

慢性炎症性脱髓性多発神経炎に合併した膜性腎症の 1 小児例

金本勝義^{*1} 中原千恵子 斎藤久子^{*2} 福島敬
柏木玲一 高橋実穂^{*1} 岩崎信明 鴨田知博
大越教夫^{*3} 長田道夫^{*4} 小山哲夫^{*5}
渡辺照男^{*4} 松井 陽^{*1}

Renal glucosuria and membranous glomerulonephritis
in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy : CIDP

Katsuyoshi KANEMOTO^{*1}, Chieko NAKAHARA, Hisako SAITO^{*2}, Takashi FUKUSHIMA,
Ryouichi KASHIWAGI, Miho TAKAHASHI^{*1}, Nobuaki IWASAKI, Tomohiro KAMODA,
Norio OHKOSHI^{*3}, Michio NAGATA^{*4}, Akio KOYAMA^{*5}, Teruo WATANABE^{*4},
and Akira MATSUI^{*1}

*¹ Department of Pediatrics, *³ Neurology, *⁴ Pathology, *⁵ Nephrology,
*² Division of Pediatrics, Seinan Medical Center Hospital, Tsukuba University, Ibaraki, Japan

Glucosuria was detected in a 7-year-old boy by a routine school mass examination in April 1991. The diagnosis of renal glucosuria was made in the affiliated hospital of the University of Tsukuba. The patient developed muscle weakness and gait disturbance in February 1993. Spinal fluid examination revealed a protein level of 62 mg/dl and a cell count of 4/3. Under the diagnosis of Guillain-Barré syndrome, he was treated with IV immunoglobulin and oral prednisolone. Although the therapy somewhat improved the symptoms, his muscle strength had not fully recovered at the end of the treatment. In November 1995, the muscle weakness became worse ; he could not go up stairs, nor stand upright on one leg. In April 1996, proteinuria was detected in a school mass examination. He was referred to the University Hospital of Tsukuba for a full renal study in March 1997. Renal biopsy revealed global sclerosis in 16 of 19 glomeruli with extensive interstitial fibrosis and mononuclear cell infiltration. A diagnosis of membranous glomerulonephritis was established based on the findings of spikes in PASM staining, weak IgG deposition in the glomerular capillary and subepithelial deposits by electron microscopic study. Additionally, pituitary growth hormone deficiency was found by endocrinological examination. The diagnosis of CIDP was established by fibular neuron biopsy, which revealed neuronal degeneration and profound demyelination. The clinical course of the present case was unlike that of the few reported cases of MGN associated with CIDP described in the literature. The initial renal symptom was glucosuria, which started 5 years prior to the onset of proteinuria. Second, glomerulosclerosis was more extensive than that seen in the literature. We surmise that chronic interstitial nephritis of insidious onset was followed by MGN which developed subsequently, probably at the time of the start of proteinuria.

Jpn J Nephrol 1999; 41: 511-516.

Key words : CIDP, glucosuria, tubulopathy, membranous glomerulonephritis, GH deficiency

*¹ 筑波大学臨床医学系小児科, *³ 同 神經内科, *⁴ 同 病理, *⁵ 同 腎臓内科, *² 西南医療センター病院

(平成11年7月6日受理)

緒 言

慢性炎症性脱髓性多発神経炎(chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: CIDP)は Guillain-Barré 症候群(GBS)と同様に脱力、感覚障害、腱反射低下をきたす末梢神経障害であり、発症に先行感染や自己免疫が関与すると考えられている。今回われわれは、腎性糖尿が発見された後5年を経て蛋白尿が出現し、腎生検で膜性腎症と診断されたCIDPの1例を経験した。過去に膜性腎症とCIDPの合併の報告は4例みられるが、本症例は最も低年齢の症例であると考えられるので報告する。

症 例

患者：13歳、男児

主訴：蛋白尿、四肢の筋力低下・感覚障害

既往歴：特記すべきことなし

家族歴：父方祖父母はいとこ婚、父方伯父の2名が“小児麻痺”と診断され、小児期に死亡した。

現病歴：生来健康で、検尿で異常を指摘されたことはなかった。1991年(7歳)の学校検尿で初めて糖尿を指摘された。近医で精査が行われ、尿定性で $1+ \sim 2+$ 、血糖値、 HbA_{1c} は正常であったことから腎性糖尿と診断された。1993年2月(9歳4ヶ月)に突然四肢の脱力、筋力低下、歩行障害が出現したため、同病院を受診した。腱反射減弱、髄液蛋白 62 mg/dl 、細胞数 $4/3$ から Guillain-Barré 症候

群と診断された。 γ -グロブリンと副腎皮質ステロイド剤が投与され、4カ月間で症状はいったん軽快したが、全力疾走が不自由なままであった。1995年11月頃(12歳1ヶ月)から四肢の筋力低下が再燃し、片足立ち、つま先立ち、階段昇降が困難となった。1996年4月の学校検尿で蛋白尿を指摘され、1997年2月に蛋白尿が $1 \text{ g}/\text{日}$ 以上となつたため、精査目的で1997年3月に当科を紹介された。なお1997年2月頃から糖尿は消失した。

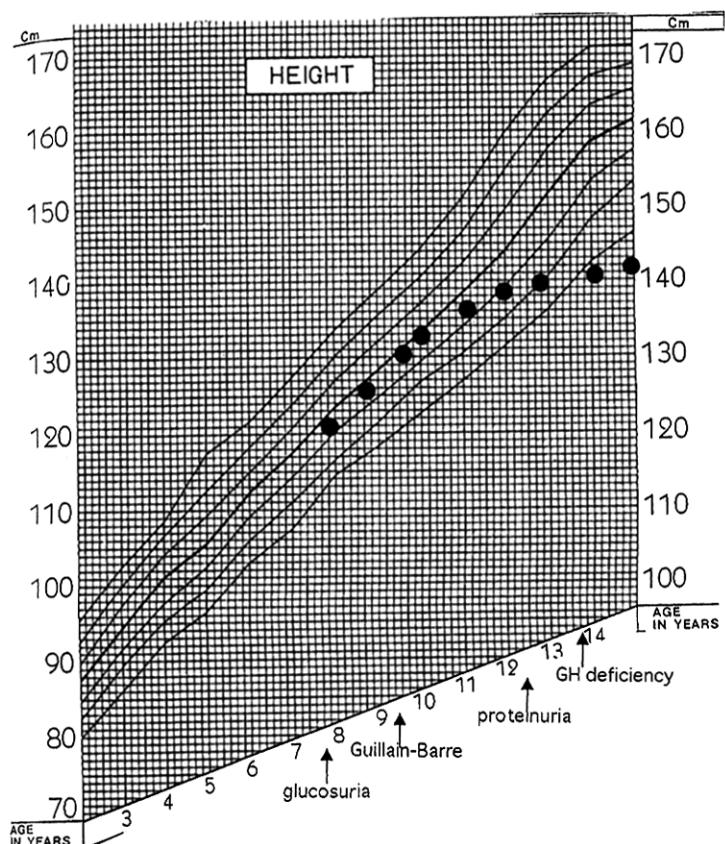
入院時身体所見：身長 $141.7 \text{ cm} (-2.9 \text{ SD})$ 、体重 $27.7 \text{ kg} (-2.6 \text{ SD})$ 、脈拍88分、血圧 $138/92 \text{ mmHg}$ 。意識は清明。心音、呼吸音に異常は認められず、腹部は軟、肝脾腫はなし。眼瞼および下腿に浮腫なし。神経学的所見では脳神経に異常なく、病的反射なし。Romberg 徴候陽性、片足立ち、継ぎ足歩行は稚劣。腱反射は上下肢とも減弱。筋力は上下肢とともに徒手筋力テスト(MMT)で $4+$ 。温覚の異常は明らかでなかったが、上肢尺側、下肢外側の痛覚、位置覚、触覚が低下し、手袋靴下型の感覚障害が認められた。

入院時検査成績(Table)：TP 5.6 g/dl 、Alb 3.1 g/dl と軽度の低蛋白血症、K 5.9 mEq/l の高K血症がみられた。空腹時血糖、 HbA_{1c} は正常であった。尿蛋白 994 mg/day 、糖尿、血尿は認められなかった。尿中 β_2 マイクログロブリンは $3,333 \text{ ng/ml}$ と上昇していた。

内分泌学的検査：入院時 -2.9 SD の低身長がみられ、成長曲線では、神経症状の発症時期から成長速度が鈍化し

Table Laboratory data

WBC	$3,400/\mu\text{l}$	Na	140 mEq/l	BS	93 mg/dl	TSH	$3.18 \mu\text{U/ml}$
RBC	$474 \times 10^6/\mu\text{l}$	K	5.9 mEq/l	HbA_{1c}	5.2%	fT 3	2.9 ng/ml
Hb	12.1 g/dl	Cl	108 mEq/l	CK	108 U/ml	fT 4	1.34 ng/ml
Ht	36.4%	UN	12.1 mg/dl			PRA	2.1 ng/ml/h
Plt	$51.3 \times 10^3/\mu\text{l}$	Cr	0.6 mg/dl	urinalysis		Ald	2.2 ng/dl
		UA	5.9 mg/dl	pH	6.5	IGF-I	156 ng/ml
TP	5.6 g/dl	Cho	219 mg/dl	U-prot.	994 mg/day	urine-GH	4.4 pg/mg Cr
Alb	3.1 g/dl	TG	97 mg/dl	gluc	(-)	GH-loading test(peak GH level)	
Ca	9.1 mg/dl	CRP	0.0 mg/dl	RBC	(-)	arginine load	8.8 ng/ml
IP	5.0 mg/dl	IgG	671 mg/dl	keton	(-)	clonidine load	2.3 ng/ml
AST	42 U/l	IgA	216 mg/dl	urinalysis sediment		glucagon load	24.1 ng/ml
ALT	31 U/l	IgM	152 mg/dl	crystal cast	$20-99/\text{hpf}$	Serum A. A. analysis : normal	
LDH	462 U/l	C 3	43 mg/dl	$\beta_2\text{mG}$	$3,333 \text{ ng/ml}$	Ccr	$41.0 \text{ ml/min}/1.73 \text{ m}^2$
ALP	304 U/l	C 4	20 mg/dl	NAG	23.4 IU/l	Blood gas analysis(vein)	
		CH 50	32.2 U/ml			pH	7.356
Motor nerve conduction velocity : Median-N 10 m/s , Ulnar-N 8 m/s , Tibian-N 8 m/s (normal 31-70 m/s)						pCO ₂	46.7 mmHg
Sensory nerve conduction velocity : not detected						HCO ₃ ⁻	23.4 mmol/l
Auditory test : n. p.						B. E.	-2.2

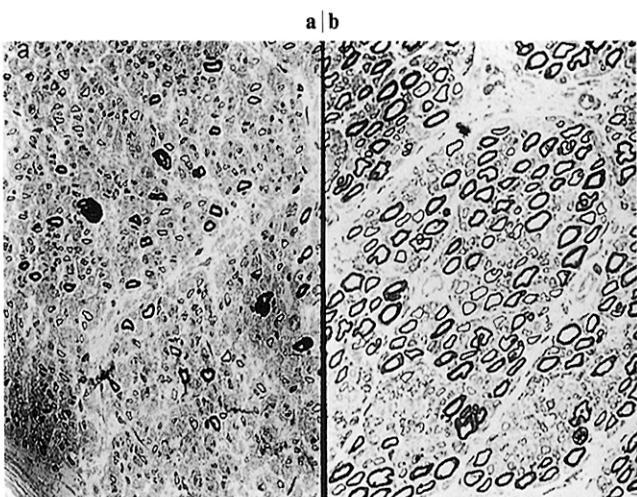
**Fig. 1. Height growth curve**

Height velocity was stunted at the age of 9, when he experienced muscle weakness and gait disturbance.

ていた(Fig. 1)。アルギニンおよびクロニジン負荷試験で、成長ホルモンの頂値が 10 ng/ml を超えず(Table), 成長ホルモン分泌不全と診断された。IGF-I は 156 ng/ml と正常下限であった。

神経学的検査: 脳波、頭部 CT に異常はみられなかった。神経伝導速度検査(Table)では、正中神経 10 m/s , 尺骨神経 8 m/s , 脛骨神経 8 m/s と正常の $1/5$ 程度と低下し, F 波は検出されなかった。感覚神経伝導は 40 mA の刺激でも検出不可能で活動電位は導出できなかったことから、著明な末梢神経障害が示唆された。髄液検査では、細胞数 $4/3$, 蛋白 212 mg/dl , 糖 43 mg/dl と髄液蛋白細胞解離が認められた。1997年8月に行われた右腓腹神経生検所見では脱髓所見と有髓線維密度が減少していた(Fig. 2)。以上の結果から、CIDP と確定診断された。家族歴に神経疾患を疑わせる者が2例あることから Charcot-Marie-Tooth 病の遺伝子検索が行われたが、P0 蛋白や PMP 22 蛋白などの異常は認められなかった。

腎生検所見(Fig. 3): 光顕所見(PAS 染色)では、糸球体

**Fig. 2. Neuron biopsy findings**

Group atrophy of Neurons(a) are prominent compared to the healthy control (b).

19個中 16個が global sclerosis に陥っており、間質には線維化、尿細管の萎縮、泡沢細胞、単核球の浸潤がみられたが、ほかに 3 個微少変化の糸球体が観察された。PASM 染色では、糸球体係蹄の一部の肥厚と spike が認められ、一部には基底膜の空胞化が認められた。電子顕微鏡所見 (Fig. 4) では基底膜の肥厚と上皮下沈着物、lucent area が認められたため stage IV の膜性腎症と診断された。蛍光抗体法では、IgG が糸球体係蹄に弱陽性に沈着したが、C3 は陰性であった。

臨床経過(Fig. 5): 1997年12月から CIDP の治療として副腎皮質ステロイド剤(prednisolone 2 mg/kg)の内服が開始された。1998年2月から徐々に脱力、感覚障害は改善傾向を示し、内服後3カ月で走行、階段昇降が可能となった。1998年4月の髄液検査で蛋白 77 mg/dl と改善がみられた。腎機能障害は経過中認められず、蛋白尿も同様の経過で軽快し、消失した。1998年8月に GH 分泌刺激試験を再検したところ、GH 分泌能は正常化し低下していた IGF-I も増加した。現在、ステロイド剤少量で維持(20 mg 隔日)されているが、神経症状の再燃はなく経過良好である。

考 察

慢性炎症性脱髓性多発神経炎(CIDP)は Guillain-Barré 症候群(GBS : AIDP)と同様に脱力、感覚障害、腱反射低下をきたす末梢神経障害であり、発症に先行感染や自己免疫が関与していると考えられている。発症は潜在性であるが、進行性であり、慢性再発性に経過する特徴があるとさ

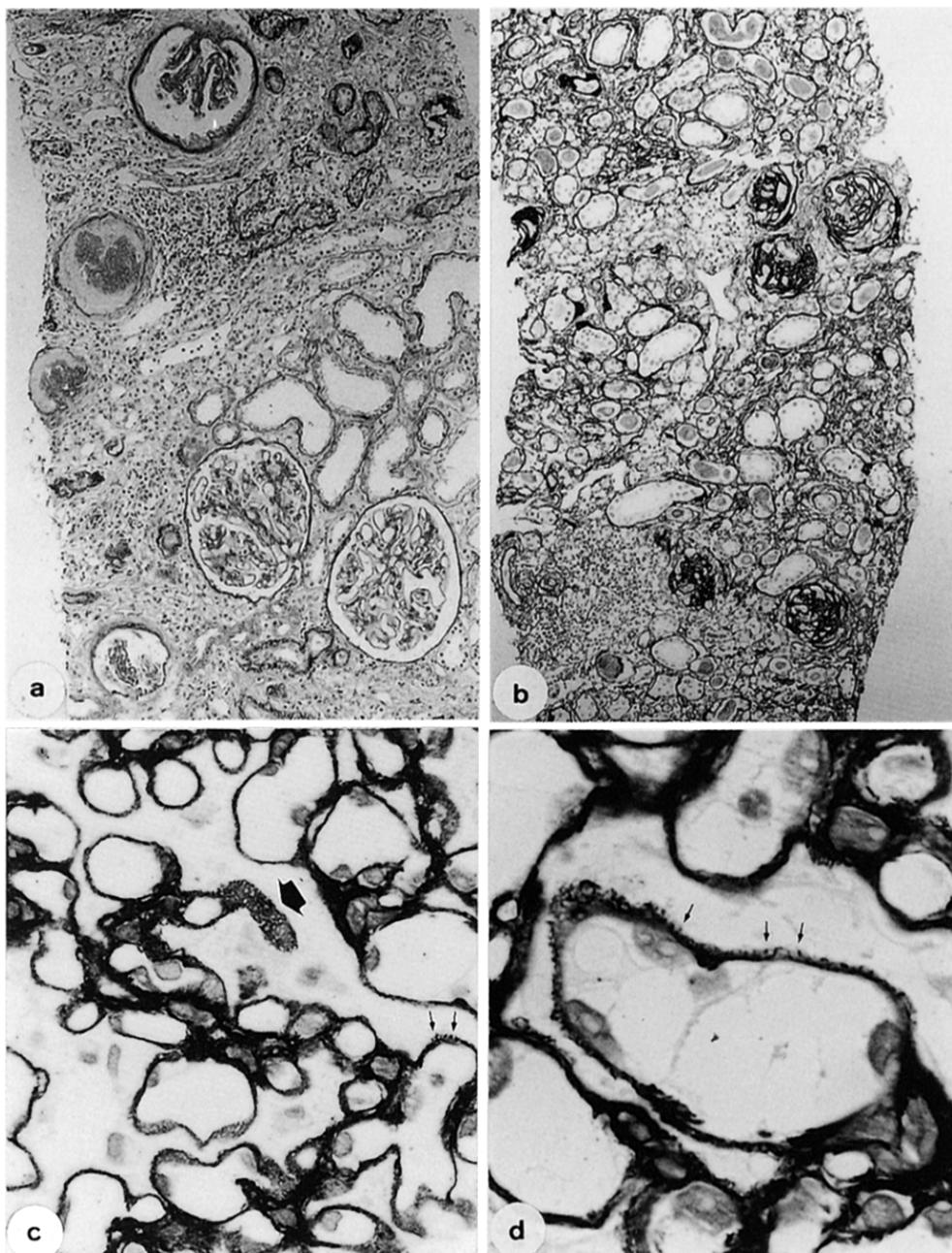


Fig. 3. Light microscopic observation of renal biopsy specimen

a, b : Extensive interstitial fibrosis with inflammatory infiltrates. Diffuse tubular atrophy and high incidence of atrophic-sclerotic glomeruli are particularly prominent. There found few normally appeared glomeruli. Of note, mesangial proliferation or segmental sclerosis is absent.

c, d : High magnification view of preserved glomeruli. Small bubbly configuration in GBM (large arrow) and diffuse spike formation are apparent. (magnification : a and b ; $\times 200$, c ; $\times 1,600$, d ; $\times 3,800$, staining : a ; PAS, b, c and d ; PASM)

れている。神経脱髓が見られ、髄液の蛋白細胞解離が認められること、およびステロイド療法、免疫抑制療法が有効であることが知られている^{1~4)}。

CIDPに合併した腎症の報告は GBSにおけるそれと同様に膜性腎症が多い^{5~7)}。しかし、血液中における免疫複合体は証明されておらず、その発症機序は不明である。

われわれの症例も腎生検で膜性腎症と最終診断された。特異な点は腎性糖尿が初発症状であり、蛋白尿は糖尿出現から5年後に初めて指摘されたこと、軽度蛋白尿で腎機能障害はないにもかかわらず、糸球体19個中16個が

global sclerosisに陥っていたことであった。尿細管機能障害を呈する腎疾患として、尿細管間質性腎炎(TIN)、若年性ネフロン病、続発性Fanconi症候群、Wilson病を考慮し鑑別診断を進めたが、若年性ネフロン病はその形態的特徴から遠位尿細管機能障害が初発症状となるべきであるにもかかわらず、尿濃縮、酸排泄などの遠位尿細管機能が正常である時期から糖尿がみられているため否定した。また、続発性Fanconi症候群はアミノ酸、リン酸、重炭酸の喪失を伴わず、臨床像がFanconi症候群に該当しないのみならず、Fanconi症候群を起こすような基礎疾患、薬

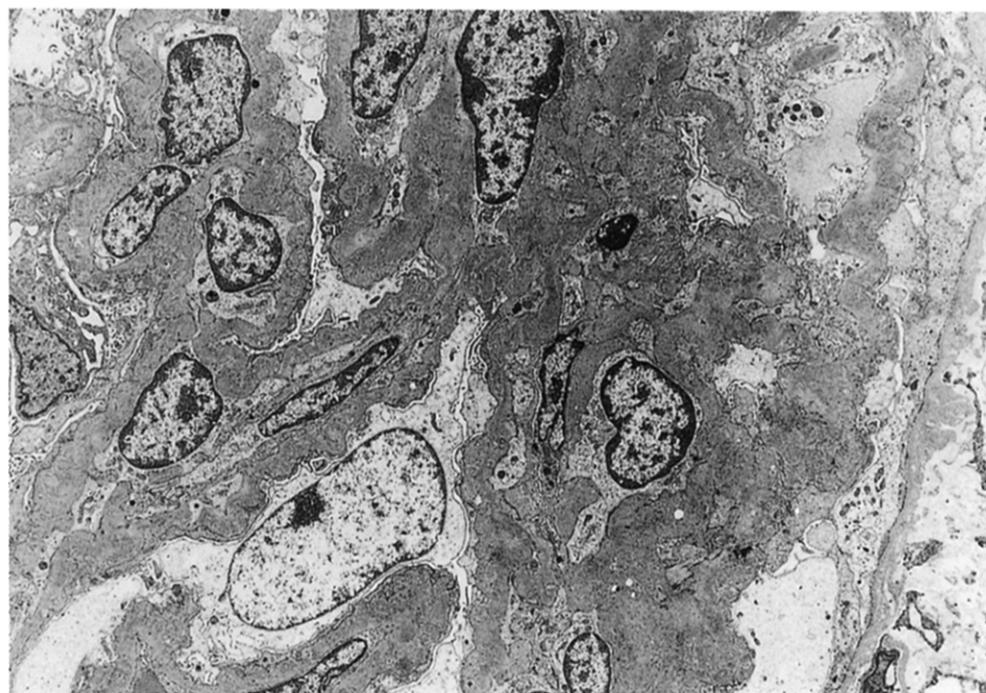


Fig. 4. Electron microscopic observation of renal biopsy specimen

Subepithelial electron dense deposits and thickened basement membrane(BM) are apparent. Deposits are incorporating into BM. $\times 4,800$

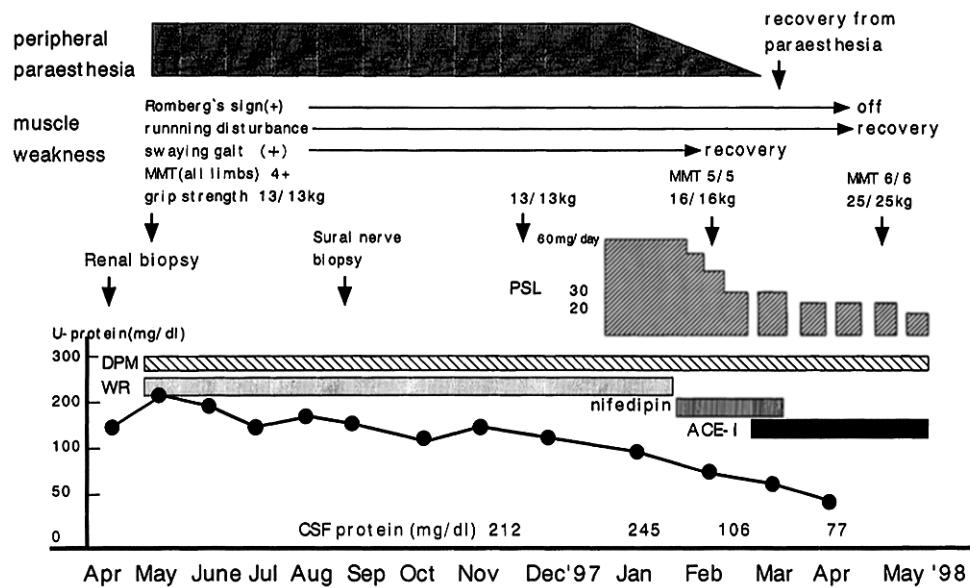


Fig. 5. Clinical course

剤使用歴も除外されたため否定した。Wilson病は血清セレロプラスミンが22 mg/dlと正常(正常値20~30 mg/dl)であったため否定した。そこでglobal sclerosisの原因としては慢性尿細管間質性腎炎が存在し、atubularとなつた

糸球体が硬化し、蛋白尿が認められた時に二次性に膜性腎症を発症した機序が想定された。尿細管間質性腎炎の発症にmyelinに対する自己抗体がin situで抗tubular basement membrane(TBM)抗体として作用するという説が想

定されているが⁸⁾、糸球体基底膜上皮側に抗TBM抗体の沈着は証明されていない。別に尿細管58 kDa TBM抗原やgp 600に対する自己抗体によって尿細管間質炎および続発性Fanconi症候群が起こり、のちに膜性腎症を発症した症例も報告されているが^{9,10)}、本症例では蛋白尿出現以前の早期腎生検が施行されていないため、膜性腎症発症以前に尿細管間質性腎炎が存在したか否かを明らかにすることはできなかった。さらに本症例では神経所見の発症に一致して身長増加の抑制が認められており、その原因として成長ホルモンの分泌低下が考えられたが、ステロイド治療によってGH分泌能は回復し、IGF-Iも上昇した。これは免疫学的機序が関与した下垂体病変の存在を示唆する成績と考えられた¹¹⁾。

結語

慢性炎症性脱髓性多発神経炎(CIDP)に膜性腎症を合併した最も低年齢の症例を報告した。本症例では神経症状に先行して腎性糖尿が出現したこと、軽度な蛋白尿で腎機能障害を伴っていないにもかかわらず硬化性糸球体が顕著であったこと、さらにステロイド治療に反応する成長ホルモン分泌不全を伴っていたことが、特異な点であった。

文 献

1. Austin JH. Recurrent polyneuropathies and their corticosteroid treatment. *Brain* 1958; 81: 157-92.
2. Dyck PJ, Lais AC, Ohta M, Bastron JA, Okazaki H, Groover RV. Chronic inflammatory polyradiculoneuropathy. *Mayo Clin Proc* 1975; 50: 621-37.
3. Dyck PJ, Swanson CJ, Low PA, et al. Prednisone-responsive hereditary motor and sensory neuropathy. *Mayo Clin Proc* 1982; 57: 238-46.
4. Ad Hoc Subcommittee of the American Academy of Neurology. Research criteria for diagnosis of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (CIDP). *Neurology* 1991; 41: 617-8.
5. Witte AS, Burke JF. Membranous glomerulonephritis associated with chronic progressive demyelinating neuropathy. *Neurology* 1987; 37: 342-5.
6. Kohli A, Tendon P, Kher V. Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy with membranous glomerulonephritis: Report one case. *Clin Neurol Neurosurg* 1992; 94: 31-3.
7. Panjwani M, Luan DT, Enkoyan G. Membranous glomerulonephritis associated with inflammatory demyelinating peripheral neuropathies. *Am J Kidney Dis* 1996; 27: 279-83.
8. Olbricht CJ, Stark E, Helmchen U, Schulze M, Brunkhorst R, Koch KM. Glomerulonephritis associated with inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: A case of report and review of the literature. *Nephron* 1993; 64: 139-41.
9. Makker Sp, Widstrom R, Huang J. Membranous nephropathy, interstitial nephritis, and Fanconi syndrome: glomerular disease. *Pediatr Nephrol* 1996; 10: 7-13.
10. Kats A, Fish AJ, Santamaria P, Nevins TE, Kim Y, Butkowski RJ. Role of antibodies to tubulointerstitial nephritis antigen in human anti-tubular basement membrane nephritis associated with membranous nephropathy. *Am J Med* 1992; 93: 691-8.
11. Jenkins PJ, Chew SL, Lowe DG, Wass JAH, et al. Lymphocytic hypophysitis: unusual features of a rare disorder. *Clin Endocrinol* 1995; 42: 529-34.