

MRSA が産生したスーパー抗原により間質性腎炎をきたし急性腎不全に至ったと考えられた 1 例

大和田一博 栗原 怜 大藪英一 桜井祐成
竹内正至 小野田教高 米島秀夫
北村博司* 葉山修陽**

A case of interstitial nephritis induced by a super antigen produced by Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) presenting as acute renal failure

Kazuhiro OWADA, Satoshi KURIHARA, Eiichi OSONO, Yuusei SAKURAI, Masashi TAKEUCHI, Noritaka ONODA, Hideo YONESHIMA, Hiroshi KITAMURA*, and Naoaki HAYAMA**

Department of Nephrology, Kasukabe Shuwa Hospital, Saitama,

*Department of Pathology, Nippon Medical School, Tokyo,

**Department of Nephrology, Chiba Hokuso Hospital, Nippon Medical School, Chiba, Japan

We report the case of a 21-year-old man who had been developing acute renal failure with Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) colitis and sepsis. He was admitted for consciousness disturbance, nausea, vomiting, and diarrhea. Oliguria was also observed and his serum creatinine level was elevated to 10 mg/dl. Urinary protein was positive and an abundance of hyaline cast were seen in urinary sedimentation. Diarrhea and pyrexia were prolonged and serum C-reactive proteins were elevated, but lymphocyte and leukocyte counts temporarily decreased from the 3rd to the 6th hospital day and remained low until normalizing after the 14th day. His clinical symptoms improved with hemodialysis (HD) and effective antibiotic therapies. An MRSA strain producing toxic shock syndrome toxin-1 (TSST-1), a super antigen which specifically stimulates human $V\beta_2$ -positive T cells, was separated from his feces and blood.

To ascertain the cause of his renal dysfunction, a renal biopsy was performed on the 8th day. His renal histology revealed acute interstitial nephritis with severe inflammatory cell infiltration around the medullary areas without glomerular changes. Most of the infiltrated cells were small monocytes, and lymphoid cells were rich in the interstitium. With immunohistochemical staining, over 70 % of T-cells were $V\beta_2$ -positive.

TSST-1-producing MRSA was detected in his blood specimen. Furthermore, $V\beta_2$ -positive T cells were accumulated in the renal intersitium, and transient lymphocytopenia was observed.

These data suggested the following possible pathogenesis for interstitial nephritis : TSST-1 acts as a super antigen in the renal interstitium where major histocompatibility complex (MHC) is class-2-positive, thereby resulting in interstitial nephritis with T cell migration.

Jpn J Nephrol 1999 ; 41 : 89-94.

Key words : Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA), toxic shock syndrome toxin-1 (TSST-1), acute renal failure, interstitial nephritis, super antigen

緒 言

1978年, Toddらが黄色ブドウ球菌の毒素による肝不全, 腎障害など多臓器障害の小児例を報告¹⁾して以来, 黄色ブドウ球菌の産生する toxic shock syndrome toxin-1 (TSST-1)²⁾ や *Staphylococcal enterotoxin* (SE) に関連した病態 (toxic shock syndrome: TSS)³⁾ が知られるようになった。これらの外毒素はスーパー抗原として働き, ある特定の可変域 (V 領域) を示す T 細胞レセプターを有する T 細胞を polyclonal に活性化する⁴⁾。TSST-1 は $V\beta_2$, SEB は $V\beta_{11}$, SEC 群は $V\beta_3$, 陽性細胞を活性化するため, 通常抗原での刺激と異なり全 T 細胞の 5~10% が活性化される⁵⁾。そして, TSS の病因の一部に, この大量に活性化された T 細胞が臓器障害の進展に関与していると考えられている⁶⁾。

われわれは Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) の産生する TSST-1 が, スーパー抗原として間質性腎炎発症に関与した可能性が考えられた症例を経験した。これまで, MRSA が関与した間質性腎炎の報告はまれであり, 過去に臨床報告は見られない。さらに, 本例では TSS での急性腎不全の発症要因について示唆に富む知見を得たので報告する。

症 例

患 者: 21 歳, 男性, フリーアルバイター

主 訴: 下痢, 嘔吐, 意識障害

家族歴・既往歴: 特記すべきことなし。常用薬剤および最近の抗生剤使用歴なし。

現病歴: 生来健康で入院歴, 通院歴はない。高校生の頃より, 日常, 自室にこもっていることが多かった。食事は偏食が強く, 朝食, 昼食はスナック類で済ませることが多かった。平成 7 年 10 月 13 日頃より食欲が低下し, 15 日頃より嘔吐下痢が続き, 20 日の朝, 洗面所で意識が朦朧となって転倒しているところを発見され, 救急車にて当院へ搬送入院となった。

入院時現症: 身長 167 cm, 体重 52.0 kg, 意識混濁 (JCS-300), 体温 37.7°C, 脈拍 120 回/分, 整, 血圧 108/40 mmHg, 呼吸数 24 回/分。眼瞼結膜の貧血, 眼球結膜の黄疸は認めなかった。皮膚は乾燥していたが皮疹は認めなかった。表在リンパ節は触知せず。咽頭, 扁桃の発赤, 腫脹も認めなかった。心音には異常を認めず。肺野に雑音を聴取せず。腹部は平坦で肝, 脾, 胃を触知せず。四肢に浮腫を認めなかった。神経学的所見では, 病的反射や, 膝蓋腱, アキレス腱反射の亢進, 左右差を認めなかった。

入院時検査成績 (Table 1): 検尿で尿蛋白 (++) , 糖 (+) , 沈渣で上皮, 硝子, 顆粒および上皮円柱を認めた。

Table 1. Laboratory data on admission

Urinalysis		Blood chemistry		Serological test	
pH	6.0	TP	8.4 g/dl	CRP	0.1 mg/dl
protein	(2+)	GOT	22 U/l	IgG	752 mg/dl
glucose	(+)	GPT	17 U/l	IgA	98 mg/dl
occult blood	(-)	Alp	209 U/l	IgM	120 mg/dl
aseton	(-)	LDH	356 U/l	C ₃	59 mg/dl
sediments ;		CPK	115 U/l	C ₄	30.9 mg/dl
RBC	1-6/HPF	TC	255 mg/dl	ANA	(-)
WBC	1-4/HPF	UA	23.4 mg/dl	anti DNA Ab	(-)
Cast (hyaline, granule, epithelial)		BUN	47.5 mg/dl	CD4/CD8	1.9
Blood		Cr	4.2 mg/dl	HIV Ab	(-)
WBC	14,200/mm ³	Na	141 mEq/l	β_2 MG (urine)	>8,000 μ g/l
Hct	30 %	K	2.7 mEq/l	NAG (urine)	33.7 U/l
Hb	12.8 g/dl	Cl	75 mEq/l	Arterial blood gas	
Plt	87.1 $\times 10^4$ /mm ³	Ca	10.2 mg/dl	pH	7.237
Blood coagulation test		P	10.9 mg/dl	pO ₂	103.1 mmHg
PT	59.2 %	Lactate	263.2 mg/dl	pCO ₂	37.5 mmHg
APTT	60.4 sec	Pyruvate	7.6 mg/dl	HCO ₃ ⁻	15.4 mmol/l
HPT	53.9 %				
Fib	472 mg/dl				
PIVKA2	<0.07 AU/ml				

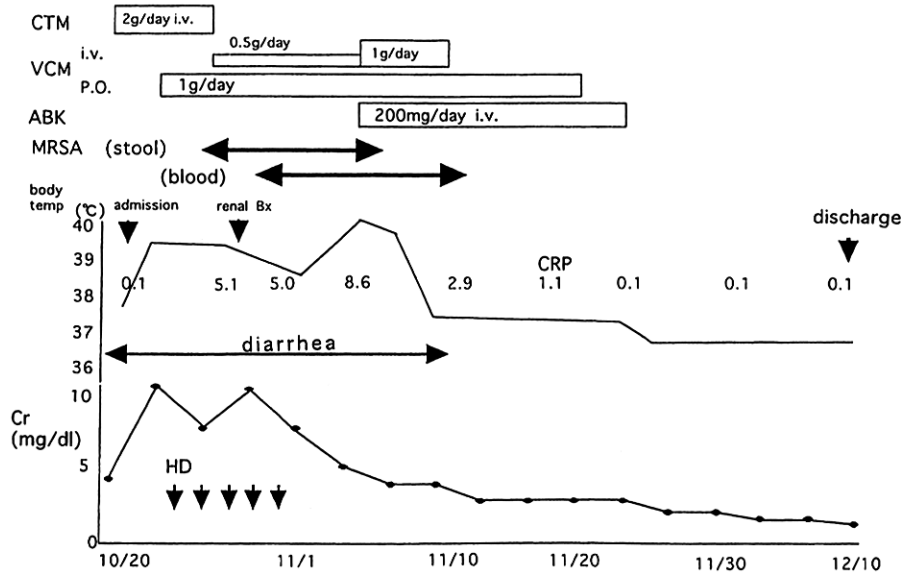


Fig. 1. Clinical course

β_2 マイクログロブリン, NAG とも高値を示し, 尿細管障害を疑わせた。血算では, 白血球, 血小板は増多し, また, 赤血球は著明な小球性低色素状態であった。生化学検査で, LDH, 総コレステロールの上昇, 尿酸, BUN, クレアチニン(Cr)の上昇, 高リン血症と腎機能障害を認めた。低クロール血症および動脈血ガス分析で, 重炭酸, pHの低下とアニオンギャップの増大した著明な代謝性アシドーシスの状態を認めた。血清乳酸値ピルビン酸の著明な上昇が認められ, 乳酸アシドーシスと診断した。凝固系では APTT, PT, HPT の延長が認められた。免疫系では IgG が低下していたが, 第 18 病日の再検で正常化していた。HIV 抗体陰性, 末梢血 T 細胞の CD4/CD8 比は正常範囲であった。胸部 X 線写真上異常所見は見られず, 心電図上は洞性頻脈以外異常所見は認めなかった。腹部超音波検査, 腹部 CT 上脾腫やリンパ節の腫脹も認めなかった。

入院後経過 (Fig. 1): 入院時より下痢, 嘔吐, 発熱を認めたため, 原因菌不明のまま抗生剤 (CTM) 投与を開始した。後日, 入院時便培養で MRSA が検出されたことが判明し, MRSA 腸炎の診断のもとに, バンコマイシン (VCM) 1 日 1 g の経口投与の併用を開始した。しかし, VCM 投与中にもかかわらず, 10 月 27 日の血液培養にて MRSA が検出されたことから, CTM から VCM 0.5 g の静注に変更したが, 発熱や炎症反応の改善をみなかった。VCM を 1 日 1 g に増量し, ABK 1 日 200 mg を併用したところ, 3 日目より臨床症状の劇的な改善が得られ, 10 日目には炎症反応も陰性化した。

Table 2. Drug susceptibility, coagulase typing, and enterotoxin produced by the MRSA strain separated from this case

MPIPC	> 4 $\mu\text{g}/\text{ml}$	CEZ	> 32 $\mu\text{g}/\text{ml}$
PCG	> 16 $\mu\text{g}/\text{ml}$	CTM	> 32 $\mu\text{g}/\text{ml}$
PIPC	> 128 $\mu\text{g}/\text{ml}$	LMOX	> 64 $\mu\text{g}/\text{ml}$
ABPC	> 16 $\mu\text{g}/\text{ml}$	EM	> 16 $\mu\text{g}/\text{ml}$
GM	> 16 $\mu\text{g}/\text{ml}$	IPM	> 32 $\mu\text{g}/\text{ml}$
AMK	> 64 $\mu\text{g}/\text{ml}$	MINO	> 16 $\mu\text{g}/\text{ml}$
VCM	< 4 $\mu\text{g}/\text{ml}$	OFLX	> 64 $\mu\text{g}/\text{ml}$
ABK	(++)	TS	> 76 $\mu\text{g}/\text{ml}$
Coagulase ; type II			
enterotoxin ; SEC SEF (TSST-1)			

本症例で便および血液培養にて検出された MRSA は, いずれも薬剤感受性, コアグラゼ型, エンテロトキシン型とも同一であり, TSST-1 と SEC を産生する株であった (Table 2)。入院当初より乏尿, 血清 Cr の上昇を認め, 第 3 病日には血清 Cr 10 mg/dl を超えたことから, 急性腎不全の診断のもとに 10 月 23 日より血液透析を導入し, 11 月 2 日まで計 6 回施行した。入院時 14,200/mm³ あった白血球数が, 一時的に 7,000/mm³ まで減少し, 特にリンパ球数は入院時 3,000/mm³ が, 第 3 病日には 70/mm³ と著減し, 100/mm³ 以下が第 6 病日まで継続していた。

腎生検病理組織学的所見 (Fig. 2~5): 腎不全の原因検索のため, 10 月 28 日第 8 病日に腎生検を施行した。採取標本には 9 個の糸球体が含まれており, そのうちの 1 個は global sclerosis に陥っているが, 残りの糸球体にはごくわ

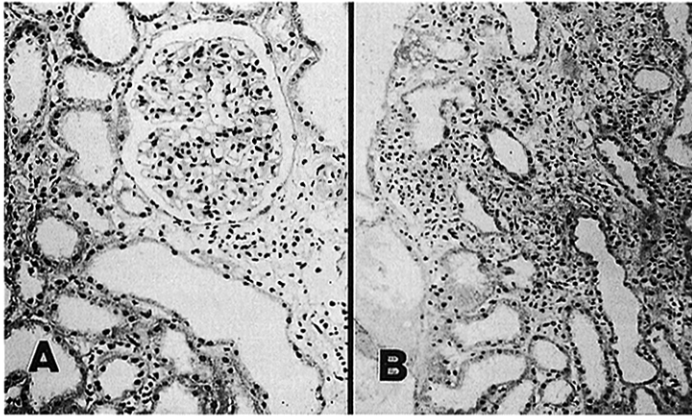


Fig. 2. Light microscopic features of biopsy specimen

- A :** Majority of the glomerulus shows mild proliferative change with no deposits.
- B :** Many inflammatory cells are infiltrating the interstitium (mainly monocytes with small numbers of neutrophils and eosinophils) and edematous changes are observed. (HE staining, $\times 400$)



Fig. 3. Dilated capillaries around the tubulus

The inflammatory cells were the same as those in the interstitium, and erythrocytes were retained in the capillaries (arrow). (PAS staining, $\times 400$)

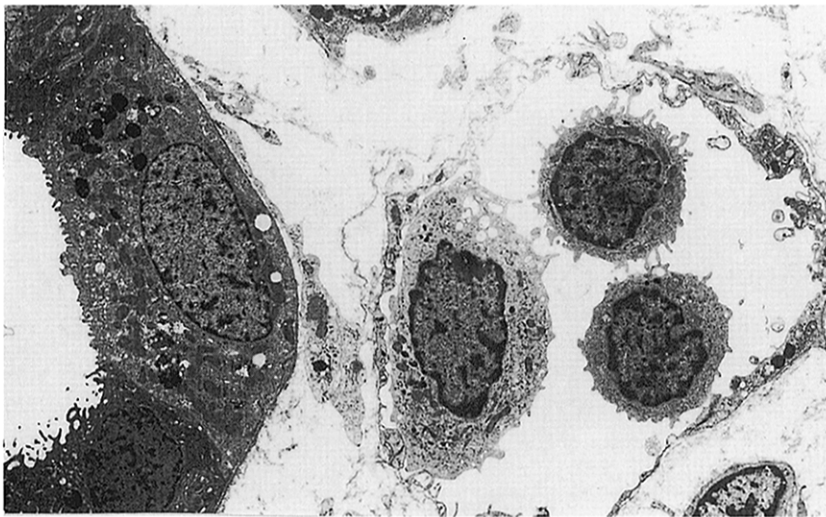


Fig. 4. Electron microscopy showing many lymphocytic cells in the capillaries and around the capillaries

ずかな増殖性変化を認めるのみで、光顕的に明らかな deposit は認められなかった (Fig. 2A, HE 染色)。蛍光抗体法においても糸球体にわずかな C_3 の沈着を認める部位のみで、IgG, IgA, IgM などの免疫グロブリン、補体 C_{1q} の沈着は認められなかった。一方、間質では脱水によると思われる急性尿細管壊死像を認めた。また、皮髄境界部より髄質深部にかけて、一部に好中球と好酸球を混じた単核球を主体とする著しい炎症性細胞浸潤と浮腫状変化を認めた (Fig. 2B, HE 染色)。細胞浸潤の著しい部位での尿細管は、核の空胞変性や脱落、上皮細胞の扁平化が認められた。尿細管周囲の毛細血管は著しく拡張し、間質に浸潤しているものと同様の細胞と赤血球の著明なうっ滞像が認め

られた (Fig. 3, PAS 染色)。このような間質の細胞浸潤は髄質深部に高度であり、また髄質深部では尿細管細胞の脱落と間質の萎縮が認められるが、蛍光抗体法で尿細管への免疫グロブリンおよび補体の沈着は認めなかった。しかし、敗血症時に見られるような micro abscess は認めなかったこと、また、単核球の集簇部位が障害尿細管周囲よりも髄質から皮髄界に強いことは、敗血症や脱水に伴う間質性腎炎像とは一部異なっており、本症例での間質性腎炎発症は他の機序の関与もあることをうかがわせた。

電子顕微鏡所見では尿細管周囲の血管内にリンパ球様細胞が多数集簇していた。間質にも同様にリンパ球様細胞が多数認められた。糸球体には著変を認めなかった (Fig. 4)。

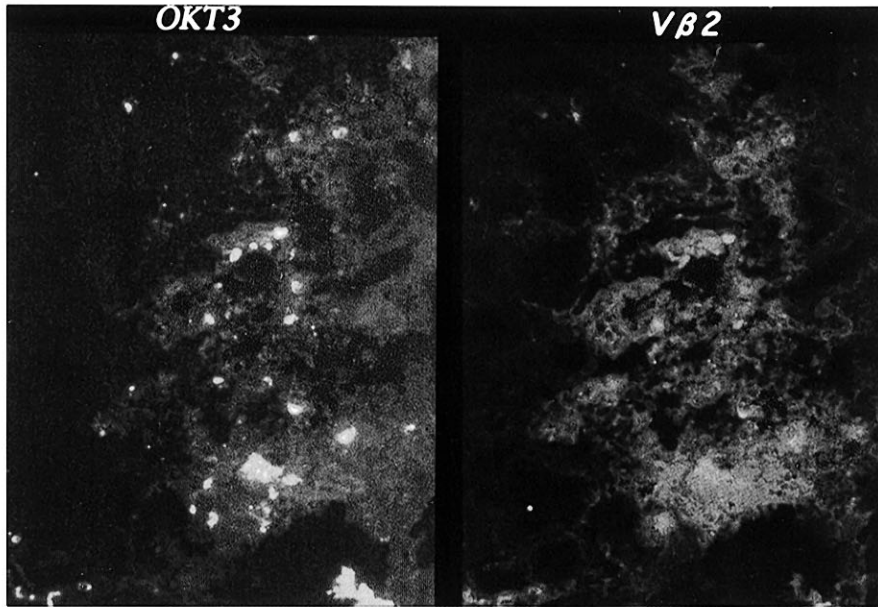


Fig. 5. Double staining with rhodamine-conjugated anti-CD3(OKT3) monoclonal antibody and FITC labeled anti-human $V\beta_2$ monoclonal antibody
Over 70% of the infiltrated T cells in the interstitium were $V\beta_2$ positive.

この間質に浸潤している細胞の性状を検索するため、ホルマリン固定、パラフィンブロック薄切標本を、ローダミン標識抗ヒト OKT3 マウス γ グロブリンおよび FITC ラベル抗ヒト $V\beta_2$ マウス γ グロブリンで二重染色したところ、間質への浸潤細胞の 70% が $V\beta_2$ 陽性細胞であった (Fig. 5)。また、図には示さないが $V\beta_2$ 陽性細胞は組織中に極めてわずかであった。

以上のことから、本症例は MRSA 腸炎による sepsis から TSST-1 の関与した tubulointerstitial nephritis (TIN) による ARF であったと診断した。

第 52 病日の 12 月 10 日には 24 時間 Ccr が 45ml/分まで改善し退院となった。

考 察

MRSA の産生する SEC や TSST-1 などの細菌毒素はスーパー抗原として知られている。White ら⁸⁾ によって提唱されたスーパー抗原は、プロセッシングを必要とせず、抗原呈示細胞上の MHC クラス II と特定の V 領域をもつ T 細胞レセプターを表出した T 細胞とを会合させて T 細胞を活性化する⁷⁾。このため、反応を起こす T 細胞の割合が高く、通常抗原の場合、 $10^6 \sim 10^9$ 個に 1 個というわずかな T 細胞が活性化されるのに対して、スーパー抗原の場合、全体の 5~10% という膨大な数の T 細胞が活性化され

るとい⁸⁾。ヒトにおけるスーパー抗原による病態として TSST-1 による TSS が知られており、この場合は TSST-1 に感作された流血中の $V\beta_2$ 陽性細胞の割合が 30~70% にも達すると報告されている^{5,9)}。

本症例は、1) TSST-1 および SEC を産生する MRSA が血中から検出されたこと、2) 感染極期に、一過性の白血球数とりわけリンパ球数の著明な減少や、肝機能障害など TSS を疑わせる所見がみられたこと、3) 腎生検での間質への細胞浸潤が単核球主体であり、組織中の T 細胞のうち、通常では 10% 以下にしか認められない $V\beta_2$ 陽性細胞が、組織浸潤 T 細胞のうち 70% 以上認められたことより、MRSA の産生した TSST-1 がスーパー抗原として作用した可能性が考えられた。

本例の腎組織所見の主体は間質性腎炎であった。小山ら¹⁰⁾ は、腎機能障害を示した MRSA 感染症の 6 例につき腎生検を施行したところ、様々な糸球体腎炎像に合併して、TIN の像を認めたと報告している。本例の場合、流血中のリンパ球、白血球数が減少している時期に行った腎生検であり、また、リンパ系臓器の腫大も認めないことから、腎間質で見られた単核球は、流血中の白血球増加や非特異的な臓器への集簇による一症状ではなく、腎間質を標的として集合したものと考えられた。スーパー抗原による炎症の喚起には MHC クラス II が必要となるが、ヒトの場合、腎間質の peritubular capillary の内皮細胞にそれが多く表

出されており¹¹⁾、この部で直接 T 細胞とクラス II 抗原が接触した可能性が推測された。その後 T 細胞より様々なサイトカインが産生され、腎細胞障害を引き起こしたと考えられた。

一方、Alan ら¹²⁾は、赤毛ザルに *E. coli* のエンドトキシンを持続注入したときの腎組織の経時的な変化を報告している。それによると、エンドトキシンの持続注入により、尿細管上皮細胞の壊死と細胞融解の所見が得られ、また、間質には白血球を主体とした炎症細胞を伴う浮腫が認められたという。その機序としてエンドトキシンが尿細管における希釈/濃縮系の関与により周囲腎間質において集簇・濃縮された可能性があり、腎間質が最も感受性高く障害されたと推察している。そこで、エンドトキシンと同様の小分子糖蛋白である TSST-1 も同じ機序により、腎間質において集簇・濃縮される可能性があると考えられた。

以上のことよりわれわれは、本症例では、本来なら血液中の T 細胞のうち 10%前後しか観察されない V β ₂ 陽性細胞が腎の集簇部位に 70%も見られたことから、MRSA により産生された TSST-1 が腎間質において集簇・濃縮され、スーパー抗原として働き、腎間質への T 細胞集積が起こった結果、一過性の末梢血中のリンパ球の激減と間質性腎炎が起きた可能性があると考えた。このため、本例では Alan らの実験の組織像と類似した組織像が得られたと推測された。

MRSA 感染症に伴う腎機能障害の原因としては、横紋筋融解症¹³⁾、下痢や嘔吐に伴う脱水症¹⁴⁾などが報告されている。本症例での腎機能障害は、著明な下痢症からの脱水などの要因により初期 ARF が発症し、その後の間質性腎炎も加わって明らかな急性腎不全にまで至ったと考えられた。

まとめ

以上、MRSA 腸炎、敗血症に合併した急性腎不全の 1 例を報告した。本症における間質性腎炎の発症に MRSA が産生するスーパー抗原が関与した可能性が推測された。

TSS 時の急性腎不全の発症には、腎前性因子や多臓器不全症候群としての臓器障害性のほかに、間質性腎炎を主体とした腎性因子が関与する可能性が考えられた。

文 献

1. Todd J, Fishaut M, Kapral F, et al. Toxic-shock syndrome associated with Phage-Group I staphylococci. *Lancet* 1978 ; ii : 1116-1118.
2. Cohen ML, Falkow S. Protein antigen from *Staphylococcus aureus* strains associated with toxic shock syndrome. *Science* 1981 ; 211 : 842-844.
3. Marrack P, Kappler J. The staphylococcal enterotoxin and their relatives. *Science* 1990 ; 248 : 705-711.
4. Kappler J, Kotzin B, Marrack P, et al. V beta-specific stimulation of human T cells by staphylococcal toxins. *Science* 1989 ; 244 : 811-813.
5. Choi Y, Lafferty JA, Clements JR, et al. Selective expansion of T cell expressing V-beta 2 in toxic shock syndrome. *J Exp Med* 1990 ; 172 : 981-984.
6. Dohlsten M, Hedlund G, Kallan T. Staphylococcal enterotoxin-dependent cell-mediated cytotoxicity. *Immunol Today* 1991 ; 12 : 147-149.
7. Miethke T, Wahl C, Heeg K, et al. Pathogenesis of toxic shock syndrome : T-cell-mediated lethal shock caused by super antigen TSST-1. *Eur J Immunol* 1993 ; 23 : 1494-1500.
8. White J, Herman A, Pullen AM, et al. The V-beta-specific super antigen staphylococcal enterotoxin B : stimulation of mature T cell and clonal deletion in neonatal mice. *Cell* 1989 ; 56 : 27-35.
9. Mahalknecht U, Herter M, Dannecker GE, et al. The toxic shock syndrome toxin-1 induces anergy in human T cell in vivo. *Human Immunol* 1995 ; 45 : 42-45.
10. Koyama A, Kobayashi M, Yamaguchi N, et al. Glomerulonephritis associated with MRSA infection : A possible role of bacterial super antigen. *Kid Int* 1995 ; 47(1) : 207-216.
11. von Willebrand E, Lautenschlager I, Inkinen K, et al. Distribution of the major histocompatibility complex antigens in human and rat kidney. *Kid Int* 1985 ; 27 : 616-621.
12. Alan V, Richman S, Lowell I, et al. Pretubular Capillaries : A Major Target Site of Endotoxin-induced Vascular Injury in the Primate Kidney. *Laboratory Investigation* 1980 ; 43(4) : 327-332.
13. Bachhuber R, Parker RA, Bennett WM : Acute renal failure in toxic shock syndrome owing to rhabdomyolysis. *Ann Clin Lab Sci* 1983 ; 13 : 25-26.
14. Chesney RW, Chesney PJ, Davis JP, et al. Renal manifestation of the staphylococcal toxic-shock syndrome. *Am J Med* 1981 ; 71 : 583-588.