

# 全身性強皮症の血管病変による慢性の腎障害と 考えられた 1 例

西岡克章\*<sup>1</sup> 宮崎正信 西野友哉 坂東ユミ子  
原田孝司\*<sup>2</sup> 田口 尚\*<sup>3</sup> 河野 茂\*<sup>1</sup>

A case of chronic renal insufficiency due to vascular injury of systemic sclerosis

Yoshiaki NISHIOKA\*<sup>1</sup>, Masanobu MIYAZAKI, Tomoya NISHINO, Yumiko BANDO,  
Takashi HARADA\*<sup>2</sup>, Takashi TAGUCHI\*<sup>3</sup>, and Shigeru KOHNO\*<sup>1</sup>

\*<sup>1</sup>Second Department of Internal Medicine, \*<sup>2</sup>Renal Care Unit, \*<sup>3</sup>Second Department of Pathology,  
Nagasaki University School of Medicine, Nagasaki, Japan

A 48-year-old woman with systemic sclerosis(SSc) and rheumatoid arthritis was admitted to our hospital because of renal dysfunction. She had no hypertension at the time of admission and mild hypertension for only one and a half months until the time of admission. After admission, she received angiotensin-converting enzyme-inhibitor, but her renal dysfunction did not improve. She then had thrombotic microangiopathy with thrombocytopenia, and was treated with plasma exchange five times, but her renal dysfunction persisted. The renal biopsy specimens showed an arteriosclerotic lesion with intimal thickening and luminal narrowing and ischemic glomerular changes. These findings suggest that there is chronic vascular injury in a patient who has no hypertension with SSc and that once hypertension supervenes, whether severe or not, exacerbation of the vascular injury and renal dysfunction may occur.  
Jpn J Nephrol 2004 ; 46 : 709-714.

**Key words** : systemic sclerosis, hypertension, thrombotic microangiopathy, chronic vascular injury

## はじめに

全身性強皮症(systemic sclerosis : SSc)は、レイノー現象や毛細血管拡張などの末梢血管障害と、コラーゲンの増加による皮膚硬化を特徴とする疾患であるが、消化器、肺、心、腎などの臓器障害を伴うことが知られている。そして、臓器障害のなかでも腎障害は最も生命予後を左右すると報告されており<sup>1)</sup>、その診断と治療は重要である。SScの腎障害としては強皮症腎クライゼ(scleroderma renal crisis : SRC)が最も典型的であり、急激に発症する悪性高血圧を背景として、急速に進行する腎不全とさまざまな臨床症状を特徴とする。一方、著しい血圧の上昇なしに急速に腎機能低下を示した症例の報告もある<sup>2-4)</sup>が、これらは

MPO-ANCA 陽性が多く、腎生検では微小血栓形成による糸球体障害<sup>2)</sup>や半月体形成性腎炎の像を呈している<sup>3)</sup>。

今回われわれは、SRCのような急速な腎機能低下や高血圧を呈さず、また MPO-ANCA 陰性で、軽度な短期間の高血圧にもかかわらず腎機能障害を呈し、腎生検にて慢性の腎障害の所見を認めた SSc 患者の 1 例を経験したので、文献的考察を加えて報告する。

## 症 例

患 者 : 48 歳, 女性

主 訴 : 腎機能障害

既往歴 : 29 歳時より関節リウマチ

\*<sup>1</sup> 長崎大学医学部第 2 内科, \*<sup>2</sup> 同 腎疾患治療部, \*<sup>3</sup> 同 第 2 病理

**家族歴**：母に関節リウマチ，長女にアトピー性皮膚炎，長男にアトピー性皮膚炎と気管支喘息

**現病歴**：昭和58年より関節リウマチのためロキソプロフェンナトリウムを内服中であった。平成12年夏頃より両手指の腫脹と硬化が出現し，皮膚硬化はその後次第に上腕へ拡大した。平成13年2月に当院皮膚科で皮膚生検を受けてSScと診断され，同年3月よりプレドニゾロン5 mg/day とシクロスポリン100 mg/day の内服が開始された(同年2月：BUN 23.2 mg/dl, Cr 1.0 mg/dl)。なおシクロスポリンのトラフ値は50~80 ng/ml に維持されていた。平成14年9月中旬よりそれまで110~120/70~80 mmHg と正常であった血圧が150/80 mmHg に上昇したため，同年11月1日よりアムロジピン2.5 mg/day の内服が開始され，血圧は120/80 mmHg まで速やかに低下したが，同日行われた血液検査にてBUN 45.0 mg/dl, Cr 2.2 mg/dl と初めて腎機能障害を認めた(同年5月24日：BUN 24.0 mg/dl, Cr 1.0 mg/dl)。薬剤性腎障害を疑われて同日よりロキソプロフェンナトリウム，シクロスポリンの内服を中止するも，11月6日の検査にてBUN 45.0 mg/dl, Cr 2.6 mg/dl と腎機能障害が改善しなかったため，精査加療目的にて当科に紹介となった。

**入院時身体所見**：身長148.3 cm，体重55.0 kg，体温36.1 °C，血圧120/84 mmHg，脈拍84/分整。胸部：心音純。肺野：呼吸音清。口周囲に放射状の皸あり。両手にはMCP関節の尺側偏位と手指のボタン穴変形あり。手指から肘部にかけて広範に，また，腹部は臍周囲に皮膚硬化の散在あり。眼瞼，下腿に浮腫なし。眼底に高血圧性変化なし

**入院時検査所見**(Table)：赤血球 $403 \times 10^4/\text{mm}^3$ ，Hb 11.3 g/dl と軽度の貧血を認め，血小板は $15.4 \times 10^4/\text{mm}^3$  と正常であった。腎機能はBUN 45.0 mg/dl, Cr 2.6 mg/dl, Ccr 14.6 ml/分と低下していた。ハプトグロビンは正常で，MPO-ANCA, PR3-ANCA, 抗基底膜抗体はいずれも陰性であった。直接定量法による血漿レニン濃度は105.5 pg/ml と上昇していた。腹部CTでは両側腎臓は萎縮していなかった。

**入院後経過**(Fig. 1)：アムロジピンの内服にて血圧は正常であったが，血漿レニン濃度が上昇していたため，SRCの可能性を考え入院後降圧剤をアムロジピン2.5 mg/day からカプトプリル37.5 mg/day に変更したところ，血圧は104/76 mmHg とさらに低下したが腎機能は改善しなかった。11月14日にはBUN 50.0 mg/dl, Cr 2.5 mg/dl と腎機能障害は不変であったが，赤血球 $338 \times 10^4/\text{mm}^3$ ，

**Table. Laboratory findings on admission**

Peripheral blood		UA (mg/dl)	8.2
WBC(/mm <sup>3</sup> )	8,900	Na (mEq/l)	138
RBC( $\times 10^4/\text{mm}^3$ )	403	K(mEq/l)	3.6
Hb(g/dl)	11.3	Cl(mEq/l)	100
Hct(%)	34.0	Ca(mg/dl)	9.6
MCV(fl)	84.4	IP(mg/dl)	4.3
MCH(pg)	228.0		
MCHC(g/dl)	33.2	Coagulation	
Plt( $\times 10^4/\text{mm}^3$ )	15.4	PT(sec)	12.5
		APTT(sec)	32.0
Serological tests		Fibrinogen(mg/dl)	252
CRP(mg/dl)	1.14	FDP( $\mu\text{g}/\text{ml}$ )	1.5
RF(IU/ml)	<10		
ANA	$\times 640$	Endocrinological data	
CH 50(U/ml)	32.4	Renin level(pg/ml)	
Anti-DNA Ab	(-)		105.5
Scl-70 Ab	6.8	Aldosterone(pg/ml)	100
MPO-ANCA	(-)	Angiotensin II (pg/ml)	32
Haptoglobin(mg/dl)	50.1	Adrenaline(pg/ml)	6
		Noradrenaline(pg/ml)	
Blood biochemistry			200
T. Bil(mg/dl)	0.9	Dopamine(pg/ml)	10
T. P.(g/dl)	8.3		
Albumin(g/dl)	4.4	Urinalysis	
AST(IU/l)	24	protein	(+)
ALT(IU/l)	9	occult blood	(-)
$\gamma$ -GTP(IU/l)	13	glucose	(-)
LDH(IU/l)	328	sediments	
BUN(mg/dl)	45.0	RBC	1~2/HPF
Cr(mg/dl)	2.6	WBC	3~4/HPF

Hb 9.3 g/dl と貧血が進行し，血小板も $10.5 \times 10^4/\text{mm}^3$  と低下していたため，直ちにハプトグロビンを測定したところ3.6 mg/dl と著明に減少していた。以上より血栓性微小血管症(thrombotic microangiopathy : TMA)による腎機能障害を疑い，11月15日より血漿交換(新鮮凍結血漿40単位)を開始した。血漿交換施行後，速やかにハプトグロビンは増加して血小板も増加したが，腎機能障害はBUN 60.0 mg/dl, Cr 3.1 mg/dl と進行した。11月29日の5回目を最後に血漿交換を中止した後もTMAの再燃は認めなかったが，腎機能障害の改善がみられないため12月20日に腎生検を施行した。

腎生検光顕では観察糸球体9個のうち4個は硝子化していた。硝子化していない糸球体ではメサンギウム細胞の増殖は認めず，糸球体基底膜の局所性の肥厚と蛇行を認め，基底膜の蛇行はPAM染色でより明らかであった(Fig. 2)。間質は局所性に炎症細胞の浸潤と線維化を示し，尿管は萎縮していた。また血管の変化が著明で，小動脈の内

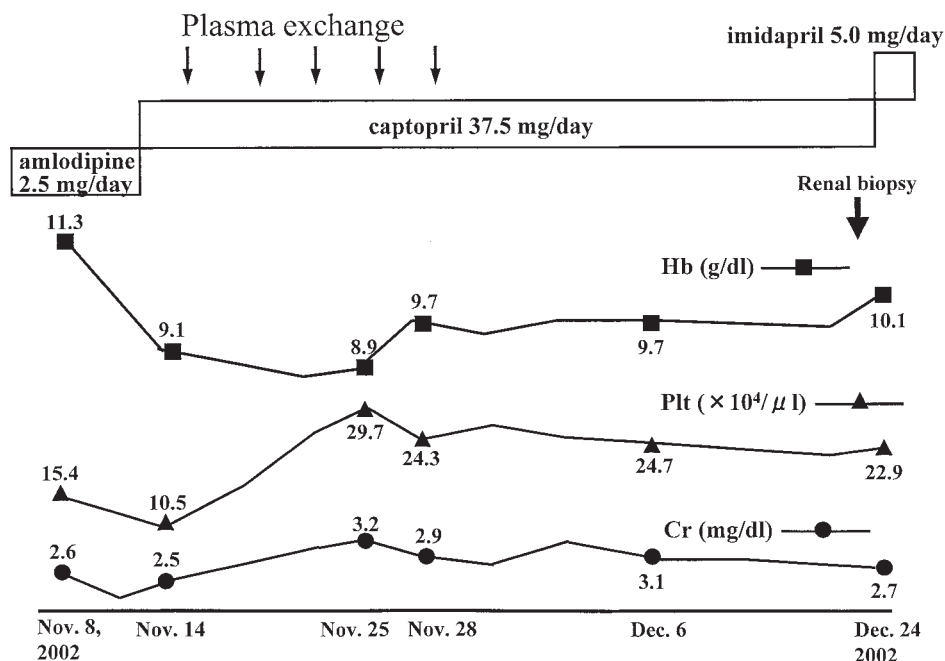


Fig. 1. Clinical course in the hospital

膜の肥厚が見られ、血管内腔は狭小化していた (Fig. 3)。小動脈や細動脈のフィブリノイド変性、糸球体毛細血管内のフィブリン血栓や赤血球の破砕片など、SRC や TMA による腎障害を示唆する所見は認めなかった。蛍光抗体法では有意な免疫グロブリンや補体の糸球体への沈着は認めず、電顕では糸球体基底膜の肥厚と蛇行が目立ち、dense deposit は認めなかった (Fig. 4)。

以上に示したように、腎生検の所見が慢性の経過による障害を示唆するものであったため、カプトプリル 37.5 mg/day を長時間作用型の ACE 阻害薬である塩酸イミダプリル 5.0 mg/day に変更して、12 月 24 日に退院となった。退院後は腎機能障害は次第に改善し、1 年後の平成 15 年 12 月現在、血清 Cr 値は 1.7 mg/dl に低下している (Fig. 5)。

## 考 察

SSc に合併する腎障害としては SRC が広く知られている。SRC の診断基準としては、Traub ら<sup>5)</sup> および Steen ら<sup>6)</sup> の診断基準が汎用されており、典型的には急激な血圧の上昇とともに急速な腎機能の低下を認める。また、SRC は SSc のなかでも広汎性皮膚硬化型の皮膚硬化を認める患者に、通常、SSc の発症から 2~5 年以内に起こることが多いと報告されている<sup>7)</sup> ため、われわれの症例でも初診時に

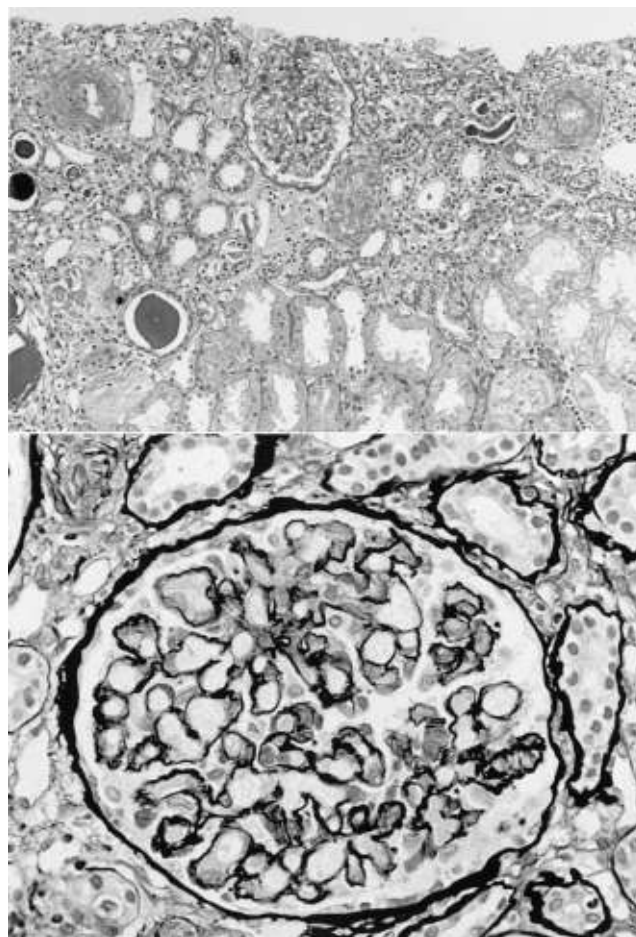
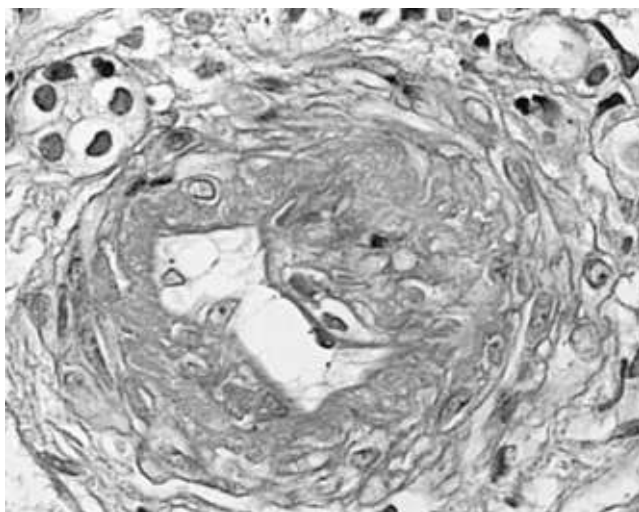
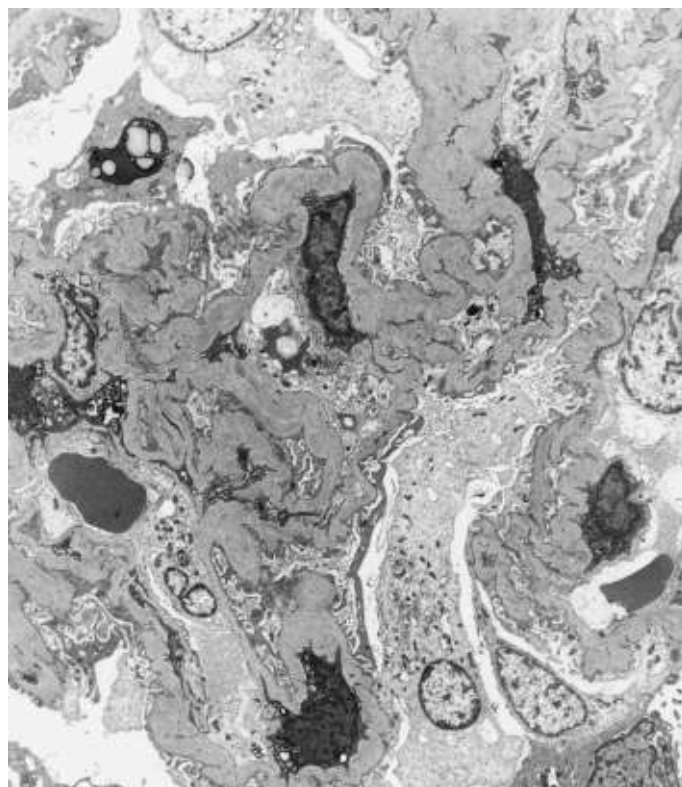


Fig. 2. Light microscopic findings of renal biopsy  
a : PAS stain,  $\times 100$ , b : PAM stain,  $\times 200$





▲Fig. 3. Light microscopic findings of renal biopsy (PAS stain, ×400)



▶Fig. 4. Electron microscopic findings of renal biopsy (×4,000)

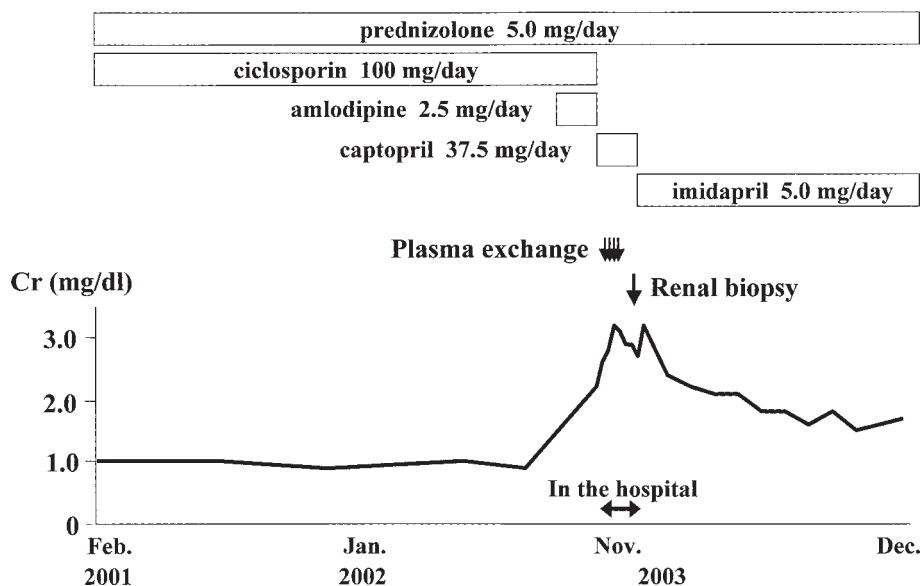


Fig. 5. Clinical course from February 2001 to December 2003

はSRCを疑ったが、高血圧の重症度および腎機能障害進行の急速さの点でいずれの診断基準も満たさず、また、高血圧性網膜症などの他の特徴的な所見も認めなかった。なお、われわれの症例でTraubら<sup>3)</sup>およびSteenら<sup>9)</sup>のいずれの診断基準にも当てはまったのは、血漿レニン活性の上

昇のみであった。

一方、SScの患者で、著しい血圧の上昇なしに急速に機能低下を呈する腎障害例がHelfrichら<sup>2)</sup>によって1989年に報告され、その後Endoら<sup>3)</sup>によっても報告されている。これらの報告例での特徴は、SScにみられるような著

しい高血圧がなく、TMAの併発による溶血性貧血や血小板減少などを呈することで、腎組織においても糸球体毛細血管内のフィブリン血栓や赤血球の破砕片などの微小血栓形成による糸球体障害を認めること<sup>2)</sup>、あるいはMPO-ANCA陽性で半月体形成性糸球体腎炎の像を認めることである<sup>3)</sup>。われわれの症例では、入院時には血小板、ハプトグロビンともに正常範囲内であったが、入院後に貧血の進行と血小板およびハプトグロビンの低下が顕在化しており、臨床経過はHelfrichらの報告<sup>2)</sup>に類似していると思われる。しかし、血漿交換によりTMAが改善したにもかかわらず腎機能障害の改善をみなかったことや、腎生検所見で糸球体内に微小血栓の形成を認めなかったこと、ならびにMPO-ANCAが陰性で半月体形成性腎炎の像を認めなかったことなど、われわれの症例はこれらの報告例とも異なっていた。

SSc患者の腎組織の報告は、SRCを呈して亡くなった症例が主であり、SRCを呈していないSSc患者の腎組織の報告は稀である。われわれの症例の腎生検所見では、小動脈や細動脈のフィブリノイド変性など、悪性高血圧に典型的な高血圧性の変化は認めなかったが、間質の小動脈の内膜肥厚による血管内腔の狭小化や、糸球体基底膜の肥厚や蛇行を認めており、これらの所見は、間質の小動脈の慢性的な障害とそれに起因する糸球体の虚血性変化の結果であると思われる<sup>9)</sup>。SSc患者では、肺線維症を伴わない肺高血圧症において病理学的に肺動脈の血管内腔の肥厚と内腔の狭小化が認められ<sup>10)</sup>、また、腎臓においても間質の血管障害は正常血圧でも起こるとされている<sup>11)</sup>。これらの報告にみられるように、SScでは線維化・硬化病変だけでなく血管病変も重要であり、われわれの症例でもSScを発症してからの約2年の間にこれら血管病変を生じたものと考えられた。SSc患者では、このように短期間のうちに血管病変に基づく潜在的な腎障害が起こりうると思われるため、SSc患者の診療においては、まだ顕在化していない腎機能障害の存在の可能性を常に念頭に置くべきである。また、われわれの症例は、元来、血清Cr値は正常で血圧も平成14年9月中旬までは正常であり、軽症の高血圧を呈していたのは同年9月中旬から10月末までの1カ月半の期間のみであったが、腎生検所見にみられたような慢性的な血管障害がすでに存在していたために、短期間の軽度の血圧上昇によって急速に血管病変が増悪し、腎機能障害が顕在化したものと考えられた。したがって、SSc患者に血圧の上昇がみられた際には、その上昇が著明でなくても速やかな降圧と腎機能の評価が必要と思われる。

患者はSScと診断されてからシクロスポリンを投与されていたが、トラフ値は50~80 ng/mlと低濃度に維持されており、服用期間も1年8カ月間と長期間ではなかった。シクロスポリンによる腎障害は一般に腎生検によって評価されるが、腎生検にて間質血管病変を認める場合でも腎機能は正常であることがほとんどであり<sup>12)</sup>、シクロスポリンによる腎障害が今回の症例の腎機能低下の主因とは考えにくい。また、患者には長期間の関節リウマチの罹病と非ステロイド系抗炎症薬内服の既往があるが、関節リウマチとの合併が報告されている膜性腎症、メサングウム増殖性腎炎、微小変化群<sup>13)</sup>の所見やアミロイドーシスの所見はなく、非ステロイド系抗炎症薬による間質性腎炎や急性尿細管壊死の像も認めなかった。

なお、本症例ではACE阻害薬を開始して約1年後に、血清Cr値1.7 mg/dlと腎機能の回復を認めている。SSc患者のSRCにおいてはACE阻害薬の有効性がSteenら<sup>7)</sup>によって報告され、現在、SRCの治療における第一選択薬となっているが、われわれの症例のようなSScにおける慢性的な腎障害にもACE阻害薬は有効であると思われる。また、SScにおける腎間質での慢性的な血管病変を考えると、SSc患者では正常血圧であっても発症時からACE阻害薬を内服することでその障害を予防できる可能性が考えられ、今後の検討が望まれる。

#### 謝 辞

本稿を終えるにあたり、患者の診療にご協力いただいた中村秋子先生に深謝申し上げます。

#### 文 献

1. Altman RD, Medsger TA Jr, Bloch DA, Michel BA. Predictors of survival in systemic sclerosis (scleroderma). *Arthritis Rheum* 1991; 34: 403-413.
2. Helfrich DJ, Banner B, Steen VD, Medsger TA Jr. Normotensive renal failure in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 1989; 32: 1128-1134.
3. Endo H, Hosono T, Kondo H. Antineutrophil cytoplasmic autoantibodies in 6 patients with renal failure and systemic sclerosis. *J Rheumatol* 1994; 32: 864-870.
4. 小林万寿夫, 斉藤元章, 藪島 忍, 有村義宏, 長沢俊彦. ミエロペルオキシダーゼに対する抗好中球細胞質抗体(MPO-ANCA)および抗糸球体基底膜抗体(抗GBM抗体)が陽性の半月体形成性腎炎を合併した全身性強皮症(PSS)の一例. *日腎会誌* 1995; 37: 207-211.
5. Traub YM, Shapiro AP, Rodnan GP, Medsger TA, McDonald RH Jr, Steen VD, Osial TA Jr, Tolchin SF. Hypertension and renal failure (scleroderma renal crisis) in

- progressive systemic sclerosis : Review of a 25-year experience with 68 cases. *Medicine* 1983 ; 62 : 335-354.
6. Steen VD, Medsger TA Jr, Osial TA Jr, Ziegler GL, Shapiro AP, Rodnan GP. Factors predicting development of renal involvement in progressive systemic sclerosis. *Am J Med* 1984 ; 76 : 779-786.
  7. Steen VD, Costantino JP, Shapiro AP, Medsger TA Jr. Outcome of renal crisis in systemic sclerosis : relation to availability of angiotensin converting enzyme(ACE) inhibitors. *Ann Intern Med* 1990 ; 113 : 352-357.
  8. Joel LM. Thrombotic microangiopathies. *N Engl J Med* 2002 ; 347 : 589-600.
  9. D'Agati VD, Cannon PJ. Scleroderma(Systemic sclerosis). In : Tisher CC, Brenner BM(eds) *Renal Pathology* 2nd ed, Philadelphia : JB Lippincott, 1994 : 1058-1086.
  10. 川口鎮司. 全身性強皮症. 東京女子医科大学附属膠原病リウマチ痛風センター(編), *Evidence Based Medicineを活かす膠原病・リウマチ診療*, 東京 : メジカルビュー社, 2000 : 101-111.
  11. Kovalchik MT, Guggenheim SJ, Silverman MH, Robertson JS, Steigerwald JC. The kidney in progressive systemic sclerosis : A prospective study. *Ann Intern Med* 1978 ; 89 : 881-887.
  12. Habib R, Niaudet P. Comparison between pre- and post-treatment renal biopsies in children receiving cyclosporine for idiopathic nephrosis. *Clin Nephrol* 1994 ; 42 : 141-146.
  13. Korpela M, Mustonen J, Teppo AM, Helin H, Pasternack A. Mesangial glomerulonephritis as an extra-articular manifestation of rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol* 1997 ; 36 : 1189-1195.