

発作性夜間血色素尿症に巣状分節性糸球体硬化症を合併した 1 例

高橋 恵子* 吉村吾志夫 井上 嘉彦 高橋 直樹**
菅谷 陽一* 森田 博之 衣笠えり子 出浦 照國

A case of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria combined with focal segmental glomerular sclerosis

Keiko TAKAHASHI*, Ashio YOSHIMURA, Yoshihiko INOUE, Naoki TAKAHASHI**,
Youichi SUGENOYA*, Hiroyuki MORITA, Eriko KINUGASA, and Terukuni IDEURA

*Department of Medicine, Division of Nephrology, Showa University Fujigaoka Hospital, Kanagawa,

**First Department of Internal Medicine, Saitama Medical School, Saitama, Japan

A 81-year-old woman was admitted to our hospital because of edema and massive proteinuria on September 26, 1995. On admission, the palpebral conjunctiva were slightly anemic, and edema of the eyelids and legs was observed. Laboratory findings were as follows, urine protein(3+), occult blood(3+), WBC 2,600/ μ l, Hgb 10.0 g/dl, reticulocytes 20%, TP 5.0 g/dl, Alb 2.7 g/dl, T-Cho 376 mg/dl, TG 194 mg/dl, LDH 763 U/l, haptoglobin<93 mg/dl, Ham's test(+), sugar water test(+), and indirect coombs (+). The erythrocytes of this patient showed a negative population consisting of double negative erythrocytes evaluated by flow cytometric two-color analysis using monoclonal antibodies specific to CD55 and CD59. From these findings, the diagnosis of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria(PNH) was made. The patient showed nephrotic syndrome and a renal biopsy was performed. The histological findings of renal biopsy showed focal and segmental sclerosis and adhesion of glomerular tufts. Interstitial fibrosis with atrophic tubules and lymphocyte infiltration were also observed. There was no specific staining of immunoglobulins and complement by immunofluorescence. The diagnosis of focal segmental glomerular sclerosis(FSGS) was made. There have been only three case reports of glomerular disease in patients with PNH, such as purpura nephritis, IgA nephropathy and membranous nephropathy. The complication of FSGS and PNH is very rare and there has been no report of FSGS in a case with PNH. The onset of PNH resulted from the loss of CD55 and CD59, which was critical in the onset of FSGS in the present case.

Jpn J Nephrol 2001 ; 43 : 39-43.

Key words : focal segmental glomerular sclerosis(FSGS), nephrotic syndrome,
paroxysmal nocturnal hemoglobinuria(PNH), CD55, CD59

はじめに

発作性夜間血色素尿症(PNH)の赤血球の補体感受性は glycosylphosphatidylinositol(GPI)結合蛋白の属する decay-accelerating factor(DAF : CD55)および CD59 という補体制御膜蛋白の欠損に由来することが報告されている¹⁾。この補体制御因子は腎疾患との関連で主に検討され

始めている²⁾。腎炎の病態において補体活性化による組織障害から自己細胞を保護しており、組織障害の進行とそれに対する生体防御機構や組織修復・再生機序とのバランスが腎炎の経過を大きく左右する可能性が考えられている^{3,4)}。

今回われわれは、PNH にネフローゼ症候群を合併し、腎生検で巣状分節性糸球体硬化症(FSGS)と診断した極め

て稀な症例を経験したので報告する。

症 例

患者：81歳，女性

主訴：眼瞼浮腫，下腿浮腫

既往歴：45歳：子宮筋腫，卵巣嚢腫切除，50歳：中耳炎，65歳：膀胱炎

家族歴：父に胃癌

現病歴：1995年6月初旬より軽度の眼瞼浮腫を自覚するようになったが，次第に増強し下腿にも認めるようになったため，7月1日に近医を受診し尿蛋白(3+)を指摘され，当院を紹介受診となった。初診時，尿蛋白3.8 g/日，TP 5.2 g/dl，Alb 2.7 g/dl，Hct 27.9%でネフローゼ症候群と貧血を呈していたため，精査加療目的で9月26日に当科に入院となった。

入院時現症：身長138.0 cm，体重46.0 kg，血圧158/70 mmHg，脈拍72/min整，体温37.4°C，結膜に軽度貧血を認めるも，黄疸なし。胸部：呼吸音清，心音収縮期雑音を聴取。腹部異常なし。上眼瞼，下腿に浮腫を認めた。

入院時検査所見：Tableに示すように，ネフローゼ症候群レベルの尿蛋白と顕微鏡的血尿を認めた。尿中ヘモジデリンは陰性であった。末梢血はWBC 2,600/ μ lであり，Hgb 10.0 g/dl，Hct 28.9%とbicytopeniaを認めた。網赤血球数は20%と軽度増加していた。好中球アルカリホスファターゼは87%，スコア261と正常範囲であった。生化学検査ではTP 5.0 g/dl，Alb 2.7 g/dlと低蛋白，低アルブミン血症を認め，T-Chol 376 mg/dl，TG 194 mg/dlとIIb型の高脂血症を認め，ネフローゼ症候群を呈していた。血漿ヘモグロビン，総ビリルビンは正常であったが，LDHは763 U/lと上昇し，分画では1，2型が優位であった。ハプトグロビンは93 mg/dl未満と低値を示し，Hamテスト，sugar waterテストともに陽性，間接クームス陽性と溶血の所見を呈したため，DAF(CD55)，CD59モノクローナル抗体を用いたフローサイトメトリーによるtwo-color分析(Fig. 1)を行ったところ，被検赤血球はnegative population(7.31%)とpositive populationからなるtwo populationを示したため，本症例をPNHと診断した。

また，ネフローゼ症候群の原因検索の目的で9月28日に経皮的腎生検を施行した。光顕所見にて糸球体は8個観察され，そのうち1個の糸球体において分節状にメサンギウム基質の硬化像が見られ，また癒着の所見も認められた

Table 1. Laboratory findings on admission

Urinalysis	Blood chemistry	Serological examination
protein (3+) 3.10 g/day	TP 5.0 g/dl	CRP 0.1 mg/dl
glucose (±)	Alb 2.7 g/dl	RF <6.0 U/ml
occult blood (3+)	AST 25 U/l	IgG 9.6 mg/dl
Sediment	ALT 10 U/l	IgA 196 mg/dl
RBC 15~20/HPF	LDH 763 U/l	IgM 143 mg/dl
epithelial cell (+)	BUN 20.4 mg/dl	C 3 80.4 mg/dl
hyaline cast (+)	UA 7.6 mg/dl	C 4 29.9 mg/dl
hemosiderin (-)	Cr 0.8 mg/dl	CH 50 41.4 U/ml
Ccr 60.1 ml/min	Na 140 mEq/l	ANA 20×
Hematological test	K 4.1 mEq/l	haptoglobin <93 mg/dl
WBC 2,600/ μ l	Cl 105 mEq/l	erythropoietin 32.3 μ U/ml
seg 44.0%	Ca 8.1 mg/dl	Ham's test (+)
band 0.0%	P 4.8 mg/dl	sugar water test (+)
lymph 40.0%	T-Bil 0.4 mg/dl	D-Bil 0.1 mg/dl
mono 12.0%	D-Bil 0.1 mg/dl	In-Bil Direct coombs (-)
eosino 4.0%	In-Bil 0.3 mg/dl	Indirect coombs (+)
RBC 314×10 ⁴ / μ l	T-Chol 376 mg/dl	LDH isozyme 1 38.4%
Hgb 10.0 g/dl	TG 194 mg/dl	2 36.1%
Hct 28.9%	Fe 37 μ g/dl	3 15.3%
Plt 14.8×10 ⁴ / μ l	TIBC 160 μ g/dl	4 5.1%
Ret 20‰	ferritin 314.3 ng/ml	5 5.1%
NAP rate 87%	plasma Hb 0.8 mg/dl	
score 261		

(Fig. 2)。間質は尿細管の萎縮やリンパ球浸潤を伴った線維化病変を認め，血管壁の軽度の肥厚も見られた(Fig. 3)。蛍光抗体法では免疫グロブリン，補体の有意な沈着は認めなかった。以上よりFSGSと診断した。

経過：入院時，Hgb 10.0 g/dl，Hct 28.9%と貧血は軽度であり，血漿ヘモグロビン，総ビリルビンは正常，尿中ヘモジデリンは陰性で，強い慢性溶血を示唆する所見はなく，また，入院中には貧血が進行するような溶血発作を認めなかったことより，PNHに対しては経過観察のみとしたが，溶血発作が出現した場合はステロイド薬の投与を開始する予定としたが，今回は投与しなかった。FSGSに対しては，食事療法(蛋白制限40 g/日および塩分制限5 g/日)と抗血小板薬(dilazep dihydrochloride 300 mg/日)および利尿薬(furosemide 80 mg/日)，降圧薬(nifedipine 40 mg/日)の投与にて浮腫の改善を認めたため，外来で治療を継続することとなり，10月8日に退院となった。

その後外来で，鉄欠乏に対しての鉄剤(sodium ferrous citrate 100 mg/日)および葉酸欠乏に対しての葉酸(folic

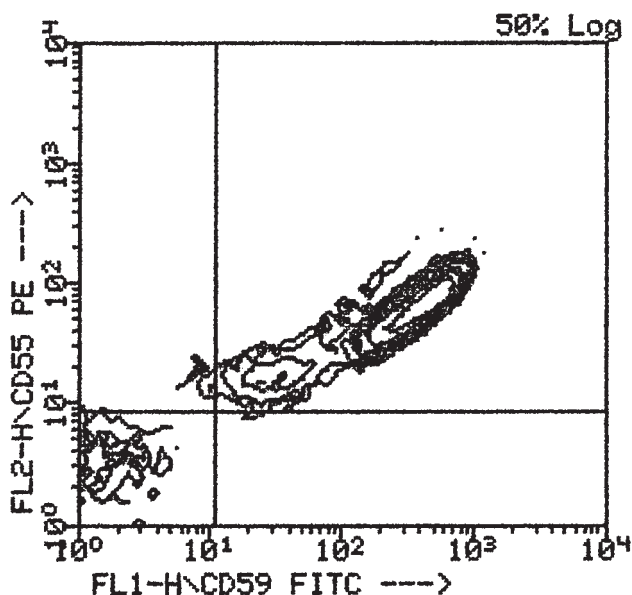


Fig. 1.

The erythrocytes of this patient showed a negative population consisting of double negative erythrocytes by flow cytometric two-color analysis using monoclonal antibodies CD 55 and CD 59.

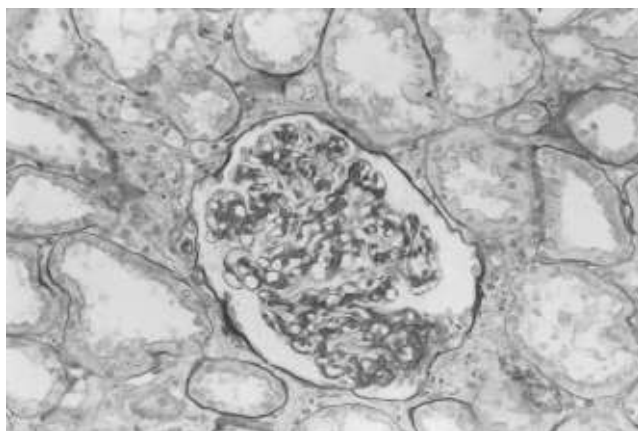


Fig. 2. Light microscopic findings of renal biopsy

Focal and segmental sclerosis was observed in the glomerulus. (original $\times 400$, PAS staining)

acid 5 mg/日)の投与を開始し、2000年8月現在でHgb 9.6 g/dl, Hct 29.4%で維持されている。また、FSGSに関しては1999年2月ごろより蛋白尿が徐々に減少し、現在は尿蛋白0.21 g/日, TP 7.0 g/dl, Alb 4.2 g/dl, BUN 16.4 mg/dl, Cr 1.1 mg/dl, Ccr 31.9 ml/minとネフローゼ症候群状態からの離脱に成功しているが、Crの上昇とCcrの低下をみており、今後注意深く経過観察する予定である。

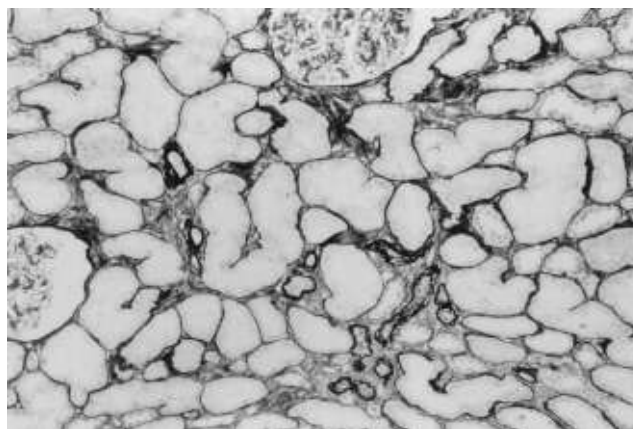


Fig. 3. Light microscopic findings of renal biopsy

Interstitial fibrosis with atrophy of tubules and lymphocyte infiltration was observed. (original $\times 100$, PAM staining)

考 察

PNHは、補体に対して感受性の高い赤血球の存在により、生体内で補体が活性化された際に血管内溶血が起これ、貧血およびヘモグロビン尿をきたす慢性の後天性溶血性貧血である¹⁾。PNH赤血球の補体感受性は、1983年にNicholson-WellerらがGPI結合蛋白に属するDAF (CD55)およびCD59という補体制御因子の欠損に由来することを報告しており¹⁾、溶血は主に補体活性化の第二経路を介した経路を介していると考えられているが、補体溶血には他の機序も関与している可能性もあり、まだ完全には解明されていない⁵⁾。なお、PNHにおける補体感受性の亢進は成熟赤血球だけではなく、赤芽球系前駆細胞、赤芽球および網状赤血球においても報告されており⁶⁾、本症例においても網状赤血球の増加を認めている。

現在までに、PNHの各種血球においては25種類の結合蛋白の欠損が証明されているが、DAFおよびCD59を除く他の結合蛋白の欠損がPNHの病態に与える影響については詳細には解明されていない。GPI結合蛋白の生合成経路のうち、PNH血球ではGPIアンカーの生合成の最初の段階に異常があり、この過程に関与する遺伝子産物のうちのphosphatidylinositol glycan-class A (PIG-A)遺伝子がPNHの病因遺伝子として注目されている⁷⁾。現在ではPIG-A遺伝子の異常に伴いその遺伝子産物の酵素活性がPNHのphenotypeまで決定していることが示唆されている。

PNHの治療としては、PIG-A遺伝子の異常に伴うGPI結合蛋白の欠損およびPNHの前駆細胞の減少に代表され

る骨髓機能不全に対する治療の両方を考える必要があると思われる。しかし、現時点では対症療法的な治療を行わざるを得ないのが現状で、重症の貧血を呈したPNH症例に対しては輸血を行い、生命にかかわるような不応性の骨髓低形成、溶血発作、または血栓症を持つ症例に限って骨髓移植の適応があるが、上記以外の慢性溶血に対しては副腎皮質ホルモンや蛋白同化ホルモンなどの投与を行っている。本症例では、LDHが上昇しハプトグロビンは低値であったが、血漿ヘモグロビン、総ビリルビンとも正常であり、血色素尿により喪失した鉄欠乏に対する鉄剤と葉酸欠乏に対する葉酸のみの投与で、現在まで溶血発作や血栓症を起さずHgb 9 g/dl台で保たれているため、PNHとしては軽症と思われた。

また、本症例のネフローゼ症候群の原因は、腎生検の結果FSGSと診断された。FSGSは補体非依存性といわれているが、FSGS患者や糖尿病性腎症患者においても、尿中にC5以後の活性により形成される補体活性化の最終産物である膜補体侵襲複合体(membrane attack complex: MAC)の排泄が増加していることから、蛋白尿出現時には尿細管腔に漏出してきた補体成分が活性化されていることが推測されている^{8,9)}。

補体は活性化が起こると炎症のメディエーターとして炎症細胞浸潤をもたらす、あるいはC5b-9(MAC)形成により細胞膜破壊までは至らないが、活性酸素、代謝産物などの産生を刺激するなどの反応が出現し、糸球体細胞を直接障害する。補体の不適切な活性化が生体障害性に働くため、このような障害を防ぐ目的で生体は補体制御因子という一連の蛋白を発達させた。腎疾患での補体制御因子には血中に存在するものと膜結合型とがあり、膜結合型はC3/C5転換酵素の形成部位で働いているDAF、membrane cofactor protein(MCP)、complement receptor 1(CR1)とC5b-9(MAC)の形成過程でC9に結合し、C9が重合することを抑制するCD59の2種類の作用点を持つ。CR1は糸球体上皮細胞にしか存在しないが、DAF、MCP、CD59は糸球体上皮細胞、糸球体内皮細胞、メサンギウム細胞に存在する。DAF、MCPは病的糸球体のメサンギウム領域でその発現が増加し生体防御的に作用する。CD59に関しても、腎動脈への抗CD59抗体の選択的灌流によって糸球体内皮細胞障害の悪化、フィブリン沈着や血小板凝集を認めているため、補体の攻撃に曝されている糸球体において防御的役割を果たしていると考えられる^{10,11)}。

このように、腎炎の病態において細胞上の補体制御因子の発現と増加が補体活性化による組織障害から自己細胞を

保護し、抵抗性となり¹²⁾、逆にその機能の低下は補体による障害を促進する。組織障害に対する生体防御機構や組織修復・再生機序と組織障害の進行とのバランスが腎炎の経過を大きく左右する可能性が考えられる^{3,4)}。

FSGSにおける硬化病変の成因は、硬化に至る過程で初期の糸球体上皮細胞障害をトリガーとした異常な細胞増殖と細胞死の亢進が生じており、細胞の代謝回転が異常に亢進した状態の存在が推察されており、さらに糸球体基底膜の蛋白透過性の亢進もたらずmesangial traffickingの異常がメサンギウム細胞障害をきたし、メサンギウム細胞形質変換、サイトカイン、TGF- β などの成長因子、酸化ストレスなどの作用により障害が進行し、病態の進行に伴い細胞外基質の蓄積とともに細胞死が優位となれば硬化病変を形成する¹³⁾。本症例は、FSGSとPNHの偶然の合併の可能性は否定しえないが、DAFやCD59などの補体制御因子はメサンギウム細胞のみならず、糸球体上皮細胞にも存在していることから、糸球体上皮細胞においてDAFやCD59の欠損による機能の低下が補体による障害を促進し、FSGSの発症、進展に関与している可能性も考えられた。

また、PNHの腎に対する合併症としては、溶血発作を契機に発症する急性腎不全の報告が散見される^{14~18)}。この機序としては、溶血は常時認められるが、感染、手術、輸血、薬剤などが補体活性化を増強し、急性溶血発作をより急激なものにし、このとき遊離ヘモグロビンが腎糸球体で濾過され、近位尿細管で再吸収される際に起こる急性尿細管壊死が主因と考えられている。発症時期には感染、発熱を伴い、これらによる脱水と貧血の増強による腎血流の減少が遊離ヘモグロビンの毒性と相まって急性腎不全へと帰結すると考えられているほか、その他の因子として解熱鎮痛薬や抗生剤の使用が引き金になったとする報告もある。曾我ら¹⁸⁾の報告では、急性腎不全の極期に腎生検を施行したところ、尿細管間質には単核球細胞浸潤と線維化を起こしており、光顕にて近位尿細管には茶褐色の顆粒状沈着物を認め、鉄染色によってヘモジデリンであることを確認している。本症例の腎生検光顕所見では褐色の沈着物は認められなかったほか、尿中のヘモジデリンも陰性であったことから、本症例は溶血発作による急性腎不全の関与の可能性は低いと思われた。

本症例の場合、尿蛋白、潜血が認められた1995年7月にはすでに貧血も認められており、PNHとFSGSのどちらが先行して出現したかは明らかではなかった。PNHと糸球体腎炎の合併は、われわれが調べた範囲で過去の報告

では紫斑病性腎炎¹⁹⁾, IgA 腎症²⁰⁾, 膜性腎症²¹⁾の3例しかなく, FSGSとの合併は初めてであった。PNHと糸球体腎炎の合併は, 偶然の合併の可能性は否定しえないが, このうち特にFSGSに関する限り, 先に述べたようにDAFやCD59などの補体制御因子の欠損による機能の低下が補体による障害を促進し, FSGSの発症・進展に関与している可能性が考えられた。また, 間質の補体活性化あるいは急性腎不全はきたしていなくても, 尿細管障害を引き金とする尿細管間質病変が契機となってFSGSが発症する可能性も考えられ, 本症例は2つの疾患の合併の関与を考察するうえで貴重な症例と思われた。

結 語

PNHにFSGSを合併した1例を経験した。PNHの発症はDAFおよびCD59の欠損に由来している。FSGSの発現にもこれらの補体制御因子が関与している可能性が考えられ, 極めて稀な症例と思われた。

なお, 本論文の要旨は第26回日本腎臓学会東部学術大会(平成8年11月, 横浜)において発表した。

文 献

1. 七島 勉. 発作性夜間血色素尿症(PNH)の病態. 血液・腫瘍科 1994; 29: 441-54.
2. 香坂隆夫. 補体欠損症と腎炎. 腎と透析 1997; 42: 367-73.
3. Endoh M, Yamashina M, Ohi H, Funahashi K, Ikuno T, Yasugi T, Atkinson JP, Okada H. Immunohistochemical demonstration of membrane cofactor protein of complement in normal and disease kidney tissue. Clin Exp Immunol 1993; 94: 182-8.
4. 大井洋之. 補体と補体制御蛋白. 腎と透析 2000; 48: 27-31.
5. 七島 勉. 発作性夜間ヘモグロビン尿症. 日内会誌 1999; 88: 64-70.
6. Shichishima T, Saitoh Y, Terasawa T, Ogawa K, Maruyama Y. Relationship between the phenotypes of circulating erythrocytes and cultured erythroblasts in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Blood 1997; 90: 435-43.
7. Miyata T, Takeda J, Iida Y, Yamada N, Inoue N, Takahashi M, Maeda K, Kitani T, Kinoshita T. The cloning of PIG-A, a component in the early step of GPI-anchor

- biosynthesis. Science 1993; 259: 1318-20.
8. 松尾清一. 糸球体硬化と間質障害. 腎と透析 1998; 44: 451-5.
 9. Ogrodowski JL, Herbert LE, Sedmak D, Cosio FG, Tamerius J, Kolb W. Measurement of SC 5b-9 in urine patients with the nephrotic syndrome. Kidney Int 1991; 40: 1141-7.
 10. 堀 雄一, 山田耕永, 南学正臣. メサンギウム細胞と補体調節蛋白. 酒井 紀, 遠藤 仁, 五十嵐 隆編, 腎と透析 1998臨時増刊号 分子腎臓病学. 東京:東京医学社, 1998: 540-3.
 11. 御手洗哲也, 酒井 紀. 糸球体疾患の発症・進展の制御: 将来の展望. 腎と透析 2000; 48: 126-30.
 12. 松尾清一. 間質障害と補体制御因子. 酒井 紀, 遠藤 仁, 五十嵐 隆編, 腎と透析 1998臨時増刊号 分子腎臓病学. 東京:東京医学社, 1998: 559-64.
 13. 杉山 斉, 柏原直樹, 榎野博史. 巣状分節性糸球体硬化症(FSGS)―硬化病変の成因―. 酒井 紀, 遠藤 仁, 五十嵐 隆編, 腎と透析 1998臨時増刊号 分子腎臓病学. 東京:東京医学社, 1998: 483-7.
 14. 武田洋子, 副島由行, 中島 研, 山本 彩, 立石彰男, 坂部武史. 急性腎不全を合併した発作性夜間血色素尿症の1症例. 蘇生 1999; 18: 139-43.
 15. 金子洋子, 副島由行, 山本 彩, 中島 研, 立石彰男, 坂部武史. 発作性夜間血色素尿症(PNH)に合併した急性腎不全に対し急性血液浄化法にて救命しえた1症例. 蘇生 1998; 17: 194.
 16. 上田千賀子, 桐林 慶, 崎久保悦男, 西亀知子, 山下知臣, 碓井公治, 重本憲一郎, 原田 知, 頼岡徳在, 山木戸道郎. 溶血発作を契機に急性腎不全(ARF)をきたした発作性夜間血色素尿症(PNH)の1症例. 透析会誌 1997; 30: 838.
 17. 矢作友保, 鈴木昌幸, 齊藤幹郎, 新藤徹郎. 溶血発作にともなって急性腎不全を発症した発作性夜間血色素尿症(PNH)の1例. 透析会誌 1996; 29: 742.
 18. 曾我陽子, 西尾 晃, 中村充男. 溶血発作を契機に急性腎不全をきたしそれにより死亡に至った発作性夜間血色素尿症(PNH)の1例. 透析会誌 1995; 28: 1475-9.
 19. 黒田昌宏, 平田昌義, 紺井一郎, 杉山英二. 発作性夜間血色素尿症を合併した紫斑病性腎炎の1例. 日腎会誌 1998; 40: 426.
 20. 岡田浩司, 浜田真弓, 小林修三. アレルギー性血管炎を伴った尿蛋白陽性の発作性夜間血色素尿症の1例. 日腎会誌 1997; 39: 626.
 21. 佐藤哲也, 進藤 亨, 佐々木 環, 山田昌彦, 唐井万智子, 松谷拓郎, 新開洋一, 平野 宏, 大澤源吾, 八幡義人. 発作性夜間血色素尿症に合併した膜性腎症の1例. 日内会誌 1988; 77: 1112.