

## Case24-2018 急性腎不全と血尿を呈した 71 歳男性

Dr. Joshua Z. Drago (内科医) : 腎機能の悪化と血尿で 71 歳の男性がこの病院に搬送された。

この入院の 3 週間前に、この患者の妻が、悪寒、倦怠感、筋肉痛を伴う病気になり、彼女はインフルエンザになったと思っていた。2,3 日後、患者は主観的発熱と間欠的は悪寒戦慄、疲労感、倦怠感、食思不振、軽度のびまん性筋肉痛を訴えた。彼は飲水量減少と尿が濃くなっていることに気付いた。彼の症状は、アセトアミノフェン内服で一次的に改善した。

入院の約 10 日前、患者はかかりつけ医の診察を受け、脱水と考えられた。血液検査が行われ、結果はその日に出て、血清クレアチニン 4.9mg/dl (433 $\mu$ mol/L ; 基準範囲 0.6-1.4mg/dl [53-124 $\mu$ mol/L]) ; 2 か月前のクレアチニン値は 0.8mg/dl (71 $\mu$ mol/L)。彼は別の病院の救急科に紹介された。

別の病院での診察で、患者は持続的な身体症状があり、間欠的な下腹部のけいれん、コーラ色の尿の濃縮を認めた。体温 36.9 度、心拍数 87 回/分、血圧 153/83mmHg、SpO<sub>2</sub> 98%(room air)であった。体重は 103.2kg、粘膜は湿潤であった。その他の身体所見は正常だった。インフルエンザ A、B ウイルスの鼻咽頭スワブ検査は陰性で、尿培養検査が行われた。 ; その他の血液検査結果は表 1 に示す。画像検査が行われた。

胸部 X 線写真は正常であった。腹部・骨盤腔の単純 CT を撮影した。水腎症のない両側の腎嚢胞、憩室炎の徴候のない憩室症、胆嚢炎の徴候のない胆石症、腹部大動脈の石灰化、腹部大動脈瘤(直径 3.9cm)を認めた。

患者は、生理食塩水の静脈投与が行われ、別の病院に入院した。彼の外来処方薬は、アスピリン、アトルバスタチン、ベナゼプリルを含むアムロジピン、メトホルミン、コレカルシフェロール、n-3 脂肪酸と、膝痛のために飲んでいるイブプロフェンであった。イブプロフェン、アスピリン、ベナゼプリル、およびメトホルミンは、入院時に中止された。

腎臓超音波検査で、腎サイズは正常(右 : 13.3cm、左 : 11.8cm)であった。両側に腎嚢胞(直径 5.5cm 以下)があり、1 つは薄い中隔を形成していたが、水腎症の所見はなかった。腎臓内科医に相談した ; 追加の検査の結果は表 1 に示す。入院 4 日目にクレアチニン値は 3.2mg/dl (283 $\mu$ mol/L)に低下したが、2 日後に血尿が出現し、クレアチニン値は 3.9mg/dl (345 $\mu$ mol/L)に上昇した。尿沈査では、赤血球、赤血球円柱、白血球円柱が検出された。メチルプレドニゾロンの静脈投与によるエンピリック治療が開始され、腎生検が予定された。

体温が 37.7 度まで上昇し、白血球増加症が持続しているため、血液培養を 2 セット採取した。2 日後、2 本の嫌気性ボトルからグラム陰性菌が検出された。セフトリアキソンの静脈投与が開始され、メチルプレドニゾロンは中止された。再度血液培養を採取し、尿検査も行われ、セフトリアキソンは中止し、セフェピムとアズトレオナムが開始された。

再度腹部・骨盤腔の単純 CT を撮影したところ、膿瘍の形成は認めないが、腎周囲に多量の液体貯留を認めた。右の腎上極に高信号の腎嚢胞(直径 0.9cm)を認め、新規の仙骨前方の脂肪組織浸潤の所見、少量の両側胸水を認めた。心エコーでは、心室機能は正常で、弁の石灰化はなかった。入院 11 日目、クレアチニン値は 3.0mg/dl(265 $\mu$ mol/L) であり、患者はこの病院に移送を要求した。

この病院での診察では、茶色の尿を伴う肉眼的血尿、疲労、微熱、食欲不振、断続的な咳について、システムのレビューで注目された。患者は 0 (痛みなし) ~10 (最も重度の痛み) の範囲で 3 と評価されるびまん性痙攣性の腹痛を訴えた。排尿障害、頻尿、側腹部痛、嘔気、嘔吐、咽頭炎、呼吸困難、発疹、頭痛、神経症状がなかった。

患者の既往歴は、耐糖能障害、高血圧、高脂血症、腹部大動脈瘤、湿疹、良性結腸ポリープ、憩室症、膝・肩・腰椎の変形性関節症である。彼は 16 年前に前立腺癌に対する根治的前立腺切除術と、右鼠径ヘルニアの修復術を受けている。薬で副反応を起こしたことはない。彼の 5 人の若い孫の何人かは、この入院前の月に病気だった。彼は、営業の仕事を 1 年前に退職したが、その関係でヨーロッパに行っており、最近ではメ

キシコに行った。退職後してから、毎日 3~4 杯のビール飲んでいる。毎日箱半分の煙草を 50 年間吸っていたが、最近では 1 日 2~3 本である。父親に肺癌、母親に糖尿病の既往があるが、自己免疫や腎疾患の家族歴はなかった。

身体所見では、体温 37.4 度、心拍数 84 回/分、血圧 159/90mmHg、呼吸数 18 回/分、SpO<sub>2</sub> 94%(room air)であった。体重は 103.6kg、身長 175cm、BMI 33.8 だった。患者の状態は良さそうに見えた。歯並びは悪く、口咽頭に異常所見はなかった。胸部の聴診では、左心基部で収縮期早期の心雑音 (grade 2/6) と両側性のラ音を聴取した。腹部は軟、圧痛や膨隆もなく、CVP 叩打痛もなかった。左鼠径ヘルニアがあった。爪の敗血症性病変はなく、発疹もなかった。尿はバラ色で、凝固塊はなかった。その他の所見は正常だった。

血液培養・尿培養が開始された。血中 Mg・P・AST・ALT・ALP・ビリルビン値は正常だった。その他の検査データを Table 1 に示す。尿沈渣では多数の変形のない赤血球と数個の顆粒円柱を認めたが、細胞性円柱はなかった。血清タンパク電気泳動の結果は正常で、ベンス・ジョーンズ蛋白も陰性だった。

Dr. Jad S. Husseini: 腹部~骨盤単純 CT が施行され (Fig. 1)、両側腎周囲に中等度の濃度上昇を認めたが水腎症の所見は無く、両腎皮質に複数の嚢胞を認めた。S 状結腸優位に複数の大腸憩室を認め、周囲には脂肪織の濃度上昇がありリンパ節が目立っていた。これらの所見は S 状結腸憩室炎として矛盾しない。少量の腹水を認めたが free air はなかった。腹部大動脈と主要な分枝に石灰化と、腎動脈以遠で直径 3.9cm の大動脈瘤を認めた。肺底部はクリアで、両側にわずかな胸水を認めた。

Dr. Drago: セフトアジジムとメトロニダゾール静注が開始された。入院 2 日目に腹部から恥骨上にかけて差し込むような腹痛が出現し、尿が暗赤色になっていた。鑑別診断が行われた。

#### ・鑑別診断

Dr. Ronald J. Falk: 今回の 71 歳男性では急速な腎機能低下と血尿が出現し、血清 Cre は 2 ヶ月で 0.8 から 4.9 mg/dL まで上昇した。まず鑑別として、この患者の腎機能低下の原因が腎前性要素による閉塞性尿路疾患なのか、それとも腎そのものの疾患なのかを特定することから始める。

患者には尿路に関連した症状がほとんどなく、腎エコーでも水腎症の所見は認めなかったため、閉塞性尿路疾患の可能性は下がる。また今回の患者には腎疾患の既往が無いため、血管内ボリュームの減少といった腎前性の障害で今回のような激しい急性腎障害が生じるとは考えにくい。さらに、生理食塩水の静注後も腎機能の改善が乏しかったことから、血管内脱水が患者の症状の原因であった可能性は低いだろう。NSAIDs や ACE 阻害薬などの薬剤も糸球体濾過量を変化させるが、これらは中止されていた。以上、今回の経過からは腎そのものの疾患であった可能性が高い。

#### ・尿沈渣の検討

尿沈渣からは多くのことが分かる。最初の症状出現時の尿はコーラ色で、尿沈渣では赤血球・赤血球円柱・白血球円柱を認め、糸球体腎炎を疑うものだった。尿検査と悪化する腎機能から以降の経過が懸念されたため、メチルプレドニゾン (mPSL) 静注が開始された。

白血球円柱がある場合、間質性腎炎の可能性が出てくる。しかし間質性腎炎は海外旅行時にエルシニアのようなグラム陰性通性嫌気性菌に感染して起こる場合があるが、顕微鏡的血尿を生じることが稀だ。この患者で見られた血尿を考えると間質性腎炎の可能性は低く、他の血尿を生じる疾患を検討すべきだろう。

2 回目の尿沈渣では変形のない赤血球を認め、細胞性円柱は無く、尿路からの出血が示唆される所見だった。腎エコーと単純 CT では、単純性腎嚢胞と一部複雑な腎嚢胞の集合体 (Bosniak 分類 カテゴリー II)、萎縮した膀胱を認めた。これらの所見からは尿路出血を除外できないが、この患者で見られた急速な腎機能低下を引き起こすとは考えにくい。

## ・急速進行性糸球体腎炎

急速進行性糸球体腎炎はこの患者でもっとも可能性の高い疾患であり、糸球体と腎間質へのダメージを予防するため迅速に検査を進める必要がある。血中補体 (C3・C4) 測定は鑑別診断において非常に有効だ。C3・C4 両方の減少を伴う古典的経路の活性化は、SLE やクリオグロブリン血症などの糸球体疾患を示唆する。一方、C3 低値・C4 正常値となる副経路の活性化では、様々な感染症や膜性増殖性糸球体腎炎などが考えられる。この患者では C3・C4 ともに正常値であったため、今回の腎機能低下は IgA 腎症や ANCA 陽性糸球体腎炎、抗 GBM 病 (Goodpasture 症候群) が疑われた。

本患者では HBV・HCV を含むいくつかの抗体が陰性であり、ウイルス性の糸球体腎炎の可能性は低かった。dsDNA 抗体も陰性であり SLE の可能性も下がる。PR3-ANCA と MPO-ANCA も陰性であり、ANCA 関連疾患とも考えにくい。抗 GBM 抗体については言及が無いため、詳細は不明だ。

いずれの糸球体腎炎の診断にしても、2つの疑問点がある。1つ目は炎症が腎臓に限局しているのか、それとも全身疾患の一部に過ぎないのかということだ。この判断には腎臓以外の症状の存在が役に立つ。例えば肺腎症候群 (ANCA 陽性糸球体腎炎や抗 GBM 病) や、腸管の IgA 血管炎による腹痛などだ。今回のケースでは、腎臓以外の症状としては差し込むような腹痛しか認めなかった。2つ目の疑問は今回の疾患の病態を理解するにあたって、腎臓以外の症状が役に立つかということだ。本症例では感染症と腎疾患の共通点に焦点を絞って考えていく。

## ・感染と腎臓疾患

感染症 (例えば、B または C 型肝炎) やヒト免疫不全ウイルス感染症、梅毒およびブドウ球菌感染症) は、腎臓疾患を引き起こす。IgA 腎症または抗糸球体基底膜 (抗 GBM) 病などの既存の腎臓病を悪化させたり、腎臓病の原因となるものを活動化させる。この症例には多くの手がかりが含まれている。この患者は妻や孫から、または最近のメキシコへの旅行中に感染症にかかった可能性があるだろうか？考えられる感染症の候補は多い。患者は憩室疾患を有していたので、間欠的な下腹部痙攣および不快感は、大腸炎または憩室炎によるものである可能性が高い。彼は抗生剤投与を受け始め、血液培養検査結果でグラム陰性嫌気性菌が検出されたため、それらをカバーするために抗生剤の適用範囲が広げられた。グラム陰性嫌気性桿菌は 24 属以上あるが、この症例の場合はバクテロイデス・フラジリス属とフソバクテリウム・ヌクレアタム属が可能性として考えられた。大動脈瘤や心臓弁の血管内感染はあり得るが、心エコー検査で疣贅がなく、CT 上で比較的正常な大動脈領域を認めていたため、可能性としては低いと考えられる。

## ・グラム陰性細菌および糸球体腎炎

グラム陰性細菌による菌血症は、この患者の糸球体腎炎の免疫病原性に関与しているだろうか？ IgA 腎症は粘膜免疫の欠陥によって引き起こされ、糸球体疾患と腸管疾患との間の相互作用は十分に文献で証明されている。IgA 腎症の発症は胃腸感染と同時に起こることがある。また IgA 血管炎 (Henoch-Schönlein 紫斑病) の患者は、腹痛を伴うことがある。文献によると急速進行性の IgA 腎症は、肉眼的血尿の既往歴のない 71 歳の患者では、非常に珍しく目新しい診断となるであろう。ANCA 陽性糸球体腎炎と似ている ANCA 陰性壊死性および半月体形成性糸球体腎炎を呈した可能性はあり得る。IgA 腎症および ANCA 陰性糸球体腎炎の両方が鑑別診断に残らなければならない。

この患者において最も考えられる診断は、抗糸球体基底膜 (抗 GBM) 病であり、若年者と高齢者の両方において急速に進行する糸球体腎炎の原因となる。抗 GBM 病は肺泡出血を引き起こすことがあるが、この患者にはこのような出血兆候はなかった。抗 GBM 病は腹部臓器に影響を及ぼすことはない。痙攣性の腹痛とグラム陰性嫌気性菌による菌血症は、この患者の病状過程を説明する確証となり得るだろうか。

自己免疫疾患は、複数の原因因子の結果生じ、単一の原因因子によるものではない。この患者は、自己抗原に対する免疫寛容を失っているはずである。特に抗 GBM 病を有する患者は、 $\alpha$ -3 (IV) NC1 または Goodpasture 抗原として知られる IV 型コラーゲンの  $\alpha$ -3 鎖の非コラーゲンドメイン上の明らかに限定されたエピトープに対して免疫寛容を失う。この抗原は普段は免疫学的監視から隠れていて、血中の抗 GBM 抗体との相互作用を獲得するためには構造的変化、または「自己抗原同化」を行わなければならない。

遺伝的素因および環境因子は、自己抗体の形成および自己抗原利用に関与している。抗 GBM 病は、遺伝的および環境的要因の重要性を意味する「空間的および時間的クラスタリング」によって特徴づけられる。遺伝的素因は、非常に強い HLA 関連性に基いている。環境因子は数多くあり、喫煙と感染が含まれる。Ernest Goodpasture の最初の症例（実際は ANCA 陽性糸球体腎炎の症例だったかもしれない）は、1918 年のインフルエンザ流行に関連していた。春や初夏における季節的変化のある疾患の発生は、感染の引き金となることを示唆している。最近の研究では、抗 GBM 病の患者の 67% が、グラム陰性菌の多様性に起因して、先行する発熱や細菌感染症を発症していた。

抗 GBM 病における細菌の免疫病原性はいくつかの方法で試験されている。 $\alpha$ -3 (IV) NC1 の重要なヒト B 細胞エピトープは、マウス抗 GBM 病の T 細胞エピトープと重複しており、重要なアミノ酸モチーフが抗 GBM 病における自己免疫の原因であることを示している。このアミノ酸モチーフを微生物タンパク質データベースに対してスクリーニングすると、このモチーフに基づく 7 種の微生物由来ペプチドが検出された。これらの細菌に対する血中抗体は、抗 GBM 病の患者の血液中で認められた。これらの微生物ペプチドのうちの 3 つは、バクテロイド属由来であった。

この患者の抗 GBM 病は、バクテロイデス属や、憩室炎に起因するグラム陰性菌のようなグラム陰性嫌気性菌によって引き起こされる分子擬態の一例であり得る。感染症がこの病気を悪化させる 2 つのメカニズムが存在する。1 つ目は、抗 GBM 抗体は、疾患が発症する数ヶ月または数年前に循環血液に見出され、バクテロイデス属感染が抗 GBM 抗体の産生を促進する可能性があるということである。2 つ目は、重要な  $\alpha$ -3 (IV) NC1 エピトープは自己抗原同化を行わなければならないが、感染にかかっている状況では隠れていた抗原が露出する可能性があるということである。

この場合、診断する上で他の考慮すべき事柄がある。この患者は、抗 GBM 病患者において予想されるよりもはるかに多いタンパク尿を有していた。タンパク/クレアチニン比 5.71 という値は、他の糸球体疾患によって引き起こされた足細胞の不安定さに起因する可能性が最も高い。例えば、患者は、何年もの喫煙によって引き起こされた癌に関連し膜性腎症を同時に発症していた可能性がある。しかし、この男性は肥満と耐糖能異常のためメトホルミンを内服しており、おそらく軽度の糖尿病性腎症を同時に有していたと考えられる。北アメリカでは、糸球体疾患と併存して糖尿病と糖尿病性腎症を発症していることが流行している。この患者において抗 GBM 病の確定診断を行うために、腎生検を行うこととなった。

David M. Dudzinski 博士 (心臓病学) : Fenves 博士、この患者を評価したときの臨床的な印象はどうでしたか？

Andrew Z. Fenves 博士 : 71 歳のこの患者は、腎機能の急速な低下と、尿沈渣で赤血球および赤血球円柱を認めていた。彼はメチルプレドニゾロン静注に対し反応性があった。これらの所見はすべて、急速進行性 (半月体形成性) 糸球体腎炎を示唆している。私たちの鑑別診断には、ANCA 陽性の pauci-immune 型糸球体腎炎、抗 GBM 病、IgA 腎症 (肉眼的血尿のエピソードによって示唆された)、可能性としては最も低い全身性エリテマトーデス関連腎炎が含まれた。ネフローゼにまで及ぶタンパク尿の存在は、NSAID による膜性糸球体腎炎や糖尿病性腎症の可能性を高めた。

#### ・臨床診断

急速進行性 (半月体形成性) 糸球体腎炎

・ Dr. Ronald J. Falk の診断

抗糸球体基底膜病による半月体形成性糸球体腎炎

*Bacteroides fragilis* などのグラム陰性嫌気性細菌による憩室炎

中等度の糖尿病性腎症が原因と考えられるポドサイト（たこ足細胞）障害

・ 病理学的検討

Dr. Ivy A. Rosales : 診断のため腎臓のコア針生検を行い、ELISA 法・ウエスタンブロット法による染色が行われた。生検で得られた検体には 21 個の糸球体が含まれ、19%は全節性に硬化があり、38%には細胞性半月体を認めた (Fig 2A・2B)。いくつかの糸球体では分節性壊死も見られた。また赤血球円柱 (Fig 2C)、reabsorption droplets (※糸球体からのタンパク漏出が多量の時、タンパクの再吸収が亢進し、生検標本で droplet として見える)、様々な重症度の尿細管障害も存在していた。腎皮質の約 30%では間質の線維化と尿細管の萎縮が見られた。動脈では内膜に中等度の線維化があり、小動脈の硝子化を認めた。以上をまとめると、壊死性半月体形成性糸球体腎炎の所見と考えられた。

免疫蛍光染色では、糸球体基底膜 (GBM) は全節性かつ線状に IgG ( $\kappa$  と  $\lambda$  ともに 4+) の沈着を認め、半月体はフィブリン陽性だった。GBM は IgG4 で 3~4+ (Fig 2D)、IgG1 で 2~3+、IgG2 で 1+であり、IgG3 は陰性だった。電子顕微鏡では内皮細胞の反応性は保たれていたが、ポドサイトの足は全節性に消失しており (Fig 2E)、この患者のタンパク尿の原因と考えられた。

ELISA 法による  $\alpha$ -3(IV)NC1 の検出・定量は陰性だった (2 reference units/mL :  $\geq 20$  で陽性) が、ウエスタンブロット法では陽性だった。

所見は抗 GBM 病に一致していたが、非典型的な点もある。1つ目は典型的な抗 GBM 病では半月体と壊死が糸球体の周囲にびまん性 (約 75%以上) かつ全節性に生じるのに対し、本症例では範囲の狭い変化が全糸球体の半分以下にしかなく、亜急性または一過性の疾患を示す所見であった点だ。

2つ目は血清 ELISA 法で抗 GBM 抗体が陰性であった点だが、しかし感度で優れるウエスタンブロット法では陽性であった。抗 GBM 病の 2~3%では偽陰性が生じると言われている。本症例での ELISA 法陰性は、抗体価が検出できるほど高くなかったことが示唆される。

最後に、本症例では免疫グロブリンのサブクラスが IgG4 優位となっていた。IgG4 は活性が無く、補体や Fc レセプターへの結合能も制限されていると考えられている。本症例の糸球体変化が軽度であったのは、IgG4 優位の変化であったためかもしれない。IgG4 が  $\alpha$ -3(IV)NC1 に結合することで、ELISA 法が偽陰性となった可能性もある。抗 GBM 病では IgG サブクラスの分布が疾患重症度に関連する。

まとめると、 $\alpha$ -3(IV)NC1 がウエスタンブロット法で陽性となる壊死性半月体形成性糸球体腎炎は、抗 GBM 病の診断を支持する。糸球体病変の範囲と重症度が比較的軽度で、抗 GBM 抗体が ELISA 法で陰性となったのは、抗 GBM 病の所見としては非典型的である。

・ 治療マネジメントの検討

Dr. Fenves : 抗 GBM 病の診断が確定したため、治療として 3 日間の mPSL 静注と続いて 5 日間の経口シクロホスファミド内服を開始し、漸減した。肺胞出血の徴候は見られなかったが、可能性はあったため、腎生検後の 10 日間で 5 回の血漿交換を実施した。

他院で採取された血液培養の嫌気ボトルからは *B. fragilis*、*F. necrophorum*、*Peptoniphilus indolicus* の 3 種類が生えたが、セフトジジムとメトロニダゾール静注が効いたため、再検では陰性だった。

腎生検から 5 日後に重度の腹痛が出現し、WBC が 40,000 / $\mu$ L まで上昇した。腹部 CT を施行したところ、小さな大腸穿孔を伴う憩室炎が認められた。初めは保存的加療が行われたが、最終的には S 状結腸切除術

と人工肛門形成術が施行された。周術期の3日間は免疫抑制剤の投与を中断した。術後には両側のDVTが生じたためヘパリンが静注された。

腎生検から2週間、患者の腎機能はCre 2.3~3.2 mg/dLの間を変動したが、腎代替療法を要する状態には至らなかった。

この患者の入院は6週間に及び、その間に縫合不全が2回生じた。ステロイド療法が創傷治癒に悪影響していると考えられたが、最終的には治癒が得られた。抗GBM病の症状の1つである肺胞出血は、重度の合併症や死に至る可能性もあるが、この患者では認めなかった。退院が近づく頃にはリツキシマブ静注を実施した。退院時の血清Creは2.0mg/dLまで改善していた。

退院から3ヶ月後に2回目のリツキシマブ静注が実施された。シクロホスファミドは3ヶ月の時点で終了し、PSLは5ヶ月かけて漸減・終了した。患者は1年後にストーマからの離脱にも成功した。現在で抗GBM病と診断されてから16ヶ月になるが、患者の状態は良好で免疫抑制剤も使用しておらず、血清Creも1.5mg/dLまで改善している。

- ・解剖学的診断  
抗GBM病