

—— 症例報告 ——

溶連菌とパルボウイルス B19 の共感染と考えられた

高齢者急性糸球体腎炎の一例

寺 嶋 祥, 中山 謙 二, 滝 口 真 由*
草 刈 良 之*, 秋 保 直 樹

要旨: 本症例は右下肢蜂窩織炎を先行感染とし, その後血尿・蛋白尿, 高度の急性腎障害 (以下 AKI) を来し ASO 高値・低補体血症から溶連菌感染後急性糸球体腎炎 (以下 PSAGN) の診断となり, 乏尿のため持続的血液透析 (以下 CHD) 導入となった. CHD 導入から数日程度で間質性肺炎 (以下 IP) が合併し, 腎病変・補体低値・抗 ds-DNA 抗体および抗核抗体陽性から全身性エリテマトーデス (以下 SLE) も否定できず, プレドニゾロン (以下 PSL) 30 mg/day より開始した. AKI, IP は徐々に改善, 第 34 病日で透析を離脱し得た. SLE との鑑別のため測定したヒトパルボウイルス B19 (以下 HPB19) 血清 IgM 抗体が強陽性であり, HPB19 感染合併の可能性が示唆された. 追加治療を行わずに軽快傾向となりステロイド漸減, Cr 2.52 mg/dL で独歩退院. 溶連菌感染での IP, HPB19 での蜂窩織炎は比較的稀であり, AKI・IP の出現時期と HPB19 の感染時期の関係が明白でないが, 共感染感染と考えられた. 非典型的な臨床像を呈する感染関連の低補体性腎炎においては HPB19 感染併発も考慮するべきと考える.

緒 言

溶連菌感染と HPB19 感染それぞれにおいては, 感染後に急性糸球体腎炎 (AGN) により腎不全をきたす症例が多数報告されているが, 共感染によるものは, 文献検索の範囲内では報告は見つけられていない. 本症例では溶連菌と HPB19 との共感染と考えられ, 糖尿病合併高齢者で長期透析を要したが腎死を回避し得た. 感染後急性糸球体腎炎の文献的考察を含め, ここに報告する.

症 例

症 例: 80 代 男性

主 訴: 右下肢痛

現病歴: X-9 日低温熱傷として前医受診した. 前医にて右下肢蜂窩織炎を疑われ, セフジニル (セフゾン®) 内服, ゲンタマイシン (ゲンタシン®) 外用にて様子を見ていたが, 下腿の発赤腫脹が拡

大し, X-7 日に当院皮膚科紹介受診, 入院となった. セフトリアキソンでの治療を開始したが, 尿量減少し, 入院時の血清クレアチニン (Cr) 0.95 mg/dL から最大 6.36 mg/dL まで上昇, BUN 80 mg/dL まで上昇し, 急性腎不全として当科転科となった. 血尿・蛋白尿, ASO 上昇, 低補体血症を認め溶連菌感染後急性糸球体腎炎 (PSAGN) として X 日当科へ転科となった.

既往歴: 高血圧, 糖尿病 (30 歳から 60 代よりインスリン治療開始 網膜症合併)

内服歴: バルサルタン (40) 1T, ニフェジピン (20) 1T, ウルソデオキシコール酸 (100) 3T, プレガバリン (25) 4T, ヒューマログ 4-0-4-0 単位

前医処方: セフジニル, ゲンタマイシン軟膏

生活歴飲酒: なし, 喫煙: なし, 職業: 建設業 (アスベスト暴露歴あり), sick contact: なし

アレルギー: Food/drug (-/-)

入院時身体所見: JCS 0, GCS 15 (E4V5M6), BT 39.1°C, HR 92 bpm, BP 157/67 mmHg, SpO2

仙台市立病院内科
*同 皮膚科

94% (RA)

肺音：右下肺野にて coarse crackles 聴取

心音：I, II 音聴取，心雑音聴取せず

腹部：平坦・軟，腸蠕動音聴取

四肢：末梢冷感認めず，足背動脈触知良好，両側下腿浮腫・右下肢に発赤認める，表皮壊死を伴わず

【皮膚科入院時検査所見】

■血液検査：

< 血算 > WBC 19,200/μL, Hb 10.5 g/dL, Plt 32.1 万/μL

< 凝固 > PT-INR 1.02, APTT 35.8 sec, D-dimer 3.54 μg/mL

< 生化学 > CK 64 U/L, TP 7.0 mg/dL, Alb 3.3 mg/dL, BUN 35 mg/dL, Cr 0.95 mg/dL [eGFR 58.3 ml/min], UA 5.2 mg/dL, Na 143 mEq/L, K 4.6 mEq/L, Cl 106 mEq/L, Ca 8.7 mEq/L, Glu 383 mg/dL, HbA1c 6.6%, ASO 540 IU/mL, CRP 16.47 mg/dL, プロカルシトニン (PCT) 0.80 ng/mL

■胸部 Xp: CTR 52%, 右 C-P angle dull, 右肺門部に透過性低下あり

■ ECG: HR 96 bpm, Sinus Rhythm, NAD

■尿: UP (1+), OB (1+)

臨床経過

【入院後 各種検査結果】(X 日)

■尿一般: SG 1.024, US (±), UP (3+) [5.3 g/gCr], OB (3+), NAG 113.4 U/L

■尿沈渣: RBC >100/HP, WBC >100/HP, Gra-C >50/LPF, RBC-C 1-9/LPF, Waxy-C >50/LPF

■血液検査：

< 生化学 > BUN 80 mg/dL, Cre 6.36 mg/dL [eGFR 7.3 ml/min], Na 119 mEq/L, K 5.4 mEq/L

< 動脈血液ガス (鼻カヌラ O2 2 L/min) > pH 7.399, PaCO2 31.4 mmHg, PaO2 110 mmHg, cHCO3⁻ 19.0 mmol/L, SBE -4.9 mmol/L, Lac 0.9 mmol/L

< 免疫 > ASO 1,316 IU/mL, T-SPOT 陰性, IgG 1,884 mg/dL, IgA 488 mg/dL, IgM 38 mg/dL, C3c 42.4 mg/dL, C4 16.5 mg/dL, CH50 28.3 U/

mL, P-ANCA < 10.0 U/mL, C-ANCA < 1.0 U/mL, 抗 GBM 抗体 陰性 (0.8 U/mL), 抗 CL-B2G ≤ 1.2 U/mL, RF < 5 IU/mL, ANA 40 倍 (Homo 40, Speckle 40), 抗 ds-DNA 抗体 18 IU/mL, 抗 RNP 抗体 陰性, 抗 Sm 抗体 陰性, 抗 SS-A 抗体 陰性, 抗 Scl-70 抗体 陰性, 抗 ARS 抗体 陰性

< 内分泌 > PRA 0.4 ng/mL/h, PAC < 25.0 pg/mL, ACTH 17.2 pg/mL, コルチゾール 12.8 μg/dL, 抗利尿ホルモン 1.1 pg/mL

【入院後経過】

ASO の上昇と蜂窩織炎の先行感染から溶連菌感染後急性糸球体腎炎 (PSAGN) と診断，急性腎不全に対して同日より，左大腿静脈から UK カテーテル挿入にて持続的血液透析 (CHD) 導入となった。滲水は軽度のため除水を行わずに CHD にて腎機能の改善をはかったが，無尿が継続し，入院 10 日目から除水を開始した (図 1)。体重は減少したが尿量増加は不十分で，BUN, Cr 高値も持続していることから，入院 19 日目より CHD を血液透析 (以下 HD) に変更し血液浄化を継続した。徐々に尿量増加し腎機能も改善，体重も減少していき，入院 34 日目に透析を離脱した。炎症反応は入院 10 日目に一時再上昇したが ASO は順調に低下し，プロカルシトニンも正常範囲に復したことから溶連菌感染は収束したと考え入院 39 日目で抗生剤を終了とした (図 3, 4)。

一方で入院 11 日目の CT にて両側肺間質陰影の増強，胸水貯留を認めた (図 2)。CRP も著増していたが抗生剤にて改善なく，自己免疫性疾患や薬剤性の IP を疑い PSL 30 mg/day 投与を開始。胸水と肺炎像は徐々に改善し，PSL を 4 週間投与後，概ね 1 週間で 2.5 mg ずつ漸減した (図 1)。低補体血症が持続し抗 dsDNA 抗体陽性であったが，SLE として関節・筋症状などの典型的な所見なく，鑑別診断のため HBP19 血清 IgM 抗体を測定したところ強陽性が判明した (図 4)。溶連菌と HBP19 の共感染と判断し，肺炎の病勢をみながらステロイドは漸減 (図 3)。当初陰性であった β-D グルカンが入院 66 日目に陽転し，GIF にて食道カンジダ症と判明し抗真菌剤の投与にて改善した。

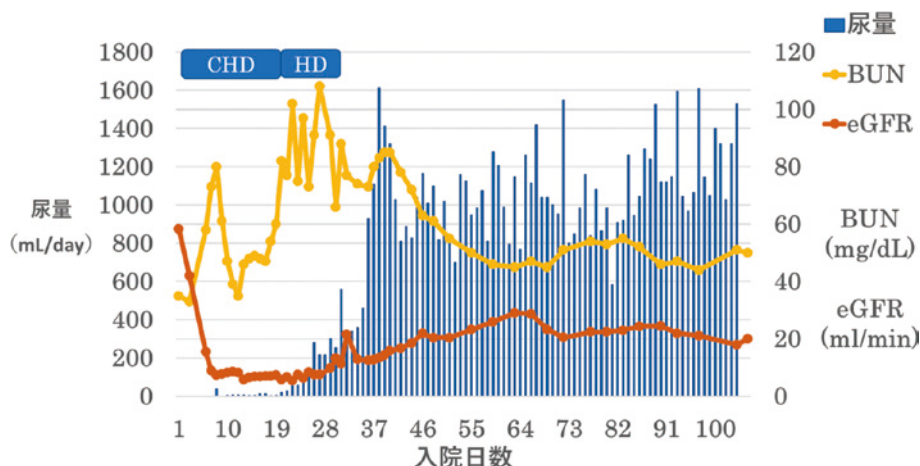


図 1. 腎機能と尿量の関係

無尿が継続し、間欠的に CHD 施行し、3 週間で HD に変更して継続。徐々に腎機能改善、体重減少も得られ入院 34 日目に透析を離脱した。

■胸部CT

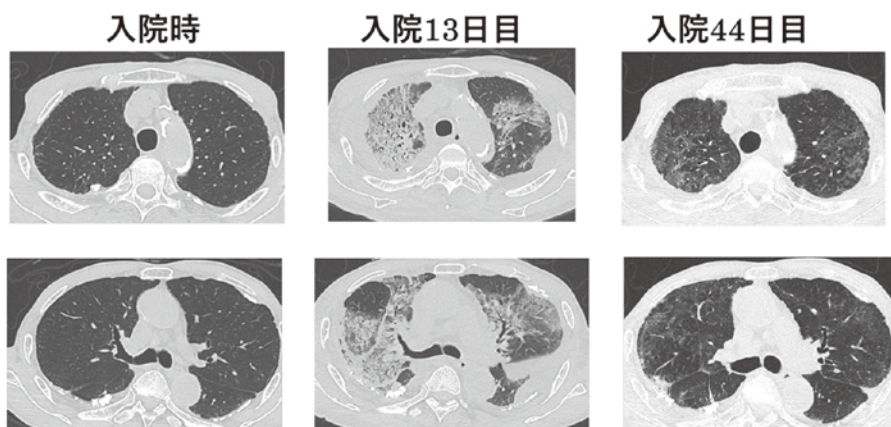


図 2. 胸部 CT の変化

入院時と IP 出現時、ステロイド治療後の胸部 CT の変化を表している。

左上葉下部、および右中葉に入院時には認めなかった間質の肥厚を認める。抗菌薬変更、ステロイド開始後からは経時的に 44 日目の画像のように間質影は消退していった。

血尿・蛋白尿も次第に改善したが、sCr 2.5 mg/dL 程度の腎障害は残存した。腎性貧血に対してはエリスロポエチン製剤（エポジン®）の投与を継続した。PSL 10 mg/day まで減量し、入院 106 日目に退院、外来フォローとなった。

考 察

感染後急性糸球体腎炎 post-infectious acute

glomerulonephritis (PIAGN) は歴史的に溶連菌感染後急性糸球体腎炎 post-streptococcal AGN を中心とした概念である。溶連菌感染を契機に形成された免疫複合体が糸球体に沈着し、補体副経路の活性化を伴って腎炎が発症する¹⁾。溶連菌中に含まれ腎炎惹起の主因となる物質：腎炎惹起性因子はいまだ確定されていないが、近年溶連菌の菌体外蛋白である streptococcal pyrogenic exotoxin

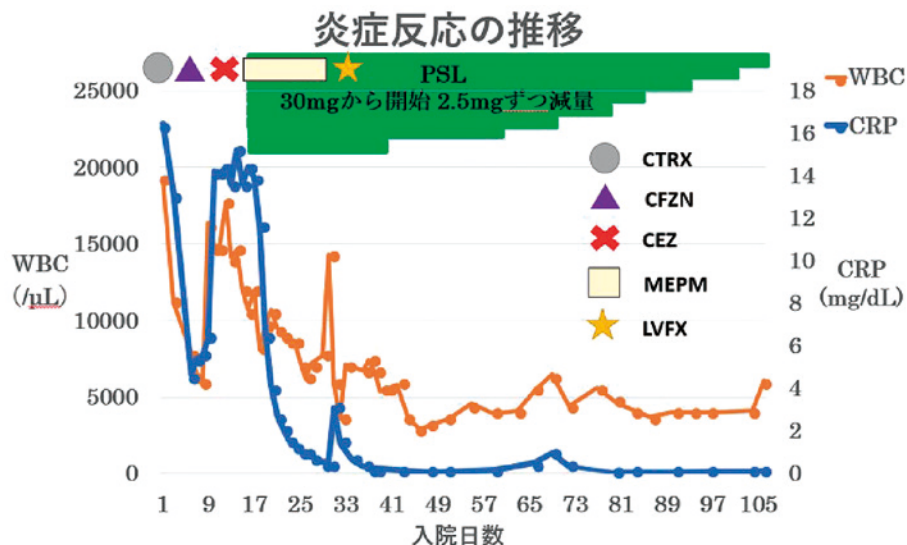


図 3. 炎症反応の推移

入院後一時的に炎症反応は低下したが間質性肺炎出現近辺で炎症反応は再度上昇している。抗菌薬変更後とステロイド開始後また炎症反応は低下したが、腎機能が改善し尿量が増え、透析離脱を検討していた頃に再度上昇を認めて、その後は改善した。

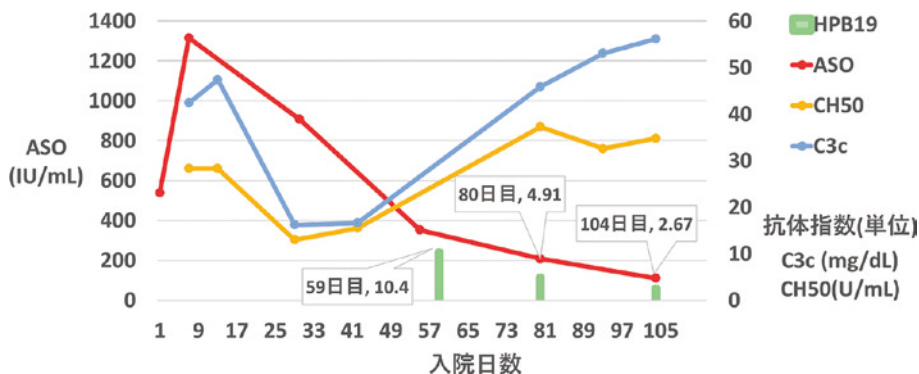


図 4. ASO と補体, HPB19 の IgM 抗体価

入院時より ASO は高値であり、溶連菌感染を示唆する。その後、低補体血症が出現し、入院 59 日目に HPB19 の IgM 抗体価が強陽性と判明、追加治療は行わずに自然消退していった。ASO も次第に低下し細菌感染は収束したと考え入院 39 日目で抗生剤終了とした。

B (SPEB)²⁾ や溶連菌の GAPDH と同一物質である nephritis-associated plasmin receptor (NAP1r)³⁾ の関与が報告されている。

本症例における急性腎障害については、基礎疾患に糖尿病性腎臓病 (DKD) 由来の慢性腎臓病 (CKD) があったと考えられ、蜂窩織炎先行感染の経過や ASO 高値、補体 C3 と CH50 が低下し C4 はほぼ正常であったことから PSAGN が合併

したものと考えた。PSAGN は 95% が数週間で自然寛解し、小児では保存的治療にて予後は良好であるが、成人発症例、特に糖尿病を有する高齢者では比較的前後不良であり^{4,5)}、半月体形成を伴う急速進行例などの重症例ではステロイド投与も検討される。本症例においては溶連菌感染ではまれである IP も合併し、ds-DNA 抗体陽性で SLE 等の自己免疫疾患も否定できなかったためステロイ

ドを投与した。透析離脱に約5週間を要したが最終的にはCr 2.5 mg/dL程度まで改善し腎死を免れた。腎障害の遷延の原因としてはPSAGNに加えて①後述するHPB19によるAGNの合併②薬剤性腎障害の併発が考えられる。抗生剤に対するDLSTではCEZ, CFZNは陰性でCTRXは偽陽性でありCTRXが腎障害を惹起していた可能性は否定できない。

当初の臨床経過はPSAGNに矛盾しない所見であったが、非典型的な経過から鑑別診断を進めたところHPB19の血清IgM抗体が強陽性であり溶連菌とHPB19の共感染を疑った。HPB19感染症はしばしば二峰性の経過をとり、顔面の紅斑、四肢などの発疹、関節痛を呈し⁶⁾成人例ではAGN、血球減少、各種自己抗体陽性、IP等の報告もある^{7,8)}。成人例では皮疹や関節痛を欠く例もあり、HPB19-IgM抗体の測定が入院58日目と発症からしばらく経過していたことから、本症例におけるHPB19の感染時期は明らかではない。IPが出現したのは入院11日頃からであり、その付近で一旦改善したCRPが再上昇していることから入院後比較的早期からの持続感染があり、HPB19がIP出現にも関与していた可能性がある。HPB19感染によるAGNでは免疫複合体以外にも糸球体上皮・内皮細胞への直接感染や多彩な自己抗体の寄与が想定され⁹⁾、AGNに典型的な管内増殖性糸球体腎炎以外に膜性増殖性糸球体腎炎、巣状糸球体硬化症、PGNMID等多彩な病理像を示す^{10,11)}。当症例では腎・肺生検は未施行であり組織や血中でのDNA検出はなし得なかった。HPB19感染症では重症例に免疫抑制療法を行うことで症状の増悪を招く報告もあり、ステロイド投与が併発したHPB19関連腎炎の回復を逆に遷延させていた可能性は否定できない。しかしながら糖尿病合併高齢者のPSAGNでは腎死が65%とする報告¹²⁾もあり、IP合併も考慮すると当症例でのステロイド投与は有効であったと考える。一方でHPB19感染が判明したことで自己免疫疾患様の諸病態は説明可能と考えられ、経過を注視しながらではあるがステロイド投与は早期に減量、中止も可能と思われる。高齢者のPIAGN、特に非典型的経過

を呈する症例の治療に際しては、HPB19感染を含めた鑑別診断を進めていくことが重要と思われる。

結 語

溶連菌とHPB19の共感染を呈した感染後急性糸球体腎炎(PIAGN)の重症例を経験した。両者は各々AGNの原因となりえるが、共感染の報告は検索範囲では無く、貴重な症例と考えここに報告する。

文 献

- 1) 尾田高志: 感染関連糸球体腎炎に関する最近の知見 (Up-to-date findings on infection-related glomerulonephritis). 東医大誌 **73**: 355-363, 2015
- 2) Cu GA et al.: Immunohistochemical and serological evidence for the role of streptococcal proteinase in acute poststreptococcal glomerulonephritis. *Kidney Int* **54**: 819-826, 1998
- 3) Yamakami K et al.: The potential role for nephritis-associated plasmin receptor in acute poststreptococcal glomerulonephritis. *Methods* **21**: 185-197, 2000
- 4) Nasr SH et al.: Postinfectious Glomerulonephritis in the Elderly. *J Am Soc Nephrol* **22**: 187-195, 2011
- 5) Kanjanabuch T et al.: An update on acute postinfectious glomerulonephritis worldwide. *Nat Rev Nephrol* **5**: 259-269, 2009
- 6) 熊野浩太郎 他: ヒトバルボウイルス B19 感染症の様々な病態 (Various clinical symptoms in human parvovirus B19 infection). *Jpn J Immunol* **31**: 448-453, 2008
- 7) Magro CM et al.: Autoimmuno-like pulmonary disease in association with parvovirus B19: a clinical, morphologic, molecular study of 12 cases. *Appl Immunohistochem Mol Morphol* **14**: 208-216, 2006
- 8) Ieiri N et al.: Characteristic of acute glomerulonephritis associated with human parvovirus B19 infection. *Clin Nephrol* **64**: 249-257, 2005
- 9) Waldman M et al.: Parvovirus B19 and the kidney. *Clin J Am Soc Nephrol* **2**(Suppl. 1): S47-56, 2007
- 10) Lai AS et al.: Viral nephropathy. *Nat Clin Pract Nephrol* **2**: 254-262, 2006
- 11) Fujita E et al.: Proliferative glomerulonephritis with monoclonal immunoglobulin G3κ deposits in association with parvovirus B19 infection. *Human Pathology* **43**: 2326-2333, 2012

- 12) Nasr SH et al. : Acute postinfectious glomerulonephritis in the modern era : experience with 86 adults and review of the literature. *Medicine (Baltimore)* **8** : 21-32, 2008