

抄読会 腎症を伴った 34 歳男性の症例

Daniel H. Katz (医学) : 腎機能の悪化により、聴力障害を有する 34 歳の男性がこの病院に入院しました。汗、疲労、食欲減退、吐き気を伴う発熱が発症し入院することとなったその約 11 週間前まで、患者は健康であった。2 ヶ月にわたってこれらの症状が悪化していった。その間に咳や息切れが発生し、尿の泡立ちを自覚した。9 キロ体重減少があった。

この入院 22 日前に、患者は別の病院に救急搬送された。血中クレアチニン値は 0.8mg/dL ($71\mu\text{mol/L}$ 、正常範囲、 $0.6\sim 1.5\text{mg/dl}$)、BUN は 7mg/dl (正常範囲、 1dl あたり $8\sim 25\text{mg}$)。患者は医師の診察を受けずに退院した。

患者は 1 週間後 (入院 15 日前) に他の病院の救急部に戻り、その前の 2 日間に倦怠感、嘔吐、胸痛を訴えていた。吸気時に胸痛が悪化した。体温は 36.6°C 、HR : 76bpm 、BP : $110/73\text{ mmHg}$ 、RR : 16回/分 、酸素飽和度は 95% (R. A.) であった。彼は両耳に聴覚補助具をつけており、首にリンパ節腫脹が広がっていた。呼吸音は左右対称に減弱し、かすかに rhonchi を両肺底に聴取した。腹部は平坦軟、触診時に軽度のびまん性圧痛を認めた。残りの検査は正常であった。血小板数、赤血球数、および AG、グルコース、ALP、総ビリルビン、直接ビリルビン、リパーゼ、および乳酸は血液検査正常だった。他の結果は表 1 参照。尿検査では、比重 1.037 、pH 5.0 、中等度の潜血、蛋白質が 1dl あたり少なくとも 500mg 、グルコースが 50mg/dl 、ケトンが 20mg/dl である、濁った黄色の尿が確認された。顕微鏡検査では、高倍率視野あたり $0\sim 2$ 個の赤色細胞と $10\sim 25$ 個の白血球と正常量の硝子様円柱を認めた。心電図は心虚血の徴候を示さなかった。

Dr. Grace C. Lo : 静脈造影剤の投与後に行われた胸部 CT による血管造影では、肺動脈硬化や急性肺塞栓症はなく、小葉間に軽度の中隔肥厚が認められた。

Daniel H. Katz : 体温 37.9°C に上昇し、倦怠感があった。培養のために血液を採取し、アセトアミノフェンを投与し、患者は他院に入院した。輸液し、翌日までに、胸痛が無くなった。グルコース、ALP、総ビリルビン、直接ビリルビン、および乳酸、血小板数、赤血球および AG は正常であった。他の実験室試験の結果は表 1 を示した。

Dr. Lo : 両脚の非侵襲的超音波検査を行い、深部静脈血栓症はなかった。右側に著名な鼠径リンパ節 ($1.5\text{ cm}\times 0.6\text{ cm}\times 1.5\text{ cm}$) が見られた。腹部超音波検査では、長さが 13.3 cm (正常範囲、 ≤ 12) である脾臓の拡大があった。右の腎臓の長さは 12.3 cm で、左の腎臓の長さは 12.4 cm であった。両側とも著明に高エコーな腎実質だった。

Daniel H. Katz : 経胸壁心エコー検査では左心室駆出率が $60\sim 65\%$ であり、心膜滲出液はみられなかった。入院 3 日目には血糖値、グルコース、ALP、総ビリルビン、直接ビリルビン、C3、および C4 のように、血小板数、赤血球および AG は正常であった。抗 PR3 抗体および抗 MPO 抗体の検査は陰性であった。尿検査では、比重 1.040 、pH 5.0 、中等度の潜血、タンパクが 1dl あたり少なくとも 500mg 、グルコースが 50mg/dl 、ケトンが 20mg/dl である濁った琥珀色の尿が認められた。

顕微鏡検査では、高倍率視野当たり 0~2 個の赤色細胞と 10~25 個の白血球、いくつかの白血球円柱、およびときおり硝子様円柱を認めた。尿中 Cr 値は 298mg / dl (正常範囲 20~370)、尿蛋白は 2500mg / dl (正常範囲、5~25) であった。

Dr. Lo : 単純 CT では、肺底部の不均一な無気肺、軽度の左大動脈後腹膜リンパ節腫脹、腎臓の持続的な両側性増強 (以前投与した造影剤に関連したもの) を認めた。 (図 1B および 1C)。

Daniel H. Katz : 診断検査結果を受け取り、治療が開始されました。

治療開始後 8 日間、下肢の浮腫が発生した。フロセミド、酢酸カルシウム、重炭酸ナトリウム、およびマルチビタミンを投与した。尿は排泄し続けていた。第 11 病日 (入院 5 日前) に得られた検査結果を表 1 に示す。フロセミドは中止された。翌日、血液透析カテーテルを右内頸静脈に挿入した。患者は次の 4 日間に 3 回の血液透析を受けた。第 16 病日に、彼はさらなる治療目的にこの病院に転院しました。

入院時、下腿浮腫は改善した。患者は 7 歳の時、車にひかれた。その後、進行性の両側性難聴が発症した。入院前、処方はなかった。イブプロフェンにアレルギーがあった。彼は労働者で、ニューイングランドの都市部で友人と一緒に住んでいた。彼はバイセクシャルであった。輸血歴はなかった。約 6 週間前に殴り合いをし、相手の開いた傷や目の近くに触れた。彼は過去 15 年間、1 日あたりタバコの半分パックを喫煙し、彼はマリファナを使用していた。彼はアルコールを飲んだり、他の違法薬物を使用はなかった。彼の母親は冠動脈疾患を患っていたが、彼は父親を知らなかった。腎臓病の家族歴はなかった。

検査では、体温 37.2°C、HR76bpm、血圧 138/93 mm Hg、呼吸数 18 回/分。体重 82kg。下腿浮腫あり。他の検査は正常であった。実験室試験の結果を表 1 に示す。最初の 24 時間に、患者は、890ml の水分を摂取し、4425ml の尿を輩出した。尿検査では、比重 1.008、pH 8.0、尿糖 3+、尿タンパク質 2+、および試験紙法による 1+ 潜血の透明な黄色の尿が明らかになった。尿浸透圧は 277mOsm (正常範囲、15~1150) であった。クレアチニンの尿中濃度は 47mg / dL、総タンパク質 368.5mg / dL (正常範囲、0~13.5 [この病院])、βMG194.5mg / dL (正常範囲 0~2.0)、ナトリウム 84mmol / L。さらに検査を進めていった。

鑑別診断

Dr. Meghan E. Sise : 健康と考えられていたこの 34 歳の男性に、疲労、発汗、悪心によって特徴づけられる伝染性単核球症様の疾患が発症した。患者は尿が泡立つと言い、これは重度のタンパク尿の存在を示唆しており、すぐに救急受診したが検査で血中 Cr 濃度 0.8mg / dL と正常だった。尿検査は行わなかった。まとめると、重度のタンパク尿があるものの初期は eGFR が保たれていたことを示唆している。1 週間後、患者は入院した。正常血圧で、急性腎障害を有し、血清 Cr は 1.7mg / dL (150 μmol / L) であった。低アルブミン血症 (2.8g / dL)、蛋白尿 4+ とネフローゼ症候群だった。無作為の尿サンプルでは、タンパク質対 Cr の比は 8 より大きかった (正常範囲: 成人男性で 0.11 未満で 1 日当たり 24 時間のタンパク質排泄量の目安となる)。腎超音波検査では、腎腫大が見られた。

患者の現症を理解するには、ネフローゼ症候群、急性腎障害、腎腫大の3つの重要な所見を考慮する必要がある。それぞれ鑑別診断を有するが、統一診断をするには3つ全てを説明しなければならない。この患者の現症で問題なのは、CT 静脈内ヨード造影剤投与され、一時的な透析を受けた後におそらく第2の別の急性腎障害のエピソードを起こしたことである。造影剤の投与後24~48時間以内の急性腎障害の発症および急速な回復は、造影誘発性腎症の典型的な特徴である。今回、造影誘発性腎症によって他の病院の入院時にはすでにあった急性腎障害が悪化した。

ネフローゼ症候群

ネフローゼ症候群は、糸球体濾過障壁（足細胞）の成分のうちの1つが完全になくなることで起こる。超微細構造の共通の所見は、足細胞の広範な消失である。この患者は、24時間で少なくとも3.5gの尿中タンパク、1日あたり3.5g未満の血中アルブミンおよび末梢浮腫の増加といったネフローゼ症候群の基準を満たしている。ネフローゼ症候群は、リポタンパク質の生合成およびクリアランスの両方に影響し、脂質異常症およびリポタンパク質の組成の変化をもたらし、その重症度はタンパク尿の程度に比例する。ネフローゼ症候群は、様々なメカニズムによる凝固因子の増加から生じる血栓症を引き起こす。

ネフローゼ症候群は原発性であるか、または他の病気に続発する可能性もある。原発性ネフローゼ症候群には、微小変化群および巣状分節性糸球体硬化症（主に足細胞に影響する）ならびに膜性腎症が含まれる。二次ネフローゼ症候群は、糖尿病、アミロイドーシス、及びループス腎炎（5型の膜性ループス腎炎又はポドサイトパチーを伴うループス腎炎）を含む全身性疾患の結果として起こり得る。この患者はネフローゼを有することは明らかだが、同時に急性腎障害とネフローゼ症候群を有するのは幾分珍しいことである。

急性腎障害およびネフローゼ症候群

急性腎障害は、いくつかの分類に定義づけられている。KDIGOガイドラインでは、成人の急性腎障害は、以下の基準のいずれかとして定義されている：血清Cr：0.3mg / dL (27 μmol/l)、血清Crが7日以内にベースの1.5倍まで増加すること、または6時間尿量が0.5ml/kg/h以下であること。

KDIGOのガイドラインによると、この患者は1週間の間に0.8mg / dLから1.7mg / dLへの血中Crの増加を示し、ステージ2の急性腎障害があるとされる。ほとんどの場合、ネフローゼ症候群初期は、eGFRはほぼ正常である。

急性腎障害とネフローゼの共存はほんの少しの状況に限られる。

Table2

- 微小変化群と急性尿細管壊死
- 膜性腎症と両側腎静脈血栓症
- アミロイドーシスと骨髄腫腎
- 微小変化群と急性間質性腎炎 (NSAIDs 関連)
- 虚脱型のFSGS

ネフローゼ症候群の患者では、急性尿細管壊死が低血圧、敗血症、腎毒物質への曝露と同時に発生する可能性があります。急性尿細管壊死は、他の障害がない場合でも、微小変化群と同時に発生するのが最も一般的です。微小変化群に関連する深刻な低アルブミン血症は、急性尿細管壊死をおこし、これは生検で微小変化群患者の25%に見られる。しかし、微小変化群の患者での急性尿細管壊死発症の主要な危険因子には、高齢や腎臓の細動脈硬化がある。若年である事、低血圧がないことはこれに当てはまらない。

ネフローゼ症候群はすべて血栓症に関連するが、腎静脈血栓症のリスクは膜性腎症患者において最も高い。膜性腎症における急性両側腎静脈血栓症は、急性腎障害およびネフローゼ症候群の両方を説明できる。しかし、急性の両側腎静脈血栓症はまれであるのに加えて、この患者の側腹部痛がないことは、診断に大きく反する。

アミロイドーシスは、骨髄腫患者の少数に腎症と同時に発症する；アミロイドーシスでネフローゼ症候群を説明でき、骨髄腫腎によって急性腎障害を説明できる。しかし、患者の若い年齢を考えると、この診断は考えにくい。

微小変化群に起因するネフローゼ症候群は、急性間質性腎炎と同時に発症し得る；両方の疾患は、非ステロイド性抗炎症薬（NSAIDs）の使用によっておこる。疲労や筋肉痛といった感冒症状に対し NSAIDs を服用した患者において、このように診断できるかもしれないが、この患者が最初に他院を受診した時は内服なかったし、NSAIDs にアレルギーがあるので考えにくい。

最後に、巣状分節性糸球体硬化症の虚脱型の患者は、ネフローゼ症候群に加えて急性腎障害を呈することが多い。巣状分節性糸球体硬化症の虚脱型は、広範囲の足細胞障害、足のプロセスの消失および重度のタンパク尿、ならびに糸球体毛細血管床全体の虚脱および硬化を特徴とする。メサングイウムの虚脱と硬化がおこる領域は通常、糸球体表面（一部の糸球体を温存し、腎機能を維持するのに十分な毛細血管面積を維持する）の一部にのみ影響を与えているのだが、この FSGS の亜型はそうではないという点で他の型とは一線を画する。

虚脱性巣状分節性糸球体硬化症の原因は様々である。Table3

HIV 関連腎症

パルボ、CMV、結核、リーシュマニア

SLE、MCTD

パミドロネート（ビスホス）、IFN、タンパク同化ステロイド

MM、急性白血病、血球貪食症候群

この患者には、SLE または血液腫瘍と一致する症状、所見はなく、このような薬剤を受けた経歴はない。感染症は、FSGS 虚脱型に関連している。HIV 腎症は、典型的である。HIV は足細胞に直接感染し、脱分化、アポトーシス、足プロセスの広範な消失をもたらすと考えられている。HIV

関連腎症では、組織像において腎臓のさまざまな部位に所見がある。尿細管では微小嚢胞拡張があり、中はタンパク質性物質で満たされ、円柱形成を受け、リンパ球浸潤および炎症が一般的に見られる。そのため腎臓が腫大し、腎エコーで高エコーとなる。このことは患者に記載されたエコー所見と一致する。患者は、他院入院時には HIV 感染が確認されていませんでしたが、感染素因があり、急性 HIV でみられる単核症様症候群を有している。HIV 関連腎症は、慢性、コントロールされていない HIV 感染症の患者に起こり、CD4 細胞数(1 立方ミリメートル当たり 250 未満)も関連するが、まれに、急性 HIV 感染においても見られる。

他院で 3 つの腎症候群 (ネフローゼ症候群、急性腎障害、および腎腫大) がみられたため、私は臨床的に FSGS 虚脱型と診断した。彼の感冒様症状および HIV 感染のリスクがあることから、FSGS は HIV 関連腎症だと最も考えられる。診断確定するために、私は HIV-1 感染のスクリーニング検査結果が得られてから、腎生検を行う予定です。造影剤誘発腎症による急性尿細管壊死も観察できると思われる。

Dr. Virginia M. Pierce (病理学) : Goldstein 先生。この患者を診た時、臨床的にどんな印象でしたか？

Goldstein 先生 : 転院前に HIV-1、HIV-2 抗体と抗原のコンビネーションアッセイが陽性であったことを知ってこの患者に会った。このことと彼のタンパク尿の多さを考えると、HIV 関連腎症が最も可能性の高い診断であると考えた。最初の病院では、703 /立方ミリメートルの CD4 細胞数であり、彼の HIV RNA ウイルスは 1 ミリリットル当たり 80,679 コピーであった。7 日後、ウイルス量は 1 ミリリットル当たり 300,000 コピーに増加した。その時点で、テノホビルジプロキシルマレート、エムトリシタビン、およびダルナビルによる治療が開始された。しかし転院前には中止された。血液検査で CMV 感染も疑われるが、急性 HIV 感染の可能性を我々は考えていた。

我々は、急性 HIV 感染と急性 CMV 感染の両方に罹患した、または慢性 HIV 感染に後天的に CMV を罹患したという 2 つのシナリオを検討した。急性 HIV 感染症において HIV 関連腎症を発症した症例はあったが、進行 HIV 感染で起こる方が一般的だ。

入院中、HIV 感染の期間を特定できなかった。従って、最も可能性の高い診断は、HIV 関連腎症、HIV 感染を伴う急性 CMV 感染である。HIV 関連腎症の診断を確定するために、腎生検を行った
臨床診断

HIV 感染に伴う急性サイトメガロウイルス感染および HIV 関連腎症

Dr. Meghan E. の診断

巣状分節性糸球体硬化症 (HIV 関連腎症) および造影剤に伴う急性尿細管障害

病理学的考察

Ricard Masia 博士：左腎臓のコア生検標本を調べたところ、管状上皮の扁平化と刷子縁の喪失を伴う腎尿細管の管腔拡張を含む顕著な尿細管傷害が明らかになった。いくつかの領域では、これらの変化は微小嚢胞管の拡張をもたらした（図 2A

）。糸球体は、毛細血管ループの崩壊および上皮細胞の毛細管外の増殖を示し（図 2B）、局所分節性糸球体硬化症の崩壊変形を示す所見が見られた。これらの所見は、Ki-67（増殖マーカー）およびサイトケラチン 19（図 2C および 2D）の免疫組織化学的染色によって強調された。

軽度の間質性腎炎および軽度の慢性的な変化（6%の全性糸球体硬化症および 10~15%の間質性線維症および尿細管萎縮）が存在した。ウイルス性細胞変性の変化はなく、サイトメガロウイルスおよびポリオマウイルスの免疫組織化学染色は陰性であった。免疫蛍光法では、糸球体内の瘢痕領域において非特異的染色を示し、免疫複合体沈着を示さなかった。電子顕微鏡検査では足突起のびまん性消失を伴う足細胞障害が明らかとなり（図 2E）、これは局所的な分節性糸球体硬化症の崩壊によく見られる所見である。足突起の喪失は、濾過機能を破壊し、結果として大量のタンパク尿を生じる。さらに、内皮細胞は、尿細管内封入体を含んでおり（図 2F）、これは、インターフェロンの上昇によって引き起こされる粗面小胞体の拡張した異常分枝細管の集まりであり、これは「インターフェロンフットプリント」と呼ばれることもある。尿細管内封入体はループ腎炎、HIV を含むウイルス感染症においてよく見られる。免疫複合疾患を示唆する電子密度の高い沈着物は存在しなかった。

巣状分節性糸球体硬化症虚脱型では、足細胞傷害は、足突起の消失、毛細血管壁の崩壊、主にポーマン嚢を構成する内皮細胞に由来する上皮細胞の代償性の増殖をもたらす。巣状分節性糸球体硬化症虚脱型は、傷害パターンであり、特定の診断ではない。その原因は不明であるか、または薬物曝露および感染（HIV 感染を含む）などの様々な状態と関連して起こり得る。特定の診断には、臨床および検査データとの相関が必要だ。患者の最近の HIV の診断を考えると、巣状分節性糸球体硬化症虚脱型は、HIV に関連している可能性が最も高いため、HIV 関連腎症であると考えられる。この患者において、この診断は HIV 関連腎症の典型的な所見である微小嚢胞腔型拡張および尿細管内封入物によって証明される。

DISCUSSION OF MANAGEMENT

Andrew S. Allegretti 博士：HIV 関連腎症の管理は、ウイルス複製の抑制を最大限にし、長期的な腎障害を最小限に抑えることに重点を置いている。4 つの管理戦略は、抗レトロウイルス治療、アンジオテンシン変換酵素 (ACE) 阻害剤およびアンジオテンシン受容体遮断薬による治療、グルココルチコイド療法および腎代替療法である。我々は、HIV 関連腎症におけるこれらの治療法の効果を調べるランダム化比較試験を知らないため、治療の決定は、コンセンサスのガイドライン、小規模な研究の結果、または一般的な推奨されている慢性腎臓病の治療に左右される。HIV 関連腎症は、患者の CD4 細胞数またはウイルス量にかかわらず、抗レトロウイルス療法の開

始のガイドライン推奨治療の1つである。抗レトロウイルス療法の使用は腎機能の残存に関連している。ACE阻害剤とアンギオテンシン受容体遮断薬は、一般的に血圧を130/80 mm Hg未満に低下させ、タンパク尿を1日1g未満に低下させるために使用される。これらの指標は、一般的な非糖尿病性慢性腎臓病の管理に使用されるものと同様である。強力な抗レトロウイルス療法が可能な時代にグルココルチコイド療法の使用を支持するデータはほとんどない。グルココルチコイドの使用は、タンパク尿の減少および血液クレアチニンレベルの低下に関連するが、重度の感染の危険性の増加も伴っている。最後に、腎代替療法は、末期腎疾患へ進行する患者にとって支持的手段である。透析を受けている患者、または腎臓移植を受けている患者の中でも、HIV感染者とそうでない者の生存率は同等である。しかし、HIV関連腎症の患者の約50%が末期腎疾患に進行しており、腎疾患の進行を抑えるHIV関連腎症の治療方針の必要性が浮き彫りになっている。

Dr. pierce : Goldstein 医師、患者さんは今どうなっていますか？

Dr. Goldstein : HIV関連腎症の診断が確定し、患者の腎機能が回復し始めたら、我々はエルビテグラビル、コピシタット、テノホビル・アナフェラミド、およびエムトリシタピンで治療を開始した。治療は入院7日目に開始され、8日後、患者のCD4細胞数は1349個/cm³であり、ウイルス量は533/mLに減少した。ウイルスは45日以内に検出できなくなり、タンパク尿は1日当たり2g未満であり、血液クレアチニン値は0.9mg/dL (80μmol/L)であった。私たちは、患者さんが継続的に成功していくことを期待していますが、生涯にわたる観察が必要です。

解剖学的診断

HIV関連腎症に合致した巣状分節性糸球体硬化症崩壊型。