

臨床懇話会

## 第 352 回東京医科大学臨床懇話会

不明熱の精査中に診断され、経過中に視床下部性甲状腺機能低下症を伴った急速進行性糸球体腎炎

Rapid progressive glomerulonephritis complicated with hypothalamic hypothyroidism in clinical course

日 時：平成 17 年 6 月 29 日 (水) 17:00～18:00  
場 所：東京医科大学病院 6 階 臨床講堂  
当 番 教 室：東京医科大学病院腎臓科  
関 連 教 室：東京医科大学内科学第二講座  
東京医科大学外科学第三講座  
司 会 者：松本 博 (腎臓科講師)  
発 言 者：榎藤 麻子 (腎臓科)  
木島 勇人 (内科学第二講座)  
長岡 由女 (腎臓科)  
福田 元 (内科学第三講座)  
中尾 俊之 (腎臓科教授)

### はじめに

松本：第 352 回の東京医科大学臨床懇話会を始めさせていただきます。

今回の当番は腎臓科です。第二内科の木島先生と、第三内科の福田先生にご協力をお願いしました。

題名は「不明熱の精査中に診断され、経過中に視床下部性甲状腺機能低下症を伴った急速進行性糸球体腎炎」です。

最初に、腎臓科の榎藤先生に症例のプレゼンテーションをしていただきます。

榎藤：初めに、不明熱及び急速進行性糸球体腎炎の言葉の定義を説明します。

不明熱は、経過中 38.3°C 以上の発熱を数回認め、3 週間を超える発熱の継続期間及び 3 回の外来受診、または 3 日間の入院、あるいは 1 週間の外来での検査でも診断に至らないものと定義されています。

急速進行性糸球体腎炎は、血尿、蛋白尿、円柱尿などの腎炎性の尿所見を伴い、数週から数カ月の経過で急速に腎機能の悪化する臨床症候と定義されます。

### 症 例

症例は 71 歳男性です。1998 年、胃悪性リンパ腫にて胃全摘、脾臓胆嚢合併切除術を施行し、その際に心房細動、心臓弁膜症を指摘され、以後当院第 2 内科に入院していました。家族歴には、特記すべきことはありません。生活歴は、たばこを 1 日 20 本程度、55 年間吸っていました。飲酒歴はありません。

現病歴は、2004 年 9 月上旬より 37°C 台の発熱、全身倦怠感を認め、同年 9 月 ■■■、当院第二内科を受診しています。その際の採血で白血球が 10,500/ul、CRP が 1.3 mg/dl と高値のため、抗生物質を内服し経過観察していましたが、症状の改善はなく、9 月 ■■■の外来で採血したところ、白血球、CRP のさらなる上昇を認めため、精査加療目的で 2004 年 9 月 ■■■入院となりました。

入院時現症ですが、身長 159 cm、体重 53.1 kg、体温は 37.6°C と上昇しています。血圧は 108/50 mmHg と問題ありませんでした。脈拍は 64 回/分で不整でした。表在リンパ節の腫脹はありません。胸部聴診上左

第3肋間に全収縮期雑音を聴取しています。腹部所見は特に問題ありませんでした。両下腿に圧痕性の浮腫を認めました。皮疹や神経学的所見に異常はありませんでした。

検査所見は、白血球が15,000/ulと上昇しています。Hb 11.5 g/dl、Ht 33.1%と軽度貧血を認めます。また、血小板が45.6万/ulと上昇しています。AST (GOT) 51 U/lと軽度肝機能障害、総蛋白6.0 g/dl、アルブミン2.8 g/dlは軽度低下し、低蛋白血症を認めています。BUNが30.9 mg/dl、クレアチニンが1.26 mg/dlと腎機能障害を認めました。電解質に異常はありませんでした。CRPは7.2 mg/dlと高値です。IgG 1,706 mg/dl、IgA 406 mg/dlと軽度上昇しています。抗核抗体は40倍でした。FT<sub>3</sub>が1.98 pg/mlと低下しており、low T<sub>3</sub>を認めています。クレアチニークリアランスは14.5 ml/minと腎不全の値ですが、腹部超音波検査では両腎ともに萎縮は認められず、急性腎不全と診断しました。尿所見としましては、蛋白が30 mg/dl、尿潜血3+、沈査では赤血球>50/1 F、白血球>20-30/1 F、また顆粒円柱、白血球円柱、赤血球円柱と多彩な尿所見を認めています。

松本：原因の不明な発熱があつて、どうも腎疾患がありそうだという症例だと思います。最初入院を担当したのは第二内科ですので、入院経過の補足とどのような鑑別診断を考えていたのかということを発表していただきたいと思います。

### 鑑別診断

木島：この方は、98年以来、大動脈弁狭窄及び閉鎖不全、僧帽弁狭窄症及び閉鎖不全を認めていまして、その後外来通院という形で様子を見ていました。

入院する1週間ほど前から熱発と全身倦怠感を認め、抗生物質の内服で様子を見ましたが、症状が改善しないということで入院となっています。

入院時採血上、炎症反応が陽性で、心臓弁膜症がもとにあるので感染性心内膜炎をまず疑い、入院後すぐに抗生物質（ペントシリン・ロセフィン）の静脈内投与を開始しています。しかし、入院時それを強く疑わせる臨床および検査所見はありませんでした。

抗生剤投与後も微熱と炎症反応の高値が持続し、悪性リンパ腫の既往もあるということから、CT、ガリウムシンチ、胃内視鏡検査もあわせて行いましたが、悪性リンパ腫の再発や悪性腫瘍を疑う所見は認められませんでした。

入院時の心電図は心房細動です。その他の心電図所見には特記すべきことはありません。

入院時胸部レントゲンでは、心胸比は56%と拡大し、やや第3弓と第4弓の突出を認めましたが、その他の所見に異常は認められません。

心臓超音波検査では、壁運動は正常範囲内でした。大動脈弁には、弁尖に疣贅の形成ですとか弁周囲膿瘍、その他腱索の断裂等を認める所見はありませんでした。カラードップラーでは、大動脈の逆流が認められていますが、乳頭筋を超えて心尖部に向かう重度の逆流を認めています。僧帽弁にも疣贅の形成とか腱索の断裂及び弁周囲膿瘍などは認めませんでした。僧帽弁にも中程度の逆流が認められています。

血液培養検査は、入院後トータルで8回行っていて、いずれも陰性です。尿培養検査も陰性、便培養はノーマルフローラと思われる所見のみです。ツベルクリン反応も行いましたが、陰性でした。

その後の入院後経過ですが、クレアチニークリアランス14.5 ml/minと腎機能障害の進行を認めました。腎臓科に併診後、ANCAが陽性と判明し、ANCA関連血管炎を疑い、腎臓科への転科となりました。

松本：どうもありがとうございました。

熱がはじめてから、診断が確定できない期間は1カ月は超えていましたね。

木島：1カ月ぐらいですね。

松本：1カ月は熱の原因が分からなかったということ。尿検査所見の異常と進行性の腎機能低下が判明したということでしょうか。

木島：はい。

松本：ありがとうございました。次は、その後の腎臓科での経過を権藤先生に続けて発表してもらいます。

権藤：転科後の経過ですが、外来受診時に0.8 mg/dlであったクレアチニンが、約1カ月の間に2.51 mg/dlまで上昇を認めました。蛋白尿、顕微鏡的血尿、また、赤血球円柱、白血球円柱、顆粒円柱といった多彩な円柱を認めています。体温は、37°Cを超える発熱が継続し、38°Cを超える発熱も数回確認されています。

Gaシンチでは、両側の腎臓に集積を認め、尿細管間質病変が強く疑われました。

また、MPO-ANCAが920 EUと高値であり、ANCA関連腎炎を疑い、腎生検を施行しました。

腎生検（図1）では、フィリプノイド壊死を認め、壊死性糸球体腎炎の像を呈しています。尿細管の萎縮

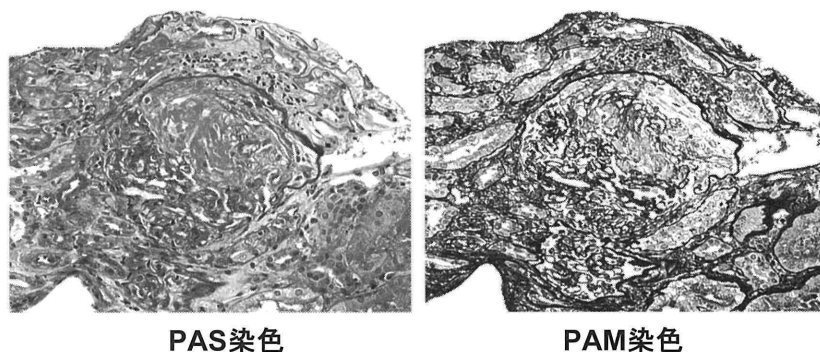


図1 腎生検所見

と、尿細管間質には軽度の炎症細胞浸潤を認めます。PAM染色で半月体の形成を認めることができます。

以上の腎生検所見より、半月体形成を伴う壊死性糸球体腎炎と診断し、治療を行いました。

松本：腎臓病は、一つの腎疾患にいくつもの診断名がつくから分かりにくいようです。本症例では、症候診断名は、急速進行性糸球体腎炎 (RPGN) で、病理診断名は、半月体形成を伴った壊死性糸球体腎炎で、機能的診断名は腎不全になります。また、この場合、原因疾患として ANCA 関連血管炎があります。長岡先生にはそのあたりをわかりやすく解説していただこうと思います。

急速進行性糸球体腎炎について

長岡：まず急速進行性糸球体腎炎の症状 (表1) です。これは2002年、厚生労働省の急速進行性糸球体腎炎の診療指針作成合同委員会での統計です。全身倦怠感が44%、発熱が43%に認められます。そのほかに食欲不振、上気道炎症状、関節痛、筋肉痛などの、腎臓とあまり関係なさそうな症状がよく見られます。腎臓の症状、尿所見では、浮腫が36%、蛋白尿、血尿が23%、そのほか肉眼的血尿や乏尿、無尿などの場合もあります。腎外症状では、胸部レントゲンの異常が23%、間質性肺炎15%、肺胞出血11%と肺の症状が比較的多く見られ、ほかに紫斑、消化管出血、末梢神経障害などが見られております。

本症例は、全身倦怠感、発熱、浮腫、蛋白尿、血尿が診断時に出現していました。

急速進行性糸球体腎炎の分類ですが、蛍光抗体法所見によって3つのタイプに分類されます。まず線状染色型。日本では6%ぐらいですが、これは抗基底膜抗体によるもので、IgGが糸球体基底膜に線状に沈着します。臨床所見として肺胞出血を認める場合、Goodpas-

表1 急速進行性糸球体腎炎の症状

| 症状          | 腎症状・尿所見     | 腎外症状       |
|-------------|-------------|------------|
| 全身倦怠感 44%   | 浮腫 36%      | 胸部X線異常 23% |
| 発熱 43%      | 蛋白尿・血尿 23%  | 間質性肺炎 15%  |
| 食欲不振 32%    | 肉眼的血尿 12%   | 肺胞出血 11%   |
| 上気道炎症状 26%  | 乏尿・無尿 9%    | 紫斑 9%      |
| 関節痛・筋肉痛 17% | ネフローゼ症候群 8% | 消化管出血 8%   |
| 悪心・嘔吐 15%   | 急性腎炎症候群 6%  | 末梢神経障害 7%  |
| 体重減少 12%    | 尿毒症 4%      | 中枢神経障害 6%  |

ture 症候群と呼ばれています。

次に、顆粒状染色型が14%であり、これは免疫複合体によるもので、IgGと補体が顆粒状にメサンギウム領域と基底膜に沈着します。ループス腎炎などがこの代表です。

3番目が、日本で一番多い pauci-immune 型、64%です。IgG、補体の沈着は認めません。近年、この型の多くに ANCA (抗好中球細胞質抗体) が関与していることが分かりました。

ANCA 関連腎炎について

ANCA (抗好中球細胞質抗体) は、82年に Daiviesらが腎炎と多発関節痛を有する患者さんから蛍光抗体間接法により見出したヒト好中球細胞質に特異的な IgG 型の自己抗体です (図2)。代表的なものに2つあります。C-ANCA というのは細胞質型で、細胞の中の核を除く細胞質の部分に染色されるもので、ウェゲナー肉芽腫症に高率に出現します。対応抗原は proteinase-3 (PR3) という蛋白です。

P-ANCA (核周囲型) は、核の周りに染色されます。顕微鏡的多発血管炎に高率に認められ、対応抗原は myeloperoxidase (MPO) になります。今回は、こちらのタイプです。

1982年にDaviesらが腎炎と多発関節痛を有する症例から蛍光抗体間接法により見出したヒト好中球細胞質に特異的なIgG型自己抗体である。

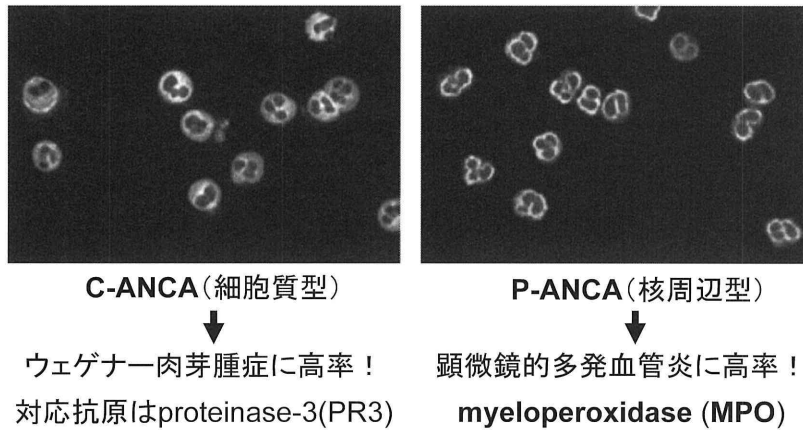


図2 ANCA

表2 ANCA 関連腎炎の検査所見

|                  | 平均        | 本症例  |
|------------------|-----------|------|
| 性別(男・女)          | 1:1.2     | 男    |
| 年齢               | 61.3±15.7 | 71   |
| 尿蛋白量             | 1.9±1.9   | 0.75 |
| 尿潜血(1+)          | 98.5%     | 3+   |
| 血清Cr             | 4.6±3.2   | 2.62 |
| 血清Cr上昇率, mg/dl/週 | 0.52±0.86 | 0.61 |
| 血色素量             | 8.6±2.7   | 11.5 |
| 血清CRP            | 5.2±5.6   | 10.4 |
| MPO(P)-ANCA陽性率   | 87.3%     | 陽性   |
| PR3(C)-ANCA陽性率   | 10.4%     | 陰性   |

表3 急速進行性糸球体腎炎の治療

| 病型   | 病変                                  | 治療薬                              |
|------|-------------------------------------|----------------------------------|
| 重症型  | 全身型(3臓器以上),<br>肺腎型(肺出血を除く),<br>RPGN | ステロイドパルス療法+プレドニゾロン0.6-0.8mg/kg/日 |
| 最重症型 | 肺出血, 脳出血<br>腸管穿孔など                  | 免疫抑制薬, 血漿交換を考慮                   |
| 軽症型  | 腎・肺限局型(RPGN・<br>肺出血を除く)             | プレドニゾロン0.6-0.8mg/kg/日            |

わが国における ANCA 関連腎炎の検査所見 (表 2) のまとめです。男女比はほぼ一緒、年齢は高齢者に多いという特徴があります。尿蛋白は 1.9±1.9 g/日で、少ない方から多い方までさまざまですが、尿潜血(1+) 以上は、98.5% と血尿はほぼ必発です。血清クレアチニンは、4.6±3.2 mg/dl と、腎機能障害が進んでからの治療開始されることが多くなります。ヘモグロビンが 8.6 g/dl と貧血があり、炎症反応の上昇もみられます。MPO-ANCA の陽性率が 87.3%、PR3-ANCA の陽性率が 10.4% です。

今回の症例は、71 歳で、潜血が 3+、クレアチニンが 2.62 mg/dl、MPO-ANCA が陽性でした。

ANCA 関連腎炎の分類です。

PR3-ANCA 関連腎炎と MPO-ANCA 関連腎炎があり、PR3-ANCA 関連腎炎は特発性とウエゲナー肉芽腫などの全身性という特徴があります。今回の症例は MPO-ANCA 関連腎炎ですが、腎臓以外の症状が認

められませんので、特発性腎臓限局型になります。腎臓以外の症状も出てくると、顕微鏡的多発血管炎、Churg-Strauss 症候群、薬剤誘発性などがあります。

腎組織では、糸球体の外側に三日月型、半月状に細胞の増生があります。半月体形成性腎炎の所見がみられます。また糸球体の一部にフィブリノイド壊死があり、診断としては壊死性糸球体腎炎の所見が認められることがあります。

障害される血管の分類では、この症例は腎臓以外の所見は全然なかったもので、糸球体毛細血管だけがやられているという状態になります。

病態生理です。好中球の細胞の中に ANCA の抗原、PR3 や MPO がありますが、何らかの刺激が好中球に働くと対応抗原が細胞の表面に発現され、ANCA と結合することにより、この細胞を活性化します。それにより cytokine の放出などが起こり、毛細血管の壁を破壊して単核球、好中球が滲出し血管炎となり、糸球体が障害されていくことになります。

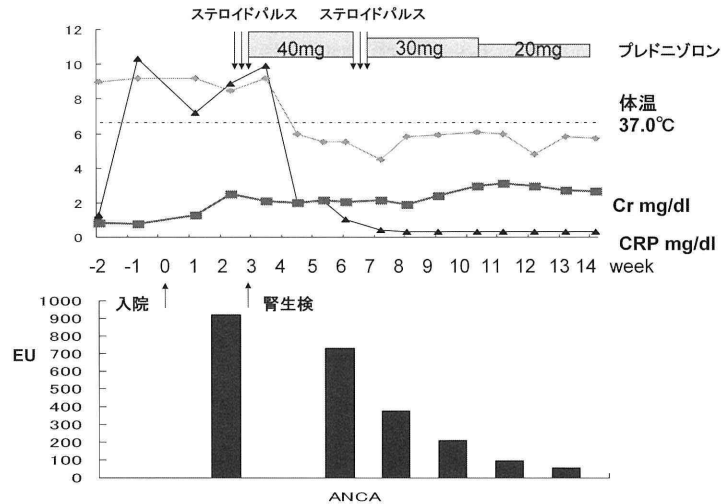


図3 入院後経過

最後に治療です (表 3)。病型の分類で、全身の臓器で3臓器以上の障害 (例えば消化管と皮膚と肺など)、または肺と腎臓が障害される場合 (肺出血を除く)、それから急速進行性糸球体腎炎 (RPGN)、このような病態を示すものは重症型といいます。治療としては、ステロイドパルス療法と経口プレドニゾロンで治療をします。

最重症型は、肺出血や脳出血、腸管穿孔などのあるもので、これはステロイドパルス療法と経口プレドニゾロンに免疫抑制剤、血漿交換を追加することを考慮します。

軽症型は、腎臓や肺など限局型で、RPGN や肺出血を伴っていないものです。これは経口プレドニゾロンで治療するのが一般です。

松本：ありがとうございました。

この病気は、結局 ANCA という IgG 抗体があるわけですが、その抗体が腎臓に発見されないわけです。ANCA という抗体で起こる病気なのに、他の腎炎と違って腎臓組織は蛍光抗体法で光らない、つまり pauci-immune というのが極めて特徴的です。では ANCA は何をやっているのかということになると、白血球を活性化することにより病態に関わっていますが、抗体として腎臓の局所には関与しないわけです。そこがとても変わっている病気だと思います。

長岡先生に治療のことまで話してもらいましたが、当科ではどのように治療したのかを権藤先生にお話ししていただきます。

権藤：この症例に対する治療 (図 3) ですが、10月よりメチルプレドニゾロン 1g を連日 3日間投

与するステロイドパルス療法を施行しました。その後プレドニゾロン 40 mg の内服に切り換え、発熱は改善、また、CRP も治療後順調に低下したのですが、920 EU あった ANCA は 740 EU までしか低下を認めませんでした。そのため、もう一度 11月よりステロイドパルス療法を施行し、その後はプレドニゾロン 30 mg 内服に切り換えました。その後 ANCA は順調に低下し、920 EU が 55 EU まで低下しました。また、発熱もなく、CRP も陰性化し、腎機能障害の進行は止まりました。

このように、ステロイドパルス療法、またプレドニゾロンの内服で ANCA は低下し、発熱や CRP も改善して、治療は奏功したように思いましたが、全身倦怠感や食欲不振といった症状がほとんど改善されなかったために甲状腺機能低下症を疑い、再度精査をしました。

### 甲状腺機能低下症の鑑別診断

甲状腺機能の推移です。入院時の採血で FT<sub>3</sub> が 1.98 pg/ml と低下していましたが、2カ月後にはさらに低下し、FT<sub>3</sub> < 0.36 pg/ml と基準値を下回るような所見でした。また、FT<sub>4</sub> も 0.38 ng/ml かなり低下を認めていました。それにもかかわらず TSH は 1.17 uU/ml と上昇を認めませんでしたので、中枢性の甲状腺機能低下症を疑い、第三内科の先生にコンサルトをしました。

松本：腎炎の治療により検査値は改善したのに、「先生、なかなか元気になりません」と権藤先生がおっしゃっていたのを印象的に覚えています。

甲状腺疾患が見つかったということで、そのことについて第三内科の福田先生にお話ししていただきます。

**福田：**一般の外来では、甲状腺疾患の頻度は比較的多く、初発症状は様々です。徐脈や心不全で循環器科を、食欲低下や便秘で消化器科を、筋力低下で神経内科や整形外科を、脱毛で皮膚科を、うつ状態で精神神経科を受診する場合があります。

今回は鑑別診断のため TRH 試験を行いました。TRH 試験は、TRH を経静脈的に投与して、正常反応では、TRH を投与してしてから TSH が 15～30 分すると増加し、60 分ぐらいからだんだん低下します。原発性甲状腺機能低下症では、TRH を投与すると、TSH だけは出るのでありますが、やはり 60 分ぐらいすると下がってくる。下垂体がやられている方の場合には、視床下部のほうから来る TRH で刺激しても、下垂体が TSH を出してくれませんので低反応なわけです。

本症例では、視床下部から TRH が出なくて、TSH が下垂体から出ない。TRH を投与してあげても低反応である。しかし、60 分後以降に少し遅れて上昇している。このことだけが視床下部性の可能性を示唆するポイントです。また、脳腫瘍があるかないか、あるいは下垂体自体が橋本病のようになっていないか、そういったことは画像検査で否定してありますが、視床下部性か否かというのは、TRH 試験と画像診断で、消去法で診断されます。

本症例のごとく、TSH が正常で甲状腺機能に異常があるものは稀にあります。視床下部性あるいは下垂体性の甲状腺機能低下症とか、甲状腺ホルモンの不応症、あるいは TSH をどこかで産生している腫瘍がある。また、破壊性の甲状腺中毒症があると、TSH が正常であっても甲状腺のホルモンは異常が起きる場合があります。

中枢性の甲状腺機能低下症は、下垂体とか視床下部の腫瘍、あるいは炎症によって生じることが多く、人口 10 万人当たり 6 人ぐらいに認められ、そのうち本症例のように TSH が正常なものは 10 万人に 4 人程度で極めて稀な病態と考えられます。普通の甲状腺機能低下症は TSH が増えてしまっていることが多いです。つまり、橋本病などの甲状腺自体が弱っている場合には、甲状腺が働かないので、下垂体のほうがもっと出せとって TSH を出しているわけですが、中枢性の場合には、下垂体がやられている場合でも、TSH が低下しない場合もあります。実際にどうやって

診断するかというと、TRH 試験をして、反応が悪くて、60 分とか 90 分とか、遅れて TSH が上がった時に視床下部性が示唆されるのですが、実際のところ下垂体性なのか視床下部性なのか、厳密に区別するような検査方法は、現時点ではありません。

**松本：**われわれのように内分泌疾患に学識が浅い場合は、 $T_3$  とか  $T_4$  が低いと TSH は高いものだと頭の中にインプットされているわけで、こういう症例のように全部低いと、なぜかなと思ったりするわけです。

病気というのは一元的に考えたほうが説明がつきやすいわけです。違う病気が 2 つも 3 つも重なるというのはあまりないことなので、ANCA と中枢性の甲状腺機能低下症が何か関連があるかどうかということについて、福田先生に伺ってみたいと思います。

**福田：**すごく難しい質問ですが、MPO-ANCA というのと、甲状腺機能低下症では TPO (thyroid peroxidase) 抗体というのが教科書に出ているかもしれませんが、TPO 抗体が陽性ということは橋本病になってしまうのですが、TPO 抗体も陽性で MPO-ANCA の抗体も陽性だったりすると、もしかするとクロスリアクティビティが実際にあって、甲状腺のほうの自己抗体もあって、橋本病を起こしていれば、両方一元的に説明できると思います。ただ、本症例では TPO 抗体は上がっていませんので、本当に非常に稀なことですが、偶然合併した可能性が高いのではないかと思います。

**松本：**どうもありがとうございました。この症例は、結局、最後はどうなってしまったのでしょうか。

**権藤：**甲状腺ホルモンを始めて 2 週間後に、この方はもともと東京都在住の方ではありませんでしたので、近医での加療を望まれて転院になってしまいました。私が診察している間は、食欲不振や全身倦怠感という自覚症状の改善は認められませんでした。

**松本：**中尾先生にこの症例のまとめをお話ししていただきたいと思います。

### 本症例の総括

**中尾：**この例は、71 歳の男性に起きた発熱という症状と全身倦怠感に対する診断と治療へのアプローチだったと思います。

まず発熱のほうですが、発熱の原因として一番多いのは感染症で、2 番目が悪性腫瘍、3 番目として今日出た血管炎、あるいは膠原病ということになります。

この症例は、弁膜症があったわけですから、最初は



感染性の心内膜炎を疑ってアプローチがとられたということは、正しい筋書きだったと思いますし、悪性腫瘍に対しても画像診断が的確になされたと思います。その後、腎臓の症状がかなり顕著になってきたので、その時点で確定診断に至ったという経過になります。

一方、だるさということに関しても、とかくこういう病気があると、だるいのは仕方がないということになってしまいがちですが、そうではなくて、担当医のセンスが生きて甲状腺機能低下症という病気を診断

できて、治療できたということ。この2つの病気の診断と治療のプロセスが的確に行われたということは、一般臨床広く学ぶべきことが多かった例ではないかと思えます。

**松本:** ありがとうございます。

これで第352回の臨床懇話会を終わらせていただきます。ご協力いただいた先生方、ありがとうございました。学生さんもありがとうございました。

(大屋敷一馬 編集委員査読)