

倉敷中央病院における IgA 腎症の経験

倉敷中央病院小児科 武田修明

約15年前に Berger らにより提唱された IgA 腎症は慢性に経過する腎炎群の中で、今や一つの clinicopathological entity としてほぼ認められてきている。特にわが国における本症の頻度は高く、小児腎疾患の中でも極めて重要な位置を占めてきている。それにも拘らず、本症の成因は不詳であり、小児におけるまとまった報告は少なく、その natural history や予後など不明な点も多い。さらに、比較的重症例に対する治療を如何にすべきかは暗中摸索といった状況にある。その意味で、私どものささやかな経験を概括することも多少の意義はあるものと思われる。

I. 当院における経験

私どもが最近約6年間に経験した IgA 腎症は40例である。本症の診断は原発性腎疾患のうち、蛍光抗体法で IgA が主にメサンジウム領域に、優位に沈着するものとした。この期間に、本症が原発性腎疾患の中に占める頻度は28%であった。なお、この40例の約半数は広島県などの多くの病院から腎生検を主目的に当院に紹介されてきた患者であるが、アンケートなどでその後の経過がほぼ把握できているため今回の検討に加えた。男女比は約1:1(男19, 女21例)で、発見年齢は5~15歳(平均10歳2カ月)、発見より腎生検までの期間は1~72カ月(平均13カ月)、観察期間は5~89カ月(平均34カ月)であった。なお、家族歴に腎疾患の既往を認める頻度は記載のある30例中12例、40%と高頻度であったのが注目される。

次に、発見(発症)様式に関しては学校や幼稚園の集団検尿、発熱などの際の一般検尿で発見されたいわゆる chance hematuria and/or proteinuria が31例、77.5%と大半を占めた。これらは1

例を除き、血尿+蛋白尿の合併群であった。また、これら無自覚的に発見されたものの中で7例が初診時、肉眼的血尿を呈していたことも注目に値する。他の発見様式としては肉眼的血尿+浮腫が4例(10.0%, うち1例が ISKDC のネフローゼ症候群の診断基準に合致)、肉眼的血尿が5例(12.5%)であった。

II. 腎組織所見と臨床検査所見との関連

今回の40例の IgA 腎症の光顕所見を WHO 分類に準じて区分すると、minor glomerular abnormalities (以下 MGA) 1例(2.5%), focal glomerulonephritis (以下 FGN) 17例(42.5%), diffuse proliferative glomerulonephritis (以下 DPGN) 22例(55.0%)であった。即ち、MGA が1例のみで大半が FGN か DPGN であった。今回 MGA が極めて少なかったことの最大の理由は症例の大半が血尿+蛋白尿の合併群であり、血尿単独群が少なかったことによると思われる。なお、DPGN 群のうち、半月体と分節性硬化を30%以上の糸球体に認めた比較的重症例は8例(全体の20%)であった。以下、これら光顕上の病型と臨床検査所見との関連について検討した。

まず、組織病型と生検時年齢(平均10歳11カ月)との関係を図1に示したが特に相関を認めなかった。年長児に DPGN が多いという傾向は認めなかった。

次に、発見(発症)から生検までの期間、即ち、罹病期間と組織病型との関係を図2に示した。罹病期間と組織の重症度との関連性もいわれているが、今回の調査では特に相関を認めなかった。私どもは血尿+蛋白尿の合併群では発見後比較的早期に腎生検を施行しているため、関連性が認めら

図1 生検年齢と組織病型

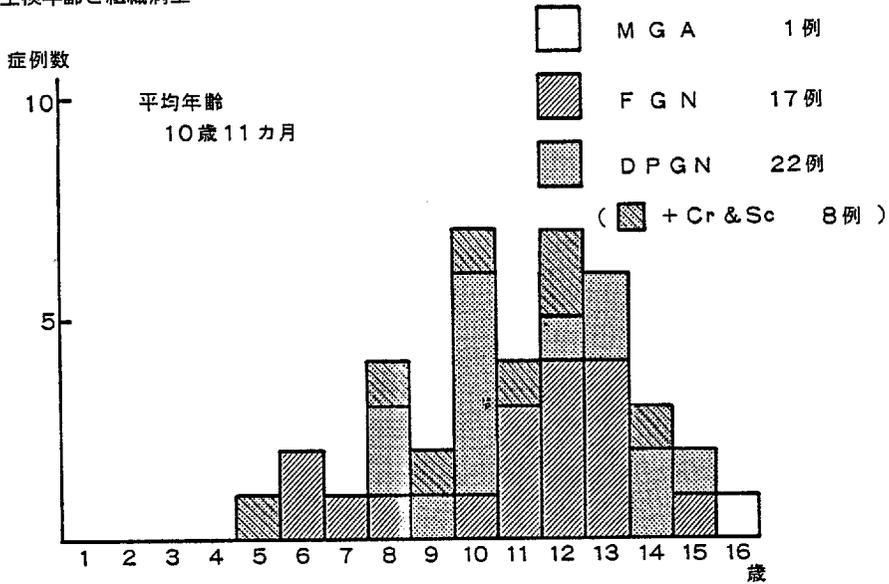
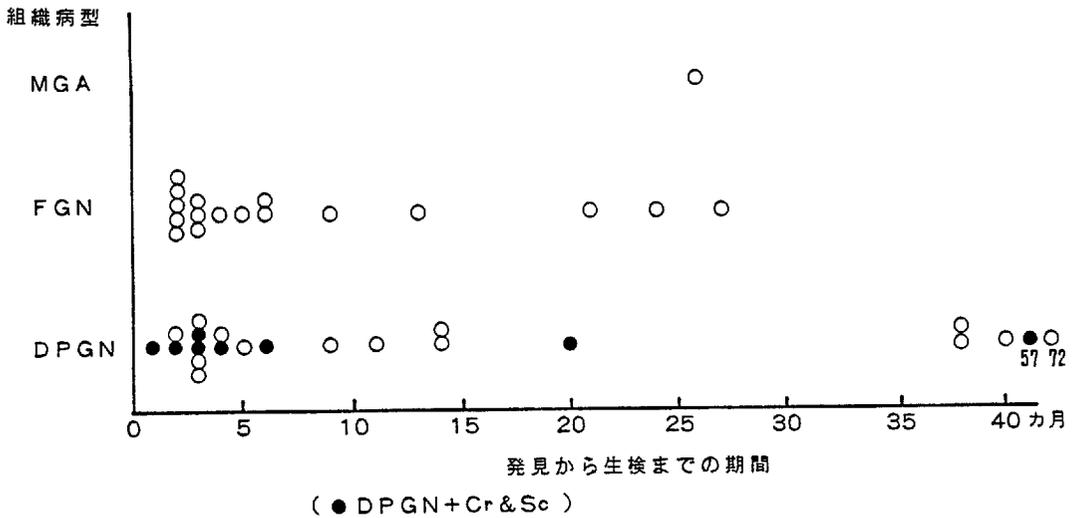


図2 生検までの罹病期間と組織病型



れなかった可能性も考えられる。同様に、半月体や分節性硬化などをもつ DPGN の比較的重症例は高度蛋白尿などがみられるため、むしろより早期に腎生検が施行される傾向にあった。

さらに、組織病型と腎生検（初回）の時点での他の臨床検査所見との関連について述べる。腎生検時の“state”を(1)A群；尿、血圧、腎機能ともすべて正常なもの、(2)B群；血尿 and/or 1g/日以下の蛋白尿をもつもの、(3)C群；1g/日以上

蛋白尿 and/or 高血圧をもつもの、(4)D群；腎機能の持続的低下をみるものに分けて考えると、今回はA、D群は認めなかった(図3)。腎生検時“state”C群に属していた7例ではFGNは認めず、すべてDPGNであり、かつ半月体や分節性硬化を30%以上の糸球体に認める比較的重症例を過半数に認めた。“state”B群に属した症例でもFGN、DPGNがほぼ同程度にみられており、必ずしもB群だから組織変化が軽いとはいえなかつ

図3 腎生検時の状態と組織病型

State	病型	M G A	F G N	D P G N	-	+Cr & Sc(≥30%)
	A 尿, 血圧 腎機能正常					
B 血尿 and/or 1g/日以下の蛋白尿		○	○○○○○ ○○○○○ ○○○○○ ○○○○○ ○○	○○○○○ ○○○○○ ○		○○○○
C 1g/日以上の蛋白尿 and/or 高血圧				○○○		○○○○
D 腎機能の持続的低下						

図4 腎生検時の血尿の程度と組織病型

血尿の程度	病型	M G A	F G N	D P G N	-	+Cr & Sc(≥30%)
	肉眼的血尿				○○	
顕微鏡的血尿 > 50 / HPF			○○○○○ ○○	○○○		○○○
20 < ≤ 50			○○○○○	○○○○		○○
≤ 20		○	○○○○○	○○○○○		

た。この“state”分類は蛋白尿の程度に重点をおいたもので、血尿の程度は度外視したものであるが、血尿の程度に注目し組織病型との関係を検討したものが図4である。確かに血尿の程度と組織

病型には相関を認めないようであるが、肉眼的血尿が持続する場合は別に考える必要があると思われる。図に示した肉眼的血尿例は、いずれも1カ月以上にわたり持続する症例であったが、すべて

DPGNであり、かつ比較的重症例も多くみられた。

生検時の Ccr と組織病型との関係は表 1 に示した。DPGN の方が FGN に比し、Ccr の軽度の低下をみるものが多かったが、有意差は認められなかった。この結果は、今回の症例の Ccr の軽度低下例がすべて一過性のものであったことと関係があるろう。また、生検時、血清 IgA の高値をみたものは 9 例 (22.5%) に過ぎなかった (表 2) が、

表 1 Creatinine Clearance (At Time of Biopsy) vs Histological Classification

Ccr \ LM	M G A (1 case)	F G N (17 cases)	D P G N (22 cases)
> 90 ml/min/1.73m ²	1	15	14
60 - 90	0	2	8
30 - 60	0	0	0
< 30	0	0	0

表 2 Elevated Serum IgA Levels (At Time of Biopsy)

Total	9 / 40 (22.5 %)
M G A	0 / 1 (0 %)
F G N	5 / 17 (29.4 %)
D P G N	4 / 22 (18.2 %)

血清 IgA の高値と組織病型との間には相関を認めなかった。高値例の大半は10歳以上の年長児であった (図 5)。

III. 初回腎生検所見の概括

今回の症例の光顕分類では既述の如く、大半が FGN か DPGN であった。光顕所見をもう少し詳細に検討したものが表 3 である。まず、半月体を有する症例は全体では60%と高頻度に認められた。このうち、20%以上の糸球体に半月体を有する症例に限定してその頻度をみると、DPGN 群の方が FGN 群に比し有意に高かった。なお、今回の症例のうち、50%以上の糸球体に半月体を有するものは DPGN 群の 3 例に認められた。Global sclerosis を有する症例の頻度は、全体では30%に認められたが、この両群間に有意差は認めず、また糸球体の10%以上に認めたものは 1 例のみであった。ボーマン嚢との癒着をもつ症例の頻度は、全体では65%と高く、二群間では DPGN 群に有意に高かった。尿細管・間質病変をもつ症例の頻度も、軽度なものも含めれば全体では6割近くに認められ、同様に DPGN 群に有意に高かった。

次に、蛍光抗体法所見について述べる。まず、IgA 単独群、IgA と IgG や IgM との合併群と組織病型との対比をみたものが表 4 である。IgA 単独群は15%のみで、他はすべて合併群であった。

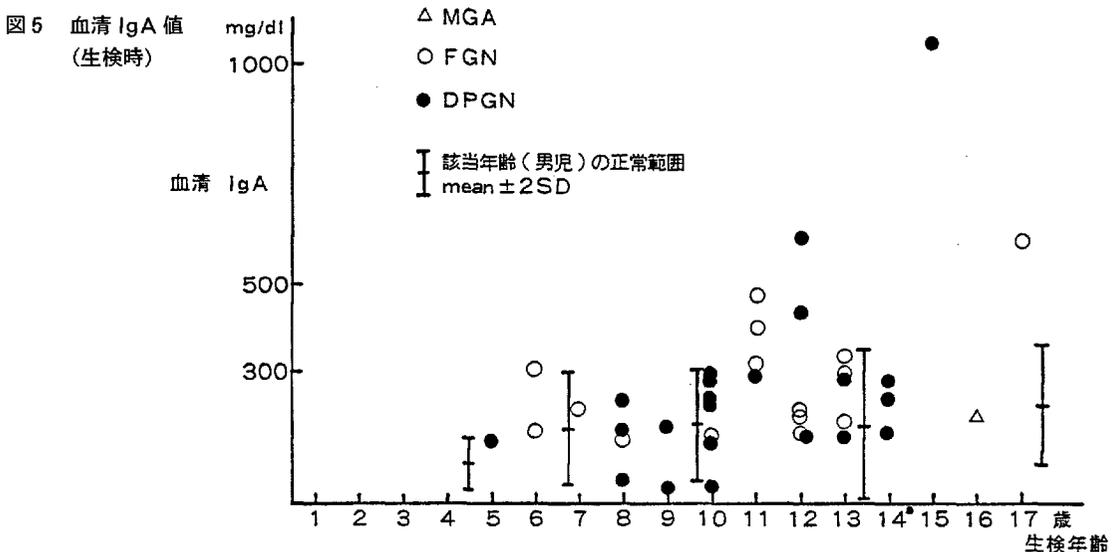


表3 光顕所見

病型	有所見率		global sclerosis (≥10%)		BCとの癒着 (%)	尿細管・間質病変 (%)
	半月体 (%)	(≥20%) (%)	(%)	(%)		
MGA (1例)	0	(0)	0	(0)	0	0
FGN (17例)	47	(6)	18	(0)	47	35
DPGN (22例)	73	(36)				
全体 (40例)	60	(23)	30	(3)	65	58

* P<0.03

** P<0.05

*** P<0.01

表4 IF vs LM

IF	LM	MGA	FGN	DPGN	Total (%)
		IgA alone	0	2	4
IgA + IgG	0	10	7	17 (44)	
IgA + IgM	1	2	4	7 (18)	
IgA + IgG + IgM	0	3	6	9 (23)	

表5 IFの陽性頻度と組織病型

LM	IgA		IgG (%)	IgM (%)	C3 (%)	C1q (%)	C4 (%)	Prop (%)	Fibr (%)
	Mes (%)	Cap (%)							
MGA	1/1 (100)	0/1 (0)	0/1 (0)	1/1 (100)	1/1 (100)				1/1 (100)
FGN	17/17 (100)	7/17 (41)	13/17 (77)	5/17 (29)	14/17 (82)	3/12 (25)	0/6 (0)	8/10 (80)	15/17 (88)
DPGN	22/22 (100)	12/22 (55)	13/21 (62)	10/21 (48)	20/22 (91)	5/9 (56)	2/10 (20)	9/11 (82)	16/20 (80)
計	40/40 (100)	19/40 (48)	26/39 (67)	16/39 (41)	35/40 (88)	8/21 (38)	2/16 (13)	17/21 (81)	32/38 (84)

(備考) IF上、(±)以上を陽性とした

組織病型と免疫グロブリンの種類別では、特に相関を認めなかった。補体成分などを含め、さらに詳細に検討したのが表5である。IgAが全例で陽性であったことは当然であるが、IgGも約2/3に、IgMも4割程の症例で認められ、この点からも本症の heterogeneity を示唆しているものと思われる。免疫グロブリン以外では、C₃, properdin, fibrinogen が高頻度に陽性であったが、C_{1q}, C₄ は一部の症例で local に弱く、染色される程度であった。DPGN群とFGN群に分け検討してみると、前者にIgAのmesangiocapillary patternでの沈着、さらにはIgM, C_{1q}, C₄の陽性頻度が高

かったが、特に有意差は認められず、蛍光所見から光顕上の病型を類推することは困難と考えられた。

さらに、電顕所見について簡単に述べる。今回、35症例について電顕的観察を行った(表6)。まず、糸球体における electron-dense deposits についてみると、メサンジウム領域に100%に認められたことは、本症の成立より考えある意味で当然であるが、基底膜の内皮下や上皮下にも、それぞれ3割前後の症例で認められた。これらメサンジウム領域以外の deposits は、FGN群に比しDPGN群により多く認められたが、有意差は認め

表6 Ultrastructural Findings

LM	EM	Deposits (%)				Loop Changes (%)
		MES	SEn	SEp	IM	
MGA (1 case)		100	0	0	0	100
FGN (14 cases)		100	14	14	7	43
DPGN (20 cases)		100	45	40	20	65
Total (35 cases)		100	32	29	15	57

られなかった。基底膜の thinning, splitting, gap などの病変も6割近くの症例で認められたが、光顕上の病型との相関は認められなかった。あるいは血尿の存在と関連があるのかもしれない。

IV. 症例の経過について

組織病型と臨床経過との関係は表7に示した。経過は前述した“state” A, B, C, D, の推移により決め、Aの方向に進めば“改善”(うちAへの移行は“寛解”), Dの方向へ進めば“悪化”, 同じなら“不変”とした。平均観察期間約3年の経過をみると、“悪化”が1例のみで、残りの約1/3が“改善”(“寛解”は2割弱), 約2/3が“不変”であった。“不変”例が多数を占めたが、この中には尿所見に改善傾向を認めたものもかなりみられた。経過をFGN群とDPGN群に大別して検討したが、ほぼ同様の傾向であった。今回、“悪化”例は少なかったが、“不変”例が多く、予後につい

表7 組織病型と経過

病型	経過	改善 (%)	[寛解] (%)	不変 (%)	悪化 (%)
MGA		1/1 (100)	[1/1] (100)	0/1 (0)	0/1 (0)
FGN		4/17 (24)	[4/17] (24)	13/17 (77)	0/17 (0)
DPGN		7/22 (32)	[2/22] (9)	14/22 (64)	1/22 (5)
計		12/40 (30)	[7/40] (18)	27/40 (68)	1/40 (3)

経過は“State” A, B, C, Dの推移により決めた。寛解とはAへの移行を示す。

てはなお樂觀を許さないものと思われる。

V. 治療群及び再生検例について

IgA腎症の治療については、現在明らかに有効といえるものはない。当初、予後良好といわれた本症も、一部は腎不全に進行することが明らかとなっており、症例によっては積極的な治療も必要と思われる。

今回の症例のうち、当科で比較的積極的な治療をした8例(症例1~8)と、他院で治療を受けた3例(症例9~11)について簡単にまとめてみた(表8)。

当科で治療した8例は、すべて中等度以上の増殖性変化をもつDPGNで、かなりの率の半月体や分節性硬化、あるいは部分的な係蹄壁の二重化などをもち、放置すれば進行性の経過が考えられた症例である。今回の当科での治療内容は、主に北里大学小児科で用いられている免疫抑制剤の多剤少量併用療法に準じ、半月体を50%以上の糸球体に認めた症例ではウロキナーゼや“パルス”を用いたものもある。これら8例については一定期間の治療後、初回腎生検の5~13カ月後に再生検を全例に施行した。経過としては“state”の推移でみると、“改善”したもの3例、“不変”例4例、“悪化”例1例と、まずまずの成績であり、腎組織の推移でみても、半月体や分節性硬化の減少や毛細血管腔の拡大傾向など多くに改善傾向を認めたが、2例では不変であった。これらが併用療法の効果といえるかどうかは症例数も少なく、判断が困難である。ただ、症例2の如く、尿所見のほぼ消失した時点での再生検でも、ある程度の組織変化がみられたことは、尿所見の推移のみで組織所見を判断することの困難さを示していると思われる。

なお、他院で治療を受けた3例は、ともにステロイド剤とcyclophosphamideでの治療で、尿所見でみる限りかなりの改善を認めているが、薬剤の効果判定のためには組織の再検討結果を含め考える必要があろう(症例11は腎生検施行以前にヘパリン、“パルス”で治療されているが尿所見はこの間むしろ増悪していた)。

表8 治療群

症 例	治 療 内 容	腎組織の推移 DPGN Cr+Sc (%) 期間 (第1回) (月) (第2回)		"State"の推移 観察期間 (第1回) (月) (現在)	
		(第1回)	(第2回)	(第1回)	(現在)
1 磯 ○	多剤少量併用	42%	12M 20%	C	13M B
2 山 ○	"	11	7 17	B	49 A
3 大 ○	"	40	13 36	B	43 B
4 柏 ○	"	27	12 18	B	37 B
5 宮 ○	"	20	8 29	C	8 C
6 新 ○	"	69	7 50	C	36 B
7 吉 ○	Urokinase →多剤少量併用	50	8 27	B	38 C
8 久 ○	Urokinase-"Pulse" →多剤少量併用	92	5 75	C	23 C
9 檜 ○	P, Cy(2W)	5		C	12 B
10 戸 ○	P, Cy	29		B	3 B
11 望 ○	Heparin,"Pulse" →P, Cy	25		C	3 B

【備考】 多剤少量併用…… Pred. + Cyclophos. + Azath. + Dipyrid.
各々 0.3~0.5mg/kg/day or Indometh.

VI. 小 括

以上、当院で経験した40例のIgA腎症の概略を述べた。私どものささやかな経験からも、次のような点に要約できよう。

(1) 小児の原発性腎疾患の約3割に本症を認めること。本症の家族に腎疾患をもつものの頻度が高いと思われること。

(2) 発見様式としては、集団及び一般検尿で、無自覚的に発見される例が7~8割を占めること(外国ではマス・スクリーニングの制度がないこともあり、多くは肉眼的血尿で発見されており、同じIgA腎症といえども内容がかなり異なりうると思われる)。

(3) 蛋白尿+血尿の合併群で発見されるIgA腎症では、MGAは少なく、約半数がDPGNと考えられること。さらに、一部に比較的重症例が存在すること。

(4) 光顕上の組織病型との関係では、生検時年齢、発見より腎生検までの罹病期間、血尿の程度、血清IgAの高値などとの相関は認めなかったが、蛋白尿の強いもの(1g/日以上)、肉眼的血尿が持続するもの、Ccr低下例などに、比較的重い病変

を認める傾向がみられたこと。

(5) DPGN群ではFGN群に比し、20%以上の糸球体に半月体をもつもの、ボーマン嚢との癒着をもつもの、尿細管・間質病変をもつものが有意に多く認められたこと。また、DPGN群ではFGN群に比し、蛍光抗体法上、IgAのmesangiocapillary pattern, IgMや補体early componentsの陽性頻度、さらには電顕上、糸球体基底腔の内皮下や上皮下にdepositsをもつ頻度は高かったが、いずれも今回の調査では両群間に有意差を認めなかったこと。

(6) 臨床経過としては"state"の推移でみると、"悪化"例の1例を除けば、"改善"例が約1/3、"不変"例が約2/3となり、"不変"例が多いこと。従って長期予後に関してはなお樂觀を許さないこと。

(7) 比較的重症例と考えられる8例において、主に免疫抑制剤の多剤少量併用療法を行ない、臨床及び組織上に改善傾向を認めるものも多かったが、この経過がこれらの薬剤の効果といえるかどうかの判断は難しいこと。他に、一部でス剤、cyclophosphamideの併用で尿所見の改善を認め

たが、その評価にはなお慎重を要することなど。

今後、本症の成因解明への努力とともに、さらに多数例での検討から、疾患の重症度や予後を左右する因子（表9参照）を明らかにし、治療についてもその適応を明確にしなが、一層検討を加える必要があると思われる。

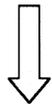
表9 予後を規定する因子

〈臨床上〉

- 多量の蛋白尿、ネフローゼ症候群
- 高血圧の合併
肉眼的血尿
罹病期間

〈組織上〉

- びまん性増殖性腎炎
- メサンジウムの硬化、global sclerosis
- Interstitial fibrosis
- 半月体の形成、Bowman囊との癒着
EM上、メサンジウム以外のdense deposits
種々の基底膜病変
IF上、“mesangio-capillary pattern”
IgMの沈着



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



約15年前にBergerらにより提唱されたIgA腎症は慢性に経過する腎炎群の中で、今や一つのclinicopathological entityとしてほぼ認められてきている。特にわが国における本症の頻度は高く、小児腎疾患の中でも極めて重要な位置を占めてきている。それにも拘らず、本症の成因は不詳であり、小児におけるまとまった報告は少なく、そのnatural historyや予後など不明な点も多い。さらに、比較的重症例に対する治療を如何にすべきかは暗中模索といった状況にある。その意味で、私どものささやかな経験を概括することも多少の意義はあるものと思われる。