

小児と成人における MPGN の臨床病理学的比較検討

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

藍沢茂雄, 山口 裕, 猪股 出, 城 謙輔

MPGN1, 2, 3 型の小児 (20 例) と成人 (18 例) の比較を臨床病理学的に検討した。成人にネフローゼや高血圧が多い。予後は腎機能低下 7 例 (小児 1, 成人 6) と腎不全 2 例 (成人) と成人が悪い。光顕で分節状病変 (小児 16.5%, 成人 23.9%), 球状硬化 (小児 9.5%, 成人 20.7%) 及び尿細管間質病変 (小児 5.0%, 成人 7.4%) と平均出現頻度に有意な差があった。電顕で mesangial interposition 領域で小児に吸収像を認めた。予後と組織障害とに差異があった。

膜性増殖性糸球体腎炎、臨床病理学, 小児、成人

研究方法: 光顕による検索では糸球体構造の破壊や荒廃を示す不可逆的病変と尿細管間質の変化に注目して比較した。糸球体病変は生検標本内に認められる糸球体数 (最低 10 以上) で各々の病変を示す糸球体数を割り、百分率を求めた。癒着とは糸球体係蹄の変化を伴わない Bowman 嚢との連結のみとし、分節状病変には係蹄の硬化や半月体形成の他に Bowman 嚢の線維性肥厚を含めた。球状硬化とは糸球体全体の荒廃を示す。尿細管間質病変 (以下 TIL と約す) は尿細管の萎縮と間質の硬化性拡大であり、細胞浸潤部も含めた。TIL は画像解析を用いて数量化し、標本皮質内の全尿細管間質面積との比を求め百分率で表した。方法は鍍銀染色を施した標本を 16 倍に写真撮影し、A4 の大きさに拡大投影した。その作図をもとに gradimaster を computer (NEC PC9801) に接続し計測した。電顕による検索では mesangial interposition (以下 MI と約す) を示す領域を中心に観察し比較した。統計学的処理は対応のない場合の Wilcoxon 検定と X^2 検定を用いた。対象は過去 15 年に亘るヒト腎生検材料で MPGN 1, 2, 3 型と診断された小児発症 (15 才以下) 20 例 38 材料と成人発症 18 例 25 材料である。平均観察期間は約 6 年である。

結果: a. 臨床的事項; 表 1 のごとく、男女比では小児はほぼ同じであるが、成人では 2 : 1 と男に多い。各々の生検された時の平均年齢は約 13 歳と 34 歳で、発症から生検までの期間は各々約 26 ヶ月と 32 ヶ月で成人が約 6 ヶ月長い。ネフローゼ症候群 (NS) は成人に有意に多く、高血圧も頻度が高い。予後の比較では両者とも寛解例をみるが、尿所見の長期に持続する例が多い。腎機能低下を示すのは小児では稀であり、成人では半数弱に見られ、2 例が腎不全に至っている。 b. 光顕所見の比較; 各糸球体病変の平均出現頻度は表 2 のごとく、癒着には差がないが、分節状病変、球状硬化及び TIL では有意な差が見られ、いずれも成人に頻度が高い。次に、MPGN 1 型の小児 9 例 16 材料と成人 6 例 9 材料で比較すると、小児では癒着以外は全例の平均値よりも軽くなっているが、成人ではいずれも頻度が高く、特に分節状病変と TIL

表 1 臨床所見のまとめ

	男	女	年齢	生検期間	NS	高血圧	予後
小児 20例 38材料	11	9	12.8	24.6	8'	5	寛解 4 持続 15 低下' 1
成人 18例 25材料	12	6	34.1	31.7	14'	9	寛解 2 持続 8 低下' 6 不全 2

'P<0.05

東京慈恵会医科大学病理学

Shigeo Aizawa, Yutaka Yamaguchi, Izuru Inomata, Kensuke Joh

Department of Pathology, The Jikei University School of Medicine

とに有意な差が強く見られた(表3)。2型や3型では症例数が少なく有意な差が認められないが、2型では両者ともTILの値が高く、小児の分節状病変の頻度が高い。組織学的修飾因子としてNSと高血圧が上げられるが、各々をある群とない群とに分け両者を比較した。対象は小児と成人とも含めた47材料で検索した。NS(+)群ではTILには差がないが、糸球体病変特に分節状病変に有意な差が見られた(表4)。高血圧(+)群では癒着に差はないが、分節状病変、球状硬化及びTILの頻度が高く有意であり(表5)、NS(+)群のいずれよりも平均値は高い。なお、表として出していないが、生検までの期間と組織障害度との相関を見ると、平均期間は25ヶ月で球状硬化とTILとに関連がみられた。重複生検において経過に従ってTILの推移を見たのが図1である。対象は14例(1型7,2型3,3型4)であり、小児例ではTILは進行せず軽快するものが多く、一度悪くなった例も7年後にはやや良くなっている。一方、成人例では進行するものが多く、TILが10%を越える例では腎機能低下や腎不全に至っている。

c. 電顕所見の比較; 小児15例27材料と成人13例16材料を対象とし、MIを示す領域で見られる変化を比較した結果は表6のごとくで、沈着物は基底膜下が両者とも頻度は高く、上皮下沈着物については成人に多く有意の差がみられた。内皮細胞の腫大や増生はいずれも目立つが、MI部内に直接浸潤する単球や多核球などの遊走細胞は小児例に多く、成人では稀である。写真1のごとく、MIを示すメサンギウム細胞の細胞質

表2 光顕所見

	癒着	分節状病変	球状硬化	合計	尿細管間質病変
小児 14例26材料	7.1	16.5'	9.5'	33.1'	5.0'
成人 14例21材料	6.7	23.9'	20.7'	52.3'	7.4'

表3 光顕所見 MPGN I型

	癒着	分節状病変	球状硬化	合計	尿細管間質病変
小児 9例16材料	7.6	14.0"	5.5'	27.1"	3.3"
成人 6例9材料	7.3	29.7"	24.2'	61.2"	8.2"

"P<0.01

は全体に電子密度が高く、内皮細胞の一部胞体が同部内に侵入し、内皮下の基質もtranslucentになっている。このような変化をMIの修復機転と考え吸収像とした。この像は小児のみに認め、追跡生検で3例にMIの消失が見られた。成人ではこのような像はなかった。写真2のごとく、沈着物を伴う基底膜下が電子密度が低く浮腫状に拡大し、基底膜上下や基質内にフィブリンの析出などを伴う変化を浸出性病変と考えた。この変化を分節状病変と同時に認めることがあった。両者に見られるが、成人にやや多く特に2型に目立った。

考察: 小児発症のMPGNは成人発症に比べ治療に反応する例が多く予後は良いと言われている¹⁾。今回の成績も同様の結果を示している。小児例では腎機能低下をみるのは殆どなく、成人例では治療に抵抗して尿所見は持続し機能低下に至る例が多い。進行や増悪因子であるNSと高血圧の頻度も成人例に多く、これらの因子も関係していると思われる^{1,2)}。光顕所見では糸球体障害と尿細管間質変化ともに小児例では軽微であった³⁾。MIそれ自体やメサンギウムの拡大や硬化が糸球体全体の荒廃に直接関係するかは不明瞭であるが、今回検索した病変のうち癒着を除く他の変化はネフロン荒廃につながると思われる。これらの変化はいずれも成人例に強く見られた。この理由は不明であるが、加齢による腎組織の脆弱性や原因の強さなどが考えられる⁴⁾。NSのある例で分節状変化の頻度が高いのは、一般に糸球体障害が強い程蛋白尿が高度であることが多いが、組織増悪因子に

表4 NS(+)群と(-)群との組織学的比較検討

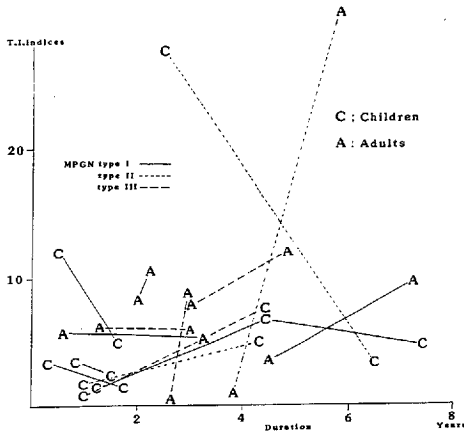
	癒着	分節状病変	球状硬化	合計	尿細管間質病変
NS(+) 26材料	8.6	27.5"	16.2	52.3"	6.5
NS(-) 21材料	4.5	10.0"	13.9	28.4"	6.1

表5 高血圧(+)群と(-)群との組織学的比較検討

	癒着	分節状病変	球状硬化	合計	尿細管間質病変
高血圧(+) 19材料	5.6	30.4"	25.2'	61.2"	9.6"
高血圧(-) 28材料	7.6	12.2"	8.0'	27.7"	4.0"

も成りうる事を示唆している。高血圧のある例はNS (+) 群と比べてもいずれも高く、両者の合併もあるが、腎障害の増悪因子としてNSよりも強いと考えられた。病態が長期に持続するに従って球状硬化やTILが目立って来るのは治療に抵抗する他の糸球体疾患と同様の結果であるが、MPGNの進行性病態を示唆している。重複生検例のTILの動きでは小児例で悪化するのが殆どなく改善する例が多い。成人例では進行する例が多く、腎機能障害を起こしてくる⁵⁾。Cameronら¹⁾は小児例でも十年を経ると悪化する例が増加すると言っており、carry overする例の報告は少なく結論は今後の追跡を待ちたい。ただし、もし彼らの言い通りであるなら

図1. 重複生検におけるTILの推移



ば加齢による因子が予後を大きく左右すると考えられる。電顕所見の検索では特にMI部を中心に観察したが、小児例ではMIそのものの修復あるいは吸収像が見られ、追跡生検でMIがほぼ消失している例が認められた。成人例ではその様な症例はなくMIが持続するのが多い。この事は小児と成人では糸球体組織の修復能が異なると思われる。小児例では遊走細胞の浸潤があり、それに対する反応としてMIを起し



写真1. MIの吸収像

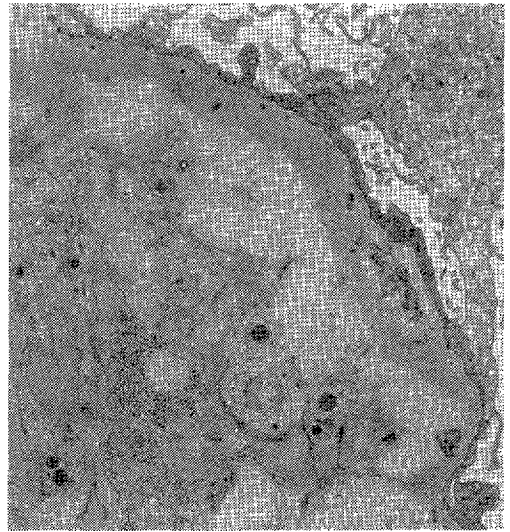


写真2. 浸出性変化の電顕

ている場合も考えられ、浸出性変化の消褪とともにMIも減弱すると思われる。また、MIの誘因として基底膜下の沈着物も考えられているが⁶⁾、両者の出現頻度はほぼ同じであり質的な差ははっきりしない。また、浸出像を示す例に

表 6 Mesangial interposition部の電顕所見

	沉着物				遊走細胞	内皮細胞	吸収像	浸出
	上皮下	膜内	膜下	内皮下				
小児	6/27*	12/27	20/27	9/27	6/27*	17/27	11/27*	5/27
15例								
成人	11/16*	10/16	12/16	5/16	1/16*	14/16	9/16	0/16*
13例								

はNSや高血圧を伴うことが多く、糸球体末梢の循環障害と思われ、分節状病変に至る可能性が考えられた。

文献： 1) Cameron J. S., Turner D. R., Heaton J., William O. G., Ogg C. S., Chantler C., Haycock G. B. and Hicks J. : Idiopathic mesangiocapillary glomerulonephritis ; Comparison of types 1 and 2 in children and adults and long-term prognosis. *Am. J. Med.* 74 : 175-192, 1983.
 2) di Belgiojoso G. B., Tarantino A., Colasanti G., Bazzi C., Guerra L. and Durante A. : The prognostic value of some clinical and histological parameters in membranoproliferative glomerulonephritis (MPGN). Report of 112 cases. *Nephron*

19 : 250 - 258, 1977.

3) 藍沢茂雄、山口裕、城謙輔、猪股出：膜性増殖性糸球体腎炎の組織学的進行因子。小児慢性腎疾患の予防・管理・治療に関する研究、昭和61年度研究業績報告書：111-114, 1987.

4) 山口裕、城謙輔、猪股出、藍沢茂雄：膜性増殖性糸球体腎炎の尿細管間質病変。

日病会誌 76 : 275, 1987.

5) Mackensen-Haen S., Grund K. E., Schirmeister J. and Bohle A. : Impairment of the glomerular filtration rate by glomerular and interstitial factors in membranoproliferative glomerulonephritis with normal serum creatinine concentration. *Virchows Archiv A* 382 : 11 - 19, 1979.

6) Zamurovic D. Churg J. : Idiopathic and secondary mesangiocapillary glomerulonephritis. *Nephron* 38 : 145 - 153, 1984.

abstract

Comparative study of membranoproliferative glomerulonephritis occurring in children and adults

Shigeo Aizawa*, Yutaka Yamaguchi, Izuru Inomata, Kensuke Joh

The clinical and histological findings and prognosis in children and adults with membranoproliferative glomerulonephritis were compared. Twenty patients were children and 18 were adults. 20 patients had type 1 disease, 8 had type 2 and 10 had type 3. Children had nephrotic syndrome and hypertension less frequently than adults. At the latest follow-up (mean 6 yrs), 6 patients (4 children and 2 adults) showed clinical remission, whereas 7 (one child and 6 adults) increased the level of serum creatinine and two adults required dialysis. The rest showed persistent proteinuria. The glomerular injury including segmental lesions and global sclerosis and the tubulointerstitial lesion in children were less extensive than in adults, ($P < 0.05$). Electron microscopically, the inflammatory cell infiltrate and the resolving phase of mesangial interposition were found only in children.

The prognosis and histological findings were definitely better in children. These observations suggest that the aging processes such as the vulnerability and capability of repairment of renal tissue may play an important role.

*東京慈恵会医科大学病理学 (Jikei Univ. School of Medicine Pathology)



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



MPGN1,2,3型の小児(20例)と成人(18例)の比較を臨床病理学的に検討した。成人にネフローゼや高血圧が多い。予後は腎機能低下7例(小児1,成人6)と腎不全2例(成人)と成人が悪い。光顕で分節状病変(小児16.5%,成人23.9%),球状硬化(小児9.5%,成人20.7%)及び尿細管間質病変(小児5.0%,成人74%)と平均出現頻度に有意な差があった。電顕で mesangial interposition 領域で小児に吸収像を認めた。予後と組織障害とに差異があった。