

真性多血症に巣状糸球体硬化症を発症し血液透析導入に至った 1 例

伊與田雅之 伊藤 純 網代百合子 永井 央子
 内田潤一 本田浩一 黒木重紀 柴田孝則
 北澤孝三 杉崎徹三

Focal segmental glomerulosclerosis in a patient with polycythemia vera

Masayuki IYODA, Jun ITO, Yuriko AJIRO, Hisako NAGAI, Junichi UCHIDA,
 Hirokazu HONDA, Aki KUROKI, Takanori SHIBATA, Kozo KITAZAWA,
 and Tetsuzo SUGISAKI

Department of Nephrology, Showa University School of Medicine, Tokyo, Japan

Herein we describe the case of a patient with focal segmental glomerulosclerosis (FSGS) following polycythemia vera (PV) on whom hemodialysis was started 7 years later. A 66-year-old woman who had been treated for PV with hydroxyurea and phlebotomy for three years was referred to our hospital because of nephrotic syndrome. Renal biopsy performed at her local hospital revealed FSGS. Although she had received prednisolone at an initial dose of 45 mg/day, no significant improvement of proteinuria was achieved. The dose of prednisolone was tapered because the second renal biopsy revealed sclerosing glomerulopathy. We considered that FSGS was associated with PV because renal hemodynamic alterations in PV could result in FSGS as in any other secondary FSGS and there was no proteinuria at the initial detection of PV. On January 29, 1999, she developed massive proteinuria (9.6 g/day) and the findings of the third renal biopsy worsened in comparison with that of the first renal biopsy. Thereafter, hydroxyurea or ranimustine was used in treating PV at an outpatient clinic. However severe thrombocytosis was difficult to control, and progressive renal dysfunction finally necessitated hemodialysis on January 18, 2005. In conclusion, physicians should be aware of the risk of progressive renal failure in patients with FSGS following PV, particularly in patients with persistent thrombocytosis.

Jpn J Nephrol 2005 ; 47 : 828-833.

Key words : polycythemia vera, focal segmental glomerulosclerosis, hemodialysis

緒 言

骨髄増殖性疾患には真性多血症 (polycythemia vera : PV), 本態性血小板血症 (essential thrombocythemia : ET), 原因不明骨髄様化生 (agnogenic myeloid metaplasia : AMM) などが含まれるが, 稀に腎障害を引き起こすことが知られている¹⁾。今回われわれは, PV の経過中に巣状糸球体硬化症 (focal segmental glomerulosclerosis : FSGS) を発症し, その 7 年後に血液透析導入に至った症

例を経験した。PV と FSGS の合併は 1995 年 Sharma ら²⁾ によって初めて報告され, その後外国の文献で数例の報告はあるが^{1,3)}, 本邦ではわれわれが検索した限りでは報告がみられない。さらに, 本症例では腎障害の進展を 3 回の腎生検にて追跡しており, 貴重な症例と考え報告する。

症 例

患 者 : 66 歳, 女性

主 訴：蛋白尿

既往歴：55歳 狭心症

家族歴：妹 胆嚢癌, 脳腫瘍

現病歴：3年前下腿の疼痛, 腫脹出現のため近医受診し, 下肢静脈血栓症と診断された。同時にそのときの血液検査にて真性多血症と診断され, 瀉血と hydroxyurea(ハイドレア®) 500 mg/日の内服治療を開始した。8カ月前より両下腿浮腫が出現し, 他院にてネフローゼ症候群と診断された。3カ月前, 腎生検を施行され FSGS の組織診断にて prednisolone 45 mg の内服治療が開始されたが, 蛋白尿の減少を認めず, 当院転院となった。

入院時現症：身長 151 cm, 体重 46.0 kg, 血圧 140/82 mmHg, 脈拍 74/分, 体温 36.0°C。心音, 呼吸音に異常なし。両下腿に色素沈着と浮腫あり。神経学的異常所見なし

入院時検査所見(Table)：尿検査では尿蛋白 2.9 g/日, 血尿は認めなかった。血算では RBC $554 \times 10^4/\text{mm}^3$, Hb 16.2 g/dl, Ht 50.5%と多血傾向を認め, 血小板も $59.7 \times 10^4/\text{mm}^3$ と増加していた。生化学では, TP 5.1 g/dl, Alb 3.1 g/dl の低蛋白血症, BUN 21.5 mg/dl, Cr 1.1 mg/dl, Ccr 25.7 ml/min と腎機能障害を認めた。血清学的には補体, 免疫グロブリンは正常で, 抗核抗体は陰性であった。erythropoietin 7.3 mU/ml(正常値 8~36 mU/ml)と低下, NAP score 379(正常値 188.5~367.0)と上昇を認めた。腹部超音波および CT にて脾腫を認めた。

入院後経過(Fig. 1)：前医にて施行された腎生検で FSGS と診断され, prednisolone(初期量 45 mg/日)を投与されたが蛋白尿の減少は認めなかった。入院後当院にて2回目腎生検を施行したが, 採取された3個の糸球体はすべて球状硬化に陥っており, また, 臨床経過より PV による続発性 FSGS の可能性を考え prednisolone を徐々に減量した。その後も蛋白尿は 2~3 g/日程度で推移し, 特に増加傾向を認めなかったため prednisolone 15 mg/日内服にて退院となった。真性多血症に関しては入院後も hydroxyurea 内服を継続していたが, 白血球減少を認めたため中止し経過観察とした。その後外来通院をしていたが, 蛋白尿増加, 赤血球, 血小板増多を認め, 退院後3カ月で2回目入院となった。入院時, 尿蛋白 9.6 g/日, Alb 2.7 g/dl とネフローゼ症候群を呈していた。入院後に施行した3回目腎生検では分節性硬化に陥っている糸球体が初回腎生検よりも増加, 尿細管間質病変も増悪しており, 病変の進行を認めた。hydroxyurea 500 mg 投与を隔日で再開し, ACE 阻害薬投与, 安静により尿蛋白は 4~5 g/日に減少した。prednisolone を 10 mg/日に減量し退院となった。退

Table. Laboratory findings on the first admission

Peripheral blood		Serological study	
WBC	6,200/mm ³	CRP	<0.2 mg/dl
Neutro	91.0 %	IgG	447 mg/dl
Lymph	4.0 %	IgA	147 mg/dl
Mono	2.0 %	IgM	101 mg/dl
Ba	3.0 %	Anti-nuclear antibody	
RBC	$554 \times 10^4/\text{mm}^3$		negative
Hb	16.2 g/dl	Fe	39 mg/dl
Ht	50.5 %	TIBC	296 mg/dl
Plt	$59.7 \times 10^4/\text{mm}^3$	Erythropoietin	7.3 mU/ml
		NAP score	379
Blood chemistry			
TP	5.1 g/dl	Urinalysis	
Alb	3.1 g/dl	protein	2.9 g/day
GOT	15 IU/l	glucose	(-)
GPT	20 IU/l	Sediment	
LDH	834 IU/l	RBC	1~4/HPF
ALP	179 IU/l	WBC	1~4/HPF
CPK	16 IU/l	BGA(room air)	
BUN	21.5 mg/dl	pH	7.429
Cr	1.1 mg/dl	PCO ₂	41.4 mmHg
UA	7.1 mg/dl	PO ₂	66.3 mmHg
Na	141.8 mEq/l	HCO ₃	26.8 mmol/l
K	3.9 mEq/l	BE	2.2 mmol/l
Cl	103.0 mEq/l	AG	12.6 mmol/l
Ca	8.2 mg/dl	O ₂ SAT	93.6 %
Pi	3.2 mg/dl		
T-Cho	186 mg/dl		
TG	441 mg/dl		
Glu	102 mg/dl		

院後血清 Cr 値は 2.5 mg/dl 前後で推移, 赤血球数は安定していたが, 血小板値に関してはときに $100 \times 10^4/\text{mm}^3$ を超えることもあり, 外来での間欠的な ranimustine(サイメリン®) 50mg 点滴静注にて対処していた。退院から4年後に腎盂腎炎を併発し腎機能の悪化を認めたため3回目入院となった。入院時, 高度腎機能障害を認めたが, 炎症反応の改善に伴い Cr 値は 3.0 mg/dl 前後に安定した。赤血球増多は認めなかったが, 入院中に Plt $90 \times 10^4/\text{mm}^3$ まで増加したため ranimustine 50 mg の点滴静注を間欠的に行い退院となった。外来にて Plt $60 \sim 100 \times 10^4/\text{mm}^3$ で増悪と緩解を繰り返しており, 貧血に対してはエリスロポエチン製剤にて対処したが, 腎機能悪化のため退院後1年で4回目入院となった。入院中血小板増多が原因と思われる肺梗塞を併発したが, hydroxyurea 継続, ワーファリン内服にて症状の改善を認めた。末期腎不全に陥り, FSGS 発症7年後に血液透析導入となった。

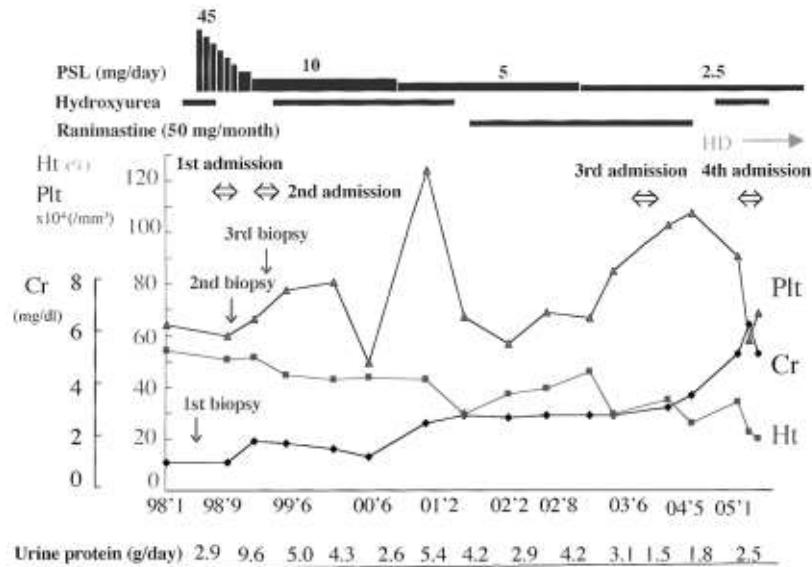


Fig. 1. Clinical course

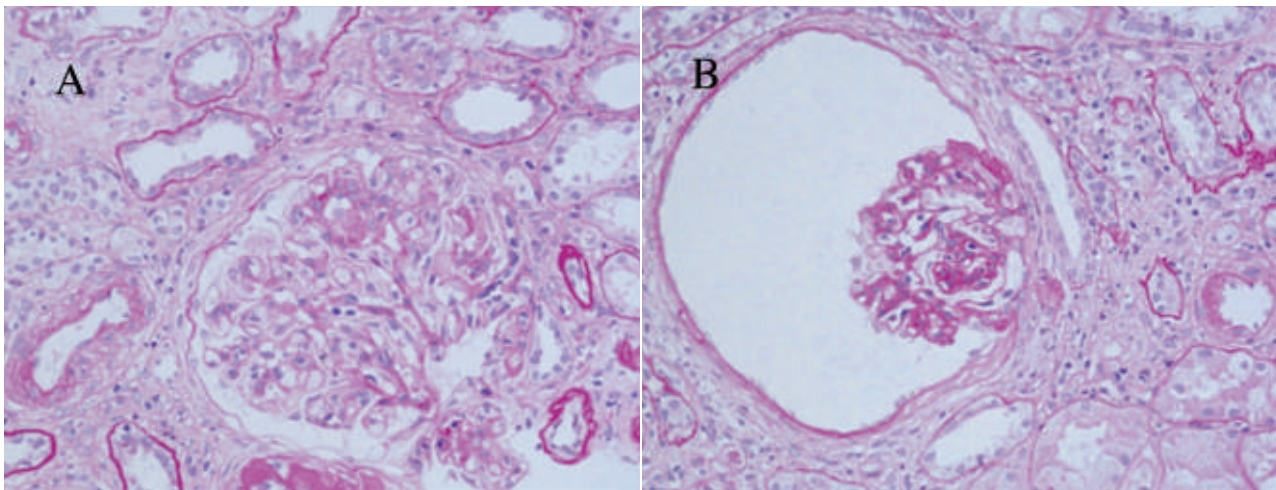


Fig. 2. Light micrograph of the first biopsy specimen

A : Glomerulus showing segmental sclerosis (periodic acid-Schiff stain ; original magnification $\times 260$)

B : Glomerulus showing marked collapse of capillaries and hyaline deposits in the adjacent arteriole (periodic acid-Schiff stain ; original magnification $\times 260$).

腎生検所見：

第 1 回腎生検：13 個の糸球体が採取され、そのうち 3 個は球状硬化、1 個が分節性硬化を呈していた (Fig. 2A)。その他 9 個の糸球体のうち 2 個は collapse に陥っており、ポウマン囊周囲線維化、ポウマン腔の拡大、輸入細動脈とその近傍の細動脈の硝子化を認めた (Fig. 2B)。残り 7 個は微小変化にとどまっていた。また、大部分の糸球体は腫大していた。尿管間質系では硬化糸球体周囲に単核球主体の細胞浸潤と尿管の萎縮を認めた。細動脈は高度の細動脈硝子化を呈していた。蛍光染色に糸球体は含ま

れていなかった。電顕は施行されなかった。以上より FSGS と診断した。

第 2 回腎生検：3 個の糸球体を認め、すべて球状硬化に陥った糸球体であった。尿管間質系では第 1 回同様、硬化糸球体周囲に単核球主体の細胞浸潤、尿管の萎縮を認めた。蛍光染色は局在不明であるが IgM が糸球体内に染色された。また、血管壁に C3 が軽度染色された。電顕では糸球体は採取されていなかった。以上より sclerosing glomerulopathy と診断した。

第 3 回腎生検：10 個の糸球体が採取され、そのうち 4

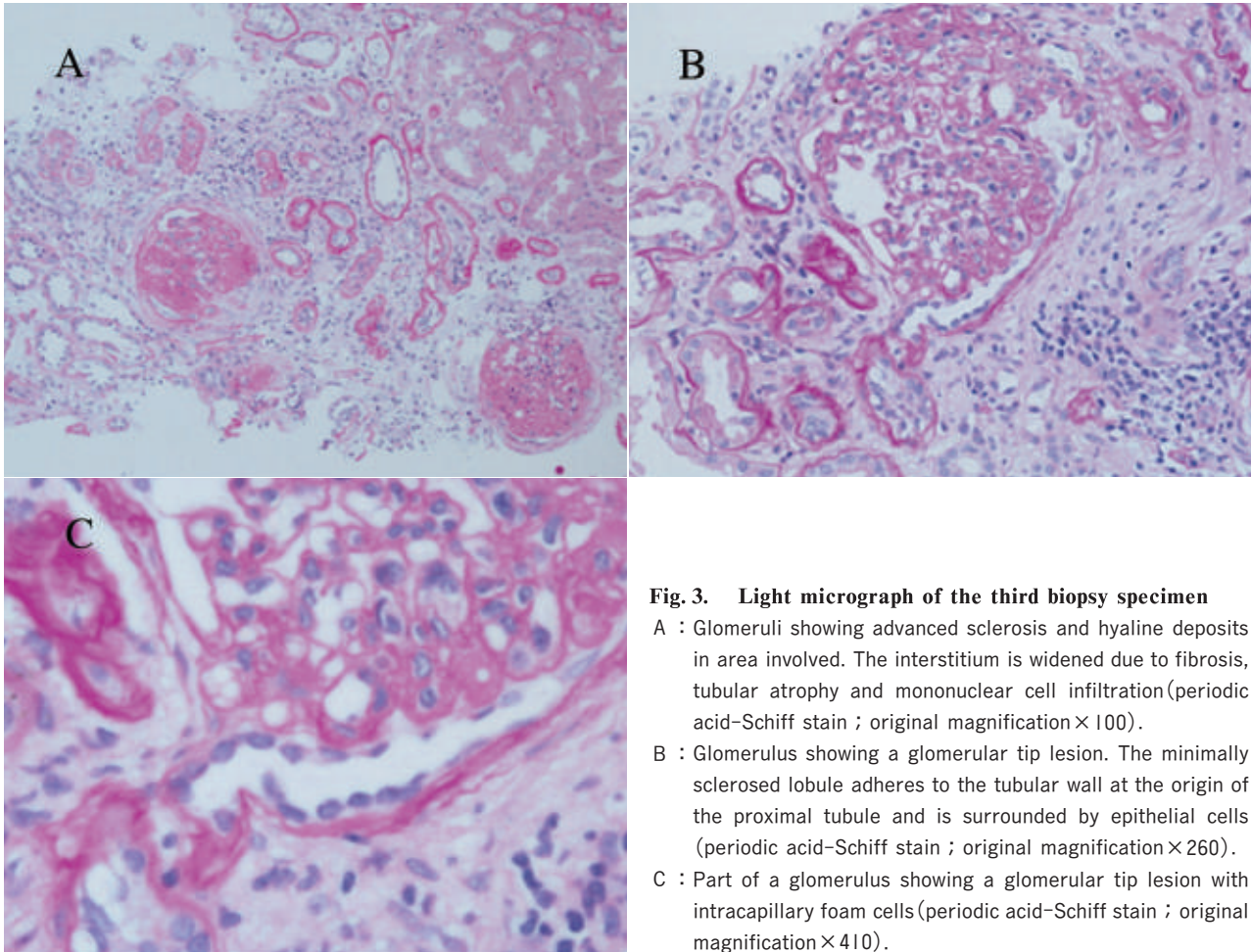


Fig. 3. Light micrograph of the third biopsy specimen

- A : Glomeruli showing advanced sclerosis and hyaline deposits in area involved. The interstitium is widened due to fibrosis, tubular atrophy and mononuclear cell infiltration (periodic acid-Schiff stain ; original magnification $\times 100$).
- B : Glomerulus showing a glomerular tip lesion. The minimally sclerosed lobule adheres to the tubular wall at the origin of the proximal tubule and is surrounded by epithelial cells (periodic acid-Schiff stain ; original magnification $\times 260$).
- C : Part of a glomerulus showing a glomerular tip lesion with intracapillary foam cells (periodic acid-Schiff stain ; original magnification $\times 410$).

個は球状硬化，5個は20～50%の分節性硬化を呈していた (Fig. 3A)。分節性硬化を示した糸球体のうち1個に尿細管極における癒着病変と同部位における上皮細胞の増殖と泡沫細胞を認め，tip lesionと診断した (Fig. 3B, C)。残り1個の糸球体は微小変化であった。また，9個の糸球体にボウマン嚢との癒着，7個の糸球体にボウマン嚢周囲線維化を認めた。尿細管間質系では第1回に比して荒廃が進行し，尿細管萎縮および間質線維化巣の拡大が見られた。細動脈は第1回同様高度の硝子化を呈していた。蛍光染色にてIgMのメサンギウム領域への沈着 (Fig. 4) とC3の血管壁への沈着を認めた。電顕では球状硬化に陥った糸球体1個のみ採取され，上皮細胞や deposit 沈着の有無については評価不能であった。以上より FSGS と診断した。

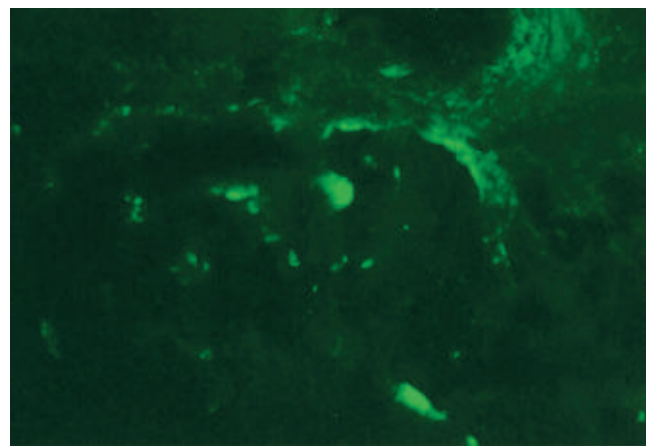


Fig. 4. Immunofluorescence micrograph showing segmental staining for IgM in the mesangial areas

考 察

本症例は，光顕にて分節性硬化を示す糸球体を認め，さらにボウマン嚢との癒着，糸球体内の硝子化，collapseに

陥った糸球体，泡沫細胞，tip lesionも存在し FSGS と診断した。FSGS は原発性以外に続発性として，human immunodeficiency virus (HIV) 感染症，肥満，逆流性腎症，紫斑病性腎症，全身性エリテマトーデス，遺伝性腎症，へ

ロイン中毒症などさまざまな病態が提唱されている^{4,5)}。本症例は、これら続発性 FSGS を発症する疾患は有さず、骨髄増殖性疾患である PV の経過中に FSGS が発症、さらに血球増多と腎機能悪化がある程度平行な経過を辿っていること、また、本症例で見られた糸球体腫大は糸球体内圧上昇を示す所見であり、PV による glomerular hyperfiltration の存在が示唆されること⁶⁾を考慮すれば、原発性 FSGS とするよりも PV による続発性 FSGS と考えるべきであろう。

PV は経過中にときに軽度の蛋白尿や血尿を伴うことが知られており、FSGS の合併に関する報告は 1995 年に Sharma ら²⁾が初めて報告し、瀉血と³²P 投与により蛋白尿と腎機能の改善を認めている。その後、Kosch ら³⁾が同様の報告をし、やはり瀉血にて緩解している。1999 年には Au ら¹⁾が 138 例の骨髄増殖性疾患患者を retrospective に検討し、5 例(PV 2 例, ET 2 例, AMM 1 例)に FSGS が発症し、そのうち PV の 2 例が末期腎不全に進展したと報告した。この 2 症例は本症例同様、血小板増多とともに腎機能は悪化し透析導入に至っている。

PV における続発性 FSGS の発症機序について、Sharma ら²⁾は腎血行動態の変化(腎血管拡張、腎血流量増加)が病因であると述べている。また Kosch ら³⁾も、糸球体血流増加、血液過粘稠による循環障害、特に血栓形成が PV における腎障害進展の要因として Sharma らの意見を支持している。Au ら¹⁾はメサングウム増殖を促進する血小板関連成長因子(platelet-derived growth factor(PDGF), platelet-activating factor(PAF))が骨髄増殖性疾患患者において産生が増加していることから、骨髄増殖性疾患患者に糸球体硬化が起こる素因として血小板増多をあげた。また、積極的に血小板を低下させれば腎障害の進展を予防できるであろうと推測している。本症例の臨床経過後半において、貧血にも関わらず血小板増多とともに腎機能悪化を認めたことは、臨床的に Au らの見解を裏付けるものかもしれない。

今回、他院にて生検所見と臨床所見から FSGS と診断し、ステロイド治療を行ったが、効果は認めなかった。当院転院後 2 回目の腎生検を施行したが、すべての糸球体が球状硬化に陥っており、また PV による二次性の FSGS の可能性が高いことから、ステロイドは漸減し、血球増多抑制を治療の中心においた。本症例では瀉血は病初期に行ったのみで、それ以降は hydroxyurea や ranimustine にて赤血球、血小板のコントロールを行った。瀉血に関しては、経過中に血小板 1 系統のみの増加に変化し、逆に赤血球系

は低下し貧血を呈したため適応とはならなかった。hydroxyurea も貧血の進行のため間欠的に投与するのみで、血小板数を常に低値に安定させることができなかったため、このことが腎機能悪化に拍車をかけた可能性も考えられる。このような本例の臨床経過は、Au ら¹⁾の報告した PV から末期腎不全に至った 2 症例と多くの点で一致しており、同様の経過を辿る症例は、腎機能悪化を抑制することは比較的困難であると考えられる。

本症例は経過中に腎機能低下を認め、最終的に血液透析導入となった。第 2 回腎生検は採取された糸球体数が少なく評価不能であるが、第 1 回、第 3 回腎生検の硬化糸球体の割合はそれぞれ 31%、90%と約 9 カ月の間に増悪を認め、尿細管間質障害も第 3 回腎生検では高度に認めた。また、PV では血栓症が高率に起こるが⁷⁾、本症例でも第 3 回腎生検では Fig. 3A に示す通り右上の尿細管間質はほぼ保たれているのに対し、左の大部分では荒廃糸球体とともに間質線維化が著明であり、小動脈レベルの動脈血栓による循環障害が存在していたことが推測される。Kosch ら³⁾の見解から推測すれば、hydroxyurea 中止による血小板数の増加が腎血行動態の変化、血液過粘稠による循環障害、血栓形成を引き起こし、糸球体内圧の上昇が血漿蛋白の漏出を促進し、糸球体硬化病変を進行させたと考えられる。実際 3~4 g/日程度であった蛋白尿は 10 g/日程度まで著増しており、PV の病勢と腎組織、尿所見の間に密接な関連性が窺えた。以上のことを考慮すれば、臨床経過後半に血小板 60~100×10⁴/mm³で増悪と緩解を繰り返し、それとともに腎機能悪化を認めたことは十分に理解できるものであった。

結 語

PV に FSGS を合併し、約 7 年間の経過後に血液透析導入に至った 1 例を経験した。本例では FSGS に対しステロイドは有効ではなく、原因疾患である PV の治療として瀉血、hydroxyurea、ranimustine を使用したが、血小板増多の抑制が困難であり末期腎不全となった。

われわれは、骨髄増殖性疾患において腎障害は、稀ではあるが重要な合併症であることを念頭におく必要がある。PV による続発性 FSGS は、血球コントロールの容易な症例は末期腎不全に陥ることは比較的少ないと思われるが、本症例のように原因疾患である PV の治療に難渋する場合、腎機能予後は不良と考える。

文 献

1. Au WY, Chan KW, Lui SL, Lam CC, Kwong YL. Focal segmental glomerulosclerosis and mesangial sclerosis associated with myeloproliferative disorders. *Am J Kidney Dis* 1999 ; 34 : 889-893.
2. Sharma RK, Kohli HS, Arora P, Gupta A, Murari M, Pandey R, Kher V, Das BK. Focal segmental glomerulosclerosis in a patient with polycythemia rubra vera. *Nephron* 1995 ; 69 : 361.
3. Kosch M, August C, Hausberg M, Kisters K, Gabriels G, Matzkies F, Schaefer RM. Focal sclerosis with tip lesions secondary to polycythemia vera. *Nephrol Dial Transplant* 2000 ; 15 : 1710-1711.
4. Schwartz MM, Korbet SM. Primary focal segmental glomerulosclerosis : pathology, histological variant, and pathogenesis. *Am J Kidney Dis* 1993 ; 22 : 874-883.
5. D'Agati V. Nephrology Forum ; The many masks of focal segmental glomerulosclerosis. *Kidney Int* 1994 ; 46 : 1223-1241.
6. Brenner BM. Nephron adaptation to renal injury of ablation. *Am J Physiol* 1985 ; 249 : 324-337.
7. Berk PD, Goldberg JD, Donovan PB, Fruchtman SM, Berlin NI, Wasserman LR. Therapeutic recommendation in polycythemia vera based on Polycythemia Vera Study Group protocols. *Semin Hematol* 1986 ; 23 : 132-143.