

小児期 IgA 腎症の予後因子

神戸大学医学部小児科 吉川徳茂

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かったが、本邦では学校検尿の普及により、無症候性の IgA 腎症の患児が多数発見されるようになり、現在では、最も遭遇することの多い腎炎になっている。

しかし成人の IgA 腎症が詳細に検討されているのに比し、小児期 IgA 腎症の検討は不十分である。小児期 IgA 腎症も成人の IgA 腎症と同様に slowly progressive glomerulonephritis であるならば、その natural course を変えうる治療計画をたてるにあたって予後因子を十分に把握しておくことは極めて重要である。そこで、小児期 IgA 腎症の予後因子を明らかにする目的で、これ

まで我々が経験した症例の臨床病理像を詳細に検討した。

【対 象】

Henoch-Schönlein 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症例を IgA 腎症と診断した。

神戸大学小児科腎グループおよび都立清瀬小児病院で IgA 腎症と診断した、腎生検時15歳以下で、1年以上経過観察している183例を対象に検討した。

【結果・考按】

(1) 初発症状と予後

表1は腎症発見時または発症時の臨床症状と予後との関係を示す。初発症状により group I～III に分類した。高血圧や一過性の腎機能低下を伴う急性腎炎症状 (AGN) および 1 g/m²/日以上の

表1 Initial Symptoms vs Outcome

| | No | Roll-up | Improved | Unchanged | Progressed |
|-------------------------------|-----|-------------|----------|-----------|------------|
| | | Period(Mos) | | | |
| Group Ia (NS and/or AGN) | 24 | 57.7 | 20 | 2 | 2(2) |
| Ib (Minimal change NS) | 4 | 90.0 | 2 | 2 | 0 |
| | | | 79% | 14% | 7% |
| Group IIa (Heavy proteinuria) | 32 | 54.4 | 14 | 14 | 4(4) |
| IIb (Mild proteinuria) | 59 | 55.6 | 16 | 38 | 5(2) |
| IIc (No proteinuria) | 9 | 73.8 | 0 | 5 | 4(2) |
| | | | 30% | 57% | 13% |
| Group III (Recurrent Macro) | 55 | 52.3 | 18 | 34 | 3 |
| | | | 33% | 62% | 5% |
| | 183 | | 70 | 95 | 18(10) |

() Renal Failure

高度蛋白尿に 2.5 g/dl 以下の低アルブミン血症を伴うネフローゼ症候群 (NS) を示し急性発症した症例を group I とした。group I b の 4 例はステロイド反応性頻回再発性ネフローゼ症候群の経過中に血尿を伴い、組織学的に微小変化、蛍光抗体法で IgA 腎症の所見を呈した症例である。group II は学校検尿等偶然の機会に無症候性蛋白尿・血尿を発見された症例で、1 g/m²/日以上的高度蛋白尿を認めるものを II a、1 g/m²/日以下の軽度蛋白尿を認めるものを II b、血尿だけのものを II c とした。group III は肉眼的血尿で発症し反復する症例である。

I 群は79%が改善傾向を示し、不変14%、悪化7%である。一方、II 群では、改善は30%で、57%は尿所見が不変のまま持続し、13%で悪化している。このように急性発症群の I 群では大部分が改善傾向を示すのに対し、無症候群の II 群では不変例が多く慢性化する傾向にある。現在までに腎不全に進行した10例中8例がII 群であり、II 群の予後が最も悪い。III 群もII 群と同様不変例が多く、慢性化する傾向があるが、腎不全例はなく、その予後は良好と考えられる。

(2) 光顕所見と予後

80%以上の糸球体にメザンジウム増殖のみられる症例を diffuse mesangial proliferation, 80%以下の症例を focal mesangial proliferation, すべての糸球体が正常かごく軽度のメザンジウム増殖のみ認める症例を minimal change と光顕所見を分類した。図1の如く、増殖性変化が強いほど悪化例が多い。

図1 Glomerular Change vs Prognosis

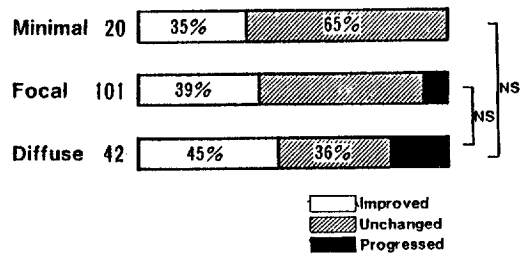
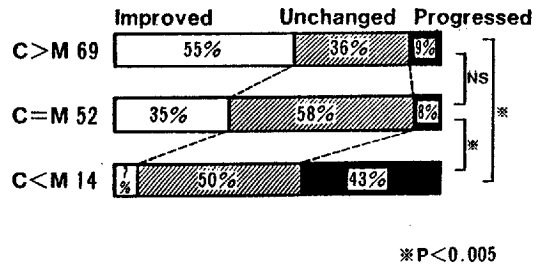


図2 Matricial changes vs Prognosis



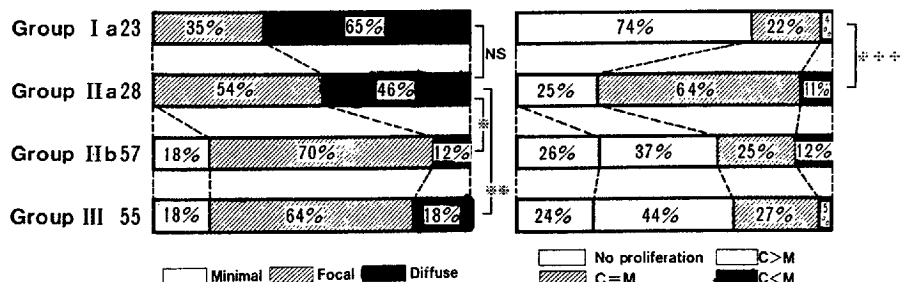
* P<0.005

図2は糸球体メザンジウム増殖を細胞 (C) 増殖の程度と基質 (M) 増加の程度により3群に分類し、予後との関係をみたものである。メザンジウム基質の増加に比して細胞増殖の方が強い群では55%が改善し、悪化例は9%にすぎない。一方、逆にメザンジウム基質の増加の方が強い群では改善例は7%にすぎず、43%に悪化傾向を認めている (p<0.005)。

図3は初発症状と糸球体病変との関係を示す。I a, II a群に diffuse mesangial proliferation を示す症例が多い。図3右は初発症状別にメザンジウム細胞増殖と基質増加の程度を比較したもので

図3(左) Glomerular changes

(右) Dominant Features of Mesangial changes



* P<0.005

** P<0.025

*** P<0.05

である。慢性に経過するⅡ群では基質増加主体の症例がⅠ、Ⅲ群に比し多く、特に予後不良例の多いⅡa群では、細胞増殖が主体である症例は25%に過ぎない。一方、比較的予後良好なⅠa群では、メザンジウム細胞増殖主体の症例が74%を占める。

以上のように光顕上、メザンジウム基質の増加が細胞増殖よりも著しい症例の予後は、細胞増殖が主体または基質増加と細胞増殖の程度が同じ症例に比し悪い。一方、diffuse, focal minimalといったメザンジウム増殖の広範さの程度は予後因子とはならない。

図4は硬化糸球体(global+segmental sclerosis), ボウマン嚢と係蹄が癒着している糸球体, 半月体の程度と予後との関係を示す。20%以上の糸球体が硬化している症例, capsular adhesionが20%以上の糸球体に認める症例には悪化例が多く, 改善例はまれである。一方, 半月体は20%以上の糸球体に認める症例でも40%は改善しており, 悪化例は15%にすぎず, 予後を左右しない。

図5は各群の glomerular sclerosis, capsular

図4 Sclerosis, Adhesion, Crescent and Prognosis

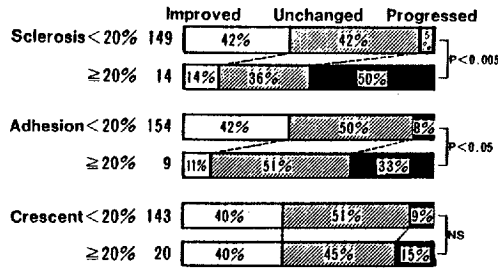
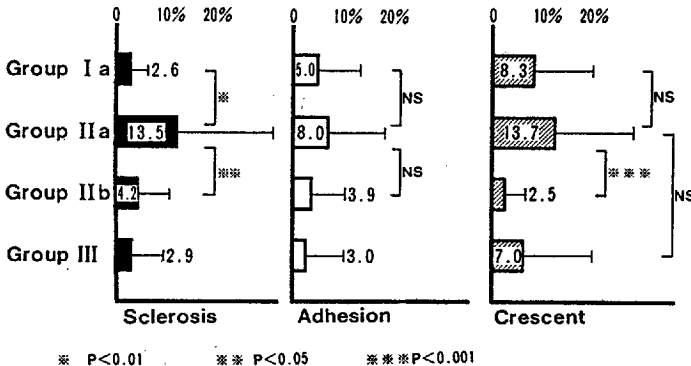


図5 Sclerosis, Adhesion and Crescent



adhesion, crescent の出現頻度を示すが、いずれも予後不良なⅡa群で最も高頻度に認められる。

尿管萎縮, 間質への細胞浸潤と予後の関係では, これらの変化が広範にみられる症例の中に悪化例が多く存在する(図6)。

(3) 蛍光所見と予後

IgA 腎症の定義の如く全例に, メザンジウム領域にびまん性に IgA の沈着を認めるが, 一部の症例ではメザンジウムの他に糸球体係蹄壁にも IgA の沈着がみられる。係蹄壁にも IgA 沈着のみられる群はメザンジウムのみの群に比し改善例, 進行例が多く不変例は少ない(図7)。

図8は初発症状と IgA の沈着パターンとの関係を示すが, Ⅰa, Ⅱa に mesangiocapillary pattern を示す症例が多い。

図6(上) Tubular changes vs Prognosis
(下) Interstitial Infiltration vs Prognosis

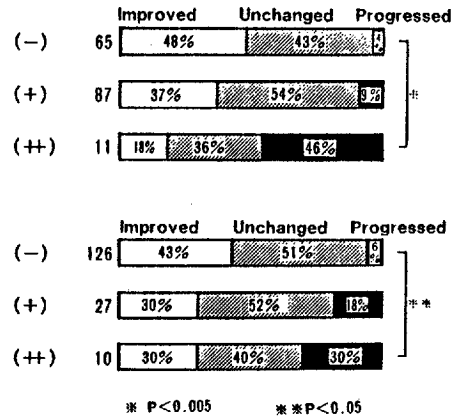
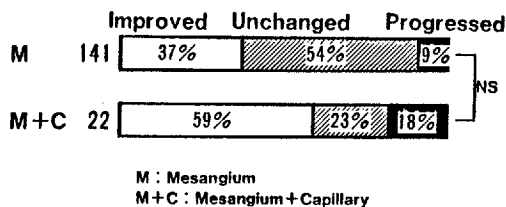


図7 IF findings vs Prognosis



(4) 電顕所見と予後

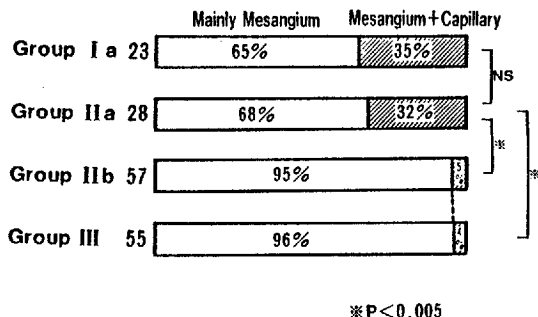
最も特徴的な所見はメザンジウムの electron-dense deposits である。この mesangial deposits の他にも糸球体基底膜の上皮細胞下, 内皮細胞下にも deposits のみられることがある。表2は deposits の部位と予後の関係を示す。Clinical state Aは完全寛解, Bは血尿又は $1\text{g}/\text{m}^2/\text{日}$ 以下の蛋白尿が持続, Cは $1\text{g}/\text{m}^2/\text{日}$ 以上の蛋白尿又は高血圧を認める, Dは腎不全進行例である。A, Bに比しC, Dでは subepithelial deposits を認める症例が多い (A+B20%, C+D55%, $p < 0.001$)。

表3は初発症状と deposits の部位を示す。Ia群 (60%), IIa群 (43%) では IIb, III群 (17%) に比し高頻度に subepithelial deposits を認める ($p < 0.01$)。

deposits の他に糸球体上皮細胞足突起の癒合, 基底膜からの剝離, 糸球体基底膜の菲薄化, 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るが, 予後とは関係しない。

(5) 治療と予後

図8 IF findings



現在までに我々は増殖性変化の強い症例の一部にメチルプレドニンパルス療法, プレドニン・サイクロフォスファミド・ヘパリンによるカクテル療法, それ以外の症例の一部に dipyrindamole の投与を行ってきたが, 図9の如く, 全く無治療で経過をみた症例に比し, 有意な差はなく, 十分な効果を得ていない。今後より有効な治療法を検討していく必要がある。

〔まとめ〕

183例の小児期 IgA 腎症の予後因子の検討より, 以下の結果を得た。

(1) 小児期 IgA 腎症には, 主として学校検尿で無症候性血尿・蛋白尿を発見され, 慢性の経過をたどるタイプと, ネフローゼ症候群・急性腎炎様症状で急性発症するタイプの2種類がある。急性発症型は改善例が多く, 予後も比較的良好であるが, 慢性経過型で高度蛋白尿を伴う症例の予後は不良である。

表2 Relationship between outcome and site of electron-dense deposits

| Clinical state | No. of patients | Site of electron-dense deposits | | | | All three sites |
|----------------|-----------------|---------------------------------|-----------------|------------------------------|-----------------------------|-----------------|
| | | None | Mesangial alone | Mesangial and subendothelial | Mesangial and subepithelial | |
| A | 44 | 1 | 27 | 6 | 1 | 9 |
| B | 85 | 5 | 54 | 10 | 4 | 12 |
| C | 16 | 2 | 3 | 2 | 1 | 8 |
| D | 6 | | 2 | 1 | | 3 |
| Total | 151 | 8 | 86 | 19 | 6 | 32 |

(2) 組織学的に、メザンジウム細胞増殖よりも著明な基質の増加、20%以上の硬化系球体、 Bowman 嚢と係蹄の癒着、広範な尿細管間質病変は不良な予後を示唆し、高度蛋白尿を伴う慢性経過型の症例に多くみられる。又、慢性経過型では上皮

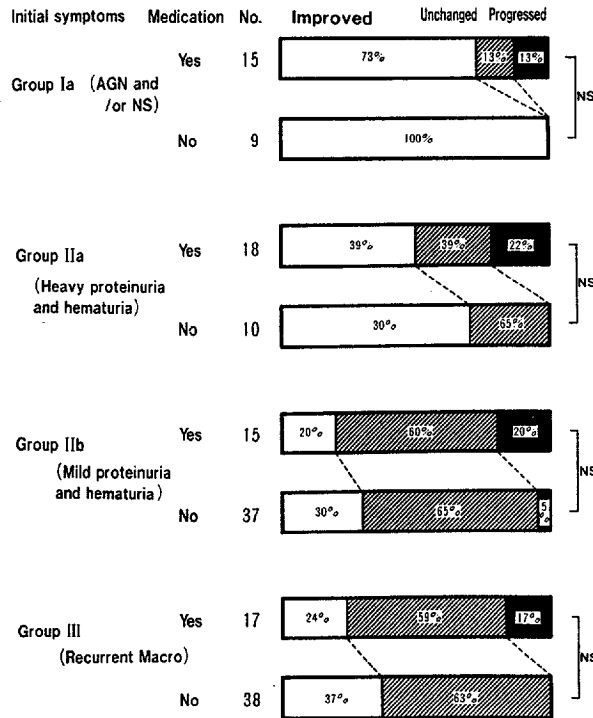
下沈着物は悪化例に多く認める。

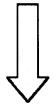
(3) メチルプレドニンパルス療法、短期のカクテル・dipyridamole 療法の効果は不十分で、より有効な治療法を検討する必要がある。

表3 Relationship between initial presentation and site of electron-dense deposits

| Group | Initial presentation | No. of patients | Site of electron-dense deposits | | | | |
|----------|---|-----------------|---------------------------------|-----------|------------------------------|-----------------------------------|-----------------|
| | | | None alone | Mesangial | Mesangial and subendothelial | Mesangial and subepithelial sites | All three sites |
| I a | Acute nephritic syndrome and nephrotic syndrome | 7 | | 1 | 1 | | 5 |
| | Acute nephritic syndrome and proteinuria | 1 | | 1 | | | |
| II a | Nephrotic syndrome and hematuria | 7 | 1 | | 2 | | 4 |
| | Heavy proteinuria without nephrotic syndrome | 30 | 2 | 12 | 3 | 3 | 10 |
| II b+III | Slight proteinuria and/or hematuria | 109 | 5 | 73 | 13 | 3 | 15 |
| Total | | 154 | 8 | 87 | 19 | 6 | 34 |

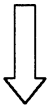
図9 Effect of Medication





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



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かったが, 本邦では学校検尿の普及により, 無症候性の IgA 腎症の患児が多数発見されるようになり, 現在では, 最も遭遇することの多い腎炎になっている。

しかし成人の IgA 腎症が詳細に検討されているのに比し, 小児期 IgA 腎症の検討は不十分である。小児期 IgA 腎症も成人の IgA 腎症と同様に slowly progressive glomerulonephritis であるならば, その natural course を変えうる治療計画をたてるにあたって予後因子を十分に把握しておくことは極めて重要である。そこで, 小児期 IgA 腎症の予後因子を明らかにする目的で, これまで我々が経験した症例の臨床病理像を詳細に検討した。