

新潟県病医誌

ISSN 0289-4173

新潟県立病院医学会誌

第59巻

平成23年3月

Medical Journal of Niigata Prefectural Hospital

Vol.59

March 2011

新潟県病医誌

Med.J. Niigata P.H.

新潟県立病院医学会

潰瘍性大腸炎に合併した慢性糸球体腎炎の二例

真家 絃一郎¹ 酒巻 裕一¹ 石川 紗織¹ 本間 則行¹ 松澤 純¹ 本間 照²
吉田 一浩³ 伊藤 由美³ 今井 直史³ 西 慎一³ 成田 一衛³ 大澤 豊⁴
上野 光博⁵

¹新潟県立新発田病院内科 ²済生会新潟第二病院消化器科 ³新潟大学医歯学総合研究科腎膠原病内科学分野 ⁴新潟臨港病院内科 ⁵上越教育大学保健管理センター

潰瘍性大腸炎 (UC) は腸管病変のみにとどまらず、多彩な腸管外病変を呈する疾患である。今回我々は、潰瘍性大腸炎に合併した慢性糸球体腎炎を二例経験した。症例 1 : 19 歳女性。15 歳時に UC と診断。検診で蛋白尿、血尿を指摘され当科を受診、経皮的腎生検を施行した。IgA 腎症、予後比較的不良群の診断で PSL を開始し、その後蛋白尿、血尿は消失した。症例 2 : 79 歳男性。53 歳時に UC と診断。ネフローゼ症候群の原疾患鑑別を目的に経皮的腎生検を施行し膜性腎症と診断、大腿骨頭壊死や糖尿病などの副作用の既往もあったため PSL は使用せず、ACE 阻害薬やスタチンによる保存的治療を選択し良好に経過した。両者とも比較的早期に腎生検が行われ、病理組織学的診断に基づき早期の治療介入を行うことができた。UC に伴う腸管外合併症として、多彩な腎疾患が報告されており、可能な限り腎生検を施行し原疾患を確定することが必要と考える。

キーワード：潰瘍性大腸炎、慢性糸球体腎炎、腎生検、IgA 腎症、膜性腎症

Two patients with chronic glomerulonephritis and ulcerative colitis

Koichiro Maie¹, Yuichi Sakamaki¹, Saori Ishikawa¹, Noriyuki Homma¹, Jun Matsuzawa¹, Terasu Homma², Kazuhiro Yoshida³, Yumi Ito³, Naofumi Imai³, Shinichi Nishi³, Ichiei Narita³, Yutaka Osawa⁴, and Mitsuhiro Ueno⁵

¹Division of Internal Medicine, Niigata prefectural Shibata Hospital, ²Division of Gastroenterology and Hepatology, Saiseikai Niigata Second Hospital, ³Department of Clinical Nephrology and Rheumatology, Niigata University Graduate School of Medical and Dental Sciences, ⁴Division of Internal Medicine, Niigata Rinko Hospital, and ⁵University Health Center, Joetsu University of Education

Ulcerative colitis (UC) causes not only intestinal but also various extra-intestinal lesions. In this study, we report 2 patients with chronic glomerulonephritis in the presence of UC. Case 1: A 19-year-old female. She was diagnosed with UC at the age of 15 years. A health checkup revealed proteinuria and hematuria, and the patient consulted our department. Percutaneous kidney biopsy was performed. Under a diagnosis of IgA nephropathy, with a relatively unfavorable prognosis, PSL therapy was started, leading to the disappearance of proteinuria and hematuria. Case 2: A 79-year-old male. He was diagnosed with UC at the age of 53 years. To identify a primary disease prior to nephrotic syndrome, percutaneous kidney biopsy was performed, suggesting membranous nephropathy. As the patient had a history of femur head necrosis and diabetes, PSL therapy was not employed. Conservative therapy with ACE inhibitors and statins was selected, and the course was favorable. In the two patients, kidney biopsy was performed in a relatively early stage, and early therapeutic intervention could be conducted based on the histopathological diagnoses. Various kidney diseases have been reported as UC-related extra-intestinal complications. It may be necessary to perform kidney biopsy and identify a primary disease, if possible.

Key words: ulcerative colitis, chronic glomerulonephritis, kidney biopsy, IgA nephropathy, membranous nephropathy

緒言

潰瘍性大腸炎 (ulcerative colitis: UC) は腸管病変のみにとどまらず、多彩な腸管外病変を呈する疾患である。今回我々は、潰瘍性大腸炎に合併した慢性糸球体腎炎の二症例を経験したので報告する。

症例

症例 1

患者：19 歳、女性。

主訴：血尿、蛋白尿。

生活歴：飲酒歴・喫煙歴ともになし。

家族歴：糖尿病、腎疾患なし

現病歴：15 歳、当院消化器内科で UC と診断された。メサラジンと整腸剤で治療され、良好に経過した。17 歳、学校検診で初めて血尿を指摘され、uRBC 5 ~ 9 /hpf、UP 0.1 g/day にて経過観察された。19 歳、uRBC 30 ~ 49 /hpf、UP 0.5 g/day と増悪あり、当科を紹介され経皮的腎生検目的に入院した。

入院時現症：身長 157.6 cm、体重 47.4 kg、体温 36.8℃、血圧 93/83 mmHg、脈拍 88 /min 整、結膜に貧血・黄疸なし、胸腹部に異常所見なし。表在リンパ節は触知せず。足背に浮腫を認めず。皮疹なし。神経学的異常所見なし。

表 1 症例 1、入院時検査所見

血算		生化学検査			
WBC	7200 / μ l	Na	137 mEq/l	γ GTP	112 IU/l
Neu	54.8 %	K	4.4 mEq/l	ALP	191 IU/l
Lym	29.8 %	Cl	105 mEq/l	LDH	190 IU/l
Mo	5.3 %	Ca	9.2 mg/dl	T-Bil	0.75 mg/dl
Eo	9.8 %	iP	4.5 mg/dl	TP	6.5 g/dl
Ba	0.3 %	BUN	13.6 mg/dl	Alb	3.98 g/dl
RBC	393×10^4 / μ l	Cre	0.73 mg/dl	α_1	2.4 %
HB	11.7 g/ μ l	UA	4.4 mg/dl	α_2	8.6 %
Ht	34.9 %	AST	17 IU/l	β	11.1 %
Plt	23.8×10^4 / μ l	ALT	10 IU/l	γ	16.7 %

免疫血清検査		尿検査	
IgG	1276 mg/dl	蛋白	0.45 g/day
IgA	112 mg/dl	糖	(-)
IgM	310 mg/dl	RBC	10 - 19 /hpf
C3	106 mg/dl		dysmorphic
C4	12 mg/dl	WBC	< 1/hpf
CH50	29.4 U/ml	CCr	106.2 ml/min
抗 DNA 抗体		β 2MG	23 μ g/l
	2 IU/ml	NAG	2.8 U/l
HBsAg	(-)	円柱	(-)
HCV Ab	(-)		

入院時検査所見：貧血や明らかな腎機能、肝機能障害なし。血清 IgA (112 mg/dl) を含め免疫グロブリンや補体価に特記すべき異常なし。尿蛋白

0.45 g/day、uRBC 10 ~ 19 /hpf で赤血球の変形を認めた。CCr 106.2 ml/min (表 1)。

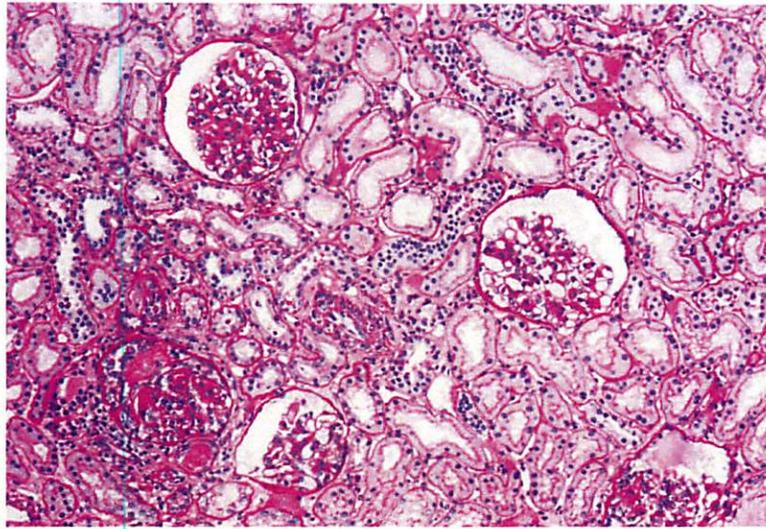


图 1-1 症例 1、腎生検、PAS 染色、x 100

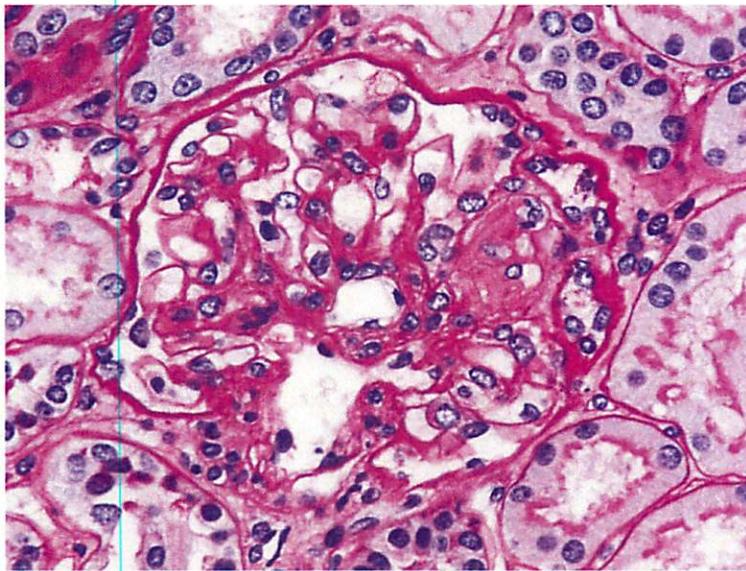


图 1-2 症例 1、腎生検、PAS 染色、x 400

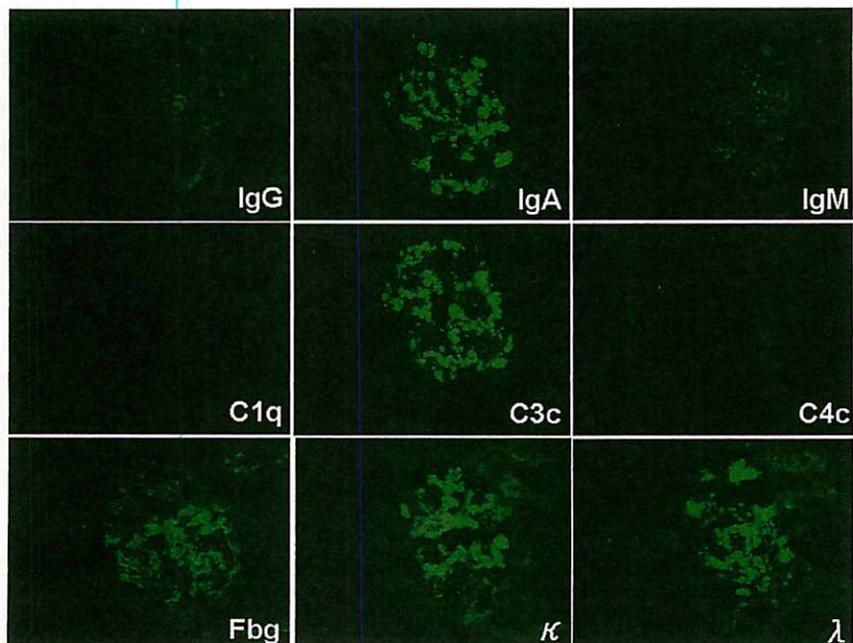


图 1-3 症例 1、腎生検、蛍光抗体



図 1-4 症例 1、腎生検、電子顕微鏡

腎生検所見：光顕標本 PAS 染色では、糸球体 39 個を観察し、全節性硬化はなかったが、巣状、分節性、軽度のメサンギウム細胞の増殖とびまん性、全節性、軽度のメサンギウム基質の増加を認めた（図 1-1）。また 20% の糸球体に癒着、分節性硬化や半月体など分節性病変も認めた（図 1-1・2）。間質の線維化と細胞浸潤は散在する程度で、尿細管萎縮もごくわずかであった。PAM-

Masson trichrome 染色では傍メサンギウム沈着物を認めた。蛍光抗体法ではメサンギウム領域に IgA、C3c、kappa、lambda のびまん性、顆粒状の強い沈着を認めた（図 1-3）。電子顕微鏡では傍メサンギウム領域に dense deposit を認めた（図 1-4）。以上より、IgA 腎症、予後比較的不良群と診断した¹⁾。

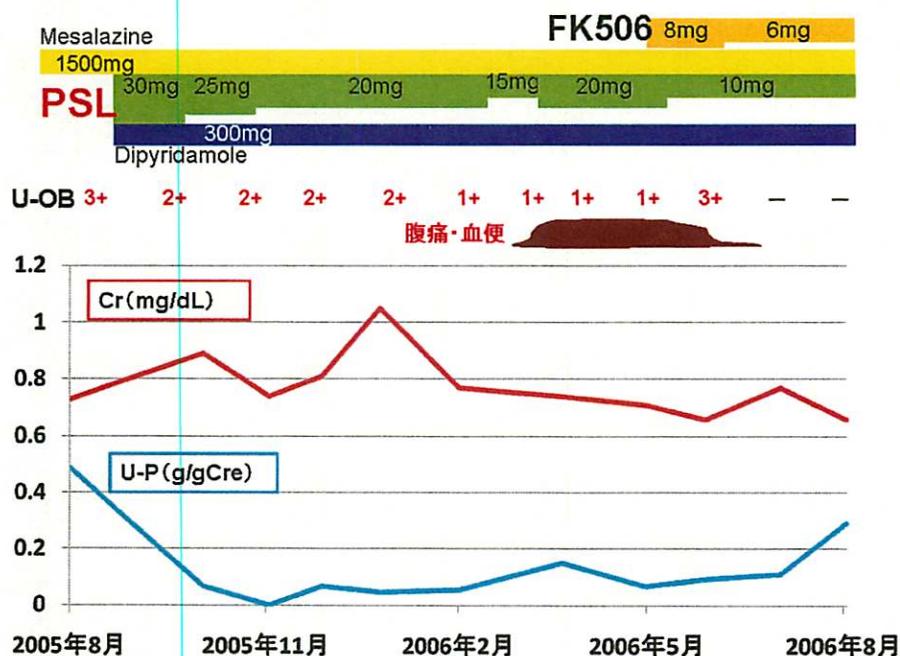


図 2 症例 1、臨床経過

臨床経過：食事療法に加え、プレドニゾン（PSL）を30 mgから開始し、以後漸減した。治療開始に伴い血尿、蛋白尿はともに消失し、腎機能の増悪も認めなかった。しかし、経過中にUCが増悪し、消化器内科からPSLの増量と、タクロリムスが開始された。現在はUCについても寛解している（図2）。

症例2

患者：79歳、男性

主訴：浮腫

生活歴：飲酒歴・喫煙歴ともになし

家族歴：糖尿病、腎疾患なし

現病歴：53歳、UC（全結腸炎型）と診断されPSL 60 mgで加療開始し寛解、PSLを中止した。58歳～67歳、潰瘍病変の再発でPSL 15 mgを再投与された。これ以後、メサラジンで治療され

た。59歳に開放隅角緑内障、62歳に大腸癌（EMRで切除）、65歳に大腿骨頭壊死（77歳に手術）と診断された。69歳に高血圧、75歳にUP（1+）を初めて指摘された。また、HbA1c 5.8%、US（2+）と耐糖能異常を認めた。79歳年の1月、UP（4+）、uRBC 1～4/hpfに増悪した。同年4月、UP 9.0 g/day、Ccr 68.5 ml/min、浮腫、低蛋白血症（TP 5.6 g/dl、Alb 1.9 g/dl）からネフローゼ症候群と診断され、腎生検目的に入院した。

入院時現症：身長171.8 cm、体重70.3 kg、腹囲90.5 cm、体温36.0℃、血圧129/89 mmHg、脈拍106/min整、結膜に貧血・黄疸なし、胸腹部に異常所見なし。表在リンパ節は触知せず。両下腿に浮腫を認める。皮疹なし。神経学的異常所見なし。

表2 症例2、入院時検査所見

血算		免疫血清検査			尿検査		
WBC	5700 / μ l	IgG	927 mg/dl	抗 ds-DNA 抗体	蛋白	12.9 g/day	
Neu	59.4 %	IgA	409 mg/dl	< 7 IU/ml	糖	0.56 g/day	
Lym	31.9 %	IgM	186 mg/dl	抗 SS-A 抗体 (+)	RBC	1 - 4 /hpf	
Mo	5.9 %	C3	150 mg/dl	抗 SS-B 抗体 (-)	WBC	<	
Eo	2.3 %	C4	59 mg/dl	MPO-ANCA	1/hpf		
Ba	0.5 %	CH50	44.8 U/ml	< 1.3 U/ml	硝子円柱	5 - 9 /wf	
RBC	449 $\times 10^4$ / μ l	CRP	0.3 mg/dl	PR3-ANCA	CCr	106.2 ml/min	
HB	15.0 g/ μ l	SAA	6.6 μ g/dl	< 3.5 U/ml	β 2MG	3394 mg/day	
Ht	42.5 %	ANA	80 倍	抗 GAD 抗体 (-)	NAG	16.8 U/l	
Plt	14.3 $\times 10^4$ / μ l		(Speckled)	HBsAg (-)	Selectivity index	0.10	
				HCV Ab (-)			
生化学検査			その他				
Na	142 mEq/l	ALP	296 IU/l	TP	5.6 g/dl	眼底	糖尿病性網膜症(-)
K	4.3 mEq/l	LDH	205 IU/l	Alb	39.3 %	胸・腹部・骨盤腔 CT	
Cl	110 mEq/l	T-Bil	0.57 mg/dl	α_1	4.7 %	粗大な腫瘍(-)	
Ca	8.3 mg/dl	TC	413 mg/dl	α_2	24.6 %	リンパ節腫大(-)	
iP	3.0 mg/dl	HDL-C	47.7 mg/dl	β	14.6 %	便潜血 (-)	
BUN	15.8 mg/dl	LDL-C	290.6 mg/dl	γ	16.8 %	上部消化管内視鏡	
Cre	0.91 mg/dl	TG	467 mg/dl			慢性胃炎	
AST	23 IU/l	HbA1c	5.3 %			アミロイドーシス(-)	
ALT	14 IU/l	75 gOGTT	DM 型			大腸内視鏡	
γ GTP	16 IU/l					潰瘍性大腸炎、寛解期	
						アミロイドーシス(-)	

入院時検査所見：貧血や明らかな腎機能・肝機能障害なし。TP 5.6 g/dl、Alb 2.2 g/dlと低下し、TC 413 mg/dlと上昇を認めた。また、HbA1c 5.3%、75gOGTTはDM型であった。CRP、SAAは正常範囲内。血清IgA 409 mg/dlと高値であった。また、抗SS-A抗体陽性だが、明らかな乾燥

症状は認めなかった。尿蛋白は1日12.9 g、血尿はなく、CCr 106.2 ml/min、Selectivity indexは0.10であった。糖尿病性網膜症は認めず。全身CT、上部消化管内視鏡で明らかな腫瘍性病変なし。大腸内視鏡ではUCは寛解期であり、生検でアミロイドーシスを認めなかった（表2）。

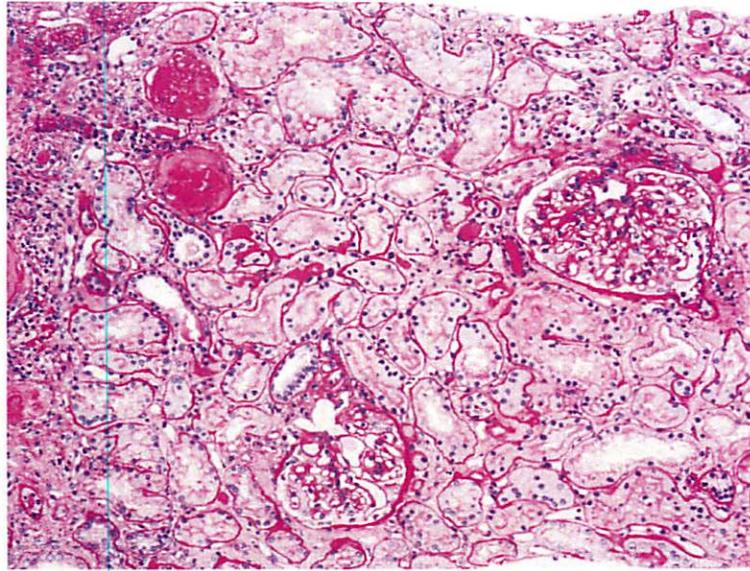


图 3-1 症例 2、腎生検、PAS 染色、x100

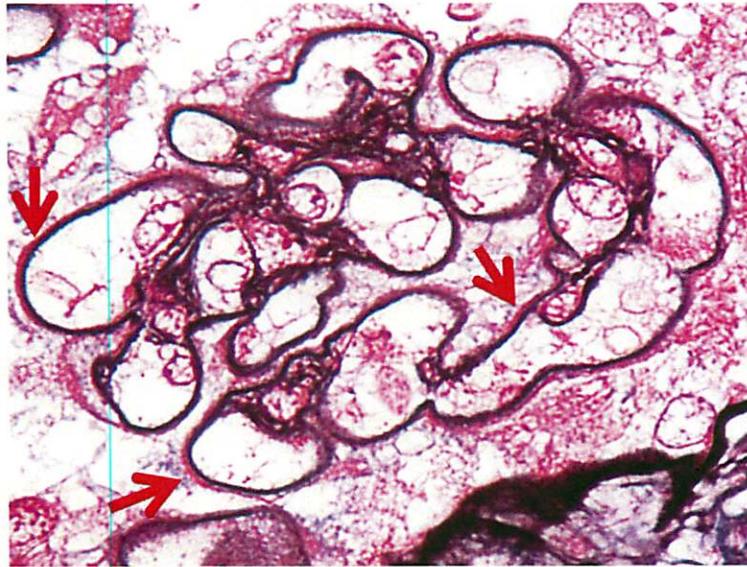


图 3-2 症例 2、腎生検、PAM-Masson trichrome 染色、x1000

IgG	IgA	IgM
C1q	C3c	C4c
Fbg	κ	λ

图 3-3 症例 2、腎生検、蛍光抗体



図 3-4 症例 2、腎生検、電子顕微鏡

腎生検所見：光顕標本 PAS 染色では糸球体を 27 個観察し、8 個が全節性硬化になっていたが、残存糸球体は増殖性変化や癒着を認めなかった（図 3-1）。糸球体基底膜は PAM 染色で分節性にわずかにスパイク形成を認め、PAM-Masson trichrome 染色では上皮下沈着物（赤い矢印）を認めた（図 3-2）。間質の線維化と炎症性細胞浸潤は散在する程度で、尿細管は上皮の変性を認めたが、萎縮

はごくわずかであった。血管は軽度から中程度の細動脈硝子化と小動脈の内膜肥厚を認めた。蛍光抗体法では、IgG、λ 鎖が (1+) の強度で係締壁に沿って細顆粒状に沈着していた（図 3-3）。電顕では基底膜上皮側に沿うように小さな deposits を密に認め、膜性腎症 Stage 1～2 の所見であった（図 3-4）。以上から、膜性腎症と診断した²⁾。

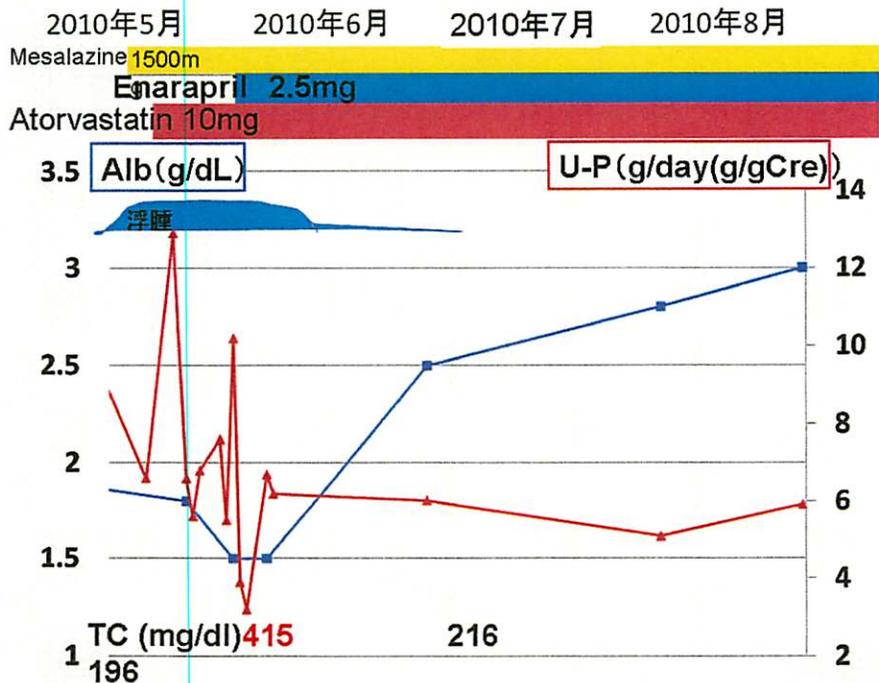


図 4 症例 2、臨床経過

臨床経過：肝炎や悪性腫瘍、薬剤に伴う二次性の膜性腎症は否定的と考えた。膜性腎症は必ずしもステロイドに良好に反応せず、また高齢で過去にステロイドの副作用を合併したことや患者の希望もあり、PSLは開始せず、食事療法に加えACE阻害薬を開始し、脂質異常に対しスタチンを開始した。尿蛋白は5～6g/gCreと持続しているが、Albは3g/dlまで漸増し、また浮腫も軽快している。コレステロール値も著明な増悪はみられていない(図4)。

考察

潰瘍性大腸炎(UC)は、大腸粘膜・粘膜下層にびまん性、連続性の炎症(潰瘍、浮腫、炎症性ポリープ)をきたす疾患で、腸管合併症として出血、中毒性巨大結腸、穿孔や、癌の発生が挙げられる。UCは腸管病変のみならず、腸管外合併症をも引き起こす。皮膚粘膜(口内炎、結節性紅斑、壊死性膿皮症)、骨格(強直性脊椎炎、腸性関節症)、眼(虹彩炎、ぶどう膜炎、結膜炎)、血管(動静脈血栓症、塞栓症)、肝胆道系疾患(原発性硬化性胆管炎)、腎尿路(結石、腎炎、ネフローゼ症候群)と、標的臓器も多彩であり、腎尿路系の合併症についてはその頻度はUCの2.6%という報告がある³⁾。

UCに合併する腎疾患も様々で、IgA腎症^{4)~9)}のほか、IgM腎症¹⁰⁾、微小変化群¹¹⁾、膜性腎症^{12)~14)}、巣状分節状糸球体硬化症¹⁵⁾といった糸球体病変、薬剤性(メサラジンなどのUC治療薬に由来する)¹⁶⁾や特発性の尿細管間質性腎炎¹⁷⁾、アミロイドーシス¹⁸⁾まで多彩である。治療はUCの治療が先決で、腎疾患の分類に従い各々治療を行う。

当院で経験した二例についてまとめると、症例1は若年女性のIgA腎症、予後比較的不良群でステロイド治療の適応であった。症例2は高齢者の膜性腎症で、既往にステロイドの副作用もあったことから保存的に治療された。両者とも発症から比較的早期に腎生検が行われ、病理組織学的診断に基づき早期の治療介入を行うことが出来た。

結語

我々は今回、潰瘍性大腸炎に伴う慢性糸球体腎症の二例を経験した。UCに伴う腸管外合併症と

して、多彩な腎疾患が報告されており、可能な限り腎生検を施行し、原疾患を確定することが必要であると考えられた。

文献

- 1) 厚生労働省特定疾患進行性腎障害に関する調査研究班：IgA腎症分科会。IgA腎症診療指針-第2版-。日腎会誌2002;44:487-493.
- 2) Ehrenreich T, et al. Treatment of idiopathic membranous nephropathy. N Engl J Med 1976; 30; 295: 741-6.
- 3) 土田弘基. 全身性疾患と腎. 消化器疾患. 胃腸疾患と腎. 腎と透析2003;55:344-347.
- 4) 副島昭典, 他. 潰瘍性大腸炎の経過中にIgA腎炎を併発した興味ある1症例. 日内会誌1988;77:685-689.
- 5) Iida H, et al. IgA nephropathy complicated by ulcerative colitis. Nephron 1989; 53: 285-6.
- 6) Peeters AJ, et al. Inflammatory bowel disease and ankylosing spondylitis associated with cutaneous vasculitis, glomerulonephritis, and circulating IgA immune complexes. Ann Rheum Dis 1990; 49: 638-40.
- 7) Trimarchi HM, et al. Immunoglobulin A nephropathy and ulcerative colitis. A focus on their pathogenesis. Am J Nephrol 2001; 21: 400-5.
- 8) Onime A, et al. Immunoglobulin A nephropathy complicating ulcerative colitis. Int Urol Nephrol 2006; 38: 349-53.
- 9) Szigeti N, et al. Secondary IgA-nephropathy in gastroenterological diseases. Orv Hetil 2007; 148: 313-8.
- 10) Henning HV, et al. Chronic interstitial nephritis after treatment with 5-aminosalicylic acid]. Dtsch Med Wochenschr 1989; 114: 1091.
- 11) Caruana RJ, et al. Nephrotic syndrome in a patient with ulcerative colitis and colonic carcinoma. Am J Gastroenterol 1980; 74: 525-8.
- 12) Dhiman RK, et al. Membranous glomerulonephritis in association with ulcerative colitis. Indian J Gastroenterol 1998; 17: 62.
- 13) Ridder RM, et al. Membranous nephropathy associated with familial chronic ulcerative colitis in a 12-year-old girl. Pediatr Nephrol 2005; 20: 1349-51. Epub 2005 Jun 22.

- 14) Makhlough A, et al. Membranous glomerulonephritis associated with ulcerative colitis. Iran J Kidney Dis 2008; 2: 102-4.
- 15) Aguglia F, et al. Focal and segmental glomerulosclerosis in the course of ulcerative rectocolitis. Clin Ter 1979; 91: 197-202.
- 16) Arend LJ, et al. Interstitial nephritis from mesalazine: case report and literature review. Pediatr Nephrol 2004; 19: 550-3. Epub 2004 Mar 9.
- 17) Tokuyama H, et al. Acute interstitial nephritis associated with ulcerative colitis. Clin Exp Nephrol 2010; 14: 483-6. Epub 2010 May 25.
- 18) Greenstein AJ, et al. Amyloidosis and inflammatory bowel disease. A 50-year experience with 25 patients. Medicine (Baltimore) 1992; 71: 261-70.