

小児期 MPGN type- I の過去 30 年間における臨床像の変化

長谷川 理^{*1} 本田 雅 敬^{*2} 池 田 昌 弘^{*3}

Changes in the clinical features of MPGN type- I in childhood over three decades

Osamu HASEGAWA^{*1}, Masataka HONDA^{*2}, and Masahiro IKEDA^{*3}

^{*1}Department of Nephrology, Nishikubo Hospital, ^{*2}Tokyo Metropolitan Hachioji Children's Hospital,

^{*3}Tokyo Metropolitan Kiyose Children's Hospital, Tokyo, Japan

This retrospective study was conducted to evaluate changes in the clinical features of MPGN type- I in childhood during a 30-year period from 1970 through 1999.

Renal biopsies were performed on 2,260 children with glomerulonephritides, among whom were 71 patients with MPGN type- I. Changes in the mode of onset were investigated in patients separated according to the period of onset into two groups by 1974 in which school urinary screening had been widespread. The difference in symptoms after onset was examined between patients with the onset in the 1980s and 1990s under the same circumstances of school urinary screening and of our steroid regimen. Finally, the incidences of this disease in each of the three decades were analyzed.

Chance proteinuria and/or hematuria increased ($p=0.0107$) and acute nephritic syndrome decreased ($p=0.0237$) in the ratio of the initial symptom on and after 1974.

Regarding the clinical presentation after onset, non-nephrotic range proteinuria increased ($p=0.0415$) and nephrotic syndrome decreased ($p=0.0415$) in the 1990s, in comparison with the respective rates in the 1980s. The incidence of this disease decreased ($p<0.01$) in chronological order.

Conclusion : The clinical features of this disease definitely changed over three decades suggesting that the clinical presentation has ameliorated in recent years, regardless of effective palliation of severe symptoms afforded by our steroid regimen.

Jpn J Nephrol 2005 ; 47 : 107-112.

Key words : MPGN type- I , steroid regimen, school urinary screening, incidence, change in clinical features

緒 言

膜性増殖性腎炎(MPGN)type- I は小児期年長児に発症のピークがみられ, 診断されてからほぼ 10 年の経過でその 50 %が腎不全に陥る予後不良の原発性糸球体腎炎¹⁻⁴⁾である。本疾患は 1965 年に West ら⁵⁾によって初めて報告され, 1970 年代に入り本疾患についての報告が数多くみられるようになったが, 本疾患の病因, 病態については今日なお明らかでない点も多い。また一方, 1980 年代に入り

本疾患の発生頻度が減少しているとの報告が認められるようになったが, 年代が推移するなかでの臨床像の変化についてはまだ報告がみられない。

今回われわれは, 小児期 MPGN type- I の過去 30 年間における臨床像の変化について, 発生率を含めて後方視的検討を行い結果を得たので報告する。

^{*1}西窪病院腎センター小児科, ^{*2}東京都立八王子小児病院, ^{*3}東京都立清瀬小児病院

(平成 17 年 1 月 14 日受理)

Table 1. Characteristics of the children with membranoproliferative glomerulonephritis Type I

Characteristics	
Period of onset	1970~1999
No. of patients	71
Age at onset (yr)	
Median	9
Range	2~14
Sex (No. of patients)	
Female	33
Male	38
Duration of follow-up (mo)	
Median	100
Range	6~368
Treated patients (No. of patients)	60

方 法

1. 対象患者

1970 年 1 月から 1999 年 12 月までの 30 年間にわれわれの施設では小児期の glomerulonephritides に対し 2,260 例の腎生検が施行された。そのうち 71 例が MPGN type-I の症例で、今回の検討対象である (Table 1)。なお、本疾患の発生率を検討するにあたっては、同期間内に発症し、腎生検を受け診断の確定した IgA 腎症 323 例、巣状分節性糸球体硬化症 (FSGS) 135 例、膜性腎症 29 例、紫斑病性腎炎 160 例の症例を検討に加えた。

2. 検討方法

発症形式の年代的变化については、発症年代別に学童検尿が始まる以前の 1973 年までと、全国的に学校検尿が普及した 1974 年以降に発症した 2 群に対象症例を分け検討を行った。また発症後、経過中に呈した臨床像の変化については、学校検尿システムおよび本疾患に対するわれわれのステロイド治療方式にほぼ差のない 1980 年代と 1990 年代発症症例の 2 群に分け、臨床像の変化の有無について比較検討を行った。発生頻度は発症時期に従って 1970 年から 10 年ごとに 3 つの年代に分けて検討を行い、同時期の他の腎疾患の発生頻度との関係から分析を加えた。

なお、ネフローゼ症候群の定義は尿蛋白量 0.1 g/kg/日以上が 3 日間以上持続し、血清アルブミン値が学童で 3.0 g/dl 以下、幼児で 2.5 g/dl 以下を呈する症例をネフローゼ症候群とした。また、ネフローゼ症候群の持続性あるいは一過性は区別せず、ともにネフローゼ症候群を呈する症例として扱った。

methylprednisolone 30 mg/kg/dose (maximum 1 g) in 100 ml of 5 % glucose solution

↓
div. over 60 minutes for 3 days

↓
oral prednisolone 1 mg/kg/dose on alternate days for a minimum of two years

↓
tapering the dosage of prednisolone

↓
minimum maintenance dosage

or
termination

↓
depending on the improvement of clinical symptoms and renal histology that were used as indicators for drug efficacy

Fig. Steroid regimen

3. ステロイド治療方式と腎組織検査

われわれの施設では、MPGN type-I の患児に対し 1976 年から一定方式で治療を行った (Fig.)。腎組織検査は、診断時の初回腎生検 (治療前) と治療開始後 2 年目に施行し、以後は臨床像の推移で腎生検の適応について判断を行った。われわれの施設における腎組織検査の適応基準は 1 日尿蛋白量が 0.3~1.0 g/m² を呈し 1 年以上経過するもの、または 1 日尿蛋白量が 1 g/m² 以上が 6 カ月を超えるものを基本的な条件としている。なお、持続性低補体血症、ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群、急速進行性腎炎などを呈し、予後不良の疾患が想定される症例と治療効果判定が必要な症例では、尿蛋白の多寡、蛋白尿の持続期間の基準とは別に腎組織検査の適応としている。

治療および腎生検については全例、患児の親に書面で説明し、同意を確認した。

4. 統計分析

各年代の初発症状、臨床像の出現頻度は Fisher's exact test を用いて比較検討を行い、本疾患発生率の年代的傾向については Cochran-Armitage Test を用いて単調減少または増加傾向の有無を分析し検討を行った。

結 果

MPGN type-I の初発症状について 1973 年以前発症例と、1974 年以降の発症例と比較すると、chance proteinuria and/or hematuria で発見された率は 1974 年以降で有意に高く (p=0.0107)、また、急性腎炎症候群で発見された率は 1974 年以降有意に低下 (p=0.0237) している。一方、

Table 2. Alteration of the mode of onset

Characteristics	No. of patients(%)		p-value
Period of onset	1970~1973	1974~1999	
No. of patients	13	58	
Mode of onset			
chance proteinuria and/or hematuria	4 (30.8)	41 (70.7)	0.0107
acute nephritic syndrome	5 (38.5)	6 (10.3)	0.0237
nephrotic syndrome	4 (30.8)	11 (19.0)	0.4521

ネフローゼ症候群で発症する症例は、1973 年以前に比較し 1974 年以降で比率の有意差は認められないが、減少傾向にある (Table 2)。

次に、1980 年代と 1990 年代発症例の臨床像の違いについて比較検討を行った。治療例が占める割合は 1980 年代で 90.0%，1990 年代が 91.7% で、また、発症年齢、発症後治療までの期間も両年代間で大きな差はないが、経過観察期間は 1980 年代発症例が 1990 年代の発症例より 30 カ月長い。また、初回腎組織像は坂口の分類⁶⁾に従って検討したが、chronic diffuse type, acute diffuse type を呈する症例数は両年代間で大きな差はみられない。

初発症状をみると、chance proteinuria and/or hematuria, 急性腎炎症候群およびネフローゼ症候群いずれの発症様式にも 1980 年代と 1990 年代発症例の間で有意の差はみられない。発症後の臨床経過は、両期間とも一定の治療方式下でありながら、ネフローゼ症候群を呈さずに non-nephrotic range proteinuria and/or hematuria のみで経過する症例は、1980 年代に比較し 1990 年代発症例で有意に増加 ($p=0.0415$) している。一方、また、経過中にネフローゼ症候群を呈した症例の率は 1990 年代発症例で有意に減少 ($p=0.0415$) している。さらに腎不全に陥る率は、経過観察期間に違いはあるが、1980 年代の 13.3% に対し 1990 年代発症例では 0% である (Table 3)。

1970 年から 1999 年までの 30 年間における glomerulonephritides の発生頻度の推移をみると、MPGN type-I は各年代順に発生率減少がみられ、IgA 腎症は 1980 年代に飛躍的に増加し、FSGS にも増加がみられ、IgA 腎症と FSGS 各比率は 1990 年代にさらに上昇傾向を示している。膜性腎症、紫斑病性腎炎はこの 30 年間発生率はほぼ一定であり、大きな変化はみられない (Table 4)。

各腎疾患の発生頻度を 1970 年、1980 年、1990 年代の 10 年間単位で Cochran-Armitage Test を用いて検討すると、MPGN Type-I は有意な直線的単調減少傾向 ($p<0.01$) がみられる。一方、IgA 腎症と FSGS の増加比率は

Table 3. Difference in clinical manifestations

Characteristics	p-value		
Period of onset	1980s	1990s	
No. of patients	30	12	
No. of treated patients (%)	27 (90.0)	11 (91.7)	
Age at onset (yr)	9	10	
Duration from onset to treatment (mo)	15	12	
Follow-up period (mo)	104	74	
Histological findings of first biopsy (%)			
chronic diffuse type	60	75	
acute diffuse type	26.7	25	
others	13.3	0	
Mode of onset : No. of patients (%)			
chance proteinuria and/or hematuria	22 (73.3)	9 (75.0)	>0.05
acute nephritic syndrome	4 (13.3)	2 (16.7)	>0.05
nephrotic syndrome	4 (13.3)	1 (8.3)	>0.05
Mode of presentation : No. of patients (%)			
proteinuria and/or hematuria	14 (46.7)	10 (83.3)	0.0415
nephrotic syndrome	16 (53.3)	2 (16.7)	0.0415
Outcome : No. of patients (%)			
chronic renal failure	4 (13.3)	0 (0.0)	>0.05

有意な直線的単調増加傾向 (いずれも $p<0.01$) を示すが、膜性腎症、紫斑病性腎炎の発生比率には単調増加あるいは減少傾向はみられない (Table 5)。また、同年代における他疾患の発生率が MPGN type-I の発生率に与える影響を検討すると、MPGN type-I の発生率の減少と IgA 腎症、FSGS、膜性腎症、紫斑病性腎炎の発生頻度との間には有意の関係は証明されない (Table 6)。

考 察

1970 年代の前半までは、本疾患に対する有効な治療法はないとする見解が一般的で²⁾、特別な治療ができずに自然経過を観察された症例も少なくなかった。その後、多くの治療法が検討^{1,7-9)}されるようになったが、ステロイド

Table 4. Patients with glomerulonephritides

Characteristics	No. of patients(%)		
Period of onset	1970s	1980s	1990s
Total glomerulonephritides	578	1,063	619
MPGN type I	29(5.0)	30(2.8)	12(1.9)
IgA glomerulonephritis	40(6.9)	144(13.6)	139(22.5)
FSGS	24(4.2)	58(5.5)	53(8.6)
Membranous GN	9(1.6)	11(1.0)	9(1.5)
Purpura nephritis	50(8.7)	63(5.9)	47(7.6)
Others	426(73.7)	757(71.2)	359(58.0)

Table 5. Trend in the incidence of glomerulonephritides

	Prediction equation of proportions	Trend	p value**
MPGN type I	$0.1540 - 0.0015 \times D^*$	decreased	$p < 0.01$
IgA glomerulonephritis	$-0.4814 + 0.0078 \times D^*$	increased	$p < 0.01$
FSGS	$-0.1182 + 0.0022 \times D^*$	increased	$p < 0.01$
Membranous GN	$0.0164 - 0.000044 \times D^*$	none	$p = 0.6058$
Purpura nephritis	$0.1104 - 0.0005 \times D^*$	none	$p = 0.1021$

*D means the last two figures of each period(1970s : 70, 1980s : 80, 1990s : 90)

**significance level $p = 0.01$

治療については 1975 年の McAdams らによって初めてまとまった報告¹⁰⁾が出され、さらに 1986 年に McEnery らによって追加報告¹¹⁾がなされた。われわれは 1976 年から本疾患に対して一定方式によるステロイド治療を開始し、ステロイド治療の有効性および補体の動向と治療効果の関連を 1987 年に報告¹²⁾している。また 1992 年には、ISKDC レポート¹³⁾としてステロイド治療の有効性が示され、1999 年には本疾患に対する evidence based recommendation として治療に関する指標¹⁴⁾が報告されたが、その指標にはまだ問題も多い。

また本邦においては、1974 年から年 1 回の学童検尿が全国的に普及し^{15,16)}、早期発見、早期治療の体制がとられるようになったが、その臨床評価についての検討はまだ十分でなく、臨床像の年代的变化の報告もない。

その一方で、1980 年代に入ると本疾患の発生頻度について減少の報告がみられるようになり、Jungers らは 1976 年以降、本疾患の発生率が減少していることを 1982 年にフランスから¹⁷⁾、Belgiojoso らも 1976 年以降の減少を 1985 年にイタリアから¹⁸⁾報告し、さらに 1990 年には Dios らが発生率減少をスペインから¹⁹⁾報告している。

そこで今回は、MPGN type-I 症例の、ここ 30 年間における臨床像の変化について、初発症状を学校検尿システ

Table 6. Influence on the incidence of MPGN type I by interaction with a frequency of other glomerular diseases

	p value (significance level $p = 0.01$)
IgA glomerulonephritis	0.2074
FSGS	0.3010
Membranous GN	0.7271
Purpura nephritis	0.5948

ムが全国的に普及した 1974 年を軸に、また発症後の臨床像の変化の有無を 1980 年代と 1990 年代で比較し検討を行った。まず発見の動機、初発症状をみると、学校検尿が全国的に普及した 1974 年以降、chance proteinuria and/or hematuria で発見される率が明らかに高くなり、この原因としては、学校検尿による本疾患の早期発見が大きな理由の一つと考えられる。しかし、急性腎炎症候群としての発生率の有意な低下とネフローゼ症候群としての発生率減少傾向の原因を、学校検尿の普及だけで説明することには無理があり、学校検尿普及以外の因子も発症形式の変化に影響を与えている可能性は否定できない。Jungers ら¹⁷⁾はリウマチ熱の発生減少が、また Simon ら^{20,21)}は poststreptococcal acute glomerulonephritis の減少が本疾患の発生率減

少の時期に一致して起きていることを指摘しているが、われわれの1973年以前と1974年以降での比較からも、病因の変化あるいは発症要因に対する医療内容の変化が本疾患の発症形式の変化をもたらしている可能性が推測される。

次に、発症後の臨床像は、発症後治療開始までの期間、治療の内容が臨床経過に大きく影響することを考慮し、学校検尿システムおよび治療方式がほぼ同一である1980年代と1990年代の発症症例を用いて、臨床像の変化について比較検討を行った。発見の動機と初発症状をみると、chance proteinuria and/or hematuria、急性腎炎症候群およびネフローゼ症候群いずれの発症様式の頻度も両年代間では有意の差がみられない。次に発症後の臨床経過をみると、ネフローゼ症候群を呈さずにproteinuria and/or hematuriaのみで経過する症例が1990年代発症群で明らかに多くなっており、一方、経過中にネフローゼ症候群を呈する症例は明らかに減少している。また腎機能予後は、経過観察期間の差を考慮に入れなければならないが、1990年代発症例では観察期間中に腎不全を呈する例はみられていない。

以上の結果から、発症後の臨床像、特に尿蛋白からみたnephrotic range proteinuriaとしての本疾患の重症度が1990年代の発症例で明らかに軽くなっていることがわかった。Haasら²²⁾は、成人のネフローゼ症候群の原疾患の検討から、MPGNによるネフローゼ症候群の年代的な頻度減少の理由を本疾患自体の発生頻度の減少と捉え報告しているが、われわれの検討結果は、臨床像そのものが軽症化していることを強く示しており、1980年代と1990年代の間で病態が変化していると考えられる。病態変化の原因は不詳であるが、初発症状の変化と同様に、本疾患の病因を含め医療的、社会環境的な変化が影響している可能性が想定される。

本疾患の発生頻度はこの30年間で10年単位で検討すると、各年代で減少しており、その減少傾向は明らかである。一方、IgA腎症とFSGSはこの間有意の増加傾向を示しているが、これらの疾患比率の増加傾向が本疾患の減少傾向に有意な影響は与えていない。本疾患の発生頻度はBelgiojosoらが1972年から1983年までを4年単位で、Simonらは1994年に改めて、1976年から1990年までを5年単位で比較検討し、本疾患が年代ごとに減少していることを報告している。また、Spanish Society of Nephrologyの報告¹⁹⁾は、1972年から1986年までを5年単位の比較で検討し、本疾患の減少がIgA腎症やFSGSの増加による相対的減少ではないことを示している。われわ

れは、本疾患の発生頻度について1970年から1999年までの30年間で10年単位で、Cochran-Armitage Testを用いて単調増加傾向あるいは減少傾向の有無を検討したが、本疾患の減少が有意であることが証明され、また、その減少が他の腎疾患の動向と関係なく認められることも証明された。発生頻度減少の理由については、本疾患の発症形式、発症後の臨床像の変化と同様に、病因、医療、社会環境の経年代的な変化を検討するなかで改めて検証する必要があると考える。

結 語

本疾患の発見の動機は、学校検尿が普及した1974年以降に発症した症例ではchance proteinuria and/or hematuriaが有意に増加している一方、急性腎炎症候群として発症する例は有意に減少している。発症後の臨床像は、同じ条件下の1980年代と1990年代での比較において、1990年代に発症した症例にネフローゼ症候群を呈する例が有意に少なく、蛋白尿からみた臨床像の軽症化が明らかとなった。また、本疾患の発生頻度は1970年からの10年単位でみると、IgA腎症およびFSGSの発生率増加にかかわりなく、有意に減少していることがわかった。

謝 辞

われわれの本疾患に対する腎病理組織は、一貫して慶應大学医学部教授 故 坂口 弘先生に診断していただいたことをここに明記し、スタッフ全員の感謝を捧げ、先生のご冥福をお祈り申し上げます。

また、都立清瀬小児病院において当初からご指導をいただきました元国立小児病院院長伊藤 拓先生に深謝いたします。

文 献

1. Kincaid-Smith P. The treatment of chronic mesangiocapillary (membranoproliferative) glomerulonephritis with impaired renal function. *Med J Aust* 1972 ; 2 : 587-592.
2. Habib R, Kleinknecht C, Gubler MC, Levy M. Idiopathic membranoproliferative glomerulonephritis in children. Report of 105 cases. *Clin Nephrol* 1973 ; 1 : 194-214.
3. Cameron JS, Turner DR, Heaton J, Williams DG, Ogg CS, Chantler C, Haycock GB, Hicks J. Idiopathic mesangiocapillary glomerulonephritis. Comparison of types I and II in children and adults and long-term prognosis. *Am J Med* 1983 ; 74 : 175-192.
4. Schmitt H, Bohle A, Reineke T, Mayer-Eichberger D, Vogl W. Long-term prognosis of membranoproliferative glomerulonephritis type-I. Significance of clinical and morphological parameters : An investigation of 220 cases.

- Nephron 1990 ; 55 : 242-250.
5. West CD, McAdams AJ, McConville JM, Davis NS, Holland HG. Hypocomplementemic and normocomplementemic persistent(chronic) glomerulonephritis : clinical and pathologic characteristics. *J Pediatr* 1965 ; 67 : 1089-1109.
 6. 坂口 弘, 初鹿野 浩, 長谷川 理, 伊藤 拓. 膜性増殖性糸球体腎炎(MPGN type I)の組織学的 subtype. *日腎会誌* 1984 ; 26 : 671-689.
 7. Donadio Jr JV, Anderson CF, Mitchell III JC, Holley KE, Ilstrup DM, Fuster V, Chesebro JH. Membranoproliferative glomerulonephritis : A prospective clinical trial of platelet-inhibitor therapy. *N Engl J Med* 1984 ; 310 : 1421-1426.
 8. Zimmerman SW, Moorthy AV, Dreher WH, Friedman A, Varanasi U. Prospective trial of warfarin and dipyridamole in patients with membranoproliferative glomerulonephritis. *Am J Med* 1983 ; 75 : 920-927.
 9. Zauner I, Bohler J, Brau N, Gupp C, Heering P, Schollmeyer P. for the Collaborative Glomerulonephritis Therapy Study Group(CGTS). Effect of aspirin and dipyridamole on proteinuria in idiopathic membranoproliferative glomerulonephritis : a multicentre prospective clinical trial. *Nephrol Dial Transplant* 1994 ; 9 : 619-622.
 10. McAdams AJ, McEnery PT, West CD. Mesangiocapillary glomerulonephritis : changes in glomerular morphology with long-term alternate-day prednisone therapy. *J Pediatr* 1975 ; 86 : 23-31.
 11. McEnery PT, McAdams AJ, West CD. The effect of prednisolone in a high-dose, alternate-day regimen on the natural history of idiopathic membranoproliferative glomerulonephritis. *Medicine* 1986 ; 64 : 401-424.
 12. Hasegawa O, Ito H. Methylprednisolone pulse therapy (MPT) for children with type-I membranoproliferative glomerulonephritis(MPGN) : significance of complement profile on the therapy. In : Murakami K, Kitagawa T, Yabuta K, Sakai T(eds)Recent advances in pediatric nephrology, Amsterdam : Excerpta Medica, 1987 : 247-252.
 13. Tarshish P, Bernstein J, Tobin JN, Edelmann CM Jr. Treatment of mesangiocapillary glomerulonephritis with alternate-day prednisone—a report of The International Study of Kidney Disease in Children. *Pediatr Nephrol* 1992 ; 6 : 123-130.
 14. Levin A. Management of membranoproliferative glomerulonephritis : evidence-based recommendations. *Kidney Int* 1999 ; 55(Suppl 70) : S41-46.
 15. Murakami M, Yamamoto H, Ueda Y, Murakami K, Yamauchi K. Urinary screening of elementary and junior high-school children over a 13-year period in Tokyo. *Pediatr Nephrol* 1991 ; 5 : 50-53.
 16. Iitaka K, Igarashi S, Sakai T. Hypocomplementemia and membranoproliferative glomerulonephritis in school urinary screening in Japan. *Pediatr Nephrol* 1994 ; 8 : 420-422.
 17. Jungers P, Forget D, Droz D, Noel LH, Grunfeld JP. Reduction in incidence of membranoproliferative glomerulonephritis in France. *Proc Eur Dial Transplant Assoc* 1985 ; 22 : 730-735.
 18. Belgiojoso GB, Baroni M, Pagliari B, Lavagni MG, Porri MT, Banfi G, Colasanti G, Confalonieri R. Is membranoproliferative glomerulonephritis really decreasing ? A multicenter study of 1,548 cases of primary glomerulonephritis. *Nephron* 1985 ; 40 : 380-381.
 19. Dios SJ, Hebron V, Satomayor E, Paz L, Jesus N, Maranon G, Cajal R, Asturias G, Covadonga V, Valdecilla, Rocio V, Fe L, Servet M. Study Group of the Spanish Society of Nephrology. Decreasing incidence of membranoproliferative glomerulonephritis in Spanish children. *Pediatr Nephrol* 1990 ; 4 : 266-267.
 20. Simon P, Ramee MP, Ang KS, Cam G. Variation of primary glomerulonephritis incidence in a rural area of 400,000 inhabitants in last decade. *Nephron* 1987 ; 45 : 171-172.
 21. Simon P, Ramee MP, Autuly V, Laruelle E, Charasse C, Cam G, Ang KS. Epidemiology of primary glomerular diseases in a French region. Variations according to period and age. *Kidney Int* 1994 ; 46 : 1192-1198.
 22. Haas M, Meehan SM, Karrison TG, Spargo BH. Changing etiologies of unexplained adult nephrotic syndrome : a comparison of renal biopsy findings from 1976-1979 and 1995-1997. *Am J Kidney Dis* 1997 ; 30 : 621-631.