

# ステロイド投与で腎機能改善を得た悪性高血圧の1例

佐々木信博 安藤康弘\* 大友貴史 石原島繁彦\*  
草野英二\* 浅野 泰\*

A case of malignant hypertension in whom steroid improved renal function

Nobuhiro SASAKI, Yasuhiro ANDO\*, Takashi OOTOMO, Shigehiko ISHIHARAJIMA\*,  
Eiji KUSANO\*, and Yasushi ASANO\*

Department of Medicine, Minamiaizu Hospital, Fukushima,

\*Department of Nephrology, Jichi Medical School, Tochigi, Japan

We report a case whose renal failure was due to malignant hypertension and in whom steroid facilitated the recovery of renal function. The patient, a 41-year-old man, was admitted to our hospital because of malaise and macrohematuria. On admission, his blood pressure was 270/160 mmHg. The plasma renin activity (PRA) and aldosterone were markedly elevated. Chest X-ray, echo cardiography and electrocardiogram revealed marked hypertrophy. Hypertensive retinopathy and arteriosclerotic change were noted on ophthalmoscopy. Because of renal dysfunction (blood urea nitrogen 45.6 mg/dl, serum creatinine 4.9 mg/dl with massive proteinuria and increased FENa, renal biopsy was performed on the 8th clinical day. The specimens showed slight proliferation of mesangial cells with mesangiolytic and interstitial cell infiltration, in addition to marked arteriosclerosis and partial collapse of the glomerular tuft.

After the administration of a Ca antagonist and angiotensin converting enzyme inhibitor (ACE-I), his mean blood pressure decreased to 100-130 mmHg, and urinary protein decreased as well. Nevertheless, renal dysfunction remained unchanged during the following 3 weeks. Thus, prednisolone (PSL, 30 mg/day) was administered on the 22nd clinical day and renal function improved thereafter without a significant change in blood pressure. The improved renal function was maintained after PSL tapered off on the 184th clinical day.

It is suggested that PSL might be the therapy of choice in malignant hypertension, when the renal function has not been improved by anti-hypertensive treatment alone.

Jpn J Nephrol 1999 ; 41 : 818-824.

**Key words** : malignant hypertension, malignant nephrosclerosis, prednisolone, arteriosclerosis

## はじめに

悪性高血圧は、拡張期血圧 130 mmHg 以上で Keith-Wagner IIIないしIV群の眼底所見を呈し、放置すれば6カ月から1年で死亡するような重篤な高血圧と定義される。また、腎は悪性腎硬化症の病理像を呈して、腎機能は急速進行性に悪化し、適切な降圧療法が行われなければ短期間に腎死に至る。さらに、高血圧性脳症や急性左心不全などしばしば合併する<sup>1)</sup>。

本症における腎不全に対する治療の第一は速やかで確実な降圧であり、血圧コントロールのみである程度腎機能の改善をみる場合が多く、ステロイドは通常適応にならない。

今回われわれは、悪性高血圧により急速に腎機能が悪化した症例に対し、血圧コントロールを行ったが、腎機能の改善を認めなかった。腎生検を施行したところ、mesangiolytic および間質細胞浸潤を認め、ステロイド投与にて腎機能の改善を認めたので、若干の文献的考察を加えて報告する。

## 症 例

患者：41歳，男性

主訴：肉眼的血尿

既往歴：平成4年より高血圧指摘されるも自覚症状なく放置していた。これまで検診などで蛋白尿や腎機能障害を指摘されたことはない。

現病歴：平成9年8月頃より，労作後などに肉眼的血尿あるも放置していた。10月下旬より，持続的な肉眼的血尿，夜間頻尿，全身倦怠感，頭痛が出現し，同年11月4日当院内科初診。また，半年で約10kgの体重減少が認められた。血圧245/180，BUN 44.0 mg/dl，Cr 4.6 mg/dl，尿蛋白(3+)，尿潜血(3+)と著明な高血圧，腎機能障害を認め，精査加療目的に入院となった。

入院時現症：身長167 cm，体重61.8 kg，体温36.8°C，上肢血圧270/160 mmHg(左右差なし)，脈拍104回/分，尿量2,000 ml/日，意識清明で，貧血・黄疸認めず。3LSBでLevine 2/6の収縮期雑音が聴取された。呼吸音は正常で，顔面，四肢に浮腫を認めず。腹部は平坦，軟で肝，脾，腎ともに触知されず，血管雑音は聴取しなかった。

入院時検査所見 (Table 1)：末梢血ではHb 11.4 g/dl，Ht

34.3%と軽度貧血を認めた。血液生化学検査では，LDH 1,155 mg/dl と上昇しており，BUN 45.6 mg/dl，Cr 4.9 mg/dl，UA 9.3 mg/dl と明らかな腎機能障害が認められた。K 2.7 mEq/l，Ca 7.7 mg/dl，TP 5.9 g/dl といずれも低値であった。血漿レニン活性 20 ng/ml/hr 以上，血漿アルドステロン 200 pg/ml と高レニン・高アルドステロン血圧を認めた。抗好中球細胞質抗体(ANCA)は，myeloperoxidase(MPO)，proteinase-3(PR3)とも陰性で，補体系には異常がみられなかった。尿所見では，尿潜血(3+)，尿蛋白(3+)，7.3 g/day，尿沈渣にて多彩な各種円柱がみられ，CCr 9 ml/min，FENa 8.9%と著明な腎実質性の腎不全所見を認めた。

胸部X線(Fig. 1：入院時(a)と1年後(b))は，CTR 61%と心陰影の拡大を認めたが，胸水，肺うっ血は認めなかった。

心電図(Fig. 2：入院時(a)と1年後(b))は，SV1+SV5=7.2 mV と著明な高電位差を呈し，ST-Tのstrain pattern，左房負荷所見を認め，著明な左室肥大に付随するものと考えられた。

心エコー検査において，心室中隔厚 23.4 mm，左室後壁厚 23.4 mm とびまん性に著明な心筋(壁)肥厚を認め，左

Table 1. Laboratory findings on admission

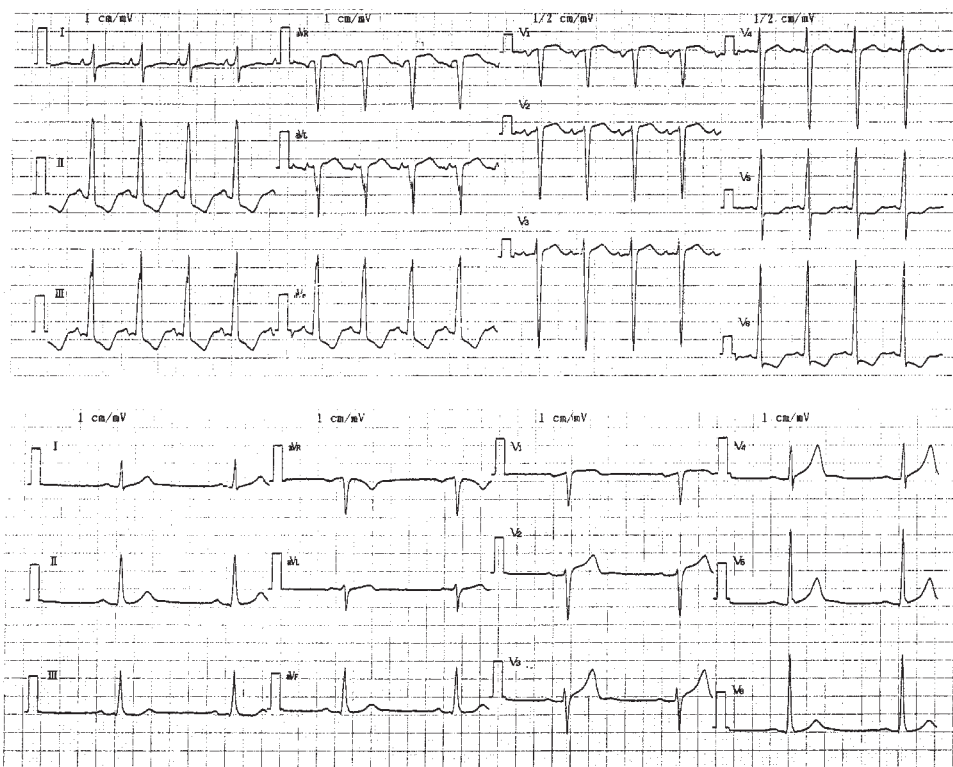
Peripheral blood		Blood chemistry		Immunology		Blood gas analysis(room air)	
WBC	10,700/mm <sup>3</sup>	GOT	18 IU/l	ANA	×40	pH	7.471
RBC	363×10 <sup>4</sup> /mm <sup>3</sup>	GPT	20 IU/l	anti-DNA Ab	<1.0	PCO <sub>2</sub>	39.0 mmHg
Hb	11.4 g/dl	LDH	1,155 IU/l	anti-RNP Ab	<7.0	PO <sub>2</sub>	67.1 mmHg
Ht	34.3 %	ALP	191 IU/l	anti-SCL 70 Ab	(-)	HCO <sub>3</sub>	28.2 mmol/l
Plt	21.7×10 <sup>4</sup> /mm <sup>3</sup>	γGTP	88 IU/l	IC(C 10)	<1.5	SpO <sub>2</sub>	94.1 %
		ChE	242 IU/l	IgG	831 mg/dl		
Coagulation		T. Bill	0.6 mg/dl	IgA	248 mg/dl	Urinalysis	
PT	85.2 %	T. Cho	221 mg/dl	IgM	100 mg/dl	Occult blood	(3+)
APTT	32.6 s	TG	148 mg/dl	C 3	82 mg/dl	protein	(3+)
Fib	481.7 mg/dl	BUN	45.6 mg/dl	C 4	61 mg/dl	RBC	>100
Bleeding time	2'00"	Cr	4.9 mg/dl	CH 50	44.0	WBC	5~9/l
		UA	9.3 mg/dl	Renin	>20 ng/ml/hr	RBC cast	(-)
		Na	139 mEq/l	Ald	200 pg/ml	granular cast	1/1~5 F
		K	2.7 mEq/l	Adr	81 pg/ml	waxy cast	1~5/AF
		Cl	96 mEq/l	N Adr	442 pg/ml	epithelial cast	1/5 F
		Ca	7.7 mg/dl	DOA	19 pg/ml	u-p	7.3 g/day
		P	5.2 mg/dl	ASO	34 IU/ml	FENa	8.9 %
		TP	5.9 g/l	ASK	×40	CCr	9.0 ml/min
		Alb	3.6 g/l	P-ANCA	(-)	NAG	4.2 U/l
		FBS	115 mg/dl	C-ANCA	(-)	FDP	4.0 μg/ml
		CRP	1.5 mg/dl	β <sub>2</sub> MG	11.6 mg/dl		
				TSH	0.76 μU/ml		
				f-T 4	1.53 ng/dl		



a|b

**Fig. 1. Chest X-ray on admission (a) and one year after(b)**

The chest X-ray on admission revealed cardiomegaly due to myocardial hypertrophy (a : CTR=63.2 %). After anti-hypertensive treatment, the cardiac size was improved significantly (b : CTR=53.4%).

a  
b

**Fig. 2. Electrocardiogram on admission(a) and one year after(b)**

The electrocardiogram on admission revealed severe left ventricular hypertrophy (a : SV I + RV 6 = 7.25 mV). After anti-hypertensive treatment, this finding improved significantly (b : SV I + RV 6 = 3.06 mV).

**Table 2. Summary of clinical examinations on admission**

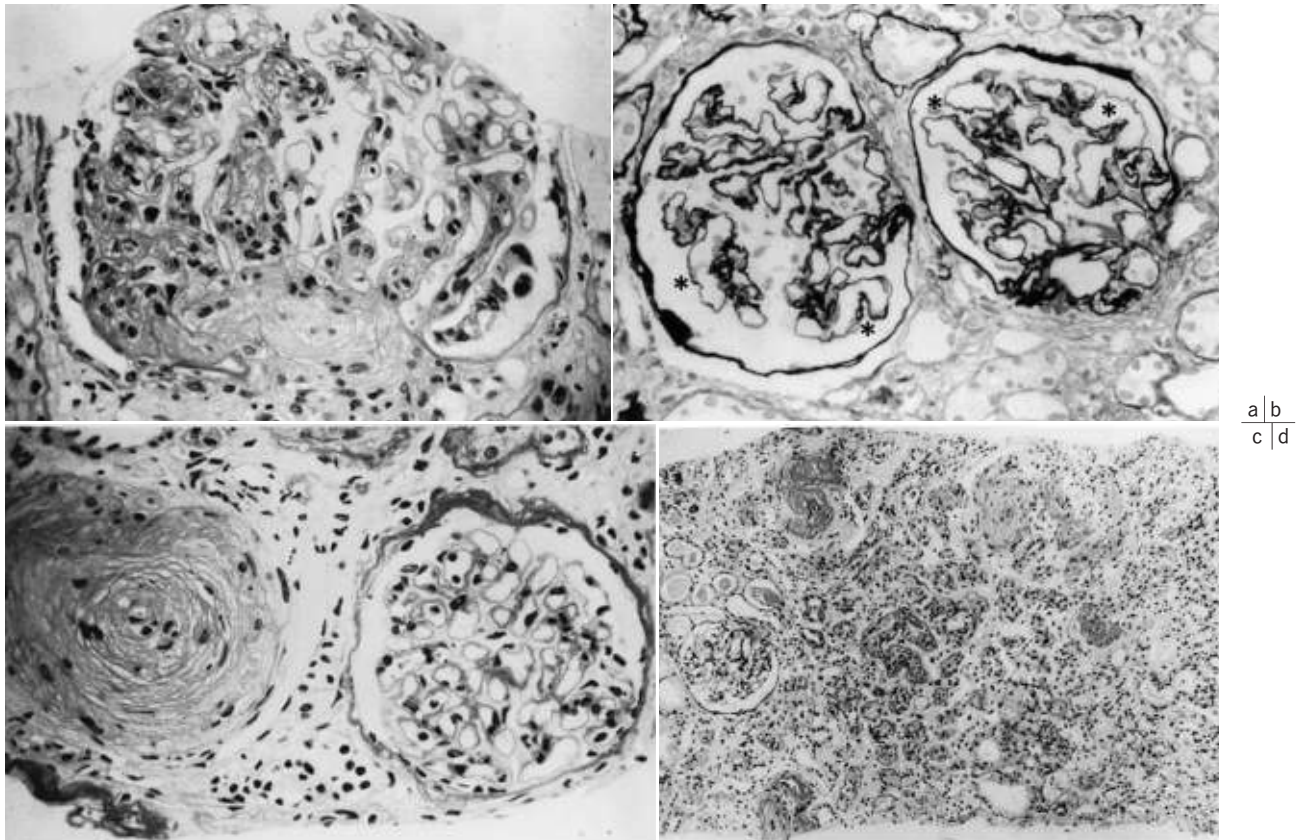
Chest X-ray : cardiomegaly(CTR 61 %), Lung field : clear
Electrocardiogram : LVH with strain T, (SV I +VR 6=7.2 mV)
Abdominal echo : kidney ; rt. : 10.9 cm, lt. : 10.4 cm central-echo complex : normal
Echocardiography : diffuse & severe LVH (IVS 23.4 mm, LVPW 23.4 mm, EF : 58 %)
Ocular fundus : Hypertensive & arteriosclerotic change (Scheie H <sub>3</sub> , S <sub>3</sub> ), hemorrhage(+), hard exudate(+), crossing phenomenon(+)

室駆出率は 58 %であった。心嚢水は認めなかった。

腹部エコー上は、腎臓は明らかな異常を認めず、サイズも正常であった。

眼底所見は、左右ともに多数の眼底出血、硬性白斑、交叉現象を認め高血圧性変化、動脈硬化性変化に一致し、Scheie 分類 H<sub>3</sub>, S<sub>3</sub>(Keith-Wagener III群)に相当した所見であった。明らかな乳頭浮腫は認めず、視力低下も認めなかった (Table 2)。

腎生検光顕所見 (Fig. 3a~d) : 平成 9 年 11 月 11 日 (第 8



**Fig. 3. Light microscopic findings of the first renal biopsy specimen**

The glomerulus revealed partial collapse of tuft and minimal and focal increase in mesangial cells (a : PAS, ×400). Mesangiolysis (\*) was noted in some glomeruli (b : PAM, ×400). Striking onion peel thickening of the intima of a small artery with narrowing of the lumen (c : PAS, ×400). Interstitial cell infiltration and tubular atrophy were also apparent (d : PAS, ×100).

病日)に腎生検を施行した。観察した44個の糸球体のほとんどにおいて、糸球体基底膜、毛細血管壁の蛇行、血管内腔の虚脱を認めた。一部の糸球体には、Fig. 3aに示すように、focal, segmentalに軽度のメサンギウム細胞、基質の増殖があり、またmesangiolysisの所見が認められた(Fig. 3b)。約10%に硝子化糸球体を認めた。血管系では、悪性腎硬化症に特徴的な細動脈の血管壁内膜の肥厚(onion-skin lesion)を認め、血管内腔は高度に狭小化していた(Fig. 3c)。その他の血管壁には硝子様変化やフィブリノイド壊死も認めた。また、間質や尿細管には単核球系や好中球の著明な細胞浸潤が認められ、間質、尿細管障害の合併が考えられた(Fig. 3d)。

蛍光抗体法ではIgA(-)、IgM(+), C3(+), C1q(+), Fib(-)であり、有意な沈着は認められなかった。なお、電子顕微鏡検査は行っていない。

**入院後経過**(Fig. 4)：入院当初平均血圧200前後と著明な高血圧を認め、安静と塩分制限、アムロジピンとエナラ

プリルの併用により入院5日目より平均血圧130前後となった。降圧治療開始後、尿蛋白、尿潜血などの尿所見は改善したものの、2週間以上経ても腎機能の改善を認めなかった。そこで、先に示した腎組織の結果およびFENa高値より、増殖性糸球体腎炎および間質障害の腎実質障害の改善効果を期待して、第22病日よりプレドニゾロン(PSL)30 mg/dayを開始したところ、Fig. 4に示したごとく、平均血圧は著変なまま、Crレベル、CCr、尿所見の速やかな改善を認めた。2週間後にPSL 25 mg/dayに減量したところで血圧、腎機能とも安定し、12月15日(第42病日)に退院となった。

**退院後経過**：外来にて2週間後にPSL 20 mg/dayに減量し、その後は4週間に5 mg/dayずつ減量した。退院後、収縮期血圧200~220 mmHg、拡張期血圧120~130 mmHgと上昇したため、ドキサゾシン2 mg追加し、その後さらにラシックス40 mg/day、アテノロール50 mg/dayを追加した。その後、収縮期血圧150~170 mmHg、拡張期

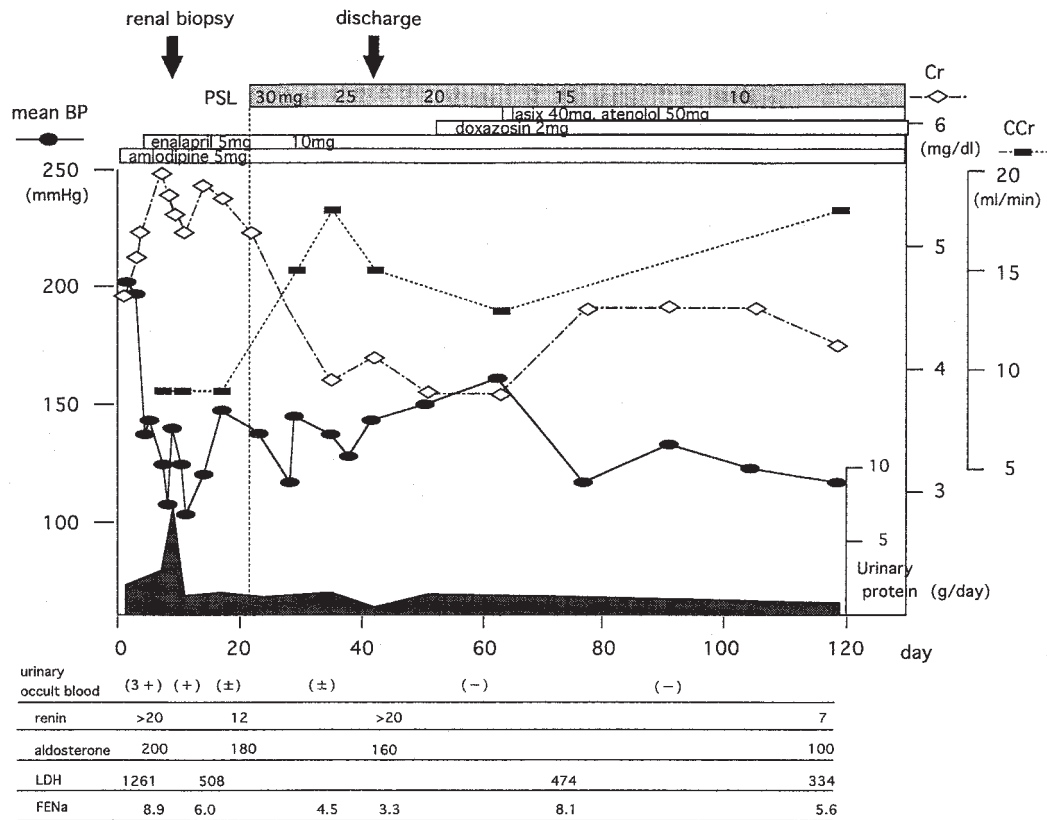


Fig. 4. Clinical course after admission

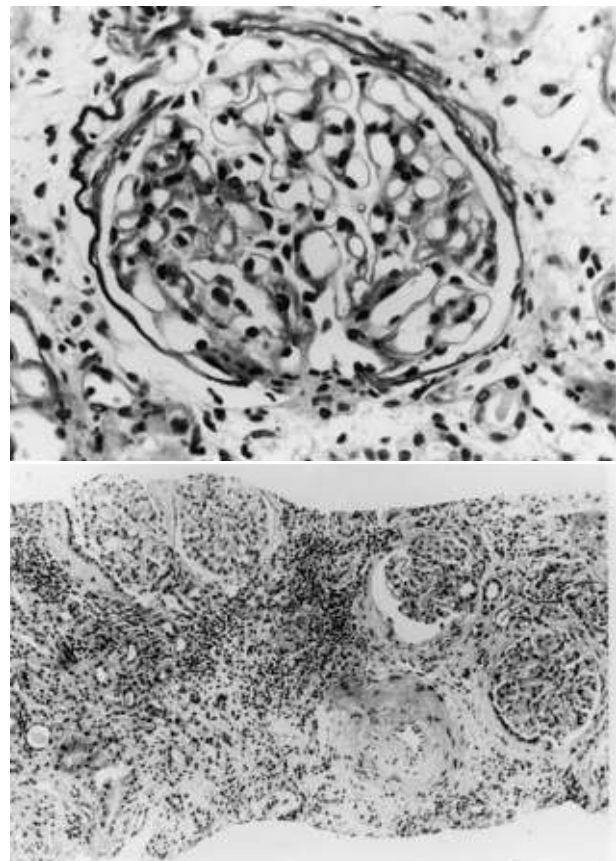
► Fig. 5. Light microscopic findings of the second renal biopsy specimen

Narrowing of the capillary lumen and the collapse of glomerular tufts appear mitigated in comparison with the first renal biopsy (a : PAM, ×400). In contrast, tubulo-interstitial fibrosis and cell infiltration still remain (b : PAS, ×100).

血圧 90~100 mmHg に低下し安定した。

PSL 減量中においても, BUN, Cr, CCr, FENa などの腎機能は退院時と同様で, 尿所見も常時尿蛋白 1.0 g 以下, 尿潜血(- or ±)であった。また, レニン, アルドステロンは低下傾向がみられた(Fig. 4)。平成 10 年 5 月 6 日(第 184 病日), PSL を off とし, その後も腎機能, 尿所見の増悪はみられず, 血圧, Cr ともに安定した。また, 当初みられた心筋肥大の所見は単純胸部 X 線写真(Ch-Xp)(Fig. 1), 心電図(Fig. 2), 心エコー上(IVS 23.4 mm → 13.7 mm, LVPW 23.4 mm → 14.8 mm)とも明らかな改善を認めた。

腎再生検光顕所見(Fig. 5a, b): 血管病変, 糸球体病変, 尿細管・間質病変の変化をみるため, 平成 10 年 6 月 24 日(第 233 病日)に再度腎生検を施行した。前回施行した腎生検所見と比較して, 軽度のメサンギウムの増殖性変化や細



a

b

動脈血管壁の肥厚には明らかな変化はみられなかった。mesangiolysisや糸球体基底膜、毛細血管壁の蛇行、血管内腔の虚脱に関しては前回より改善しており(Fig. 5a)、血圧コントロールによる腎血流の改善に伴うものと考えられた。しかし、間質の線維化は強く、尿細管、間質への細胞浸潤は改善がみられなかった(Fig. 5b)。

## 考 察

悪性腎硬化症は、悪性高血圧の腎病変として特徴的なものであり、一般に、悪性高血圧は本態高血圧の経過中に急激で著しい血圧上昇で発症し、乳頭浮腫とともに出血、白斑などの多彩な眼底所見を呈し、急速に進行する腎機能障害を特徴とする。また、意識障害、けいれん発作などの中枢神経症状や心不全を伴い、適切な降圧療法を行わないと腎機能は急速に悪化し、有用な降圧薬がなかった頃は1年腎生存率20%以下であった。現在では降圧治療の進歩により5年腎生存率50~60%まで改善している<sup>2)</sup>。

降圧薬としてはACE阻害薬とCa拮抗薬が第一選択として使用され<sup>3,4)</sup>、ACE阻害薬はレニン過剰産生に対し有効であり、最近、ACE阻害薬が血圧に関係なく糖尿病性腎硬化症の進行を予防するとの報告<sup>5)</sup>や慢性腎疾患の進行を予防するとの報告がある<sup>6)</sup>。一方、Ca拮抗薬は腎障害の程度やレニンの高低に関係なく安全に使用できる利点を有している。また、容量依存性の血圧上昇が考えられる場合、ループ利尿薬の併用が有効とされる。

悪性高血圧の基礎疾患としては本態性高血圧であることが多いが、慢性糸球体腎炎に続発する場合もある。本態性高血圧に由来する悪性高血圧患者においては、発症初期の段階では腎機能障害は軽いものが多い。血圧が急速に上昇するような時には圧利尿により体液量は減少し、腎の細動脈病変が進行し、レニン分泌が亢進して重症高血圧に進展する。血清レニン活性は平均血圧の上昇と血清クレアチニン値の悪化に相関するとする報告もある<sup>7)</sup>。治療は緊急に適切な降圧治療を行うことであり、血圧をコントロールすることのみで症状は消失し、血管病変や高血圧性臓器障害を軽快させることができる<sup>8)</sup>。本態性高血圧症によるものは腎機能の進行性の低下は停止し、次第に改善することもある<sup>9)</sup>。

一方、慢性糸球体腎炎に伴うものではIgA腎症によるものが比較的多く<sup>10)</sup>、高血圧を伴ったIgA腎症の15%が悪性高血圧を合併したとの報告もある<sup>11)</sup>。この場合、腎組織においては悪性高血圧をきたさなかったものと比べて、

メサンギウムの増殖や血管病変の程度が強く、半月体形成、硬化・硝子化糸球体の割合が多かった。すなわち、慢性糸球体腎炎においては、腎炎の活動性が高いものがより悪性高血圧をきたしやすいと考えられる。これら慢性糸球体腎炎における悪性高血圧においては、適切な降圧療法を行っても自然経過で腎機能はさらに悪化し、透析導入となることが多く、腎の予後は本態性高血圧症よりも悪いとされている<sup>11,12)</sup>。しかし、生命予後に関しては、本態性高血圧症においては脳血管障害、心疾患を合併する危険率が高く、慢性糸球体腎炎によるもののほうがより予後が良好である<sup>2)</sup>。悪性腎硬化症の診断には腎生検による組織学的所見が必須となり、患者の予後を考えるうえで大変重要である。

悪性腎硬化症の特徴的な腎組織所見としては、虚脱型の糸球体が増加し、糸球体基底膜の強い蛇行、収縮とともに内皮細胞下腔の浮腫様拡大をみる。また、血管内腔は強度に狭窄し(タマネギ様壁肥厚)、小葉間動脈から輸入細動脈では壊死性壁肥厚が目立ち、硝子様変化やフィブリノイド壊死を示す。

本症例の腎組織所見においては、悪性高血圧による血管性病変、尿細管・間質障害が主体であり、それにfocalにmesangiolysisの所見や軽度のメサンギウム細胞、基質の増殖を認め、糸球体病変の合併も否定できなかった。腎硬化症における糸球体硬化は、mesangiolysisやメサンギウム基質の増殖が原因の一つと考えられている<sup>13)</sup>。しかし、メサンギウムの増殖はfocalに極めて軽度のみみられるのみであり、この程度の糸球体腎炎が悪性高血圧を引き起こしたとは考えにくい。一方、間質は細胞浸潤が強く、本例の腎機能障害には、尿細管・間質障害が関与している可能性も考えられた。

Kadiriら<sup>14)</sup>は悪性高血圧の30症例における病理組織学的検討において、フィブリノイド壊死が80%に認められたが、患者の年齢、血圧、眼底病変、血清クレアチニンのいずれとも相関を示さなかったのに対し、尿細管・間質障害は、明らかに血清クレアチニンとの相関が認められた。すなわち、悪性高血圧における腎機能障害は、血圧や糸球体・血管病変よりも、尿細管・間質障害に関係していると報告している。

本症例の場合、入院に至るまでの経過に不明な点も多いが、以前より高血圧を指摘されていたにもかかわらず放置しており、これまで蛋白尿など指摘された既往もなかったことより、悪性腎硬化症の基礎疾患としては慢性糸球体腎炎よりも本態性高血圧によるものが考えられる。鑑別診断

として進行性全身性硬化症(PSS)や結節性多発動脈炎(PN)などからの二次性高血圧も考えられたが、臨床的にも腎組織的にも否定的であった。入院後、安静、塩分制限、アムロジピンとエナラプリルによる降圧療法により、ある程度血圧はコントロールされ、腎機能の更なる悪化は抑えられたものの改善には至らなかった(Fig. 4)。

そこで、腎生検の結果を踏まえ、降圧治療に加え尿管・間質障害への改善効果を期待してステロイドを開始したところ、血圧コントロールのみでは得られなかった腎機能の改善が認められた。しかし、再腎生検では血管壁の浮腫性変化、糸球体や血管の虚脱に関しては前回より改善していたが、メサンギウムの増殖性変化、腎機能障害の原因と考えられた間質における細胞浸潤は初回生検とそれほど変化はなかった。これらの所見からは、腎機能の障害と間質・尿管障害の関連性は明らかでなく、ステロイドがどのように作用したかは不明であった。しかし、ステロイドにより、これらの間質や血管壁の炎症を抑制し、腎血流を改善させ、結果的に腎機能が改善した可能性もあると思われる。

これまで、悪性腎硬化症に対しステロイド投与にて腎機能の改善を認めた報告は例がなく、本例は悪性高血圧の腎障害の治療を考えるうえで貴重な症例と思われた。今後、降圧のみでは腎機能の改善が得られない悪性腎硬化症に対しては、腎組織所見をみたうえで急性期にはステロイドの適応を検討する価値があると思われる。

## 結 語

悪性高血圧による腎障害は、血圧コントロールのみである程度腎機能の改善をみる場合が多く、従来、ステロイドは適応とされていない。

今回われわれは、著明な糸球体障害やPNの所見がなかった悪性高血圧に対し急性期にステロイド投与を行い、降圧剤のみでは得られなかった腎機能の改善をみた1例を経験した。今後、降圧のみでは改善の得られない悪性高血圧による腎機能障害において、ステロイド投与の効果をさらに検討する必要があると考えられる。

## 文 献

1. 中島与志行, 今村光秀. 急性進行性高血圧・悪性高血圧の治療. 腎と透析 1995; 臨時増刊号: 396-9.
2. Kawazoe N, Eto T, Abe I, Takidhita S, et al. Longterm prognosis of malignant hypertension; difference between underlying diseases such as essential hypertension and chronic glomerulonephritis. Clin Nephrol 1988; 29: 53-7.
3. Zucchelli P, et al. Long term comparison between captopril and nifedipine in the progression of renal insufficiency. Kidney Int 1992; 42: 452-8.
4. 齊藤喬雄, 佐藤 博. 高血圧による急性腎不全—その病態と対策. 日内会誌 1993; 82: 1797-801.
5. Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP, Rohde RD, et al. The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy. N Engl J Med 1993; 329: 1456-62.
6. Maschio GM, Alberti D, Janin G, Locatelli F, et al. Effect of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor benazepril on the progression of chronic renal failure. N Eng J Med 1996; 334: 939-45.
7. Kawazoe N, Eto T, Abe I, Takidhita S, Ueno M, Kobayashi K, Uezono K, Muratani H, Kimura Y, Tomita Y. Pathophysiology in malignant hypertension: with special reference to the renin-angiotensin system. Clin Cardiol 1987; 10: 513-8.
8. 中田幸子, 檜垣実男, 荻原俊男. 高血圧と高血圧腎症. 腎と透析 1997; 43: 61-5.
9. Webster J, Petrie JC, Jeffers TA, et al. Accelerated hypertension—patterns of mortality and clinical factors affecting outcome in treated patients. QJ Med 1993; 86: 485-93.
10. Rambašek M, Seelig HP, Andrassy K, Waldherr R, Lenhard V, Ritz E. Clinical and serological features of mesangial IgA glomerulonephritis. Proc Eur Dial Transplant Assoc 1983; 19: 663-8.
11. Subias R, Botey A, Darnell A, Montoliu J, Revert L. Malignant or accelerated hypertension in IgA nephropathy. Clin Nephrol 1987; 27: 1-7.
12. 阿部圭志, 佐藤 博. 悪性腎硬化症. 日内会誌 1996; 85: 1668-73.
13. Ono H, Ono Y. Nephrosclerosis and hypertension. Med Clin North Am 1997; 81: 1273-88.
14. Kadiri S, Thomas JO. Kidney histology and clinical correlates in malignant hypertension. East Afr Med J 1993; 70: 112-6.