

サイトメガロウイルス腸炎を併発した紫斑病性腎炎の 1 剖検例

大原麻衣子 供田文宏 中川泰三 梶谷敏孝
劉和幸 市川久美 廣瀬雅代 小池勤
鍵谷聡志 井上博

An autopsy case of Henoch-Schönlein purpura nephritis complicated with intestinal cytomegalovirus infection

Maiko OHARA, Fumihito TOMODA, Taizo NAKAGAWA, Toshitaka MASUTANI, Hexing LIU, Kumi ICHIKAWA, Masayo HIROSE, Tsutomu KOIKE, Satoshi KAGITANI, and Hiroshi INOUE

The Second Department of Internal Medicine, University of Toyama, Toyama, Japan

要 旨

症例は 55 歳，男性。入院 2 週間前から手足の関節痛，両下腿の紫斑を認め，その後腹痛，下血，両下腿浮腫が出現した。入院時腎機能低下(血清 Cr 2.4 mg/dL)，検尿で蛋白(10.7 g/day)と潜血を認め，腎生検ではびまん性の管内増殖，巣状のメサンギウム増殖，係蹄優位の IgA 沈着を認めた。以上の所見から紫斑病性腎炎と診断し，ステロイド療法を開始した。その後，腎機能は改善し，関節痛，紫斑，腹痛および下血も消失した。しかし蛋白尿が持続したため，プレドニゾロン(40 mg/日)に加えシクロスポリン(150 mg/日)の併用を開始した。シクロスポリン開始 4 日目，特に症状なく貧血が進行し，その後再度下血が出現した。上部消化管・小腸内視鏡検査では十二指腸および空腸に潰瘍性病変を認めた。内視鏡的止血処置と頻回の輸血を施行したが，下血が持続し第 47 病日出血性ショックで永眠した。剖検では胃，十二指腸，空腸に及ぶ広範な出血性病変を認め，組織学的には同部位にサイトメガロウイルス感染細胞を認めた。紫斑病性腎炎の治療中に出現する消化管出血の原因としては，一般的に血管炎の増悪や消化管潰瘍などが考えられるが，免疫抑制下においてはサイトメガロウイルス感染による出血性腸炎にも留意する必要がある。

A 55-year-old man was admitted to our hospital because of arthralgia, purpura, abdominal pain, melena and leg edema. Laboratory findings showed an increased serum creatinine level (2.4 mg/dL), hematuria and massive proteinuria (10.7 g/day). Renal biopsy revealed diffuse endocapillary proliferation and focal mesangial proliferation with IgA deposition predominantly in the glomerular capillary walls. Based on these findings, he was diagnosed as having Henoch-Schönlein purpura nephritis and steroid therapy was started. Following steroid therapy, his nephrotic state remained unchanged, although his renal function improved concomitantly with the disappearance of arthralgia, purpura and abdominal symptoms. Therefore, cyclosporine was added to the steroid therapy to enhance immunosuppression. However, melena recurred and anemia progressed. Endoscopy revealed multiple ulcers in the duodenum and jejunum, and clipping was performed at some bleeding sites. However, he died of hemorrhagic shock. The autopsy revealed that hemorrhagic lesions having cytomegalovirus infection spread widely in the stomach, duodenum and jejunum. Recurrence of gastrointestinal bleeding during the treatment of Henoch-Schönlein purpura nephritis is usually due to severe vasculitis or steroid ulcer. However, in patients receiving strong immunosuppressive therapy, cytomegalovirus infection needs to be considered as cause

of gastrointestinal bleeding.

Jpn J Nephrol 2010 ; 52 : 1037-1042.

Key words : cytomegalovirus, Henoch-Schönlein purpura nephritis, immunosuppressant

はじめに

紫斑病性腎炎 (Henoch-Schönlein purpura nephritis : HSPN) の治療経過中に難治性の消化管出血をきたし、剖検でサイトメガロウイルス (CMV) 腸炎と診断された 1 例を経験した。腹痛や下血などの消化器症状は成人例の Henoch-Schönlein 紫斑病 (HSP) の 70~80% に出現し、輸血や手術が必要になる重症の出血例も 10% に認められる¹⁾。また、CMV 感染症でも消化管は感染の好発部位の一つで、消化管出血や穿孔をきたすことがある²⁾。本例は腹痛や下血を有する HSPN 例で、ステロイド療法後に腹部症状は消失したが、腎炎が持続したため免疫抑制薬を併用したところ、免疫能の低下を契機に CMV 腸炎を併発し出血死をきたしたと考えられた。CMV 腸炎を合併した HSP の報告は本邦ではこれまで 3 例と少なく、本症例は稀な症例と考えられ文献的考察を加えて報告する。

症 例

症 例 : 55 歳, 男性

主 訴 : 関節痛, 紫斑, 下腿浮腫, 腹痛

家族歴 : 父 ; 胃癌, 母と姉 ; 乳癌, 兄 ; 肝臓癌

既往歴 : 痛風, 虫垂炎

現病歴 : 2006 年 4 月下旬より両足の関節痛が出現し, 近

医で消炎鎮痛薬を処方されたが改善しなかった。5 月初旬, 両下腿の紫斑, 浮腫, 腹痛および下血も出現したため, 5 月 12 日当科に入院した。

入院時身体所見 : 身長 165 cm, 体重 81 kg, 脈拍 64/分 (整), 血圧 182/102 mmHg, 体温 37.2°C。結膜に貧血・黄疸なし。心雑音・肺雑音聴取せず。腹部は軽度膨隆し, 臍上部の圧痛と腸蠕動の軽度低下あり。下腿浮腫と両足首の紫斑を認める。

入院時検査所見 (Table) : 好中球優位の白血球増加, 赤沈亢進, CRP 高値, 腎機能低下を認めた。血小板数は正常下限であり, 凝固系ではプロトロンビン時間は軽度延長し, 血中 D ダイマーが上昇していた。低蛋白血症および 10.7 g/日の尿蛋白があり, ネフローゼ状態であった。免疫学的検査では IgA, IgE と補体の上昇を認めたが, ASLO, ASK, リウマチ因子, 抗核抗体, 抗好中球細胞質抗体, クリオグロブリンは陰性であった。破碎赤血球, LDH の上昇, ハプトグロビンの低下はなく, 溶血性尿毒症症候群は否定的であった。

入院後経過 (Fig. 1) : 臨床経過から HSPN によるネフローゼ症候群を疑い, 第 7 病日に腎生検を施行した (Fig. 2)。糸球体は全部で 20 個あり, そのうち 1 個は球状硬化を呈していた。残りの糸球体ではすべてに管内増殖性変化, 約半数にメサンギウム増殖性変化を認め, 一部の糸球体にはメサンギウム融解を認めた。また, 2 個の糸球体では基

Table. Laboratory findings on admission

Blood cell count		Blood chemistry		Serological test		Urinalysis	
WBC	13,060/mm ³	TP	5.8 g/dL	IgG	240 mg/dL	pH	6.0
RBC	395 × 10 ⁴ /mm ³	Alb	2.5 g/dL	IgA	692 mg/dL	Sp. Gr	1.034
Hb	12.3 g/dL	AST	27 IU/L	IgM	52 mg/dL	Protein	(4+, 10.7 g/day)
Ht	36.5 %	ALT	20 IU/L	IgE	409 IU/mL	Glucose	(-)
Plt	3.1 × 10 ⁴ /mm ³	LDH	280 IU/L	C3	151 mg/dL	Occult blood	(2+)
Rhethocytomia	(-)	TC	166 mg/dL	C4	34 mg/dL	RBC	20~29/HPF
		TG	113 mg/dL	CH50	>60 U/mL	WBC	20~29/HPF
Coagulation		BUN	74 mg/dL	RF	10 IU/mL	Hyaline casts	10~99/LPF
APTT	34.8 sec	Cr	2.4 mg/dL	ANA	(-)	Granular casts	5~9/WF
PT	62 %	UA	2.4 mg/dL	C-ANCA	<1.3 U/mL	Waxy casts	5~9/WF
D-dimer	21 μg/mL	Na	137 mEq/L	P-ANCA	<1.3 U/mL		
		K	3.8 mEq/L	Cryoglobulins	(-)		
		Cl	101 mEq/L	Haptoglobin	140 mg/dL		
		CRP	16.3 mg/dL				

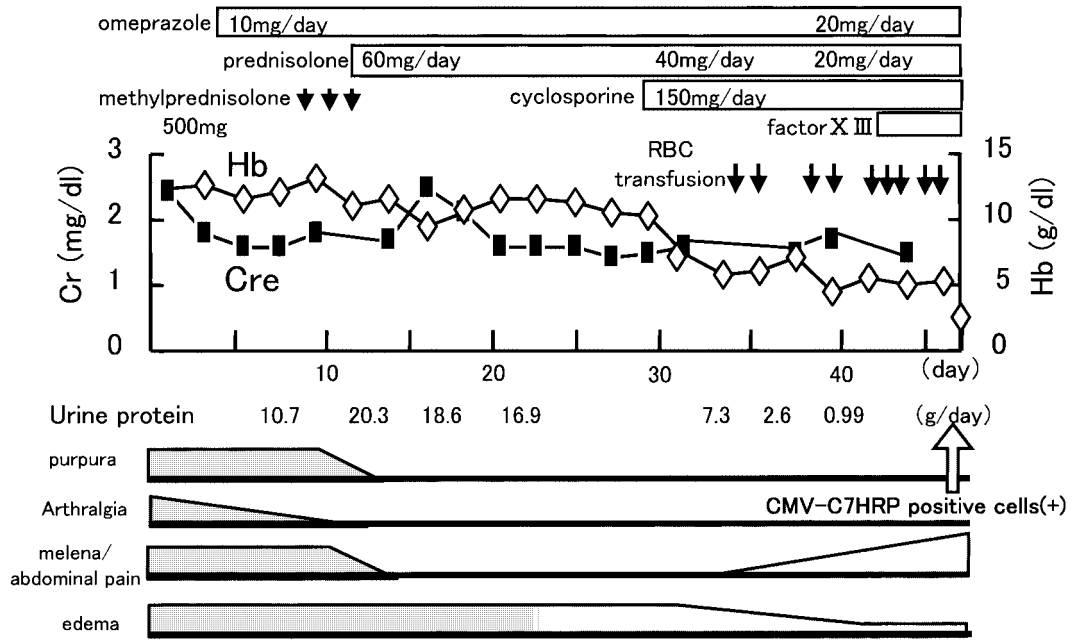


Fig. 1. Clinical course

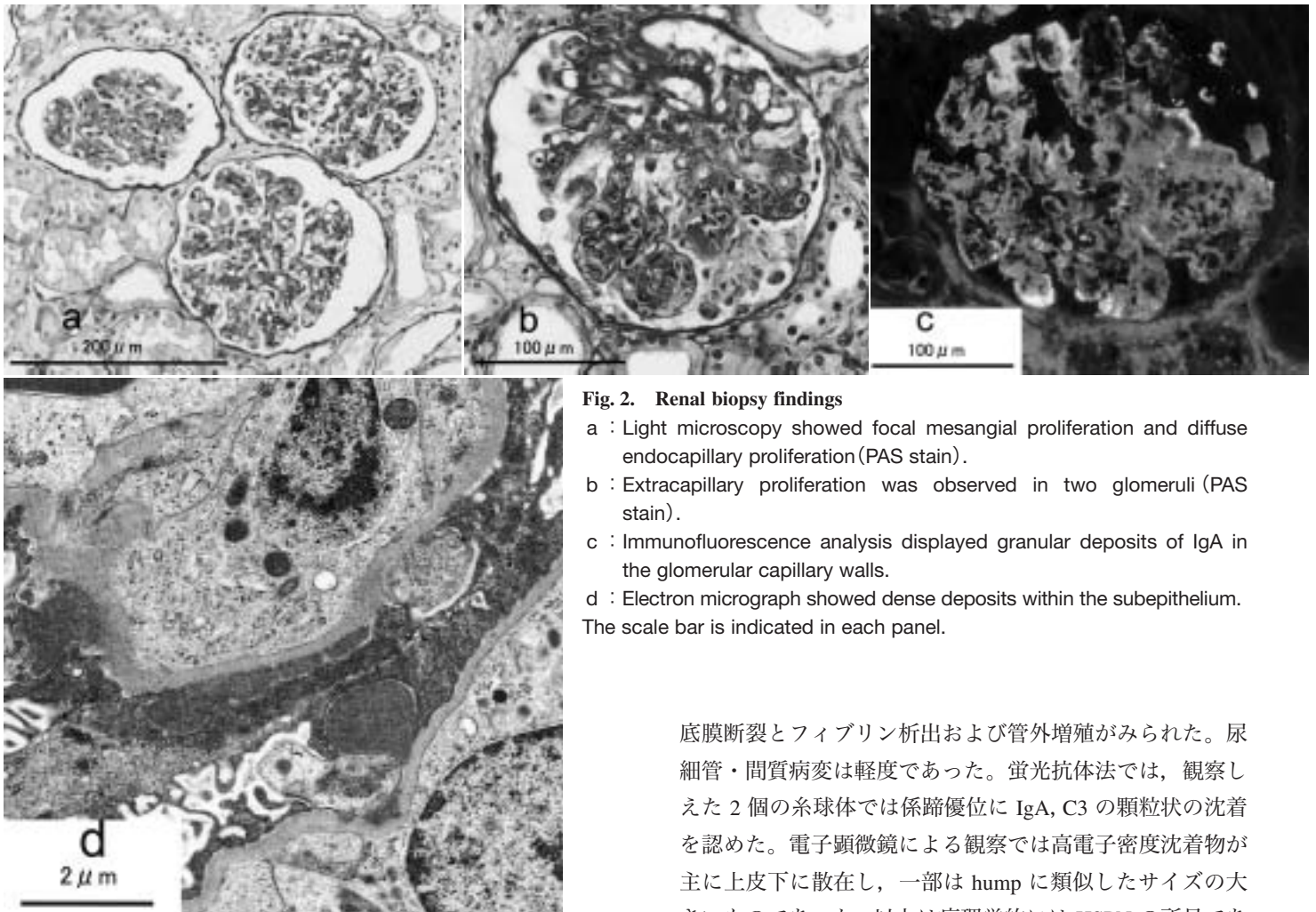


Fig. 2. Renal biopsy findings

- a : Light microscopy showed focal mesangial proliferation and diffuse endocapillary proliferation (PAS stain).
 - b : Extracapillary proliferation was observed in two glomeruli (PAS stain).
 - c : Immunofluorescence analysis displayed granular deposits of IgA in the glomerular capillary walls.
 - d : Electron micrograph showed dense deposits within the subepithelium.
- The scale bar is indicated in each panel.

底膜断裂とフィブリン析出および管外増殖がみられた。尿細管・間質病変は軽度であった。蛍光抗体法では、観察しえた2個の糸球体では係蹄優位にIgA, C3の顆粒状の沈着を認めた。電子顕微鏡による観察では高電子密度沈着物が主に上皮下に散在し、一部はhumpに類似したサイズの大きいものであった。以上は病理学的にはHSPNの所見であ

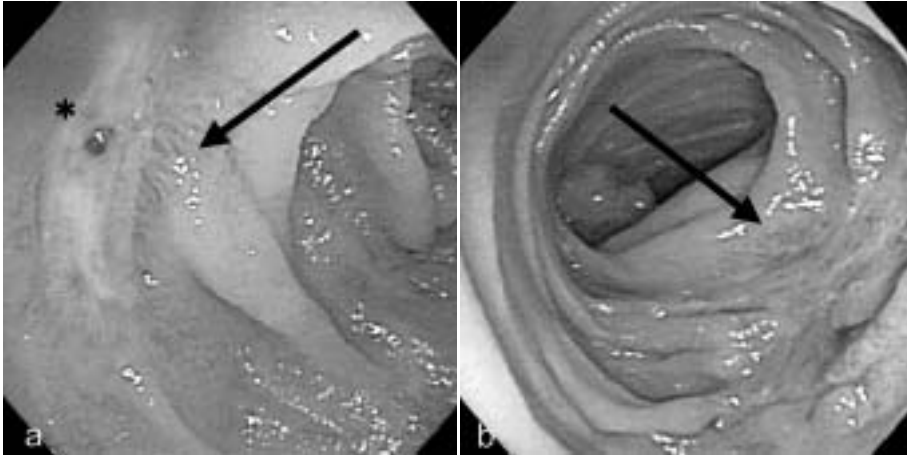


Fig. 3. Endoscopic findings (ten days after starting cyclosporine therapy)
 a : Ulcer (arrow) and an exposed vessel (*) were observed in the duodenum.
 b : Ulcer (arrow) was observed in the jejunum.

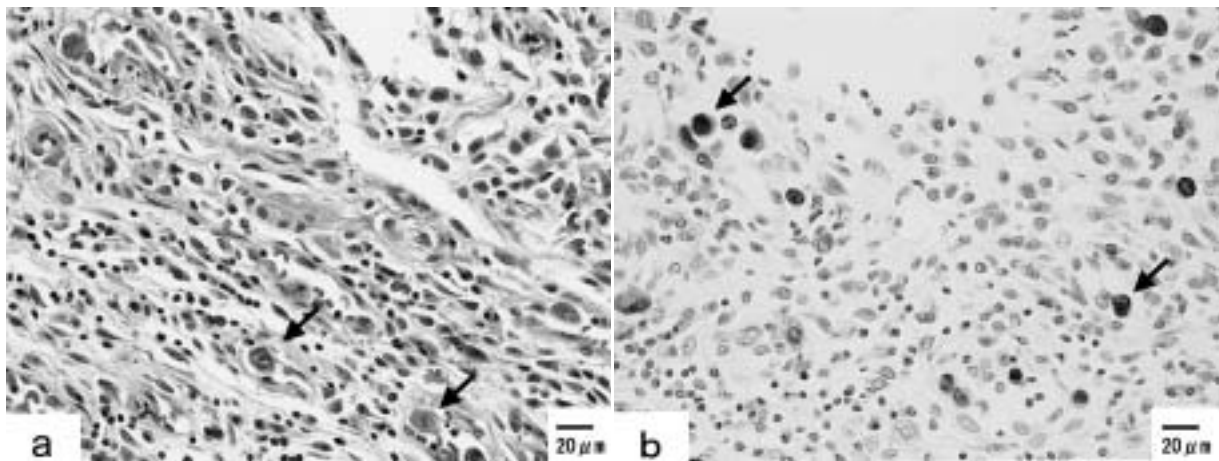


Fig. 4. Pathologic findings of autopsy specimen from the duodenum

- a : Inclusion bodies (arrows) were seen in the ulcer (HE stain).
 b : Immunofluorescence staining for CMV revealed many CMV infected cells (arrows) around the ulcer.

り、国際小児腎臓病研究班 (ISKDC) 分類の IIIa に相当するものと考えられた³⁾。上部および下部消化管内視鏡検査では明らかな出血性病変はなく、下血は HSP の毛細血管炎による woozing が原因と考えられた。

第 10 病日よりメチルプレドニゾロン 500 mg/日を 3 日間投薬し、以後プレドニゾロン (PSL) を 60 mg/日より開始した。ステロイド療法開始後、腹痛は改善し下血も消失した。一方、血清 Cr は 2.4 mg/dL から 1.5 mg/dL へと低下したが、尿蛋白量は 10~15 g/日後と著変なく、低蛋白血症と全身浮腫が遷延した。ネフローゼ状態に対する治療の強化を目的に、第 29 病日からシクロスポリン (CYA) 150 mg/日を併用した。CYA 開始後、尿蛋白は 7.3 g/日から 2.6 g/日と著明に減少したが、投薬 1 週間後から Hb が 10.3 g/dL から 7.5 g/dL へと低下し、下血と腹痛が再発した。

内視鏡検査 (Fig. 3) を再度施行し、十二指腸水平脚に潰瘍および露出血管、空腸全体に多発する輪状潰瘍を認め、前

者にクリッピングを行った。その後、消化性潰瘍に対して絶食、PSL の減量、プロトンポンプ阻害薬の投薬を行い、CYA は減量せずに継続した。しかし貧血と下血は増悪し、頻回の輸血を要した。また HSP に合併するとされる第 XIII 因子の低下も疑い、その補充療法も施行したが奏効せず、第 47 病日に出血性ショックのため永眠した。なお、死後に CMV antigenemia の陽性 (62/65,300 個) が判明した。

病理解剖では胃から空腸に及ぶ広範な出血性病変を認めた。消化管には微小血管炎などの HSP の消化器病変は認めなかったが、十二指腸の組織像 (Fig. 4) では CMV 染色で潰瘍底周囲に多数の CMV 感染細胞を認めた。消化管以外にも肺に CMV 感染細胞を認めた。以上より、本例では HSPN の治療強化の目的でステロイド療法に免疫抑制薬の併用を開始したが、それを契機に免疫能が低下して CMV 腸炎による消化管出血を併発したものと考えられた。

病理解剖時の腎組織では連続観察した 112 個の糸球体

中 8 個(7.1%)に球状硬化を認めた。残る糸球体には、治療前に認めたびまん性の管内増殖と巣状のメサンギウム増殖およびメサンギウム融解が残存し、細胞性および線維細胞性半月体も 16 個(14.3%)に認めた。基底膜の断裂やフィブリンの析出はなかった。以上の所見から、治療後も ISKDC 分類 IIIa の状態が遷延していたと判断された。

考 察

腎生検では、HSPN は IgA 腎症と全く同一の組織をとることが多く、免疫蛍光抗体法でも HSPN と IgA 腎症では IgA の沈着が主にメサンギウム領域に生じることから、両者を組織学的に鑑別するのは難しい³⁾。しかし、本例では IgA の糸球壁への沈着を認め、この所見は IgA 腎症では頻度が少ないが、HSPN では 30%に認められる。また、本例では電子顕微鏡所見で高電子密度沈着物が上皮下に認められた。このメサンギウム領域以外の上皮下、基底膜内、内皮下への免疫複合体の沈着は IgA 腎症では 30%に生じるが、HSPN ではより多く 65%の症例で生じる³⁾。さらに本例では一部 hump 様の沈着が認められたが、この所見も IgA 腎症ではさきわめて稀であり、一方、HSPN では少数例ではあるが報告されている^{4,5)}。このように、本例では免疫組織像や電子顕微鏡像で HSPN に頻度の多い所見が認められた。さらに、本例でみられた上皮下への免疫複合体の沈着は、強い細胞増殖や腎予後不良に関連することも報告されており^{4,6)}、本例の不良な治療経過と関係する所見と思われた。

本例ではステロイド療法開始後に腹部症状は一時消失したが、CYA 併用開始後に腹痛や下血が再び出現し、内視鏡では消化管に多発する潰瘍を認めた。成人例の HSP では腹痛、血便、嘔吐などの消化器症状が約 70%と高率に現われ、なかには多発性潰瘍、腸閉塞、腸重積、腸管穿孔を起こして大量の出血やショックをきたす重篤な症例も報告されている^{1,7)}。しかし、本例では再出血の時期には尿蛋白は減少して HSPN が改善傾向にあり、しかも HSP の消化器病変に有効とされる第 XIII 因子の補充療法⁸⁾も奏効しなかったため、HSP の消化器病変の再燃は否定的であった。そのため、消化管出血の再発はステロイドによる潰瘍が原因と考え、PSL の減量とプロトンポンプ阻害薬の投薬を行ったが、ネフローゼ症候群が遷延していたため、CYA は減量せずに継続した。病理解剖においても HSP の消化器病変と考えられる微小血管炎は認めなかった。

本邦では HSP 治療中に CMV 腸炎を併発した症例はこ

れまでに 3 例が報告されている^{9~11)}。いずれの症例も本例と同様に、紫斑や腹痛、下血がステロイドや免疫抑制薬により一時改善した後に、消化管出血が再発して増悪する特徴的な臨床経過を呈していた。また、全例において HSP の消化器病変と CMV 腸炎との鑑別は臨床症状や内視鏡所見からは難しく、術後の病理標本で CMV 腸炎と診断されている。

成人発症の HSPN では腎死に至る確率は 20~30%である¹²⁾。ISKDC の腎病理組織分類で Grade IV 以上やネフローゼ症候群を呈する場合は、ステロイドに抗血小板薬と抗凝固薬を併用して治療を行い、その後改善がみられなければステロイドパルス療法あるいは免疫抑制薬を併用する¹³⁾。しかし、成人では小児と比べて HSPN の発症は少なく前向き介入試験も実施されていないため、成人の HSPN での各治療の有効な投薬量は確立されていない¹²⁾。一方、小児の HSPN ではステロイドは PSL 1 mg/kg/日を 1~2 週間投薬しその後漸減する治療が有効であるといわれている¹⁴⁾。また、重症例では免疫抑制薬の CYA を 5 mg/kg/日で開始し、その後トラフの血中濃度を 100~200 ng/mL で維持するように投薬量を調整する治療が有効とされている^{13,15)}。本例ではメチルプレドニゾロン 500 mg/日を 3 日間投薬後に PSL を 60 mg/日(約 0.9 mg/kg/日)で開始し、CYA の血中濃度は内服 2 時間値で 90.1 ng/mL であった。したがって、本例での薬剤の投薬量は、上記の小児での使用量を超えるものではなかった。しかし、剖検腎で ISKDC 分類 IIIa の状態が遷延していたことから、治療による糸球体病変の活動性の低下は十分ではなく、本例での腎炎の治療にはより強力な免疫抑制療法が必要であったことが示唆された。

ステロイドは、グルココルチコイド受容体を介してリンパ球での NF- κ B, AP-1 などの転写因子の抑制やアポトーシスの誘導をきたし、その結果、T 細胞ではサイトカインやケモカインの産生抑制、接着分子の発現抑制が生じる¹⁶⁾。また、CYA はリンパ球の細胞質内でシクロフィリンと結合してカルシニューリンの脱酸化反応を阻害し、その結果、T 細胞では IL-2 産生が抑制される¹⁷⁾。したがって、ステロイドと CYA は、サイトメガロウイルス感染の防御に重要な細胞障害性 T 細胞と NK 細胞、IFN- γ を産生するヘルパー T1 細胞の機能を抑制し¹⁸⁾、易感染性を増強する。免疫抑制薬の *in vitro* の研究でもステロイドと CYA は各々 CMV の増殖を促進することが報告されている¹⁹⁾。本例では両薬剤の使用量は過剰投薬ではなく、リンパ球数は経過中 1,000~2,000 個/ μ L の範囲で推移し、CMV 感染をきた

したと考えられる消化管出血および貧血増悪時にもリンパ球数の低下は認めなかった。リンパ球数以外に IgG や CD4/CD8 比も易感染性の指標として CMV 感染症の発症予測に有用である²⁰⁾が本例では測定せず、免疫抑制療法下での感染症対策が不十分であった。

CMV 感染症の検査方法では CMV antigenemia 法が有用である。antigenemia 法では感染症状が出現する 7 日前から陽性化するとされている²¹⁾が、CMV 腸炎では antigenemia 法が陰性であることも多い²²⁾。したがって、CMV 腸炎が疑われる場合は積極的に生検を行い、組織学的に核内封入体の存在やモノクローナル抗体による染色で CMV 感染を証明し、早期に治療を施行することが肝要である。

結 語

紫斑病性腎炎の治療中に出現する消化管出血の原因として、HSP 血管炎の増悪やステロイドによる消化管潰瘍も考えられるが、免疫抑制下では CMV 腸炎にも十分留意する必要がある。

謝 辞

本症例の消化器病変の診断・治療にあたり、内視鏡検査を含む貴重な協力および助言をいただきました富山大学第 3 内科の宮崎孝子先生と小川浩平先生に深謝致します。本症例の病理解剖で貴重な協力および助言をいただきました富山大学病態・病理学の石井陽子先生にも深謝致します。

文 献

- 大川清孝, 青松和揆, 大平美月, 山崎智朗, 追矢秀人, 中井隆志, 川崎靖子, 青木哲哉, 加島和俊, 倉井 修, 木岡清英, 根引浩子, 岡 博子, 吉岡克宣, 井上 健. 全身性疾患と消化器病変—Schönlein-Henoch 紫斑病. 胃と腸 2003 ; 38 : 559-565.
- Rosen P, Armstrong D, Rice N. Gastrointestinal cytomegalovirus infection. Arch Intern Med 1973 ; 132 : 274-276.
- Hass M. Henoch-Schönlein purpura nephritis. In : Jennete JC, Oslon JL, Silva FG (eds). Heptinstall's Pathology of the Kidney. 6th ed. Philadelphia : Lippincott Williams & Wilkins, 2007 : 465-468.
- Heaton JM, Turner DR, Cameron JS. Localization of glomerular "deposits" in Henoch-Schönlein purpura nephritis. Hispathology 1977 ; 1 : 93-104.
- Rai A, Nast C, Adler S. Henoch-Schönlein purpura nephritis. J Am Soc Nephrol 1999 ; 10 : 2637-2644.
- Yoshikawa N, White RHR, Cameron AH. Prognostic significance of the glomerular changes in Henoch-Schönlein purpura nephritis. Clin Nephrol 1981 ; 16 : 223-229.
- 吉田健一, 多田修治, 采田憲昭, 尾崎 徹, 鴻江勇和, 八板弘樹, 瀬戸山博子, 庄野 孝, 塩屋公孝, 船越禎広, 村岡正武, 上原正義, 江口洋之, 浦田淳資, 今村治男, 神尾多喜浩. 全身性疾患の部分症としての小腸病変血管炎症候群 (Schönlein-Henoch 紫斑病, Churg-Strauss 症候群, 結節性多発動脈炎). 胃と腸 2008 ; 43 : 699-705.
- Kaku Y, Nohara K, Honda S. Renal involvement in Henoch-Schönlein purpura : a multivariate analysis of prognostic factors. Kidney Int 1998 ; 58 : 1755-1759.
- 百目木 泰, 柿田徹也, 豊島 隆, 久吉隆郎, 鹿郷昌之, 武者宏昭, 徳村弘実. アレルギー性紫斑病にサイトメガロウイルス性腸炎を合併した 1 例. 東北医学会誌 2004 ; 116 : 191.
- 星 佐弥子, 内藤 隆, 佐中 孜. アナフィラクトイド紫斑に対するステロイド治療後に大量下血を呈した症例. 臨牀透析 2006 ; 22 : 1179-1185.
- 大野志乃, 加藤真吾, 渡邊純代, 吉川齊克, 小澤滋雄, 上市英雄, 川島淳一, 佐藤恵子, 山内 篤, 黒澤 進, 川本智章, 屋嘉比康治. 成人発症アレルギー性紫斑病による小腸多発潰瘍出血後にサイトメガロウイルス腸炎を合併した 1 例. Gastroenterol Endosc 2006 ; 48 (Suppl 1) : 699.
- Fervenza FC. Henoch-Schönlein purpura nephritis. Int J Dermatol 2003 ; 42 : 170-177.
- 神田浩子, 三村俊英. 紫斑病性腎炎. 腎と透析 2006 ; 61 増刊 : 236-238.
- Mollica F, Li Volti S, Garozzo R, Russo G. Effectiveness of early prednisone treatment in preventing the development of nephropathy in anaphylactoid purpura. Eur J Pediatr 1992 ; 151 : 140-144.
- Ronkainen J, Autio-Harmainen H, Nuutinen M. Cyclosporin A for the treatment of severe Henoch-Schönlein glomerulonephritis. Pediatr Nephrol 2003 ; 18 : 1138-1142.
- 岡部泰二郎, 柳瀬敏彦, 名和田 新. 免疫抑制機序. 総合臨床 2005 ; 7 : 1975-1979.
- 山村昌弘. 免疫抑制薬. 総合臨床 2007 ; 56 : 560-567.
- 仲瀬裕志, 松村佳代子, 千葉 勉. 消化器領域におけるサイトメガロウイルスの感染診断. 分子消化器病 2009 ; 6 : 161-166.
- 白木公康, 奥野寿臣, 山西弘一, 高橋理明, 石橋道男, 田中和子, 馬場宏一. 免疫不全状態におけるウイルスの再活性化. 臨床とウイルス 1990 ; 18 : 25-29.
- Matthes T, Kaiser L, Weber D, Kurt AM, Dietrich PY. Cytomegalovirus colitis-A severe complication after standard chemotherapy. Acta Oncologica 2002 ; 41 : 704-706.
- Tanabe K, Tokumoto T, Ishikawa N, Koyama I, Takahashi K, Fuchinoue S, Kawai T, Koga S, Yagisawa H, Toma H, Ota K, Nakajima H. Comparative study of cytomegalovirus (CMV) antigenemia assay, polymerase chain reaction, serology, and shell vial assay in the early diagnosis and monitoring of CMV infection after renal transplantation. Transplantation 1997 ; 64 : 1721-1725.
- 稲坂 淳, 河村 毅, 相川 厚. 移植腎に伴う日和見感染症 (CMV, EBV). 腎と透析 2006 ; 60 : 473-480.