甲状腺機能亢進症に高 Ca 尿症を伴い、蛍光抗体法で IgA 陽性、電子顕微鏡で糸球体係蹄壁のびまん性肥厚を認めた蛋白尿・血尿の女児例

鳥取県立中央病院小児科 岡空輝夫

鳥取大学医学部小児科 佃 宗紀, 福永真紀, 星加忠孝, 瀧川孝子,
本角弘子, 林原 博, 白木和夫

同 医療技術短期大学部 笠置綱清
博愛病院小児科 庄司洋子

要 旨

慢性甲状腺炎や甲状腺機能亢進症において、甲状腺成分を抗原とする免疫複合体が腎糸球体に沈着し、膜性腎症の合併をみることがある。一方、ヒトの糸球体基底膜の厚さは年齢により多少の差異はあるものの、成人で200-400nm(平均300nm)といわれており、糖尿病性腎症において糸球体基底膜が肥厚することは有名である。今回、血尿と蛋白尿を認めた9歳の女児で、甲状腺機能亢進症(いわゆるバセドー病)に高 Ca 尿症(Ca

制限・負荷テストでは吸収性高 Ca 尿症と診断)を伴い、腎生検を施行したところ、IgA の沈着と糸球体基底膜のびまん性肥厚(約700nm)を認めた症例を経験した。極めて珍しい症例と考えられたので、報告するとともに、病態の仮説を提唱した。

序 言

種々の抗原、たとえばDNA¹⁾、溶血性連鎖球菌²⁾、腫瘍抗原³⁾、B型肝炎ウィルス⁴⁾は免疫複合型肝炎の抗原になりうることは周知の事実である。慢性甲状腺炎や甲状腺機能亢進症において免疫複合性腎炎、特に膜性腎症の合併を見ることがあり、その場合甲状腺成分を抗原とする循環免疫複合体が糸球体毛細管係蹄壁基底膜(以下、GBMと略)に沈着し、膜性腎症その他の病変を惹起したと考えられている⁵⁾⁻⁸⁾。一方、ヒトのGBMの厚さは年齢により多少差はあるが、成人で200-400nm(平均300nm)といわれている⁹⁾。今回、血尿と蛋白尿を認めた9歳の女児で、甲状腺機能亢進症と高 Ca 尿症を伴い、腎生検で IgA の沈着とGBMのびまん性肥厚(約700nm)を認めた症例を経験したので報告し、文献的考察を加える。

症 例

症例は13歳の女児。主訴は血尿と蛋白尿。家族

索引用 [見出語]

腎糸球体係蹄壁基底膜、甲状腺機能亢進症、高 Ca 尿症、IgA 腎症

[英文タイトル、著者名、所属]

A case of proteinuria and hematuria with hyperthyroidism and hypercalciuria - The renal biopsy showed IgA deposition and diffuse glomerular basement membrane thickness -

Teruo Okasora¹⁾, Munenori Tsukuda²⁾, Maki Fukunaga²⁾, Tadataka Hoshika²⁾, Takako Takikawa²⁾, Hiroko Motozumi²⁾, Hiroshi Hayashibara²⁾, Kazuo Shiraki²⁾, Tsunakiyo Kasagi³⁾ and Yohko Shoji⁴⁾

1) Department of Pediatrics, Tottori Prefectural Central Hospital

2) Department of Pediatrics, Tottori University School of Medicine

3) Department of Nursing Technology, College of Nursing and Medical Care Technology

4) Department of Pediatrics, Hakuai Hospital

歴に父（腎結石，9歳），母（腎結石，18歳），父方の叔父（腎結石）がある。既往歴には麻疹，水痘がある。現病歴は6歳頃より気管支喘息で，近医にて加療を受けており，現在でも抗アレルギー剤（リザベン），気管支拡張剤を内服中である。昭和60年頃より朝に下腹部痛を訴えることが時々あったが，短期間で軽快するため，放置されていた。昭和63年7月，検尿で潜血陽性（沈渣赤血球多数），蛋白尿100mg/dl指摘されたが，血液検査，排泄性腎盂造影で異常なかった。同年10月での，検尿では異常なく，2～3回/年で経過観察されていた。平成2年4月，腹痛を訴えることが増えてきた。5月，肉眼的血尿を認め，以後血尿（赤血球多数）蛋白尿30mg/dl程度が続く。7月，鳥取大学小児科に紹介され，8月，慢性腎炎を疑われ，腎生検目的に入院した。なお，経過中に多尿傾向は認めていない。

入院時現症は身長151cm，体重35kg，心拍数，108/分，体温36度，血圧130/80mmHg，顔面・下肢には浮腫なし，甲状腺腫（軽度）と収縮期心雑音あり（2LSM Levine III/VI）を認めた以外は異常を認めなかった。

検査所見

1. 入院時検査成績

1. 血液一般				
白血球数	9800/mm ³	赤血球数	498 10 ⁶ /mm ³	Hb 13.7 g/dl
Ht	41.2 %	血小板数	36.8 10 ³ /mm ³	
2. 検尿一般				
蛋白	100 mg/dl	潜血	3+	尿糖 陰性
沈渣 赤血球多数，円柱なし				
3. 血液生化学				
Na	141 mEq/l	K	4.0 mEq/l	Cl 108 mEq/l
BUN	12 mg/dl	Cr	0.6 mg/dl	UA 5.3 mg/dl
Ca	10 mg/dl	P	4.3 mg/dl	TP 7.2 g/dl
ALB	4.3 g/dl	GOT	25 U/l	GPT 43 U/l
ALP	207 U/l	LAP	55 U/l	γGTP 44 U/l
LDH	55 U/l	TC	196 mg/dl	TG 196 mg/dl
IgA	195 mg/dl	IgG	1377 mg/dl	IgM 304 mg/dl
IgE	4910 IU/ml	C3	142 mg/dl	C4 18 mg/dl
HB, Ag	(-)	抗核抗体	(-)	CRP (-)
空腹時血糖	85 mg/dl	β2mg	2.1 mg/dl	
4. 甲状腺機能				
T3	715 ng/dl↑	T4	44.5 ug/dl↑	FT4 23.2 ng/dl
TSH	<0.05 uU/l↓	基礎代謝率+72 %↑	TBII+	52.8 %↑
サイロイドテスト<80 マイクロソームテスト <100				
5. 尿生化				
TP	0.15 g/day	NAG	13.1 U/day↑	Ca 156 mg/day↑
Ca/Cr	0.31↑	FENa	0.71 %	FEK 17.4 %
Ccr	125 ml/min/1.73m ²			

表1 入院時検査成績

入院時検査成績は表1の通りである。これらの結果より，慢性腎炎の疑い，甲状腺機能亢進症および高Ca尿症の疑いと暫定診断し，まず腎生検を施行した。

2. 腎生検所見

1. 光学顕微鏡所見	
軽度のメサンギウム細胞・基質の増殖を認めるのみ	
2. 蛍光抗体法所見	
IgA	毛細血管係蹄壁中心に陽性 (+)
IgG/Fbg	" (±)
その他はすべて陰性: IgM, C3, C4, C1q, Properdin, Secretory IgA	
Thyroxine binding globulin, Thyroglobulin	
3. 電子顕微鏡所見	
GBMのびまん性肥厚 (約700nm)	

表2 腎生検所見のまとめ

経皮的腎生検の結果を表2に示した。すなわち，光学顕微鏡では軽度のメサンギウム細胞・基質の増殖を認めるだけで（図1），尿細管・間質には異常を認めず，Ca沈着も認めなかった。蛍光抗体法では主としてIgAが毛細血管係蹄壁を中心の一部メサンギウムにも陽性であった（図2）。補体成分やThyro-globulinなどは陰性であった。一方，電子顕微鏡ではメサンギウム細胞・基質の増加はなく，また，膜性腎症の特徴的な病変である，上皮細胞下の高電子密度沈着物（以下，EDDと略）は全く認めず，GBMのびまん性肥厚（約700nm，図3），特に緻密層の肥厚を高度に認めた。また，同時期に同じ方法で検体を処理

図1 腎生検（光学顕微鏡，PAM染色，X700）
軽度のメサンギウム細胞・基質の増殖を認めるだけである。

した腎生検症例のGBMの厚さを測定し、表3に示した。それらの症例の基底膜の厚さは200-400nmであった。

図2 腎生検（蛍光抗体法，IgA，X700）
主として糸球体係蹄壁，一部メサンギウム領域にIgAの沈着を認める。

図3 腎生検（電子顕微鏡，X10000）
腎糸球体係蹄壁基底膜のびまん性肥厚を認める（約700nm）。

当科の症例	年齢	性	診断名	GBMの厚さ
本症例	14	女	？	700nm
症例①	11	女	果状分節性糸球体硬化症	300nm
症例②	10	男	溶連菌感染症後急性糸球体腎炎	380nm
症例③	9	女	微小変性型ネフローゼ	270nm
症例④	12	男	果状膜性増殖性腎炎	350nm
症例⑤	11	女	果状メサンギウム増殖性腎炎	290nm

表3 GBMの厚さ（本症例とその他の当科の症例との比較）

3. Ca 負荷テスト

高Ca尿症の確定診断と病型分類のためのCa負荷テストの方法と結果を表4に示した¹⁰⁾。Ca負荷テストの結果で吸収性の高Ca尿症と診断した。

1. Ca負荷試験：
①食塩摂取量を5g/日とし、Ca摂取量200-250mg/日のCa制限を7日間行なう。
②その後CaCl₂ 80mg/kgを経口負荷する。
③負荷前2時間尿、負荷後2時間、4時間尿を採取し、尿Ca/Crを算出する。
2. 病型分類：食事性、吸収性、腎性、骨性の4型に分けられる。
(尿Ca/Cr)

	普通食	カルシウム制限	カルシウム負荷
食事性	0.22↑	0.21↓	0.27↓
吸収性	0.22↑	0.21↓	0.28↑
腎性	0.22↑	0.21↑	0.28↑
骨性	0.22↑	0.21↑	0.28↑
患児	0.31	0.03	0.34

表4 高Ca尿症の確定診断と病型分類

臨床経過

甲状腺機能亢進症の治療のためにメルカゾールを開始したところ、T₃、T₄の低下と共に尿中Caは低下し、甲状腺機能の正常化とともに尿中Caも正常化した（図4）。また尿異常は一時消失したが、メルカゾール開始10か月後の現在も尿異常は続いている。

	85'	86'	87'	88'	89'	90'	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
尿蛋白 (mg/dl)	200	(-)	100	30	(-)	30	(±)	100	(-)	121	20	100	100	(-)				
尿蛋白 (g/day)								0.2	0.2	0.1	0.3	0.1						
血尿 (RBC/HPF)	(-)	(-)	多	(-)	(-)	多	多	多	多	50	20	25	多	(-)				
尿Ca/Cr比								0.31	0.50	0.17	0.08	0.05						
尿Ca定置 (mg/day)								186	163	87	33	22						
BUN (mg/dl)								14		11	9	7						
Cr (mg/dl)								0.2		0.3	0.4	0.4						
T ₃ (ng/dl)	(正常値 75-166 ng/dl)																	
T ₄ (ng/dl)	(正常値 4-11.5 ng/dl)																	
TSH (uIU/ml)	(正常値 0.5-4.0 uIU/ml)																	

図4 経過表

考 察

内因性抗原，例えばDNA¹⁾やB型肝炎ウィルス⁴⁾などはヒトの免疫複合体腎炎のメディエーターとして強く関わりがあるとされ、

Thyroglobulin その他の内因性抗原も動物実験において免疫複合体腎炎を惹起することが報告されている¹¹⁾。さらにヒトにおいても、慢性甲状腺炎に合併して thyroglobulin 抗 thyroglobulin 免疫複合体腎炎の報告がされている^{5) - 8)}。それらは、蛍光抗体法で thyroglobulin が GBM に沿って微細顆粒状に染色され、同部に IgG、時に C3 の沈着を認め、光顕では GBM のびまん性肥厚、電顕では上皮細胞下に高電子密度沈着物を多数認め、臨床的には膜性腎症の形をとることが多いとされている^{5) - 8)}。本症例は光顕でメサンギウム細胞・基質の増殖を認めたが、GBM の肥厚、spike formation を認めない点、蛍光抗体法で IgA が + 程度、IgG、Fbg が ± 程度、毛細血管係蹄壁中心に陽性であったが、補体や thyroglobulin が陰性であった点、電顕で緻密層を中心とする GBM のびまん性肥厚を認めたが、EDD を全く認めなかった点より、膜性腎症とは明かに異なると考えられる。

近年、欧米を中心に、日本でも小児の無症候性血尿症と考えられていたものの中に、尿路結石を証明出来ない、高 Ca 尿症に起因する血尿症がかなりの頻度で存在することが報告されている^{12) 13)}。副甲状腺機能亢進症、尿細管性アシドーシス、副腎皮質機能亢進症、悪性腫瘍、ビタミン D 中毒症などの明らかな高 Ca 尿症を呈する原因がなく、正常の Ca 代謝に異常を生じ、尿中への Ca の排泄が亢進している状態と定義されている。診断の基準としては 1 日尿中 Ca 排泄量が 4 mg/kg 以上、早朝尿で Ca/Cr 比が 0.21 - 0.24 以上とされているが、本症例は 1 日尿中 Ca 排泄量は 156 mg (4.5 mg/kg)、早朝尿の Ca/Cr 比は 0.31 であり、診断基準を満たしている。しかしながら、甲状腺機能亢進症の一部の症例において高 Ca 血症の報告がある点¹⁴⁾、甲状腺ホルモンが腎からの Ca 排泄を促進させる点および本症例において抗甲状腺剤の投与で、甲状腺機能が正常化するに従い尿中 Ca 排泄量が正常化した点より、本症例の高 Ca 尿症は甲状腺機能亢進症に続発したものと考えられた。ただし、

家族歴に尿路結石が多く、特発性高 Ca 尿症が合併している可能性は否定できない。

ヒトの GBM は 3 層からなり、内皮細胞側から内透明層、緻密層、外透明層と呼ばれ、GBM の構成成分は IV、V 型コラーゲン、ヘパラン硫酸プロテオグリカン、ラミニンなどで、緻密層は主に IV 型コラーゲンで構成されている。成人での幅は GBM 全体として約 200 - 400 nm とされているが⁹⁾、GBM の大半は緻密層であり、IV 型コラーゲンの量的増減は GBM の厚さとして表現され、コラーゲンを主体とする網目構造は限外濾過膜としての基本的な役割をなしていると考えられている。GBM のびまん性肥厚を呈する疾患として糖尿病性腎症が有名であり、その場合、高血糖によりグルコースが IV 型コラーゲンに多量に非酵素的に結合し、コラーゲンの重合と架橋をおこし、これにアルブミンや IgG などの蛋白が沈着しやすくなり GBM が肥厚すると考えられている¹⁵⁾。本症例では血糖値は正常で、尿糖が陰性である点より、これらの機序は考えにくい。

図5 病態の仮説

本症例の病態を文献的に検討してみても、説明できない点が多々あるが、病態の仮説を図5に示した。すなわち、私たちは甲状腺自己抗体あるいは甲状腺ホルモン自体が糸球体上皮細胞・内皮細胞を刺激し、IV型コラーゲンの産生を増加させ、GBMの肥厚をもたらすという仮説を提唱したい。甲状腺ホルモンの作用はいろいろな組織、細胞の代謝作用に影響を与え、熱産生、アミノ酸代謝、脂質代謝、蛋白合成などに関与している。腎臓では epidermal growth factor を増加させる作用が知られているが¹⁶⁾、IV型コラーゲン産生を増加させるという報告はまだない。本症例に対し

では1～2年後に再度の腎生検を予定しており、その結果が待たれる所である。また、実験的にラットに甲状腺ホルモン剤を投与し、GBMの厚さを検討すべく、準備中である。

結 び

血尿と蛋白尿を認めた9歳の女兒で、甲状腺機能亢進症と高Ca尿症を伴い、腎生検でIgAの沈着とGBMのびまん性肥厚を認めた症例を報告した。高Ca尿症は甲状腺機能亢進症に続発したものと考えられた。GBMのびまん性肥厚は甲状腺自己抗体あるいは甲状腺ホルモン自体が糸球体上皮細胞・内皮細胞を刺激し、Ⅳ型コラーゲンの産生を増加させ、GBMの肥厚をもたらすという仮説を提唱した。

なお、本論文の要旨は第26回日本小児腎臓病学会（平成3年6月、札幌）において発表した。

文 献

- 1) Koffler D, Agnello V, Thoburn R and Kunkel HG: Systemic lupus erythematosus: Prototype of immune complex nephritis in man. *J Exp Med* 134: 169s-170s, 1971
- 2) Yoshizawa N, Treser G, Sagel I, Ty A, Ahmed U and Lange K: Demonstration of antigenic site in glomeruli of patients with acute poststreptococcal glomerulonephritis by immunofluorescein and immunoferritin technics. *Am J Pathol* 70: 131-150, 1972
- 3) Lewis MG, Loughridge LW and Phillips TM: Immunological studies in nephrotic syndrome associated with extrarenal malignant disease. *Lancet* 2: 134-135, 1971
- 4) Takekoshi Y, Tanaka M, Miyazawa Y, Yoshizawa H, Takahashi K and Mayumi M: Free "small" and IgG associated "large" hepatitis B e antigen in the serum and glomerular capillary walls of two patients with membranous glomerulonephritis. *New Eng J Med* 300: 814-819, 1979
- 5) O'Regan SO, Fong JSC, Kaplan BS, Chadarevian J-P, Lapointe N and Drummond KN: Thyroid antigen-antibody nephritis. *Clin Immunol Immunopathol* 6: 341-346, 1976
- 6) Jordan SC, Johnston WH and Bergstein JM: Immune complex glomerulonephritis mediated by thyroid antigens. *Arch Pathol Lab Med* 102: 530-533, 1978
- 7) Horvath F, Teague P, Gaffney EF, Mars D and Fuller TJ: Thyroid antigen associated immune complex glomerulonephritis in Grave's disease. *Am J Med* 67: 901-904, 1979
- 8) Sato Y, Sasaki M, Kan R, Osaku A, Koyama S, Shibayama S, Sato M, Narumiya K, Takagi T, Nojima M, Sakamaki T, Fujibayashi Y, Uchiyama T, Kajiwarra N and Hatano M: Thyroid antigen-mediated glomerulonephritis in Grave's disease. *Clin Nephrol* 31: 49-52, 1989
- 9) Churg J and Sobin LH: Renal disease. in *Classification and Atlas of Glomerular Disease*. Igaku-Shoin, Tokyo, 1982
- 10) 赤司俊二, 望月 弘: 特発性高Ca尿症と血尿, 厚生省心身障害研究班「小児期腎疾患の早期発見に関する研究」報告: 74-78
- 11) Germuth FG, Rodriguez E, Siddiqui SY, Caren A, Lorelle BS, McGee S, Milano LL and Wise OL: Immune complex disease: VII Experimental mesangiopathic glomerulonephritis produced by chronic immunization with thyloglobulin. *Lab Invest* 38: 404-408,

1978

- 12) Roy S, Stapleton FB, Noe HN and Jerkins G: Hematuria preceding renal calculus formation in children with hypercalciuria. *J Pediatr* 99: 712-715, 1981
- 13) Santos F, Suarez D, Malaga S and Crespo M: Idiopathic hypercalciuria in children: Pathophysiologic considerations of renal and absorptive subtypes. *J Pediatr* 110: 238-243, 1987
- 14) Baxter JD and Bondy PK: Hypercalcemia of thyrotoxicosis. *Ann Int*

Med 65: 429-442, 1965

- 15) Brownlee M, Vlasara H and Cerami A: Nonenzymatic glycosylation and pathogenesis of diabetic complications. *Ann Int Med* 101: 527-537, 1984
- 16) Oppenheimer JH, Schwartz HL, Mariash CN, Kinlaw WB, Wong NCW and Freake HC: Advanced in our understanding of thyroid hormone action at the cellular level. *Endocr Rev* 8: 288-308, 1987