

小児 MPGN の糸球体所見と臨床所見，治療予後に関する研究

小児慢性腎炎の治療法の開発に関する研究 小児慢性腎炎の薬物療法に関する研究

北川 照男，稲毛善四郎，栖原 優

小児MPGN 15例に対して，その臨床像，病理組織所見，治療，予後について検討を行った。各症例の診断時における病理組織診断は，MPGN mildが3例，moderateが5例，markedが7例であった。全例に副腎皮質ステロイドを中心とした治療が行われ，ステロイド反応型が10例(67%)，ステロイド不応型が4例(27%)であり，これまでの報告よりもステロイドに反応するものが多く，予後が比較的良好であるように思われた。

MPGN，ステロイド反応型，ステロイド不応型

【序言】MPGNは治療に抵抗し，Habibら¹⁾およびCameronら²⁾によれば10年生存率が50%前後と予後不良な腎炎であると報告されている。しかし，Westら³⁾を中心とするステロイド隔日投与，多剤併用療法(いわゆるカクテル療法)などさまざまな治療法が試みられ，その有効性が検討されてきた。

そこで，著者らはMPGNを蛋白尿の程度，発見してからの期間によってわけると共に，その組織学的重症度により3型に分類し，その各群に対するステロイド剤の有効性および予後につき検討を行ったので報告する。

【対象・方法】対象は昭和48年1月以降に経験したMPGN 15例(男児6例，女児9例)で，組織学的検索は，一般染色の他に蛍光抗体法，PAP法，電顕検索を行った。各症例は光顕所見よりその組織障害度をScore化し，その重症度よりMPGN mild，moderate，markedに分類し，各群の臨床像，ステロイド剤に対する反応性，予後について検討した。

経過中にネフローゼ症候群を呈した症例に対する治療は，体表面積1M²当り1日40～60mg，または体重1kg当り1日に1～2mgのprednisoloneを最高4ヶ月間連日投与し，その後，Westら³⁾の方法に準じて体重1kg当りpred-

nisolone 0.5～2.0mgの長期隔日投与を行った。ネフローゼ症候群を呈していない症例に対しては，体重1kg当り0.5～1.7mgのprednisolone長期隔日投与を行った。ステロイド剤治療施行12ヶ月後において，尿中蛋白定性でその程度が2段階以上改善のみられた症例をステロイド反応型，改善のみられない症例をステロイド不応型に分類した。

【成績】各症例の臨床像と腎生検までの期間を表1に示した。発見時の年齢は1歳から14歳平均9.8歳で9歳以上が11例で年長児に多い傾向がみられた。性比は男児1に対し女児1.5であり女児に多い傾向があった。罹病期間は1年から13年平均5.5年であった。発見動機は，学校検尿で発見された症例が9例(60%)と最も多く，ついでネフローゼ症候群を呈して来院したものが3例(20%)，急性腎炎症候群3例(20%)であった。15例中3例は学校検尿で発見された時に血尿のみを呈し，他はすべて血尿と蛋白尿で発見された。経過中に低補体血症のみられたものは13例(87%)であった。発見時に高血圧が認められたのは3例であった。発見時より初回腎生検までの期間は1ヶ月より2年4ヶ月で，平均8.2ヶ月であった。症例1は発症14ヶ月後に合併症により死亡したので，腎

日本大学医学部小児科

北川 照男，稲毛善四郎，栖原 優

組織は剖検で採取した。

表2に各症例の病理組織所見を示した。15例の初回腎生検の病理診断は、MPGN mildが3例、moderateが5例、markedが7例であった。電子顕微鏡による検索は7例に施行し、1例がtype IIIと診断され、他の6例はtype Iと診断した。症例5は電顕検索が施行されなかったが、光顕およびPAP法にて著明なintermembranous depositをみとめ、type II (dense deposit disease) と診断した。症例5, 8, 11の3例で2nd biopsyが施行され、症例5はMPGN mildよりMPGN moderateに変化し症例8はMPGN mildよりDPGN mildに変化した。症例11ではMPGN moderateよりDPGN moderateに変化した。

追跡腎生検の病理所見を含めて、腎生検所見と生検時の尿蛋白量との関係をみると、糸球体病変の軽いものに尿蛋白の少ないものが多い傾向がみられたが、mildであるにもかかわらず1日16gの蛋白尿を呈したものや、markedで1g以下の蛋白尿を呈した症例もあり、例外は認められるが、組織病変が重症なほど蛋白尿が多い傾向がみられた。

図1に経過中にネフローゼ症候群を呈した症例のステロイド治療と蛋白尿との関係を示した。症例1はネフローゼ症候群で発症した1歳男児で、ステロイド治療中に凝固亢進をきたし脳血栓を合併して死亡した。症例4は学校検尿で発見された12歳男児であり、ステロイド治療に反応せず発見3年後に慢性腎不全に陥り血液透析に移行した。症例3と症例12ではステロイド治療により不完全寛解I型を呈した。他の4例はステロイド治療により完全寛解した。これら8例の病理組織診断はMPGN mildが2例、moderateが1例、markedが5例であり、死亡例と慢性腎不全例および不完全寛解例は何れもmarkedの症例であった。

経過中に血清クレアチニン値が 2.0 mg/dl 以上に上昇した症例は、症例4, 7, 10の3

例であり、症例4のみが慢性腎不全に陥り血液透析に移行したが、他の2例は一過性に血清クレアチニンが上昇し、その後正常に復帰している。

図2に各症例のステロイド剤投与前、投与6ヶ月後、投与12ヶ月後での蛋白尿の変化を示した。症例1, 3, 4, 13はステロイド剤投与後12ヶ月でなお蛋白尿が不変であった症例で、ステロイド不応型に分類した。他の10例はステロイド剤投与前に比べて投与後の蛋白尿が2段階以上減少しており、ステロイド反応型に分類した。症例9はステロイド剤投与前に尿蛋白が(±)を示したためにステロイド反応型にも不応型にも分類できなかった。

MPGNの各組織型とステロイド反応性との関係をみると、mildの2例では全例有効で、moderateに分類した5例中1例のみがステロイドに反応せず、これはtype III MPGNだった。marked 7例中3例がステロイド不応型で、その1例は合併症により死亡し、1例は慢性腎不全で血液透析を行っている。

各症例の発見時よりステロイド治療が開始されるまでの期間と効果との関係をみると、発見後6ヶ月以内に治療を開始した症例は蛋白尿が陰性化するものが多く、特にネフローゼ症候群を呈した症例では3ヶ月以内に治療を開始したものに寛解する症例が多くみられた。

【考察】MPGNはRoyer, Habibら⁴⁾によりはじめて表現された病理組織学上の診断名であり、WHO分類上は原発性びまん性糸球体病変に位置づけられている。しかし、近年focal MPGNないしatypical MPGNというWHO分類に当てはまらない表現もなされてきており、MPGNと表現される腎炎には組織学的にその障害が軽度のものから非常に高度のものまでが含まれているために、それらのすべてを一括して、治療や予後を検討することは困難である。

そこでMPGNの臨床病理学的検討をより詳細に行い臨床所見、治療に対する反応性、予後との関係をしらべる為に、各病理組織所見を

score化し、MPGNをそのscoreよりmild, moderate, markedの3型に分類し、それぞれについて臨床病理学的検討を行った。

今回MPGNと診断した15例の初回腎生検での診断はmildが3例, moderateが5例, markedが7例であり、やはり組織障害の軽度のものから、典型的なMPGNの像を示すような重症なものまでが混在していた。このようにmild, moderateという比較的組織障害の軽度のもものがMPGNの50%以上をしめているのは、本邦における学校検尿の普及により発症早期にMPGNが発見されるためと考えられた。

MPGNの治療に関してはさまざまな治療法が試みられているが、その治療法が確立しているとは言えない。しかし、今回のMPGN 15例についてステロイドに対する反応性をみると、ステロイド反応型に分類されたものが70%近くをしめ、MPGNに対するステロイド治療は有効例が多いと思われた。また、ステロイドの初期投与量については、Westらの報告にあるように体重1kg当りprednisolone 1.5~2mgは必要であると考えられた。

病理組織所見とステロイド反応性および予後との関係を見ると、MPGN mild, moderateはステロイド反応性が高く、markedではステロイド反応性が低い傾向がみられ、組織障害が強いほどステロイド反応性が悪かった。

発見時より治療開始までの期間と予後との関係を見ると、6ヶ月以内に治療を開始した症例に尿蛋白の陰性化する症例が多くみられ、特にネフローゼ症候群を呈する症例では3ヶ月以内に治療を開始した症例が完全寛解が得られやすかったことより、MPGNでは、Westら³⁾の報告に比べてより早期に治療を開始することが重要であると考えられた。

【結論】小児期発症MPGNは、これまでの報告よりもステロイドに反応する症例が多く、特に組織病変がmildかmoderateのものはステロイド剤によく反応し予後が比較的良好であるが、markedはステロイド剤の反応性が低

くネフローゼ症候群を呈する頻度も高く、予後不良の症例も含まれており、その予後と組織学的重症度との間には正の相関が認められた。従って、本症の早期発見、早期治療が特に重要であると考えられた。

【参考文献】

- 1) Habib, R., Kleinknecht, C., Gubler, M.C., and Lery, M.: Idiopathic membranoproliferative glomerulonephritis in children. Report of 105 cases. Clin. Nephrol., 1: 194 - 213, 1973.
- 2) Cameron, J.S., Turner, D.R., Heaton, J., Williams, D.G., Ogg, C.S., Chantler, C., Haycock, G. B., and Hicks, J.: Idiopathic mesangiocapillary glomerulonephritis. Am. J. Med., 74: 175 - 192, 1983.
- 3) McEnery, P.T., McAdams, A.J., and West, C.D.: The effect of prednisone in a high-dose, alternate-day regimen on the natural history of idiopathic membranoproliferative glomerulonephritis. Medicine, 64: 401 - 424, 1986.
- 4) Royer, P., Habib, R., Vermeil, G., Mathieu, H., Alizon, M.: Prolonged glomerulonephritis in children, Ann. de Pediatrie., 9: 173 - 187, 1962.

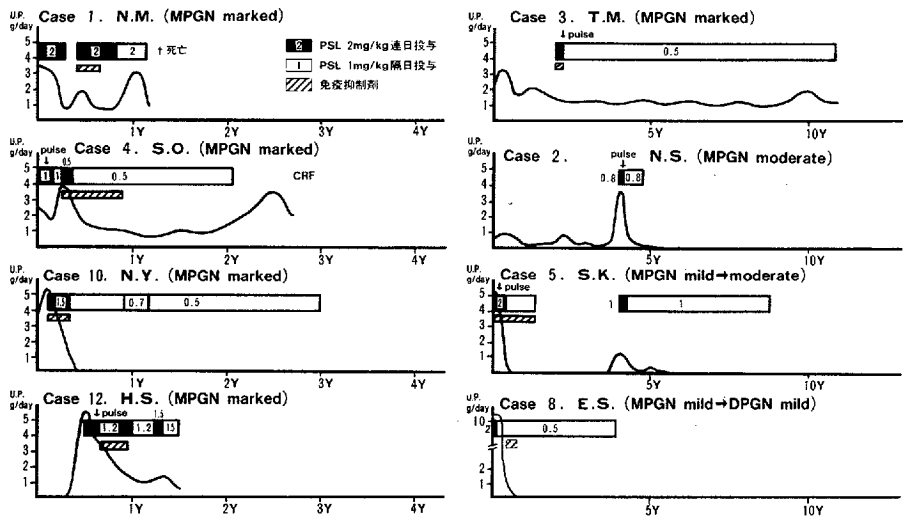


図1 ネフローゼ症候群を呈したMPGN症例の臨床経過

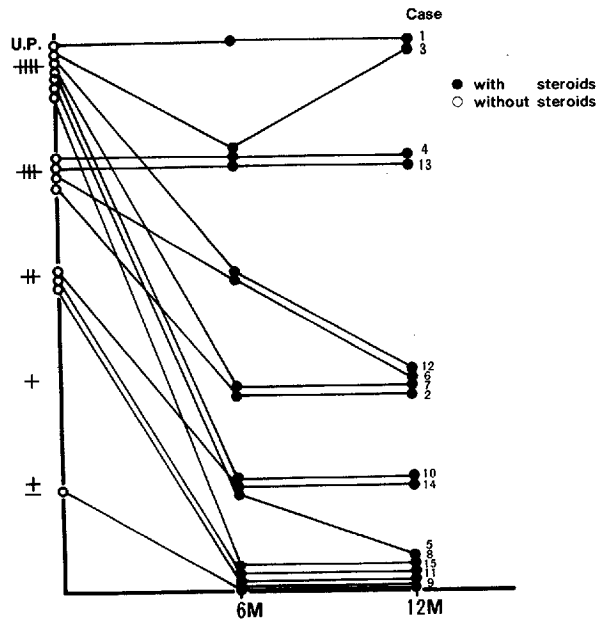
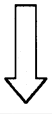


図2 ステロイド剤投与前、投与後の蛋白尿の変化



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



小児 MPGN15 例に対して、その臨床像、病理組織所見、治療、予後について検討を行った。各症例の診断時における病理組織診断は、MPGN mild が 3 例、moderate が 5 例、marked が 7 例であった。全例に副腎皮質ステロイドを中心とした治療が行われ、ステロイド反応型が 10 例 (67%)、ステロイド不応型が 4 例 (27%) であり、これまでの報告よりもステロイドに反応するものが多く、予後が比較的良好であるように思われた。