

## Complements from the Lung

26歳の男性が、胸痛の精査のために入院した。6週間前、左下葉市中肺炎の管理のために他病院に入院したが、低酸素性呼吸不全により複雑化し、非侵襲的陽圧換気で治療された。退院後数週間のうちに、咳や息切れは、レボフロキサシンのコースを完了した後消失した。今回入院の2週間前、胸痛が発生し、徐々に増悪した。痛みは鋭く、左下の胸壁に局在し、呼吸により悪化した。運動や体位では変化しなかった。さらに、悪寒と夜間の発汗を呈したが、発熱はなかった。痛みに関連して吐き気および一過性の嘔吐が出現した。喀血、腹痛、下痢、排尿障害、多尿症、肉眼的血尿、下肢の腫れ、筋肉痛、関節痛、発疹、頸部痛および頭痛は出現しなかった。

胸膜炎の胸痛は、2つの別のメカニズムによって生じ得る。まずは肺炎、非感染性肺炎、また肺塞栓症によって引き起こされた梗塞の結果としての末梢肺の炎症は、内臓胸膜の刺激を引き起こし得る。第二に、胸膜滲出液および胸膜炎は、それとは別に胸膜刺激を生じさせる場合がある。悪寒と夜間発汗の存在は、感染の可能性を高める。患者は抗生物質で治療されていましたが、肺炎を引き起こした病原体が排除されていない可能性があり、末梢肺および恐らく胸膜腔を含む持続的な感染症によって新たな症状が引き起こされた可能性がある。他の鑑別としては、新しいウイルス感染または心膜炎が含まれる。急性胸痛症候群（例えば、心筋梗塞、大動脈解離、または気胸）は、症状の緩徐な発症を考慮するとあまり考えられない。

入院の4年前に診断された1型糖尿病があり、血糖コントロール不良および数回の糖尿病性ケトアシドーシスエピソードによって複雑化した。また小児喘息も有していた。ここ数年では、入院18カ月前の左腋窩膿瘍および蜂巣炎、入院9カ月前の右腹膜膿瘍および入院6カ月前の右後耳膿瘍を含む多発性皮膚および軟部組織感染症があった。家族歴では、母親、姉妹、および母方の叔父にタイプ不明の糖尿病があるものの腎臓病の家族歴はなかった。女性との性交渉は活発にあったが、コンドームを使用しており性感染症の既往はなかった。喫煙、飲酒、違法薬物乱用歴はなく、ホームレス、投獄されていたこともなかった。混合型インスリン(レギュラー+中間型)を一日二回使用しており、また、今回の入院前に数日間、胸の痛みのためにナプロキセンを服用していた。既知の薬物アレルギーはなかった。

患者が繰り返し細菌感染を起こしていたという病歴は明らかである。糖尿病は感染のリスク上昇と関連しているが、寄与している可能性のある別の状態が存在するかどうかを判断するために、追加の検査が必要である。

身体所見では、体温37.4°C (99.4° F)、脈拍毎分86回、血圧118/64 mmHg、呼吸数20回/min、酸素飽和度98%(RA)であった。倦怠感および呼吸困難の兆候も示さなかった。結膜貧血、眼球結膜黄染はなく、粘膜は湿潤、口腔咽頭に潰瘍はなかった。頸部または鎖骨上リンパ節腫脹はなく、頸静脈圧は、7cmH<sub>2</sub>Oであった。心音整、雑音、過剰音なく、左肺底部で呼吸音減弱、かすかにcracklesあり、打診で濁音を呈した。腹部は平坦、軟で、左上腹部を深く押した際に圧痛があった。下肢は温かく、浮腫はなかった。皮膚は乾燥しており、発疹はなかった。神経学的検査は正常であった。

患者の呼吸数は、健康な成人の正常範囲よりわずかに多い。肺の所見は左下葉を含む病巣部位に局所化している。打診の濁音は、浸潤影または滲出液の存在を示唆する。声音振とうの評価は、これらの2つの鑑別に役立つ。なぜなら、前者では増加し、後者で減少することが予想されるからである。

救急部で得られた胸部X線写真では、左下葉の不透明度と隣接する胸水が見られた（図1）。重炭酸Na23mmol/l、血液尿素窒素27mg/l（9.5mmol/l）、クレアチニン2.2mg/dl（190  $\mu$ mol/l 0.6~0.7mg [50~60  $\mu$ mol/l]）、グルコース275mg/l（15.3mmol/リットル）であった。白血球数は、多形核白血球86%、リンパ球6%、単球7%、好酸球0.5%で、15,100/mm<sup>3</sup>であった。ヘモグロビンは11.0g/dl、ヘマトクリットは34.7%、血小板数は451,000/mm<sup>3</sup>であった。肝機能検査は正常であったが、2.4g/dLの低アルブミンレベルは例外であった。乳酸は1.2mmol/l（基準範囲は0.5~2.2）、乳酸脱水素酵素（LDH）は292U/l（基準範囲は135~225）、糖化ヘモグロビンは10.8%であった。尿検査は、2+タンパク質および3+血液の存在に関して顕著であった。顕微鏡検査では、100個以上の赤血球（そのうちのいくつかは異形であった）、20~50個の白血球、5~10個の顆粒円柱、および0~2個の硝子円柱がみられた

左下葉の浸潤およびそれに伴う滲出液に加えて、急性腎障害および異型赤血球の存在は糸球体腎炎を示唆する。赤血球円柱があれば病状に対して特徴的であるが、存在しなかった。ある種の糸球体腎炎の原疾患が急速な進行であるが回復可能であることを考えると、迅速な対処が重要である。尿沈殿物中に検出された顆粒円柱はしばしば血液量減少状態に関連する尿細管障害に見られるが、他の腎疾患でもみられる。間質性腎炎の可能性は低いと思われるが、患者は最近レボフロキサシンおよびナプロキセンを服用しており、これらは間質性腎炎と関連している。

患者はバンコマイシン、レボフロキサシン、メトロニダゾールを使用して開始され、一般病棟に入院した。単純胸部CTで撮影したところ、左側に胸膜壁が肥厚し、左下葉に均一な浸潤影が、右上、中、下葉の実質に斑状浸潤影が認められた（図2）。24時間尿収集は1.7lの尿中に1.8gのタンパク質を示した。腎臓超音波検査では、水腎症のない両腎の輝度が高かった。血清補体因子3（C3）レベルは121mg/dl（基準範囲90~180）であり、補体因子4レベルは33mg/dl（基準範囲10~40）であった。抗ストレプトリジンO抗体価は200IU/mlであり、これは一般に正常範囲の上限であると考えられている。B型肝炎、C型肝炎、ヒト免疫不全ウイルスの検査は陰性であった。血清免疫グロブリンレベルは、以前の入院中に評価され、正常範囲内であった。抗核種、抗好中球細胞質、抗イムノペルオキシダーゼ、抗プロテイナーゼ3、抗糸球体基底膜抗体は検出されなかった。血清タンパク質電気泳動はモノクローナルまたはM、スパイクを示さず、単クローン性の免疫グロブリン異常を示唆する所見は免疫固定では見られなかった。

尿排出がしっかりあること、24時間蓄尿で重度のタンパク尿が見られること、ならびに腎臓超音波検査でエコー輝度が増加していることは糸球体腎炎と一致する。腎臓所見と胸部画像検査の所見と合わせると肺腎症候群を疑わせる。しかし、発疹や紫斑がなく、抗好中球性細胞質抗体が陰性であることから、血管炎は考えにくい。抗糸球体基底膜抗体力価陰性であることで、グッドパスチャー症候群はかなり除外できる。抗核抗体陰性は、SLEの可能性が低いことを示唆している。胸部画像の所見はサルコイドーシスと一致しておらず、IgG4関連疾患を示唆する胆汁うっ滞または膵炎はない。補体

因子は急性期の反応物であるため、患者の血清C3レベルは、正常範囲の下限ではあるが反復感染があること考慮すると特記すべき所見であり、免疫複合体沈着を伴う糸球体腎炎と一致する。患者の抗ストレプトリジンO抗体価は境界線上であり、連鎖球菌性糸球体腎炎に診断なものではない。

一般的なウイルス性呼吸器病原体の検査は陰性であった。Streptococcus pneumoniaeおよびLegionella pneumophilaに対する尿中抗原検査は陰性であった。胸腔鏡検査では、pH分析ができないくらい粘度が高い胸水がみられ、胸腔チューブを留置した。胸水から測定したグルコースレベルは、5mg/リットル(0.3mmol/l)、アミラーゼ8U/リットル、LDHは2500U/リットル以上であった。グラム染色は多形核白血球が4+であったが、病原体は見られなかった。

滲出性胸水の診断は、胸水LDHと血清LDHとの比が60%以上、胸水LDHレベルが血清正常範囲の上限の2/3以上LDH、または胸膜液タンパク質と血清タンパク質との比が50%超である。患者の胸膜中のLDH値が著しく上昇していることは、これらの基準のうちの2つを満たし、したがって滲出性胸水とかがえられる。さらに、胸水の出現およびグラム染色上の好中球の優勢は、肺炎随伴性胸水または膿胸と一致する。胸腔穿刺からの所見は、連鎖球菌感染後急性糸球体腎炎の可能性を上昇させるが、この状態は典型的には初期の細菌感染の1~4週間後に発症するため、この症例の場合は異常に遅い。IgA優性感染関連糸球体腎炎はしばしば感染と同時に起こり、ブドウ球菌感染に関連していることが多いが、これは患者の皮膚および軟部組織感染症およびこの病原体による侵襲性肺感染症の病歴からはもっともらしい。IgA腎症によって引き起こされる急性糸球体腎炎は、この病気の個人的または家族歴がないことから可能性は低い。

入院3日目、血清クレアチニンは3.2mg/dLまで上昇し、腎生検が施行された。電顕では巣状のフィブリノイド壊死がみられ、早期半月体形成性疾患の像がみられた。間質に限局性の炎症像を認め、尿細管には壊死性物質や顆粒円柱、赤血球円柱はほとんどみられなかった。免疫蛍光染色ではC3とIgAの沈着を認めたが、C1qやIgGはほとんど沈着しなかった。電顕では糸球体に足突起の消失、限局性の腫脹および内皮細胞窓の消失を認めた。分離された毛細血管内皮下に小さく不明瞭な沈着が観察された(図3D)。上皮下のハンプ様沈着物も存在した。限局性の壊死および軽度の局所性間質性腎炎を有する急性管状性腎炎も認められた。腎生検後の夜間に患者に発熱がみられた。その後、フルオロキノロン、テトラサイクリンおよびペニシリン耐性のメチシリン感受性黄色ブドウ球菌

(Staphylococcus aureus)が血液培養で増殖した。この細菌株はセファロスポリンに対して感受性であったため、セファゾリンが開始され、他の抗生物質は中止された。

腎生検はIgA優位沈着性感染関連糸球体腎炎の診断であり、おそらく根底にあるブドウ球菌感染によって引き起こされる。治療は感染源のコントロールが重要である。

患者の膿瘍の所在が特定されていることから、胸膜剥離および排膿を伴うビデオ補助胸腔鏡手術を受けた。セファゾリン静注による抗生剤加療を継続した。腎機能は退院後数週間で徐々に改善し、感染の発症から約6ヶ月後にベースラインに戻った。

## Commentary

この患者は肺炎および糸球体腎炎を呈しており、追加の検査により早期に膿瘍の診断に至った。侵襲性肺疾患は細菌感染によって引き起こされたが、糸球体腎炎の非感染原因を除外することが重要であった。腎生検でIgA優位沈着性感感染関連糸球体腎炎が明らかになった。これは胸膜感染および黄色ブドウ球菌による菌血症に起因する可能性がある。

細菌感染の状況における糸球体腎炎の存在は、患者の臨床像の主な特徴である。最初の感染のタイミングと経過は、その後の糸球体腎炎の可能性のある原因についての考察につながる。IgA腎症患者の急性糸球体腎炎は、ウイルス性上気道感染が発症した直後に起こり、通常短期間に起こる。浸潤性感染が改善した後、数日から数週間後にレンサ球菌感染後糸球体腎炎が起こる。対照的に、IgA優位沈着性感感染関連糸球体腎炎は、しばしば持続感染の状況下で数週間に亘って発症する。今回の症例では、患者は、膿胸とIgA優位沈着性感感染関連糸球体腎炎を示す病理学的変化を伴う急性腎障害を示した。最終的な診断と患者の症状の持続期間から、患者の感染が入院より数週間先行した可能性が高いと思われる。レボフロキサシンは肺炎を治療するために6週間前に処方され、この入院中に分離された黄色ブドウ球菌株はこの抗生物質に耐性があったため、肺感染が十分に治療されず、最終的には、膿胸を生じ、IgA優位沈着性感感染関連糸球体腎炎を引き起こした。

免疫複合体沈着は、感染関連糸球体腎炎の特徴である。腎生検は、正確な診断を行う上で重要な役割を果たす。感染関連糸球体腎炎のプロトタイプである、レンサ球菌感染後糸球体腎炎は、C3の沈着とC3ほどではないがIgGの沈着を特徴とする。今回の症例のように免疫蛍光顕微鏡検査でのIgA沈着物の観察は、同時感染に関連した異なる病態としてのIgA優位沈着性感感染関連糸球体腎炎の診断を導いた。IgA優位感染症で認められるIgA沈着物に加えて、IgA腎症またはIgA血管炎（以前はHenoch-Schönleinpurpura）によって引き起こされる糸球体腎炎でもIgAの沈着は見られる。C3沈着の程度は、IgA優位沈着性感感染関連糸球体腎炎とIgA腎症またはIgA脈管炎とを区別するのに役立つ。なぜなら、強力なC3沈着はIgA優位沈着性感感染関連糸球体腎炎の特徴であるからである。さらに、血清C3の低下および上皮細胞下の電子稠密沈着物は、初期のIgA腎症というよりむしろIgA優性感感染関連糸球体腎炎の診断を示唆している。IgA優性感感染関連糸球体腎炎の病態生理は完全にはわかっていない。感染によって完全に駆逐される別個のプロセスであるか、これまでサイレントな原発性IgA腎症の悪化を示しているかについての議論が進行中である。最初の仮説は、循環中に形成された細菌抗原抗体免疫複合体が糸球体に閉じ込められ、腎障害を誘発するというものであった。しかし、循環している免疫複合体は、連鎖球菌感染後糸球体腎炎の患者において普遍的に検出されており、そのような複合体は、単純な連鎖球菌感染症患者で同定されている。免疫複合体や細菌抗原によって活性化したプラスミンがIgA優位沈着性感感染関連糸球体腎炎における糸球体内の補体活性化および炎症につながる主要な機構と考えられている。

IgA優位沈着性感感染関連糸球体腎炎患者の少なくとも75%において原因病原体が同定された。黄色ブドウ球菌は、最も一般的な病原体であり、少なくとも同定された病原体の少なくとも半分を占めていた。連鎖球菌が2番目に多かった。感染巣としては様々な部位が報告されているが、皮膚および気道が最も頻度の高い部位であった。IgA優位沈着性感感染関連糸球体腎炎は、男性患者および糖尿病患者においてより一般的であるようであった。患者の年齢には幅広い範囲があったが、中央値は50代後半に見られ、小児にはあまりみられなかった。これは、連鎖球菌性糸球体腎炎との主な鑑別ポイントである。

IgA優位沈着性感感染関連糸球体腎炎の初期治療は、感染コントロールである。今回の症例では、患者は広範囲の胸部手術により胸膜腔のドレナージをし、抗生物質の静脈内投与を延長した。レンサ球菌

感染後糸球体腎炎の経験に基づいて、グルココルチコイドや他の免疫抑制剤が、IgA優位沈着性感染関連糸球体腎炎の治療に使用されている。IgA優位沈着性感染関連糸球体腎炎は進行すると活動性感染を呈するため、あまり予後が良くない。臨床転帰に関するデータは少ないが、あるケースシリーズでは、患者の約半数が初期腎機能まで回復し、末期腎不全は約20%で発症した。

治療されていない糖尿病を併存している 26 歳男性の今回の症例は、浸潤性ブドウ球菌感染および糸球体腎炎を呈しており、IgA 優位沈着性感染関連糸球体腎炎患者の典型的な臨床像であるが、比較的若い年齢であった。黄色ブドウ球菌感染症患者や糖尿病患者で、感染下で急性糸球体腎炎を呈している患者では、IgA 優位沈着性感染関連糸球体腎炎を鑑別にあげるべきである。