

# 治療により透析療法から離脱せしめ得た 急速進行性腎炎の一例

小林 光 樹, 大 谷 清, 千 田 信 之  
堀 川 良 史, 佐 藤 弘 房, 田 熊 淑 男

急速進行性腎炎 (Rapidly progressive glomerulonephritis: RPGN)は急激な腎機能の低下, 多量の蛋白尿及び血尿を臨床上の主徴とし, 組織学的には半月体形成を高率に認める予後不良の腎炎の総称である。通常量のステロイドや免疫抑制剤の治療に反応することは殆んどなく<sup>1)</sup>, 従って大多数が慢性腎不全へと進行し, 慢性の透析療法が必要となる。しかし, 最近 steroid pulse therapy や血漿交換などを用いた積極的な治療を行ない腎機能の改善が得られたという報告が見られるようになってい。今回我々は血漿交換, steroid pulse 療法等の治療により, 透析療法から離脱せしめ得た急速進行性腎炎の一例を経験したので若干の文献的考察を加えて報告したい。

## 症 例

症例; 52才, 男性, 会社員。

主訴; 全身倦怠感。

既往歴; 10年頃から咳, 痰があり気管支拡張症と診断されている。

現病歴; 昭和56年10月の会社検診時の尿検査では異常を指摘されていない。昭和57年2月発熱, 咳, 痰, 息切れなどの症状が出現し胸部レ線, 右上肺野の淡い陰影を指摘され, 某医にて抗生物質等の治療により改善した。しかし全身倦怠感が続いたため3月27日当科を受診し高窒素血症が認められたため, 直ちに入院となった。

入院時現症; 体温 36.2℃。脈拍 120/分, 整。結膜に貧血を認めるが黄染なし。扁桃や表在リンパ節の腫脹なし。両肺野に湿性ラ音を認めたが, 心・

表1. RPGN: 成因による分類

Infection
Post streptococcal glomerulonephritis
Infective endocarditis
“Shunt nephritis”
Covert visceral sepsis
Multi system disease
SLE
Good-Pasture’s syndrome
Wegener’s granulomatosis and other vasculitis
Schönlein-Henoch syndrome
Mixed essential cryoglobulinemia
“Primary renal disease”
Idiopathic RPGN
Membranoproliferative glomerulonephritis
Membranous nephropathy with crescents (rare)
Buerger’s disease (rare)

腹部とも打聴触診で異常なし。浮腫は認められなかった。150-100 mmHg の高血圧を認めた。

入院時検査成績(表2, 3): 蛋白尿, 顕微血尿と赤血球円柱を含む多彩な円柱尿を認めた。尿量は1日 1,000 ml 前後であった。尿浸透圧は等張尿を示していた。血清クレアチニン, 尿素窒素は高値で高K血症, 高P血症を呈していた。高度の正色素性貧血と好中球の増多があり, 血清蛋白ではアルブミン低下と  $\alpha_2$ -gl,  $\gamma$ -gl の増加を認めた。肝機能, 血中脂質には異常なく, coagulation screening で血小板は正常だがフィブリノーゲン, FDPが増加していた。血沈は高度に亢進しておりCRPも強陽性であった。RA test は強陽性であったが, RAHA は陰性であった。ASLO は正常で血清補体価は上昇していた。また, 血中免疫複合体は正常で, 抗核抗体, クライオグロブリンは陰性であった。胸部レ線は気管支拡張症に一致する所見であり, 腹部単純写真では腎輪郭はやや腫大して認め

表 2. 入院時検査成績 <1>

Urinalysis (++)	Blood examination
Protein 116 mg/dl	RBC 268 × 10 <sup>4</sup> /mm <sup>3</sup>
Glucose (-)	Hb 7.1 g/dl
Urobil. N	Ht 23.2%
Osm. 351 mOsm/l	WBC 12,200/mm <sup>3</sup>
Sediment	Blood picture
RBC 4+ /HPF	Neutro 81%
WBC 3+ /HPF	(Band 5%)
円形上皮 + /HPF	(Poly 76%)
RBC waxy } cast + / × 100	Eosino 1%
granular }	Mono 10%
Blood chemistry	Lymph 8%
BUN 104 mg/dl	Serum protein
Pcr 12.9 mg/dl	TP 7.2 g/dl
Pua 13.1 mg/dl	Alb 2.7 g/dl
Na 142 mEq/L	Alb 39.1%
K 5.8 mEq/L	α <sub>1</sub> -gl 6.7%
Cl 105 mEq/L	α <sub>2</sub> -gl 16.3%
Ca 8.5 mg/dl	β-gl 9.6%
P 8.2 mg/dl	γ-gl 27.9%
	IgG 1634 mg/dl
	IgA 305 mg/dl
	IgM 68 mg/dl

表 3. 入院時検査成績 <2>

Liver function	ESR 164 mm/h
T. Bil 0.35 mg/dl	ASLO 80 Todd
GOT 17 U	CRP 5+
GPT 27 U	RA test 2+
Al-P 5.3 U	RAHA -
LDH 392 U	CH <sub>50</sub> 52 U/ml
ZTT 16.4 U	CIC normal
	ANF -
Serum lipids	Cryoglobulin -
総 Cholesterol 204 mg/dl	
中性脂肪 188 mg/dl	
Coagulation screening	HBsAg -
Platelet 20.8 × 10 <sup>4</sup> /mm <sup>3</sup>	HBsAb -
Thrombo test 98.0%	STS -
PT 75%	
APTT 37.1秒	
Fibrinogen 580 mg/dl	
FDP 80 μg/ml	

られた。心電図では洞性頻脈を認めた。

入院後経過 (図 1); 上記の検査所見より急速進行性腎炎による急性腎不全が最も疑われたため、まず腹膜灌流を行ない、第 7 病日に開放腎生検を行なった。顕微鏡所見 (写真 1, 2)。顕微鏡に得られ

た組織には 13 個の糸球体が含まれていたが、このうち 6 個は完全に硝子化しており、間質の細胞浸潤、尿細管の萎縮も高度であった (写真 1)。残り 7 個の糸球体にはいずれにも細胞性及び線維細胞性の半月体が認められ、半月体形成率は 100% であった。管外増殖像の激しい糸球体においては、ポウマン氏囊基底膜をこえる増殖像を呈しており、またこのような糸球体では、フィブリノイド壊死、

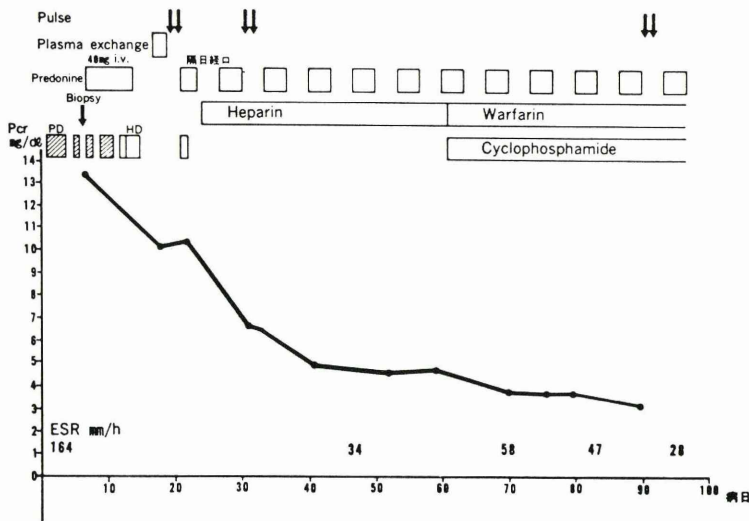


図 1. 臨床経過



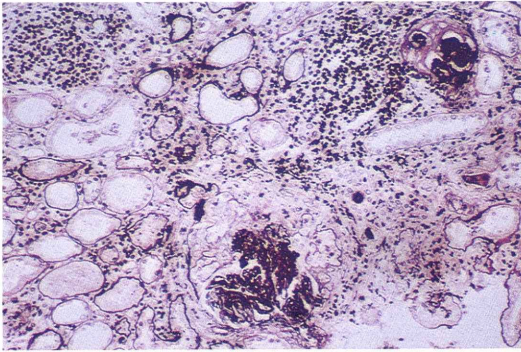


写真1. 2個の糸球体が認められるが、いずれにも半月体形成を認める。間質の細胞浸潤、尿細管の破壊像も強い。PAM染色。×100

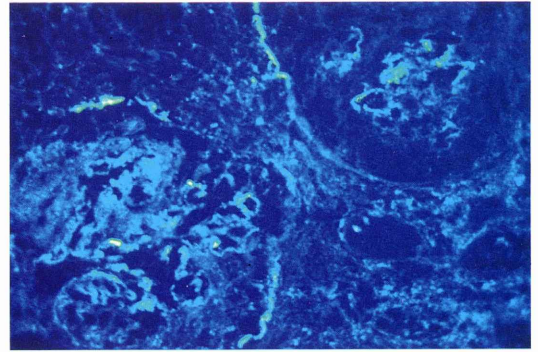


写真3. IgGが糸球体及びボウマン氏嚢基底膜に顆粒状に沈着している。抗IgG染色。×200

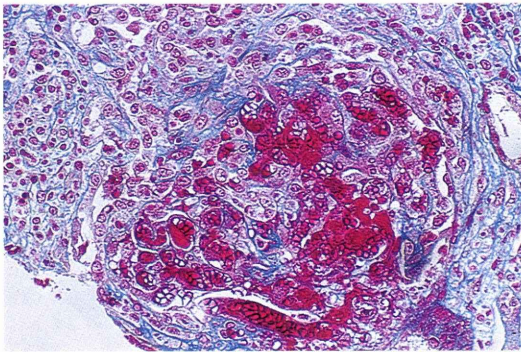


写真2. 糸球壁壊死及び糸球内血栓形成が認められる。管外増殖像も著明でボウマン氏嚢基底膜を超える増殖像が認められる。Azan-Mallory染色。×200

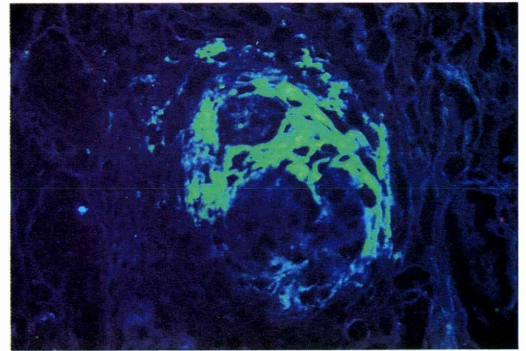


写真4. フィブリノーゲンが半月体形成部に一致して強く沈着している。抗フィブリノーゲン染色。×200

糸球内血栓形成等の変化が認められた(写真2)。しかし、動静脈系には、血管炎を疑わせる所見は認められなかった。蛍光抗体法所見(写真3,4)。蛍光抗体法は、凍結切片による直接法で観察した。IgG(写真3)とC<sub>3</sub>は、糸球体基底膜やボウマン氏嚢基底膜に顆粒状の沈着を示したが、比較的 focal 且つ segmental で量的にも微量であった。IgM や IgA の沈着は全く認められなかった。フィブリノーゲンは、大多数の糸球体において、主として半月体形成部に一致して強く沈着していた(写真4)。糸球壊死部と思われる部にも塊状に沈着していたが、血管系への沈着は認められなかった。これらの所見は典型的な diffuse crescentic glomerulonephritis のものであり、血清学的な所見と併せて考えると特発性の RPGN であると思

われた。また組織学的には糸球体の破壊が著しく間質の細胞浸潤や尿細管の萎縮も見られるため非可逆性の変化で腎機能の改善の期待は必ずしも大きくなかったが、積極的な治療を試みた。初めに血漿交換を行なった。セルロース・アセテート膜の Hollow fiber 型血漿分離器 (Plasmaflo®) を用い、新鮮凍結血漿を補充液として1回3lの置換を2日連続して行なった。血漿交換後の抗体産生の rebound を抑える為に、翌日よりステロイド・パルス療法を開始した。パルス療法は気管支拡張症があるため、メチルプレドニソロン 500 mg を5%ブドウ糖に溶解し1時間以上かけて点滴静注し、2日間連続投与を1クールとする所謂ミニ・パルスの形で退院までの間に3クール行なった。パルス療法の後には、後療法としてプレドニン 20 mg を隔日に経口投与した。この直後より尿量が

倍増し、血清クレアチニンの低下を認め透析療法から離脱することができた。さらに腎機能の改善を期待し抗凝固療法を行なった。最初にヘパリン療法として持続性のヘパリン・カルシウム剤 (Hepacarin retard<sup>®</sup>) を1日2回皮下注射し、APTTを終始100~150"に維持した。ヘパリン療法4週間の後、ワーファリン療法を行なった。またワーファリン療法開始と同時に免疫抑制効果を期待してサイクロフォスタマイド50mgを併用した。

これらの治療に伴ない、腎機能は順調に改善し治療開始後3カ月めには血清クレアチン2.7mg/dl、クレアチニン・クリアランス23ml/minとなった。また血沈、CRP、RA test等の血清学的異常所見も改善を示した。入院3ヶ月後に退院し、以後3ヶ月経過した現在も血清クレアチンは2.7~3.0mg/dlと良好に保持されている。

## 考 按

急速進行性腎炎 (RPGN) は、多発性血管炎、Wegener肉芽腫症、SLE、紫斑病性腎炎及びGoodpasture症候群などの全身性疾患に伴なうものと、明らかな原因が不明な特発性の2種に大別される。本例の血清学的及び腎生検所見には、上述したような全身性疾患に相応する所見は認められず、従って特発性のRPGNと考えられた。本例は当科受診の1ヶ月前に肺炎様症状が先行しているが、Magdaらも特発性PRGNの大多数に呼吸器症状が先行すると報告している<sup>2)</sup>。従って、何らかの感染症が発症の契機になっていると思われる。しかし、溶連菌感染を初めとする多くの感染後急性腎炎が、糸球体毛細血管係縮内の増殖像を主とし、免疫グロブリンの沈着が高度であるのに対し、本例の場合には、管内増殖が殆んで認められず管外増殖を主とし、免疫グロブリンの沈着も微量であった。従って、本例のようなRPGNでは、所謂免疫複合体による腎炎として説明される感染後急性腎炎とは全く別の機序で発症していることが示唆される。しかし、本例では、 $\gamma$ -グロブリンが高値を示し、RAテストも強陽性であったことなどは、他の報告と同様に<sup>2),3)</sup> 特発性RPGN

において何らかの免疫反応が関与していることが疑われる。RPGNの場合には、免疫反応の他に、蛍光抗体法上フィブリンの沈着を強く認め、血中および尿中FDPが高値を示し、腎内での凝固亢進状態も関与していると考えられている。従って、RPGNの治療としては、急速に進む組織破壊をできるだけ速かに抑える為に、原因となっている免疫反応を早急に抑制する必要がある、また凝固亢進状態に対しては抗凝固療法を行なうことが必要と考えられる。従来の免疫抑制療法 (経口ステロイド剤及びサイクロフォスタマイド剤など) と抗凝固療法の併用は、1968年Kincaid-Smith<sup>4)</sup>が報告して以来、RPGNに対して広く行われてきた。しかし、半月体形成率が50~80%で、当初の腎機能がそれ程悪くない場合には有効なことが多いが、本例の如く、当初から腎不全を呈し且つ半月体形成率が100%であるような症例では有効であることはごく稀なようである<sup>3),5),6)</sup>。つい最近になりパルス療法そして血漿交換療法が免疫反応を速やかに抑える目的でRPGNに対しても行なわれるようになってきている。パルス療法がRPGNに対して有効であったという報告は多いが<sup>7),8)</sup>、本例の如く激症型のRPGNでの有効例の報告は少ないようである。プレドニン大量静注による効果発現メカニズムの1つとして、静注後の $\gamma$ -グロブリンの血中濃度の減少が指摘されているが<sup>11)</sup>、反面このための感染症の危険性も考えられ、本例は気管支拡張症を合併しているためにfull doseのパルス療法を行なった場合に感染症を惹起することが懸念された。従って本例では免疫グロブリンの低下による感染症の危険を避けるため、最初に補充液として新鮮凍結血漿を使用する血漿交換を行ない、次いで通常の1/2量でのパルス療法を行なった。これらの治療直後より腎機能の改善が認められ、さらに抗凝固療法を続けることにより順調に回復した。血漿交換療法によるRPGNの回復例も報告されているが<sup>9),10)</sup>、やはり本例のような劇症型の生存例は稀なようである。

本例では当初より腎不全は呈していたものの、早急に診断し入院後約1週間後には積極的な治療を開始できたことが、治療が有効であった大きな



理由として挙げられる。

しかし、本例では現在 GFR が正常の 30% 前後と残存ネフロンはわずかであり、このような状況下では残存ネフロンに負荷がかかるため、腎機能障害が今後徐々に進行する可能性もある。従ってこれからも注意深く経過を追っていく必要があると思われる。

## 結 語

腎不全を呈した急速進行性腎炎に治療を行ない、透析療法より離脱せしめ得た。血清学的所見および組織学的所見より特発性の急速進行性腎炎と診断し、組織学的所見からは非可逆性と思われたが、血漿交換およびステロイド・パルス療法に抗凝固法と免疫抑制剤を併用し積極的な治療を試みた結果、腎機能と血清学的所見の改善をみ、入院 3 ヶ月後に退院し以後 3 ヶ月へた現在も経過良好である。しかし再度の腎機能の悪化の可能性もあり、十分な注意をもって経過観察することが必要と思われる。

## 文 献

- 1) Broun, C. B. et al.: Combined immunosuppression and anticoagulation in rapidly progressive glomerulonephritis. *Lancet* 2: 166, 1974.
- 2) Magda, M., Stilman. et al.: Crescentic glomerulonephritis without immune deposits: Clinicopathological features. *Kidney International*, 15: 184, 1979.
- 3) Peter, A.F., Horrin et al.: Rapidly progressive

glomerulonephritis. A clinical and pathological study. *Amer. J. Med.* 65: 446, 1978.

- 4) Kincaid Smith. P. et al.: Anticoagulants in "irreversible" acute renal failure. *Lancet.* 2: 1360, 1968.
- 5) Glassock, R.J.: A Clinical and immunopathologic dissection of rapidly progressive Glomerulonephritis. *Nephron.* 22: 253, 1978.
- 6) Cameron, J. and Ogg, C.: Rapidly progressive glomerulonephritis with extensive crescents; in Kincaid-Smith, Methew and Becker, *Glomerulonephritis: morphology, natural history, and treatment.* pp. 735-738. Wiley, New York, 1972.
- 7) Bolton, W.K. et al.: Intravenous pulse methylprednisolone therapy of acute crescentic rapidly progressive glomerulonephritis. *Amer. J. Med.* 66: 495, 1979.
- 8) 伊藤拓他: 腎疾患に対する Methylprednisolone 大量静注療法について. *内科* 42: 591, 1978.
- 9) Lockwood, C.M. et al.: Plasma exchange and immunosuppression in the treatment of fulminating immunocomplex crescentic nephritis. *Lancet* 1: 63, 1977.
- 10) Ree, A.J. et al.: Plasma exchange in the management of rapidly progressive nephritis: in H.G. Sieberth, *Plasma exchange. plasmapheresis-plasmaseparation.* pp. 161-167. F.K. Schataver Verlag. Stuttgart-New York, 1980.
- 11) 石本二見男他: ステロイド・パルス療法. *日本臨床* 39: 1833, 1981.

(昭和 57 年 9 月 25 日 受理)