

Crohn 病に合併した糸球体腎炎の 1 症例

済生会吹田病院内科

梅村 康 義, 小畑 寛 純, 高瀬 栄 司
南 繁 敏, 吉田 和 正, 板橋 司

奈良県立医科大学第 1 内科学教室

花谷 正 和, 西野 俊 彦, 真井 久 夫, 土肥 和 紘

CROHN'S DISEASE ASSOCIATED WITH GLOMERULONEPHRITIS : A CASE REPORT

YASUYOSHI UMEMURA, HIROZUMI OBATA, EIJI TAKASE,
SHIGETOSHI MINAMI, KAZUMASA YOSHIDA and TSUKASA ITAHASHI
The Department of Internal Medicine, Saiseikai Suita Hospital

MASAKAZU HANATANI, TOSHIHIKO NISHINO, HISAO SANAI and KAZUHIRO DOHI
The First Department of Internal Medicine, Nara Medical University
Received November 29, 1993

Abstract : A 23-year-old male with Crohn's disease accompanied by glomerulonephritis as one of the extraintestinal manifestations is described. The patient was admitted to the hospital because of facial edema, oliguria and diarrhea. Laboratory data revealed proteinuria and microhematuria in urine analysis, and depressed serum complement level. Biopsy specimen obtained from the kidney showed diffuse endocapillary proliferative glomerulonephritis; IgG, IgM and C3 were deposited on the involved glomeruli. The deposition of immune complexes might be related to the pathogenesis of the glomerular lesion in this case.

Index Terms

Crohn's disease, glomerulonephritis, extraintestinal manifestations, immune complexes

はじめに

Crohn 病は、口腔から肛門に至るまでの全消化管を侵す慢性炎症性疾患である。しかし、消化管以外にも皮膚、関節、骨、眼などに病変が及ぶので、それらの障害による合併症が出現しており、さらには腎障害についても報告がみられる。しかし、腎合併症としての糸球体腎炎例は稀であり、欧米から 7 例の報告がみられるにすぎず^{1)~7)}、本邦での報告例はない。糸球体腎炎のなかでも、びまん性管内増殖性糸球体腎炎を呈した症例の報告は欧

米にもないので、著者らは自験例の 1 例を文献的考察を加えて報告する。

症 例

患 者 : 23 歳 男性
主 訴 : 顔面浮腫
家族歴 : 特記事項なし。
既往歴 : 特記事項なし。
現病歴 : 1992 年 5 月初めから軟便を自覚するようになった。さらに、同月末に咽頭痛と水様便が、6 月上旬

からは顔面浮腫と乏尿が出現したために入院した。

入院時身体所見：身長 172 cm、体重 62 kg、血圧 160/82 mmHg。脈拍 96/分、整。球結膜に黄染はなく、臉結膜に貧血もない。表在リンパ節を触知しない。胸部では、心音は純で、呼吸音は清である。腹部では、肝・脾・腎を触知しない。足背に浮腫を認める。

入院時検査成績：検査成績を Table 1 に示す。血液学的検査では小球形低色素性貧血、検尿では血尿と蛋白尿が認められた。血液生化学検査では血清アルブミンの低下と血清アマラーゼの上昇が認められたが、他の検査値はいずれも正常範囲にあった。血清学検査では、各種自己抗体と血中クリオグロブリンは陰性であり、血中免疫複合体(CIq binding assay)も測定感度以下であった。しかし CRP は陽性で、CH 50 と C 3 は低下していた。腎機能検査では、クレアチニンクリアランスは、76 ml/分であり、軽度に低下していた。

第 1 回目入院後経過：1992 年 5 月末の感冒様症状に続いて出現した血尿、蛋白尿、高血圧、浮腫から急性糸球体腎炎を疑い、第 6 病日に腎生検を施行した(Fig. 1)。腎生検組織からびまん性管増殖性糸球体腎炎と診断した(Fig. 2)。入院時の 1 日尿蛋白量は 0.8 g であったが、第 3 病日から 0.2 g に減少した。第 27 病日から抗血小板療法(塩酸ジラゼプ 1 日 300 mg)を開始したが、顕微鏡

Table 1. Laboratory data on admission

Urinalysis		GPT	14 IU/l
protein	(2+)	LDH	215 IU/l
occult blood	(3+)	ChE	3605 IU/l
sediment		BUN	15.6 mg/dl
RBC	numerous/HPF	Scr	0.8 mg/dl
WBC	4-7/HPF	UA	5.4 mg/dl
hyaline cast	0-1/HPF	Na	142 mEq/l
Stool		K	3.8 mEq/l
occult blood	(+)	Cl	110 mEq/l
ESR	25 mm/h	Amylase	190 IU/l
Hematology		Serology	
RBC	366×10 ⁴ /μl	ASO	583 IU/l
Hb	9.5 g/dl	CRP	2.7 mg/dl
Ht	28.8 %	RF	(-)
WBC	7400/μl	IgG	2062 mg/dl
St	25 %	IgA	431 mg/dl
Seg	45 %	IgM	110 mg/dl
Eo	1 %	C3	24.8 mg/dl
Ba	1 %	C4	25 mg/dl
Lymph	20 %	CH50	40 U/ml
Mon	8 %	ANF	(-)
Plts	33×10 ⁴ /μl	anti-DNA Ab	1.2 IU/ml
Blood Chemistry		immune complex	(-)
TP	6.5 g/dl	cryoglobulin	(-)
Alb	3.0 g/dl	Renal function	
GOT	14 IU/l	Ccr	76 ml/min

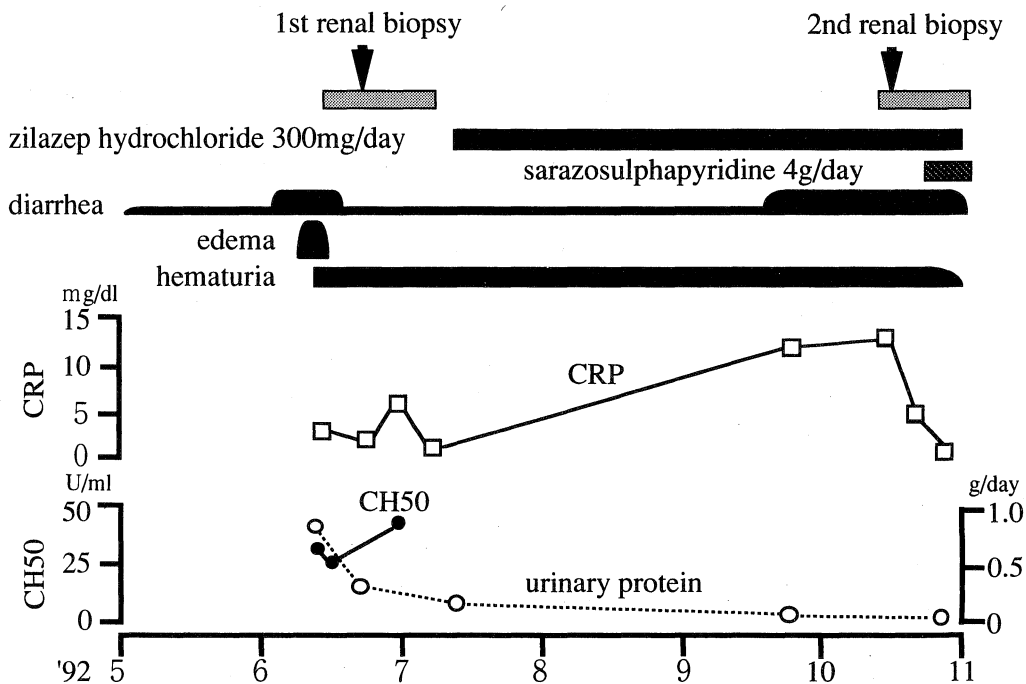


Fig. 1. Clinical course.

の血尿は持続した。入院時に 1 日 8 行であった水様便も、第 3 病日以降は 1 日 1 から 2 行の軟便に改善していた。第 30 病日に軟便は持続していたが、退院した。

第 2 回目入院後経過：10 月 12 日に再生検を目的に再入院し、第 2 病日に第 2 回目の腎生検を施行した(Fig. 3)。一方、9 月下旬から再び 1 日 5 から 6 行の水様便が出現しており、CRP も高値を示したために炎症性腸疾患を疑って第 6 病日に施行した注腸透視と、第 8 病日に施行した大腸ファイバーおよび大腸生検から、Crohn 病と診断した(Fig. 4, 5, 6)。さらに第 2 回目入院時検査では、アマラーゼが 763 IU/l, リパーゼが 1,540 IU/l, エラスターゼ 1 が 980 ng/dl, 膵分泌性トリプシンインヒビターが 52 ng/ml の高値を示したため、膵炎の合併と判断して第 5 病日から中心静脈栄養も実施した。一方、Crohn 病に対して第 9 病日から 1 日 4 g のサラゾスルファピリジン投与を開始した。同薬物投与開始 5 日後(第 14 病日)には血尿と蛋白尿が陰性化し、7 日後には下痢も消失した。中心静脈栄養から低残渣食に変更し、第 70 病日に退院した。

腎生検所見：第 1 回目の腎生検組織標本には 30 個の糸球体が含まれており、うち 1 個が全節性硬化像を呈していたが、残る糸球体は中等度のびまん性管内増殖性変化を示した。また一部の糸球体では、白血球浸潤に加えて係蹄腔内に高度の periodic acid-Schiff(PAS)陽性物質の沈着が認められた(Fig. 2)が、Congo-red 染色では、アミロイド特有の染色像は認められなかった。peroxidase-antiperoxidase(PAP)法では、メサングウム域と係蹄腔内に C 3 の沈着が有意に認められた(Fig. 7)が、IgG と IgM は痕跡程度の染色性を示したにすぎず、Clq および IgA は陰性であった。電顕像では、係蹄腔内と内皮下に大量の高電子密度沈着物が認められた(Fig. 8)。

第 2 回目の腎生検標本には、13 個の糸球体が含まれていたが、いずれも軽度のメサングウム域の拡大を示すにとどまっていた。管内性増殖性変化は軽減しており、係蹄腔内の PAS 陽性沈着物も消失していた(Fig. 3)。

Crohn 病の診断：注腸透視では、横行結腸の右 2/3 に区域性病変および横行結腸の左 1/3 から上行結腸にかけて玉石数状病変が認められた(Fig. 4)。大腸内視鏡所見では、区域性病変に一致して潰瘍が、玉石数状病変に一致して縦走潰瘍および偽ポリポースが認められた(Fig. 5)。大腸生検所見は非乾酪性肉芽腫像に一致しており(Fig. 6)、Congo-red 染色では腎生検組織と同様にアミロイドの沈着は認められなかった。

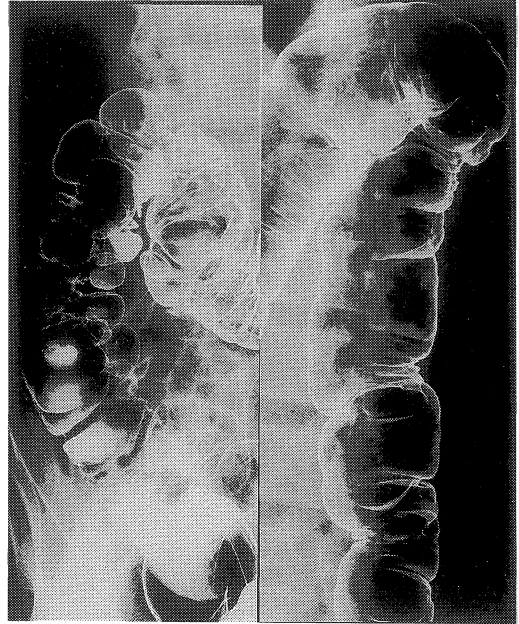


Fig. 4. Roentgenogram after barium enema disclosing a segmental lesion of the transverse colon and a cobble stone appearance of the ascending colon.

考 察

Crohn 病における糸球体腎炎の発症機序：本例は、第 1 回目入院時にびまん性管内増殖性糸球体腎炎、第 2 回目入院時に Crohn 病と診断された。第 1 回目入院時に低補体血症が出現したこと、C 3, IgG および IgM の糸球体内沈着がみられたことから、本例の糸球体腎炎は免疫学的機序を介して発症したものと考えられる。顔面浮腫と乏尿の出現する 1 カ月前から Crohn 病による消化器症状があったと推測されること、Crohn 病に対してサラゾスルファピリジンの投与を開始すると血尿と蛋白尿が消失したことから、本例の糸球体腎炎は Crohn 病の腸管外病変の一つと考えられる。

Glassman ら⁹⁾は、Crohn 病における糸球体腎炎の発症機序として免疫複合体の糸球体内沈着を想定している。Doe ら¹⁰⁾は、Crohn 病患者の 57% に Clq アガロース沈澱法による血中免疫複合体が認められたと報告している。本例では、Clq binding assay による血中免疫複合体が陰性であった。血中免疫複合体の陽性率は、同一検体を用いても測定法によって異なり、また Crohn 病の活動性とともに低下することが知られている⁹⁾。本例の免疫複合体が測定された時期(第 1 回目入院の第 19 病日)は、下痢

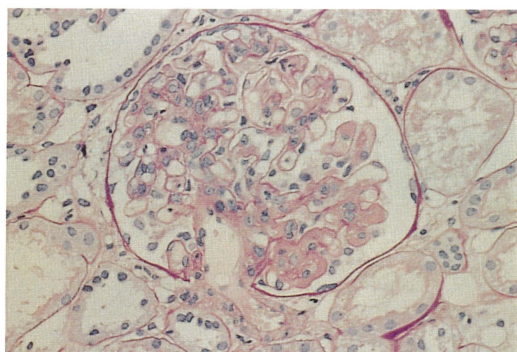


Fig. 2. Photomicrograph of the 1st renal biopsy specimen showing endocapillary proliferation often accompanied by leukocytes infiltrates and subendothelial PAS-positive deposits (PAS stain, $\times 80$).

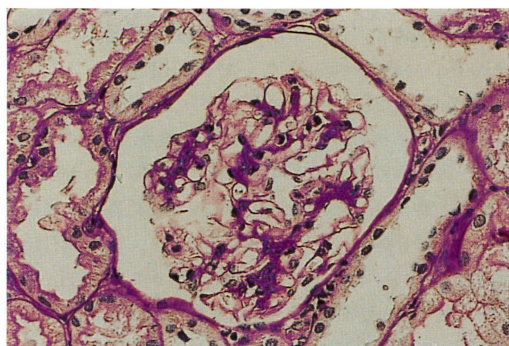


Fig. 3. Photomicrograph of the 2nd renal biopsy specimen showing mild expansion of the mesangial areas (PAS stain, $\times 80$).

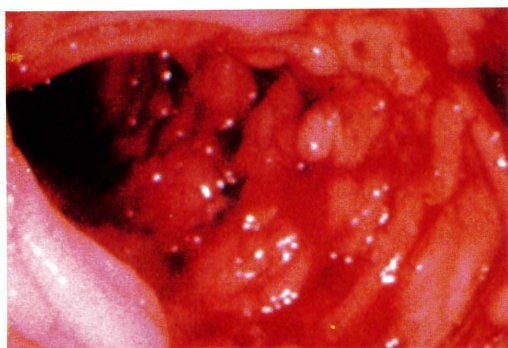


Fig. 5. Colonoscopic examination revealing pseudopolyposis of the ascending colon.

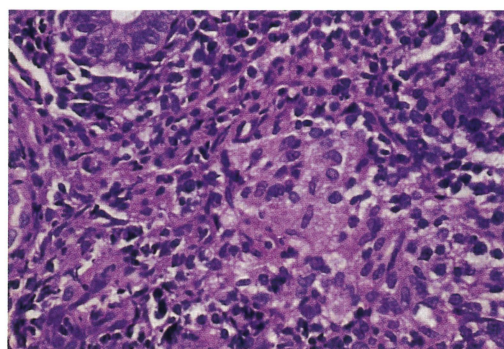


Fig. 6. Photomicrograph of colonic biopsy specimen showing non-caseating epithelioid granulomas (hematoxylin and eosin stain, $\times 132$).

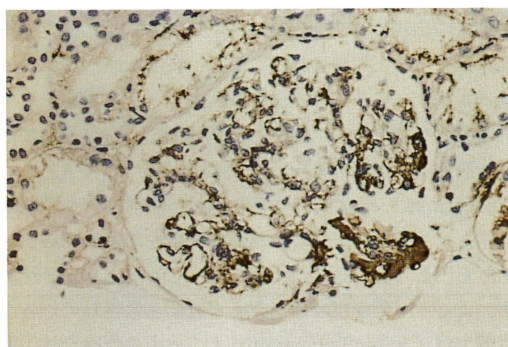


Fig. 7. Photomicrograph of the 1st renal biopsy specimen revealing deposits of C3 in the subendothelium and the mesangium (PAP method, $\times 80$).

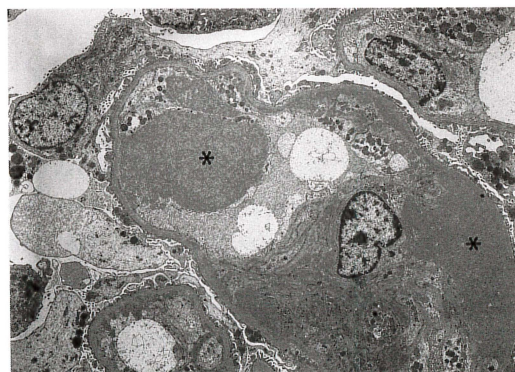


Fig. 8. Electron photomicrograph of the 1st renal biopsy specimen disclosing subendothelial and mesangial electron dense deposits (*) ($\times 1940$).

の改善と尿蛋白の減少から Crohn 病の活動性が低下していたと考えられる。しかし、腸管病変が悪化した 9 月下旬には尿蛋白は増加しなかった。同時期の血中免疫複合体濃度は不明であるが、第 2 回目の腎生検標本では、管内性増殖性変化は軽減しており、係蹄腔内の PAS 陽性沈着物も消失していた。血中免疫複合体は、抗体産生の増加により抗体濃度が抗原濃度と同程度になる時期に血中免疫複合体の大きさが最大となり、不溶化して単球・マクロファージ系の細胞に貪食される。その結果、血中免疫複合体濃度は低下することになり、糸球体への免疫複合体の新たな沈着が減少することになる¹⁰⁾。腸管病変の悪化した 9 月下旬に免疫複合体が糸球体内に沈着しなかった理由は、上述の機序によるものと推測される。免疫複合体は補体の作用により可溶化される¹¹⁾。免疫複合体の可溶化には、補体第 2 経路が中心的役割を果たし、古典的経路はその作用を増強するとされている¹²⁾。第 2 回目の腎生検標本でみられた係蹄腔内の PAS 陽性沈着物の消失には、これらの機序が関与しているものと推測される。

腎合併症：Crohn 病の腎合併症には、糸球体腎炎の他に腎アミロイド症が報告されている。腎アミロイド症の合併頻度については、Greenstein ら¹³⁾は Crohn 病 498 例中 5 例(1.0%)、Fausa ら¹⁴⁾は 85 例中 7 例(8.2%)に認められたと報告している。また、尿路系合併症について、Kyle ら¹⁵⁾は、Crohn 病 328 例中、膀胱炎が 44 例(13.4%)、腎盂腎炎が 3 例(0.9%)、水腎症が 7 例(2.1%)、腎・尿管結石が 6 例(1.8%)、回腸膀胱瘻が 8 例(2.4%)、後腹膜膿瘍が 3 例(0.9%)、直腸尿道瘻が 1 例(0.3%)に合併したと報告している。

糸球体腎炎の報告例は、前述した腎・尿路系合併症の報告に比してきわめて少ない。糸球体腎炎の合併について、著者らが検索した範囲では、本邦例の報告はなく、欧米から 7 例が報告されているに過ぎない(Table 2)。7 例の内訳は IgA 腎症 3 例、増殖性糸球体腎炎 2 例、膜性腎症 1 例、残る 1 例の組織型は不明であり、本例にみられたようなびまん性管内増殖性糸球体腎炎の報告はなかった。免疫複合体のうち大きなものは糸球体基底膜を通過できないためにメサンギウム域と係蹄腔内にとどまり、小さなものは上皮下に到達することが知られている¹⁰⁾。したがって、Crohn 病にみられる多彩な糸球体病変は、免疫複合体の大きさの異なることが一因と推測される。

ま と め

Crohn 病に合併した糸球体腎炎の報告例は本邦にな

Table 2. Cases of Crohn's disease with glomerulonephritis

No. of ref.	Author	Year	Age/Sex	Histopathology
1.	Dyduch et.al.	1976	14/M	glomerulonephritis
2.	Hubert D et.al.	1984	43/M	IgA nephropathy
3.	Schofield PM et.al.	1984	49/M	mesangial proliferative glomerulonephritis
4.	O'Loughlin EV et.al.	1985	12/F	membranous glomerulonephritis
5.	Glásson M et.al.	1986	13/F	diffuse proliferative necrotizing glomerulonephritis
6.	López BJM et.al.	1990	26/M	IgA nephropathy
7.	Hirsch DJ et.al.	1992	31/M	IgA nephropathy

く、またびまん性管内増殖性糸球体腎炎の合併例については欧米にもみられない。本例は、Crohn 病の腸管外病変として痔炎とびまん性管内増殖性糸球体腎炎を合併した興味ある症例と考えられたので報告した。

本論文の要旨は第 23 回日本腎臓学会西部部会(1993 年 5 月、和歌山)において発表した。

文 献

- 1) Dyduch, J., Kucharska, K., Depowski, M. and Sancewicz - Pach, K.: Crohn's disease with chronic glomerulonephritis in a boy aged 14 years. *Pol. Tyg. Lek.* **31**: 2025-2026, 1976.
- 2) Hubert, D., Beaufils, M. and Meyrier, A.: IgA glomerulonephritis and inflammatory colitis. Two cases. *Presse Méd.* **13**: 1083-1085, 1984.
- 3) Schofield, P. M. and Williamrs, P. S.: Proliferative glomerulonephritis associated with Crohn's disease. *Br. Med. J.* **289**: 1039, 1984.
- 4) O'Loughlin, E. V., Robson, L., Scott, B., Alexander, F. and Gall, D. G.: Membranous glomerulonephritis in a patient with Crohn's disease of the small bowel. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* **4**: 135-139, 1985.
- 5) Glassman, M., Kaplan, M. and Spivak, W.: Immune-complex glomerulonephritis in Crohn's disease. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* **5**: 966-969, 1986.
- 6) López, B. J. M., Lafuente, M. P., Garcia, C. F., Ibarra, P. B. and y Díaz, O. R.: Crohn's disease associated with Berger's disease. A case report.

- Rev. Esp. Enf. Digest. 78: 233-235, 1990.
- 7) **Hirsch, D. J., Jindal, K. K., Trillo, A. and Cohen, A. D.** : Acute renal failure in Crohn's disease due to IgA Nephropathy. *Am. J. Kid. Dis.* 2: 189-190, 1992.
 - 8) **Doe, W. F., Booth, C. C. and Brown, D. L.** : Evidence for complement-binding immune complexes in adult coeliac disease, Crohn's disease and ulcerative colitis. *Lancet* 1: 402-403, 1973.
 - 9) **Lawley, T. J., James, S. P. and Jones, E. A.** : Circulating immune complexes; Their detection and potential significance in some hepatobiliary and intestinal diseases. *Gastroenterology*. 78: 626-641, 1980.
 - 10) **Gauthier, V. J. and Abrass, C. K.** : Circulating immune complexes in renal injury. *Semin. Nephrol.* 12: 379-394, 1992.
 - 11) **Millar, G. W. and Nussenzweig, V.** : A new complement function; Solubilization of antigen-antibody aggregates. *Roc. Natl. Acad. Sci.* 72: 418-422, 1975.
 - 12) **Takahashi, M., Takahashi, S. and Hirose, S.** : Solubilization of antigen-antibody complexes; A new function of complement as a regulator of immune reactions. *Prog. Allergy* 27: 134-166, 1980.
 - 13) **Greenstein, A. J., Janowitz, H. D. and Sachar, D. B.** : The extra-intestinal complications of Crohn's disease and ulcerative colitis; A study of 700 patients. *Medicine* 55: 401-412, 1976.
 - 14) **Fausa, O., Nygaard, K. and Elgjo, K.** : Amyloidosis and Crohn's disease. *Scand. J. Gastroent.* 12: 657-662, 1977.
 - 15) **Kyle, J.** : Urinary complications of Crohn's disease. *World J. Surg.* 4: 153-160, 1980.