

Hump を伴った IgA 腎症の 1 例

古川 猛¹⁾ 小野 正孝¹⁾ 佐藤 清隆¹⁾
寺島 益雄¹⁾ 洞 和彦¹⁾ 川 茂¹⁾
小口 寿夫¹⁾ 古田 精市¹⁾ 重松 秀一²⁾
相沢 孝夫³⁾

- 1) 信州大学医学部第 2 内科学教室
2) 信州大学医学部第 1 病理学教室
3) 慈泉会相沢病院内科

A Case of IgA Nephropathy with Humps

Takeshi FURUKAWA¹⁾, Masataka ONO¹⁾, Kiyotaka SATO¹⁾
Masuo TERASHIMA¹⁾, Kazuhiko HORA¹⁾, Shigeru KAWA¹⁾
Hisaso OGUCHI¹⁾, Seiichi FURUTA¹⁾, Hidekazu SHIGEMATSU²⁾
and Takao AIZAWA³⁾

- 1) *Department of Internal Medicine, Shinshu University School of Medicine*
2) *Department of Pathology, Shinshu University School of Medicine*
3) *Department of Internal Medicine, Jisenkai Aizawa Hospital*

Humps are one of the characteristic findings in poststreptococcal acute glomerulonephritis, and are rarely observed in other glomerular diseases. The authors report a rare case of IgA nephropathy with humps. The patient, a 16-year-old girl, was found to have microscopic hematuria and proteinuria. Four months afterwards, a renal biopsy was performed. In addition to the characteristic pathological findings in IgA nephropathy, electron microscopy disclosed humps. At rebiopsy two years later the humps had disappeared and intramembranous electron-dense and lucent deposits were seen. *Shinshu Med. J.*, 32: 176-183, 1984

(Received for publication December 20, 1983)

Key words: IgA nephropathy, humps

IgA 腎症, humps

I はじめに

Hump は溶連菌感染後急性糸球体腎炎（以下PSA GNと略す）の特徴的組織所見の 1 つであることがよく知られているが、他の糸球体腎炎にもまれに存在する。しかしながら IgA 腎症の腎組織で認めることはきわめてまれとされている。今回著者らは IgA 腎症に hump を認め、2 年後の再生検にて hump が消

失した症例を経験したので、hump と IgA 腎症の関連性について文献的考察を加え報告する。

II 症 例

症例：16歳、女性。

主訴：蛋白尿・血尿。

家族歴：特記事項なし。

既往歴：8歳時急性肺炎で入院。

表1 入院時検査成績

尿		BUN	11mg/dl
蛋白	(+)	Crtnn.	0.8mg/dl
糖	(-)	U. A.	5.6mg/dl
沈渣	RBC 50-60/hpf	血清	
	WBC 4-5/hpf	ASO	×640
	Ep. (+)	CRP	(-)
	Cyl. (-)	RA	(-)
末梢血		LEテスト	(-)
RBC	461×10 ⁴ /mm ³	ANF	(-)
Hb	13.8 g/dl	抗DNA抗体	(-)
Ht	40.9 %	IgG	1,620mg/dl
WBC	10,400/mm ³	IgA	233mg/dl
Plt	24×10 ⁴ /mm ³	IgM	170mg/dl
血液生化学		C3	109mg/dl
T. P.	6.7g/dl	CH ₅₀	39.0CH50
A1b.	57.0 %	Wassermann R.	(-)
G1b. α ₁	2.8 %	HB _s -Ag	(-)
α ₂	10.4 %	HB _s -Ab	(-)
β	9.7 %	腎機能	
γ	20.1 %	Ccr	104.8ml/min
Na	137mEq/L	PSPテスト (15')	33 %
K	4.2mEq/L	Fishberg 濃縮試験	
Cl	102mEq/L		948mOsm/kgH ₂ O

現病歴：生来、咽頭痛を年に数回おこしていた。昭和55年3月学校検尿にて蛋白尿と血尿を初めて指摘され、某医を受診したところ尿異常所見のほか心雑音も指摘されたため、当科外来を受診し、腎と心の精査のため同7月25日入院した。これまでに関節炎、レーノー症状、蝶形紅斑、光線過敏症、四肢紫斑、血性下痢、副鼻腔炎を呈したことはない。

入院時現症：身長148cm、体重43kg。血圧114/60mmHg、脈拍76/min、整。顔面・四肢・軀幹に皮疹を認めなかった。結膜に貧血・黄疸なく、口唇にチアノーゼはなかった。口蓋扁桃軽度腫大するも発赤はなく、頸部表在リンパ節は触知しなかった。胸部では、肺は聴・打診上異常を認めなかったが、心ではII音の固定性分裂と第2肋間胸骨左縁のLevine 3/6の収縮期雑音を聴取した。腹部は平坦軟で、肝・脾・腎とも触知せず、下腿に浮腫なく、神経学的にも異常を認めなかった。

入院時検査成績(表1)：検尿では蛋白が(+), 沈渣の赤血球50~60/hpfが認められ、末梢血では10,400と白血球増多を呈した。血液生化学では総蛋白は正常で

蛋白分画にも著変を認めず、肝機能・電解質・BUN・クレアチニン・尿酸も正常範囲であった。血清ではASOが640倍と陽性で、免疫グロブリンはIgGがごく軽度上昇、IgEが高値であるほかは正常範囲で、C3、CH₅₀も低下していなかった。クレアチニンクリアランス、PSPテスト、Fishberg濃縮テストでは腎機能低下は認めなかった。

X線所見：胸部は心胸郭比58%と心陰影の拡大があり、右2弓と左4弓の拡大があった。腹部では異常を認めず、DIPでも腎・尿路系に異常を認めなかった。

心電図所見：不完全右脚ブロックの所見を呈した。

心カテーテル所見：右心カテーテル検査でカテーテルが右房から左肺野へ抜ける所見があり、右房内でoxygen step-upを認め、左→右短絡率60.6%、右→左短絡率1.5%、肺動脈血流量/体血流量=2.5、肺動脈圧/体動脈圧=0.20で、軽症の心房中隔欠損症と診断した。

腎生検所見：入院後14日目に腎生検施行。光顕的観察は、hematoxylin-eosin (HE), periodic acid-Schiff (PAS), periodic acid-silver methenamine

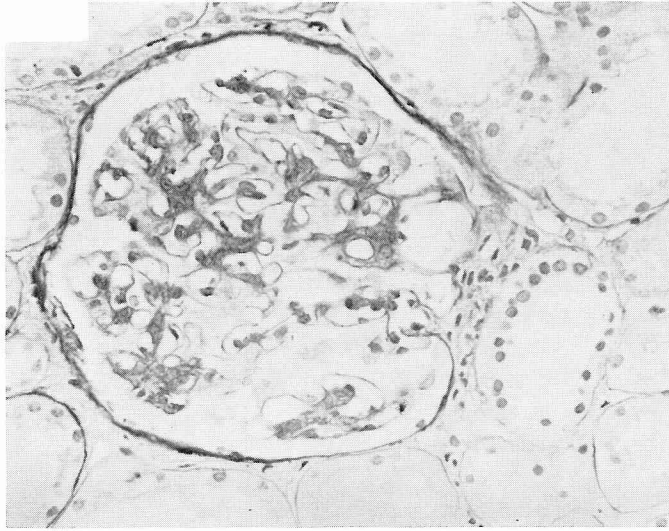


図1 初回腎生検光顕像 (PAS 染色, $\times 320$)
Segmental mesangial widening を呈す糸球体

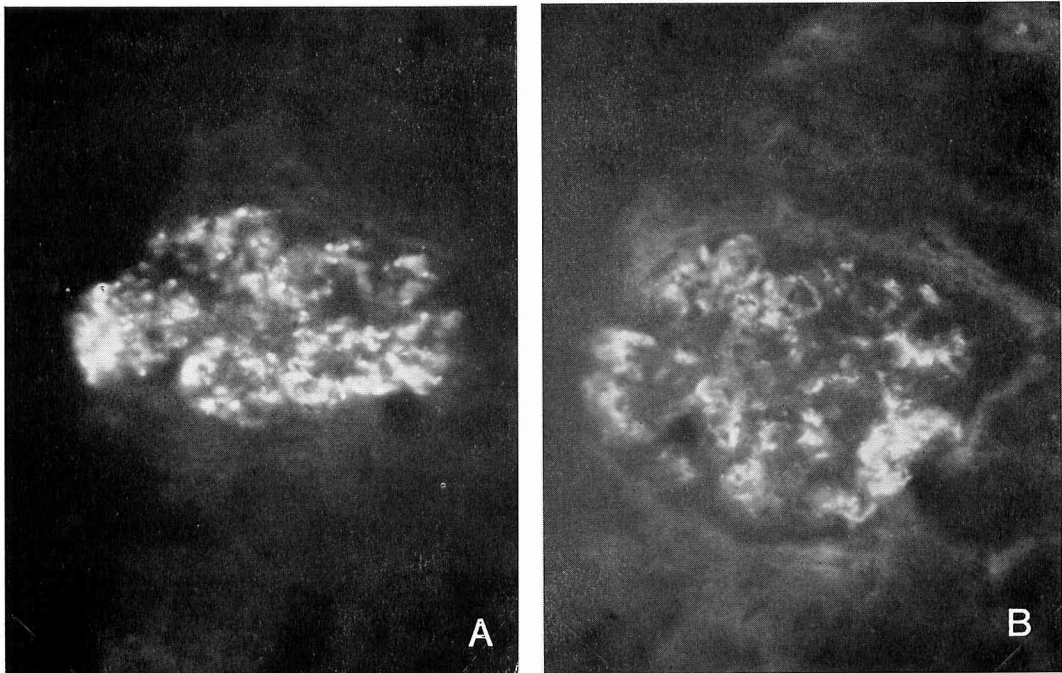


図2 初回腎生検蛍光抗体所見 ($\times 250$)
IgA (A) と IgG (B) が同程度の強さで、糸球体メサンジウム
にびまん性に、一部は末梢係蹄に沿って顆粒状に認められる。

Hump を伴った IgA 腎症の 1 例

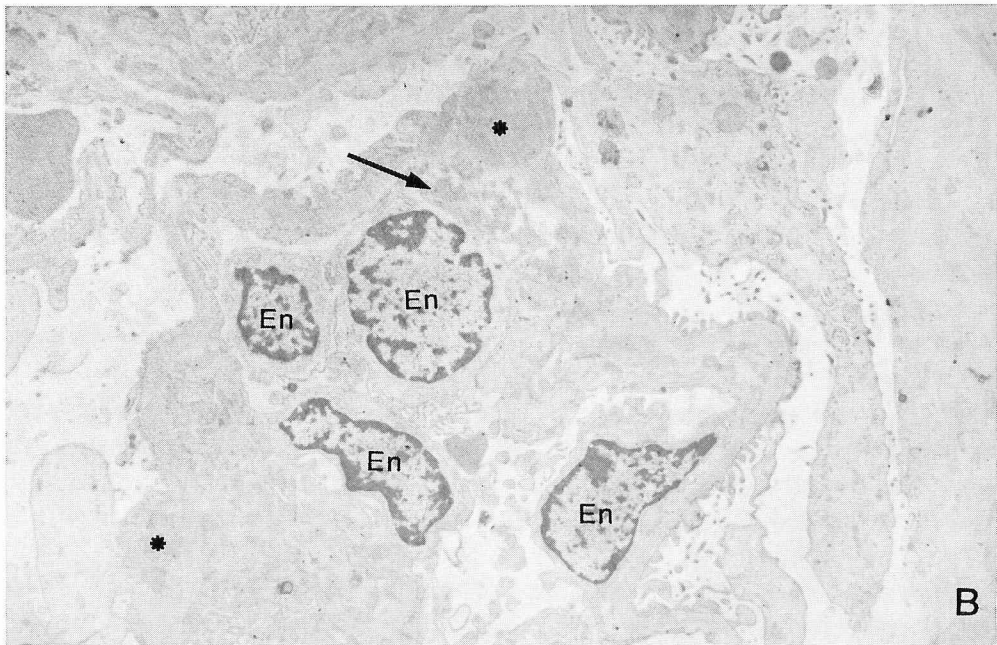
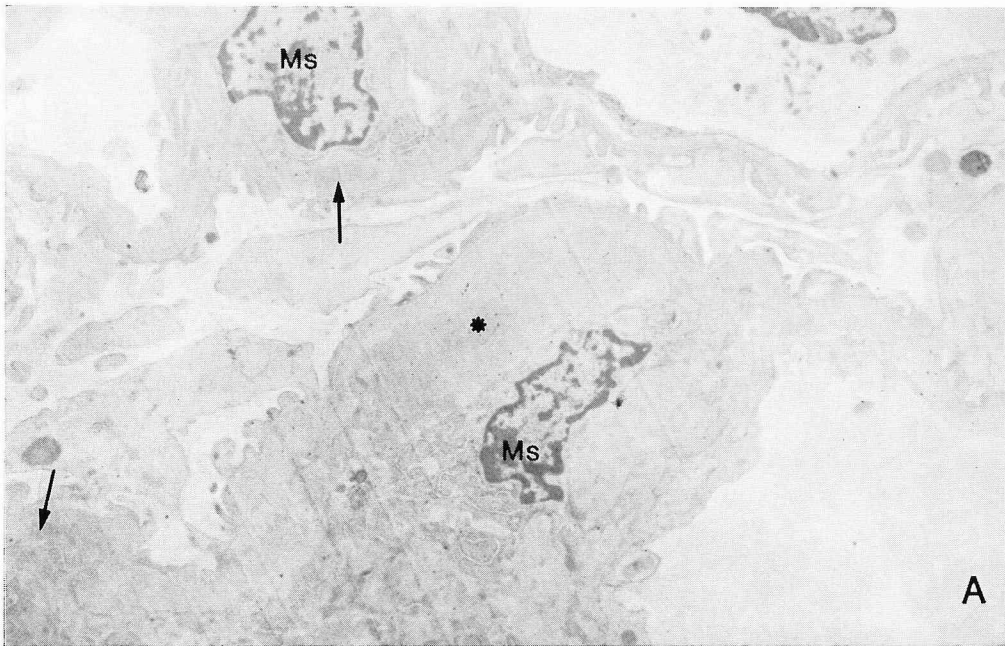


図 3 初回腎生検電顕像

- (A) Paramesangium の electron-dense deposits (arrows) を認め、時に半球状 (*) を呈す。 Ms : メサンジウム細胞 (×4,800)
- (B) 内皮下の electron-dense deposits (arrow) と humps (*) を認める。 En : 内皮細胞 (×3,800)

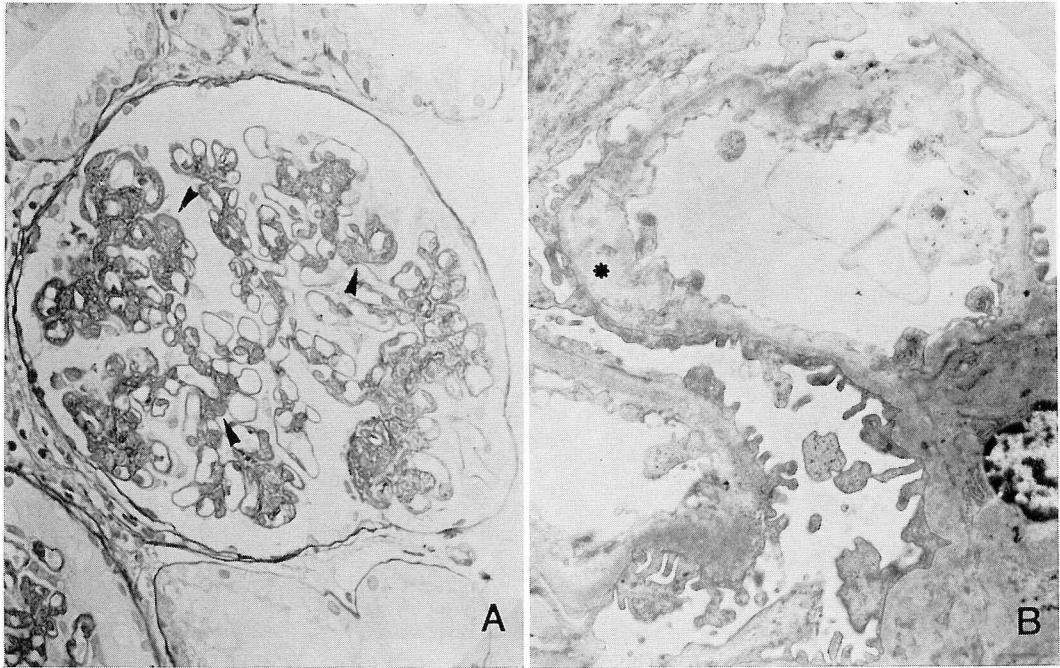


図4 第2回腎生検組織

- (A): 光顕像 (PAS 染色, ×300) 半球状の沈着物 (arrowheads) を伴う diffuse mesangial proliferative glomerulonephritis
 (B): 電顕像 (×5500) 基底膜緻密層様物質に囲まれた intramembranous lucent deposits (*)

(PAM), toluidine blue の各染色法にて行った。10個の糸球体が得られ, focal and segmental のメサンジウムの増生を認めた (図1) が, 尿細管・間質・血管には異常がなかった。Toluidine blue 染色にて上皮下沈着物と paramesangium の半球状沈着物がみられ, PAM 染色にて tangential に切れた基底膜に PAM 陽性物質にふちどられた数個の篆刻像より大きな小円形の抜けが見られた。蛍光抗体法では, IgA が糸球体メサンジウムにびまん性に, 一部は末梢係蹄壁に沿って顆粒状に認められた (図2A)。IgG (図2B), フィブリノーゲンも IgA とほぼ同様のパターンで同程度の強さを呈した。C3, IgM は局所的に弱く顆粒状に認められた。電顕的観察では paramesangium に electron-dense deposits を認め, 時に半球状を呈した (図3A)。さらに electron-dense deposits は内皮下に散在性に, 上皮下には humps として認められた (図3B)。糸球体基底膜の緻密層は局所的な thinning, または splitting の像を示した。以上, 蛍光抗体法により腎糸球体メサンジウムに IgA

の沈着をびまん性に認め, 臨床症状と肝機能・自己抗体の検索より, Henoch-Schönlein 紫斑病性腎炎・肝性糸球体硬化症・ループス腎炎は考えにくく, IgA 腎症と診断した。

第1回腎生検後の経過: 昭和56年2月10日に心房中隔欠損症の手術のため, 当院第2外科に入院。入院中, 無症状で高血圧・浮腫・乏尿も認めないが, 検査所見上 ASO が 1,920倍, ASK が 10,240倍と一過性に急増し, 末梢血白血球が 12,700 と増多を示し, C3 が 171, CH₅₀ が 56.4 と高値を示した。尿所見に著変はないが溶連菌感染と考え, 合成ペニシリン (PE-PC) 120万単位/日の投与をした。昭和57年5月~8月中, 血尿が消失したため組織の変化と予後の判断をする目的で, 同8月11日に第2回目の腎生検を施行した。

第2回目腎生検所見: 光顕的には8個の糸球体が得られ, IgA 腎症に適合する所見ではあるが, paramesangium に半球状の沈着物を伴う diffuse mesangial proliferative glomerulonephritis の像 (図4A) に変化, うち3個の糸球体では segmental

sclerosis と adhesion を伴っていた。蛍光抗体法では、第 1 回目と同様な所見であったが、IgG の染色性は低下していた。電顕的には、観察した範囲では humps は消失し、糸球体基底膜の intramembranous electron-dense deposits と intramembranous lucent deposits が見られた (図 4 B)。

III 考 察

本症例は、学校検尿にて発見され、ASO 高値で腎生検組織にて hump を伴う IgA 腎症と診断され、半年後臨床的に無症状にもかかわらず ASO と ASK の一過性の著高を示し、さらに 1 年半後血尿が消失したため再生検を施行したところ hump は認められなかった。IgA 腎症に hump を認めることはきわめてまれであるため、おもに hump と IgA 腎症との関連性について文献的考察をする。

Hump は上皮下沈着物のうちで唯一特別な名称を与えられている。定型的には超微形態学的にみると、hump は上皮細胞と基底膜の間にある electron-dense deposit で、上皮側より外透明層、緻密層、内透明層とからなる基底膜のうち、hump は緻密層との間に外透明層と連絡している透明層が存在し、上皮細胞側に突出した hump は融合足突起にて覆われ、これに接する上皮細胞質内には高電子密度物質層があるという特殊な形態を持っている。一方 variant として、緻密層に直接接して沈着し外透明層のない variant A、薄い新生基底膜により一部おおわれた variant D 等がある¹⁾。本症例では variant D に相当すると思われる。1962年 hump は Kimmelstiel ら²⁾ によって PSAGN の初期の電顕像に認められ命名され、以後本症の特徴的所見の 1 つとされてきた。Hump と PSAGN の関連性については、PSAGN の発症機序が実験的血清病型腎炎の病因機構と最も類似すると思えた Dixon ら³⁾ の研究がある。すなわち、ウシ血清アルブミンを大量 1 回静注し、6~10 日経過した頃抗体産生が始まり抗原の immune elimination がおこる。その後もなお流血中に抗原が存在しているような抗原過剰域で作られた可溶性の immune complex (以下 IC と略す) が、腎糸球体基底膜のとくに上皮下に沈着し hump の形態像をとる。一方 PSAGN が IC 型糸球体腎炎であることを示唆する研究が多くある。溶連菌感染症のあと一定潜伏期を経て発症し、発症初期に血清補体価の低下がみられ、腎生検像でびまん性の滲出性・増殖性腎炎を呈し、蛍光抗体法で C

3 ないし IgG が顆粒状沈着そして電顕で hump が観察される。これらのことから PSAGN は成因の明らかな IC 型糸球体腎炎の代表的疾患となった。また本症に特徴的所見である hump が、フェリチン抗体法により IgG と C3 を含むことが明らかとなり⁴⁾、IC であるとみなされた。その後 hump は、acute staphylococcal endocarditis に合併する腎炎⁵⁾⁶⁾、膜性増殖性腎炎⁷⁾⁹⁾、Wegener 肉芽腫症の腎病変¹⁰⁾、syphilitic nephritis¹¹⁾、Henoch-Schönlein 紫斑病性腎炎¹²⁾でも時に出現することが報告されてきた。このため hump は PSAGN に特異的所見とはいえなくなった。

ところで IC の糸球体沈着は、IC の大きさや性状 (抗体のクラスと荷電)、循環 IC の血中濃度、網内系機能、糸球体基底膜の透過性、血行力学的因子が関与し¹³⁾、さらに糸球体内沈着部位は IC の大きさ、すなわち抗原と抗体の量的バランスと格子構造形成程度により左右される¹⁴⁾。つまり形成される IC は、抗原量がやや多いと小さい可溶性の IC となり上皮下に沈着し、抗体量がやや多いとより大きい IC となりメサンジウムや内皮下に沈着する。抗原と抗体の量のどちらかが過剰でも、また格子構造が大きいても糸球体には沈着しない。これらのことより上皮下沈着物としての hump は PSAGN に特異的組織所見ではなく、むしろ IC 型腎炎のうちの 1 つの特徴と考えた方がよいと思われる。

IgA 腎症でも hump や hump 様沈着物が観察された例が、少数だが Levy ら¹⁵⁾、Clarkson ら¹⁶⁾、Zollinger と Mihatsch¹⁷⁾、Navas-Palacis ら¹⁸⁾ により報告されている。IgA 腎症は最近では IgA と C3 がメサンジウムに沈着していることより、IgA クラスの抗体が関与する IC 型糸球体腎炎と考えられている。このため本症例でも認められた hump も、IgA 腎症が IC 型腎炎の性格をもつことを支持する所見と考えられる。一方、岡田らは IgA 腎症の経過観察中の 1 例に血清 β IC の低下と ASO の上昇を認め、電顕で多数の hump が存在したことより PSAGN を合併したと報告した¹⁹⁾。本症例でも入院時に ASO 高値で、半年後に ASO と ASK が著増したため IgA 腎症と PSAGN の合併の可能性を考えなければならないが、補体の低下はなく、臨床症状・検査成績を含め PSAGN の合併を示唆する証拠はなかった。このため単なる溶連菌感染の合併と考えた。

初回腎生検から 2 年後の再生検にて、humps は消

失し, intramembranous electron-dense deposits と intramembranous lucent deposits を新たに認めた。これらの沈着物は Törnroth の研究²⁰⁾で示されたごとく, humps の一部が糸球体基底膜中に組み込まれ resolution をうけたものと思われ, 一種の上皮下沈着物の消失過程を示しているものと考えられる。

IV 結 語

初回腎生検で hump を伴う IgA 腎症と診断し, 2年後の再生検で hump の消失をみた IgA 腎症の一例を報告し, hump と IgA 腎症の関連について若干の文献的考察を加えた。

本論文の要旨は第13回日本腎臓学会東部部会にて発表した。

文 献

- 1) Jennings, R. : Pathology and natural history of acute glomerulonephritis. In : Metcalf, J. (ed.), Acute Glomerulonephritis, pp.101-129, Little, Brown, and Company, Boston, 1967
- 2) Kimmelstiel, P., Kim, O. J. and Beres, J. : Studies on renal biopsy specimens, with the aid of the electron microscope. II. Glomerulonephritis and glomerulonephrosis. Am J Clin Pathol, 38 : 280-296, 1962
- 3) Dixon, F. J., Feldman, J. D. and Vazquez, J. J. : Experimental glomerulonephritis. The pathogenesis of a laboratory model resembling the spectrum of human glomerulonephritis. J Exp Med, 113 : 899-920, 1961
- 4) Andres, G. A., Accinni, L., Hsu, K. C., Zabriskie, J. B. and Seegal, B. C. : Electron microscopic studies of human glomerulonephritis with ferritin-conjugated antibody. J Exp Med, 123 : 399-412, 1966
- 5) Tu, W. H., Shearn, M. A. and Lee, J. C. : Acute diffuse glomerulonephritis in acute staphylococcal endocarditis. Ann Intern Med, 71 : 335-341, 1969
- 6) Gutman, R. A., Striker, G. E., Gillil and, B. C. and Cutler, R. E. : The immune complex glomerulonephritis of bacterial endocarditis. Medicine, 51 : 1-25, 1972
- 7) Mandalenakis, N., Mendoza, N., Pirani, C. L. and Pollak, V. E. : Lobular glomerulonephritis and membranoproliferative glomerulonephritis. A clinical and pathologic study based on renal biopsies. Medicine, 50 : 319-355, 1971
- 8) Habib, R., Kleinknecht, C., Gubler, M. C. and Levy, M. : Idiopathic membranoproliferative glomerulonephritis in children. Report of 105 cases. Clin Nephrol, 1 : 194-214, 1973
- 9) Habib, R., Gubler, M. C., Loirat, C., Maiz, H. B. and Levy, M. : Dense deposit disease : A variant of membranoproliferative glomerulonephritis. Kidney Int, 7 : 204-215, 1975
- 10) Horn, R. G., Fauci, A. S., Rosenthal, A. S. and Wolff, S. M. : Renal biopsy pathology in Wegener's granulomatosis. Am J Pathol, 74 : 423-440, 1974
- 11) Bhorade, M. S., Carag, H. B., Lee, H. J., Potter, E. V. and Dunea, G. : Nephropathy of secondary syphilis. JAMA, 216 : 1159-1166, 1971
- 12) Györkey, F., Min, K., O'Neal, R. M. and Györkey, P. : The glomeruli in nephritis of Schönlein-Henoch syndrome. Ultrastructural observations in adult patients. Lab Invest, 18 : 324, 1968
- 13) 大野丞二 : 腎疾患と免疫。免疫と疾患, 3 : 281-283, 1982
- 14) 小出 輝 : 腎疾患の免疫異常。免疫と疾患, 3 : 285-290, 1982
- 15) Levy, M., Beaufil, H., Gubler, M. C. and Habib, R. : Idiopathic recurrent macroscopic hematuria and mesangial IgA-IgG deposits in children (Berger's disease). Clin Nephrol, 1 : 63-69, 1973
- 16) Clarkson, A. R., Seymour, A. E., Thompson, A. J., Haynes, W. D. G., Chan, Y.-L. and Jackson, B. : IgA nephropathy : a syndrome of uniform morphology, diverse clinical features and uncertain prognosis. Clin Nephrol, 8 : 459-471, 1977
- 17) Zollinger, H. U. and Mihatsch, M. J. : Renal Pathology in Biopsy. pp.350-355, Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, 1978

Hump を伴った IgA 腎症の 1 例

- 18) Navas-Palacios, J. J., Gutierrez-Millet, V., Usera-Sárraga, G. and Garzón-Martin, A. : IgA nephropathy. : An ultrastructural study. *Ultrastruct Pathol*, 2 : 151-161, 1981
- 19) 伊藤 拓 : 小児期 IgA 腎症の臨床について. 第 2 回腎臓セミナー講演記録, pp.28-44, 日本ケミファ株式会社, 1980
- 20) Törnroth, T. : The fate of subepithelial deposits in acute poststreptococcal glomerulonephritis. *Lab Invest*, 35 : 461-474, 1976

(58.12.20 受稿)
