

小児期 Focal segmental glomerulosclerosis の検討

吉 川 徳 茂

神戸大学小児科

序 言

Focal segmental glomerulosclerosis

(FSGS) は一部の糸球体の、しかもその糸球体の一部分に局限した硬化が特徴の腎疾患で、臨床的には全例に蛋白尿がみられ、ネフローゼ症候群 (NS) を呈することが多い。本症は 1957 年、Rich (1) が最初に報告したが、1970 年に Churg (2) と White (3) によって、小児 NS の組織分類が発表された後、ステロイド抵抗性 NS の一因として広く認識されるようになった。

本邦では学校検尿の普及により、無症候性蛋白尿で FSGS が発見されることもまれではない (4)。成人例では、NS を伴う FSGS は NS を伴わない FSGS に比し予後が不良であるとの報告が多いが、小児例においては検討されていない。又、FSGS の患児は腎不全に進行するものが多いが、完全寛解する症例もみられる。小児期の FSGS には予後良好なものと不良なものがあり、治療方針を決定する上でも、本症の予後因子の検討は重要であると思われる。

FSGS の病因は不明であるが、私供は糸球体の morphometry で、FSGS では minimal change NS (MCNS) に比し上皮細胞の数が少ないことを明らかにして以来 (5)、電顕観察時糸球体上皮細胞の変化に注目してきたが、FSGS では多くの症例で、上皮細胞に空胞が存在することに気づいた (6)。

そこで、今回は (1) NS を伴う FSGS 患児と無症候性蛋白尿の FSGS 患児との間に差異があるかどうか、(2) FSGS の予後因子、(3) FSGS

における糸球体上皮細胞空胞化の意義について検討した (6, 7)。

対象・方法

神戸大学小児科および都立清瀬小児病院で腎生検を施行し、FSGS と診断した 57 例を対象とした。

FSGS は糸球体の一部の係蹄に局限した、sclerosis 又は hyalinosis が存在し、SLE や Henoch-Schönlein purpura のような全身性疾患のあるもの、発症時 1 才未満のもの、IgA 腎症、遺伝性腎炎、逆流性腎症、hypoplasia を除外し診断した。

糸球体上皮細胞空胞化の検討は NS を呈した FSGS 34 例と MCNS の 34 例について行った。

成 績

1. NS の有無と FSGS

NS ($1\text{g}/\text{m}^2/\text{日}$ 以上の高度蛋白尿+血清アルブミン $2.5\text{g}/\text{dL}$ 以下) の有無により患児を 3 群に分類した。group 1: 無症候性蛋白尿で発見され、経過中 NS を呈さなかった症例、group 2: 無症候性蛋白尿にて発見されたが、経過中 NS を呈した症例、group 3: NS で発症した症例。

表 1 は初診時の臨床所見を示す。group 1 11 例、group 2 14 例、group 3 32 例で、group 2 の患児は蛋白尿発見、1~63 ヶ月 (平均 25 ヶ月) 後に NS を呈した。3 群の男女比、発症年齢、血尿の頻度はほぼ同じである。2 例に高血圧、4 例に腎機能低下を認めた。

group 2 と 3 の NS に対して Prednisolone $2\text{mg}/\text{kg}/\text{日}$ を 4 週間投与したが、蛋白尿が消

失したのは group 3 の 8 例だけであった。しかしこの 8 例中 6 例は再発し、prednisolone 治療に反応しなくなった。group 2 の症例は全例 prednisolone 抵抗性であった。Prednisolone 治療に反応しなかった group 2 の 6 例と group 3 の 20 例に cyclophosphamide 2~3mg/kg/日 を 8~12 週投与したが、蛋白尿が消失したのは group 3 の 5 例のみであった。

表 2 は経過観察最終時点での患児の状態を示す。group 3 の観察期間は group 1, 2 に比し長い ($p < 0.05$)。group 1 の 45%, group 2 の 43%, group 3 の 44% が腎不全 ($GFR < 60 \text{ ml/min}$) へ進行した。一方、完全寛解は group 3 にのみみられ、14 例であった ($p < 0.01$)。

表 3 は光顕所見を示す。発症から初回腎生検までの平均期間は group 1 12 ヶ月, group 2 19 ヶ月, group 3 39 ヶ月で、group 3 は長い ($p < 0.05$)。糸球体内の segmental sclerosis の部位は係蹄末梢部に局在している末梢型が 12 例、血管極部に局在している症例が 40 例、血管極と末梢の両方に sclerosis を認めたのが 4 例で、1 例は局在を決定できなかった。segmental 又は global sclerosis の頻度は 3 群間で差を認めなかった。軽度のメザンジウム増殖は 11 例に見られたが、中等度のメザンジウム増殖は group 2 の 1 例にのみ見られた。尿細管萎縮、間質の線維化、細胞浸潤は多くの症例に認めた。8 例に軽度の細動脈肥厚を認めた。

蛍光抗体法は 45 例で施行した。8 例に segmental な IgG の沈着、1 例に segmental な IgA の沈着を認めた。IgM の segmental な沈着は 28 例に、global なメザンジウムへの沈着は 11 例にみられた。C3 の segmental な沈着は 23 例にみられた。これら蛍光所見は 3 群間で差はなかった。

45 例を電顕で観察し、全例に足突起の癒合、14 例に上皮細胞の糸球体基底膜からの剥離、24 例に上皮細胞の空胞化、24 例に mesangial deposits、4 例に subendothelial deposits

を認めたが、3 群間に差はなかった。

2. FSGS の予後因子

表 4 は臨床症状と予後との関係を示す。完全寛解例、蛋白尿持続例、腎不全例の間に男女比、発症時の年齢、血尿、高血圧、腎機能低下の頻度に関して差はみられない。Prednisolone に反応した 8 例中 5 例が完全寛解、2 例が腎不全に進行した。一方、Prednisolone 抵抗例 37 例中 9 例 (24%) が寛解、17 例 (46%) が腎不全に進行したが、統計学的有意差は認めなかった。

表 5 は光顕所見と予後との関係を示す。global sclerosis の比率は腎不全例は寛解例に比し高いが ($p < 0.05$)、腎不全例 25 例中 11 例で global sclerosis はみられず、global sclerosis の% から予後を予測するのは困難である。血管極に segmental sclerosis を認めた 44 例中 25 例が腎不全に進行したが、末梢部のみに segmental sclerosis を認めた 12 例では腎不全進行例はみられなかった ($p < 0.01$)。segmental sclerosis の%, hyaline deposit, メザンジウム増殖、尿細管間質変化、細動脈壁肥厚の頻度に関して 3 群間で差は認めなかった。

3. 糸球体上皮細胞空胞化の意義

NS を呈した FSGS の 34 例と MCNS 34 例の硬化のない糸球体又は segmental sclerosis を伴う糸球体では硬化のない部分の上皮細胞を電子顕微鏡で観察した。糸球体上皮内の空胞の大きさは直径 1~5 μm で、その数も多数みられるものから数個みられるものまで様々であるが、空胞が大きくなるほどその数も増加する傾向にあった。空胞の程度により、大きなのが多数存在する 3+ から 0+ までに分類した。

表 6 から、血管極型 FSGS では空胞は 24 例中 19 例にみられるが、末梢型 FSGS では 10 例中 2 例に、MCNS では 29 例中 5 例に軽度の空胞を認めただけであった ($p < 0.01$)。

表 7 は FSGS における空胞化と生検時の蛋

白尿の程度との関係を示す。生検時NSを呈した19例中15例、高度蛋白尿を示した9例中6例に空胞がみられたが、軽度蛋白尿又は蛋白尿のない症例では空胞は認めなかった($p < 0.01$)。

表8はFSGSにおける空胞と予後との関係を示す。空胞を認めた21例中11例が腎不全に進行したが、空胞のない症例で腎不全へ進行したのは13例中1例にすぎない($p < 0.01$)。

上皮細胞の空胞化と性、発症時年齢、生検時の血尿、高血圧、腎機能低下の有無との間に関係はみられなかった。

考 察

糸球体のsegmental sclerosisはFSGSに特異的なものではなく、他の腎症でもよくみられる。特にIgA腎症、遺伝性腎炎の散発例の中には光顕所見だけでは、FSGSとの鑑別の困難な症例もあり、蛍光抗体法、電顕所見も参考にして診断する必要があると思われる。

本邦では学校検尿によりNSを呈しない、蛋白尿が唯一の所見の無症候性FSGSの患児がよくみられる。成人例ではNSを呈するFSGSに比し無症候性FSGSの予後は良好であるとの報告が多いが、今回の小児例の検討ではNSの有無は予後に関係しないことが明らかになった。むしろ完全寛解はNS発症例に多くみられた。無症候性蛋白尿で発見された症例のうち半数以上が経過中NSを呈しており、FSGSをNSの有無により別々に取扱う必要はないと思われる。

私供はこれまでに、血管極型FSGSは予後不良であるが、末梢型FSGSの予後は良好であると報告してきた(8)。今回の検討でも末梢型で腎不全進行例はないが、血管極型では半数以上が腎不全へ進行した。又、segmental sclerosisの糸球体内局在が、FSGSの予後を予測しうる唯一の所見であった。

FSGSの最も著明な電顕所見は糸球体上皮細胞の空胞化である(7,9)。上皮細胞の空胞化は他の腎疾患でもみられるが、FSGSは

ど著明でなく、MCNSではみられないことから、FSGSの発症及び病変の進行に関与しているものと思われる。つまり、持続する蛋白尿により上皮は障害され、空胞化し、その結果、基底膜の形成も障害され、その部位の係蹄は硬化してゆくものと思われる。

結 論

1. NSの有無と予後との間に関係はない。
2. FSGSの唯一の予後因子はsegmental sclerosisの局存である。
3. 糸球体上皮細胞の空胞化はFSGSの病変の進行に関与していると思われる。

参 考 分 献

- 1) Rich A.R.: A hitherto undescribed vulnerability to the juxtamedullary glomeruli in lipid nephrosis. Bull. Johns Hopkins Hosp. 100: 173 - 183, 1957.
- 2) Churg J., Habib R. and White R.H.R.: Pathology of the nephrotic syndrome in children: A report for the International Study of Kidney Disease in Children. Lancet i: 1299 - 1302, 1970.
- 3) White R.H.R., Glasgow E.F. and Mills R.J.: Clinicopathological study of nephrotic syndrome in childhood. Lancet i: 1353 - 1359, 1970.
- 4) Yoshikawa N., Uehara S., Yamana K., Ikeuchi H., Hiraumi M., Matsuo T. and Okada S.: Clinicopathological correlations of persistent asymptomatic proteinuria in children. Nephron 25: 127 - 133, 1980.
- 5) Yoshikawa N., Cameron A.H. and White R.H.R.: Glomerular morphometry I: Nephrotic syndrome in childhood. Histopathol. 5: 239 - 249, 1981.
- 6) Yoshikawa N., Ito H., Akamatsu R., Matsuyama S., Hasegawa O., Nakahara C. and Matsuo T.: Focal segmental glomerulosclerosis with and without nephrotic syndrome in children. J. Pediatr. in press,

1986 .

7) Yoshikawa N., Ito H., Akamatsu R., Hazikano H., Okada S. and Matsuo T. : Glomerular podocyte vacuolation in focal segmental glomerulosclerosis. Arch. Pathol. Lab. Med. in press, 1986 .

8) Ito H., Yoshikawa N., Aozai F., Hazikano H., Sakaguchi H., Akamatsu R., Matsuo T. and Matsuyama S. : Twenty - seven children with focal segmental

表 1

Initial Clinical Findings in 57 Children with Focal Segmental Glomerulosclerosis			
	Group 1	Group 2	Group 3
No. of patients	11	14	32
Boys/Girls	3/8	9/5	15/17
Initial presentation :	Proteinuria	Proteinuria (Nephrotic syndrome)	Nephrotic syndrome
Age (years) - mean $\pm$ SD	6.0 $\pm$ 2.6	8.2 $\pm$ 3.3	6.5 $\pm$ 3.8
- range	1.8 - 10.3	2.3 - 12.5	2.0 - 15.6
Hematuria (macroscopic)	4	6	14 (3)
Hypertension	0	0	2
GFR < 60 mL/min	2	1	1

表 3.

Light Microscopy Findings in FSGS			
	Group 1	Group 2	Group 3
No. of patients	11	14	32
% of glomeruli showing segmental sclerosis	18 $\pm$ 9.7	16 $\pm$ 15	22 $\pm$ 18
Location of segmental sclerosis :			
Peripheral	1	1	10
Hilar	9	12	19
Hilar + Peripheral	1	1	2
unknown	0	0	1
Hyaline deposits	6	6	13
% of glomeruli showing global sclerosis	11 $\pm$ 19	8.4 $\pm$ 19	14 $\pm$ 21
Mesangial proliferation	1	2	9
Tubulo-interstitial changes	9	12	22
Arteriole wall thickening	0	2	6

表 5

Pathologic Findings and Outcome in FSGS			
Status at follow-up	Normal urine	Persistent proteinuria	Renal failure
No. of patients	14	18	25
Global sclerosis	4	8	14
% of glomeruli showing global sclerosis	3.6 $\pm$ 8.2	6.2 $\pm$ 9.6	20 $\pm$ 26
% of glomeruli showing segmental sclerosis	17 $\pm$ 16	21 $\pm$ 17	21 $\pm$ 15
Location of segmental sclerosis :			
Peripheral	8	4	0
Hilar	5	14	25
Unknown	1		
Hyaline deposits	5	9	11
Mesangial proliferation	6	2	4
Tubulo-interstitial changes	9	14	20
Arteriole wall thickening	1	1	5

表 7

Podocyte Vacuolation and Severity of Proteinuria at Biopsy in FSGS					
Proteinuria at biopsy	No. of patients	Podocyte vacuolation			
		0	1+	2+	3+
Nephrotic syndrome	19	4	1	7	7
Heavy but non-nephrotic	9	3	4	2	
Slight or no	6	6			

glomerulosclerosis : Correlation between the segmental location of the glomerular lesions and prognosis, Clin. Nephrol. 22 : 9 - 14 , 1984.

9) Yoshikawa N., Cameron A. H. and White R.H.R. : Ultrastructure of the non-sclerotic glomeruli in childhood nephrotic syndrome. J. Pathol. 136 : 133 - 147, 1982.

表 2

Clinical Status at Latest Follow-up in FSGS			
	Group 1	Group 2	Group 3
Duration of follow-up (month)	59 $\pm$ 31	54 $\pm$ 30	84 $\pm$ 47
No. of patients	11	14	32
Normal urine and GFR	0	0	14
Persistent proteinuria (nephrotic)	6	8 (3)	4 (1)
Chronic renal failure (death, dialysis and transplantation)	5 (3)	6 (6)	14 (11)

表 4

Clinical Findings and Outcome in FSGS			
Status at follow-up	Normal urine	Persistent proteinuria	Renal failure
No. of patients	14	18	25
Boys/Girls	8/6	9/9	10/15
Initial presentation :			
Age (years)	8.5 $\pm$ 4.5	6.8 $\pm$ 3.9	6.0 $\pm$ 2.7
Hematuria	6	8	10
Hypertension	1	0	1
GFR < 60 mL/min	0	1	3
Initial steroid response	5/14	1/12	2/19

表 6

Podocyte Vacuolation in Focal Segmental Glomerulosclerosis (FSGS) and Minimal Change Nephrotic Syndrome (MCNS)					
	No. of patients	Podocyte vacuolation			
		0	1+	2+	3+
Hilar FSGS	24	5	5	7	7
Peripheral FSGS	10	8		2	
MCNS	34	29	5		

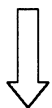
表 8

Podocyte Vacuolation and Outcome in FSGS					
Clinical state at follow-up	No. of patients	Podocyte vacuolation			
		0	1+	2+	3+
Normal urine and GFR	9	6	1	1	1
Persistent proteinuria	13	6	1	4	2
Chronic renal failure	12	1	3	4	4



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.NSの有無と予後との間に関係はない。
- 2.FSGSの唯一の予後因子は segmental sclerosis の局存である。
- 3.糸球体上皮細胞の空胞化は FSGS の病変の進行に関与していると思われる。