

小児膜性増殖性腎炎の治療と予後（有症候性発症例について）

森和夫¹⁾ 西牟田敏之¹⁾ 高柳直子¹⁾ 中村文子¹⁾ 倉山英昭²⁾ 宇田川淳子²⁾ 土田弘基³⁾

1) 国立療養所下志津病院小児科, 2) 国立療養所千葉東病院小児科
3) 国立佐倉病院内科

【はじめに】

膜性増殖性糸球体腎炎（以下MPGNと略す）は一般的に難治性で予後不良の腎疾患と考えられていた。しかし、近年、集団検尿などの普及により、無症候性蛋白尿/血尿を示すMPGNも数多く発見され、その治療効果も芳しいものがみられるようになってきた。その際のMPGNは、早期病変、亜型などの論議があり、その結論は出ていない事もあって、光顕像も多様である。その為、最近では、多くの研究者が免疫蛍光法でC₃がfringe型を示すものをMPGNと診断している。

この診断基進のもとに、昨年度、私共は無症候性発症MPGNを対象として、その治療効果（主にステロイド療法）について報告した。

今年度は、同様の立場から、有症候性発症MPGNを対象に、その治療効果について報告する。

【対象と方法】

過去我々の経験した急性腎炎症候群又はネフローゼ症候群発症の原発性糸球体腎炎のうち、免疫蛍光法で補体C₃がfringe型を呈した症例をMPGNと診断した。そのうち臨床病理学的に十分検討可能な8例（type I 7例, type II 1例）を対象とした。その臨床像は図1に示した通りである。

治療方法は図2の如く2大別される。ステロイド療法の①は2例に、②のパルス療法は6例に施行した。

【成績】

1)。発症時の臨床像（図1）は全例に血尿と蛋白尿を認め、肉眼的血尿は5例にみられた。浮腫及び低蛋白血症も全例にみられ、初診時より1日2g以上の蛋白尿が6例で、発症後間もなく全例にネフローゼ症候群を認めた。先行感染は7例にあり、このうちASO/ASKの高値が4例に認められた。高血圧は6例、クレアチニンクリアランス60ml/min以下の腎機能低下は5例あった。

8例の経過観察期間は18～118ヶ月、平均47.4ヶ月、また腎生検までの期間は発症より2～10週、平均4週であった。

2)。図3は8例の臨床経過を蛋白尿及び補体の推移で示した。症例1, 2以外は発症後の臨床所見及び組織所見も強くパルス療法を1～4クール施行した。

尿所見、血清補体ともに正常化したものは7年以上の経過の症例1, 2であった。いずれも長期に補体の正常値が保たれているが、尿所見の正常化までに5～8年を要している。一方パルス療法を施行した6例中3例に血清補体価の正常化をみ、このうち2例に蛋白尿の改善をみている。しかし低補体血症の持続する3例は18ヶ月を経過してもネフローゼ症候群を呈し、腎機能の低下傾向を示している。この症例はいずれも60%以上の糸球体に半月体形成を伴い、1個の糸球体に対する半月体の占有率が50%以上であった。

3)。図4は最終経過観察時の尿所見、血清補体値、腎機能をみたものである。

治療は全例にステロイド、抗凝固剤、抗血小

有症候性発症MPGN 8例
(MPGN Type I 7例, Type III 1例)

発症時年齢 5-14才 (平均 9才9ヶ月)
(M: 4, F: 4)

発症時臨床像 (初診後1週以内)

尿所見
血尿+蛋白尿 8例 (100%)
肉眼的血尿 5例 (62.5%)
1日2g以上の蛋白尿 6例 (75%)
浮腫 8例 (100%)
低蛋白血症 (T.P 6.0g/dl以下) 8例 (100%)
低補体血症 8例 (100%)
先行感染 7例 (87.5%)
ASO又はASK上昇 4例 (50%)
高血圧 (140/90mmHg以上) 6例 (75%)
腎機能低下 (Ccr 60ml/min以下) 5例 (62.5%)

経過観察期間 18~118ヶ月 (平均 47.4ヶ月)

腎生検までの期間 2~10週 (平均 4週)

図1 対象

1. ステロイド療法

- ① Prednisolone 1mg/kg/dayを内服で4W連日投与
漸減し4-6Mo投与
Heparin 100u/kg/day 2-4W併用
- ② Pulse療法
Methylprednisolone 30mg/kg/day (1gを上限)
5% Glucose 200ml 2時間で点滴静注
3日間連続で1クール
後療法としてPrednisolone 1mg/kg/day 4W連日
投与後 0.5mg/kg/dayまで漸減し1mg/kg/48h投与
又は1mg/kg/48h投与を行った。
Heparin 100u/kg/day 2-48W併用

2. 併用療法

- ① 免疫抑制剤
- ② 抗凝固剤
- ③ 血小板凝集抑制剤
- ④ 免疫グロブリン
- ⑤ 非ステロイド消炎鎮痛剤

図2 治療方法

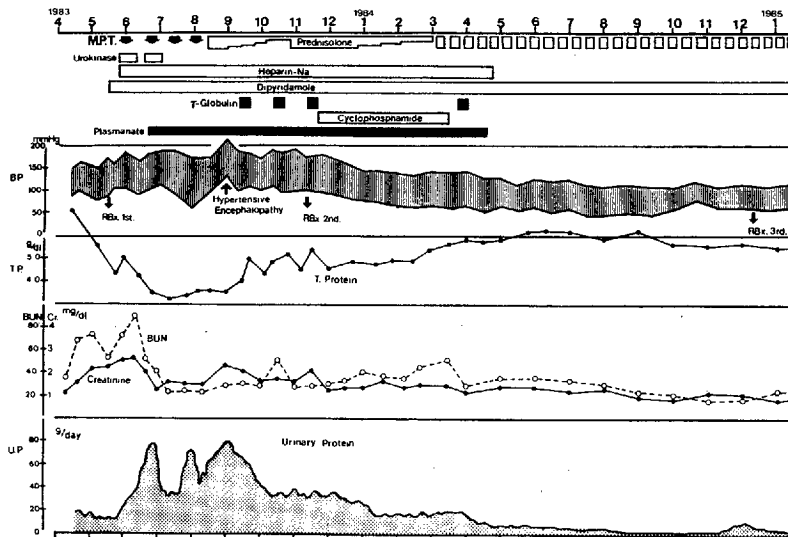


図5 症例W.M.
(14y男)
の臨床経過

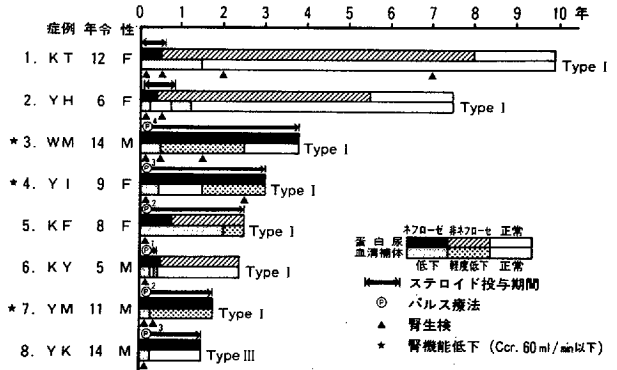


図3 臨床経過

症例	発症年齢	性	組織病型	治療	尿所見			血清補体		腎機能低下 (Ccr 60ml/min)	
					不変	改善	正常化	持続低下	変動		正常化
1	KT	12	F	Type I	SHD		○		○		
2	YH	6	F	//	SHDU		○		○		
3	WM	14	M	//	PSHDCWG I	○			○	○	
4	YI	9	F	//	PSHD G I	○			○	○	
5	KF	8	F	//	PSHDUC		○				
6	KY	5	M	//	PSHD		○				
7	YM	11	M	//	PSHD W	○			○	○	
8	YK	14	M	Type III	PSHDCW	○			○		
						4 (50%)	2 (25%)	2 (25%)	1 (12.5%)	2 (25%)	5 (62.5%)

P: Pulse therapy, S: Steroid, H: Heparin, D: Dipyridamol, W: Warfarin,
U: Urokinase, C: Cyclophosphamide, G: Globulin, I: Indomethasin

図4 最終経過観察時の尿所見, 血清補体価, 腎機能

板剤を用いた。うち6例にパルス療法を施行した。

最終経過観察時で尿所見は正常化25%，改善25%，不変50%であり，血清補体正常化は62.5%，持続的低下及び軽度低下は37.5%にみられた。腎機能低下（ C_{cr} 60 ml/min以下）は37.5%に認められた。発症時は低下をみた他の2例は正常化した。

4)。治療中の合併症としては高血圧（140/90 mmHg以上）の持続を5例に認め、このうち3例に高血圧性脳症を、うち1例に頭蓋内出血を合併した。この症例はワーファリンを併用中であった。

高血圧の原因は、一概に治療による副作用だけとは言えないが、治療に際して十分に留意すべきことと考える。

5)。2症例を提示する。症例1（図5；図3の症例3）は14才男子。溶連菌感染が先行して発症したと思われるMPGNで、図に示した如く積極的に治療し、経過中3回の腎生検を施行した。本症例は初期の4回のパルス療法の効果として明らかな腎機能の改善をみた。続く免疫グロブリン大量療法で高度蛋白尿をおさえ、更に免疫抑制剤によってより蛋白減少効果を見た。この様な治療効果改善をみたが、組織学的検索では図6に示した様に進行性の硬化病変をみている。症例2（図7；図3の症例1）は発症時12才の女子，上気道感染が先行したMPGNで，抗血小板剤にステロイド剤，抗凝固剤（ヘパリン）を加え治療を行った結果，約2ヶ月にわたってみられた浮腫も，腎機能の改善とともに利尿がつき，尿蛋白の一過性増加がみられたが，6ヶ月目には病状が安定し約18ヶ月の経過で血清補体価も正常化し，経時的組織所見（図8）でも明らかな改善を認めている。この提示した2症例についてみると，前者の進行性の腎機能低下例は，後者の改善例に比べ，初回組織所見で糸球体の腫大が強く，半月体も形成した各糸球体の50%以上を占め，浸出性病変の強さにも差がみられたことである。

【考察と結論】

従来，MPGNの治療法においては，プレドニゾン隔日長期投与，メチルプレドニゾン・パルス療法とプレドニゾンの後療法，抗凝固療法と免疫抑制療法，カクテル療法などの有効性が報告されている。著者らは昨年の本報告に於て，無症候性発症MPGN 21例のステロイド治療が有効であることを報告した。加えて，ステロイド治療により，血清補体価が正常化することが予後判定に重要であることを強調した。

今回の有症候性発症MPGNの8例は，全例ネフローゼ症候群を呈し，5例（62.5%）に肉眼的血尿，7例（87.5%）に先行感染があり，4例（50%）にASO/ASKの高値を認めた。低補体価血症は経過中全例に認めた。又，高血圧（140/90 mmHg以上）と腎機能低下は発症時それぞれ75%，62.5%にみられた。加えて，腎生検組織像では一般的に管内・管外細胞増殖及び滲出病変が強かった。

以上の様に，無症候性発症MPGNに比べて臨床・病理像は明らかに強かったが，これら8例にステロイド療法を基本に種々の併用療法を行ったところ，血清補体価の正常化は5例（62.5%）に，尿所見の正常化又は改善は4例（50%）に認められ，有症候性発症MPGNでもステロイド療法が期待できるものと考えられた。

しかし一方，最終腎機能低下が8例中3例（37.5%）にあり，これらの症例は，半月体の糸球体Bowman腔内占有率が高いものであった事は，所謂 crescentic MPGN の治療の限界を感じさせている。加えて，治療中に3例（37.5%）に高血圧性脳症及び頭蓋内出血の合併がみられた。この事は有症候性発症MPGNのステロイド治療は，無症候性発症MPGN例以上に慎重さを物語るものである。

【参考文献】

1) McEnery, P. T., McAdams, A. J. and

West, C. D. : Membranoproliferative glomerulonephritis : improved survival with alternate day prednisone therapy • Clin. Nephrol. , 13:117~124, 1980.

2) 伊藤拓, 長谷川理, 初鹿野浩 : 副腎皮質ステロイド療法 (MPGNのステロイド剤療法). 日腎誌, 24:803, 1982.

3) International study of kidney Disease in Children : Alternate-day steroid therapy in membrano-proliferative glomerulonephritis : Kidney Int. , 21:150, 1982.

Light Microscopic Findings

R-Bx (1)	Diffuse and global, severe endocapillary proliferative and severe exudative G.N., with cellular crescents (50%), consistent with APSGN.
R-Bx (2)	Diffuse and global, moderately severe mesangial proliferative and minimal exudative G.N. with diffuse segmental double contour, consistent with MPGN, type I.
R-Bx (3)	Focal and segmental sclerosing G.N., with hyalinosis and moderately severe mesangial proliferation with segmental double contour.

Immunofluorescent Findings

	G	A	M	C3	Clq	P	F
R-Bx (1)	+	++	+	++	++	+	+
R-Bx (2)	+	++	+	+	±	++	+
R-Bx (3)	+	±	±	++	+	+	±

図6 症例W.M.の腎組織所見

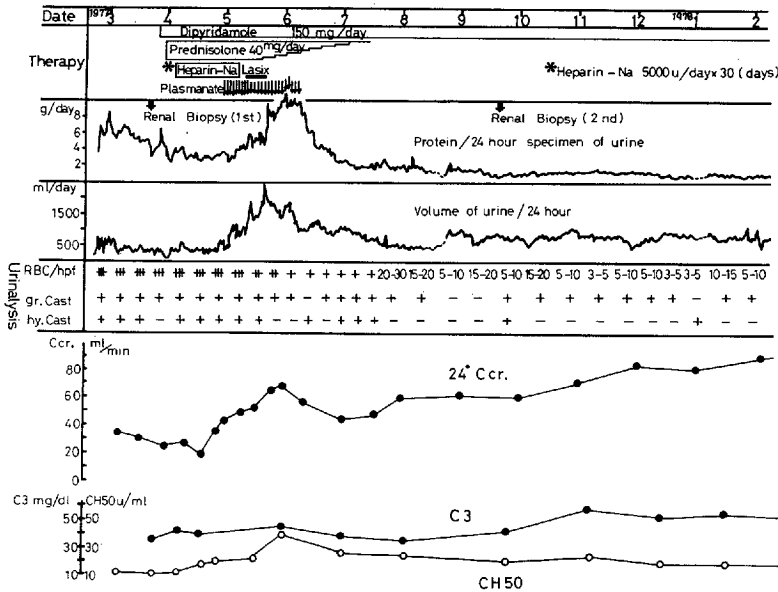


図7 症例K.T. (12歳女)の臨床経過

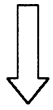
	Light Microscopic Findings	Immunofluorescent Findings						
		G	A	M	C3	Clq	P	F
R-Bx (1)	Diffuse and global, moderately severe endocapillary proliferative and exudative G.N., with cellular crescents (55%), consistent with APSGN.	+	-	-	++	+	++	+
R-Bx (2)	Diffuse and global, moderate mesangial proliferative and sclerosing G.N., with diffuse segmental double contour lesion, consistent with MPGN, type I.	+	-	-	+	+	+	+
R-Bx (3)	n. d.	+	-	-	+	±	-	-
R-Bx (4)	Focal and segmental, mild mesangial proliferative G.N.	±	-	+	-	-	-	-

図8 症例K.T.の腎組織所見



検索用テキスト OCR(光学的文字認識)ソフト使用

論文の一部ですが、認識率の関係で誤字が含まれる場合があります



【はじめに】

膜性増殖性糸球体腎炎(以下 MPGN と略す)は一般的に難治性で予后不良の腎疾患と考えられていた。しかし,近年,集団検尿などの普及により,無症候性蛋白尿/血尿を示す MPGN も数多く発見され,その治療効果も芳しいものがみられるようになってきた。その際の MPGN は,早期病変,亜型などの論義があり,その結論は出ていない事もあって,光顕像も多様である。その為,最近では,多くの研究者が免疫蛍光法で C3 が fringe 型を示すものを MPGN と診断している。

この診断基準のもとに,昨年度,私共は無症候性発症 MPGN を対象として,その治療効果(主にステロイド療法)について報告した。

今年度は,同様の立場から,有症候性発症 MPGN を対象に,その治療効果について報告する。