

急性腎不全およびネフローゼ症候群を呈した 溶連菌感染後急性糸球体腎炎の 5 症例

新居見和彦 井手 健 津留 徳*

Five cases of acute poststreptococcal glomerulonephritis with acute renal failure
and nephrotic syndrome

Kazuhiko NIIMI, Ken IDE, and Noboru TSURU

Department of Pediatrics, School of Medicine, Fukuoka University,

* Department of Pediatrics, Fukuoka University Chikushi Hospital, Fukuoka, Japan

During the period of 27 years from 1974 to 2000, acute episodes were studied retrospectively in 130 patients under 14 years of age with poststreptococcal acute glomerulonephritis (PSAGN). PSAGN cases have a variable clinical presentation from asymptomatic to severe oliguric acute renal failure (ARF). Proteinuria is nearly always present, but is less than 3.5 g/day. Nephrotic syndrome (NS) is not commonly observed in PSAGN. Among 130 patients, 5 cases had NS with ARF. The present study investigated a spectrum of NS with ARF and the significance of clinical features in PSAGN.

Jpn J Nephrol 2002 ; 44 : 29-33.

Key words : poststreptococcal glomerulonephritis, acute renal failure, nephrotic syndrome, renal biopsy

要 旨

過去 27 年間に 130 例の溶連菌感染後急性糸球体腎炎 (PSAGN) を経験した。このうち 5 例は急性腎不全 (ARF) とネフローゼ症候群 (ネ症) を呈した重症例であった。年齢は 7~12 歳で男児 4 例, 女児 1 例であった。最近の症例は 1997 年 3 月の発症で, 決して PSAGN は軽症化しているとはいえない。4 例に腎生検を施行し, 全例管内増殖性の PSAGN の重症例と組織診断された。1 例は半月体形成しており, 慢性化した但最终的には予後良好であった。

はじめに

A 群 β 溶血性連鎖球菌 (溶連菌) 感染後の急性糸球体腎炎 (poststreptococcal acute glomerulonephritis : PSAGN) は, 減少化, 軽症化しているとされている。最近の傾向と

して, 5~7 年間の周期で局地的な PSAGN の小流行がみられ, 重症例も決して少なくない。1974 年 1 月から 2000 年 12 月までの 27 年間の福岡大学および福岡大学筑紫病院小児科での自験例 130 例のうち, 5 例が急性腎不全およびネフローゼ症候群 (ネ症) を呈した。重症例と考えられるこれらの臨床病理学的検討を行ったので報告する。

対象および方法

PSAGN の診断は, 先行溶連菌感染症が証明され, 一定の潜伏期間をおいて血尿を認め, さらに経過中一過性の低補体血症を呈したものとした。ネ症の診断基準は厚生省「ネ症」研究班の基準によった。ARF は BUN が 30mg/dl および血清クレアチニン 1.5mg/dl 以上を呈したものとした。比較のため非重症 125 例のまとめを次項の「11. 非重症 125 例のまとめ」に述べた。

Table 1. 症例一覧表

症例	年齢 (歳)	性	蛋白尿 (g/day)	血液生化学						尿蛋白消失 までの期間	備考
				TP	Alb	BUN	Cr	K	T. Chol		
1	7	男	4.6	5.3	2.6	96	4.1	5.2	348	36 日	PD(4 日間)・腎生検
2	10	男	7.2	5.1	2.4	80	10.6	6.5	295	18 カ月	PD(12 日間)・腎生検・ステロイド剤
3	12	男	3.8	5.6	2.7	64	1.9	5.0	266	6 カ月	腎生検
4	11	男	5.9	5.2	2.3	51	1.5	5.1	267	30 日	
5	9	女	3.5	5.9	2.8	92	1.6	4.2	252	20 日	腎生検

TP: 総蛋白(g/dl), Alb: アルブミン(g/dl), BUN: 尿素窒素(mg/dl), Cr: クレアチニン(mg/dl), K: カリウム(mEq/l), T. Chol: 総コレステロール(mg/dl), PD: 腹膜透析

Table 2. 組織所見一覧表

症例	腎生検までの 期間(日)	光学顕微鏡所見		電子顕微鏡所見		
		管内増殖性	間質尿細管病変	hump	基底膜障害	上皮細胞癒合
1	27	高度	なし	あり	あり	あり
2	50	高度	あり(ATN)	あり	なし	あり
3	18	高度	なし	あり	なし	なし
5	5	高度	なし	あり	なし	なし

ATN: 急性尿細管壊死

成 績

症例を Table 1 にまとめた。

1. 年齢および性

年齢は 7～12 歳に分布し、男児は 7, 10, 11, 12 歳の各 1 例、女児は 9 歳の 1 例で合計 5 例であった。平均年齢は 9.8 歳で、130 例の平均年齢 7.1 歳より高い傾向がみられた。

2. 発症年度

1980 年 1 例, 82 年 1 例, 84 年 1 例, 93 年 1 例, 97 年 1 例であった。

3. 先行感染

4 例が軽い上気道感染症であり、抗生剤の投与を受けた症例は 2 例で、投与期間は 3 日間であった。他の 1 例は猩紅熱であった。

4. 主 訴

全症例が浮腫・乏尿を主訴に受診しており、先行感染からこれらの症状出現までの潜伏期間は 9～30 日、平均 16 日であった。

5. 尿蛋白

尿蛋白消失までの期間は 20 日～1 年 6 カ月で平均 160 日であった。130 例の尿蛋白消失期間は平均 23 日であり、約 3 倍の長期にわたっている。1 日尿蛋白の最高値の平均は 5 g であった。ネ症を呈した期間は症例 2 を除き 2～3

週間であった。ARF は示さなかったがネ症を呈した症例はほかに 3 例みられた。したがって、ネ症を呈したものは 130 例中 8 例(6.2%)であった。

6. 低蛋白(アルブミン)血症

血清総蛋白, 血清アルブミンの平均値はそれぞれ 5.4g/dl, 2.6g/dl であった。

7. 急性腎不全

経過中の BUN, 血清クレアチニンの最高値の平均はそれぞれ 77mg/dl, 3.9mg/dl であった。クレアチニンは 1.1 mg/dl 以下であったが BUN が 30mg/dl 以上を呈した例は 12 例であった。高カリウム血症を呈した例は症例 2 の 6.5mg/dl のみであった。

8. 腎生検(Table 2)

急性進行性糸球体腎炎や膜性増殖性腎炎を鑑別するため 4 例に腎生検を施行した。いずれも高度の管内増殖性腎炎の像を呈し、症例 2 では ATN などの間質尿細管障害を認めた。蛍光抗体法による所見は係蹄壁を中心に IgG と C3 が優位に染色されたが、いずれも IgA と IgM の沈着は認められなかった。症例 2 は、開放腎生検を施行し 60 個の糸球体のうち 5 個に細胞性半月体の形成がみられた。症例 3 の典型的な所見を示す(Fig. 1, 2, 3)。蛍光抗体法では C3 が最も優位で、メサンジウム領域より基底膜に沈着し一部顆粒状であった。電顕所見で全例 hump を認め、症例 1 では基底膜障害と上皮細胞の癒合を認めた。

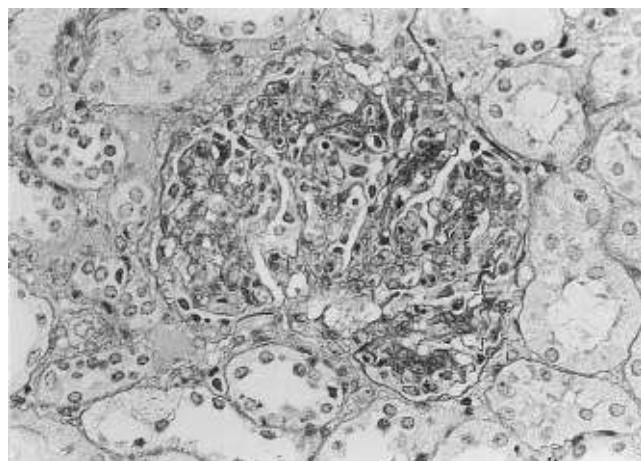


Fig. 1. Histologic appearance of the glomerulus
The glomerulus is enlarged with an increase of endocapillary cells in number, and lumens are narrowed or obstructed. (PAS staining, $\times 600$)

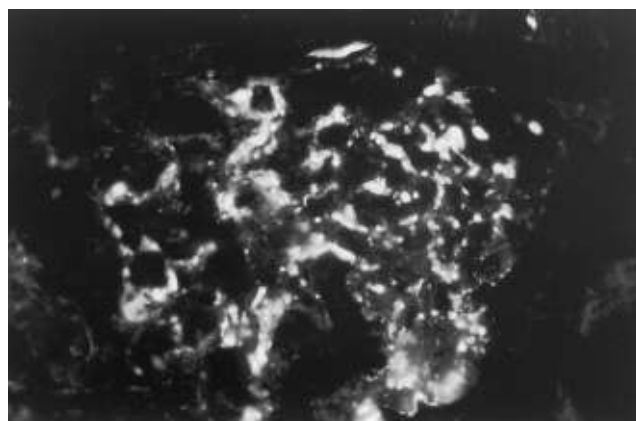


Fig. 2. Immunofluorescence features to anti-C3 of the glomerulus
C3 predominates at GBM rather than mesangium.

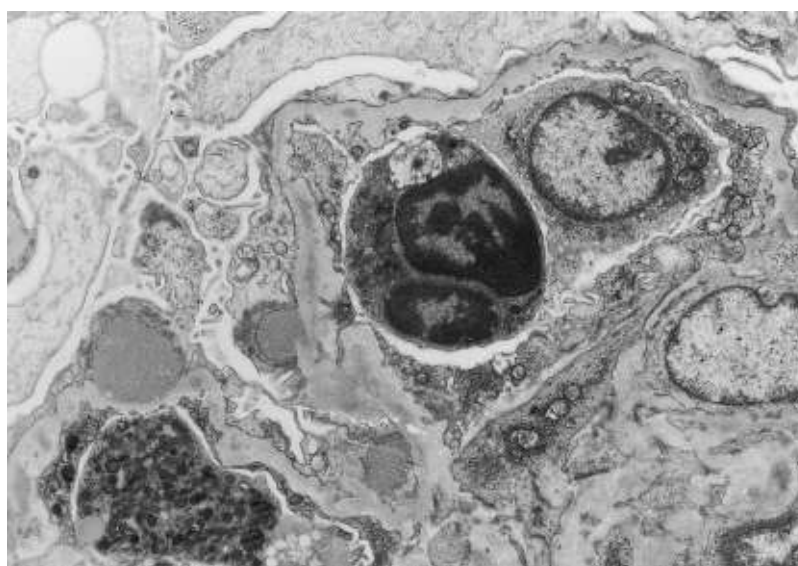


Fig. 3. Electron microscopic observation
Electron microscopy shows the large subepithelial deposits (hump). ($\times 4,700$)

9. 治療

2例に腹膜透析を施行し、4～12日間で透析より離脱できた。他の症例は輸液の管理のみで腎不全は改善した。症例2のみステロイドパルス療法に引き続きネ症に準じたステロイド剤(ス剤)療法を行った

10. 予 後

症例2は2年半後には尿所見は正常化し、腎機能障害も残さなかった。他の4例はすべて12ヵ月までに尿所見は正常化し、1例が遷延化したものの慢性化には至らなかった。

11. 非重症 125 例のまとめ

125例の年齢は1～13歳(平均 7.1 ± 0.2 歳), 男女比は13:1であった。先行感染では扁桃炎 34例(27.2%), 猩紅熱 4例(3.2%), 上気道炎症状 48例(38.4%), 潜伏期間は15.7日であった。受診時の主訴は重複したものも含めて浮腫 115例(92.0%), 乏尿 71例(56.8%), 肉眼的血尿 34例(27.2%)であった。腎生検は腎外症候性急性糸球体腎炎1例のみ施行した。治療は安静, 食事療法が主体であり, 抗菌剤は原則として2週間投与とした。尿蛋白陽性者は109例(87.2%)で, 消失までの期間は 22.2 ± 4.7 日であった。2

年以上経過観察し得た 115 例中、6 カ月以内に尿所見の改善したもの 98 例 (85.2 %), 12 カ月以上尿所見が持続したものは 1 例のみであり、腎機能低下例はなかった。

考 察

溶連菌感染後急性糸球体腎炎 (PSAGN) は減少か、軽症化しているとされている。自験例では確かに減少傾向はみられるものの決して軽症化しているとはいえない¹⁾。AGN の急性期の死亡率を過去の報告からみると 0~7 % である。死因としては急性期の三大危険症である急性心不全、高血圧性脳症、高カリウム血症を伴う ARF に加え、敗血症などとなっている。近年は病態の解明により、急性期の管理が向上し、これらの危険症の合併は少なく死亡率は 1 % 以下となっている²⁾。

ARF の診断基準をどこにおくかによりその頻度は異なるが、とくに多数の半月体形成を伴わない管内増殖性腎炎での ARF の合併例の報告は少ない^{3~6)}。Lewy ら⁷⁾は、BUN 80mg/dl 以上で 9.7 %, Baldwin ら⁸⁾は BUN 60mg/dl、血清クレアチニン 4 mg/dl 以上で 27 % と報告しているが、これらには半月体形成を伴った症例が含まれている。BUN、血清クレアチニンの上昇は病初期の約 50 % の例にみられるが、その程度は軽く短期間で正常に回復する。今回の検討では、ARF の基準を BUN が 30mg/dl 以上および血清クレアチニンが 1.5mg/dl 以上とした。自験例では半月体形成は症例 2 で認められ、かつ ATN などの間質尿管障害も合併したため高度の腎機能障害をきたしたものと考えられた。自験例では 130 例中 5 例 (3.8 %) の頻度であり、今なお注意すべき危険症の一つである^{9,10)}。PSAGN では急性期の腎機能障害の程度の強いものほど治癒率は低下する¹¹⁾。

Baldwin ら⁸⁾は、成人例ではあるが急性期の BUN が 40mg/dl 以下では慢性化率は 60 % であるが、75mg/dl 以上では 100 % 慢性化すると報告している。Ferrario ら³⁾は、半月体形成を伴わない管内増殖性腎炎を呈する AGN を、ARF を呈した群 (11 例) と呈さなかった群 (9 例) に分け、その予後を比較検討した。その結果、両群ともに各 2 例の慢性腎不全移行例を認め両群間に差は認めなかったとしている。ARF を呈した AGN の予後も必ずしも不良ではないが、一部に移行する症例がみられる⁴⁾。

PSAGN に合併するネ症は 15~22 % に認められている^{12~14)}。また、自験例 5 例のように ARF をきたす例もみられる^{15,16)}。成人例で Baldwin ら⁸⁾は、急性期に 20 % がネ

症を呈し、血清クレアチニン 2mg/dl 以上の症例が半数を占めたと報告している。

PSAGN の腎組織所見とネ症の関連について、これまでにいくつかの検討がなされている。Sorger ら^{17,18)}は蛍光抗体法による IgG、C3 の沈着様式により、“starry sky” type、“garland” type、“mesangial” type の 3 種の亜型に分類し、臨床病理学的検討を行っている。starry sky type は急性期の症例にみられることが多く、mesangial type は 2 週間以上経過した症例に多かった。この両 type の症例は、一般に予後は良好であった。ところが、garland type を呈する症例は発症してからいずれの時期にも観察され、臨床的には急性期にネ症を呈したり、蛋白尿が長期にわたり持続する例が多かったと報告している。7 カ月から 10 年の経過観察期間でこの type は予後不良の症例も多くみられている。自験例 5 例にはこの type は認めなかった。また、電顕所見で多数の hump を認める例はネ症を呈することが多く、予後も不良とされている^{7,17~19)}。

治療については、PSAGN は自然治癒傾向が強く、一般的にはス剤や免疫抑制剤は使用されない。乏尿や無尿を伴う ARF には早期の透析療法が必要である。ARF に対してステロイドパルス療法など積極的な治療を行った報告が散見される^{6,11)}。肉眼的血尿持続例やネ症を呈した症例には、ステロイドパルス療法の後、ス剤の後療法を行い改善をみたとの報告もみられる^{15,20)}。

組織学的に半月体形成を認める症例や蛍光抗体法で garland type を呈する症例では積極的な治療が望まれる。自験例でも、症例 2 は CAPD を導入し、ステロイドパルス療法を含めたス剤療法を行い改善がみられた。

次に予後であるが、いずれも急性期の蛋白尿の程度と腎炎の遷延化・慢性化との間には関係があるとしている。Hinglaris ら²¹⁾は、急性期にネ症を呈した症例の 71 % は回復せず、わずか 17 % が回復しネ症合併の予後が悪いことを報告している。Baldwin ら⁸⁾は、発症から 2 年以上蛋白尿、高血圧または glomerular filtration rate の低下を認めた場合を慢性化と定義し、成人例の PSAGN を 2~15 年間経過観察、最終的に観察期間中に末期腎不全へ進行したものが 126 例中 2 例 (1.6 %) にみられ、急性期にネ症を呈した群では 89 % が慢性化、ネ症を呈さなかった群では 64 % の慢性化率であったと報告している。小児では ARF やネ症合併例でも、予後は良好で、約 20 年間の小児期発症 PSAGN の予後を検討し、腎機能低下はなく軽微な尿異常が持続するものは 34 例中 1 例であったと報告している²²⁾。

PSAGN は病初期管理が重要であり, ARF やネ症を合併した重症例においては腎生検など積極的な診断も必要である。

文 献

1. 津留 徳, 小野郁子, 井手 健, 新居見和彦, 時枝啓子. 溶連菌感染後急性糸球体腎炎—24年間(1974~1997)に経験した115例の臨床的検討—. 日小誌 1998; 102: 771-6.
2. 土谷正己, 村上睦美. 小児期に発症した腎炎の予後に関する前視的研究(prospective study). 日小誌 1990; 94: 329-39.
3. Ferraria F, Kourilsky O, Morel-Maroger L. Acute endocapillary glomerulonephritis in adults: a histologic and clinical comparison between patients with and without initial acute renal failure. Clin Nephrol 1983; 19: 17-23.
4. Pillag VKG: Irreversible renal failure in acute poststreptococcal glomerulonephritis. S Afr Med J 1975; 45: 1823-4.
5. 佐伯英二, 原 陽子, 岡田正明, 杉野信博. 急性腎不全を呈した急性糸球体腎炎の1例. 腎と透析 1984; 16: 337-41.
6. Larsson SD, Lindergard B, Henriksson H, Hedner U, Nilsson IM. A case of acute glomerulonephritis and severe uremia, treated with heparin and corticosteroids. Scand J Urol Nephrol 1971; 5: 291-6.
7. Lewy JE, Salinas-Madrigal L, Herdson PB, Parani CL, Metcalf J. Clinico-pathologic correlation in acute poststreptococcal glomerulonephritis. Medicine 1971; 50: 453-501.
8. Baldwin DS, Gluck MC, Schacht RG, Gallo G. The long-term course of poststreptococcal glomerulonephritis. Ann Intern Med 1974; 80: 342-58.
9. 内田光一, 進藤 亨, 近藤俊文, 小林仁史, 徐 義之, 湯浅敏一, 松尾裕英. 急性糸球体腎炎にて治療中急性腎不全をきたし, CAPD 施行にて腎機能の回復をみた一小児例. 総合臨牀 1994; 43: 2729-31.
10. 鈴木順造, 久米一成, 菊田 敦, 樋口悦美, 神山 諭, 樋口健弥, 大原信春, 加藤一夫, 鈴木 仁. 急性腎不全を合併した急性糸球体腎炎の2例. 小児科臨床 1987; 40: 307-11.
11. 吉田義幸, 伊東一郎, 内田龍男, 高良聡子, 千葉哲男, 安藤和弘, 田中健一, 日台秀雄, 長坂祐博, 藤原芳人, 三杉和幸. 急性腎不全を呈しパルス療法が有効であった急性糸球体腎炎の1例. 腎と透析 1986; 20: 661-6.
12. Khuffash FA, Sharda DC, Majeed HA. Sporadic pharyngitis-associated acute poststreptococcal nephritis. Clin Pediatr 1986; 25: 181-4.
13. Vogl W, Renk M, Mayer-Eichberger D, Schmitt H, Bohle A. Long-term prognosis for endocapillary glomerulonephritis of poststreptococcal type in children and adults. Nephron 1986; 44: 58-65.
14. Chugh KS, Malhotra HS, Sckhuja V, Bhusnurmath S, Singhol PC, Unni VN, Singh N, Pirzada R, Kapoor MN. Progression to end stage renal disease in poststreptococcal glomerulonephritis (PSGN)—Chandigarh Study. Int J Artif Organs 1987; 10: 189-94.
15. 安保和俊, 村上睦美, 益田幸成, 山中宣昭, 馬杉洋三, 成相昭吉, 籾木陽一, 豊口 晶, 朝比奈美子, 加藤和夫. パルス療法にて著効を示した溶連菌感染後急性糸球体腎炎の幼児例. 関児腎誌 1992; 8: 19-22.
16. 菊田芳克, 坂本 修, 石沢志信. 急性腎不全で発症しネフローゼ症候群を呈した garland pattern の溶連菌感染後急性糸球体腎炎の1例. 日児誌 1994; 98: 1261-7.
17. Sorger K, Gessler U, Hübner K, Köhler H, Schuly W, Stühlinger W, Thoenes GH, Thones W. Subtypes of acute postinfectious glomerulonephritis. Synopsis of clinical and pathological features. Clin Nephrol 1982; 17: 114-28.
18. Sorger K, Balun J, Hübner K, Köhler H, Olbing H, Schuly W, Schulz W, Seybold D, Thoenes GH, Thones W. The garland type acute postinfectious glomerulonephritis: morphological characteristics and follow-up studies. Clin Nephrol 1983; 20: 17-26.
19. Prakash J, Tripathi K, Usha RG, Singh VP, Srivastava PK. Nephrotic syndrome in poststreptococcal glomerulonephritis. J Indian Med Assoc 1986; 84: 105-6.
20. 川崎幸彦, 野沢ルリ子, 久間木 悟, 久米一成, 樋口悦美, 神山 諭, 鈴木順造, 弓削田英知, 加藤一夫, 鈴木仁. 興味ある蛍光所見を示したネフローゼ加味急性腎炎の1例. 小児科臨床 1991; 44: 253-6.
21. Hinglaris N, Garcia TR, Kleinknecht D. Long-term prognosis in acute glomerulonephritis. The predictive value of early clinical and pathological features observed in 65 patients. Am J Med 1974; 56: 52-60.
22. 土屋正己, 林田真理, 柳原 剛, 吉田順子, 大橋隆治, 立麻典子, 宗像恵美子, 山本博章, 村上睦美, 福永慶隆. 小児期発症した溶連菌感染後急性糸球体腎炎(PASGN)の長期予後に関する前方視的検討. 日児誌 2001; 104: 166.