
原発性細菌性腹膜炎に急性腎障害を合併し 末期腎不全に至った MELAS の 1 例

田村啓成、土田聡子、野口篤子、大谷 浩[※]、高橋 勉
秋田大学大学院医学系研究科小児科学、秋田組合総合病院腎内科[※]

Irreversible acute renal failure in MELAS with spontaneous bacterial peritonitis

Hiroaki Tamura, Satoko Tsuchida, Atsuko Noguchi, Hiroshi Otani[※],
and Tsutomu Takahashi

Department of Pediatrics, Akita University School of Medicine,
Department of Nephrology, Akita Kumiai General Hospital[※]

<はじめに>

原発性細菌性腹膜炎は根治療法として腹腔内への外科的介入が無効な細菌性腹膜炎と定義され¹⁾、代表的な病態として非代償性肝硬変の合併症である spontaneous bacterial peritonitis (SBP) と小児期の特発性ネフローゼ症候群に合併する細菌性腹膜炎が挙げられる。非代償性肝硬変、特発性ネフローゼ症候群とも細菌性腹膜炎と急性腎障害発症の間に関連性が示唆されており、その本態は急性尿細管壊死に代表される急性尿細管障害とされる^{2) 3) 4)}。

Mitochondrial encephalomyopathy with lactic acidosis and stroke-like episodes (MELAS) は脳卒中様症状を主徴とするミトコンドリア病を代表する病態であり、その 80% 以上に mutant mtDNA (A3243G) を認める⁵⁾。同一細胞内の mutant mtDNA と正常 mtDNA との共存を heteroplasmy といい、ミトコンドリア病においては各臓器 / 組織の heteroplasmy の進行度に応じた多様な合併症を認めるが、腎合併症は比較的稀とされ、慢性尿細管障害や持続蛋白尿など緩徐に進行する合併症が大部分を占める。今回、我々は原発性細菌性腹膜炎を発症した MELAS の症例を経験した。経過中に腎障害を合併し、急速に末期腎不全に至った。発症契機として原発性細菌性腹膜炎との関連を、またその非特異的な経過にミトコンドリア機能障害との関連を推測し、いくつかの解析から知見を得たので報告する。

<症例>

症例：18 歳男性

既往歴：8 歳時発症の MELAS (mtDNA 3243A → G) で当科フォロー中。神経学的退行顕著で寝たきり状態。会話不能だが若干の意思疎通は可能。年数回の頻度で肺炎など感染症を契機に

入退院を繰り返していた。感染時に一過性の軽度肝機能障害の既往があるが、肝硬変は認めていない。また腎機能低下を指摘されたことはない。

現病歴（図 1、2）：平成 21 年 9 月 4 日、急性肺炎を契機に入院した。入院時の肝機能および腎機能は正常。セフトリアキソン投与により肺炎は速やかに治癒したが、その後発熱とともに炎症反応の再上昇を認め、複数の抗生剤治療（パニペネム / ベタミプロン、メロペネム、ミノサイクリン）に抵抗性の炎症反応が持続した。また同時期に出現した水様性下痢やイレウスなどの腹部症状が遷延した。第 15 病日頃より腹壁の硬化所見、第 20 病日頃より腹水が出現、第 28 病日より尿量減少と急激な腎機能低下を認めた。第 30 病日には無尿となり、代謝性アシドーシスのコントロールが困難となったため第 31 病日に持続血液濾過透析（CHDF）導入となった。CHDF 導入後、代謝性アシドーシスは改善したが、種々の抗生剤治療（タゾバクタム / ピペラシリン、メロペネム、セフトジジム）に抵抗性の炎症反応は持続した。著明な腹水貯留と筋性防御の存在が否定できないことから腹膜炎の診断のため第 40 病日に腹腔穿刺施行し腹水を採取した。採取された腹水は黄濁しており、腹水中の多核白血球数が $10,500/\mu\text{l}$ と SBP の診断基準を満たしたことから原発性細菌性腹膜炎と診断した。同時に採取した腹水および血液培養は陰性であった。原発性細菌性腹膜炎の診断後、抗生剤治療にクリンダマイシンを併用したところ炎症反応は速やかに陰性化、第 47 病日に再度採取した腹水中の多核白血球数も $2,200/\mu\text{l}$ と改善を認めた。その後腹水は漸減し、第 55 病日にエコー上で腹水消失を確認した。腹膜炎治癒後も無尿状態は持続し、CHDF の継続を必要とした。遷延する腎不全の原因検索のため第 57 病日にエコーガイド下で腎生検を施行した。腎生検の結果（下記参照）より本症例の腎不全は不可逆性と考えられ、将来的な在宅管理への家族の強い希望があったことから第 68 病日に腹膜透析（PD）への移行のため PD カテーテルを留置した。腹膜炎治癒から約 1 ヶ月経過した第 75 病日より透析療法を段階的に CHDF から PD に移行し、第 80 病日に PD へ完全移行した。PD は在宅管理を念頭におき自動腹膜透析機（マイホームびこ）を用いた APD を導入し、透析 / 除水効果は十分であった。第 85 病日頃より中心静脈カテーテル感染による治療抵抗性の菌血症が持続した。感染の増悪と共にアシドーシスのコントロールが困難となったが、CHDF の再導入については家族が希望されなかった。種々の治療に反応なく、第 100 病日に永眠された。

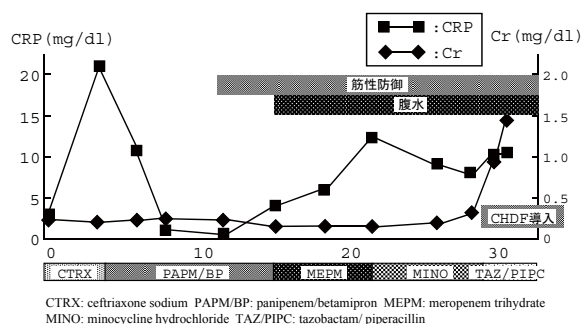


図 1. CHDF 導入前の臨床経過

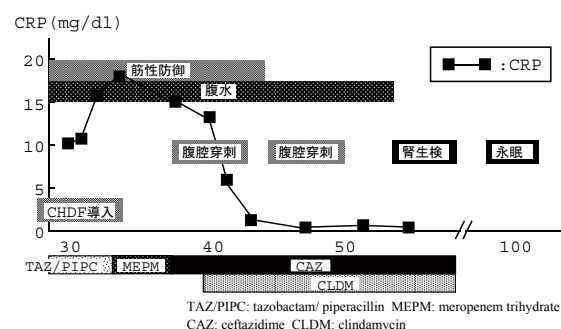


図 2. CHDF 導入後の臨床経過

<結果>

腎病理像 (図 3A-E) :

腎実質において壊死 / 硬化が進行した糸球体と比較的形態が保たれている糸球体が混在して認められた。びまん性の尿細管間質障害を認め、尿細管所見として高度の近位 / 遠位尿細管の萎縮と拡張、尿細管細胞の脱落、間質所見として単核球主体の高度の細胞浸潤および線維化を認めた。電顕像で近位尿細管細胞における異常ミトコンドリアの著明な増殖を認めた。増殖したミトコンドリアはサイズや形態が不均一であり、一部にクリステの膨化が観察された。また糸球体基底膜細胞および遠位尿細管細胞におけるミトコンドリアの増殖をほとんど認めなかった。

腎免疫染色像 (図 3F) :

抗ミトコンドリア抗体による患者腎組織の免疫染色をおこなった。近位尿細管細胞に局在する染色が認められた。

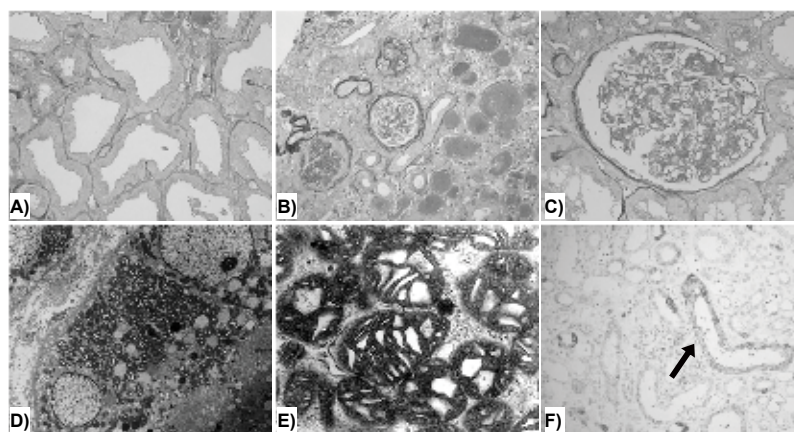


図 3. 腎病理像

- A) 近位尿細管細胞の萎縮と拡張および脱落を認める (PAS 染色、× 400)。
- B) 壊死 / 硬化の進行した糸球体周囲に尿細管の壊死と単核球主体の細胞浸潤を認める (PAS 染色、× 100)。
- C) 比較的形態が保たれている糸球体の存在を認める (PAS 染色、× 400)。
- D) 近位尿細管細胞にサイズの不均一なミトコンドリアの著明な増殖を認める (電顕像)。
- E) 変形、肥大したミトコンドリア。一部に cristae の肥厚を認める (電顕像)。
- F) 抗ミトコンドリア抗体による近位尿細管細胞の染色を認める (矢印)。

患者組織における mtDNA 定量測定 (表 1) :

患者腎組織、心室中隔組織、および腎機能正常であった他の MELAS の患者の腎組織をコントロールとして、各組織中の wild type mtDNA と mutant mtDNA (A3243G) を real time PCR で定量測定した。それぞれの組織における mutant mtDNA の占める割合は患児の腎組織では 91.98%、一方患児の心室中隔およびコントロールの腎組織ではそれぞれ 85.80%、76.24% であった。

表 1. 各組織における mtDNA の定量測定

	wild type [copies/1ng DNA]	mutant (A3243G) [copies/1ng DNA]	mutant ratio (%)
renal tissue	3.34E+05	3.83E+06	91.98
ventricular septum	5.28E+05	3.19E+06	85.80
control renal tissue	2.96E+06	9.50E+06	76.24

<考察>

原発性細菌性腹膜炎は非代償性肝硬変の合併症である SBP と小児期の特発性ネフローゼ症候群に合併する細菌性腹膜炎が代表的な病態である。SBP は肝硬変患者の生命予後に大きく影響する合併症とされ^{2) 3) 4)}、特発性ネフローゼ症候群における細菌性腹膜炎はステロイド抵抗性や頻回再発型など小児の難治性ネフローゼ症候群で好発する重篤な細菌感染症とされる^{6) 7) 8) 9)}。原発性細菌性腹膜炎のリスクファクターとしては低蛋白血症や低蛋白腹水、それらに引き続く免疫力低下などが挙げられ^{1) 4) 7) 8) 9) 10)}、本症例においても低蛋白血症、原病や低蛋白血症による免疫低下状態、低蛋白腹水、消化器症状遷延による腸管の透過性亢進など腹膜炎発症のリスクファクターの存在は明らかであった。原発性細菌性腹膜炎は本症例のような低蛋白血症、免疫不全状態、遷延する腹水貯留状態などのリスクファクター下では肝硬変やネフローゼ症候群の背景無しに十分発症し得る病態であると考えられた。

SBP は尿細管障害を主態とする急性腎障害を高頻度に合併し、その機序はサイトカインや vasodilator の関与による腎有効動脈血流量の減少によるものと推測されている^{2) 11)}。また小児のネフローゼ症候群においても細菌性腹膜炎と尿細管障害による急性腎不全発症の関連を示唆する報告がある¹²⁾。本症例における急性腎障害は病理組織上で高度の尿細管障害所見を認め、腎虚血による急性尿細管障害が本態であると考えられた。腹水の出現と腎機能低下の時期がほぼ同時期であることから本症例における急性腎障害の機序として SBP における急性腎障害と同様にサイトカインや vasodilator の関連による腎血流量低下持続による尿細管障害から末期腎不全に至ったものと推測された。また電顕像における近位尿細管細胞中のミトコンドリアの増殖や形態異常は興味深い所見であり、不可逆的な腎不全に至った本症例の経過と原病である MELAS との関連は否定できないと考えられた。

MELAS の腎合併症の報告は無症候性血尿や蛋白尿を呈する慢性糸球体腎炎から巣状分節性糸球体硬化症^{13) 14)}、ATN に起因する可逆性の急性腎不全¹⁵⁾、慢性腎不全の経過で末期腎不全に至った報告^{16) 17)} など多彩である。また腎病理組織像における障害部位も、糸球体、尿細管、間質など多岐に渡る。MELAS を含めミトコンドリア病では異常ミトコンドリアの heteroplasmy の進行した臓器 / 組織から有症化する特性があり、腎合併症における臨床症状 / 病理組織像の多様性もこの特性によるものと考えられる。本症例において認められた間質の線維化は慢性的な腎障害を示唆する所見と考えられ、今回のエピソード以前からの MELAS による潜在的な腎合併

症の存在を推測させた。本症例において細菌性腹膜炎による腎障害以外に潜在的な慢性腎障害も経過に関与した可能性が十分にあるものと考えられた。

ミトコンドリア病におけるミトコンドリアの変化として形態異常や増殖を示す報告は多い⁵⁾^{15) 18)}。heteroplasmy が進行し、有症化した臓器 / 組織を中心に認められる所見とされるが、逆に特定の臓器 / 組織におけるミトコンドリアの形態異常や増殖はその臓器 / 組織における heteroplasmy の進行を示す所見とも考えられる。本症例の腎組織電顕像においてはミトコンドリアの形態異常や増殖が近位尿細管細胞に局限され、糸球体内皮細胞や遠位尿細管細胞におけるミトコンドリアの異常はほとんど認めなかった。また抗ミトコンドリア抗体による免疫染色像でも近位尿細管に局限された染色を認め、組織単位における異常ミトコンドリアの増殖が間接的に証明された。この近位尿細管細胞におけるミトコンドリアの異常が近位尿細管における機能障害や再生能低下を引き起こし、本症例の臨床経過における急速な腎不全進行および不可逆的变化に関与した可能性は否定できないと考える。

ミトコンドリア病において heteroplasmy の進行度を数値化して有症化の閾値を示した報告はない。我々はリアルタイム PCR により腎組織における正常 mtDNA と mutant mtDNA を定量することで heteroplasmy の進行度の数値化を試みた。患児腎組織における mutant mtDNA ratio は 91.98%、腎機能正常であった MELAS の患者腎組織における mutant mtDNA ratio は 76.24% と大きな差を認め、腎の有症化に伴った mutant mtDNA ratio の増加を確認した。一方でミトコンドリア病における腎合併症は多彩であり、その臨床像ごとに異常ミトコンドリアの腎組織内の異なる局在が予想される。本症例でも異常ミトコンドリアが近位尿細管細胞に局在しており、腎組織全体の mutant mtDNA ratio からミトコンドリア病における普遍的な腎有症化の閾値を論ずるのは難しいと考えられる。また機能的に正常であった MELAS 患者の腎組織と患児の心室中隔組織における mtDNA ratio が 76.24%、85.80% と高値を示したことは、様々な臓器における潜在的な heteroplasmy の進行の存在を示唆するものであり、ミトコンドリア病においては臨床的に無症状であっても急速な有症化に注意が必要である。

本症例のように肝硬変やネフローゼ症候群を背景としない場合でも低蛋白血症、免疫不全状態において腹膜炎症状を認めた場合は原発性細菌性腹膜炎の可能性が否定できず、迅速な診断が必要である。また細菌性腹膜炎の診断が確定した場合は尿細管障害を主態とした急性腎障害の合併に留意すべきである。さらに本症例は MELAS によるミトコンドリアの機能障害による慢性的な腎障害と尿細管におけるミトコンドリア異常が不可逆的な腎不全に至った経過に関与したことが推測され、MELAS を含めたミトコンドリア異常症の診療にあたっては腎の予備能および回復能が低下している可能性があることに留意するべきであると考えられた。

文 献

- 1) Such J, Runyon BA. : Spontaneous bacterial peritonitis. Clin Infect Dis 27 : 669-674, 1998.
- 2) Follo A, Llovet JM, Navasa M, et al. : Renal impairment after spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis: incidence, clinical course, predictive factors and prognosis. Hepatology 20 : 1495-1501, 1994.
- 3) Runyon BA. : Spontaneous bacterial peritonitis: An explosion of information. Hepatology 8 : 171-175, 1988.
- 4) Andreu M, Sola R, Sitges-Serra A, et al. : Risk factors for spontaneous bacterial peritonitis in cirrhotic patients with ascites. Gastroenterology 104 : 1133-1138, 1993
- 5) Iizuka T, Sakai F. : Pathogenesis of stroke-like episodes in MELAS: analysis of neurovascular cellular mechanisms. Curr Neurovasc Res 2 : 29-45, 2005.
- 6) No authors listed. : Minimal change nephrotic syndrome in children: deaths during the first 5 to 15 years' observation. Report of the International Study of Kidney Disease in Children. Pediatrics 73 : 497-501, 1984.
- 7) Feinstein EI, Chesney RW, Zelikovic I. : Peritonitis in childhood renal disease. Am J Nephrol 8 : 147-165, 1988.
- 8) Hingorani SR, Weiss NS, Watkins SL. : Predictors of peritonitis in children with nephrotic syndrome. Pediatr Nephrol 17 : 678-682, 2002.
- 9) Soeiro EM, Koch VH, Fujimura MD, et al. : Influence of nephrotic state on the infectious profile in childhood idiopathic nephrotic syndrome. Rev Hosp Clin Fac Med Sao Paulo 59 : 273-278, 2004.
- 10) Runyon BA. : Low-protein-concentration ascitic fluid is predisposed to spontaneous bacterial peritonitis. Gastroenterology 91 : 1343-1346, 1986.
- 11) Navasa M, Follo A, Filella X, et al. : Tumor necrosis factor and interleukin-6 in spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis: relationship with the development of renal impairment and mortality. Hepatology 27 : 1227-1232, 1998.
- 12) Runyon BA, Antillon MR, Akriviadis EA, et al. : Bedside inoculation of blood culture bottles with ascitic fluid is superior to delayed inoculation in the detection of spontaneous bacterial peritonitis. J Clin Microbiol 28 : 2811-2812, 1990.
- 13) Mochizuki H, Joh K, Kawame H, et al. : Mitochondrial encephalomyopathies preceded by de-Toni-Debré-Fanconi syndrome or focal segmental glomerulosclerosis. Clin Nephrol 46 : 347-352, 1996.
- 14) Kurogouchi F, Oguchi T, Mawatari E, et al. : A case of mitochondrial cytopathy

-
- with a typical point mutation for MELAS, presenting with severe focal-segmental glomerulosclerosis as main clinical manifestation. *Am J Nephrol* 18 : 551-556, 1998.
- 15) Hsieh F, Gohh R, Dworkin L. : Acute renal failure and the MELAS syndrome, a mitochondrial encephalomyopathy. *J Am Soc Nephrol* 7 : 647-652, 1996.
- 16) 渡辺緑子、中田敦博、高橋純子、他：慢性腎不全を合併し長期 CAPD を施行したミトコンドリア脳筋症（MELAS）の母子例、*透析会誌* 37 : 151-156、2004
- 17) 荒木義則、横澤正人、星井桜子：腹膜透析を導入した MELAS の 1 女児例、*日児腎誌* 18 : 1-4、2005
- 18) Hirano M, Konishi K, Arata N, et al. : Renal complications in a patient with A-to-G mutation of mitochondrial DNA at the 3243 position of leucine tRNA. *Intern Med* 41 : 113-118, 2002.