症例報告

溶連菌感染後急性糸球体腎炎が反復したと考えられた 1 例

高萩 恭子^{*1}・澤井 俊宏^{*1}・藤戸 敬士^{*2}・馬場 典子^{*1}
 上田 達哉^{*2}・岩井 勝^{*3}・野村 康之^{*4}・竹内 義博^{*1}

(受付日：平成19年 2 月26日 採用日：平成19年 2 月26日)

要 旨

溶連菌感染後急性糸球体腎炎 (PSAGN) を反復したと考えられた症例を経験した。

症例は14歳，男児。平成15年11月に PSAGN と診断され入院加療の結果改善し，その後の学校検尿では異常を指摘されていなかった。平成18年 6 月に再び PSAGN と診断され，精査目的で当科に紹介となった。PSAGN として非典型的な経過と考えられ，確定診断を得る目的で腎生検を実施した。光顕標本ではびまん性管内増殖性腎炎に合致する所見であり，組織所見などから PSAGN に矛盾しないと考えられた。現在，尿蛋白は0.5g/日程度まで減少し，血清補体値の回復もみられている。PSAGN の反復例の報告は少なく，比較的稀な症例と考えられた。Watanabe らは，PSAGN の反復症例において，腎炎惹起性抗原である NAP_{1r} 抗原に対する抗体が血清中にみられないことを報告しており，本症例も同様である可能性が考えられた。

序 言

溶連菌感染後急性糸球体腎炎 (以下，PSAGN と略す) は，A 群 β 溶連菌による咽頭炎の 1 ～ 2 週間後，あるいは皮膚感染の 3 ～ 6 週間後に発症する腎疾患である。比較的頻度の高い疾患であるが，反復例の報告は少ない。今回われわれは，PSAGN に罹患して 2 年 8 ヶ月後に PSAGN が反復したと考えられた症例を経験したので報告する。

症 例

症例：14歳，男児。

生育歴：妊娠分娩歴に異常なし。

既往歴：特記すべき事項なし。

家族歴：母および母方祖母が幼少期に腎炎に罹患したが，現在とともに腎機能異常なし。

現病歴：平成15年10月末から咽頭痛があったが自然軽快した。11月10日頃から全身の浮腫，夜間の呼吸苦が出現し，11月17日に A 病院を受診し即日入院となった。肉眼的血尿および蛋白尿・高血圧 (170/130mmHg) ・肺うっ血・心拡大を認め，血清補体値の低下〔補体第 3 成分 (C 3) 44mg/dl，補体第 4 成分 (C 4) 19mg/dl，血清補体価 (CH50) 31.7U/ml〕，咽頭 A 群溶連菌抗原陽性などから PSAGN と診断され，水分・塩分制限および利尿薬の投与で治療された。高血圧は入院後 1 週間で改善し，尿潜血は入院後 2 週間で陰性化した。尿蛋白の陰性化には入院後 3 週間を要した。入院 5 週間目に退院となり，外来での経過観察が指示されたが受診がなく，その後の経過については学校検尿で異常を指摘されなかった以外，不明であった。

Key words：溶連菌感染後急性糸球体腎炎
 反復
 NAP_{1r}

^{*1}滋賀医科大学 小児科学講座
 (〒520 2192 大津市瀬田月輪町)

^{*2}野洲病院 小児科

^{*3}近江草津徳洲会病院 小児科

^{*4}のむら小児科

A case of recurrent poststreptococcal acute glomerulonephritis

Kyoko Takahagi^{*1}, Toshihiro Sawai^{*1}, Hiroshi Fujito^{*2},
 Noriko Bamba^{*1}, Tatsuya Ueda^{*2}, Masaru Iwai^{*3},
 Yasuyuki Nomura^{*4}, Yoshihiro Takeuchi^{*1}

^{*1}Department of Pediatrics, Shiga University of Medical Science

^{*2}Department of Pediatrics, Yasu Hospital

^{*3}Department of Pediatrics, Oumikusatsu Tokusyukai Hospital

^{*4}Nomura Pediatric Clinic

表1 入院時検査所見

血液検査				尿検査	
WBC	12,800/cmm	Na	144mEq/l	尿定性	
RBC	4.26 × 10 ⁵ /cmm	K	4.3mEq/l	潜血	3 +
Hb	12.4g/dl	Cl	104mEq/l	蛋白	3 +
Ht					
PLT	300 × 10 ³ /cmm	IgG	1378mg/dl	尿沈渣	
		IgA	221mg/dl	RBC	10 ~ 20/HPF
TP	6.2g/dl	IgM	95mg/dl	円柱	多数/LPF
Alb	3.2g/dl				
AST	19 IU/l	C3	66mg/dl	尿蛋白量	2.25g/日
ALT	17 IU/l	C4	21mg/dl	Ccr	75ml/min/1.73m ²
LDH	240 IU/l	CH50	24.8U/ml		
BUN	38mg/dl				
Cre	1.6mg/dl	ASO	312U/l		
UA	8.9mg/dl	ASK	5120倍

図1 腎生検組織所見・PAS染色(強拡)

図2 腎生検組織所見・蛍光抗体法。C3の顆粒状沈着がみられた。

平成18年6月初旬に咽頭痛があったが自然軽快した。6月10日から肉眼的血尿と顔面の浮腫および湿性咳嗽が出現したため、6月12日にA病院を受診した。検尿異常(肉眼的血尿,尿蛋白強陽性),高血圧(150/100mmHg)がみられ,胸部X線写真で軽度心拡大が判明した。咽頭A群溶連菌抗原は陽性で,PSAGNが疑われ入院となった。血液検査ではC3 66mg/dl,C4 21mg/dl,CH50 24.8 U/mlと低補体血症があり,軽度の腎機能低下(BUN 38mg/dl,Cre 1.6mg/dl,UA 8.9mg/dl)と蛋白尿(3.0g/日)を認めた。

水分・塩分制限および利尿薬の投与で治療されたが高血圧が持続し,カルシウム拮抗剤も併用した。PSAGNの反復例の報告は少なく非典型的な経過と考えられ,確定診断ならびに今後の方針を決定するため,当科に転院となった。

入院時身体所見:身長167.7cm,体重52.5kg(約2kgの増加),血圧116/68mmHg,心音・呼吸音に異常なく,腹部は平坦,軟で腹水貯留は認められなかった。咽頭・扁桃に発赤はみられなかった。眼瞼や四肢に浮腫はみられなかった。

入院時検査所見(表1):血液検査では正球性正色素性貧血を認めた。BUN 33mg/dl,Cre 1.1mg/dl,UA 11.2mg/dlで,クレアチニンクリアランスは75ml/min/1.73m²と軽度の腎機能低下を認めた。検尿では潜血3+,蛋白3+であり,尿蛋白量は2.25g/日であった。尿量は850ml/日と保たれていた。補体はC3 36mg/dl,C4 15mg/dl,CH50 15.5 U/mlと低補体血症を認めた。ASO,ASKはそれぞれ398U/l,5,120倍と上昇していた。免疫グロブリンは正常範囲内であった。

入院後の経過:6月27日,エコーガイド下に腎生検を

図3 腎生検組織所見・NAPIr。検討した21個中13個の糸球体でNAPIrが陽性であった。

図4 腎生検組織所見・プラスミン活性。NAPIrと同様に21個中13個の糸球体でプラスミン活性が陽性であった(矢印)。

実施した。生検後の合併症はみられず順調に経過したが、1.0~1.5g/日程度の蛋白尿が持続した。ロサルタンの内服を併用し、運動制限と軽度の塩分制限で経過を観察した。平成18年10月に尿蛋白は約0.5g/日まで減少し退院となった。患児は咽頭炎を契機としてPSAGN発症がみられたため、今後の発症予防を目的として扁桃腺摘出術を実施した。術中所見では周囲組織との癒着が強く、そのほとんどが埋没していた。摘出された扁桃腺はウズラ卵大で硬化しており、炎症が反復していたことをうかがわせるものであった。

腎生検組織所見(図1~5): 得られた21個の糸球体のほぼすべてに糸球体の腫大、メサンギウム細胞の増加、毛細血管の狭小化、多核白血球の浸潤を認め、びまん性管内増殖性腎炎の所見であった。蛍光抗体法では基

図5 腎生検組織所見・電顕。内皮下に少量の高電子密度沈着物を認めた。

底膜にC3の顆粒状沈着がみられ、IgAの沈着はなかった。NAPIrおよびプラスミン活性は糸球体21個中13個に陽性であり、溶連菌感染に関連した腎炎を示唆する結果であった。電顕所見では光顕所見と同様、多核白血球の浸潤を伴う強い管内増殖と、それに伴う毛細血管腔の狭小化が著明で、内皮下に少量のelectron dense depositを認めた。mesangial interpositionは部分的なものをごく一部の糸球体に認めるのみで全周性のものはみられず、humpはみられなかった。

考 察

PSAGNは、咽頭炎または皮膚感染症を引き起こしたA群β溶連菌に関連する腎炎惹起性抗原が感染局所から血中に流入し、患者が同抗原に対して産生した抗体が免疫複合体を形成し糸球体に沈着することで、糸球体病変が形成されると考えられる¹⁾。近年、この腎炎惹起性抗原としてstreptococcal pyrogenic exotoxin B (SPEB)、nephritis-associated plasmin receptor (NAPIr)などが有力視されている^{1,2)}。

われわれの症例では、1度目のPSAGN罹患と考えられるエピソードについて、(1)感染症に罹患後10日前後で急性に発症、(2)咽頭から溶連菌抗原を検出、(3)血清補体の低下、(4)ASO、ASKの高値、(5)安静と水分・塩分制限で回復したことなどから、PSAGNと考えてよいと思われる。一方、回復期に尿潜血がまず改善し蛋白尿が遷

延した点については、非典型的な経過と考えられた。血清補体値については改善が確認できていないが、その後の学校検尿では異常を指摘されていなかった。2度目のエピソードについても、上述した(1)から(4)に合致し、蛋白尿が遷延した点も1度目のエピソードに類似したと考えられた。本症が反復したとの報告例は少ないため、確定診断を得る目的でPSAGN発症後17日目に腎生検を実施した。得られた腎組織はびまん性管内増殖性腎炎に合致する所見で、PSAGNとして矛盾しないと考えられた。蛍光抗体法による観察でもC3およびIgGが係蹄壁からメサンギウム領域に顆粒状に沈着し、典型的な所見と考えられた。しかし、電顕所見では上皮下の高電子密度沈着物(hump)はみられず、この時期の本症の所見としては非典型的であった。さらに、腎生検で得られた糸球体において腎炎惹起性抗原であるNAPlr抗原およびプラスミン活性について検討したところ、いずれも半数以上の糸球体で陽性であり、PSAGNを強く示唆する所見と考えられた。

すでに述べたように、本症が反復した症例報告は少なく、成書にも“Recurrences are extremely rare^{*)}”と記載されている。近年、PSAGNに2度罹患し、腎炎惹起性抗原であるNAPlrに対する抗体上昇がみられなかった症例がWatanabeらによって報告⁴⁾された。われわれの症例も類似の病態である可能性があり興味深い。

結 語

PSAGNを反復したと考えられた症例を経験した。腎生検での組織所見はびまん性管内増殖性腎炎であり、PSAGNに矛盾しないと考えられた。糸球体でのNAPlrおよびプラスミン活性もPSAGNを強く示唆する結果であった。本症の反復例は比較的まれと考えられ、今後、病態についての解明が期待される。

本稿の要旨は、第34回近畿小児腎臓病研究会(2006年11月25日、大阪)において発表した。

謝辞: 本症例での糸球体におけるNAPlrおよびプラスミン活性の検討についてご協力いただきました、防衛医科大学校内科学講座・尾田高志先生に深謝申し上げます。

文 献

- 1) 尾田高志, 山上和夫, 吉澤伸行: 急性溶連菌感染後糸球体腎炎と糸球体プラスミン活性. Annual Review 腎臓: 68-73, 2006.
- 2) Poon-King R, Bannan J, Viteri A, Cu G, Zabriskie JB.: Identification of an extracellular plasmin binding protein from nephritogenic streptococci. J Exp Med. 178: 759-763, 1993.
- 3) Davis ID, Avner ED.: Glomerulonephritis associated with infections. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB, eds. Text book of pediatrics. 17th ed. Philadelphia: W. B. Saunders, 1740-1741, 2004.
- 4) Watanabe T, Yoshizawa N.: Recurrence of acute poststreptococcal glomerulonephritis. Pediatr Nephrol. 16 (7): 598-600, 2001.

A case of recurrent poststreptococcal acute glomerulonephritis

*1Department of Pediatrics, Shiga University of Medical Science

*2Department of Pediatrics, Yasu Hospital

*3Department of Pediatrics, Oumikusatsu Tokusuyukai Hospital

*4Nomura Pediatric Clinic

Kyoko Takahagi^{*1}, Toshihiro Sawai^{*1}, Hiroshi Fujito^{*2}, Noriko Bamba^{*1},
Tatsuya Ueda^{*2}, Masaru Iwai^{*3}, Yasuyuki Nomura^{*4}, Yoshihiro Takeuchi^{*1}

We report a 14-year-old-boy with recurrent poststreptococcal acute glomerulonephritis (PSAGN).

On 17 November 2003 (at the age of 11y10mo), he was brought to hospital because of facial edema, macrohematuria and dyspnea. His blood pressure was 170/130mmHg. Laboratory data showed depression of complement C3 44mg/dl (normal 186-160mg/dl) and mild renal insufficiency. He was diagnosed as PSAGN, and improved in a short time by intravenous administration of furosemide. Four weeks later, urinary abnormalities had subsided completely. In June 2006 (at the age of 14y5m), he had a sore throat, which subsided without any medication. On 10 June 2006, he was brought to hospital and diagnosed as PSAGN again. Therefore, he was referred to our hospital and renal biopsy was performed. Light microscopic examination showed diffuse and global endocapillary proliferation. Immunofluorescence showed diffuse and granular deposition of C3. Because of histological findings compatible with PSAGN, no specific therapy was performed. Four months later, his laboratory data were normal except for mild proteinuria (less than 0.5g/day). Recurrence of PSAGN is a rare phenomenon. While the mechanism leading to the recurrence of PSAGN has not yet been identified, Watanabe et al suggested that an absence of a natural immune response against a streptococcal cytoplasmic antigen (nephritis-associated plasmin receptor protein, NAPlr) caused recurrent PSAGN in some patients. We consider that present case is similar to their report.

Key words: PSAGN, recurrent, NAPlr