

微小変化型ネフローゼ症候群の初期像としてのポドサイト障害を観察できた菲薄基底膜病の1例

小川 遼^{*1} 三好賢一^{*2} 長尾知明^{*2} 城徳昌典^{*2}
入田 純^{*2} 大蔵隆文^{*2} 檜垣實男^{*2}

Ultrastructure of glomerular podocytes in the incipient phase of minimal change nephrotic syndrome with thin basement membrane disease

Ryo OGAWA ^{*1}, Ken-ichi MIYOSHI ^{*2}, Tomoaki NAGAO ^{*2}, Masanori JOTOKU ^{*2},
Jun IRITA ^{*2}, Takafumi OKURA ^{*2}, and Jitsuo HIGAKI ^{*2}

^{*1}Postgraduate Clinical Training Center, Ehime University Hospital,

^{*2}Department of Integrated Medicine and Informatics, Ehime University Graduate School of Medicine, Ehime, Japan

要 旨

症例は80歳、女性。強皮症のため2007年より当院膠原病内科でトコフェロール300mg/日を処方されていた。2010年7月より自己免疫性右耳難聴に対して、耳鼻科でプレドニゾロン(PSL)投与を開始された。2010年12月下旬浮腫が出現したため当科を紹介され受診した。軽度の血尿(5~9/HPF)と蛋白尿(0.9g/日)、血清クレアチニンの上昇(1.31mg/dL)を認めたため、MPO-ANCAが以前陽性であったことから急速進行性糸球体腎炎を、また強皮症の既往から強皮症腎を否定するため腎生検を施行した。糸球体は光顕上、微小変化であり、半月体形成やonion skinningなどの病変は認めなかった。蛍光抗体法では免疫グロブリン・補体の沈着はなく、電顕では基底膜の菲薄化は認められたものの、その他の顕著な異常所見は認めなかった。小葉間動脈には肥厚を認めたことから、腎硬化症、基底膜菲薄化症候群と診断した。しかし、腎生検施行から4週間後、急激に浮腫が増悪、尿蛋白も12.4g/日と著増したため、2回目の腎生検を施行した。初回腎生検と比べて、光顕、蛍光抗体法所見は大きな変化はなかったが、電顕上は初回腎生検時には保たれていた足突起がびまん性に消失していた。このため微小変化型ネフローゼ症候群(MCNS)と診断した。ステロイドパルス療法後、PSL40mg/日の内服を開始した。乏尿性の急性腎障害も併発したため、一時血液透析を施行したが治療開始2週間後より尿量増加が認められ、治療開始6週間後には尿蛋白は完全に消失した。ステロイド治療により尿蛋白が完全に消失したことから、初診時に認められた蛋白尿もMCNSによるものと考えられた。この結果から、初回腎生検電顕を見直したところ、ポドサイトの足突起の全体の5~10%程度に、部分的なtight junctionの形成と軽度のアクチン線維の集簇を認めたことから、初回腎生検時に認めた0.9g/日の蛋白尿もMCNSによるものであり、この時点で軽微なポドサイト障害が存在したものと考えられた。本例は、ヒトMCNS発症初期におけるポドサイト障害像を偶然に捉えた貴重な報告である。

An 80-year-old woman was referred to the Division of Nephrology at Ehime University Hospital because of leg edema in December 2010. She had been treated with 300 mg of tocopherol for scleroderma since 2007 and treated with 9 mg of prednisolone (PSL) for autoimmune hearing loss since 2010. Due to the occurrence of mild hematuria (5~9/HPF), proteinuria (0.9 g/day) and an increased serum creatinine level (1.31 mg/dL), a renal biopsy was performed. Light microscopy (LM) showed minor abnormality in the glomeruli, and immunohistology showed the absence of deposits of immunoglobulins and complements. Electron microscopy (EM)

showed a thin glomerular basement membrane with a limited level of podocyte abnormalities. Due to the findings of intimal thickening of interlobular arteries and subcapsular accumulation of global sclerosis on LM, she was diagnosed with nephrosclerosis and thin basement membrane disease. Four weeks later, her leg edema had increased considerably and urinary protein had increased to 12.4 g/day. The second biopsy showed similar findings in LM and IF as the first biopsy, but EM revealed diffuse foot process effacement. She was diagnosed with minimal change nephrotic syndrome (MCNS) and treated with methylprednisolone pulse therapy followed by 40 mg of oral PSL. Her urinary protein had completely disappeared 6 weeks later. Complete remission with PSL treatment indicates that urinary protein at first renal biopsy was due to MCNS. Our case exhibited podocyte features in the incipient phase of human MCNS.

Jpn J Nephrol 2012 ; 54 : 1192-1196.

Key words : foot process effacement, minimal change nephrotic syndrome

緒 言

微小変化型ネフローゼ症候群(MCNS)は、わが国の成人の一次性ネフローゼ症候群の 38.7%，高齢者の一次性ネフローゼ症候群の 16.7%を占めている。MCNS の臨床的な特徴は急激な発症であり、突然高度の浮腫が出現することが多い¹⁾。病理学的な特徴としては、光顕で糸球体に際立った変化を認めず、免疫染色でも免疫グロブリンや補体の沈着を認めないが、電顕では糸球体上皮細胞の足突起の消失を認める。本症例では新たに出現した軽度の尿蛋白に対し施行した初回腎生検で、電顕上顕著な異常が認められず、4 週間後に高度尿蛋白が出現したため施行した再生検で、びまん性の足突起消失が認められた。MCNS の病初期におけるポドサイトの形態を偶然捉えることができた貴重な症例である。

症 例

患 者 : 80 歳，女性

主 訴 : 下腿浮腫

既往歴 : 68 歳時より高血圧

家族歴 : 特記事項なし

現病歴 : 2007 年に胸部 X 線写真で異常陰影を指摘され、間質性肺炎と診断された。その原因検索で抗核抗体高値(2,560 倍)、手のこわばりなどから強皮症と診断され、トコフェロール 300 mg/日を処方された。2010 年 7 月、右耳の難聴が突然出現した。CRP 高値、MPO-ANCA 陽性(40 EU)であったことから自己免疫性難聴と診断され、ステロイド内服および鼓室内投与が開始され聴力は改善した。2010 年 12 月下旬、初めて尿蛋白が陽性になったため当科を紹介され受診した。軽度の血尿(5~9/HPF)と蛋白尿(0.9 g/日)、血清クレアチニンの上昇(1.31 mg/dL)を認めたた

め、MPO-ANCA が以前陽性であったことから、急速進行性糸球体腎炎を否定するため、また強皮症の既往から強皮症腎を否定するため、腎生検を施行した。光顕上、糸球体は微小変化で、半月体形成や onion skinning などの病変は認めなかった。小葉間動脈に肥厚を認めた。蛍光抗体法では免疫グロブリン・補体の沈着はなかった。電顕では基底膜の菲薄化は認められたものの、その他の異常所見は認められなかった。以上から、腎硬化症、基底膜菲薄病と診断した。ところが、初回腎生検の 4 週間後下腿浮腫が急速に増悪し、蛋白尿が著増したため再度入院した。

入院時身体所見 : 身長 154 cm，体重 59.8 kg(1 カ月間で 5 kg 増加)，体温 36.5°C，血圧 142/68 mmHg，脈拍数 92 回/分，整。眼球結膜黄染なし，眼瞼結膜貧血なし，心雑音なし，呼吸音は両側下肺野で捻髪音を聴取した。腹部は平坦で軟，圧痛なし。両下腿に浮腫を認めた。

入院時検査所見 (Table, Fig. 1) : 低蛋白血症，高コレステロール血症，血清クレアチニンの軽度上昇(2.11 mg/dL)を認めた。尿検査では軽度の血尿(赤血球 5~9/HPF)と高度の蛋白尿(12.4 g/日)を認めた。Selectivity index は 0.3 と低選択性であった。腎エコーでは両側腎臓の軽度萎縮を認めた(Fig. 1)。

腎生検所見(初回) :

光顕；糸球体 14 個中 2 個が全節硬化していたが、その他の糸球体に明らかな異常は認めなかった(Fig. 2a)。小葉間動脈に壁の肥厚と平滑筋の消失は認めたが、onion skinning は認めなかった。尿細管間質に関しては、線維化を軽度(全体の 5%)認める程度であった。

蛍光抗体法；特異的な沈着なし

電顕；糸球体基底膜の全体的な菲薄化を認めた。ポドサイトの足突起は比較的良好に保たれているものの(Fig. 2b)，全体の 5~10%程度にスリット膜の消失と tight junction の発現(Fig. 2c 矢印)，アクチン線維の集簇を認めた。

Table Laboratory findings on admission

Peripheral blood		Serological study		Urinary sediment	
WBC	7,200/ μ L	CRP	0.26 mg/dL	protein	(3+)
RBC	313×10^4 / μ L	IgG	421 mg/dL	Glucose	(-)
HGB	9.7 g/dL	IgA	111 mg/dL	Occult blood	(2+)
HCT	28.3 %	IgM	23 mg/dL	RBC	5~9/HPF
Plt	22.8×10^4 / μ L	IgE	<6 IU/mL	WBC	<1/HPF
Blood chemistry		CH50	42 U/mL	Hyaline casts	(+)
TP	4.4 g/dL	C3	79 mg/dL	Urinalysis	
ALB	2.2 g/dL	C4	28 mg/dL	Protein	12.4 g/day
T-Bil	0.3 mg/dL	Anti-streptolysin O antibody	(-)	CCr	18.0 mL/min/1.73 m ²
AST	24 IU/L	Anti-streptokinase antibody	(-)	Selectivity index	0.30
ALT	19 IU/L	Anti-nuclear antibody	1 : 160	Urinary Na	<20 mEq/L
LDH	334 IU/L	Anti-ssDNA antibody	8.5 AU/mL	FENa	<0.19 %
T. chol	291 mg/dL	Anti-dsDNA antibody	(-)		
UA	10.8 mg/dL	MPO-ANCA	(-)		
BUN	52 mg/dL	PR3-ANCA	(-)		
Cr	2.11 mg/dL	Anti-GBM	(-)		
Na	137 mEq/L	Anti-centromere antibody	(-)		
K	5.4 mEq/L	Ant-Scl-70 antibody	(-)		
Cl	109 mEq/L				



Fig. 1. Ultrasound images showed bilateral mild atrophic kidneys.

足突起の消失 (Fig. 2c 星印) は一部にのみ限局して認められた。高電子密度沈着物は認めなかった。

腎生検所見 (2 回目) :

光顕 ; 16 個中 4 個に全節硬化が見られたが、残りはすべて微小変化であった (Fig. 2c)。尿管間質に関しては、線維化を軽度 (全体の 10 % 未満) 認める程度であった。血管は軽度の壁肥厚を呈するが、内腔狭窄は認めなかった。

蛍光抗体法 ; 特異的な沈着なし

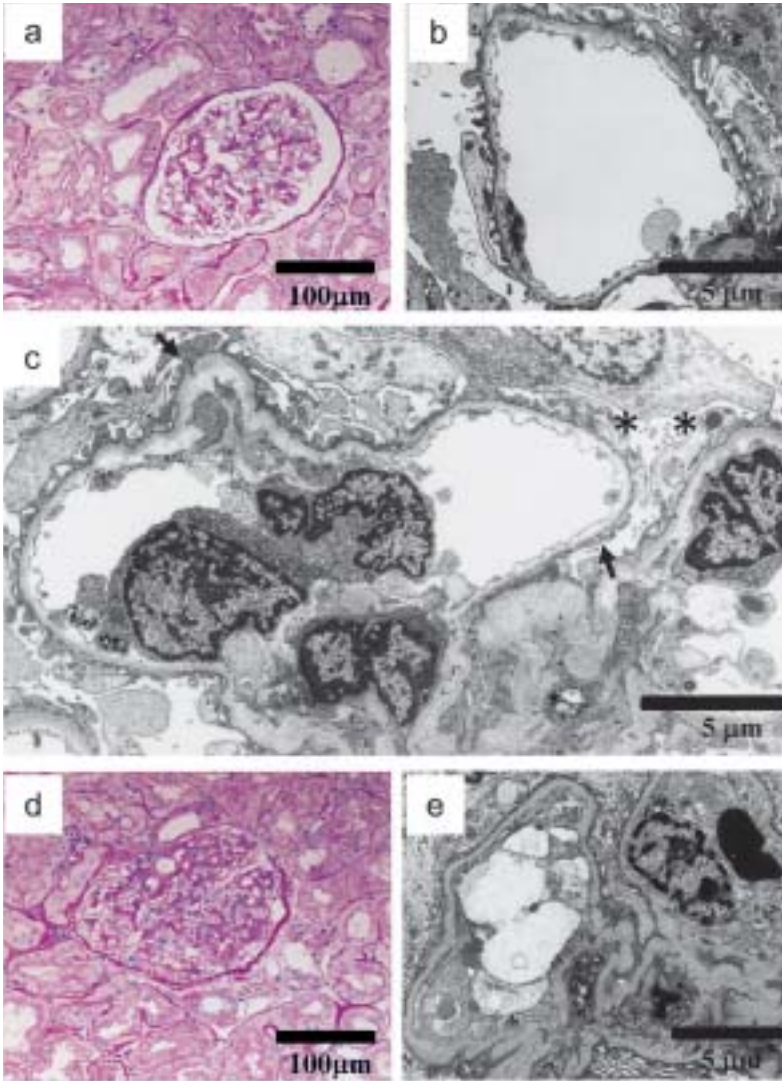
電顕 ; 初回腎生検では見られなかった足突起のびまん性

消失を認めた。糸球体基底膜の菲薄化を認めたが、高電子密度沈着物は認めなかった (Fig. 2d)。

入院後経過 : 2 回目の腎生検では、電顕でびまん性の足突起の消失が認められた。このため腎硬化症に MCNS が合併したと診断し、メチルプレドニゾロン 1 g/日を 3 日間投与し、続いて PSL を内服で 40 mg/日より開始した。経過中に乏尿性の急性腎不全を併発したため、計 6 回血液透析を行った。ステロイド治療開始 2 週間後より尿量の増加、尿蛋白の減少がみられ、6 週間後には尿蛋白は完全に消失し、血清クレアチニンも急性増悪前の値にまで改善した。PSL は漸減していったが尿蛋白は陰性で経過している (Fig. 3)。

考 察

本症例では、ステロイド治療により 6 週間で高度の尿蛋白が完全に陰性化したことから、初回腎生検時に認められた軽度の尿蛋白 (0.9 g/日) も、MCNS に起因すると考えられた。そこで再度、初回腎生検の電顕写真を検討した。ポドサイトの足突起は比較的良好に保たれていたが、全体の 5~10 % 程度にスリット膜の消失と tight junction の形成、アクチン線維の集簇が認められた。これらの初回腎生検における電顕上のわずかな変化は、MCNS の発症早期 (蛋白

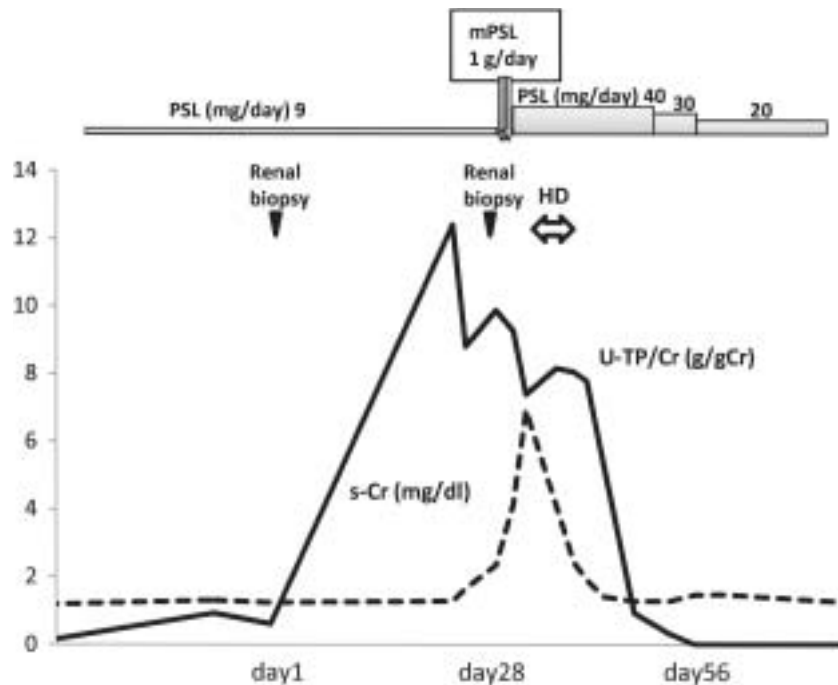


◀Fig. 2. Findings of first renal biopsy (a, b and c) and renal re-biopsy (d and e)

- a : A glomerulus showed a minor abnormality. (Periodic acid Schiff staining)
- b : Foot processes were preserved in >90 % of the observed area. (Electron microscopy)
- c : Tight junctions were formed (arrows) and foot processes were effaced (asterisks) in very limited area. (Electron microscopy)
- d : A glomerulus showed a minor abnormality. (Periodic acid Schiff staining)
- e : Foot processes were effaced in the re-biopsy. (Electron microscopy)

▼Fig. 3. Clinical course

The patient was treated with methylprednisolone (mPSL) pulse therapy followed by 40 mg of oral prednisolone (PSL). Her urinary protein was completely disappeared after 6 weeks.



尿 0.9 g/日)のポドサイト障害を表わしていると考えられる。MCNS の動物モデルである puromycin aminonucleoside (PAN)腎症において、高度の尿蛋白の出現前に、足突起の消失が見られ始め、高度の尿蛋白が出現する時期になると足突起がほぼ完全に消失するという経過を呈する²⁾。この変化は本症例の経過と類似している。同じく PAN 腎症において、蛋白尿発症前に糸球体基底膜におけるスリット膜構成蛋白の nephrin, podocin の発現が低下するとともに、podocin の沈着パターンが線状から顆粒状に変化することも報告されており³⁾、蛋白尿の出現より前に、すでにスリット膜蛋白の変化が出現し始めていると考えられる。ただ、本症例では初回腎生検の電顕で見える限り 90%以上の足突起にはスリット膜が観察されたことから、ヒト MCNS 初期には、大部分のスリット膜は保たれていることが確認できた。すなわち、ヒト MCNS の初期には、足突起消失と tight junction 発現、アクチン線維集簇などの MCNS のネフローゼ状態でみられるポドサイトの特徴的所見が、非常に限局性に起きていることが明らかとなった。近年、足突起消失と蛋白尿の原因として、細胞骨格の異常が注目されている。Rho ファミリー G 蛋白質である Rac1, Cdc42 シグナル亢進によりポドサイトのアクチン細胞骨格にリモデリングが起こり、その結果、足突起が消失し、蛋白尿が出現するという説である⁴⁾。シクロスポリン A の蛋白尿に対する効果は、ポドサイトで Rho GTPase 調節因子として働くシナプトポディンの脱リン酸化阻害を介したアクチン細胞骨格の安定化によるものとの報告もある⁵⁾。本症例で、偶然にも観察することができたヒト MCNS 初期のポドサイト障害は、これらの細胞骨格の変化がまさに起こり始めていた時期であったと推測される。

結 語

腎生検電顕所見からは、将来の MCNS 発症を予知することはできないが、本症例では 1 回目腎生検の 4 週間後に MCNS を発症したため、偶然にも電顕所見を後方視的に検討することができ、結果的にヒト高齢者 MCNS 初期のポドサイト障害の形態を観察できた貴重な症例であった。MCNS の初期には、限局性にポドサイト障害が起きていることが示唆された。

利益相反自己申告：申告すべきものなし

謝 辞

本症例報告の病理所見に関して、筑波大学大学院腎血管病理学講座教授長田道夫先生にご指導いただきました。この場をお借りして深謝いたします。

文 献

1. 進行性腎障害に関する調査研究班難治性ネフローゼ症候群分科会. ネフローゼ症候群診療指針. 日腎会誌 2011 ; 53 : 78-122.
2. Messina A, Davies DJ, Dillane PC, Ryan GB. Glomerular epithelial abnormalities associated with the onset of proteinuria in aminonucleoside nephrosis. *Am J Pathol* 1987 ; 126 : 220-229.
3. Hosoyamada M, Yan K, Nishibori Y, Takiue Y, Kudo A, Kawakami H, Shibasaki T, Endou H. Nephrin and podocin expression around the onset of puromycin aminonucleoside nephrosis. *J Pharmacol Sci* 2005 ; 97 : 234-241.
4. Mundel P, Reiser J. Proteinuria : an enzymatic disease of the podocyte? *Kidney Int* 2010 ; 77 : 571-580.
5. Faul C, Donnelly M, Merscher-Gomez S, Chang YH, Franz S, Delfgaauw J, Chang JM, Choi HY, Campbell KN, Kim K, Reiser J, Mundel P. The actin cytoskeleton of kidney podocytes is a direct target of the antiproteinuric effect of cyclosporine A. *Nature Medicine* 2008 ; 14 : 931-938.