

銀皮症を伴った膜性腎症の 1 例

渡邊 喜彦 江口 亜弥 神尾 学 山口 憲児
小原 まみ子 望月 隆弘

A case of membranous nephropathy associated with argyria

Yoshihiko WATANABE, Aya EGUCHI, Manabu KAMIO, Kenji YAMAGUCHI,
Mamiko OHARA, and Takahiro MOCHIZUKI

Kameda Medical Center, Department of Nephrology, Chiba, Japan

We experienced a case of membranous nephropathy associated with argyria. The patient was a 78-year-old woman who had noticed blue skin of the face and azure lunulae for 8 years. She was admitted to our hospital for edema and proteinuria. She was diagnosed as membranous nephropathy by needle renal biopsy, and treated with prednisolone. Her proteinuria disappeared after 63 days. We investigated the blue skin of her face and azure lunulae. Skin biopsy was performed and black granules deposited in the upper layer of the corium were observed. The granules were identified with silver by EDS (energy-dispersive X-ray spectroscopy) analysis. Membranous nephropathy associated with gold or mercury has been reported, but association with silver has not been reported. We considered that this is a rare case of membranous nephropathy associated with silver.

Jpn J Nephrol 2005 ; 47 : 547-551.

Key words : membranous nephropathy, argyria, azure lunulae, EDS analysis, silver

はじめに

膜性腎症は、糸球体基底膜上皮下への免疫複合体の沈着により生じる糸球体腎炎である。免疫複合体を生じる病態としては、膠原病や腫瘍、薬剤などがあげられ、金製剤による膜性腎症は有名である。膜性腎症を引き起こす重金属としては、金製剤のほかに水銀製剤¹⁻⁴⁾があげられている。

一方、皮膚組織に銀が沈着し青白色調を呈する銀皮症は、長期間の銀製剤の内服、外用により生じる。太平洋戦争前後は、硝酸銀液やアルシリン® (胃潰瘍、下痢の治療薬)^{5,6)}によるものが多かったが、発売中止後は報告されなくなった。その後仁丹®^{7,8)}の長期使用、乱用によるものが報告されているが、近年ではきわめて稀な疾患である⁹⁾。

今回われわれは、銀皮症に特徴的な皮膚所見を伴い、皮膚に銀の沈着を証明した膜性腎症の症例を経験したので報告する。

症 例

患 者 : 78 歳, 女性

主 訴 : 下腿浮腫

既往歴 : 1976 年高血圧, 後縦靱帯骨化症

現病歴 : 1996 年頃より顔色不良, 青色爪半月を自覚していた。2003 年 7 月の尿蛋白は陰性であった。同年 12 月中旬より下腿浮腫が出現したため, 12 月 22 日に近医受診し, 血液・尿検査にてネフローゼ症候群と診断された。2004 年 1 月 20 日に当科紹介受診し, 精査加療目的のため入院となった。

入院時現症 : 身長 155.6 cm, 体重 58.2 kg, 体温 36.1 °C, 脈拍 68 回/分, 整, 血圧 152/80 mmHg。顔面は青白色を呈する (Fig. 1a)。眼瞼結膜貧血なし, 眼球結膜黄疸なし。リンパ節触知せず。胸腹部異常なし。大腿, 下腿に浮腫を認める。両手足に青色爪半月 (Fig. 1b) を認める。神



Fig. 1. Clinical findings : blue skin of the face(a) and azure lunulae(b)

Table. Laboratory data

Urinalysis		Blood chemistry		Immunological findings	
protein	(4+)	TP	5.8 g/dl	ANA	80×
	6.8 g/day	Alb	3.0 g/dl	MPO-ANCA	< 10 EU
glucose	(-)	T-Bil	0.5 mg/dl	PR 3-ANCA	< 10 EU
occult blood	(1+)	AST	21 IU/l	CH 50	52.8 U/ml
RBC	1~4/HPF	ALT	22 IU/l	C 3	123.7 mg/dl
WBC	1~4/HPF	LDH	388 IU/l	C 4	30.4 mg/dl
urine culture	(-)	Ch-E	7,238 IU/l		
24 hr Ccr	78 ml/min	BUN	17.0 mg/dl	Others	
NAG	< 0.5 U/l	Cr	0.8 mg/dl	Cu	106 µg/dl
α1 MG	0.8 mg/l	Na	144 mEq/l	ceruloplasmin	26 mg/dl
		K	4.7 mEq/l	Al	< 10.0 µg/dl
		T-Cho	326 mg/dl	Pb	2 µg/dl
Peripheral blood		TG	144 mg/dl	Mg	1.9 mg/dl
WBC	6,400/µl	BS	108 mg/dl	ACTH	17.4 pg/ml
RBC	405×10 ⁴ /l	CRP	0.18 mg/dl	cortisol	10.5 µg/dl
Hb	13.5 g/dl			urine OHCS	8.3 mg/day
Ht	41.3 %				
Plt	32.3×10 ⁴ /µl				

経学的には両下肢の筋力低下を認める。腱反射正常，感覚障害なし。

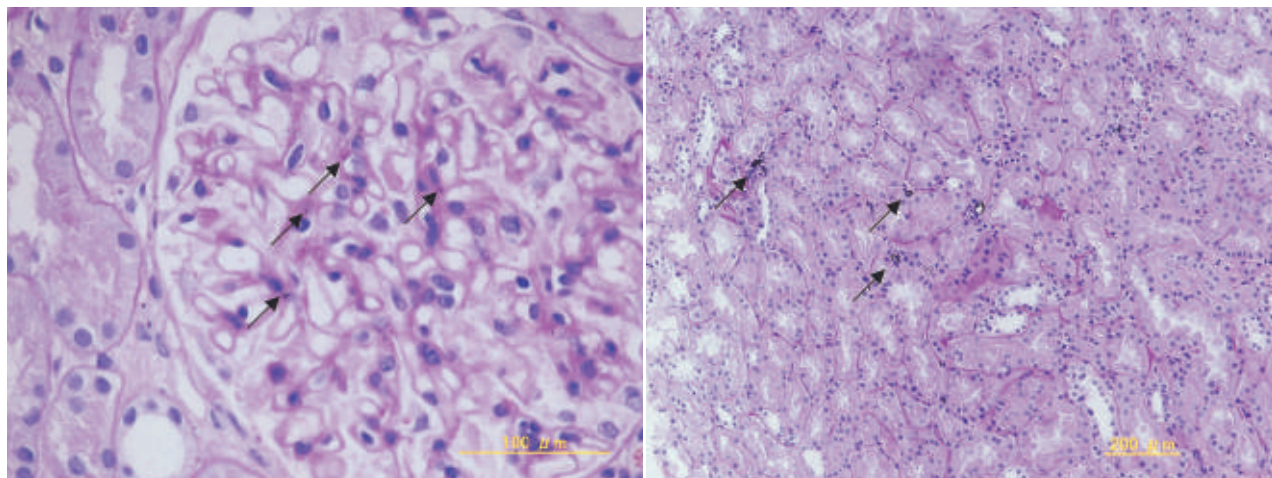
入院時検査所見 (Table)：血算，凝固系の異常なし。生化学では低蛋白血症，高コレステロール血症を呈し，尿一般検査は尿蛋白 4+，尿潜血 1+，尿沈渣で赤血球 1~4/HPF，円柱なし，蓄尿で尿蛋白 6.8 g/日，Ccr 78 ml/min。尿中 NAG や α1 MG など尿細管機能は正常，免疫グロブリンや抗核抗体，補体は正常であった。また，皮膚に色素沈着をきたす疾患として内分泌疾患や代謝異常を疑い，副腎皮質機能や銅代謝，その他重金属の血中濃度を測定したが，いずれも正常値であった。

腎生検所見 (Fig. 2, 3)：光顕上，糸球体は 16 個採取され，完全硝子化や半月体形成はなかった。メサンギウム細胞，基質の増加は一部に軽度で，糸球体の肥厚ははっきりしなかった。一部の糸球体ではメサンギウム領域に黒色の

沈着物が存在した。間質では尿管上皮細胞の顆粒状変性が目立ち，黒色顆粒が間質や傍尿管毛細血管内皮細胞内に沈着していた。間質の線維化は軽度で，炎症細胞浸潤などは黒色顆粒周囲も含め存在しなかった。免疫染色では糸球壁に IgG, C3 の沈着を認めた (IgA, IgM の沈着は認めなかった)。電顕上は，上皮下に dense deposit が存在し膜性腎症 stage I~II と考えられた。

皮膚生検所見 (Fig. 4)：青白色を呈する顔面の左鼻翼から皮膚生検を行った。真皮上~中層に黒色顆粒が沈着していた。

EDS (energy-dispersive X-ray spectroscopy) 分析による沈着粒子の検索：皮膚組織にて，電子顕微鏡で観察された沈着粒子を EDS 分析 (日本電子データム) で解析したところ，これらの粒子は銀と同定された (Fig. 5)。腎組織の黒色顆粒は EDS 分析を行えなかった。



a|b

Fig. 2. Light microscopic findings in the kidney (PAS stain)

a : Black granules deposited on the mesangial area. b : Black granules deposited in the tubulointerstitial area.

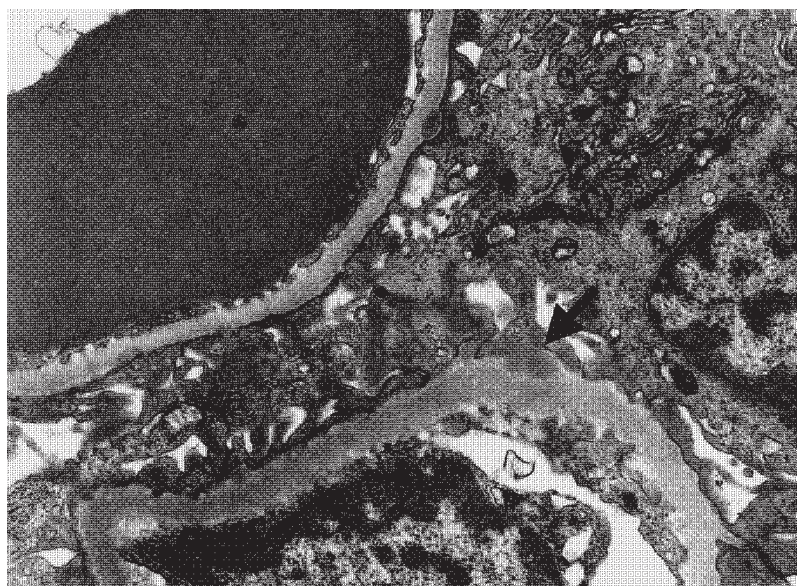


Fig. 3. Electron microscopic finding shows the electron-dense deposits on the subepithelial area in the glomerulus ($\times 6,000$)

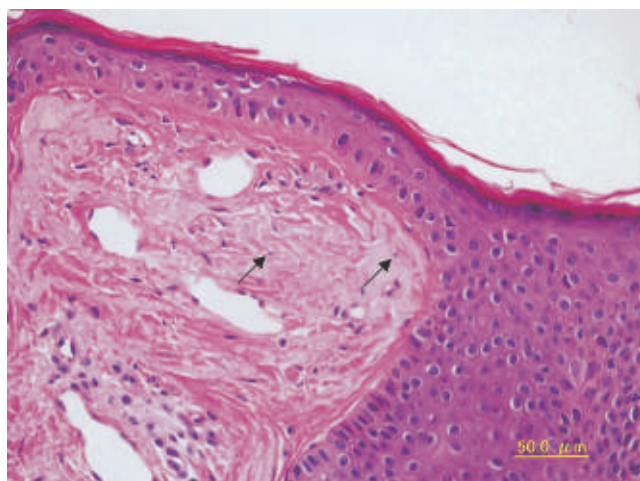
1 μ m

Fig. 4. Light microscopic finding from the facial skin (HE stain)

Black granules deposited in the upper layer of the corium.

入院後経過 (Fig. 6) : 入院後の腎生検にて膜性腎症と診断した。ネフローゼ症候群を呈したため、プレドニゾロン 40 mg/日で加療を開始した。これにより尿蛋白は減少し、治療開始後 63 日で尿蛋白は陰性化した。また、血清アルブミン値も上昇した。

考 察

本症例は、銀皮症に膜性腎症を合併した症例である。一般に、8 g 以上の銀を摂取すると、銀皮症を発症するといわれている¹⁰⁾。前述の、銀を含む薬剤の使用歴は本症例にはなかったが、後縦靱帯骨化症の疼痛、しびれに対し、約 30 年前に鍼治療を数年間施行していた経緯がある。鍼治療による銀皮症発症の報告も散見され、この場合は局所の銀皮症であることが多いが^{11~14)}、全身性の報告もある^{14,15)}。また、鍼治療後 20~30 年経過した後、銀皮症を発症した報告もあり^{11,14)}、銀摂取後発症までには数年を要するのが一般的である¹⁶⁾。このことから、本症例の場合も鍼治療が影響している可能性は否定できない。

一方、膜性腎症は、基底膜上皮への免疫複合体の沈着により生じる糸球体腎炎であり、その成り立ちについては種々

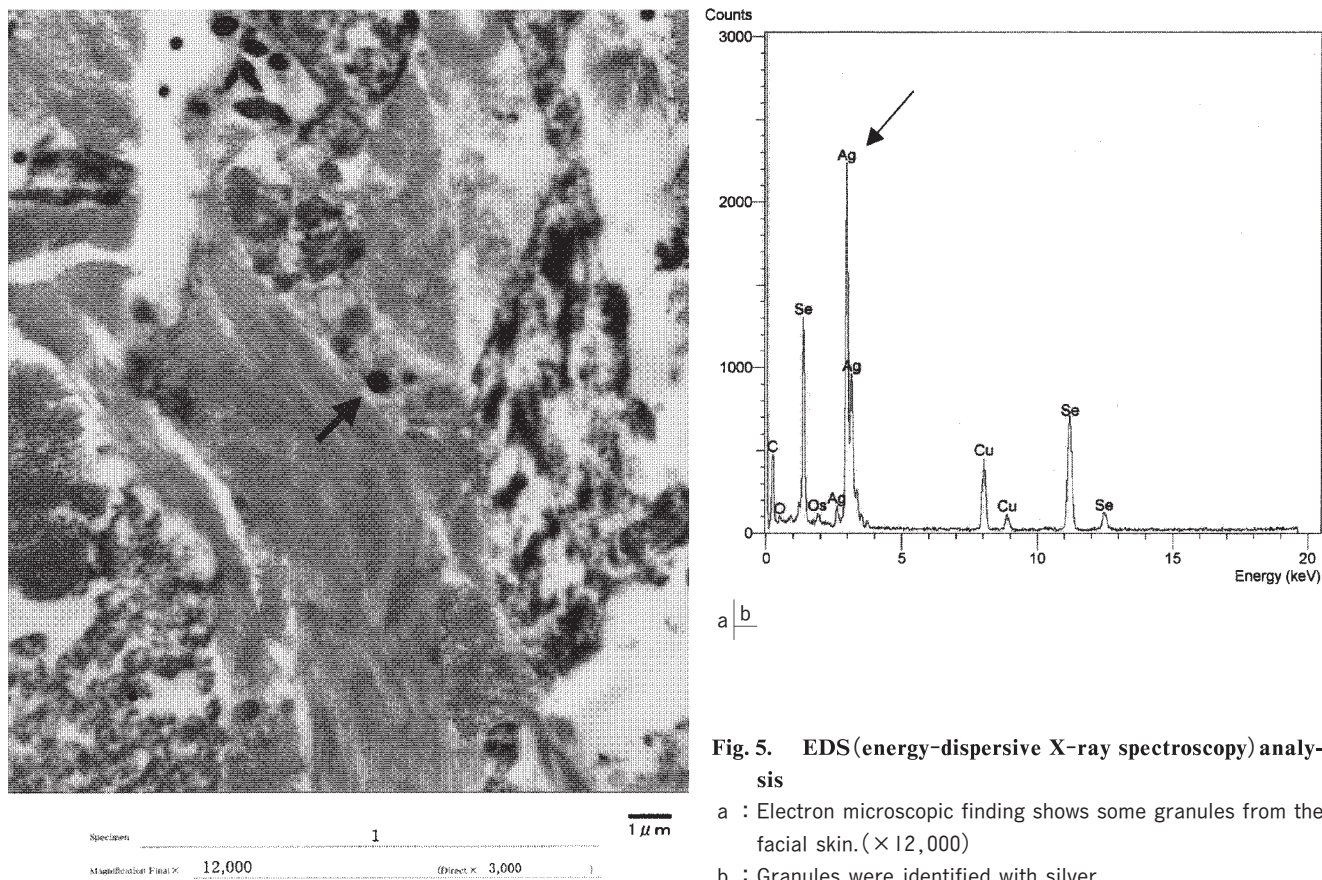


Fig. 5. EDS (energy-dispersive X-ray spectroscopy) analysis

- a : Electron microscopic finding shows some granules from the facial skin. ($\times 12,000$)
 b : Granules were identified with silver.

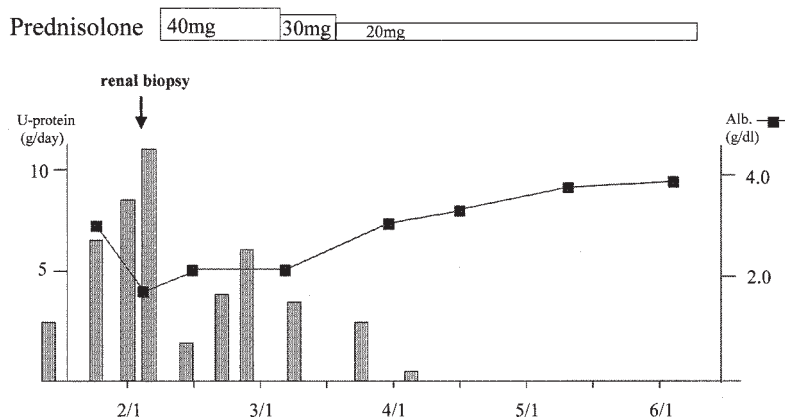


Fig. 6. Clinical course

の報告があるが、明らかにはなっていない。金製剤による膜性腎症の発症では、免疫複体内に金の存在は証明されず、腎に取り込まれた金は主に近位尿細管上皮細胞内に存在している¹⁷⁾。モルモットを使用した実験では、金剤の直接毒性で障害された尿細管より放出された腎固有抗原に対して自己抗体が産生され、間質性腎炎や膜性腎症が発症したとの報告がある¹⁸⁾。また、水銀も腎毒性があり膜性腎症を発症するが、これも免疫学的機序によると報告されてい

る^{1~4)}。したがって、動物実験での金や水銀による膜性腎症の成り立ちは類似の機序によるものと推察されている¹⁹⁾。すなわち、金または水銀が何らかの組織障害を惹起し、自己抗原を放出、これらに対する免疫反応が起こり免疫複合体が生成されられると考えられる。

今回、腎組織に存在する銀と考えられた黒色顆粒は分析することができず、その組成を同定できなかった。また、尿検査や病理組織からは著しい尿細管障害も存在しなかつ

た。しかし本症例においても、金や水銀と同様に、銀に曝露されることにより何らかの組織障害を起こし、自己抗原を放出させ、一連の免疫学的機序により膜性腎症が発症したと推測される。これまで本症例のような銀と膜性腎症合併例の報告はない。銀皮症は現在非常に稀な疾患となっているため、今後の症例の蓄積にも期待したい。

文 献

1. Pierluigi E, Bigazzi. Metals and kidney autoimmunity. *Environmental Health Perspective* 1999 ; 107(Suppl 5) : 753-765.
2. Soo YO, Chow K, Lam CW, Lai FM, Szeto CS, Chan MH, Li PK. A whitened face woman with nephrotic syndrome. *Am J Kidney Dis* 2003 ; 41 : 250-253.
3. Aymaz S, Gross O, Krakamp B, Ortmann M, Dienes HP, Weber M. Membranous nephropathy from exposure to mercury in the fluorescent-tube-recycling industry. *Nephrol Dial Transplant* 2001 ; 16 : 2253-2255.
4. Oliveria DB, Foster G, Savill J, Syme PD, Taylor A. Membranous nephropathy caused by mercury-containing skin lightening cream. *Postgrad Med J* 1987 ; 63 : 303-304.
5. Pariser RJ. Generalized argyria. *Arch Dermatol* 1978 ; 114 : 373-377.
6. 加藤 宏, 西川武二. 銀皮症. *皮膚病診療* 1983 ; 5 : 1117-1120.
7. 池谷敏彦, 橋本 紘, 石垣 優, 久野尚子, 野崎憲久. 銀皮症の 1 例. *皮膚臨床* 1978 ; 20 : 1007-1012.
8. 大久保義彦, 上山健一, 村岡新一郎, 亀井健二, 松本啓. 仁丹嗜癖で銀皮症を発症した精神分裂病の 1 例. *精神医学* 1991 ; 33 : 59-63.
9. 秋本真理, 落合豊子, 鈴木啓之. 青色爪半月を主訴とした全身性銀皮症. *皮膚臨床* 2003 ; 45(9) : 1061-1065.
10. Evert MA. Metal discolorations. *Clin Dermatol* 1979 ; 2 : 1-5.
11. Takeishi E, Hirose R, Hamasaki Y, Kayama I. Localized argyria 20-years after embedding of acupuncture needles. *Eur J Dermatol* 2002 ; 12(6) : 609-611.
12. Suzuki H, Baba S, Uchigasaki S, Murase M. Localized argyria with chrysiasis caused by implanted acupuncture needles. Distribution and chemical forms of silver and gold in cutaneous tissue by electron microscopy and X-ray microanalysis. *J Am Acad Dermatol* 1993 ; 29(5 Pt 2) : 833-837.
13. 矢田義幸, 石田 卓, 本田まりこ, 上出良一, 新村真人. 留置針による局所性銀皮症の 1 例. *皮膚臨床* 1988 ; 30(4) : 473-477.
14. 山下 仁, 宮本俊和, 榎田高士, 江川雅人, 谷 万喜子, 鍋田理恵, 濱田 淳, 山田伸之, 形井秀一. 鍼灸の安全性に関する和文献(9). *全日本鍼灸学会誌* 2001 ; 51(2) : 201-206.
15. 鈴木啓之. 治療用埋没針による局所性銀皮症. *皮膚* 1994 ; 36(3) : 253-254.
16. Champion R, Burton J, Breathnach S. Disorders of skin colour. *Textbook of Dermatology* 1998 ; 2 : 1810-1811.
17. 海津嘉蔵, 丸岡啓一, 織田悦子, 織田 進, 小野 明, 岡崎 勲, 千葉省三, 江藤澄哉, 鈴木秀郎. Gold nephropathy の 1 症例. X-ray energy dispersive analysis による腎組織内 gold 沈着の証明. *日内会誌* 1982 ; 71(3) : 90-98.
18. Ueda S, Wakashin M, Wakashin Y, Yoshida H, Iesato K, Mori T, Mori Y, Akikusa B, Okuda K. Experimental gold nephropathy in guinea pigs : Detection of autoantibodies to renal tubular antigens. *Kidney Int* 1986 ; 29 : 539-548.
19. Tournade H, Guery JC, Pasquier R, Nochy D, Hinglais N, Guilbert B, Druet P, Pelletier L. Experimental gold-induced autoimmunity. *Nephrol Dial Transplant* 1991 ; 6 : 621-630.