

# 高度の間質病変を示した非ネフローゼ型巣状糸球体硬化症の1例

奈良県立医科大学第1内科学教室

尾崎博基, 金内雅夫, 藤井謙裕  
西野俊彦, 椎木英夫, 土肥和紘

## A CASE OF NON-NEPHROTIC FOCAL SEGMENTAL GLOMERULOSCLEROSIS WITH SEVERE TUBULO-INTERSTITIAL CHANGE

HIROKI OZAKI, MASAO KANAUCHI, YOSHIHIRO FUJII, TOSHIHIKO NISHINO,  
HIDEO SHIIKI and KAZUHIRO DOHI

*First Department of Internal Medicine, Nara Medical University*

Received April 28, 1997

*Abstract:* A 24-year-old man with primary focal segmental glomerulosclerosis (FSGS) with severe tubulo-interstitial change is reported. He was first noticed to have proteinuria on an annual medical checkup at his school in June, 1986. He was referred to our hospital for evaluation of proteinuria. The laboratory tests revealed moderate proteinuria (1.8 g/day) and normal renal function. The renal biopsy showed mild mesangial proliferative glomerulonephritis with mild tubulo-interstitial change. As his renal function gradually declined, the second biopsy was performed in November, 1990. Tubulo-interstitial change got worse compared to the first biopsy. Because creatinine clearance was gradually decreasing (57 ml/min in July 1993), the third biopsy was performed. The biopsy specimen contained 12 glomeruli, of which only one showed segmental sclerosis. Then a diagnosis of idiopathic focal segmental glomerulosclerosis was made 7 years after manifestation of proteinuria. This case suggests that in FSGS tubulo-interstitial change advances more conspicuously than glomeruli do, and that it takes long duration to make a diagnosis.

### Index Terms

focal segmental glomerulosclerosis, tubulo-interstitial change

### はじめに

巣状糸球体硬化症(FSGS)は, 糸球体の巣状分節状硬化性病変を特徴とし, 糸球体病変の進展とともに尿細管の萎縮, 間質への細胞浸潤および間質の線維化が認められてくる<sup>1)</sup>. FSGSの大半は進行性腎障害を呈する難治性ネフローゼ症候群を示すが, 中等度の蛋白尿にとどまる症例も存在する<sup>2,3)</sup>. 今回著者らは, 高度の間質病変を示し, FSGSの診断に難渋した1例を経験したので報告する.

### 症 例

患 者: 24歳, 男性  
主 訴: 蛋白尿  
既往歴: 13歳時 虫垂切除, 22歳時 右肘管症候群 (King法で手術)  
家族歴: 祖父 心筋梗塞, 祖母 肺結核  
現病歴: 1986年6月の学校検尿で初めて蛋白尿を指摘された. その後も試験紙法で(2+)~(3+)程度の尿蛋白が持続するので, 同年8月に第1回目の腎生検が施行された. 腎生検所見から軽度メサンギウム増殖性糸球

体腎炎と診断された。間質には尿細管の軽度の拡張と単核球の浸潤が認められた。1990年7月頃には血清クレアチニン(Scr)が1.1 mg/dlに上昇, クレアチンクリアランス(Ccr)が77 ml/分に低下したので, 同年11月に第2回目の腎生検が施行された。尿細管は広範囲に萎縮しており, 間質には細胞浸潤と線維化が認められた。その後も腎機能障害が進行し, 1993年5月にはScrが1.4 mg/dl, Ccrが65 ml/分まで低下した。腎生検を目的として, 同年7月26日に第3回目の入院をした。

入院時身体所見: 身長164 cm, 体重61 kg, 血圧110/50 mmHg, 脈拍60/分, 整。顔面および両下腿に浮腫を認めない。腹部は平坦・軟で, 肝・脾・腎を触知しない。体位変換現象を認めない。表在リンパ節を触知しない。神経学的異常所見はない。

入院時検査成績: 尿検査では, 1日尿蛋白量は1.8 g, 潜血反応は陰性であり, 沈渣には硝子円柱が認められた。血液生化学検査では, 血清総蛋白とアルブミンは正常範囲であった。しかし, 尿素窒素が22 mg/dl, Scrが1.6 mg/dl, Ccr 53 ml/分であり, 腎機能低下が認められた。1日尿中 $\beta_2$ マイクログロブリンも362  $\mu$ gの高値であった(Table 1)。

腎機能と腎生検所見の推移: 前述したように初診時では尿蛋白が認められるのみで, 腎機能は正常であった。しかし, 1989年頃から腎機能は次第に低下した。1日尿蛋白は0.7 gから1.8 gの間を変動したが, 全経過を通

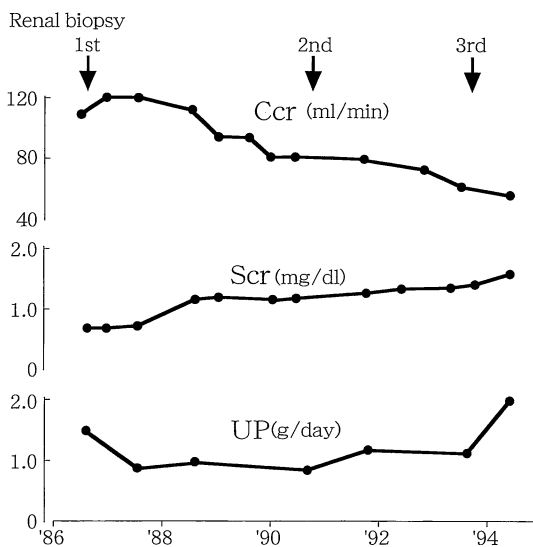


Fig. 1. Changes in creatinine clearance (Ccr), serum creatinine (Scr) and urinary protein (Up).

Table 1. Laboratory data on 3rd admission

Urinalysis			Serology		
pH	5.5		CRP	0.7	mg/l
protein	1.8	g/day	ASO	51	Todd
glucose	(-)		RA	(-)	
occult blood	(-)		HBs-Ag	(-)	
ketone bodies	(-)		HCV-Ab	(-)	
Sediments			ANA	(-)	
RBC	1-4	HPF	anti-DNA Ab	(-)	
WBC	1/5-9	HPF	IgG	1,100	mg/dl
hyaline cast	1/1-5	HPF	IgA	95	mg/dl
Hematology			IgM	183	mg/dl
RBC	448	$\times 10^4$ / $\mu$ l	IgE	103	U/ml
Hb	14.7	g/dl	C3	87	mg/dl
Ht	41.1	%	C4	30.4	mg/dl
WBC	5,900	/ $\mu$ l	CH50	36	U/ml
stab	5	%	Renal function		
seg	75	%	NAG	9.2	U/l
eosino	1	%	$\beta_2$ -MG	362	$\mu$ g/day
baso	0	%	Ccr	59	ml/min
mono	3	%			
lymph	16	%			
Blood biochemistry					
Plt	10.8	$\times 10^4$ / $\mu$ l			
ESR	17	mm/hr			
T-bil.	0.8	mg/dl			
GOT	15	IU/l			
GPT	8	IU/l			
$\gamma$ -GTP	12	IU/l			
ALP	15	IU/l			
LDH	308	IU/l			
Scr	1.6	mg/dl			
BUN	22	mg/dl			
TP	6.9	g/dl			
Albumin	4.6	g/dl			
TC	202	mg/dl			
TG	54	mg/dl			
glucose	87	mg/dl			
Na	140	mEq/l			
K	4.4	mEq/l			
Cl	102	mEq/l			

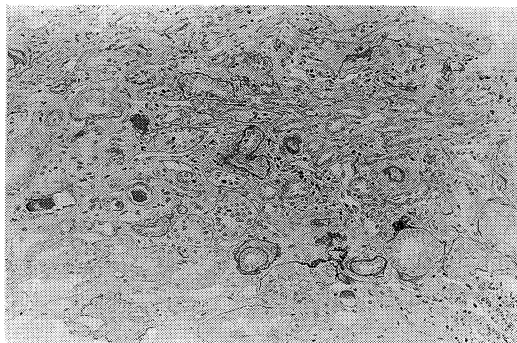


Fig. 2. The first renal biopsy. There are small foci of tubular atrophy and fibrosis with mononuclear cell infiltration (Periodic acid Schiff staining,  $\times 100$ ).

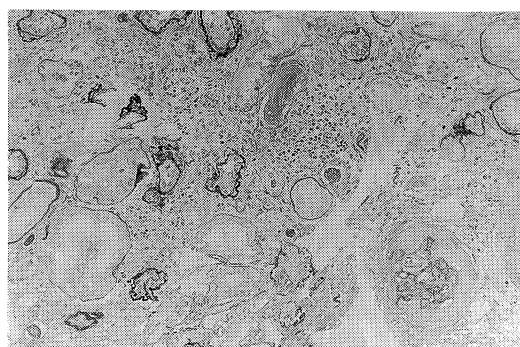


Fig. 3. The second renal biopsy. Markedly widespread foci of tubular atrophy and fibrosis. One glomerulus shows global sclerosis (Periodic acid Schiff staining,  $\times 100$ ).

してネフローゼ症候群を呈したことはない(Fig. 1).

なお、初診時の体重は75 kgであり、高度の肥満が認められたので減量が指導された。ステロイド療法および抗凝固・抗血小板療法などの薬物療法は施行されていない。以下に腎生検所見の推移について述べる。

第1回腎生検所見(1986年8月29日)；標本には、糸球体が2個しか含まれていなかった。いずれの糸球体も腫大しており、軽度のメサンギウム増殖が認められた。間質には、尿細管の軽度の拡張と単核球の浸潤が局所に認められた。蛍光抗体法所見は分節状のIgM沈着がメサンギウム域に認められた(Fig. 2)。

第2回腎生検所見(1990年11月2日)；標本には13個の糸球体が観察され、うち8個は硝子化していた。一方、残る5個の糸球体は軽微なメサンギウム増殖を示したにすぎなかった。連続切片標本でも、半月体形成およ

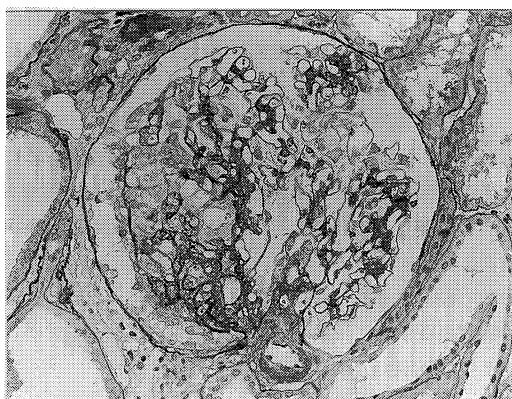


Fig. 4. The third renal biopsy. A glomerulus shows hypertrophic and segmental sclerosis with hyperplasia of visceral epithelial cells (Periodic acid Schiff staining,  $\times 100$ ).

び巣状硬化性病変は認められなかった。尿細管は広範囲に萎縮しており、間質には細胞浸潤と線維化が認められた。細動脈には内膜の肥厚と硝子化が観察された(Fig. 3)。

第3回腎生検所見(1993年7月28日)；12個の糸球体のうち1個が硝子化していたが、残る11個は軽微なメサンギウム増殖を呈したにすぎない。さらに、分節状硬化性病変が1個の糸球体に観察された(Fig. 4)。蛍光抗体法所見では分節状硬化性病変にIgMの沈着が認められた。なお、尿細管・間質病変は軽度の細胞浸潤にとどまっていた。したがって、本例は蛋白尿の出現から7年の経過で巣状糸球体硬化症と診断された。

なお、本例は尿細管・間質病変の程度が糸球体病変の程度に比して高度の巣状糸球体硬化症例であり、腎機能の低下は尿細管・間質病変の増悪を反映したものと推測された。

## 考 察

### 1. 巣状糸球体硬化症(FSGS)の概念

本疾患の概念は、1957年Rich<sup>2)</sup>が報告した難治性ネフローゼ症候群の組織像に基づく。この報告では、予後が良好である微小変化型ネフローゼ症候群の中に難治性の経過を示す一群があり、しかも、この一群は糸球体の一部に硬化性病変を呈することを特徴にしている。現在では、この一群は、巣状糸球体硬化症(FSGS)の名称で独立疾患として認められている。

本疾患の病理組織学的特徴<sup>3)</sup>として、1)糸球体硬化病変は一部の糸球体、かつ一部の糸球体係蹄に限局して

いる(focal and segmental), 2) 糸球体硬化病変は腎皮質深層に始まり, 次第に皮質外層へ広がって, 最終的にはびまん性に分布する, 3) 免疫組織学的には硬化病変に一致したIgM およびC3の沈着が認められる, の3項目が挙げられる。さらに, 分節状硬化を免れた糸球体には光学顕微鏡学的に著変が認められないことも特徴である。したがって, 分節状硬化病変の出現頻度が低い発病初期には生検組織に病変部位が含まれないこともあり, 診断に難渋することも稀でない。本例は, これらの特徴の病理組織学的に一致しており, 尿蛋白が出現してから約7年の経過で分節状硬化病変が確認された。

## 2. FSGSの成因

巣状分節状硬化病変は, 非特異的な所見であり, 原因の有無から一次性(特発性)と二次性に分類される<sup>1)</sup>。一次性には成因不明で高頻度にネフローゼを伴う特発性巣状糸球体硬化症が属し, 二次性にはIgA腎症<sup>2)</sup>, ループス腎炎<sup>3)</sup>, 片腎性腎症, 逆流腎症, 妊娠腎, HIV腎症, ヘロイン腎症, 糖尿病性腎症, 高度の肥満<sup>4)</sup>などが報告されている。Kasiske, et al.<sup>5)</sup>は, ネフローゼ症候群の剖検腎についての検索から, 肥満患者の53%に巣状分節状硬化病変が認められたが, 正常体重患者では6%にすぎなかったという。また, Weisinger, et al.<sup>7)</sup>は, 高度の肥満を伴った患者のネフローゼ症候群4例では減量によって尿蛋白が著明に減少したが, 4例中2例の腎生検組織から分節状硬化病変が認められたと報告している。そこで彼らは, 肥満者の尿蛋白の原因に腎静脈圧の上昇を挙げている。本例は, 初診時にはBMIが27.9 kg/m<sup>2</sup>の肥満(身長164 cm, 体重75 kg)であったが, 今回の入院時には61 kgにまで減量していた。しかし, 1日尿蛋白量が減少しなかったため, 本例でのFSGSの原因として肥満は否定的と思われる。

本疾患の80~90%以上は, 経過中にネフローゼ症候群を呈すると報告されている<sup>8)</sup>。ネフローゼ症候群を呈した症例の10年生存率は, Cameron, et al.<sup>9)</sup>が30%, Beaufils, et al.<sup>10)</sup>が57%であると報告しており, 非ネフローゼ症候群例の85%<sup>9)</sup>と91%<sup>10)</sup>に比して低率である。本例は, 非ネフローゼであるので腎機能の予後が良好と考えられるが, 間質病変が高度であるために腎機能が低下したものと推測される。

## 3. FSGSの尿細管・間質病変

本例の腎生検像は高度の間質病変を示しているため, 慢性尿細管・間質性腎炎との鑑別が重要になる。慢性尿細管・間質性腎炎の原因として, 閉塞性腎疾患, 薬物, 感染症, 免疫学的疾患などが挙げられる。本例は右肘管症候群の既往があるが, 鎮痛薬を習慣的に服用した既往

がないので, 鎮痛薬性腎症は否定されよう。また, 慢性腎盂腎炎も間質性腎炎を呈することがあるが, その場合は非特異的細菌の上行性の尿路感染を原因として発症する。慢性腎盂腎炎の原因の一つである膀胱尿管逆流現象は進行性の腎機能障害を惹起することがあり, この障害は逆流腎症として知られている。逆流腎症の組織所見は尿細管の変性・萎縮や間質の線維化が主体であるが, Kincaid-Smith, et al.<sup>11)</sup>は0.2 g/日以上蛋白尿を有する逆流腎症では分節状硬化病変を示す糸球体が存在することを指摘している。また, Torres, et al.<sup>12)</sup>は, 逆流腎症では糸球体硬化病変の出現とともに尿蛋白量も増加すると報告している。したがって, 組織所見から一次性巣状糸球体硬化症と逆流腎症を形態学的に鑑別することは困難といえよう。ただし, 逆流腎症は, 腎間質に多量のTamm-Horsfall蛋白の沈着を示すことが病理組織学的特徴の一つとされている<sup>13)</sup>。本例は病初期から蛋白尿が高度であり, 腎盂腎炎の既往がないことから間質性腎炎の経過中にFSGSを合併したとは考え難い。したがって, 本例の間質病変は, FSGSに伴伴したものと考える。

一般に, 原発性糸球体腎炎が進行すると, 尿細管・間質変化を伴うようになる。しかし, 尿細管・間質障害の進展と糸球体病変の程度とは必ずしも相関するものではなく, 尿細管・間質病変が糸球体病変に比して高度な症例も存在する。腎病変と腎機能の関係については, Risdon<sup>14)</sup>およびSchainuck, et al.<sup>15)</sup>は, 慢性糸球体腎炎の腎機能に対する尿細管・間質病変の重要性を指摘し, 腎機能が糸球体病変よりも尿細管・間質病変と相関することを報告している。東<sup>16)</sup>は, IgA腎症と巣状糸球体硬化症の糸球体病変と間質病変を半定量化して検討し, Scrが糸球体病変よりも間質病変と高い相関を示したと報告している。また, Shiiki, et al.<sup>17)</sup>は, 尿細管・間質病変が完全寛解例に比して治療抵抗例で高度であるが, 分節状あるいは全節状硬化病変の割合に差がなかったと述べている。Wehrmann, et al.<sup>18)</sup>によるFSGS 250例の検討では, 尿細管・間質病変は分節状硬化性病変とは相関を示さなかったという。

本例の糸球体病変については, 3回の腎生検から得られた合計27個の糸球体中, 全節状硬化病変は9個(33%)に認められたが, 分節状硬化性病変は1個(3.7%)にすぎない。つまり, 全節状硬化に至るまでの分節状硬化性病変を発見するために3回の腎生検を要したことが通常のFSGS例とは大いに異なる点と思われる。本例は, 高度の間質病変による進行性腎機能障害を呈したにもかかわらず, 分節状硬化病変が捉え難く, 診断に難渋した

教訓的な症例と思われる。

## ま と め

高度の間質病変を示した非ネフローゼ型巣状糸球体硬化症の1例を報告し、若干の文献的考察を加えた。

本論文の要旨は、第25回日本腎臓学会西部学術大会(1995年5月、大阪)において発表した。

## 文 献

- 1) **Rennke, H. G.** and **Klein, P. S.** : Pathogenesis and significance of non-primary focal and segmental glomerulosclerosis. *Am. J. Kidney Dis.* **13** : 443-456, 1989.
- 2) **Rich, A. R.** : A hitherto undescribed vulnerability of the juxtamedullary glomeruli in lipoid nephrosis. *Bull. Johns Hopkins Hosp.* **100** : 173-175, 1957.
- 3) 二瓶 宏 : 巣状糸球体硬化症の概念. 腎と透析 **23** : 21-24, 1987.
- 4) **Clarkson, A. R., Seymour, A. E., Thompson, A. J., Chan, Y. L.** and **Jackson, B.** : IgA nephropathy : a syndrome of uniform morphology, diverse clinical features and uncertain prognosis. *Clin. Nephrol.* **8** : 459-471, 1977.
- 5) **Ishikura, H., Yoshiki, T., Yamaguchi, J., Kondo, N., Tateno, M., Aizawa, M.** and **Itoh, T.** : Lupus nephritis. Clinicopathology and immunopathology of 80 biopsy cases. *Acta Pathol. Jap.* **34** : 1087-1098, 1984.
- 6) **Kasiske, B. L.** and **Crosson, J. T.** : Renal disease in patients with massive obesity. *Arch. Int. Med.* **146** : 1105-1109, 1986.
- 7) **Weisinger, J. R., Kempson, R. L., Eldridge, F. L.** and **Swenson, R. S.** : The nephrotic syndrome : A complication of massive obesity. *Arch. Int. Med.* **81** : 440-447, 1974.
- 8) 中本 安, 土肥和紘 : 巣状糸球体硬化症. 内科 **46** : 398-403, 1980.
- 9) **Cameron, J. S., Turner, D. R., Ogg, C. S., Chantler, C.** and **Williams, D. G.** : The long-term prognosis of patients with focal segmental glomerulosclerosis. *Clin. Nephrol.* **10** : 213-218, 1978.
- 10) **Beaufils, H., Alphonse, J. C., Guedon, J.** and **Le-grain, M.** : Focal glomerulosclerosis : natural history and treatment. A report of 70 cases. *Nephron* **21** : 75-85, 1978.
- 11) **Kincaid-Smith, P.** : Glomerular lesions in atrophic pyelonephritis and reflux nephropathy. *Kidney Int.*, **8** (suppl.) : 81-83, 1975.
- 12) **Torres, V. E., Velosa, J. A., Holley, K. E., Kelalis, P. P., Stickler, G. B.** and **Kurtz, S. B.** : The progression of vesicoureteral reflux nephropathy. *Ann. Intern. Med.* **92** : 776-784, 1980.
- 13) **Cotran, R. S.** : Pathogenic mechanism in the progression of reflux nephropathy : The roles of glomerulosclerosis and extravasation of Tamm-Horsfall protein. *Proc. 8th. Int. Congr. Nephrol.*, Athens, p. 374-381, 1981.
- 14) **Risdon, R. A., Sloper, J. C.** and **de Wardener, H. E.** : Relationship between renal function and histological changes found in renal biopsy specimens from patients with persistent glomerular nephritis. *Lancet* **2** : 363-366, 1968.
- 15) **Schainuck, L. I., Striker, G. E., Cutler, R. E.** and **Benditt, E. P.** : Structural-functional correlations in renal disease. : *Human Pathol.* **1** : 615-630, 1970.
- 16) 東 徹 : 原発性糸球体腎炎における尿細管・間質病変. 腎と透析 **27** : 97-101, 1989.
- 17) **Shiiki, H., Nishino, T., Uyama, H., Kimura, T., Nishimoto, K., Iwano, M., Kanauchi, M., Fujii, Y.** and **Dohi, K.** : Clinical and morphological predictors of renal outcome in adult patients with focal and segmental glomerulosclerosis (FSGS). *Clin. Nephrol.* **46** : 362-368, 1996.
- 18) **Wehrmann, M., Bohel, A., Held, H., Schumm, G., Kendziorra, H.** and **Pressler, H.** : Long-term prognosis of focal sclerosing glomerulonephritis. An analysis of 250 cases with particular regard to tubulointerstitial changes. : *Clin. Nephrol.* **33** : 115-122, 1990.
- 19) 山口 裕, 猪股 出, 金井達也 : 巣状糸球体硬化症の病理. 腎と透析 **23** : 25-31, 1987.