

混合型クリオグロブリン血症を伴った紫斑病性腎炎の1例

金敷絵里子 中澤英子 秋元 哲 加藤真紀
斉藤 修 安藤康宏 武藤重明 草野英二

A case of Henoch-Schönlein purpura nephritis complicated with essential mixed cryoglobulinemia

Eriko KANASHIKI, Eiko NAKAZAWA, Tetsu AKIMOTO, Maki KATO,
Osamu SAITO, Yasuhiro ANDO, Shigeaki MUTO, and Eiji KUSANO

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

要 旨

われわれは、診断に苦慮した紫斑病性腎炎(Henoch-Schönlein purpura nephritis : HSPN)の1例を経験した。症例は71歳男性、2006年11月下旬に両側下腿に紫斑が出現した。その後、紫斑は徐々に腹部、前腕、手背にまで拡がり、下腿浮腫および腎障害も伴うことから、精査加療目的に当院へ入院した。皮膚生検により leukocytoclastic vasculitis の像を確認し、HSPNの可能性を考慮してプレドニゾロン(PSL)による治療を開始したが、紫斑の出現は持続し腎機能も改善しなかった。一方、入院後の検査にて単クローン性のIgA-λ鎖および多クローン性のIgGによるII型の本態性クリオグロブリン(Cg)血症の存在が確認された。腎生検では管内増殖像が目立ち、蛍光染色ではIgAとC3の糸球体係蹄壁への沈着を認め、電顕では高電子密度沈着物は確認されたもののCgに特徴的な管状構造は確認されず、HSPNによる腎障害と診断した。しかし、Cgの除去による治療効果を期待して施行したクリオフィルトレーションにより、ステロイド治療では抑制しえなかった新たな紫斑出現が抑制されたこと、一時的ではあるが腎機能の改善などの臨床効果が観察されたことは、Cgが本症例に認められた紫斑や腎障害を修飾していた可能性が考えられた。したがって、治療に難渋するHSPやHSPN症例に遭遇した場合には、Cg血症の存在の可能性も視野に入れて精査を進める必要がある。

We report a case of purpura nephritis complicated with essential mixed cryoglobulinemia. The patient was referred to our hospital because of a petechial rash on the lower extremities, microscopic hematuria, and progressive deterioration of renal function. The presumptive diagnosis of Henoch-Schönlein purpura (HSP) was made, and the patient was treated with prednisolone at the dose of 40 mg/day. However, there was a persistent purpuric skin rash. On the other hand, immunoelectrophoresis of the serum revealed the presence of IgA-lambda and polyclonal IgG in the cryoprecipitate. Granular staining for polyclonal rather than monoclonal IgA and C3 segmentally along the capillary walls demonstrated by immunofluorescence analysis of renal biopsy led to the diagnosis of purpura nephritis as the major mechanism of renal damage. After three sessions of cryofiltration, the patient's serum cryoglobulins decreased and the active rash finally settled, along with improvement of renal function. These observations suggest that the presence of cryoglobulinemia modulated the clinical course of HSP in our case. Therefore, the possibility of the latent presence of cryoglobulinemia in cases with HSP having an active rash refractory to steroid treatment should not be overlooked.

Jpn J Nephrol 2008 ; 50 : 1024-1029.

Key words : Henoch-Schönlein purpura nephritis, cryoglobulinemia, IgA paraproteinemia, purpura

はじめに

アレルギー性紫斑病 (Henoch-Schönlein purpura : HSP) は、IgA 免疫複合体に起因する細小血管炎が主な病態である。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¹⁾。今回われわれは、診断・治療に難渋した紫斑病性腎炎 (Henoch-Schönlein purpura nephritis : HSPN) の 1 例を経験した。本症例に伴っていた混合型クリオグロブリン (Cg) 血症が、HSPN の臨床経過を修飾していた可能性が示唆される興味深い 1 例と考えられ、報告する。

症 例

患 者：71 歳，男性

主 訴：呼吸困難，紫斑，全身浮腫

家族歴：特記事項なし

既往歴：特記事項なし

現病歴：2006 年 11 月下旬に両側下腿に紫斑が出現した。12 月上旬には下腿浮腫を自覚するようになり、その後体重増加および呼吸困難感を伴うようになったため、12 月 30 日近医を受診した。全身浮腫，肺うっ血を認めたことから、同院へ入院し塩酸ドパミンおよびフロセミドによる治療を行い症状は軽快した。しかし、紫斑は徐々に腹部，前腕，手背にまで拡がり，一部びらんを伴うようになった。腎機能低下，血尿，および蛋白尿を伴っていることから，

HSPN が疑われ，精査加療目的に 2007 年 1 月 5 日当科に転入院した。

入院時現症：身長 172.5 cm，体重 74.6 kg，体温 36.8°C，血圧 122/74 mmHg，脈拍 66 回/分，整。眼瞼結膜に貧血あり。扁桃腫大なし。両側下腿には色素沈着および圧痕性浮腫を認める。両側上下肢，腹部，背部に紫斑を認め，一部はびらんを伴っていた。

検査所見 (Table)：尿蛋白 5.3 g/日，血清 Alb 1.7 g/dL とネフローゼ症候群を呈していた。また，BUN 107 mg/dL，Cr 2.53 mg/dL，クレアチンクリアランス (Ccr) 48.7 mL/min と腎機能は低下していた。腎臓超音波検査では，両腎とも長径は 10 cm 程度であり萎縮性変化や腎実質エコーレベルの上昇は認められなかった。血清検査では低補体血症 (C3 77 mg/dL) を認め，IgA 値は 483 mg/dL と高値を示しており，Cg 陽性であった。Cg 型分析では，単クローン性の IgA-λ 鎖および多クローン性の IgG を認めた。

皮膚生検：真皮上層の小血管周囲への好中球およびリンパ球の浸潤と，血管壁の構造破壊がみられ，leukocytoclastic vasculitis の像を呈していた。酵素抗体法による免疫染色では，血管壁への IgA の沈着を認めた。また，同領域においては抗 λ 鎖および抗 κ 鎖抗体による染色はいずれも陽性であった。

腎生検 (Fig. 1)：1 月 17 日 (第 13 病日) に施行した腎生検では，採取された 14 個のすべての糸球体が腫大し，管内性の細胞増殖像を呈していたが，メサングイウムの増殖性変化は目立たなかった。一部の糸球体では分葉化や基底膜

Table. Laboratory data on admission

Peripheral blood		Blood chemistry		Serological test	
WBC	8,900/μL	TP	5.3 g/dL	CRP	11.95 mg/dL
RBC	225 × 10 ⁴ /μL	Alb	1.7 g/dL	IgG	1,129 mg/dL
Hb	7.3 g/dL	BUN	107 mg/dL	IgA	483 mg/dL
Ht	21.8 %	Cr	2.53 mg/dL	IgM	49 mg/dL
Plt	35.0 × 10 ⁴ /μL	UA	15.4 mg/dL	C3	77 mg/dL
Urinary analysis		T-bil	0.56 mg/dL	C4	22 mg/dL
Protein	4.19 g/day	AST	24 mU/mL	CH50	25.5 U/mL
Ccr (24 hrs)	48.7 mL/min	ALT	23 mU/mL	Cryocrit	2 %
Selectivity index	0.184	Na	142 mmol/L	ANA	(±)
Bence Jones protein	(-)	K	4.8 mmol/mL	RF	(-)
Urine sediment		Cl	110 mmol/L	MPO-ANCA	(-)
RBC	many/HPF	Ca	6.8 mg/dL	PR3-ANCA	(-)
hyaline cast	25~26/HPF	iP	8.0 mg/dL	ASO	116 U/mL
epithelial cast	7~8/HPF	HbA _{1c}	4.8 %	ASK	x 640
granular cast	15~16/HPF			HBs Ag	(-)
waxy cast	1~2/HPF			HCV Ab	(-)
RBC cast	1~2/HPF			IgA-λ M protein	(+)

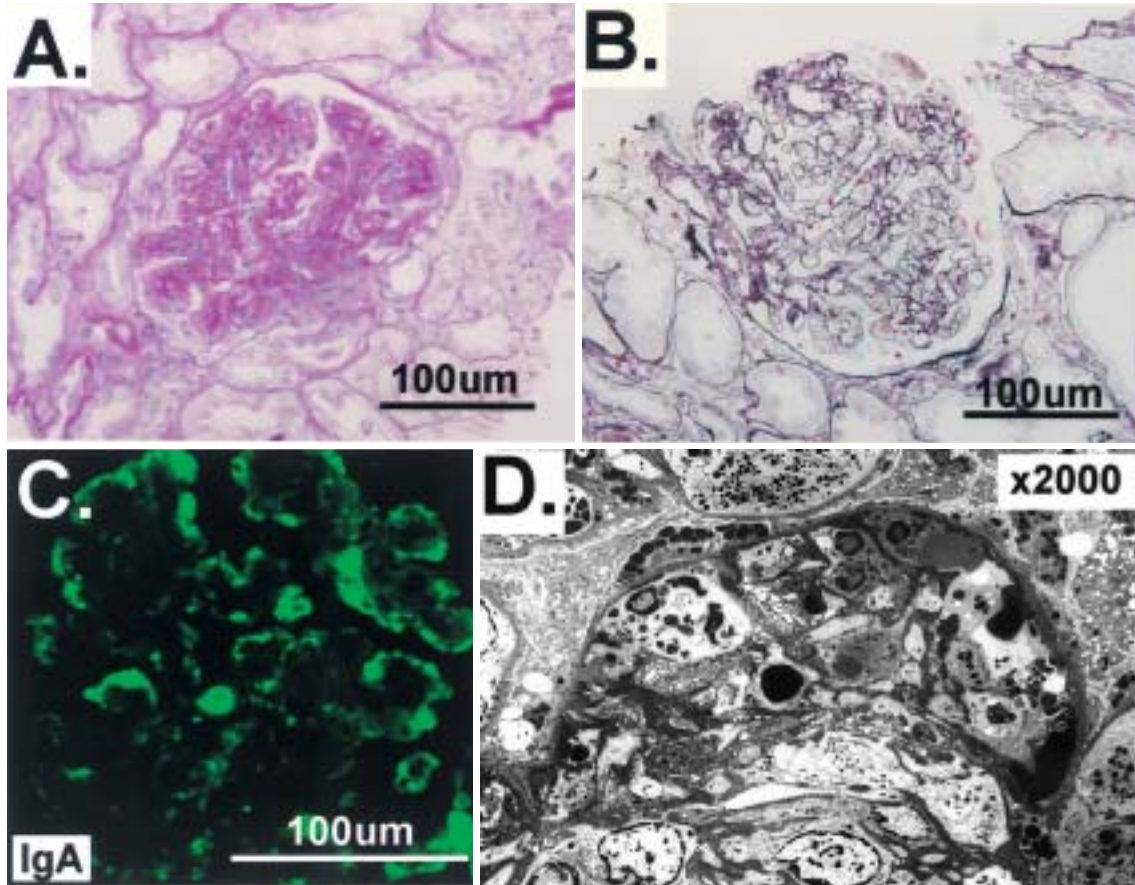


Fig. 1. Renal biopsy findings

- A : Light microscopy showed endothelial proliferation and scattered polymorphonuclear leukocytes within attenuated capillary lumens (Periodic acid-Schiff stain).
- B : Segmental thickening of the glomerular basement membrane with a double contoured appearance was observed within some of the glomeruli (Periodic acid silver methenamine stain).
- C : Immunofluorescence analysis revealed granular staining for IgA along the capillary walls. Positive stainings with anti-lambda chain and anti-kappa chain antibodies were also observed, suggesting polyclonal rather than monoclonal IgA deposition.
- D : Electron micrography showed large subendothelial dense deposits, although the existence of crystalloid structures, a characteristic of paraproteinemia-associated glomerulopathy, was not confirmed.
- Scale or scale bar is indicated in each panel.

の二重化が観察された。尿細管周囲には小円形細胞の浸潤が認められた。免疫蛍光抗体染色では糸球体係蹄壁に IgA および C3c の沈着を認めた。抗λ鎖および抗κ鎖抗体による染色はいずれも陽性であった。電顕像では、内皮下に高電子密度沈着物を認めるのみであり、細線維管状構造物の存在は確認されなかった。

臨床経過 (Fig. 2) : 当科転入院後、塩分制限、蛋白制限およびフロセミドによる対症療法を継続した。浮腫の増悪はないものの持続し、紫斑の新たな出現を認めていることから、1月13日(第9病日)より PSL 40 mg/day による治療を開始した。入院当日に行った皮膚生検にて leukocytoclas-

tic vasculitis の存在が確認されたこと、腎生検ではメサンギウムの増殖性変化には乏しいものの、糸球体係蹄壁に IgA および C3c の沈着を認めていることから、HSPN によるネフローゼ症候群の可能性を念頭に置き、加療を継続した。さらに2月2日(第29病日)よりメチルプレドニゾン(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。しかし明確な臨床効果が得られず、新しい紫斑の出現は持続し、尿蛋白や腎機能には変化が認められなかった。一方、入院後の検査で明らかとなった単クローン性の IgA-λ鎖および多クローン性の IgG による混合型 Cg 血症の原因検索として行った

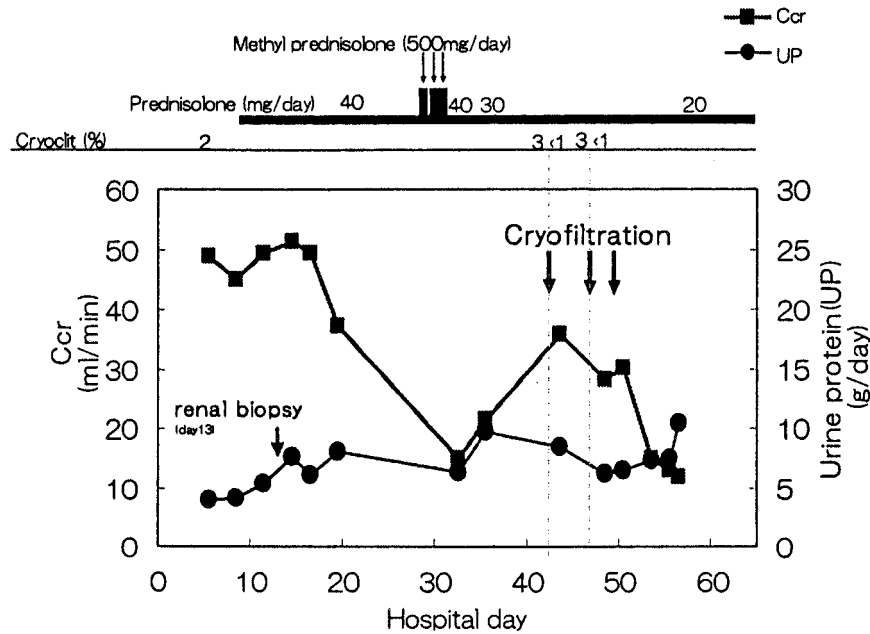


Fig. 2. Clinical course

Despite treatment with prednisolone, the patient's renal function gradually deteriorated. Note the immediate improvement of creatinine clearance along with decrease in the cryocrit after performing cryofiltration as an adjunct treatment. Finally, however, the patient died because of pneumocystis pneumonia and cytomegalovirus infection.

骨髓検査では、形質細胞の増加や異型性は認められず、他に原因となる膠原病の存在も否定的であったことから、本態性混合型 Cg 血症と診断した。Cg が本症の病態に関与している可能性を考慮し、2月16日(第43病日)よりクリオフィルトレーションを計3回施行した。施行後の血清検査では Cg は陽性であったもののクリオクリット値は低下し、持続していた浮腫および腎機能は改善し、新たな紫斑の出現も認められなくなった。しかし、その後ニューモシスチス肺炎およびサイトメガロウイルス感染症を併発し、2007年3月9日(第64病日)死亡した。

考 察

HSP は IgA を含む免疫複合体により惹起される細小血管炎であり、腹痛や消化管出血などの消化器症状や関節痛などの全身症状を認める場合に診断が可能である^{2,3)}。HSPN の病態の基本は細小血管炎に起因する腎障害と考えられており、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⁴⁾。およそ半数の HSPN 症例において血清 IgA 値の上昇が認められるが、血

清 IgA 値の上昇と HSPN 発症の因果関係については不明な点も多い³⁾。

今回われわれが提示した症例においては、上述した消化器症状や関節症状は認めなかったものの紫斑を伴っており、入院時に施行した皮膚生検にて leukocytoclastic vasculitis の像を得たことや、血清 IgA 値の上昇を認めていたことなどから、HSPN の可能性を念頭に置いて治療を開始した。治療開始後施行した腎生検所見は、管内増殖像と糸球体糸球壁への IgA および C3 の沈着が目立つものであった。したがって、わが国でしばしば成人 HSPN 症例にも用いられる小児腎臓病国際共同研究班(International study of kidney disease in children: ISKDC)の組織分類⁵⁾での病理評価は困難であると考えられた。

管内増殖性病変は、溶連菌感染後糸球体腎炎をはじめとする感染後急性糸球体腎炎にみられることが多い。しかし、活動性の高い IgA 腎症、HSPN、ループス腎炎、膜性増殖性糸球体腎炎などの疾患に加えて、異常免疫グロブリンが関与する Cg 血症やパラプロテイン沈着症による糸球体疾患でも認められ、管内増殖性病変は糸球体の炎症活動性や障害性を示す早期の病変としても捉えることができる^{6,7)}。高い活動性を呈する管内増殖性病変では、核崩壊像、フィ

プリンの析出、糸球壁の破綻や細胞性半月体の形成などが認められ、浸潤した炎症細胞からの蛋白融解物質の放出により、しばしばメサンギウム融解性病変を認める。本症例においても、腎生検にて著明な内皮細胞の増加や腫大に加え、メサンギウム融解性病変を認めており、早期の活動性の高い HSPN の糸球体病変像であると考えて矛盾しないものと思われた。

一方、われわれは血清 IgA 高値を呈した IgA-λ 型の M 蛋白血症を伴った HSPN 症例を経験しており⁸⁾、本症例においても M 蛋白血症の存在を検討したところ、混合型 Cg 血症に關与する IgA-λ 型の M 蛋白血症の存在が確認された。Cg 血症は、単クローン性の免疫グロブリンにより成立する 1 型、単クローン性免疫グロブリンと多クローン性免疫グロブリンにて構成される 2 型、關与する免疫グロブリンのすべてが多クローン性である 3 型と、免疫グロブリンの組成の違いにより 3 群に分類されている⁹⁾。2 型 Cg 血症の背景には、B 細胞の増殖性疾患や膠原病、B・C 型肝炎などの疾患が存在する可能性が考えられるが、本症例においては骨髓検査において形質細胞の増加を認めることなく、膠原病の存在やウイルス性肝炎の存在を示唆する臨床症状および検査所見に乏しいことから、本態性 2 型 Cg 血症の合併と考えられた。2 型 Cg 血症を呈する症例においては IgMκ 型の単クローン性免疫グロブリンの關与が多いが、本症例のように IgA 型の単クローン性免疫グロブリンが Cg に含まれる症例も少ないながら存在する^{9,11)}。

Cg 血症の臨床症状は、Cg を構成する免疫グロブリンにより構成される免疫複合体に起因した小血管や細動脈における血管障害によりもたらされる⁶⁾。半数以上の症例において紫斑などの皮膚症状を伴い、病理組織学的所見上 1 型では真皮浅層の好酸性構造物質の沈着と血管閉塞像、2 型および 3 型では HSP と同様に真皮浅層から中層の leukocytoclastic vasculitis が認められることが多い¹²⁾。腎障害も例外ではなく、2 型 Cg 血症の 31%、3 型 Cg 血症の 12% に腎障害が合併する¹³⁾。腎障害の主体は免疫複合体沈着型糸球体腎炎と毛細血管の障害であり、管内増殖性変化、メサンギウム細胞・基質増加、毛細血管壁二重化などの 1 型膜性増殖性腎炎様の光顕像を呈し、免疫蛍光抗体染色において Cg を構成する免疫グロブリンの糸球体糸球壁への沈着や、電顕において内皮下に管状構造を有する高電子密度沈着物を認めた場合に Cg 腎症と診断される^{9,11~14)}。

本症例における腎生検では、免疫蛍光抗体染色では糸球体糸球壁に IgA および C3c の沈着を認めた。また、管内増殖像に加えて糸球体の分葉化や糸球壁の二重化を示す部位

が散見された。しかし、抗 λ 鎖および抗 κ 鎖抗体いずれによる蛍光免疫染色も陽性であり、電顕にて Cg 腎症に特徴的な内皮下高電子密度沈着物の管状構造は確認されなかった¹⁴⁾。Cg 血症の腎病理所見は治療により臨床所見と並行して改善し得ることから¹⁴⁾、腎生検にわずかながら先行して開始したステロイド治療が腎病理像を修飾した可能性は否定できない。しかし、経過中に腎機能の改善は認められないことからその可能性は低く、本症例においては Cg 血症よりも HSPN が糸球体障害の主因であると考えるのが妥当であると判断した。一方、酵素抗体法により免疫染色を行った皮膚生検像では、血管壁への IgA の沈着が認められたが、同領域においては抗 λ 鎖および抗 κ 鎖抗体による染色はいずれも陽性であり、IgG の血管壁への特異的な沈着も認めなかった。しかし、クリオフィルトレーション施行直後より新規の紫斑出現が抑制されたこと、一時的であるものの腎機能の改善や尿蛋白の減少などの臨床効果が観察されたことは、活動性の高い HSPN に偶然合併した本態性 Cg 血症が、本症例における臨床像を修飾していた可能性を示している。

結 語

混合型 Cg 血症を伴った HSPN の 1 例を経験した。本症例は IgA-λ 型の M 蛋白が Cg を構成する 2 型 Cg 血症を呈しており、ステロイド治療に加えてクリオフィルトレーションを適応したことにより、ステロイド治療では抑制し得なかった新たな紫斑出現が抑制されたこと、一時的ではあるが腎機能の改善や尿蛋白減少効果が確認されたことは、HSPN の病態が Cg 血症により修飾されていた可能性が示唆された。治療に難渋する HSP や HSPN 症例に遭遇した場合には、Cg 血症の存在の可能性も視野に入れて精査を進める必要がある。

本文の要旨は、第 37 回日本腎臓学会東部学術大会(2007 年 10 月、さいたま市)において発表した。

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 JJ, Weening JJ. What is the difference

- between IgA nephropathy and Henoch-Schönlein purpura nephritis? *Kidney Int* 2001 ; 59 : 823-834.
4. 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.
 5. Heaton JM, Turner DR, Cameron JS. Localization of glomerular "deposit" in Henoch-Schönlein purpura nephritis. *Histopathology* 1977 ; 1 : 93-104.
 6. 清水 章. 管内増殖性病変の鑑別. *腎と透析* 2006 ; 61 : 349-358.
 7. 金子修三, 山縣邦弘. 遷延する管内増殖性糸球体腎炎の診断と治療. *腎と透析* 2006 ; 61 : 321-325.
 8. 目黒大志, 秋元 哲, 中澤英子, 大西 央, 奥田康輔, 井上 真, 齊藤 修, 武藤重明, 浅野 泰, 草野英二. IgA- λ 型 M 蛋白血症に紫斑病性腎炎を合併した 1 例. *日腎会誌* 2006 ; 48 : 636.
 9. 原 茂子, 乳原義文, 原 重雄. クリオグロブリン血症. *日内会誌* 2005 ; 94 : 906-914.
 10. Gamble CN, Ruggles SW. The immunopathogenesis of glomerulonephritis associated with mixed cryoglobulinemia. *N Engl J Med* 1978 ; 299 : 81-84.
 11. Weber M, Köhler H, Fries J, Thoenes W, Meyer zum Büschenfelde KH. Rapidly progressive glomerulonephritis in IgA/IgG cryoglobulinemia. *Nephron* 1985 ; 41 : 258-261.
 12. 芳賀貴裕, 千葉修子, 松永 純, 相場節也. 紫斑と分枝状皮疹から多発性骨髄腫の診断に至った 1 例. *臨皮* 2005 ; 59 : 735-737.
 13. Brouet JC, Clauvel JP, Danon F, Klein M, Seligmann M. Biologic and clinical significance of cryoglobulins. A report of 86 cases. *Am J Med* 1974 ; 57 : 775-788.
 14. D'Amico G, Colasanti G, Ferrario F, Sinico RA. Renal involvement in essential mixed cryoglobulinemia. *Kidney Int* 1989 ; 35 : 1004-1014.