MGRS：単施設における腎生検症例の臨床病理学的検討

坂口　舞、齋藤綾乃、石井双葉、熊谷拓哉、金澤達郎、橋本眞子、阿部史人、
齋藤雅也、髙橋直人
秋田大学大学院医学系研究科 血液・腎臓・膠原病内科学講座

MGRS: A Clinicopathological Study of Renal Biopsy Cases at a Single Institution

Mai Sakaguchi, Ayano Saito, Futaba Ishii, Takuya Kumagai, Tatsuro Kanazawa,
Mako Hashimoto, Fumito Abe, Masaya Saito, and Naoto Takahashi
Department of Hematology, Nephrology and Rheumatology,
Akita University Graduate School of Medicine

＜緒言＞

Monoclonal Gammopathy of Renal Significance（MGRS）は、2012年にInternational Myeloma Working Group（IMWG）によって提唱された、Ｂ細胞クローンに伴うＭ蛋白に由来する腎臓病を包括した概念である。2017年に定義が見直され、現在は「形質細胞およびＢ細胞性リンパ増殖性疾患によるＭ蛋白血症に関連した１つ以上の腎病変があり、かつその基礎にある血液増殖性疾患が腫瘍による合併症を引き起こさず、特異的治療のための現在の血液学的な診断基準を満たさないこと」と定義されている[1)2)]。MGRSに関連する腎病変はthrombotic microangiopathy (TMA), C3 glomerulonephritis (C3 GN), light chain proximal tubulopathy (LCPT), monoclonal immunoglobulin deposition disease (MIDD), proliferative glomerulonephritis with monoclonal IgG deposits (PGNMID), fibrillary glomerulonephritis (FGN), immunotactoid glomerulopathy (ITG), cryoglobulinemic glomerulonephritis (Cryo GN), amyloid light-chain（AL）アミロイドーシスがあり、腎に親和性・毒性のあるＭ蛋白を原因とした腎組織障害を生じ、その結果として蛋白尿や腎機能障害を生じ、無治療であれば腎死に繋がりうる[3)4)]。MGRSは腎生検でのみ診断可能な疾患であるが、希少疾患が故に日常診療で馴染みがなく[5)]、M蛋白血症で腎生検を施行する患者は約2.5%にとどまることから[6)]、MGRSが見過ごされる可能性がある。また、MGRSの腎組織は免疫グロブリンの軽鎖（κ鎖、λ鎖）染色の偏りが特徴的だが、蛍光抗体法で軽鎖染色を行う施設は腎生検を施行する全施設のうち33.5%と限られている。さらに腎生検前に血清Ｍ蛋白が検索されず、検索されても血清Ｍ蛋白が微量で検出されない場合は、軽鎖染色をおこなわなければMGRSを見落とす可能性がある。当院では腎生検を施行する全症例に対してルーチンで軽鎖染色を施行するが、軽鎖の偏りがある症例の頻度や腎臓の病理組織学的診断

の内訳、MGRSの頻度は不明である。そこで本研究では、MGRS診断の精度を高めることを目的に、腎組織の免疫染色や軽鎖染色の偏りを有する症例におけるMGRSの頻度や患者の臨床的特徴を後方視的に検討した。

＜対象と方法＞

2020年１月１日から2023年12月31日の４年間で、秋田大学医学部附属病院および秋田大学大学院医学系研究科 血液・腎臓・膠原病内科学講座の関連施設で腎生検を施行した944例を対象とした。蛍光抗体法は目視による判定量で評価しκ鎖かλ鎖が０または0.5であり、もう一方が1.0以上の場合を「偏りあり」とし、組織診断報告書より、軽鎖染色でκ鎖とλ鎖に偏りがある症例を抽出し、軽鎖の偏りがある症例の組織診断の内訳や臨床的特徴を解析した。また血清M蛋白の情報が記載されていない症例に関しては、保存血清を用いて免疫固定法によりM蛋白を同定した。

臨床情報は対象患者の電子カルテより、患者基本情報（年齢、性別、既往歴、治療歴)、尿所見（尿蛋白、尿潜血、尿沈渣)、血液学的所見（腎機能、電解質、血算、肝機能、血清総蛋白、血清免疫固定法)、腎組織所見（蛍光抗体法、光学顕微鏡、電子顕微鏡）を収集した。M蛋白関連腎臓病と非M蛋白関連腎臓病患者の臨床・病理学的特徴を比較するため、統計学的解析として、連続変数にはKruskal-Wallis検定を、名義変数にはPearsonのカイ２乗検定を用いた単変量解析を実施した。

＜結果＞

患者選択に関してFigure１に示した。2020年から2023年の４年間で腎生検を施行した944例のうち、蛍光抗体法で軽鎖の偏りを有した症例は82例であり、このうちMGRSを含めたM蛋白関連腎臓病は22例だった。またM蛋白関連腎臓病22例のうち、血液悪性腫瘍を有しないMGRS症例は12例（54.2%）だった。

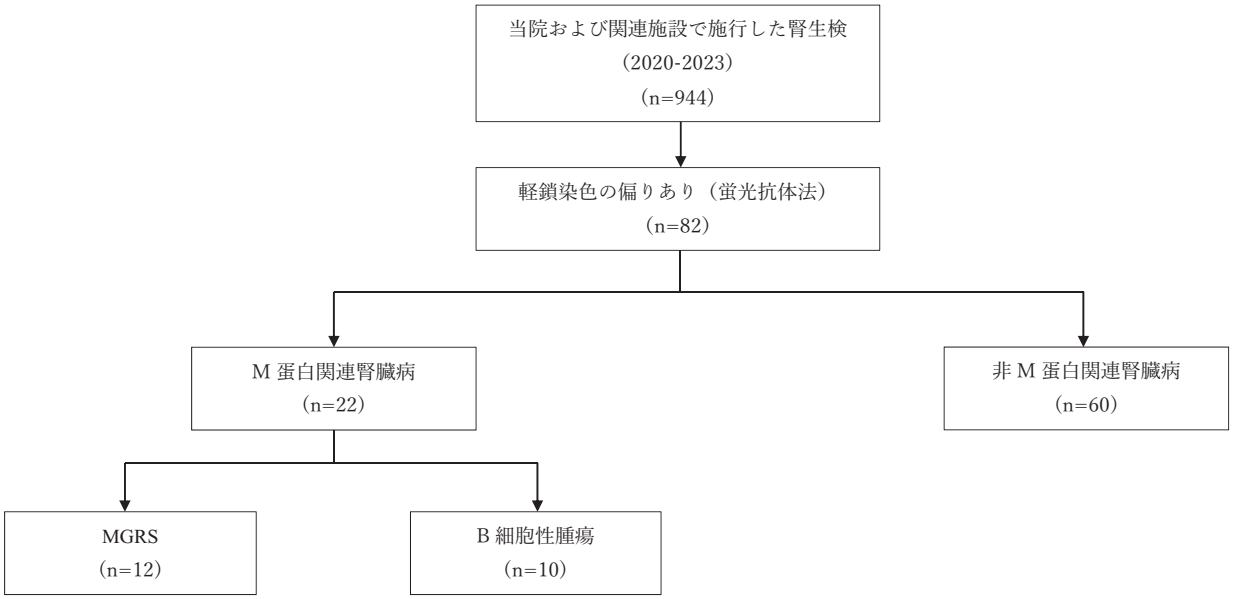


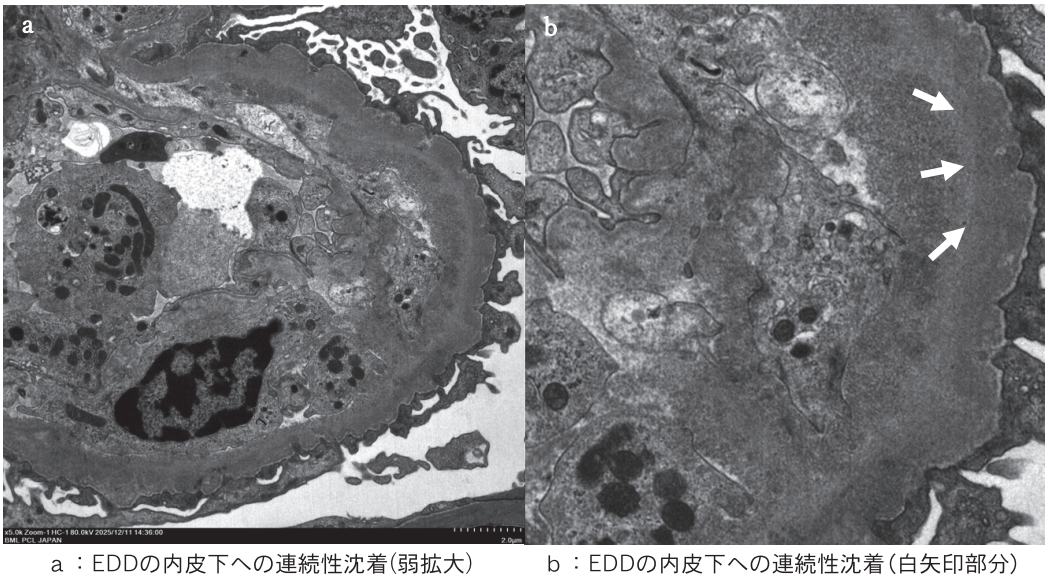
Figure１　対象症例の選定
MGRS, monoclonal gammopathy of renal significance

M蛋白関連腎臓病と非M蛋白関連腎臓病に関して、組織診断の内訳をTable１に示した。MGRS12例の組織診断の内訳は、ALアミロイドーシス３例、ITG３例、膜性増殖性糸球体腎炎３例、Light/Heavy Chain Deposition Disease（LHCDD）２例、PGNMID１例だった。膜性増殖性糸球体腎炎３例は電子顕微鏡像で確定診断を得られなかった。血液悪性腫瘍を有するＢ細胞性腫瘍10例の組織診断の内訳は、ALアミロイドーシス６例、膜性増殖性糸球体腎炎３例、Cast Nephropathy １例だった。非M蛋白関連腎臓病の組織診断の内訳は、IgA腎症34例、膜性腎症5例、糖尿病性腎症４例の順で多かった。MGRS12症例において、LHCDD２例、PGNMID１例の電子顕微鏡像をFigure２－４に示す。LHCDD症例では、内皮下に高電子密度沈着物（electron dense deposit: EDD）の連続性沈着を認め（Figure２）、内皮下へのpowdery depositの連続性沈着、毛細血管内のマクロファージ浸潤を認めた（Figure３）。PGNMID症例は、内皮下沈着物は認めないものの上皮下にEDDや管内細胞増殖を認め、膜性腎症型のPGNMIDに一致する所見であった（Figure４）。

Table１　M蛋白関連腎臓病と非M蛋白関連腎臓病　組織診断の内訳

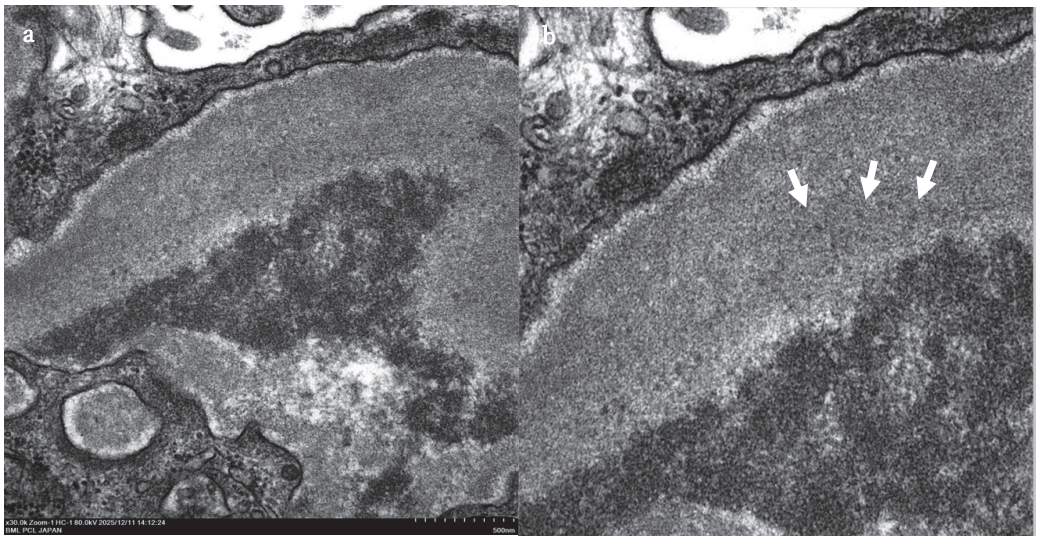
M蛋白関連腎臓病 (n=22)		非M蛋白関連腎臓病 (n=60)
MGRS (n=12)	B細胞性腫瘍 (n=10)	
AL アミロイドーシス (n=3) イムノタクトイド腎症 (n=3) 膜性増殖性糸球体腎炎 (n=3) LHCDD (n=2) PGNMID (n=1)	AL アミロイドーシス (n=6) 膜性増殖性糸球体腎炎 (n=3) Cast nephropathy (n=1)	IgA腎症 (n=34) 膜性腎症 (n=5) 半月体形成性糸球体腎炎 (n=4) 巣状分節性糸球体硬化症 (n=2) 感染関連糸球体腎炎 (n=2) 紫斑病性腎炎 (n=2) ループス腎炎 (n=2) 腎硬化症 (n=1) 悪性腎硬化症 (n=1) ANCA関連糸球体腎炎 (n=1) 血栓性微小血管症 (n=1) MCNS (n=1)

PGNMID: proliferative glomerulonephritis with monoclonal IgG deposits
LHCDD: Light/Heavy Chain Deposition Disease
MCNS: minimal change nephrotic syndrome



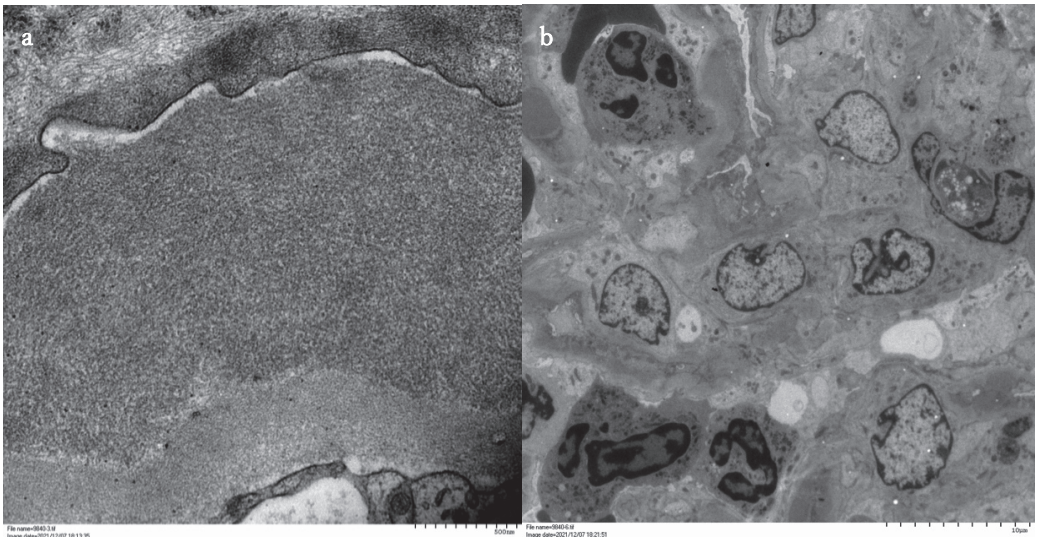
a：EDDの内皮下への連続性沈着（弱拡大）　　b：EDDの内皮下への連続性沈着（白矢印部分）

Figure２　LHCDDの電子顕微鏡像



a：EDDの内皮下への連続性沈着　　b：powdery deposit(白矢印部分)

Figure 3　LHCDDの電子顕微鏡像



a：EDDの上皮下沈着　　b：管内細胞の増殖

Figure 4　PGNMIDの電子顕微鏡像

次に軽鎖染色に偏りを有する82例の腎組織別患者背景に関してTable 2 に示す。血算・生化学・免疫学的所見・尿所見の全16項目のうち、総蛋白、アルブミン、IgG、IgA、IgM、尿蛋白定量に統計学的有意差を認めた。総蛋白はMGRS群が、アルブミンはＢ細胞性腫瘍群が非Ｍ蛋白関連腎臓病群と比較して有意に低かった（それぞれｐ＜0.001、ｐ＝0.018)。尿蛋白定量はMGRS群が非Ｍ蛋白関連腎臓病群と比較して有意に高かった（ｐ＝0.010)。さらにIgG、IgA、IgMの免疫グロブリンは、MGRS群およびＢ細胞性腫瘍群は非Ｍ蛋白関連腎臓病群と比較して有意に低かった（それぞれｐ＝0.008、ｐ＜0.001、ｐ＝0.044)。年齢、尿潜血に関しては統計学的有意差を認めなかった（それぞれｐ＝0.326、ｐ＝0.324)。なお、本研究で対象としたMGRS12症例のうち、血清Ｍ蛋白陽性率は１例（8.3%）だった。

Table 2　軽鎖染色の偏りを有する症例の腎組織別患者背景

	Total (N=82)	M蛋白関連腎臓病　(n=22)		非M蛋白関連腎臓病(n=60)	*p* 値
		MGRS　(n=12)	B細胞性腫瘍　(n=10)		
年齢 (歳), 中央値 [IQR]	63.0 (47.0 － 74.3)	64.5 (59.3 － 81.5)	62.5 (52.0 － 71.5)	62.0 (41.3 － 74.0)	0.326[a]
血清クレアチニン (mg/dL), 中央値 [IQR]	1.1　(0.7 － 2.0)	1.12　(0.79 － 1.81)	0.97　(0.68 － 2.61)	1.23 (0.76 － 2.03)	0.830[a]
eGFR (ml/min/1.73m^2), 中央値 [IQR]	43.8 (25.5 － 67.1)	43.7 (24.2 － 59.4)	54.1 (21.1 － 69.8)	42.5 (25.7 － 70.8)	0.819[a]
ヘモグロビン (g/dL), 中央値 [IQR]	12.6 (10.1 － 13.7)	12.1 (9.43 － 14.1)	10.7 (9.30 － 14.1)	12.6 (10.9 －13.7)	0.560[a]
総蛋白 (mg/dL), 中央値 [IQR]	6.5　(5.3 － 7.1)	5.30 (4.70 － 5.40)	5.10 (4.50 － 7.13)	6.60 (5.90 －7.18)	<0.001[a] *
アルブミン (g/dL), 中央値 [IQR]	3.3　(2.3 － 3.9)	2.60 (2.30 － 3.00)	2.20 (2.00 － 3.40)	3.55 (2.73 － 4.08)	0.018[a] ***
CRP (mg/dL), 中央値 [IQR]	0.1　(0.03 － 0.6)	0.17 (0.03 － 0.62)	0.10 (0.06 － 0.39)	0.12 (0.03 － 0.57)	0.956[a]
血清M蛋白陽性 n(%)	9　(100 %)	1 (11.1 %)	8 (88.9 %)	N/D	
IgG (mg/dL), 中央値 [IQR]	1,007 (637 － 1,388)	675 (438 － 908)	752 (398 － 1994)	1,067 (840 － 1,400)	0.008[a] *
IgA (mg/dL),中央値 [IQR]	273 (183 － 372)	183 (110 － 247)	117　(36.8 － 206)	309 (235 － 428)	<0.001[a] *, ***
IgM (mg/dL), 中央値 [IQR]	73.0 (50.3 － 129)	61.5 (33.8 － 102)	44.0　(17.0 － 179)	81.5 (55.0 － 132)	0.044[a] ***
C3 (mg/dL), 中央値 [IQR]	106 (90.3 － 136)	93.0 (84.0 － 132)	73.0　(55.0 － 146)	107 (95.0 － 137)	0.210[a]
C4 (mg/dL), 中央値 [IQR]	28.0 (22.0 － 35.0)	28.0 (16.0 － 35.0)	34.3 (14.0 － 35.0)	28.0 (22.8 － 36.3)	0.957[a]
CH50 (mg/dL), 中央値 [IQR]	53.0 (44.5 － 60.0)	44.0 (24.9 － 54.8)	45.5　(37.3 － 52.4)	53.8 (46.7 － 60.0)	0.087[a]
尿蛋白 (g/gCre),　中央値 [IQR]	2.7　(0.94 － 8.2)	7.77 (3.86 － 11.0)	5.25 (1.68 － 10.1)	2.30 (0.73 － 6.00)	0.010[a] *
尿潜血　n(%)	57 (100 %)	8 (14.0 %)	5 (8.8 %)	44 (77.2 %)	0.324[b]

MGRS monoclonal gammopathy of renal significance, *eGFR* estimated glomerular filtration rate, *IQR* interquartile ranges

[a] Kruskal-Wallis test, [b]Pearson's chi-squared test

* Significance difference between MGRS and 非M蛋白関連腎臓病 p<0.05

** Significance difference between MGRS and non-MGRS p<0.05

*** Significance difference between non-MGRS and 非M蛋白関連腎臓病 p<0.05

＜考察＞

本研究は、MGRSを診断する精度を向上させることを目的とし、腎組織の軽鎖染色の偏りを有する症例におけるMGRSの頻度や臨床的特徴を明らかにした後方視的研究である。当院および関連施設で腎生検を施行した944名のうち、軽鎖染色の偏りがある症例は82例、そのうちM蛋白関連腎臓病患者は22名で、このうち12名（54.5%）はMGRS症例であった。

MGRS群は非M蛋白関連腎臓病群と比較して、尿蛋白が有意に多い結果であった。MGRSの臨床病理学的特徴を検討した先行研究は日本・中国・米国で行われている。Saitoら[7]はMGRS症例の84.0%（p＜0.001）に、Yong[8]らは81.0%（p＝0.001）に、Klomjitら[9]は67.2%（p＝0.002）に1.5g/gCr以上の尿蛋白が存在し、非M蛋白関連腎臓病と比して有意に尿蛋白が多いことを報告しており、本研究は先行研究と矛盾しない結果であった。さらにKlomjitら[10]はThe Mayo MGRS Prediction Toolにおいて、糖尿病・遊離軽鎖比・尿蛋白・尿蛋白免疫固定法陽性・血清クレアチニン・C3・尿潜血陽性・収縮期血圧の８項目がMGRSの予測因子となり得ることを報告している。またSaitoら[7]はMGRSに関連する臨床予測因子として、1.5g/gCr以上のタンパク尿の存在、遊離軽鎖(FLC)比の異常、および糖尿病がないことを報告しており、軽鎖の偏りや尿蛋白の存在がMGRS患者を抽出する上で重要だと考えられる。

また本研究ではMGRS12症例のうち、血清M蛋白の陽性症例はわずか１例にとどまった。Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance（MGUS）のなかでM蛋白の質的な異常により臓器沈着が生じ腎障害を合併した病態がMGRSと考えられ、MGUSの長い病歴のなかでMGRSが発症するものと想像されていたが、明らかなMGUSを認めなくてもMGRSのほとんどが病態を完成していることは新たな発見である。また、Table３に示すように、血清M蛋白の陽性率は

ALアミロイドーシスで66－88%であり、全例で陽性となるとは限らないことが示された[11)−13)]。以上より、組織の軽鎖染色により血清M蛋白陰性のMGRSを診断できる可能性があり、蛍光抗体法による軽鎖染色の重要性は高いと考える。なお、今回はM蛋白関連腎臓病の血清遊離軽鎖を測定できていないことが本研究の限界として挙げられ、M蛋白陰性でも血清遊離軽鎖に偏りがある可能性は否定できない。今後の研究課題とする。

Table 3　M蛋白関連疾患と血清M蛋白陽性率

Glomerular disease	Serum M-protein positive
AL amyloidosis AH/AHL amyloidosis	AL: 66-80 % AH/AHL: 88 %
Immunotactoid glomerulopathy (ITGN)	35-67 %
Type I cryoglobulinemic GN	76%
Monoclonal Immunoglobulin Deposition disease (MIDD)	LCDD: 25-76 % LHCDD: 80-100 % HCDD: 67-100 %
Proliferative Glomerulonephritis with Monoclonal Immunoglobulin Deposits (PGNMID)	30%
C3 glomerulopathy with monoclonal gammopathy	100%

AL: Light chain, AH: Heavy chain, AHL: Heavy/Light chain, LCDD: Light Chain Deposition disease, LHCDD: Light/Heavy Chain Deposition Disease,

(Bridoux F, et al. Kidney Int 2015; 87: 698-711) (Gumber R, et al. Kidney Int 2018; 94: 199-205) (Bhutani G, et al. Mayo Clin Proc 2015; 90: 587-596)を参考に著者作成

＜結語＞

本研究では、腎組織の蛍光抗体法で軽鎖染色の偏りがある症例のうち26.8%がM蛋白関連腎臓病であり、このうちMGRSは54.5%を占めた。MGRS症例は有意に尿蛋白が多く、免疫グロブリンが低い。これらの臨床的特徴を有する症例は注意を要する。また、MGRS症例は血清M蛋白陰性であることも多く、腎生検前にMGRSを疑いにくいことから、MGRS診断において軽鎖染色の意義は大きい。M蛋白陰性症例でも臨床的特徴と併せてMGRSを積極的に疑うことが重要である。

＜利益相反＞

本研究は、第13回秋田腎不全研究会奨励金の支援を受けたものである。

本研究の筆頭著者は、発表内容に関係する企業・組織または団体との利益相反はない。

＜文献＞

1）Leung N, Bridoux F, Nash SH：Monoclonal Gammopathy of Renal Significance, The New England Journal of Medicine 384: 1931-1941, 2021.

2）Leung N, Bridoux F, Batuman V, 他：The evaluation of monoclonal gammopathy of renal significance: a consensus report of the International Kidney and

Monoclonal Gammopathy Research Group, Nature Reviews Nephrology 15 (1): 45-59, 2019.

3) Merlini G, Bellotti V：Molecular mechanisms of amyloidosis, The New England Journal of Medicine 349 (6): 583-596, 2003

4) Luciani A, Sirac C, Terryn S, 他：Impaired lysosomal function underlies monoclonal light chain-associated renal Fanconi syndrome, J Am Soc Nephrol 27: 2049-2061, 2016.

5) Pinney J, Roufosse C, Kousios A, 他：Diagnosis and management of monoclonal gammopathy of renal significance：a British Society for Hematology good practice paper, Br J Haematol 206: 447-463, 2025.

6) Klomjit N, Leung N, Fervenza F, 他：Rate and predictors of finding monoclonal gammopathy of renal significance (MGRS) lesions on kidney biopsy in patients with monoclonal gammopathy, J Am Soc Nephrol 31: 2400-2411, 2020.

7) Saito A, Suzuki T, Shimizu S, 他：Clinical predictors of monoclonal gammopathy of renal significance: a multicenter study in Japan, Clin Exp Nephrol 30 (1): 25-32, 2026.

8) Yong Z, Yu Xj, Liu Jx, 他：Kidney Histopathologic Spectrum and Clinical Indicators Associated with MGRS, Clin J Am Soc Nephrol 17 (4): 527-534, 2022.

9) Klomjit N, Leung N, Fervenza F, 他：Rate and Predictors of Finding Monoclonal Gammopathy of Renal Significance (MGRS) Lesions on Kidney Biopsy in Patients with Monoclonal Gammopathy, J Am Soc Nephrol 31 (10): 2400-2411, 2020.

10) Klomjit N, Evans MD, Vargas M, 他：The Mayo MGRS Prediction Tool calculates the risk of finding monoclonal gammopathy of renal significance in a kidney biopsy in patients with monoclonal gammopathy, Kidney Int 108 (2): 271-282, 2025.

11) Bridoux F, Leung N, Hutchison CA, 他：Diagnosis of monoclonal gammopathy of renal significance, Kidney Int 87 (4): 698-711, 2015.

12) Gumber R, Cohen JB, Palmer MB, 他：A clone-directed approach may improve diagnosis and treatment of proliferative glomerulonephritis with monoclonal immunoglobulin deposits, Kidney Int 94 (1): 199-205, 2018.

13) Bhutani G, Nasr SH, Said SM, 他：Hematologic characteristics of proliferative glomerulonephritis with nonorganized monoclonal immunoglobulin deposits, Mayo Clin Proc 90 (5): 587-596, 2015.