

Case19 急性腎障害を来した 15 歳女児

Dr.Helen I. Healy(小児科医)：15 歳の女児が夏に急性腎障害のため当院に入院した。

その患者入院の 8 日前に急激な下腹部痛と血便が起こるまでは元気だった。排便が約 1 時間ごろに起こり、患者は眠ることができなかった。

第 3 病日、2 度の嘔吐があり、血性でも胆汁性でもなかった。その翌日、彼女はかかりつけの小児科を受診した。彼女の主訴は倦怠感と、持続する下痢、腹痛、嘔吐であった。発熱はなかった。身体診察で異常はなかった。サルモネラ、赤痢菌、カンピロバクター、アエロモナス、プレシオモナス、大腸菌 O157:H7 の培養検査と、ロタウイルス、シアルジアクロストリジウム・ディフィシル毒素の抗原検出検査のために、便検体を採取した。患者は、イブプロフェンの内服を中止し、必要であればロペラミドとアセトアミノフェンを内服し、電解質を含む経口補水液を飲むように指導された。その後 3 日間、下痢は改善したが、一日に数回の嘔吐は続き、腹痛の位置は心窩部に移動した。便培養と抗原検出検査は陰性であった。第 7 病日に彼女の母親が小児科に連絡し、オndanセトロンが処方された。

その翌日、その患者は心窩部痛が持続するため、小児科を再受診した。診察で、彼女は軽症で、やや青白くみえた。体温 36.5 度、脈拍 98 bpm であった。腹部は軟で腸蠕動音も正常で、びまん性に圧痛があり、膨満や腫瘍、筋性防御はなかった。その他の身体所見で異常はなかった。ラニチジンとプロバイトテックスがすすめられた。この受診の 2 時間後、患者が再び嘔吐したため、母親がその医院に連絡し、精査と治療のため、地元の病院の救急科を受診するように指示された。

別の病院の救急科で、患者は尿量の減少が指摘された。診察時、彼女はやや青白かった。体温 36.9 度、脈拍 80 /分、血圧 111/69mmHg、呼吸数 22/分、SpO2 100%(room air)であった。その他の身体所見の変化はなかった。血液検査は表 1 に示す。腹部の画像検査が行われた。

Dr. Pallavi Sagar：腹部レントゲンは正常であった。腹部超音波検査では、胆嚢壁の肥厚はないが、胆嚢内に多量に層状になった胆泥を認めた(図 1)。両側の腎臓のサイズは正常で(右腎の長径は 11.5cm、左腎の長径は 10.6cm)、腎実質はやや高エコーであった(図 1B、1C)。尿管拡張はなく、膀胱は部分的に膨張していた。下腹部に中等量の腹水があり、モリソン窩にも極微量認めた(図 1D)。

Dr. Healy：生食 2L が経静脈的に投与されたが、その後、排尿がなかった。小児腎臓内科医にコンサルト後、患者はこの病院の救急に運ばれた。

到着時、患者は、腹痛の程度を 10 が最も痛いとした場合の 0 から 10 のスケールで 3 と示していた。彼女は、先週の間体重が 3kg 減った後 1kg 増えたと説明した。彼女は注意欠陥多動性障害、不安、口唇付着の既往がある。最初の 7 か月間、間欠的な排尿障害のため、3 度小児科を受診した。尿路感染の検査で、カンジダ、淋菌は陰性であった。内服薬はシタロプラムとメチルフェニデートであった。彼女はアジスロマイシンに対するアレルギーがあり、発疹を起こす。患者は両親と兄弟とともにニューイングランドに住んでいた。今回の病気を発症する直前に、彼女は数日間ニューヨークで過ごし、露店で食べ物を購入して食べていた。病気の人と接触した自覚はなく、性交渉もなく、喫煙、飲酒、違法薬物の使用歴もなかった。彼女の母方の祖父に抗リン脂質抗体症候群、父方の祖母に甲状腺機能低下症、母親に妊娠高血圧症があった。腎臓病や炎症性腸疾患の家族歴はなかった。

診察時、患者は疲れているようであったが、状態はよかった。体温 36.9 度、脈拍 71/分、血圧

124/75mmHg、呼吸数 18/分、SpO₂ 100%(room air)であった。腹部は軟で、腸蠕動音は正常で、上腹部に軽度の圧痛があったが、膨満や腫瘍はなく、肝脾腫もなかった。足背や前脛骨に浮腫はなく、その他の身体所見に変化はなかった。血液検査結果は表 1 に示す。電解質は正常であった。1L の生理食塩水の点滴後、尿は 2ml しか出なかった。尿検査では、尿は混濁し、黄褐色で、潜血 2+、蛋白 3+、エステラーゼ 3+、比重 1.012、pH 5.0 で、尿沈渣では、移行細胞、扁平上皮細胞、無構造結晶、ムチン、細菌、白血球凝集があり、赤血球は 20~50/HPF、白血球は 100/HPF 以上であった。尿妊娠検査は陰性であった。膀胱のベッドサイドエコーでは、膀胱は虚脱していた。オンダンセトロンが静脈投与された。

患者は入院し、診断された

鑑別診断

Dr. Ann Y. Kao : この最近まで健康だった思春期の女兒は突然腹痛と血便を発症した。下痢は改善したが、腹痛は持続し、嘔吐が始まった。第 8 病日までに、乏尿となり、急性腎障害、貧血、血小板減少の所見を得た。これらの臨床的特徴のそれぞれの精査から、鑑別診断を考え、診断に結び付けようと思う。

急性腎障害

急性腎障害の重症度がこの患者の所見で最も心配な点である。一般的に、急性腎障害の原因は 3 つに分類される。腎前性、腎性、腎後性ないし閉塞性である。この患者では、腎前性と腎性の原因が精査の結果と一致する。一方で、閉塞性の原因は、エコーで水尿管症や水腎症、膀胱の拡張がなかったことから除外される。

急性腎障害の腎前性の要因

小児科領域において、急性腎障害は一般的に腎血液還流量の低下による糸球体濾過率の低下による腎前性の原因によって起こる。腎前性の疾患として、腎尿細管機能はそこなわれていないままで、低還流に反応性に Na と水の再吸収が強烈に起こる。その結果、乏尿となる。最も一般的な急性腎障害の原因は出血や、消化管や皮膚、尿管からの過剰な水分の喪失による体液量の減少である。その他の腎前性の原因には心不全や血液分布異常性のショック、肝硬変がある。

低還流の代償反応として、腎臓は血管拡張作用のあるプロスタグランジンを産生する。この患者にみられるような非ステロイド性抗炎症薬(NSAIDs)の使用は、血管拡張をおこすプロスタグランジンの産生を阻害し、標準量の NSAIDs であっても腎臓の低還流による急性腎障害を起こしうる。

尿中電解質はこの患者では測定していないので、Na 排泄量を計算することはできない。1%未満の場合、急性腎障害の原因として腎前性と考えらただろう。しかし、腎前性の急性腎障害ではたいてい血液中の UN/Cr が 20 以上となり、この患者では 12.5 であった。さらに、腎前性の急性腎障害の患者の尿沈渣は、典型例では正常であるが、この患者では異常であった。最後に、腎前性の急性腎障害患者は、輸液負荷により腎還流量が改善するため、それに反応して改善するはずである。この患者は輸液負荷に対する反応はきわめて少なかった。これらのすべての所見から、腎前性の急性腎障害は除外される。

腎性の急性腎障害

感染後糸球体腎炎は小児の急性腎障害の原因としてよく考えられ、たいてい、A 群連鎖球菌感染後に発症する。しかし、溶連菌感染後の糸球体腎炎はこの患者のような思春期のより小児よりさらに幼い子供でよくみられる。この患者の下痢や腹痛、嘔吐といった症状は感染によって起こっているかもしれないが、胃腸炎を起こす病原体は、感染後糸球体腎炎の原因として非典型的である。急速進行性糸球体腎炎のほかの原因は、抗糸球体基底膜腎炎や免疫複合体異常、抗好中球細胞質抗体関連血管炎のようなものがあり、小児ではまれであるが、自己免疫疾患の家族があるこの患者では考慮すべきである。しかし、これらの糸球体疾患をもつ患者では、尿沈渣に赤血球円柱や変形赤血球がでてくると考えられるが、この患者ではその所見がなかった。

急性間質性腎炎のほとんど薬剤や感染が原因となり、たいてい(一般的ではないが)尿沈渣に好酸球や白血球円柱がみられる。しかし、この患者にはこれらの所見と発熱や発疹、好酸球増多症が見られないため、急性間質性腎炎は除外される。

NSAIDs の使用は急性間質性腎炎に関連するが、この患者が NSAIDs を内服したのは発症後最初の 3 日間のみであり、これをきたすと考えられるその他の薬剤は使用していない。

そのほかの急性腎障害の原因として、腎前性の急性腎障害が長期化した結果起こる急性尿細管壊死がある。急性尿細管壊死では、尿細管の虚血が細胞死と脱落を起こし、尿沈渣で茶泥状を特徴とする円柱が見られる。しかし、この症例ではなかった。

最後に溶血性尿毒症症候群のような血管疾患も考えるなければならない。そのような疾患は腎臓の微小血管系の傷害によって生じ、急性腎障害だけでなく、貧血や血小板減少を来しうる。これら全ての所見がこの患者で認められており、この症例では血管系疾患が考えられる。

貧血

別の病院の救急科では、血液検査では貧血は認めなかったが、2 リットルの生理食塩水投与後の Ht は 30.9%(基準値 36.0-46.0)に減少していた。小球性、正球性、大球性といった赤血球サイズによる貧血の分類は、診断に役立つ。この患者では MCV は 73.0fl(基準値 78.0-102.0)で、小球性貧血に分類される。思春期の女子では鉄欠乏性貧血が小球性貧血では最も多く、血液検査の追加でこの患者が鉄欠乏による貧血かどうかをわかったかもしれない。しかし、それ以外の血液検査結果から別の解釈にたどり着いた。ほとんどの場合、溶血性貧血は正球性貧血に分類されるが、乳酸値(正常値上限の 10 倍)の上昇とハプトグロビンの異常低値から、溶血性貧血が示唆された。溶血性貧血でよく見られるような血中の網状赤血球の著明な上昇は、この患者では認められなかったが、腎障害により腎臓からのエリスロポエチンの放出が低下していた可能性がある。

血小板減少症

血小板減少症の原因は主に血小板産生障害、もしくは異常な血小板破壊という機序の2つのカテゴリーに分類される。この患者では血液塗抹検査で巨大血小板が存在しており、正常骨髄では血小板減少症の発症にตอบสนองして大きく未成熟な血小板を産生する傾向があることから、血小板減少の機序が異常な血小板破壊である可能性が高いということが示唆される。異常な血小板破壊の原因には、薬物による誘発機序や破壊(特に脾機能亢進による)、免疫介在の機序、および消耗性の障害が含まれる。この患者は、血小板減少症のリスクがある薬物摂取の報告はなく、身体検査または超音波検査で脾腫の徴候はなかつ

た。また彼女は、免疫媒介性血小板減少症の患者に頻繁に認める血小板減少症の兆候や症状（例えば、斑状出血や点状出血または鼻出血）は認めていなかった。血小板数（53,000 /mm³）は、免疫介在性疾患の患者に一般的に見られる数よりも多かった。DIC（播種性血管内凝固症候群）やHUS（溶血性尿毒症症候群）、TTP（血栓性血小板減少性紫斑病）などの消耗性の障害の可能性は残る。これらの疾患では、血管内皮が破壊され、フィブリンおよび血小板に富む血栓が微小循環内で形成され、末梢血中の血小板を消費する。

血性下痢

血性下痢の原因は、自己免疫性（例えば、炎症性腸疾患）や解剖学的要因（例えば、メッケル憩室出血）および感染性の要因の3つの大きなカテゴリーに分類することができる。この患者では、屋台で買った食べ物を摂取したという最近の出来事があり、数日後には血性下痢が自然と解消されていることから、彼女は感染性の可能性が最も高いと考えられる。サルモネラ、赤痢菌、エルシニア、カンピロバクター、志賀毒素産生性大腸菌などを含む細菌感染はこのような臨床経過では最もよくあることである。便培養は陰性であったが、腸内病原菌の検出のための臨床検査の感度は、検体の試料を採取したタイミングと行われた検査室評価の種類によって変わる。このため、培養結果が陰性だからといってこの患者の細菌感染を除外することはできない。例えば、O157:H7以外の志賀毒素産生性大腸菌の血清学的グループの検出は、志賀毒素またはそれらをコードする遺伝子試験から独立した培養試験を必要とする。

統一的診断

私は、この患者の病態には急性腎障害、溶血性貧血、消耗性の血小板減少症、および感染性の血性下痢を引き起こした内因性腎疾患が関与していると考える。これらのこれら4つのプロセスすべてに関連する可能性のある鑑別診断は、比較的簡潔で、播種性血管内凝固症候群（DIC）や血栓性血小板減少性紫斑病（TTP）、全身性血管炎、および溶血性尿毒症症候群（HUS）が挙げられるが、それはこの患者のその他の臨床症状の特徴を基にさらに狭めていくことができるだろう。

DICは、敗血症や大きな外傷、または癌のような重篤な基礎疾患を有する患者において発生するが、この患者にはこれらの疾患の兆候はなかった。さらに、DICを有する患者は大抵、出血傾向（例えば、点状出血や斑状出血、または静脈穿刺部位からの出血など）を認めるがこの症例の場合は存在していなかった。TTPの患者は、この患者でみられていたような胃腸症状を含む非特異的前駆症状が存在することがあるが、紫斑や神経症状がなかったこと、および急性腎障害の重症度からTTPはこの症例の場合考えにくい。この患者の短い病状経過は、全身性血管炎の可能性も低くさせる。入院8日前に病気が発症し、患者はそれまでは健康で、発熱や体重減少、関節痛、発疹などの病歴はなかった。

この患者の臨床症状と最も一致する診断は、HUSであり、微小血管性溶血性貧血、血小板減少症および急性腎障害の3つを特徴とする。HUSのほとんどの症例は、感染症の後に発生する（古典的には志賀毒素産生性大腸菌による感染後）。まれに、肺炎連鎖球菌の侵襲性感染症の合併症としてHUSが起こり得ることがある。HUSのその他の症例は非典型型として分類される。これらは主に、散発的または家族性のいずれかで起こり得る補体制御の主な障害である。

患者が屋台で購入した食物を摂取後数日して発症した血性下痢の病歴は、志賀毒素産生性大腸菌によるHUSの診断を示唆するかもしれない。しかしこの患者の病気のいくつかの特徴はこの診断には合わな

い点がある。第一に、この診断がつくような小児の大部分は 5 歳未満である。第二に、志賀毒素産生大腸菌感染症に関連する血性下痢は、典型的には水様性下痢の発症から数日後に始まるが、この患者は病気の発症の初日から血性下痢を認めていた。非典型型 HUS の症例はまた、下痢のような症状が引き金となって発症する可能性があるため、志賀毒素（または志賀毒素をコードする遺伝子）の検査だけでなく、非典型型 HUS の患者に認める補体成分遺伝子の変異の検査を行うことを提案した。

この症例の不可解な点は、微小血管性溶血性貧血を有する患者においては通常破碎赤血球の存在が予測されるが、この患者は他院での血液塗抹検査で破碎赤血球を認めていなかったことだ。しかしこの診断がその他の点ではこの患者の病態によく当てはまっていることを考えると、私はこの検査結果が誤りであったのではないかと疑問に思う。

Dr. Virginia M. Pierce (病理学) : Dr. Klig、この患者を評価した時のあなたの印象はどうでしたか？

Dr. Jean E. Klig : 患者が救急部に到着したとき、いくつかの臨床上の課題が提示された。第一に、長引く下痢と嘔吐のため、体液量喪失があり、また経口摂取が十分にできていなかったため彼女は循環血液量の減少が生じていた。第二に、おそらく急速に腎機能が低下したことによる尿毒症のために、彼女は制吐薬の投与にもかかわらず、嘔吐が続いていた。第三に、彼女には乏尿性急性腎障害があり、それは尿検査および超音波検査の所見を考慮すると、腎前性的原因（体液量減少や NSAID 使用）と内因性腎疾患との組み合わせによるためであると考えられた。第四に、貧血、血小板減少症および血清アミノトランスフェラーゼ濃度の上昇は、HUS によって最も起きると考え得る臨床的特徴と一致していた。私たちの初期目標は、体液過剰と肺水腫を引き起こすことなく腎血流を回復させることだった。したがって、私たちは、生理食塩水の静脈内ボラスの投与を注意深く監視しながら行った。その後、患者に少量の排尿が認められた。

Dr. Pierce: Dr. Sharma あなたの印象はどうですか。そしてこの患者の治療として次のステップに何を考えますか。

Dr. Amita Sharma : 患者の初期の血清クレアチニン値は、純粋な腎前性疾患の患者で予想される値よりも高かった。検査データは、重度の急性腎障害を伴う血管内容血を示唆していた。私は患者に急速進行性の糸球体疾患と尿細管損傷が組み合わさって生じていたかもしれないと考えた。血小板輸血を行った後、腎障害の診断と予後予測のために、腎生検を行った。

DR. ANNY. KAO' S DIAGNOSIS

おそらく非典型溶血性尿毒症症候群（非典型 HUS）

Dr. Kristen J. Tomaszewski : 患者が病院に入院した直後、末梢血塗抹検査で 2+ の破碎赤血球が明らかになった。志賀毒素 1 または 2 の便検体の酵素免疫測定法は陰性であった。腎臓生検標本の病理組織学的検査により、血栓性微小血管症 (Fig2A) と皮質尿細管壊死 (図 2B) の兆候が明らかになった。免疫蛍光検査および電子顕微鏡検査ではメサングウムおよび毛細管内のフィブリン沈着を認めた。免疫複合体沈着物は認められなかった。

急性糸球体血栓性微小血管症が存在していることは、この患者における主な臨床的考察であった HUS と一致する点だが、組織病理学的所見の鑑別診断には、血栓性血小板紫斑病 (TTP) も含まれた。TTP を除外するために、ADAMTS13 (トロンボスポンジン 1 型モチーフ、メンバー 13 を有するディスイン

テグリンおよびメタロプロテイナーゼ) 活性の検査を行った。結果は 64% (正常範囲 ≥ 70) であった。この ADAMTS13 活性の軽度低下は、活性が 10%未満まで減少することが多い TTP と一致しない点であるが、一方で非典型的 HUS の患者では ADAMTS13 活性の軽度低下を認めることがある。非典型的 HUS の場合でよくみられる他の検査所見としては、AH50 アッセイで代替補体経路において低活性を示すことがあり、それは代替または終末補体経路成分の欠損か、補体消費のいずれかを示唆している。この患者において、AH50 アッセイの結果は、非典型 HUS と一致する 10%未満 (正常範囲 ≥ 46) であった。

非典型 HUS の患者では、補体成分遺伝子の様々な変異が報告されている。この患者の疾患の遺伝的基盤を同定するために、参照実験室で遺伝子配列決定を行った。この試験には、C3、C4BPA、C4BPB、MCP、CFB、CFH、CFHR1、CFHR3、CFHR4、CFHR5、CFI、DGKE および THBD 遺伝子におけるすべての既知の病原性変異株の分析が含まれた。これらの遺伝子の大部分は、代替補体経路成分または阻害物質をコード化する。これらの遺伝子の変異型は、非典型 HUS 患者の約 70%で同定されている。この患者では、未知の有意性のある (c.839_840delTA) のヘテロ接合性 CFHR3 変異が同定された。このフレームシフト突然変異は、CFHR3 遺伝子のエキソン 6 のコドン 280 でイソロイシンにリジンを置換させ、最終的にさらに下流で未成熟終止コドンをもたらす。この突然変異は、CFHR3 タンパク質発現の減少をもたらすと予測されるが (CFHR3 タンパク質発現の欠損ではない)、この変異体の機能的活性に関するデータは公表されていない。この変異は、以前は非典型 HUS の患者で述べられていたことだが、この患者は CFHR3 欠損があるということが報告され、これはおそらく変異と同時発生した CFHR3-CFHR1 のヘテロ接合性欠失によるものであろう。医学的検査の全体像からも、この患者の HUS の原因は不明のままである。

Dr. Sharma : 非典型 HUS は臨床検査結果によって裏付けられた臨床診断であり、血栓性微小血管症などの他の原因が除外された場合には考慮する必要がある。非典型 HUS の患者では、CFH 変異をもつ患者は MCP 変異や原因の突然変異が不明の患者よりも予後が悪い。私たちは、この患者で同定された突然変異が CFH の機能を妨げたか、または追加の未知の突然変異を生じていたかもしれないと推測している。

C5 補体成分に結合し、終末補体阻害剤として作用するヒト化モノクローナル抗体であるエクリズマブによる治療が入院初日に開始された。終末補体阻害は浸潤性髄膜炎菌性疾患のリスクを著名に増加させるので、この治療の開始前に髄膜炎菌ワクチンを投与した。患者は臨床的に重度の尿毒症、体液過剰、および著しい高血圧を認めていたので、血液透析を開始した。最初の 1 週間後に尿排出量が増加、腎機能検査の結果が改善し、6 回透析を施行後に透析療法を中止した。しかし、検査での溶血兆候は改善するのに 6 週間以上かかった。この患者は透析を受けている間に輸血も行われた。

エクリズマブの治療をしなかった場合、患者は末期腎不全の発症リスクが高く、現在(発症後 6 ヶ月)、エクリズマブの隔週投与を受けている。AH50 アッセイの結果は 10%未満のままであるが、可溶性細胞膜障害複合体レベルは正常である。現在の血清クレアチニン値は、0.6mg /dL (53 μ mol/L)、また血圧は正常範囲であり、尿沈渣の結果も正常である。

最終診断

非典型溶血性尿毒症症候群 (非典型 HUS)