

Itching for a Diagnosis 診断を追い求めて(かゆみが診断の鍵)

58歳の黒人女性が、全身の掻痒が2週間続いたため救急外来を受診した。2週間前から食欲低下、疲労、めまいがあったと報告した。こういった症状が起きる1週間前に軽い上気道感染症に罹患したが、軽快していた。全身の掻痒は次第に悪化し、今では睡眠の妨げになってきた。

持続期間が6週間までの急性の掻痒は、多くの場合、皮膚の疾患(例えば乾燥症、アトピー性皮膚炎、乾癬、疥癬、または皮膚糸状菌症)が原因となるが、他の原因も考える必要がある。例えば、皮膚以外の疾患(腎不全、肝疾患、甲状腺中毒症、血液またはリンパ球増殖性疾患、癌、およびHIV感染症)、薬物の影響、神経疾患が該当する。心因性の原因もあり得る。

患者は、慢性鼻炎や鼻ポリープの既往があった。妊娠第1期の自然流産が2回、出産が2回ある。卵管結紮術の手術を受けていた。処方薬はフルチカゾン鼻スプレーだけであった。市販薬では、炭酸カルシウム(600mg1日2回)、およびビタミンD(1日2回800 IU)を服用していた。非ステロイド性抗炎症薬(NSAID)は最近では使用していないらしい。患者は40歳の時にドミニカ共和国からUSAに移住し、現在は衣料品店で働いている。患者は独居であり、1人の男性パートナーと性交渉がある。アルコールは時折飲むが、喫煙や違法薬物の使用歴はなかった。最近では旅行していない。患者の父親は60歳の時に腎臓病で死亡した(病名不詳)。成人した娘2人は健康である。

腎臓病の家族歴からは、腎障害を伴う全身性疾患が掻痒症の原因となっている疑いがある。自然流産はよくあることだが、2回流産している点で、全身性エリテマトーデスの可能性も示唆される。

身体観察では、患者は疲労していたが、苦痛様には見えなかった。温度 36.4°C、脈拍 80/分、血圧 130/62 mmHg、呼吸数 18/分、酸素飽和度 98%(室内気)。発疹はなく、粘膜は乾燥していた。頸部硬直はなし。後咽頭に軽度の発赤があったが、滲出物や他の異常は見られなかった。体表のリンパ節に腫脹は認められなかった。頸静脈圧は8 cmH₂O未満であった。肺は聴診で清だった。心音は整で、頸動脈の拍動も正常。腹部は柔らかくて圧痛はなく、肝脾腫も認めなかった。関節液の貯留や末梢の浮腫はなし。神経学的検査は異常なく、羽ばたき振戦もなし。

身体所見で注目するところは中咽頭後部の軽い発赤だけであり、他に感染の徴候はない。発疹があれば、掻痒症が全身性疾患を原因とする可能性を疑わせる。しかし発疹はない。

血清Na 129 mmol/L、K 4.9 mmol/L、Cl 93 mmol/L、HCO₃⁻ 25 mmol/L、BUN 121 mg/dL、Cr 10.6 mg/dL、Glu 114 mg/dL、Ca 7.6 mg/dL、T.Bil 0.2 mg/dL、総タンパク 6.1 g/dL、アルブミン 2.4 g/dLだった。1ヶ月前の検査では、血清電解質、BUN、Crは正常だった。

白細胞数14,200/ μ L、好中球47%、単球14%、リンパ球37%、好酸球0%であった。ヘマトクリット38%、血小板数14.4 \times 10⁴/ μ Lだった。胸部X線写真では浸潤影やリンパ節腫脹は目立たなかった。

最も注目すべき検査異常は、BUNとCrの上昇、低アルブミン血症と低ナトリウム血症である。全身の搔痒症は尿毒症に起因する可能性が最も高い。次のステップとして、腎障害の原因が腎前性か腎後性かを調べるべきである。体液量の状態、尿検査（試験紙法、尿沈渣、および尿中電解質レベルの測定など）、および超音波検査が、原因の鑑別に役立つ。

患者は尿量はいつもと変わらないと報告した。尿検査は試験紙法で潜血1+、タンパク質3+、尿沈渣では、変形のない赤血球が0-3/hpf、白血球0-4/hpfだった。脂肪円柱が見られたが、顆粒状円柱や細胞性円柱はなし。尿中Na 53 mmol/L、尿中Cr 37 mg/dL、FENa 12 %であった。超音波検査では腎臓のエコー輝度が上昇し、長径12~14 cmと腫大していたが、水腎症はなかった。

尿検査では著明な蛋白尿と脂肪円柱が見られたので、腎実質の疾患、中でも糸球体疾患が疑われる。変形した赤血球や赤血球円柱がないので、腎炎ではないと思われる。※(訳者注) 欧米では糸球体腎炎をネフローゼ症候群と腎炎症候群の2つに分けて考えることが多い。ここでいうネフローゼ症候群は、血尿や尿所見がそれほど活動的でなくたんぱく尿が主体である。腎炎症候群は血圧が高く、尿所見が活動的で血尿が強い。

微小変化型、巣状糸球体硬化症、膜性腎症などの一次性腎疾患が、ネフローゼ症候群として発症する。ただ、成人における顕性のネフローゼ症候群やネフローゼ基準のタンパク尿を認める症例の約半数は、全身性疾患による二次性の蛋白尿[糖尿病[二次ネフローゼ症候群の最も多い原因]、全身性エリテマトーデス、モノクローン性γグロブリン血症)か、感染性腎症(HBV、HCV、HIV)が原因である。従ってこれらの疾患を除外する必要がある。またネフローゼ基準の蛋白尿があるので、一晩絶食後に血中の脂質を検査する必要がある。

超音波検査で腎臓の腫大が認められたので、慢性よりも急性の腎疾患を考えやすい。慢性腎不全では腎臓は正常より小さい(超音波検査では通常最大直径<8 cmとなる)。

血液および尿検査を施行した。空腹時の血清 T.Cho 152 mg/dL、中性脂肪 134 mg/dL、HDL-C 28 mg/dL、LDL-C 97 mg/dL、HbA1c 5%。抗核抗

体1:160陽性。抗dsDNA抗体、抗SSA抗体、抗SSB抗体、Sm抗体、抗RNP抗体、ANCA、抗GBM抗体は陰性であった。補体(C3、C4、およびCH₅₀)は正常範囲内であった。HIV、HBV、HCV、およびパルボウイルス(IgGおよびIgM抗体)検査は陰性であった。血清タンパクおよび尿タンパクの電気泳動の結果にも異常なし。抗ASOは陽性であった。A群β溶血性連鎖球菌の咽頭培養が陽性(4+)であった。

血清学的検査の結果、二次的に急性腎障害や蛋白尿を来す原因の幾つかは否定された。HIV関連腎症はセロコンバージョン前のHIV感染早期にも発生するが、病歴からは患者が高リスクだとは考えにくい。抗核抗体は陽性だが低力価で、他の抗体検査は陰性であり、自己免疫性疾患を示唆する他の臨床所見もないため、全身性エリテマトーデスは考えにくい。咽頭培養と抗ASOが陽性であったが、尿沈渣の結果からは、腎炎らしくない。ただし、連鎖球菌感染後腎炎の可能性は否定できない。

培養で連鎖球菌が陽性であったため、患者はクリンダマイシンを投与された(ペニシリンアレルギーがあるので)。尿量は正常を維持した(800~2,000ml/日)。24時間蓄尿では、尿量950 ml、尿タンパク22 g。脚の浮腫が出現した。

患者はネフローゼ症候群の基準を満たしている。それは古典的3主兆によって定義される(> 3.5 g/24時間の蛋白尿、低アルブミン血症[<3g/dL]、末梢浮腫)。ネフローゼ症候群の患者は多くの場合、高脂血症を示す。この患者の所見は、急性腎損傷 acute kidney injury およびネフローゼ域の蛋白尿(> 3.5g/日)である。巣状糸球体硬化症のバリエーションである collapsing glomerulopathy(糸球体虚脱症)は、急速進行性の腎不全と高度の蛋白尿を呈する。急性尿細管障害を合併した微小変化型の可能性もある。微小変化型における尿細管障害は、虚血性傷害が強い間質性浮腫によると説明されている。尿細管障害を引き起こす薬剤(NSAID、利尿薬、または抗生物質)を最近では使用していない、という報告だが、もう一

度確認するべきである。診断のためには腎生検の適応がある。

腎生検を施行し、病理学的検査によって、急性尿細管障害と軽度のびまん性間質性炎症を伴った、collapsing glomerulopathyと診断された。腎実質の慢性的な変化はわずかであった。糸球体の約3分の1がcollapsing(虚脱)を示しており、間質の線維化を伴う巣状の尿細管萎縮が実質の10%に見られた。軽度の動脈および細動脈硬化症も見られた。

図1.患者の腎生検標本(Jones's Methenamine銀染色): Collapsing glomerulopathy

糸球体(G)には毛細血管の虚脱、ポーマン囊の上皮細胞の盛り上がりと多層化(白矢印)、損傷した足細胞内に著明なタンパク質の再吸収顆粒(黒矢印)が見られる。近位尿細管(PT)において、タンパク質の再吸収顆粒(リソソーム)の数と大きさが増加している点が注目される。基底膜はJones's Methenamine銀染色で黒くなる。

図2.糸球体毛細血管の損傷を示す電子顕微鏡写真

三つの糸球体毛細血管(C)が観察できる。強い障害を受けた糸球体内面の上皮細胞の胞体や足細胞(白字のPod)、空胞化(V)と再吸収タンパク質を含んだリソソーム(L)が目立つ。これらの細胞が大きな傷害を受けたことを示唆する所見である。足細胞(矢印)の足突起は広汎に消失または融合している。BCはポーマン囊。

図3. Collapsing glomerulopathyに関連した尿細管間質の変化(HE染色)

壊死組織片(N)、大きな硝子円柱で膨張した微小囊胞(MC)、そして尿細管における細胞分裂(矢印)は、Collapsing glomerulopathyに特徴的な変化である。軽度の間質性炎症も見られる。

著明に上昇した血清Cr値、大量の蛋白尿、および尿沈渣所見は、collapsing glomerulopathyの診断に合致する。急性尿細管障害と間質性の炎症、臨床症状の時間経過と超音波検査の腎所見は、腎不全の発症が急速だったことに合致する。

腎生検の後、患者はグルココルチコイド大量療法を受けた。尿毒症のため、透析が開始された。患者は退院し、外来で透析を続けた。退院から2週間後の

フォローアップ検査では、血清Cr 1.8 mg/dL、尿量 >2L/日だった。掻痒は徐々に消失した。透析は終了し、グルココルチコイドの投与量は数ヶ月かけてゆっくりと漸減された。ネフローゼ域の蛋白尿は続き、ACE阻害薬が開始された。血圧および空腹時の脂質は外来でうまく管理された。入院から約1年後、血清Cr 1.3 mg/dL、血清アルブミン 3.8 g/dL、尿蛋白 1.7 g/日に改善した。

グルココルチコイドによる治療後に腎機能は改善したが、collapsing glomerulopathyは再発が珍しくない。密なフォローアップが必要である。

解説

本症例では掻痒の原因を検索したところ、全身性の疾患である尿毒症が判明した。そして尿毒症と同時にネフローゼ域の蛋白尿を来す原因として、collapsing glomerulopathyと診断された。大量の蛋白尿を認めるネフローゼ症候群と重度の腎不全を合併する原因の一つが、collapsing glomerulopathyである。collapsing glomerulopathyは巣状糸球体硬化症の亜型に分類されているが、その独特の臨床症状および組織学的所見からは、別個の臨床病理学的単位に分類する方がより適切であると考えられる。蛋白尿の程度や腎不全の進行速度は、古典的な巣状糸球体硬化症に比べて、collapsing glomerulopathyの方がより顕著である。

1980年代初頭には、collapsing glomerulopathyはHIV感染者で比較的頻繁に診断された(いわゆるHIV関連腎症)。その後、類似の腎病変はHIV陰性の患者でも経験されたため、この病態はcollapsing glomerulopathyと命名された。collapsing glomerulopathyでは多くの場合、分節状またはびまん性に糸球体の虚脱が見られるが、硬化や硝子化は認めない。

collapsing glomerulopathyは、古典的な巣状糸球体硬化症とは異なる、独特の組織学的特徴を有している。その特徴とは、糸球体上皮細胞の増生、上皮細胞中のタンパク質の再吸収顆粒、毛細血管の虚

脱、および糸球体基底膜のしわが挙げられる。これらの糸球体の変化に加えて、著明な尿細管間質の病変、例えば尿細管の拡張、硝子円柱の充満、急性尿細管損傷の兆候、および活発な間質性腎炎などの所見を伴う。糸球体の増殖性病変のため、半月体形成性糸球体腎炎との鑑別が困難になる場合がある。

他の糸球体性腎疾患と同じく、collapsing glomerulopathyも原因不明か続発性である。続発性で最も多いの患はHIV感染である。他の感染症(パルボウイルスB19、サイトメガロウイルス、およびHCV)、薬剤の影響(ビスホスホネート、インターフェロンα、およびバルプロ酸)、自己免疫性疾患(例えば、全身性エリテマトーデス)、血栓性微小血管症、および血液疾患(例えば、血球貪食症候群)が背景となる場合もある。collapsing glomerulopathyの病因は不明であるが、例えばウイルス感染で足細胞が直接障害を受けた後の細胞分裂周期の調節の失調や、免疫の活性化で産生されたサイトカインの刺激が、虚脱性の病変を引き起こすのではないかと推定されている。

collapsing glomerulopathyの罹患率は判っていない。HIV感染のないcollapsing glomerulopathyでは、性別や年齢との相関はない。アフリカ系の人種に*APOL1*の変異があると、collapsing glomerulopathyにかかりやすくなるといわれるが、さらなる研究が必要である。

collapsing glomerulopathyの治療は難しく、全般的な予後は不良である。グルココルチコイドが一般的に投与されるが、効果は一定しない。グルココルチコイドの使用を支持するデータは、少数例の報告に限られる。他の免疫抑制剤の効果も今のところ判っていない。積極的な降圧治療、尿量と電解質の管理、および高脂血症の治療(存在する場合)が必要である。腎移植後にcollapsing glomerulopathyが再発したり、新規に発生することがある。

この患者は、ネフローゼ域のタンパク尿、血清Crの上昇、急速進行性の腎障害を呈した。この全てがcollapsing glomerulopathyに典型的であった。この疾患にはウイルス性疾患が先行することがある。

Itching for a Diagnosis

Libby Schaefer, M.D., M.P.H., Julie M. Paik, M.D., M.P.H., Helmut Rennke, M.D., Bruce D. Levy, M.D., and Joseph Loscalzo, M.D., Ph.D.
N Engl J Med 2015; 372:964-968