ステロイド療法が著効を奏した糖尿病に 合併したリポイドネフローシスの1例

東邦大学医学部腎臓学研究室

佐川 智子◇ 石井 仁美 水入 苑生
小原 武博 平田 清文

東邦大学医学部第一内科 金子 浩

東邦大学医学部第二病理 川村 貞夫

A CASE OF STEROID-SENSITIVE NEPHROTIC SYNDROME AND DIABETES MELLITUS

Tomoko SAGAWA, MD, Hitomi ISHII, MD, SONOO MIZUIRI, MD,
Takehiro OHARA, MD and Kiyofumi HIRATA, MD

The Department of Nephrology, Toho University School of Medicine, Tokyo

Hiroshi KANEKO, MD

The First Department of Internal Medicine, Toho University School of Medicine, Tokyo

Sadao KAWAMURA, MD

The Department of Pathology, Toho University School of Medicine, Tokyo

概要 症例は38才、女性。9年前より糖尿病を指摘されたが、放置していた。浮腫を主訴として入院。入院時、理学的に、顔面と下肢の浮腫、腹水を認め、両側下肢振動覚低下、アキレス腱反射は減弱していた。検査所見では、空腹時血糖271mg/dl、糖尿病性網膜症、末梢神経障害とともに、ネフローゼ症候群を呈していた。腎生検（光顕、電顕、蛍光抗体法）により糖尿病に合併した微小変化群と診断した。入院後、第66日目よりステロイド治療開始、10日後に尿蛋白および浮腫消失し、低蛋白血症や高脂血症も改善がみられた。その後、ステロイド薬を漸減、中止したが、蛋白尿出現せず、完全寛解が得られた。糖尿病にネフローゼ症候群が合併することはしばしばあるが、その原因が糖尿病性腎症でなく、原発性腎疾患のリポイドネフローシスであることは極めてまれである。しかも、ステロイド療法により、短期間に完全寛解しえた。糖尿病患者において、糖尿病性腎症以外の原発性腎疾患を腎生検で確定診断することは腎病変の予後と治療において極めて重要と考えられた。

はじめに

糖尿病に合併するネフローゼ症候群の原因のほとんどは、糖尿病腎症であり、原発性腎疾患であることは少ない。特にリポイドネフローシスであることは極めてまれである。今回われわれは、後者に一致する症例を経験し、ステロイド療法により、完全寛解が得られたので報告する。

症 例

患者： 福○康○、38才、主婦。

主訴： 浮腫。

家族歴： 母、母方の祖父、母の姉妹5人、計7人糖尿病。

既往歴： 特記すべきことなし。

現病歴： 昭和48年6月、第3子分娩時、糖尿病指摘され、食事療法をすすめられたが、そのまま放置していた。昭和56年夏頃より、口渇、多食、多尿が持続していた。昭和57年1月9日朝、顔面

と四肢の浮腫出現し、安静にしていたが、浮腫増悪したため、1月11日当院へ入院した。

入院時現症：身長は162.3cm、体重63.5kg、血圧120/80mmHg、脈拍72/分整、意識は清明、顔面は浮腫状であつた。眼底は両側Scott IIaで、貧血・黄疸ともに認めなかつた。胸部では異常所見なかつたが、腹部はやや膨隆し、腹水を認めた。四肢に浮腫著明で、両下肢の振動覚は低下し、アキレス腱反射は減弱していた。

入院時検査成績（表1）：検尿では1日13.5gと高度の蛋白尿、沈渣にて白血球8~10/HPF、硝子円柱を認めた。血清総蛋白4.5g/dl、アルブミン2.2g/dl、コレステロール375mg/dlとネフローゼ症候群を示した。血清クレアチニン（Cr）は0.7

mg/dlであつたが、クレアチニン クリアランス（Ccr）は54.5ml/minであつた。空腹時血糖は271mg/dlと高値を示した。血清では β_1C/β_1A グロブリンが49mg/dlと低値を示した以外、異常所見は認めなかつた。四肢の運動神経伝導速度、知覚神経伝導速度は著明な低下を示した。

第1回腎生検所見：昭和57年3月8日施行。

光顕H-E染色では、6個の糸球体は、全てminor changeを示し、尿細管、間質には著変は認められなかつた。軽度のメサンギウム基質の増加を認めるが、メサンギウム細胞の増殖は認められなかつた（図1）。PAM染色では、糸球体基底膜は全体に軽度の肥厚を認めたが、spikeなどの所見は認められなかつた（図2）。蛍光抗体、電顕標本には糸

図1. 第1回腎生検光顕像 ×200 H-E染色。軽度のメサンギウム基質の増加を認めるがminor changeである。

図2. 第1回腎生検光顕像 ×400 PAM染色。基底膜は全般的に軽度の肥厚を示したが、spikeは認めない。

表1. 入院時臨床検査成績

1. Blood examination	3. Blood chemistry	5. Serological findings
RBC 509 × 10 ⁴ /mm ³	T.P. 4.5g/dl	Ig G 1240mg/dl
Hb 15.0 g/dl	ALB 47.8%	Ig A 270mg/dl
Ht 45.0 %	α_1 -glob. 5.6%	Ig M 207mg/dl
Plt 21.8 × 10 ⁴ /mm ³	α_2 -glob. 23.1%	CH50 41.8U/ml
WBC 6800/mm ³	β -glob. 10.8%	β_1C/β_1A 49mg/dl
Seg 63%	γ -glob. 12.4%	ASO 12 Todd 単位
E 1%	T.chol. 375.0mg/dl	ASK 320倍
B 0	T.G. 178.0mg/dl	RA (-)
Mono 4%	Urea N 16.3mg/dl	LE test (-)
Lym 32%	Creatinine 0.7mg/dl	
E.S.R. 24mm(1h)	Na 136mEq/l	6. Intravenous
2. Urinalysis	K 4.4mEq/l	Pyelogram
Protein 13.5g/day	Cl 101mEq/l	normal study
Glucose (+)	GOT 22.0mU/ml	
Aceton (-)	GPT 19.2mU/ml	7 MCV (m/sec)
Urobilinogen Normal	ALP 106.8mU/ml	(Median N. 53.0)
Sediments	LDH 132.4mU/ml	(Peroneal N. 31.5)
RBC 1~2/HPF	fasting blood	SCV
WBC 8~10/HPF	sugar 271mg/dl	(Median N. 36.5)
Epithelium 20/HPF		(W-F)
Hyaline Cast (+)	4. Renal function	Sural N. 25.9
Urine Culture (-)	Ccr 54.5ml/min

図3. 第2回腎生検電顕像 ×5300. 基底膜のlamina densaの軽度肥厚と局所的な上皮足突起融合を認める。

図4. 臨床経過

球体は認めなかつた。

第 2 回腎生検所見： 昭和57年 4 月12日施行。

光顕では、15個の糸球体が含まれ、第 1 回とはほぼ同様の所見であつた。蛍光抗体法では免疫グロブリン、補体ともに陰性であつた。電顕では、糸球体基底膜の lamina densa は軽度ながら smooth に肥厚を示し (2400 Å ~ 5900 Å, 平均 4000 Å), 局所的な上皮足突起の融合と microvilli の増生および内皮下の fine granular substance も散見された (図 3)。

入院後経過 (図 4)： 糖尿病とネフローゼ症候群の合併例と診断し、1440 Kcal の食事療法、インスリン 凍結ヒト血漿、利尿薬、インドメサシン等で、治療するも浮腫の軽減を認めただけで、蛋白尿、低蛋白血症は改善しなかつた。そこで第 1 回腎生検の所見に基づき、3 月17日よりプレドニソロン 40mg/日の投与を開始した。開始後10日に蛋白尿消失した。その後、徐々に低蛋白血症、高コレステロール血症も改善が見られ、浮腫も完全に消失した。第 2 回腎生検施行頃より再び 3~5 g/日の蛋白尿の出現をみたのでインドメサシン 75mg/日を併用したところ、蛋白尿は再び消失した。その後プレドニソロンを漸減、中止したが、蛋白尿出現せず、完全寛解が得られた。なお、経過中、プレドニソロン投与のため、空腹時血糖は増悪したが、インスリンの増量により、コントロールできた。糖尿病網膜症、末梢神経障害については増悪を認めなかつた。

考 案

ネフローゼ症候群は、糖尿病腎症にしばしば認められる合併症であり、Gellman ら¹⁾の報告によると糖尿病腎症の 26% に認められたとしている。また、Friedman ら²⁾によると糖尿病腎症は進行とともに尿蛋白量が増加し、ネフローゼ症候群を呈するほどの高度の蛋白尿となる。そして腎機能が低下し腎不全へ移行するとしている。一般に糖尿病腎症によるネフローゼ症候群では、高血圧、糖尿病性網膜症、腎機能低下などをすでに合併している場合が多い。この時期の腎生検所見は、びまん性糸球体硬化症を呈するのが普通である¹⁾³⁾⁴⁾。一方、リポイドネフローシスは、1913年、Munk⁵⁾によつて提唱された純粋な (原発性の) 代表的ネフローゼ症候群であるがその患者の殆どすべてに高

血圧、心肥大、高窒素血症は認められないと述べている。また、Pollak ら⁶⁾は、リポイドネフローシスの診断は臨床のおよび病理学的所見の両者から決定されるべきもので、一般にステロイド薬が極めて有効で予後良好なネフローゼ症候群であるとしている。

本例は、糖尿病歴が 9 年と比較的長期にわたるも高血圧、血清クレアチニンの上昇を認めなかつたが、入院時クレアチニン クリアランスが 54.5 ml/min と軽度低下していたのは、高度のネフローゼ症状として全身浮腫、尿量減少があつたため、利尿が開始するとともにクレアチニン クリアランスは正常域に回復した。また、 β_2C/β_2A 値の軽度低下は、総補体値が正常であつたことと持続性でなかつたことより、有意でないと考えられた。

本症例の腎生検所見は、光顕上、minor glomerular abnormalities の所見で、電顕により基底膜の厚さは 2400 Å ~ 5900 Å, 平均 4000 Å であつた。坂口⁷⁾によると正常値は報告者により異なるが、3000 Å が上限であり、糖尿病患者では一般に高値を示し、少数例に平均値が 1 μ を越えるものもみられたと報告している。本症例のメサングイウムの変化については、極めて軽微であり、坂口らの糖尿病前期や疑糖尿病の段階に認められた程度のものであつた。以上の病理学的所見より、本症例のネフローゼ症候群の原因はリポイドネフローシスの合併によるものと診断した。さらに臨床的にステロイド薬が著効を奏したことは、これを支持している。糖尿病患者に特発性ネフローゼ症候群を合併した報告例は少ない。小児では、Urizer ら⁸⁾が 5 例報告し、うち 4 例はステロイド薬投与により完全寛解を得ている。5 例の腎生検所見は、normal or minimal focal glomerulitis であり、基底膜の厚さは 2410 Å ~ 4457 Å としている。Geoffrey ら⁹⁾は腎生検を施行していないが、8 才の糖尿病患者にネフローゼ症候群を合併し、ステロイド薬・免疫抑制剤を使用して効果があつた 1 例を報告している。一方、成人の糖尿病患者に合併する特発性ネフローゼ症候群の原因が膜性腎症によるという報告例は、表 2 に示すように小林¹⁰⁾の 3 例、Rao¹¹⁾の 3 例、Warm¹²⁾の 1 例、計 7 例にみられた。そのうち、Warm らの症例は免疫抑制剤が投与されたが無効であつたと報告されている。成人の

表2. 成人の糖尿病患者に合併した特発性ネフローゼ症候群の原因が原発性腎疾患によるという報告例

Authors	Age years	Sex	Duration of DM years	Urine Protein g/day	Serum albumin g/dl	Serum cholesterol mg/dl	Pathological findings	therapy
Kazuo Kobayashi (1981)	67	♂	7	10.0	2.0	546	membranous GN	
	56	♀	8	7.1	2.4	550	membranous GN	
	42	♂	4	5.8	2.1	460	membranous GN	
K.Venkateswara RaO (1980)	66	♀	20	3~8	2.1	310	membranous GN	
	42	♂	14	8~9	1.7	425	membranous GN	
	32	♂	15	27~35	2.2	404	membranous GN	
A. Brulles (1977)	38	♂	15	7.05	1.2	440	lipid nephrosis	Prednise 1.5mg/kg Complete remission
Peter G Warms (1973)	56	♀	19	6.9~ 11.3	0.59		membranous GN	Cyclophosphamide 2mg/kg/day no change

糖尿病患者における特発性ネフローゼ症候群がリポイドネフローシスによるという報告は、われわれの調査した限りではBrullesら¹³⁾の1例のみであり、わが国では本例が初めての症例と考えられた。Brullesらの症例も本例と同様、ステロイド治療が著効を奏し、完全寛解を得ている。糖尿病にネフローゼ症候群が合併した場合、そのほとんどが糖尿病性腎症によるものとされ、腎生検が実施されないことも両病変(糖尿病, リポイドネフローシス)の合併が少ない理由の一つであると考えられた。

糖尿病患者において合併する原発性腎疾患を腎生検によつて確定診断することは、予後の判定や治療法の選択上、極めて重要なことが示唆された。

結 語

われわれは、糖尿病患者でリポイドネフローシスを合併し、ステロイド療法により完全寛解が得られた1症例を経験したので報告した。本症例のような成人の糖尿病においてリポイドネフローシスを合併した症例は本邦第1例であり、世界中でも調べ得た限りでは第2例目である。

文 献

- 1) Gellman DD, et al: Diabetic nephropathy. A clinical and pathologic study based on renal biopsies. *Medicine* 38: 321, 1959.
- 2) Friedman EA, Beyer MM: Uremia in Diabetics: The Prognosis Improves. *Klin Wochenschr* 58: 1023, 1980.

- 3) Brun C, et al: Diabetic Nephropathy: Kidney biopsy and renal function tests. *Amer J Med* 15: 187, 1953.
- 4) Taft HP, et al: A biopsy study of the kidney in diabetes mellitus. *Australasian Ann Med* 3: 189, 1954.
- 5) Munk F: Klinische Diagnostik der Degenerativen Nierenkrankungen. *Z Klin Med* 78: 1, 1913.
- 6) Pollak VE, et al: Natural history lipid nephrosis and membranous glomerulonephritis. *Ann Intern Med* 69: 1171, 1968.
- 7) 坂口 弘, 堀内 光: 糖尿病前期および疑糖尿病における糸球体の電顕像. *糖尿病* 8: 145, 1965.
- 8) Urizer RE, et al: The nephrotic syndrome in children with diabetes mellitus of recent onset. *New Engl J Med* 281: 173, 1969.
- 9) Geoffrey C, et al: Simultaneous onset of diabetes mellitus and the nephrotic syndrome. *Canad MAJ* 85: 80, 1961.
- 10) Kobayashi K, et al: Idiopathic membranous glomerulonephritis associated with diabetes mellitus. *Nephron* 28: 163, 1981.
- 11) Rao KV and Crosson JT: Idiopathic membranous glomerulonephritis in diabetic patients. *Arch Intern Med* 140: 624, 1980.
- 12) Warms PC, et al: Idiopathic membranous glomerulonephritis occurring with diabetes mellitus. *Arch Intern Med* 132: 735, 1973.
- 13) Albert Brulles, et al: Nephrotic syndrome with minimal glomerular lesion in adult diabetic patient. *Arch Pathol Lab Med* 101: 270, 1977.