

25 歳女性，初回妊娠時より持続する蛋白尿

症例提示

- 症 例 25 歳（初回受診時），女性。
- 既往歴 小児喘息，アトピー性皮膚炎。
- 家族歴 祖父（母方）：前立腺癌，祖母：軽度の認知症，母親：高血圧，叔母（母方）：糖尿病および片側難聴，兄：両側視力低下。
- 職 歴 無職。

【現病歴】

小学校の頃から走るのが遅く，転倒しやすかった。中学校時には，学校検診にて蛋白尿を指摘されるも再検査では異常を認めなかった。23 歳と 25 歳のときに流産（21 週と 24 週）しているが，初回妊娠時より蛋白尿が持続していたため，25 歳時に近医産婦人科より当院を紹介受診。尿蛋白 4+（6.2 g/g・Cr）を認め 10 月に入院精査する運びとなった。

【入院時身体所見】

身長 147 cm，体重 40 kg，BMI 18.5，血圧 118/66 mmHg，体温 35.7°C，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：心雑音なし，呼吸音：清，腹部：腹壁軟，腸雑音亢進なし，血管雑音なし，肝脾触知せず，下腿浮腫なし，神経症状：異常所見を認めず。

【入院時検査所見】

WBC 7,200/ μ L，Hb 11.8 g/dL，Plt 19.8×10^4 / μ L，尿蛋白量 2.26 g/日，U-RBC 1~3/hpf，S-Cr 0.59 mg/dL，BUN 14 mg/dL，Ccr 73.3 mL/min/1.73 m²，TP 6.1 g/dL，Alb 3.4 g/dL，BS 102 mg/dL，HbA1c 5.2%（NGSP 値），TC 186 mg/dL，TG 158 mg/dL，IgG 877 mg/dL，IgA 291 mg/dL，IgM 138 mg/dL，C3 98 mg/dL，C4 19 mg/dL，CH50 43.7 U/mL，抗核抗体 40 倍。

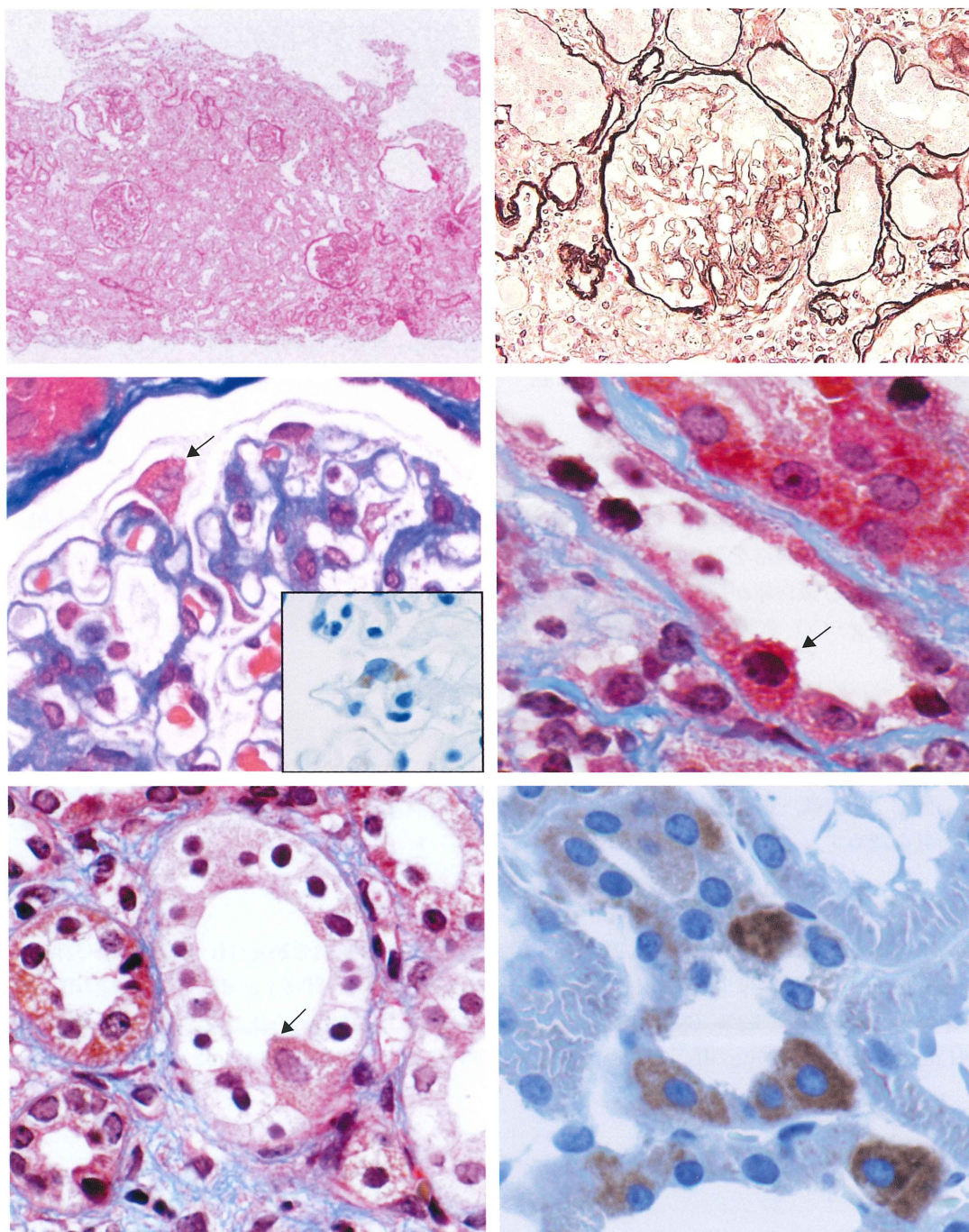


図1 光顕所見

糸球体個数 27 個 全節性硬化糸球体は 12 個.

(中・下段：東京慈恵医科大学腎高血圧内科 小林賛光先生，山口病理組織研究所 山口 裕先生より提供)

【当初の診断】

腎生検所見は図 1, 2 に示すとおりであるが，当初は一次性の FSGS と診断された．1 日尿蛋白量は 2 g/日前後で続いていたが，すでに全節性硬化糸球体数が総糸球体数の約半数みられ，尿細管間質障害は全節性硬化糸球体の周囲を中心に間質の線維化と尿細管萎縮を伴っていたため，食事療法（1,600 kcal，蛋白 50 g，塩分 5～7 g）と内服治療として ARB（ロサルタン 37.5 mg/日）を主体に治療が行われた．

その後，尿および血液所見の変化はなかったが，2 年後に耳鼻科にて両側性感音性難聴を指摘され，その 2 年後（初回診断から 4 年後）より歩行時のふらつき感もみられるようになった．頭部 MRI 検査では，小脳萎縮を指摘されたため神経内科を受診し 6 月に筋生検・遺伝子検査など入院精査が行われた．その結果ミトコンドリア DNA に 3243A → G mutation を認め，ミトコンドリア脳筋症と診断されたため¹⁾，当初の腎生検所見を再検討することになった．

組織所見解説と診断

【光顕所見】（図 1）

皮質と髓質は 9 : 1，総糸球体数は 27 個，うち全節性硬化糸球体は 12 個，低倍の観察では，半月体を有する糸球体は観察されない（図 1：上段左，PAS 染色 ×100）．間質の線維化と細胞浸潤は全節性硬化糸球体の周囲に限局し，リンパ球の浸潤を散在性に認める．高倍の観察では，9 個の糸球体には分節状に係蹄内に硝子物の沈着および硬化を認め，foam cell の浸潤も散在性に認める．メサンギウム基質と細胞の増加は分節性糸球体硬化部位に観察される（図 1：上段右，PAM 染色 ×400）．糸球体基底膜の肥厚は認めない（PAM 染色 ×1,000）．動脈所見は，小葉間動脈の内膜線維性肥厚を軽度認めるが細動脈の硝子化は目立たない．

また，Masson-Trichrome 染色では糸球体上皮細胞は顆粒状に赤染する胞体を伴って腫大し（図 1：中段左：Masson-Trichrome 染色 ×400），遠位尿細管・集合管上皮細胞の一部も顆粒状に腫大し内腔に突出している像（granular swollen epithelial cells²⁾）が観察される（図 1：中段右，下段左：Masson-Trichrome 染色 ×400）．

【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．

【抗ミトコンドリア抗体染色所見】

ミトコンドリア染色強陽性の遠位尿細管上皮（図 1：下段右 ×1,000），および糸球体上皮細胞（図 1：中段左 ×1,000）を散在性に認める

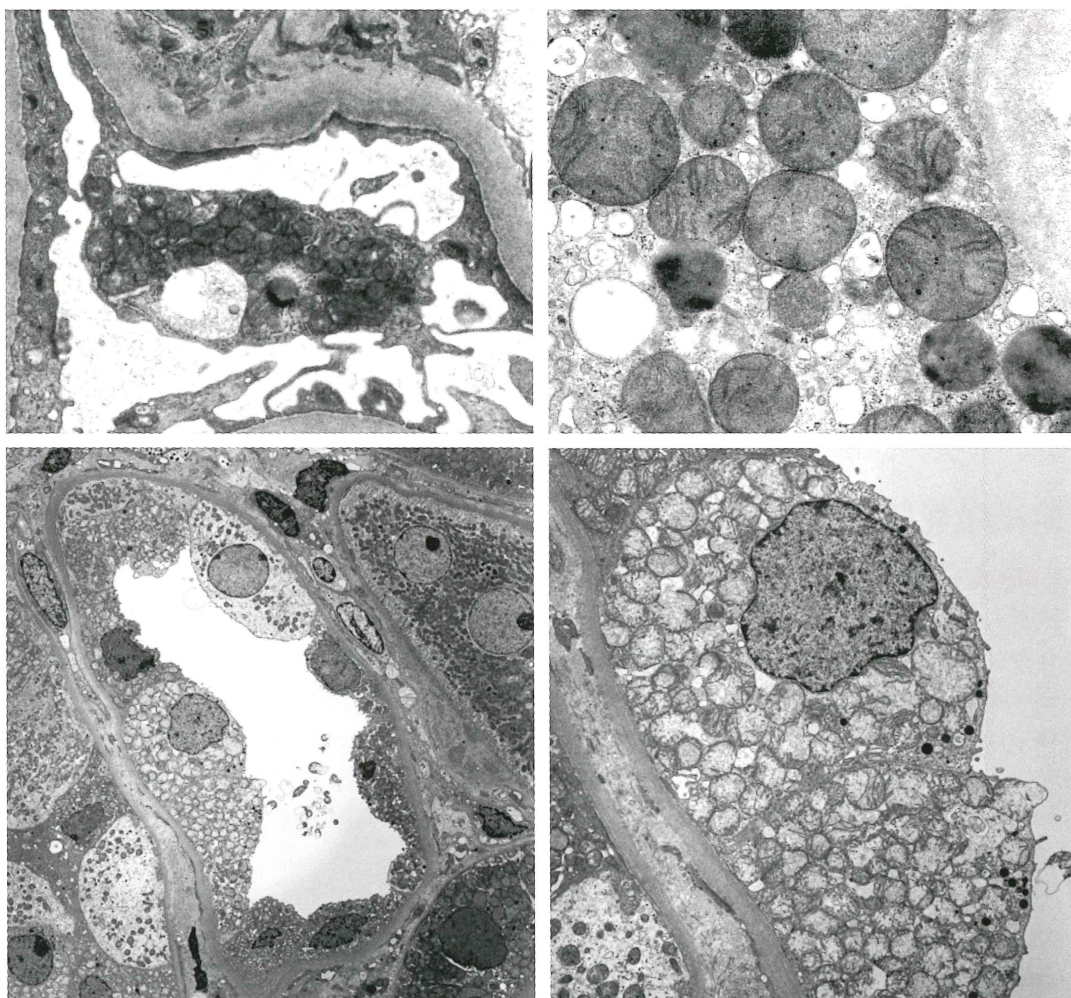


図2 電顕所見

上段：糸球体上皮細胞（左：×4,000，右：×25,000）

下段：遠位尿細管上皮細胞

（下段：東京慈恵医科大学腎高血圧内科 小林賛光先生，山口病理組織研究所 山口 裕先生より提供）

【電顕所見】（図2）

糸球体では Bowman 嚢上皮，糸球体足細胞は腫大し緊満した異常ミトコンドリアが充満し上皮剥離もみられる。これらのミトコンドリアは正常と比べて電子密度が低下して淡明化しクリスタの配列が乱れている。集合管，遠位尿細管の腫大した上皮細胞内においても，同様に異常ミトコンドリアが充満している。

【診断】

● 臨床診断

- ・ミトコンドリア脳筋症

● 組織診断

- ・FSGS
- ・mitochondrial cytopathy-associated nephropathy

腎生検当初，明らかな自・他覚的症狀がみられず FSGS と診断された。生検の約 4 年後に両側性感音性難聴や小脳萎縮を指摘されたためミトコンドリア異常症も疑われ，神経内科で筋生検・遺伝子検査などの入院となった。家族歴の聴取も当初は不十分であったため，ここで記載したのは神経内科で聴取されたものである。ミトコンドリア DNA に 3243A → G mutation (A3243G) を認めミトコンドリア脳筋症と診断されているが，母方の叔母に糖尿病および片側難聴を認めていることから母系遺伝の可能性も示唆される。

再検討した腎生検所見では年齢に比して全節性硬化病変が多く，残存糸球体においては分節性硬化病変がみられた。また糸球体上皮細胞や，遠位尿管上皮の一部は顆粒状胞体を伴って腫大し，抗ミトコンドリア抗体染色が陽性で，電顕所見にて Bowman 囊上皮，足細胞，集合管，遠位尿管の上皮細胞内に異常ミトコンドリアが充満していた。以上よりミトコンドリア脳筋症に伴う FSGS 病変を呈したミトコンドリア腎症と診断した。本症例では FSGS 病変が二次性であるか注意深く診断し経過観察する必要性を再認識させられた。

治 療

ミトコンドリア異常症は徐々に臨床的，組織学的に重症度を悪化させる疾患である。本症例ではミトコンドリア脳筋症と診断された 5 年後に頭痛や視野異常，脳波異常もみられるようになったため，神経内科に再入院となり，てんかん発作予防治療も考慮された。コエンザイム Q10 であるユビデカレノン 90 mg/日，ビタミン B₁ 誘導体であるフルスルチアミン 75 mg/日，アスコルビン酸 + パントテン酸カルシウム 3 g/日，ゾニサミド 300 mg/日などに加え，脳卒中様発作の成因のひとつとして考えられている血管内皮機能障害の改善を期待して L-アルギニン療法（治験中）も行われている。しかし現在のところ，ミトコンドリア異常症の治療法は確立されておらず対症的治療に限られる。

ミトコンドリア腎症はステロイドなどの治療に反応せず，末期腎不全にまで進行する症例があるとされている³⁾，また山縣らは⁴⁾，1992～2003 年までの A3243G による FSGS 症例（21 症例）の報告例を検討した結果，全例ステロイドなどの治療に反応せず，およそ半数は平均 5 年の経過観察で末期腎不全にまで進行すると報告している。

■ 文献

- 1) Goto Y et al : A mutation in the t-RNA (Leu) (UUR) gene associated with the MELAS subgroup of mitochondrial encephalomyopathies. *Nature* **348** : 651-653, 1990
- 2) Kobayashi A et al : Granular swollen epithelial cells : a histologic and diagnostic marker for mitochondrial nephropathy. *Am J Surg Pathol* **34** : 262-270, 2010
- 3) Niaudet P : Mitochondrial disorders and the kidney. *Arch Dis Child* **78** : 387-390, 1998
- 4) 山縣邦弘ほか：ミトコンドリア異常と巣状糸球体硬化。日本臨牀 **62** : 1817-1822, 2004