

72歳、女性 蛋白尿と腎腫瘍

Dr. Nwamaka Eneanya: 72歳の女性が新たに見つかった腎腫瘍の精査のためこの病院に来た。

約1年半前、患者がドミニカ共和国にいた頃、間欠的な側腹部痛で医療機関を受診している。その時に腎結石によると思われる顕微鏡的血尿があって、よく分からない薬を処方されたと話していた。内服後、側腹部痛は改善、それ以上のフォローアップはされなかった。2週間前には両側の背部痛、側腹部痛が出現。地元の医療機関を受診。腹部超音波検査では、右腎下極に部分的に外方増殖性のある腫瘍（2.8×2.6×2.5cm）を描出、混合性エコー輝度で内部に血管分布があった。水腎症や腎結石は描出されず腎のサイズは正常範囲内。この病院の腎臓内科へコンサルトされた。

ここでの検査では、軽度の頭痛、嘔気、便秘を訴え、腹痛、骨盤痛、血尿、泡立つ尿、体重減少、食思不振、末梢および顔面浮腫、皮疹はなかった。Stage4の慢性腎臓病（ベースラインのCreは1.8mg/dL）の既往あり、他に2型糖尿病、高血圧、高脂血症、骨関節炎、耳鳴り、両側感音性難聴、また虫垂切除、子宮摘出の手術歴がある。内服薬はアスピリン、アトルバスタチン、アテノロール、クロルタリドン、シタグリプチン、硫酸鉄。患者はドミニカ共和国出身で1年前にアメリカに移住している。4人の子供がおり、退職している。2-5本/日の喫煙を30年。アルコール・違法薬歴はなし。腎結石、腎臓病、がんの家族歴はなし。

バイタルはBT 36.5°C、HR 60bpm、BP 154/71mmHg、SpO2 98%（room air）。右下腹部および腹部正中に手術痕あり。腹部は軟、圧痛なし、触知可能な腫瘍はなし。側腹部痛、CVA叩打痛、鼠径リンパ節腫脹、末梢性浮腫はなかった。残りの検査は正常範囲内。

CBCと鉄（血清鉄、鉄結合能、フェリチン）は正常範囲内、電解質、Ca、Pやアルブミンなど他の検査はTable1。尿検査では透明、黄色、比重は1.008、pH 7.0、潜血1+、アルブミン3+、1視野あたり5-10個の赤血球、0-2個の白血球、糖、ビリルビン、ケトン、亜硝酸塩は陰性。

抗核抗体は陽性。dsDNA抗体、HCV抗体、HBc IgM抗体、Bence Jones蛋白は陰性。電気泳動検査でC3,4および免疫グロブリンは正常範囲内。リシノプリルが処方された。

Dr. Aoife Kilcoyne: 腎傷害性からガドリニウム造影はせずに腎のMRIを撮影。右腎下極に複雑な固体の腫瘍（3.0×2.9×2.9cm）が描出。T1およびT2強調画像（Fig 1A,1B）では不均一な信号強度。T1強調画像でのgradient-echo法のin phaseとout phase（Fig 1C,1D）では、後面に信号の消失があり、ボクセル内に脂肪が存在することを示唆していた。この腫瘍は腎癌が疑われた。

Dr. Eneanya: 診断的検査がなされた。

●鑑別診断

Dr. D. Bora Hazar: この患者は72歳の女性でStage4の慢性腎臓病の既往、アルブミン尿、2型糖尿病、喫煙歴がある。1年半前の顕微鏡的血尿、側腹部痛、画像診断での直径3cmの腎腫瘍のエピソードから腎臓内科へコンサルトされた。末梢性浮腫はなく、残りの身体所見は特記事項なし。尿検査では1視野あたり赤血球5-10個あり、細胞性円柱はなかった。コンサルトの3か月前では、尿中のアルブミン排泄が1.0gであったのが、5.3gまで増加していたが、血清Creレベルはベースライン付近のままであった。

これら患者の所見は腎細胞癌を示唆するものであった。典型的な腎細胞癌の3徴（側腹部痛、血尿、触知可能な腫瘍）が揃う患者はごく少数である。1年半前の間欠的な側腹部痛、顕微鏡的血尿はあったが、触知可能な腫瘍はなかった。これらの特徴、年齢、喫煙歴、MRIでの腎腫瘍の存在などこれらすべてが腎細胞癌である確率を高くしている。他を証明するものがでてくるまではこの腫瘍をがんとして考えていく。そう言ったものの、蛋白尿の増悪は腎細胞癌のみでは説明がつかない。

腎臓内科に精査のためにコンサルトされた際に、尿蛋白レベルは6.6gと推定され、3か月で尿中アルブミンは5倍に増加している。これはネフローゼレベルのアルブミン尿（アルブミン排泄>3.5g/日）で、日ごとの排泄量の変動単独では考えにくく、アルブミン尿を増やすような潜在的な交絡因子となりうる既往（激しい運動、高熱、うっ血性心不全、コントロールの悪い血圧、血糖）はなかった。この患者のリスクファクターのアセスメントからこの病態の原因となっているものを特定し、鑑別診断を挙げた。（Table2）

【糖尿病性腎障害】

- ・糖尿病性腎障害は2型糖尿病患者(網膜症を発症しているものは特に)で蛋白尿が出るときは最も疑わしい疾患です。
- ・しかしそれは慢性でゆっくり進む病気で蛋白尿と血漿クレアチニンが年単位で徐々に上がっていく。
- ・この患者の急激な蛋白尿の進展は典型的な糖尿病性腎症ではない。さらにアルブミン高値は非糖尿病性糸球体疾患を示唆している。

【非糖尿病性糸球体疾患】

- ・非糖尿病性糸球体疾患は血糖高値が短期間しかなかった、網膜症がない、腎機能の急激な低下がない、尿に細胞沈殿のない糖尿病患者または腎機能正常の人におきる。
- ・様々な糸球体障害(膜性腎症、IgA腎症、膜性増殖性糸球体腎症、アミロイドーシス)は糖尿病性腎症と共存するか独立で発症する。
- ・この患者は蛋白尿の濃度においてはネフローゼ症候群の基準を満たしていたがその他(アルブミン低下、浮腫、高脂血症)では典型的なネフローゼ症候群ではなかった。
- ・蛋白尿は多くの場合、タコ足細胞の傷害でありリボイドネフローゼ、巣状糸球体硬化症、膜性腎症の鑑別が上がる。それらは地域的な物や年齢、人種によって頻度、タイプが異なる。

【リボイドネフローゼ】

- ・リボイドネフローゼは稀で蛋白尿患者から行った生検で10-15%しか見られていない。
- ・しかし80歳以上の高齢者で流行してきている。
- ・リボイドネフローゼの特徴は典型的なネフローゼ症候群が急激に発症することである。
- ・そしてそれらの原因は血管内ボリュームの枯渇によるものである。
- ・明らかな血尿は珍しい。
- ・これらの要因の基礎としてこの鑑別疾患は否定的である。

【巣状糸球体硬化症(FSGS)】

- ・黒人では蛋白尿の原因としては一番多くスペイン系の人種で流行している。
- ・FSGSは臨床的発症形式、症状の程度(無症候的蛋白尿からネフローゼ症候群のすべての特徴を呈す)は様々である。
- ・FSGS患者は腎機能異常があり腎臓での濾過割合の減少しており、また高血圧も合併する。
- ・典型的なFSGS患者は典型的なネフローゼ症候群を呈するが第二(?)FSGS患者は蛋白尿量低値、慢性的な病気の進行、アルブミンレベル正常が見られる。
- ・この患者では慢性的な病気の進行は見られずはっきりとした第二(?)FSGSの特徴もなか

った。

・しかしながらこの疾患は除外できない。臨床的に重要な蛋白尿、アルブミン正常がみられるためだ。

【膜性腎症】

・膜性腎症は免疫複合体による糸球体疾患であり、白人ではネフローゼの原因として最も多い。また様々な発症の仕方をする。

・基本的には発症時に微量な血尿がおこり、腎機能の低下は存在しない。蛋白尿はあるがネフローゼ症候群の基準は満たさない。

・徐々に進行していくとネフローゼ症候群になってしまう。

・75-80%が特発性である。ループス性腎炎のような自己免疫性疾患も膜性腎症に関係するかもしれないがこの患者ではそのような背景はなく血液検査でも抗体は見られなかった。

・膜性腎症は上皮側の糸球体血管壁に発現するタコ足細胞の沈殿物である PLA2R をターゲットとする自己抗体が原因であるとされている。75-80%の膜性腎症が PLA2R に対する抗体が陽性であった。これは我々のあげた鑑別疾患を含む他のネフローゼ症候群を起こす他の原因には関連しないことを示している。

・癌と膜性腎症の関係性は明らかではないが、組織学的に膜性腎症と証明された患者と悪性腫瘍の発現率は5-10%くらいであるというエビデンスがでている。この値は年齢を重ねるにつれて増える。

・膜性腎症は固形癌に関連した糸球体疾患では最も有名なものである。したがって我々は患者に癌の存在している可能性(特に腎臓腫瘍)を考えなければいけない。

しかしながら固形腫瘍に関連した腎疾患として我々はアミロイドーシスの可能性も考慮しなければならない。腎臓腫瘍に関連した AA 型のアミロイドーシスはこのケースでは可能性がある。しかしこのような患者では兆候(他の器官を巻き込んだ臨床的なもの)がある。また腎機能障害もあるがこの患者には両方見られていない。

患者の年齢、リスク要因、レントゲンから見た腎臓腫瘍の存在の有無を考えると PLA2R 抗体による膜性腎症が一番疑わしい。PLA2R 抗体を血液からテストするため送った。しかしながら PLA2R 抗体が陽性だったとしても未関与の腎組織が検査には必要である

Dr. David Dudzinski(Medicine) : Dr. Eneanya、この患者を診た時の第一印象は何でしたか？

Dr. Eneanya : 事前に行った精密検査の結果が出る前に、この患者の症状を説明できる疾患をいくつか考えていました。

①糖尿病性腎症

糖尿病性腎症は挙げた鑑別診断リストの中でも順位が低かった、というのもコントロール良好であり、経口血糖降下薬を1剤しか内服していなかったためである。

②高血圧性腎硬化症

高血圧性腎硬化症は、長期間にわたって血圧のコントロールが困難であった場合に、本症例よりも少ない蛋白尿が出る。

③ネフローゼ症候群

微小変化群や膜性腎症のようなネフローゼ症候群は、鑑別リストの順位が高かった。なぜなら、癌と関係してくるからである。以前、泌尿器系腫瘍の患者に膜性腎症がみられたという報告があり、この患者の腎腫瘍と蛋白尿の増悪に関連があるかどうかに着目していた。

<CLINICAL DIAGNOSIS>

膜性腎症

<Dr. D. BORA HAZAR'S DIAGNOSIS>

腎細胞癌 膜性糸球体病変・早期糖尿病性糸球体硬化症疑い

<PATHOLOGICAL DISCUSSION>

Dr. Ivy A. Rosales: 部分的腎摘除術を施行した後、腎腫瘍と腫瘍の浸潤していない腎実質に対して針生検を行い、診断した。腎腫瘍の生検標本では、中等度の核異型・核小体の不鮮明化・豊富で透明な細胞質・明瞭な細胞境界・内部に介入している毛細血管構造があり、これらの特徴をもった淡明細胞がシート状に配列していた(Fig.2)。これらの特徴は、淡明細胞型腎細胞癌の診断としては、Fuhrman分類の grade 2 となる(gradeは1~4の4段階で、grade 2は直径15 μ mの核があり、クロマチン構造がオープンであり、小さい核小体がある状態である)。被膜に包まれた腫瘍(直径2.4cm)は、腎臓内に局限していた。腫瘍の浸潤していない腎実質の生検標本は、29個糸球体があり、そのうち13個(45%)はglobalに硬化がみられた。皮質の35%に尿細管間質障害がみられた。硬化していない糸球体は、糸球体基底膜がglobalに肥厚していた。メサングウム増生と管内細胞増生は軽度・segmentalであった。トリクローム染色では、毛細血管壁上にフクシン親和性の沈着物が認められた(Fig.3 C)。免疫蛍光染色では、IgG,C3, κ , λ において糸球体基底膜が顆粒状に強く染まり(Fig.3D)、IgM,IgA,C1qではtraceに染まっていた。尿細管基底膜と血管腔ほどの染色も陰性であった。これらの所見により、膜性腎症の診断に至った。

電子顕微鏡では、上皮細胞下沈着物と基底膜のスパイク形成の存在がみられ、ポドサイトの足突起は消失していた(Fig.3E)。尿細管基底膜に沈着物はみられなかった。

免疫沈着物中のPLA2Rの存在を確認するために、IgG4(膜性腎症において優位となるIgGのサブクラス)とPLA2Rが同時に存在する事を測定する免疫蛍光染色二重検出法が用いられた。ポドサイトと沈着物中にIgG4(緑のイメージ)と可視化したPLA2R(赤のイメージ)が存在する事を確かめるために、免疫蛍光染色が行われた。そのあと緑と赤のイメージを重ね合わせ、特殊なソフトウェアを用いて、共存している部分(黄色のイメージ)の割合

を形態的に計測した。多くのprimaryな膜性腎症の症例では、およそ80%の割合で共存している。本症例では、IgG4とPLA2Rは80%共存していた(Fig.3F~H)。

抗PLA2R循環抗体の存在を確かめるために、2度の血清学的分析が行われ、どちらも陽性だった。循環抗体量を定量化するための検定が行われ、56RU/mLで陽性だった(>20RU/mLで陽性とする)。つまり、最終診断としては、PLA2R-typeの膜性腎症・腎細胞癌となった。

肺癌・胃腸癌・前立腺癌・乳癌は膜性腎症と関連している主な癌である。膜性腎症の患者中、癌を発症している割合は1~12%の範囲に及び、60歳を超える患者で癌の確率が高くなると言われている。担癌患者が膜性腎症を発症する病理学的発生機序は明らかになっていない。腫瘍治療後or切除後の腎病変の進展に関する報告はほとんど無い。ただ、癌と関連している膜性腎症は、PLA2R-typeの膜性腎症である可能性がある、というのも、PLA2R-typeの膜性腎症と癌は同じ年齢のグループで発生しやすいからである。

腎細胞癌に伴う膜性腎症の症例報告は少ない。腎細胞癌と膜性腎症の間の関係性はvariableである；数症例では、腫瘍摘除後に蛋白尿の改善がみられ、2症例は尿細管の役割or腫瘍抗体に関するエビデンスを示している。膜性腎症・癌・PLA2R陽性例の共存する症例報告は前例があるが、；これらの全例は、担癌患者に癌とは関係ない別の病気としての、primaryな膜性腎症が同時に存在する可能性も指名している。腎細胞癌とPLA2R-typeの膜性腎症の報告は前例がない。

<DISCUSSION OF MANAGEMENT>

Dr. Eneanya：この患者は合併症がなく、右の腎臓部分摘除を行った。蛋白尿に対する治療として、アンギオテンシン変換酵素阻害薬(ACE-I)の内服治療を追加した。その後2度腎臓内科でのフォローアップを行い、全身状態良好で、血液データ上腎機能も安定していた。腎細胞癌の治療後に二次性膜性腎症が軽快するというエビデンスは前例があるため、この患者の尿蛋白も改善すると思われる。もし蛋白尿・腎機能が悪化する場合は、例えばリツキシマブのような、primaryな膜性腎症の標準治療に準じた免疫抑制剤の使用を考慮する。

<ANATOMICAL DIAGNOSIS>

- ・PLA2R-type 膜性腎症
- ・淡明細胞型腎細胞癌

Fuhrman 分類による核異型評価

Grade1 核の直径：10 μ m 未満、核は円形・整、核小体は不明瞭。

Grade2 核の直径：10-15 μ m、核はやや不整、核小体は対物 40 倍で認識。

Grade3 核の直径：15-20 μ m、核は顕著な不整、核小体は対物 10 倍で認識。

Grade4 巨大細胞もしくは紡錘形細胞

※Fuhrman grade では核異型度を 4 段階で分類している。日本では 3 段階。核が大きくなると悪性度が増し、grade が上がる。

※リンパ球は 10 μ m の大きさなので、それを物差しにして大きさを見る。