

## 軽微な蛋白尿を呈する腎症の組織学的検討

池江亮太\* 逸見憲秋 三枝孝充 浪越為八  
山田宗治 今給黎敏彦 菊池勇一 鈴木重伸  
守矢英和\*\* 小林修三\*\* 三浦総一郎\*

Pathological analysis of renal diseases with mild proteinuria

Ryota IKEE\*, Noriaki HEMMI, Takamitsu SAIGUSA, Tamehachi NAMIKOSHI,  
Muneharu YAMADA, Toshihiko IMAKIIRE, Yuichi KIKUCHI, Shigenobu SUZUKI,  
Hidekazu MORIYA\*\*, Shuzo KOBAYASHI, and Soichiro MIURA\*

\*Second Department of Internal Medicine, National Defense Medical College, Saitama, \*\*Department of Nephrology, Kidney & Dialysis Center, Shonan Kamakura General Hospital, Kanagawa, Japan

Proteinuria is an important predictor of renal outcome in a variety of renal diseases. Proteinuria exceeding 0.5 g/day is often considered to be a major indication of renal biopsy. In this study, we analyzed the clinical and histopathological data of 58 patients with mild proteinuria of less than or equal to 0.5 g/day.

The histopathological diagnosis included 45 cases (77.6%) of mesangial proliferative glomerulonephritis, 4 cases (6.9%) of lupus nephritis, one case of membranoproliferative glomerulonephritis and only 6 cases (10.3%) of minor glomerular abnormality. The percent sclerotic glomeruli exceeded 10% in 17 cases (29.3%) and reached 71.4% in 2 cases. There were no significant differences in histopathological parameters (percent sclerotic glomeruli, tubulointerstitial change, arterio-arterio sclerotic change) between the groups with or without microhematuria. There was a positive correlation between age and percent sclerotic glomeruli. Percent sclerotic glomeruli in our cases were higher than in the healthy population reported by Kaplan et al. and the influence of glomerulonephropathy was obvious. During the follow-up period (mean 19.7 months), one patient progressed to chronic renal failure and 2 patients had increased urinary protein excretion, but the others did not.

These results suggest the importance of clarifying the prognosis by renal biopsy even in cases with mild proteinuria.

Jpn J Nephrol 2002 ; 44 : 786-791.

**Key words** : proteinuria, renal biopsy, glomerular sclerosis

### はじめに

腎疾患において尿蛋白量が腎予後に大きく影響することは広く知られており、腎生検の適応基準として 0.5 g/day 以上の蛋白尿が 1 つの指標となっている。しかしながら、0.5 g/day 以下の軽微な蛋白尿を呈する例であっても組織傷害の程度が強い症例にしばしば遭遇し、組織学的評価の

重要性を痛感する。SLE, MCTD などでは尿所見異常がないか軽微であっても、すでに膜性腎症をはじめとして腎に組織学的傷害を持つことが知られている<sup>1,2)</sup>。

そこで今回われわれは、尿蛋白 0.5 g/day 以下で腎生検が行われた症例について、臨床検査所見および組織学的所見を検討した。

## 対象と方法

当科で1997年4月から2001年4月の間に腎生検を行った402例(男性212例, 女性190例, 年齢6~81歳, 平均 $44.3 \pm 18.5$ 歳)のうち, 初回の腎生検で尿蛋白0.5 g/day以下の症例は64例みられた。そのうち採取された糸球体が5個以下の5例, 膀胱尿管逆流による尿路感染症を繰り返した1例を除外し, 58例(男性29例, 女性29例, 平均 $33.5 \pm 18.0$ 歳)を対象とした。

これらの症例が腎生検の適応となった理由は, 顕微鏡的血尿が47例と多く, うち8例に肉眼的血尿の既往があった。また, 尿蛋白, 尿潜血が軽度ながら長期間持続したため生検を施行した例が10例, SLEまたはSLE疑い例が5例みられた。挙児希望, 進学といった社会的理由も2例ずつ含まれていた。

それぞれの症例で採取された糸球体のうち, 全硬化に陥った糸球体の割合を求めた。尿細管間質変化の程度は, Masson trichrome 染色標本の糸球体を除く皮質部の間質で, 線維化, 尿細管萎縮を呈する部位の面積の比で評価し, 0: 変化なし, 1: 25%以下, 2: 25~50%, 3: 50%以上と段階化した。動脈硬化性変化は, 0: 変化なし, 1: 中膜の軽度の増生, 2: 中等度の中膜の増生, 軽度の内膜肥厚, 内弾性板の断裂, 3: 中等度以上の中膜の増生, 内膜肥厚, と4段階にスコア化した。

各パラメーターは平均値±標準偏差で表示した。統計学的検討は,  $\chi^2$  検定, F 検定, Student's t-test, Welch's t-test, Mann-Whitney's U test, Spearman's correlation coefficient by rank test で行い, 危険率5%以下を有意とした。

## 結 果

58例の臨床的背景をTable 1に示す。s-Crは平均 $0.74 \pm 0.20$  mg/dl, CCrは平均 $91.5 \pm 32.5$  ml/min/1.48 m<sup>2</sup>とほぼ正常であった。高血圧を収縮期血圧140 mmHg以上または拡張期血圧90 mmHg以上ないしすでに降圧剤を服用している症例と定義すると18例に認められ, 40代以降では20例中14例(70%)にみられた。

### 1. 58例の組織学的検討

病理組織学的診断をTable 2に示す。微小糸球体病変は6例(10.3%)と少なく, ほとんどの症例で明らかな組織学的変化を認めた。メサンギウム増殖性糸球体腎炎が45例(77.6%)を占め, メサンギウム増生の程度をみると軽度34例, 中等度11例であった。次いでループス腎炎が4例(6.9

Table 1. Clinical parameters of 58 patients

Male/Female	29/29
Age (years)	$33.48 \pm 18.04$
Urinary protein excretion (g/day)	$0.24 \pm 0.14$
Hypertension +/-	18/40
Microhematuria +/-	11/47
Macrohematuria	8
Cast +/-	19/39
Serum creatinine (mg/dl)	$0.74 \pm 0.20$
Creatinine clearance (ml/min/1.48 m <sup>2</sup> )	$91.58 \pm 32.50$
NAG (U/l)	$4.85 \pm 3.57$
U- $\beta_2$ microglobulin ( $\mu$ g/l)	$98.53 \pm 90.89$

Table 2. Histopathological diagnosis of 58 patients

	N	%
Minor glomerular abnormality	6	10.3
Mesangial proliferative glomerulonephritis	45	77.6
IgA nephropathy	34	58.6
non IgA nephropathy	11	19.0
Lupus nephritis	4	6.9
WHO class III	1	1.7
class IV	3	5.2
Benign nephrosclerosis	1	1.7
Membranoproliferative glomerulonephritis	1	1.7
Interstitial nephritis	1	1.7

%)みられ, 内訳はWHO class III 1例, class IV 3例であった。膜性増殖性糸球体腎炎が1例みられ, その他間質性腎炎, 良性腎硬化症が1例ずつみられた。良性腎硬化症の1例は基礎疾患として高血圧を有し, 組織学的には小・細動脈に動脈硬化性変化を認めたが, IF, 電顕では免疫障害所見を認めなかった。

採取された糸球体のうち全硬化に陥った糸球体の割合をみると(Table 3), 0~10%以下の症例が全体の約70%を占めていた。しかし, 残り30%の症例は10%を超える糸球体が硬化しており, 最も顕著な2例では71.4%の糸球体が硬化していた。この2例は60歳男性(Fig. 3)と63歳女性で, いずれも高血圧を合併したIgA腎症であった。不定期の健康診断で尿異常を指摘された症例で発症時期は明らかでなく, s-Crはそれぞれ1.09 mg/dl, 1.32 mg/dlであった。

統計学的には, 0.5 g/day以下でも尿蛋白量と糸球体硬化度( $R=0.536$ ,  $p<0.001$ ), 尿細管間質変化( $R=0.440$ ,  $p<0.005$ )の間に有意な正の相関を認めた。尿蛋白量と動脈硬化性変化の程度には相関を認めなかった。また, 尿蛋白の総量が少ないため, selectivity index と腎病変の関係につ

**Table 3. Percent sclerotic glomeruli of 58 patients**

%	N
0	28
~10	13
~20	7
~30	7
~40	
~50	1
~60	
~70	
~80	2

**Table 4. Histopathological diagnosis of patients with or without microhematuria**

	Microhematuria	
	(+)	(-)
Minor glomerular abnormality	4	2
Mesangial proliferative glomerulonephritis	39	6
IgA nephropathy	32	2
non IgA nephropathy	7	4
Lupus nephritis	3	1
Benign nephrosclerosis	1	0
Membranoproliferative glomerulonephritis	0	1
Interstitial nephritis	0	1
	47	11

**Table 5. Comparison of histopathological findings between patients with or without microhematuria**

	Microhematuria		p
	(+) : N=47	(-) : N=11	
Percent sclerotic glomeruli (%)	9.97±16.50	6.83±8.50	0.554
Interstitial fibrosis/Tubular atrophy	0.76±0.66	0.72±0.64	0.861
Arterio-arteriolo sclerotic change	0.46±0.77	0.36±0.67	0.659

いては検討できなかった。

## 2. 尿潜血の有無による組織所見の比較

次に58例を尿潜血陽性47例と陰性11例の2群に分けて比較した(Table 4, 5)。メサンギウム増殖性糸球体腎炎は尿潜血陽性群で39例認められ、陰性群にも6例含まれていた。増殖性変化を認めない微小糸球体病変は陽性群4例に対し陰性群は2例であった。糸球体硬化率、尿細管間質変化、動脈硬化性変化を両群で比較したが、有意差は認められなかった。

## 3. 組織学的変化と年齢の関係

糸球体硬化が加齢による影響かどうかを知る目的でFig. 1のように年齢と硬化糸球体の割合を示し、ここにKaplanらの加齢と糸球体硬化の割合を示した報告から引用したデータ<sup>3)</sup>を合わせた。われわれの症例でも年齢と硬化糸球体に有意な正の相関がみられたが( $R=0.668$ ,  $p<0.001$ )、Kaplanらのデータ以上に硬化が進んだ症例が多くみられた。

さらに、年齢と尿細管間質変化( $R=0.742$ ,  $p<0.001$ )、動脈硬化性変化( $R=0.606$ ,  $p<0.001$ )の間にも有意な正の相関が認められた。

また、糸球体硬化率と尿細管間質変化、動脈硬化性変化それぞれの間に有意な正の相関を認め、糸球体硬化が進ん

だ症例ほど他の組織学的変化も強かった(Table 6, 7)。

## 4. 高血圧の影響

高血圧を伴う18例と、伴わない40例で糸球体硬化率を比較した。糸球体硬化率はそれぞれ $20.31\pm 20.50\%$ 、 $4.57\pm 8.96\%$ で、両群に統計学的有意差を認めた( $p<0.0001$ )。

## 考 察

尿蛋白0.5 g/day以下の症例について、臨床検査所見、組織学的所見を検討した。尿所見異常が軽微であるにもかかわらず、予想に反して組織傷害が強い症例が多く認められた。

糸球体硬化についてみると、尿蛋白が微量であってもかなり硬化が進んだ症例がみられた。健常者でも加齢による腎への影響が知られており、GFR・腎血流量の低下、腎重量の低下、糸球体の硬化、基底膜の肥厚、メサンギウム領域拡大、間質の線維化などの機能的・形態学的な変化が報告されている<sup>4,5)</sup>。Kaplanらは、腎疾患、高血圧の既往のない122例で糸球体硬化率を調べ、40代で10%を超える糸球体硬化は病的であると述べている<sup>3)</sup>。58例をKaplanらのデータと比較すると、加齢による生理的糸球体硬化を考慮しても明らかに糸球体硬化が進んだ症例が多くみら

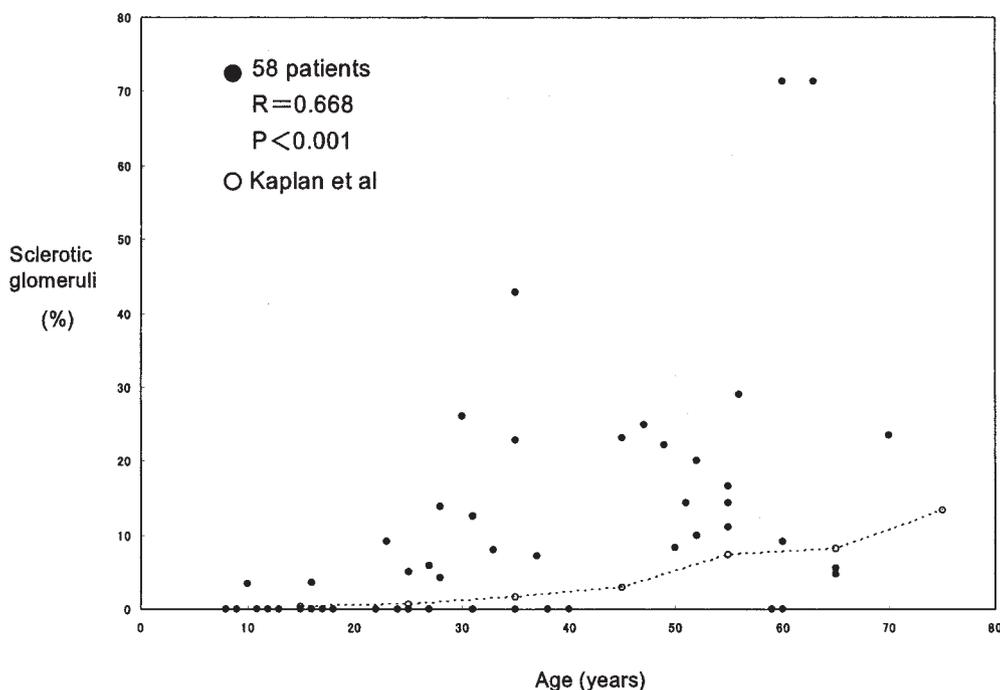


Fig. 1. Relationship between age and percent sclerotic glomeruli

Table 6. Relationship between interstitial fibrosis/tubular atrophy and percent sclerotic glomeruli

Interstitial fibrosis/ Tubular atrophy	N	Sclerotic glomeruli (%)
0	20	0.83 ± 2.89
1	33	11.85 ± 15.06
2	4	16.2 ± 8.65
3	1	71.43

R=0.689, p<0.001

Table 7. Relationship between arterio-arteriolo sclerotic change and percent sclerotic glomeruli

Arterio-arteriolo sclerotic change	N	Sclerotic glomeruli (%)
0	40	6.30 ± 14.20
1	11	12.68 ± 8.18
2	6	21.43 ± 25.43
3	1	23.53

R=0.633, p<0.001

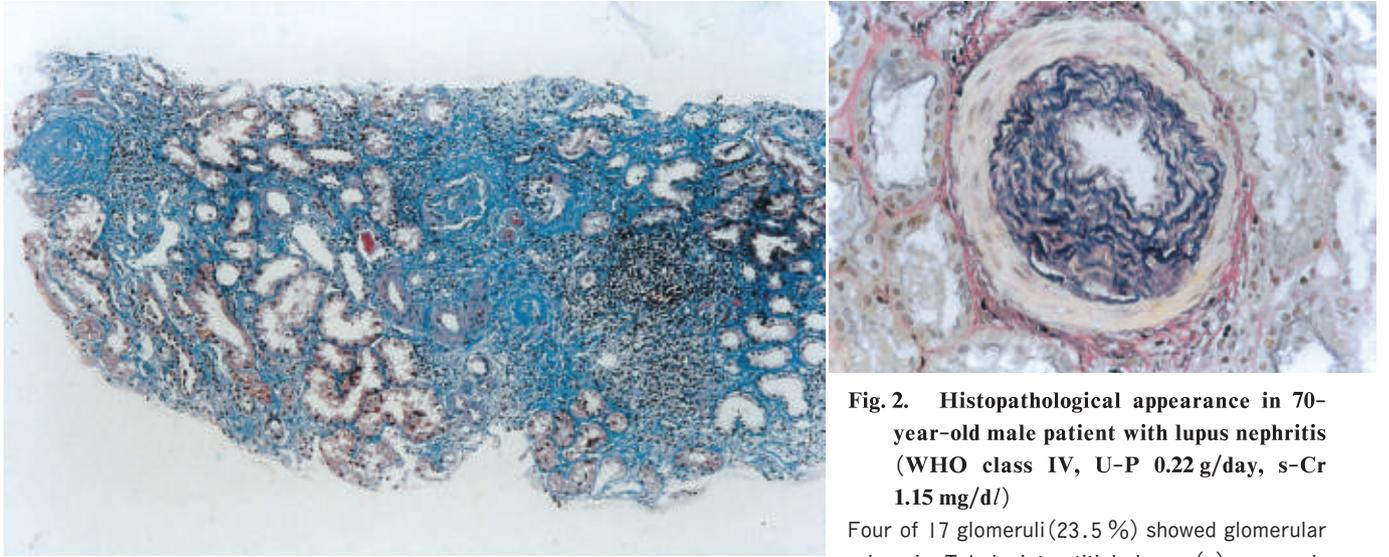
れ、今回の糸球体硬化は明らかに何らかの病的意義が存在すると考えられる。しかしながら、硬化糸球体は腎症進展の過程では高血圧の影響を受け、高血圧は加齢とともに増加する。事実、加齢が糸球体疾患に及ぼす影響について金田ら<sup>6)</sup>はIgA腎症で検討しており、加齢に伴う糸球体硬化率、間質障害度、小葉間動脈の内腔狭窄度の上昇を認めている。われわれの検討でも、年齢と組織学的変化の間に正の相関を認めており、金田らの報告と一致する。高血圧についてみると、金田ら<sup>6)</sup>の報告では40代以降で高血圧の発症が増え小葉間動脈の内腔狭窄度も上昇しており、さらに60代以降で糸球体硬化率と小葉間動脈の内腔狭窄度に相関を認めている。われわれの検討でも40代以降の70%に高血圧があり、高血圧のない症例と比較すると有意に糸球体硬化率が高かった。これらのことから、高齢者に

においては糸球体疾患そのものによる変化に加え、生理的糸球体硬化や高血圧の影響もあり、糸球体硬化が進行する経過が考えられる。

今回検討した58例は、定期的な学校検診で尿異常を早期に発見された若年例を多く含むため、平均年齢が33.5歳と低い。若年例は発症からの期間が短く組織変化が軽度であるが、高齢者では不定期の検診や他の疾患の経過観察中に尿異常を指摘される例が多い。特に、腎症発症時期が明らかでない中高年患者では、尿蛋白が軽度であっても腎生検による評価の必要性が高いと考えられる。

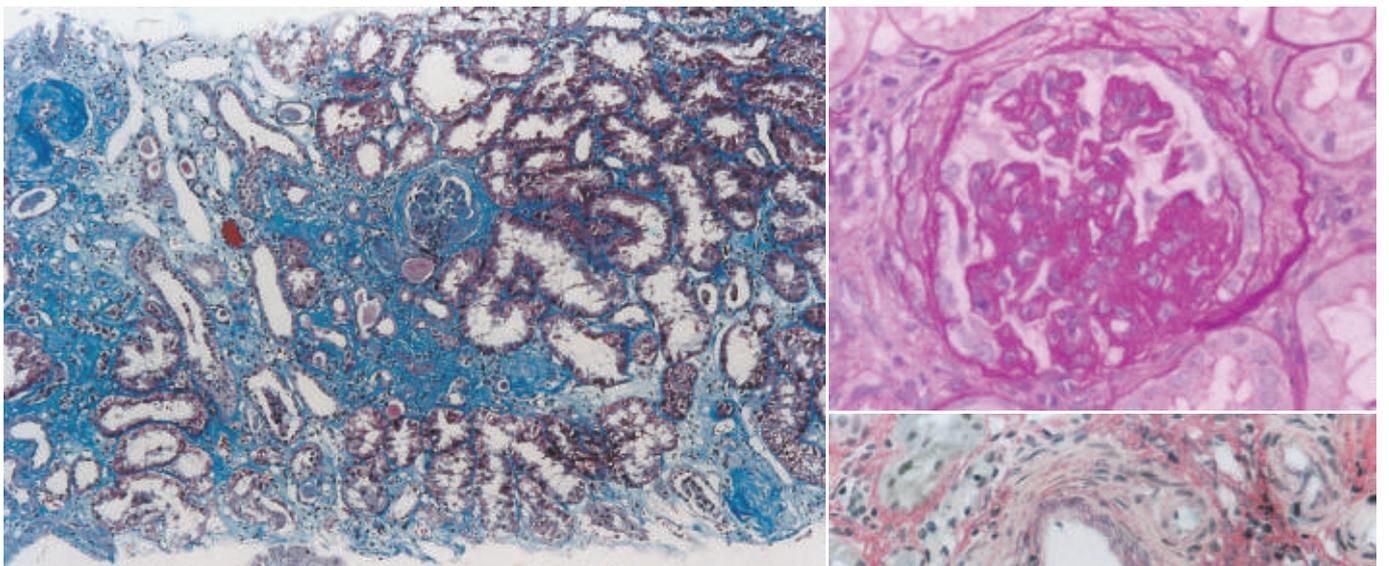
腎生検後、58例中10例がステロイドを投与され、うち2例で免疫抑制剤を併用した。この2例は1例がループス腎炎で、他の1例は膜性増殖性糸球体腎炎であった。12例が無治療で経過観察され、その他の症例はACE阻害

a|b



**Fig. 2. Histopathological appearance in 70-year-old male patient with lupus nephritis (WHO class IV, U-P 0.22 g/day, s-Cr 1.15 mg/dl)**

Four of 17 glomeruli (23.5%) showed glomerular sclerosis. Tubulo-interstitial change (a) was moderate (grade 2) and arterio-arteriolo sclerotic change (b) was severe (grade 3).  
a : Masson trichrome stain ( $\times 100$ ), b : EVG stain ( $\times 400$ )



a|b|c

**Fig. 3. Histopathological appearance in 60-year-old male patient with IgA nephropathy (U-P 0.5 g/day, s-Cr 1.09 mg/dl)**

Ten of 14 glomeruli (71.4%) showed global sclerosis. The remaining 4 glomeruli showed moderate mesangial accentuation (b). Tubulo-interstitial change (a) was moderate (grade 2) and arterio-arteriolo sclerotic change (c) was mild (grade 1).  
a : Masson trichrome stain ( $\times 100$ ), b : PAS stain ( $\times 400$ ), c : EVG stain ( $\times 400$ )

薬、アンギオテンシンII受容体拮抗薬、抗血小板薬などを投与された。全例の平均観察期間は19.7カ月(0~51カ月)で、ループス腎炎の1例(Fig. 2)でs-Cr値が1.15 mg/dlから2.29 mg/dlに上昇した。この症例は組織学的に23.5%の硬化糸球体を認めWHO class IVであったが、結核、

サイトメガロウイルス感染症のために消極的な治療を余儀なくされた症例であった。その他の症例ではs-Cr値は不変であった。尿蛋白は2例で2~3 g/dayまで増加し、1例は前述のループス腎炎の症例であった。もう1例は71.4%の硬化糸球体を認めたIgA腎症(Fig. 3)で、アンギオテ

ンシンII受容体拮抗薬の投与と食事指導で尿蛋白は1 g/dayまで減少した。そのほかに経過中尿蛋白が1 g/dayを超える症例は認めなかった。

軽微な蛋白尿または尿潜血のみが陽性の患者で腎生検を行い、予後を観察した研究がいくつか報告されている。Neelakantappaら<sup>7)</sup>はIgA腎症74例を尿蛋白量で3群に分け予後を5年間追跡し、尿蛋白1 g/day未満群でs-Cr 2.0 mg/dlを超えた例はなかったと報告している。McGregorら<sup>8)</sup>は腎機能低下、高血圧がなく尿潜血のみ陽性の患者85人を腎生検後平均43カ月観察し、腎機能が低下したのは1例のみであった。Nieuwhofら<sup>9)</sup>の報告でも尿蛋白0.5 g/day以下の49例を生検後平均11年間観察し、4例でCCr 70 ml/min程度に低下したのみであった。しかし、これらの報告に顕著な糸球体硬化を呈した症例が含まれたかは明らかではない。

われわれが検討した58例も大部分は予後良好であると予想される。しかし、硬化糸球体の多くみられた症例の腎予後について、今後も長期間の経過観察が必要である。

## 結 論

尿蛋白0.5 g/day以下の症例でも多くの例で組織学的に明らかな変化を認め硬化糸球体の割合も多く、また間質の変化も有意であり、積極的な腎生検により予後を確実に把握する必要がある。

## 文 献

1. Alder SG, Cohen AH, Glasscock RJ. Secondary Glomerular Disease. In: Brenner BM, Rector FC Jr(eds) The kidney. Philadelphia: WB Saunders, 1996: 1498-596.
2. Kobayashi S, Nagase M, Kimura M, Ohyama K, Ikeya M, Honda N. Renal involvement in mixed connective tissue disease. Report of 5 cases. Am J Nephrol 1985; 5: 282-9.
3. Kaplan C, Pasternack B, Shah H, Gallo G. Age-related incidence of sclerotic glomeruli in human kidney. Am J Pathol 1975; 80: 227-34.
4. Anderson S, Brenner BM. Effects of aging on the renal glomerulus. Am J Med 1986; 80: 435-42.
5. Lindeman RD. Glomerulonephritis in the Elderly: Sessa A, Meroni M, Battini G(eds) Contrib Nephrol. Basel: Karger, 1993: 1-12.
6. 金田幸司, 柳瀬久美子, 木村祐三, 田口 尚, 竹林茂夫. IgA腎症における加齢的, 高血圧的血管障害の意義. 日腎会誌 1990; 32: 651-7.
7. Neelakantappa K, Gallo GR, Baldwin DS. Proteinuria in IgA nephropathy. Kidney Int 1988; 33: 716-21.
8. McGregor DO, Lynn KL, Bailey RR, Robson RA, Gardner J. Clinical audit of the use of biopsy in the management of isolated microscopic hematuria. Clin Nephrol 1998; 49: 345-8.
9. Nieuwhof C, Doorenbos C, Grave W, de Heer F, de Leeuw P, Zeppenfeldt E, van Breda Vriesman PJ. A prospective study of the natural history of idiopathic non-proteinuric hematuria. Kidney Int 1996; 49: 222-5.