

# MPGN type I の臨床病理学的検討

## —蛋白尿の成因との関連において—

### 小児慢性腎炎の治療法の開発に関する研究 小児慢性腎炎の病型診断に関する研究

武越靖郎 伊丹儀友 栃丸博幸 永田康

MPGN type I の 26 例 (平均 10 歳 3 カ月) のうち、61.5% は学校検尿で無症候性血尿ないしは蛋白尿として、残りは急性腎炎症状或いはネフローゼ症候群を呈し発見されていた。92.3% に C 3 か C 4、或いは両者の低下を認めた。尿中蛋白 1 日 1 g 以上の症例は坂口分類で 5 a、5 b、6 などに属する傾向があった。GBM での Anionic site の減少を認め、charge barrier の破綻が蛋白尿の一因と考えられた。

#### MPGN type I、蛋白尿、Anionic site

##### 序 言

MPGN は欧米では発症より 10 年後に、約 50% が末期腎不全に陥る予後不良の腎炎であると考えられている。<sup>1)</sup> 近年、本邦では学校検尿が開始されて以来、予後良好な症例報告や臨床的および組織学的に改善を認めた症例の報告が増加してきている。MPGN は 20 才以下に多いことが知られている<sup>2)</sup> が、小児期 MPGN の症例のまとまった報告はまだ少なく、その本態は不明な点が多い。今回我々は過去 14 年間に経験した MPGN type I について臨床病理学的に検討を行ない、さらに、一部の症例については GBM の polyethyleneimine (PEI) を cationic probe として anionic sites を染色し蛋白尿の成因についても検討した。

##### 対象と方法

対象は、昭和 48 年から昭和 62 年 7 月まで北大病院とその関連病院において腎生検を施行し光顕 (HE, PAS, PAM, マッソンの Trichrome の各染色標本について)、電顕 (Epon 包埋, ウラン; 鉛の 2 重染色) および蛍光抗体法 (IgG, IgA, IgM, C<sub>1</sub>q, C<sub>3</sub> などについて) により当科で MPGN type I と診断した 26 例で、これらを坂口ら<sup>3)</sup> の分類により

臨床病理学的に検討した。これらの症例はすべて抗核抗体および H B s 抗原は陰性で、血管性紫斑病などの既往を認めなかった。生検腎組織の一部について Schurer ら<sup>4)</sup> の方法に準じて PEI 染色を行ない、また Vernier ら<sup>5)</sup> の方法により 15,000 倍で GBM について 6 視野以上撮影し、anionic sites について検討した。

##### 成 績

腎生検時年齢は 5 歳から 15 歳 (平均 10 年 3 ヶ月) であり、9 才以下の症例は 26 名中 10 名 (38%) であった。性差は 1 : 4.2 と圧倒的に女兒に多かった。発見の動機は、ネフローゼ症候群を呈して発見されたものが 6 名、急性腎炎様症状を呈したのが 4 名、残りの 16 名 (61.5%) は学校検尿であった。腎症状が初めて認められた時点より腎生検までの期間は 1 ヶ月から 5 年 6 ヶ月 (平均 1 年 6 ヶ月) であった。この期間は急性腎炎様で発症した症例では平均 3.6 ヶ月と短かったが、ネフローゼ症候群を呈した症例は腎生検までの期間は平均 1 年 10 ヶ月と長い傾向が認められた。腎生検時、血尿は 26 名中 25 名 (96%) とほとんどの症例で認められ、蛋白尿は 26 名中 20 例 (76%) であった。発見時にネフローゼ症候群または急性腎炎様症状を呈した症

北海道大学医学部小児科

Yasuo Takekoshi, Noritomo Itami, Hiroyuki Tochimaru,  
Yasushi Nagata

Hokkaido University School of Medicine Department  
of Pediatrics

例は5 a, 5 b,あるいは6の各グループを合わせた11例中6例(54%)で, 1 aから4 cまでの15例中4例(27%)に比べ2倍多かった。また, 一日尿蛋白が1 g以上呈した者は, 5 aから6までの症例のうち, 11名中7名(63%)と1 aより4 cまでの15名中5名(33%)に比べ約2倍多かった。補体系では26例中24例(92.3%)が経過中にC 3かC 4あるいは両者に低値を認めたと, 腎生検時ではC 3は25名中15名(60%), C 4は21例中12例(57%)にしか低値が認められなかった。学校検尿で発見された症例16名中14名(87.5%)でC 3かC 4あるいは両者の低値を認め, このことよりMPGNが疑われ腎生検が早期に行なわれていた。蛍光抗体法所見は, C 3が100%に, Ig Gは61.5%に, Ig Mは84%に, Ig Aは53%に陽性であった。また, MPGNに特徴的と思われるfringe patternはC 3をはじめとしてIg GおよびIg Mでも認められた。表2の中で, 症例1から7までは未治療群で, 症例8から10までは治療群である。I aと診断し病変が軽く, 蛋白尿も1日0.8 gと軽度であった症例7を除く残りすべての症例において, コントロールに比べanionic sitesの減少を有意( $p < 0.05$ )に認めた。特に, 蛋白尿の最も強かった症例1のanionic sitesは最も減少していた。写真1-Aはコントロールとして用いた腎盂腫瘍で摘出した腎の健常部をPEI染色したものである。LREに規則正しく点状にanionic sitesが染色されているのが観察された。腎生検時, 一日蛋白尿0.4 gを認め4 Cと診断した症例6のanionic sitesは一見コントロールと大差ないようであるが, その15視野について数えたanionic sitesはコントロールに比べ有意に減少していた(図1-B)。GBMで多核球が接している部位と接していない部位とでanionic sitesを比較すると多核球が接している部位においてはさらに減少が認められた( $P < 0.01$ )。また, このような部位では, anionic sitesは小さく不明瞭となっているのが認められた。(図2) GB

Mの上皮下や内皮下のdepositのある部位では明らかにanionic sitesの減少ないし消失を認めた。

## 考 按

今回の症例のうち, MPGNの61.5%(16例)が学校検尿で無症候性の血尿/蛋白尿として発見されていた。治療に関しては一定のプロトコールによらなかったが, 一部で腎機能の改善をみた症例もあり, 学校検尿はMPGNの早期診断治療に大いに役立っていると考えられた。この16例のうち, 最近5年間に診断されたのは12例あり, それ以前の10年間の4例に比べ3倍多かった。腎生検までの期間は, 急性腎炎様で発症した症例はネフローゼ症候群を呈した症例に比べ短かった。これはネフローゼ症候群で発症した症例は, 発見後まもなくよりステロイド投与が開始され, 反応が悪いため, 腎生検へと進んでいったためと考えられる。しかし, ネフローゼ症候群を呈した症例でも, 最近5年間では, 平均6カ月までに腎生検されている。これはMPGNの疾患概念が理解されるようになったことや, 補体系の検査が容易になったこと(昭和56年6月健保収載)などと, 関連していると考えられる。また, 腎生検時C 3およびC 4の低値を示したものは, 各々60%, 57%あったが, 経過中92.3%にCH 50, C 3あるいはC 4のいずれかの低値認めており, 補体系の経時的検索が早期診断に必要であると考えられた。従来(報告<sup>1) 2)</sup>)と異なり, 男児より女児に4.2倍多く認められた。その原因は不明であるが, 今後さらに症例を増やしての検討が必要であると思われる。坂口の分類では, 血管腔が狭小化し細胞浸潤を認めることの多いグループ5または6において, 蛋白尿や浮腫を呈する頻度が高く, 臨床像とに相関が認められた。しかし, この分類による診断は同一症例を経時的腎生検してゆく時にはよいが, 今回の検討のように, 一回の腎生検により診断する時, 細分類まで詳しく決定するのに難しいこともあった。今後, この分

類により診断された多くの症例における検討が必要と考えられる。つぎに、PEI染色による anionic sites の検討では、コントロールに比べMPGNでは anionic sites は有意に減少していた。特に、多核球が接しているGBMの部位では接していない部位に比べ anionic sites はさらに減少しており多核球によるGBMの直接障害が示唆された。macromolecule の透過性に対するGBMの barrier 機能について論ずる際、特に腎炎においては、その構造機能とは表裏一体であることを考慮しなくてはならないが、上述のような部位や barrier のみばかりではなく size barrier も障害されている可能性が推測される。今回の検討は anionic sites の数についての検討であり、個々の anionic sites のサイズおよび染色強度などの関与について検討しなかった。今後蛋白尿の成因として charge barrier についての別な角度からも検討するとともに、size barrier の障害や血行動態的要因などさらに広い視野からの検討が必要と考えられる。

#### 参考文献

- 1) Cameron, J. S., Turner, D. R., Heaton, J., Williams, D. G., Ogg, C. S., Chantler, C., Haycock, G. B., Hlicks, J. : Idiopathic mesangiocapillary glomerulonephritis comparison of Types I and II in children and adults and long-term prognosis. *Am. J. Med.*, 74 : 175-192, 1983.
- 2) 大井洋之, 関 正人, 波多野道信 : 膜性増殖性糸球体腎炎の臨症像。日腎誌, 29 : 85-91, 1987.
- 3) 坂口 弘, 初鹿野浩, 長谷川理, 伊藤 拓 : 膜性増殖性腎炎 (MPGN type I) の組織学的 subtype. 日腎誌, 26 : 671-689, 1984.
- 4) Schurer, J. W., D. Kalicharan, Ph. J. Hoedemaeker, I. Molenaar : Demonstration of anionic sites in basement membranes and in collagen fibrils. *J. Histochem. Cytochem.* 26 : 688-689, 1978.
- 5) Vernier R J, Klein DJ, Suson SP, Mahan J D Oegema TR, Brown DM : Heparan sulfate-rich site in the human glomerular basement membrane-decreased concentration in congenital nephrotic syndrome. *N Engl J Med* 309 : 1001-1009, 1983.

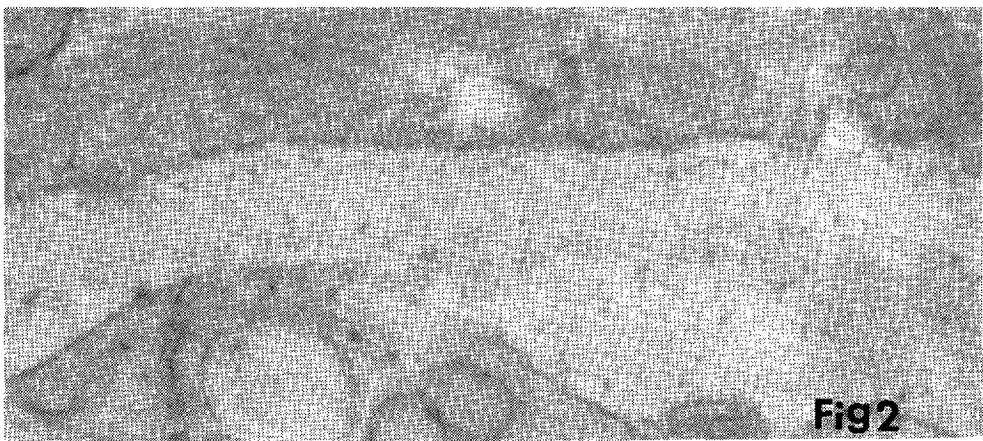
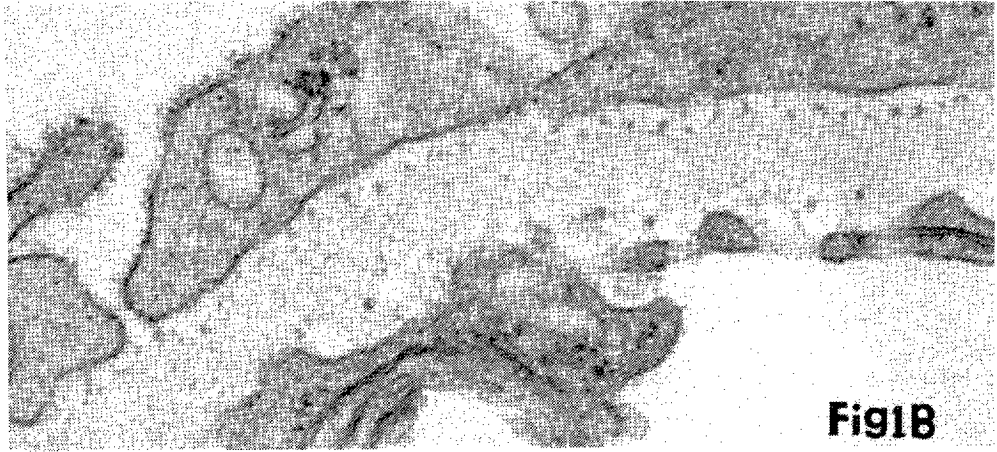
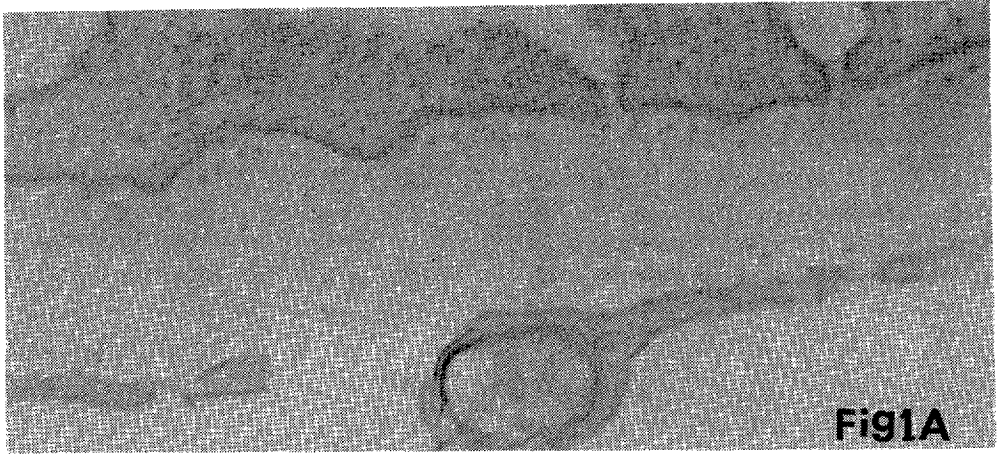
表 1 NPCM 患児における腎生検時の検査成績

Patient	尿口分類	T P (g/dl)	U P (g/day)	W S	C3	C4	Cr	
1	Y.H.	6	4.7	4.1	+	4	9	0.3
2	L.M.	5b	4.3	3.0	+	90	ND	ND
3	M.K.	5b	6.4	6.0	+	82	ND	0.6
4	H.D.	4a	7.1	0	-	9	13	0.7
5	N.T.	5a	6.2	4.5	+	94	ND	ND
6	M.N.	5a	5.7	1.6	-	59	25	0.7
7	Y.M.	5a	7.4	0.5	-	65	13	0.7
8	Y.F.	5a	6.6	0.5	-	57	9	0.8
9	M.S.	5a	5.0	±	-	29	5	0.8
10	T.H.	5a	5.7	2.0	+	97	ND	ND
11	K.O.	5a	5.7	2.4	-	98	8	0.3
12	M.M.	4c	5.6	2.6	-	60	22	0.6
13	K.T.	4c	4.5	11.6	+	10	9	0.7
14	Y.K.	4c	6.2	0.6	-	23	12	0.6
15	K.M.	4c	6.6	1.0	-	40	13	0.8
16	M.H.	4c	5.4	4.4	+	79	18	0.7
17	R.M.	4c	6.7	0	-	17	19	0.5
18	Y.S.	4c	6.0	0.6	-	39	25	0.6
19	T.A.	4c	6.1	0	-	73	7	0.3
20	S.M.	4b	6.7	1.3	-	ND	ND	0.4
21	S.L.	4a	7.4	±	-	48	6	0.5
22	Y.U.	4a	6.9	-	-	18	14	0.5
23	C.E.	4a	7.3	0	-	0	65	0.6
24	M.A.	1a	5.5	0.2	-	54	29	0.7
25	T.G.	1a	6.8	0.8	-	97	37	0.9
26	A.H.	1a	6.5	0	-	37	20	0.3

表 2 No. of Anionic Sites per 1000 nm length of GBM(LRE) in 10 patients with NPCM

Patient	Proteinuria (g/day)	No. of Anionic Site	尿口分類	
1	Y.H*	4.1	18.4 ± 2.0	6
2	Y.M*	1.0	19.2 ± 2.4	5a
3	K.O*	2.4	22.6 ± 1.3	5a
4	Y.K*	0.6	20.6 ± 2.1	4c
5	K.N*	1.0	19.8 ± 0.9	4c
6	Y.S*	0.4	22.5 ± 1.8	4c
7	T.G.	0.8	23.7 ± 1.9	1a
8	M.N*	1.3	21.2 ± 1.8	5a
9	M.N*	1.9	20.3 ± 2.0	4c
10	Y.A*	0	20.3 ± 1.8	4c
Control			24.3 ± 1.5	

\*: p &lt; 0.05





## 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



MPGN type I の 26 例(平均 10 歳 3 ヶ月)のうち、61.5%は学校検尿で無症候性血尿ないしは蛋白尿として、残りは急性腎炎症状或いはネフローゼ症候群を呈し発見されていた。92.3%に C3 か C4、或いは両者の低下を認めた。尿中蛋白 1 日 1g 以上の症例は坂口分類で 5a、5b、6 などに属する傾向があった。GBM での Anionic site の減少を認め、charge barrier の破綻が蛋白尿の一因と考えられた。