

急性巣状細菌性腎炎との鑑別に苦慮した慢性間質性腎炎の14歳男児例

多田 憲正 田中絵里子 元吉八重子

A case of a 14-year-old boy with chronic tubulointerstitial nephritis first diagnosed as acute focal bacterial nephritis

Norimasa TADA, Eriko TANAKA, and Yaeko MOTOYOSHI

Department of Pediatrics, Tokyo Medical and Dental University, Tokyo, Japan

要 旨

症例は14歳、男児。母方の家族歴に自己免疫疾患、既往歴に小児喘息がある。微熱を反復したため前医に入院した。尿培養から腸球菌が検出され、腹部造影CTで両腎に多発性の造影欠損を認め、^{99m}Tc-dimercaptosuccinic acid (DMSA) シンチで両腎に多発性の欠損像を認め、急性巣状細菌性腎炎 (AFBN) と診断された。アンピシリン (ABPC)、セフトキシムによる治療で軽快し、膀胱造影で異常所見はなく、外来で経過観察されていた。6カ月後に再度発熱し、尿から腸球菌が検出されたため AFBN の再燃の診断で ABPC、メロペネムなどで加療されたが解熱せず、腎機能障害も進行したため、当院に転院した。入院時、膿尿は認めなかったが、前医の尿培養の結果を考慮し抗生物質を変更しながら治療を継続した。しかし解熱せず、血清 Cr は 2.0 mg/dL まで上昇した。ガリウムシンチでは腎特異的に集積を認め、腎での慢性炎症が示唆された。細菌感染症以外で慢性炎症に腎機能障害を合併する病態の鑑別を行ったが、結核、ウイルス、真菌感染症、自己免疫疾患は否定的であった。腎生検を施行したところ、糸球体障害はなく、著明な尿細管間質の浮腫と線維化を認めた。尿細管炎のほか、尿細管基底膜の断裂と非乾酪性肉芽腫形成を認めた。間質の好酸球浸潤も認め、サルコイドーシスは否定的であった。眼科診察ではぶどう膜炎は認めず TINU 症候群も否定された。感染症は否定的であったため、ステロイドパルス療法を3クール施行したところ、速やかに解熱し炎症反応も陰性化した。血清 Cr は 1.49 mg/dL まで改善した。本症例は、原因の特定には至らなかったが慢性間質性腎炎と診断した。小児では間質性腎炎の頻度は少ないとされるが、なかには腎予後の悪い症例もあるため、腎機能障害の鑑別診断として、早期に疑い介入を行うことが重要である。

A 14-year-old boy was admitted to a general hospital because of prolonged fever of unknown origin. After *Enterococcus faecalis* was detected from his urine and abdominal contrast enhanced computed tomography and ^{99m}Tc dimercaptosuccinic acid scintigram showed multiple focal defects, he was diagnosed as acute focal bacterial nephritis (AFBN). His condition recovered as a result of Ampicillin (ABPC) and Cefotaxime infusion. There was no specific finding in voiding cystography.

Six months later, his fever recurred and he was diagnosed as refractory AFBN because *Enterococcus faecalis* was detected in his urine again. He was treated with ABPC and Meropenem (MEPM) infusion, but the fever persisted and his renal function deteriorated. He was transferred to our hospital for intensive treatment. On admission, blood examination showed findings of inflammation (WBC 14,400/ μ L, CRP 3.7 mg/dL, erythrocyte sedimentation rate : 69 mm/h, IgG : 2,107 mg/dL) and renal impairment (Cr : 1.8 mg/dL, cystatin C : 2.0 mg/L). Although neither pyuria nor pathogenic bacteria were detected in his urine, *Enterococcus faecalis* was detected at the hospital where he had been treated previously, hence we started treatment for AFBN with ABPC, MEPM, Levofloxacin,

then Linezolid. However, the fever persisted and his renal function deteriorated (Cr 2.0 mg/dL). Kidney-specific accumulation was found in Ga scintigraphy, which suggested chronic inflammation. Clinical course and laboratory findings showed no symptoms of bacterial, viral, fungal, or tuberculous infections nor collagen disease. Although renal biopsy revealed no glomerular abnormality, tubulointerstitial edema, fibrosis and tubulitis were observed. Rupture of the tubular basal membrane and non-caseating granulomas also existed. Pathological findings did not match those of renal sarcoidosis. Ophthalmological screening negated the existence of tubulointerstitial nephritis with uveitis syndrome. After methylprednisolone pulse therapy, the fever recovered immediately and his renal impairment improved gradually (Cr 1.49 mg/dL). He continues to undergo treatment as an outpatient.

Although tubulointerstitial nephritis is rare in children, some patients have a poor renal prognosis. It is important to determine the existence of tubulointerstitial nephritis on treating a patient with renal impairment.

Jpn J Nephrol 2015 ; 57 : 270-275.

Key words : fever of unknown origin, chronic inflammation, chronic kidney disease, tubulointerstitial edema, non-caseating granuloma

緒 言

間質性腎炎は、発熱、皮疹、関節痛を三徴とするが、これらの症状が揃うのは5~10%の症例にすぎないとされている¹⁾。無症状で偶然腎機能障害が発見されて診断がつくこともあり、特に慢性間質性腎炎では体重減少や食欲不振といった非特異的な症状で発症すること多い。小児では間質性腎炎は稀であると考えられているが、軽症のものも含めるとその頻度ははっきりしない。

今回われわれは、急性巣状細菌性腎炎 (AFBN) と当初診断され、緩徐に腎機能障害が進行し、腎病理検査により確定診断に至った間質性腎炎の1症例を経験したのでここに報告する。

症 例

患 者 : 14 歳, 男児

主 訴 : 発熱, 腎機能障害

家族歴 : 母方祖母 ; 大動脈炎症候群

既往歴 : 小児喘息, 検尿異常なし

現病歴 : 20XX 年 11 月に 38°C 台の発熱を認め、近医で抗菌薬の投与を受けたが症状が改善しなかったため、前医に入院した。発熱以外に身体所見を認めず、尿検査で膿尿は認めなかったが、尿培養検査で腸球菌を $10^5/\mu\text{L}$ 検出し、造影 CT で両側腎に多発性の造影欠損を認め、99mTc-dimercaptosuccinic acid (DMSA) シンチで両側腎に多発性の欠損像を認めたことから、急性巣状細菌性腎炎 (AFBN) と診断された (Fig. 1 A, B)。アンピシリン (ABPC), セフトキシム (CTX) の投与により速やかに解熱し、軽快退院した。何らかの腎尿路奇形が AFBN 発症の契機となった可能

性が考えられたため膀胱造影 (VCG) を施行されたが、膀胱尿管逆流を含め異常所見は認められなかった。以後も経過観察されていたが、5 カ月後の定期外来の際に血液検査で Cr 1.4 mg/dL と腎機能障害が認められた。その際は特に精査はされず経過観察されていたが、その2カ月後に発熱し、尿培養検査で再び腸球菌を検出した ($10^4/\mu\text{L}$)。AFBN の再燃と考えられ、ABPC, メロペネム (MEPM) で加療されたが解熱せず、腎機能障害も進行した (BUN 18.2 mg/dL, Cr 1.85 mg/dL) ため、当院に転院した。

転院時の身体所見は、身長 173.6 cm, 体重 75.1 kg (9 カ月間で 83 kg から 8 kg 減少), 体温 37.2°C, 心拍数 85 回/分, 血圧 114/67 mmHg, 眼瞼結膜貧血なし, 眼球結膜黄染なし, 咽頭発赤なし, 扁桃は腫大あり, 表面粗糙, 白苔なし, 頸部リンパ節触知せず, 甲状腺腫大なし, 呼吸音は正常肺胞音で副雑音を聴取せず, 心音純, 腹部平坦・軟, 肝・腎・脾を触知せず, CVA に叩打痛なし, 四肢に浮腫はなく, 発疹も認めず。

転院時の検査所見では、血液検査で炎症反応の上昇 (WBC 14,400/ μL , CRP 3.7 mg/dL, 血沈 69 mm/h), 腎機能障害 (Cr 1.80 mg/dL, シスタチン C 2.0 mg/L), 高 γ グロブリン血症 (IgG 2,103 mg/dL) を認めた。また、 β_2 -MG と可溶性 IL-2 受容体も高値であった。尿検査では膿尿は認めず、尿培養も陰性であったが、希釈尿 (尿比重 1.008) であり、尿中 β_2 -MG は 18,264 $\mu\text{g/L}$ と非常に高値となっていた (Table 1)。

腹部 CT 検査では、両側腎は凹凸不整で萎縮を認めた。胸部単純 X 線写真では肺門リンパ節の腫脹はなく、肺野に異常陰影は認めなかった。

入院後は、前医の尿培養検査で腸球菌が検出されていたため、AFBN の再燃と考えて治療を継続することとした。

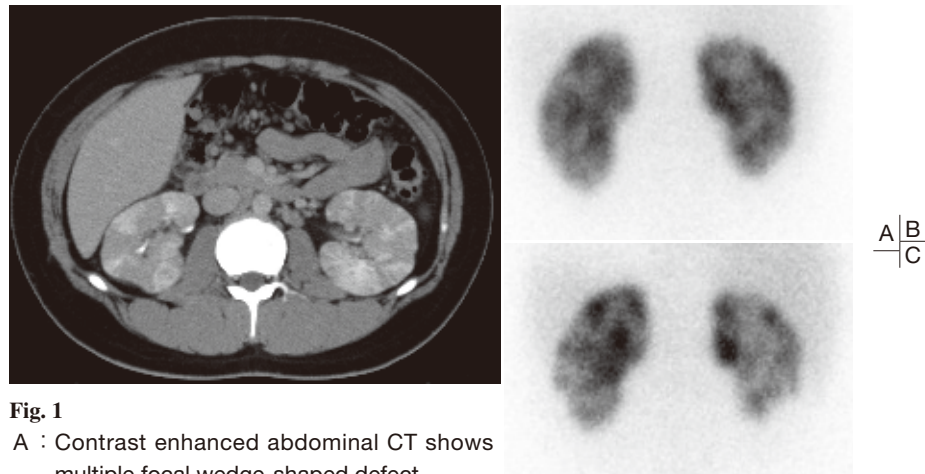


Fig. 1

A : Contrast enhanced abdominal CT shows multiple focal wedge-shaped defect.

B : ^{99m}Tc -dimercaptosuccinic acid (DMSA) scintigram shows multiple focal defect.

C : DMSA scintigram at our institution shows worsened finding of focal defect.

Table 1 Laboratory findings on admission

Blood cell counts		Chemistry		Urinalysis	
WBC	14,400/ μL	TP	8.4 g/dL	SG	1.008
Neut	77 %	ALB	4.1 g/dL	pH	5.5
Lym	12 %	BUN	18 mg/dL	protein	(+/-)
Eos	3.0 %	CRE	1.80 mg/dL	glucose	(-)
RBC	$497 \times 10^4/\mu\text{L}$	UA	8.0 mg/dL	occult blood	(-)
Hb	12.9 g/dL	Na	137 mEq/L	RBC	<1/HPF
Plt	$45.0 \times 10^4/\mu\text{L}$	K	4.0 mEq/L	WBC	1~4/HPF
		Cl	102 mEq/L	β_2 -MG	18,264 $\mu\text{g/L}$
Serology		AST	12 IU/L	NAG	6.0 IU/L
IgG	2,103 mg/dL	ALT	7 IU/L	Ca/Cr	0.03 mg/gcre
IgA	112 mg/dL	LDH	227 IU/L	%TRP	80 %
IgM	311 mg/dL	CK	44 IU/L	Ccr	33.6 mL/min
IgE	2,910 $\mu\text{g/dL}$	CRP	3.72 mg/dL		
		Cystatin C	2.03 mg/L		
		ESR	69 mm/h		

ESR : erythrocyte sedimentation rate

前医で投与されていた MEPM にレボフロキサシンを加えて治療継続したが効果がみられなかったため、MEPM を AMPC に変更したところ、炎症反応が上昇し (CRP 5.55 mg/dL)、皮疹も認められたため、腎機能低下も考慮し抗生物質をリネゾリドに変更した。しかし、37°C 台の微熱は持続し、炎症反応も完全には陰性化せず、Cr 2.0 mg/dL と腎機能障害も進行した (Fig. 2)。3 週間の抗菌治療に反応しなかったことから細菌感染症は否定的と考え、その他の感染症や自己免疫疾患などによる二次性腎炎を考え精査を進めた。

血液、尿検体での培養・PCR 検査、特異抗体、 β -D-glucan などの結果からはウイルス感染、真菌感染は否定的で

あった。喀痰培養・PCR、結核菌特異的 IFN- γ は陰性で結核感染も否定的と考えた。ベーチェット病で見られる針反応様の発疹を認めたが、それ以外に皮疹や陰部潰瘍などはなく、自己抗体も陰性で、ベーチェット病をはじめとする自己免疫疾患は否定的であった。IgG4 の上昇は認めず、IgG4 関連腎症は否定的であった。可溶性 IL-2 受容体は軽度高値を示したが、リンパ節腫脹は認めず、慢性炎症の影響を受けた可能性が考えられた。IgG κ / λ 比の上昇はなく、M 蛋白も陰性で、monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) も否定的であった (Table 2)。ガリウムシンチでは腎特異的に集積を認め、腎での炎症の存在が示唆された。眼科診察ではブドウ膜炎は認めず、心臓超音波

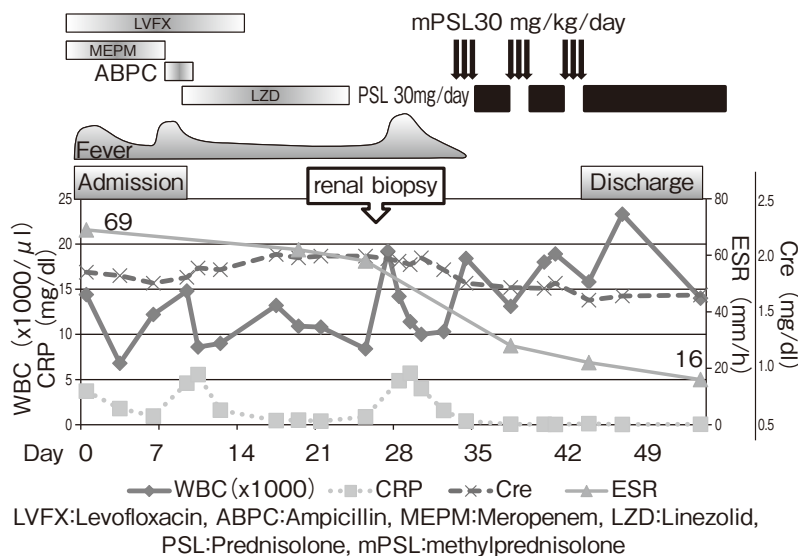


Fig. 2 Clinical course of the patient

Although treatment with antibiotics was not effective, inflammation and renal insufficiency improved after methylprednisolone pulse therapy.

Table 2 Close examination for fever of unknown origin and renal dysfunction

Serology		Culture test	
IgG	2,103 mg/dL	Urine	negative
κ chain	55.9 mg/dL	Blood	negative
λ chain	61.2 mg/dL	Sputum	negative
κ/λ	0.91	Acid-bacteria in sputum	negative
IgG4	71.4 mg/dL	Microbiology PCR test	
C3	140 mg/dL	Urine	negative
C4	36 mg/dL	Blood	negative
CH50	60 U/mL	Tuberculosis of sputum	negative
ACE	8.8 U/L	IFNγ of specific for tuberculosis	
RA	6 IU/L		negative
ANA	<40	β-D-glucan	negative
C-ANCA	<1.0 U/mL	CMV IgG	<10
P-ANCA	<1.0 U/mL	EBNA	10
Ferritin	133 ng/mL	EBVCA IgG	1,280
sIL2R	1,640 U/mL	EBVCA IgM	<10
β ₂ -MG	6.87 mg/dL	EBEA IgG	<10
Ophthalmologic examination :		Parvo B19 IgM	negative
no abnormal findings		HSV IgG/IgM	+/-
Ultrasound cardiogram :		Measles IgG/IgM	+/-
no abnormal findings		Rubella IgG/IgM	+/-
Urine cytology :		Tuberculin skin test :	weakly positive
no abnormal findings			

sIL2R : soluble IL-2 receptor

検査も正常であった。

精査を進めた結果、腎臓局型のサルコイドーシスやリンパ腫、薬剤性間質性腎炎などが考えられたが、遷延する腎機能障害の原因を特定するために入院 27 日目に開放腎生

検を施行した。得られた糸球体は 50 個。虚脱傾向にある糸球体を 50 % 認めたが、全節性硬化は 1 個で、保たれた糸球体にはメサングウム増殖などは認めなかった。尿細管、間質に高度の炎症細胞浸潤を認めた。一部に非乾酪性類細胞肉芽腫形成を認め、リンパ球主体であるものの、好酸球も多数認めた。尿細管上皮の扁平化や刷子縁の脱落もみられ、正常な尿細管は全体の 4 割にも満たなかったが、間質の線維化は局所的であった。一部の小葉間動脈で軽度の内膜肥厚を認めた (Fig. 3)。電子顕微鏡像では基底膜は保たれており、電子高密度物質の蓄積は認めなかった。免疫染色では免疫複合体の沈着は認めず、間質や肉芽腫に CD3, CD4 陽性細胞を多数認めた。アクネ菌を染める PAC3 は陰性²⁾、抗 BCG 抗体による染色も陰性で結核菌の存在は証明されなかった。

尿細管間質性腎炎に対して、入院 32 日目よりメチルプレドニゾロンパルス (MP) 療法 30 mg/kg/day を 3 クール施行したところ、速やかに解熱し、炎症反応は改善した (CRP < 0.1 mg/dL, 血沈 22 mm/h)。腎組織検査前に ABPC の投与により皮疹と炎症反応の上昇を認めていたため、MP 療法開始後ではあるものの薬剤性間質性腎炎の鑑別のために AMPC の薬剤性リンパ球刺激試験を施行したが、結果は陰性であった。腎機能障害も徐々に改善し (Cr 1.49 mg/dL) 尿中 β₂-MG も低下し (6,670 μg/L)、プレドニゾロン (PSL) 30 mg/day の内服を開始し入院 48 日目に退院した。現在、外来で PSL を漸減中であるが、再発熱はなく、炎症反応の上昇も認めていない (Fig. 2)。腎機能は Cr 1.4 mg/dL 前後で推移している。

考 察

本症例は、膿尿と尿細菌検査で陽性所見を呈したことから尿路感染症を疑われ、画像検査により AFBN の診断となり抗生物質治療を施行された。

AFBN は Rosenfield らによって提唱された腎膿瘍と腎盂

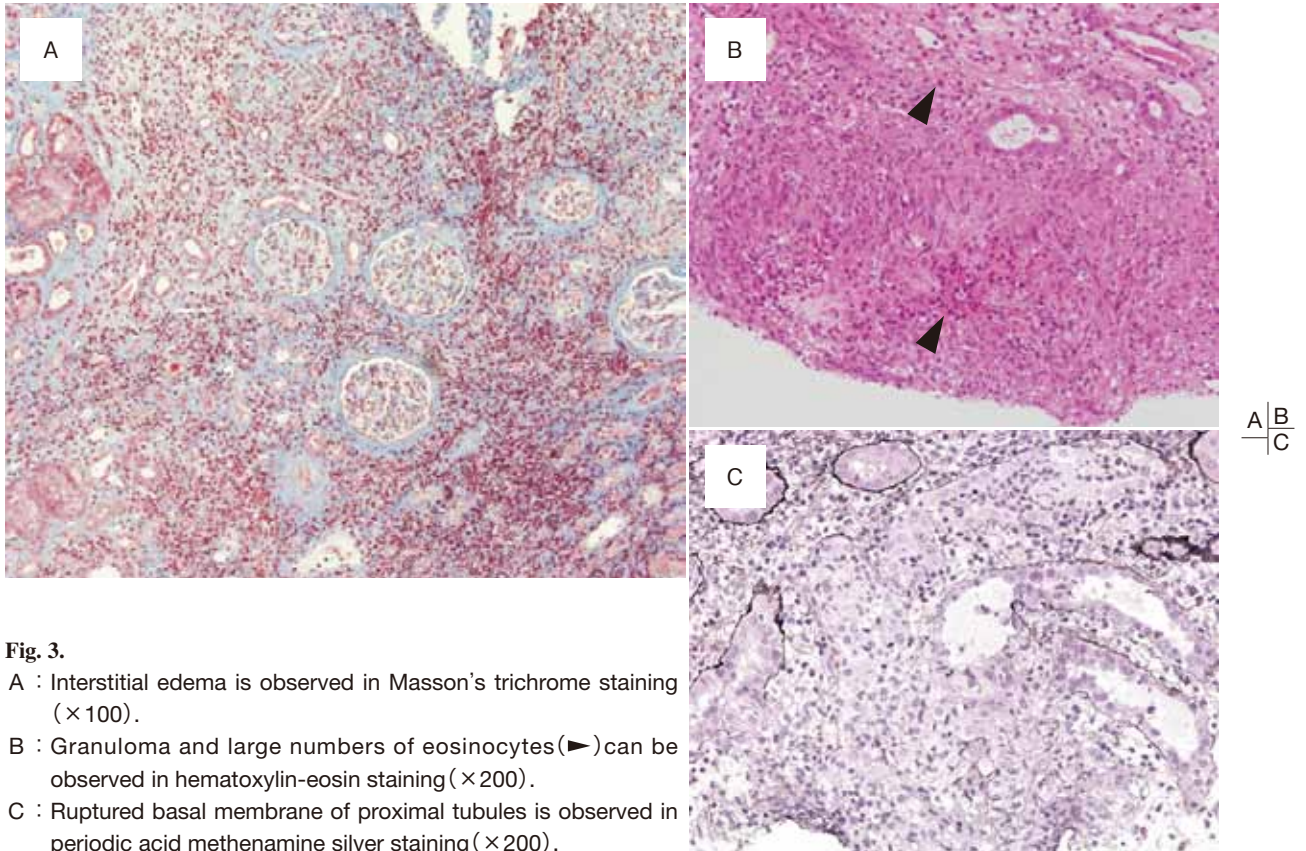


Fig. 3.

- A : Interstitial edema is observed in Masson's trichrome staining (×100).
 B : Granuloma and large numbers of eosinocytes (▶) can be observed in hematoxylin-eosin staining (×200).
 C : Ruptured basal membrane of proximal tubules is observed in periodic acid methenamine silver staining (×200).

腎炎の中間的な疾患概念である³⁾。複雑性尿路感染や膀胱尿管逆流の合併頻度が高いこと⁴⁾や、腎膿瘍への移行がみられる症例が多い⁵⁾ことで、急性腎盂腎炎との鑑別が必要とされている。本邦では造影CTにより診断されることが多く、腫瘤状陰影を伴う症例は膿瘍へ移行しうる重症例で、楔状の造影欠損のみの場合は比較的治療反応性が良いとされる。後者は急性腎盂腎炎の経過、治療とほとんど変わらないことから、前者のみをAFBNと呼称することを提唱する意見もある⁶⁾。また診断に際しては、両側性の造影欠損を認める症例や、膿尿や細菌尿を呈さない症例が稀ではなく⁷⁾、臨床経過と画像所見を併せて総合的に診断することが重要となる。

本症例では発熱以外の身体所見に乏しく、初回時の治療で抗菌薬投与後に解熱したことに加え、画像所見がAFBNと矛盾しなかったことから、AFBNとしての管理を継続されており、このことにより間質性腎炎の診断までに時間を要した。初診時の発熱は、その経過から考えAFBNであった可能性を示唆するが、7カ月後の発熱に関しては抗生物質の効果が乏しかったこと、尿培養検査で得られた菌量が少なかったことなどから、AFBNであった可能性は低いと考えられる。間欠期の尿培養は検査されておらず、無症候

性細菌尿であったかどうかについての判断は困難であった。

造影CT検査における欠損像は血流不良域を意味し、AFBNだけでなく尿細管間質性腎炎で局所の血流低下があってもとりうる所見である⁸⁾。血流不良域が両側性、かつ多発性であったこと、抗菌薬への反応が悪く発熱が遷延したことから鑑別診断を進めた。

間質性腎炎は大きく急性と慢性に分けられる。急性間質性腎炎では治療反応性が良く予後も良好な例が多いのに対して、慢性間質性腎炎では治療抵抗性で腎機能が改善しない例もある。急性間質性腎炎であっても機を逸すると、不可逆的な変化をきたすとされる⁹⁾。肉芽腫形成性間質性腎炎の原因としては薬剤誘発性が最多であり、サルコイドーシス、血管炎がそれに続く¹⁰⁾。腎病理所見のみならず、身体所見、検査所見、臨床経過から総合的に判断することが鑑別の際重要である¹¹⁾。

薬剤性間質性腎炎の原因薬物としてはペニシリン系抗菌薬が最多であり¹¹⁾、本症例でもABPC投与中に炎症反応上昇をきたしたため、間質性腎炎の病理診断後に振り返ると、ABPC投与が発症の原因となっていた可能性は考えられたが、薬剤リンパ球刺激試験(DLST)の施行はステロイド投与開始後となってしまったため確定診断はできなかつ

た。また、初発時以降 ABPC の投与は半年間なかったにもかかわらず腎機能障害が進行したことから考えると、腸球菌に対するアレルギー反応による間質性腎炎の可能性も考えられるが、本症例の間質性腎炎においてははっきりした原因の特定には至らなかった。

本症例ではおよそ9カ月の経過で腎機能障害が進行した。MP療法とその後のステロイド内服治療により一部改善は認められたものの、治療開始後6カ月の時点で腎機能障害は残存している。抗菌薬により一時的に解熱していたことから、小児においてより頻度の高いAFBNと考慮して治療を継続したが、反復した時点で他の疾患の可能性も考慮して鑑別を行っていただければ更なる腎予後の改善につながった可能性が考えられた。

結 語

小児では間質性腎炎の頻度は低いと考えられているが、腎機能障害を呈する症例をみた際には鑑別診断の一つとして考える必要があると考えられた。慢性間質性腎炎では腎予後の悪い症例もあるため、早期に疑い介入を行うことが重要である。

本稿の一部は第49回日本小児腎臓病学会学術集会で発表した。

本稿執筆にあたり、診療にご尽力いただいた東京医科歯科大学泌尿器外科木原和徳先生、石岡淳一郎先生ほか松岡陽先生、神田敏博先生、中西泰一先生、腎病理診断についてご指導いただいた東京医科歯科大学病理部伊藤栄作先生、日本大学小児科村上仁彦先生に深謝致します。

利益相反自己申告：申告すべきものなし

文 献

1. Michele A, Teresa F, Vittorio EA. Acute interstitial nephritis. Ronco C, Bellomo R, Kellum J(eds) : Critical care nephrology 2nd ed. Philadelphia : Saunders, 2009 : 355-358.
2. 江石義信. サルコイドーシスの病因をめぐって. 病理と臨床 2006 ; 24 : 18-27.
3. Rosenfield AT, Glickman MG, Taylor KJ, Crade M, Hodson J. Acute focal bacterial nephritis (acute lobar nephronia). Radiology 1979 ; 132 : 553-561.
4. Seidel T, Kuwertz-Bröking E, Kaczmarek S, Kirschstein M, Frosch M, Bulla M, Harms E. Acute focal bacterial nephritis in 25 children. Pediatr Nephrol 2007 ; 22 : 1897-1901.
5. Shimizu M, Katayama K, Kato E, Miyayama S, Sugata T, Ohta K. Evolution of acute focal bacterial nephritis into a renal abscess. Pediatr Nephrol 2005 ; 20 : 93-95.
6. 西尾俊之, 松山 健. 急性巣状細菌性腎炎. 小児科診療 2008 ; 71 : 324-328.
7. 武田いづみ, 根本健二, 村井弘道, 鈴木順造. 白血球尿を呈さず画像所見により診断が得られた急性巣状細菌性腎炎の3例. 小児科臨床 2009 ; 62 : 1091-1097.
8. 白髪宏司. 急性巣状細菌性腎炎 (AFBN/ALN) の検証—反対の(消極的な)立場から—. 小児科臨床 2006 ; 59 : 1564-1570.
9. Uri SA. Tubulointerstitial nephritis. Ellis DA, William HH, Patrick N, Yoshikawa N(eds) Pediatric nephrology 12th ed. Philadelphia : Lippincot Williams & Wilkins, 2009 : 1081-1098.
10. Bijol V, Mendez GP, Nosé V, Rennke HG. Granulomatous interstitial nephritis : a clinicopathologic study of 46 cases from a single institution. Int J Surg Pathol 2006 ; 14 : 57-63.
11. Noninfectious tubulointerstitial nephropathies. Vivette D, D'Agati J, Jennette C, Silva FG(eds). Nonneoplastic kidney disease. Washington DC : American registry of pathology, 2005 ; 573-601.