

Dr. Molly E. Wolf :

40歳の女性が、増悪する下肢浮腫と腹痛・腹部膨満感を主訴に当院を受診した。

もともと健康に問題は無かったが、約10ヶ月前に足首から遠位の疼痛・腫脹が出現した。当初は長時間立っていた日の夕方に出現していたが、数ヶ月の間に頻度が増加し、朝にも出現するようになった。腫脹が下腿や大腿まで拡大したため、かかりつけ医を受診したところ、弾性ストッキングの装着を勧められた。

当院を受診する5ヶ月前には疼痛が背部や左側腹部まで拡大したため、別の病院の救急外来を受診した。このときは暫定的に筋骨格系由来の疼痛と診断され、ベンゾジアゼピンと筋弛緩薬が処方されたが、改善しなかったため別の病院の救急外来を受診した。このときの診察時の体重は82kg、Hb・Plt数・電解質・腎機能・血糖値に異常はなく、HCV抗体・HBs抗原・HBs抗体は陰性だった。血中Albは1.9g/dL（基準値：4.0～5.0）、WBCは12,500/mm³（基準値：4,500～11,000）で分画は正常、D-dimerは20μg/mL以上（基準値：0.27～20）だった。胸部画像検査を予定し、尿路感染疑いに対して抗生剤のニトロフアントインが処方された。

Dr. Midhir J. Patel :

翌日、胸部CT血管造影にて右上葉に直径3mmの石灰化肉芽腫と、両肺の主肺動脈・葉動脈・区域枝・亜区域枝の多発肺塞栓を疑う所見が得られた。

Dr. Wolf :

入院して低分子ヘパリンによる抗凝固療法が開始され、3日後にアピキサバンに変更となった。患者の背部・側腹部痛は消失し、アピキサバンとニトロフアントインの内服を継続しながら自宅退院となったが、肺塞栓の原因は不明であり、血液内科の受診が勧められた。

自宅での抗凝固療法中も下肢の腫脹は残存していたが、背部・側腹部痛の再発は無かった。血液内科で精査されたが肺塞栓の原因は不明のまま、当面の抗凝固療法継続を指示された。

当院受診の4週間前に、下肢腫脹と腹部膨満感は増悪し、起床時の眼周囲の腫脹と間欠的な手の腫脹も出現するようになった。血管の専門医にもコンサルトされたが、原因となりそうな下肢の静脈疾患は指摘されなかった。

腹部膨満感は増悪し、当院受診の1週間前には嘔気を伴う腹部全体の痙攣性の疼痛を認めたため、再度前医の救急外来を受診した。腹痛は数日間で波があったが受診時は増悪しており、呼吸困難も認められた。追加の画像検査が行われた。

Dr. Patel :

胸部～骨盤部の造影CTでは、右腎静脈の非閉塞性の血栓、胃噴門部・小腸近位部の壁肥厚、多数の腸間膜リンパ節の腫脹、軽度の腸間膜浮腫、少量の腹水が認められた。

Dr. Wolf :

こうした結果に基づいて検査が進められた。症状としては持続する腹痛・嘔気・軟便があり、食欲・食事に量は変化は無いものの、下肢浮腫が出現した10ヶ月前頃から10kgの体重増加があった。頻尿と口渇感があったが、胸痛・血尿・喀血・黒色便・盗汗・疲労感・関節症状・目や耳の症状はなかった。

患者は黒色人種で、既往に甲状腺機能低下症と潜在性結核（胸部レントゲンで有意所見なし）があり、子宮筋腫に対する卵巣温存子宮摘出術と虫垂切除術を受けていた他、経膈分娩2回と異所性妊娠1回の経験があった。内服薬はレボチロキシンとアピキサバンで、NSAIDsは使っておらず、これまでに薬剤でア

アレルギーを起こしたことはない。カリブ海地域の島で育ち、19歳の頃にアメリカへ移住した。仕事は医療機関の助手で、夫と子供2人の4人暮らし。アルコール、喫煙、違法薬物の摂取歴は無い。腎臓や血栓症、膠原病の家族歴も無かった。

診察時は体温 36.8°C、HR 76bpm、BP 131/70mmHg、RR 20 回/min、SpO2 97%(RA)、身長 173cm、体重 88.5kg、BMI 29.7 だった。下肢に浮腫 (2+) があり、頸静脈圧は 8 cmH₂O、眼窩周囲と手には浮腫を認めなかった。腹部は膨満で手術痕があり、全体的に軽度の圧痛を認めた。その他の身体所見は正常だった。

血中グロブリン、P、Mg、リパーゼ、乳酸、ビリルビン、ALP、AST、ALT は正常で、PT および PTT (部分トロンボプラスチン時間) の延長も認めなかった。尿検査では糖、ビリルビン、ケトン、亜硝酸塩、エステラーゼは陰性。ds-DNA 抗体、RF、HIV 抗体、トレポネーマ抗体、HCV 抗体、HBs 抗原、HBs 抗体、HBc 抗原も陰性だった。血漿タンパク電気泳動ではγグロブリンで全体的な減少を認めたが、それ以外は正常パターンだった。その他の検査データを Table 1. に示す。心電図は異常なく、エコー検査で腎臓も正常であった。

●鑑別診断

Dr. Charles A. Morris :

この 40 歳女性の主訴は増悪する末梢性の浮腫と静脈血栓症だ。特筆すべき所見は、高血圧がないこと、全身浮腫があること、Cre 正常で著明な低 Alb 血症があることだ。尿中タンパク量の定量データは無いが、臨床症状と検尿結果から考えて、ネフローゼレベルのタンパク尿が強く示唆される。今回の症例では鑑別診断を進める上で複数のアプローチがあり、タンパク尿と血栓傾向のどちらを起点にすることも可能だが、2つの所見を並行して考慮する方が賢明だろう。

・凝固亢進状態

今回の患者は画像上明らかな肺血栓塞栓症があり、腎静脈にも血栓を認めた。たとえば腎静脈の血栓が臨床経過の初期から存在し、後になって CT の断面像で発見された可能性もあるだろう。しかし臨床症状からは、腹痛が発症した段階で 2 回目の塞栓エピソードが生じていたと考える方が自然だ。そして患者が抗凝固薬の全身投与下であったことを加味すると、今回のエピソードは原因不明の血栓塞栓イベントと捉えるより、凝固が亢進していたと考えられる。凝固亢進状態は一般に遺伝性と後天性に分けられるが、静脈血栓塞栓症患者の一部では多数の原因とリスクファクターを認めることがある。この患者は若年で塞栓を繰り返しており遺伝性疾患の可能性が高まるが、血栓傾向の家族歴は無く、潜在的な原因検索でも明らかなのは指摘されなかった。患者の臨床症状の特徴と、よく知られた遺伝性疾患がないことを併せて考えると、後天性の血栓形成促進状態だった可能性が高い。

・後天性の血栓促進状態

後天性に生じる血栓傾向の原因として、多くのリスクファクターが関与する。未発見の癌（泌尿生殖器癌、消化器癌、肺癌、扁平上皮乳癌を含む）や骨髄増殖性疾患がリスクになることは知られているが、この患者ではそうした疾患の兆候は見られなかった。エストロゲン製剤も静脈血栓塞栓症のリスクを高める

が、この患者は内服していない。手術後や安静状態もリスクを高める。本患者での最初の静脈血栓塞栓症が足の静脈に生じたと推測すると、体重著増と足の症状が生理的機能を妨げ、血栓形成のリスクファクターになった可能性はある。

抗リン脂質抗体症候群は血栓傾向の重要な後天的要因であり、この患者でも塞栓エピソードが反復していたことから一考に値する。抗リン脂質抗体症候群は動脈・静脈血栓症の両方を引き起こすため、腎静脈血栓症にも関連する。しかしながら、この患者には産科的合併症の既往・動脈血栓症・潜在的な SLE がなく、抗リン脂質抗体症候群の抗体も陰性だ（公式のデータはないが、臨床経過から考えてここまでの血液検査で検査され、陰性であったと考えられる）。

血栓の解剖学的位置が、患者の潜在的疾患の解明に役立つだろうか？ 内臓循環に生じた血栓からは JAK2 遺伝子変異を伴う骨髄増殖性疾患や発作性夜間ヘモグロビン尿症が想起される。また本患者には腎静脈血栓を認めたが、これはネフローゼ症候群患者で見られる。ネフローゼ症候群なら本患者の臨床症状・検査データ・腎静脈血栓の全てを一元的に説明できるため、本患者の血栓のリスクファクターとなった可能性は非常に高い。

・ネフローゼ症候群

ネフローゼ症候群では血中 Alb が正常な場合もあるが、今回の患者は血中 Alb 値が 1.4g/dL であり、腎外での喪失が無かったとすればおそらく尿中タンパクは 3.5 g/day を超えていただろう。重度の低 Alb 血症、浮腫、試験紙法でタンパク尿 3+ を認めていたことから、この患者はネフローゼレベル (>3.5 g/day) の著明なタンパク尿があったと推測される。ネフローゼ症候群の鑑別診断では腎生検組織で見られる病変や、全身性または原発性の腎疾患の有無が重要になる。今回の症例では糖尿病や SLE のような全身疾患を疑う所見はほとんど無かった（血糖値と HbA1c は正常で ANA は弱陽性、ds-DNA は陰性）。HIV も糸球体の虚脱を伴う続発性巣状分節性糸球体硬化症 (FSGS) を引き起こすことがあるが、本患者は HIV 陰性だった。背景に全身疾患を認めないことから、ネフローゼ症候群の約 70% を占める典型的な腎疾患について鑑別を進めていく。

・微小変化型疾患

微小変化型は小児のネフローゼ症候群の原因として非常に有名だが、成人でも発症してネフローゼ症候群を引き起こす。原発性や、薬剤性（βラクタム系抗生物質、ビスホスホネート、サラゾスルファピリジンなど）、続発性（ホジキンリンパ腫など）、感染が契機となるもの（梅毒、結核、エールリヒア症やボレリア症といったダニ媒介疾患など）がある。今回のケースでは梅毒は陰性で、全身のリンパ節腫脹はあったものの、画像上は反応性のリンパ節腫脹が疑われた。既往の潜在性結核は気になるが、臨床症状が活動性結核に一致していないため無関係であろう。注目すべきは浮腫を伴って急速に進行する症状や、週単位のタンパク尿といった微小変化型に典型的な臨床症状が見られなかったことだ。本患者は 10 ヶ月以上の長い臨床経過をたどった。

・巣上分節性糸球体硬化症 (FSGS)

米国でのネフローゼ症候群患者の 30% 近くは FSGS が原因だ。疫学的にはネフローゼ症候群や末期腎不

全を有する黒色人種で有病率が高い。続発性 FSGS は HIV や肥満、逆流性腎症で引き起こされるが、本患者の症状とは一致しない。

原因不明のネフローゼ症候群で、特に高血圧・血尿・糸球体濾過量減少を呈する患者がいれば原発性 FSGS が考慮される。本患者においては、2 番目に受診した病院で尿路感染症が疑われた点が興味を惹く。このときの尿検査データは不明だが、尿沈渣の解釈を誤った可能性はある。しかし血圧・血中 Cre とともに正常であるため、やはり FSGS の可能性は下がるだろう。

・その他の腎疾患

膜性増殖性糸球体腎症 (MPGN) や他の糸球体腎炎 (感染後糸球体腎炎や IgA 腎症) の患者もネフローゼ症候群を呈することがあるが、典型的には尿沈渣で赤血球や円柱、時に膿尿を認める。これらの所見は糸球体での炎症を反映している。今回のケースでは尿路感染症があり、尿潜血 1+ であることから腎炎の可能性は示唆される。しかしこうした疾患を示唆するような臨床経過や血液検査データは認めず、腎機能低下もない。

アミロイドーシスは成人ネフローゼ症候群の原因の 15% を占めることが知られており、AL アミロイドーシス (モノクローナルに増殖した軽鎖がアミロイド原線維となり蓄積する) と AA アミロイドーシスがある。AA アミロイドーシスは関節リウマチに伴うものが有名で、アミロイド原線維の沈着により、感染や自己免疫による全身性の炎症状態を引き起こす。

・膜性腎症

米国ではネフローゼ症候群の約 1/3 は膜性腎症が原因とされている。そのうち 25% には薬剤や全身疾患 (HBV・HCV 感染症、梅毒、甲状腺炎、癌など) といった背景があり、残りは原発性または原因不明と考えられている。臨床の間では原発性と続発性の区別は困難で、どちらも数ヶ月単位で緩徐に進行するネフローゼ症候群を呈し、血圧は正常で腎機能は保たれる。顕微鏡的血尿を呈する場合もある。

原発性と続発性の鑑別は組織病理学的検査でのみ可能で、原発性膜性腎症は IgG4 優位の上皮下沈着を生じる。M 型ホスホリパーゼ A2 受容体 (PLA2R) は糸球体上皮細胞に発現する膜貫通型レセプターで、原発性 (特発性) 膜性腎症の約 70% で主要責任抗原として認められる。続発性やその他の原因で発症した膜性腎症患者では認められないため、原発性膜性腎症で特異度が高い。膜性腎症を疑うが、腎生検はハイリスクスの患者 (抗凝固療法中など) では抗 PLA2 抗体測定を行うとよい。

・ネフローゼ症候群と静脈血栓傾向

この患者の繰り返す静脈血栓からは凝固亢進状態が示唆される。明らかな先天性疾患が無いため、原因は後天的なものだろう。腎静脈に血栓が位置していたことから、ネフローゼ症候群は主要なリスクファクターだと考えられる。腎静脈血栓がタンパク尿の進行に寄与するという推測もあるが、より最新の研究ではネフローゼ症候群が血栓症のリスクを高める複数のメカニズムが明らかになっている。例を挙げると、ATIII のような抗凝固タンパクが尿中へ漏出すること、第 V・VIII 因子などの凝固因子の合成が亢進することなどだ。

ネフローゼ症候群患者では、低 Alb 血症の重症度が最も静脈血栓形成リスクに関係している。ある研究

で血中 Alb 値が 2g/dL 以下の群と 3g/dL 以上の群を比較したところ、静脈血栓症のオッズ比は 3.5 以上になった。また別の研究では、タンパク尿の重症度で調整を加えた上で、ネフローゼ症候群を引き起こす他の原因疾患と膜性腎症の比較を行ったが、特に膜性腎症で血栓症のリスクが高かった。

もし今回の患者の臨床症状を、亜急性に進行するタンパク尿と血栓傾向の同時発症と捉えるなら、抗 PLA2R 抗体陽性の原発性膜性腎症が最も疑われる。診断確定には腎生検が有用だが、患者は抗凝固療法中であり、抗凝固薬を中断すると新たな血栓形成のリスクがあるためリスクイと考えられた。故に膜性腎症の確定診断の次の一手として、抗 PLA2R 抗体の測定を患者に勧めた。

Dr. David M. Dudzinski :

Dr. Fenves、最初にこの患者を診たときの印象はどうだったか。

Dr. Andrew Z. Fenves :

患者は 10 ヶ月前から下肢の浮腫があり、左側腹部痛・低 Alb 血症・肺動脈塞栓・腹水・腎静脈血栓も訴えていた。これらの症状は全て、凝固亢進状態を伴うネフローゼ症候群を疑わせるものであり、一般的には原発性糸球体腎炎で見られる病型だ。鑑別診断には膜性腎症、微小変化型、膜性増殖性糸球体腎症が挙げられたが、最も疑っていたのは膜性腎症だった。

患者はすでに凝固亢進状態に伴う合併症を起こしており、抗凝固療法を受けていた。抗凝固薬の中断はハイリスクと考えられたため腎生検は施行せず、抗 PLA2R 抗体価を測定した。

●臨床診断

肺塞栓と腎静脈血栓を合併した、凝固亢進状態を伴うネフローゼ症候群

●Dr. Charles A. Morris の診断

血栓塞栓症を合併した原発性膜性腎症

●病理学的検討

Dr. Ricard Masia :

間接蛍光抗体法と ELISA 法により、環状 PLA2R 抗体の検出試験を行った。間接蛍光抗体法では培養した HEK293 細胞に、ヒト組み換え PLA2R 遺伝子を組み込んだプラスミドを導入し、これに患者血液を撒く。抗原と結合した抗 PLA2R 抗体は、二次抗体であるフルオレセインイソチオシアネートを結合させた抗ヒト IgG 抗体を検出し、HEK293 細胞の細胞膜が緑色の蛍光を発する (Fig. 2A)。対照として用いた遺伝子組み換えを行っていない HEK293 細胞では蛍光を認めない。ELISA 法では、精製ヒト組み換え PLA2R 遺伝子を基質として用いたところ、424.5RU/mL (14 以下で陰性、14~20 が境界域、20 以上で陽性) と陽性であった。これらの結果から、患者には環状 PLA2R 抗体が高力価で存在していることが分かった。臨床的にネフローゼ症候群を認めていることから、PLA2R 型の膜性腎症の診断に至った。

抗 PLA2R 抗体の血液検査は、非侵襲的でありながら特異度が 99% と極めて高いため、膜性腎症の精査の重要な要素となった。血液検査で陽性になれば、多くの患者で腎生検を行わずに済む。一方で感度は 78% であり PLA2R 型膜性腎症の否定に用いるには不十分である。そのため、血液検査で陰性であっても臨床上是膜性腎症が疑わしい場合、腎生検と直接蛍光抗体法の併用が必要となるだろう。

●治療マネジメントの検討

Dr Fenves :

膜性腎症の一般的な経過から考えると、1/3 の患者では治療を要さずに自然寛解し、残りの 1/3 は腎機能を保ったままネフローゼ状態が続き、残りは病状が進行して腎不全に至る。治療方針の決定は、予後の予測因子に基づき行われる。予後良好因子は女性・白色人種・血圧正常・腎機能正常・30~50 歳・10g/day 以下のタンパク尿・腎生検で線維化を認めないことで、予後不良因子は男性・黒色人種・高血圧・腎機能異常・50 歳以上・10g/day 以上のタンパク尿・腎生検で線維化を認めることだ。予後不良と予測される患者では免疫抑制治療が行われる。

膜性腎症患者の治療では、医師はリスクとベネフィットを天秤にかけ、患者の状態によってアウトカムが左右されることも考慮しながら治療を選択する。強いコンセンサスが得られているのは、脂質異常症がある場合の脂質降下薬（特にスタチン）の投与で、この患者については TG 344 mg/dL（基準値：40~150 mg/dL）、LDL-C 324 mg/dL（基準値：50~129 mg/dL）だった。血栓塞栓症が明らかに生じている、あるいは静脈血栓症のリスクを跳ね上げる重度の低 Alb 血症を認める患者では抗凝固薬が処方される。ACE 阻害薬も一般的にタンパク尿を減少させるため、広範に用いられている。利尿薬は浮腫の改善目的によく使われるが、AKI の頻度を高めるため注意を要する。

腎機能低下のリスクが高いと考えられる患者では免疫抑制剤の使用が標準的だが、薬剤の選択と用量の設定は様々だ。浮腫・タンパク尿・腎機能の変化から治療反応性を評価し、これに基づいて調整を加えることが多い。環状抗 PLA2R 抗体は疾患活動性を反映するため、治療効果判定のモニタリングに有用だ。

この患者はアトルバスタチン、ロサルタン、フロセミドによる治療を開始し、PSL も漸減しながら 6 週間使用した。また毎日のシクロホスファミド内服を開始し、8 週間後にアザチオプリンに変更した。浮腫は消退し、血圧と腎機能は安定した。

Dr. Masia :

受診から 5 ヶ月後と 7 ヶ月後に血液検査を実施したところ、間接蛍光抗体法・ELISA の結果は陰転化しており (Fig. 2B)、治療により抗 PLA2R 抗体が除去されたことが分かった。

Dr. Fenves :

長期的な治療計画として、この患者にはリツキシマブ投与を検討していたが、医療保険の関係で患者自身が病院を変えてしまったため、その後の経過は追跡できていない。

●最終診断

PLA2R 型 膜性腎症