

MSSA 感染を契機にネフローゼ症候群と急速進行性腎炎を呈した 1 例

桑江紀子*¹ 謝花政秀*² 宮里朝矩*² 和気 亨*³

A case of nephrotic syndrome and rapidly progressive glomerulonephritis associated with MSSA infection

Noriko KUWAE*¹, Masahide JAHANA*², Tomonori MIYASATO*², and Touru WAKE*³

*¹Department of Nephrology, *²Department of Urology, Doujin Hospital,

*³Department of Nephrology, Southern Medical Center, Okinawa, Japan

要 旨

症例は 67 歳，男性。化膿性肩関節炎，敗血症にて近医入院，メチシリン感受性ブドウ球菌(MSSA)感染症にて抗生物質投与後，炎症反応，培養とも陰性化したか，肉眼的血尿，全身浮腫，6 kg の体重増加を認め，低アルブミン血症，尿蛋白 24 g/日，Cre 2.91 mg/dL とネフローゼ症候群および腎機能障害を呈した。精査目的で第 50 病日に当院紹介入院。腎生検施行，迅速病理の光顕にて管内性および管外性半月体形成を認めた。炎症反応および各種培養が陰性であることを確認，ステロイドミニパルス(500 mg) 1 クール施行後ステロイド(PSL)40 mg 経口投与開始，二重膜血漿交換(DFPP)6 回施行。Cre は一時 2.44 mg/dL まで軽快するも徐々に上昇，Cre 3.29 mg/dL となったため，再度ステロイドミニパルス施行，同日全血漿交換 PE(新鮮凍結血漿 FFP45 単位使用)，この時点で MPO-ANCA，PR3-ANCA は陰性，返却された病理結果は蛍光抗体にてメサンギウム領域に IgA，C3 の沈着を，電顕にてメサンギウム領域に deposit を認め，メサンギウム増殖性腎炎，IgA 腎症を示唆する所見であった。その後，徐々に腎機能が悪化したため，さらにステロイドミニパルス 3 クール目を施行，経口 PSL 30 mg にミゾリピン(MZB)150 mg を追加。4 カ月後には症状，検査値とも軽快，尿蛋白は 3 g/日程度，Cre 2 mg/dL 台となった。MZB 血中濃度をモニタリングしつつ適正 MZB 投与量を決定，PSL 10 mg，MZB 100 mg 投与で 6 カ月後 Cre 1.4 mg/dL と改善を認めた。経過から MSSA 感染関連腎炎と考えられた。

The patient was a 67-year-old male. He was admitted to a local hospital due to septic shoulder arthritis and sepsis. He was treated with antibiotics due to a methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus* (MSSA) infection. The inflammatory reaction and culture returned to negative ; however, he showed macroscopic hematuria, anasarca and gained 6 kg. The patient had nephrotic syndrome and renal impairment including hypoalbuminemia, (urine protein of 24 g/day and creatinine (Cre) of 2.91 mg/dL). On day 50 of illness, the patient was referred and admitted to this hospital for detailed examinations. A renal biopsy was performed and a rapid pathological diagnosis indicated endocapillary and extracapillary crescentic glomerulonephritis. The inflammatory reaction and culture were confirmed to be negative and the patient received one course of steroid mini-pulse (500 mg) therapy, followed by oral administration of 40 mg steroid (prednisolone : PSL) and double filtration plasmapheresis (DFPP) was performed 6 times. Although there was transient remission to 2.44 mg/dL, the Cre gradually increased to 3.29 mg/dL. Therefore, steroid mini-pulse therapy was performed again and total plasma exchange (fresh frozen plasma : FFP, 45 units) was carried out on the same day. MPO-ANCA and PR3-ANCA were negative and the fluorescent antibody technique showed IgA and C3 deposition in the mesangial area. Electron microscopy found deposits in the mesangial area, and thus the patient was diagnosed with mesangioprolifer-

*¹ 八重瀬会同仁病院腎センター腎臓内科，*² 同 泌尿器科，*³ 南部医療センター腎臓内科

ative nephropathy. There was continued gradual deterioration of renal function. Therefore, a 3-course steroid mini-pulse therapy was performed again and 150 mg/day mizoribine (MZB) was added to 30 mg/day oral PSL. The symptoms and test values were resolved after 6 months. Urine protein was 1+, Cre was 1.4 mg/dL by PSL 10 mg/day and MZB 100 mg/day. The disease course suggested that patient had MSSA infection-associated nephritis.

Jpn J Nephrol 2012; 54: 543-549.

Key words: MSSA infection-associated nephritis, endocapillary and extracapillary crescentic formation, mesangioproliferative nephritis, IgA and C3 deposition, DFPP, PE, MZB

はじめに

1995年、小山らがメチシリン耐性ブドウ球菌(MRSA)感染性腎炎症例を報告して以来、MRSA感染性腎炎についての文献報告は多数みられるが、メチシリン感受性ブドウ球菌(MSSA)感染関連腎炎については症例が少ない。今回、MSSA感染症を契機に腎機能が増悪、ネフローゼ症候群、急速進行性腎炎(RPGN)を呈し、血漿交換(DFPP+PE)、ステロイド、免疫抑制薬が有用であったメサングウム増殖性腎炎症例を経験した。

症 例

患 者: 67歳, 男性

主 訴: 四肢の浮腫, 体重増加, 肉眼的血尿

家族歴: 特記事項なし

生活歴: タバコ 20本/日 40年間, 酒 3合/日 30年間, 独身, 生活保護, 一人暮らし

既往歴: 通院歴なく, 詳細不明

現病歴: これまで健診を受けたことがなかった。自宅で倒れているのを隣人に発見され, 救急病院へ搬送された。入院当時ショック状態であった。入院後, 左肩の痛みを訴え, CTにて膿瘍形成を伴う左鎖骨遠位端骨折, 左肩前方脱臼, 左化膿性肩関節炎, 咽後膿瘍を認めた。関節穿刺施行, 膿および血液培養からMSSAが検出された。入院当初, 抗生物質バンコマイシン(VCM)およびセフトキシム(CTX)の投与を開始していたが, MSSAと判明後はセファゾリン(CEZ)およびゲンタマイシン(GM)へ変更, 投与16日目で皮疹出現のため, クリンダマイシン(CLDM)に変更し, 19日間投与。培養陰性にて第39病日投与終了。入院時クレアチニン(Cre)は2.29 mg/dL, 尿蛋白2+, 尿潜血3+であったが, 輸液により第6病日, Creは0.7 mg/dLまで低下した。第20病日頃より尿所見の増悪がみられ, 第39病日には四肢の浮腫, 体重増加および肉眼的血尿を認めた。TP 6.0 g/dL, Alb 1.3 g/dL, 尿蛋白24 g/日, BUN 28.6 mg/dL, Cre 2.91 mg/dLとネフローゼ症候群および腎機能

Table 1. Laboratory findings during the disease course(1)

Blood cell count		Blood chemistry		Fe	68 μg/dL
WBC	5,800/μL	TP	6.1 g/dL	TIBC	184 μg/dL
Neu	59.4 %	Alb	1.9 g/dL	VB12	333 pg/mL
Lym	34.5 %	A/G	0.5	CRP	4.64 mg/dL
Mo	3.5 %	AST	19 IU/L	ESR	108 mm/h
Eo	2.6 %	ALT	7 IU/L	Urinalysis	
Ba	0.0 %	LDH	316 IU/L	pH	6.5
		ALP	387 IU/L	Prot	3+
RBC		CK	54 IU/L	Occult blood	3+
Hb	9.0 g/dL	T-Cho	215 mg/dL	RBC deformity	(+)
Ht	26.4 %	BUN	31.7 mg/dL	Hyaline cast	1~2/HPF
MCV	90.4 fL	Cre	3.67 mg/dL	Granular cast	1~2/HPF
MCH	30.8 pg	HbA1c	4.8 %	RBC	>100/HPF
MCHC	34.1 %	Na	137 mEq/L	WBC	20~25/HPF
Plt	21.1 × 10 ⁴ /μL	K	2.8 mEq/L	U-Prot/Cre	19.05 g/gCre
		Cl	97 mEq/L	Bence-Jones protein	(-)
		UA	7.9 mEq/L		

Table 2. Laboratory findings during the disease course (2)

Infection		Autoantibody	
HBsAg	(-)	ANA	< × 40
HBVAb	(-)	MPO-ANCA	< 10 EU
RPR	(-)	PR3-ANCA	< 10 EU
TPHA	(-)	anti GBM antibody	< 10 EU
Q-FERON	(+)	anti ds-DNA antibody	< 2.5 IU/mL
Strongyloidiasis	(-)	anti RNP antibody	< 7.0 U/mL
		Cryoglobulin	(-)
Serological study			
C3	103 mg/dL	Others	
C4	41 mg/dL	Ferritin	841 ng/mL
IgG	2,132 mg/dL	Ferric acid	7.9 ng/mL
IgA	646 mg/dL	Hyaluroic acid	145 ng/mL
IgM	65 mg/dL	IV type collagen	4.4 ng/mL
		Hepaplastin	83 %
		Direct, Indirect coombs	(-)
		Haptoglobin	83 mg/dL
		Stool/Occult blood	(-)



Fig. 1. The findings of abdominal ultrasound

腕脱力あり，挙上不可。四肢に皮疹および紫斑なし，前脛骨部圧痕浮腫，アキレス腱反射正常で末梢神経障害なし。

転院時検査所見 (Table 1) : 当科転院時，BUN 31.7 mg/dL，Cre 3.67 mg/dL と高度の腎機能障害に加え，尿蛋白クレアチニン比 (Prot/Cr) 19.05 g/gCre，TP 6.1 g/dL，Alb 1.9 g/dL，T-Chol 215 mg/dL とネフローゼの状態であった。尿沈渣では多量の赤血球を認め，CRP 4.64 mg/dL，ESR 108 mm/h と炎症反応は亢進，高度貧血を認めた。免疫学的検査 (Table 2) では IgA 646 mg/dL，IgG 2,132 mg/dL と上昇，

障害を呈し，第 49 病日精査目的で当院へ転院。

入院時現症：身長 160 cm，体重 66 kg (本人申告で 6 kg 増加)，意識清明，体温 36.2°C，血圧 144/70 mmHg，脈拍 90/分，不整，呼吸数 12/分。眼瞼結膜軽度貧血あり，眼球黄染なし。肺音：両側背部に crackle 聴取，心雑音なし。左

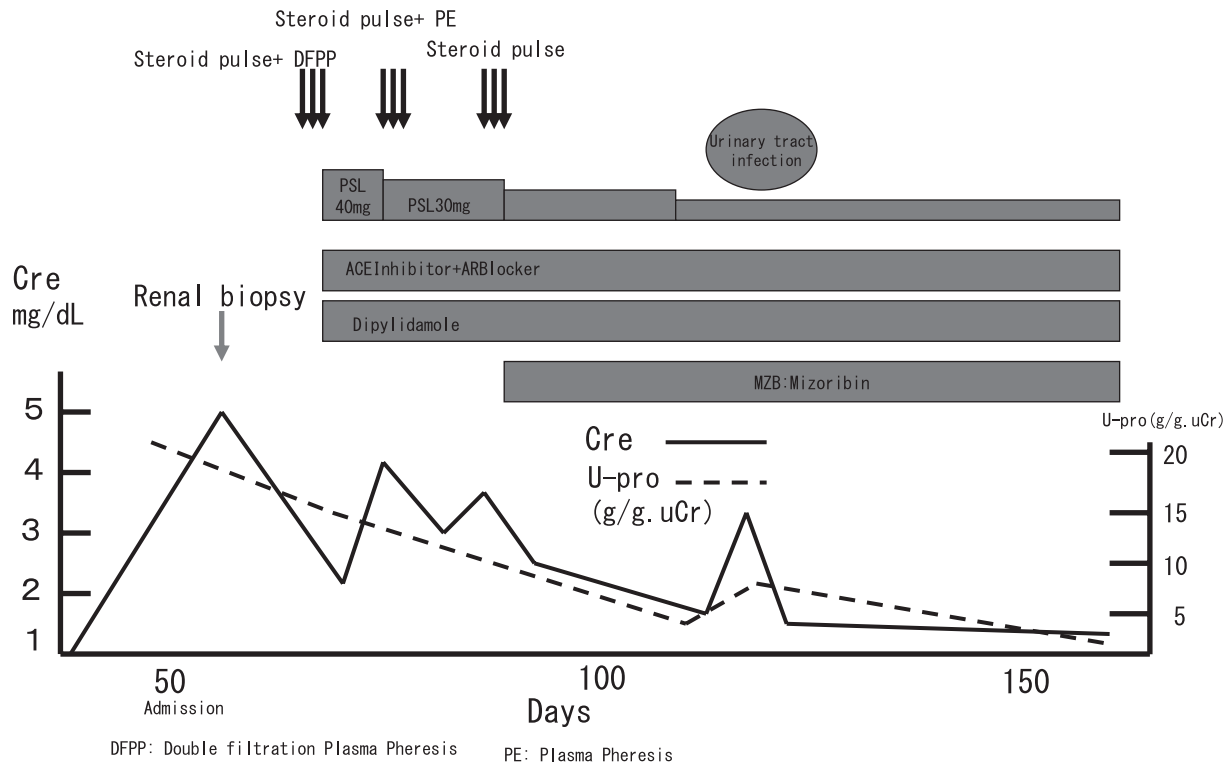


Fig. 2. Clinical course

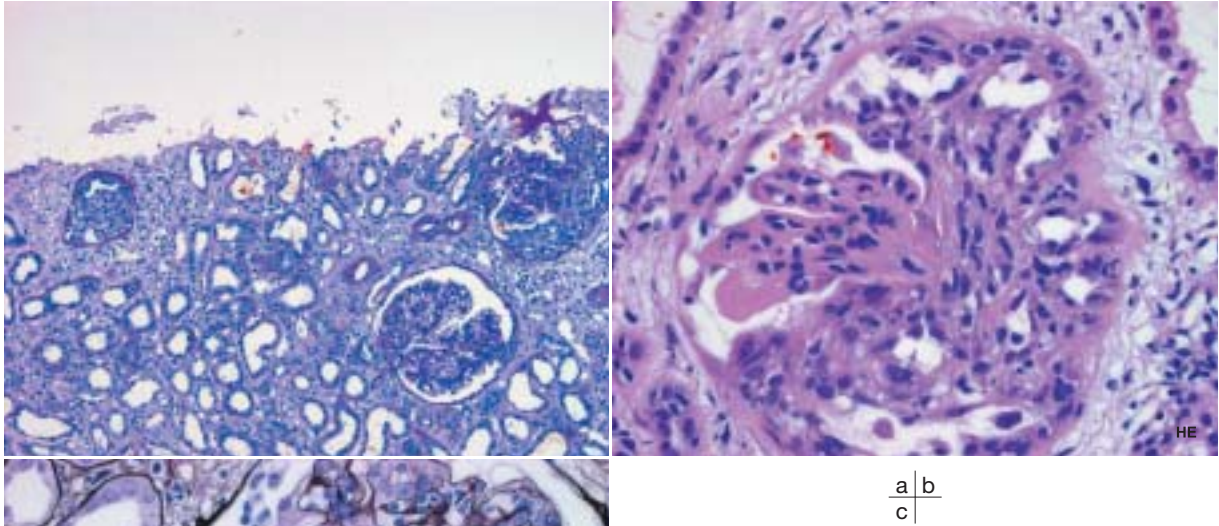


Fig. 3. Light microscopic findings of the renal biopsy

- a. Endocapillary proliferation, crescent formation of the glomeruli with tubular atrophy and interstitial fibrosis (PAS)
- b. Fibrinoid tuft necrosis 9 o'clock, edematous mesangial change 8 o'clock and adhesion to Bowman's capsule 1 o'clock are seen. (HE)
- c. Enlargement of the mesangial area with double contour, endocapillary cell accumulation and small extracapillary cell proliferation are observed. (PAS)

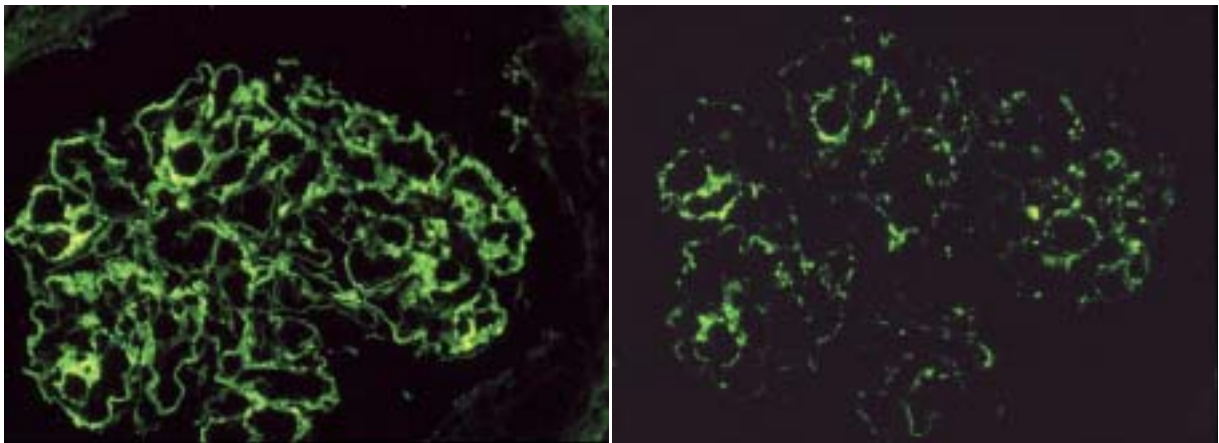


Fig. 4. Fluorescent antibody technique findings

- a. Granular deposition of IgA in the mesangial area and segmentally on the capillary wall
- b. Granular deposition of C3 in the mesangial area and segmentally on the capillary wall

肝炎ウイルスはすべて陰性，肝線維化マーカーも正常であった。胸部 X 線像では心胸郭比の増大なく，胸部 CT では両側胸水貯留，および心電図では心房細動を認めた。腹部超音波では両腎臓の萎縮なく，むしろ腫大していた (Fig. 1)。心臓超音波では vegetation は認められなかった。

臨床経過 (Fig. 2)：転院数日で Cre 4.9 mg/dL と腎機能が急速に悪化，尿沈渣上の赤血球増加から急速進行性腎炎が疑われた。治療方針決定のため，腎生検による組織診断が必要と判断，心房細動に対して前医より投与されていたワルファリンを中止，第 55 病日，超音波ガイド下経皮的

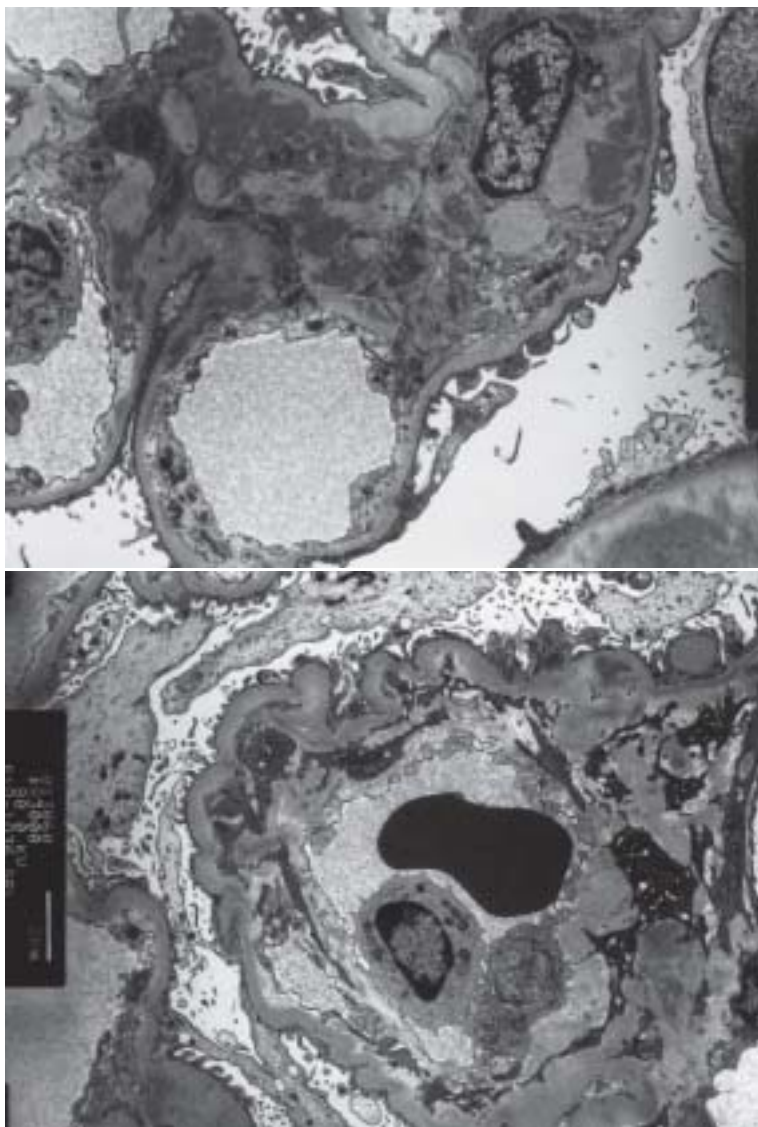


Fig. 5. Electron microscopy

- a. Electron-dense deposits in the mesangial area and flattening of the footprocess of podocytes with villi formation
 b. Circumferential mesangial interposition and mesangial bridge formation with mononuclear cell in the lumen

腎生検を施行した。迅速標本で、光顕で細胞性および線維性半月体病変に管内増殖性病変の混在を認めた。この時点で感染徴候なく、CRP および各種培養はすべて陰性であることを確認、メチルプレドニゾロン 0.5 g/日のステロイドパルス療法を 3 日間施行、後療法として経口プレドニゾロン 40 mg/日を投与開始するとともに、腎生検病理がまだ明らかでなく、ANCA 関連腎炎も疑われたため、二重膜血漿交換 (DFPP) を 6 回施行した。その間、臨床および画像上、結核を疑う所見はみられなかったが、コンティフェロンが陽性であったため経口イソニコチン酸ヒドラジド (INH)

100 mg/日を併用投与した。Cre 値は 2.04 mg/dL へ軽快、蛋白尿は 12 g/日から 3 g/日へ軽減したが、第 80 病日より Cre が上昇 (3.49 mg/dL) してきたため、2 回目のメチルプレドニゾロンミニパルス療法を施行、同時に全血漿交換 (PE: 血漿 45 単位) を 1 回施行した。その後 Cre は 2 mg/dL 台と改善した。その後返却された検査結果では、MPO-ANCA, PR3-ANCA, クリオグロブリンなどは陰性であった。

第 85 病日、病理結果が判明。光顕で糸球体は 16 個含まれており、全節性硬化を 1 個認めた。線維細胞性半月体が 1 個、また、約半数の糸球体に癒着および線維性半月体を 7 個伴っていた。管内増殖性変化もみられ、係蹄内腔では遊走細胞が散見された。尿管の萎縮は 20% 程度。尿管炎および間質には好酸球、リンパ球の浸潤も認めた。係蹄壁のフィブリノイド壊死を含む管内増殖性腎炎の像が見られ、ボウマン嚢と係蹄壁の癒着など急性病変、およびメサンギウム基質の増加と係蹄壁の二重化などの慢性病変が認められた (Fig. 3)。蛍光抗体法では IgA と C3 を主体とした陽性像が見られた (Fig. 4)。電子顕微鏡ではメサンギウム領域に高密度 deposit および足細胞の脱落、扁平化が著明であり、微絨毛の形成および全周性のメサンギウム細胞の間入が見られた (Fig. 5)。組織学的重症度分類では Grade II ~ Grade III、軽度の activity, 中等度の chronicity を示した。IgA 腎症を示唆する所見であった。

第 88 病日、再度 Cre が 3 mg/dL 台へ上昇し始めた。メチルプレドニゾロンのミニパルス療法をさらに 1 クール施行後、経口プレドニゾロン 30 mg にミゾリビン 150 mg を朝 1 回投与で追加した。ミゾリビン血中濃度測定にてトラフ 3.78 μ g/mL、ピーク 6.24 μ g/mL と双方とも高めであったためミゾリビンを 100 mg/日へ減量、トラフ 2.44 μ g/mL、ピーク 3.90 μ g/mL となった。トラフ値は若干まだ高めであったが、副作用は認められなかったため、これを維持量とした。その後 Cre は 2 mg/dL 台で推移。第 130 病日には Cre 2.14 mg/dL、尿 Prot/Cre 9.14 g/gCre、尿潜血 3+, 尿沈渣赤血球 2~3/HP で、肉眼的血尿も消退した。経過中、尿路感染症に罹患したが、抗

Table 3. Patients with methicillin-sensitive *S. aureus* infection-associated nephritis

No.	Sex	Age	Origin of infection	Clinical presentation	S-complement	Treatment	Outcome
1 ¹¹⁾	F	57	Infected dermatitis	NS	Low normal	Antibiotics+PSL	Recovered
2 ¹³⁾	M	59	Foot ulcer+cellulitis	NS	Low		Cre 1.9
3	F	58	Foot ulcer+osteomyelitis	RPGN	Low		Died on HD
4	M	50	Foot ulcer	RPGN	Low		HD
5	F	56	Endocarditis	NS	Low	Antibiotics	Cre 1.8
6	M	75	Infected wound	U/Prot>200 mg/dL	Normal	Antibiotics	HD
7 ⁵⁾	M	62	Infected wound	NS	Normal	Antibiotics	Cre 2.0
8*	M	67	Osteomyelitis	NS	Normal	PSL+DFPP+PE+MZ	Cre 1.4

MSSA : methicillin-sensitive *S. aureus*, S-complement : serum complement, RPGN : rapidly progressive glomerulonephritis, NS : nephrotic syndrome, HD : hemodialysis, PSL : prednisolone, MZ : mizoribin, DFPP : double filtration plasma pheresis, PE : plasma pheresis, U/Prot : urine protein, * : our case

生物質投与にて回復した。起炎菌は肺炎桿菌であった。現在、ステロイド 10 mg/日、ミゾリビン 100 mg/日投与で Cre は 1.4 mg/dL 前後を維持している (Fig. 2)。

考 察

本症例は健診歴なく、メサンギウム増殖性腎炎の既往の有無は定かではないが、入院時より蛋白尿、潜血を認め、MSSA 感染後より肉眼的血尿、ネフローゼ症候群、RPGN を呈したことにに関して、以前よりメサンギウム増殖性腎炎が存在した可能性は否定できない。また腎病理組織では、光顕 HE で糸球壁のフィブリノイド壊死を含む管内増殖性腎炎像、ボウマン嚢と糸球壁の癒着などの急性病変、メサンギウム基質の増加と糸球壁の二重化(メサンギウム間入)という慢性の病変が急性病変なしに、あるいは共存して認められ、電顕ではメサンギウム領域の拡大に沈着物、単球、マクロファージの集積像に加え、全周性のメサンギウム間入の完成像が見られた。これらの所見は急性の感染症および既往のメサンギウム増殖性腎炎、IgA 腎症などが同時に存在することを示唆するものとも考えられる。

従来、メサンギウム増殖性腎炎の一型である IgA 腎症の組織像には多様性が存在することが知られており、本例にみられたような管内増殖性糸球体腎炎は、IgA 腎症症例に共通な初期像であるとする見解の報告もある¹⁾が、一方、管内増殖性糸球体腎炎を呈する症例は補体 C3 活性の点で他の症例と異なり、溶連菌感染後糸球体腎炎と同様な系が IgA 腎症症例でも活性化、発動しているとする報告もある^{2~4)}。Satoskar ら⁵⁾も、MRSA あるいは MSSA 腎炎に伴って発症した腎炎が primary IgA nephropathy とよく似た病理像を示すことを述べている。

MRSA 感染性糸球体腎炎では、T 細胞の著明な活性化、

特定の TCR-V β 陽性細胞の増加、高サイトカイン血症が認められる。MRSA の外毒素 (*Staphylococcal enterotoxin*) がスーパー抗原として関与、病理組織所見では IgA 腎症関連腎炎と考えられている^{6~10)}。

Handa ら¹¹⁾は、MSSA 感染症後にネフローゼ症候群を呈した症例を報告した。組織では管内増殖性腎炎像と著しい IgA 沈着がメサンギウム領域および糸球壁に見られ、9 カ月後に施行した腎生検では、臨床症状の改善とともにこれら所見は消失し、これにより、MRSA 感染後糸球体腎炎と同様な機序で MSSA 感染性もしくは感染関連糸球体腎炎が惹起されることが示唆された。

文献的にわれわれが検索しえた限りでは、MSSA 感染性腎炎症例の治療に関して、全例(アトピー性皮膚炎で経口プレドニゾロン 40 mg を投与していた Handa ら¹¹⁾の症例および Henoch-Schönlein purpura に合併した詳細不明の Hirayama ら¹²⁾の症例を除いて)で、抗生物質の投与 (Table 3) のみにとどまっているのに対して、本症例では CRP が陰性となった後もネフローゼ、腎機能障害の急速な進展がみられ、ステロイド、血漿交換、免疫抑制薬などが必要であった。

以上より、感染症が終焉、感染徴候は認められず、炎症反応陰性、培養陰性となったにもかかわらず、病理で半月体形成を認めるような急速進行性腎炎症例では、ステロイド、免疫抑制薬および DFPP、PE などの免疫抑制療法も有用と思われた。

結 語

MSSA 感染を契機に、著明なネフローゼ症候群、急速進行性糸球体腎炎を呈した症例を経験した。感染陰性化後のステロイドパルス、血漿交換、経口ステロイドおよびミゾ

リビン投与は有用であった。

謝 辞

本症例執筆の際には、信州大学医学部特命教授(病理学)重松秀一先生、および自治医科大学腎臓内科教授湯村和子先生にご助言をいただきました。この場をお借りして深謝申し上げます。

利益相反自己申告：申告すべきものなし

文 献

1. 竹林茂男, 清保 博, 久野 敏, 上杉憲子, 笹富佳江. IgA腎症早期病変とその治療および予後成績—急性期のステロイドが奏効する. 腎と透析 1999 ; 46 : 55-59.
2. Nakagawa H, Suzuki S, Haneda M, Gejyo F, Kikkawa R. Significance of glomerular deposition of C3c and C3d in IgA nephropathy. Am J Nephrol 2000 ; 20 : 122-128.
3. Masutani K, Mizumasa T, Iwanaga T, Shinozaki M, Yanagida T, Kashiwagi M, Fukuda K, Kanai H, Katafuchi R, Hirakata H. Superimposition of poststreptococcal acute glomerulonephritis on the course of IgA nephropathy : predominance of Th1 type immune response. Clin Nephrol 2002 ; 58 : 224-230.
4. Okada K, Saitoh S, Sakaguchi Z, Zhang R, Kuhara T, Yasutomo K, Kuroda Y. IgA nephropathy presenting clinicopathological features of acute post-streptococcal glomerulonephritis. Eur J Pediatr 1996 ; 155 : 327-330.
5. Satoskar AA, Nadasday G, Plaza JA, Sedmak D, Shiahham G, Hebert L, Nadasday T. Staphylococcus infection-associated glomerulonephritis mimicking IgA nephropathy. Clin J Am Soc Nephrol 2006 ; 1 : 1179-1186.
6. 小林正貴, 小山哲夫. MRSA 感染後腎炎. 腎生検病理診断標準化への指針. 日本腎臓学会, 2007 : 45.
7. Koyama A, Kobayashi M, Yamaguchi N, Yamagata K, Takano K, Nakajima M, Irie F, Goto M, Igarashi M, Iitsuka T, Aoki Y, Sakurai H, Sakurayama N, Fukao K. Glomerulonephritis associated with MRSA infection : a possible role of bacterial superantigen. Kidney Int 1995 ; 47 : 207-216.
8. Koyama A, Sharmin S, Sakurai H, Shimizu Y, Hirayama K, Usui J, Nagata M, Yoh K, Yamagata K, Muro K, Kobayashi M, Ohtani K, Shimizu T, Shimizu T. *Staphylococcus aureus* cell envelop antigen is a new candidate for the induction of IgA nephropathy. Kidney Int 2004 ; 66 : 121-132.
9. Yoh K, Kobayashi M, Yamaguchi N, Hirayama K, Ishizu T, Kikuchi S, Iwabuchi S, Muro K, Nagase S, Aoyagi K, Kondoh M, Takemura K, Yamagata K, Koyama A. Cytokine and T cell response in superantigen-related glomerulonephritis following methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection. Nephrol Dial Transplant 2000 ; 15 : 1170-1174.
10. Hoshino C, Satoh N, Sugawara S, Kuriyama C, Kikuchi A, Ohta M. Community-acquired *Staphylococcus aureus* pneumonia accompanied by rapidly progressive glomerulonephritis and hemophagocytic syndrome. Intern Med 2007 ; 46 : 1047-1053.
11. Handa T, Ono T, Watanabe H, Takeda T, Muso E, Kita T. Glomerulonephritis induced by methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus* infection. Clin Exp Nephrol 2003 ; 7 : 247-249.
12. Hirayama K, Kobayashi M, Muro K, Yoh K, Yamagata K, Koyama A. Specific T-cell receptor usage with cytokinemia in Henoch Schönlein purpura nephritis associated with *Staphylococcus aureus* infection. J Intern Med 2001 ; 249 : 289-295.
13. Nasr SH, Markowitz GS, Whelan JD, Albanese JJ, Rosen RM, Fein DA, Kim SS, Dagati VD. IgA-Dominant acute poststaphylococcal glomerulonephritis complicated diabetic nephropathy. Human Pathol 2003 ; 34 : 1235-1241.
14. 重松秀一. IgA 腎症. 病理と臨牀 2001 ; 19 : 954-959.