



## 小児期巣状分節性糸球体硬化症の臨床病理学的考察 ：とくに予後との関連性について

赤松，亮

(Degree)

博士（医学）

(Date of Degree)

1988-01-20

(Resource Type)

doctoral thesis

(Report Number)

乙1136

(URL)

<https://hdl.handle.net/20.500.14094/D2001136>

※ 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)	赤 松 亮	(兵 庫 県)
学位の種類	医 学 博 士	
学位記番号	医博ろ第963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63年1月20日	
学位論文題目	小児期巣状分節性糸球体硬化症の臨床病理学的考察 —とくに予後との関連性について—	

審 査 委 員	主査 教授	松 尾 保
	教授	伊 東 宏 教授 藤 田 拓 男

### 論 文 内 容 の 要 旨

#### I 緒 言

巣状分節性糸球体硬化症（Focal segmental glomerulosclerosis : FSGS）は通常ネフローゼ症候群（Nephrotic syndrome : NS）を呈し、ステロイド治療に抵抗し、腎不全へ進行する頻度の高い予後不良な腎疾患として注目されている。小児期 FSGS は小児期 NS の約 7 % を占め、急激に腎不全へ進行する症例も少なくない。しかし長期寛解する症例も存在し、FSGS 患児の予後の予測は診療上重要である。そこで、これまでに経験した症例について、予後因子を中心に臨床病理学的観点より retrospective に検討した。

#### II 研究対象、方法

神戸大学小児科及び都立清瀬小児病院において1966年から1984年の間に経験した15才未満の小児期に発症し腎生検で FSGS と診断した57例を対象とした。

FSGS の診断は、光顕上、一部の糸球体の、しかもその一部分に硬化性病変を認め、他の糸球体の増殖性変化は無いか軽度のものとし、蛍光抗体所見、電顕所見を参考とした。なお SLE、紫斑病性腎炎、IgA 腎症、Alport 症候群、生後 1 年未満に発症した症例、膀胱尿管逆流現象、腎低形成をともなう症例は除外した。

予後に関しては、最終観察時における患児の状態により、A 群：腎機能、尿所見正常群、B 群：蛋白尿は持続するが腎機能正常群、C 群：腎機能低下群の 3 群に分け、臨床像、病理所見の面より検討した。

統計学的検討は、平均値の比較は Student T を用い、その他は Fischer の検定を用いた。

### III 研究成績

#### 1) 臨床像と予後

男児27例、女児30例、平均発症年令 6 才 8 カ月であったが、発症年令別の性差では、8 才以下では男児14例、女児26例と女児が多く、8 才以上では男児13例、女児 4 例と男児が多かった ( $p < 0.05$ )。NS で発症した症例は32例であったが、無症候性蛋白尿として発見された症例は25例あり、うち14例は平均 1 年11カ月後に NS を呈した。発症及び初診時に血尿を認めた症例は42%，高血圧を認めた症例は 2 例あり、4 例は腎機能が低下していた。最終観察時では、A 群14例、B 群18例、C 群25例であった。C 群25例中20例は末期腎不全となり、さらに血清クレアチニン $1.5 \text{ mg/dl}$ 以下の状態から末期腎不全までの期間が 1 年 6 カ月以内の急激に増悪した症例が14例あった。予後との関係では、発症年令に関して A 群平均 8 才 6 カ月であるのに比し C 群平均 6 才であり、年長児発症の方が予後良好であった ( $p < 0.01$ )。発症様式に関して、A 群14例は全例 NS 発症例であり無症候性蛋白尿で発見された症例は存在しなかった。 $(p < 0.01)$ 。

#### 2) 治療に対する反応性と予後

NS を呈する45例に Prednisolone を  $2 \text{ mg/kg}$  又は  $60 \text{ mg/m}^2$  を連日 4 週間投与し初回 NS に対する反応性で効果を判定したが、完全寛解 9 例、不完全寛解 8 例、無効28例あり、完全寛解例は全例再発し、うち 7 例はステロイド抵抗例となった。予後との関係では A 群14例中10例が初回反応例であり、C 群19例中反応例は 4 例のみにすぎなかった ( $p < 0.01$ )。

ステロイド抵抗性 NS 26例に対し Cyclophosphamide  $2 - 3 \text{ mg/kg}$  を連日 8 週間又は12週間投与したが、完全寛解 6 例、不完全寛解 2 例、無効18例であった。予後との関係では C 群12例全例が無効例であったが、反応例の腎機能は正常であった ( $p < 0.05$ )。

#### 3) 病理所見と予後

光頭所見では、全葉性硬化は A 群14例中 4 例、B 群18例中 8 例、C 群25例中14例に認めたが、1 標本での全葉性硬化の占める割合は、それぞれ平均3.6%，6.2%，20%であり、C 群に高率であった ( $p < 0.05$ )。分節性硬化は全例に存在し、1 標本での占める割合は平均17%，21%，21%と有意差はみとめなかった。分節性硬化の局在に関して、1 例は局在不明であったが、末梢部のみに見られる症例(末梢型 FSGS)は A 群 8 例、B 群 4 例に見られたが、C 群には存在せず、血管極部のみに見られる症例及び両者の混在する症例(血管極型 FSGS)は A 群 5 例、B 群14例に見られたが、C 群25例はすべて血管極型 FSGS であった ( $p < 0.01$ )。糸球体 hyaline 沈着を認める症例は A 群 5 例、B 群 9 例、C 群11例、糸球体メサンジウム増殖を認める症例はそれぞれ 6 例、2 例、4 例であった。また尿細管、間質の変化を認める症例は A 群 9 例、B 群14例、C 群20例あり、腎小動脈の肥厚は 1 例、1 例、6 例であったがいずれも有意差は認めなかった。

蛍光抗体所見は45例を対象に検討したが、IgM 沈着を認める症例が35例と最も多く、多くは分節性沈着であったが、11例はびまん性沈着をみとめ、予後に関して C 群では、びまん性 2 例に対

し分節性15例であった ( $p < 0.05$ )。IgG, IgA, IgM, C<sub>3</sub>沈着を認める症例でそれぞれに予後を検討したが相関はなかった。

電顕見所は45例について検討し、糸球体基底膜の緻密層の二層化は A 群13例中10例, B 群17例中14例, C 群15例中12例に見られ、内透明層の拡大は12例, 15例, 15例に見られたが有意差はなかった。上皮細胞の足突起の癒合は尿蛋白の少ない2例を除き、A 群12例, B 群16例, C 群15例に見られた。足突起の変性は A 群 5 例, B 群 4 例, C 群 5 例であった。上皮細胞の空胞化は A 群 5 例 (38%), B 群 6 例 (35%), C 群13例 (87%) に見られ、C 群で空胞化を認めない症例は 2 例のみであった ( $p < 0.01$ )。Electron dense deposit は約半数の症例でごく軽度メサンジウム領域を中心に認められたが、その存在と予後との間に有意差はなかった。

#### IV 考 察

FSGS は1970年 Churg, Habib, White らが疾患概念を確立して以来、多くの報告が見られるが、本邦ではまだ少ない。今回の検討で、臨床的特徴として欧米の報告に比し無症候性蛋白尿で発見された症例の割合が多かったが、これは我が国の学校検尿の普及による結果と考えられる。また末期腎不全進行例20例中14例は腎機能正常時より1年6ヶ月以内に進行しており、腎不全徵候が見られた時点では可及的に末期腎不全に対処する準備を要すると考えられる。予後との関係では、年長児発症の方が予後良好と考えられ、他家の報告と異なりネフローゼ発症の方が予後良好であった。また初回ネフローゼ症状に対する Prednisolone 投与では無効例に予後不良例が多く、ステロイド抵抗性ネフローゼに対する Cyclophosphamide 投与でも無効例に予後不良例が多く、治療により尿蛋白を減少させることができると病状の進行を遅らせていると考えられる。

病理所見では全葉性硬化の占める割合が腎不全進行例に多かったが、病変の進行と共に増加する所見であり、予後因子とはならないと考えられる。しかし分節性硬化の局在による予後の違いは明らかであり、末梢型では腎不全進行例は存在しなかったが、再生検でも血管極型との移行例は存在せず、成因は同じでも何等かの影響で異なる性質をもったと考えられる。蛍光抗体法による IgM 沈着は傷害部位の染色と考えられるが、びまん性沈着の方が予後良好であり、今後さらに詳しい検討が必要と考えられる。電顕所見では上皮細胞の空胞化が特徴的であり、空胞化を伴わない症例の方が予後良好であるが、存在の意義は不明であり、持続的な高度蛋白尿の結果の可能性が考えられる。

#### V まとめ

15才未満で発症した FSGS 57例を対象に臨床病理学的な面より予後との関連性を中心に検討した。

- 1) 腎不全進行例は年少児発症例に多い。
- 2) ネフローゼ発症例の方が無症候性蛋白尿で発見された症例より予後良好である。
- 3) ネフローゼ症状に対する Prednisolone, Cyclophosphamide 有効例は無効例に比し予後

良好である。

- 4) 分節性硬化の局在が末梢部のみに見られる症例は血管極部にも見られる症例より予後良好である。
- 5) 蛍光抗体法による IgM 沈着は分節性沈着例よりびまん性沈着例の方が腎不全進行例は少ない。
- 6) 電顕所見では上皮細胞の空胞化が特徴的であるが、空胞化の認められない症例の方が予後良好である。

### 論文審査の結果の要旨

巢状分節性糸球体硬化症（FSGS）は通常ネフローゼ症状を呈し、ステロイド抵抗性で腎不全に進行する頻度が高く予後不良な腎疾患として注目されている。

小児期 FSGS は小児ネフローゼの約 7 % にみられ、無症候性蛋白尿の病像を呈するものもある。経過については急速に腎不全に進行する症例、長期に寛解を維持する症例もあり、臨床上その予後を推測する指標を考察することは重要である。申請者はこの様な観点から過去18年間に当科にて FSGS と診断し retrospective に予後因子との関係について解析し得た57例を対象とし、臨床像・病理組織学的な面より予後との関連性について解析を試みた。なお、最終観察時の所見により、A 群：尿所見、腎機能正常なもの、B 群：腎機能正常にて尿蛋白が持続するもの、C 群：腎機能の低下するもの、以上 3 群に分けた。

### 結 果

臨床と予後との関係では一般に年長児発症例、ネフローゼ様症状発症例の方が A 群、B 群に多く、ステロイド抵抗性であっても Cyclophosphamide などの免疫抑制剤は多少なりとも反応する症例では A 群、B 群が多く、予後良好例が多いと考えられた。

病理所見では全葉性硬化の占める割合が高率ほど腎不全進行例が多い傾向がみられるが、分節性硬化の局在性が予後因子と密接なる関係を有するものと考えられた。即ち、末梢型を示す例は腎不全進行例は存在せず、腎再生検を施行しても血管極型への移行例はなく、血管極部に硬化像のみられる症例は44例、そのうち25例は C 群腎不全に進行している。この結果より硬化の局在性が予後因子判定の上に極めて価値あることを明らかにした。蛍光抗体所見で IgM と予後との関係が云々されているが、とくに有意差を認めなかった。むしろ、電顕所見において上皮細胞の空胞化がみられる症例に C 群が多くみられた。

以上の如く本研究は小児期 FSGS の予後判定の上にこれまで、余りこの分野の報告は極めて少なく、極めて価値ある知見を集積したものであり、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。