

高度肥満の是正が尿蛋白減少に寄与した IgA 腎症の 1 例

中村 太一 藤倉 雄二 菅 憲広 畑添久美子
日ノ下文彦

An IgA nephropathy case with highly reduced urinary protein concomitant
with reduced obesity

Taichi NAKAMURA, Yuji FUJIKURA, Norihiro SUGA,
Kumiko HATAZOE, and Fumihiko HINOSHITA

Division of Nephrology, International Medical Center of Japan,
Tokyo, Japan

要 旨

38 歳, 女性。尿蛋白は 3.5 g/日以上で, BMI は 38.7 と高度の尿蛋白と肥満を呈し, 高中性脂肪血症, 高血圧, 臍周囲径よりメタボリックシンドロームと考えられた。入院後に行った腎生検では IgA 腎症の診断であった。2002 年厚生労働省特定疾患進行性腎障害に関する調査研究班の IgA 腎症治療診療指針—第 2 版—によると, 予後は比較的不良群に属し, 治療は副腎皮質ステロイドホルモン投与の適応もあった。しかし, ステロイドの代謝系や肥満に及ぼす様々な副作用と本人の強い希望により, 本剤投与前に可能な限りの減量を行うことになった。それと平行して顕著な尿蛋白が認められていたため, アンジオテンシン変換酵素阻害薬と抗血小板薬を投与することにした。減量については入院時に比べて -30 kg を達成するとともに, 尿蛋白は 0.18 g/日といったほぼ正常域まで治療を変更せずに減少した。最終的には副腎皮質ステロイドホルモン投与を行わずに尿蛋白の著明な減少をみた高度肥満症例を経験し, 示唆に富むと考え報告する。

We reported a case of a 38-year-old woman with both massive proteinuria and severe obesity. We diagnosed her as metabolic syndrome from her waist size of over 90 cm around her umbilicus, hyperlipidemia (high TG level) and hypertension. The urinary protein was more than 3.5 g/day and body mass index was 38.7 at admission. The renal biopsy specimen revealed IgA nephropathy. According to Clinical guidelines of IgA nephropathy 2nd version, Committee of IgA Nephropathy—the Special Study Group on Progressive Glomerular Disease, the Ministry of Health, Labor and Welfare of Japan—, her prognosis belonged to a rather poor group. We planned to administer steroid treatment first, however considering the adverse effects of steroid therapy, such as hyperlipidemia and diabetes mellitus, we tried to decrease her body weight as much as possible, and then treated her with both angiotensin converting enzyme inhibitor and anti-platelet drug. After her body mass index (body weight) was approximately 30.1% (30 kg) less than that on admission, a parallel reduction of urinary protein was observed, and the final level was approximately 0.18 g/day. Decline in the body weight, diet and exercise were the chief measures that reduced the urinary protein without corticosteroid therapy.

Jpn J Nephrol 2006 ; 48 : 675-679.

Key words : IgA nephropathy, obesity urinary protein, angiotensin converting enzyme inhibitor

はじめに

メタボリックシンドロームのわが国の診断基準が発表され、肥満に対する注目が集められるようになってきている。肥満はインスリン抵抗性、高血圧、高脂血症、糖尿病の上流に位置するものと考えられ、動脈硬化にも密接に関連するとされている。また、肥満は慢性の腎障害を進行させる要因となることが報告されている。

慢性糸球体腎炎は高血圧、高脂血症などの様々な危険要因で増悪する。特に巣状糸球体硬化症などでは肥満、高脂血症が危険因子になるとされているが、IgA 腎症での報告はほとんどない。一方、これまでに肥満腎症といわれている肥満関連腎炎は、高脂血症に合併した巣状糸球体硬化症や hyperfiltration による糸球体の腫大を伴った腎炎とされている。

今回われわれは、ネフローゼ症候群に類似した大量の尿蛋白を伴う IgA 腎症の患者で、ステロイドの投与をせずにはほぼ尿蛋白は正常範囲内まで減少した高度肥満症例を経験した。若干の文献的考察を加えて報告する。

症 例

患者：38 歳，女性

主 訴：蛋白尿

既往歴：4 歳；虫垂炎にて腹膜炎，腹腔内膿瘍，腸壊死を起し開腹術。17 歳；大動脈弁下狭窄開放術。29 歳；間接性外斜視。32 歳；Basedow 病に対して甲状腺亜全摘術，32 歳；気管支喘息

家族歴：父；高血圧，虚血性心疾患，肥満，心臓バイパス術。母；高血圧。弟；高血圧，痛風

現病歴：17 歳時に尿蛋白を健康診断時に指摘されたが放置していた。その後は自営業のため定期的な健康診断などを受けることはなかった。また，扁桃腺炎を伴う発熱を繰り返すこともなく，肉眼的な血尿は自覚したことはなかった。入院 3 カ月前，感冒にて当院外来受診。肉眼的血尿はなかったが尿検査にて尿蛋白(3+)，潜血(+/-)，硝子円柱(2+)を指摘され当科紹介受診。その後，約 3 カ月間外来にて経過を観察し，感染後に起こる急性腎炎というよりも慢性糸球体腎炎を疑い，精査加療目的にて入院となった。

生活歴：喫煙歴なし，アルコールは 25 歳から現在まで焼酎 300 ml/日程度

入院時現症：身長 162 cm，体重 102.8 kg(BMI：38.7)，臍周囲径 99 cm，体温 36.8°C，血圧 154/84 mmHg，脈拍 72/分。整，意識清明，貧血黄疸なし，口腔内正常，リンパ節腫大なし，心雑音なし，正常肺呼吸音，腹部異常所見なし，神経学的異常所見なし，下腿浮腫軽度あり，甲状腺を触知

Table. Laboratory findings on admission

Urinalysis		Biochemistry		Thyroid function		Immunological	
SG	1.019	TP	6.5 g/dl	TSH	16.990 μ l/ml	IgG	995 mg/dl
pH	5.5	Alb	3.8 g/dl	F-T 3	2.12 pg/ml	IgA	157 mg/dl
pro	(3+)	T-Bil	0.4 mg/dl	F-T 4	0.91 ng/dl	IgM	108 mg/dl
glu	(-)	AST	21 IU/l	BUN	21.9 mg/dl	C 3	158.0 mg/dl
ket	(-)	ALT	29 IU/l	Cr	0.94 mg/dl	C 4	26.7 mg/dl
bil	(-)	LDH	259 IU/l	UA	7.2 mg/dl	ASO	72.6(0~190)IU/rr
OB	(+/-)	γ -GTP	53 IU/l	Na	139 mEq/l	ASK	40(0~160)fold
rbc	1~4/hpf	Ch-E	496 IU/l(180~420)	K	4.5 mEq/l		
wbc	1~4/hpf	CK	115 IU/l	Cl	103 mEq/l		
hyaline cast	(2+)	T-Cho	392 mg/dl	Ca	9.1 mg/dl		
		TG	264 mg/dl	IP	3.7 mg/dl		
24-hour urine		HDL-C	57 mg/dl	CRP	0.35 mg/dl		
UV	1,000 ml	LDL-C	282 mg/dl	Fe	86 μ g/dl		
protein	3.86 g/day	CBC		TIBC	352 μ g/dl		
CCr	76.8 ml/min	WBC	5,470/ μ l	UIBC	266 μ g/dl		
Na	131 mEq/day	RBC	458 $\times 10^4$ / μ l	BS	105 mg/dl		
K	32 mEq/day	Hb	15.4 g/dl				
Glu	< 50 mg/dl	Ht	46.9 %				
		Pit	30.5 $\times 10^4$ / μ l				

a|b

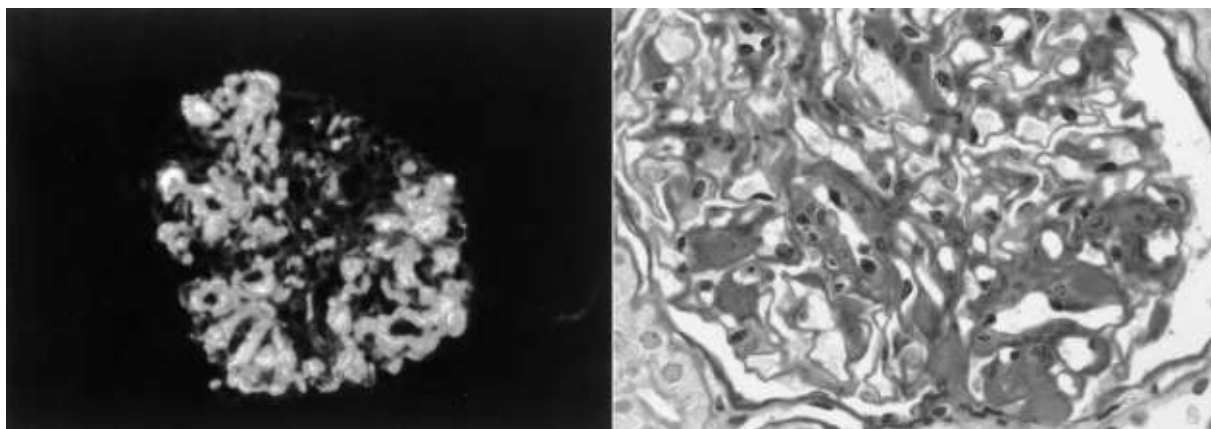


Fig. 1. Pathological findings

- a. Immunofluorescent image (×200, IgA staining)
 b. Hemi-spherical body at paramesangium area (×200, PAS staining)

体重の推移：20歳 85 kg, 25歳 62 kg, 以降徐々に体重は増加し現在に至る。

胸部X線所見：CTR 54.8%, CPA 鋭, post-cardiac operation(胸部正中にワイヤー影)

ECG：HR 71/min(正常洞調律), wide QRS, negative T in I, II, V5, V6

入院後の経過：入院時の諸検査(Table)において尿蛋白は3.86 g/日, また selectivity index 0.298 と低選択性の大量の蛋白尿を認めた。血液検査所見上は TP 6.5 g/dl, Alb 3.8 g/dl, T-Cho 392 mg/dl とネフローゼ症候群の診断基準は完全には満たさないものの, 浮腫, 高脂血症が認められることから, きわめて類似した病態にあると考えられた。入院前は自営業のため1日に3食であったが, 朝食はトーストとコーヒーで, 昼食はやや遅く, カロリーの高いスナックのような菓子を食することが多く, 夜は晩酌をし, さらにスナック菓子を摂取する食生活であった。入院前の数日間の食事を記載し推定したところ, 1日のカロリーは約2,800カロリー, タンパク質に関してはばらつきが大きかった。塩分は約15 g程度と考えられた。肥満も著しいため, 入院後は1,500カロリー, 塩分5 g, タンパク質40 gの食事療法を開始した。入院2週後に診断目的にて腎生検を施行。17個の糸球体が観察された。うち4個は global sclerosis を認め, 残り13個の糸球体には軽度～中等度のメサンギウム細胞と基質の増加が認められた(Fig. 1)。糸球体内には分節状, 巣状の硬化は見られなかった。また crescent 形成は明らかではなかった。硬化した糸球体周囲以外には細胞浸潤は明らかではなかった。ボーマン嚢との癒着がある糸球体はなかった。蛍光染色では IgG(-), IgA(2+), IgM(1+), C1q(1+), C3

(1+), C4(+/-), Fib(-)とIgAはメサンギウム領域にびまん性に認められ, IgA腎症に矛盾しない結果であった(Fig. 1)。以上からIgA腎症と診断した。IgA腎症診療指針-第2版-によると予後比較的不良群に相当し, 食事, 運動制限, 抗血小板療法, アンジオテンシン変換酵素阻害剤(angiotensin converting enzyme inhibitor: ACE-I), 経口ステロイド療法などが考慮された。

抗血小板療法についてはdipyridamole 300 mg/日を開始。またACE-Iはimidapril hydrochloride 10 mg/日を投与した。ステロイド治療に関しては過体重と高コレステロール血症があったため, 体重減少を待って投与を開始する予定とした。肥満症については血中のコリンエステラーゼ, BUN, コレステロール高値であることから栄養過剰が疑われた。デキサメサゾン1 mg 負荷試験にてコルチゾールは3 μg以下に抑制され, また24時間尿中コルチゾール値も正常であり, Cushing症候群は否定的であった。食事・運動療法によってBMIは入院時38.7から退院時30.1(79.5 kg)まで減少した。さらに高コレステロール血症についても入院時は総コレステロール392 mg/dlと著しい高値であり, これは慢性糸球体腎炎の影響と肥満によるものと考えられた。食事については1,500 kcalとしたが, 体重増加はなく着実に減量が可能であった。atorvastatin 10 mgを投与していたが, 食事療法と体重減少により, 尿蛋白減少と平行して最終的には服薬しなくても総コレステロール222 mg/dl, 中性脂肪148 mg/dl, HDLコレステロール36 mg/dlと高脂血症は入院前に比して比較的良好にコントロールされるようになった。また, 甲状腺機能低下症については入院時TSH 16.990 μIU/mlと著明高値を認めたものの, 自己判断で8日間ほど休薬していた

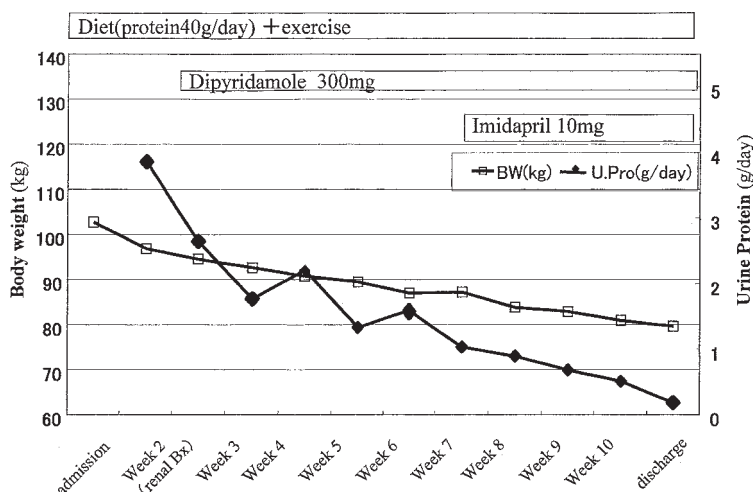


Fig. 2. Clinical course

チラージン S[®] 100 μ g/日の投与を再開したところ、TSH 4.267 μ IU/ml (F-T 3 1.75 pg/ml, F-T 4 1.06 ng/dl)と正常範囲内にコントロールされた。減量と以上の投薬により尿蛋白が0.18 g/日と著明に減少したため、経口でのステロイド投与は行わず退院となった(Fig. 2:経過表)。入院中の尿検査所見では潜血(+/-)から(-)で推移した。

本症例はネフローゼ症候群にきわめて近い状態であったものの、基本的には食事療法と体重減少にて著明に尿蛋白が減少、さらに imidapril hydrochloride と dipyridamole を併用することで、正常に近いレベルまで尿蛋白を減少させることができた。血圧については入院当初は150~160 mmHg 台で減量が進み、ACE-Iの投与もあり、入院約2カ月経過後によく130 mmHg 未満にまで低下してきた。入院経過より、退院後も IgA 腎症の進行抑制に食事療法や体重管理がきわめて重要と説明した。

考 察

当初、高血圧と高度肥満を合併していたため、また、尿蛋白が比較的多量に認められ、これまでに報告のある肥満に関連した腎炎のほか、動脈硬化や高脂血症による腎硬化症などの鑑別のために腎生検をすることになった。入院の3カ月前には軽度の感冒様症状があったが、一過性でその症状は消失し、紅斑などの皮疹の出現もなく、急激な体重の変化もみられず、尿蛋白は持続的に3+の陽性が続き、ペアー血清ではないが入院時のASO、ASKもいずれも正常範囲内で、急性感染後に起こる腎炎というよりは慢性腎炎を疑った。

血尿の程度や既往、尿蛋白の状況から推察すると、腎生

検前の予想とはやや異なる結果を得られることになった。腎生検時入院当初よりは数kgの体重減少はあったが、肥満はまだあり、エコー下腎生検はかなり困難であった。しかし今回の経過から振り返ると、腎生検を実施する意義はあったと考える³⁾。また、危険を伴う腎生検を行う前にできる限りの方策、例えば今回のような減量を図ることなども重要と考える。

IgA 腎症診療指針—第2版—によると、本症例の予後は比較的不良群に属し、またネフローゼ症候群にきわめて近い状態であった。さらにそれによると、治療に関して本例はステロイド投与の適用が考えられた。堀越らの報告によると、IgA 腎症ではステロイド投与により投与開始時 1.39 ± 0.81 g/日から3年後には 0.82 ± 1.03 g/日と有意に減少したのに対し、抗血小板薬単独投与群では有意な減少は認められなかった²⁾。しかし、ステロイドの長期投与に伴って代謝系への影響やCushing症候群様の症状の出現などの問題点がある。本例はBMIが38.7と高度の肥満があり、高脂血症も合併しメタボリックシンドロームと考えていたため、できる限りステロイド投与は控えるという方針をとった。

ステロイド投与以外の治療に関しては抗血小板薬やACE-I、アンジオテンシン受容体拮抗薬(angiotensin receptor blocker: ARB)、さらに免疫抑制薬やfish oilなども用いられている。Pragaらの報告によると、ACE-IをIgA腎症に使用した際には、正常腎機能が軽度腎機能の低下したIgA腎症の患者ではenalaprilは対照群に比べて有意に尿蛋白を減少し、腎保護作用が認められたとしている⁴⁾。しかし、妊娠などの可能性も残したいという本人の希望もあり、免疫抑制薬の投与とRAS抑制薬の投与はできる限り避ける方針にした。

本症例では、まず減量に重点をおいた。これまでの報告⁵⁻⁷⁾に比べると減量の速度も比較的速く、それに比例して顕著に尿蛋白量も減少している。腎生検を施行するためにも減量は重要であったが、メタボリックシンドロームを呈していたため、カロリー制限、タンパク制限、塩分制限の食事療法を行い、運動療法も併用した。いずれも効果を認め減量は順調に進んだ。それに平行して尿蛋白量も減少したことを考えると、食事療法と減量いずれもが尿蛋白減少には良い影響を与えたと考えられた。

また、治療薬としては最終的にACE-Iの一種であるimidapril hydrochlorideと抗血小板薬dipyridamoleの併用

投与を試みることにした⁸⁾。ACE-Iや抗血小板薬の尿蛋白減少効果もあるが、本例のような効果ほどではなく、上述のステロイドを投与した堀越らの成績と比較すると、わずか3カ月で尿蛋白が3.86 g/日から0.18 g/日までの著効が得られたのは示唆に富む結果と考えられた。

肥満と尿蛋白量の減少については巣状糸球体硬化症では幾つかの報告がされている⁹⁻¹²⁾。本例は慢性糸球体腎炎のタイプが異なるが、どのようなタイプにも肥満の解消とそれに対するカロリー制限、タンパク制限、塩分制限の食事療法がともに改善の方向に働きうることを示唆している。これはメタボリックシンドロームの改善、脂質代謝への影響、それとも体重減少に伴う内因性のホルモン、その他の液性因子の影響などがあるかもしれない。また、本例では甲状腺機能低下症を合併しており、この影響も考えられたが、以前から内服していたdried thyroid 100 μ g/日の再開にて甲状腺ホルモンは安定し(TSH 4.267 μ IU/ml, F-T3 1.75 pg/ml, F-T4 1.06 ng/dl)、休薬期間もそれほど長くなく、この影響は少ないと考えられた。肥満と糸球体腎炎の関連についてはChagnacらによると、高度肥満群では肥満の改善に伴いhyperfiltration stateの改善がみられ、肥満に関連した糸球体腎炎では体重減少が病態の進行に対する予防になるとしている⁹⁾。本例では病理組織学的には拡大した糸球体は認められなかった。Bonnetらによると、BMIが25を超える患者ではそうでない群と比べると病理学的な重症度が有意に高く、高血圧を呈さない期間も短くなり、過体重はIgA腎症の独立した増悪因子となりうるとしている⁶⁾。本例はすでに高血圧を軽度呈しており、動脈硬化の因子はあるものと考えられた。血圧は減量がかなり進んだ時期から、また降圧薬の投与後しばらくしてから、徐々に低下していった。血圧の低下より先に尿蛋白の減少を認めた。体重の減少、高血圧の是正、糸球体内圧の減少、動脈硬化進展の抑制につながる食事療法も重要であったと考える。

またMoralesらによると、BMIが27以上の群に減量の介入を行うと蛋白尿が有意に減少し、介入群では腎機能障害の進行がみられなかった。したがって、体重減少が蛋白尿減少に関与しているとともに、腎機能障害の進行にも関与している可能性があるとしている⁷⁾。これらの報告にあるように、肥満は糸球体腎炎の増悪因子になりうると思われる。また、本例のようにIgA腎症の予後比較的不良群であっても、減量により尿蛋白が著明に改善する症例も存

在すると考えられる。これまでに高度肥満でIgA腎症と診断され、減量を実行でき、それに伴い尿蛋白が著明に改善した症例はほとんど報告がなく、興味深い症例と考えられたので報告した。

文 献

1. Chi-yuan H, McCulloch EC, Iribarren C, Darbinian J, Alan GS. Body mass index and risk for end-stage renal disease. *Ann Intern Med* 2006; 144: 21-28.
2. 堀越 哲, 鈴木 仁. IgA腎症に対するPSL治療のprospectiveおよびretrospective study. 厚生労働科学研究費補助金特定疾病対策研究事業 進行性腎障害に対する調査研究平成14年度総括・分担研究報告書, 2003; 12-15.
3. 日ノ下文彦. 腎不全における腎生検の適応と考え方のコツ. 浅野 泰(編)腎不全診療のコツと落とし穴, 東京: 中山書店, 2005: 34.
4. Praga M, Gutierrez E, Gonzales E, Morales E, Hernandez E. Treatment of IgA nephropathy with ACE inhibitors: a randomized and controlled study. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 1578-1583.
5. Chagnac A, Weinstein T, Herman M, Hirsh J, Gafer U, Ori Y. The effects of weight loss on renal function in patients with severe obesity. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 1480-1486.
6. Bonnet F, Deprele C, Sassolas A, Moulin P, Alamartine E, Berthezene F, Berthouix F. Excessive body weight as a new independent risk factor for clinical and pathological progression in primary IgA nephritis. *Am J Kidney Dis* 2001; 37: 720-727.
7. Morales E, Valero MA, Leon M, Hernandez E, Praga M. Beneficial effects of weight loss in overweight patients with chronic proteinuric nephropathies. *Am J Kidney Dis* 2003; 41: 319-327.
8. 日ノ下文彦. 急性増悪に対し塩酸イミダプリル(imidapril hydrochloride)による尿蛋白減少効果を認めたIgA腎症の1症例. *Prog Med* 2000; 20: 709-714.
9. Kambham N, Markowitz GS, Valeri AM, Lin J, D'Agati VD. Obesity related glomerulopathy: an emerging epidemic. *Kidney Int* 2001; 59: 1498-1509.
10. Verani RR. Obesity-associated focal segmental glomerulosclerosis: pathological features of the lesion and relationship with cardiomegaly and hyperlipidemia. *Am J Kidney Dis* 1992; 20: 629-634.
11. Chen J, Muntner P, Jones DW, Batuman V, Fonseca V, Whelton PK, He J. The metabolic syndrome and chronic kidney disease in U. S. adults. *Ann Intern Med* 2004; 140: 167-174.
12. Hall JE. The kidney hypertension, and obesity. *Hypertension* 2003; 41: 625-633.