

## アンジオテンシンII受容体拮抗薬(losartan)が有効と考えられた強皮症腎クリーゼの1例

長谷川 茂 家里 憲二 塚原 常道 山本 駿一  
近藤洋一郎\*<sup>1</sup> 小川 真\*<sup>2</sup> 上田 志朗\*<sup>3</sup>

Successful use of angiotensin II receptor antagonist(losartan) in a patient with scleroderma renal crisis

Shigeru HASEGAWA, Kenji IESATO, Tsunemichi TSUKAHARA, Shunichi YAMAMOTO, Yoichirou KONDOU\*<sup>1</sup>, Makoto OGAWA\*<sup>2</sup>, and Shirou UEDA\*<sup>3</sup>

Department of Nephrology, \*<sup>1</sup> Pathology, Chiba Social Insurance Hospital,

\*<sup>2</sup> The First Department of Internal Medicine, Chiba University School of Medicine,

\*<sup>3</sup> Faculty of Pharmaceutical Science, Chiba University, Chiba, Japan

A 67-year-old man with a one-and-a-half-year history of Raynaud's phenomenon was admitted to our hospital for progressive dyspnea occurring over the previous two weeks. Physical examination revealed a blood pressure of 200/124 mmHg, and slightly tight and smooth skin of the fingers, hands and forearms. Laboratory evaluation included serum creatinine of 5.42 mg/dl, plasma renin activity >20 ng/ml/hr, and antinuclear antibody with a titer of 1 : 1,280. Renal biopsy was performed and the histopathological findings showed that some glomeruli exhibited ischemic retraction with wrinkling of the basement membranes, and that one arteriole exhibited significant intimal hyperplasia with luminal stenosis. These findings were compatible with scleroderma renal crisis (SRC). On the 5th day, serum creatinine had risen to 9.16 mg/dl, and he required temporary hemodialysis therapy. After the administration of captopril was started, his blood pressure fell to 160/86 mmHg and serum creatinine was reduced to 5.12 mg/dl. On the 9th day, he exhibited skin eruptions, and captopril was discontinued accordingly and temocapril started. Because of continued eruptions, temocapril was replaced by losartan. His blood pressure was controlled easily and his serum creatinine level reduced steadily. One year after the start of losartan, serum creatinine was 2.25 mg/dl and blood pressure was 130/82 mmHg.

SRC is a life-threatening manifestation of systemic sclerosis. In the late 1970s, angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitor was introduced and has dramatically improved the outcome in SRC patients. As ACE inhibitors act mainly on hyperreninemic renal vasoconstrictive hypertension in SRC, we would expect losartan, a selective antagonist of angiotensin receptor subtype I, to be interchangeable with ACE inhibitors in SRC. In 1997, Caskey and colleagues reported the failure of losartan to control hypertension in a patient of SRC, and the reason has remained unclear. We report here, a case of SRC whose blood pressure was controlled successfully and his renal failure reversed by the administration of losartan.

Jpn J Nephrol 2000 ; 42 : 60-65.

**Key words** : systemic sclerosis, scleroderma renal crisis, ACE inhibitor, angiotensin II receptor antagonist, losartan

### 緒 言

強皮症腎クリーゼ(scleroderma renal crisis : SRC)は全

身性硬化症(systemic sclerosis : SSc)の経過中、急性(ときに突発的)に出現する高血圧と急速に進行する腎不全を主徴として発症するやや稀な病態であり、SScの生命予後に

影響する重要な臓器障害の一つである。SRCはSScと診断後早期に発症することが多く、予知因子として皮膚硬化の急速かつ広範な進行、心嚢液貯留、貧血などが指摘されている<sup>1)</sup>。治療としてはアンジオテンシン変換酵素阻害薬(以下、ACE阻害薬)が特効的であり、本薬剤の臨床応用以後SRCの生命予後は著しく改善された<sup>2)</sup>。しかし、ACE阻害薬は咳嗽や薬疹などの副作用が出現して投与中止を余儀なくされることがあり<sup>2)</sup>、本症の治療が困難となる例もある。

Angiotensin II receptor subtype 1に対するantagonist(以下、A-II拮抗薬)であるlosartanは、近年臨床使用が可能になった降圧剤であるが、薬理的にACE阻害薬の代替使用が期待される薬剤である。特に、ACE阻害薬で上記副作用がみられた症例には良い適応であると考えられる<sup>3)</sup>。今回われわれは、ACE阻害薬により発熱と薬疹が出現したためこれを中止しA-II拮抗薬であるlosartanを投与したところ、血圧コントロールと腎機能の改善に有効と考えられたSRCの1例を経験した。SRCに対しlosartan投与が無効であったとする報告はあるが<sup>4)</sup>、本例のように有効性を認めた報告はなく、若干の文献的考察も加えて報告する。

## 症 例

患者：67歳、男性

主 訴：労作時呼吸困難

既往歴：昭和55年、胆石症で胆嚢摘出術

家族歴：特記事項なし

現病歴：昭和55年の胆嚢摘出術以来、近医にて健康診断を兼ねたフォローアップを年1~2回受けていたが、特に異常を指摘されたことはなく、平成9年5月の健診記録では血圧118/78 mmHg, Cr 0.9 mg/dl, 尿異常なしであった。平成10年9月初旬より易疲労感、食欲不振を自覚していたが放置していた。次第に労作時呼吸困難も出現したため9月26日近医を受診し、高血圧(190/110 mmHg)、腎機能障害(Cr 2.4 mg/dl, BUN 36.3 mg/dl)、および胸部X線上の心拡大と肺うっ血を指摘され、降圧剤と利尿剤を処方された。9月28日同医を再診したところCr 3.3 mg/dl, BUN 42.3 mg/dlと腎機能障害は進行していた。10月1日当院を紹介されて受診し、急速進行性糸球体腎炎の疑いで入院となった。

入院時現症：身長173 cm, 体重66.4 kg, 体温36.8°C, 血圧200/124 mmHg, 脈拍88/分(整)。眼瞼結膜に貧血はな



Fig. 1. Tight, smooth sclerodermatous skin of the fingers with flexion contracture (on the 5th hospital day)

いが、眼球結膜に軽度の黄疸を認めた。胸部にラ音や心雑音を聴取せず、腹部は正中に手術痕をみる以外に異常を認めなかった。両手指に冷感があり、DIPおよびPIP関節に軽度の屈曲拘縮がみられ(Fig. 1)、さらに両手から両前腕にかけて軽度の皮膚硬化を認めた。下腿に浮腫は認めなかった。

入院時検査結果(Table)：末梢血液検査では、白血球の増多と、血小板減少が認められた。生化学検査ではLDHの上昇およびI-BIL優位のT-BIL上昇がみられた。Cr 5.42 mg/dl, Bun 89 mg/dlと腎不全はさらに進行していた。補体値はC3が正常でC4が軽度低下していた。各種自己抗体の検査ではANAが1,280倍である以外は陰性であった。レニン活性は20 ng/ml/hr以上に上昇していた。尿検査では、軽度の蛋白尿・血尿および顆粒円柱を認めた。1日尿蛋白は0.5 g以下であった。

入院時の胸部単純X線では心拡大と軽度の肺うっ血所見がみられたが明らかな肺線維化所見は指摘できなかった。しかし、心不全が改善した第26病日の胸部CTにて両下肺野に軽度の肺線維化像がみられた(Fig. 2)。入院時心エコー検査では中等度の心嚢液貯留を認めたが(Fig. 3)、肺高血圧の所見はなかった。腹部エコーおよび腹部単純CTでは両腎に形態的異常はなく、副腎に腫瘍を認めなかった。

入院後経過(Fig. 4)：前医よりamlodipine 10 mgとfurosemide 40 mgが処方されていたが拡張期血圧110 mmHg以上が続いた。第2病日にはCr 6.7 mg/dlとさらに上昇し、全身倦怠感の増強が著しかったため血液透析を行った。眼底の高血圧性変化は著明ではなかったが(乳頭浮腫や出血はなく、軽度の滲出性変化を認めた)、著しい高血

Table. Laboratory findings

Urinalysis		Cr	5.42 mg/dl	IgA	363 mg/dl
Protein	(1+)0.5 g/day	UA	10.8 mg/dl	IgM	161 mg/dl
Occult blood	(3+)	Na	136 mEq/l	C 3	69 mg/dl
Sugar	(-)	K	4.04 mEq/l	C 4	16 mg/dl
Sed. RBC	10~19/HPF	Cl	95 mEq/l	CH 50	37 U/ml
Granular Cast	(3+)	Ca	8.8 mg/dl	ANA	×1,280(diffuse nucleolar)
NAG	11.8 U/l	Pi	5.5 mg/dl	anti-dsDNA Ab	(-)
$\beta_2$ microglobulin	483 $\mu$ g/l	T-Bil	2.4 mg/dl	anti-Scl 70 Ab	(-)
Peripheral blood		I-Bil	2.1 mg/dl	anti-centromere Ab	(-)
WBC	12,700/mm <sup>3</sup>	GOT	40 IU/l	anti-RNP Ab	(-)
RBC	420×10 <sup>4</sup> /mm <sup>3</sup>	GPT	23 IU/l	anti-SSA Ab	(-)
Hb	13.8 g/dl	LDH	1,665 IU/l	P-ANCA	(-)
Ht	40.5 %	ALP	140 IU/l	C-ANCA	(-)
Plt	7.1×10 <sup>4</sup> /mm <sup>3</sup>	T-Cho	195 mg/dl	IC(C 1q)	(-)
Blood chemistry		TG	192 mg/dl	PRA	>20.0 ng/ml/hr
TP	6.4 g/dl	Serologic tests		Renal function test	
Alb	3.9 g/dl	CRP	0.4 mg/dl	Creatinine clearance	11.0 ml/min
BUN	89 mg/dl	IgG	1,540 mg/dl		

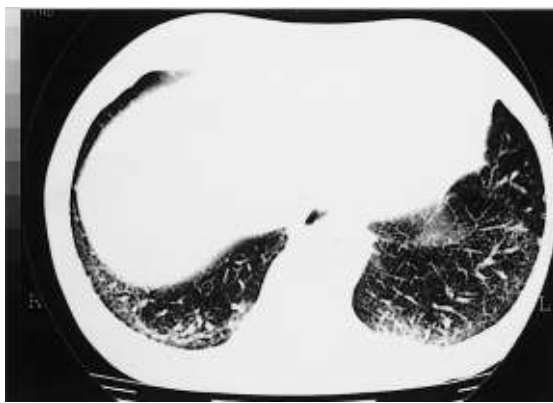


Fig. 2. X-ray CT of the chest demonstrating mild reticular densities in the both lower lung fields (on the 26th hospital day)



Fig. 3. Echocardiogram on admission. Moderate pericardial effusion is shown. PE : pericardial effusion

圧と進行性の腎不全から上記経過を悪性高血圧に準ずる状態と考えた。また、LDHとI-Bilの上昇および血小板数の減少、徐々に進行する正球性正色素性の貧血(第7病日にはHb 11.6 g/dlに低下した。ただし、破碎赤血球は確認されなかった)などの所見から微小血管性溶血性貧血(MHA)の存在も疑われた。降圧剤をnifedipine 60 mgに変更し、さらにnicardipine持続静注やdoxazosinの併用を行って血圧140~160/80~90 mmHgまで強力に降圧を図ったが、第5病日にはCr 9.16 mg/dlに上昇したため再び血液透析を施行した。

一方、病歴の詳細な聴取により、患者は約1年半前よりレイノー症状や手指の腫脹(最近では手指の“やせ”となっていた)を自覚していたことが判明した。また、入院時に

軽度認められた両手から両前腕にかけての皮膚硬化が次第に増強して認識されるようになり、さらに抗核抗体の陽性が遅れて報告されるに至りSScと診断、これに伴う腎クリーゼの病態と考えた。第6病日より本病態に有効とされるcaptopril 25 mgを開始したところ、速やかな降圧が得られて血圧160/90 mmHg前後となり、nicardipine静注とdoxazosin投与を中止できた。第9病日にはCr 5.16 mg/dlと低下して血液透析を離脱、血圧130~160/70~90 mmHgとコントロール可能となった。また、T-Bil 0.6 mg/dl、PLT 12.3/mm<sup>3</sup>とほぼ正常化しMHA様の病態も改善した。

第8病日に施行した腎生検の光顕所見では、9個の観察糸球体中4個に基底膜の強い蛇行と血管腔の狭小化が生じ



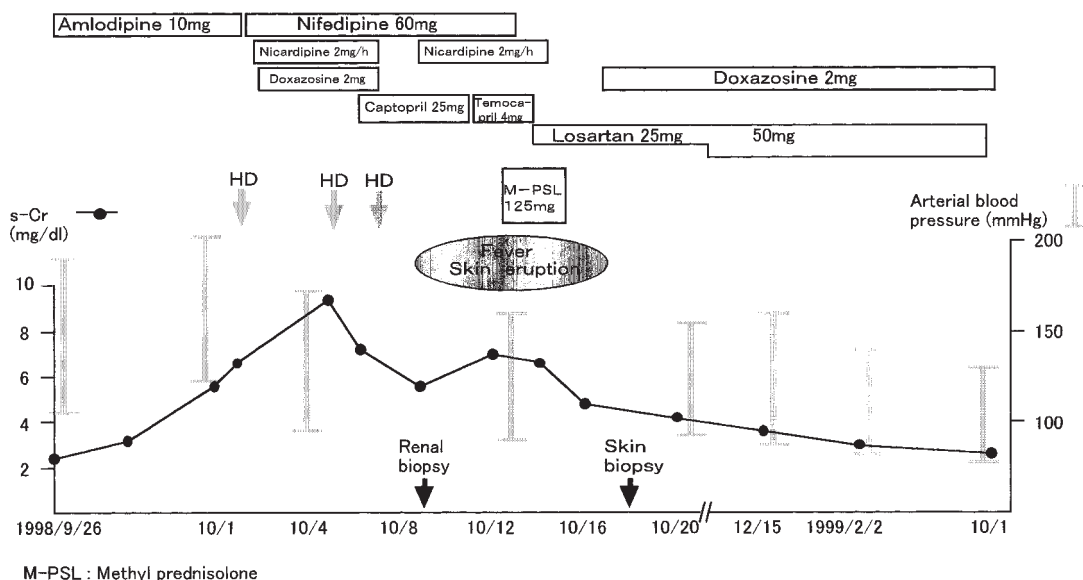


Fig. 4. Clinical course

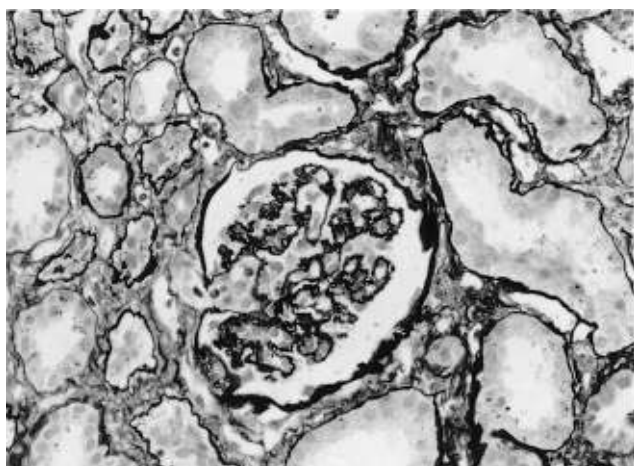


Fig. 5. Light micrograph of renal biopsy specimen showing glomerulus which exhibits ischemic retraction (PAM-MASSON, ×220)

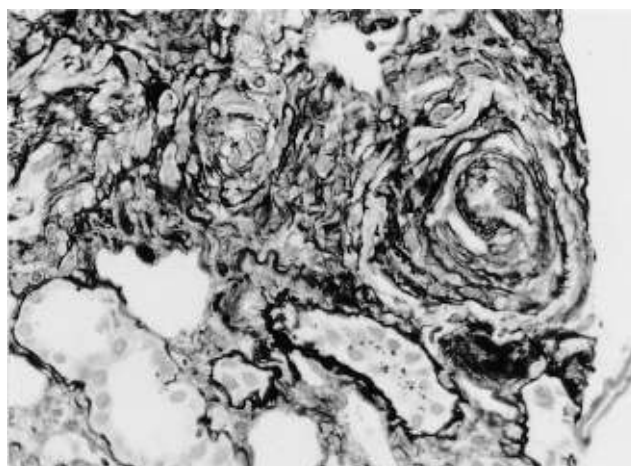


Fig. 6. Light micrograph of renal biopsy specimen demonstrating significant intimal hyperplasia of arteriolar (PAM-MASSON, ×340)

て collapse に陥り、ポーマン腔の拡大が観察された (Fig. 5)。残りの糸球体にも同様の所見が種々の程度にみられたが、糸球体基底膜に spike や二重化はなく、メサンギウムは軽度の硬化を認めるものの増殖や deposit はみられなかった。また、管外性病変を有する糸球体は認められなかった。間質は部分的に軽度の拡大を示していたが、細胞浸潤はみられなかった。尿細管には少数の cast が認められた。一方、小型の動脈に同心円状の内膜肥厚が認められ、内腔の狭小化を生じており (Fig. 6)、糸球体にみられた上記の虚血性変化に関連しているものと考えられた。なお、免疫蛍光染色はすべて陰性であった。

第9病日より 38°C 台の発熱がみられ、第10病日には

全身に皮疹が出現した。captopril による薬疹を疑い第11病日に temocapril 4 mg に変更したが、皮疹は増強したため、すべての薬剤を中止して methyl-prednisolone 125 mg の投与を行った。以後、発熱と皮疹は徐々に消退した。第13病日より上記 ACE 阻害薬に代えて A-II 拮抗薬である losartan 25 mg の投与を開始した。発熱と薬疹により Cr 6.57 mg/dl と上昇していたが losartan 投与後は低下傾向となり、第20病日には Cr 4.11 mg/dl と改善した。losartan 開始当初は血圧 160~190/80~110 mmHg とやや高値であったため doxazosin 2 mg の併用を再開し、第32病日より losartan 50 mg に増量したところ、第40病日頃には 140~180/74~100 mmHg となった。血圧が安定し腎機能

の改善傾向がみられても PRA > 20 ng/ml/hr, ANA 1,280 倍で変化なく、皮膚硬化はわずかに進行していたが、心エコー上心嚢液は減少し、安定した病態が持続したため第 50 病日に退院とした。その後外来治療を継続しているが、losartan 投与開始後 1 年を経過して Cr 2.25 mg/dl に改善、血圧は 130/82 mmHg と正常化している。また、皮膚硬化の進展は緩徐であり、胸部 X 線上の間質影もごく僅かに認めているにすぎない。

なお、薬疹が消退した第 19 病日に右前腕より皮膚生検を施行した。表皮の菲薄化、真皮の膠原線維の増多、毛包や脂腺の萎縮性変化、および血管周囲への少数のリンパ球浸潤などが認められ、SSc に compatible な所見であった。

## 考 察

本症例は、著しい高血圧と心不全、および微小血管性溶血性貧血を疑わせる所見を伴って急速に進行する腎不全にて入院となった。当初は原因不明のまま対症的降圧治療を行ったが、レイノー症状の病歴と進行性の皮膚硬化が確認されて SSc の診断を得、上記の病態を SRC と診断できた。

SRC は、SSc の約 10% に出現すると海外で報告されているが<sup>1)</sup>、本邦における大規模な集計はなく、柏崎<sup>2)</sup>の 5% とする報告が多く引用されている。また、SRC は皮膚硬化の強い症例に発症することが多いとされ、SSc と診断されてから平均 3 年前後で発症することが多いと報告されている<sup>3)</sup>。しかし、皮膚硬化像なしに SRC を呈した症例<sup>7)</sup>や、SRC 発症後に皮膚硬化が急速に出現した症例の報告<sup>8)</sup>もあり注意が必要である。本症例は SRC 発症以前から軽度の皮膚硬化が出現していたと考えられたが、SSc と診断されることなく経過し、SRC の発症と皮膚硬化の増悪がほぼ同時に進行したものと考えられた。なお近年、急速な腎機能低下を示す SSc 症例のなかに高血圧や高レニン血症を伴わず、MPO-ANCA 陽性で糸球体に半月体形成をみる subgroup の存在することが報告されているが<sup>9,10)</sup>、本症例は MPO-ANCA 陰性であり半月体形成も認められなかった。

SRC は、腎小動脈の内皮障害と高レニン血症<sup>11)</sup>により著しい高血圧と進行性の腎不全を呈する病態と考えられている。ACE 阻害薬が使用される以前は、いったん SRC を発症すると 1 年以内に約 85% が死亡する極めて予後不良の疾患であったが、1970 年代末より captopril などの ACE 阻害薬が使用されるようになり、1 年後の生存率は

76% へと劇的に改善された<sup>2)</sup>。しかし、ACE 阻害薬は皮疹や咳嗽などの副作用のため投与を中止せざるをえない場合が少なくない。Steen ら<sup>2)</sup>は captopril を使用した SRC の 11% に皮疹が出現し、他剤に変更したと報告している。本症例においても全身の皮疹と発熱が出現したため captopril の投与中止を余儀なくされた。その後、temocapril に変更したが皮疹や発熱の改善はみられず、Cr 値も再上昇したため ACE 阻害薬の使用は困難と判断して losartan への変更を行い、良好な血圧コントロールと腎機能の改善が得られている。

Angiotensin II receptor subtype 1 に対する選択的 antagonist である losartan は、本邦では 1998 年より臨床使用が可能となった降圧剤である。A-II 拮抗薬は、ACE 阻害薬と異なり bradykinin の分解を阻害せず咳嗽が出現しにくい<sup>12)</sup>ことが特徴の一つであるが、本症例のように、ACE 阻害薬の絶対的適応でありながら ACE 阻害薬に対してアレルギーを認める症例には非常に良い適応であると考えられる。

SRC に対して A-II 拮抗薬を使用し有効であったとする報告は、文献的に検索しえた範囲では本症例が最初であるが、SRC に対し A-II 拮抗薬が無効であったとの症例報告が 1998 年 Caskey ら<sup>4)</sup>によってなされている。彼らは、SSc 発症 5 年後に SRC を呈した 32 歳の女性に captopril を投与し、血圧コントロールと腎機能の改善に有効であったが、嘔吐の副作用がみられたため lisinopril に変更したところ再び嘔吐が出現して同剤を中止し、その後 losartan の投与を行ったが血圧コントロールができなかったと報告している。ACE 阻害薬の作用は angiotensin II の産生にかかわる以外に kinin 代謝や交感神経系に対する関与などもあり複合的であって、A-II 拮抗薬との相違点としてさらに明らかにすべき点があるのではないかと Caskey らは考察している。この症例でみられた現象が ACE 阻害薬と A-II 拮抗薬の薬理学的相違点において未知の重要な事項に関係しているのか、または、この症例の特殊性に関係しているのか興味深いものがある。Goldsmith<sup>13)</sup>は Caskey らの症例に関して考察し、A-II 拮抗薬が無効であったことの説明として、angiotensin II 以外の昇圧因子の関与が否定できないこと(すなわち、losartan 投与時はたまたま volume overload の状態で RA 系が抑制されていた可能性があること)、次に嘔吐による losartan の吸収不良の可能性、また、何らかの理由によって p-450 系による losartan の活性代謝産物(EXP3174)の産生が抑制される状況があった可能性など、主に症例の特殊性に原因があったので

はないかとしている。

本症例は、入院当初に Ca 拮抗薬を主体として強力に降圧を行ったにもかかわらず腎不全の進行が阻止できず透析を必要としたが、Ca 拮抗薬を ACE 阻害薬に変更したところ良好な降圧と腎機能の改善が得られ透析から離脱できた。その後出現した ACE 阻害薬によるアレルギー症状に対し短期的ステロイド投与を行っており、これが以後の病態に影響を与えた可能性を考慮しなければならない。すなわち、心エコー上の心嚢液の減少、皮膚硬化や肺病変の進展の緩徐化などはステロイド投与の効果を否定できない。また、ACE 阻害薬から losartan への変更の時期にステロイド投与を行っているため、以後の降圧と腎機能の改善に何らかの影響を及ぼしていた可能性はあるかもしれない。しかし、SRC に対するステロイドの有効性は一般的ではなく、本症例のように、高レニン性で ACE 阻害薬が有効である病態において、即効的かつ持続的な降圧と腎機能改善効果がステロイド短期投与によって得られたと考えることは無理がある。したがって、少なくとも長期的な経過において losartan の有効性は否定できないと考えられた。Steen ら<sup>2)</sup>は、SRC で腎不全となり3カ月以上血液透析を続けていても、ACE 阻害薬の投与を継続することによって15カ月以内に半数が透析を離脱できたとしており、本病態において、レニン-アンジオテンシン系のコントロールは長期的な腎機能予後にも重要な意味を有すると考えられるのである。なお、本症例においては losartan 投与後も PRA > 20 ng/ml/hr が持続していたが、これは A-II 拮抗作用によりレニン分泌の負フィードバックが抑制されたことが関与していると想定され、さらに、SRC が完全寛解に至っていないことによる高レニン血症も存在しているものと考えられる。

SRC に対して ACE 阻害薬の有効性は確立されているが、同剤に何らかの理由で不耐性である症例に対し A-II 拮抗薬の使用は一般に有効でありうるのか、さらに SRC に対して ACE 阻害薬と A-II 拮抗薬のどちらがより有効であるのか、という問題が本症例報告や Caskey らの報告によって提起されているものと考えられる。今後多くの症例が積み重ねられることによって、結論が出されるものと思われる。

## 結 語

腎クリーゼ発症後に診断に至った強皮症の1例を経験した。ACE 阻害薬に対するアレルギー反応の出現により、

同剤の使用が困難であったため A-II 拮抗薬 (losartan) の投与を行ったところ、SRC における血圧コントロールと腎機能の改善に有効であると考えられた。

この論文の要旨は第43回日本リウマチ学会総会(1999年6月4日)において発表した。

## 文 献

1. Steen VD, Medsger TA, Osial Jr TA, Ziegler GL, Shapiro AP, Rodnan GP. Factors predicting development of renal involvement in progressive systemic sclerosis. *Am J Med* 1984 ; 76 : 779-86.
2. Steen VD, Costarino JP, Shapiro AP, Medsger TA. Outcome of renal crisis in systemic sclerosis : Relation to availability of angiotensin converting enzyme(ACE) inhibitors. *Ann Intern Med* 1990 ; 113 : 352-7.
3. Giovannetti R, Corso CD, Galeone F, Giuntoli F, Saba P. Efficacy and safety of losartan in hypertensive patients with side effects induced by other antihypertensive agents. *Curr Ther Res* 1997 ; 851-8.
4. Caskey FJ, Thacker EJ, Jhonston PA, Barnes JN. Failure of losartan to control blood pressure in scleroderma renal crisis. *Lancet* 1997 ; 349 : 620.
5. 柏崎禎夫. 強皮症腎クリーゼ. *リウマチ* 1986 ; 26 : 126-33.
6. Traub YM, Shapiro AP, Rodman GP, Medsger TA, McDonald Jr RH, Steen VD, Oial Jr TA, Tolchin SF. Hypertension and renal failure(scleroderma renal crisis) in progressive systemic sclerosis. *Medicine* 1983 ; 62 : 335-52.
7. Sanders PW, Herrere GA, Ball GV. Acute renal failure without fibrotic skin changes in progressive systemic sclerosis. *Nephron* 1988 ; 48 : 121-5.
8. Zwettler U, Andrassy K, Waldherr R, Ritz E. Scleroderma renal crisis as a presenting feature in the absence of skin involvement. *Am J Kid Dis* 1993 ; 22 : 53-6.
9. Helfrich DJ, Banner B, Steen VD, Medsger TA. Normotensive renal failure in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 1989 ; 32 : 1128-34.
10. Endo H, Hosono T, Kondo H. Antineutrophil cytoplasmic antibodies in 6 patients with renal failure and systemic sclerosis. *J Rheumatol* 1994 ; 21 : 864-70.
11. Donohoe JF. Scleroderma and the kidney. *Kidney Int* 1992 ; 41 : 462-77.
12. Goldberg AI, Dunlay MC, Sweet CS. Safety and tolerability of losartan potassium, an angiotensin II receptor antagonist, compared with hydrochlorothiazide, atenolol, felodipine ER, and angiotensin converting enzyme inhibitors for the treatment of systemic hypertension. *Am J Cardiol* 1995 ; 75 : 793-5.
13. Goldsmith DJA. Angiotensin receptor antagonists. *Lancet* 1997 ; 349 : 1225.