

感染症治療により軽快した MRSA 関連腎炎の 1 例

長場 泰 青山東五 佐野 隆 松尾孝俊
守屋利佳 坂本尚登 鎌田貢壽 東原正明
小林 豊

Successful treatment of MRSA-associated glomerulonephritis with antibiotic therapy

Yasushi NAGABA, Togo AOYAMA, Takashi SANO, Takatoshi MATSUO, Rika MORIYA, Hisato SAKAMOTO, Kouju KAMATA, Masaaki HIGASHIHARA, and Yutaka KOBAYASHI

Department of Internal Medicine, Kitasato University School of Medicine, Kanagawa, Japan

We report a case of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA)-associated glomerulonephritis treated with antibiotic therapy. A 67-year-old man was admitted to our hospital because of proteinuria, hematuria, purpura, and high fever one month after a graft replacement of an abdominal aortic aneurysm. MRSA was detected in specimens of his blood, sputum, and joint fluid. Before his operation, he had shown no renal abnormalities. He presented with a rapid deterioration of renal function following MRSA infection. Maximum level of proteinuria was 1.5 g/day, serum creatinine (Cr) was 3.5 mg/dl, and blood urea nitrogen was 57 mg/dl. Renal biopsy revealed necrotizing crescentic glomerulonephritis. Immunofluorescence examination showed IgA and C3 deposits. Clinical and pathological examinations showed the typical features of MRSA-associated glomerulonephritis. Vancomycin® and fosfomycin were administered intravenously. The serum level of C-reactive protein fell from 22.0 mg/dl to 0.1 mg/dl. Proteinuria also decreased and the patient's renal function improved in parallel with the decreased activity of MRSA infection. After three months of antibiotic treatment, proteinuria was negative and the level of serum Cr had dropped to 0.9 mg/dl. These findings suggest that antibiotic treatment can lead to complete remission of MRSA-associated glomerulonephritis.

Jpn J Nephrol 2003 ; 45 : 37-41.

Key words : MRSA, glomerulonephritis, antibiotic treatment

はじめに

感染症に伴い発症する腎炎には、溶連菌感染後急性糸球体腎炎をはじめ、シャント腎炎、感染性心内膜炎に伴う腎炎などの報告が古くからあるが、このような古典的な感染症に伴う腎炎とは異なる新しいタイプの糸球体腎炎として、MRSA 感染後に発症する腎炎が MRSA 関連腎炎として報告されている¹⁾。われわれは、感染症治療を行うことにより、感染症の治癒に一致して腎炎も軽快した MRSA 関連腎炎と考えられる 1 例を経験したので報告する。

症例呈示

患者：67 歳，男性
主訴：発熱，皮疹
既往歴：胃潰瘍(50 歳)，高脂血症(60 歳)
家族歴：特記すべきことなし
現病歴：胃潰瘍と高脂血症のため定期的に内科へ通院し採血検尿を受けていたが，これまで蛋白尿，血尿を指摘されたことはなく，血清クレアチニン(Cr)値も 0.8 mg/dl 程度で経過していた。

1999 年 9 月，腹部超音波検査にて腹部大動脈瘤を指摘

され、当院外科に紹介され受診。動脈瘤は腎動脈下で、径が71×31 mmあり手術適応と判断され、2000年10月4日腹部大動脈瘤切除術、人工血管置換術が施行された。腎動脈は温存された。手術直後より38°C台の発熱が出現し、piperacillin sodium(PIP)が開始された。炎症反応の高値が持続するため、術後10日目に抗生剤はsulbactam/cefoperazone(SBT/CPZ)に変更された。体温は37°C台まで解熱し、炎症反応も低下傾向を示した。しかし、術後27日目に、皮膚縫合創の一部が離開し膿状の滲出物を認めため、局所麻酔下にてデブリードメントを施行。微熱は持続するものの、全身状態には大きな問題はないと考え術後31日目に退院となった。11月8日(退院後4日目)両下肢に粟粒大から米粒大の発赤を認め、翌9日には出血性の丘疹と不整形の紫斑が下腹部まで拡大した。当院皮膚科を受診し、アレルギー性紫斑病の疑いとして外用薬にて処置を受けた。12日、皮膚症状は改善せず、体温は39°C台まで上昇し、腰痛、膝関節痛のため歩行困難となり当院を再受診し入院となった。

入院時現症：身長168.7 cm, 体重80.2 kg, 体温37.8°C, 脈拍80/分整, 血圧154/60 mmHg, 意識清明, 眼瞼結膜に貧血なく, 眼球結膜に黄疸なし。頸部リンパ節腫脹なし, 口腔粘膜正常, 心音：純, 肺野：呼吸音清, 腹部：平坦, 軟, 圧痛なし。四肢：両側下肢浮腫なし, 皮膚：両側下肢から下腹部にかけてわずかに隆起する粟粒大から米粒

大の紫紅色の紫斑が散在, 下腿では融合傾向を認め, 境界は明瞭であるが辺縁は不整

入院時検査所見：内科入院時の検査所見をTableに示す。蛋白尿, 血尿ともに強陽性で, 左方移動を伴う白血球の増加, 血小板増多, ポリクロナールな高 γ グロブリン血症などの細菌感染症の所見を呈していた。ANCAはMPO, PR3ともに陰性で, 低補体血症も認めなかった。

入院時に大腿の紫斑より皮膚生検が行われ, 真皮上層の血管周囲に好中球の浸潤を認め, 好中球核破壊像, フィブリノイド変性像を伴うことより, アナフィラクトイド紫斑に一致する所見と考えられた。

入院後臨床経過(Fig. 1)：入院後行った血液培養よりMRSAが検出され, MRSAによる敗血症と診断しVancomycin[®]による治療を開始した。再入院後, 1日蛋白尿は1.0~1.5 g/日程度, 血尿は定性で2~3+が持続し, 血清Cr値も3 mg/dl台まで上昇した。腰椎のMRIにてL4-5の椎間板炎の所見を認め, 右膝関節液培養からもMRSAを検出し化膿性関節炎と診断した。腹部CTでは人工血管周囲に滲出液と考えられるスペースを認め, 人工血管の感染の可能性も考えられたが, 全身状態を考慮し, 再手術は行わず保存的に治療を行った。人工血管の術後でもあったため, aspirin, sarpogrelate hydrochloride, ethyl icosapentateは入院中も継続した。血圧はnifedipine徐放性製剤を使用し150/80 mmHg程度で経過した。第8病

Table. Laboratory findings on admission (12 Nov, 2000)

Urinalysis		Blood chemistry		Serological test	
Protein	(2+)	TP	5.8 g/dl	CRP	20.4 mg/dl
Occult blood	(2+)	(γ -gl)	25.7 %	IgG	2,270 mg/dl
Sediments		Alb	2.8 g/dl	IgA	572 mg/dl
RBC	20~30/HPF	T-Bil	0.6 mg/dl	IgM	72 mg/dl
WBC	10~15/HPF	AST	15 IU/l	C3	69 mg/dl
Granular cast	(+)	ALT	13 IU/l	C4	36 mg/dl
		AIP	147 IU/l	CIC(CIq)	<1.5 μ g/ml
Peripheral blood		LDH	350 IU/l	ANA	(-)
WBC	10,000/ μ l	CPK	16 IU/l	MPO-ANCA	<10 EU
Neut 73.4%, Lym 15.2%,		T-Cho	156 mg/dl	PR3-ANCA	<10 EU
Eos 0.6 %, Mono 5.6 %, Baso 5.2 %		TG	101 mg/dl	anti-GBM-antibody	(-)
RBC	369 \times 10 ⁴ / μ l	Amy	59 IU/l		
Hb	12.0 g/dl	BUN	19 mg/dl		
Ht	35.9 %	Cr	1.0 mg/dl		
Plt	32.8 \times 10 ⁴ / μ l	UA	5.0 mg/dl		
		Na	133 mEq/l		
		K	3.9 mEq/l		
PT	10.7 sec(10.7)	Cl	100 mEq/l		
PTT	44.6 sec(37.6)	Ca	8.8 mg/dl		
Fib	596.9 mg/dl	IP	3.7 mg/dl		

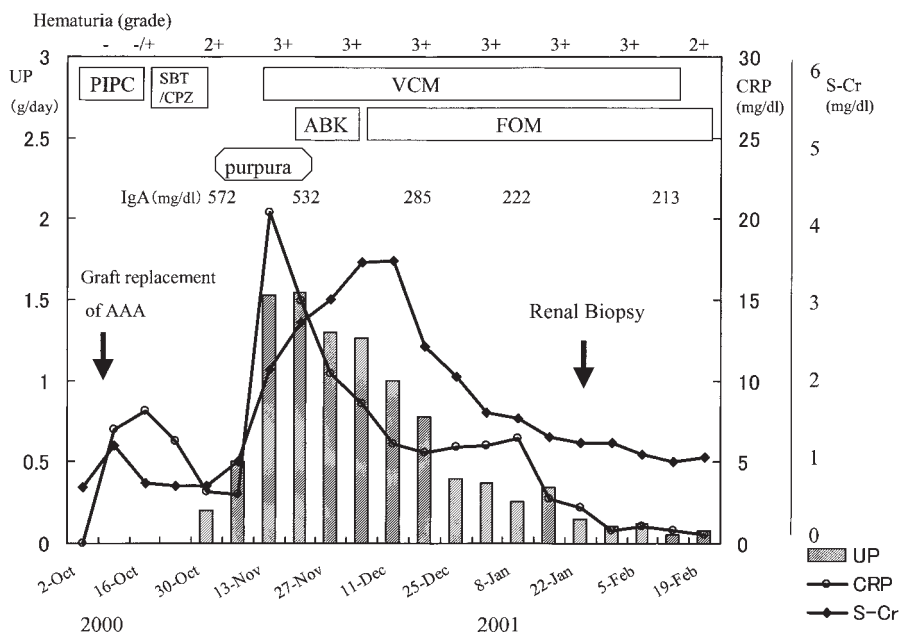


Fig. 1. Clinical course

UP : proteinuria, CRP : C-reactive protein, S-Cr : serum creatinine, UB : urinary occult blood, PIPC : piperacillin sodium, SBT/CPZ : sulbactam/cefoperazone, VCM : Vancomycin®, ABK : arbekacin sulfate, FOM : fosfomycin sodium, AAA : abdominal aortic aneurysm

日、感染所見の改善に乏しいため arbekacin sulfate (ABK) の併用を開始したが、血清 Cr 値の上昇を認め、fosfomycin sodium (FOM) に変更した。発熱、炎症反応は第 3 週目以降ゆっくり低下し、血清 Cr 値もやや遅れて 3.5 mg/dl をピークに低下し始めた。全身状態が安定した 2001 年 1 月 24 日腎生検を施行。1 月中旬には蛋白尿は陰性化し、血清 Cr 値も 0.9 mg/dl まで低下したため 2 月 21 日退院となった。

腎生検所見：腎炎発症後、約 10 週間経過した後、全身状態の安定化を待ってから腎生検が施行された。

光顕所見 (Fig. 2a, b)：49 個の糸球体が採取され、7 個が全節硬化を示し、18 個の糸球体に線維性半月体を認めた。しかし、硬化性変化が強く活動性の高い所見ではなかった。残りの糸球体においては、軽度のメサンギウム細胞増殖と基質の増加を認めるのみであった。尿細管間質においては、中等度の尿細管の変性、壊死、および中等度の間質の細胞浸潤と線維化を認めた。血管は動脈硬化が強く、小葉間動脈レベルの血管にコレステリン結晶を認めた。

免疫染色所見：IgA, C3, フィブリノーゲンがメサンギウムから末梢係蹄に局在した。IgG は局在しなかった。IgA 酵素抗体法による糸球体所見を Fig. 3 に呈示する。

電子顕微鏡所見：係蹄の虚脱とメサンギウム基質の拡大

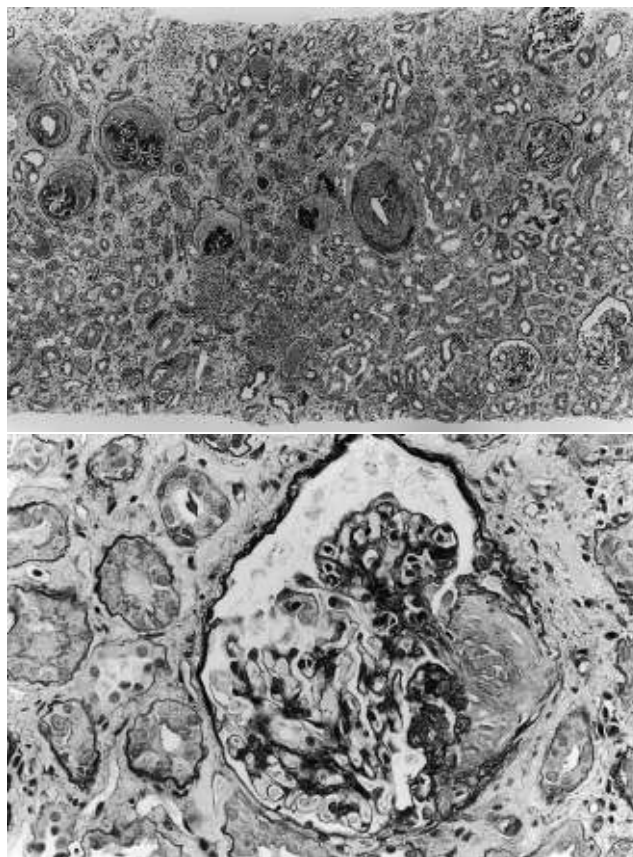


Fig. 2. Light microscopic features of the renal biopsy (PAS stain, a : ×60, b : ×600)

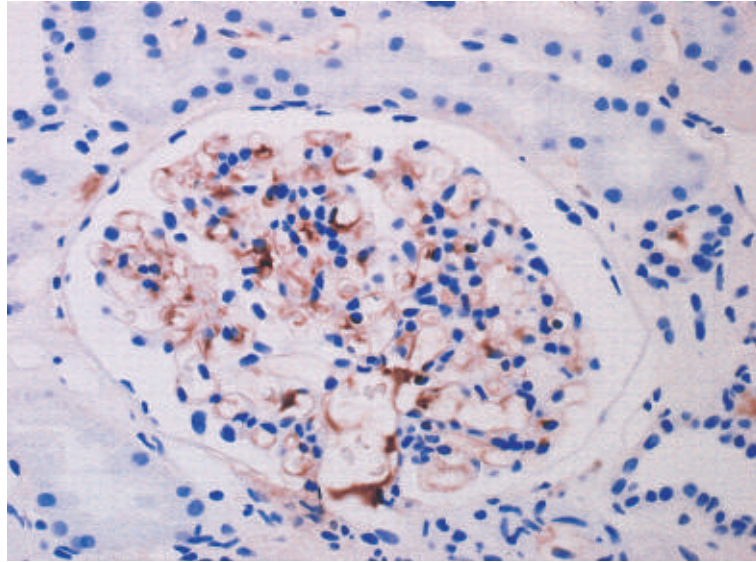


Fig. 3. Immunohistochemical staining of IgA in the glomerulus
(×600)

を認めたが、すでに硬化性変化が進行しており、沈着物は確認できなかった。

以上より、組織学的には、急性期をすでに過ぎた壊死性半月体形成性糸球体腎炎と診断した。

考 察

MRSA 関連腎炎は、1995年 Koyama らによって初めて報告された新たな糸球体腎炎である¹⁻³⁾。彼らは MRSA のエンテロトキシンが、MRSA 感染症に引き続き生じる糸球体腎炎の発症過程においてスーパー抗原として作用すると考え、この糸球体腎炎をスーパー抗原関連腎炎と呼ぶことを提唱した。スーパー抗原は、プロセッシングを介さず、短時間に多くの T 細胞が反応し、多量のサイトカインの産生を引き起こす物質で、黄色ブドウ球菌の産生するエンテロトキシンなどが代表的なスーパー抗原として知られている。スーパー抗原の疾患への関与は、急性疾患のみならず、いくつかの慢性の自己免疫疾患でも考えられている。MRSA 関連腎炎は、臨床的には比較的多量の蛋白尿を伴う急速進行性腎炎症候群として発症し、紫斑や血小板の増多、さらに IgG、IgA の増多を伴うポリクロナールな高 γ グロブリン血症を認める。組織学的には半月体形成性糸球体腎炎の像を呈し、蛍光抗体法にて IgA、C3 のメサンギウムを中心とする沈着を認める。低補体血症はなく、古典的なブドウ球菌感染後腎炎であるシャント腎炎などとは明らかに臨床像、組織像が異なっている⁴⁻⁶⁾。

MRSA 感染症の臨床的特徴は、患者の多くが高齢者または重篤な基礎疾患をもつ compromised host であること、そして多くの抗生物質に対し耐性を持ち、長期間にわたって感染症が遷延することであるが、このような特徴が、糸球体腎炎の発症にも重要な意味をもっていると考えられている。

われわれは、最近、当院で発症した MRSA 関連腎炎の 8 例を報告した⁷⁾。これらの 8 例は、Koyama らによる報告例と臨床的、病理学的にもきわめて類似点が多く、MRSA 関連腎炎と診断された。8 例中 5 例は感染症の活動性が高い時期に腎炎が見つかり、抗生物質を中心とする感染症の治療によって蛋白尿の減少と腎機能の改善を認めた。1 例は腎不全となり維持透析となった。感染症が小康状態になったと判断された 2 例にてステロイド療法が行われたが、2 例とも感染症の再燃による敗血症にて死亡した。これらの事実は、MRSA 関連腎炎における MRSA 感染は、単に先行感染として存在するのではなく、糸球体腎炎が活動性を持ち維持されている状態そのものにも関与していると考えられた。つまり、MRSA 腎炎が遷延している状態では、全身状態が見かけ上良好でも、どこかに MRSA 感染が持続し腎炎に対しても影響を与えている可能性があると考えられる。

本症例の MRSA 感染は、人工血管周囲または開腹創より血行性に膝関節、腰椎椎間板炎を引き起こし難治性となったものと考えられ、腎炎の発症は、抗生物質の反応性などの臨床経過より感染後 3~4 週目と推測される。皮膚

の紫斑とともに蛋白尿と血尿が確認され急激な増加を認めた。腎機能障害は、感染症のピークにやや遅れて進行性に認められた。血清 Cr 値の上昇には、アミノグリコシド系抗生物質の使用やコレステロール塞栓症も少なからず関与していた可能性は否定できないが、蛋白尿の経過や組織所見と考え合わせ、半月体形成性腎炎そのものが最も強く関与したと考えている。腎炎に対する治療は、当院で過去に行われたステロイド使用例が感染症の再燃を引き起こしていること⁷⁾より、降圧療法、抗血小板剤の使用などの補助的な治療以外は感染症の治療を優先させた。経過としては、感染症の病勢に数週間遅れて腎炎も軽快傾向を示し、最終的に蛋白尿は陰性化し、血清 Cr 値も正常化した。また、本症例の腎生検は、臨床的には改善傾向にあった発症10週目で施行されているが、糸球体に半月体の形成は認めるものの、多くは線維性で硬化に陥りかかっているものであり、残存する糸球体には軽度なメサンギウム増殖を認めるのみで、組織学的にも腎炎が急速に活動性を失っていったことを読み取ることができた。その後約1年経過観察を行っているが、軽度の血尿を認めるのみで、腎炎の再燃は認めていない。MRSA 関連腎炎が MRSA 感染症の経過に影響を受けているとする同様の症例は、Yoh らによっても報告がなされている⁸⁾。

MRSA 関連腎炎の多くの症例では、MRSA 感染を引き起こす何らかの重篤な基礎疾患が存在する。したがって、腎疾患も含めた最終的な予後は、その原疾患に依存することが多い。MRSA 感染症の治療には長い時間がかかる場合が多く、本例も、全身状態より再手術が困難であったために、Vancomycin[®] が間欠的ではあるが計3カ月にわたって投与されており、術後感染から最終的な退院までは約5カ月を要している。MRSA 腎症は、臨床的には急速進行性腎炎として認められ、組織学的にも半月体形成性腎炎の形を取ることが多く、炎症所見が改善しつつある時期にステロイド療法を行うという選択肢も考えられる。しかし、われわれの経験から、ステロイド療法により感染が再燃するリスクは非常に高く、本症例のように、感染症治療のみでほぼ完全に腎炎が緩解する例があることは、ステロイドの適応を考える際に臨床的な意味で重要であるとともに、この腎炎の発症機序を考えるうえでも興味深い。

おわりに

MRSA 関連腎炎と考えられる1例を報告した。本症例は感染症の経過に一致して腎炎に関しても緩解が得られた。MRSA 関連腎炎に対するステロイド療法の適応に関しては、慎重さが求められると考えられた。

文 献

1. Koyama A, Kobayashi M, Yamaguchi N, Yamagata K, Takano K, Nakajima M, Irie F, Goto M, Igarashi M, Iitsuka T, Aoki Y, Sakurai H, Sakurayama N, Fukao K. Glomerulonephritis associated with MRSA infection : a possible role of bacterial superantigen. *Kidney Int* 1995 ; 47 : 207-16.
2. Kobayashi M, Koyama A. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) infection in glomerulonephritis—a novel hazard emerging on the horizon. *Nephrol Dial Transplant* 1998 ; 13 : 2999-3001.
3. Yoh K, Kobayashi M, Yamaguchi N, Hirayama K, Ishizu T, Kikuchi S, Iwabuchi S, Muro K, Nagase S, Aoyagi K, Kondoh M, Takemura K, Yamagata K, Koyama A. Cytokines and T-cell responses in superantigen-related glomerulonephritis following methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection. *Nephrol Dial Transplant* 2000 ; 15 : 1170-4.
4. Powell DE. Non-supportive lesion in staphylococcal septicemia. *J Pathol Bacteriol* 1961 ; 82 : 141-9.
5. Neugarten J, Baldwin DS. Glomerulonephritis in bacterial endocarditis. *Am J Med* 1984 ; 77 : 297-304.
6. Stickler GB, Shin MH, Burke EC, Holley KE, Miller RH, Segar WE. Diffuse glomerulonephritis associated with infected ventriculoatrial shunt. *N Engl J Med* 1968 ; 279 : 1077-82.
7. Nagaba Y, Hiki Y, Aoyama T, Sano T, Matsuo T, Shimizu T, Tateno S, Sakamoto H, Kamata K, Shigematsu H, Higashihara M, Kobayashi Y. Effective antibiotic treatment of MRSA-associated glomerulonephritis. *Nephron* 2002 ; 92 : 297-303.
8. Yoh K, Kobayashi M, Hirayama A, Hirayama K, Yamaguchi N, Nagase S, Koyama A. A case of superantigen-related glomerulonephritis after methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) infection. *Clin Nephrol* 1997 ; 48 : 311-6.