

## IgA 腎症の年齢による相違

竹田 篤\*\*\* 瀧本浩幸\* 新村文男\* 井田 隆\*\*  
丸茂文昭\*\*

## Age-related differences in IgA nephropathy

Atsushi TAKEDA\*\*\*, Hiroyuki TAKIMOTO\*, Fumio NIIMURA\*, Takashi IDA\*\*, and Fumiaki MARUMO\*\*

\*Department of Pediatrics, \*\*Department of Internal Medicine II,  
Tokyo Medical and Dental University, Tokyo, Japan

To clarify age-related differences in the characteristics of IgA nephropathy, we investigated 117 patients of all ages. The number of patients in the second decade of age was larger than that in the other age decades. There was no difference in sex in all age brackets. About one half of the patients under ten years of age presented as acute nephritis, but their prognosis was favorable. Patients over 10 years, most of whom were detected by chance, tended to have a greater degree of proteinuria, a lesser degree of creatinine clearance, a higher frequency of hypertension, and a higher level of serum cholesterol with age. Although the intensity of mesangial cell proliferation was not changed, the grade of glomerulosclerosis, interstitial change, and arteriosclerosis increased and the prognosis became poor as age advanced. Treatment with corticosteroids and antiplatelet agents was less effective in adults, especially in the older age brackets than in children because the frequency of histologically chronic lesions increased. In these cases, lipid-lowering agents and angiotensin-converting enzyme inhibitors may be helpful in preventing the progression.

Jpn J Nephrol 1999 ; 41 : 731-736.

**Key words** : IgA nephropathy, age

## 緒言

IgA 腎症は、わが国の慢性腎炎のなかで 20~40% と最も頻度が高く<sup>1,2)</sup>、しかも予後が比較的良好で緩徐に進行するため、小児期から成人期に carry-over する症例が多数みられる<sup>3)</sup>。しかし、IgA 腎症の臨床病理所見は年齢により異なり<sup>4,5)</sup>、それを理解していないために小児科医から内科医へ患者情報がうまく伝わらず、治療の中断や drop-out を招き予後に悪影響を与えることもある。

今回われわれは、同一施設での小児から成人にかけての IgA 腎症を臨床・病理学的に検討し、年齢による相違点を明らかにしたので報告する。

## 対象と方法

1990 年 1 月~1996 年 12 月の 7 年間に東京医科歯科大学小児科および第 2 内科に入院し、初回腎生検で IgA 腎症と診断された 117 例を年代別に分類し、臨床症状、組織学的変化、予後を比較検討した。腎生検時の臨床検査項目として年齢、性、腎生検までの期間、発見動機、肉眼的血尿の既往の有無、血尿の程度、蛋白尿、血圧、クレアチニンクリアランス (Ccr)、血清 IgA、総コレステロール値、病理組織学的検査としてメサンギウム細胞増殖度、癒着、細胞性半月体形成、糸球体硬化度、global sclerosis、間質変化、動脈硬化を調査した。

メサンギウム細胞増殖度、糸球体硬化度は、全く病変のない糸球体を 0(nil)、軽度の分節病変を 0.5(very mild)、

\* 東京医科歯科大学医学部小児科, \*\* 同 第 2 内科

(平成 11 年 8 月 27 日受理)

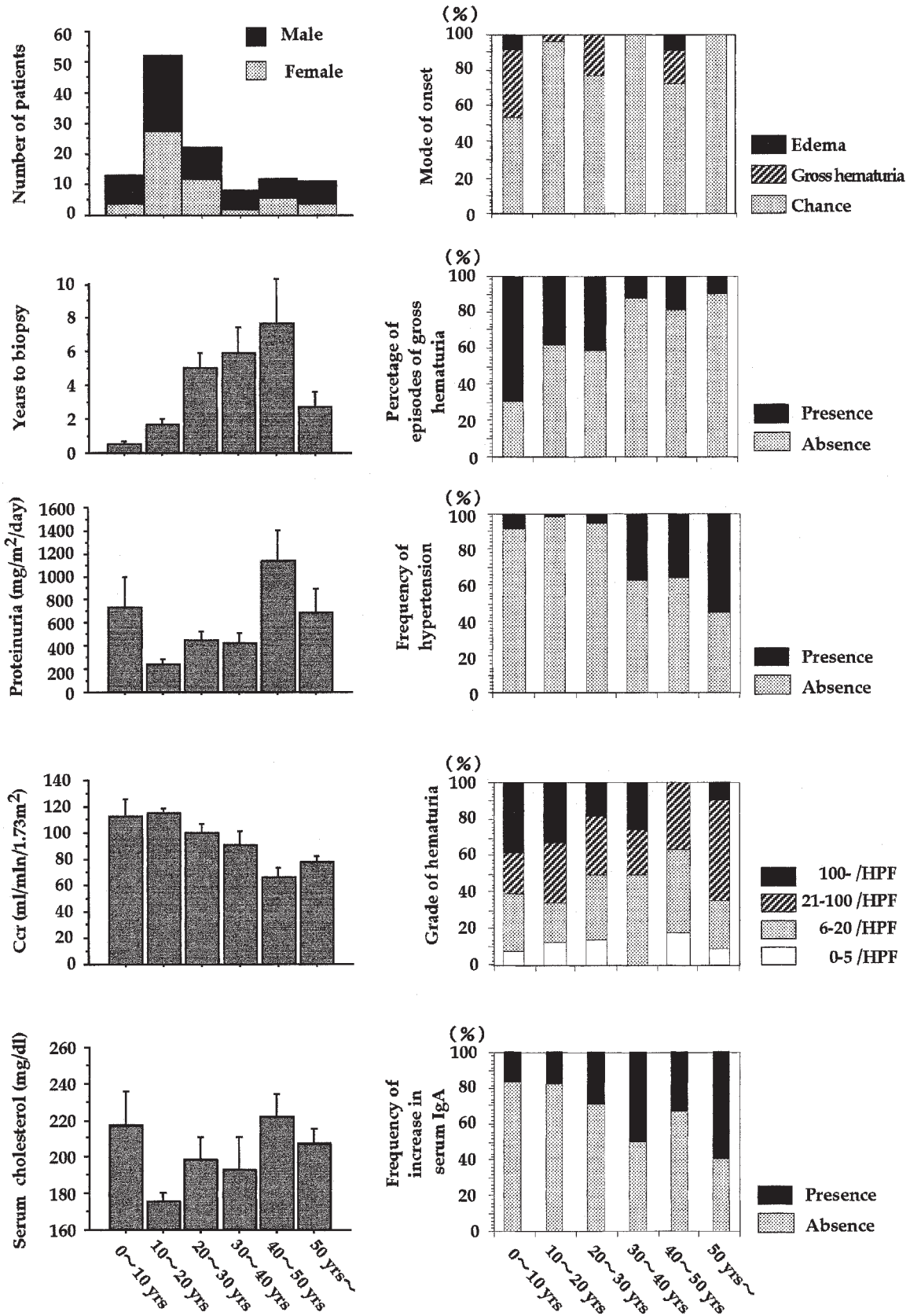


Fig. 1. Clinical features at biopsy in each decade of age

中等度以上の分節病変を1(mild), 軽度の global 病変を2(moderate), 中等度以上の global 病変を3(severe)に分類し, 各糸球体ごとの合計をすべての糸球体に3(severe)の病変があった場合に対する%で表した(全糸球体の平均値/ $3 \times 100$ )。癒着, 細胞性半月体, global sclerosis は病変を有する糸球体の%で表した。間質変化, 動脈硬化は標本全体の病変の程度を0(nil), 1(mild), 2(moderate), 3(severe)の4段階に半定量化した。いずれの項目も対象を年代別に6群に分類し, Fisherの直接計算法あるいはKruskal-Wallis検定を用い比較検討した。予後は血清クレアチニン値を用いて評価し, 最終観察時に12歳以下は1.2 mg/dl以上, 13歳以上は女性1.3 mg/dl, 男性1.5 mg/dl以上と定義したend-pointに至った慢性腎不全率を年代別にKaplan-Meier法より算出した。慢性腎不全に対する独立した危険因子は, Coxの回帰モデルを用い多変量解析した。

## 結 果

Fig. 1に年代別の臨床データを示す。生検時の年齢は10歳代が52人と突出していたが, その他の年代は10~20人であった。また, 年代による男女差はみられなかった。発見から腎生検までの期間は年齢とともに延長し, 40歳代で最長であった。発見動機は10歳未満群で肉眼的血尿, 浮腫で発見されることが多かったが, 他の年代は高頻度でchance血尿/蛋白尿で発見された。肉眼的血尿の既往は若年ほど高率であったが, 高血圧の合併率は10歳未満群とそれ以降は高年齢群ほど増加する傾向にあった。腎生検時の血尿の程度は若年のほうが強い傾向にあり, 蛋白尿, Ccrは10歳未満群とそれ以降は50歳以上群を除き高年齢ほど悪化する傾向にあった。血清コレステロール値, 高IgA血症合併率も10歳未満群とそれ以降は高年齢群ほど増加する傾向にあった。

Fig. 2に活動性病変の指標となるメサンギウム細胞増殖度, 癒着病変, 細胞性半月体形成を示す。メサンギウム細胞増殖度は10歳未満と40歳代群で高値であったが, 一定の傾向はみられなかった。癒着病変は10歳未満群とそれ以降は50歳以上群を除き高年齢ほど増加する傾向にあった。細胞性半月体は10歳未満と30歳代群で多くみられたが, 一定の傾向はみられなかった。Fig. 3に慢性病変の指標である糸球体硬化度, global sclerosis, 間質病変, 動脈硬化度を示す。いずれも10歳未満群とそれ以降は50歳以上群を除き高年齢ほど増加する傾向にあった。

Fig. 4に腎生検後の慢性腎不全への移行率を示す。治療は抗血小板剤を中心に行い, ステロイド剤は年代差なく38%に使用した。ステロイド剤の投与法は, 小児科領域ではプレドニゾロン1~2 mg/kg, 内科領域では40 mg/日で開始し, 1.5~2年かけて減量後中止している。平均3.8年(範囲2カ月~8.1年)の観察期間中, 10歳未満, 10歳代群では慢性腎不全例が1例もみられなかったが, 20歳以降は年齢とともに増加する傾向にあった。多変量解析ではすべての臨床・組織学的検査項目のうち, 年齢(>30歳)(リスク比20.8,  $p=0.004$ )と蛋白尿(>500 mg/m<sup>2</sup>/日)(リスク比15.4,  $p=0.011$ )が慢性腎不全に対する独立した危険因子であった(Table)。

## 考 案

IgA腎症は, 10歳未満では他の年代と異なり肉眼的血尿や浮腫で発症し, 臨床的にも組織学的にも病変の激しいいわゆる急性腎炎様発症が多くみられた。一般に, 生検時の高度蛋白尿や腎機能低下は予後不良因子といわれているが<sup>6,7)</sup>, 幼少時期に急性腎炎様発症するIgA腎症は例外で, ネフローゼや高度の組織学的活動病変がみられても, その後尿所見や活動性病変が次第に回復し, 予後は比較的良好である<sup>7,8)</sup>。今回の検討でも同様に, 慢性腎不全への移行は1例もみられなかった。10歳以降はいずれの年代もchance血尿/蛋白尿で発見されることが多く, メサンギウム細胞増殖度は一定の傾向がみられなかったが, 蛋白尿, 腎機能, 高血圧, 血清コレステロール値, あるいは糸球体硬化, 間質, 血管病変などの慢性病変は年齢とともに悪化した。慢性腎不全への移行例は20歳未満までは皆無であったが, 20歳以降は年齢とともに増加し, 多変量解析でも年齢が独立した危険因子であった。硬化性病変は細胞増殖に伴う成長因子やサイトカインなどにより生じるが<sup>9)</sup>, 高血圧による糸球体内圧の上昇を介してのメサンギウム細胞への伸展刺激<sup>10,11)</sup>, 高脂血症による糸球体への単球/マクロファージの浸潤<sup>12)</sup>, メサンギウム領域への脂質の沈着<sup>13)</sup>などを介しても形成されることから, メサンギウム細胞増殖度の違いが明らかでなくても, 高血圧や高脂血症の合併頻度の高い中高年齢層では慢性病変が増加し, 腎機能が悪化したものと考えられる。

病態が異なるため, 治療法あるいは治療に対する反応性も年齢により異なる。活動性病変が主体の小児科領域では, ステロイド, 抗血小板剤を中心とした治療で好結果が得られているが<sup>14,15)</sup>, 成人, 特に中高年齢層では, 硬化性

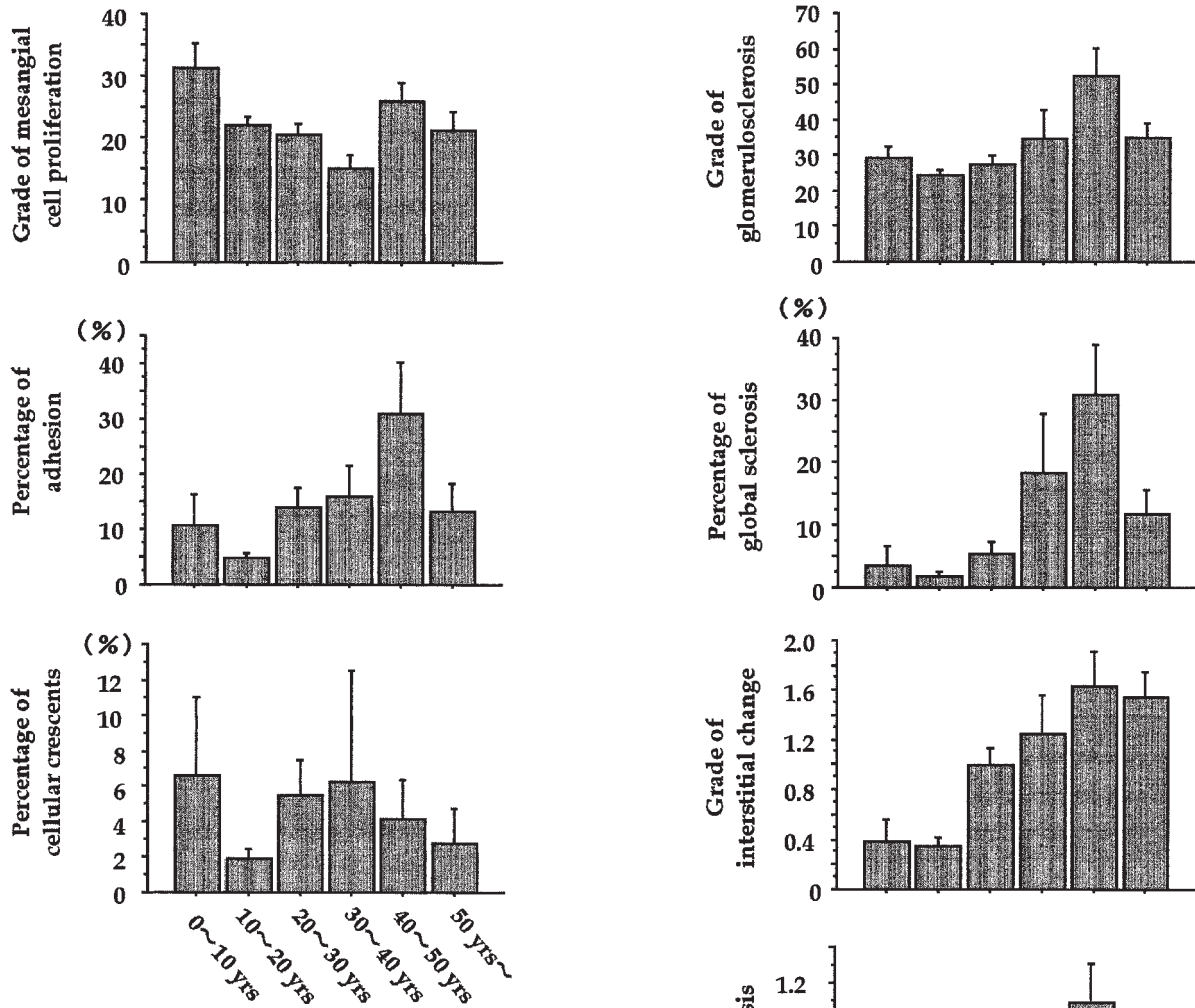


Fig. 2. Histologically active lesions  
Values are means  $\pm$  SEM.

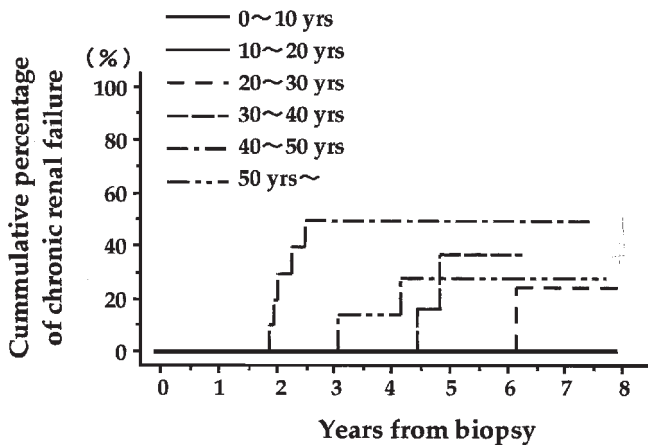


Fig. 4. Cumulative percentage of chronic renal failure

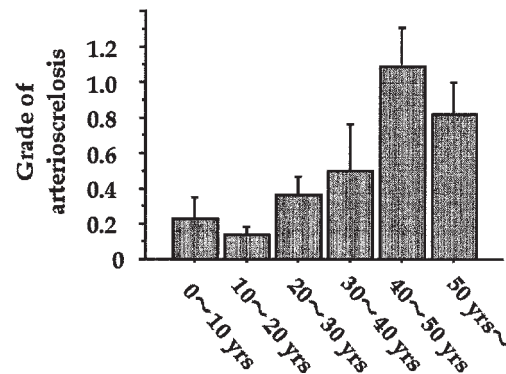


Fig. 3. Histologically chronic lesions  
Values are means  $\pm$  SEM.

Table. Risk factors for progression to chronic renal failure : results of multivariate analysis based on the Cox proportional-hazards regression model

Risk factor	Odds ratio (95 %CI)	p value
Age (> 30 years)	20.8 (2.6~167)	0.004
Proteinuria (> 500 mg/m <sup>2</sup> /day)	15.4 (1.5~125)	0.011

CI : confidence interval

病変が増加するためステロイド無効例が増加する<sup>16,17)</sup>。今回の検討でも同頻度でステロイド剤を使用したにもかかわらず、小児例の予後は成人例に比し極めて良好であった。

一方、慢性病変が主体の中高齢層では、病変自体を抑え込む効果的な治療法はないものの、早期発見、早期治療により予後の改善が期待される。今回の検討では、同じ中高齢層でも50歳以降は40歳代群に比し腎生検までの期間が短く、生検時腎機能、病理像が良好で、慢性腎不全への移行率が減少していた。50歳以降は高血圧の合併頻度が高率であったが、糸球体硬化度より global sclerosis の頻度が著しく減少していることから、生検までの期間が短く病変が比較的新しいため、高度に進行した荒廃糸球体数が少なかったものと考えられる。以上のことは、慢性病変が主体の中高齢層でも、IgA腎症が進行する以前に早期発見し治療を開始すれば、将来の腎機能低下を予防できる可能性を示唆している。治療法については今回の検討から明らかではないが、中高齢層の特徴として、高血圧、高脂血症の合併率が高く、糸球体硬化性病変と血管病変が多いことから、抗高脂血症剤や糸球体血行動態改善、アンギオテンシンIIによる細胞外基質産生の抑制を目的としたACE阻害剤<sup>18~20)</sup>などの使用を検討する必要がある。

## 結 語

10歳未満のIgA腎症は急性腎炎様発症が多いものの予後は良好である。10歳以降は chance 血尿/蛋白尿で発見されることが多く、メサンギウム細胞増殖度には一定の傾向はないものの、蛋白尿、腎機能、高血圧、血清コレステロール値、あるいは糸球体硬化、間質、血管病変などの慢性病変は年齢とともに悪化し予後も不良となる。活動性病変が主体の小児科領域では、ステロイド、抗血小板剤を中心とした治療が有効であるが、慢性病変の増加する成人では必ずしも有効ではなく、抗高脂血症剤やACE阻害剤などの使用を検討する必要がある。

## 文 献

1. Koyama A, Igarashi M, Kobayashi M. Natural history and risk factors for immunoglobulin A nephropathy in Japan. *Am J Kidney Dis* 1997 ; 29 : 526-32.
2. Ueda Y, Sakai O, Yamagata M, Kitajima T, Kawamura K. IgA glomerulonephritis in Japan. *Contrib Nephrol* 1977 ; 4 : 36-47.
3. 下田益弘, 飯高喜久雄, 河西紀昭, 桑尾定仁, 酒井 糾. 成人期に達した小児期 IgA 腎症キャリアーオーバー症例の

検討. *日児誌* 1995 ; 99 : 840-4.

4. Shigematsu H, Ito N, Ishigame H, Ehara T, Kato M, Washizawa K, Nakamoto A, Nakazawa K, Yamaguchi N, Duan HJ, Takami H, Kasahara H. Age-related character of glomerular lesions in IgA nephritis. *Jpn J Nephrol* 1990 ; 32 : 9-15.
5. Yoshikawa N, Iijima K, Maehara K, Yoshiara S, Yoshiya K, Matsuo T, Okada S. Mesangial changes in IgA nephropathy in children. *Kidney Int* 1987 ; 32 : 585-9.
6. Haas M. Histologic subclassification of IgA nephropathy : A clinicopathologic study of 244 cases. *Am J Kidney Dis* 1997 ; 29 : 829-42.
7. Ninaudet P, Murcia I, Beaufils H, Broyer M, Habib R. Primary IgA nephropathies in children : Prognosis and treatment. *Adv Nephrol* 1993 ; 22 : 121-40.
8. 瀧本浩幸, 吉野篤範, 水沢楠一, 下田益弘, 新村文男, 竹田 篤, 松谷秀智. ネフローゼ症候群で発症した IgA 腎症の予後. 第29回小児腎臓学会抄録集, 1994 : 117.
9. Wardle N. Glomerulosclerosis : The final pathway is clarified, but can we deal with the triggers ? *Nephron* 1996 ; 73 : 1-7.
10. Reiser BL, Corets P, Zhao X, Bernstein J, Dumler F, Narins RG. Intraglomerular pressure and mesangial stretching stimulate extracellular matrix formation in the rat. *J Clin Invest* 1992 ; 90 : 1932-43.
11. Homma T, Arai Y, Burns KD, Harris RC. Activation of S6 kinase by repeated cycles of stretching and relaxation in rat glomerular mesangial cells. *J Biol Chem* 1992 ; 267 : 23129-35.
12. Ding GH, Presekdiamond I, Diamond JR. Cholesterol, macrophages and gene expression of TGF beta-1 and fibronectin during nephrosis. *Am J Physiol* 1993 ; 264 : F537-44.
13. Kim SB, Kang SA, Cho YJ, Park SK, Cheong HIL, Lee JD, Hong CD, Park JS. Effects of low-density lipoprotein on type IV collagen production by cultured rat mesangial cells. *Nephron* 1994 ; 67 : 327-33.
14. Sharon P, Bergstein AM, Bergstein JM. Treatment of severe IgA nephropathy in children. *Pediatr Nephrol* 1989 ; 3 : 248-53.
15. 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 of combined therapy for newly diagnosed severe childhood IgA nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 1999 ; 10 : 101-9.
16. Kobayashi Y, Fujii K, Tateno H, Kurokawa A, Kamiyama M. Steroid therapy in IgA nephropathy : A retrospective study in heavy proteinuric cases. *Nephron* 1988 ; 48 : 12-7.
17. Julian BA, Barker CV, Woodford SY. Alternative-day predonine treatment of patients with IgA nephropathy (abstract). *J Am Soc Nephrol* 1993 ; 4 : 681.

18. Courser WG, Johnson RJ. Mechanism of progressive renal disease in glomerulonephritis. *Am J Kidney Dis* 1994 ; 23 : 193-8.
19. Cattran DC, Grennwood C, Ritchie S. Long-term benefits of angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy in patients with severe immunoglobulin A nephropathy : A comparison to patients receiving treatment with other anti-hypertensive agents and to patients receiving no therapy. *Am J Kidney Dis* 1994 ; 23 : 247-54.
20. 川村哲也, 吉田裕明, 高橋一典. ACE 阻害剤-IgA 腎症における有効例の特徴について-. *日腎会誌* 1995 ; 37 : 669.