

妊娠後期に発症し巣状分節状の上皮細胞障害を認めたネフローゼ症候群の1例

和田 憲和* 長岡 由女 松本 博 岡田 知也
韓 明基 吉野 麻紀 岩澤 秀明 外丸 良
内永 麻子 朱 時世 中尾 俊之 長尾 俊孝**

A pregnant woman with nephrotic syndrome and focal segmental lesions

Toshikazu WADA*, Yume NAGAOKA, Hiroshi MATSUMOTO, Tomonari OKADA,
MyeongGi HAN, Maki YOSHINO, Hideaki IWASAWA, Ryou TOMARU,
Asako UCHINAGA, Tokiyo AKE, Toshiyuki NAKAO, and Toshitaka NAGAO**

*Department of Nephrology,

**Department of Diagnostic Pathology, Tokyo Medical University, Tokyo, Japan

要 旨

32歳，女性。妊娠29週に尿蛋白(+)となり，35週に浮腫を認め，36週にCr 1.3 mg/dl，尿蛋白(4+)，尿潜血(2+)。38週に帝王切開にて出産した。妊娠中血圧は正常であった。分娩後も低蛋白血症，尿蛋白，浮腫が持続し乏尿を認めた。Alb 1.4 g/dl，Cr 3.1 mg/dl，尿蛋白 10.7 g/day，尿中赤血球 10~20/hpf，selectivity index 0.55であり，ネフローゼ症候群の診断にて分娩11日後に腎生検を施行した。光顕では一部の糸球体に上皮細胞の腫大，空胞化を認めた。ヘパリン持続投与と利尿剤による浮腫コントロールで経過観察した。血清Crは分娩12日後4.4 mg/dlまで上昇した後に低下した。しかし分娩後約1カ月経過してもネフローゼ症候群は改善しないため，プレドニゾン 50 mg/日を開始した。投与開始8日後には尿蛋白 4.3 g/日に減少し，1カ月後 2.3 g/日，12カ月後に陰性化した。約21カ月後に再発(尿蛋白 10.8 g/day)したためステロイドパルス療法およびステロイド増量にて2週間で完全寛解し，その後も寛解を維持している。妊娠中にネフローゼ症候群を呈した場合は，妊娠高血圧症候群を否定したうえで腎生検による組織診断を行い，ステロイド，免疫抑制薬などの積極的な治療を考慮すべきである。

A 32-year-old woman was admitted at 36 weeks' gestation because of increasing proteinuria and generalized edema. At the time of admission, serum creatinine was 1.3 mg/dl, and urinalysis demonstrated 4+ protein and 2+ occult blood. During her pregnancy, her blood pressure had been in the normal range. A normal healthy female neonate was delivered by caesarean section at 38 weeks' gestation. After delivery, the woman's 24-hour urine protein excretion was 11 g/day and serum albumin was 1.4 g/dl, hence nephrotic syndrome was diagnosed. Eleven days after delivery, a renal biopsy showed focal segmental lesions with glomerular epithelial cell injury. She was given 50 mg/day prednisolone and after a month, her 24-hour urinary protein excretion decreased to 2 g/day. One year later, she achieved complete remission. Although she had a relapse of nephrotic syndrome after twenty-one months, steroid therapy again achieved a good response.

Jpn J Nephrol 2006 ; 48 : 680-684.

Key words : focal segmental glomerulosclerosis, tip lesion, preeclampsia, minimal change nephrotic syndrome, acute renal failure

はじめに

妊娠中にネフローゼ症候群を合併した場合は妊娠高血圧症候群と他の糸球体疾患との鑑別が必要とされ、妊娠高血圧症候群の場合は分娩後に自然経過にて軽快することが多く予後は良好である。妊娠高血圧症候群ではなく原発性糸球体疾患である場合は、副腎皮質ステロイドなどによる積極的な治療を考慮する必要がある。本症例では、妊娠中にネフローゼ症候群を呈し、妊娠高血圧症候群は臨床経過、腎組織像より否定的であり、一部の糸球体に顕著な上皮障害の所見を認め、focal segmental glomerulosclerosis (FSGS)様の腎炎と考えて副腎ステロイドによる治療を行い、早期に反応した。典型的なFSGSと比べるとステロイド反応性が高く、臨床経過、治療経過および組織像を振り返り考察を行った。

症 例

患 者：32歳，女性

主 訴：浮腫，蛋白尿

既往歴：28歳時に卵巣嚢腫摘出術と正常妊娠で第1子出産。

現病歴：平成XX年3月(31歳時)，第2子妊娠。妊娠29週より蛋白尿が出現(非妊娠時より体重10kg増)。妊娠35週より浮腫を認め体重が10日間で5.6kg増加したため、当院産婦人科において重症妊娠中毒症の診断で10月10日(妊娠36週4日)入院となった。入院時血圧119/62 mmHg, Alb 1.4g/dl, Cr 1.26mg/dl, 尿蛋白(4+)，尿潜血(2+)。入院後，AT III製剤の静脈投与および安静として経過観察した。10月20日血圧120/76 mmHg, Alb 1.4 g/dl, Cr 1.05 mg/dl, 尿蛋白(4+)，尿潜血(+/-)であった。10月21日(妊娠38週1日)に全身麻酔下にて帝王切開術を施行した。2,820gの女児を出産しアプガースコア9点であった。出産後，乏尿(20 ml/3 h)が持続するためフロセミドの静脈内投与を開始した。尿量は増加するも低蛋白血症，尿蛋白，浮腫が持続し血清Crの上昇がみられたため，精査加療目的で11月1日に当科転科となった。妊娠期間を通じて高血圧はなかった。

入院時(妊娠36週4日)所見：身長162 cm，体重77 kg，血圧119/62 mmHg，脈拍78回/分，体温36.5度，全身性浮腫を認めた。

転科時身体所見(分娩11日後)：体重80 kg，血圧138/78 mmHg，脈拍70回/分，胸部異常所見なし，腹部に術創あり，全身性浮腫を認めた。検査所見をTableに示す。

Table. Laboratory findings on eight days after delivery

Peripheral blood			Urinalysis		
WBC	8,600/ μ l	Na	139 mEq/l	protein	\geq 300 mg/dl
RBC	3.16×10^6 / μ l	K	4.4 mEq/l	glucose	0.1 g/dl
Hb	9.8 g/dl	Cl	110 mEq/l	u-RBC	30~50/1 F
Ht	28.4 %	Ca	7.0 mg/dl	u-WBC	10~20/1 F
Plt	42.1×10^4 / μ l	P	6.8 mg/dl	hyaline cast	1~2/F
		Transferrin	98.8 mg/dl	granular cast	1/1~5 F
Blood chemistry				epithelial cast	1/1~5 F
TP	3.8 g/dl	Serological test		fatty cast	1/WF
Alb	1.6 g/dl	IgG	235 mg/dl	NAG	42.3 μ /l
BUN	40.3 mg/dl	IgA	188 mg/dl	u- α 1 MG	112.8 mg/l
Cr	4.27 mg/dl	IgM	208 mg/dl	protein	10.7 g/day
UA	7.1 mg/dl	IgE	429.5 IU/ml	Ccr	7.78 ml/min
GOT	13 U/l	C3	188 mg/dl	FENa	1.79 %
GPT	6 U/l	C4	64 mg/dl	selectivity index	0.55
LDH	665 U/l	CH 50	39.5 U/ml		
γ -GTP	15 U/l	HBeAg	—		
T-Cho	537 mg/dl	HCVAb	—		
TG	525 mg/dl	HIVAb	—		

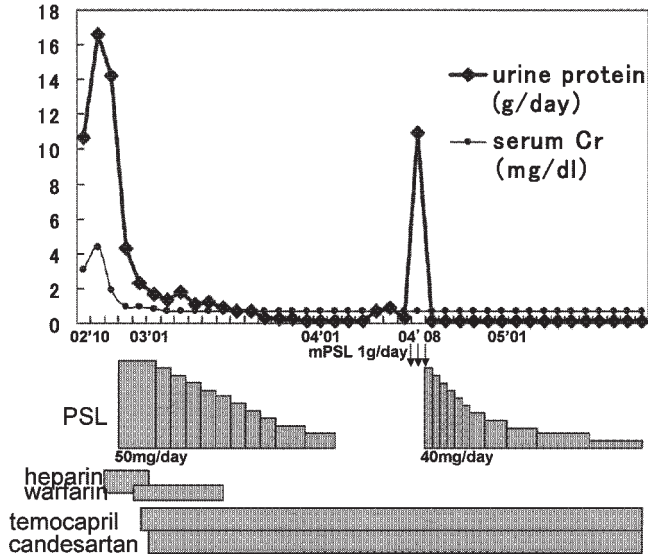


Fig. 1. Clinical course

臨床経過(Fig. 1)：11月1日(分娩後11日目)に腎臓内科へ転科のうえ腎生検を施行した。転科時は血圧138/78 mmHg, 尿量1,500 ml/day, 血清Crは分娩後12日目4.4 mg/dlまで上昇した。分娩後13日目, 尿蛋白16.6 g/day, 血清Alb 1.3 g/dl, T-Cho 618 mg/dlであった。尿沈渣にて赤血球30~50/1Fであったが, 変形赤血球は認めなかった。転科前よりフロセミド300 mg/day 静脈内継続投与にて尿量1,000~1,500 ml/dayを認めるもネフローゼ症候群の改善はなく, 分娩後13日目より全身性の血栓症予防および糸球体内凝固の是正, 糸球体基底膜陰性荷電保護を目的としてヘパリン持続投与による抗凝固療法を開始。分娩後22日目にアトロバスタチン投与開始後, 経過観察した。腎生検の組織像は一部の糸球体に糸球体上皮障害の所見を中心としたsegmental lesionを認めたことから, FSGS様の腎炎と考えた。分娩後32日目, Alb 1.3 g/dl, Cr 1.9 mg/dl, T-Cho 558 mg/dl, 尿蛋白14.2 g/dayとネフローゼ症候群は改善傾向を認めなかったため, 11月25日(分娩後35日目)よりプレドニゾロン50 mg/dayを開始した。プレドニゾロン投与開始8日後には尿蛋白4.3 g/dayに減少。12月18日より塩酸テモカプリル2 mg/day開始。ステロイド開始約4週後には尿蛋白1.7 g/day, 血清Alb 2.8 g/day, Cr 0.97 mg/dl, T-Cho 262 mg/dlに改善を示し, 以後, ステロイド開始後29日目よりプレドニゾロン40 mg/dayに減量。翌年1月9日よりカンデサルタン2 mg/day開始し, 1月14日退院した。退院後, 尿蛋白は減少傾向を示し, ステロイドは漸減した。初回治療開始後約1年で完全寛解しステロイドは中止した。ステロイド中止8

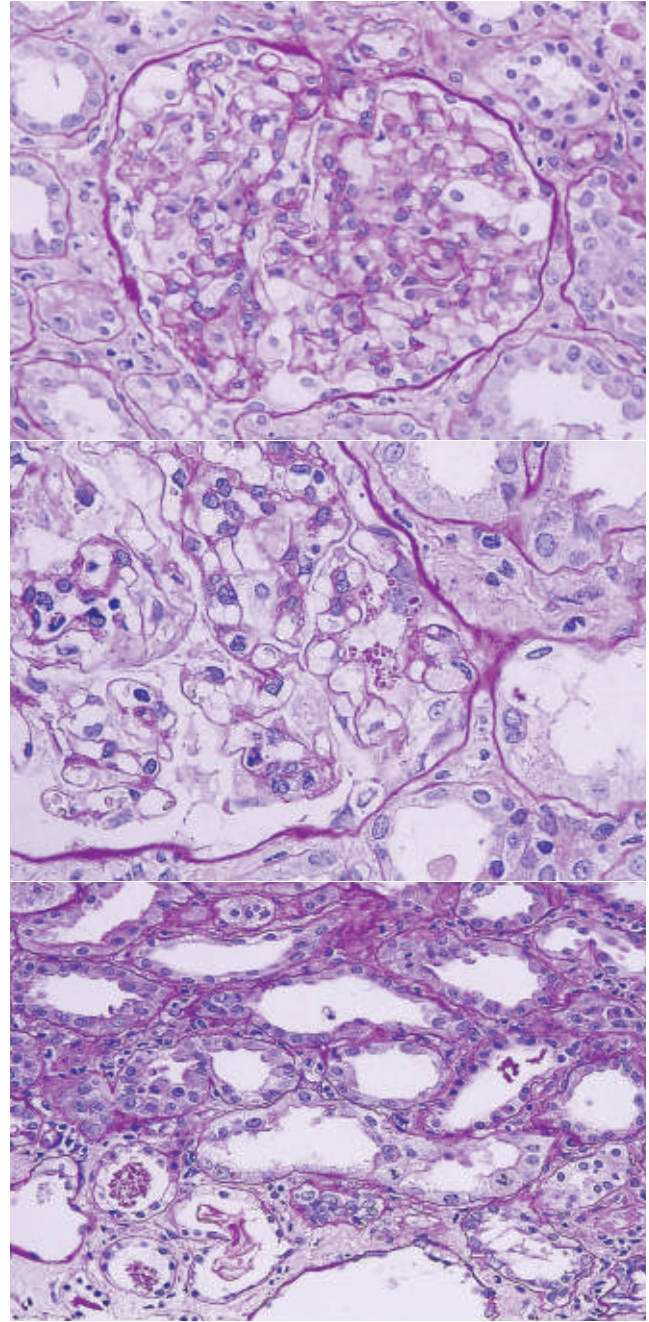


Fig. 2. Light microscopic findings of biopsy specimens (PAS staining)

- The glomeruli show vacuolization and swelling of glomerular epithelial cells.
- There is a segmental lesion with adhesion, and foam cells, which suggests a glomerular tip lesion.
- Regenerating flattened tubular epithelium, detachment of epithelial cells and non-uniform nuclei can be seen.

カ月後に再発(尿蛋白10.8 g/day)したためステロイドパルス療法(メチルプレドニゾロン1 g/day 3日間), その後プレドニゾロン40 mg/day投与後2週間にて完全寛解に至

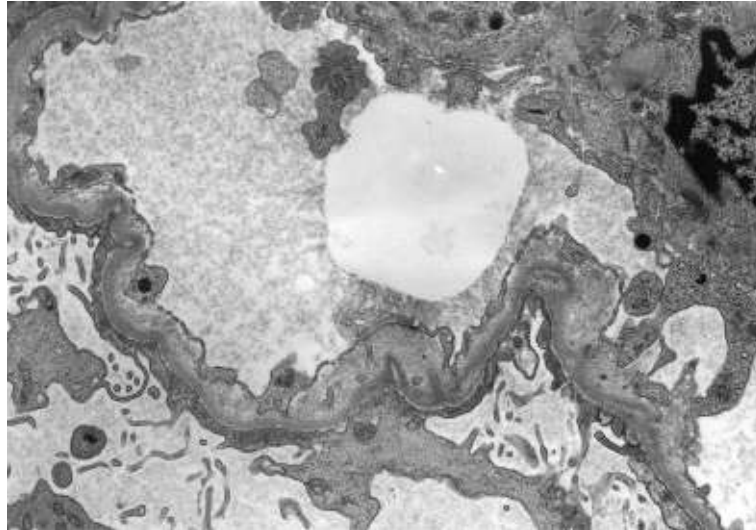


Fig. 3. Electron microscopic findings of biopsy specimens
The specimen shows diffuse glomerular epithelial foot process effacement and an enlarged subendothelial space.

り、ステロイド漸減投与しながら寛解を維持。初回治療開始後3年経過した現在、プレドニゾロン5 mg/day 内服にて尿蛋白は陰性である。

腎生検所見(Fig. 2, 3)

光 顕：糸球体は9個含まれ、全節性硬化糸球体は確認されなかった。いずれの糸球体にもメサンギウム基質拡大や細胞増殖、毛細血管肥厚などの変化は確認されなかった。一部の糸球体に上皮細胞の腫大、空胞化を認めた。1カ所で泡沫細胞を伴う tip lesion を認めた。半月体形成や癒着は確認されなかった。

間質には全体に軽度の線維化がみられ、尿細管には上皮の平坦化、核の大小不同、分裂像などが目立ち、一部の尿細管に上皮細胞の脱落、剝離像を認めた。好中球、好酸球、リンパ球などの浸潤が上皮内、周辺間質に軽度に見られた。蛋白円柱が散見された。

蛍 光：IgG, IgA, IgM, C3 の沈着はみられなかった。

電 顕：メサンギウム細胞の増生が認められ、末梢では partial mesangial interposition が認められた。基底膜は部分的に菲薄化し、splitting, wrinkling が認められた。内皮下腔の開大も認めた。上皮細胞は diffuse に foot process の effacement が認められ、上皮の腫大があり、わずかに空胞変性および剝離所見を認めた。

考 察

妊娠経過中に発症するネフローゼ症候群として妊娠高血

圧症候群との鑑別が必要であるが、わが国においては高血圧、蛋白尿、浮腫を3主徴とし、いずれか1つでもあれば妊娠中毒症と診断されていた。妊娠中毒症の定義、分類が見直され、2005年4月に日本産婦人科学会にて「妊娠中毒症」は「妊娠高血圧症候群」へ改訂され、諸外国と同様に高血圧に重点が置かれるようになった。妊娠20週以降に初めて高血圧症が発生しかつ蛋白尿を伴うもので、分娩後12週までに正常に復する場合は妊娠高血圧症候群の妊娠高血圧腎症に分類される。したがって、妊娠中に蛋白尿のみが出現し高血圧を伴わない場合、妊娠高血圧症候群の定義にはあてはまらない。

妊娠高血圧症候群の組織像は、光顕上①糸球体肥大、②糸球体内皮細胞の腫大、③糸球体係蹄壁の肥厚と二重化、④メサンギウム領域の拡大、を特徴とし、腎組織は分娩前後で経時的変化を認め、ネフローゼ症候群を伴う妊娠高血圧症候群の腎病変においてFSGS病変を高頻度に認めることが報告されている²⁾。FSGS病変を伴う妊娠高血圧症候群腎症例は糸球体肥大を呈するが、その糸球体肥大は分娩約40日後には消失することが明らかにされ²⁾、分娩後11~20日では中等度以上の内皮腫大を認める³⁾。本症例は分娩後11日目に腎生検を行い、糸球体肥大、内皮腫大は軽度であった。腎生検は分娩後比較的早期に施行しており、生検時期を考慮に入れても、組織像は妊娠高血圧症候群に特徴的なものではなかった。一部の糸球体の上皮障害の所見や泡沫細胞を伴う tip lesion を認めたのは原発性糸球体疾患によるものと考えられた。

一般的に FSGS はステロイド抵抗性であることが多いが⁴⁾、本症例は反応性が良好であった。以上の臨床経過と腎組織像から 2 つの診断の可能性が推測される。1 つ目は FSGS の亜型の tip variant である。tip lesion に関しては 1984 年に Howie らが最初に記述後⁵⁾、近年では FSGS の特異的な組織亜型として定義されている⁶⁾。tip lesion の患者においてはステロイド単独または免疫抑制薬の追加により、59%が平均 21.6 カ月の観察期間で完全寛解し、また末期腎不全に至ったのは 1 例のみであった⁷⁾。FSGS の他の組織亜型と比較し、高い寛解率と腎生存率を示した⁸⁾。本症例でもステロイドの反応性が良好であったことは過去の報告と一致する。2 つ目は妊娠中に MCNS 様の原発性糸球体疾患を発症し、そこに妊娠性変化が加わった可能性がある。再発した際も含めてステロイドへの反応性が良好であった。本症例では、明らかなアレルギー性疾患の既往はないが、血清 IgE 値の上昇を認めた。MCNS ではアレルギー性素因と関連し、血清 IgE 値が上昇する例が多いことが知られており、免疫学的背景が発症に関連している可能性が考えられた。

急性腎不全を合併したことに関しては、肝機能、血小板低下、破碎赤血球なく、また肉眼的血尿や側腹部痛などなく、妊娠に関連した HELLP 症候群、TTP、TTP-HUS、脂肪肝などは臨床経過、血液所見および血清学的にも否定的であった。高度蛋白尿による尿細管上皮障害およびネフローゼ症候群に伴う低アルブミン血症、妊娠に伴う血管透過性亢進による血管内脱水から腎虚血に至り、急性尿細管壊死に至った可能性が推測される。妊娠における血行動態も影響したと考えられる。また、MCNS では急性腎不全を合併することが知られており、ネフローゼ症候群において急性腎不全を合併した症例では 85%が MCNS であることが報告されている⁹⁾。腎組織像として重度の間質浮腫から尿細管崩壊を経て急性腎不全に至る¹⁰⁾。本症例では間質の浮腫はなかったが、間質の軽度の線維化および尿細管上皮細胞の脱落・変性を伴う急性尿細管壊死の所見を認めた。急性腎不全の臨床所見を裏付けるものと考えられた。

1 回目のネフローゼ症候群が寛解する期間と再発した 2 回目の寛解までの期間を比べると、2 回目のほうが寛解に至るまでの期間が短かった。1 回目のネフローゼ症候群は、妊娠の影響が加わり、治療反応に差があったのではな

いかと推測される。

結 論

本症例は FSGS における tip variant なのか MCNS に類似する原発性糸球体疾患に妊娠性変化が加わったものか、明確な診断はできなかったが、ステロイド治療が奏効した。妊娠中にネフローゼ症候群を呈した場合は、妊娠高血圧症候群を否定したうえで腎生検による組織診断を行い、ステロイド、免疫抑制薬などの積極的な治療を考慮すべきである。

文 献

1. 藤井信吾, 池ノ上 克. 妊娠高血圧症候群の定義・分類. 日産婦誌 2004; 56: 5-23.
2. 椎木英夫. 妊娠中毒症の病態維持に影響を与える因子—妊娠中毒症妊婦における腎病変—. 産婦人科の実際 2002; 51: 839-845.
3. Nishimoto K, Shiki H, Kimura T, Sasaki Y, Yamasaki M, Morikawa H, Fujimoto S, Dohi K. Glomerular hypertrophy in preeclamptic patients with focal segmental glomerulosclerosis. *Clin Nephrol* 1999; 51: 209-219.
4. Kobert SM. Treatment of primary focal segmental glomerulosclerosis. *Kidney Int* 2002; 62: 2301-2310.
5. Howie AJ, Brewer DB. The glomerular tip lesion: A previously undescribed type of segmental glomerular abnormality. *J Pathol* 1984; 142: 205-220.
6. D'Agati VD, Fogo AB, Bruijin JA, Jenette JC. Pathological classification of focal glomerulosclerosis: A working proposal. *Am J Kidney Dis* 2004; 43: 368-382.
7. Strokes MB, Markowitz GS, Lin J, Valeri AM, D'Agati VD. Glomerular tip lesion: a distinct entity within the minimal change disease/focal segmental glomerulosclerosis spectrum. *Kidney Int* 2004; 65: 1690-1702.
8. Thomas DB, Franceschini N, Hogan SL, Ten Holder S, Jennette CE, Falk RJ, Jennette JC. Clinical and pathologic characteristics of focal segmental glomerulosclerosis pathologic variants. *Kidney Int* 2006; 69: 920-926.
9. Smith JD, Hayslett JP. Reversible renal failure in the nephrotic syndrome. *Am J Kidney Dis* 1992; 19: 201-213.
10. Lowenstein J, Schacht RG, Baldwin DS. Renal failure in minimal change nephrotic syndrome. *Am J Med* 1981; 70: 227-233.