

# 学校検尿における低補体血症と膜性増殖性腎炎の動向

大和市立病院小児科

飯 高 喜 久 雄

## はじめに

学校検尿が開始されてから25年経過し、私が茅ヶ崎市と平塚市における学校検尿の管理委員会に小児腎臓病専門医として参加し始めてから20年となる。この間神奈川県においても少子化の影響を受け、神奈川県予防医学協会の報告によると、以前対象学童は100万人を越えていたが、平成10年度は88万人となり、前年度より2万人の減少となっている<sup>1)</sup>。

神奈川県和学校検尿においては、三次精検によりおよそ0.1%の学童が尿異常を指摘されるが、無症候性血尿、微量血尿、無症候性蛋白尿、白血球尿や細菌尿など外来で経過観察されることが多いので、実質的に腎疾患と診断され、医療を必要とする者は0.02~0.03%となっている<sup>2,3)</sup>。学校検尿によりIgA腎症や膜性増殖性腎炎(MPGN)などいろいろな腎疾患が発見され、早期診断や治療が可能となり、末期腎不全への移行を防ぐあるいは遅らせるなどの効果があげられている<sup>4,5)</sup>。一方腎尿路系疾患の発見率は低い。

今回は学校検尿における腎炎の発見状況、低補体血症の頻度および小児MPGN患者の経過をまとめてみた。

## 1. 学校検尿によるMPGNとIgA腎症の発見状況

我々の経験では41例の小児MPGN患者のうち29例(71%)は学校検尿により尿異常が発見されている。また小児IgA腎症患者68例のうち41例(60%)がやはり学校検尿により尿異常が発見されていた<sup>4)</sup>。さらに学校検尿におけるMPGNとIgA腎症の発生頻度を調べてみた。1980~1985の6年間の茅ヶ崎

市および平塚市の調査によると、およそ9万3千人の学童に検尿を施行し、2次検尿陽性者の468人に血清C3値を測定した。19人に低補体血症を認めた。この内5人は血清C3値は30mg/dl以下に低補体血症を呈していた。この5人の低補体血症は5ヵ月以上続き、この内4人に腎生検が施行され、MPGNと診断された<sup>2)</sup>。倉山らは千葉市における1975-1992の18年間に約30万人の学童の検尿検査を施行し、121名(0.04%)のIgA腎症を診断したと報告している<sup>5)</sup>。

## 2. MPGNと低補体血症

また41例のMPGN患者の内発見時に低補体血症を認めた者は39例(95%)で、2例(5%)の者が正補体血症を示していた。成人のMPGN患者においては、低補体血症がみられるのは全体の64~77%であるという報告もある<sup>4)</sup>。これらの低補体血症が2ヵ月以上持続するのがMPGN患者の特徴である。このように持続する低補体血症は小児MPGN患者の診断に有用な検査項目であるといえる。

## 3. 学校検尿における低補体血症の学童の動向

1980年より1997年の18年間に茅ヶ崎市および平塚市において行われた学校検尿陽性者における低補体血症の頻度を6年毎にまとめて比較検討してみた(表1)。尿検対象学童は約15万4千人で、計992,346件の検尿が施行された。この期間に学童数は67.1%に減少した<sup>6)</sup>。三次精検において1,282人の血清C3を測定し、30人に低補体血症が認められた。C3値が30mg/dl以下の高度に低補体血症を認めた学童は12人であった。この内腎生検にてMPGNと診断された患者は7人であった。低補体血症の

表1. 1980年より1997年の18年間に発見された低補体血症を認めた検尿陽性学童の推移

期 間	2	3	4	合計
	1980-85	1986-91	1992-9	
検尿対象学童数	386,796	332,334	273,216	992,346
血清補体値測定対象者	468	495	319	1,282
低補体血症者	19(5)	9(6)	2(1)	30(12)
	4.1%	1.8%	0.6%	2.3%
	p<0.05		p<0.01	

( ) : 血清C3値が30mg/dl以下の学童数

(血清C3の正常値 : 53.0-97.0mg/dl, 1980-1991)

( : 50.0-90.0mg/dl, 1992-1997)

患者は1980年～1985年の第2期（19人）と比較して、1986年～1991年の第3期（9人）および1992年～1997年の第4期（2人）は共に頻度が低く、かつ減少傾向を示していた。1992年に東京都において行われた学校検尿において、326,257人の学童に第一次検尿検査が施行され、二次検尿陽性者の2,669人において血清C3が測定された。平均値より-3SD以下の低補体血症を認めた者は3例のみで、この内高度の低補体血症を示した1例のみに腎生検が施行され、MPGNと診断された。

#### 4. 北里大学病院における小児MPGN患者の動向

北里大学病院において1974年より1997年の24年間に腎生検を受けた547人の小児腎臓病患者の内57人が膜性増殖性腎炎と診断された<sup>6)</sup>。この内典型的なMPGNと診断されたのは47人、巣状分画型MPGN

が10人であった。これらの症例を6年毎に診断された患者数で比較してみると、1974年から1979年の第1期は13人（同期間の腎生検患者の9.6%）、年平均2.2人、1980年から1985年の第2期は25人（18.0%）、年平均4.2人で、1986年から1991年の第3期は12人（8.6%）、年平均2.0人、1992年から1997年の第4期は7人（5.3%）、年平均1.2人となっており、第2期と比較して第3期と第4期に減少傾向がみられた。第1、2期と第3、第4期を比較してもこの減少傾向は認められた（表2）<sup>6)</sup>。

#### 5. 諸外国におけるMPGN患者の動向

MPGN患者の減少傾向はヨーロッパやカナダにおいても報告されている（表3）<sup>6)</sup>。イタリアにおいては10年間でMPGN患者は腎生検患者の21%から6%に、フランスでは約半数にまたスペインでは17%から8%に減少しているという報告がある。これらは成人におけるMPGN患者の動向で、小児においても1980年代から1990年代にかけて年間2.6人から1.2人に減少したという報告がカナダから、また腎生検患者の11%から5%への減少がスペインから報告されている。一方アメリカにおいても1980年代以降著明な減少がみられたが、これは1975年より1979年の間に一時小児MPGN患者数が増加した後1974年以前の頻度に戻ったためとされた。さらにトルコでは小児MPGNの患者数は1981年から1992年まで腎生検患者の13~14%で安定して推移しているという報告もみられる。

表2. 1974年から1997年の間に北里大学病院において診断された小児膜性増殖性腎炎（MPGN）患者の推移

期 間	p<0.01				全患者数 1974-1997 合計	
	1 1974-79	2 1980-85	3 1986-91	4 1992-97		
腎生検患者数	136	139	139	133	547	
MPGN患者数	13(0)	25(3)	12(5)	7(2)	57(10)	
	9.6%	18.0%	8.6%	5.3%	10.4%	
MPGN患者数/年	2.2	4.2	2.0	1.2	2.4	
	p<0.05		p<0.05		p<0.01	

( ) : 巣状分画型MPGN患者数

表3. 諸外国における膜性増殖性腎炎（MPGN）患者の推移

国名	対象	期 間					報告年度
		患者数(腎生検患者に占める割合) 患者数/施設/年					
イタリア	成人	1972-75	1976-79	1980-83		1985	
		95(21%)	71(14%)	38(6%)			
		7.9	5.9	3.1			
フランス	成人	1971-76	1977-83			1985	
		105(16%)	46(8%)				
		17.5	6.6				
スペイン	成人	1977-81		1981-85		1986	
		26(17%)		10(8%)			
		6.5		2.5			
フランス	成人	1976-80		1981-85		1987	
		20(10%)		5(2%)			
		4.0		1.0			
カナダ	小児	1966-80		1981-85		1987	
		39		6			
		2.6		1.2			
スペイン	小児	1972-76	1977-81	1982-86		1990	
		27(11%)	40(7%)	32(5%)			
		0.4	0.6	0.5			
アメリカ	小児	1965-69	1970-74	1975-79	1980-84	1985-89	1992
		2.6	2.0	4.1	2.2	1.6	
		1981-84		1985-88	1988-92		
トルコ	小児	19(14%)		21(14%)	20(13%)		1994
		4.8		5.3	5.0		
		1974-79		1980-85	1986-91	1992-97	
日本	小児	13(10%)		25(18%)	12(9%)	7(5%)	2000
		2.2		4.2	2.0	1.2	

#### 6. 北里大学病院における小児MPGN患者の治療成績<sup>4)</sup>

北里大学病院において特発性慢性MPGNと診断された小児患者41人（男子21人、女子20人）についての治療経験をまとめてみた<sup>4)</sup>。発見時の年齢は3歳から15歳（平均9歳10ヵ月）で、観察期間は2年から16年（平均8年9ヵ月）であった。学校検尿で尿異常が発見された群（A群）29人と浮

腫や血尿などで発症した群（その他：B群）12人に分けて検討した。発見時血清クレアチニン値が1.0mg/dl以上を示した者はB群に2人、高血圧を認めた者はB群に6人、そしてネフローゼ症候群はA群1人、B群9人にみられ、補体値が正常の者は各群1人ずつみられた。MPGNのタイプはI型32人（A群23人、B群9人）、II型2人（各群1人）、III型7人（A群5人、B群2人）であった。MPGNの治療法はプレドニン1～2mg/kg(最高80mg)

隔日投与、あるいはメチルプレドニゾロン30mg/kg（最高1000mg）の3日間連日点滴投与に引き続きプレドニン1mg/kg隔日投与が診断確定後開始される、以後隔日投与にて徐々に漸減していく。以前はプレドニン、アザチオプリン、インドメタシ

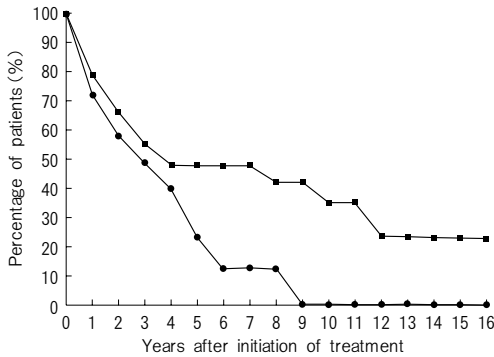


図1. Percentage of patients with proteinuria (■) and with haematuria (●) at each year after the initiation of treatment

ン、シクロフォスファミド各0.3mg/kg/dayの多剤少量カクテル療法が試みられていた。

最終観察時に24人の尿所見は正常化しており、

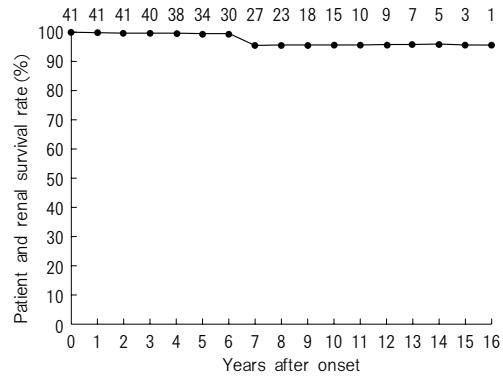


図2. Patient and renal survival rates.(The two rates were the same). Number of patients followed up each year is shown on the top

13人に蛋白尿(内ネフローゼ症候群4人)、3例に血蛋白尿が持続し、1例に血尿がみられた。血尿は治療開始後9年で消失し、蛋白尿は治療開始後5年で約50%となり、以後12年までに23%に漸減し、以後横ばいとなっていた(図1)。血清クレアチニン値が1.0mg/dl以上の患者は各群1例ずつみられたのみで、その内B群の1例は末期腎不全に陥り、死亡した。患者生存率と腎臓の機能残存率

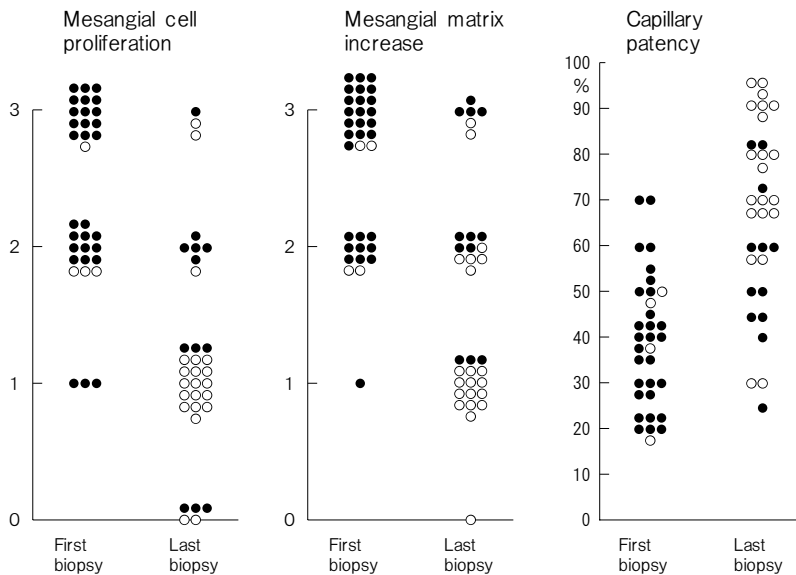


図3. Grade of mesangial cell proliferation, mesangial matrix and capillary patency at the first and last renal biopsies; ●, a patient with proteinuria; ○, a patient with remission of proteinuria at the last followup examination

Iitaka et. al	○	33	31	28	25	20	15	13	7	5	3	1						
Mc Enery et. al	△	45	44	42	39	35	32	26	21	20	19	13	11	9	8	8	8	8
Habib et. al	□	105	91	82	78	59	53	38	28	25	20	13	7	6	2	1	1	

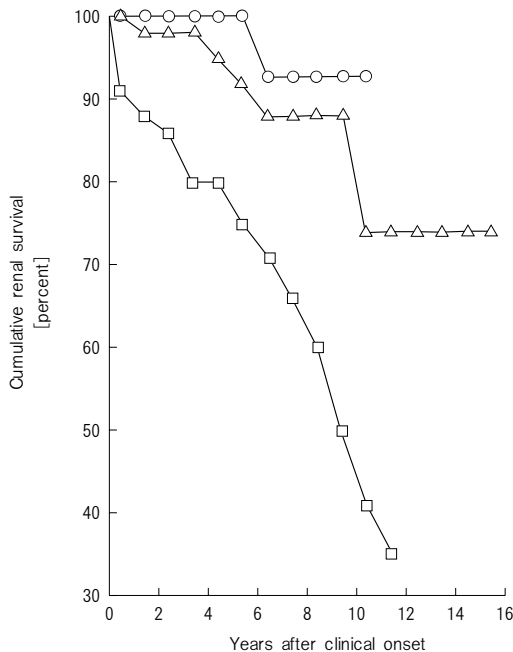


図4. Actuarial renal survival of patients with MPGN plotted against years after clinical onset.

は発見後10年および15年共96.5%と良好であった(図2)。腎生検による経過観察においても、メサンギウム細胞の増殖や基質の増加の改善、そして糸球体の血管腔の開存状態も改善がみられるようになった(図3)。ヨーロッパやアメリカの小児MPGN患者の腎臓の生存率の報告と比較するとその良好さがわかる(図4)。これは学校検尿により早期発見および早期治療が可能となった結果と考えられる。

#### まとめ

以上より北里大学病院における小児MPGN患者および学校検尿における低補体血症の発見頻度が減少傾向を示していることを報告した。この減少傾向の原因は不明である。低補体血症の頻度が低いため、対費用効果比より、血清C3の測定を三次精検よりはずすべきであるという意見もある。しかし学校検尿を施行し、尿検査陽性者の精密検査において、低補体血症はMPGNの診断に非常に有

用である。このため血清C3の測定は必須で、学校検尿を継続する場合には、血清C3の測定は三次精検項目に含めるべきであると考えられる。またわが国における小児MPGN患者の経過が良好な背景に、これらの患者が無症状の時期より学校検尿により早期に発見され、早期より治療が開始されていることが考えられた。

#### 【参考文献】

- 1) 神奈川県予防医学協会:腎臓病検診 事業年報 31:182-191, 2000
- 2) Iitaka K, Igarashi S, Sasaki T:Hypocomplementemia and membranoproliferative glomerulonephritis in school urinary screening in Japan *Pediatr Nephrol* 8:420-422, 1994
- 3) 藤原芳人:学校検尿によって発見された腎・尿路疾患児について<腎臓検診の成果と今後の課題>こども医療センター医学誌 28:1-8, 1999
- 4) Iitaka K, Ishdate T, Hojo M, Kuwao S, Kasai N, Sakai T.:Idiopathic membranoproliferative glomerulonephritis in Japanese children. *Pediatr Nephrol* 9:272-277, 1995
- 5) 宇田川淳子、倉山英昭、松村千恵子、秋草文四郎:学校検尿で発見されたIgA腎症の予後と治療について.日児誌 98:1231-1246, 1994
- 6) Iitaka K, S, Sakai T, Yagisawa K, Aoki Y:Decreasing hypocomplementemia and membranoproliferative glomerulonephritis in Japan. *Pediatr Nephrol* 14: 2000 (in press)
- 7) Murakami M, Tatsuma N, Tsugu H, Ambo K, Tsuchiya M, Yamamoto M, Yamauchi K:Incidence of hypocomplementemia in elementary and junior high school children with urinary abnormalities. *Acta Paediatr Jpn* 39:413-415, 1997