

小児 IgA 腎炎の進展に関する病理組織学的検討

小児腎疾患の進行阻止に関する研究 進行阻止に関する免疫・遺伝・病態化学的研究

重 松 秀 一

本班研究に参加の21施設より貸与された、10歳未満及び10歳代発症 IgA の寛解例と不変ないし進行例の初回腎生検標本を組織学的に検討した。不変ないし進行例では糸球体の硬化がより進行し、分節性病変の出現頻度が高く、尿細管間質障害の程度の高いことが明らかであった。IgA 腎炎の成人期へのキャリーオーバー例には同様の組織障害が背景にあるものと想定された。

IgA 腎炎(症), キャリーオーバー, 予後, 小児

<はじめに>

IgA 腎炎は成人領域では緩徐に進行する腎炎とする見方が一般的であるが、小児科領域では一部寛解例ないし治癒例のあることが知られている。小児期発症の IgA 腎炎の成人期へのキャリーオーバーはどのような症例にみられ、どのような特徴をもった糸球体障害なのか不明な点が多い。今回本研究班病理病態グループはこの点に調査の焦点をおき、小児 IgA 腎炎の進展に関する組織学的検討を行った。

<材料と方法>

本研究班に所属の施設に、1群：10歳未満発症で血尿・蛋白尿の消失（3ヶ月以上）した例。2群：10歳未満発症で15歳以上にキャリーオーバーした例（不変ないし進行）。3群：10歳代発症で血尿・蛋白尿の消失（3ヶ月以上）した例。4群：10歳代発症で15歳以上にキャリーオーバーした例（不変ないし進行）のそれぞれに属する IgA 腎炎例の初回腎生検標本（光顕、電顕、免疫組織化学）を貸与を依頼し21施設から107症例の試料をうる事ができた。

検索事項：光顕観察は以下の6項目を検討した。

1. 糸球体硬化度：既報¹⁾の簡易糸球体硬化度 (GSI) 算定法を用いた。メサンギウム硬化

の程度を0-1の5段階にわけその硬化巢の糸球体での分布を6段階（全節性を1，分節性のは1/4, 1/3, 1/2, 2/3, 3/4）に分けて1つの糸球体についてそれぞれの値を掛け合わせる。個々のGSI値を合算して総糸球体数で割ってその症例の平均GSIとした。5ヶ以上の糸球体が観察されるものを用いた。

2. 細胞増殖：メサンギウム基質(M)の増加と細胞(C)の増加とを比較して総合的に、増加なし, $M > C$, $M = C$, $M < C$, 不定の, 評価を行った。
3. 分節性病変の出現頻度：糸球体の管外性病変（管外滲出, 小半月体, ボウマンのうとの癒着など）の出現の%を出す。複数有病変があっても1分節病変とした。
4. 全節性硬化の出現頻度：糸球体全体の硬化（メサンギウム硬化, 虚脱化, あるいは基底膜の凝集化したもの, ないしこれらの混合したもの）の出現率(%)。
5. 動脈硬化度：なし(0)～著明(3)の4段階とした。
6. 尿細管萎縮と間質線維化：両者は通常同時におこってくるのでこの変化の程度を none (0), local (1), scattered (2), diffuse or confluent (3)として表現した。

信州大学医学部病理学教室

Hidekazu Shigematsu

Department of Pathology, Shinshu University School of Medicine

電顕試料がえられたものについては次の観察も行った。写真はメサンギウム領域、係蹄側それぞれ5視野(3000倍)で撮影した。

7. メサンギウム沈着物の程度：みとめない①、メサンギウムの一部のみとめる①、ほぼどのメサンギウムにも少量～中等量みとめる②、どのメサンギウムにも多量の沈着物のみとめる③の4段階で表示した。
8. 稀薄基底膜の有無
9. 係蹄壁の異常：splitting, 末梢沈着物, washed out lesionなどの有無
10. パラメサンギウム病変²⁾：パラメサンギウムの基底膜の不明化, 浮腫, 上皮下沈着物, 上皮細胞の剝離など。
(なお全試料は飯高, 木原両教授にも鏡検ねがいコメントをいただいた。)

<結果>

グループ別の臨床的背景は表1に示すごとくで腎生検に最も近い時点での蛋白尿の程度やクレアチニン値(Cr)をみると2群と4群に高蛋白尿やCr値上昇の傾向をみる。又血圧では4群に最終時点で高血圧に移行を示した例が約1割みられる。

1. 糸球体硬化：表2に示すごとく2群は1群に比して($P < 0.01$)4群は3群に比して($P < 0.05$)それぞれ有意に高値を示した。即ちメサンギウム基質の増加がグループ2,4で増加の傾向のあることを示しているといえる。
2. メサンギウム細胞の増多と基質の増多の優勢度についても検討したが基質増加優勢($M > C$)の傾向が2群(38%)4群(52%)にみられ1群(4%),3群(24%)と対象的であった。
3. 分節性病変：表2に示すごとく2群は1群に対し($P < 0.05$),また4群は3群に対し($P < 0.01$)それぞれ有意に病変出現頻度が高かった。このことは糸球体のパラメサンギウムあるいは係蹄壁に分節性に出現する炎症性病変が高率であることを示している。この分節性病変は新旧の炎症所見(図1)として

あるいは一つの糸球体に多発性に出現する(図3)こともまれならざみられる。そこでその病変を壊死性病変(図1)(メサンギオリシス, 係蹄の単純化, パラメサンギウムないし係蹄壁からの類線維素の析出, 類線維素壊死など)小半月体(図2)(局所性の管外性病変で主に細胞性半月体), 癒着(図4)(ボウマン嚢と係蹄壁ないしパラメサンギウムとの接合), 尿細管様病変(係蹄のボウマン嚢との癒着にともない上皮細胞がその部を被覆して管状構造をボウマンのう内につくる変化)の4病変に分け, さらに前3者の病変が一糸球体に多発して表われている頻度を調査した。その結果を表3に示す。癒着病変は2群,4群に有意に($P < 0.05$)高頻度に出現している。壊死性病変や小半月体のような新しい炎症所見は頻度自体は多くはないがグループの差なく出現がみられる。多発病変は有意差はないものの2群,4群に多い傾向がみられる。

4. 全節性糸球体硬化(表2):1,2群間には有意差がみられなかったが,3,4群では有意に($P < 0.02$)4群で出現頻度がましている。全節性硬化はメサンギウム硬化の進行とともに,また分節性病変と合併して(図4)進行することを考慮すると年長児での硬化の進行が早いことを示唆していると考えられる。
5. 動脈病変：動脈硬化は今回検索の年齢層では明らかなものは少なかった。
6. 尿細管間質病変：尿細管萎縮, 間質線維化は2群,4群に進行がみられた。

電顕的観察所見：メサンギウム沈着物の程度は各群ともばらつきをみせ一定の傾向はみられなかった。沈着物の多い例がメサンギウム硬化がますという傾向もみられなかった。係蹄壁の基底膜の稀薄化(20~30%),splitting(50~60%)も各群にみられた。又パラメサンギウム病変も15~30%に各群にみとめられた。

<考案>

IgA腎炎の小児期から成人期へのキャリアー

	グループ 1	グループ 2	グループ 3	グループ 4
男/女	14/11	17/7	20/9	15/14
平均年齢	7.1	7.9	11.8	12.4歳
経過観察期間	7.8	6.1	5.1	3.8年
チャンス血尿				
蛋白尿発見頻度	68%	79%	90%	89%
肉眼的血尿				
頻度	36%	54%	44%	54%
蛋白尿(++) 1g/日以上)	30.8%	42.3%	35.5%	54.8%
クレアチニン (mg/dl)				
最初	0.58 ± 0.11	0.70 ± 0.17	0.68 ± 0.15	0.78 ± 0.22
最終	0.66 ± 0.13	0.92 ± 0.37	0.79 ± 0.17	1.47 ± 1.93
拡張期血圧				
150mmHg 以上	0%	0%	0%	10.7%
移行				

表1. グループ別の臨床的背景

	グループ 1	グループ 2	グループ 3	グループ 4
糸球体硬化度	0.21 ± 0.17	0.32 ± 0.19	0.24 ± 0.15	0.38 ± 0.19
分節性病変	0.09 ± 0.15	0.18 ± 0.17	0.10 ± 0.11	0.25 ± 0.20
全節性硬化	0.02 ± 0.05	0.06 ± 0.09	0.02 ± 0.04	0.10 ± 0.16
動脈硬化	4 %	4 %	3 %	17 %
尿細管				
間質病変	0.48 ± 0.57	0.96 ± 0.79	0.48 ± 0.73	1.21 ± 0.76
	n = 25	n = 24	n = 29	n = 29

表 2. グループ別の糸球体硬化、分節性病変



Fig.1 Segmental destructive lesion.
Rupture of glomerular tuft
(arrow) with extracapillary
escape of fibrinoid material.

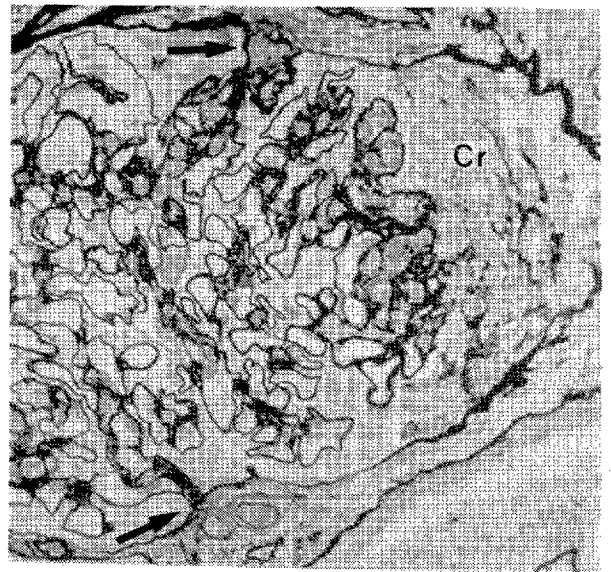


Fig.2 Segmental extracapillary
lesion. Small crescent (Cr)
and adhesion (arrows)

	グループ 1	グループ 2	グループ 3	グループ 4
壊死性病変	0.0%	1.1%	0.4%	0.9%
小半月体	1.2%	1.9%	1.4%	3.7%
癒着	4.7%	18.9%	5.9%	22.8%
尿細管様 変化	1.2%	1.1%	2.2%	3.7%
多発病変	0.5%	2.5%	1.2%	5.5%
総糸球体数	n = 598	n = 365	n = 505	n = 457

表 3. グループ別の分節性病変の内容



Fig.3 Segmental lesion with mesangial sclerosis (Ms).

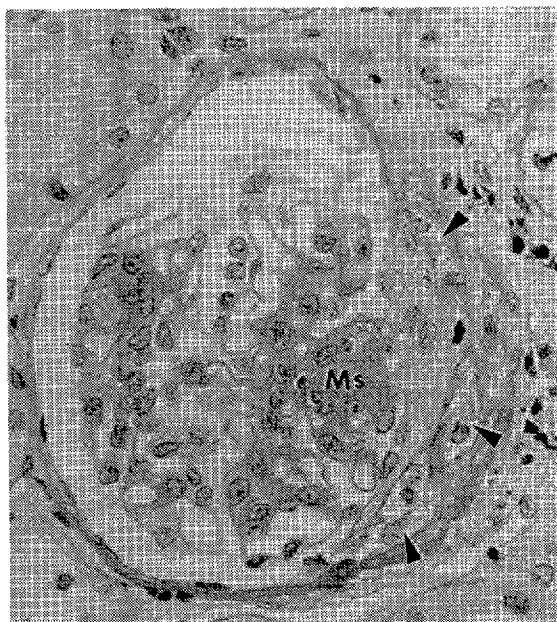


fig.4 Segmental lesion with mesangial sclerosis. Pseudoglandular structure at arrow heads.

ーバー現象に関し、発症年齢による糸球体組織障害に何らかの差異があるかについて著者らは先年発症年齢別にIgA腎炎腎生検標本を組織学的に検討した³⁾。その結果15歳以下のグループと18歳以上のグループとの間に明瞭な差をみとめた。即ち前者では糸球体硬化や分節性病変がかかるく、一方後者ではメサンギウム硬化がより強く分節性病変の頻度も高かった。したがって小児期IgA腎炎のうちメサンギウム硬化の進展のあるものが成人期へキャリアオーバーされることが示唆された。この点を明らかにするため今回の調査では小児期発症IgA腎炎症例の寛解群と不変ないし進行、成人期へのキャリアオーバー群について腎組織障害に差があるかどうかを組織学的に検討することを目的とした。

その結果糸球体硬化の進行、巣状分節性病変の頻度の高いこと及び間質病変の進行が10歳以下、10歳代の症例ともに不変ないし進行例に有意に認められることが明らかにされた。これらの3つの所見についてはそれぞれに独立して同じ症例を検討いただいた飯高、木原両教授の下での観察でも、ほぼ同様の結果のコメントをいただいている。

糸球体硬化の進行は腎機能の低下と密接に相関する¹⁾が、その程度の高いこと、あるいは全節性硬化に陥った糸球体の数が不変ないし進行例に多いことはメサンギウム硬化の進展を促す因子がIgA腎炎の悪化進展に強く関わっていることを示唆している。糸球体硬化の進行が肉眼的血尿の有無とはあまり関係せず(木原教授らの今回の検索)むしろ高蛋白尿と相関している¹⁾⁴⁾ことは透過性の亢進をきたすようなメサンギウム基質の障害が硬化と密接な関係をもつと想定される。メサンギウムへの沈着物の量と基質の増加とは相関していないことから可溶性IgA免疫複合体の如き組織障害因子が今後検討される必要がある。

巣状分節性病変は小半月体形成や癒着といった管外性病変を主として表現している。しかしこれらの分節性病変は主としてメサンギウムに集

中する起炎因子で惹起されるわけで当然ながらパラメサンギウム領域の障害が、その起始病変となることが想定され実際その病理像も明らかにされている²⁾。メサンギウム硬化と異なり分節性病変は組織構造の破壊的要素がつよい。即ち類線維素壊死、係蹄の破綻、パラメサンギウムの破壊性変化から炎性産物の管外流出にひきつづいて小半月体の形成やボウマン嚢と係蹄との癒着などがつづく。従って分節性病変は新旧の組織障害の表現あるいは活動性を表わす指標とみることができよう。不変～進展例に分節性病変の頻度が多くみられることはそれだけ間欠的、頻回に組織障害が惹起されていることを示している。さらに分節性病変部には係蹄側の基質の分節硬化が随伴することがしばしばであり、分節病変はまた糸球体硬化の進行の促進因子にもなると考えられる。

間質病変は今回の調査では尿細管の萎縮をともなった間質線維化巣のしめる程度で判定した。即ち糸球体硬化、荒廃にもとづく2次の病変としてとらえており、糸球体硬化度と同じ傾向がみられたのはきわめて当然といえる。間質にはしばしばリンパ球浸潤が随伴してみられるが飯高教授の下での検討ではその症例数及び程度において、不変～進行例と寛解例の間に差がみられるとのコメントがあった。このリンパ球性間質炎の意味は目下は不明であるが今後の重要な検討事項の一つであろうと考えられる。

以上今回の調査では不変～進行例では糸球体の硬化の進行、分節性病変の出現頻度の高いこと、尿細管間質障害の程度の高いことが明らかとなり、IgA腎症の成人期へのキャリアオーバーも同様の障害を背景におこなっていることが想定されるに至った。とくに糸球体硬化を促進する因子、分節性病変を惹起する因子は何かを解析することがIgA腎炎の進展阻止に向けて重要な課題となると考えられる。

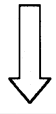
<文献>

1. Shigematsu, H., Kobayashi, Y., Tateno, S., and Hiki, Y.: Prognostic significance of mesangial sclerosis in IgA nephropathy. Jap. J. Nephrol. 27:303-309, 1985.
2. Shigematsu, H., Kobayashi, Y. and Hiki, Y.: Paramesangial destructive lesions in IgA nephritis. Ultrastr. Pathol. 14:129-139, 1990.
3. Shigematsu, H., Kobayashi, Y. and Hiki, Y.: Age-related character of glomerular lesions in IgA nephritis. Jap. J. Nephrol. 32:253-259, 1990.
4. 吉川徳茂：小児期IgA腎症の予後因子。厚生省心身障害研究「小児腎疾患の進行阻止と長期管理のシステム化に関する研究」平成元年度 研究報告書：18-21, 1990.

以下の諸施設から試料の貸与をうけました。
ここに感謝を表わします。

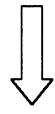
国立病院医療センター，中京病院小児科，神戸大学医学部小児科，国立佐倉病院，東京女子医大腎センター小児科，国立療養所三重病院，近畿大学医学部小児科，福島県立医科大学小児科，倉敷中央病院，日本医科大小児科，徳島大学医学部小児科，都立清瀬小児病院，富山医科薬科大学小児科，熊本大学医学部小児科，駿河台日大病院，聖マリアンナ医大小児科，北海道大学医学部小児科，兵庫医科大学小児科，大阪大学医学部小児科，群馬大学医学部小児科，山口大学医学部小児科

（順不同）



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



本班研究に参加の 21 施設より貸与された, 10 歳未満及び 10 歳代発症 IgA の寛解例と不変ないし進行例の初回腎生検標本を組織学的に検討した。不変ないし進行例では糸球体の硬化がより進行し, 分節性病変の出現頻度が高く, 尿細管間質障害の程度の高いことが明らかであった。IgA 腎炎の成人期へのキャリアーオーバー例には同様の組織障害が背景にあるものと想定された。