

Case 13-2020 : 高血圧、腎不全、血尿を伴う 29 歳男性

症例

29 歳の白人男性が高血圧、腎不全、血尿のため腎臓科で診察を受けた。

8 ヶ月前の健康診断で高血圧の診断をされたが、それ以上の診察はされなかった。1 ヶ月前に他院のかかりつけ医で定期健康診断を受けたが、特に異常は認めなかった。体温 36.8°C、脈拍 67 回、血圧 175/100mmHg、SpO₂ 99%(RA)。皮膚検査で酒さ様皮膚炎と一致する発疹と背中小さな嚢胞を認めたが、残りの検査は正常であった。血液検査では Hb 10.7g/dl、Hct 31.5%、BUN 37mg/dl、Cr 3.1mg/dl、K 4.5mmol/l、Alb 3.7g/dl、Glu 86mg/dl。HIV1 型、2 型は陰性。アムロジピン療法が開始された。

6 日後、黒色尿がみられた。その 4 日後、患者はかかりつけ医を受診した。排尿障害、頻尿、尿閉、外傷、激しい運動は認めなかった。検査所見は、血圧 148/100mmHg。BUN 46mg/dl、Cr 3.5mg/dl、K 5.7mmol/l。他の検査は 10 日前と大きな変化はみられなかった。尿検査は、尿色：黄色、混濁、尿潜血 3+、尿蛋白 3+、赤血球 0-5 個、白血球 10-20 個、尿採取して培養を行なった。アムロジピンを増量。患者は当院も腎臓科外来へ紹介された。

当院で患者は、過去 10 ヶ月の間に断続的な血尿と一時的な尿の泡立ちがあったと述べた。左側よりも右側に顕著な下腿浮腫を認めた。約 2 週間前のかかりつけ医の診察から、2 日間鼻風邪を患っていたが、他の呼吸器症状は認めなかった。食欲不振、体重変化、掻痒、腹痛、便秘や下痢、胸痛、呼吸苦、喘鳴、咳、咯血、視覚障害、聴覚障害、頭痛、神経症状、その他の出血症状も認めなかった。既往歴は、酒さ様皮膚炎と小児喘息。内服薬はアムロジピン。薬剤の副作用はなかった。

性病を疑う既往無し。整備士として働いているが、化学物質の吸入やアレルゲンへの曝露歴はなかった。マサチューセッツ州外への渡航歴もなかった。週に 3 回ビールを飲んでおり、10 年前にマリファナを吸っていた。タバコやその他違法薬物の使用はなかった。家族歴は、父方の祖父母には高血圧症、母親に脳腫瘍、母方の祖母と叔母に乳癌がみられた。腎疾患の家族歴は無かった。

体温 36.9°C、脈拍 71 回、血圧 160/102mmHg、体重 89kg、BMI 27.2。下腿浮腫 1+。その他検査は正常。

肝機能検査の結果、血中クレアチンキナーゼ、HbA1c、PT-INR は正常であった。その他の検査結果は表 1、2 参照。HBs 抗原、HBs 抗体、HBc 抗体、抗核抗体、抗 dsDNA 抗体は陰性であった。尿沈渣で異形赤血球、少量の白血球円柱を認めた。

腎超音波検査では、腎臓の大きさは正常。両側腎実質のエコー輝度の上昇を認め、明らかな水腎症はなかった。

アムロジピンを中止、ラベタロールを開始し、診断検査を行った。

鑑別診断

この患者は新たに、血尿を伴う高血圧と診断され、その後腎機能低下と蛋白尿を伴っていたことが判明した。生来健康であり、腎疾患の家族歴はなかった。注目すべきは、一時的な血尿と尿の泡立ちがあったこと以外の症状を認めなかったことだ。下腿浮腫以外、身体診察では異常を認めなかった。

鑑別診断の第一歩としては、腎障害が、腎前性、腎性、腎後性のいずれによるものかを判別することである。腎前性障害疑う所見はなく、腎超音波検査で水腎症を認めなかったことから、腎後性も除外できる。むしろ、この患者の症状は腎性腎障害を示唆している。

腎性腎障害

腎性腎障害は、尿細管壊死、間質性腎炎、血管疾患、糸球体疾患が原因である可能性が高い。蛋白尿に加えて、尿沈渣には異形赤血球（有棘赤血球）と白血球円柱を示し、腎炎症候群と一致する所見を認めた。有棘赤血球の存在は、糸球体性血尿に非常に特異的であり、白血球円柱は、糸球体の損傷と炎症を示唆している。高血圧、進行性の腎障害、新たな浮腫などを考慮すると、尿沈渣は急速に進行した糸球体腎炎を示唆している。

糸球体腎炎には多くの種類がある。この患者の年齢が若いこと、全身症状がないこと、過去 8～10 ヶ月間に渡りくすぶり続けていたことなど、この患者の症状のいくつかの特徴が診断の手がかりとなる可能性がある。腎生検標本でよくみられる糸球体腎炎のうち、29歳の患者に発症するものはどれであろうか。

若年者の糸球体疾患

ループス腎炎

ループス腎炎は、特に発疹の既往歴のある若年の患者では考慮すべきである。酒さと診断されたこの患者の発疹は、頬部発疹である可能性はないだろうか？倦怠感、発熱、体重減少、関節痛がなく、抗核抗体と抗二本鎖 DNA 抗体が陰性であることから、ループス腎炎は否定的である。稀に腎限局性腎炎（「ループス様腎炎」としても知られている）の症例が報告されているが、この症例ではその可能性は低いと思われる。

ANCA 関連血管炎

抗好中球細胞質抗体（ANCA）関連血管炎は、典型的には 50 歳以上の患者に発症し、そのピークは 65～75 歳であるが、時折若い患者にも発症しうる。小児喘息の病歴を考えると、多発血管炎を伴う好酸球性肉芽腫症を考慮する必要があるが、この病態の患者は典型的には高齢であり、末梢での好酸球増多と、臨床的に重要な呼吸器病変を持っている。倦怠感、発熱、体重減少および関節痛がないことから、全身性血管炎と診断がつく可能性は低くなる。腎限局性血管炎の症例が報告されているため、ANCA の検査を行うが、陰性であると予想される。

抗糸球体基底膜疾患

抗糸球体基底膜疾患は年齢分布が分かれており、発症のピークは30代と60代の2度あり、急速に進行した糸球体腎炎が疑われる29歳の男性で本疾患を検討する必要がある。急性腎障害に加えて、若年者では肺出血を認める傾向があるが、本症例では認められなかった。この患者の抗糸球体基底膜疾患の血清学的検査を行うのは適切であろうが、症状はこの疾患の典型例でないであろう。

線維性糸球体腎炎

線維性糸球体腎炎は、稀な糸球体腎炎である。診断は、電子顕微鏡検査での細線状の沈着物の存在と、免疫蛍光検査でのバイオマーカー（DNAJB9）染色が陽性であることに基づいて行われます。この疾患の患者の大多数は白人である。しかし、発症時の平均年齢は約53歳であり、この疾患は通常、癌、蛋白質異常症、自己免疫疾患と関連している。これらの特徴から、若くて健康な成人ではこの疾患は考えにくい。

全身症状を伴わない糸球体疾患

アルポート症候群

この患者の年齢が若いことに加えて、全身症状がないことは、腎限局性疾患であることを示唆する特筆すべき所見である。糸球体損傷の原因で全身症状を伴わないものは何であろうか。

若い患者に慢性的な血尿と泡沫状の尿が認められ、腎機能が低下していることから、アルポート症候群の診断と一致する可能性がある。この患者には腎疾患、血尿、難聴の家族歴はなかったが、アルポート症候群の症例の約10%は自然発症すると考えられている。感音難聴（18歳までに罹患した男性の約85%にみられる所見）がないこと、および急激な腎機能低下から、アルポート症候群の診断は困難となる。

感染後糸球体腎炎

連鎖球菌またはブドウ球菌感染による糸球体疾患は、典型的には初感染から1~4週間後に発症する。この症例では、初期感染の記載はなく、過去8~10ヶ月間の血尿と泡沫状尿が再発していることから、急性感染後糸球体腎炎とは一致しない。

モノクローナル免疫グロブリン沈着を伴う増殖性糸球体腎炎

循環性パラプロテインは、慢性糸球体障害および急性進行性糸球体腎炎を引き起こす可能性がある。この患者の血清蛋白電気泳動の結果は正常であり、無血清軽鎖値はわずかに上昇していたが、モノクローナル免疫グロブリン沈着を伴う増殖性糸球体腎炎患者の多くは、診察時に血清中に検出可能なパラプロテインは検出されない。しかし、罹患者の平均

年齢は約 55 歳であり、可能性は低い。

くすぶり型の糸球体疾患

C3 糸球体症

最後に、2 種類の糸球体疾患は、全身症状がない若年患者において、8~10 ヶ月の期間にわたってくすぶり続けた後、急速に進行した糸球体腎炎を引き起こす可能性がある。C3 糸球体症は、新たに定義された糸球体腎炎で、病理組織学的検査で C3 が優位に染色されることを特徴とし、電子密度の高い沈着物または免疫複合体を介した糸球体腎炎として発現する。患者は、くすぶるような経過をたどることもあれば、急速に進行する糸球体腎炎を呈することもある。腎障害は、後天的または遺伝的要因による代替補体経路の異常調節（過活動）によって引き起こされる。C3 糸球体症の治療への取り組みは様々な結果を残しており、10 年後には最大 70% の患者で末期腎疾患が発症している。まれな診断だが（人口 100 万人あたり 1~2 ケース）、本症例では鑑別診断を続ける必要がある。

IgA 腎症

IgA 腎症は、若年成人によくみられる糸球体疾患であり、先進国では最も一般的な糸球体疾患である。この患者の症状は、一般的に全身症状を伴わずに発症し、発症のピークは 20~30 代であり、白人では男性に多く、男性では女性の 2 倍の頻度で発症する糸球体腎炎である。IgA 腎症を強く示唆している。IgA 腎症は、ヨーロッパでは腎生検を受ける人の約 25%、アジアでは最大 40% の人が診断されている。これらのデータは、特定の集団で素因となる対立遺伝子を同定したゲノムワイド関連研究と一致している。遺伝的リスクの遺伝子座は、粘膜上皮バリアと免疫応答の重要性を示している。IgA 腎症の素因を持つ患者では、粘膜感染により、免疫原性でガラクトシル化不良な高分子 IgA1 が分泌され、これが腎メサンギウムに免疫複合体の沈着をもたらし、補体を活性化し、その後の腎障害を引き起こす。IgA 腎症の患者の大半は、無症候性の慢性血尿および蛋白尿、あるいは上気道または胃腸感染症と関連して肉眼的血尿を示す。患者の 10% 未満がこの患者でみられるのと同様の症状を示し、増殖性または半月体形成を示唆する急速に進行する糸球体腎炎を伴う。IgA 腎症の診断には腎生検が必要である。補体検査や血清 IgA 値を含む血清検査では診断できず、現在のところ、IgA 腎症の診断のためのバイオマーカーは確認されていない。

まとめると、この若くて以前は健康だった患者では、急速に進行する糸球体腎炎と半月体形成を伴う IgA 腎症と診断される可能性が高い。まれではあるが、C3 糸球体症は IgA 腎症に類似している可能性があるため、検討する必要がある。IgA 腎症と C3 糸球体症の診断には腎生検が必要であるが、この症例においても診断のために腎生検を行った。

アンドリュー医師の診断

IgA 腎症または C3 腎症

病理診断

・29歳で健康な男性における急速進行性糸球体腎炎の鑑別

- ① 抗糸球体基底膜抗体型
- ② 微量免疫 (pauci-immune) 型：ANCA 関連疾患など
- ③ 免疫複合体型：IgA 腎症や C3 腎症など

ウェスタンブロット法では抗糸球体基底膜抗体は検出されず、免疫蛍光法では ANCA は陰性であった。

・腎生検標本 (Figure 2)

HE 染色では

- A: メサンギウム増殖
- B: 毛細血管内細胞増生
- C: 巣状分節性糸球体硬化
- D: 半月体形成
- E: PAS 染色での半月体形成の確認
- F: 皮質の 30%において、尿細管萎縮と間質の線維化あり
- G: 免疫蛍光染色でメサンギウム領域に IgA の沈着 (4+)

C3 の沈着はないため C3 腎症の可能性は低い。光学顕微鏡で半月体形成があったことを踏まえると、半月体性 IgA 腎症が考えられる。

・顕微鏡所見による臨床予後の推測 (Table 3)

IgA 腎症のオックスフォード分類によれば、組織の 5 つの所見が臨床予後に関係するとされている。(MEST-C スコアリング)

- M: メサンギウム増殖
- E: 毛細血管内細胞増生
- S: 巣状分節性糸球体硬化
- T: 尿細管の萎縮と間質の線維化
- C: 半月体形成

高スコアのものは急速に腎機能が低下したり末期腎不全へ進行したりする恐れがある。

- M1: メサンギウム増殖が 50%を超える糸球体で起こっている
- S1: 巣状分節性糸球体硬化あり
- T1: 尿細管の萎縮と間質の線維化が皮質の 26~50%で確認
- T2: 尿細管の萎縮と間質の線維化が 50%を超える皮質で確認
- C2: 25%以上の糸球体に半月体形成がある

E1 または C1 では、免疫抑制療法を行わなかった患者で腎機能の急速な低下が起こるとされている。

E1： 毛細血管内細胞増生あり

C1： 24%未満の糸球体に半月体形成がある

本患者のスコア結果によると、腎不全の高リスクであることがわかる。

解剖学的診断

半月体形成性 IgA 腎症

治療に対する考察

IgA 腎症の予後因子（血圧上昇・血中クレアチニンの急速な上昇・高度の蛋白尿・腎生検所見）を踏まえると、本患者の腎予後は悪いと考えられる。IgA 腎症を伴う急速進行性糸球体腎炎治療のランダム化試験は行われていないが、ガイドラインの推奨をもとに血圧や蛋白尿に対する治療と免疫抑制剤は行われている。蛋白尿を伴う IgA 腎症には ACE 阻害剤やアンジオテンシン受容体拮抗薬が使われるが、本患者は糸球体ろ過機能の低下があり K が高いため行われなかった。ガイドラインなどをもとに、本患者では経口プレドニゾロン（60mg/日）＋メチルプレドニゾロン静注パルス（1000 mg/日×3 日間）が行われた。シクロホスファミドは同様の作用を示すが、性腺への副作用があるため本患者では行われなかった。加えて第 2 選択薬であるミコフェノール酸（1000mg 1 日 2 回）も投与された。スルファメトキサゾール・トリメトプリム・クエン酸カルシウム（＋ビタミン D）も投与された。

3 か月の経過でクレアチニン値は 7.7mg/dl まで上昇し、体重増加・高 K 血症・蛋白尿も見られた。そのため初発症状から 4 ヶ月後、腹膜透析が導入された。2 ヶ月の透析の後、非血縁ドナーからの腎移植を受けた。

移植から 6 ヶ月で、本患者はフルタイムの仕事に復帰した。2 年後も移植腎の機能はよく IgA 腎症の再発もない。数々の後ろ向き研究によれば、IgA 腎症の再発率は 21-58%とされている。本患者は、生検での IgA 沈着はあるものの臨床症状は出現していない。免疫抑制剤にはミコフェノール酸ナトリウム・タクロリムス・プレドニゾロンが使用された。振り返ると、高血圧・酒さ・不妊症状が合わさって経過が難しくなっていたと考えられた。

最終診断

半月体形成性 IgA 腎症