

Case 2-2008: A 38-Year Old Woman with Postpartum Visual Loss,
Shortness of Breath, and Renal Failure
(New England Journal of Medicine 2008; 358:275-89)

【本症例の特徴】

分娩直後の2週間に炎症性眼疾患、急性腎不全をもたらす疾患の鑑別は多岐にわたる。そこで以下の特徴から鑑別診断を絞り込む。

1. 病歴及びL/Dがある種の膠原病を示唆している。
2. 子癇前症(妊娠高血圧症候群に蛋白尿が合併した状態)が妊娠の比較的早い時期に起こり、重篤だった。
3. 多量の corticosteroid 投与にも関わらず、眼疾患が改善しなかった上、腎機能が悪化した。ここで患者のある状態が多臓器(眼、心臓、肺、腎臓)に同時に影響を与えていることが考えられる。
4. うっ血性心不全による腎前性要素もあるが、尿検査の結果、腎性の急性腎不全が示唆される。

【鑑別診断】

1. 感染症

Corticosteroids による治療に反応せず、末梢血中の白血球数が多く、IgM レベルが高いことから感染症が考えられる。しかし、発熱なく血培陰性であり、心エコーでは疣贅が認められなかった。更に感染症のみを基盤として今回のパターンで臓器が障害を受けることは説明しにくい。

2. サルコイドーシス

サルコイドーシスは前部、後部ブドウ膜炎の原因としてよく知られる。腎臓や心臓が障害を受けることもありうるが、比較的稀である。胸部X線ではサルコイドーシスを疑わせる両側肺門部リンパ節腫脹、瀰漫性間質性陰影は認められない。高Ca血症(結節中の 1α ヒドロキシラーゼによる)なく、corticosteroid 治療を行ったにも拘らず、腎不全が急激に増悪したことからサルコイドーシスは考えにくい。

3. SLE

SLE の既往があり、抗核抗体陽性、関節痛も生じ、全補体価及びC4 レベルの低下から、ループス糸球体腎炎を含むSLEの増悪が考えられる。しかし、抗dsDNA抗体陰性は重篤なループス糸球体腎炎では稀であり、高用量 corticosteroid 療法に対しループス糸球体腎炎が急激に増悪することは普通ありえない。

4. 尿細管間質性腎炎とブドウ膜炎

この稀な病態は女性に典型的である。腎疾患はたいてい軽微で corticosteroid にも反応し、肺や心臓は影響を受けない。従って本疾患の診断としては適さない。

5. ウェゲナー肉芽腫あるいは顕微鏡的多発性動脈炎

本症例のような重篤な多臓器疾患を持つ患者で、ウェゲナー肉芽腫症または顕微鏡的多発性動脈炎が存在する時、antimyeloperoxidase または anti-serine protease 3 抗体陽性となるのが普通だが、本症例は陰性である。従ってこの診断は考えにくい。

6. クリオグロブリン血症

クリオグロブリンとは、血清を4°C以下にするとゲル状に沈降するグロブリンで、クリオグロブリンが血中に出現する病態をクリオグロブリン血症という。本症例では少量のI型クリオグロブリンが認められた。

I型クリオグロブリン血症では血栓症や高粘性から眼疾患と腎疾患を生じることがあり、Waldenstrom マクログロブリン血症や多発性骨髄腫に続発する。血沈は亢進しているが、パラプロテインの出現を認めず(血清タンパク質電気泳動にて γ グロブリンの広範囲の減少とある)、決定的な所見がない。また、多臓器障害のパターンがI型クリオグロブリン血症に典型的なものではない。

7. 抗リン脂質抗体症候群(APS: Antiphospholipid syndrome)

APS を支持する本症例の特徴は、

- 膠原病の既往があり、2 次的な APS の発症するリスクが増している。
- 深部静脈血栓症の既往がある。
- 早期の重篤な子癇前症を患った。
- 免疫抑制にも拘わらず、進行性の腎不全が生じたのは炎症性疾患のみならず、血栓性疾患も伴っていたためだと説明できる。
- 多発性臓器障害のパターンも劇症型 APS のそれに一致する。
- 抗カルジオリピン IgG 及び IgM 抗体価が比較的高く、病勢に相関している。

本症例の眼疾患は炎症性のものであったが、抗カルジオリピン抗体存在下では血栓性疾患より典型的である。また抗リン脂質抗体との関連は不明であるが、APS でも心筋症、MR、肺高血圧が発症するとの報告がある。今回、ループスアンチコアグラントや血小板減少は生じていないが、APS の患者でこうした状態を呈する場合も報告されている。視力悪化は炎症性疾患の他に、皮質盲が原因とも考えられ、脳画像検査により、子癇前症や APS に伴う後部白質脳症を証明できれば、説明がつく。

【施行された手技とその結果】

腎生検 (別紙に検体の顕微鏡写真を示す)

数個の糸球体において著名な上皮細胞の腫脹と泡沫細胞を認めた (内皮症を示し、子癇前症や血栓性微小血管疾患の特徴的所見 ; A)。3 分の 1 の糸球体に分節状壊死 (B) と著明なうっ血を認める (C)。腎内に赤血球円柱も認められ、血栓性微小血管疾患で珍しくない所見である。小動脈にはフィブリン血栓を含むものもある (B)。巣状皮質壊死がサンプルの 10 から 20%に存在し、剥離した上皮細胞も認める (C)。免疫蛍光顕微鏡では糸球体に IgG 沈着を認めず、ループス糸球体腎炎の診断は除外される。糸球体メサンギウムや糸球体基底膜に沿って IgM や C3 の粒状沈着が存在し、フィブリンが分節状に沈着している。IgM やフィブリンは小動脈にもみられ、血栓性微小血管疾患の典型像を示す。免疫ペロキシダーゼ染色では補体断片である C4d が糸球体毛細血管壁に沈着していることが確認された (E)。過去にも子癇前症の患者において糸球体で C4d 沈着が確認された例がある。電子顕微鏡像では糸球体毛細血管内皮細胞の分節状欠落、毛細血管の破壊像、粒状物質や細胞断片による閉塞がみられ、血栓性微小血管疾患を支持する (F)。

以上の動脈病変や糸球体の血栓、壊死は、子癇前症に伴う通常の糸球体内皮細胞変化とは異なり、APS に特徴的である。実際、APS を有する女性は分娩後腎不全に陥ることがよくある。

頭部 MRI

両側性後頭葉梗塞を認めたが、後部白質脳症の特徴的所見 (T1 強調画像で低輝度病変、T2 強調画像で高輝度病変。T1 強調画像より T2 強調画像で異常が出やすい) は認められなかった。今回の視覚障害は脈絡膜、網膜の炎症によるものと考えられる。

【臨床診断】 劇症型抗リン脂質抗体症候群

【解剖学的診断】 抗リン脂質抗体に伴う血栓性微小血管疾患によって生じた分娩後の腎不全

【患者のその後の経過】

劇症型 APS の予後は悪く、46%の患者が初期のイベントで死亡する。抗凝固療法、Corticosteroid、Cyclophosphamide、血漿交換が行われた結果、視力が右 20/50、左 20/25 と改善し、眼の炎症も軽快した (脈絡膜、網膜に癒痕、萎縮は残ったが)。入院 24 日後に退院し、週 3 回血液透析を受け、毎月 retuximab 投与とワーファリンによる抗凝固療法を受けている。Cr 3.5mg/dl で腎が回復した根拠は認められない。現在近医にて f/u を受けている。

