

IgA 腎症キャリアオーバー症例の臨床病理学的解析

小児腎疾患の進行阻止に関する研究

小児腎疾患の成人へのキャリアオーバーに関する研究

和田博義, 椿田重彦, 谷澤隆邦

IgA 腎症でキャリアオーバーする症例の, 臨床的な特徴としては (1) 10 歳以後の発症, 発見例が多い (2) 寛解する場合はノンキャリアオーバー症例に比して寛解するまでの期間が長い (3) 発症, 発見時の尿所見で蛋白尿, 血尿の混合型が多く, (4) 生検時蛋白尿が高度なものが多かった。また, 病理学的な特徴としては (1) 光顕所見で diffuse proliferative glomerulonephritis (DPGN), 分節性硬化を示すものが多く, (2) 蛍光所見上 IgA 沈着が強度で, かつ C3 をはじめ IgG, IgM, フィブリノーゲンなどが沈着しているものが多かった。

IgA 腎症, キャリオーバー症例, 発症・発見時臨床像, 組織学的障害度

序言

小児期に発症し, 成人期に移行し慢性化してゆく IgA 腎症の病態については不明な点が多い。小児科領域から内科領域へのバトンタッチがスムーズに行なわれていないケース, あるいは患者自身が外来受診をしなくなるケースなど様々の問題をかかえているが, いわゆるキャリアオーバーする症例の病態を把握することは IgA 腎症の予後を判定する上で必要な条件と思われる。今回, これらの点をふまえて当施設および関連病院の協力を得てキャリアオーバー症例について臨床病理学的解析を試みた。

対象と方法

今回検討を行った IgA 腎症は当科および関連施設を含め 50 例で, 内訳は男児 31 例, 女児 19 例であった。検討を行った事項は表 1 の如く臨床的項目, 病理学的項目に分けてそれぞれの内容について検討した。解析を行うに当たって対象としたキャリアオーバー症例は 15 歳以前に発症, または発見され, 18 歳時に尿所見があるか, あるいは腎機能が進行性に低下した症例と定義した。またキャリアオーバーを次の 3 型に病型分類した。A 群: キャリオーバーで尿所見が持続しているもの。B 群: キャリオーバー

してその後に尿所見が寛解しているもの。C 群: 15 歳以前に発症, または発見され, 18 歳以前に尿所見の寛解したもの (ノンキャリアオーバー群)。B 群, C 群でいう寛解とは最終観察日まで 1 年以上尿所見に異常のないものをいう。蛋白尿は定性, 早朝尿で grade 0 (-) から 1 (±), 2 (+), 3 (⊕), 4 (⊗), 5 (⊘) までの 6 段階に, 1 日蛋白量は g/day/m² で表示し grade 0 (0~0.19), grade 1 (0.2~0.49), grade 2 (0.5~0.99), grade 3 (1.0~3.49), grade 4 (3.5~) までの 5 段階に, 血尿は早朝尿, 強拡大沈渣で観察される赤血球数を grade 0 (0~3), grade 1 (4~19), grade 2 (20~49), grade 3 (50~100), grade 4 (多数), grade 5 (肉眼的血尿) の 6 段階に分類した。組織学的な解析は光顕所見については表 2 の如く Andreoli らの半定量的評価法, 蛍光抗体所見, 電顕所見については表 3, 表 4 の如くスコア化し, 各々のスコアを加算しトータルスコアを出し, 半定量的に評価した。なお, 統計学的処理は student-t 検定, χ^2 検定, Wilcoxon 検定を用いた。

結果

臨床的項目の解析結果では最終観察時年齢はキャリアオーバー症例では 21 ± 5 歳, ノンキャ

兵庫医科大学小児科 Hyogo College of Medicine

Hiro Yoshi Wada

Shigehiko Tsubakida, Takakuni Tanizawa

リーオーバー症例では 13 ± 2 歳とキャリアオーバー症例が有意に高く ($p < 0.001$), キャリーオーバー後寛解する B 群はノンキャリアオーバー C 群に比して発症, 発見から寛解するまでの期間がそれぞれ 7 ± 3 年, 3 ± 2 年と有意に長い ($p < 0.001$) という特徴がみられた。また, 特に発症, 発見時年齢はキャリアオーバー症例は 10 歳以上で発症するものが多く, ノンキャリアオーバー症例は 10 歳未満で発症するものが多い ($p < 0.05$) という結果が得られた。尿所見に関しては発症, 発見時の尿所見は A 群に蛋白尿, 血尿の混合型が多く ($p < 0.05$), 生検時蛋白尿が高度なものが多かった ($p < 0.01$)。病理学的項目の解析結果では光顕所見で A 群に WHO 組織分類の DPGN が多く ($p < 0.05$), chronicity index (CI) 値が高く ($p < 0.05$), 分節性硬化を示すものが多い ($p < 0.01$) という結果がみられた。また, 蛍光抗体所見ではキャリアオーバー症例はトータルスコアが高く ($p < 0.01$), A 群に IgG, IgM, フィブリノーゲンのメサンギウムに沈着しているものが多く ($p < 0.01$), C3 はメサンギウムと係蹄壁に同時に沈着しているものが多く ($p < 0.05$), IgA のメサンギウム沈着強度がスコア 3 点, すなわち # のものが多かった ($p < 0.01$)。電顕所見に関してはキャリアオーバー, ノンキャリアオーバー間に有意の相関はみられなかった。

考察

臨床的項目の解析結果に関して, 10 歳以後に発症, 発見されたものはキャリアオーバーしやすいという今回の結果については Yoshikawa ら⁹⁾ が小児期の IgA 腎症を 8 歳以前に発症したものと 9 歳以後に発症したものにグループ分けし, 8 歳以前に発症したものが予後が良いと述べている。尿所見では, 高度蛋白尿のものは予後が悪いとする報告が多い^{11) 21) 22)}。しかし反対に, 少数ではあるが症例によっては蛋白尿の程度は予後を判定する指標にはならないとするものもある⁹⁾。

病理学的項目の解析結果では光顕的に糸球体のびまん性増殖性変化, 分節性硬化を示すものは予後が悪いとする報告が多く^{3) 5) 6) 7)}, 蛍光抗体所見では予後との関係を報告したものは少ないが, IgM, フィブリノーゲンの糸球体への沈着例は腎不全に移行する要因となるとする報告⁹⁾, C3 の係蹄壁への沈着がみられるものは予後が悪いとする報告もある⁹⁾。また, 免疫電顕を用いた IgA 腎症の検索で沈着強度が中等度以上みられるものは尿所見, 組織変化が強いという報告がある¹⁰⁾。電顕所見に関しては今回キャリアオーバー, ノンキャリアオーバー間に有意の相関はみられなかったが, 係蹄壁に deposit のみられるものは予後が悪いとする報告が多い^{11) 12) 13)}。

今回の解析結果では, 従来 IgA 腎症で予後不良因子として述べられてきたものとかかなりの類似点がみられた。今後はこの点をふまえ, 今回の解析結果を参考にしながらキャリアオーバー症例を早期に発見し, 適切な治療, 経過観察をしてゆくことが必要と思われる。

文献

- 1) Yoshikawa N, Ito H, Yoshiara S, Nakahara C, Yoshiya K, Hasegawa O, Matsuo T: Clinical course of immunoglobulin A nephropathy in children. *J Ped* 110: 555-560, 1987
- 2) Croker BP, Dawson DV, Sanfilippo F: IgA nephropathy: correlation of clinical and histologic features. *Lab Invest* 48: 19-24, 1983
- 3) Feltis JT, Chung J, Holley KM, Feiner H, Gallo G, Ackad AS: Active and chronic phases of Berger's disease (IgA nephropathy). *Am J Kid D* 3: 349-356, 1984
- 4) Wyatt RT, Julian BA, Bhatena DB, Mitchell BL, Holland NH, Malluche HH: IgA nephropathy: presentation, clinical

- course and prognosis in children and adults. Am J Kid D 4 : 192-200, 1984
- 5) D'Amico G : Idiopathic IgA mesangial nephropathy. Nephron 41 : 1-13, 1985
- 6) Clarkson AR, Seymor AE, Thompson AJ, Hynes WDG, Chan Y-L, Jackson B : IgA nephropathy : a syndrome of uniform morphology, diverse clinical features and uncertain prognosis. Clin Nephrol 8 : 459-471, 1977
- 7) 宇田川淳子, 倉山英昭, 宮本茂樹, 鶴田純一, 土田弘基, 秋草文四郎 : 小児期IgA腎症の成人期へのキャリアオーバーについて 日児誌 93 : 159, 1989
- 8) Chida Y, Tomura S, Takeuchi J : Renal survival rate of IgA nephropathy. Nephron 40 : 189-194, 1985
- 9) Kobayashi Y, Tateno S, Hiki Y, Shigematsu H : IgA nephropathy : prognostic significance of proteinuria and histological alterations. Nephron 34 : 146-153, 1983
- 10) 椿田重彦 : 小児期IgA腎症の免疫電顕法による研究 日腎誌 30 : 109-121, 1988
- 11) 谷澤隆邦 : 小児期IgA腎症 第1篇 80症例の臨床病理学的研究 日腎誌 29 : 43-55, 1987
- 12) 白土 公 : IgA腎症の電顕的検討 日腎誌 27 : 77-88, 1985
- 13) Yoshikawa K, Ito H, Nakahara C, Yoshiara S, Yoshiya K, Matsuo T, Hasegawa O, Hazikano H, Okada S : Glomerular electron-dense deposits in childhood IgA nephropathy. Virchows Arch A 406 : 33-43, 1985

表1 検討を行った事項

- I. 臨床的項目
- 性別
 年齢 (発見時, 初診時, 生検時, 最終観察時)
 発見動機
 (学校検尿, Chance, 肉眼的血尿, ネフローゼ様発症, 急性腎炎様発症)
 発見時 (尿所見, 臨床所見)
 生検時 (尿所見, 1日蛋白量)
 経過観察中尿所見
 最終観察時尿所見
 肉眼的血尿 (有無, 回数)
 生検時, 最終観察時血圧
 予後
 生検時, 最終観察時
 (BUN, CRN, UA, TP, Alb, T-cho, IgG, IgA, IgM, CH50, C3, C4, C5, Ccr, PSP 15', Fishberg <max>)
 治療 (有無, 内容)
- II. 病理学的項目
- 光顕 (WHO組織分類, Andreoli 5の半定量的解析 <AI, CI>)
 蛍光抗体法 <IF>
 (IgG, IgA, IgM, C3, フィブリノーゲン)
 電顕 (electrondensedeposit <EDD>の局在・大きさ, spherical EDDの有無, GBM変化の程度)

表2 光顕所見の半定量評価法

- Activity Index (AI)
- 1) 細胞性増殖 : 0-3点
 2) 壊死の有無 : 0-1
 3) 間質単核球浸潤 : 0-3
 4) 半月体形成糸球体数 : 0-3 (0 = 0%, 1 = 1-20%, 2 = 21-50%, 3 = 51% ≥ gl)
- Chronicity Index (CI)
- 1) 線維性半月体数 : 0-3点 (0 = 0%, 1 = 1-20%, 2 = 21-50%, 3 = 51% ≥ gl)
 2) 癒着の有無 : 0-1
 3) 分節性硬化糸球体数 : 0-3 (同上)
 4) 球状硬化糸球体数 : 0-3 (同上)
 5) 尿細管萎縮と間質線維化 : 0-3

表3 蛍光抗体所見の半定量評価法

- IgA, IgG, IgM, C3, Fibrinogen
- 1) メサンギウム領域の沈着物強度 : 0-3点
 2) 係蹄壁の沈着物強度 : 0-2

表 4 電顕所見の半定量評価法

高電子密度沈着物程度

1) メサングウム、パラメサングウム領域 : 0-3 点

2) 半球状沈着物 : 0-1

3) 糸球体基底膜部

上皮下 : 0-2

基底膜内 : 0-2

内皮下 : 0-2

糸球体基底膜変化

splitting : 0-1

etching : 0-1

内皮下腔拡大 : 0-1

菲薄化 : 0-1



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



IgA 腎症でキャリアオーバーする症例の、臨床的な特徴としては(1)10 歳以後の発症, 発見例が多い(2)寛解する場合はノンキャリアオーバー症例に比して寛解するまでの期間が長い(3)発症, 発見時の尿所見で蛋白尿, 血尿の混合型が多く, (4)生検時蛋白尿が高度なものが多かった。また, 病理学的な特徴としては(1)光顕所見で diffuse proliferative glomerulonephritis(DPGN), 分節性硬化を示すものが多く, (2)蛍光所見上 IgA 沈着が強度で, かつ C3 をはじめ IgG, IgM, フィブリノーゲンなどが沈着しているものが多かった。