腎生検にて血栓性微小血管障害を認めた若年性加速型 高血圧の1例

東 淳子*1 野垣文昭*2 小野孝彦*3 深津敦司*1

A young case of kidney failure with thrombotic microangiopathy lesions in renal biopsy caused by accelerated hypertension

Atsuko Y HIGASHI*1, Fumiaki NOGAKI*2, Takahiko ONO*3, and Atsushi FUKATSU*1

*¹Department of Nephrology, Kyoto University Hospital, Kyoto, *²Department of Nephrology, Shimada Municipal Hospital, Shizuoka, *³Department of Molecular Medicine, School of Pharmaceutical Sciences, University of Shizuoka, Shizuoka, Japan

要旨

症例は 19 歳、男性。新生児期に髄膜炎とその後の脳波異常の既往があり、16 歳で高血圧(200/100 mmHg)を指摘された。当時、腎動脈狭窄や内分泌異常を認めず、本態性高血圧と診断されたが、その後通院を自己中断していた。19 歳で高血圧(210/140 mmHg)と血清クレアチニン 2.3 mg/dL, BUN 31 mg/dL の腎機能低下を指摘された。心肥大、高血圧性網膜症(Keith-Wagener III度)を認め、加速型高血圧(accelerated hypertension)と診断された。腎生検では縞状の間質の線維化があり、小動脈に内膜・中膜の肥厚と壊死を認め、細動脈領域にフィブリノイド変性、内皮細胞増殖を伴った多数の血栓閉塞像を認めた。電子顕微鏡にて糸球体に係蹄内皮細胞の膨化と血栓形成、基底膜の二重化や mesangial interposition を認めた。以上の所見から血栓性微小血管障害(thrombotic microangiopathy)と診断した。血小板減少、破砕赤血球や神経症状は認めず、抗リン脂質抗体は陰性であった。降圧治療と抗血小板薬投与で腎機能は改善を示した。この症例においては加速型の重症高血圧による血管内皮障害から多数の細動脈に血栓形成を生じ、腎機能が低下したと考えられた。

A 19-year-old male was admitted to our hospital for the treatment of severe hypertension with renal dysfunction. Two years before admission, his hypertension had been diagnosed as essential hypertension based on a series of examinations when his renal function was not impaired. Visits to his primary physician ended when he developed severe hypertension of 210/140 mmHg, at which time renal dysfunction and serum creatinine of 2.25 mg/dL were discovered. Renin and antidiuretic hormone were slightly elevated, but renal artery stenosis or other abnormalities were not detected by magnetic resonance imaging and computer tomography. After the hypertension was controlled by medication, a renal biopsy was performed to assess renal impairment. Histology demonstrated lesions compatible with thrombotic microangiopathy (TMA) and ischemic lesions, including fibrinoid necrosis, intimal thickening, occlusion in the small arteries, wrinkling and duplication of the glomerular basement membrane with microthrombi, and focal interstitial fibrosis. Renal function ameliorated after the hypertension was controlled. This case suggests that severe and accelerated hypertension can cause TMA with renal impairment even in young people.

Jpn J Nephrol 2009; 51:878-883.

Key words: thrombotic microangipathy, accelerated hypertension, renal biopsy

ADH

緒 言

従来,悪性高血圧は脳症,うっ血性心不全,あるいは腎不全が急速に進行し予後不良の疾患であるとされていた^{1,2)}。組織学的には,細動脈のフィブリノイド壊死や小動脈の内皮細胞増殖と内膜の線維化による肥厚,それによる内腔狭窄や閉塞を特徴とし,しばしば onion-skin lesion と呼ばれる病変を形成する。今回われわれは,古典的な悪性高血圧の基準に達する臨床症状は満たさなかったものの,腎生検にてフィブリノイド壊死や細動脈・糸球体毛細血管における血栓性微小血管障害所見を呈した加速型高血圧の若年発症例を経験したのでここに報告する。

症 例

患 者:19歳,男性

主 訴:高血圧と腎機能低下の精査希望

既往歷:生後直後に細菌性髄膜炎に罹患し,3歳まで脳波異常を認められ抗てんかん薬を投与されていた。6歳まで熱性痙攣を生じていた。14歳から夜尿症を自覚し,imi-pramine 25 mg が処方されていたが,16歳から通院を中断していた。

家族歴:祖父が高血圧

生活歴: 喫煙歴 10 本/day 3 年間, 飲酒歴なし, 卵アレルギーあり, 現在無職

現病歴: 16 歳時に近医で高血圧(170~200/100 mmHg)を指摘され精査を受けた。レニン活性 9.9 mg/mL/hr と上昇を認めたが、antidiuretic hormone (ADH)、コルチゾール、カテコラミン系の異常は認めず、レノグラムでも異常所見は認めなかった。当時血清クレアチニン(Cr)0.7 mg/dL、blood urea nitrogen (BUN) 12.0 mg/dL と腎機能は正常範囲内であった。Ca 拮抗薬による治療が開始されたが、その後通院を自己中断した。その後は医療機関を受診しておらず、19 歳時に感冒様症状をきっかけに近医を受診し、高血圧(210/140 mmHg)と腎機能低下(Cr 2.25 mg/dL、BUN 23 mg/dL)を指摘され、amlodipine 10 mg の内服が開始された。夜尿症に対し sodium valproate も処方された。その後、精査のため紹介され入院となった。

日常生活において、食事については塩分の摂取過多の傾向があった。運動については犬と散歩をする程度であった。 もともと肥満があり、最近の体重変化はない。入院の数日前より腹痛と食欲不振を認めていた。

入院時現症:身長 164.5 cm, 体重 80 kg, BMI 29.8, 血

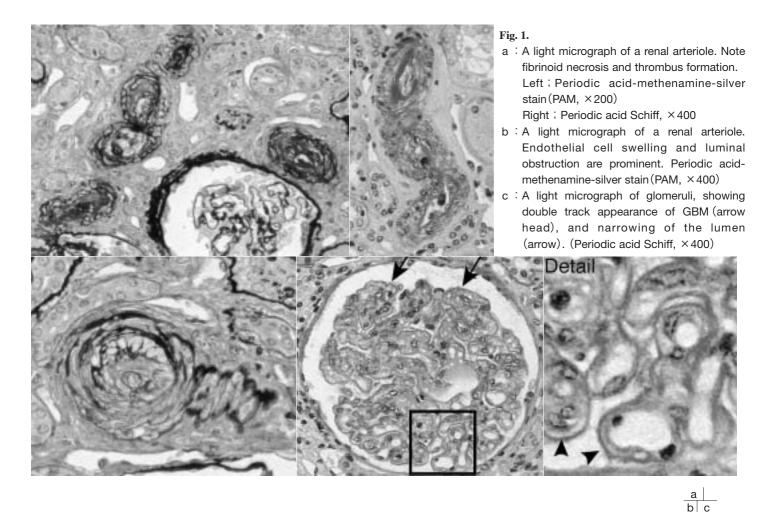
Table. Laboratory data

Na 139 mEq/L(135~147)
K 2.8 mEq/L(3.5 \sim 5.1)
CI 99 mEq/L(98~108)
Ca 9.3 mg/dL(8.4~10.3)
P $3.0 \text{mg/dL} (2.5 \sim 4.5)$
TP $7.0 \text{ g/dL} (6.5 \sim 8.2)$
Alb $4.2 \text{ g/dL}(3.7\sim5.2)$
BUN 31.1 mg/dL($8.0\sim20.0$)
Cr 2.3 mg/dL($0.5 \sim 0.8$)
UA $8.0 \text{ mg/dL}(<7.0)$
GOT 14 IU/L(10~40)
GPT $16 \text{ IU/L} (5 \sim 45)$
LDH 310 IU/L(115~245)
ALP 211 IU/L(110~350)
T. Bil $0.72 \text{ mg/dL}(0.2 \sim 1.2)$
CK 57 IU/L(33~150)
T. Chol 68 mg/dL(130~219)
HDL-C 40 mg/dL(40~96)
HDL-C 40 mg/dL(40~96) TG 238 mg/dL(35~149)
HDL-C 40 mg/dL(40~96) TG 238 mg/dL(35~149) HbA _{1c} 3.5 % (4.3~5.8)
HDL-C 40 mg/dL(40~96) TG 238 mg/dL(35~149) HbA _{1c} 3.5 % (4.3~5.8) sOsm
HDL-C 40 mg/dL(40~96) TG 238 mg/dL(35~149) HbA _{1c} 3.5 % (4.3~5.8)
HDL-C 40 mg/dL(40~96) TG 238 mg/dL(35~149) HbA _{1c} 3.5 % (4.3~5.8) sOsm
HDL-C 40 mg/dL(40~96) TG 238 mg/dL(35~149) HbA _{1c} 3.5 % (4.3~5.8) sOsm 286 mOsm/L(284~294)
HDL-C 40 mg/dL(40~96) TG 238 mg/dL(35~149) HbA _{1c} 3.5 % (4.3~5.8) sOsm 286 mOsm/L(284~294) Urinalysis 比重 1.019 pH 6.0
HDL-C 40 mg/dL(40~96) TG 238 mg/dL(35~149) HbA _{1c} 3.5 % (4.3~5.8) sOsm 286 mOsm/L(284~294) Urinalysis 比重 1.019 pH 6.0 OB (-)
HDL-C 40 mg/dL(40~96) TG 238 mg/dL(35~149) HbA _{1c} 3.5 % (4.3~5.8) sOsm 286 mOsm/L(284~294) Urinalysis 比重 1.019 pH 6.0 OB (-) Pro (2+), 0.7 g/day(<0.13)
HDL-C 40 mg/dL(40~96) TG 238 mg/dL(35~149) HbA _{1c} 3.5 % (4.3~5.8) sOsm 286 mOsm/L(284~294) Urinalysis 比重 1.019 pH 6.0 OB (-)
HDL-C 40 mg/dL(40~96) TG 238 mg/dL(35~149) HbA _{1c} 3.5 % (4.3~5.8) sOsm 286 mOsm/L(284~294) Urinalysis 比重 1.019 pH 6.0 OB (-) Pro (2+), 0.7 g/day(<0.13) Glu (+), 0.6 g/day(<0.1) Uro (±)
HDL-C 40 mg/dL(40~96) TG 238 mg/dL(35~149) HbA _{1c} 3.5 % (4.3~5.8) sOsm 286 mOsm/L(284~294) Urinalysis 比重 1.019 pH 6.0 OB (-) Pro (2+), 0.7 g/day(<0.13) Glu (+), 0.6 g/day(<0.1) Uro (±) Bil (-)
HDL-C 40 mg/dL(40~96) TG 238 mg/dL(35~149) HbA _{1c} 3.5 %(4.3~5.8) sOsm 286 mOsm/L(284~294) Urinalysis 比重 1.019 pH 6.0 OB (-) Pro (2+), 0.7 g/day(<0.13) Glu (+), 0.6 g/day(<0.1) Uro (±) Bil (-) Ket (50 mg/dL(40~96)
HDL-C 40 mg/dL(40~96) TG 238 mg/dL(35~149) HbA _{1c} 3.5 % (4.3~5.8) sOsm 286 mOsm/L(284~294) Urinalysis 比重 1.019 pH 6.0 OB (-) Pro (2+), 0.7 g/day(<0.13) Glu (+), 0.6 g/day(<0.1) Uro (±) Bil (-) Ket (-) RBC <1.55
HDL-C 40 mg/dL(40~96) TG 238 mg/dL(35~149) HbA _{1c} 3.5 % (4.3~5.8) sOsm 286 mOsm/L(284~294) Urinalysis 比重 1.019 pH 6.0 OB (-) Pro (2+), 0.7 g/day(<0.13) Glu (+), 0.6 g/day(<0.1) Uro (±) Bil (-) Ket (-) RBC <1/5F WBC 1~4/F
HDL-C 40 mg/dL(40~96) TG 238 mg/dL(35~149) HbA _{1c} 3.5 % (4.3~5.8) sOsm 286 mOsm/L(284~294) Urinalysis 比重 1.019 pH 6.0 OB (-) Pro (2+), 0.7 g/day(<0.13) Glu (+), 0.6 g/day(<0.1) Uro (±) Bil (-) Ket (-) RBC <1/5F WBC 1~4/F NAG 15.5 IU/L(<7.0)
HDL-C 40 mg/dL(40~96) TG 238 mg/dL(35~149) HbA _{1c} 3.5 % (4.3~5.8) sOsm 286 mOsm/L(284~294) Urinalysis 比重 1.019 pH 6.0 OB (-) Pro (2+), 0.7 g/day(<0.13) Glu (+), 0.6 g/day(<0.1) Uro (±) Bil (-) Ket (-) RBC <1/5F WBC 1~4/F

圧 196/141 mmHg, 体温 36.2℃, 脈拍 102/分整, 貧血・黄疸・浮腫なし。心音はⅢ音とIV音を聴取, 雑音なし。肺音は清。腹部は右下腹部に圧痛あり。

 $8.4 \text{ pg/mL}(0.3\sim3.5)$

検査所見(Table): 尿検査では 0.7 g/day の蛋白尿を認めた。 K 2.8 mEq/L と低下を認め,BUN 31.1 mg/dL,Cr 2.3 mg/dL,UA 8.0 mg/dL,Creatinine clearance (CCr) 43.0 mL/min と腎機能低下を認めた。肝・胆道系酵素の異常は認めなかった。WBC $11,400/\mu$ L,CRP 0.82 mg/dL と炎症反応の軽度増加を認めた。甲状腺機能,下垂体ホルモンの異常はなかったが,カテコラミンとアルドステロンが軽度上昇しており,レニン活性も 9.9 mg/mL/hr と上昇していた。hap-



toglobin, 抗 CL- β_2 GPI, lupus anticoagulant はいずれも異常を認めなかった。

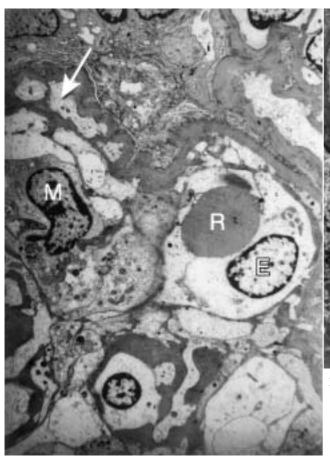
胸部 X 線写真では心胸比 53 %, 左第 3・4 弓が突出して おり、心陰影の拡大を認めたがうっ血や胸水は認めなかっ た。心電図でも I, II, aVL, aVF, V4-6 で ST の低下を 伴う左室肥大の所見を認めた。心エコーでは拡張期左房内 径 43 mm, 拡張期左室内径 51 mm と拡張しており, さらに 求心性心肥大(心室中隔厚 15 mm, 後壁厚 15 mm)を認め, 駆出率 74%と収縮能は保たれていたが、拡張能障害を認め た。 眼底検査では Keith-Wagener (K-W) Ⅲ度の高血圧性網膜 症を認めた。腎エコーでは左 101×58×64 mm, 右 94×40× 52 mm と左右差を認め、ともに軽度の表面不整を伴う萎縮 所見を認めた。レノグラムでは両側腎機能低下のパターン を示し、右腎機能は左の2/3程度であった。血管相の立ち 上がりの低下は認めなかった。腹部 computer tomography (CT)では副腎に腫瘤性病変は認めなかった。腸管リンパ節 の軽度腫脹を認め、腸管リンパ節炎と考えられた。magnetic resonance (MR) angiography では腎動脈に狭窄は認めなかっ

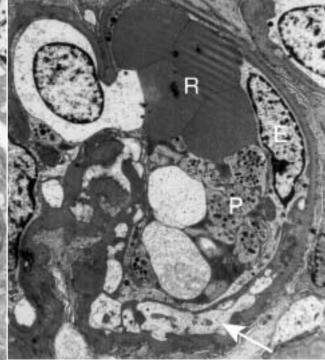
た。頭部 magnetic resonance imaging (MRI) でも下垂体に異常所見を認めなかった。

低カリウム血症と尿糖, β_2 ミクログロブリンの異常高値を認めたが,入院時に認めた腸間膜リンパ節炎の改善とともに血清カリウム値は改善し尿糖は消失した。しかし蛋白尿は改善せず,腎機能低下や高血圧に関して慢性糸球体腎炎による腎実質性高血圧の可能性も考えられ,降圧を行った後に腎生検を施行した。

腎生検所見は、光顕では散在性に間質の線維化があり、小動脈に内膜・中膜の肥厚や壊死を認め(Fig. 1a)、細動脈領域に血管膜の肥厚を伴った閉塞を認めた(Fig. 1b)。糸球体は4個含まれ、1個の糸球体は全硬化を認めた。それ以外の糸球体は毛細血管係蹄の二重化や内腔の狭小化(Fig. 1c)を認めた。一方、毛細血管係蹄の wrinkling が主体である糸球体もあり、糸球体によって所見が一様ではなかった。半月体は認めなかった。電顕では基底膜の蛇行、mesangial interposition と基底膜の新生、内皮細胞の膨化と(Fig. 2a)血栓による糸球体係蹄内腔の閉塞を認めた(Fig. 2b)。electron

東 淳子 他3名





a b

Fig. 2.

a : Electron microscopic findings. GBM was wrinkled and a newly formed basement membrane with mesangial interpositioning (arrow) can be observed. Narrowing of the lumen due to endothelial cell swelling (E) can be seen. (×6,180)

b: Thrombus in a glomerular capillary (×10,300)

arrow: mesangial interpositioning, E: endothelial cell, M: mesangial cell, P: platelets, R: red blood cell

dense deposit は認めなかった。蛍光染色のための新鮮凍結 切片が小さく, そこに含まれている糸球体, 細動脈には IgG, IgA, IgM, C3, C4, C1q, fibrinogen の有意な沈着は 認めなかった。

臨床経過:上記の腎生検の結果より、著明な進行性の高血圧による血栓性微小血管障害(thrombotic microangiopathy:TMA)と診断した。安静、塩分制限、低たんぱく質食と Ca 拮抗薬の amlodipine、ACE 阻害薬(ACEI)の temocapril、アンジオテンシン受容体拮抗薬(ARB)の valsartan、抗アルドステロン薬の spironolactone を含む内服治療で血圧は 130~140/80 mmHg に低下した。入院前より使用していた sodium valproate は入院後も続行した。なお、ACEI、ARB、抗アルドステロン薬は一連の内分泌検査終了後に開始した。抗アルドステロン薬は一連の内分泌検査終了後に開始した。抗アルドステロン薬により、経過中血中 K の上昇を認めたため trichlormethiazide へ変更した。たんぱく質制限食(50g)、塩分制限(7g)、運動、禁煙を指導し退院となった。退院後一時内服を自己中断しており、そのときは血圧が182/132 mmHg と再上昇したが、腎機能の更なる低下は認

めなかった。その後通院と内服を徹底することで血圧は 130/70 mmHg 程度を維持しており、腎機能も $Cr 1.5\sim 1.7 \text{ mg/dL}$ と安定している。

考察

本症例では過去と今回の2度にわたり高血圧の検索が行われたが、二次性高血圧の所見を認めず、若年発症の本態性高血圧と考えられた。今回の入院時、カテコラミン系、ADH などが上昇していたが一次性のものではないと考えられた。

悪性高血圧 (malignant hypertension) は重篤な高血圧によって血管障害と末梢組織の虚血が急速に進行する病態であり^{1,2)},強皮症の crisis などがその典型例である³⁾。(旧)厚生省の診断基準では A 群:1)治療前の拡張期血圧が 130 mmHg 以上,2)高血圧性網膜症 K-W IV度の乳頭浮腫,3)急速に進行し腎不全に至る腎機能障害,4)体重減少,脳症状,心不全などを伴う急速な全身症状の悪化。B 群:1)治

療前の拡張期血圧が 120~130 mmHg, 2) K-W III 度の眼底所見, 3) 腎不全に至らない腎機能障害, があげられ, そのうち, A 群で3条件以上, B 群では1)と3)のいずれかを満たすものを悪性高血圧と定めている。一方, 歴史的には K-W IV度を満たすものを悪性高血圧と定義し1), 悪性高血圧と同様の重篤な臓器障害を呈し, 眼底所見で K-W III 度を呈するものを加速型高血圧(accelerated hypertension)として区別してきた。降圧治療が発達した今日においては K-W III, IV度でも重症度や予後には差がないといわれている4)。本症例では経過中に脳症や心不全は認めなかったが,高血圧(210/140 mmHg)と短期間に高血圧性網膜症(K-W III)度),腎機能低下の進行を認め,加速型高血圧と診断した。

悪性高血圧のメカニズムは血管内皮障害によると考えられている^{3,5~8)}。血圧上昇による shear stress の増加により力学的に血管内皮細胞に障害が生じるが^{9,10)},同じ血圧でも悪性高血圧で認めるような血管障害を呈さないこともあり^{3,6)},血圧以外にレニン・アンジオテンシン系の活性化^{11,12)},プロスタグランジン^{11,13)},カテコラミン⁶⁾,グルココルチコイド^{14,15)},免疫機序¹⁶⁾,凝固異常¹⁷⁾,ADH^{6,18)}などの関与も考えられている。内皮障害が細動脈のフィブリノイド壊死や葉間動脈の内皮細胞増生と内腔狭窄をきたすと同時に,血管内凝固を亢進させ,TMA の病態を引き起こすこともある⁶⁾。しかしながら,今までこういった血管内皮障害は悪性高血圧と臨床診断され,いずれも急速な腎機能低下をきたした症例の腎生検の病理診断で報告されていることが多い。

しかし本症例では、神経症状などの臨床症状を認めず、検査所見でも血小板減少、破砕赤血球の出現や haptoglobin 値低下を認めなかったにもかかわらず、腎組織上では TMA 所見を認めた。具体的には、細・小動脈壁のフィブリノイド変性と血管内皮細胞の増殖・膨化による内腔閉塞、糸球体では毛細血管の内皮細胞の膨化と血栓形成、mesangial interposition と新生基底膜などである。糸球体によって所見が一様でないことは、途中の小・細動脈の通過障害の違いによって高血圧による糸球体障害が糸球体ごとに異なるためと考えられた。またこのことから、糸球体障害は原発性糸球体疾患によるものではないと考えられた。同時に硬化糸球体や間質の線維化も進行しており、急性と慢性の混在した所見を認めた。

悪性高血圧以外に TMA を呈する病態として,溶血性尿毒症症候群(hemolytic uremic syndrome: HUS),血栓性血小板減少性紫斑病(thrombotic thrombocytopenic purpura: TTP), cyclosporin など血管内皮障害を起こす免疫抑制薬

や VEGF 阻害薬の使用,臓器移植後,DIC,HELLP 症候群,SLE などの全身性血管炎が知られている¹⁹⁾。本症例は薬剤の使用歴はなかった。入院後の精査では抗リン脂質抗体を含め自己抗体は陰性であり,自己免疫疾患は否定的であった。入院時は腸管リンパ節炎を起こしていたが,発熱下痢などは認めず,短期間に軽快したため,入院直前の消化管感染症による HUS を合併したとは考えにくく,数年間続いた高血圧以外に血管内皮障害を起こす要因は認めなかった。高血圧や血管内皮障害に関与しうるその他の要因として肥満や喫煙の影響が考えられた。

近年、TTPの患者で血中 ADAMTS13 活性が減少しており、ADAMTS13 活性が低位の患者では血漿交換が奏効することが報告されている¹⁹⁾。本症例の入院当時はADAMTS13 の測定は一般的でなかったため測定できなかった。前述のように病歴と検査所見より、重症高血圧による血管内皮障害が長期に続き、緩徐に TMA が進行し慢性腎不全に至ったと考え、ACEI・ARB を含めた降圧治療と抗血小板薬投与をまず開始した。その後の経過において腎機能は改善を示した。

結 語

悪性高血圧にみられる臨床症状や検査所見を認めなかったものの、腎生検組織で血管内皮細胞障害による TMA 所見を呈した若年性重症高血圧の 1 例を経験した。本例においては高血圧による腎障害のメカニズムとして TMA の関与が考えられた。またこの症例の経験より、原因不明の腎機能低下患者では可能な限り積極的に腎生検を行い、病理診断すべきであると考えられた。

なお,この論文の要旨は第 34 回日本腎臓学会東部学術大会(2004 年,東京)で報告した。

文 献

- Keith NM, Wagener HP, Barker NW. Some different types of essential hypertension: their course and prognosis. Am J Med Sci 1939; 197: 332-343.
- 2. Volhard F, Fahr KT. Die Brightsche Nierenkrankeit. Berlin: Springer Verlag, 1914: 247-280.
- Kincaid-Smith P. Malignant hypertension. J Hypertens 1991;
 9:893-899.
- 4. Ahmed M, Walker JM, Beevers DG, Beevers M. Lack of difference between malignant and accelerated hypertension. BMJ 1986; 292: 235-237.
- 5. Linton AL, Gavras H, Gleadle RI, Hutchison HE, Lauson DH,

東 淳子 他 3 名 883

- Lever AF, Macadam RF, McNichol GP, Robertson JIS. Microangiopathic haemolytic anaemia and the pathogenesis of malignant hypertension. Lancet 1969; 28: 1277–1282.
- Kincaid-Smith P. Malignant hypertension: mechanisms and management. Pharmac Ther 1980; 9: 245-269.
- Gravras H, Brown WCB, Brown JJ, Lever AF, Linton AF, Macadam RF, McNicol GP, Robertson JIS, Wardrop C. Microangiopathic hemolytic anaemia and the development of the malignant phase of hypertension. Circ Res 1971; 28 (S11): 127-141.
- 8. Gustafsson F. Hypertensive arteriolar necrosis revisited. Blood Press 1997; 6:71-77.
- 9. Beilin LJ, Goldby FS. High arterial pressure versus humoral factors in the pathogenesis of the vascular lesions of malignant hypertension. Clin Sci Mol Med 1977; 52: 111-117.
- 10. Ballermann J, Dardik A, Eng E, Liu A. Shear stress and the endothelium. Kidney Int 1998; 54(Suppl 67): 100-108.
- Robertson AL, Khairallah PA. Effects of angiotensin II and some analogues on vascular permeability in the rabbit. Circ Res 1972; 31: 923-931.
- 12. Fleming S. Malignant hypertension—the role of the paracrine renin-angiotensin system. J Pathol 2000; 192: 135–139.
- 13. Petitti DB, Klatsky AL. Malignant hypertension in women aged 15 to 44 years and its relation to cigarette smoking and

- oral contraceptives. Am J Cardiol 1983; 52: 297-298.
- 14. Hill GS. Studies on the pathogenesis of hypertensive vascular disease. Circ Res 1970; 27:657-668.
- 15. Chatelain RE, Bumpus FM, Chernicky CL, Ferrario CM. Differing patterns of altered glucocorticoid secretion in experimental malignant and benign hypertension. Influences upon the lymphoid system and on arterial connective tissue metabolism. J Pathol 1983; 139: 69-88.
- Gudbrandsson T, Hansson L, Helitz H, Lindholm L, Hicsson LA. Immunological changes in patients with previous malignant essential hypertension. Lancet 1981; 21: 406-408.
- 17. Gavras H, Oliver N, Aitchison J, Begg C, Briggs JD, Brown JJ, Horton PW, Lee F, Lever AF, Prentice C, Robertson JIS. Abnormalities of coagulation and the development of malignant phase hypertension. Kidney Int 1975; 8: \$252-261.
- 18. Mohring J, Mohring B, Petri M, Haack D. Plasma vasopressin concentrations and effects of vasopressin antiserum on blood pressure in rats with malignant two-kidney goldblatt hypertension. Circ Res 1978; 42: 17-22.
- Shibagaki Y, Fujita T. Thrombotic microangiopathy in malignant hypertension and hemolytic uremic syndrome (HUS)/thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP): Can we differentiate one from the other? Hypertens Res 2005; 28:89-95.