

肝硬変と膜性増殖性糸球体腎炎様病変を 合併した日本住血吸虫症の1剖検例

奈良県立医科大学第1内科学教室

藤本 順一郎, 土肥 和紘, 椎木 英夫
中堀 克巳, 林 需, 石川 兵衛

A RARE AUTOPSY CASE OF SCHISTOSOMA JAPONICA COMPLICATED WITH LIVER CIRRHOSIS AND SECONDARY MEMBRANOPROLIFERATIVE GLOMERULONEPHRITIS

JUNICHIRO FUJIMOTO, KAZUHIRO DOHI, HIDEO SHIIKI,
KATSUMI NAKAHORI, MOTOMU HAYASHI and HYOE ISHIKAWA

The First Department of Internal Medicine, Nara Medical University

Received July 26, 1990

Summary: An 80-year-old female was hospitalized because of abdominal bulging. She was diagnosed as having discomensatory liver cirrhosis, judging from her physical findings and laboratory data. Her ascites immediately disappeared after diuretics were administered. However, eight weeks after admission, her ascites developed and were reflectory to diuretics. Her consciousness was confused, and 12 weeks later, she died of aspiration pneumonia.

The autopsy findings were as follows. The liver was cirrhotic and *Schistosoma japonica* (Sj)eggs were scatteredly present in the Glisson's capsule. The kidneys contained lesions which resembled membranoproliferative glomerulonephritis(MPGN). She was finally diagnosed as having Sj complicated with liver cirrhosis and secondary MPG. It seemed that the occurrence of MPG was related with immunological reactions of Sj.

We here report a rare autopsy case of Sj complicated liver cirrhosis and secondary MPG.

Index Terms

Schistosoma japonica, secondary membranoproliferative glomerulonephritis, liver cirrhosis

はじめに

原生動物・吸虫・糸虫・線虫などの人体内部寄生虫病については、多種のものが知られており、それらに合併する腎病変は、虫体が腎・尿路系組織に寄生して同組織を破壊し、蛋白尿などの症状を呈するのが大部分である。一方、虫体が腎・尿路系以外の肝・脾・肺臓などの臓器に寄生するか、全身性に寄生することによる溶血あるいは免疫機序を介する二次的変化として腎組織障害を惹起

するものもあり、これに属する代表的な寄生虫症として住血吸虫症が知られている。今回、著者らは、肝硬変と膜性増殖性糸球体腎炎(MPGN)様病変を呈した日本住血吸虫症の1剖検例を経験したので、文献的考察を加えて報告する。

症 例

患者：80歳，女性，家婦
主訴：腹部膨隆

生活歴：20歳まで静岡県沼津市に居住し、農業に従事していた。

家族歴：父；胃癌で死亡。兄；高血圧。

既往歴：30歳，緑内障。輸血歴はない。

現病歴：昭和35年(60歳)頃に家人から腹部の軽度膨隆を指摘されていたが，自覚症状を欠くために放置していた。昭和45年頃から腹部膨隆が著明となったために近医を受診し，腹水の大量貯留を指摘された。腹水穿刺と利尿薬の投与を受けたが，昭和54年8月から腹水は治療抵抗性となり，顔面浮腫，呼吸困難および咳嗽が加わったので，昭和55年1月14日に当科へ入院した。

入院時現症：体格は小で，栄養は不良。顔面は軽度浮腫状。結膜は貧血様であるが，黄染はない。胸部・心・肺には異常所見は認められない。腹部は膨留しており，体位変換現象が陽性であるが，腹壁静脈の怒張は認められない。上肢には紫斑，下肢には高度の浮腫が認められる。

入院時検査成績：検尿では高度の蛋白尿と顕微鏡的血尿，血液学的検査では小球性低色素性貧血と血小板減少，血液凝固学的検査ではトロンボテストの低下が認められた。血液生化学的検査では，ChEの著明低下，ZTT，BUNとクレアチニン値の軽度上昇，さらに血中アンモニアの

著明増加が認められた。免疫・血清学的検査成績では， γ -グロブリンの増加，とくにIgAとIgMの増加が認められている。ICG検査は，15分値が27%であり，高度の排泄低下を示した。クレアチニークリアランスは11 ml/分に低下していた(Table 1)。

入院後経過：身体的所見および検査成績から非代償期の肝硬変と診断し，フロセマイドとスピロノラクトンの投与を開始した。入院4週には血中アンモニア低下と腹水貯留の軽減が得られた。しかし，BUNは徐々に上昇し，8週には190 mg/dlに達した。その頃から腹水貯留が再度顕著となり，血中アンモニアの上昇とともに意識混濁が出現した。入院12週に両側の嚥下性肺炎を併発し，昭和55年4月14日に呼吸不全で死亡した(Fig.1)。

剖検所見：主病変は日本住血吸虫症性肝硬変であり，副病変には小葉性肺炎，うっ血脾と膜性増殖性糸球体腎炎が存在した(Table 2)。

肝病変については，間質における結合織増生が著明で，再生結節間には胆管増生と小円形炎症細胞浸潤が認められた。この病理所見は甲型肝炎変像に一致するものと判断された。さらに，グリソン鞘には多数の日本住血吸虫卵が認められた(Fig.2)。

腎病変については，糸球体はやや腫大していたが，分

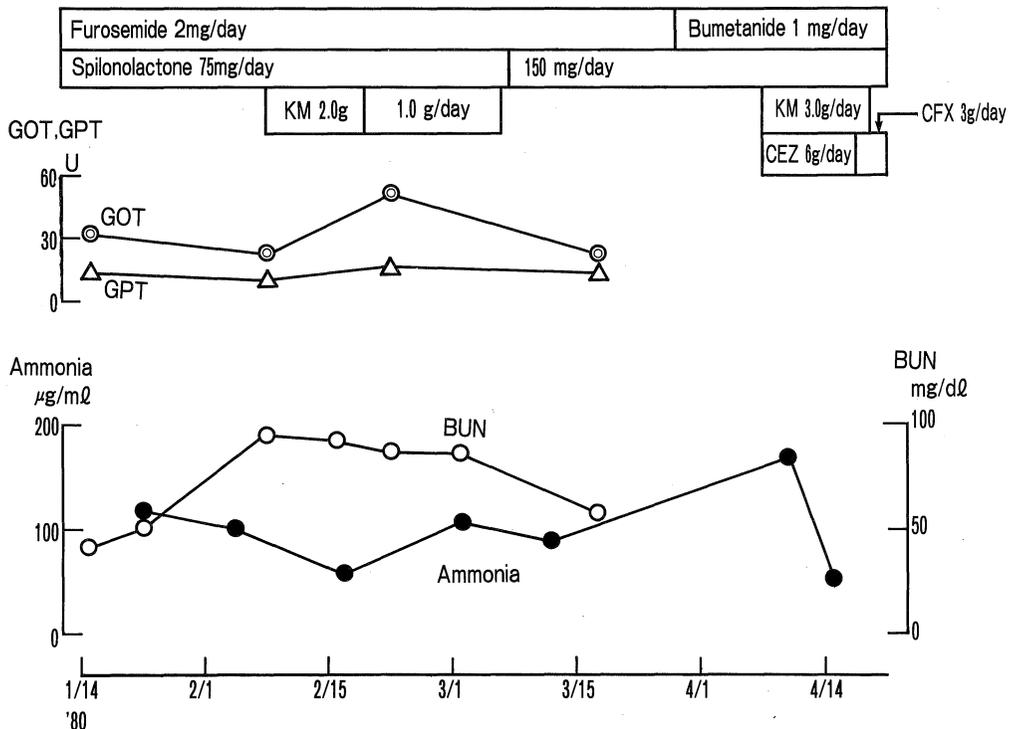


Fig. 1. Clinical course.

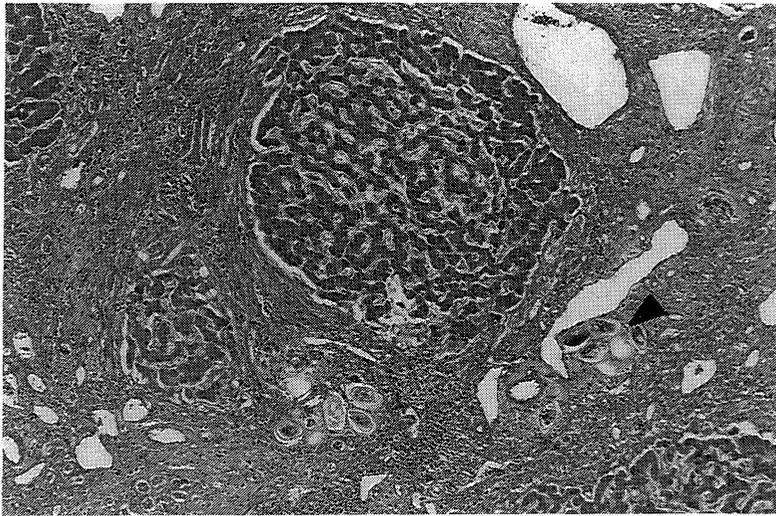


Fig. 2. Light microscopic findings of the liver. *Schistosoma japonicum* eggs (arrow) were present in the Glisson's capsule (HE×100).

Table 1. Laboratory examination on admission

Urinalysis	Blood chemistry	BUN	41 mg/dl	Coagulation test
protein (+++)	II 5	Cr	2.0 mg/dl	BT 4 min
sugar (-)	TTT 5.0 U	Anmonia	120 µg/dl	CT 11 min
urobilirogen (N)	ZTT 14.0 U	Serological test		PT 14.6 sec
Sediments	Al-p 15.8(KA)U	IgG	1.463 mg/dl	PTT 50.8 sec
RBC numerous	GOT 31 U	IgA	833 mg/dl	Fibrinogen 226 mg/dl
WBC 10-15/HPF	GPT 15 U	IgG	212 mg/dl	FDP 10 µg/dl
Hyryne cast	ChE 0.2 ΔpH	STS (-)		Thrombotest 50 %
20-30/HPF	LAP 98 U	CEA	2.9 ng/dl	Hepapalastin test
CBC -	γ-GPT 52 U	AFP	1.0 ng/dl	86 %
RBC 297×10 ⁴ /mm ³	TP 6.7 g/dl	HBsAg (-)		ICG test(15min)27 %
Ht 29 %	γ-gl 34.4 %	HBsAb (-)		Ccr 11 ml/min
Hgb 8.8 g/dl	Na 146 mEq/l	RA (++)		
WBC 4600/mm ³	K 4.1 mEq/l	CRP 2+		
Plt 206×10 ⁴ /mm ³	Cl 108 mEq/l			

Table 2. Autopsy findings in this case

Major lesion :
Schistosoma japonicum induced liver cirrhosis
Minor lesions :
Yellow ascites (4000 ml)
Splenic fibrosis
Pulmonary emphysema
Membranoproliferative glomerulonephritis
Chrosic gastritis
Spotty bleeding in the small intestine

業化は軽度であり、内皮・メサングウム細胞の増殖も軽度にとどまっていた。しかし、PAS染色ではすべての末梢係蹄は典型的な二重化構造を示す circumferetial

mesangial interposition, PAM染色でも tram-track appearanceを呈していた(Fig.3).

考 察

1. 日本住血吸虫症と肝硬変

日本住血吸虫症は、以前には広島県片山地方、山梨県甲府盆地、北九州筑後川沿岸に多発、関東地区の利根川、江戸川沿岸、静岡県富士川流域でも稀に発生していた²⁾。本例は、日本住血吸虫症の発生地域である富士川流域の沼津市に20歳まで居住して農業に従事していたことから、この頃に日本住血吸虫が寄生し、日本住血吸虫症性肝硬変へ進展したものと推測される。

日本住血吸虫症例における肝硬変合併頻度は、10%前

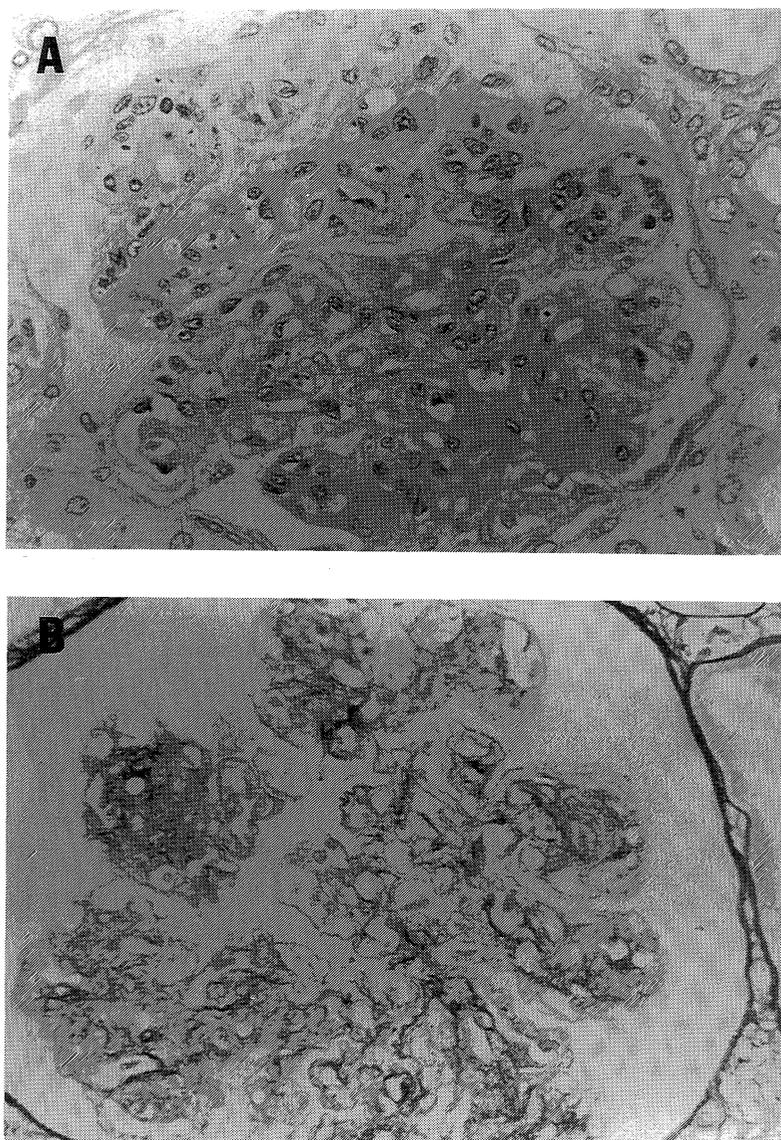


Fig. 3. Light microscopic findings of glomerulus. The circumferential mesangial interpositions were observed in the thickened capillary walls (A, PAS \times 400). The capillary walls showed the tram-track appearance (B, PAM \times 400).

後の低頻度とされている²⁾。肝硬変の成立過程は、虫卵自身による肝内門脈の閉塞に始まり、それに随伴する門脈炎および肝門脈内血栓形成が惹起され、さらには肝内間質における虫卵周囲への単核細胞浸潤も招来されて、虫卵周囲における肉芽形成および結合組織の増殖へと進展する。その結果、肝実質に偽結節が出現し、偽小葉を形成して肝硬変像が完成する³⁾。

2. 日本住血吸虫症に合併する腎障害

Loper⁴⁾は、肝脾腫合併のSchistosome mansoni(Sm)寄生患者では27.7%の症例が蛋白尿を認めたのに対し、非合併例では3.8%にすぎなかったと報告した。以後には住血吸虫寄生に合併する腎障害、特に蛋白尿の出現あるいはネフローゼ症候群の合併についての報告が多数みられる⁴⁾⁻¹⁰⁾。腎障害合併例の出現頻度についてはSm寄生

例では15%前後の高率であるが、Schistosome hemalobiumおよび日本住血吸虫寄生例では共に1%以下の低率である⁹⁾という。

3. 日本住血吸虫症に合併する糸球体病変

Sm寄生例に認められる糸球体病変については、Sobhら¹³⁾はメサンギウム細胞増殖とPAS染色陽性の不定型な繊維性物質増加によるメサンギウム基質拡大が特徴と述べている。また、約半数例ではメサンギウム域および糸球体係蹄壁にIgM, IgA, IgG, IgEおよびC3の沈着が蛍光抗体法で、上皮下、内皮下および基底膜内の高電子密度沈着物(electron dense deposits)が電顕で認められるという¹³⁾。Andradeら⁹⁾の総説によると、Sm住血吸虫症に出現する腎病変は、MPGNの組織像を示す症例が最も高頻度で、ついで巣状糸球体硬化症や膜性腎症であったが、びまん性増殖性糸球体腎炎の像もみられ、稀には急性進行性糸球体腎炎の型で発症するものも報告されている。つまり、住血吸虫症に認められる糸球体病変は多彩といえる。一方、日本住血吸虫症の糸球体病変合併例については、以下のようなものである。足達ら¹¹⁾は、日本住血吸虫症剖検例76例に出現した糸球体病変を肝硬変および肝癌合併の有無から検討している。肝癌非合併の肝硬変群では微小糸球体変化あるいは基底膜の二重化を呈する症例が高頻度であり、肝癌合併の肝硬変群はメサンギウム増生を呈するものが高頻度であったという。ただし、この報告は、基底膜の二重化を呈する症例がMPGNのI型に相当するか否かについて言及していない。神田ら¹²⁾は、日本住血吸虫症の既往を有し、慢性肝炎発症後に大量の蛋白尿を認めた1症例を経験しており、同例の腎生検所見が膜性腎症であったと述べている。

本例の腎組織所見は、分葉化が著明でなく、内皮・メサンギウム細胞増殖も高度ではないので、I型MPGNの典型例とは言い難い。しかし、観察される末梢係蹄壁はすべてがcircumferential mesangial interpositionを示しており、本例の糸球体病変をMPGN I型と判断しても差し支えないものと考えられる。著者が調査し得た範囲では、前述の足達の報告を除くと、本例のようにMPGNを合併した日本住血吸虫症の報告は見あたらなかった。

4. 住血吸虫症に合併する糸球体病変の発生機序

Hoshino-Shimizuら¹⁴⁾は、Sm患者の腎生検5例と剖検例7例を対象に溶出試験(elution study)を実施している。腎生検例および剖検例それぞれ1例の腎から溶出させたIgGはSmの腸管(詳細な記載は不明)に吸着したという。Pamela & Edilson¹⁵⁾もSm剖検例5例の腎について同様の検討を実施しており、腎から溶出したIgGがSmの腸管とその被覆に吸着したと報告している。

最近、Sm寄生実験マウスの腎をSm特異抗原の一種であるcirculating anodic antigen(CAA)のモノクローナル抗体で染色したところ、メサンギウム領域にCAAの存在が観察されたという成績が報告されている¹⁶⁾。また、Sobhら¹⁰⁾は、尿蛋白陽性のSm患者42例の腎生検組織を検体に、CAAおよびcirculating cathodic antigen(Sm特異抗原の一種、CCA)の存在をモノクローナル抗体を用いて検討しているが、CAAあるいはCCAのメサンギウム域あるいは糸球体基底膜における存在が24例(57%)に確認されたと報告している。つまり、これらの成績は寄生虫症に認められる糸球体病変の発生に液性免疫異常の関与を示唆するものといえる。

住血吸虫症に出現する糸球体病変の発生機序に関するAndradeら⁹⁾の仮説によると、肝線維化の進行による門脈・体循環の副血行路が存在するときでは、この血行路を介して住血吸虫の構成成分との免疫複合体が各臓器に分配されることになるので、その結果として糸球体障害が惹起されるという。したがって、上述の成績^{10,13-16)}はこの仮説⁹⁾を裏づけるものといえよう。本症例では詳細な免疫学的検索が実施されたわけではないが、糸球体病変の発生には日本住血吸虫寄生に起因する免疫異常、とくに免疫複合体が関与しているものと推測される。

ま と め

肝硬変と膜性増殖性糸球体腎炎様病変を合併した日本住血吸虫症の1剖検例を経験したので、文献的考察を加えて報告した。

文 献

- 1) Rastegar, A., Sitprijia, U. and Rocha, H. : Tropical nephrology. in Diseases of the kidney (Schrier, R. W. and Go-Hschalk, C. W., eds.). Little Brown Co., Boston, p 2583, 1988.
- 2) 岡部浩洋, 横川宗雄 : 日本住血吸虫症, 感染症IV, 新内科学体系. 中山書店, 東京, p 365, 1975.
- 3) 井内 明 : 日本住血吸虫症性肝硬変, 肝疾患IIIb, 新内科学体系. 中山書店, 東京, p 243, 1978.
- 4) Lopez, M. : Aspectos renais syndrome hepatoesplenica da esquistossomose mansoni. Thesis. Faculty of Medicine, University of Minas Gerais, Bela Horizonte, M. G. Brazil, 1964.
- 5) Andrade, Z. A. and Rocha, H. : Schistosomal glomerulopathy. Kidney Int. 16 : 23, 1979.
- 6) Sabbour, M. S., El-Said, W. and AbouGabal, I. : A clinical and pathological study of schistosomal

- nephritis. Bull. WHO. 47 : 549, 1972.
- 7) **Andrade, Z. A., Andrade, S. G. and Sadigursky, M.** : Renal changes in patients with hepatosplenic schistosomiasis. Am. J. Trop. Med. Hyg. 25 : 70, 1971.
 - 8) **Rocha, H., Cruz, T., Brito, E. and Susin, M.** : Renal involvement in patients with hepatosplenic schistosomiasis mansoni. J. Trop. Med. Hyg. 25 : 108, 1976.
 - 9) **Barsoum, R. S.** : Schistosomal glomerulopathy : selection factors. Nephrol. Dial. Transplant. 2 : 488, 1987.
 - 10) **Sobh, M. A., Moustafa, F. E., Sally, S. M., Deelder, A. M. and Ghoniem, M. A.** : Characterisation of kidney lesions in early schistosomal-specific nephropathy. Nephrol. Dial. Transplant. 3 : 392, 1988.
 - 11) 足達 教, 迎 利彦, 石崎孝嗣, 北野貴韻, 野村兵而, 森松 稔, 中島敏郎 : 日本住血吸虫症にみられる腎病変—76 剖検腎による検討. 日腎会誌. 26 : 643, 1984.
 - 12) 神田千秋, 宮岡和子, 宮岡博之, 松原為和, 若田泰, 翠川 修 : 膜性腎症を合併した日本住血吸虫症の1例. 日腎会誌. 24 : 1395, 1982.
 - 13) **Sobh, M. A., Moustafa, F. E., El-Housseini, F., Basta, M. T., Deelder, A. M. and Ghoniem, M. A.** : Schistosomal specific nephropathy leading to end-stage renal failure. Kidney Int. 31 : 1006, 1987.
 - 14) **Hoshino-Shimizu, S., De Brito, T., Kanamura, H. Y., Canto, A. L., Silva, A. O., Campos, A. R., Penna, D. O. and Da Silva, L. C.** : Human schistosomiasis : Schistosoma mansoni antigen detection in renal glomeruli. Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg. 70 : 492, 1976.
 - 15) **Pamela, L. and Edilson, B.** : Elution of renal antishistome antibodies in human schistosomiasis mansoni. Am. J. Trop. Med. Hyg. 26 : 717, 1977.
 - 16) **Deelder, A. M., El-Dosoky, I., Van Marck, E. A. E. and Qian, Z. L.** : Immunofluorescent localization of Schistosoma mansoni circulating cathodic antigen in tissue of infected mice using monoclonal antibody. Z. Parasitenkd. 71 : 317, 1985.