

New 専門医を目指すケース・メソッド・アプローチ
CASE METHOD APPROACH FOR SUBSPECIALITY TRAINING

腎臓疾患 [第2版]

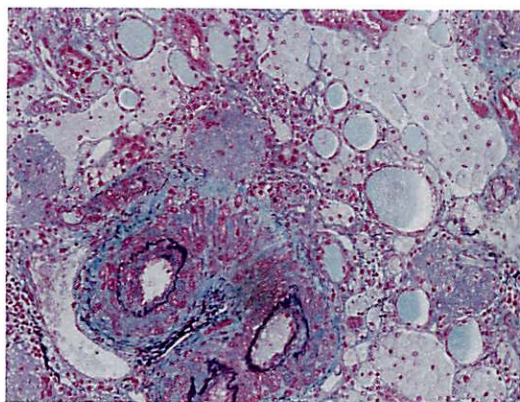
KIDNEY DISEASES



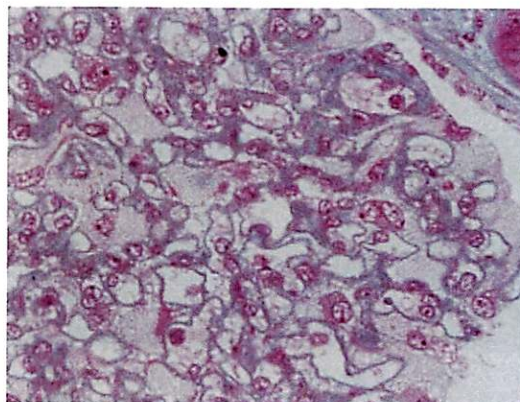
岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 腎・免疫・内分泌代謝内科学教授 榎野博史 [編]

CASE 蛋白尿を呈し、濃厚な家族歴を有する42歳男性

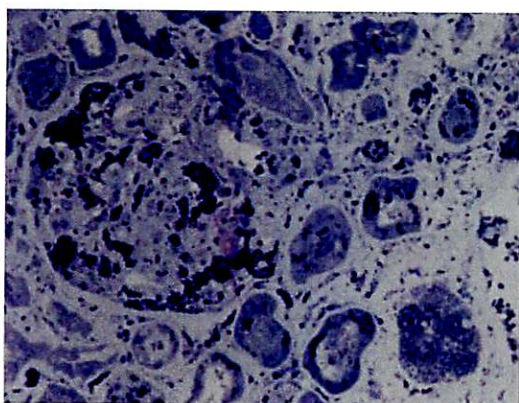
15



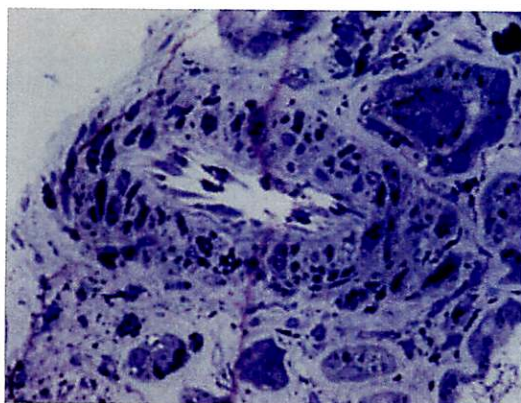
A: Elastica masson trichrome 染色 (弱拡大)
(本文130頁参照)



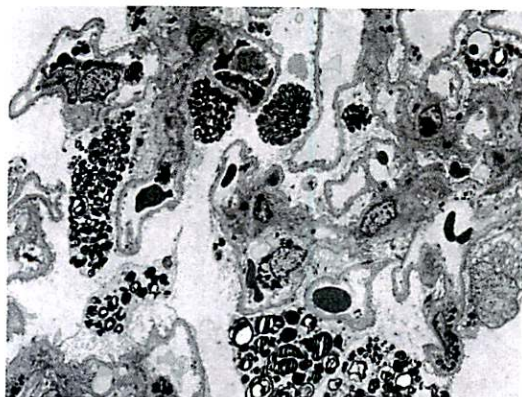
B: Elastica masson trichrome 染色 (強拡大)
(本文130頁参照)



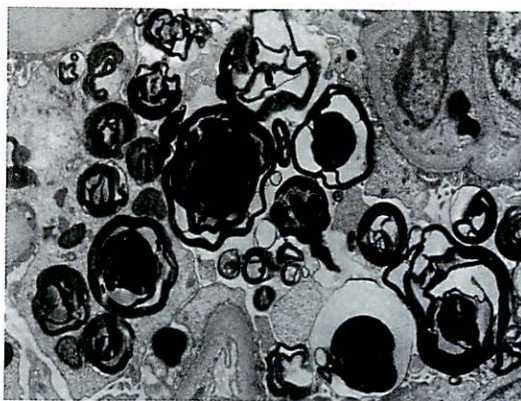
C: グルタルアルデヒド固定 (トルイジンブルー染色) (本文130頁参照)



D: グルタルアルデヒド固定 (トルイジンブルー染色) (本文130頁参照)



E: 電子顕微鏡 (弱拡大) (本文130頁参照)



F: 電子顕微鏡 (強拡大) (本文130頁参照)

目次

- CASE 01** 浮腫・腹痛・悪心を主訴に受診した12歳男性 ----- (中西浩一, 吉川徳茂) ---- 1
- CASE 02** 全身浮腫・呼吸困難を主訴に受診・入院となった65歳男性
----- (鈴木康弘, 今井圓裕) --- 13
- CASE 03** 両下肢浮腫を主訴に受診・入院となった68歳男性 --- (山本幸一郎, 湯澤由紀夫) --- 23
- CASE 04** 咽頭痛・発熱・倦怠感が出現し, 追って顔面や四肢の浮腫が生じて受診した20歳女性
----- (藤元昭一) --- 31
- CASE 05** 会社健診の尿検査で精査を勧められ外来受診した42歳女性
----- (鈴木 仁, 富野康日己) --- 38
- CASE 06** 両下腿および足背に皮疹が出現して受診した5歳男児 -- (塚原宏一, 桑門克治) --- 45
- CASE 07** 四肢のしびれ・全身倦怠感を主訴に受診した69歳男性 -- (武曾恵理, 池田昌樹) --- 57
- CASE 08** 感冒を契機に急性腎不全と肺胞出血を呈した53歳男性-- (臼井丈一, 山縣邦弘) --- 68
- CASE 09** 糖尿病経過中に蛋白尿が認められた60歳男性 ----- (尾崎武徳, 松尾清一) --- 75
- CASE 10** 浮腫・顔面の皮疹を主訴に受診した27歳女性 ----- (佐田憲映, 横野博史) --- 82
- CASE 11** 検尿異常を伴わない腎機能障害を認めた65歳女性----- (柳澤紀子, 佐藤 博) --- 88
- CASE 12** 関節リウマチの治療経過中に尿蛋白が陽性になった68歳女性
----- (金子和光, 野島美久) -- 100
- CASE 13** 皮膚硬化を伴い急激な腎障害が出現した50歳女性----- (有村義宏) -- 111
- CASE 14** 蛋白尿・脂質異常症を指摘され, 数年後にネフローゼ症候群になった25歳女性
----- (斉藤喬雄) -- 118
- CASE 15** 蛋白尿を呈し, 濃厚な家族歴を有する42歳男性----- (伊藤由美, 成田一衛) -- 126
- CASE 16** 持続する血尿・蛋白尿を認める6歳男児----- (菅原典子, 服部元史) -- 134
- CASE 17** 急激な体重増加・全身性浮腫を認め, 腎機能が低下した67歳男性
----- (井上秀樹, 富田公夫) -- 143
- CASE 18** 高血圧に加えて蛋白尿を指摘され受診した62歳男性 ----- (柏原直樹) -- 152
- CASE 19** 糖尿病の経過中に蛋白尿が出現した60歳男性 ----- (北川清樹, 和田隆志) -- 160
- CASE 20** 糖尿病の治療中に下腿浮腫が出現した64歳男性----- (古家大祐, 奥山 宏) -- 168
- CASE 21** 高度の肥満と検尿異常を認めた42歳男性 ----- (中牧慎太郎, 渡辺 毅) -- 176
- CASE 22** 高尿酸血症による腎機能障害のため外来受診した46歳男性
----- (山口雄一郎, 細谷龍男) -- 182
-

15

CASE

蛋白尿を呈し、濃厚な家族歴を有する42歳男性



〈初診時〉

症 例：42歳男性，会社員。

主 訴：蛋白尿。

既往歴：四肢末端痛および無汗症（小児期），肥大型心筋症（38歳），洞不全症候群に対してペースメーカー埋め込み術施行（40歳）。

嗜好歴：アルコール＝機会飲酒，たばこ＝喫煙歴なし。

家族歴：尿蛋白陽性（母親），尿蛋白陽性（弟），尿蛋白陽性（母方の叔父）。母方のいとこは慢性腎不全（CRF）のため20歳代で血液透析導入となり，30歳代で突然死した。

現病歴：30歳頃から健診で尿蛋白陽性を指摘されていたが，放置していた。35歳時，近医を受診して蛋白尿（0.7g/日）を指摘された。ARB内服で経過観察されていたが，尿蛋白1.0g/日まで増加したため当科入院となり，腎生検を施行された。また，胸部X線撮影で心拡大を認めた（心胸郭比55%）。心電図では心拍数60/分のペースメーカー調律であった。心エコーでは左室駆出率69.6%で，左室壁の肥厚を認めた。

入院時現症：身長170cm，体重78kg，BMI 27，腹囲85cm。体温36.7℃，血圧120/72mmHg，脈拍65/分・整。結膜に貧血・黄疸なし。渦巻き状の角膜混濁あり。心尖部にLevine II度の収縮期雑音を聴取する。腹部皮膚に被角血管腫を認める。表在リンパ節は触知せず。下腿に浮腫を認める。

以下の設問に答えなさい（正解が複数の場合もある）。



Q1 遺伝性疾患でないものはどれか？

- ① Alport症候群
- ② Fabry病
- ③ Henoch-Schönlein紫斑病
- ④ nail-patella症候群
- ⑤ Goodpasture症候群



A

Alport症候群は，IV型コラーゲン α 3鎖・ α 4鎖・ α 5鎖いずれかの遺伝子異常による進行性の遺伝性疾患である。糸球体基底膜（GBM）に特有の変化をきたす。腎外症状

として、感音性難聴、円錐角膜、網膜色素変性症などがみられる。男性患者では30～40歳で末期腎不全に至る。

Fabry病はX染色体劣性遺伝形式をとる。主な症状を表に示す。

Henoch-Schönlein紫斑病は、上気道感染症状に引き続き、紫斑、関節痛、腹痛などの症状とともに、メサンギウム増殖性糸球体腎炎を引き起こす疾患である。腎生検組織の免疫蛍光抗体法で、メサンギウムにIgAの沈着がみられる。遺伝性疾患ではない。

nail-patella症候群は、①爪の発育不全、②膝蓋骨の形成不全、③肘関節の伸展障害、④腸骨角の突出を4主徴とする常染色体優性遺伝の疾患である。聴覚障害や白内障などの症状も呈する。

Goodpasture症候群は、IV型コラーゲンの $\alpha 3$ 鎖に対する抗体による自己免疫性疾患である。 $\alpha 3$ 鎖はGBMや肺胞基底膜に多く、病変も腎と肺に多いのが特徴である。遺伝性疾患ではない。

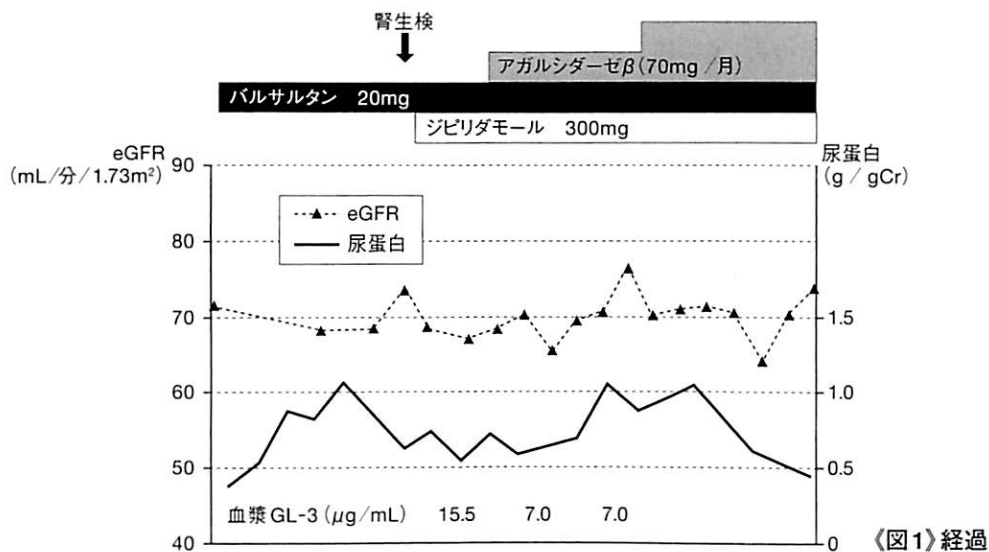
正解③⑤

〈表〉Fabry病の症状

皮膚	被角血管腫, 低汗症
眼	渦巻き状の角膜混濁, 放射状の水晶体混濁, 結膜血管の拡張・蛇行
心	心肥大, 伝導障害, 虚血性心疾患
腎	蛋白尿, 腎機能低下
神経	若年性脳梗塞, 四肢末端痛
消化器	腹痛, 下痢, 虚血性腸炎



〈経過 I〉(図1)



入院時に行った検査所見をLABO DATAに示す。



入院時検査所見

■末梢血		Cr	1.09 mg/dL
WBC	5,700 / μ L	UA	6.0 mg/dL
RBC	496×10^4 / μ L	Na	143mEq/L
Hb	14.9g/dL	K	4.6 mEq/L
Ht	44.8 %	Cl	109 mEq/L
Plt	29.5×10^4 / μ L	Ca	9.6 mg/dL
■尿		IP	3.4 mg/dL
比重	1.007	T-Chol	250 mg/dL
pH	6.0	TG	82 mg/dL
蛋白	(3+)	FPG	99 mg/dL
糖	(-)	HbA1c (NGSP/JDS)	5.6 % / 5.2 %
潜血	(-)	■免疫・血清学的検査	
沈渣		C3	117 mg/dL
赤血球	1~4 / HPF	C4	32 mg/dL
白血球	< 1 / HPF	CH ₅₀	29.8U/mL
■蓄尿		IgG	879 mg/dL
尿量	2,000mL/日	IgA	325 mg/dL
蛋白定量	1.9g/日	IgM	273 mg/dL
24時間Ccr	62.6mL/分	抗核抗体	< 40倍
■血液生化学		RF	9IU/mL
TP	7.0g/dL	HBs抗原	(-)
Alb	3.9 g/dL	HCV抗体	(-)
BUN	9.8mg/dL		

遺伝性腎疾患が考えられ、家族歴を詳細に聴取したところ、いここはFabry病であったことが判明した。患者の血漿 α -ガラクトシダーゼ (α -GAL) 活性を測定したところ正常の約1%に低下しており、血漿グロボトリアオシルセラミド (GL-3) 濃度は上昇していた。以上のことから、本症例もFabry病と診断した。遺伝カウンセリングを行った。

α -GAL 遺伝子のシーケンスではexon7に変異が確認され、387番目のアミノ酸がロイシンからプロリンに置き換わっていた。アガルシダーゼ β による酵素補充療法を開始した。開始後、血漿GL-3濃度は低下し、尿蛋白も減少した。



Q2 Fabry病について正しいものはどれか？

- ① α -グルコシダーゼの活性低下がみられる。
- ② 女性では重症化する。
- ③ グルコセレブロシドが細胞内に蓄積する。
- ④ 腎移植後の再発はみられない。

⑤腎機能は長期間保たれる。



A

Fabry病は、 α -GALの活性低下により、基質であるGL-3が蓄積する疾患である。 α -グルコシダーゼの活性低下はPompe病でみられる。

Fabry病の原因遺伝子はX染色体上にあり、伴性劣性遺伝形式をとるため、男性に多く症状も重篤である。女性の場合は発症しないように思えるが、ヘテロ接合体である女性は胎生期にどちらか一方のX染色体が不活化されるため、変異を持つX染色体が機能している細胞では酵素活性が欠損し、正常なX染色体が機能している細胞では酵素活性は正常である。すなわち、組織の中の正常な酵素活性を持つ細胞の割合によって基質の分解能が変わるため、女性の場合は酵素活性が正常なものから男性患者と同程度の活性低下を示すものまで様々である。

Fabry病ではGL-3が蓄積する。グルコセブロシドの細胞内蓄積はGaucher病でみられる。

移植腎の組織では α -GALの活性は正常であり、腎組織にGL-3の蓄積は起こらないと考えられている。移植後の腎生存率も5年腎生存率76%、10年腎生存率56%と、非Fabry病移植患者と同等である¹⁾。候補者がいれば末期腎不全の治療選択肢の1つと考えられるが、ドナーが血族女性である場合はヘテロ接合である可能性があるので注意を要する。

Fabry病における腎機能低下速度は速く、平均12.2mL/分/年の速度で低下する。慢性腎臓病の発症から平均4年前後で末期腎不全に至るとの報告もある²⁾。

正解④



〈経過Ⅱ〉

腎生検組織像を図2(130頁参照)に示す。



Q3 提示された腎組織(図2)においてみられない所見はどれか?

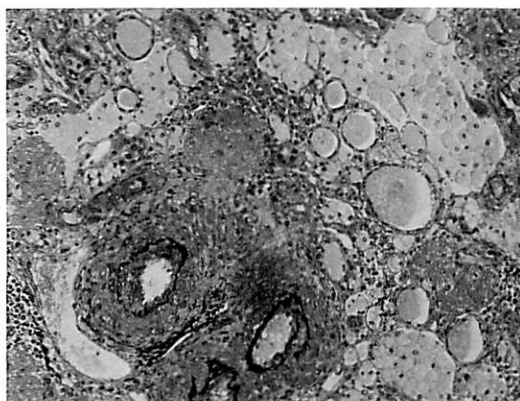
- ①メサングウム細胞増殖
- ②細胞性半月体
- ③zebra body
- ④糸球体上皮細胞の腫大
- ⑤分節性硬化



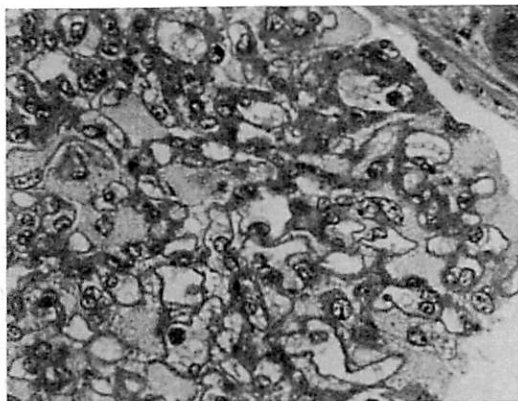
A

メサングウム領域の拡大はみられず、細胞の増多も認めない。

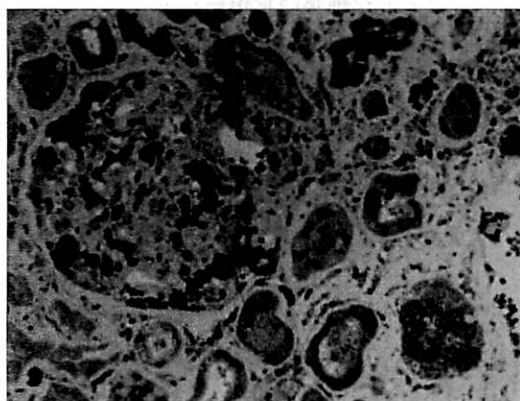
ボウマン腔に細胞成分が多くあるように見えるが、細胞性半月体とは異なる。腫大した上皮細胞である。



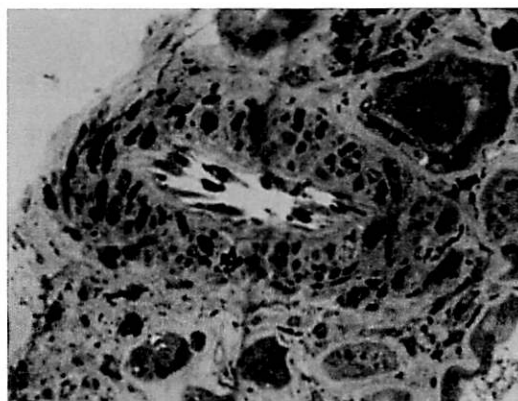
A: Elastica masson trichrome 染色 (弱拡大)
 細動脈の内膜・中膜肥厚がみられ、間質には泡沫細胞がみられる。



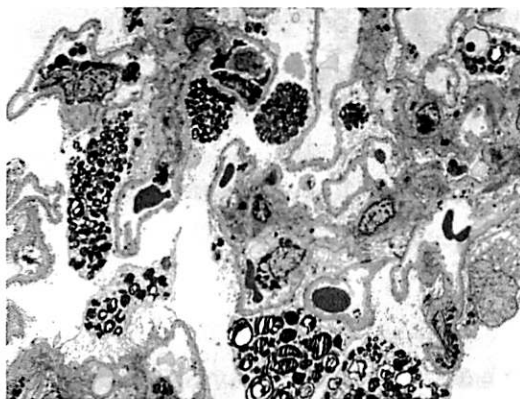
B: Elastica masson trichrome 染色 (強拡大)
 糸球体上皮細胞は腫大し、細胞質は微細な空胞化がみられる。



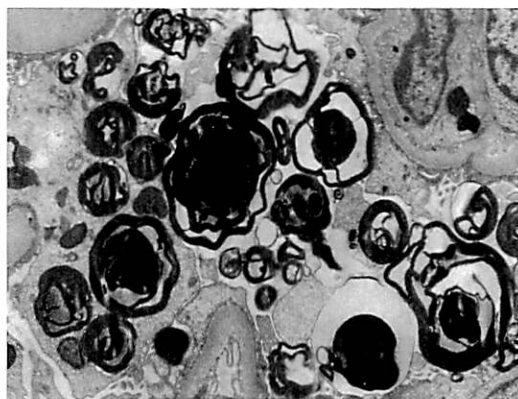
C: グルタルアルデヒド固定 (トルイジンブルー染色)
 糸球体上皮細胞、尿細管上皮細胞質内、間質に顆粒状の沈着物がみられる。



D: グルタルアルデヒド固定 (トルイジンブルー染色)
 小葉間動脈の内皮細胞、平滑筋細胞内に顆粒状の沈着物がみられる。



E: 電子顕微鏡 (弱拡大)
 糸球体上皮細胞、内皮細胞内にオスミウムに好染する同心円状のミエリン様構造物または縞状構造物がみられる。



F: 電子顕微鏡 (強拡大)
 糸球体上皮細胞質内のミエリン様構造物。

《図2》腎生検所見 (カラー口絵参照)

図2-Eの6時方向の糸球体上皮細胞質内に、オスミウム好性の縞状の構造 (zebra body) が確認できる。

正常腎組織の光学顕微鏡像では糸球体上皮細胞の細胞質はあまり目立たないが、提示したElastica masson trichrome 染色写真では糸球体上皮細胞の細胞質が膨化し、微細な空隙が認められる。Fabry病では、 α -GAL活性の低下または欠損により、糖脂質が代謝されずに細胞質内に蓄積する。糸球体上皮細胞はcell cycleが遅いため、蓄積しやすい細胞の1つである。光学顕微鏡標本作成時に使用するアルコールにより、蓄積した糖脂質は細胞質から溶出するため、光学顕微鏡像では泡沫状に見えるが、グルタルアルデヒド固定樹脂包埋切片でトルイジンブルー染色を行うと、図2-C, Dのように蓄積した糖脂質が青色顆粒状に観察される。

Fabry病が進行すると、糸球体の分節性硬化や間質の線維化を呈することがあるが、提示した腎組織像ではみられない。

正解①②⑤



Q4 Fabry病の診断に有用なものはどれか？

- ① 遺伝子解析
- ② 腎生検
- ③ α -GAL活性測定
- ④ 尿中GL-3濃度
- ⑤ 家系調査



A

男性の場合は100%発症するので、特有の臨床症状、 α -GAL活性の低下があれば診断可能である。女性の場合は、酵素活性は正常の場合もあり、遺伝子診断が必要である。酵素活性や家族歴、臨床症状などが明らかであればそれだけで診断は可能であるが、腎症状のみを主症状とする腎Fabry病もあり、腎生検で初めて診断されることもある。 α -GAL活性測定については、白血球や血漿などで酵素活性を測定し、その低下を証明する。

Fabry病において、尿中には尿細管上皮に蓄積したGL-3が排泄される。

Fabry病は遺伝性疾患で、遺伝形式も明らかになっているので、早期診断のためには家族歴の聴取が最も重要である。原因不明のCRFで透析に至っている例や、原因不明の心肥大の症例の中にFabry病患者が含まれている可能性もあり、発端者を発見した場合は家系調査を行うことで、より早期の治療介入が可能になる。

正解①～⑤



Q5 Fabry病の治療について正しいものはどれか？

- ① 四肢痛に対してはカルバマゼピンが有効である。

- ②GFR 50mL/分未満でも、酵素補充療法は腎機能低下を抑制する。
- ③酵素補充療法の主な副作用はアレルギー反応である。
- ④Fabry病では、ARBやACE阻害薬による腎保護効果はない。
- ⑤ α -GAL製剤は透析により除去されるため、透析時に酵素補充療法は避けるべきである。



A

四肢痛の軽減には、カルバマゼピンやフェニトインなどが有効とされている。ただし、カルバマゼピンはⅡ度以上の房室ブロックのある患者には禁忌である。

従来はFabry病に対する治療は対症療法のみであったが、2004年にFabry病に対する酵素補充療法が保険適用となった。アガルシダーゼ α とアガルシダーゼ β の2種類の製剤がある。いずれも遺伝子組み換えヒト α -GAL蛋白であり、細胞質ライソソーム内に蓄積したGL-3を分解する作用がある。推算糸球体濾過量(eGFR)55mL/分/1.73m²以上の群とそれ未満の群で比較したケースコントロールスタディにおいて、eGFR 55mL/分/1.73m²未満の群では酵素補充療法を行っても腎機能低下速度に差はみられなかった³⁾。腎機能が低下した症例では組織学的に糸球体硬化や間質の線維化などの慢性病変が進行しており、酵素補充療法を行っても非可逆的であると考えられる。腎機能が低下する前に、できるだけ早期に診断し、治療を開始することが重要である。

酵素補充療法の副作用として、アレルギー反応に注意すべきである。悪寒や発熱、鼻水など軽症な場合が多いが、アナフィラキシーショックに至る重症例も報告されている。抗ヒスタミン薬やステロイドの前投与などで対応可能である。女性ではアレルギー症状はきわめて稀である。

酵素補充療法においては、ARBやACE阻害薬を併用することで尿蛋白減少効果がある。血液透析中に酵素補充療法を行っても酵素活性は低下しないため、透析療法と並行して行うことが可能である⁴⁾。

正解①③



Q6 Fabry病における遺伝カウンセリングについて正しいものはどれか？

- ①男性Fabry病患者の息子は本症に罹患しない。
- ②女性保因者の息子は100%本症を発症する。
- ③女性保因者の娘は50%が保因者となる。
- ④女性保因者への酵素補充療法は不要である。
- ⑤女性保因者の α -GAL活性は正常である。



A

Fabry病の原因遺伝子はX染色体上にある。男性患者の息子のX染色体は母親から受け継ぐので、Fabry病は発症しない。

女性保因者はヘテロ接合であるので、その息子は、父親由来のY染色体と母親由来の正常なX染色体を持つ場合と、父親由来のY染色体と母親由来の変異のあるX染色体を持つ場合があり、発症の確率は50%である。

また、女性保因者の娘は、父親由来のX染色体と母親由来の正常なX染色体を持つ場合と、父親由来のX染色体と母親由来の変異のあるX染色体を持つ場合があり、保因者になる確率は50%である。

女性保因者では重症から軽症まで様々起こりうるが、約40%で腎障害を発症するという報告があり⁵⁾、血管障害の徴候がみられたら早めに酵素補充療法を行うべきである。

女性保因者の酵素活性は、変異のあるX染色体が活性化している細胞がどの程度あるかによって異なり、ヘミ接合体である男性症例と同程度に酵素活性が落ちている場合もある。

正解①③

POINT

- 1 Fabry病の特徴的臨床症状
- 2 腎生検標本での特徴的な所見
- 3 酵素補充療法
- 4 遺伝形式

● 文 献

- 1) Ojo A, Meier-Kriesche HU, Friedman G, *et al*: Excellent outcome of renal transplantation in patients with Fabry's disease. *Transplantation* 69: 2337-2339, 2000.
- 2) Branton M, Schiffmann R, Kopp JB: Natural history and treatment of renal involvement in Fabry disease. *J Am Soc Nephrol* 13: S139-S143, 2002.
- 3) Banikazemi M, Bultas J, Waldek S, *et al*: Agalsidase-beta therapy for advanced Fabry disease: a randomized trial. *Ann Intern Med* 146: 77-86, 2007.
- 4) Kosch M, Koch HG, Oliveira JP, *et al*: Enzyme replacement therapy administered during hemodialysis in patients with Fabry disease. *Kidney Int* 66: 1279-1282, 2004.
- 5) Deegan PB, Baehner AF, Barba Romero MA, *et al*: European FOS Investigators. Natural history of Fabry disease in females in the Fabry Outcome survey. *J Med Genet* 43: 347-352, 2006.

(伊藤由美, 成田一衛)

■ 編者紹介

榎野博史 Hirofumi Makino

岡山大学大学院医歯薬学総合研究科
腎・免疫・内分泌代謝内科学教授

1975年 岡山大学医学部卒業
岡山大学医学部第三内科教室入局
1984～86年 米国Northwestern大学医学部(病理)客員助教授
1996年 岡山大学医学部第三内科教室(現 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科
腎・免疫・内分泌代謝内科学)教授
2009～11年 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科長
2011年～ 岡山大学病院長, 岡山大学理事

日本内科学会 認定医, 指導医
日本腎臓学会 前理事長(2008～2011年度), 専門医, 指導医
日本慢性腎臓病対策協議会理事長(2008～2011年度)
日本透析医学会 専門医, 指導医
日本糖尿病学会 専門医, 指導医
日本リウマチ学会 専門医, 指導医
日本高血圧学会 指導医
厚生労働省難治性疾患克服研究事業 難治性血管炎に関する調査研究班 研究代表者

New 専門医を目指すケース・メソッド・アプローチ 腎臓疾患

定価 (本体 6,900 円 + 税)

2007年 3月25日 第1版発行

2013年 3月10日 第2版

■ 編者 榎野博史

■ 発行者 梅澤俊彦

■ 発行所 日本医事新報社

〒101-8718 東京都千代田区神田駿河台 2-9

電話 03-3292-1555 (販売)・1557 (編集)

www.jmedj.co.jp

振替口座 00100-3-25171

■ 印刷 ラン印刷社

© Hirofumi Makino 2013 Printed in Japan

ISBN978-4-7849-5501-5 C3047 ¥6900E

・本書の複製権・翻訳権・上映権・譲渡権・公衆送信権(送信可能化権を含む)は
(株)日本医事新報社が保有します。

・**JCOPY** <(社)出版者著作権管理機構 委託出版物>

本書の無断複写は著作権法上での例外を除き禁じられています。複写される場
合は、そのつど事前に、(社)出版者著作権管理機構(電話 03-3513-6969, FAX
03-3513-6979, e-mail:info@jcopy.or.jp)の許諾を得てください。