症例報告

心膜液を伴う強皮症腎クリーゼの 1 例

本田 謙次郎 大瀬 貴元 須藤 裕嗣 上田 浩平
 鮎澤 信宏 正路 久美 藤乗 嗣泰 関 常司
 藤田 敏郎

東京大学医学部附属病院腎臓・内分泌内科

キーワード：偽性アルドステロン症，強皮症腎クリーゼ，心膜炎，全身性強皮症

〈要旨〉

症例は 62 歳，女性。生来健康だったが 3 年前から両手指ソーセージ様腫脹，指尖潰瘍と Raynaud 症状が出現，口周囲皺の減少もみられ，1 年前から労作時呼吸困難も出現した。近医で漢方薬を処方されたが症状に改善はみられなかった。起座呼吸を主訴に前医に入院，乳頭浮腫を伴う高血圧，大量心膜液，うっ血性心不全，肺線維症，破碎赤血球像と腎機能障害を認めた。入院後は降圧治療を行い血圧は 150/80 mmHg 程度まで改善，破碎赤血球も消失したが，腎機能悪化と浮腫の増悪を認め入院 3 日後に当科転院となった。入院時は上記皮膚所見に加え収縮期心雑音と肺野の乾性う音，四肢の浮腫を認め，尿蛋白・尿潜血を伴う腎機能障害，胸部 X 線で心拡大と肺うっ血像を認めた。心エコーでは心膜液貯留があり胸部 CT では両側肺野に軽度の間質性変化も認めた。抗 Scl-70 抗体が陽性であり全身性強皮症に伴う強皮症腎クリーゼと診断，心膜液を伴ううっ血性心不全を併発したと考えた。ACE (angiotensin-converting enzyme) 阻害薬と Ca 拮抗薬で降圧を行うとともに血液透析を開始，透析前血圧は 138/68 mmHg 程度まで改善し，肺うっ血と四肢の浮腫は消失したため入院 27 日目に退院となった。本邦での全身性強皮症患者における腎クリーゼの発生頻度は海外にくらべ少ないといわれており，今回心膜液を伴い血液透析導入に至った重症例を経験したので報告する。

Scleroderma renal crisis with pericardial effusion

Kenjiro Honda, Takamoto Ohse, Hirotsugu Suto, Kohei Ueda, Nobuhiro Ayuzawa, Kumi Shoji, Akihiro Tojo, George Seki and Toshiro Fujita

Division of Nephrology and Endocrinology, University of Tokyo

Key words : pericarditis, pseudoaldosteronism, scleroderma renal crisis, systemic sclerosis

〈Abstract〉

A 62-year-old woman with no contributory medical history transferred to our hospital. Three years before presentation, she had complained of sausage-like fingers, Raynaud's phenomenon, digital-tip ulcers and decreased wrinkles around her mouth. One year before presentation, she had dyspnea on effort. Though Chinese herbal medicine was administered, these symptoms did not improve. Three days before presentation, she had been admitted to a local hospital because of orthopnea. On admission, hypertension with papilledema, massive pericardial effusion, congestive heart failure, pulmonary fibrosis, red cell fragmentation on peripheral blood smear and renal impairment were present. On anti-hypertensive therapy, blood pressure decreased to 150/80 mmHg and red cell fragmentation on peripheral blood smear disappeared. However, renal dysfunction and edema of extremities developed and she transferred to our hospital. On admission, skin scleroderma, skin pigmentation, systolic murmur, fine crackles and edema of extremities were present. Urinalysis showed both proteinuria and microhematuria and chest X ray showed cardiomegaly and lung congestion. Echocardiography demonstrated massive pericardial effusion and chest computed tomography scan showed mild interstitial change of the bilateral lower lung fields. Taking positive anti-Scl-70 antibody into consideration, she was diagnosed with scleroderma

大瀬 貴元 東京大学医学部附属病院腎臓・内分泌内科 〒113-8655 東京都文京区本郷 7-3-1

Takamoto Ohse Tel : 03-3815-5411 Fax : 03-5800-9826 E-mail : toose-ky@umin.ac.jp

〔受付日：2010 年 9 月 28 日，受理日：2011 年 1 月 25 日〕

renal crisis and congestive heart failure with pericardial effusion. Both ACE inhibitor and hemodialysis were started and blood pressure before one session of hemodialysis decreased to 138/68 mmHg. Since congestion and edema of extremities improved, she was discharged from hospital on the 27th hospital day. The frequency of scleroderma renal crisis is lower in Japan than in western countries. We report a case of severe scleroderma renal crisis with pericardial effusion that progressed to end stage renal disease.

緒 言

強皮症腎クリーゼは誰もが知っている疾患であるが、実際に症例を経験することは少ない。これには本邦では欧米にくらべて頻度の低いことが背景としてあげられる。歴史的にはACE (angiotensin-converting enzyme) 阻害薬の登場により劇的に予後が改善したが、現在でも早期死亡に至る重症例も存在する。今回われわれは末期腎不全に至った心膜液貯留を伴う腎クリーゼの1例を経験したため、若干の考察を加えて報告する。

I. 症 例

症例：62歳，女性。

主訴：労作時呼吸困難。

既往歴：特になし（医療機関殆ど受診せず），妊娠出産歴あり，流死産歴なし。

家族歴：祖父：心不全，甥：腎不全，糖尿病・虚血性心疾患・脳血管疾患・喘息なし。

生活歴：喫煙：経験なし，アルコール：50代まで機会飲酒，現在なし。

職業歴：金属加工業（ネジキリ等）。

アレルギー歴：特記事項なし。

現病歴：3年前頃より両手指のソーセージ様腫脹，指尖潰瘍，Raynaud 症状，口周囲の皺の減少が出現。1年前頃から労作時呼吸困難が出現。3週間前より起座呼吸と右眼視力低下が出現したため3日前に前医に緊急入院となった。前医入院時，乳頭浮腫を伴う著明な高血圧（収縮期血圧 200 mmHg 以上），心膜液貯留・うっ血性心不全，肺線維症，腎機能障害，末梢血での破碎赤血球像，LDH 上昇を認めた。入院後，Ca拮抗薬・利尿薬を中心とした降圧療法が施行されたが乏尿となり，精査加療目的に当院へ転院となった。

入院時現症：身長 155.5 cm，体重 58.7 kg，体温 36.8℃，血圧 142/78 mmHg（ニカルジピン 4 mg/時点滴下），脈拍 71/分・整，SpO₂ 97%（酸素 3 L/min），意識清明，眼瞼結膜に貧血あり，眼球結膜に黄疸なし，顔面の皺の消失あり，心尖部に収縮期雑音あり，両下肺背側に fine crackle を聴取，腹部異常なし，腹部に血管雑音聴取せず，上下肢浮腫あり，両手指のソーセージ様腫脹および指尖部潰瘍痕あり（図1），関節痛なし，顔面・上下肢に皮膚の硬化あり，表在リンパ節触知せず。

前医入院時検査所見：血液検査を表1に示す。

図1 Physical findings on admission.
(a) Sausage-like fingers.
(b) Digital-tip ulcers.

表 1 Laboratory data on admission to the former hospital.

Urinalysis		Biochemistry		Immunological findings	
pH	6.0	TP	7.7 g/dL	CRP	3.57 mg/dL
Pro	(4+)	Alb	3.5 g/dL	ANA	1,280 倍
Glu	(-)	AST	51 U/L	Endocrinological findings	
OB	(2+)	ALT	24 U/L	BNP	5,521 pg/mL
WBC	9,700/ μ L	LDH	1,227 U/L	PRA	15 ng/mL/hr
RBC	397 $\times 10^4$ / μ L	T. Bil	0.85 mg/dL	PAC	296 pg/mL
(Erythrocyte fragmentation appeared on the third hospital day.)		ALP	442 U/L	Catecholamine fraction	
Hb	11.6 g/dL	γ -GTP	91 U/L	A	0.03 ng/mL
Ht	35.7 %	BUN	54 mg/dL	NA	0.55 ng/mL
Plt	17.6 $\times 10^4$ / μ L	Cr	4.1 mg/dL	DA	<0.02 ng/mL
		Na	138 mEq/L		
		K	3.3 mEq/L		
		Cl	97 mEq/L		
		CK	381 U/L		

BNP, brain natriuretic peptide ; PRA, plasma renin activity ; PAC, plasma aldosterone concentration ; ANA, antinuclear antibody ; A, adrenalin ; NA, Noradrenalin ; DA, dopamine.

表 2 Laboratory data on admission to the our hospital.

Urinalysis		Biochemistry		Immunological findings	
pH	5.5	TP	6.3 g/dL	STS	(-)
Pro	(2+)	Alb	2.6 g/dL	TPHA	(-)
	1.44 g/gCr	AST	154 U/L	HBsAg	(-)
Glu	(-)	ALT	67 U/L	HCVAb	(-)
OB	(2+)	LDH	555 U/L	HIVAb	(-)
RBC	2~5/HPF	T. Bil	0.5 mg/dL	CRP	7.88 mg/dL
WBC	0~1/HPF	ALP	953 U/L	KL-6	296 U/mL
Epithelial cast	(+)	γ -GTP	279 U/L	IgA	283 mg/dL
NAG	8.8 IU/L	BUN	71.7 mg/dL	IgG	1,383 mg/dL
α_1 MG	68.4 mg/L	Cr	5.99 mg/dL	IgM	68 mg/dL
CBC		Na	132 mEq/L	IgE	200 IU/mL
WBC	9,100/ μ L	K	4.5 mEq/L	CH50	>60.0 U/mL
RBC	314 $\times 10^4$ / μ L	Cl	95 mEq/L	C3	115 mg/dL
(No erythrocyte fragmentation was observed.)		Ca	8.5 mg/dL	C4	26 mg/dL
MCV	91.1 fL	IP	5.1 mg/dL	ASO	<20 IU/mL
Hb	9.2 g/dL	UA	11.4 mg/dL	Rheumatoid factor	7 IU/mL
Ht	28.6 %	BS	120 mg/dL	ANA	(+)
Plt	25.1 $\times 10^4$ / μ L	HbA1c	5.7 %	Homogeneous	320 倍
ABG (O ₂ 3 L/min)		Endocrinological findings		Speckled	320 倍
pH	7.514	BNP	1,197.5 pg/mL	Nucleolar	40 倍
PCO ₂	35.0 mmHg	PRA	13.8 ng/mL/hr	anti-ss-DNA antibody	(-)
PO ₂	74.9 mmHg	PAC	238 pg/mL	anti-ds-DNA antibody	(-)
HCO ₃	27.6 mmol/L			anti-Sm antibody	(-)
				anti-SS-A antibody	(-)
				anti-Scl-70 antibody	32 倍
				anti-RNP antibody	(-)
				anti-centromere antibody	(-)
				P-ANCA	(-)
				C-ANCA	(-)
				anti-GBM antibody	(-)

BNP, brain natriuretic peptide ; PRA, plasma renin activity ; PAC, plasma aldosterone concentration ; ANA, antinuclear antibody.

当院転院時検査所見：血液検査を表 2 に示す。

胸部 X 線：心胸比 76% で肺血管陰影の増強を認めた。

心エコー：左室駆出率 62%，左室はびまん性に軽度の壁運動低下あり，E/A>1.5，心膜液貯留は後下面から側面に中等量あり，右房-右室圧較差 49-54 mmHg，

図2 Chest computed tomography on admission.
(a) Mild interstitial change of bilateral lower lung fields.
(b) Pericardial effusion.

図3 Clinical course of scleroderma renal crisis.

下大静脈径 22~24 mm.

腎エコー：右 8.8×4.8 cm, 左 9.5×4.5 cm, 両腎ともに辺縁やや不整, 皮質エコー輝度の軽度上昇あり, 腎血流は測定困難.

胸腹部 CT：両側肺底部に軽度の間質性変化, 中等度以上の心膜液貯留あり, 両側少量胸水と少量腹水あり (図2).

眼底所見：乳頭浮腫・軟性白斑・眼底出血を認める. Keith-Wagener 分類Ⅳ度の高血圧性変化.

入院時内服：エホニジピン 20 mg, スピロノラクトン 25 mg, カルベジロール 10 mg, ラベプラゾール 10 mg, ピタバスタチン 2 mg.

入院後経過：厚生労働省強皮症調査研究班による診断基準 2003 における大基準 1 項目および小基準 4 項

目を満たし, 全身性強皮症 (Systemic sclerosis, SSc) と診断した. また, 前医の末梢血塗抹標本で破碎赤血球が認められたこと, Ca 拮抗薬の持続点滴を含めた複数の降圧薬を要する重症高血圧, 腎機能障害から強皮症腎クリーゼと診断した. 尿の溶血所見もこの診断に合致する所見であった. そのほかの腎疾患の合併についても検索を行った. 発熱・関節痛・四肢のしびれ・体重減少などの所見はないことに加え, 表2に示すとおり ANCA (anti-neutrophil cytoplasmic autoantibody) は陰性であり, ANCA 関連血管炎は否定であった. 末梢血塗抹標本での破碎赤血球像が前医でみられたものの血小板減少は認めず, 溶血性尿毒症候群/血栓性血小板減少性紫斑病も否定された. 表2に示すとおり, その他の腎機能障害をきたす原因は否定

的であった。一方、心膜液の貯留がみられたが、その原因として強皮症に伴う心膜炎あるいは尿毒症性心膜炎が考えられた。胸部CTでは両側肺底部に軽度の間質性変化がみられたもののKL-6は基準範囲内であり、呼吸機能検査でもVC% 86.9%, FEV1.0% 84.3%と閉塞性障害・拘束性障害はともにみられなかった。図3に示すように入院直後からACE阻害薬による降圧療法を開始した。また、前医で認められた破碎赤血球は当院入院時には消失していたものの腎機能の悪化が認められたため、入院4日目から右内頸静脈ダブルルーメンカテーテルより週3回、各3時間の血液透析を導入した。血液透析による除水を行うとともにACE阻害薬を徐々に増量していき、浮腫・高血圧は改善した。当院入院時の時点で血小板減少はみられず、前医で認めた末梢血塗抹標本での破碎赤血球像も消失していたが、入院11日目には貧血の改善とともにLDH 212 U/L（入院時555 U/L）と正常化しており、溶血所見が改善していると考えられた。入院18日目には前医入院時に認めた尿蛋白（4+）、尿潜血（2+）は、降圧により尿蛋白（1+）、尿潜血（-）にまで軽快した。血液透析前のBUN、血清Crが低下傾向であったため、入院19日目より血液透析の回数を週2回に減らした。ACE阻害薬増量後も血清K値は4~5 mEq/Lと高K血症を認めない一方で心膜液は入院後徐々に減少していき、入院27日目に退院となった。なお、退院8か月後には尿蛋白・潜血ともに陰性化した。血液透析からの離脱は困難であった。

II. 考 察

本症例はSScの診断基準を満たし、さらに赤血球破碎像、重症高血圧、腎機能障害を認めたことから強皮症腎クリーゼと診断した。前医入院時に高度蛋白尿を認めたものの血清Alb 3.5 g/dLであり、ネフローゼ症候群の診断基準を満たさなかった。降圧とともに蛋白尿が陰性化した経過からは、蛋白尿の原因として糸球体変化よりも高血圧に伴う一時的な影響が強かった可能性を考えた。一般に、強皮症性腎クリーゼは本症例のように著明な高血圧を伴うものが大半である一方、強皮症腎クリーゼの10%は正常血圧腎クリーゼである¹⁾。高血圧を伴う古典的腎クリーゼではACE阻害薬による治療での反応がよい一方、正常血圧腎クリーゼでの腎機能改善効果は低いことが報告されている²⁻⁴⁾。

欧米において、強皮症腎クリーゼは強皮症全体の約10%に発症し、びまん型の20%に発症すると報告され

ているが^{5,6)}、本邦では5%程度と欧米とくらべて少ない⁷⁾。発症時期はびまん型の皮膚硬化進行期に多く（診断後平均7.5か月）、66%が診断1年以内、86%が4年以内に発症するといわれる。また、強皮症全体の約20%の症例で本例のように腎クリーゼを契機に強皮症と診断される^{8,9)}。症状や身体所見では新規発症の重症高血圧とそれに伴う症状および臓器障害が認められる。頭痛や時に視力障害を伴う高血圧性眼底変化、脳症、痙攣、発熱、全身倦怠感、肺水腫などである。不整脈や心筋炎、心膜炎を合併した際は予後が悪い¹⁰⁾。検査所見では96%に血清Crの上昇、60%に微小血管性溶血性貧血、50%に血小板減少を認めるとされ⁹⁾、そのほか高レニン血症、蛋白尿・血尿、顆粒円柱なども特徴である。本症例でも血清Crの上昇、微小血管性溶血、高レニン血症、蛋白尿・顕微鏡的血尿を認めた。病理学的には弓状動脈や葉間動脈レベルのムチン沈着や細動脈の粘液状内膜肥厚やフィブリノイド壊死、フィブリン血栓を認め¹¹⁾、これに高血圧性変化や糸球体虚血、血管の血栓性閉塞や線維化、血管内皮細胞の増殖が加わる¹²⁾。本症例でもBNP高値や四肢の浮腫などの体液過剰を示唆する所見を認める一方で高レニン血症を認め、古典的強皮症腎クリーゼの所見として矛盾しない。強皮症腎クリーゼ発症の危険因子には、びまん型であること、急激に進行する皮膚病変、6か月以内のステロイド療法、抗RNAポリメラーゼ抗体核小体型（nucleolar型 or fine speckled型）の抗核抗体があげられる¹³⁾。本症例では、危険因子としてびまん型強皮症を有していた。強皮症の病態生理はまだ十分に明らかにはされていないが、上述の病理学的変化をもたらし因子として、Transforming growth factor- β (TGF- β) や Platelet-derived growth factor (PDGF)、endothelin-1 受容体、fibronectin や fibrillin などの細胞外基質成分の関与が指摘されている¹⁴⁾。

強皮症腎クリーゼの治療は短期作用型ACE阻害薬を中心とした降圧療法を早期に開始することであり、ACE阻害薬の登場により劇的に生命予後および腎予後は改善した。ACE阻害薬のみで降圧不十分な場合はCa拮抗薬を含めた降圧薬や重硝酸薬の併用が推奨される^{4,12,15)}。また、腎機能低下例では早い段階で透析療法を検討することが望ましいとされる^{9,15)}。これは透析療法による体液過剰が是正や血圧コントロールの改善が得られるためと考えられており¹⁵⁾、機序が不明ながら透析自体が皮膚症状の改善につながる可能性も指摘されている⁹⁾。

ただ、ACE阻害薬登場後も依然として約20%が発症後半年以内という早期に死亡するとされ、長期予後

としては1年生存率で約80%，3年で約70%，5年で約60%，10年で約50%弱である¹⁰⁾。108例のprospective studyではACE阻害薬投与群（n=55）では腎機能改善率（3か月以上透析を施行後の透析離脱率）・1年後の生存率がそれぞれ55%，76%であったのに対し，ACE阻害薬非投与群では腎機能改善率・1年後の生存率がそれぞれ0%，15%であった¹³⁾。ACE阻害薬投与群では，3か月以上透析を要した患者の55%が透析導入3～15か月後に透析を離脱しており，透析導入後もACE阻害薬の継続が重要であることが示されている。また，強皮症腎クリーゼにおいてACE阻害薬を投与した145例の報告では，透析を要しない例は38%，一時的に透析を要する例が23%，維持透析となる例が19%，平均3か月以内の早期死亡が19%とされている¹⁰⁾。本例でも透析導入後もACE阻害薬を継続し，透析前の血清Cr値は徐々に低下したため透析回数を週3回から週2回へ減らすことができた。

本症例では前医で末梢血塗抹標本における赤血球破砕像や溶血性貧血を認めたが，先述のように強皮症腎クリーゼでは60%に微小血管性溶血性貧血，50%に血小板減少を認めるとされ⁹⁾，thrombotic microangiopathy（TMA）との鑑別あるいは合併を考慮しなければならない症例が少なくない。この場合TMAの治療としての血漿交換を検討する必要がある。Thrombotic thrombocytopenic purpura（TTP）を合併したSScの9例全例で血漿交換を含む治療を施行し，3例で改善がみられたとする報告がある¹⁶⁾。この血漿交換が奏功した例は限局型のSScであったのに対し，びまん型のSScに肺腎症候群を合併した別の報告では4例中1例のみで血漿交換が有効であったとされる^{17,18)}。4例のうち血漿交換が無効であった2例ではADAMTS-13の活性が32%と19%と低下は認めるものの検出感度内であった。以上から，限局型SScにTTPが合併する例やADAMTS-13活性が著明な低下を認める例では血漿交換が有用である可能性がある^{12,16～18)}。また，SSc自体に対する血漿交換や免疫グロブリン点滴静注，あるいはその併用に関する報告も散見されるがまだ評価は定まっていない^{19～26)}。SScの治療として血漿交換が有効である根拠としては，血漿交換によるT/Bリンパ球比率の低下やCD4/CD8比の上昇の関与が考えられている^{23,26)}。

TMAの所見を認める強皮症腎クリーゼ，ACE阻害薬を含む降圧療法で改善がみられない，あるいは何らかの理由でACE阻害薬が使用できない強皮症腎クリーゼの症例では，国内では保険適応の問題はあるものの血漿交換を治療選択肢の一つとして検討する価値

がある^{16,17,27～29)}。

また，前医入院時に低K血症，当院入院時には代謝性アルカローシスを認めた。その原因として，嘔吐・下痢や脱水の所見は認めなかった。前医入院前に6種類の甘草を含む漢方薬を内服していたことから，本症は甘草によるミネラルコルチコイド作用亢進により修飾されている可能性が考えられた。

結 語

心膜液貯留を伴う強皮症腎クリーゼから末期腎不全に至った重症例を経験した。本邦では比較的まれであるものの早期死亡も少なくない疾患であり，十分な注意が必要と考えられた。ACE阻害薬の使用により透析頻度を減じることができたが，導入後8か月の段階では依然として血液透析が必要であった。

文献

- 1) Helfrich DJ, Banner B, Steen VD, Medsger TA Jr : Normotensive renal failure in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 32 : 1128-1134, 1998
- 2) Naniwa T, Banno S, Takahashi N, Maeda S, Hayami Y, Ueda R : Normotensive scleroderma renal crisis with diffuse alveolar damage after corticosteroid therapy. *Mod Rheumatol* 15 : 134-138, 2005
- 3) Villaverde M, González A, Orellano P, Lafage M : Normotensive scleroderma renal crisis. *Medicina (B Aires)* 63 : 49-50, 2003
- 4) Teixeira L, Mouthon L, Mahr A, Berezné A, Agard C, Mehrenberger M, Noël LH, Trolliet P, Frances C, Cabane J, Guillemin L : Group Français de Recherche sur le Sclérodémie (GFRS) : Mortality and risk factors of scleroderma renal crisis : a French retrospective study of 50 patients. *Ann Rheum Dis* 67 : 110-116, 2008
- 5) Steen VD, Syzd A, Johnson JP, Greenberg A, Medsger TA Jr : Kidney disease other than renal crisis in patients with diffuse scleroderma. *J Rheumatol* 32 : 649-655, 2005
- 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* 76 : 779-786, 1984
- 7) 柏崎禎夫：強皮症腎クリーゼ。リウマチ 26 : 126-133, 1986
- 8) O'Callaghan CA : Renal manifestations of systemic autoimmune disease : diagnosis and therapy. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 18 : 411-427, 2004
- 9) Penn H, Howie AJ, Kingdon EJ, Bunn CC, Stratton RJ, Black CM, Burns A, Denton CP : Scleroderma renal

- crisis : patient characteristics and long-term outcomes. *Q J Med* 100 : 485-494, 2007
- 10) Steen VD, Medsger TA Jr : Long-term outcomes of scleroderma renal crisis. *Ann Intern Med* 113 : 600-603, 2000
- 11) Lee S, Lee S, Sharma K : The pathogenesis of fibrosis and renal disease in scleroderma : recent insights from glomerulosclerosis. *Curr Rheumatol Rep* 6 : 141-148, 2004
- 12) Denton CP, Lapadula G, Mouthon L, Müller-Ladner U : Renal complications and scleroderma renal crisis. *Rheumatology (Oxford)* 48(Suppl 3) : iii32-35, 2009
- 13) 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* 113 : 352-357, 1990
- 14) Gabrielli A, Avvedimento EV, Krieg T : Scleroderma. *N Engl J Med* 360 : 1989-2003, 2009
- 15) Bussone G, Bérezné A, Pestre V, Guillemin L, Mouthon L : The scleroderma kidney : progress in risk factors, therapy, and prevention. *Curr Rheumatol Rep*. 2010 Nov 9. [Epub ahead of print]
- 16) Manadan AM, Harris C, Block JA : Thrombotic thrombocytopenic purpura in the setting of systemic sclerosis. *Semin Arthritis Rheum* 34 : 683-688, 2005
- 17) Naniwa T, Banno S, Sugiura Y, Yokota K, Oosawa T, Maeda S, Hayami Y, Takahashi N, Ueda R, Matsumoto Y : Pulmonary-renal syndrome in systemic sclerosis : a report of three cases and review of the literature. *Mod Rheumatol* 17 : 37-44, 2007
- 18) Naniwa T, Banno S, Takahashi N, Maeda S, Hayami Y, Ueda R : Normotensive scleroderma renal crisis with diffuse alveolar damage after corticosteroid therapy. *Mod Rheumatol* 15 : 134-138, 2005
- 19) Mimori A, Nara H, Kaneko N, Shirota Y, Takeda A, Masuyama J, Yoshio T, Kano S, Minota S : Three patients with systemic sclerosis complicated by microangiopathic hemolytic anemia and thrombocytopenia. *Nihon Rinsho Meneki Gakkai Kaishi* 23 : 57-63, 2000
- 20) Levy T, Levy Y, Sherer Y, Langevitz P, Lorber M, Rotman P, Fabrizzi F, Shoenfeld Y : Skin score decrease in systemic sclerosis patients treated with intravenous immunoglobulin—a preliminary report. *Clin Rheumatol* 19 : 207-211, 2000
- 21) Omote A, Muramatsu M, Sugimoto Y, Hosono S, Murakami R, Tanaka H, Watanabe Y, Sano H, Kato K : Myeloperoxidase-specific anti-neutrophil cytoplasmic autoantibodies—related scleroderma renal crisis treated with double-filtration plasmapheresis. *Intern Med* 36 : 508-513, 1997
- 22) Wach F, Ullrich H, Schmitz G, Landthaler M, Hein R : Treatment of severe localized scleroderma by plasmapheresis—report of three cases. *Br J Dermatol* 133 : 605-609, 1995
- 23) Dau PC, Callahan JP : Immune modulation during treatment of systemic sclerosis with plasmapheresis and immunosuppressive drugs. *Clin Immunol Immunopathol* 70 : 159-165, 1994
- 24) Nacci F, Righi A, Conforti ML, Miniati I, Fiori G, Martinovic D, Melchiorre D, Sapir T, Blank M, Shoenfeld Y, Pignone AM, Cerinic MM : Intravenous immunoglobulins improve the function and ameliorate joint involvement in systemic sclerosis : a pilot study. *Ann Rheum Dis* 66 : 977-979, 2007
- 25) Levy Y, Amital H, Langevitz P, Nacci F, Righi A, Conforti L, Generini S, Matucci Cerinic M, Shoenfeld Y : Intravenous immunoglobulin modulates cutaneous involvement and reduces skin fibrosis in systemic sclerosis : an open-label study. *Arthritis Rheum* 50 : 1005-1007, 2004
- 26) Szekanecz Z, Aleksza M, Antal-Szalmás P, Soltész P, Veres K, Szántó S, Szabó Z, Végvári A, Szamosi S, Lakos G, Sipka S, Szegedi G, Varga J, Szücs G : Combined plasmapheresis and high-dose intravenous immunoglobulin treatment in systemic sclerosis for 12 months : follow-up of immunopathological and clinical effects. *Clin Rheumatol* 28 : 347-350, 2009
- 27) Yusin J, Lewin K, Clements P : Thrombotic thrombocytopenia purpura in a patient with systemic sclerosis. *J Clin Rheumatol* 7 : 106-111, 2001
- 28) Zachariae H, Hansen HE, Olsen TS : Hemolytic uremic syndrome in a patient with systemic sclerosis treated with cyclosporine A. *Acta Derm Venereol* 72 : 307-309, 1992
- 29) Chen WS, Young AH, Wang HP, Huang DF : Hemolytic uremic syndrome with ischemic glomerulonephropathy and obliterative vasculopathy in a systemic sclerosis patient treated with cyclosporine-A. *Rheumatol Int* 29 : 821-824, 2009