

正常血糖，HbA1c を呈した結節性糸球体硬化症の 1 例

瀬川裕佳*¹ 八田 告*¹ 上野里紗*¹ 原 将之*²
大谷麻衣*² 榎 系*¹

A case of nodular glomerulosclerosis with normal blood sugar level and normal HbA1c level

Hiroyoshi SEGAWA *¹, Tsuguru HATTA *¹, Risa UENO *¹, Masayuki HARA *², Mai OTANI *², and Kei MAKI *¹

*¹Division of Nephrology, Department of Medicine, Omihachiman Community Medical Center, Shiga,

*²Division of Nephrology, University Hospital, Kyoto Prefectural University of Medicine, Kyoto, Japan

要 旨

糖尿病性腎症は糖尿病を基礎として発症するありふれた疾患だが、腎不全が進行するとともに血糖値が安定し、糖尿病の診断基準を満たさなくなることも多い。今回われわれは、糖尿病性腎症が疑わしい腎病理所見を呈しながら糖尿病の証拠がつかめず、診断が困難であった症例を経験した。

症例は 50 代女性。父・兄・姉に糖尿病あり。喫煙歴なし。浮腫と倦怠感のため近医を受診したところ腎不全 (sCr 3.64 mg/dL) と貧血を指摘され、同日当院に紹介された。管理不良の高血圧 (192/111 mmHg)、ネフローゼ症候群 (尿蛋白 8.4g/日、血清アルブミン値 2.7g/dL) があり、精査目的で入院した。身長 161 cm、体重 73 kg で BMI 28 kg/m²。血液検査では LDH 軽度上昇、ハプトグロビン低値、M 蛋白血症 (IgAκ)、高コレステロール血症、境界型糖代謝異常、軽度の睡眠時無呼吸症候群 (SAS) を認めたが、膠原病や血管炎を疑う所見はなかった。骨髄検査は MGUS、眼底検査では眼底出血、硬性白斑、軟性白斑、網膜浮腫を認めたが、典型的な糖尿病性網膜症の所見ではなかった。

腎生検の組織所見は結節性病変、滲出性病変を認め、糖尿病性腎症に類似する所見であった。本症例は、初診時点で血糖、HbA1c、グリコアルブミンは正常、糖負荷試験で軽度の糖代謝異常を認めるが、過去にも明らかな糖尿病を指摘されていない。糖尿病を伴わず結節性病変をきたす疾患として idiopathic nodular glomerulosclerosis (ING) が鑑別にあがるが、濃厚な糖尿病の家族歴を持ち、過去の糖尿病が否定できないため ING の確定診断には至らず、糖尿病性腎症の可能性が高いものと判断した。

糖尿病類似の結節性糸球体硬化症の鑑別に家族歴、糖代謝異常、糖尿病合併症の検索が必要であることを示す教訓的な症例であり、文献的考察を加えて報告する。

Diabetic nephropathy is a common disease based on diabetes mellitus. However, the glucose level becomes stable with the progress of renal failure, and the diabetes mellitus is sometimes masked. We experienced a case of nodular glomerulosclerosis, the etiology of which was difficult to determine. Her renal biopsy findings indicated diabetic nephropathy, but she did not appear to have diabetes mellitus.

We report a case of a woman in her 50s. She consulted a doctor for edema and general malaise. The doctor pointed out her renal insufficiency (sCr 3.64 mg/dL) and anemia, and referred her to our hospital. She was hospitalized for a detailed examination of uncontrolled hypertension (192/111 mmHg) and nephrotic syndrome. The levels of urinary protein and serum albumin were 8.4 g/day and 2.7 g/dL, respectively.

She stood 161 cm tall, and weighed 73 kg. Her BMI was 28 kg/m². A slight increase in LDH, a decrease in haptoglobin, borderline glucose metabolism abnormality, monoclonal proteinemia (IgAκ) and hypercholesterol-

emia were observed, but collagenous diseases or vasculitides were not suspected. She had mild sleep apnea syndrome (SAS). Her bone marrow was MGUS. There were soft exudate, hard exudate, fundal hemorrhage and retinal edema in her ocular fundus.

Renal biopsy revealed histological findings that were similar to diabetic nephropathy with nodular lesions and exudative lesions, but her levels of blood sugar, HbA1c, glycoalbumin were all normal. She had mild glucose intolerance, but had not been diagnosed with diabetes mellitus in the past. We suspected idiopathic nodular glomerulosclerosis (ING) as a disease with nodular lesions in the kidney without diabetes, but could not make a definitive diagnosis because she might have had diabetes mellitus in the past. We finally judged she had suffered from diabetic nephropathy because of her heavy family history of diabetes.

Family history, impaired glucose abnormality and diabetic complications should be taken into consideration in the differentiation of diabetes-like nodular glomerulosclerosis.

Jpn J Nephrol 2017 ; 59 : 619-627.

Key words : diabetic nephropathy, nodular glomerulosclerosis, diabetic nephropathy without diabetes (DNND)

はじめに

高度のネフローゼ症候群をきたす腎疾患のなかで、原発性糸球体腎炎を除けば糖尿病性腎症がかなり多くの割合を占めるが、進行した腎不全においてはその診断が容易でないことがある。臨床経過で糖尿病と診断されており、糖尿病性網膜症が証明されている患者では糖尿病性腎症の可能性が高いが、HbA1c, グリコアルブミン, OGTT だけでは糖尿病性腎症の診断に至らない例もある。HbA1c は貧血(赤血球寿命の短縮)や腎不全の影響を受けて低下しやすい。また、過去に糖尿病があったとしても、腎不全の進行によりインスリンの代謝が緩徐になり、糖尿病の所見が見られなくなる可能性もある。今回われわれは、糖尿病性腎症と思われる腎生検所見を呈するにもかかわらず、糖尿病の証明ができなかった症例を経験したので、文献的考察を加えて報告する。

症 例

患 者 : 50代, 女性

主 訴 : 全身倦怠感・浮腫

現病歴 : 高血圧で近医(産婦人科の診療所)通院中であったが、一度も検体検査を受けたことはなく、健診も受診しないまま投薬のみ続けられていた。20XX年5月末に感冒様症状があったが、その症状が消失した後も全身倦怠感が続き、浮腫が出現・増悪してきた。6月下旬かかりつけ医を受診したところ、普段は収縮期血圧(SBP)150 mmHg 台であったが、SBP 200 mmHg の高血圧を指摘された。翌日に倦怠感持続のため他院で検査を受けたところ、sCr 3 mg/dL 台の腎不全と貧血を指摘され、同日当院紹介受診した。

コントロール不良の高血圧、ネフローゼ症候群であり、初診時に眼底検査を依頼。また、精査のため初診から2日後に入院となった。

既往歴 : 高血圧

嗜好歴 : タバコなし, アルコールなし

家族歴 : 父・兄・姉に糖尿病

内服薬 : アムロジピン

初診時身体所見 : 身長 161 cm, 体重 73 kg, BMI 28 kg/m², 血圧 192/111 mmHg, 脈拍 88 回/分, 発熱・頻呼吸なし, 意識清明, 眼球・眼瞼結膜に黄疸・貧血を認めず, 扁桃腫大なし, 頸静脈怒張なし, 呼吸音清明, 心音は整で雑音・過剰心音なし, 腹部は平坦・軟, 腸雑音正常, 圧痛なし, 下腿浮腫著明

初診時検査所見 (Table 1) : Cr 3.64 mg/dL と腎不全を認めた。Hb 7.9 g/dL の貧血を認めるが、LDH の軽度上昇(312 IU/L), ハプトグロビン低値(15 mg/dL)のため、腎性貧血、溶血性貧血の両者が考えられた。ウイルス感染、血管炎、膠原病を示唆する所見は認めなかった。

尿検査では 8.4 g/日と高度の蛋白尿を認め、低アルブミン血症(2.7 g/dL), 高コレステロール血症(LDL コレステロール 191 mg/dL), 浮腫を合わせてネフローゼ症候群の状態であった。

眼底所見 : 眼底出血あり, 硬性白斑, 網膜浮腫を認めた。右眼には軟性白斑も認めた。微小血管瘤の所見は明らかではなかった。

その他, 検査所見 : OGTT では、負荷前は 117 mg/dL, 2時間値は 177 mg/dL で糖代謝異常を認めていた(Table 2)。HOMA-R は 1.16 と正常範囲だが、HOMA-β は 26.7% で、IRI のピークも 60 分後と遅延しているため、インスリン分泌能低下が疑われた。

Table 1. Laboratory findings

WBC	6,600 / μ L	Na	143 mEq/L	Adrenaline	0.03 mg/mL
RBC	281×10^4 / μ L	K	4.8 mEq/L	Noradrenaline	0.31 mg/mL
Hct	24.1%	Cl	110 mEq/L	Dopamine	0.03 mg/mL
Hb	7.9 g/dL	Ca+4-Alb	9.4 mg/dL	PRA	0.3 ng/mL/hr
Plt	23.4×10^4 / μ L	Glucose	94 mg/dL	PAC	5.6 ng/dL
GOT	29 IU/L	HbA1c	5.60%		
GPT	20 IU/L	BNP	818.2 pg/mL	Immunoelectrophoresis :	
ALP	172 IU/L	Haptoglobin	15 mg/dL	M protein (IgA κ)	positive
LDH	312 IU/L	TSH	3.219 μ IU/mL	Urinary qualitative	
CPK	779 IU/L	FT3	2.33 pg/mL	pH	1.009
T-Bil	0.2 mg/dL	FT4	1.12 ng/dL	Protein	3+
TP	5.9 mg/dL	CH50	46 U/mL	Blood	1+
Alb	2.7 g/dL	IgG	943 mg/dL	Urinary sediment	
BUN	32.3 mg/dL	IgA	482 mg/dL	RBC	1 ~ 4 /HPF
Cr	3.64 mg/dL	IgM	230 mg/dL	WBC	5 ~ 9 /HPF
CysC	3.64 mg/L	HBV-Ag	(-)	Abnormal cast	(-)
LDL-C	191 mg/dL	HCV-Ab	(-)	Urine determination	
TG	152 mg/dL	ASO	<10 IU/mL	NAG	11.2 U/L
HDL-C	50 mg/dL	ANCA	(-)	β_2 MG	35,550 μ g/L
CRP	0.06 mg/dL	ANA	<40 倍	α_1 MG	47.26 mg/L
		RF	0 U/mL	protein	8.4 g/day
		Glycoalbumin	15.10%	FDP	62 μ g/mL

Table 2. 75g OGTT findings

Time (min)	0	30	60	90	120
Blood glucose level (mg/dL)	117	160	182	181	177
IRI (μ U/mL)	4	18.6	31	21.7	17.1

簡易アプノメーターでは AHI 25.3 (閉塞型 3.3, 中枢型 0.6, 混合型 1.1, 低呼吸 20.2) と低呼吸優位ではあるが中等度の睡眠時無呼吸を認めていた。

胸腹部 CT では、胸水貯留は見られなかった。腎の長径は右 109 mm, 左 119 mm であった。副腎腫瘍を認めなかった。

免疫電気泳動にて M 蛋白 (IgA κ) が認められたが、骨髓検査では 2.4% が異形形質細胞であり、monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) であった。

腎生検所見 (Fig. 1 ~ 13) : 得られた糸球体は 22 個。そのうち 12 個は全節性硬化, 10 個は結節性硬化を示した。間質の線維化は高度に認め、尿細管萎縮, リンパ球を主体とした炎症細胞浸潤を認めた (Fig. 1)。糸球体の輸入細動脈には内膜の多層化, 内腔狭小化を認めた (Fig. 2)。比較的温存された糸球体では、巣状にメサンギウム細胞の増殖, メサンギウム基質の増加を認めた (Fig. 3)。また Fig. 4 では結

節病変を認め、Fig. 5 では、Kimmelstiel-Wilson lesion を彷彿させるような巨大な結節も認めた。メサンギウム融解を思わせるアンカーポイントの離断, 内皮下浮腫によると思われる基底膜の二重化を分節性に認めた (Fig. 6)。滲出性病変も随所に見られた (Fig. 7)。Dylon 染色は陰性であった。免疫蛍光染色 (Fig. 8) では IgA がメサンギウムで一部陽性, IgM, C3, C4, C1q, κ , λ がメサンギウム・係蹄壁に分節性に陽性であった。電子顕微鏡ではこのように広範囲に広がる dense deposit は確認できず、染色の分布も分節性であることから、硬化病変に対する非特異的染色であると考えられた。

膠原線維染色 (Fig. 9) では、結節には III 型線維と IV 型線維が混在していた。I 型線維, II 型線維の有意な染色は見られなかった。電子顕微鏡ではメサンギウム細胞・基質の増加が認められた (Fig. 10)。一部に内皮下浮腫を認め (Fig. 11)、内皮下に滲出性病変と考えられる部分も散見され、糸球体内圧上昇を示唆する所見であった (Fig. 12, 13)。

臨床経過 (Fig. 14) : 6 月下旬の入院後、ニカルジピン, カルベリチドの持続静注, 内服薬への移行により倦怠感, 浮腫は改善。最終的に体重は入院時より 8 kg 減少し, 第 21 病日に退院となった。その後、外来で直接レニン阻害薬, ACE 阻害薬, ARB, Ca 拮抗薬, β 遮断薬, 中枢性降圧薬,

Fig. 1 ~ 13. Renal biopsy findings

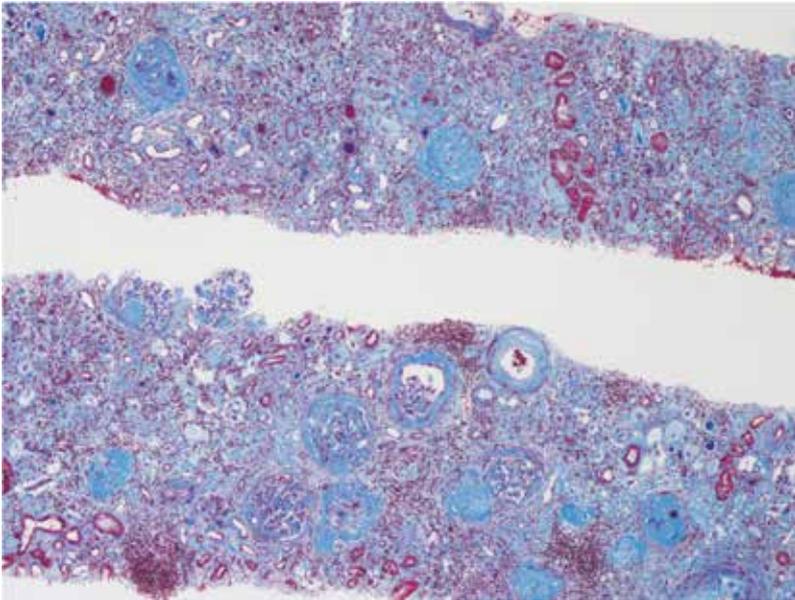


Fig. 1. Marked interstitial fibrosis, tubular atrophy, and infiltration of inflammatory cells (MT staining, ×40)

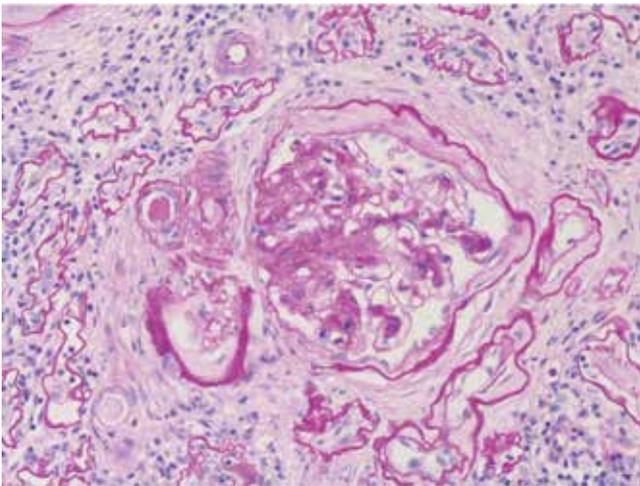


Fig. 2. Glomerulus with multi-stratified arterioles (PAS staining, ×200)

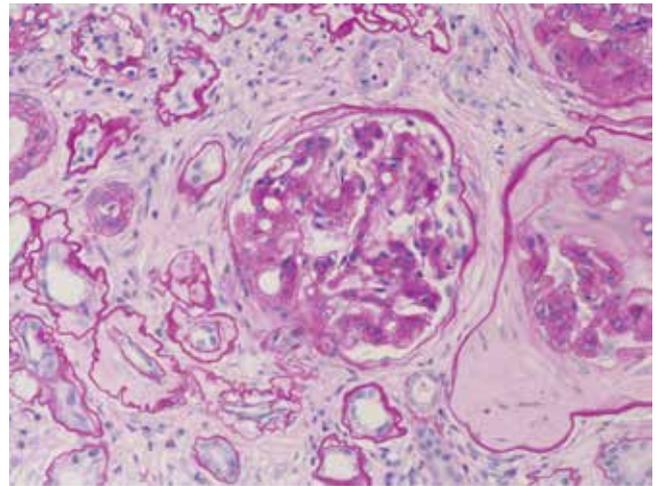


Fig. 3. Glomerulus with proliferation of mesangial cells and increase in matrix (PAS staining, ×200)

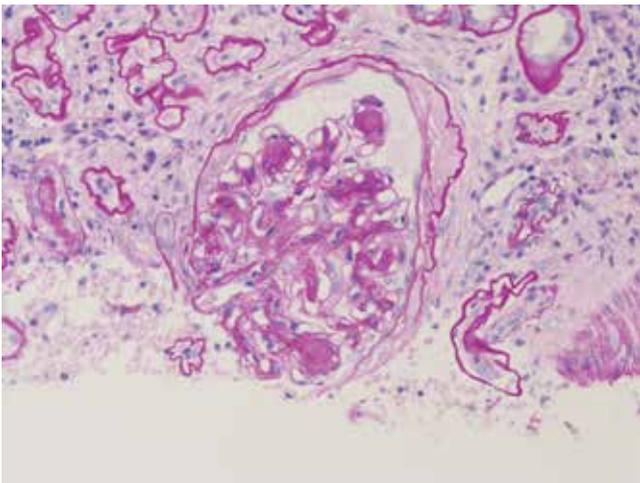


Fig. 4. Glomerulus with nodular lesions (PAS staining, ×200)

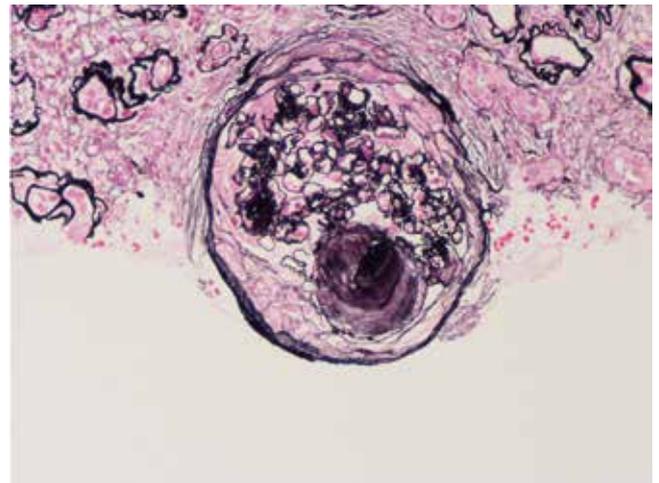


Fig. 5. Glomerulus with a large nodule (PAM staining, ×200)

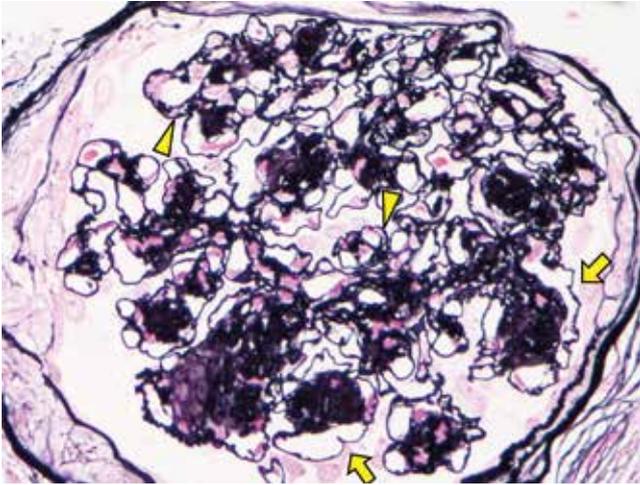


Fig. 6. Detachment of the anchor point (arrows) and doubling of the basement membrane (arrow heads) (PAM staining, $\times 400$)

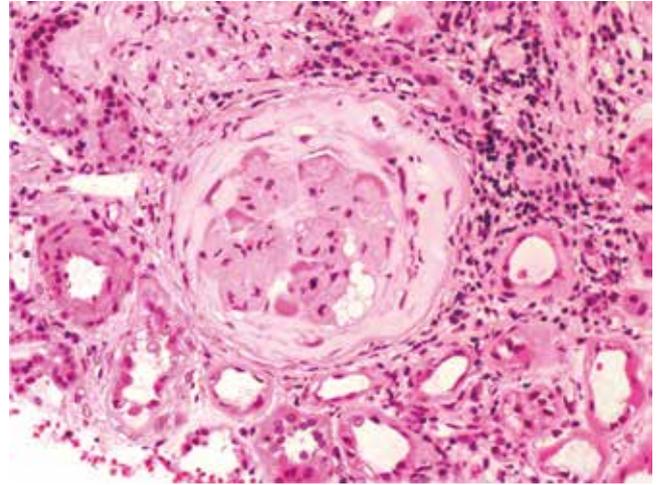


Fig. 7. Glomerulus with exudative lesions (fibrin caps) (HE staining, $\times 200$)

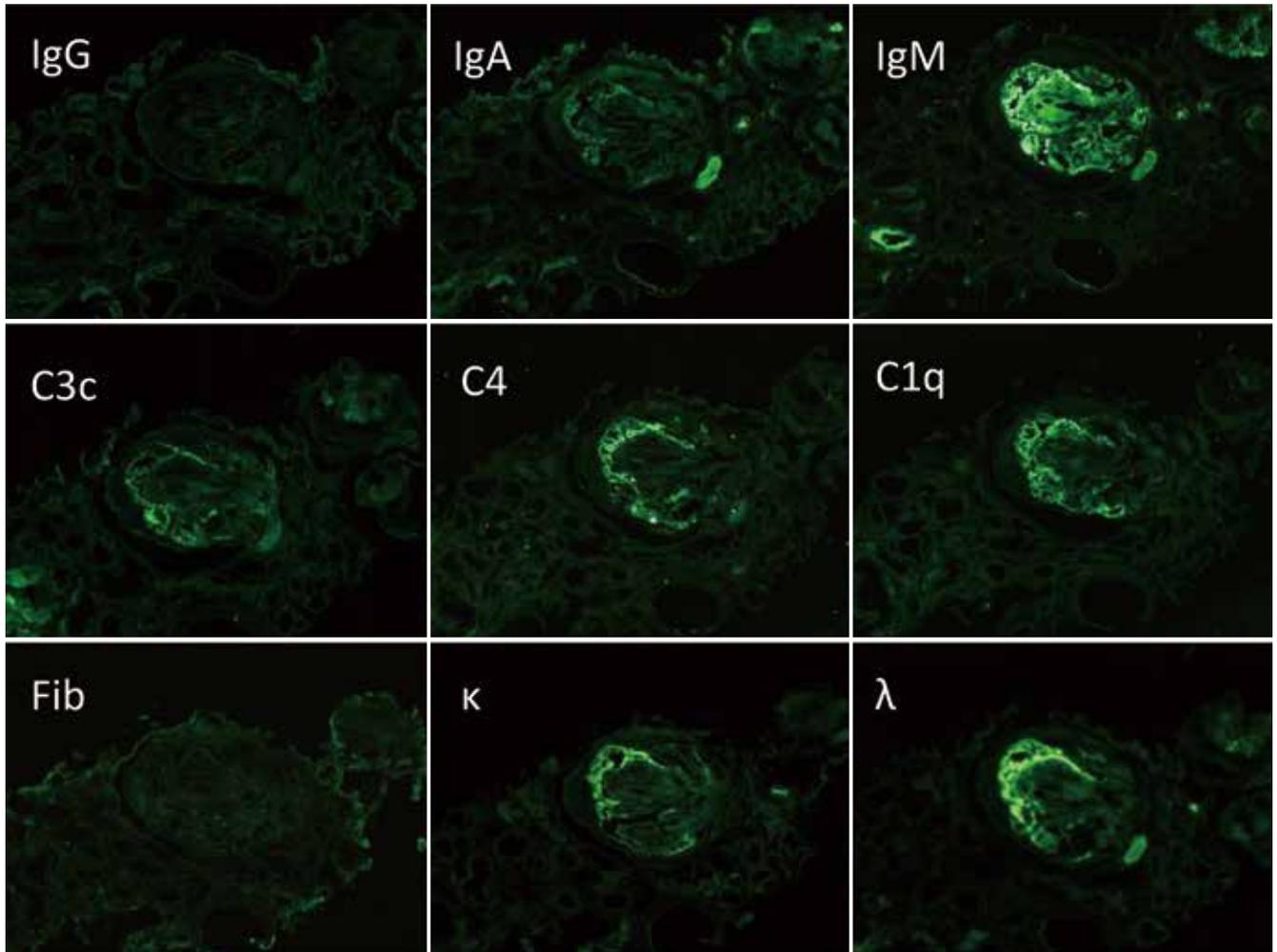


Fig. 8. Immunofluorescence with IgA-positive staining in the mesangium, and IgM, C3, C4, C1q, κ , λ -positive staining in the mesangium and glomerular basement membrane

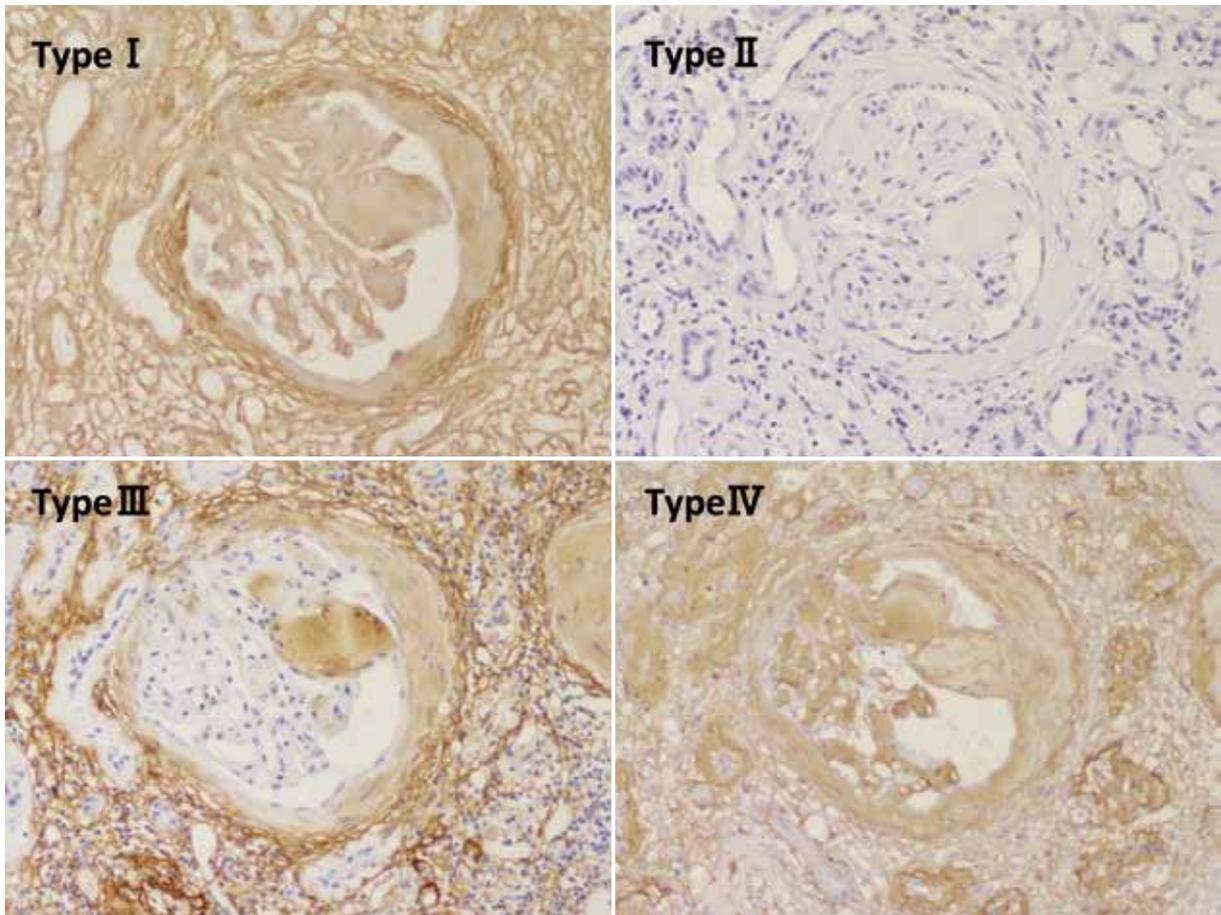


Fig. 9. Glomerulus with positive staining for collagen type III and type IV in the nodular lesions (collagen staining, $\times 200$)

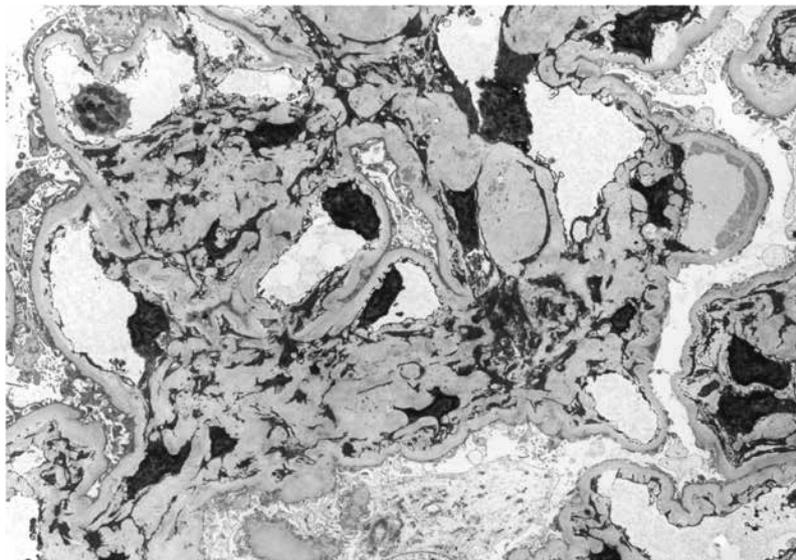


Fig. 10. Electron microscope findings: proliferation of mesangial cells and increase of mesangial matrix

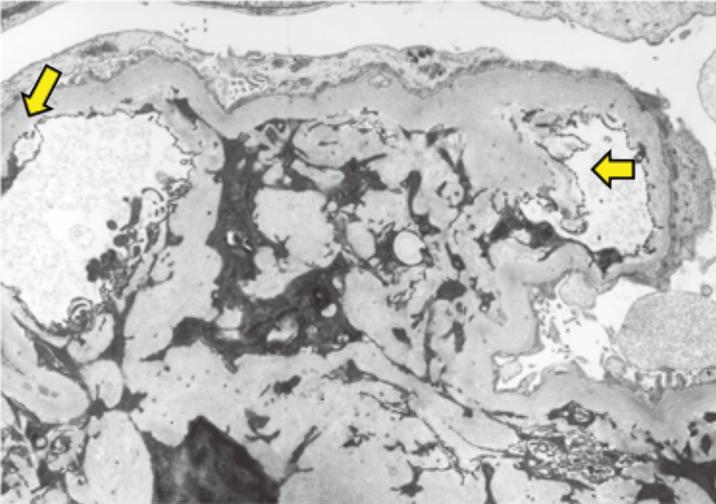


Fig. 11. Electron microscope findings: subendothelial edematous lesions (arrows)

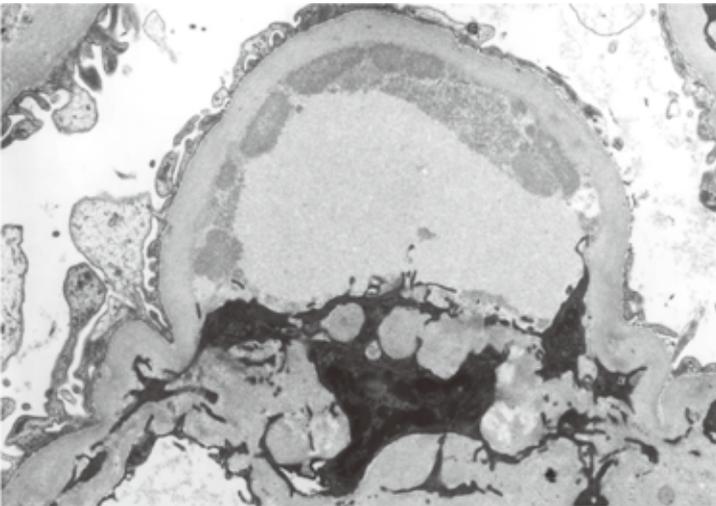


Fig. 12. Electron microscope findings: a subendothelial exudative lesion

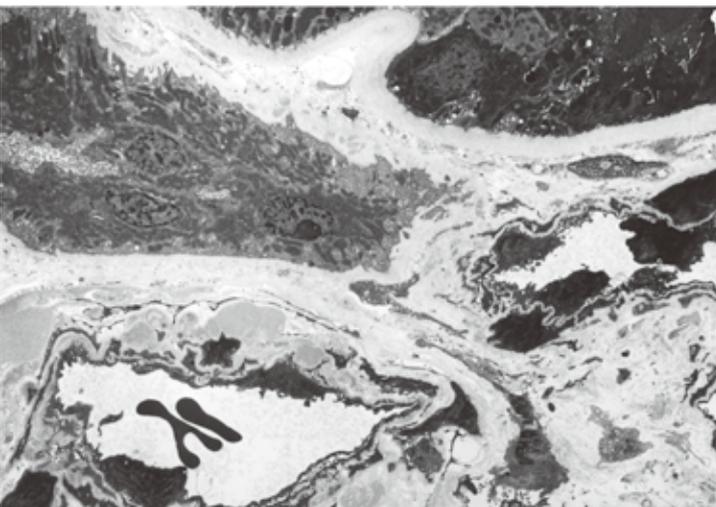


Fig. 13. Electron microscope findings: exudative lesion in an arteriole

スタチンによる加療を継続したが、血圧のコントロールは不良で尿蛋白も減少せず、4~12 g/日で推移した。

11月中旬には下腿浮腫も著明に悪化し、11月下旬に体液コントロール不良のため血液透析導入とした。

考 察

本症例は長期間経過がわからず、腎不全、ネフローゼ症候群をきたしていた。初診時の印象として、悪性腎硬化症が疑われたが、腎硬化症にしては尿蛋白が多いことから、腎生検による診断を要した。初診時の血液検査ではM蛋白(IgAk)陽性であり、骨髄腫腎、アミロイドーシス、軽鎖沈着症、軽鎖重鎖沈着症を疑った。

腎生検の糸球体所見は結節性病変、滲出性病変を特徴としていた。結節性病変を呈する疾患として、前述の軽鎖沈着症、軽鎖重鎖沈着症、アミロイドーシスのほか、immunotactoid glomerulopathy、膜性増殖性糸球体腎炎、フィブロンネクチン腎症、collagenofibrotic glomerulopathy、糖尿病性腎症、INGが鑑別にあがった。しかし、Dylon染色ではアミロイド陰性であり、蛍光免疫染色と電子顕微鏡で免疫複合体、細線維の沈着は否定されたため、結果的に糖尿病性腎症と idiopathic nodular glomerulosclerosis (ING)が残った。

両者の鑑別は非常に困難であった。主な相違点をTable 3に示す。糖尿病性腎症は糖尿病を背景とし、他の糖尿病性合併症(特に糖尿病性網膜症)を合併していることが多い。INGは糖尿病を伴わず、腎生検で結節性病変をきたす疾患で、喫煙や高血圧との関連が深い¹⁾。

まず、本症例は受診時点で随時血糖、HbA1c、OGTTでも糖尿病型を示さなかったが、医療機関を受診していたにもかかわらず一度も検体検査が行われておらず、過去の糖尿病歴は不明であった。貧血を伴っている例、腎機能が悪化した例ではHbA1cが低値を示すことがあるため、腎不全でも比較的信頼できる指標であるグリコアルブミンも後に測定したが、基準値内に収まっていた。

また、糖尿病性網膜症の有無も検討した。眼底検査では眼底出血に加え、軟性白斑、網膜浮腫と

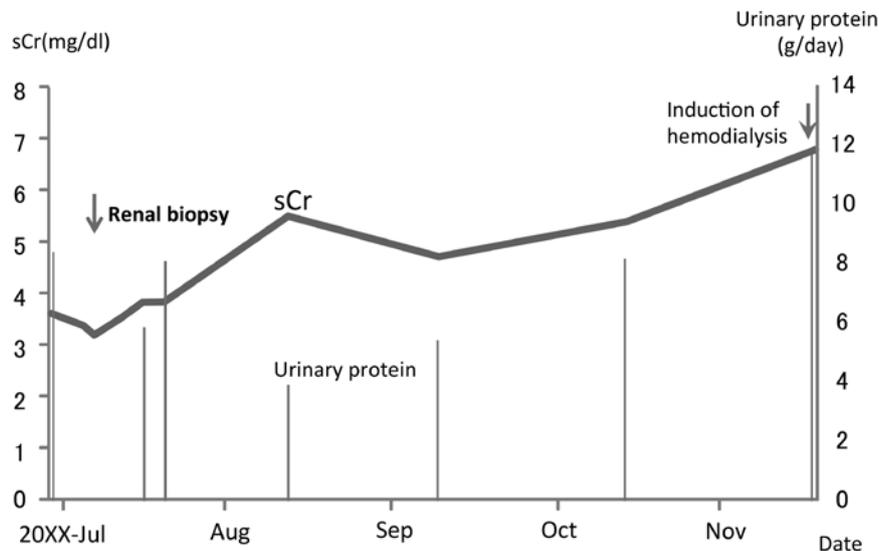


Fig. 14. Clinical course

Table 3. Difference between DM nephropathy and idiopathic nodular glomerulosclerosis

	DM nephropathy	Idiopathic nodular glomerulosclerosis
Main causes	Diabetes mellitus	Smoking Hypertension Obesity
Fundus oculi abnormalities	Found in many cases	Unnecessary
Renal biopsy findings	Non-isometric nodules	Isometric nodules
Type III collagen	Found only under Bowman's capsule	Still unreported
Urinary FDP	Markedly high	Still unreported

いった網膜病変を認めたが、糖尿病に特異的な微小血管瘤の所見は明らかではなかった。さらに、初診時には網膜浮腫が強かったが、降圧により速やかに改善を認めている。糖尿病性網膜症は明らかではなく、高血圧性の変化が主体の眼底所見であった。

糖尿病の証拠が得られなかったことから、われわれは当初本症例を ING と考え、神経障害の客観的評価は行わなかった。

病理学的には、糖尿病性腎症、ING の両者とも結節性病変を形成するが、ING では結節の大きさが比較的揃っているのに対し、糖尿病性腎症では不揃いだとされている²⁾。本症例の結節の大きさは大小不同で糖尿病性腎症の特徴に近いが、客観的な指標としては不十分と言わざるを得ない。今回は試薬の都合で I～IV 型のみとなったが、結節に沈着した膠原線維についても検討した。びまん性のメサンギウ

ム増加をきたしている領域には IV 型線維が多く、また Bowman 囊下の滲出性病変には III 型線維が見られた。結節性病変には広く IV 型線維が存在し、一部に III 型線維が混在していた。糖尿病性腎症の結節に存在する膠原線維は基本的に IV 型線維だが、進行期のびまん性硬化病変には III 型線維と IV 型線維が混在するとの報告がある³⁾。本症例の糸球体において III 型線維が分布する結節はかなり大型化しており、びまん性硬化に至る過程を見ているものと考えられるため、糖尿病性腎症に矛盾しない。しかし、特異的なものは確認されておらず、糖尿病性腎症と断定することはできない。このように、病理学的にも糖尿病性腎症と ING を明確に区別することは困難であった。

尿中 FDP にも注目した。糖尿病性腎症、なかでもびまん性糸球体病変を呈するものでは尿中 FDP 値が著明に上昇するといわれている^{4,5)}。ING と尿中 FDP の関連を述べた

報告はまだみられないが、本症例の尿中 FDP 高値は糖尿病性腎症であったとすると辻褃が合う。現時点では推測の域を越えないが、ING における尿中 FDP に一定の見解が得られれば鑑別診断に有用となる可能性があり、今後の課題としたい。

最近では diabetic nephropathy without diabetes (DNND) という概念も広まっており、2015 年の López-Revuelta らによる review では、喫煙以外にも糖代謝異常、肥満、高血圧が DNND のリスクとしてあげられている⁶⁾。糖代謝異常はインスリンのシグナル異常から糸球体上皮細胞のアポトーシスをきたし、腎病変を形成すると考えられており、糖代謝異常を伴う DNND は糖尿病性腎症と同様の病態と考えることができる^{6,7)}。1999 年に Herzenberg により報告された ING の review においても、糖代謝異常や糖尿病性網膜症を有する患者の結節性糸球体硬化症は糖尿病性腎症と同様の病態であると捉えられており、病態として糖尿病性腎症と差別化される ING は、糖尿病だけでなく糖代謝異常さえ否定できるものでなければならないようである⁸⁾。

本症例には濃厚な家族歴があり、元来、糖代謝異常のリスクは非常に高い⁹⁾。それに加えて入院中の OGTT にてインスリン分泌能低下を認めていたことから、比較的長期にわたって糖代謝異常を有していた可能性がある。過去に糖尿病の域に達していたか否かにかかわらず来院時点では DNND であり、糖代謝異常を伴っている点で病態としては ING よりも糖尿病性腎症といえるだろう。

われわれは最終的にこの症例を糖尿病性腎症の可能性が高い結節性糸球体硬化症と捉え、「糖尿病性腎症と ING の鑑別においては、HbA1c や空腹時血糖だけでなく、糖尿病の家族歴、糖代謝異常、糖尿病合併症などを併せて総合的に判断する必要がある」という教訓を得た。

本症例は溶血性貧血を伴っていたが、自己免疫性、薬剤性、悪性腫瘍、感染はいずれも否定的であり、入院当初は悪性高血圧による血管内溶血と考えていた。悪性高血圧症において破碎赤血球が生じる機序としては血管内皮障害とフィブリノイド壊死が想定されている¹⁰⁾。本症例において、フィブリノイド壊死には至っていないものの、動脈は線維性に肥厚して内腔の狭小化をきたしており、糸球体の滲出性病変からも血管内皮は高度に障害されていると考えられる。以上のことから、本症例の溶血性貧血は血管内皮障害による血管内溶血と考えている。

本症例のように健診やかかりつけ医での検査履歴が入手できない症例は稀であろうが、過去の糖尿病歴が不明な症例で糖尿病類似の結節性糸球体硬化症をみた際には、家族

歴、糖代謝異常の有無を評価し、糖尿病合併症の検索を怠らないことが肝要である。

結 語

糖尿病性腎症と ING の鑑別は困難を極める。過去の病歴が不明な糖尿病性腎症類似の結節性糸球体硬化症をみた場合には、糖代謝異常、糖尿病合併症の評価が必要である。

謝 辞

本症例は、第 56 回重松カンファレンスで報告した。

信州大学名誉教授・重松秀一先生、東京慈恵会医科大学病院病理部・山口裕先生、名古屋第二赤十字病院第二内科・両角國男先生はじめ、多数の先生方にご助言をいただきました。この場を借りて御礼申し上げます。

利益相反自己申告：申告すべきものなし

文 献

- Nasr SH, D'Agati VD. Nodular glomerulosclerosis in the nondiabetic smoker. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18: 2032-2036.
- Baradhi KM, Gary Abuelo J, Stillman IE. The case : diabetic nephropathy in a nondiabetic smoker? *Kidney Int* 2012; 82: 1141-1142.
- Razzaque MS, Koji T, Taguchi T, Harada T, Nakane PK. *In situ* localization of type III and type IV collagen-expressing cells in human diabetic nephropathy. *J Pathol* 1994; 174: 131-138.
- Kaizu K, Ito Y, Uriu K, Eto S. Clinical significance of urinary fibrin/fibrinogen degradation products (FDP) as measured by latex photometric immunoassay in renal diseases. *Jpn J Nephrol* 1993; 35: 29-34.
- 久保木幸司. 糖尿病性腎症における尿 Fibronectin Degradation Products の臨床的意義に関する研究. *糖尿病* 1988; 31: 457-462.
- López-Revuelta K, Abreu AA, Gerrero-Márquez C, Stanescu RI, Marín MI, Fernández EP. Diabetic nephropathy without diabetes. *J Clin Med* 2015; 4: 1403-1427.
- Filippone EJ, Gupta A, Farber JL. Normoglycemic diabetic nephropathy : the role of insulin resistance. *Case Rep Nephrol Urol* 2014; 4: 137-143.
- Herzenberg AM, Holden JK, Singh S, Magil AB. Idiopathic nodular glomerulosclerosis. *Am J Kidney Dis* 1999; 34: 560-564.
- 本田まり, 河中正裕. 糖尿病の家族歴と耐糖能異常, 肥満との関連. *糖尿病* 2011; 54: 503-507.
- Khanna A, McCullough PA. Malignant hypertension presenting as hemolysis, thrombocytopenia, and renal failure. *Rev Cardiovasc Med* 2003; 4: 255-259.