

膜性腎症に著明な半月体形成を合併した溶連菌感染後糸球体腎炎の 1 例

松田 潤^{*1} 長山 郁恵^{*2} 山口 嘉土^{*2} 板野 精之^{*2}
森 大輔^{*2} 今北 菜津子^{*2} 竹治 正展^{*2} 山内 淳^{*2}

A case of crescentic poststreptococcal acute glomerulonephritis (PSAGN) accompanied by membranous nephropathy

Jun MATSUDA^{*1}, Ikue NAGAYAMA^{*2}, Yoshito YAMAGUCHI^{*2}, Seiji ITANO^{*2}, Daisuke MORI^{*2},
Natsuko IMAKITA^{*2}, Masanobu TAKEJI^{*2}, and Atsushi YAMAUCHI^{*2}

^{*1}Department of Geriatric Medicine and Nephrology, Osaka University Graduate School of Medicine,

^{*2}Division of Nephrology, Osaka Rosai Hospital, Osaka, Tokyo

要 旨

71 歳，男性。2010 年 9 月検尿異常で当科紹介。細胞性円柱を認めたが，腎機能はほぼ正常 (Cr 0.8 mg/dL)，かつ尿蛋白も軽微 (0.63 g/gCr) であることから，腎生検は施行せず経過観察としていた。同年 11 月下旬から肉眼的血尿が出現。12 月になり食思不振と倦怠感を自覚し，当科再受診。腎機能低下 (Cr 2.7 mg/dL)，著明な尿蛋白 (4.35 g/gCr) および高度な炎症反応 (CRP 7.21 mg/dL) を認め，精査加療目的に緊急入院。軟口蓋に数個の水疱形成を認め，同部位から採取した咽頭培養で A 群β溶連菌を検出。抗ストレプトリジン O 抗体 (ASO) と抗ストレプトキナーゼ抗体 (ASK) の上昇を認めたが，血清補体の低下は認めず。エラスターゼと bactericidal permeability increasing protein (BPI) を対応抗原とする抗好中球細胞質抗体 (ANCA) が陽性であった。アモキシシリン内服で腎機能および炎症反応に改善なく，腎生検を施行。びまん性の半月体形成および残存糸球体に多数の瘤状沈着物 (hump) と係蹄内の炎症細胞浸潤を認め，巣状分節性に hump よりも微細な上皮下沈着物とスパイク形成も認めた。2 度のステロイドパルス療法とプレドニゾン内服で，炎症反応と尿蛋白は改善し，腎機能は Cr 1.5 mg/dL まで回復した。非典型的な臨床経過および病理像から，既存の膜性腎症に半月体形成性溶連菌感染後糸球体腎炎 (PSAGN) を合併したものと考えられた。

In 2010, a 71-year-old man was referred to our hospital because of mild proteinuria and hematuria. At that time, he had been asymptomatic. Three months later he noticed macroscopic hematuria, followed by general malaise, and then anorexia. He was admitted for acute kidney injury (serum creatinine 2.7 mg/dL), marked proteinuria (4.35 g/gCr), and elevated C-reactive protein (7.21 mg/dL). Some vesicles were noted on the soft palate, and a throat culture yielded a growth of group A beta-hemolytic streptococci. Antistreptolysin O and antistreptokinase titers were elevated, but serum complement levels were within normal limits. Antineutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA) directed against elastase and bactericidal permeability increasing protein (BPI) were positive. The renal function and inflammation did not improve despite oral antibiotic therapy. Pathological examination of a renal biopsy specimen revealed diffuse crescent formation, numerous subepithelial dome-shaped deposits (humps), and prominent endocapillary proliferation. Furthermore, a focal and segmental spike appearance was seen, with deposits smaller than humps. There was a striking clinical improvement after steroid pulse therapy followed by oral prednisolone. The features of this case strongly suggest crescentic PSAGN

accompanied by pre-existing membranous nephropathy.

Jpn J Nephrol 2013 ; 55 : 567-573.

Key words : poststreptococcal acute glomerulonephritis (PSAGN), membranous nephropathy, crescentic glomerulonephritis, nephrotic syndrome, antineutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)

緒 言

溶連菌感染後急性糸球体腎炎 (poststreptococcal acute glomerulonephritis : PSAGN) は、管内増殖性腎炎を基本病像とし、自然軽快することの多い予後良好な疾患として知られている¹⁾。今回われわれは、腎生検で膜性腎症と半月体形成性腎炎の合併と診断し、遷延する腎機能低下、ネフローゼ、抗好中球細胞質抗体 (antineutrophil cytoplasmic antibody : ANCA) 陽性、補体低下を伴わないなど、非典型的な臨床経過を辿った PSAGN の 1 例を経験した。成人発症 PSAGN の病態や治療方針を検討するうえで、興味深い症例と考えられたため報告する。

症 例

患 者 : 71 歳, 男性

主 訴 : 肉眼的血尿, 食思不振

既往歴 : 10 歳頃 ; 虫垂炎手術, 68 歳 ; 腰部脊柱管狭窄症手術, 慢性閉塞性肺疾患 (COPD)

現病歴 : 2010 年 1 月体重減少を主訴に他院を受診した際、尿潜血および蛋白陽性 (試験紙法で各々 1+ 程度) を指摘される。尿細胞診で尿路系悪性腫瘍は否定されたが、検尿異常が持続するため同年 9 月当院当科紹介。尿沈渣で細胞性円柱を認め腎炎が疑われたが、腎機能はほぼ正常 (Cr 0.8 mg/dL) かつ尿蛋白も比較的軽微 (0.63 g/gCr) であることから、腎生検は施行せず経過観察としていた。同年 11 月下旬から肉眼的血尿が出現。12 月になり食思不振と倦怠感を自覚し、当科再受診。腎機能低下、著明な尿蛋白および高度な炎症反応を認め、精査加療目的に緊急入院。

家族歴 : 特記事項なし

嗜 好 : 喫煙 1 日 6 本 50 年間, 日本酒 1 日 1 合 50 年間

アレルギー : 特記事項なし

入院時処方薬 (1 日量) : オメプラゾール 20 mg, レバミピド 200 mg, モサプリド 15 mg, アロプリノール 200 mg, カルバゾクロム 90 mg, トラネキサム酸 750 mg, ソリフェナシン 5 mg, テオフィリン 200 mg, チオトロピウム 18 μg (吸入), ツロブテロール 2 mg (貼付)

入院時現症 : 身長 156.5 cm, 体重 57.4 kg, 血圧 154/83 mmHg, 脈拍 84/分・整, 体温 37.8 度, 意識清明。眼瞼結膜は軽度貧血様。眼球結膜黄染なし。甲状腺腫大なし。項部硬直なし。扁桃腫大なし。軟口蓋に数個の水疱形成を認めた。胸部では両側下肺に湿性ラ音を聴取。心雑音を聴取せず。腹部は平坦・軟で圧痛なく、腸蠕動音は正常。両側下腿に軽度の圧痕性浮腫を触知。関節痛, 皮疹および表在リンパ節腫脹なし。加齢に伴う肘部管症候群によって、右環指・小指の屈曲障害と痺れを認めたほかは神経学的異常所見なし。

入院時検査所見 (Table 1, 2) : 末梢血液像で好中球優位の白血球増多と軽度貧血を認めた。動脈血液ガスでは呼吸性アルカローシスを呈していた。血液生化学検査では腎機能の低下、高度な炎症反応および血清アルブミンの低下を認めた。尿は試験紙法で蛋白・潜血ともに強陽性であり、定量法で高度な尿蛋白を認めた。沈渣では多数の赤血球と多彩な細胞性円柱を観察した。尿細管マーカーの上昇および Na 分画排泄率 (FENa) の高値から腎性腎不全が示唆された。免疫血清学的検査では補体の低下を認めず、IgA がごく軽度上昇していた。抗核抗体, ミエロペルオキシダーゼ (MPO)-ANCA, プロテイナーゼ 3 (PR3)-ANCA および抗糸球体基底膜 (GBM) 抗体はいずれも陰性。胸部 X 線で両側下肺野に軽度の胸水を認めた。胸腹部単純 CT で肺の気腫性変化を認めたが、両側腎の萎縮や水腎症を認めなかった。血液培養は陰性。軟口蓋の水疱から採取した咽頭培養で A 群 β 溶連菌 *Streptococcus pyogenes* を検出した。

入院後経過 : 溶連菌感染が判明したため、入院第 4 病日に抗ストレプトリジン O 抗体 (ASO) と抗ストレプトキナーゼ抗体 (ASK) を測定したところ、それぞれ 776 IU/mL, 10,240 倍と高値であり、第 5 病日からアモキシシリン (AMPC) 500 mg/日の内服を開始した。

腎機能低下とネフローゼ症候群の精査目的に第 7 病日腎生検を施行した。蛍光抗体法では係蹄壁に C3 と IgG の粗大顆粒状沈着 (starry sky pattern) を認めた (Fig. 1A)。光学顕微鏡では 33 個の糸球体を観察し、うち 21 個で細胞性半月体, 2 個で線維細胞性半月体を形成していた (Fig. 1B)。一方、残存する糸球体では、多数の瘤状沈着物 (hump) と係蹄内の炎症細胞浸潤を認め、巢状分節性に hump よりも微

Table 1. Laboratory findings(1)

Blood cell count		Blood chemistry		Urinalysis	
WBC	8,900/ μ L	Na	142 mEq/L	pH	6.0
Neu	72.3 %	K	4.5 mEq/L	glucose	(-)
Lym	16.9 %	Cl	112 mEq/L	protein	(3+)
Mo	8.0 %	TP	5.9 g/dL	occult blood	(3+)
Eo	1.6 %	Alb	2.8 g/dL	specific gravity	1.021
Ba	0.6 %	BUN	34 mg/dL	UP/Cr	4.35 g/gCr
RBC	3.44×10^6 / μ L	Cr	2.7 mg/dL	RBC	≥ 100 /HPF
Hb	11.5 g/dL	UA	8.1 mg/dL	WBC	20~29/HPF
Ht	33.8 %	Ca	7.9 mg/dL	cast	
PLT	19.8×10^4 / μ L	P	3.8 mg/dL	hyaline	5~9/HPF
Reti	4%	AST	22 IU/L	erythrocyte	1~4/HPF
ABG (room air)		ALT	18 IU/L	epithelial	5~9/HPF
pH	7.47	LDH	214 IU/L	NAG	42.2 IU/L
PCO ₂	29.0 mmHg	ALP	324 IU/L	β_2 MG	30,200 μ g/L
PO ₂	75.7 mmHg	CK	153 IU/L	BJP	(-)
HCO ₃	20.8 mmol/L	CRP	7.21 mg/dL	FENa	3.4 %

Table 2. Laboratory findings(2)

Serological test		Coagulation test	
C3	88.0 mg/dL	PT-INR	1.06
C4	42.6 mg/dL	APTT	26.3 sec
CH50	49.5 IU/mL		
IgG	1,298 mg/dL	Infection	
IgA	417 mg/dL	HCV Ab	(-)
IgM	54 mg/dL	HBV Ag	(-)
Autoantibody		RPR	(-)
ANA	< $\times 40$	TPHA	(-)
RF	2.2 IU/mL	blood culture :	(-)
MPO-ANCA	< 1.3 IU/mL	throat culture :	
PR3-ANCA	< 3.5 IU/mL	<i>Streptococcus pyogenes</i>	(+)
anti GBM antibody	< 10 EU		

細な上皮下沈着物とスパイク形成も認めた(Fig. 1C, D)。間質の線維化は軽度であり、単核球と形質細胞を主体とした炎症細胞浸潤を糸球体周囲に強く認めた。電子顕微鏡において、上皮側に突出する粗大な hump とともに、一部の係蹄に限局する小型の上皮下沈着物を確認した(Fig. 2)。以上の所見から、半月体形成性腎炎と膜性腎症の合併例と診断した。PSAGN としては糸球体の半月体形成率が高度であることから、MPO・PR3 以外を対応抗原とする ANCA を Wieslab™ ANCA panel kit を用いて検索したところ、抗エラスターゼ抗体と抗 bactericidal permeability increasing protein (BPI) 抗体が陽性であった[optical density (OD) ratio は各々 11.5, 5.3(>4.0 で陽性)]。

治療経過を Fig. 3 に示す。AMPC 投与後も熱型や炎症反応の改善に乏しく、第 13 病日から 3 日間ステロイドパル

ス療法を行い、第 16 病日からプレドニゾロン(PSL)40 mg/日の内服を開始した。AMPC は 10 日間の内服後に中止した。炎症反応はステロイド開始後速やかに低下し、食思不振と倦怠感は消失した。しかし、尿蛋白は 1 g/gCr 程度持続し、腎機能障害は Cr 2 mg/dL 台中盤で遷延していたため、第 30 病日から再度ステロイドパルスを行った。その後尿蛋白は 0.5 g/gCr を下回り、尿所見にも改善を認めたため、第 54 病日に PSL を 40 mg/日から 30 mg/日へ減量した。血清アルブミンは炎症所見の改善と尿蛋白減少に伴い 3 g/dL 台まで上昇し、腎機能は Cr 1.5 mg/dL まで回復したため、第 68 病日に退院。ASO は順調に低下し、退院 1 カ月後には正常化していた。PSL を 10 mg/日まで漸減し、発症から 1 年経過後も症状再燃や腎機能増悪を認めないが、抗エラスターゼ抗体と抗 BPI 抗体を再検したところ

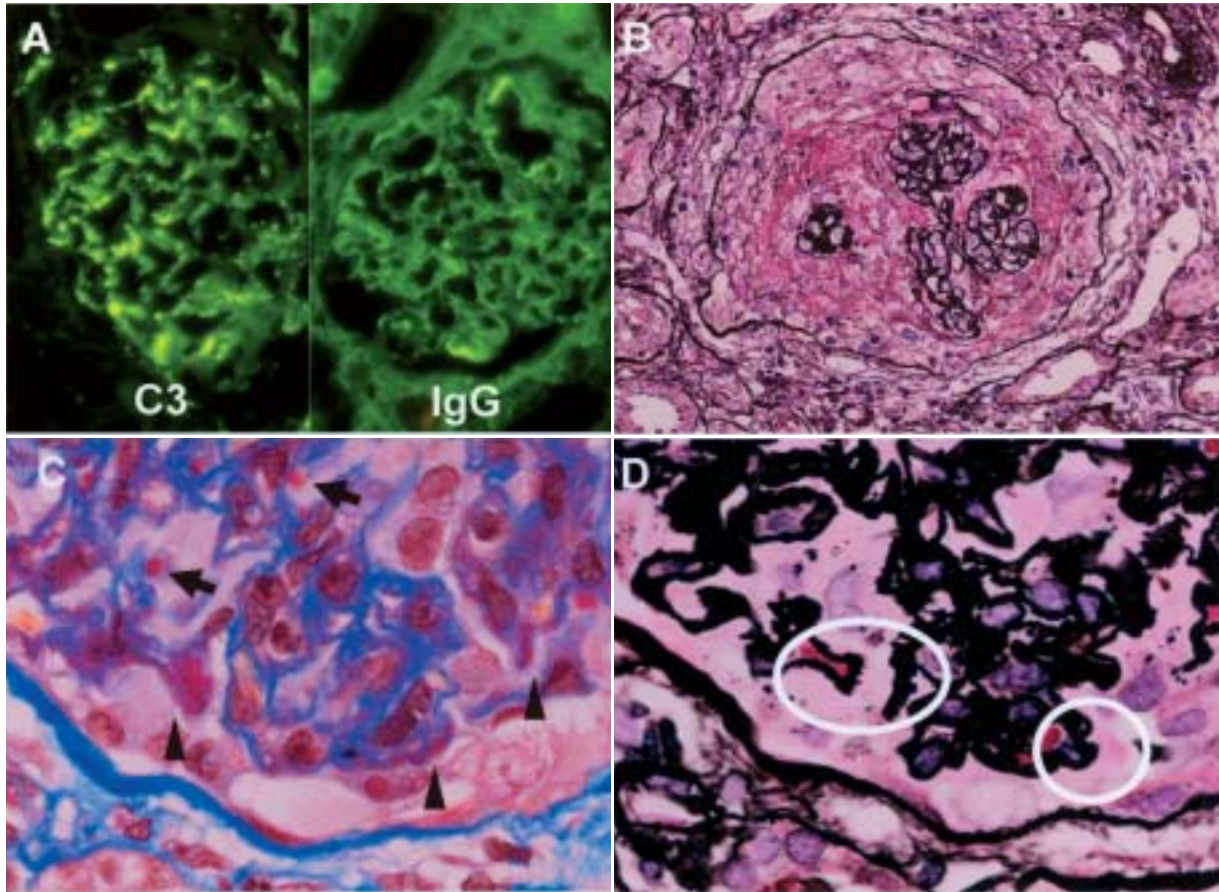


Fig. 1.

- A : Immunofluorescence microscopy reveals a diffuse granular pattern of C3 & IgG staining along the capillary loops. (starry sky pattern)
- B : Cellular or fibrocellular crescents are observed in 23 of 33 glomeruli. (Periodic acid-methenamine silver staining)
- C : Light micrograph shows the coexistence of subepithelial humps (arrows) and smaller deposits (wedges). (Acid fuchsin orange G staining)
- D : Light micrograph shows focal and segmental spike appearance. (Periodic acid-methenamine silver staining).

依然陽性であった (OD ratio は各々 12.7, 5.2)。なお、補体 C3 は経過中に低下することなく、基準値内を保っている。

考 察

本症例は、咽頭培養と ASO, ASK の上昇から溶連菌感染の診断に至った。蛍光抗体での沈着様式, hump の存在および係蹄内の炎症細胞浸潤は, PSAGN に矛盾しない所見である。その一方, 病理像では膜性腎症や著明な半月体を認め, 臨床経過では遷延する腎機能低下, ネフローゼ, ANCA 陽性, 補体低下を伴わないなど PSAGN として非典型的な所見もみられ, 各々について検討を行った。

まず, PSAGN の基本病理像は管内増殖性糸球体腎炎である。これまでに, PSAGN で管内増殖性腎炎と膜性腎症の

重複例²⁾や, 管内増殖性腎炎から膜性腎症への移行例³⁾が報告されているが, 非常に稀であり, 溶連菌感染と膜性腎症に直接の因果関係があると述べるには根拠が乏しいとされている⁴⁾。本症例では, 溶連菌感染の少なくとも数カ月前から軽微な尿蛋白を認めており, 膜性腎症は既存の病変であった可能性が高いと考えられた。

PSAGN は, 安静・塩分制限による支持療法と, 利尿薬・降圧薬による対症療法を施すことで自然軽快する予後良好な疾患群として知られている。しかし, 成人発症例においては様相が異なり, 3.8~28% で長期的に腎機能が悪化し, 1.9~14% で末期腎不全に至ると報告されている⁵⁾。特に半月体形成は, 発症時に 2~31% の症例で認められ, 腎予後不良因子の一つにあげられている⁶⁾。免疫抑制療法は, PSAGN のランダム化試験ではその有効性が証明されてい

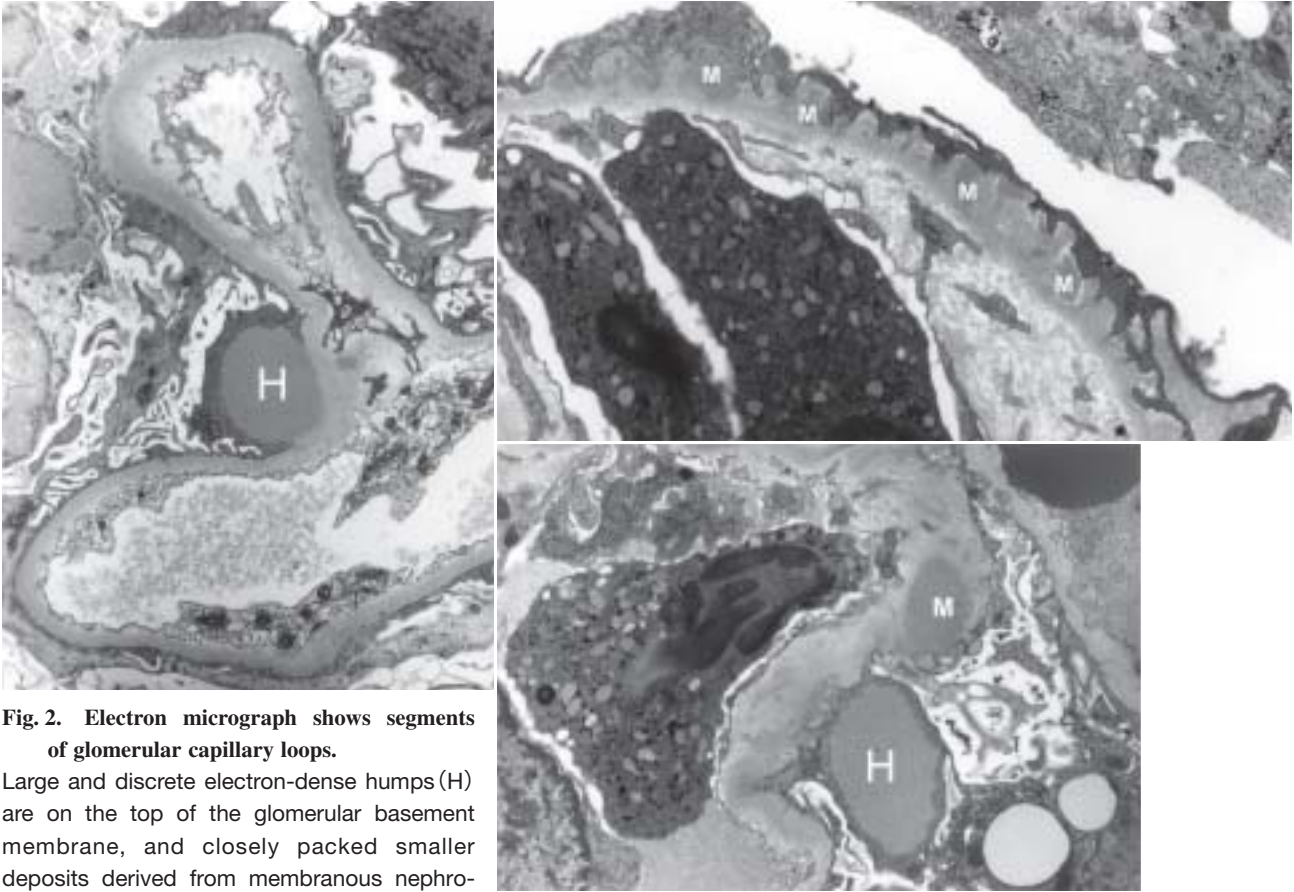


Fig. 2. Electron micrograph shows segments of glomerular capillary loops.
Large and discrete electron-dense humps (H) are on the top of the glomerular basement membrane, and closely packed smaller deposits derived from membranous nephropathy (M) are on the epithelial side of that.

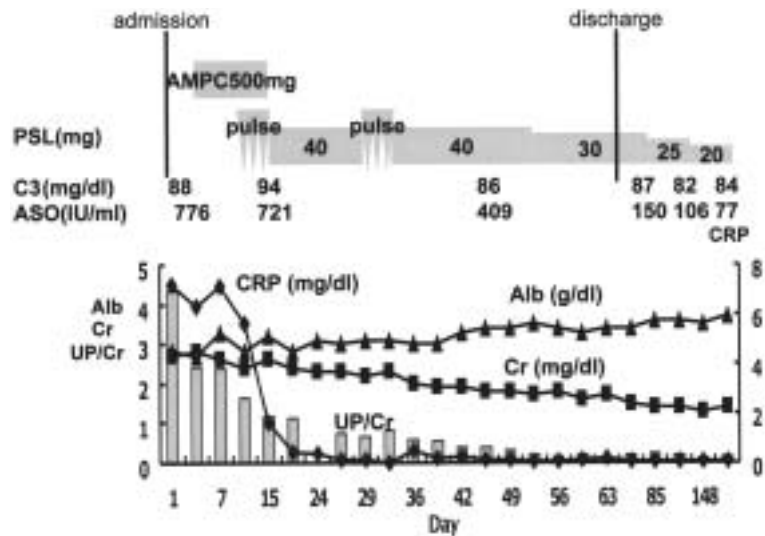


Fig. 3. Clinical course and treatment
AMPC : amoxicillin, PSL : prednisolone, ASO : anti-streptolysin O

ないが、特に高度に半月体形成を認める例で腎機能の改善に奏効したとする症例報告が散見される^{5,7~9)}。本症例では約7割の糸球体で細胞性もしくは線維細胞性半月体を形

成しており、腎機能低下が遷延した要因と考えられた。抗菌薬を用いて溶連菌感染を制御しながら、早期にパルスを含めたステロイド治療を開始したことで、腎機能の悪化を

防ぐことができたと考えられる。

また、本症例では同時にステロイドの尿蛋白に対する有効性も示唆された。ネフローゼ症候群は成人発症 PSAGN の 14~32% でみられ、尿蛋白は半月体形成とならび PSAGN の腎予後不良因子である⁵⁾。蛍光抗体法で garland pattern を呈する例や、電子顕微鏡で多数の hump を認める例で、ネフローゼを呈することが多い^{10,11)}。PSAGN の尿蛋白生成機序について検討した文献は皆無であるが、免疫複合体が糸球基底膜や上皮細胞に何らかの構造変化をもたらすことが推測される。本症例は沈着様式こそ starry sky pattern であるものの、hump は残存糸球体で全節性に認められた。PSAGN におけるステロイドの尿蛋白改善効果はこれまでも症例報告があり^{5,8,9,12)}、特にネフローゼを呈する例では長期腎予後を考慮して積極的に投与すべきであると考えられる。

PSAGN では約 9 割の症例で低補体血症を認める¹³⁾。溶連菌の腎炎惹起性抗原に対して抗体が産生され、免疫複合体が糸球体に沈着し、補体副経路が活性化されるという機序が、従来から想定されている。しかし本症例では蛍光抗体法で C3 沈着を認めたものの、血清補体の低下は認めておらず、半月体形成には抗エラスターゼ抗体や抗 BPI 抗体の関与が大きいと考えられた。抗エラスターゼ抗体は、血管炎の 0~20% で陽性になるといわれているが、通常 MPO もしくは PR3-ANCA に付随し、単独で陽性となることは稀である¹⁴⁾。一方 Seidowsky らは、MPO・PR3-ANCA 陰性、抗エラスターゼ抗体陽性の特発性半月体形成性腎炎を 3 例報告しており、単独でも血管炎を起こすと報告している¹⁵⁾。このうち 2 例は抗 BPI 抗体が共陽性であった。これまでに、抗エラスターゼ抗体はヒドララジン、プロピルチオウラシル、コカインに代表される薬剤や全身性エリテマトーデスとの関連が^{16~18)}、抗 BPI 抗体は慢性気道感染や炎症性腸疾患との関連が報告されている¹⁹⁾。しかし、本症例では詳細な既往歴、内服歴の聴取および身体所見から、それらの関与は否定的であった。入院前に腎機能が正常であったことを考慮すると、半月体形成性腎炎が溶連菌感染の時期にほぼ一致しており、感染によって ANCA が誘発された可能性が示唆された。ANCA は現在も陽性であるため、再燃に留意しながら慎重にステロイドを減量しているところである。半月体形成性 PSAGN の報告において、MPO・PR3 以外を対応抗原とする ANCA を測定した報告は皆無である。著明な半月体をきたす成人 PSAGN においては、ANCA の関与例が含まれていることが推察され、抗エラスターゼ抗体や抗 BPI 抗体を含む ANCA を精査する

ことが免疫抑制療法の適応を決めるうえで有用であると考えられた。

結 語

既存の膜性腎症に合併したと思われる ANCA 陽性半月体形成性 PSAGN の 1 例を経験した。ステロイドが腎機能改善と尿蛋白減少に奏効したと考えられた。著明な半月体をきたす PSAGN では、抗エラスターゼ抗体や抗 BPI 抗体が関与している可能性を念頭に置き、早期の免疫抑制療法を検討すべきである。

利益相反自己申告：申告すべきものなし

文 献

1. Couser WG. Glomerulonephritis. *Lancet* 1999 ; 353 : 1509-1515.
2. Sotsiou F, Dimitriadis G, Liapis H. Diagnostic dilemmas in atypical postinfectious glomerulonephritis. *Semin Diagn Pathol* 2002 ; 19 : 146-159.
3. Kapur S, Salcedo J, Chandra R, Antonovych T. Evolution of membranous nephropathy from a proliferative and exudative glomerulonephritis—a report of three cases studied by serial biopsies. *Int J Pediatr Nephrol* 1985 ; 6 : 105-110.
4. Nadasdy T, Silva FG. Acute postinfectious glomerulonephritis and glomerulonephritis caused by persistent bacterial infection. In : Jennette JC, Olson JL, Schwartz MM, Silva FG (eds) *Heptinstall's Pathology of the Kidney*. 6th ed. Philadelphia : Lippincott Williams & Wilkins, 2007 : 321-396.
5. Raff A, Hebert T, Pullman J, Coco M. Crescentic post-streptococcal glomerulonephritis with nephrotic syndrome in the adult : is aggressive therapy warranted? *Clin Nephrol* 2005 ; 63 : 75-80.
6. Bhuyan UN, Dash SC, Srivastava RN, Sharma RK, Malhotra KK. Immunopathology, extent and course of glomerulonephritis with crescent formation. *Clin Nephrol* 1982 ; 18 : 280-285.
7. Zent R, Van Zyl Smit R, Duffield M, Cassidy MJ. Crescentic nephritis at Groote Schuur Hospital, South Africa—not a benign disease. *Clin Nephrol* 1994 ; 42 : 22-29.
8. Melby PC, Musick WD, Luger AM, Khanna R. Poststreptococcal glomerulonephritis in the elderly. Report of a case and review of the literature. *Am J Nephrol* 1987 ; 7 : 235-240.
9. 橋本 梓, 山田 慶, 加賀俊江, 清水阿里, 松田明子, 雫 淳一, 阿部恭知, 遠藤真理子, 若井幸子, 小倉三津雄. 急性腎不全となり血液透析を必要とした重症急性糸球体腎炎の 3 例. *日腎会誌* 2009 ; 51 : 884-890.
10. Sotsiou F. Postinfectious glomerulonephritis. *Nephrol Dial Transplant* 2001 ; 16(Suppl 6) : 68-70.
11. Sorger K, Gessler M, Hübner FK, Köhler H, Olbing H, Schulz

- W, Thoenes GH, Thoenes W. Follow-up studies of three subtypes of acute postinfectious glomerulonephritis ascertained by renal biopsy. *Clin Nephrol* 1987 ; 27 : 111-124.
12. 新居見和彦, 井手 健, 津留 徳. 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. *日腎会誌* 2002 ; 44 : 29-33.
 13. Lewis EJ, Carpenter CB, Schur PH. Serum complement component levels in human glomerulonephritis. *Ann Intern Med* 1971 ; 75 : 555-560.
 14. Apenberg S, Andrassy K, Wörner I, Hänsch GM, Roland J, Morcos M, Ritz E. Antibodies to neutrophil elastase : a study in patients with vasculitis. *Am J Kidney Dis* 1996 ; 28 : 178-185.
 15. Seidowsky A, Hoffmann M, Ruben-Duval S, Mesbah R, Masy E, Kyndt X, Maouad B, Billion S, Noël LH, Vanhille P, Bataille P. Elastase-ANCA-associated idiopathic necrotizing crescentic glomerulonephritis—a report of three cases. *Nephrol Dial Transplant* 2007 ; 22 : 2068-2071.
 16. Choi HK, Merkel PA, Walker AM, Niles JL. Drug-associated antineutrophil cytoplasmic antibody-positive vasculitis : prevalence among patients with high titers of antimyeloperoxidase antibodies. *Arthritis Rheum* 2000 ; 43 : 405-413.
 17. Wiesner O, Russell KA, Lee AS, Jenne DE, Trimarchi M, Gregorini G, Specks U. Antineutrophil cytoplasmic antibodies reacting with human neutrophil elastase as a diagnostic marker for cocaine-induced midline destructive lesions but not autoimmune vasculitis. *Arthritis Rheum* 2004 ; 50 : 2954-2965.
 18. Nässberger L, Jonsson H, Sjöholm AG, Sturfelt G, Heubner A. Circulating anti-elastase in systemic lupus erythematosus. *Lancet* 1989 ; 1 : 509.
 19. Wada Y, Kuroda T, Murasawa A, Nakano M, Narita I. Anti-neutrophil cytoplasmic autoantibodies against bactericidal/permeability-increasing protein in patients with rheumatoid arthritis and their correlation with bronchial involvement. *Mod Rheumatol* 2010 ; 20 : 252-256.