

小児糸球体疾患の治療と予後に関する調査成績報告

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¹⁾, 酒井 糾²⁾

昭和59年と60年の2年間に本研究班参加施設に来院し、腎生検が施行され腎病理所見が明らかにされた2798例について、各施設の協力を得て2年後の予後を疾患別、診断時の症状別、病理組織型別に検討した。その結果、IgA腎症も非IgA腎症も、光顕所見の比較的軽い症例の予後が良かった。これらの疾患に比較すると、無症状のうちに発見されたMPGNもFGSもその予後は良好とは思われず、MPGNは慎重にステロイドで治療する必要がある。

小児腎炎の治療、予後調査、IgA腎症、non-IgA腎炎、MPGN、FGS

1) はじめに

昭和59年と60年の2年間に本研究班参加施設に来院し、腎生検が施行され腎病理所見が明らかにされた2798例について、各施設の協力を得て2年後の予後を疾患別、診断時の症状別、病理組織型別に検討した。すなわち、昭和62年9月から11月の間の尿所見、Ccr、血圧、尿所見または腎機能からみた予後について調査し、2年間の治療と予後との関係を検討した。そして、わが国の各小児糸球体疾患に対する治療の実態を明らかにすると共に、治療効果を解析したので報告する。

2) 研究方法および対象

昭和60年度に実施した小児腎疾患々々の疫学調査で昭和59、60年の2年間に本研究班々員の研究施設に来院したとされ、しかも病理所見が明らかでない2798例について、昭和62年9月1日から11月30日までの間での患児の予後すなわち、尿所見、Ccr、血圧およびその後の治療状況を調査用紙を用いて調査した。その結果、参加施設からの回収率は97.6%、調査症例における調査回収率は88.0%であった。

なお、尿蛋白は、(++)1000mg/dl以上、(++)300mg/dl、(++)100mg/dl、(++)30mg

/dl、(-)陰性または痕跡の5段階に、血尿は、(++)大量、(++)中等量、(++)少量、(-)陰性または痕跡の4段階に分類し、前回の成績よりも今回の成績の方が2段階以上改善しているものを軽快、2段階以上悪化しているものを増悪、変化のないもの、または1段階以内の変化を不変、血尿・蛋白の何れもが陰性または痕跡のものを一応治癒とした。また、腎機能からの予後判定は、Ccr 70ml/min以上、70-50、50-30、30未満の4段階にこれを分けて、1段階以上低下したものを増悪、1段階以上上昇したものを改善、各段階の範囲で変動しているものを不変と判定して、その予後を調査した。

3) 調査成績

(1) 糸球体微少変化を呈する血尿・蛋白蛋白および非IgAメサンギウム増殖性腎炎(non-IgA腎炎)に対する治療の実態と予後
糸球体微少変化を呈する血尿・蛋白尿に対して、過去2年間にどのような治療が行われていたかを調査したところ、無治療86.1%、抗血小板薬11.3%、ステロイド6.1%、抗凝固薬1.7%、非ステロイド系抗炎症薬0.9%で薬物療法はほとんどの症例に対して行われていなかった。これに対して、non IgA腎炎において

日本大学医学部小児科¹⁾, 北里大学医学部腎センター²⁾

Teruo Kitagawa¹⁾, Tadasu Sakai²⁾

Dept. of Pediat. Nihon Univ.¹⁾, Kidney Center. Kitasato Univ.²⁾

は、無治療62.1%，抗血小板薬32.8%，ステロイド11.1%，抗凝固薬3.9%，非ステロイド系抗炎症薬1.3%で、糸球体微少変化の症例におけるよりも多くの症例で薬物療法が行われており、約1/3の症例に対して抗血小板薬が投与されていた。これらの各疾患に対する薬剤の使用頻度と、2年前の尿所見との間には何らかの関係があると考え、両者の関係について調査したが、蛋白尿の多い症例において特に積極的な薬物療法が行われているという傾向はみられなかった。

糸球体微少変化を呈した蛋白尿、血尿の症例111例の2年後の予後を見ると、尿蛋白が陰性の症例が79.1%，(+)11.3%，(++)7.0%，(++)が2.6%であった。しかし、2年前から尿所見が軽度であった症例が多いため、2年間の尿所見の改善度からみた予後は、不変が51.7%で最も多かった。しかし、血尿・蛋白尿が陰性のものが37.1%，軽快が9.5%で、増悪したものは1.7%に過ぎなかった。

次に巣状メサンギウム増殖型 non-IgA 腎炎の予後を見ると、糸球体微少変化を呈したものと殆んど差異を認めなかった(表1, 2)。

これに対して、びまん性メサンギウム増殖型 non-IgA 腎炎は、2年後に蛋白尿が陰性を示しているものが68.9%とやや少なく、(+)が13.7%，(++)が9.9%，(++)が7.5%で、強い蛋白尿を呈するものが、巣状増殖型を示す non-IgA 腎炎や糸球体微少変化を呈する血尿・蛋白尿の症例よりもやや多かった。また、2年後の尿所見の改善度でも、びまん性増殖型 non-IgA 腎炎は、巣状増殖型 non-IgA 腎炎や微少変化を呈する血尿・蛋白尿に比較して、2年後に血尿・蛋白尿が陰性を示すものが23.5%でやや少なく、増悪するものが4.3%でやや多かったが、尿所見が改善した症例も19.8%を占め、その予後が必ずしも悪いとは言えなかった。

non-IgA 腎炎の糸球体病変を軽度、中等度、高度増殖性変化にわけて、その予後を判定したところ、表3に示すように、軽度並びに中等度

表1 2年間の経過における微少変化および非IgAメサンギウム増殖性腎炎の尿蛋白の消長

前回の尿蛋白	2年後の尿蛋白				計
	陰性 例数 %	+	++	+++	
微少変化	91 79.1	13 11.3	8 7.0	3 2.6	115 100.0
巣状メサンギウム増殖型	57 80.3	7 9.9	5 7.0	2 2.8	71 100.0
びまん性メサンギウム増殖型	111 68.9	22 13.7	16 9.9	12 7.5	161 100.0

表2 微少変化および非IgAメサンギウム増殖性腎炎の2年後の予後

前回の尿蛋白	2年後の予後				計
	陰性 例数 %	軽快	不変	増悪	
微少変化	43 37.1	11 9.5	60 51.7	2 1.7	116 100.0
巣状メサンギウム増殖型	27 39.7	8 11.8	33 48.5	0 0	68 100.0
びまん性メサンギウム増殖型	38 23.5	32 19.8	85 52.4	7 4.3	162 100.0

表3 2年間の経過における非IgAメサンギウム増殖性腎炎の糸球体病変の程度と尿蛋白の消長

前回の尿蛋白	2年後の尿蛋白				計
	陰性 例数 %	+	++	+++	
軽度増殖性変化	70 76.7	16 16.2	11 11.1	2 2.0	99 100.0
中等度増殖性変化	58 72.5	10 12.5	5 6.2	7 8.8	80 100.0
高度増殖性変化	4 40.0	1 10.0	2 20.0	3 30.0	10 100.0

表4 2年間の経過における非IgAメサンギウム増殖性腎炎の尿蛋白の消長

前回の尿蛋白	2年後の尿蛋白				計	
	陰性 例数 %	+	++	+++		
陰性 74例 (39.2%)	67 90.5	5 6.8	2 2.7	0 0	74 100.0	
+	55例 (29.1%)	38 69.1	12 21.8	4 7.3	1 1.8	55 100.0
++	31例 (16.4%)	8 25.8	7 22.6	9 29.0	7 22.6	31 100.0
+++	29例 (15.3%)	19 65.6	3 10.3	3 10.3	4 13.8	29 100.0
計 189例 (100.0%)	132 69.8	27 14.3	18 9.5	12 6.4	189 100.0	

増殖性変化を呈した症例の予後には大きな差はなく、尿蛋白が陰性を示す症例が70~73%で、(+)が12~16%，(++)が6~11%，(++)が2~9%であった。しかし、高度増殖性変化を示すものでは、蛋白尿が陰性を示すものが40.0%に過ぎず、(++)を示すものが30.0%と軽度・中等度の増殖性変化を示すものよりも多かった。

次に、non-IgA 腎炎の2年前の尿蛋白量と現在の尿所見とを比較したところ、2年前に尿蛋白が陰性であり、現在も尿蛋白が陰性のものは90.5%，(+)6.8%，(++)2.7%，(++)0%で、増悪を示すものは殆んどみられなかった。そして、前回の検査で尿蛋白が陰性のものは39.2%，(+)29.1%，(++)16.4%，(++)15.3%であったのに対して、2年後の現在尿蛋白陰性のものは

69.8%, (+)14.3%, (H)9.5%, (HH)6.4%で、2年間の経過で(-)が増え、(+)-(HH)のものが減少し、non-IgA腎炎の予後は良好と思われた。

(2) IgA腎症に対する治療の実態と予後

IgA腎症に対して2年間無治療であったものは236例中130例(55.1%)、ステロイドが使用されたものが7.6%、抗血小板薬36.4%、抗凝固薬が6.8%、非ステロイド系抗炎症薬が7.6%で、non-IgA腎炎に比較してやや抗血小板薬使用の頻度が多く、無治療のもの頻度が少なかったが、両群に大きな差異はみられなかった。そして、これらの薬物の使用頻度は、2年前に尿蛋白が陰性であった症例においてやや少なく、蛋白尿が多かった症例において、ステロイド、抗血小板薬、抗凝固薬の使用頻度が高い傾向がみられた。しかし、IgA腎症の組織病変の強さと薬物の使用頻度との間には、ステロイド剤を除いて明らかな相関関係はみられず、組織病変の程度によって治療を選択するよりも、尿蛋白の程度等の臨床所見を参考として治療を選択することが多いように思われた。

IgA腎症126例を組織病変により微少変化、巣状メサンギウム増殖型、びまん性増殖型の3群にわけて2年経過した現在の尿蛋白量をみると、微少変化を示した症例の約89%は尿蛋白が(-)、尿蛋白が(+)を示すものが11.1%で、(H)または(HH)を示すものはみられなかった。これに対して巣状増殖型およびびまん性増殖型の順に、現在尿蛋白が陰性のものが減少し、尿蛋白が(H)または(HH)を呈するものが増加する傾向がみられた(表5)。しかし、尿所見で2年後の予後を判定してみると、現在尿所見が陰性となっている症例の頻度も尿所見が増悪している症例の頻度も3群の間で明らかな差異はみられなかった(表6)。

また、糸球体病変の程度を微少変化、軽度、中等度、高度増殖型の4群にわけて、2年後の現在の尿蛋白量を比較したところ、増殖性変化が殆んどない微少変化に比較すると、増殖性変化が明らかな症例は、尿蛋白が陰性の症例は減

表5 IgA腎症の組織病変と2年後の尿蛋白との関係

前回の尿蛋白	2年後の尿蛋白					計
	陰性 例数 %	+	++	+++	例数 %	
微少変化	24 88.9	3 11.1	0 0	0 0	27 100.0	
巣状メサンギウム増殖型	63 75.9	7 8.4	10 12.1	3 3.6	83 100.0	
びまん性メサンギウム増殖型	72 57.1	20 15.9	24 19.1	10 7.9	126 100.0	

表6 IgA腎症の糸球体病変と2年後の予後との関係

前回の尿蛋白	2年後の予後					計
	陰性 例数 %	軽快 例数 %	不変 例数 %	増悪 例数 %	例数 %	
微少変化	7 27.0	1 3.8	17 65.4	1 3.8	26 100.0	
巣状増殖型	36 43.9	9 11.0	35 42.7	2 2.4	82 100.0	
びまん性増殖型	26 21.5	18 14.9	73 60.3	4 3.3	121 100.0	

表7 IgA腎症の糸球体病変の程度と2年後の尿蛋白との関係

前回の尿蛋白	2年後の尿蛋白					計
	陰性 例数 %	+	++	+++	例数 %	
微少変化	24 88.9	3 11.1	0 0	0 0	27 100.0	
軽度増殖型	64 68.1	14 14.9	11 11.7	5 5.3	94 100.0	
中等度増殖型	59 61.5	10 10.4	20 20.8	7 7.3	96 100.0	
高度増殖型	12 63.1	3 15.8	3 15.8	1 5.3	19 100.0	

表8 2年間の経過におけるIgA腎症の尿蛋白の消長

前回の尿蛋白	2年後の尿蛋白					計
	陰性 例数 %	+	++	+++	例数 %	
陰性110例(46.6%)	101 91.8	7 6.4	2 1.8	0 0	110 100.0	
+	63例(26.7%)	30 47.6	16 25.4	13 20.6	4 6.4	63 100.0
++	42例(17.8%)	18 42.9	3 7.1	16 38.1	5 11.9	42 100.0
+++	21例(8.9%)	10 47.9	4 19.1	3 14.2	4 19.1	21 100.0
計236例(100%)	159 67.4	30 12.7	34 14.4	13 5.5	236 100.0	

少し、尿蛋白が(+)-(HH)を呈するものが多かった。しかし、増殖性変化の程度と2年後の尿蛋白量との間には一定の関係はみられなかった(表7)。また、この4群について、尿所見による予後の判定を行ったところ、高度の増殖性変化を呈した症例は、現在血尿と蛋白尿が陰性を示している症例が著しく少なかったが、しかし、尿所見が軽快しているものも42.1%にみられ、組織病変の程度と2年後の予後との間には、余り密接な関係はみられなかった。

次に、2年前の尿蛋白量と現在のそれとの関係を検討したところ、表8のように前回尿蛋白が陰性の症例の91.8%は今回も陰性を示し、(H)が6.4%、(H+)が1.8%、(HH)が0%であった。そして、前回尿蛋白が(H)-(HH)を呈していた症例の4.3~4.8%において2年後の検査で尿蛋白が(-)を示しており、IgA腎症の予後はかなり良

いと思われた。2年前の尿蛋白が陰性の症例の頻度は46.6%, (+)は26.7%, (++)は17.8%, (+++)は8.9%であったが、今回の成績では(-)67.4%, (+)12.7%, (++)14.4%, (+++)5.5%であり、2年間の経過において尿蛋白が陰性の症例が増加し、(+)(++)の症例が減少した。このような予後調査では、IgA腎症とnon-IgA腎炎の予後の間には余り大きな差異はみられず、両者の予後はほぼ同じであるように思われた。

(3) MPGNに対する治療の実態と予後

MPGN 107例について過去2年間に使用された薬剤を調査したところ、無治療のものが27.1%, ステロイドが単独または併用で使用されていたものが59.8%, 抗血小板薬単独療法をはじめステロイドを使用せずに薬物療法が行われたものが13.1%であった。なお、前回の尿蛋白量と治療方法の選択との関係を検討したところ、尿蛋白が陰性の症例に対しても59.1%についてステロイド剤が使用され、抗血小板薬も31.8%の症例に使用されていた。そして、尿蛋白量が(+)(++)の症例に、ステロイドが使用される頻度は56~59%程度であるが、尿蛋白量が(+++)の症例では75%の症例にステロイドが使用されていた。また抗血小板薬と抗凝固薬は、尿蛋白量の多いものほどその使用頻度が高く、尿蛋白の多い症例にはこれらの併用療法が多く用いられているものと思われた。また、無治療で観察されている症例は、尿蛋白が陰性か(++)程度のものでは27~33%であったが、尿蛋白が(+++)の症例では僅かに8.3%であった(表9, 表10)。

このような治療において、MPGNの組織病変が軽いものは、その41.2%が2年後に血尿・蛋白尿の何れもが陰性を示しており、組織像が中等度のものでは30.0%が、高度のものでは15.4%が、夫々尿所見は陰性を示し、組織病変の強さと予後との間には相関関係が認められた。また、前回の尿蛋白量と2年後の現在の尿蛋白量との間には、表11に示すように密接な関係があり、尿蛋白が陰性であったものの約91%

表9 MPGNの治療方法

治療	症例数	%
無治療	29例	27.1%
ステロイド単独	29例	27.1%
ステロイド・抗血小板薬および または抗凝固薬・非ステロイド系抗炎症薬	35例	32.7%
抗血小板薬単独	10例	9.3%
抗血小板薬および抗凝固薬および または非ステロイド系抗炎症薬	3例	2.8%
非ステロイド系抗炎症薬単独	1例	1.0%
計	107例	100.0%

表10 MPGNの尿蛋白の程度と治療方法

前回の尿蛋白	無治療		ステロイド		抗血小板薬		非ステロイド系抗炎症薬		
	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	
陰性	44例	27.3	26	59.1	14	31.8	3	6.8	
+	33例	30.3	19	57.6	13	39.4	2	6.1	
++	18例	6	33.3	10	55.6	10	55.6	2	11.1
+++	12例	1	8.3	9	75.0	7	58.3	5	41.7
計	107例	29	27.1	64	59.8	44	41.1	12	11.2

表11 2年間の経過におけるMPGNの尿蛋白の消長

前回の尿蛋白	2年後の尿蛋白		陰性		+		++		+++		計	
	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%
陰性	44例	(41.1%)	40	90.9	3	6.8	1	2.3	0	0.0	44	100.0
+	33例	(30.9%)	9	27.3	14	42.4	8	24.2	2	6.1	33	100.0
++	18例	(16.8%)	8	44.5	4	22.2	4	22.2	2	11.1	18	100.0
+++	12例	(11.2%)	1	8.3	1	8.3	3	25.0	7	58.4	12	100.0
計	107例	(100%)	58	54.2	22	20.6	16	14.9	11	10.3	107	100.0

表12 MPGNの治療方法と2年後の予後

	全症例	ステロイド 単独または併用	抗血小板薬および または抗凝固薬 ・非ステロイド系抗炎症薬	無治療
症例数	107例	64例	14例	29例
血尿・蛋白尿陰性	31.8%	26.6%	14.3%	51.7%
軽快	14.0%	20.3%	0%	6.9%
不変	50.5%	53.1%	71.4%	34.5%
増悪	3.7%	0%	14.3%	6.9%

が2年後もなお陰性を示し、(+)となったもの6.8%, (++)となったもの2.3%, (+++)となったもの0%であった。そして、前回尿蛋白が(+), (++)、(+++)を呈していたものも、今回尿蛋白が陰性を示しているものが夫々27.3%, 44.5%, 8.3%みられ、尿蛋白量はかなり高率に改善するものと思われた。そして、前回の尿蛋白が陰性のものは41.1%, (+)30.9%, (++)16.8%, (+++)11.2%であったが、2年後の現在は陰性54.2%, (+)20.6%, (++)14.9%, (+++)10.3%で、2年間の治療と管理によって尿蛋白が陰性のものが増え、(+)(++)のものが減少するのが認め

られた。

次に、表12のように治療方法と2年後の予後との関係を検討したところ、ステロイドを単独または併用で使用したものの中には、増悪したものはなく、血尿・蛋白尿が陰性を示しているものが26.6%、尿所見が軽快したものが20.3%であった。しかし、ステロイド以外の薬物による治療例の中には、軽快したものはなく増悪したものが14.3%みられ、無治療の中にも増悪したものが6.9%認められた。なお、無治療でありながら現在血尿・蛋白尿が陰性のものが51.7%にも達していたが、これは症状が安定しているものを治療せずに観察しているものが多いためと思われた。以上の成績から、MPGNに対してステロイドを使用せずに、その他の薬剤で治療することは増悪を招く危険があり、また尿所見が消失し病状が安定している症例に対して薬物療法を行わずに観察する場合も、注意深く経過をみる必要があると思われた。

(4) 巣状糸球硬化症 (FGS) に対する治療の実態と予後

FGS 72例に対して、過去2年間無治療であったものが40.3%、ステロイドを単独または併用で使用していたものが31.9%、抗血小板薬などのステロイド以外の薬物のみを使用していたものが27.8%で、その何れの治療においても増悪した症例は15.0~20.7%で、軽快したものは8.7~10.3%であり、薬物療法を行ったものと無治療のものとの間でその予後には余り大きな差異はみられなかった。しかし、ステロイドを投与した群において、血尿・蛋白尿が陰性を示した症例が26.1%であり、これまでの報告のようにステロイドが一過性に効果を示す症例があるものと思われた(表13, 14)。

2年前の尿蛋白量と予後との関係を見ると、尿蛋白が陰性であって増悪しているものはなく、尿蛋白が(卅)のものではその32.4%が悪化しており、尿蛋白量の多いものは比較的早くに腎不全に陥るものと思われた。

表13 FGSの治療方法

	症例数	%
無治療	29例	40.3
ステロイド単独	6	8.3
ステロイド・抗血小板薬・抗凝固薬・非ステロイド系抗炎症薬の何れか2つ以上の併用	17	23.6
抗血小板薬単独	14	19.5
抗血小板薬および抗凝固薬の併用	6	8.3
計	72	100.0

表14 FGSの治療方法と2年後の予後

	全症例	ステロイド 単独または併用	抗血小板薬 抗凝固薬 非ステロイド系抗炎症薬	無治療
症例数	72	23	20	29
血尿・蛋白尿陰性	12 16.7%	6 26.1%	1 5.0%	5 17.3%
軽快	7 9.7%	2 8.7%	2 10.0%	3 10.3%
不寛	40 55.5%	11 47.8%	14 70.0%	15 51.7%
増悪(含過剰)	13 18.1%	4 17.4%	3 15.0%	6 20.7%

4) むすび

MPGNに対してはステロイドが有効であり、その治療法はほぼ確立されたと言えるが、その他の腎炎に対する治療法はまだ確立されていない。MPGNに対してステロイドを用いずにその他の薬剤のみで治療すると増悪する頻度が高く、注意が必要と思われた。また、FGSはこれまでも広く知られているように、予後を改善できるような治療法はなく、尿蛋白の多い症例は、2年間の観察期間のうちに約1/3が悪化した。

non-IgA腎炎とIgA腎炎に対しては抗血小板薬が約1/3の症例に、またステロイドは約10%の症例に使用されていた。このような治療によって、IgA腎炎もnon-IgA腎炎も、2年間の経過のうちにはかなりの症例が軽快しており、その予後は良好と思われた。特に、増殖性変化の少ない症例の予後は良好であった。しかし、2年間の予後の観察では増殖性変化の強いもの程予後が不良であるという成績は得られていない。これは恐らく経過観察期間が2年間という短期間であったためと思われ、今後長期にわたる前視的予後調査を行う必要があると思われた。



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



昭和59年と60年の2年間に本研究班参加施設に来院し、腎生検が施行され腎病理所見が明らかにされた2798例について、各施設の協力を得て2年後の予後を疾患別、診断時の症状別、病理組織型別に検討した。その結果、IgA腎症も非IgA腎症も、光顕所見の比較的軽い症例の予後が良かった。これらの疾患に比較すると、無症状のうちに発見されたMPGNもFGSもその予後は良好とは思われず、MPGNは慎重にステロイドで治療する必要がある。