●原 著●

溶連菌感染後急性糸球体腎炎の血小板数の観察

坂本 泉^{*1}, 一戸 明子^{*2}, 上田 育代^{*1}
 房岡 徹^{*1}, 藤原 克彦^{*1}, 内藤 岳史^{*2}
 栗山貴久子^{*2}, 橋田 哲夫^{*2}, 大塚 拓治^{*2}

要 旨

腎炎の進展に血小板の関与が考えられている。代表的な腎炎である溶連菌感染後急性糸球体腎炎 (AGN) において血小板数 (PLT) を観察し、腎炎を併発しなかった溶連菌感染症 (ST) と比較した。症例は AGN26 例と ST80 例で初診時と初診 1 週後の、AGN ではその後初診 3 週後、5 週後、11 週以後で PLT を見た。白血球数 (WBC), 補体値, CRP との相関も見た。この結果、AGN では PLT は初診時から初診 1 週後で増加する傾向にあり、3 週で低下しその後は微増した。ST の PLT は同様に初診時から初診 1 週後にかけて増加した。WBC は両疾患とも初診時では初診 1 週後に比較して多いが ST の増加の程度は強かった。PLT と WBC の関連では ST において好中球との関連を認めたが AGN では認めず、初診 1 週後 PLT と初診時、初診 1 週後リンパ球との間に有意の相関を認めた。また AGN の初診 1 週後で CH50 と PLT に有意の相関を認めた。初診時 CRP と初診 1 週後 PLT は両者とも相関を認めた。これらのことは制御に関わるサイトカインが異なっていることを示唆すると思われ、腎炎発症のメカニズムを推測

する上で参考になると思われた。

はじめに

血小板の糸球体腎炎への関与については多くの報告がある¹⁾²⁾。一方、溶連菌感染後急性糸球体腎炎 (以下 AGN) は起因抗原が明確で、発症時期が特定しやすい数少ない腎炎である。今回我々は AGN の血小板数の動きを、腎炎を発症しなかった A 群β溶連菌感染症と比較し、白血球数や CRP, 補体値との関連もみたので報告する。

対象と方法

対象は兵庫県の 2 病院の最近 6 年間に診た一過性の低補体血症と入院時の咽頭培養結果や ASLO の有意の上昇より溶連菌感染の確証が得られた急性腎炎とした。その内、家族が肉眼的血尿や浮腫により気がついた発症の時期が不明のものや、経過中他の感染症を合併したもの、家族性の低補体血症の兄弟例を省き、残り 26 例を対象とした。溶連菌感染症として発熱を主訴として受診した扁桃腺炎患児の内、発症 1 週以内に無治療で受診し、咽頭粘膜より溶連菌抗原迅速反応や培養により A 群β溶連菌が証明され、初診時あるいは初診時と 1 週後に血液検査を行い得た 80 例である。性別、年齢、発症後初診病日は表 1 のとおりであった。どちらも抗生剤の投与は行った。

これら 2 群につき、初診時 (発症 7 日以内) と初診 1 週後 (発症 7 から 14 日) につき血小板数、白血球数、好中球数 (白血球数に好中球% を掛けて算出)、リンパ球数 (白血球数にリンパ球% を掛けて算出)、CRP, 補体

^{*1} 社会保険神戸中央病院 小児科
 (〒651-11 神戸市北区惣山町 2 丁目 1-1)

^{*2} 明石市民病院 小児科
 Platelet counts and their interaction with inflammatory indexes in acute poststreptococcal glomerulonephritis

Izumi Sakamoto^{*1}, Akiko Ichinohe^{*1}, Ikuyo Ueda^{*1},
 Tohru Fusaoka^{*1}, Katuhiko Fujiwara^{*1}, Takeshi Naitoh^{*2},
 Kikuko Kuriyama^{*2}, Tetuo Hasida^{*2}, Takuji Ohtsuka^{*2}

^{*1} Department of Pediatrics, Shakaihoken Kobe Central Hospital

^{*2} Department of Pediatrics, Akasi Municipal Hospital

Key Words : 溶連菌感染後急性糸球体腎炎

血小板

表1 対象

溶連菌感染後急性糸球体腎炎 (AGN)		A群 β 溶連菌感染症 (ST)	
症例数	26例		80例
性別	18/8 (男/女)		47/33
年齢	平均8.68才(±1.9)		平均7.03才(±3.1)
初診病日	平均4.54日(±1.5)		平均2.58日(±1.7)
治療	安静と約1月の抗生剤投与		2週間の抗生剤投与

値 (AGN のみ) の動きを観察した。また血小板数と白血球数 (好中球数, リンパ球数) の相関係数を計算し有意の関連があるか見た。AGN では初診3週後, 5週後, 11週以後についても血小板数等の動きを観察した。また AGN では補体値 (CH50, C3) と, 溶連菌感染症では CRP と血小板数の相関も観察した。また各因子と患児の年齢との相関も観察した。

各因子の週による差の検定には対応のある t 検定を用い, 相関関係の検定は Pearson の相関係数を用いた。相関係数の有意差検定には正規分布に近づけるため血球数は対数変換して計算したものの参考とした。

結 果

図1に発症後週数で見た, 経過を示す。AGN では血小板数は初診時より初診1週後に増加し, 初診3週後に減少し, その後徐々に増加した。データを確認できた例では全例で尿所見が正常化していた初診11週以後 (11から20週) と比較すると初診1週後は有意に増加していたが, 初診時は有意に減少していた。溶連菌感染症と比較すると初診時, 初診1週後とも差を認めなかった。白血球数と好中球数は AGN では初診時増加しており, 初診1週後で減少しその後は差がなかった。リンパ球は初診時では減少傾向にあり, 初診1週後で増加しその後差がなかった。溶連菌感染症では AGN に比し有意に白血球数, 好中球数の増加があり初診1週後で正常化した。リンパ球は AGN 同様, 初診時減少していた。

C3, CH50は初診11週後まで増加の傾向を示した。CH50は初診時と初診1週後で差がなかった。CRP は AGN でも初診時では軽度増加していた。溶連菌感染症

では初診時は中等度の増加がみられたが治療もあり初診1週後には正常化している。

図2に初診時の血小板数と白血球数, 好中球数, リンパ球数の相関を見た。AGN ではリンパ球と溶連菌感染症では白血球, 好中球数, リンパ球数との間に有意の相関を認めた。

さらに初診1週後の血小板数と, 初診時の白血球数, 好中球数や, リンパ球数との相関を見た。AGN ではリンパ球との間に, 溶連菌感染症では白血球数との間に有意の相関を見た。(図3)

次に初診1週後の血小板数と, 初診時の CRP 値並びに, AGN では初診1週後の CH50の相関を見た。ここに示したものでは3つとも有意の相関があった。(図4)

初診時と初診1週後の血小板数と各因子の相関を, 計算した結果を表2に示した。AGN ではリンパ球数と相関があるのに反し, 溶連菌感染症では白血球数や好中球数と関連が強い結果であった。CRP では両疾患とも関連を認めた。補体はC3では関連を認めなかったが, 初診1週後の CH50との間には弱い相関を認めた。

表3に年齢と各因子の相関を示した。いずれも負の相関であるが有意のものは AGN では初診1週後血小板数であり, 溶連菌感染症では血小板数の他, リンパ球数, 初診1週後白血球数であった。

上記の相関の有意差検定は正規分布に近づけるため血球数を対数変換して計算したものと基本的に差がなかった。

考 察

血小板が腎炎発症の大きな役割を担っているとの報告

最初に発症後週数でみた血小板数の動きをみる。
AGN と溶連菌感染症では初診時から初診1週後に増加

図2 初診時の血小板数 PLT1と白血球数 WBC1 (好中球数 NL1, リンパ球数 LC1) と相関図

しその程度は有意差を認めなかった。AGN 発症の1, 2週前に溶連菌感染があるとすると、血小板数は1, 2週ずれて増加しているか、一旦減少後再度増加している可能性がある。しかし AGN と溶連菌感染症では白血球の増加には差があり今回は血小板数と好中球数やリンパ球数、並びに CRP や補体値との相関を検討し血小板の動きとの関連の差を見ようとした。

これらの相関関係を見ると小児科である限り年齢要

因を打ち消す必要がある。表3に各因子と年齢の相関を示した。とくに溶連菌感染症においては血小板数は年齢との間に有意の負の相関があり、同時に有意の負の相関を見たリンパ球数や初診1週後の白血球数との関連は年齢を介したものと推測される。このため炎症反応のパターンを観察するためには省いて考える必要がある。それに比べ AGN では初診1週後血小板数を除いて年齢と有意の相関を得た因子はなかった。このことを考慮すると

図3 初診1週後血小板数 PLT2 と初診時白血球数 WBC1 (好中球数 NL1, リンパ球数 LC1) と相関図

血小板と関連を持つ因子として溶連菌感染症での初診1週後白血球数や初診時のリンパ球が除かれ、初診時白血球数と好中球数, CRP 値が残ることになる。AGN では年齢要因により省かれる因子はなく、リンパ球や CRP, CH50は残ることになる。しかし AGN では溶連菌感染症に比較し例数が少なく年齢の影響については検討の余地を残している。

今回は溶連菌感染症と比較したが、著者たちは、川崎病、マイコプラズマ肺炎、麻疹においても同様に血小板

と白血球や CRP との関連を見ている⁴⁾。この結果では増加した初診1週後血小板数と初診時リンパ球数との間に有意の相関を持った疾患はなかった。このことは初診1週後血小板とリンパ球との関連を認めた AGN が、上記の感染症とは異なる点である。初診1週後血小板と初診時 CRP との関連は川崎病で最も強くみられ、今回見たように溶連菌感染症でも有意であり AGN においても関連を認めた。補体は他の感染症や溶連菌感染症で検査していないため比較できないが、細菌感染症一般には増

AGN

ST

図4 初診1週後血小板数 PLT 2 初診時C反応性蛋白 CRP 1, 初診1週後補体価 CH50 2 との相関図

表2 血小板と白血球 (好中球, リンパ球), CRP, 補体との相関

	AGN		ST	
	PLT 1	PLT 2	PLT 1	PLT 2
WBC 1	×	×	◎	○
2	×	×	◎	○
NL 1	×	×	◎	×
2	×	×	○	×
LC 1	◎	◎	○	×
2	×	○	×	×
CRP 1	×	◎	×	◎
CH50 2	×	○		
C3 1	×	×		

PLT:血小板数 WBC:白血球数 NL:好中球数 LC:リンパ球数

1:初診時 2:初診1週後 ×:関連無し ○:P<0.05 ◎:P<0.01

表3 年齢と血小板、白血球（好中球、リンパ球）、CRP、補体との相関

AGN			ST		
PLT	1	×	PLT	1	◎
PLT	2	○	PLT	2	◎
WBC	1	×	WBC	1	×
	2	×		2	◎
NL	1	×	NL	1	×
	2	×		2	×
LC	1	×	LC	1	◎
	2	×		2	○
CRP	1	×	CRP	1	×
CH50	2	×			
C3	1	×			

PLT:血小板数 WBC:白血球数 NL:好中球数 LC:リンパ球数

1:初診時 2:初診1週後 ×:関連無し ○:P<0.05 ◎:P<0.01

加が考えられ⁵⁾, AGN で血小板と CH50との間に有意の負の相関を認めることは AGN の特徴的な点と考えられる。

溶連菌感染症においては急性細菌感染症にみられる IL1, TNF α , IL6, G-CSF などのサイトカインを介して, 好中球や血小板の産生が刺激され, 骨髄での増殖の時間差より血小板の増加が1週間程度遅れていることが推測される⁶⁾。同一のサイトカイン刺激が顆粒球産生と血小板産生に関与していることが白血球数と血小板数の有意の相関が得られた理由かと思われる。CRP 産生にもこれらのサイトカインが関与している⁶⁾。一方, AGN では血小板数は好中球数と関連を持たず, リンパ球と関連を持ったことや, 弱いながらも CH50との相関が得られ急性細菌感染症とは異なるパターンであった。CRP とは両疾患とも血小板と関連を認めた。AGN でも文献上, IL1 β や TNF α の関与が考えられている⁷⁾。腎炎に関与するサイトカインのうち急性タイプのもは IL1や TNF α , IL2, IF γ , PDGF, TGF β が主であり, IgA 腎症を主とするメサンギウム増殖の慢性型では PDGF, TGF β , IL6が主体をなすとの報告もある⁸⁾。これらのサイトカインは糸球体を中心とする腎中心の局所的な反応とも考えられるが特に AGN では末梢の単球のサイトカイン分泌が増加しているとの報告⁷⁾もあり造血器官にも影響を及ぼしている可能性がある。IL1や TNF α は骨髄や肝臓に作用して血小板と CRP との関連

に関与している可能性がある。しかし溶連菌感染症と異なり, IL6が主体をなさないこと⁹⁾が CRP 上昇の軽度なことや好中球と血小板との関連のなかったことに影響している事も考えられる。また AGN では血小板寿命の短縮も報告されており¹⁰⁾産生だけではなく消費要因も考慮する必要がある。実際今回の結果でも治癒後との比較では血小板数は入院時は減少傾向にあった。最近 AGN では PA-Ag (腎炎惹起性溶連菌抗原) の関与が考えられている¹¹⁾。この抗原は免疫複合体を介せず, 単独でリンパ球増殖作用がある¹²⁾。ここに関与するサイトカインネットワークの検索により今回の血小板とリンパ球との関連が説明づけられるかもしれない。

ま と め

1. 溶連菌感染後糸球体腎炎 (AGN) の血小板数を発症後週数で経過を追うと, 初診1週後にピークを迎えた。一方, 白血球数と好中球数は初診時が最高であり, リンパ球数は初診時は減少していた。

2. AGN を溶連菌感染症 (ST) と比較すると血小板数は初診1週後と同様に上昇し値も有意差を認めなかった。

3. 血小板数を白血球数, 好中球数, リンパ球数, CRP, 補体値との関連で見ると, AGN ではリンパ球数, CRP, CH50と関連を認めたが, ST では白血球数, 特に好中球数や CRP と有意の相関があった。

4. AGN と ST の初診時と初診 1 週後の血小板数の経過は類似するが, その制御に関わる因子は異なっている可能性がある。

本論文の要旨は第31回日本小児腎臓病学会において口演した

文 献

- 1) Cameron, J. S. : Platelets in glomerular disease. *Ann. Rev. Med.* 35 ; 175—180, 1984.
- 2) Cameron, J. S. : Platelets and glomerulonephritis. *Nephron* 18 ; 255—258, 1977.
- 3) Radeke, H. H., Resch, K. : The inflammatory function of renal glomerular mesangial cells and their interaction with the cellular immune system. *Clin. Investig.* 70 ; 825—842, 1992.
- 4) Sakamoto, I., Ichinohe, A., Morimoto, Y., Fusaoka, T., Fujiwara, K. and Sawada, T. : Is the inflammatory response in Kawasaki disease unique? : A comparison with pediatric infections. 投稿中
- 5) 近藤元治 : 図説臨床免疫講座, 矢田純一編集, メジカルビュー社, 東京 p57—63, 1982.
- 6) 榎野茂樹, 大澤伸昭 : 炎症とサイトカイン. *臨床透析* 12 ; 665—672, 1996.
- 7) Matsumoto, K. : Cytokine secretion by peripheral blood monocytes from patients with acute poststreptococcal glomerulonephritis. *Int. Urol. Nephrol.* 26 ; 573—577, 1994.
- 8) Waldherr, R., Noronha, I. L., Niemir, Z., Kruger, C., Stein, H. and Stumm, G. : Expression of cytokines and growth factors in human glomerulonephritis. *Pediat. Nephrol.* 7 ; 471—478, 1993.
- 9) Mezzano, S., Lopez, M. I., Olavarria, F., Ardiles, L. and Mezzano, D. : Decrease in mean platelet survival time in acute poststreptococcal glomerulonephritis. *Clin. Nephrol.* 34 ; 147—151, 1990.
- 10) Mezzano, S., Kunick, M., Olavarria, F., Ardiles, L., Aranda, E. and Mezzano, D. : Decreased platelet counts and decreased platelet serotonin in poststreptococcal nephritis. *Nephron* 69 ; 135—139, 1995.
- 11) Yoshizawa, N., Oshima, S., Segel, I., Shimizu, J. and Treser, G. : Role of streptococcal antigen in the pathogenesis of acute poststreptococcal glomerulonephritis. Characterization of the antigen and a proposed mechanism for the disease. *J. Immun.* 148 ; 3110—3116, 1992.
- 12) 楠美嘉晃, 大嶋智, 吉澤信行 : 腎炎惹起性溶連菌抗原 PA-AG のヒトリンパ球に対する増殖刺激. *日腎会誌* 37 ; 7—11, 1995.