



全身性エリテマトーデスの腎病変

前橋広瀬川クリニック

矢野新太郎

今日のお話

○ 基礎編

- 腎障害の組織変化(とくに糸球体の変化について)
- 腎障害のサイン
- 腎機能とは

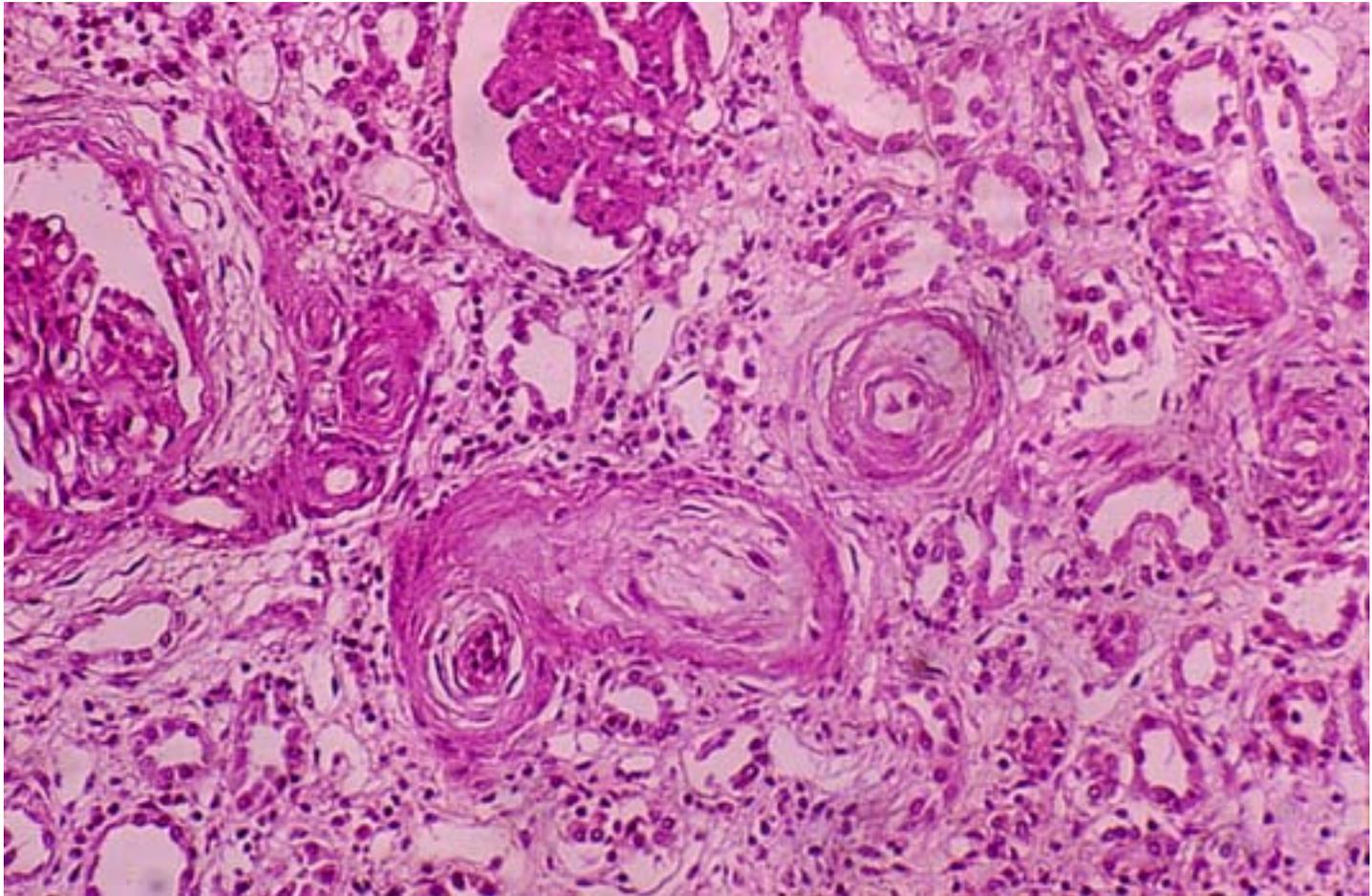
○ 応用編

- 全身性エリテマトーデスの腎病変
 - 分類と問題点
 - 病因
- ループス腎炎の治療
 - 基本的治療法と治療効果の評価
 - 補助的治療法

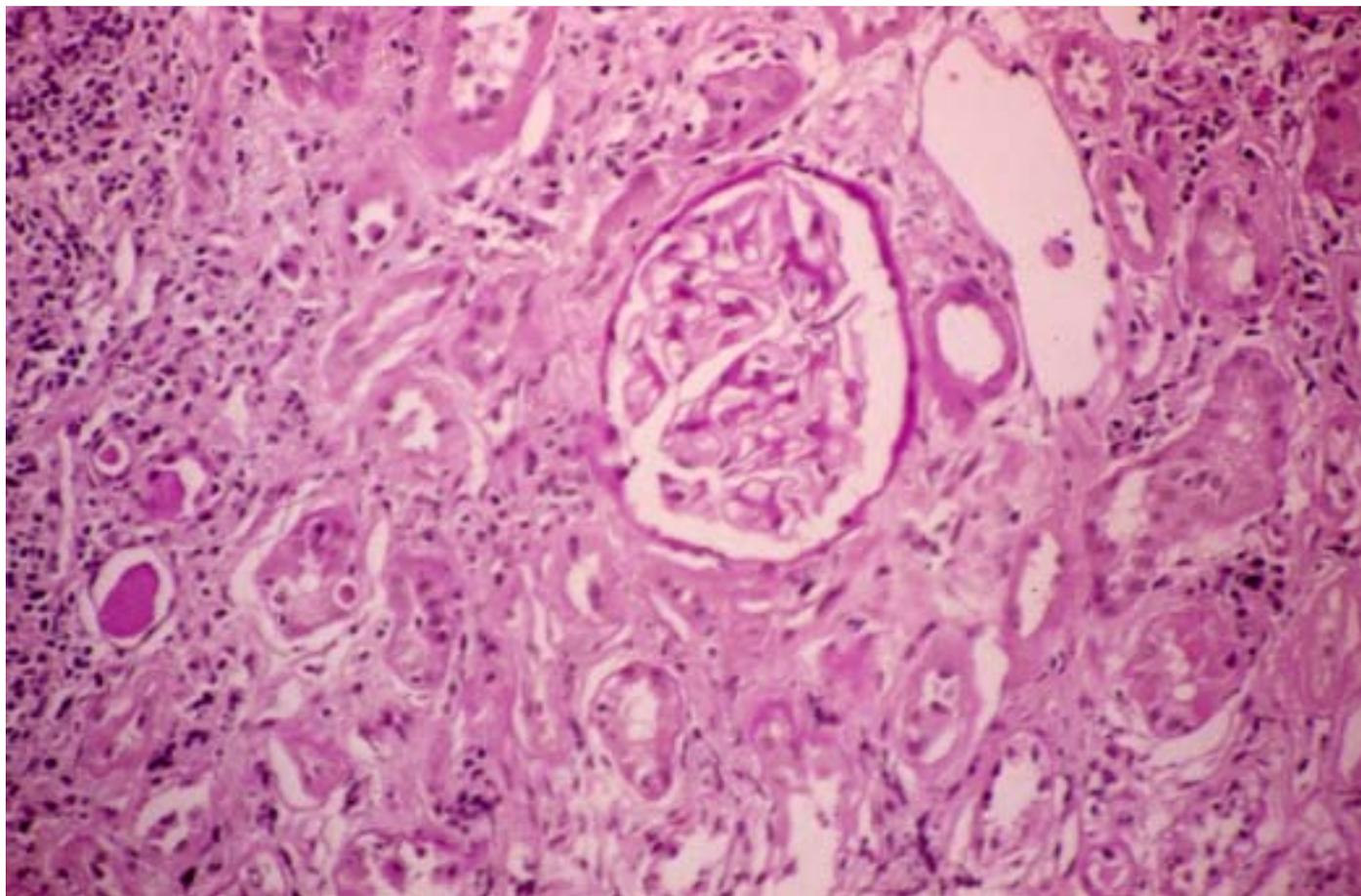
腎障害の種類

- 糸球体障害
 - 糸球体腎炎
- 尿細管・間質性障害
 - 尿細管・間質性腎炎
- 血管障害
 - 血管炎
 - 動脈硬化
 - その他の原因による動脈の狭窄、閉塞

血管病変(悪性高血圧)



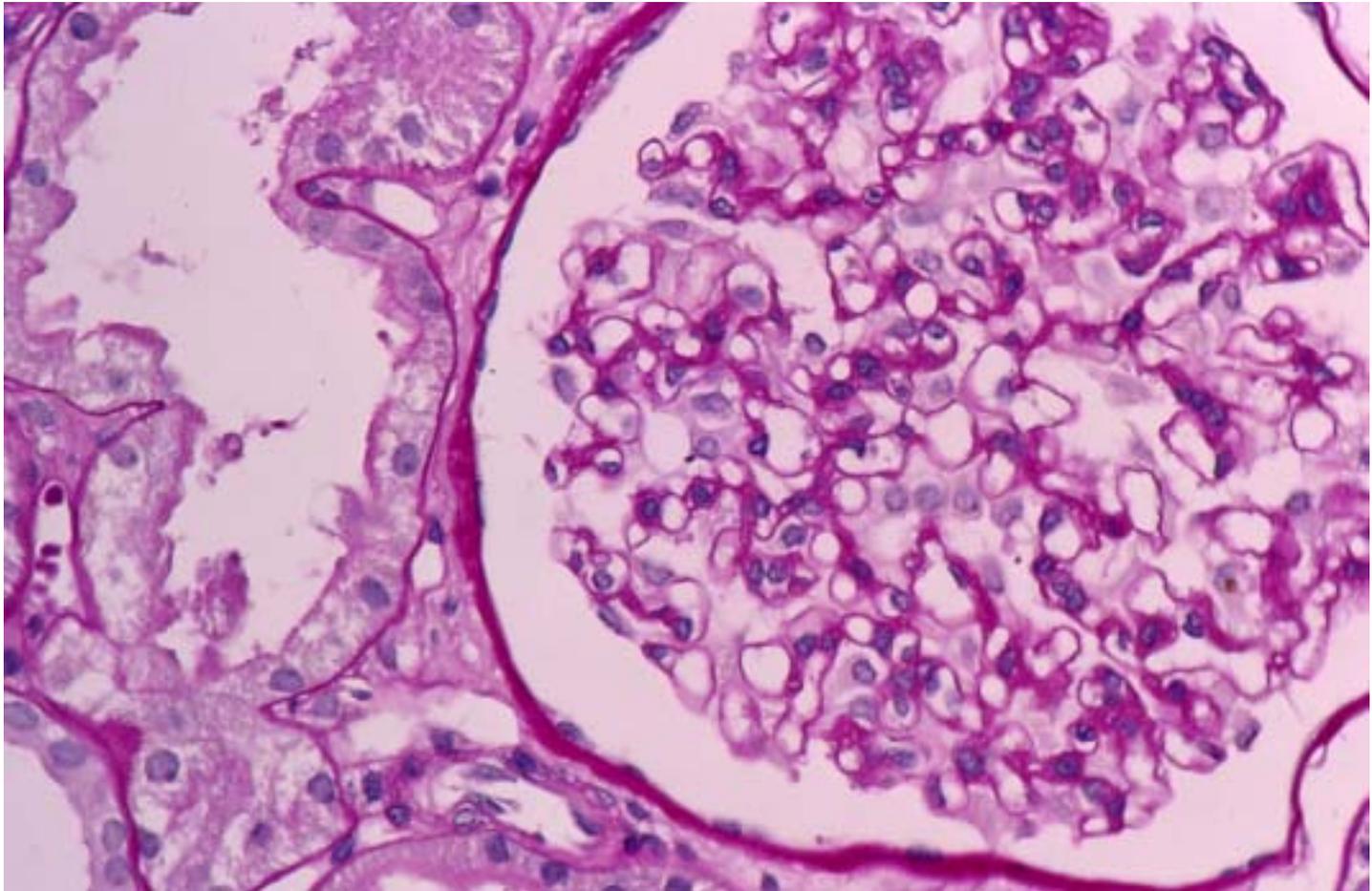
間質性腎炎(シェーグレン症候群)



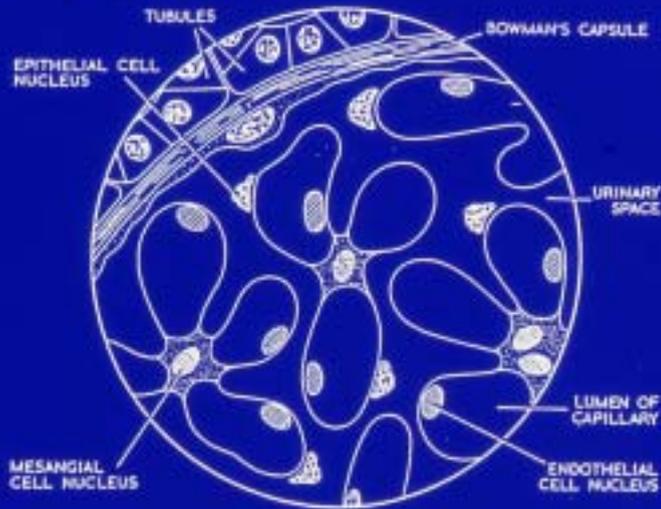
糸球体障害のかたち

- 微小変化 微小変化型ネフローゼ症候群
- 増殖性病変 Ig A 腎症
- 膜性病変 膜性腎症
- 膜性増殖性病変 膜性増殖性腎炎
- 管内性増殖性病変 急性腎炎
- 管外性増殖性病変 半月体腎炎
- 巣状病変 巣状糸球体硬化症

微小変化型ネフローゼ症候群



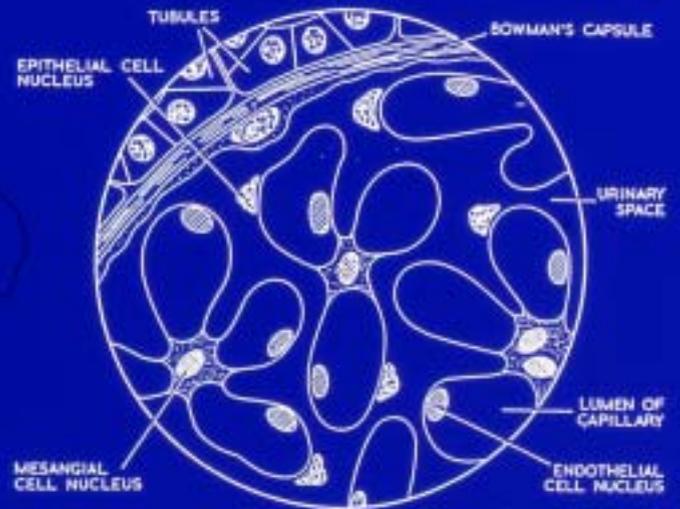
微小変化糸球体



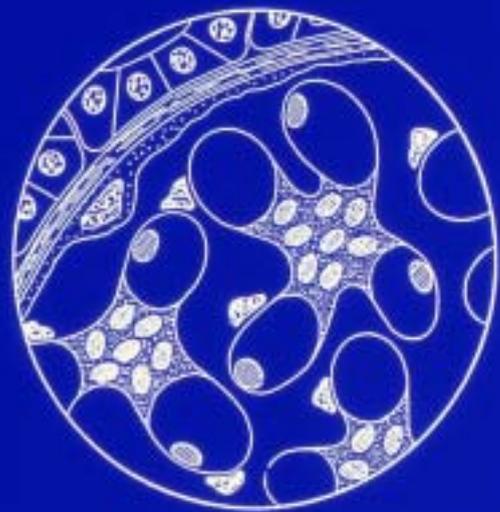
膜性糸球体腎炎



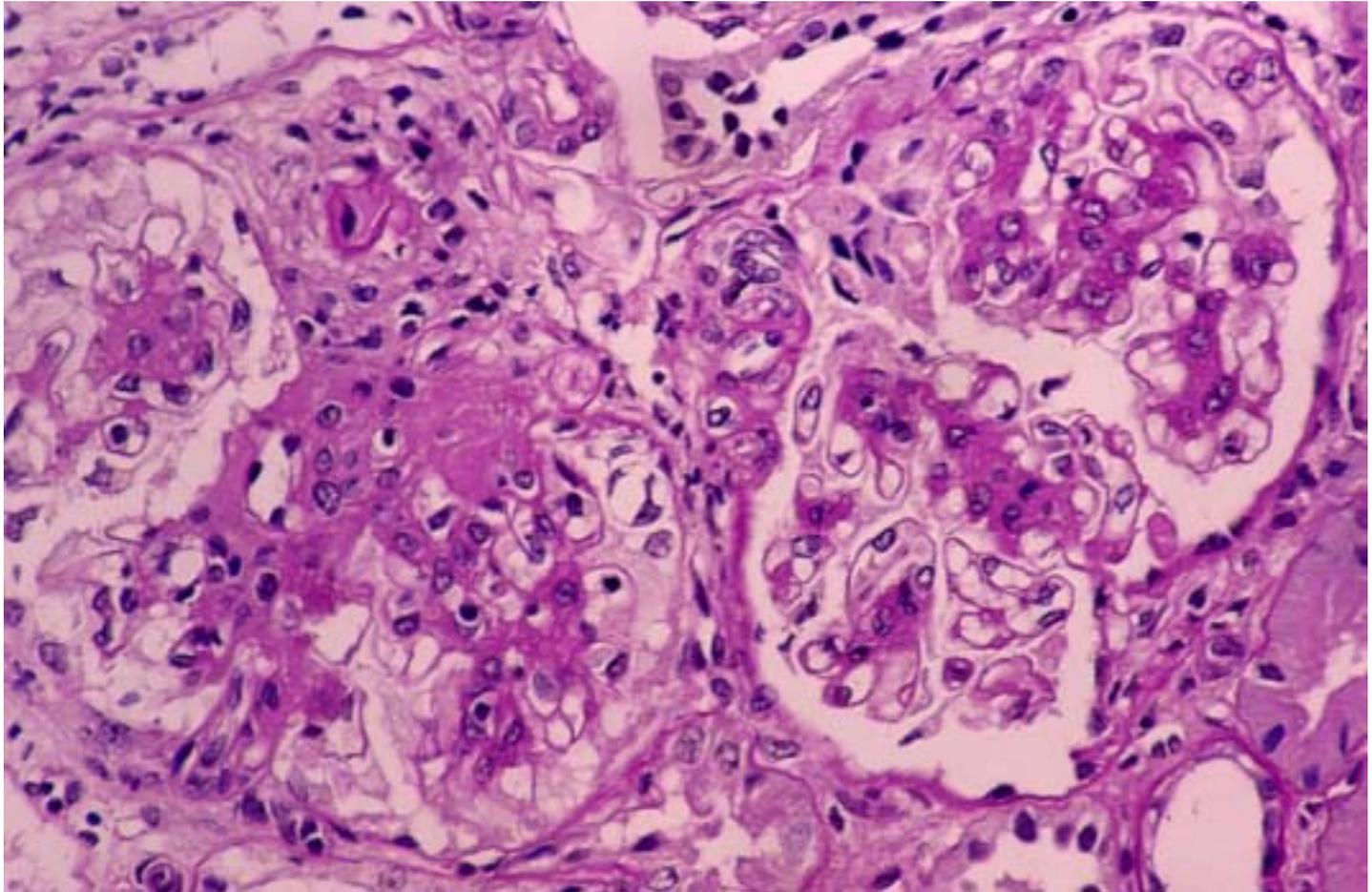
微小変化糸球体



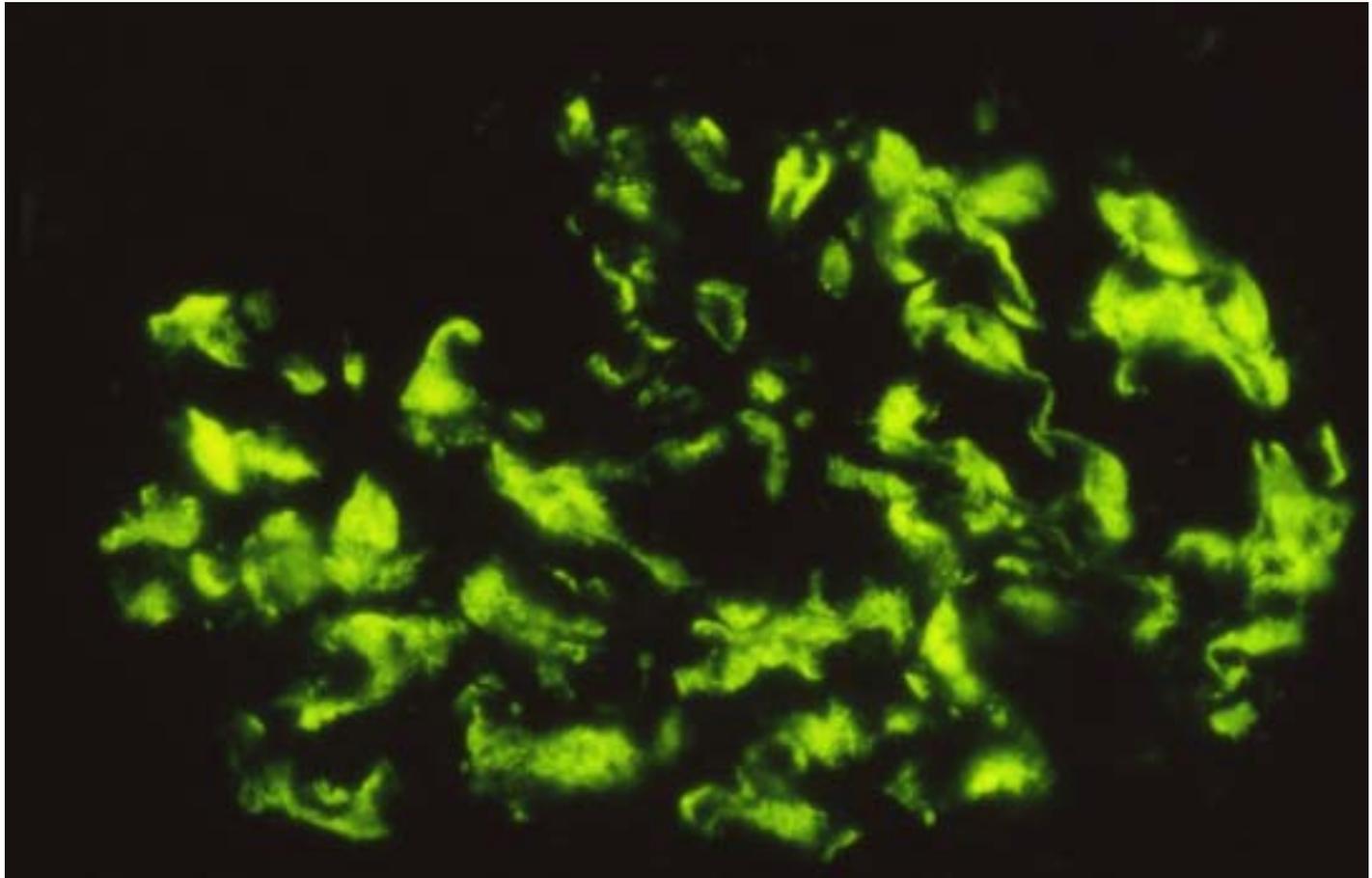
メサンジウム増殖性腎炎



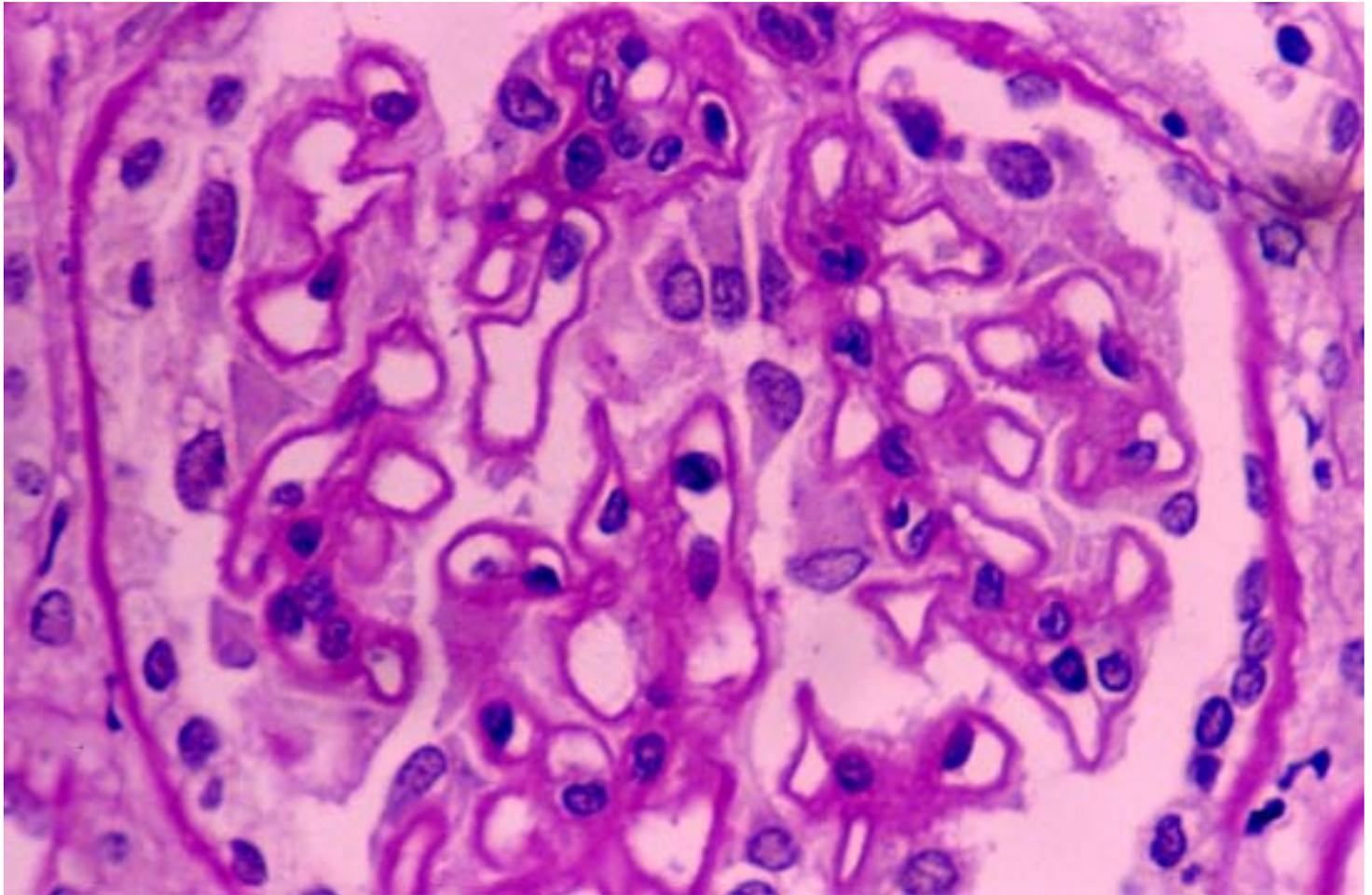
メサンギウム増殖性腎炎(IgA腎症)



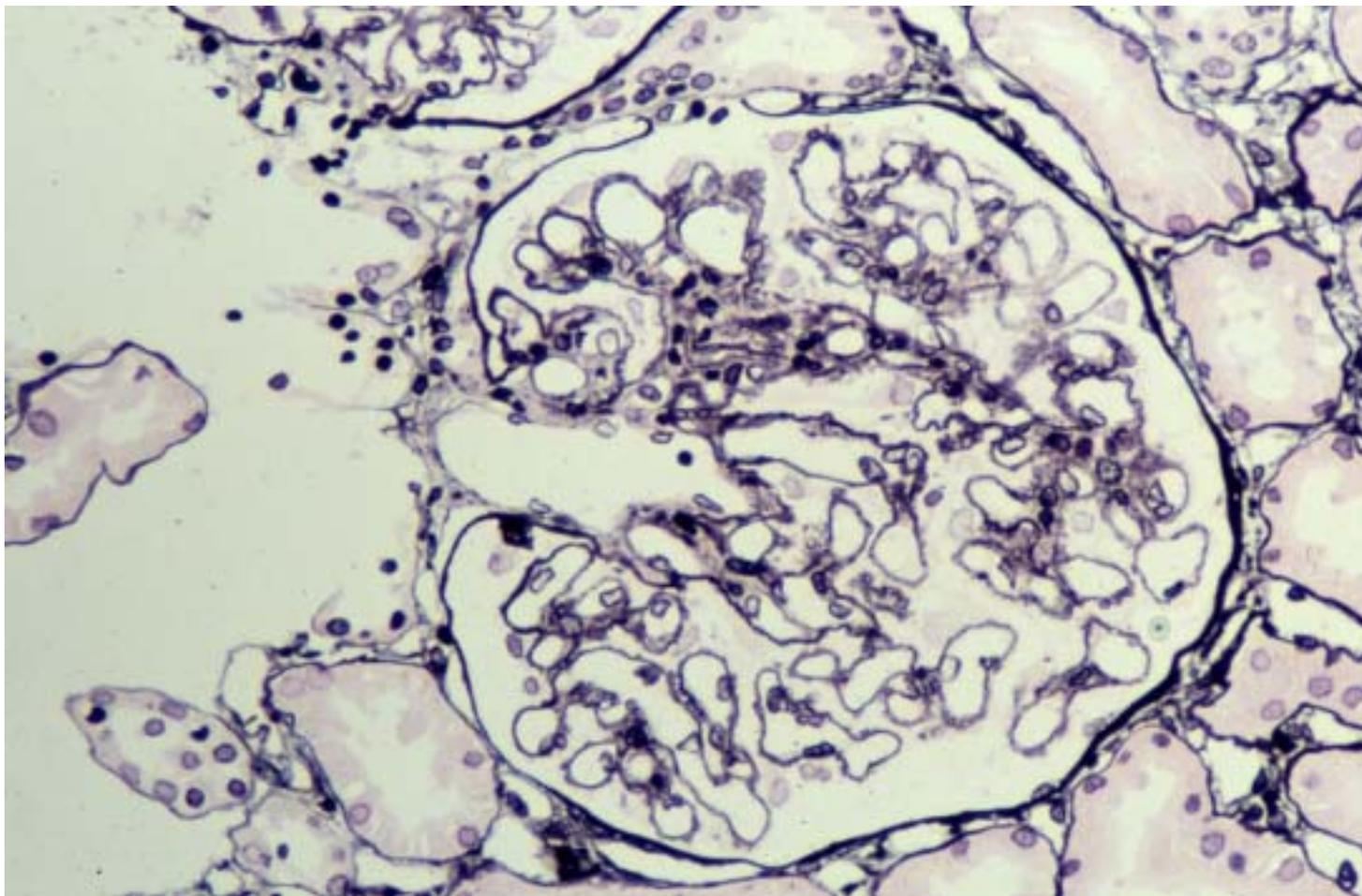
IgA腎症の蛍光所見(IgA)



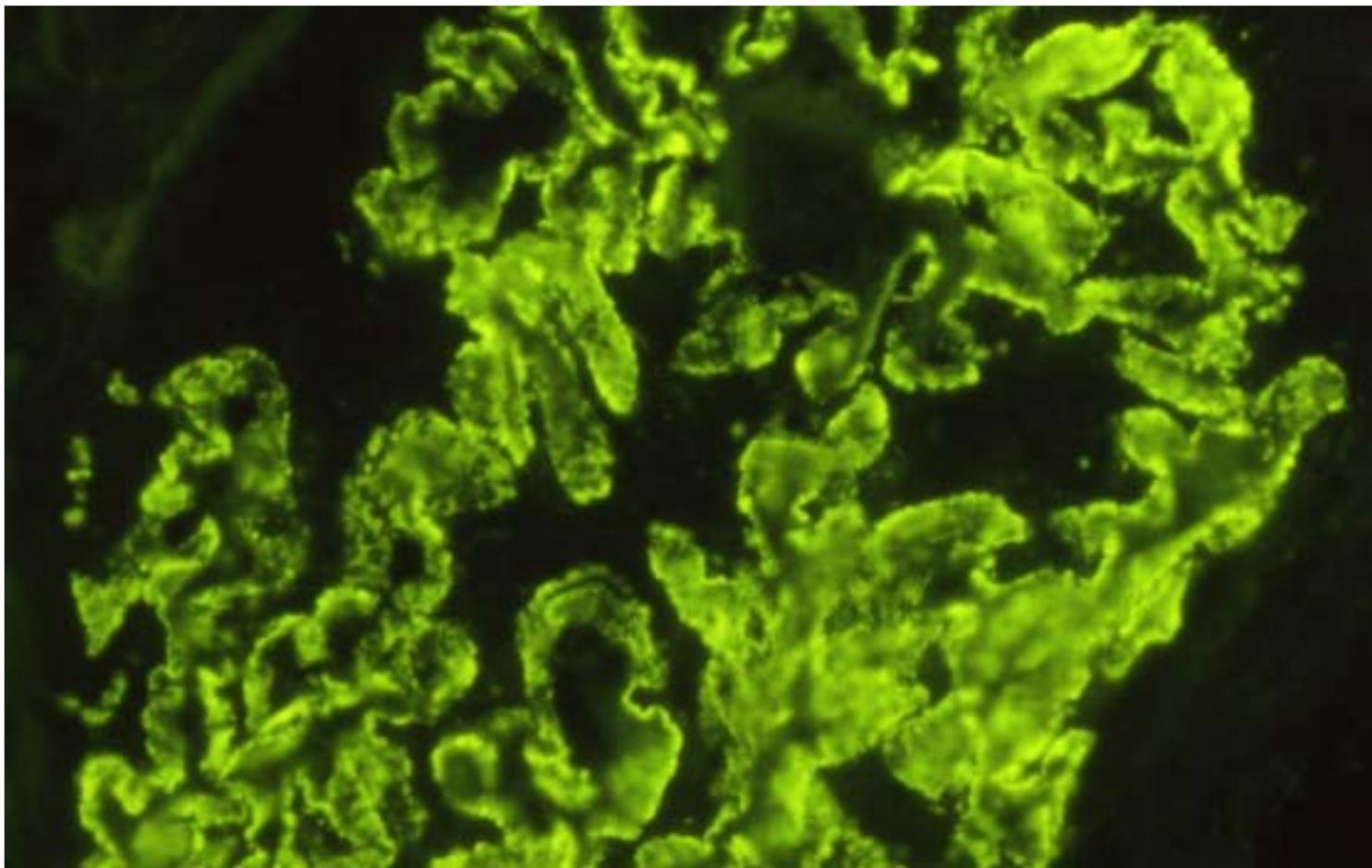
膜性腎症(PAS染色)



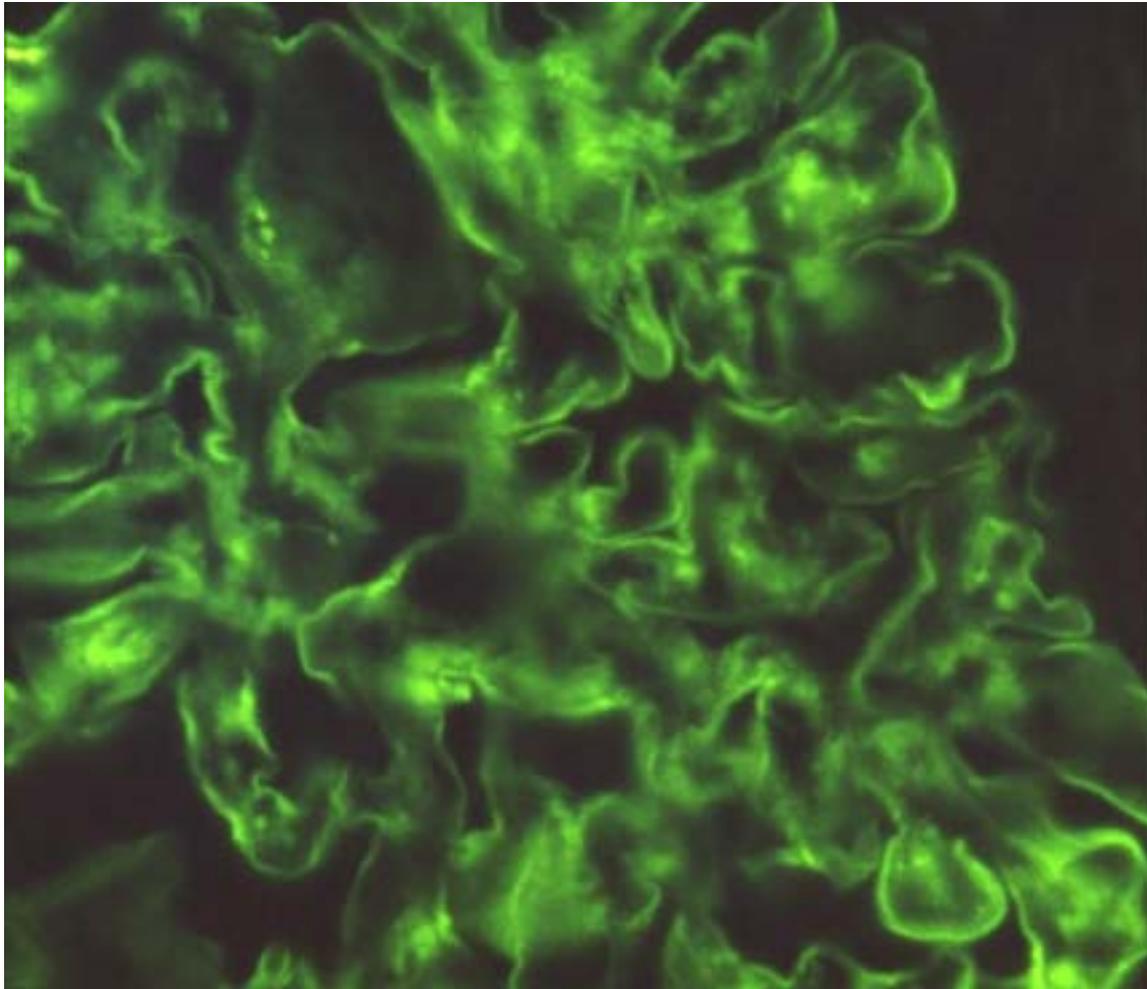
膜性腎症(PAM染色)



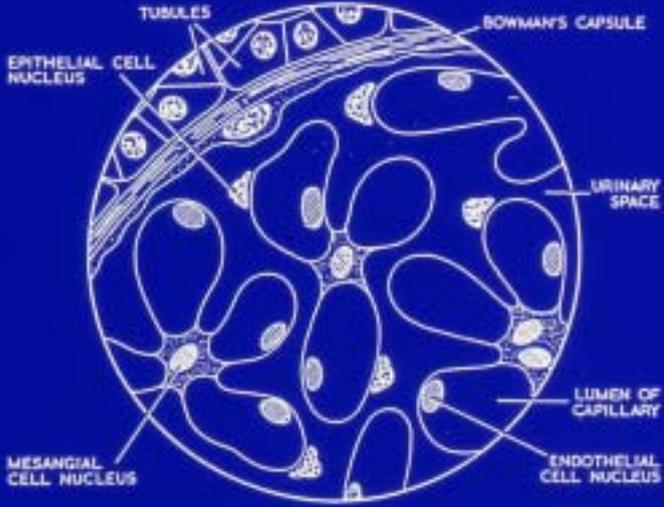
膜性腎症の蛍光所見(IgG) (granular pattern)



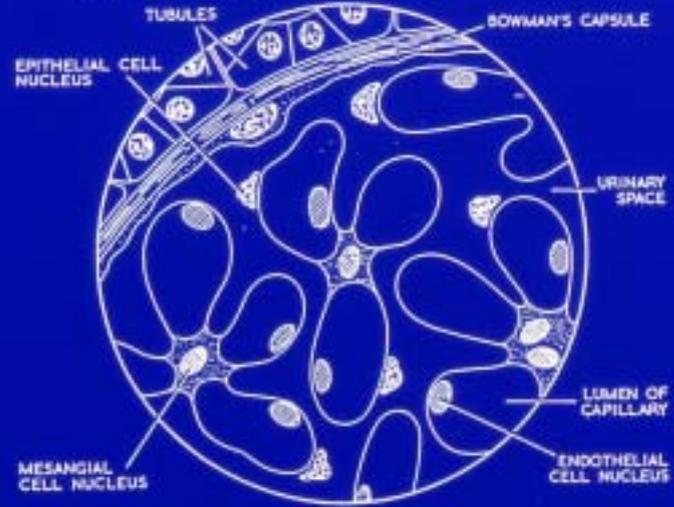
糖尿病性腎症の蛍光所見(IgG) (linear pattern)



微小変化系球体



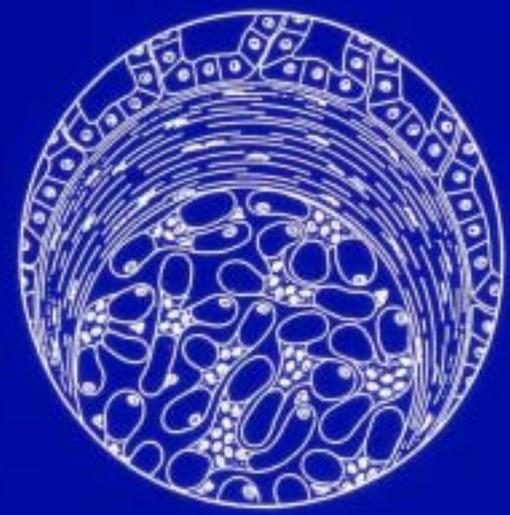
微小変化系球体



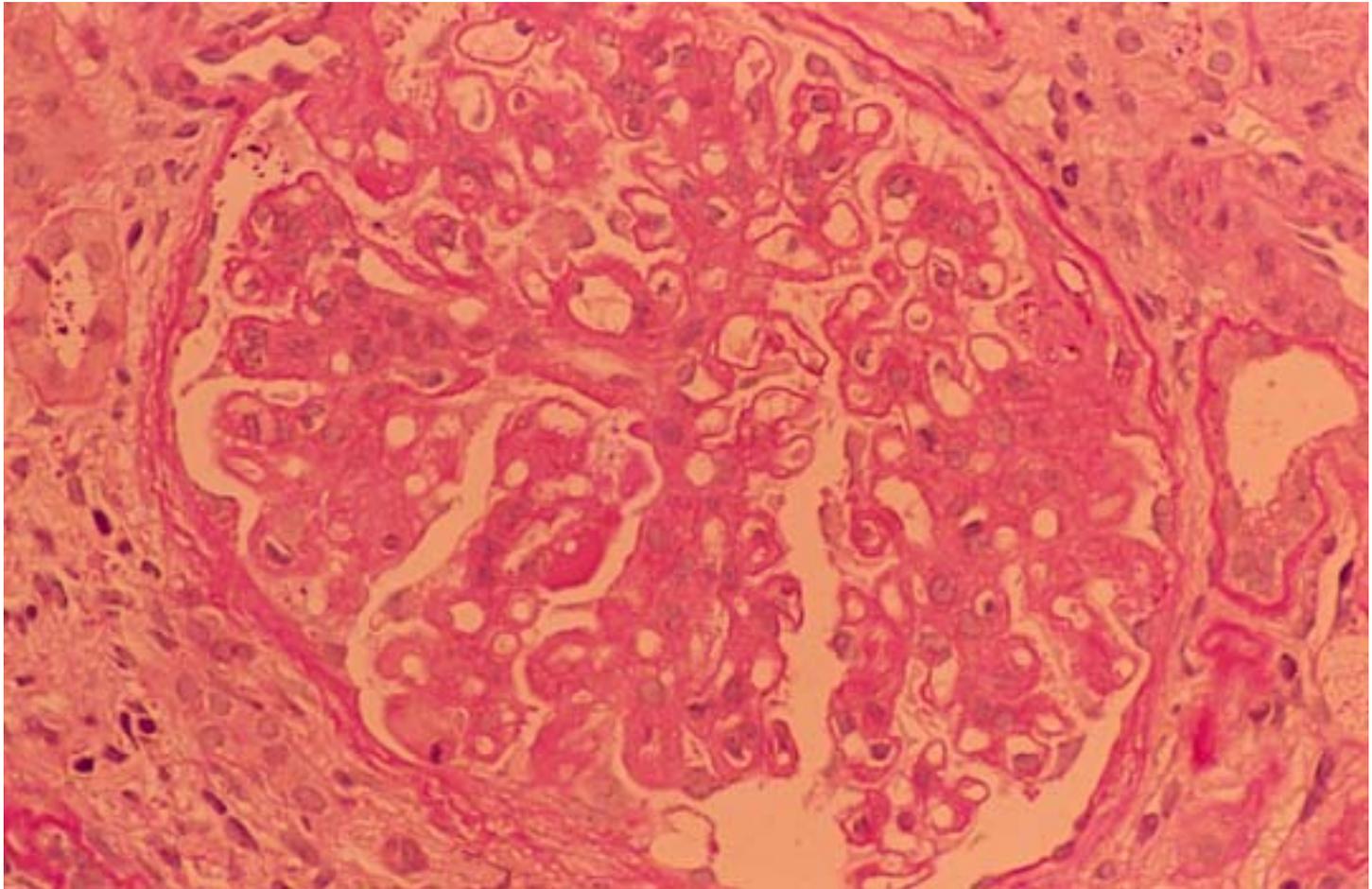
膜性増殖性糸球体腎炎



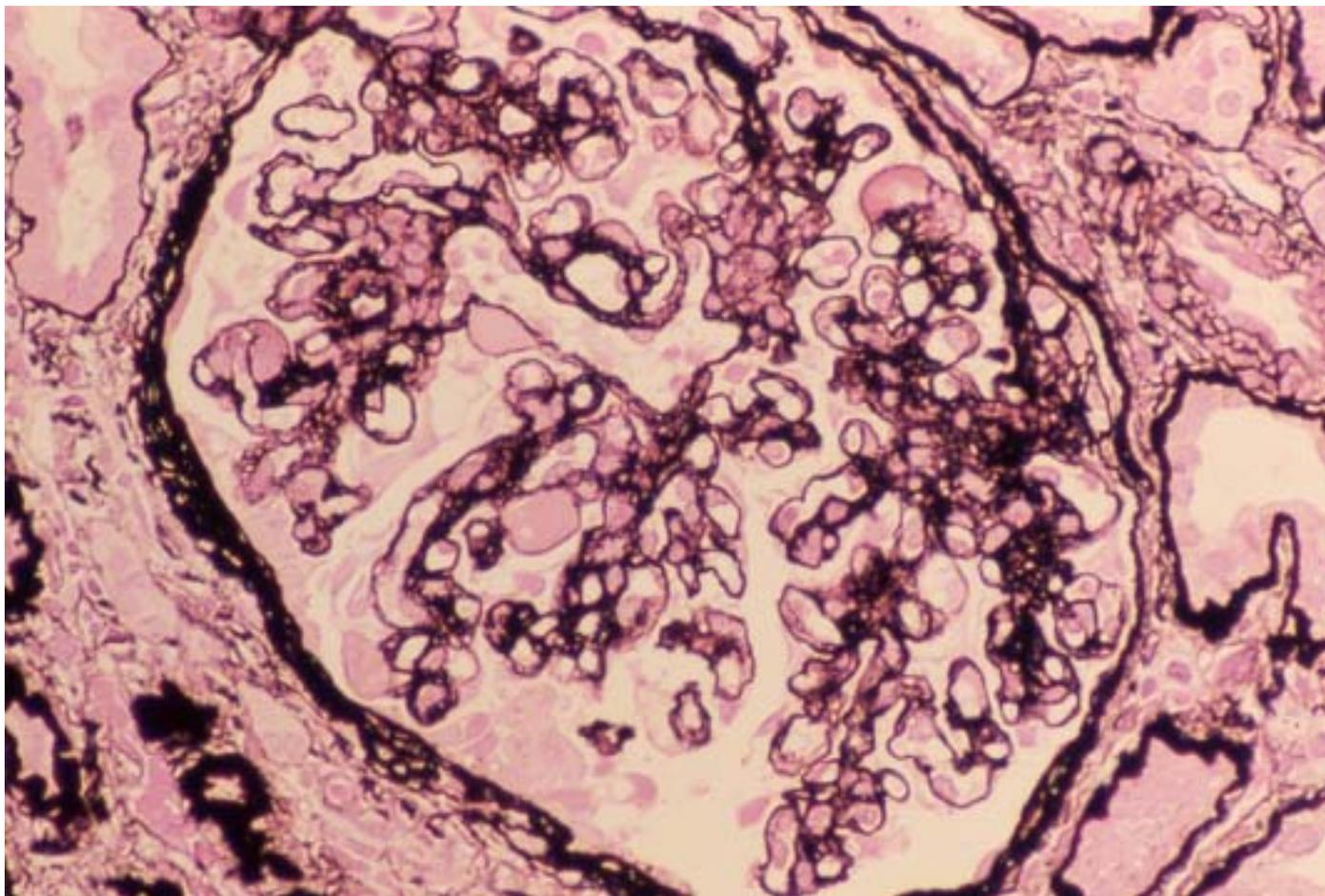
半月体系球体腎炎



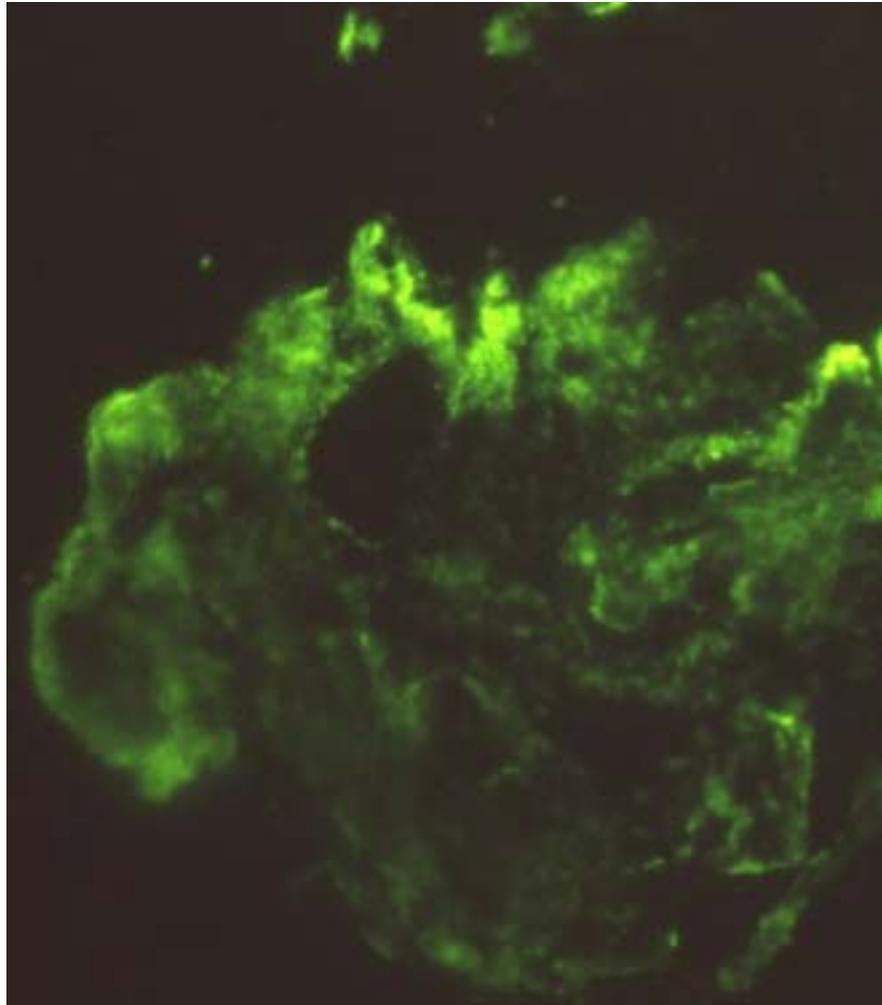
膜性増殖性腎炎(PAS)



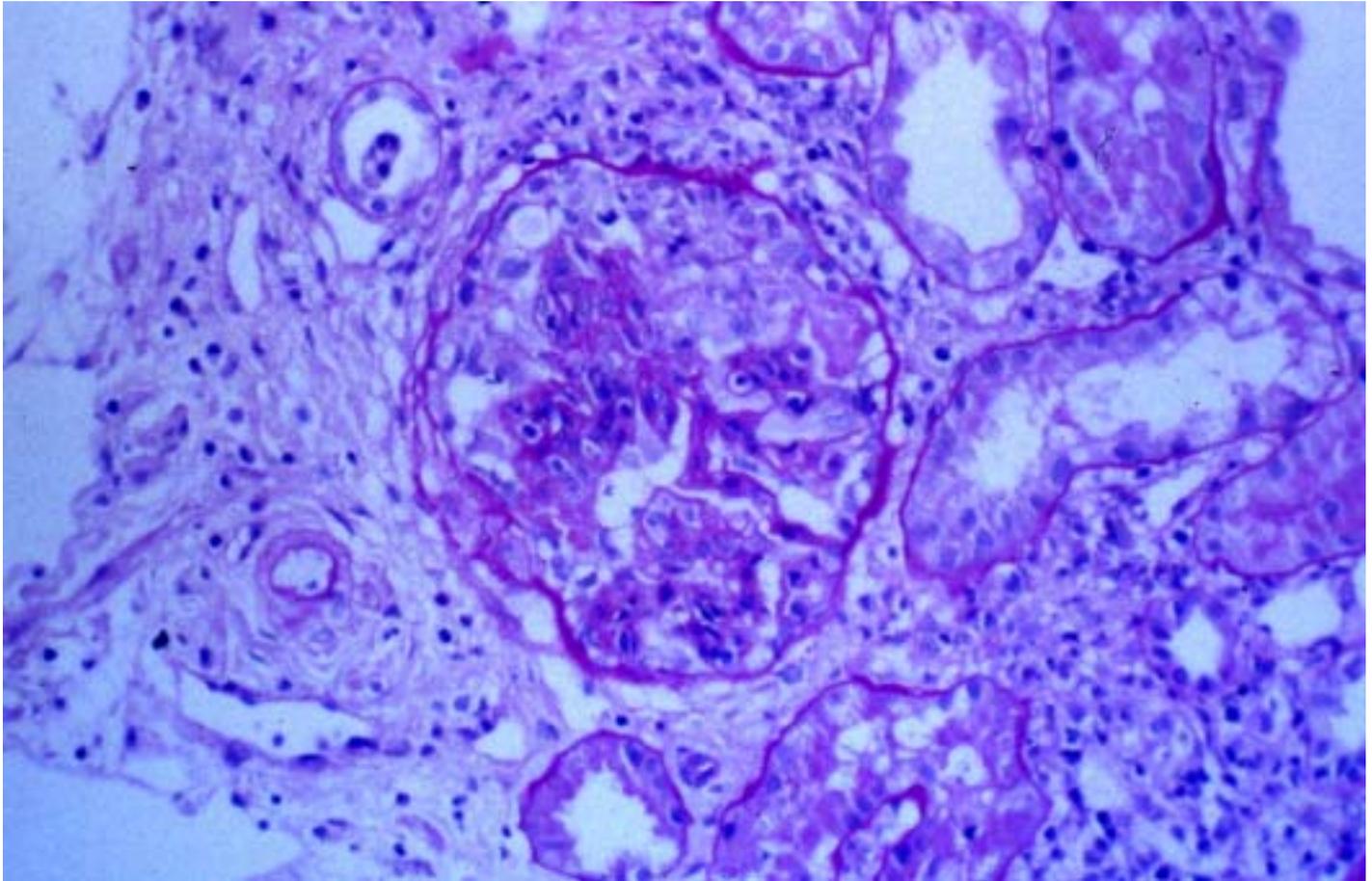
膜性増殖性腎炎(PAM)

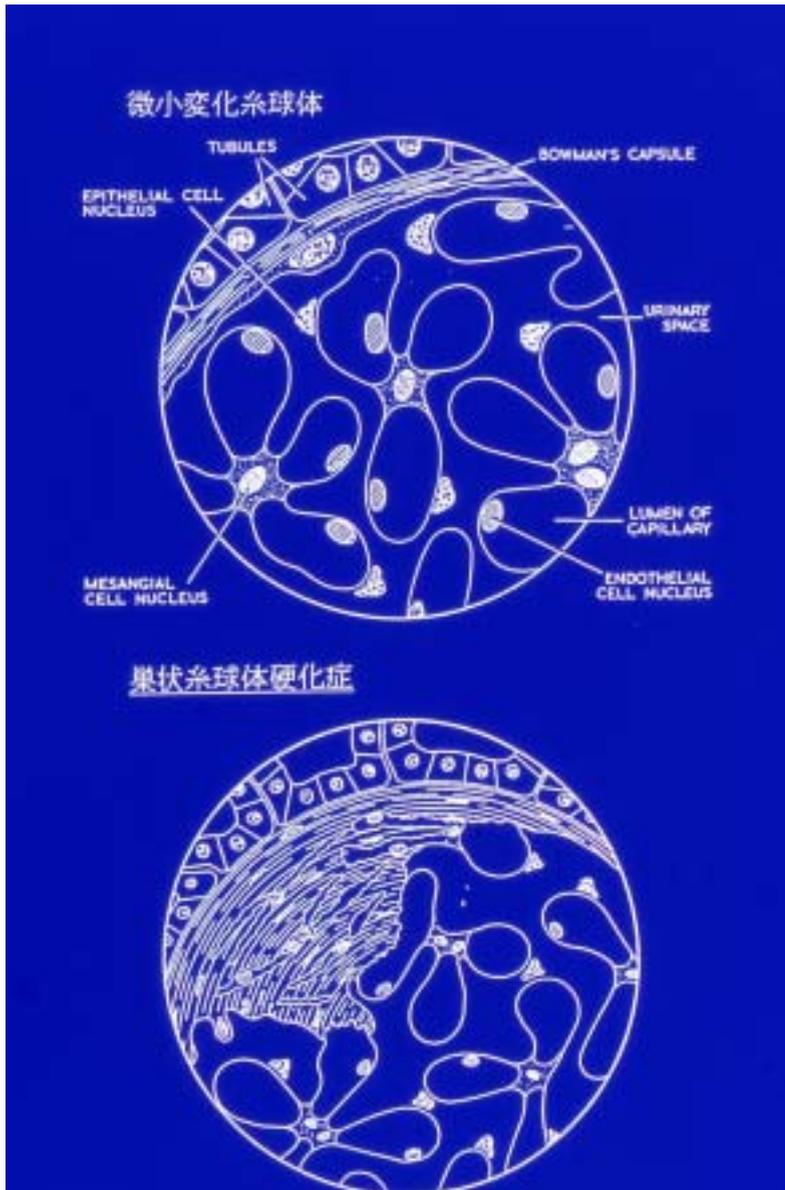


膜性増殖性腎炎の蛍光所見(C3)



ループス腎炎 型にみられた半月体





- 他の組織像と異なり、1個の糸球体だけでは疾患概念を語る事ができない
- 正常な糸球体から完全に硝子化したものまで、糸球体によって硬化の程度が著しく異なる (focal)
- 1個の糸球体の中に硬化した部分と正常の部分が混在(segmental)する

腎障害のサインと評価

○ 腎組織像

- 急性(活動性)病変か慢性病変か
 - 慢性化すると治療が難しくなる

○ 尿所見

- 尿たんぱく量
- 尿沈さ

○ 腎機能

- 血清クレアチニン、クレアチニン・クリアランス

腎組織像 - 急性病変と慢性病変 -

- 急性(活動性)病変
 - メサンギウムに細胞の増加
 - 細胞性半月体
 - 間質への細胞浸潤
 - 一般的には治療反応性
- 慢性病変
 - メサンギウム・マトリックスの増加
 - 線維性半月体
 - 間質の線維化
 - 治療抵抗性

腎組織像と臨床所見との関係

- 糸球体基底膜の病変
 - 膜性病変(基底膜の形態的变化)
 - 微小変化群(電氣的性状の変化)
 - 尿たんぱくがたくさん出る
- メサンギウム増殖性病変
 - 糸球体血流の減少
 - 腎機能(糸球体ろ過量)の低下

尿所見

○ 尿たんぱく

- 1日1グラム以上のたんぱく尿は活動性の証
 - 微小変化型ネフローゼ症候群は別
 - 尿たんぱくそのものが腎障害性にはたらく

○ 尿沈さ

- 赤血球数は腎障害を直接表すわけではない
 - 軽症IgA腎症では、尿たんぱく(-)、尿潜血(3+)のような尿所見はよくみられる
- 多彩な変化(赤血球、円柱、白血球)は活動性の証
 - ループス腎炎活動期のtelescopic sediment

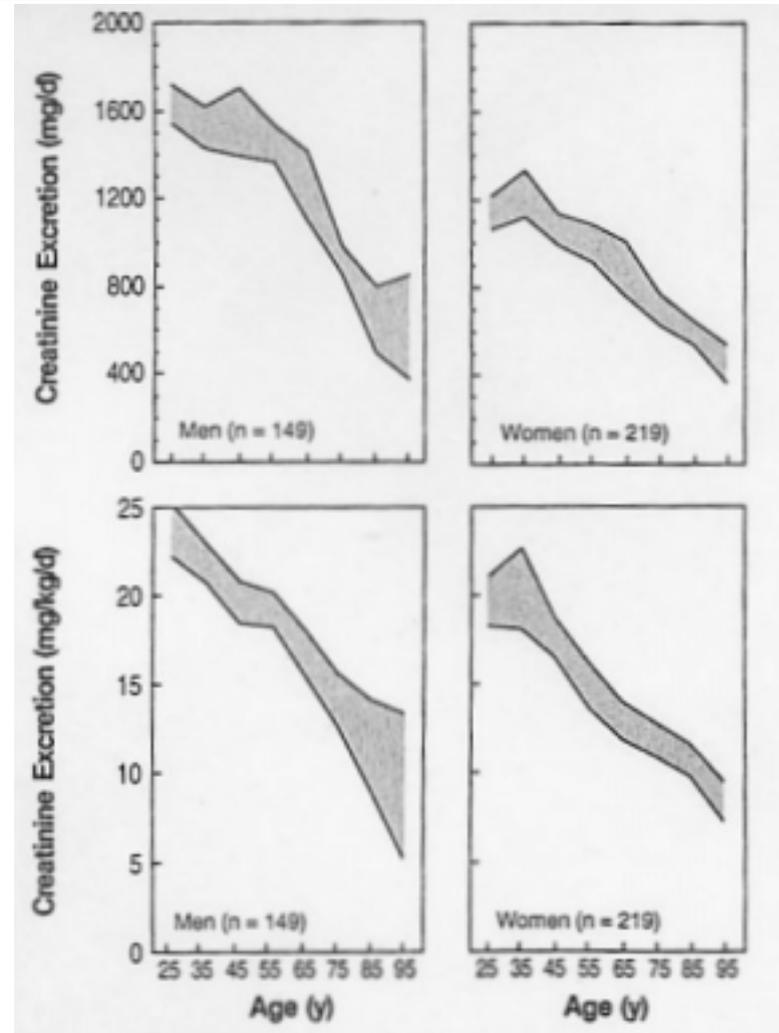
腎機能

○ 血清クレアチニン

- クレアチニン産生量 = 糸球体ろ過量 = 排泄量 = 一定
 - 健常人では(慢性腎不全でも)筋肉量によって決まる
- クレアチニン糸球体ろ過量 = $GFR \times P_{Cr} = \text{一定}$
 - GFR = 糸球体ろ過率、 P_{Cr} = 血清クレアチニン濃度
- $GFR / 2 \times 2 P_{Cr} = GFR \times P_{Cr} = \text{一定}$
- $GFR / 4 \times 4 P_{Cr} = GFR \times P_{Cr} = \text{一定}$
- $GFR / 8 \times 8 P_{Cr} = GFR \times P_{Cr} = \text{一定}$

クレアチニン排泄量

- 年齢、性別により排泄量は異なる（筋肉量に依存）
- ある年齢、性別では、かなり狭い範囲に収まっている
- 基本的には、慢性腎不全の人もこの範囲内に入る



腎機能障害(慢性腎不全)

- 機能ネフロンの「数」の減少
 - 機能糸球体の数の減少
 - 残存ネフロンは、正常に働いている
 - ただし、負担もかかっている
- バランスのとれた状態
 - クレアチニンをとってみると
 - 産生量 = 糸球体ろ過量 = 排泄量 = 一定
 - 尿素なども、基本的には同様の動態を示す
 - ナトリウム、カリウムなどの電解質
 - 摂取量 = 排泄量

全身性エリテマトーデスの腎病変

- 免疫複合体腎炎(ループス腎炎)
 - Mesangial(WHO)
 - Focal Proliferative (WHO)
 - Diffuse Proliferative (WHO)
 - Membranous (WHO)
- 尿細管・間質性腎炎
- 血栓性微小血管症(ループス抗凝血素)
- 薬剤性ループス
- 非ステロイド系消炎鎮痛薬

WHO分類の問題点

- 、 型は、腎生検はまず行わない
- 純粋な病理学的分類
 - 活動性は論じていない
 - 治療法選択の役に立たない??
- 実際のところ分類は難しい
 - ループス腎炎はバリエーションが多い
 - Modified WHO Classification
 - ますます混沌としてきた??

Pathologic Indices of Activity and Chronicity

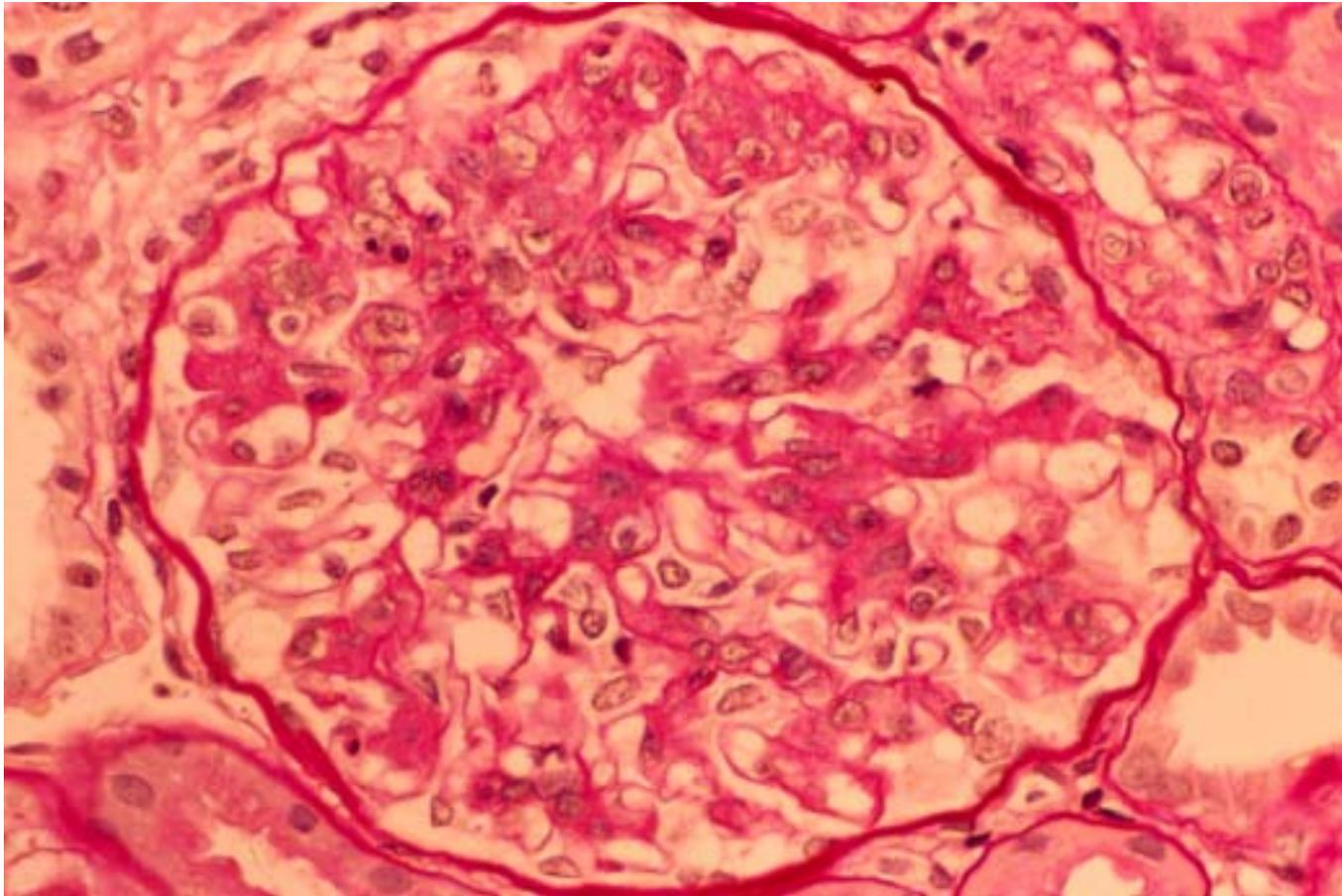
○ Chronicity Index

- Glomerular Sclerosis
- Fibrous Crescents
- Tubular Atrophy
- Intersitial Fibrosis

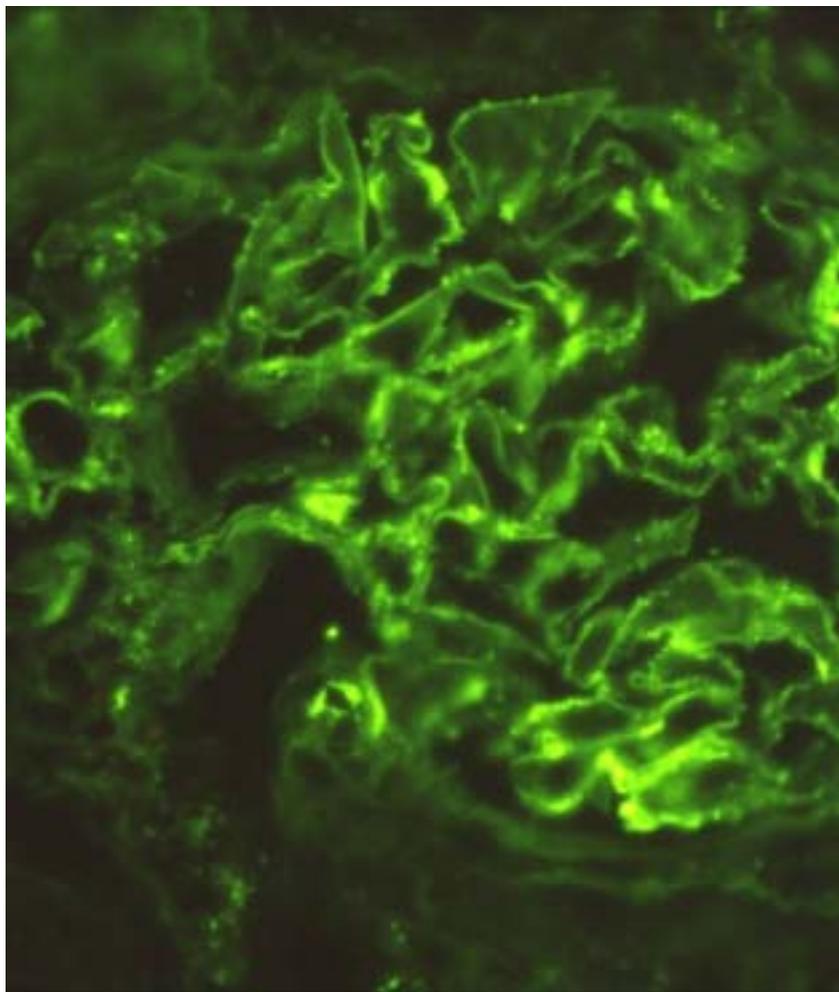
○ Activity Index

- Cellular Proliferation
- Fibrinoid Necrosis
- Cellular Crescents
- Hyaline Thrombi
- Leukocyte Infiltration in Glomerulus
- Mononuclear-cell Infiltration in Interstitium

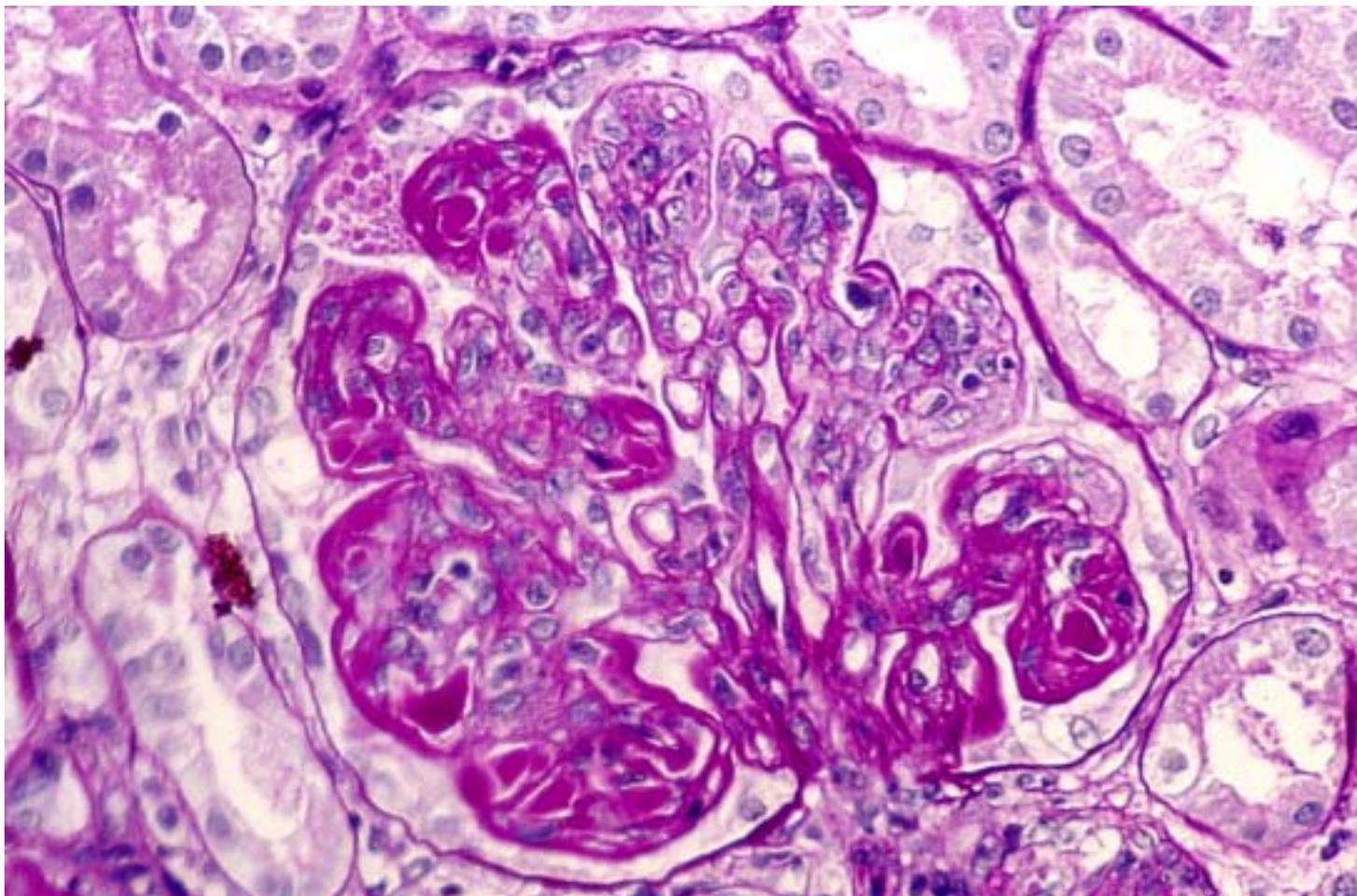
ループス腎炎(型)



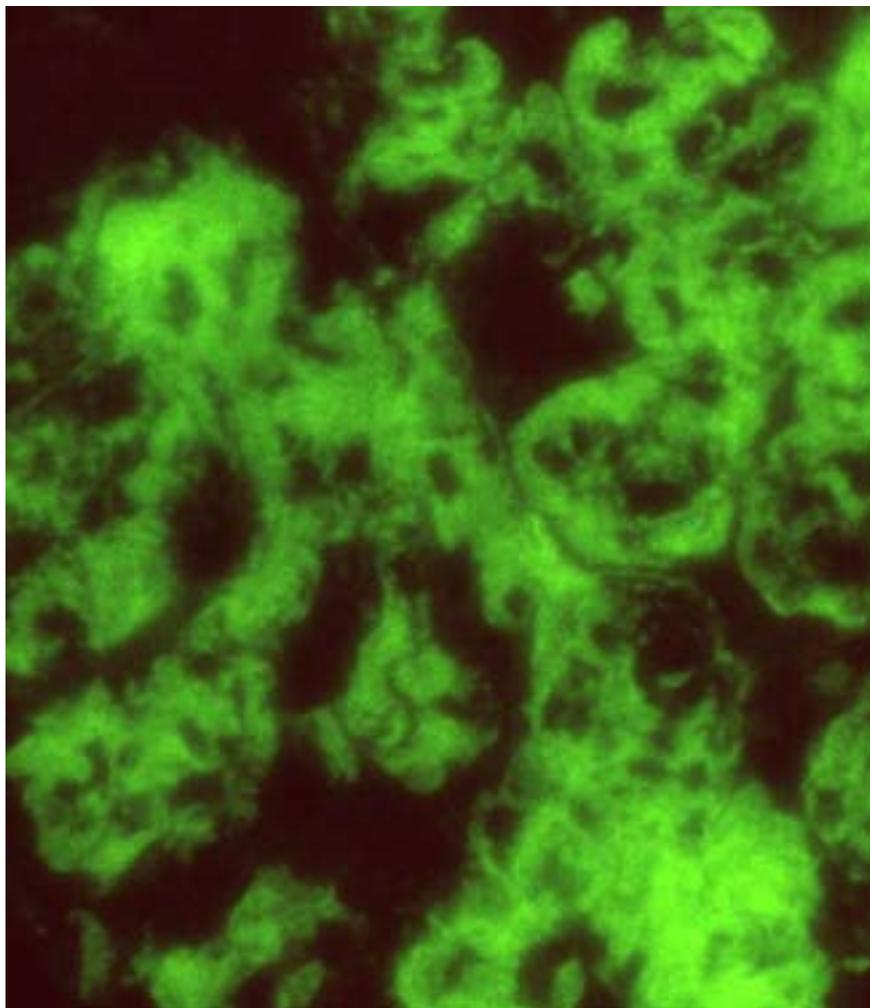
ループス腎炎(Ⅲ型)(IgG)



ループス腎炎(Ⅱ型)

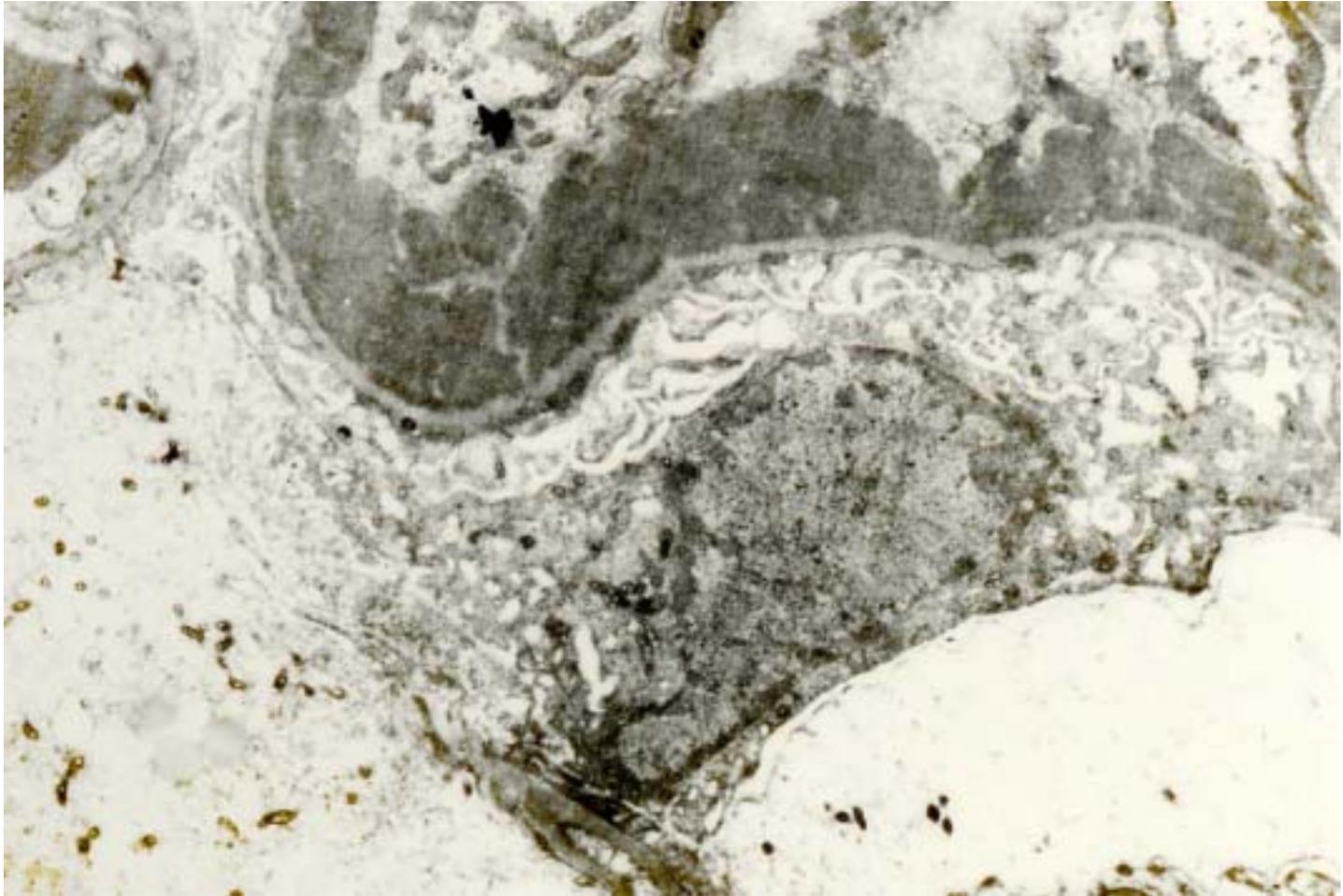


ループス腎炎(Ⅲ型)(IgG)

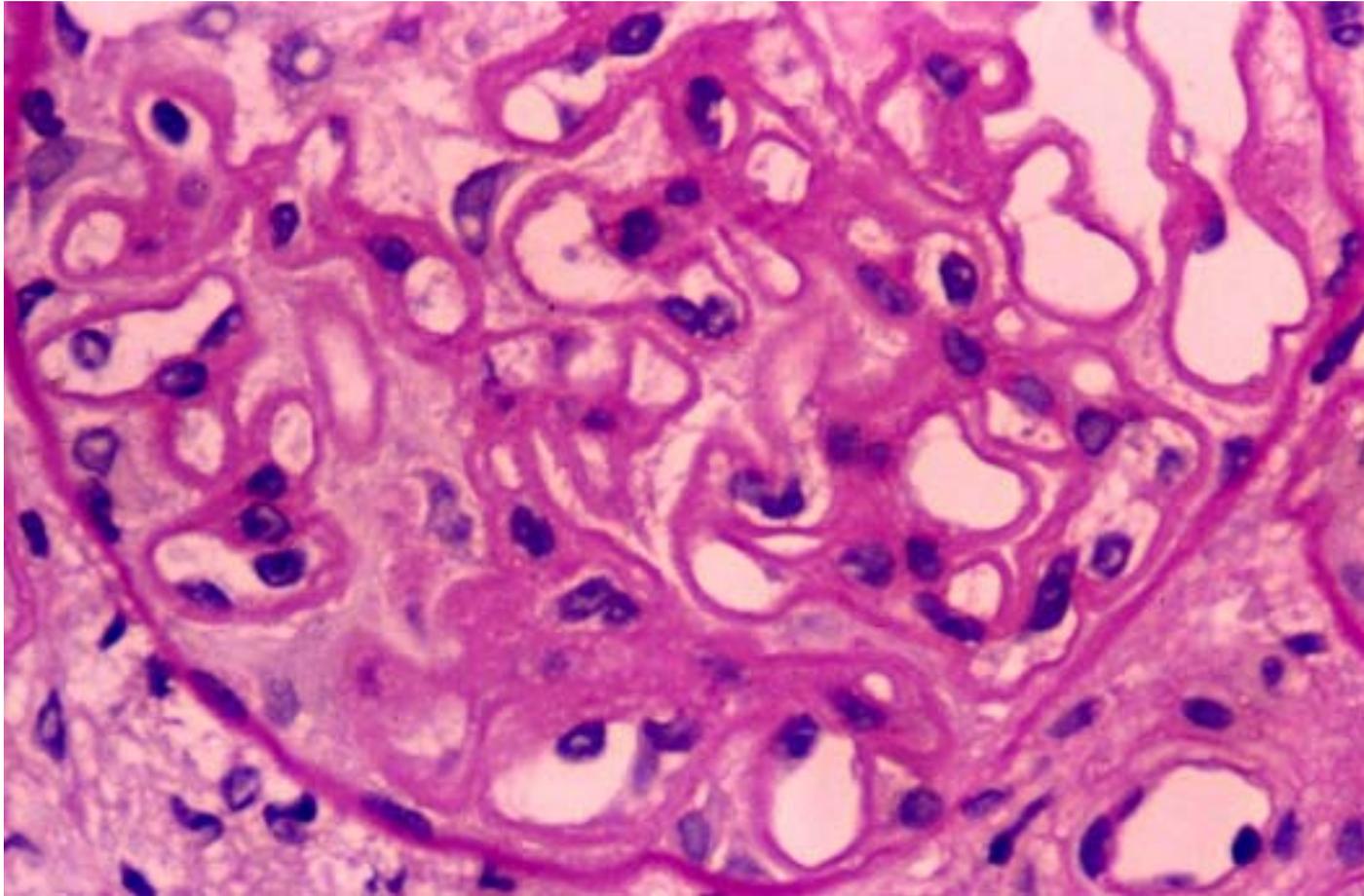


ループス腎炎(Ⅱ型)

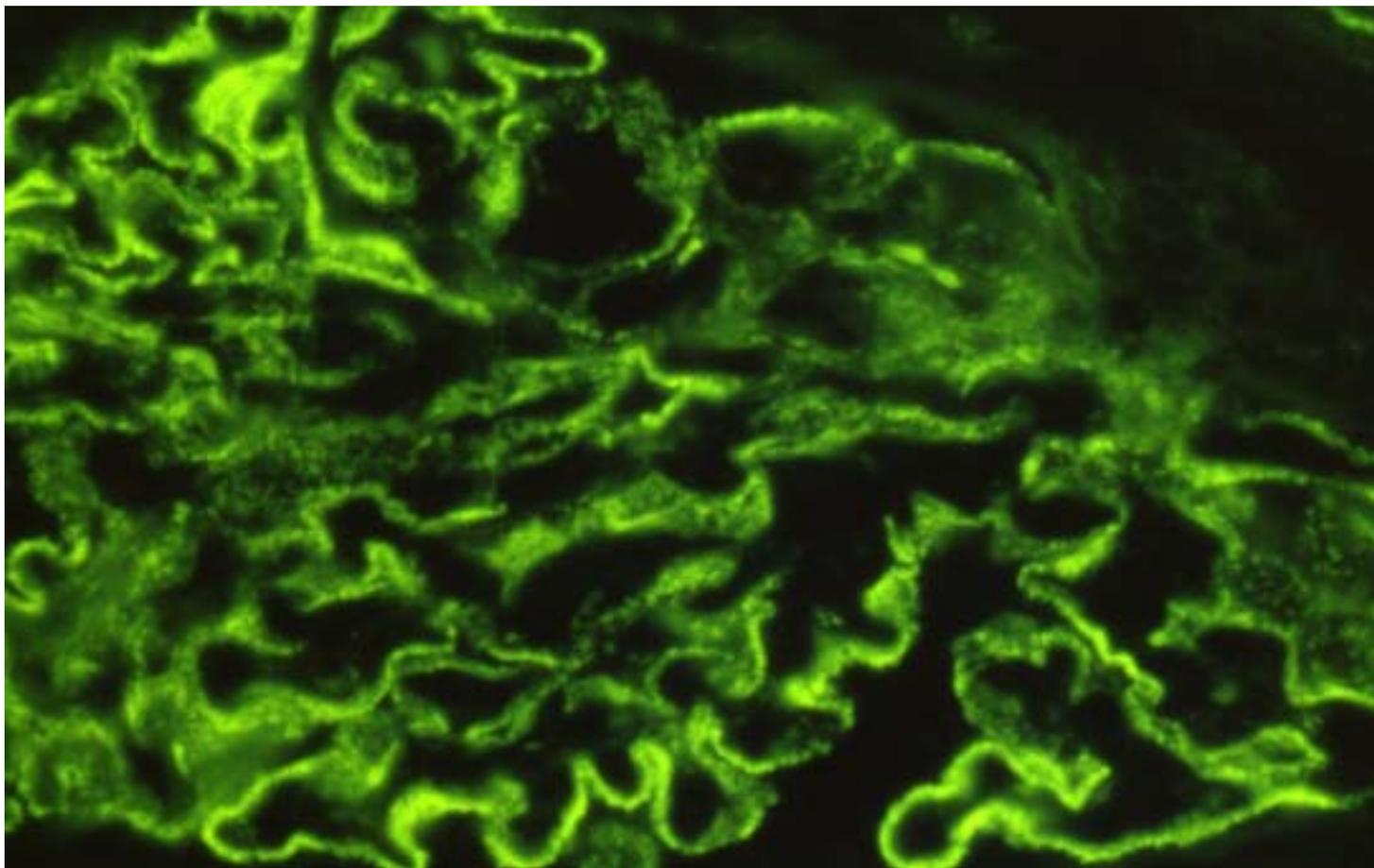
(内皮下沈着=wire loop)



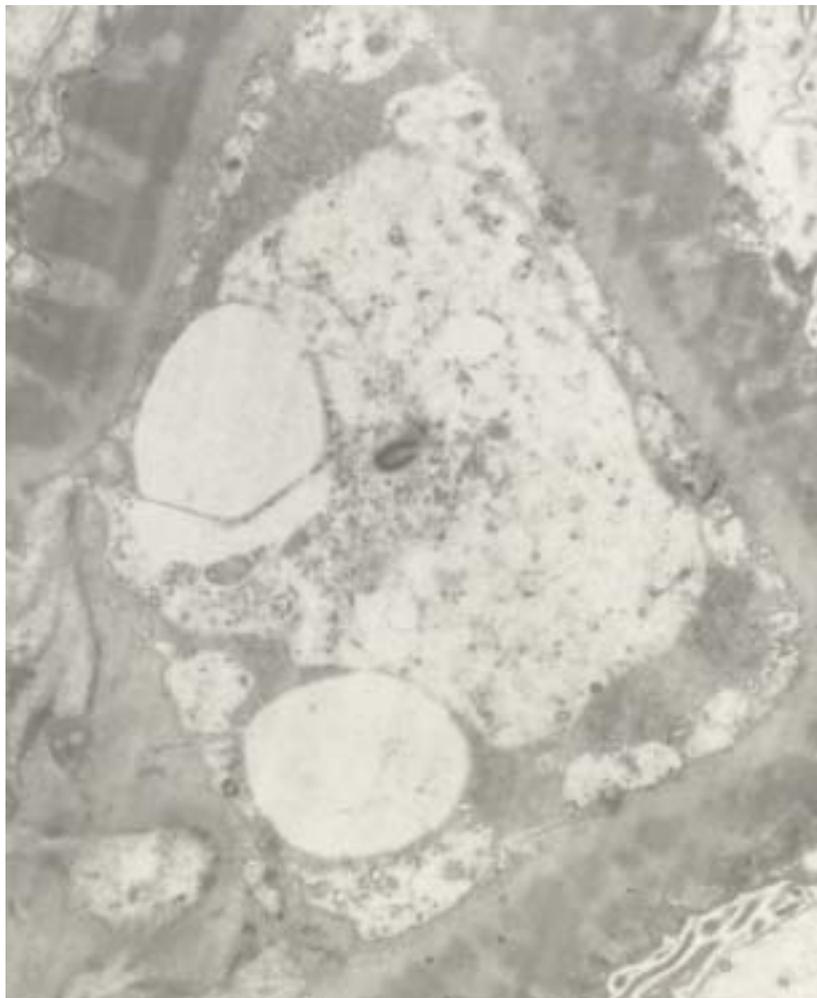
ループス腎炎(型)



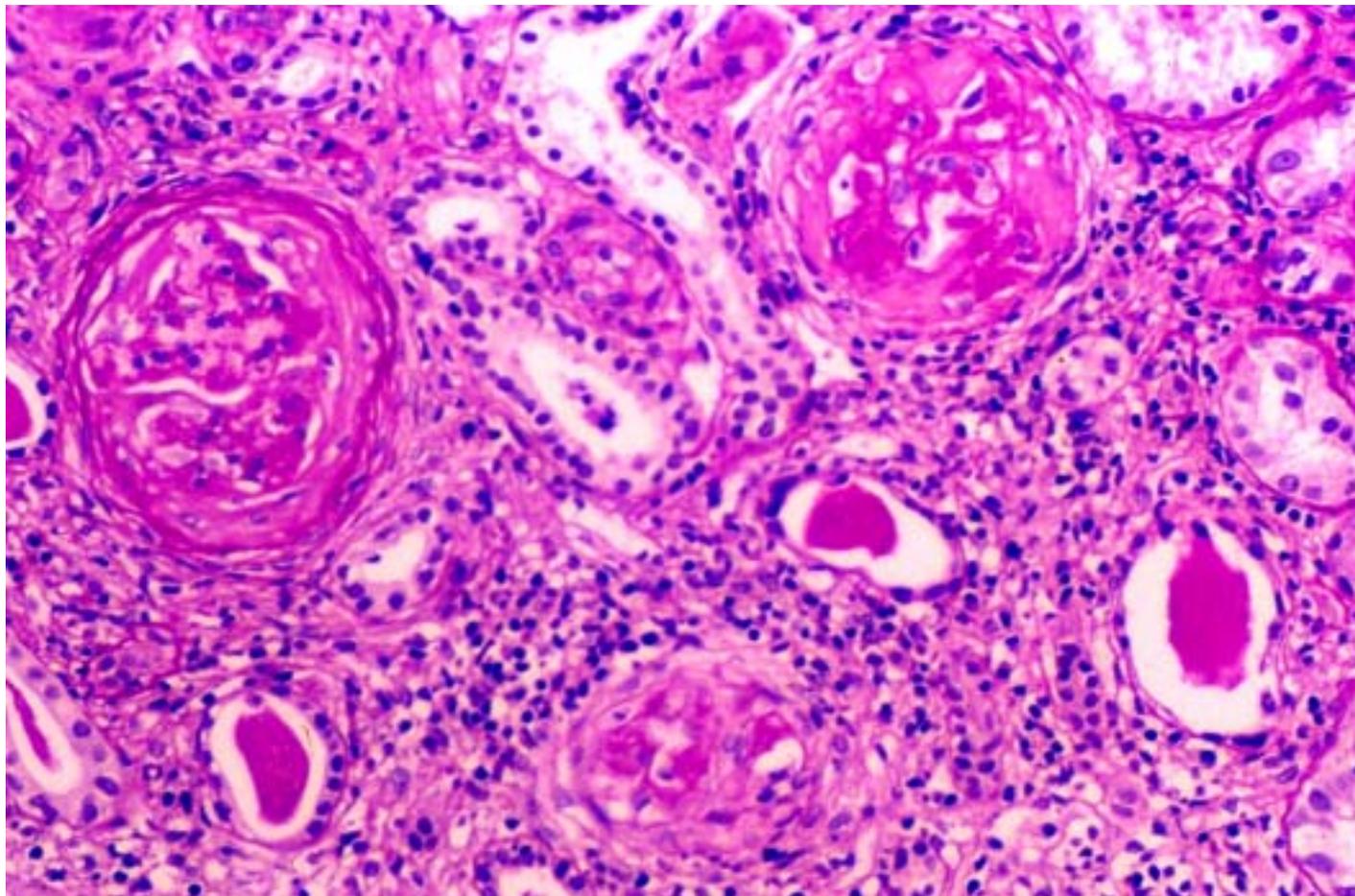
ループス腎炎(Ⅲ型)(IgG)



ループス腎炎(型) (上皮下沈着)



ループス腎炎(Ⅱ型)



ループス腎炎の病因

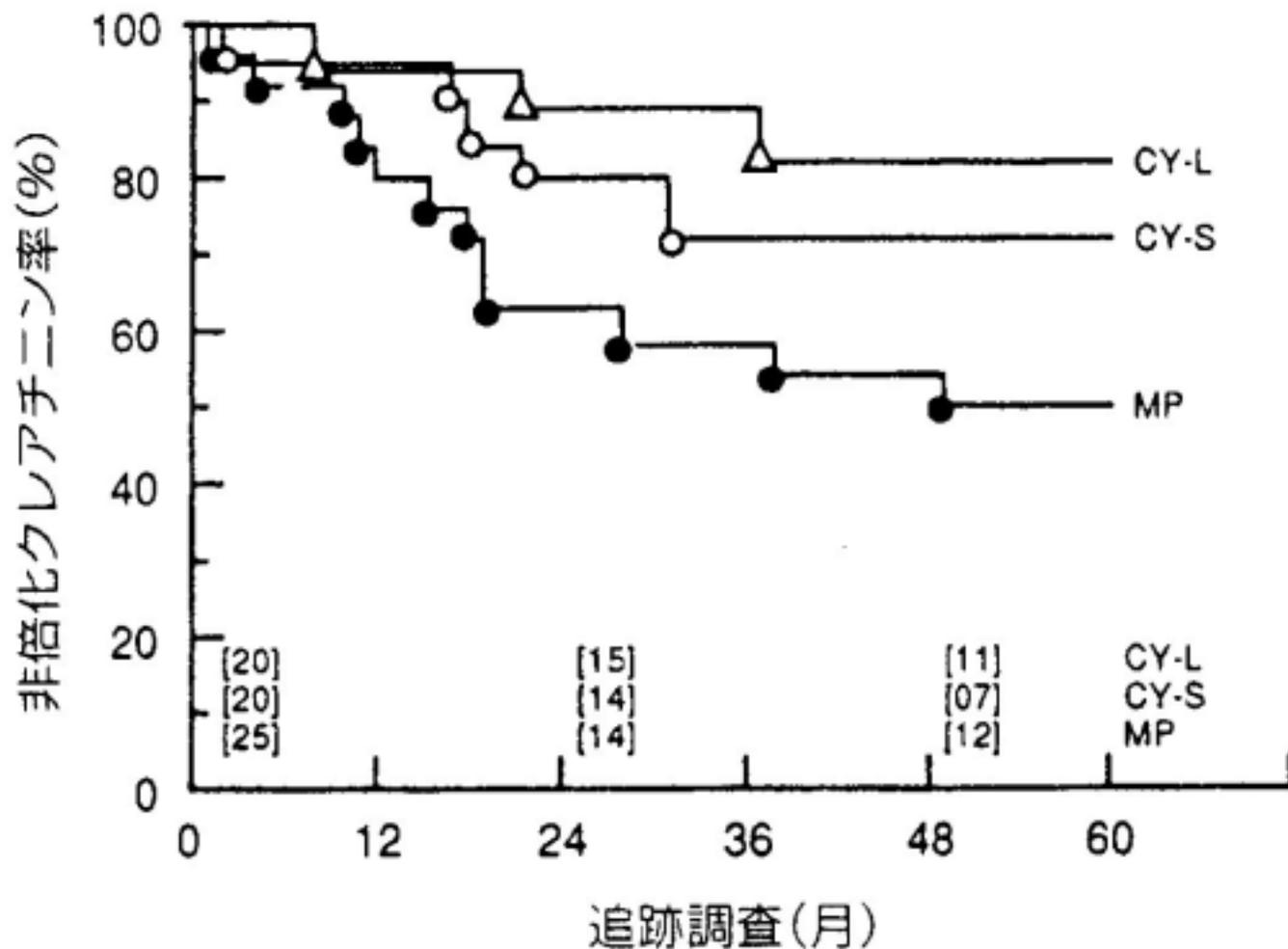
○ 抗DNA抗体？

- 活動性ループス腎炎患者の糸球体溶出液中に抗DNA抗体が単離
- 動物実験で、抗DNA抗体を投与した動物に腎炎が惹起された
- 活動性ループス腎炎の患者の中には、抗DNA抗体の認められないものもいる
- 抗DNA抗体が高値でも、腎炎が認められない患者もいる

ループス腎炎の治療

- ステロイド大量療法
 - 1mg/kg・体重
- ステロイド・パルス療法
 - 250mg ~ 500mg/日 × 3日間 × 3クール
- サイクロフォスファミド経口療法
 - 50 ~ 75mg/日
- サイクロフォスファミド・パルス療法
 - 500mg × 1/月 × 6ヶ月 ~ 30ヶ月
- その他
 - アザチオプリン、ミゾリビン、シクロスポリンなど

サイクロフォスファミド・パルス療法



ループス腎炎の補助的治療法

- 慢性期の治療 -

- 食事療法
 - 減塩食
 - 低たんぱく食
 - 糸球体内圧の低減、尿たんぱくの低減
- 降圧薬
 - 糸球体内圧の低減 ACEI、ARBなど
- その他
 - 腎不全期のクレメジン、透析など

治療効果の判定

- 尿所見の改善
 - 尿たんぱくの減少ないしは消失
- 腎機能の改善
 - 血清クレアチニン値、クリアチニン・クリアランスの改善
- 検査成績の改善
 - 血清補体価(CH50)、補体値(C3、C4)の改善
 - 抗DNA抗体の改善

治療上の問題点と対策

- ステロイド療法が基本
 - ステロイド・パルス療法、大量療法には、まず反応する
 - 不応例はステロイドの種類を変える
 - プレドニゾン デキサメサゾン
- ステロイド単独では再燃例が多い
 - サイクロフォスファミドの併用
 - サイクロフォスファミド・パルス療法を併用しても、再燃することがある
 - 治療期間 6ヶ月 30ヶ月に？