

第 39 回腎臓セミナー・Nexus Japan プロシーディング

シンポジウム

早産・低出生体重児の腎生検から得られた知見

New findings in renal biopsy associated with premature birth and low birth weight

池住 洋平

Yohei IKEZUMI

背景

近年の疫学研究から、腎疾患を含む多くの成人慢性疾患の発症に胎生期～出生後の発達期(感受期)の環境が関連することが明らかにされ、DOHaD(Developmental Origins of Health and Disease)仮説として注目されるようになった。第二次世界大戦時、ドイツ軍の占領下におかれたオランダの一部の地域で約半年間の極度の食糧難が生じ、この時期に飢餓状態に置かれた人々を対象に行われた調査(The Dutch Famine Birth Cohort Study)により、母親が妊娠中に被った飢餓状態の時期、すなわち、胎児が被った低栄養状態の時期により出生した児の表現型が異なることが示された。特に母親の妊娠中期から後期にかけて生じた飢餓状態(低栄養状態)は、低出生体重や将来の腎疾患の発症にかかわることがこの疫学的研究によって示された。

わが国における 2,500g 未満の低出生体重(LBW)児の出生率は近年徐々に増加し、現在は全出生の約 10% が LBW 児となっている。この原因としては、若年女性の痩せ願望や喫煙など、母体の低栄養や胎内環境の劣悪化が関与していると考えられている。さらに、わが国で正しいとされてきた「小さく生んで大きく育てる」という子育ての在り方が LBW 児の増加や出生後の発育、さらに成人後の生活習慣病の発症に深くかかわることが明らかにされている。しかし、このような胎生期～出生後まもなくの環境が腎臓に及ぼす影響や腎疾患発症の機序については不明な点も多い。

目的および方法

このような背景のもと、1995～2011 年に新潟大学医歯学総合病院小児科において腎生検を行った腎疾患患児の出生歴について調査したところ、巣状分節性糸球体硬化症(FSGS)の診断に至った症例の実に 44.4% が LBW であることが判明した(表 1)。これは、全国の LBW 出生率に比べ明らかに高く、FSGS の発症に LBW が関与している可能性を強く示唆する所見と考えられた。そこで、LBW-FSGS 患児(n=8)における臨床ならびに病理組織所見の特徴について、正常出生体重(NBW)の FSGS 例(n=10)および NBW の微小変化型ネフローゼ症候群(MCNS)症例(n=13)との比較検討を行い、LBW が腎疾患発症にかかわる機序について検討した。また、新潟市の学校腎臓検診システムを用い、LBW が学校腎臓検診における尿所見異常者の出現率を検討し、LBW が腎疾患発症にかかわる機序を考察した。

結果

NBW-FSGS 例、NBW-MCNS 例との比較において、臨床的には腎生検時年齢、体格、血圧については差を認めなかったが、LBW-FSGS 例で有意に腎機能低下(eGFR 低下、血清 Cr 値上昇)を認めた。また、NBW 例はいずれも正期産であったのに対して、LBW-FSGS 8 例のうち 7 例が早期産児であり、有意に在胎週数が短いことが判明した(表 2)。

組織学的には、LBW-FSGS 例では、糸球体面積の拡張および糸球体容積の有意な増大を認めた(図 1)。また、腎生検組織の皮質面積に占める糸球体数(糸球体密度)の有意な減少を認め、糸球体密度と糸球体容積の間に有意な相関が

表1 腎生検診断例における各疾患に占める低出生体重(LBW)/早期産例の割合

診断	n	LBW(%)	早期産(%)
IgA 腎症	86	3(3.5)	1(1.1)
MCNS	40	5(12.5)	2(5.0)
HSPN	25	1(4.0)	0(0)
FSGS	18	8(44.4)	7(38.9)
Lupus 腎炎	14	1(7.1)	1(7.1)
MPGN	11	1(9.1)	0(0)
Alport 症候群	10	0(0)	0(0)
メサンギウム増殖性糸球体腎炎	9	0(0)	0(0)
急性糸球体腎炎	6	0(0)	0(0)
膜性腎症	4	0(0)	0(0)
その他	22	2(9.1)	0(0)
合計	244	21(8.6)	11(4.5)

MCNS : minimal change nephrotic syndrome, HSPN : Henoch-Schönlein purpura nephritis, FSGS : focal segmental glomerulosclerosis, MPGN : membranoproliferative glomerulonephritis

表2 対象患者の臨床プロフィール

	NBW-MCNS n=13	NBW-FSGS n=10	LBW-FSGS n=8
性別(M:F)	10:03	7:03	5:03
腎生検時年齢(歳)	11.8 ± 3.6	10.2 ± 3.3	11.7 ± 4.2
身長(cm)	145.5 ± 21.2	144.2 ± 16.4	160.6 ± 23.8
体重(kg)	42.8 ± 15.0	41.5 ± 14.2	53.2 ± 23.9
血清Cr値(mg/dL)	0.52 ± 0.14	0.43 ± 0.12	0.94 ± 0.34 ^{c, §}
eGFR(mL/分/1.73 m ²)	112.8 ± 13.2	127.8 ± 16.6	82.5 ± 21.9 ^{b, #}
出生体重(g)	3,120(2,748 ~ 3,398)	3,110(2,888 ~ 3,358)	777(628 ~ 1,000) ^{a, #}
在胎週数(週)	39.6(39.1 ~ 40.0)	40.0(39.3 ~ 40.1)	25.4(24.0 ~ 27.7) ^{a, #}
早期産/正常産	0/13	0/10	7/1 ^{a, #}

^a : p<0.001, ^b : p<0.01, ^c : p<0.05 compared with MCNS group, [#] : p<0.001, [§] : p<0.01 compared with normal birth weight (NBW)-FSGS group. Analyzed by one-way ANOVA

認められた(図2)。さらに、糸球体密度と出生体重および在胎週数の間に有意な相関を認めた(図3)。

PAS または PAM 染色標本を用いた糸球体係蹄外側の細胞カウント、免疫染色による糸球体上皮細胞(ポドサイト)数の比較から、LBW-FSGS 例では、NBW-FSGS 例や NBW-MCNS 例と比較し、1 糸球体切片当たりのポドサイト数が有意に減少していることが確認された。このポドサイト数の減少は、1 糸球体当たりのポドサイト数を糸球体面積で除した値、すなわち 1 糸球体切片中のポドサイト密度として比較した場合も、さらに Weibel and Gomez 法を用いて 1 糸球体容積当たりのポドサイト数を計算、比較した場合に

においても同様に LBW-FSGS 群において有意に減少していることが確認された(図4)。ただし、糸球体容積とポドサイト数の間に明らかな相関は認められなかった(データ略)。

新潟市では、2010 年以降、学校腎臓検診の間診票に出生体重の記入欄を設け、尿所見異常の発生と出生体重との関連を検討している。2010 年の調査では、学校検尿対象児童 63,637 人中、一時精密検査にて異常を指摘された小児は 206 人(0.32%)であった。このうち、腎生検などにて確定診断に至っていない無症候性血尿、蛋白尿例が 136 人おり、そのうち 20 人(15.4%)が低出生体重であったことが判明した。これは、全国の低出生体重児の出生率 9.6% に比較し明

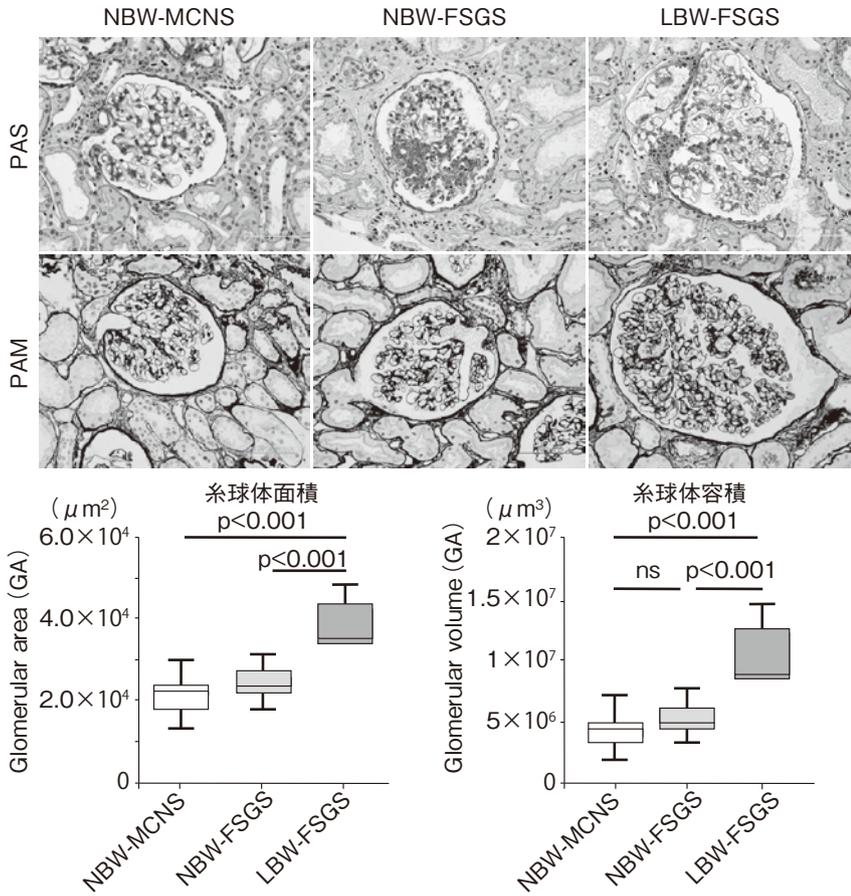


図1 腎生検標本による糸球体面積(GA)・容積(GV)の比較
 GAはコンピュータ画像解析ソフトにて糸球体係蹄壁外側の面積を測定した(μm^2)。
 $GV = (GA)^{3/2} \times \beta / K (\mu\text{m}^3)$
 $\beta = \text{shape coefficient } 1.38 (\text{球体})$
 $K = \text{size distribution } 1 \sim 1.05 \approx 1$

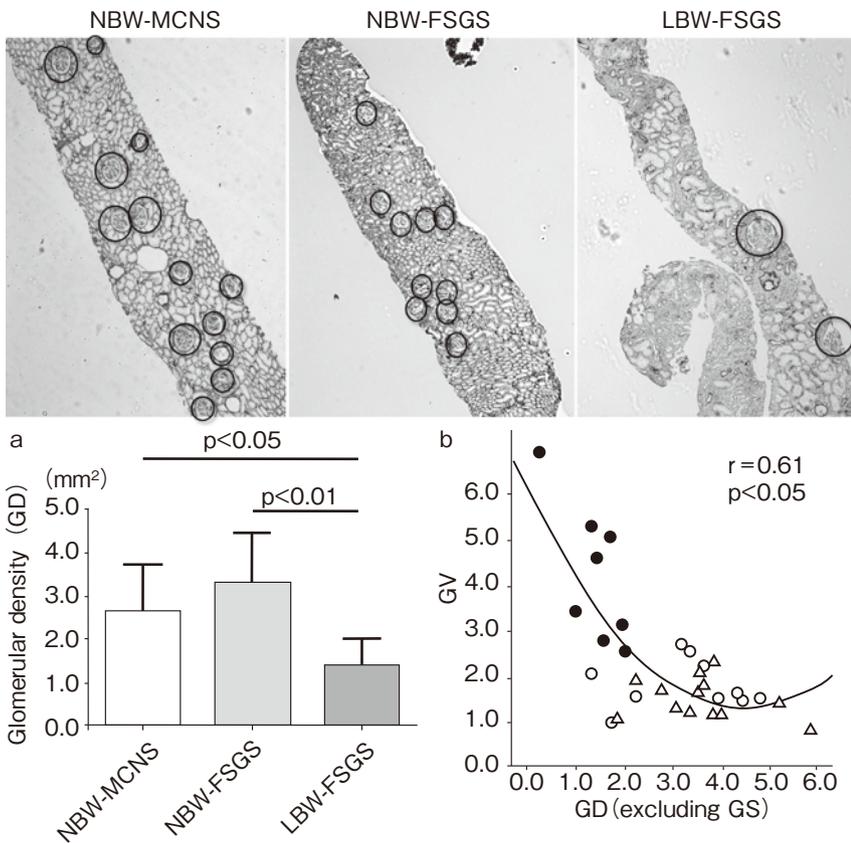


図2 糸球体密度(GD)の比較(a)と糸球体容積(GV)との相関(b)
 糸球体密度(GD) = 全節性硬化糸球体を除く糸球体数/全皮質面積として計算した。
 ●: LBW-FSGS
 ○: NBW-FSGS
 △: NBW-MCNS

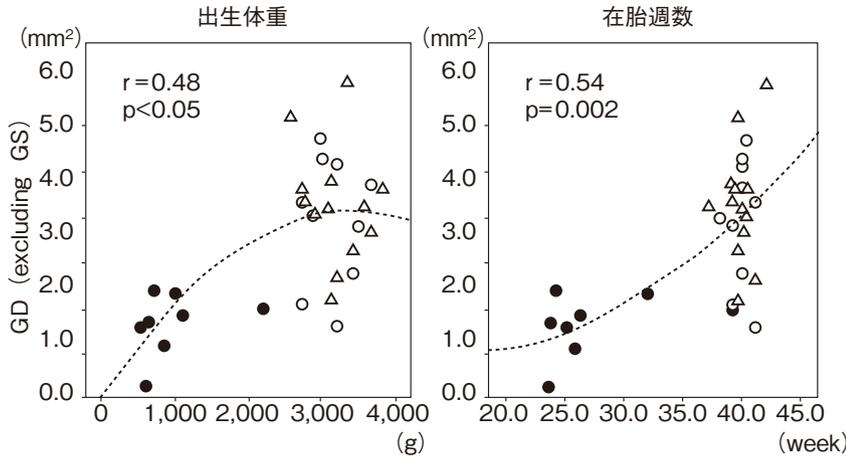


図3 糸球体密度(GD)と出生体重, 在胎週数との関連

● : LBW-FSGS
○ : NBW-FSGS
△ : NBW-MCNS

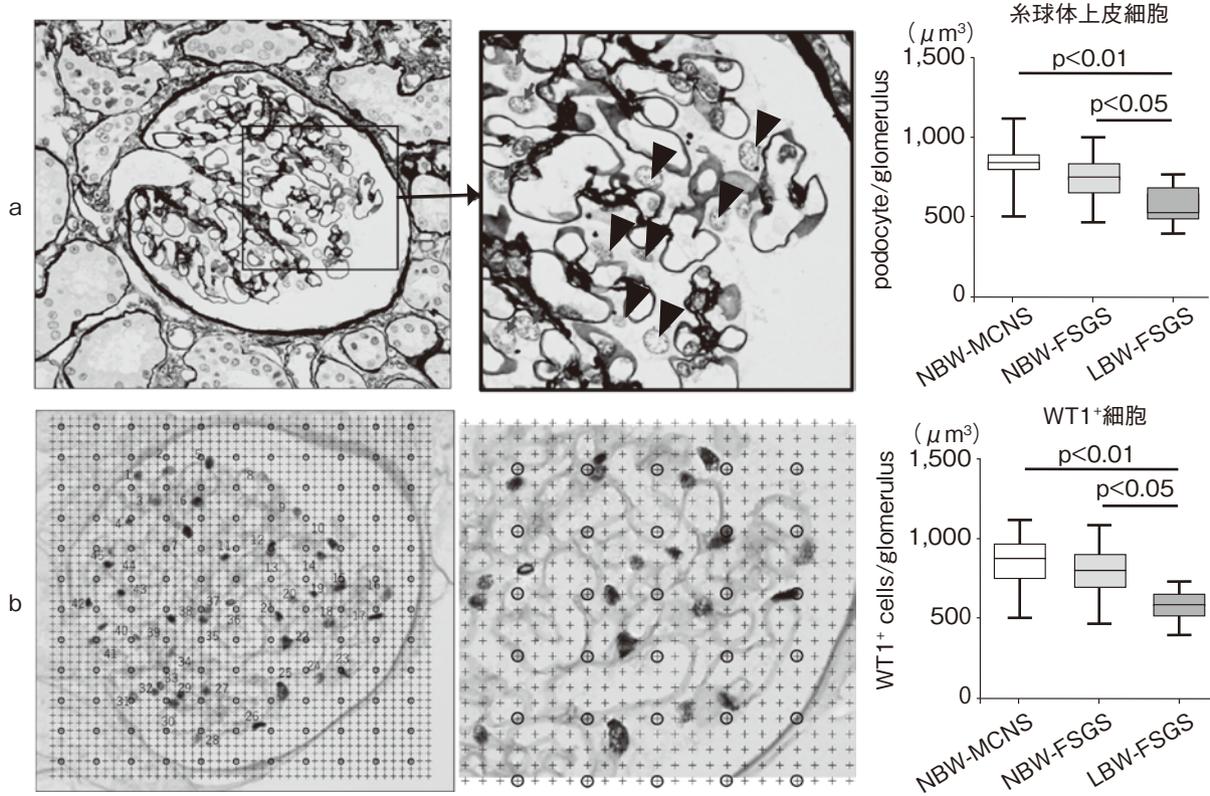


図4 ポドサイトカウントと糸球体ポドサイト数の比較

a : PAM 染色標本による糸球体管外細胞のカウント

b : Weibel and Gomez 法による WT1 陽性細胞のカウント

$$\text{ポドサイト空間密度 (Nv)} = [(N_A)^3 / Vv]^{1/2} \times K / \beta_N$$

N_A = 糸球体面積当たりの核数, K : size distribution $1 \sim 1.05 \cong 1$, β_N = shape coefficient of nuclei 1.55 (楕円)

$$\text{Volume fraction of nuclei (Vv)} = P_{\text{cell}} / (P_{\text{gl}} \times X)$$

P_{cell} : 核上の小さいポイント数, P_{gl} : 糸球体上の大きいポイント数, X = 大ポイントと小ポイントの比 = 4

$$\text{ポドサイト数 (N)} = Nv \times GV$$

らかに高値であった。同様の結果が2011年度の検診でも得られた(暫定診断例125人中の低出生体重児15人12.0%)。

考 察

今回の検討から、FSGS 患児に低出生体重/早期産の占める割合が高いことが明らかとなった。LBW-FSGS 患児では有意な糸球体容積の増大、糸球体密度の低下を認め、さらにLBW-FSGS 患児の大多数が早期産児であったことから、低出生体重/早期産に生じる糸球体密度の減少は二次性FSGSの発症・腎機能障害に関与することが示唆された。また、FSGSの発症には以前からポドサイト障害が関与することが指摘されているが、今回の腎生検組織の検討では、LBW-FSGS例で有意なポドサイト数の減少が認められ、低出生体重/早期産はポドサイトの障害(脱落)を介した二次性FSGS発症の要因となることが示唆された。一方、ポドサイト数と糸球体容積との間には明らかな相関が認められず、ポドサイト減少(脱落)は、単に糸球体容積の拡大による物理的な機序によるものではなく、低出生体重/早期産がポドサイト脱落に直接かかわる何らかのメカニズムの存在が示唆された。

もう一点興味深い発見として、今回は病理学的な検討は行わなかったが、表1に示したように、腎生検を行ったMCNS症例の約12.5%が低出生体重児であったことにも留意する必要がある。われわれが以前行った新潟県全県におけるネフローゼ症候群(NS)患児の調査から、年間のNS患児発症率は、15歳未満の小児10万人当たり約5人で、これは、約40年前(1970年頃)の新潟県内の発症率と変わらなかったことを報告している。一方、頻回再発例の長期間寛解獲得率を比較すると、当時は10年の経過例で約60%、15年で約90%が長期寛解を得ていたのに対して、近年の症例は15年の経過例でも依然50%が再発を繰り返している

ことが明らかになった。すなわち、近年のNS症例は難治化している傾向があり、この原因にLBWの増加が関与している可能性を示唆するデータと言える。

学校検尿において、診断未確定の無症候性血尿、蛋白尿症例において、やはりLBW児が多いという事実と併せ、LBW/早期産はポドサイトを含む糸球体係蹄壁に潜在的な脆弱性をもたらしている可能性が考えられた。

ま と め

LBW/早期産は成人期だけではなく、小児腎疾患の発症や難治化のリスクとなることが示唆された。腎障害機序は依然明らかではないが、糸球体係蹄壁の脆弱性(未熟性)が関与している可能性がある。わが国ではLBW児が増加しており、このような腎疾患の発症や難治化のリスクを考慮した、医学面からのみならず社会問題としての観点からも対策が必要と考えられた。

利益相反自己申告：申告すべきものなし

文 献

1. Ikezumi Y, Suzuki T, Karasawa T, Yamada T, Hasegawa H, Nishimura H, Uchiyama M. Low birthweight and premature birth are risk factors for podocytopenia and focal segmental glomerulosclerosis. *Am J Nephrol* 2013; 38: 149-157.
2. Koike K, Ikezumi Y, Tsuboi N, Kanzaki G, Haruhara K, Okabayashi Y, Sasaki T, Ogura M, Saitoh A, Yokoo T. Glomerular density and volume in renal biopsy specimens of children with proteinuria relative to preterm birth and gestational age. *Clin J Am Soc Nephrol* 2017; 12: 585-590.
3. 池住洋平, 鈴木俊明, 唐澤 環, 内山 聖. 新潟市における学校検尿制度に基づく小児IgA腎症の疫学調査ならびに新潟県における特発性ネフローゼ症候群の疫学調査の試み. *日児腎会誌* 2008; 21: 20-25.