

## 原因が明らかでないとき

慢性腎不全の 55 歳の女性が、数日間にわたって転倒、めまい、傾眠を繰り返して救急部に搬送された。彼女はこの間何度も嘔吐していて、水分や食物を摂れなかった。彼女は胸痛、息切れ、排便リズムの変化、排尿障害、血尿は無いと言った。患者の血圧は 64/40 mmHg、心拍数 100/分、BMI は 43 だった。血清 Cr は 11.8 mg/dL で、eGFR は 3 ml/min/1.73m<sup>2</sup> だった。BUN は 162 mg/dL であり、K は 8.1mmol/L だった。彼女の直近のデータで Cr は 1.4 mg/dL、eGFR は 40 ml/min/1.73m<sup>2</sup>、および BUN 15 mg/dL。尿量はわずか 5~15ml/hr だった。血液と尿培養が提出された。

彼女の急性慢性腎障害のうち腎前性の要因は、持続的な嘔吐と低血圧から示唆される。全身性血管拡張と胃腸液の損失を引き起こす敗血症（尿路感染からの敗血症が特に懸念される）は除外すべきである。彼女の繰り返す嘔吐および経口摂取の減少（結果として生じる低血圧および転倒）は、尿毒症のきっかけというよりも結果であった可能性もある。

患者は、小児期に再発性尿路感染症の既往があり、右腎は無機能腎であった（19歳のときに診断された）。患者が 28 歳のときに腎臓専門医によって腎臓と尿路の小児先天異常の仮診断がされた。他の併存症には肥満、高血圧、慢性腎臓病、変形性関節症、痛風、2 型糖尿病、脂質異常症、アレルギー性鼻炎、および喘息が含まれた。入院時の薬物は、ビタミン D を含むカルシウム、アミトリプチリン、アムロジピン、オメプラゾール、シンバスタチン、オルリスタット、吸入薬、およびデスロラタジンだった。彼女はオルリスタットを除くすべての薬を何年も服用していた。彼女は、3 年前に短期間服用した後、今回の受診の 6 か月前にオルリスタットを再開した。患者は、NSAIDs を最近使用したことはないと報告した。

腎臓のエコーでは右腎は最大面で 8.9cm と小さく、左腎の大きさは正常だった。両腎皮質に微かな高輝度がみられた。水腎または明らかな閉塞の所見はなかった。

薬物腎毒性は腎障害の重要なメカニズムであり、評価の初期段階で考慮する必要がある。これは、原因薬剤の中止により患者の状態が急速に改善することが多いためである。PPI（最も一般的にはオメプラゾール）は、通常使用開始後数ヶ月以内に急性間質性腎炎を引き起こす可能性がある。ただ、この状況はありそうでなく、患者は長期間 PPI を服用していた。結石や血栓などの急性腎障害の閉塞性（腎後性）の要因も考慮する必要があるが、エコーでは閉塞または腎結石の明らかな所見はなかった。エコーで報告された腎皮質の微かな高輝度は、慢性腎臓病の診断に一致する。

救急部門で患者は 4L の晶質液を静脈内投与されたが、血圧は低いままで（収縮期血圧 < 80 mm Hg）、クレアチニン値は低下しなかった。インスリンとブドウ糖の投与を繰り返したが、血清 K は高いままだった（7.7mmol/L）。重度の難治性高カリウム血症を考え、患者は ICU に入り、血圧維持のためにノルエピネフリンの投与を開始し、持続的静脈血液透析も試行した。血圧は上昇したが（ノルエピネフリンを 24 時間中断した後、収縮期血圧 > 110 mm Hg を維持）、尿量は 30 ml/hr 未満であり、Cr の低下はなかった。血液と尿の培養は陰性だった。患者は三次医療機関に搬送された。尿検査では円柱とベンス・ジョーンズタンパクは検出されなかった。抗好中球細胞質抗体（ANCA）、抗糸球体基底膜（GBM）抗体、抗核抗体、抗抽出性核抗原抗体（Ro、La、Scl-70、Jo-1 を含む）、および HIV 抗原は陰性だった。

血清免疫グロブリンおよび補体レベルは正常だった。

上記のテストは、ANCA 関連血管炎、抗 GBM 病、急性尿細管壊死、HIV 腎症、軽鎖腎症、および他の糸球体腎炎を含め、この患者の症状のうち腎性の大部分を除外した。さらに、IgA 腎症など免疫介在性糸球体

腎炎の症例では、高血圧（低血圧ではない）が典型的である。適切な輸液を行ったにもかかわらず重度の低血圧とクレアチニン高値が遷延したことを考えると、急性尿細管壊死の可能性がある。尿頭微鏡検査では疾患特異的な混濁した褐色顆粒状円柱はなかったが、これは急性尿細管壊死の患者で常にあるとは限らない。次に行うべき検査は腎生検である。

腎生検が実施された。病理では10個の糸球体のうち4個は全体的な硬化を示した。1つの糸球体は傍糸球体の軽度硬化と分節硬化を有していた。増殖、半月体形成、壊死、または血栓症の所見はなかった。いくつかのシュウ酸結晶が管状壁メサングウムに見られ、軽度の慢性炎症と急性限局性炎症性変化を伴っていた。中等度の間質性尿細管線維症および萎縮がコアの40%で認められた。IgAの免疫蛍光染色では巣状に弱陽性を示したが、IgG、IgM、C3、およびC1qについては陰性であった。生検の全体像は、腎臓のシュウ酸沈着症を強く示唆していると考えられた。慢性病変は、かつて受けたダメージの可能性はある。

腎生検でのIgA免疫蛍光染色陽性は非特異的であり、臨床的に一致することが重要である。本症例はIgA腎症の臨床的特徴と一致しない。IgA腎症は典型的には若い男性に好発し（男女比は2:1以上）、咽頭炎が先行することが多く、一般的に顕微鏡的血尿を伴う。

腎生検でのシュウ酸結晶の所見からは、この症例の突然の腎機能低下の最も可能性の高い原因として、シュウ酸腎症（腎尿細管腔へのシュウ酸結晶の沈着により引き起こされる腎損傷）が示唆され、オルリスタットが原因である可能性がある。オルリスタットによる脂肪吸収不良は、腸内の遊離脂肪酸の増加につながる。これらの脂肪酸のカルシウムへの競合的結合は、腸シュウ酸吸収の増加から、腎シュウ酸排泄の増加（二次性高シュウ酸尿症）、および尿細管シュウ酸カルシウム沈殿につながる。高シュウ酸尿症を確認し、それが一次性か二次性かを判断するには、精査が必要である。それには、24時間尿中シュウ酸塩排泄の測定、尿シュウ酸塩の定量、尿のグリコール酸、グリセリン酸、およびヒドロキシ-1-オキソグルタル酸定量、血漿シュウ酸定量、原発性高シュウ酸尿症の遺伝子的検査がある。

患者の最初の24時間尿中シュウ酸塩排泄は24時間あたり1.06mmolだった（正常範囲、0.04~0.50）。尿のグリコール酸、グリセリン酸、およびヒドロキシ-1-オキソグルタル酸のレベルは基準範囲内だった。eGFRが6ml/min/1.73m<sup>2</sup>から上昇しないため、持続的な疲労、および栄養状態の低下をきたし、腹膜透析を開始した。退院後、彼女は1日1回50mgの用量でピリドキシン（ビタミンB6）の服用を開始し、血漿シュウ酸塩および遺伝学的分析の検査結果を待った。AGXT、GRHPR、およびHOGA1の遺伝子シーケンスでは、エクソンおよび隣接イントロン領域内の病原性多様体は検出されなかった。血漿シュウ酸塩レベルは、24μmol/Lだった（基準範囲：<10μmol/L）。24時間尿中シュウ酸塩排泄の増加、血漿中シュウ酸塩濃度の中程度の増加、尿代謝産物は基準範囲内、および遺伝子分析が陰性であったことから、二次性高シュウ酸尿症であると考えられました。オルリスタットが原因であると疑われ、中止するように勧められた。3ヵ月後のフォローアップで、Crは5.5mg/dLであり、BUNは37mg/dLであり、eGFRは8ml/min/1.73m<sup>2</sup>、血漿シュウ酸濃度は測定されなかった。ピリドキシン療法は、1日3回50mgまで増量した。

最初の診療所受診から1年後、尿中シュウ酸濃度は24時間あたり0.19mmolに低下した。患者の腎機能はわずかに改善したが、依然として低下がみられ（eGFR 10ml/min/1.73m<sup>2</sup>）、腹膜透析を受け続けた。

#### 解説

患者は持続的な嘔吐と、輸液に反応しない急性腎障害を示した。腎エコーで腎後性が除外され、評価の

中で尿細管、間質、または血管障害といった腎性の臨床的特徴とは一致せず、腎生検によりシュウ酸腎症が明らかになった。その後の検査結果で、オルリスタットによる二次性高シュウ酸尿症が原因である可能性が最も高いと考えられた。高シュウ酸尿症では過剰なシュウ酸塩がカルシウムに結合し、腎尿細管および尿路に沈着する不溶性シュウ酸カルシウム塩を形成する。原発性高シュウ酸尿症のほとんどの症例は、3つの遺伝子（AGXT、GRHPR、およびHOGA1があり、それぞれ病型1,2,3）はグリオキシレート代謝に関与する酵素をコードする。200以上の異なる病原性変異が報告されている。遺伝子欠損は常染色体劣性遺伝である。結果としてすべて、シュウ酸塩の生産が増加する。二次性高シュウ酸は、腸からのシュウ酸吸収の増加またはシュウ酸塩（例えば、ダイオウ、ホウレンソウ、パセリ、ココア）またはその前駆体であるアスコルビン酸の過剰摂取によって引き起こされる。アスコルビン酸の長期補給は、特に血液透析患者で血漿シュウ酸カルシウムの飽和のリスクを高めることが報告されている。腸からのシュウ酸塩吸収の増加は、炎症性腸疾患や Roux-en-Y 術を受けた患者でよく言われるように、一般的に脂肪吸収不良によって引き起こされる。通常の状態では、シュウ酸塩は腸内のカルシウムに優先的に結合し、便中に排泄される不溶性カルシウム塩を形成します。吸収不良があると、過剰な脂肪酸がカルシウム結合を競合し、結合していないシュウ酸塩が腸に吸収される。

体重減量のための消化管および膵臓のリパーゼ阻害剤であるオルリスタットも脂肪吸収不良を引き起こし、この薬を服用している患者で急性シュウ酸腎症が報告されている。腎の病理学的結果は報告されていないが、オルリスタット療法を開始した953例の検討では、治療開始した年の方が前年度から服薬しているよりも腎障害が高頻度で起こることが報告された（18例対5例）。

原発性高シュウ酸尿症とは対照的に、続発性高シュウ酸尿症ではシュウ酸カルシウムの全身沈着（心臓ブロック、滑膜炎、骨病変、または水晶体網膜症のリスクあり）はより良性の経過をたどる傾向がある。しかし、重症クローン病患者の一部で全身性シュウ酸症が報告されており、Roux-en-Y 術後にシュウ酸尿症関連の末期腎疾患が報告されている。原発性高シュウ酸尿症は典型的には小児期に症状が出るが、続発性高シュウ酸尿症の方が必ずしも後で症状が出るとは限らない。

本症例では生検で腎実質内のシュウ酸カルシウム結晶がみられ、高シュウ酸尿症の診断に至った（図1）。しかし、この病理所見は高シュウ酸尿症に限ったものではなく、他の病理学的状態の中でも特に、無尿の遷延と急性尿細管壊死で見られる場合がある。したがって、シュウ酸カルシウム結晶が乏尿性腎不全の原因か、結果かを判断することはしばしば難しい。

24時間尿検体の測定は、高シュウ酸尿症の診断を確認するために推奨される（すなわち、24時間あたり0.04から0.50 mmolの基準範囲を超える尿シュウ酸値）。24時間あたり1 mmolを超えるのは原発性高シュウ酸尿症に特徴的だが、二次性高シュウ酸尿症の特徴はそれほど顕著ではない。ただし、慢性腎疾患の患者では、腎機能の低下からシュウ酸排泄低下につながるため、24時間尿検査の感度は低くなる。この状況では、血漿シュウ酸塩レベルが有用である。血漿シュウ酸塩レベルは基準範囲（1~5  $\mu\text{mol/L}$ ）に比べて、原発性高シュウ酸尿症の患者では80  $\mu\text{mol/L}$ を超えることが多く、二次性高シュウ酸尿症の患者では20~80  $\mu\text{mol/L}$ である。原発性高シュウ酸尿症の診断は、AGXT、GRHPR、およびHOGA1の全遺伝子シーケンスによって確認できる。これらはそれぞれ原発性高シュウ酸尿症の病型1、2、3を引き起こす。この検査の診断感度は98%である。これらの3つの遺伝子を検出できないと、原発性高シュウ酸尿症の診断が非常に難しくなる。原発性高シュウ酸尿症ではグリコレート（タイプ1）またはL-グリセリン酸塩（タイプ2）（補足資料の図S1、）が尿中で上昇するため、尿中代謝産物の分析も診断の助けにな

る。本症例では尿中代謝産物レベルの上昇がなく、原発性高シュウ酸尿症よりも二次性高シュウ酸尿症と一致していた。

二次性高シュウ酸尿症の治療は通常、シュウ酸カルシウム過飽和に対抗するため大量の水分摂取（1日あたり3~4リットル）と食事の変更（高カルシウム、低シュウ酸食）が含まれる。原発性高シュウ酸尿症の患者で日常的に使用されているピリドキシン（ビタミン B6）の補給は、二次性高シュウ酸尿症のいくつかの症例でも有効で、現在の患者で使用された。ただし有効性は十分に研究されていない。二次性高シュウ酸尿症の患者にピリドキシンの補充をする理由は、吸収不良がピリドキシン欠乏を引き起こし、ペルオキシソームグリオキシレートの上昇をもたらし、肝臓でシュウ酸塩に酸化されるためである。さらに、ピリドキシンはアラニン-グリオキシル酸アミノトランスフェラーゼの補酵素であり、グリオキシル酸のシュウ酸への変換ではなくグリシンへの変換を促進する。シュウ酸の結晶化を減らす手段として尿中のイオン化されたカルシウムと複合体を形成するため（したがって、レベルを下げる）、クエン酸カリウムとクエン酸ナトリウムによる尿アルカリ化が言われている。この治療法は、腎臓結石を発症する傾向のある患者の尿中シュウ酸塩のレベルを低下させることが示されているが、腸からの吸収による高シュウ酸尿症の患者では特に調べられていない。

他の戦略は、プロバイオティクスの使用である。シュウ酸塩をギ酸塩に分解するヒト消化管コロニー形成剤であるオキサロバクター・フォルミゲネスと Nod 様受容体タンパク質（NLRP3; 先天性免疫に不可欠なインフラマソームのファミリー）はシュウ酸カルシウム誘発腎炎を軽減することが示されている。。可能であれば高シュウ酸尿症の根本原因に対処することが基本である。そのためオルリスタットは高シュウ酸尿症が認められてすぐに投与中止された。

薬剤の中止にもかかわらず、eGFR 値が増加しなかったのは驚くことではない。二次性シュウ酸腎症は典型的には後期に診断され、それまでに間質浸潤、尿細管損傷、メサンギウム細胞増殖などの不可逆的な変化がしばしば起こる。症例蓄積では、二次性シュウ酸腎症患者の半数以上が最終的に腎代替療法を受け、完全に回復することはないことを示唆している。

本症例は高シュウ酸尿症が原因不明の腎不全を引き起こす可能性と、原因として薬剤性を検討することの重要性を強調している。この症例では、オルリスタットは慢性腎臓病患者が末期腎不全に至る二次性高シュウ酸尿症の原因として特定された。