

著明な腎腫大とエンドトキシンショックを合併した 両側腎盂腎炎の 1 例

新 福 正 機 長 濱 貴 彦 大 塚 忠 典
朝比奈 彩 松 本 知 拓 下 村 龍 一¹⁾

静岡赤十字病院 内 科
1) 同 病理部

要旨：症例は 79 歳，女性．入院 2 日前から高熱，心窩部痛，下痢，嘔吐があり，呼吸困難が出現したため救急外来に搬送された．血小板減少，高エンドトキシン血症を認め，腹部 computed tomography にて両側の腎腫大が認められた．尿培養と血液培養より大腸菌が検出され，両側腎盂腎炎およびエンドトキシンショックによる disseminated intravascular coagulation と診断した．抗生物質（第 3 病日より cefazolin）を投与したが，第 8 病日より発熱および腎不全の増悪を認め，再び腹部 computed tomography を施行し，両腎の著しい腫大を認めた．抗生物質を cefepime に変更し，症状は改善したが，腎腫大の原因精査のため，第 38 病日に腎生検を行った．病理所見にて Micahelis-Gutmann 小体が見られたため，大腸菌の感染による Malakoplakia と診断した．本邦での腎実質の Malakoplakia は稀であり，またセフェム系の抗生物質による保存的治療の施行例の報告は世界的に少ない．

Key word：腎盂腎炎，エンドトキシンショック，腎腫大，マラコプラキア

I. はじめに

Malakoplakia は Micahelis- Gutmann 小体の特徴とする比較的稀な慢性肉芽腫性炎症性疾患である．本疾患は膀胱をはじめとする尿路生殖器系に好発するが，腎実質発生例はきわめて稀である¹⁾．また，本邦での保存的治療施行例の報告は少ない²⁾．今回われわれは腎生検にて診断を確定し，保存的に加療し軽快した腎 Malakoplakia の 1 例を経験したので報告する．

II. 症 例

症例：72 歳，女性．

主訴：呼吸困難，腹痛．

家族歴：特記すべきことなし．

既往歴：17 歳時虫垂炎にて虫垂切除，50 歳時子宮筋腫術後，51 歳時胆石胆のう炎にて胆嚢摘出，76 歳時腰椎圧迫骨折．

現病歴：入院 4 日前より倦怠感が出現し，入院 2 日前から発熱（38.7℃），心窩部痛，軟便，嘔吐があり，近医を受診し，急性胃腸炎と診断された．その

後も症状改善せず，呼吸困難が生じたため当院救急外来に救急搬送された．

入院時現症：身長 144 cm，体重 44 kg，血圧 106/37 mmHg，脈拍 114 回/分，SpO₂ 98%（5 L マスク），呼吸数 33 回/分，体温：37.0 度，腹部平坦・軟，心窩部に圧痛あり，両季肋部叩打痛あり，両側 CVA 叩打痛なし

血液検査所見（表 1）：血小板減少（Plt $4 \times 10^4 / \mu\text{l}$ ）と凝固異常（Fibrinogen 888 mg/dl，FDP 19 $\mu\text{g/ml}$ ，D-Dimer 13 $\mu\text{g/ml}$ ）より disseminated intravascular coagulation（DIC）と診断した．また，肝胆道系酵素の上昇（T.Bil 1.7 mg/dl，AST 75 IU/L，ALT 84 IU/L，ALP 793 IU/L， γ GTP 274 IU/L），CK の上昇（CK 436 IU/L），腎機能障害（BUN 42.0 mg/dl，Cre 2.21 mg/dl），電解質異常（Na 120.4 mEq/l，Cl 82.8 mEq/l，Ca 7.7 mg/dl，IP 4.5 mg/dl），高炎症反応（CRP 26.32 mg/dl），代謝性アルカローシス（5 L マスクにて，pH 7.418，PaCO₂ 30.2 mmHg，HCO₃ 17.7 mmol/l，BE -4.8 mmol/l）をみとめた．

表 1 来院時検査所見

末梢血			生化学			BGA(O ₂ SL FM)		
WBC	5620 /μl		T.P	6.1 g/dl		pH	7.418	
stab	9.0 %		Alb	3.3 g/dl		PaCO ₂	30.2 mmHg	
seg	81.0 %		T.Bil	1.7 mg/dl		PaO ₂	84.4 mmHg	
eosino	1.0 %		AST	75 IU/L		HCO ₃ ⁻	17.7 mmol/l	
lymph	5.0 %		ALT	84 IU/L		BE	-4.8 mmol/l	
mono	1.0 %		LDH	274 IU/L		SaO ₂	95.2 %	
RBC	382 × 10 ⁴ /μl		ALP	793 IU/L		定性:比重	1.009	
Hb	11.6 g/dl		γGTP	274 IU/L		PH	6.0	
Ht	33.5 %		CK	436 IU/L		Pro	300mg/dl	
Plt	4 × 10 ⁴ /μl		BUN	42.0 mg/dl		Glu	-	
凝固			Cre	2.21 mg/dl		Ket	-	
PT	12.7sec 97%		UA	7.8 mg/dl		潜血	2+	
APTT	33 sec		Glu	98 mg/dl		亜硝酸	-	
Fibrinogen	888 g/dl		HbA1C	5.5 %		WBC反応	3+	
FDP	19 μg/ml		CRP	26.32 mg/dl		尿沈渣フローサイトメトリー		
D-Dimer	13 μg/ml		Na	120.4 mEq/l		赤血球	20-29	
			K	3.9 mEq/l		白血球	100以上	
			Cl	82.8 mEq/l		細菌	3+	
			Ca	7.7 mg/dl				
			IP	4.5 mg/dl				

尿所見：膀胱カテーテル挿入時の所見. Pro 300 mg/dl, 潜血 (2+), 亜硝酸 (-), WBC 反応 (3+). 心電図：洞調律. 異常所見を認めなかった. 胸部 CT 所見 (図 1)：両側に胸水の少量貯留をみとめた. 腹部 CT 所見 (図 2)：両側腎実質は腫大し, 腎周囲には dirty fat sign を認めた. 膀胱壁が全周性に高度な肥厚を認め, 慢性膀胱炎も示唆された. 腹部エコー所見 (第 1 病日)：両側とも腫大傾向. 右：縦径 11.4×横径 5.5 cm：左：縦径 11.9×横径 5.9 cm

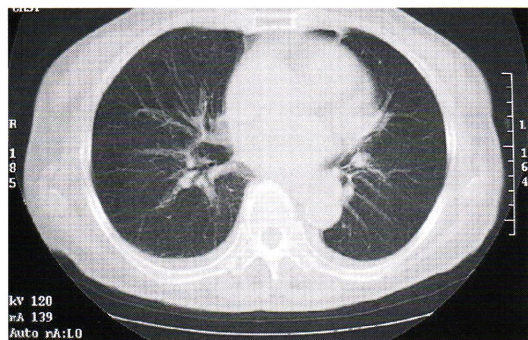


図 1 胸部単純 CT (入院時)

胸水が両側に少量貯留している. 明らかな肺炎像は認めない.

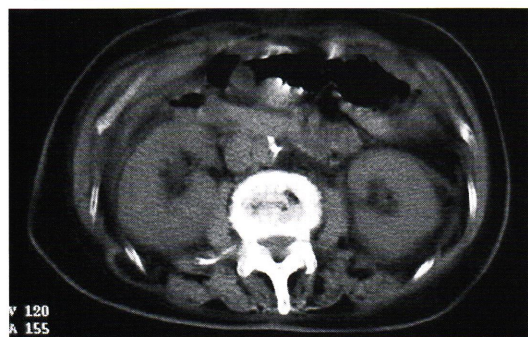


図 2 腹部単純 CT (入院時)

両側腎実質は腫大し, 腎周囲には dirty fat sign を認める

入院後経過 1：急性腎盂腎炎に対して sulbactam /ampicillin (SBT/AMPC) 3 mg, DIC に対して gabexate mesilate 1500 mg と血小板濃縮血漿を投与した. 第 2 病日, 入院時の血液培養 2 セットともにグラム陰性桿菌という報告を受け, エンドトキシンを提出したところ, 191pg/ml と高値を示し, エンドトキシンショックが合併していると考えた. 第 3 病日に血液培養・尿培養で原因菌が大腸菌であることが判明し, 感受性試験の結果から抗生物質を cefazolin (CEZ) に変更した. Intravenous hyperlimentation (IVH) カテーテルを挿入し, 高カロリー輸液を開始した. 第 8 病日, 発熱・炎症反応上昇を認め, 腎膿瘍の合併, 他の感染症を疑い, 胸腹部 computed tomography (CT) を撮影した (図 3, 4). 両側の腎臓の腫大と肺炎の合併を疑わせる所見を認めたため, 抗生物質を第 8 病日に cefepime (CFPM) に変更した. 腹部エコーでは右腎が縦径 12.4 cm×横径 7.2 cm, 左腎が縦径 13.0 cm×横径 6.6 cm と腫大を認めた.

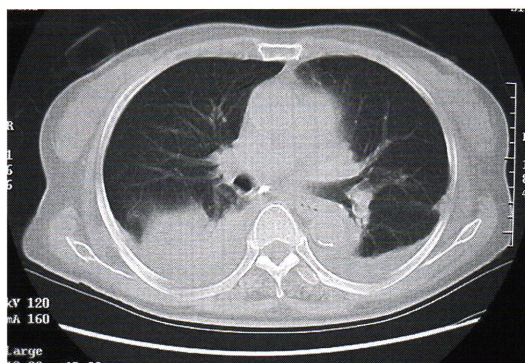


図 3 胸部単純 CT (第 8 病日)

入院時と比較し, 両胸水・肺炎があり, 肺炎の合併を疑える.

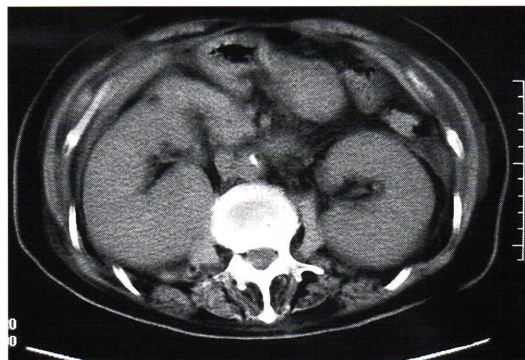


図 4 腹部単純 CT (第 8 病日)

入院時と比較し, 両腎が著しく腫大している.

腎腫大に対してアミロイドーシスを疑い血清アミロイド A 蛋白 ($2350 \mu\text{g/ml}$)、悪性リンパ腫を疑い可溶性 IL-2 レセプター (6731 U/ml) を測定したが、ともに炎症のため高値であった。サルコイドーシスを疑ったが、アンギオテンシン I 転換酵素は 12.4 U/L と正常範囲内であった。また、間質性腎炎を疑い、尿好酸球染色と血清 IgE (43 IU/mL) を検査したが、異常はなかった。免疫学的検査で自己抗体は認めず、補体価は正常であり、抗核抗体と抗好中球細胞質抗体は陰性であった。尿中 β_2 ミクログロブリンは $44500 \mu\text{g/L}$ と高値であり、尿細管障害の存在を示唆した。

腎盂腎炎以外の発熱の原因精査、全身性炎症疾患の有無の精査のため第 11 病日 Ga シンチグラムを撮影し、両腎に強い集積亢進を認めた (図 5)。しかし、アミロイド腎、悪性リンパ腫、間質性腎炎などの炎症でも集積しうるため、鑑別はできなかった。

その後、全身状態が改善し、抗生物質を入院第 18 日目に CEZ へ変更した。経過中の精密検査では、著明な腎腫大の原因は断定できなかった。そこで、入院第 38 病日に腎生検を行った。

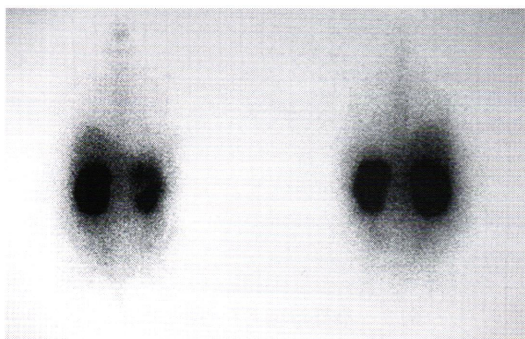


図 5 ガリウムシンチグラフィー

両腎に強い集積亢進を認めるが、他部位に明らかな集積異常は指摘できない。

腎病理所見：hematoxylin and eosin (H・E) 染色では、間質領域におけるびまん性炎症細胞浸潤が目立ち、尿細管腔内には、壊死組織が散見され、尿細管内外に多数の好中球を伴っていた (図 6)。糸球体の硬化像は明らかではなかった (図 7)。Periodic acid-Schiff stain (PAS 染色) では有意なメサンギウムの増多や係蹄壁の異常は確認されず、Congo red 染色を施行したが、アミロイドを思わせる沈着物は皆無であった。蛍光抗体法では、有意な陽性像は確認できなかった。間質領域には、リンパ球や形質細胞を主体として、好中球も多数混在し、

中等度の急性尿細管間質性腎炎像を呈しており、 $10 \mu\text{m}$ 前後の嫌色素性類円形構造物が多数分布していた (図 8)。PAS 染色では、間質領域に Michaelis-Gutmann 小体 (MG 小体) 相当の構造物が見られ、背景に黄色腫細胞が分布していた (図 9)。Berlin blue 染色は、MG 小体に一致して陽性であった (図 10)。以上より、大腸菌感染による Malakoplakia と診断した。



図 6 H-E 染色 (20 倍)

間質領域におけるびまん性炎症細胞浸潤が目立つ。尿細管腔内には、壊死組織が散見され、尿細管内外に多数の好中球を伴っている。

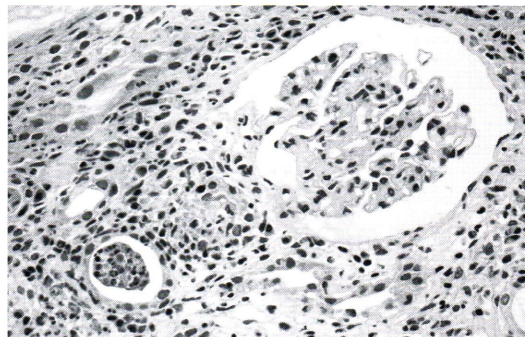


図 7 H-E 染色 (400 倍)

糸球体の硬化像は明らかではない。

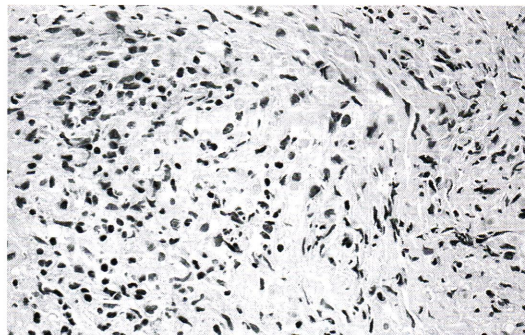


図 8 H-E 染色 (400 倍)

リンパ球や形質細胞を主体として、好中球も多数混在し、中等度の急性尿細管間質性腎炎を呈している。 $10 \mu\text{m}$ 前後の嫌色素性類円形構造物が多数分布している。

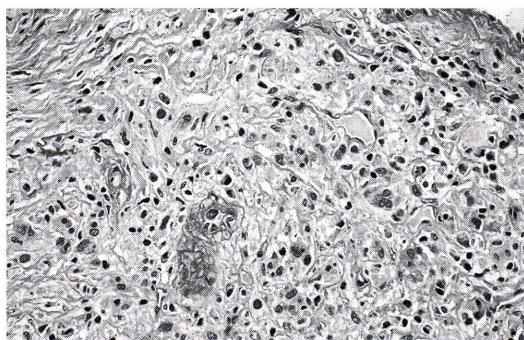


図9 PAS染色(400倍)

間質領域に同心状の層状構造物である Michaelis-Gutmann 小体が見られ、背景に黄色腫細胞が分布している。



図10 Berlin Blue 染色(400倍)

Michaelis-Gutmann 小体に一致して陽性である。

入院後経過2：第38病日にCEZを中止した。第40病日の採血にて、血清アミロイドA蛋白 $9.4\mu\text{g}/\text{ml}$ 、可溶性IL-2レセプター $2369\text{U}/\text{ml}$ 、尿中 β_2 ミクログロブリン $13700\mu\text{g}/\text{L}$ と改善を認めた。第46病日にCTを施行したところ、両腎は第8病日より縮小していた(図11)。第47病日の腹部エ

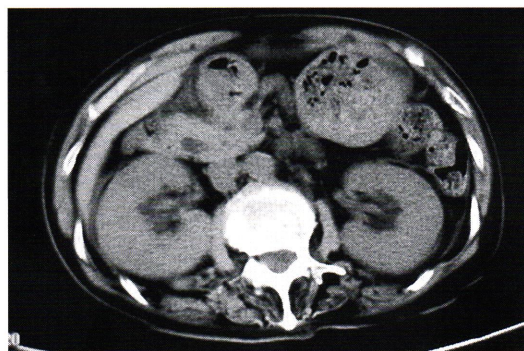


図11 腹部単純CT(第46病日)

第8病日と比較し、両腎は縮小はしているが、腫大は残存している。

コーでも右腎が縦径 $10.3\text{cm}\times$ 横径 5.2cm 、左腎が縦径 $11.0\text{cm}\times$ 横径 5.3cm と縮小を認めた。全身状態が安定したため、第54病日に退院した。現在、外来にて経過を観察しているが、Malakoplakiaの再発は認めていない。

Ⅲ. 考 察

MalakoplakiaはMG小体を特徴とする慢性肉芽種炎症性疾患である。そのおよそ75%が尿路生殖器系に発症し、その他に、消化器官や後腹膜、肺、脳、結膜、脾、皮膚、扁桃や副腎発生の報告がある¹⁾。尿路生殖器系では膀胱発症例が多くを占め、腎発症例の報告は極めて稀である。Malakoplakiaの病原体は不明であるが、グラム陰性菌、その中でも大腸菌が約70~90%の症例に関連していると言われている³⁾。

本疾患の発生機序に関しては不明な点も多いが、細胞内cyclic GMPの低下によるlysosome内の消化における単球機能の異常といった組織球機能の異常が成因であると考えられている。すなわち、組織球内のlysosomeに蓄積した、貪食された細菌由来の未消化物質がphagolysosomeとなる。このphagolysosomeが融合し、MG小体へと成長し、肉芽種炎症をきたすという推論が支持されている³⁾。

本症例では、①血液培養と尿検査でE.Coliを認めた。②病理所見は急性尿管間質性腎炎像だった。③MG小を認めた。以上より、本症例は大腸菌の感染による腎実質のMalakoplakiaと診断した。Malakoplakiaは、その進行の過程において腎腫大をきたす事がある。本症例では腹部CTとエコーで、8日間で急速な腎腫大の進行が認められた。腎腫大の原因として大腸菌感染及びエンドトキシン血症に伴うMalakoplakia、さらに(薬剤性)間質性腎炎の関与が示唆された。

尿路Malakoplakiaに対する保存的治療としては、現在のところbetanecolやascorbic acid、Ciprofloxacin(CFPX)の投与が推奨されている。betanecolやascorbic acidは、細胞内cyclic GMP活性の上昇により、細胞内細菌貪食作用の活性化を促すとされる。また、CFPXはマクロファージ内への移行能力が高く、細胞内抗細菌作用による効果を発するとされるが、これら薬剤の作用機序の詳細は不明である¹³⁾。本症例ではCEZおよびCFPMで全身状態および腎盂腎炎は改善した。文

献では, cefotiam hydrochloride⁴⁾や ceftizoxime sodium⁵⁾での改善も報告されており, 本症例のようにセフェム系が Malakoplakia に有効である可能性が示唆された.

IV. 結 語

我々は 79 歳女性に発症した腎 Malakoplakia の 1 例を経験した. 本症例では腎生検にて診断確定し, CEZ および CFPM で改善した. 腎 Malakoplakia は比較的稀な疾患であり, 確定診断には腎生検が必要である. 更なる症例の蓄積と治療法の検討が必要と考える.

文 献

- 1) Stanton, M.J. and Maxted, W. Malakoplakia : A study of the literature and current concepts of pathogenesis, diagnosis and treatment. *J. Urol* 1981 ; 125 : 139-141
- 2) 田中功, 寺川智章, 常森寛行ほか. 保存的治療にて軽快した腎マラコプラキアの 1 例. *日泌尿会誌* 2007 ; 98 (7) : 839-842
- 3) Dobyan, D.C., Truong, L.D. and Eknayan, G.: Renal malacoplakia reappraised. *Am J Kidney Dis* 1993 ; 22 : 243-252
- 4) Kobayshi A, Utunamiya Y, Kono M, et al. Malakoplakia of the Kidney. *Am J Kidney Dis* 2008 ; 51 (2) : 326-330
- 5) Hong JJ, Liao PL, Lin JL, et al. Bilateral renal parenchymal malakoplakia presenting as haemolytic-uraemic syndrome. *Nephrol Dial Transplant* 1999 ; 14 : 2206-2209

A Case Report Bilateral pyelonephritis with markedly enlarged kidneys and endotoxin shock

Masaki Shinfuku, Takahiko Nagahama, Tadanori Outuka
Aya Asahina, Tomoji Matumoto, Ryuichi Shimomura¹⁾

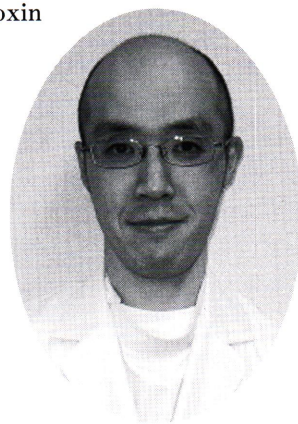
Department of International Medicine, Shizuoka Red Cross Hospital

1) Department of Pathology, Shizuoka Red Cross Hospital

Abstract : A 79 years old woman was admitted to our hospital because of dyspnea. She had been feeling generally unwell with high fever, epigastrium, diarrhea and vomiting since two days before she was admitted. Laboratory studies showed thrombocytopenia and high blood level of endotoxine. An abdominal computed tomography scan showed enlarged kidneys. Since urine and blood cultures grew *Escherichia coli*, the presumed diagnosis was bilateral pyelonephritis, endotoxin shock and disseminated intravascular coagulation. The patient was treated with antibiotic therapy, which included intravenous sulbactam/ ampicillin and cefazolin. On her eighth day in hospital, she had a high fever. An abdominal computed tomography scan showed markedly enlarged kidneys. We changed antibiotic from cefazolin to cefepime and her general condition had improved gradually. To clarify the cause of enlarged kidney, we performed a biopsy on the patient's kidney on her thirty eighth days in hospital.

Since the histopathological study showed Michaelis-Gutmann bodies, the definitive diagnosis was malakoplakia of the kidneys. Malakoplakia of the kidney is rare in Japan and there are a few reports of malakoplakia successfully treated by cephalosporin.

Key word : pyelonephritis, enlarged kidneys, endotoxin shock, Malakoplakia



連絡先：新福正機；静岡赤十字病院 内科

〒420-0853 静岡市葵区追手町 8-2 TEL (054) 254-4311