症例報告

腎静脈血栓症を繰り返す小児膜性腎症の1例

永田 智子^{*1}・岩田 晶子^{*1}・都間 佑介^{*1}・山本 崇裕^{*1}・伊藤貴美子^{*1}
 鹿野 博明^{*1}・中嶋 義記^{*1}・近藤 富雄^{*1}・重松 秀一^{*2}

(受付日:平成21年6月30日 採用日:平成21年7月18日)

要 旨

症例は11歳,男子。基礎疾患はなく,腎静脈血栓症の合併を契機に,膜性腎症と診断された。血栓溶解療法のみでは腎静脈血栓症の再燃を繰り返したため,ネフローゼ症候群の治療としてステロイド剤,免疫抑制剤を併用し,症状が寛解した。

シクロスポリン投与中はネフローゼ症候群も寛解維持でき,血栓再燃もみられなかったが,シクロスポリン投与2年後の腎病理像では基底膜の肥厚の進行,足細胞下の Electron Dense Deposit の増加があり膜性腎症 Stage

からへの進行がみられた。肝炎ウイルスをはじめ感染スクリーニングは陰性,抗核抗体ならびに抗DNA抗体も陰性であり,現在のところ特発性膜性腎症と診断している。しかし,全身性エリテマトーデスなど自己免疫疾患については腎症を発症してしばらくしてから腎外症状が揃い確定診断に至る例の報告もあり,今後も念頭において慎重にフォローアップしていく必要があると考える。

序 言

膜性腎症は病理組織上の診断名で,腎系球体基底膜の

足細胞下に沈着する免疫複合体と基底膜の反応性肥厚を特徴とする。膜性腎症の原因は特発性と二次性に分類され,二次性は全身性エリテマトーデスなどの免疫学的疾患,B型肝炎や先天梅毒などの感染症,ペニシラミン,金製剤などの薬剤性,腫瘍などに大別¹⁾される。

小児においては成人と比べて二次性の割合が高いとする報告¹²⁾が多い。これまで本邦を含むアジア諸国においてはB型肝炎を原因とするものが多いとされてきたが,近年,ワクチンによるB型肝炎母子感染予防の普及によりその頻度は減少³⁾⁻⁶⁾している。

小児膜性腎症の発生頻度は明らかでなく,集団検尿制度や腎生検の適応,B型肝炎の感染状況などにより大きく左右される⁴⁾と言われている。Makkerら¹⁾は,小児ネフローゼ症候群における膜性腎症の頻度は2~6%と報告している。

また,小児期発症の膜性腎症は,成人と比べ予後良好であるという報告⁷⁾⁻¹¹⁾が多いが,腎不全に至る例も報告¹⁶⁾されている。それらの報告の中では高度蛋白尿や高血圧の合併は予後不良因子とされている。また,深部静脈血栓症の合併は成人とは異なり非常にまれである。今回著者らは,腎静脈血栓症の合併を繰り返す小児特発性膜性腎症の1男子例を経験したので報告する。

症 例

症例: 11歳2ヵ月,男子。

主訴: 腹痛,全身倦怠感。

家族歴: 母方祖父糖尿病,母方祖母緑内障。腎臓疾患なし。

既往歴: 特記すべきことなし(発症年度の2004年春の

Key words: 特発性膜性腎症

小児

腎静脈血栓症

ネフローゼ症候群

免疫抑制剤

^{*1}大垣市民病院小児科

(〒503 8502 大垣市南瀬町4丁目86番地)

^{*2}信州大学医学部病理組織学講座

A case of recurrent renal vein thrombosis associated with idiopathic membranous nephropathy in an 11-year-old boy

Tomoko Nagata¹⁾, Shoko Iwata¹⁾, Yusuke Thuma¹⁾, Takahiro Yamamoto¹⁾, Kimiko Ito¹⁾, Hiroaki Shikano¹⁾, Yoshiki Nakashima¹⁾, Tomio Kondo¹⁾, Hidekazu Shigematsu²⁾

^{*1}Department of Pediatrics, Ogaki Municipal Hospital

^{*2}Department of Pathology, Sinsyu University School of Medicine

表 1 初回入院時検査所見 1

血液検査		尿検査	
WBC	7700/ $\mu\ell$	Na	140mEq/ ℓ
RBC	530 $\times$ 10 ⁴ / $\mu\ell$	K	4.3mEq/ ℓ
Hb	14.8g/d ℓ	Cl	104mEq/ ℓ
Ht	41.6%	BUN	8.5mg/d ℓ
Plt	5.9 $\times$ 10 ⁴ / $\mu\ell$	Cre	0.5mg/d ℓ
		AST	17 IU/ ℓ
TT	73%	ALT	10 IU/ ℓ
HPT	130%	T-Bil	0.2mg/d ℓ
PT	91%	LDH	225 IU/ ℓ
APTT	140%	TP	6.5g/d ℓ
		Alb	2.7g/d ℓ
Fib	422mg/d ℓ	T-cho	205mg/d ℓ
FDP	54.5 μ g/ml	CRP	0.90mg/d ℓ
D-Dimer	50.3 μ g/ml		
AT	87%		
		沈渣	
		赤血球	50 ~ 99個/HPF
		白血球	1 ~ 4 個/HPF
		変形赤血球	1+(少数)
		硝子円柱	1+ /WF
		上皮円柱	1+ /WF
		顆粒円柱	1+ /WF
		ろう様円柱	1+ /WF
		細菌	+ / -
		β 2ミクログロブリン	299 μ g/ ℓ
		N アセチルグルコサミニダーゼ	22.5U/ ℓ

表 2 初回入院時検査所見 2

IgG	978mg/d ℓ	ASO	60 IU/m ℓ 以下
IgA	242mg/d ℓ	ASK	80倍
IgM	89mg/d ℓ	HBsAg 精密測定	-
C 3	149mg/d ℓ	HBsAg 定量	0.05 IU/m ℓ 以下
C 4	48mg/d ℓ	HCVAb	-
CH50	32.5U/m ℓ		
抗核抗体 (ANA)		梅毒反応	
Speckled (斑紋型)	40倍	TPHA 法	-
抗 ss-DNA IgG 抗体	5 IU/m ℓ 以下	RPR 法	-
抗 ds-DNA IgG 抗体	5 IU/m ℓ 以下	Free-T 3	4.41pg/m ℓ
抗カルジオリピン抗体 IgG	8 U/m ℓ 以下	Free-T 4	0.98ng/d ℓ
Lupus anticoagulant (dRVVT)	1.14	TSH	1.074 μ IU/m ℓ
プロテイン C 活性	135%		
プロテイン S 活性	39%		

学校検尿でも異常なし)。

現病歴：2005年1月15日頃より腹痛が出現し、1月25日から微熱も加わり近医受診した。その後も背部から右側腹部にかけての自発痛、全身倦怠感を訴えていた。2月4日、38℃の発熱あり近医を受診し、蛋白尿3+、血尿3+、血小板数減少と、腹部エコー、腹部CTにて右腎腫大所見あり、2月5日、精査加療目的で当科へ紹介され、入院した。

現症：身長；142.0cm、体重；37.0kg、体温；37.4℃、血圧；143/69mmHg、脈拍；97/分、眼瞼、下腿、浮腫なし。胸部；異常所見なし、腹部；平坦・軟、右側腹部から背部、圧痛と叩打痛あり。

初回入院時検査所見：表1, 2。

尿検査では、蛋白と潜血を認め、変形赤血球と顆粒円

柱を認めた。

血液検査では血小板数5.9 $\times$ 10⁴/ $\mu\ell$ と低下を認めた。BUN、血清クレアチニンの上昇はなく腎機能正常であった。アルブミン値2.7g/d ℓ とやや低下していたが、総コレステロール値は正常であった。凝固系は正常範囲内だったが、FDP、D-Dimerの著明な上昇を認め、線溶系の亢進がみられた。

免疫学的検査では、抗核抗体は陰性で、低補体血症も認めず、全身性エリテマトーデスを疑わせる異常所見は認めなかった。抗カルジオリピン抗体やlupus anticoagulantなどの抗リン脂質抗体も陰性であった。

その他、膜性腎症の原因となるようなB型肝炎ウィルス、梅毒検査は陰性、甲状腺機能も正常範囲であった。各種腫瘍マーカーは陰性、骨髄検査も異常なく、ガ

腹部造影 3 DCT

図1 初回入院時腹部造影 CT
右腎の腫大と右腎静脈に血栓を認めた。

図2 1回目腎生検組織所見 (PAS 染色 ×200倍)
糸球体メサンギウム増殖や硬化像は認めず、尿細管、間質は異常なし。基底膜は部分的にやや肥厚していた。

リウムシンチグラムでは異常所見はみられなかった。

また、後日に検査したプロテイン C, S の値も正常であった。

初回入院時腹部造影 CT 所見：図1

右腎の腫大と右腎静脈に血栓を認めた。

1回目腎生検時の腎組織所見 (2005年6月9日施行)：図2～4

組織検体は腎静脈血栓症を認めなかった左腎より開放腎生検にて採取した。採取糸球体数56個。

光顕上、糸球体にメサンギウム増殖や硬化像は認めず、尿細管、間質は異常なかった。基底膜は部分的にやや肥厚していた (図2)。

蛍光抗体染色では係蹄壁にそって IgG がびまん性～全節性顆粒状にみられた (図3)。その他の免疫染色は陰

図3 1回目腎生検組織所見 (蛍光抗体法 IgG)
係蹄壁にそって IgG がびまん性～全節性顆粒状にみられた。

図4 1回目腎生検組織所見 (電子顕微鏡写真)
基底膜は部位によって肥厚を認め、足細胞側に electron dense deposit を認めた。足突起の扁平化もみられ、膜性腎症 stage に相当した。

性であった。

電顕像では、基底膜は部位によって肥厚を認め、足細胞側に electron dense deposit を認めた。足突起の扁平化もみられ、膜性腎症 Stage (Ehrenreich & Churg の分類) に相当した (図4)。

2回目腎生検時の腎組織所見 (2008年7月25日施行)：図5～6

組織検体はエコー下経皮的腎生検にて右腎より採取した。採取糸球体数15個。

光顕上すべての糸球体に係蹄壁のびまん性肥厚を認めた。半月体形成やメサンギウム増殖はみられなかった (図5)。

電子顕微鏡所見では electron dense deposit が基底膜足細胞側にみられ、spike 形成と足突起の扁平化もみら

図5 2回目腎生検組織所見 (PAS 染色 ×200倍)
光顕上すべての糸球体に係蹄壁のびまん性肥厚を認めた。半月体形成やメサングウム増殖はみられなかった。

図6 2回目腎生検組織所見 (電子顕微鏡写真)
electron dense deposit が基底膜足細胞側にみられ spike 形成と足突起の扁平化もみられ膜性腎症 stage に相当した。

図7 臨床経過

れ膜性腎症 stage に相当した (図6)。

経過：図7

入院1回目 (2005年2月5日～8月26日)；ヘパリン持続投与，ウロキナーゼ (12万単位 $\times 2$ /日) 投与にて

血栓溶解し，ワーファリン内服に移行した。ネフローゼ症候群に対してプレドニゾロン (PSL 60mg/日) 内服を開始するも，尿蛋白の改善がみられなかったため，4週間投与し漸減中止した。ステロイド抵抗性ネフローゼ症

候群を呈したため原因検索として、6月9日、開放腎生検を施行し膜性腎症の病理像であった(図2~4)。その後ワーファリン内服のみにて尿蛋白は徐々に減少し、8月3日に陰性化したため、8月26日退院した。

入院2回目(2005年10月24日~2006年4月5日);約2ヵ月間、尿蛋白は陰性で寛解していたが、2005年10月21日より再び左下腹部痛が出現し、改善ないため10月23日、救急外来を受診した。尿蛋白3+,尿潜血3+,血小板数 $6.2 \times 10^4/\mu\ell$,総蛋白5.7g/dℓ,アルブミン2.5g/dℓ,FDP 42.9 $\mu\text{g}/\text{m}\ell$ であった。ネフローゼ症候群の再発と腎静脈血栓再燃が疑われ10月24日入院となった。ヘパリン持続投与、ウロキナーゼ投与による血栓溶解療法を行った。ネフローゼ症候群に対してシクロフォスファミド(2.5mg/kg)を12週間投与した。しばらく尿蛋白3~4g/日で推移していたが、12月下旬より尿蛋白は減少傾向となり、ヘパリンからワーファリン内服に切り替え4月5日退院した。

入院3回目(2006年4月12日~2007年3月2日);退院1週間後右背部に鈍痛を認めるようになった。尿蛋白3+,血小板数 $8.1 \times 10^4/\mu\ell$,総蛋白5.6g/dℓ,アルブミン3.1g/dℓ,FDP 8.1 $\mu\text{g}/\text{m}\ell$,D-dimer 3.1 $\mu\text{g}/\text{m}\ell$ と再び線溶系の上昇を認めた。腹部造影CTにて再々回右腎静脈に血栓認め、入院した。低分子ヘパリン持続投与、ウロキナーゼによる血栓溶解療法を施行した。ネフローゼ症候群の治療として、5月24日よりシクロスポリン〔Cy-A 150mg 2×,(3.8mg/kg),トラフ値50~100mg/dℓ〕とPSL(40mg 1×ADT)の投与を開始した。7月10日、尿蛋白は陰性化し、PSL漸減し3月2日退院した。

その後Cy-A内服中はネフローゼ症候群も血栓も再燃なく寛解を維持し経過良好であった。

入院4回目(2008年7月22~30日);Cy-A内服2年経過後の、エコー下経皮的腎生検施行(図5,6)を目的に入院した。

病理所見ではCy-Aによる血管障害や間質の異常は認めなかったが、Cy-Aは2年内服しており、尿蛋白も陰性化し、寛解を維持していたため漸減中止とし、9月3日よりミゾリピン(150mg/日で開始し、350mg/日で維持)を開始とした。

入院5回目(2008年11月4日~2009年2月9日);10月下旬に微熱と咳、鼻汁の感冒症状あり、10月27日より再び右背部痛が出現した。

尿蛋白3+,血小板数 $6.0 \times 10^4/\mu\ell$,総蛋白5.0g/dℓ,アルブミン2.3g/dℓ,FDP 42.9 $\mu\text{g}/\text{m}\ell$,D-dimer 50.3 $\mu\text{g}/\text{m}\ell$ と線溶系の亢進もみられた。腹部造影CTにて右腎

静脈に血栓と側副血行路を認めた。ネフローゼ症候群および腎静脈血栓症再燃と判断し11月4日入院した。低分子ヘパリン持続投与、ウロキナーゼにて血栓を溶解した。また、ネフローゼ症候群の悪化が血栓再燃に影響していると考えられ、ネフローゼ症候群のコントロールとして11月26日から再びPSL(60mg/日 3×EDT)の内服を開始した。12月24日、尿蛋白は陰性化し、PSL漸減し血栓再燃や尿蛋白の増加がないことを確認し2月9日退院した。

考 察

成人のネフローゼ症候群では腎静脈血栓症の合併を常に念頭におく必要がある¹²⁾とされており、合併頻度は、Llach¹³⁾らは20~30%と報告している。また、原疾患別の頻度としては、膜性腎症が60%、膜性増殖性糸球体腎炎が16%、その他として腎アミロイドーシス、糖尿病性腎症などがあげられている。また、腎静脈血栓症とともに肺梗塞の合併例も散見^{14)~17)}される。小児のネフローゼ症候群における血栓症の合併頻度は少ないとされているが、Louisら¹⁸⁾は、2003年に初めて小児の膜性腎症において腎静脈血栓症と肺梗塞を発症した例を報告している。本症例においては特に自覚症状はみられなかったが、腎静脈以外の血栓確認のために肺血流シンチを行った。欠損像はみられず肺梗塞の合併はなかった。

その後、同様に小児の膜性腎症における腎静脈血栓症や肺梗塞の合併例が、Leeら⁶⁾やSutoら¹⁹⁾、佐々木ら³⁾により報告されている。いずれも高血圧や高度尿蛋白の存在は腎静脈血栓症の危険因子であるとしている。

小児期発症の膜性腎症の腎機能の予後としては本邦では良好とする報告^{7)~11)}が多い。一方、欧米ではMakkerら¹⁾が小児期発症の膜性腎症の18%が腎不全に至ったと報告しており腎機能予後について相違がみられていた。

最近はこのようなことや本邦での症例などを含めて検討がなされ、高血圧や高度尿蛋白は腎機能の予後不良危険因子であり慎重に経過をみていく必要があるとの報告^{3,4)}もある。

小児膜性腎症は症例数が少ないため今までにcontrol studyはなく、確立された治療法はない。参考にすべき成人の場合でも基本治療方針は未だ確立されていない。そのため成人の治療報告を参考にしながら治療することになる。前述のごとく、高度蛋白尿や腎機能障害、高血圧などは予後不良因子であり積極的に治療する対象とされている。ステロイド剤、シクロフォスファミドやシクロスポリンなどの免疫抑制剤、アンギオテンシン変換酵素阻害剤やアンギオテンシン受容体拮抗剤などが尿蛋白

減少効果や腎保護作用として使用^{2)~6,20)}されている。本症例では高血圧、高度尿蛋白、腎静脈血栓症を呈し積極的な治療が必要であった。

本症例における血栓症再燃の指標としては、腹痛の訴えと、FDP、D-dimer の上昇が有用であった。特に線溶系を反映する D-dimer は血小板数の低下に先立って上昇し、また、治療効果の判定を推測するのにも有用であった。

本症例は現在のところ原因が明らかでなく特発性膜性腎症として経過観察中である。しかし、全身性エリテマトーデスなど自己免疫疾患については腎症を発症してしばらくしてから腎外症状が揃い確定診断に至る例の報告^{3,6)}もあり、今後も念頭において慎重に経過をみていく予定である。

結 語

1. 腎静脈血栓症の合併を繰り返した膜性腎症の1男子例を経験した。
2. ネフローゼ症候群の治療が血栓症に対しても重要であると考えられた。
3. 腎静脈血栓症の再燃や治療効果の指標としては D-dimer の変動が有用であった。
4. Cy-A 投与中はネフローゼ症候群も寛解維持でき血栓の再燃もみられなかったが、病理所見は膜性腎症 stage から へ進行していた。

「日本小児腎臓病学会が定める基準に基づく利益に関する開示事項はありません。」

参考文献

- 1) Makker S: Membranous nephropathy. *Pediatric Nephrology* 5th ed, Avner E, Harmon W, Niaude P (eds), PP. 641-654, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2004.
- 2) 佐々木尚美, 本田雅敬: 膜性腎症. *小児内科* Vol 33 増刊号: 588-589, 2001.
- 3) 佐々木聡, 帯金克行, 中島泰志: ネフローゼ症候群のすべて臨床治療各論 膜性腎症 小児. *腎と透析* 59(増刊): 360-364, 2005.
- 4) 山田拓司, 上村 治, 牛島克実: 慢性腎炎の病態と治療: 膜性腎症. *小児科診療* 55: 239-344, 2008.
- 5) 秋岡祐子, 黒田奈緒, 服部元史: 膜性腎症. *小児内科* Vol 40 増刊号: 829-833, 2008.
- 6) Beom H ee Lee, Hee Yeon Cho, Gyung Kang, Il Soo Ha, Hae Il Cheong, Kyung Chul Moon, In Seok Lim, Yong Choi: Idiopathic membranous nephropathy in children. *Pediatr Nephrol* 21: 1707-1715, 2006.
- 7) 前川講平, 柴野貴之, 澤木潤子, 他: 小児期発症の膜性腎症の臨床的検討. *日児腎誌* Vol 22 No.1: 6-11, 2009.
- 8) 稲場 進, 谷澤隆邦, 馬瀬大助: 小児膜性腎症20例の臨床組織学的検討. *日児誌* 90: 2473-2481, 1986.
- 9) 稲場 進: 膜性腎症. *小児内科* 29: 638-640, 1997.
- 10) Tsukahara H, Tasua T, Masahiro Y, Hayashi S, Fujisawa S, et al.: Clinical course and outcome of idiopathic membranous nephropathy in Japanese children. *Pediatr Nephrol* 4: 387-391, 1993.
- 11) Obana M, Nakanishi K, Sako M, et al.: Segmental Membranous Glomerulonephritis in children Comparison with Global Membranous Glomerulonephritis. *Clin J Am Soc Nephrol*: 723-729, 2006.
- 12) 堺 秀人, 黒川 清, 齊藤喬雄, 他: 厚生労働省特定疾患進行性腎障害に関する調査研究班報告 難治性ネフローゼ症候群(成人例)の診療指針~平成13年度までの調査研究より~. *日腎会誌* 44: 751-761, 2002.
- 13) Llach F, Papper S, Massry SG: The clinical spectrum of renal vein thrombosis: acute and chronic. *Am J Med* 69: 819-827, 1980.
- 14) Koffler F, Koffler A, Finck E, et al.: On the incidence of renal vein thrombosis in the nephritic syndrome. *Arch Intern Med* 137: 333-336, 1977.
- 15) 入江ふじこ, 菊池 博, 日比野敏子, 他: 腎静脈血栓症, 肺塞栓に urokinase 並びに low molecular weight heparin が奏功した膜性糸球体腎炎の1症例. *日腎会誌* 37: 49-56, 1995.
- 16) 野入英世: 静脈血栓症を伴う膜性腎症. *内科* Vol 94 No 2: 368-372, 2004.
- 17) 富吉義幸, 池上聡子, 加藤 明, 田中 彩, 柴田貴章, 他: 腎静脈血栓症及び多発性肺梗塞を合併し一時的な下大静脈フィルターを留置したネフローゼ症候群の1例. *腎と透析* Vol 52 No 6: 827-830, 2002.
- 18) Chrystal U. Louis, Bruce Z. Morgenstern, Lavjay Butani: Thrombotic complications in childhood-onset idiopathic membranous nephropathy. *Pediatr Nephrol* 18: 1298-1300, 2003.
- 19) Mai Suto, MD, Diego H. Aviles, MD: Treatment of Inferior Vena Cava and Renal Vein Thrombosis with Low-Molecular-Weight Heparin in Child with Membranous Nephropathy. *Clin Pediatr* 43: 851-853, 2004.
- 20) 伊丹儀友: 特集, 腎炎・ネフローゼ: そこが知りたい 膜性腎症の治療方針について教えて下さい. *小児内科* Vol 36 No 2: 348-349, 2004.

A case of recurrent renal vein thrombosis associated with idiopathic
membranous nephropathy in an 11-year-old boy

*¹Department of Pediatrics, Ogaki Municipal Hospital

*²Department of Pathology, Sinsyu University School of Medicine

Tomoko Nagata^{*1}, Shoko Iwata^{*1}, Yusuke Thuma^{*1}, Takahiro Yamamoto^{*1}, Kimiko Ito^{*1},
Hiroaki Shikano^{*1}, Yoshiki Nakashima^{*1}, Tomio Kondo^{*1}, Hidekazu Shigematu^{*2}

We report a case of recurrent renal vein thrombosis associated with idiopathic membranous nephropathy in an 11-year-old boy. He did not have any significant family or medical history. He was diagnosed membranous nephropathy by open renal biopsy.

We used a combination of oral corticosteroid and immunosuppressive drugs for treatment, because the disease recurred only when thrombolytic treatment was administered.

During cyclosporine treatment, a remission of nephritis was observed and there was no persistence of blood clots. However, renal biopsy performed 2 years later revealed progression from stage II to III with an increase in tylosis of the basement membrane and the number of electron dense deposits.

Key words : membranous nephropathy, idiopathic, renal vein thrombosis, nephrotic syndrome immunosuppressive drugs