

IgA 腎 症

吉 川 徳 茂 (神戸大小児科)

序 論

1969年 Berger は“Nephropathy with IgA, IgG deposits”を報告し、蛍光抗体法で糸球体メザンジウムに IgA の沈着を主とし、IgG, C₃の沈着も伴う一群の腎疾患患者が、臨床的にも特徴的な共通点を認めるとして、独立した腎疾患であることを報告した。

当初は成人例についての報告が多く、小児例の報告は少なく、小児科領域ではその臨床像、病理像、予後についての検討は十分にされていなかった。ところが、本邦では学校検尿により、無症候性の IgA 腎症の患児が多数発見されるようになり、小児慢性腎疾患の主要な位置を占めるようになった。神戸大学小児科で昭和 56～58 年の 3 年間に腎生検を施行した 360 例中 106 例 (29%) が IgA 腎症で最も多い。

研究班では、各研究協力者の施設で、昭和 58 年～60 年の間に第 1 回目の腎生検を行い、IgA 腎症 (紫斑病や SLE のような全身性疾患がなく蛍光抗体法ですべての糸球体の主としてメザンジウム領域に IgA が最も強く染色される腎炎と定義している) と診断した生検時 15 才以下の小児を対象に prospective study を行っており、下記の 4 点について検討する予定である。

1. 病理学的検討
2. 免疫学的検討
3. 臨床経過の検討
4. 治療法およびその効果の検討

58 年度分については現在各施設からの データを集積中であり、今回は神戸大学小児科および都立清瀬小児病院で経験した IgA 腎症 150 例について、その予後因子を中心に報告する。

I 臨 床 像

男児 94 例、女児 56 例と男児優位で、腎炎発症又は尿異常発見時の平均年齢は 9 才 9 ヶ月で、平均経過観察期間は 4 年である。

表 1 は腎炎発症時又は発見時の動機を示す。肉眼的血尿が 30 例 (20%) で、その大部

分が男児である。浮腫と肉眼的血尿を認めた症例が4例(3%), 浮腫を主訴として来院したのが12例(8%)である。残りの104例(69%)は学校検尿など偶然の機会に無症候性蛋白尿。血尿を発見されている。このように小児期 IgA 腎症の2/3は学校検尿で見られている。

表2は1年以上経過観察している138例について発症様式と予後との関係を見たものである。患児の経過観察最終時点の状態により, State A~Dに分類した。つまり, 尿所見, 血圧, 腎機能正常のものをA, 血尿又は1g/日以下の軽度の蛋白尿を認めるものをB,

表1 Type of the Onset of IgA nephropathy

	Total	Boy	Girl
Gross hematuria	30(20%)	25(27%)	5(9%)
Edema + Gross hematuria	4(3%)	2(2%)	2(4%)
Edema	12(8%)	8(9%)	4(7%)
Chance proteinuria and/or hematuria	104(69%)	59(62%)	45(80%)
Total	150	94	56

表2 Clinical Manifestation at the Onset vs Outcome

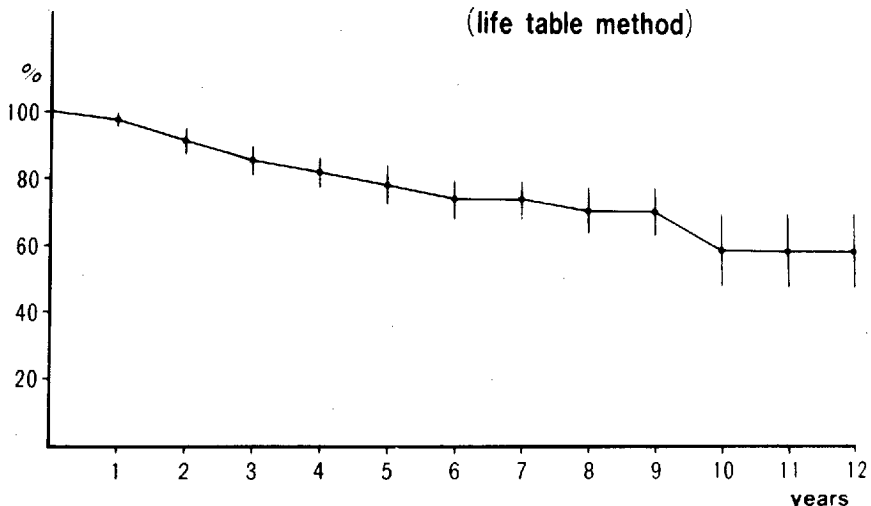
	No. of patients	Follow-up period(mos)	Clinical manifestation at the latest observation			
			A	B	C	D
Ia Nephritic and/or nephrotic hematuria	14	67-57	5	5	4(1)	0
Ib Nephrotic hematuria	4	116-45	1	1	2	0
IIa-1 Heavy proteinuria c hematuria	20	52-33	1	7	8(3)	4
IIa-2 Mild proteinuria c hematuria	46	43-29	8	35	2	1
IIb-1 Heavy proteinuria s hematuria	4	67-20	0	0	4(2)	0
IIb-2 Mild proteinuria s hematuria	5	68-45	1	4	0	0
IIc-1 Gross hematuria	34	44-34	7	26	1	0
IIc-2 Microscopic hematuria	11	63-32	1	6	3(2)	1

1g/日以上的高度蛋白尿又は高血圧のみられるものをC，腎機能が持続的に低下しているものをDとした。肉眼的血尿に浮腫，高血圧，腎機能低下を伴い急性腎炎様発症又はネフローゼ症候群で発症した症例の経過は良く，18例中6例で尿所見正常化，さらに6例で尿所見改善し，腎機能が低下した症例は一例もない。一方，無症候性的高度蛋白尿を伴う症例の予後は悪く，血尿も伴った20例と血尿は伴わない4例中，尿所見が正常化したのは1例だけで，4例が腎機能低下，12例で高度蛋白尿が持続し，そのうち5例には高血圧も出現している。軽度の蛋白尿を伴い血尿もみられる46例と血尿はみられない5例中，腎機能が低下したのは1例にすぎないが，大部分の症例で尿所見が持続しており，正常化したのは9例にすぎない。肉眼的血尿で発症した症例の経過は良好である。発見時顕微鏡的血尿だけを認めたのは11例であるが，これらの症例の大部分は経過中蛋白尿を伴うようになって腎生検しているが，1例で腎機能が低下している。このように発見時無症候性的高度蛋白尿を伴う症例の予後は悪く，ネフローゼ症候群や急性腎炎様症状にて急性発症する症例の経過は意外と良い。全体でみると平均4年の経過観察中，腎機能が低下したのは6例だけであるが，一方尿所見が正常化したのは24例にすぎず，大部分の症例で血尿・蛋白尿が持続している。

図1は尿所見がどのぐらいの期間持続するかを life table 法でみたものであるが，発症後12年目でも約60%の症例で尿所見が持続している。

検査所見としては約20%の症例で血清 IgA，ASO 値の上昇を認めたが予後とは関係しない。

図1 Percentage of patients with abnormal urinalysis
in the follow up years
(life table method)



II. 病理像

1) 光顕所見

糸球体病変の主体はメザンジウム増殖である。その程度は多様で、一つ一つの糸球体によって異なり、また1個の糸球体でも糸球体係蹄により異なる。このようなメザンジウム増殖が diffuse (80%以上の糸球体) にみられるのが40例, focal (80%以下の糸球体) にみられるのが90例, 20例は微小変化型であった。また48例に半月体, 53例にボウマン嚢と糸球体係蹄の癒着を認めているが、これらの変化が50%以上の糸球体にみられる症例は7例にすぎなかった。

臨床的に最も予後が悪いと思われる発症時無症候性の高度蛋白尿を認めた24例につて、光顕所見と予後との関係を検討した(表3)。尿所見が改善したのが10例, 不変8例, 腎機能低下6例である。糸球体病変の程度、メザンジウム細胞増殖および基質の増加の程度と予後との間に関係はみられない。一方、メザンジウム増殖に関して、基質の増加が細胞増殖より著明な症例の予後は、細胞増殖の方が著明なものや、基質増加の程度と同じ症例に比し、明らかに悪い。つまり基質の増加が主体の症例5例中4例で腎機能の低下を認めている。PAS陽性の半球状のメザンジウム沈着物、硬化糸球体、ボウマン嚢と係蹄との癒着、半月体の有無と予後との間に関係はみられない。間質の変化では著明な尿細管萎縮、間質の線維化を認めた6例中4例で腎機能が低下している。

表3 Clinical Course vs Renal Pathology in Children
c Heavy Proteinuria and Hematuria at the Onset of IgA nephropathy

Clinical status at the latest observation	No.	Glomerular change			Mesangial proliferation			Matricial increase			Predomigant mesangial change			Hemispherical body	Sclerosis	Adhesion	Crescent	Tubular atrophy/ interstitial fibrosis/ interstitial infiltration	
		minimal	focal	diffuse	slight	moderate	marked	slight	moderate	marked	cell	C=M	matrix						
Urinalysis improved	10	0	7	3	4	6	0	4	6	0	2	8	0	1	5	6	6	1	1
Urinalysis unchanged	8	0	4	4	1	7	0	4	4	0	2	5	1	0	6	5	6	1	0
Renal function decreased	4	0	1	3	1	3		1	3	0	1	0	3	0	3	2	1	3	2
Renal function decreased	2	0	1	1	2	0	0	0	1	1	0	1	1	0	1	1	0	1	1

* Renal biopsy was performed when they had mild proteinuria c hematuria.

2) 蛍光抗体所見

本症の蛍光抗体所見は特徴的で、メザンジウム領域にびまん性に IgA の沈着がみられる。一部の症例、150 例中 19 例ではメザンジウムの他に糸球体係蹄にも IgA の沈着を認めている。IgA の他に 78 例で IgG, 45 例で IgM, 115 例で C₃ のメザンジウムへのびまん性沈着を認めているが、その程度は IgA に比し軽度である。

IgG, IgM, C₃ 沈着の有無, 沈着パターンと予後との間に関係はみられない。

3) 電子顕微鏡所見

本症の最も特徴的な所見はメザンジウムの electron-dense deposits である。この mesangial deposits は電子顕微鏡で検索した 119 例中 116 例にみられ、そのうち 45 例では糸球体基底膜の内皮細胞下にも、31 例では上皮細胞下にも deposits を認めている。mesangial deposits は小さなものが多く、大きな結節状のものはまれで、17 例にみられたにすぎない。deposits の他に、糸球体上皮細胞足突起の癒合、基底膜からの剥離糸球体基底膜の非薄化、緻密層の二層化、網目状変化、内外透明層の変化もよくみられた。

このような電子顕微鏡所見と予後との間に関係はみられなかった。

Ⅲ 思春期前発症例と思春期発症例の比較

小児期の IgA 腎症と成人の IgA 腎症と違いがあるかどうか調べる目的で、思春期発症例と思春期前発症例の臨床病理所見を比較検討した。

表 4 は発症様式を示す。思春期前の発症が 87 例、思春期の発症が 63 例で、両群から 3 例ずつ腎不全に進行している。ネフローゼ症候群で発症した症例、無症候性の高度蛋白尿と血尿で発見された症例は思春期前に多い。

図 2, 3 は血清 IgA 値を示す。男女共、約 20% の症例で血清 IgA の上昇を認めるが、その頻度は全年令で一様で、思春期前と思春期で差がみられない。

光学顕微鏡、蛍光抗体法、電子顕微鏡所見に関して思春期前と思春期に差は認めない。

このように思春期前と思春期発症例の臨床病理像に大きな差はみとめられず、小児期に発症した IgA 腎症は基本的には成人のものと同じで、慢性の経過をとり、その予後は楽観できない。

表 4 Clinical Manifestation at the Onset vs Puberty

	Prepubertal onset	Pubertal onset	Total
Nephritic nephrotic	3	3	6
Nephritic	2	2	4
Nephrotic	7	1	8
Heavy proteinuria c hematuria	17	7	24
Mild proteinuria c hematuria	21	25	46
Heavy proteinuria s hematuria	2	2	4
Mild proteinuria s hematuria	5	2	7
Gross hematuria	28	19	47
Microscopic hematuria	2	2	4
Total	87**	63*	150

* in 3 of 63 decreased renal function was found at the time of the detection

** in 3 of 87 decreased renal function was detected during puberty

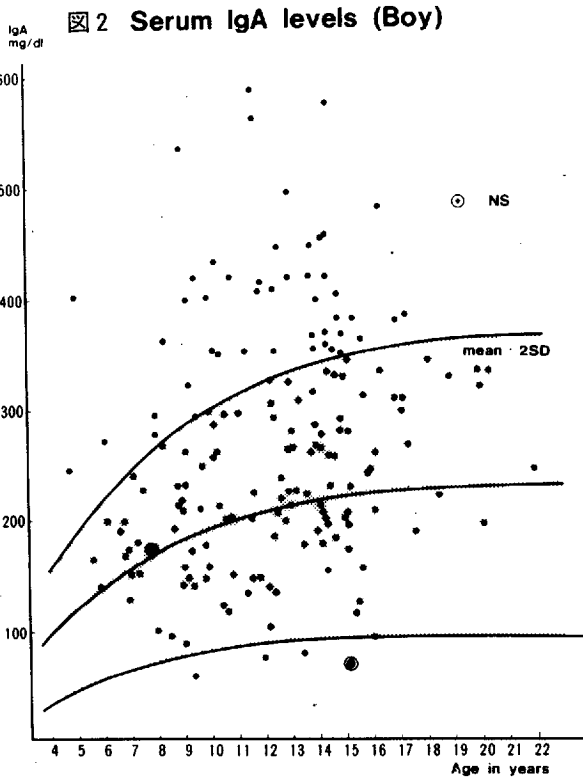
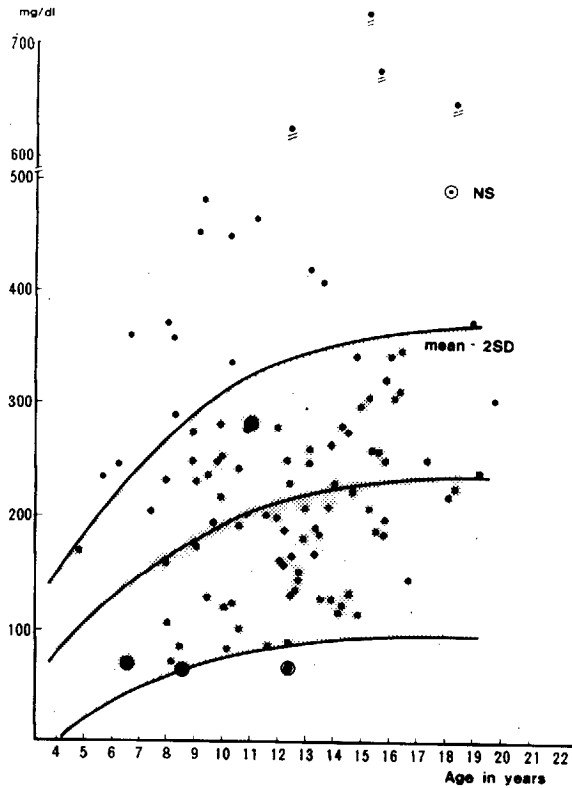


図3 Serum IgA levels (Girl)

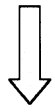


結 語

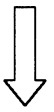
これまで小児期 IgA 腎症の報告は少なく、成人期のものに比し、病態の解明も不十分である。今後、班員の共同研究により、本症の自然経過、増悪因子、予後因子、成人期への連続性の可能性を明らかにし、治療法も検討してゆく予定である。

参考文献

- 1) Berger J : IgA glomerular deposits renal disease. Transplant Proc. 1 : 939, 1969.
- 2) Clarkson A.R. et al : IgA nephropathy, Clin. Nephrol. 8 : 459, 1977.
- 3) Levy M. et al : Idiopathic recurrent macroscopic hematuria and mesangial IgA-IgG deposits in children. Clin. Nephrol. 1 : 63, 1973
- 4) Yoshikawa N. et al. : IgA nephropathy in Children. Comprehensive Therapy (In press.)



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



結語

これまで小児期 IgA 腎症の報告は少なく,成人期のものに比し,病態の解明も不十分である。今後,班員の共同研究により,本症の自然経過,増悪因子,予後因子,成人期への連続性の可能性を明らかにし,治療法も検討してゆく予定である。