

低補体を呈し、6年間の寛解後再燃した
Schonlein-Henoch Purpura Nephritisの
1成人例

渡辺内科クリニック
渡辺幸康

[症例] 40歳、女性

主訴: 血尿、蛋白尿

現病歴: 平成1年4月、風邪症状の後、肉眼的血尿出現し、その1ヶ月後、全身性紫斑・左側腹部痛出現し(関節痛は無かった)、総合O病院受診、慢性腎炎、Schonlein-Henoch紫斑病が疑われたため入院、腎生検を施行、同年7月、G大第3内科紹介され、IgA腎症と診断される(?)。その後、ペルサンチン150mg/3×Nにてfollow upされていた。平成6年3月19日より、咳嗽・咽頭痛などの風邪症状出現し、G大第3内科受診。クラリシッド2T/2×、ソラントール3T/3×処方され軽快。しかし、再び同年3月31日より38~39の発熱、全身倦怠感出現したため、T病院受診。ボルタレン坐薬・バカシル処方される。同年4月1日、G大第3内科再受診。咽頭痛・左峯径部リンパ節痛あり、検尿で蛋白尿(-)、血尿(2+)を認める。家が近いため、点滴・消炎剤などの対症療法目的に当院紹介となる。ビタミンとホスミンS入りの点滴とボルタレン坐薬にて、症状軽快。平成6年4月2日当院外来初診時に検尿で蛋白尿(2+)・血尿(3+)であったが、1~2ヶ月後、血尿(-)~(2+)、蛋白尿(-)~(±)に改善した。その後、当院外来followとなる。平成8年4月25日再び両手背に紫斑出現するもすぐに消失。その後、当院外来follow up中、再び血尿(3+)、蛋白尿(2+)と悪化してきたため、平成9年7月7日、当院に腎生検目的に入院となる。

入院時現症： 身長166cm。体重58.5kg。意識清明。血圧112/84。脈拍82/分,整。体温36.6。手指に紫斑なし。眼瞼結膜黄染なし。眼球結膜軽度貧血あり。蝶形紅斑は認めない。頸部リンパ節触知せず。心音異常なし。呼吸音異常なし。腹部、肝脾触知せず、圧痛なし。両肩径部リンパ節触知せず、圧痛なし。下肢に浮腫を認めず。神経学的異常所見なし。チアノーゼなし。

家族歴： 特記すべきことなし。

既往歴： 20歳時ぎっくり腰、26歳胞状奇胎、29歳うつ病のためG大精神科、その後H病院で抗うつ剤内服中（ルボックス<SSRI>、コンスタン）。

H9.7.7 入院時検査所見

Urinalysis

| | |
|--------------|------------------|
| pH | 6.5 |
| protein | (4+) (13.0g/day) |
| glucose | (-) |
| occult blood | (3+) |
| U-P/U-Cr | 5.4 |

Renal function test

| | |
|-----------|---------------------------|
| 24hr Ccr | 70.3 ml/min (57.1 ~ 77.5) |
| PSP 15min | 25 % (平均35%) |

CBC

| | |
|------|----------------------------|
| WBC | 5400/μl |
| RBC | 3.46 × 10 ⁶ /μl |
| Hgb | 9.3 g/dl |
| Hct | 29.0 % |
| Plt | 22.9 × 10 ⁴ /μl |
| MCV | 86 μ ³ |
| MCH | 26.9 pg |
| MCHC | 31.2 % |

Blood chemistries

| | | | |
|--------|-----------|-----|------------|
| TP | 5.0 g/dl | BUN | 2.7 mg/dl |
| Alb | 3.1 g/dl | Cre | 0.64 mg/dl |
| T-CHOL | 226 mg/dl | UA | 3.8 mg/dl |
| TG | 134 mg/dl | Na | 141 mEq/l |
| -lipo | 639 mg/dl | K | 3.43 mEq/l |
| GOT | 8 IU/l | Cl | 104 mEq/l |
| GPT | 6 IU/l | Ca | 4.1 mEq/l |
| ALP | 92 IU/l | | |
| ZTT | 1.1 U | | |
| TTT | 1.1 U | | |
| T-Bil | 0.5 mg/dl | | |
| -GTP | 4.6 IU/l | | |

Serology

| | |
|-----------|----------------------|
| CRP | < 0.24 mg/dl |
| IgG | 790 mg/dl |
| IgA | 214 mg/dl |
| IgM | 205 mg/dl |
| IgE(RIST) | 5.0 IU/ml |
| CH50 | 18.0 U/ml |
| C3 | 80 mg/dl |
| C4 | 33 mg/dl |
| NAG | 34.2 U/l (7.0>) |
| 2MG | 1.4 mg/l (1.0 ~ 1.9) |

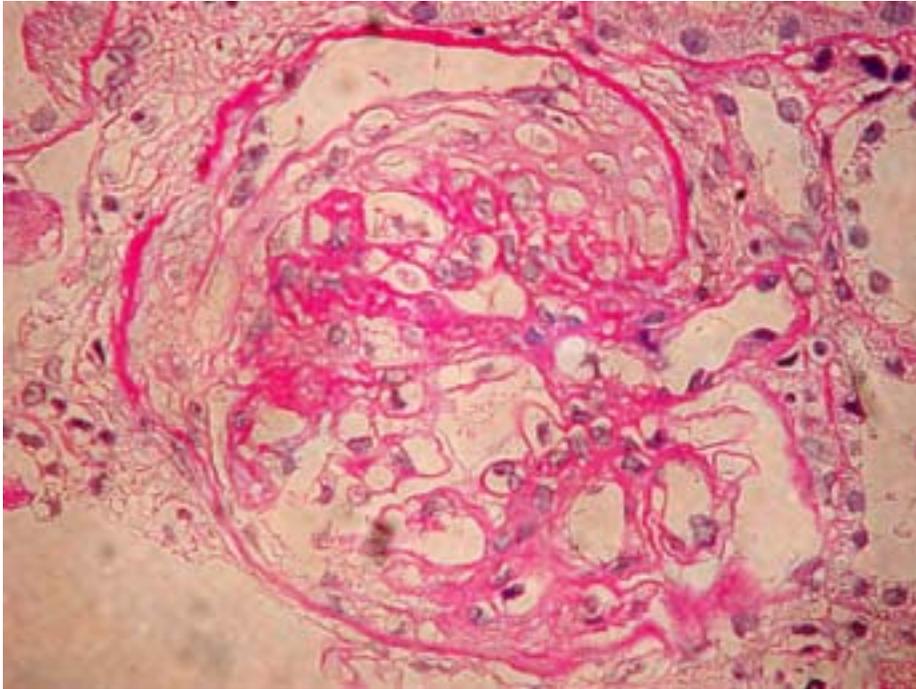
Coagulation

| | |
|------|--------------------|
| PT | 12.4 sec (11 ~ 15) |
| APTT | 27.4 sec (30 ~ 40) |

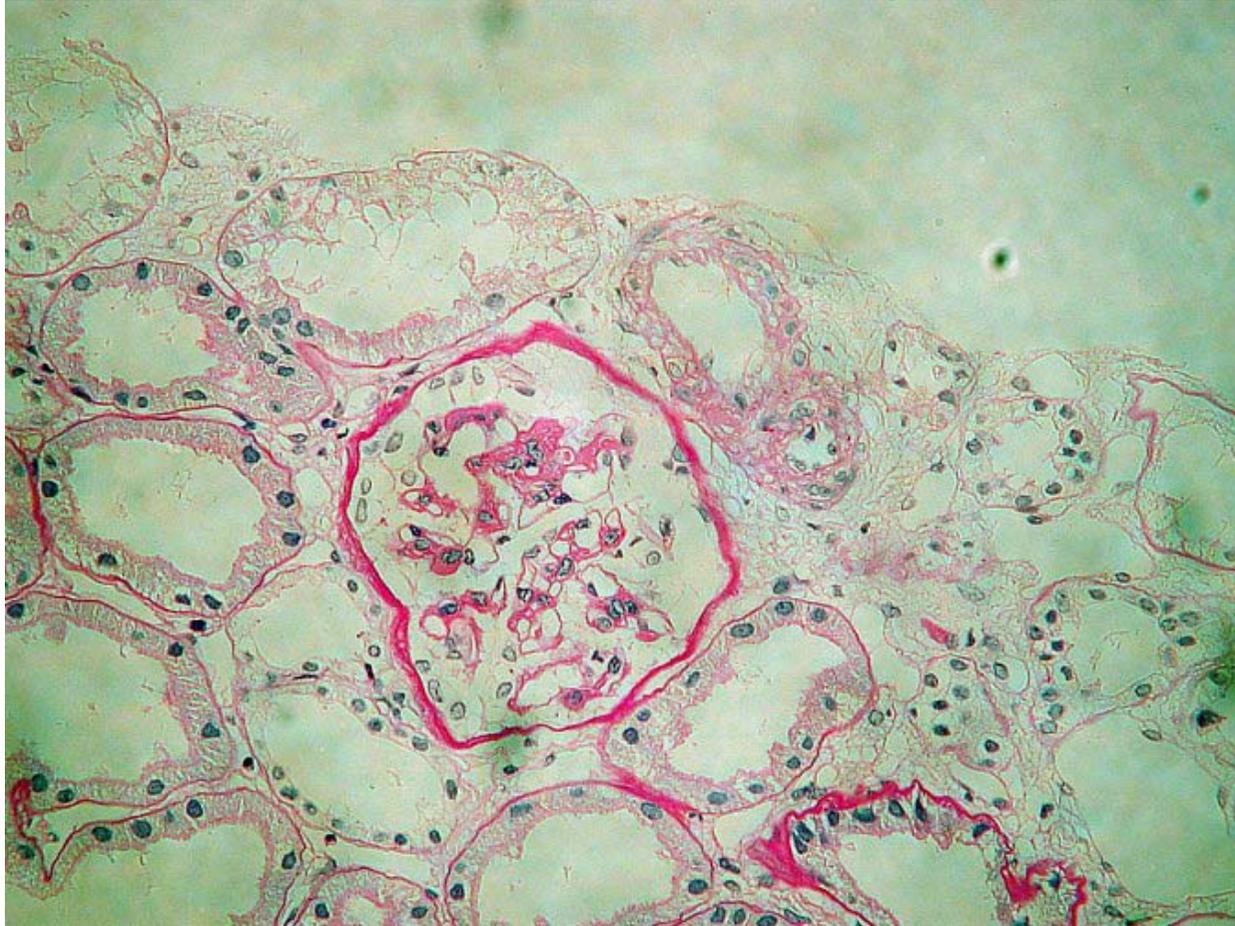
Immunology

| | |
|------------------|--------------------|
| ANA | (-) |
| RF | < 10 IU/ml (-) |
| Anti-DNA Ab | (-) 1.0 IU/ml (7>) |
| Anti-RNP Ab | (-) |
| Anti-Sm Ab | (-) |
| LE test | (-) |
| Anti-SS-A Ab | (-) |
| Anti-SS-B Ab | (-) |
| Hbs Ag (RIA) | (-) |
| HCV Ab | (-) |
| TPHA | (-) |
| thyroglobulin Ab | (-) |
| microsome test | (-) |
| MPO-ANCA | (-) |
| PR3-ANCA | (-) |

H9.7.15 腎生検組織所見

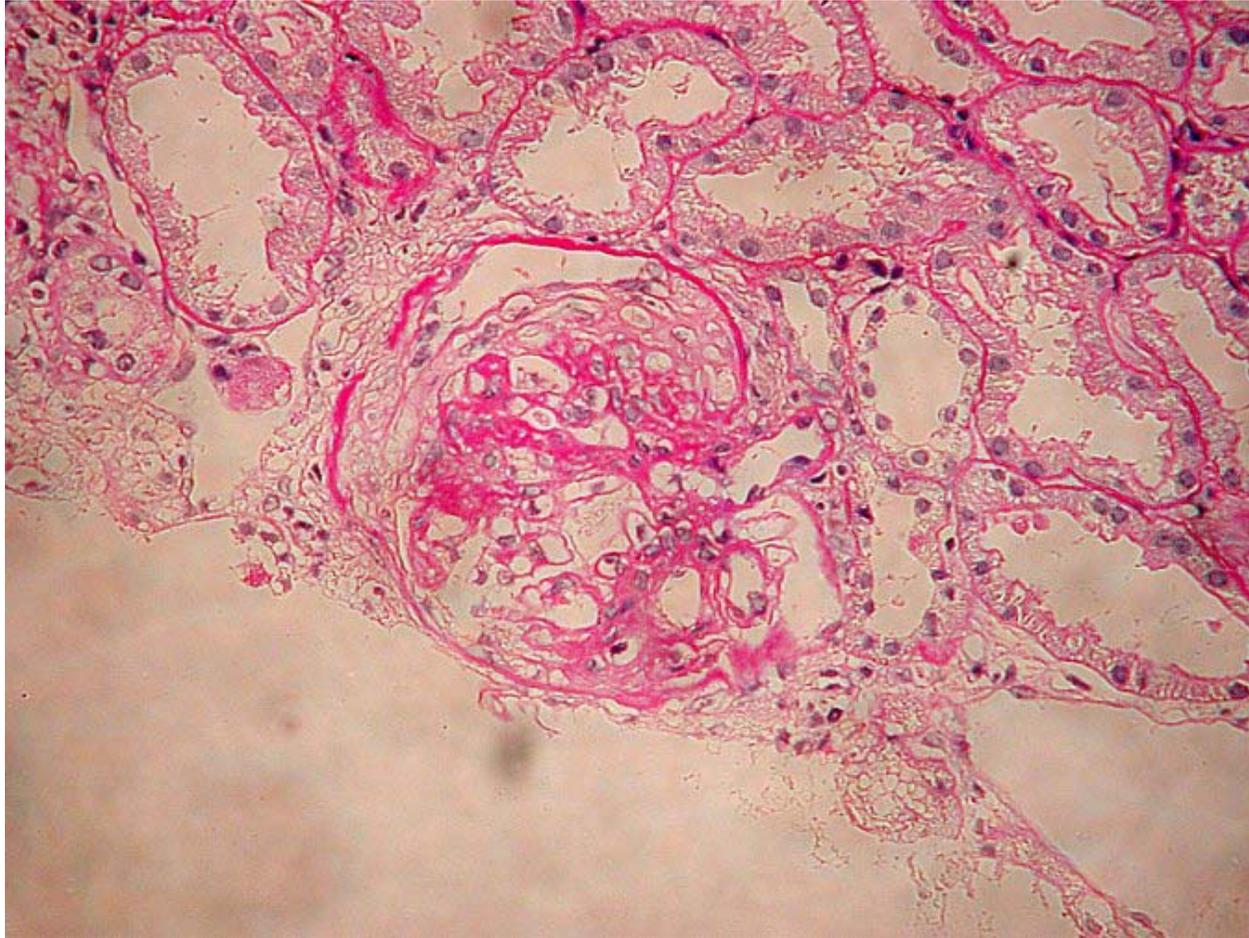


- 腎には5個の糸球体が認められ、うち1個はglobal sclerosis、1個はsegmental sclerosisを呈しています。残り3個には明らかなmesangial proliferationや糸球体係蹄壁の肥厚は認めません。しかし、mesangial areaに赤染する半球状のdepositを伴っています。
- 尿細管の軽度の萎縮、間質の軽度のリンパ球浸潤を認めます。
- 免疫組織科学的にはIgA(+), IgG(-), IgM(-)です。



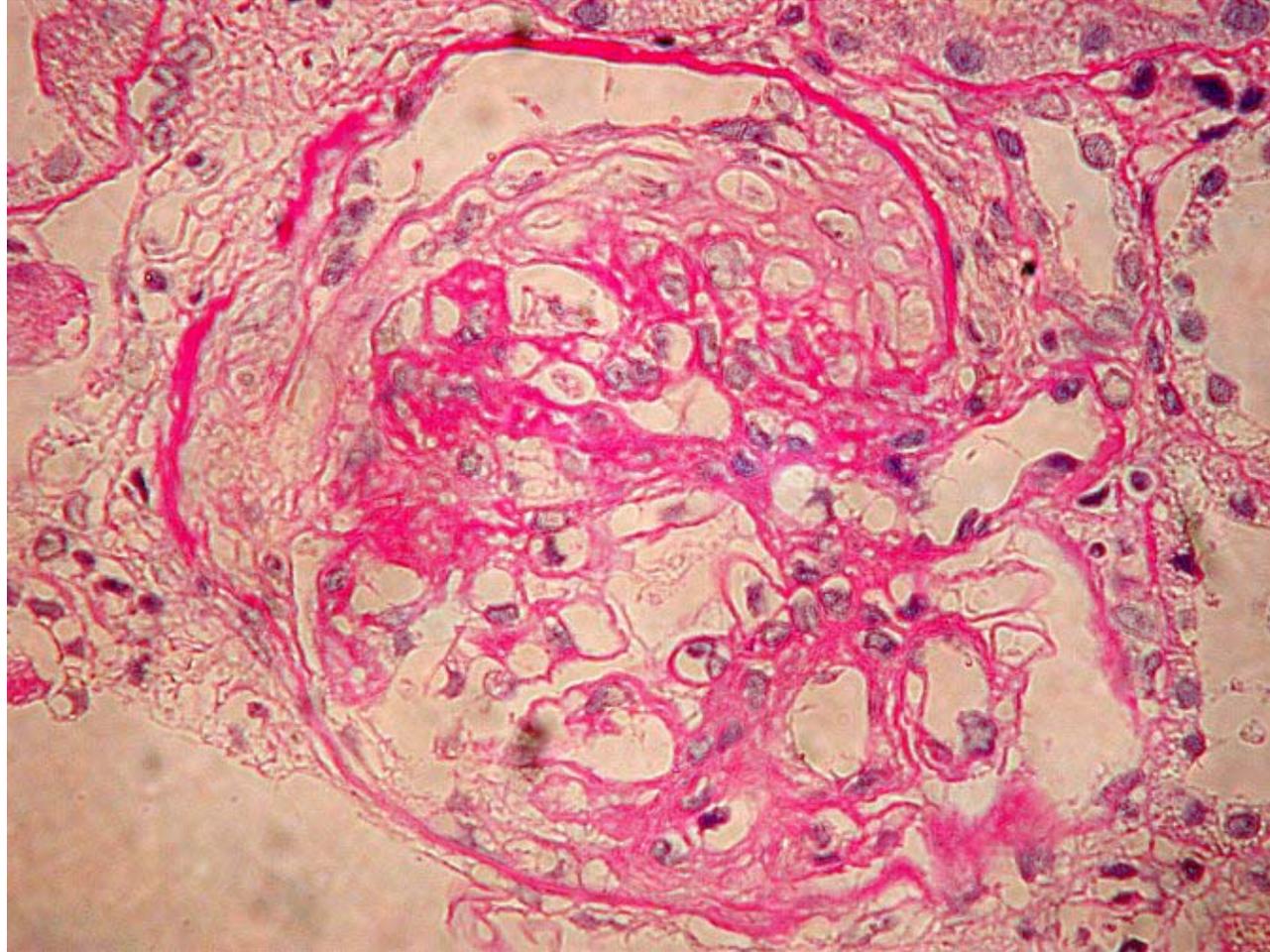
PAS染色弱拡像：

軽度の増殖性変化を示す糸球体。糸球体とボウマン嚢との癒着、上皮細胞の増加傾向もみられる。9時の部分に見られる半円状の均一無構造のPAS陽性物質の沈着は、この腎炎やIgA腎症の特徴。



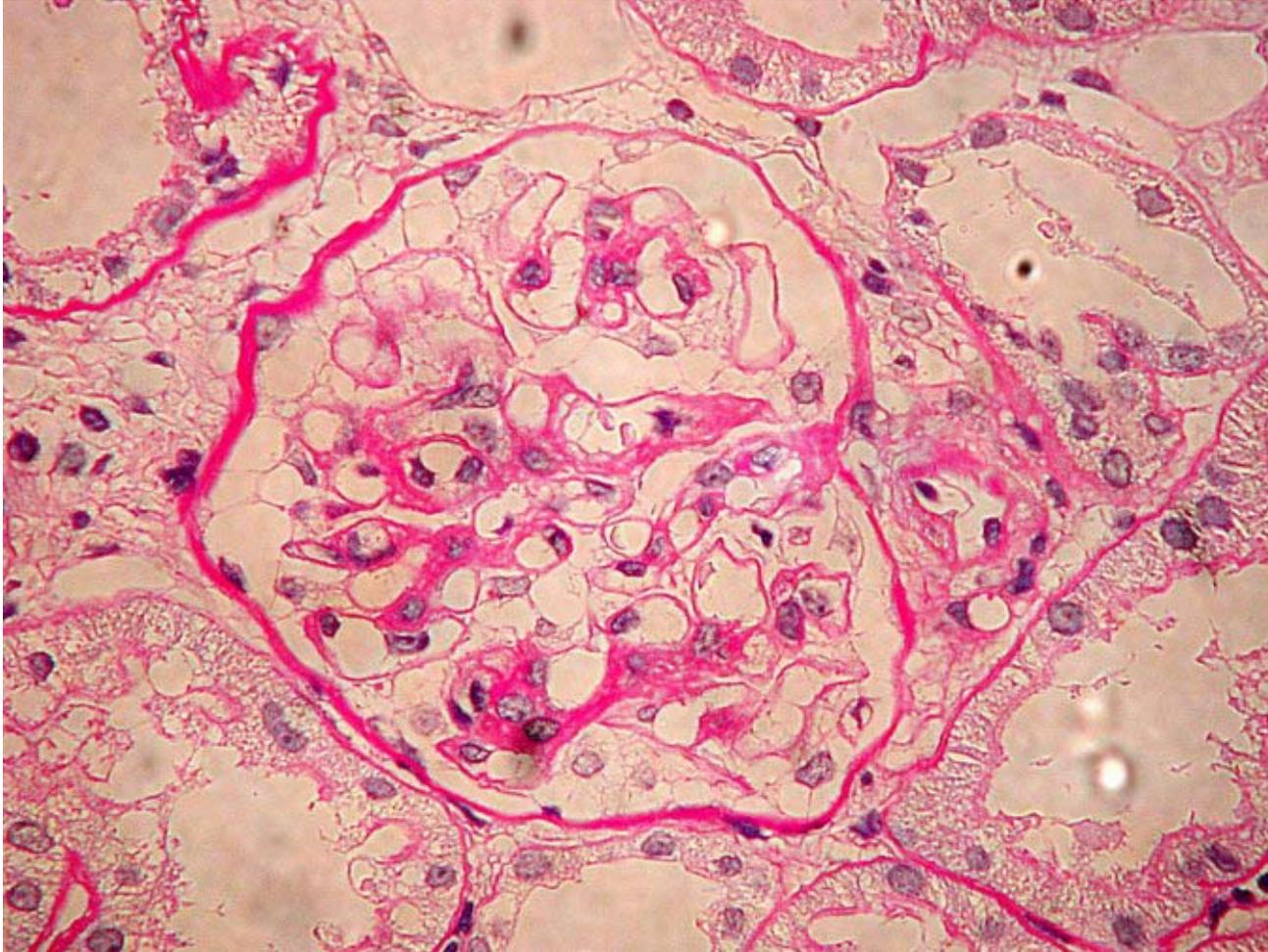
PAS染色弱拡大像：

この標本中に見られた、激しい変化を呈する糸球体。

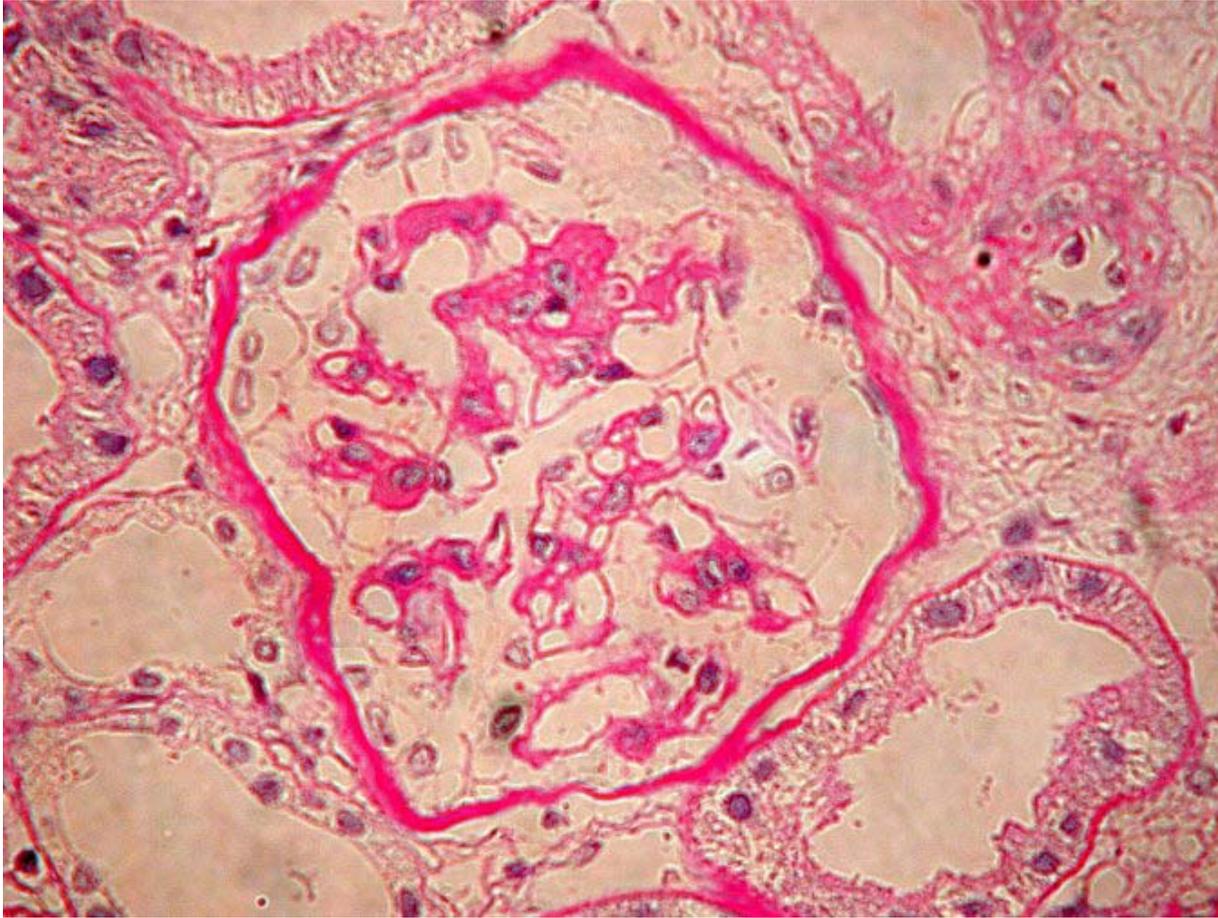


PAS染色強拡大像：

前の写真の強拡大。
一見、フィブリノイド壊死を思わせる
強い増殖性変化
と癒着、それに活
動性の半月体が見られる。半月体
の一部には尿細
管に似た腔
(pseudotubulus)
が見られる。

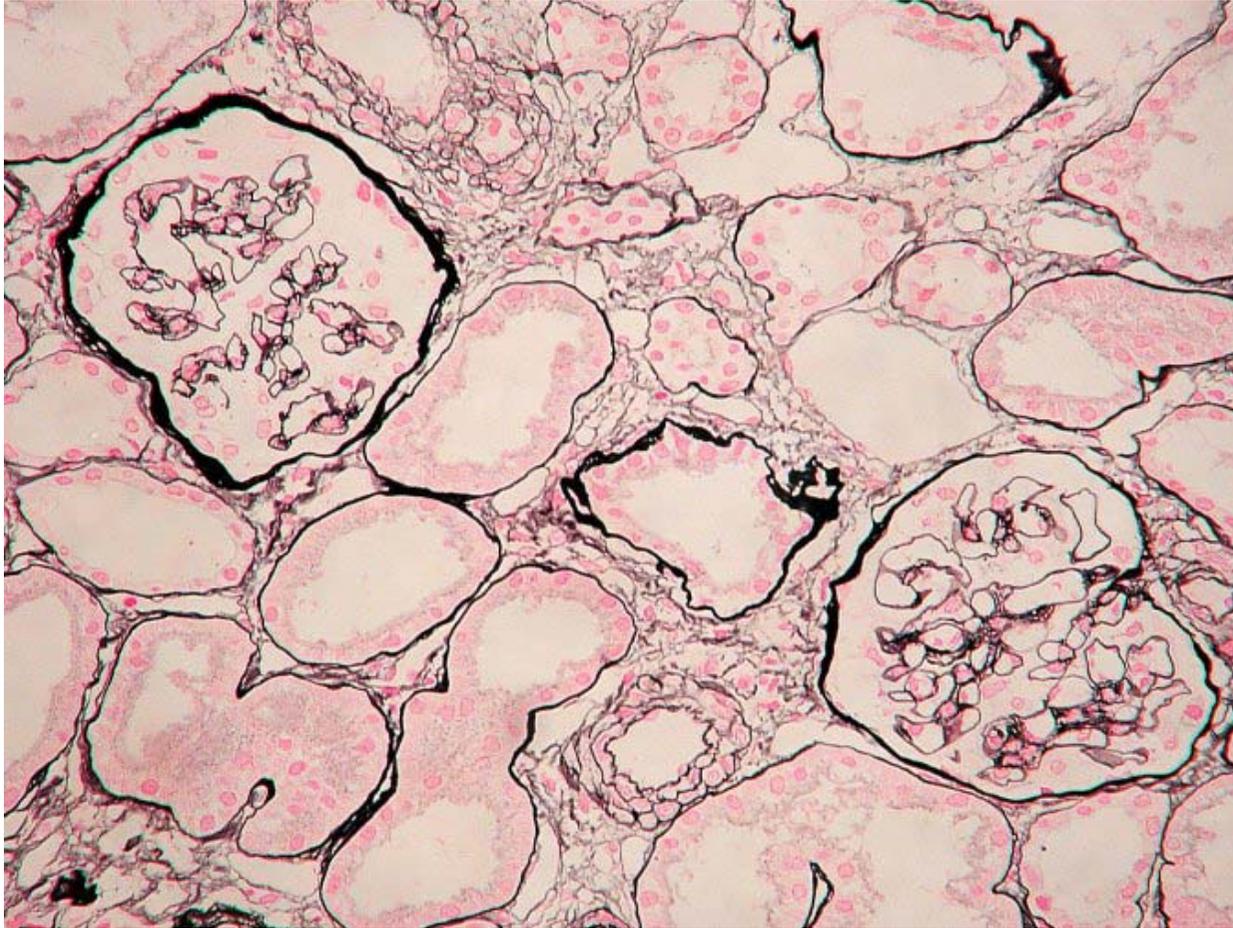


PAS染色強拡大像：
軽度の増殖性変化を示す糸球体。
この糸球体でも、癒着が見られる。



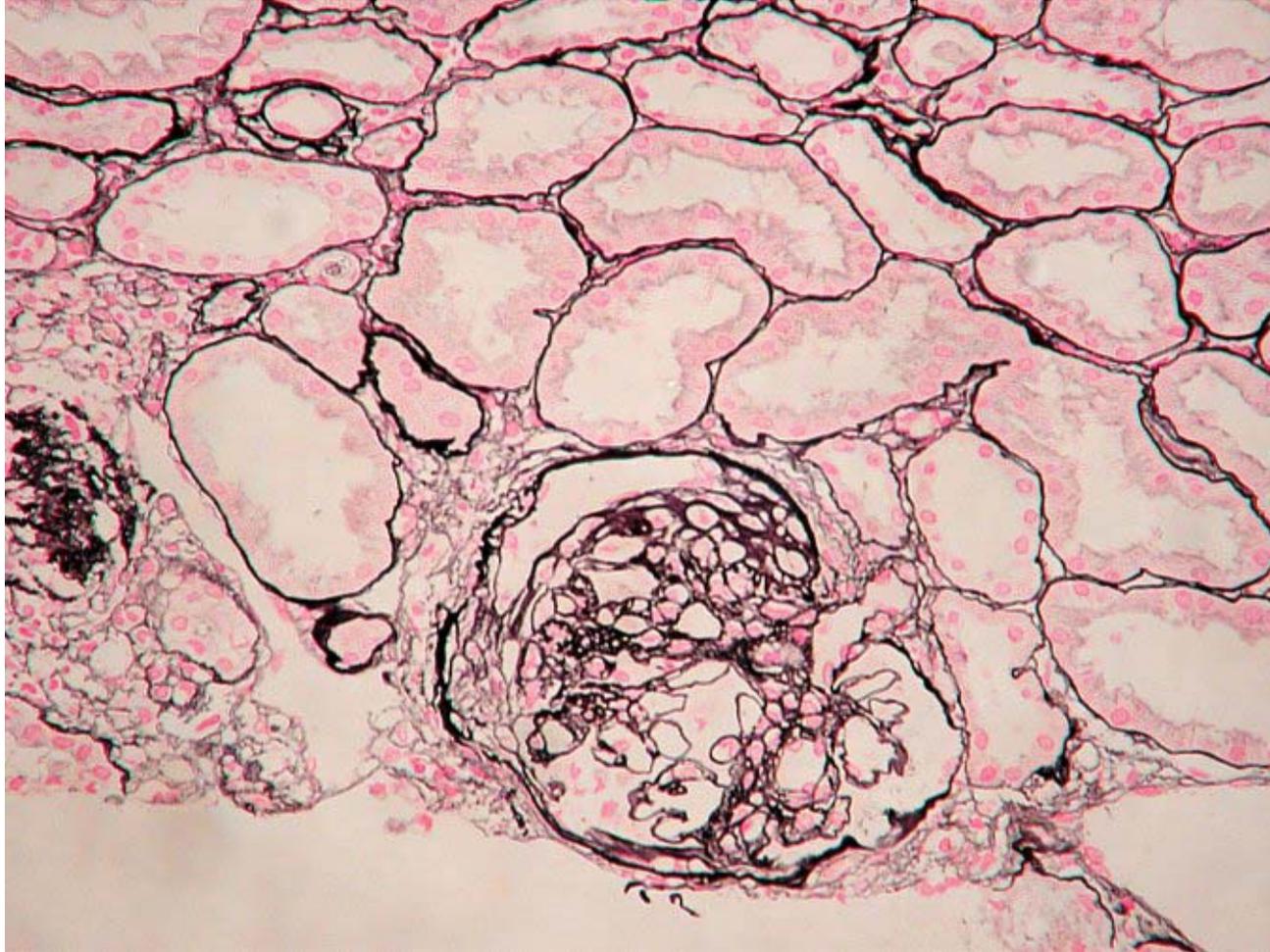
PAS染色強拡大像：

1番目の糸球体の強拡大像。半円状の沈着がはっきり観察できる。おそらくボウマン嚢側の上皮細胞だろうが、増加がみられる。



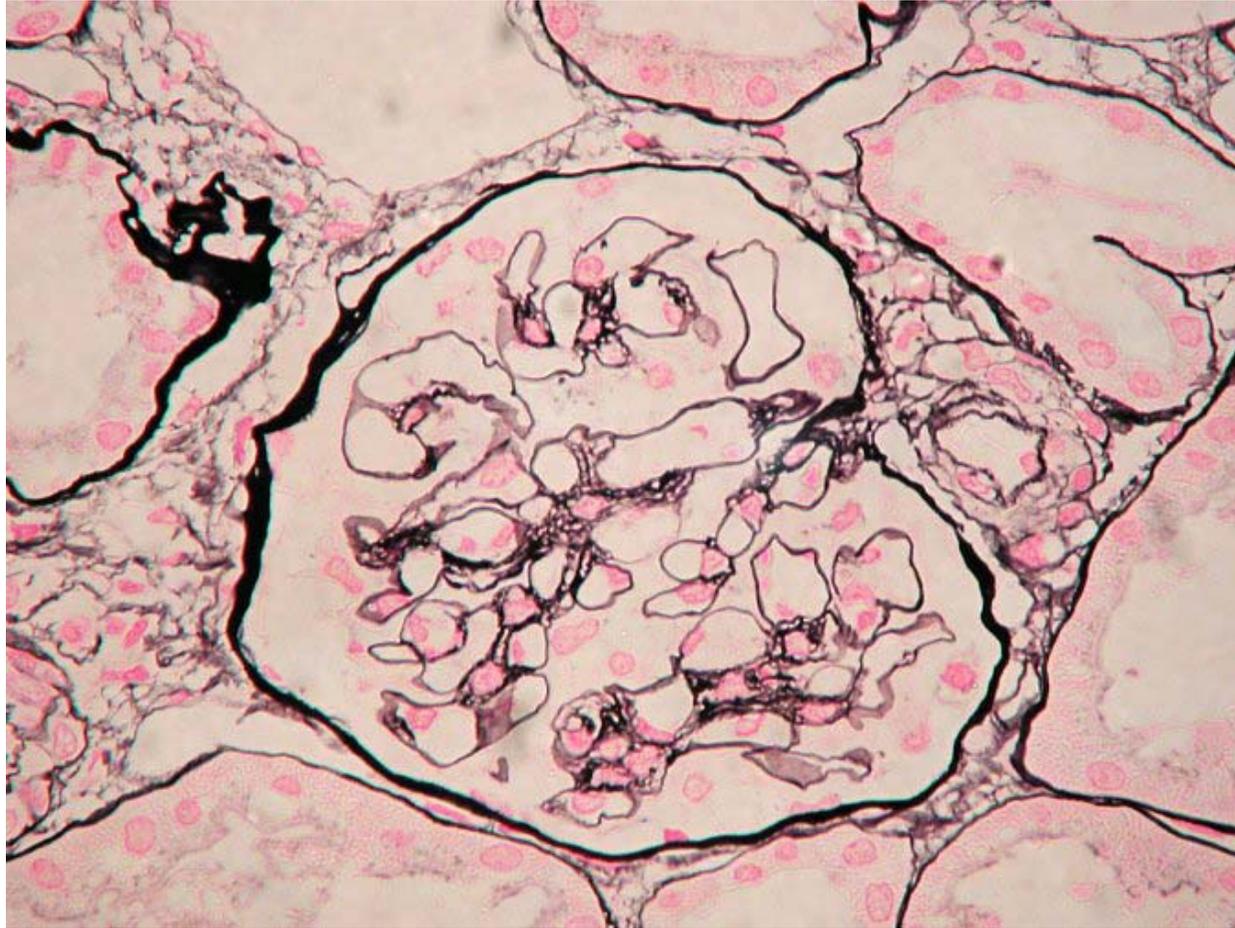
PAM染色弱拡像：

PAM染色で見る限り、増殖性の変化は極めて軽微。尿細管、間質の変化も軽微。

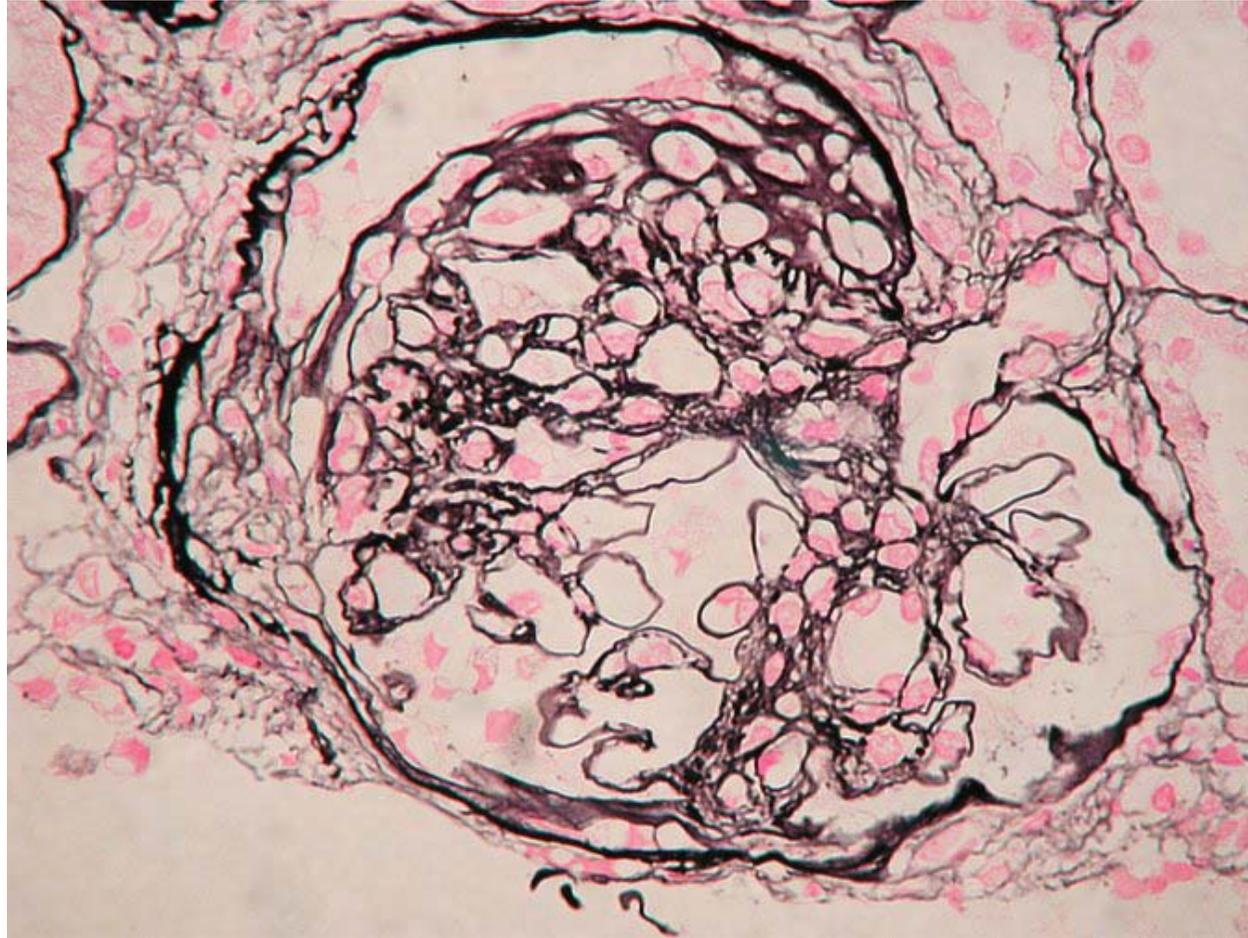


PAM染色弱拡像：

強い変化を示す
糸球体だが、周
辺の尿細管、間
質の変化は大し
たことはない。



PAM染色強拡大像：
PAM染色で見る
限り、メサンギウ
ムの増加は軽微。



PAM染色強拡大像：

変化の強い糸球体。増殖が強いと、メサンギウム領域は、細胞の増加のため、むしろスカスカしてくる。一部GBMに、二重構造が見られる。これも強い増殖がないと見られない所見。

紫斑病性腎炎光顕像による組織分類 (ISKDC組織分類を一部改変)

Grade : Minimal alterations

Grade : Pure mesangial proliferation

Grade : (a) Focal or

: (b) Diffuse mesangial proliferation with <50% crescents

Grade : (a) Focal or

: (b) Diffuse mesangial proliferation with 50 ~ 75% crescents

Grade : (a) Focal or

: (b) Diffuse mesangial proliferation with >75% crescents

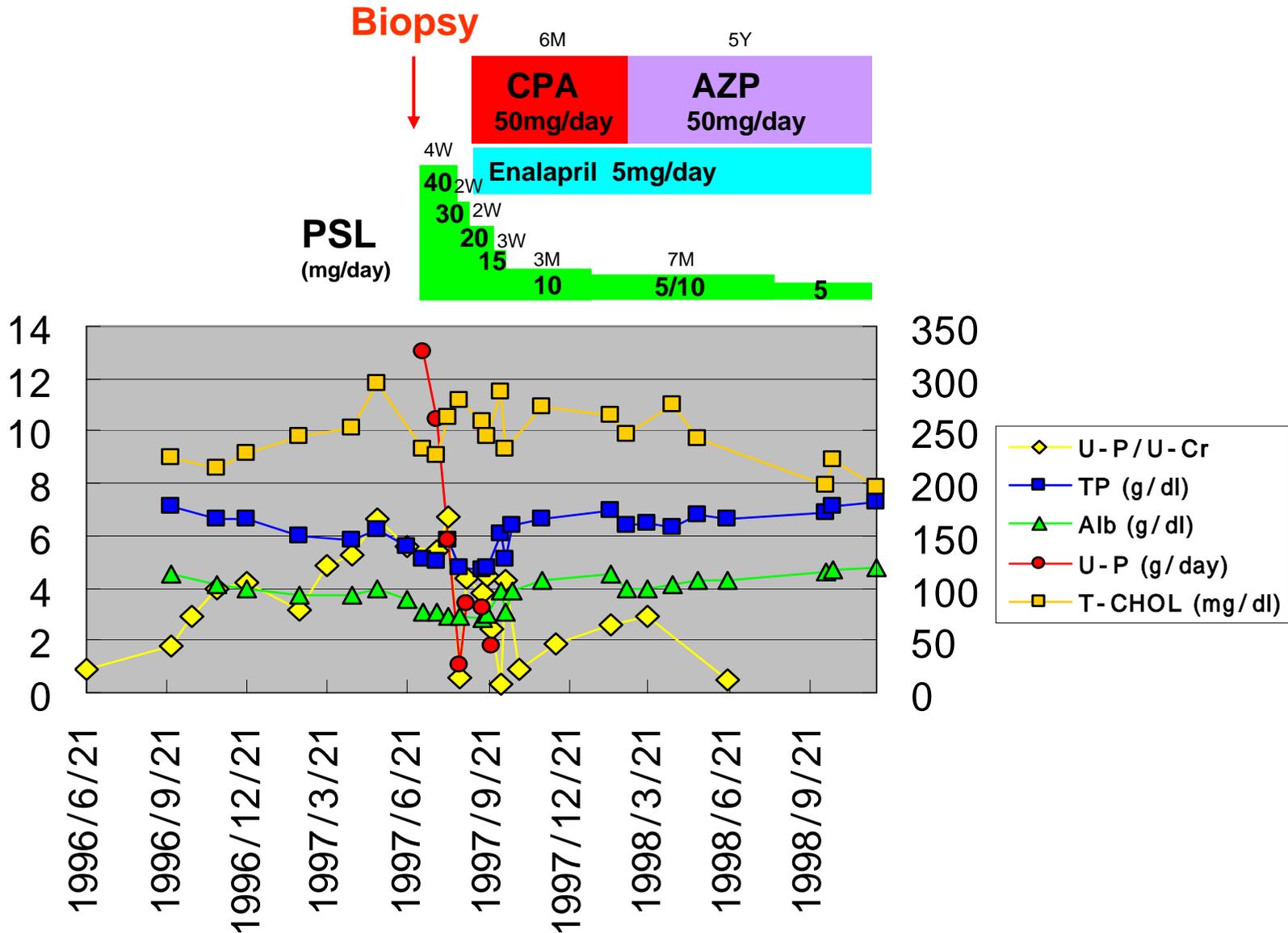
Grade : Membranoproliferative like lesion

局所性のadhesionもcrescentの一つとして扱う。Segmental sclerosis, thrombosis, necrosisは評価の対象としていない。

蛍光抗体所見

IgA>IgG, Fbg, C3 IgMの順に、いずれも、Mes
領域中心に、一部係蹄壁にも、globalにdeposit
(+)。C4, C1qは(-)。

入院後治療經過



臨床経過

Biopsy

PSL

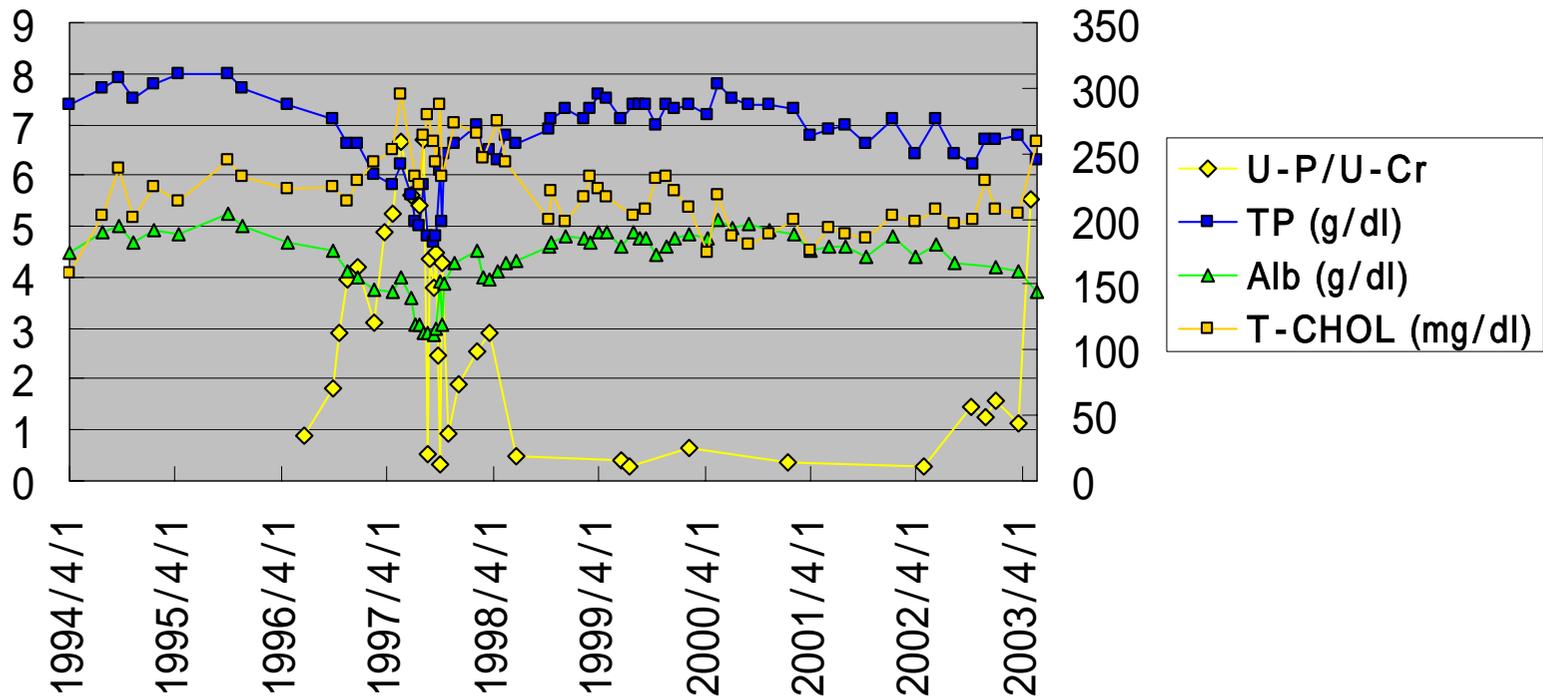
CPA

AZP

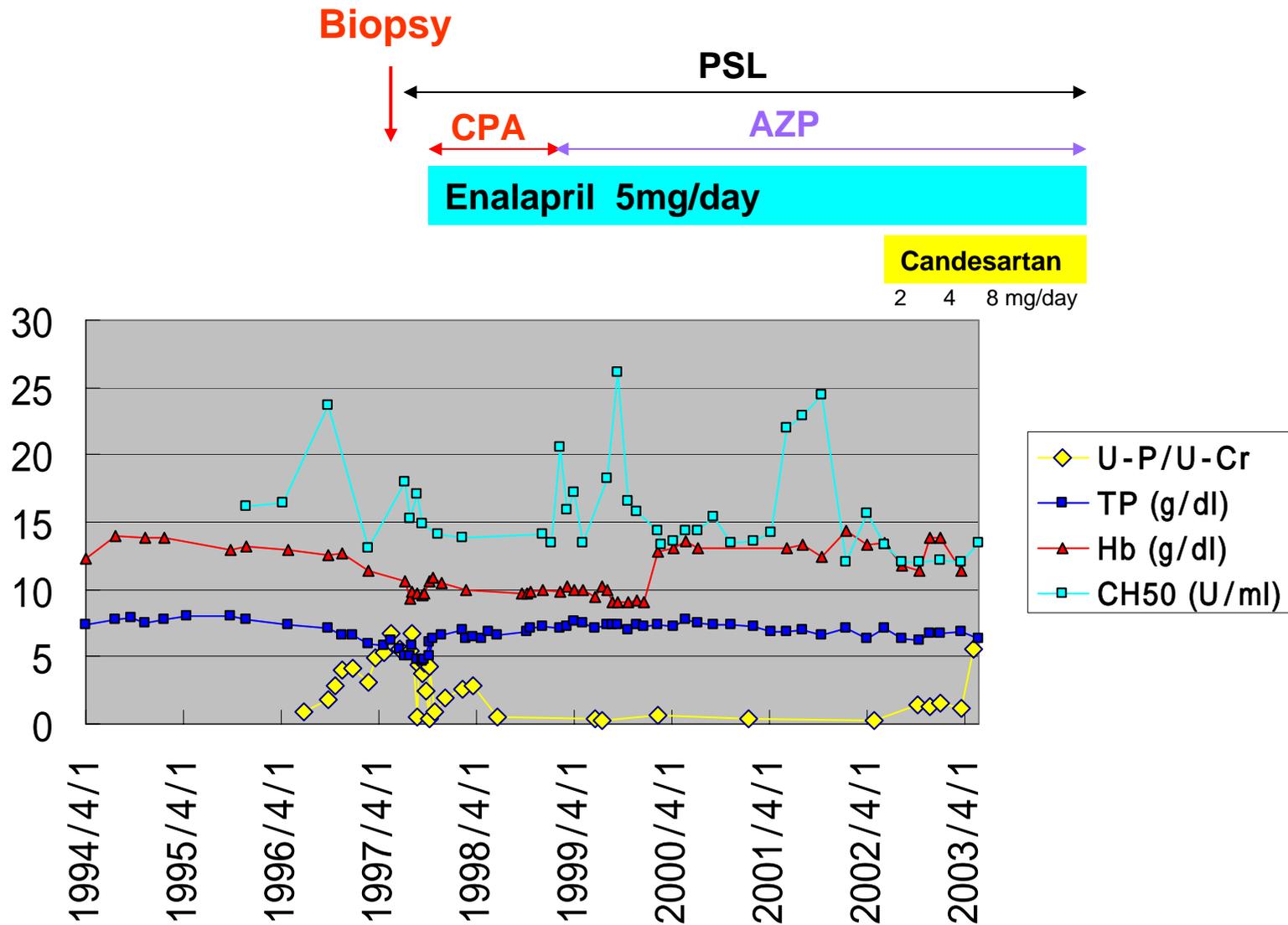
Enalapril 5mg/day

2 4 8 mg/day

Candesartan



血清補体価の推移



現在の検査データ

Urinalysis

| | |
|--------------|-----------------|
| pH | 7.5 |
| protein | (2+) (1.6g/day) |
| glucose | (-) |
| occult blood | (1+) |
| U-P/U-Cr | 1.95 |

CBC

| | |
|------|------------------------------|
| WBC | 6000/ μ l |
| RBC | 3.44×10^6 / μ l |
| Hgb | 11.4 g/dl |
| Hct | 35.0 % |
| Plt | 22.1×10^4 / μ l |
| MCV | 102 μ^3 |
| MCH | 33.1 pg |
| MCHC | 32.4 % |

Blood chemistries

| | | | |
|--------|-----------|-----|------------|
| TP | 6.3 g/dl | BUN | 7.8 mg/dl |
| Alb | 3.7 g/dl | Cre | 0.80 mg/dl |
| T-CHOL | 259 mg/dl | UA | 4.1 mg/d |
| GOT | 12 IU/l | Na | 141 mEq/l |
| GPT | 8 IU/l | K | 4.3 mEq/l |
| ALP | 93 IU/l | Cl | 103 mEq/l |
| ZTT | 3.4 U | Ca | 4.5 mEq/l |
| TTT | 0.4 U | P | 3.7 mg/dl |
| T-Bil | 0.4 mg/dl | | |
| -GTP | 7.8 IU/l | | |

Serology

| | |
|------------------|--------------------|
| IgG | 948 mg/dl |
| IgA | 236 mg/dl |
| IgM | 120 mg/dl |
| IgE(RIST) | 5.0 IU/ml |
| CH50 (通常採血;血清) | 13.9 U/ml (25-48) |
| C3 (通常採血;血清) | 124 mg/dl (84-151) |
| C4 (通常採血;血清) | 20 mg/dl (17-40) |
| CH50 (EDTA採血;血漿) | 14.0 U/ml (25-48) |
| C3 (EDTA採血;血漿) | 113 mg/dl (84-151) |
| C4 (EDTA採血;血漿) | 17 mg/dl (17-40) |

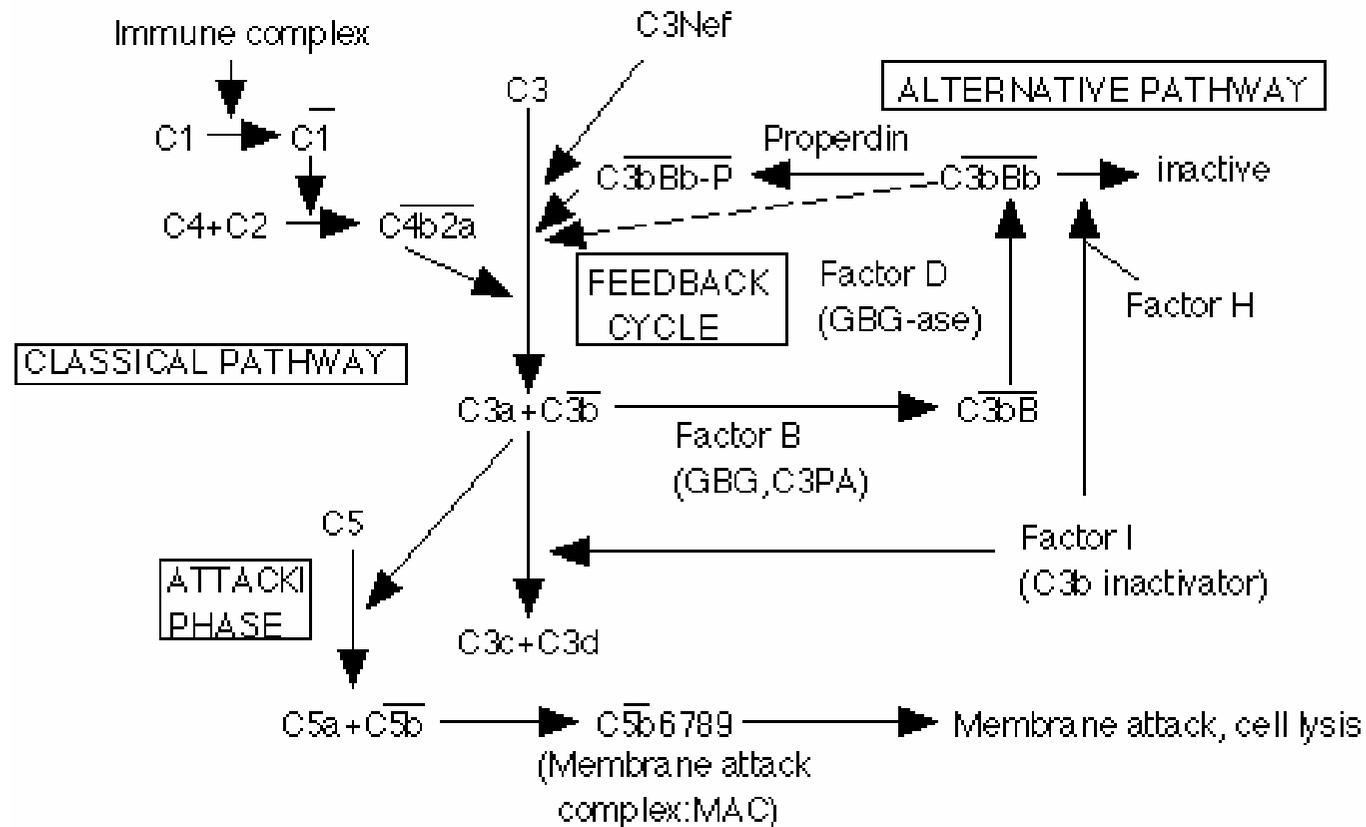
Immunology

| | |
|-----|-----|
| ANA | (-) |
|-----|-----|

問題点

1. ARB増量して、蛋白尿減らなければ今後どうするか？他のARB (ディオバン・ミカルディス)などへの変更は？また、ACEiの変更は？ACEi + ARBは蛋白尿減少効果あり、また、予後も改善するとの報告がある。また、最近Fish oilが再び効果ありと。
現在、レニベース5mg/1 × , プロプレス8mg/1 × , **ニューロタン 25mg/1 × , エパデールS(600mg)3cap/3 ×** , ピロアン150mg/3 × , バファリン81mg/1 × , メバロチン10mg/1 × , プレドニン5mg/1 × , イムラン50mg/1 × 行っていて、蛋白尿(3+)から(2+)へ減った。
2. 今後、蛋白尿増えれば再腎生検は考えるべきか？
3. ステロイド増量あるいはパルス、他の免疫抑制剤の使用は？
4. 低補体血症の原因は？HCV(-)、HSPN, IgA腎症なら低くならない。Cold activationかC9欠損症か？
5. IgA腎症とSchonlein-Henoch紫斑病との異同は？

補体活性経路



Scheme of complement activation pathway in human glomerulonephritis

Similarities of IgAN and HSPN

by Davin JC et al, Kidney Int 59:823-834, 2001

Clinical features

- More frequent in male
- Gross hematuria simultaneous to a respiratory infection
- Frequent evolution to chronic renal insufficiency
- Relapse after transplantation

Histology

- Predominant mesangial IgA1 deposits
- Electron dense deposits in the mesangium
- Mesangial proliferation
- Cutaneous IgA deposits

IgA immunological abnormalities

- Abnormal IgA1 glycosylation pattern
- Increased IgA plasma levels
- Increased IgA1 plasma levels
- Increased polymeric IgA plasma levels
- Circulating IgA-containing complexes
- Increased IgA synthesis by B lymphocytes

Other immunological abnormalities

- Reduced function of the reticuloendothelial system
- Low grade complement activation
- High IgE plasma levels
- High incidence of C4B null phenotype
- Increased TNF- and IL-1 urinary excretion
- Abnormalities of mucosal barriers
 - Increased intestinal permeability to ⁵¹Cr EDTA
 - Increased long carbon monoxide diffusion
- Coagulation abnormalities
 - Intact cross-linked fibrin (XFb)
 - Increased von Willebrand factor plasma levels

Differences between IgAN and HSPN

| | IgAN | HSPN |
|--|--------|-------|
| Clinical features | | |
| Extra-renal symptoms | - | + |
| Age at onset | > 15y | < 15y |
| Nephritic/nephrotic syndrome | + / - | + + + |
| Risk of chronic renal failure (CRF) | + | + + |
| Hypersensitivity | - | + |
| Secondary forms | + + | + / - |
| Histology | | |
| Endocapillary proliferation | + / - | + + |
| Epithelial crescents | + / - | + + |
| Perivascular glomerular IgA | + / - | + + |
| Subepithelial/subendothelial dense deposits | + / - | + + |
| Increased lambda/kappa ratio | + | - |
| Fibrin deposits | + / - | + + |
| Circulatory IgA abnormalities | | |
| IgA-containing complexes size | 7S-19S | > 19S |
| Other blood immunologic abnormalities | | |
| High IgE plasma levels | + | + + |
| High eosinophil cationic protein (ECP) plasma levels | - | + |