

メサンギウム融解と半月体形成を伴う劇症型急性溶連菌感染後糸球体腎炎の1例

疋田知之 荒井健太郎 猪上剛敏 神田佳子
松井克之 日高寿美 内田俊也 長瀬光昌

A case of fulminant acute poststreptococcal glomerulonephritis showing mesangiolytic and crescent formation preceded by erysipelas

Tomoyuki HIKITA, Kentaro ARAI, Taketoshi INOKAMI, Yoshiko KANDA, Katsuyuki MATSUI, Sumi HIDAKA, Shunya UCHIDA, and Mitsumasa NAGASE

Department of Internal Medicine, Teikyo University School of Medicine, Tokyo, Japan

A 66-year-old man with erysipelas was admitted with complaints of oliguria and massive proteinuria/hematuria. He was diagnosed as having acute poststreptococcal glomerulonephritis (APSGN) due to erysipelas infected by group A streptococcus pyogenes. On admission, his white cell count increased to 31,000, and CRP was 27.3 mg/dl. Serum urea nitrogen and creatinine were increased to 90.1 mg/dl and 4.5 mg/dl, respectively. He had diabetes mellitus (HbA_{1c} 7.9%) and liver dysfunction (total bilirubin 3.5 mg/dl, AST 76 IU, ALT 41 IU) caused by alcoholic liver cirrhosis. Hypocomplementemia was found in addition to ASO 216 U/ml and ASK 10,240x. After antibiotics treatment was initiated, inflammation of the erysipelas began to improve. Disseminated intravascular coagulation syndrome, probably due to sepsis, occurred on the 5th hospital day. He died of gastrointestinal bleeding on the 18th hospital day. Renal autopsy revealed 37% formation of fibrocellular crescents, and marked mesangiolytic was noted by light microscopy. Granular deposition of C3 and IgG was seen along the capillary walls on immunofluorescence study. Intramembranous deposits were scattered on electron microscopy. This case illustrates a fulminant type of APSGN, which was in part attributed to the presence of diabetes and alcoholic liver cirrhosis. Histological findings of crescent formation and marked mesangiolytic may account for the fulminant clinical course.

Jpn J Nephrol 2002 ; 44 : 558-563.

Key words : acute poststreptococcal glomerulonephritis, crescentic glomerulonephritis, mesangiolytic, erysipelas, alcoholic liver cirrhosis

はじめに

急性溶連菌感染後糸球体腎炎 (acute poststreptococcal glomerulonephritis : APSGN) は一般に若年者に多く発症し予後良好な疾患であり、高齢者には比較的少ない¹⁾。APSGN の病理組織は管内増殖性の糸球体腎炎が特徴とされており、なかには半月体形成を伴い急速に腎機能低下を起す予後不良例も報告され、劇症型と称される²⁾。しか

し、APSGN にメサンギウム融解を伴ったとする報告例は少なく、Drut らの小児2例が知られているのみである³⁾。

今回われわれはアルコール性肝硬変と糖尿病を基礎疾患とする高齢者で、丹毒の経過中に劇症型のAPSGNを発症した1例を経験し、その剖検腎組織にて著明なメサンギウム融解と多数の半月体を伴う糸球体病変を認めたので、若干の考察を加えて報告する。

症 例

患者：66 歳，男性
 主 訴：顔面・頸部の発赤・腫脹
 既往歴：58 歳 糖尿病を指摘されたが放置，腎症については指摘されず，検尿の記録はない。59 歳アルコール性肝硬変

生活歴：ビール 1,000 ml/日(20 歳頃より)，喫煙歴なし
 家族歴：特記すべきことなし

現病歴：平成 10 年 4 月 7 日頃より前額部および頸部に発赤・腫脹が出現し，3 日後には顔面全体に拡がったため，4 月 13 日当院皮膚科を受診した。皮膚病変の細菌培養検査で A 群溶連菌(*Streptococcus pyogenes*)が検出されたことから丹毒と診断され，4 月 14 日当院入院となった。

入院時現症：体温 36.0°C，血圧 120/73 mmHg，脈拍 72/分(整)，意識清明，顔面全体に発赤・腫脹が拡がり，両眼の開眼および開口は不能だった。心肺は異常所見なし。腹部は膨満し中等量の腹水を認めた。肝は右季肋下に 2 横指触知，脾は触知せず。下腿に軽度の浮腫を認めた。

入院時検査所見(Table)：RBC 362 万/ μ l，Hb 11.7 g/dl と貧血があり，また，白血球 31,000/ μ l(Myelo 1%，Stab 23%，Seg 71%，Lym 1%，Mono 3%，Baso 1%)，CRP 27.3 mg/dl と著しい炎症所見を認めた。PT 40.4%，APTT 62.6 秒と凝固能は低下し，総ビリルビン 3.5 mg/dl，AST 76 IU，ALT 41 IU と上昇しており肝障害が認められた。BUN 90.1 mg/dl，Cr 4.5 mg/dl と腎不全の状態であり，尿蛋白と尿潜血反応は強陽性を呈した。血糖値は 300 mg/dl，HbA_{1c} 7.9%と糖尿病のコントロールは不良だった。ASO 216 U/ml，ASK 10,240 倍と溶連菌感染マーカーは高値を示し，CH50 13 U 未満 C3 39 mg/dl，C4 9 mg/dl，低補体血症を認めた。HBs 抗原，HCV 抗体は陰性。P-ANCA，C-ANCA とも陰性であった。また，顔面皮膚より *Streptococcus pyogenes* (group A streptococcus)を検出。血液培養は陰性であった。

臨床経過(Fig. 1)：入院時より ampicillin(4 g/日)と minocyclin hydrochloride(200 mg/日)を開始したところ顔面の紅斑・腫脹は軽快傾向となり，白血球数および CRP も減少した。入院時より第 2 病日までは無尿で経過し，輸液と furosemide 投与により第 3 病日より 1 日 300 ml の利尿が得られた。このとき尿比重は 1.015，FENa 3.2%であることから，腎性の急性腎不全と判断した。第 6 病日から尿量は 1 日 1,000 ml 以上で維持されたが，血清クレアチニン値は 5 mg/dl 前後で推移した。アルコール性肝硬変

Table. Laboratory findings on admission

Urine		LDH	739 IU
Specific gravity	1.015	γ GTP	202 U
Protein	(2+)	BUN	90.1 mg/dl
Glucose	(-)	Cr	4.5 mg/dl
Occult blood	(3+)	Na	123 mEq/l
Sediments		K	4.4 mEq/l
RBC	50~99/HPF	Cl	85 mEq/l
WBC	30~49/HPF	BS	300 mg/dl
FENa	3.2%	HbA _{1c}	7.9%
Blood		Serology	
RBC	362 × 10 ⁴ / μ l	CRP	27.3 mg/dl
Hb	11.7 g/dl	IgG	1,810 mg/dl
Ht	34.5%	IgA	1,070 mg/dl
Plt	14.6 × 10 ⁴ / μ l	IgM	43 mg/dl
WBC	31,000/ μ l	ASO	216 U/ml
Myelo	1%	ASK	10,240 ×
Stab	23%	CH50	< 13 U
Seg	71%	C3	39 mg/dl
Lym	1%	C4	9 mg/dl
Mono	3%	HBs Ag	(-)
Baso	1%	HCV Ab	(-)
PT	40.4%		
APTT	62.6 sec	Arterial blood gas analysis	
Fibrinogen	333 mg/dl		(room air)
FDP	22.2 μ g/dl	pH	7.364
Biochemistry		PCO ₂	35.6 mmHg
TP	6.2 g/dl	PO ₂	95.9 mmHg
Alb	2.5 g/dl	HCO ₃	20.3 mEq/l
T. bil	3.5 mg/dl	Skin culture	
D. bil	2.7 mg/dl	<i>Streptococcus</i>	
AST	76 IU	<i>pyogenes</i> group A	
ALT	41 IU		

と感染による血液凝固能の低下に対して新鮮凍結血漿と dalteparin sodium を投与していたが，消化管出血を併発し，第 7 病日に gabexate mesilate に変更した。また，第 10 病日に CRP 5.1 mg/dl まで低下していたが，第 12 病日に CRP 6.2 mg/dl と再上昇したため抗生剤を meropenem trihydrate(0.5 g/日)へ変更した。その後白血球数と CRP 上昇はみられなくなったが，第 16 病日にそれまで軽快していた顔面の紅斑・腫脹が急激に増悪し，収縮期血圧が 70 mmHg 以下となった。腫脹した皮膚紅斑部を穿刺吸引したところ血性排液中にグラム陰性桿菌を検出。また，血中エンドトキシン濃度 40 pg/ml と上昇を認め，創部への二次感染から敗血症性ショックをきたしたものと考えられた。直ちに aztreonam(2 g/日)，clindamycin(1,200 mg/日)，fluconazole(200 mg/日)を開始したが肺炎を併発し，

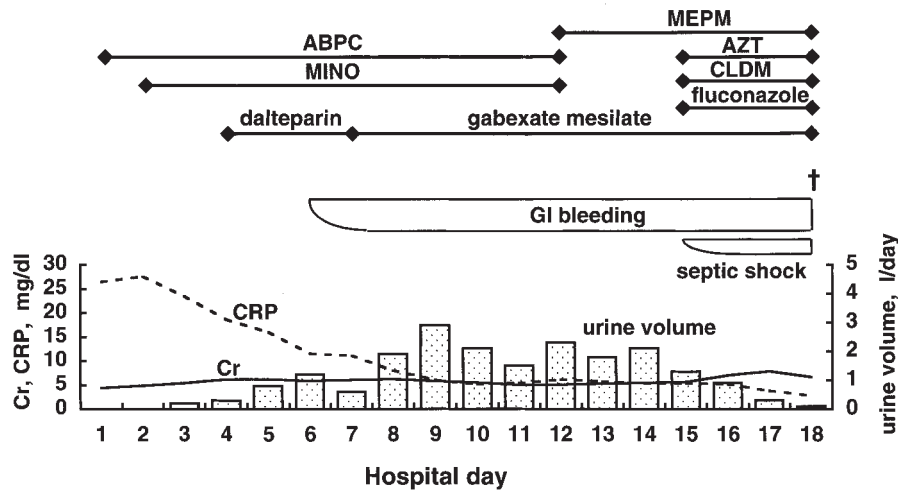


Fig. 1. Clinical course

ABPC : ampicillin 4 g, MINO : minocyclin hydrochloride 200 mg, dalteparin : dalteparin sodium 2,000 u, gabexate mesilate : gabexate mesilate 2,000 mg, MEPM : meropenem trihydrate 0.5 g, AZT : azotreonam 2 g, CLDM : clindamycin 1,200 mg, fluconazole 200 mg

消化管出血も増悪し第 18 病日に死亡。遺族の承諾を得て剖検を施行した。

剖検所見：腎臓は両側とも 170 g と腫大していた。肝臓 (1,200 g) は表面は結節状で F 型肝硬変を呈し、脾腫 (290 g) を伴い、食道静脈瘤を認めた。胃に 10×14 mm 程度の潰瘍を数個認め消化管は全体にタール様の凝血塊で満たされていた。左右両肺に局所的な出血を伴う肺炎像を認めた。大動脈に中等度の粥状硬化症が認められた。心臓は 300 g と軽度萎縮し、冠動脈は石灰化し 60 % 程度の狭窄を認めた。そのほか、明らかな糖尿病性血管症の所見は認められなかった。また、脾臓、肺、胃、膀胱に著明な出血を認めた。

剖検時腎組織所見：光顕では全系球体の約 25 % が荒廃化しており、さらに約 37 % (110/294) で部分的～全周性の線維細胞性半月体が認められた (Fig. 2)。内皮細胞の軽度の富核は認めるものの管内増殖性の所見は軽微であった (Fig. 3a)。糸球体毛細血管の開大とメサンギウム領域の拡大および網状化の所見があり、メサンギウム融解を呈しているものと考えられた (Fig. 3b)。尿細管上皮は空胞変性を呈していたが、これは剖検による影響と考えられた。

蛍光抗体法では係蹄壁に沿って C3 が粗大顆粒状 (Fig. 4) に、IgG が細顆粒状に陽性であり、IgA および IgM は細顆粒状に弱陽性であった。フィブリノーゲンは半月体および係蹄壁に陽性であった。

酵素抗体法にて I・III 型コラーゲンがメサンギウム領域の一部に陽性で、IV 型コラーゲンは基底膜およびメサンギ

ウム領域に陽性だった (Fig. 5)。

光顕では死後変性による組織構築の乱れはあるものの、糸球体基底膜の蛇行と、基底膜内の高電子密度沈着物を認めた (Fig. 6)。また、基底膜のびまん性肥厚は観察されなかった。

考 察

APSGN は A 群 β 溶連菌感染に続いて発症し、急性糸球体腎炎の 70～80 % を占めている。感染経路には上気道感染と皮膚感染とがあり、本例は溶連菌による真皮および皮下結合織の化膿性感染症である丹毒 (erysipelas) に続発したものと考えられた。本例は先行する溶連菌感染の証明と低補体血症、蛍光抗体法による剖検腎組織への C3, IgG 沈着を認めたことから APSGN の典型例と考えられたが、APSGN に特徴的な光顕所見である管内増殖性糸球体腎炎は認められなかった。通常、APSGN では外来の浸潤細胞を主体とする浸出期 (発症直後から 2 週間以内) と糸球体内のメサンギウム細胞と内皮細胞の増殖を主体とする増殖期 (2～5 週) を経て細胞増殖をほとんど認めない回復期 (6 週間以後) へ至るとされている¹⁾。本例の剖検時は発症から 6 週間近く経過しており、このため管内増殖性の変化が認められなかったものと考えられた。

APSGN は、典型的には血尿、浮腫、高血圧を三主徴として急性の経過をとる。あらゆる年齢で発症しうるが 3～10 歳の小児期に最も多い。一般に予後は良好だが少数

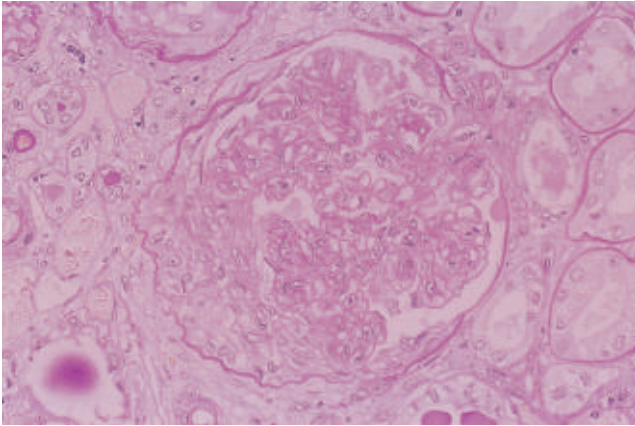


Fig. 2. Light microscopic finding of the renal autopsy specimen (PAS stain, original magnification ×400)
Mesangial cells and endothelial cells are slightly increased. Fibrocellular crescents are located at 5~11 o'clock.

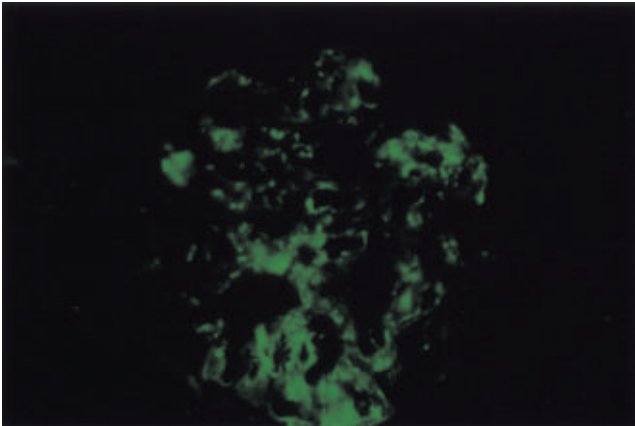


Fig. 4. Immunofluorescence staining of the renal autopsy specimen (C3 stain, original magnification ×400)
Coarse granular deposition of C3 was observed along the capillary walls.

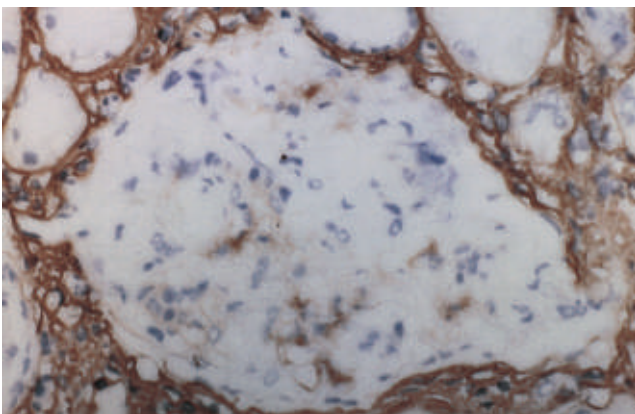
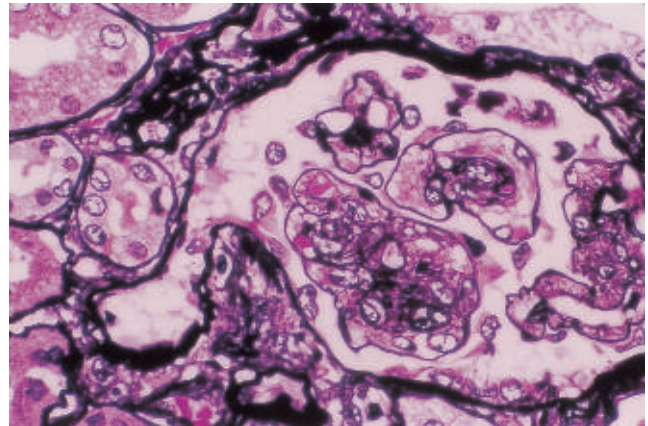
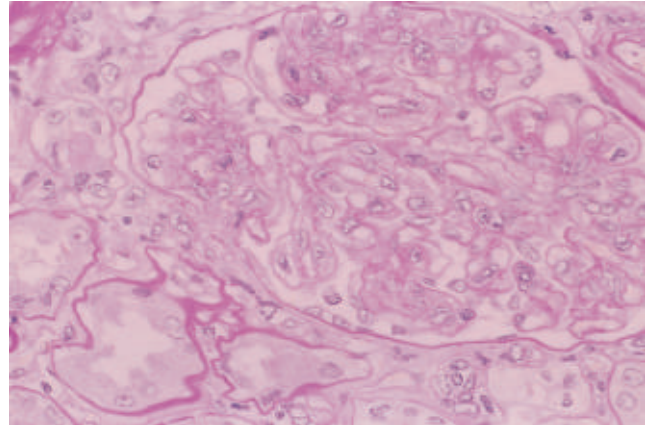


Fig. 5. Immunohistochemical staining of type I collagen in the renal autopsy specimen (original magnification ×400)
Type I collagen was detected in accordance with mesangial expansion.



a
b

Fig. 3. Light microscopic findings of the renal autopsy specimen
a : PAS stain, b : PAM stain (original magnification ×400)
Mesangiolysis and a tram-track appearance of the capillary walls are seen.

例で慢性化するとされている。半月体形成を伴い急速に腎機能低下を起こす重症例も報告されており、腎不全による急性期の死亡率は約1%とされている⁹⁾。

本例にAPSGNが発症したのは、溶連菌の皮膚症状が生じてから約1週間、無治療で放置したことも一因であったと考えられる。Holmらは先行する上気道感染に対する十分な抗生剤投与は抗原量を減少させ、抗原に曝露される期間を短縮することにより、APSGN発症のリスクを低下させることを示している⁴⁾。本例では発症から外来を受診するまで長期間無治療で経過したために、多量の抗原に長期間曝露されAPSGNをきたしやすい状態となった可能性が考えられる。

本例はAPSGNとしては重症の経過をとり、急性発症の腎不全は約3週間にわたって回復しなかったが、これは高度の半月体形成とメサンギウム融解が原因と考えられた。このように本例のAPSGNが重症化した要因として

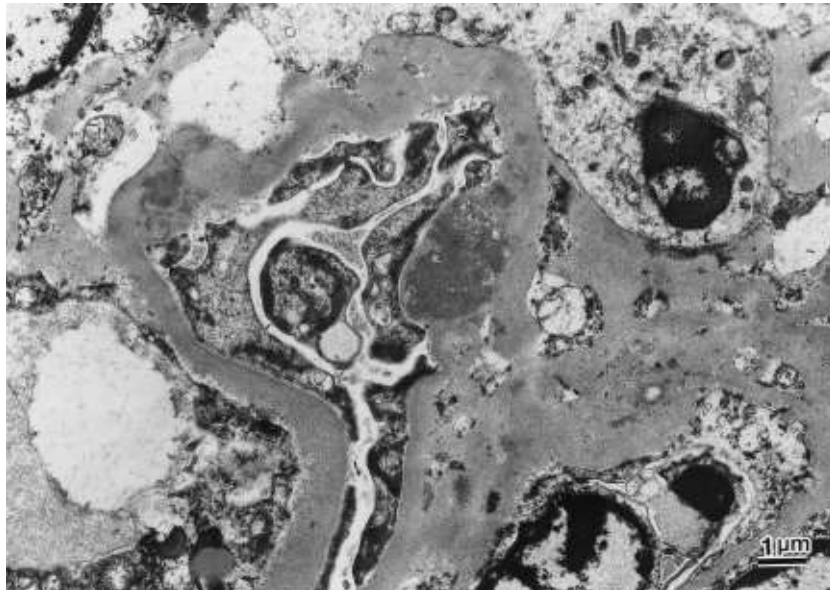


Fig. 6. Electron microscopic finding of the renal autopsy specimen
(original magnification $\times 5,000$)
Note small to large sizes of intramembranous dense deposits

は、①高齢であること、基礎疾患として、②アルコール性肝硬変および③糖尿病を伴っていたことが考えられる。

Washioらは高齢者における感染後糸球体腎炎について検討し、高齢者では発症時の血清クレアチニン値が中・若年者と比較して有意に高く、比較的腎不全を起こしやすいことを報告している⁵⁾。これは、加齢による糸球体濾過率の低下や、高齢者では動脈硬化や糖尿病などの慢性疾患を合併していることも要因として考えられる。

一方、基礎疾患としてアルコール性肝障害の重要性がKellerらによって報告されており、彼らは30例(17~77歳)の感染後急性糸球体腎炎患者を検討した結果、高率(57%)にアルコール性肝障害を伴い、このうち約半数に肝硬変を認めたと述べている⁶⁾。彼らはアルコール中毒がT細胞の減少や顆粒球・単球系細胞による防御機構の低下を引き起こし、その結果免疫系が乱れ細菌感染に至ると考察している。さらに、肝硬変に至った場合にはKupffer細胞などの網内系機能が低下するため、免疫複合体や細菌の除去が遅延し腎炎の発症および重篤化に寄与する可能性も考えられた。さらに本例では糖尿病も合併しており、免疫能の低下に関与した可能性がある。

本症にみられるメサンギウム融解は種々の腎障害で起こりうる病変であるが、APSGNに伴う報告は、われわれが知る限りではDrutらが小児の2例を報告しているのみである³⁾。これらの症例においては持続的な乏尿と血清クレ

アチニンの上昇が認められたことより、メサンギウム融解は腎不全発症において重要であると述べられている。本例では原疾患としてアルコール性肝硬変に加えて糖尿病も併せ持っており、メサンギウム融解は糖尿病性腎症における結節性病変の前病変としても知られている⁷⁾。しかし、本例の糸球体には糖尿病性腎症で特徴的とされる結節性病変などの所見は認められず、本例におけるメサンギウム融解はAPSGNによって生じたものと考えられる。本例の糸球体ではメサンギウム領域にI型およびIII型コラーゲンを認め、さらに基底膜およびメサンギウム領域にIV型コラーゲンを認めたことから、糸球体が硬化に至る過程にあることが示された。本例でこのような糸球体硬化が引き起こされ、重篤な腎不全を生じたのは、APSGNの発症に際してメサンギウム融解を伴ったことが一因となった可能性が考えられた。

APSGNは、典型例では病歴と臨床症状、検査所見から診断が推測でき、腎生検の必要性は乏しいとされている。しかし、非典型例や重症例については適時腎生検を行って治療方針に役立てる必要がある。本例においては、利尿がついてからも高クレアチニン血症が遷延した時点で腎生検を施行していれば、高度の半月体形成性腎炎を認め、血漿交換を含む他の治療方針の検討に役立てることができたかもしれない。

文 献

1. 吉澤信行, 尾田高志. 原発性糸球体疾患の臨床病型. 井村裕夫, 尾形悦郎, 高久史麿, 垂井清一郎(編)最新内科学大系第56巻原発性糸球体疾患. 東京: 中山書店, 1995: 3-30.
2. Modai D, Pik A, Behar M, Eidelman A, Averbukh Z, Weissgarten J, Gabizon D, Rosenmann E. Biopsy proven evolution of post streptococcal glomerulonephritis to rapidly progressive glomerulonephritis of a post infectious type. *Clin Nephrol* 1985; 23: 198-202.
3. Drut R, Drut RM. Mesangiolytic poststreptococcal glomerulonephritis. *Pediatr Pathol* 1992; 12: 113-7.
4. Holm SE, Ekedahl C, Bengtsson U. Prevention of acute glomerulonephritis with early treatment of tonsillitis with penicillin. *Scand J Infect Dis* 1973; 5: 115-22.
5. Washio M, Oh Y, Okuda S, Yanase T, Miishima C, Fujimi S, Ohchi N, Nanishi F, Onoyama K, Fujishima M. Clinicopathological study of poststreptococcal glomerulonephritis in the elderly. *Clin Nephrol* 1994; 41(5): 265-70.
6. Keller CK, Andrassy K, Waldherr R, Ritz E. Postinfectious glomerulonephritis—is there a link to alcoholism? *Quart J Med* 1994; 87: 97-102.
7. Saito Y, Kida H, Takeda S, Yoshimura M, Yokoyama H, Koshino Y, Hattori N. Mesangiolysis in diabetic glomeruli: Its role in the formation of nodular lesions. *Kidney Int* 1988; 34: 389-96.