杏林大学医学部第一内科 辻 正人◇本橋 茂 蓬田 茂 有村義宏
井上明夫 中林公正 北本 清 長沢俊彦

概要 腎生検にて微小変化型ネフローゼ症候群と診断し、経過中に急性腎不全を合併した3例について報告した。年齢は23, 54, 72才ですべて男性。急性腎不全発症に関連すると思われる薬物の使用はなかった。3例とも高度の低蛋白血症を認めていた。2例は透析導入後、短期間で透析を離脱できた。急性腎不全の発症機序は、微小変化型ネフローゼ症候群の突然発症的な大量蛋白尿による急激な低蛋白血症のために、腎血流量の減少とともに尿細管腔蛋白円柱と腎間質浮腫による尿細管閉塞を生じ、急性腎不全をきたしたと推察された。急性腎不全は微小変化型ネフローゼ症候群の重大な合併症のひとつであり、本症候群の治療・管理には、充分に注意が必要である。
〔日内会誌 77:1031~1036, 1988〕

結 言

従来、微小変化型ネフローゼ症候群(MCNS)そのものが急性腎不全を呈することは殆どないとされている。しかし、急性腎不全発症の明らかな原因がないのにMCNSに急性腎不全が合併する報告が近年とくに増加している^{1)~15)}。その発症機序は今だ不明であるが、最近我々もMCNSに急性腎不全を合併した3症例を経験し、MCNSにおける急性腎不全発生機序を考察するうえで示唆にとむと考えられたので、その詳細を報告する。

症 例

1. 経過の概略

症例1: 23才, 男性, 一般事務職員。

家族歴・既往歴: 特になし。

現病歴: 昭和61年5月下旬より全身の浮腫が出現したため近医を受診し、尿蛋白3400mg/dl, TP 3.4g/dl, Alb 1.7g/dlにてネフローゼ症候群の診断で、昭和61年6月6日に当院入院した。入院直後より乏尿が出現し、BUN 67.3mg/dl, Cr 4.4mg/dlと急性腎不全を合併し、入院翌日より血

液透析を導入した。透析開始後約20日で1000ml/日以上利尿を認めるとともに浮腫は消失し、約1カ月で透析を離脱した。7月2日に腎生検を施行。MCNSの診断にてプレドニゾン60mg/日より投与開始した後、尿蛋白の減少を認め、昭和61年9月には不完全寛解I型となり、腎機能もBUN 15mg/dl, Cr 1.0mg/dlに回復している。本症例の経過の概要は図1aに示した。

症例2: 54才, 男性, 司法書士。

家族歴: 特になし。

既往歴: 51才時に高血圧を指摘されている。

現病歴: 昭和61年4月、顔面・両下肢に浮腫が出現し、某病院に入院。尿蛋白30g/日, TP 3.7g/dl, Alb 1.6g/dlでネフローゼ症候群の診断にて5月15日に腎生検施行。MCNSの診断でプレドニゾン50mg/日より投与開始され尿蛋白の減少を認めたが、ステロイド減量中に再発を認め、昭和61年8月にステロイドパルス療法施行するもネフローゼ状態は改善せず10月になり乏尿が出現し、昭和61年10月16日当院に転院した。転院時、BUN

〔昭和62年8月31日受稿〕

Three cases of acute renal failure associated with minimal change nephrotic syndrome

Masahito TSUJI, Shigeru MOTOHASHI, Shigeru YOMOGIDA, Yoshihiro ARIMURA, Akio INOUE, Kimimasa NAKABAYASHI, Kiyoshi KITAMOTO and Toshihiko NAGASAWA, The First Department of Internal Medicine, Kyorin University School of Medicine, Tokyo

図1. 3症例の臨床経過

100mg/dl, Cr 7.6mg/dlを認めたため、入院当日から血液透析を導入した。透析開始後約25日より1000ml/日以上利尿を認めるとともに浮腫は消失し、約1カ月で透析を離脱した。昭和62年2月、プレドニゾロン30mg/日投与中で尿蛋白1g/日以上、BUN 25mg/dl, Cr 2.3mg/dlに回復している。本症例の経過の概要は図1bに示した。

症例3: 72才, 男性, 医師。

家族歴・既往歴: 特になし。

現病歴: 昭和61年12月10日より全身浮腫が出現し、尿蛋白1000mg/日以上認められネフローゼ症候群の診断でプレドニゾロン30mg/日を投与さ

表1. 入院時検査所見(急性腎不全合併時)

	症例1	症例2	症例3
1. 末血			
Hb (g/dl)	15.6	10.2	9.3
Ht (%)	45.0	30.8	27.8
Plate. ($\times 10^4$)	23.9	26.9	6.2
WBC	4300	9500	2600
2. 生化学			
Na (mM)	139	145	136
K (mM)	4.9	3.8	4.7
Cl (mM)	105	104	99
BUN (mg/dl)	67.3	102.3	154.0
Cr (mg/dl)	4.4	7.6	4.3
TP (g/dl)	3.6	4.4	3.5
Alb (g/dl)	1.7	1.7	1.8
GOT (U/l)	19	6	23
GPT (U/l)	37	16	21
CPK (mg/dl)	245	16	361
3. 血清・免疫			
IgG (mg/dl)	486	742	450
IgA (mg/dl)	126	85	74
IgM (mg/dl)	146	147	35
IgE (IU/ml)	1942	50	351
C ₃ (mg/dl)	114	114	99
C ₄ (mg/dl)	69	67	50
CH ₅₀ (U/ml)	33	40	ND
ASO	80	40	ND
HBAg	(-)	(-)	(-)
OKT4/OKT8	45.8/28.6	35.4/27.5	ND
4. 尿			
蛋白 (mg/dl)	4210	5000	1000<
糖	(-)	(-)	(-)
沈渣			
RBC (/F)	0~1	0~1	0~1
BMG (μ g/l)	10754	5746	ND
NAG (U/d)	9.0	29.4	ND

れるも全身浮腫は増悪傾向を呈した。昭和62年1月10日には無尿となり、当院に緊急入院した。TP 3.6g/dl, Alb 1.8g/dl, BUN 154mg/dl, Cr 4.3mg/dlを認め、入院後直ちにECUMと透析施行するも血圧が維持できずに心不全と肺水腫で死亡した。死亡後にneedle autopsyを施行した。本症例の経過の概要は図1cに示した。

2. 入院時検査所見

急性腎不全合併時の検査所見を表1に示した。BUN, Crはいずれも高値を示していた。特徴的なことは、腎不全時に大量の蛋白尿とともにTPが3.6, 4.4, 3.5g/dl, Albが1.7, 1.7, 1.8g/dlと3症例とも著明な低蛋白血症を認めていた点であ

図 2. 症例 1 の腎組織像：a) 尿細管腔に蛋白円柱が散見される。糸球体には異常は認められない。(PAS染色, $\times 200$)、b) 尿細管上皮細胞質の腫脹と核の脱落, mitosisの所見を認める(矢印)。(PAS染色, $\times 400$)

表 2. 臨床像の比較

症例	年齢	性	急性腎不全に関連した薬物の使用歴	高血圧	血清アルブミン値 (g/dl)	MCNS発症から急性腎不全合併までの期間	治療	予 後	
								腎不全	ネフローゼ
1	23	男	(-)	(-)	1.7	7 日	ステロイド + 透析	透析 1 カ月で離脱	不完全寛解 I 型
2	54	男	(-)	(+)	1.7	約 6 カ月	ステロイド + 透析	透析 1 カ月で離脱	不完全寛解 I 型
3	72	男	(-)	(-)	1.8	20 日	ステロイド + 透析	心不全・肺水腫を合併し死亡	

る。低補体血症はなく、尿沈渣上赤血球は 0 ～ 1 / 視野であった。

3. 臨床像の比較

表 2 に 3 症例の臨床像を比較した。年齢は若年、中年、高令に分かれ、性別ではすべて男性であった。3 症例とも腎不全発症に関与したと考えられる薬物の使用は認められなかった。高血圧は症例 2 のみに認められた。血清アルブミン値は 3 症例とも 2.0g/dl 以下であり、高度な低蛋白血症を呈していた。MCNS の発症から急性腎不全合併までの期間は、症例 1 で 7 日、症例 2 で約 6 カ月、症例 3 で 20 日と症例 1 と 3 で短期間であった。予後は症例 1 と 2 が透析を約 1 カ月で離脱でき、腎機能の回復を認め、またステロイド療法後にネフロー

ゼ不完全寛解 I 型に回復した。症例 3 は、MCNS 発症後 1 カ月で死亡した。

4. 腎組織像

症例 1 (昭和 61 年 7 月 2 日、利尿開始後 7 日目の生検)：光顕所見は、糸球体には異常は認めなかった。間質では、尿細管腔に蛋白円柱が散見された(図 2a)。また、一部の尿細管上皮細胞質の腫脹と核の脱落、mitosisの所見が認められ(図 2b)、乏尿期には腎虚血の存在が可能性として考えられた。間質細胞浸潤、血管の変化は認めなかった。蛍光所見はすべて陰性、電顕所見でも足突起融合のみ認められた。

症例 2 (昭和 61 年 5 月 15 日、腎不全合併の約 5 カ月前の生検)：光顕所見は、糸球体には異常は

表3. 腎組織像の比較

症例	光 顕 所 見							螢光所見	電顕所見
	糸球体		間 質			尿 細 管			
	数	糸球体	浮腫	細胞浸潤	血管変化	mitosis	腔内蛋白円柱		
1	16	minor lesion	(-)	(-)	(-)	(+)	(+)	(-)	minimal change
2	6	minor lesion	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	minimal change
3	30	minor lesion	(+)	(-)	(-)	(-)	(+)	(-)	minimal change

図3. 症例3の腎組織像：比較的多数の蛋白円柱と軽度の間質浮腫を認める。糸球体には異常は認められない。(PAS染色, ×200)

認めず、間質性変化もなく、蛍光所見も陰性、電顕所見も足突起融合のみであった。

症例3 (昭和62年1月10日, 腎不全合併時の組織): 光顕所見は, 糸球体には異常は認められなかった。間質では, 尿細管腔に蛋白円柱が比較的多数存在し, 軽度の間質浮腫が認められた(図3)。蛍光所見はすべて陰性, 電顕所見では足突起融合のみ認められた。

以上の3症例の腎組織所見を表3に比較して示した。

考 案

MCNSにおける急性腎不全の成立機序については, いまだ意見の一致はみられないが, 図4に示した機序が考えられている。すなわち, ①薬物による急性腎不全で, 抗生物質やフロセマイドなどによる間質性腎炎¹⁶⁾, NSAID¹⁷⁾, 造影剤¹⁸⁾によ

- ① 薬物性腎不全
 - a) 間質性腎炎
 - b) NSAID
 - c) 造影剤
- ② 腎静脈血栓症

- ③ 腎血流量減少
 - a) 低血圧・ショック
 - b) 著明な低蛋白血症

- ④ 尿細管腔蛋白円柱

- ⑤ 腎間質浮腫

図4. MCNSにおける急性腎不全発生機序

る腎障害, ②ネフローゼ症候群の過凝固による腎静脈血栓症¹⁹⁾, ③低血圧・ショックによる腎虚血, 腎血流量の減少とそれに続く急性尿細管壊死²⁰⁾, ④尿細管腔蛋白円柱による尿細管閉塞⁷⁾¹⁵⁾, ⑤腎間質浮腫^{3)~6)}, である。①, ②, ③については, MCNS

に限らず他のネフローゼ症候群でも一般的に認め得る急性腎不全の原因と考えられる。とくに MCNS に特徴的な急性腎不全合併機序として、④と⑤が考えられている。すなわち腎間質浮腫または尿細管腔蛋白円柱による尿細管閉塞である。Lowenstein ら⁴⁾は腎の間質浮腫により尿細管閉塞をきたし、近位尿細管とボウマン囊の静水圧が上昇して限外濾過圧が減少し、GFR が低下すると述べている。Sjoberg ら⁵⁾も腎機能は可逆的で、血液透析により急激に腎不全が回復を認めることより腎間質浮腫説を支持している。一方、望月ら¹⁵⁾は女児例で、腎組織上多数の尿細管腔蛋白円柱を認め、これが急性腎不全の原因であろうと述べている。

我々の症例については、3 症例とも急性腎不全に関与する薬物の投与はなく、临床上低血圧・ショックは認められなかった。腎静脈血栓症については、静脈造影は未施行なため確定的ではないが、腎エコー上、腎腫大はなく腹痛も認めなかったため否定的であった。

腎組織学的に、症例 1 では生検時期が利尿開始後 7 日目であったため、組織所見は軽微であったが、腎虚血を推定させる所見を認めた。これは、突然の大量蛋白尿のための急激な低蛋白血症により、血管内脱水をきたして腎有効循環血漿量が低下して腎虚血に陥った可能性があるかと推定される。また、尿細管腔に蛋白円柱の形成が散見された。症例 2 は、腎生検時期が腎不全合併より 5 カ月前であったため、組織学的に有意な所見は認めなかった。症例 3 は、軽度ではあるが腎間質浮腫を認めるとともに尿細管腔に蛋白円柱が比較的多数認められた。この間質変化は尿細管閉塞をおこして近位尿細管およびボウマン囊の静水圧が上昇し、GFR が低下したことを推察させる所見である。以上、我々の 3 症例における急性腎不全の発生機序は、組織所見上は軽度の変化であったが、組織所見と臨床所見より以下の機序が推定された。すなわち、突然発症的な大量蛋白尿による急激な低蛋白血症により、a) 腎虚血の可能性、b) 腎間質浮腫と尿細管腔蛋白円柱形成による尿細管閉塞が考えられた。しかし、過去の報告例では腎

機能の回復は可逆的である報告が多いが³⁾⁴⁾⁶⁾¹⁰⁾¹¹⁾¹⁵⁾、非可逆的な例もあり⁹⁾、MCNS における腎不全の原因を単一の機序にもとめることは困難である。

また、他の因子として高血圧や高令者、血尿を伴っている例に合併しやすいとの報告もある⁴⁾⁶⁾¹⁰⁾。ただ、大多数が著明な低蛋白血症を認めている点で一致しており、低蛋白血症が急速に起こったとすれば、急激な体内循環の変化が腎機能に何らかの影響を与えている可能性は充分推察できる。MCNS の発症早期の著明な低蛋白血症を認めている状態下においては、腎機能に対して慎重な経過観察が必要と考えられた。

結 語

微小変化型ネフローゼ症候群に急性腎不全を合併した 3 症例について報告した。その発生機序は、突然の低蛋白血症により、a) 腎虚血の可能性、b) 腎間質浮腫と尿細管腔蛋白円柱形成による尿細管閉塞が考えられた。

文 献

- 1) Chamberlain MJ, et al: Oliguric renal failure in the nephrotic syndrome. *Q J Med* 35: 215, 1966.
- 2) Conolly ME, et al: Reversible renal failure in idiopathic nephrotic syndrome with minimal glomerular changes. *Lancet* 1: 665, 1968.
- 3) Holdworth DR, et al: Reversible acute renal failure in the nephrotic syndrome with minimal glomerular pathology. *Med J Aust* 2: 532, 1977.
- 4) Lowenstein J, et al: Renal failure in minimal change nephrotic syndrome. *Amer J Med* 70: 227, 1981.
- 5) Sjoberg RJ, et al: Renal failure with minimal change nephrotic syndrome. Reversal with hemodialysis. *Clin Nephrology* 20: 98, 1983.
- 6) Bernard D, Kiprov D: Case records of the Massachusetts General Hospital. *New Engl J Med* 304: 221, 1982.
- 7) Imhasciati E, et al: Acute renal failure in idiopathic nephrotic syndrome. *Nephron* 28: 186, 1981.
- 8) Hulter HN, Bonner EL: Lipid nephrosis appearing as acute oliguric renal failure. *Arch Intern Med* 140: 403, 1980.
- 9) Raij L, et al: Irreversible acute renal failure

- in idiopathic nephrotic syndrome. *Amer J Med* 61 : 207, 1976.
- 10) Esparza AR, et al : Spectrum of acute renal failure in nephrotic syndrome with minimal (or minor) glomerular lesions. Role of hemodynamic factors. *Lab Invest* 45 : 510, 1981.
- 11) Dash SC, et al : Reversible acute renal failure in idiopathic nephrotic syndrome with minimal change nephropathy. *J Assoc Physicians* 30 : 399, 1982.
- 12) Thysell H, et al : Plasma exchange in two cases of minimal change nephrotic syndrome with acute renal failure. *Intern J Artif Org* 6 : 75, 1983.
- 13) Scully RE, et al : Case records of the Massachusetts General Hospital. *New Engl J Med* 299 : 136, 1978.
- 14) Cameron JS, et al : The nephrotic syndrome in adults with minimal glomerular lesions. *Q J I Med* 171 : 461, 1974.
- 15) 望月 弘, 他 : 急性腎不全を合併した minimal change ネフローゼ症候群の1女児例. *腎と透析* 18 : 87, 1985.
- 16) Lyon H, et al : Allergic interstitial nephritis causing reversible renal failure in four patients with idiopathic nephrotic syndrome. *New Engl J Med* 288 : 124, 1973.
- 17) Brezin JH, et al : Reversible renal failure and nephrotic syndrome associated with nonsteroidal antiinflammatory drugs. *New Engl J Med* 301 : 1271, 1979.
- 18) Byrd L, Sherman RL : Radio contrast induced acute renal failure. A clinical and pathophysiological review. *Medicine* 58 : 270, 1979.
- 19) Cade R, et al : Chronic renal vein thrombosis. *Amer J Med* 63 : 387, 1977.
- 20) Yamauchi H, et al : Hypovolemic shock and hypotension as a complication of the nephrotic syndrome. *Ann Intern Med* 60 : 242, 1964.