

# IgA-λ 型 M 蛋白血症を伴いネフローゼ症候群を呈した紫斑病性腎炎の 1 例

目黒大志 秋元 哲 中澤英子 大西 央  
井上 真 齊藤 修 武藤重明 草野英二

A case of Henoch-Schönlein purpura nephritis associated with IgA monoclonal gammopathy of undetermined significance

Daishi MEGURO, Tetsu AKIMOTO, Eiko NAKAZAWA, Akira ONISHI, Makoto INOUE, Osamu SAITO, Shigeaki MUTO, and Eiji KUSANO

Division of Nephrology, Department of Internal Medicine, Jichi Medical University, Tochigi, Japan

## 要 旨

ネフローゼ症候群を呈していた紫斑病性腎炎の 72 歳男性例を経験した。入院時腎機能は低下しており、ステロイドパルス療法を施行したところ、臨床症状は改善した。IgA-λ 型の M 蛋白血症を伴っており、各種検査所見より IgA-λ 型 monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) と診断した。M 蛋白と糸球体障害との関連を示唆する紫斑病性腎炎の報告は散見されるが、本症例における腎生検では細胞性半月体を伴う糸球体が半数以上存在し、IgA および C3c のメサンギウム領域への著明な顆粒状沈着を認めたものの、免疫組織学的に抗入鎖は陰性であり、IgA-λ 型の M 蛋白血症との関連は不明であった。MGUS の本体は多発性骨髄腫や類縁疾患の前癌状態として捉えられており、安定した経過が保証されているわけではない。本症例のような Henoch-Schönlein 紫斑病性腎炎 (HSPN) と IgA-λ 型 MGUS との合併例は稀と考えられるが、HSPN に遭遇した場合には潜在的な IgA 型 M 蛋白血症の存在を念頭におき、精査を進める必要がある。

We report the case of a 72-year-old man with nephritic syndrome and rapidly progressive renal failure due to Henoch-Schönlein purpura nephritis (HSPN). He was successfully treated with methylprednisolone pulse therapy, followed by oral prednisolone at the dose of 30 mg per day. He was also diagnosed by immunoelectrophoresis as IgA-λ monoclonal gammopathy of undetermined significance (IgA-MGUS). Renal biopsy revealed the diffuse crescentic glomerulonephritis associated with mesangial deposition of IgA and C3. Since an immunofluorescence examination failed to show the deposition of λ, the significance of IgA paraproteinemia on the HSPN was obscure in the present case. However, we must bear in mind the latent presence of IgA-MGUS in cases of HSPN.

Jpn J Nephrol 2009 ; 51 : 145-149.

**Key words :** Henoch-Schönlein purpura nephritis, nephrotic syndrome, IgA paraproteinemia, monoclonal gammopathy of undetermined significance

## はじめに

アレルギー性紫斑病 (Henoch-Schönlein purpura : HSP) は全身性血管炎の一つであり、アレルギー反応を基盤とした血管の透過性亢進による細小静脈の炎症性変化が主な病態である。本症のおよそ半数に腎障害がみられ、腎合併症の重症度が本症の予後を左右する<sup>1)</sup>。腎障害の特徴的な所見は血尿であり、しばしば蛋白尿を伴う。今回われわれは、ネフローゼ症候群を呈し、IgA-λ 型 M 蛋白血症を伴った HSPN の 1 例を経験したので報告する。

## 症 例

患 者：72 歳，男性

主 訴：両側下腿浮腫，両側下腿紫斑

家族歴：特記事項なし

既往歴：特記事項なし

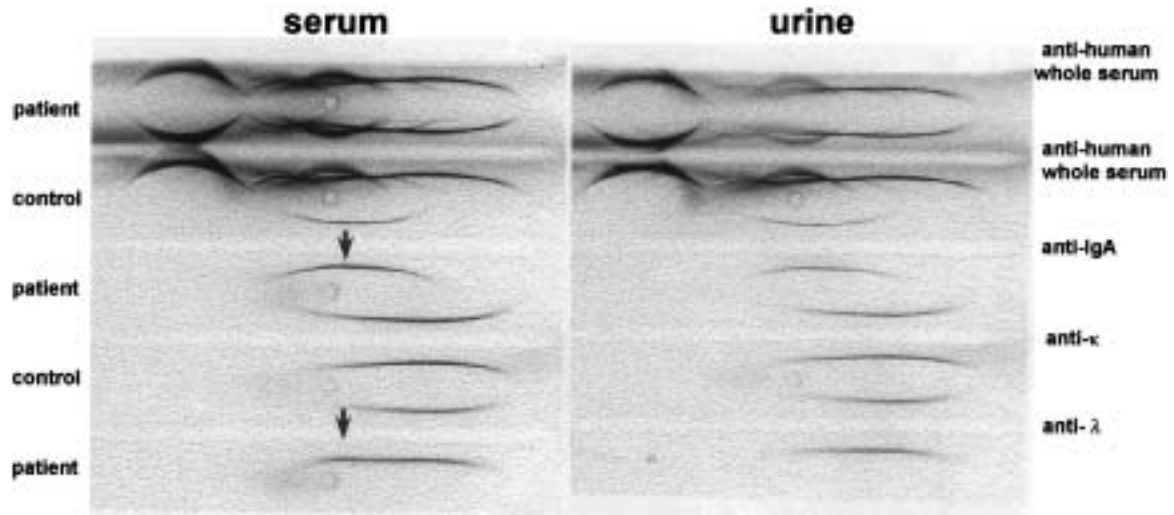
現病歴：2006 年 2 月下旬より上気道炎症症状が出現。同年 3 月 6 日より両側下腿に紫斑が出現したため近医を受診した。HSP と診断され prednisolone (PSL) 30 mg/day による治療を開始した。しかし紫斑は改善せず，同年 3 月中旬には下腿浮腫・腹部膨満・体重増加を認めるようになった。腎機能低下，血尿，および蛋白尿を伴っていることから，精査加療目的に同年 3 月 22 日当科入院となった。

入院時現症：身長 156.0 cm，体重 73.9 kg，体温 36.0°C，血圧 146/70 mmHg，脈拍 86 回/分，整。眼瞼結膜に貧血なし。扁桃腺腫大なし。両側下腿に圧痕性浮腫および紫斑を認める。

検査所見 (Table)：尿蛋白 5.8 g/day，血清 Alb 2.9 g/dL，総コレステロール 261 mg/dL と著明な尿蛋白と低アルブミン血症を認め，ネフローゼ症候群を呈していた。また，BUN 41 mg/dL，Cr 2.66 mg/dL，クレアチニンクリアランス

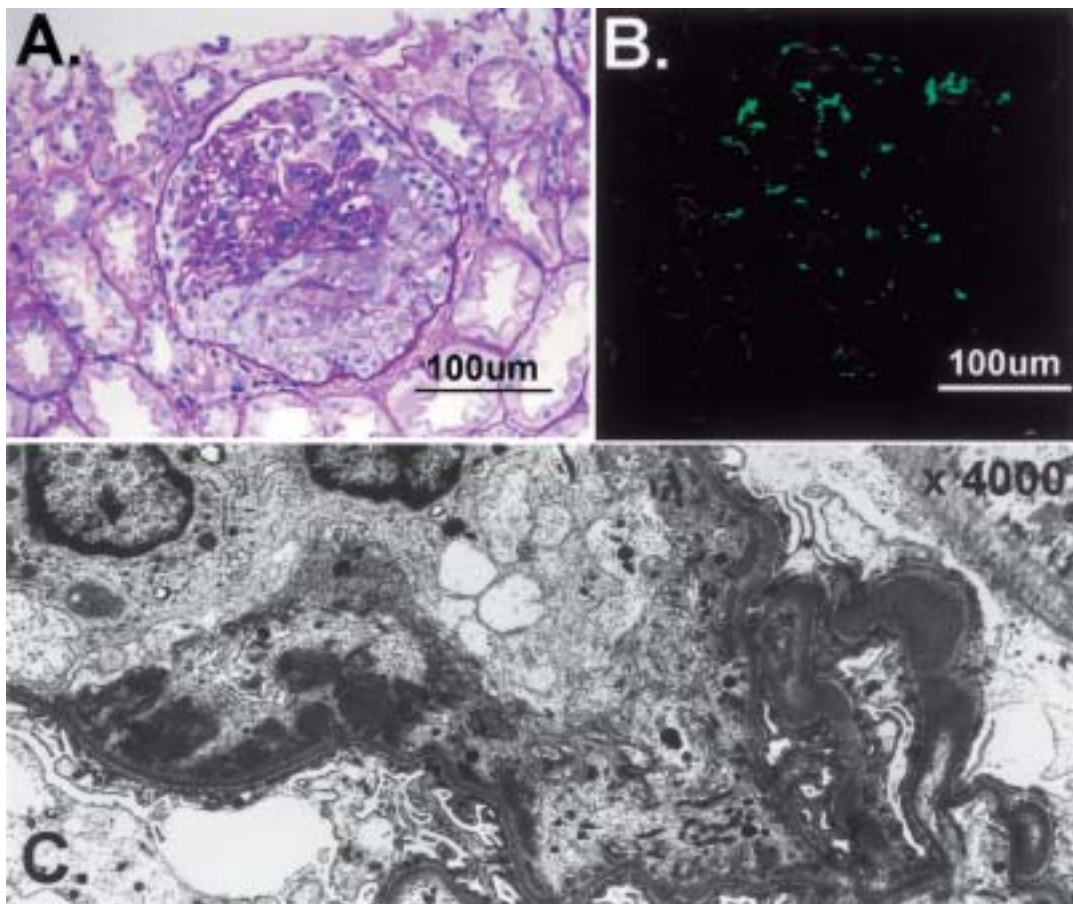
Table. Laboratory data on admission

Peripheral blood		Blood chemistry		Urinalysis		
WBC	20,100/μL	CRP	2.68 mg/dL	Gravity	1.021	
Myelo	0.5 %	TP	7.1 g/dL	pH	6.0	
Stab	7.0 %	Alb	2.9 g/dL	Protein	(3+)	
Seg	84.5 %	BUN	41 mg/dL	Occult blood	(3+)	
Eos	0.5 %	Cr	2.66 mg/dL	Urine sediment		
Baso	0.5 %	UA	8.7 mg/dL	RBC	many	
Mono	3.5 %	T-bil	0.57 mg/dL	WBC	30~31/HPF	
Lymph	4.0 %	AST	21 mU/mL	Hyaline cast	1~2/HPF	
RBC	464 × 10 <sup>4</sup> /μL	ALT	16 mU/mL	Epithelial cast	20~21/WF	
Hb	15.3 g/dL	LDH	385 mU/mL	Granulated cast	30~31/WF	
Ht	46.0 %	γ-GTP	35 mU/mL	Waxy cast	5~6/WF	
MCV	99 fl	Na	143 mmol/L	Fatty cast	10~11/WF	
MCH	33.0 pg	K	3.3 mmol/L	Leukocyte cast	10~11/WF	
MCHC	33.3 %	Cl	105 mmol/L	Bacteria	(+)	
Plt	44.0 × 10 <sup>4</sup> /μL	Ca	7.6 mg/dL	Renal function		
HbA <sub>1c</sub>	5.5 %	(cCa	8.7 mg/dL)	Protein	5.850 g/day	
PT	12.2 sec	iP	4.0 mg/dL	NAG	40.2 U/g · Cr	
APTT	25.7 sec	Glu	142 mg/dL	β <sub>2</sub> MG	1,284.0 μg/L	
Fib	538 mg/dL	T-cho	261 mg/dL	Selectivity index	0.38	
Serological test		TG	187 mg/dL	Ccr	19.4 mL/min	
IgG	1,267 mg/dL	HDL-C	41 mg/dL	Serum immunoelectrophoresis		
IgA	754 mg/dL	LDL-C	182 mg/dL	IgA-λ M-protein	(+)	
IgM	99 mg/dL	Urine immunoelectrophoresis				
C3	143 mg/dL	IgA-λ M-protein				(+)
C4	34 mg/dL	Bence-Jones protein				(-)
CH50	51.2 U/mL					
ANA	(-)					
P-ANCA	<1.3 U/mL					
C-ANCA	<3.5 U/mL					



**Fig. 1. Immunoelectrophoresis of the patient's serum and urine**

Serum from a healthy volunteer was used as the control. M-bows that reacted with anti IgA and Ig $\lambda$  antibodies were observed in patient's serum (arrow). However, M-bow was not detected in the urine.



**Fig. 2. Renal biopsy findings**

- A : Hypercellular glomeruli are surrounded by a cellular crescent. (periodic acid-Schiff (PAS) stain).
- B : Immunofluorescence staining shows the mesangial deposition of IgA, but there was no significant staining for  $\lambda$ .
- C : Electron microscopy reveals electron-dense deposits within the mesangial region. There is no evidence of fibrillary deposits, including amyloid fibrils.

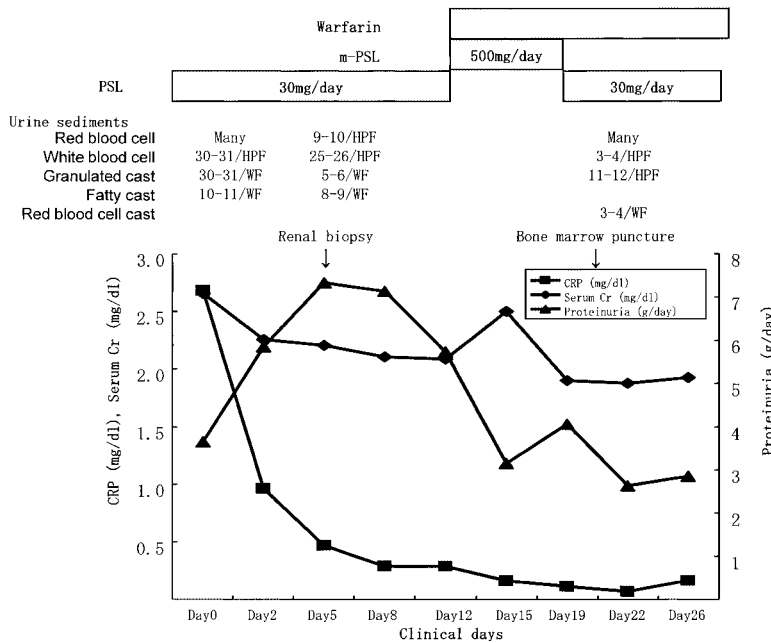


Fig. 3. Clinical course

The patient was treated with mPSL pulse therapy, followed by oral administration of PSL. During the treatment, a decrease in urine protein and recovery of the renal function can be seen.

(Ccr) 19.4 mL/min と腎機能障害を伴っていた。腎臓超音波検査では、腎実質のエコーレベルは若干上昇しているものの、萎縮性変化は認められなかった。血清 IgA 値は 754 mg/dL と上昇しており、免疫電気泳動検査では、血清に IgA-λ 型の M 蛋白を認めたが尿中では確認されなかった (Fig. 1)。

**腎生検 (Fig. 2) :** 3 月 27 日 (第 5 病日) に施行した腎生検では、採取された 15 個の糸球体のうち 12 個の糸球体にボウマン嚢との癒着および半月体形成を認め、1 個の糸球体が硝子化していた。ボウマン嚢上皮の増生による半月体形成は著明で細胞性半月体が主体であった。免疫蛍光抗体染色ではメサングウム領域に IgA および C3c の顆粒状の沈着を認め、半月体部位にフィブリノゲンの沈着を認めたものの、抗入鎖抗体による染色では、腎組織への入鎖の沈着は確認されなかった。コンゴレッド染色は陰性で、偏光顕微鏡下における観察においても有意所見は確認されなかった。電顕像では、メサングウム領域への高電子密度沈着物と認められるのみであり、アミロイド線維を含めた細線維構造物の存在は確認されなかった。

**臨床経過 (Fig. 3) :** おのおのの検査所見より紫斑病性腎炎と診断した。塩分制限、蛋白制限および furosemide 80 mg/day による対症療法にて浮腫は改善した。前医より投

与されていた PSL を 30 mg/day にて継続していたが、尿蛋白量が多く腎生検所見から小児腎臓病国際共同研究班 (International Study of Kidney Disease in Children : ISKDC) 分類の IV 群と診断し、4 月 5 日 (第 14 病日) より methylprednisolone (mPSL) 500 mg/day によるパルス療法を 3 日間施行し、PSL 30 mg/day による後療法を行った。また、パルス療法開始と同時に warfarin 2 mg/day による抗凝固療法を開始した。持続していた紫斑は消失し、4 月 20 日 (第 29 病日) には Cr 値は 2.08 mg/dL まで低下し Ccr も 24.3 mL/min まで改善した。治療経過中、尿潜血反応陽性所見は持続し、尿沈渣所見上赤血球数も 10 以上/HPF で推移するなど血尿の有意な改善は認められなかったが、入院時におよそ 6 g/day 程度であった尿蛋白は治療開始とともに緩徐ながらも改善を示し、第 29 病日には 2.0 g/day まで低下した。4 月 11 日 (第 20 病日) に IgA-λ 型の M 蛋白血症に対して行った骨髄検査では、形質細胞の増加や異型性は認めず、mono-

clonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) と診断した。退院後に PSL を漸減しているものの腎機能は悪化することなく経過しており、平成 19 年 1 月現在、PSL 12.5 mg/day にて Cr 値は 1.5 mg/dL、血清 Alb は 4.3 g/dL となっており、ネフローゼ症候群も寛解している。

## 考 察

HSPN の腎症状は血尿を主体とするものの蛋白尿を伴う場合も多く、随伴する急性腎炎症候群、ネフローゼ症候群などは予後不良の徴候と捉えられている<sup>2)</sup>。びまん性のメサングウム細胞の増殖や半数以上の糸球体における半月体の形成などの病理所見が予後の規定因子として重要であり、半月体の出現頻度や分節性病変を伴う糸球体の割合により腎病理所見を分類している ISKDC の組織学的分類が、小児例のみならず成人例においても予後の推定や治療を行う指針として用いられている<sup>1)</sup>。

本症例は臨床、腎不全およびネフローゼ症候群を呈し、組織学的に ISKDC 分類の IV 群に属していることから予後不良の HSPN である可能性が考えられた<sup>3)</sup>。当科入院前より前医にてすでに PSL の内服加療が開始されていたが、臨床明らかな改善効果を認めなかったことから、ステロイ



ドパルス療法を施行した。近年、予後不良と考えられる HSPN 症例に対するステロイドパルス療法の有用性が報告されており<sup>4)</sup>、本症例においても腎機能は改善し尿蛋白も減少したことから、長期効果は不明であるものの、パルス療法が有効であったものと考えられた。

HSPN の病態の基本は、IgA を含む免疫複合体により惹起される細小血管炎と考えられており、およそ半数の症例で血清の IgA 値の上昇を認める<sup>2,3)</sup>。しかし、血清 IgA 値の上昇と HSPN 発症への因果関係についての明確な証拠があるわけではなく、近年の研究では、IgA 抗体分子糖鎖異常による分子構造の質的異常が腎糸球体への沈着に重要な役割を果たしている可能性が示唆されている<sup>5)</sup>。本症例における入院時の血液検査では、低アルブミン血症を認めたものの血清総蛋白は低下しておらず、 $\gamma$ グロブリン分画の上昇が示唆された。B 細胞の異常により血中の M 蛋白の増加をもたらすパラプロテイン血症の存在を疑い精査したところ、IgA- $\lambda$ 型の M 蛋白血症が認められた。パラプロテイン血症に伴う腎障害には、多発性骨髄腫などに伴う免疫グロブリン性アミロイドーシスや、軽鎖沈着症、重鎖沈着症、クリオグロブリン血症などが知られている<sup>6)</sup>。実際、血清 IgA 値の上昇を伴う IgA 型 M 蛋白血症と腎糸球体障害との関連を示唆する報告も散見されている<sup>7-9)</sup>。しかし、本症例においては骨髄像より多発性骨髄腫の存在は否定的であり、免疫組織化学的に腎メサンギウム領域への IgA および C3c の顆粒状の沈着を認めたものの  $\lambda$ 鎖やアミロイド蛋白の沈着は観察されず、IgA- $\lambda$ 型の M 蛋白血症と腎障害との関連性は乏しいと考えられ、パラプロテイン血症の原因は IgA- $\lambda$ 型 MGUS によると診断した。

近年、免疫グロブリン産生細胞の単クローン性腫瘍性増殖疾患を伴わない M 蛋白血症は MGUS として扱われ、その本体は多発性骨髄腫や類縁疾患の前癌状態として捉えられている<sup>10)</sup>。MGUS に特異的な症状や理学所見はなく、血清 M 蛋白は 3 g/dL 未満、骨髄形質細胞 10 %未満、高カルシウム血症や腎障害、骨病変、血球減少を伴わないことなどが診断基準として用いられている。正常免疫グロブリンのクラス別分布の割合と同様に、IgG 型の MGUS の頻度が最も多く、次いで IgM 型あるいは IgA 型が続くと報告されている<sup>11)</sup>。健康成人での頻度はおよそ 1 %程度であり、加齢とともにその頻度は増加することが知られている<sup>11)</sup>。Kyle らの MGUS 241 例の長期観察結果では、24 %の症例で骨髄腫や関連疾患への進展が確認され、M 蛋白量の増加を認めなかったものは 19 %に過ぎなかった<sup>12)</sup>。このことは、長期的には MGUS のおよそ 1/4 が腫瘍性疾患へ移行

することを示している。MGUS に対して治療は行わないのが一般的であるが、安定した経過が保証されているわけではなく、定期的な M 蛋白量の評価に加え、免疫電気泳動検査、貧血検査、腎機能検査、尿検査などを参考に、注意深い経過観察を個々の症例において継続することが肝要となる。本症例のような HSPN と IgA- $\lambda$ 型 MGUS との合併例は稀と考えられるが、HSPN に遭遇した場合には潜在的な IgA 型 M 蛋白血症の存在を念頭におき、精査を進める必要がある。

## 文 献

1. 森下善幸, 宮田幸雄, 石原島繁彦, 浅野 泰, 草野英二. 成人発症の Henoch-Schönlein purpura nephritis の臨床病理学的検討. 腎と透析 2003 ; 55 : 649-652.
2. Pillebout E, Thervet E, Hill G, Alberti C, Vanhille P, Nochy D. Henoch-Schönlein purpura in adults : Outcome and prognostic factors. J Am Soc Nephrol 2002 ; 13 : 1271-1278.
3. Davin JC, Berge IJ, Weening JJ. What is the difference between IgA nephropathy and Henoch-Schönlein purpura nephritis? Kidney Int 2001 ; 59 : 823-834.
4. 朝田啓明, 富田 亮, 船橋直樹, 鈴木 孝, 川島司郎. 急速進行性糸球体腎炎を呈した高齢発症の紫斑病性腎炎ステロイドパルス療法が奏効した 1 例. 腎と透析 1996 ; 40 : 675-678.
5. Dosa S, Cairns SA, Mallick NP, Lawler W, Williams G. Relapsing Henoch-Schönlein syndrome with renal involvement in a patient with an IgA monoclonal gammopathy. Nephron 1980 ; 26 : 145-148.
6. 得留さと, 宇都宮正典. ネフローゼ症候群のすべて. 治療各論 パラプロテイン腎症. 腎と透析 2005 ; 59 増刊 : 565-569.
7. Birchmore D, Sweeney C, Choudhury D, Konwinski MF, Carnevale K, D'Agati V. IgA multiple myeloma presenting as Henoch-Schönlein purpura/polyarteritis nodosa overlap syndrome. Arthritis Rheum 1996 ; 39 : 698-703.
8. Soares SM, Lager D, Leung N, Haugen EN, Fervenza FC. A proliferative glomerulonephritis secondary to a monoclonal IgA. Am J Kidney Dis 2000 ; 47 : 342-349.
9. Zickerman AM, Allen AC, Talwer V, Olczak SA, Brownlee A, Holland M, Furness PN, Brunskill NJ, Feehally J. IgA myeloma presenting as Henoch-Schönlein purpura with nephritis. Am J Kidney Dis 2000 ; 36 : E19.
10. 島崎千尋. MGUS. 内科 2006 ; 97 : 1352.
11. Kyle RA, Therneau TM, Rajkumar SV, Larson DR, Plevak MF, Offord JR, Dispenzieri A, Katzmann JA, Melton LJ. Prevalence of monoclonal gammopathy of undetermined significance. N Engl J Med 2006 ; 354 : 1362-1369.
12. Kyle RA. Monoclonal gammopathy of undetermined significance. Blood Rev 1994 ; 8 : 135-141.