

# 71歳女性、突然発症した著明な下腿浮腫

## 症例提示

- 症 例 71歳、女性。
- 既往歴 41年前、40年前に子宮外妊娠、5年前に変形性膝関節症。
- 家族歴 母親が妊娠高血圧。
- 職 歴 無職。

### 【現病歴】

5年前に変形性膝関節症のため整形外科を受診し内服薬を投薬された（詳細不明）が、しばらくして中止し通院しなくなった。2年前まで町の検診を毎年受けていたが血圧や血液・尿検査では異常を指摘されていない。本年3月20日頃から先行感染などなく下腿浮腫が出現し、4月5日には下腿浮腫が著明となり、普段より約10kgの体重増加も認めたため某市民病院を受診。TP 4.1 g/dL, Alb 1.1 g/dL, 尿蛋白 15 g/g・Cr, 尿鮮血 (1+) を認めネフローゼ症候群を呈していたため7日に当院に紹介受診し、11日に入院精査する運びとなった。

### 【入院時身体所見】

身長 146 cm, 体重 70.3 kg, 体温 36.7°C, 血圧 104/62 mmHg. 眼瞼結膜：貧血なし、眼球結膜：黄疸なし。咽頭粘膜：発赤なし、頸部リンパ節：腫大なし。胸部：心雜音なし、呼吸音：清。腹部：腹壁軟、腸雜音亢進なし、血管雜音なし、肝脾触知せず。下腿浮腫：著明。神経症状：異常所見認めず。

### 【入院時検査所見】

WBC 5,500/μL, Hb 15.5 g/dL, Plt  $27.1 \times 10^4$  / μL, PT 105%, APTT 38.5 sec, Fbg 638 mg/dL, D-dimer 6.9 μg/mL, 尿蛋白量 14.4 g/dL, U-RBC 5~9/hpf, 脂肪円柱 (+), S-Cr 0.73 mg/dL, BUN 10 mg/dL, Ccr 59.5 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>, TP 4.0 g/dL, Alb 1.1 g/dL, BS 105 mg/dL, HbA1c 5.7% (NGSP 値), LDL-C 500 mg/dL, TG 229 mg/dL, IgG 829 mg/dL, IgA 210 mg/dL, IgM 49 mg/dL, C3 139 mg/dL, C4 36.3 mg/dL, CH50 47.6 U/mL, CRP 0.87 mg/dL, 抗核抗体 (EIA) 14.1, B1P 陰性, selectivity index 0.10, HBsAg (-), HCV-Ab (-). 便ヒトヘモグロビン：陰性。

胸腹部 CT：少量の腹水を認める以外明らかな異常所見を認めず、下肢静脈エコー：下肢静脈に明らかな血栓を認めず。

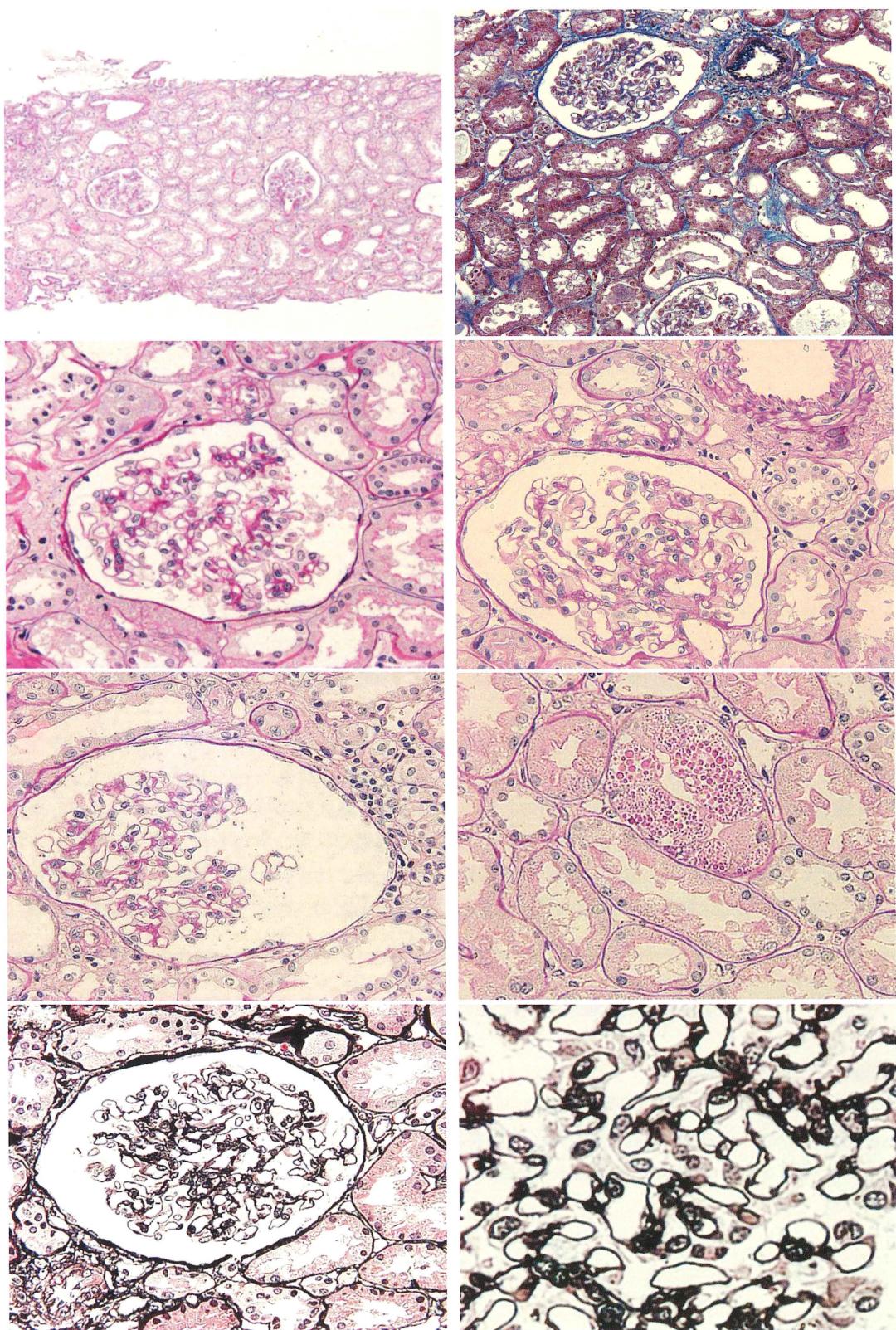
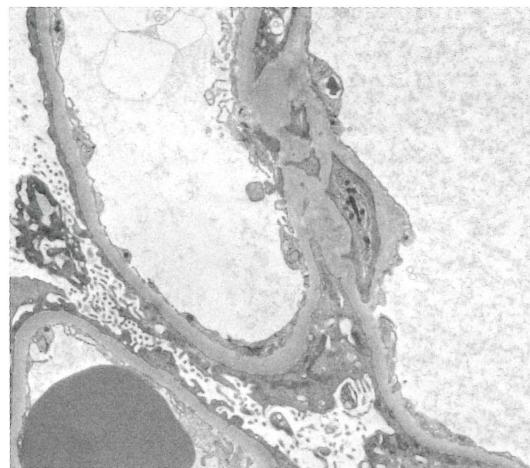


図1 光顕所見

糸球体個数 22 個。

図2 電顕所見 ( $\times 4,000$ )

## 組織所見解説と診断

### 【光顕所見】(図1)

すべて皮質領域からなる検体、総糸球体数は22個、全節性硬化糸球体はみられない。

低倍の観察では、半月体や癒着病変、管内細胞增多を有する糸球体は観察されない(図1:1段目左、PAS染色 $\times 100$ )。尿細管間質については、間質の線維化や有意な細胞浸潤はみられない(図1:1段目右、Elastica-Masson染色 $\times 200$ )。

高倍の観察では、メサンギウム基質と細胞の増加や管内増殖はみられず(図1:2段目、PAS染色 $\times 400$ 、4段目左:PAM染色 $\times 400$ )、糸球体基底膜の肥厚や二重化、spike形成も認めないが(図1:4段目右:PAM染色 $\times 1,000$ )、一部の糸球体には糸球体周囲の軽度の炎症細胞の浸潤がみられた(図1:3段目左、PAS染色 $\times 400$ )。近位尿細管上皮細胞では蛋白吸収顆粒(硝子滴顆粒)がみられ(図1:3段目右:PAS染色 $\times 400$ )、尿細管間質の一部には浮腫状変化を認める。動脈硬化所見は、小葉間動脈では軽～中等度の内膜線維性肥厚と、細動脈の内膜硝子化が局所に認められる。

### 【蛍光抗体法所見】

免疫グロブリン、補体の有意な陽性所見を認めない。

### 【電顕所見】(図2)

糸球体上皮細胞の足突起の広汎な消失がみられ、尿細管腔に面している細胞表皮から微絨毛(microvilli)と呼ばれる微小な細胞膜の突起が観察される。基底膜の菲薄化や肥厚は認めない。高電子密度沈着物(electron dense deposit: EDD)も認めない。

## 【診断】

### ● 臨床診断

- ・微小変化型ネフローゼ症候群

### ● 組織診断

- ・minor glomerular abnormalities (MGA)

本症例は71歳と高齢者でネフローゼ症候群を呈している。鑑別疾患として一次性では、微小変化型ネフローゼ症候群、膜性腎症、巣状分節性糸球体硬化症、膜性増殖性糸球体腎炎、二次性では糖尿病性腎症、アミロイド腎症の鑑別が重要である。糖尿病性腎症、アミロイド腎症については臨床経過・血液・尿所見（軽度の血尿も伴っている）からは否定的で、Bence-Jones蛋白（BJP）も認めなかった。また薬剤性については、発症前少なくとも2年間は何も内服していなかったため否定的である。抗核抗体は陰性で低補体血症も認めず膠原病の存在は否定的で、さらに検便・画像検査所見から悪性腫瘍を疑う所見もみられない。一次性糸球体腎炎の鑑別では、低補体血症は認めず、腎生検では光顕所見上、微小変化で蛍光抗体法所見や電顕所見においても免疫複合体の沈着を認めなかったことより、膜性腎症や膜性増殖性糸球体腎炎は除外される。

微小変化型ネフローゼ症候群と巣状分節性糸球体硬化症の鑑別については、selectivity indexは0.10と、高選択性で腎生検所見上、明らかな巣状糸球体硬化病変を認めなかつたことより、微小変化型ネフローゼ症候群（NS）と診断した。ただ一部の糸球体に糸球体周囲のみ軽度炎症細胞の浸潤を認めたが、巣状分節性硬化病変部位のBowman嚢周辺の間質には炎症細胞の浸潤がみられることが多いため、巣状分節性糸球体硬化症の可能性も念頭において注意深く経過観察する必要がある。

## 治 療

MCNSは高齢者NSにおいては膜性腎症に続いて第2位を占め、約20%の頻度でみられるが、これまで高齢者のNSをまとめた報告は少ない。高齢者においてもNSではステロイド治療が第一選択となるが<sup>1)</sup>、加齢およびネフローゼ状態に伴う免疫低下状態にあり易感染性や耐糖能異常（本症例ではHbA1c 5.7%（NGSP値））、骨粗鬆症などに十分注意する。

本症例では高齢者であることも考慮し、プレドニゾロン（PSL）40mg/日（0.6～0.7mg/kg；NS発症前の体重）にて開始したが、投薬開始後10日でさらに乏尿傾向が強まり体重増加と腹部膨満感を訴えるようになりCr値が1.0mg/dLと上昇傾向を認めた。腸管浮腫もあるため経口副腎皮質ステロイド薬の吸収低下も警戒し、メチルプレドニゾロン500mg/日×3日によるハーフパルス療法および利尿薬の静注を行った。その後利尿が得られ症状も改善したため、後療法としてPSL40mg/日投薬を再開したところ約1ヵ月後に覚解しPSLを徐々に減量している。また副腎皮質ステロイド薬使用後に食後血糖220mg/dL、HbA1c 6.0%とステロイド糖尿病になったため、食事療法は熱量1,400kcal、蛋白60g、塩分6gとしα-グルコシダーゼ阻害薬（0.2mg）3錠/日を約1ヵ月間投薬した。その後、外来で約半年が経過しているが、PSL5mg/日にて完全覚解状態にあり、血糖コントロールは食事療法のみで良好である。

MCNSにおいては、高齢、高血圧、高度蛋白尿を認める症例にAKIをきたす症例が多いとされる。その機序として高齢者では、動脈硬化や高血圧に起因する血管病変に伴う腎への虚血を考えられている。本症例においては、高血圧の既往はなく、腎生検所見上、動脈硬化病変は中等度～軽度で、尿細管間質は一部に浮腫状変化を認めるものの急性尿細管壞死(ATN)所見は認めなかつたため、腎機能障害をきたした原因について低アルブミン血症(0.9 g/dL)に伴う浮腫のため有効循環血漿量の低下が関与していると考えられた。

また、10 kg以上の体重増加と腹部膨満感を認め、腸管浮腫による経口ステロイド薬の吸収阻害も考慮された。当初は通常量経口ステロイド薬を使用していたが、症状も増悪傾向にあったため寛解導入が困難と考え、経静脈的にハーフパルス療法を行った。その後の経過は順調であるが経静脈的にステロイド薬を使用する場合、経口初期使用量に見合った量とするかハーフパルス療法のような多量を使用量とするかについてのエビデンスはなく、疑問の残るところではある。MCNS症例に対しメチルプレドニゾロンによるステロイドパルス療法を施行後に比較的低用量の経口ステロイド薬を使用することにより、ステロイド薬の使用総量を減少させ、副作用を軽減するとの考え方がある<sup>2)</sup>。

#### ■文献

- 1) 厚生労働省難治性疾患克服研究事業進行性腎障害に関する調査研究班 難治性ネフローゼ症候群分科会：ネフローゼ症候群診療指針。日腎会誌 53: 89-114, 2011
- 2) Imbasciati E et al : Controlled trial of methylprednisolone pulses and low dose oral prednisone for the minimal change nephrotic syndrome. Br Med J 291: 1305-1308, 1985