

胸膜炎を合併し急性腎障害を呈した若年者の微小変化型ネフローゼ症候群の1例

渡邊 廉也^{*1,4} 安部 泰弘^{*1} 佐々木 将^{*1} 浜内 亜希^{*1}
安永 智恵^{*1} 倉田 智志^{*1,3} 安野 哲彦^{*1} 伊藤 建二^{*1}
笹富 佳江^{*1} 久野 敏^{*2} 中島 衡^{*1}

A case of AKI-caused minimal change nephrotic syndrome with concomitant pleuritis

Renya WATANABE^{*1,4}, Yasuhiro ABE^{*1}, Masaru SASAKI^{*1}, Aki HAMAUCHI^{*1},
Tomoe YASUNAGA^{*1}, Satoshi KURATA^{*1,3}, Tetsuhiko YASUNO^{*1}, Kenji ITO^{*1},
Yoshie SASATOMI^{*1}, Satoshi HISANO^{*2}, and Hitoshi NAKASHIMA^{*1}

^{*1} Department of Nephrology and Rheumatology, ^{*2} Department of Pathology, Fukuoka University,
^{*3} Department of Internal Medicine,
^{*4} Department of Nephrology, Saiseikai Fukuoka General Hospital, Fukuoka, Japan

要 旨

症例は20歳男性。胸腹水を伴うネフローゼ症候群と診断され入院した。前医より抗生物質が投与されていたが、発熱、炎症反応は持続しており、胸膜炎と診断し加療した。徐々に尿量低下、腎機能が増悪し、呼吸困難が出現したため、胸腔ドレーンを挿入し血液透析を開始した。経過から微小変化型ネフローゼ症候群(minimal change nephrotic syndrome : MCNS)が疑われたため、プレドニゾロンの静脈内投与を開始し、徐々に尿量は保たれ、腎機能も改善した。炎症反応は改善し、血液透析を離脱した。透析離脱後の腎生検では、微小変化型ネフローゼ症候群と診断された。本症例は若年者であるが、MCNSから急性腎障害(acute kidney injury : AKI)となり、血液透析を必要とした。若年者MCNSにおいても透析療法が必要なAKIを起こしうることを念頭におき、診療にあたらなければならない。

A twenty-year-old man complaining of chest pain was diagnosed as nephrotic syndrome complicated with pleural effusion and ascites. Despite treatment with antibiotics, his fever and high inflammatory reaction persisted. After hospitalization, his urine volume decreased and renal function had deteriorated. As he was suffering from dyspnea, hemodialysis was performed together with chest drainage. His pleural effusion was exudative, and IVIG treatment was added to the antibiotic treatment. He was diagnosed as suspected developed minimal change nephrotic syndrome (MCNS) and administered prednisolone intravenously. His renal function ameliorated as a result of this treatment, enabling him to withdraw from hemodialysis. Inflammatory reaction gradually decreased and his general condition improved. The result of a renal biopsy examination carried out after the hemodialysis treatment confirmed MCNS, which suggested that MCNS had induced acute kidney injury (AKI) atypically in this case. Generally AKI is not induced by MCNS in youth, but it may occur under severe inflammatory conditions. Physicians should be aware that MCNS in young patients may lead to the development of AKI requiring hemodialysis treatment.

Jpn J Nephrol 2016 ; 58 : 114-119.

Key words : minimal change nephrotic syndrome (MCNS), acute kidney injury (AKI), hemodialysis

緒 言

微小変化型ネフローゼ症候群(minimal change nephrotic syndrome: MCNS)はときに急性腎障害(acute kidney injury: AKI)を呈し、一時的な透析療法を必要とすることがある¹⁾。一般に、高齢者で動脈硬化性疾患を有する症例で多くみられるが、若年者での報告は稀である。今回、一時的な血液透析を要し、胸膜炎を併発した若年 MCNS の 1 例を経験したため、考察を加えて報告する。

症 例

患 者: 20 歳, 男性

主 訴: 胸痛

現病歴: 高校 2 年生(17 歳)のときに尿蛋白の指摘を受けていたが、それ以外は特に健診異常を指摘されたことはなかった。2012 年 2 月下旬、突然の胸痛を自覚し近医を受診、胸部 X 線で胸水を指摘された。血液検査、尿検査にて、Alb 1.5g/dL, T-Cho 400mg/dL, 随時尿蛋白/Cr 25.5 g/g・Cr であり、さらに胸部 CT で胸水を認め、ネフローゼ症候群と診断され入院となった。38 度の発熱を認め、炎症反応

も上昇(WBC 12,000/μL, CRP 1.9mg/dL)していたため、細菌性の胸膜炎が疑われ、抗生物質(セフトリアキソン 2g/日)を投与された。しかし軽快しなかったため、第 3 病日に更なる精査治療目的で当院に紹介され転院となった。

既往歴: アトピー性皮膚炎

家族歴: 特記事項なし

生活歴: 喫煙なし, 飲酒なし

アレルギー: 食物なし, 薬剤なし

入院時身体所見: 身長 172.0cm, 体重 64.0kg, 血圧 110/70 mmHg, 体温 39.1 度, 脈拍 80/分, 意識清明, 頭頸部: 眼瞼結膜貧血なし, 眼球結膜黄染なし, 咽頭扁桃: 発赤・腫大なし, 口腔内潰瘍なし, 頸部リンパ節腫脹なし, 胸部: 右肺呼吸音の低下あり, 水泡音なし, 心雑音なし, 腹部: 平坦・軟, 蠕動音正常, 自発痛・圧痛なし, 背部叩打痛なし, 四肢: 浮腫なし, 発赤・紫斑なし, 神経学的所見なし, 皮膚所見なし

入院時検査所見(Table.1,2, Fig.1a,b): 1 日尿蛋白は 9.9 g, 総蛋白 3.1g/dL, Alb 0.4g/dL でありネフローゼ症候群を呈していた。WBC 9,900/μL, CRP 10.38mg/dL と炎症反応の上昇を認め、IgG の著明な低下, IgE の上昇を認めた。また、FENa 0.239%, selectivity index 0.21 であった。胸部 X 線, 胸

Table 1. Laboratory data

Urinary examination		Hematology			
SG	1.031	WBC	9,900 /μL	AST	13 IU/L
pH	6.5		(Neut 80.2%)	ALT	6 IU/L
UP	(4+)	Hb	14.6 g/dL	LDH	129 IU/L
OB	(2+)	Ht	41.2 %	ALP	163 IU/L
RBC	20 ~ 29 HPF	Plt	25.6 万/μL	γ-GTP	15 IU/L
WBC	5 ~ 9 HPF			CK	31 IU/L
NAG	101.2 IU/L	Biochemistry		Glu	139 mg/dL
β2MG	37.6 mg/L	TP	3.1 g/dL	CRP	10.38 mg/dL
Na	616 mmol/L	Alb	0.4 g/dL	Immunology	
Cr	153.2 mg/dL	BUN	13 mg/dL	IgG	154 mg/dL
Osmotic pressure	418 mOsm/L	Cr	0.85 mg/dL	IgA	197 mg/dL
Protein	9.9 g/day	UA	6.4 mg/dL	IgM	92 mg/dL
Selectivity index	0.21	Na	134 mEq/L	IgE	2,944 mg/dL
FENa	0.239 %	K	4.1 mEq/L	C3	161 mg/dL
Ccr	125.5 mL/min	Cl	102 mEq/L	C4	35 mg/dL
		TC	227 mg/dL	CH50	39 IU/mL
Infection		TG	92 mg/dL	Anti dsDNAAb	1.1 IU/mL
RPR	(-)	HDL	63 mg/dL	PR3-ANCA	(-)
TPHA	(-)	LDL	135 mg/dL	MPO-ANCA	(-)
HBsAg	(-)				
HBcAb	(-)				
PCT	1.9 ng/mL				
β-D-glucan	(-)				

Table 2. Pleural effusion examination

Color	ocher
Property	muddy
SG	1.010
Protein	0.43 g/dL
LDH	1,700 U/L
Glu	2mg/dL
Cell	24,000 /μL
	(Neut 92%)
ADA	23.8 U/L

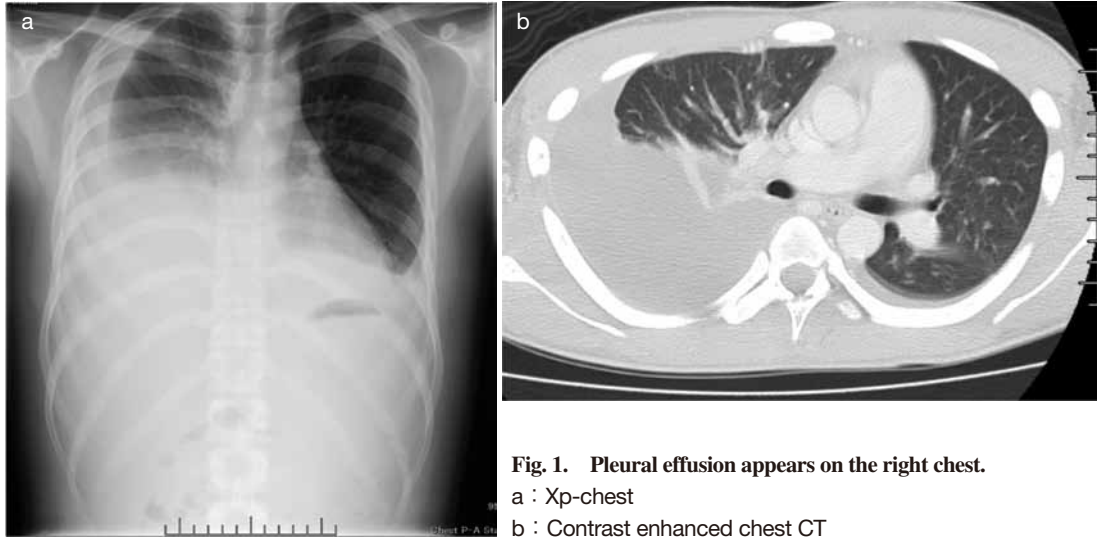


Fig. 1. Pleural effusion appears on the right chest.

a : Xp-chest

b : Contrast enhanced chest CT

部CTでは右側の胸水を認めた(Fig.1a, b)。胸腔穿刺液は混濁しており、好中球優位の細胞数上昇、Light基準で滲出性胸水であった(Table. 2)。心電図では異常所見はなく、心臓超音波検査においても心機能に異常はなかった。下大静脈径は虚脱していた。

腎生検所見(Fig.2a, b, c)：第39病日にネフローゼ症候群の診断のため腎生検を施行した。糸球体は22個採取され、明らかな糸球体変化は認められなかった。明らかな尿管間質所見はなく、血管では動脈硬化所見や血管炎を疑う所見は認められなかった。蛍光抗体法で特異的な沈着を認められなかった。電子顕微鏡では高電子密度沈着物は認められず、糸球体上皮細胞の足突起の癒合を認めた。以上より、MCNSと診断した。

経過(Fig. 3)：入院時、38度台の発熱、炎症反応の上昇、胸水を認めた。急性発症のネフローゼ症候群であり、胸痛、片側性胸水、呼吸苦を認めたため、肺塞栓症との鑑別のため第4病日に胸部造影CTを施行したが、明らかな肺塞栓は認めなかった。ANCAなど自己抗体は陰性、各種培養検査(血液培養、尿培養、喀痰培養)や画像検査にても感染源は特定できなかった(Table. 3)。しかし、胸水の性状、胸膜以外に局所症状がないことから最終的に炎症反応上昇の原因は胸膜炎と判断した。このため、転院後にセフトリアキソンからピペラシン・タゾバクタム13.5g/日、さらにメロペネム1g/日と抗生物質の変更に加え、免疫グロブリン投与を行った。呼吸苦が出現したため、第10病日、胸腔ドレーンを挿入した。胸水は滲出性であった。徐々に尿量は低下し、腎機能の増悪をきたしたため、第11病日より大腿静脈穿刺にて血液透析を開始した(透析方法・透析

条件：ダイアライザー；FDX-100GW，透析液；Dドライ3.0S，透析液流量；500mL/分，血液流量；100mL/分，抗凝固薬；メシル酸ナファモスタット30mg/時，透析時間；4時間)。原疾患に対する治療としては、selectivity indexは0.21であったが、年齢、発症様式、高度蛋白尿からMCNSの可能性が最も高いと考えられたため、同日よりプレドニゾン80mgの静脈内投与を開始した。開始後より徐々に右胸水は減少し、尿量、腎機能ともに改善し、炎症反応も低下した。第23病日に血液透析を離脱し、第26病日よりプレドニゾンは内服に変更した。第37病日に行われた腎生検にてMCNSと診断され、最終的にCr0.93mg/dL，1日尿蛋白0.3gまで軽快し、プレドニゾン30mgで第59病日退院となった。

考 察

ネフローゼ症候群は種々の糸球体疾患により生じ、ときに急性腎不全を合併することがある。Koomansらの報告では、AKIをきたしたネフローゼ症候群のうち85%がMCNSであり、8%が巣状糸球体硬化症(focal segmental glomerulosclerosis：FSGS)であったとしている²⁾。一方、AKIを呈するMCNSの危険因子として、高齢者、男性、高度の尿蛋白や低蛋白血症、高血圧の合併などがあげられる。また、一時的な血液透析を要する症例は4%であると報告されているが、若年では非常に稀である¹⁾。

ネフローゼ症候群でAKIに至る機序については、以前から循環血漿量の低下、両側腎静脈血栓症、悪性高血圧、腎間質浮腫による尿管圧迫、蛋白円柱による尿管閉塞な

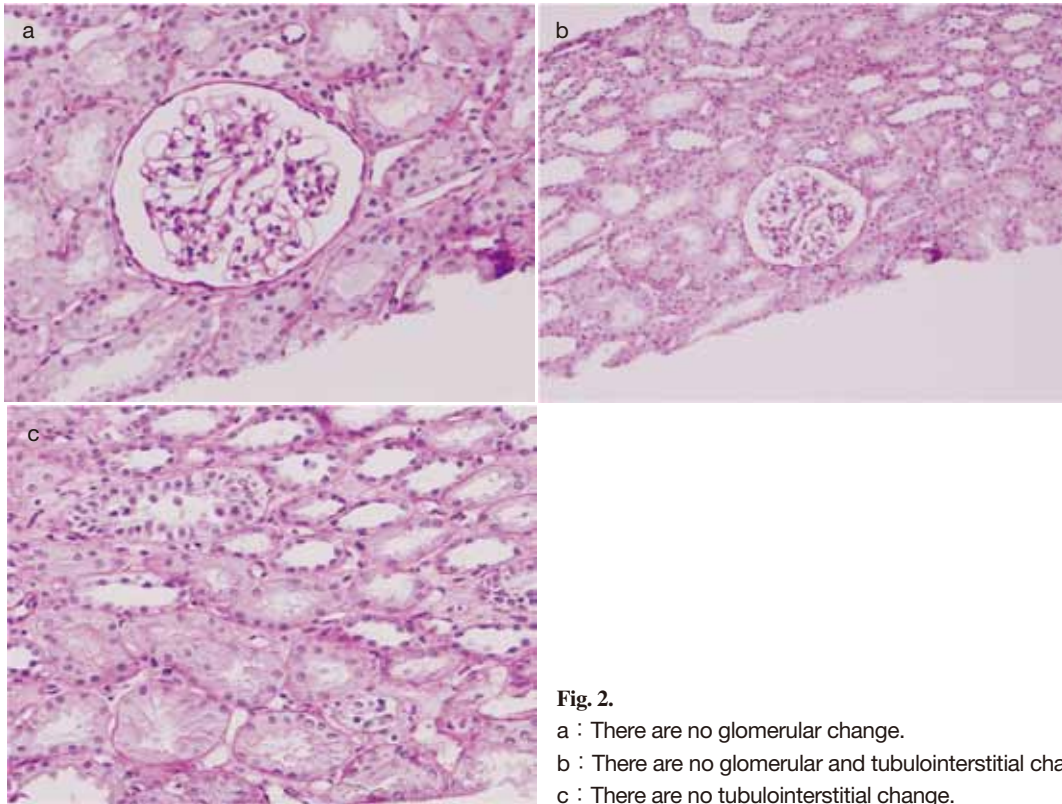


Fig. 2.
 a : There are no glomerular change.
 b : There are no glomerular and tubulointerstitial change.
 c : There are no tubulointerstitial change.

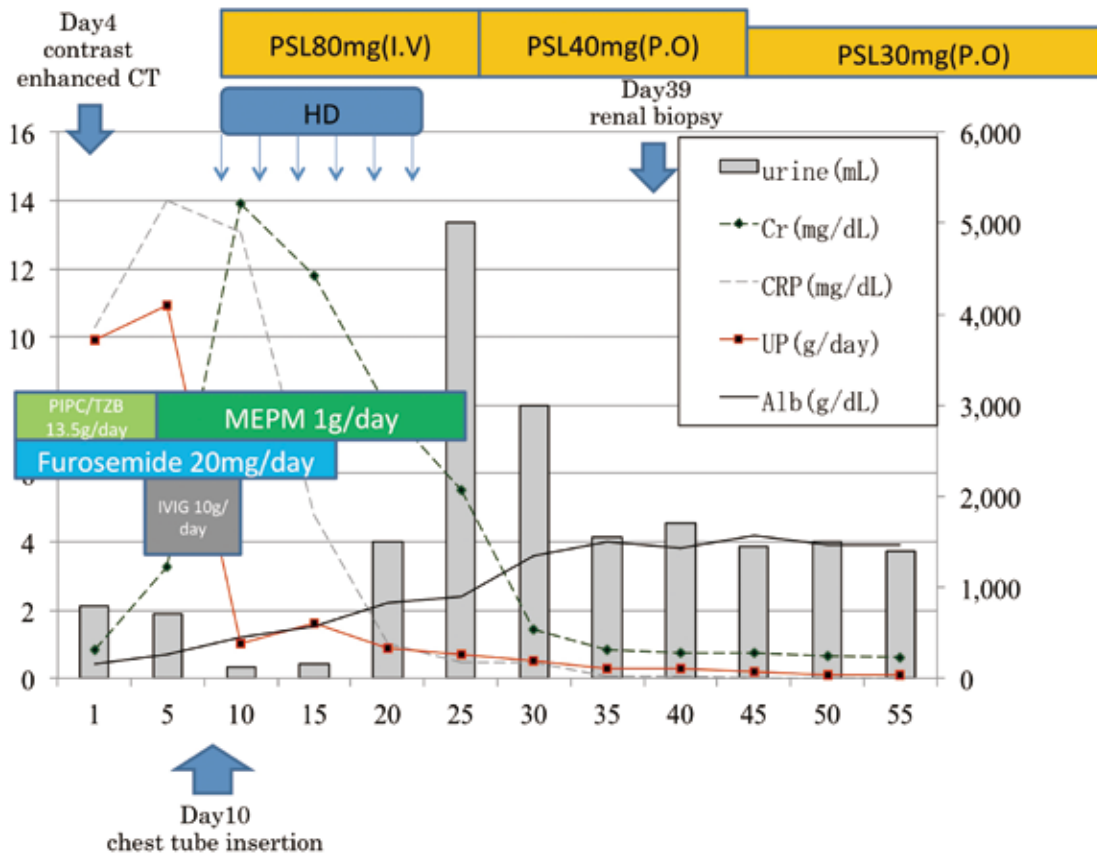


Fig. 3. Clinical course

Table 3. Culture examination

Blood	negative
Sputum	negative
Urine	negative
Pleural effusion	negative

どがあげられているが、近年、腎血流が保たれているにもかかわらず糸球体毛細血管の透過性の低下による機序の可能性も考えられており、Waldman らは、AKI をきたした MCNS 22 例の腎生検のうち急性尿細管壊死、間質の浮腫、間質の炎症細胞浸潤などの尿細管間質変化を認めない症例が 6 例 (27%) に認められたと報告している¹⁾。一方で、これまでの報告では急性尿細管壊死の所見を呈する症例は 60~70% とされている^{1,3,4)}。

本症例においては、尿浸透圧の上昇、FENa の低下から著明なネフローゼによる脱水状態が引き起こされ、それに加えて著明な炎症反応の上昇による低蛋白血症が循環血漿量の低下を導き、一時的な虚血をきたし、造影剤の使用が更なる病態の悪化を招き、急性腎不全を起こしたのではないかと考えられる。高齢者の場合、加齢に伴い構造的変化と機能的変化が生じ、腎血流の自動調節ができず、血圧が低くなくても AKI を引き起こすとされている⁵⁾。本症例は若年者であり加齢によるリスクはないが、胸膜炎による炎症、ネフローゼをきたす著明な低アルブミン血症による循環血漿量低下のため腎虚血に陥り、これに造影剤の影響が加わり AKI をきたしたと考えられた。リスクを伴っても診断と治療に必要な検査を行うことがあるが、それは慎重に行う必要がある。

炎症反応上昇の原因としては、胸痛を伴う滲出性胸水を呈する病態を考え、各種検査で悪性腫瘍、膠原病、他臓器に感染源を疑う所見がないことから胸膜炎と診断した。胸膜炎とネフローゼ症候群の合併報告は散見されるが、その多くは SLE や関節リウマチなどの膠原病関連疾患によるものであり⁶⁾、これまで MCNS に胸膜炎を合併した報告例は検索しえた限りない。本症例は著明なネフローゼ症候群であり、血中蛋白低下による漏出性の胸水を鑑別として考えたが、胸腔穿刺液の性状は明らかに感染を疑う滲出性であり、その鑑別に苦慮した。細菌性胸膜炎が MCNS を引き起こすという報告はなく、本症例は MCNS を発症後、著明な Alb 低下により胸水が出現し、易感染性の状態であるために感染し、胸膜炎となり、発熱、胸痛を呈したのではないかと推測される。また、易感染性の状態であったことを考えると、胸水貯留状態に細菌感染が重なり、X 線像で右

側優位の胸水を呈したのではないかと考えられる。

ネフローゼ症候群の原因が微小変化型であれば、ステロイドに反応して尿蛋白の減少や浮腫の改善を認めることが予想された。しかし、本症例は原因不明の発熱、炎症を認めており、ステロイド投与による感染症悪化のリスクも十分考えられ、そのため、抗生物質を使用しながらステロイドを使用した。ステロイドを使用する前に約 10 日間の抗生物質の使用期間があり、その間に CRP が軽度軽快した経過から、炎症の原因が細菌性胸膜炎ではないかと考えられる。胸水は性状からは細菌性が疑われる結果であったが、感染に伴う胸水と、著明なネフローゼによる胸水の両方が病態的には考えられ、ステロイド開始後の Alb の軽快とともに胸水改善を認めた。したがって、胸膜炎による炎症は抗生物質により軽快し、胸水に関してはステロイドによる MCNS の改善、Alb の上昇により軽快したのではないかと推測される。本症例は前医より抗生物質の投与がなされており、菌の同定はできていないが、抗生物質に加え、免疫グロブリン製剤を併用した。免疫グロブリン製剤には炎症局所への単球・マクロファージの遊走阻止効果があるとされており⁷⁾、状態の改善にはその効果もあったのではないかと考えられた。また、検査所見にて入院時、Alb 値に対して T-Cho 値が低い状態であったが、前医受診時では T-Cho 400mg/dL と高値であった。これは、発熱、胸痛のため食事摂取不良に加えて、炎症時のアラキドン酸カスケードにおける PGI₂ がコレステロールを分解する ACEH 活性を促進するため、それによるコレステロールの低下が認められたと考えられる。IgE の高値は既往歴にアトピー性皮膚炎があり、同疾患による影響に加え、成人の原発性ネフローゼ症候群の活動性に関連しているとの報告⁸⁾もあり、著しい上昇を示したと考えられる。本症例は最終的に血液透析を離脱でき、全身状態も改善し退院できたが、胸痛の鑑別のために造影 CT を行ったことは猛省するところである。

本来、AKI を呈したネフローゼ症候群においては、できるだけ早急に腎生検を施行し、適切な治療を行うことが必要とされている。しかし、本症例のように全身状態の悪化や血液透析を要する症例においては、確定診断が得られないままステロイド投与がなされることも少なくない。近年、ネフローゼ症候群を対象としたプロテオミクス解析が行われ、MCNS のバイオマーカーとして尿中 CD80 が注目されており、診断の一助になる可能性が示されている⁹⁾。今後、このような簡便で非侵襲的な検査により、診断が容易になることが期待される。

結 語

胸膜炎を合併し、急性腎障害を呈した若年者の微小変化型ネフローゼ症候群の 1 例を経験した。

本症例は第 42 回日本腎臓学会西部学術大会にて発表した。

利益相反自己報告：申告すべきものなし

文 献

1. Waldman M, Crew RJ, Valeri A, et al. Adult minimal-change disease : clinical characteristics, treatment, and outcomes. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007 ; 2 : 445-453.
2. Koomans HA. Pathophysiology of acute renal failure in idiopathic nephrotic syndrome. *Nephrol Dial Transplant* 2001 ; 16 : 221-224.
3. Jennette JC, Falk RJ. Adult minimal change glomerulopathy with acute renal failure. *Am J Kidney Dis* 1990 ; 16 : 432-437.
4. Smith JD, Hayslett JP. Reversible renal failure in the nephrotic syndrome. *Am J Kidney Dis* 1992 ; 19 : 201-213.
5. Anderson S, Eldadah B, Halter JB, et al. Acute kidney injury in older adults. *J Am Soc Nephrol* 2011 ; 22 : 28-38.
6. Mathlouthi A, Ben M'rad S, Merai S, et al. Massive pleural effusion in systemic lupus erythematosus : thoracoscopic and immunohistological findings. *Monaldi Arch Chest Dis* 1998 ; 53 : 34-36.
7. Kajii M, Suzuki C, Kashihara J, et al. Prevention of excessive collagen accumulation by human intravenous immunoglobulin treatment in a murine model of bleomycin-induced scleroderma. *Clin Exp Immunol* 2011 ; 163 : 235-241.
8. Tan Y, Yang D, Fan J, et al. Elevated levels of immunoglobulin E may indicate steroid resistance or relapse in adult primary nephrotic syndrome, especially in minimal change nephrotic syndrome. *J Int Med Res* 2011 ; 39 : 2307-2313.
9. Garin EH, Mu W, Arthur JM, et al. Urinary CD80 is elevated in minimal change disease but not in focal segmental glomerulosclerosis. *Kidney Int* 2010 ; 78 : 296-302.