



A quantitative analysis of the mesangium in children with IgA nephropathy : sequential study

鈴木, 順子

(Degree)

博士 (医学)

(Date of Degree)

1994-02-08

(Resource Type)

doctoral thesis

(Report Number)

乙1787

(URL)

<https://hdl.handle.net/20.500.14094/D2001787>

※ 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）	鈴木順子（兵庫県）
博士の専攻分野の名称	博士（医学）
学位記番号	博ろ第1383号
学位授与の要件	学位規則第4条第2項該当
学位授与の日付	平成6年2月8日
学位論文題目	A QUANTITATIVE ANALYSIS OF THE MESANGIUM IN CHILDREN WITH 1gA NEPHROPATHY : SEQUENTIAL STUDY (小児1gA腎症におけるメサンギウムの定量的解析：経時的研究)
審査委員	主査教授 中村 肇 教授 伊 東 宏 教授 守 殿 貞 夫

論文内容の要旨

序 論

1gA腎症はメサンギウム増殖性腎炎で腎糸球体内のメサンギウム基質とメサンギウム細胞から構成されるメサンギウム領域の拡大を認める。蛍光抗体法では1gAの糸球体メサンギウム領域へのびまん性沈着が特徴である。光顕像ではメサンギウム細胞や基質が種々の程度に増加してメサンギウム領域のびまん性あるいは部分的な拡大が見られる。1gA腎症は小児でも成人でも最も頻度の高い慢性腎炎で、神戸大学小児科で過去10年間に腎生検を施行した1,300例中25%が1gA腎症であった。1gA腎症は当初、予後良好と考えられていたが、最近約30%の患者が20～30年の経過で腎不全に進行することが明らかにされている。しかし、その進行機序は未だ不明である。成人では、疾患の経過と共にメサンギウム基質の増加が報告されているが、小児例での報告はない。

そこで著者は、反復腎生検をうけた1gA腎症の患児を対象に1回目と2回目の腎生検組織のメサンギウム基質と細胞の定量的解析を行い、それらの変化と臨床像との関係を検討した。

対象・方法

神戸大学医学部小児科で1981～1986年の間に2回の腎生検を施行した1gA腎症の患児41例を対象とした。1回目の腎生検は持続性蛋白尿（血尿の有無は問わず）を伴う患児におこなった。

光顕のための組織はリン酸バッファー10%ホルマリンで固定し、パラフィンで包埋、2～4μmに薄切、HE染色、PAS染色、PAS-M染色を行った。蛍光組織はドライアイス-アセトンで凍結、クリオスタットで薄切後、抗ヒト1gG、1gA、1gM、C4、C3、フィブリノーゲンで染色した。全身性エリテマトーデスやアレルギー性紫斑病等の全身性疾患がなく、蛍光抗体法で1gAの沈着をメサンギウムに最も強く認める症例を1gA腎症と診断した。発症時の平均年齢は9.1±2.6歳であった。1回目および2回目腎生検時の平均年齢はそれぞれ10.1±2.9、13.1±3.1歳であった。

20例の良性血尿の患児をコントロールとした。良性血尿の患児は血尿は認めるが蛋白尿はなく、光顕、電顕、蛍光抗体法で糸球体に異常所見の認めない症例である。腎生検時の年齢は2～16歳で平均

9.7±4.5歳であった。

<メサンギウム基質の測定>

正確なメサンギウム基質面積の測定が可能な、ZEISS社のIBAS画像分析装置にてHE染色標本を用いて測定した。メサンギウム基質の面積は糸球体面積に対する比率、つまり、メサンギウム基質面積／糸球体面積(%)であらわした。各標本で最大糸球体の半分以上の径がある5ヶ以上の糸球体を測定し、各検体ごとの平均と標準偏差を算出した。分節性硬化、半月体、癒着のある糸球体は測定から除外した。検体の平均測定糸球体数は11.4±5.2であった。

<メサンギウム細胞の測定>

糸球体内のメサンギウム細胞が一番良く認識できるPAS染色を用い測定した。

メサンギウム細胞数は糸球体の面積 $10^4 \mu\text{m}^2$ あたりの細胞数、つまり、細胞数／糸球体面積($10^4 \mu\text{m}^2$)で表した。各標本で最大糸球体の半分以上の径がある5ヶ以上の糸球体を測定し、各検体ごとの平均と標準偏差を算出した。分節性硬化、半月体、癒着のある糸球体は測定から除外した。検体の平均測定糸球体数は9.5±2.6であった。

再現性を調べるため3例を1回目の測定から6ヶ月後に再検した。各々28、27、13個の糸球体を測定した結果、全例1回目の測定値に近似した結果を得、高い再現性が認められた。

変動係数(CV)を用いて統計学的に再現性を調べた。5個の糸球体を各々10回測定したところ、CVは6%以内(3.4~5.9)であった。

統計学的解析はStudent's t-testで平均値を検討し、Fisher's testでcategorical variables(カテゴリー)を検討した。

結果・考察

<良性血尿>

メサンギウム基質と年齢の間には正の相関を認めた($y=17.1\pm0.6x$ 、 $r=0.83$)。また、年齢と細胞数に関係はみられなかった。

<1gA腎性>

[メサンギウム基質]

2回目腎生検で1回目腎生検に比し41人中9人(22%)がメサンギウム基質の有意な増加を示し、3人(7%)が有意な減少を示した。残る29人(71%)は有意な変化を認めなかった。基質の増加を認めた9例中、8例(88%)は2回目生検時蛋白尿を有していたが、基質の増加のなかった32例では2回目生検時蛋白尿を認めた症例は14人(44%)にすぎず、有意差を認めた($P<0.05$)。更に蛋白尿の持続とメサンギウム基質の変化について検討したところ、2回目生検時蛋白尿の持続とメサンギウム基質は初回腎生検時に比し、有意に増加していた($P<0.05$)。一方、2回目生検時蛋白尿の消失した19例では血尿も消失して臨床的には完全寛解していたにもかかわらず、メサンギウム基質は1回目腎生検時と2回目腎生検時にはほぼ同様であった。以上の結果より、メサンギウム基質の増加は非可逆的变化であり、蛋白尿の持続と関係していた。1gA腎症は1gAを含む免疫複合体の沈着により起こると考えられており、この免疫複合体がメサンギウム基質の産生を亢進させ、糸球体の形態学的、機能的悪化および蛋白尿の持続等の臨床的悪化を起こすと考えられる。

また、メサンギウム基質の年齢的变化については、1gA腎症では、初回および2回目生検とも、メサンギウム基質はコントロール群の微小血尿群に比し著明に増加しており、コントロール群

の年齢によるメサンギウム基質の増加がきわめてわずかであることとあわせ、この研究での年齢的变化は無視しうる。

〔メサンギウム細胞〕

2 回目生検時41人中23人（56％）がメサンギウム細胞の有意な減少を示し、2 人（5％）のみが増加していた。更なる解析のためにこれらの患者を減少した23人と減少を示さなかった18人の2 群に分けて検討したところ、メサンギウム細胞の減少した23人の内4 人（17％）、減少しなかった18人の内5 人（28％）が2 回目生検時メサンギウム基質の増加を示した。更に2 回目生検時メサンギウム細胞はメサンギウムの増加とは無関係に減少していた。

結 論

この研究で、初回腎生検でメサンギウム基質増加の程度は同じであったが、2 回目生検時、蛋白尿の持続する症例ではメサンギウム基質が増加し、蛋白尿が消失した症例ではメサンギウム基質の増加は認められなかった。メサンギウム基質の増加はやがて、糸球体の硬化を起こし、ネフロン数の減少、機能低下を起こすので、1 gA 腎症の重要な進行因子である。したがって、蛋白尿の持続している患者では再生検を施行し、メサンギウム基質の増加している症例では適切な治療が必要である。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

小児の1 gA 腎症は最も頻度の高い慢性腎炎であり、成人とは異なり小児では当初予後良好と考えられていたが、最近では約30％の患者が20～30年の経過で腎不全に進行することが知られるようになった。本疾患は光学顕微鏡的所見として糸球体基底膜におけるメサンギウム基質と細胞の増加を伴うびまん性、分節性変化を示すのを特徴とするが、その進行機序は未だ明らかでない。

そこで、申請者は1 gA 腎症の腎生検組織所見と臨床像との関連性から本疾患の進行機序の解明を試みている。

研究対象は、2 回の反復腎生検を受けた1 gA 腎症の患児41名で、いずれも1 回目の腎生検時に持続性蛋白尿を伴っていた例である。1 回目と2 回目の腎生検組織でメサンギウム基質と細胞の定量的解析を行なっている。メサンギウム気質の測定には、Zeiss社のIBAS画面分析装置にてHE染色標本を用いて測定し、メサンギウム基質の面積と糸球体面積比を求めた。メサンギウム細胞の測定には、糸球体内のメサンギウム細胞が一番良く認識できるPAS染色標本を用いて算定し、メサンギウム細胞数は糸球体の面積10 μm^2 で表した。

＜研究結果＞ 2 回目の腎生検でメサンギウム基質の有意な増加を認めた例では9 例中8 例で蛋白尿の持続を認めたが、基質の増加のなかった例では32例中14例に過ぎなかった。また、2 回目腎生検時に蛋白尿の消失していた19例では血尿も消失し臨床的には完全寛解していたが、メサンギウム基質は1 回目の腎生検時と2 回目の腎生検時ではほとんど変化がなく、メサンギウム基質の増加は非可逆的变化と考えられた。一方、メサンギウム細胞数については、41例中23例で2 回目の腎生検時に有意な減少を示していたが、メサンギウム基質量の増加とは必ずしも一致しておらず、メサンギウムの変化を反映するものではなかった。

本研究結果から、初回の腎生検でメサンギウム基質増加の程度が同じであっても、蛋白尿の持続する症例ではその後もメサンギウム基質は増加し続けることを明らかにした。メサンギウム基質の増加はやがて、糸球体硬化を起こし、ネフロン数の減少、機能低下を起こす1 gA 腎症の重要な進行因子

となることから、反復腎生検が本疾患の治療法選択上において不可欠であることを明らかにした。

本研究は、小児 1 gA 腎症の反復腎生検標本を用いて、メサンギウム基質並びに細胞の定量的解析を行なったものであるが、従来ほとんど行なわれなかった小児における 1 gA 腎症の組織学的な変化を定量的、経時的に追跡したものであり、本疾患の進行機序の解明、治療法決定の上において重要な知見を得たものとして価値ある集積と認める。よって、本研究者は、博士（医学）の学位を得る資格があると認める。