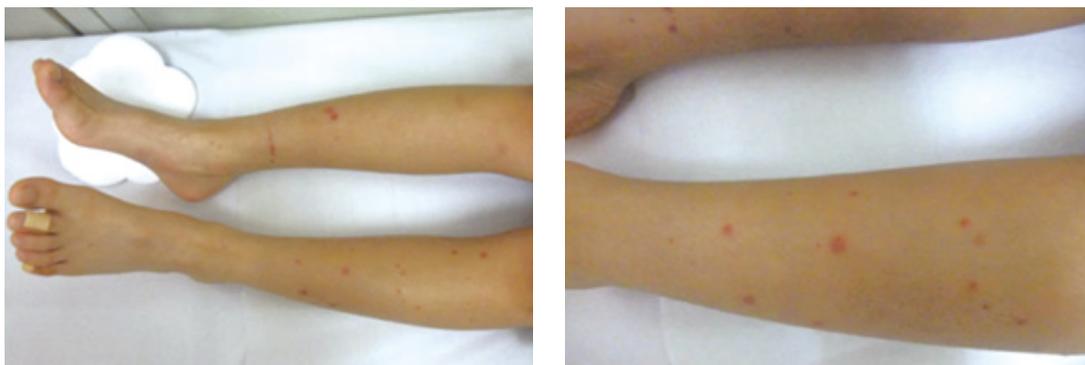
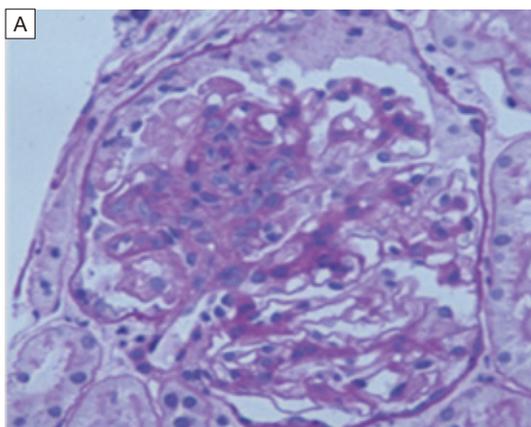


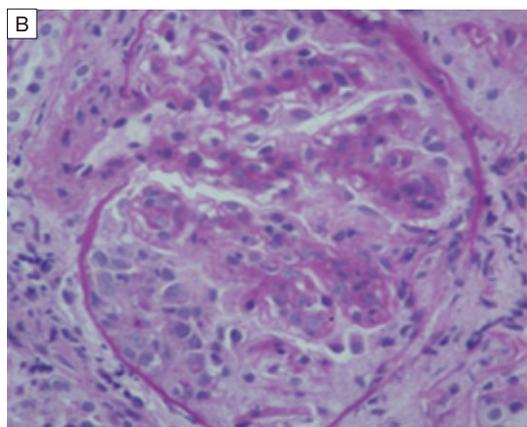
CASE 06 下肢および足背に点状出血斑が出現し、強い腹痛を呈した6歳
 女児



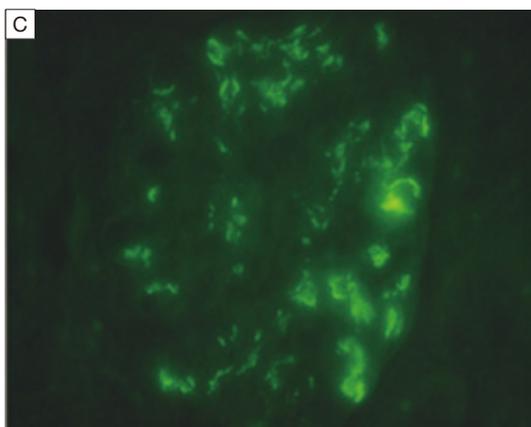
《図1》下肢にみられる出血斑(本文45頁参照)



PAS 染色 (×200)



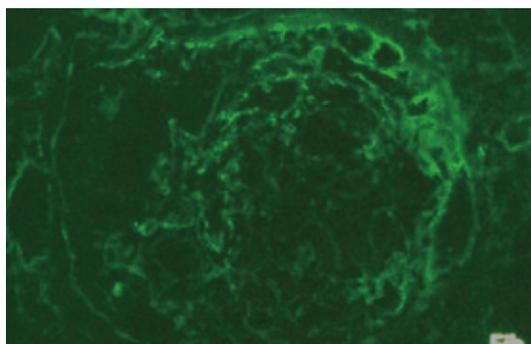
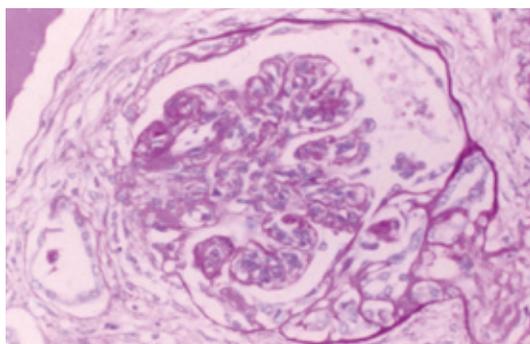
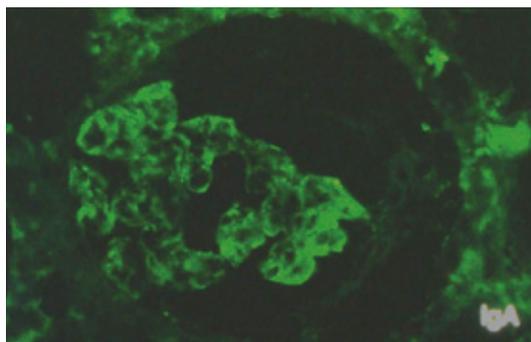
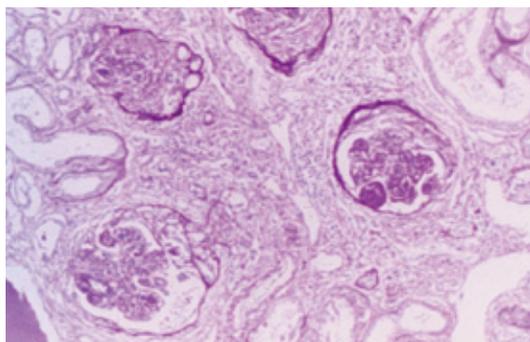
PAS 染色 (×200)



蛍光抗体法 (IgA 染色) (×200)

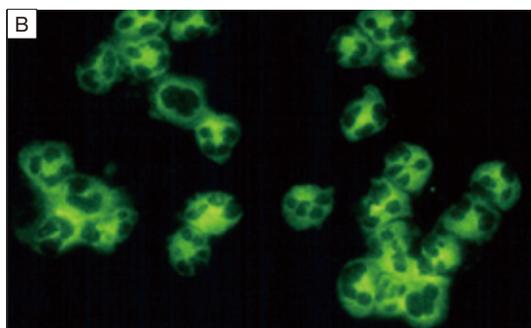
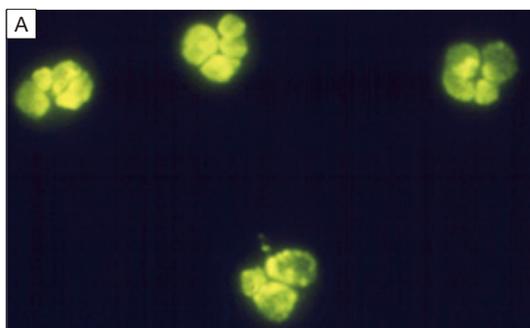
《図2》紫斑病性腎炎の光学顕微鏡所見と免疫組織染色像 (本文48頁参照)

CASE 07 術後にMRSAに感染し無尿をきたした60歳代男性



《図》PAS染色(左; ×100, ×400), 蛍光抗体法(右; IgA, フィブリノゲン) (本文55頁参照)

CASE 08 抗菌薬不応性の発熱, 好酸球増多と腎機能低下をきたした68歳男性



《図1》ANCAの蛍光抗体法所見 (本文62頁参照)

22

CASE

糖尿病の治療中に下腿浮腫が出現した64歳男性



〈初診時〉

症 例：64歳男性。

既往歴：12歳で扁桃摘出術，44歳で左足関節骨折（手術・輸血），59歳で胃潰瘍。

家族歴：姉，兄，妹が糖尿病。

嗜好品：たばこ＝15本/日，アルコール＝日本酒3～5合/日。

内服薬：グリメピリド（1mg）2錠（分2）朝夕前，ボグリボース（0.2mg）3錠（分3）食直前，ウルソデオキシコール酸（100mg）3錠（分3）食後，リナグリプチン（5mg）1錠・朝食後。

現病歴：2002年春，検診にて尿糖陽性，空腹時血糖143mg/dL，HbA1c 6.6%であり，2型糖尿病とHCV陽性にてC型肝炎と診断された。以後，近医を受診し，食事療法（1,800kcal/日），運動療法（約1万歩/日）の指導と糖尿病の薬物療法（SU薬）を受けた。2012年には，視力低下を主訴に眼科を受診し糖尿病網膜症を指摘され，良好な血糖コントロールを継続するよう指導を受けた。しかし，その後の随時血糖は250～300mg/dLであり血糖コントロールは不良な状態であった。2014年春頃から全身倦怠感を自覚するようになり，2015年2月からは下腿浮腫も出現したため，当科を受診した。受診時の検査にて，尿蛋白3+，血清アルブミン1.9g/dLと低値であり，ネフローゼ症候群が疑われ，精査，加療目的にて入院となった。

入院時現症：身長156cm，体重52.6kg，体温36.3℃。血圧170/86mmHg，脈拍64/分・整。意識鮮明。貧血なし。黄疸なし。胸腹部に異常なし。脛骨前面に圧痕を残す浮腫，皮疹なし。表在リンパ節腫脹なし。アキレス腱反射-/-。振動覚8/7秒。

以下の設問に答えなさい（正解が複数の場合もある）。



Q1 蛋白尿の原因を鑑別するために必要な検査はどれか？

- ① 1日尿蛋白量
- ② 血清補体価
- ③ クリオグロブリン
- ④ 眼底検査
- ⑤ 抗ds-DNA抗体価

**A**

1日尿蛋白量はネフローゼ症候群の診断に必要である。

血清補体価およびクリオグロブリン値は、HCV肝炎があるので、クリオグロブリン陽性、血清補体価の低下をきたすことがあり、HCV関連腎症を疑われるため必要である。眼底検査は、過去に網膜症の指摘があり、本症例は糖尿病網膜症の悪化も疑われることから必須の検査である。

抗ds-DNA抗体価については、SLEを含めた自己免疫疾患を疑う症状、身体所見はないので、あえて検査する必要はない。

正解①～④



〈経過 I〉

入院時に行った検査所見をLABO DATAに示す。



入院時検査所見

■尿

蛋白	(3+)
潜血	(+)
糖	(3+)
沈渣	
赤血球	5~9/HPF
白血球	1~4/HPF
赤血球円柱	(-)
硝子円柱	10~19/LPF
脂肪円柱	10~19/WF
卵円形脂肪体	(+)

■末梢血

白血球	3,240/ μ L
赤血球	353 $\times 10^4$ / μ L
Hb	12.6 g/dL
Ht	35.9%
Plt	18 $\times 10^4$ / μ L

■血液生化学

総蛋白	6.6 g/dL
アルブミン	1.9 g/dL
AST	46 U/L
ALT	47 U/L
LDH	176 U/L
BUN	14 mg/dL
Cr	0.8 mg/dL

尿酸	4.6 mg/dL
Na	136 mEq/L
K	4.0 mEq/L
Cl	103 mEq/L
T-Cho	205 mg/dL
CRP	0.1 mg/dL
随時血糖	363 mg/dL
HbA1c	9.1%
血中Cペプチド	1.6 ng/mL
eGFR	75.1 mL/分/1.73m ²
selectivity index	0.21

■免疫・血清学的検査

IgG	2,250 mg/dL
IgA	310 mg/dL
IgM	136 mg/dL
ANA	(-)
CH ₅₀	10 U/mL
C3	68 mg/dL
C4	16 mg/dL
クリオグロブリン	(+)

■感染症

HCV-Ab	100倍以上
HCV-RNA定量	6.2 log IU/mL
HCVジェノタイプ	1 b

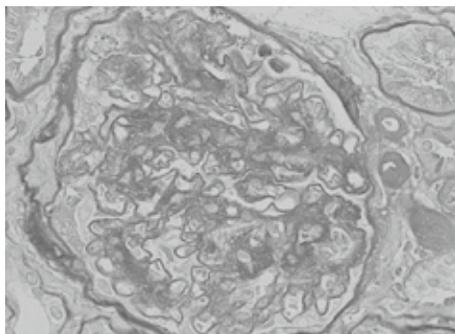
1日尿蛋白は9.0g/日と増加しており、尿沈渣では脂肪円柱、卵円形脂肪体がみられた。また、中程度の腎機能低下と腎性貧血を認め、クリオグロブリン陽性、補体価低値、HCV1bゲノムタイプ、核酸定量6.2 log IU/mLと高値であった。眼底検査は前増殖性網膜症が認められ、神経伝導速度は後脛骨神経と腓骨神経で低下していた。なお、血小板減少と肝合成能の障害はなくCT、超音波検査にて肝硬変には至っていないと診断されている。

以上から、ネフローゼ症候群を呈しており、糖尿病罹病期間約10年、糖尿病網膜症を合併していることから糖尿病腎症が最も疑われたが、HCV陽性、クリオグロブリン陽性、血清補体価も低値でありHCV関連腎症は否定できない。そこで、診断と治療方針決定のため、腎生検を施行した。

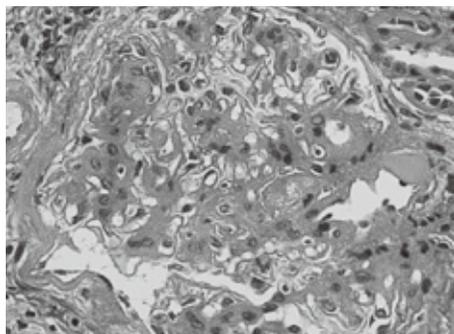


Q2 提示された腎生検の組織所見(図1)において認められる所見はどれか？

- ① 輸入・輸出動脈の硝子様変性
- ② スパイク
- ③ 管内増殖
- ④ びまん性病変
- ⑤ 内皮下沈着物
- ⑥ 結節性病変



PAS染色(×400)



Masson trichrome染色(×400)

《図1》腎生検の所見(カラー口絵参照)



A

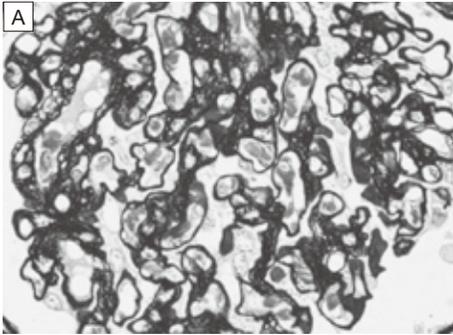
本症例では、13個の糸球体が観察され、全節性硬化は1個に認めた。残り12個の糸球体ではすべてにメサンギウム基質の蓄積によるびまん性病変、結節性病変と、輸入および輸出細動脈硬化が認められた。糖尿病腎症の組織病変は分類されているが(表1)、糖尿病腎症に特異的で特徴的なものはないとされている。糖尿病腎症によくみられる組織所見を図2に示した。

また、内皮下沈着物が認められたことからHCV関連腎症が重複していることを示唆している。HCV感染によると考えられるMPGNは、クリオグロブリンによって惹起された糸球体病変が主体と考えられている¹⁾。そこで、蛍光抗体法検査を行った。

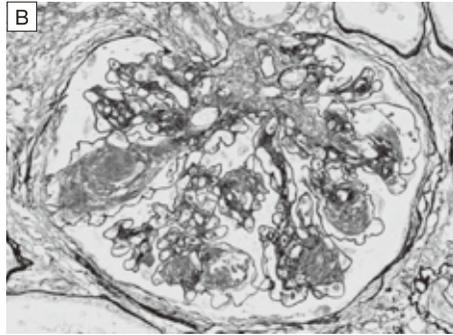
正解①④～⑥

《表1》糖尿病腎症の組織像

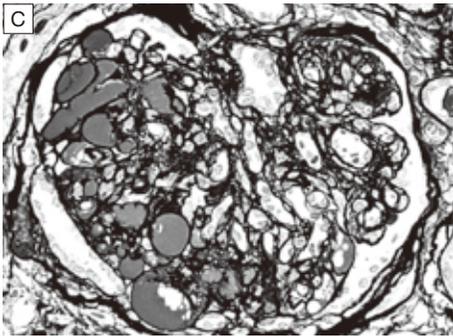
- I. 糸球体病変
 - 1. びまん性糖尿病性糸球体硬化症
 - 2. 結節性糖尿病性糸球体硬化症
 - 3. 滲出性病変
 - 1) fibrin cap (図2-C)
 - 2) capsular drop (図2-D)
- II. 血管病変
 - 輸出・輸入動脈の硝子様変性 (図2-E)
- III. 尿細管・間質病変
 - Armani-Ebstein変性 (図2-F) と間質の線維化 (図2-G)



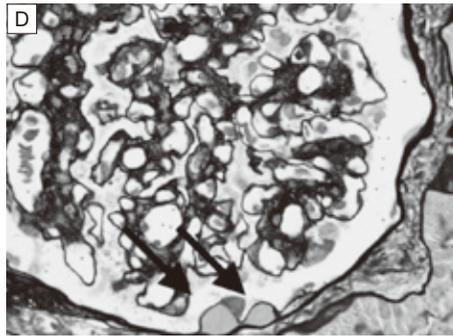
びまん性病変 (PAM 染色, ×400)



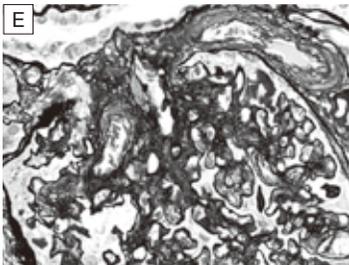
結節性病変 (PAM 染色, ×400)



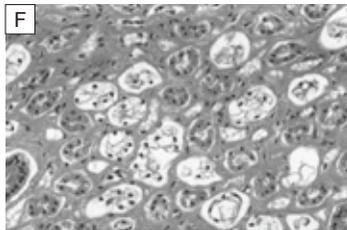
fibrin cap (滲出性病変, ×400)



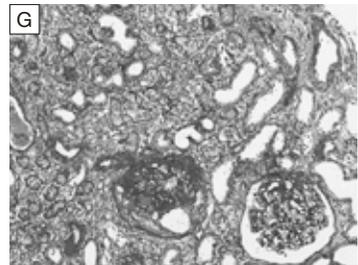
capsular drop (滲出性病変, ×400)



輸出・輸入動脈の硝子様変性 (×400)



尿細管・間質病変 (Armani-Ebstein変性, ×100)



尿細管間質の線維化 (×100)

《図2》糖尿病性腎症の特徴的な組織所見 (カラー口絵参照)

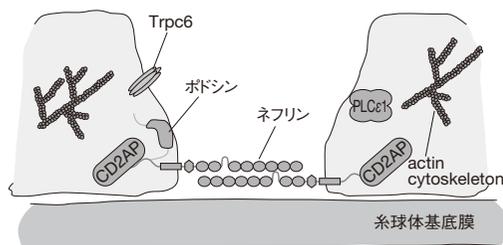
一般問題

Q1 足細胞(上皮細胞)もしくはスリット膜を構成する蛋白はどれか。2つ選べ。

- (a) ネフリン
- (b) ラミニン
- (c) CD2AP
- (d) WT1
- (e) LMX1B

▶ 解説

足細胞やスリット膜の内部を構成する分子としてネフリン、ポドシン、CD2AP、TRPC6、PLC ϵ 1などがある(図)¹⁾。ラミニンは糸球体基底膜に、WT1、LMX1Bは転写因子である。いずれも責任遺伝子の異常により先天性ネフローゼ症候群の原因となりうる。



《図》足細胞およびスリット膜の構造と構成蛋白
(文献1より引用)

正解:(a),(c)

- 1) Grahammer F, *et al*: Molecular understanding of the slit diaphragm. *Pediatr Nephrol* 2013; 28(10): 1957-62.

(忍頂寺毅史, 飯島一誠)

Q2 リツキシマブの副作用は以下のうちどれか。3つ選べ。

- (a) ニューモシスチス肺炎
- (b) 耐糖能異常
- (c) 進行性多巣性白質脳症
- (d) 好中球減少
- (e) 呼吸窮迫症候群

▶ 解説

リツキシマブにおけるこれまでの有害事象に関しては他の免疫抑制薬にないような様々なのが報告されている。Infusion reactionは投与後24時間以内に現れる投与時副反応である。症状はアレルギー症状に類似しており、発熱、悪寒、頭痛、かゆみ、発疹、咳、血管浮腫、多汗、めまい、倦怠感などである。また咽頭や喉頭の違和感なども比較的多く経験する。通常は投与速度の調節や一時的な中止で改善することがほとんどであるが、肺障害・心障害による死亡例の報告もあり注意を要する。その他肺線維症(間質性肺炎)、重症のニューモシスチス肺炎、進行性多巣性白質脳症(PML)、肝炎ウイルス感染患者における劇症肝炎など、頻度は低いものの致死的な合併症の報告もある。機序は不明であるが好中球減少は比較的頻度は高く、重症例では無顆粒球症の報告もある。

正解:(a),(c),(d)

(忍頂寺毅史, 飯島一誠)

Q3 膜性腎症の腎病理光学顕微鏡所見について、特徴的なものはどれか。1つ選べ。

- (a)ワイヤーループ病変
- (b)糸球体の分葉化，糸球体基底膜の二重化
- (c)管内増殖性変化
- (d)係蹄壊死を伴う細胞性半月体
- (e)糸球体基底膜の肥厚，スパイク形成

▶ 解説

膜性腎症の光学顕微鏡所見として、免疫複合体の沈着によって引き起こされる糸球体基底膜の変化に特徴がある。初期には病理変化は目立たないが、病気が進行すると係蹄壁のびまん性肥厚が観察されるようになる。PAM染色ではスパイク形成が特徴的な所見である。スパイクとは、糸球体基底膜の上皮下に沈着した免疫複合体の間に既存の基底膜成分が染色される所見である。ワイヤーループ病変はループス腎炎に特徴的な所見で、係蹄内皮下に多量に沈着した免疫複合体を示す病変である。膜性増殖性糸球体腎炎では、糸球体の分葉化や糸球体基底膜の二重化を呈する。管内増殖性変化は種々の糸球体腎炎で観察されるが、特に溶連菌感染後の急性糸球体腎炎では著明な管内増殖が認められることがある。係蹄壊死を伴う細胞性半月体は、ANCA関連腎炎を代表とする血管炎で頻度の高い病変である。膜性腎症でも特に二次性では、メサングウム増殖、管内増殖、半月体形成などの病理所見が観察されることはあるが、膜性腎症に特徴的な病理像とはいえない。

正解：(e)

(丸山彰一，勝野敬之)

Q4 FSGSについて次のうち正しいものはどれか。1つ選べ。

- (a)Soluble urokinase-type plasminogen activator

receptor (suPAR) はFSGSに特異的なマーカーである。

- (b)suPARにより一次性と二次性の鑑別が可能である。
- (c)ネフローゼ状態で蛋白尿でない場合は二次性FSGSを疑う。
- (d)ステロイド反応性のよいFSGSはcollapsing variantである。

▶ 解説

血清のsoluble urokinase-type plasminogen activator receptor (suPAR) はFSGFに関連する因子の可能性があると報告されていたが、近年の研究では炎症や悪性疾患でも上昇していることがわかってきた。suPARは病理組織ではなくGFRの低下に関連し、一次性と二次性FSGSの鑑別をすることもできなかった。最近ではsuPAR腎臓病の進行のマーカーとなるのではないかとの意見もある。ネフローゼ状態の蛋白尿でない場合や高齢者のFSGS病変では二次性FSGSを考える¹⁾。

ステロイド反応性のよいFSGSはtip lesionである。

正解：(c)

- 1) Fervenza FC : A patient with nephrotic-range proteinuria and focal global glomerulosclerosis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2013 ; 8 (11) : 1979-87.

(志水英明，湯澤由紀夫)

Q5 溶連菌感染後急性糸球体腎炎 (PSAGN) について誤っているのはどれか。1つ選べ。

- (a)低下した補体C3はほとんどが4～8週で正常化する。
- (b)顕微鏡的血尿はほとんどが3～6カ月で消失するが、それ以上の期間残存することもある。蛋白尿の消失までの期間は様々である。