



小児の無症候性蛋白尿・血尿患児の臨床病理学的研究：生検腎morphometryを中心に

上原， 慎一郎

(Degree)

博士（医学）

(Date of Degree)

1982-03-24

(Resource Type)

doctoral thesis

(Report Number)

乙0755

(URL)

<https://hdl.handle.net/20.500.14094/D2000755>

※ 当コンテンツは神戸大学の学術成果です。無断複製・不正使用等を禁じます。著作権法で認められている範囲内で、適切にご利用ください。



氏名・（本籍） うえ はら しん いちろう 上 原 慎 一 郎 （ 兵 庫 県 ）
 学位の種類 医 学 博 士
 学位記番号 医博ろ第 663 号
 学位授与の要件 学位規則第 5 条第 2 項該当
 学位授与の日付 昭和 57 年 3 月 24 日
 学位論文題目 小児の無症候性蛋白尿・血尿患児の臨床病理学的研究
 — 生検腎 Morphometry を中心に —

審 査 委 員 主査 教授 松 尾 保
 教授 杉 山 武 敏 教授 浦 野 順 文

論 文 内 容 の 要 旨

研究目的

1973 年から学校検尿が実施されるようになり、尿異常（血尿・蛋白尿）を指摘され精査を目的として来院する小児が増加した。これら患者の大多数は、いわゆる無症候性血尿・蛋白尿の患児である。このようにして発見された無症候性血尿・蛋白尿児は、良好な経過を辿り自然に治癒するものから、慢性腎不全に移行するものまで、さまざまな病像の経過をとるものが含まれているため、小児科医にとって、その管理指導に苦慮させられる場合が多い。

今回著者は学校検尿や、その他の偶然的な機会に発見された無症候性血尿・蛋白尿の病態像を解明する目的で、腎生検組織像について morphometric に観察し、臨床像とくに尿所見と対比検討した結果、若干の知見を得た。

研究対象および方法

1969 年から 1979 年の間に学校検尿、幼稚園検尿、3 才時検尿およびその他の偶然的な機会の検尿により発見され神戸大学小児科およびその関連病院にて精査し得た症例を対象とした。なお、急性糸球体腎炎、ネフローゼ症候群および続発性腎炎（紫斑病性腎炎、SLE 腎症、腎盂腎炎等）は除外した。

対象とした 38 症例は全て腎生検を施行し得たもので、男児 23 例、女児 15 例、年齢は 2 才から 15 才まで平均 9.4 才、観察期間は 1 年から 11 年まで平均 3.4 年であった。また、対象症例はいずれも血圧および腎機能は正常範囲内であった。

この対象とした 38 症例を尿所見により下記の 3 群に分類した。

H群：毎視野に平均赤血球数5個以上の血尿が持続するもの。9例

P群：スルホサリチル酸法にて(+)以上の蛋白尿が持続するもの。10例

H+P群：毎視野平均赤血球数5個以上の血尿と、スルホサリチル酸法にて(+)以上の蛋白尿を
持続するもの。19例

morphometry 検索にはPAS染色標本を使用した。すなわち、PAS染色標本から糸球体5個を
無作為に撮影した。顕微鏡はオリンパス社製Vanoxを使用し、対物レンズにSplan40,カメラ前レン
ズに3.3×Lを使った。フィルムにはネオパンF(ASA 32),印画紙に月光V₃(24.5×30.5 cm)
を使用し、最終倍率は1,320倍とした。このようにして撮影現像した糸球体写真で、糸球体細胞数、
(N), 糸球体面積 μ^2 (G), メサンギウム面積 μ^2 (M)の3項目について測定を行った。面積測定に
はプランメーター(ウチダ社製)を用い、測定は5回施行し、その平均値を算出し使用した。

研究成績

A) 相関関係

P群, H群, H+P群の3群について、細胞数と糸球体面積、細胞数とメサンギウム面積、メサン
ギウム面積と糸球体面積の3項目について相関関係を求め、表1に結果をまとめた。

	細胞数と 糸球体面積	細胞数と M面積	M面積と 糸球体面積
P 群	—	—	↗
H 群	—	↘	↗
P+H群	↗	—	↗

表1 P群, P+H群の相関関係

↗：正の相関関係

—：相関関係なし

↘：負の相関関係

M面積：メサンギウム面積

- P群については、メサンギウム面積と糸球体面積のみに正の相関が存在し、残りの2項目につ
いては相関関係は存在しなかった。
- H群については、メサンギウム面積と糸球体面積には正の相関が存在し、細胞数とメサンギウ
ム面積には負の相関が存在したが、残りの項目には相関関係は存在しなかった。
- H+P群については、メサンギウム面積と糸球体面積および細胞数と糸球体面積には正相関

が存在したが、残りの項目には相関関係は存在しなかった。

以上の結果から、3群にわたって一定の相関関係が存在したメサンギウム面積と糸球体面積について検討を加えた。

B) メサンギウム面積比と尿所見について

P群、H群、H + P群の各症例についてメサンギウム面積と糸球体面積の比 (M/G) を求め、3群のM/Gの有意性について検討を加えた。

a) 分散分析

P群、H群、H + P群の3群間のM/Gに有意な差が存在するかどうかを確定するため分散分析を施行した。結果は分散比: $F = 7.453$ となり 0.5 % の有意水準にて3群のM/G間には有意の差が存在することが確認された。

b) t 検定

3群のM/Gの間に有意な差が存在することからつきに、3群の中で2群づつを組み合わせ比較し、t 検定を施行した。結果は、P群およびH + P群のM/GはH群のM/Gに比して有意に大であった。

c) 蛋白尿の予後とメサンギウム面積比 (M/G)

H + P群およびP群の中で蛋白尿持続群と消失群に分けて検討した。蛋白尿持続群は29例中14例であり、消失群は15例存在した。この2群間についてt 検定を施行すると、持続群は消失群に比して有意にM/Gが大であった。

考 察

学校検尿の普及により、無症状に経過する腎炎の発見頻度が増加して来た。これら腎炎の病状の程度は腎機能、IVP等には異常のない場合が多く、組織学的な検索が重要となってくる。組織学的な評価として、形態学的な分類とmorphometricな評価が存在する。morphometricな報告は成人症例に対しては散見されるが、小児の症例に対する報告は極めて少ない。

飯高らは腎生検標本からM/Gは7.59%という数値を、Sφrensenは剖検標本から9%という数値を報告している。今回著者が測定した結果ではH群8.19%、P群11.13%、H + P群13.33%であり、病変の少ないH群は飯高やSφrensenの測定値に近い値であった。

蛋白尿とメサンギウムとの関係はかなり解明されて来た。ラットにアミノヌクレオシッドを投与すると、糸球体値固有の陰性電荷が消失し、アルブミンの様な陰性に荷電した蛋白が糸球体蹄壁を通過しやすくなり蛋白尿が出現する。これに反して、変性グロブリン等のmacromoleculeはメサンギウムにとり込まれメサンギウム基質の産生を刺激すると考えられている。今回著者が測定した結果でも、P群およびH + P群はH群よりM/Gが有意に大きく、しかもM/Gが増大するほど蛋白尿が長期にわたって出現した。

以上の結果から、蛋白尿の出現および消長にはメサンギウム基質の増減が関係すると思われた。

まとめ

小児無症候性蛋白尿・血尿患児38例の腎生検組織を材料として糸球体細胞数(N)、糸球体面積

(G)、メサンギウム面積(M)を測定検討し、以下の結果を得た。

- ① 蛋白+血尿群では糸球体細胞数と糸球体面積および糸球体面積とメサンギウム面積の間には正の相関(各々 $P < 0.01$, $P < 0.01$)が認められた。
- ② 蛋白尿群では糸球体面積とメサンギウム面積との間に正の相関($P < 0.01$)が認められた。
- ③ 血尿群では糸球体細胞数とメサンギウム面積との間には負の相関($P < 0.01$)が認められ、糸球体面積とメサンギウム面積には正の相関($P < 0.01$)が認められた。
- ④ 蛋白+血尿群および蛋白尿群は血尿群に比して有意にメサンギウム面積比(M/G)の増大(各々 $P < 0.01$, $P < 0.02$)が認められた。
- ⑤ 蛋白+血尿群と蛋白尿群については、蛋白尿持続群は消失群に比して有意にメサンギウム面積比(M/G)の増大($P < 0.05$)が認められた。

論文審査の結果の要旨

学校保健法の改正により、検尿が定期的実施されるようになって以来、蛋白尿、血尿が指摘され精査を目的として来院する患者が増えてきた。このような症例は無自覚で多くは良好な経過を辿るが、なかには慢性腎不全に、または遺伝性腎疾患が含まれており、その管理指導は小児科医にとっては重要な課題である。

申請者はこのような観点にたって学校検尿または偶然の機会に発見された無症候性蛋白尿、血尿患者の病態を把握する目的で臨床病歴、臨床所見から明らかに急性糸球体腎炎、ネフローゼ、紫斑病性腎炎、腎盂腎炎などを除外し、腎生検を施行した38症例を対象とした。

研究方法としては尿所見により血尿群(H群)：蛋白尿は陰性で血尿(主として顕微鏡的血尿)の持続するもの、蛋白尿群(P群)：蛋白尿のみが持続するもの、蛋白尿+血尿群(H+P群)の3群に分けた。

腎組織は透視下経皮的腎生検法により採取し、光顕、電顕、蛍光抗体法により検索するとともにmorphometricな検索としてはPAS染色標本から糸球体5個を無作為に撮影現像し、糸球体細胞数プラニメータにより糸球体面積、メサンギウム面積を測定し、夫々5回測定値の平均値をもって算出した。従来、腎組織像の病態の評価はISKDCの分類やWHOの分類により評価され、検者の主観によることが多いが、申請者の試みたmorphometricな方法では主観的な判断の欠点を除き客観的な数値をもって評価する利点がある。

研究結果

- (1) 糸球体細胞数と糸球体面積との相関性についてはH+P群にのみ有意に正の相関性がみられ、糸球体細胞数とメサンギウム面積との相関においてはH群にのみ有意に負の相関がみられた。
- (2) 次に糸球体面積に対するメサンギウム面積比について検討してみれば、H群8.2%、P群11.1%、H+P群13.3%とP群、H+P群ではH群に比し、有意にメサンギウム基質の増大がみられた。

(3) 今回検討した症例の腎組織像は微少変化型から増殖型まで種々であり、蛍光抗体法により IgA IgG, C₃ がメサンギウムに優位に沈着のみられたのは 5 例でいずれも H + P 群にみられた。症例はいずれも腎機能正常で変化例は 1 例もなかった。そこで尿蛋白の変化とメサンギウム面積比について検討してみると蛋白尿持続例は蛋白尿消失例に比し有意にその価は高く、メサンギウムの基質の増大がみられた。近年、無症候性血尿と IgA 腎症との関係が注目されているが、H 群 9 例中 1 例のみであり、morphometric な解析は今後への課題であるが、尿蛋白の消長に関してはメサンギウム基質の増減に大きく左右されることを確認することができた。

この様に本研究は無症候性蛋白尿、血尿患児の病態を morphometric な面より価値ある研究成果を集積したものであり、この様な無症候性血尿蛋白尿患児の管理指針の上に重要な知見を示唆したものである。よって本研究者は医学博士の学位を得る資格があると認めた。