

# 細動脈内皮下に著明な免疫グロブリン、補体の沈着を認めたループス腎炎IV-G(A)型の1例

江口恵梨子 嶋津啓二 高折光司 西口健介  
森 慶太 依藤壮史 村上 徹 越川真男  
田中敬雄 桑原 隆

A case of lupus vasculopathy associated with lupus nephritis class IV-G(A)

Eriko EGUCHI, Keiji SHIMAZU, Kouji TAKAORI, Kensuke NISHIGUCHI, Keita MORI,  
Soushi YORIFUJI, Toru MURAKAMI, Masao KOSHIKAWA,  
Atsuo TANAKA, and Takashi KUWAHARA

Department of Nephrology, Saiseikai Nakatsu Hospital, Osaka, Japan

## 要 旨

全身性エリテマトーデス(systemic lupus erythematosus : SLE)ではさまざまな腎血管病変を認めるとされる。しかし実際の腎生検標本内(特に蛍光抗体標本内)に病変血管が入っているとは限らず、また、WHO分類で血管病変に関する記載が乏しいこともあり、このような血管病変は見過ごされていることも多いと考えられる。今回われわれは、細動脈に著明な免疫グロブリン、補体の沈着を認め、lupus vasculopathyと診断したループス腎炎IV-G(A)型の1例を経験した。症例は40歳、女性。15歳でSLEを発症し、prednisolone(PSL)とcyclophosphamide(CTX)の内服で改善していたが、投薬中止にて33歳時再燃し、PSL 60 mg/日投与にて改善。39歳時約4か月通院を中断し、再来院時に尿蛋白(3+)、尿潜血(2+)、補体低下、抗ds-DNA抗体上昇とSLEの病勢悪化を認めた。PSL 30 mg/日で改善せず入院。腎生検でWHO class IV-G(A)の糸球体病変に加え、細動脈の内腔閉塞と、これに一致した免疫グロブリン、補体の沈着を認め、lupus vasculopathyと診断した。入院時に認めた高血圧と微小血管症性溶血性貧血はlupus vasculopathyに伴うものと考えた。PSL 60 mg/日に加え、CTX静注療法により、一時1.1 mg/dLまで上昇したCrは0.7 mg/dLまで低下し、尿所見も入院約2週間で沈渣赤血球陰性化、入院約2か月で蛋白尿ほぼ消失、と改善した。補体と抗DNA抗体の値も入院約1~2か月で改善した。

本稿では、SLEに伴う腎血管病変について概説し、その意義と治療方針について考察する。

Various renal vascular lesions are complicated with systemic lupus erythematosus (SLE), and are often overlooked in the actual renal biopsy specimen. We report a case of biopsy-proven lupus vasculopathy, with lupus nephritis class IV-G(A). She developed SLE at 15 years of age, and was treated with prednisolone (PSL) and cyclophosphamide (CTX). Sometimes she experienced a flare-up clinically or serologically, requiring a dose increase of oral PSL. At 40 years of age, she visited our hospital after discontinuation of hospital visits for about 4 months. Oral PSL at 30 mg per day was not effective for urinary abnormalities, increase of anti double-stranded DNA (ds-DNA) antibody titer and decrease in complement components. On admission she had hypertension (180/92 mmHg) and signs of microangiopathic hemolytic anemia. Renal biopsy findings showed the glomerular changes of lupus nephritis, WHO class IV-G(A), and lupus vasculopathy, which is marked luminal narrowing or total occlusion by abundant subendothelial accumulation of immunoglobulins and complement

components. In addition to PSL, intravenous pulse CTX promptly achieved clinical remission. When lupus vasculopathy is complicated, CTX may be useful.

Jpn J Nephrol 2010 ; 52 : 147-153.

**Key words :** systemic lupus erythematosus (SLE), lupus nephritis, lupus vasculopathy, vascular immune deposits, immunofluorescence staining

## はじめに

SLE ではしばしば腎病変を伴い、その診断に際して腎生検は非常に重要である。ループス腎炎の病理分類としては WHO 分類が広く用いられており、International Society of Nephrology/Renal Pathology Society (ISN/RPS) による 2003 年の改訂分類では、I 型：微小メサンギウムループス腎炎、II 型：メサンギウム増殖性ループス腎炎、III 型：巣状ループス腎炎、IV 型：びまん性分節性 (IV-S) もしくはびまん性全節性 (IV-G) ループス腎炎、V 型：膜性ループス腎炎、VI 型：進行した硬化性ループス腎炎と分類している<sup>12)</sup>。ループス腎炎に合併するさまざまな腎血管病変は予後に影響する可能性があるが、糸球体病変を重視した WHO 分類では記載が乏しいこともあり、十分には注意が払われていない。

今回われわれは、細動脈への著明な免疫グロブリン、補体の沈着を認め、lupus vasculopathy と診断したループス腎炎 IV-G (A) 型の 1 症例を報告し、SLE の腎血管病変の臨床的な意義について考察する。

## 症 例

**患 者：**40 歳，女性

**主 訴：**軽度下腿浮腫

**既往歴：**33 歳；SLE 加療中に帯状疱疹，滲出性中耳炎，十二指腸潰瘍

**家族歴：**祖母；腎臓病（詳細不明），リウマチ性疾患なし

**生活歴：**飲酒なし，喫煙なし，アレルギーなし，流産歴なし，日光過敏あり

**現病歴：**15 歳時に SLE を発症し，他院にて入院加療。腎生検でループス腎炎と診断され（詳細不明），prednisolone (PSL)，cyclophosphamide (CTX) の内服投与を受け軽快。以降外来通院にて PSL を漸減，22 歳頃より PSL 中止となり，30 歳頃よりは通院も自己中断していた。33 歳時にループス腎炎が再燃。4.6 g/gCr の尿蛋白と細胞性円柱を認め，当院免疫内科に入院加療。胸腹水多量のため腎生検は施行されず，PSL 60 mg/日の内服で改善した。PSL 減量により

SLE の活動性上昇（血球減少，補体低下，抗 ds-DNA 抗体価上昇）をきたすため，2008 年 4 月（39 歳時）の時点では PSL 20 mg/日の投与を受けていた。その後約 4 カ月通院を中断し，9 月に外来を再受診した際，抗 ds-DNA 抗体 298 IU/mL と上昇を認めた。PSL 20 mg/日の投与を再開されるも，10 月には尿蛋白 (3+)，尿潜血 (2+) が出現し，抗 ds-DNA 抗体も 400 IU/mL 以上と上昇した。PSL 30 mg/日に増量されたが改善を認めず，12 月に入院精査加療となった。

**入院時現症：**意識清明。血圧 180/92 mmHg。脈拍 76 回/分。整。体温 35.1°C。身長 152 cm。体重 57.4 kg。眼結膜：貧血なし，黄疸なし。口腔内潰瘍なし。体表リンパ節の腫脹なし。心肺：異常なし。腹部：平坦・軟・圧痛なし，肝脾触れず。四肢：軽度下腿浮腫のみ，皮疹なし，関節の圧痛腫脹なし。

**検査所見 (Table 1)：**尿所見は潜血 (3+)，蛋白 (3+) (5.22 g/gCr)，沈渣 RBC 30~49/HPF，WBC 10~19/HPF，硝子円柱を認め，腎機能は Cr 0.8 mg/dL，CCr 61.6 mL/min と軽度低下していた。シスタチン C 1.57 mg/L の高値はステロイド投与中のためと考えられた。白血球 3,300/ $\mu$ L と減少，Hb 10.2 g/dL，LDH 351 IU/L，ハプトグロビン検出感度以下と溶血性貧血を認めたが，クームス試験は直接，間接ともに陰性で，破碎赤血球像を認め，微小血管症性と考えた。補体は C3 27 mg/dL，C4 検出感度以下，CH50 5 U/mL と低下し，抗 ds-DNA 抗体 400 IU/mL 以上で SLE は血清学的に活動性であった。その他の自己抗体は抗リン脂質抗体を含めすべて陰性であった。

**腎生検所見 (Fig. 1, 2)：**第 3 病日に施行。採取された糸球体は 22 個で 1 個が完全硬化。残り 21 個すべての糸球体で管腔内細胞増加から分葉構造を呈しており，膜の肥厚および一部内皮下に巨大な帯状沈着物 (wire loop 病変) を認めた。また，多くの糸球体で細胞性半月体とボウマン囊基底膜の断裂を，一部の糸球体で係蹄のフィブリノイド壊死を認めた。尿細管間質病変は軽度であった。Elastica van Gieson 染色，Periodic acid-methenamine-silver 染色，Hematoxylin-eosin 染色では 1 カ所の小葉間動脈の軽度線維性内膜

Table 1. Laboratory data on admission

Peripheral blood		Blood chemistry		Serological test	
WBC	3,300/ $\mu$ L (4,000~9,000)	Na	142 mEq/L (135~146)	IgG	1,056 mg/dL (870~1,700)
Stab	3.0 % (0~15)	K	4.3 mEq/L (3.5~5.0)	IgA	195 mg/dL (110~410)
Seg	83.0 % (30~70)	Cl	109 mEq/L (96~108)	IgM	48 mg/dL (35~220)
Lymph	11.0 % (20~60)	BUN	18.9 mg/dL (8~20)	C3	27 mg/dL (65~135)
Mono	3.0 % (2~10)	Cr	0.8 mg/dL (0.4~0.8)	C4	under detection
Eos	0 % (1~10)	UA	7.4 mg/dL (2.5~6.3)		sensitivity limit (13~35)
Bas	0 % (0~3)	Ca	8.1 mg/dL (8.8~10.2)	CH50	5 U/mL (30~45)
erythrocyte fragmentation		P	4.2 mg/dL (2.5~4.5)	FANA	$\times$ 640 (<40)
	positive	AST	27 IU/L (8~38)		homogeneous
RBC	$384 \times 10^4$ / $\mu$ L (380~500)	ALT	25 IU/L (4~44)	Anti ds-DNA antibody over	
Hb	10.2 g/dL (11.5~15.0)	LDH	351 IU/L (106~211)	400 IU/mL (<20.0)	
Ht	32.8 % (33~45)	$\gamma$ -GTP	24 U/L (10~55)	Urinalysis	
MCV	85.4 fl (80~100)	ALP	181 IU/L (104~338)	Gravi	1.014
MCHC	31.1 % (30~36)	CK	102 U/L (45~170)	pH	6.5
Plt	$15.1 \times 10^4$ / $\mu$ L (13~35)	T-AMY	247 U/L (43~116)	Protein	(3+)
Ret	28% (8~16)	TP	5.5 g/dL (6.7~8.3)	Occult blood	(3+)
PT	10.3 sec (11.0~13.0)	Alb	3.1 g/dL (3.8~5.3)	Urine sediment	
APTT	22.1 sec (24.5~33.5)	CRP	0.10 mg/dL (0~0.4)	RBC	30~49/HPF
Fib	320 mg/dL (200~400)	TG	146 mg/dL (50~149)	WBC	10~19/HPF
D-dimmer	3.60 $\mu$ g/mL (<1.0)	T-cho	318 mg/dL (150~219)	Hyaline cast	1~2/HPF
Haptoglobin under detection		Fe	24 $\mu$ g/dL (65~157)	Renal function	
	sensitivity limit	UIBC	256 $\mu$ g/dL (191~269)	Protein	5.22 g/gCr
	(type 1-1 : 130~327)	Ferritin	30.4 ng/mL (5~177)	CCr	61.6 mL/min
	type 2-1 : 103~341	Cystatin C	1.57 mg/L		
	type 2-2 : 41~273)		(0.40~0.91)		

( ) : Standard value of clinical laboratory test in our hospital

肥厚以外に血管病変を認めなかったが、Periodic acid-Schiff 染色，Masson trichrome 染色において一部の傍糸球体細動脈に内腔閉塞を認めた。炎症細胞浸潤は認めなかった。免疫蛍光抗体染色では，糸球体係蹄壁下に IgG，IgA，IgM，C3，C4，C1q，Fib が強陽性であった。また，小葉間動脈分枝の血管内膜に一部同様の沈着を認め，内腔が狭窄していた。

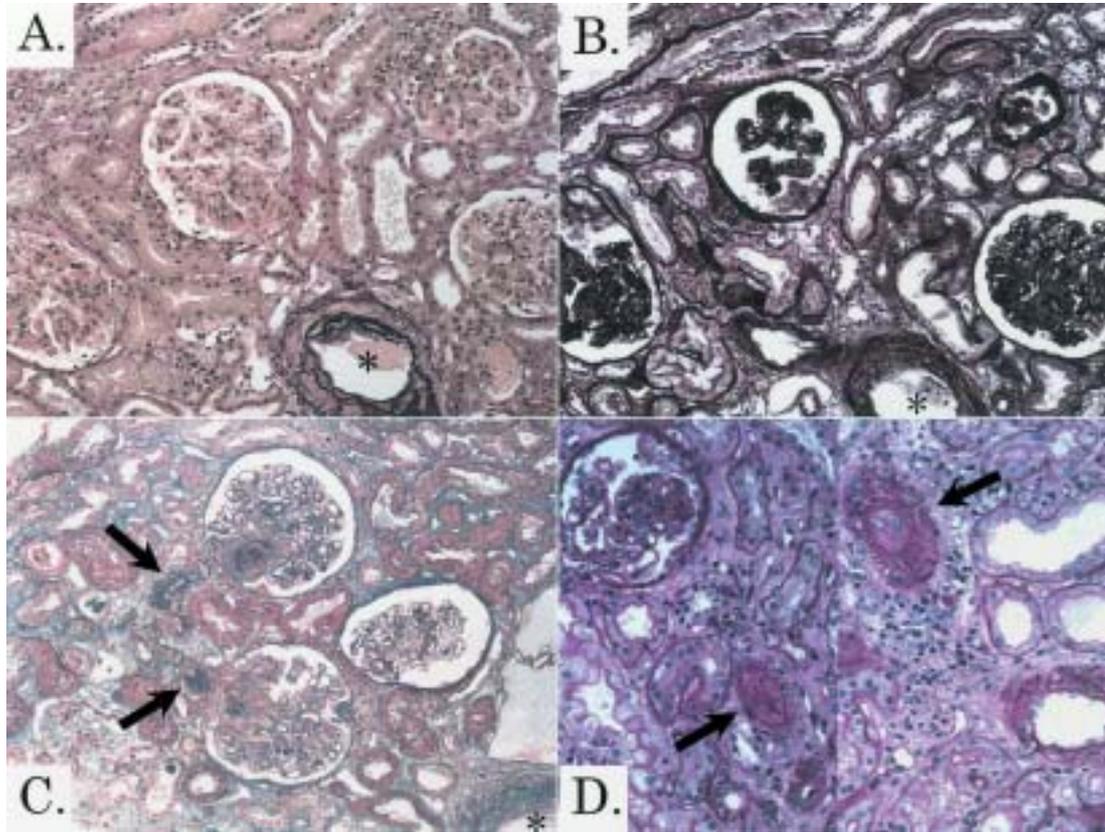
**臨床経過**(Fig. 3) : Lupus vasculopathy を伴ったループス腎炎(WHO class IV-G(A))と診断した。高血圧と微小血管症性溶血性貧血は主として lupus vasculopathy に起因すると考えた。腎生検後 PSL を 60 mg/日に増量。塩分制限，降圧薬増量にて血圧コントロールを行い，第 7 病日に第 1 回目の i. v. CTX 施行(500 mg/m<sup>2</sup>)。Cr は一時 1.1 mg/dL まで上昇したが 0.7 mg/dL まで改善し，尿所見も入院約 2 週間で沈渣赤血球陰性化，入院約 2 カ月で蛋白尿ほぼ消失と改善した。補体価は入院約 2 カ月で基準範囲内に改善し，抗 ds-DNA 抗体価は入院約 1 カ月で 30.2 IU/mL に低下した。また血圧も徐々に低下し，降圧薬の減量が可能であっ

た。破碎赤血球は速やかに消失し，ハプトグロビンも入院約 1 カ月で 72 mg/dL (2-2 型)と基準範囲内に回復した。PSL を漸減しつつ i. v. CTX を第 3 回目まで施行し，入院約 2 カ月半で退院となった。

## 考 察

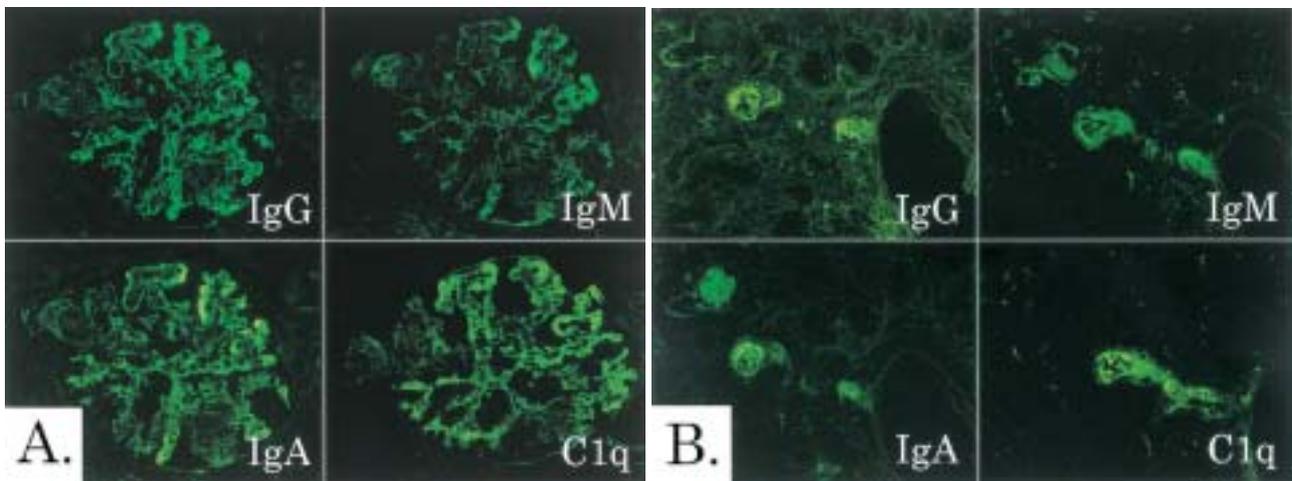
現在世界中で用いられているループス腎炎の病理分類は糸球体の所見に重点を置いており，血管病変については十分には記載されていない。病変が一部の血管の限局された内膜部分のみに生じるので，腎生検標本，とりわけ蛍光抗体標本に病変のある血管が入っている確率は低く，病変血管への免疫グロブリンや補体の沈着を証明することはしばしば困難である。このような事情から，lupus vasculopathy の血管病変は見過ごされている可能性がある。しかしループス腎炎の血管病変には予後に悪影響を及ぼすものも含まれており，糸球体病変と同様に注意深い観察が必要である。

SLE の腎血管病変は，Table 2 のごとく分類される<sup>1)</sup>。こ



**Fig. 1. Light microscopy**

A : Elastica van Gieson stain, B : Periodic acid-methenamine-silver stain. A, B : Each glomerulus has endo- and extracapillary proliferation, mesangial hypercellularity, and wireloop lesions. Each vessel shows an absence of abnormalities, except for mild fibrous intimal thickening in the interlobular artery (asterisk). C : Masson trichrome stain, D : Periodic acid-Schiff stain. Luminal occlusions caused by smudgy eosinophilic material can be seen in some arterioles (arrows).



**Fig. 2. Immunofluorescence**

A : There are positive granular stainings for IgG, IgM, IgA, and C1q along the glomerular capillary walls.  
 B : There are positive granular stainings similar to those of the glomeruli within the wall of an arteriole.

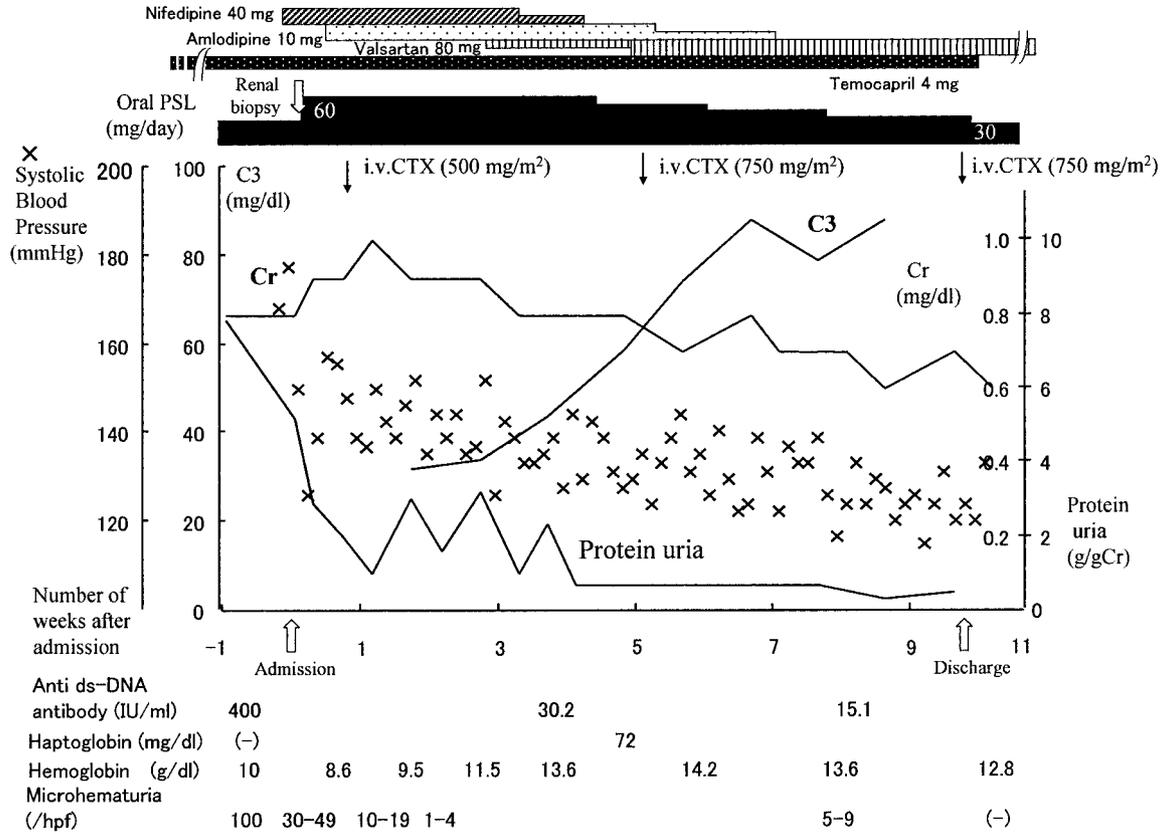


Fig. 3. Clinical course

Increment of oral administration of PSL and intravenous cyclophosphamide pulse therapy decreased urinary protein and improved renal function.

Table 2. Vascular lesions in lupus nephritis

Arteriosclerosis and arteriolosclerosis
Uncomplicated vascular immune deposits
Noninflammatory necrotizing vasculopathy (so-called lupus vasculopathy)
Thrombotic microangiopathy associated with HUS/TTP syndrome
associated with antiphospholipid antibodies syndrome
associated with scleroderma/mixed connective tissue disease
Necrotizing vasculitis (PAN type)

HUS : hemolytic-uremic syndrome, TTP : thrombotic thrombocytopenic purpura, PAN : polyarteritis nodosa (文献 1 より引用)

のうち動脈硬化性病変は、ステロイド治療などの影響もありよく認める病変である。動脈硬化性病変を除くと最も頻度が高いとされるのが uncomplicated vascular immune deposits である。これは、免疫グロブリンや補体が細動脈(ときに静脈)の内皮下に沈着している病変であり、血管内腔は開存しているのが通常で<sup>8,10)</sup>、光顕上は異常を認めな

い。WHO class III, IVに多いがII~Vのいずれにも認められる<sup>1,2)</sup>。臨床的には無症状で、予後にあまり影響せず、この病変そのものに対する加療は必要ないとされる<sup>1)</sup>。なお、IgM, C3 のみの沈着は動脈硬化に伴う非特異的な沈着である可能性が高く、uncomplicated vascular immune deposits とは区別される。

Noninflammatory necrotizing vasculopathy (いわゆる lupus vasculopathy) は、uncomplicated vascular immune deposits と同様、免疫グロブリンや補体が細動脈(ときに小葉間動脈)の内皮下に沈着している病変であるが、後者と違って血管内腔が狭窄あるいは閉塞に陥り、血管壁の壊死性変化を伴うこともあるとされる<sup>4~9)</sup>。炎症細胞浸潤は基本的に認めず<sup>5,6,8)</sup>、WHO class III, IVに合併しやすいとされる<sup>5,8~11)</sup>。内皮細胞は腫大あるいは剥脱し、ときに pyknotic nuclear fragments を伴い、中膜筋細胞の変性も認められる。成因は明らかにされていないが、内皮下への免疫グロブリンの沈着に伴って内皮細胞が障害され、血漿蛋白が血管壁に滲出して血管の壊死性変化を引き起こし、引き続いて発生した血管内凝血や高血圧がさらに病態を悪化させるといった機

序が考えられている<sup>6)</sup>。頻度としては剖検例で 9~35%<sup>4,7)</sup>、生検例で 5~11%<sup>7,10,11)</sup>と報告されているが、詳細な蛍光抗体法による観察の報告は乏しい。なお、以上の報告は主として欧米からのもので、本邦からの報告はわれわれの知る限り 2 例である<sup>4,13)</sup>。当院での過去 20 年間の腎生検 1,277 例中 SLE は 58 例であり、lupus vasculopathy を合併したと診断した例はない。蛍光抗体標本に該当する血管が含まれなかったために見過ごしたとも考えられるが、SLE 早期あるいは十分に治療された症例では起こしにくい病態なのかもしれない。実際、剖検例でもステロイドが使用された群では、ステロイド無使用群よりも血管病変の頻度が少なかったと報告されている<sup>8)</sup>。

Lupus vasculopathy が存在する患者は高血圧を伴うことが多く、急激な腎機能の悪化を起こしうるとされる<sup>2,4,5,8)</sup>。5 年腎生存率は、存在しない群 90% に対し、存在群では 68% と報告されている<sup>10)</sup>。lupus vasculopathy そのものに対する治療法については確立されていないが、その成因は免疫複合体の沈着と考えられるため、通常のループス腎炎と同様にステロイド、免疫抑制薬 (CTX, mycophenolate mofetil など)、あるいは血漿交換などが行われている<sup>2,14)</sup>。

Thrombotic microangiopathy (TMA) は血管内皮の腫脹、剥脱とフィブリン血栓による管腔閉塞を認める病変で、組織学的には HUS, TTP, 悪性高血圧, 強皮症, その他の微小血管性血栓塞栓症でみられる変化と同様のものである。血管内腔閉塞の所見については lupus vasculopathy との鑑別が難しいが、TMA では蛍光抗体法で免疫グロブリンや補体の沈着を認めない点、また、血管極や糸球体係蹄にも血栓塞栓が生じる点などが鑑別点となる<sup>2)</sup>。SLE 患者における TMA の原因としては antiphospholipid antibodies syndrome (APS) が最も頻度が高い。cyclosporin も原因となる。TMA の頻度は生検例で 8.4%<sup>10)</sup>で、TMA のない群と比較して腎予後や生命予後が不良とされる。著明な血小板減少や微小血管症性溶血性貧血は伴わない場合が多い<sup>3)</sup>。治療としては、APS を合併していれば抗血小板療法、TTP を合併していれば血漿交換が考慮される<sup>2)</sup>。

Necrotizing vasculitis は、true renal vasculitis ともいわれ、頻度は 0.3~2.8%<sup>7,9,10)</sup>と SLE の腎血管病変のなかでも非常に稀である。治療は通常の血管炎に準じて行う。

本症例は糸球体近傍の細動脈壁に著明な免疫グロブリン、補体の沈着を認め、血管内腔は閉塞しており、lupus vasculopathy に相当する。lupus vasculopathy で破碎赤血球を認めたという報告があり<sup>3)</sup>、本症例における破碎赤血球やハプトグロビン著減は、lupus vasculopathy による血管内腔閉

塞から微小血管症性溶血性貧血をきたして生じたものと考えた。このような点からもわれわれはこの病変を予後不良因子として重視し、糸球体病変のみならず血管病変からも免疫抑制薬の適応と判断し、大量ステロイド内服に加え i. v. CTX を施行した。治療開始後、尿所見や SLE の血清学的活動性に加え、高血圧やハプトグロビン減少についても速やかに改善を認め、加療により糸球体病変のみならず血管病変も改善したと考えられた。

## まとめ

WHO class IV-G(A) のループス腎炎に lupus vasculopathy を合併した症例を報告した。蛍光抗体法で糸球体および細動脈に著明な免疫グロブリン、補体の沈着を認めた。PSL 増量および i. v. CTX による加療が奏効し、SLE は血清学的に速やかに改善し、腎機能も保持された。当初著減を認めたハプトグロビンは基準範囲内に回復し、高血圧も改善し、腎血管病変自体も改善したものと考えられた。SLE の腎血管病変は見過ごされがちであるが、腎予後に悪影響を及ぼすこともあり、糸球体病変と同様に血管病変についても注意深い観察が必要と考えられた。

## 文献

1. D'Agati V. Renal disease in systemic lupus erythematosus, mixed connective tissue disease, Sjögren syndrome, and rheumatoid arthritis. In: Jennette JC, Olson JL, Schwartz MM, Silva FG (eds) *Heptinstall's Pathology of the Kidney*. 5th Edition. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1998: 541-624.
2. Appel GB, Pirani CL, D'Agati V. Renal vascular complications of systemic lupus erythematosus. *J Am Soc Nephrol* 1994; 4: 1499-1515.
3. Bridoux F, Vrtovnik F, Noël C, Saunier P, Mougnot B, Lemaitre V, Dracon M, Lelièvre G, Vanhille P. Renal thrombotic microangiopathy in systemic lupus erythematosus: clinical correlations and long-term renal survival. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13: 1328.
4. Tsumagari T, Fukumoto S, Kinjo M, Tanaka K. Incidence and significance of intrarenal vasculopathies in patients with systemic lupus erythematosus. *Hum Pathol* 1985; 16: 43-49.
5. Baldwin DS, Gluck MC, Lowenstein J, Gallo GR. Lupus nephritis. Clinical course as related to morphologic forms and their transitions. *Am J Med* 1977; 62: 12-30.
6. Bhathena DB, Sobel BJ, Migdal SD. Noninflammatory renal microangiopathy of systemic lupus erythematosus ('lupus vasculitis'). *Am J Nephrol* 1981; 1: 144-159.
7. Grishman E, Gerber MA, Churg J. Patterns of renal injury in systemic lupus erythematosus: light and immunofluorescence

- microscopic observations. *Am J Kidney Dis* 1982 ; 2 : 135-141.
8. Grishman E, Venkateshan VS. Vascular lesions in lupus nephritis. *Mod Pathol* 1988 ; 1 : 235-241.
  9. Appel GB, Silva FG, Pirani CL, Meltzer JJ, Estes D. Renal involvement in systemic lupus erythematosus (SLE). A study of 56 patients emphasizing histologic classification. *Medicine* 1978 ; 57 : 371-410.
  10. Banfi G, Bertani T, Boeri V, Faraggiana T, Mazzucco G, Monga G, Sacchi G. Renal vascular lesions as a marker of a poor prognosis in patients with lupus nephritis. *Am J Kidney Dis* 1991 ; 18 : 240-248.
  11. Descombes E, Droz D, Drouet L, Grünfeld JP, Lesavre P. Renal vascular lesions in lupus nephritis. *Medicine (Baltimore)* 1997 ; 76 : 355-368.
  12. Weening JJ, D'Agati VD, Schwartz MM, Seshan SV, Alpers CE, Appel GB, Balow JE, Bruijn JA, Cook T, Ferrario F, Fogo AB, Ginzler EM, Hebert L, Hill G, Hill P, Jennette JC, Kong NC, Lesavre P. The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revisited. *J Am Soc Nephrol* 2004 ; 15 : 241-250.
  13. Sugimoto T, Kanasaki K, Morita Y, Yokomaku Y, Narita M, Koyama T, Tanaka Y, Kashiwagi A, Koya D. Lupus vasculopathy combined with renal infarction : unusual manifestation of lupus nephritis. *Intern Med* 2005 ; 44 : 1185-1190.
  14. Wang J, Hu W, Xie H, Zhang H, Chen H, Zeng C, Liu Z, Li L. Induction therapies for class IV lupus nephritis with non-inflammatory necrotizing vasculopathy : mycophenolate mofetil or intravenous cyclophosphamide. *Lupus* 2007 ; 16 : 707-712.