●原 著●

ネフローゼ症候群を合併した先天性胆道閉鎖症術後
肝硬変症の1男児例柳田 英彦^{*1}・竹村 司^{*2}・岡田 満^{*2}・村上佳津美^{*2}日野 聡^{*2}・八木 和郎^{*3}・福島 強次^{*3}村田 由佳^{*1}・番 浩^{*5}・吉岡加寿夫^{*4}

要 旨

肝硬変を伴った先天性胆道閉鎖症の15歳男児がネフローゼ症候群を発症した。患児は先天性胆道閉鎖症のため生後38日目に葛西の手術を受けたが、以後、食道静脈瘤からの出血を繰り返し、食道離断術・脾臓摘出術・門脈塞栓術・食道静脈瘤硬化療法・空腸切除術を施行された。15歳時にネフローゼ症候群を発症し、腎生検組織像は、メサンギウム増殖と糸球体基底膜のdiffuseな肥厚を伴った膜性増殖性腎炎に類似した糸球体像を呈した。経口ステロイド剤の投与にて、1日尿蛋白は1g/日前後まで減少したものの、完全寛解には至らなかった。その後患児は他院にて生体部分肝移植を受けたが、移植後22日目にMRSA感染症のために死亡している。

序 言

肝硬変に伴う糸球体病変については、1942年Hornと

Smetana¹⁾により intercapillary glomerulosclerosis として初めて報告されて以来、cirrhotic glomerulosclerosis,あるいは、hepatic glomerulosclerosisなどの名称で、相次いで報告され²⁾³⁾、いずれも“sclerosis”と記載はされているものの、糸球体病変には、肝硬変症の病期に応じた種々な多様性が認められる⁴⁾。しかし、本症の糸球体に共通して認められる病理像は、メサンギウム基質の増加であり、時に糸球体係蹄の肥厚を伴うことである。現在では、一般的に肝硬変症に伴う糸球体病変は、cirrhotic glomerulopathy,あるいは、nephropathy in liver diseaseと呼ばれることが多い⁵⁾。従来、いったん肝不全に至ると、肝以外の多臓器合併症も一般的に出現するため、腎障害についても、特別視されることは少なかったが、近年の肝硬変症に対する治療法の進歩による予後の改善に同期して、腎症状も着目されるようになった。しかし、これまでその報告例の大部分は成人例であり、小児期における本症の報告は極めて少ない。今回われわれは、先天性胆道閉鎖症による肝硬変症の男児においてcirrhotic glomerulopathyを経験したので報告する。

症 例

症例：15歳、男性

主訴：肝機能障害、蛋白尿

家族歴：特記すべき事項なし。

現病歴：出生後3日目から黄疸が出現し、某病院にて先天性胆道閉鎖症と診断され、生後38日目に葛西の手術が施行された。しかし、病状は進行し、6歳10カ月から

近畿大学医学部 小児科学教室
(〒589-0014 大阪狭山市大野東 377 番地 2)

*¹大学院生, *²講師, *³助手, *⁴教授

*⁵紀南総合病院 小児科

A case of congenital biliary atresia complicated with nephrotic syndrome.

Hidehiko Yanagida^{*1}, Tsukasa Takemura^{*2}, Mitsuru Okada^{*2}, Kazumi Murakami^{*2}, Satoshi Hino^{*2}, Kazuou Yagi^{*3}, Kyouji Fukushima^{*3}, Yuka Murata^{*1}, Hiroshi Ban^{*5}, Kazuo Yoshioka^{*4}

*^{1,2,3,4}Department of Pediatrics, Kinki University School of Medicine

*⁵Department of Pediatrics, Kinan General Hospital

Key words: ネフローゼ症候群

膜性増殖性腎炎

先天性胆道閉鎖症

肝硬変

表 1

末梢血算定		血液生化学	
WBC	$21.9 \times 10^3/\text{mm}^3$	Na	134mEq/L
RBC	$2.69 \times 10^6/\text{mm}^3$	K	3.7mEq/L
Hb	9.4 g/dl	Cl	104mEq/L
Ht	28.7%	TP	4.4g/dl
Plt	$17.7 \times 10^4/\text{mm}^3$	Alb	2.7g/dl
凝固検査		T-Bil	7.2mg/dl
PT	14.5秒	D-Bil	4.6mg/dl
	69%	GOT	112IU/L
APTT	33.0秒	GPT	158IU/L
TT	89%	γ -GTP	194IU/L
HPT	64%	ALP	376IU/L
Fbg	309mg/dl	BUN	17mg/dl
清学的検査		Cre	0.3mg/dl
IgG	361mg/dl	UA	2.3mg/dl
IgA	423mg/dl	TC	171mg/dl
IgM	82mg/dl	Trig	49mg/dl
IgD	7.8mg/dl	NH ₃	40mMol/L
IgE	75IU/ml	ChE	29IU/L
C3	52mg/dl	一般検尿	
C4	6mg/dl	蛋白 (4 +)	
CH ₅₀	25.2 CH ₅₀ /U	糖 (-)	
		潜血 (±)	
IV型コラーゲン 7 S	13ng/ml	沈渣	
$\alpha 1$ -アンチトリプシン	249mg/dl	白血球	1 未満/HPF
抗核抗体	陰性	赤血球	5 ~ 9 /HPF
抗DNA抗体	陰性	円柱 (-)	
HBs抗原	陰性	1 日尿蛋白	4.4g/日
梅毒定性	陰性	尿中 β_2 MG	224 μ g/日
HIV 1・2 抗体	陰性	Ccr	153ml/min/1.73m ³
クリオグロブリン定性	陰性		
CIC	感度以下		

食道静脈瘤からの出血を繰り返すため、7歳時に食道離断術・脾臓摘出術をうけた。その後9歳7カ月時に、食道静脈瘤硬化療法・門脈塞栓術、10歳5カ月時に再度の食道静脈瘤硬化療法、14歳11カ月時には、大量消化管出血のため空腸切除術をうけた。以後、黄疸と腹水を認めていた。定期的な尿検査では平成8年頃から、尿蛋白は(1+)であった。平成9年3月上旬から腹部膨満・全身浮腫が著明となり、3月13日に紀南総合病院小児科に入院した。入院後の尿所見にて、1日尿蛋白27g/日、血清総蛋白5.2g/dl、血清アルブミン1.6g/dlとネフローゼ症候群の診断基準を満たしていたため、パルス療法を含めたステロイド療法が行われたが、尿蛋白が持続す

るため精査および加療目的にて平成9年4月18日に当小児科に紹介入院となった。

入院時身体所見：身長は155.2cmで-2SD以下、体重は44.4kg、血圧は収縮期血圧130/拡張期血圧78mmHg。眼球結膜には黄染があり、腹部は多量の腹水による膨満を認め、下腿にも著明な浮腫を認めた。しかし、呼吸音には異常はなく、著明な心雑音も聴取されず、皮膚には紫斑も認めなかった。神経学的異常もなかった。

入院時検査成績：入院時の血液検査成績を表1に示した。末梢血算定では白血球増多と正球性正色素性貧血を認めた。凝固検査ではヘパラスチンテストが64%とやや低値であった。血液生化学検査では、電解質には異常を認めなかったが、血清総蛋白が4.4g/dl、アルブミンが2.7g/dlと低下していた。血清総コレステロールは171mg/dl、トリグリセライドは49mg/dlと増加は認めなかった。また、総ビリルビン7.2mg/dl、直接ビリルビンは4.6mg/dlと上昇し、またGOT、GPT、 γ -GTPはいずれも高値を示し、コリンエステラーゼは低下していた。BUN、クレアチニンは正常で、アンモニアはやや上昇していた。血清学的検査では、IgGは低値で、IgAは423mg/dlと高値であった。肝繊維化のマーカーであるIV型コラーゲン7S domainは13ng/ml(正常値：6ng/ml以下)と増加していた。抗核抗体・抗DNA抗体・HBs抗原・HCV抗体・HIV抗体・クリオグロブリン定性はすべて陰性で、CICは感度以下であった。尿所見では蛋白は4+、糖は陰性で、沈渣では赤血球は5~9個/HPFであった。1日尿蛋白は4.4gと高度な蛋白尿を呈していたが、クレアチニン・クリアランスは153ml/min、尿中 β_2 -ミクログロブリンは224 μ g/dayといずれも基準値内であった。

腹部超音波所見：肝は辺縁が鈍で表面は粗であり典型的な肝硬変の像を示していた。また、著明な腹水貯留も認められた。

腎生検組織所見：平成9年5月17日(ネフローゼ症候群発症2カ月後)に施行した腎生検組織像を図1, 2, 3に示した。光顕所見(図1-A, B)では、糸球体は全部で9個観察され、そのすべての糸球体でメサンギウムの増加と糸球体基底膜の肥厚を認め、また、一部の糸球体蹄にはdouble contour像も観察され、膜性増殖性腎炎に類似した病像を呈していた。尿細管・間質では、一部の尿細管は委縮し、また、focalな間質の繊維化と炎症性細胞の浸潤を認めた。蛍光抗体法による観察(図2)では、メサンギウム領域と糸球体係蹄壁を中心とした、IgAの顆粒状の沈着が認められた。また、IgG、IgMも同様なパターンの沈着を認めた。また、C3は染色されなかった。

A

B

図1 腎生検組織の光顕像
(PAS染色 A:×200, B:×400)

すべての糸球体でメサンギウムの増加と糸球体基底膜の肥厚を認める。一部の糸球体係蹄にはdouble contour像も観察される。
(←)

電子顕微鏡による観察(図3)では、糸球体基底膜は不規則で著明な肥厚を呈し、また、一部の糸球体係蹄にはmesangial interpositionに伴う糸球体基底膜の二重化も認められた。メサンギウム領域には脂肪の沈着と思われる透瞭像があり、oil red-oによる脂肪染色でメサンギウム領域を中心とし、また、一部の糸球体基底膜内に脂質の沈着が観察された。

入院後の経過(図4):前院から引き続いて低蛋白・低食塩の食事療法と水分制限および経口プレドニンを60mg/日で治療を継続し、その後、経口プレドニンを50mg/日へ減量した。その後、1日尿蛋白量は、1g/日前後にまで減少を認め不完全寛解I型にまでは到達したものの、完全寛解にはいたらなかった。その後、患児は某大学病院にて平成9年7月18日母親をドナーとし生体部分肝移

図2 蛍光抗体法所見(IgA)

メサンギウム領域と糸球体係蹄壁を中心としたIgAの顆粒状の沈着を認める。

図3 電顕観察像

糸球体基底膜は著明に肥厚し、一部の糸球体係蹄にはmesangial interpositionに伴う糸球体基底膜の二重化が認められる。

図4 入院後経過

植を施行された。しかし、平成9年8月9日にMRSA感染症のため死亡している。

考 案

肝硬変に伴う糸球体病変の組織学的特徴はメサンギウム細胞および基質の増加と糸球体基底膜の肥厚であり、これらは肝硬変の進展の程度によって種々な程度に組み合わさって観察される⁹⁾。また、蛍光抗体法では、免疫グロブリンの中で、特にIgAが、主としてメサンギウム領域、ときに係蹄内皮下腔に顆粒状または結節状に染色される。本症の発症頻度については、中本ら⁹⁾の報告によれば、肝疾患752例中、肝硬変に至らない慢性肝炎例のうち蛋白尿を認めた症例が2.4%、腎炎性尿所見を認めたものが1%、ネフローゼ症候群を呈したのが0.3%であったが、一方肝硬変症例でみると蛋白尿陽性例が14.9%、腎炎性尿所見例が9.2%、ネフローゼ症候群例が1.6%といずれも肝硬変非合併例と比較して高率であること報告されている。

肝硬変に伴う糸球体病変の発生機序の詳細は現在でも十分には解明されていないが、その可能性として、①肝硬変により肝での補体成分合成が低下し、低補体血症が出現し、オプソニン化の低下、貪食細胞による処理機構が減少し、その結果として免疫複合体腎炎を発症せしめるとする説^{7,8)}、②消化管粘膜由来のIgAは、本来、門脈を経て肝細胞から胆汁中に排出されるが、肝硬変では網内系の処理能力の低下やportacaval shuntの増大により流血中にIgAが増加し、糸球体に沈着するというIgA免疫複合体の関与説^{7,8)}、③肝硬変ではLCAT (lecithin cholesterol acyltransferase)の活性の低下に伴う高LDL血症の合併により、LDLが糸球体内に沈着し、これらが特にメサンギウム細胞の増殖と基質の増加を促進させるとする説^{7,8)}、などが唱えられている。また、肝硬変の罹患歴が短い例では、メサンギウムの病変を主とするものが多く、罹患歴が長くなるほど、また重症例になるほど病変は糸球体基底膜にもおよび膜性増殖性腎炎様所見を呈するものが多いという報告がある^{9,10)}ことなどより、本症と鑑別すべき疾患としては、原発性膜性増殖性糸球体腎炎・HBV腎症・HCV腎症・HIV腎症・クリオグロブリン血症による糸球体障害・IgA腎症などがあ

げられる。本症例においてはB型肝炎ウイルス抗原、C型肝炎ウイルス抗体はいずれも陰性であり、また、クリオグロブリン血症に伴う腎症は否定的であった。また、原発性膜性増殖性腎炎で認められるメサンギウム領域あるいは基底膜内の典型的なelectron dense depositの沈着もほとんど認めなかったことより、本症例は肝硬変による肝性糸球体硬化症と診断した。本症の予後は楽観できず、腎不全に陥った症例も報告されている¹⁰⁾。また、本症の進行を防ぐ有効な保存的。薬物的治療はなく、当然のことながら原疾患である肝硬変を治療する以外には特別に有効な治療法はないと考えられる。現在、わが国においては肝硬変に対する生体部分肝移植による治療法が確立されつつあり、本症の予後改善が期待されるところである。

結 び

先天性胆道閉鎖症術後15年目の男児がネフローゼ症候群を発症し、肝硬変による肝性糸球体硬化症と診断した。腎生検所見は膜性増殖性腎炎様であった。ステロイド療法により不完全寛解I型に達した。

文 献

- 1) Horn RC & Smetana H: Inter-capillary glomerulosclerosis. Am J Pathol 18:93-99, 1942.
- 2) Bloodworth JM & Sommers SC: "Cirrhotic glomerulosclerosis," a renal lesion associated with hepatic cirrhosis. Lab Invest 8:962-978, 1959.
- 3) Sakaguchi H, Dach S, Grishman E, Pronetto F, et al: Hepatic glomerulosclerosis-An electronmicroscopic study of renal biopsies in liver diseases. Lab Invest 14:523-545 1965.
- 4) Fisher ER & Hellstrom HR: The membranous and proliferative glomerulonephritis of hepatic cirrhosis. Am J Clin Pathol 32:48-55, 1959.
- 5) 杉崎祐一: 肝硬変症における腎障害の病理. 腎と透析 42: 621-628, 1997.
- 6) Nakamoto, Y. et al: Hepatic glomerulonephritis. Characteristics of hepatic IgA glomerulonephritis as the major part. Virch. Arch (Path Anat), 362:45-51, 1981.
- 7) 澤俊彦, 田中宇一郎: 糸球体腎炎とネフローゼ症候群, 二次性腎炎・ネフローゼ症候群「肝疾患」. 臨と研 67:77-82, 1990.
- 8) Eknoyan, G: Glomerular abnormalities in liver disease. The Kidney in Liver Disease. ED. by Epstein, M., Williams & Wilkins. Baltimore, 154-181, 1990.
- 9) 長瀬光昌: 肝硬変性糸球体硬化症. 腎と透析 42:629-633, 1997.
- 10) 田中宇一郎: 肝硬変症の腎障害. 杏林医会誌 24:529-539, 1993.