

# 血栓性微小血管症と抗リン脂質抗体症候群を合併したループス腎炎の1例

坂巻 裕介\*<sup>1</sup> 小西孝之助\*<sup>2</sup> 橋口明典\*<sup>3</sup> 富田茂樹\*<sup>4</sup>  
久保田英司\*<sup>5</sup> 伊藤 裕\*<sup>2</sup> 林 晃一\*<sup>1</sup>

Renal thrombotic microangiopathy and antiphospholipid syndrome nephropathy  
in a patient with lupus nephritis

Yusuke SAKAMAKI\*<sup>1</sup>, Konosuke KONISHI\*<sup>2</sup>, Akinori HASHIGUCHI\*<sup>3</sup>, Shigeki TOMITA\*<sup>4</sup>, Eiji KUBOTA\*<sup>5</sup>,  
Hiroshi ITOH\*<sup>2</sup>, and Koichi HAYASHI\*<sup>1</sup>

\*<sup>1</sup> Department of Internal Medicine, Tokyo Dental College Ichikawa General Hospital, Chiba,

\*<sup>2</sup> Division of Endocrinology, Metabolism and Nephrology, Department of Internal Medicine, Keio University,  
School of Medicine, Tokyo,

\*<sup>3</sup> Department of Pathology, Keio University, School of Medicine, Tokyo,

\*<sup>4</sup> Department of Pathology, Juntendo University Urayasu Hospital, Chiba,

\*<sup>5</sup> Department of Internal Medicine, Japanese Red Cross Shizuoka Hospital, Shizuoka, Japan

## 要 旨

症例は48歳、女性。21歳時に、顔面、四肢の紅斑および発熱を認め、全身性エリテマトーデス(systemic lupus erythematosus : SLE)と診断され、副腎皮質ステロイド(プレドニゾロン)が開始された。当院入院の13日前にかかりつけ医を受診し、SLEの再燃が疑われて当科紹介となった。当院入院時の血液検査では、汎血球減少症、低補体血症、腎機能障害、ループス抗凝固因子の陽性、検尿では血尿と高度の蛋白尿が認められた。ループス腎炎の活動性評価目的で腎生検を施行後、プレドニゾロンによる免疫抑制療法に加え、抗血小板療法、抗凝固療法を開始した。第22病日には、破碎赤血球の出現を伴う溶血性貧血、血小板減少、腎機能障害の進行が認められた。新鮮凍結血漿を置換液とした血漿交換療法を計10回施行し全身状態や血小板減少は改善したが、腎機能の改善はなく、第36病日には血液透析を導入した。腎生検病理所見は、半月体形成と管内増殖を呈する高度の増殖性腎炎に加え、糸球体糸球体腔内には粗大な血栓を認め、細動脈内腔には閉塞性の硝子様沈着が認められた。蛍光抗体法による染色では、糸球体壁に免疫グロブリンと補体の顆粒状沈着を認め、電子顕微鏡では、分節性に上皮と基底膜内の高電子密度沈着物を認めたものの、明らかな内皮下沈着物はみられなかった。

ループス腎炎では、ステロイドを中心とした免疫抑制療法が治療の主体となるが、APSや血栓性微小血管症を合併した場合、免疫抑制療法に加え、抗血小板療法、抗凝固療法、血漿交換療法を含めた集学的治療が必要となる。ループス腎炎の病態は不明な点が多いが、今回われわれは、TMAが腎障害の進行に関与した可能性が示唆されたループス腎炎の1例を経験したので報告する。

The patient was a 48-year-old Japanese woman diagnosed as having systemic lupus erythematosus at the age of 21 years when she presented with fever and an erythematous skin rash on her face and extremities. Prednisolone

was initiated at that time. Thirteen days before admission to our hospital, she was referred to us by her family physician. Upon admission, blood tests showed pancytopenia, hypocomplementemia, and renal dysfunction, as well as the presence of lupus anticoagulant. Urinalysis showed abundant proteinuria and heavy microscopic hematuria. After performing a renal biopsy, we initiated immunosuppressive therapy and an anticoagulant. On the 22nd hospital day, microangiopathic hemolytic anemia appeared with the progression of thrombocytopenia and renal failure, and the patient subsequently underwent ten sessions of plasma exchange. After the commencement of the plasma exchange, her general condition improved. Her renal dysfunction, however, continued to progress, and hemodialysis was started on the 36th hospital day. The light microscopy showed severe endo- and extra-capillary proliferative glomerulonephritis with abundant crescents, and massive thrombi in the capillary lumen of the glomeruli. The arterioles contained occlusive hyaline materials. An immunofluorescence study showed granular staining of immunoglobulins and complements along the glomerular capillary wall. An electron microscopy examination revealed the presence of electron-dense deposits in the subepithelial and intramembranous areas of the glomeruli, but subendothelial deposits were absent. For cases with lupus nephritis (LN), immunosuppressive therapy based on corticosteroid remains the mainstay of treatment. However, immunosuppression alone may be insufficient when antiphospholipid antibody syndrome and thrombotic microangiopathy (TMA) are also present, and other treatment modalities including antiplatelet therapy, anticoagulation, and plasma exchange are likely to be necessary, as illustrated by the present case. Although the mechanism responsible for LN remains uncertain, we report a case of LN suggesting that TMA is associated with renal dysfunction.

Jpn J Nephrol 2016 ; 58 : 45-54.

**Key words** : lupus nephritis, antiphospholipid syndrome, thrombotic microangiopathy, plasma exchange, ADAMTS13

## 緒言

ループス腎炎は多彩な腎病変をもたらすが、その病理組織学的所見として、糸球体における免疫複合体沈着、増殖性変化、白血球浸潤、壊死、癭痕化、尿細管・間質におけるリンパ球、単球、形質細胞を主体とした免疫担当細胞の浸潤による炎症性変化、浮腫、線維化ならびに血管病変があげられる<sup>1)</sup>。一方、International Society of Nephrology/Renal Pathology Society (ISN/RPS)の分類<sup>2)</sup>に記載されていない病変の一つとして、血栓性微小血管症(thrombotic microangiopathy : TMA)があるが、この病態がループス腎炎の進展、増悪因子として深く関与することが報告されている<sup>3)</sup>。本症例は、TMA が病態形成に深く関与した可能性が示唆されたループス抗凝固因子陽性の抗リン脂質抗体症候群(antiphospholipid syndrome : APS)合併ループス腎炎を呈した貴重な症例と考え報告する。

## 症例

**患者** : 48歳, 女性

**現病歴** : 21歳時に顔面、四肢の紅斑および発熱を認め、他院で全身性エリテマトーデス(systemic lupus erythematosus : SLE)と診断され、プレドニゾロン(prednisolone : PSL)による治療が行われた。44歳時にはいったん治療が中止さ

れたが、その9カ月後に血清補体価の低下、血小板減少( $86 \times 10^3/\mu\text{L}$ )、 $\beta_2\text{GPI}$ 依存性抗カルジオリピン抗体の上昇(6.0 U/mL, 基準値 3.5 U/mL 未満)、ループス抗凝固因子(希釈ラッセル蛇毒時間法)の陽性(1.5, 基準値 1.4 未満)が認められ、PSLならびにシクロホスファミド大量静注療法が施行された。その際、輸血を要する程度の過多月経となり、画像検査では血栓症の所見は認められなかったことから、抗凝固療法は施行されなかった。翌月よりベタメタゾン5mgに変更されたが、その8カ月後よりかかりつけ医を近医へと変更し、再びPSLへ変更となった。その間経過は安定しており、当院受診となる10カ月前の血清クレアチニン(Cr)値は0.57 mg/dLであった。

当院入院の7カ月前より全身倦怠感を自覚、4カ月前からは頭部の脱毛が著明となった。2カ月前より血清Cr値の上昇(0.96 mg/dL)を認めるようになり、歩行時の息切れが出現し、1カ月前より顔面浮腫、腹部膨満感の増強、両手足の浮腫、深吸気時の胸痛、口内炎を認め、2週間前に近医を受診した。受診時著明な高血圧(205/120 mmHg)を認め、検尿でも尿蛋白陽性(定性で3+)、尿潜血陽性(定性で3+)であり、血液検査では汎血球減少症、低補体血症( $\text{CH50} < 10 \text{ U/mL}$ )、腎機能障害( $\text{BUN } 30.8 \text{ mg/dL}$ ,  $\text{Cr } 1.50 \text{ mg/dL}$ )が認められた。以上の経過からSLEの再燃が疑われ、PSLが3mgから10mgへ増量され、当院に紹介され入院となった。

Table. Laboratory parameters on admission

Urinalysis		Biochemistry		Immunochemistry	
Protein	8.22 (g/g · Cr)	TP	5.3 (g/dL)	IgG	1,407 (mg/dL)
$\beta_2$ -microglobulin	1,456 ( $\mu\text{g/L}$ )	Alb	2.0 (g/dL)	IgA	316 (mg/dL)
RBC in the sediment	30 ~ 49 (/HPF)	T-Bil	0.4 (mg/dL)	IgM	110 (mg/dL)
		AST	23 (IU/L)	C3c	43 (mg/dL)
Peripheral blood		ALT	14 (IU/L)	C4	8 (mg/dL)
WBC	2,360 (/ $\mu\text{L}$ )	LDH	472 (IU/L)	CH50	14.7 (/mL)
Diff		ALP	217 (IU/L)	C1q-bound immune complex	18.9 ( $\mu\text{g/mL}$ )
Stab	1.0 (%)	$\gamma$ GTP	33 (IU/L)	Anti-dS-DNA IgG antibody	1,340
Seg	43.0 (%)	BUN	44.2 (mg/dL)	Anti-Sm antibody	< 7.0 (U/mL)
Lymph	45.0 (%)	Cr	2.71 (mg/dL)	Anti-U1-RNP antibody	19.7 (U/mL)
Mono	11.0 (%)	UA	8.2 (mg/dL)	Anti-SS-A/Ro antibody	43.9 (U/mL)
RBC	321 ( $\times 10^4$ / $\mu\text{L}$ )	Na	140 (mEq/L)	Anti-SS-B/La antibody	< 7.0 (U/mL)
Hemoglobin	9.0 (g/dL)	K	6.2 (mEq/L)	Lupus anticoagulant	1.73
Platelet	124 ( $\times 10^3$ / $\mu\text{L}$ )	Cl	119.5 (mEq/L)	Anti-CL- $\beta$ 2GPI antibody	3.4 (U/mL)
Reticulocyte	6.5 ( $\times 10^4$ / $\mu\text{L}$ )	Ca	7.3 (mg/dL)	Cryoglobulins	negative
		IP	4.5 (mg/dL)	MPO-ANCA	< 10 (U/mL)
Coagulation		CRP	0.45 (mg/dL)	PR3-ANCA	< 10 (U/mL)
APTT	40 (sec)	HbA1c (NGSP)	5.7 (%)	Anti-GBM antibody	< 3.0 (U/mL)
PT-INR	0.89				
FDP	131 ( $\mu\text{g/mL}$ )				

なお受診時の内服薬は、PSL 10 mg, アムロジピン 2.5 mg, テルミサルタン 40 mg, エプレレノン 50 mg, ロスタチンカルシウム 2.5 mg, ランソプラゾール 30 mg, レボチロキシン 50  $\mu\text{g}$  で、薬剤の変更はなかった。

**既往歴：**妊娠歴，流産，血栓症の既往なし

**家族歴：**父；小脳梗塞，母；肺癌

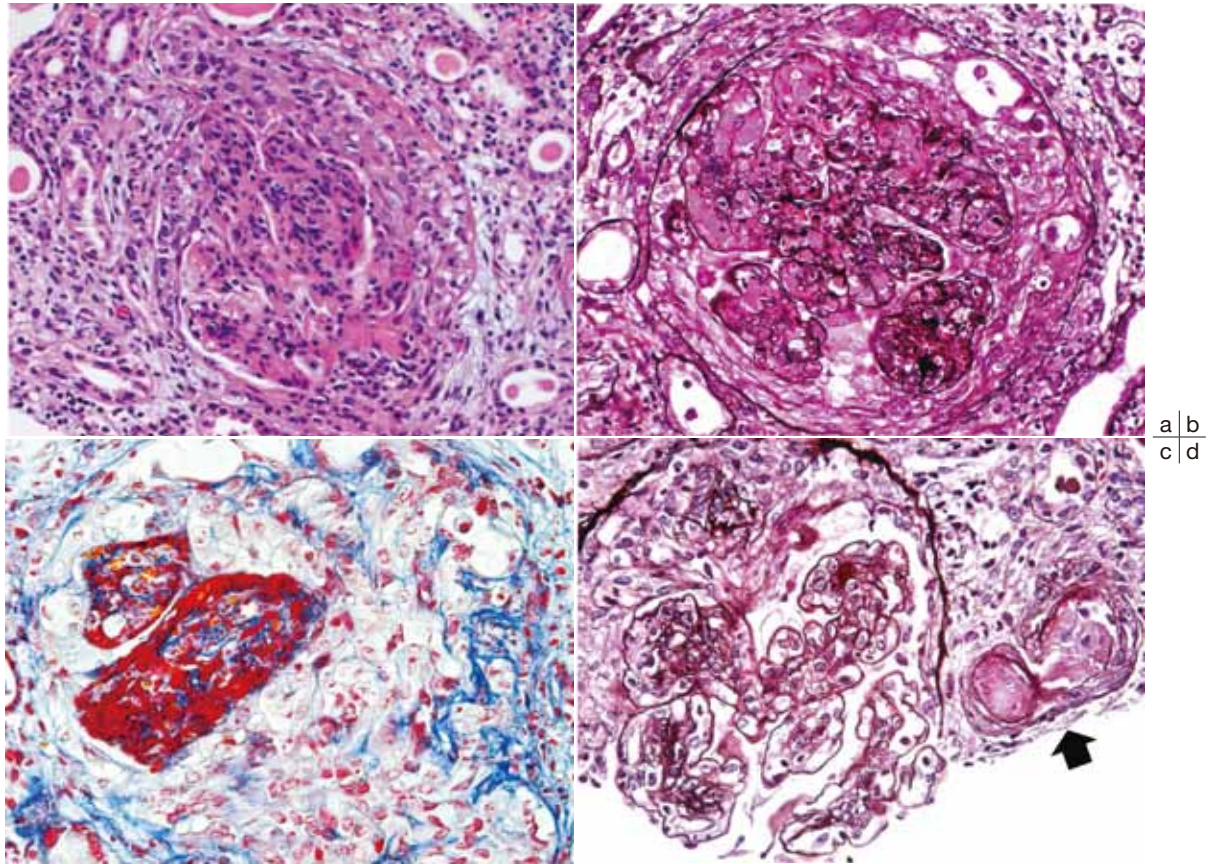
**入院時現症：**意識清明，血圧 183/121 mmHg，脈拍 89 回/分。発熱なし，呼吸数 26 回/分，酸素飽和度 97% (room air 下)，眼瞼浮腫状，顔面紅潮，鼻唇溝の発赤あり，口腔内潰瘍なし，心膜摩擦音なし，深吸気時の胸痛あり，腹部膨満あり，腸蠕動音の低下・波動あり，肝脾腫なし，両側下腿の圧痕性浮腫著明

**入院時検査所見：**入院時の血液，尿検査を Table に示す。検尿では，尿蛋白は陽性で，尿沈渣では血尿と白血球尿を認めた。血液検査で，汎血球減少症，リンパ球の減少，腎機能障害に加えて，血清補体価の低下，抗 dsDNA 抗体陽性であり，SLE の再燃が考えられた。入院時の SLE 疾患活動性指数 (SLE disease activity index : SLEDAI) は 21 点であった。感染症の検索では，HBs 抗原，HCV 抗体，HIV 抗体はすべて陰性であり，梅毒血清反応も陰性であった。凝固系では，活性化部分トロンボプラスチン時間 (APTT) の延長とフィブリン分解産物 (FDP) の上昇を認め，ループス抗凝固因子 (希釈ラッセル蛇毒時間) は陽性 (1.7, cut-off 値は 1.3

未満) であった。第 2 病日に，ループス腎炎の疾患活動性評価目的で経皮的腎生検 (以下，腎生検) を施行した。心臓超音波検査では弁膜の異常は認めなかったが，心嚢液の軽度の貯留と肺動脈収縮期圧の上昇を認めた。

**腎生検病理所見：**観察しえた糸球体 30 個のうち，管内増殖性変化は 13 個 (43%)，半月体は 16 個 (53%) に認められた。半月体の性状は細胞性が全体の 69% (11 個) を占め，線維細胞性が 4 個，線維性が 1 個に認められた。管内増殖性変化と半月体は全節性のものが分節性のものより多く認められた (Fig. 1a)。明らかなワイヤーループ病変は認めなかったが，4 個の糸球体で分節性に内皮下沈着物を疑わず係蹄壁の肥厚が認められた。2 個の糸球体では，メサンギウム融解に陥って著明に拡張した糸球体係蹄腔内に，細胞成分を含んだエオジン好性，酸フクシン好性の物質が認められた (Fig. 1b, c)。尿細管は高度に萎縮し，その周囲の間質は線維化 (皮質領域の 20 ~ 30%) を伴っていた。血管系では，3 個の糸球体近傍の細動脈の内腔が血栓で閉塞している所見が認められた (Fig. 1d)。細動脈では，血管腔内にリンタングステン酸ヘマトキシリン (phosphotungstic acid-hematoxylin : PTAH) 染色陽性物質が閉塞性に認められ，多核球や泡沫細胞の浸潤が散見された (Fig. 2a, b)。そのほか，領域性の瘢痕化と小葉間動脈の線維性内膜肥厚が見られた (Fig. 2c)。また一部の細動脈レベルの血管では，内腔





**Fig. 1. Histopathological features of a renal biopsy specimen examined using light microscopy**

- a : Marked endocapillary hypercellularity with a mixture of mononuclear and polymorphonuclear leukocytes is seen in the glomerulus (hematoxylin and eosin stain : original magnification,  $\times 400$ ).
- b : Global and massive thrombus formation in the widened capillary lumens is visible. This glomerulus shows the characteristic features of thrombotic microangiopathy and mesangiolysis (periodic acid methenamine silver : original magnification,  $\times 400$ ).
- c : Glomerular fibrin thrombus stained red with trichrome (Masson-trichrome stain : original magnification,  $\times 400$ ).
- d : An arteriole close to a glomerulus showing thrombus formation (arrow) (periodic acid methenamine silver : original magnification,  $\times 400$ ).

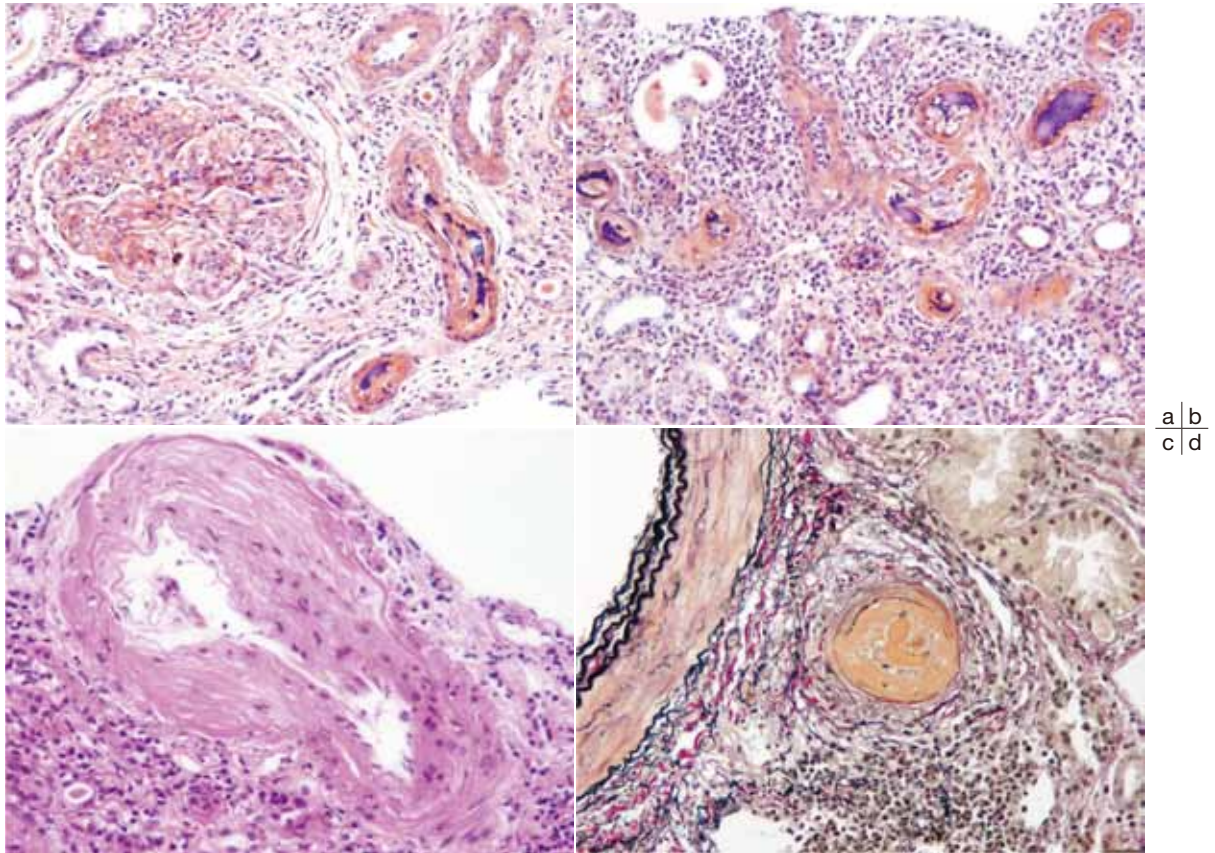
は血栓で閉塞して一部内弾性板が不明瞭であった (Fig. 2d)。蛍光抗体法による免疫染色では、6個の観察可能な糸球体が含まれており、糸球体係蹄壁およびメサンギウム領域の一部に、軽度に IgG (Fig. 3a, b), C3, C1q, 軽鎖 ( $\kappa$ ,  $\lambda$ ) が微細顆粒状に陽性で、IgA, IgM も同様の蛍光像を呈していた。電子顕微鏡所見は、幾分肥厚した糸球体基底膜の上皮下ないし膜内に分節性に高電子密度沈着物を認めた (Fig. 4a, b)。糸球体係蹄腔内には好中球、単球・マクロファージの浸潤が散見され、内皮細胞傷害を示唆すると思われる内皮細胞の腫大 (Fig. 4c) や内皮下腔の拡大が認められた (Fig. 4d)。本症例のループス腎炎の組織型に関しては、光顕標本における病変を有する糸球体、半月体の割合、管内増殖性変化に加え、膜型の沈着像を呈していたことか

ら、IV-G(A/C) + V型に分類した。また、NIH activity index は 3.16, chronicity index は 4.83 と計算された<sup>4)</sup>。本症例の血管病変に関しては、Appel らの分類<sup>5)</sup>を基に検討し、光学顕微鏡所見では TMA が目立って認められたが、細動脈における免疫グロブリンの沈着に関しては、標本内 (凍結切片) に含まれていた細動脈レベルの血管数が少なく検討することはできなかった。

## 臨床経過

本症例は、2012年の Systemic Lupus International Collaborating Clinics (SLICC) による SLE の分類基準<sup>6)</sup>で、臨床項目のうち、頬部皮疹 (急性皮膚ループス)、口腔潰瘍、非癒痕



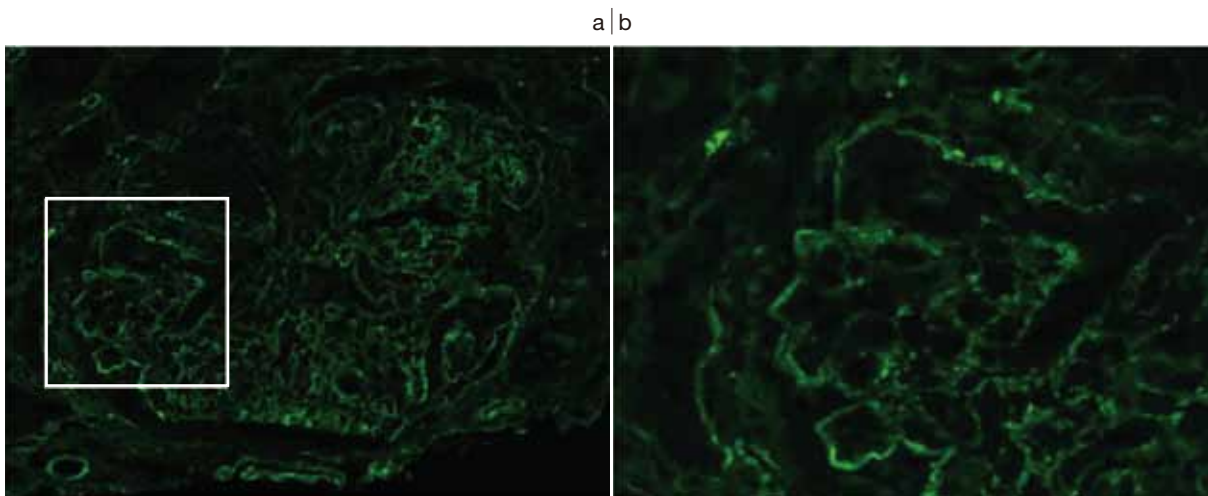


**Fig. 2. Histopathological features of a renal biopsy specimen examined using light microscopy**

a, b : Numerous fibrin thrombi in the narrowed lumens of arterioles (phosphotungstic acid-hematoxylin : original magnification,  $\times 200$ ).

c : An interlobular artery shows severe intimal thickening with a narrowed lumen. (hematoxylin and eosin stain : original magnification,  $\times 400$ ).

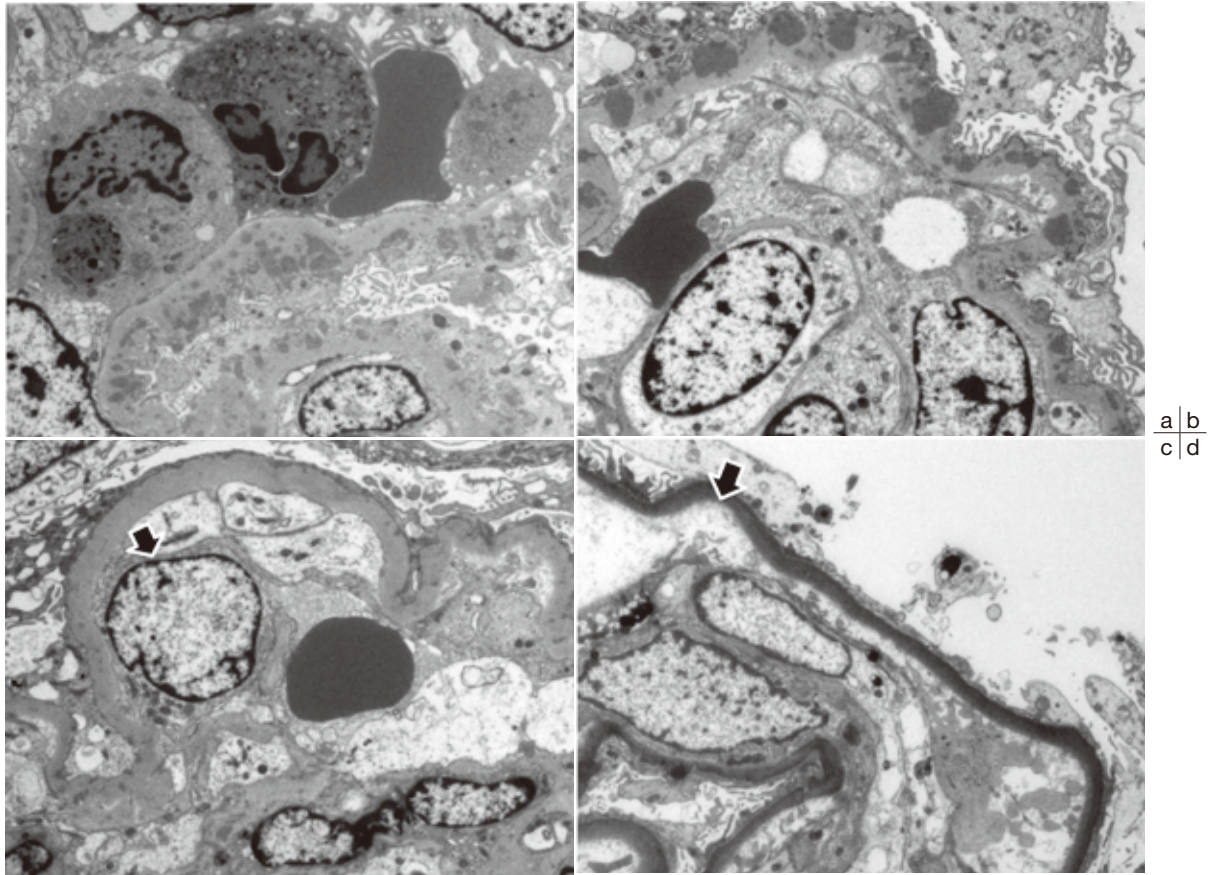
d : An adjacent arteriole is occluded with a fibrin thrombus. (elastica van Gieson stain : original magnification,  $\times 400$ ).



**Fig. 3. Histopathological features of a renal biopsy specimen examined using an immunofluorescence study**

a : Immunofluorescence for IgG reveals widespread granular capillary wall staining, with segmental linear staining.

b : Magnified view of the framed part of Fig. 3a showing granular capillary wall staining for IgG with segmental linear staining.



**Fig. 4. Histopathological features of a renal biopsy specimen examined using electron microscopy**

- a : Electron microscopy reveals numerous epimembranous and intramembranous deposits in the glomerulus, and the capillary loop is occluded by leukocyte (neutrophil and monocyte) infiltration.
- b : Numerous epimembranous and intramembranous deposits are seen in the glomerulus.
- c : The endothelial cell is swollen (arrow), and podocyte foot process effacement is visible.
- d : Electron microscopic finding using periodic acid methenamine silver stain reveals the expansion of the subendothelial space (arrow).

性脱毛，漿膜炎，腎症(蛋白尿，生検でSLEに合致した腎組織所見)，白血球減少，血小板減少を認め，免疫項目のうち，抗核抗体，抗dsDNA抗体，抗リン脂質抗体の陽性と低補体血症を認め，計11項目が該当し，SLEの分類基準を満たしていた。一方，APSの診断に関しては，札幌クライテリア・シドニー改変による診断基準<sup>7)</sup>を基に評価し，腎生検標本内の血栓と経過中におけるループス抗凝固因子の陽性所見(2回)からAPSと診断した。

入院後の臨床経過はFig. 5に示す通りであった。入院時急性腎障害を呈しており，広範囲の細胞性の半月体形成を伴う増殖性ループス腎炎に対して，寛解導入を目的としたステロイドパルス療法およびシクロホスファミドパルス療法による免疫抑制療法を施行した。また，抗dsDNA抗体の除去を目的とした血漿吸着療法を計4回行った。APSに対

しては，アスピリンによる抗血小板療法とワルファリンによる抗凝固療法を開始したが，のちに下血の増悪を認めたためアスピリンは中止とした。入院時の血液検査では高カリウム血症を認めたため，ポリスチレンスルホン酸カルシウムの投与が開始された。本患者の血圧は，当院受診2カ月前までは収縮期血圧は130 mmHg台で推移していたが，当院受診時には著明な高血圧(183/121 mmHg)を認めたため，カルシウム拮抗薬(アムロジピン 15 mg，ニフェジピン CR 120 mg)ならびにアンジオテンシンII受容体拮抗薬(テルミサルタン 40 mg)による強力な降圧を図り，血圧は150/90 mmHg前後と低下した。腹部単純MRAでは，両側腎動脈ともに明らかな狭窄は認められなかった。第12病日には血清LDH値の急上昇と血小板減少の進行を認めるようになった。第20病日には呼吸状態の悪化，口唇チアノー



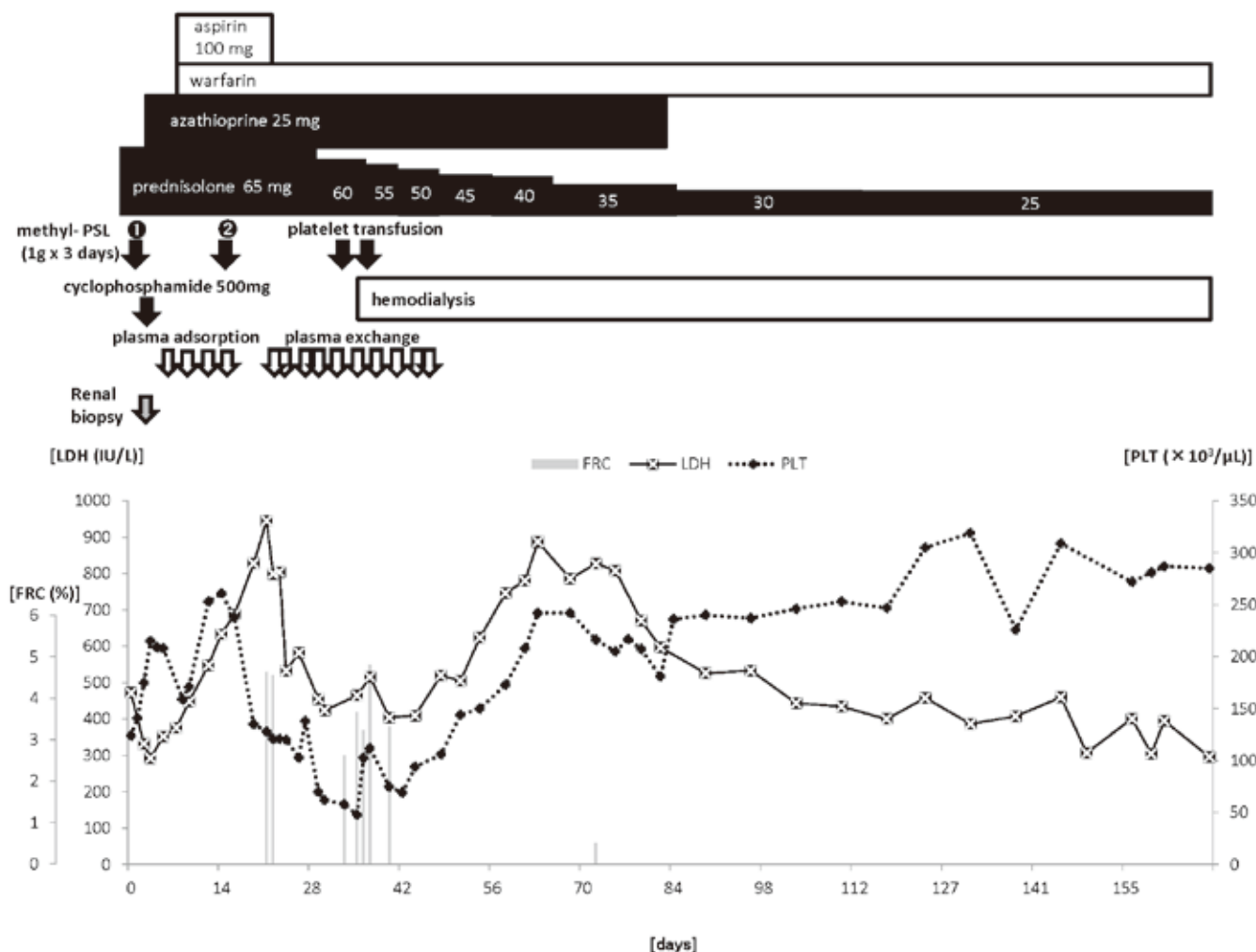


Fig. 5. Clinical course of the patient

After admission, despite immunosuppressive treatment based mainly on corticosteroid use, the patient's renal dysfunction progressed with the appearance of microangiopathic hemolytic anemia and thrombocytopenia suggesting the presence of active thrombotic microangiopathy, leading to the commencement of plasma exchange therapy. FRC : fragmented red blood cells

ゼ、咳嗽を認め、両肺野の水泡音 (coarse crackle) を認め、胸部単純 CT では両側肺の非区域性の浸潤影が認められた。また同時期には、目の前がチカチカするといった視野異常を認めるようになり、第 22 病日には直接クームス試験、間接クームス試験ともに陰性の溶血性貧血 (ハプトグロビン値は感度以下: <10 mg/dL) の存在と末梢血スミアで破碎赤血球を確認した。本症例の臨床経過からは、悪性高血圧や感染症に伴う TMA の関与は低いと判断し、SLE もしくは二次性の APS に続発した TMA が本症例の病態形成に関与していると考えられた。TMA に対して新鮮凍結血漿を置換液とした血漿交換療法を第 23 病日から週 3 回のペースで開始した。のちに血漿交換療法施行前 (第 21 病日) の採血で ADAMTS13 (a disintegrin-like and metalloproteinase

with thrombospondin type 1 motifs 13) に対する阻害抗体は陰性であったが、同活性値は 33 % と中等度の低下が判明した。計 10 回の血漿交換療法施行後には、血小板数は 10 万まで回復し、全身状態は改善傾向を示した。また、腎機能以外の検査所見もすべて改善傾向を認めた。第 30 病日には左前腕内シャントを造設し、血液透析を導入した。退院前 (第 182 病日) に測定した ADAMTS13 活性値は 92.9% であった。退院後は透析クリニックで週 3 回の維持透析を行い、当院にて PSL を漸減する方針となった。退院後 3 年が経過したが血栓症の合併はなく、また内シャントの閉塞もなく経過は良好である。

## 考 察

本症例は27年前にSLEと診断され、以後、副腎皮質ステロイドによる治療が継続されていた。4年前から抗リン脂質抗体の存在を指摘されていたが、血栓症の既往はなく、APSに対する治療は行われていなかった。近医でフォローアップされていた当院受診4～7カ月前までは、SLEの経過自体は比較的安定しているものと推測された。しかし、当院受診時は高度の蛋白尿と血尿を認め、腎生検病理では増殖性腎炎に加え血栓症の所見を認めたことから、進行性の腎機能障害の臨床像を呈するAPS合併SLEの症例と考えられた。また、第20病日にみられた呼吸症状やCT画像での両側肺にわたるびまん性の粒状陰影は、腎不全からの体液過剰による肺水腫であった可能性に加えて、APSにみられるTMAによる内皮傷害や急性腎障害に伴うサイトカインが関与した急性肺障害であったことも推測された<sup>8)</sup>。

抗リン脂質抗体と糸球体内血栓症の関連性については報告されているが<sup>9)</sup>、ループス腎炎の疾患活動性とは無関係に認められたとする報告例は少なくない。すなわち、ループス腎炎とは独立して、抗リン脂質抗体による血液凝固能の活性化、血小板機能の活性化、血管内皮傷害、補体の活性化が血栓形成に関与すると考えられている<sup>10)</sup>。一方で、抗リン脂質抗体が陽性であっても血栓形成が生じない症例が存在することから、血栓形成には感染やストレスなど何らかの誘因が重要な役割を果たしていると考えられる<sup>11)</sup>。本症例は、過去に $\beta_2$ GPI依存性抗カルジオリピン抗体とループス抗凝固因子の陽性が指摘されたが、当院受診時の採血検査では前者は陰性であった。この点に関しては、ネフローゼ症候群または副腎皮質ステロイド治療時には同抗体は陰性となる可能性があり<sup>12)</sup>、臨床経過のなかで繰り返し測定することも考慮する必要がある。

APSによる腎病変(APS腎症)は、原発性APSとSLEをはじめとする原疾患に続発する二次性APSの双方に認められる。その病理組織像は、血栓に起因したTMAを特徴とし、糸球体糸球体のさざ波状変化、二重化、糸球体腔内の微小血栓、糸球体外腎内血管の血栓形成、メサンギウム融解像、軽度のメサンギウム増殖性変化があげられている<sup>9)</sup>。そして、本症例の腎生検で見られた病理所見のいくつかはAPS腎症に合致するものであった。

本症例は、広範囲に及ぶ細胞性の半月体形成と管内増殖性変化が認められたことから、ISN/RPS 2003分類のIV-G(A/C)と診断した。しかし蛍光抗体法による免疫染色、電

子顕微鏡所見では、内皮下沈着を疑わせる所見は認めなかった。4個の糸球体に糸球体壁の肥厚が認められたことから内皮下沈着の存在も疑われ、光学顕微鏡標本切片作製時に用いたパラフィン切片から酵素抗体法による免疫染色を行い検討したが、蛍光抗体法による免疫染色所見同様に、糸球体の末梢糸球体にIgG抗体の顆粒状沈着を認めるのみで、明らかな内皮下沈着像は認められなかった。また電子顕微鏡による観察でも、免疫複合体沈着を示唆する高電子密度沈着物(electron-dense deposit: EDD)の形成は高度ではなく、基底膜内にEDDが見られたものの内皮下には認められなかった。

一方、本症例で高度な半月体形成がみられたことは興味深い。ループス腎炎では、ときにANCA関連血管炎を合併することが知られていることから、免疫複合体の沈着と半月体の程度が一見不釣り合いと思われる症例や血管病変が強く認められる場合は、ANCA関連血管炎の合併を否定する必要がある<sup>13)</sup>。しかし、本症例において血清ANCAが陰性であったことから、この可能性は想定しにくいと考えられた。Chenら<sup>14)</sup>は、520例のびまん性増殖性ループス腎炎患者の病理組織所見について検討し、半月体が高度に観察された患者群では蛍光免疫染色における免疫グロブリンや補体の沈着は軽度であったことを報告しており、ループス腎炎における半月体形成が免疫複合体沈着とは別の要因で惹起されることが示唆される。またCharneyら<sup>15)</sup>は、TMAを合併し、電子顕微鏡でpauci-immuneの状態でありながら、一部に半月体形成を伴う活動性のびまん性増殖性糸球体腎炎の病理組織像を呈した5症例(診断は4例でSLE、残る1例はSLE偽診断例)を報告している。抗カルジオリピン抗体やループス抗凝固因子は3例で検出され2例で陽性であったが、MPO-ANCAならびにPR3-ANCAは共に陰性であり、TMAを合併したSLEでは免疫複合体沈着の関与なしに半月体を伴う活動性の増殖性糸球体腎炎が起こりうることを想定している。Kurayamaらはラットの半月体形成性糸球体腎炎モデルにおいて、mammalian target of rapamycin complex(mTORC)の活性化が半月体形成を促すことを報告しており<sup>16)</sup>、最近、抗リン脂質抗体がmTORCを活性化することも示されている<sup>17)</sup>。以上の諸報告から、本症例においては免疫複合体によるループス腎炎の病変に加えて、抗リン脂質抗体の存在が半月体形成を伴った急速な腎機能低下を引き起こした可能性を想定したい。

ループス腎炎における腎のTMA合併が腎機能の急性増悪や予後不良と関連することは以下の報告でも指摘されており、本症例の経過もこれは当てはまると思われる。すな



わち, Hu らは TMA 合併 SLE 患者 33 例をレトロスペクティブに検討し<sup>18)</sup>, TMA 合併 SLE 患者では, 入院時すでに 80% 以上の患者が腎機能障害を呈しており, そのうち 42.4% の患者が急性期に血液透析を要し, 5 年生存率, 腎予後はきわめて不良であったことを報告している。また Song ら<sup>3)</sup> は, ループス腎炎患者 148 例のなかから TMA を合併した 36 例の臨床所見と病理所見を検討し, TMA を合併した群では管内増殖性病変, 内皮下における硝子様沈着, 間質における炎症, 糸球体内の白血球浸潤像, chronicity index, 尿細管萎縮, 間質の線維化が TMA 非合併群に比して有意に多く認められ, TMA はループス腎炎における腎予後の独立した因子であると報告している。

このように, ループス腎炎における TMA 病変の重要性は十分認識されるべきであるが, その病因に関しては未解決な側面が多い。SLE の腎生検組織における TMA 病変が抗リン脂質抗体の存在と密接に関連することは Tektonidou らが多数例での検討で報告しており<sup>19)</sup>, ほかに類似の報告も少なくないことから, われわれは本症例の腎生検組織像に見られた強い TMA 病変は SLE に合併した二次性 APS として理解するのが現時点では最も適切と考えた。本症例では第 20 病日に, 強い呼吸器症状とともに CT で両側肺の非区域性の浸潤影が出現し, 同時期には, 目の前がチカチカするといった視野異常を認めた。比較的短い期間に腎, 肺, ならびに中枢神経の障害が出現したことを重視すれば, 診断基準には合致しないものの, 劇症型の APS に近い病態であったとも解釈できる<sup>20)</sup>。しかし, 抗リン脂質抗体は SLE 患者の 30 ~ 40% 程度に認められるが, TMA が出現するのはその一部の症例にすぎず<sup>19)</sup>, また, 腎組織の TMA は抗リン脂質抗体陰性の SLE 症例にも出現する<sup>3)</sup>。したがって, 本症例において見られた高度の腎組織における TMA 形成に抗リン脂質抗体以外の要因が関与した可能性も考慮すべきと思われた。この点に関して, Song らならびに Shen らは比較的多数例の検討で, ループス腎炎の腎組織における TMA の存在と C4d の沈着に有意な関連がみられたと報告し, 補体の活性化が内皮傷害を介して血栓形成に関与することを想定している<sup>21)</sup>。本症例では腎組織の C4d 沈着は検索していないが, このような機序による TMA 発症も推測される。

血栓性血小板減少性紫斑病 (thrombotic thrombocytopenic purpura: TTP) は, 血小板減少, 発熱, 微小血管症性溶血性貧血 (microangiopathic hemolytic anemia), 腎障害ならびに中枢神経症状などで発症し, 広範な組織の TMA が出現する症候群で, SLE 症例に TTP の臨床像が合併することは稀

ではあるが古くから知られている。TTP の特徴的な病因は ADAMTS13 活性著減とされている。明らかに ADAMTS13 に対する inhibitor の存在を伴って ADAMTS13 の活性著減がみられた TTP 合併 SLE の症例も報告されているが<sup>22)</sup>, TTP 合併 SLE 症例での ADAMTS13 活性の検討は, 症例数が少ないことから系統的な検討が尽くされていないのが現状である。Austin らは 68 例の抗リン脂質抗体陽性症例 (52 例は APS を有し, 6 例は SLE 患者) の ADAMTS13 活性を検索し, 12 例でその活性低下を, また 33 例で抗 ADAMTS13 抗体の存在を認めたと報告している<sup>23)</sup>。また Martin-Rodriguez らは, SLE 症例では ADAMTS13 活性が健康人に比べて有意に低下していることを示し, この傾向は抗リン脂質抗体の存在や APS の合併のある SLE 症例でより顕著なことを報告している<sup>24)</sup>。本症例では, 血小板減少や破碎赤血球を伴う溶血がみられた頃に ADAMTS13 活性値は 33% と中等度の低下が見られたが, これらの検査異常が改善した第 182 病日には同活性値は 92.9% に回復していた。上記の文献報告を踏まえると, ADAMTS13 活性の低下が腎の TMA 病変に何らかのかたちで関与していた可能性も示唆される。

## 結 語

ループス抗凝固因子陽性の APS 合併ループス腎炎の 1 例を経験した。ループス腎炎の成立機序に関してはいまだ不明な点が多く, 検討すべき多くの課題が残されている。本症例における腎機能低下に関与した病態生理として, ループス腎炎による免疫異常を背景に, APS や TMA が関与した可能性が高いと考えられた。APS 合併ループス腎炎においては半月体が形成される機序には不明な点も残るが, 今後の更なる基礎医学の発展から, ループス腎炎ならびに APS の発症機序の解明が望まれる。

## 謝 辞

この論文の要旨は, 第 42 回日本腎臓学会東部学術大会 (新潟, 2012 年) で報告した。

利益相反自己報告: 申告すべきものなし

## 文 献

1. D'Agati VD. Renal Disease in Systemic Lupus Erythematosus, Mixed Connective Tissue Disease, Sjogren's Syndrome, and Rheumatoid Arthritis. In: Jennette JC, Olson JL, Schwartz MM, Silva FG. *Heptinstall's pathology of the kidney*. 6th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2007: 518-612.

2. Weening JJ, D'Agati VD, Schwartz MM, Seshan SV, Alpers CE, Appel GB, Balow JE, Bruijn JA, Cook T, Ferrario F, Fogo AB, Ginzler EM, Hebert L, Hill G, Hill P, Jennette JC, Kong NC, Lesavre P, Lockshin M, Looi LM, Makino H, Moura LA, Nagata M. International society of nephrology working group on the classification of lupus nephritis ; renal pathology society working group on the classification of lupus nephritis. The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revisited. *Kidney Int* 2004 ; 65 : 521-530.
3. Song D, Wu LH, Wang FM, Yang XW, Zhu D, Chen M, Yu F, Liu G, Zhao MH. The spectrum of renal thrombotic microangiopathy in lupus nephritis. *Arthritis Res Ther* 2013 ; 15 : R12.
4. Hill GS, Delahousse M, Nochy D, Tomkiewicz E, Rémy P, Mignon F, Méry JP. A new morphologic index for the evaluation of renal biopsies in lupus nephritis. *Kidney Int* 2000 ; 58 : 1160-1173.
5. Appel GB, Pirani CL, D'Agati V. Renal vascular complications of systemic lupus erythematosus. *J Am Soc Nephrol* 1994 ; 4 : 1499-1515.
6. Petri M, Orbai AM, Alarcón GS, Gordon C, Merrill JT, Fortin PR, Bruce IN, Isenberg D, Wallace DJ, Nived O, Sturfelt G, Ramsey-Goldman R, Bae SC, Hanly JG, Sánchez-Guerrero J, Clarke A, Aranow C, Manzi S, Urowitz M, Gladman D, Kalunian K, Costner M, Werth VP, Zoma A, Bernatsky S, Ruiz-Irastorza G, Khamashta MA, Jacobsen S, Buyon JP, Maddison P, Dooley MA, van Vollenhoven RF, Ginzler E, Stoll T, Peschken C, Jorizzo JL, Callen JP, Lim SS, Fessler BJ, Inanc M, Kamen DL, Rahman A, Steinsson K, Franks AG Jr, Sigler L, Hameed S, Fang H, Pham N, Brey R, Weisman MH, McGwin G Jr, Magder LS. Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2012 ; 64 : 2677-2686.
7. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, Branch DW, Brey RL, Cervera R, Derksen RH, DE Groot PG, Koike T, Meroni PL, Reber G, Shoenfeld Y, Tincani A, Vlachoyiannopoulos PG, Kritis SA. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost* 2006 ; 4 : 295-306.
8. Espinosa G, Cervera R, Font J, Asherson RA. The lung in the antiphospholipid syndrome. *Ann Rheum Dis* 2002 ; 61 : 195-198.
9. Daugas E, Nochy D, Huong DL, Duhaut P, Beauflis H, Caudwell V, Bariety J, Piette JC, Hill G. Antiphospholipid syndrome nephropathy in systemic lupus erythematosus. *J Am Soc Nephrol* 2002 ; 13 : 42-52.
10. Alchi B, Griffiths M, Jayne D. What nephrologist need to know about antiphospholipid syndrome. *Nephrol Dial Transplant* 2010 ; 25 : 3147-3154.
11. Harris EN, Pierangeli SS. Primary, secondary, catastrophic antiphospholipid syndrome : is there a difference? *Thromb Res* 2004 ; 114 : 357-361.
12. Pérez-Vázquez ME, Cabiedes J, Cabral AR, Alarcón-Segovia D. Decrease in serum antiphospholipid antibody levels upon development of nephrotic syndrome in patients with systemic lupus erythematosus : relationship to urinary loss of IgG and other factors. *Am J Med* 1992 ; 92 : 357-362.
13. Rogers TE, et al. Glomerular Diseases Associated with Nephritic Syndrome and/or Rapidly Progressive Glomerulonephritis. *SILVA'S Diagnostic Renal Pathology*, chap 6, NY : Cambridge University Press, 2009 : 178-222.
14. Chen S, Tang Z, Zhang Y, Liu Z, Zhang H, Hu W, Liu Z. Significance of histological crescent formation in patients with diffuse proliferative lupus nephritis. *Am J Nephrol* 2013 ; 38 : 445-452.
15. Charney DA, Nassar G, Truong L, Nadasdy T. "Pauci-Immune" proliferative and necrotizing glomerulonephritis with thrombotic microangiopathy in patients with systemic lupus erythematosus and lupus-like syndrome. *Am J Kidney Dis* 2000 ; 35 : 1193-1206.
16. Kurayama R, Ito N, Nishibori Y, Fukuhara D, Akimoto Y, Higashihara E, Ishigaki Y, Sai Y, Miyamoto K, Endou H, Kanai Y, Yan K. Role of amino acid transporter LAT2 in the activation of mTORC1 pathway and the pathogenesis of crescentic glomerulonephritis. *Lab Invest* 2011 ; 91 : 992-1006.
17. Canaud G, Bienaimé F, Tabarin F, Bataillon G, Seilhean D, Noël LH, Dragon-Durey MA, Snanoudj R, Friedlander G, Halbwachs-Mecarelli L, Legendre C, Terzi F. Inhibition of the mTORC pathway in the antiphospholipid syndrome. *N Engl J Med* 2014 ; 371 : 303-312.
18. Hu WX, Liu ZZ, Chen HP, Zhang HT, Li LS, Liu ZH. Clinical characteristics and prognosis of diffuse proliferative lupus nephritis with thrombotic microangiopathy. *Lupus* 2010 ; 19 : 1591-1598.
19. Tektonidou MG, Sotsiou F, Nakopoulou L, Vlachoyiannopoulos PG, Moutsopoulos HM. Antiphospholipid syndrome nephropathy in patients with systemic lupus erythematosus and antiphospholipid antibodies : prevalence, clinical associations, and long-term outcome. *Arthritis Rheum* 2004 ; 50 : 2569-2579.
20. Nayer A, Ortega LM. Catastrophic antiphospholipid syndrome : a clinical review. *J Nephropathol* 2014 ; 3 : 9-17.
21. Shen Y, Chen XW, Sun CY, Dai M, Yan YC, Yang CD. Association between anti-beta2 glycoprotein I antibodies and renal glomerular C4d deposition in lupus nephritis patients with glomerular microthrombosis : a prospective study of 155 cases. *Lupus* 2010 ; 19 : 1195-1203.
22. Muscal E, Edwards RM, Kearney DL, Hicks JM, Myones BL, Teruya J. Thrombotic microangiopathic hemolytic anemia with reduction of ADAMTS13 activity : initial manifestation of childhood-onset systemic lupus erythematosus. *Am J Clin Pathol* 2011 ; 135 : 406-416.
23. Austin SK, Starke RD, Lawrie AS, Cohen H, Machin SJ, Mackie IJ. The VWF/ADAMTS13 axis in the antiphospholipid syndrome : ADAMTS13 antibodies and ADAMTS13 dysfunction. *Br J Haematol* 2008 ; 141 : 536-544.
24. Martin-Rodriguez S, Reverter JC, Tàssies D, Espinosa G, Heras M, Pino M, Escolar G, Diaz-Ricart M. Reduced ADAMTS13 activity is associated with thrombotic risk in systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2015. [Epub ahead of print]