

紫斑病性腎炎の経時的腎生検

兵庫医科大学小児科 和田博義, 服部益治

はじめに

Henoch-Schönlein (Anaphylactoid, 血管性, アレルギー性) 紫斑病は, 皮膚・消化器および関節症状を主徴とする疾患で, 小児に多く, その病因について未だ十分に解明されていない。この Henoch-Schönlein 紫斑病に合併する腎炎, すなわち紫斑病性腎炎は, 二次性糸球体疾患として大半は良好であるが, 経過は一般に遷延し易く, 慢性経過を示す例や急速に腎不全まで進行する例もあり, また, 成人の慢性腎不全の原因の1つともなり, 重要な腎疾患の1つである^{1), 2)}。

今回, われわれは, 紫斑病性腎炎で経時的腎生検をし得た症例について検討した。

症例および方法

昭和52年から59年の間に, 兵庫医科大学小児科における紫斑病性腎炎のうち, 経時的腎生検をし得た例より5例(計11腎生検)を選んだ(表1)。症例は, 7歳から18歳で男3名, 女2名である。

症例1を除き, 現在も経過観察中であるが, 症例1・2・3の3例は, 治癒あるいは軽快状態で, 症例4は慢性腎不全となり, 症例5は尿所見が持続している。腎生検材料は, 光顕, 電顕, 蛍光抗体法により観察した。

結 果

表2に, 各症例の経過をしめした。

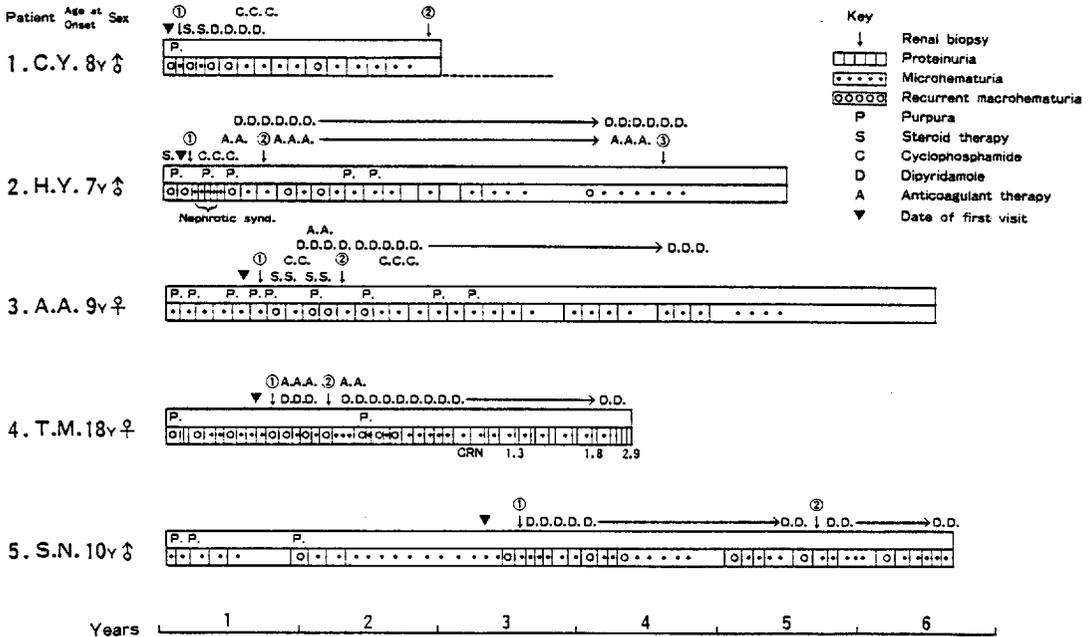
症例1: 8歳男で, 関節痛・腹痛出現, 3日後紫斑・血便, 検尿にて蛋白尿・血尿を指摘された。その後, 肉眼的血尿もみられ, 腎炎発症4週に第1回腎生検施行した。ステロイド療法につづき Dipyridamole, Cyclophosphamide 10週間の治療を行った。この間肉眼的血尿をくりかえしたが, 徐々に尿所見の改善をみ, 腎炎発症1年7カ月頃から蛋白尿消失し, 血尿もほとんど認められなくなり, 1年9カ月時第2回腎生検施行, 尿所見ほとんど軽快した状態で転居した。

症例2: 7歳男, 紫斑・腹痛・血便・関節痛出現, 約2週間後検尿で血尿・蛋白尿を指摘され,

表1 腎生検時期と転帰

CASE	AGE (ONSET) SEX	DURATION (ONSET to BIOPSY)							OUTCOME
		<12W	~6M	~1Y	~2Y	~3Y	~4Y	>4Y	
1. C.Y.	8 Y M	① 4W			② 1Y9M				1年9ヵ月経過時点 検尿: 蛋白(+), 赤血球2-4/毎 CRN 0.9, Ccr. 61.1ml/分
2. H.Y.	7 Y M	① 8W		② 7M			③ 3Y6M		4年1ヵ月経過 検尿: 蛋白(-), 赤血球0-1/毎 CRN 0.7, Ccr. 114.5ml/分
3. A.A.	9 Y F			① 7M	② 1Y3M				5年5ヵ月経過 検尿: 蛋白(-)~(±), 赤血球4-5/毎 CRN 0.8, Ccr. 106.6ml/分
4. T.M.	18 Y F			① 8M	② 1Y2M				4年3ヵ月経過 検尿: 蛋白(##)~(###), 赤血球5-10/毎 CRN 2.1, Ccr. 40.2ml/分
5. S.N.	10 Y M					① 2Y6M		② 4Y7M	5年10ヵ月経過 検尿: 蛋白(+)-(##), 赤血球10-80/毎 CRN 1.0, Ccr. 89.1ml/分

表2 Long-term course of 5 patients



肉眼的血尿もみられたため当科を紹介された。第1回腎生検は、腎炎発症8週で施行した。腎炎発症2カ月時にネフローゼ症候群を呈したが、10日間のみであった。ステロイド療法につづいて Cyclophosphamide 投与、その後抗凝固療法と Dipyridamole を併用した。紫斑や肉眼的血尿をくりかえしたため7カ月時第2回腎生検施行。約2年半で蛋白尿消失、3年経過時一度肉眼的血尿をみたが、それ以外、顕微鏡的血尿のみで、3年6カ月時第3回目腎生検施行、投薬中止し、3年9カ月後から尿所見は正常化している。

症例3：9歳女、紫斑・腹痛出現、蛋白尿・血尿あり、その後紫斑くりかえし蛋白尿が増加したため当科紹介された。第1回腎生検は腎炎発症7カ月時施行、ステロイド剤・Cyclophosphamide・Dipyridamole・抗凝固剤の治療を行ったが、肉眼的血尿くりかえすため、1年3カ月時に第2回腎生検を施行した。その後も紫斑をくりかえしたが、肉眼的血尿発作がみられなくなり、蛋白尿・血尿の消長はあったが、4年経過頃より蛋白尿消失、4年半頃より血尿も消失し、尿所見正常の状態が約1年つづいている。

症例4：18歳女、紫斑が出現し、約1カ月後腹痛と肉眼的血尿があり、肉眼的血尿の再発と蛋白尿持続するため、発症8カ月時当科紹介された。第1回腎生検は腎炎発症8カ月時施行、Dipyridamole と抗凝固剤の併用療法を開始したが、頻回の肉眼的血尿発作・蛋白尿の増強をみ、第2回生検を腎炎発症1年2カ月時に施行した。その後、紫斑の再出現と肉眼的血尿・大量の蛋白尿あり、腎炎発症1年9カ月時には感冒でクレアチニン3.9 mg/dl と腎機能低下をきたしたが、約10日間で1.5 mg/dl まで改善した。その後も血尿・蛋白尿持続、徐々にクレアチニン上昇し、4年5カ月経過した現在、クレアチニン2.9 mg/dl と慢性腎不全状態となっている。

症例5：10歳男、紫斑・関節痛・腹痛出現、検尿で血尿・蛋白尿認められたが、約半年で尿所見改善した。半年後再び紫斑・肉眼的血尿あり、その後血尿がつづくため、初発2年3カ月時当科紹介された。その後再び肉眼的血尿あり、2年6カ月経過時点で第1回腎生検施行し、Dipyridamole 投与を開始したが、肉眼的血尿の再発・蛋白尿の消長をみ、尿所見消失したりする時もあったが、感

冒に罹患すると尿所見が再出現するというパターンをくりかえすため、第2回腎生検を初発4年7カ月時に施行した。現在も蛋白尿・血尿が持続している。

以上5症例の腎生検所見は、光顕所見では症例1は、第1回目は cellular crescent が29コの糸球体中12コ(41%)にみられ、硬化した糸球体も3コあった。第2回目でも硬化像3コ(13%)と前回と同様の比率であったが、crescent はみられず、約50%が正常もしくは minimal change, 30%が segmental mesangial proliferation で、尿所見同様改善がみられた。症例2は、第1回目では60%の糸球体で、global mesangial proliferation, 12%で crescent がみとめられた。第2回目も同様に diffuse global mesangial proliferation を示したが、第3回目では normal および minimal change が40%, segmental mesangial proliferation が60%で、global な変化の糸球体は認められなかった。症例3は、第1回目には光顕標本上に糸球体なく、第2回目では、normal あるいは minimal change が約80%を示し、軽い変化であった。症例4は、第1回目から cellular crescent が43%, fibrous crescent も43%と合計86%の糸球体に crescent の変化をみとめ、尿細管の萎縮もあり、第2回目では50%が硬化像、10%で fibrous crescent, 残りの40%も global mesangial proliferation と正常の糸球体は認められなかった。症例5は、crescent なく、normal もしくは minimal change が第1回90%, 第2回100%と、ともに軽い変化であった。

次に電顕所見では、electron dense deposits としては subendothelial や mesangial deposits が大部分の生検でみられ、糸球体基底膜の変化としては、肥厚(thickening)や蛇行(wrinkling)、経過の長い症例2・3、慢性腎不全の症例4では網目状変化(network formation)が、メサンギウムの変化としては基質の増殖および細胞の増加が程度の差はあるも、ほとんどの標本で認められ、症例2・4では毛細管腔の狭少が認められた。蛍光染色所見は、全例 IgA が mesangium 領域に強陽性で、それ以外に症例により IgG・IgM・C₃

が主に mesangium に陽性であった。

なお、全症例とも、血清補体の低下の持続および有意な低下は、特に認められなかった。

考 察

紫斑病性腎炎は、予後良好例も多いが、一般に遷延し易く、慢性経過を示す例や、腎不全まで進行する例もあり、重要な腎疾患の1つである。

しかし、病因をはじめ治療に確定したものがなく、腎生検による組織学的検索をはじめ、種々の研究がなされてきている。小児腎臓病国際協同研究班(ISKDC)は、光顕所見より表3のように分類している^{3),4)}。一方、小林、他⁵⁾は、臨床症状と腎組織学的所見より表4のようにI型からIV型に分類している。I型は尿所見正常例、II型は急性腎炎型、III型はネフローゼ型あるいは急速進行性腎炎型、IV型は慢性腎炎型としている。

著者の前任地である新潟大学小児科で経時的腎生検をし得た32例(計75腎生検)に小林らの分類をおこなった(表5)。これで見ると、腎炎発症1年までの腎生検で、II型すなわち急性腎炎型・crescent および sclerosis のない型の20例は、急速に腎不全となった1例があるが、18症例で治癒している。一方、

表3 ISKDC* histological classification of Schönlein-Henoch nephritis

-
- I. Minimal alterations
 - II. Pure mesangial proliferation
 - III. (a) Focal and (b) diffuse mesangial proliferation with crescents <50%
 - IV. (a) Focal and (b) diffuse mesangial proliferation with crescents 50~75%
 - V. (a) Focal and (b) diffuse mesangial proliferation with crescents >75%
 - VI. Pseudo-membranoproliferative glomerulonephritis
-

表4 Classification of Schönlein-Henoch nephritis

- Type I. Normal or minimal changes
(Clinically: no renal involvement)
- II. Proliferative, focal or segmental glomerulonephritis
(Clinically: acute glomerulonephritic type)
- III. Glomerulonephritis with crescents and/or sclerosis
(Clinically: rapidly progressive glomerulonephritic or nephrotic type)
- IV. Advanced chronic glomerulonephritis
(Clinically: chronic glomerulonephritic type)

表5 Serial Biopsies

Case	Age	Sex	Serial Biopsies					Outcome	Case	Age	Sex	Serial Biopsies					Outcome
			1	2	3	4	5					1	2	3	4	5	
S.K.	6	M	2m (I)	4m (I)				healed	M.T.	11	F	1m (I)	3m (I)				healed
M.S.	11	M	7m (I)	1y4m (I)				healed	N.M.	8	M	1.5m (I)	2y6m (I)	3y9m (I)			unchanged
O.K.	7	M	3m (I)	1y10m (I)				healed	T.K.	6	M	1m (I)	4m (I)	1y3m (I)			healed
T.N.	11	M	2m (I)	5y8m (I)				healed	M.T.	9	M	2m (I)	8m (I)				healed
F.M.	11	M	3m (I)	7m	2y9m (I)			unknown	K.K.	9	F	3m (I)	8m (I)				unknown
I.T.	11	F	2.5m (I)	5.5m (I)				unknown	H.H.	3	F	3m (I)	6m (I)	2y10m	2y11m (I)		unchanged
K.R.	9	M	1.5m (I)	4y				healed	T.K.	14	F	1m (I)	11m (I)				unchanged
H.C.	12	M	2.5m (I)	4.5m (I)	2y11m (I)			healed	K.H.	3	M	1m (I)	2.5m (I)				healed
S.S.	13	F	1.5m (I)	5m (I)	5y7m (I)			unchanged	N.Y.	9	M	2.5m (I)	6m (I)				unchanged
I.H.	8	F	0.5m (I)	4m (I)				healed	T.K.	2	F	2m (I)	4.5m (I)				healed
Y.T.	9	M	3m (I)	5m (I)	2y5m (I)			healed	N.K.	5	F	1m (I)	5.5m (I)				death
Y.K.	13	M	2m (I)	3.5m (I)				healed	F.Y.	10	M	2m (I)	6m (I)	1y7m (I)	2y4m (I)	4y3m (I)	unchanged
N.A.	2	F	7m (I)	2y (I)				healed	S.A.	7	M	10m (I)	1y5m (I)				healed
S.K.	10	M	1m (I)	9m (I)				healed	I.S.	12	M	4m (I)	2y2m (I)				unchanged
W.M.	8	F	1.5m (I)	1y3m (I)				healed	M.K.	8	M	9m (I)	1y2m (I)				unchanged
T.T.	14	M	3.5m (I)	1y5m (I)				unknown	K.H.	5	F	2m (I)	7m (I)				unchanged

I. no renal disease II. acute glomerulonephritic III. subacute glomerulonephritic or nephrotic IV. chronic glomerulonephritic

表6 腎生検所見，光顕で観察した糸球体数と病変

症例	腎生検時期 (腎炎発症後)	Normal or Minimal	Segmental Proliferation	Global Proliferation	Crescent	Sclerosis	Others
1. C.Y.	① 4W	12 (41%)	2 (7%)	0	12 (41%)	3 (10%)	
	② 1Y 9M	13 (54%)	7 (29%)	1 (4%)	0	3 (13%)	
2. H.Y.	① 8W	3 (9%)	3 (9%)	21 (64%)	4 (12%)	2 (6%)	
	② 7M	0	0	2 (100%)	0	0	
	③ 3Y 6M	2 (40%)	3 (60%)	0	0	0	
3. A.A.	① 7M	0	0	0	0	0	
	② 1Y 3M	7 (78%)	2 (22%)	0	0	0	
4. T.M.	① 8M	0	1 (14%)	0	3 (43%) F.3 (43%)	0	尿細管萎縮
	② 1Y 2M	0	0	4 (40%)	F.1 (10%)	5 (50%)	尿細管萎縮
5. S.N.	① 2Y 6M	19 (90%)	2 (10%)	0	0	0	
	② 4Y 7M	2 (100%)	0	0	0	0	

F.: fibrous crescent

III型すなわちネフローゼ型・crescent および sclerosis を伴うものは遷延しているものが多かった。

今回われわれは，現在 follow up 中の経時的腎生検5例 (計11腎生検) を選び，検討を行った。5例の光顕所見をまとめたのが表6で，第1回目腎生検で crescent の病変が中心である症例1と4を比較してみると，尿所見が改善した症例1は crescent の糸球体が41%にみられるものすべて cellular であったのに対して，慢性腎不全となっている症例4は cellular crescent 43%以外に症例1にない fibrous crescent が43%あり，合計86%

と crescent の%も高く，この crescent の%のみならず，特に fibrous crescent の存在が腎機能障害に影響したと思われる。また，症例1が腎炎発症4週に腎生検施行，crescent が多いため早期よりステロイド剤・抗凝固療法・免疫抑制剤の併用と積極的に治療したのに対して，症例4は対症療法にとどまり，発症8カ月に当科紹介され，第1回腎生検施行後抗凝固療法を行ったが，治療時期が早期でなかったこと，また，年齢が高かったことなどが現在の慢性腎不全という結果に何らかの影響をおよぼしているとも考えられる。症例2は，glo-

bal mesangial proliferation が中心の腎病変で、一時期ネフローゼ症候群も呈したが、約4年という長期はかかったものの治癒しており、同様に症例3も4年半にて治癒している。症例5は、肉眼的血尿が頻回にみられるが、第1・2回目とも尿所見からは考えにくいほど、ほとんど normal あるいは minimal change であり、5年10カ月経過してなお血尿・蛋白尿持続しているが、腎機能は正常である。

電顕所見をまとめたのが表7であるが、転帰と電顕所見をまとめた時、予後不良例に多く認められた所見に米印(*)をつけた^{6),7)}。

これを加味しながら表7をみると、electron dense deposits では sub-endothelial および mesangial deposits が大半の標本にみられ、微少血尿のみの状態であった症例2の第3回腎生検でも mesangial deposits がみられ、Schulman et al.⁸⁾ にも、腎炎のない糸球体にも変化がみられたと報告しているように、尿所見が軽快しても、electron dense deposits はしばらく残存すると思われる。よって、尿所見がなくなっても慎重な経過観察が必要と考える。基底膜の変化では、網目状構造が経過の長い例や尿所見の強い例に認められた。Mesangium の変化では、経時的に増殖していく例はやがて毛細管腔の閉塞を導びきやすく、可逆的变化ではあるが、mesangium の強い増殖は注意すべき所見と思われる。

蛍光染色所見(表8)は、従来の報告どおり IgA が mesangium 優位であり、予後を左右する所見は特に見あたらなかった。

腎生検時期については、Habib⁹⁾ は3カ月、中原ら⁹⁾ は急性腎炎症状+ネフローゼ症候群を呈した群では直ちに、無症候性蛋白尿血尿群には蛋白尿強ければ6カ月、Counahan ら¹⁰⁾ は特に時期を

表7 電子顕微鏡所見

症 例	腎生検時期 (腎炎発症後)	DEPOSITS				CHANGES of GBM				CHANGES of MESANGIUM						
		SUBEPI.*	SUBENDO.	MESANGIAL	INTRAMEMBR.	THICKENING	ATTENUATION	WRINKLING	NETWORK * FORMATION	GAP	INCREASED * MATRIX	INCREASED * CELLS	PARTIAL CAPILLARY COLLAPSE	OBSTRUCTION of CAPILLARY LOOP	* MICROSPHERICAL PARTICLES	
1. C.Y.	① 4W		#	#		+						+	+	+		
	② 1Y9M		+	+		+			+	+	+	+	+	+		
2. H.Y.	① 8W		+	+	+	+			+	+		#	+	+	#	
	② 7M		+	#	+	+	#		+	#	+	#	#	+	+	
	③ 3Y6M				+	+										
3. A.A.	① 7M		#	#	+		+	#	+		+	+	+			
	② 1Y3M		+	+	+	+		#	+	+	+	#	#	+		+
4. T.M.	① 8M		+	+	+	+	+	+	+		#	#	+	+	+	#
	② 1Y2M		+	+	#	#	+	+	+	+	#	#	+	+		
5. S.N.	① 2Y6M		+	+	+		+				+					
	② 4Y7M		+	+	#		+	+			+	+	+			

SUBEPI. : Subepithelial
SUBENDO. : Subendothelial
INTRAMEMBR. : Intramembranous

表8 蛍光抗体法所見

症 例	腎生検時期 (腎炎発症後)	IgG		IgA		IgM		C ₃		C ₄		C _{1q}		Fib.	
		C	M	C	M	C	M	C	M	C	M	C	M	C	M
1. C.Y.	① 4W	+	-	-	#	±	-	+	-	-	-	ND	ND	+	-
	② 1Y9M	-	-	-	#	±	-	±	-	-	-	-	-	-	-
2. H.Y.	① 8W	-	-	-	#	-	±	-	+	-	-	-	-	-	+
	② 7M	-	-	-	#	±	-	+	+	-	-	-	-	-	-
	③ 3Y6M	-	+	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
3. A.A.	① 7M	±	-	-	#	±	-	-	#	-	-	-	-	-	+
	② 1Y3M	-	+	-	#	+	+	-	+	-	-	-	-	-	±
4. T.M.	① 8M	±	-	-	+	-	±	-	±	-	-	-	-	-	-
	② 1Y2M	±	±	+	#	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
5. S.N.	① 2Y6M	-	-	-	±	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	② 4Y7M	-	-	-	±	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-

C : capillary
M : mesangium
ND : not done

指定せず、ネフローゼ症候群をはじめとする種々の徴候により判断している。我々も尿所見をはじめ経過が安定しない例は、腎炎発症3カ月までに施行し、症例により原則として6カ月以上の間隔をあけ再腎生検を施行している。腎生検所見と予後の関係を見るには、光顕が主で crescent の%が大きく関連しており^{8),10)}、50%が1つの境界線とも思われる^{4),10),12)}が、crescent の%もさることながら、特に crescent のうちでも fibrous なもの%に注目したい。また、症例3の第1回腎生検のように光顕材料内に糸球体がない場合や、あっても少なすぎる場合には、上述した電顕所見も有用であ

と思われる。

なお、治療に関しては確定したものはないが、症例により早期からの抗凝固療法¹³⁾、多剤併用療法¹⁴⁾、Methylprednisolone のパルス療法¹⁵⁾が有効との報告もあり、腎不全になる症例もあることを考えると、試みる必要があると思われる。

結 語

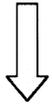
経時的腎生検をし得た紫斑病性腎炎5例(計11腎生検)について検討した。腎機能障害には、crescent とくに fibrous crescent に注目し、また、早期からの治療も考慮しなければならないと考える。

§ 文 献

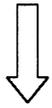
- 1) 小林 収：アナフィラクトイド紫斑病性腎炎。小児腎臓病学，1 版(下)，金原出版，東京，755, 1972.
- 2) 和田博義：紫斑病性腎炎。小児内科，13；2253, 1981.
- 3) Heaton, J.M. et al.: Localization of glomerular "deposits" in Henoch-Schönlein in nephritis. *Histopathology.*, 1, 93, 1977.
- 4) Hurley, D.M. et al.: Anaphylactoid purpura nephritis. *Clinicopathological correlation. J. Pediatr.*,

81, 904, 1972.

- 5) 小林 収，他：Schönlein-Henoch 症候群の臨床。小児科臨床，29, 1491, 1976.
- 6) 前田 浩，他：Henoch-Schönlein 紫斑病性腎炎—(2)形態 (b)電顕。日腎会誌，24, 785, 1982.
- 7) 服部益治：小児 Schönlein-Henoch 紫斑病性腎炎の電子顕微鏡的研究—特に経時的観察について—。兵医大会誌，8, 1, 1983.
- 8) Hamberger, J.: *Advances in nephrology*, Year book medical publishers, 1976.
- 9) 中原千恵子，他：紫斑病性腎炎の問題点。腎と透析，12, 539, 1982.
- 10) Counahan et al.: Henoch-Schönlein nephritis. *Contrib. Nephrol.*, 7, 143, 1977.
- 11) Meadow, S.R.: The prognosis of Henoch-Schönlein nephritis. *Clinical Nephrol.*, 9, 87, 1978.
- 12) Levy, M. et al.: Anaphylactoid purpura nephritis in childhood. Natural history and immunopathology. *Adv. Nephrol.*, 6, 183, 1973.
- 13) 和田博義，他：Schönlein-Henoch 症候群の腎変化。小児科臨床，35, 2247, 1982.
- 14) Kincaid-Smith, P. et al.: Anticoagulants in "irreversible" acute renal failure. *Lancet*, 2, 1360, 1968.
- 15) 奥田六郎：アナフィラクトイド紫斑病。小児科 Mook No 15, 金原出版，東京，175, 1980.



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

Henoch-Schonlein(Anaphylactoid,血管性,アレルギー性)紫斑病は,皮膚・消化器および関節症状を主徴とする疾患で,小児に多く,その病因について未だ十分に解明されていない。

この Henoch-Schonlein 紫斑病に合併する腎炎,すなわち紫斑病性腎炎は,二次性糸球体疾患として大半は良好であるが,経過は一般に遷延し易く,慢性経過を示す例や急速に腎不全まで進行する例もあり,また,成人の慢性腎不全の原因の 1 つともなり,重要な腎疾患の 1 つである 1),2)。

今回,われわれは,紫斑病性腎炎で経時的腎生検をし得た症例について検討した。