●症例報告●

溶連菌感染後に急性糸球体腎炎，紫斑病性腎炎を引き続き発症した 1 例

武市 実奈^{1,2}・黒川 麻里¹・塩穴 真一^{1,3}・郭 義胤¹

(受付日：2020 年 5 月 12 日 採用日：2020 年 11 月 25 日)

要 旨

A 群 β 溶血性連鎖球菌(溶連菌)感染を契機として，溶連菌感染後急性糸球体腎炎(post-streptococcal acute glomerulonephritis: PSAGN)，IgA 血管炎(IgA vasculitis: IgAV)，紫斑病性腎炎(Henoch-Schönlein purpura nephritis: HSPN)が発症することはよく知られているが，各疾患が合併した報告は多くない．今回，溶連菌感染後に IgAV を発症し，急性腎炎症候群とその後さらにネフローゼ症候群を引き続き合併した症例を経験した．腎生検ではメサングウム増殖に管内増殖や半月体形成を伴う急性期病変と IgA, C3 の沈着，上皮下の hump が認められ，PSAGN と HSPN との両疾患の所見に一致していた．溶連菌感染後に PSAGN と HSPN を合併した過去の報告では，これらの合併症はほぼ同時に発症していた．しかし，今回の症例ではこれらの合併症は順次発症しており，既報とは異なる病態生理が推測された．HSPN はステロイドパルス，カクテル療法により血尿蛋白尿が消失し，再生検で組織学的にも改善していた．

序 言

A 群 β 溶血性連鎖球菌(溶連菌)感染後に急性糸球体腎炎(post-streptococcal acute glomerulonephritis: PSAGN)や IgA 血管炎(IgA vasculitis: IgAV)を発症することはよく知られている¹⁾⁻³⁾．また紫斑病性腎炎(Henoch-Schönlein purpura nephritis: HSPN)は IgAV の 30~50% の患者に発症し，重症化することも少なくない重要な合併症であ

る⁴⁾．溶連菌感染後に IgAV を発症し，腎炎を合併した場合に PSAGN であるか HSPN であるか診断が難しい例が報告されている⁵⁾．今回，溶連菌感染後の IgAV に PSAGN を発症し，その病勢が改善した後に引き続いて HSPN によるネフローゼ症候群を合併したと思われる興味深い症例を経験したので報告する．組織学的にも PSAGN と HSPN 両疾患の特徴を有し，両疾患の合併と推測された．

症 例

症例：3 歳 5 か月，男児

主訴：血尿，蛋白尿

既往歴：気管支喘息で入院歴あり

家族歴：姉(9 歳)：2 週間前に溶連菌感染症罹患，兄(6 歳)：本児入院数日前より下肢痛，陰囊腫脹あり IgAV と診断されていた．

生活歴：保育園通園中．溶連菌感染症の流行あり．

現病歴：X-1 月中旬に気管支喘息発作があった．X-1 月 25 日頭痛が出現し，28 日下肢の紫斑，四肢の疼痛，腹痛が出現し紹介医を受診した．IgAV と診断されプレドニゾロン(prednisolone: PSL)内服を開始したが X 月 2 日に腹痛・嘔吐が再燃し，食欲低下と顔面腫脹を認め 4 日に前医を再診し，ベタメタゾンを投与された．5 日の検尿で尿蛋白 3+，潜血 3+ を認め HSPN の合併を疑われ当科へ紹介され入院した．

入院時身体所見：身長 96.5 cm(+0.1 SD)，体重 15.5 kg (平常時 16 kg)，体温 37.0℃，血圧 97/64 mmHg，脈拍 92/分，意識清明，眼瞼浮腫軽度あり，イチゴ舌あり，硬口蓋点状出血あり，呼吸音減弱なし，清，心音 整，心雑音なし，腹部平坦軟，腸蠕動音聴取，圧痛なし，関節痛なし，関節腫脹軽度あり，下腿軽度浮腫あり，耳・顔

¹ 福岡市立こども病院腎疾患科，² 地域医療機能推進機構九州病院小児科，³ 大分県立病院小児科

連絡著者：〒813-0017 福岡市東区香椎照葉 5 丁目 1 番 1 号 福岡市立こども病院腎疾患科 郭 義胤

E-mail: kaku.y@fcho.jp

doi.org/10.3165/jjpn.cr.2020.0176

Key words: 溶連菌感染 / IgA 血管炎 / 溶連菌感染後急性糸球体腎炎 / 紫斑病性腎炎

表 1 入院時検査所見

〈血算〉		〈生化学〉		〈免疫〉		〈尿検査〉	
WBC	6900 / μ l	TP	6.3 g/dl	IgG	1248 mg/dl	比重	1.018
RBC	339×10^4 / μ l	Alb	3 g/dl	IgA	307 mg/dl	蛋白	2+
Hb	8.8 g/dl	BUN	77 mg/dl	IgM	158 mg/dl	潜血	3+
Hct	26.4 %	Cr	0.70 mg/dl	C3	23 mg/dl	U-P/Cr	1.34 g/gCr
Plt	28.4×10^4 / μ l	eGFR	47.4 ml/min/1.73 m ²	C4	20 mg/dl	RBC	30-40 /HPF
		UA	9.7 mg/dl	CH50	14.8 IU/ml	顆粒円柱	3+
〈凝固〉		Na	135 mEq/L	ASO	805 IU/ml	口ウ様円柱	2+
PT-INR	0.88	K	5.6 mEq/L	抗核抗体	<40 倍		
APTT	23.6 秒	Cl	103 mEq/L	PR3-ANCA	<1.0 U/ml		
Fbg	116 mg/dl	CRP	0.37 mg/dl	MPO-ANCA	<1.0 U/ml		
FDP	35 μ g/ml						
XIII 因子	28 %

図 1 入院後経過

HDC: hydrocortisone, PSL: prednisolone, ABPC: ampicillin

面に点状紫斑，四肢に隆起を伴う点状～斑状紫斑を多数認めた。

入院時検査結果(表 1)：血尿と中等度蛋白尿，FDP 上昇，血液凝固 XIII 因子低下，腎機能障害(血清 Cr 0.70 mg/dl，eGFR 47.4 ml/min/1.73 m²)，ASO 上昇，低補体血症(C3 23 mg/dl)を認め，腹部超音波検査で腸管壁肥厚，浮腫を認めた。

入院後経過(図 1)：臨床経過と検査結果から溶連菌感染後に IgAV を発症し，さらに急性糸球体腎炎症候群を合併したと判断した。IgAV の腹部症状，関節症状に対してハイドロコチゾン(5 mg/kg/回，1 日 4 回)を投与し，安静と塩分制限を指示した。その後腎機能は改善し入院 7 日目に血清 Cr は 0.35 mg/dl まで低下した(eGFR 91.9 ml/min/1.73 m²)。四肢痛や腹痛も改善し入院 5 日

図2 腎病理組織所見：(A：光学顕微鏡，B：電子顕微鏡，C，D：蛍光抗体法 (IF))
A：糸球体総数 32 個，管内細胞増多を 16 個，メサンギウム細胞増多を 28 個，半月体形成を 5 個の糸球体で認めた (PAM 染色， $\times 400$ 倍)．B：メサンギウムに高電子密度沈着物 (electron dense deposit: EDD) および hump を認めた (矢印)．C：IgA がメサンギウム領域に沈着，D：C3 の血管係蹄への沈着を認めた．
IF: immunofluorescence

目より PSL 1 mg/kg/day 内服へ変更した．入院後尿蛋白は徐々に増加していたが，入院 9 日目より肉眼的血尿が出現し，尿蛋白は 779 mg/dl に増加し (U-P/Cr 33.7 g/gCr)，血清アルブミンは低下してネフローゼ症候群を呈した．腹部症状や関節症状の増悪はみられなかった．尿量減少，全身の浮腫，高血圧がみられたためフロセミド，ニフェジピンを投与したが，その後徐々に尿蛋白は減少し，尿量は増加，血圧も安定した．IgAV に対する PSL は当科の治療方針 (PSL 1 mg/kg を 2 週間投与，その後漸減中止) に従って入院 15 日目から漸減し中止した．血清 C3 は入院 8 日目から上昇傾向となり 22 日目には 134 mg/dl と正常化した．紫斑は安静解除に伴い増悪と寛解を反復したが腹部症状，関節症状の再燃はみられなかった．

低蛋白血症 (Alb 2.0~2.4 g/dl) と蛋白尿 (U-P/Cr 5.0 g/gCr 前後)，肉眼的血尿，軽度腎機能障害 (Cr 0.3~0.4 mg/dl，eGFR 80.8~106.7 ml/min/1.73 m²) が遷延しており，確定診断および治療方針決定のため入院 44 日目に腎生検を行った．糸球体 32 個中 28 個に病変がみられ，

メサンギウム増殖に管内増殖や半月体形成を伴う急性期病変とともに，IgA がメサンギウムに，IgM，C3 が係蹄壁に沈着し，電顕でメサンギウムに electron dense deposit (EDD) および hump が認められ，PSAGN と HSPN (ISKDC 分類 IIIb) の両疾患に一致した結果であった (図 2)．入院 57 日目よりステロイドパルス (メチルプレドニゾロン 30 mg/kg 週 3 回) 3 クールとカクテル療法 (ステロイドパルス終了後は PSL 1 mg/kg 連日 4 週，その後漸減して約 1 年間ステロイド投与，ミゾリビン 6 mg/kg/day を 1 年間投与，ジビリダモール 5 mg/kg/day とエナラプリル 0.08 mg/kg/day を 2 年間投与) を開始した．抗凝固療法としてパルス中はワーファリンを併用した．ステロイドパルス療法終了時には血清 Cr は 0.3 mg/dl 以下となり，尿蛋白は減少し，低蛋白血症も改善した．退院時 (入院 135 日目) は尿蛋白 $\pm$ 1+，U-P/Cr 0.3 g/gCr 前後，潜血 2+ であり，腎機能は Cr 0.23 mg/dl (eGFR 138.3 ml/min/1.73 m²) まで改善した．微小血尿と軽度蛋白尿が続いたがその後消失し，PSL とミゾリビンは 1 年後に中止し，2 年後の再腎生検では糸球体総数 75

個のうち 69 個は正常で半月体形成や管内増殖、メサンギウムの増殖は著明に改善していたが、糸球体硬化などの慢性期所見がみられた (ISKDC 分類 II)。現在エナラプリルの投与を継続し血尿蛋白尿は陰性である。

考 察

本症例は溶連菌感染後に IgAV を発症し、その後、乏尿、全身性浮腫、血尿、腎機能障害、低補体血症を呈し、支持療法で症状は改善傾向であることから、まず PSAGN による急性糸球体腎炎症候群であると推定した。しかし、その後誘因なく肉眼的血尿が出現し蛋白尿が増悪してネフローゼ症候群を呈したため、PSAGN に引き続いて HSPN が合併したのではないかと推測した。さらに 2 週間、中等度蛋白尿、軽度腎機能障害が遷延したため確定診断を目的に腎生検を行い PSAGN と HSPN の両疾患に一致した組織像を認め、この 2 つの疾患が引き続いて二相性に出現したと判断した。このような経過は稀で貴重な症例である。

HSPN は 30～50% で上気道症状が先行し、細菌やウイルス感染症の関与のほか、薬剤、ワクチン、虫咬症、食物抗原などが誘因として挙げられる⁶⁾。溶連菌感染による症例は約 30～35% で²⁾³⁾、初発症状出現後、4～6 週間以内に約 30～60% で腎炎を発症する⁶⁾⁷⁾。腎炎が本疾患の予後を規定し、多くは自然軽快するが、発症時の高度蛋白尿や肉眼的血尿、ネフローゼ症候群、急性腎不全を来す症例が末期腎不全に至るリスクが高いといわれている⁸⁾。

一方、PSAGN は溶連菌感染により引き起こされ、血尿、乏尿・浮腫、高血圧を三主徴とし、急性腎炎症候群の 80～90% を占める代表疾患である。Nephritis-associated streptococcal plasmin receptor (NAPlr) や streptococcal pyogenic exotoxin B (SpeB) といった腎炎惹起性溶連菌関連抗原と、これに対する抗体が形成する免疫複合体が糸球体に沈着することにより惹起される液性免疫反応を主体とした免疫複合体疾患と考えられている^{1)9)–12)}。感染から腎炎発症までの潜伏期間は、咽頭炎では 1～2 週間、皮膚感染症では 3～6 週間とされる。ネフローゼ症候群を呈することは 2～4% と稀で¹³⁾、90% 前後の症例では腎機能の後遺症なく回復する。

本症例の腎生検所見では、メサンギウム増殖を主体とし、半数に管内増殖を伴い一部に半月体形成を認めた。血管係蹄内に単球をはじめとする白血球浸潤がみられ、電子顕微鏡で上皮下に EDD を認めて PSAGN の急性期から回復期の所見と一致した。一方で IgA の有意なメ

サンギウムへの沈着も認め HSPN の所見とも一致した。溶連菌感染と IgAV の後に出現した急性腎炎が改善傾向を示した後に、肉眼的血尿が出現しネフローゼ症候群を呈した二相性の臨床経過も考慮し本例は PSAGN と HSPN の合併であると判断した。

PSAGN と HSPN との合併が疑われる症例については過去に多数の報告があるが、管内増殖や半月体形成、C3 の沈着は PSAGN だけでなく HSPN にもみられ鑑別に苦慮することが多い。溶連菌感染後に IgAV 様の臨床症状を呈する PSAGN の報告もある¹⁴⁾。Motoyama ら¹⁵⁾ は、初期に低補体血症を来した IgAV 10 症例のうち 8 例が腎炎を発症し 1 症例に腎生検を施行し、HSPN に PSAGN を合併したと報告した。この症例では、IgAV 発症初期より腎炎が持続しており、発症 2 年後に溶連菌による上気道炎を契機に低補体血症を呈して PSAGN を合併し、一時的に腎機能障害と尿所見の悪化を認めていた。Kim ら⁵⁾ は急性腎炎とネフローゼ症候群を同時期に呈した IgAV 症例を報告している。臨床経過からは HSPN を疑われたが、咽頭培養で溶連菌陽性であることや C3 低値であること、電顕所見で hump を認めていたことから最終的には PSAGN が否定できないと考察している。HSPN について先行感染や C3 低値を伴う症例について水野¹⁶⁾ が 87 例で検討している。発症後 1 か月以内の ASO 有意上昇は 50%、C3 低値は 11% で、その中には溶連菌感染後に C3 低値を呈し急性腎炎症候群、ネフローゼ症候群を同時期に発症した HSPN 症例もみられる。一方で IgAV 216 例のうち C3 低下がみられたのは溶連菌感染による咽頭炎とその後 PSAGN を合併した 4 例のみであったと Chang ら¹⁷⁾ は報告している。これまでの報告では PSAGN と HSPN の合併を疑われた例のほとんどは腎機能障害と蛋白尿の増悪が同時に起こっている。HSPN と考えられたが古典経路の関与が示唆された症例¹⁶⁾ や、溶連菌感染後の T 細胞サブセット変化により B 細胞の抗体産生能が変化することが PSAGN と HSPN の合併に関与していると推測された症例¹⁸⁾ が報告されているが、経時的な発症についての機序は明らかとなっていない。本症例は溶連菌に感染し IgAV を発症したのち、浮腫や乏尿、腎機能障害、高血圧を来し C3 低値を伴った PSAGN と考えられた急性腎炎症候群の第一段階と、その症状が改善したのちに高度蛋白尿と肉眼的血尿が出現しネフローゼ症候群を呈した HSPN と考えられた第二段階との二相性の病態を経ており特徴的であった。1 か月以上経過しても中等度蛋白尿と軽度腎機能障害が持続していたことから腎生検を施行した。高度な増

殖所見を示した腎生検所見と腎機能障害、肉眼的血尿、蛋白尿が遷延していたことから積極的にステロイドパルス+カクテル療法を行い尿所見、病理所見ともに改善した。しかし、再生検で組織所見は改善していたが慢性所見も認められ、今後も長期的な観察を行う方針である。

結 論

溶連菌感染後にIgAVを発症し、その後PSAGNを発症、さらにネフローゼ症候群を呈するHSPNを続発したと思われる1例を経験した。腎生検ではPSAGNとHSPNの両疾患に矛盾しない所見であり、HSPNに対して積極的に治療を行い良好な結果を得た。溶連菌感染後にIgAVを発症し腎炎を合併する場合PSAGNとHSPNとの鑑別は困難だが、経時的にPSAGNとHSPNとの2つの病態を呈する症例が存在し、診断と治療介入する時期を逸しないことで腎予後の改善が期待できる。

「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) 大友義之：急性感染後糸球体腎炎。小児腎臓病学 改訂第2版。日本小児腎臓病学会 編，東京，診断と治療社，2017；226-229。
- 2) Masuda M, Nakanishi K, Yoshizawa N, Iijima K, Yoshikawa N: Group A streptococcal antigen in the glomeruli of children with Henoch-Schönlein nephritis. *Am J Kidney Dis* 2003; 41: 366-370.
- 3) 武田修明，金澤房子，木元康生，西田吉伸，藤原充弘，渡部晋一，中田庸平，脇研自，佐々木博，亀山順治，馬場清，田中陸男：Henoch-Schönlein 紫斑病と溶連菌感染との関連性について。小児臨 2000; 53: 1473-1477.
- 4) Pohl M: Henoch-Schönlein purpura nephritis. *Pediatr Nephrol* 2015; 30: 245-252.
- 5) Kim CK, Aikawa M, Makker SP: Electron-dense subepithelial glomerular deposits in Henoch-Schönlein purpura syndrome. *Arch Pathol Lab Med* 1979; 103: 595-598.
- 6) Kawasaki Y, Suzuki H: Henoch-Schönlein Nephritis. *Comprehensive Pediatric Nephrology*. Mosby, 2008: 343-351.
- 7) Kaku Y, Nohara K, Honda S: Renal involvement in Henoch-Schönlein purpura: a multivariate analysis of prognostic factors. *Kidney Int* 1998; 53: 1755-1759.
- 8) Trnka P: Henoch-Schönlein purpura in children. *J Paediatr Child Health* 2013; 49: 995-1003.
- 9) Yoshizawa N, Yamakami K, Fujino M, Oda T, Tamura K, Matsumoto K, Sugisaki T, Boyle MD: Nephritis-associated plasmin receptor and acute poststreptococcal glomerulonephritis: characterization of the antigen and associated immune response. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 1785-1793.
- 10) Oda T, Yoshizawa N, Yamakami K, Tamura K, Kuroki A, Sugisaki T, Sawanobori E, Higashida K, Ohtomo Y, Hotta O, Kumagai H, Miura S: Localization of nephritis-associated plasmin receptor in acute poststreptococcal glomerulonephritis. *Hum Pathol* 2010; 41: 1276-1285.
- 11) Cu GA, Mezzano S, Bannan JD, Zabriskie JB: Immunohistochemical and serological evidence for the role of streptococcal proteinase in acute post-streptococcal glomerulonephritis. *Kidney Int* 1998; 54: 819-826.
- 12) Poon-King R, Bannan J, Viteri A, Cu G, Zabriskie JB: Identification of an extracellular plasmin binding protein from nephritogenic streptococci. *J Exp Med* 1993; 178: 759-763.
- 13) Eison TM, Ault BH, Jones DP, Chesney RW, Wyatt RJ: Post-streptococcal acute glomerulonephritis in children: clinical features and pathogenesis. *Pediatr Nephrol* 2011; 26: 165-180.
- 14) 清保博，黒川聡子，盛武浩，大野拓郎，西口俊裕，三宅和昭，浜田恵亮：Henoch-Schönlein 紫斑病の臨床像を呈した溶連菌感染後急性糸球体腎炎の1例。日小児会誌 1995; 99: 1476-1480.
- 15) Motoyama O, Iitaka K: Henoch-Schönlein purpura with hypocomplementemia in children. *Pediatr Int* 2005; 47: 39-42.
- 16) 水野愛子：Henoch-Schönlein 紫斑病性腎炎—87例の臨床病理学的検討—。日小児会誌 1982; 86: 1455-1465.
- 17) Chang WL, Yang YH, Wang LC, Lin YT, Chiang BL: Renal manifestations in Henoch-Schönlein purpura: a 10-year clinical study. *Pediatr Nephrol* 2005; 20: 1269-1272.
- 18) Onisawa S, Morishima N, Ichimura T: Concurrent poststreptococcal acute glomerulonephritis and Schönlein-Henoch purpura: *Acta Paediatr Jpn* 1989; 31: 487-492.

A case of IgA vasculitis, acute glomerulonephritis and Henoch-Schönlein purpura nephritis:
successional complications of streptococcal infection

Mina Takeichi^{1,2}, Mari Kurokawa¹, Shinichi Shiona^{1,3}, Yoshitsugu Kaku¹

¹Department of Nephrology, Fukuoka Children's Hospital

²Department of Pediatrics, Japan Community Health care Organization (JCHO), Kyushu Hospital

³Department of Pediatrics, Oita Prefectural Hospital

After infection with group A β -hemolytic streptococci, post-streptococcal acute glomerulonephritis (PSAGN), IgA vasculitis (IgAV), and Henoch-Schönlein purpura nephritis (HSPN) could develop. However, there have been few reports of cases complicated by three. We described an interesting case of IgAV after streptococcal infection, which was associated with acute nephritis syndrome and subsequent nephrotic syndrome. The histology was consistent with both PSAGN and HSPN, showing endocapillary proliferation, crescent formation, IgA and C3 deposition as well as subepithelial hump. In previous reports of concurrent post-streptococcal acute glomerulonephritis and HSPN, these complications developed almost simultaneously. However, in this case, these complications occurred in sequence, and a pathophysiology different from that previously reported was speculated. HSPN was successfully treated with steroid pulse and cocktail therapy and second biopsy after two years revealed also histological improvement.

Key words: streptococcal infection, IgA vasculitis, post-streptococcal acute glomerulonephritis, purpura nephritis