

膜性増殖性糸球体腎炎に対するステロイド長期隔日療法の効果

(分担研究：効果的な小児慢性特定疾患治療研究事業の推進に関する研究)

研究協力者：村上陸美

要約：小児期発症の膜性増殖性糸球体腎炎の長期予後を知る目的で、1974年から1978年の5年間にMPGNと診断し、その後15年以上経過を観察し得た10例を対象に臨床病理学的な検討を行った。それらの結果、組織学的には糸球体基底膜の改善はみられたが、メサンギウムの硬化病変が残存する傾向がみられた。臨床的には約半数の症例で尿異常の残存がみられたが、低補体血症などのMPGN本来の症状が持続している症例はみられなかった。また、尿異常が持続している症例でもその程度は軽く、残存している病変が今後進行する可能性は低いものと考えられた。

はじめに

小児期発症の膜性増殖性糸球体腎炎(MPGN)の予後はステロイド長期隔日療法[1]により改善されたが、長期予後に関しては不明な部分も少なくない。われわれは15年以上観察し得たMPGNの症例の臨床経過について検討を加え、若干の知見を得たので報告する。

対象および方法

1974年から1978年の5年間にわれわれが腎生検を行い、MPGNと診断した10例を対象に、後方視的に以下の項目について臨床病理学的な検討を行った。

- ①ステロイド療法前後に組織学的検査
- ②10年経過した時点の臨床症状、検査所見

③15年後の尿所見、検診結果、社会適応状況
結果

対象群の発見時の臨床症状、検査所見は表1のような結果で、年齢は5歳から13歳、発見動機は学校検尿が8例、急性腎炎症候群が1例、ネフローゼ症候群が1例であった。学校検尿で発見された症例8、9の2例は初診時にネフローゼ症候群の診断基準を満たしていた。尿所見としては10例全例で蛋白尿を認め、2例は強い血尿を伴っており、血清学的には全例に持続性の低補体血症が認められた。これら10例に対し計35回の腎生検による組織学的検索を行った。第一回腎生検では、MPGNタイプⅠが7例、タイプⅡが1例、メサンギウム増殖性糸球体腎炎が2例であった。この

表1. 発見時臨床症状、検査所見

症例	性	発見時年齢	発見動機	発見時尿所見		発見時血液所見		
				蛋白尿	血尿 (RBC/HPF)	総蛋白 (g/dl)	総コレステロール (mg/dl)	C ₃ (mg/dl)
1	男	5歳6ヶ月	ネフローゼ症候群	卅	多数	5.1	325	20
2	女	6歳11ヶ月	急性腎炎様症状	卅	多数	7.3	138	18
3	男	8歳7ヶ月	学校検尿	卅	10~15	7.2	226	47
4	男	8歳7ヶ月	学校検尿	卅	4~5	5.6	138	10以下
5	男	9歳11ヶ月	学校検尿	卅	4~5	6.3	245	10
6	男	10歳3ヶ月	学校検尿	卅	8~10	7.0	166	38
7	男	11歳ヶ月	学校検尿	±	—	7.1	173	5以下
8	女	12歳5ヶ月	学校検尿	卅	10	5.1	275	24
9	女	13歳5ヶ月	学校検尿	卅	6~9	4.8	613	23
10	女	13歳11ヶ月	学校検尿	卅	2~6	6.0	201	52

蛋白尿：ズルホサリチル酸法

2例についてはステロイド療法以前に3回腎生検を行い、3回目にそれぞれMPGNタイプⅡ、タイプⅢと診断した。第一回生検時には9例に蛍光抗体法を行い、全例にC₃の沈着がみられ、3例にIgG、3例にIgMの沈着が認められた。これらの症例に対し、メチルプレドニン・パルス療法、およびそれらに続くステロイド薬の長期隔日療法を6例

に、その他の症例にはステロイド薬の連日投薬、あるいは長期隔日投薬を単独で行った。また、3例にシクロフォスファミドを併用した。

治療後の腎生検は10例中8例に行い、タイプⅡを除く症例では糸球体係蹄部の基底膜の改善がみられたが、メサンギウムの硬化病変は多くの症例で残存していた。また、これらが広範囲に

表2. 10年以上経過した時点の検査所見

症例	性	最終検査時年齢	観察期間	最終検査時尿所見		最終検査時血液所見		
				蛋白尿	血尿 (RBC/HPF)	総蛋白 (g/dl)	総コレステロール (mg/dl)	C ₃ (mg/dl)
1	男	17歳10ヶ月	12年5ヶ月	—	—	6.3	200	43
2	女	19歳2ヶ月	12年5ヶ月	±	—	6.9	195	98
3	男	22歳	13年5ヶ月	±	—	6.5	157	64
4	男	23歳1ヶ月	14年6ヶ月	±	3~4	7.5	200	52
5	男	23歳4ヶ月	13年5ヶ月	卅	1~2	5.7	227	59
6	男	20歳8ヶ月	10年5ヶ月	±	—	6.6	197	31
7	男	21歳5ヶ月	10年5ヶ月	±	2~3	(8.2)	143	(64)
8	女	25歳9ヶ月	13年4ヶ月	—	7~8	(7.2)	175	(92)
9	女	23歳10ヶ月	10年5ヶ月	卅	—	6.0	209	65
10	女	24歳4ヶ月	10年5ヶ月	±	—	6.7	186	54

蛋白尿：ズルホサリチル酸法

()：尿検査と時期が異なる

表3. 10年以上経過した時点の補体系検査結果(%)

症例	C1	C4	C2	C3	C5	C6	C7	C8	C9	B	Ct INH	H	I	C4 bp
1	100	56*	100	49*	63	58*	50*	71	72	47	84	63	44*	75
2		64		93	100	90	77	94	89	88	76	102	116	91
3		36*		43*	55*	47*	54*	75	68	59*	65	42*	35*	44*
4						未 検 査								
5		67		67	82	62	116	94	87	62	144	74	69	80
6	65	164	30*	58*	106	139	89	91	103	139	128	100	96	87
7						未 検 査								
8	96	93	100	125	95	86	110	91	99	116	113	110	96	72
9		83		86	69	102	122	78	114	56*	104	79	101	104
10		74		58*	93	83	32*	78	80	59*	80	63	69	58*

みられる症例は、間質、尿細管の変化を伴っていた。蛍光抗体法所見においても半数の症例でC3の沈着の減弱がみられ、Ig Gの沈着は治療前に陽性であった3例を含めて全例陰性であった。

発症後10年から14年の検査所見は表2のような結果で、ほとんどの症例で尿所見の改善がみられたが、メサンギウムの硬化性病変が強い症例で尿異常が持続する傾向が認められた。組織障害が強かった症例5と9では、この時点で100mg/dl前後の蛋白尿と低蛋白血症が持続していた。血清C3値は、タイプIIの症例1と6で低値が持続していたのを除くと、他の8例では正常範囲を示していた。同じ時点で行った補体系の検索は表3のような結果であった。これらは正常対照を100%としたときの値で示したもので、60%以上を正常と考えた場合、この時点ではMPGNタイプIおよびタイプIIIの6例では4例が正常に復していた。しかし、タイプIの2例でalternative pathwayの活性化がみられ、タイプIIの2例ではC3の低値が持続していた。

対象群の現在の年齢は26歳から35歳で、全例に臨床症状はみられず、検査所見、社会生活の状況は表4のような結果であった。組織障害が強かった症例5、9では10年経過した時点で100mg/dl程度の蛋白尿がみられていたが、現時点ではズルフォサルチル酸法でそれぞれ(±)、(-)と改善していた。腎機能は、健診で異常なしといわれた1例を含め、血清クレアチニンを測定した9例ではいずれも異常が認められなかった。血清クレアチニン値を測定し得なかった1例も、電話によるアンケートで元気であり、健康上特に問題はないと答えた。10年が経過した時点で血清C3が低値を示していた症例1、6においても、現時点ではそれぞれ64mg/dl、59mg/dlと正常範囲にあった。また、ステロイド薬の副作用は、低身長を含め、いずれの症例においても認められず、降圧薬を含め、薬物療法を受けている症例、血液透析、腎移植に移行した症例はみられず、全例社会に適応した生活を送っていた。

表4. 15年以上経過した時点の検査所見および生活状況

症例	性	年齢	観察期間	尿所見		腎機能 (Scr: mg/dl)	C3値 mg/dl	最終学歴	職業
				蛋白尿	血尿				
1	男	26	21年	(-)	(-)	1.1	64	大学	会社員
2	女	27	21年	(-)	(-)	0.7	62	大学	保母
3	男	28	20年	(-)	(-)	0.9	59	大学	会社員
4	男	35	27年	(±)*	(-)*	不明*	不明*	高校 中退	会社員
5	男	31	21年	(±)	(-)	1.0	70	高校	無職
6	男	29	19年	(±)	(-)	0.7	59	大学	会社員
7	男	30	19年	(-)	(-)	1.1 ⁺	64 ⁺	高校	会社員
8	女	33	21年	(-)	(+)**	正常**	92 ⁺	大学	教員
9	女	31	18年	(+)	(-)	0.6	75	大学	会社員
10	女	31	15年	(-)	(-)	0.8 ⁺	55 ⁺	高校	会社員

*:最近数年間健診を受けていない。

+:最終検査時

** :10~20/HPF程度。

++ :検診結果

考察

1973年のHabibら[2]の報告では、推計学的50%死亡は11年とされていたが、ステロイド長期隔日療法[1]によりそれらの予後は改善されてきた。しかし、1995年版のNelsonの教科書[3]では、MPGNタイプIでも多くの症例が末期腎不全に至ると記載されている。

このような状況を背景に今回の研究を行なった。われわれがステロイド療法を行なった小児期発症のMPGNの長期観察例では、約半数の症例で尿異常の残存がみられたが、低補体血症などのMPGN本来の症状が持続している症例はみられなかった。また、尿異常が持続している症例でもその程度は軽く、残存している病変が今後進行する可能性は低いものと考えられた。

結語

15年以上経過を観察し得たsteroid薬長期投薬を受けたMPGN10例において、

1. 半数の症例において尿異常の持続がみられたが、いずれも軽度であった。
2. 正確な情報が得られなかった一例を除き、全

例において腎機能は正常であった。

3. 降圧薬を含め、薬物療法を受けている症例はみられなかった。
4. 血液透析、腎移植に移行した症例はみられなかった。
5. 全例社会に適応した生活を送っていた。
6. 以上の結果は、ステロイド薬の長期療法を行なった症例の予後が良好なことを示唆していると考えられた。

文献

1. McAdams AJ, et al. :J Pediatr, 86:23, 1975.
2. Habib R, et al. :Clin Nephrol, 1:194, 1973.
3. Nelson;Textbook of Pediatrics, 15th ed. p:1490, 1995.

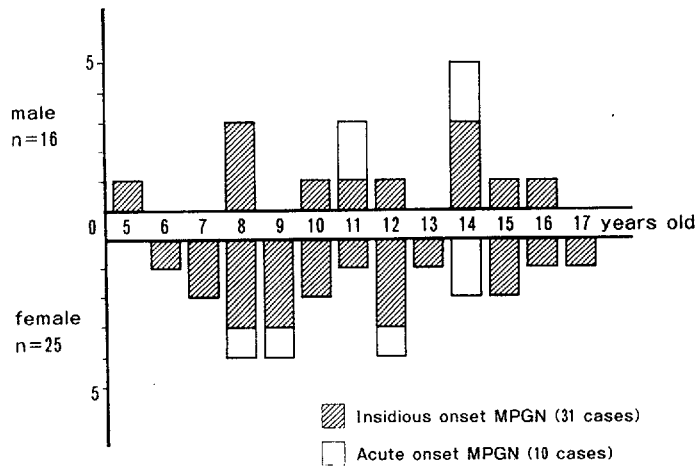
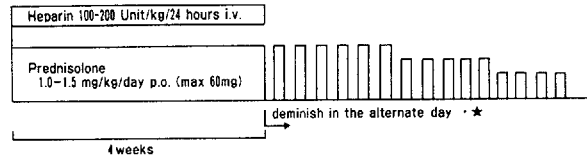
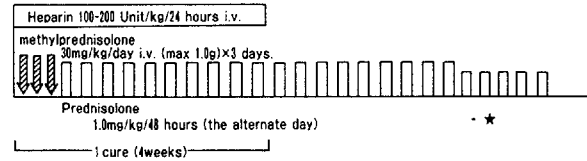


図1 膜性増殖性腎炎の性別年齢分布

1. High daily dose therapy



2. Pulse therapy



* Their doses of prednisolone were not rapidly reduced before normalization of hypocomplementemia or urinary abnormalities.

図2 ステロイド治療プロトコール

表1 最終経過観察時の臨床所見

	Clinical remission	Proteinuria with hematuria without Serum C ₃ ↓	Proteinuria with hematuria with Serum C ₃ ↓	End stage renal failure
Acute onset MPGN n=10	3 (30%)	3 (30%)	0	4 (40%)
Insidious onset MPGN n=31	13 (42%)	9 (29%)	9 (29%)	0



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



要約:小児期発症の膜性増殖性糸球体腎炎の長期予後を知る目的で、1974年から1978年の5年間にMPGNと診断し、その後15年以上経過を観察し得た10例を対象に臨床病理学的な検討を行った。それらの結果、組織学的には糸球体基底膜の改善はみられたが、メサングウムの硬化病変が残存する傾向がみられた。臨床的には約半数の症例で尿異常の残存がみられたが、低補体血症などのMPGN本来の症状が持続している症例はみられなかった。また、尿異常が持続している症例でもその程度は軽く、残存している病変が今後進行する可能性は低いものと考えられた。