

パルボウイルス B19 感染により管内増殖性糸球体腎炎をきたしステロイド治療が有効であった 1 例

秋山 健一*¹ 神山 理明*¹ 岡 雅俊*¹ 鈴木 美貴*¹
佐藤 尚代*¹ 澁井 香織*¹ 鈴木 智*¹ 渡邊 喜彦*¹
小原 まみ子*¹ 望月 隆弘*¹ 本田 一穂*²

A case report of prolonged endocapillary proliferative glomerulonephritis induced by parvovirus B19 infection and successfully treated by steroid

Kenichi AKIYAMA*¹, Michiaki KAMIYAMA*¹, Masatoshi OKA*¹, Miki SUZUKI*¹, Masayo SATO*¹, Kaori SHIBUI*¹, Tomo SUZUKI*¹, Yoshihiko WATANABE*¹, Mamiko OHARA*¹, Takahiro MOCHIZUKI*¹, and Kazuho HONDA*²

*¹Department of Nephrology, Kameda Medical Center, Chiba,

*²Department of Pathology, Tokyo Women's Medical University, Tokyo, Japan

要 旨

症例は 60 歳、男性。2010 年 5 月に欧州へ旅行し、帰国後の職場健診で尿蛋白(1+)、血小板減少($5.6 \times 10^4/\mu\text{L}$)を指摘された。6 月に下肢浮腫をきたし近医を受診し、高血圧、尿蛋白、尿潜血、腎障害から急性腎炎症候群が疑われ、当科紹介となった。受診時、下肢の紫斑、右足関節腫脹、疼痛あり、尿蛋白 3.5 g/gCr, 沈渣赤血球 10~19/HPF, 顆粒円柱 30~49/HPF, 腎障害(Cr 1.4 mg/dL, Ccr 53.7 mL/min), 白血球上昇($9,900/\mu\text{L}$), 貧血(Hb 11.2 g/dL), 血小板減少($5.7 \times 10^4/\mu\text{L}$), 炎症反応高値(CRP 10.86 mg/dL)を認めた。血清中の抗パルボウイルス B19 (parvovirus B19 : PV B19)IgM 抗体陽性、腎生検で管内増殖性糸球体腎炎像を呈し、酵素抗体法で係蹄に IgG, IgM, C3, C1q が陽性、上皮細胞に PV B19 抗原が陽性であったことから、PV B19 感染後の管内増殖性糸球体腎炎と診断した。安静、食事療法による保存的加療を行ったが、尿所見異常、貧血、血小板減少、CRP 高値が 1 カ月持続したため、プレドニゾロン(prednisolone : PSL)内服療法を開始し、治療開始 5 カ月後に尿、血液所見は軽快した。しかし、PSL 中止後に再度、尿所見の悪化、貧血、血小板減少、CRP 上昇を認めたため、腎炎の再燃と考え、PSL 治療を再開した。最終的には計 14 カ月間の PSL 治療を行い、治療中止後も再燃なく、良好な経過をたどっている。

We report a case of endocapillary proliferative glomerulonephritis associated with parvovirus B19 (PV B19) infection. A 60-year-old man was referred to the Department of Nephrology because of arthralgia, leg edema, urinary abnormality, thrombocytopenia and renal insufficiency. On admission, laboratory studies revealed renal insufficiency with nephrotic-range proteinuria, hematuria, normocytic normochromic anemia, a low platelet count, leukocytosis and increased C-reactive protein. Immunologic studies found hypercomplementemia. Auto-antibody screening revealed antinuclear antibody (1 : 160), but no IgM rheumatoid factor, anti-neutrophil cytoplasmic antibody and anti-double-stranded DNA antibody. Extensive microbiological screening revealed PV B19-specific IgM antibody, but no PV B19-specific IgG antibody nor PV B19 DNA in the serum. Renal biopsy demonstrated endocapillary proliferation with leukocytic infiltration into the glomeruli. Immunoenzyme microscopy showed deposition of IgG, IgM, C3 and C1q along the capillary walls. Immunohistochemical analy-

*¹ 亀田総合病院腎臓高血圧内科, *² 東京女子医科大学病理

sis revealed PV B19 antigen in the glomerular epithelium. Electron microscopic studies showed swelling of the endothelial cells and electron-dense deposits in a small part of the subepithelium. These findings suggested that the immune-mediated phenomenon and direct PV B19 infection induced the renal lesions. Systemic complications due to PV B19 infection are rare and glomerular diseases associated with PV B19 infection usually recover spontaneously. We present this rare case of endocapillary proliferative glomerulonephritis with PV B19 infection and gradual recovery achieved by steroid therapy.

Jpn J Nephrol 2014 ; 56 : 52-57.

Key words : parvovirus B19, endocapillary glomerulonephritis, steroid therapy

緒 言

パルボウイルス B19(parvovirus B19: PV B19)は、小児における伝染性紅斑の原因ウイルスとしてよく知られ、飛沫感染で伝播する¹⁾。成人では、鎌状赤血球患者での aplastic crisis²⁾や妊婦で胎児水腫³⁾を起こすことで知られる。PV B19 感染症は世界中で広く認められ、小児期に感染し免疫が獲得されるため、成人での初感染は稀である⁴⁾。成人発症では、典型的な皮疹を欠き、多発関節炎所見のみであったり⁵⁾、低補体血症や血球減少を合併する場合もあり、関節リウマチや全身性エリテマトーデスが鑑別にあがる^{6,7)}。PV B19 感染後の急性糸球体腎炎は、発熱、発疹、関節炎に引き続き、低補体血症を伴う急性発症のネフローゼ症候群を呈することが多いが⁸⁾、基本的には自然軽快する疾患である⁹⁻¹¹⁾。

PV B19 感染後糸球体腎炎に対してステロイド治療を行った報告例は少なく、文献的考察を加え報告する。

症 例

患 者 : 60 代, 男性

主 訴 : 下腿浮腫

既往歴 : 50 歳 ; 痔核で手術, 右尿管結石症

家族歴 : 父 ; 胃癌, 母 ; 大腸癌

現病歴 : 2010 年 5 月に欧州へ旅行し, 帰国後の職場健診で尿蛋白(1+), 血小板減少($5.6 \times 10^4 / \mu\text{L}$)を指摘された。6 月に下腿浮腫を認め近医を受診, 利尿薬, 降圧薬を処方されるも改善なく, 浮腫, 高血圧, 尿蛋白, 尿潜血, 腎障害から急性腎炎症候群が疑われ, 7 月に当科紹介, 精査目的に入院となった。

入院時現症 : 身長 167.4 cm, 体重 55.2 kg, 意識清明, 血圧 126/80 mmHg, 脈拍 90 回/分, 整, 体温 37.0°C, 呼吸数 14/分。眼瞼浮腫あり, 眼瞼結膜軽度貧血あり, 口腔内舌咽頭や扁桃に異常なし, 右鎖骨上リンパ節腫大を触知す

る。心雑音聴取せず, 正常肺胞音。腹部は, 腸音正常, 平坦, 軟で圧痛なし。両下腿に軽度圧痕性浮腫あり, 右足関節に軽度圧痛・腫脹あり, 右前脛骨部に紫斑あり, 神経学的所見に異常なし。

入院時検査所見 (Table) : 尿蛋白 3.5 g/gCr, 沈渣赤血球 10~19/HPF, 白血球 10~19/HPF, 硝子円柱 20~29/HPF, 顆粒円柱 30~49/HPF と多彩な尿所見異常を認めた。腎障害 (Cr 1.4 mg/dL, Ccr 53.7 mL/min), 好中球優位の白血球上昇 ($9,900 / \mu\text{L}$), 貧血 (11.2 g/dL), 血小板減少 ($5.7 \times 10^4 / \mu\text{L}$), CRP 高値 (10.86 mg/dL) を認めた。抗核抗体が 160 倍 (均質型, 核小体型) と陽性であったが, anti-double-stranded DNA 抗体上昇や膠原病疾患を疑う身体所見に乏しく, 溶連菌感染を疑う ASO, ASK の上昇なく, 補体価は高値で, 急性感染症による上昇と考えられた。その他, 活動性の B, C 型肝炎, HIV ウイルス, サイトメガロウイルス, EB ウイルス感染は否定的であった。HBs 抗体, HBc 抗体, HBc 抗体陽性で, HBs 抗原陰性, リアルタイム PCR 法による HBV-DNA 定量は検出感度未満であったため, B 型肝炎ウイルスの既往感染と考えられた。血中の抗 PV B19 IgM 抗体が陽性で, 抗 PV B19 IgG 抗体および PV B19 DNA PCR は陰性であったことから, PV B19 の初感染と考えられた。

胸部 X 線所見 : 心胸郭比 45.8 %, 肺野に明らかな異常なし。

骨髄生検所見 : 明らかな異型細胞や腫瘍性増殖像なし。

FDG-PET/CT 検査 : 異常集積像なし。

腎生検所見 : 採取糸球体 8 個, 完全硬化 1 個あり。半月体なし。ボウマン嚢との癒着糸球体 1 個あり。糸球体は分葉状で, 係蹄内腔は内皮細胞が腫大・増生し, マクロファージやリンパ球の浸潤・うっ滞を認め, 急性腎炎症候群の所見であった (Fig. 1a)。係蹄壁の二重化や hump など上皮側沈着物は明らかではなかった (Fig. 1b)。間質には, 単核細胞浸潤を認め, 尿細管変性と間質の浮腫性拡大を一部 (10 %) に認めた。酵素抗体法では IgG, IgM, C3, C1q が

Table. Laboratory findings on admission

Urine		Chemistry		Serology	
Protein	(3+)	TP	7.0 g/dL	IgG	940 mg/dL
Occult blood	(2+)	Alb	2.7 g/dL	IgA	193 mg/dL
RBC	10~19/HPF	T-bil	0.6 mg/dL	IgM	229 mg/dL
WBC	10~19/HPF	AST	20 U/L	CH50	85.1 U/mL
Protein	3.5 g/gCr	ALT	12 U/L	C3	179.0 mg/dL
Ccr	53.7 mL/min	LDH	236 U/L	C4	46.4 mg/dL
Blood		ALP	1,236 U/L	ANA	Positive (homo, nucleo) 1 : 160
WBC	9,900/ μ L	γ -GTP	149 U/L	RF	5 U/mL
Neut	73.0 %	Amy	68 U/L	ASO	39 U/mL
Lymp	16.0 %	CK	33 U/L	ASK	1,280 U/mL
Mono	7.0 %	BUN	29 mg/dL	Anti-ds-DNA	Negative
Eosi	4.0 %	Cr	1.4 mg/dL	Antiphospholipid antibody	Negative
Baso	0 %	UA	9.7 mg/dL	Anti-cardiolipin antibody IgG	Negative
RBC	387×10^4 / μ L	Na	140 mEq/L	Anti-cardiolipin antibody IgM	Negative
Hb	11.2 g/dL	K	4.8 mEq/L	MPO-ANCA	Negative
Ht	34.1 %	Cl	101 mEq/L	PR3-ANCA	Negative
Reticulocyte	1.1 %	Ca	9.0 mg/dL	Others	
Plt	5.7×10^4 / μ L	P	4.3 mg/dL	sIL-2R	2,246 U/mL
		T-cho	111 mg/dL	Parvovirus B19 IgM antibody	Positive
		TG	88 mg/dL	Parvovirus B19 IgG antibody	Negative
		CRP	10.86 mg/dL	Parvovirus DNA	Negative
		Fe	26 μ g/dL		
		Ferritin	988.7 ng/mL		

糸球壁に陽性であった。抗 PV B19 抗体 (Novocastra[®], R92F6) と CD34 抗体 (DAKO[®]) を用いた二重免疫染色で、CD34 陽性の内皮ではなく、CD34 陰性の上皮に PV B19 抗原が染色された (Fig. 2)。電子顕微鏡所見にて一部の基底膜上皮下に少数の沈着物を認め、内皮細胞の腫大、糸球腔の狭小化が見られた (Fig. 3)。以上から、PV B19 感染後管内増殖性糸球体腎炎と診断した。

入院後経過 (Fig. 4) : PV B19 感染による腎炎は一般に自然軽快するが、本例は尿所見異常、貧血、血小板減少、腎障害、CRP 高値が 1 カ月持続したため、プレドニゾロン (prednisolone : PSL) 40 mg/日の内服療法を開始した。1 カ月ごとに PSL を 10 mg/日ずつ減量し、治療開始 2 カ月後に異常所見は改善した。経過良好であったため計 5 カ月で PSL は終了したが、尿所見悪化、貧血、血小板減少、CRP 上昇を認めたため再燃と判断し、PSL 20 mg/日から再開し、最終的には計 14 カ月の PSL 治療を行った。その後は現在も再発なく経過している。

考 察

成人における PV B19 感染症は、小児と異なり関節炎や

血球減少などの非典型的所見を呈するため、膠原病疾患も鑑別にあがるが多くが自然軽快する。腎炎などの全身症状を呈し、さらに治療が必要となることは稀であるが、本例は PSL 治療にて良好な経過が得られた。過去の報告では、PV B19 感染後腎炎に対しステロイド治療を行った小児例¹²⁾と成人例¹³⁾がある。Mori ら¹⁴⁾が PV B19 感染後急性糸球体腎炎の臨床的特徴を報告しており、女性に多い、中年に多い、低補体血症、血管内皮下の沈着物を伴う管内増殖性腎炎または管内増殖性メサンギウム増殖性腎炎像を呈する予後良好な疾患とされている。女性に多い理由は、PV B19 に感染した小児に接する機会が多いため、本例は海外渡航時に罹患したと推測された。また本例は、血清補体価と sIL-2R が高値を示したが、パルボウイルスによる急性感染症が原因と考えられ、一定期間の後に再検査し、いずれも基準値内へ軽快した。補体価が低下しなかった理由として、下肢の一過性紫斑や腎生検で管内増殖性糸球体腎炎像を呈したことから、下肢静脈血管や糸球体血管への PV B19 直接感染による静脈炎、糸球体血管炎といった血管炎の病態が主であったためと考えられた。PV B19 感染による腎障害は、ウイルス感染による直接障害と免疫複合体による障害の 2 つの機序が想定される。PV B19 感染が

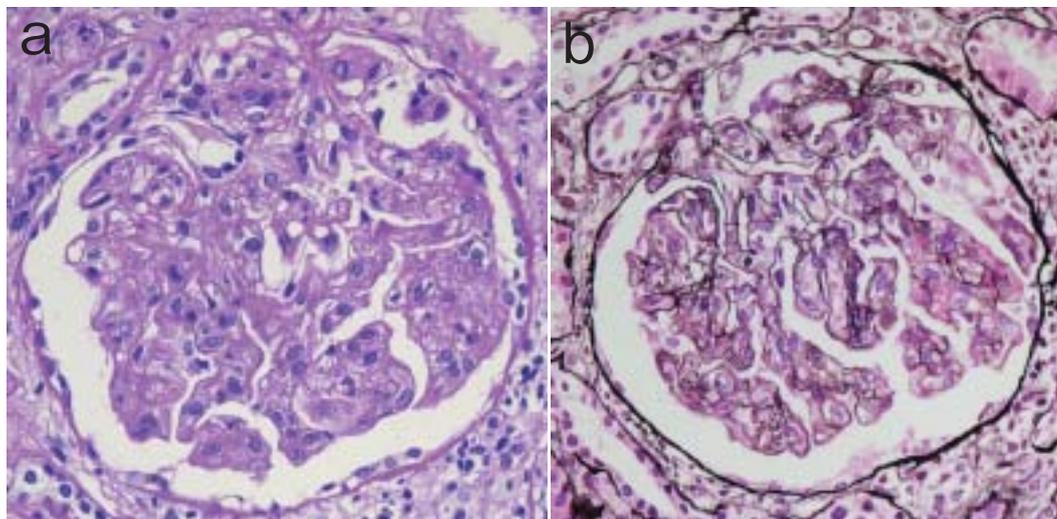


Fig. 1. Light microscopic findings of renal biopsy

- a : The glomerulus has a lobular appearance due to endocapillary hypercellularity. (Periodic acid-Schiff stain, $\times 400$)
 b : There is no double contour of the glomerular basement membrane, nor hump-shape deposits (Periodic acid silver methenamine, $\times 400$)

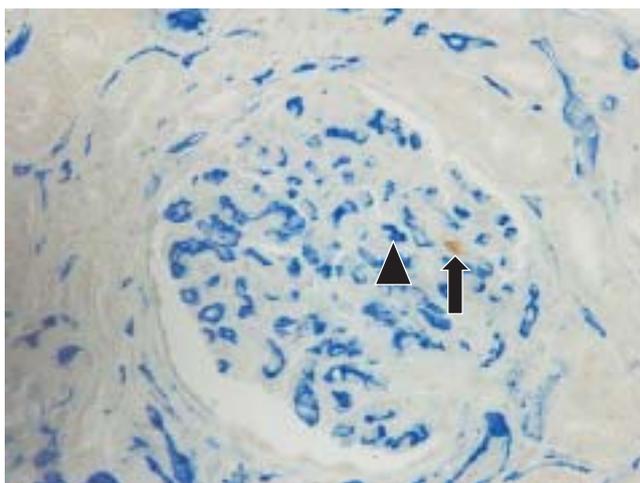


Fig. 2. Immunohistochemical analysis of renal biopsy

An endothelial cell is stained blue using CD34 (arrowhead), and parvovirus antigen is stained brown in the podocyte (arrow). (Fluorescent immunostaining, $\times 200$)

成立するために必要なレセプターである globoside (Gb 4), または P 抗原は, 血管内皮に発現しており, PV B19 の血管内皮への直接感染による血管炎例¹⁵⁾や PV B19 感染後に白血球破砕性血管炎と低補体血症を伴わないメサンギウム増殖性腎炎を発症した報告¹⁶⁾があり, 血管内皮細胞の機能不全や細胞死から微小血管閉塞, 糸球体虚血による腎障害機序が考えられる。一方で, PV B19 感染後腎炎の多くは低補体血症を伴うほかに, 血清免疫複合体 (C1q) が陽性と

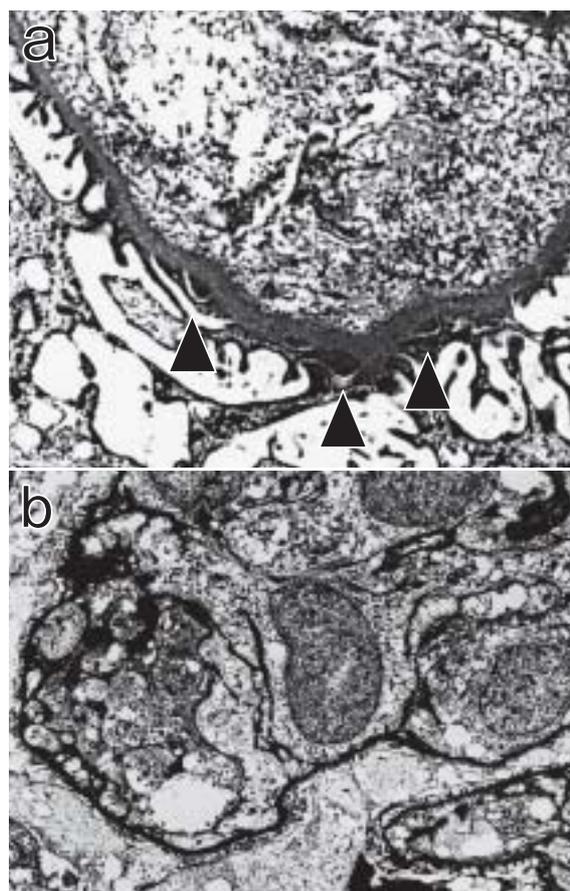


Fig. 3. Electron microscopy

- a : Subepithelial dense deposits (arrowheads) ($\times 3,000$)
 b : There is swelling of both endothelial and mesangial cells, with closure of the capillary lumens. ($\times 3,000$)

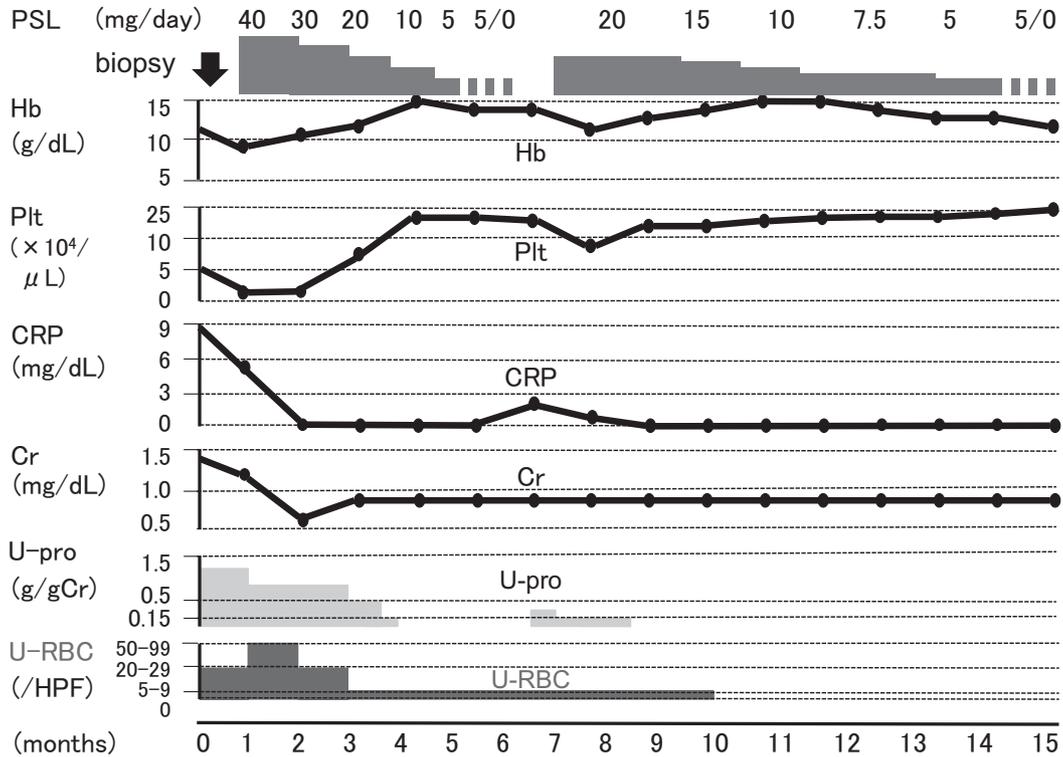


Fig. 4. Clinical course

なることがあり¹⁷⁾, 免疫複合体が腎組織に沈着し腎障害を惹起すると考えられる。PV B19 感染後腎炎の多くは電子顕微鏡所見上, 血管内皮下に small electron-dense deposits を認める。本例は上皮細胞のみに dense deposits が観察されたが, 内皮下沈着に加えメサンギウム領域⁹⁾や上皮細胞¹¹⁾に dense deposits を認める報告もある。Moudgil ら¹⁸⁾は, collapsing glomerulopathy 像を呈する患者は PV B19 感染が有意に多いと報告した。この報告のなかで, 血清 PV B19 DNA が陽性であった患者の腎組織における PV B19 DNA の局在を検索したところ, 13 例中 10 例が上皮細胞に陽性であった。本例でも上皮細胞に PV B19 抗原が陽性であった。また Cooling ら¹⁹⁾によれば, PV B19 のレセプターである Gb 4 は, 赤芽球や血小板, 顆粒球, 肺, 心臓, 滑膜, 腎, 血管内皮, 平滑筋(大動脈・腸管)などの特に間葉由来の細胞に多く発現し, 内胚葉由来の肝臓にも認められたため, PV B19 感染は貧血, 血小板減少, 顆粒球減少, 肺・胸膜炎, 心筋炎, 関節炎, 腎炎, 血管炎のほか, 肝炎の原因となりうることを報告した。本例では貧血, 血小板減少, 関節炎, 腎炎, CRP 高値を認めた。

PV B19 感染後糸球体腎炎は多くが自然軽快するが, 本例は尿所見異常や貧血, CRP 高値が遷延したため, PSL 治療を行い一旦は軽快したが, 再燃したため比較的長期間の

PSL 治療を要した。過去の報告²⁰⁾では, PV B19 感染後腎炎に対し保存的加療で一旦軽快するも, 再燃・遷延し, メサンギウム増殖性腎炎および分節性糸球体硬化症へ進展した結果, 1 年以上尿蛋白が持続した例がある。また, 高齢者(65 歳以上)における感染後糸球体腎炎は, メサンギウム増殖性腎炎像を呈し, 末期腎不全へ進展する場合もあり²¹⁾, 本例は, ステロイドによる治療が病態改善に有効であったと考えられた。

結 語

PV B19 感染後の管内増殖性糸球体腎炎が保存的治療で軽快せず, 腎炎が遷延したため, ステロイド治療を要した稀な 1 例を経験した。PV B19 感染は, 一般的には予後良好な疾患であるが, 二次性巣状分節性糸球体硬化症の病因とも考えられている。関節炎や貧血, 血小板減少を伴う急性腎炎症候群に遭遇した際は, PV B19 感染の検索が必要と考えられた。

利益相反自己申告：開示すべき利益相反なし

文 献

1. Anderson MJ, Higgins PG, Davis LR, Willman JS, Jones SE, Kidd IM, Pattison JR, Tyrrell DAJ. Experimental parvoviral infection in humans. *J Infect Dis* 1985 ; 152 : 257-265.
2. Serjeant GR, Serjeant BE, Thomas PW, Anderson MJ, Patou G, Pattison JR. Human parvovirus infection in homozygous sickle cell disease. *Lancet* 1993 ; 341 : 1237-1240.
3. Jordan JA. Identification of human parvovirus B19 infection in idiopathic nonimmune hydrops fetalis. *Am J Obstet Gynecol* 1996 ; 174 : 37-42.
4. Kelly HA, Siebert D, Hammond R, Leyson J, Kiely P, Maskill W. The age-specific prevalence of human parvovirus immunity in Victoria, Australia compared with other parts of the world. *Epidemiol Infect* 2000 ; 124 : 449-457.
5. White DG, Woolf AD, Mortimer PP, Cohen BJ, Blake DR, Bacon PA. Human parvovirus arthropathy. *Lancet* 1985 ; 1 : 419-421.
6. Kerr JR. Pathogenesis of human parvovirus B 19 in rheumatic disease. *Ann Rheum Dis* 2000 ; 59 : 672-683.
7. Kalish RA, Knopf AN, Gary GW, Canoso JJ. Lupus-like presentation of human parvovirus B19 infection. *J Rheumatol* 1992 ; 19 : 169-171.
8. Waldman M, Kopp JB. Parvovirus B19 and the kidney. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007 ; 2 : 47-56.
9. Komatsuda A, Ohtani H, Nimura T, Yamaguchi A, Wakui H, Imai H, Miura A. Endocapillary proliferative glomerulonephritis in a patient with parvovirus B19 infection. *Am J Kidney Dis* 2000 ; 36 : 851-854.
10. Iwafuchi Y, Morita T, Kamimura A, Kunisada K, Ito K, Miyazaki S. Acute endocapillary proliferative glomerulonephritis associated with human parvovirus B19 infection. *Clin Nephrol* 2002 ; 57 : 246-250.
11. Ieiri N, Hotta O, Taguma Y. Characteristics of acute glomerulonephritis associated with human parvovirus B19 infection. *Clin Nephrol* 2005 ; 64 : 249-257.
12. Sakalli H, Baskin E, Bayrakci US, Melek E, Cengiz N, Ozdemir BH. Parvovirus B19-induced multisystemic vasculitis and acute endocapillary proliferative glomerulonephritis in a child. *Ren Fail* 2010 ; 32 : 506-509.
13. Obeid KM, Effendi AR, Khatib AR. Association of parvovirus B19 infection with glomerulonephritis in an immunocompetent host : A case report. *Scand J Infect Dis* 2009 ; 41 : 890-897.
14. Mori Y, Yamashita H, Umeda Y, Tanaka Y, Nose A, Kishimoto N, Kijima Y, Nagata T, Mori M, Matsubara H, Yoshida H, Iwasaka T. Association of parvovirus B19 infection with acute glomerulonephritis in healthy adults : case report and review of the literature. *Clin Nephrol* 2002 ; 57 : 69-73.
15. Margo CM, Crowson AN, Dawood M, Nuovo GJ. Parvoviral infection of endothelial cells and its possible role in vasculitis and autoimmune diseases. *J Rheumatol* 2002 ; 29 : 1227-1235.
16. Chakravarty K, Merry P. Systemic vasculitis and atypical infections : report of two cases. *Postgrad Med J* 1999 ; 75 : 544-556.
17. Takeda S, Takeda C, Takazakura E, Haratake E. Renal involvement induced by human parvovirus B19 infection. *Nephron* 2001 ; 89 : 280-285.
18. Moudgil A, Nast CC, Bagga A, Wei L, Nurmamet A, Cohen AH, Jordan SC, Toyoda M. Association of parvovirus B19 infection with idiopathic collapsing glomerulopathy. *Kidney Int* 2001 ; 59 : 2126-2133.
19. Cooling LL, Koerner TA, Naides SJ. Multiple glycosphingolipids determine the tissue tropism of parvovirus B19. *J Infect Dis* 1995 ; 172 : 1198-1205.
20. Onguru P, Dede F, Bodur H, Ayli D, Akinici E, Cevik MA, Kilic A. Glomerulonephritis associating parvovirus B19 infection. *Ren Fail* 2006 ; 28 : 85-88.
21. Nasr SH, Fidler ME, Valeri AM, Cornell LD, Sethi S, Zoller A, Stokes MB, Markowitz GS, D'Agati VD. Postinfectious glomerulonephritis in the elderly. *J Am Soc Nephrol* 2011 ; 22 : 187-195.