

肝性 IgA 腎症に対するステロイド治療中に肝性脳症をきたした 1 例

谷口智基 富田真弓 池田紘幸 上松瀬 良
山本耕治郎 志水愛衣 矢内佑子 鎌田 正
家原典之

Development of hepatic encephalopathy during steroid therapy for hepatic IgA nephropathy

Tomoki TANIGUCHI, Mayumi TOMITA, Hiroyuki IKEDA, Ryo KAMIMATSUSE, Kojiro YAMAMOTO, Ai SHIMIZU, Yuko YANAI, Tadashi KAMATA, and Noriyuki IEHARA

Department of Nephrology, Kyoto City Hospital, Kyoto, Japan

要 旨

症例は 45 歳, 男性。定期健診では腎機能障害や尿検査異常を指摘されていなかった。3 カ月前より腹部膨満感が出現し, 5 週間前に前医でアルコール性肝硬変(Child-Pugh 分類 B)と診断された。血清クレアチニン値(sCre) 2.67 mg/dL であったが, 腹水貯留に対して利尿薬を開始された。3 週間前の血液検査で sCre 5.00 mg/dL と腎機能の悪化あり, 利尿薬中止後も改善せず当科へ紹介された。初診時, sCre 5.93 mg/dL, 尿蛋白 7.12 g/gCr, 尿中赤血球 >100/視野(尿細胞診 class II), 細胞性円柱陽性であり, 急速進行性糸球体腎炎を疑い腎生検を施行した。右大量胸水出現に対し利尿薬を再開した。腎生検では半月体を伴うメサングウム増殖性糸球体腎炎を認めた。蛍光抗体染色ではメサングウム優位に IgA, C3 の顆粒状沈着を認め, 臨床経過も考慮し肝性 IgA 腎症と診断した。肝性 IgA 腎症に対するステロイドの有効性を示す既報に基づき, ステロイドパルス療法を 3 クール施行する方針とした。腎機能と尿蛋白は改善したが, 2 クール目実施中に肝性脳症を併発した。当初, 誘因として利尿薬による脱水を疑い利尿薬を中止したが, 右胸水再発のため利尿薬の再開が必要となった。肝性脳症の誘因としてステロイドの関与を疑い, 3 クール目は中止した。その後, 肝性脳症のコントロールに難渋したため, ステロイド治療の撤退を余儀なくされた。本例はステロイドによる高尿素血症増悪に伴って脳症が出現したことから, ステロイドによる蛋白異化亢進が誘因と考えられた。肝性 IgA 腎症に対するステロイド治療は, 肝性脳症を惹起しうる点に留意する必要がある。

We present a case of a 45-year-old man without any history of renal insufficiency or urinary abnormalities. He complained of abdominal bloating and was diagnosed with Child-Pugh class B alcoholic cirrhosis. He was admitted to a local hospital for the treatment of ascites. Based on his initial serum creatinine (sCre) level of 2.67 mg/dL, diuretics were administered. His sCre level reached 5.00 mg/dL 2 weeks following the admission. His renal function did not improve despite discontinuing diuretics. Subsequently, he was transferred to our hospital.

At our hospital, renal insufficiency with heavy proteinuria, microscopic hematuria, and cellular casts were observed (sCre : 5.93 mg/dL and urinary protein : 7.1 g/gCr). Renal biopsy revealed mesangial proliferative glomerulonephritis with crescents. Immunofluorescence staining for IgA and C3 revealed a granular pattern in the mesangial region. Based on the laboratory and pathological findings and his history of liver cirrhosis, a diagnosis of hepatic IgA nephropathy was made. On the basis of several reports suggesting beneficial effects of steroids on

hepatic IgA nephropathy, we planned to start pulse steroid therapy. Diuretics were administered as we observed right pleural effusion. During the course of the treatment, hepatic encephalopathy was developed. Diuretics were discontinued because we initially suspected diuretic-induced hypovolemia as a causative factor for hepatic encephalopathy. However, we had to resume diuretics because of the recurrence of right pleural effusion. Besides hypovolemia, an enhanced protein catabolism by steroids was suspected as another causative factor because the administration of steroids was followed by an elevated blood urea nitrogen level and the development of encephalopathy. Both refractory and prolonged hepatic encephalopathy was observed, which resulted in withdrawal of the steroid therapy. Taken together, it is important to consider that steroid therapy for hepatic IgA nephropathy can cause hepatic encephalopathy.

Jpn J Nephrol 2019 ; 61 : 105-111.

Key words : alcoholic cirrhosis, rapidly progressive glomerulonephritis, IgA nephropathy, steroid, hepatic encephalopathy

緒 言

肝硬変患者では血清 IgA 高値となることが知られており¹⁾, 経過中に IgA 沈着を伴う糸球体腎炎(以下, 肝性 IgA 腎症)を併発した報告が散見される²⁻⁵⁾。臨床経過は軽度の蛋白尿や顕微鏡的血尿が主体で, ネフローゼ症候群や急速進行性糸球体腎炎は比較的少ない^{4,5)}。IgA 腎症に準じたステロイド治療の有効性を示す報告があるが²⁾, 治療中断を要する有害事象はなかったとされている。今回, アルコール性肝硬変に併発した肝性 IgA 腎症に対してステロイドを導入し, 腎機能と尿蛋白は改善したが, 肝性脳症を併発し治療を中断せざるをえなかった 1 例を経験したため報告する。

症 例

患 者 : 45 歳, 男性

主 訴 : 咳嗽, 労作時息切れ

現病歴 : これまで健診で肝硬変は指摘されていたが, 腎機能障害や尿検査異常は認めておらず, X-1 年 7 月の健診時も異常はなかった。X 年 1 月より腹部膨満感が急速に進行し, 同年 2 月に前医を受診した。アルコール性肝硬変(Child-Pugh 分類 B)による腹水と診断され, フロセミド, スピロノラクトンの内服を開始したが, 血清クレアチニン値(以下, sCre)の上昇傾向(X 年 2 月下旬 2.67 mg/dL→X 年 3 月中旬 5.83 mg/dL)あり, 利尿薬中止後も改善しないため同年 4 月上旬に当科紹介受診となった。当科初診時, sCre 5.93 mg/dL, 尿蛋白 7.12 g/gCr, 尿中赤血球 >100 個/視野(尿細胞診 class II), 上皮円柱と顆粒円柱あり, 急速進行性糸球体腎炎が疑われ, 精査加療目的で入院した。

既往歴 : 虫垂炎(20 歳時に手術), 痛風発作, 花粉症

内服薬(1 日量) : イソロイシン・ロイシン・バリン配合顆粒 14.22 g, 肝不全用成分栄養剤 50 g, アロプリノール 100 mg, レバミピド 300 mg, モサプリド 15 mg, ジメチコン 240 mg

生活歴 : 飲酒 ビール 2.5~3 L/日(X 年 2 月より禁酒), 喫煙 20 本/日×22 年(数年前より禁煙), アレルギーは食物・薬剤ともになし

身体所見 : 身長 167.5 cm, 体重 72.0 kg, BMI 25.7, 意識 Glasgow Coma Scale E4V5M6, 血圧 150/101 mmHg, 心拍数 82 回/分, 体温 36.8°C, 呼吸数 15 回/分, SpO₂ 95%(室内気), 頭部 : 眼瞼結膜蒼白なし, 黄疸なし, 胸部 : 心音整・雑音なし, 呼吸音 清・右全肺野で呼吸音減弱, 女性化乳房なし, 腹部 : 平坦・軟, 波動を触知, 自発痛・圧痛なし, 肝臓触知せず, 脾臓触知せず, 腹壁静脈怒張なし, 皮膚 : 紫斑なし, 下肢 : 浮腫なし。関節 : いずれの関節にも熱感・腫脹・疼痛なし

検査所見(Table) : 尿蛋白は 4.90 g/日, 尿中赤血球多数のほか上皮円柱と顆粒円柱を少数認めた。sCre 5.93 mg/dL, BUN 92.2 mg/dL と腎機能障害あり, TP 7.7 g/dL, Alb 2.8 g/dL と血清蛋白とアルブミンの乖離, 低アルブミン血症を認めた。IgG 2272 mg/dL, IgA 577 mg/dL と上昇を認めた。肝炎ウイルスマーカーは陰性であった。

胸部 X 線(Fig. 1) : 右大量胸水貯留を認めた。

腹部単純 CT(Fig. 2) : 前医で X 年 2 月に施行した。肝臓の辺縁は鈍, 表面は不整であり, 大量の腹水貯留を認めた。明らかな脾腫は指摘できなかった。

経胸壁心臓超音波検査 : 左室駆出率 61%, 左室壁運動異常なし, 下大静脈径 10 mm/4 mm, 有意な弁膜症なし

上部消化管内視鏡検査 : 前医で X 年 3 月に施行された。食道静脈瘤(Lm, F1, Cb, RC 陽性)を認めたが, 出血所見は指摘できなかった。胃粘膜全体に点状から斑状の発赤が

Table. Laboratory findings on admission

Urinalysis		Blood chemistry		Immunological test	
pH	6.0	CRP	0.35 mg/dL	IgG	2272 mg/dL
Protein	3+	AST	63 IU/L	IgA	577 mg/dL
	7.12 g/gCr	ALT	52 IU/L	IgM	112 mg/dL
	4.90 g/day	LDH	310 IU/L	C3	106.9 mg/dL
Occult blood	3+	T-Bil	0.8 mg/dL	C4	20.1 mg/dL
Sugar	(-)	TP	7.7 g/dL	CH50	58.4 U/mL
RBC	>100/HPF	Alb	2.8 g/dL	ANA	(-)
WBC	10~19/HPF	(Alb 44.7%, α_1 3.7%, α_2 9.3%, β 10.6%, γ 31.7%)		Anti-SS-A Ab	(-)
Epithelial casts	few/LPF	BUN	92.2 mg/dL	Anti-SS-B Ab	(-)
Granular casts	few/LPF	Cre	5.93 mg/dL	Cryoglobulin	(-)
Dysmorphic RBC	+	UA	9.1 mg/dL	MPO-ANCA	<0.5 IU/mL
β 2MG	461 μ g/gCr	Na	135 mEq/L	PR3-ANCA	0.6 IU/mL
NAG	42.0 U/gCr	K	5.1 mEq/L	Anti-GBM Ab	(-)
Na	26 mEq/L	Cl	102 mEq/L	HBs Ag	(-)
UN	534 mg/dL	Ca	8.9 mg/dL	HBs Ab	(-)
FENa	1.4%	P	6.2 mg/dL	HCV Ab	(-)
FEUN	42.1%	T-Cho	181 mg/dL	HIV Ab	(-)
Bence-Jones protein	(-)	LDL-C	90 mg/dL	RPR	(-)
		HDL-C	66 mg/dL		
		TG	127 mg/dL	Venous blood gas	
Blood cell count		HbA1c	5.1%	pH	7.282
WBC	9890 / μ L			pCO ₂	51.0 mmHg
RBC	3.59 \times 10 ⁶ / μ L	Coagulation		pO ₂	24.8 mmHg
Hb	11.9 g/dL	PT-INR	1.12	HCO ₃ ⁻	23.5 mmol/L
Hct	35.7%	APTT	28.5 sec	Base excess	-3.5 mmol/L
Plt	11.1 \times 10 ⁴ / μ L			Anion gap	16.2 mmol/L
				Lactate	1.29 mmol/L



Fig. 1. Chest X-ray on admission
Massive right pleural effusion was observed.

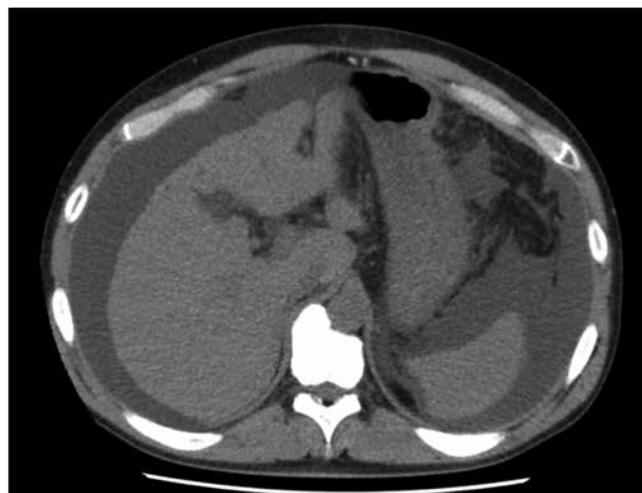


Fig. 2. Abdominal CT : two months before admission
Atrophy of the right lobe, liver surface irregularity, and a large amount of ascites were observed. No evidence of splenomegaly was observed.

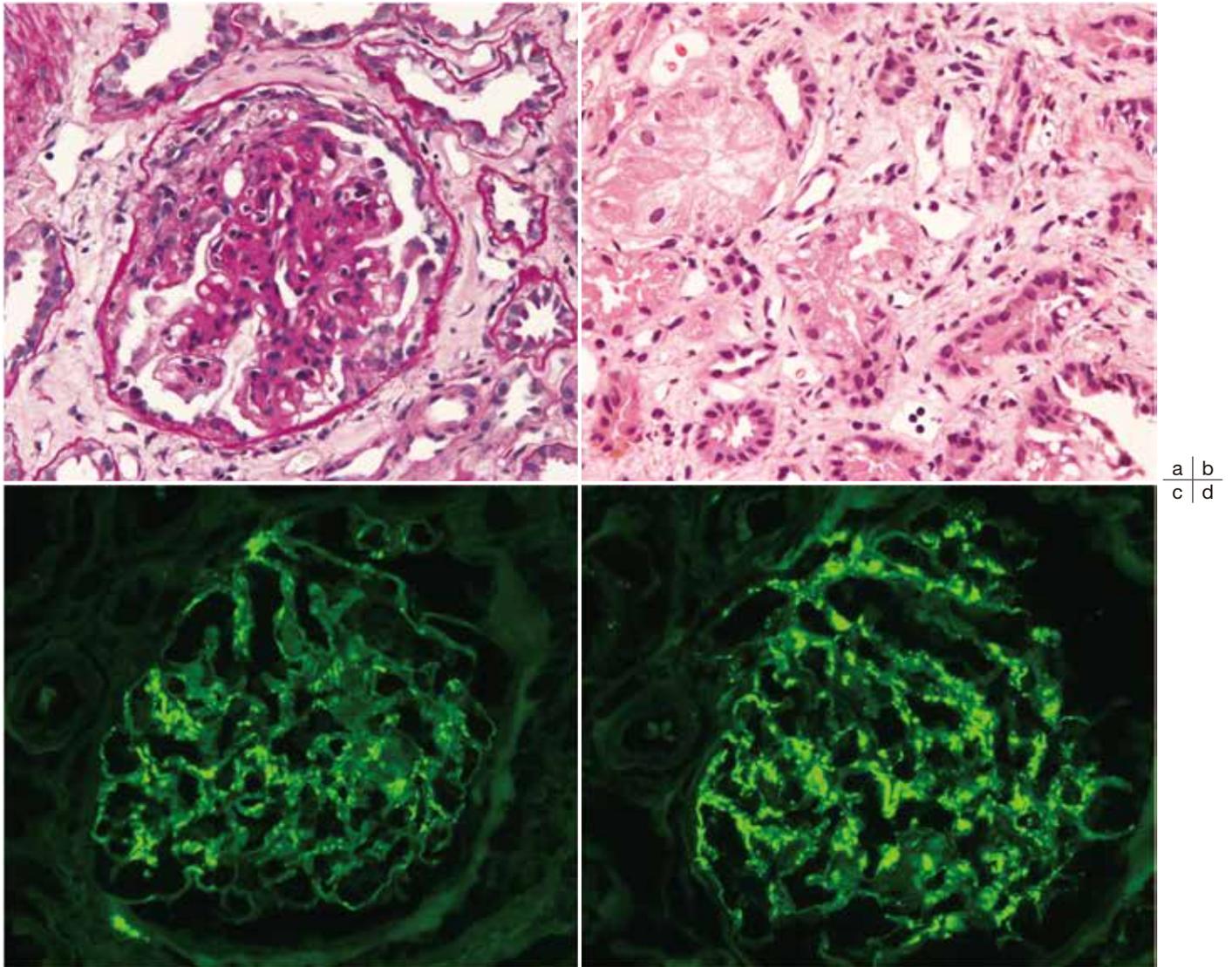


Fig. 3. Renal biopsy findings

- a : Increase in mesangial matrix and a fibro cellular crescent were observed. (PAS staining, $\times 400$)
 b : Tubular atrophy with vacuolar change and interstitial fibrosis were observed. (HE staining, $\times 200$)
 c, d : Immunofluorescence staining for IgA and C3 revealed granular pattern in mesangial region. (c : IgA, d : C3)

散在していた。潰瘍性病変や腫瘍性病変は認められなかった。

腎生検 (Fig.3) : Day9 に施行した。17 個の糸球体のうち、15 個に分節性に軽度のメサンギウム細胞増多、メサンギウム基質増生を認め、2 個に半月体 (細胞性半月体 1 個、線維細胞性半月体 1 個) を認めた。中等度から高度の尿細管萎縮を認め、間質はびまん性に線維化していた。蛍光抗体染色ではメサンギウム優位に IgA、C3 の顆粒状沈着を認めた。

臨床経過 (Fig. 4, 5) : 入院 3 日前より労作時の息切れあり、入院日 (day0) の胸部 X 線で右胸水貯留を認めた。胸水

検査では漏出性胸水の所見であり、胸水の細菌培養、抗酸菌培養は陰性であった。肝硬変による胸水貯留を疑い、day1 よりフロセミド 80 mg/日を開始したところ胸水は減少した。Day9 に腎生検を行い、肝硬変に併発した IgA 沈着を伴うメサンギウム増殖性糸球体腎炎であることから、肝性 IgA 腎症と診断した。肝性 IgA 腎症に対しても、IgA 腎症に準じたステロイド治療が有効であったという既報に基づき²⁾、day28 よりメチルプレドニゾロン 500 mg/日を 3 日間投与し、後療法としてプレドニゾロン 30 mg/日を 4 日間投与した。Day35 より 2クール目のステロイドパルス療法、

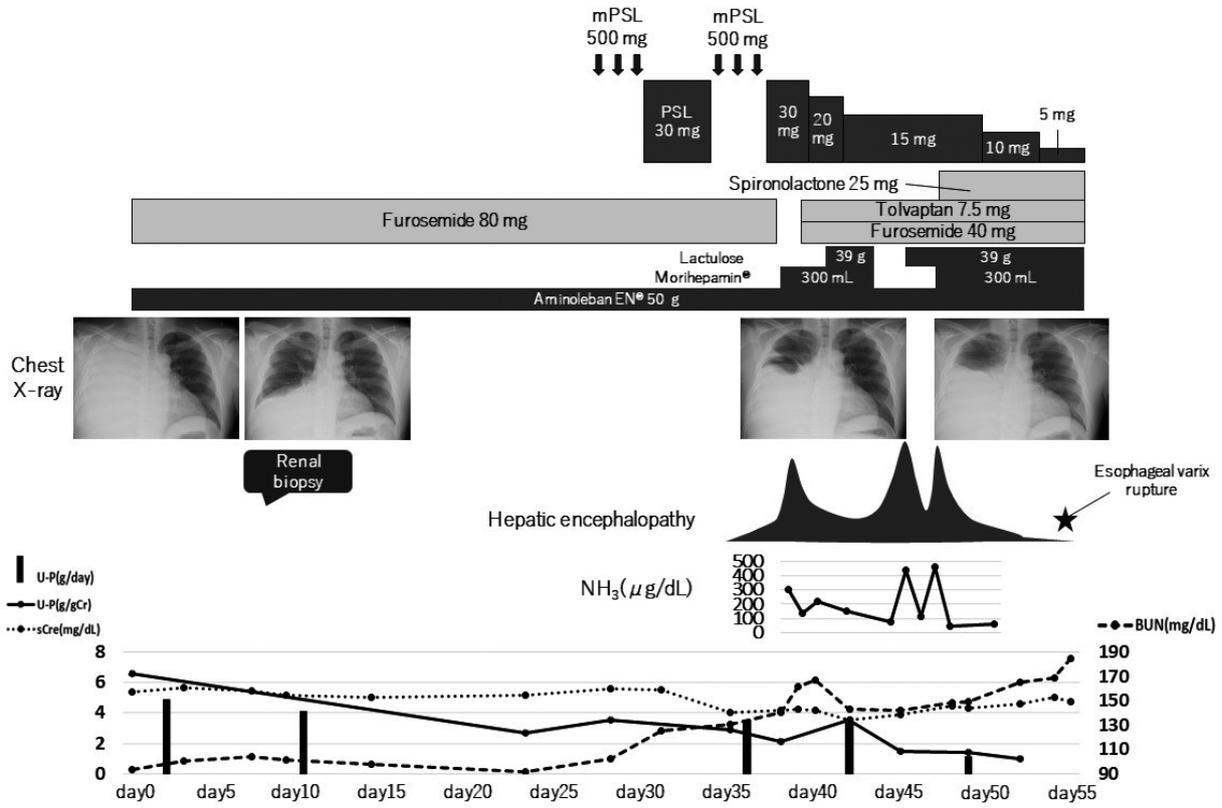


Fig. 4. Clinical course (1) : day 0 ~ day 55

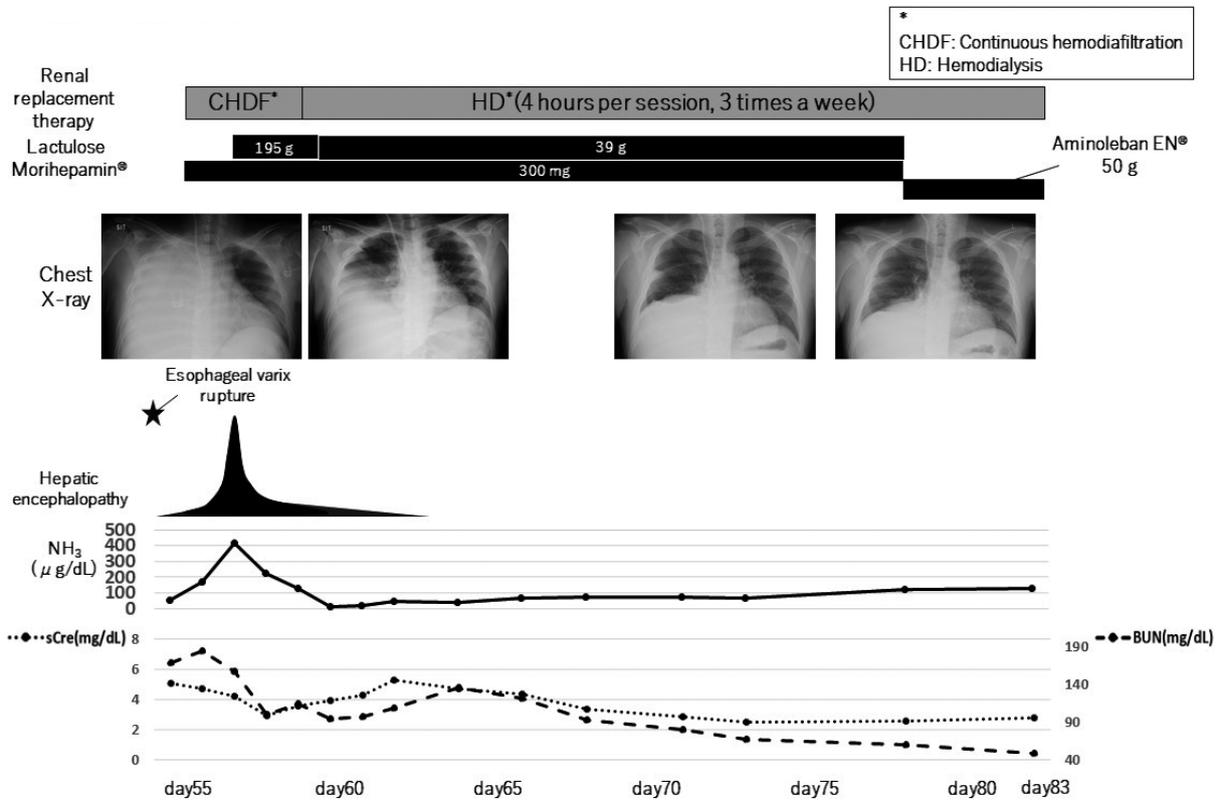


Fig. 5. Clinical course (2) : day 55 ~ day 83

および同様の後療法を開始したところ、腎機能、尿蛋白は緩徐に改善し、細胞性円柱も消失した。Day38に見当識障害と羽ばたき振戦が出現し、アンモニア(以下、NH₃)高値より肝性脳症を疑い、分枝鎖アミノ酸製剤とラクツロースを開始したところ、速やかに改善した。吐血や黒色便など消化管出血を示唆する症状はなく、便秘症、低カリウム血症、蛋白質の過剰摂取、ベンゾジアゼピン系睡眠薬の使用もなく、肝酵素の上昇もなかった。BUN上昇が持続しており、肝性脳症の誘因としてhypovolemiaを疑い利尿薬を中止したが、day39の胸部X線で右胸水の再貯留あり、同日よりフロセミド40mg/日、トルバプタン7.5mg/日を再開した。利尿薬使用下で一度も脳症をきたしておらず、ステロイド開始後より脳症やBUN上昇を認めた経過から、ステロイドによる蛋白異化亢進が関与している可能性を考え、予定していたステロイドパルス3クール目は中止し、プレドニゾロンを漸減した。Day50よりスピロノラクトン25mgを追加したが、胸水は改善しなかった。ラクツロースによる頻回下痢に対して患者が強い苦痛を訴えており、ステロイド減量による高尿素血症改善を期待して、肝性脳症の治療をday45で一旦終了したが、day46に再度見当識障害、羽ばたき振戦、NH₃上昇を認めた。ラクツロース再開で症状は一時的に軽快したがday48に再燃し、分枝鎖アミノ酸製剤との併用で改善した。肝性脳症と難治性胸水のため入院期間が延長し、day53に自己退院した。Day54に吐血による出血性ショックで当院へ搬送され、食道静脈瘤破裂と診断された。内視鏡的止血術で止血は得られたが、大量輸液と輸血によって右胸水が増加した。利尿薬のみでは管理が難しいと判断し、day54よりステロイド、利尿薬は中止とし、day56より血液透析を導入した。止血が得られ輸血や昇圧剤が不要となるまでは、循環動態への影響が少ない持続的血液濾過透析を継続した。循環動態が安定したため、day59より間歇的腎代替療法に移行した。その後、静脈瘤再破裂や胸水の再貯留なく経過し、肝性脳症の再発もなく、day83に退院した。

考 察

肝硬変患者に併発する進行性の腎機能障害の主な原因として、肝腎症候群のような腎血流低下が主体の病態や、急性尿細管壊死があげられる⁶⁾。本症例についても当初それらの病態を疑ったが、肝腎症候群の定義、臨床所見の内、①強視野で1視野当たり50個より多い顕微鏡的血尿、500mg/day以上の尿蛋白がいずれもないこと、②FENaが1%

未満であること、の2項目を満たさず、肝腎症候群の可能性は低いと考えた⁷⁾。尿中NAG、β₂MGが高値であり、尿細管の萎縮や間質の線維化を認めたが、急性尿細管壊死や尿細管炎の所見はなく、急速な腎機能悪化の原因とは考えにくかった。一方で、一部に半月体形成を伴うメサンギウム増殖性糸球体腎炎を認めており、腎機能障害の主座の一つと考えた。

アルコール性肝硬変患者の血清IgA値が高値となる機序として、アルコール摂取により腸管内細菌叢が変化し腸管粘膜内でIgA産生が亢進する機序¹⁾、肝臓のクッパー細胞の機能低下による血中IgAやIgA免疫複合体のクリアランスが低下する機序、などが報告されている⁸⁾。アルコール性肝硬変にIgA沈着を伴う糸球体腎炎を合併する機序として、腸管粘膜内のIgAが肝臓で代謝されず、側副血路を通じて全身の血流に乗り、糸球体に到達して腎炎を引き起こすという可能性が示唆されている⁹⁾。組織型はメサンギウム増殖性糸球体腎炎を呈することが多く¹⁰⁾、軽度の血尿・蛋白尿をきたすが、稀にネフローゼ症候群や急速進行性糸球体腎炎をきたすこともある⁶⁾。ステロイドによる積極的治療で腎機能、尿蛋白いずれも改善したという報告²⁾をもとにステロイドを開始した結果、腎機能と尿蛋白は改善したが、経過中に肝性脳症をきたし治療に難渋した。

肝性脳症の誘因として、脱水、利尿薬の過剰投与、便秘症、低カリウム血症、蛋白質の過剰摂取、消化管出血、睡眠薬や抗不安薬の使用などがあげられるが¹¹⁾、ステロイド導入前は利尿薬使用下でも意識障害をきたさず、ステロイド導入後より意識障害やBUN上昇傾向が出現し始めた経過から、利尿薬によるhypovolemiaに加えて、ステロイドによる蛋白異化亢進が関与している可能性を疑った。BUN/sCre比が著明に上昇しており、消化管出血や感染症の併発も考えたが、吐血や黒色便は認めず貧血の進行もなかったこと、発熱や炎症反応上昇がなかったことより、いずれも可能性は低いと考えた。Dabulらは、肝硬変患者への高用量ステロイド投与で高アンモニア血症を伴う脳症をきたした例を報告している¹²⁾。ステロイド投与による蛋白異化亢進に伴い、アラニン、グルタミン酸などの血中濃度が上昇し¹³⁾、それらの代謝産物としてNH₃が上昇する可能性が示唆されている¹⁴⁾。肝硬変患者ではNH₃代謝能が低下しているため、肝硬変患者への高用量ステロイド投与は高アンモニア血症を惹起し脳症をきたしうるが、われわれがPubMedで検索した限りでは、そのような例はDabulらの報告のみであった。肝硬変患者に対しては高用量ステロイドを投与する機会が少ないため、ステロイドによる肝性

脳症の報告が少ないのかもしれない。

本症例ではステロイドによる腎保護作用は得られていたので、当初ステロイド減量を行わず、分枝鎖アミノ酸製剤投与と利尿薬中止で経過観察したが、右胸水再発のため利尿薬を再開する必要があり、肝性脳症を誘発した可能性のあるステロイド治療撤退を余儀なくされた。肝性 IgA 腎症に対するステロイド治療の有効性を示した既報では、精神症状や不眠などの有害事象をきたしステロイドを減量する症例はあったものの、肝性脳症のコントロールがつかずに治療撤退となった症例はなかった²⁾。アルコール性肝硬変では、胸腹水貯留に対して利尿薬を使用する場合も多いため肝性脳症のリスクは高いが、肝性 IgA 腎症を併発した症例に対してステロイド治療を行った場合、そのリスクがさらに高まると考えられる。肝性 IgA 腎症に対するステロイド治療中に意識障害を併発した場合は、ステロイドによる肝性脳症の可能性に留意しておく必要がある。

結 語

肝性 IgA 腎症に対するステロイド治療は、肝性脳症を惹起する可能性がある。

利益相反自己申告：申告すべきものなし

文 献

1. 石井邦英, 佐田通夫, 松尾義人, 松隈則人, 小野勝之, 麻生重仁, 池田英雄, 上野隆登, 吉武正男, 安倍弘彦, 谷用久一. アルコール性肝障害における高 IgA 血症について—特に血中 IgA の分子性状と腸管局所での IgA 含有細胞の検討を中心に—. 肝臓 1988 ; 29(7) : 882-890.
2. 金子朋広, 有馬留志, 荒川裕輔, 青木路子, 福田久美子, 福井

めぐみ, 平間章郎, 藤田恵美子, 三井亜希子, 内海甲一, 清水章, 飯野 靖. アルコール性肝硬変に合併した急速進行性腎炎症候群の 2 例. 日腎会誌 2011 ; 53(1) : 60-67.

3. Berger J, Yaneva H, Nabarra B. Glomerular changes in patients with cirrhosis of the liver. *Adv Nephrol Necker Hosp* 1977 ; 7 : 3-14.
4. Endo Y, Matsushita H, Nozawa Y, Nishikage S, Matsuya S, Hara M. Glomerulonephritis associated with liver cirrhosis. *Acta Pathol Jpn* 1983 ; 33(2) : 333-346.
5. 谷口英明, 上春美奈, 柴垣広太郎, 藤田 拓, 後藤大輔, 久代昌彦. 肝性 IgA 腎症と乳糜腹水を合併したアルコール性肝硬変の一例. 肝臓 2016 ; 57(3) : 117-124.
6. Belcher JM, Sanyal AJ, Peixoto AJ, Perazella MA, Lim J, Thiesen-Philbrook H, Ansari N, Coca SG, Garcia-Tsao G, Parikh CR. Kidney biomarkers and differential diagnosis of patients with cirrhosis and acute kidney injury. *Hepatology* 2014 ; 60(2) : 622-632.
7. 矢崎義雄. 朝倉内科学 第 10 版. 東京:朝倉書店, 2013 : 1479.
8. Pouria S, Barratt J. Secondary IgA nephropathy. *Semin Nephrol* 2008 ; 28(1) : 27-37.
9. Sinniah R. Heterogeneous IgA glomerulonephropathy in liver cirrhosis. *Histopathology* 1984 ; 8(6) : 947-962.
10. Jennette JC, Olson JL, Schwartz MM, Silva FG. *Heptinstall's Pathology of the Kidney*. 6th ed. Philadelphia : Lippincott Williams & Wilkins, 2007 : 459-460.
11. Toris GT, Bikis CN, Tsourouflis GS, Theocharis SE. Hepatic encephalopathy : an updated approach from pathogenesis to treatment. *Med Sci Monit* 2011 ; 17(2) : RA53-63.
12. Dabul L. Acute changes in mentation in a patient with hepatic cirrhosis treated with high doses of dexamethasone. *Cureus* 2017 ; 9(9) : 1-8.
13. Bethel JJ, Feigelson M, Feigelson P. The differential effects of glucocorticoid on tissue and plasma amino acid levels. *Biochim Biophys Acta* 1965 ; 104 : 92-97.
14. Jones EA, Cain GD, Dickinson G. Corticosteroid-induced changes in urea metabolism in patients with hepatocellular disease. *Gastroenterology* 1972 ; 62(4) : 612-617.