糸球体内壊死病変を伴った IgA 腎症 の臨床病理学的検討

椿田 重彦・谷澤 隆邦・美木 学・大島 圭介
川口 悟・川口 真・服部 益治・和田 博義

要 旨

当科で経験した小児期 IgA 腎症190例のうち壊死病変を認めた12例 (6.3%) について臨床病理学的に検討をおこなった。

その結果、組織学的所見の光顕像では DPGN が9例, FPGN が3例とび慢性増殖性変化を示すものが多かった。糸球体内壊死病変と予後との間には必ずしも一定の傾向は見られなかったが、基底膜の断裂あるいは単核球の浸潤が高率に認められた。

壊死病変は係蹄壁・管外性病変の形成ひいては硬化病変の形成に関与している可能性がある。

序 言

ループス腎炎では糸球体内壊死病変は腎組織の活動性病変の1つとして評価されている。しかし、

兵庫医科大学 小児科学教室
(〒663 西宮市武庫川町1-1)

Clinicopathologic Study of IgA Nephropathy with
Glomerular Necrosis

Shigehiko Tsubakida, Takakuni Tanizawa,
Manabu Miki, Keisuke Ohshima, Satoru Kawagu-
chi, Makoto Kawaguchi, Masuji Hattori, Hiroyohi
Wada

Department of Pediatrics, Hyogo College of
Medicine

小児期発症 IgA 腎症における本病変の意義についての報告はまれである。今回我々は当科で経験した190例の IgA 腎症のうち、12例 (6.3%) に壊死病変を認めたので後方視的に臨床病理学的検討を加えた。

対象と方法

当科で経験した IgA 腎症190例のうち光顕で糸球体内壊死病変を認めた12例を対象とした。内訳は男子6例、女子6例であった。

検討を加えた事項は臨床的項目と病理的項目に分けて行なったが、臨床的項目では性別、年齢(現在、発症・発見時、生検時)、発見動機(学校検尿、chance、肉眼的血尿)、生検からの経過観察期間、予後(尿所見)、生検時1日尿蛋白量、生検時血尿、内因性クレアチンクリアランス、尿素窒素、クレアチニン、IgA、総蛋白、総コレステロール、ヘモグロビンについて検討した。

病理学的項目では光学顕微鏡所見<LM> [WHO組織分類, Andreoli らの半定量的解析¹⁾ (Activity Index <AI>, Chronicity Index <CI>)], 蛍光抗体法所見<IF> (IgG, IgA, IgM, Clq, C3, C4, フィブリノーゲン), 電顕所見 (electron dense deposit <EDD> の局在, 糸球体基底膜 <GBM> の変化 <断裂を含む>, メサンギウム基

Key Words : IgA 腎症
糸球体内壊死病変

質の変化, 単核球の浸潤) それぞれについて検討した。1 日尿蛋白量は g/日 で表示し 0~0.19, 0.2~0.49, 0.5~0.99, 1.0~3.49, 3.5~ の 5 段階に, 血尿は早朝尿の沈渣強拡大で観察される赤血球数を/HPF で表示し, 0~3, 4~19, 20~49, 50~100, 多数, 肉眼的血尿の 6 段階に分類した。予後の判定に用いた尿所見は生検時と最終観察時の早朝尿蛋白の程度を比較し, 消失, 軽快 (2 段階以上の低下), 不変 (1 段階以内), 悪化 (2 段階以上の増加) の 4 段階に分類した。組織学的な解析は Andreoli らの半定量評価法に準じ AI, CI を求めた。

AI (最高10点): ①細胞性増殖 (0~3 点, 0 点: 微小変化, 1 点: 軽度メサングウム増殖性変化, 2 点: 分節性増殖病変を伴う中等度増殖性変化, 3 点: 線維細胞性半月体形成を伴う高度増殖性変化)²⁾, ②壊死 (核の断片化, 糸球体基底膜の断裂の両者あるいは一方があり, しばしばフィブリンの豊富な物質を伴う) の有/無 (1/0 点)²⁾, ③間質単核球細胞浸潤 (0~3 点, 1 点: 間質面積の20%以下を占める細胞浸潤, 2 点: 50%以下, 3 点: 51%以上), ④半月体形成糸球体数 (0~3 点, 0 点: 0%, 1 点: 1~20%, 2 点: 21~50

%, 3 点: >50%糸球体)。

CI (最高12点): ①線維性半月体形成糸球体数 (0~3 点, 0 点: 0%, 1 点: 1~20%, 2 点: 21~50%, 3 点: >50%糸球体), ②癒着の有/無 (1/0 点), ③分節状糸球体硬化を示す糸球体数 (0~3 点, 0 点: 0%, 1 点: 1~20%, 2 点: 21~50%, 3 点: >50%糸球体), ④球状硬化を示す糸球体数 (0~3 点, 0 点: 0%, 1 点: 1~20%, 2 点: 21~50%, 3 点: >50%糸球体), ⑤尿細管萎縮と間質線維化 (0~3 点, 1 点: 尿細管萎縮と間質線維化の程度が標本中のそれぞれ正常固有の面積の20%以下を占める場合, 2 点: 50%以下, 3 点: 51%以上)。

IF については IgG, IgA, IgM, Clq, C3, C4, フィブリノーゲンのそれぞれに沈着強度 (ー, 土, +, ++, +++) を, また EM についても 1) EDD の部位とその有無, 2) GBM の変化の有無; 断裂と単核球の浸潤についてはその程度 (ー, +, ++) を検討した。

結 果

1) 臨床的項目の結果は表 1, 表 2 に示したが, 発症・発見時年齢は 8 歳から 24 歳, 平均 9.8 歳。発

表 1 12 例の臨床像①

症例	性別	年齢	発症・発見時年齢	発見動機	生検時年齢	生検時 1 日尿蛋白量 (g/日)	生検時血尿/HPF
YH	♀	17	5	肉眼的血尿	5	1.0~3.49	多 数
GJ	♂	20	8	学校検尿	8	0.5~0.99	多 数
HT	♂	21	10	肉眼的血尿	10	0.2~0.49	多 数
KT	♂	17	5	肉眼的血尿	5	0.2~0.49	50~100
YY	♀	24	15	学校検尿	15	0.2~0.49	20~49
AN	♀	15	6	学校検尿	7	0.5~0.99	多 数
MA	♀	20	12	学校検尿	12	0.2~0.49	多 数
YM	♂	19	11	学校検尿	12	0.5~0.99	多 数
KM	♀	19	8	chance	11	0.5~0.99	多 数
NY ₁	♂	20	13	学校検尿	14	0.2~0.49	4~19
TC	♀	18	13	学校検尿	13	1.0~3.49	多 数
NY ₂	♂	8	5	肉眼的血尿	5	3.5~	肉眼的血尿

表2 12例の臨床像②

症例	内因性Ccr (ml/min)	BUN (mg/dl)	CRE (mg/dl)	IgA (mg/dl)	TP (g/dl)	T-Cho (mg/dl)	Hb (g/dl)	生検からの経過 観察期間(年)	予後 (尿所見)
YH	37↓	43.1↑	1.6↑	96	6.3	300↑	10.9↓	0.43	悪化
GJ	81	18.5	0.9	78	6.2	209	14.1	7.69	消失
HT	103	13.0	0.5	254	7.0	164	14.6	5.83	軽快
KT	104	16.0	0.6	187	6.7	185	12.0	4.02	軽快
YY	94	16.3	0.7	231	7.1	150	12.4	6.16	消失
AN	109	14.0	0.6	178	7.0	157	14.3	3.40	不変
MA	133	12.2	0.6	480↑	7.4	150	14.4	3.55	消失
YM	90	13.7	0.7	303↑	6.3	160	12.8	3.91	不変
KM	104	11.4	0.8	205	7.8	178	13.7	7.12	不変
NY ₁	100	14.0	0.6	286	7.2	146	14.5	1.69	不変
TC	85	13.8	1.0	377↑	6.5	158	10.3↓	4.56	軽快
NY ₂	106	31.6↑	1.1↑	177	5.1↓	330↑	11.9	2.94	不変

見動機は学校検尿が7例、chanceが1例、肉眼的血尿が4例、生検時年齢は5歳から15歳、平均10.3歳。生検時の1日尿蛋白量は0.2から0.49gが5例、0.5から0.99gが4例、1.0から3.49gが2例、3.5g以上が1例であった。血尿は少ないもので毎視野4から19個、多いもので無数であった。内因性クレアチニンクリアランスは1例で37ml/minと低下していたが、他の症例では80ml/min以上であった。血清学的検査では尿素窒素は2例が43.1, 31.6mg/dlと高値を示し、クレアチニンでは2例が1.6, 1.1mg/dlと高値、IgA値では3例が480, 303, 377mg/dlと高値、蛋白では1例が5.1g/dlと低値、トータルコレステロールでは2例が300, 330mg/dlと高値、ヘモグロビンは2例が10.9, 10.3g/dlと軽度貧血を示していた。

2)病理学的項目の結果は表3に示したが、LMのWHO分類でdiffuse proliferative glomerulonephritis(DPGN)が9例、focal proliferative glomerulonephritis(FPGN)が3例と、び漫性の増殖性変化を示したものが多く、細胞性増殖が見られたもの12例、壊死が見られたもの(図1)12例、間質の細胞浸潤が見られたもの4例、細胞性半月体が見られたもの7例、ボウマン氏囊との癒

着が見られたもの4例、線維性半月体が見られたもの1例、分節状硬化が見られたもの5例、球状硬化が見られたもの2例、尿管・間質の変化が見られたもの4例であった。またAIの高値を示したものの8例、CIの高値を示したものの3例であった。

IFの結果は表4に示したが、所見には一定の傾向が見られず、IgG陽性が7例、C3陽性が11例、フィブリノーゲン陽性が7例であった。EMの結果は表5に示したが、メサングウム、パラメサングウムの沈着物の他に糸球壁の沈着物を8例に、断裂(図2)を10例に、単球の浸潤(図3)を10例に認めた。12症例の生検からの平均経過観察期間は4.3±2.0年で最終観察時の予後は尿所見の消失したものが3例、軽快したものが3例、不変のものが5例、悪化したものが1例であった。

考 案

ループス腎炎では腎生検所見は予後の判定に価値がないという報告³⁾⁻⁶⁾も見られるが、腎生検所見と臨床所見や予後との間には相関があるという報告⁷⁾⁻¹¹⁾が多数見られるのも事実である。腎生検のLM上腎機能の予後の予測因子のうち活動性

表3 12例の病理像

症例	WHO 組織分類	細胞性 増殖	壊死	間質の 細胞浸潤	細胞性 半月体	癒着	線維性 半月体	分節状 硬化	球状 硬化	尿管管間質 の変化	AI	CI
YH	DPGN	+	+	+	+	+	-	+	-	+	7.5	3.0
GJ	DPGN	+	+	-	+	+	-	-	-	-	3.0	0.0
HT	DPGN	+	+	-	-	+	-	-	-	-	2.5	0.0
KT	FPGN	+	+	-	-	-	-	-	-	-	0.5	0.0
YY	FPGN	+	+	-	+	-	-	-	-	-	3.0	0.0
AN	DPGN	+	+	-	+	-	-	+	-	-	3.5	1.0
MA	FPGN	+	+	-	+	-	-	-	-	-	2.5	0.0
YM	DPGN	+	+	+	+	-	+	+	+	+	5.0	4.0
KM	DPGN	+	+	-	-	-	-	+	+	+	2.5	3.0
NY ₁	DPGN	+	+	-	-	-	-	-	-	-	3.0	0.0
TC	DPGN	+	+	+	-	+	-	+	-	+	4.0	2.0
NY ₂	DPGN	+	+	+	+	-	-	-	-	-	6.0	0.0

表4 12例の蛍光抗体法所見

症例	IgG	IgA	IgM	C1q	C3	C4	Fib
YH	M+ C+	M# C#	M± C+	M- C-	M# C#	M- C-	M- C-cresc ⊕
GJ	M- C+	M+ C-	M- C-	M- C-	M- C+	M- C-	M- C+
HT	M+ (seg) C-	M+ C-	M- C-	M- C-	M+ C-	M- C-	M- C-
KT	M- C-	M+ C-	M- C-	M- C-	M- C-	M- C-	M- C-
YY	M- C-	M+ C#	M- C-	M- C-	M+ C-	M- C-	M+ C#
AN	M- C-	M+ C-	M- C-	M- C-	M± C-	M- C-	M+ C-
MA	M- C-	M+ C# (seg)	M- C-	M- C-	M+ (seg) C+	M- C-	M+ C# (seg)
YM	M+ C+	M# C# (seg)	M+ C# (seg)	M- C-	M+ C+	M- C-	M+ C+
KM	M- C-	M+ C-	M- C-	M- C-	M# C-	M- C-	M- C-
NY ₁	M- C+	M+ C-	M- C-	M- C-	M+ C-	M- C-	M- C-
TC	M+ C+	M+ C#	M- C-	M- C-	M+ C+	M- C-	M- C-
NY ₂	M+ C+	M+ C#	M- C-	M- C-	M+ C+	M- C-	M+ C#

Fib:Fibrinogen, M:Mesangium, C:Capillary, cresc:crescent, seg:segmental

病変としては糸球体細胞増殖, 壊死, 細胞性半月体, 間質の細胞浸潤が有意な因子と考えられているが, この中でも壊死は特に高い相関性を有している。ある報告¹²⁾では腎機能1年生存率は壊死のある症例では14%その他の症例では97%, 3年生

存率でも壊死のあるものでは14%その他の症例では97%と壊死のあるものは極端に予後が悪くなる傾向を示している。

次に壊死が発生するメカニズムについて考察するが, 糸球体の局所に炎症あるいは免疫複合体の

図1 壊死を示す光顕像：糸球体の3時の位置に分節性に核の断片化とフィブリンの析出を伴う病変がみとめられる (HE 染色, ×200)。

図2 断裂を示す (矢印) 電顕像 (×8000)

図3 単球の浸潤を示す (矢印) 電顕像 (×1400)

表5 12例の電顕所見

症例	EDD				Thickening	Attenuation	Wrinkling	Splitting	Gap	Increased Matrix	Fusion of Foot Process	Monocyte Invasion
	subepi	intramem	subendo	mesang								
YH	-	-	+	+	+	-	-	-	+	+	+	+
GJ	-	-	+	+	+partial	-	+partial	-	+	+	+partial	+
HT	-	-	+	+	-	-	-	-	+	+	+	-
KT	+	+	-	+	+	-	+	+	+	+	+	+
YY	-	-	-	+	-	-	+partial	-	+	+	-	+
AN	-	-	+	+	-	-	-	-	+	+	+partial	+
MA	-	-	-	+	-	-	-	+	+	+	-	+
YM	-	-	+	+	-	-	-	-	-	+	-	-
KM	-	-	-	+	-	-	-	-	+	+	+partial	+
NY ₁	-	-	-	+	-	-	+partial	-	+	+	-	+
TC	-	-	+	+	-	+partial	+	-	-	+	-	+
NY ₂	+	-	-	+	+	-	+	+	+	+	+	+

subepi:subepithelial, intramem:intramembranous, subendo:subendothelial, mesang:mesangial

沈着が起きると、それによって、局所に虚血性の変化が起こり、それが壊死に繋がって行くのではないと思われる。いったん壊死が発生すると、そのあとに半月体が形成され、糸球体の癒着、硬化病変へと進展し、糸球体障害の慢性化するかわり腎実質の減少、腎機能の低下へと陥ってゆくと考えられる。

今回の我々の解析結果では、糸球体壊死病変と予後との間には必ずしも一定の傾向は見られなかったが、腎機能の進行性低下例では急性病変および慢性化病変スコアが高値であることから、急性発症・慢性経過の急性増悪に壊死病変が関与するだけでなく、一部は慢性化病変の形成に関与している可能性が示唆された。

結 論

1) 当科で経験した小児期発症 IgA 腎症190例のうち12例、6.3%に壊死病変を認めた。

2) 組織学的所見の光顕像では DPGN : 9 例, FPGN : 3 例と、び慢性増殖性変化を示すものが多かった。

3) 糸球体内壊死病変と予後との間には必ずしも一定の傾向は見られなかったが、基底膜の断裂あるいは単核球の浸潤が高率に認められた。

4) 壊死病変は糸球体・管外性病変の形成ひいては硬化病変の形成に関与している可能性がある。

文 献

- 1) Andreoli SP., Yum MN. and Bergstein JM. : IgA nephropathy in children : significance of glomerular basement membrane deposition of IgA. *AM. J. Nephrol.* 6 : 28-33, 1986.
- 2) 谷澤隆邦, 富本康仁, 服部益治, 和田博義, 吉田礼子, 稲場進, 馬瀬大介, 原正則, 樋口晃, 岡田敏夫, 柳原俊夫, 高田恒郎 : 小児期 IgA 腎症追跡腎生検例における腎組織病変の半定量および定量的解析. *日児誌* 94 : 240-247, 1990.
- 3) Baldwin DS., Gluck MC., Lowenstein J. and Gallo GR. : Lupus nephritis : Clinical course as related to morphologic forms and their transitions. *Am. J. Med.* 62 : 12-30, 1977.
- 4) Appel GB., Silva FC., Pirani CL. and Meltzer JI. : Renal involvement in systemic lupus erythematosus (SLE) : A study of 56 patients emphasizing histologic classification. *Medicine* 57 : 371-410, 1978.
- 5) Silke B., Doyle G. D., Campbell E., Brown O., Carmody M. and O'Dwyer W. F. : Systemic lupus erythematosus : Renal involvement and prognosis. *IR. J. Med. Sci.*, 148 : 255-260, 1979.
- 6) Austin H. A., Muenz L. R., Joyce K. M., Antonovych T. A., Kullick M. E., Klippel J. H., Decker J. L. and Balow J. E. : Prognostic factors in lupus nephritis : Contribution of renal histologic data. *Am. J. Med.* 75 : 382-391, 1983.
- 7) Waldherr R. : Predictive value of renal biopsy in lupus nephritis. *Contr. Nephrol.* 43 : 36-44, 1984.
- 8) Cameron J. S., Turner D. R., Ogg C. S., Williams D. G., Lessof M. H., Chantler C. and Leibowitz S. : Systemic lupus with nephritis : A long term study. *Q. J. Med.* 48 : 1-24, 1979.
- 9) Wallace D. J., Podell T. E., Weiner J. M., Cox M. B., Klinenberg J. R., Forouzes S. and Dubois E. L. : Lupus nephritis : Experience with 230 patients in a private practice from 1950 to 1980. *Am. J. Med.* 72 : 209-220, 1982.
- 10) Whiting-O' Keefe Q., Riccardi P. J., Henke J. E., Shearn M. A., Hopper J. and Epstein W. V. : Recognition of information in renal biopsies of patients with lupus nephritis. *Ann. Intern. Med.* 96 : 723-727, 1982.
- 11) 谷吉雄, 木田寛, 安部俊男, 友杉直久, 斎藤弥章, 朝本輝夫, 越野慶隆, 横山仁, 服部信 : ループス腎炎の長期予後. *日腎誌* 25 : 1233-1241, 1983.
- 12) 水入苑生, 林郁子, 永井洋子, 小原武博, 平田清文, 川村貞夫 : ループス腎炎の腎機能および蛋白尿の予後に関する予測因子. *腎と透析* 20 : 617-623, 1986.