腎生検で膜性腎症と結核性肉芽腫の
合併が認められた1例

新潟大学医学部第二内科

鈴木芳樹◇ 長谷川久 牛山えり子 猪股 彰
佐藤浩和 荻野宗次郎 荒川正昭

新潟大学医学部第二病理 大西義久

概要 ネフローゼ症候群で発症し、腎生検で膜性腎症と結核性肉芽腫の合併がみられた1例を報告した。糸球体基底膜上皮細胞側に電子密度の高い沈着物を認めたが、基底膜の肥厚やIgGの沈着は軽度であった。腎間質には、Langhans型の巨細胞と類上皮細胞の集簇があり、中心性乾酪壊死も認められた。安静と抗結核薬の使用により、蛋白尿は減少したが、腎機能は変化しなかった。文献的に、膜性腎症と腎結核の合併した報告は、他にみられなかった。

〔日内会誌 78:1181~1186, 1989〕

はじめに

近年、抗結核薬の開発と予防対策の徹底により、肺および肺外結核の頻度は著しく減少している。ことに、内科領域で腎尿路結核をみることはまれである。臨床的に腎結核が疑われる場合は、腎生検の適応とは成り難く、従って、生検組織で結核性肉芽腫を観察した報告も極めて少ない。一方、膜性腎症は、悪性腫瘍やB型肝炎などに続発することがよく知られているが、結核との合併例の報告は、著者らの調べた範囲では見あたらない。今回私達は、ネフローゼ症候群で入院し、腎生検により膜性腎症と間質の結核性肉芽腫を認めた1例を経験したので、若干の考察を加えて報告する。

症 例

症例： 63才、女性、主婦。

主訴： 浮腫。

家族歴： 父が肺結核で死亡した。

既往歴： 20才時に胸膜炎、30才時に急性虫垂炎。

現病歴： 昭和50年頃から、時々微熱と四肢に

有痛性の発疹が出現していたが、近医で対症療法を受け改善していた。昭和59年から高血圧を指摘され、降圧利尿薬を服用していたが、尿検査では異常がなかった。昭和63年1月、全身倦怠感および下肢の浮腫に気づき、近医で蛋白尿も指摘され、3月7日精査のため当科に入院した。

入院時現症： 身長140cm、体重50kg（健康時45kg）、体温36.4℃、血圧120/80mmHg。胸・腹部に異常所見はなかったが、顔面、眼瞼および前頸骨部に浮腫がみられた。また、前腕と下肢に有痛性のerythema nodosumを認めた。なお、口腔内と陰部は異常なかった。

入院時検査成績（表1）： 血沈の高度亢進と、白血球およびCRPの軽度の増加が認められた。ツベルクリン反応は硬結を伴う強反応であった。1日尿蛋白量は4.5gとネフローゼ症候群を示したが、血尿および膿尿は認められなかった。血液生化学では、血清総蛋白およびアルブミンの減少、高 α_2 グロブリン血症、高コレステロール血症がみられた。血清尿素窒素15mg/dl、クレアチニン0.6

〔平成元年1月21日受稿〕本論文の要旨は第83回日本内科学会信越地方会（昭和63年10月8日）で発表した。

A case of nephrotic syndrome with membranous nephropathy and renal tuberculous granuloma
Yoshiki SUZUKI, Hisashi HASEGAWA, Eriko USHIYAMA, Akira INOMATA, Hirokazu SATOH, Sohjiro OGINO,

Yoshihisa OHNISH* and Masaaki ARAKAWA, The Second Department of Medicine and

*Department of Pathology, Niigata University, School of Medicine, Niigata.

表1. 入院時検査成績

ESR	74mm 1時間	UA	2.0 mg/dl	ANA	(-)	FF	0.19
RBC	$369 \times 10^4 / \text{mm}^3$	Na	145 mEq/l	LE cell	(-)	CEA	3.0 ng/ml
Hb	11.5 g/dl	K	3.5 mEq/l	IgG	886.1 mg/dl	AFP	<5 ng/ml
Ht	35.6 %	Cl	106 mEq/l	IgA	303.0 mg/dl	W.R.	(-)
WBC	7900 /mm ³	TP	5.3 mg/dl	IgM	137.6 mg/dl	HBs Ag	(-)
Plt	$27.3 \times 10^4 / \text{mm}^3$	Alb	2.4 mg/dl	C ₃	119.0 mg/dl	HBs Ab	(-)
GOT	22 IU/ml	α_2 -gl	20.1 %	C ₄	45.8 mg/dl	U. prot	4(+)
GPT	14 IU/ml	γ -gl	13.6 %	CH ₅₀	58 U/ml	sug	(-)
Alp	188 IU/ml	TC	261 mg/dl	Ccr	49.8 ml/min	RBC	3-5/1 hpf
LDH	605 IU/ml	TG	170 mg/dl	PSP	22.1 % (15')	Tub. R.	$\frac{11 \times 12 \text{mm}}{48 \times 48 \text{mm}}$
Ch-E	13939 IU/ml	CRP	0.8 mg/dl	GFR	41.3 ml/min		
BUN	15 mg/dl	RA	(-)	RPF	212.9 ml/min		
Cr	0.6 mg/dl	ASLO	100 Todd	RBF	300.2 ml/min		

表2. 臨床経過

mg/dlであったが、内因性クレアチニン・クリアランス49.78ml/min、糸球体濾過値41.3ml/min、PSP排泄機能(15分値)22.1%と、中等度の腎機能低下が認められた。免疫グロブリン、血清補体値、RA因子、ASLOなどは正常、抗核抗体および抗DNA抗体は陰性であった。また、TPHA反応、HBs抗原、HBs抗体ともに陰性であった。

臨床経過(表2)： ネフローゼ症候群を示していたため、高蛋白食(蛋白70g)と水分・食塩制限に加えて、利尿薬を使用した。3月13日には浮腫は消失し、体重も45kgに減少した。また、erythema nodosumも自然に消失した。しかし、3月10日より37℃台の微熱があり、OFLX 200mg/日を使用し、一時下熱傾向を示したが、3月17日より再び38℃の発熱がみられたため、CTM 2g/日を併用した。3月30日には下熱したため、抗生物質はすべて中止した。CRPも改善傾向を示したが、血

図1. 胸部断層レントゲン(背面より7cm)右肺野に石灰化像を認める(矢印)

沈は高度に亢進したままであった。

感染源を検索するため、咽頭、喀痰、尿、便、胃液および髄液の、一般菌および抗酸菌培養を頻回に行ったが、いずれも有意菌は証明されなかった。また、眼科的、耳鼻科的、婦人科的検索でも異常所見は得られなかった。泌尿器科的にも、膀胱内視鏡観察で、膀胱結核の所見は認められなかった。画像診断では、胸部X線写真で肺野の一部に石灰化像が(図1)、また腹部CTで大動脈周囲のリンパ節の腫大が認められた(図2)。静脈性腎盂撮影では、両腎共造影像がやや不良であり、左腎では辺縁が不整であった(図3)。上部消化管および注腸造影では、異常所見は認められなかった。

図 2. 腹部CT. 大動脈周囲リンパ節の腫大 (矢印)

図 3. 経静脈性腎盂造影. 両腎共排泄不良, 左腎の辺縁不整 (矢印)

図 4. 糸球体PAS染色 (×400)

図 5. 糸球体PAM染色 (×400)

図 6. IgGの蛍光抗体所見 (×400)

その後も4g/日以上 of 蛋白尿が持続するため、下熱した4月5日、右腎で経皮的腎生検を行った。

腎生検後、尿蛋白は自然に減少し、2g/日前後となった。また、4月23日から抗結核薬 (INH 0.3g/日, RFP 0.45g/日) の服用を開始したところ、服用2週後にはCRPが0.27mg/dl以下となり、血沈も1時間22mmと改善し、さらに蛋白尿が0.5g/日以下に減少した。しかし、Ccrは変化しなかった (表2)。

腎組織所見： 光顕所見では、糸球体に分節状にメサンギウム基質の軽度の増加が認められたが、富核はなく、沈着物もみられなかった (図4)。また、PAM染色では、糸球体基底膜にspike形成は認められなかった (図5)。蛍光抗体法では、係蹄壁と一部のメサンギウムにIgGが、粗大顆粒状に

沈着していたが (図6)、他の免疫グロブリンと補体は陰性であった。電顕所見では、基底膜上皮細胞側に高電子密度の沈着物が認められ (図7)、これが係蹄壁の50～75%にみられた。以上の所見より、EhrenreichとChurgの分類stage 2に相当する

図7. 電顕所見 (×2800). Subepithelial deposits (矢印)

図8. 結核性肉芽腫 (H & E染色, ×200)
G: 類上皮細胞よりなる肉芽腫, CE: 中心性乾酪壊死,
L: Langhans巨細胞

図9. Langhans巨細胞の強拡大 (×400)

膜性腎症と診断した。

一方、間質には2カ所に肉芽腫病変があり、中央部に中心性乾酪壊死が認められ、その周囲には類上皮細胞の集簇と、一部にはLanghans型巨細胞が認められた。また、間質全体に著しい単核球の浸潤が認められた(図8, 9)。以上より、同病変は結核性肉芽腫と診断した。なお、同標本の抗酸菌染色では、結核菌は陰性であった。

考 案

近年、化学療法の発達と普及により、肺結核のみならず肺外結核も激減している。しかし、泌尿器系結核では、自然治癒傾向が極めて乏しく、また耐性菌の出現もあり、腎結核は現在でも重要な疾患であることには変りない^{1)~5)}。

一般に、腎結核では診断前において、28.0~56.3%に泌尿器系結核以外の結核既往が認められる。そのうち肺結核が17.0~19.1%、胸膜炎が9.0~23.1%、骨関節結核が2.3~9.8%であ

り、肺および胸膜の初期感染巣が認められる^{1)~5)}。既往期間は、10年以内が約40%、10~20年が約40%、20年以上が約20%と、腎結核発症までの期間が長いことが指摘され、30年以上の経過を持つ例も報告されている²⁾³⁾。本例では、明らかな結核の既往はないが、43年前に胸膜炎の既往があり、腎の結核性肉芽腫との関連が十分考えられる。

腎結核は、全身症状、腎症状、膀胱症状および尿の変化が主要症状とされ、膀胱症状を初発症状とする例が50~75%と最も多いが、化学療法の普及後は全身倦怠感、発熱などの全身症状、あるいは血尿、蛋白尿、膿尿などの尿所見を主訴とする例が増えている¹⁾⁴⁾。本例では診断前の症状として蛋白尿と発熱があり、erythema nodosumも認められた。蛋白尿は膜性腎症によると考えられるが、その他の症状は腎結核に関連するものと推察される。

腎に結核菌が到達する経路は、初感染巣の肺から血行性に結核菌が播種されるというSteinthalの血行説が支配的である。また、腎内での進展過程は、腎実質内に直接病巣を作るというMedlarらの直接血行説が有力である⁶⁾。本例の腹部CTで見られた腹部リンパ節の腫大は、リンパ節結核の可能性も否定できないが、潜在的な腎結核による慢性炎症に伴う所見とも考えられる。

腎結核の確診には、尿中の結核菌の証明が重要であるが、実際の検出率は50~80%程度であると報告されている³⁾⁵⁾。本例では、頻回の蓄尿と早朝尿の塗抹および培養試験を行ったが、結核菌は証明されなかった。このことは、本例の結核性病変が腎実質に限局し、腎盂以下の尿路系に波及せず、非閉塞性の状態であったためと思われる。

本例では、電顕で糸球体基底膜の上皮細胞側に電子密度の高い沈着が認められ、膜性腎症と診断したが、糸球体基底膜の肥厚が乏しいこと、また蛍光抗体法でIgG、あるいは補体の沈着が軽度であることが、典型的な膜性腎症と異なっている。ネフローゼ症候群の発症時期と結核性肉芽腫の組織所見から、膜性腎症と腎結核の発症の間に、大きな時間的相違はないと思われる、本例の膜性腎症

は、特発性よりも続発性と理解する方が自然と思われる。

臨床的に腎結核が明らかな場合は、腎生検は比較的禁忌と考えられている⁷⁾ことから、生検腎組織で結核性肉芽腫が認められた報告は極めて少ない。Laudetらは、結核の既往があり、発熱と高度な血沈の亢進を示した66才の女性で、腎生検で乾酪壊死のみられない結核性肉芽腫の所見を認め、腎結核と診断している。尿中結核菌は陰性であったが、抗結核薬により症状は改善した。しかし、この症例では特記すべき糸球体所見は認められなかった⁸⁾。

腎炎と結核が合併する場合には、原発性糸球体疾患にステロイドを使用し、経過中に結核を合併するもの⁹⁾と、結核に対して抗結核薬、特にリファンピシンを使用して、薬物性腎障害として急性進行性腎炎が合併するもの¹⁰⁾¹¹⁾が一般的である。また、後者の場合には、間質性腎炎の合併がよく知られている¹²⁾¹³⁾。

しかし、薬物の影響が考えられない報告として、Shribmanは粟粒性肺結核と巣状増殖性糸球体腎炎の合併を¹⁴⁾、Meyrierは播種性結核と膜性増殖性腎炎の合併を報告している¹⁵⁾。いずれの報告でも、抗結核薬の投与により糸球体病変が組織学的および臨床的に改善し、両者の因果関係を強調している。Singhは、閉塞性腎結核の剖検例20例を検討したところ、正常7例、微小変化群3例、巣状分節状糸球体腎炎1例、巣状分節性糸球体硬化症1例、巣状全糸球体硬化症1例、amyloidosis 4例、慢性腎盂腎炎3例であった。しかし、膜性腎症は認めていない¹⁶⁾。

続発性膜性腎症は、HBウイルス、マラリア、梅毒などの感染症、悪性腫瘍、膠原病などにみられるが、その他に薬物によるものが報告されている。膜性腎症では、糸球体基底膜上皮細胞側に、血中の免疫複合体が沈着する、あるいはin situに形成されて、沈着物が出現すると推察されている。しかしその抗体については、HBe抗原が外因性抗原として証明されている他は、確実な報告が少ない現状である¹⁷⁾。結核と腎炎の合併の機序として、結

核感染が細胞性免疫のinducerとなり、感作されたリンパ球が腎炎発症のtriggerとなると推察されているが、詳細はまったく不明である⁹⁾。結核菌あるいはその菌体成分との因果関係も今後の課題である。

結 語

ネフローゼ症候群で発症し、腎生検で膜性腎症と結核性肉芽腫の合併がみられた1例を報告した。

文 献

- 1) 実戸仙太郎, 他: 最近10年間における腎結核患者の推移. 泌尿紀要 17: 187, 1971.
- 2) 岡島英五郎: 尿路性器結核患者の臨床的観察. 泌尿紀要 19: 291, 1973.
- 3) 丹田 均, 他: 尿路結核の臨床統計. 泌尿紀要 20: 301, 1974.
- 4) 川村健二, 他: 尿路性器結核の臨床的観察. 臨泌 35: 989, 1979.
- 5) 佐々木ヨリ子, 他: 国立療養所における肺外結核の発生と治療の現況. 結核 61: 9, 1986.
- 6) 柿崎 勉: 尿路性器結核. 日本泌尿器科全集IV. 金原出版, 南江堂, 1959.
- 7) 木下康民: 腎生検法. 医学書院, 東京, 1970.
- 8) Laudet J, et al: Granulomatous nephropathy of tuberculous origin revealed by prolonged fever. *Nouv Presse Med* 15: 3259, 1980.
- 9) Boulton Jones LM: Tuberculosis and minimal change nephropathy. *Scott Med J* 29: 114, 1984.
- 10) Hirsch DJ, et al: Rapidly progressive glomerulonephritis during antituberculous therapy. *Amer J Nephrol* 3: 7, 1983.
- 11) Murray AN, et al: Rapidly progressive glomerulonephritis associated with rifampicin therapy for pulmonary tuberculosis. *Nephron* 46: 373, 1987.
- 12) Gobow PA, et al: Tubulointerstitial and glomerular nephritis associated with rifampicin. *J Amer Med Ass* 235: 2517, 1976.
- 13) Neugarten J, et al: Rifampin-induced nephrotic syndrome and acute interstitial nephritis. *Amer J Nephrol* 3: 38, 1983.
- 14) Shribman JH, et al: Immune complex nephritis complicating miliary tuberculosis. *Brit Med J* 287: 1593, 1983.
- 15) Meyrier A, et al: Mesangio-capillary glomerulonephritis and the nephrotic syndrome in the course of disseminated tuberculosis. *Nephron* 49: 341, 1988.
- 16) Singh RG, et al: Clinical and morphological changes in non obstructive renal tuberculosis. *Hiroshima J Med Sci* 36: 151, 1987.
- 17) Brenner BM, Rector FC: The kidney (third edition), WB Saunders Company Philadelphia, 1986, p978.