
黄色ブドウ球菌による骨髄炎罹患後に 急性腎不全を併発した1例

小澤政豊、大谷 浩、後藤博之、多田光範、涌井秀樹*、高橋直人*
秋田厚生医療センター 腎臓内科、秋田大学 第三内科*

A case of acute kidney injury after osteomyelitis associated with Staphylococcus infection

Masatoyo Ozawa, Hiroshi Ohtani, Hiroyuki Goto, Mutsunori Tada,
Hideki Wakui*, Naoto Takahashi*
Department of Hematology, Akita Kousei Medical Center,
Department of Hematology, Nephrology, and Rheumatology,
Akita University Graduate School of Medicine*

<緒言>

近年、糸球体にIgAの沈着を伴う感染関連糸球体腎炎の報告が散見されるが、予後は必ずしも良好では無く、ステロイドの有効性は明らかではない。今回我々は、左下肢骨髄炎に合併したIgA優位沈着性感染関連糸球体腎炎 (IgA-dominant infection-related glomerulonephritis: IgA-IRGN) において、ステロイド治療により血液透析を離脱できた症例を経験したので報告する。

<症例>

患者：52歳、男性。

主訴：尿量低下

既往歴：20歳頃より糖尿病

家族歴・生活歴：特記事項なし

現病歴：X年7月下旬、運動後に左足部に疼痛が出現し、痛みが増強するため近医整形外科を受診。左足遅発性骨髄炎と診断され当院整形外科へ紹介。左第3中足骨基部周囲に2cm大の軟部組織欠損と排膿を認め、手術によりデブリドマンを施行。術後3日目より無尿となり、Cre値が0.66mg/dLより6.64mg/dLまで上昇したため腎臓内科へ紹介。急性腎不全に対する精査加療目的に、同日当科へ転科となった。

入院時現症：血圧 182/106mmHg、心拍数 75bpm、体温 36.2℃、肝脾腫なし、リンパ節腫脹なし、全身浮腫著明。

入院時検査所見 (表1)：

血算はWBC 11,400/ μ Lと高値、Hb 9.7g/dLと低値であり、生化学はTP 5.0g/dL、Alb 1.6g/

dLと低値、BUN 46.5mg/dL、Cre 6.64mg/dL、尿酸 7.1mg/dL、HbA1c 10.9%と高値であった。血清はCRP 5.76mg/dL、IgA 750mg/dLと高値であり、無尿改善後の尿検査では蛋白定量17.3g/gCrと大量の尿蛋白を認め、潜血3+、尿糖3+、RBC>100/HPF、WBC>100/HPF、細菌3+であった。

胸部X線写真：心胸郭比 52%、両側に軽度うっ血を認める。胸水なし。

心電図：心拍数 80回/分、洞調律。

腎生検組織所見：

表1 入院時検査所見

<尿検査>		<生化学>		<血清>	
比重	1.021	TP	5.0 g/dL	CRP	5.76 mg/dL
pH	6.0	Alb	1.6 g/dL	IgG	859 mg/dL
Protein	17.3 g/gCr	BUN	46.5 mg/dL	IgA	750 mg/dL
Blood	3+	Cre	6.64 mg/dL	IgM	41 mg/dL
Glucose	3+	UA	7.1 mg/dL	C3	114.0 mg/dL
RBC	> 100 /HPF	Na	132 mEq/L	C4	51.0 mg/dL
WBC	> 100 /HPF	K	4.1 mEq/L	CH50	> 60.0 U/mL
細菌	3+	Cl	99 mEq/L	ANA	< 40
<血算>		Ca	7.2 mg/dL	Procalcitonin	0.5 ng/mL
WBC	11,400 / μ L	P	6.1 mg/dL	MPO-ANCA	< 1.5 U/mL
RBC	318×10^4 / μ L	Glu	122 mg/dL	PR3-ANCA	< 1.5 U/mL
Hb	9.7 g/dL	HbA1c	10.9 %	抗GBM抗体	< 3.0 U/mL
Ht	27.9 %			血清免疫電気泳動 M蛋白 (-)	
MCH	30.5 pg			HBsAg	(-)
MCV	87.8 fL			HCVAb	(-)
Plt	19.9×10^4 / μ L				

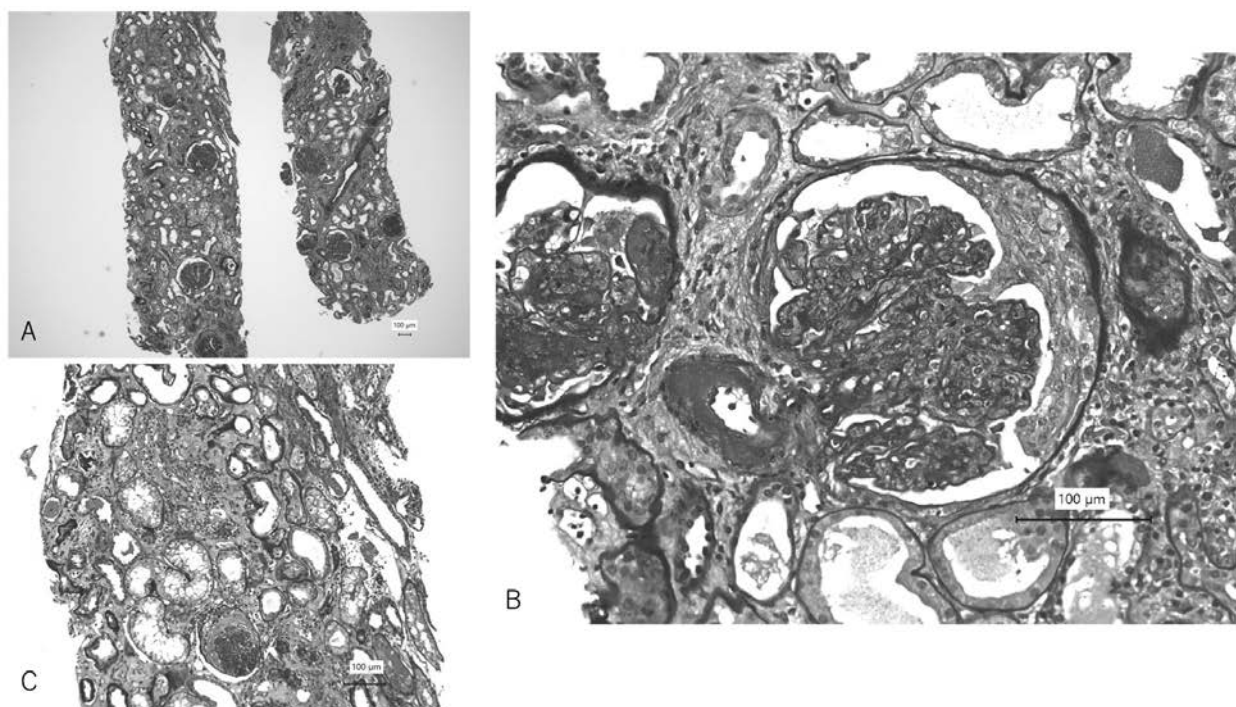


図1 腎生検

- A 腎生検（光顕像PAS×40）弱拡大で、びまん性に高度の管内細胞増殖性病変を認める。
 B 腎生検（光顕像PAS×200）強拡大で、管内細胞増殖性病変を認める。内皮下腔は拡大し、基底膜の二重化を認める。
 C 腎生検（光顕像PAS×100）尿管細胞の軽度脱落と、間質にリンパ球の浸潤を軽度認める。

光顕所見：びまん性に高度の管内細胞増殖性病変を認める（図1 A）。内皮下腔は拡大し、基底膜の二重化を認める（図1 B）。尿細管細胞の軽度脱落と、間質にリンパ球の浸潤を軽度認める（図1 C）。

蛍光抗体法所見：メサンギウム領域に、顆粒状にC 3およびIgA優位の沈着を認める（図2）。

電子顕微鏡所見：上皮下にデポジットを認める（図3）。

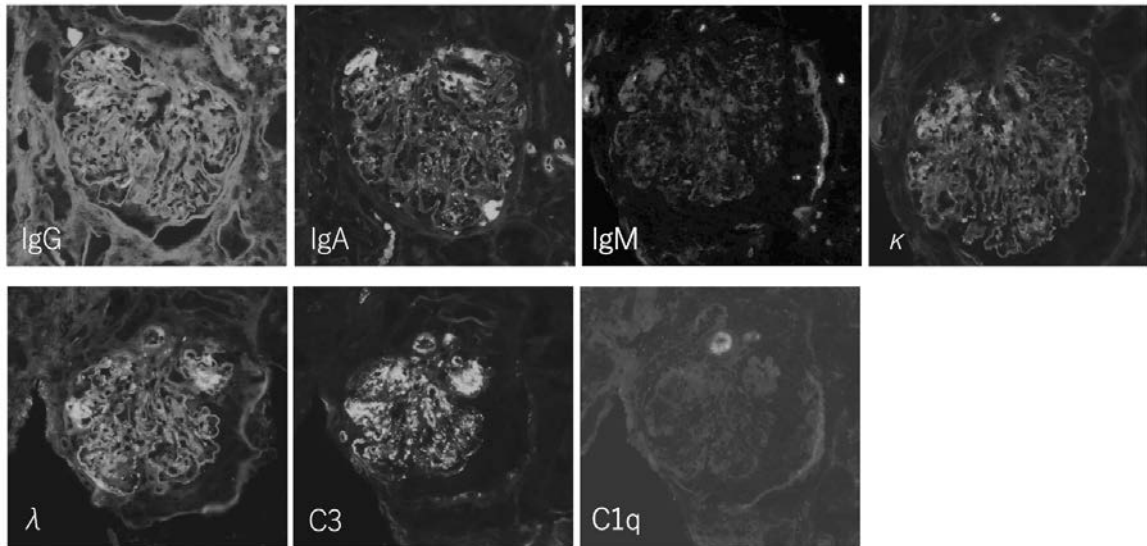


図2 腎生検（蛍光抗体法）
メサンギウム領域に、顆粒状にIgAおよびC 3優位の沈着を認める。

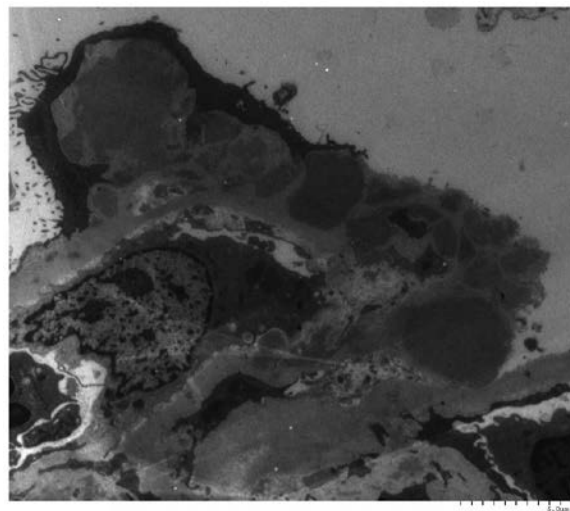


図3 腎生検（電子顕微鏡所見）
上皮下にデポジットを認める。

入院後経過（図4）：

左足根骨骨髓炎に対するデブリドマン手術後3日目より無尿となった経過から、感染関連糸球体腎炎（infection-related glomerulonephritis：IRGN）を疑い、第7病日に腎生検を施行した。光顕所見では、びまん性に高度の管内細胞増殖性病変を認め、内皮下腔の拡大や基底膜の二重化を認めた。また、尿細管細胞の軽度脱落と、間質にリンパ球の浸潤を認めた。蛍光抗体法所見は、メサンギウム領域に顆粒状にC 3およびIgA優位の沈着を認め、電子顕微鏡所見は上皮下にデポジット

を認めた。上記の腎生検所見より、IgA優位沈着性感染関連糸球体腎炎（IgA-dominant infection-related glomerulonephritis : IgA-IRGN）と診断した。

手術時の創部培養よりMSSAが検出された為、感受性を考慮し第1病日よりTAZ/PIPC 4.5g、1日2回点滴静注による抗生剤治療を継続した。また、利尿剤投与への反応は不良で無尿が改善しないため、同じく第1病日より血液透析を開始した。

抗生剤治療により感染コントロールが良好となった後も無尿が持続するため、管内増殖性病変の改善を目的に第10病日よりm-PSL 500mgによるステロイドパルス療法を3日間施行し、PSL 40mg/dayよりステロイド剤投与を開始した。その後も無尿が持続したが、入院後4週を経過した頃より500ml/day前後の尿流出を認めるようになり、さらに入院後6週頃には1,500ml/day前後まで尿量は改善した。尿量の改善と共に腎機能も血液透析導入時のCre 13.5mg/dLより5 mg/dL台へ改善した為、第54病日をもって血液透析より離脱した。血液透析より離脱後も腎機能は悪化せず、第61病日をもって退院とした。

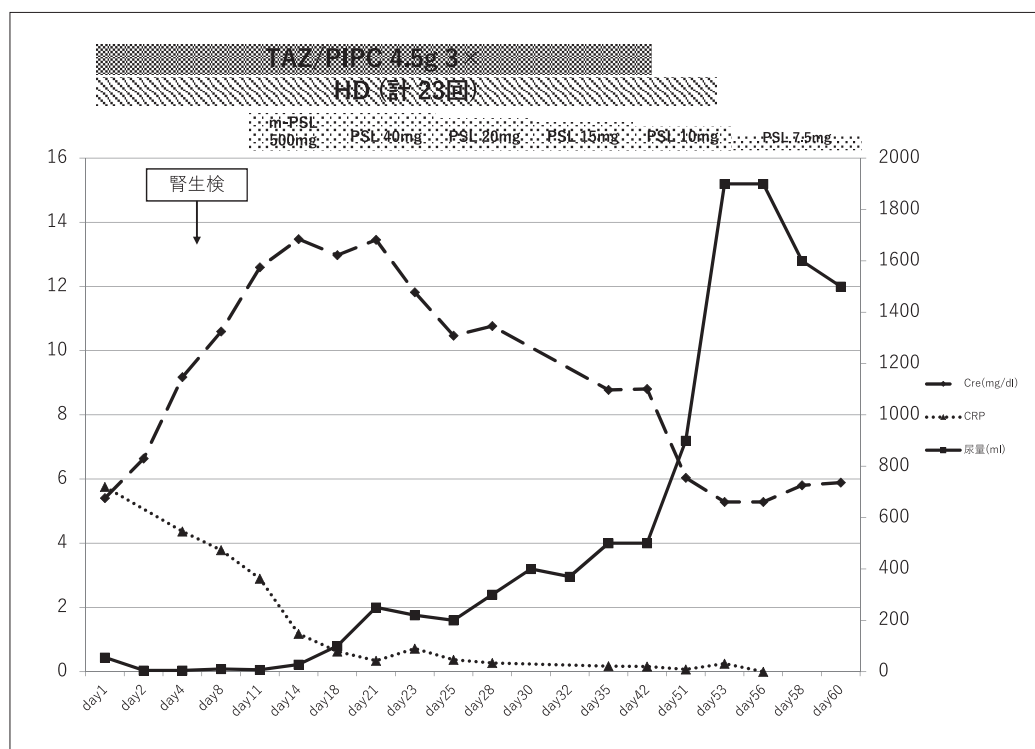


図4 入院後の経過

第1病日より血液透析を開始した。また、培養より検出したMSSAの感受性より、TAZ/PIPC投与を継続した。第7病日に腎生検を施行し、IgA-IRGNと診断した。第10病日よりステロイド療法を開始し、治療により尿量は改善した。第54病日をもって透析より離脱し、症状増悪せず第61病日をもって退院した。

<考察>

感染症を基礎とした免疫応答により発症する糸球体腎炎は、かつては小児期における溶連菌感染後糸球体腎炎（poststreptococcal Acute glomerulonephritis: PSAGN）が大半を占めたが、近年は高齢者や易感染性者での発症が大半を占め、感染関連糸球体腎炎（infection-related glomerulonephritis: IRGN）と総称されている。腎炎の発症時には感染症が治癒していることが

多いPSAGNと異なり、IRGNでは感染症が遷延することも多いため、腎予後は必ずしも良好ではない¹⁾。

IRGNの発症機序は、循環性免疫複合体の糸球体沈着などの仮説があるが、正確なメカニズムは完全には解明されていない¹⁾。発生率は先進国では10万人当たり2人程度と推定されており²⁾、起因菌はMRSAやMSSAが多く認められる^{3,4)}。

NasrらはIRGNの診断基準について、①腎炎発症前あるいは発症時における感染症の存在、②低補体血症、③腎生検組織における管内増殖性糸球体腎炎像、④蛍光抗体法でC3優位沈着所見、⑤電子顕微鏡でhump様の上皮デポジットの存在、の5項目中、3項目以上を満たすものをIRGNと定義することを提唱しているが、我々の症例は、このうち①腎炎発症時の感染症の存在、③腎生検組織における管内増殖性糸球体腎炎像、④蛍光抗体法でのC3優位沈着所見、⑤電子顕微鏡でhump様の上皮デポジットの所見と4/5項目を満たしており、上記診断基準に合致していた。IRGNの臨床症状としてはネフローゼ、血尿、腎機能低下、低補体血症などが認められるが^{1,5)}、我々の症例でも急性腎不全により透析療法を要し、治療により尿量が改善した後に提出した尿検査においてネフローゼレベルの蛋白尿や血尿を認めており、IRGNの臨床像に矛盾しなかった。

IRGNに対する治療は抗生剤治療が基本となり、これまでに抗生剤単独による治療成功例が複数報告されている⁶⁻⁹⁾。一方、ランダム化前向き試験や後ろ向き試験によるステロイド剤使用の有効性は示されていないが¹⁾、抗生剤単独での治療抵抗例に対するステロイド療法成功例についても、これまでに複数報告がある¹⁰⁻¹²⁾。IRGNに対するステロイド治療は感染を悪化させるリスクがあるため、使用に際して十分な感染コントロールが必要となるが、我々の症例では感染コントロールが良好となった後も無尿が持続したため、管内増殖病変に対する治療としてステロイド剤を使用した。ステロイド剤投与開始後、透析より離脱可能となった経過より、管内増殖病変が改善された可能性が示唆された。ステロイド治療の有効性についてはエビデンスが無く、今後も検討が必要と考えられる。

近年IgAの沈着を伴うIRGN (IgA-IRGN) の報告が散見されるようになってきている。Nasrの報告ではIgA-IRGNはIRGNの17%に認められ、高齢者や糖尿病患者、悪性腫瘍治療中に多く¹³⁾、IgA-IRGNの33%がESRDに移行する¹³⁾。起因菌はMRSAが大部分を占め¹⁴⁻¹⁶⁾、IRGNと比較し予後は不良である¹⁶⁾。特にMRSA感染や、間質の線維化や尿細管の萎縮、また透析の必要性などが予後不良因子として示唆されている^{14,16)}。我々の症例では蛍光抗体法で糸球体へIgA優位の沈着を認める他、糖尿病合併や透析の必要性など腎予後不良となる因子が複数合致していた。本症例では透析離脱後も高度蛋白尿が持続していることから、今後も腎予後について注意深い観察が必要であると考えられた。

<結語>

骨髓炎に合併したIgA-IRGNにおいて、管内増殖性糸球体腎炎による無尿に対してステロイド治療を施行し、血液透析を離脱できた症例を経験した。IRGNに対するステロイド治療の有効性についてはエビデンスが無く、今後も検討が望まれる。

<COI開示>

本論文内容に関連し、発表者らに開示すべきCOI関連にある企業などはありません。

<文献>

- 1) Nasr SH, Radhakrishnan J, D'Agati VD: Bacterial infection-related glomerulonephritis in adults. *Kidney Int* 83(5) : 792-803, 2013.
- 2) Carapetis JR, Steer AC, Mulholland EK, et al. : The global burden of group A streptococcal diseases. *Lancet Infect Dis* 5(11) : 685-94, 2005.
- 3) Koyama A, Kobayashi M, Yamaguchi N, et al. : Glomerulonephritis associated with MRSA infection: a possible role of bacterial superantigen. *Kidney Int* 47(1) : 207-16, 1995.
- 4) Nasr SH, Fidler ME, Valeri AM, et al. : Postinfectious glomerulonephritis in the elderly. *J Am Soc Nephrol* 22(1) : 187-95, 2011.
- 5) Bu R, Li Q, Duan ZY, et al. : Clinicopathologic features of IgA-dominant infection-associated glomerulonephritis: a pooled analysis of 78 cases. *Am J Nephrol* 41(2) : 98-106, 2015.
- 6) Nasr SH, Markowitz GS, Whelan JD, et al. : IgA-dominant acute poststaphylococcal glomerulonephritis complicating diabetic nephropathy. *Human Pathology* 34(12) : 1235-41, 2003.
- 7) Erqou S, Kamat N, Moschos S, et al. : A 61 year diabetic man with methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus* septic arthritis and acute renal failure: a case of IgA-dominant postinfectious glomerulonephritis. *Nephrology (Carlton)* 17(8) : 780-1, 2012.
- 8) Long JA, Cook WJ : IgA deposits and acute glomerulonephritis in a patient with staphylococcal infection. *Am J Kidney Dis* 48(5) : 851-5, 2006.
- 9) Nagaba Y, Hiki Y, Aoyama T, et al. : Effective antibiotic treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*-associated glomerulonephritis. *Nephron* 92(2) : 297-303, 2002.
- 10) Chen YR, Wen YK : Favorable outcome of crescentic IgA nephropathy associated with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection. *Ren Fail* 33(1) : 96-100, 2011.
- 11) Pola E, Logroscino G, De Santis V, et al. : Onset of Berger disease after *Staphylococcus aureus* infection: septic arthritis after anterior cruciate ligament reconstruction. *Arthroscopy* 19(4) : E29, 2003.
- 12) Okuyama S, Wakui H, Maki N, et al. : Successful treatment of post-MRSA infection glomerulonephritis with steroid therapy. *Clin Nephrol* 70(4) : 344-7, 2008.

-
- 13) Nasr SH, D'Agati VD : IgA-dominant postinfectious glomerulonephritis: a new twist on an old disease. *Nephron Clin Pract* 119(1) : c18-25; discussion c6, 2011.
 - 14) Sakthirajan R, Dhanapriya J, Nagarajan M, et al. : Crescentic infection related glomerulonephritis in adult and its outcome. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 29(3) : 623-9, 2018.
 - 15) Lewis A, Ng MK, Lacey M, et al. : Anuric Acute Kidney Injury Due to Infection-related Glomerulonephritis Secondary to Foot Osteomyelitis. *Cureus* 11(4) : e4476, 2019.
 - 16) Miquelestorena-Standley E, Jaulerry C, Machet MC, et al. : Clinicopathologic features of infection-related glomerulonephritis with IgA deposits: a French Nationwide study. *Diagn Pathol* 15(1) : 62, 2020.