血栓症と血小板減少で発症し、経時的な腎生検が 行われた抗リン脂質抗体症候群における組織変化

木暮照子 野口 淳 柳澤尚紀 灰塚尚敏 佐藤昌志

A case of primary antiphospholipid antibody syndrome with repeated renal biopsies

Teruko KOGURE, Jun NOGUCHI, Naoki YANAGISAWA, Hisatoshi HAIZUKA, and Masashi SATO

Fourth Dapartment of Internal Medicine, Teikyo University School of Medicine, Kanagawa, Japan

Antiphospholipid antibody syndrome (APS) is characterized by the presence of repeated arterial and venous thrombosis, recurrent fetal loss and thrombocytopenia.

Recently, renal involvement associated with APS is being increasingly recognized and discussed. In most cases, there has been a vascular nephropathy characterized by small vessel vaso-occulusive lesions associated with fibrous intimal hyperplasia of the interlobular arteries, thrombosis and focal cortical atrophy.

We report a case of a 38-year-old patient with primary APS. Renal biopsies were performed three times in 26 years. Various glomerular and vascular lesions associated with APS were observed and discussed

Jpn J Nephrol 2005; 47: 445-450.

Key words: antiphospholipid syndrome (APS), repeated renal biopsies, proteinuria, Budd-Chiari syndrome

はじめに

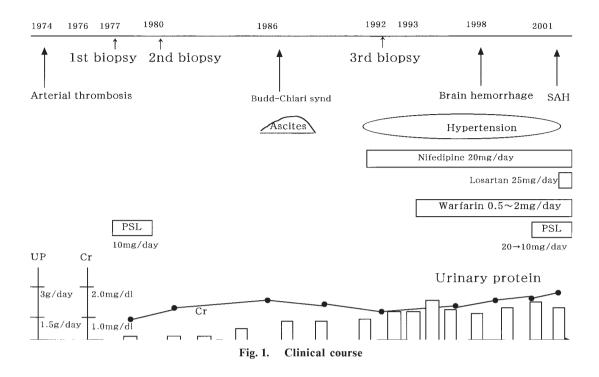
抗リン脂質抗体症候群(以下、APS)は 1985 年に Harris らによって初めて報告された疾患概念である 10 。本症の診断に重要とされている抗カルジオリピン抗体(以下、aPL) cofactor としての抗 β_2 -GPI 抗体の発見はさらに遅れて 1990 年のことであった $^{2-4}$)。現在用いられている診断基準は、1998 年、第 8 回国際抗リン脂質抗体症候群シンポジウムで作成された 50 。今回われわれは、本症の概念が確立する前から経過観察し、APS と診断されるまでに多彩な症状を呈し、診断までに計 3 回の腎生検を行った症例を経験したので報告する。

症 例

患 者:38歳,女性

現病歴:1975年(12歳)右大腿動脈血栓症のため血栓除去術を施行された。1976年(14歳)右第一趾壊死,1977年(15歳)右季肋部痛,発熱のために入院し,貧血,血小板減少,高γグロブリン血症,肝脾腫を認め,さらに抗核抗体が陽性でもあり,膠原病を疑われ第1回目の腎生検が行われた。1980年(18歳),外来経過観察中に軽度の蛋白尿が認められ,持続するようになったために第2回目の腎生検が施行された。1986年(24歳)著明な腹水が出現し,MRIでBudd-Chiari症候群と診断された。翌年,腹部大静脈バイパス術を施行した。以後Warfarin® 投与が開始された。1992年(29歳)蛋白尿が増加し,高血圧を伴って

帝京大学医学部第4内科 (平成17年2月1日受理)



きたために第3回目の腎生検を施行した。1993年(30歳)頃、度重なる血栓症などの臨床経過と既往歴よりAPSが疑われ精査したところ、aPL、ループスアンチコアグラント(以下、LAC)が陽性でありAPSと診断した。1998年(35歳)脳出血のため入院した。2001年(38歳)くも膜下出血のため入院した。少量のアスピリンに加え少量のステロイド薬の投与が開始された。以後は軽度の歩行障害を残しているが、新たな血症は発症していない。

長期の経過および治療を Fig. 1 にまとめた。

1. 腎生検と検査結果(Table 1, 2)

1) 第1回目腎生検

軽度の貧血、血小板減少(7.6×10⁴/μl)が認められた。 肝脾腫を指摘されたが、肝機能は正常であった。尿蛋白、 尿潜血は陰性であり、抗核抗体は陽性であった。低補体血症は認められなかった。高血圧も認められなかった。SLE などの膠原病が疑われたが、いずれの疾患の診断基準も満たさず、診断と治療方針の決定のため腎生検が行われた。 光顕では軽度びまん性増殖性腎炎の所見で(Fig. 2)、間質病変や血管病変は認めず、蛍光抗体はすべて陰性であった。電顕は実施されていない。

2) 第2回目腎生検

貧血は認められなかったが、血小板減少症は持続していた。肝機能や腎機能は正常で、抗核抗体など血清学的異常は認めなかった。尿蛋白は 0.4 g/day、尿潜血は陰性であった。第1回目の腎生検像に比べ、メサンギウムの増殖

Table 1. Laboratory findings at the time of each renal biopsy

	lst biopsy	2nd biopsy	3rd biopsy
${\sf WBC}(/\mu l)$	5,600	4,100	7,100
${ m RBC}(imes 10^4/\mu l)$	375	410	475
Hb(g/dl)	11.1	11.6	13.9
Ht(%)	32.7	34.4	40.6
$PLT(imes I0^4/\mu l)$	7.6	7.3	8.9
TP(g/d l)	6.6	6.3	7.7
Alb (g/dl)		3.7	4.4
,	3.9		
UN(mg/dl)	20.2	24.1	16.8
$\operatorname{Cr}(\operatorname{mg}/\operatorname{d} l)$	0.9	1.1	1.0
Urine protein(g/day)	(-)	0.4	1.5
Occ. blood	(-)	(-)	(-)
IgG(mg/dl)	1,340	1,109	1,687
IgA(mg/dl)	123	108	159
IgM(mg/dl)	269	292	371
ANA	80×	(-)	80×
CH 50 (U/ml)	32	36	34
${\tt C3(mg/d}\it{l})$	73	79	63
Lupus anticoagulant	not tested	not tested	(+)
Antiphospholipid antibodies	not tested	not tested	(+)

木暮照子 他 4 名 447

	Ist biopsy	2nd biopsy	3rd biopsy
Light microscopy			
Glomeruli	mesangial proliferative	mesangial proliferative	mesangial proliferative
		double contour of GBM	double contour of GBM
Blood vessel	(-)	(-)	arterio- and arteriolosclerosis
Tubules and interstitium	(-)	(-)	(-)
Immunofluorescence	not done	IgM(+)	IgM(+)
Electron microscopy	not done	mesangial interposition	mesangial interposition
		subendothelial deposits	subendothelial deposits

Table 2. Pathological findings at the time of each renal biopsy

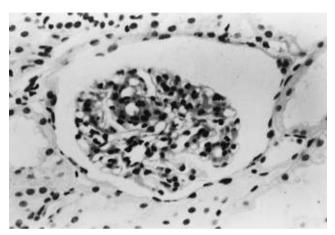


Fig. 2. Light microscopy of the first renal biopsy (PAS stain, $\times 200$)

性変化がやや増強し、糸球体基底膜の二重化が部分的に認められた (Fig. 3 矢印)。やはり間質病変や血管病変は認められなかった。蛍光抗体法では IgM が基底膜で陽性であった (Fig. 4)。その他の免疫グロブリンや補体は陰性だった。電顕像では基底膜の肥厚は認められないが、部分的に mesangial interposition が認められ、軽度の subendothelial deposit が認められた。内皮細胞の腫大も認められた (Fig. 5)。

3)第3回目腎生検

尿蛋白は(3+)、1.5 g/dayであった。尿潜血は陰性で腎機能も正常だった。高血圧も出現したため降圧剤の投与を開始していた。尿中、血中免疫電気泳動に異常は認めなかった。組織は新たに糸球体の一部に硬化性病変が見られるようになった(Fig. 6)。部分的な糸球体基底膜の二重化も認められていた。さらに、糸球体外の細小動脈には著しい動脈硬化性病変が認められた(Fig. 7)。蛍光抗体は、IgM、IgA、C4、フィブリノーゲンが陽性であった。電顕では mesangial interposition と小さな subendothelial deposit を認めた(Fig. 8)。

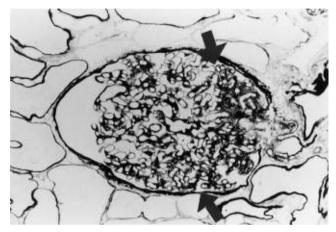


Fig. 3. Light microscopy of the second renal biopsy (PAM stain, ×200)

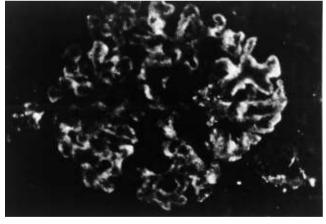


Fig. 4. Immunofluorescent finding showing granular deposits of IgM along the glomerular basement membrane ($\times 200$)

考察

抗リン脂質抗体症候群は 1980 年代にその概念が提唱され, 抗リン脂質抗体が血中に存在する患者では習慣流産, 動・静脈血栓症, 血小板減少症などが認められるとされて

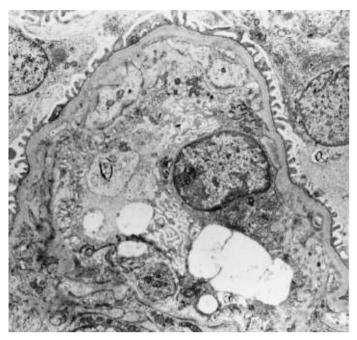


Fig. 5. Electron microscopic photograph of the second biopsy showing mesangial interposition

きた。Hughes らは、1986年にこの疾患概念を確立するとともに診断基準を提唱した®。本例は1975年に初発の症状として大腿動脈塞栓症を呈している。当初はまだ APS の概念がなかったため膠原病類似疾患が疑われていたが、いずれの診断基準も満たさなかった。その後1986年に静脈血栓症である Budd-Chiari 症候群を認めている。さらに血小板減少症を認め、aPL、LAC も陽性であり、最終的に primary APS(以下、PAPS)と診断した。

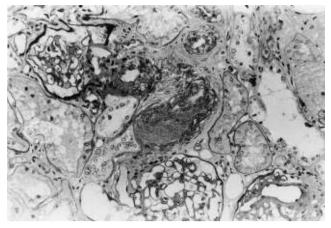


Fig. 6. Light microscopic findings of the third renal biopsy showing arterio- and arteriolosclerosis (PAS stain, ×100)

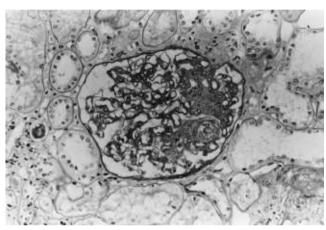


Fig. 7. Light microscopic findings of the third renal biopsy showing segmental glomerular sclerosis (PAS stain, ×200)

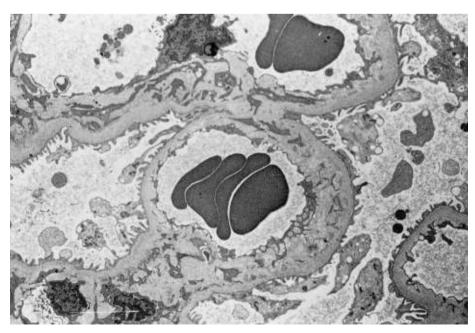


Fig. 8. Electron microscopic photograph of the third biopsy showing subendothelial deposits and circumferential mesangial interposition

本例では血栓症状のほかに尿蛋白など腎症が認められて いるが、当初 PAPS では、SLE などに合併した secondary APSとは異なり腎症は稀であると考えられていた。しか し近年、PAPSの腎病変も報告されるようになった。 Nochy らが 16 例の PAPS に腎生検を行い、その組織病変 をまとめている"。これによると、線維化を伴う間質の増 殖,動脈硬化性病変,器質化した血栓,thrombotic microangiopathy(以下, TMA)が多くの症例で認められた。 他の報告でも、PAPSの腎病変は腎梗塞や、腎静脈血栓症 などや TMA といった血栓に起因する病変が多いとされて いる7~9)。本例でも2回目の生検時の電顕像で内皮細胞の 腫大が認められ、さらに3回目の生検時の電顕像では内皮 下腔の拡大が認められている。これも微小循環が障害され ての虚血性変化の一つと考えることができる。また、腎内 の動脈内腔が著しく狭小化するほどの動脈硬化性変化も認 められた。

本例は第1回目の腎生検時より糸球体病変が指摘されて いるが、PAPS における糸球体病変についても近年報告さ れるようになった10~13)。吉田らは、腎機能低下や蛋白尿を 認めない PAPS の 5 例に腎生検を行ったところ、光顕で は糸球体に軽度のメサンギウムの増殖性病変のみを認め、 蛍光抗体法では IgM, Clq, C3 などがメサンギウム領域 に認められ、電顕ではメサンギウム領域に electron dense deposit や mesangial interposition などが認められたと報告 した12)。ほかにはメサンギウム領域に IgA の沈着の報告 もある13)。本症例では、1回目の腎生検時にはメサンギウ ムの軽度の増殖像であったが、2回目の腎生検時にはさら に増殖が認められ、基底膜の二重化も認められた。また、 電顕でも内皮下、メサンギウム領域の deposit も認められ るようになった。さらに、3回目の腎生検では、巣状糸球 体硬化性病変も認められるようになっていた。このときに は、動脈硬化性変化も認められたが、Nochy らの報告で も 93%の症例で高血圧が合併していたとされているよう に、APS は高血圧の合併が多いとされる⁷。本例でも経過 中に高血圧が出現しており、第3回目の腎生検像は高血圧 による影響も加わっていると考えられる。この APS と高 血圧の関係について Sangle らは、腎動脈の stenosis も一 因であると報告している140。さらにこの原因としては, aPL が単球を介して Ox-LDL と交差反応すること^{15,16)} や in vitro では LPA による内皮細胞の活性化が動脈硬化を引 き起こすことが報告されているい。

Secondary APSの腎障害は、より半月体形成や糸球体硬化が多く腎予後は悪い傾向にあると報告18~25)されるよ

うになった。LAC、aPLの陽性例では、陰性例と比較して TMA や蛋白尿が多いとする報告もあり、これらの自己抗体が関与している可能性もある $^{19\sim23}$)。Levy らは、PAPSの患者血清の SCID mice に腹腔内投与を行ったところ、膜性腎症の出現を認めたと報告していることより、LAC、aPLの直接の組織傷害の可能性も示唆される 19)。また、aPL 陽性例と LAC 陽性例の比較では後者のほうに腎障害が多いことから、LAC の関与がより重要であるとする報告もある 25)。

本例では経過中に Budd-Chiari 症候群を発症しているが、spleno-renal shuntによる腎病変も想定される。Dashら260 は非肝硬変門脈線維症(NCPF)122 例、肝外性門脈閉塞症83 例の腎病変を検討した。NCPF 群の7%に蛋白尿が認められ、外科的療法を行った後5年間の追跡調査を行ったところ、32%で尿蛋白が認められるようになった。腎生検では18.5%が膜性腎症、9%は MPGN 様所見を呈していた。蛍光顕微鏡では約半数の症例で IgA、C3 が強陽性であり、電顕でも dense deposits が認められたと報告している。この機序としては、肝網内系の機能低下による可能性があるとしている²⁶⁰。このような報告を加味すると、本症例でも Budd-Chiari 症候群に伴った門脈圧亢進症も糸球体病変に関与した可能性は考えられる。

APSでは血小板減少に伴い出血傾向のため腎生検が行えないこともあるが、このように多彩な腎所見が認められていることより、今後更なる検討が必要である。本症例は、PAPSによる腎障害がその合併症により修飾されていく経過を追いえた貴重な症例と考えられた。

結 語

本症例は、APSという疾患概念が確立する前から観察しえた症例で、多彩な症状および腎病変も認められ、26年間に経時的に計3回の腎生検を行い、APSの腎病変を考えるうえで貴重な症例であると考え報告した。

文 献

- 1. Harris EN, Gharavi AE, Hughes GRV. Anti phospholipid antibodies. Clin Rhem Dis 1985; 11: 591-610.
- 2. McNeil HP, Simpson RJ, Chesterman CN, Krilig SA. Antiphospholipid antibodies are directed against a complex antigen that includes a lipid-binding inhibitor of coagulation β_2 -glycoprotein I(apolipoprotein H). Proc Nat Sci USA, 1990; 87: 4120-4124.
- 3. Galli M, Comfurius P, Maassen C, Hemker HC, de Baets

- MH, van Breda-Vriesman PJ, Barubui T, Zwaal RF, Bevers EM. Anticardiolipin antibodies (ACA) directed not to cardiolipin but to a plasma proteincofactor. Lancet 1990; 335: 1544-1547.
- 4. Matsuura E, Igarashi Y, Fujimoto M, Ichikawa K, Koike T. Anticardiolipin cofactor(s) and differential diagnosis of autoimmune disease. Lancet 1990; 336: 177.
- 5. Wilson WA, Gharavi AE, Koike T, Lockshin MD, Branch DW, Piette JC, Brey R, Derksen R, Harris EN, Hughes GR, Triplett DA, Khamashta MA. International consensus statement on preliminary classification criteria for antiphospholipid syndrome: Report of an international workshop. Arthritis Rheum 1999; 42: 1309-1311.
- 6. Hughes GR, Harris EN, Gharavi AE. The anticardiolipin syndrome. J Rheumatol 1986; 13:486-489.
- Nochy D, Daugas E, Droz D, Beaufils H, Granfeld GP, Piette JC, Bariety J, Hill G. The intra renal vascular lesions associated with primary antiphospholipid syndrome. J Am Soc Nephrol 1999; 10: 507-518.
- 8. Amigo MC, Garcia-Torres R, Robles M, Bochicchio T, Reyes PA. Renal involvement in primary antiphospholipid syndrome. J Rheumatol 1992; 19:1181-1185.
- 9. Karim MY, Alba P, Tungekar MF, Abbs IC, Khamashta MA, Hughes GR, Hunt BJ. Hypertension as presenting feature of the antiphospholipid syndrome. Lupus 2002; 11: 253-256.
- Nzeure CM, Hewan-Lowe K, Pierangeli S, Harris EN.
 "Black swan in the kidney": Renal involvement in the antiphospholipid antibody syndrome. Kidney Int 2002;
 62:733-744.
- 11. Griffiths MH, Papadaki L, Neild GH. The renal pathology of primary antiphospholipid syndrome: a distinctive form of endothelial injury. Q J Med 2000; 93: 457-467.
- 12. 吉田篤博, 両角國男, 武田朝美, 他. 原発性抗リン脂質抗 体症候群の腎生検像の検討. 日腎会誌 1994; 26:158-162.
- 13. Sinniah R, Gan HC, Yoon KH. Primary antiphospholipid antibody syndrome and mesangial IgA glomerulonephritis. Am J Nephrol 2001; 21:134-140.
- 14. Sangle SR, D'Cruz DP, Jan W, Karim MY, Khamashta MA, Abbs IC, Hughes GRV. Renal artery stenosisi in the antiphospholipid (Hughes) syndrome and hypertension. Ann Rheum Dis 2003; 62: 999-1002.
- 15. Vaarala O, Aifthan G, Jauhiainen M, Leirisalo-Repo M, Aho KND, Palosuo T. Crossreaction between antibodies to oxidized low-density lipoprotein and to cardiolipin in

- systemic lupus erythematosus. Lancet 1993; 2:923-925.
- 16. Hasunuma Y, Matsuura E, Makita Z, Katahira T, Nishi S, Koike T. Inovolvement of β₂ glycoprotein I and anticardiolipin antibodies in oxidatively modified low density lipoprotein uptake by macrophages. Clin Exp Immunol 1997; 107: 569-574.
- 17. Harats D, George J, Levy Y, Khamashta MA, Hughes GR, Shoenfeld Y. Atheroma: links with antiphospholipid antibodies, Hughes syndrome and lupus. Q J Med 1999; 92: 57-59.
- 18. Bandari S, Harnden P, Brownjohn AM, Turnsy JH. Association of anticardiolipin antibodies with intraglomerular thrombi and renal dysfunction in lupus nephritis. Q J Med 1998; 91: 401-409.
- 19. Levy Y, Ziporen L, Gilburd B, George J, Polak-Charcon S, Amital H, Cledes J, Youinou P, Shoenfeld Y. Membranous nephropathy in primary antiphospholipid syndrome: description of a case and induction of renal injury in SCID mice. Hum Antibodies Hybridomas 1996; 7:91-96.
- 20. Farrugia E, Torres VE, Gastineau D, Michest CJ, Hollsy KE. Lupus anticoagulant in systemic lupus erythematosus. A clinical and renal pathological study. Am J Kidney Dis 1992; 20: 463-471.
- 21. Asherson RA, Lanham JG, Hull RG, Bosy ML, Gharavi AE, Hughes GR. Renal vein thrombosis in systemic lupus erythematosus associated with the "lupus anticoagulant". Clin Exp Rheumatol 1984; 2:47-51.
- 22. Daugas E, Nochy D, DLT Huong, Duhaut P, Beaufils H, Caudwell V, Ariety D, Piette JC, Hill G. Antiphospholipid syndrome nephropathy in systemic lupus erythematosus. J Am Soc Nephrol 2002; 13: 4245.
- 23. Perdiguero M, Boronat M, Macro P, Rivara F. The role of antiphospholipid syndrome in lupus nephropathy. Nephron 1996; 71: 35-39.
- 24. Frampton G, Hicks J, Cameron JS: Significance of antiphospholipid antibodies in patients with lupus nephritis. Kidney Int 1991; 39: 1225-1231.
- 25. Kincaid-Smith P, Fairley FK, Kloss M. Lupus anticoagulant associated with renal thrombotic microangiopathy and pregnancy-related renal failure. Q J Med 1988; 68: 795-815.
- 26. Dash SC, Bhuyan UN, Dinda AK, Saxena S, Agarwal SK, Tiwari SC, Nundy S. Increased incidence of glomerulone-phritis following spleno-renal shunt surgey in non-cirrhotic portal fibrosis. Kidney Int 1997; 52: 482-485.