

# 全身性エリテマトーデスとシェーグレン症候群に合併した 巣状分節性糸球体硬化症の1例

<sup>1</sup>東京女子医科大学卒業臨床研修センター

<sup>2</sup>東京女子医科大学内科学（第四）

<sup>3</sup>東京女子医科大学膠原病リウマチ痛風センター

サトウ ユリ コ    イワブチ ユウ コ    イノウエ    ダン    ニシダ    ミ    スギウラ    ヒデカズ  
佐藤由利子<sup>1</sup>・岩渕 裕子<sup>2</sup>・井上    暖<sup>2</sup>・西田    美貴<sup>2</sup>・杉浦    秀和<sup>2</sup>  
イタバシ ミ ツ ヨ    ナカジマ ア ヤ コ    ウチダ    ケイコ    ニッタ    コウサク  
板橋美津世<sup>2</sup>・中島亜矢子<sup>3</sup>・内田    啓子<sup>2</sup>・新田    孝作<sup>2</sup>

（受理 平成27年12月17日）

## A Case of Focal Segmental Glomerulosclerosis with Systemic Lupus Erythematosus and Sjögren's Syndrome

Yuriko SATO<sup>1</sup>, Yuko IWABUCHI<sup>2</sup>, Dan INOUE<sup>2</sup>,  
Miki NISHIDA<sup>2</sup>, Hidekazu SUGIURA<sup>2</sup>, Mitsuyo ITABASHI<sup>2</sup>,  
Ayako NAKAJIMA<sup>3</sup>, Keiko UCHIDA<sup>2</sup> and Kosaku NITTA<sup>2</sup>

<sup>1</sup>The Medical Training Center for Graduates, Tokyo Women's Medical University

<sup>2</sup>The Fourth Department of Internal Medicine, Tokyo Women's Medical University

<sup>3</sup>Institute of Rheumatology, Tokyo Women's Medical University

A 39-year-old woman had autoimmune hepatitis since 1994 and systemic lupus erythematosus (SLE) and Sjögren's syndrome (SjS) since 2005. Steroid therapy induced and maintained remission of these diseases. In September 2014, she exhibited cough, leg edema, weight gain, and exertional dyspnea. She was hospitalized in the Division of Rheumatology at our hospital. Nephrotic syndrome was diagnosed because of a urine protein level of 8.43 g/day and a serum albumin level of 1.9 g/dL. Chest X-ray showed bilateral hydrothorax. Furosemide was initiated, but her symptoms did not improve. She was transferred to our department for extracorporeal ultrafiltration and was administered high dose Prednisolone (PSL) therapy. Her edema and hydrothorax improved. Lupus nephritis was considered as a cause of the nephrotic syndrome, but the patient had no hypocomplement and tested negative for anti-dsDNA antibody. We performed renal biopsy. Pathological findings showed denaturation of the podocyte and effacement of the foot process, suggesting focal segmental glomerulosclerosis (FSGS). FSGS with SLE and SjS has been reported in a few cases. Our case suggests that the nephrotic syndrome with connective tissue diseases should be distinguished from primary nephrotic syndrome by renal biopsy.

**Key Words:** nephrotic syndrome, focal segmental glomerulosclerosis, systemic lupus erythematosus, Sjögren's syndrome

### 緒 言

巣状分節性糸球体硬化症（focal segmental glomerulosclerosis：FSGS）と微小変化型ネフローゼ症候群（minimal change nephrotic syndrome：

MCNS）は、共に急激に発症し、高度の蛋白尿、浮腫を呈する一次性ネフローゼ症候群である。しかし、FSGSは、MCNSと異なりしばしばステロイド抵抗性の経過をとり、最終的に末期腎不全にも至りうる

Table 1 Laboratory findings on admission

Urine		Chemistry		T-Chol	118 mg/dL
Protein	(4+)	TP	7.3 g/dL	TG	105 mg/dL
Occult blood	(2+)	Alb	1.9 g/dL	CRP	0.64 mg/dL
RBC	30-49 /HPF	T-bil	0.4 mg/dL	Serology	
NAG	41.4 IU/L	AST	25 IU/L	IgG	4,800 mg/dL
$\beta$ 2MG	1,229 $\mu$ g/L	ALT	16 IU/L	IgM	370 mg/dL
B-J protein	(-)	LDH	202 IU/L	IgA	217 mg/dL
Protein	8.43 g/day	ALP	177 IU/L	CH50	43.0 IU/L
S.I	0.095	$\gamma$ -GTP	43 IU/L	C3	63.4 mg/dL
		CK	32 IU/L	C4	16.2 mg/dL
Blood		BUN	29.9 mg/dL	ANA	$\times 1,280$ (sp. cent)
WBC	5,580 / $\mu$ L	Cr	0.91 mg/dL	anti-RNP antibodies	(-)
RBC	$3.24 \times 10^6$ / $\mu$ L	eGFR	55.5 ml/min/1.73 m <sup>2</sup>	anti-DNA antibodies	5.6 IU/mL
RET	1.0 %	UA	8.6 mg/dL	anti-ds-DNA antibodies	<10 IU/mL
Hb	9.6 g/dL	Na	135 mEq/L	anti-ss-DNA antibodies	<10 IU/mL
Ht	29.1 %	K	4.3 mEq/L	anti-SS-A antibodies	$\geq 500$ U/mL
MCV	89.8 fL	Cl	106 mEq/L	anti-SS-B antibodies	$\geq 500$ U/mL
MCH	29.6 pg	Ca	7.6 mg/dL	MPO-ANCA	<1.0 U/mL
MCHC	33.0 g/dL	P	3.8 mg/dL	PR3-ANCA	<1.0 U/mL
Plt	$25.7 \times 10^4$ / $\mu$ L			anti-CL $\beta$ 2GPI antibodies	$\leq 1.2$ U/mL

難治性ネフローゼ症候群の代表的疾患である。初期には大部分の糸球体に変化を認めないが、主に傍髄部領域の糸球体の一部に硬化を認めるという病理学的特徴を有し、病期進行とともに硬化病変が広がっていく<sup>1)</sup>。近年、糸球体上皮細胞の構造膜蛋白であるポドシンや $\alpha$ -アクチニン4などの遺伝子変異により発症する家族性・遺伝性の存在が次々に報告されている<sup>2)3)</sup>。本症例は、全身性エリテマトーデス(systemic lupus erythematosus : SLE)とシェーグレン症候群(Sjögren's syndrome : SjS)にネフローゼ症候群を合併し、膠原病に伴う二次性ネフローゼ症候群が疑われたが、血清学的には疾患活動性は低く、腎生検を施行してFSGSと診断した。通常、膠原病に合併した腎炎は、膠原病による腎病変を疑うが、血清学的に活動性が低い場合、一次性糸球体腎炎の合併を疑い積極的に腎生検を行う必要がある。今回、腎生検の必要性を再確認した貴重な1例であり、また、膠原病に一次性ネフローゼ症候群を合併した希少な症例のため、文献的考察を加え報告する。

### 症 例

患者：39歳女性。

主訴：労作時呼吸困難、体重増加、下腿浮腫。

既往歴：19歳 自己免疫性肝炎。30歳 SLE, SjS。

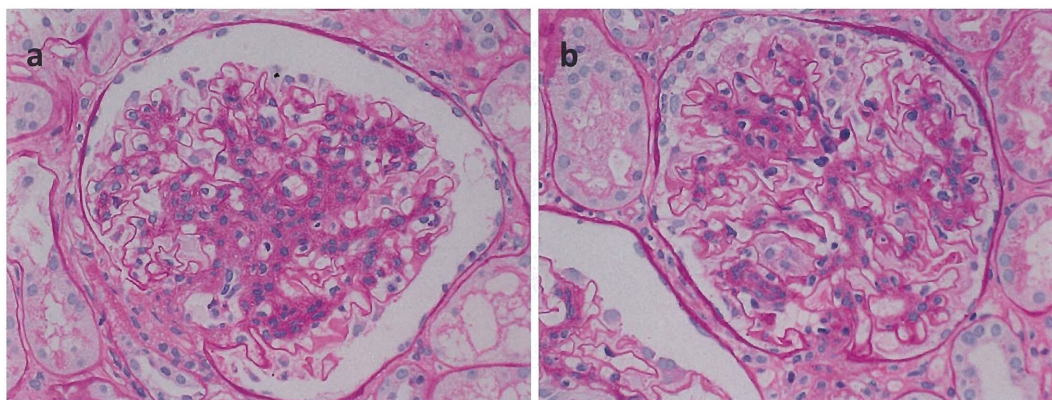
家族歴：妹；バセドウ病、父；脳梗塞。

現病歴：1994年健康診断で肝機能障害を指摘された。抗核抗体陽性であり、1995年に肝生検にて自

己免疫性肝炎と診断され、ウルソデオキシコール酸の内服で寛解した。2005年健康診断で肺野に異常陰影を指摘され、当院リウマチ内科に入院となり、蝶形紅斑、多関節炎、リンパ球減少、抗核抗体陽性、抗DNA抗体(RIA法)陽性よりSLEと診断された。また、ガムテスト陽性、シルマーテスト陽性、小唾液腺生検での高度リンパ球浸潤、抗SS-A抗体128倍、抗SS-B抗体64倍よりSjSと診断された。プレドニゾロン(Prednisolone : PSL)の内服加療が開始となり、7mg/日にて寛解維持していた。1ヵ月前より感冒症状や下腿浮腫、3kgの体重増加、労作時呼吸困難が出現し同科を受診した。両眼瞼と両下腿に高度浮腫、胸部X線にて胸水の貯留を認め同科入院となった。尿蛋白8.43g/日、血中Alb 1.9g/dLよりネフローゼ症候群と診断され、第1病日よりフロセミドの投与を開始された。しかし浮腫、胸水の改善を認めないために、ネフローゼ症候群の精査加療目的に、第11病日に当科転科となった。

入院時現症：身長155.4cm、体重50.4kg、血圧155/96mmHg、脈拍91/min、両眼瞼に浮腫を認め、両側下肺野にcoarse crackleを聴取し、両下腿に浮腫を認めた。

入院時検査所見(Table 1)：尿蛋白8.43g/日、血中Alb 1.9g/dLと高度尿蛋白、低蛋白血症を認め、ネフローゼ症候群を呈していた。尿沈渣では、赤血球30-49/HPFと顕微鏡的血尿を認め、尿生化学検査ではNAG 41.4 IU/L、 $\beta$ 2MG 1,229  $\mu$ g/Lと尿細管障



**Fig. 1** Light microscopic findings of renal biopsy  
(a) Mesangial proliferation (×400). (b) Swelling of the epithelium cell (×400).

害マーカーの上昇を認めた。腎機能は、尿素窒素 29.9 mg/dL, Cr 0.91 mg/dL, eGFR 55.5 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> と低下していた。また、WBC 5,580 /μL, Plt 25.7 × 10<sup>4</sup>/μL と白血球や血小板は保たれていたが、Hb 9.6 g/dl と正球性正色素性貧血を認め、網赤血球は増加していなかった。免疫系は、IgG 4,800 mg/dL, IgM 370 mg/dL, IgA 270 mg/dL と IgG, IgM の上昇を認めた。また CH50 43.0 IU/L, C3 63.4 mg/dL, C4 16.2 mg/dL と C3 のみ軽度低下を認め、抗 ds-DNA 抗体、抗 ss-DNA 抗体は陰性で、抗 SS-A 抗体、抗 SS-B 抗体は陽性であった。

**胸部 X 線所見**：CTR 72.2 %，両側胸水中等量貯留，肺鬱血，両側下肺野に浸潤影を認めた。

**胸部 CT 所見**：右中葉および左上葉に浸潤影，両側中等量胸水貯留，心拡大，心嚢液貯留を認めた。

**経胸壁心臓超音波検査所見**：左室内径短絡率 0.32 であり，左室収縮能の低下は認めず，下大静脈径 19 mm（吸気時），16 mm（呼気時）と拡大を認めた。

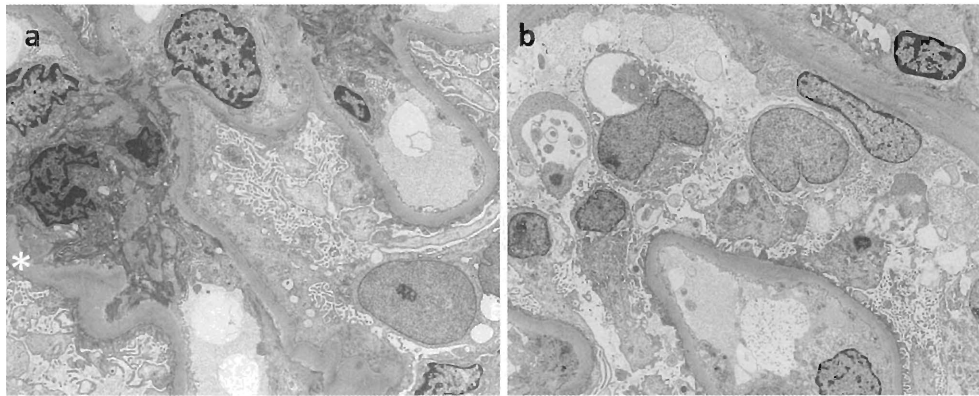
**腎病理所見**：採取糸球体 10 個，完全硬化，半月体，分節性硬化様糸球体は認めず，ボウマン嚢との癒着糸球体は 5 個であった。糸球体は肥大傾向（最大径は 250 μm を超える）で，ほぼすべての糸球体でメサンギウム細胞の増生と基質の増加を軽度から中等度認め，上皮細胞の腫大が目立った (Fig. 1)。管内細胞増殖や係蹄壁の毛細血管内皮下沈着物 (wire-loop lesion)，膜の二重化，spike 形成は明らかでなかった。間質の線維化および尿細管の萎縮はほとんど認めなかった (5 %程度)。尿細管上皮では泡沫状変性がびまん性に目立ち，刷子縁も消失していた。細動脈，小葉間動脈硬化を認めず，血管炎の所見は認めなかった。蛍光抗体法では，C3 がメサンギウムに軽度沈着していたが，C1q や C4 の沈着は認めなかった。

電子顕微鏡では，メサンギウムを主体に高電子密度沈着物を認め，足突起融合や足細胞の変性が目立っていた (Fig. 2, 3)。以上より FSGS と診断し，ループス腎炎に関しては 2003 ISN/RPS 分類で class II と診断した。

**入院後経過** (Fig. 4)：第 10 病日より PSL 30 mg/日へ増量し，さらに第 12 病日より PSL 50 mg/日へ増量した。また，フロセミドでは十分な尿量が得られず，浮腫，胸水の改善が困難であったため，第 8 病日より限外濾過 (extracorporeal ultrafiltration method：ECUM) を施行した。ECUM 開始後，浮腫と胸水は減少し，尿量も増加した。全身状態改善後，第 31 病日に腎生検を施行した。腎生検の結果，ループス腎炎は II 型で軽微な変化であったため，ネフローゼ症候群の原疾患として FSGS が考えられた。PSL 50 mg/日の投与にて尿蛋白 1～1.5 g/日まで減少したが，それ以上の改善は得られなかったため，第 44 病日よりシクロスポリン (Ciclosporin：CyA) の併用を開始し，75 mg/日で継続とした。PSL については漸減の方針とし，第 45 病日より 40 mg/日，第 70 病日より 30 mg/日とし，最終的に尿蛋白 1～1.5 g/日，不完全寛解 II 型にて退院した。

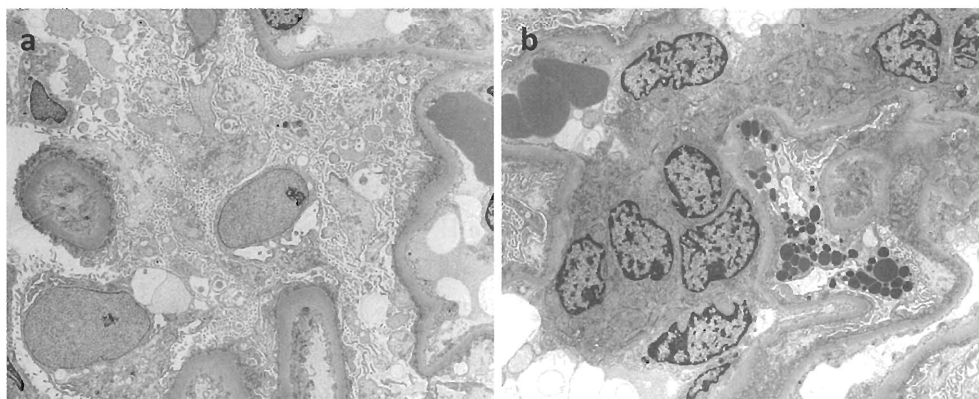
## 考 察

本邦における新規発症のネフローゼ症候群は，年間 3,756～4,578 例と推定されている<sup>9)</sup>。日本腎生検レジストリーと日本腎臓病総合レジストリーに登録されたネフローゼ症候群 1,313 例の病因分類では，一次性ネフローゼ症候群が 61.0 % と最も多く，次いで糖尿病性腎症 10.7 %，IgA 腎症 5.2 %，ループス腎炎は 4.5 % と少なかった<sup>1)</sup>。一方，SLE は高率に腎障害を合併しネフローゼ症候群を呈することも多いが，そのほとんどはループス腎炎に基づくものであり，



**Fig. 2** Electron microscopy

(a) Electron dense deposits in the mesangium, denaturation of the podocyte, and effacement of the foot processes ( $\times 2,500$ ). (b) Effacement of the foot processes and hyaline droplet degeneration of the podocyte ( $\times 2,000$ ).



**Fig. 3** Electron microscopy

(a) Villous transformation of the podocyte ( $\times 2,000$ ). (b) Effacement of the foot processes and hyaline droplet degeneration of the podocyte ( $\times 2,000$ ).

他の原因による腎障害は稀とされている<sup>5)</sup>。フランスのネフローゼ症候群の罹患率の報告<sup>6,7)</sup>によると、SLE 患者の 0.004~0.01 % に一次性的ネフローゼ症候群を呈したと報告した。Descombes ら<sup>8)</sup>は、フランスの Necker Hospital において腎炎を呈した SLE 患者 132 名中、一次性的ネフローゼ症候群と診断された患者は 2 名のみで 1.6 % であったと報告した。また Huong ら<sup>9)</sup>は、腎炎を呈した SLE 患者 180 名中 1 名 (0.5 %) に FSGS を認めたと報告しており、SLE 患者における一次性的ネフローゼ症候群の合併は少ないことが分かる。SLE 患者における一次性的ネフローゼ症候群の報告としては、Alexandre ら<sup>10)</sup>が、ループス腎炎以外の原因でネフローゼ症候群を発症した SLE 患者 11 名について、4 名が MCNS、7 名が FSGS を呈したと報告しており、本症例と同様に FSGS を合併した症例が報告されている。

一方、SjS に合併したネフローゼ症候群の報告は

非常に少なく、本邦では膜性腎症による一次性的ネフローゼ症候群の合併が報告されている<sup>9)</sup>。また、糸球体腎炎を合併した SjS の報告としては、Ren ら<sup>11)</sup>が、SjS で腎生検を施行した 41 名のうち、3 名がメサンギウム増殖性糸球体腎炎、1 名が膜性腎症、2 名が膜性増殖性糸球体腎炎、2 名が FSGS を呈したと報告した。

本症例は、血尿を伴ったネフローゼ症候群で、抗 SS-A 抗体や抗 SS-B 抗体は陽性であったが、補体値はネフローゼ症候群の発症前と比較して低下なく、SLE に関連する自己抗体は陰性で、SLE 自身の活動性が低い状態で発症した。腎生検では、光学顕微鏡所見にてメサンギウムに局限した細胞増多や糸球体上皮細胞の腫大を認めたが、ループス腎炎 III~V 型でみられるような管内細胞増殖や wire-loop lesion、基底膜の spike 形成などは認めなかった。免疫染色でも、C3 がメサンギウムに軽度沈着しているの

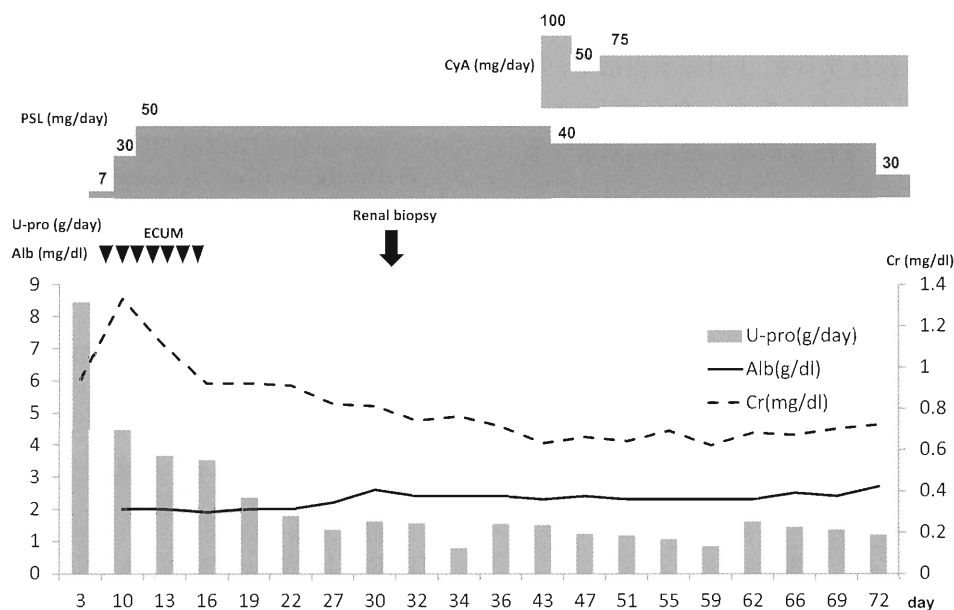


Fig. 4 Clinical course.

みであり、ループス腎炎で認められるような多彩な免疫沈着は認めなかった。電子顕微鏡所見では、メサングウムを主体に高電子密度沈着物を認め、さらに足細胞の変性や足突起癒合が目立っていたことから、ネフローゼ症候群の原疾患としてはFSGSの診断となった。近年、上皮や内皮下に免疫沈着物がなく、光顕でMCNSやFSGSを呈し、尿蛋白と足突起融合を認めるSLE患者の糸球体障害がlupus podocytopathyと提唱されている。Lupus podocytopathyの患者は、多くが副腎皮質ステロイドや他の免疫抑制薬に反応するが、まれに不完全寛解となり末期腎不全へ至る症例もあり、これらすべてにおいて障害の標的はpodocyteであるとされている。Lupus podocytopathyの機序としては、T細胞によるIL-13産生が足細胞を損傷するメカニズムなどが提案されている<sup>12,13)</sup>。今回の症例はLupus podocytopathyの1例とも考えられるが、臨床上、MCNSとFSGSは予後が全く異なるため、正確に病理診断をつけ、治療を選択することが重要と考えた。FSGSは、傍髄部領域の一部の糸球体に分節状の硬化を認め、病期進行とともに硬化病変が広がる疾患である。本症例では、光顕で糸球体の分節硬化像は認めなかったが、電子顕微鏡では足突起の融合と足細胞の空胞状変性が目立っており、これらはFSGSによくみられる所見であることから、FSGSと診断した。FSGSはネフローゼ症候群を呈するが、微小変化型と異なりステロイドに抵抗性で、最終的に末期腎不全にも至りうる難

治性ネフローゼ症候群である。ネフローゼ症候群診療指針では<sup>1)</sup>、治療により不完全寛解I型（尿蛋白1g/日以下）まで改善した症例の予後は比較的良好であることから、不完全寛解I型の要件である1日尿蛋白1g未満を目指して積極的な治療を行うとされている<sup>14)</sup>。治療のアルゴリズムでは、初期治療としてPSL1mg/kg/日相当を4週間以上治療し、完全寛解（尿蛋白0.3g/日以下）あるいは不完全寛解I型（尿蛋白1g/日以下）に至らない場合、ステロイド抵抗性としてステロイドパルス療法やCyA、ミゾリビン、シクロフォスファミドを併用するとしている。一方、ループス腎炎の治療は、2003ISN/RPS分類の病型によって異なり、ネフローゼ症候群を呈しやすいV型では尿蛋白の程度により治療法がさらに異なっている。尿蛋白3.5g以下であれば降圧療法や抗蛋白尿療法が推奨され、副腎皮質ステロイドや他の免疫抑制薬の使用は腎臓以外の病変によって決定される。尿蛋白3.5g/日以上、のネフローゼ患者では、副腎皮質ステロイドに免疫抑制薬（シクロフォスファミドやシクロスポリン、ミコフェノール酸モフェチル、アザチオプリンのどれか）を加えた治療を行うことが望ましいとされる<sup>15)</sup>。FSGSとループス腎炎V型における治療目標の違いは、予後の違いによるものであり、より末期腎不全に至りうるFSGSでは積極的治療が必要となる。本症例は、腎生検にてFSGSと診断され、積極的治療で尿蛋白の減少を図る必要があり、これは腎生検を行いFSGSと診断できたこ

とによるメリットと考えられる。現在, PSL 1 mg/kg/日を4週間以上投与するも, 1日尿蛋白は1~1.5 g/日と不完全寛解I型に至らなかったためCyAの併用を開始しており, 今後も慎重に経過を観察する必要がある。

### 結 論

本症例は, SLEやSjSにFSGSが合併する可能性を示唆する症例であると共に, 血清学的な膠原病の活動性が乏しい状態での尿所見異常出現は, 積極的な腎生検適応となることを示唆する貴重な症例と考えられた。

開示すべき利益相反状態はない。

### 文 献

- 1) 松尾清一, 今井圓裕, 斎藤喬雄ほか: ネフローゼ症候群診療指針. 日腎会誌 53: 78-122, 2011
- 2) D'Agati VD, Fogo AB, Bruijn JA et al: Pathological classification of focal segmental glomerulosclerosis: a working proposal. Am J Kidney Dis 43: 368-382, 2004
- 3) D'Agati VD: Podocyte injury in focal segmental glomerulosclerosis: Lessons from animal models (a play in five acts). Kidney Int 73: 399-406, 2008
- 4) Makino H, Hayashi Y, Yamasaki Y et al: Clinical significance of necrosis in lupus nephritis. Intern Med 33: 461-465, 1994
- 5) Abdulmassih Z, Makdassi R, Bove N et al: Epidemiology of primary glomerulonephritis in Picardie. Ann Med Interne 141: 129-133, 1990
- 6) Simon P, Ramee MP, Ang K et al: Epidemiology of glomerular diseases in a region in France. Changes as a function of periods and the age of patients. Presse Med 17: 2175-2178, 1988
- 7) Hertig A, Droz D, Lesavre P et al: SLE and idiopathic nephrotic syndrome: Coincidence or not? Am J Kidney Dis 40: 1179-1184, 2002
- 8) Descombes E, Droz DL, Drouet L et al: Renal vascular lesions in lupus nephritis. Medicine 76: 355-368, 1997
- 9) Huong DL, Papo T, Beauvils H et al: Renal involvement in systemic lupus erythematosus. A study of 180 patients from a single center. Medicine 78: 148-166, 1999
- 10) 馬場明子, 原誠一郎, 佐藤祐二ほか: シェーグレン症候群に合併した膜性腎症によるネフローゼ症候群の3例. 日腎会誌 47: 882-886, 2005
- 11) Ren H, Wang WM, Chen XN et al: Renal involvement and follow up 130 patients with primary Sjögren's syndrome. J Rheumatol 35: 278-284, 2008
- 12) Gutiérrez S, Petiti JP, De Paul AL et al: Lupus-related podocytopathy. Could it be a new entity within the spectrum of lupus nephritis? Nefrologia 32: 245-246, 2012
- 13) Shea-Simonds P, Cairns TD, Roufosse C et al: Lupus podocytopathy. Rheumatology (Oxford) 48: 1616-1618, 2009
- 14) 堺 秀人, 黒川 清, 斎藤喬雄ほか: 難治性ネフローゼ症候群 (成人例) の診療指針 平成13年までの調査研究より. 日腎会誌 44: 751-761, 2002
- 15) KDIGO Clinical Practice Guidelines for Glomerulonephritis. Kidney Int Suppl 2: 139-274, 2012