肥満関連腎症と考えられた3例

上田 悟史・岡田 満・柳田 英彦・八木 和郎・竹村 司

要 旨

運動不足や食事習慣などのライフスタイルの変化に伴い、肥満児が増加している。今回われわれは、肥満関連腎症 (Obesity Related-Glomerulopathy ; ORG) と考えられた3例を経験した。3症例ともに中～高度な蛋白尿、Ccrの増加および高血圧を認め、糸球体肥大を全例に認めた。本症の機序として、腎血流量の増加に伴う糸球体過剰濾過やレニン-アンギオテンシン系の亢進に伴う糸球体高血圧の関与が考えられる。治療の基本は、GFRの正常化を目的とした食事療法や運動療法であるが、これらを生涯にわたって持続することが困難な症例も多い。したがって、薬物療法を必要とする症例も多く、ACE-IやARBが有効であるとの報告があり、われわれの症例でも同様であった。小児期において、これまで、肥満児において、臨床的に無症候性蛋白尿としてフォローされている症例や、腎生検が施行されているが組織学的に微小変化群と診断されていた症例の中にもORGが含まれている可能性があり、糸球体径の測定を行うなどの見直しが必要である。小児期におけるORGの実体を把握するため、全国規模での調査が必要であると考えられた。

序 言

近年、運動不足や食事習慣などのライフスタイルの変化に伴い、小児期における肥満症児が増加している。高血圧、高脂血症を有する児のみならず肥満が原因と考え

られる蛋白尿をきたした原発性糸球体腎炎の報告も増加している。今回われわれは、肥満関連腎症と考えられた3例を経験したので報告する。

症 例

症例1：15歳，男児。

主訴：蛋白尿。

家族歴，既往歴：特になし。

現病歴：小学校の頃から肥満傾向を示していた。中学1年の検尿で初めて蛋白尿を指摘され，外来で経過観察されていたが，持続するため，平成17年8月に腎生検目的で入院した。

入院時身体所見：身長170 cm (+0.3 SD)，体重89 kg (+2.7 SD)，BMI 30，血圧150/76 mmHgと高血圧を認めた。胸腹部に異常を認めない。顔面と四肢の浮腫も認めない。

入院時検査所見：血液検査では明らかな異常所見はなく，低アルブミン血症も認めなかった。尿検査では，蛋白(3+)，一日蛋白量0.7 gを認めた。Ccrは185 mL/minと高値を示した。

腎生検組織(図1)：正常糸球体と比べて，ポーマン囊の肥厚と糸球体肥大(254 μ m)を認めた。分節状のメサンギウム基質増加の傾向が認められたが，現時点では明らかなFSGS病変とは判断できなかった。各種免疫グロブリンや補体の沈着も陰性であった。

入院後経過：ORGと診断し，体重コントロールを行ったところ，体重減少とともに蛋白尿の改善を認めた。薬物療法としてACE-IとARBを開始し，現在，尿蛋白は消失し，血圧およびCcrも正常域に改善している。

近畿大学医学部附属病院 小児科

(〒589-8511 大阪狭山市大野東377-2)

Three cases of Obesity Related-Glomerulopathy

Satoshi Ueda, Mitsuru Okada, Hidehiko Yanagida,
Kazuro Yagi, Tsukasa Takemura

Department of Pediatrics, Kinki University School of
Medicine

Key words：肥満関連腎症

ACE-I

ARB

糸球体肥大

症例 1 (×200 PAS)

正常糸球体と比べて、ボーマン囊の肥厚と糸球体肥大 (254 μm) を認める。
分節状のメサンギウム基質の増加傾向があるが、明らかな FSGS は認められない。

正常糸球体 (×200 PAS)

図 1 腎生検組織 (症例 1)

症例 2 (×200 PAS)

同年代の正常糸球体と比較して、糸球体肥大 (342 μm) を認める。
メサンギウムの増加は軽度であり、FSGS に類似した所見は認めない。

正常糸球体 (×200 PAS)

図 2 腎生検組織 (症例 2)

症例 2 : 18 歳, 女性。

主訴 : 蛋白尿。

家族歴, 既往歴 : 特になし。

現病歴 : 13 歳頃から肥満傾向を認めていた。中学 1 年の検尿で蛋白尿を指摘され, 外来で ACE-I 投与で経過を観察していたが体重の増加とともに蛋白尿の増悪を認めたため, 平成 16 年 8 月に腎生検目的で入院した。

入院時身体所見 : 身長 155 cm (+0.1 SD), 体重 60 kg (+1.4 SD), BMI 25 で, 血圧は 136/72 mmHg であった。胸腹部に異常を認めない。顔面と四肢の浮腫も認めない。

入院時検査所見 : 血液検査では明らかな異常所見はなく, 低アルブミン血症も認めなかった。尿検査では, 蛋

白 (3+), 一日蛋白量 1.4 g を認め, Ccr 180 ml/min と高値を示した。

腎生検組織 (図 2) : 同性同年代の正常糸球体と比較して, 糸球体肥大 (342 μm) を認めた。メサンギウムは軽度であり, FSGS 様病変は認めず, 各種免疫グロブリンや補体の沈着も陰性であった。

入院後経過 : ORG と診断し, ACE-I と ARB の併用を開始し, 現在, 蛋白尿の改善を認めている。また, 血圧および Ccr も正常域となっている。

症例 3 : 16 歳, 女兒。

主訴 : 蛋白尿。

家族歴, 既往歴 : 特になし。

症例3 (×200 PAS)

症例3 (電顕像)

正常糸球体と比較して、糸球体肥大 (329 μ m) を認める。分節状の軽度のメサンギウムの増加と糸球体基底膜の部分的な肥厚を認める。また、電顕では、足突起の癒合を認める。

図3 腎生検組織 (症例3)

現病歴：小学5年の検尿で蛋白尿を指摘され、蛋白尿が持続するため、平成13年に腎生検を施行し、非IgA型メサンギウム増殖性腎炎と診断し、ACE-IとARBとステロイドを開始した。しかし、体重増加とともに尿蛋白の増加を認めたため、シクロスポリンを追加した。経過中、体重増加傾向が強いため、ステロイドを漸減した。シクロスポリン血中濃度の低下とともに蛋白尿の増加を認めたため、平成16年に腎生検目的で入院した。

入院時身体所見：身長160 cm (+1.1 SD)、体重80 kg (+2.3 SD)、BMI 30、血圧110/73 mmHg を認めた。胸腹部に異常を認めない。顔面と四肢の浮腫も認めない。

入院時検査所見：血液検査では明らかな異常所見はなく、低アルブミン血症もなかった。尿検査では、蛋白(4+)、一日蛋白量2.9 g を認め、Ccr は140 ml/min であった。

腎生検組織 (図3)：正常糸球体と比較して、糸球体肥大 (329 μ m)、分節状の軽度メサンギウムの増加および糸球体基底膜 (GBM) の部分的な肥厚を認めた。電顕像では、足突起の癒合が観察され、また、ごく少量の electron dense deposits をパラメサンギウム領域に認めたが、蛍光抗体法では、各種免疫グロブリンや補体の沈着はすべて陰性であった。

入院後経過：ACE-I と ARB の併用を継続し、シクロスポリンを増量したところ、蛋白尿の消失を認めた。現在も体重増加傾向が強く、今後、体重コントロールをしてシクロスポリンを減量して行く予定である。

考 察

ORG の発生機序に関しては、肥満に伴う血行動態の変化に伴い、レプチン等による交感神経の活性化やレニ

ン・アンジオテンシン系が亢進し、糸球体過剰濾過や糸球体高血圧を来すことに起因するとされている¹⁾。3症例ともに中～高度な蛋白尿、Ccr の増加および高血圧を認めるが、低アルブミン血症やネフローゼ症候群を合併する症例はなく、ORG の臨床所見と合致していた²⁾。これらの症状を認める肥満児の場合には、ORG を鑑別の1つに考えた精査が必要であると思われる。ORG の糸球体所見として糸球体過剰濾過に伴う糸球体肥大を呈する²⁾。この3症例では、Ccr 高値と軽度の高血圧を呈しており、臨床学的にはORG と合致する所見を認めている。3症例ともに糸球体肥大を認め、また、蛍光抗体法では免疫グロブリンや補体はすべて陰性であった。

また、本症の組織像として FSGS 様病変の出現が知られているが、分節性のメサンギウム増殖傾向が症例1に認められたのみであり、本症の典型病態である FSGS 所見はいずれも認められなかった。このことは、これらの症例がまだ若年期であり、肥満、高血圧や糸球体過剰濾過の期間が短いためとも考えられる。

また、症例3では、ORG に出現頻度が高いとされる部分的な GBM の肥厚をすでに認めていた。また、電顕観察にて軽度のパラメサンギウムデポジットを認めたが、蛍光抗体法では免疫グロブリンや補体はすべて陰性であり、病的意義については低いものと考えられた。

症例1において、体重のコントロールとともに蛋白尿の改善を認めている。ORG の治療の基本は、肥満の改善による GFR の正常化を目的とした食事療法や運動療法であり、これらは生涯にわたって継続される必要がある。しかし、モチベーションを維持することが困難な症例も多い。したがって、本症の管理に糸球体負荷を軽減する ACE-I や ARB の投与は有効と考えられており³⁾、われ

われもこれらの3症例に対して投与を行い蛋白尿の改善効果を認めている。体重に関して今回は、BMIを使用した⁴⁾が、レプチンは脂肪組織より分泌される物質であり脂肪組織量に比例するため⁴⁾、レプチンを追跡することで体重コントロールの良い指標となるかもしれないと、また、レプチンの血中レベルの上昇は、糖尿病性腎症のみならず、慢性糸球体腎炎の増悪にも関与しており、本症においても体重管理とともに血中レプチンレベルのモニタリングも必要と考えられる。これまで、ORGの報告の多くは成人症例が大部分であったが、最近では、小児肥満症の増加とともに小児ORGの報告も散見されるようになって⁵⁾いる。また、これまで肥満症と蛋白尿を合併する患児において、臨床的に体位性蛋白尿としてフォローされている症例、腎生検が施行され組織学的に微小変化群と診断されていた症例の中にもORGが含まれている可能性があり、糸球体径の測定を行うなどの見直しが必要である⁵⁾と考える。

結 び

ORGと考えられる3例を経験した。今後も、患児自身

の生活スタイルにも積極的に介入することによる体重管理を第一とし、症状によっては、ACE-IやARBなどの薬物療法も考慮し、将来の腎機能低下を防止する必要がある。今後、小児期におけるORGの実体を把握するため、全国規模での調査が必要であると思われる。

引用文献

- 1) Hall JE et al: Mechanism of hypertension and kidney disease in obesity. Ann NY Acad Sci 892: 91-107, 1999
- 2) Kambham N et al: Obesity-related glomerulopathy: an emerging epidemic. Kidney Int 59(4): 1498-1509, 2001
- 3) Kurtz TW et al: Antidiabetic mechanisms of angiotensin-converting inhibitors and angiotensin II receptor antagonists: beyond the renin-angiotensin system. J Hypertens 22(12): 2253-2261, 2004
- 4) T. Srivastava: Nondiabetic consequences of obesity on kidney: Pediatr Nephrol 21: 463-470, 2006
- 5) 乳原 善文, 他: 高度肥満による腎症: 腎と透析 Vol.50 No.1: 51-57, 2001

Three cases of Obesity Related-Glomerulopathy

Department of Pediatrics, Kinki University School of Medicine

Satoshi Ueda, Mitsuru Okada, Hidehiko Yanagida, Kazuro Yagi, Tsukasa Takemura

The frequency of the obese children are increasing in the recent years, due to the change of lifestyle such as poor exercise, a fat highly-content diet and so on. Recently we encountered three pediatric cases with Obesity-Related Glomerulopathy (ORG). All of these patients showed moderate proteinuria associated with high glomerular hyperfiltration rate, mild hypertension and the enlargement of glomerula size. However, focal glomerular sclerotic change was observed only in one patient. The principal of the therapy for ORG is base on the normalization of GFR by reducing over-weight through adequate diet and exercise, but sometimes it likely to difficult. Therefore ACE-I and ARB are sometimes administered to these patients, and mostly showed effectiveness. Among the obese children with the asymptomatic proteinuria and/or histologically minor glomerular abnormality, ORG could be included.

Key word: ORG, ACE-I, ARB, glomerulomegaly