

小児期腎疾患における尿細管・間質病変と浸潤細胞

(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)

小坂橋 靖、生駒雅昭、神山智恵子、丸山明子、土井啓司、三尾 仁、柴若継雄

要約：小児期腎疾患の長期予後について尿細管・間質病変（TI change）および糸球体硬化病変に注目し retrospective に検討を加えた。また、尿細管・間質の浸潤細胞を各種モノクローナル抗体を用いて同定し検討を試みた。

初回腎生検より尿細管・間質病変が認められた46症例は、IgA腎症 12例、MPGN 9例、so called CGN 12例、FGS 5例、Alport症候群 8例であった。経過中に腎不全に進行した症例は19/46例（41%）、非進行症例は27/46例（59%）に認められた。腎不全に進行した19例でTI changeがサンプル面積の1/3以上を示した症例は10/19例（53%）に認められ、全糸球体数の30%以上に硬化糸球体を認めた症例も10/19例（53%）に認められた。一方、腎不全非進行症例27例ではTI changeが1/3以上の症例は2/27例（7%）で、30%以上の硬化糸球体を認めた症例は3/27例（11%）であった。以上の結果より初回腎生検でTI change（特にTI changeが1/3以上）と糸球体硬化度（% Sclerosisが30%以上）は予後を左右する重要な指標と思われる。間質浸潤細胞の検討では、T細胞の浸潤は35/46例（76%）に認められ、MPGN、IgA腎症、so called CGNにおいて全例に認められたが、FGSは0例、Alport症候群は2/8例（25%）のみであった。IgA腎症とso called CGN24例においてそれぞれ腎不全進行症例（7例）と非進行症例（17例）のマクロファージの浸潤は、腎不全進行症例7例全例に認められるが、非進行症例では3/17例（18%）に認められた。以上の結果より1.初回腎生検においてTI changeおよび% sclerosisの高い症例は、たとえ腎機能が正常でも注意深い経過観察が必要と思われる。2.尿細管・間質へのマクロファージの浸潤は、各種腎疾患の活動性を示す所見と思われる。3. FGS、Alport症候群の尿細管・間質病変は糸球体病変にもとづく二次的病変と考えられ、他方、MPGN、IgA腎症、so called CGNの尿細管・間質病変は糸球体病変と同時に進行の尿細管間質炎の関与の可能性も示唆された。

見出し語：小児期腎疾患、尿細管・間質病変（TI change）、糸球体硬化度（% sclerosis）、間質浸潤細胞（T細胞、B細胞、マクロファージ）

## 目的

小児期腎疾患の長期予後について尿細管・間質病変 (TI change) および糸球体硬化病変に注目し retrospective に検討を加えた。尿細管・間質病変の heterogeneity について尿細管・間質の浸潤細胞を各種モノクローナル抗体を用いて同定し検討を試みた。

## 研究方法

### 1. 対象

1979～1995までの16年間に聖マリアンナ医科大学小児科で腎生検され、初回腎生検で尿細管・間質病変が認められた46例 (男27例、女19例) を対象とした。急速進行性腎炎、二次性腎炎および初回腎生検時に血清クレアチニン値が1.5 mg/dl以上の症例は対象から除外した。

### 2. 方法

I) 光学顕微鏡による尿細管・間質病変、糸球体硬化病変の検討

腎組織所見で尿細管・間質病変 (TI change) はサンプルの面積に対する割合から TI change の程度を1/3以下、1/3以上、2/3以上の3段階に分類し検討した。糸球体硬化病変は全糸球体数に対する硬化糸球体数の割合、糸球体硬化度 (% sclerosis) を求め検討した。

II) 尿細管・間質浸潤細胞の検討

パラフィン包埋切片に应用可能な抗体、CD45RO、CD20、CD68 (DAKO社) を用いて、それぞれT細胞、B細胞、マクロファージの浸潤をABC法で検討した。

III) 臨床経過

16年間の臨床経過で血清クレアチニン値が2 mg/dl以上に上昇した症例を腎不全進行症例、血清クレアチニン値が2 mg/dl未満の症例を腎不全非進行例とし、両者におけるTI changeの程度、% sclerosis、さらに尿細管・間質細胞 (T細胞、B細胞、マクロファージ) の浸潤について比較検討した。

## 結果

46症例の組織診断は、MPGN9例、IgA腎症12例、その他の増殖性腎炎 (so called CGN) 12例、FGS

5例、アルポート症候群8例であった。これらの症例で初回腎生検よりTI changeが1/3以上の強い尿細管障害を示す症例は、1/3以上で46症例中7例、2/3以上で5例の合わせて12/46例 (26%) に認められ、また、% sclerosisが30%以上の硬化糸球体を示す症例は13/46例 (28%) に認められた (表1)。46症例の臨床経過で血清クレアチニン値が2 mg/dl以上に上昇した腎不全進行症例 (with CRF) は19/46例 (41%)、非進行症例 (without CRF) は27/46例 (59%) に認められた。腎不全に進行した19例でTI changeが1/3以上を示す症例は、1/3以上で5/19例 (26%)、2/3以上で5/19例 (26%) で合わせて10/19例 (53%) に認められ、% sclerosisが30%以上の硬化糸球体を示す症例も10/19例 (53%) に認められた。一方、腎不全非進行症例27例ではTI changeが1/3以上の症例は2/27例 (7%) で、% sclerosisが30%以上の硬化糸球体を認めた症例は3/27例 (11%) であった (表2)。以上の結果より初回腎生検でTI change (特にTI changeが1/3以上) と糸球体硬化度 (% Sclerosisが30%以上) は予後を左右する重要な指標と思われた。

各疾患の尿細管・間質におけるT細胞、B細胞、マクロファージ浸潤陽性症例の検討では、T細胞の浸潤は46症例中35例 (76%) に認められ、疾患ではMPGN、IgA腎症、so called CGNにおいて全例に認められた。一方、B細胞とマクロファージの浸潤は、それぞれ10/46例 (22%)、12/46例 (26%) に認められた (表3)。IgA腎症とso called CGNにおいてそれぞれ腎不全進行症例と非進行症例の尿細管・間質のT細胞、B細胞、マクロファージ浸潤陽性症例を比較検討した (表4)。マクロファージの浸潤は腎不全進行症例7例全例に認められたが、非進行症例では17症例中3例 (18%) に認められ、マクロファージの尿細管・間質への浸潤は腎不全進行症例で高頻度に認められた。しかし、T細胞、B細胞の浸潤は両者で差は認められなかった。また、T細胞、B細胞の浸潤と尿細管・間質病変の程度は、特に相関を認めなかったが、マクロファージの浸潤はTI changeが1/3以下で33症例中5例 (15%)、1/3以上で4例 (50%)、2/3以上で3症例 (60%) に認められ、

尿細管・間質病変の程度との相関が窺えた(表5)。浸潤細胞の種類によるパターン化を試みると、症例によりT細胞、B細胞、マクロファージの三者が認められるもの、また、T細胞、B細胞の浸潤が認められマクロファージが認められないもの、あるいは、T細胞のみ認められるもの、全て認められないものなど、症例により各細胞の浸潤パターンは異なっていた。

#### 考案

従来、各種慢性糸球体腎炎において、腎機能は、糸球体病変よりむしろ、尿細管・間質病変とよく相関することが指摘されてきた<sup>1-3</sup>。Nagyらは<sup>4</sup>、IgA腎症患者の尿細管・間質病変を詳細に検討し、腎生検時の尿細管・間質障害度が生検時の血清クレアチニン値と強く相関し、さらに5年後の同患者の血清クレアチニン値ともよく相関したことから、本症における尿細管・間質病変が予後の指標となる重要な変化であると報告している。今回の検討では初回腎生検で尿細管・間質病変が認められた各種腎疾患46症例中、経過中に腎不全に進行した症例は19例であり、これらの症例で初回腎生検よりTI changeがサンプル面積の1/3以上を示した症例は10/19例(53%)で、腎不全非進行症例の2/27例(7%)と比較し高頻度であった。30%以上の糸球体硬化度を示す症例も腎不全に進行した症例中10/19例(53%)に認められ、腎不全非進行症例3/27(11%)に比較し高頻度であった。したがって、初回腎生検でTI change(特にTI changeが1/3以上)および糸球体硬化度(% Sclerosisが30%以上)は予後を左右する重要な指標と思われた。

各種腎疾患の尿細管・間質浸潤細胞の検討では、特に、IgA腎症、so called CGNにおいてマクロファージの浸潤は尿細管・間質病変の強い症例および腎不全進行症例に高率に認められた。従来、IgA腎症、HSPN等の検討では尿細管・間質病変では臨床組織所見が高度な例に多数のマクロファージが浸潤しており、また、尿所見の強い症例すなわち血尿単独症例と比較し蛋白血尿症例に多数のマクロファージの浸潤が認められたとの報告があり<sup>5-7</sup>、マクロファ

ージの浸潤は腎疾患の活動性を示唆する所見と思われた。また、T細胞の浸潤はMPGN、IgA腎症、so called CGNの全症例に認められたが、FGSは0例、Alport症候群は2/8例(25%)と少なかった。従来、腎疾患における尿細管・間質病変には糸球体腎炎に伴って尿細管間質炎を併発するものと、糸球体病変からの二次的な尿細管萎縮、ネフロン崩壊とみなされるものがあるとの報告がある<sup>8</sup>。尿細管間質炎の発症機序には細胞免疫が関与していると考えられ、T細胞とマクロファージの間質への浸潤が重要であると報告されている<sup>8-10</sup>。今回の私共の検討では、FGS、Alport症候群の尿細管間質病変は糸球体病変にもとづく二次的病変と考えられ、他方、MPGN、IgA腎症、so called CGNの尿細管・間質病変は糸球体病変と同時に進行の尿細管間質炎の関与の可能性も示唆された。

#### 結語

1. 初回腎生検においてTI changeおよび% sclerosisの高い症例は、たとえ腎機能が正常でも注意深い経過観察が必要と思われた。
2. 尿細管間質へのマクロファージの浸潤は、各種腎疾患の活動性を示す所見と思われた。
3. FGS、Alport症候群の尿細管間質病変は糸球体病変にもとづく二次的病変と考えられ、他方、MPGN、IgA腎症、so called CGNの尿細管間質病変は糸球体病変と同時に進行の尿細管間質炎の関与の可能性も示唆された。

#### 文献:

- (1) Abe S, et al : Significance of tubulointerstitial lesion of glomerulonephritis patients. Amer. J. Nephrol. 9 : 30-37, 1989
- (2) Cameron JS : Tubular and interstitial factors in the progression of glomerulonephritis. Pediatr. Nephrol. 6 : 292-300, 1992
- (3) Jones CL, et al : Tubulointerstitial nephritis. Pediatr. Nephrol. 6 : 572-586, 1992
- (4) Nagy, J et al : The role of the tubulointerstitial changes in the prognosis of IgA glomerulonephritis. Klin. Wochenschr. 62 : 1094-1096, 1986

- (5) 黒瀬京子：小児IgA腎症及び紫斑病性腎炎における腎組織内浸潤マクロファージに関する研究—第一編各種臨床組織所見との関係—。日腎誌、36：982-989, 1994
- (6) 黒瀬京子：小児IgA腎症及び紫斑病性腎炎における腎組織内浸潤マクロファージに関する研究—第二編追跡腎生検例における経時変化—。日腎誌、36：990-996, 1994
- (7) 吉沢信行：IgA腎症における糸球体および尿細管間質浸潤細胞のモノクローナル抗体による検討。日本臨床 48：1113-1118, 1990増刊号
- (8) 重松秀一：IgA腎炎における尿細管間質炎の意義 厚生省特定疾患「進行性腎障害調査研究班 14-20, 1995
- (9) Olsen TS et al : Ultrastructure of the kidney in acute interstitial nephritis. Ultrastr. Pathol. 10 : 1-16, 1986
- (10) Shigematsu H : Intrarenal reflux, reflux nephropathy and related disorders. Acta. Med. Biol. 40 : 61-78, 1992

表1. 46症例の初回腎生検におけるTI change、%Sclerosis

	No of Cases	TI change			%Sclerosis 30%<
		TI<1/3	1/3<TI<2/3	2/3<TI	
MPGN	9	9/9 (100%)	—	—	1/9 (11%)
IgA Neph.	12	9/12 (75%)	2/12 (17%)	1/12 (8%)	3/12 (25%)
so called CGN	12	8/12 (66%)	2/12 (17%)	2/12 (17%)	2/12 (17%)
FGS	5	3/5 (60%)	1/5 (20%)	1/5 (20%)	2/5 (40%)
Alport	8	5/8 (63%)	2/8 (25%)	1/8 (12%)	3/8 (38%)
Total	46	34/46 (74%)	7/46 (15%)	5/46 (11%)	13/46 (28%)

表2. 腎不全・非腎不全症例のTI change、%Sclerosis

	No of Cases		TI change			%Sclerosis 30%<	
			TI<1/3	1/3<TI<2/3	2/3<TI		
MPGN	9	with CRF	0	—	—	—	
		without CRF	9	9/9 (100%)	0/9 (0%)	0/9 (0%)	1/9 (11%)
IgA Neph.	12	with CRF	3	2/3 (67%)	0/3 (0%)	1/3 (33%)	1/3 (33%)
		without CRF	9	7/9 (78%)	2/9 (22%)	0/9 (6%)	2/9 (22%)
so called CGN	12	with CRF	4	0/4 (0%)	2/4 (50%)	2/4 (50%)	3/4 (75%)
		without CRF	8	8/8 (100%)	0/8 (0%)	0/8 (0%)	0/8 (0%)
FGS	5	with CRF	5	3/5 (60%)	1/5 (20%)	1/5 (20%)	2/5 (40%)
		without CRF	0	—	—	—	—
Alport	8	with CRF	7	4/7 (57%)	2/7 (29%)	1/7 (14%)	4/7 (57%)
		without CRF	1	1/1 (100%)	0/1 (0%)	0/1 (0%)	0/1 (0%)
Total	46	with CRF	19	9/19 (47%)	5/19 (26%)	5/19 (26%)	10/19 (53%)
		without CRF	27	25/27 (93%)	2/27 (7%)	0/27 (0%)	3/27 (11%)

表3. 各疾患の尿細管・間質におけるT細胞、B細胞、マクロファージ  
免疫陽性症例の比較検討

	No of Cases	T Cell (CD45RO)	B Cell (CD20)	Macrophage (CD68)
MPGN	9	9/9 (100%)	1/9 (11%)	1/9 (11%)
IgA Neph.	12	12/12 (100%)	2/12 (17%)	4/12 (33%)
so called CGN	12	12/12 (100%)	2/12 (17%)	6/12 (50%)
FGS	5	0/5 (0%)	2/5 (40%)	0/5 (0%)
Alport	8	2/8 (25%)	3/8 (38%)	1/8 (13%)
Total	46	35/46 (76%)	10/46 (22%)	12/46 (26%)

表4. 腎不全・非腎不全症例の尿細管・間質におけるT細胞、B細胞、マクロファージ  
免疫陽性症例の比較検討

	No of Cases	T Cell (CD45RO)	B Cell (CD20)	Macrophage (CD68)		
IgA Neph.	12	with CRF	3	3/3 (100%)	0/3 (0%)	3/3 (100%)
		without CRF	9	9/9 (100%)	2/9 (22%)	1/9 (11%)
so called CGN	12	with CRF	4	4/4 (100%)	1/4 (25%)	4/4 (100%)
		without CRF	8	8/8 (100%)	1/8 (13%)	2/8 (28%)
Total	24	with CRF	7	7/7 (100%)	1/7 (14%)	7/7 (100%)
		without CRF	17	17/17 (100%)	3/17 (18%)	3/17 (18%)

表5. 尿細管・間質病変の程度とT細胞、B細胞、マクロファージ  
免疫陽性症例の比較検討

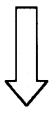
症例数	T Cell (CD45RO) (35)	B Cell (CD20) (10)	Macrophage (CD68) (12)
2/3<TI (5)	3/5 (60%)	1/5 (20%)	3/5 (60%)
1/3<TI<2/3 (8)	5/8 (63%)	7/8 (88%)	4/8 (50%)
TI<1/3 (33)	27/33 (82%)	2/33 (6%)	5/33 (15%)

## Abstract

### Studies of tubulo-interstitial change and infiltrating immune cells in childhood renal diseases

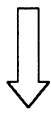
Yasushi Koitabashi, Masaaki Ikoma, Tsuguo Shibawaka, Hitoshi Mio,  
Keiji Doi, Akiko Maruyama, Chieko Kamiyama

We investigated the relationship between renal histological change such as tubulo-interstitial change (TI change) or glomerular sclerosis identified at the first renal biopsy and the prognosis of childhood renal diseases. We studied 46 cases with TI change at first renal biopsy. We also examined the infiltrating immune cell in the interstitium in 46 cases with TI change to investigate the role of cell-mediated immunity in TI change. Glomerular sclerosis was expressed as % sclerosis which showed the percentile of the numbers of the glomeruli showing global or segmental sclerosis among the total numbers of glomeruli. The grade of TI change was classified in three groups according to the area of light microscopy slide (TI change < 1/3, 1/3 < TI change < 2/3, 2/3 < TI change). The sections identified TI change in 46 cases were stained immunocytochemically by the avidin-biotin complex method using CD45RO (T cell), CD20 (B cell) and CD68 (macrophage) as a monoclonal antibody (DAKO, USA). Chronic renal failure (CRF) was diagnosed in the cases whose serum creatinine showed more than 2.0 mg/dl during follow up period. Nineteen of 46 cases (41%) progressed to CRF during the follow-up period. The proportion of TI change (1/3 <) or % sclerosis (30% <) at the first renal biopsy who progressed to CRF were 10/19 (53%), 10/19 (53%), respectively. In contrast, the proportion of TI change (1/3 <) or % sclerosis (30% <) in 27 cases without CRF were 2/27 (7%), 3/27 (11%), respectively. CD45RO (T cell) positive cell were predominantly infiltrated in the interstitium in 35 of 46 cases (76%). In contrast, CD20 (B cell) and CD68 (macrophage) positive cells were infiltrated in the interstitium in 10 of 46 cases (22%), 12 of 46 cases (26%), respectively. CD45RO (T cell) positive cell were defined all of each cases in MPGN, IgA nephropathy and so called CGN. These findings suggest that 1. Severity of TI change or glomerular sclerosis at the first renal biopsy was related to the prognosis of childhood renal diseases. 2. It is important to follow the cases with TI change or glomerular sclerosis carefully, even if they show normal renal function at the first renal biopsy. 3. The proportion of immune cells (T cell, B cell, macrophage) infiltrated in the interstitium was different in each renal disease. This result might be reflected the difference of the etiology in each renal disease or the phase of the diseases.



## 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: 小児期腎疾患の長期予後について尿細管・間質病変 (TI change)および糸球体硬化病変に注目し retrospective に検討を加えた。また、尿細管・間質の浸潤細胞を各種モノクローナル抗体を用いて同定し検討を試みた。

初回腎生検より尿細管・間質病変が認められた 46 症例は、IgA 腎症 12 例、MPGN9 例、so called CGN12 例、FGS 5 例、Alport 症候群 8 例であった。経過中に腎不全に進行した症例は 19/46 例 (41%)、非進行症例は 27/46 例 (59%) に認められた。腎不全に進行した 19 例で TI change がサンプル面積の 1/3 以上を示した症例は 10/19 例 (53%) に認められ、全糸球体数の 30% 以上に硬化糸球体を認めた症例も 10/19 例 (53%) に認められた。一方、腎不全非進行症例 27 例では TI change が 1/3 以上の症例は 2/27 例 (7%) で、30% 以上の硬化糸球体を認めた症例は 3/27 例 (11%) であった。以上の結果より初回腎生検で TI change (特に TI change が 1/3 以上) と糸球体硬化度 (%Sclerosis が 30% 以上) は予後を左右する重要な指標と思われた。間質浸潤細胞の検討では、T 細胞の浸潤は 35/46 例 (76%) に認められ、MPGN、IgA 腎症、so called CGN において全例に認められたが、FGS は 0 例、Alport 症候群は 2/8 例 (25%) のみであった。IgA 腎症と so called CGN 24 例においてそれぞれ腎不全進行症例 (7 例) と非進行症例 (17 例) のマクロファージの浸潤は、腎不全進行症例 7 例全例に認められるが、非進行症例では 3/17 例 (18%) に認められた。以上の結果より 1. 初回腎生検において TI change および % sclerotic の高い症例は、たとえ腎機能が正常でも注意深い経過観察が必要と思われた。2. 尿細管・間質へのマクロファージの浸潤は、各種腎疾患の活動性を示す所見と思われた。3. FGS、Alport 症候群の尿細管・間質病変は糸球体病変にもとづく二次的病変と考えられ、他方、MPGN、IgA 腎症、so called CGN の尿細管・間質病変は糸球体病変と同時に進行の尿細管間質炎の関与の可能性も示唆された。