

ステロイド療法により進行を抑えることができた Chinese Herbs Nephropathy の 1 例

好村 栄子 藤井 幹子 小出 滋久 村瀬 正光
浅野 慎介 鳥羽 貴子 芳川 博人 久志本 浩子
勝又 秀樹 村上 和隆 長谷川 みどり 富田 亮
長谷川 寛 鹿野 昌彦 川島 司郎

A case of Chinese herbs nephropathy in
which the progression of renal dysfunction was slowed by steroid therapy

Eiko YOSHIMURA, Mikiko FUJII, Shigehisa KOIDE, Masamitsu MURASE, Shinsuke ASANO, Takako TOBA, Hiroto YOSHIKAWA, Hiroko KUSHIMOTO, Hideki KATSUMATA, Kazutaka MURAKAMI, Midori HASEGAWA, Makoto TOMITA, Hiroshi HASEGAWA, Masahiko SHIKANO, and Shirou KAWASHIMA

Department of Nephrology, Fujita Health University School of Medicine, Aichi, Japan

The patient was a 43-year-old woman whose chief complaints were nausea and heaviness of the heads. There was a history of toxemia of pregnancy. The patient had previously taken Tenshin Tokishigyaku-ka-goshuyu-shokyo-to for two years because of cold sensitivity. Fever, thirst, and loss of appetite developed from approximately 18 months after she started treatment with the Chinese herbal preparation, and she presented at our outpatient clinic 2.5 years later. On initial examination, deterioration of renal function was evident and the serum creatinine level was 3.4 mg/dl. A renal biopsy specimen showed marked interstitial fibrosis without inflammatory cell infiltration, leading to the diagnosis of Chinese herbs nephropathy (CHN). Steroid therapy was started on the 36th hospital day after a sharp rise in the serum creatinine level to 5.1 mg/dl. This resulted in the rapid improvement of renal function and reduction of the serum creatinine to 2.6 mg/dl by 8 weeks after the initiation of treatment. In a study on the use of steroids for patients with progressive moderate renal dysfunction caused by Chinese herbs, Vanherweghem et al. reported that the progression of renal failure was appreciably slowed in patients given steroids when compared with the control group. We were also able to slow the progression of renal dysfunction in our patient by steroid therapy, although the prognosis of CHN is generally considered to be very poor.

Jpn J Nephrol 2000 ; 42 : 66-72.

Key words : Chinese herbs nephropathy, aristolochic acid, steroid therapy

はじめに

今回われわれは、漢方薬服用後に腎機能が障害され、その原因薬剤、病理学的特徴から Chinese herbs nephropathy と診断しえた 1 例を経験した。本疾患の臨床的特徴は、無

症候性に、かつ急速に腎機能が障害され高度の腎不全に至ることだが、われわれは副腎皮質ステロイド療法により腎機能障害の進行を遅らせることができたので、文献的考察を加えて報告する。

症 例

患者：43 歳，女性，主婦

主 訴：嘔気，頭重感

既往歴：12 歳時扁頭摘出術。27 歳時妊娠中毒症。37 歳より時々高血圧を指摘されている。薬剤アレルギーの既往はなし

家族歴：父 悪性腫瘍にて死亡

現病歴：1995 年 7 月 26 日冷え症にて婦人科を受診し，天津当帰四逆加呉茱萸生姜湯(カーヤ社)12.0 g/day を処方され，1997 年 6 月 11 日までの約 2 年間で内服していた。1996 年末より発熱，口渴，食欲低下，全身倦怠感が続くため 1997 年 6 月 27 日近医を受診，この時，血清クレアチニン 1.4 mg/dl と軽度の腎機能低下があった。7 月 23 日以降は別の漢方薬，当帰芍薬散(ツムラ社)7.5 g/day を内服していたが，嘔気があるため 11 月初めに内服を中止した。11 月 27 日に他医で血清尿素窒素 31 mg/dl，血清クレアチニン 3.3 mg/dl と腎機能の低下を指摘され，12 月 10 日本院に紹介入院となった。

入院時現症：身長 150.5 cm，体重 43.5 kg，体温 36.7°C，血圧 160/88 mmHg，脈拍 80/分，整。意識清明，眼瞼結膜貧血あり。心音，呼吸音に異常なし。腹部平坦かつ軟，四肢の浮腫，神経学的異常はなかった。

入院時検査成績 (Table 1)：尿検査では pH6.0 とアルカリ尿で，比重も 1.010 と低く，1 日尿蛋白量は 0.7 g/day，尿潜血(±)，尿糖(-)，沈渣は顆粒円柱を全視野に 2 個認めるのみであった。末梢血では Ht 27.4% と中等度の貧血があり，赤沈が亢進していた。生化学検査では血清尿素窒素 41 mg/dl，血清クレアチニン 3.4 mg/dl， β_2 MG 5.6 mg/l，24 時間クレアチニンクリアランス 18.9 l/day と腎機能不全があり，また尿中 β_2 MG 23,760 μ g/l，NAG 5.7 U/l と尿細管性蛋白尿があったが，汎アミノ酸尿はなかった。PSP 15 分値は 4% と低下，尿酸排泄率は 29.9% と上昇，尿細管リン再吸収率は 64.8% と低下し，近位尿細管の機能低下を認めた。しかし，血清免疫学的な異常はなかった。第 9 病日に腎生検を施行した。

腎生検所見：光顕では得られた糸球体 13 個のうち 5 個に全節性の係蹄の虚脱がみられ，ボウマン嚢基底膜の軽度

Table 1. Laboratory findings on admission

Urinalysis		Chemistry		Serology	
pH	6.0	TP	7.7 g/dl	CRP	<0.3 mg/dl
gravity	1.010	Alb	4.6 g/dl	SAA	4.3 μ g/ml*
protein	0.7 g/day	α_1 -glb	2.0%	RA	<20 U/ml
glucose	(-)	α_2 -glb	7.7%	IgG	1,450 mg/dl
occult blood	(±)	β -glb	7.5%	IgA	191 mg/dl
Sediment		γ -glb	14.4%	IgM	257 mg/dl
RBC	1-3/ASF	T. Chol	204 mg/dl	IgE	12 mg/dl
WBC	1-3/HPF	T. G.	253 mg/dl	C 3	68 mg/dl
gra. cast	0-2/ASF	AST	13 mU/ml	C 4	48 mg/dl
U-NAG	5.7 U/l	ALT	8 mU/ml	CH 50	42.6 U/ml
U- α_1 MG	54.0 μ g/l	LDH	117 mU/ml	ANA	(±)
U- β_2 MG	23,760 μ g/l	SUN	41 mg/dl	Anti DS-DNA Ab	0.1 U/ml
generalized aminoaciduria	(±)	Cre	3.4 mg/dl	Anti SS-A Ab	(-)
Bence-Jones protein	(-)	U. A	6.4 mg/dl	Anti SS-B Ab	(-)
		Na	142 mEq/l	P-ANCA	(-)
		K	3.6 mEq/l	TPHA	(-)
Complete blood count		Cl	106 mEq/l	HBs Ag	(-)
WBC	6,000/ μ l	Ca	9.2 mEq/l	HCV Ab	(-)
eosino.	2%	P	4.5 mEq/l	ESR	48 mm/h
RBC	3.11×10^6 / μ l	FBS	93 mg/dl	Blood gas analysis (room air)	
Hb	9.1 g/dl	Renal function		pH	7.354
Ht	27.4%	24 hrs. CCr	18.9 l/day	PCO ₂	39.0 mmHg
Plt	223×10^3 / μ l	β_2 MG	5.6 mg/l	PO ₂	107.6 mmHg
				HCO ₃ ⁻	21.7 mEq/l
				B. E.	-3.0 mEq/l
				Sat. O ₂	99.4%

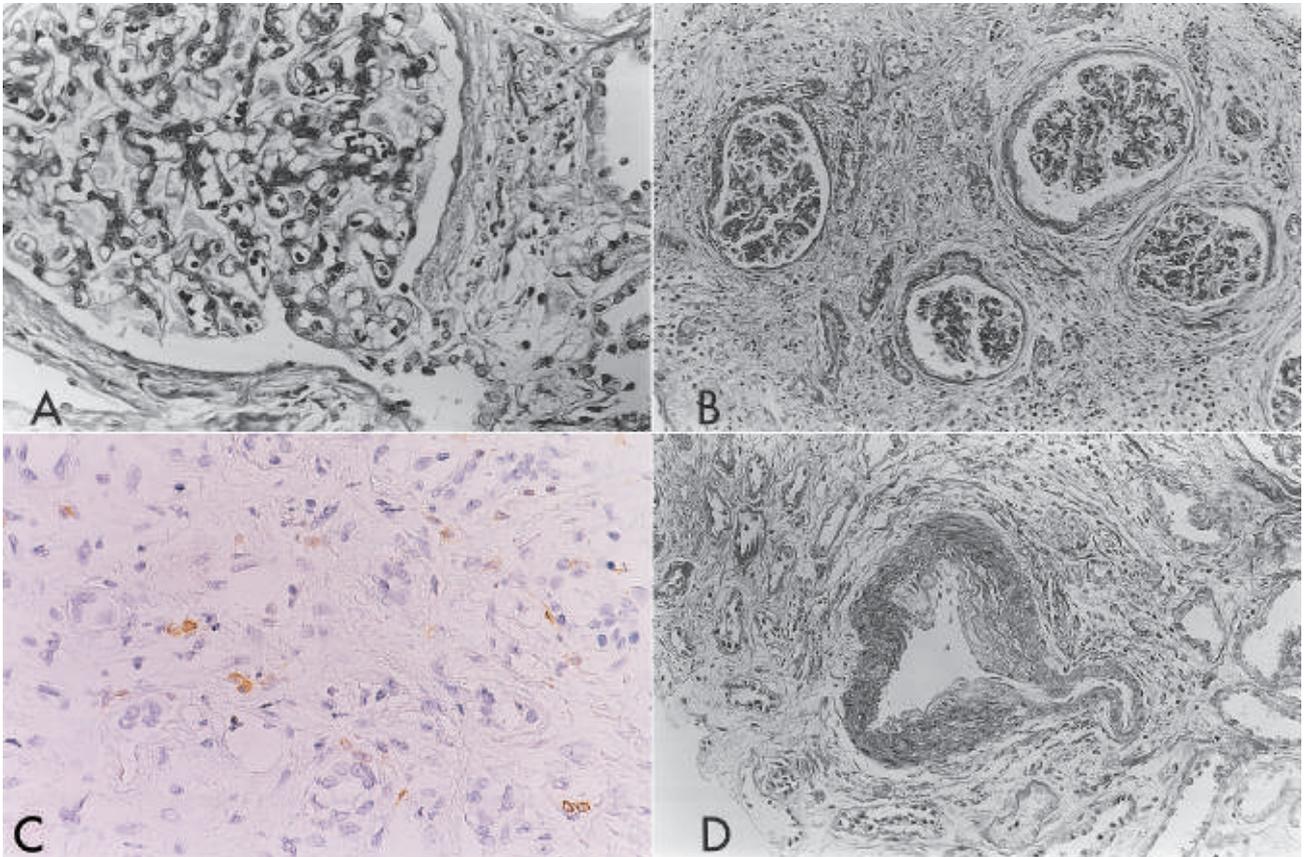


Fig. 1. Light microscopic findings

- A : A lobule herniated into the proximal convoluted tubule, associated with segmental obliteration of capillary lumen by swollen, vacuolated intracapillary cells and thickening of capillary basement membrane. (Masson's trichrome stain, $\times 400$)
- B : Extensive, relatively hypocellular, interstitial fibrosis accompanied by atrophy, disappearance of tubuli and pericapsular fibrosis surrounding collapsed glomeruli are seen in this micrograph. (Masson's trichrome stain, $\times 200$)
- C : Infiltrated lymphoid cells stained with peroxidase labeled anti-human leucocyte common antigen mouse monoclonal antibody are observed in a part of interstitium. ($\times 400$)
- D : Interlobular artery shows mucoid fibrous hyperplasia in the intima. (Masson's trichrome stain, $\times 200$)

の肥厚と菲薄化が混在していた。一部の糸球体では分節性に基底膜が肥厚、また内皮細胞の腫大で毛細血管腔が閉塞し、係蹄の一部が尿細管極に嵌入していた (Fig. 1A)。写真は呈示しないが、尿細管極は増生した間質組織で閉塞し、atubular glomeruli を呈していた。細胞浸潤を伴わない間質の広範な線維化と、尿細管の上皮細胞の萎縮、管腔の狭小化や消失、基底膜の肥厚がみられた。また、尿細管基底膜の一部が残存し、尿細管上皮細胞様の細胞が混在していた (Fig. 1B)。酵素抗体法 (エンビジョン法, ダコ社) によりヒト白血球共通抗原に対するペルオキシダーゼ標識マウスモノクローナル抗体を用いて染色したところ、間質の一部にリンパ球の浸潤がみられた (Fig. 1C)。血管は小葉間動脈から細動脈にかけて内膜の肥厚がみられた (Fig. 1D)。蛍光抗体法では IgM, C3 がメサンギウムと係蹄壁に

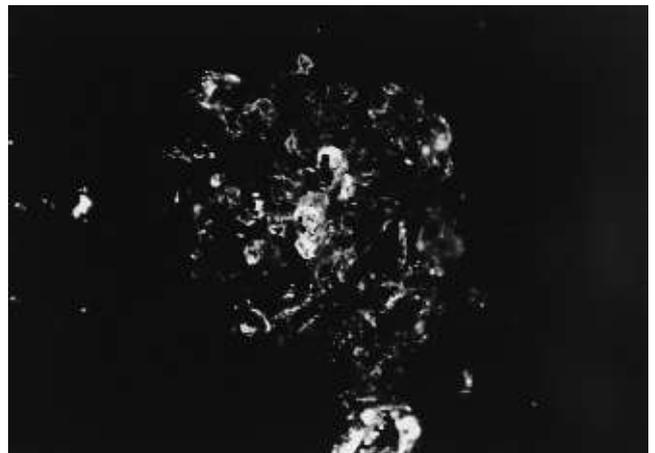
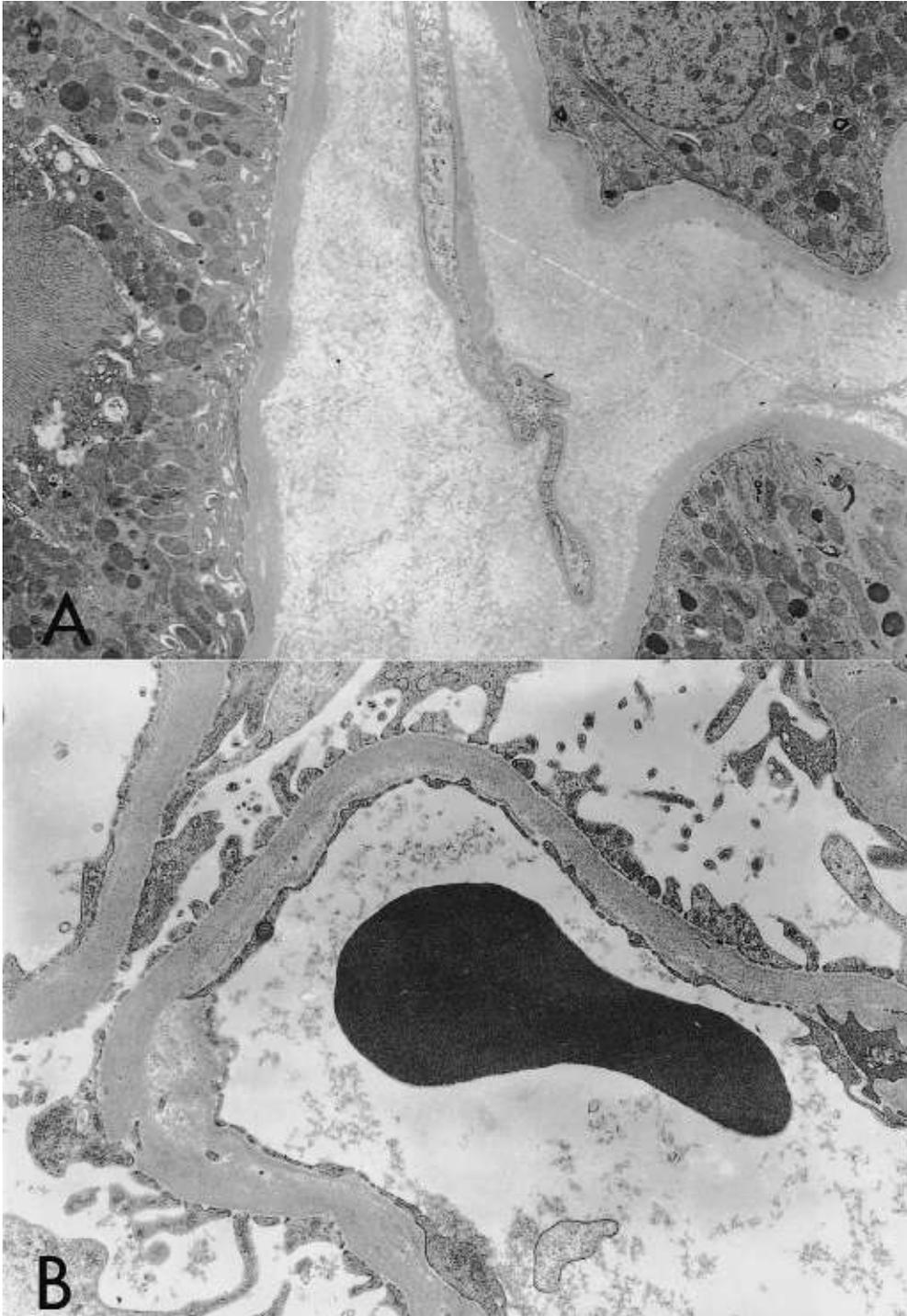


Fig. 2

Immunofluorescence micrograph shows a moderate global granular deposition of IgM mostly in glomerular capillary walls and a lumpy deposition in small artery wall. ($\times 250$)

**Fig. 3**

A : Electron micrograph shows a interstitial peritubular capillary pressed by significantly increased collagen bundles. ($\times 2,600$)

B : Electron micrograph shows enlargement of subendothelial space with accumulation of fluffy material, newly formed thin basement membrane under the endothelial cell and no electron dense deposit. ($\times 8,300$)

顆粒状に染色され、細動脈に沿って強く染色されたが、そのほかは陰性であった(Fig. 2)。電顕では尿細管基底膜が肥厚して多層化し、間質には膠原線維の増生が著しく、尿細管周囲の毛細血管は増生した間質によって圧迫されていた(Fig. 3A)。糸球体内に沈着物はなく、メサンギウム領域が軽度に拡大し、一部の糸球壁は内皮下腔が腫大し、内

皮細胞質直下に薄い新生基底膜がみられた(Fig. 3B)。

臨床経過(Fig. 4)：腎毒性物質アリストロキア酸を含む天津当帰四逆加呉茱萸生姜湯を内服していたこと、また腎機能の急速な低下、腎生検組織では炎症細胞の浸潤は軽く、線維化が主体の間質性腎炎像がみられたことより、Chinese herbs nephropathy と診断した。第 36 病日、血清

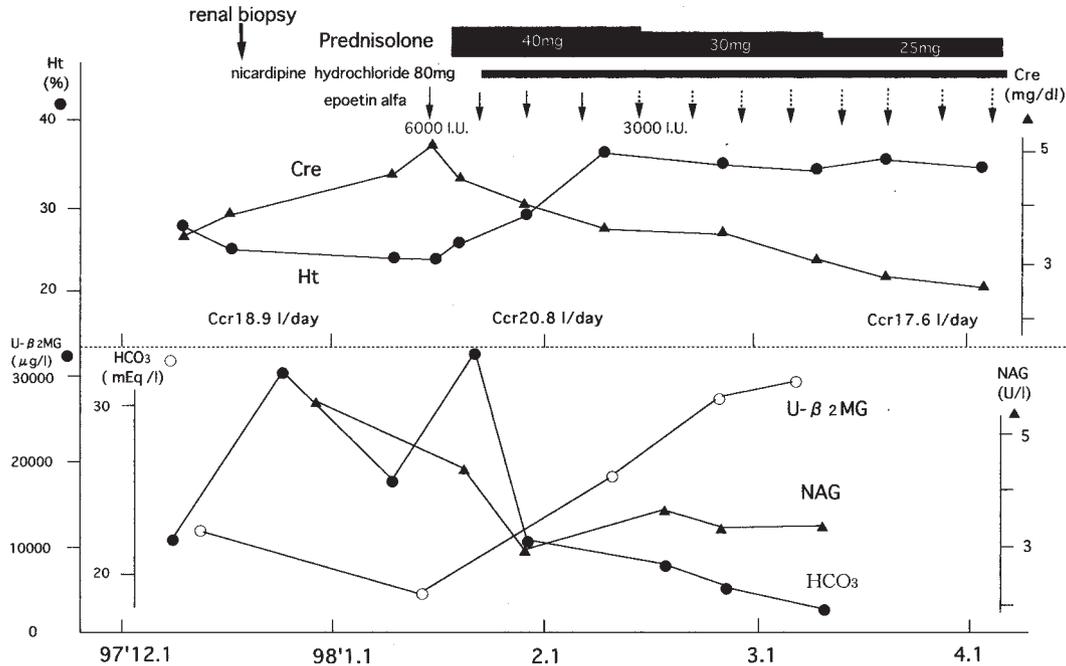


Fig. 4. Clinical course after admission

クレアチニン値が 5.1 mg/dl まで上昇したため、プレドニゾロン 40 mg/day の経口投与と、また、貧血に対してエポエチンアルファ 6,000 単位、週 1 回皮下注射を開始した。ステロイド療法開始間もなく血清クレアチニン値が低下し、約 2 カ月後には 2.6 mg/dl まで低下、尿細管性蛋白尿も減少した。プレドニゾロンは 4 週ごとに 5 mg 減量して継続し、投与開始 4 カ月以降は血清尿素窒素 50 mg/dl 台、血清クレアチニン 3.0 mg/dl 台で安定していた。1998 年 6 月プレドニゾロン 15 mg/day 投与中に肺真菌症を合併したため 2 カ月後に減量、投与開始後約 7 カ月で中止した。その後、徐々に腎機能が低下したが、2000 年 1 月現在、初めて血清クレアチニン値の異常を指摘されてから約 30 カ月経過するも、6.0 mg/dl 台にとどまっている。

考 察

1993 年、ベルギーでやせ薬として漢方薬を大量に服用したことにより腎不全が多発し、Chinese herbs nephropathy (以下、CHN) として初めて報告された¹⁾。その後、この漢方薬から検出された腎毒性物質アリストロキア酸が CHN の原因物質とされ²⁾、本邦でも天津当帰四逆加呉茱萸生姜湯よりアリストロキア酸が検出されている³⁾。本症例は当帰芍薬散の内服歴もあるが、本剤にはアリストロキア酸を含有する関木通は成分になく、また、それによ

る腎障害の報告もない。天津当帰四逆加呉茱萸生姜湯の服用歴と組織所見より CHN と診断した。1993 年以降に報告された CHN の症例でステロイド療法が行われなかった症例^{1,3~5,7~10)}についてまとめてみると、その年齢は 40~50 歳で大部分を女性が占め、服用期間は 10~20 カ月であり、服用中止後も腎機能が悪化し、初めて血清クレアチニン値の異常を指摘されてから、透析または腎移植に導入されるまでの期間は平均 4 カ月と短い (Table 2)。本症例の服薬期間は約 24 カ月とこれまでの報告の平均服薬期間よりも長かったが、ステロイド療法が奏効したためか、血清クレアチニン値の異常を指摘されてから約 30 カ月経過したが、透析療法には至っていない。

CHN の病理学的特徴は高度の間質の硬化で、尿管管は萎縮するが間質の細胞増生、細胞浸潤は目立たない。糸球体は末期には硝子化に陥るが変化に乏しいとされる。これらの変化は皮質表層から始まり皮質全体に広がるが、髄質は保たれる。さらに小葉間動脈から輸入動脈にかけて内膜と中膜の肥厚がみられ、尿路では上皮の異形成と過形成が認められる^{5,6,10)}。本症例でも同様に、間質の高度な線維化が主体であるが、間質の一部にリンパ球を中心とした軽度の細胞浸潤もあり、一部の糸球体で係蹄毛細血管内皮下腔の浮腫状拡大、新生基底膜の形成が認められたが (Fig. 3B)、他の報告者も同様の所見を観察している^{6,8)}。

腎機能低下の機序ははっきりしないが、急速に間質の障

Table 2. Characteristics of the reported patients with Chinese herbs nephropathy

Case	Age (yr)	Sex	Length of exposure (mo)	Creatinine (mg/dl) of the first medical examination	Present status (hemodialysis [HD] or Cre)	Time between the first medical examination and HD or kidney transplant (mo)	Author
1	43	F	11	3.9	HD	3	Vanherweghem et al.* (1993)
2	46	F	19	3.9	7.7		Vanherweghem et al.* (1993)
3	50	F	15	5.3	7.5		Vanherweghem et al.* (1993)
4	37	F	9	2.6	HD	2	Vanherweghem et al.* (1993)
5	42	F	14	2.2	HD	5	Vanherweghem et al.* (1993)
6	48	F	10	7.0	HD	3	Vanherweghem et al.* (1993)
7	50	F	6	2.9	4.8		Vanherweghem et al.* (1993)
8	26	F	21	8.0	HD	1	Vanherweghem et al.* (1993)
9	32	F	20	2.2	HD	4	Vanherweghem et al.* (1993)
10	32	F	20	2.1	Kidney transplant	6	Cosyns et al.** (1994)
11	28	F	13	1.1	HD	13	Cosyns et al.** (1994)
12	27	F	21	9.0	HD	1	Cosyns et al.** (1994)
13	19	F	36	4.3	7.3		Tanaka et al.*** (1997)
14	60	M	15	2.0	2.2		Tanaka et al.*** (1997)
15	23	F	17	0.7			Nagata et al.*** (1997)
Mean ±SD	37.5 ± 11.9		16.5 ± 7.1	3.8 ± 2.5		4.2 ± 3.7	
16 (n=33)	48.5 ± 9.2	F	6~12	3.6 ± 0.5	Replacement therapy (n=13)	1~8	Depierreux et al.* (1994)
17 (n=16)	41.8 ± 2.1	M(1) F(15)		2.2 ± 1.4	Transplant (n=4)		Kabanda et al.* (1995)
18 (n=23)	48.7 ± 2.2		17.4 ± 1.5	2.0 ± 0.1	HD (n=16)		Vanherweghem et al.* (1996)
19 (n=15)	41 ± 10	F	2~24	2.9 ± 2.5	HD (n=5) Transplant (n=5)	1~15 (mean 6.6) (n=5)	Reginster et al.* (1997)

* : Belgium, ** : Slovenia, *** : Japan

害が進むことにより、① atubular glomeruli に陥ること、② postglomerular capillary の閉塞による糸球体濾過量の低下、③ 近位尿細管の障害により Na の再吸収が減少してマクラデンサ部へ達する NaCl が増加すると tubuloglomerular feedback の機序により輸入細動脈が収縮し、GFR が低下する、④ 細動脈の内膜肥厚により管腔が狭細化して腎血流量が減少し、糸球体濾過量も低下する機序、などが考えられている¹¹⁾。

Vanherweghem ら⁸⁾によると、ステロイド投与開始前の 1/S-Cre は、非投与群が -0.0438 mg/dl/month、投与群が -0.0463 mg/dl/month であり有意差はなかったが、投与開始から 6 カ月までの 1/S-Cre は非投与群が -0.0284 mg/dl/month であったのに比し、投与群は -0.000742 mg/dl/month とその勾配が緩やかになったこと、非投与群では 1 年後の透析導入例が 23 例中 16 例であったのに対し、投与群では 12 例中 2 例のみであったことから、ステ

ロイドが腎不全の進行を抑えるのに有効であったと考えている。本症例でも、ステロイド投与前 2 カ月から開始までの 1/S-Cre が -0.0535 mg/dl/month であったのが、開始後 6 カ月までの 1/S-Cre は +0.00899 mg/dl/month となったことから、ステロイドにより少なくとも急激な腎機能低下は回避できたと考えられた (Fig. 5)。

CHN は細胞浸潤を伴わない間質の線維化が特徴とされているが、Depierreux ら⁶⁾、Vanherweghem ら⁸⁾は軽度から中等度のリンパ球浸潤を伴う例も報告している。腎間質の線維化の病因に関する最近の知見で、直接あるいは間接に尿細管間質の線維化を誘導する T リンパ球の働き、すなわち、直接的には TGF- β 、IL-4、TNF- α などの刺激による線維芽細胞の増殖と細胞外基質の産生増生、また、間接的には IL-2、INF- γ による単球-マクロファージの刺激を介する線維芽細胞の増生が重視されている¹¹⁻¹⁴⁾。ステロイドは T リンパ球の機能を抑制し、メディエイ

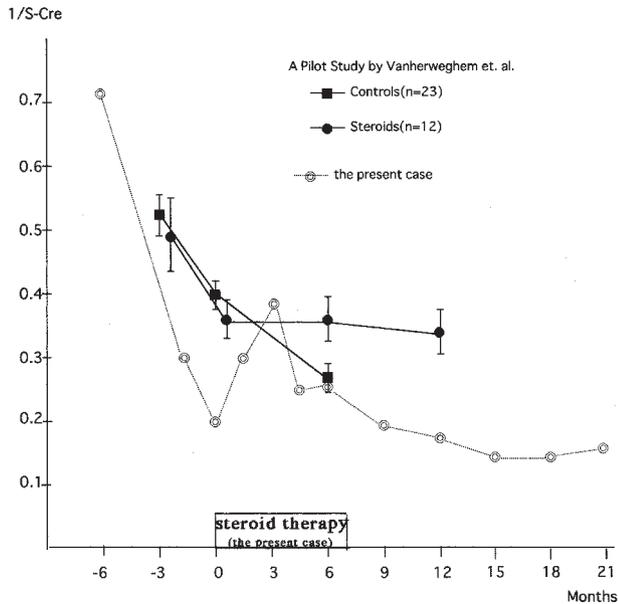


Fig. 5. Effect of steroids on Chinese herbs nephropathy : evolution of 1/S-Cre during follow-up

ターの合成を妨げる¹⁵⁾ため、CHNにおける線維化の抑制にもステロイド療法が有効と考えられている⁸⁾。

現在、CHNに対する確立された治療はなくその予後も不良であるため、ステロイドが有効とすれば積極的にステロイド療法を施行すべきであろうが、その有効性の評価には今後さらに例数を重ねて検討する必要がある。

謝 辞

稿を終えるにあたり、ご指導ご校閲を賜りました藤田保健衛生大学医学部腎臓内科川島司郎教授に深く感謝致します。また、ご協力いただきました同大学病理学溝口良順先生、同大学腎臓内科富田亮先生に深く感謝致します。

文 献

1. Vanherweghem JL, Depierreux M, Tielemans C, Abramowicz D, Dratwa M, Jadoul M, Richard C, Vandervelde D, Verbeelen D, Vanhaelen-Fastre R, Vanhaelen M. Rapidly progressive interstitial renal fibrosis in young woman : association with slimming regimen including Chinese herbs. *Lancet* 1993 ; 341 : 387-91.
2. Vanhaelen M, Vanhaelen-Fastre R, But P, Vanherweghem JL. Identification of aristolochic acid in Chinese herbs. *Lancet* 1994 ; 343 : 174.
3. 田中敬雄, 新開五月, 糟野健司, 前田康司, 村田雅弘, 瀬田公一, 奥田譲治, 菅原 照, 吉田壽幸, 西田律夫, 桑原隆. 関西地方における Chinese herbs nephropathy の多発状況について. *日腎会誌* 1997 ; 39(4) : 438-40.
4. 田中敬雄, 西田律夫, 澤井一智, 永江徹也, 新開五月, 石川資章, 前田康司, 村田雅弘, 瀬田公一, 奥田譲治, 吉田壽幸, 菅原 照, 桑原 隆. 急速な腎機能低下をきたした民間療法による Chinese herbs nephropathy. *日腎会誌* 1997 ; 39(8) : 794-7.
5. Jean-Pierre C, Michel J, Jean-Paul S, Jean-Francois DP, Dusan F, van Ypersele de Strihou C. Chinese herbs nephropathy : A clue to Balkan endemic nephropathy? *Kidney International* 1994 ; 45 : 1680-8.
6. Depierreux M, van Damme B, Houte KV, Vanherweghem JL. Pathologic Aspects of a Newly Described Nephropathy Related to the Prolonged Use of Chinese Herbs. *Ame J Kidney Dis* 1994 ; 24(2) : 172-80.
7. Kabanda A, Jadoul M, Lauwerys R, Bernard A, van Ypersele de Strihou C. Low molecular weight proteinuria in Chinese herbs nephropathy. *Kidney International* 1995 ; 48 : 1571-6.
8. Vanherweghem JL, Abramowicz D, Tielemans C, Depierreux M. Effects of steroids on the progression of renal failure in chronic interstitial renal fibrosis : A pilot study in Chinese herbs nephropathy. *Ame J Kidney Dis* 1996 ; 27(2) : 209-15.
9. 永田登志子, 梅田幸久, 稲田満夫. Fanconi 症候群を呈した Chinese Herbs Nephropathy の 1 例. 第 26 回日本腎臓学会西部学術大会抄録集 1996 : 106.
10. Reginster F, Jadoul M, van Ypersele de Strihou C. Chinese herbs nephropathy presentation, natural history and fate after transplantation. *Nephrol Dial Transplantation* 1997 ; 12 : 81-6.
11. Strutz F, Neilson EG. The role of lymphocytes in the progression of interstitial disease. *Kidney International* 1994 ; 45 : 106-10.
12. Mengs U, Stotzem CD. Renal toxicity of aristolochic acid in rats as an example of nephrotoxicity testing in routine toxicology. *Archives of Toxicology* 1993 ; 67 : 307-11.
13. Fine LG, Ong ACM, Norman JT : Mechanisms of tubulo-interstitial injury in progressive renal diseases. *Eur J Clin Invest* 1993 ; 23 : 259-65.
14. Neilson EG : The nephrotogenic T lymphocyte response in interstitial nephritis. *Semin Nephrol* 1993 ; 13 : 496-502.
15. Boumpas DT, Chrousos GP, Wilder RL, Cupps TR, Balow JE : Glucocorticoid therapy for immune-mediated diseases. *Ann Intern Med* 1993 ; 119 : 1198-208.