

腎生検を行った蛋白漏出性腎疾患の 犬2例，猫1例における比較検討

Canine and Feline Protein-Losing Nephropathy: Three Case Studies

小田切 時彦¹，三品 美夏¹，菅原 豪²，代田 欣二^{2,3}，渡辺 俊文^{1*}

¹麻布大学附属動物病院

神奈川県相模原市中央区淵野辺 1-17-71

²麻布大学附属生物科学総合研究所

神奈川県相模原市中央区淵野辺 1-17-71

³麻布大学獣医学部

神奈川県相模原市中央区淵野辺 1-17-71

Tokihiko OTAGIRI¹, Mika MISHINA¹, Go SUGAHARA², Kinji SHIROTA², and Toshifumi WATANABE¹

¹Department of Nephro-Urology, Azabu University Veterinary Teaching Hospital, 1-17-71 Fuchinobe, Chuo-ku, Sagami-hara, Kanagawa 252-5201, Japan, ²Azabu University Veterinary Teaching Hospital, 1-17-71 Fuchinobe, Chuo-ku, Sagami-hara, Kanagawa 252-5201, Japan

Abstract: A cat and two dogs with severe proteinuria underwent renal biopsy for pathological diagnosis, and their clinical outcome and prognosis were compared. Their pathological findings were all different: no abnormality (suspected of minimal change glomerular disease); membranoproliferative glomerulonephritis (MPGN) and suspected focal segmental glomerulosclerosis. The dog with MPGN died in an acute course. They were treated with angiotensin-converting enzyme inhibitor and cyclosporine. The urine protein-to-creatinine ratio and response to treatment were not consistent in these cases. These results suggest that protein-losing nephropathy may present various pathological forms in small animals and thus renal biopsy is essential for understanding the pathological process of the disease. Further research is needed to determine the best drug of choice based on the clinical symptoms and biopsy results.

Key words: protein-losing nephropathy, proteinuria, renal biopsy

要約: 高度蛋白尿を呈す犬2例，猫1例について腎生検を行い，病理学的変化，治療経過および予後を比較した。

病理学的変化は，病変なし（糸球体微小変化型病変の疑い），膜性増殖性糸球体腎炎（MPGN），巣状分節性硬化（FSGS）の疑いであった。MPGNの症例は急性経過をとり死亡し，他の2例は長期生存した。

生存した2症例にはACEI（アンギオテンシン変換酵素阻害剤）およびシクロスポリンによる治療を行った。UPCの推移や治療反応は一様ではなかった。

獣医療域において蛋白漏出性腎疾患には多様な病態が含まれていることが示唆され，糸球体障害の種類や障害の程度の把握などに腎生検が有益であった。

一方で臨床症状と生検結果に沿った適切な薬剤の選択には更なる検討が必要であり，今後は症例数を重ねて更なる検討が必要であると考えられた。

キーワード：蛋白尿 蛋白漏出性腎疾患 腎生検

* 連絡責任者：渡辺俊文

麻布大学附属動物病院 腎泌尿器科

〒252-5201 神奈川県相模原市中央区淵野辺 1-17-71

e-mail: watanabe@azabu-u.ac.jp

緒言

蛋白尿は糸球体前性、糸球体性、糸球体後性の原因により発現する¹⁾。このうち糸球体性蛋白尿は糸球体の障害が原因で生じ、糸球体腎炎やアミロイドーシスが主要な原因であるとされている²⁾。糸球体腎炎は特発性または続発性に分類され、さまざまな感染性、炎症性疾患と関連するが、多くの症例で抗原や基礎疾患が同定されることは稀である³⁾。重度の蛋白喪失を示す症例は腎不全への移行のリスクがあり、高窒素血症、浮腫と低蛋白血症、血栓塞栓症、全身性高血圧など重篤な合併症を呈することがあるため²⁾、早期の診断と治療が重要な疾患である。

人医療において腎疾患は、臨床診断、腎生検による

病理診断、機能的診断（腎臓の機能状態）に基づき説明され、治療方針の決定や予後予測がなされている^{4,5)}。

一方で、獣医療域では犬や猫の腎機能障害は、すでに進行した状態で発見される事が多いため、小動物臨床の現場では積極的には行われていない。

また、治療薬剤に対する反応性についても不明な点が多い。

今回我々は高度蛋白尿を示す症例のうち、腎生検の実施と予後の観察が可能であった3症例について、病理学的変化、治療経過及び予後を比較検討したので報告する。

対象および方法

高度蛋白尿を主訴に麻布大学附属動物病院（以下本学）に紹介され、腎生検の実施および予後の観察が可能であった猫1例、犬2例について検討した。以下症例の概要および主訴を記載する。症例1はメインクーン、2歳5ヶ月齢、去勢雄、Body Condition Score (BCS) 4、体重8.6 kgであるFIV（陰性）、Felv（陰性）。健康診断にて高度蛋白尿（UPC7.6）を指摘され本学へ紹介された、症例2はジャックラッセルテリア、4歳齢、雌、BCS3、体重6.3 kg。約9日前より元気食欲の低下と嗜眠傾向を示し、精査のため本学へ紹介された、初診時のUPCは9.8であり、すでに低蛋白血症および腹水貯留を認めネフローゼ症候群を呈してい

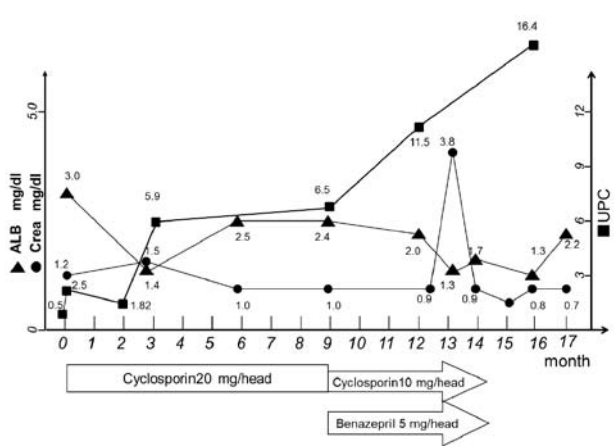


図1 症例1（メインクーン）の経過を示す。血清クレアチニン値は安定的であるが、UPCの経時的上昇が認められる、治療薬による尿蛋白抑制効果は認められない。

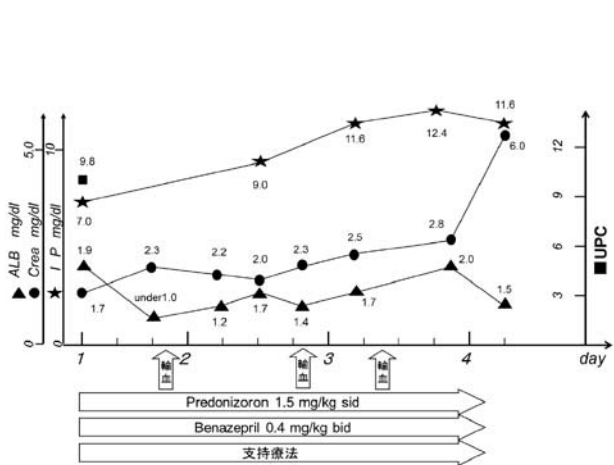


図2 症例2（ジャックラッセルテリア）の経過を示す。輸血を含む積極的な治療に反応せず、第4病日に死亡した。

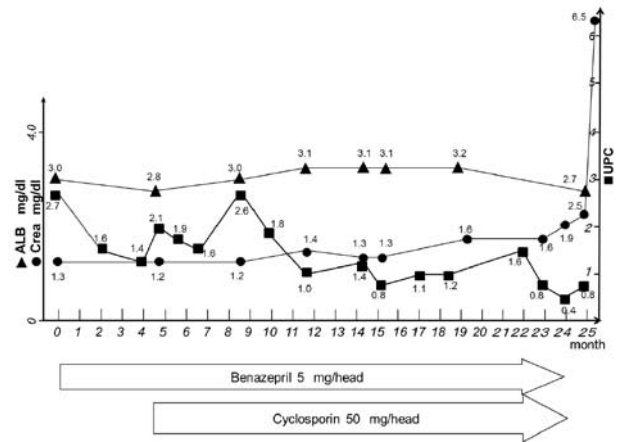


図3 症例3（ウェルシュコーギー）の経過を示す。UPCと血清クレアチニン値は24ヵ月間に渡り安定であったが、25ヵ月目に腎障害の急性増悪により死亡した。

た。また出血傾向、全身性高血圧（収縮期 231 mmHg）が認められた。

本例は死亡直後に腎組織採取を実施した。症例3はウェルシュコーギー、9歳11ヶ月齢、去勢雄、BCS3、体重12.3 kg。約1年前から持続する高度蛋白尿（UPC3.6）の精査のため本学へ紹介された。全例について身体一般検査、血液検査、穿刺採尿による尿検査、超音波検査、単純レントゲン検査を行い、糸球体前性および糸球体後性蛋白尿と腫瘍性疾患の可能性を除外した。

腎生検は16ゲージ（G）のクイックコア生検針（Cook Japan（株）、東京）を使用し、開腹下、腹腔鏡下、経皮的超音波ガイド下の何れかの方法により、腎皮質より採取した。組織は10%中性ホルマリンにて固定し、定法に従いパラフィン包埋後、3 μ mに薄切片し、ヘマトキシリン・エオジン（HE）染色、過ヨウ素酸シッフ（PAS）反応を施した。

また、蛍光抗体法による免疫複合体の検索（犬IgG、IgM、IgA、及び補体C3または猫IgG、補体C3）を行い、症例2では組織の一部を2.5%グルタルアルデヒドにて固定し、透過型電子顕微鏡による超微形態学的検索を行った。

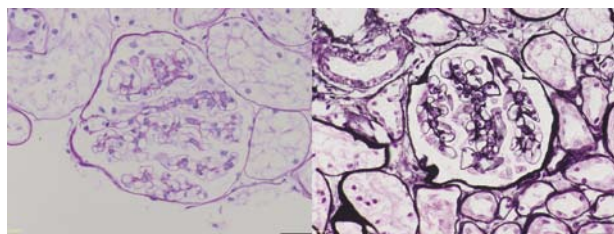


図4 症例1（メインクーン）の糸球体領域を示す。糸球体基底膜の肥厚や細胞増殖は認められない。（左：PAS染色 Bar=30 μ m、右：PAM染色 Bar=30 μ m）

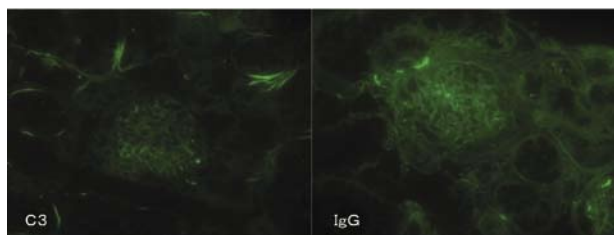


図5 症例1（メインクーン）の糸球体における免疫複合体の検索。免疫複合体の有意な沈着は認められない。（蛍光抗体法 左図：補体C3、右図：IgG）

治療はアンギオテンシン変換酵素阻害剤（ACEI）であるベナゼプリル（フォルテコール、ノバルティスファーマ（株）、東京）と免疫抑制剤としてプレドニゾロンもしくはシクロスポリン（ネオーラル、ノバルティスファーマ（株）、東京）を使用し、尿蛋白クレアチニン比（UPC）と血液性状および予後を追跡した。

結果

症例1の病理組織学的検査結果では、糸球体には細胞増殖や、基底膜の肥厚などの病変は認められず（図4）、また糸球体領域への免疫複合体の沈着も認められなかった（図5）。

また、尿細管および間質領域にも病変は認められず（図6）、光学顕微鏡下における異常所見は発見されなかった。

しかしながら高度蛋白尿は持続しており何らかの腎障害が持続していることは臨床検査上明らかであった。そこで光学顕微鏡レベルでは異常の発見が困難な微小変化型病変の可能性を考慮し、シクロスポリン（2.5 mg/kg）を用いて経過を観察した。血液性状およびUPCの推移を図1に記す。UPCは緩やかに上昇し、初診より12ヶ月後には11.5に達したが、一般状態は良好に維持されていた。初診より9ヶ月後に歯肉過形成が認められたため、シクロスポリンは減量しベナゼプリルを併用した。

初診より14ヶ月後に糖尿病を発症し、食欲不振や皮下膿瘍などを併発し全身状態が悪化したため、シク

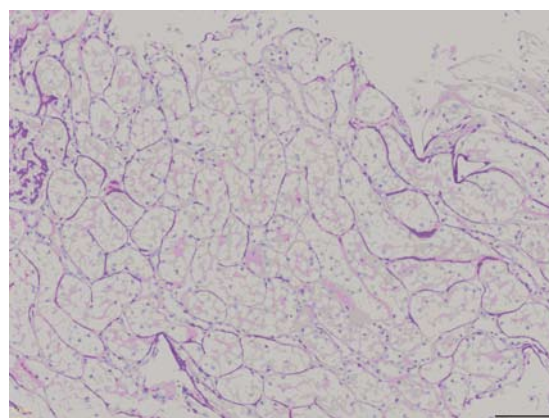


図6 症例1（メインクーン）の尿細管間質領域を示す。尿細管および間質に病変は認められない（PAS染色 Bar=100 μ m）。

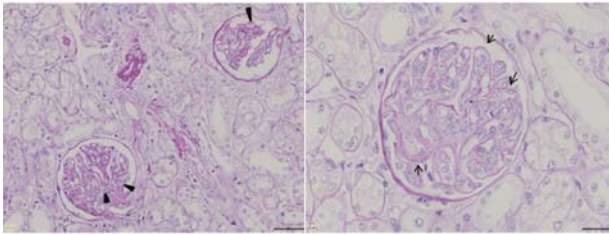


図7 症例2 (ジャックラッセルテリア) の糸球体を示す。メサンギウム細胞の増殖 (矢頭) と糸球体係蹄壁の2重化 (矢印) が認められる (共にPAS染色 左図: Bar=50 μ m, 右図: Bar=20 μ m)。

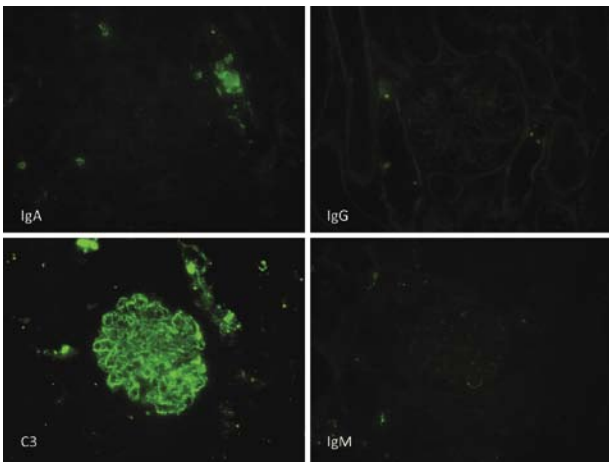


図8 症例2 (ジャックラッセルテリア) の糸球体における免疫複合体の検索。補体C3の糸球体係蹄壁への有意な沈着を認める (蛍光抗体法 左上: IgA 左下: C3 右上: IgG 右下: IgM)。

ロスボリンは中止した。初診より17ヶ月後に肝不全および腎不全のため死亡した。治療期間中UPCの減少は認められなかった。

症例2は重篤な臨床症状を呈していることから、組織採取に優先してプレドニゾロンによる免疫抑制療法を行った。

治療経過を図2に記す。輸血を含む積極的な対症療法を行ったが治療反応は乏しく、網膜剥離など高血圧症の合併症も認められた。第4病日に無尿となり腎不全のため死亡した。死亡直後に腎組織採取を行った。

光学顕微鏡下において糸球体のメサンギウム細胞が増殖しており、また糸球体係蹄壁の二重化が認められた (図7)。免疫複合体の検索では、糸球体へ補体C3の沈着が有意に認められた (図8)。

また、電子顕微鏡による超微形態学的観察では、メサンギウム細胞の内皮下への陥入による基底膜の二重

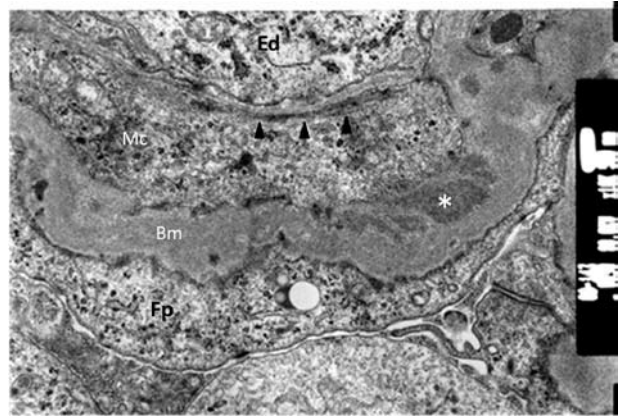


図9 症例2 (ジャックラッセルテリア) における糸球体係蹄壁の超微形態学的観察像を示す。基底膜 (Bm) の肥厚と Dense Deposit (高電子密度沈着物=免疫複合体) の沈着が認められる (*). また、メサンギウム細胞 (Mc) の内皮 (Ed) 下への陥入による基底膜の2重化が認められる (矢頭)。

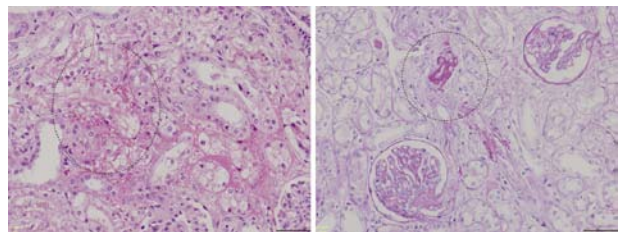


図10 症例2 (ジャックラッセルテリア) の尿細管間質領域を示す。左図: 間質への限局的な出血 (HE染色 Bar = 50 μ m). 右図: 細動脈のフィブリノイド壊死 (Pas染色 Bar = 50 μ m)

化、基底膜への高電子密度沈着物が認められた (図9)。尿細管間質領域では限局的な出血や細動脈のフィブリノイド壊死などの傷害が確認された (図10)。以上の所見より、膜性増殖性糸球体腎炎 (MPGN) と診断した。本例にその他の基礎疾患は認められず、MPNGの基礎疾患は不明であった。

症例3の糸球体においては糸球体構成細胞の増殖は無いものの、係蹄とボウマン囊の一部に癒着が認められた。さらに病変の進んだ糸球体では全節性の硬化性像が観察された (図11)。免疫複合体の沈着は認められなかった (図12)。また、尿細管間質においては炎症細胞がわずかに浸潤するのみであった (図11)。以上の結果から巣状分節性糸球体硬化症 (FSGS) の可能性が疑われた。

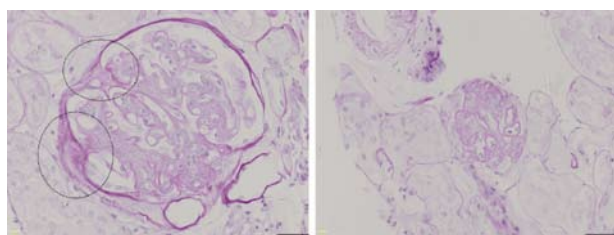


図 11 症例 3 (ウェルシュコーギー) の糸球体を示す。
左図：糸球体とボウマン嚢の癒着を認める。
右図：糸球体の全節性硬化像。(共に Pas 染色 Bar=30 μm)

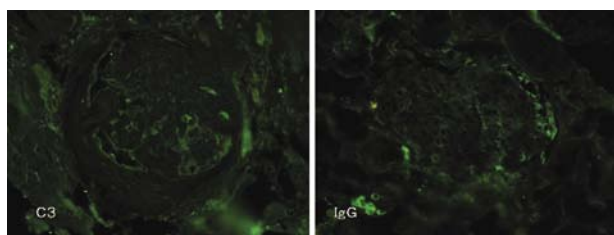


図 12 症例 3 (ウェルシュコーギー) の糸球体における免疫複合体の検索。免疫複合体の沈着は認められない(蛍光抗体法 左：C3 右：IgG)。

治療はベナセプリル (0.4 mg/kg) を使用したが、効果に乏しいと判断し、シクロスポリン (5 mg/kg) が追加された。治療経過は図 3 に記す。UPC は 24 ヶ月に渡り安定的に推移していたが、初診時より 25 ヶ月後、腎不全の急性増悪を認め、乏尿に陥り死亡した。

考察

症例 1 は光学顕微鏡検査では形態変化や免疫複合体の存在などの、明確な異常所見が認められなかった。

しかしながら、臨床徴候は顕著な蛋白尿を呈しており、その他の臨床病理学的検査に異常を認めなかったことから、糸球体の微小変化型病変 (MCD: Minimal change Disease) の可能性が考えられた。MCD は人、特に幼児のネフローゼ症候群では一般的な病態である⁶⁾。犬および猫では類似の症例数が少なく詳細な検討はなされていないが^{7,8)}、猫での 1 例報告では本例と同様に尿蛋白漏出が持続性かつ難治性であった⁸⁾。

人の MCD は治療に対する反応が良好である疾患である事に対して、猫では治療難治性の疾患である可能性が示唆された。症例 2 は甚急性の経過をとり短期間に死した。犬の膜性増殖性糸球体腎炎がその他の糸球体疾患と比較して予後が短いとする特定の報告は無

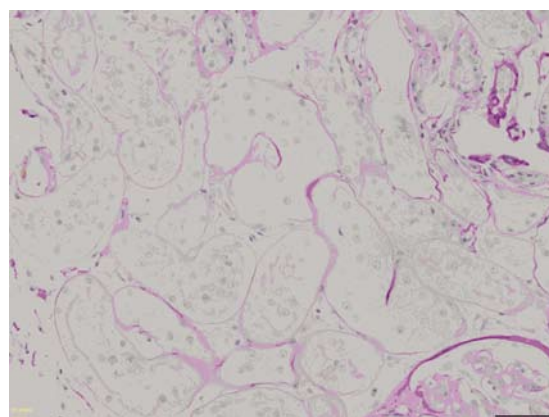


図 13 症例 3 (ウェルシュコーギー) の尿細管間質領域を示す。病変は認められない (PAS 染色 Bar=50 μm)。

く、本例にはその他の基礎疾患も認められなかったため、急死の原因は不明であった。人の MPGN では予後不良因子として高窒素血症、重度な蛋白尿、全身性高血圧症、著しい尿細管間質病変の存在が挙げられおり³⁾、またネフローゼ症候群を呈する糸球体疾患の犬は非ネフローゼ群に比較して生存期間が短いとする報告がある⁹⁾。

本例にはこれらがすべて該当していたため、今後の予後予測の指標になる可能性が考えられた。症例 3 は巢状分節性糸球体硬化症 (FSGS) が疑われた。

FSGS もまた人では一般的な病態であるが、犬では詳細な病態が分かっていない。犬の FSGS が糸球体疾患に占める割合は不明だが、FSGS は MPGN と誤って分類されることがあり、実際は犬の糸球体の 10% を占めるとする報告がある¹⁰⁾。ボウマン嚢と糸球体係蹄との癒着が認められることから、先行する何らかの糸球体障害が存在するものと推察されるが、免疫複合体の沈着も無く、本例では原疾患は明らかにできなかった。UPC は緩徐に減少したが免疫抑制療法の効果は不明であった。

本検討では様々な種類の糸球体疾患が検出されたが、3 症例中 2 症例は非典型的な糸球体疾患であり、確定診断を得られなかった。このことは蛋白漏出性腎疾患における病型や病態発症の機序が一様ではないことを示唆しており、今後は電子顕微鏡の使用を含めたより詳細な糸球体の観察が必要であると考えられた。腎生検は糸球体障害の種類や障害の程度が可能であり、腎障害の病態解明に寄与するものであると考えられた。

一方で非免疫介在性の糸球体腎炎が検出された場合の免疫抑制療法については今後も検討していく必要がある。人医療においてはMCDやFSGSに対して免疫抑制剤が用いられているため症例1, 症例3に対してもシクロスポリンを用いたがUPCの顕著な低下は得られなかった。

人およびマウスではプレドニゾロンやシクロスポリンの有効性がよく知られているが、犬においては効果に否定的な文献^{11,12)}もあり議論されている。

予後予測や治療薬の選択において腎生検がどの程度有益であるのかは今後の課題となるが今後は症例数を増やし更なる検討を行っていく必要があると考えられた。

引用文献

- 1) Gary, A.T., Cohn, L.A., Kerl, M.E., Jensen, W.A.: The effects of exercise on microalbuminuria in dogs. *J Vet Med* **17**, 435-436 (2003).
- 2) Cook, A.K., Cowgill, L.D.: Clinical and pathological features of protein-losing glomerular disease in the dog: A review of 137 cases (1985-1992). *JAAHA* **32**, 313-322 (1996).
- 3) Vaden, S.L.: Glomerular disease, Textbook of veterinary Internal Medicine, Ettinger SJ, Feldman EC eds, 7th ed, pp.2021-2036, Elsevier Saunders, St. Louis (2009).
- 4) 今井裕一：腎臓病の診断名，エッセンシャル腎臓内科学，富野康日己編，第1版，pp.49-53，医師薬出版，東京（1997）。
- 5) 菱田 明：腎疾患の診断の進め方，標準腎臓病学，菱田 明，榎野博史編，第1版，pp.58-60，医学書院，東京（2002）。
- 6) 今井裕一：ネフローゼ症候群，標準腎臓病学，菱田 明，榎野博史編，第1版，pp.116-125，医学書院，東京（2002）。
- 7) Vilafranca, M., Wohlsein, P., Leopold-Temmler, B., Trautwein, G.: A Canine Nephropathy Resembling Minimal Change Nephrotic Syndrome in Man, *J Comp Pathol*, **109**, 271-280 (1993).
- 8) Backlund, B., Cianciolo, R.E., Cook, A.K., Clubb, F.J., Lees, G.E.: Minimal change glomerulopathy in cat, *J Feline Med Surg* **13**, 291-295 (2011).
- 9) Klosterman, E.S., Moore, G.E., de Brito Galvao, J.F., DiBartola, S.P., Groman, Whittemore, J.C., Vaden, S.L., Harris, T.L., Byron, J.K., Dowling, S.R., Grant, D.C., Grauer, G.F., Pressler, B.M.: Comparison of Signalment, Clinicopathologic Finding, Histologic Diagnosis, and Prognosis in Dogs with Glomerular Disease with or without Nephrotic Syndrome, *J Vet Int Med* **25**, 206-214 (2011).
- 10) Vilafranca, M., Wohlsein, P., Trautwein, G., Leopold-Temmler, B., Nolte, I.: Histological and Immunohistological Classification of Canine Glomerular Disease. *J Vet Med A*, **41**, 599-610 (1994).
- 11) Center, S.A., Smith, C.A., Wilkinson, E., Erb, H.N., Lewis, R.M.: Clinicopathologic, renal immunofluorescent, and light microscopic features of glomerulonephritis in dog: 41 cases (1975-1985), *JAVMA* **190**, 81-90 (1987).
- 12) Vaden, S.L., Breitschwerdt, E.B., Armstrong, P.J., Correa, M.T., Brown, C., Polzin, D.J., Brace, J.J., DiBartola, S.P., Barsanti, J.A., Crowell, W., Jans, H., Dimski, D.S., Bartges, J.: The effects of cyclosporine versus standard care in dogs with naturally occurring glomerulonephritis, *J Vet Int Med* **9**, 259-266 (1995).