

多関節炎をきたしASOの上昇がみられた小児 における尿中 β 2ミクログロブリンと尿中 N-アセチル- β -D-グルコサミニダーゼの推移

鈴木清高[†]

IRYO Vol. 76 No. 3 (225-229) 2022

要旨

今回、多関節炎をきたし、A群溶連菌が分泌する菌体外酵素（anti-streptolysin-O : ASO）の上昇がみられたため、ベンジルペニシリンベンザチン水和物の内服を併用した4歳女児において、尿中 β 2ミクログロブリン（ β 2MG）と尿中N-アセチル- β -D-グルコサミニダーゼ（NAG）の推移を検討した。経過中、血清クレアチニン（Cr）や尿中 β 2MG/Crの上昇・尿中赤血球や尿蛋白の増加はみられず、腎機能障害は否定的であったが、国立病院機構豊橋医療センター（当院）小児科（当科）紹介時のX日に上昇がみられた尿中NAG/Crは、関節痛が改善傾向となった後に低下がみられた（X+26日に6.641, X+52日に4.074, X+206日に3.173）。このことより、腎機能障害の存在が否定的と考えられる症例の尿中NAG/Crは、多関節炎の病勢を反映した結果となる可能性があると考えた。ASOは、X+2日に451 U/mlと上昇がみられていたため、ベンジルペニシリンベンザチン水和物を2週間内服したが、X+145日にも342 IU/ml（正常範囲は200 IU/ml）となっていた。このため、本症例のASOに関しては、非特異的上昇がみられていた可能性があると考えた。

キーワード 多関節炎, ASO, 尿中 β 2ミクログロブリン,
尿中N-アセチル- β -D-グルコサミニダーゼ

はじめに

小児の関節痛、四肢痛の原因は多岐にわたる¹⁾。5関節以上の関節炎を多関節炎と呼び、ウイルス性関節炎が多いと考えられるが、リウマチ熱や、若年性特発性関節炎（juvenile idiopathic arthritis : JIA）などのリウマチ性疾患などでも多関節炎をきたす¹⁾。今回、多関節炎をきたし、A群溶連菌が分

泌する菌体外酵素（anti-streptolysin-O : ASO）の上昇がみられたため、ベンジルペニシリンベンザチン水和物の内服を併用した小児患者において、尿中 β 2ミクログロブリン（尿中 β 2MG）と尿中N-アセチル- β -D-グルコサミニダーゼ（尿中NAG）の推移を検討した。

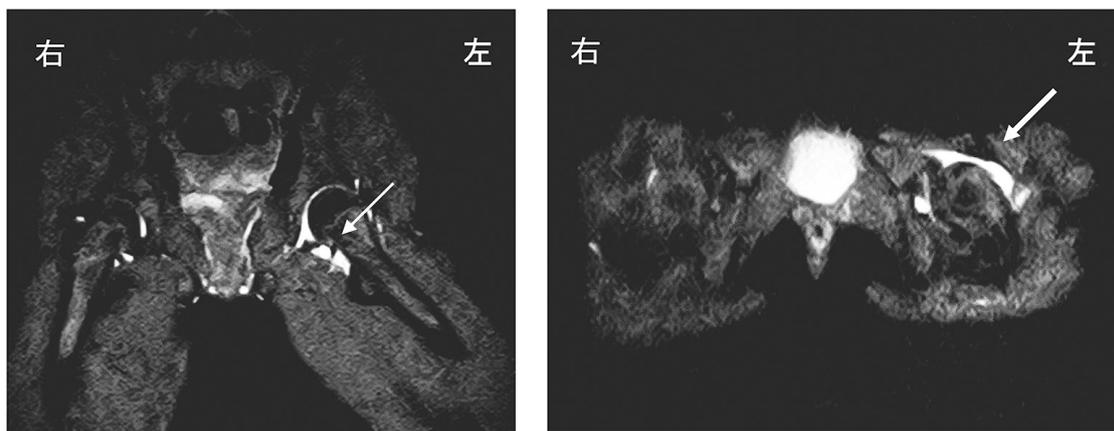
症例 4歳女児。既往に薬剤アレルギーなど特記すべきことなし。X-15日頃より下痢と感冒症状が

国立病院機構豊橋医療センター 小児科 [†]医師
著者連絡先：鈴木清高 国立病院機構豊橋医療センター 小児科 〒440-8510 愛知県豊橋市飯村町字浜道上50
e-mail : ksuzuki8346@msj.biglobe.ne.jp
(2021年7月5日受付, 2022年2月25日受理)

Urinary β 2 Microglobulin and N-acetyl- β -D-glucosaminidase in a Child Suffering from Polyarthritis with an Elevation of ASO

Kiyotaka Suzuki, NHO Toyohashi Medical Center
(Received Jul. 5, 2021, Accepted Feb. 25, 2022)

Key Words : polyarthritis, anti-streptolysin-O, Urinary β 2 microglobulin, Urinary N-acetyl- β -D-glucosaminidase, isoenzyme



左股関節水腫がみられている.

図1 X-8日の股関節MRI

表1 X日の検査結果

白血球数	6,300 / μ l	赤血球沈降定数	19 mm/時
好中球数	3,553 / μ l	フェリチン	82.7 ng/ml
ヘモグロビン	11.4 g/dl	IgG	838 mg/dl
血小板数	47.9 万/ μ l	IgA	79 mg/dl
総蛋白	6.5 g/dl	IgM	78 mg/dl
アルブミン	3.6 g/dl	C3	172 mg/dl
AST	24 U/l	C4	40.7 mg/dl
ALT	20 U/l	ASO	451 IU/ml
LDH	203 U/l	リウマトイド因子	<5.0 IU/ml
CK	84 U/l	MMP-3	29.1 ng/ml
ALP	463 U/l	抗核抗体 (FEIA法)	(-)
尿素窒素	10.7 mg/dl	抗CCP抗体	<0.5 U/ml
クレアチニン	0.27 mg/dl	尿蛋白	(-)
尿酸	5.2 mg/dl	尿糖	(-)
CRP	1.33 mg/dl	尿ケトン	(-)
ナトリウム	142 mmol/l	尿中赤血球	1-4 /HPF
カリウム	4.3 mmol/l	尿中白血球	1-4 /HPF
クロール	105 mmol/l	尿中 β 2MG	92 μ g/l
総コレステロール	146 mg/dl	尿中NAG	6.3 U/l
中性脂肪	100 mg/dl	尿中クレアチニン	67.32 mg/dl

みられていたが受診はしていなかった。X-9日に37℃台後半の発熱と、全身、とくに左膝と左股関節優位に強い痛みがあり歩行困難となり、左手指や左手背にも痛みがみられたため、同日近医整形外科を受診した。レントゲン検査で特記すべき所見を認めず、成長痛が疑われ、アセトアミノフェンを処方された。X-8日に同医を再診し、股関節MRIで左股関節水腫が確認された(図1)ため、精査目的でX-7日に国立病院機構豊橋医療センター(当院)整形外科を紹介受診した。X-7日の血液検査では、

白血球数9,800/ μ l, CRP7.50 mg/dl, 左股関節腔穿刺で黄白色の関節液が吸引され、白血球3+だが細菌は確認されず(培養も陰性であった)、セフカペンピボキシル3日分とアセトアミノフェンの処方にて経過観察となった。その後も下肢痛にともなう跛行や、起床時の強い手関節の痛み、右第5指のDIP関節とPIP関節の痛みと腫脹がみられ、X日に小児科(当科)を紹介となった。体温36.8℃, 身長111cm, 体重22.7 kg, 白血球数6,300/ μ l, CRP1.33 mg/dl, 血清クレアチニン (Cr) 0.27 mg/dl, 赤沈19 mm/

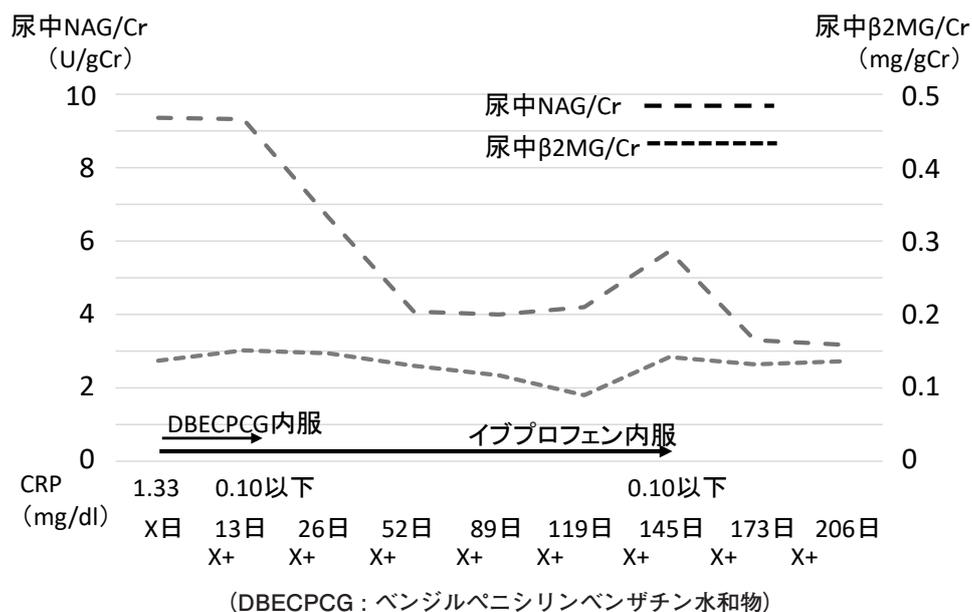


図2 尿中NAG/Crと尿中β2MG/Crの推移

時間, 抗核抗体や抗CCP抗体は陰性であった(表1). 多関節型JIAなどの可能性が考えられ, イブプロフェン内服(30.8 mg/kg)としたが, ASOの上昇(451 IU/ml)が判明し, X+2日よりベンジルペニシリンベンザチン水和物(40万単位, 分³)を14日間併用した.

X+2日より関節痛の改善傾向がみられるようになった. X+6日に, 胸部レントゲン検査で, CTRは53.0%, CPangleはsharpで, 両肺野への浸潤陰影や肺血管陰影の増強はみられず, 心電図検査では, HR84/分, PR間隔158 msで, 心エコー検査では, EF62.6%, MRとTRはtrivial, PRは±で, 心炎の存在を疑う所見はみられなかった. X+13日に, 白血球数7,000/μl, CRP0.10 mg/dl以下, 赤沈7 mm/1時間となった. イブプロフェンの内服を忘れた際の関節痛の頻度が減少したため, 4週間毎に内服量を減量し, X+148日に終了した. 経過中, 血清Crの上昇や, 尿中赤血球・尿蛋白の増加はみられなかった. 尿中β2MG/Cr(mg/gCr)は, X日に0.137, X+26日に0.147, X+206日に0.136で, 尿中NAG/Cr(U/gCr)は, X日に9.358, X+13日に9.324, X+26日に6.641, X+52日に4.074, X+89日に3.997, X+119日に4.208, X+145日に5.715, X+173日に3.309, X+206日に3.173(図2)で, ASOは, X+145日に342 IU/ml(正常上限は200 IU/ml)となっていた.

考 察

リウマチ熱は, 溶連菌感染の2から3週後に続発する非化膿性炎症性疾患であるが, リウマチ熱の診断基準であるJones診断基準を満たさない“溶連菌感染後反応性関節炎”(post streptococcal reactive arthritis : PSRA)の報告がある²⁾. 本症例では, CRPやASOの上昇がみられたが, 高熱や心炎, 舞踏病, 輪状紅斑, 皮下結節, PR時間の延長を認めず, リウマチ熱は否定的と考えた. 一方, 本症例はPSRAである可能性があり, ベンジルペニシリンベンザチン水和物の内服を併用したが, PSRAの炎症は固定し2から3カ月間継続する³⁾とされ, 本症例の経過とは異なると考えた. 多関節型JIAは, 手指などの小関節に関節炎が多くみられることや, 朝のこわばりが特徴的とされること¹⁾より, 本症例では, 多関節型JIAを発症した可能性も考えられたが, イブプロフェンの内服開始後に多関節炎が速やかに改善したことより, 多関節型JIAの可能性は否定的と考えた. ASOは膠原病やウイルス感染などに対して非特異的反応を呈することや, ピークは5から6歳とされること⁴⁾より, ASOの上昇は非特異的であった可能性や, 本症例での多関節炎は, X-15日頃より生じた下痢や感冒症状にともなって発症した可能性があることをふまえるべきと考えた.

急性糸球体腎炎の80から90%は溶連菌感染による⁵⁾

が、本症例では血清Crの上昇や、尿中赤血球と蛋白尿の増加、尿中 β 2MG/Crの上昇はみられなかった。 β 2MGは分子量が11,800の低分子量蛋白であり、自由に糸球体を通ることができ、その大部分は近位尿細管で選択的に再吸収を受け代謝されるため、尿中 β 2MGの増加は尿細管障害を表す⁶⁾。本症例は急性糸球体腎炎の発症に至っていないと考えられ、腎機能障害はみられなかったと考えたが、尿中NAG/Crは一過性に上昇がみられていた。NAGはヒトの臓器に広く分布している⁷⁾が、NAGを含むリソソーム酵素は関節破壊過程において重要な役割を果たしており⁸⁾、NAGを含む酸加水分解酵素は組織障害にともない活性が増加する⁹⁾。関節液におけるNAGは、慢性関節リウマチの26関節で $1.87 \times 10^{-2} \mu\text{mol/ml/分}$ で、変形性関節症の19関節の $0.96 \times 10^{-2} \mu\text{mol/ml/分}$ と比べて上昇がみられており ($p < 0.001$)、炎症性関節疾患ではNAGの上昇がみられると考えられた⁸⁾とある。また、Gökselらは、非活動期JIA患者29名の尿中NAG/Cr (平均0.55U/mg) に対し、活動期JIA患者16名の尿中NAG/Crは平均1.06U/mgと上昇がみられた ($p < 0.002$) が、尿中 β 2MG/Crには有意差がみられず、尿中NAG/Crの上昇は、腎機能障害にともなう所見ではなかった¹⁰⁾としている。上記より、関節炎症状がみられる場合は、関節内でNAGが増加し、このNAGが血中に増加することにもない尿中NAGが増加する可能性が考えられるが、NAGの分子量は約130,000から140,000と大きく、腎機能障害がみられる症例であっても、NAGは糸球体からろ過されず、通常は血中のNAGは尿中に排泄されない⁷⁾。

NAGにはアイソザイム (サブユニット α とサブユニット β からなるNAG-Aと、2つのサブユニット β からなるNAG-B) が存在する⁷⁾。NAG-Bは腎臓の近位尿細管上皮細胞に多く含まれるが、尿細管細胞内のリソソームの膜に存在しているため、尿細管細胞が傷害されることで尿中に多く排出される¹¹⁾とあり、腎機能障害がみられる場合に尿中で増加するNAGは、近位尿細管上皮細胞由来のNAG-Bである可能性が考えられる。一方、NAG-Aはヒト臓器のリソソームの可溶部位に広く存在している¹¹⁾。NAG-AとNAG-Bは分子量が異なる⁷⁾ ことに加えて、電気泳動でNAG-AはNAG-Bと比べて陽極側に確認される(図3)¹¹⁾ ことより、NAG-AとNAG-Bの間には、電気泳動で明らかとなるような、各々の性質における相違が存在することが考えられる。尿

中NAGの増加に関しては、アイソザイムの性質を考察する必要もあるのではないかと考えた。

1型糖尿病の症例では、対照例の25名(尿中アルブミンは平均13.34 mg/24時間)の血清NAG-Aが平均69.38%・血清NAG-Bが平均30.61%であったのに対し、腎症を合併しない51名(尿中アルブミンは平均9.24から18.44 mg/24時間)で血清NAG-Aが平均81.76から84.37%・血清NAG-Bが平均15.66から18.33%、腎症を合併する18名(尿中アルブミンは平均194.84 mg/24時間)で血清NAG-Aが平均76.37%・血清NAG-Bが平均23.63%であった¹²⁾とあり、対照例と比べて、1型糖尿病の症例では、血清NAG-Aの割合が上昇していたことがわかる。NAGはグリコサミノグリカンや複合糖質、糖尿による細血管合併症にともなう蓄積物の分解に関与していることより、グリコサミノグリカンや複合糖質などが細胞内で増加したことにより、細胞内でNAG-Aが特異的に増加し、これに引き続き、エクソサイトシスの形式でNAG-Aが細胞外に放出され、血清でのNAG-Aの増加につながった可能性があると思われている¹²⁾。今回の症例では、1型糖尿病の所見はみられていないが、関節炎の発症にともない、細胞内でグリコサミノグリカンや複合糖質などの分解が必要となった可能性があると考えた場合、細胞内で特異的に増加したNAG-Aが細胞外に放出され、血清のNAG-Aの増加につながる可能性もあるのではないかと考えた。

*Paenibacillus*属細菌である*Paenibacillus* sp. str. FPU株の-7ゲノムを基に、大腸菌を用いて発現させた*Paenibacillus*由来のNAGは、雌しべのように中心にまとまった8つの β シート鎖と、花びらのようにまわりを覆う8つの α ヘリックス鎖を主として構成され、質量は57kDaで、大きさは $5.2 \times 5.2 \times 6.5 \text{ nm}$ ($52 \times 52 \times 65 \text{ \AA}$)とされる¹³⁾。糸球体毛細血管とメサンギウムの外側を糸球体基底膜と足細胞の層が取り巻いているが、足細胞の足突起の間には幅40 nmほどのろ過スリットが開いている¹⁴⁾。大きさだけで考えると、この発現させたNAGは糸球体からろ過される可能性も考えられるが、糸球体毛細血管壁には、size barrierとcharge barrierがあり、これら2つのbarrierにより蛋白の透過性が規定されている⁶⁾ こともふまえる必要があると考えた。一方、NAG-Aはあらゆる組織に存在していることより、ネフロンなどにも含まれている可能性が考えられるため、NAG-Aは糸球体からだけではなく、ネフロンなど

から漏出される可能性も考えられる。この場合、ネフロンにおいてNAG-Aの産生が増加する可能性に加えて、血中に増加したNAG-Aがネフロンを経由し尿中に排泄される可能性も考えられる。アイソザイムの観点からも、尿中に増加したNAGがどのような背景を持つのかに関して、今後さらに検討が必要と考えた。

X+145日に尿中NAG/Crが再度上昇したが、この時点で関節痛症状はみられなかったことや、NAGの正常範囲は3歳で2.7から6.2 U/gCr, 7から8歳で1.9から4.5 U/gCr¹⁵⁾とされることより、関節炎の再燃にともなう所見の可能性は否定的と考えた。今回検索した文献からは確認できなかったが、血清中と尿中のNAGのアイソザイムを同時に検討することは、体内でのNAGに関する意義の解明に有用な可能性があると考えた。腎機能障害がみられず、尿中NAGの増加がみられている場合は、体内でNAGが増加している可能性をふまえる必要がある。

結 語

多関節炎をきたし、ASOの上昇がみられた小児において、尿中 β 2 MGと尿中NAGの推移を検討した。血清Crや尿中 β 2 MG/Crの上昇・尿中赤血球や尿蛋白の増加はみられなかったが、尿中NAG/Crは、関節痛が改善傾向となった後に低下がみられた。腎機能障害の存在が否定的と考えられる症例の尿中NAG/Crは、多関節炎の病勢を反映した結果となる可能性があると考えた。

著者の利益相反：本論文発表内容に関連して申告なし。

【文献】

- 1) 西村謙一. 関節痛, 四肢痛. 小児内科 2018; **50**増: 50-1.
- 2) 重盛朋子. リウマチ熱と溶連菌感染後反応性関節炎. 小児科 2018; **59**: 1541-6.
- 3) 藤川 敏. 反応性関節炎, 感染症関連関節炎. 小児診療 2018; **81**増: 300-2.
- 4) 田原卓浩. ASO, ASK, 小児内科 2013; **45**: 1745-8.
- 5) 宇田和宏, 堀越裕歩. 溶連菌感染症・感染症専門医の視点より. 腎と透析 2019; **86**増: 360-4.
- 6) 大野岩男. 尿蛋白とその分画. 日臨 2004; **62**増: 84-7.
- 7) 杉田収. N-アセチル- β -D-グルコサミニダーゼ. 日臨 1999; **57**増: 454-7.
- 8) 丹藤幸作. 関節液のN-acetyl- β -D-glucosaminidase活性測定の意義. 福島医誌 1989; **39**: 245-54.
- 9) Paul W. Secretion of β -N-acetylglucosaminidase isoenzymes by normal human fibroblasts. Biochem J 1978; **173**: 433-9.
- 10) Göksel AK, Sever L, Kasapçopur Ö et al. Albuminuria and tubular markers in juvenile idiopathic arthritis. Pediatr Nephrol 2005; **20**: 154-8.
- 11) Sato R, Soeta S, Syuto B, et al. Urinary excretion of N-acetyl- β -D-glucosaminidase and its isoenzymes in cats with urinary disease. J Vet Med Sci 2002; **64**: 367-71.
- 12) Jovanović VB, Dimitrijević-Srecković VS, Mandić LM. Serum N-acetyl- β -D-glucosaminidase profiles in type 1 diabetes secondary complications: causes of changes and significance of determination. J Clin Lab Anal 2008; **22**: 307-13.
- 13) Itoh T, Araki T, Nishiyama T, et al. Structural and functional characterization of a glycoside hydrolase family 3 β -N-acetylglucosaminidase from Paenibacillus sp. str. FPU-7. J Biochem 2019; **166**: 503-15.
- 14) 坂井建雄. 初心者のための腎臓の構造. 日腎会誌 2001; **43**: 572-9.
- 15) 伊藤喜久, 五十嵐すみ子. 尿 β 2-ミクログロブリン, α 1-ミクログロブリン, NAG. In: 大国真彦, 河野均也編. 小児臨床検査マニュアル. 東京: 文光堂; 1993: p583-6.