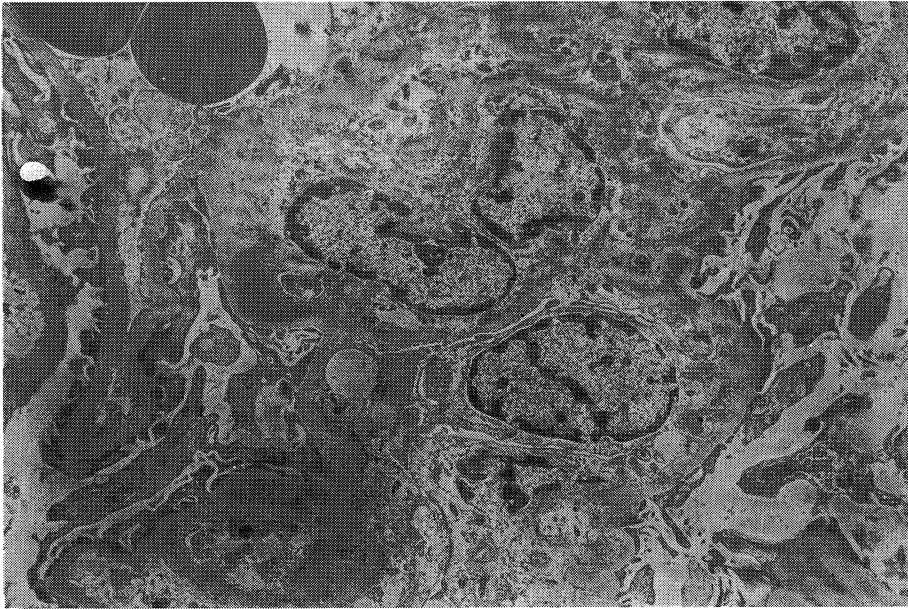
a



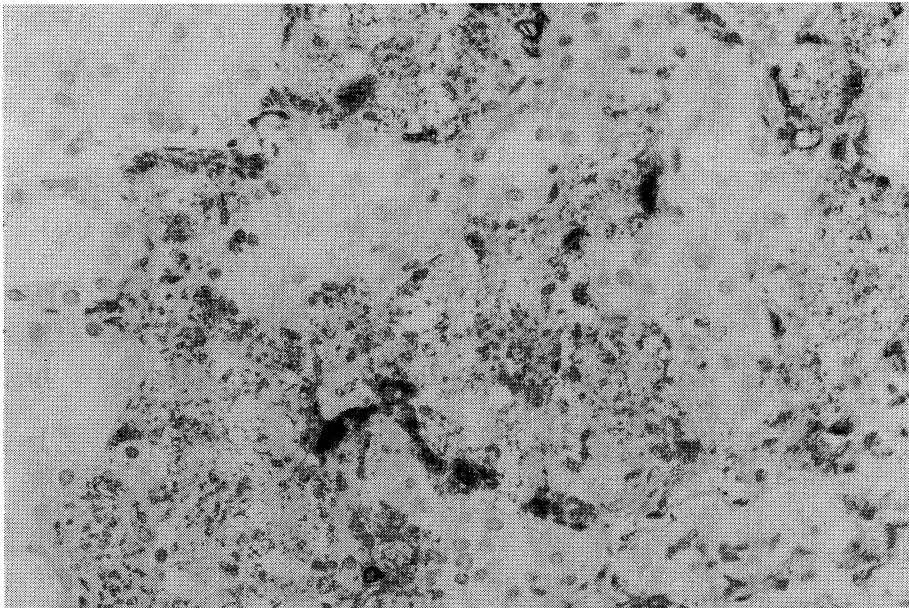
b

Fig. 3. Light microscopic findings of case 2. (a) Mild mesangial proliferation is observed in the glomerulus. (b) Numerous interstitial foam cells and infiltration of mononuclear cells are observed in the interstitium.





a



b

Fig. 4. Electron microscopic findings of the glomerulus and immunoperoxidase-staining micrograph of case 2. (a) Electron dense deposits are observed in the mesangial area. The glomerular basement membrane shows no structural abnormalities. (b) Interstitial foam cells are positively stained by monoclonal antibody for macrophage (CD 68).

腹部に異常所見はない。下腿に浮腫はない。

入院時検査成績：1日尿蛋白量は1.2g、血清総蛋白は6.1g/dl、血清アルブミンは3.5g/dlであった。腎機能は正常範囲にあり、高脂血症も認められない(Table 2)。

腎生検所見：1) 光顕所見；観察し得た21個の糸球体はいずれも軽度のびまん性メサンギウム増生を示すとどまっていたが、1個の糸球体にはBowman嚢との癒着が認められた(Fig. 3-a)。一方、間質には軽度の単核球浸潤と線維化がみられ、さらに泡沫細胞の浸潤が観察された(Fig. 3-b)。

2) 蛍光抗体法所見；メサンギウム領域を中心にIgAとC3の沈着が認められた。

3) 電顕所見；高電子密度の沈着物が主としてメサンギウム領域に観察された。ただし、糸球体基底膜の網状化や多層化などの遺伝性腎炎を示唆する所見は認められなかった(Fig. 4-a)。

4) 酵素抗体法所見；泡沫細胞の由来を検討する目的で、症例1と同様に免疫染色を実施した。間質内泡沫細胞の細胞膜・細胞質は、マクロファージ(CD 68)に対するモノクローナル抗体(Dako Mφ)で陽性に染色された(Fig. 4-b)。

## 考 察

高脂血症およびネフローゼ症状の有無と間質内の泡沫細胞：腎間質内の泡沫細胞は、主としてネフローゼ症状が長期に持続する難治性ネフローゼ症候群に認められることから、その形成には高度の高脂血症や蛋白尿の関与が指摘されてきた<sup>1,2)</sup>。また、遺伝性腎疾患のAlport症候群でも、ネフローゼ症状や高脂血症を呈する例は、呈さないものに比して間質内への泡沫細胞の浸潤がより顕著であると報告されている<sup>4,6)</sup>。一方、高度の高脂血症を呈するネフローゼ症候群や遺伝性腎疾患以外の慢性糸球体疾患では、腎間質内への泡沫細胞の出現は比較的稀とされる。今回報告した2例は、いずれもネフローゼ症候群を呈さず、高脂血症も合併しないIgA腎症例である。つまり、間質内への泡沫細胞の浸潤は、かかる糸球体疾患での間質病変の進展機序を考察するのに興味深い。

IgA腎症に限らず、慢性糸球体疾患での間質内泡沫細胞についての報告はきわめて少ない。そのなかで、栗原ら<sup>7)</sup>は、膜性腎症での間質内泡沫細胞について検討しており、泡沫細胞出現例と非出現例の間にネフローゼ症状あるいは高脂血症の有無に差が認められなかったと報告している。つまり、これらの成績を加味して考えると、間質内泡沫細胞の形成には、ネフローゼ症候群や高脂血症の存在が必ずしも必須とはいえないようである。

間質内泡沫細胞の由来：泡沫細胞の由来については、すでに免疫組織学的検討が主としてネフローゼ症候群例を中心に実施されており、マクロファージ由来であると報告されている<sup>1,3)</sup>。今回の検討でも、両症例での泡沫細胞もマクロファージに対するモノクローナル抗体(Dako Mφ)で陽性に染色されることが観察されており、間質内泡沫細胞はマクロファージ由来であることが確認された。

泡沫細胞の出現機序と意義：泡沫細胞の間質内への出現機序については、糸球体障害に起因する原尿中の脂質が尿管上皮に再吸収される場合に、間質内へ浸潤したマクロファージがこの脂質を貪食して泡沫細胞化するという仮説<sup>8)</sup>や、浸潤マクロファージが尿管周囲の毛細血管を介して直接血中脂質を貪食したものである<sup>9)</sup>が推測されている。しかし、脂質を貪食したマクロファージが泡沫細胞に変化する機序や意義については明らかにされていないのが現状である。

先の栗原ら<sup>7)</sup>は、間質内泡沫細胞が成熟マクロファージのマーカーである25F9抗原を発現しているのに対し、間質内単核球浸潤巣を形成するマクロファージの大部分がこの抗原を発現していないことを報告し、泡沫細胞と浸潤マクロファージが異なる起源を有する可能性を指摘している。この知見は、臨床的にネフローゼ症候群や高度の高脂血症の存在が間質内泡沫細胞の形成に必ずしも必須ではないことから支持されるものと考えられる。ただし、現在のところ、マクロファージが25F9抗原を発現する意義や発現時の機能・性質の変化についての詳細は解明されていない<sup>10)</sup>。したがって、間質内泡沫細胞の出現機序や意義あるいは由来について、さらなる検討を要するものと思われる。

膜性増殖性糸球体腎炎をはじめとするネフローゼ症候群では、間質内泡沫細胞はネフローゼ症状が長期に持続する例で高頻度に認められると報告されている<sup>11)</sup>。今回報告した2例は、腎機能の推移に差がみられたが、いずれも発症からの期間が長期のIgA腎症例であった。とくに症例1は、初回腎生検の糸球体および間質病変がともに軽微であったが、再生検では半月体形成を含む高度の糸球体病変と単核球浸潤や尿管萎縮などの間質病変が観察された。つまり、本例の泡沫細胞は、糸球体・間質障害の進展に関連して出現した可能性が大きい、かかる症例での間質内泡沫細胞の出現はIgA腎症の間質病変を考えるうえで非常に興味深い所見と思われる。

## 結 語

間質に泡沫細胞の浸潤を認めたIgA腎症の2例を報

告した。いずれの症例も高脂血症やネフローゼ症候群を呈さないIgA腎症であり、2例での泡沫細胞の出現機序や意義は不明であるが、興味ある所見と考えられる。

本論文の要旨は、第25回日本腎臓学会西部学術大会(平成7年5月、大阪)において発表した。

## 文 献

- 1) **Franco, M., Schmitt, F., Rejali, W. A., Viero, R. M. and Bacchi, C. E.** : Renal interstitial foam cells are macrophages. *Histopathology* **20** : 173-176, 1992.
- 2) **Poucell, S., Thorner, P., Balfe, J. W. and Baumal, R.** : Interstitial foam cells in renal biopsies: An aid in differentiating idiopathic membranoproliferative glomerulonephritis (type I) and membranoproliferative glomerulonephritis associated with systemic lupus erythematosus. *Child Nephrol. Urol.* **9** : 106-111, 1988.
- 3) **Nolasco, F., Cameron, J. S., Reuben, R., Hartley, B., Carvalho, F. and Coelho, R. A.** : Interstitial foam cells in the nephrotic syndrome belong to the monocyte/macrophage lineage. *Proc. ENTA-ERA.* **21** : 666-671, 1984.
- 4) **Farboody, G. H., Valenzuela, R., McCormack, L. J., Kallen, R. and Osborne, D. G.** : Chronic hereditary nephritis. *Human pathol.* **10** : 655-668, 1979.
- 5) **木原 達, 赤沼直也** : Alport 症候群と泡沫細胞—泡沫細胞を有する腎疾患の病理学的意義—. *日病会誌.* **64** : 36-52, 1975.
- 6) **Hinglais, N., Grunfeld, J. P. and Bois, E.** : Characteristic ultrastructural lesion of the glomerular basement membrane in progressive hereditary nephritis (Arport's syndrome). *Lab. Invest.* **27** : 473-481, 1972.
- 7) **栗原 功, 斉藤喬雄, 堀田 修, 田熊淑男, 須藤克彦, 堀籠郁夫, 千葉茂実, 宗像貴子, 相馬 淳, 大高徹也, 佐藤 博, 阿部圭志** : 膜性腎症における間質内泡沫細胞の臨床病理学的検討—泡沫細胞の出現に関する考察—. *日腎会誌.* **38** : 84-90, 1996.
- 8) **Zollinger, H. U. and Mihatsch, M. J.** : Renal pathology in biopsy. (light, electron and immunofluorescent microscopy and clinical aspects.) Berlin, Springer, 1978.
- 9) **Rosen, S., Pirani, C. L. and Muehrcke, R. C.** : Renal interstitial foam cells. A light and electron microscopic study. *Am. J. Clin. Pathol.* **45** : 32-41, 1966.
- 10) **Zwadlo, G., Brocker, E. B., von Bassewitz, D. B., Feige, U. and Sorg, C.** : A monoclonal antibody to a differentiation antigen present on mature human macrophages and absent from monocytes. *J. Immunol.* **134** : 1487-1492, 1985.
- 11) **Salines-Madriral, L., Artiles-Figuera, C. and Mota-Hernandez, F.** : Membranoproliferative glomerulonephritis: a histopathologic, immunohistochemical and ultrastructural study, with some clinical correlations. *Perspect. Pediatr. Pathol.* **4** : 431-464, 1978.