末期腎不全に合併した nephrogenic fibrosing dermopathy が疑われた 1 例

木村 雄弘^{*1} 市原 淳弘^{*1} 滝本 千恵^{*1} 高瀬 敦^{*1}
井太家 美晶^{*2} 小西 孝之助^{*1} 林 松彦^{*1} 猿田 享男^{*1}
慶應義塾大学医学部内科^{*1} 土屋クリニック^{*2}

key words: 慢性腎不全, 皮膚硬化, nephrogenic fibrosing dermopathy

〈要旨〉

症例は 51 歳女性。26 歳時に糸球体腎炎と診断され、34 歳で血液透析に導入した。50 歳時、心胸比の急激な拡大と微熱、多関節痛、労作時呼吸困難を認め、両下腿に皮膚の光沢・腫脹を自覚した。抗核抗体とリウマチ因子は陽性であったが、抗 Scl-70 抗体は陰性で、悪性疾患や感染を認めなかった。皮膚生検では好酸球浸潤を認めず、炎症反応の乏しい線維性変化と CD34 陽性樹状細胞を認めた。その後、飲水制限により呼吸困難は消失するも、皮膚硬化は不変であった。51 歳時、左前腕シャント部より末梢の発赤・腫脹・熱感、皮膚硬化、関節可動域制限を認め、入院となった。シャント静脈高血圧を認めたため、右前腕に新たな内シャントを作成、左前腕内シャントを閉鎖したところ、左前腕部の症状は軽減したが、皮膚硬化は顔面を除き、両前腕、大腿部以遠の両下肢、軀幹に及んでいた。強皮症、硬化性粘液水腫、好酸球性筋膜炎、アミロイドーシスは臨床症状、皮膚病変の分布、自己抗体検索より否定的であり、腎疾患関連皮膚病変の新しい概念である nephrogenic fibrosing dermopathy と疑われた症例を報告する。

Nephrogenic fibrosing dermopathy in a patient with end-stage renal failure

Takehiro Kimura^{*1}, Atsuhiko Ichihara^{*1}, Chie Takimoto^{*1}, Osamu Takase^{*1}, Yoshiaki Itaya^{*2}, Kounosuke Konishi^{*1}, Matsuhiko Hayashi^{*1}, Takao Saruta^{*1}

Department of Internal Medicine, Keio University School of Medicine^{*1}; Tsuchiya Clinic^{*2}

We report a case of suspected nephrogenic fibrosing dermopathy that developed during long-term hemodialysis. The patient was a 51-year-old female who had been on hemodialysis for end-stage renal disease due to glomerulonephritis since the age of 34. In 2002, she developed fever, polyarthralgia, dyspnea on exertion, and cardiac enlargement in association with waxy hardening skin over her lower extremities. The laboratory studies were positive for antinuclear antibody and rheumatoid factor, but were negative for anti Scl-70 antibody. There were no clinical data suggestive of malignancy. Biopsy of the sclerotic skin lesions of her leg demonstrated fibrosing lesions with thick collagen bundles and CD34 positive dendritic cells without infiltration of eosinophils or other inflammatory cells. Although the etiology of her fever could not be determined, the patient became spontaneously afebrile after approximately 3 weeks. Her dyspnea improved in response to fluid restriction, but the sclerotic skin change remained progressive. In March 2003, the patient was admitted for swelling and redness of her left forearm bearing an arterio-venous fistula for hemodialysis associated with joint contracture. Stenosis of the venous outflow was suspected and surgical closure of the fistula resulted in prompt disappearance of the forearm swelling. However, cutaneous sclerosis of the legs, the forearms and the trunk persisted although there was no sclerotic cutaneous change on her face. Clinical presentation, laboratory data and findings of skin biopsy made it unlikely that the patient's cutaneous sclerosis was caused by systemic sclerosis,

市原 淳弘 慶應義塾大学医学部腎臓内分泌代謝科 〒160-8582 東京都新宿区信濃町 35

Atsuhiko Ichihara Tel: 03-3353-1211 Fax: 03-3359-2745 E-mail: atzichi@sc.itc.keio.ac.jp

〔受付: 平成 15 年 8 月 27 日, 受理: 平成 16 年 2 月 5 日〕

scleromyxedema, eosinophilic fasciitis, or amyloidosis, and the skin lesion was suspected to be nephrogenic fibrosing dermopathy (NFD).

緒 言

腎不全患者において、透析導入の有無にかかわらず、急性に発症する全身性皮膚硬化の合併例が報告されている。2001 年 Cowper ら¹⁾は、硬化性粘液水腫と臨床的、組織学的に類似した病変を認め、nephrogenic fibrosing dermopathy (NFD) と命名し、報告した。現在までに、世界で 49 症例が報告されているが、未だその原因や治療法は明らかになっていない²⁾。

腎不全患者に合併する皮膚硬化病変の鑑別として、硬化性粘液水腫、強皮症、好酸球性筋膜炎、アミロイドーシスが挙げられるが、これらのどれにも該当せず、皮膚生検による組織学的所見から NFD と考えられた症例を経験したため報告する。

I. 症 例

症例：51 歳、女性。

主訴：左前腕の色調変化と皮膚硬化。

現病歴：26 歳時、感冒様症状後に尿蛋白を認め、数年間近医で経過観察されていたが、無症状のため通院を自己中断していた。32 歳時、健診で血清 Cr 1.38 mg/dL、尿蛋白 3+、血尿 3+ を指摘され、33 歳時には起座呼吸、顔面浮腫を自覚し、血清 Cr は 11.8 mg/dL に上昇したため、左前腕部に内シャントを作成し、34 歳時に血液透析を導入した。

50 歳時、37°C 台の発熱を認め、労作時呼吸困難、多関節痛、下腿皮膚の光沢を自覚、心胸比の拡大 (50% → 70%) を認めたため入院した。血液検査上、一過性に好酸球増多症 (1,244/ μ L) を認めたが画像検査上、悪性疾患や感染を示唆する所見は認められなかった。体液管理によりドライウエイトを調節したところ、呼吸困難は消失したが、心胸比の拡大、皮膚硬化の改善は認められなかった。

51 歳時、皮膚硬化が腹部と両足大腿部に広がり、腹部の皮膚腫脹感を自覚した。拡大する皮膚病変の精査加療目的、および同時に認められた左前腕内シャント静脈高血圧治療目的で入院した。

既往歴：脳炎 (40 歳)、高血圧 (41 歳)、シャント不全 (41 歳)、2 次性副甲状腺機能亢進症 (50 歳、副甲状腺 3 腺摘出および 1 腺自家移植術施行)。

生活歴：喫煙歴：18 歳から 25 歳まで 1 日 10 本、飲

酒歴：なし。

家族歴：父：胃癌 (72 歳)、叔母：糖尿病性腎症により維持透析 (60 歳)、母：胆管癌 (64 歳)。

入院時現症：身長 154.5 cm、体重 46.3 kg、血圧 161/93 mmHg (臥位)、脈拍 90/分・整、体温 36.3°C、貧血あり、黄疸なし、舌・咽頭・口腔粘膜異常なし、甲状腺腫なし、表在リンパ節触知せず、肺野清、心尖部で収縮期雑音 (Levine III/VI)、腹部平坦かつ軟、肝右季肋部 3 横指触知、脾左季肋部 3 横指触知、左前腕部シャント音正常、遠位側に腫脹を認める、両下腿浮腫あり、足部を除く両下肢、腹部、両前腕部に光沢を伴う皮膚硬化を認める (図 1)、レイノー症状を認めず。

入院時検査所見：表 1 で示すように、血液検査上、好酸球増多を認めず、軽度の貧血を認めた。炎症反応が軽度高値を示し、補体は軽度低値であった。 β_2 ミクログロブリンは高値であったが、プロトポルフィリン、クリオグロブリンは陰性であった。血清免疫電気泳動上ごく軽度の paraprotein 血症を認めたが、自己免疫抗体関連検査は表 2 に示すように、抗核抗体のみ 160 倍陽性で、リウマチ因子が軽度陽性以外、異常値を認めなかった。

心エコー所見

入院時 (2003 年 5 月 29 日)：左室のびまん性拡大と運動低下を認め、拡張型心筋症様。軽度求心性左室肥大、中等度僧帽弁閉鎖不全、軽度大動脈弁閉鎖不全、高度三尖弁閉鎖不全、軽度肺動脈弁閉鎖不全、中等度肺高血圧症を認める。左室拡張末期径 5.7 cm、左室収縮末期径 4.6 cm、心室中隔壁厚 1.2 cm、左室後壁厚 1.2 cm、駆出率 47%、左房径 4.6 cm、大動脈径 2.7 cm、下大静脈径 2.3 cm、呼吸性変動低下、推定右房圧 20 mmHg、心嚢液貯留を認めず。

退院時 (2003 年 6 月 28 日)：駆出率 54%、下大静脈径 1.8 cm、呼吸性変動は改善。

心電図所見：洞調律、左室肥大、全経過を通じて著変を認めない。

皮膚病理所見 (2002 年 6 月 17 日)：50 歳時 (2002 年 6 月 17 日、皮膚硬化発症後 28 週) における左下腿から採取した皮膚病理所見を図 2 に示す。真皮全体に H & E 染色で赤く染まる厚く膨化した均質な膠原線維の増生を認める。膠原線維束と平行に Elastica Van Gieson (EVG) 染色で青く染まる弾性線維が認められる。表皮は平坦で、真皮汗腺周囲の脂肪組織はほとんど消失し、膠原線維で囲まれて萎縮傾向にあり、CD34 陽

図 1 皮膚所見(腹部, 下腿部, 両側前腕シャント閉鎖術前後). 腹部は膨隆し, 光沢を伴った皮膚硬化を呈しており, 病変は背部にも及んでいた(左上). 足部両側下腿も光沢を伴う皮膚硬化を呈していたが, 足部は保たれていた(右上). 両側前腕にも光沢を伴った皮膚硬化を認めており, 左前腕はシャント静脈高血圧に伴う腫脹を認めていた(左下). 左前腕シャント閉鎖術後, 左前腕の腫脹は改善したが, 両側前腕の皮膚硬化は残存していた(右下).

性の樹状細胞が多数散見される. 好酸球はほとんど認めず, 真皮の小血管壁にごく軽度のリンパ球浸潤を認めるが, 血管炎の所見ではない. 筋膜の肥厚や炎症を認めず, 皮下組織にも線維化を認める. 周囲の多核巨細胞を伴う肉芽腫様変化は異物反応所見であり, CD68 陽性多核細胞を認める. Alcian blue 染色, ジアスターゼ消化 PAS 染色, ムチカルミン染色上, ムチンの沈着を認めない.

臨床経過: 皮膚硬化病変の進行と心拡大, 体重変化に関して, 経過表に示す(図 3).

左前腕シャント静脈高血圧に対する治療として, 右前腕に新たに内シャントを造設, 左シャント閉鎖術を施行した. その後, 左前腕部皮膚の腫脹と色調の著明な改善を認めたが, 両側前腕の皮膚硬化は不変であった(図 1).

II. 考 察

Nephrogenic fibrosing dermopathy とは, 腎疾患に合併する皮膚病変であり, 硬化性粘液水腫と極めて類似した病変として発見され, 命名された. 1997 年以来, アメリカ, ヨーロッパ各地で 49 症例が報告されており²⁾, 主に四肢を主体とする急性の皮膚硬化と結節形成を特徴とし, その原因, 治療法に関してはいまだ確立されていない. 発症年齢は 31~74 歳と幅広く, 男女比は 9:5³⁾, 基礎に腎疾患が存在する他に共通因子を認めていないが, エリスロポエチンを使用している症例に多いとされる⁴⁾. 病変は皮膚の硬化を主体とし, 茶褐色の色素沈着と紅斑様皮膚硬結, 結節を触知することがある. 発症は急性であり, その予兆として浮腫を伴うこともある. 病変部位は下肢優位であり, まれに

表 1 Laboratory data (1) (2003/5/29)

Hematology		Blood chemistry		Na	141.3 mEq/L	Serology	
WBC	4,100 / μ L	GOT	18 IU/L	K	4.4 mEq/L	CRP	0.69 mg/dL
Bands+Segs	72.5 %	GPT	11 IU/L	Cl	104 mEq/L	ESR	28 mm/h
Lymph	18.4 %	LDH	225 IU/L	Ca	8.1 mg/dL	IgG	2,600 mg/dL
Mono	5.3 %	ALP	373 IU/L	Pi	2.9 mg/dL	IgA	207 mg/dL
Eosino	2.4 %	γ GTP	60 IU/L	Fe	70 μ g/dL	IgM	299 mg/dL
Baso	1.4 %	TB	0.5 mg/dL	TIBC	238 μ g/dL	T-IgE	23 IU/mL
RBC	327 万/ μ L	BUN	30.8 mg/dL	UIBC	168 μ g/dL	C3	52 mg/dL
Hb	10.9 g/dL	Cr	4.2 mg/dL	ferritin	481 ng/mL	C4	18 mg/dL
Ht	34.8 %	TP	7.4 g/dL	HDL-C	34 mg/dL	CH-50	46.5 U/mL
MCV	106 fL	Alb	55.8 %	TC	108 mg/dL	β_2 M	52.46 mg/L
Plt	11.7 万/ μ L	A1	3.1 %	TG	110 mg/dL	Protoporphirin	31.9 μ g/dL
Endocrinology		A2	8.0 %	Glu	101 mg/dL	Al	0.5 μ g/dL
		B	6.2 %	hANP	542.0 pg/mL	Cryogloblin IgG+IgM ⁺ , IgA ⁻	
F-T3	2.3 pg/mL	G	26.9 %	Tumor marker		EBVCA IgM	<10 Index
F-T4	1.3 ng/dL	A/G	1.26			EBVCA IgG	<10 Index
TSH	7.38 μ U/mL	Alb	3.7 g/dL	CEA	1.0 ng/mL	EB-EBNA	1:40
TGAb (*1)	498 U/mL	CPK	51 IU/L	AFP	2 ng/mL	TP-Ab	(-)
TPOAb (*2)	29 U/mL	AMY	121 IU/L	CA19-9	30 U/mL	HBS-Ag	(-)
Intact PTH	32 pg/mL	ChE	148 IU/L			HCV-Ab	(-)

(*1) TGAb; サイログロブリン抗体, (*2) TPOAb; 抗甲状腺ペルオキシダーゼ抗体

表 2 Laboratory data (2) (2003/5/29)

ANA 定性	(+)	抗 SM-抗体	2.5 Index
ANA 定量	<160 倍	抗 Ds-DNA 抗体	3 IU/mL
パターン	DI+SP	抗 SS-DNA 抗体	<5 IU/mL
MPO-ANCA	<10 EU	抗 SSA 抗体	1.0 Index
C-ANCA	<10 EU	抗 SSB 抗体	1.2 Index
抗 SCL70 抗体	7.1 Index	リウマチ因子	48 IU/mL
抗リン脂質抗体	4.1 U/mL	抗セントロメア抗体	<5.0 IU/mL
抗 RNP-抗体	1.5 Index		

上肢、躯幹を侵すことがあるが、手掌、足底、顔面を侵さないことが特徴的である¹⁾。症状として、関節の拘縮、疼痛、感覚障害、熱感を多く認め、レイノー症状を認めないことも鑑別に重要である。NFD の血液検査所見は、非特異的な炎症像であり、副甲状腺機能亢進症を認める症例が多い。鉄代謝異常、甲状腺機能異常、血管炎、膠原病、パラプロテイン血症を認めず、肝炎ウイルス、末梢血好酸球の増多を認めないことも特徴的である⁴⁾。NFD の皮膚生検病理所見は、線維性変化を主体とするが、時に創傷治癒の過程に類似した病理像を呈し、平滑筋細胞、筋線維芽細胞も認められることが報告されている¹⁾。組織所見は病期とともに変化し、初期には線維芽細胞の増生を認め、病変が完成すると樹状細胞の増生も伴うようになる。発症から 20 週以内にはプロコラーゲン I 陽性の紡錘形の細胞が網状層や皮下の脂肪織に出現し、厚く肥厚した膠原線維が特徴的に増生、その線維間に著明な間隙が生じる。間隙には、膠原線維と併走する弾性線維と軽度のムチンが沈着し、さらに CD34 陽性の樹状細胞が豊富

に存在するようになる。CD68 陽性単核、多核球の浸潤を伴うことや、凝固因子 XIIIa 因子陽性の類上皮様細胞を認めることも特徴的とされる。CD34 染色では時に毛細血管の新生を認め、血管壁周囲の脂肪細胞は萎縮していることが多い²⁾。また石灰沈着や炎症細胞の浸潤は認められない。発症後 20 週以降になると、膠原線維周囲の間隙は弾性線維を中心とした線維細胞で占められる。初期に認められたムチン沈着は消失し、血管新生も目立たなくなる。XIIIa 因子陽性の細胞は残存するが、CD34 陽性の細胞は減少、CD68 陽性細胞は消失することもある。また発症 3~4 週後に筋線維芽細胞、平滑筋細胞が真皮の深層に出現することがあるが、発症 50 日以上経過した病変からは認められないとされている。

NFD における鑑別疾患と診断の要点を表 3 に示す。このうち強皮症、硬化性粘液水腫は病理所見上、鑑別困難であるが、レイノー症状を認めず、顔貌所見、舌小帯短縮もなく、抗 Scl-70 抗体が陰性であることから、強皮症は否定的であった。硬化性粘液水腫は臨床

図 2 皮膚硬化発症 28 週の左下腿皮膚病理組織所見。

HE 染色 (左上)：皮膚全層が厚く肥厚した膠原線維で置換されており，好酸球等の炎症性細胞浸潤を認めない。EVG 染色 (右上)：肥厚した膠原線維と平行に走行する弾性線維の増生を認める。CD34 免疫組織染色 (左中)：多数の細胞に CD34 染色を認め，HE 染色との比較から，それらは CD34 陽性紡錘細胞の増生であると確認された。CD68 免疫組織染色 (右中)：CD68 染色陽性の多核巨細胞を散見し，同部位に HE 染色で肉芽腫の形成を認めた。Alcian blue 染色 (左下)：ムチンの沈着を認めなかった。図にはないがジアスターゼ消化 PAS 染色，ムチカルミン染色も施行したが，ムチンの沈着は否定的であった。

症状として顔面からの発症が特徴的なのに対し，本症例では顔面病変を認めなかった。また，免疫電気泳動でごく軽度のパラプロテイン血症を認めたものの，皮膚病理所見でムチンの沈着を認めず，形質細胞や炎症

細胞の浸潤を認めないことから，硬化性粘液水腫とともに水腫性硬化症も否定的であった。さらに，今回入院時の末梢血好酸球は正常であり，皮膚病理所見でも血管周囲や筋膜の炎症は認められないことから，好酸

図 3 臨床経過表

表 3 末期腎不全に合併する皮膚硬化病変の鑑別疾患

疾患名	皮膚所見	顔面	四肢	検査所見	病理所見
Nephrogenic fibrosing dermopathy	皮膚硬化, 結節硬化	×	○ 下肢優位	Cr 高値, 末梢血好酸球正常, 甲状腺機能正常, パラプロテイン血症なし, 血沈高値, 副甲状腺機能亢進症	びまん性の線維芽細胞の増殖, ムチン沈着軽度, 炎症細胞軽度, 厚い膠原線維と弾性線維が平行して走行する. CD34, CD68 陽性細胞散見.
強皮症	浮腫軽度, 毛細血管拡張, レイノー症状	○	○	抗核抗体, 抗 Scl-70 抗体, 抗 RNA-polymerase III 抗体, 抗セントロメア抗体	血管周囲のリンパ球, 形質細胞の浸潤, 軽度の線維芽細胞の増殖
硬化性粘液水腫	乳頭様結節	○	○	パラプロテイン血症	びまん性の線維芽細胞の増殖, ムチン沈着著明, 血管周囲の慢性炎症あり, 形質細胞浸潤あり.
好酸球性筋膜炎	Peau d'orange skin, groove sign	×	○	好酸球高値, 血沈高値, ガンマグロブリン高値	筋膜に局限した好酸球を伴う慢性炎症像.
前脛骨粘液水腫	黄色斑, 結節	○	○	甲状腺機能異常, Thyroid stimulator antibody 陽性	線維芽細胞の増加なし, 炎症なし, 膠原線維の間にムチン沈着を認める.
水腫性硬化症	Peau d'orange skin	○	○	パラプロテイン血症	線維芽細胞の著明な増殖はない, ムチンと膠原線維の増加を認める.
Spanish toxic oil syndrome	発疹, 浮腫, 萎縮斑	○	○	好酸球高値, 全病期にわたり, 血清蛋白高値	慢性血管周囲の炎症, 内皮の肥厚と過形成, 血管閉塞, 汗腺, 毛包の萎縮.
好酸球性筋痛症	浮腫, 紅斑性発疹, peru d'orange	○	○	好酸球高値 ($1 \times 10^3 / \mu\text{L}$ 以上)	血管周囲の好酸球, 単核球を伴う炎症像.
本症例	皮膚硬化, 色素沈着, 皮下結節	×	○	Cr 高値, 好酸球正常, 抗核抗体のみ陽性, 甲状腺機能正常, パラプロテイン血症ごく軽度, 血沈軽度高値	肥厚した膠原線維と, それに平行した弾性線維を認める. 炎症像はごく軽度, CD68 陽性の多核巨細胞を認め, CD34 陽性の樹状細胞を多数認める. ムチン沈着を認めない.

球性筋膜炎, Spanish toxic oil syndrome, 好酸球性筋痛症も否定的であった. 本症例の甲状腺機能はほぼ正常であり, 病変が顔面を侵していないこと, ムチン沈着を認めないことから, 前脛骨粘液水腫は否定的である. 以上より臨床所見, 皮膚病理所見から表 3 で示した NFD 以外の鑑別疾患は否定的と考えられた.

本症例の場合, 抗核抗体陽性, 多関節痛, 腎臓障害, リンパ球減少の所見から全身性エリテマトーデス (SLE) の診断基準 11 項目のうち 4 項目を満たし, 皮

膚症状の鑑別疾患として SLE が疑われた. しかしながら, 皮膚病理所見では SLE に特徴的とされる, 炎症細胞の著明な浸潤を伴った液状変性, ヒアリン小体, フィブリノイド変性, 血管周囲のリンパ球浸潤を認めなかったため, 本症例の皮膚病変は SLE とは別の機序によって形成されたものと考えられた.

本症例は慢性腎不全のため, 17 年間維持血液透析を施行しており, エリスロポエチンを使用していた症例である. 病変は 50 歳時に急性に下腿部の皮膚硬化をき

たし、その後、大腿、躯幹、背部まで病変の拡大を見たが、顔面は保たれていた。血液所見上、腎機能障害を認め、末梢血好酸球正常、血沈亢進、術前は副甲状腺機能亢進症を認めていた。本症例の皮膚病理所見に関しては、発症後 20 週の皮膚生検検体において、皮膚全層が膠原線維で置換されており、本来認めるはずの毛包周囲の脂腺も線維で置換されていた。その膠原線維は厚く肥厚し、図 2 の EVG 染色で示されるように、弾性線維が間隙を埋めるように膠原線維に平行に走行しているのが確認できる。また CD68 陽性多核細胞を認め、一部に肉芽腫の形成を伴っていた。厚く肥厚した膠原線維の周囲には紡錘状の細胞が認められ、これに対して CD34 染色を行った。CD34 染色は本来血管内皮が染色されるものであり、図 1 に染色されたものがすべて血管新生である可能性も考えられたが、同部位を HE 染色で比較してみると、血管像は著明でなく、紡錘形の細胞と同部位に散見されることから、これらは CD34 陽性紡錘細胞であると考えられた。凝固因子 XIIIa による染色も試みたが非特異的な部分の染色が多く、評価が困難であった。また、NFD は 20 週までにムチン沈着を認めるが、それ以降ムチン沈着は著明ではなくなる。この点でムチン沈着を継続して認める硬化性粘液水腫と異なる。本症例の皮膚病理は発症 28 週のものであり、ムチン沈着を認めず、この点で硬化性粘液水腫は否定的であり、病理所見上においても NFD として矛盾しないと考えられた。

本症例の経過から NFD の心拡大に何らかの関連が存在する可能性が考えられた。2001 年 1 月 19 日における心拡大は、食欲低下による体重減少がドライウエイトの調整を上回ったため生じたものであると考えられたが、2001 年 10 月 19 日における心拡大は、前述の機序では説明のつかないものであった。また、心嚢液貯留や心電図変化は伴っていなかったため、心拡大の原因として、SLE による漿膜炎や、ウイルス性心外膜炎の可能性は乏しいと考えられた。さらに、心拡大の経過が 2 か月と非常に急性であること、またその時期が、皮膚硬化を呈した時期と重なっていることから、心筋の線維化が急激に進行し、検査上、心拡大を呈した可能性が示唆された。また、横隔膜、骨格筋、左室心筋など全身臓器への線維化病変の浸潤の結果、死に至った NFD 症例も報告されており⁵⁾、確定診断のため、心筋生検の施行を検討したが、患者の同意を得られなかった。

NFD を合併する腎疾患としては、血液透析、腹膜透析に至った慢性腎不全をはじめ、透析導入されていない慢性腎不全、急性腎不全、腎血管性腎病変、糖尿病

性腎症、肝関連腎疾患、シクロスポリン腎毒性による腎疾患、腎移植後など多岐にわたっている¹⁾。NFD の成因や透析との関連については未だ不明であるが、最近の報告では NFD の成因にサイトカインが関与する可能性が示唆されている⁴⁾。また、NFD 患者に合併した肝硬変の治療として、肝移植後血漿交換を施行したところ、NFD の臨床像と組織所見がともに改善したことが報告されており⁶⁾、血漿交換による何らかのサイトカインの除去が効果的である可能性が考えられる。従って、腎疾患におけるサイトカインの産生が、NFD の成因に関与した可能性も疑われるが、報告例が未だ少なく、病態の解明には今後も症例の積み重ねが必要と考えられる。

結 語

長期の維持血液透析患者において、急性に皮膚硬化病変を合併し、nephrogenic fibrosing dermopathy と考えられた症例を経験したため報告した。皮膚硬化病変をきたす疾患は多岐にわたり、診断が困難であるが、腎不全患者に合併した場合、これまでの鑑別疾患に加えて新たな疾患概念として NFD を考慮する必要があると考えられる。

文献

- 1) Cowper SE, Su LD, Bhawan J, Robin HS, LeBoit PE : Nephrogenic fibrosing dermopathy. *Am J Dermatopathol* 23 : 383-393, 2001
- 2) Cowper S, LeBoit P, Su L, Grossman M, Windham G, Gilliss D, Wersinger E, Jarvis W, Goveia M : Fibrosing skin condition among patients with renal disease—United States and Europe. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 51 : 25-26, 2002
- 3) Cowper SE, Robin HS, Steinberg SM, Su LD, Gupta S, LeBoit PE : Scleromyxoedema-like cutaneous diseases in renal-dialysis patients. *Lancet* 356 : 1000-1001, 2000
- 4) Swartz RD, Crofford LJ, Phan SH, Ike RW, Su LD : Nephrogenic fibrosing dermopathy : a novel cutaneous fibrosing disorder in patients with renal failure. *Am J Med* 114 : 563-572, 2003
- 5) Ting WW, Stone MS, Madison KC, Kurtz K : Nephrogenic fibrosing dermopathy with systemic involvement. *Arch Dermatol* 139 : 903-906, 2003
- 6) Baron PW, Cantos K, Hillebrand DJ, Hu KQ, Ojogho ON, Nehlsen-Cannarella S, Concepcion W : Nephrogenic fibrosing dermopathy after liver transplantation successfully treated with plasmapheresis. *Am J Dermatopathol* 25 : 204-209, 2003