仙台市立病院医誌　**45**, 47-52, 2025

索引用語
膜性腎症
Fanconi 症候群
リツキシマブ

症例報告

不完全型 Fanconi 症候群と半月体形成を伴いリツキシマブが奏功した一次性膜性腎症の 1 例

谷口毅樹，千葉祐貴*，佐藤元信*
古田恭平*，山本多恵*

要旨： 症例は 52 歳女性．下腿浮腫と高度蛋白尿を認め，当院を紹介受診した．血液・尿検査でネフローゼ症候群と不完全型 Fanconi 症候群に合致する所見を認め，精査加療目的に入院した．腎組織では分節性硬化と線維細胞性半月体が数個の糸球体で観察され，広範な基底膜肥厚と高度尿細管間質障害を認めた．免疫染色では基底膜に沿って IgG（G4 優位），ホスホリパーゼ A2 受容体抗体の沈着を認め一次性膜性腎症と診断した．プレドニゾロン（PSL）70 mg/ 日で治療を開始も高度蛋白尿が遷延したためリツキシマブ（RTX）500 mg を投与，その後蛋白尿は部分寛解に至り，浮腫も軽減したため第 41 病日に退院した．退院 8 ヶ月後には蛋白尿 0.85 g/g Cr と不完全寛解 I 型に至っている．本症例は半月体形成や分節性硬化など予後不良な組織所見を認めたが，寛解導入期に RTX を導入し一定の効果が得られた．今後，症例の蓄積により活動性の高い膜性腎症において RTX による寛解導入療法の実用性が期待され，ここに報告する．

はじめに

半月体形成を伴う膜性腎症は稀であり，長期腎予後不良因子とされる[1]．また，本邦での膜性腎症治療におけるリツキシマブ（Rituximab：RTX）の位置づけは難治例に対する適応に限局されるが，海外において寛解導入期での有用性が報告され，本邦でも治験が開始されている[2-5]．

症例提示

【症例】 52 歳，女性

【主訴】 下腿浮腫

【既往歴】 35 歳：気管支喘息，過去の検尿異常指摘なし．

【内服歴】 サプリメント含め定期内服なし．

【家族歴】 腎・泌尿器疾患の家族歴なし．

【現病歴】 数週間前より下腿浮腫を自覚，近医を受診し高度蛋白尿を認めたため当科紹介受診した．尿蛋白 14.5 g/gCr，血清アルブミン（Albumin：Alb）1.5 g/dL とネフローゼ症候群に合致する所見を認めたため精査・加療目的に入院した．

【入院時現症】 身長：164.2 cm，体重：72 kg（以前の体重 67 kg），体温：37.5℃，血圧：180/110 mmHg，心拍数：91 回/ 分，SpO2：98%（室内気）．

結膜：蒼白なし，胸腹部：特記事項なし，下腿：圧痕性浮腫あり・左右差なし，皮疹：なし．

【12 誘導心電図検査】 洞調律，心拍数：76 回/ 分，明らかな ST-T 変化なし．

【CT 検査（図 1）】 腎形態に特記事項無し，その他悪性腫瘍を示唆する粗大病変なし．

【入院時血液・尿検査（表 1）】 ネフローゼ症候群に合致する検査所見に加え，尿糖陽性，低尿酸血症，尿中 β2-マイクログロブリン（Microglobulin：MG）高値と Fanconi 症候群様の所見を認めた．

【腎生検】

光学顕微鏡（**図 2**）：44 個の糸球体のうち数個の糸球体で線維細胞性半月体と分節性硬化を認めた．

基底膜は広範に肥厚し，Bubbly appearance の所見を認め，尿細管間質はびまん性に炎症細胞浸

仙台市立病院診療部
*同　腎臓内科

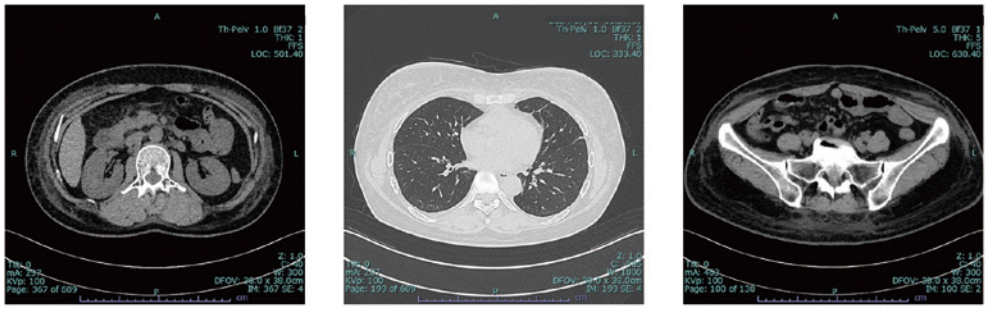

図 1. 入院時 CT 検査
腎形態特記事項なし，胸腹水貯留なし

表 1. 入院時血液・尿検査

血算	
WBC（/μl）	6,700
RBC（× 104/μl）	476
Hb（g/dL）	13.1
PLT（× 104/μl）	34.3
凝固	
PT（sec）	10.2
APTT（sec）	27
Fibrinogen（mg/dL）	616
D-dimer（μg/mL）	1.35
生化学	
AST（IU/L）	20
ALT（IU/L）	13
ALP（IU/L）	56
LDH（IU/L）	234
CHE（IU/L）	1,027
CK（IU/L）	177
TP（g/dL）	4.1
Alb（g/dL）	1.5
BUN（mg/dL）	10
Cr（mg/dL）	1.29
eGFR（ml/min/1.73 m²）	34.9
UA（mg/dL）	2.3
TG（mg/dL）	250
HDL-CHO（mg/dL）	75
LDL-CHO（mg/dL）	393
Na（mEq/L）	142
K（mEq/L）	3.9
Cl（mEq/L）	111
Ca（mg/dL）	8.4
IP（mg/dL）	3.2
Mg（mg/dL）	2
CRP（mg/dL）	<0.05
Glu（mg/dL）	100
HbA1c（%）	5.8
RF（IU/mL）	7
ASO（mg/dL）	<5
IgG（mg/dL）	390
IgA（mg/dL）	119
IgM（mg/dL）	71
C3c（mg/dL）	120.1
C4（mg/dL）	27.2
CH50（U/mL）	50.2
BNP（pg/mL）	14.4
FT3（pg/mL）	2.29
FT4（pg/mL）	1.01
TSH（μIU/mL）	2.73
PR3-ANCA（IU/mL）	<1.0
MPO-ANCA（U/mL）	<1.0
Anti-GBM Ab（U/mL）	<7.0
ANA（×）	× 40
尿検査	
pH	6.5
SG	1.017
Glucose	1+
Protein（g/g Cr）	14.54
RBC（/HPF）	1 月 4 日
Cast	
Epithelial（/WF）	1 月 9 日
Granular（/WF）	1 月 9 日
Fatty（/WF）	10-49
β2-MG（μg/L）	45217
NAG（U/L）	69.2

低 Alb 血症，高度蛋白尿，脂質異常症などネフローゼ症候群に合致する検査所見に加え，尿糖陽性，低尿酸血症，尿中 β2-MG 高値と Fanconi 症候群様の所見を認めた．
略：CH50, serum complement activity；eGFR, estimated glomerular filtration rate；GBM, glomerular basement membrane；HPF, high power field；MPO-ANCA, myeloperoxidase anti-neutrophil cytoplasmic antibody；NAG, N-acetyl-beta-D-glucosaminidase；PR3-ANCA, proteinase 3-anti-neutrophil cytoplasmic antibody；SG, specific gravity；UA, uric acid；WF, whole field.

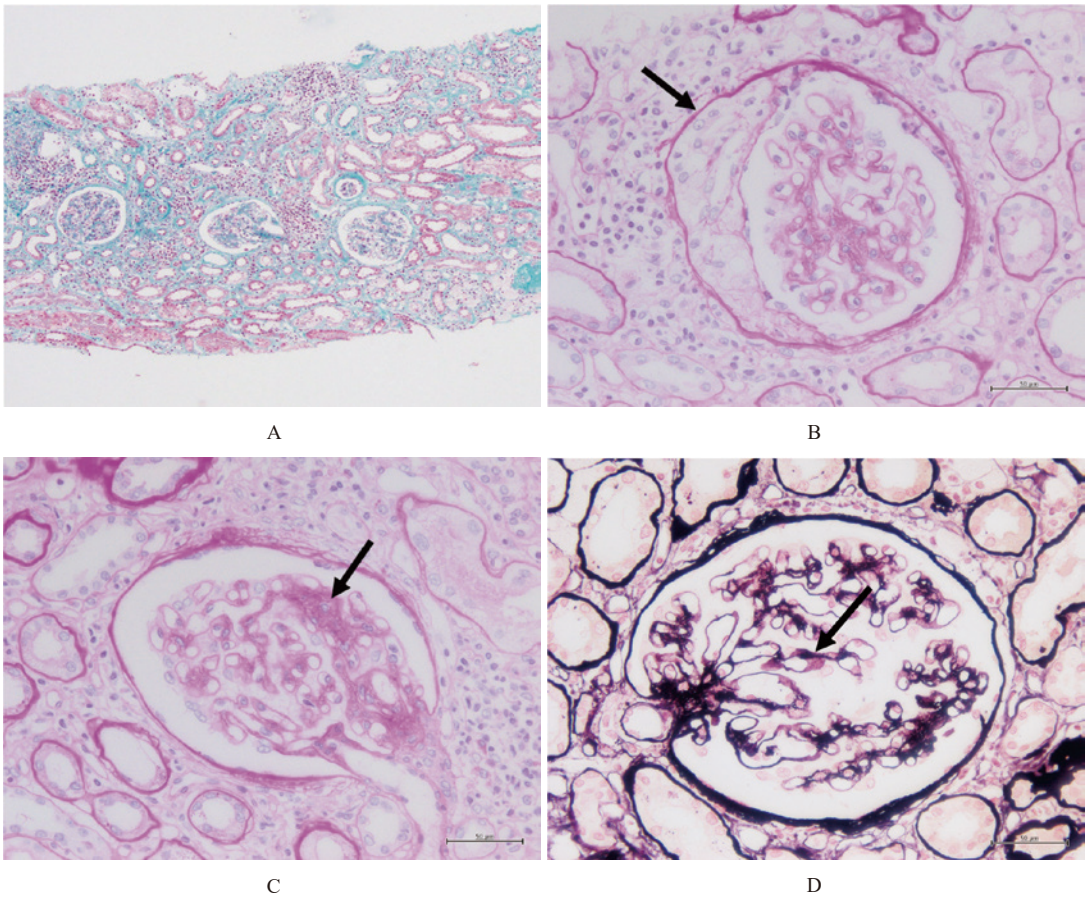

図 2. 腎組織所見，光学顕微鏡
A：EM 染色，×40.：びまん性に尿細管間質障害を認める．
B：PAS 染色，×200.：線維細胞性半月体を複数認める（矢印）．
C：PAS 染色，×200.：分節性硬化を認める（矢印）．
D：PAS 染色，×200.：Bubbly appearance を認める（矢印）．
略：EM, Elastica Masson；PAM, periodic acid-methenamine silver；PAS, periodic acid-Schiff.

潤，間質の線維化，尿細管萎縮が観察された．

免疫染色（**図 3**）：IgG（2+），IgG（±），IgG4（2+），ホスホリパーゼ A2 受容体（Phospholipase A2 receptor：PLA2R）抗体：（1+）．係蹄に沿って IgG4 優位に IgG の沈着を認め，一次性膜性腎症に特異的な PLA2R 抗体陽性であった．

電子顕微鏡（**図 4**）：基底膜上皮直下に様々な Density を持つ沈着物を認め，沈着物間に Spike 形成が観察され，膜性腎症 Stage II〜III に相当する所見であった．

結　　果

【臨床経過】入院後の治療経過，検査所見の推移を**図 5** に示す．第 2 病日に腎生検を施行，光学顕微鏡で分節性硬化と線維細胞性半月体がそれぞれ数個の糸球体で観察され，基底膜は広範に肥厚，尿細管間質は約半数の領域で炎症細胞浸潤，間質線維化，尿細管萎縮を認めた（**図 2**）．免疫染色では係蹄に沿って IgG（G4 優位）および一次性膜性腎症に特異度が高いホスホリパーゼ A2 受容体抗体の沈着を認め[6]，一次性膜性腎症に合致する組織所見であった（**図 3**）．電子顕微鏡では

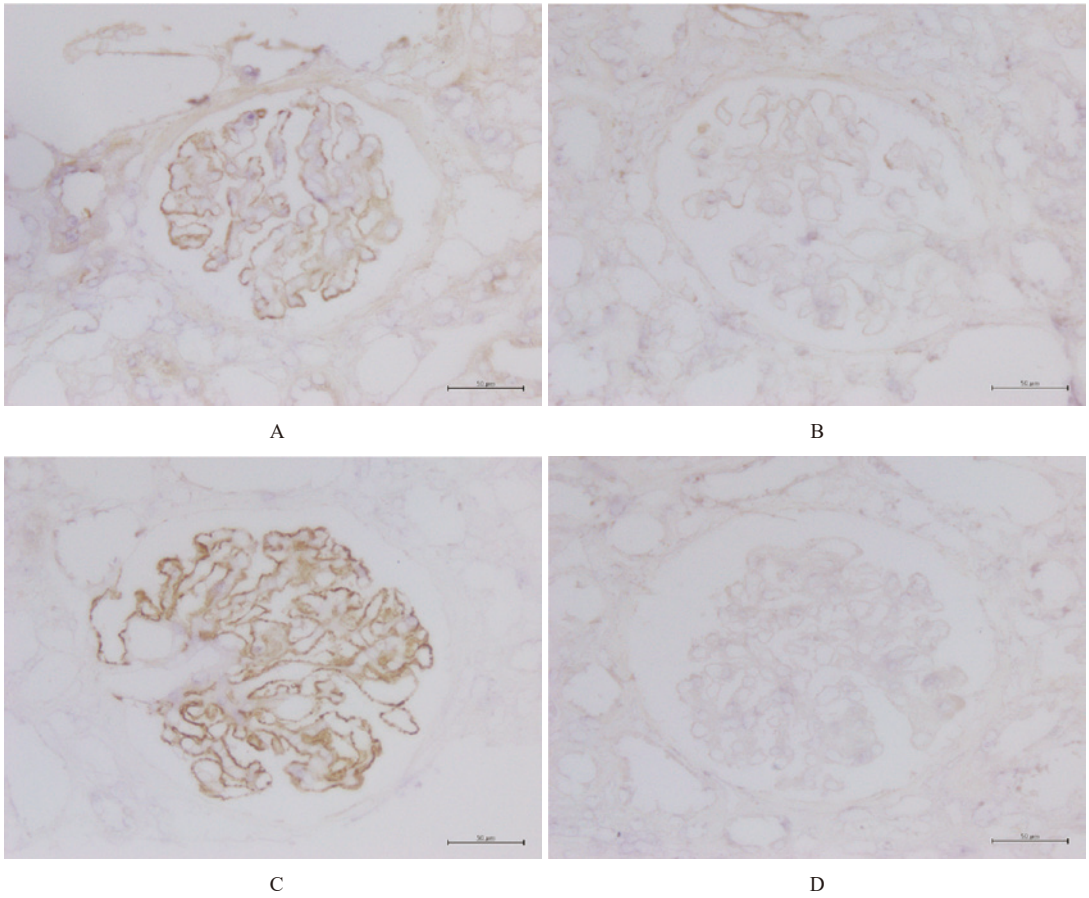

図 3. 腎組織所見，免疫染色
A：IgG，×200．**B**：IgG1，×200，**C**：IgG4，×200．**D**：PLA2R 抗体，×200
A〜D：糸球体係蹄壁に顆粒状沈着を認める．
略：IgG, Immunoglobulin G；PLA2R, Phospholipase A2 receptor.

基底膜上皮直下に様々な Densitiy を持つ沈着物が観察され，沈着物間に Spike 形成を認め Stage II〜III 相当の膜性腎症に相当する所見であった（**図 4**）．また，抗好中球細胞質抗体（anti-neutrophil cytoplasmic antibody：ANCA）および抗 GBM 抗体（Anti-glomerular basement membrane antibody：Anti-GBM Ab）は陰性，血清 IgG4 は正常範囲内であり全身性エリテマトーデスを示唆する臨床所見は認めなかった．第 3 病日より静注プレドニゾロン（Prednisolone：PSL）70 mg/ 日で治療を開始したが高度尿蛋白は遷延，腎組織所見より治療抵抗性が予想され第 18 病日，第 32 病日に RTX 500 mg を投与した．RTX 投与後に蛋白尿は部分寛解に至り，尿中 β2-MG は 4095 μg/L まで低下，浮腫の軽減も認め第 37 病日よりミゾリビン 75 mg/ 日を追加し第 41 病日に退院した（**図 5**）．退院約 8 ヶ月後時点で尿蛋白 0.85 g/g Cr と不完全寛解 I 型に至り，PSL は 12.5 mg/ 日まで漸減した．

考　　察

【考察】

膜性腎症における半月体形成，分節性硬化

半月体形成を伴う膜性腎症は全身性エリテマトーデスに伴うループス腎炎や ANCA，Anti-GBM Ab 陽性例で報告はあるものの，いずれも陰

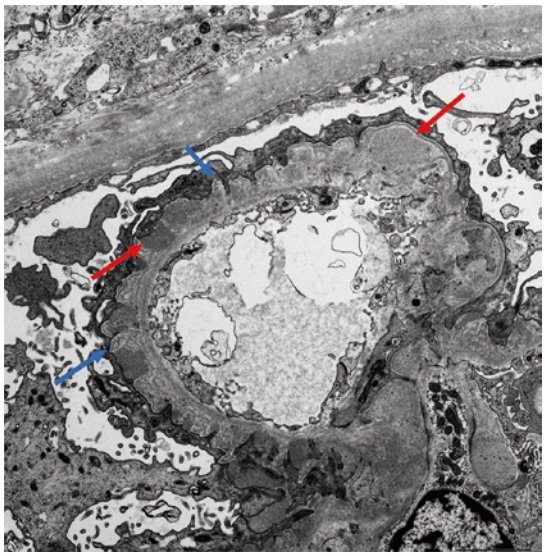

図 4. 腎組織所見，電子顕微鏡
基底膜上皮直下に様々な Density を持つ沈着物を認め（赤矢印），沈着物間に Spike 形成が観察された（青矢印）．

性例での報告は極めて珍しい[1]．また，半月体形成や分節性硬化を伴う膜性腎症は治療抵抗性が多く，長期腎予後不良因子とされており[1,7]，いずれの病変も合併した本症例の長期腎予後は極めて不良と推定された．

尿細管間質障害と Fanconi 症候群

Fanconi 症候群は近位尿細管障害により溶質再吸収不全と尿中への喪失を認める疾患であり，後天性では主に Sjögren 症候群や薬剤性に伴う尿細管間質性腎炎で合併する．本症例は Fanconi 症候群の代表的な検査所見のうち① 腎性糖尿，② リン酸尿・低リン血症，③ 尿酸尿・低尿酸血症，④ 低分子蛋白尿：α1-MG，β2-MG 増加と複数項目を満たしており，不完全型 Fanconi 症候群に合致する所見を呈していた．Fanconi 症候群はネフローゼ症候群でも報告されているが，小児例など遺伝性疾患が主であり，成人の一次性膜性腎症による Fanconi 症候群は稀である[8,9]．本症例では半月体形成を伴っており，高度な糸球体毛細血管障害により二次性に尿細管障害が引き起こされ，Fanconi 症候群様の病態を呈したと推察された．

膜性腎症治療におけるリツキシマブの位置づけと今後の展望

本邦における膜性腎症の治療レジメンとして，寛解導入療法はステロイドと免疫抑制剤（シクロ

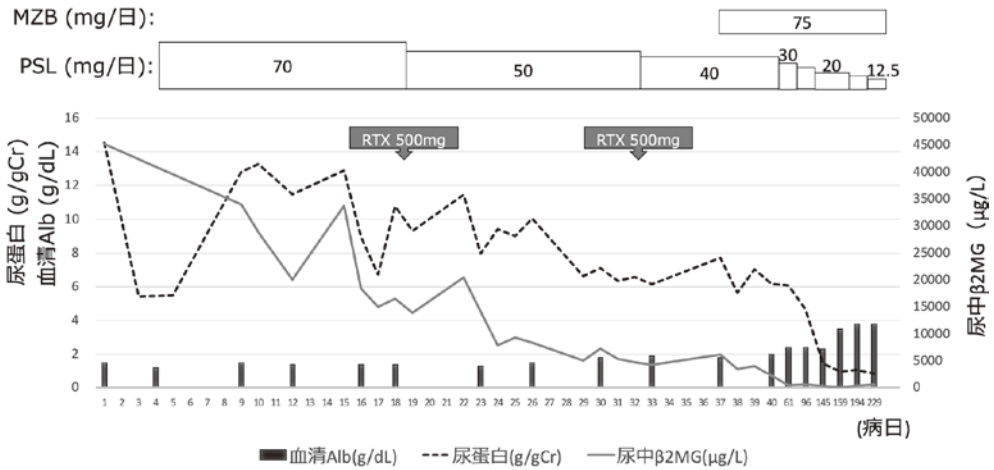

図 5. 臨床経過
PSL による治療を開始したが治療抵抗性であり，第 18 病日，第 32 病日に RTX 500 mg を投与した．RTX 投与後に蛋白尿は部分寛解に至り，尿中 β2-MG も大幅に低下，第 37 病日より MZB 75 mg/日を追加し第 41 病日に退院となった．退院 8 ヶ月時点で尿蛋白 0.85 g/g Cr と不完全寛解 I 型に至り，PSL は 12.5 mg/日まで漸減した．
略：Alb, albumin；Cr, creatinine；MG, microglobulin；MZB, mizoribine；RTX, rituximab；PSL, prednisolone.

スポリン，ミゾリビン，シクロホスファミド）の併用が推奨されており，RTX は難治例のみ薬事承認されている[10]．一方，海外では寛解導入期での RTX の有用性が報告され，シクロスポリンに対し非劣勢が示されており，本邦でも臨床治験が開始されている[2-5]．本症例は半月体形成と分節性硬化という組織所見から治療抵抗性が予想され，シクロホスファミドとシクロスポリンはそれぞれ発癌性や尿細管障害の副作用が懸念され，寛解導入期に RTX を使用する方針とした．現在に至るまで治療反応性は良好であり，薬事未承認である点など課題もあるが，症例の蓄積により半月体形成や分節性硬化を伴う難治性膜性腎症において RTX による寛解導入療法の実用性が期待される．

結　　語

半月体形成を伴い不完全型 Fanconi 症候群を合併した一次性膜性腎症を経験した．本症例は寛解導入期より使用した RTX が有効であり，今後治療抵抗性が予想される膜性腎症において RTX の有用性が期待される．

COI の有無
本論文内容に関連する著者の利益相反：なし

参 考 文 献

1） Alawieh R, et al：N. Membranous Nephropathy with Crescents. Kidney Int Rep **5**：537-541, 2020
2） Dahan K, et al：Rituximab for Severe Membranous Nephropathy：A 6-Month Trial with Extended Follow-Up. J Am Soc Nephrol **28**：348-358, 2017
3） Fervenza FC, et al：Rituximab or Cyclosporine in the Treatment of Membranous Nephropathy. N Engl J Med **381**：36-46, 2019
4） Fernández-Juárez G, et al：The STARMEN trial indicates that alternating treatment with corticosteroids and cyclophosphamide is superior to sequential treatment with tacrolimus and rituximab in primary membranous nephropathy. Kidney Int **99**：986-998, 2021
5） Scolari F, et al：Rituximab or Cyclophosphamide in the Treatment of Membranous Nephropathy：The RI-CYCLO Randomized Trial. J Am Soc Nephrol **32**：972-982, 2021
6） Beck LH Jr, et al：M-Type Phospholipase A_2 Receptor as Target Antigen in Idiopathic Membranous Nephropathy. N Engl J Med **361**：11-21, 2009
7） He HG, et al：Focal segmental glomerulosclerosis, excluding atypical lesion, is a predictor of renal outcome in patients with membranous nephropathy：a retrospective analysis of 716 cases. BMC Nephrol **20**：328, 2019
8） 小児慢性特定疾病情報センター，Fanconi 症候群診断の手引き
https://www.shouman.jp/disease/instructions/02_20_050/
2015 年 5 月 23 日参照
9） Nishikawa S, et al：Fanconi syndrome in an elderly patient with membranous nephropathy during treatment with the immunosuppressant mizoribine. CEN Case Rep **12**：32-38, 2023
10） 成田一衛，他．エビデンスに基づくネフローゼ症候群診療ガイドライン 2020