●症例報告●

軽度の低アルブミン血症にも関わらず 肺動脈塞栓症を合併した特発性ネフローゼ症候群の1例

徳永 愛^{1,2}・山田 哲史^{1,2}・千葉 浩介²・武政 洋一²・梅田 千里²・三輪 沙織²
掛川 大輔²・伊藤 亮²・平野 大志²・齋藤 義弘^{1,2}・井田 博幸²

(受付日：平成 29 年 4 月 3 日 採用日：平成 29 年 5 月 16 日)

要 旨

ネフローゼ症候群(nephrotic syndrome: NS)において、低アルブミン(albumin: Alb)血症は血栓塞栓症合併のリスク因子である。症例は13歳男児。学校検尿で蛋白尿を指摘され、血清Alb値2.7 g/dl、尿蛋白/クレアチニン比(urinary protein-to-creatinine ratio: UP/Cr)2.4 g/gCrと高度蛋白尿を認め入院した。入院第5病日に血清Alb値が2.5 g/dlに低下し、特発性NSの診断にてプレドニゾロン(PSL)60 mg/日を開始し、入院12病日に寛解に至った。入院時よりFDP 9.0 µg/mlと高値であったが、寛解後も凝固異常が遷延した。先天性血栓性素因や抗リン脂質抗体症候群は否定的であったが、入院32病日にFDP 13.2 µg/mlまで上昇し、血小板が13万/µlまで低下したため、胸部造影CT検査を施行し、両側肺動脈塞栓症が判明した。抗凝固療法を開始し、最終的に後遺症を残さず軽快した。小児NSにおいて、低Alb血症が軽度でも凝固線溶系異常が遷延する場合には、血栓症を鑑別に挙げ、積極的に画像検索を行うべきである。

序 言

ネフローゼ症候群(nephrotic syndrome: NS)では、尿中への血清アルブミン(serum albumin: Alb)喪失により有効循環血漿量は低下し、血管内脱水の状態であることが多

い。低Alb血症の代償として、フィブリノーゲン、第V因子、第VIII因子などの肝臓で合成される凝固因子が増加する一方、凝固阻止因子であるアンチトロンビン(antithrombin: AT)やプラスミノゲンなどの線溶系因子は糸球体から漏出し、血中濃度は低下する。更にプロテインC、プロテインS活性の低下なども加わり、過凝固状態に陥っている¹⁾。また、低Alb血症によりアラキドン酸代謝が賦活化し、トロンボキサンA2の産生が亢進することにより、血小板凝集が促進されるが、LDLコレステロールの上昇や治療に用いるステロイドも、血小板の凝集作用を強めることが示唆されている²⁾³⁾。このようにNSにおける血栓形成には様々な因子が関与しており、成人に比べ頻度は低いものの、小児においても血栓症合併の報告が散見される。抗血栓療法の重要性が指摘されている一方で、血栓予防の是非や方法については統一した見解がないのが現状である。今回、肺動脈塞栓症を合併したNSの1例を経験したので、血栓合併のリスク因子に関する検討とともに報告する。

症 例

症例：13歳8か月、男児

主訴：蛋白尿

既往歴：特記事項なし。3歳児健診および前年度までの学校検尿において異常はなかった。

家族歴：祖父が高血圧性腎症にて透析治療中である。

現病歴：入院1か月前の学校検尿にて1次・2次検査共に尿蛋白(3+)、尿潜血(1+)を指摘され、当院を受診した。身体所見上明らかな異常を認めなかったが、血清Alb値2.7 g/dl、尿蛋白/クレアチニン比(urinary protein-

¹ 東京慈恵会医科大学葛飾医療センター小児科、² 東京慈恵会医科大学小児科学講座

連絡著者：〒125-8506 葛飾区青戸6-41-2

東京慈恵会医科大学葛飾医療センター小児科 山田哲史

TEL: 03-3603-2111

E-mail: a-yamada@jikei.ac.jp

doi.org/10.3165/jjpn.cr.2017.0114

Key words：ネフローゼ症候群 / 肺動脈塞栓症 / 低アルブミン血症 / ステロイド / 学校検尿

表 1 検査所見

【入院時】 〈血算〉				〈血液ガス〉				【入院 30 病日】			
WBC	4000	/μl	ASO	<20	IU/ml	pH	7.358	抗カルジオリピン抗体	<8	U/ml	
RBC	539	10 ⁴ /μl	ASK	40	倍	pCO ₂	55.7	プロテイン C 活性	113	%	
Hb	14.0	g/dl	IgG	1116	mg/dl	HCO ₃	30.5	プロテイン C 抗原量	123	%	
Ht	41.8	%	IgA	133	mg/dl	BE	4.0	プロテイン S 抗原量	85	%	
Plt	18.3	10 ⁴ /μl	IgM	74	mg/dl	〈尿検査〉		ループスアンチコアグラント	1.06		
〈生化学〉				C3	121			AT	130	%	
				C4	25	mg/dl	比重	TAT	5.9	ng/ml	
AST	25	U/L	抗核抗体	<40	倍	蛋白	1.020	PIC	1.0	μg/ml	
ALT	18	U/L	PR3-ANCA	<1.0	U/ml	潜血	(3+)	FXII	63	%	
LDH	207	U/L	MPO-ANCA	<1.0	U/ml	糖	(-)	vW 活性	237	%	
TP	5.7	g/dl	HBs-Ag	(-)		ket	(-)				
Alb	2.7	g/dl	HCV-Ab	(-)		Bil	(-)				
UN	12	mg/dl	〈凝固〉			Uro	(+-)				
Cr	0.69	mg/dl				RBC	5-9				
Na	141	mmol/L	PT	96	%	WBC	1-4				
K	5.1	mmol/L	PT-INR	1.02		UP/Cr	2.4				
Cl	107	mmol/L	APTT	26.7	秒	変形 RBC	<10				
Ca	8.6	mg/dl	FDP	9.0	μg/ml	NAG	12.2				
P	4.2	mg/dl	Fbg	398	mg/dl	β2MG	83				
UA	7.0	mg/dl	D-dimer	3.6	μg/ml	U-Cr	131.5				
TC	317	mg/dl			1 日尿蛋白	4.17	g/ 日				
CRP	<0.1	mg/dl			Selectivity Index	0.0792					

to-creatinine ratio: UP/Cr) 2.4 g/gCr と高度蛋白尿を認めたために精査入院となった。

入院時現症：身長 176.0 cm(+1.7 SD), 体重 64.6 kg(+0.9 SD, 体重増加なし), 体温 36.0℃, 血圧 109/60 mmHg, 心拍数 67 回/分, 呼吸数 23 回/分, SpO₂ 99% (室内気) であった。眼瞼および下腿に浮腫を認めず, 胸腹部に異常所見はなかった。末梢冷感も認めなかった。

入院時検査所見 (表 1)：血清総蛋白値 (total protein: TP) 5.7 g/dl, 血清 Alb 値 2.7 g/dl, 総コレステロール値 317 mg/dl と低蛋白血症および脂質異常を認めた。また凝固線溶系マーカーでは, FDP 9.0 μg/ml, D-dimer 3.6 μg/ml と高値を認めた。抗核抗体, 抗好中球細胞質抗体 (anti-neutrophil cytoplasmic antibody: ANCA) は陰性で, 補体価の低下や anti-streptolysin O antibody (ASO) 値, anti-streptokinase (ASK) 値の上昇はなく, 腎炎を積極的に示唆する所見は認めなかった。尿検査では, UP/Cr 2.4 g/gCr, 1 日尿蛋白 4.17 g/日と高度蛋白尿を認め, 血尿は軽度で, Selectivity Index (SI) は 0.0792 と高選択性を示した。胸部単純 X 線検査では, 心拡大や胸水貯留を認めなかった。腹部超音波検査において, 腎臓の腫大や萎縮, 輝度亢進, 血流異常, 腎静脈血栓などの異常は認めなかった。

入院後経過 (図 1)：入院後, 安静および塩分 5 g 制限

を行ったが, 蛋白尿の改善は乏しく, UP/Cr 2 g/gCr 以上で推移した。入院 5 病日には, 血清 Alb 値が 2.5 g/dl と低下し, NS の診断を満たした。更に, 腎炎を示唆する所見はなく SI も高選択性であったことより, 特発性 NS と判断してプレドニゾロン (PSL) 60 mg/日, 分 3 投与を開始した。入院時より FDP および D-dimer の高値を認めたため, PSL 治療開始後は血栓対策として, 日中 2 時間おきの病棟内歩行や 1 日 1500 ml 以上の飲水を励行した。入院 12 病日 (PSL 開始 8 日目) に UP/Cr 0.2 g/gCr 以下と陰性化したため, 同日より塩分制限を解除した。尿蛋白陰性化後も FDP, D-dimer の改善はみられず, 徐々に血小板 (PLT) の低下も伴ったため, 入院 30 病日にプロテイン C やプロテイン S, 抗カルジオリピン抗体, ループスアンチコアグラントなどの追加検査を行ったが, 先天性血栓性素因や抗リン脂質抗体症候群は否定的であった (表 1)。また, 呼吸苦や下肢痛などの症状はみられず, 頸部および下肢の静脈超音波検査, 心臓超音波検査においても表在血栓, 深部血栓は同定できなかった。入院 32 病日に FDP 13.2 μg/ml, D-dimer 5.4 μg/ml まで上昇し, PLT が 13 万 /μl まで低下したため, 胸部造影 CT 検査を施行したところ, 右肺動脈 A8, A9 および左肺動脈 A9 に血栓を認めた (図 2)。肺動脈塞栓症の診断にて, 同日よりワルファリンカリウム (Wf) を 2 mg/日よ

図1 入院後経過

図2 入院32病日 胸部造影CT
A: 右肺動脈A8, A9 血栓 B, C: 左肺動脈A9 血栓

り開始した。入院35病日に施行した肺血流シンチグラフィにおいても、CTの血栓部に一致する右下葉欠損、更に右上葉欠損を認めた(図3)。以降、PT-INR 1.5~2.0を目標にWfの調整を行い、最終的に2~3 mg/日で維持した。NSに関しては計28日間のPSL 60 mg/日投与後、血栓を合併していたことから、40 mg/日分1の隔日投与に減量し、以降1週間毎に10 mgずつ漸減したところ、FDPやD-dimer、PLTが改善傾向であったため、入院46病日に退院した。入院後63病日(Wf内服32日後)に施行した肺血流シンチグラフィにおいて、前回欠損していた部分の肺血流が完全に改善したことを確認した(図3)。

考 察

今回我々は軽度の低Alb血症にも関わらず、無症候性の肺動脈塞栓症を合併した1例を経験した。NS患者では凝固亢進に伴う線溶系の活性化により、初発、再発時にしばしばFDP、D-dimerの上昇を認めるが、治療経過とともに自然に改善することが多い。及川らは、小児NS患者から42例を対象に急性期と蛋白尿消失後約1か月経過した寛解期、また無症候性血尿症例を対照群として、それぞれの凝固線溶系を比較検討したところ、急性期のFib、D-dimer、プラスミン-α、プラスミンインヒター複合体(PIC)は寛解期や対照群と比較し有意に上昇していたことを報告している⁴⁾。本症例においても、当初は血栓症を疑っていなかったが、蛋白尿が消失し血清

図3 肺血流シンチグラフィ
A：入院35病日 B：入院後63病日(Wf内服32日後)

表2 ネフローゼ症候群における血栓症合併予測因子

報告者(年)	対象	血栓症合併予測因子
Citak A (2000) ⁸⁾	小児	Alb<2.0 g/dl, AT<75%
Niaudet P (2004) ¹²⁾	小児	Alb<2.0 g/dl, Fbg>600 mg/dl, AT<70%
Fluss J (2006) ¹⁴⁾	小児	重篤な Alb 低下, AT 低値
Kerlin BA (2009) ⁵⁾	小児	12 歳以上, 高度蛋白尿, 血栓症既往
Orth SR (1998) ²⁰⁾	成人	Alb≤2.5 g/dl, 1 日尿蛋白≥10 g, Fib 高値, AT≤75%, 循環血漿量減少
Cherng SC (2000) ¹³⁾	成人	Alb<2.0 g/dl
御手洗哲也 (2003) ¹¹⁾	成人	Alb<2.0 g/dl
Glasscock RJ (2007) ¹⁸⁾	成人	Alb<2.5 g/dl, 膜性腎症

Alb 値上昇後も FDP 高値が遷延したことが精査のきっかけとなった。既報によると、小児 NS 患者における血栓症の合併頻度は 1.8～9.2% とされ、そのほとんどが深部静脈血栓症である⁵⁾⁻⁸⁾。しかし、Hoyer らは小児 NS 患者 26 人全員に肺血流シンチグラフィを施行したところ、26.9% (26 人中 7 人) に肺動脈塞栓症を認めたと報告している⁹⁾。近年の報告においても、80 人の小児を含む 512 人の NS 患者において全患者に造影 CT を施行したところ、成人では 37%、小児では 17% (72 人中 12 人) に肺動脈塞栓症を認め、それぞれ肺動脈塞栓症が最も多く、症状を伴うものは 16% にすぎなかったと報告している¹⁰⁾。したがって、無症候性の血栓症が少なからず存在すると思われる。

NS における血栓症のリスク因子に関しては、これま

で多くの検討がなされている(表 2)。成人を対象とした研究を含め、血清 Alb 値が 2.0 g/dl を下回ると有意に血栓症のリスクが上昇するといった報告が多く^{8) 11)-13)}、われわれの検索し得た限り、本症例のように血清 Alb の最低値が 2.5 g/dl にも関わらず肺動脈塞栓症を合併した小児報告例はない。Fluss らは、小児 NS 患者において脳静脈洞血栓症を合併した症例とこれまでの報告を検討した上で、リスク因子として重篤な低 Alb 血症に次いで、AT の低下を報告している¹⁴⁾。同様に Citak らは AT 75% 未満⁸⁾、Niaudet は 70% 未満¹²⁾ をそれぞれリスク因子として挙げており、Alb 低下とともに AT 低下も重要視されている。及川らは、NS の急性期において AT は血清 Alb 値と正の相関を示すと報告しており⁴⁾、本症例においては浮腫を認めず尿蛋白や Alb 低下が軽度であったことか

ら、ATは保たれていたのではないかと推察される。また、Kerlinらの小児NS患者326例を検討した報告によると、高度の蛋白尿や過去の血栓症の既往に加え、12歳以上の小児で有意に血栓リスクが上昇していた⁵⁾。本症例では、これらの示されたリスク因子の中であてはまるものは12歳以上であることのみであった。PSL治療開始後も体重や尿量の急激な変化はなく、尿素窒素/クレアチニン比(BUN/Cr比)やヘマトクリット(Ht)上昇など、血管内脱水を示唆する所見も認めなかった。血栓症を合併した原因や時期は明らかではないが、入院時の真のAT値は不明であるため、AT値低下が血栓症の一因となった可能性は否定できない。また本症例は、浮腫などの症状がなく学校検尿で発見され、発症時期は不明であった。NSが緩徐に進行していたことにより、低Alb血症が長期間続いた可能性があり、そのことが血栓のリスク因子を増強させたと推察される。更に、入院時の血清Alb値やUP/Cr値からはNSの病勢自体は軽度であったにも関わらず、FDPやD-dimerが高値であったことから、入院時にはすでに下肢などに微小な静脈血栓が形成されており、それに加えPSL治療などの血栓助長因子が加わり肺動脈塞栓症を発症したと考えた。血栓リスクが高くなくとも、NSの寛解とともに凝固線溶系異常が改善しない場合には血栓症を疑い、積極的な画像検索が必要であると考ええる。

本症例では、NS治療中に肺動脈塞栓症の合併を認めたため、ステロイドによる血栓傾向を危惧し、PSLを早期漸減する方針とした。Wf治療は少なくとも3~6か月の投与が推奨されており¹⁵⁾、速やかに肺血流の改善を確認した後も、約半年間治療を継続した。今後NSが再発した場合には、PSLの副作用を軽減するため、短期漸減が望ましいと考えられ、また頻回再発型やPSL依存性に移行する場合には、Wf併用や免疫抑制剤の早期導入も考慮される。

もともと血栓合併のリスクが高いと予測される例に対しては、予防的対策が望まれる。Wfに加え、ヘパリン製剤や抗凝固薬、HMG-CoA還元酵素阻害薬、抗血小板薬などの予防的投与が検討されている¹⁶⁾。成人における膜性腎症では、前述したような低Alb血症などのリスクが高いと予測される場合における抗血栓療法が推奨されているが、十分なエビデンスはなく今後のランダム化比較試験による検証が必要である²⁾¹⁶⁾⁻¹⁹⁾。これらの事実を鑑み、当科ではAT70%以下のNS症例に対して、AT製剤の予防的投与を試みているが、その有効性に関しては未だエビデンスに乏しい。したがって、現時点で

はNS全例に投与する必要性はないかもしれない。しかし、無症状であっても本症例のようにFDP、D-dimerなどの凝固線溶系異常が持続しAT値の低下を認める際には、潜在的血栓の存在を考慮し、PSL治療により血栓が急激に助長される可能性があるため、AT補充を考慮してもよいかもしれない。

結 論

軽度の低Alb血症にも関わらず、肺動脈血栓症を合併した小児NSの1例を経験した。血栓リスクの有無に関わらず、身体所見や検査所見を総合的に評価し、血栓症を疑った場合には積極的に画像検索を行うべきである。今後、NSに対する予防的抗血栓療法についての検討が望まれる。

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

文 献

- 1) Llach F: Hypercoagulability, renal vein thrombosis, and other thrombotic complications of nephrotic syndrome. *Kidney Int* 1985; 28: 429-439.
- 2) Singhal R, Brimble KS: Thromboembolic complications in the nephrotic syndrome: pathophysiology and clinical management. *Thromb Res* 2006; 118: 397-407.
- 3) Kerlin BA, Ayoob R, Smoyer WE: Epidemiology and pathophysiology of nephrotic syndrome-associated thromboembolic disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012; 7: 513-520.
- 4) 及川 剛, 村松康男, 赤司俊二, 臼井信男: 小児ネフローゼ症候群における凝固線溶系の検討. *日腎会誌* 1997; 39: 144-149.
- 5) Kerlin BA, Blatt NB, Fuh B, Zhao S, Lehman A, Blanchong C, Mahan JD, Smoyer WE: Epidemiology and risk factors for thromboembolic complications of childhood nephrotic syndrome: a Midwest Pediatric Nephrology Consortium (MWPNC) study. *J Pediatr* 2009; 155: 105-110, 110.e1.
- 6) Lilova MI, Velkovski IG, Topalov IB: Thromboembolic complications in children with nephrotic syndrome in Bulgaria(1974-1996). *Pediatr Nephrol* 2000; 15: 74-78.
- 7) Mehls O, Andrassy K, Koderrisch J, Herzog U, Ritz E: Homeostasis and thromboembolism in children with nephrotic syndrome: differences from adults. *J Periatr* 1987; 110: 862-867.
- 8) Citak A, Emre S, Sâirin A, Bilge I, Nayir A: Hemostatic problems and thromboembolic complications in nephrotic children. *Pediatr Nephrol* 2000; 14: 138-142.
- 9) Hoyer PF, Gonda M, Barthels M, Krohn P, Brodehl J: Thromboembolic complications in children with nephrotic syndrome. Risk and incidence. *Acta Paediatr Scand* 1986; 75: 804-810.
- 10) Zhang LJ, Zhang Z, Li SJ, Meinel FG, Nance JW Jr, Zhou CS, Zhao YE, Schoepf UJ, Lu GM: Pulmonary embolism and renal vein thrombosis in patients with nephrotic syndrome: prospective evaluation of prevalence and risk factors with CT. *Radiology* 2014; 273: 897-906.

- 11) 御手洗哲也：ネフローゼ症候群の合併症について．日本医事新報 2003; 4143: 81-87.
- 12) Niaudet P: Steroid-resistant idiopathic nephrotic syndrome in children. In: Avner ED, Harmon WE, Niaudet P eds. *Pediatric Nephrology*, 6th edn. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2004; p 681.
- 13) Cherg SC, Huang WS, Wang YF, Yang SP, Lin YF: The role of lung scintigraphy in the diagnosis of nephrotic syndrome with pulmonary embolism. *Clin Nucl Med* 2000; 25: 167-172.
- 14) Fluss J, Geary D, deVeber G: Cerebral sinovenous thrombosis and idiopathic nephrotic syndrome in childhood: report of four new cases and review of the literature. *Eur J Pediatr* 2006; 165: 709-716.
- 15) Monagle P, Chan AK, Goldenberg NA, Ichord RN, Journeycake JM, Nowak-Göttl U, Vesely SK; American College of Chest Physicians: Antithrombotic therapy in neonates and children: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012; 141: e737S-801S.
- 16) Pincus KJ, Hynicka LM: Prophylaxis of thromboembolic events in patients with nephrotic syndrome. *Ann Pharmacother* 2013; 47: 725-734.
- 17) Sarasin FP, Schifferli JA: Prophylactic oral anticoagulation in nephrotic patients with idiopathic membranous nephropathy. *Kidney Int* 1994; 45: 578-585.
- 18) Glasscock RJ: Prophylactic anticoagulation in nephrotic syndrome: a clinical conundrum. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18: 2221-2225.
- 19) Lee T, Biddle AK, Lionaki S, Derebail VK, Barbour SJ, Tannous S, Hladunewich MA, Hu Y, Poulton CJ, Mahoney SL, Charles Jennette J, Hogan SL, Falk RJ, Cattran DC, Reich HN, Nachman PH: Personalized prophylactic anticoagulation decision analysis in patients with membranous nephropathy. *Kidney Int* 2014; 85: 1412-1420.
- 20) Orth SR, Ritz E: The nephrotic syndrome. *N Engl J Med* 1998; 338: 1202-1211.

A case of pulmonary embolism in nephrotic syndrome with mild hypoalbuminemia

Ai Tokunaga^{1,2}, Akifumi Yamada^{1,2}, Kosuke Chiba², Yoichi Takemasa², Chisato Umeda², Saori Miwa²,
Daisuke Kakegawa², Akira Ito², Daishi Hirano², Yoshihiro Saito^{1,2}, Hiroyuki Ida²

¹Department of Pediatrics, Tokyo Jikei University Katsushika Medical Center

²Department of Pediatrics, Tokyo Jikei Medical University

Hypoalbuminemia is associated with the increased risk of thromboembolic complications in patients with the nephrotic syndrome. We report a case of a 13-year-old boy who was suggested proteinuria in a school urinary screening program, the serum albumin level was 2.7 g/dl and the urinary protein-to-creatinine ratio (UP/Cr) was 2.4 g/gCr at the admission. Five days later, he was diagnosed the nephrotic syndrome because the serum albumin level decreased to 2.5 g/dl. He received prednisolone (60 mg/day), and reached to remission on day 12 of hospitalization. There was hypercoagulable state such as FDP 9.0 µg/ml at the admission, and hypercoagulability was not improved after remission. There were no congenital thrombotic factor and antiphospholipid syndrome, but FDP increased to 13.2 µg/ml, and the platelet count also decreased to $13 \times 10^4/\mu\text{l}$ on day 32 of hospitalization. A contrast-enhanced CT scan demonstrated bilateral pulmonary embolisms. Anticoagulant therapy with warfarin was started, with dose adjustment according to PT values. Finally pulmonary embolisms were resolved without sequelae. In children with the nephrotic syndrome, we should carefully consider thrombosis and check the imaging test when hypercoagulability is not improved, even if low serum albumin levels are not severe.

Key words: nephrotic syndrome, pulmonary embolism, hypoalbuminemia, steroid, school urinary screening program