

細小血管障害性溶血性貧血を伴った糖尿病性腎症の1例

奈良県立医科大学第1内科学教室

川野 貴弘, 金内 雅夫, 椎木 英夫, 土肥 和紘

金沢大学医学部第3内科学教室

中村 忍

A CASE OF DIABETIC NEPHROPATHY WITH MICROANGIOPATHIC HEMOLYTIC ANEMIA

TAKAHIRO KAWANO, MASAO KANAUCHI,
HIDEO SHIIKI and KAZUHIRO DOHI

First Department of Internal Medicine, Nara Medical University

SHINOBU NAKAMURA

Third Department of Internal Medicine, School of Medicine, Kanazawa University

Received October 14, 1997

Abstract: A case of diabetic nephropathy with microangiopathic hemolytic anemia (MHA) is reported. The patient, a 61-year-old woman, had a 14-year history of non-insulin-dependent diabetes mellitus. On admission to our hospital on March 29, 1996, she had hypertension, proteinuria, and anemia. Results of laboratory tests showed proteinuria (3 g/day), renal dysfunction (Ccr 46 ml/min), and hemolytic anemia (hemoglobin concentration 7.9 g/dl, reticulocyte count 63 %, and indirect bilirubin 1.0 mg/dl). Red cells were fragmented in peripheral blood smears. Therefore, a diagnosis of MHA was made. In addition, renal biopsy revealed diffuse diabetic glomerulosclerosis. After treatment with antihypertensive drugs, her blood pressure normalized and her anemia improved. Diabetic microangiopathy and hypertensive vascular injury may have caused MHA in this patient.

Index Terms

microangiopathic hemolytic anemia, diabetic nephropathy, hypertension

はじめに

細小血管障害性溶血性貧血(MHA)は、細小血管病変を基礎疾患に有し、末梢血に特徴的な破碎赤血球を呈する溶血性貧血である。MHAは一般には血栓性血小板減少性紫斑病(TTP)、溶血性尿毒症症候群(HUS)、および播種性血管内凝固(DIC)に伴って発症し、これらの疾患の合併のない糖尿病患者に発症することは稀である。

今回著者らは、MHAを伴った糖尿病性腎症の1例を

経験したので、若干の文献的考察を加えて報告する。

症 例

患 者：61歳，女性。

主 訴：蛋白尿および貧血の精査。

既往歴：48歳時，子宮頸癌(子宮全摘術)。

家族歴：母親が高血圧症。

現病歴：昭和57年にインスリン非依存性糖尿病と診断されており、昭和60年に初めて蛋白尿と高血圧症を指

摘された。平成8年1月30日に高血圧性心疾患によるうっ血性心不全で当院の救急科病棟に入院した。うっ血性心不全は軽快したが、蛋白尿および貧血の精査を目的として同年3月29日に当科に転棟した。

入院時身体所見：身長155 cm。体重50 kg。血圧160/84 mmHg。脈拍72回/分。整。結膜に中等度の貧血を認めるが、黄染はない。心音は純で、心雑音を聴取しない。呼吸音は正常肺胞音で、副雑音を聴取しない。腹部は平坦、軟で、下腹部正中に手術痕を認めるが、肝・脾・腎を触知しない。下腿に軽度の浮腫を認める。深部腱反射は減弱している。

入院時検査成績：検尿では、尿蛋白は3g/日、尿糖は0~1g/日、潜血反応は(+)の陽性であった。血液学検査では、中等度の正球性正色素性貧血と網赤血球増多に加

え、塗沫標本で破碎赤血球が認められた(Fig. 1)。赤沈は、1時間値が50 mmであり、中等度に促進していた。血液生化学検査では、間接ビリルビン値とLDH値が上昇していた。免疫・血清学検査では、ハプトグロビンが測定感度以下であった。腎機能では、24時間クレアチンクリアランスが46 ml/分であり、中等度に低下していた。内分泌機能検査では、HbA1cが4.7%、血中エリスロポエチン濃度が12.3 mU/mlであった。眼底所見は、A2病期の糖尿病性網膜症に相当した。骨髄像では、赤芽球が軽度に増多していた(Table 1)。

入院後経過：貧血は、入院時の諸検査値が厚生省特定疾患溶血性貧血調査研究班の診断基準¹⁾を満たしたので、溶血性貧血と診断された。蛋白尿は、第29病日(4月29日)に施行した腎生検光顕所見に結節性病変を伴う高度

Table 1. Laboratory data on admission

Urinalysis		Biochemistry		Stool examination		Hemostatic test	
Protein	3 g/day	T-bil	1.7 mg/dl	Occult blood	(-)	PT	10.0 sec
Sugar	0~1 g/day	I-bil	1.0 mg/dl			APTT	33.4 sec
Occult blood	(+)	GOT	8 IU/l	Serology		Fibrinogen	219 mg/dl
		GPT	6 IU/l			CRP	0.2 mg/dl
Hematology		LDH	670 IU/l	ANA	(-)	Endocrinology	
RBC	237×10 ⁴ /μl	γ-GTP	41 IU/l	anti-DNA Ab	3.6 IU/ml	HbA1c	4.7 %
Ht	22.0 %	T-Chol	140 mg/dl	LE test	(-)	Fructosamine	
Hb	7.9 g/dl	TG	119 mg/dl	anti-GAD Ab	(-)		
MCV	92.6 fl	TP	6.8 g/dl	IgG	1,066 mg/dl		280 μmol/l
MCH	33.3 Pg	Alb	4.7 g/dl	IgA	221 mg/dl	1,5-AG	9.5 μg/ml
MCHC	36.0 %	Scr	0.7 mg/dl	IgM	282 mg/dl	Urinary CPR	43 μg/day
WBC	7,300/μl	BUN	13 mg/dl	Coombs' test		Erythropoietin	
Platelet	14.2×10 ⁴ /μl	FBS	105 mg/dl	Direct	(-)		12.3 mU/ml
Reticulocyte	63 %	Fe	65 μg/dl	Indirect	(-)	Fundus oculi	
Fragmented red cells	(+)	TIBC	153 μg/dl			DMR	A2
		Ferritin	187 ng/ml	Renal function		Scheie	H ₂ S ₂
ESR	50 mm/h	Haptoglobin	<10 mg/dl	Ccr	46 ml/min		

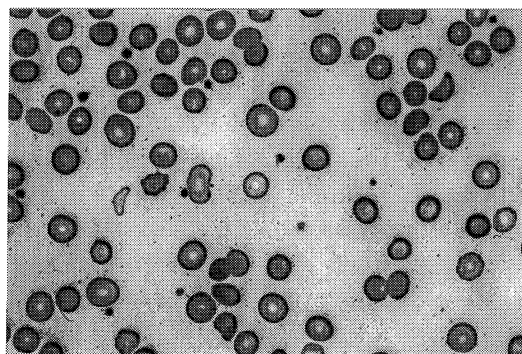


Fig. 1. Fragmented red blood cells in peripheral blood smear (Giemsa staining, ×800).



Fig. 2. A glomerulus showing diffuse diabetic glomerulosclerosis with nodular lesion on light microscopy (PAS staining, ×400).

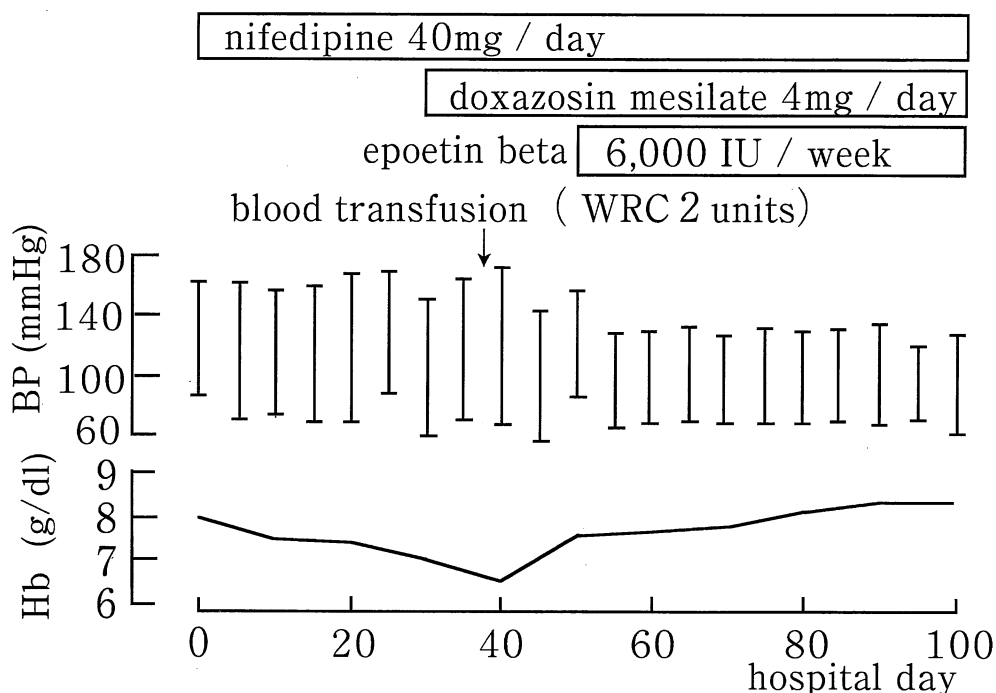


Fig. 3. Clinical course.

のびまん性病変が認められたので(Fig. 2), 蛋白尿の原因は糖尿病性腎症に由来するものと確診された。溶血性貧血の病因は、塗抹標本に破碎赤血球が認められたので、MHAと判断された。なお、血圧は、ニフェジピン40mg/日投与にもかかわらず160/80mmHg前後であったので、第30病日からメシル酸ドキサゾシン4mg/日を追加した。以後の血圧は、徐々に低下し、130/70mmHg前後に安定した。また入院後から、貧血が徐々に増悪しており、第40病日にはHb値が6.4g/dlまで低下した。患者も体動時の動悸を自覚したので、2単位の洗浄赤血球を輸血した。また、血中エリスロポエチン濃度が正常下限値であったことから、腎性因子も加担していると判断して第50病日からエポエチンベータ(6,000単位/週)投与を開始した。以後、Hb値は、8~9g/dlに安定している(Fig. 3)。

考 察

1. 糖尿病とMHA

MHAは、細小血管病変を基礎疾患に有し、血液学検査で特徴的な破碎赤血球が認められる溶血性貧血である。MHAはTTP、HUS、およびDICを基礎疾患として発症することが多く、これらの疾患の合併のない糖尿病患

者に発症することは稀である。糖尿病に伴うMHAは、1976年Bunning, et al.²⁾によって初めて報告された。彼らは、MHAを伴う糖尿病患者7例を報告しており、この7例全例が高度の網膜症および腎症を合併していたことから、糖尿病に起因する全身の細小血管障害がMHAの原因と推測している。一方、本邦では、MHAを伴う糖尿病症例は、現在までに3例を数えるにすぎない³⁻⁵⁾。本邦例も、全例が高度の網膜症および腎症を合併していた。本例も、高度の糖尿病性細小血管障害を伴っており、従来の報告と一致している。

2. 糖尿病でのMHAの発症機序

糖尿病でのMHAの発症機序は明らかでないが、血小板凝集能の亢進や重症高血圧の関与が指摘されている⁴⁻⁷⁾。Dupont, et al.⁶⁾は、血小板凝集能亢進を示すMHAを合併したNIDDMの1例にチクロピデンを投与しており、血小板凝集能の正常化とともにMHAも改善したと報告している。武田ら⁴⁾は、腎機能の悪化と血圧の上昇に伴ってMHAが発症し、腹膜透析療法による血圧の正常化とともにMHAが改善したインスリン依存性の糖尿病性腎症症例を報告しており、血圧の上昇がMHAの発症に関与している可能性があるとして主張している。姫野ら⁵⁾は、糖尿病性網膜症および腎症の急激な悪化

と血圧の上昇に伴ってMHAが発症したが、体外限外濾過による血圧のコントロールによってLDH値が正常化したNIDDMの1例を報告しており、武田らと同様、MHAの発症に血圧の上昇が関与している可能性があると考えしている。Weinstock, et al.⁷⁾は、妊娠中に血圧の上昇に伴ってMHAが発症し、分娩後の血圧の正常化とともにMHAが改善したインスリン依存性の糖尿病性腎症症例を報告しており、妊娠に伴う血圧の上昇がMHAの発症に関与している可能性があるという。本例も、入院後の血圧正常化とともにMHAが改善しており、MHAの発症に血圧の上昇が関与した可能性がある。しかし、本例では、血小板凝集能を測定していないので、血小板凝集能の亢進が関与している可能性を否定できない。

ま と め

細小血管障害性溶血性貧血を伴った糖尿病性腎症の1例を経験したので、文献的考察を加えて報告した。

本論文の要旨は、第33回日本糖尿病学会近畿地方会(1996年11月、大阪市)で発表した。

文 献

- 1) 三輪史朗：溶血性貧血診断の手引。厚生省特定疾患溶血性貧血調査研究班昭和49年度研究業績報告書。：p1, 1975.
- 2) Brunning, R. D., Jacob, H. S., Brenckman, W. D., Jimenez-Pasquau, F. and Goetz, F. C. : Fragmentation hemolysis in patients with severe diabetic angiopathy. Br. J. Haematol. **34** : 283, 1976.
- 3) 田中雅之, 牧 之博, 布井清秀, 筒 信隆, 金山利和, 岩瀬正典, 和田美也, 児玉智行, 井関邦敏, 菊池正統, 藤島正敏：細小血管障害性溶血性貧血を来した糖尿病の1例。糖尿病 **31** : 453, 1988.
- 4) 武田三昭, 道下一郎, 嘉門信雄, 東福要平, 小泉順二, 馬淵 宏, 竹田亮祐：細血管障害性溶血性貧血を合併したIDDMの1例。糖尿病 **32** : 121, 1989.
- 5) 姫野治子, 筒 信隆, 徳永 剛, 仲村吉弘：急速に糖尿病網膜症, 腎症が悪化をきたし溶血性貧血を合併したNIDDMの1例。糖尿症 **37** : 121, 1994.
- 6) Dupont, A. G., Niepen, P. V. D., Sennesael, J. and Somers, G. : Diabetic microangiopathic hemolytic anemia: beneficial effect of an anti-platelet agent? Diabetes care **8** : 169, 1985.
- 7) Weinstock, R. S., Kopecky, R. T., Jones, D. B. and Sundarji, S. : Rapid development of nephrotic syndrome, hypertension, and hemolytic anemia early in pregnancy in patients with IDDM. Diabetes care **11** : 416, 1988.