

腎性高血圧症に併発した赤血球増多症の1例

横浜市立大学医学部泌尿器科教室（主任：原田 彰教授）

日 台 英 雄
古 畑 哲 彦POLYCYTHEMIA ASSOCIATED WITH
RENO-VASCULAR HYPERTENSION

Hideo HIDA and Akihiko FURUHATA

*From the Department of Urology, Yokohama City University of Medicine
(Director : Prof.A.Harada)*

The first report of a case of polycythemia associated with reno-vascular hypertension is presented.

Moderate hypertension, hematuria and polycythemia were found in a 33 years old male whose left renal artery branch was obstructed.

Although bioassay of erythropoietin was not conclusive, polycythemia vera and other disorders causing polycythemia were excluded in this case, and polycythemia of renal origin was suspected. (renal ischemia-erythropoietin production-polycythemia)

Hypertension was also due to renal ischemia, i. e. release of renin from the ischemic kidney resulted in hypertension through Goldblatt mechanism.

緒 言

1929年, Bliss が初めて腎腫瘍に伴う赤血球増多症を発表して以来腎疾患に随伴する赤血球増多症がつぎつぎに報告され, 最近では, Francis J. Murphy (1964) が93例を集計している。

今回我々は腎動脈狭窄による腎性高血圧症に赤血球増多症を伴った症例を経験した。このような例は今日までその報告を見ないものであり, しかもその臨床成績を考え合せてみると赤血球増多症の発生原因も腎動脈狭窄よると思われたのでここに報告する。

症 例

33才の男子。会社員。家族歴に脳卒中あり。既往歴としては, 小児期に特別の誘因なく鼻出血を起すことが多く, 高校生のころ爪の色が他人より赤いのに気付く。

現病歴。昭和36年4月, 会社の健康診断で軽度の高血圧を指摘されたが特に加療はしなかった。昭和36年6月, 突然肉眼的血尿あり, 2~3の病院を訪れて検査を受けたが血尿の原因は不明のまま肉眼的血尿は消失したが顕微鏡的血尿は時々みられたという。昭和38年4月当科を受診し特発性腎出血の診断のもとに精査中, 高血圧および赤血球増多症のあることが判明したので昭和39年7月1日入院した。

入院時所見は, 体格中等度で栄養は良, 顔貌は正常で特に赤ら顔という程ではない。爪の色は幾分赤味がかった。胸部理学的検査および腹部触診には異常なく, 両側腎共に触れず, 腹部血管雑音も聴取されない。E.K.G., 胸部レ線像および眼底の所見にも異常を認めず, 肺活量も正常範囲にあった。血圧は初診時より最高血圧160~140mmHg, 最低血圧110~96mmHgを上下していた。

入院時の諸検査結果は表1のごとくである。赤血球数, Sahli および Ht の軽度増加が認められるがその他の検査では異常は認められない。

表1 入院時諸検査成績

赤血球	503~720×10 ⁴	Sahli	90~102%	栓球	231×10 ⁴		
白血球	5,300~7,600	Ht	46~56%	網状赤血球	5‰		
総蛋白	7.6g/dl	コリンエステラーゼ	0.9△pH	Na	146mEq/l		
A/G	2.4	クンケル	0.5単位	K	4.2mEq/l		
Al+α ₁	53.7%	硫酸亜鉛試験	3単位	Cl	102mEq/l		
α ₂	8.79%	チモール絮状試験	15単位	CO ₂	26.1mEq/l		
β	12.35%	GOT	11単位	BUN	13.8mg/dl		
γ	25.0%	GPT	3.9K A単位	クレアチニン	1.6mg/dl		
		アルカリ フォスファターゼ					
出血時間	2分	循環時間		赤血球抵抗	最小	0.46%	
凝固時間	開始	4分30秒	Decholin		10秒	最大	0.34%
	終了	10分10秒	KCl		11秒	巾	0.12
ルンペルレーデ	卅	赤沈	2/30分	3/1間時	5/2時間		
末梢血液像(%)		骨髄像(%)					
Seg II	12	Prom.	2.4	Lym.	Gr. Kl.	12.2	
III	28	Myel.	9.2	Plasm.		9.6	
IV	11	Metam.	7.2	その他	R. Z.	1.4	
Stab	3	St.	15.4	Proeryth.		0.2	
Lymph	41	Seg.	13.6	Macro.	B. P.	0.2	
Eosino	3	Myelo.	0.8			1.4	
Mono	2	Seg.	1.0			2.4	
		B.	0.6		B.	3.6	
		Mono.	0.2	Normo.	P. I.		
		Mbl.	0.4		P. II.	17.2	
					O.	1.0	

次に泌尿器科的検査結果を述べると、排泄性腎盂撮影(写真1参照)において、①左腎影の長径は11cmで右腎影の12cmより1cm短く、②左腎輪廓の下側面が不整である。

Renogramには著変を認めない。

選択的腎動脈撮影(写真2参照)では、①左腎動脈の下極への動脈に著明な狭窄および狭窄後性拡張(Post-stenotic dilatation)を認め、更にこの分枝上に完全閉塞を認め得る。②右腎動脈でも腎内分枝に乏枝が認められる。

分腎機能検査は表2に示すごとくである。腎動脈撮影では、左右共に異常が認められるが、特に左側に著明であり、分腎機能検査では腎動脈狭窄による病変は右側に比べ左側に強いことを示し、Haward-test

(1953), (1962), Birchall testは陰性だが、Rapoport-test (1960), (1962)は陽性と判定される。

腎生検では著変は認められなかった。

次にFe⁵⁹を使用した造血機能測定検査成績は表3のごとくである。本検査より全赤血球数の増加が認められると同時に、血漿鉄消失速度の亢進、赤血球鉄利用率の増加および赤血球鉄交代の増加が認められ造血促進のあることが証明され得る。

次に、最近造血促進因子としてErythropoietinなる物質が考えられ、この証明に色々なBioassayが行なわれているが、本症例に対し多血症マウス法を行なった結果は表4のごとくであり、Erythropoietinの活性は証明出来なかった。

表2 分 腎 機 能 検 査

術前経口的に水分摂取			生食 950cc 点滴開始す				
	時 間	採 取 尿 (cc)	Na mEq/l	K mEq/l	Cl mg/dl	BUN mg/dl	Creatinin mg/dl
右	10min	8	258	21.0	873	568	87
	20	12	225	13.8	766	368	49
	Mannitol 20% 200cc 急速静注						
	30	51	81	4.7	293	105	10
	40	62	71	4.6	262	52	5
左	10min	5	218	26.5	788	612	101
	20	12	204	18.5	745	422	60
	Mannitol 20% 200cc 急速静注						
	30	35	86	6.3	341	126	14
	40	46	59.5	5.0	227	52	4

分時尿量 右 3.33cc/min.
左 2.45cc/min.

(左側は右側に比べ分時尿量の低下, K, BUN, Creatinin の増加, Na, Cl)
の低下が認められ Mannitol 静注後もこれらは平行している

表3 Fe⁵⁹を用いた造血機能検査成績(検査時 Hb 18.0g/dl R. 575×10⁴ Ht 54%)

諸 検 査 事 項	算 出 方 法	成 績	正 常 値
全血流量 Total blood volume		66.6ml	60.6~73.5ml
全赤血球量 Total red cell volume		36.0ml	♂ 30.5ml
血漿鉄消失速度 (PID) T _{1/2} Plasma iron disappearance rate		57min	70~140min
血漿鉄交代 (PIT) Plasma iron turnover	$\frac{0.693 \times \text{血漿鉄}(\gamma/\text{ml}) \times \text{全血漿量}(\text{ml}) \times 24}{T_{1/2} \times 1000}$	31.8mg/day	27mg/day
赤血球利用率 % Red cell utilization	$\frac{\text{単位赤血球放射能} \times \text{全赤血球容積}}{\text{注射全放射能}}$	97%	80~95%
平均赤血球寿命 Mean red cell life span	$\frac{1}{\text{赤血球鉄更新率}}$	21days	28.0±2.0days
血漿鉄 Plasma iron		118γ/dl	110~150γ/dl

表4 輸血多血症マウス法による
Erythropoietin の Bioassay

注 射 物 質	Fe ⁵⁹ 利用率
生 食 (Control)	0.16±0.01
Plasma	0.12±0.1

(多血症マウス 4 匹/Sample, 1ml Plasma/
1mouse)

同種マウス血液を2日間注射して、造血能が低下したマウスに患者血漿 1ml づつ皮下注射し58時間目に 0.5 μ c/mouse の Fe⁵⁹ を腹腔内に注射し、3日後に採血して Fe⁵⁹ の利用率を測定して生食注射の control と比較

考 按

腎疾患と赤血球増多症の合併についての、Francis J. Murphy (1964) の集計は表5のごとくである。日本でも表6のごとく6例が報告されている。このように赤血球増多症を来す腎疾患の種類は多岐に渡っているが、いまだ腎性高血圧症と合併した症例報告はみられない

表5 腎疾患と赤血球増多症の合併

疾 患 名	例 数
Hypernephroma	66
Renal cyst	11
Hydronephrosis	10
Polycystic disease	4
Renal adenoma	1
Renal sarcoma	1

表6 腎疾患と赤血球増多症合併の本邦報告

報 告 者	年	疾 患 名	例数
田 辺	1960	Renal sarcoma	1
井上・宮川	1962	Hypernephroma	2
田 中・他	1963	Hypernephroma	1
大 矢・他	1964	Hypernephroma	1
岡 本・他	1964	Hypernephroma	1

Damon 等は赤血球増多症と診断し得る最低基準として赤血球数 630万, Hb18mg/dl Ht55%なる数値をあげ、また Ways 等もこの基準を妥当と認めているが、更に赤血球数 550万, Sahli 105% 以上を Possible Polycythemia と命名している。ここに報告した症例は著明な増多症とは云えないまでも Damon 等の基準を上まわっているから赤血球増多症と考えてよからう。この他に Fe⁵⁹ による放射性鉄の血漿中変動より全赤血球数増加および造血促進が証明されなければならないが、本症例の成績では両者共に証明されている。ただ造血促進因子と考えられる Erythropoietin 活性の増加が証明されていないが、Bioassay そのものがまだ確立された方法とは考えられないから、この結果だけから Erythropoietin 活性の増加がないとは断定出来まいと思う。この点は更に検討すべき問題である。以上よりわれわれは本症例を赤血球増多症と診断した。

さて赤血球増多症の発生原因には色々あり中尾は表7のごとく分類している。今本症例について検討するに、原発性のものでは、赤血球数の増加以外に、白血球、血小板の増加、低色素指数が認められることが多く、脾腫、出血傾向、皮膚症状、血管系障害(血栓、血管炎等)、脳神経障害等が起り易いといわれているが、本症例はいづれも陰性であるから原発性とは考えられない。勿論生理的な増加の部には該当せず、またそのような環境におかれたことはないの、分布性のものとも考えられない。症候性のもののうちで既往歴、現病歴、および諸検査成績から、薬剤によるもの、心疾患性のもの、肺疾患性のもの、分泌性のもの等でないことがわかる。また、肝腫瘍、脳腫瘍等を疑わせる症状や検査成績もない。そこで本症例の赤血球増多症の原因として腎性の疑いが最も濃厚である。

1906年 Cornot Deflandia が、1911年に Gibelliが予め貧血状態にしたウサギの血清を他のウサギに注射して赤血球増多症を起させることに成功し、赤血球増多症の発生には何らかの体液因子が関与するのではないかと主張した。その後、赤血球増多因子として Erythropoietin

表7 赤血球増加の原因

-
- I 反応性に赤血球が増加する場合
- a 生理的赤血球増加
 - 新生児 月経時
 - b 分布性赤血球増加
 - 高山 高空飛行…吸気中酸素分圧低下による
 - c 症候性赤血球増加症
 - 種々の病的状態に随伴して、流血中の赤血球の絶対数の増加
 - 1) 薬剤による赤血球増加
 - 一酸化炭素 水銀 ペンシジ コバルト等
 - 2) 症候性赤血球増加症
 - i) 心疾患
 - Fallot 四徴症 三尖弁狭窄および閉鎖, 大動脈転位 肺動脈狭窄 Eisenmenger 複合
 - ii) 慢性肺疾患
 - 肺気腫 気管拡張症 肺線維症 肺動脈短絡
 - iii) 内分泌異常
 - Basedow 肥満症 Cushing 病
 - これらはいずれも流血中相対的酸素欠乏により Erythropoietin の増加による赤血球産生能の亢進にもとづいているといわれている
 - iv) 腎性
 - v) その他 肝腫瘍 脳腫瘍との合併の報告もあり
- II 原発性に赤血球系細胞が増加する場合
- 真性赤血球増多症
-

なる物質の存在が認められるとともに、この物質の産生場所が研究されてきた。Jacobson 等は1957年にラットの脳下垂体、脾、肝、各種内分泌腺等を切除しても Erythropoietin の産生が行なわれ、腎摘したラットでは Erythropoietin の上昇が認められない事を報告している。更に Friesher (1958) は酸素飽和度の低い血液で腎を還流して Erythropoietin の上昇を認め、Van Lessen (1658) は腎静脈を部分的に結紮して実験的赤血球増多症を作っている。高久、平嶋 (1960) は Goldblatt 法により腎動脈狭窄を起こさせて Erythropoietin の上昇を認め、腎の酸素欠乏によって Renin 産生と同じような機序で Erythropoietin も産生される

のではないかと言っている。また、高久、平嶋 (1960)、中尾 (1962) は大小内臓神経が Erythropoietin 生成を調節していることを証明し、しかも、この調節は腎血流量の変化を介して行なわれていると述べている。最近では、W. J. Mitus 等 (1964) も腎動静脈にそれぞれ狭窄を起し、Erythropoietin の上昇を認めている。

以上要約すると Erythropoietin は主として腎より産出され、しかも、腎血流量低下による腎酸素欠乏によって Renin と同じような機序で増加するのではないかという考え方が認められる方向にある。

結 語

未だ文献に記載のない、腎動脈狭窄に高血圧と赤血球増多を伴った症例を報告した。本症例は腎血流の低下が腎酸素欠乏をもたらし、一方では Renin 産出による高血圧を、一方では Erythropoietin 放出による赤血球増多症を起したのではないかと推察する。

稿を終るに臨み、御指導と御校閲を賜った恩師原田彰教授に深謝し、御協力いただいた東大中尾内科高久央慶先生に感謝します。

なお本論文の要旨は第 295 回日本泌尿器科学会東京地方会で発表した。

文 献

- 1) Merphy, F.J. et al. : J. Urol., **91**: 474, 1964.
- 2) Goldwasser, E. and Jacobson, L.O. : J. Lab. Clin. Med., **52**: 375, 1958.
- 3) Goldwasser, E. and Jacobson, L.O. : Blood, **13**: 55, 1958.
- 4) Jacobson, L.O. and Goldwasser, E. : N. Y. Acad. S.C., **77**: 551, 1959.
- 5) 井上彦八郎, 宮川光生 : 最新医学, **17**: 1695, 1962.
- 6) 田中 昇, 他 : 臨床血液, **4**: 485, 1963.
- 7) 大矢正己, 土肥英雄 : 第 282 回日本泌尿器科学会東京地方会 (1964年, 2月)
- 8) 岡本重礼, 他 : 第 287 回日本泌尿器科学会東京地方会 (1964年10月)
- 9) 大越正秋, 他 : 日泌尿会誌, **56**: 518, 1965.
- 10) Lennert, K. A. and Schwemer, G. : Z.

- Urol., **2**: 81, 1964.
- 11) Waiys, P. et al. : Arch. Int. Med., **107** : 154, 1961.
- 12) Donati, M. et al. : Ann. Int. Med., **58** : 47, 1963.
- 13) Nixon, O.K. et al. : Arch. Int. Med., **106** : 797, 1960.
- 14) Taworski, Z.F. et al. : Am. J. Med., **34** : 523, 1963.
- 15) Rosse, W.F. et al. : Am. J. Med., **34** : 76, 1963.
- 16) Stahlman, F., Jr. : New England J. Med., **267** : 342, 1962.
- 17) Plazak, L.F. et al. : J. Lab. Clin. Med., **46** : 671, 1955.
- 18) Damon, et al. : Am. J. Med., **25** : 182, 1958.
- 19) 中尾喜久：現代内科学大系，血液，造血器疾患Ⅱa，中山書店。
- 20) 高久央磨：臨床血液，**3** : 159, 1962.
- 21) 高久央磨，平嶋邦猛：医学と生物学，**56** : 145, 175, 1960, **57** : 17, 1960.
- 22) 高久央磨：日本臨床，**23** : 1030, 1965.
- 23) 中尾喜久，高久央磨：最新医学，**20** : 779, 1965.
- 24) 中尾喜久：最新医学，**16** : 319, 1961.
- 25) Mitus, et al. : Blood, **24** : 342, 1964.
- 26) Takaku, F. and Hirashima, K. : J. Lab. Clin. Med., **59** : 821, 1961.
- 27) Nakao, R. : Acta. Heam. Jap., **25** : 253, 1962.

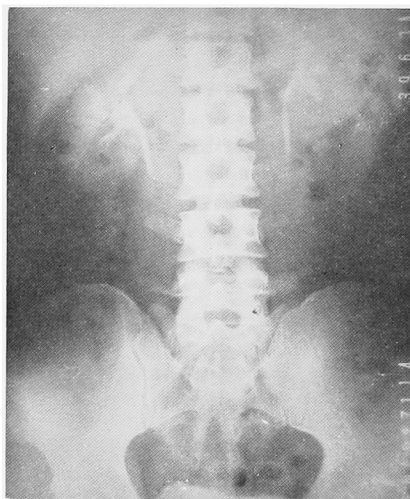
(1966年5月16日受付)



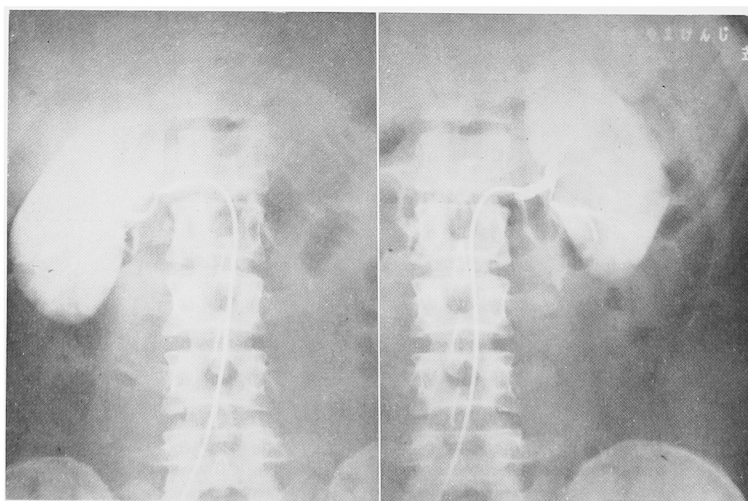
(5分)

(20分)

(流し)



(写真1) [I.V.P.]



(右)

(左)

(写真2) 撰択的腎動脈撮影