

IgA 腎症の定量形態学的研究

岡田 正明

国立病院医療センター臨床研究部

序言

IgA 腎症は小児から老人までに発症する慢性腎炎の一種で、現在わが国で最も多い腎症である。その進行は緩慢とはいえ15%前後の患者は比較的短期間に腎不全に至り、適切な治療も定っていないのが現状である。この研究は、形態学を数量化客観化し、経時的に施行されたIgA 腎症の腎生検組織について、その病変の進行と、投与された薬物によりその進行がどのように変容したかを研究したものである。

対象・方法

IgA 腎症と診断された患者のうち、経時的に腎生検を受け、その組織中に十分な数の糸球体が含まれ、なお経過の観察が臨床的に十分なされている30症例を対象とした。男18例、女12例、平均年齢は27.3才である。

パラフィン包埋、2~3μmの薄切切片にPAM-H&E染色を施し、各生検切片より代表的な糸球体5個を選び出した。これら糸球体を顕微鏡写真から白黒の印画とし、糸球体の銀陽性物質のその糸球体断面積に占める割合を、パーセント表示で表し糸球体硬化度(GSI)とした。このGSIの経時的变化(ΔGSI)を治療法別に検討した。計測にはオリンパス社製の画像解析装置(PAS-3000)を用いた。

成績

対象を治療法により次の3群に大別した。

I群：未治療群、5例よりなり男2例、女3例で初回生検時の平均年齢は23.6才である。平均49.4ヶ月の観察期間中にGSIの平均は、7.33%

から10.95%に3.72ポイント増加した。1例に軽い腎機能低下がみられた。腎の組織学的活動性は低く、最終生検時にもその増加は認められなかった。

II群：抗血小板薬(DP)を主とし、抗凝固薬も併用投与された群。13例よりなり、男7例、女6例で初回生検時の平均年齢は28.4才であった。平均54.2ヶ月の観察期間の後、GSIは10.66%から14.98%へと4.32ポイント上昇した。最終生検時には3例に軽い、1例でやや強い腎機能の低下が認められた。初回生検時の腎の組織学的活動性は多少高く、最終生検時にもこの活動性はわずかに増加していた。

III群：ステロイド(PSL)を投与された群で、一部にはパルス療法(PT)も行われている。全例にDPあるいは抗凝固薬投与が併用されている。12例よりなり、男女比は9対3で初回生検時の年齢は平均27.8才であった。平均観察期間は3群中最も短かく16.3ヶ月で、この間にGSIは16.90%から22.15%へと増加、ΔGSIは5.55ポイントであった。初回生検時の組織学的活動性は高く、ことに糸球体の炎症病変が高率にみられ、12例中7例に半月体形成が明らかであった。また腎の荒廃も初回生検時からやや強く、他の群の2倍程度に認められた。最終生検時には組織学的活動性はほぼ半減したものの、荒廃は多少増強していた。

考察

IgA 腎症は1968年Bergerらにより提唱された疾患概念であり、わが国では最も多い病態と推定されている。小児、成人を通じて、集団検尿

で発見されるものが多く、大多数の患者は明らかな自覚症状を示さない。経過は一般には比較的緩慢で、数年あるいは十数年の経過では、そのほとんどが十分な腎機能を保持していると考えられている。したがって、小児期発症のIgA腎症患者の大半は、その疾患を成人期にまで持ち越すと考えられる。しかし一部の患者(15%前後)は比較的短期間のうちに腎機能の低下をきたし、腎不全に陥るといわれる¹⁾。

IgA腎症は小児、成人の別なく侵す慢性糸球体腎炎の一種であるが、この腎症が疾患概念として慢性腎炎から分離されたのは比較的最近のことであり、原因や自然経過、増悪因子などの解明は未だ十分ではない。さらに治療法についても研究者間の合意は得られておらず、各々が、個々の症例について最適と考える治療を行っているのが現状である。治療に関しては、一般的にはIgA腎症が「炎症」の程度が比較的軽いことなどより、強力な治療を施すことはむしろ少なく、抗凝固薬、DPなどの抗炎症作用に期待したり、組織学的活動性や組織障害の軽い症例では、日常生活への配慮のみで薬物治療を施行しない症例も少なくない。

一方IgA腎症は腎糸球体への免疫グロブリンと、多くの場合補体成分の沈着が特徴であるので、免疫学的機序、ことに免疫複合物の糸球体への沈着が原因とする考え方もある²⁾。この考え方からすれば、ステロイドなどの免疫抑制作用と消炎作用の両者を備えた薬物投与が、IgA腎症の治療には有効と考えられる。事実IgA腎症の治療にはステロイドがより有効との報告もある^{3),4)}。さらにステロイドは炎症性反応(組織学的活動性)の強い腎症では、その反応を急速に鎮静化することが知られており⁵⁾、このような炎症を鎮める目的で、活動性のIgA腎症にステロイドが投与される。

この研究は、これら様々な問題点を、形態学的観点から、比較的客観性が高くかつ数量化によって統計学的にも処理できるよう、定量化して検討したものである。

対象としたIgA腎症例3群間には、初回生検時にすでにそのGSIに差がみられ、また観察期間にもことにⅢ群が極端に短いという差があり、統計学的に扱うには必ずしも適当な集団とはいえない。しかしそれでも、IgA腎症においては、糸球体の硬化性病変は時と共に確実に進行し、その進行は既存の薬物療法では止めることができぬものであることが確認された。さらに、ステロイド治療は糸球体硬化を促進させる可能性も示唆された。ステロイドが腎の荒廃をもたらすことはループス腎炎などですでに知られており^{5),6)}、IgA腎症でも同様なことが起り得るといえる。図2のように、Ⅱ、Ⅲ群では初回生検時にGSIをマッチさせることができるので、この点を利用しステロイドが本当に糸球体硬化を促進させるか否かを検討したのが表2である。この表から明らかなように、ステロイドはDPに比し、有意($P<0.02$)に短かい期間で同程度の糸球体硬化をもたらすといえる。しかしⅢ群では組織学的活動性が高く、ことに半月体形成の明らかなものが表2中の7例に4例も含まれている。半月体形成を伴うIgA腎症の予後は不良との報告もあり⁷⁾、糸球体硬化の促進はステロイド投与のためだけではないかも知れない。この点の検討はprospective, controlled studyを行わなければ、結論は出せない。ちなみに、Ⅰ、Ⅱ群間の比較では、共に4例づつで初回、最終生検時の平均GSIはⅠ群は5.43から11.04(観察月数36.7ヶ月)、Ⅱ群は6.23から10.97(観察月数53.7ヶ月)であり、DPは糸球体硬化を促進しないと考えられる。

結論

1. IgA腎症では、治療の有無にかかわらず糸球体の硬化性変化は時と共に進行する。
2. ステロイドの投与は、糸球体硬化を促進させる可能性がある。
3. しかし糸球体硬化はIgA腎症における糸球体の組織学的活動性の結果とも考えられる。
4. DP投与では、糸球体硬化が促進するといふ証拠はない。しかし組織学的活動性を鎮静

化させる能力は弱いと考えられる。

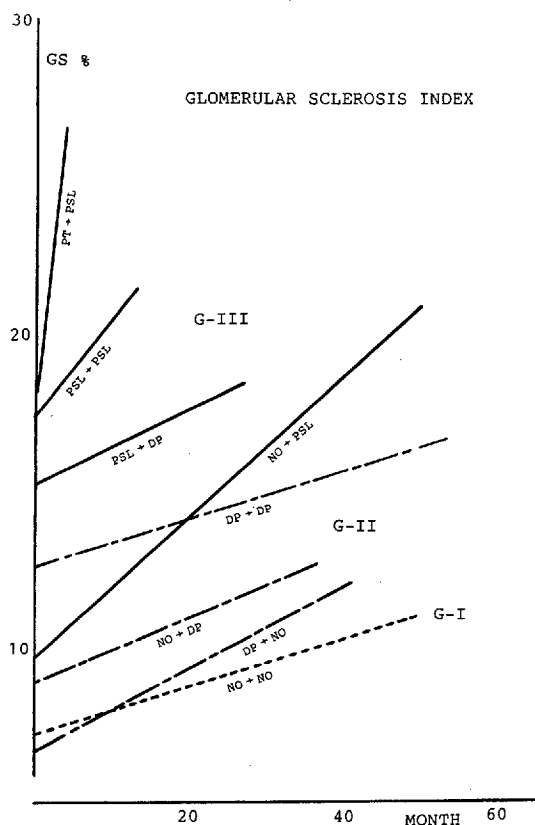
5. 以上の諸点をより明確化させるためには、よく計画されたprospectiveな研究が不可欠で、この研究なしではIgA腎症に対する、有効な治療法の確立は望めない。

参考文献

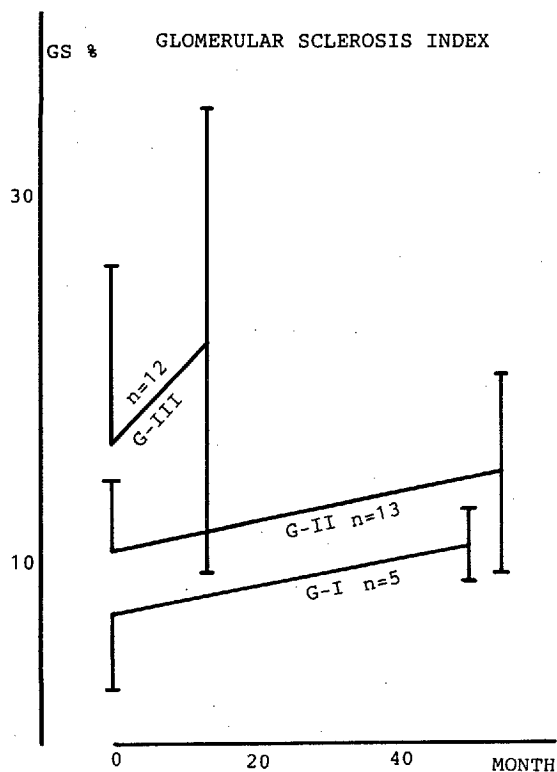
1. 北島武之, 山口 裕: 治る腎炎治らぬ腎炎, IgA腎症, 日腎会誌, 27; 1009-1010, 1985.
2. Tomino, Y., Sakai H., Miura M., Nomoto Y., Umehara K. and Hashimoto K.: Detection of antigenic substances in patients with IgA nephropathy. Contrib. Nephrol. 40: 69-73, 1984.
3. 小林 豊, 藤井一史, 陳 香美, 比企能之, 重松秀一: 多量の蛋白尿を伴ったIgA腎症の臨床病理像とステロイド効果, 厚生省特

定疾患, 進行性腎障害調査研究班, 昭和59年度研究業績, P 222-228, 1985.

4. 小林 豊, 藤井一史, 比企能之, 中村瑞穂, 陳 香美, 館野純生: 中等度の蛋白尿を呈するIgA腎症に対するステロイド療法, 厚生省特定疾患調査研究班進行性腎障害昭和60年度研究業績発表会抄録集, P 45-45, 1986.
5. 岡田正明: Methylprednisolone pulse therapy: その組織病理学的評価, 腎と透析, 8; 535-541, 1980.
6. Balow, J.E., Austin III, H.A., Muenz, L.R., Joyce, K.M., Antonovych, T.T., Klippel, J.H., Steinberg, A.D., Plotz, P.H. and Decker, J.L.: Effect of treatment on the evolution of renal abnormalities in lupus nephritis. New Engl. J. Med. 311: 491-495, 1984.
7. Abe, T., Kida, H., Yoshimura, M., Yokoyama, H., Koshino, Y., Tomosugi, N. and Hattori N. Participation of extracapillary lesions (ECL) in progression of IgA nephropathy. Clin. Nephrol. 25: 37-41, 1986.



3群のGSIの変化。II, III群は治療法によりさらに細分化してある。



3群のGSIの変化を標準偏差も加えて表した。II, III群の最終生検時のGSIのバラツキは大きい。

図2の数値表示。

II, III群間での初回生検時GSIをマッチさせた比較。

GLOMERULAR SCLEROSIS IN IgA NEPHROPATHY IN RELATION TO TREATMENT								
GROUP	No of CASE	AGE	AI-SCORE Bx 1 Bx 2	FSI-SCORE Bx 1 Bx 2	GS-INDEX(%) Bx 1 Bx 2	MONTH between Bx	ΔGS	TREATMENT
I	5	23.6	1.5 1.5	1.8 1.1	7.23±4.13* 10.95±1.98¶ §	49.4	3.72	NO
II	13	28.4	1.9 2.1	0.8 2.0	10.66±3.73 14.98±5.33¶	54.2	4.32	DIPYRIDAMOLE
III	12	27.8	5.6 3.6	2.3 2.9	16.60±9.59* 22.15±12.60 §	16.3	5.55	STEROIDS

*p<0.05

¶p<0.05

§p<0.02

MATCHED COMPARISON OF GSI WITH GROUP II TO III

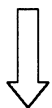
GROUP	NO.	CASES	GSI		MO.
			Bx 1	Bx 2	between Bx.
II	9	1, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 13	12.63 ±2.50	16.76 ±5.28	54.33±35.99*
III	7	1, 2, 4, 6, 7, 8, 9	14.56 ±2.56	18.97 ±5.08	16.14±13.90*

* p<0.02



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. IgA 腎症では,治療の有無にかかわらず糸球体の硬化性変化は時と共に進行する。
2. ステロイドの投与は,糸球体硬化を促進させる可能性がある。
3. しかし糸球体硬化は IgA 腎症における糸球体の組織学的活動性の結果とも考えられる。
4. DP 投与では,糸球体硬化が促進するという証拠はない。しかし組織学的活動性を鎮静化させる能力は弱いと考えられる。
5. 以上の諸点をより明確化させるためには,よく計画された prospective な研究が不可欠で,この研究なしでは IgA 腎症に対する,有効な治療法の確立は望めない。