

無症候性血尿・蛋白尿の予後と HLA における疾患感受性

新潟大学医学部小児科学教室（主任：内山 聖教授）

大 場 正 巳

Prognosis and Susceptibility in the HLA System
of Asymptomatic Hematuria and/or Proteinuria

Masami OHBA

*Department of Pediatrics,
Niigata University School of Medicine
(Director: Prof. Makoto UCHIYAMA)*

The relationship between the HLA system and the long-term prognosis for ten years and over was studied in 483 patients with asymptomatic hematuria and/or proteinuria. HLA-A and B typing was examined in 365 patients and DR typing in 197 patients. 16 patients with a family history of hematuria and their relatives were typed for HLA-A, B and DR antigens, and their haplotypes were determined. 253 patients had been followed for ten years and over and evaluated their prognosis. The following results were obtained. 1) No significant increase or decrease of frequencies in HLA-A, B and DR antigens was observed in patients with asymptomatic hematuria and/or proteinuria as compared with the healthy control group. 2) Patients with asymptomatic hematuria became free from urinary abnormality in rate of 84.4% in ten years. No worsening of hematuria was observed in all of them except one with a family history of hematuria. They had a comparatively good prognosis. 3) No specific HLA-A, B and DR antigens were related to the prognosis of asymptomatic hematuria. 4) No specific HLA haplotypes were related to the familial hematuria. 5) Treatment with dipyridamole and/or trimetazidine hydrochloride was not effective to asymptomatic hematuria.

Key words: HLA, asymptomatic hematuria, prognosis

組織適合抗原, 無症候性血尿, 予後

Reprint requests to: Masami OHBA,
Department of Pediatrics, Maki
Municipal Hospital, Oaza Makiko 4368,
Makimachi Nishikanbaragun, Niigata,
953, JAPAN.

別刷請求先: 〒953 西蒲原郡巻町大字巻甲4368
巻町国民健康保険病院小児科 大場正巳

はじめに

昭和48年の学校保健法施行規則の改正にともない、全国で学校検尿が行われるようになり、以後多くの血尿・蛋白尿を有する児童・生徒が見つかるようになった。このうち無症候性血尿例については、数年の経過で自然消失する例が多く存在し、その予後は比較的良好であることが明かになってきた^{1)~7)}。一方、血尿・蛋白尿合併例では、IgA腎症などの慢性糸球体腎炎が背景に存在することが多く、特に蛋白尿の程度が強くなるに伴い腎組織変化も強くなり、長年月の後、腎不全にまで進行することも判明してきた⁸⁾⁹⁾。現在、小児科で管理されている慢性糸球体腎炎例の多くは、学校検尿が契機になって発見された症例である。

無症候性血尿・蛋白尿例の管理方式には、諸家により多少の差はあるもののほぼ定まった感があり⁶⁾、尿所見によっては腎生検が行われ腎組織型に応じた管理、治療が行われている。他方、腎生検の適応にならなかった無症候性血尿・蛋白尿例の予後については、遺伝的要因をはじめ様々な背景因子があることが推測されているが、不明な点も多い。もし、予後に関する因子が明らかになれば、今後の無症候性血尿・蛋白尿の管理に多に役立つことが期待される。したがって、本研究は、無症候性血尿患児を主体に10年以上の長期経過を調査すると共に、予後を左右する背景因子につき検討を加えた。

一方、組織適合抗原（以下 HLA）は、疾患感受性の面から、一部の腎疾患との密接な関連が現在まで数多く報告されている^{10)~13)}。そこで、本研究では、血尿・蛋白尿例の疾患感受性および予後と HLA の関係を検討するとともに、家族歴を有する血尿・蛋白尿例については、家族の HLA-haplotype をも検索し、血尿・蛋白尿の遺伝に HLA がどのように関与するかも併せて検討した。

対象と方法

1. 対象

昭和56年4月～昭和59年12月の間に、学校検尿で血尿・蛋白尿を指摘され、新潟大学医学部附属病院小児科外来を受診した小児483例（男204例、女279例）を対象とした。腎奇形、腎結石などの泌尿器科的疾患は除外した。早朝尿、および外来尿について検尿を行い、尿蛋白はスルホサリチル酸法にて、(±)以上を尿蛋白陽性と、血尿については×400による沈渣鏡検にて評価し、尿沈渣で赤血球5個/HPF以上を血尿陽性と判定した。

以上の基準に基づき血尿単独群、血尿・蛋白尿合併群、蛋白尿単独群にわけて検討した。また、蛋白尿単独群のうち起立性蛋白尿については、前彎負荷等の検査を行い診断した¹⁴⁾。

これらの症例について、HLA各抗原の出現頻度の差、長期予後の良否における HLA 各抗原の出現頻度の差をみることによって、HLAの血尿・蛋白尿例への関わりの有無を検討した。家族歴を有する症例については家族の HLA-haplotype の検査を行い、遺伝形式の検討も行った。

全対象例のうち、287例（男性124例、女性163例）については、初診より平成6年12月までの期間中に10年以上の臨床経過を追うことができた。このうち34例（血尿単独群20例、血尿・蛋白尿合併群12例、蛋白尿単独群2例）について腎生検が施行された。腎組織診断の内訳は、増殖性腎炎9例、微小変化群9例、Alport症候群4例、基底膜菲薄症5例、富核3例、IgA腎症2例、膜性増殖性糸球体腎炎1例、膜性腎症1例であった。

今回は腎生検をされずに経過観察された253例につき検討した。

これらの症例は、いずれも肉眼的血尿などの臨床症状がなく、血液検査、静脈性腎盂撮影でも異常のない例であった。これらを、血尿単独群、血尿・蛋白尿合併群、起立性蛋白尿群、蛋白尿単独群にわけ、それぞれの群につき検討した。

2. HLA typing

HLA typing は末梢血リンパ球を用い、Terasaki らの Lymphocyte Microcyto-toxicity Test に従って行った。抗血清は、Hoechst 社、望星社製のものを使用し、HLA-A 抗原10種、B 抗原18種、DR 抗原9種について typing を行った。HLA の表記は、使用した抗血清により第8回国際ワークショップの表記に従ったが¹⁵⁾、HLA-haplotype の検討では、一部の例について、用いた抗血清の関係で第9回国際ワークショップの表記に従った¹⁶⁾。

患者群と対照群との HLA 出現頻度の差の検定は、 2×2 表および Yates の補正を行い χ^2 値、相対危険度 (RR) を求め、P 値を算定した。この P 値に使用抗原数を乗じて修正 P (PC) を求め、これが 0.05 以下の場合に有意差ありと判定した。必要に応じ Fisher の直接確率計算法も併用した。

3. 予後判定

血尿・蛋白尿の改善率は、血尿・蛋白尿が陰性となり、月1回の検尿で1年以上にわたり正常尿所見が続いた場

合、改善ありと判断し、百分率で示した。改善時期は、血尿・蛋白尿の消失を確認した検査日とした。

成 績

1. HLA-A, B, DR 抗原との関係

対象症例を、血尿単独群、血尿・蛋白尿合併群、起立性蛋白尿群、蛋白尿単独群にわけ、それぞれの群につき検討した。

1) 血尿単独群

血尿単独群は320例で、平均年齢は10歳6カ月±3歳3カ月であった。男児例は128例、女児例は192例であった。男女間の平均年齢に差はなかった。このうち20個/HPF未満の血尿例は146例、平均年齢は10歳6カ月±3歳0カ月に、男児例は54例、女児例は92例であった。20個/HPFをこえる血尿例は174例、平均年齢は10歳6カ月±3歳5カ月に、男児例は74例、女児例は100例であった。血尿単独例249例についてHLA-A, B抗原を、139例についてはDR抗原を検索した(表1, 2)。その結果、DR7の増加傾向はみられたが、対照に比し有意ではなく、その他の抗原出現頻度についても差はなかった。血尿の程度を20個/HPF以下、20個/HPFを越える群に分けてみると、20個/HPF以下の血尿例ではBw60, DR7の増加傾向、DRw9の減少傾向はみられたが、いずれも有意差はなかった(表3, 4)。20個/HPFを越える血尿群ではBw60の増加傾向はみられたが、有意差はなく、その他の抗原出現頻度にも差はなかった(表5, 6)。

2) 血尿・蛋白尿合併群

血尿・蛋白尿合併例は74例、平均年齢は11歳10カ月±2歳11カ月に、男児例は33例、女児例は41例であった。67例についてHLA-A, B抗原を、33例についてDR抗原を検索した(表7, 8)。その結果、Bw60, DR7の増加傾向はみられたが、いずれも有意ではなかった。

3) 起立性蛋白尿群

起立性蛋白尿例は81例で、平均年齢は13歳5カ月±1歳10カ月に、男児例は39例、女児例は42例であった。43例についてHLA-A, B抗原を、20例についてDR抗原を検索した(表9, 10)。その結果、Bw52の減少傾向、Bw60とDR4, DR7の増加傾向はみられたが、いずれも有意ではなかった。

4) その他

起立性蛋白尿以外の蛋白尿単独例は8例(男4例、女4例)であった。症例が少ないため、今回はHLAの検討は行わなかった。

2. 家族歴を有する血尿例の HLA

44例に血尿の家族歴を認めた。このうち16家系について家族のHLAを検索した。

44例について、HLA-A, B, DR抗原の出現頻度を同様に検討したが、対照に比し有意差はなかった。

家族性血尿は常染色体優性遺伝することが知られている¹⁷⁾⁻¹⁹⁾。血尿の伝播がHLAと連鎖して行われるならば、血尿を有するものは同一のHLA-haplotypeを有する可能性がある。図1には二世代にわたって、図2は三世代にわたって血尿がみられる家系を示してある。図1のcase1ではA9-Bw61-DR1のhaplotypeが血尿発現に関わっているようにも思えるが、その他の8家系については特定のhaplotypeが血尿遺伝に関わっていると考えられる所見はなかった。case9に至っては一卵性双生児で同一のhaplotypeであるにもかかわらず、一方の児には血尿はなかった。このことは血尿発現には遺伝的要因だけでなく、出生後の外的因子が関わっていることを示すものと思われた。

3世代にわたって所見のみられる家系についてみると、case10はA2-B35-DR2が血尿発現に関わっているように思えるが、他の6家系については特定のhaplotypeが血尿遺伝に関わっていることを示唆する所見はなかった。

以上より、血尿の常染色体優性遺伝へHLA-haplotypeが関与している可能性は少ないものと考えられた。

3. 予 後

1) 血尿単独群

血尿単独群199例では、1年後には29.6%に尿所見の改善が見られ、年を追う毎に改善率は高まり、5年後には半数以上の例で、10年後には84.4%で改善がみられた(表11)。10年後でも尿所見が持続したものは24例で、このうち10例(41.7%)に血尿の家族歴がみられた。一方、尿所見改善群では、家族歴を有する症例は12例(7.7%)のみで、有意に低かった($p < 0.01$)。また家族歴がある症例の改善率(54.5%)は、家族歴のない血尿群の改善率(89.5%)より有意に低く($p < 0.01$)、血尿の遷延化要因に家族歴が関係すると思われた。

この血尿群を、20個/HPF以下と、20個/HPFを越える群に分けて同様の改善率をみると、血尿の程度が軽いほうが年毎の改善率はよく、また10年後の最終改善率もよかった($p < 0.05$)(表12, 13)。

さらに、血尿に対して、dipyridamoleやtrimetazidine hydrochlorideによる薬物治療が89例で行われたが、改善率は80.9%(72例)で、無治療群66例の改善率(90.0

表1 血尿単独例と HLA との関係

	血尿単独例 N=249		対 照 N=422	
	n	p.f.(%)	n	p.f.(%)
A1	2	0.8	5	1.2
A2	124	49.8	202	47.9
A3	3	1.2	6	1.4
A9	169	67.9	257	60.9
A10	54	21.7	95	22.5
A11	32	12.9	55	13.0
A28	2	0.8	1	0.2
A29	3	1.2	1	0.2
Aw31	16	6.4	24	5.7
Aw33	12	4.8	18	4.3
B7	12	4.8	45	10.7
B8	1	0.4	2	0.5
B12	39	15.7	62	14.7
B13	10	4.0	11	2.6
B14	2	0.8	0	0.0
B15	60	24.1	88	20.9
Bw16	21	8.4	47	11.1
B17	3	1.2	2	0.5
Bw21	4	1.6	1	0.2
Bw22	15	6.0	38	9.0
B27	0	0.0	3	0.7
Bw35	54	21.7	59	14.0
Bw48	14	5.6	56	13.3
Bw51	25	10.0	34	8.1
Bw52	62	24.9	115	27.3
Bw54	23	9.2	19	4.5
Bw60	25	10.0	16	3.8
Bw61	51	20.5	64	15.2

n, N; number
p.f.; phenotype frequency

表3 20/HPF 以下の血尿例と HLA との関係

	20/HPF 以下の血尿例 N=98		対 照 N=422	
	n	p.f.(%)	n	p.f.(%)
A1	2	2.0	5	1.2
A2	58	59.2	202	47.9
A3	0	0.0	6	1.4
A9	71	72.0	257	60.9
A10	23	23.5	95	22.5
A11	15	15.3	55	13.0
A28	0	0.0	1	0.2
A29	3 ¹⁾	3.1	1	0.2
Aw31	5	5.1	24	5.7
Aw33	4	4.1	18	4.3
B7	3	3.1	45	10.7
B8	1	1.0	2	0.5
B12	18	18.4	62	14.7
B13	8	8.2	11	2.6
B14	1	1.0	0	0.0
B15	22	22.4	88	20.9
Bw16	4	4.1	47	11.1
B17	2 ²⁾	2.0	2	0.5
Bw21	1 ³⁾	1.0	1	0.2
Bw22	8	8.2	38	9.0
B27	0	0.0	3	0.7
Bw35	23	23.5	59	14.0
Bw48	7	7.1	56	13.3
Bw51	13	13.3	34	8.1
Bw52	27	27.6	115	27.3
Bw54	8	8.2	19	4.5
Bw60	11 ⁴⁾	11.2	16	3.8
Bw61	21	21.4	64	15.2

- 1) $\chi^2=5.02$, RR=13.29, P=0.045, PC=2.61
 2) $\chi^2=0.92$, RR=4.38, P=0.325
 3) $\chi^2=0.05$, RR=4.34, P=0.683
 4) $\chi^2=8.93$, RR=3.20, P=0.011, PC=0.638

表2 血尿単独例と HLA との関係

	血尿単独例 N=139		対 照 N=130	
	n	p.f.(%)	n	p.f.(%)
DR1	8	5.8	14	10.8
DR2	23	18.7	48	36.9
DR3	5	4.6	1	0.8
DR4	55	39.6	48	36.9
DR5	13	9.4	14	10.8
DRw6	10	7.2	27	20.8
DR7	9 ¹⁾	6.5	2	1.5
DRw8	21	15.1	26	20.0
DRw9	17	12.2	34	26.2

- 1) $\chi^2=3.00$, RR=4.43, P=0.025, PC=1.45

表4 20/HPF 以下の血尿例と HLA との関係

	微小血尿例 N=50		対 照 N=130	
	n	p.f.(%)	n	p.f.(%)
DR1	2	4.0	14	10.8
DR2	13	26.0	48	36.9
DR3	2	4.0	1	0.8
DR4	21	42.0	48	36.9
DR5	2	4.0	14	10.8
DRw6	5	10.0	27	20.8
DR7	5 ¹⁾	10.0	2	1.5
DRw8	8	16.0	26	20.0
DRw9	4 ²⁾	8.0	34	26.2

- 1) $\chi^2=4.84$, RR=7.11, P=0.0370, PC=2.14
 2) $\chi^2=6.10$, RR=0.25, P=0.0091, PC=0.53

表 5 20/HPF をこえる血尿例と HLA との関係

	20/HPF をこえる血尿例 N=151		対 照 N=422	
	n	p.f.(%)	n	p.f.(%)
A1	0	0.0	5	1.2
A2	66	43.7	202	47.9
A3	3	2.0	6	1.4
A9	98	64.9	257	60.9
A10	31	20.5	95	22.5
A11	17	11.3	55	13.0
A28	2	1.3	1	0.2
A29	3 ¹⁾	2.0	1	0.2
Aw31	11	7.3	24	5.7
Aw33	8	5.3	18	4.3
B7	9	6.0	45	10.7
B8	0	0.0	2	0.5
B12	21	13.9	62	14.7
B13	2	1.3	11	2.6
B14	1	0.7	0	0.0
B15	38	25.2	88	20.9
Bw16	17	11.3	47	11.1
B17	1	0.7	2	0.5
Bw21	3 ¹⁾	2.0	1	0.2
Bw22	7	4.6	38	9.0
B27	0	0.0	3	0.7
Bw35	31	20.5	59	14.0
Bw48	7 ²⁾	4.6	56	13.3
Bw51	12	7.9	34	8.1
Bw52	35	23.2	115	27.3
Bw54	15	9.9	19	4.5
Bw60	14 ³⁾	9.3	16	3.8
Bw61	30	19.9	64	15.2

1) $\chi^2=2.71$, RR=8.53, P=0.122) $\chi^2=8.47$, RR=0.32, P=0.0033, PC=0.193) $\chi^2=6.73$, RR=2.59, P=0.0223, PC=1.29

表 7 血尿・蛋白尿合併例と HLA との関係

	血尿・蛋白尿例 N=67		対 照 N=422	
	n	p.f.(%)	n	p.f.(%)
A1	1	1.5	5	1.2
A2	27	40.3	202	47.9
A3	0	0.0	6	1.4
A9	53	79.1	257	60.9
A10	14	20.9	95	22.5
A11	13	19.4	55	13.0
A28	0	0.0	1	0.2
A29	1 ¹⁾	1.5	1	0.2
Aw31	8	11.9	24	5.7
Aw33	2	3.0	18	4.3
B7	5	7.5	45	10.7
B8	1 ²⁾	1.5	2	0.5
B12	11	16.4	62	14.7
B13	2	3.0	11	2.6
B14	1	1.5	0	0.0
B15	10	15.0	88	20.9
Bw16	9	13.4	47	11.1
B17	0	0.0	2	0.5
Bw21	2 ³⁾	3.0	1	0.2
Bw22	4	6.0	38	9.0
B27	0	0.0	3	0.7
Bw35	13	19.4	59	14.0
Bw48	4	6.0	56	13.3
Bw51	7	10.4	34	8.1
Bw52	13	19.4	115	27.3
Bw54	7	10.4	19	4.5
Bw60	7 ⁴⁾	10.4	16	3.8
Bw61	7	10.4	64	15.2

1) $\chi^2=0.22$, RR=6.38, P=0.5112) $\chi^2=0.02$, RR=3.18, P=0.7163) $\chi^2=3.36$, RR=12.95, P=0.1014) $\chi^2=5.72$, RR=2.96, P=0.053

表 6 20/HPF をこえる血尿例と HLA との関係

	20/HPF をこえる血尿例 N=89		対 照 N=130	
	n	p.f.(%)	n	p.f.(%)
DR1	6	6.7	14	10.8
DR2	23	25.8	48	36.9
DR3	3 ¹⁾	3.4	1	0.8
DR4	34	38.2	48	36.9
DR5	11	12.4	14	10.8
DRw6	5 ²⁾	5.6	27	20.8
DR7	4 ³⁾	4.5	2	1.5
DRw8	13	14.6	26	20.0
DRw9	13	14.6	34	26.2

1) $\chi^2=0.81$, RR=4.50, P=0.3692) $\chi^2=8.54$, RR=0.23, P=0.0023, PC=0.1333) $\chi^2=0.80$, RR=3.01, P=0.3700

表 8 血尿・蛋白尿合併例と HLA との関係

	血尿・蛋白尿例 N=33		対 照 N=130	
	n	p.f.(%)	n	p.f.(%)
DR1	4	12.1	14	10.8
DR2	5	15.2	48	36.9
DR3	2	6.1	1	0.8
DR4	13	39.4	48	36.9
DR5	4	12.1	14	10.8
DRw6	5	15.2	27	20.8
DR7	2 ¹⁾	6.1	2	1.5
DRw8	5	15.2	26	20.0
DRw9	4	12.1	34	26.2

1) $\chi^2=0.76$, RR=4.13, P=0.365

表 9 起立性蛋白尿例と HLA との関係

	起立性蛋白尿例 N=43		対 照 N=422	
	n	p.f.(%)	n	p.f.(%)
A1	1	2.3	5	1.2
A2	18	41.9	202	47.9
A3	0	0.0	6	1.4
A9	26	60.5	257	60.9
A10	8	18.6	95	22.5
A11	11	25.9	55	13.0
A28	1 ¹⁾	2.3	1	0.2
A29	0	0.0	1	0.2
Aw31	3	7.0	24	5.7
Aw33	2	4.7	18	4.3
B7	7	16.3	45	10.7
B8	0	0.0	2	0.5
B12	6	14.0	62	14.7
B13	2	4.7	11	2.6
B14	0	0.0	0	0.0
B15	9	20.9	88	20.9
Bw16	5	11.6	47	11.1
B17	1 ²⁾	2.3	2	0.5
Bw21	1 ¹⁾	2.3	1	0.2
Bw22	2	4.7	38	9.0
B27	0	0.0	3	0.7
Bw35	11	25.9	59	14.0
Bw48	0	0.0	56	13.3
Bw51	6	14.0	34	8.1
Bw52	4	9.3	115	27.3
Bw54	2	4.7	19	4.5
Bw60	5 ³⁾	11.6	16	3.8
Bw61	6	14.0	64	15.2

- 1) $\chi^2=0.59$, RR=10.02, P=0.353
- 2) $\chi^2=0.20$, RR=5.00, P=0.506
- 3) $\chi^2=3.89$, RR=3.34, P=0.071

表 10 起立性蛋白尿例と HLA との関係

	起立性蛋白尿 N=20		対 照 N=130	
	n	p.f.(%)	n	p.f.(%)
DR1	1	5.0	14	10.8
DR2	3	15.0	48	36.9
DR3	1	5.0	1	0.8
DR4	12	60.0	48	36.9
DR5	1	5.0	14	10.8
DRw6	0	0.0	27	20.8
DR7	3 ¹⁾	15.0	2	1.5
DRw8	2	10.0	26	20.0
DRw9	1	5.0	34	26.2

- 1) $\chi^2=6.02$, RR=11.29, P=0.0345, PC=2.00

表 11 血尿単独群の血尿改善率

	経過観察例	血尿消失例
1年後	199	59 (29.6%)
2年後	192	89 (46.4%)
3年後	183	101 (55.2%)
5年後	172	119 (69.2%)
10年後	155	131 (84.4%)

表 12 20/HPF までの血尿例の改善率

	経過観察例	血尿消失例
1年後	92	35 (36.1%)
2年後	92	52 (56.5%)
3年後	92	55 (59.8%)
5年後	90	68 (75.6%)
10年後	79	72 (91.1%)

表 13 20/HPF をこえる血尿例の改善率

	経過観察例	血尿消失例
1年後	102	24 (23.5%)
2年後	100	37 (37.0%)
3年後	91	46 (50.5%)
5年後	82	51 (62.2%)
10年後	76	59 (74.7%)

%, 60例) と有意差はなかった. これを, 20個/HPF 以下と20個/HPF を越える血尿群にわけて同様の検討をしたが, 治療の有無による改善率に有意差はなかった.

尿所見が持続した24例のうち, 1例は初発が20個/HPF 以下の血尿であったが, 10年目より血尿の悪化と蛋白尿の出現がみられた. この例は, 母, 祖母に血尿の家族歴があった. また別の1例は, 1年以上尿所見が正常であったにもかかわらず, その後再び発見時と同程度の血尿が出現した. 残り22例については, 尿所見は持続したものの悪化所見はなかった. 血尿が持続した群, 血尿が改善した群で HLA-A, B, DR 抗原の出現頻度を検討したが, 対照に比し有意差はなかった.

2) 血尿・蛋白尿合併群

血尿・蛋白尿合併群では, 尿所見の改善率は1年後で45.2%と血尿単独群に比し明かに高率である(表14). これは, この群には腎組織変化を有する可能性が高く, 経過観察されることなく腎生検の適応になったことによ

表 14 血尿・蛋白尿合併群の改善率

	経過観察例	血尿・蛋白尿消失例
1年後	31	14 (45.2%)
2年後	29	18 (62.1%)
3年後	28	21 (75.0%)
5年後	28	25 (89.3%)
10年後	27	26 (96.3%)

り、今回の検討から除かれていることや、尿所見の改善が多く例で1年以内にみられることから、溶連菌感染後糸球体腎炎などの良性疾患が含まれる可能性があるためと思われる。

3) 起立性蛋白尿群

起立性蛋白尿群では、44例について10年以上の経過が追えた。このうち4例(9.1%)は10年後でも蛋白尿が持続していた。4例の10年後の診断も初診時と同様であり、悪化した例はなかった。残りの40例は蛋白尿が消失

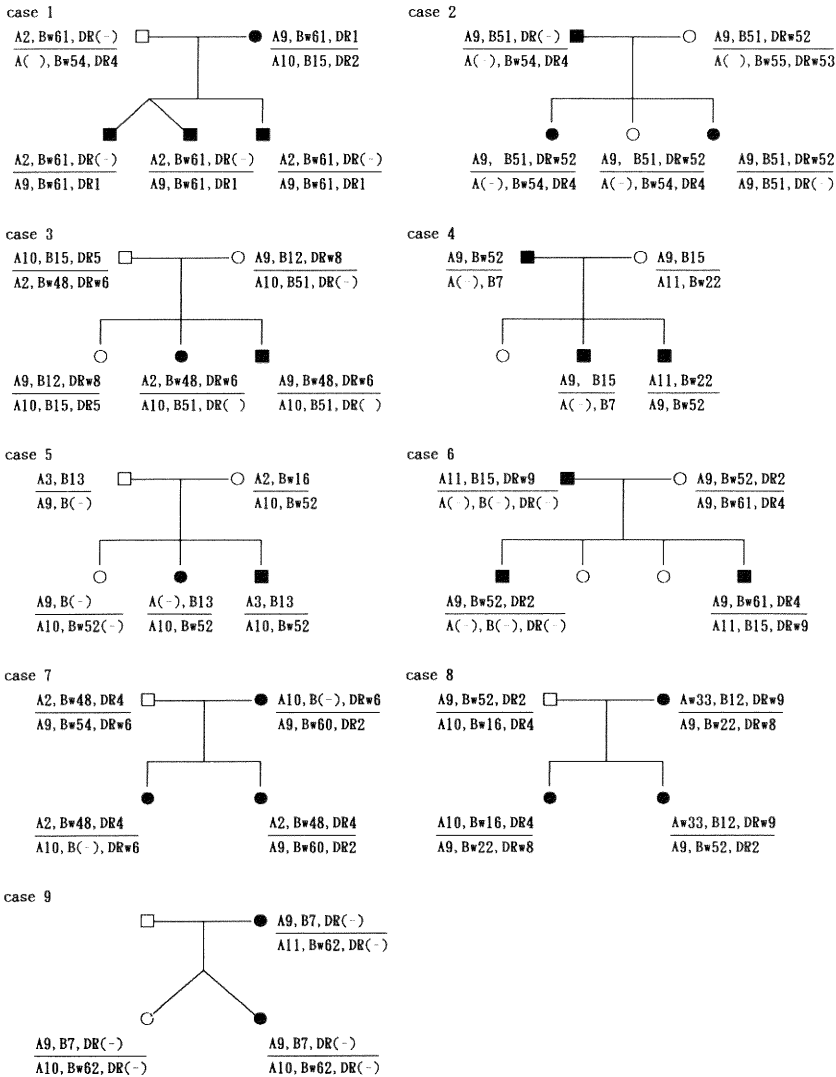


図 1

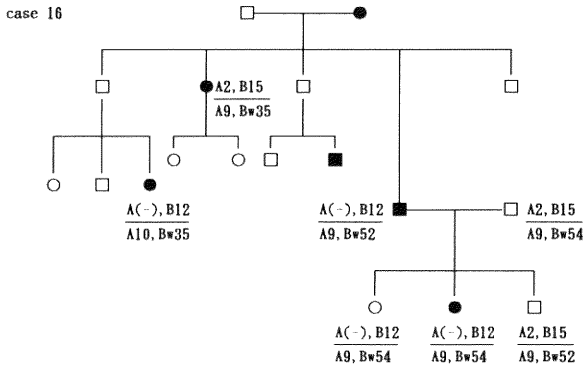
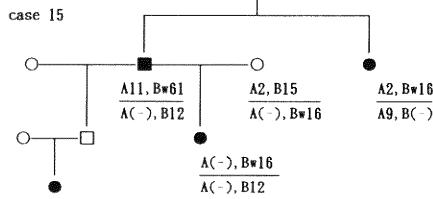
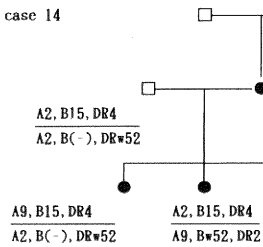
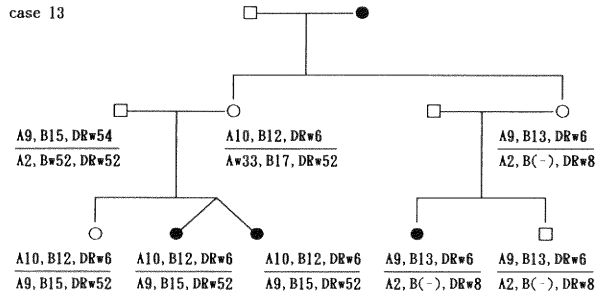
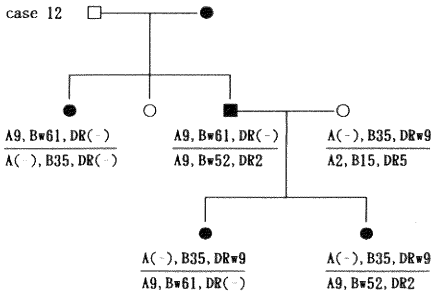
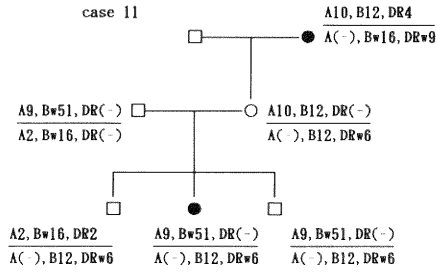
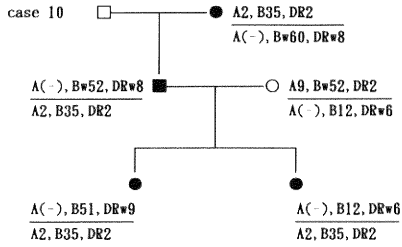


図 2

し、蛋白尿の再現はなかった。うち39例は、発見の翌年から蛋白尿は消失し、残りの1例は3年間蛋白尿が続いた後、消失していた。家族歴を認めるものはなかった。また、発見時の平均年齢が13歳5カ月と、他の群に比較して年長児に多かった。

4) その他

起立性蛋白尿以外の蛋白尿単独例では、3例で10年後の経過が追えた。初診時の蛋白尿の程度は、いずれも(+)程度で、このうち2例について腎生検が行われ、腎組織像は微小変化群であった。10年後にはいずれの例も蛋白尿は消失していた。

考 察

学校検尿で発見される尿異常者は、ほとんどが無症候性血尿例である。血尿・蛋白尿合併例は将来腎不全に進行する危険をはらんでおり、腎生検をはじめとする積極的な検査・治療が行われている。血尿、とりわけ20個/HPF以下の例については、経過観察のみで管理されることが多いが、どのような管理方針が望ましいか、未だに定まっていない。また、長期にわたる予後も今なお不明のままである。今回の検討で、無症候性血尿の大部分は予後良好であることが、改めて明らかになった。

無症候性血尿の腎生検組織については、多くが微小変化群といわれている。柳瀬²⁰⁾らによると、微小変化群のなかでIF、電顕の観察でも異常のないnormal例の多くは1年後には正常尿に移行したという。また、IgA腎症でも微小変化群については、3～5年で正常尿に移行する例もあったという。さらに、内藤²¹⁾らによれば組織像で増殖性変化があっても軽微な変化に滞っていれば、3～5年で改善を示す例があるという。このような事実から、血尿単独例については悪化の所見がない限り、腎生検は急ぐ必要はなく、少なくとも数年間は経過観察のみでよいと考えられる。ただ、家族歴を有する場合は、遷延化要因となるだけでなく、悪化要因になる可能性もあり、より慎重な対応が求められる。

Dipyridamole や trimetazidine hydrochloride による薬物治療は、血尿の軽重に関係なく、無症候性血尿の予後に影響を与えなかった。平田⁵⁾も、無症候性血尿に対する薬物治療は効果が認められないと報告している。他にも、無症候性血尿に対する治療は必要がないとの意見が多い⁶⁾⁷⁾。したがって、今回の成績も考慮し、家族歴のない血尿単独例に関しては、悪化所見がない限り、少なくとも10年間は経過観察のみでよいのではないかと考える。

無症候性血尿には、ある特定の HLA が疾患感受性の面から関与するばかりでなく、血尿の遷延化にも関わると報告されている²²⁾²³⁾。しかし、多数例を対象とした今回の検討では、血尿の発現や予後に HLA が特別な影響を与えている事実を示唆する所見は得られなかった。

家族性血尿の遺伝形式は、常染色体優性遺伝といわれており、明かに遺伝的関与が存在すると思われる。しかし今回行った HLA との検討では、疾患感受性を示す特異抗原の出現はなく、さらに特定の haplotype の関与も認めなかった。

結 論

1) 無症候性血尿の84.4%においては、10年後に血尿が消失しており、大部分が予後良好な疾患と考えられた。尿所見が軽度の例においてより改善率は高かった。悪化した例は1例(0.6%)のみであり、残り15%の例は不変であった。

2) 家族歴を有する血尿群における改善率は、家族歴のない血尿群に比べると低かった。

3) Dipyridamole や trimetazidine hydrochloride による無症候性血尿に対する治療は、血尿の軽重によらず10年後の予後に影響をあたえなかった。

4) 無症候性血尿における疾患感受性、10年予後の良否に関して、HLA の関与は認められなかった。さらに、家族性血尿への特定の HLA haplotype の関与も認められなかった。

5) 起立性蛋白尿の88.7%において、1年後に蛋白尿は消失していた。9.0%は、10年後まで蛋白尿が持続していたが、悪化した例はなかった。家族歴を認めた例はなかった。

謝 辞

稿を終えるに当たり、御指導と御校閲を賜りました新潟大学医学部小児科学教室内山 聖教授に、深謝致します。

参 考 文 献

- 1) 北川照男, 酒井 糾: 小児期発症腎疾患患者の疫学調査, 厚生省心身障害研究, 小児慢性腎疾患の予防, 管理, 治療に関する研究. 昭和60年度研究業績報告書(石丸隆治編), 282~286, 1986.
- 2) 北川照男, 酒井 糾: 小児期発症腎疾患患者の疫学調査, 厚生省心身障害研究, 小児慢性腎疾患の予

- 防, 管理, 治療に関する研究. 昭和61年度研究業績報告書(石丸隆治編), 314~318, 1987.
- 3) 北川照男, 酒井 糾: 小児期発症腎疾患患者の疫学調査, 厚生省心身障害研究, 小児慢性腎疾患の予防, 管理, 治療に関する研究. 昭和62年度研究業績報告書(石丸隆治編), 331~335, 1988.
 - 4) 村上睦美: 学校検尿の現状と事後措置. 日本医師会雑誌, 108: 1364~1368, 1992.
 - 5) 平田ひろこ: 小児の集団検尿によって発見された微量血尿についての研究. 日児誌, 87: 808~816, 1983.
 - 6) 和田博義, 村上睦美, 丸山健一: バイブリッジセミナーⅢ血尿のみかたとその管理. 日児誌, 97: 326~327, 1993.
 - 7) 東 徹: 無症候性血尿と蛋白尿. 日本医師会雑誌, 109: 1483~1487, 1993.
 - 8) 北川照雄: 慢性に経過する小児腎炎の疫学. 日腎誌, XXXI: 1229~1230, 1989.
 - 9) 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腎症の子後と治療について. 日児誌, 98: 1241~1246, 1994.
 - 10) 佐藤敬以子: 小児腎疾患における溶連菌成分に対する免疫応答性の免疫遺伝学的解析—第3報—. 新潟医学会雑誌, 103: 591~598, 1989.
 - 11) Komori, K., Nose, Y., Inoue, H., Tsuji, K., Nomoto, Y., Tmino, Y., Sakai, H., Iwagaki, H., Itoh, H. and Hasegawa, O.: Immunogenetical Study in Patients with Chronic Glomerulonephritis. Tokai J. Exp. Clin. Med., 8: 135~148, 1983.
 - 12) Naito, S., Kohara, M. and Arakawa, K.: Association of class II antigens of HLA with primary glomerulopathies. Nephron., 45: 111~114, 1987.
 - 13) Kasiwabara, H., Shishido, H., Tomura, S., Tuchida, H. and Miyajima, T.: Strong association between IgA nephropathy and HLA-DR4 antigen. Kidney Int., 22: 377~382, 1982.
 - 14) 小林 収, 岡田敏夫: 学校検尿の進め方・考え方—検査の実際と事後管理—. 宇宙堂八木書店, 東京, 1984.
 - 15) Tersasaki, P.I.: Histcompatibility Testing 1980. UCLA Tissue Typing Laboratory, Los Angeles, 1980.
 - 16) Albert, E.D., Baur, M.P. and Mayr, W.R.: Histcompatibility Testing 1984. Spriner-Verlag Berlin, Heidelberg, 1984.
 - 17) 松井 晶, 富山俊一, 深澤利之, 森沢佐歳, 武田公男, 篠原治道, 中谷壽男, 松田健史: 良性家族性血尿の臨床遺伝的研究—日本人, アメリカ人, ユダヤ人における比較—. 臨床遺伝研究, 6: 33~51, 1984.
 - 18) McConville, J.M., West, C.D. and McAdames, A.J.: Familial and nonfamilial benign hematuria. J. Pediat., 69: 207~214, 1966.
 - 19) Roger, P.W., Kurtzman, N.A., Bunn, S.M. and White, M.G.: Familial benign essential hematuria. Arch. Intern. Med., 131: 257~262, 1973.
 - 20) 柳瀬久美子, 金田幸司, 江永 言, 竹林茂夫: 学校検尿異常者糸球体の電顕組織像と臨床および子後. 日腎誌, XXXII: 1095~1101, 1990.
 - 21) 内藤茂樹, 北川照男: 慢性に経過する小児期発症糸球体腎炎の臨床病理学的研究. 日腎誌, XXXI: 275~286, 1989.
 - 22) 伊藤末志: 小児諸種腎疾患における HLA 抗原の研究, 第一編: Chance proteinuria and/or hematuria および Post-streptococcal acute glomerulonephritis について. 日児誌, 84: 1328~1335, 1980.
 - 23) 堺 薫, 伊藤末志: HLA と腎疾患: 免疫と疾患, 3: 337~344, 1982.

(平成8年3月11日受付)