●症例報告●

常染色体優性多発性嚢胞腎に紫斑病性腎炎を合併した 1 例

永田 知裕・宮沢 朋生・塩谷 拓嗣・西 一美

杉本 圭相・岡田 満・竹村 司

(受付日：平成 27 年 10 月 30 日 採用日：平成 28 年 1 月 19 日)

要 旨

今回、我々は紫斑病性腎炎を合併した常染色体優性多発性嚢胞腎 (autosomal dominant polycystic kidney disease: ADPKD) の 1 症例を経験した。症例は 7 歳の女兒。溶連菌感染から 3 週間後に、下腿の微小出血斑と関節痛が出現し、Henoch-Schönlein 紫斑病と診断された。安静のみで症状は改善したが、紫斑病の発症から 8 週後の尿検査で尿蛋白、尿潜血がみられたことから、紫斑病性腎炎が疑われた。また、ADPKD の家族歴があり、腹部 MRI で両側腎に多数の嚢胞を認めたことから、ADPKD と診断した。全身麻酔下で外科的腎生検を行い、紫斑病性腎炎 International Study of Kidney Disease in Children (ISKDC) 分類 Grade IIIb と診断した。カクテル療法を実施して、臨床的寛解が得られたため、54 病日に退院となった。これまでに ADPKD に紫斑病性腎炎を合併した報告例は我々が検索した限り存在せず、今後の腎機能の推移について、長期的な注意深い経過観察が必要と考えられた。

序 言

ADPKD は、腎に多数の嚢胞が進行性に増加する遺伝性腎疾患であり、原因遺伝子として polycystin 1 (*PKD1*) と polycystin 2 (*PKD2*) が知られており、85% に *PKD1*、15% に *PKD2* の変異がみられる¹⁾。また、肝臓、脾臓、中枢神経系、動脈瘤などの様々な異常を合併することが知られている。一般的に 30~40 歳代までは無症状で経過することが多いが、血尿、腰背部痛、腹部膨満、高血圧

などの症状が出現し、約半数が 70 歳代までに末期腎不全に至る²⁾。したがって、腎予後は不良な疾患であるが、無症候性に経過する期間も比較的長期にわたることが特徴である。一方で、ADPKD に他の腎疾患を合併した症例においては、合併疾患が腎予後に影響を及ぼす可能性が推察されるが、これまでに、数例の症例報告が散見されるのみである³⁾。今回、我々は画像検査、家族歴より ADPKD を診断し、臨床経過、腎生検にて紫斑病性腎炎の合併を診断し得た 1 小児例を経験したので、その臨床経過に文献的考察を加えて報告する。

症 例

7 歳の女兒。在胎 38 週 5 日、2386 g (-1.5 SD) と低出生体重にて出生した。成長・発達に異常はなく、当科受診時は身長 130.2 cm (+1.9 SD)、体重 22.6 kg (-2.0 SD) と低身長もなかった。先天性白内障がみられたが、血管性紫斑病の発症以前に尿検査の異常や多発性嚢胞腎は指摘されていない。家族歴としては母、母方叔父、母方祖母に ADPKD を認めている。現病歴は、発熱と咽頭痛のために近医を受診した際に、溶連菌感染症と診断され、アモキシシリンを処方された。約 3 週間後に下腿の微小出血斑、下肢痛が出現したことから、Henoch-Schönlein 紫斑病と診断された。自宅安静により無投薬にて出血斑、下肢痛は軽快したが、発病から 8 週間後に尿蛋白 3+、潜血 2+ の尿異常が出現した。紫斑病性腎炎の発症が疑われ、当科に紹介された。入院時の検査所見を表 1 に示す。紫斑病性腎炎の診断、および治療方針の検討のための腎組織検査が必要と考えられた。しかし、ADPKD の家族歴があったため、腎形態を評価する目的で腹部 MRI を施行したところ、両側腎に多数の数 mm~1 cm の小

近畿大学医学部小児科学教室

連絡著者：〒589-8511 大阪狭山市大野東 377-2

近畿大学医学部小児科学教室 竹村 司

E-mail: tsukasa@med.kindai.ac.jp

doi.org/10.3165/jjpn.cr.2015.0083

Key words: 常染色体優性多発性嚢胞腎 / 紫斑病性腎炎 / 遺伝性腎疾患 / 腎機能

表1 入院時検査所見

尿		生化学		凝固	
比重	1.305	CRP	0.095 mg/dl	APTT	33.8 s
pH	5.5	Na	142 mEq/dl	PT-INR	1
蛋白	4+	K	4.1 mEq/dl	第 XIII 因子活性	90%
潜血	2+	Cl	106 mEq/dl		
赤血球	5~9/HPF	Ca	9.9 mg/dl	免疫	
白血球	1~4/HPF	BUN	14 mg/dl	IgA	202 mg/dl
1 日尿蛋白	1.65 g/day	Cr	0.38 mg/dl	IgG	770 mg/dl
β 2-MG	103 μ g/day	TP	6.3 g/dl	IgE	8 IU/ml
		ALB	4.2 g/dl	C3	101 mg/dl
血算		GOT	21 IU/L	C4	18 mg/dl
WBC	5300/ μ l	GPT	8 IU/L	CH50	45.2 U/ml
RBC	424 万 /mm ³	T.Chol	206 mg/dl		
Hb	12.9 g/dl	TG	215 mg/dl		
HCT	36.40%	シスタチン C	0.91 mg/L		
PLT	27.9 万 /mm ³

図1 腹部MRI

肝嚢胞は認めず、両側腎に多数の小嚢胞がみられた。
腎容積 右：92.1 ml 左：107.1 ml

嚢胞を認めたことから本症例も ADPKD であることが判明した(図1)。そのため、全身麻酔下で外科的腎生検を実施した。採取された糸球体は34個であり、腎糸球体に中等度のメサングウム細胞の増殖と基質の増生、2個の糸球体で半月体形成がみられ、免疫組織染色でメサングウム領域を中心としたIgA, C3の沈着を認めた。硬化糸球体はなかった。血管病変はなく一部に尿細管の萎縮、拡張を認めた。以上より、紫斑病性腎炎ISKDC分類Grade IIIbと診断した(図2)。プレドニゾロン、シクロホスファミド、アンギオテンシン変換酵素阻害薬(ACEI)、ワルファリンカリウムによるカクテル療法を開始したと

表2 治療開始後経過表

ころ、23病日に尿蛋白、潜血ともに陰性となり、臨床的寛解が得られたため、54病日に外来フォローとなった(表2)。退院後、1か月に1回、外来にて追跡しているが、腎機能異常なく寛解を維持している。ADPKDについては定期的に、MRIによる嚢胞性病変の増加・増大についての評価を継続しているが、初回MRIより1年の時点では、明らかな嚢胞病変の増大はなく、今後も追跡を続ける方針である。

考 察

ADPKDは尿細管上皮細胞の絨毛に局在する polycystin 1, polycystin 2 の異常による機能不全から腎に多数の嚢胞を形成し、腎容積の拡大とともに腎機能低下を来す¹⁾。本疾患は家族性が確認されている場合、超音波断層像で両腎に嚢胞がそれぞれ3個以上、またはCT, MRI

図2 腎病理所見

- a : Periodic acid-Schiff(PAS)染色×400 倍
 b : 抗 IgA 抗体による免疫組織染色
 c : 抗 C3 抗体による免疫組織染色
 d : Periodic acid-methenamine-silver stain (PAM) 染色×200 倍

で、両腎に嚢胞がそれぞれ5個以上確認されることにより診断される⁴⁾。本症例においては、家族歴、および、画像検査所見より ADPKD と診断し得たため、遺伝子検査は実施しなかった。ADPKD は嚢胞容積の拡大が速い症例ほど腎機能障害が早期より出現することが報告されている⁵⁾。嚢胞の進展にはバソプレッシンを介した cAMP の増加が関与し、バソプレッシン分泌刺激の抑制が嚢胞拡大を抑制することが明らかとなり、バソプレッシン V2 受容体拮抗薬であるトルバプタンの投与が腎代替療法の導入を遅らせることが報告されている⁶⁾⁷⁾。本症例はまだ、若年小児であり、腎容積の拡大傾向は顕著でなく、水分管理の問題もあり現時点での投与は不要と考えている。脱水による腎機能の増悪、尿路結石や嚢胞感染の予防のためにも水分摂取は重要であり、本症例においては、適切な水分摂取の励行を指導している。また、アンジオテンシン II 受容体拮抗薬 (ARB) は腎機能の保護に有用との報告があり⁸⁾、本症例では、カンデサルタン 4 mg の内服を継続して、嚢胞の拡大、腎機能を慎重に評価しつつ、追跡を続ける方針である。ADPKD の 15 歳以下での臨床症状の発現は 2% のみと報告されており⁹⁾、本症例においても、Henoch-Schönlein 紫斑病発症以前に

尿検査の異常を指摘されたことはなく、カクテル療法を実施して寛解が得られている点より、今回の血尿、蛋白尿は紫斑病性腎炎に伴う所見であったと考えられた。ADPKD に合併する腎疾患としては、微小変化型ネフローゼ症候群、膜性腎症、巣状糸球体硬化症、IgA 腎症、ANCA 関連腎炎、ループス腎炎、糖尿病腎症、アミロイド腎などが報告されているが³⁾、紫斑病性腎炎を合併した症例は我々が検索した限り、存在しなかった。加えて、本症例の予後を予測しうるような ADPKD の腎疾患合併について長期の腎機能予後について言及した文献はなかった。一方、ADPKD や IgA 腎症の患者は健常者よりも血管硬化度が高く、動脈硬化病変の進行が強いとの報告がある¹⁰⁾。したがって、本症例は現時点で血管病変はないが、ADPKD に IgA 腎症の類縁疾患である紫斑病性腎炎を合併したことにより、今後動脈硬化病変が進行する可能性が考えられる。また、ADPKD における嚢胞病変、腎障害の進行は、Interleukin-1 β (IL-1 β)、IL-2、Tumor Necrosis Factor- α (TNF α) といったマクロファージや T 細胞に関連する炎症性サイトカインによる腎内の炎症機転が増悪させることも示されており¹¹⁾¹²⁾、本症例のような糸球体腎炎の合併は長期予後の増悪因子となる可能性

も示唆される。

結 語

本症例はこれまでに報告のない ADPKD に紫斑病性腎炎を合併した非常にまれな症例であった。今後の紫斑病性腎炎に罹患したことによる嚢胞腎の進行、および腎機能の変化について慎重な追跡が必要と考えられる。

「日本小児腎臓病学会の定める基準に基づく利益相反に関する開示事項はありません。」

文 献

- 1) Grantham JJ: Clinical practice. Autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med* 2008; 359: 1477-1485.
- 2) Higashihara E, Nutahara K, Kojima M, Tamakoshi A, Yoshiyuki O, Sakai H, Kurokawa K: Prevalence and renal prognosis of diagnosed autosomal dominant polycystic kidney disease in Japan. *Nephron* 1998; 80: 421-427.
- 3) Hiura T, Yamazaki H, Saeki T, Kawabe S, Ueno M, Nishi S, Miyamura S, Gejyo F: Nephrotic syndrome and IgA nephropathy in polycystic kidney disease. *Clin Exp Nephrol* 2006; 10: 136-139.
- 4) 厚生労働省進行性腎障害調査研究班：多発性嚢胞腎診療指針。日腎会誌 2011; 53: 556-563.
- 5) Grantham JJ, Chapman AB, Torres VE: Volume progression in autosomal dominant polycystic kidney disease: the major factor determining clinical outcomes. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006; 1: 148-157.
- 6) Muto S, Kawano H, Higashihara E, Narita I, Ubara Y, Matsuzaki T, Ouyang J, Torres VE, Horie S: The effect of tolvaptan on autosomal dominant polycystic kidney disease patients a subgroup analysis of the Japanese patient subset from TEMPO 3:4 trial. *Clin Exp Nephrol* 2015; 19: 867-877.
- 7) Torres VE, Chapman AB, Devuyst O, Gansevoort RT, Grantham JJ, Higashihara E, Perrone RD, Krasa HB, Ouyang J, Czerwiec FS; TEMPO 3:4 Trial Investigators: Tolvaptan in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med* 2012; 367: 2407-2418.
- 8) Nutahara K, Higashihara E, Horie S, Kamura K, Tsuchiya K, Mochizuki T, Hosoya T, Nakayama T, Yamamoto N, Higaki Y, Shimizu T: Calcium channel blocker versus angiotensin II receptor blocker in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Nephron Clin Pract* 2005; 99: c18-23.
- 9) Chung EM, Conran RM, Schroeder JW, Rohena-Quinquilla IR, Rooks VJ: From the radiologic pathology archives: pediatric polycystic kidney disease and other ciliopathies: radiologic-pathologic correlation. *Radiographics* 2014; 34: 155-178.
- 10) Késői I, Sági B, Tóth OI, Vas T, Fazekas A, Kovács T, Pintér T, Wittmann I, Nagy J: Different effect of IgA nephropathy and polycystic kidney disease on arterial stiffness. *Kidney Blood Press Res* 2011; 34: 158-166.
- 11) Gardner KD, Burnside JS, Elzinga LW, Locksley RM: Cytokines in fluids from polycystic kidneys. *Kidney Int* 1991; 39: 718-724.
- 12) Ye M, Grant M, Sharma M, Elzinga L, Swan S, Torres VE, Grantham JJ: Cyst fluid from human autosomal dominant polycystic kidneys promotes cyst formation and expansion by renal epithelial cells in vitro. *J Am Soc Nephrol* 1992; 3: 984-994.

A case of Henoch-Schönlein purpura nephritis with autosomal dominant polycystic kidney disease

Tomohiro Nagata, Tomoki Miyazawa, Takuji Enya, Hitomi Nishi,
Keisuke Sugimoto, Mitsuru Okada, Tsukasa Takemura

Department of Pediatrics, Kinki University Faculty of Medicine

We encountered a case of autosomal dominant polycystic kidney disease (ADPKD) complicated by Henoch-Schönlein purpura nephritis (HSPN). A 7-year-old-girl developed Henoch-Schönlein purpura, manifesting purpura of lower extremities and arthralgia after streptococcal infection. She showed proteinuria together with microscopic hematuria thereafter, leading to diagnosis HSPN. Existence of ADPKD was revealed by family history and MRI. Open biopsy was performed and diagnosed HSPN (ISKDC grade IIIb). She was treated by multiple drug cocktail therapy, achieving remission. To our knowledge, this association has not been reported. Renal prognosis of ADPKD may be altered by complication of HSPN, thus careful follow-up of renal function could be required for long period.

Key words: autosomal dominant polycystic kidney disease (ADPKD), Henoch-Schönlein purpura nephritis (HSPN), genetic kidney disease, renal function

J-STAGE Advance published date: March 8, 2016