

小児糸球体疾患の長期予後に関する調査成績報告

小児腎疾患の進行阻止に関する研究 総合研究

北川照男¹⁾, 酒井 糾²⁾

昭和59年と60年の2年間に厚生省心身障害研究, 小児慢性腎疾患研究(第1次石丸班)の参加施設に来院し, 腎生検が施行され腎病理所見が明らかにされた2798例のうちの一部について, 各施設の協力を経て診断してから4-9年後, 10-15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・非IgA腎症およびMPGNで光顕所見の比較的軽い症例, および診断時の尿蛋白の少ない症例は, 検尿で無症状のうちに発見されたものに多く, またその予後は良好のものが多かった。これらの疾患に比較すると, 無症状のうちに検尿で発見された症例であるにも拘らずFGSの予後は良好とは思われず, 本症に対する治療の開発が必要と考えられた。

予後, IgA腎症, non-IgA腎炎, MPGN, FGS

1) はじめに

昭和59年と60年の2年間に厚生省心身障害研究, 小児慢性腎疾患研究班の第1次石丸班に参加した施設に来院し, 腎生検が施行されて腎病理所見が明らかにされた2798例のうちの一部について, 各施設の協力を得て診断後4-9年および10-15年後の予後を疾患別, 診断時の尿所見別, 病理組織型別に検討した。すなわち, 昭和65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, その長期予後を検討したので報告する。

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者の疫学調査で昭和59, 60年の2年間に厚生省心身障害研究, 小児慢性腎疾患研究班(いわゆる第1次石丸班)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例のうちの一部について, 診断時から昭和65年9月1日~11月30日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%であったが, 一部の施設の報告では症例のfollow up率が低く, これらの施設の症例を含めると症例の選択を生ずる可能性があったので, 80%以上のfollow up率を有する施設の症例についてのみ集計した。

なお, 尿蛋白は, (卅)1000mg/dl以上, (卅)300mg/dl, (卅)100mg/dl, (+)30mg/dl, (-)陰性または痕跡の5段階に, 血尿は, (卅)大量, (卅)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療とした。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。

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⁾

3) 調査成績

(1) IgA腎症: 177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群にわけて診断から4-9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87%は尿蛋白が(-)~(±), 尿蛋白が(+)~(++)を示すものが13.0%で, (++)を示すものはみられず, 尿所見の軽いものが多かった(表1)。また巣状増殖型およびびまん性増殖型を示したもので4-9年後に尿蛋白が(-)~(±)を示したものは約58~63%, (+)~(++)を示したものは31~35%, (+++)以上を示したものは6~7%でこれらの症例は微少変化を示したものよりも予後が悪かったが, 強い蛋白尿を示すものは少なかった。次に初診時の尿所見と予後との関係を検討したところ, 初診時に尿蛋白が(-)~(±)であったものは4~9年後もそのまま(-)~(±)を示しているのが89.4%で最も多く, (+)~(++)に尿所見が悪化していたものが10.6%であった。

しかし, 尿蛋白が(+++)以上を示したものはみられなかった(表2)。5年前に尿蛋白が(+)~(++)を示したもので, 今回の調査の尿蛋白が(-)~(±)に改善したものは39.2%, (+)~(++)の状態を続けているものが54.1%, (+++)以上に悪化したものは6.7%で, かなりの症例が改善し, 悪化しているものは少なかった。5年前に(+++)以上の尿蛋白を示したもので今回の調査で蛋白尿が(-)~(±)に改善したものは11.1%, (+)~(++)に改善したものは33.3%, (+++)の状態を続けているものが55.6%で, (-)~(±)に改善したものは少く, 大半はそのままの状態が必要と思われた(表2)。組織病変の強さや初診時の尿蛋白の程度は兎も角として, 一次調査から2年後の予後, 一次調査から5年後の予後を夫々尿蛋白の程度で判定したところ, 何れの時期においても尿蛋白が(-)~(++)を示すもの

は64~67%, (+)~(++)を示すものは27~30%, (+++)を示すものは5~6%で, 小児期においては長期経過において尿所見は余り大きく変化しなかったが, 経過年数が多くなると尿蛋白が多くなるものが少数ではあるが, やや増加するように思われた(表3)。

(2) 非IgAメサンギウム増殖性腎炎

光顕所見でメサンギウムに巣状またはびまん性増殖性変化を示し, 免疫グロブリンまたは補体またはfibrinogenが沈着し, IgAが優位に沈着していないものを非IgAメサンギウム増殖性腎炎としてIgA腎症と同様の方法で予後を調査した。光顕で微少変化を示した19例の4-9年後の予後は, 84.2%が尿蛋白は

表1. 検尿で発見されたIgA腎症の光顕所見と診断してから4-9年後の予後

光顕所見	4-9年後の尿蛋白		陰性~痕跡		(+)~(++)		(++)以上		計	
	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%
微少変化	20	87.0	3	13.0	0	0	23	100.0		
巣状メサンギウム増殖型	35	58.3	21	35.0	4	6.7	60	100.0		
びまん性メサンギウム増殖型	59	62.8	29	30.8	6	6.4	94	100.0		

表2. 検尿で発見されたIgA腎症の5年間の尿蛋白の変化

5年前の尿蛋白	現在の尿蛋白		陰性~痕跡		(+)~(++)		(++)以上		計	
	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%
陰性~痕跡	84	89.4	10	10.6	0	0	94	100.0		
(+)~(++)	29	39.2	40	54.1	5	6.7	74	100.0		
(++)以上	1	11.1	3	33.3	5	55.0	9	100.0		

表3. 検尿で発見されたIgA腎症の経過と尿蛋白の変化

経過年数	予後調査時の尿蛋白		陰性~痕跡		(+)~(++)		(++)以上		計	
	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%
一次調査から2年後の尿蛋白	159	67.4	64	27.1	13	5.5	236	100.0		
一次調査から5年後の尿蛋白	138	62.7	67	30.5	5	6.8	220	100.0		

陰性か痕跡で、(+)～(++)を示すものは15.8%，(++)以上の尿蛋白を呈する症例はみられなかった。巣状またはびまん性メサンギウム増殖性腎炎の4～9年後の予後は、67.4～74.4%が尿蛋白(-)～(±)を示し、(+)～(++)を示すものは15～25%で(+++)以上を示すものは7～10%であった(表4)。また5年前に尿蛋白が(-)～(±)であったものの約90%は今回の調査もそのまま(-)～(±)を維持し(+)～(++)に増悪していたものは8.3%，(+++)以上に悪化していたものは1.7%であった。5年前に尿蛋白が(+)～(++)を示していたもので今回の調査で尿蛋白が(-)～(±)に改善していたものは51.4%もあり、(+)～(++)を維持していたものは37.8%，(+++)に増悪していたものは10.8%であった。診断時の尿蛋白が(+++)以上であったものの25%が尿蛋白は陰性化し、(+)～(++)に改善していたものも50%であったが、症例数が4例で少なかったのははっきりとした結論は得られなかった(表5)。非IgAメサンギウム増殖性腎炎の一次調査時から2年目、および5年目の尿蛋白を比較したところ、何れの時期においても尿蛋白が陰性～痕跡を示していたものは約69～71%，(+)～(++)を示していたものは19～24%，(+++)以上を示したものは7～9%で、非IgA腎炎において経過年数が増加しても尿所見は余り変化しないように思われたが、症例数が少いために結論を導くことは困難であった(表6)。そして4～9年の経過において101例中2例(2.0%)が透析に移行していた。しかし、学校検尿で発見される無症状のIgA腎症と非IgAメサンギウム増殖性腎炎の予後を比較すると両者には明らかな差異はみられず、何れも殆どが非進行性であり、診断時の尿所見の軽いものおよび光頭で微少変化を示すものの予後は特に良好と思われた。

(3)MPGN

MPGN 58例を組織所見が軽度のものと中

等度～高度の2群にわけて診断後4～9年後の尿蛋白の程度を比較したところ、糸球体病変が軽度のものの76.5%は4～9年後に尿蛋白が陰性から痕跡を示していたが組織所見が中等度から高度のものは尿蛋白が陰性から

表4. 検尿で発見された非IgAメサンギウム増殖性腎炎の光頭所見と診断してから4～9年後の予後

光頭所見	4～9年後の尿蛋白		陰性～痕跡		(+)(++)		(+++)以上		計	
	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%
微少変化	16	84.2	3	15.8	0	0	19	100.0		
巣状メサンギウム増殖型	29	74.4	6	15.4	4	10.2	39	100.0		
びまん性メサンギウム増殖型	29	77.4	11	25.6	3	7.0	43	100.0		

表5. 検尿で発見された非IgAメサンギウム増殖性腎炎の5年間の尿蛋白の変化

5年前の尿蛋白	現在の尿蛋白		陰性～痕跡		(+)(++)		(+++)以上		計	
	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%
陰性～痕跡	54	90.0	5	8.3	1	1.7	60	100.0		
(+)(++)	19	51.4	14	37.8	4	10.8	37	100.0		
(++)以上	1	25.0	2	50.0	1	25.0	4	100.0		

表6. 検尿で発見された非IgAメサンギウム増殖性腎炎の経過と経過と尿蛋白の変化

経過年数	事後調査時の尿蛋白		陰性～痕跡		(+)(++)		(+++)以上		計	
	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%
一次調査から2年後の尿蛋白	111	68.9	38	23.6	12	7.5	161	100.0		
一次調査から5年後の尿蛋白	90	71.4	24	19.1	12	7.5	126	100.0		

表7. 検尿で発見されたMPGNの組織所見の程度と診断してから4～9年後の予後

組織所見の程度	4～9年後の尿蛋白		陰性～痕跡		(+)(++)		(+++)以上		計	
	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%
軽度	13	76.5	1	5.9	3	17.6	17	100.0		
中等度～高度	23	56.1	12	29.3	6	14.6	41	100.0		

痕跡であったものは56.1%に過ぎなかった(表7)。また5年前に尿蛋白が陰性か痕跡のもの約88%が今回の調査でも陰性か痕跡であり、(+)～(++)に増悪したものは11.8%に過ぎず、(+++)以上となったものはみられなかった。これに対して5年前に尿蛋白が(+++)以上であったものは今回の調査でも尿蛋白が陰性化したものなく、(+)～(++)に改善したものが42.9%みられたが、その57.1%は(+++)以上を示していた(表8)。そして5年前に尿蛋白が(+++)～(+++)を示し、組織所見が中等度であった1例(1.7%)が、今回の調査で腎不全に陥り透析に導入されていた。また、一次調査から2年後では尿蛋白が(+++)以上を示していたものは10.3%であったが、5年後には16.4%と徐々に増加する傾向があり、本症の予後には十分に注意する必要があると思われた(表9)。

(4) 巣状糸球体硬化症

学校における尿検査でも少数例であるが、巣状糸球体硬化症が発見される。学校検尿で本例が無症状のうちに診断されても治療により尿蛋白が痕跡または陰性を示すことは少なく、全症例の20%前後に過ぎなかった。そして、経過と共に腎不全に陥る症例は増加し、一次調査から2年後では2.8%の症例が、5年ではその25.0%が透析に導入されていたので、学校検尿で早期に診断された本症の進行を阻止できるような治療法の開発が重要と思われた(表10)。

5) 検尿および腎炎症状で診断された症例の予後の比較

IgA腎症を検尿により無症状のうちに診断された177例と、肉眼的血尿、急性腎炎様症状、RPGN様症状、慢性腎炎様症状、またはネフローゼ症状で異常に気付かれ、診断された64例とにわけて、その糸球体病変を比較したところ、表11に示すように、糸球体微少変化を示す症例は、検尿で発見されたものの13.0%を占めているのに比べ、症状で診断された

表8. 検尿で発見されたMPGNの5年間の尿蛋白の変化

5年前の尿蛋白	現在の尿蛋白		陰性～痕跡		(+)～(++)		(++)以上		計	
	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%
陰性～痕跡	30	88.2	4	11.8	0	0	34	100.0		
(+)～(++)	6	35.3	6	35.3	5	29.4	17	100.0		
(++)以上	0	0	3	42.9	4	57.1	7	100.0		

表9. 検尿で発見されたMPGNの経過と尿蛋白の変化

経過年数	予後調査時の尿蛋白		陰性～痕跡		(+)～(++)		(++)以上		計	
	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%
一次調査から2年後の尿蛋白	58	54.2	38	35.5	11	10.3	107	100.0		
一次調査から5年後の尿蛋白	44	60.3	17	23.3	12	16.4	73	100.0		

表10. 検尿で発見された巣状糸球体硬化症の経過と尿蛋白の程度および腎不全への移行率

経過年数	予後調査時の尿蛋白		陰性～痕跡		(+)～(++)		(++)以上		腎不全と透析		計	
	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%
一次調査から2年目の尿蛋白・腎機能	12	16.7	—	—	—	—	2	2.8	72	100.0		
一次調査から5年目の尿蛋白・腎機能	4	19.1	5	23.8	12	57.1	6	28.6 (目#2腎機能低下)	21	100.0		

表11 検尿および腎炎症状で診断された症例の光顕像の予後の比較

分類	IgA腎症			
	検尿で診断された症例 (177例)		症状で診断された症例 (64例)	
光顕所見・臨床所見	症例数	%	症例数	%
微少変化	23	13.0	1	1.6
巣状増殖型	60	33.9	25	39.1
びまん性増殖型	94	53.1	38	59.3
4-9年後の尿蛋白	177	100.0	64	100.0
(-)～(±)	114	64.4	34	53.1
(+)～(++)	53	29.9	23	35.9
(++)以上または腎不全	10	5.7	7	11.0
透析症例	2	1.1	3	4.7
Ccr<50ml/min以下の腎不全	4	2.2	5	7.8

ものは1.6%に過ぎず、反対に巣状およびびまん性増殖性病変を示すものは、学校検尿で発見された症例におけるよりも、症状で診断されたもののうちにやや多かった。これを反映して、診断されて4-9年後の尿蛋白の程度は、学校検尿で診断されたものの方が症状で診断された症例に比べてやや軽いものが多く、透析症例やCcrが60ml/min/1.74以下の腎不全例(透析症例を含む)も少なかった。しかし、両群の差異はそれほど著しいものではなかった。

いわゆる nonIgA メサンギウム増殖性糸球体腎炎についても、IgA 腎症と同じように、検尿および腎炎症状で診断された症例について、光顕像および予後を比較したところ、検尿で診断されたグループの方が症状で診断されたグループに比べて、糸球体病変が軽いものがやや多く、病変の強いものが少ない傾向がみられたが、診断してから4-9年後の尿蛋白の程度には両群に大きな差異はみられず、透析に導入される率もCcrが60ml/min/1.74以下の腎不全に陥る率も、両群に大きな差異はみられなかった(表12)。

MPGNも学校検尿で診断された58例と症状で診断された40例にわけて、光顕像を比較したところ、学校検尿で診断された症例の方が症状で診断されたものに比較した糸球体病変が軽いものがやや多く、高度のものが明かに少なかった。そして、診断されてから4-9年後の尿蛋白の程度は、検尿で診断されたものの方が症状で診断されたものに比べて、診断されてから4-9年後の尿蛋白が陰性または痕跡のものがやや多く、透析に導入された症例の率やCcrが60ml/min/1.74以下の腎不全(透析例を含む)に陥る率がやや少ない傾向がみられたが、両群の予後には余り大きな差異はみられなかった(表13)。

FGSの症例数は少ないので、検尿で診断された症例21例と症状で診断された13例について診断されてから4-15年後の予後を比較した。

表12 検尿および腎炎症状で診断された症例の光顕像および予後の比較
non IgA腎炎

分類	検尿で診断された症例 (101例)		症状で診断された症例 (36例)	
	症例数	%	症例数	%
光顕所見・臨床所見				
微少変化	19	18.8	4	11.1
巣状増殖型	39	38.6	10	27.8
びまん性増殖型	43	42.6	22	61.1
4-9年後の尿蛋白	101	100.0	36	100.0
(-)~(±)	74	73.3	28	77.8
(+)-(++)	20	19.8	6	16.7
(≧)以上または腎不全	7	6.9	2	5.5
透析症例	2	2.0	1	2.8
Ccr 60ml/min以下の腎不全	2	2.0	1	2.8

表13 検尿および腎炎症状で診断された症例の光顕像の予後の比較
MPGN

分類	検尿で診断された症例 (58例)		症状で診断された症例 (40例)	
	症例数	%	症例数	%
光顕所見・臨床所見				
軽度	17	29.3	10	25.0
中等度	37	63.8	19	47.5
高度	4	6.9	11	27.5
4-9年後の尿蛋白	58	100.0	40	100.0
(-)~(±)	36	62.1	20	50.0
(+)-(++)	13	22.4	13	32.5
(≧)以上または腎不全	9	15.5	7	17.5
透析症例	1	1.7	1	2.5
Ccr 60ml/min以下の腎不全	2	3.4	3	7.5

表14 検尿および腎炎症状で診断された症例の予後の比較
FGS

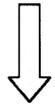
分類	検尿で診断された症例 (21例)		症状で診断された症例 (13例)	
	症例数	%	症例数	%
4-15年後の尿蛋白・腎機能				
(-)~(±)	4	19.1	3	23.1
(+)-(++)	5	23.8	3	23.1
(≧)以上または腎不全	12	57.1	7	53.8
透析症例	6	28.6	5	38.5
Ccr 60ml/min以下の腎不全(透析例を含む)	8	38.1	6	46.2

その結果、表14に示すように、尿蛋白の程度には両群で大きな差異はみられなかった。しかし、透析導入率やCcr 60ml/min/1.74以下の腎不全（透析例を含む）に陥る率は、学校検尿で発見されたものの方が症状で発見されたものよりもやや低いように思われたが、両群には著しい差異はみられなかった。

6) むすび

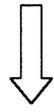
昭和60年に厚生省心身障害研究、小児慢性腎疾患の予防管理、治療に関する研究班（第1次石丸班）が80数名の小児腎疾患の研究者を班員として発足し、3年間の研究を行い、大きな成果をあげて終了した。更に、昭和63年には研究組織の編成を若干変更して、厚生省心身障害研究、小児腎疾患の進行阻止と長期管理システム化に関する研究（第2次石丸班）を更に3年間行い、実り多い研究成果を得て平成3年3月31日に終了した。このように全国の小児腎疾患の研究者の多くを班員とする研究組織が6年間にわたり継続されたので、これを機会に小児原発性糸球体疾患の長期予後に関する全国的なhospital base surveyを行った。その結果、IgA腎症と非IgAメサンギウム増殖性腎炎の4-9年後の予後は、尿所見からみると診断時のものよりも悪化しているものは稀であり、むしろ改善しているものが少なくなく、現在一般に行われている治療や生活管理で非進行性の経過を示しているものが多いことが明らかにされ、IgA腎症と非IgAメサンギウム増殖性腎炎の長期予後は、光顕所見が同様であれば両者間に大きな差異はないものと考えられた。そして、診断時の尿所見が軽いものは長期予後がよい傾向がみられたので、学校検尿による早期発見と早期に適切な管理と治療を行うことが重要と思われた。MPGNもIgA腎症も非IgAメサンギウム増殖性腎炎も、検尿で無症状のうちに診断されたものは、いろいろな腎炎症状を呈してから診断されたものに比較すると、糸球体病変の軽いものが多く、高度のものが少な

かった。そしてIgA腎症とMPGNの予後を両群で比較したところ、学校検尿で診断されたものの方が尿蛋白が軽いものが多く、高度のものが少く、腎不全例もやや少い傾向がみられたが、予後にはそれほど大きな差異はみられなかった。そして非IgAメサンギウム増殖性腎炎とFGSの予後は、尿蛋白の程度でみる限り両群間には大きな差異はみられなかった。しかし、学校検尿で診断されたFGSは症状で診断されたFGSよりも4-15年の間に腎不全に陥る率がやや低いように思われた。何れにしても巣状分節性糸球体硬化症は、学校検尿で無症状のうちに発見されても、IgA腎症・MPGNなどに比較するとその予後は不良であり、経年的に腎不全に陥る症例は増加し、診断後10-15年には28-38%が透析に導入されていたので、本症の進行悪化を阻止する方法について研究する必要があると思われた。このように全国の多くの施設で管理されている小児原発性糸球体疾患の長期予後を調査した報告はこれまでになく、貴重な成績と考える。



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年間に厚生省心身障害研究,小児慢性腎疾患研究(第1次石丸班)の参加施設に来院し,腎生検が施行され腎病理所見が明らかにされた2798例のうちの一部について,各施設の協力を経て診断してから4-9年後,10-15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・非IgA腎症およびMPGNで光顕所見の比較的軽い症例,および診断時の尿蛋白の少ない症例は,検尿で無症状のうちに発見されたものに多く,またその予後は良好のものが多かった。これらの疾患に比較すると,無症状のうちに検尿で発見された症例であるにも拘らずFGSの予後は良好とは思われず,本症に対する治療の開発が必要と考えられた。