

高齢発症の Collagenofibrotic Glomerulopathy により ネフローゼ症候群をきたした 1 例

朝田啓明 柴田克晃 清水里佐子 越川佳樹
志貴知彦 宮地博子

A case of nephrotic syndrome caused by elderly-onset collagenofibrotic glomerulopathy

Hiroaki ASADA, Katsuaki SHIBATA, Risako SHIMIZU, Yoshiki KOSHIKAWA, Tomohiko SHIKI, and Hiroko MIYACHI

Okazaki City Hospital, Aichi, Japan

要 旨

腎生検にて診断しえた高齢発症の collagenofibrotic glomerulopathy (CFG) の 1 例を経験した。症例は 76 歳、女性。20XX-6 年 1 月の健康診断で初めて蛋白尿(+)を指摘された。翌年 1 月の健康診断で再び蛋白尿(+)を指摘されるも近医の再検では陰性であった。しかし、同年 6 月の検査で再度蛋白尿(+)が出現したため当院に紹介となった。初診時の採血および尿検査では、蛋白尿(+), 尿蛋白/Cr 比(U-TP/Cr)0.67 g/gCr, 血清 Cr(sCr) 0.6 mg/dL と蛋白尿を認め、腎生検を勧められたが拒否していた。そのため、半年ごとに経過観察をしていたところ、20XX-3 年 10 月頃から蛋白尿が 1 g/gCr を超えるようになり、20XX-1 年 11 月には蛋白尿が 5 g/gCr とさらに増加しネフローゼレベルになったため、20XX 年 2 月に腎生検目的にて入院となった。入院第 2 病日に腎生検を施行し光学顕微鏡所見では CFG を疑う所見を認めたため、III型コラーゲン染色を行い内皮下腔に陽性所見を認めた。また、電子顕微鏡にてもメサンギウムから内皮下への膠原線維の沈着を認め、CFG と診断した。

治療は抗蛋白尿効果を目的とした降圧薬を用いていたが、経過中ネフローゼ症候群を発症し下腿浮腫が出現したため、フロセミドを追加投与した。しかし、体液管理困難が継続したためトルバプタンをさらに追加投与したところ、下腿の浮腫も軽減し体液管理は可能となった。

CFG は遺伝性の疾患と報告されているが、わが国においては孤発例も多く、遺伝的要因のみではなく地理的な要因、人種的差異の影響も論じられている。また、経過中にネフローゼ症候群を呈する症例も多く、10 年腎生存率は 49%程度と報告されている。本例も当初は軽微な蛋白尿であったが、数年の経過で蛋白尿が増加し、最終的にはネフローゼ症候群を呈し腎機能の低下も認めた。

また本疾患では、血清ヒアルロン酸や血清中の procollagen type III peptide(P3HP)高値が報告されており specific diagnostic marker となりうることも報告されているが、血清ヒアルロン酸や P3HP が上昇する原因も不明であり、有効な治療法も明確ではない。

今回、高齢発症の CFG を経験したため、文献的考察を加え、病態について検討をしたため報告する。

Collagenofibrotic glomerulopathy (CFG), an extremely rare glomerular disease, was first reported in 1979 as a new disease entity by Arakawa et al. It was characterized by type III collagen fiber deposits in the subendothelial space and mesangial matrix of the glomerulus. The most common clinical presentation is proteinuria with or without associated nephrotic syndrome, and approximately 49% of cases progress to end-stage renal disease. Only a few cases have been reported in Europe, South America, and North America in the past decade, indicating its low incidence worldwide. Noticeably, this disease was predominantly found in Japan and much less frequently in

China. Elevated levels of procollagen type III peptide and hyaluronan were detected in the patient's serum. However the specific mechanism of this disease is unknown.

We report a case of CFG in a 76-year-old woman. She consulted a doctor for proteinuria and was admitted for a detailed examination due to massive proteinuria. Histological analysis of a renal biopsy sample revealed that moderate to severe expansion of the mesangial area and thickened capillary walls. Electron microscopic examination showed that the space between the capillary wall and subendothelium was significantly widened and filled with fibers, which were curvilinear and with disorganized arrangement, suggestive of collagen fibers. No specific treatment was described. Supportive measures included control of hypertension and diuretics to relieve edema. We used diuretics and hypotensive drug. However, this strategy did not control the increase in body fluid levels. Therefore, we included tolvaptan in the regimen, which did control the body fluid.

Jpn J Nephrol 2019 ; 61 : 44-50.

Key words : collagenofibrotic glomerulopathy, tolvaptan, type III collagen, procollagen type III peptide, hyaluronan

緒 言

Collagenofibrotic glomerulopathy (CFG) は、III型コラーゲンが糸球体内に沈着するわが国より報告された疾患である¹⁾。類似した病変として nail-patella-syndrome でも見られるが、本症の場合、爪、膝蓋骨、肘関節、腸骨などには異常は見られない。その病態は、半数以上の症例にネフローゼ症候群を呈するとされており、ネフローゼ症候群を呈した症例はステロイドなど治療に抵抗性で、末期腎不全に進展することが多い疾患と考えられている。

CFG は遺伝性を呈し常染色体劣性遺伝と考えられている^{2,3)}。発症年齢は若年者から高齢者まで幅広く分布しており、10年腎生存率は49%程度と報告されている⁴⁾。

今回われわれは、腎生検にて診断しえた高齢者発症のCFGがネフローゼ症候群を発症し、体液管理目的にトルバプタンを使用した症例を経験したため、文献的考察を加え報告する。

症 例

患 者 : 76歳, 女性

主 訴 : 蛋白尿の精査

現病歴 : 20XX-6年1月の健康診断で初めて蛋白尿(+)を指摘されるも栄養指導後に蛋白尿は消失した。20XX-5年1月の健康診断で再び蛋白尿(+)を指摘されたが近医の再検では陰性であった。しかし、同年6月の検査で蛋白尿(+)が出現したため同月当院に紹介となった。

初診時の採血および尿検査では、蛋白尿(+), 尿蛋白/Cr比(U-TP/Cr)0.67 g/gCr, 血尿(-), 血清Cr (sCr)0.6 mg/dLと蛋白尿を認めていたため、腎生検を勧められていたが拒否していた。すでに近医にてアムロジピンベシル酸塩、オル

メサルタンメドキシソミルが処方されており、同剤による保存的治療を継続とし、当院では半年ごとに定期的に経過観察をしていた。初診時から約1年半の期間は蛋白尿1 g/gCr前後で経過していた。しかし、20XX-3年10月頃から蛋白尿が1 g/gCrを超えるようになった。その後も受診のたびに腎生検を勧めていたが、いずれの機会も拒否されていた。20XX-1年11月の受診時には、蛋白尿が5 g/gCrとネフローゼレベルを超えるようになり、sCrも0.77 mg/dLと悪化傾向となった。腎生検について説明を行ったところ同意を得たため、20XX年2月に腎生検目的にて入院となった。

既往歴 : 高血圧(53歳より)

家族歴 : 特記すべき事項なし

嗜好歴 : アルコール(-) 喫煙歴(-)

内服薬 : アムロジピンベシル酸塩 10 mg/日, オルメサルタンメドキシソミル 20 mg/日

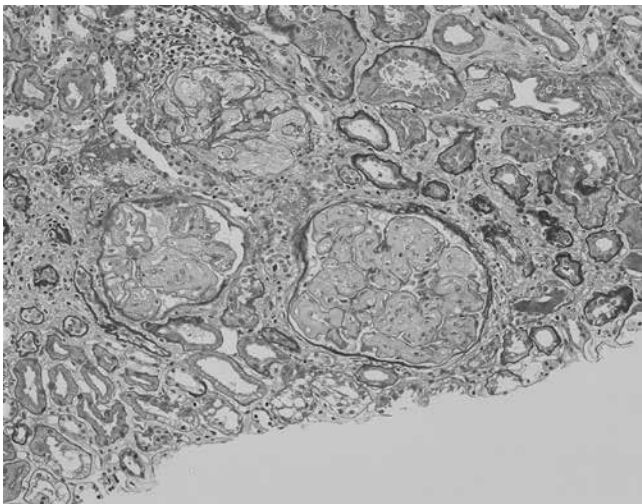
入院時現症 : 身長 158 cm, 体重 58.6 kg, 体温 36.2 °C, 血圧 147/91 mmHg, 脈拍 85 拍/分・整, 意識清明, 眼球・眼瞼結膜に黄疸・貧血を認めず, 扁桃腫大なし, リンパ節腫脹なし, 呼吸音清明, 心音整で雑音なし, 腹部平坦・軟, 腸雑音正常, 圧痛なし, 下腿浮腫なし

入院時検査所見 : Table に結果を示す。総蛋白 6.4 g/dL, 血清アルブミンは 3.2 g/dL と軽度アルブミンの低下を認めた。BUN 22 mg/dL, sCr 0.77 mg/dL, eGFR 55.5 mL/分/1.73 m² と CKD ステージ 3a の腎機能障害を認めていた。尿酸も 7.0 mg/dL と高値を呈していた。免疫電気泳動では異常な蛋白の検出を認めなかった。抗核抗体は陰性で低補体も認めなかった。RF は 240 IU/mL と高値を呈していた。尿検査では血尿は認めず、蛋白定量では 5.1 g/gCr であった。

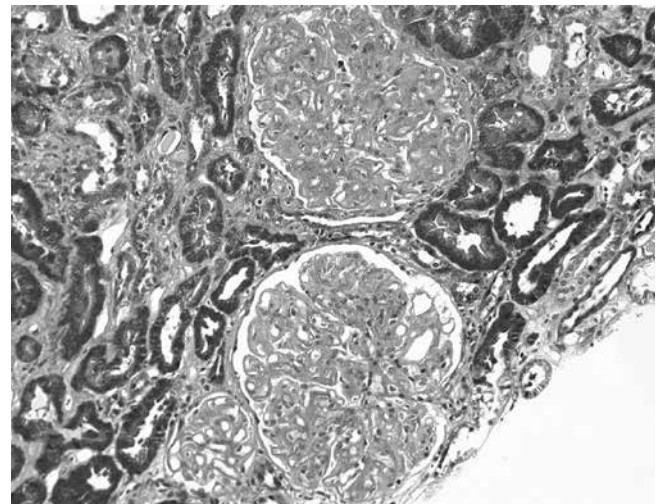
腎生検所見 : 糸球体は全部で 60 個採取できた。うち 10 個に全節性硬化を認めたが半月体形成はなかった。糸球体ではメサングウム領域は拡大するも細胞の増加はなかった

Table. Laboratory findings on admission

Hematology		Urine sediment			
WBC	9,600/ μ L	RBC	<1/HPF	UA	7.0 mg/dL
Neutro	50.3%	WBC	10~19/HPF	TC	194 mg/dL
Eosino	6.6%	Granular casts	1~4/WF	LDL	116 mg/dL
Mono	9.0%	Fatty casts	1~4/WF	CRP	0.1 mg/dL
Baso	0.3%	Epithelial cast	1~4/WF	HbA1c	6.0%
Lym	33.8%	Other casts	(+)	IgG	802 mg/dL
RBC	$441 \times 10^4 / \mu$ L	TP	6.4 g/dL	IgA	98 mg/dL
Hb	13.0 g/dL	Alb	3.2 g/dL	IgM	96 mg/dL
Hct	39.7%	AST	29 U/L	CH50	68.6 U/mL
Plt	$27.3 \times 10^4 / \mu$ L	ALT	26 U/L	C3	125 mg/dL
		LDH	228 U/L	C4	31 mg/dL
		Na	140 mmol/L	RF	240 IU/mL
		K	4.5 mmol/L	ApoE	4.6 mg/dL
		Cl	105 mmol/L	Ig · L- κ/λ	1.65
		Ca	10 mg/dL	ANA	<40
		P	4.5 mg/dL	Immunoelectrophoresis	M-protein (-)
		BUN	22 mg/dL	Urinary-Bence Jones protein	(-)
		Cr	0.77 mg/dL	Hyaluronan	184,000 ng/mL
		eGFR	55.5 mL/min/1.73 m ²	P III P	401 U/mL

**Fig. 1. Light micrograph (PAS stain, ×200)**

Lobular patterns with markedly increased mesangial matrix were observed in glomeruli.

**Fig. 2. Light micrograph (Masson-Trichrome stain, ×200)**

Diffuse thickening of the glomerular capillary walls. Mesangial area had moderate to severe expansion.

(Fig. 1, 2)。また、すべての糸球体で内皮下への細線維の沈着により基底膜の二重化を認めたが、上皮化の deposit は明らかでなかった。間質の線維化は 10~20% 程度で、血管病変は長期の高血圧歴が影響したと考えられる細動脈の硝子様変性を認めた。Congo red 染色は陰性であった。コラーゲンの沈着を疑い株式会社協同病理にてⅢ型コラーゲンの免

疫染色を行ったところ、係蹄内皮下腔を中心に陽性所見を認めた (Fig. 3a, b)。免疫蛍光所見はすべて陰性であった。

電子顕微鏡では、細線維がメサンギウム領域から内皮下腔にかけて広範に沈着しており、内腔の狭小化やメサンギウム領域の拡大が見られた。また、細線維は周期性を持ち束状の集まりをなし spiraled collagen の構造をとっていた

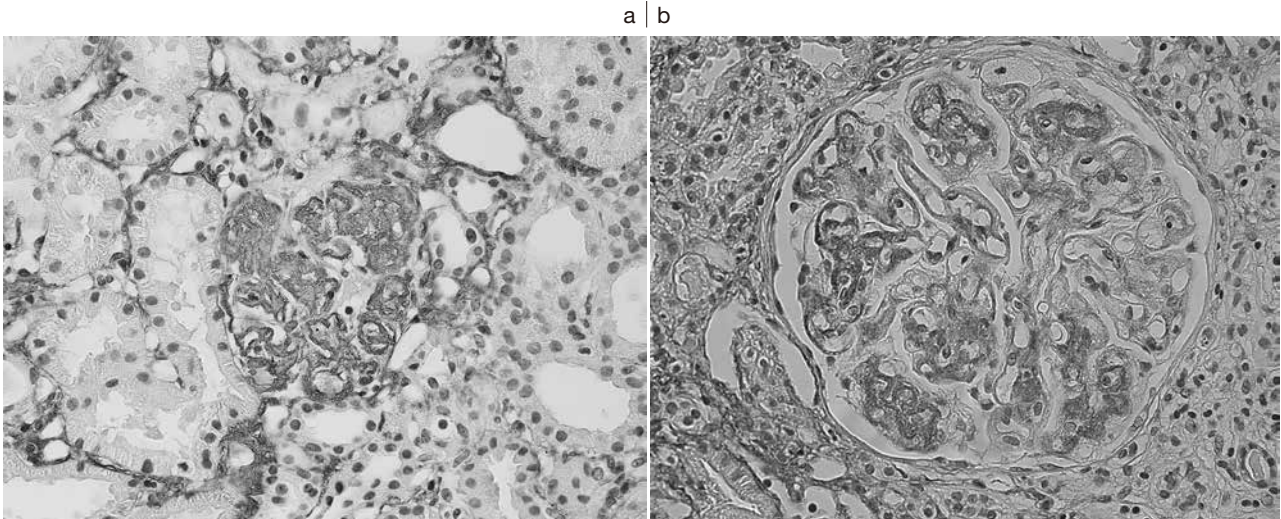


Fig. 3. Immunohistological labeling of type III collagen stain (a : $\times 200$, b : $\times 400$)
Diffusely positive in expanded mesangial matrix and subendothelial area

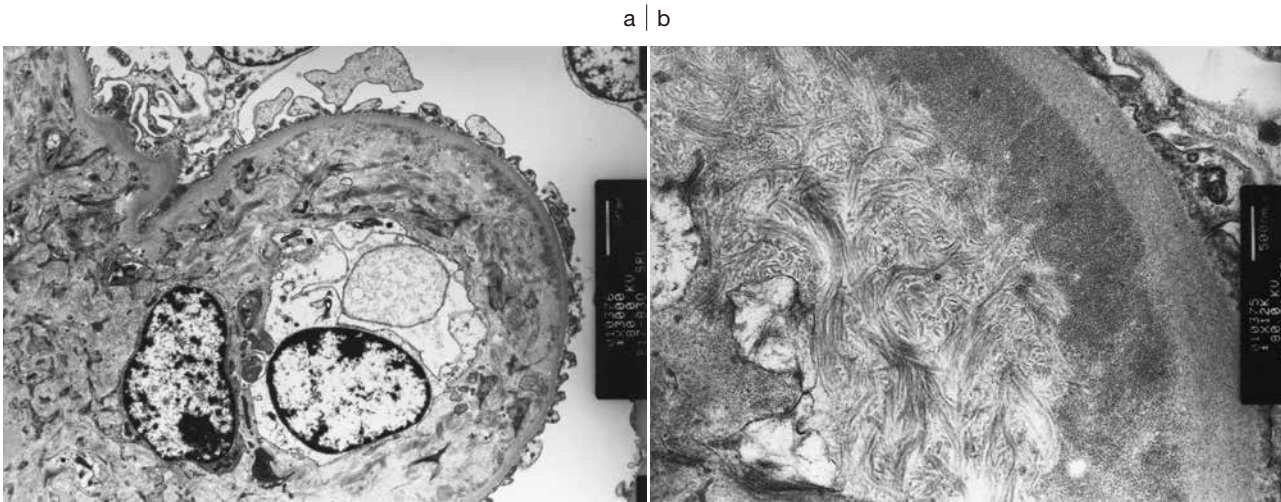


Fig. 4. Electron micrograph (a : $\times 3,000$, b : $\times 10,000$)

- a : Accumulation fibrillar can be seen in the mesangial and subendothelial area. Curved and frayed fibers with periodicity were observed forming irregularly arranged bundles.
- b : Accumulation fibrillar can be seen in the subendothelial area. Curved and frayed fibers with periodicity were observed forming irregularly arranged bundles.

(Fig. 4a,b)。以上の所見より、持続する蛋白尿の原疾患はCFGであると診断した。

臨床経過(Fig. 5)：入院翌日腎生検を施行した。腎生検結果よりCFGが疑われ、更なる追加染色などを提出し、その後の電子顕微鏡結果などと併せてCFGと診断した。治療に関しては、入院後の血圧は130 mmHg前後で安定しており、蓄尿蛋白尿も2~3 g/日であったため現在使用中の降圧薬を継続し退院とした。その後も外来での蛋白尿は2g/gCr

前後であったが、11月受診時には血清アルブミン2.7 g/dL、U-TP/Cr 6.75 g/gCrとネフローゼ症候群を呈するようになり、体重増加、下腿の浮腫も認めため、フロセミド40 mgを投与した。しかし下腿浮腫の改善不良もありトルバプタン7.5 mgを追加投与したところ、体重も減少し下腿の浮腫も改善したため同薬剤を継続している。腎機能に関してはsCr 0.77 mg/dL、eGFR 55.5 mL/分/1.73 m²と安定して推移はしているものの、初診時からの経過では腎機能の低下を認

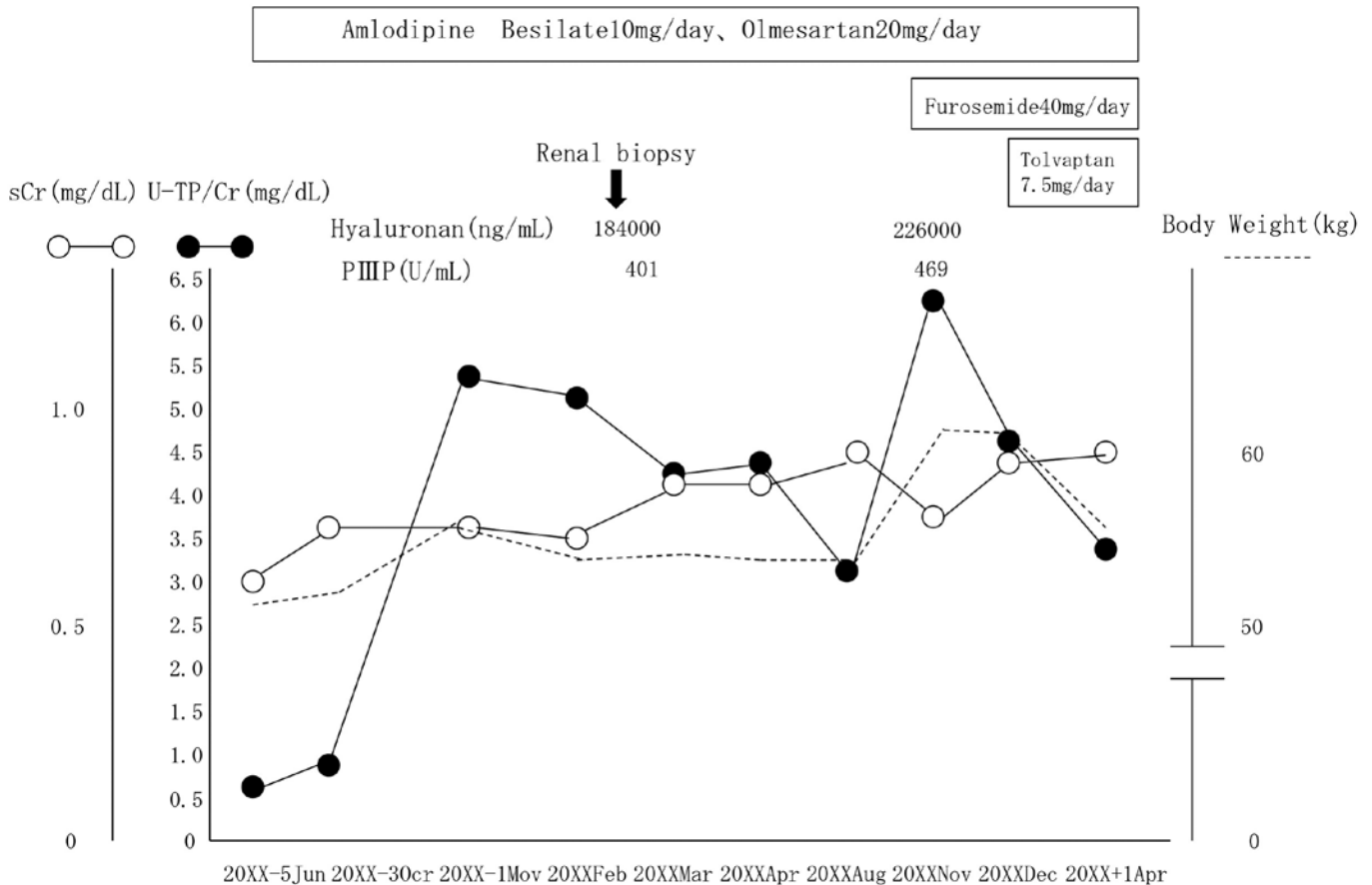


Fig. 5. Clinical course

めている。また、CFGを疑ったため血清ヒアルロン酸および血清を測定したところ、入院時の採血ではそれぞれ184,000 ng/mL、401 U/mLと異常高値を呈していた。経過中ネフローゼ症候群を呈するようになってからは、血清ヒアルロン酸およびPIIIPは、226,000 ng/mL、469 U/mLと更なる上昇を認めた。本疾患は末期腎不全へ進展する症例も多いことから、今後の腎機能の推移に注意しながら経過観察中である。

考 察

CFGは1979年にわが国から報告された疾患で、1995年に改正された糸球体疾患のWHO分類に記載された⁵⁾ことにより、新たな糸球体疾患として認識され、以後わが国を中心に、現在まで海外も含め100例前後の報告がなされている希少疾患である。病因は明らかになってはいないが、先天的なコラーゲン代謝異常が想定されている。糸球体に沈着する線維はIII型コラーゲンであり⁶⁾、III型コラーゲン

の遺伝子は第2染色体のq24.3-q31に局在し、3つの $\alpha 1$ 鎖により構成される⁷⁾。遺伝形式に関しては、以前より同胞での発症が確認されており常染色体劣性遺伝と考えられていたが、本疾患に相当する組織像とPIIIPの上昇を示す家系が発見され、その検討結果より常染色体劣性遺伝であると報告されている⁸⁾。しかし、わが国からの報告例は孤発例が多いことから推察するに、遺伝的要因のみではなく、地理的な要因、人種的差異の影響も論じられている。本症例においても家族歴に関しては詳細に検討したが、腎疾患を認める家族歴はなかったため孤発例と考えられた。また病態については、半数以上の症例にネフローゼ症候群を発症し、ネフローゼ症候群を呈した症例はステロイドなどの治療には抵抗性で、末期腎不全に進展することが多い疾患と考えられ、既報では10年腎生存率49%程度と報告されている⁴⁾。腎外病変としては、本疾患患者の肝臓、脾臓をはじめとした全身臓器に糸球体と同様のIII型コラーゲンの沈着を認めており^{9,10)}、全身性疾患である可能性も推察されている。III型コラーゲンが糸球体に蓄積する機序につい

ては、インターロイキン-4を介するメサングウム細胞の活性化などが一因として考えられているものの、明確なメカニズムは不明である。

近年の検討でCFGにおいては、血中ヒアルロン酸が正常より2桁以上に異常上昇する症例が報告されている¹¹⁾。ヒアルロン酸上昇の原因に関しては分解酵素の異常について検討されているが、既報では酵素異常は認められなかった。ヒアルロン酸はコラーゲン代謝にかかわる因子であることから、先天的なコラーゲン代謝異常であると考えられており、代謝過程の異常をきたす原因として分解酵素に問題がないとすると、代謝されるコラーゲンが分解できない異常なコラーゲンであることが推察される。しかし、腎移植を施行した1例においてはヒアルロン酸の上昇を認めなかったことより、移植による影響なのか、免疫抑制薬など治療による影響なのかは不明であるが、産生コラーゲンの異常のみとは考えにくく、今後も検討が必要である。同時に、CFGにおいてはPIIIPの上昇も報告されている。PIIIPはⅢ型コラーゲンの前駆物質であるプロコラーゲンのN末端付近から切り出されるペプチドである。PIIIP上昇の原因として推察されるのは、PIIIPはヒアルロン酸と同様コラーゲン代謝に関与¹²⁾しており、この上昇は体内でのコラーゲン産生が異常亢進している病態と考えられる¹³⁾が、詳細は不明である。同胞内での検討から、PIIIP高値を示す症例が本疾患を発症し、正常なヒトにおいては異常を認めていないという報告がある²⁾ことから推察すると、遺伝的な機序によりPIIIPの異常高値がもたらされ本疾患の発症に関与している可能性も示唆される。以上より、CFGにおいてはヒアルロン酸、PIIIPの異常高値を示すことから、ヒアルロン酸、PIIIPはspecific diagnostic markerとなりうると推察されている。本症例においては、腎生検施行時にCFGを疑いヒアルロン酸およびPIIIPを測定したところ、ヒアルロン酸、PIIIPとも異常高値を呈しており、既報と同様の経過であった。また前述したように、移植症例においてはPIIIPは低下していたこと、本症例の経過中、尿蛋白の増加に伴い最終的にネフローゼ症候群を呈してきており、それに応じてヒアルロン酸、PIIIPとも上昇していることからすると、ヒアルロン酸およびPIIIPはspecific diagnostic markerのみならず、疾患の活動性の指標にもなりうることを推察された。

治療に関しては、現時点ではステロイドの効果は低く完治に至る有効な治療法は確立されていない。合併する高血圧や浮腫の治療のため降圧薬や利尿薬を投与し管理する以外治療法がないのが現状である。前述した移植症例におい

ても、PIIIPは移植後一度正常化したものの、その後の経過で上昇しており、免疫抑制薬では産生抑制には至らないと考えられる。

本疾患の発症機序などから、更なる検討を加え新たな治療法が発見されることが切望される。

ネフローゼ症候群を呈した場合の体液管理について、浮腫軽減効果として最も有効とされているのがループ利尿薬とされており、ネフローゼ症候群の診療ガイドラインにおいてもループ利尿薬の投与が推奨されている¹⁴⁾。ただしネフローゼ症候群の場合、利尿薬の効果を得るためには高用量を必要とすることも多く、高用量を使用することにより血管内脱水を招く危険性があり、血栓症の発症にも注意が必要である。以前より抗利尿ホルモン不適切分泌症候群(SIADH)の治療薬としてモザバプタンが使用されていたが、V₁受容体結合能が強いため、よりV₂受容体特異的に結合能を持つトルバプタンが開発され心不全の治療薬として使用されるようになった。心不全の治療目的に利尿薬の増量とトルバプタンの追加投与を行った臨床研究において、トルバプタン追加投与群で心不全の改善効果が優れていたという報告もみられる¹⁵⁾。また、トルバプタンを難治性ネフローゼ症候群の体液管理目的に投与したところ有効であったという臨床研究、症例報告が散見される¹⁶⁾。本症例においても、ネフローゼ症候群発症後フロセミド40mgの投与を行ったが、下肢の浮腫の改善、体重減は得られず、トルバプタン7.5mg投与したところ、体重が減り体液管理も行えるようになったため継続投与とした。現在、ネフローゼ症候群はトルバプタン投与の適応疾患ではないため、投与は厳に慎む必要があるものの、薬の特性、投与量を考慮して、体液管理に難渋する症例に対しては、電解質の動態には注意が必要なものの少ない投与量で体液管理ができるという点からも、利尿薬、特にフロセミドの増量よりトルバプタンを用いた体液管理のほうが有効であると考えられる。

結 語

腎生検にて診断しえた高齢発症のcollagenofibrotic glomerulopathyの1例を経験した。わが国からの最初の報告から約40年が経過しようとしている。しかし、いまだ発症機序や治療に関しては明確ではないため、今後も症例を集積し更なる検討を重ね、成因や治療法などに関する新たな知見が得られることを期待する。

利益相反自己申告：申告すべきものなし

文 献

- 荒川正昭, 笛木久雄, 平野 宏, 佐藤昌志, 山岸 剛, 松田仁伸, 上村伸一郎, 鈴木 学, 山岸裕子, 山下貢司, 中川定明. Idiopathic mesangio-degenerative glomerulonephropathy- 新しい糸球体疾患の提唱-。日腎会誌 1979 ; 21 : 914-915.
- Tamura H, Matsuda A, Kidoguchi N, Matsumura O, Mitarai T, Isoda K. A family with two sisters with collagenofibrotic glomerulopathy. *Am J Kidney Dis* 1996 ; 27 : 588-595.
- Gubler MC, Dommergues JP, Foulard M, Bensman J, Leroy P, Broyer M, Habib R. Collagen type III glomerulopathy : a new type of hereditary nephropathy. *Pediatr Nephrol* 1993 ; 7 : 354-360
- 鈴木俊明, 大久保総一郎, 池住洋平, 上野光博, 西 慎一, 斉藤和英, 高橋公太, 内山 聖. 腎移植後良好な経過を辿っている Collagenofibrotic Glomerulopathy の一例-アンケートによる予後調査結果とともに-。日腎会誌 2004 ; 46(4) : 360-364.
- Churg J, Bernstein J, Glassock RJ(eds). Collagenofibrotic glomerulonephropathy. *Renal Disease : Classification and Atlas of Glomerular Disease*, 2nd ed. Tokyo : Igakushoin, 1995 : 415-416.
- Ikeda K, Yokoyama H, Tomosugi N, Kida H, Ooshima A, Kobayashi K. Primary glomerular fibrosis : a new nephropathy caused by diffuse intra-glomerular increase in atypical typeIII collagen fibers. *Clin Nephrol* 1990 ; 33 : 155-159.
- Emanuel B, Cannizzaro L, Seyer J, Myers J. Human $\alpha 1$ (III) and $\alpha 2$ (V) procollagen genes are located on the long arm of chromosome 2. *Proc Natl Acad Sci USA* 1985 ; 82 : 3385-3389.
- Rortveit R, Lingaas F, Bonsdorff T, Eggertsdottir A, Grondahl A, Thomassen R, Fogo A, Jansen J. A canine autosomal recessive model of collagen type III glomerulopathy. *Lab Invest* 2012 ; 92 : 1483-1491.
- Mizuiru S, Hasegawa A, Kikuchi A, Amagasaki Y, Nakamura N, Sakaguchi H. A case of collagenofibrotic glomerulopathy associated with hepatic perisinusoidal fibrosis. *Nephron* 1993 ; 63 : 183-187.
- Yasuda T, Imai H, Nakamoto Y, Ohtani H, Komatsuda A, Wakui H, Miura A. Collagenofibrotic glomerulopathy : A systemic disease. *Am J Kidney Dis* 1999 ; 33 : 123-127.
- Goto S, Nakai K, Ito J, Fujii H, Tasaki K, Suzuki T, Fukami K, Hara S, Nishi S. Marked elevation of serum hyaluronan levels in collagenofibrotic glomerulopathy. *Intern Med* 2014 ; 53 : 1801-1804.
- Honkanen E, Froseth B, Gronhagen R. Serum hyaluronic acid and procollagenIII amino terminal propeptide in chronic renal failure. *Am J Nephrol* 1991 ; 11 : 201-206.
- 谷川久一, 上野隆登. タイプIIIプロコラーゲン-N-ペプチド (PIII P). *日本臨床* 1999 ; 57 : 303-306.
- 丸山彰一, 成田一衛, 岡田浩一, 柴垣有吾, 石本卓嗣, 栗田宣明, 白井小百合, 中屋来哉, 新畑覚也, 西脇宏樹, 長谷川みどり, 和田健彦. エビデンスに基づくネフローゼ症候群ガイドライン 2017. 東京 : 東京医学社, 2017 : 71-72.
- Shirakabe A, Yamamoto M, Hata N, Kobayashi N, Shinada T, Tomita K, Tsurumi M, Matsushita M, Okazaki H, Yamamoto Y, Yokoyama S, Asai K, Shimizu W. Immediate administration of Tolvaptan prevents the exacerbation of acute kidney injury and improves the mid-term prognosis of patients with severely decompensated acute heart failure. *Circ J* 2017 ; 78 : 911-921.
- 若林華恵, 小川 真, 濱野有紀, 横須賀 収. 合併するうっ血性心不全管理にトルバプタンが有効であったネフローゼ症候群の1例. *Pharma Medica* 2014 ; 32 : 87-91.