巣状糸球体硬化症の臨床病理学的検討
1）FSGS群とMC群の統計学的判別可能性の検討
2）ステロイド剤早期反応群と無反応群の統計学的判別可能性の検討

山下文雄・進藤静生・山下祐二

久留米大学小児科

序　言

小児ネフローゼ症候群は大部分が予後良好な微少変化群（minlmal changes：MC）である。しかし、10%ほどはステロイド剤に反応が悪く予後不良といわれている巣状糸球体硬化症（Focal segmental glomerulosclearosis：FSGS）が存在する。FSGSは初期には病変が皮髄境界部の糸球体に現れ、次第に皮質外縁部におよび、しかも病変がfocalに存在するため1回の腎生検の標本に病変が見いだせない可能性があり、組織学的診断を決定する場合しばしば問題となる。

そこで、われわれはネフローゼ症候群発症時の血清や尿のデータを用い、治療前に1）ステロイド剤の早期反応性や、2）FSGSの予測が可能かどうかを統計学的に検討した。

さらに、FSGSの経時的な組織変化を検討するために追跡腎生検を施行しえた4例について報告する。組織学的検討には従来の方法に加え、グラフィック・デジタイザーを用いた定量的解析も試みた。

対象・方法

対象は、FSGS9例（男児6、女児3）、微少変化群10例（男児4、女児6）および腎生検未施行でステロイド剤反応良好な群9例（男児7、女児2）の28例である。（表1）

1）FSGS群とMC群の統計学的判別可能性の検討

FSGS群9例とMC群10例について発症時の検査成績を統計上の因子（表2）とし統計学的に検討した。

表1　対　象

	組織	例数	ステロイド反応性 早期	遅延	無反応
比較	FSGS	9	0	0	9
比較	MC	10	7	3	0
	腎生検未施行☆	9	9	0	0

☆ステロイド反応良好MCが予想されるもの

（早期と遅延＋無反応を）比　較

表2　《因　子》

1）性　2）発症年令　3）発症時の血尿の有無
4）血清BUN（mg/dl）　5）血清Cr（mg/dl）
6）Na（mEq/l）　7）K（mEq/l）　8）Cl（mEq/l）　9）Ca（mg/dl）　10）P（mg/dl）
11）血清総蛋白（g/dl）　12）血清アルブミン（g/dl）
13）血清総コレステロール（mg/dl）
14）IgA（mg/dl）　15）IgM（mg/dl）　16）IgG（mg/dl）　17）IgE（IU/ml）
18）C3（mg/dl）　19）C4（mg/dl）　20）CH50（U/ml）
21）ESR（mm/hr）
22）蛋白尿（mg/dl）　23）蛋白尿（g/day）
24）Ccr（ml/min/1.73M^2）　25）FENa（%）　26）S. I.（Selectivity Index）
27）経過中の高血圧の有無　28）経過中の血尿の有無　29）ネフローゼ急症の有無
30）アルブミン・フロセマイドの使用の有無

t検定による比較、多変量解析（数量化理論第Ⅱ類）により累積判別グラフおよび判別式の作成を行った。

2）ステロイド剤早期反応群と無反応群の統計学的判別可能性の検討

組織分類にとらわれず、ステロイド剤に対する反応性のみによって、ステロイド剤が8週以内に効いたステロイド剤早期反応群16例（MC：7名、腎生検未施行例：9名）と無反応群12例（FSGS：9名、MC：3名）の2群に分けて検討した。両群において1）と同様の方法で比較・検討した。

3）経時的組織変化

追跡腎生検を施行できたＦＳＧＳ４例で経時的な組織変化を観察した。ＰＡＳ、ＰＡＭ、ＡＺＡＮ染色のプレパラート標本を光学顕微鏡を用いて観察した。

また、４例の糸球体上皮細胞の変化を電顕写真上で定量的に測定した。

初回および追跡腎生検の腎組織において3000倍の電顕写真上でグラフィック・デジタイザーを用い上皮細胞および核の面積を測定した。

成　　績

1）ＦＳＧＳ群とＭＣ群の判別可能性

ＦＳＧＳ群とＭＣ群の単変量解析では、発症時の血清アルブミン値、ＩｇＧ、ＩｇＭがＭＣ群において有意に高値であった。（表３）

表３　ＦＳＧＳ群とＭＣ群との比較

	ＦＳＧＳ群		ＭＣ群	p value
発症年令	6.2±3.3	＜	9.3±4.1	＜0.1
血清Ａｌｂ	1.6±0.8	＜＜	2.5±0.7	＜0.05
血　沈	75.6±39.8	＞	46.5±18.4	＜0.1
ＩｇＧ	295.9±174.8	＜＜	597.6±327.6	＜0.05
ＩｇＭ	175.1±58.5	＜＜	265.6±118.5	＜0.05
発症時血尿		＞		＜0.1

（mean±SD）

ＭＣ群とＦＳＧＳ群において発症時の16因子を用い数量化理論第Ⅱ類を用い多変量解析を行った。有意の因子は、有意性が高い順にＩｇＧ、１日蛋白尿、年令、蛋白尿濃度、血清アルブミン、血清Ｋ、ＩｇＭ、発症時の血尿の有無、血清Na、C3、ＢＵＮの11因子で、両者の累積判別グラフを図１に示す。判別区分点は－0.1209であり、正答率は100％であった。判別式を図２に示す。

以上より、上記11因子を用い発症時の検査成績よりＦＳＧＳを予想することが可能であり、症例を重ねることによってより正確な判別が可能となると考えられる。

図１　累積判別グラフ

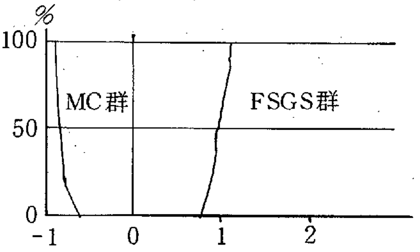

図２　FSGS群とMC群の判別式

Ŷ＝ IgG(～400：0.6571, 400～1000：-0.3792, ～1000：-1.4404)
＋蛋白尿(g/day)(～1：0.2980, 1～5：-0.5503, 5～：0.3231)
＋Age(～5：0.7384, 5～10：0.0032, ～10：-0.7441)
＋蛋白尿(mg/dl)(～500：-0.8308, 500～1000：0.6668, 1000～：0.1958)
＋Alb(～2.0：-1.0652, 2.0～：0.7747)
＋K(～4.5：0.3501, 4.5～：-0.4814)
＋IgM(～200：0.4733, 200～：-0.3442)
＋血尿（無：-0.2738, 有：0.5932）
＋Na (～140：0.3610, 140～：-0.5417)
＋C3 (～100：0.2358, 100～：-0.1376)
＋BUN (～15：0.1790, 15～：-0.1611)

MC群＜判別区分点＝－0.1209＜ＦＳＧＳ群
（正答率：100％）

2）ステロイド剤早期反応群と無反応群の判別可能性

発症時血清ＮａとＩｇＥが早期反応群で有意に高く、発症時血尿を伴うことが無反応群で有意に多く認められた。（表４）

表４　ステロイド剤早期反応群と無反応群との比較

	早期反応群		無反応群	p value
血清Na	140.3±3.3	＞＞	135.8±5.5	＜0.05
血清Cl	106.9±3.9	＞	103.9±4.6	＜0.1
ＩｇＥ	2341±1961	＞＞	327±403	＜0.05
ＩｇＧ	505.4±304.4	＞	330.1±164.3	＜0.1
Co	124.8±24.1	＞	111.8±25.6	＜0.1
血　尿		＜＜		＜0.05

（mean± SD）

多変量解析では有意の因子は有意差が高い順に、発症時年令、ＩｇＭ、発症時血尿の有無、ＩｇＡ、血清Na、C3、ＩｇG、血清Ｃｒ、血清Ｋの９因子であった。両群の累積判別グラフは図３のようになり判別区分点は0.1226となり、正答率は88%であった。２群の判別式を図４に示す。

以上より、ステロイド剤を使用する以前にその反応性を予測することが可能である。

図３　累積判別グラフ

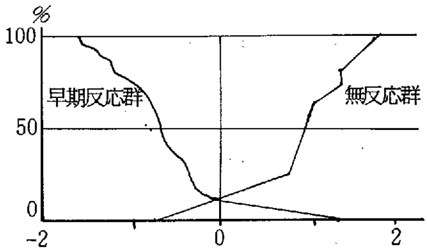

図４　ステロイド剤早期反応群と無反応群の判別式

$\hat{Y}$= Age(~5:0.0473, 5~10:-0.5805, 10~:1.5006)
+IgM(~200:0.6411, 200~:-0.5556)
+血尿（無:-0.2994, 有:0.8983）
+IgA(~200:0.3401, 200~:-0.8501)
+Na(~140:0.5822, 140~:-0.5822)
+C3 (~100:0.7670, 100~:-0.2557)
+IgG (~400:-0.6467, 400~1000:0.4539, 1000~:1.2530)
+Cr (~0.6:0.3197, 0.6~:-0.4940)
+K(~4.5:0.3365, 4.5~:-0.3882)

ステロイド剤早期反応群<判別区分点=0.1226<無反応群
（正答率：88%）

３）経時的組織変化

追跡腎生検を施行しえたＦＳＧＳ４例につき経時的な組織変化を観察した。初回腎生検と追跡腎生検の平均間隔は２年９カ月であった。

初回腎生検所見は連続切片を検索するも症例２は微少変化群であり、症例１、３、４、は軽度の増殖性腎炎を認めるのみであった。しかし、追跡腎生検では全例典型的なＦＳＧＳであった（表５）。したがって、ＦＳＧＳが疑われるステロイド無反応症例では追跡腎生検が重要であると思われた。

上皮細胞の経時的定量的変化では初回と追跡腎生検の比較で上皮細胞の面積、核の面積および上皮細胞と核の面積比において有意の差を認めなかった（表６）。したがって、今回の４例ではＦＳＧＳの進行に伴う上皮細胞の膨化は認められなかった。

結　論

1）小児ネフローゼ症候群において巣状糸球体硬化症やステロイド剤の反応性を発症時データで統計学的に検討したところ、それらを発症時に予測することが可能であった。

2）巣状糸球体硬化症と微少変化群を比較すると、微少変化群で発症時血清アルブミン値、ＩｇＧ、ＩｇＭが有意にＦＳＧＳより高値であった。

表５　追跡腎生検を施行した例の光顕所見

	腎生検	GL	SS(%)	GS(%)	A(%)	TI	Diag
症例 1	初回	9	0	0	33	(±)	focal PGN
(#85-1499)	追跡	23	9 (h)	24	0	(+)	FSGS
症例 2	初回	9	0	0	0	(−)	MC
(#83-3203)	追跡	12	25 (p)	8	0	(++)	FSGS
症例 3	初回	15	0	0	7	(±)	focal PGN
(#82-2962)	追跡	9	22(p, h)	11	0	(++)	FSGS
症例 4	初回	24	0	0	2	(−)	focal PGN
(#82-2496)	追跡	10	20 (h)	10	20	(+)	FSGS

GL : number of glomerulus
SS : segmental sclerosis (h: hilus p: peripheral)
GS : global sclerosis　A: adhesion　TI : tubulo-interstitial change

3）ステロイド剤早期反応群では発症時血清ＮａとＩｇＥが無反応群よりも有意に高く、無反応群では発症時に血尿を伴う率が早期反応群よりも有意に高かった。

4）追跡腎生検を施行しえたＦＳＧＳ４例にの上皮細胞の変化を定量的に解析したが有意の変化を認めなかった。

表6　GRAPHIC DIGITIZERによる上皮細胞の面積の測定

		初回	追跡
症例 1	E	$0.86\times10^{-4}\pm0.40\times10^{-4}$	$1.04\times10^{-4}\pm0.37\times10^{-4}$
(#85-1499)	N	$0.28\times10^{-4}\pm0.18\times10^{-4}$	$0.28\times10^{-4}\pm0.15\times10^{-4}$
	E／N	3.51 ± 2.03	4.77 ± 4.88
症例 2	E	$1.03\times10^{-4}\pm0.22\times10^{-4}$	$0.89\times10^{-4}\pm0.54\times10^{-4}$
(#83-3203)	N	$0.31\times10^{-4}\pm0.10\times10^{-4}$	$0.37\times10^{-4}\pm0.17\times10^{-4}$
	E／N	3.79 ± 1.80	2.75 ± 2.30
症例 3	E	$1.05\times10^{-4}\pm0.35\times10^{-4}$	$1.01\times10^{-4}\pm0.28\times10^{-4}$
(#82-2962)	N	$0.32\times10^{-4}\pm0.11\times10^{-4}$	$0.29\times10^{-4}\pm0.20\times10^{-4}$
	E／N	3.49 ± 1.04	6.02 ± 5.77
症例 4	E	$0.85\times10^{-4}\pm0.56\times10^{-4}$	$0.78\times10^{-4}\pm0.16\times10^{-4}$
(#82-2496)	N	$0.25\times10^{-4}\pm0.15\times10^{-4}$	$0.31\times10^{-4}\pm0.11\times10^{-4}$
	E／N	3.95 ± 3.63	2.81 ± 0.99

(mean±SD)

E : epithelial cell (mm^2)　N : nucleus (mm^2)
E／N : epithelial cell ／ nucleus

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

結論

1)小児ネフローゼ症候群において巣状糸球体硬化症やステロイド剤の反応性を発症時データで統計学的に検討したところ、それらを発症時に予測することが可能であった。

2)巣状糸球体硬化症と微少変化群を比較すると、微少変化群で発症時血清アルブミン値、IgG、IgMが有意にFSGSより高値であった。