

Case 31-2007:A 41-Year-Old Man with Abdominal Pain and Elevated Serum Creatinine
(New England Journal of Medicine 2007;357:1531-1541)

【鑑別診断】

血清クレアチニンが一週間以内に急速に上昇していること、および貧血が見られないこと、腹部エコーで腎臓の大きさが正常であることより、急性腎不全を考える。急性腎不全の原因は、腎前性、腎性、腎後性の3つに分けられる。腎前性は低血圧や出血、心不全などによる腎循環の低下が原因であり、尿中窒素/クレアチニン比が高いこと、尿量が少なくナトリウム排泄が1%以下に低下していることが特徴的であるが、それらの所見は見られない。また腎エコーで尿流の障害が見られないことから、腎後性も否定的である。よって腎性の原因について鑑別を考える。

腎性腎不全の原因は血管性病変、尿細管・間質性病変、糸球体病変の3つに大きく分かれる。

1. 血管性病変

血管疾患

血管病変による腸虚血が原因で腹痛が起こり、その血管病変が腎虚血もひきおこしているという可能性も挙げられるが、腹部エコーで腹部大動脈の閉塞は否定的であり、本症例では考えにくい。

溶血性尿毒症症候群 (HUS)

分裂赤血球が血液 smear で見られないこと、網状赤血球数が正常であることから否定される。

2. 尿細管・間質性病変

急性尿細管壊死

嘔吐・下痢・飲水量の減少・イレウスなど、腎血流が腎の許容能を超えて低下しうるエピソードがある。さらにNSAIDsは急性尿細管壊死を引き起こしうる。尿中ナトリウム排泄が1%を超えていること、色素顆粒円柱が見られることは急性尿細管壊死を想起させる。

間質性腎炎

NSAIDs、trimethoprim-sulfamethoxazole、ceftriaxoneはそれぞれ薬剤性の急性腎障害を引き起こしうる。薬剤性の間質性腎炎では発疹や好酸球増多が特徴的であるが、NSAIDsが原因のときなど特に症状として現れないこともある。

3. 糸球体病変

巣状分節状糸球体硬化症や膜性増殖性糸球体腎炎、微小変化群ネフローゼ症候群は、慢性腎障害の経過をたどるのが一般的であり、今回の患者の場合は症状が急激であることから、今回の症例でこれらがもし存在する場合は二次的な糸球体疾患と考えられる。また血清中の補体低下が見られないことから、溶連菌感染による糸球体腎炎やループス腎炎、膜性増殖性糸球体腎炎、アテローム塞栓性腎障害は否定的である。

糸球体腎炎を引き起こす感染性の要因としては、細菌・ウイルス・寄生虫などが上げられる。歯医者の治療歴は感染性心内膜炎（腹部症状および腎症状の合併もありうる）も疑わせるが、血液培養で細菌が出ていないこと、および患者の抗生剤服用歴から否定的である。

ハンタウイルスは世界中で見られるウイルスで、感染すると腹痛・血小板減少・血尿・蛋白尿と、今回の患者の所見と一致するような症状を呈するが、今回の患者の場合、点状出血および神経学的異常が見られないことから否定的である。また、寄生虫も smear で見つかっていないことより否定的である。

その他糸球体腎炎としては、ANCA 関連腎炎や多発性動脈炎によるものも考えられるが、ANCA は陰性であった。

Henoch-Schonlein 紫斑病も腹部症状と急性糸球体腎炎を呈する疾患であるが、皮膚病変がこの患者には見られていないことや血小板減少、赤血球の連銭形成、D-Dimer 上昇は Henoch-Schonlein 紫斑病では見られないことから否定的である。

抗リン脂質抗体症候群は、抗核抗体陰性及び補体の低下がないことから否定される。

今回の症例の症状・検査所見は一つの疾患によるものとして説明するのは難しく、複数の病態が共存していると考えの方が自然である。そこで、ポイントとなる検査として尿検査に着目する。

尿検査での色素顆粒円柱は急性尿細管壊死を示している。しかし、強度の蛋白尿は尿細管壊死単独では非典型的である。また血尿は糸球体性腎炎を示唆する所見であるが、2 回尿検査を行ったにもかかわらず異形細胞が見られないこともあり、尿カテーテルが尿中赤血球の原因となっている可能性もある。

今回の患者は NSAIDs を服用しており、1 日の服用であるため可能性は低いものの、NSAIDs が間質性腎炎及び微小変化型の糸球体障害による腎不全を引き起こした可能性はある。また GERD の既往があることより、NSAIDs が胃腸炎を引き起こした可能性も考えられる。

D-dimer およびフィブリノーゲンの上昇に関しては、DIC や感染症など様々に考えられるが、患者の症状と併せて考え、感染症による細小血管障害が最も疑われる。また、便潜血が陽性であることより消化管出血が疑われるが、HB の値が正常であることから出血はごく軽度であると考えられる。

2 回目の尿検査で変形細胞円柱と思われるものもあったこと、褐色の色素顆粒円柱があったこと、およびタンパク/クレアチニン比が 2.9 で蛋白尿が見られていることより、急速進行性糸球体腎炎を除外しておきたい。

【臨床診断】

急速進行性糸球体腎炎

【Dr. RABB による診断】

急性尿細管障害による急性腎不全 (NSAIDs または感染による糸球体障害を合併)

これらのことを考えて、ここで、Methylprednisolone の投与及び腎生検が行われた。

腎生検の結果は下図のようであった。検体中に 18 個の糸球体があり、そのうち 2 個に硬化がみられた。動脈は軽度の内膜の繊維化が見られ、これらは急性尿細管障害を示唆するものであった。近位尿細管では細胞質が少なく正常刷子縁の減少が見られ、時折タンパク円柱も見られた。管腔内にアポトーシス細胞及び褐色の色素円柱の存在する尿細管細胞もみられた。時折壊れた尿細管細胞が、毛細血管内に脱出していた。これらが尿細管内の出血及び尿中赤血球の原因となったと考えられる。炎症細胞の浸潤はまばらであった。

蛍光抗体法では抗体・補体の沈着はなく、免疫複合体による疾患は否定された。

電顕の結果では、基底膜上皮細胞の足突起の癒合が見られ、微小変化型のネフローゼ症候群を示す所見であり、NSAIDs によるものと考えられた。また、糸球体内皮細胞の解離および有窓性の消失は、軽度の細小血管障害 (おそらく薬剤性、そして感染性胃腸炎に関連) を疑わせるものであった。

NSAIDs 単独の短期間の使用で急性尿細管障害および微小変化型ネフローゼ症候群が引き起こされることはめったにないが、今回の症例では胃腸炎による飲水低下および脱水が、これらのことを引き起こす要因になったと考えられる。

【解剖学的診断】

脱水および NSAIDs 服用による、急性尿細管障害および糸球体足細胞障害

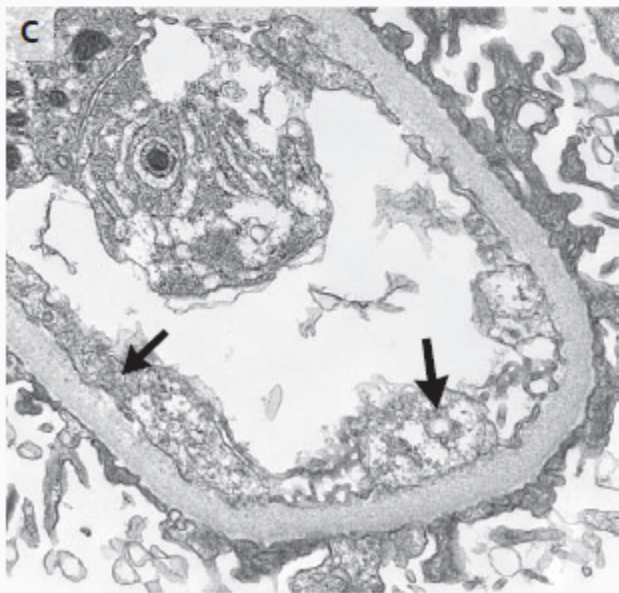
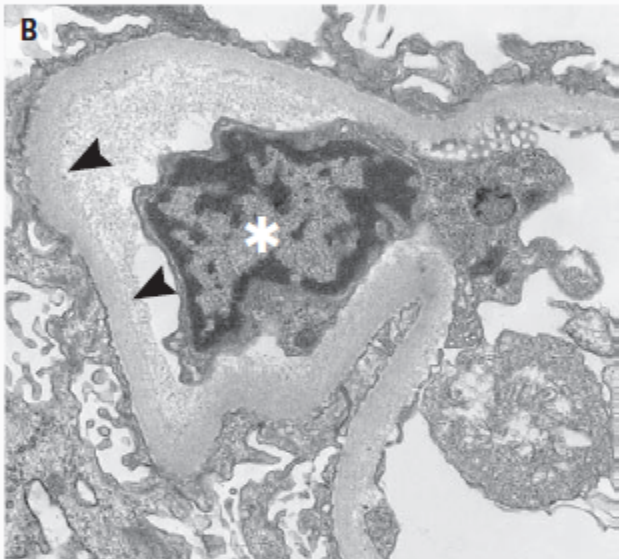
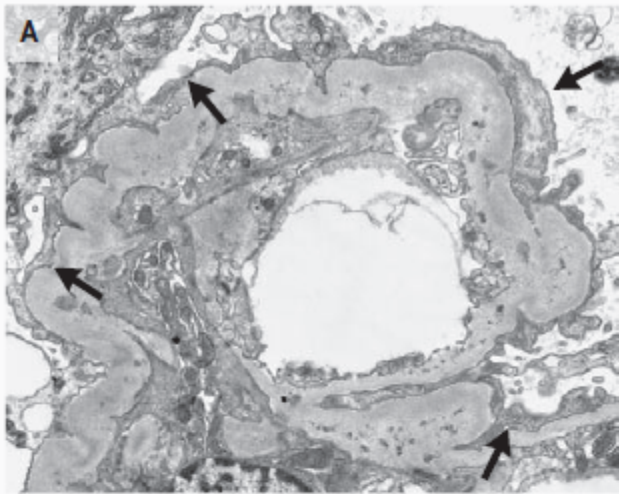


Figure 3. Electron Micrographs of the Renal-Biopsy Specimen.

In Panel A, extensive effacement of glomerular podocyte foot processes is evident (arrows). In Panel B, a reactive endothelial cell (asterisk) has detached from the glomerular basement membrane (arrowheads). In Panel C, the glomerular endothelial cells (arrows) have focally lost their normal fenestration, and increased rough endoplasmic reticulum indicates activation.

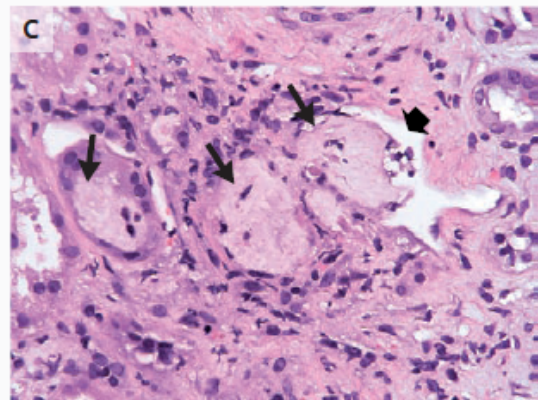
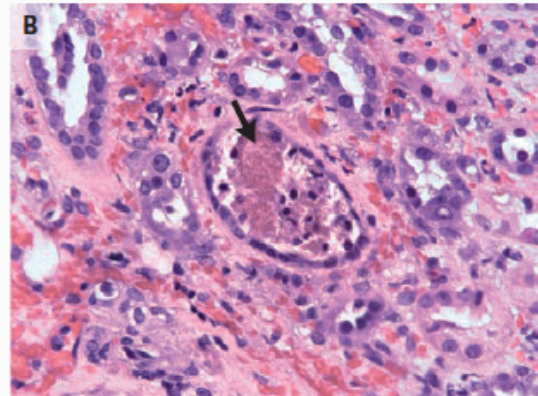
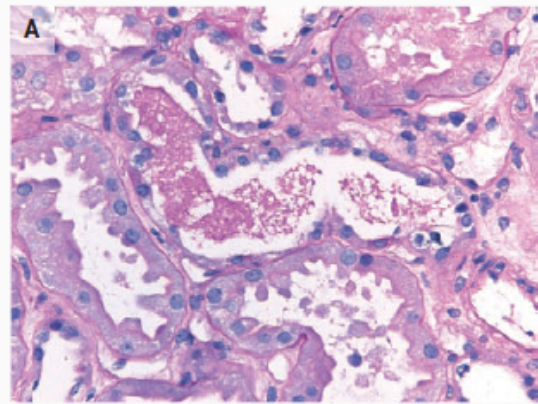


Figure 2. Photomicrographs of the Biopsy Specimen of the Kidney.

In Panel A (periodic acid–Schiff), tubules show acute injury, with thinning of the cytoplasm, loss of brush borders, and decreased numbers of nuclei; a proteinaceous cast is present. In Panel B (hematoxylin and eosin), a tubule contains a pigmented cast (arrow) with sloughed cellular debris; interstitial hemorrhage extends through most of the cortex in this field, accompanied by a sparse, mixed inflammatory infiltrate containing predominantly CD3+ T cells. In Panel C (hematoxylin and eosin), ruptured tubules with cast material are present in the interstitium (long arrows), and one of the casts appears to be rupturing into a peritubular capillary (tubulovenous anastomosis) (short arrow).

Table 3. Differential Diagnosis of Acute Kidney Injury.*

Underlying Problem	Possible Causes
Prerenal	
Intravascular volume depletion	Hemorrhage, low fluid intake, vomiting, diarrhea
Decreased effective perfusion volume to kidneys	Heart failure, cirrhosis or hepatorenal syndrome, nephrotic syndrome
Impaired renal blood flow from exogenous agents	Angiotensin-converting-enzyme inhibitors, nonsteroidal antiinflammatory drugs, calcineurin inhibitors
Intrarenal	
Acute tubular necrosis	Ischemia; toxins, including drugs (e.g., aminoglycosides, cisplatin), NSAIDs, contrast agents, pigments (myoglobin, hemoglobin); sepsis, including bacterial, viral, protozoal, helminthic
Glomerular disease	Rapidly progressive glomerulonephritis: systemic lupus erythematosus, small-vessel vasculitis (Wegener's granulomatosis, microscopic polyangiitis, Churg–Strauss syndrome), Henoch–Schönlein purpura, Goodpasture's syndrome, antiphospholipid antibody syndrome Acute proliferative glomerulonephritis: bacterial endocarditis, poststreptococcal glomerulonephritis, viral infections (cytomegalovirus, influenza, human immunodeficiency virus, hepatitis, hantavirus), protozoal infections (malaria, babesiosis, ehrlichiosis), helminthic infection (schistosomiasis), leptospirosis
Vascular disease	Microvascular disease: atheroembolic disease; thrombotic thrombocytopenic purpura; hemolytic-uremic syndrome; hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets (HELLP) syndrome; postpartum acute renal failure Macrovascular disease: renal-artery occlusion, abdominal aortic disease
Interstitial disease	Allergic reaction to drugs, lupus or mixed connective-tissue disease, pyelonephritis, infiltrative disease (lymphoma or leukemia), paraproteinemia (myeloma)
Postrenal	Benign prostatic hypertrophy, prostate cancer, cervical cancer, retroperitoneal fibrosis, pelvic mass or invasive pelvic cancer, intraluminal bladder mass, neurogenic bladder, urethral strictures

Table 4. Toxic Effects of Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs on the Kidney.

Manifestation	Comment
Sodium and water retention	Can lead to edema, increased blood pressure, congestive heart failure
Hyperkalemia	Can result from salt restriction
Acute renal failure or acute kidney injury	Can occur in patients with underlying volume depletion or ineffective blood volume, those with preexisting renal insufficiency, and the elderly
Interstitial nephritis	Often associated with clinically significant proteinuria; can be acute or chronic
Nephrotic syndrome	Usually associated with minimal-change disease; usually occurs with long-term use but can also be idiosyncratic; often coexists with interstitial nephritis
Papillary necrosis	Can be acute or chronic
Developmental defects	Can occur from use during pregnancy