

# 経過中に腹部大動脈血栓を併発し、両側下肢切断に至ったネフローゼ症候群の1例

今村秀嗣 浅香充宏 斎藤淳史 奥山 宏  
渡邊将隆 中澤哲也 友杉直久 由利健久  
石川 勲

Thrombosis of the abdominal aorta in a patient with nephrotic syndrome

Hidetsugu IMAMURA, Mitsuhiro ASAKA, Atsushi SAITO,  
Hiroshi OKUYAMA, Masataka WATANABE,  
Tetsuya NAKAZAWA, Naohisa TOMOSUGI,  
Takehisa YURI, and Isao ISHIKAWA

Division of Nephrology, Department of Internal Medicine, Kanazawa Medical University, Ishikawa, Japan

Nephrotic syndrome frequently causes thromboembolic complications in veins. Arterial thrombosis, however, is relatively rare. We report the case of a 47-year-old male with nephrotic syndrome complicated with abdominal aortic thrombosis. The patient complained of pain in the bilateral lower extremities 2 weeks after the development of nephrotic syndrome. The aortogram revealed complete occlusion of the abdominal aorta just below the origin of the inferior mesenteric artery. Necrosis of the legs extended rapidly, and he eventually lost his legs. Among various predisposing factors, hypercoagulability associated with nephrotic syndrome seemed to be responsible for the development of thrombosis. Thrombotic complications are sometimes serious in the nephrotic patient. Assessment for the risk factors is required to warrant prophylactic anticoagulation.

Jpn J Nephrol 2001 ; 43 : 608-612.

**Key words** : nephrotic syndrome, abdominal aortic thrombosis, hypercoagulability

## 緒 言

ネフローゼ症候群に静脈血栓症が合併しやすいことはよく知られているが、動脈血栓症は比較的稀とされている<sup>1)</sup>。今回、経過中に腹部大動脈血栓症を併発し、両下肢切断に至ったネフローゼ症候群の1例を経験したので文献的考察を加えて報告する。

## 症 例

患 者：47歳，男性  
主 訴：両下腿浮腫  
既往歴：特記事項なし  
嗜好歴：40本/日，20年間の喫煙歴がある。  
家族歴：特記事項なし  
職 業：農協事務職員  
現病歴：毎年検診を受けていたが異常を指摘されたことはなかった。平成10年5月9日頃より両下肢にむくみが

出現するようになり、同時に尿の泡立ちを自覚するようになった。同年5月20日当科外来を受診し尿蛋白3+, および低アルブミン血症を指摘され、同年5月21日精査目的で入院となった。1カ月で2kgの体重増加を認めている。

入院時現症：身長162cm, 体重66.6kg, 血圧116/74mmHg, 脈拍70/分整, 体温36.2°C。両側眼瞼および両側下腿に浮腫を認めたが、その他特記すべき異常はなかった。

入院時検査所見(Table 1)：検尿で蛋白3+, 定量で19g/日, 潜血1+。沈渣では赤血球を1視野に1個, 硝子円柱を1視野に3個認めた。血液生化学検査では、総蛋白3.9g/dl, 血清アルブミン1.9g/dlと低下し、血清総コレステロールは439mg/dlと高値でネフローゼ症候群を呈していた。selectivity indexは0.09と蛋白尿は高選択性であった。凝固検査では、フィブリノーゲン660mg/dl, Dダイマー1.5μg/mlと増加していた。アンチトロンビンIIIは89%と正常下限であった。また、後日測定したプロテインCは27%と低下, プロテインSは59%とほぼ正常範囲であった。抗核抗体, 抗DNA抗体およびループスアンチコアグラントは陰性であった。

入院経過(Fig. 1)：入院第3病日の夕方に足趾のしびれが出現した。症状はしだいに増悪し、しびれ出現約6時間後の第3病日夜間には両下肢の疼痛を訴えるようになっ

Table 1. Laboratory findings on admission

Urinalysis			
Protein	(3+), 19 g/day	GPT	20 U/l
Suger	(-)	LDH	375 U/l
OB	(1+)	T-Chol	439 mg/dl
Sediment			
RBC	1/vf	Selectivity index of proteinuria	0.09
WBC	1/vf		
Hyaline cast	3/vf	Coagulation study	
CBC			
WBC	6,470/μl	APTT	11.2 sec
RBC	505 × 10 <sup>4</sup> /μl	PT	24.3 sec
Hb	16.0 g/dl	Fibrinogen	660 mg/dl
Ht	49.9%	ATIII	89%
Plts	42 × 10 <sup>4</sup> /μl	D dimer	1.5 μg/ml
Blood chemistry			
TP	3.9 g/dl	Protein C	27%
Alb	1.9 g/dl	Protein S	59%
Na	137 mEq/l	Immunology	
K	4.1 mEq/l	IgG	842 mg/dl
Ca	8.0 mg/dl	IgA	263 mg/dl
P	3.6 mg/dl	IgM	177 mg/dl
BUN	9 mg/dl	CH50	59 U/ml
Cr	1.0 mg/dl	ANA	(-)
UA	5.4 mg/dl	Anti-DNA Ab	< 2 IU/ml
GOT	18 U/l	Lupus anticoagulant	(-)
		PRA	3.5 ng/ml/h
		PAC	117 pg/ml

ANA : antinuclear antibody, PRA : plasma renin activity, PAC : plasma aldosterone concentration

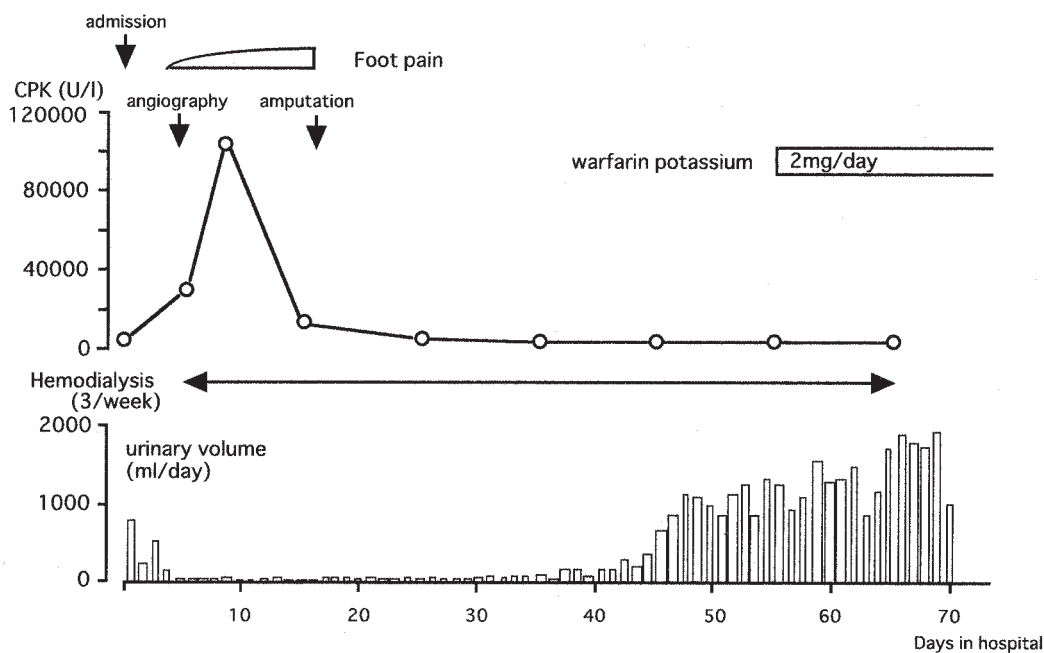


Fig. 1. Clinical course



**Fig. 2. Arteriogram of the abdominal aorta**

The aortogram revealed the complete occlusion of the abdominal aorta just below the origin of the inferior mesenteric artery.

た。しかし、この時点では両側足背動脈の拍動は触知可能であり、鎮痛薬を投与し経過を観察していた。疼痛出現約6時間後の第4病日早朝、下肢の疼痛はさらに増強し両下肢末端にチアノーゼが出現するようになった。両側大腿動脈から末梢の動脈拍動が触知不能となり、急性動脈閉塞症を疑って線維素溶解剤の投与を開始するとともに、疼痛出現約10時間後に腹部大動脈の血管造影を施行した(Fig. 2)。血管造影では下腸間膜動脈分岐部直下での完全閉塞を認めたが、観察される範囲では動脈壁の不整は認めなかった。また、入院時施行した腹部CTでも腹部大動脈に動脈硬化像や石灰化は認められなかった。急性腹部大動脈血栓症と診断し、疼痛出現約12時間後から血栓除去術を試みた。しかし血栓は両側大腿動脈より末梢へも広い範囲に進展し、下肢の一部はすでに壊死に陥っていたことから、血栓除去による血流再開は危険であると判断した。創部を閉鎖し、待機的に下肢切断を行うこととした。

第4病日よりCPK、ミオグロビンの上昇を認め、翌日より無尿となった。横紋筋融解症による急性腎不全を併発したものと診断し、血液透析を開始した。第16病日には両下肢股関節部離断術を施行したが、その後腎機能は回復し66病日には血液透析より離脱した。ネフローゼ症候群に対しては142病日よりプレドニゾロン40 mg/日の投与を開始し、167病日には尿蛋白は消失した。しかしプレド

ニゾロンを20 mg/日まで減量した時点でネフローゼ症候群が再燃したため307病日よりシクロスポリンの投与を開始した。現在、外来でステロイド、シクロスポリン、およびワファリンを投与しているが、尿蛋白(-)~(+), 血清クレアチニン値1.1 mg/dl前後で安定している。腎生検は施行しえなかったが、発症が急激で尿蛋白の選択性が高かったこと、およびステロイド剤投与に速やかに反応したことから、微小変化型ネフローゼ症候群が最も疑われた。

## 考 察

成人のネフローゼ症候群では、静脈血栓症の合併は比較的多く報告されているが、動脈血栓症は稀である<sup>1)</sup>。動脈血栓症の発症部位としては下肢の動脈が最も多く報告されているが<sup>2-5)</sup>、そのほか肺動脈、冠動脈、腸間膜動脈、腎動脈および脳動脈でも報告がある<sup>1,3,4)</sup>。

腹部大動脈血栓症の合併は1962年にGubbayとBeveridgeが初めて報告し<sup>6)</sup>、その後現在まで本例を含め12例の報告がある(Table 2)<sup>4,6-15)</sup>。7例が45歳以上の男性であり、腎組織は5例が微小変化型ネフローゼ症候群であった。2例が死亡し、腎不全に陥ったものが2例であった。小児例では、本例のように両下肢切断に至った者も報告されている<sup>16)</sup>。

ネフローゼ症候群における血栓形成の機序として、ネフローゼに伴う過凝固状態があげられる。過凝固状態は①尿中への喪失あるいは肝での産生亢進による凝固因子の活性および濃度の変化、②線維素溶解能の低下、③血小板凝集能の亢進、④抗凝固因子活性の低下、⑤血液粘稠度の亢進により生ずると考えられている<sup>1,5)</sup>。ネフローゼ症候群の治療に用いられる薬剤(ステロイド、利尿剤)が過凝固状態をさらに悪化させ、血栓形成の原因になりうることも知られている<sup>1,5,12)</sup>。しかしながら、動脈血栓症を併発した症例と静脈血栓症合併例との間で、血栓形成機序にどのような違いがあるかは明らかにはされていない。本例では、フィブリノーゲンが高値であり、凝固抑制因子であるプロテインCの活性が低下していた。ネフローゼ症候群においてプロテインCがどのように変動するかに関しては、いまだ確定した見解は得られていない。しかし最近、ネフローゼ症候群の患者ではプロテインCが高値であるとの報告があり<sup>17,18)</sup>、プロテインCが過凝固状態で抗血栓性に作用している可能性が示唆されている<sup>18)</sup>。本例では血栓症発生2日後の検査でプロテインC活性の低下がみられた。その後ワファリンを継続投与していることから経

**Table 2. Abdominal aortic thrombosis in patients with nephrotic syndrome**

Authors	Year of publication	Age/ sex	Renal histology	Surgical treatment	Outcome	
					limbs	kidney
1. Gubbay and Beveridge <sup>6)</sup>	1962	73/M	MCNS			death
2. Kauffmann et al. <sup>7)</sup>	1978	70/M	amyloidosis			death
3. Yabe et al. <sup>8)</sup>	1982	30/M	MCNS	thrombectomy	recover	
4. Liote et al. <sup>9)</sup>	1983	30/F			recover	
5. Shimada et al. <sup>10)</sup>	1984	56/F	MCNS	thrombectomy	recover	
6. Nagano et al. <sup>11)</sup>	1987	71/F	FGS	thrombectomy	recover	
7. Cullen et al. <sup>12)</sup>	1989	18/F	amyloidosis	thrombectomy	recover	CRF (HD)
8. Niimi et al. <sup>13)</sup>	1991	60/M		bypass	recover	
9. Fujigaki et al. <sup>14)</sup>	1992	47/M	Prolif GN	thrombectomy	recover	
10. Farkas et al. <sup>4)</sup>	1993	54/M	MCNS	bypass	recover	ARF
11. Nakamura et al. <sup>15)</sup>	1998	57/M	MCNS	thrombectomy	recover	CRF (HD)
12. Present case		47/M			amputation	ARF

MCNS : minimal change nephrotic syndrome, FGS : focal glomerulosclerosis, ARF : acute renal failure, CRF : chronic renal failure, HD : hemodialysis, Prolif GN : mesangial proliferative glomerulonephritis

時的検討を行っていないため、この活性低下がもともと存在したものであるのか、あるいは広範な血栓形成の過程で消費された結果であるのかは明らかではない。プロテインC活性の低下がネフローゼ症候群での動脈血栓症発生の危険因子であるのか否かは、今後の検討課題であろうと思われる。さらに本例は、喫煙歴はあるものの血管造影で動脈壁の不整はみられず、また血栓症はステロイド、利尿剤が投与される以前に発症している。以上から、ネフローゼ症候群に伴う過凝固状態が本例の血栓形成の主因であると推測される。血栓合併の危険因子として、血清アルブミン値<2.5 g/dl<sup>19)</sup>および血中アンチトロンビンIII<75 %<sup>7)</sup>が報告されているが、われわれの症例では、血清アルブミン値が1.9 g/dlと著明に低下していた。

本例は線維素溶解剤の投与を行ったが症状の改善は認められなかった。血栓除去術も試みたが、血栓形成が広い範囲に及んでおり、また、症状の進展が急激で下肢の一部ですでに壊死が始まっていたことから、血液再灌流は危険だと判断し断念した。以前から急性動脈閉塞症に対する血行再建術後に筋障害、腎障害、呼吸循環障害などの臨床症状が生じることが知られており、myonephropathic metabolic syndrome と呼ばれている<sup>20)</sup>。一度発症すれば極めて致死率が高く、池沢は心不全、呼吸不全などで死亡した5症例を報告している<sup>21)</sup>。

ネフローゼ症候群の極期は血栓を形成しやすく、稀ではあるが動脈血栓症を併発した場合はその予後はしばしば不良である。動脈血栓症が強く疑われる場合には速やかに外

科的血栓除去術を考慮する必要があると思われる。しかしながら、予防的に抗凝固剤や抗血小板剤を投与することが正当であるかどうかは意見が分かれている<sup>5,19)</sup>。血栓症の合併を正確に予知できる因子は現時点では存在しない<sup>22)</sup>。したがって、予防的治療を行うのであれば、ネフローゼ症候群患者全例に対して行われるべきであるが、重篤な血栓症併発の頻度を考えればこのような治療は疑問視される。血栓合併の危険因子が今後明らかにされれば、予防的治療の正当性は確立される。

## 結 語

経過中に腹部大動脈血栓症を併発し、両下肢切断に至ったネフローゼ症候群の1例を報告した。動脈血栓症は稀ではあるが重篤な合併症であり、ネフローゼ症候群患者の診療にあたっては常に念頭におくべき合併症であると考えられた。

## 文 献

1. Llach F. Hypercoagulability, renal vein thrombosis, and other thrombotic complications of nephrotic syndrome. *Kidney Int* 1985 ; 28 : 429-39.
2. Khatri VP, Fisher JB, Granson MA. Spontaneous arterial thrombosis associated with nephrotic syndrome: case report and review of the literature. *Nephron* 1995 ; 71 : 95-7.
3. 成子元彦, 石川恵一郎, 大城 孟. ネフローゼ症候群に合併した右下肢動脈血栓症の1症例. *日臨外医学会誌* 1993 ;

- 54 : 2417-21.
4. Farkas JC, Tabet G, Marzelle J, Cormier F, Laurian C, Cormier JM. Arterial thrombosis: a rare complication of the nephrotic syndrome. *Cardiovasc Surg* 1993 ; 1 : 265-9.
  5. Fahal IH, McClelland P, Hay CRM, Bell GM. Arterial thrombosis in the nephrotic syndrome. *Postgrad Med J* 1994 ; 70 : 905-9.
  6. Gubbay SS, Beveridge BR. Thrombosis in abdominal aorta associated with nephrotic syndrome. *BMJ* 1962 ; 5321 : 1730-1.
  7. Kauffmann RH, Veltkamp JJ, Van Tilburg NH, Van Es LA. Acquired antithrombin III deficiency and thrombosis in the nephrotic syndrome. *Am J Med* 1978 ; 65 : 607-13.
  8. 矢部博樹, 新垣光彌, 鈴木隆夫, 辰己 学, 岡本交二, 立道 清, 庄村東洋. ネフローゼ症候群に合併した腹部大動脈血栓症の1例. *日腎会誌* 1982 ; 24 : 1421-2.
  9. Liote H, Baglin A, Feret J, Delescaut MF, Tual JL, Roussi J. Acute ischemia of the lower limbs in nephrotic syndrome in a young woman. *Sem Hop* 1983 ; 59 : 2831-3.
  10. 島田憲明, 谷口 裕, 沼畑博雄, 榛沢 進, 吉田政彦, 小出 輝, 大野丞二. 動脈血栓症を伴ったネフローゼ症候群の2例. *日腎会誌* 1984 ; 26 : 1598.
  11. 永野正史, 山門 実, 梅津道夫, 多川 齊. 腹部大動脈血栓症を合併したネフローゼ症候群の1例. *日腎会誌* 1987 ; 29 : 1483.
  12. Cullen P, Corrigan T, Donohoe J. Aortic thrombosis complicating the nephrotic syndrome. *Nephron* 1989 ; 52 : 287-8.
  13. 新見正則, 折井正博, 松本秀年, 朝見淳規. ネフローゼ症候群に起因した腹部大動脈腸骨動脈領域の急性動脈血栓症の1例. *腹部救急医療の進歩* 1991 ; 11 : 145-8.
  14. Fujigaki Y, Kimura M, Shimizu T, Ikegaya N, Arai T, Hishida A, Kaneko E, Hachiya T. Acute aortic thrombosis associated with spinal cord infarction in nephrotic syndrome. *Clin Investig* 1992 ; 70 : 606-10.
  15. Nakamura M, Ohnishi T, Okamoto S, Yamakado T, Isaka N, Nakano T. Abdominal aortic thrombosis in a patient with nephrotic syndrome. *Am J Nephrol* 1998 ; 18 : 64-6.
  16. Cameron JS. Coagulation and thromboembolic complications in the nephrotic syndrome. *Adv Nephrol Necker Hosp* 1984 ; 13 : 75-114.
  17. Citak A, Emre S, Sairin A, Bilge I, Nayir A. Hemostatic problems and thromboembolic complications in nephrotic children. *Pediatr Nephrol* 2000 ; 14 : 138-42.
  18. al Mugeiren MM, Gader AM, al Rasheed SA, Bahakim HM, al Momen AK, al Salloum A. Coagulopathy of childhood nephrotic syndrome—a reappraisal of the role of natural anticoagulants and fibrinolysis. *Haemostasis* 1996 ; 26 : 304-10.
  19. Bellomo R, Atkins RC. Membranous nephropathy and thromboembolism: Is prophylactic anticoagulation warranted? *Nephron* 1993 ; 63 : 249-54.
  20. 進藤俊哉, 多田祐輔. 血栓性動脈疾患の臨床研究の進歩 治療学 血管外科手術の進歩. *日本臨牀* 1999 ; 57 : 1583-8.
  21. 池沢輝男. 血行再建術とミオグロビン尿. *臨床病理* 1991 ; 39 : 140-7.
  22. Robert A, Olmer M, Sampol J, Gugliotta JE, Casanova P. Clinical correlation between hypercoagulability and thrombo-embolic phenomena. *Kidney Int* 1987 ; 31 : 830-5.