Kobe University Repository : Kernel

PDF issue: 2025-08-03

小児IgA腎症における尿中インターロイキン6(interleukin-6, IL-6)測定の臨床的意義

太田, 國隆

(Citation)
神戸大学医学部紀要,63(1/2):17-22

(Issue Date)
2002-12

(Resource Type)
departmental bulletin paper

(Version)
Version of Record

(URL)
https://hdl.handle.net/20.500.14094/00317257

小児IgA腎症における尿中インターロイキン6 (interleukin-6, IL-6) 測定の臨床的意義

太田國隆

神戸大学大学院医学系研究科
成育医学講座小児科学分野（指導：中村肇教授）
連絡先：太田國隆
神戸大学大学院医学系研究科
成育医学講座小児科学分野
神戸市中央区楠町7－5－2
TEL 078-382-6090
FAX 078-382-6099

（平成14年3月19日受付）

要　約

腎生検にて確定診断した小児期発症のIgA腎症患者18例，正常対照22例で尿中インターロイキン6 (interleukin-6, IL-6) をELISA法で測定し，組織病理所見との関連を検討した。IgA腎症患者はWHOの分類に従い，巣状変化群8例とびまん性変化群10例の2群間で比較した。びまん性変化群は糸球体硬化，半月体，系蹄壁の癒着の比率でさらに2群にわけて検討した。尿中IL-6は正常対照では検出感度以下であったが，IgA腎症患者では4.85±6.83pg/mg・Crと高値を示した。組織病理所見との関連では，尿中IL-6は巣状変化群1.36±0.94pg/mg・Cr，びまん性変化群8.39±7.58pg/mg・Crとびまん性変化群で有意に高値を示した。また，予後不良とされる糸球体硬化，半月体，系蹄壁の癒着の比率が30%以上を示した重症群でも軽症群に比し高値を示した。以上より尿中IL-6の測定は小児期IgA腎症の予後の予測に有用である。

緒　言

IgA腎症は全身性エリテマトーデスや血管性紫斑病などの全身性疾患を伴うことなく，糸球体メサンギウムにIgAが最も強く沈着することを特徴とする腎炎と定義されている。日本では小児の慢性糸球体腎炎の原因としては最も頻度が高く，その多くは学校検尿で蛋白尿，無症候性血尿として発見される。これまで小児期に発症したIgA腎症の予後は成人に比べ良好であると考えられてきたが，長期にわたる観察がなされるようになり，蛋白尿が持続する予後不良例が少なくないことが報告されるようになってきた。Yoshikawaらは9歳以上のIgA腎症では5年間で7%が慢性腎不全に進行し，18%の症例で高度蛋白尿もしくは高血圧が持続し，成人IgA腎症と同様に予後不良であると報告した[1]。その一方で小児IgA腎症に対してプレドニゾロンを含む多剤併用療法を早期に開始すると腎炎の進行を防止しうるとの報告もなされている[2]。治療法の確立，予後の改善には個々の患児の予後を予測し適切な治療を行う必要があるが，IgA腎症における重症度，予後の予測は腎生検により組織障害の程度を確認することにより行われている。腎生検に伴う危険性や患者への負担を考えると可能な限り，侵襲の少ない簡便な方法により組織障害の程度を知る方法が求められている。IL-6は炎症性サイトカインであり，メサンギウム細胞の増殖に関与していることが示唆されており，各種腎疾患，特にIgA腎症で尿中IL-6が増加することが報告されている[3-6]。腎炎の活動性により尿中IL-6が変化することから腎炎の活動性の指標としても期待されている[7]。今回，尿中IL-6が小児IgA腎症においても腎の重症度と関連がみられるかどうか，また，患児の予後の予測に有用であるか，ELISA法を用いて尿中IL6を測定し，組織学的所見との関連について検討した。

方　法

対象は蛋白尿，血尿で受診し，神戸大学小児科で腎

キーワード：IgA腎症，尿中IL-6，ELISA法

生検を行い，IgA 腎症と診断した患児 18 例（男児 10 例，女児 8 例）である。IgA 腎症の診断は，SLE（全身性エリテマトーデス），血管性紫斑病などの全身性疾患を伴うことなく糸球体メサンギウムに IgA（immunoglobulin A）が最も強く沈着する糸球体腎炎とした。正常対照は尿所見に異常のない健常児 25 例（男児 14 例，女児 11 例）である。IgA 腎症患児および正常対照児は，尿採取時に上気道炎，尿路感染症等の感染症のないことを臨床的に確認した。

尿中 IL-6 を測定した IgA 腎症患児は，腎生検時に腎機能検査〔クレアチニンクリアランス〕，血液生化学的検査を行い，腎機能低下のないことを確認した。尿中 IL6 測定の試料には早朝尿を用い，同時に尿中 β 2 ミクログロブリン，尿中蛋白量，尿中クレアチニンの測定を行い臨床的指標とした。

腎生検組織は光学顕微鏡的観察により，WHO の組織分類に基づいてメサンギウム細胞の増殖や硬化性病変が 80%未満の症例を巣状変化群，80%以上の症例をびまん性変化群とした。また，びまん性変化群のうち，各糸球体における半月体形成，系蹄壁への癒着，糸球体硬化について検討し，30%未満を軽症群，30%以上を重症群とした[8]。尿中 IL-6 の測定試料は早朝尿を使用し，1000rpm，10 分間遠心分離した後，上清を-20℃で測定まで保存した。尿中 IL-6 の測定には東レフジバイオニクス社のヒト IL-6 測定キットを用いて ELISA 法で行った。尿中 IL-6，尿中蛋白量の評価は尿中クレアチニンで補正したものを用いて検討した。

2 群の比較の検定には Mann-Whitney 法を用い，危険率 0.05 以下を有意とした。

結　果

1．臨床像

対象患児はすべて腎機能正常であり，高血圧を呈する症例はなかった。IgA 腎症患児の尿中蛋白量は 142.0±154.3mg/dl(0-545mg/dl) と高値を示し，尿中 β 2 ミクログロブリンは 154.7±280.5 μg/dl であり 1 例のみ 1330 μg/dl と高値を示した。組織学的分類は巣状変化群が 8 例（男児 3 例，女児 5 例），びまん性変化群が 10 例（男児 7 例，女児 3 例）であった。びまん性変化群のうち，半月体形成，系蹄壁への癒着，糸球体硬化が 30%未満の軽症群が 5 例，30%以上の重症群が 5 例であった。尿中蛋白量／クレアチニン比はびまん性変化群で有意に高かった（P＜0.01）が，重症群と軽症群の間で統計学的に有意差はなかった（表 1）。

表 1．組織分類，重症度と尿中 IL6

	症例数（男／女）	尿蛋白量/Cr	尿中 IL6/Cr (pg/me・Cr)
巣状変化群	8(3/5)	0.43±0.50	1.36±0.94
びまん性変化群	10(7/3)	2.26±2.19	8.39±7.58
軽症群	5	1.45±1.53	5.00±5.30
重症群	5	3.08±2.61	11.8±8.50

*P＜0.01，**P＜0.05

2．尿中 IL-6

正常対照では尿中 IL-6 は全例検出感度以下であったが，IgA 腎症では尿中 IL-6 は平均 4.85pg/mg・Cr であった（図 1）。IgA 腎症症例を巣状変化群，びまん性変化群に分けて比較すると，尿中 IL-6 は巣状変化群 1.36±0.94pg/mg・Cr，びまん性変化群 8.39±7.58pg/mg・Cr とびまん性変化群で有意に高値を示した（図 2）。びまん性変化群のうち重症群で尿中 IL-6 は11.76±8.53pg/mg・Cr であり軽症群の 5.02±5.32pg/mg・Cr に比べ有意に高かった（表 1，図 3）。尿中 IL-6 と尿中 β 2 ミクログロブリン，尿中蛋白量の間に相関はなかった。

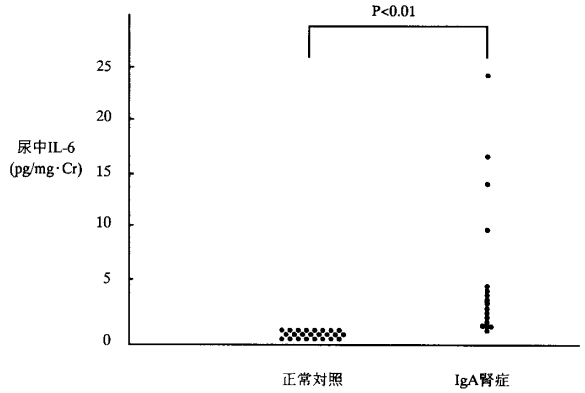

図 1．尿中 IL6 と IgA 腎症

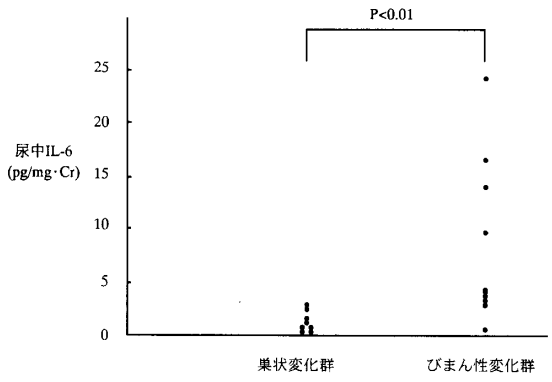

図 2．尿中 IL6 と 組織分類

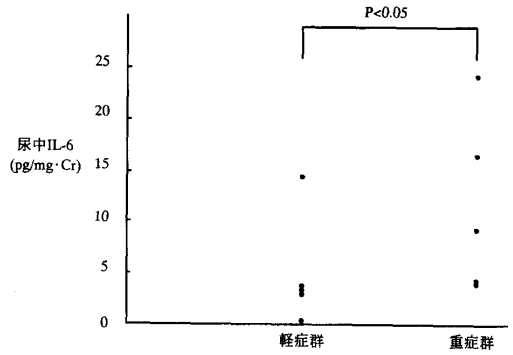

図3．尿中IL6と重症度

考　察

近年，糸球体腎炎の成因としてサイトカインの関与が多く報告されている。なかでもIL-6はT細胞由来のB細胞増殖刺激因子として同定され，マクロファージや血管内皮細胞など各種の細胞から分泌され，マクロファージなど各種の細胞から分泌され，マクロファージの分化やIL-2の誘導など，多彩な生理活性を示す一方で，メサンギウム細胞の増殖因子として，慢性腎炎特にIgA腎症の発症，増悪に関連することが示唆されている[9-12]。

Horiiらはラットのメサンギウム細胞が添加したIL-6の濃度依存性に増殖することや，メサンギウム細胞の培養上清中にIL-6活性があり，培養メサンギウム細胞にIL-6mRNAの発現を認めたことから，IL-6がラットのメサンギウム細胞に対してautocrineな成長因子であることを示した。また，マウス抗IL-6抗体を使った免疫組織染色では慢性腎症，ネフローゼ症候群，正常腎のメサンギウム細胞ではIL-6の産生は認めないのに対し，メサンギウム増殖性腎炎の増殖したメサンギウム細胞ではIL-6の産生がみられたと報告した[13]。同様にReufらはラットのメサンギウム細胞を用いてIL-6がautocrineな働きをすることを示している[14]。また，Suematsuらは IL-6トランスジェニックマウスを作成し，メサンギウム増殖性腎炎を示すことから，IL-6はメサンギウム増殖性作用を持つと報告した[15]。IL-6の腎での直接的な関与の証明として免疫染色法，in situ hybridization法などを用いて糸球体内の分布，局在も検討されている。Fukatsuらはモノクローナル IL-6抗体を用いて免疫組織化学的に検討し，IL-6の発現は糸球体細胞増殖の良いマーカーであり，IL-6は癒着，半月体の形成，間質の障害に関与していることを示唆した[16]。

また，臨床的に尿中IL-6が腎炎の活動性を反映することも多く報告されている[3-6]。Horiiらは基礎的な実験に加えて，メサンギウム増殖性腎炎（PGN）38例中（IgA腎症34例，IgA腎症以外4例）19例で尿中IL-6は高値を示したが，19例の微少変化型ネフローゼ症候群と2例の正常対照では尿中IL-6は検出されなかったこと，膜性腎症では27例中2例のみ尿中IL-6活性を示したことから尿中IL-6はメサンギウム増殖に関与すると報告した。さらに尿中IL-6のレベルとメサンギウム増殖性腎炎の重症度には相関を認め，尿中IL-6の測定がPGNの鑑別診断に有用であり，進行度の予測に役立つと報告した[13]。Dohiらは IgA腎症の患者32例で尿中IL-6を測定し，尿中IL-6陽性例を10ケ月の経過観察を行い，軽症例では蛋白尿，血尿の消失とともに尿中IL-6が検出されなくなり，重症例ではほとんどの症例で尿中IL-6が検出されることと，再生検によりIgA腎症が進行し，初回腎生検ではみられなかった活動性腎病変がみられることを報告している。これらは尿中IL-6がメサンギウム増殖性腎炎の病態に良く即したマーカーとなり得ることを示唆している[7]。

今回の検討で，正常対照とした健常児では尿中IL-6は全例で検出感度以下であったのに対し，IgA腎症患児では平均4.85pg/mg・Crと高値を示した。このことは小児期IgA腎症においても成人のIgA腎症と同様に尿中IL6の排泄が増加していることを示している。また，びまん性変化群では巣状変化群に比して尿中IL6が高値であったことから，組織学的変化の程度と尿中IL6のレベルには相関があることが示唆された。

一方，小児期IgA腎症の予後は従来より良好とされてきたが，長期間の観察がなされるようになってきたことも関連して，むしろ不良であるとの報告がなされるようになってきた。Hoggらは4年以上の経過観察で15%の患児が末期腎不全に進行し，糸球体硬化，蛋白尿，高血圧がリスクファクターであると報告した[17]。また，Yoshikawaら[8]は腎生検時に腎機能正常であり，2年間以上の経過観察ができた15才以下のIgA腎症患者200例で予後に関与する因子を臨床，検査，病理組織学的検討から評価し，初回腎生検からの観察期間が平均5年で，76例は尿所見正常化し，93例は軽微な尿異常が持続，21例は高度蛋白尿が持続し，10例は慢性腎不全に進行したと報告した。尿異常持続例の多くは将来腎不全に進行する可能性が考えられ，小児期IgA腎症の予後はむしろ不良であると考えている。腎生検時の高度蛋白尿，びまん性メサンギウム増殖，糸球体硬化，半月体，系蹄壁の癒着の比率が高いこと，尿細管間質の高度な変化，電子顕微鏡的には上皮下のデポジット沈着，糸球体基底膜の

融解像などが予後不良因子であった。この中でも，糸球体硬化，半月体，系蹄壁の癒着比率が30%以上を示した27例中9例（33%）が慢性腎不全に進行し，14%のみが尿所見正常化していた。対照的に，30%未満の糸球体に変化があった173例中1例のみが慢性腎不全となり，51%が尿所見正常化していた。このことから，糸球体硬化，半月体，系蹄壁の癒着の比率が30%以上を示す症例は予後不良と報告している。

今回の検討では尿中IL-6は巣状変化群に比してびまん性変化群で有意に高値を示したことから，尿中IL-6はIgA腎症の組織学的変化を反映していると考えられた。さらに，びまん性変化群のうち糸球体硬化，半月体，系蹄壁の癒着の比率が30%以上を示した重症群では軽症群に比し，尿中IL-6が高値を示した。このことから予後不良な症例では尿中IL6が高値を示す可能性が高く，予後の予測にも有用と考えられる。尿蛋白量は組織学的重症度を反映し，腎障害の進行に従い増加するため，予後の予測にも有用であると考えられているが，今回の症例では重症群，軽症群で比較すると統計学的に有意差はなかった。尿中IL6は重症群が有意に高値を示したことから，尿中IL6がより密接に組織学的重症度と関連している可能性が示唆された。小児の腎生検における合併症等の危険性を考慮すると，非侵襲的に測定できる尿中IL6は小児のIgA腎症の組織障害の程度，病状の推移を安全に知り得るマーカーとして有用であると考えられる。

謝　辞

稿を終えるにあたり，御指導，御校閲をいただきました神戸大学医学部小児科学講座中村肇教授に深謝致します。また，本研究を進めるにあたり直接御指導いただきました吉川徳茂先生（現　和歌山県立医科大学小児科学教授）に感謝致します。

文　献

1）Yoshikawa, N., Ito, H., Yoshiara, S., Nakahara, C., Yoshiya, K., Hasegawa, O., Okada, S., Matsuo, T.: Clinical course of IgA nephropathy in children. J. Pediatr., 110: 555-560, 1987.

2）Yoshikawa, N., Ito, H., Sakai, T., Takekoshi, Y., Honda, M., Awazu, M., Ito, K., Iitaka, K., Koitabashi, Y., Yamaoka, K., Nakagawa, K., Nakamura, H., Matsuyama, S., Seino, Y., Takeda, N., Hattori, S., Ninomiya, M.: A controlled trial combined therapy for newly diagnosed severe childhood IgA nephropathy. J. Am. Soc. Nephrol., 10: 101-109, 1999.

3）Tomino, Y., Funabiki, K., Ohmuro, H., Shimizu, M., Yokoyama, K., Shirato, I., Shirai, T., Takahashi, M., Koide, H.: Urinary levels of interleukin-6 and disease activity in patients with IgA nephropathy. Am. J. Nephrol., 11: 459-464, 1991.

4）Taniguchi, Y., Yorioka, N., Kumagai, J., Katsutani, M., Kuratsune, M., Amimoto, D., Yamakido, M.: Interleukin-6 localization and the prognosis of IgA nephropathy. Nephron, 81: 94-98, 1999.

5）Horii, Y., Iwano, M., Hirata, E., Shiiki, H., Fujii, Y., Dohi, K., Ishikawa, H.,: Role of interleukin-6 in the progression of mesangial proliferative glomerulonephritis. Kidney Int., 43: s71-s75, 1993.

6）Hirata, E., Iwano, M., Hirayama, T., Horii, Y., Kitamura, T., Hanatani, M., Dohi, K.: Rapid measurement of urinary IL-6 by ELISA: urinary IL-6 as a marker of mesangial proliferation. Jpn. J. Nephrol., 36: 33-37, 1994.

7）Dohi, K. Iwano, M., Muraguchi, A., et al.: The prognostic significance of urinary interleukin 6 in IgA nephropathy. Clin. Nephrol., 35: 1-5, 1991.

8）Yoshikawa, N., Ito, H., Nakamura, H.: Prognositic Indicators in Childhood IgA Nephropathy. Nephron, 60: 60-67, 1992.

9）Hirano, T., Yasukawa, K., Harada, H., Taga, T., Watanabe, Y., Matsuda, T., Kashiwamura, S., Nakajima, K., Koyama, K., Iwamatsu, A., Tsunasawa, S., Sakiyama, F., Matsui, H., Takahara, Y., Taniguchi, T., Kishimoto, T.: Complementary DNA for a novel human interleukin(BSF-2) that induces B lymphocytes to produce immunoglobulin. Nature, 324: 73-76, 1986.

10）Nordan, R. P., Pumphrey, J. G., Rudikoff, S.: Purification and NH2-terminal sequence of a plasmacytoma growth factor derived from the murine macrophage cell line P388d1. J. Immunol., 139: 813-817, 1987.

11）Sironi, M., Breviatrio, F., Proserpio, P., Biondi, P., Vecchi, A., Van Damme, J., Dejana, A., Mantovani, A.: IL-1 stimulates IL-6

production in endotherial cells. J. Immunol., 142: 549-553, 1989.

12) Bauer, J., Gante, U., Geiger, T., Jacobshagen, U., Hirano, T., Matsuda, T., Kishimoto, T., Andus, T., Acs, G., Gerok, W., Ciliberto, G.: Regulation of interleukin-6 expression in cultured human blood monocytes and monocyte-derived macrophages. Blood, 72: 1134-1140, 1988.

13) Horii, Y., Muraguchi, A., Iwano, M., Matsuda, T., Hirayama, T., Yamada, H., Fujii, Y., Dohi, K., Ishikawa, H., Ohmoto, Y., Yoshizaki, K., Hirano, T., Kishimoto, T.: Involvement of Il-6 in mesangial proliferative glomerulonephritis. J. Immunol., 143: 3949-3955, 1989.

14) Reuf, C., Budde, K., Lacy, J., et al.: Interleukin-6 is an autocrine growth factor for mesangial cells. Kidney Int., 38: 249-257, 1990.

15) Suematsu, S., Matsuda, T., Aozaka, K., Akira, S., Nakao, N., Ohno, S., Miyazaki, J., Yamamura, K., Hirano, T., Kishimoto, T.: IgG1 plasmacytosis in interleukin 6 transgenic mice. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 86: 7547-7551, 1989.

16) Fukatsu, A., Matsuo, S., Tamai, H., Sakamoto, N., Matsuda, T., Hirano, T.: Distribution of interleukin-6 in normal and diseased human kidney. Lab. Invest., 65: 61-66, 1991.

17) Hogg, R. J., Silva, F., Wyatt, R., Reisch, J. Argyle, J., Savino, D.: Prognostic indicators in children with IgA nephropathy - Report of the Southwest Pediatric Nephrology Study Group. Pediatric Nephrol., 8: 15-20, 1994.

Clinical significance of urinary interleukin-6 in children with IgA nephropathy

Kunitaka Ohta

Department of Pediatrics, School of Medicine, Kobe University

Abstract

To determine whether the urinary IL-6 levels can be used as a marker of histological severity in children with IgA nephropathy (IgAN), we studied urinary IL-6 levels in 18 patients with IgAN and 22 normal controls by an ELISA method. The patients with IgAN were classified into two groups, focal segmental lesions(8 patients) and diffuse glomerulonephritis(10 patients), according to the WHO classification of glomerular diseases. The patients with diffuse glomerulonephritis were classified into two groups, mild change group in whom $<30\%$ of glomeruli showed crescents, sclerosis, and adhesions and severe change group in whom $\geqq 30\%$ of glomeruli showed such lesions. Urinary IL-6 levels were significantly elevated in patients with IgAN than normal controls. Also urinary IL-6 levels were significantly elevated in patients with diffuse glomerulonephritis than patients with focal segmental lesions. And furthermore urinary IL-6 levels of 5 patients in whom $\geqq 30\%$ of glomeruli showed crescents, sclerosis, and adhesions were significantly high than that of 5 patients in whom $<30\%$ of glomeruli showed such lesions($P<0.05$). These results suggest that urinary IL-6 levels may be a useful marker for severity of IgAN in childhood.