臨 床 骨髓肉芽腫とぶどう膜炎を伴った急性間質性腎炎 (Dobrin症候群)の1例

富山医科薬科大学第二内科

飯田 博行◇ 寺田 康人 西野 章 吉田 繁樹
高田 正信 水村 泰治 杉本 恒明

富山医科薬科大学眼科

窪田 叔子

A CASE OF ACUTE INTERSTITIAL NEPHRITIS WITH BONE MARROW GRANULOMAS AND UVEITIS (DOBRIN'S SYNDROME)

Hiroyuki IIDA, MD, Yasuto TERADA, MD, Akira NISHINO, MD
Shigeki YOSHIDA, MD, Masanobu TAKATA, MD, Yasuji MIZUMURA, MD
and Tsuneaki SUGIMOTO, MD

The Second Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine,
Toyama Medical and Pharmaceutical University
Syukuko KUBOTA, MD

The Department of Ophthalmology, Faculty of Medicine,
Toyama Medical and Pharmaceutical University

概要 骨髓肉芽腫とぶどう膜炎を伴った急性間質性腎炎の1例を報告する。症例は53才、女性。43才頃より慢性関節リウマチに罹患、昭和55年12月よりketophenylbutazoneの投与を受けていた。同56年4月全身倦怠感、顔面浮腫、尿量減少、高窒素血症を認め当科に入院した。入院時身体所見では手関節、膝関節の変形を認めたほか異常なし。検査成績では尿は等張で、尿蛋白(++)、沈渣で赤血球2~3/hpf、顆粒円柱(+)、末梢血で白血球6300/mm³、好酸球2%、血沈1時間160mm、血清クレアチニン8.8mg/dl、 γ -グロブリン1.9g/dl、IgG 2190mg/dl、IgE 160 U/ml、CRP(++)、RAテスト(++)のほか血清学的検査は陰性。ツベルクリン反応2×2mm、T細胞、B細胞分画の減少を認めた。腎生検にて、間質にリンパ球を主体とし、少数の好酸球を含むび慢性の細胞浸潤と線維化、一部尿細管の変性を認めた。骨髓穿刺を行なったところ、パラフィン標本にて類上皮肉芽腫がみられた。骨髓に結核菌は検出されなかった。入院第32病日より両眼の疼痛と羞明が出現、眼科的検査にてぶどう膜炎と診断され、アトロピンとステロイドの点眼により軽快した。入院後の経過は良好で、腎機能、血沈の亢進、免疫グロブリンの上昇は漸次改善した。本症例は原因疾患や薬物の関与が明らかでないことより、1975年Dobrinらの記載した骨髓やリンパ節の肉芽腫とぶどう膜炎を伴った急性好酸球性間質性腎炎に一致すると考えられ、その発症に免疫異常の関与が推測された。

はじめに

急性間質性腎炎¹⁾²⁾は腎間質の浮腫とリンパ球、形質細胞、好中球、好酸球などのび慢性浸潤を主

〔昭和57年12月16日受稿〕

本論文の要旨は第12回日本腎臓学会西部部会(昭和57年5月28日)において発表した。

病変とした腎疾患であるが、全身的な免疫異常を背景とし、腎間質が標的臓器となり発症すると考えられ、多臓器の障害を同時に伴う³⁾。

1975年Dobrinら⁴⁾は、骨髓とリンパ節の肉芽腫および前部ぶどう膜炎を伴った急性好酸球性間質性腎炎の2症例を報告し、従来から知られている

どの疾患概念にもあてはまらないことから、新しい症候群とした。その後Nakamoto⁵⁾は、ぶどう膜炎はみられなかったが、骨髓肉芽腫を伴った急性好酸球性間質性腎炎の 1 症例を経験し、Dobrin⁴⁾の記載した症候群(以下Dobrin症候群)の不全型として報告している。最近われわれは、腎間質に少数の好酸球を含む細胞浸潤を認め、骨髓の類上皮肉芽腫とぶどう膜炎を伴った急性間質性腎炎の 1 症例を経験し、その発症に免疫異常の関与が示唆されたので報告する。

症 例

患者： 53才、女性、無職。

主訴： 全身倦怠感、高窒素血症。

家族歴： 母が脳血管障害にて死亡しているほかに、特記することはない。

既往歴： 43才頃より慢性関節リウマチに罹患。

現病歴： 昭和46年頃より手関節と膝関節の疼痛と変形を認め、慢性関節リウマチと診断され近医で治療を受けていた。同55年11月より全身倦怠感が出現、同年12月よりketophenylbutazoneの投与を受けたが改善せず、翌56年4月10日頃顔面浮腫に気づき、4月14日近くの病院に入院した。この間、発熱、皮疹および関節痛の増強はみられなかった。4月15日には1日尿量400mlと減少し、高窒素血症を認めたため4月28日当科に転院した。

入院時身体所見： 身長149.5cm、体重55kg、体温36.3℃、意識清明、血圧100/64mmHg、脈拍80/分・整。皮膚： 軽度乾燥。顔面： 軽度浮腫状。結膜： 黄疸(－)、貧血(－)、表在リンパ節腫大なし。心音正常、心雑音(－)、肺野打聴診上異常なし。腹部平坦、腹水(－)、肝、脾、腎は触知しない。四肢： 浮腫(－)、両手関節と両膝関節に変形を認める。神経学的に異常なし。

入院時検査成績(表1)： 尿量は1,100ml/日、検尿では尿比重1.011と等張、蛋白(++)、0.2~0.9g/日、糖(－)、沈渣で少数の赤血球、白血球および顆粒円柱を認めた。末梢血では正色素性貧血がみられたが、好酸球増加はみられなかった。血沈は1時間値160mmと著明に亢進していた。血液生

表 1. 検査成績

Urinalysis		Serological examination	
S.G.	1.011	Coombs test	(-)
Protein	(++)	CRP	(+++)
Sugar	(±)	RA test	(++)
Sediment		LE test	(-)
RBC	2-3/hpf	ASLO	X128
WBC	8-15/hpf	Paul-Bunnell reaction	(-)
Granular cast	(+)	Cold agglutination	1:8
		HBsAg	(-)
		STS	(-)
		Bruceella agglutination	(-)
		Toxoplasma test	<16
Peripheral blood		Immunological examination	
RBC	334 X 10 ⁴ /mm ³	IgG	2190 mg/dl
Hb	10.2g/dl	IgA	664 mg/dl
Ht	29.0 %	IgM	380 mg/dl
WBC	6300 /mm ³	IgE	160 U/ml
Stab.	5 %, Seg. 71 %	CH50	35 u/ml
Eo.	2 %, Ba. 0 %	C3	93 mg/dl
Mo.	1 %, Ly. 21 %	C4	49 mg/dl
ESR	160 mm/hr	ANF	(-)
Blood chemistry		anti-DNA Ab	10 u/ml
BUN	78 mg/dl	anti-TBM Ab	(-)
Creatinine	8.8 mg/dl	CIC	14.1 µg/ml
Uric acid	6.7 mg/dl	LMT	(-)
Na	140 mEq/l	(ketophenylbutazone)	
K	3.5 mEq/l	Tuberculin test 2x2mm	
Cl	104 mEq/l	T cell	40.0 %
Ca	9.2 mg/dl	B cell	11.0 %
P	5.9 mg/dl	Null cell	46.5 %
T P	8.2 g/dl		
A/G	1.10	Renal function	
Alb.	4.3 g/dl	Ccr	5 ml/min
γ-gl.	1.9 g/dl	β ₂ -microglobulin	
LDH	127 IU	serum	18.6 mg/l
GOT	14 KU	urine	1.7 mg/24hr
GPT	12 KU	UBC	10 ⁶ /ml (E.coli)
AI-P	7.2 KAU	50gGTT	border line
T-Chol	176 mg/dl		
ACE	32.2 u/ml		

化学検査では血液尿素窒素(BUN)、クレアチニン、リンの上昇、γ-グロブリンの増加がみられた。肝機能に異常はなく、アンジオテンシン I 変換酵素(ACE)は正常であつた。血清学的検査ではCRP(++)、RAテスト(++)であつたほか、LEテスト、ASLO、ポールバンネル反応、寒冷凝集反応、梅毒血清反応、ブルセラ凝集反応およびトキシプラズマテストは全て陰性であつた。IgG、IgAおよびIgMは上昇していたが、IgEと補体は正常、抗核抗体、抗DNA抗体は陰性であつた。一方、C_{1q}結合法による血中免疫複合体は14.1µg/mlと軽度上昇しており、ツベルクリン反応は陰性、リンパ球分画でT細胞、B細胞の減少がみられた。Ooi⁶⁾の方法により微少変化群型ネフローゼ患者の腎生検組織を用いて免疫蛍光抗体間接法により、血清の尿管基底膜(TBM)に対する抗体を検索したが陰性であつた。また、ketophenylbutazoneによる白

図1. 臨床経過

血球遊走阻止試験は陰性であつた。腎機能ではクレアチニン・クリアランスが5ml/分と著明に低下し、血清および尿中 β_2 ミクログロブリンはともに上昇していた。

胸部X線像, KUB, 心電図に異常はなく、点滴静注腎盂撮影(DIP)では腎の大きさ、腎盂、腎杯の形態に異常はなかつた。

入院後経過(図1): 腎障害の病歴がなく、一時的に尿量が減少し、腎の大きさが正常であつたことから急性腎不全と診断した。入院第28病日に腎生検を施行、後述のごとく急性間質性腎炎の所見がえられた。入院第35病日に骨髓穿刺を行ない、塗抹標本に加え、パラフィン標本作製して観察したところ、類上皮肉芽腫が認められた(図2)。なお、骨髓のZiehl-Neelsen染色および培養では結核菌は検出されなかつた。入院後、副腎皮質ステロイドの投与などの治療を行なうことなく、腎機能、血沈、免疫グロブリンの上昇は徐々に改善した。一方、5月末より両眼の疼痛と羞明が出現し、眼科を受診したところ、左眼の毛様充血が著明で、裂隙燈検査にて前房に著明な線維素性の滲出物が

図2. 骨髓像。パラフィン標本にて、類上皮肉芽腫をみる。(HE染色, $\times 200$)

認められ、虹彩は数カ所で後癒着をおこしており、ぶどう膜炎と診断された(図3)。硝子体混濁は軽度で、網膜では後極部に軽い浮腫を認め、蛍光眼底検査で漏出像を認めた。当初右眼は軽度であつたが、7月初めには左眼と同様の著明な虹彩毛様体炎の所見を呈した。ステロイド点眼と1%アトロピン点眼を行ない、7月中旬には軽快し、7月18日に退院した。以後外来で経過を観察したが、両膝関節痛と尿蛋白(+)を認めるほかには異常

図3. 左眼の細隙燈所見。毛様充血が著明で、前房に著明な線維素性の滲出物が認められ、虹彩には数カ所の後癒着をみる。

図4. 腎生検光顕像。間質に著明なび慢性の細胞浸潤と線維化を認める。糸球体には軽度のメサンギウム増生をみる。(HE染色, $\times 100$)

図5. 腎生検光顕像。間質に浸潤した細胞は主にリンパ球であり、少数の好酸球もみられる。(HE染色, $\times 200$)

所見はなく、昭和57年5月には糸球体濾過量は58.5ml/分にまで回復した。また、ツベルクリン反応は 4×4 mmとなり、リンパ球分画ではT細胞53.5%, B細胞24%に増加した。

腎生検所見(図4, 5): 光顕的観察では、主な変化は間質の著明なび慢性の小円形細胞浸潤と線維化であり、一部尿細管の変性を伴っていた。間質に浸潤した細胞は主としてリンパ球であり、少数の好酸球もみられた。糸球体は9個得られたが、硝子化ないし硬化したものはなく、いずれにもごく軽度のメサンギウム増生がみられた。蛍光抗体法では、メサンギウム領域にIgAが軽度に沈着していたが、間質、尿細管および血管には免疫グロブリンや補体の沈着はみられなかった。

考 案

本症例は慢性関節リウマチの経過中に急性腎不全を来し、腎生検にて急性間質性腎炎と診断されたが、同時に骨髄の肉芽腫とぶどう膜炎を随伴したものである。

急性間質性腎炎¹⁾²⁾は腎間質の浮腫、リンパ球、形質細胞、好中球、好酸球などのび慢性浸潤を主病変とし、尿細管の変性や萎縮を伴う腎疾患であり、感染症に加え、近年抗体物質や鎮痛・下剤などの薬物に起因するものが注目されている⁷⁾。本例ではketophenylbutazoneが投与されていたことから、その関与が疑われたが、皮疹、好酸球増加やIgEの上昇はなく、白血球遊走阻止試験が陰性であったことから、本剤により間質性腎炎が発症した可能性は低いと思われた。慢性関節リウマチに伴う腎病変として間質性腎炎が知られているが⁸⁾⁹⁾、本例では臨床経過からみてその活動性に变化はなく、慢性関節リウマチが今回の急性間質性腎炎の発症に直接関与したとは考えにくい。

骨髄の肉芽腫を来しうる疾患に関して、結核、ブルセラ症、伝染性単核症などの感染症は臨床症状、細菌学的ならびに血清学的検査成績から、サルコイドーシスは胸部X線所見、ACE値が正常であったことから否定した。また、Sjögren症候群、Wegener肉芽腫症も臨床所見から考えられなかった。

ぶどう膜炎の原因疾患には、結核、梅毒、ブルセラ症、レプトスピラ症、トキソプラズマ症、ウイルス性疾患などの感染症、代謝性疾患、膠原病、Behçet病、サルコイドーシスなどが知られているが¹⁰⁾¹¹⁾、原因不明のものも少なくない。本例では慢性関節リウマチ以外にはぶどう膜炎の原因となりうる疾患は考えられず、慢性関節リウマチの関与も前述のごとく、その臨床経過から否定的であった。したがって、急性間質性腎炎、骨髓肉芽腫およびぶどう膜炎はいずれもその原因疾患は明らかではなかった。

1975年Dobrinら⁴⁾は、骨髓とリンパ節の肉芽腫およびぶどう膜炎を伴った急性好酸球性間質性腎炎の2症例を報告し、従来から知られているどの疾患概念にもあてはまらないことから、新しい症候群とした。その後Nakamotoら⁵⁾は、骨髓の肉芽腫を伴う急性好酸球性間質性腎炎の1症例を経験し、ぶどう膜炎を伴わなかったことから、Dobrin症候群の不全型として報告しているが、この他には同症候群の報告はみられない。今回の症例は、骨髓の類上皮肉芽腫とぶどう膜炎を伴った急性間質性腎炎であり、腎間質の好酸球浸潤は軽度であったが、好酸球の浸潤はしばしば病初期に一過性に認められること、原因疾患が明らかでないことから、Dobrin症候群と考えられた。

ところで、間質性腎炎は全身的な免疫異常が背景にあり、腎間質が標的臓器となり発症すると考えられ、多臓器の障害を同時に伴いうる³⁾。また、ぶどう膜炎の多くは過敏反応が原因である¹²⁾ことから、間質性腎炎とぶどう膜炎の合併は容易に推測される。しかし、両者の合併例はトキソプラズマ症に合併した症例¹³⁾を除き、1980年までに6例^{14)~17)}が報告されているにすぎない。Kikkawaら¹⁵⁾は13才と14才の女性例を報告し、溶連菌感染による過敏症を誘因と考えている。Van Ackerら¹⁷⁾も14才女性例を経験し、細胞性免疫の一時的な低下を認めている。これらの症例は6例中5例が思春期の女性であり、いずれも血沈の亢進、 γ -グロブリンの上昇などの免疫異常を伴っているのが特徴である。一方、Dobrinら⁴⁾の報告した2症例

は14才と17才の女性で、血沈の亢進、 γ -グロブリンの上昇を認めていることから、従来報告された間質性腎炎とぶどう膜炎の両者の合併例では、骨髓の検索は行なわれていないが、Dobrin症候群との密接な関連が示唆される。本例では骨髓のパラフィン標本により、初めて肉芽腫が明らかになったものであり、急性間質性腎炎で、ぶどう膜炎を合併したり原因が明らかでない場合には、骨髓穿刺を行ない、パラフィン標本にて観察するのが良いと思われる。

本症例の病因や発生病理は明らかではないが、血沈の著明な亢進、免疫グロブリンや血中免疫複合体の上昇を認め、これらは腎機能やぶどう膜炎と並行して改善しており、免疫異常の関与が示唆された。しかし、腎組織の蛍光抗体法では尿細管や間質に免疫グロブリンや補体の沈着はみられず、血清中に抗TBM抗体が証明されなかったことから、免疫複合体や抗TBM抗体により間質性腎炎が惹起されたとは考え難い。一方、間質性腎炎やぶどう膜炎の発生には細胞性免疫の関与が知られており¹⁸⁾¹⁹⁾、近年藤岡²⁰⁾は、dimethoxyphenyl penicillinとcephaloridineの長期投与を行ない、急性間質性腎炎の病態が形成される過程で細胞性免疫が関与すると報告している。本例では慢性関節リウマチがあり、ツベルクリン反応が陰性で、リンパ球のT細胞分画が減少していたことから、細胞性免疫異常の存在が推測され、今回のDobrin症候群の発症にketophenylbutazoneの投与が誘因になり、細胞性免疫が関与した可能性が考えられる。この点に関して、Dobrinら⁴⁾の症例においても、発症前に1例はsulfasoxazole、他の1例はerythromycinとmethacycline hydrochlorideとといった薬物が投与されていたことが注目される。

おわりに

Dobrin症候群と考えられる、骨髓の肉芽腫とぶどう膜炎を伴った急性間質性腎炎の1症例を経験したので報告した。本例ではその発症に免疫異常の関与が示唆された。

謝辞 白血球遊走阻止試験を行なつて頂いた富山医科薬科大学第三内科 樋口清博先生に深謝致します。

文 献

- 1) Ooi BS, et al: Acute interstitial nephritis: A clinical and pathologic study based on renal biopsy. *Amer J Med* 59: 614, 1975.
- 2) 水村泰治: 間質性腎炎. *臨床と研究* 57: 450, 1980.
- 3) 木田 寛, 他: 急性び慢性間質性腎炎の臨床病理学的研究. *最新医学* 36: 2229, 1981.
- 4) Dobrin RS, et al: Acute eosinophilic interstitial nephritis and renal failure with bone marrow-lymph node granulomas and anterior uveitis: A new syndrome. *Amer J Med* 59: 325, 1975.
- 5) Nakamoto Y, et al: Acute eosinophilic interstitial nephritis with bone marrow granulomas: Report of a case. *Clin Immunol Immunopathol* 14: 379, 1979.
- 6) Ooi BS, et al: Humoral mechanisms in drug-induced acute interstitial nephritis. *Clin Immunol Immunopathol* 10: 330, 1978.
- 7) Linton AL, et al: Acute interstitial nephritis due to drugs: Review of the literature with a report of nine cases. *Ann Intern Med* 93: 735, 1980.
- 8) Brun C, et al: Renal biopsy in rheumatoid arthritis. *Nephron* 2: 65, 1965.
- 9) Bulger RJ, et al: Renal abnormalities in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 27: 339, 1968.
- 10) Wood AC: Modern cocepts of the etiology of uveitis. *Amer J Ophthalmol* 50: 1170, 1960.
- 11) James DS: Uveitis is a systemic diorder. *Amer J Med* 65: 567, 1978.
- 12) O'Conner GR: Uveitis and the immunologically compromised host. *New Engl J Med* 299: 130, 1978.
- 13) Guignard JP and Torrado A: Interstitial nephritis and toxoplasmosis in a 10-year-old child. *J Pediatr* 85: 381, 1974.
- 14) Guesry P and Loirat Ch: Nephrite tubulo-interstitielle aigue et uveite. *Journées Parisiennes de Pediatrie* Edit. Flammarion Paris 1976, p187.
- 15) Kikkawa Y, et al: Interstitial nephritis with concomitant uveitis: Report of two cases. *Contr Nephrol* 4: 1, 1977.
- 16) Levy M, et al: Immunologically mediated tubulo-interstitial nephritis in children. *Contr Nephrol* 4: 132, 1977.
- 17) Van Acker KJ, et al: Acute tublo-interstitial nephritis with uveitis. *Acta Pediatr. Belg* 33: 171, 1980.
- 18) McClusky RT and Bhan AK: Cell-mediated mechanisms in renal diseases. *Kidney Intern* 21(Suppl 11): S-6, 1982.
- 19) Van Zwieten MJ, et al: Experimental cell-mediated interstitial nephritis induced with exogenous antigens. *J Immunol* 118: 589, 1977.
- 20) 藤岡俊夫: 間質性腎炎の成立に関する免疫学的考察. *日腎誌* 22: 1523, 1980.