

Case 17-2018

A 40-Year-Old Woman with Leg Swelling and Abdominal Distention and Pain
(N Engl J Med. 2018 May 31;378(22) 2124-32)

(1) 凝固亢進状態の解釈

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。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である。凝固亢進状態は一般に遺伝性と後天性に分けられ、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も高まるが、血栓傾向の家族歴は無く、後天性の血栓形成促進状態であった可能性が高い。

●後天性血栓傾向の原因・リスクファクター

表1 動脈血栓の基礎疾患(病態)	表2 静脈血栓の基礎疾患(病態)
I. 動脈硬化性疾患 高血圧 脂質代謝異常: 高LDLコレステロール血症, 高Lp(a)血症 喫煙 糖尿病 加齢 閉経 高ホモシステイン血症 II. 血液粘度の亢進 脱水 骨髄増殖性疾患 (本態性血小板血症, 真性多血症) 血管炎 ネフローゼ症候群 III. 生体内異物の存在 人工弁, 血管置換術後 IV. 血行異常 発作性心房細動 大動脈弁狭窄症, など V. その他 フィブリノゲン異常症(Arg19-Gly)	I. 凝固阻止因子低下 アンチトロンピン欠損(異常)症 プロテインC欠損(異常)症 プロテインS欠損(異常)症 活性化プロテインC抵抗性 Factor Leiden mutation(日本人に報告なし) ネフローゼ症候群(アンチトロンピン低下) II. うっ血(血流のうっ滞) 妊娠, 出産 長期臥床 III. 組織因子の産生, 放出 外傷 手術(特に整形外科, 腹部外科, 産婦人科) 悪性腫瘍 薬剤(経口避妊薬など) IV. 凝固因子活性上昇 プロトロンビン遺伝子の多型G20210A (日本人に報告なし) FⅤ活性高値 V. その他 フィブリノゲン異常症 (Aα(461-610)残基の欠如, Fbg Marburg) PNH(発作性夜間血色素尿症)

本文中に言及されているリスクファクターについて述べると

- ・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…そうした疾患の兆候はなし
- ・エストロゲン製剤…内服していない
- ・抗リン脂質抗体症候群…動脈・静脈塞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が、この患者には産科的合併症の既往や潜在的なSLEがなく、考えにくい
- ・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…内臓循環に生じた血栓からは想起される。(cf. Case40-2017 参照)
- ・ネフローゼ症候群…ATⅢのような抗凝固タンパクが尿中へ漏出することや、第V・Ⅷ因子などの凝固因子の合成が亢進することなどのメカニズムで、ネフローゼ症候群が血栓症のリスクを高めることが明らかになっている¹。

¹ Loscalzo J. Venous thrombois in the nephrotic syndrome. N Eng J Med 2013; 368:956-8

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²では 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。

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。

(2) ネフローゼ症候群の原因について

※ネフローゼ症候群の診断基準

①蛋白尿：() g/日以上が持続する

②低 Alb 血症：血清 Alb ≤ () g/dL 血清総蛋白量 ≤ () g/dL も参考になる。

③浮腫 ④脂質異常症 (高 LDL コレステロール血症)

試験紙法で蛋白尿 3+を認めていたことから、この患者はネフローゼレベルの著明な蛋白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。

・微小変化型

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。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 (本患者は 10 カ月以上の長い臨床経過をたどった。) が合わない

・巢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・糸球体漏過量減少を呈する患者がいれば原発性 FSGS が考慮される。しかし血圧・血中 Cre とともに正常であるため、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。しかしこうした疾患を示唆するような臨床経過 (急速進行性糸球体腎炎) や血液検査データは認めず、腎機能低下もない。

² Lionaki S, Derebail VK, Hogan SL, et al. Venous thromboembolism in patients with membranous nephropathy. Clin J Am Soc Nephrol 2012;7:43-51

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。臨床の場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場合もある。

この患者では薬剤や全身疾患といった背景はなく、臨床症状や経過から原発性膜性腎症が最も疑われる。

(3) 膜性腎症について

膜性腎症によるネフローゼ症候群では 35%に腎静脈血栓症を合併すると言われている。蛋白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ところ、特に膜性腎症で血栓症のリスクが高かったという研究結果がある。³

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、原発性膜性腎症は蛍光顕微鏡では IgG4 優位の上皮沈着を生じ、光学顕微鏡では PAM 染色で基底膜に spike を形成する。

しかし、この患者で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、**腎生検はハイリスクである。そういった場合には、抗 PLA2R 抗体測定を行うと良い。**

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 99%と高い。一方感度は 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は膜性腎症が疑わしい場合には、腎生検と直接蛍光抗体法の併用が必要となる。

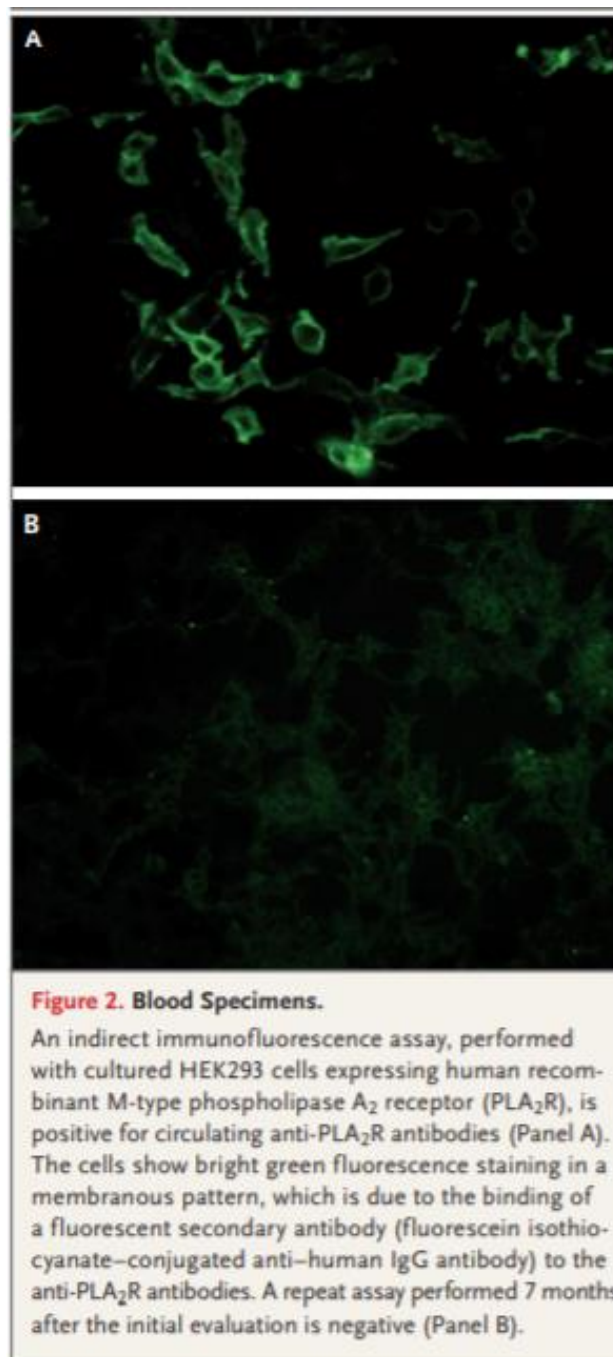
<この患者の経過>

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、PLA2R 型の膜性腎症の診断に至った。

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せずに自然寛解し、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

³ Barbour SJ, Greenwald A, Djurdjev O, et al. Disease-specific risk of venous thromboembolic events is increased in idiopathic glomerulonephritis. *Kidney Int* 2012;81:190-5

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、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 TG344 mg/dL (基準値:40~150 mg/dL)、 LDL-C324 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。この患者はアトルパスタチン、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。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。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。



<Take Home Message>

- ・ネフローゼ症候群では血栓傾向を生じる
- ・慢性の浮腫+蛋白尿+正常血圧,Cr_e (+顕微鏡的血尿) という病歴から膜性腎症を疑う
- ・原発性膜性腎症の非侵襲的かつ特異的な診断方法として抗 PLA₂R 抗体測定がある。