

肺病変自然軽快中に肉芽腫性間質性腎炎による腎障害が進行したサルコイドーシスの1例

神宮浩之¹⁾, 生島壮一郎¹⁾, 坂本 徹¹⁾, 森本耕三¹⁾, 安藤常浩¹⁾, 折津 愈¹⁾, 後藤淳郎²⁾, 武村民子³⁾

【要旨】

29歳男性。2001年5月検診にて胸部異常陰影を指摘され、微熱を主訴に当科入院となった。血清ACE39.7IU/lと上昇し、ブドウ膜炎を認めた。また、胸部X線写真上、両側肺門リンパ節腫脹と両肺野にびまん性に斑状影が認められ、経気管支肺生検（TBLB）にて類上皮細胞肉芽腫が確認されたことより、サルコイドーシス（サ症）と診断した。経過観察中、肺病変は次第に消褪傾向を示したが、2002年11月蛋白尿の出現と血清クレアチニン値の漸増が認められたため腎生検にて精査を行った。腎組織は、間質に広範にLanghans巨細胞を伴った類上皮細胞肉芽腫と尿細管の萎縮及び線維化を認め、肉芽腫性間質性腎炎の像を呈していた。ステロイド治療を行い、血清クレアチニン値は改善したが、正常化までには至らず、腎機能障害が残存した。サ症による肉芽腫性間質性腎炎は、早期に治療しないと腎不全に至ることもあるため注意が必要と考えられた。

[日サ会誌 2006;26:57-62]

キーワード：サルコイドーシス，腎障害，肉芽腫性間質性腎炎

A Case of Granulomatous Interstitial Nephritis with Progressive Renal Impairment Due to Sarcoidosis in the Course of Spontaneous Improvement of Pulmonary Lesions

Hiroyuki Kamiya¹⁾, Soichiro Ikushima¹⁾, Tetsu Sakamoto¹⁾, Kozo Morimoto¹⁾, Tsunehiro Ando¹⁾, Masaru Oritsu¹⁾, Atsuo Goto²⁾, Tamiko Takemura³⁾

【ABSTRACT】

A 29-year old man was admitted to our hospital due to low-grade fever and abnormal pulmonary shadows in May 2001. Laboratory findings revealed an elevated serum ACE up to 39.7 IU/l and uveitis was also noted. Chest X-ray film showed bilateral lymphadenopathy and patchy shadows scattered in the bilateral lung fields. A transbronchial lung biopsy (TBLB) demonstrated epithelioid cell granulomas, compatible with sarcoidosis. Serum creatinine gradually elevated although pulmonary lesions almost disappeared without treatment. A specimen of percutaneous renal biopsy demonstrated epithelioid cell granulomas with Langhans giant cells, tubular atrophy and fibrosis in the interstitium, corresponding with granulomatous interstitial nephritis. Renal function improved after corticosteroid therapy, but was not completely recovered. It should be kept in mind that granulomatous interstitial nephritis due to sarcoidosis could cause renal failure unless treatment is started at an early stage.

[JJSOG 2006;26:57-62]

keywords ; Sarcoidosis, Renal impairment, Granulomatous interstitial nephritis

日本赤十字社医療センター

1) 同 呼吸器科

2) 同 腎臓内科

3) 同 病理部

著者連絡先：神宮浩之

〒150-8935 東京都渋谷区広尾4-1-22

日本赤十字社医療センター呼吸器科

TEL : 03-3400-1311

FAX : 03-3409-1604

E-mail : mlb04194@nifty.com

The Department of

1) Respiratory Medicine

2) Nephrology

3) Pathology, Japanese Red Cross Medical Center

はじめに

サルコイドーシス（サ症）により腎機能障害を呈する例は比較的稀であり，外国ではその多くが高カルシウム血症によるとされているが，腎の尿細管・間質領域に直接形成される肉芽腫性病変が腎機能障害の原因となることもある．今回，私たちはサ症による肉芽腫性間質性腎炎で腎機能障害を呈した1例を経験したので報告する．

症例提示

- 症 例：29歳，男性．
- 主 訴：微熱．
- 職業歴：コンピューター関連．
- 既往歴：特記すべきことなし．
- 家族歴：特記すべきことなし．
- 生活歴：喫煙：15本／日×10年，飲酒：なし
- 現病歴：生来健康で，1999年の検診では，異常を指摘されなかったが，2001年5月の検診で初めて胸部異常陰影を指摘され，同年7月微熱を主訴に当科入院となった．
- 入院時現症：身長181.5cm，体重74.5kg，体温36.8℃，血圧90/55mmHg，脈拍70/分・整，表在リンパ節は触知せず，胸部聴診上は正常肺胞呼吸音で副雑音を聴取し

なかった．また，その他，身体所見上，異常所見は認められなかった．

●入院時検査所見（Table 1）：血清クレアチニン1.1mg/dlと軽度腎機能障害を認め，血清カルシウムは補正值で10.4mg/dlとやや高値を示した．また，血清ACE39.0 IU/l，血清可溶性IL-2R 4650 U/mlと上昇し，ツベルクリン反応は発赤径14×8mmと陽性であった．なお，初回入院時には尿検査を行っていなかった．

画像所見：胸部X線（Figure 1A）では，両側肺門リンパ節腫脹と両側びまん性に散在する斑状影を認め，胸部CT（Figure 2）では，気管支血管束の肥厚及び綿花様陰影を左右両肺に認めた．⁶⁷Ga-citrateシンチグラム（Figure 3）では，両側肺門及び肺野に著明な集積を認め，その他，両側涙腺，両側耳下腺，両側腎臓にも集積を認めた．

経過：入院後，サ症を疑い自覚症状はなかったが眼科にて精査を行ったところぶどう膜炎を認め，気管支鏡検査では，左右気管支粘膜に血管増生，ネットワーク形成を認めた（気管支肺胞洗浄では，回収率67.3%，総細胞数 2.74×10^7 ，リンパ球13.3%，CD4/8 2.1）．また，経気管支肺生検（TBLB）（Figure 4）では非乾酪性類上皮細胞肉芽腫が確認された．以上より，組織診断群のサ症と診断し，外来にて経過観察としたが，ステロ

Table 1. Laboratory findings on admission

Hematology		Chemistry		Serology	
WBC	8100 / μ l	TP	7.6 g/dl	CRP	1.9 mg/dl
St	10.0 %	Alb	4.1 g/dl	sIL-2R	4650 U/ml
Seg	53.5 %	GOT	26 IU/l	ACE	39.0 IU/l
Ly	15.5 %	GPT	26 IU/l		
Mono	13.0 %	LDH	426 IU/l	BGA (room air)	
RBC	512×10^4 / μ l	ALP	172 IU/l	pH	7.416
Hb	15.3 g/dl	BUN	17 mg/dl	PaCO ₂	41 Torr
Ht	45.4 %	Cr	1.1 mg/dl	PaO ₂	98 Torr
Plt	28.7×10^4 / μ l	Na	140 mEq/l	HCO ₃ ⁻	25.7 mEq/l
		K	4.5 mEq/l	BE	1.5 mEq/l
		Cl	102 mEq/l	A-aDO ₂	0.48 Torr
		Ca	10.5 mg/dl		
PPD skin test		ECG		Pulmonary function test	
14×8 mm		Normal sinus rhythm		VC	4.86 L
(positive)		ST-T change	(-)	%VC	109 %
				FEV _{1.0}	4.02 L
				FEV _{1.0} %	85.3 %
				DLco/VA	5.78 ml/min/mmHg/L

イド点眼薬のみでぶどう膜炎は軽快し、肺病変も胸部X線写真上、消褪傾向を示した (Figure 1B)。しかし、腎機能は徐々に悪化を認め、尿蛋白も定性で2+, 尿中 β_2 MG, NAGは尿中クレアチニン比でそれぞれ165/11 μ g/g (正常値0-244), 11U/g (正常値0-10) と高値を示し、血清クレアチニン値が2.0mg/dlまで上昇したため、2002年11月25日精査目的に腎生検を施行した (Figure 5)。免疫染色および電子顕微鏡にても糸球体には明らかな異常は確認されず、間質には広範囲にわたってLanghans巨細胞を伴う非乾酪性類上皮細胞肉芽腫と線維性変化を認め、尿細管の萎縮は著明であった。また、散在性にリンパ球浸潤を認めた。以上より、サ症による肉芽腫性間質性腎炎と診断したが、その後、進行性に腎機能障害をきたし、血清クレアチニン値が2.4mg/dlまで上昇

したため、2003年2月25日よりステロイド治療を開始した。メチルプレドニゾン (m-PSL) 1g/日 \times 3日間のパルス療法を行い、後療法としてプレドニゾン (PSL) 40mg/日の連日内服を開始した。血清クレアチニン値は2.5mg/dlから1.8mg/dlまで改善し、血清ACEも24.5IU/lから6.5IU/lまで低下したため、ステロイドはPSL40mg/日を連日1ヶ月間内服投与した後、徐々に減量を行った。現在、定期外来通院中であるが、血清クレアチニン値は正常化することなく、軽度の腎機能障害の残存を認め、尿蛋白も完全には陰性化せず、時折陽性を示している。なお、全経過中、血清カルシウム値は補正值で10mg/dl程度で推移し、明らかな上昇は認められなかった (Figure 6)。

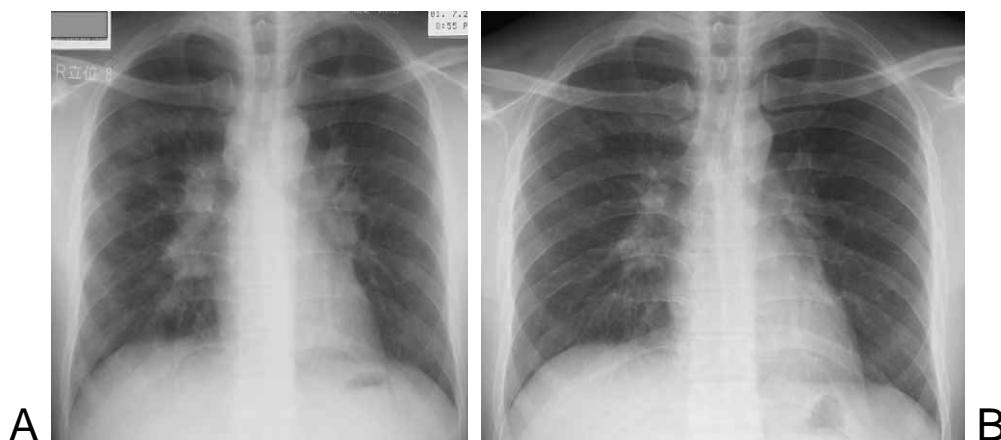


Figure 1A. Chest X-ray film on admission shows diffuse patchy shadows with bilateral hilar lymphadenopathy (BHL).

Figure 1B. Chest X-ray film several months later shows a marked improvement of diffuse patchy shadows and hilar lymphadenopathy (BHL).



Figure 2. CT scan of the chest on admission shows cotton-like lesions on bilateral lung fields.

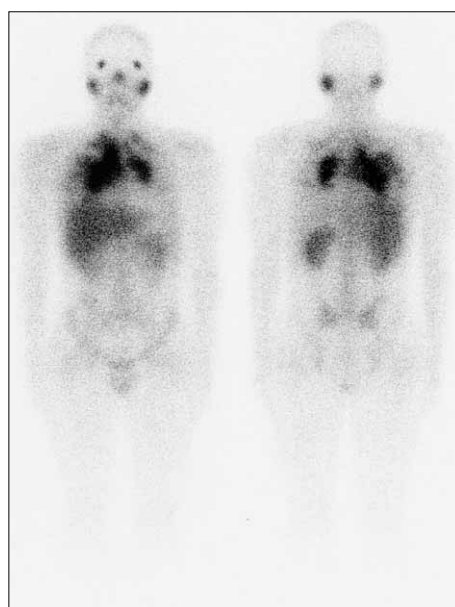


Figure 3. ^{67}Ga -citrate scintigraph shows accumulation of ^{67}Ga -citrate in the mediastinum, hila, and bilateral lungs, besides other lesions including bilateral lacrimal glands, parotid gland, and kidney.

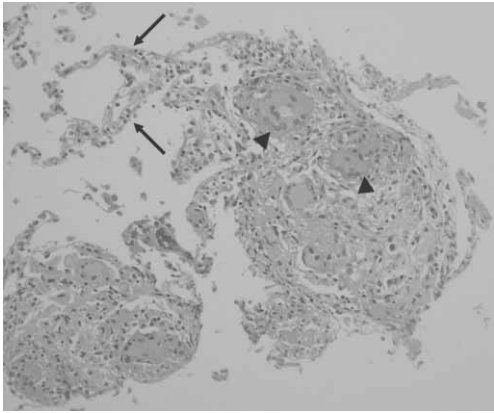


Figure 4. specimen of transbronchial lung biopsy (TBLB) shows epithelioid cell granulomas with multinucleated giant cells (arrow heads) and lymphocytic alveolitis (arrows). (HE stain, $\times 20$)

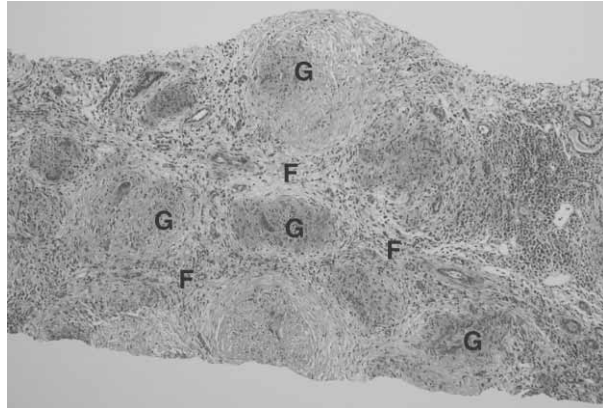


Figure 5. A specimen of percutaneous renal biopsy shows epithelioid cell granulomas (G), tubular atrophy and fibrosis (F) in the interstitium, corresponding with granulomatous interstitial nephritis. Calcification was not seen in any part of the interstitium. (Periodic acid methenamine (PAM) stain, $\times 10$)

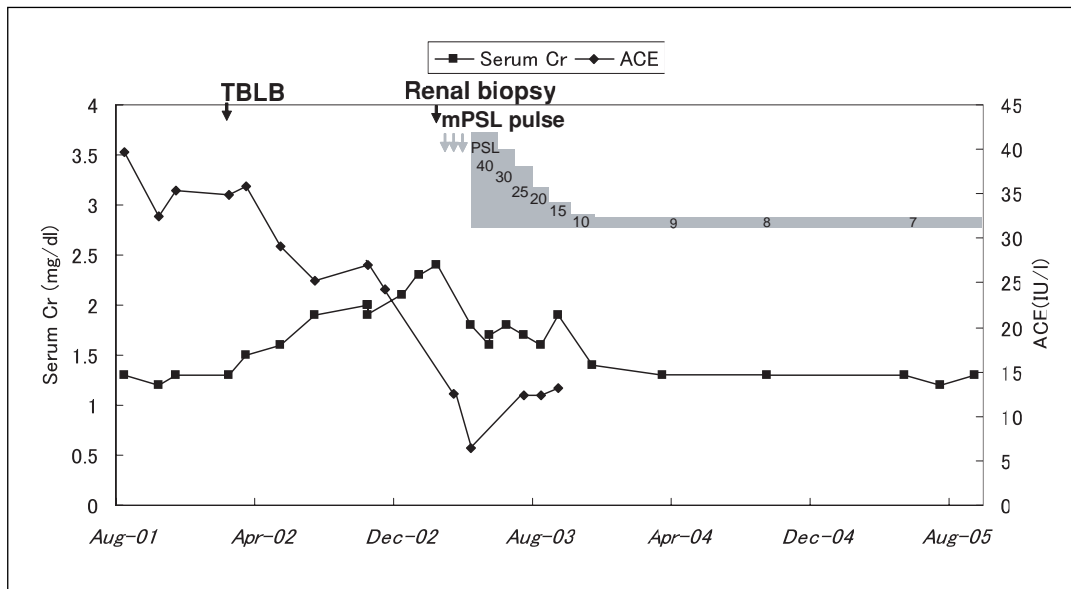


Figure 6. Clinical course

考察

サルコイドーシス（サ症）は非乾酪性類上皮細胞肉芽腫の形成を特徴とする全身性の難治性疾患である。罹患臓器としては、肺、リンパ節、眼、心臓、皮膚、肝臓などが多く、腎病変は比較的稀とされている。外国では、1963年Mayokらは、自験例145例中9.7%、文献例683例中4.3%に腎病変を認めたと報告¹⁾し、2003年Bergnerらは、本症慢性経過例31例中約48%に腎病変を認めたと述べている。

腎機能障害の原因としては、①カルシウム代謝異常、

②糸球体病変、③肉芽腫性間質性腎炎の3つの機序が考えられる³⁻⁷⁾。カルシウム代謝異常では、尿細管変性、腎石灰化、尿路結石および続発する尿路感染症により腎機能障害を呈し、糸球体病変は免疫グロブリンや補体の沈着を来し、膜性腎症や巣状糸球体硬化症、膜性増殖性糸球体腎炎などを呈する。糸球体病変は病理学的には原発性の慢性糸球体腎炎との区別は困難であるが、単なる偶発というよりは、サ症の病態の根幹を成す免疫学的異常に基づくと考えられている。これに対し、サ症における肉芽腫性間質性腎炎は腎の尿細管間

質領域に直接、非乾酪性類上皮細胞肉芽腫が形成され、腎機能障害を惹起するが、Hannedoucheらは、肉芽腫性間質性腎炎文献例51例をまとめ、自験例6例を追加記載している⁸⁾。これら3つの機序のうち、カルシウム代謝異常に基づく腎機能障害が最も頻度が高いとされている³⁻⁷⁾が、外国では1963年Mayokらが、自験例145例中19%、また、文献例509例中17%¹⁾に認められたと述べており、さらに2000年Sharmaは文献例をまとめて2-63%⁹⁾と報告している。一方、本邦では1987年山本は自験例316例中5.1%¹⁰⁾と報告している。

一般的に、肉芽腫性間質性腎炎単独では腎機能障害を呈することは少ないとされており^{3-5,8)}、腎機能障害の報告は、高カルシウム血症を合併した例に多い^{3-5,8)}。本例では血清カルシウム値は10mg/dl前後の値で推移しており、尿細管障害を生じるとされる13mg/dl以上の値¹¹⁾をとったことはない。また、病理学的にも腎組織にカルシウムの沈着を認めず、蛍光染色や電子顕微鏡上、糸球体にも異常を認めなかったことより、肉芽腫性間質性腎炎単独による腎機能障害と考えられた。肉芽腫性間質性腎炎の頻度は、剖検例の検討によると外国では7-27%⁸⁾、40%³⁾、また本邦でも13%¹²⁾と上述した臨床例での腎病変の報告より高い頻度となっている。これは、剖検例がより全身的に活動性の高い重症サ症を対象としていることもあるが、肉芽腫性間質性腎炎が単独で存在しても腎機能が保たれ、組織学的な診断に至っていない例が潜在する可能性も示唆するものと考えられる。疫学的には、40歳以上の男性で、多発腎外病変を呈する例に多いとされている⁵⁾が、本症例には合致しなかった。

通常、サルコイド病変、特に肺病変の多くは自然寛解することで知られているが、心病変などでは、一般的に自然寛解はないと考えられている。また、ひとつの病変は軽快しながらも他の病変が悪化するということは日常臨床でしばしば経験されることであるが、サ症におけるこのような臨床経過の多様性の機序についてはこれまでのところ明らかになっていない。本症例では、肺病変は自然軽快を認めたにもかかわらず腎機能は進行性の悪化を呈した。過去に、ステロイド治療後、腎機能障害の改善を認めてもなお腎障害が持続し、腎生検が2回施行された例で、最初は肉芽腫主体の病変であったものが線維性変化に置き換わっていたとの報告があるように^{3-5,7,8,13)}、肉芽腫病変自体は軽快しても線維性変化を残す場合には機能障害を来すと考えられ、肺病変は線維化を残さずに軽快したものの、腎病変は線維性変化を来したために、腎機能障害を呈したと考えられた。

肉芽腫性間質性腎炎の治療としてステロイドは有効とされている^{2-8,13-15)}が、治療後も改善した腎機能異常が持続する症例が多く^{4,5,8,13)}、ことに慢性腎不全症例では腎機能が正常化することはない⁸⁾。腎機能障害を呈している場合には病理学的に、すでに尿細管萎縮や間質の線維化を来していると推察され、例え、肉芽腫性変化が改善したとしても、機能障害が残存する可能性が高いと考えられた。通常、初期量としてはPSL1 mg/kg/日の投与を行われることが多く^{2,4,6,13)}、治療期間は、5-7ヶ月、6ヶ月未満での再発が多いことを考慮し、少なくとも1年程度必要と考えられ^{4,5,7,13)}、早期のステロイド治療が必要とされている。しかし、ステロイド治療後も腎不全に進展する症例が認められている⁴⁾。従って、サ症と診断された症例では、軽微な尿所見の変化に留意し、肉芽腫性間質性腎炎で尿細管機能障害を示す尿中 β_2 MGやNAGが上昇している症例¹³⁻¹⁵⁾、また、⁶⁷Ga-citrateシンチグラムで腎に取り込みが認められるような症例¹⁵⁾もあるので、そのような場合は、例え血清クレアチニン、カルシウム値が正常でも¹⁴⁾、肉芽腫性間質性腎炎を疑い、早期検出のために積極的に腎生検を考慮し、早期にステロイド治療を導入することが必要と考えられた。なお、初診時、血清ACE高値でBHLを認め、経過中に腎生検で確認した肉芽腫性間質性腎炎により著明な腎障害が惹起された例が本学会誌で報告され¹⁶⁾、本邦肺外病変全国集計では、本症経過中に肉芽腫性間質性腎炎を含む腎病変出現例が48例中17例、35%に認められた¹⁷⁾。

結論

サ症による肉芽腫性間質性腎炎は、ステロイド治療が奏功しても腎機能障害が残存することが多いため、早期治療を要すると考えられた。

引用文献

- 1) Mayock RL, Bertrand P, Morrison CE, et al: Manifestation of sarcoidosis. Analysis of 145 patients, with a review of nine series selected from the literature. *Am J Med* 1963; 35: 67-89.
- 2) Bergner R, Hoffmann M, Waldher R, et al: Frequency of kidney disease in chronic sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2003; 20: 126-132.
- 3) Muther RS, McCarron DA, Bennett WM: Renal manifestations of sarcoidosis. *Arch Intern Med* 1981; 141: 643-645.
- 4) Casella FJ, Allon M: The kidney in sarcoidosis. *J Am Soc Nephrol* 1993; 3: 1555-1562.
- 5) Brennan S, Ekanoyan G: Sarcoidosis. The kidney and systemic disorders. In: Gonick HC ed. *Current nephrology*, Vol 13, Year Book Medical Publishers, Chicago, 1990: 49-52.
- 6) 館野純生, 小林 豊: サルコイドーシスにおける腎病変. *日本臨牀* 1994; 52: 1613-1618.
- 7) Kobayashi Y: Renal involvement in sarcoidosis. *Intern Med* 2001; 40: 191-192.
- 8) Hannedouche T, Grateau G, Noel LH, et al: Renal granulomatous sarcoidosis: report of six cases. *Nephrol Dial Transplant* 1990; 5: 18-24.
- 9) Sharma OP: Hypercalcemia in granulomatous disorders: a clinical review. *Curr Opin Pulm Med* 2000; 6: 442-447.
- 10) 山本正彦: 宿題報告 サルコイドーシスの臨床. *日内会誌* 1987; 76: 1497-1514.
- 11) 石村栄治, 森井浩世: 高カルシウム血症・低カリウム血症に伴う腎障害. 成清卓二, 浅野 泰編 *腎疾患 state of arts*, 2nd ed 別冊医学の歩み 1997; 345-349.
- 12) 岩井和郎: 本邦の剖検例よりみた疫学的考察. 最近のサルコイドーシス. 日本サルコイドーシス学会編, 現代医療社, 東京, 1993; 14-18.
- 13) Ikeda A, Nagai S, Kitaichi M, et al: Sarcoidosis with Granulomatous interstitial nephritis. Report of three cases. *Intern Med* 2001; 40: 241-245.
- 14) 杉本亮子, 岳中耐夫, 池田拓行, 他: 経過中急性腎不全を呈し, ステロイド治療が有効であったサルコイドーシスの一例. *日サ会誌* 2003; 23: 87-90.
- 15) 松尾典夫, 由宇宏貴, 長谷川治, 他: ステロイド治療が奏功したサルコイド肉芽腫形成性間質性腎炎の1例. *日腎誌* 1991; 33: 703-708.
- 16) 大田求磨, 寺田正樹, 笠井明男, 他: 高Ca血症と急速な腎機能障害を呈したサルコイドーシスの1例. *日サ会誌* 2000; 20: 55-58.
- 17) 立花暉夫: サルコイドーシスの全国臨床統計. *日本臨牀* 1994; 52: 1508-1515.