

小児期紫斑病性腎炎の臨床病理学的検討 —1971 年からの 12 年間と 1985 年からの 12 年間の症例の比較検討—

守屋 俊介 飯高喜久雄 越野 浩江
朝 長 香 河西 紀昭

Henoch-Schönlein purpura nephritis (HSPN) in children :
comparison of the incidence and severity between two 12-year groups

Shunsuke MORIYA, Kikuo IITAKA,
Hiroe KOSHINO, Kaori TOMONAGA, and Noriaki KASAI

Department of Pediatrics, Kitasato University School of Medicine, Kanagawa, Japan

From 1971 to 1982, we treated 286 patients of HSP in Kitasato University Hospital. In these 286 patients, 137 developed purpura nephritis (47.9 %). During the second 12-year period (from 1985 to 1996), we treated 34 HSPN patients among 189 HSP patients (18.0 %).

The clinico-pathological evaluations and comparisons in 30 cases from 1971 to 1982 and in 11 cases from 1985 to 1996 were performed, using the ISKDC grading. The numbers of patients of HSP and the incidence of HSPN both decreased in the more recent 12-year group. Furthermore, the severity of the renal histopathological findings decreased in the more recent group as well.

Jpn J Nephrol 2000 ; 42 : 36-40.

Key words : HSPN, hematuria, proteinuria, nephrotic syndrome, renal failure

緒 言

紫斑病性腎炎(Henoch-Schönlein purpura nephritis : HSPN)はアレルギー性紫斑病(HSP)の20~60%に合併するといわれている。尿異常はHSPが発症する1週間から発症後3カ月の間に認められるといわれており、血尿あるいは血尿および蛋白尿で見つかることが多いが、肉眼的血尿やネフローゼ症候群、さらに急性腎炎型で発症する場合もある¹⁾。また、組織学的には巣状、分節状のメサンギウム細胞の増殖、ときに半月体形成を認め、蛍光抗体法ではメサンギウム領域にIgAがびまん性に沈着することを特徴とする²⁾。小児では比較的予後は良好といわれているが、臨床経過は多彩である³⁾。今回われわれは、1971年から1982年の12年間に北里大学病院で腎生検を施行したHSPN症例50例中北里大学病院小児科で経過観察した30

例と、1985年から1996年の12年間に腎生検を施行したHSPNの症例11例について臨床症状、尿所見、病理組織所見と予後との関連性を検討し、HSPNが減少傾向にあり、軽症化傾向にあることを示した。

対象・方法

1971~1982年の期間に北里大学病院において腎生検を施行したHSPN患者50例中臨床的予後を検討した30例(A群)(Table 1)および1985~1996年の間に腎生検を施行したHSPN 11例(B群)(Table 2)を対象とした。A群は男児23例、女児7例であった。発症時年齢は2~13歳であり、平均6.2歳であった。B群は男児4例、女児7例であった。発症時年齢は4~14歳であり、平均9.8歳であった。経過観察期間は1971~1996年でありA群では平均8

年, B 群では平均 6 年であった。腎生検の適応は, 発症早期にネフローゼ症候群を呈した例, 急性腎炎型発症例, 1 日尿蛋白が 1 g 以上, または 0.05 g/kg 以上持続している例とした。ネフローゼ症候群の診断は厚生省特定疾患調査研究班の基準に従った⁴⁾。腎生検は全例, 発症 3 カ月以内に行ったが, 生検針(ツルーカット針)を用いてエコーガイド下に経皮的に腎生検を行い, 採取した腎組織を光学顕微鏡, 蛍光抗体法, 電子顕微鏡にて検索した。光学顕微鏡用の腎標本は, 10 %のリン酸緩衝ホルマリン液で固定後パラフィン包埋し, 2~3 μ m の厚さに切り, ヘマトキシリン・エオジン(HE)染色, periodic acid-Schiff(PAS)染色, periodic acid methenamine(PAM)染色, および Masson trichrome 染色を行った。蛍光抗体法は蛍光色素をラベルした抗ヒト IgG, IgA, IgM, C1q, C3, C4 抗体と Fibrin 抗体を用いて行った(カペラ社)。電子顕微鏡の検索は腎標本を 4°C に冷却した 2 %グルタルアルデヒド溶液で 4 時間固定後リン酸緩衝液に移し, EPON90 樹脂に包埋した。薄切標本を 3.5 %酢酸ウラニールとクエン鉛で二重染色後, 日本電子(株)の JEM1200EX を使用して検鏡検索した。さらに臨床像と組織学的重症度を比較検討し, その後の臨床経過も検討した。統計学的処理は Student's *t* 検定とカイ二乗検定を用いて行った。

結 果

Table 1, 2 に各症例の発症年齢, 性別, 病初期の血尿の有無, ネフローゼ症候群の有無, 転帰を示した。さらに Fig. に International Study of Kidney Disease in Children (ISKDC) による組織分類の結果を示した⁵⁾。

1. HSPN 患者の血尿と蛋白尿の程度と予後の関係

病初期の血尿, 蛋白尿の程度により A, B 群をさらに以下の 4 群に分類した。

1) A 群

第 1 群は顕微鏡的血尿と蛋白尿を呈した 13 例である。この群の観察期間は 5~14 年で平均 9 年 5 カ月であった。13 症例中 12 症例は 2~6 年で尿所見は正常化した。1 例(case No 13)は 9 年間持続する蛋白尿を認めたが, 腎機能障害はみられなかった。第 2 群は顕微鏡的血尿とネフローゼ症候群を呈した 5 例である。観察期間は 7~11 年, 平均 10 年であった。全例とも尿所見は正常化している。第 3 群は肉眼的血尿と蛋白尿を認めていた 3 例である。観察期間は 7~8 年, 平均 7 年 8 カ月であるが, 3 例全例が尿所見が正常化している。第 4 群は肉眼的血尿とネフローゼ症

Table 1. Profile of HSPN patients with renal biopsy from 1971 to 1982

Group	case No.	sex	age at presentation	hematuria at presentation	NS	outcome
1	1	M	2	mi	—	nu after 4 Y
	2	M	3	mi	—	nu after 2 Y
	3	F	5	mi	—	nu after 2 Y
	4	F	6	mi	—	nu after 2 Y
	5	M	7	mi	—	nu after 5 Y
	6	M	7	mi	—	nu after 6 Y
	7	M	8	mi	—	nu after 4 Y
	8	F	8	mi	—	nu after 4 Y
	9	F	8	mi	—	nu after 5 Y
	10	M	9	mi	—	nu after 4 Y
	11	F	9	mi	—	nu after 4 Y
	12	F	10	mi	—	nu after 2 Y
	13	M	13	mi	—	proteinuria 9 Y
2	14	M	2	mi	+	nu after 2 Y
	15	M	2	mi	+	nu after 3 Y
	16	M	4	mi	+	nu after 3 Y
	17	M	6	mi	+	nu after 2 Y
	18	M	9	mi	+	nu after 3 Y
3	19	M	2	ma	—	nu after 6 mo
	20	M	2	ma	—	nu after 3 Y
	21	M	10	ma	—	nu after 5 Y
4	22	F	5	ma	+	CRF after 1 Y
	23	M	2	ma	+	nu after 2 Y
	24	M	2	ma	+	CRF after 3 mo
	25	M	2	ma	+	CRF after 2 Y
	26	M	5	ma	+	proteinuria 7 Y
	27	M	7	ma	+	nu after 4 Y
	28	M	7	ma	+	CRF after 2 Y
	29	M	11	ma	+	CRF after 2 Y
	30	M	13	ma	+	proteinuria 7 Y

ma : macrohematuria, mi : microhematuria, NS : nephrotic syndrome, nu : normal urinalysis, M : month, Y : year

Table 2. Profile of HSPN patients with renal biopsy from 1985 to 1996

Group	case No.	sex	age at presentation	hematuria at presentation	NS	outcome
1	1	F	4	mi	—	nu after 5 mo
	2	M	11	mi	—	nu after 3 Y
2	3	M	7	mi	+	nu after 4 Y
	4	F	9	mi	+	nu after 9 mo
	5	F	11	mi	+	nu after 3 Y
3	6	M	14	mi	+	mi and pro 10 Y
	7	F	14	mi	+	nu after 2 Y
	8	F	9	ma	—	nu after 2 Y
	9	F	13	ma	—	nu after 3 Y
	10	M	7	ma	+	mi and pro 3 Y
4	11	F	9	ma	+	nu after 2 Y

ma : macrohematuria, mi : microhematuria, pro : proteinuria, NS : nephrotic syndrome, nu : normal urinalysis, M : month, Y : year

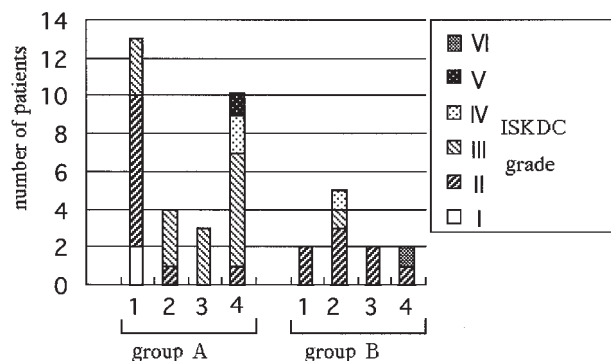


Fig. Pathological changes of two groups

Classified according to the ISKDC grading.

ISKDC : International Study for Kidney Disease in Children

ISKDC grading :

grade I : minimal abnormalities

II : mesangial proliferation

III : a, focal or

b, diffuse proliferation or sclerosis with < 50% crescents

IV : a, focal or

b, diffuse proliferation or sclerosis with 50-75% crescents

V : a, focal or

b, diffuse proliferation or sclerosis with > 75% crescents

VI : membranoproliferative like lesion

group A : 1971~1982

group B : 1985~1996

1 : microhematuria and proteinuria

2 : microhematuria and nephrotic syndrome

3 : macrohematuria and proteinuria

4 : macrohematuria and nephrotic syndrome

候群を認めていた9例である。観察期間は3カ月~14年、平均5年である。このうち5症例が発症3カ月から2年3カ月(平均1年6カ月)で末期腎不全に陥った。他の5症例は観察期間は6~14年、平均8年5カ月であり、腎機能障害を認めてはいないが、2例で蛋白尿を7年以上認めている(Table 1)。

2) B群

第1群は2例であり、平均観察期間は3年であった。1例は3年間血尿が持続後正常化した。腎機能障害をきたしてはいない。第2群は5例であり、観察期間は2~10年で平均7年であった。1例で2年間蛋白尿が持続し正常化した。また、1例で10年間血尿、蛋白尿が持続している。他の3例は血尿が持続したが、4年以内に正常化した。しかし、いずれの症例においても腎機能障害は認められていない。第3群は観察期間は2~13年で平均8年、2症例であるが、2年以上蛋白尿あるいは血尿を持続している症例

はなく、尿所見は正常化し、腎機能障害をきたした症例は1例もなかった。第4群は2症例で観察期間は3~6年、平均5年であるが、1例は2年間血尿を持続し正常化した。1例は3年間血尿、蛋白尿を認めている。しかし、いずれの症例も腎機能障害はきたしていない(Table 2)。

2. 病理組織所見

Fig. に ISKDC 分類による A, B 群の組織分類結果を示した。A 群は grade III が 15 例と最も多く、次いで grade II の 10 例が多かった。B 群は grade II が 8 例で最も多かったが、grade III は 1 例のみであった。A 群のなかで肉眼的血尿とネフローゼ症候群を認めた第4群は6例が grade III, 2 例が grade IV, 1 例が grade V であり、組織学的な重症度は高かった。さらに第4群で grade II を示した1例も蛋白尿が観察期間中持続して認められた。さらに腎不全に陥った5例はすべて第4群に属し、2例が grade III であり、2例が grade IV, 1 例が grade V であった。B 群では、顕微鏡的血尿とネフローゼ症候群を認めた第2群の1例が grade III であり、現在も顕微鏡的血尿が持続している。また第2群の1例が grade IV であり、現在も蛋白尿と顕微鏡的血尿が持続している。肉眼的血尿とネフローゼ症候群を認めた第4群においては、1例が grade II であり、尿所見は正常化している。1例は grade IV であるが、現在も蛋白尿は持続してみられる。しかし、B 群のいずれの症例も腎機能の低下は示さなかった。

3. 蛍光顕微鏡所見

1) A 群

全例で IgA のメサングウム領域の沈着を認めた。尿所見の改善が認められなかった第4群の2例で C3 と IgG の沈着を認め、さらにこの2例のうち腎不全に陥った1例は IgA の沈着は糸球壁にも見られ、糸球壁の沈着のほうが優位であった。

2) B 群

11 例全例で IgA のメサングウム領域の沈着を認めた。明らかな糸球壁優位の IgA の沈着は見られなかった。C3 の沈着は第1群の症例では見られず、第2, 3, 4 群でのおの1例見られた。この C3 の沈着を認めた3例は ISKDC 分類では1例が grade II, grade III, grade IV が各1例みられた。IgG の沈着が認められた症例は1例あり、第2群に属し、ISKDC 分類では grade II であった。fibrinogen の沈着は2例で見られ、ともに第2群に属し、1例が ISKDC 分類で grade II, 1 例が grade III であった。

4. 電子顕微鏡所見

A 群で腎不全に陥った5例は基底膜の蛇行、屈曲、不

整が著明であった。A 群の 25 例と B 群の 11 症例ではメサンギウムの高電顕密度の沈着物以外は特異的な所見が得られなかった。

5. 疫 学

さらに疫学の面から検討すると、北里大学病院の小児科 1 日平均外来患者数は 1971～1982 年が 171 人であったのに対し、1985～1996 年は 197 人と増加していたが、HSP 症例数は 1971～1982 年に比べ 1985～1996 年では半数以下に減少し ($p<0.05$)、腎炎を伴う症例数も減少した ($p<0.001$)。すなわち、1971～1982 年の 11 年間に HSP と診断した症例は 286 例で、腎炎を伴った症例は 137 例 48% であった。一方、1985～1996 年に HSP と診断した症例は 189 例で、腎炎を伴った例は 34 例 18% であった。

考 察

HSP は小児では稀な疾患ではなく、その大部分が予後良好な疾患である。予後を決定する因子は合併症である腎炎の程度である。多くの場合、腎炎の程度は軽度で改善傾向を示すが、一部の症例では慢性に経過し、腎不全に進行する。しかし腎炎の合併因子は確立されておらず、いかなる症例が腎不全に至るかを発症初期に判断することは困難な場合が多い。さらに腎炎の予防法もなく、治療法も確立されていない。そこで今回は HSPN の患者において、早期に臨床像および病理組織学所見を把握し、予後が予測されるかを検討してみた。今回われわれは、HSPN の発症早期に顕微鏡的血尿、肉眼的血尿を呈した群、蛋白尿を認めた群、さらにネフローゼ症候群を呈した群の 4 群に分けた。この各々の群に対しさらに病理組織学的検討を加えた。早期腎生検の適応はネフローゼ症候群を呈した症例、急性腎炎型を呈した症例、および 1 日尿蛋白が 1 g 以上または 0.05 g/kg 認めている症例とした。臨床的な分類は Meadow らの分類を参考とし、独自の臨床分類を作成した⁶⁾。1971～1982 年の 30 症例 (A 群) では、腎不全に陥った 5 症例はいずれも発症時にネフローゼ症候群をきたし、肉眼的血尿を認めていた。また、長期間に血尿または蛋白尿を認めている症例は、いずれも発症時、肉眼的血尿とネフローゼ症候群を認めていた。1985～1996 年の 11 例 (B 群) では、ネフローゼ症候群をきたした症例で長期間、血尿または蛋白尿が持続していた。このことは、発症時にネフローゼ症候群を合併している症例は持続する血尿、蛋白尿さらに腎機能障害に陥る頻度が高いことを示唆するものであると思われた。臨床的分類と病理学的分類の関連性を

みると、B 群では、ネフローゼ症候群を合併しなかった症例はすべて ISKDC 分類では grade II であった。ネフローゼ症候群を合併している症例では grade III 以上の症例が 7 例中 4 例も認められた。A 群ではネフローゼ症候群をきたした 14 症例中 12 症例が grade III 以上であった。これらのことから、grade III 以上の腎病変が HSPN の予後を左右する因子であると考えられ、White らの報告と一致していた⁷⁾。しかし、少数ながら grade II の症例もあって、長期にわたり血尿あるいは蛋白尿を認めている症例もあり、長期にわたる注意深い経過観察が必要であると思われた。

蛍光抗体法では、IgA の沈着の程度は必ずしも臨床症状の程度または腎機能障害の有無とは相関していなかった。血尿や蛋白尿が持続し、腎不全に陥った 2 症例において IgA の沈着がメサンギウム領域のみならず係蹄壁に沿って沈着を示し、半月体の形成がみられた。しかし、必ずしも係蹄壁に沈着を認めず、メサンギウム領域のみの沈着であっても臨床症状の悪化傾向を認める症例もあった。HSPN は主に IgA による免疫複合体の関与が発症に関与していると考えられているが、IgA の沈着の程度と症状とは必ずしも一致していないとされている^{8,9)}。C3 のメサンギウム領域の沈着の程度は、臨床症状の程度と比較的相関していた。熊田らも C3c の沈着に関して同様の報告をしている¹⁰⁾。

半月体形成は、小林はマウスを使った実験的糸球体腎炎モデルにおいて、管内増殖性病変、壊死性病変により半月体が形成されるとしているが、機序は不明な点も多い¹¹⁾。しかしながら、糸球体基底膜の障害が半月体形成の機序に深く関与していると思われる¹²⁻¹⁴⁾。さらに、HSPN で腎生検の必要性がある症例数も減少傾向にあると思われたが、有意差は得られなかった ($p<0.1$)。病理組織学的な重症度の検討では ISKDC 分類の grade III 以上を示した症例は、A 群の 30 例中 18 例、B 群では 11 例中 3 例であり ($p=0.06$)、HSPN は比較的軽症化してきていると思われた。発症の原因は依然不明であるが、疫学的には季節的変動や流行が従来より指摘されており、細菌感染、特に溶連菌感染の関連性も指摘されている。これら感染症の治療の確立などが発症頻度の低下と関連している可能性はあると思われた。しかし、全国的な頻度は不明であるが、西日本に多くみられることより、地域性を考慮に入れる必要もあると思われる。今後はこの点に関し、全国的な調査が必要であると思われた。治療は抗血小板剤、抗凝固剤、多剤少量療法、ステロイド剤を重症度に従って組み合わせ使用している。比較的早期の腎生検は病理分類と組織所見の確認

が病初期に行え、的確な時期に治療を行うことができ、病状の軽症化に貢献しているものと思われた。

なお、本論文の要旨は第17回小児腎臓病学会(1997年、大阪)で発表した。

謝 辞

本論文のご校閲をいただいた北里大学医学部小児科松浦信夫教授に深謝いたします。

文 献

1. 津留 徳. Henoch-Schönlein 紫斑病. 小児内科 1996 ; 28 : 571-6.
2. White RH, Yoshioka N. Henoch-Schönlein nephritis. In : Holliday MA, Barratt TM, Avner ED(eds). Pediatric Nephrology(Third edition). Baltimore : William & Wilkins, 1994 : 729-38.
3. Meadow SR. Schönlein-Henoch syndrome. In : Edelman CM Jr(eds). Pediatric Kidney Disease(Second edition). Boston, Toronto, London : Little, Brown and Company, 1992 : 1525-33.
4. 上田 泰. 厚生省特定疾患ネフローゼ症候群調査研究班, 昭和 48 年度研究業績集. 1974 : 7.
5. Heaton JM, Turner DR, Cameron JS. Localization of glomerular "deposits" in Henoch-Schönlein nephritis. Histopathology 1977 ; 1 : 93-104.
6. Meadow SR, Glasgow EF, White RH, Moncrieff MW, Cameron JS, Ogg CS. Schönlein-Henoch nephritis. Quart J Med 1972 ; 41 : 241-58.
7. White RHR. Henoch-Schönlein nephritis. A disease with significant late sequelae. Nephron 1994 ; 68 : 1-9.
8. 武田修明, 田中睦男. アナフィラクトイド(Schönlein-Henoch)紫斑病と補体. 小児科 1984 ; 25 : 345-56.
9. 河西紀昭, 吉岡俊正, 丸野民恵. 紫斑病性腎炎の予後. 小児科 1984 ; 25 : 699-706.
10. 熊田和夫, 鈴木順造, 久米一成, 鈴木重雄, 吉田和夫, 磯目正人, 加藤一夫, 鈴木 仁, 弓削田英和. 小児期紫斑病腎炎 51 例の臨床病理学的検討—特に C3c 沈着についての評価—. 日腎会誌 1996 ; 38 : 259-68.
11. 小林 豊. 管外増殖性腎炎. 腎と透析(臨時増刊号) 1994 ; 37 : 358-60.
12. Couser WG. Rapidly progressive glomerulonephritis : classification, pathogenetic mechanisms, and therapy. Am J Kidney Dis 1988 ; 11 : 449-64.
13. Stejskal J, Pirani CL, Okada M, Mandelakis N. Capillary wall and basement membrane in renal diseases. Lab Invest 1973 ; 28 : 149-69.
14. Kallenberg CGM, Brouwer E, Weening JJ, Tervaert JWC. Antineutrophil cytoplasmic antibodies : current diagnostic and pathophysiological potential. Kidney Int 1994 ; 46 : 1-15.