

学 位 論 文 題 名

小児期発症 IgA 腎症における尿中 IL-6 値と
メサンギウム病変との相関に関する検討

学位論文内容の要旨

I は じ め に

IgA腎症は、小児慢性糸球体腎炎の代表的病型の一つで、最も高頻度にみられる。初期の報告では予後は良好であるとされてきたが、決して予後良好ではないことが明らかになってきた。治療を行うに際しては腎病変の重症度の評価が重要であるが非侵襲的な方法が理想的である。近年、Interleukin(IL-6)とメサンギウム増殖性腎炎の関係が明らかとなり、メサンギウム細胞の増殖の程度と尿中IL-6活性が相関を示すとの報告がなされるようになってきた。しかしながら、これまでの報告は、いずれもbioassay法によるものでその測定は煩雑であった。今回、尿中IL-6値をELISA法により測定し、小児のIgA腎症における糸球体病変の重症度と尿中IL-6値との相関について検討を行った。

II 対 象 と 方 法

1)対象

対象はIgA腎症患者28例(男児15例、女児13例)である。特発性微小変化型ネフローゼ症候群患者10例(男児7例、女児3例)、正常対照の小児11例(男児6例、女児5例)についても同様の測定を行った。

2)方法

IgA腎症患者において臨床的分析および各種腎機能検査を行い、生検腎組織についてWHOの組織分類を参考にしてI群(微小糸球体変化群)、II群(巣状分節性病変群)およびIII群(瀰漫性糸球体腎炎群)の3群に分類した。尿中IL-6は新鮮尿を1000rpm、10分間遠心分離した後、上澄を-20℃で保存し、ELISA法で測定し(最小

感度、4pg/ml)、尿中クレアチニン比で表現した。いくつかの症例においては、ペ
アではないが尿検体採取時に近い時点の血清について、同様にELISA法によりIL-6
の測定を行った。尿中IL-6値は、常用対数 $\log_{10}(X+1)$ で変換し、対数正規分布に従
うことを確認したのち、T検定もしくはWelch検定により検討を行った。また、その
平均値は幾何平均を用いた。

III 結 果

尿中IL-6値の幾何平均(mean $\pm$ S.E.)は、それぞれIgA腎症 1.619 $\pm$ 0.075、特発性
微小変化型ネフローゼ症候群 0.681 $\pm$ 0.174、対照群 0.506 $\pm$ 0.181であり、IgA腎
症において他の二群に比べ有意に高値であった(T検定により $p<0.001$)。またIgA腎
症患者のメサンギウム細胞増殖度別による結果では、幾何平均(mean $\pm$ S.E.)はそれ
ぞれI群(18例)1.432 $\pm$ 0.078、II群(5例)1.920 $\pm$ 0.181、III群(5例)1.987 $\pm$ 0.055で
あった。II群およびIII群ではI群に比べて増加傾向があり、I群との間に各々統計
学的に有意差を認めた(I群とII群間はWelchの検定により $P<0.1$ で、I群とIII群間
はT検定により $P<0.001$ で有意であった)。またII群とIII群の間では有意な差を認め
なかった。血清IL-6値は、いずれも4.0pg/ml以下と正常値であった。

臨床症状、各種腎機能および血尿の程度は、メサンギウム細胞増殖程度および尿
中IL-6値と相関はなかった。蛋白尿の程度はメサンギウム細胞増殖程度と尿中IL
-6値と相関傾向にあったが、統計学的には有意差は認められなかった。

IV 考 案

今回の検討では小児のIgA腎症においてメサンギウム病変(特にメサンギウム細
胞増殖)の進行程度と尿中IL-6のレベルとの間には相関があることが示唆された。
今回の検討においては、組織像はII群に属していたが、メサンギウム細胞の著明な
分裂像が認められた症例で、尿中IL-6値が最も高値であった。これはメサンギウム
細胞増殖におけるIL-6の役割を強く示唆する所見とも考えられた。しかしながら、
一方では明かなメサンギウム細胞の増殖程度と尿中IL-6の関係が認められない症例
もあり、メサンギウム増殖性腎炎にはIL-1、PDGFやTNFなどIL-6以外の因子が関与
している可能性も否定できなかった。

小児期のIgA腎症はメサンギウム細胞増殖や増生、硬化性病変が軽度のものが多
いが、このような症例ではメサンギウム増殖の開始段階にあるとも考えられ、その

意味でもいずれメサンギウム細胞におけるIL-6産生亢進が予想される。硬化性病変の比較的少ない小児期IgA腎症の尿中IL-6値は病変の活動性をよく反映し、その測定は有意義であることが考えられる。

ELISA法は、bioassay法に比べ感度は低くなるが、簡便で大量の検体を比較的短時間で測定することができるという利点を有する。IL-6がメサンギウム細胞よりのautocrine factorであるという点からもメサンギウム細胞の増殖を主病変とするIgA腎症の疾患活動性を評価する方法として、ELISA法による本症患者の尿中IL-6測定は有用な方法と考えられた。

V ま と め

小児期発症IgA腎症患者の尿中IL-6値をELISA法により測定し、以下の結論を得た。

- 1) IgA腎症患者の尿中IL-6値は微小変化群ネフローゼ症候群患者や正常コントロール群に比べ、有意に高値であった。
- 2) IgA腎症患者をメサンギウム病変により分類し、尿中IL-6値を検討したところその増殖程度と相関を示した。一部Ⅱ群症例においてⅢ群症例より高値を示した原因はIL-6の産生がメサンギウム細胞の増殖開始時や増殖過程に活発であり病変が進行したⅢ群では組織破壊像や硬化像を伴うようになったためであり、必ずしも病変のstageを反映しなかったと考えられた。
- 3) ELISA法は簡便かつ非侵襲的にIL-6を測定することができ、IgA腎症患者の疾患活動性の評価に役立つものと思われた。

学位論文審査の要旨

主 査 教 授 松 本 脩 三
副 査 教 授 吉 木 敬
副 査 教 授 小 林 邦 彦

学 位 論 文 題 名

小児期発症 IgA 腎症における尿中 IL-6 値と メサンギウム病変との相関に関する検討

IgA 腎症における IL-6 のメサンギウム細胞に対する autocrine growth factor としての役割を明らかにするために、小児期発症 IgA 腎症患者28名、特発性微小変化群ネフローゼ症候群患者10名及び正常コントロール 10名を対象に、最近開発された ELISA 法を用いて尿中 IL-6 を測定した。測定には随時尿を4℃、1000rpm で10分間遠心分離し、その上澄を用いた。IgA 腎症患者を WHO による糸球体疾患分類に従って以下の3群に分けた。即ち、微小糸球体変化群をI群 (18名)、巣状分節性病変群をII群 (5名)および瀰漫性糸球体腎炎群をIII群 (5名)とした。尿中 IL-6 の幾何平均値 (mean±S.E.) は、それぞれ、IgA 腎症患者 1.619 ± 0.075 (I群 1.432 ± 0.078 、II群 1.920 ± 0.181 、III群 1.987 ± 0.055)、ネフローゼ症候群患者 0.681 ± 0.174 、正常コントロール 0.506 ± 0.181 であった。尿中 IL-6 値はネフローゼ症候群患者や正常コントロールに比べ IgA 腎症患者において有意に増加しており、メサンギウム病変の強かったII群やIII群で特に増加の傾向を示した。II群の一部症例において尿中 IL-6 値が高値を示したことはメサンギウム細胞増殖がより盛んであり、一方、III群の一部症例で低値であったことは、硬化性病変が進行している症例では IL-6 産生能が低下している可能性があると考えられた。これらの結果は、IL-6が IgA 腎症においてメサンギウム細胞増殖のための成長因子として重要な役割を果たしていること、又 ELISA による尿中 IL-6 測定は IgA 腎症患者におけるメサンギウム細胞増殖度と疾患活動性を簡便かつ非侵襲的に評価する有用な方法であることを示しており、学位論文として評価し得るものと考えられた。発表後、副査の吉木、小林両教授からそれぞれの専門領域から各数問の質疑が行われ、更に後日個別的に審査が行われたが、いずれに関しても妥当とする評価が得られ合格と判定された。