

# 喫煙と高血圧の関与が示唆された若年発症の特発性結節性糸球体硬化症の 1 例

菊田知宏\*<sup>1</sup> 井上 勉\*<sup>1</sup> 渡辺裕輔\*<sup>1</sup> 佐藤貴彦\*<sup>1</sup>  
津田昌宏\*<sup>1</sup> 内田幸助\*<sup>1</sup> 末吉慶多\*<sup>1</sup> 小島恵理子\*<sup>1</sup>  
桜井孝規\*<sup>2</sup> 岡田浩一\*<sup>1</sup> 竹中恒夫\*<sup>1</sup> 鈴木洋通\*<sup>1</sup>

Association between long-term smoking and hypertension and early-onset nodular glomerulosclerosis

Tomohiro KIKUTA \*<sup>1</sup>, Tsutomu INOUE \*<sup>1</sup>, Yusuke WATANABE \*<sup>1</sup>, Takahiko SATO \*<sup>1</sup>,  
Masahiro TSUDA \*<sup>1</sup>, Kousuke UCHIDA \*<sup>1</sup>, Keita SUEYOSHI \*<sup>1</sup>, Eriko KOJIMA \*<sup>1</sup>,  
Takaki SAKURAI \*<sup>2</sup>, Hirokazu OKADA \*<sup>1</sup>, Tsuneo TAKENAKA \*<sup>1</sup>, and Hiromichi SUZUKI \*<sup>1</sup>

\*<sup>1</sup>Department of Nephrology, Saitama Medical University,

\*<sup>2</sup>Division of Diagnostic Pathology, Saitama International Medical Center, Saitama, Japan

## 要 旨

結節性糸球体硬化症は糖尿病腎症に認められる比較的特徴的な病理変化と考えられているが、糖代謝異常を伴わない症例においても同様の変化が観察されることがあり、特発性結節性糸球体硬化症として分類されてきた。近年、古くから腎障害因子として知られている喫煙と高血圧症が、同病変の形成に関与している可能性を示唆する症例群が報告されるに至って、「特発性」といわれたなかから、独立した疾患群が急速に認知されつつある。喫煙・高血圧に関連した結節性糸球体硬化症は、長期にわたる喫煙歴に加えて高齢の男性に頻度が高いことが特徴とされているが、われわれは若年発症の 1 例を経験した。症例は 27 歳、男性。両親ともにヘビースモーカーであり、加えて 13 年間の喫煙歴がある。全身の浮腫を契機にネフローゼ症候群、腎機能障害、高血圧症が診断された。腎生検では結節性糸球体硬化症を認め、糖代謝異常や異常蛋白血症がないことから、喫煙と高血圧に関連した同症と診断した。厳格な禁煙と、アンジオテンシン II 受容体拮抗薬を含めた降圧療法で蛋白尿は顕著に減少し、腎機能も改善を認めた。結節性糸球体硬化症の発症・進展に喫煙の関与が重要であることを示唆する臨床経過を辿った 1 例であった。

Diabetic nodular glomerulosclerosis, also known as Kimmelstiel-Wilson syndrome, is a specific pathological variant of diabetic nephropathy ; however, histological findings similar to diabetic nephropathy are observed occasionally without glucose intolerance. Therefore, such nodular glomerulosclerosis is called idiopathic nodular glomerulosclerosis. Several case reports that have been published recently indicate that smoking and hypertension, which are classical renal risk factors, may be attributed to this form of glomerular degeneration. Accordingly smoking- and hypertension-associated nodular glomerulosclerosis has been considered to be different from the idiopathic form. This novel form of nodular glomerulosclerosis is associated with a history of long-term smoking and hypertension, and the age of onset of this disease is more than 60 years. We present the case of a 27-year-old Japanese male who was admitted to our hospital with nephrotic syndrome, hypertension, and renal impairment. He had a smoking history of at least 13 years, and had been exposed to passive smoking for several years because his parents were smokers. Renal biopsy revealed diffuse and global nodular glomerulosclerosis,

although the patient did not have any primary diseases such as diabetes mellitus or paraproteinemia, that can cause this condition. We diagnosed smoking- and hypertension-associated nodular glomerulosclerosis. Cessation of smoking and the administration of an angiotensin II receptor blocker decreased his proteinuria and showed recovery of kidney function. This case report suggests that long-term smoking is closely associated with nodular glomerulosclerosis. Further, in our case, the age of the patient was lower than that of patients with the same disease among cases that have been reported previously.

Jpn J Nephrol 2010 ; 52 ; 959-965.

**Key words :** nodular glomerulosclerosis, smoking, hypertension, angiotensin II receptor blocker, nephrotic syndrome

## 緒 言

長期経過した糖尿病腎症に認められるメサンギウム領域の顕著な基質増生を伴う結節性の硬化病変は Kimmelstiel-Wilson nodule と称され、同腎症に特異的な病理変化であると考えられている。しかし古くから、明らかな糖代謝異常を伴わないネフローゼ症候群を呈する症例においても同様の結節性病変の形成が報告されている<sup>1)</sup>。異常蛋白の沈着症や慢性の虚血性腎症など、糖尿病以外にも結節性糸球体硬化症を生じうる原疾患が診断されない場合、それらの症例は「特発性」結節性糸球体硬化症と診断されてきた<sup>2)</sup>。2002年に Markowitz らが、特発性結節性糸球体硬化症患者のなかに糸球体毛細血管内皮細胞障害因子である喫煙と高血圧というリスクファクターを併せ持つサブグループの存在を指摘して以来<sup>3)</sup>、多数の類似症例が報告され、近年になり独立した疾患群として認知されるに至った。

われわれは、受動・自動を含めた長期の喫煙歴と高血圧症がその病態形成に関与したと考えられる若年発症の結節性糸球体硬化症の1例を経験したので報告する。

## 症 例

**患 者 :** 27 歳, 男性

**主 訴 :** 全身の浮腫

**現病歴 :** 生来健康で学校検尿でも異常を指摘されたことはなかった。同居している両親ともにチェンスモーカーで、幼少時から受動喫煙の high risk 児であった。当科入院2年前に高血圧(収縮期血圧 200 mmHg 以上)を指摘されるも自覚症状がないため放置していた。入院2カ月前からは顔面の浮腫を自覚し、次第に全身倦怠感も出現した。浮腫が全身に及んだため近医を受診、ネフローゼ症候群、腎機能障害を指摘され、精査目的に当科に紹介受診した。

**既往歴 :** 特記事項なし

**生活歴 :** 喫煙 ; 20~40 本/日 13 年間, 飲酒 ; 焼酎 2 杯/日 13 年間

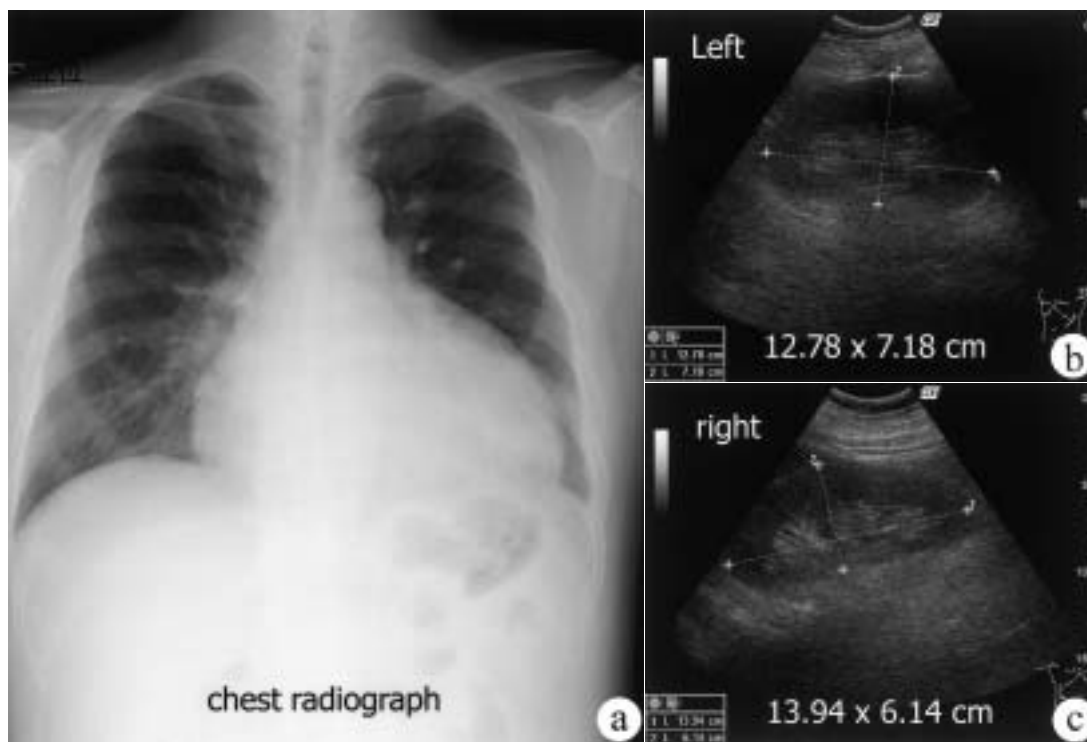
**家族歴 :** 母 ; バセドウ病, 姉 ; 糖尿病, 高血圧症

**入院時身体所見 :** 身長 166.5 cm, 体重 85.4 kg (1 年前 75 kg), BMI 30.8, 意識清明, 体温 36.5°C, 血圧 158/100 mmHg, 頭頸部 ; 眼球結膜黄染なし, 眼瞼結膜軽度貧血様, 眼瞼浮腫軽度あり, 頸部リンパ節腫脹なし, 胸部 ; 正常肺泡呼吸音, ラ音なし, 心雑音なし, 腹部膨隆・軟, 腸蠕動音亢進, 自発痛・圧痛なし, 背部 CVA 叩打痛なし, 四肢 ; 下肢浮腫著明

**画像検査 :** 胸部 X 線 ; CTR 63.4 %, CP angle : sharp, うっ血像あり。腹部超音波検査 ; 腎臓の大きさに左右差なく, 萎縮も認めなかった (Fig. 1)。心臓超音波検査 ; 左室拡張末期径 53 mm, 左室収縮末期径 42 mm, 左室中隔 15 mm, 左室後壁 14 mm, 駆出率 41 %, 左室壁運動は全周性に軽度低下, 心嚢水あり, 弁膜症なし, 中心静脈径 14 mm, 呼吸性変動あり。その他, 腎血管 MRA および下垂体 MRI を施行しているが, 異常はなかった。

**入院時検査所見 (Table 1) :** 入院時の尿検査で大量蛋白尿と多彩な沈渣を認めた。血液検査では正球性正色素性貧血, 血清クレアチニン値の上昇 (eGFR = 64.0 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>), 低アルブミン血症, 高脂血症の所見であった。内分泌性高血圧症を示唆するホルモン値の異常は認めず, 各種自己抗体も陰性, 低補体血症も認めなかった。血清蛋白電気泳動, 免疫電気泳動で M 蛋白なし, 尿中 Bence Jones 蛋白も陰性であった。眼底は高血圧性変化 (Keith-Wagener 分類 IV 群) のみであった。病歴, 血液検査, 眼底所見からは糖尿病と診断されなかった。

**腎生検所見 :** 急性腎障害を呈するネフローゼ症候群の臨床診断で, 原因精査目的に腎生検を施行した。観察された糸球体 30 個のうち, 球状硬化に陥っているのは 1 個のみであったが, ほぼすべての糸球体に結節性硬化病変を認めた。輸出入細動脈の硝子化は糸球体病変に比して軽度で



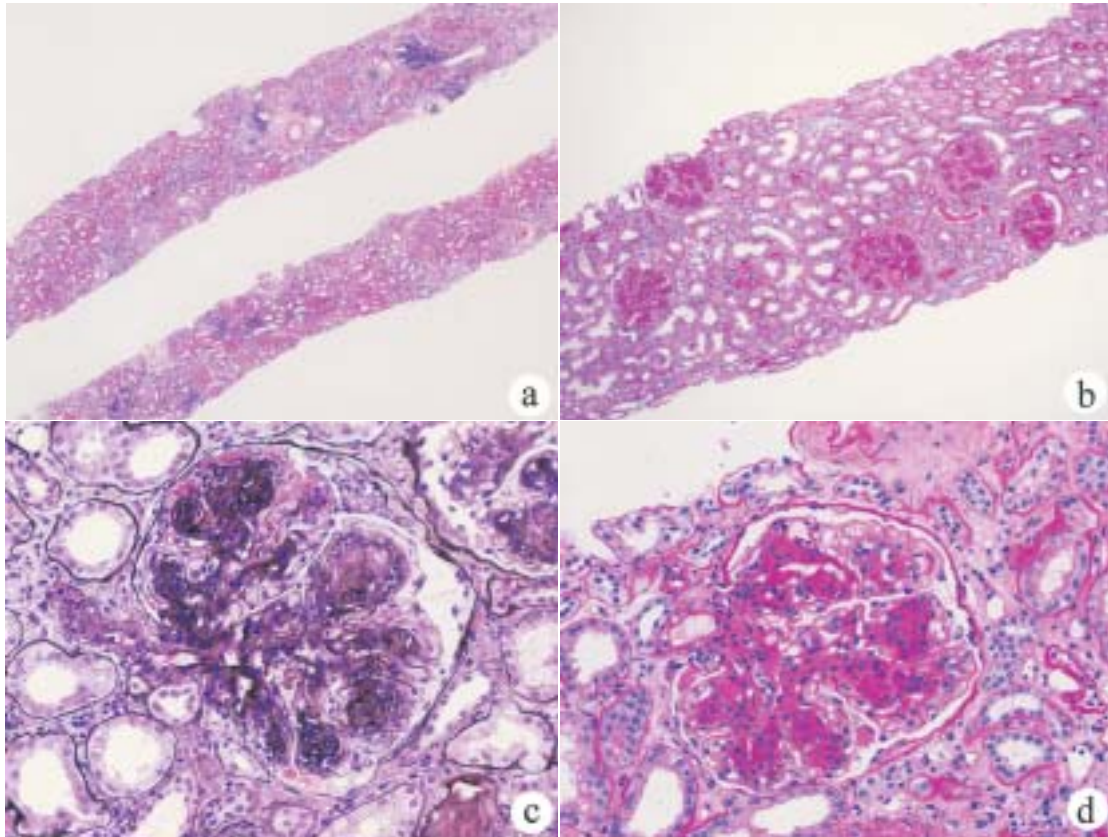
**Fig. 1. Chest radiograph and sonograms of bilateral kidneys**

a : Cardio-thoracic ratio is increased to 63.4 %, and congestion is noted in the bilateral lung fields.  
 b, c : Sonograms demonstrate almost normal kidneys.

**Table 1. Laboratory findings on admission**

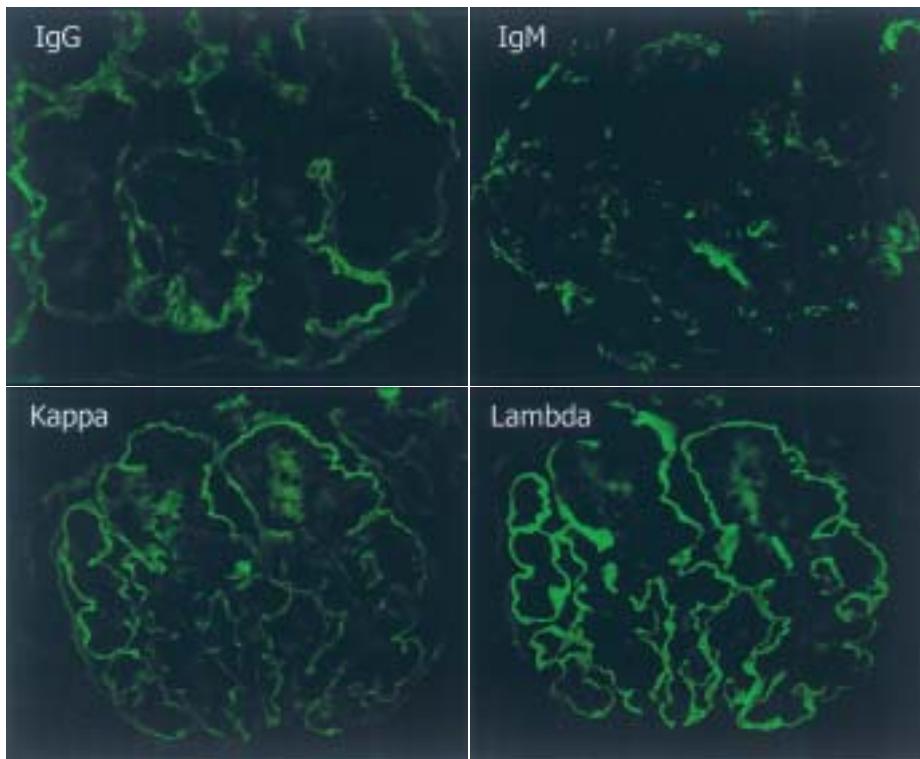
|                         |   |                    |            |                        |                |
|-------------------------|---|--------------------|------------|------------------------|----------------|
| Urinalysis              |   | Coagulation system |            | ANA                    | negative       |
| S. G.                   | 1.031   | APTT               | 54.1 sec   | anti-ds-DNA Ab         | negative       |
| pH                      | 6.0   | PT-INR             | 1.05 sec   | anti-Scl-70 Ab         | negative       |
| Protein                 | 2,461 mg/dL<br>(12.5 g/g · uCr)<br>(13.7 g/day in urine collection) | FIB                | 724 mg/dL  | anti-SS-A/Ro Ab        | negative       |
| Occult blood            | (2+)  | Blood chemistry    |            | MPO-ANCA               | negative       |
| Glucose                 | 0.21  | TP                 | 4.9 g/dL   | HBs-Ag                 | negative       |
| Bence Jones' protein    | negative  | ALB                | 2.2 g/dL   | HCV-Ab                 | negative       |
| Urinary sediment        |   | CK                 | 814 IU/L   | TPHA                   | negative       |
| Dysmorphic RBC          | 10~19/HPF   | AST                | 29 IU/L    | RPR                    | negative       |
| Tubular epithelial cell | 10~19/HPF   | ALT                | 15 IU/L    |                        |                |
| Oval fat body           | 10~30/LPF   | LDH                | 366 IU/L   | Endocrinological test  |                |
| Hyaline cast            | 10~30/LPF   | BUN                | 11 mg/dL   | Cortisol               | 17.4 μg/dL     |
| Granular cast           | 1~9/LPF   | Cr                 | 1.16 mg/dL | ACTH                   | 123 pg/mL      |
| Waxy cast               | 5~9/WF  | UA                 | 5.8 mg/dL  | Aldosterone            | 43.6 pg/mL     |
| Fatty cast              | 1~9/LPF   | Blood glucose      | 107 mg/dL  | Adrenaline             | 18 pg/mL       |
| Hematology              |   | HbA <sub>1c</sub>  | 4.9 %      | Noradrenaline          | 349 pg/mL      |
| WBC                     | 8,580/μL  | T-Chol             | 332 mg/dL  | Dopamine               | 9 pg/dL        |
| Neut                    | 75.3 %  | LDL-Chol           | 250 mg/dL  | Plasma rennin activity | 0.3 ng/mL · hr |
| Lymp                    | 18.2 %  | Na                 | 142 mEq/L  | Free T3                | 3.14 pg/mL     |
| RBC                     | 390 × 10 <sup>4</sup> /μL   | K                  | 2.8 mEq/L  | Free T4                | 1.34 ng/mL     |
| Hb                      | 12.2 g/dL   | Cl                 | 102 mEq/L  | TSH                    | 2.34 μIU/mL    |
| Ht                      | 34.6 %  | Ca                 | 8.2 mg/dL  |                        |                |
| Plt                     | 271 × 10 <sup>4</sup> /μL   | IP                 | 4.4 mg/dL  |                        |                |
|                         |   | C3                 | 153 mg/dL  |                        |                |
|                         |   | C4                 | 38 mg/dL   |                        |                |





**Fig. 2.** Light microscopic findings of kidney biopsy with PAS (periodic acid-Schiff) and PAM (periodic acid methenamine silver) staining

a, b : Diffuse and global nodular glomerulosclerosis can be seen ; focal interstitial cell infiltration and arteriosclerosis can also be observed. a : objective lens 4×, PAM ; b : objective lens 10×, PAS  
 c, d : Representative of nodular glomerulosclerosis are depicted. c : objective lens 40×, PAM ; d : objective lens 40×, PAS

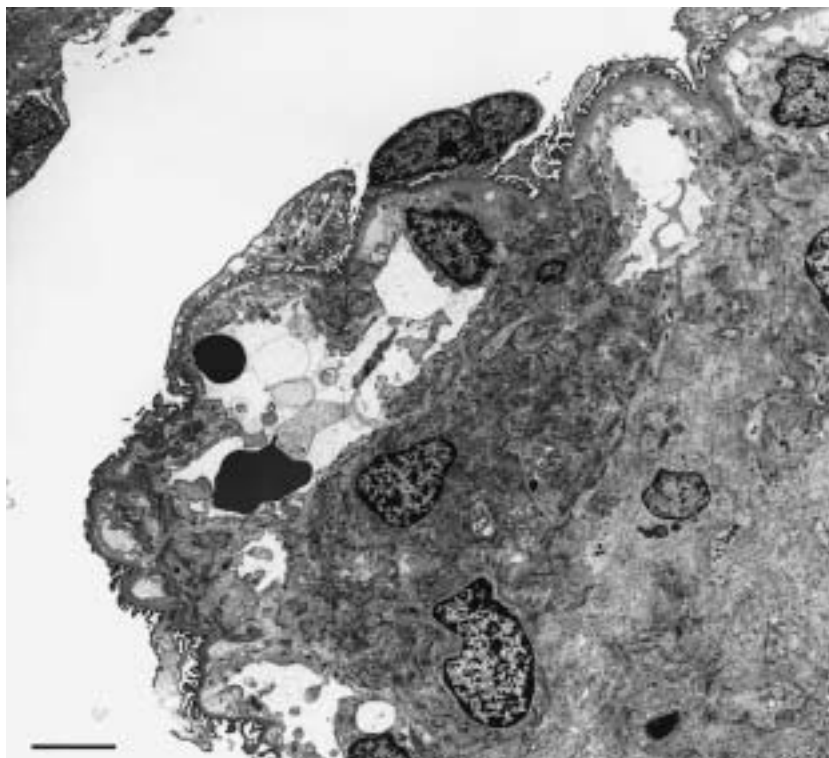


**Fig. 3.** Immunofluorescent microscopic findings

あった。一部の尿細管は萎縮しており、間質は軽度の炎症細胞浸潤を伴っていた (Fig. 2)。Congo red 染色は陰性であった。蛍光免疫染色では IgG, IgM が係蹄に沿って線状に陽性であったが、軽鎖は  $\kappa$ ,  $\lambda$  とも同等に染色され、血清学的検査所見と同様に、沈着している免疫グロブリンにも monoclonality は認められなかった (Fig. 3)。電子顕微鏡での観察では、内皮下は浮腫様に開大し、上皮細胞の足突起には effacement が認められた。メサンギウム領域に基質の増加が顕著であった。観察の範囲では明らかな細線維構造物や高電子密度沈着物は認められなかった (Fig. 4)。糸球体基底膜の肥厚も明らかではなかった。

**診断：**耐糖能異常，異常蛋白血症もなく，当症例の鑑別診断としては Table 2 にあげるような各疾患が想定されたがどれも確定診断には至らず，特発性結節性糸球体硬化症と診断した。

**臨床経過 (Fig. 5)：**これまでの食生活を考慮すれば，当院の常食 (1,800 kcal, 塩分 10 g/day, 蛋白 70 g/day) でもカロリー，蛋白，塩分摂取量の減少になると考え常食を開始，加えて furosemide (20 mg/day) と amlodipine (10 mg/day) の投与を開始した。随時尿を再検査したが 8.0 g/g · uCr 以上の大量蛋白尿を認めた。収縮期血圧は 180 mmHg 前後と依然高値が持続したため valsartan (80 mg/day) を併用し，その後徐々に血圧は低下傾向となった。同時に禁煙を含めた嚴重な生活指導を実施，加えて減塩食 (6 g/day) とした。収縮期血圧で 160 mmHg 程度に安定したことを確認の後，腎生検を施行した。Valsartan 開始後も eGFR は入院時とほぼ同程度に安定したまま，尿蛋白が約 1/2 に減少した。入院後 4 週間の時点でさらに nifedipine 徐放剤 (40 mg/day) を追加投与とし，血圧 140/80 mmHg 程度，腎機能が安定したところで外来加療に移行した。すでに両親とは別居しており，患者自身の禁煙を徹底させたところ，その後も腎機能は緩徐な改善傾向を示し，



**Fig. 4. Electron microscopic findings**

Both the accumulation of extracellular matrix in the mesangial area and narrowing of the glomerular capillary space can be seen. Original magnification  $\times 1,200$ , Bar =  $7\mu\text{m}$

**Table 2. Differential diagnosis of nodular glomerulosclerosis**

- |      |  |
|------|--|
| I.   | Diabetic glomerulosclerosis  |
| II.  | Chronic membranoproliferative glomerulonephritis (primary or secondary)  |
| III. | Dysproteinemias<br>amyloidosis<br>monoclonal Ig deposition disease   |
| IV.  | Organized glomerular deposition diseases<br>fibrillary glomerulonephritis<br>immunotactoid glomerulonephritis<br>fibronectin glomerulopathy<br>collagen III glomerulopathy |
| V.   | Chronic hypoxic or ischemic conditions<br>Takayasu's arteritis with renal artery stenosis<br>cyanotic congenital heart disease<br>cystic fibrosis                          |
| VI.  | Idiopathic nodular glomerulosclerosis (often associated with smoking and chronic hypertension)   |

(文献 2 より引用)

血清クレアチニンも正常上限付近となり，蛋白尿は 3.0 g/g · uCr 程度を推移している。退院後約 1 年半を経過した時点で血清クレアチニンは完全に基準値内，血圧も 120/70 mmHg 前後となったが，蛋白尿は増減があるものの依然と

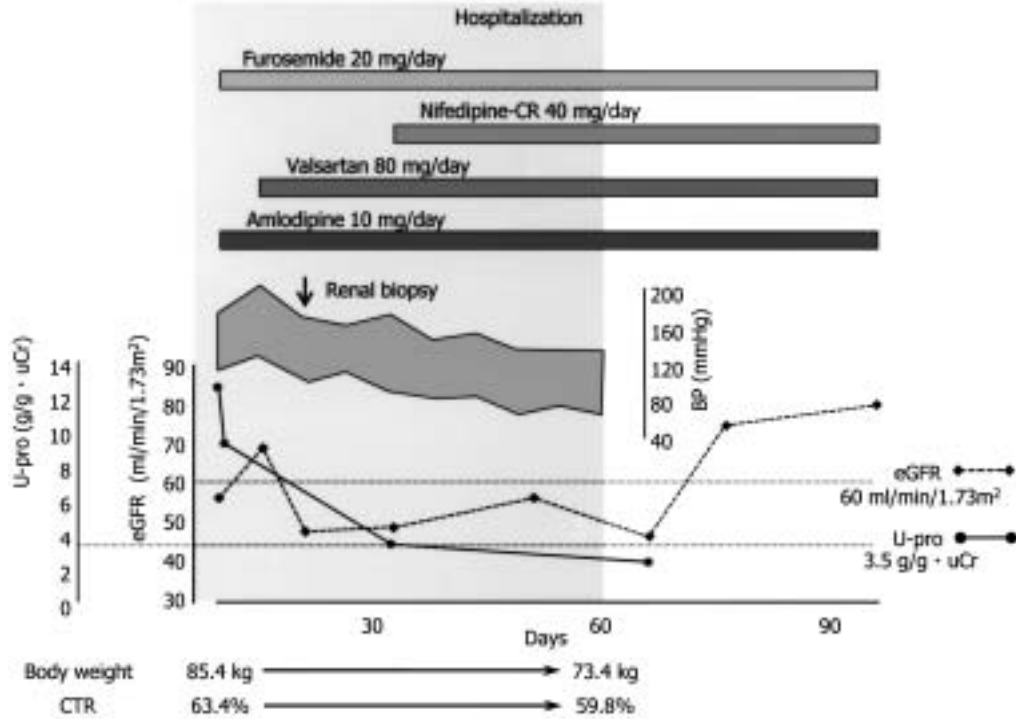


Fig. 5. Clinical course

U-pro : urinary protein, eGFR : estimated glomerular filtration rate, BP : blood pressure

して同程度である。

## 考 察

喫煙と高血圧が病態形成に関与したと考えられる非糖尿病性結節性糸球体硬化症の1例を経験した。本症例は20代であるにもかかわらず、受動喫煙の時期を含めると長期にわたる喫煙歴があり、過去の国内外の報告と比較して極端に低年齢で発症した一因と考えられた<sup>3~7)</sup>。食事の是正とアンジオテンシンII受容体拮抗薬(ARB)を含む十分な降圧療法の導入で、蛋白尿の減少と緩徐な腎機能の改善を認めた。最近報告が増加している非糖尿病性結節性糸球体硬化症の発症機序を考察するうえで、示唆に富む症例であると考え報告する。

喫煙・高血圧症に関連する結節性糸球体硬化症は、①Caucasianの中年から高齢男性に多く、平均年齢はすべての報告で60代後半、②長期(10年以上)の喫煙歴と高血圧症が診断されており、③ネフローゼ症候群を呈し、④進行性・治療抵抗性で予後不良である、という共通の臨床像を呈する。組織学的には糸球体の結節性硬化病変が必須の形態学的変化であるが、加えて免疫染色ではIgGや補体C3が糸球体壁に線状に染色される例が多く、さらに電子顕微鏡を用

いた観察では免疫複合体を示唆する高電子密度沈着物を認めないことが特徴である<sup>2~4,6,7)</sup>。本症例でもIgGが主に内皮下に陽性であるが補体の沈着は伴わず、電子顕微鏡による観察でも浮腫様に開大した内皮下腔を認めるのみで、免疫複合体の沈着を示唆する所見を欠いていた。加えて特定の微細構造を呈する沈着物も認められず、Congo red染色も陰性であることから、dysproteinemiasやorganized glomerular deposition diseasesは否定的であった。

本症例の特徴は、過去の症例報告と比較して若年で発症している点であり、喫煙の関与が大きいと考えている。日本人7,000人以上を対象とした調査でも、喫煙がアルブミン尿を増悪させることが示されている通り<sup>8)</sup>、古くから喫煙は腎障害の進行因子の一つとされてきた<sup>9)</sup>。特に高血圧症を有する患者においては、喫煙が単独では最も強いアルブミン尿のpredictorであることが報告されている<sup>10)</sup>。加えて、喫煙の影響は高齢者の男性でより顕著に現われることが示されており<sup>9)</sup>、結節性糸球体硬化症の好発患者の背景と一致する。結節性硬化病変の形成機序は十分には解明されていないが、喫煙による低酸素状態、それに引き続く交感神経系の亢進、血圧の変動などの血行動態を介した因子に加え、酸化ストレス、advanced glycation end products (AGE)の増加が、各種サイトカインの作用を介して細胞外



基質の蓄積を生じる可能性があると考えられている<sup>2)</sup>。本症例は若年ながら 13 年間の喫煙歴と数年以上の高血圧歴が明らかであり、加齢による動脈硬化、糸球体硬化、腎間質の虚血性変化が基礎になくとも、喫煙と高血圧を主たる要因として結節性硬化病変が形成された可能性がある。高血圧単独による腎障害は、細動脈硬化症や分節性・全節性の糸球体硬化症に代表され、必ずしも結節性硬化病変を生じない点や、高血圧の関与がなく喫煙のみで同様の病理変化を呈したとする報告<sup>7)</sup>があることを考えると、長期の喫煙歴が病態形成の根幹である可能性が高い。

また本症と肥満の関連を示唆する報告<sup>6)</sup>もある。同報告にあげられている 15 例の喫煙・高血圧症に関連すると考えられた結節性糸球体硬化症例のうち、過半数で本症例と同様に BMI>30 の顕著な肥満が認められている。肥満単独では結節性病変は生じ難いと考えられるが、本症における大量蛋白尿や高血圧など、特徴的な臨床像の形成に参与している可能性は否定できない。また肥満は、近年、本症の報告例が増加している理由かもしれない。

過去の報告に習えば、本症は進行性で予後不良の疾患である。これまでに有効な治療法は示されておらず、末期腎不全への予後不良因子が「継続的な喫煙」や「ARB の不使用」、組織学的には「尿細管間質障害の存在」<sup>3)</sup>であることから、個別に禁煙や ARB を中心とした降圧薬の投与が検討されたとする報告にとどまる。本症例は食事療法と ARB を含む降圧薬の投与、禁煙で比較的速やかに蛋白尿の減少を認めたのみならず、その後徐々に腎機能も回復している。投与初期、ARB は糸球体内圧を下げ、GFR を犠牲にする代わりに蛋白尿を改善する効果を発揮すると考えられており、本症例における蛋白尿の減少と腎機能の改善は ARB の効果のみでは説明し難い。降圧による腎障害の軽減に加え、禁煙そのものが作用した可能性も否定できない。例えば、糖尿病腎症の症例に腎移植を行うと、糖代謝が改善されるに従って Kimmelstiel-Wilson nodule が消失したとする報告<sup>11)</sup>があり、結節性硬化病変は固定化した基質の沈着ではなく、基質産生と分解のバランスの結果成り立つ動的な病変であると考えられる。前述のように、本症例は喫煙と高血圧以外は糸球体内皮細胞障害因子がなく、また若年であることから、喫煙・高血圧というリスクファクターの排除によって結節性硬化病変そのものの改善が生じている可能性も否定できないと推察している。

## 結 語

1) 喫煙歴が長く、高血圧や肥満を有するネフローゼ症候群の症例において、組織学的に結節性糸球体硬化症が診断された。

2) 糖尿病やその他の結節性糸球体硬化症を生じうる原疾患が診断しえず、若年ながら長期の喫煙と高血圧が病態形成に関与したと考えられた。

3) 禁煙と降圧薬の投与、入院による減塩、肥満の改善によって蛋白尿の減少と腎機能の改善が認められた。

## 文 献

1. Alsaad KO, Herzenberg AM. Distinguishing diabetic nephropathy from other causes of glomerulosclerosis : an update. *J Clin Pathol* 2007 ; 60 : 18-26.
2. Nasr SH, D'Agati VD. Nodular glomerulosclerosis in the non-diabetic smoker. *J Am Soc Nephrol* 2007 ; 18 : 2032-2036.
3. Markowitz GS, Lin J, Valeri AM, Avila C, Nasr SH, D'Agati VD. Idiopathic nodular glomerulosclerosis is a distinct clinicopathologic entity linked to hypertension and smoking. *Hum Pathol* 2002 ; 33 : 826-835.
4. Kuppachi S, Idris N, Chander PN, Yoo J. Idiopathic nodular glomerulosclerosis in a non-diabetic hypertensive smoker - case report and review of literature. *Nephrol Dial Transplant* 2006 ; 21 : 3571-3575.
5. Kusaba T, Hatta T, Sonomura K, Mori Y, Tokoro T, Nagata T, et al. Idiopathic nodular glomerulosclerosis : three Japanese cases and review of the literature. *Clin Nephrol* 2007 ; 67 : 32-37.
6. Li W, Verani RR. Idiopathic nodular glomerulosclerosis : a clinicopathologic study of 15 cases. *Hum Pathol* 2008 ; 39 : 1771-1776.
7. Liang KV, Greene EL, Oei LS, Lewin M, Lager D, Sethi S. Nodular glomerulosclerosis : renal lesions in chronic smokers mimic chronic thrombotic microangiopathy and hypertensive lesions. *Am J Kidney Dis* 2007 ; 49 : 552-559.
8. Ishizaka N, Ishizaka Y, Toda E, Shimomura H, Koike K, Seki G, et al. Association between cigarette smoking and chronic kidney disease in Japanese men. *Hypertens Res* 2008 ; 31 : 485-492.
9. Orth SR. Smoking and the kidney. *J Am Soc Nephrol* 2002 ; 13 : 1663-1672.
10. Horner D, Fliser D, Klimm HP, Ritz E. Albuminuria in normotensive and hypertensive individuals attending offices of general practitioners. *J Hypertens* 1996 ; 14 : 655-660.
11. Fioretto P, Steffes MW, Sutherland DE, Goetz FC, Mauer M. Reversal of lesions of diabetic nephropathy after pancreas transplantation. *N Engl J Med* 1998 ; 339 : 69-75.