類天疱瘡に合併したIgA腎症の1例

大阪赤十字病院内科 西岡仁郎◇ 那須 芳 星崎東明

大阪赤十字病院病理 佐々木正道

大阪赤十字病院皮膚科 木原貴子

関西医科大学病理 池原 進 Klin Maung Latt

概要 症例は68才の男性で、類天疱瘡の再燃時に汎血球減少、補体の低下と共に、ネフローゼ症候群を呈し、腎不全に陥ったがパルス療法にて軽快した。皮膚基底膜にはIgGが線状に認められ、腎糸球体のメサンギウムにIgAが顆粒状に認められた。類天疱瘡に合併した糸球体腎炎は極めてまれでIgA腎症を合併した類天疱瘡の報告例は見当たらない。又、この症例のようにネフローゼ症候群を呈して発症したIgA腎症の重症例に対して、パルス療法は極めて有効な治療の一つであると考えられた。

〔日内会誌 78: 925~929, 1989〕

はじめに

1968年, Berger¹⁾が糸球体のメサンギウムにIgAを主体とする免疫グロブリンの沈着を認める原発性糸球体腎炎をIgA腎症と称して報告して以来これまでに多数の研究がみられる。Berger病以外にもメサンギウムにIgAが沈着する疾患が存在し、これらは一括してIgA-related glomerulonephritis (GN) と呼ばれている。IgA腎症を併発する皮膚疾患にはHenoch Schoenlein紫斑病, dermatitis herpetiformis等があるが、自己免疫性の全身性水疱性皮膚疾患である類天疱瘡と糸球体腎炎の合併症の報告は極めてまれで、IgA腎症を合併した症例の報告は見当たらない。

今回われわれは類天疱瘡の再燃時に補体の低下、汎血球減少と共にネフローゼ症候群を呈して発症し、腎不全に至るもパルス療法にて寛解したIgA腎症を経験したので若干の検討を加え報告する。

症 例

患者: YI, 68才, 男性。

主訴: 全身の浮腫。

家族歴: 兄 肝臓, 父 脳出血。

既往歴: 25才 緑内障。

現病歴: 昭和61年8月より前腕と肩甲部に水疱が出現し全身に拡大したため同年12月20日、本院皮膚科に入院。12月23日皮膚生検を施行した。皮膚生検組織所見は図2のごとくで真皮から表皮が剝離して表皮下に小水疱が形成されその部分に好中球の浸潤がみられ、蛍光抗体法では皮膚基底膜にIgGとC₃の沈着が線状にみられ、類天疱瘡と診断された。ベタメタゾン4.5mg/日の内服で速やかに軽快し、昭和62年5月2日退院した。退院後もプレドニゾロン10mg/日の服用を続けていたが、同年12月9日腹痛が出現したためプレドニゾロンの内服を中止したところ、その直後より両下肢に紅斑が出現したため12月19日再入院した。入院後プレドニゾロン30mg~60mg/日服用し、皮膚症状はやや改善するも大量の蛋白尿が出現し、全身浮腫状態となり12月23日内科に転床された。

入院時現症: 身長165cm, 体重65kg, 血圧

〔昭和63年12月2日受稿〕本論文の要旨は第18回日本腎臓学会西部部会(金沢1988年)にて発表した。

Bullous pemphigoid associated with IgA nephropathy: A case report

Niro NISHIOKA, Kaori NASU, Haruaki HOSHIZAKI¹⁾, Masamichi SASAKI²⁾ and Takako KIHARA³⁾, ¹⁾Department of Internal Medicine, ²⁾Department of Pathology and ³⁾Department of Dermatology Osaka Red Cross Hospital, Osaka

Kling Manng LATT and Susumu IKEHARA, Department of Pathology Kansai Medical College, Moriguchi

図1. 入院時経過図

140/100, 脈拍数60/分整, 皮膚は上下肢に紅斑を認め, その他の全身には稗粒腫がみられた. 栄養状態は不良で, 顔面に浮腫を認める. 胸部では心肺には異常音聴取せず, 腹部では腹水貯留をみとめ肝脾は触知出来なかった. 下肢に著明な浮腫を認めた.

入院時検査所見は表1に示した. 1日10gという大量の蛋白尿, 総血清蛋白量の低下(4.4g/dl), コレステロールの高値(358mg/dl)を示した典型的なネフローゼ症候群で, 血清Cr値2.8mg/dl, Crクリアランス25l/日と中等度の腎機能低下を認めた. 末梢血では白血球2400/mm³, 赤血球338×10⁴/mm³, Ht 30.9%, 血小板3.9×10⁴/mm³と汎血球減少がみられ, C₃: 30mg/dl, C₄: 8mg/dlと補体が低下し, 直接クームステストは弱陽性であった.

経過: 入院中の経過を(図1)に示した.

プレドニゾロン30~60mg服用するも蛋白尿は減少せず全身の浮腫が増悪し, 起座呼吸状態が出現したため昭和63年1月5日~7日メチルプレドニゾロン1.0g/日点滴を行った. 蛋白尿は速やかに減少し, BUN, 血清Cr値は急速に正常化した. 2月5日浮腫が消失したので腎生検を施行した.

腎生検組織所見: 光顕では糸球体に変化が少

表1. 入院時検査成績

Urinalysis		ESR 1時間	92 mm
Protein	300 mg/dl	Serum protein	
Sugar	(-)	T.P	4.4 g/dl
Urobilinogen	0.1 Eu/dl	Alb	41.1 %
Sediment		α ₁ -gl	5.0 %
R	2-3 /HPF	α ₂ -gl	18.4 %
W	3-4 /HPF	β-gl	6.3 %
Cast: granular	10-20/HPF	γ-gl	29.2 %
Stool		T. cholesterol	358 mg/dl
occult	(-)	Immunological test	
CBC		Immunoglobuline	
RBC	338×10 ⁴	IgG	1210 mg/dl
Ht	30.9 %	IgA	384 mg/dl
Hb	9.7 g/dl	IgM	94 mg/dl
st	17	C ₃	30 mg/dl
seg	57	C ₄	8 mg/dl
Eo	5	CRP	1.4
Ba	0	RA	(-)
Mo	1	直接クームステスト	弱陽性
Ly	20	ANA	(-)
plate	3.9×10 ⁴	抗血小板抗体	(-)
Renal function		CH ₅₀	23 μ/ml
BUN	90.3 mg/dl		(63.2 .15)
S-Cr	2.8 mg/dl	免疫複合体	3.4 mg/l
Ccr	25 l/日		(63.2 .15)

なく微小変化の像を示した(図3). 蛍光抗体法ではIgAのメサングウムへの顆粒状沈着(図4)がみられ, 電顕では足突起の癒合とメサングウム領域

図 2. 皮膚生検像 (HE染色 ×20倍)

図 4. 蛍光抗体所見, IgA染色 (×100倍)

図 3. 糸球体光顕像 (PAS染色 ×100倍) 白血球の浸潤はみとめない。

にdense depositが認められた(図5)。2月15日プレドニゾン15mg/日の内服で蛋白尿は消失し、浮腫も見られないため退院となった。

考 案

本例は類天疱瘡の再燃時にネフローゼ症候群を呈し、IgA腎症を発症し腎機能低下を示すもパルス療法にて寛解した極めてまれな症例である。類天疱瘡は患者血清中に抗皮膚基底膜抗体が存在し、皮膚基底膜にIgGグロブリンや補体の沈着が認められることから自己免疫疾患と考えられている²⁾。従来より類天疱瘡には種々の自己免疫疾患

図 5. 電顕像 (×12500倍)

を合併することが知られているが、免疫複合体病である糸球体腎炎の合併はきわめて少なく諸外国を含めても10数例を数えるに過ぎない^{3)~7)}。

類天疱瘡と糸球体腎炎の合併症例の臨床像並びに腎組織所見は多彩で、膜性腎症、膜性増殖性腎炎、メサングウム増殖性腎炎、微小変化等がある。腎組織の蛍光所見では糸球体にIgGとC₃の沈着を多くの症例に認めるが、IgAの沈着を基底膜に認めたものは1例⁷⁾あるが、IgAがメサングウム領域に沈着した、いわゆるIgA腎症の報告例はみられない。

本例は腎生検における光顕レベルでの検索では微小変化の所見であったが、蛍光抗体法ではメサングウムにIgAが顆粒状に沈着しており、電顕でもメサングウム領域にdense depositの認められるIgA腎症の所見であった。

従来より類天疱瘡と腎炎の合併症例においては、腎炎の発症に抗皮膚基底膜抗体が重要な役割を果たしているとの推測がなされてきた。しかし近年類天疱瘡に合併した腎炎の病理組織所見が均一でなく、腎炎の発症時期が様々であること、また皮膚と腎臓との基底膜の抗原決定基にoverlapがみられないこと等より腎炎が抗皮膚基底膜抗体を主体とする免疫複合体により発生するとの主張は疑問視されつつある⁸⁾。本例においても、皮膚基底膜ではIgGとC₃が線状に沈着し、一方、腎糸球体ではIgAがメサングウムに顆粒状に沈着しており、腎炎が抗皮膚基底膜抗体を主体とする免疫複合体により発症したとは考え難いものであった。

最近、Claudeら⁷⁾は糸球体腎炎を合併した類天疱瘡を4例報告してこれらの症例には従来報告されていなかったCoomb's陽性溶血性貧血や橋本病、ぶどう膜炎などの合併を認め、類天疱瘡をSLEやthymomaと同様にmultiple immune disorderと考えるべきと述べている。本例においても類天疱瘡の再燃時に汎血球減少、補体の低下と共に腎炎の発症がみられ、類天疱瘡のmultiple immune disorderにより腎炎を併発したものと推測された。

次に、IgA-related GNを併発する疾患には表2

表2. IgA related-GNを生ずる疾患

1) 皮膚疾患	Henoch-Schönlein紫斑病 Dermatitis herpetiformis
2) 膠原病	SLE RA
3) 関節疾患	Ankylosing spondylitis Reiter's syndrome Postyrsinia arthropathy Psoriatic arthritis
4) 肝疾患	Alcoholic liver cirrhosis Portal systemic shunt
5) 消化器疾患	Celiac disease Crohn's disease Ulcerative colitis
6) 感染症	Brucella Yersinia Mycoplasma Herpes virus
7) 腫瘍	Mycosis fungoides Mucin secreting cancer

に示したように、強直性脊椎症、RA、アルコール性肝障害、潰瘍性大腸炎などがあり、皮膚疾患ではHenoch-Schoenlein紫斑病、dermatitis herpetiformisなどが知られている。しかし、自己免疫皮膚疾患である類天疱瘡においてもIgA腎症の併発は充分考えられていたが、IgA腎炎を併発した類天疱瘡の症例報告は今までにない⁹⁾。

IgA腎症は、発見当初、予後の良好な腎症の一つと考えられていたが¹⁾、近年諸家の報告^{9)~13)}によりその発症様式並びに臨床経過は様々で、経過中に腎機能低下を来すものが少なくないことが判明した。しかし本症の成因に関しては不詳な点が多くその解明が待たれている¹⁴⁾。IgA腎症の発症様式は⁹⁾無症候性血尿または蛋白尿が47~60%と最も多く、次いで肉眼的血尿が13~30%で、その他に急性腎炎様症状またはネフローゼ症候群で発症するものも4~18%あり近年注目されている。

IgA腎症は慢性に経過し徐々に硬化性病変が進行するため、ステロイド療法は適応外と考えられてきた。しかしながら、1983年Mustonenら¹⁵⁾はネフローゼ症を呈したIgA腎症6例中3例の糸球体が微小変化または軽度の増殖性病変を示し、ステロイド療法で完全寛解したと報告している。その後の一連の報告では¹⁶⁾ネフローゼ症候群で急性発

症するIgA腎症でIgAが糸球体に局在し、光顕的に微小変化ないしは軽度の糸球体病変を呈するものはステロイド療法にきわめて良好に反応するとされている。近年、このような症例に対して¹⁷⁾、1) 多様性を示すIgA腎症の一つの亜型である。2) 潜在性のIgA腎症に偶発的にリポイドネフローゼが合併する。

3) リポイドネフローゼの糸球体透過亢進状態ではIgAが非特異的にメサンギウム等に沈着する、との解釈がなされ、最近では2番目の説が受け入れられつつある。しかし本症例ではネフローゼの発症前1年以上の間、尿所見には異常はなく、潜在性IgA腎症の存在は考え難いものであった。本症におけるIgA腎症は類天疱瘡の再燃、汎血球減少や補体の低下など種々の免疫異常の出現と共に発症しており、自己免疫異常がその発症に大きく関与していると考えられる。

最後にパルス療法は従来より、ループス腎炎¹⁸⁾や急速進行型腎炎¹⁹⁾などの重篤な腎疾患や種々の全身性血管炎²⁰⁾等の治療にも用いられ、その有効性が報告されてきた。本症例は、ネフローゼ症候群を呈したIgA腎症の重症例に対してもパルス療法は有効な治療法になりうることを示唆する貴重な症例と考えられる。

結 語

類天疱瘡の経過中にネフローゼ症候群が出現し、腎生検の結果IgA腎症と診断されパルス療法にて寛解した1症例を報告した。パルス療法はネフローゼ症候群を呈する重篤なIgA腎症に対しても有効な治療法になりうると思われた。本症は類天疱瘡にIgA腎症を合併した最初の報告例である。

文 献

- 1) Berger J: IgA glomerular deposits in renal disease. Transplant Proc 1: 934, 1969.
- 2) Jordon RE, et al: Basement zone antibodies in Bullous pemphigoid. JAMA 200: 751, 1967.
- 3) Kida K, et al: Membranous glomerulonephritis associated with bullous pemphigoid.

Nippon Jinzo Gakkaishi 23: 799, 1981.

- 4) Glasson P, et al: Glomerular lesions in patient with bullous pemphigoid. Kidney Intern 21: 123, 1982.
- 5) Merrot Y, et al: Glomerulonephritis with bullous pemphigoid two cases. Ann Dermatol Venereal 110: 739, 1983.
- 6) Van Joost T, et al: Subepidermal bullous autoimmune disease associated with immune nephritis. J Amer Acad Dermatol 14: 214, 1986.
- 7) Claude A, et al: Bullous pemphigoid and glomerulonephritis. J Amer Acad Dermatol 14: 456, 1986.
- 8) Mustonen J: IgA glomerulonephritis and associated disease. Ann Clin Res 16: 161, 1984.
- 9) 片桐昌尋, 他: 急性発症型IgA腎炎について. 日腎誌 30: 1, 1988.
- 10) Hood AS, et al: IgA-IgG nephropathy: Predictive indices of progressive disease. Clin Nephrol 16: 55, 1981.
- 11) Amico GD: The commonest glomerulonephritis in the world IgA nephropathy. Quart J Med New Series 64: 245: 709, 1987.
- 12) Kobayashi K, et al: IgA nephropathy; prognostic significance of proteinuric and histological alteration. Nephron 34: 146, 1983.
- 13) 東條静夫: 慢性腎炎の治療に関する調査報告, 昭和61年度厚生省特定疾患「進行性腎障害」調査研究班, アンケート調査報告, 1986.
- 14) 界 秀人: IgA腎症の成因. 慶応医大 65: 641, 1988.
- 15) Mustonen J, et al: The nephrotic syndrome in IgA glomerulonephritis: Response to corticosteroid therapy. Clin Nephrol 20: 172, 1983.
- 16) di Belgiojoso GB, et al: Steroid-sensitive nephrotic syndrome with mesangial IgA deposits: A separate entity. Amer J Nephrol 6: 141, 1986.
- 17) 小林 豊, 他: IgA腎症—治療の進歩. 臨床科学 24: 829, 1988.
- 18) 西岡仁郎, 他: 膠原病の治療—ループス腎炎とパルス療法—, 内科 54: 858, 1984.
- 19) Cule BR, et al: Pulse methylprednisolone therapy in the treatment of severe glomerulonephritis. J Pediatr 88: 30, 1976.
- 20) 西岡仁郎, 他: アレルギー性肉芽腫性血管炎 (Churge-Strauss症候群) におけるパルス療法の検討. 臨床免疫 20: 682, 1988.