

AMCoR

Asahikawa Medical University Repository <http://amcor.asahikawa-med.ac.jp/>

日本小児腎臓病学会雑誌 (2009.04) 22巻1号:46～50.

膜性増殖性糸球体腎炎の治療・寛解後にループス腎炎が判明した11歳
女児例

高橋弘典, 杉本昌也, 真鍋博美, 梶野浩樹, 徳差良彦, 三
代川斎之, 立野正敏, 佐々木聡, 藤枝憲二

膜性増殖性糸球体腎炎の治療・寛解後に ループス腎炎が判明した11歳女児例

高橋 弘典*¹・杉本 昌也*¹・真鍋 博美*¹・梶野 浩樹*¹・徳差 良彦*²
三代川斎之*²・立野 正敏*³・佐々木 聡*⁴・藤枝 憲二*¹

(受付日：平成21年1月22日 採用日：平成21年2月25日)

要 旨

症例は11歳の女児。7歳時に腎機能障害と低補体血症を伴うネフローゼ症候群を発症した。腎生検にて高度の分葉化を伴う増殖病変，基底膜二重化などがみられ膜性増殖性糸球体腎炎(MPGN)と考え，ステロイドパルス療法，PSL隔日投与で一時的に尿所見正常化，腎機能改善がみられた。2年後の腎生検にて光顕上，増殖性変化は改善傾向を示した。ステロイド治療中止2年後に，蝶形紅斑の出現とともに，蛋白尿・血尿と低補体血症が再燃，抗ds-DNA抗体陽性化も認められ，全身性エリテマトーデスと確定診断した。腎生検にて，ループス腎炎ISN/RPS分類classIV-G(A/C)と診断し，ステロイドパルス療法，低用量シクロフォスファミド静注療法にて寛解導入を行っている。3回の腎生検の免疫染色結果の推

移を検討すると，経時的に“full-house”nephropathyへの移行がみられた。MPGNの組織像を呈する症例においては，その治療・寛解後も，血液検査，組織学的検索を参考に，SLE移行について慎重に考慮していく必要がある。

はじめに

小児期においては，発症時の症状，症状出現順序，各臓器障害重症度が多彩なため，全身性エリテマトーデス(SLE)と診断できるまでに時間を要する場合が多い¹⁾。実際に，腎症状単独で発症し，その数年後に腎外症状・血清学的異常が揃い，はじめてSLEと診断される症例が存在する²⁾一方，原発性糸球体疾患として診断，治療され，いったん寛解後にSLEと診断された症例も散見される³⁾。今回われわれは，膜性増殖性糸球体腎炎(MPGN)として発症し，その治療・寛解後に“full-house”nephropathyに至り，ループス腎炎が顕在化した1例を経験したので報告する。

症 例

症例：11歳，女児。

主訴：蛋白尿，血尿。

既往歴・家族歴：特記すべきことなし。

現病歴：

〈初回生検から第2回生検までの経過〉(図1)

7歳時に下腿浮腫と腹部膨満が出現。顔面浮腫など全身浮腫が増悪。検尿にて蛋白尿，血尿を指摘され，前医に紹介入院となる。皮疹など腎外症状は認めなかった

Key words：膜性増殖性糸球体腎炎
全身性エリテマトーデス，
抗核抗体
低補体血症

*¹旭川医科大学小児科

(〒078-8510 旭川市緑が丘東2条1丁目1-1)

*²旭川医科大学病院病理部

*³旭川医科大学病理学講座免疫病理分野

*⁴北海道大学大学院医学研究科小児科学分野

Lupus nephritis after remission of membranoproliferative glomerulonephritis in an 11-year-old girl

Hironori Takahashi*¹, Masaya Sugimoto*¹, Hiromi Manabe*¹, Hiroki Kajino*¹, Yoshihiko Tokusashi*², Naoyuki Miyokawa*², Masatoshi Tateno*³, Satoshi Sasaki*⁴, Kenji Fujieda*¹

*¹Department of Pediatrics, Asahikawa Medical College

*²Department of Pathology, Asahikawa Medical College

*³Division of Immunology and Pathology, Asahikawa Medical College

*⁴Department of Pediatrics, Hokkaido University Graduate School of Medicine

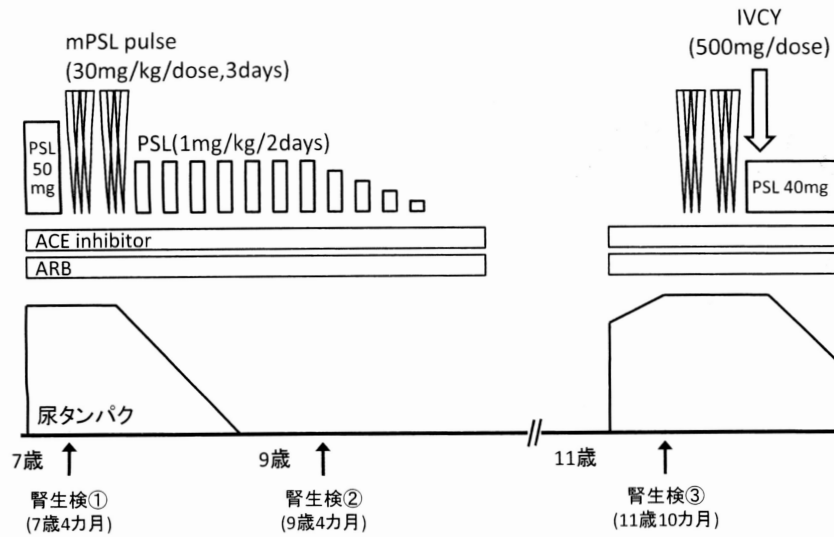


図1 臨床経過

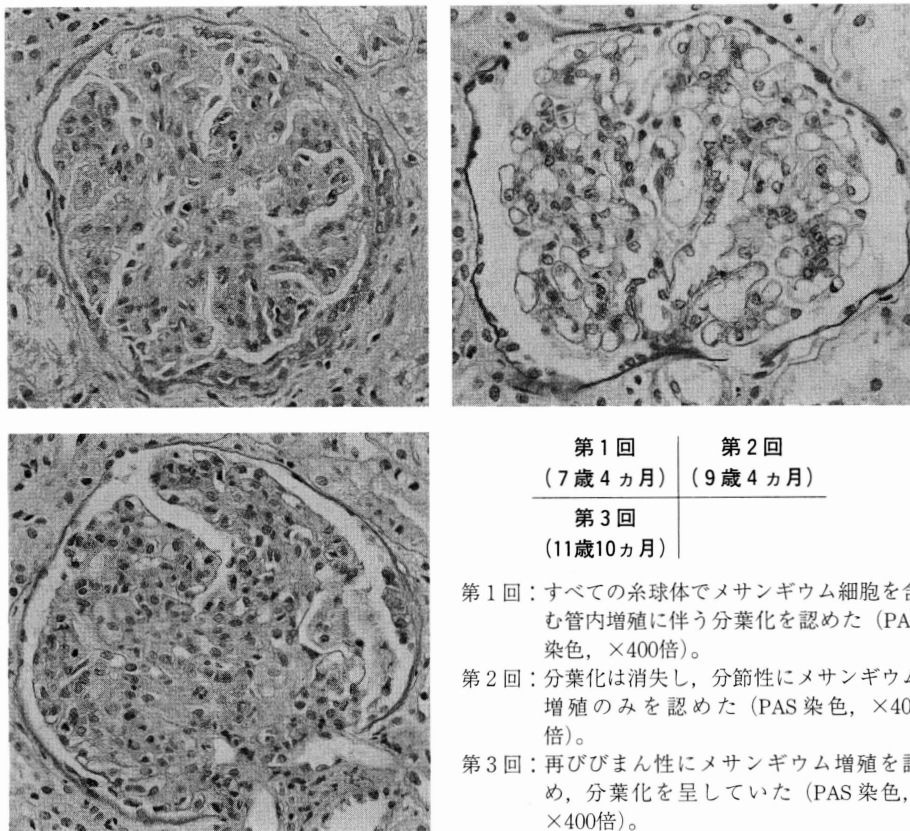


図2 腎組織の経時的変化

が、高血圧 (144/54mmHg) を呈していた。検査所見では、TP 3.5g/dl, Alb 2.0g/dl とネフローゼ症候群を示した。また、血清 Cr 0.93mg/dl (Schwartz 法による推定糸球体濾過値59.5ml/分/1.73m²) と腎機能低下を示した。C3 41.7mg/dl, C4 6.6mg/dl, CH50 <12.0U/ml と低下があり、抗核抗体は80倍と陽性を示したが、抗 ds

-DNA 抗体など他の自己抗体の検索は行われなかった。その他、白血球減少や溶血性貧血などの異常所見は認めなかった。腎生検光顕像 (図2) では、すべての糸球体においてメサンギウム細胞を含む管内増殖病変による分葉化が顕著にみられ、糸球体係蹄の二重化、メサンギウム間入が認められた。一部に細胞性半月体、ボウマン囊

表1 入院時検査所見

〈血液検査 (血算, 凝固, 生化学)〉			〈尿検査〉		
WBC	3,850/ $\mu\ell$	CRP	<0.10mg/d ℓ	pH	6.0
neutro	2,080/ $\mu\ell$	ESR	10/29mm (1/2hr)	比重	1.013
lymph	1,310/ $\mu\ell$	IgG	614mg/d ℓ	蛋白	(3+)
Hb	13.0g/d ℓ	IgA	232mg/d ℓ	潜血	(2+)
Ht	41.0%	IgM	124mg/d ℓ	糖	(-)
Plt	27.0 $\times 10^4$ / $\mu\ell$	C3	52mg/d ℓ	尿蛋白定量	1.3g/day
TP	5.9g/d ℓ	C4	5.8mg/d ℓ	尿蛋白・Cr比	0.8g/g・Cr
Alb	3.6g/d ℓ	CH50	13.2mg/d ℓ	$\beta 2$ -MG	100 $\mu\text{g}/\ell$
AST	19 IU/ ℓ			尿沈渣	
ALT	10 IU/ ℓ	抗核抗体	320倍	赤血球	20/視野
Tcho	205mg/d ℓ	(homogenous/nucleolar)		白血球	30/視野
UA	7.4mg/d ℓ	抗 ds-DNA 抗体	72.3 IU/ml [0~19.9]		
BUN	20mg/d ℓ	抗 RNP 抗体	4.2 [0~21.9]		
Cr	0.64mg/d ℓ	抗 Sm 抗体	0.9 [0~29.9]		
Cys-C	1.03mg/d ℓ	LAC	0.9 [0~1.2]		
Na	142mEq/L	$\beta 2$ -GPI	<1.3 U/ml [0~3.4]		
K	4.2mEq/L				
Cl	109mEq/L				

LAC: ループスアンチコアグラント, $\beta 2$ -GPI: 抗 CL-GPI 抗体

癒着を伴っていた。免疫染色では、糸球壁に IgG, IgA, IgM, C3 の顆粒状沈着が観察された。C1q, C4 は陰性であり、MPGN と考えて治療を開始した。プレドニゾン (PSL) 2mg/kg/day を開始したものの抵抗性を示し、メチルプレドニゾンパルス療法を施行、PSL 1mg/kg/day 隔日内服とした。アンジオテンシン変換酵素阻害薬 (ACEi), アンジオテンシン受容体拮抗薬 (ARB) を併用した。その後、C3, C4, CH50 は正常化、尿蛋白減少傾向を示し、治療開始5ヵ月後に尿所見は正常化、発症2年後の9歳時、第2回腎生検を施行した。生検では、糸球体の増殖病変は軽快、分節性に軽度のメサンギウム増殖を認める程度であった (図2)。一方、免疫染色では、新たに C1q の顆粒状沈着が観察され、“full-house” に陽性を示した。

〈第2回生検以降、当院における経過〉 (図1)

その後、尿所見正常が持続し、PSL 内服中止。また、怠薬により ACEi, ARB 内服も中止し経過観察となった。この間、蛋白尿や低補体血症ほか異常所見は認めなかった。11歳時 (初回腎症状出現後4年4ヵ月後)、蛋白尿、血尿、高血圧 (134/70mmHg) の再燃とともに、蝶形紅斑の出現を認めた。C3, C4, CH50 の低下、自己抗体陽性がみられ、SLE と診断、当科入院となった。

当科入院時、血圧は127/70mmHg と収縮期血圧は軽度上昇しており、蝶形紅斑を認めた。浮腫、関節病変は認めず、胸腹部にも異常を認めなかった。検査所見では、尿蛋白3+, 尿潜血2+で、1日尿蛋白量は1.3g/日を示し、腎機能は正常であった。血清学的には、C3

52mg/d ℓ , C4 5.8mg/d ℓ , CH50 13.2U/ml, 抗核抗体320倍, 抗 ds-DNA 抗体 72.3 IU/ml (正常値 19.9以下) を示した (表1)。ARA の SLE 診断基準11項目のうち4項目を満たし、SLE と診断した⁴⁾。腎生検では、糸球体にびまん性の高度のメサンギウム増殖、管内増殖、糸球壁二重化がみられた。また、一部にワイヤループ病変を認めた。間質には炎症細胞浸潤と線維化が観察された (図2)。免疫染色では糸球壁優位に IgG, IgA, IgM, C3, C4, C1q すべて陽性を示した。以上、ループス腎炎 class IV-G (A/C) (ISN/RPS 分類) と確定診断⁵⁾ し、メチルプレドニゾンパルス療法、低用量シクロフォスファミド静注療法 (Euro-Lupus protocol⁶⁾) により寛解導入治療を開始し、尿所見改善、血清補体価の回復傾向がみられている。

考 察

今回われわれは、MPGN として発症しステロイド治療により、尿所見、組織学的所見がいったん改善した後、発症4年後に SLE が顕在化した11歳女児例について報告した。

これまでも、SLE の腎外症状や血清学的検査異常出現前に、メサンギウム増殖性腎炎や膜性腎症等の腎炎症状が先行、腎生検時 SLE と断定できないものの長期にわたる経過のなかで SLE の存在が明らかになる例が報告されている²⁾。MPGN の診断後に SLE, ループス腎炎が判明するまでの期間についてわれわれが検索した限りでは、1~20年と症例によりバラつきが見られ、その

表2 糸球体免疫染色と血清学的検査所見の推移

	7歳4ヵ月時	9歳4ヵ月時	11歳10ヵ月時
糸球体免疫染色			
IgG	+	+	+
IgA	+	+	+
IgM	+	+	+
C1q	-	+	+
C3	+	+	+
C4	-	-	+
血清学的検査			
C3 (mg/dℓ)	41.7	116.5	52
C4 (mg/dℓ)	6.6	19.3	5.8
CH50 (U/ml)	<12.0	37.3	13.2
抗核抗体	80	nt	320
抗 dsDNA 抗体 (IU/ml)	nt	nt	72.3

2006年の腎生検時には低補体血症が改善していたにもかかわらず、C1qの沈着を認めた。2008年の腎生検では低補体血症と自己抗体陽性に加え、IgG, IgA, IgM, C3, C4, C1qすべてが陽性となった。nt: not tested

中でも腎炎症状出現から5～7年の経過で診断となる報告が多かった^{3)7)~10)}。MPGN発症より4年後にループス腎炎が顕在化した本症例は、おおよそ平均的な経過だったと考えられる。

また本症例では、MPGNとして発症時からSLE、ループス腎炎として確定診断できるまでの臨床経過、組織学的所見の推移を詳細に追跡することが可能であった。

MPGNは、組織学的にメサンギウム基質を含む増殖性変化と末梢係蹄壁の肥厚、メサンギウム間入による基底膜の二重化を特徴とする腎炎であり¹¹⁾、二次性の要因としては、ループス腎炎や感染症関連腎炎、クリオグロブリン血症性腎症など免疫複合体の沈着を伴うものや、肝硬変や微小血栓症、抗リン脂質抗体症候群など免疫複合体が関与しないものなど多岐にわたる疾患群を考えねばならない¹²⁾。免疫染色ではほぼ全例でC3が係蹄壁やメサンギウム領域に粗大顆粒状に沈着し (fringe pattern)、続いてIgGやIgM, C1qの沈着が多い (MPGN I型ではいずれも50～60%)。さらにIgAの沈着例も報告されているが、一般的にその頻度は低く (10～20%)、IgAがより優位に染色している場合は他の疾患を疑う必要もある¹³⁾。

表2に、本症例における免疫グロブリン (IgG, IgA, IgM)、補体 (C1q, C3, C4)の腎組織免疫染色所見の変化、患児の免疫グロブリン値、補体、自己抗体の推移をまとめた。本症例においては、初回生検時の免疫染色にて、C3の沈着はfringe patternを呈さず、免疫グロブリンの沈着の程度に有意な差を認めなかった。また、MPGNにおいて頻度の低いIgAの糸球体沈着が存在していた。初発時はARAのSLE診断基準を満たして

おらず一次性MPGNの診断となったが、これらの免疫染色所見はSLEの潜在を疑わせるものであった。さらに2回目の生検において、それまでの強力なステロイド療法で検査所見や光顕像が改善したにもかかわらず、新たにC1qの発現を認めた。C1q陽性所見は、増殖性ループス腎炎の3/4の症例において認められることから¹³⁾、ループス腎炎の免疫染色所見が2年の治療期間中に揃っていったものと考えられる。3回目の生検時にはSLEの診断が確定しており、すべての免疫グロブリンと補体の沈着が確認された。なお、今回は電顕像での検索が行われなかったが、electron dense depositsの分布や形態の観察はMPGNの病型診断やMPGNとループス腎炎の鑑別に有意義だったと思われる。

本症例のように、いわゆる“full-house” nephropathyを呈した生検結果が得られた場合、たとえ身体所見や各検査値に異常を指摘できなくても、その後の経過でSLEが顕在化する可能性は高く、長期にわたりSLEの症状の有無について観察していくことが必要であると考えられる¹⁴⁾。

結 び

MPGNとしてのフォロー中にループス腎炎が顕在化した1例を経験した。本症例の病理像を振り返ると、初回治療後の腎生検で光顕像は改善したが、免疫染色ではC1qの沈着といった新たな所見を呈していた。MPGN像を呈し、かつ多彩な補体や免疫グロブリンの沈着を認める症例では、常にSLEの存在を念頭に診療を行う必要があると考えられる。

日本小兒腎臓病学会の定める基準に基づく利益に関する開示事項はありません。

文 献

- 1) Niaudet, P., Salomon, R., Systemic lupus erythematosus. *Pediatric Nephrology* 5th ed. Edited by Avner ED, Harmon WE, Niaudet p865-886, 2004.
- 2) D'Agati, VD. : Renal disease in systemic lupus erythematosus, mixed connective tissue disease, Sjogren's syndrome, and rheumatoid arthritis. in *Heptinstall's Pathology of the Kidney*, 6th ed, edited by Jennette JC, Olson JL, Schwartz MM and Silver FG., Lippincott Williams & Wilkins, p518-612, 2007.
- 3) Wu, Q., Koike, Y., Nihsina, M., Toyoda, M., Suzuki, D. and Endoh, M. : A case with membranous lupus nephritis developing after a twenty-year remission of membranoproliferative glomerulonephritis. *Intern. Med.* 45 : 531-536, 2006.
- 4) Hochberg, MC. : Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis. Rheum.* 40 : 1725, 1997.
- 5) Weening, JJ., D'Agati, VD., Schwartz, MM., Sehan, SV., Alpers, CE., Appel, GB., Balow, JE., Brujin, JA., Cook, T., Ferrario, F., Fogo, AB., Ginzler, EM., Hebert, L., Hill, G., Hill, P., Jennette, JC., Kong, NC., Lesarvre, P., Lockshin, M., Looi, LM., Makino, H., Moura, LA. and Nagata, M. : The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revisited. *Kidney Int.* 65 : 521-530, 2004.
- 6) Houssiau, FA., Vasconcelos, C., D'Cruz, D., Sebastiani, GD., de Ramon, Garrido, E., Danieli, MG., Abramovicz, D., Blockmans, D., Mathieu, A., Direskeneli, H., Galeazzi, M., Gul, A., Levy, Y., Petera, P., Popovic, R., Petrovic, R., Sinico, RA., Cattaneo, R., Font, J., Depresseux, G., Cosyns, JP. and Cervera, R. : Early response to immunosuppressive therapy predicts good renal outcome in lupus nephritis : lessons from long-term followup of patients in the Euro-Lupus Nephritis Trial. *Arthritis Rheum* 50 : 3934-3940, 2004.
- 7) 藤野智弥, 岡林 潤, 白井小百合, 関谷秀介, 山川 宙, 島芳憲, 大湊政之, 佐藤武夫, 安田 隆, 前波輝彦, 大和田滋, 石田尚志 : 著明な胸腹水と腎機能障害を発症, MPGN 様所見を呈しループス腎炎が疑われた 1 例. *腎炎症例研究* 17 : 110-120, 2001.
- 8) 吉野麻紀, 岡田知也, 松本 博, 大谷方子, 清水 亨, 長岡由女, 山中朱美, 日高宏実, 中尾俊之 : MPGN III 型と診断され, 7 年後に SLE を発症し経時的に組織像を観察し得た 1 症例. *日本腎臓学会誌* 42 : 520, 2000.
- 9) Gianviti, A., Barsotti, P., Barbara, V., Faraggiana, T. and Rizzoni, G. : Delayed onset of systemic lupus erythematosus in patients with full-house nephropathy. *Pediatric Nephrol* 13 : 683-687, 1999.
- 10) Kasama, RK., Shusterman, NH., Rocco, MV. : The de novo diagnosis of systemic lupus erythematosus in a hemodialysis patient. *J Clin Rheumatol.* 2 : 160-162, 1996.
- 11) Zhou, XJ., Silva, FG. : Membranoproliferative glomerulonephritis. in *Heptinstall's Pathology of the Kidney*, 6th ed, edited by Jennette JC, Olson JL, Schwartz MM and Silver FG., Lippincott Williams & Wilkins, p 255-319, 2007.
- 12) Nakopoulou, L. : Membranoproliferative glomerulonephritis. *Nephrol Dial Transplant* 16 [Suppl 6] : 71-73, 2001.
- 13) Nossent, H., Berden, J. and Swaak, T. : Renal immunofluorescence and the prediction of renal outcome in patients with proliferative lupus nephritis. *Lupus* 9 : 504-510, 2000.
- 14) Gianviti, A., Barsotti, P., Barbara, V., Faraggiana, T. and Rizzoni, G. : Delayed onset of systemic lupus erythematosus in patients with full-house nephropathy. *Pediatric Nephrol* 13 : 683-687, 1999.

Lupus nephritis after remission of membranoproliferative glomerulonephritis in an 11-year-old girl

*1Department of Pediatrics, Asahikawa Medical College

*2Department of Pathology, Asahikawa Medical College

*3Division of Immunology and Pathology, Asahikawa Medical College

*4Department of Pediatrics, Hokkaido University Graduate School of Medicine

Hironori Takahashi*1, Masaya Sugimoto*1, Hiromi Manabe*1, Hiroki Kajino*1, Yoshihiko Tokusashi*2, Naoyuki Miyokawa*2, Masatoshi Tateno*3, Satoshi Sasaki*4, Kenji Fujieda*1

We report the case of an 11-year-old girl who developed lupus nephritis after remission of membranoproliferative glomerulonephritis (MPGN). She developed nephrotic syndrome with renal dysfunction and hypocomplementemia at 7 years old. Renal biopsy showed mesangial and endocapillary proliferation with severe lobulation and double-contoured basement membranes, indicating MPGN. Two years steroid pulse therapy and an alternate-day regimen of PSL promoted temporarily improvement of symptoms. This was also demonstrated by microscopic finding mild improvement of proliferative change. However, Proteinuria, hematuria and hypocomplementemia reappeared with appearance of butterfly rash at 11 years old. It was also noted positive antinuclear antibody, a high titer of anti-dsDNA antibody, and lupus nephritis (ISN/RPS classification class IV-G(A/C)) by renal biopsy. These findings diagnosed systemic lupus erythematosus (SLE). Steroid pulse therapy and intravenous low-dose cyclophosphamide therapy initiated to induce remission. Serial renal immunofluorescence microscopic finding revealed the shift to full-house nephropathy. Thus, this case warrants initial presentation of MPGN pattern may develop SLE later. The possibility of SLE must be considered in cases presenting with the MPGN pattern with variegated depositions of complement and immunoglobulin.

Key words : membranoproliferative glomerulonephritis, systemic lupus erythematosus, antinuclear antibody, hypocomplementemia