尿所見を欠いた溶連菌感染後急性糸球体腎炎の1症例

杏林大学第一内科学教室

中林 公正[◇] 吉田 雅治 有村 義宏 長沢 俊彦A CASE REPORT OF POSTSTREPTOCOCCAL ACUTE GLOMERULONEPHRITIS
WITHOUT URINARY ABNORMALITIESKimimasa NAKABAYASHI, MD, Masaharu YOSHIDA, MD, Yoshihiro ARIMURA, MD
and Toshihiko NAGASAWA, MD

The First Department of Internal Medicine, Kyorin University School of Medicine

概要 著者らは、33才、女性で、扁桃腺炎罹患後10日間の潜伏期において、浮腫、高血圧で発症し、繰返しおこなった検尿で蛋白（－）、沈渣に異常所見を認めなかつたが、検査上ASO 333Todd単位、CH50 19.5U/ml, C3 14mg/dl, immune complex 15.5μg/ml, T細胞50%, B細胞43%と溶連菌感染後急性糸球体腎炎（PSAGN）を示唆する免疫学的異常所見を呈した症例を経験した。腎炎症状出現後の17日目に腎生検を行なつたところ、光顕でdiffuse mild exudative and proliferative glomerulonephritis, 蛍光でC3のメサンジウム領域へのgranular deposits IgGのGBM上へのlinear patternを認め、組織学的にもPSAGNに一致する所見をえた。その後、本症例を8カ月以上にわたり経過観察しているが、尿は終始異常所見を示さず、免疫学的検査所見も8カ月後にはすべて正常化した。本症例の詳細について報告するとともに、尿所見を欠くPSAGNおよび溶連菌感染後に生じるsubclinicalなPSAGNについて文献的な考察を行なつた。

緒 言

溶連菌感染後急性糸球体腎炎（poststreptococcal acute glomerulonephritis, 以下PSAGNと略す）は、発症の仕方、経過、検査所見より、必ずしも腎組織所見の裏付けがなくても確定診断を下しうる一次性糸球体腎炎である。

今回、著者らは、臨床および検査所見から典型的なPSAGNと思われたが、尿所見を全く欠いたために、腎生検を行なつて光顕、蛍光所見から初めてPSAGNと確定診断を下した1症例を経験した。

このような尿所見を欠くPSAGNが存在するこ

とは、本症のnatural historyや我々が臨床診断上言うところの“いわゆる”慢性腎炎との関連性を知る上に極めて重要なことと思われる。

そこで、本症例の詳細について報告するとともに、尿所見を欠くPSAGNおよびsubclinicalなPSAGNについての文献的考察を試みたので、その結果について報告する。

症 例

患者： 33才、主婦。

主訴： 眼瞼浮腫、全身倦怠感。

家族歴： 特記すべきことなし。

既往歴： 昭和47年に第1子、50年に第2子を出産しているが、とくに蛋白尿や高血圧は認められていない。

〔昭和54年7月14日 第294回関東地方会推薦〕

現病歴： 生来健康であつたが、昭和53年8月10日に39℃の高熱と咽頭痛を認め、近医にて扁桃腺炎の診断で抗生物質の投与を受け、2～3日後にこれらの症状は消失した。8月21日になると、両眼瞼浮腫と全身倦怠感が出現したため、25日に当科外来を受診した。この時血圧は160/90mmHgと高く、体重増加も認められたために、8月29日に精査治療の目的で入院した。

入院時現症： 体温37.2℃、血圧160/100mmHg、体重50kg（健康時は47kg）、眼瞼浮腫を認めたが、黄疸、貧血は存在しなかつた。咽頭は軽度の発赤を呈していたが、扁桃の腫大や膿の附着は認められなかつた。胸部、腹部には異常所見を認めず、また表在リンパ節も触知されなかつた。下肢には軽度の浮腫を認めたが、出血斑等は存在しなかつた。

入院時検査成績（表1）： 検尿を繰返し実施したが、常に尿蛋白はsulfo試験でも（-）で、沈渣では赤血球、白血球とも数視野に1個を認めるのみであつた。検血では異常値を認めず、血沈も正常であつた。血液生化学では、とくに異常値

は認められなかつた。血清学的検査では、CRP（-）、ASO値は2度の測定とも333 Todd単位と上昇していた。免疫学的検査では、免疫グロブリン分画でIgAが492mg/dlと高く、血清補体価はCH50 19.5U/ml、C3 14mg/dlと著明に低値を示していたが、C4は26mg/dlと正常範囲にあつた。血清中immune complex（以下ICと略す、Raji cell免疫蛍光法で測定¹⁾）は15.5μg/mlと高く（健康人は4μg/ml以下）、末梢血リンパ球subpopulationはT細胞（E rosette法）は50%とやや低値を示し、B細胞（EAC rosette法）は43%と増加していた。腎機能検査では、とくに異常値は認められなかつた。

臨床経過（図1）： 入院後も毎日検尿を実施したが、尿には異常所見が認められなかつた。しかし、病歴、現症、検査成績からは、PSAGNが強く示唆されたので、浮腫等の臨床症状が出現してから17日目に腎生検を実施した。その組織所見は、後述するようにPSAGNと診断しうる所見であつた。

そこで、著者らは、尿所見を欠いたPSAGNと

表1. 入院時検査所見

尿：蛋白（-）	血清学的検査：
糖（-）	ASO 333単位
ウロビリノーゲン（±）	CRP（-）
沈渣 RBC 1/数視野	免疫学的検査：
WBC 1/数視野	IgG 2000mg/dl
上皮 1~2/×400	A 492mg/dl
検血：Hb 14.7g/dl	M 198mg/dl
RBC 490×10 ⁴	D 11.2mg/dl
Ht 41%	CH50 19.5U/ml
WBC 7100	C3 14mg/dl
seg 69%	C4 26mg/dl
lymph 28%	Immune Complex 15.5μg/ml
Pts 25×10 ⁴	リンパ球
血沈：13mm（60分）	T細胞（Erosette） 50%
血液生化学：	B細胞（EACrosette） 43%
T.P. 7.9g/dl	腎機能検査：
A/G比 1.26	PSP 40%（15分）
コレステロール 161mg/dl	87%（合計）
Na 140mEq/l	Ccr. 100ml/分
K 3.8mEq/l	尿濃縮 1.039
Cl 106mEq/l	DIP 異常所見（-）
BUN 6mg/dl	
クレアチニン 0.7mg/dl

図1. 症例：33才、女。臨床経過

診断し、安静、塩分制限、消炎酵素薬、抗アレルギー薬等で治療を行ない経過観察したところ、浮腫、高血圧も入院後約 1 週間して消退し、患者は 9 月 11 日に退院した。

以後外来で経過観察しているが、図 1 に示すごとく昭和 54 年 4 月まで完全に尿蛋白は (－) で、沈渣でも 10 月中旬の咽頭痛を伴う感冒時に赤血球 3~4/×400、白血球 1~2/×400 の異常を示した以外は、すべての検尿時で赤血球、白血球とも数視野に 1 個を認めたのみである。この間、患者は自覚的にも、他覚的にも無症状であり、元気に日常生活を送っている。

免疫学的検査所見の経過 (図 1, 2) : 血清 ASO 値は、図 1 に示すごとく、入院時の 333 Todd 単位が 125 Todd 単位と正常化するのに 8 カ月を要した。血清補体価は、C3 と CH50 で経過を追跡したが、C3 は入院時の 14 mg/dl が 1 カ月半後には 82 mg/dl と上昇し、CH50 も入院時の 19.5 U/ml が 2 カ月後には 29.3 U/ml とほぼ正常化した。血中 IC は、図 2 に示すごとく、発症直後には 15.5 µg/ml と有意の上昇を示していたが、1 カ月後には 7 µg/ml と減少し、8 カ月後の本年 4 月には 4 µg/ml と正常範囲にあつた。末梢血リンパ球 subpopulation の比率は、発症直後に T 細胞は 50% と減少し、B 細胞は 43% と増加していたが、発症後 2 カ月目の時点では T 細胞 73%、B 細胞 25% と正常化していた。

図 2. Immune complex とリンパ球 subpopulation の変動

さらに、発症後 8 カ月目でも、T、B 細胞とも同様な値であり、この時点での IgG FcR+T 細胞 (Moretta²⁾ の方法により測定) は 6% と正常値であつた。

これらの ASO 値、血清補体価、IC、リンパ球 subpopulation 比率等の免疫学的検査値の変動は、著者らが今迄に経験している尿所見を伴う顕性の PSAGN で認められる成績に一致している。

腎生検組織所見: 光顕、免疫蛍光法による検索を行なつた。

1) 光顕 (写真 1, 2) ; 糸球体は 8 個含まれており、すべての糸球体がほぼ一様の所見を呈していた。すなわち、写真 1, 2 に示すごとく、メサンジウム細胞と matrix の増殖が目立ち、1 糸球体当たり 3~4 個の好中球の浸潤を認めた。血管、尿管、間質には異常を認めず、尿管腔には円柱

写真 1. 腎生検光顕所見弱拡大 (PAS 染色, ×100)

写真 2. 腎生検光顕所見強拡大, →: 好中球 (PAS 染色, ×400)

写真3. 腎生検免疫蛍光所見 (C3染色, $\times 100$)

も存在しなかつた。以上より、著者らは、diffuse mild exudative and proliferative glomerulonephritisと診断した。

2) 免疫蛍光法 (写真3) ; C3がメサンジウム領域に蛍光強度の強いgranular depositsとして認められた。IgGはGBMに沿うlinear pattern, IgMはメサンジウム領域と思われるところに散在性に認められたが、IgAは陰性であった。

考 案

著者らは、急性腎炎症状を呈した症例を、PSAGN群、non-PSAGN群に分けて、それぞれの群の臨床的特徴、腎生検組織像、細胞性免疫等について比較検討し報告して来たが^{3)~7)}、本症例のごとく尿所見を欠くPSAGNを今迄に経験したことはなかつた。

ところで、本症例は高熱を伴う扁桃炎で始まり、10日間の潜伏期を経て、浮腫、高血圧を呈し、この時の免疫学的検査で、ASO値の上昇、補体の低下、ICの上昇、T細胞比率の低下とB細胞比率の上昇等を認めたことより、尿所見は欠いていたがPSAGNが強く示唆された。そこで、腎炎症状発症後の17日目に腎生検を実施したところ、その組織所見はdiffuse mild exudative and proliferative glomerulonephritisで、C3のメサンジウムへのgranular deposits, IgGのGBMへのlinear patternを認めた。このような光顕所見は、典型的なPSAGNの発症後3週目頃によくみられる組織

像であり⁸⁾⁹⁾、蛍光所見はICの腎への沈着が極期を過ぎた時期に一致する所見^{9)~11)}と考えられた。

以上より、著者らは、本症例を尿所見を欠いたPSAGNと診断した。

本症例のごとく、尿にほとんど異常所見を認めないが、腎生検により組織形態学的にPSAGNと診断された成人の報告例は、著者らの検索した範囲では、表2に示すごとく非常に少ない^{12)~15)}。すなわち、外国で5例、本邦では著者らの症例を含めて2例のみである。この内、表2の上から4番目までの症例は光顕組織所見のみであり、5番目の症例には電顕組織所見も存在するがsubepithelial humpは認められなかつたと報告している。Fukuchiら¹⁵⁾の症例は、蛍光所見も観察し、C3の沈着をGBM上に認めたと記載している。

これらの既報告例も、臨床症状出現後の2~3週目頃に腎生検を実施しているが、その組織所見は主としてproliferative glomerulonephritis (以下glomerulonephritisをGNと略す)の所見であり、exudativeな所見は3例のみに認められ、いずれも増殖性変化に伴っていたものである。

ところで、本症例は、腎生検組織で免疫グロブリンの沈着を伴うproliferative GNの所見を呈したにもかかわらず、何故に尿に異常所見を認めなかつたかを、以下に若干考察してみる。

尿所見を伴う典型的なPSAGN症例の腎炎発症後3週目頃の免疫グロブリンの沈着所見は、写真4に示すごとく主としてGBM上にIgGとC3のgranular depositsを認めるのが一般的である^{3)4)6)9)~10)}。これに対し、本症例では、このような蛍

表2. PSAGN without urinary abnormalities proven by renal biopsies.

	Year	Age	Sex	Histological findings
Cohen, et al	1963	20y/o	F	proliferative GN
		39y/o	F	proliferative & exudative GN
Berman, et al	1963	15y/o	F	proliferative & exudative GN
Dunn	1967	34y/o	M	proliferative & exudative GN
		13y/o	M	proliferative GN
Fukuchi, et al	1978	33y/o	F	proliferative GN
☆Nakabayashi, et al	1979	33y/o	F	proliferative GN

(☆印: 本症例)

写真4. 典型的なPSAGN症例の免疫蛍光所見 (IgG染色, ×200). 症例は23才, 女で, 腎炎症状出現後21日目に腎生検実施

写真5. Mesangial lupus nephritis症例の免疫蛍光所見 (IgG染色, ×200). 症例は25才, 女で, 蛋白尿(―), 中枢神経系ループスにて死亡.

光所見を示さなかつた. 本症例のような免疫グロブリンの沈着は, 典型的なPSAGN症例では発症後数カ月以上して抗原刺激がなくなり抗体が多量に生産されて尿蛋白や血尿が消失してくる時期に認められる所見であり^{12)~14)}, 本症例のようにPSAGNの発症まもない時期には認められないのが通例である.

このことは, 本症例での抗原刺激が非常に一過性であり, これに対して抗体が抗原量に対して多量に産生されて, 抗体過剰になったために, このような免疫グロブリン沈着所見を呈したと考えられる. 事実Feldmanら⁹⁾も, 腎炎症状出現後20日目で, 尿所見がほぼ消失した症例の腎生検組織で, はほぼ同様な蛍光所見を認めている.

また, 本症例のような腎組織所見, 免疫グロブリン沈着は, BSA (bovine serum albumin) 投与によるacute serum sicknessに伴う実験的腎炎でも裏付けられている¹⁶⁾. すなわち, 抗原刺激量が少なく, これに対して抗体量が多い時に, IgGとC3がメサンジウム領域に沈着して来ると報告されている.

又, メサンジウム領域に局限して免疫グロブリンの沈着を認めるが, 尿にほとんど異常所見を伴わない状態は, SLE腎症の中のmesangial lupus nephritis¹⁷⁾¹⁸⁾や実験的腎炎のchronic serum sicknessにおける尿蛋白出現前のBSA投与後5~8週

目頃¹⁶⁾が, その典型例である. 実際に, 光顕でmild proliferative GNを呈し, 蛍光でIgGとC3のgranular depositsをほぼメサンジウム領域に局限して認めた写真5に示すような, 我々の経験したmesangial lupus nephritisでは, 尿蛋白は(―)で沈渣にも異常は認めていない.

このようにメサンジウム領域のみに免疫グロブリンを認めることは, ICによるGBMの障害が存在しないと考えられる. よつて, 本症例においても, GBMから蛋白や赤血球が漏出せず, 尿に異常を認めなかつたのではないかと考えられる.

一方, 溶連菌感染後に軽度の尿, 血液の異常を認めた症例に, 腎生検を行ない, その結果proliferative GNを認めた症例を, Freedmanら¹⁹⁾やSagelら²⁰⁾が報告している.

Freedmanらは, β -streptococcus感染による咽頭炎症例で, 腎炎症状も呈さず, 尿も初診時のみにしか僅かの異常所見を認めなかつた3症例に, 経時的に2度腎生検を行ない, この内の2症例で明らかにmesangial matrixの増殖を伴うproliferative GNを示し, 慢性腎炎像を呈していたと報告している.

また, Sagelらは, 小児の咽頭又は皮膚にLancefield A型の溶連菌感染を有した症例で僅かの尿所見と一過性の低補体(CH50)価を示した20症例に腎生検を行ない, 光顕, 蛍光, 電顕で腎組織を

観察し、その詳細について報告している。その結果、19例はmild~moderate proliferative GNの所見を呈し、15例に免疫グロブリンC3と(IgG)の沈着をGBMとメサンジウム領域に認め、4例にelectron dense depositsを認めている。

そして、Freedmanらも、Sagelらも、このように溶連菌感染後に生じる尿所見をほとんど呈しないsubclinicalなGNが、“いわゆる”成人の慢性腎炎の一つの原因疾患となつていのではないかと推論している。

以上のごとく、本症例を含め、溶連菌感染後に尿にほとんど異常所見を認めない症例でも、実際に腎組織を検索してみると、免疫グロブリンの沈着を伴ったproliferative GNを認めることは、非常に興味深いことである。さらに、慢性腎炎の成因を考察する上にも、極めて示唆に富む症例と思われた。

結 語

溶連菌による扁桃炎罹患後に、10日間の潜伏期をおき、浮腫、高血圧で発症したが、尿所見を全く欠いていた症例で、免疫学的検査および腎生検組織所見より、PSAGNと診断した1症例を報告した。また、本症例で何故に尿所見を欠いていたかを考察するとともに、このようなsubclinicalなPSAGN症例の腎生検所見についての文献的考察をおこない、あわせて慢性腎炎との関連性についても検討した。

文 献

- 1) 吉田雅治：Raji 細胞免疫蛍光法による血中 IC 定量化の開発とループス腎炎における血中 IC 定量の臨床的意義。日内会誌 68：1089, 1979.
- 2) Moretta L, et al: Loss of Fc receptors for IgG from human lymphocytes exposed to IgG immune complexes. Nature 272: 618, 1978.
- 3) 長沢俊彦, 他：成人の溶連菌感染後急性腎炎の臨床的考察。杏林医会誌 5：183, 1974.
- 4) 長沢俊彦, 他：成人の溶連菌感染後急性腎炎の臨床的考察—第2報。腎生検後8年間経過観察中の1症例の解析。杏林医会誌 6：127, 1975.
- 5) 中林公正：糸球体腎炎のリンパ球幼若化現象。

日腎誌 17：619, 1975.

- 6) 中林公正, 他：成人の急性腎炎の臨床及び細胞性免疫の二、三の特徴について。杏林医会誌 8：162, 1977.
- 7) 吉田雅治, 他：溶連菌感染二次症（とくに溶連菌感染後急性糸球体腎炎）の診断におけるストレプト・ザイムテスト及びASOテストの評価。杏林医会誌 8：233, 1977.
- 8) Jennings RB and Earle DP: Poststreptococcal glomerulonephritis: Histologic and clinical studies of the acute, subsiding acute and early chronic latent phases. J Clin Invest 40: 1525, 1961.
- 9) Feldman JD, et al: Immunology and morphology of acute post-streptococcal glomerulonephritis. Lab Invest 15: 283, 1966.
- 10) Michael AF, et al: Acute poststreptococcal glomerulonephritis: Immune deposits disease. J Clin Invest 45: 237, 1966.
- 11) 吉沢信行：ヒト急性腎炎のImmunohistogenesis. 日本臨床 35：2055, 1977.
- 12) Cohen JA and Levitt MF: Acute glomerulonephritis with few urinary abnormalities. New Engl J Med 268: 749, 1963.
- 13) Berman LB and Vogelsang P: Poststreptococcal glomerulonephritis without proteinuria. New Engl J Med 268: 1275, 1963.
- 14) Dunn MJ: Acute glomerulonephritis with normal results from urinalysis. JAMA 201: 933, 1967.
- 15) 長沢修一, 他：蛋白尿を欠いた腎外症候性急性糸球体腎炎の1例。腎と透析 4：545, 1978.
- 16) Wilson CB and Dixon FJ: The renal response to immunological injury. Brenner BM, et al, ed. The Kidney, W.B. Saunders Comp, Philadelphia, 1976, p 864.
- 17) 長沢俊彦：SLE 腎症の診断。最近医学 31：50, 1976.
- 18) Baldwin DS, et al: Lupus nephritis. Clinical course as related to morphologic form and their transition. Amer J Med 62: 12, 1977.
- 19) Feldman P, et al: Subclinical renal response to streptococcal infection. New Engl J Med 275: 795, 1966.
- 20) Sagel I, et al: Occurrence and nature of glomerular lesions after group A streptococci infections in children. Ann Inter Med 79: 492, 1973.