

原 著

山梨大学小児科における腎生検症例の臨床病理学的検討 —成人例との比較—

金井 宏明¹⁾²⁾, 沢 登 恵 美¹⁾, 小 林 杏 奈¹⁾, 後 藤 美 和¹⁾,
松 下 香 子¹⁾, 東 田 耕 輔¹⁾, 近 藤 哲 夫³⁾, 犬 飼 岳 史¹⁾

1) 山梨大学医学部小児科学講座, 2) 諏訪中央病院小児科,

3) 山梨大学医学部人体病理学講座

要 旨：小児腎生検症例の臨床病理学的特徴を明らかにするために、2011年～2020年までの10年間に当科で施行した腎生検症例101例の臨床診断と病理診断結果を、主に成人例の報告である腎臓病総合レジストリー（Japan-Renal Biopsy Registry：J-RBR）の結果と比較検討した。臨床診断では、J-RBRと同様に「慢性腎炎症候群」が42%と最も多く、85%が検尿異常での発見例であった。「ネフローゼ症候群」も同等の頻度だったが、「膠原病や血管炎に伴う腎障害」が小児でのIgA血管炎の発症頻度が多い事を反映して当科で特に高率であった。病理組織診断では、「慢性腎炎症候群」の原疾患として頻度が高い「IgA腎症」がJ-RBRと同様に最も多く同等の頻度だった。IgA腎症以外の「原発性糸球体疾患」では、「ネフローゼ症候群」の病理組織診断の結果を反映し「微小糸球体変化」は当科で高率だったが「膜性腎症」は低率だった。この結果は、腎臓専門医だけでなく、小児腎疾患診療に関わる多くの小児科医や内科医、泌尿器科医にとっても有益な情報となるものである。

キーワード 小児腎生検, 慢性腎炎症候群, ネフローゼ症候群, 微小糸球体変化, 紫斑病性腎炎

緒 言

腎生検の目的は、組織学的な評価により治療方針の決定や効果判定、予後の推定を行うことである。小児への腎生検は、超音波の導入や生検針の改良、麻酔管理の向上により現在では基本的検査法として定着し、当科も山梨県唯一の小児に対する腎生検施行施設として積極的に実施している。小児領域での一般的な腎生検の適応は表1に示す通りであるが、成人の腎生検症例との臨床診断や病理診断結果が異なる点も多く、成人領域で診療される腎疾患との頻度の違

いや小児特有の病態や疾患によるものと考えられる¹⁾²⁾。小児の腎生検症例の臨床病理学的特徴を成人例と比較し違いや類似点を明らかにすることは、小児腎疾患の中で腎生検を必要とする症例の実態の把握に役立つのみならず、腎臓専門医だけでなく小児腎疾患患者を初期診療する小児科医や内科医、泌尿器科医にとっても診療上有益な情報となる。しかし、過去に小児と成人での腎生検症例の臨床診断と病理組織診断の頻度を比較した報告はない。

今回、当科で施行した腎生検症例の臨床診断と病理診断結果を後方視的に抽出し、主に成人腎生検症例の報告である日本腎臓学会による腎臓病総合レジストリー（Japan Renal Biopsy Registry：J-RBR）の臨床診断と病理診断結果

表 1. 小児腎生検の適応疾患 / 病態

検尿異常
血尿単独：原則適応なし。腎不全の家族歴がある時には考慮
蛋白尿単独：尿蛋白クレアチニン比 0.5 g/gCr 以上持続，腎機能障害
血尿蛋白尿：原則適応。高血圧，腎機能障害，低補体血症では早期に検討
ネフローゼ症候群
先天性・ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群
腎炎性ネフローゼ症候群を疑う場合（血尿・高血圧・腎機能障害・低補体血症合併例など）
シクロスポリン腎症の評価（長期使用例）
二次性腎疾患
全身性エリテマトーデス
紫斑病性腎炎：高度蛋白尿が持続，腎機能障害を認める場合
その他の腎合併症を呈する膠原病や血管炎症候群など
急性腎障害
原因不明の急性腎障害（手術後やショックに合併するものは除く）
その他
移植腎：プロトコールならびにエピソード生検，薬剤性腎障害
文献 1) 2) より引用，一部改変

の頻度を比較した³⁾。

方 法

2011年～2020年までの10年間に当科で行った腎生検133件の中から初回施行101例を対象とし、患者背景、腎生検時の病態及び疾患、病理診断結果を電子カルテより抽出し、J-RBRにおける臨床診断、病理診断別に分類し、頻度を比較検討した。臨床診断と病理組織診断の頻度の比較はFisherの正確検定で行い、 $P < 0.05$ を有意差ありとした。統計処理には統計解析ソフトウェアEZRを使用した。比較したJ-RBRの報告は2009、2010年に登録された移植腎を除く固有腎生検7034例であり、20歳未満は12.0%、65歳以上が23.4%である。本研究は当院倫理委員会の承認を受けている（承認番号2423）。

当科では成人同様に超音波ガイド下での経皮的腎生検を行っている。穿刺部位を局所麻酔し

た後に、超音波ガイド下に自動式生検針を用いて腎下極から2～3回穿刺して検体を採取している。自動式生検針は16Gを用いているが、体格に応じて18Gも使用することもある。安静が保てない症例や十分な息止めができない症例に対しては文書による同意を得た上で全身麻酔薬を使用し、年少児や発達障害例、腎機能障害や出血傾向などを認めるハイリスク症例は手術室で施行している。なお、今回対象とした101例中60例は全身麻酔を使用しており、8例は手術室で施行した。5例は小児科医が施行したが、3例は泌尿器科に依頼し施行した。また、手術室では5例は麻酔科管理によって行われ、2例は小児科管理で行われていた。病理組織診断は、光学顕微鏡所見（HE、PAS、PAM、MT染色）と蛍光抗体法所見で評価し、2名以上の病理医によって行われる。また、電子顕微鏡所見も光学顕微鏡所見と蛍光抗体法所見による病理組織診断の補助診断の目的で外部委託し評価している。診断困難例に対しては臨床経過と症

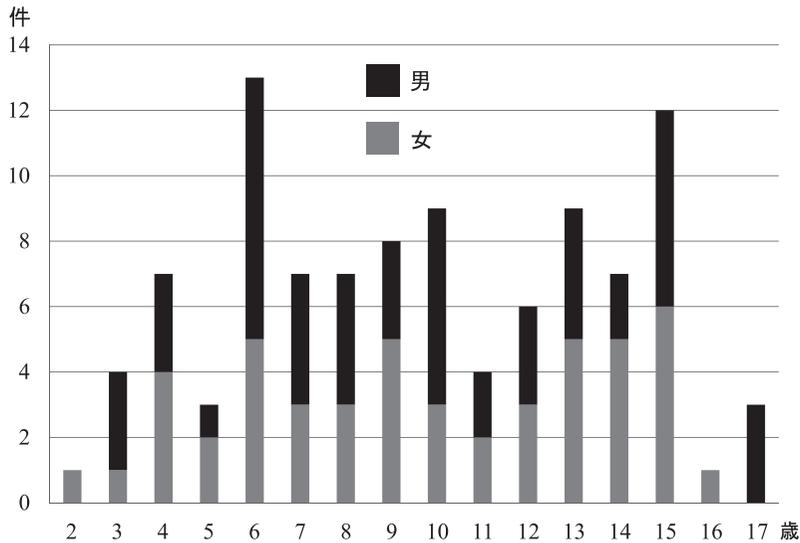


図1. 年齢分布, 性差

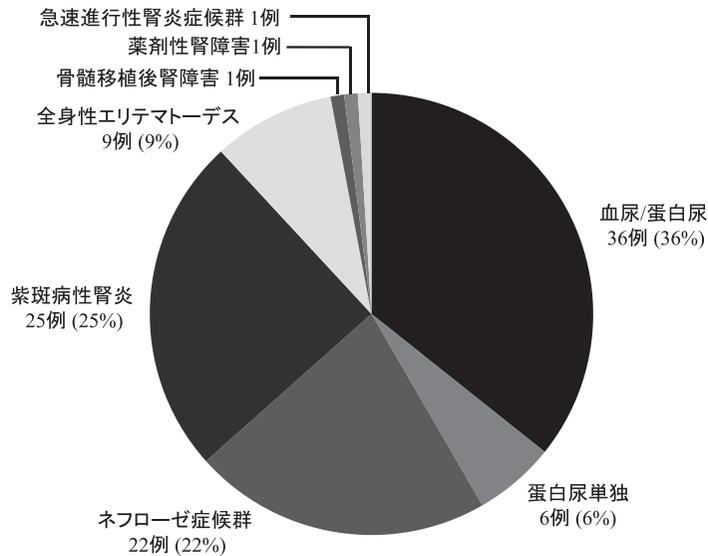


図2. 腎生検時の病態及び疾患

状, 家族歴などを総合的に判断し, 特殊染色や外部医療機関へ遺伝子検査も依頼している。

結 果

患者背景は, 年齢中央値 10.0 歳 (2.1–17.6 歳),

男 52 例, 女 49 例であった (図1)。腎生検時の病態及び疾患の頻度を図2に示す。最も頻度が多かったのは, 慢性腎炎症候群に分類される血尿 / 蛋白尿 36 例 (36%), 蛋白尿単独 6 例 (6%) であり計 42 例 (42%) だった。血尿蛋白尿 35 例中 30 例 (86%), 蛋白尿単独 6 例中 5 例 (83%)

表 2. 臨床診断

	当院	J-RBR	P 値
慢性腎炎症候群	42% (42 例)	52.5%	0.035
ネフローゼ症候群	22% (22 例)	24.9%	0.562
急速進行性腎炎症候群	1% (1 例)	7.0%	0.010
膠原病・血管炎に伴う腎障害	34% (34 例)	3.7%	<0.001
反復性または持続性血尿	0%	2.9%	—
代謝性疾患に伴う腎障害	0%	1.8%	—
急性腎炎症候群	0%	1.6%	—
高血圧に伴う腎障害	0%	1.3%	—
急性腎不全	0%	1.0%	—

表 3. 病理組織診断

	当院	J-RBR	P 値
IgA 腎症	25% (25 例)	31.0%	0.194
原発性糸球体疾患	35% (35 例)	27.7%	0.145
微小糸球体変化	57% (20 例)	32.0%	0.003
膜性腎症	6% (2 例)	30.2%	<0.001
巣状糸球体硬化	14% (5 例)	13.4%	0.804
メサングウム増殖性腎炎	9% (3 例)	13.0%	0.612
膜性増殖性糸球体腎炎	6% (2 例)	5.1%	0.698
半月体形成性壊死性糸球体腎炎	3% (1 例)	1.9%	0.495
糖尿病性腎症	0%	5.3%	—
ループス腎炎	11% (11 例)	2.1%	0.019
MPO-ANCA 陽性腎炎	0%	4.5%	—
高血圧性腎硬化症	0%	4.0%	—
紫斑病性腎炎	25% (25 例)	2.4%	<0.001
アミロイド腎症	0%	1.5%	—

が検尿異常で発見されていた。次点は紫斑病性腎炎で 25 例 (25%) だった。3 番目はネフローゼ症候群 22 例 (22%) であり、ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群は 7 例 (32%) で、15 例 (68%) が頻回再発型 / ステロイド依存性ネフローゼ症候群に対してのシクロスポリン腎症の評価目的だった。4 番目は全身性エリテマトーデス 9 例 (9%) であり、6 例 (67%) は尿異常

は認めていなかった。その他、骨髄移植後腎障害、薬剤性腎障害、急速進行性腎炎症候群も 1 例ずつ施行されていた。

J-RBR の報告での臨床診断、病理組織診断と当科の結果との比較をそれぞれ表 2、表 3 に示す。なお、J-RBR の報告にある「その他」を除いた 1% 以上の診断を抜粋した。臨床診断については、「慢性腎炎症候群」が当科 42%、

J-RBR 52.5% と共に最も頻度が多かったが、J-RBRの方が当科と比べ有意に高率だった。「ネフローゼ症候群」は当科 22%, J-RBR 24.9% と同等の頻度だったが、一方で「膠原病や血管炎に伴う腎障害」が当科では有意に高率だった(当科 34%, J-RBR 3.7%)。また、J-RBR では「急速進行性腎炎症候群」の頻度が 7.0% だったが、当科では 1 例のみ(1%) だった。その他、J-RBR では頻度が少ないものの一定数の報告があった「反復性または持続性血尿」, 「急性腎炎症候群」, 「高血圧に伴う腎障害」, 「急性腎不全」は当科では認めなかった。病理組織診断については「IgA 腎症」は当科 25%, J-RBR 31.0% と同等だったが、「ループス腎炎」は当科 11%, J-RBR 2.1%, 「紫斑病性腎炎」は当科 25%, J-RBR 2.4% と当科で有意に高率であった。IgA 腎症以外の「原発性糸球体疾患」の内訳では、「巣状糸球体硬化」は当科 14%, J-RBR 13.4%, 「膜性増殖性糸球体腎炎」は当科 6%, J-RBR 5.1% と同等であったが、「微小糸球体変化」が当科 57%, J-RBR 32.0% と当科で有意に高率であり、一方で、「膜性腎症」が当科 6%, J-RBR 30.2% と当科で有意に少ない結果であった。また、J-RBR で比較的頻度の高い「糖尿病性腎症」, 「MPO-ANCA 陽性腎炎」, 「高血圧性腎硬化症」, 「アミロイド腎症」は認めなかった。

考 察

本検討は小児腎生検症例の臨床診断と病理組織診断の頻度を成人と比較した初の報告である。今回の検討により当科における小児腎生検の特徴として、臨床診断では、慢性腎炎症候群が最も多く、ネフローゼ症候群についても成人例と同等だったが、膠原病や血管炎に伴う腎障害としての紫斑病性腎炎と全身性エリテマトーデスの頻度が高率であり、また、病理組織診断としては、IgA 腎症は同等だったが、微小糸球体変化、紫斑病性腎炎、ループス腎炎が高率であった。

慢性腎炎症候群は、蛋白尿や血尿が持続的に認められ、発見時、あるいは経過とともに浮腫、高血圧などの臨床症状や腎機能障害をきたす病態であるが、本邦では健診制度が確立されているため、多くは無症状の状態で見出される。小児においても集団検尿での発見例が大部分であり、当科でも 85% が 3 歳時検尿や学校検尿による集団検尿や偶然発見された検尿異常の指摘例であった⁴⁾。J-RBR の報告には慢性腎炎症候群における発見契機の内訳の記載はないが、成人でも健診での検尿異常による発見例が多くを占めている事が頻度が同等だった理由と考えられる。また、慢性腎炎症候群の原疾患は、IgA 腎症、膜性腎症、膜性増殖性腎炎、巣状糸球体硬化、ループス腎炎、遺伝性腎炎など多岐にわたるが、最も頻度が多い疾患は IgA 腎症である。小児においても同様で、特に血尿蛋白尿の原因としては IgA 腎症が最多であり、当科でも 71% を占め、J-RBR における病理組織診断結果と同等であった²⁾⁵⁾。また、表には示していないが、慢性腎炎症候群の 2 名が IV 型コラーゲン染色と遺伝子検査でアルポート症候群と診断されていた。

ネフローゼ症候群については、小児では約 90% が一次性であり、約 80% が病理所見が微小糸球体変化である微小変化型ネフローゼ症候群である⁶⁾。その 90% 以上はステロイドに対する反応性が良好であるため、成人ネフローゼ症候群では治療開始前に病理組織像を得る事が原則ではあるが、小児においては他の病型が疑われる場合以外にはステロイド治療が先行される⁷⁾⁸⁾。そのため、当科の方が、J-RBR と比較し頻度が少ない事が予測された。しかし、ステロイドに対する反応性が良好なネフローゼ症候群例でも小児では半数以上が頻回再発/ステロイド依存性ネフローゼ症候群となり免疫抑制剤を使用する症例が多い。シクロスポリンはそのような症例に対する免疫抑制剤の第一選択薬の一つであるが、寛解を維持するために長期使用を要する症例も多く、副作用として長期使用による腎障害(シクロスポリン腎症)がある。シ

クロスボリン腎症は腎機能障害を認めていない症例でも組織学的に病変を認めることがあるため、原則として2～3年毎に組織評価をする必要がある⁹⁾。当科でもネフローゼ症候群で腎生検を施行した22例中15例(68%)がシクロスボリン腎症の評価目的であり、加えて小児で診療対象となる腎疾患においてネフローゼ症候群が占める割合が大きいことが当科とJ-RBRで頻度が同等であった理由と考えられる。また、病理組織診断の「原発性糸球体疾患」の中での、「微小糸球体変化」と「膜性腎症」の違いが大きかったが、これは、臨床診断でのネフローゼ症候群における病理組織診断の成人との違い結果を反映していた事が考えられる。前述のように小児では約80%が微小糸球体変化の組織像を呈するが、成人例では膜性腎症の頻度が増加し、特に50歳以上であれば半数以上を占めるため、その事が今回の違いの理由であった⁸⁾。

J-RBRとの最も大きな差異は臨床診断での膠原病や血管炎に伴う腎障害と、病理組織診断でのループス腎炎と紫斑病性腎炎の頻度が当科で特に高率であった事が挙げられる。成人と異なり小児において腎障害を起こし得る膠原病や血管炎の大部分は全身性エリテマトーデスと紫斑病性腎炎である。全身性エリテマトーデスに対する腎生検は、成人では検尿異常、腎機能障害を伴う症例にループス腎炎の診断と組織分類および治療方針の決定のために施行される事が多い⁷⁾。しかし、小児では成人例と比較ループス腎炎の合併例が多く、また、蛋白尿や血尿がないsilent lupus nephritisが存在し重症型も少なからず認められる¹⁰⁾¹¹⁾。そのため、原則として小児では腎機能障害や尿異常を認めない症例でも組織評価は必要であり、当科でも全例に腎生検を施行する方針としている。また、紫斑病性腎炎については、小児IgA血管炎の30～50%に発症するが、多くは軽度から中等度の検尿異常で自然治癒するため、腎生検の適応は治療適応となりうる腎機能障害を呈する症例、急性腎炎症候群やネフローゼ症候群を呈する症例、高度蛋白尿持続例に限られる¹²⁾。そのため、予後

不良で重症例が多い成人と異なり、小児では腎生検が施行される紫斑病性腎炎の総数は少ないが、IgA血管炎の発症数が成人よりも多いことが、腎生検施行数が相対的に多くなり、その事が今回の結果を反映していたと考えられる¹³⁾。

本研究の限界として、単一施設での検討で症例数が少なく、また、他の小児腎生検施行施設との比較ができていない事が挙げられる。本邦においては、本検討のようにJ-RBRの分類に基づいて小児腎生検症例の臨床診断と病理組織診断を共に評価した報告がないため、当科の結果を本邦の小児腎生検症例の全体の傾向とは言えない可能性がある。しかし、小児の腎生検の適応については表1に示すような一定の基準があり、また小児に対する腎生検は当院のような専門施設で行われるため、当科と他の小児腎生検施行施設間での腎生検施行例の臨床診断と病路組織診断結果の分布に大きな違いはないとは考えられる。今後はJ-RBRのような本邦小児での多施設での検討が望まれる。

小児腎疾患診療は、検診で検尿異常を指摘された症例を含めクリニックや診療所、一般市中病院を最初の診療の窓口として、精査加療が必要な症例が腎生検可能な専門医療機関へ紹介されるシステムとなっている。そのため、腎生検の適応疾患や臨床病理学的な特徴について、初期診療を行う医療機関にフィードバックしていくことは重要である。特に人口が少ない市町村においては、初期診療は小児科医ではなく内科医や泌尿器科医に委ねられていることも多い。小児腎疾患の治療の遅れや見逃しを防ぐためにも、初期診療を担う腎疾患を専門としない小児科医や内科医、泌尿器科医に本検討結果が広く活用されることを期待する。

結 語

腎生検は治療方針や予後を推定する上で重要なものであるが、小児では特に侵襲性が高い検査であり、その適応については十分に考慮し、適切なタイミングで実施する必要がある。小児

における腎生検症例の臨床病理学的特徴と成人例との比較検討結果は、小児腎疾患診療に関わる臨床医にとって有用な情報であり広く活用されることが期待される。

検体処理をして頂きました山梨大学医学部付属病院病理部のスタッフの方々、手術室での腎生検にご協力頂きました三井貴彦教授をはじめ泌尿器科学教室の先生方、また、貴重な症例をご紹介して頂きました関連病院の先生方に深謝致します。

参考文献

- 1) 大田敏之：腎生検をいかに安全に行うか. 日本小児腎臓病学会雑誌. 29: 8-12, 2016.
- 2) 日本小児腎臓病学会編：小児腎臓病学 改訂第2版. 診断と治療社, 東京: 2017.
- 3) Sugiyama H, Yokoyama H, Sato H, Saito T, Kohda Y, *et al.*: Japan Renal Biopsy Registry and Japan Kidney Disease Registry: Committee Report for 2009 and 2010. *Clin Exp Nephrol.* 17: 155-173, 2013.
- 4) 日本小児腎臓病学会編：小児の検尿マニュアル. 診断と治療社, 東京: 2015.
- 5) Zhai Y, Xu H, Shen Q, Cao Q, Zhu G, *et al.*: Renal histological features of school-age children with asymptomatic haematuria and/or proteinuria: a multicenter study. *Nephrology (Carlton).* 19: 426-431, 2014.
- 6) 飯島一誠, 佐古まゆみ, 野津寛大：小児特発性ネフローゼ症候群. 日本内科学会雑誌. 109: 926-932, 2020.
- 7) 日本腎臓学会編：腎生検ガイドブック2020. 東京医学社, 東京: 2020.
- 8) 日本小児腎臓病学会編：小児特発性ネフローゼ症候群診療ガイドライン2020. 診断と治療社, 東京: 2020.
- 9) Hamasaki Y, Komaki F, Ishikura K, Hamada R, Sakai T, *et al.*: Nephrotoxicity in children with frequently relapsing nephrotic syndrome receiving long-term cyclosporine treatment. *Pediatr Nephrol.* 32: 1383-1390, 2017.
- 10) Takei S, Meno N, Shigemori M, Imanaka H, Mori H, *et al.*: Clinical features of Japanese children and adolescents with systemic lupus erythematosus: Results of 1980-1994 survey. *Acta Paediatrica Japonica.* 39: 250-256, 1997.
- 11) 日本小児リウマチ学会編：小児リウマチ学. 朝倉書店, 東京: 2020.
- 12) Pohl M: Henoch-Schönlein purpura nephritis. *Pediatr Nephrol.* 30: 245-252, 2015.
- 13) Pillebout E, Thervet E, Hill G, Alberti C, Vanhille P, *et al.*: Henoch-Schonlein Purpura in adults: outcome and prognostic factors. *J Am Soc Nephrol.* 13: 1271-1278, 2002.

Clinicopathological Study of Renal Biopsies in the Department of Pediatrics, University of Yamanashi: Comparison with Adult Cases

Hiroaki KANAI^{1,2)}, Emi SAWANOBORI¹⁾, Anna KOBAYASHI¹⁾, Miwa GOTO¹⁾, Kyoko MATSUSHITA¹⁾, Kosuke HIGASHIDA¹⁾, Tetsuo KONDO³⁾ and Takeshi INUKAI¹⁾

1) Department of Pediatrics, Faculty of Medicine, University of Yamanashi

2) Department of Pediatrics, Suwa Central Hospital

3) Department of Human Pathology, Faculty of Medicine, University of Yamanashi

Key words: Pediatric renal biopsy, Chronic nephritic syndrome, Nephrotic syndrome, Minor glomerular abnormalities, Henoch-Schönlein purpura nephritis