

自己抗体陽性と糸球体腎炎を伴った 感染性心内膜炎の一例

久門 志敬* 岡 英明** 岩本 昂樹
福満 研人 近藤 美佳 平島佑太郎
上村 太郎

要 旨

症例は、基礎疾患のない63歳の男性。近医で発熱、膿尿、細菌尿から尿路感染症を疑われ抗菌薬を処方されたが解熱せず、その後も微熱が持続し、体重減少、貧血、蛋白尿、尿潜血がみられた。スクリーニング検査で抗核抗体とリウマチ因子が陽性となり当院を紹介受診した。膠原病ないしは血管炎症候群に伴う糸球体腎炎を疑って腎生検を施行したが、後に血液培養から *Enterococcus faecalis* が検出され、心エコーで疣贅を認め、感染性心内膜炎とそれに伴う感染関連腎炎と診断した。感染性心内膜炎は免疫学的現象を伴うことがあり膠原病や血管炎症候群との鑑別が重要である。

症 例

症例：63歳、男性

主訴：発熱、体重減少（4か月で-5.5 kg）

現病歴：X年8月中旬に38.5℃の発熱後37℃台の微熱が持続した。9月上旬に近医を受診し、膿尿と細菌尿、CRP上昇などから尿路感染症を疑われ、抗菌薬を処方されたが解熱せず。体重減少と貧血、尿蛋白（+）、尿潜血（3+）がみられ、スクリーニング検査で抗核抗体160倍、リウマチ因子69 IU/mLの陽性が認められ、膠原病の疑いで10月初旬に当院を紹介受診した。抗好中球細胞質抗体（以下、ANCA）や抗糸球体基底膜抗体は陰性で、血管炎

症候群による糸球体腎炎の確定診断目的で当科入院となった。

既往歴：57歳：胃小細胞癌（幽門側胃切除）、大腸ポリープ切除、60歳：高血圧、63歳：飛蚊症

家族歴：特記事項なし

生活歴：工事業、飲酒なし、喫煙10本×43年、造影剤アレルギーあり

内服薬：バルサルタン40 mg（2週間前から中止）、レボフロキサシン500 mg

入院時現症：身長163 cm、体重56 kg、意識清明、血圧150/79 mmHg、脈拍104回/分、体温37.3℃、ドライマウスあり、口腔内アフタなし、皮疹なし、脱毛あり、光線過敏なし、レイノー症状なし、筋肉痛あり、関節痛あり。

検査所見：Hb 11.0 g/dLの軽度の貧血と、血沈1 h値87 mmの亢進、CRP 9.59 mg/dLの炎症反応高値、リウマチ因子160 IU/mL、抗核抗体160倍（Nucleolar）、抗Gal欠損IgG抗体54.5 AU/mLの各種自己抗体の陽性、尿蛋白（2+）、尿潜血（2+）、大小不同の尿中赤血球>100/HPFの腎炎所見を認めた（Table 1）。

経過：第2病日に腎生検を施行した。光顕（Fig. 1）では糸球体15個中、全節性硬化2個、細胞性半月体と係蹄断裂2個、係蹄壊死と係蹄断裂3個を認めた。メサンギウム増殖はなく、尿細管間質は障害糸球体周囲に細胞浸潤を認めた。小動脈には動脈硬化はみられなかった。蛍光抗体法（Fig. 2）

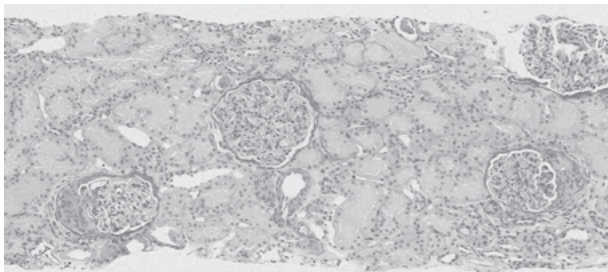
*松山赤十字病院 臨床研修センター

**松山赤十字病院 腎臓内科

Table 1 Laboratory findings

【Hematological values】			【Serum chemistry】			【Immunology】		
WBC	7070	/ μ L	TP	7.1	g/dL	IgG	2166.5	mg/dL
RBC	404	$\times 10^4/\mu$ L	Alb	3.2	g/dL	IgA	144.7	mg/dL
Hb	11.0	g/dL	AST	33	IU/L	IgM	204.8	mg/dL
MCV	87.1	fL	ALT	43	IU/L	C3c	109.4	mg/dL
MCHC	31.3	%	LDH	226	IU/L	C4	27.2	mg/dL
Plt	20.5	$\times 10^4/\mu$ L	ALP	214	IU/L	CH50	46.0	mg/dL
ESR	87	mm/h	γ -GTP	27	IU/L	MMP-3	87.8	ng/mL
【Urinalysis】			BUN	12.5	mg/dL	RF	160	IU/mL
Glu		(-)	Cr	0.97	mg/dL	Anti-CCP	0.9	U/mL
SG		1.012	eGFR	61.1	mL/min/1.73m ²	ANA	1:160 (Nucleolar)	
Prot		(2+)	UA	4.6	mg/dL	MPO-ANCA	(-)	
O.B.		(2+)	Na	137	mEq/L	PR3-ANCA	(-)	
WBC		(\pm)	K	3.8	mEq/L	Anti-GBM	(-)	
RBC	>100	/HPF	Cl	102	mEq/L	Anti-ds DNA	(-)	
WBC	10~19	/HPF	Ca	8.3	mg/dL	Anti-Sm	(-)	
Bacteria		(1+)	CRP	9.59	mg/dL	Anti-SS-A	(-)	
UP/UCr	1.02	g/gCr				Anti-Gal	54.5	AU/mL

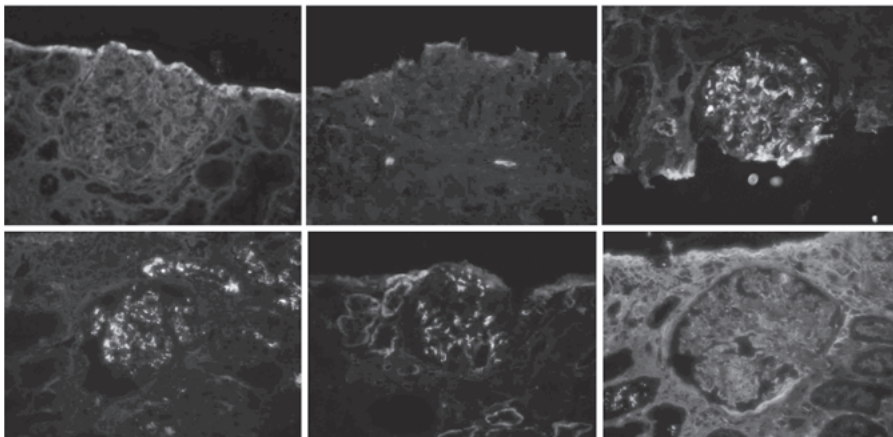
ではメサングウム領域に Ig, C3, C1q が顆粒状に沈着していたが、電顕では hump などの沈着物は認めなかった。入院後も 38℃ 台の発熱が持続するため第 3 病日に血液培養を提出したところ、第 4 病日に *Enterococcus faecalis* が検出された。同日よりスルバクタム・アンピシリンを開始し、第 6 病日に心臓超音波検査を施行したところ重症の大動脈弁閉

**Fig. 1** Rnal biopsy (Light microscope)

鎖不全症 (**Fig. 3 A**) と大動脈弁の左室側にひも状構造物を認めた (**Fig. 3 B**)。追加の陽性所見として、Quincke 兆候、左眼瞼結膜点状出血、第 3 肋間胸骨右縁を最強点とする Levine3 の拡張期心雑音を認めた。頭部 MRI の拡散強調画像では右後頭葉と左前頭葉の白質に無症候性出血性梗塞を認めた (**Fig. 4**)。

以上より感染性心内膜炎 (以下, IE) による感染関連腎炎及び無症候性脳梗塞と診断した。4 週間の抗菌薬点滴と 2 週間の抗菌薬内服に加え、第 8 病日に大動脈弁形成術を施行した。経過中にアンピシリン点滴によると思われる薬剤性尿管間質性腎炎を併発したが、アモキシシリン内服に切り替えた後は徐々に腎機能は改善し、第 40 病日に退院した。

IgG	IgA	IgM
C3	C1q	Fbn

**Fig. 2** Renal biopsy (Immunofluorescence)

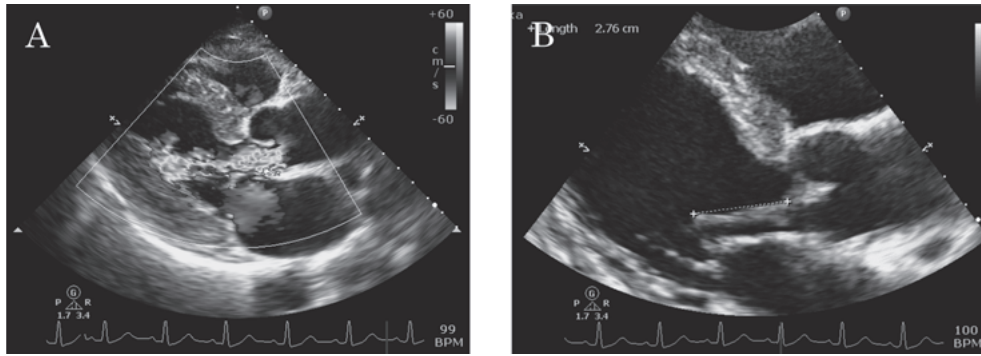


Fig. 3 Ultrasound Cardiography. (A) shows severe aortic regurgitation and (B) shows cardiac vegetation.

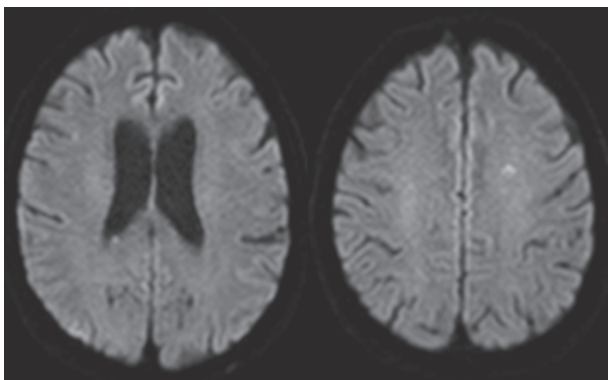


Fig. 4 MRI (Diffusion-weighted imaging)

経過を **Fig. 5** に示す。その後は菌血症や腎障害の再燃はみられず経過した。

考 察

IE の診断には修正 Duke 診断基準が広く用いられている¹⁾。IE を裏付ける血液培養陽性と心内膜障害を示唆する心臓超音波所見の2つの大基準以外に、IE の素因、発熱、血管現象、免疫学的現象、微生物学的所見の5つの小基準が存在する。免疫学的現象の中に糸球体腎炎やリウマチ因子陽性といった膠原病様の所見が含まれており、IE の確定診断に至らない場合には積極的に検尿やリウマチ因子の測定を行うことで診断の一助となる。一方で、今回の様に IE を想定していない状態で自己抗体陽性や糸球体腎炎所見を発見してしまうと膠原病や血管炎症候群を疑ってしまい、診断の遅れや誤った治療に

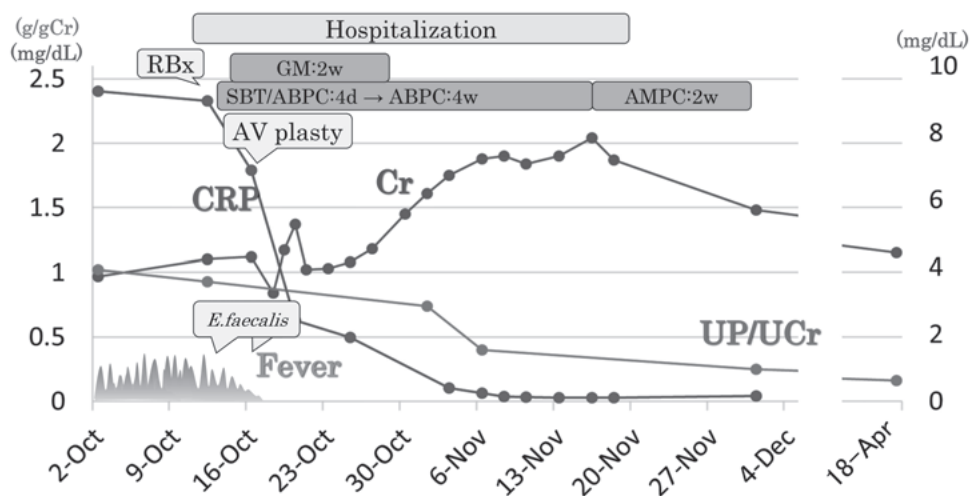


Fig. 5 Clinical course

Rbx : renal biopsy AV plasty : aortic valve plasty

繋がるケースも存在する²⁾。

IEで陽性になる自己抗体としてはリウマチ因子やANCAの報告が多いが、抗核抗体や抗SS-A抗体、抗カルジオリピン抗体、抗 β_2 GP1抗体なども報告されている³⁾。特にIEの診断基準に採用されているリウマチ因子は陽性率が68%と高率だが、抗核抗体や抗カルジオリピン抗体も47~58%と高率に陽性となり注意が必要である。またリウマチ因子に関して100 UI/mL以上の高値の場合に院内死亡率が高かったり³⁾、ANCAに関して陽性例では腎障害の頻度や複数弁障害の頻度が有意に高い⁴⁾と報告されている。自己抗体が陽性になる機序としては、持続的な菌体抗原暴露による自己抗体の形成が誘導されると考えられている⁵⁾が詳細は不明である。

IEによる感染関連腎炎の合併率は12~28%と報告されているが^{6)~8)}、1980年前後に比べて2000年前後の方が腎炎の合併率が低い。これは診断精度やIEの認知度の向上によってより早期に発見されるようになった影響が考えられる。実際に診断までの期間が長い程自己抗体の陽性率や腎障害合併率が高いとの報告も存在する⁴⁾。従って早期診断例の多い現代では糸球体腎炎合併率や自己抗体陽性率は既報よりも低いと考えられるし実感もされるところである。

IEによる感染関連腎炎49例の病理像をまとめた報告⁹⁾によると光学顕微鏡では半月体形成性が53%、管内増殖性が37%、メサンギウム増殖性が10%であった。また蛍光抗体法ではIgGが27%、IgAが29%、IgMが37%、C3が94%、陰性が6%であった。電子顕微鏡では上皮下にhumpを認めるものは14%で、沈着物を全く認めないものが10%であった。本症例の光学顕微鏡と蛍光抗体法の所見も上記報告に合致しており、感染関連腎炎と診断した。

結 語

抗菌薬不応性の発熱を呈し、自己抗体陽性と糸球体腎炎を合併したことで診断が遅れたIEの一例を経験した。IEは経過中に様々な合併症を呈するため、診断と治療が遅れると生命に関わる疾患である。更に診断が遅れるほど膠原病や血管炎症候群様の症状を呈する頻度が高まってくる。従ってIEを早期診断するためにも血液培養採取の閾値を下げることで、入念な身体診察を行うこと、そして膠原病や血管炎症候群の鑑別疾患としてIEを念頭に置くことが重要であると考えられた。

文 献

- 1) 感染性心内膜炎の予防と治療に関するガイドライン (2017年改訂版)
- 2) 星 哲哉: 【CAUTION! 臨床検査値の落とし穴】(CASE 32) 自己抗体陽性の落とし穴 様々な自己抗体陽性を呈した50歳女性. 日本医事新報 **4692**: 119-122, 2014.
- 3) Bojalil R. *et al.*: Frequency and clinical significance of a variety of autoantibodies in patients with definite infective endocarditis. *J Clin Rheumatol* **18**: 67-70, 2012.
- 4) Langlois V. *et al.*: Antineutrophil Cytoplasmic Antibodies Associated With Infective Endocarditis. *Medicine (Baltimore)* **95**: e2564, 2016.
- 5) Messner RP. *et al.*: Rheumatoid factors in subacute bacterial endocarditis—bacterium, duration of disease or genetic predisposition? *Ann Intern Med* **68**: 746-756, 1968.
- 6) Ying CM. *et al.*: Infective endocarditis with antineutrophil cytoplasmic antibody: report of 13 cases and literature review. *PLoS One* **9**: e89777, 2014.
- 7) Majumdar A. *et al.*: Renal pathological findings in infective endocarditis. *Nephrol Dial Transplant* **15**: 1782-1787, 2000.
- 8) Fernández Guerrero ML. *et al.*: Infective endocarditis at autopsy: a review of pathologic manifestations and clinical correlates. *Medicine (Baltimore)* **91**: 152-164, 2012.
- 9) Boils CL. *et al.*: Update on endocarditis-associated glomerulonephritis. *Kidney Int* **87**: 1241-1249, 2015.

A case of infective endocarditis with positive autoantibodies and glomerulonephritis

Munetaka KUMON*, Hideaki OKA**, Takaki IWAMOTO, Kento FUKUMITSU,
Mika KONDO, Yutaro HIRASHIMA and Taro KAMIMURA

*Clinical Training Center, Matsuyama Red Cross Hospital

**Division of Kidney Center, Matsuyama Red Cross Hospital

The case was a 63-year-old man with no underlying disease. He had received oral antimicrobials on suspicion of urinary tract infection because of fever, pyuria and bacteriuria. However, a slight fever persisted, and weight loss, anemia, proteinuria, and urine occult blood also appeared. An additional test revealed positive for antinuclear antibody and rheumatoid factor, and he was referred to our hospital. We performed renal biopsy for glomerulonephritis associated with collagen disease or vasculitis, and *Enterococcus faecalis* was detected from blood culture the day after renal biopsy. A cord-like vegetation and severe aortic valve regurgitation was detected by transthoracic echocardiography, and we finally made a diagnosis of infective endocarditis (IE) and IE-related glomerulonephritis. Because immunological phenomena can be observed in IE, we should make careful differential diagnosis between IE and collagen disease or vasculitis.