
半月体を形成する糖尿病性腎症の臨床病理学的検討

齋藤綾乃、加賀 一、齋藤雅也、阿部史人、奈良瑞穂、
富樫 賢、小松田 敦、涌井秀樹*、高橋直人
秋田大学医学部血液・腎臓・膠原病内科、
秋田大学理工学部生命科学科*

Clinicopathological features in patients with diabetic nephropathy with crescent formation.

Ayano Saito, Hajime Kaga, Masaya Saito, Humito Abe, Mizuho Nara,
Masaru Togashi, Atsushi Komatsuda, Hideki Wakui*, Naoto Takahashi.
Department of Hematology, Nephrology and Rheumatology,
Akita University Graduate School of Medicine.
Department of Life Science,
Akita University Graduate School of Engineering Science.*

<緒言>

糖尿病性腎症は先進国では糖尿病患者の約27－36%に認め、末期腎不全の主たる原因となっている¹⁾。腎組織病変は糸球体基底膜肥厚、メサンギウム基質の増加、結節病変、糸球体硬化などの糸球体病変に加え、血管や間質にも様々な変化を起こす²⁾。一方、半月体形成は一般的に血管炎など激しい炎症が糸球体で起こることによって形成されるが、糖尿病性腎症における半月体形成についての報告は少ない³⁻⁵⁾。今回、当科及び関連施設において採取した腎組織と臨床情報をもとに、半月体形成を伴う糖尿病性腎症の臨床病理学的検討を行った。

<対象と方法>

2004年1月から2014年12月までに当院及び関連施設で腎生検によって診断した糖尿病性腎症患者98例を対象とし、観察期間は腎生検時から2015年3月までとした。半月体形成を伴う群28例、伴わない群70例の腎生検時の年齢、body mass index (BMI)、血圧、尿蛋白、尿潜血、estimated glomerular filtration rate (eGFR)、HbA1c、総コレステロール値、C-reactive protein (CRP)、糖尿病性網膜症の有無、降圧薬内服の有無、および腎予後について調査した。腎予後は透析導入をエンドポイントとした。病理学的評価はTervaertらの分類²⁾を用いて糸球体病変、間質病変、および血管病変について行った。半月体形成を伴う群においては、P-ANCA、C-ANCAを患者血清を用いて確認した。

<結果>

患者選択について図1に示す。半月体形成を伴う群28例については、経過が追えなかった8例を除外し20例を検討した。半月体形成を伴わない群は同様に27例を除外し43例について検討した（図1）。臨床データは全ての項目で2群間に有意差を認めなかった（表1）。病理学的所見では糸球体病変がClassⅢ（結節病変を伴う糸球体）の割合が半月体形成群で有意に高く（ $p=0.025$ ）、糸球体基底膜のIgG沈着も半月体形成群で有意に高かった（ $p=0.041$ 、表2）。腎生存率は2群間で有意差を認めなかった（図2）。

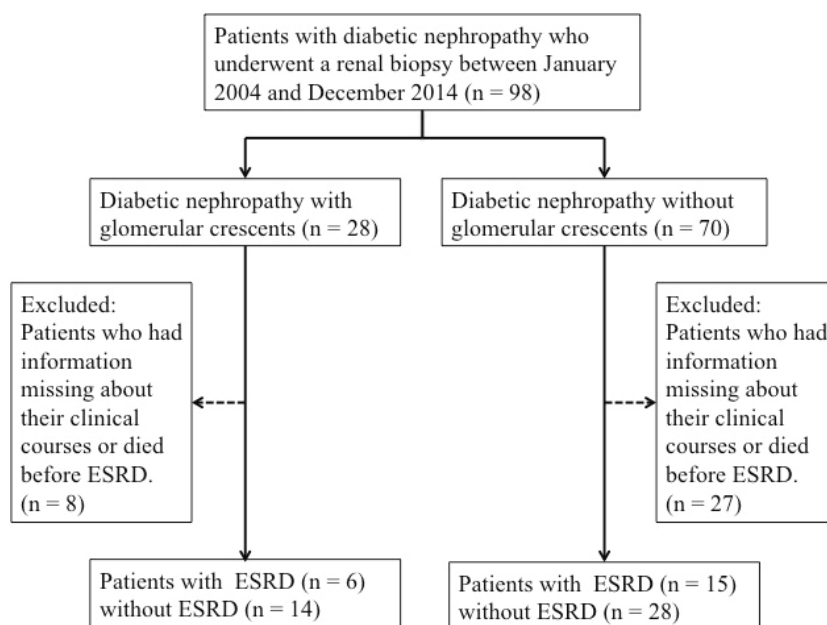


図1 患者選択

表1 患者背景（臨床データ）

	DMN with crescents (n = 20)	DMN without crescents (n = 43)	P
Male/female	16/4	31/12	0.502 ^a
Age (years)	55.0 (36.0-81.0)	60.0 (18.5-40.8)	0.663 ^b
BMI (Kg/m ²)	24.4 (19.8-32.1)	25.2 (18.5-40.8)	0.317 ^b
sBP (mmHg)	147 (107-178)	150 (108-199)	0.616 ^b
dBp (mmHg)	81 (60-108)	80 (63-109)	0.267 ^b
eGFR (ml/min/1.73m ²)	31.5 (9.6-117.7)	41.5 (2.14-133.2)	0.345 ^b
Proteinuria (g/day)	4.8 (0.3-9.9)	3.4 (0.1-9.5)	0.368 ^b
No data	4	13	
Hematuria (≥5/HPF)	10	20	0.796 ^a
HbA1c (NSGP)	6.15 (4.5-13.1)	6.35 (5.0-13.1)	0.572 ^b
Total cholesterol (mg/dl)	190 (90-361)	203 (111-342)	0.300 ^b
CRP (mg/dl)	0.36±0.74	0.53±1.04	0.547 ^c
Diabetic retinopathy	12	19	0.815 ^a
No data	2	13	
antihypertensive drug	18	36	0.507 ^a

^aPearson's chi-square test; ^bMann-Whitney's *U* test; ^cWelch's *t* test.

表 2 患者背景（腎組織）

	DMN with crescents (n=20)	DMN without crescents (n = 43)	P
Crescents (%)	8 (3-40)	-	-
Glomerular classification (n)			
Class I (Mild or nonspecific LM changes)	0	0	-
Class II a (Mild mesangial expansion)	2	9	0.287
Class II b (Severe mesangial expansion)	1	6	0.293
Class III (Nodular sclerosis)	13	15	0.025
Class IV (Advanced diabetic glomerulosclerosis)	4	13	0.394
GBM double contour (n)	1	2	0.952
IgG staining (n)	15 (No data1)	21 (No data2)	0.041
IFTA			
0 (No IFTA)	0	1	0.492
1 (Mild)	5	9	0.718
2 (Moderate)	10	24	0.666
3 (Severe)	5	9	0.718
Interstitial inflammation			
0 (Absent)	0	1	0.492
1 (Mild)	3	12	0.263
2 (Moderate)	14	26	0.464
3 (Severe)	3	4	0.503
Arteriosclerosis			
0 (No intimal thickening)	1	0	0.139
1 (Mild)	5	13	0.669
2 (Moderate to severe)	14	30	0.985
Arteriolar hyalinosis			
0 (Absent)	0	1	0.492
1 (At least one area)	0	2	0.327
2 (More than one area)	20	40	0.226

Pearson's chi-square test

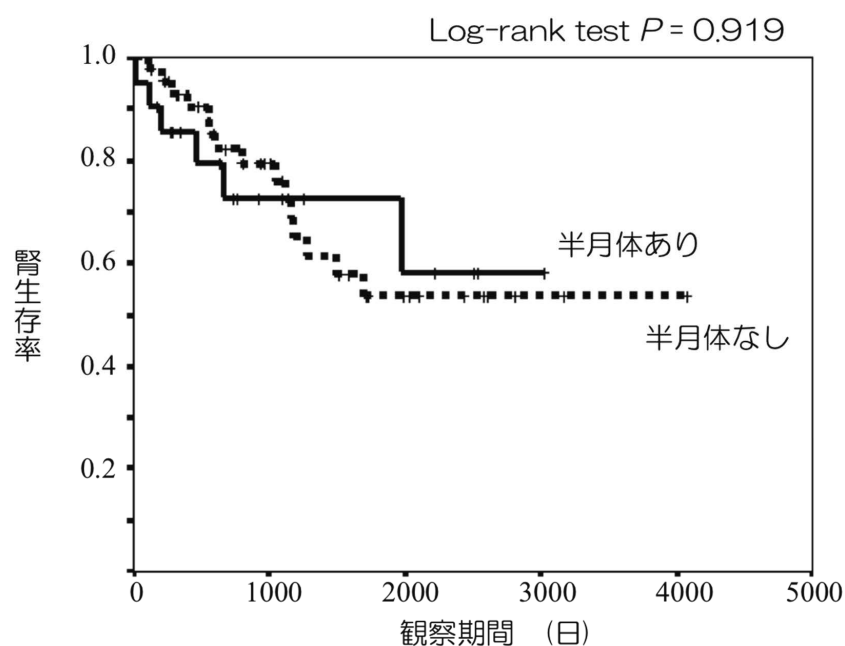


図 2 腎生存率

<考察>

糖尿病性腎症と半月体形成に関しての報告は少ないが、半月体形成は荒廃した糸球体の遅延反応と説明されたり、糸球体硬化の後期に認め滲出性病変と関連しているなどと説明されたりしている³⁾。本研究では半月体形成は結節性病変を有する症例に有意に多く認めたが、これはBlumenthalら⁶⁾の結節性病変を有する糖尿病性腎症の61.7%に半月体形成を認めるという報告と矛盾しない結果であった。またElfenbeinら³⁾は糸球体や血管病変の重症度に相関して半月体形成の頻度が上昇すると報告しており、結節性病変に半月体形成を多く認めるという点は既報と同様の傾向であると考えられる。

我々の研究結果でもう1つ特徴的であったことは、糸球体基底膜のIgG沈着が半月体形成群で有意に多かったという点であった。IgG沈着と半月体形成の関連については、我々の知りうる限りで現在までに報告はされていない。Miseらは、糸球体にIgG沈着を認める糖尿病性腎症の症例は沈着しない症例に比べ腎生存率が有意に低下することをしており⁷⁾、留意すべき点と考えられる。

本研究の予後調査では半月体形成群と非形成群で腎予後に有意差を認めなかった。その理由として、当科及び関連施設で腎生検の適応と判断される糖尿病症例は進行症例が多いため軽症例を含めた調査が行えなかった点があったと考えられる。半月体形成を伴う糖尿病性腎症の臨床経過は血管炎等で起こる半月体形成性糸球体腎炎の臨床経過とは明らかに異なることがこの調査で明確になったが、入院から2週間で腎死に至った症例の報告⁴⁾もあり、血管炎の除外は必須であるが、血管炎がなくとも急激な腎機能低下の可能性について常に注意する必要がある。

糖尿病性腎症で半月体形成が起こる機序については、急速進行性糸球体腎炎等の腎炎で起こる場合とは異なり、非炎症性の糸球体障害による半月体形成についての報告がある⁸⁾。Ryuらの報告では基底膜が菲薄化することで知られているAlport症候群患者を調査し、0.4%に半月体形成を認め、原因として糸球体基底膜の破綻による血漿漏出がボウマン嚢壁細胞の増殖を促し半月体形成の引き金になったと考察している。糖尿病性腎症の半月体形成も上記のような基底膜の破綻による機序で起こっていると考えられる。

<結語>

半月体形成を伴う糖尿病性腎症は結節性病変を有する症例、糸球体基底膜にIgG沈着を認める症例に有意に多く認めることが明らかになった。腎予後は半月体形成を伴わない群と有意差がなかったが、半月体形成は腎病変の進行症例に多く認められる点に注意が必要である。

<文献>

- 1) Ritz E, Orth SR: Nephropathy in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 341: 1127-1133, 1999.
- 2) Tervaert TW, Mooyaart AL, Amann K, et al: Pathologic classification of diabetic nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 21: 556-563, 2010.
- 3) Elfenbein IB, Reyes JW: Crescents in diabetic glomerulopathy. Incidence and clinical

-
- significance. *Lab Invest* 33: 687–695, 1975.
- 4) Toth T.: Epithelial crescent in diabetic glomeruli. A case report. *Int Urol Nephrol* 19: 347–353, 1987.
 - 5) Otani N, Akimoto T, Yumura W, et al: Is there a link between diabetic glomerular injury and crescent formation? A case report and literature review. *Diagn Pathol* 7: 46, 2012.
 - 6) Blumenthal HT, Berns AW, Owens CT, et al: The pathogenesis of diabetic glomerulosclerosis. The significance of various histopathological components of the disease. *Diabetes* 11: 296. 1962.
 - 7) Mise K, Hoshino J, Ueno T, et al: Clinical implications of linear immunofluorescent staining for immunoglobulin G in patients with diabetic nephropathy. *Diabetes Res Clin Pract* 106: 522–530, 2014.
 - 8) Ryu M, Migliorini A, Miosge N, et al: Plasma leakage through glomerular basement membrane ruptures triggers the proliferation of parietal epithelial cells and crescent formation in non-inflammatory glomerular injury. *J Pathol* 228: 482–494, 2012.