

## トピックス

## I. 膠原病

## 2. 関節リウマチの腎障害に対する留意点

中野 正明

## 要 旨

関節リウマチでは罹病期間の長い治療抵抗例を中心に、アミロイドーシスの合併により進行性の腎障害をきたす。抗リウマチ薬による膜性腎症の頻度も比較的高く、蛋白尿が遷延することが多い。血尿陽性例ではメサングウム増殖性糸球体腎炎の合併頻度が高く、蛍光抗体法にてIgA腎症の所見を呈することが多い。電子顕微鏡により観察される糸球体基底膜の菲薄化も血尿の責任病変として頻度が高く、単独あるいは前述の各病変に重複して認められる。〔日内会誌 94：859～863, 2005〕

**Key words**：関節リウマチ，反応性AAアミロイドーシス，薬物性膜性腎症，メサングウム増殖性糸球体腎炎

## はじめに

関節リウマチ (RA) は炎症性、多発性の関節炎を主症候とするが、各種関節外症状の出現もまれでない。RAでは尿検査異常がしばしば認められ、腎障害の頻度が高いことが示唆される。RAの腎病変に関する主要な報告によれば<sup>1,2)</sup>、報告施設間で腎組織検索の適応基準は異なると思われるが、アミロイドーシス、膜性腎症 (MN)、メサングウム増殖性糸球体腎炎 (MesPGN) の頻度が高い点はほぼ一致しており、これらはRAに伴う腎障害の三大組織型と考えられる。RAの治療で頻用される抗リウマチ薬 (DMARD) や非ステロイド系抗炎症薬 (NSAID) でも、潜在例を含めて腎障害がまれでない。

## 1. 臨床・検査所見

腎疾患の合併により身体所見に異常をきたすことはまれであるが、薬物性MN合併例は発見が遅れるとネフローゼ症候群を呈することが多い。抗好中球細胞質抗体 (ANCA) 関連の腎障害では間質性肺炎や神経障害、進行例では腎不全症状を伴う。アミロイドーシスの腎障害も進行性であり、難治性下痢などの消化器症状を伴うことも多い。

RAでは尿検査異常が25%前後に認められ、蛋白尿を伴わない血尿単独の異常が多く、血尿は持続的でないことも多い。MesPGNや糸球体基底膜菲薄化例はともに腎機能障害はまれであり、顕微鏡的血尿が唯一の臨床所見であることが多いが、後者は重複する他の腎病変の所見が前面に出ることも多い。MNとアミロイドーシスの尿異常はともに蛋白尿主体であるが、腎機能低下は前者ではまれであり、後者で高頻度である。

アミロイドーシス合併はRAの活動性の持続し

た症例に多いが、DMARDによるMN合併例は当該薬物がRAに有効であることが多く、腎障害発生時の疾患活動性は一般に低い。尿細管・間質性腎炎では蛋白尿や血尿を認めず腎機能が低下することがあり、 $\beta_2$ -ミクログロブリンやN-acetyl- $\beta$ -glucosaminidaseの尿中排泄が異常高値を示す。ANCA関連腎症は抗myeloperoxidase抗体陽性で、急速な腎機能低下を伴うことが多い。RAでは腎と上部消化管におけるアミロイド沈着態度がほぼ一致するため、腎におけるアミロイド沈着の有無が胃十二指腸粘膜生検にて類推可能である。以下、主要な合併腎疾患を中心に概説する。

## 2. アミロイドーシス

従来の続発性アミロイドーシスは最近では反応性AAアミロイドーシスと分類される。前駆蛋白は急性相反応物質でもある血清アミロイドA蛋白(SAA)であり、「炎症性アミロイドーシス」と考えると理解しやすい。当然ながら、RAに伴う炎症反応の長年の蓄積がアミロイドーシス合併の必要条件と考えられ、合併における遺伝要因の解明も進んでいる<sup>3,4)</sup>。腎生検や剖検での合併頻度は20~30%と比較的高く、罹病期間の長い治療抵抗例での合併が多く、炎症反応を鎮静化できずCRPやSAAの高値が持続すると腎機能障害が進行する。

進行例では透析療法が必要となるが、血清クレアチニン(Cr)が低値ながら、多量蛋白尿、心不全、下痢、食思不振などによる水分出納の乱れから透析導入に至る症例が多い。自験43例の透析導入時の血清Cr値を図1に示す。血清Crの平均値は5.3mg/dlであり、5mg/dl未満の症例が半数以上を占め、3mg/dl未満の症例も12例(28%)存在した。この点は、後述する腎機能評価の留意点とも関連するが、単に血清Cr値にとらわれず、全身状態を勘案して腎死を判断する必要がある。なお、透析導入後も可能な

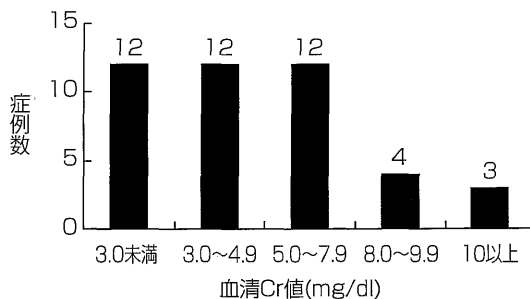


図1. 透析導入時の血清Cr値と症例数

限り炎症反応を抑制することにより、腎以外の臓器へのアミロイド沈着を防止しなければならない。

## 3. MN

MNはDMARDによる腎障害の大部分を占め、発生頻度は注射金剤やbucillamine (BCL)では5~10%に及び、D-penicillamine (D-PC)ではやや低いとされている。本学第二内科で観察したDMARDによるMNの発生件数の2000年までの年次推移を図2に示す。BCLによるMNが最も多く1987年の発売後より多数発生しており、最近でも減少傾向はみられていない。これについては、注射金剤やD-PCに比べて、BCLで治療される患者が多いためMNの発生例も多いものと思われる。BCLの使用頻度はごく最近でも高く、BCLによるMNが今後ともかなり発生すると思われるが、尿検査を頻回に行つて早期発見に努めることが肝要である。DMARDによるMNでは、臨床的に重要な特徴や留意点がいくつか存在するので、十分注意する必要がある(表1)。

RAではHLA-DR4の頻度が高いが、欧米での検討によればDMARDによるMN例ではDR3の頻度が高く、副作用の発生に遺伝的な要因の存在が示唆される。遺伝的要因の解明が進めば、いわゆるオーダーメイド医療により、MNなどの副作用の減少が期待される。RAではDMARDと関連のないMNの報告も多く、MNが発生しやすい

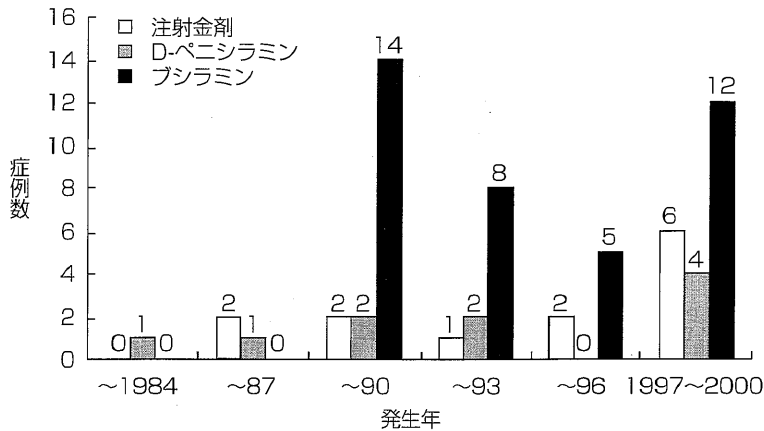


図2. 抗リウマチ薬による膜性腎症の原因薬物の年次推移

表1. 抗リウマチ薬による膜性腎症の特徴

1. 注射金剤, ブシラミン, D-ペニシラミンで頻度が高く, 経口金剤でも可能性あり.
2. 薬物開始直後はまれてあり, 数カ月後から一年以内まででの発生が多い.
3. 光学顕微鏡で膜性病変(スパイク)を認める症例は20~30%程度である.
4. 蛍光抗体法や電子顕微鏡では膜性腎症に合致した所見が得られる.
5. 電子顕微鏡でのstageは初期のものが多い.
6. 尿蛋白の寛解は, 薬物中止後1年で約2/3, 1年半で90%程度の症例で得られる.
7. 当該薬物がRAに対して有効である症例に腎障害が発生しやすい.
8. ステロイド療法の有効性は確立していない.

要因が存在する可能性も指摘されている。DMARDによるMNに対しては当該薬物を中止して経過を観察し、浮腫や高血圧を伴う場合は対症的に治療する。多くの場合蛋白尿は徐々に減少するが(表1)、減少傾向が認められない場合には、原発性のMNに準じた薬物療法を考慮する必要がある。

#### 4. MesPGN

最近RAでは、腎機能が良好な軽度のMesPGN合併例の報告が多いが、蛍光抗体法所見には地域差が存在し、本邦ではIgA腎症が、欧米ではIgM腎症が多い。なお、RAのIgA腎症では、蛍光抗体法などの組織所見が非典型的な症例もあるので注意を要する。また、RAでは多クローン性の免疫グロブリン増加を伴うことが多く、血清IgA

値はIgA腎症合併の参考とはなりにくい。MesPGN合併とRAの免疫異常や疾患活動性との関連については一定の結論は得られていない<sup>5)</sup>。

MesPGNの予後は一般に良好であり、尿蛋白量、血圧、腎機能などを指標に、原発性IgA腎症に準じて治療し、尿蛋白増加や腎機能低下をきたす場合はステロイド療法を考慮する。RAの治療方針に変更の必要はない。

#### 5. 糸球体基底膜菲薄化

糸球体基底膜の厚さは350nm前後であるが、250nm以下の場合には菲薄化基底膜と考えられる。菲薄化基底膜は良性疾病性血尿などの遺伝性疾患で認められる所見であるが、高齢で罹病期間の長い症例を中心にRAでも発現頻度が高く、電顕検索例の40%程度に観察される。基底膜菲薄

表 2. RA に伴う腎障害における臨床所見と組織所見との関係

腎疾患	臨床所見			参考所見
	蛋白尿	血尿	腎機能低下	
アミロイドーシス	◎	○	◎	RA の活動性高値, 罹病期間長期
尿管・間質性腎炎	△	△	◎	薬物性又は Sjögren 症候群合併
膜性腎症	◎	○	△	大部分が薬物性, 原因薬物が RA に有効
IgA 腎症	○	◎	△	RA の活動性や免疫異常と関連なし
非 IgA 腎症	○	○	△	臨床所見は IgA 腎症にほぼ類似
微小変化型	△	○	△	ネフローゼ症候群を伴うことあり
半月体形成性糸球体腎炎	◎	◎	◎	急速進行性, ANCA 陽性
糸球体基底膜菲薄化	△	◎	△	上記各組織型に重複することも多い

◎: 高頻度, ○: しばしばみられる, △: まれ

化の成因は不明であるが, RA 自体や使用薬物との関連が示唆され, RA における血尿の責任病変の一つである<sup>2)</sup>。血尿陽性例で光顕診断が微小変化の場合, 基底膜が菲薄である可能性が高く, 電顕観察が重要である。糸球体基底膜菲薄化は単独でも認められるが, アミロイドーシス, MN, MesPGNなどに伴って認められることも多い<sup>1,3)</sup>。この病変単独では治療の対象とはならず, RA の治療方針に変更の必要もない。

## 6. その他の腎障害

近年, 強皮症と同様に RA でも ANCA 陽性で血管病変や半月体形成性糸球体腎炎 (CrGN) を呈する症例が報告されており, この場合, D-PC や BCL などに誘発されて ANCA が出現する可能性も指摘されている。腎障害に対してはステロイド大量療法などを考慮する必要がある。血管炎の合併を基盤とする悪性関節リウマチにおいても, 20% 前後の症例で半月体形成を伴う壊死性糸球体病変が認められる。半月体は ANCA や血管炎と関連の深い腎病変であるが, アミロイドーシスでもアミロイド沈着による基底膜の断裂により半月体病変をきたすことがあり, 鑑別診断の上で留意すべきである。

薬物では NSAID は腎血行動態を障害し, 尿管・間質性腎炎, 微小変化型ネフローゼ症候群などの種々の腎病変を惹起する可能性がある。

NSAID はシクロオキシゲナーゼ (COX) を阻害して抗炎症効果を発揮するが, COX-2 選択的ないし優先的な阻害薬物の普及により, NSAID による腎障害が軽減されるか否か注目する必要がある。D-PC や BCL では, 前述の MN や CrGN 以外に微小変化型ネフローゼ症候群をきたす場合もあり, D-PC は薬物性ループスの原因ともなる。また, lobenzarit disodium では尿管・間質性腎炎の危険性があり, 軽度ながら MTX による腎機能や腎血漿流量への障害を示唆する報告もある。

RA では腎・尿路結石の合併頻度が高く, 結石が血尿などの尿異常と関連する可能性もある。この場合, 尿沈渣赤血球の変形率の測定により, 血尿の由来が糸球体性か非糸球体性かの推定が可能であり, これらの評価に便利な尿中有形成分自動分析装置が普及しつつある。

## 7. 腎機能評価の留意点

近年, 血清 Cr に代わる腎機能指標として血清シスタチン C の有用性が各領域で報告されている。RA は体格的に小柄な中年女性が多く, 活動性の高い症例や長期罹患例を中心に筋肉量がさらに減少する。すなわち, RA は血清 Cr が腎機能を正確に反映しない代表的な疾患と考えられ, 血清シスタチン C の有用性が最も期待される疾患の一つと思われる。実際, 血清 Cr に比べて血清シ

スタシンCがRAの腎機能低下を感度よく検出するという報告があり、日常臨床への応用が期待される。

最近、メトトレキサート (MTX) がRAの治療体系の中心に位置付けられているが、腎機能低下例にMTXが使用され、MTXの血中濃度の上昇による重篤な骨髄抑制の副作用が少なからず発生している。これらの事例の中には、血清Crを指標に通常の基準値をもとに軽々に腎機能正常と判断されたものもあると思われる。従って、MTX使用などに際して血清Crを指標に腎機能を評価する場合は、基準値をより下方に設定するなどして、慎重を期す必要がある。

## おわりに

RAの主な腎病変の臨床特徴や鑑別点の概略を表2に示す。臨床所見から組織型をある程度類

推できるが、RAではアミロイドーシスと薬物性MNの合併など、複数の病変の重複もまれでなく、確定診断には光顕、蛍光抗体法、電顕による総合的な評価が必要である。以上、RAの腎障害における留意点を概説した。

## 文 献

- 1) Nakano M, et al: Analysis of renal pathology and drug history in 158 Japanese patients with rheumatoid arthritis. *Clin Nephrol* 50: 154-160, 1998.
- 2) 中野正明: 関節リウマチの関節外病変 腎臓, 関節リウマチ. 宮坂信之編. 最新医学社, 大阪, 2002, 67-73.
- 3) 中野正明, 他: 臓器病変・診かたの進歩 1) 腎障害. *日内会誌* 86: 1351-1357, 1997.
- 4) 中野正明, 他: 続発性アミロイドーシス. *リウマチ科* 31: 264-271, 2004.
- 5) Nakano M, et al: Determination of IgA- and IgM-rheumatoid factors in patients with rheumatoid arthritis with and without nephropathy. *Ann Rheum Dis* 55: 520-524, 1996.