

巣状糸球体硬化症の Collapsing Variant と 考えられたネフローゼ症候群の 1 例

長井チエ子 横田 昌 木戸美之 形山憲誠
西谷雅彦 小泉博史 並木眞生 中本 安*

A case of collapsing variant of FSGS

Chieko NAGAI, Sho YOKOTA, Yoshiyuki KIDO, Norimasa KATAYAMA,
Masahiko NISHIYA, Hiroshi KOIZUMI, Masao NAMIKI, and Yasushi NAKAMOTO

Department of Internal Medicine, Kenseikai Tachikawa Sougo Hospital,

* Kichijoji Asahi Hospital, Tokyo, Japan

We report a case of collapsing variant of FSGS. An 82-year-old man without HIV-1 infection or a history of intravenous drug abuse was admitted to our hospital with the chief complaints of acute onset of generalized edema and loss of appetite. Laboratory findings were consistent with nephrotic syndrome. He developed acute renal insufficiency. Initially, we suspected minimal change nephrotic syndrome and started steroid pulse therapy but the nephrotic syndrome was refractory and a renal biopsy was performed. The pathologic findings were judged to be consistent with a collapsing variant of focal segmental glomerulosclerosis (FSGS). This form was described by Weiss et al. in 1986 as a clinically and pathologically distinct variant of FSGS. Valeri et al. further reported that the incidence of this idiopathic collapsing type of FSGS which is devoid of evidence of HIV-1 infection or intravenous drug abuse has progressively increased over the past two decades. They reported that cyclosporin is effective for the treatment of this type of FSGS with a remission rate of about 30%. The present case also had a nearly complete remission after 2 month-cyclosporin treatment. In Japan, no adult case of this type of FSGS has been reported according to our review of the literature.

Jpn J Nephrol 2000 ; 42 : 47-52.

Key words : collapsing FSGS, idiopathic, steroid-resistance, cyclosporin

はじめに

巣状糸球体硬化症(focal segmental glomerulosclerosis : FSGS)の collapsing variant は、臨床病理学的に FSGS の特異な一型として 1986 年 Weiss ら¹⁾によって初めて報告された。この糸球体変化は HIV 腎症に特徴的なものと考えられていたが、Detwiler らは HIV 感染や薬物の静脈注射歴のない 16 症例を報告しており、HIV 腎症とは異なった臨床像と病理所見を示す FSGS の一つのタイプであると考えられるようになった^{2-5,7)}。臨床的には著明なネフ

ローゼ症候群と急激な腎機能低下を示し、治療はステロイド抵抗性であり、約 3 分の 1 の例でシクロスポリンが有効とされている⁶⁾。Valeri⁶⁾はこうした idiopathic な FSGS がこの 20 年で増加していると報告しており、外国の文献では散見されるが、本邦ではわれわれが検索した限りでは Nagata ら⁵⁾の小児例以外にまだ報告がみられず、貴重な症例と考え報告する。

症 例

患 者：82 歳，男性

主 訴：全身浮腫，食欲低下

既往歴：75 歳頃から高血圧

家族歴：特記すべきことなし

現病歴：1996 年 9 月の健康診断までは特に異状所見を認めず。1997 年 1 月中旬頃から全身浮腫が出現し食欲も低下した。近医を受診したが改善なく精査目的にて当院紹介入院となった。

社会的背景：熊本県出身。飲酒歴なし，煙草 40 本/日，薬物使用歴なし，一人暮らしであるが ADL は自立しており，痴呆もない。

入院時現症：意識清明。身長 155 cm，体重 50 kg (通常体重 43 kg)，血圧 166/92 mmHg，脈拍 72/分・整，体温 36.9 °C。眼瞼結膜貧血なし，眼球結膜黄疸なし，甲状腺腫なし，心音異常なし。右下葉に軽度 crackles を聴取し，表在リンパ節は触知しなかった。一方，腹部膨隆，肝一横指触知，全身に著明な浮腫を認めた。

入院時検査所見：Table に示すように，軽度の貧血と炎症反応高値を認めた。生化学検査では血清総蛋白量(TP) 4.0 g/dl，アルブミン(ALB) 1.9 g/dl，総コレステロール(T-CHO) 295 mg/dl でありネフローゼ症候群を呈し，血清尿素窒素(BUN) 90.6 mg/dl，クレアチニン(CRE) 3.5 mg/dl と腎機能低下を認めた。また，尿所見は蛋白 1,900 mg/dl，

RBC 10~30/1 視野，WBC 5~10/1 視野，赤血球円柱 1~2/全視野，顆粒円柱 1~5/1 視野，尿細管上皮 10~30/1 視野，扁平上皮 5~10/1 視野，移行上皮 4~8/1 視野，であり糸球体病変が示唆された。Fig. 1 に示すように，入院時胸部 X 線写真では右側胸水貯留を認めた。Fig. 2 は入院時腹部 CT 像であり，著明な腹水を認めたが，特に腎の形態・サイズに異状所見は認めなかった。

入院後経過(Fig. 3)：入院時より 100~200 ml/day の乏尿(前立腺肥大があり十分な蓄尿得られず)で，利尿薬にも反応不良であった。臨床経過および入院時検査成績より微小変化型ネフローゼ症候群(minimal change nephrotic syndrome: MCNS)様の病態であったため，腎生検を施行せず，第 3 病日よりソル・メドロール® によるパルス療法を施行した。第 1 回目のパルス療法に反応がないため再度 2 回目のパルス療法を第 15 病日に施行した。しかし，その後も改善なく，さらにクレアチニン値の上昇(CRE 7.9 mg/dl)を認めたため，血液透析とステロイド後療法を行った。その後もネフローゼ状態が持続しステロイド抵抗性のため，ステロイドは 2 カ月半で中止し，その後約 2 カ月半はステロイドを投与せず浮腫および全身状態維持のため透析のみで経過した。依然としてネフローゼの改善が認められず，確定診断のため腎生検を施行した。腎生検の所見および臨床経過より，1986 年に Weiss ら¹⁾が報告した FSGS の collapsing variant に合致するのではないかと考えシクロスポリンを投与した。初期投与量は 3~4 mg/kg

Table. Laboratory findings on admission

血算		GPT	19 U/l	尿所見	
WBC	64 × 10 ² /μl	AL-P	184 U/l	蛋白	1,900 mg/dl
RBC	400 × 10 ⁴ /μl	LDH	647 U/l	RBC	10~30/1 F
Hb	11.9 g/dl	γ-GTP	24 U/l	WBC	5~10/1 F
Ht	35.7 %	LAP	48 U/l	赤血球円柱	1~2/全
PLT	15.8 × 10 ⁴ /μl	BUN	90.6 mg/dl	顆粒円柱	1~5/1 F
MCV	89.2 fl	CRE	3.5 mg/dl	尿細管上皮	10~30/1 F
MCH	29.7 pg	T-CHO	295 mg/dl	扁平上皮	5~10/1 F
MCHC	33.3 %	CPK	553 U/l	移行上皮	4~8/1 F
CRP	6.0 mg/dl	T-BIL	0.2 mg/dl	血液ガス	
HBSAg	(-)	D-BIL	0.03 mg/dl	pH	7.38
HCV 抗体	(-)	UA	10.6 mg/dl	PCO ₂	43.0 mmHg
HIV 抗体	(-)	Na	138 mEq/l	PO ₂	66.1 mmHg
生化学		K	4.2 mEq/l	HCO ₃	25.4 mmol/l
TP	4.0 g/dl	Cl	108 mEq/l	BE	0.7 mmol/l
ALB	1.9 g/dl	Ca	7.7 mg/dl	O ₂ SAT	0.7 mmol/l
A/G	0.9	IP	5.7 mg/dl		
GOT	24 U/l	Glu	103 mg/dl		



Fig. 1. Chest X-P on admission
It shows pleural effusion on the right lung.



Fig. 2. Abd CT on admission
Recognizable ascites but kidney size is normal without atrophic changes.

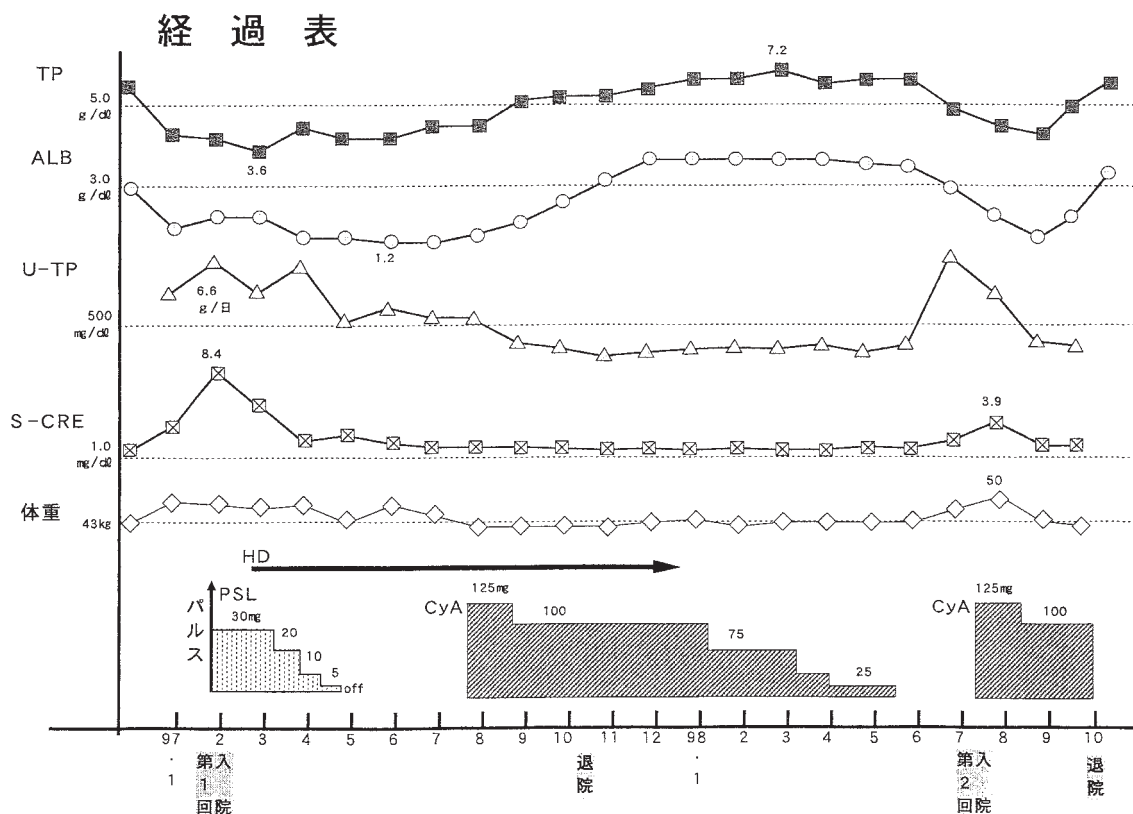


Fig. 3. Clinical course

(125 mg/day)とし、血中濃度はトラフ値で100 ng/mlを超えないようにコントロールした。投与後2週間で尿中蛋白が減少傾向を示し、次いで約40日後の生化学検査でもTP 6.0 g/dl, ALB 2.6 g/dlと改善傾向を示し、1997年10月退院となった。退院後2カ月弱はECUMを施行したが、その後これからも離脱可能となった。外来通院にてシクロスポリンを漸減したが再発の徴候なく、1998年5月

に寛解と判断し、高齢でもあることからシクロスポリンを中止した。しかし、1998年7月再度急速にネフローゼ症候群と腎機能低下をきたし再入院となった。第2回目入院時検査所見は、TP 4.8 g/dl, ALB 2.2 g/dl, T-CHO 319 mg/dl, BUN 46.8 mg/dl, CRE 2.0 mg/dl, 尿中蛋白 2,930 mg/dlであった。FSGSのcollapsing variantの再燃と考え、腎生検後直ちにシクロスポリンを再投与した。その後

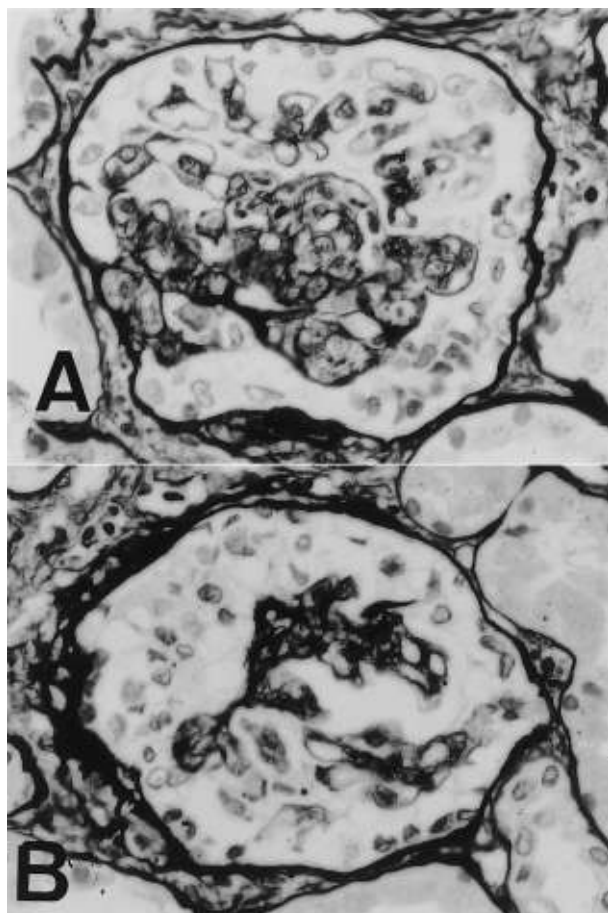


Fig. 4. Light microscopic findings of the first renal biopsy (PAM stain, ×200)

Two glomeruli accompany segmental sclerosing lesion. Their capillary lumens are collapsed and surrounded with putative visceral epithelial cells which show hypertrophy and hyperplasia, especially around the sclerosed area. In addition, in A (the upper glomerulus) the sclerosing portion exhibits a change suggestive of mesangial edema or mesangiolysis.

腎機能は最高値 CRE 3.9 mg/dl まで上昇したが、透析に至ることはなく第 20 病日頃から改善傾向を示した。約 40 病日には体重も減少し始め(入院時 49.5 kg から 46.0 kg へ)、尿蛋白も 400 mg/dl と改善傾向を示した。次いで生化学検査も TP 5.3 g/dl, ALB 2.7 g/dl となり 9 月 26 日退院となった。

腎生検所見：

第 1 回生検；17 個の糸球体を含み、うち 8 個が球状硬化(global sclerosis)に陥る。残り 9 個中 4 個は係蹄腔の虚脱を伴う分節状硬化を示し、その周辺に臓側性(visceral)と考えられる上皮細胞の腫大・増殖を伴っていた。また、

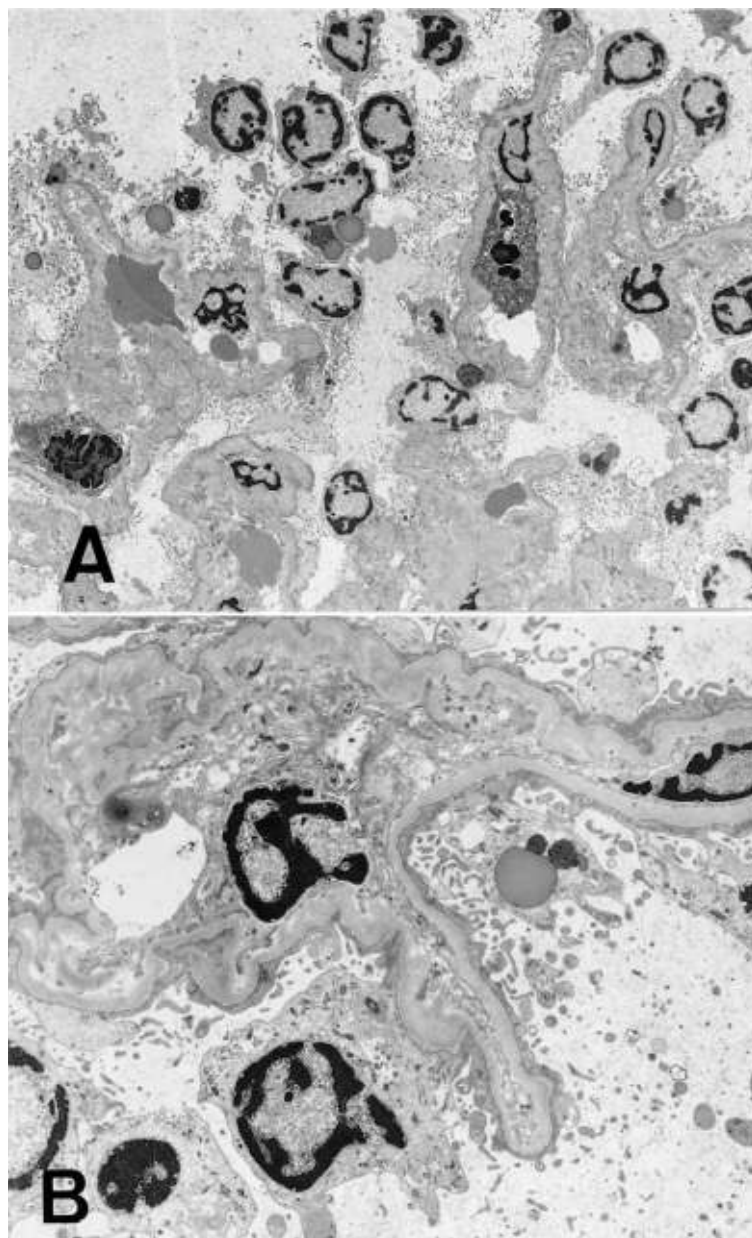


Fig. 5. Electron micrographic findings of the first renal biopsy (uranyl acetate, lead citrate, ×1,700, ×5,000)

Collapsed capillary loops with segmental wrinkling of the glomerular basement membrane are seen. There are proliferation and enlargement of podocytes (A). The foot process is diffusely fused (B).

分節状硬化に進行しつつあると考えられる部位でメサンギウム浮腫ないしメサンギウム融解を示唆する所見もみられた(Fig. 4A)。最後の 5 個中 3 個は微小変化にとどまり、他の 2 個はボーマン腔の開大と係蹄の虚血性萎縮を呈していた。尿細管間質系では、小円形細胞浸潤ないし間質線維化を伴う小巣が散在していたが構築はかなり保持されていた。血管系では 2 本の小動脈が内腔狭窄を伴う中・高度の

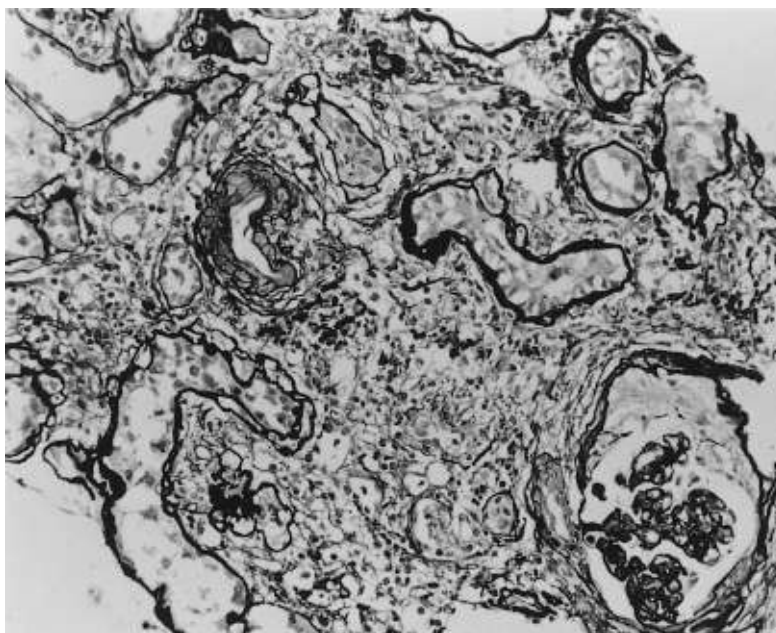


Fig. 6. Light microscopic findings of the second renal biopsy (PAM stain, ×100)

Note tubulointerstitial injury with interstitial fibrosis, atrophic and degenerative tubules. An arteriole on the upper left shows moderate hyalinosis. A glomerulus on the lower right falls into ischemic atrophy.

動脈硬化性病変を，細動脈は軽度，一部中等度の細動脈硝子化を呈していた。

蛍光染色は IgA, G, M, C3, Clq いずれも陰性であった。また，電顕 (Fig. 5A, B) では基底膜の著明な肥厚と wrinkling を認め，足突起はびまん性に癒合していた。基底膜に接した上皮細胞は増殖・腫大していた。なお，dense deposit は認められなかった。

第2回生検；6個の糸球体を含み，1個が球状硬化を示した。残り5個中には巣状分節状硬化はみられず，3個が微小変化を，2個が係蹄の虚血性萎縮を呈するにとどまった。一方，尿細管間質系は第1回に比して明らかに荒廃が進み，尿細管上皮細胞の変性および間質線維化巣の拡大がみられた (Fig. 6)。血管系では動脈サイズのもの含まれず，細動脈は硝子化の程度が中等度，一部が高度となっていた。

考案

本例は，急激に発症した著明な蛋白尿とその後急速に腎機能低下に陥った高齢男性のネフローゼ症候群の症例であった。当初 MCNS 様の発症経過を示したため，ステロイドの効果を期待したが，2度のパルス療法にも抵抗性を

示したことから，他の糸球体病変の存在を疑い腎生検を施行した。生検所見と臨床経過より FSGS の collapsing variant と診断し，シクロスポリンを投与した。第1回入院時確定診断に至る前にステロイドを2カ月半使用しており，ステロイドが治療効果に関与していた可能性も否定はできないが，その後約2カ月半は投与していなかったこと，および第2回目入院時はシクロスポリンのみで軽快したことから，本症例ではシクロスポリンが有効であったと考えられる。なお，2回の腎生検にて半月体の形成は認められなかったこと，および蛍光染色も陰性であり，電顕で dense deposit を認めなかったことから，半月体形成を伴う膜性増殖性腎炎は否定的と考えられた。FSGS の collapsing variant は1986年に Weiss ら¹⁾が提唱した概念であるが，彼らが報告した6例のうち1例がその後 AIDS を発症したこと (残る5例については HIV-1 の感染について検査がなされていない)，および HIV 感染者で報告された糸球体病変と類似点を有することから，当初 HIV に特徴的な腎病変と考えられていた²⁾。しかし，1994年には Detwiler らが HIV 感染や薬物の静脈注射歴のない idiopathic な collapsing FSGS 16例を紹介し，HIV 腎症とは異なる疾患概念として捉えられるようになった^{2-5,7)}。Valeri ら⁶⁾もそうした idiopathic なものが増加しているとの報告を行い，

Detwiler らの見解を支持している。臨床的には急速に進行するネフローゼ症候群と腎機能低下を示し、ステロイド抵抗性であり、組織的には光顕での糸球体変化として focal segmental and/or global retraction (“collapse”), および係蹄の虚脱、臓側上皮細胞の増殖を示すがメサンギウムなどの増殖は認めず、間質は広範な変性・萎縮・細胞浸潤を示すという特徴がある。また、蛍光染色では IgM, C3, C1q などが様々な程度に陽性を示すが特に一定の特徴はない。電顕では上皮細胞の足突起の消失や著明な上皮細胞の反応性変化が認められ、糸球体係蹄基底膜は特徴的な wrinkling を示すという。本病型で特徴的とされる上皮細胞の増殖はこれまで臓側性 (visceral) 上皮細胞と考えられてきたが¹⁻⁴⁾、最近、Nagata ら⁵⁾は上皮細胞の形質 (phenotype) 特性を検討した結果、その大多数は壁側性 (parietal) 上皮細胞由来であったと述べている。この点は今後の研究課題と考えられるが、われわれの例では電顕所見から臓側性上皮細胞と考えられた。

また、最近、Stokes ら⁸⁾は移植腎に発症した collapsing FSGS の研究から、発症機序に虚血による障害が関与しているのではないかという報告を行っている。本例の腎生検所見でみられたメサンギウム融解像が、糸球体内血行障害による内皮細胞傷害に由来するとの考え方もあり、そうとすれば Stokes ら⁸⁾の見解に一致するといえよう。

D'Agati ら⁴⁾によると黒人に有意に高い発症率を示し、発症時の腎機能は control FSGS に比し有意に低下 (CRE 4.2 mg/dl vs 2.0 mg/dl) し、蛋白尿もより著明 (10.2 g/day vs 6.9 g/day) であり、予後も不良とされている。治療はステロイド抵抗性であるが、約 3 割の例でシクロスポリンが有効とされている⁶⁾。本症例は HIV-1 抗体陰性であり、HIV-1 感染のリスクファクターも、薬物使用歴もなく、idiopathic な collapsing variant of FSGS に合致するものと考えられる。本例の場合、第 1 回生検での上皮細胞増殖を伴う分節状硬化性病変の出現頻度は、球状硬化性糸球体を除くと 9 個中 4 個 (44.4%) であったが、これは、これまでの報告例⁹⁾ではほぼ平均的な頻度と考えられる。また、本例の場合、第 2 回生検で尿細管間質系の荒廃と細動脈病変の増悪傾向がみられた。前者の成因としては、多量の蛋白尿自体による尿細管間質障害に加えて腎実質虚血 (ネフローゼに伴う循環血液量減少および腎動脈硬化) の寄与が推定される。また、後者の細動脈病変の増悪傾向については、第 2 回生検サンプルがたまたま細動脈硝子化の強い部

分を多数含んでいたという可能性もあり、一方、シクロスポリンが細動脈病変を増悪させたという可能性も考慮される。

Valeri ら⁶⁾はこのタイプの FSGS がこの 20 年間に増加傾向を示し、1979~1985 年には特発性 FSGS の 11% に、1986~1989 年には 20% に、1990~1993 年には 24% に達したと報告しているが、本邦ではわれわれが検索した限りでは Nagata ら⁵⁾の小児例以外にはまだ報告がなく貴重な症例と考えられる。今後わが国でも発症する可能性があり、難治性のネフローゼ症候群をみた場合鑑別すべき疾患概念と考えられる。

謝 辞

稿を終えるにあたり、病理所見のご指導、ご校閲を賜りました獨協医科大学名誉教授・国際医療福祉大学教授の飯高和成先生に深甚なる謝意を表します。ならびに、電子顕微鏡標本作製にご尽力頂きました杏林大学医学部第 2 解剖学教室平野寛教授、秋元義弘助教授、電子顕微鏡室主任福田稔氏に心からの感謝を申し上げます。

文 献

1. Weiss MA, Daquiaoag E, Margolin EG, Pollak VE. Nephrotic syndrome, progressive irreversible renal failure, and glomerular “Collapse”: A new clinicopathologic entity? *Am J Kidney Dis* 1986; 7: 20-8.
2. D'Agati V, Suh J, Carbone L, Cheng JT, Appel G. Pathology of HIV-associated nephropathy: A detailed morphologic and comparative study. *Kidney Int* 1989; 35: 1358-70.
3. Detwiler RK, Falk RJ, Hogan SL, Jennette JC. Collapsing glomerulopathy: A clinically and pathologically distinct variant of focal segmental glomerulosclerosis. *Kidney Int* 1994; 45: 1416-24.
4. D'Agati V. The many masks of focal segmental glomerulosclerosis. *Kidney Int* 1994; 46: 1223-41.
5. Nagata M, Hattori M, Hamano Y, Ito K, Saito K, Watanabe T. Origin and phenotypic features of hyperplastic epithelial cells in collapsing glomerulopathy. *Am J Kidney Dis* 1998; 32: 962-9.
6. Valeri A, Barisoni L, Appel GB, Seigle R, D'Agati V. Idiopathic collapsing focal segmental glomerulosclerosis: A clinicopathologic study. *Kidney Int* 1996; 50: 1734-46.
7. Schwartz MM, Lewis EJ. Focal segmental glomerular sclerosis: The cellular lesion. *Kidney Int* 1985; 28: 968-74.
8. Stokes MB, Davis CL, Alpers CE. Collapsing glomerulopathy in renal allografts: A morphological pattern with diverse clinicopathologic associations. *Am J Kidney Dis* 1999; 33: 658-66.