

Drash 症候群における糸球体病変について

武越靖郎¹、永田 康¹、横丸博幸¹、伊丹儀友¹、竹内一郎²、小柳知彦²
北大医学部小児科¹、 同泌尿器科²

序 言

今日ウイルス腫瘍の患者に無虹彩症、泌尿生殖器系の異常および片側肥大など種々の先天性異常を合併することがあることはよく知られている。1970年Drashら¹⁾はウイルス腫瘍の患者に男性仮性半陰陽および腎症の合併した2症例を報告し、これら3つの異常が発生学的に関連があり一つの症候として発表した。その後同様な報告がなされるとともにウイルス腫瘍または男性仮性半陰陽のいずれか一つと腎症の合併した症例においても3つの異常がそろった症例とほぼ同様にステロイド抵抗性ネフローゼ症候群を呈し、生後数年以内に腎不全となる傾向がみられることが多く、これらは一つの clinical entity と考えられるようになった。従来小児において極めて重篤な腎疾患の一つと考えられるこの腎症の腎病変については組織学的に種々の表現がなされていた。以前われわれは²⁾ Drash症候群の1例を報告した中で、その腎病変が diffuse mesangial sclerosis とほぼ同じものであることを指摘した。最近Habibら³⁾はウイルス腫瘍又は男性仮性半陰陽のいずれか一つを合併した症例でもその両者のそろった場合と同様 diffuse mesangial sclerosis の所見を認めたことからウイルス腫瘍又は男性仮性半陰陽のいずれか一つを合併した腎症をも Drash 症候群に含めるべきことを提案している。最近われわれは男性仮性半陰陽と腎症を合併した症例を経験したので先に報告した症例と合せて病理組織学的検討を中心に報告する。

対象および方法

対象は剖検時年齢2歳8カ月の男児と腎生検時年齢6歳5カ月の男児の2症例である。

症例1(N. Y.)は正常満期産、生下時、体重は2700gであったが尿道下裂、二分陰囊および両側停留睪丸を発見されている。胎盤の大きさ重量は不明であった。母親の妊娠歴および家族歴には特記すべきことはなかった。染色体は46 XY、尿中17 KSおよび17 OHCSは正常、検尿でも異常を認めていない。1歳4カ月に北大泌尿器科にて試験開腹により、女性内性器を認めず、睪丸は両側とも内鼠径輪部に認め、生検後睪丸固定術を行った。睪丸は組織学的に正常であった。当時検尿、血液生化学的検査、IPなどで異常を認めていない。1歳10カ月に腹部の右側に大きな腫瘤を認めたため北大泌尿器科へ入院した。当時尿蛋白3+、血清総蛋白4.6 g/dl、総コレステロール240 g/dlであった。尿中VMA陰性、血清 α -Fetoproteinは正常であったことより、ウイルス腫瘍が疑われ右腎の摘出が行われた。術後腹水が一過性に認められているが、アルブミン製剤の点滴静注により消失している。アクチノマイシンDおよびピンクリステン投与、および放射線療法を行い術後3カ月に退院している。2歳4カ月にウイルス腫瘍の強化療法のため入院したが血清総蛋白4.5 g/dl、総コレステロール295 mg/dl、1日尿中蛋白3.1 gであったことよりネフローゼ症候群と診断し、プレドニン2 mg/kg/日の投与を開始したが、腹水が著明となってきたため2歳6カ月に当科へ転科した。転科当時、血圧128/94、著明な腹水を認め、尿中蛋白1日10g以上、血清総蛋白3.6 g/dl、総コ

レステロール 407 mg/dl, Hb 8.1 g/dl, BUN 30 mg/dl, Cr 0.5 mg/dl などであった。プレドニン投与にエンドキサン 2 mg/kg/日 を併用、アルブミン製剤の静注を続けたが、著明な貧血と高血圧も持続、BUN 120 mg/dl, Cr 5.5 mg/dl と上昇、腹膜灌流も行ったが、入院 62 日目に肺水腫にて死亡し剖検を行った。

症例 2 (Y. T.) は生下時体重 2630 g, 正常満期産であった。母親は妊娠中軽い腎盂腎炎のため入院したことがあった。5 歳 6 カ月の時、周期性嘔吐症の為某病院受診し蛋白尿を発見され入院した。当時 1 日尿中蛋白は 0.9 ~ 1.5 g で、尿道下裂、二分陰囊、両側停留睪丸をも発見されている。5 歳 11 カ月の時、北大泌尿器科へ入院。IP 腎機能検査、HCG 負荷前後の血中テストステロン、尿中プレグナントリオール、尿中プレグナンジオール、血液生化学検査等全て異常を認めていない。6 歳 5 カ月に尿道形成術、停留睪丸固定手術のため入院し、同時に腎生検も行っている。当時尿蛋白 1 日 0.9 ~ 1.0 g, 尿中 β 2 MG 436.6 μ g/l クレアチニンクリアランス 184.7 ml/min/1.73 m², PSP 15 分値 57%, 血清総蛋白 7.3 g/dl, 総コレステロール 167 mg/dl, BUN 27 mg/dl, Cr 0.7 mg/dl, 血清電解質正常, C₃ 89 mg/dl, 尿中 17 KS, および 17 OHCS 正常, 染色体は 46 XY であった。

方法は剖検および腎生検により得られた腎組織について光顕 (HE, PAS, PAM, Masson の Trichrome の各染色標本について)、電顕 (Epon 包埋, ウラン; 鉛の 2 重染色) および蛍光抗体法 (IgG, IgA, IgM, C₁q, C₃ Fibrinogen などについて) による検討を行った。

成 績

症例 1 は剖検時全身性に高度の浮腫と貧血を認め、腹水や両肺のうっ血性水腫なども認められたが、ウィルス腫瘍の再発および転移は認めなかった。左腎の外観は浮腫状で表面蒼白であり、線状の陥凹により分葉化を呈し、髄質は高度に

充血していた。左腎の光顕所見では病変の比較的軽度な糸球体でもメザンジウム基質が増加し、且つ基底膜も肥厚し毛細管腔の閉塞や狭少化がみられ、一部でボウマン嚢との癒着もみられた。多くの糸球体は、diffuse mesangial sclerosis の所見を呈していた。糸球体は主として細い線維性の著明に増加したメザンジウム基質によりほとんどの毛細管腔は閉塞し、毛細血管係蹄は充実性の塊となり、その係蹄末梢側には肥大した上皮細胞が一層に並び、ボウマン嚢の上皮細胞へ環状に連なりボウマン嚢腔があたかも尿細管の如き状態を呈していた。またこの一列に並んだ上皮細胞と塊状となった毛細血管係蹄との間には PAS および PAM 染色により染る基底膜様構造を認めることがあり、これがボウマン嚢基底膜へと連続しているのが認められることもあった (写真 1)。この尿細管様構造は 1 つの糸球体に 2 ないし 3 個と別な管腔を形成していることもあった。また一部に明らかな末熟糸球体も認められたがそのほとんどは global sclerosis に陥っていた。尿細管は拡張し、一部嚢状を呈し、管腔内にエオジン好性、さらには一部で PAS 強陽性の均一な物質を認めることもあった。間質にはびまん性細胞浸潤と線維化が認められた。蛍光抗体法では硬化性変化の強い糸球体の毛細血管係蹄を中心に IgM が種々の強さで顆粒状沈着を示し、それより弱く C₃, IgG および C₁q が限局性に沈着を示した。

電顕では細胞成分は死後変化のため十分観察出来なかったが、上皮細胞足突起の消失や、detachment が認められた。糸球体基底膜は波状に不規則な肥厚がみられ、主として Lamina densa より上皮側にかけ網目状ないし泡沫様の Splitting が認められることもあった (写真 2)。またそのような Splitting が認められ本来は electron lucent の部分に相当すると思われる部位に EDD が認められた (写真 3)。その他基底膜が屈曲し毛細血管腔が虚脱に陥っていたり、細胞の壊れた断片を含んだ大きな EDD により管腔が閉塞していることもあった。

症例2の光顕所見は糸球体は39ヶ認め、その中クケは比較的小さな糸球体でglobal sclerosisに陥っており、4ヶにはsegmental sclerosisを認めた(写真4)。残りの糸球体は特記すべき異常を認めなかった。蛍光抗体法ではIgMが毛細血管係蹄壁を中心に2+, C₁q, IgAが1~2+, C₄およびFibrinogenが1+, IgGがtraceの各強さで沈着を示した。電顕では糸球体基底膜は肥厚し、症例1のように広い範囲ではないがSplittingを認めた。またSplittingの網の目に相当する部位や内皮下にEDDを認めるなど軽度ながら症例1と同様の所見が認められた。

考 察

ウイルス腫瘍または男性仮性半陰陽のいずれかと腎症の合併が⁴⁾あるいはそれら3者の合併した症例は⁵⁾稀れではあるが以前より報告されていた。Drash¹⁾らはこれら3つの異常が腎と生殖器との分化が起る以前の胎芽期における共通の異常に基因することを始めて示唆した。最近Eddyら⁶⁾は自験例を含めた22症例について集計し検討しているが、典型的な例では幼児期に腎不全となる傾向があり、22例中15例(68%)が死亡している。腎症状の現れ方も3例(14%)はcongenital nephrotic syndromeとして、また9例(41%)はinfantile nephrotic syndromeとして発症している。また4例(18%)はかなり遅れて発症している。このように重篤な経過をとる症例が多いにかかわらずその腎病変については様々な所見の報告がなされていた³⁾すなわち interstitial nephritis, chronic GN, membranoproliferative GN, congenital nephrotic syndromeの糸球体病変、などと既に確立された病型に結びつけて報告されているものや、an unusual nephron disorderやdegenerative renal diseaseなどと報告されている場合もある。われわれは症例1を経験した時その腎病変がHabibらのdiffuse mesan-

gial sclerosisとほぼ同じであることを報告したが²⁾最近、Habib³⁾らはウイルス腫瘍、仮性半陰陽および腎症を合併する症例だけでなく、ウイルス腫瘍あるいは仮性半陰陽のいずれかと腎症を合併する症例においても腎病変は共通しておりdiffuse mesangial sclerosisの像であることより、たとえ3者が合併しなくともこのような症例ではDrash症候群と呼ぶことを提案している。今回の症例1の腎病変もそれらの所見と極めて類似しているだけでなく、現在無症候性蛋白尿として経過している症例2の腎病変も軽症ではあるが基本的には同様の病変と考えられた。症例1では大きな腫瘍が存在していたことや、その後腎摘したことが残された左腎における過剰濾過⁷⁾⁸⁾を促進し腎組織障害の大きな促進因子になった可能性が考えられる。症例2ではそのような原因は存在していなかったが、比較的小さな末熟糸球体と思われる糸球体がglobal sclerosisに陥っており、このことが残存糸球体に負荷の原因となっていた可能性が考えられた。

結 語

従来ウイルス腫瘍、仮性半陰陽および腎症の3者を合併したものをDrash症候群としていたが、前2者のいずれか1つと腎症を合併したものでその腎病変は基本的にはdiffuse mesangial sclerosisであり、腎症状も同様の経過をとることが多く、従ってこれら全ての場合を含めてDrush症候群とすることが妥当と思われる。

参 考 文 献

- 1) Drash A, Sherman F, Hartmann W, Blizzard, R.M.: A syndrome of pseudohermaphroditism, Wilms' tumor, hypertension and degenerative renal disease. J. Pediatr. 76:585-593,1970.
- 2) 田中正人, 寺内 昇, 武越靖郎, 平間元博, 谷口光太郎, 小柳知彦: 仮性半陰陽,

Wilms 腫瘍およびネフローゼ症候群を合併した1剖検例,

腎と透析, 15 : 653 - 658, 1983.

- 3) Habib, R., Loirat, C., Gubler, M. C., Naudet, P., Bensman, A., Levy, M., and Broyer, M.
: The nephropathy associated with male pseudohermaphroditism and Wilms' tumor
(Drash syndrome) : a distinctive glomerular lesion—report of 10 cases. Clin. Nephrol. 24 : 269-278, 1985.
- 4) Litman, N. N., Yuile, C. L., Latta, H., Glicklich, D., and Smith, F. G.
: A critical evaluation of renal biopsy in children. Amer. J. Dis. Child. 102 : 321 - 343, 1961.
- 5) Stump, T. A., and Garrett, R. A.
: Bilateral Wilms' tumor in a male pseudohermaphrodite. J. Urol. 72 : 1146 - 1152, 1954.
- 6) Eddy, A. A., and Mauer, S. M.
: Pseudohermaphroditism, glomerulopathy and Wilms' tumor (Drash syndrome) : Frequency in end-stage renal failure. J. Pediatr. 106 : 584-587, 1985.
- 7) Brenner, B. M. : Hemodynamically mediated glomerular injury and the progressive nature of kidney disease. Kidney Int. 23 : 647 - 655, 1983.
- 8) Case records of the Massachusetts General Hospital, Case 17 - 1985 N. Engl. J. Med. 321 : 1111 - 1119, 1985.



写真 1

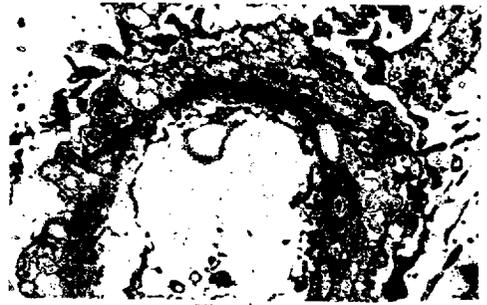


写真 2

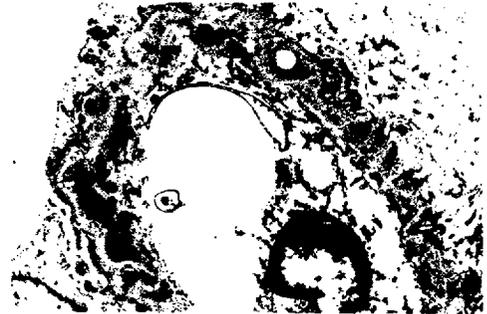


写真 3

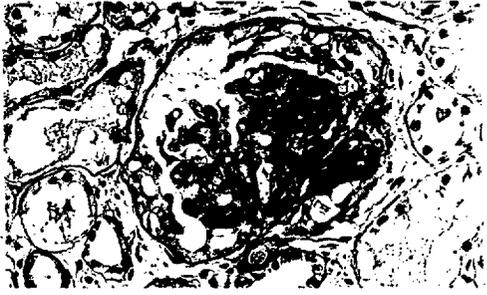
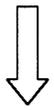


写真 4



検索用テキスト OCR(光学的文字認識)ソフト使用
論文の一部ですが、認識率の関係で誤字が含まれる場合があります



結語

従来ウイルス腫瘍, 仮性半陰陽および腎症の3者を合併したものをDrush症候群としていたが, 前2者のいずれか1つと腎症を合併したものでもその腎病変は基本的にはdiffuse mesangial sclerosis であり, 腎症状も同様の経過をとることが多く, 従ってこれら全ての場合を含めてDrush症候群とすることが妥当と思われる。