症例報告

扁桃摘出後に腎組織障害が潜在性に
進行した IgA 腎症の一例鈴木 緑 石原 有子 宇都 栄作 伊藤 謙
福家 吉伸 藤田 宜是 松本 紘一

日本大学医学部内科学系腎臓高血圧内分泌内科学分野

A Case of Advanced IgA Nephropathy with Reduced
Clinical Findings after TonsillectomyMidori SUZUKI, Yuko ISHIHARA, Eisaku UTO, Ken ITO, Yoshinobu FUKE,
Takayuki FUJITA and Koichi MATSUMOTO

Division of Nephrology, Hypertension and Endocrinology, Department of Medicine, Nihon University School of Medicine

A 38-year-old female was referred to our hospital with proteinuria. She had exhibited a urinary abnormality for the past 16 years since she was 22 years of age. She was diagnosed with IgA nephropathy of the good prognosis group based upon histological examination. Therefore, she was not treated at that time except for undergoing tonsillectomy for prevention of focal tonsillar infection. After 16 years, she was again reported due to her continuous proteinuria. A second biopsy revealed advanced IgA nephropathy without indication of glucocorticoid treatment. This evidence suggests that tonsillectomy alone was not sufficient to regulate the progression of IgA nephropathy but might mask the progression of glomerulonephritis.

Key words: IgA nephropathy, tonsillar focal infection, tonsillectomy
IgA 腎症, 病巣感染, 扁桃摘出術

(J. Nihon Univ. Med. Ass., 2010; 69 (6): 347–351)

要旨 症例は38歳の女性。16年前に、健康診断にて初めて蛋白尿を指摘された。腎生検を含めた原因精査を行い、IgA 腎症(予後良好群)と診断された。副腎皮質ホルモン療法は奨励されず、病巣感染による腎炎の進行阻止を目的として扁桃摘出術が施行された。その後も検診の度に蛋白尿を指摘されていたが、自覚症状もないため放置していた。平成20年10月、16年間続く尿蛋白のため治療法の再評価を目的に入院となった。精査の結果は障害の進行したIgA 腎症(予後不良群)で、すでに副腎皮質ホルモン療法の適応ではないと判断された。本症例は臨床症状に乏しく、積極治療の時期を逸した要因のひとつとして扁桃摘出が考えられた。扁桃摘出単独療法は腎炎の進行を抑えるのに不十分だけでなく、腎炎の進行を潜在化させている可能性が疑われた。

はじめに

IgA 腎症は1968年フランスのBerger, J. と Hinglais, N. によって提唱された原発性糸球体疾患で¹⁾、糸球体メサンギウム領域へのIgAの優位な沈着を特徴としている。IgA 腎症は我が国の原発性慢性糸球体腎炎の40~50%を占め、その22~50%が15年の経過で末期腎不全に至ることから有効な治療法の確立が求められている²⁾。一般にIgA 腎症の予後は臨床症状や腎組織障害度に一致し、

血圧や血液・尿所見が腎生検所見とともに予後規定因子とされている³⁾。現在糸球体障害の進展阻止を目指した種々の治療法が提唱されているが、未だ確立していない。口蓋扁桃摘出術(以下扁桃摘)は扁桃が病巣感染症として注目された1970年代から実施されるようになった⁴⁾。IgA 腎症においても上気道感染後に尿所見の悪化がみられることから、IgA 腎症の進展予防を考慮した治療法として実施されてきた^{5,6)}。しかし治療効果は施設によって異なり^{7,8)}、最近では単独で行われることはなくなった。

我々は過去の扁桃摘単独治療の後、良好な臨床所見を維持したにも関わらず、腎組織障害が進行し予後評価や治療法の選択に影響を与えたIgA 腎症の1例を経験したので報告する。

I. 症 例

症 例: 38歳, 女性

主 訴: 蛋白尿

現病歴: 22歳時に健康診断時の尿検査で初めて蛋白尿を指摘された。慢性腎臓病が疑われ、腎生検を含めた精密検査が行われた。この時の腎生検では拡大したメサンギウム領域にIgAの沈着を認め、IgA 腎症と診断された。メサンギウム細胞の増殖程度は軽いため予後良好群に分類され、副腎皮質ステロイド・ホルモン薬による治療は

Table 1 Laboratory findings on 2nd renal biopsy

Urinalysis		Biochemistry		Immunology	
u-protein	1+ (定量 1.0 g/day)	AST	17 U/l	IgG	624 mg/dl
		ALT	7 U/l	IgA	263 mg/dl
u-glucose	—	LDH	188 U/l	IgM	118 mg/dl
u-occult blood	—	Na	136 mEq/l	CRP	16 mg/dl
Sediment		K	4.4 mEq/l	ERS	70 mm/hr
u-RBC	0-1 /HF	Cl	101 mEq/l	C3	20 mg/dl
u-WBC	1-4 /HF	BUN	17.4 mg/dl	C4	35.5 mg/dl
u-EPI	0-1 /HF	Cr	0.83 mg/dl	CH50	35.5 IU/ml
Casts	—	LDL-C	96 mg/dl	RA	12.0 IU/ml
Others		HDL-C	128 mg/dl	ASO	56 IU/ml
NAG	2.4 U/l	TG	74 mg/dl	ASK	640 倍
β 2MG	56 mg/l	glucose	90 mg/dl	ANA	—
CCr	83.8 ml/min	T.Protein	6.3 mg/dl	抗 dsDNA 抗体	0.1 IU/ml
Blood count		Alb	65.9 %	MPO-ANCA	<10 EU
WBC	5300 / μ l	α 1	2.4 %	PR3-ANCA	<10 EU
RBC	394×10^4 / μ l	α 2	10.1 %	β 2MG	1.7 ng/l
Hb	12 g/dl	β	10.2 %		
Plt	24 / μ l	γ	11.4 %

Fig. 1 Abdominal CT revealed no bilateral kidney atrophy.

契められなかった。但し、口蓋扁桃の腫大を認めたため病巣感染による腎障害を予防する目的で扁桃摘が施行された。その後も健診の度に蛋白尿を指摘されたが、自覚症状もないため放置していた。

平成 20 年 10 月に再び蛋白尿を指摘され、16 年間持続する蛋白尿の精査と今後の治療方針再考のため当院に紹介された。外来では尿蛋白 (0.61 g/日) を認め、精査目的で入院となった。

既往歴：妊娠中に妊娠高血圧腎症の既往なし。

家族歴：血縁者に腎疾患なし。

入院時現症：意識清明、身長 155.4 cm、体重 49.8 kg、

血圧 134/88 mmHg、体温 36.7°C、脈拍 70 bpm/min 整、SpO₂ 99% (RA)。眼球結膜 黄染なし、眼瞼結膜 貧血なし、胸部 心雑音なし、呼吸音 清、腹部 平坦 圧痛なし、腸蠕動 正常、下腿の浮腫 足背に軽度。

臨床検査所見：入院時の血液・尿検査所見を Table 1 に示す。1 日尿蛋白 1.0 g/日、尿沈渣赤血球 0-1/HF、貧血なし、炎症反応の上昇なし、BUN・Cr 値の上昇なし、IgA などの免疫グロブリンや補体・自己抗体に異常はない。CCr 83.8 ml/分、肝機能・脂質などに異常所見を認めない (Table 1)。

心電図所見：HR 73/分 洞調律、異常所見を認めない。

Fig. 2 Light microscopic findings of the second renal biopsy.

(a) diffuse mesangial proliferation ($\times 100$), (b) diffuse mesangial proliferation ($\times 400$), (c) global sclerosis of glomerulus, (d) interstitial infiltration of inflammatory cells.

Fig. 3 Glomerular IgA deposition (a) and C3c deposition (b) by immunofluorescent technique.

胸部エックス線所見：心拡大，肺鬱血および胸水貯留なし。

腹部 CT 所見：腎萎縮なし，その他異常を認めず (Fig. 1)。

腎生検所見：光学顕微鏡では全糸球体 12 個のうち 2 個に全節性硬化を認めた。半月体形成はなく，ポウマン囊との癒着を 3 個の糸球体に認めた。また全糸球体におい

て中等度のメサンギウム細胞のびまん性増殖とメサンギウム基質の増加を認めた。糸球体基底膜の肥厚は認めなかった。間質では全体に軽度の炎症細胞の浸潤と線維化を認めた (Fig. 2)。蛍光抗体法では IgA と C3 のメサンギウム領域への沈着を認めた (Fig. 3)。IgG, IgM, fibrinogen の腎への沈着は認められなかった。電子顕微鏡では傍メサンギウム領域に高電子密度の沈着物を認めた (Fig.

Fig. 4 Electron-dense deposit on paramesangial area by electron microscopy ($\times 10,000$).

4). 上記より病理組織診断はメサンギウム増殖性腎炎, 総合診断はIgA腎症で, 診療指針第2版よりIgA腎症予後不良群に分類された。

臨床経過: 入院3日目に施行された経皮的腎生検で組織学的にはすでに糸球体障害が進行していたため, 副腎皮質ステロイド・ホルモン薬による積極的治療は適応がないと判断した。残存腎機能の保持を目指した食事指導(蛋白制限食)を行い, 以後は外来治療(抗血小板薬とAII受容体拮抗薬)を継続することになった。

II. 考 察

IgA腎症の臨床症状は軽微な尿異常のみを示すものからネフローゼ症候群・高血圧・腎不全を示すものまで認められ, 治療法も疾患活動性や糸球体障害度を考慮すると多彩である^{2,9)}。特に, 慢性の経過をたどることから糸球体障害に影響を及ぼす因子は予後を規定する大切な要素を含んでいる。病巣感染の考え方は扁桃が免疫担当臓器であることに加え, IgA腎症で糸球体メサンギウム領域にIgAが沈着することから1980年代には比較的容易に導入された。IgA腎症における扁桃との関わりはTable 2に示す通り多くの報告がある^{2,10-12)}(Table 2)。病巣感染としての扁桃の概念は認識されているが, その診断基準や扁桃の適応についてはコンセンサスを得られてい

Table 2 Reports of the association between tonsil and IgA nephropathy^{2,10-12)}

1. 口蓋扁桃の陰窩上皮の網状構造の減少
2. 扁桃の細静脈上皮にCD31, CD54が発現
3. 扁桃におけるB細胞優位, ヘルパーT細胞, IgA/IgG陽性細胞比の上昇, 胚中心にIgA1陽性細胞の存在
4. 咽頭うがい液および唾液中のIgA, secretory IgAの増加
5. 扁桃リンパ球培養でpolymeric IgAの産生亢進
6. 扁桃のdimeric IgA産生B細胞にJ鎖の発現
7. 肉眼的血尿発作時にpolymeric IgAの増加, 血中および免疫複合体中のanionic IgAの増加
8. 腎より抽出したIgAが扁桃上皮細胞の核に結合
9. 扁桃B細胞により産生されたIgAが糸球体メサンギウムに結合

い。尿所見の悪化を評価項目とした扁桃誘発試験などが提案されているが, 本症例での施行の有無は不明である。IgA腎症患者への扁桃摘術は我が国では1983年山辺らによって報告され¹³⁾, その後は主に耳鼻科医を中心に広く施行された。2004年, Xieらは扁桃摘術施行群48例で20年後の透析療法への導入率が有意に改善したと報告している⁷⁾。しかしRascheらは10年後の腎生存率に有意差はなかったと結論している⁸⁾。他にも扁桃摘によって蛋白尿・血尿・血清IgAの改善が認められたという報告はあるが^{14,15)}, いずれも後ろ向き調査であり施設により結果は一定でない。

本症例は初発が15年前で, 当時の検査や治療は他施設でおこなわれたため, 明らかでない部分が多いが, 腎生検の結果経過観察となったことを考えると腎組織は予後良好群に分類され, 臨床的には微細蛋白尿のみを認めた可能性が高い。単に病巣感染の予防から扁桃摘が併用されたもので, 腎症そのものに対する積極的治療はなされなかったと推察される。その後腎糸球体障害が徐々に進み, はっきりとした臨床症状を示さないまま現在の障害度に至ったものと推察される。これは扁桃摘単独療法の限界を示すものと考えられる。近年, Hotta, O.ら¹⁶⁾によって扁桃摘単独ではなくステロイド・ホルモンのパルス療法を併用する治療法が提唱された。これにより重症例の寛解率が向上すると報告されているが¹⁷⁾, 無効例が存在することや軽症例への適応をどうするかが今後の課題となっている。また, 摘出の対象となる扁桃が口蓋扁桃に限られるため, 扁桃摘では本症例のように病巣感染を十分に抑えられないことが指摘されている。従って, 治療が症状の改善(対症療法)に留まり根治療法とならない場合は病態を見誤らないことが大切と考えた。

おわりに

扁桃摘単独療法の既往のあるIgA腎症症例では臨床所見だけでは糸球体障害の病態把握が不十分であり予後の評価には十分な注意が必要である。

文 献

- 1) Berger J, Hinglais N. Les depots intercapillaires d' IgA-IgG. *Journal d Urologie* 1968; **74**: 694-695.
- 2) 西 慎一, 富野康日己. IgA腎症診療マニュアル エビデンスに基づいた診断と治療 (改訂第2版). 南江堂, 東京, 2003; 49-59.
- 3) 富野康日己, 遠藤正之, 城 謙輔, 他. IgA 腎症の基礎と臨床. 日腎会誌, 2008; **50** (4): 440-447.
- 4) Gutzeit K, Parade GW. Fokalinfection. *Erg Inn Med u Kinderhrilk* 1939; **57**: 613-722.
- 5) 原淵保明. 扁桃病巣感染症の発症機序. 今日扁桃学. 形浦昭克 (編). 金原出版, 東京, 1999; 159-172.
- 6) 切替一郎, 野村恭也. 新耳鼻科学. 南山堂, 東京, 1998; 223-224.
- 7) Xie Y, Chen X, Nishi S, et al. Relationship between tonsillitis and IgA nephropathy as well as indication of tonsillectomy. *Kidney Int* 2004; **65**: 1135-1144.
- 8) Rasche FM, Schwarz A, Keller F. Tonsillectomy does not prevent a progressive course in IgA nephropathy. *Clin Nephrol* 1999; **51**: 147-152.
- 9) 富野康日己. メサングウム増殖性糸球体腎炎 IgA 腎症. 専門医のための腎臓病学 第2版. 医学書院, 東京, 2009; 321-329.
- 10) 川口 誠, 酒井 剛, 坂巻 暁, 他. IgA 腎症の口蓋扁桃における組織学的構築の研究. 日扁桃誌, 1993; **32**: 175-181.
- 11) Horie A, Hiki Y, Odani H, et al. IgA1 molecules produced by tonsillar lymphocytes are under-O-glycosylated in IgA nephropathy. *Am J Kidney Dis* 2003; **42**: 486-496.
- 12) Hotta O. Use of corticosteroids, other immunosuppressive therapies and tonsillectomy in treatment of IgA nephropathy. *Semin Nephrol* 2004; **24**: 244-255.
- 13) 山辺英彰, 花田繁子, 菅原伸樹, 他. IgA 腎症と扁桃炎 扁桃誘発試験と扁桃摘出の効果について. 腎と透析, 1983; **15**: 133-137.
- 14) 服部謙志. IgA 腎症に対する口蓋扁桃摘出術の治療効果と長期予後予測因子. 日耳鼻, 1998; **101**: 1412-1422.
- 15) Sato M, Hotta O, Tomoka S, et al. Cohort study of advanced IgA nephropathy: Efficacy and limitations of corticosteroids with tonsillectomy. *Nephron* 2003; **93**: 137-145.
- 16) Hotta O, Miyazaki M, Furuta T, et al. Tonsillectomy and steroid pulse therapy significantly impact in patients with IgA nephropathy. *Am J Kidney Dis* 2001; **38**: 736-742.
- 17) 堀田 修. IgA 腎症の病態と扁桃摘パルス療法. メディカル・サイエンス・インターナショナル, 東京, 2008; 43-51.