

AMCoR

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

日本小児腎臓病学会雑誌 (2011.11) 24巻2号:241～245.

膜性増殖性糸球体腎炎の治療中、尿中遊離コルチゾール測定によりステロイド薬の吸収を評価し得た短腸症候群の1例

高橋弘典, 鈴木 滋, 松尾公美浩, 棚橋祐典, 佐々木聡

●症例報告●

膜性増殖性糸球体腎炎の治療中，尿中遊離 コルチゾール測定によりステロイド薬の 吸収を評価し得た短腸症候群の1例

高橋 弘典*1・鈴木 滋*1・松尾公美浩*1・棚橋 祐典*1・佐々木 聡*2

(受付日：平成23年8月8日 採用日：平成23年8月31日)

要 旨

症例は19歳女性。新生児期，腸回転異常症に対し空腸回腸吻合術が施行され，残存小腸6cmの短腸症候群を生じたため，乳児期より在宅中心静脈栄養管理が行われていた。19歳時に全身倦怠感と浮腫，蛋白尿・血尿，低補体血症が出現し，腎生検により膜性増殖性糸球体腎炎と診断された。本腎炎に対するステロイド隔日治療開始にあたり，短腸症候群による吸収障害を考慮し，一定期間プレドニゾロン（PSL）経静脈投与を施行後，内服投与に変更した。吸収効率を評価するために測定した尿中遊離コルチゾール値は，投与日にPSLとの交差を反映し高値を，非投与日に副腎皮質機能抑制により低値を示し，その変動パターンには投与方法による差異が認められなかった。以上から短腸症候群を有する本症例においては，経口PSL治療が可能であると判断した。また，内因性ステロイドホルモン分泌の指標となる尿中遊離コルチゾール測定は，ステロイド治療中の副腎機能評価に有用であると考えられた。

はじめに

短腸症候群は，先天的ないし後天的要因により小腸の大部分を切除したことによって引き起こされる吸収障害であり，術後長期間にわたり経静脈的栄養管理を余儀なくされることが多い¹⁾。また，多くの経口薬剤も小腸において吸収されることから，本症候群合併患者における薬物投与に際しては，栄養管理同様の配慮が必要となる。カルシニューリン阻害薬をはじめとする血中濃度モニタリングが可能な薬剤を除き²⁾³⁾⁴⁾，多くの薬剤については吸収安定性の評価が難しく，結果的な臨床効果や副作用の確認などを通じた間接的評価に頼らざるを得ない。今回われわれは，短腸症候群患者に発症した膜性増殖性糸球体腎炎（MPGN）に対してステロイド治療を試みた。本患者において尿中遊離コルチゾール測定によるステロイド吸収に関する検討を行ったので報告する。

症 例

症例：19歳，女性。

主訴：全身倦怠感，めまい。

既往歴：新生児期（日齢4），腸回転異常症による腸捻転のために広範囲小腸切除および空腸回腸端々吻合術が施行された。当時，残存小腸は6cmと判断され，以降乳児期から現在まで在宅中心静脈栄養が継続されている。また，4歳時に胆石症による胆嚢摘出術，16歳時に右卵巣卵管膿瘍による右付属器切除術が施行された。

現病歴：19歳時，全身倦怠感，めまい，頭痛を訴えるようになり，精査目的に入院となった。

入院時身体所見：体重は49.7kgと入院前1か月間で

Key words：短腸症候群
膜性増殖性糸球体腎炎
尿中遊離コルチゾール

*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北海道大学大学院医学研究科小児科学分野

Evaluation of steroid absorption with measurement of urinary free cortisol in a case of short bowel syndrome with membranoproliferative glomerulonephritis

Hironori Takahashi*1, Shigeru Suzuki*1, Kumihiko Matsuo*1, Yusuke Tanahashi*1, Satoshi Sasaki*2

*1Department of Pediatrics, Asahikawa Medical University
*2Department of Pediatrics, Hokkaido University Graduate School of Medicine

表1 入院時検査所見

〈血液検査 (血算, 凝固, 生化学)〉			〈尿検査〉		
WBC	6,210/ μ l	CRP	0.21mg/dl	pH	5.5
neutro	3,960/ μ l	IgG	919mg/dl	比重	1.012
lymph	1,530/ μ l	IgA	514mg/dl	蛋白	(2+)
Hb	10.3g/dl	IgM	38mg/dl	潜血	(3+)
Ht	29.8%	C3	71.8mg/dl	糖	(-)
Plt	24.9 \times 10 ³ / μ l	C4	4.5mg/dl	尿蛋白定量	1.1g/day
		CH50	7.0 U/ml	尿蛋白・Cr比	1.7g/g・Cr
TP	5.5g/dl	抗核抗体	<20倍	尿沈渣	
Alb	2.9g/dl			赤血球>100/視野	
AST	40 IU/l	HBs抗原	(-)	白血球/視野	
ALT	37 IU/l	HCV抗体	(-)	円柱認めない	
Tcho	74mg/dl	クリオグロブリン	(-)		
UA	4.7mg/dl			〈腎エコー検査〉	
BUN	9 mg/dl	f-T3	2.86 pg/ml	腎萎縮や左右差なし	
Cr	0.43mg/dl	f-T4	0.88 ng/dl	水腎症や結石を認めない	
Cys-C	0.61mg/l	TSH	2.05 μ U/ml		
Na	139mEq/l	cortisol	11.8 μ g/dl		
K	4.2mEq/l	ACTH	25.1 pg/ml		
Cl	103mEq/l	LH	9.99m IU/ml		
Ca	8.7mg/dl	FSH	8.77m IU/ml		
P	4.8mg/dl	E2	47.0 pg/ml		
Zn	51 μ g/dl [65~110]				
セレン	7.0 μ g/dl [10.6~17.4]				

約2kgの減少が認められた。顔面、四肢に軽度の浮腫を認めたが、発熱、関節症状、皮疹などは認めなかった。血圧は118/76mmHgと正常、心肺腹部には異常を認めなかった。

なお、7歳時に行われた消化管造影検査によれば残存小腸は約20cmと診断され、17歳時における経口ブドウ糖負荷試験では血糖上昇が有意にみられなかったことから、高度な吸収障害の存在が示唆された。

検査所見 (表1) :尿検査では、1日1.1gの蛋白尿と血尿が認められた。血液検査では、軽度の貧血、低アルブミン血症、低補体血症、および血清IgA高値を認めた。他に内分泌異常や微量元素欠乏を示唆する所見はみられず、抗核抗体も陰性であった。腎エコー検査では両腎のサイズも正常で、腎尿路系の異常も認められなかった。

腎病理所見 (図1) :12個の糸球体が確認された。1個は全節性硬化に至っていたが、残る糸球体すべてにおいて分葉化を伴うメサンギウム増殖と基底膜の二重化を認めた。間質の一部に単核球優位の細胞浸潤や線維化を認めた。免疫染色ではC3, C4, C1q, IgMが基底膜に沈着していた。以上より、MPGNと診断した。

経過 (図2) :入院早期に中心静脈カテーテル感染を発症し、抗菌薬治療を必要とした。感染前後の尿所見や

血清補体値に変化は認められず、鎮静化後に腎生検を施行した。腎生検の結果、高度蛋白尿をともなうMPGNと診断 (図1)、ステロイド隔日投与による治療を試みることとした。治療開始に際し、短腸症候群による吸収障害の影響を考える必要があり、まずPSLを経静脈投与にて開始、その後経口投与に変更した。投与方法 (経静脈投与、経口投与) による薬物吸収の違いを評価するため、各々の投与方法に基づく治療期間 (2週間) における測定を行った (図2②, ③)。PSL治療前 (図2①) を投与前コントロールとして、比較検討を試みた (表2)。治療前においては、尿中遊離コルチゾールは26.5~35.1 μ g/dayと正常範囲内の変動値を示した。一方、ステロイド治療開始後は、経静脈および経口両投与期間において、尿中遊離コルチゾール値がPSL非投与日に低値 (2.5~6.8 μ g/day)、投与日に高値 (135.0~601.0 μ g/day) をとる有意な変動を示した。以上の測定結果から本患者においては、短腸症候群を有するものの、ステロイド経口投与では経静脈投与とほぼ同様の吸収が得られることが推定され、現在までステロイド経口投与による治療を継続中である。

考 察

今回われわれは、短腸症候群による栄養吸収障害を有

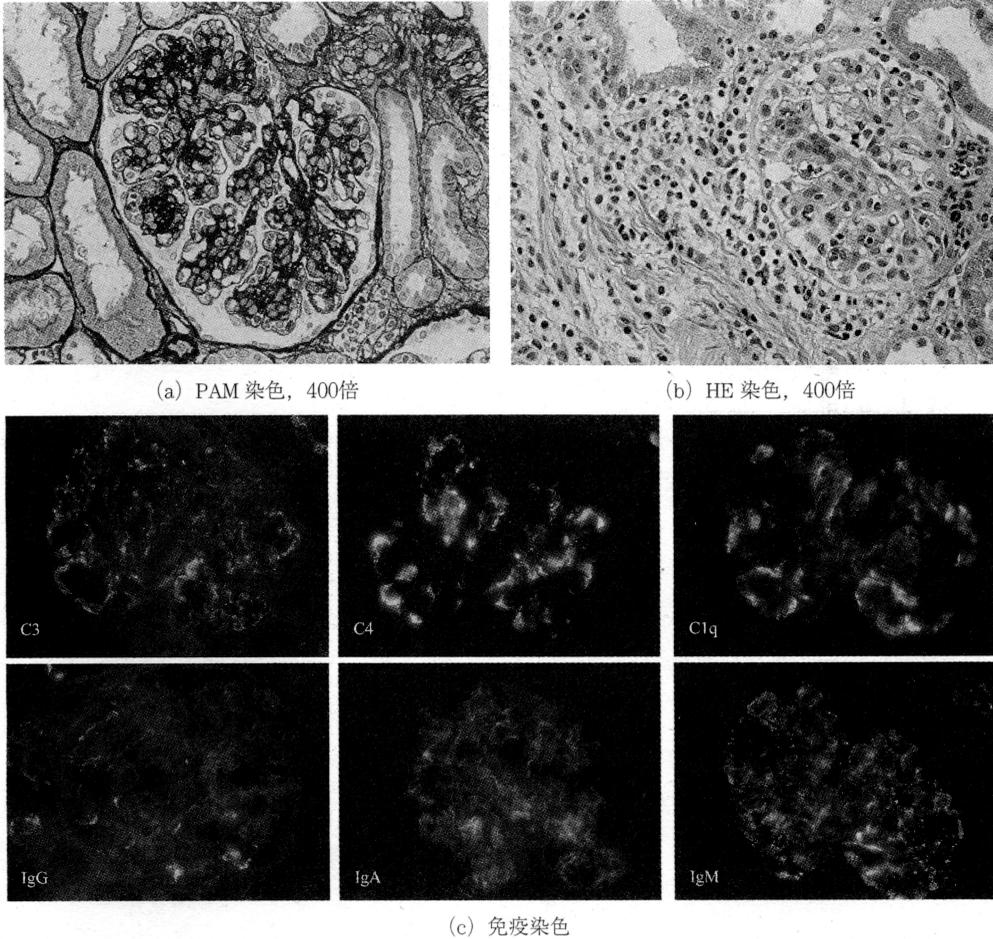


図1 病理組織所見

- (a) すべての糸球体に分葉化, メサンギウム細胞の増殖や基底膜の二重化が認められ, 一部には管内増殖像も観察された。
- (b) 一部の間質領域に, 単核球優位の細胞浸潤を認めた。
- (c) 蛍光抗体染色では, 基底膜に沿ってC3, C4, C1q, IgMの沈着を認めた。

する患者に発症したMPGNの治療経験について報告した。吸収障害による治療不成功が懸念され, 経口ステロイド薬の吸収効率評価目的に, PSL経静脈, 経口投与期間における尿中遊離コルチゾール測定を施行した。測定結果の比較検討により, 本症例においては経口PSL治療が可能と判断し, 現在まで同治療を継続中である。

これまで短腸症候群に合併する腎障害として, シュウ酸症に伴う腎障害⁵⁾や尿路結石⁶⁾, 巣状分節性糸球体硬化症²⁾などが知られるが, これまでにMPGN合併に関する報告はない。MPGNの診断においては, 全身性エリテマトーデスをはじめとする自己免疫疾患やC型肝炎ウイルスなどの感染症の潜在を考慮する必要がある⁷⁾。本症例では, 特異的皮疹や関節症状などの腎外症状や, 抗核抗体や肝炎ウイルス検査, クリオグロブリンなどの陽性所見は認められず, 現時点においては自己免疫疾患

や肝炎ウイルス感染症の潜在は考えられなかった。一方, 経過中に中心静脈カテーテル感染の発症がみられたことから, カテーテル長期留置に伴う感染症などがMPGN発症に関与した可能性は否定できない。本症例においてはカテーテル感染改善後も尿異常, 低補体血症の持続がみられたことから, まず一次性MPGNを念頭におき, 隔日ステロイド治療を開始することとした。

短腸症候群は, 吸収面積の減少や腸内容の通過時間短縮などのために消化吸収障害を生ずる疾患で, 長期間にわたる適切な栄養管理が必要となる。特に十二指腸瘻や残存小腸35cm未満の空腸回腸吻合などの症例においては栄養学的リスクが極めて高いとされる⁸⁾。本症例は, 7歳時の消化管造影により残存小腸は約20cmと診断されていることから極めて高度な栄養学的リスクを有すると考えられた。また, 本症候群患者においては経口薬物

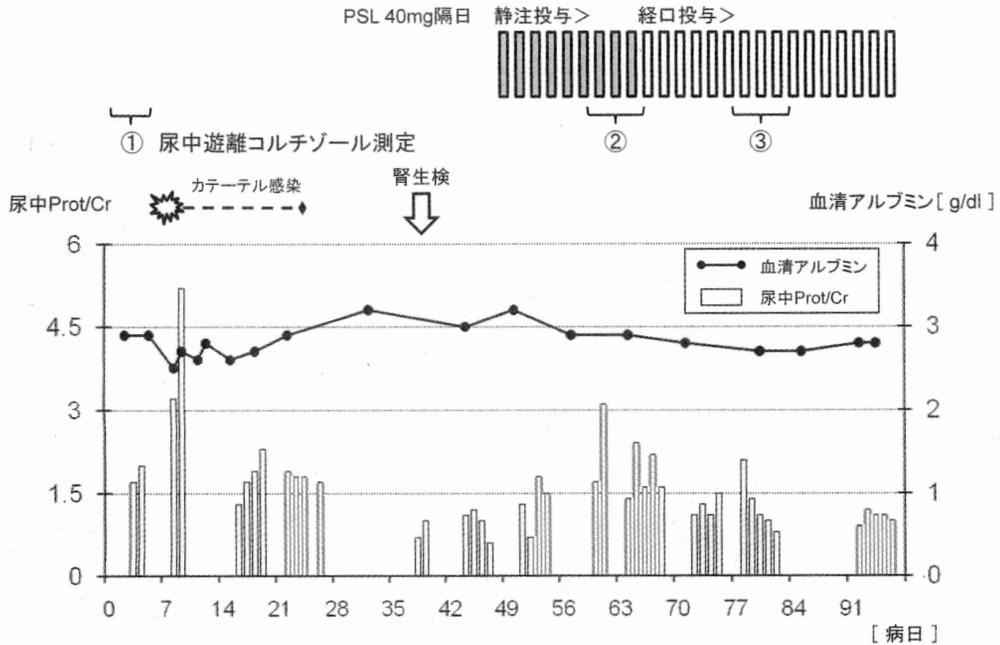


図2 臨床経過
尿中Prot/Cr：尿中蛋白/クレアチニン比

治療における吸収障害の影響が問題となることもしばしばみられる。MPGNを発症した本患者においても、低吸収率のために経口ステロイド薬の十分な治療効果が期待できない可能性が懸念された。以上から本症例に対する治療に際し、まずPSL経静脈投与を開始し、引き続き経口投与を試みる方針とした。さらに経口PSLの吸収効率を評価するため、治療開始前、経静脈投与期間、経口投与期間における尿中遊離コルチゾール測定を行った。

尿中遊離コルチゾールは、血中コルチゾールの5~10%を占め、かつホルモン活性を有する遊離型で、内因性ステロイドホルモン分泌の指標としての測定意義を有する⁹⁾。ただしコルチゾール測定の際には、ステロイド薬による交差反応を考慮する必要性があり、PSLについては10~30%の交差率を示すことが知られる¹⁰⁾。したがって、PSL隔日治療下で尿中遊離コルチゾールを測定した場合、PSL投与日に交差反応による高値を、非投与日に副腎機能抑制による内因性ステロイドホルモン産生低下を反映した低値を示すものと想定される。実際、本患者におけるPSL隔日投与下の尿中遊離コルチゾール測定結果は、上記のパターンに一致する変動を示した。さらにその変動パターンは経静脈投与、経口投与の両者において同様であることから、本患

表2 尿中遊離コルチゾールの推移

a. 治療前

入院後病日	day 3	day 4	day 5
PSL 投与	(-)	(-)	(-)
尿中遊離コルチゾール (μg/day)	26.5	35.1	31.5

b. PSL 静注投与時 (40mg 隔日投与)

入院後病日	day60	day61	day62	day63	day64	day65
PSL 投与	(-)	(+)	(-)	(+)	(-)	(+)
尿中遊離コルチゾール (μg/day)	4.7	135.0	2.5	601.0	4.3	370.0

c. PSL 経口投与時 (40mg 隔日投与)

入院後病日	day74	day75	day76	day77	day78	day79
PSL 投与	(-)	(+)	(-)	(+)	(-)	(+)
尿中遊離コルチゾール (μg/day)	2.5	289.0	6.8	204.0	6.0	225.0

(-)：PSL 非投与日, (+)：PSL 投与日

成人における尿中遊離コルチゾールの基準値は、30~100μg/day。

a. 基準値内で変動なく経過している。

b. およびc.：PSL 非投与日には基準値より低値、PSL 投与日には基準値より高値となっている。

者においては、重度な短腸症候群を有するもののPSL経口投与の吸収はきわめて安定的であることが考えられた。

尿中遊離コルチゾール測定は、ステロイド投与下における副腎皮質機能を評価する方法として、インスリン負荷試験やACTH負荷試験の代用となり得ることが報告されている¹¹⁾。今回の経験から、短腸症候群などの吸収障害が考えられるような疾患を有する患者に対する経口ステロイド治療の可否判断においても、尿中遊離コルチゾール測定は非常に有用であることが示唆された。

結 び

短腸症候群による栄養吸収障害を有する患者に発症したMPGNの治療経験を報告した。高度な吸収障害を呈する短腸症候群を有する本患者においても、経口投与によるPSL吸収は良好と考えられた。尿中遊離コルチゾール測定は、ステロイド投与下の副腎皮質機能評価および吸収障害が存在する場合のステロイド投与法の検討に有用であると考えられた。

本論文の要旨は第20回北海道小児腎臓病研究会(2010年10月,札幌)において発表した。

「日本小児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) Wales PW, Christison-Lagay ER: Short bowel syndrome: epidemiology and etiology. *Semin Pediatr Surg.* 19: 3-9, 2010.
- 2) Takeda I, Kawagishi N, Sekiguchi S, Akamatsu Y, Sato K, Miyagi S, Fujimori K, Satomi S: Long-term outcome of living related renal transplantation in a patient with short bowel syndrome. *Tohoku J. Exp. Med.* 221: 113-118, 2010.
- 3) Olio DD, Gupte G, Sharif K, Murphy MS, Lloyd C, McKierman PJ, Kelly DA, Beath SV: Immunosuppression in infants with short bowel syndrome undergoing isolated liver transplantation. *Pediatr Transplant.* 10: 677-681, 2006.
- 4) 富山成章, 中村千鶴子, 吉田 泰, 花田法久, 鎌田みき子, 田實敏郎, 森口和代, 池田知子, 大熊利忠: 小腸大量切除術後残存小腸50cm症例における血中ジゴキシン濃度. *静脈経腸栄養*, 25: 1095-1099, 2010.
- 5) Berhardt WM, Scheffold JC, Weichert W, Rudolph B, Frei U, Groneberg DA, Schindler R: Amelioration of anemia after kidney transplantation in severe secondary oxalosis. *Clin Nephrol.* 65: 216-221, 2006.
- 6) Chen CC, Chu P, Cheng CJ, Lin SH: Bilateral nephrocalcinosis in short bowel syndrome. *Intern Med J.* 36: 331-332, 2006.
- 7) Zhou XJ, Silva FG: *Membranoproliferative glomerulonephritis. Heptinstall's Pathology of the Kidney, 6th ed.* edited by Jennette JC, Olson JL, Schwartz MM and Silver FG., Lippincott Williams & Wilkins: 255-319, 2007.
- 8) Buchman AL, Scolapio J, Fryer J: AGA technical review on short bowel syndrome and intestinal transplantation. *Gastroenterology.* 124: 1111-1134, 2003.
- 9) 明比祐子, 蘆田健二, 竹之下博正, 工藤忠睦, 柳瀬敏彦: 【広範囲 血液・尿化学検査免疫学的検査 [第7版] その数値をどう読むか】内分泌学的検査 副腎皮質関係 コルチゾール, コルチゾン, 尿中遊離コルチゾール. *日本臨床*, 68: 増刊7(4): 331-334, 2010.
- 10) 小田桐恵美: 内分泌検査: 一般的注意事項. 最新内分泌検査マニュアル [第2版], 高野加寿恵監修, 日本医事新報社, 東京, p.4-9, 2007.
- 11) Kong WM, Alaqhband-Zadeh J, Jones J, Carter G, O'Shea D.: The midnight to morning urinary cortisol increment is an accurate, noninvasive method for assessment of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *J Clin Endocrinol Metab.* 84: 3093-3098, 1999.

Evaluation of steroid absorption with measurement of urinary free cortisol in a case of short bowel syndrome with membranoproliferative glomerulonephritis

*1Department of Pediatrics, Asahikawa Medical University

*2Department of Pediatrics, Hokkaido University Graduate School of Medicine

Hironori Takahashi*1, Shigeru Suzuki*1, Kumihiro Matsuo*1, Yusuke Tanahashi*1, Satoshi Sasaki*2

We report a 19-year-old female case of short bowel syndrome (SBS) complicated with membranoproliferative glomerulonephritis. She underwent extensive resection of the small intestine and jejunostomy due to malrotation of the intestine in the neonatal period. Home parenteral nutrition has been conducted since infancy because of SBS with a 6 cm length of small intestine. At 19 years old, she was diagnosed with membranoproliferative glomerulonephritis by renal biopsy. Considering impaired absorption of steroids in this SBS patient, alternate-day prednisolone (PSL) therapy was first performed by intravenous administration for a fixed period, and then changed to the administration of oral medication. Urinary free cortisol was measured to evaluate PSL absorption status. High cortisol levels due to cross-reaction with PSL were observed on days of administration, and low cortisol levels due to suppressed adrenocortical function were observed on non-administration days. The fluctuation levels observed during the oral administration period were quite similar with the levels during the intravenous administration period. These findings indicate that oral PSL administration is available in this SBS patient with a less than 35 cm length of small intestine. Measurement of urinary free cortisol, a marker of endogenous steroid hormone secretion, also appears useful in the evaluation of adrenal function during steroid therapy.

Key words: membranoproliferative glomerulonephritis; short bowel syndrome; urinary free cortisol