

IgG の沈着を伴う膜性増殖性腎炎像を呈した 紫斑病性腎炎の 1 例

大島 理奈¹ 宮沢 朋生¹ 塩谷 拓嗣¹ 森本 優一¹ 宮崎 紘平¹
岡田 満¹ 竹村 司² 杉本 圭相¹

¹近畿大学医学部小児科学教室 ²くしもと町立病院

A case of IgA vasculitis nephritis presenting with histological finding of
membranoproliferative glomerulonephritis with IgG deposition.

Rina Oshima¹, Tomoki Miyazawa¹, Takuji Enya¹, Yuichi Morimoto¹, Kohei Miyazaki¹,
Mitsuru Okada¹, Tsukasa Takemura², Keisuke Sugimoto¹

¹Department of Pediatrics, Kindai University Faculty of Medicine,

²Department of Pediatrics, Kushimoto Municipality Hospital

抄 録

IgA vasculitis related nephritis (IgAV-N) は、IgA 血管炎における最も重要な合併症である。ISKDC 分類における VI 型 IgAV-N は非常に稀で、臨床的特徴や治療および予後について報告は少ない。症例は 6 歳女児。IgA 血管炎の診断 3 週間後に顕微鏡的血尿と蛋白尿を認めた。腎生検組織でびまん性メサンギウム細胞の増殖と基質の増加、糸球体基底膜の肥厚と二重化を認めた。蛍光染色でメサンギウム領域と糸球体係蹄壁に IgA, IgG, C3 が沈着、電顕で内皮下に electron dense deposit を認めた。組織学的に I 型 MPGN を呈し、ISKDC VI 型 IgAV-N と診断した。ステロイドパルス療法 3 クールと cyclophosphamide を含む多剤併用療法にて尿蛋白の減少を認めた。発症契機としては典型例であったが、非典型的な組織学的所見を含めた IgAV-N として希少例と思われた。(400 字)

Key words: 紫斑病性腎炎, シクロフォスファミド, 膜性増殖性糸球体腎炎, 多剤併用療法

序 言

IgA vasculitis related nephritis (IgAV-N) は IgA vasculitis (IgAV) の 30~50% に合併する腎合併症である。自然軽快する軽症例から chronic kidney disease (CKD) や end-stage renal disease (ESRD) に至る重症例まで報告されている¹。IgAV-N の組織像は、メサンギウム領域に IgA 沈着を伴うメサンギウム増殖を特徴とする。IgAV-N の組織学的重症度の評価には国際小児腎臓病研究班 (International Study of Kidney Disease in Children: ISKDC) 分類が広く用いられている²。ISKDC 分類において、Membranoproliferative glomerulonephritis

(MPGN) 像を呈する VI 型の報告例は少なく、治療法が確立されていない。一般的に IgAV-N の免疫染色所見では、IgG 沈着を認めることは少ない。今回、我々はメサンギウム領域と糸球体係蹄壁に IgG, IgA, C3 の沈着を伴う VI 型 IgAV-N に対して、ステロイドパルス療法と cyclophosphamide (CPM) を含む多剤併用療法が有効であった貴重な症例を経験したので報告する。

症 例

症例: 6 歳, 女児
主訴: 血尿, 蛋白尿
現病歴: 関節痛, 腹痛, 下腿の出血斑が出現した

大阪府大阪狭山市大野東 377-2 (〒589-8511)

受付 令和 2 年 2 月 5 日, 受理 令和 2 年 4 月 22 日

DOI: 10.15100/00021261

ために近医を受診し、IgAV と診断された。これらの症状は安静のみで軽快したが、IgAV 発症より3週間後の尿検査で顕微鏡的血尿と蛋白尿を指摘されたため、精査目的で当科を紹介された。

既往歴：これまで尿異常を指摘されたことはなく、特記すべき既往歴はなかった。

家族歴：母に関節リウマチ

入院時身体所見：身長：120 cm，体重：23.6 kg，体温：36.6度，血圧：118/72 mmHg，脈拍：72/分。全身状態は良好であり、浮腫を含め、理学的所見に明らかな異常はなかった。

表1：入院時検査所見

〈尿検査〉		〈血清検査〉		〈免疫学的検査〉	
比重	1.014	CRP	0.012 mg/dl	IgG	1110 mg/dl
pH	6	Na	140 mEq/L	IgA	249 mg/dl
蛋白	4+	K	4.2 mEq/L	IgE	119 mg/dl
潜血	3+	Cl	106 mEq/L	C3	108 mg/dl
RBC	50-99 個/HPF	Ca	10.2 mg/dl	C4	13 mg/dl
WBC	5-9 個/HPF	BUN	14 mg/dl	CH50	47.2 U/ml
蛋白/Cr	7.9 g/gCr	Cr	0.36 mg/dl	抗核抗体	—
〈血球算定〉		TP	6.5 g/dl	抗 dsDNA 抗体	—
WBC	5400/ μ l	Alb	3.5 g/dl	PR3-ANCA	—
RBC	448 $\times 10^4$ / μ l	AST	29 U/L	MPO-ANCA	—
Hb	12.9 g/dl	ALT	12 U/L	抗 GBM 抗体	—
Ht	39.3 %	TC	264 mg/dl	ASO	900 IU/ml
Plt	30.6 $\times 10^4$ / μ l	TG	91 mg/dl	C1q	5.5 mg/ml
〈腎機能検査〉		CysC	0.89 mg/L	HBs 抗原	—
CysC-eGFR	109.2 mL/min/1.73 m ²			HCV 抗体	—

入院時検査所見（表1）：尿検査では比重 1.014, pH 6.0, 蛋白 (4+), 潜血 (3+), 尿沈渣赤血球 50～99 個/HPF, 蛋白/クレアチニン (Cr) 7.9 g/gCr であった。血液検査では TP 6.5 g/dl, Alb 3.5 g/dl であり、低蛋白血症を認めなかった。BUN 14 mg/dl, Cr 0.36 mg/dl, シスタチン C (CysC) 0.89 mg/L, CysC-eGFR 109.2 mL/min/1.73 m² と腎機能障害もみられなかった。また、抗核抗体、抗好中球細胞質抗体、血清補体価は正常であったが、ASO 900 IU/ml と高値であった。

入院後経過（図1）：入院より第6病日に経皮的

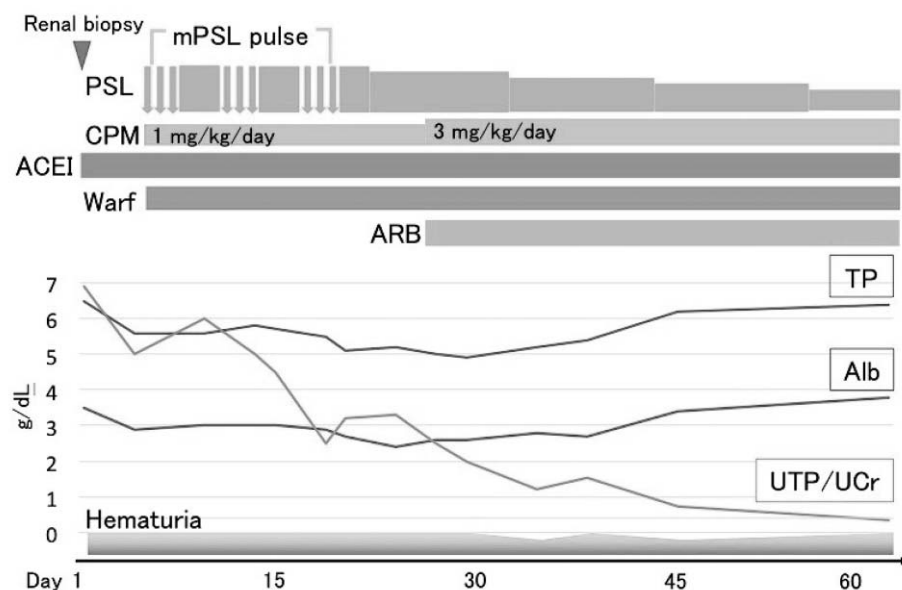


図1 入院後経過

PSL：プレドニゾロン，mPSL：ステロイドパルス療法，CPM：シクロフォスファミド，ACEI：アンギオテンシン変換酵素阻害薬，ARB：アンギオテンシン受容体拮抗薬，Warf：ワーファリン

腎生検を施行した。光学顕微鏡所見では、採取検体に糸球体は15個観察され、びまん性にメサンギウム細胞の増殖、基質の増加および管内への細胞増殖を認めた。また、PAM 染色にて糸球体基底膜の肥厚と二重化を認めた（図2）。硬化病変や半月体形成は観察されなかった。蛍光免疫染色では、メサンギウム領域と糸球体係蹄壁に IgG, IgA, C3 の沈着があり（図3）、電子顕微鏡では、メサンギウム嵌入および内皮下に electron dense deposit の沈着がみられた（図4）。Nephritis-associated plasmin receptor (NAPlr) 染色は陰性であった。以上より、組織学的に I 型 MPGN の所見であり、ISKDC 分類 VI 型 IgAV-N と診断した。診断確定後より、ステロ

イドパルス療法を3クール施行し、Prednisolone (PSL), CPM (1 mg/kg/day), imidapril hydrochloride (2.5 mg/day), warfarin による多剤併用療法を行った。徐々に尿蛋白量は減少したが、約 3 g/gCr 程度までの改善に留まっていたため、第37病日に CPM を 3 mg/kg/day へ増量し、azilsartan (10mg/day) を追加した。第63病日には、尿蛋白が 0.7 g/gCr まで改善したため、第69病日に退院となった。

考 察

IgAV-N は軽度の血尿のみを呈するものから、CKD や ESRD に至る症例まで存在する。IgAV-N の病

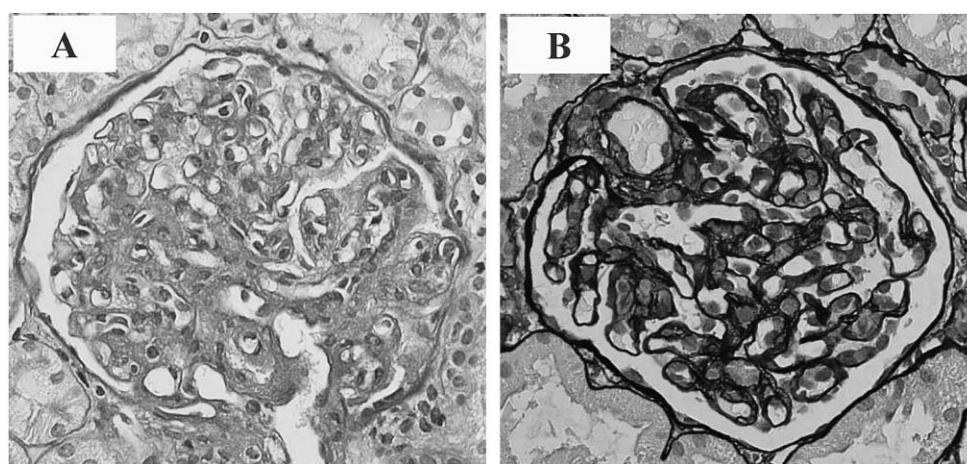


図2 腎病理組織所見；光学顕微鏡
びまん性にメサンギウム細胞の増殖、基質の増生および管内への細胞増殖を認める（A，PAS 染色，400倍）。糸球体基底膜の肥厚と二重化を認める（B，PAM 染色，400倍）。

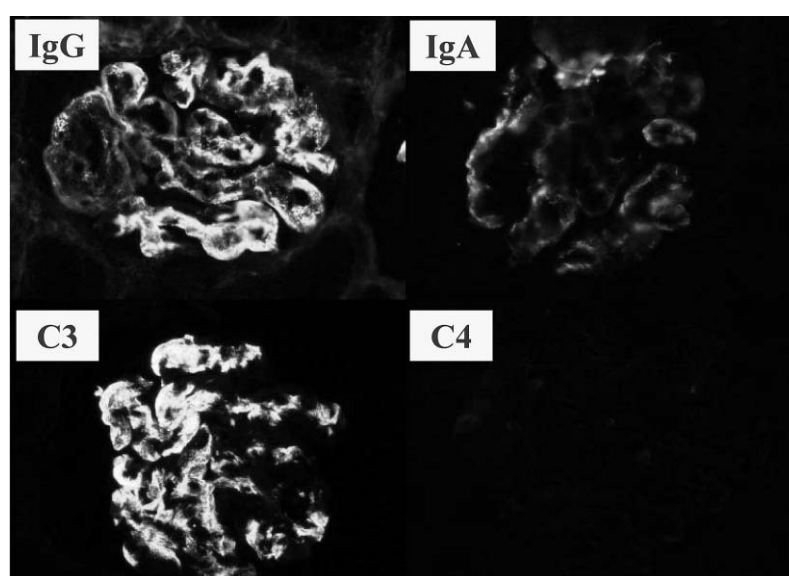


図3 蛍光免疫染色所見
メサンギウム領域と糸球体係蹄壁に IgG, IgA, C3 の沈着を認める。

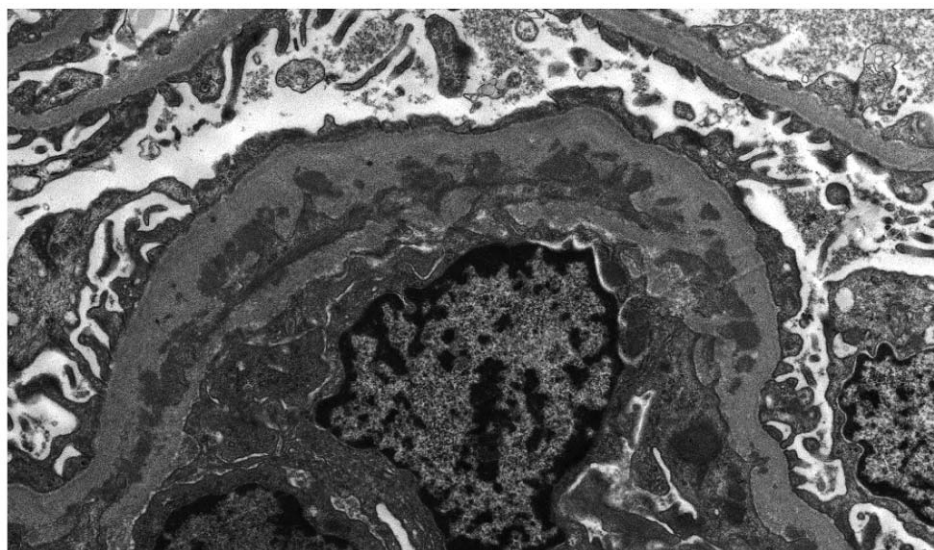


図4 電子顕微鏡像所見

メサンギウム嵌入および内皮下に electron dense deposit の沈着を認める (4000倍)。

因は明らかではないが、IgA 腎症と同様に IgA1 分子ヒンジ部の糖鎖不全を有しており、IgA を含む免疫複合体が関与している全身性疾患と考えられている^{3,4}。IgAV-N の組織学的特徴は、メサンギウム領域に IgA の沈着を伴うメサンギウム増殖性腎炎であるが、半月体や分節性硬化などの病変を伴う例では、その糸球体の割合が腎予後に相関する⁵。IgAV-N の重症度と予後を示す指標として、ISKDC 分類がよく用いられ²、I～VI型に分類される。Goldstein らは、VI型 IgAV-N の9症例のうち1例のみ糸球体係蹄に IgG の分節性沈着がみられたと報告していることから⁶、VI型 IgAV-N における IgG 沈着は稀な所見と考えられた。さらに、本症例では糸球体係蹄壁に IgG 沈着が全周性に認められ、既報の分節性沈着パターンとは異なっていた。Iseri らは、本症と同様に、溶連菌感染後に MPGN 像を呈した糸球体腎炎の1例を報告しているが⁷、IgG、C3 のみが糸球体係蹄壁に顆粒状に沈着するパターンをとり、本症例で見られたパターンとは異なる。本症例では、ASO が高値であったことから溶連菌が発症契機となった可能性が最も高いと考えられ、IgAV-N の典型的な沈着パターンに加え、IgG が沈着した理由として先行感染の関与が考えられた。一方で、溶連菌感染後急性糸球体腎炎 (acute post-streptococcal glomerulonephritis: APSGN) での感度が高いとされる NAPtr⁸ は本症例では陰性であった。糸球体における NAPtr が腎炎の発症後2週以内では100%、1～30日では84%の確率で証明される⁹。本症例では、発症から腎生検実施までに数週間経過していたことが関与した可能性がある。今回、主な鑑別疾患として、

APSGN, IgAV-N, MPGN が考えられたが、尾田らは、ヒトパルボウイルス B19 感染が長期にわたって継続した症例で、急性糸球体腎炎様の像から MPGN 様の所見に変化した症例を報告している¹⁰。こういった病像の多様性は、宿主の遺伝的・環境的な要因による免疫学的な背景の違いによるものとされ、感染する菌種に影響を与えともされる¹¹。

一般的に ISKDC 分類にて、組織学的重症度の高いⅢb型からⅤ型の症例ではステロイドパルス療法や免疫抑制薬を含めた多剤併用療法、また重症例に対しては血漿交換療法なども併用される¹²。本症例では、組織学的にⅠ型 MPGN の所見を認め、Ⅵ型 IgAV-N の診断に至った。Ⅲ型以降は積極的な治療が必要とされる一方で、Ⅵ型に関しては、我々が調べ得る限り、本邦でのまとまった報告はなく、頻度は不明である。また、治療に関しても確立されていないが、CPM の有効性を示す報告は散見される¹³⁻¹⁵。9例のⅥ型 IgAV-N の報告では、7例にネフローゼ症候群を合併していたが、発症早期からの多剤併用療法により良好な予後が得られ、うち2例で CPM が投与されていた¹⁵。半月体形成などを呈する重症 IgAV-N においてはステロイドパルス療法または CPM の併用の有効性が報告されている¹⁶。今回、高度な蛋白尿と血尿を認めていたことや組織学的所見から、ステロイドパルス療法および CPM を含めた多剤併用療法による治療を行った結果、尿蛋白の減少が得られ有効であったと考えられた。また、比較的重症な IgAV-N に対する Angiotensin-converting-enzyme inhibitor と Angiotensin II Receptor Blocker の併用療法が予後を改善することも明らか

にされており¹⁷, 本症例においても, これらの薬剤の併用が尿蛋白の減少に寄与したことが示唆された.

結 論

本症例は特徴的な組織学的所見を呈したVI型IgAV-Nであった. ステロイドパルス療法, CPMを含めた多剤併用療法により尿蛋白は改善が得られたが, 腎機能の長期的な追跡が必要と考えられた.

「本論文の要旨は, 第48回日本腎臓学会西部学術集会で発表した」

文 献

1. Pohl M (2015) Henoch - Schönlein purpura nephritis. *Pediatr Nephrol* 30: 245-252.
2. Counahan R, et al. (1977) Prognosis of Henoch-Schönlein nephritis in children. *BMJ* 2: 11-14.
3. Jennette JC, et al. (2013) 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheum* 65: 1-11.
4. Allen AC, Willis FR, Beattie TJ, Feehally J (1998) Abnormal IgA glycosylation in Henoch-Schönlein purpura restricted to patients with clinical nephritis. *Nephrol Dial Transplant* 13: 930-934.
5. Saulsbury FT (1997) Alterations in the O-linked glycosylation of IgA1 in children with Henoch-Schönlein purpura. *J Rheumatol* 24: 2246-2249.
6. Goldstein AR, White RH, Akuse R, Chantler C (1992) Long-term follow up of childhood Henoch-Schönlein nephritis. *Lancet* 339: 280-282.
7. Iseri K, et al. (2016) Streptococcal infection-related nephritis (SIRN) manifesting membranoproliferative glomerulonephritis type 1. *Intern Med* 55: 647-650.
8. Oda T, et al. (2005) Glomerular plasmin-like activity in relation to nephritis-associated plasmin receptor in acute poststreptococcal glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol* 16: 247-254.
9. Yamakami K, et al. (2000) The potential role for nephritis-associated plasmin receptor in acute poststreptococcal glomerulonephritis. *Methods* 21: 185-197.
10. Uchida T, et al. (2014) Transition from endocapillary proliferative glomerulonephritis to membranoproliferative glomerulonephritis in a patient with a prolonged human parvovirus B19 infection. *Clin Nephrol* 82: 62-67.
11. 尾田高志 (2015) 感染関連糸球体腎炎に関する最近の知見. *東医大誌* 73: 355-363.
12. Kawasaki Y, et al. (2013) Henoch-Schönlein purpura nephritis in childhood: pathogenesis, prognostic factors and treatment. *Fukushima J Med Sci* 59: 15-26.
13. Kaneko M, et al. (2016) Local leukocyte proliferation as a target for cyclophosphamide in the treatment of Henoch-Schönlein purpura nephritis grade VI. *Nephrology (Carlton)* 21: 68-71.
14. Lee KA, Ha TS (2005) A case of hypocomplementemic Henoch-Schönlein purpura presenting features of membranoproliferative glomerulonephritis. *Korean J Pediatr* 48: 81-84.
15. Huang YJ, et al. (2015) Clinicopathological features and prognosis of membranoproliferative-like Henoch-Schönlein purpura nephritis in children. *World J Pediatr* 11: 338-345.
16. Beck L, et al. (2013) KDOQI US commentary on the 2012 KDIGO clinical practice guideline for glomerulonephritis. *Am J Kidney Dis* 62: 403-441.
17. 忍頂寺毅史, 貝藤裕史, 野津寛大, 飯島一誠 (2016) 紫斑病性腎炎の治療戦略～ACE-I/ARBの可能性と限界～. *日小児腎臓病会誌* 29: 109-113.