

I. 膠原病の考え方診かたの進歩

4. 臓器病変・診かたの進歩

1) 腎障害

中野 正明 長谷川 尚 黒田 毅 島田 久基
 上野 光博 西 慎一 荒川 正昭

要 旨

多くの膠原病では、腎臓が重要な標的臓器となる。慢性関節リウマチでは、腎障害の疾患概念の変化を認識する必要がある。全身性エリテマトーデスでは、腎障害が予後に大きく関連するため、組織評価と治療法の確立が課題である。強皮症では、腎クリーゼに類似した、新たな腎障害様式が明らかとなった。混合性結合組織病に個々の腎病変が存在するか否かは、未だ明らかでない。抗好中球細胞質抗体関連の腎障害にも留意する必要がある。

[日内会誌 86:1351~1357, 1997]

Key words : RA, SLE, PSS, MCTD, ANCA, 腎障害

はじめに

膠原病では、腎臓が主要な障害臓器となることが多い。本稿では、主な膠原病における腎障害について、最近のトピックスを交えて概説する。

1. 慢性関節リウマチ (RA)

近年、RAは多彩な腎病変を呈することが明らかとなり、薬物性腎障害の種類も増加しており、腎障害の疾患概念が変化していることに留意する必要がある。

1) 尿検査異常, 腎機能障害

RAでは血尿の出現頻度が20~30%と高い。同時に蛋白尿を伴う場合より、血尿単独の尿異常が多く、血尿は断続的に認められることも多い。 β_2 マイクログロブリンやN-acetyl- β -glucosaminidase (NAG)の尿中排泄も高頻度に異常が認められるが、一般的な尿検査や血清クレ

アチニン (Cr) に比べて、日常臨床上の測定意義は少なく、尿細管・間質性腎炎などの場合に限定される。尿中微量アルブミンの測定は、薬物性の膜性腎症(MN)の早期発見に有用である可能性がある。

糸球体機能の高度の障害は比較的少ないが、続発性アミロイドーシス(AM)では機能低下の頻度が高い^{1,2)}。非ステロイド性抗炎症薬(NSAID)は、可逆的ながら腎血流や糸球体濾過を障害する。尿濃縮能の低下は比較的頻度が高く、NSAIDの長期使用などの関連が考えられる。

2) 薬物性腎障害

NSAIDは腎血行動態を障害し、尿細管・間質性腎炎、微小変化型ネフローゼ症候群、腎乳頭壊死、急性尿細管壊死などとも関連する。抗リウマチ薬の多くは、膜性腎症(MN)を惹起する副作用があり、D-penicillamine(D-PC)やbucillamine(BCL)では、急速進行性の半月体形成性糸球体腎炎(CrGN)を来す場合もあり、D-PCは薬物性ループスの原因ともなる。また、lobenzarit disodium(CCA)でも尿細管・間質性腎炎の危険性がある。最近RAに用いられるmethotrexateやcyclosporin A, actaritでも、種々の頻度で腎障害の報告が

なかの まさあき, はせがわ ひさし, くろだ たけし, しまだ ひさき, うえの みつひろ, にし しんいち, あらかわ まさあき: 新潟大学第二内科

表1. RAの腎組織所見

光顕診断	症例数	IgA腎症(IF) 例数(%)	電顕観察 例数	電顕で菲薄基底膜(+) 例数(%)
微小変化型	15	1(7%)	9	7(78%)
MesPGN	48	25(52%)	29	12(41%)
膜性腎症	43	1(2%)	24	4(17%)
管内性増殖性GN	1	0(0%)	1	1(100%)
管外性増殖性GN	1	0(0%)	0	—
局所性壊死性GN	1	0(0%)	0	—
尿細管・間質性腎炎	2	0(0%)	0	—
アミロイドーシス	20	0(0%)	10	2(20%)
膠原病重複例	13	0(0%)	9	1(11%)
合計	144	27(19%)	82	27(33%)

光顕と蛍光抗体法(IF)は全例で施行。

MesPGN:メサンギウム増殖性糸球体腎炎

(中野正明, 他:第39回日本腎臓学会総会発表データ)

ある。

3) 慢性関節リウマチ(RA)の腎組織所見

従来より知られていたAM, MN(多くは薬物性)に加えて,種々の程度メサンギウム増殖性糸球体腎炎(MesPGN)の頻度が高いことが明らかとなった。その他,少数例ながら各種の組織病変の合併が報告されている。著者らは,蛍光抗体法(IF)によりMesPGNではIgA腎症の所見を呈する症例が多いこと,電顕にて各種組織型において糸球体基底膜の菲薄化が観察されることを報告した(表1)。以下,主な組織型について概説する。

4) 続発性アミロイドーシス(AM)

続発性AMの前駆蛋白は,serum amyloid A(SAA)蛋白であるが,SAAは急性期反応物質でもあり,続発性AMにおける炎症反応の重要性が示唆される。最近SAAの測定が保険適応となったが,一般にSAAはC-reactive protein(CRP)と高い相関性を示す。しかし,著者らは,CRPが低値ながらSAAが高値のAM合併例を経験しており,一部のAM合併RAにおいて,CRPが炎症反応の程度を適切に反映しない可能性がある。AMはRAでの合併頻度が上昇傾向にあり,腎障害は予後に大きく影響するため,RAの腎障害ではAMの合併を常に念頭に置く必要がある²⁾。SAAを低値に保つことが続発性AMの治療の前提であり,RAの活動性の鎮静化が重要となる。短期的には,副

表2. RA患者のApoE表現型

	AM合併群 (n=35)	AM非合併群 (n=65)	健常人 (n=63)
表現型	例数(%)	例数(%)	例数(%)
E2/2	0(0)	0(0)	0(0)
E2/3	2(5.7)	3(4.6)	4(6.3)
E2/4	0(0)	1(1.5)	0(0)
E3/3	22(62.9) ¹⁾²⁾	53(81.5)	51(81.0)
E3/4	11(31.4) ¹⁾²⁾	8(12.3)	8(12.7)
E4/4	0(0)	0(0)	0(0)

1): p<0.05 vs AM非合併群, 2): p<0.05 vs 健常人
(文献3より改変)

腎皮質ステロイド薬が速効性で効果が確実であるが,長期的にはcyclophosphamide(CY)やchlorambucilなどの有用性が報告されている。

AM合併の遺伝的要因について,著者らはAlzheimer病などでの知見を基に,RA症例のアポリポ蛋白E(ApoE)の表現型,遺伝子型を検討した。その結果,AM合併群では,非合併群や健常人に比べて,表現型E3/4の頻度が有意に高く,ApoEがAM合併の危険因子の一つである可能性が示唆された³⁾(表2)。

5) 膜性腎症(MN)

抗リウマチ薬の副作用で尿蛋白を認めた場合は,MNが大部分を占める¹⁴⁾。腎障害の発現頻度は,注射金剤やBCLでは5~10%に及び,D-PCで

は5%弱、経口金剤では3%程度である。薬物開始後数カ月～1年以内の発生が多く、この時期は腎障害の発生に特に注意する必要があるが、腎機能低下はまれであり、薬物の中止で尿蛋白は徐々に減少することが多い。薬物性MNでは、膜性変化が軽度の場合が多く、IFや電顕による評価が重要である。なお、RAでは抗リウマチ薬と関連しないMNの報告もある。

6) メサンギウム増殖性糸球体腎炎(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。本邦の場合、IFではIgA腎症が多く¹⁴⁾、欧米での報告もある。RAのIgA腎症は、尿所見や腎機能は原発例と類似するが、組織所見は非典型的な症例もある。これらの腎病変とRAの活動性や免疫異常との関連は否定的である⁴⁾。RAとIgA腎症が共にHLA-DR4と関連することが、RAにおけるIgA腎症の高い発生頻度と関連する可能性がある。しかし、原発性IgA腎症の頻度は本邦できわめて高く、単に本邦の腎疾患の頻度が反映されている可能性もある⁴⁾。原発性IgA腎症に準じた治療方針が原則であり、尿蛋白が多量の症例ではステロイド療法を考慮する。

7) 腎糸球体基底膜の菲薄化

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。この所見は、良性家族性血尿などの遺伝性疾患で認められるが、RAにも比較的高頻度に観察され¹⁾、RAでは遺伝的要因は否定的である。RAを血尿陽性

群と陰性群に分けると、基底膜は前者で有意に菲薄であり、RAの血尿の成因の一つと考えられる。血尿陽性例で光顕診断が微小変化型の場合、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。菲薄化基底膜は、AM、MN、IgA腎症などの各種組織型にも広く認められることから、RA自体や使用薬物との関連が示唆される。

8) その他の腎病変

悪性関節リウマチでは、CrGNや壊死性糸球体腎炎の報告があるがまれである。一方、抗好中球細胞質抗体(ANCA)陽性で、血管病変やCrGNを呈する症例が多数報告されており、ANCAの出現とD-PCやBCLなどとの関連も推測されている。一方、RAでは全身性エリテマトーデス(SLE)、混合性結合組織病(MCTD)、Sjögren症候群などの重複に伴う腎障害の可能性もある。その他、膜性増殖性糸球体腎炎や管内性増殖性糸球体腎炎の報告があり、尿細管・間質性腎炎では、Sjögren症候群の合併、NSAIDやCCAの影響などが重要と思われる。また、RAではMNとIgA腎症の合併など、複数の腎病変が混在する場合もあり、組織評価の上で注意を要する。

RAの主な腎病変の臨床的特徴および鑑別点の概略を表3に示した。臨床所見は各病変ごとに比較的特徴的であり、臨床所見から組織型を類推することはある程度可能であるが、確定診断はあくまで、光顕、IF、電顕の三者による評価の下で可能となる。

表3. 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
尿細管・間質性腎炎	△	△	◎	薬物性あるいは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型MesPGN	○	○	△	
微小変化型	△	○	△	ネフローゼ症候群を伴うことあり
膠原病重複	±	±	±	低補体血症、血球減少、皮膚症状
菲薄基底膜	△	◎	△	上記の各種組織型に認められることがあり

MesPGN：メサンギウム増殖性糸球体腎炎

◎：高頻度，○：しばしばみられる，△：まれ，±：一定の傾向なし

表4. ループス腎炎における多変量解析(判別分析)

独立変数	目的変数		
	メサンギウム増殖性病変 F値	膜性病変 F値	腎機能障害 F値
抗DNA抗体	11.7(p<0.001)	2.6(p<0.11)	6.5(p<0.012)
抗Sm抗体	-3.5(p<0.063)	—	—
抗RNP抗体	—	-2.3(p<0.131)	—
RF	-3.1(p<0.081)	—	-5.0(p<0.028)
年齢	—	—	7.7(p<0.006)
罹病期間	4.8(p<0.03)	5.3(p<0.024)	—

RF:リウマトイド因子

n=114, (中野正明, 他:第40回日本リウマチ学会発表データ)

2. 全身性エリテマトーデス (SLE)

SLEは, 多彩な免疫異常を背景に, 多臓器に障害を及ぼす疾患である. 中でも腎障害(ループス腎炎)は頻度が高く予後に大きく影響するため⁵⁾, その評価がきわめて重要である.

1) ループス腎炎と自己抗体

ループス腎炎の組織病変は, メサンギウム増殖性病変と膜性病変に大別される. 一般に, 抗DNA抗体は前者と関連し, 後者とは関連しないとされている. 著者らの, 各種自己抗体, 年齢, 罹病期間を独立変数とした多変量解析でも, メサンギウム増殖性病変は抗DNA抗体と最も関連した. 一方, 膜性病変は罹病期間と最も関連し, 関連性の強い自己抗体は認めなかった. さらに, 腎機能障害は年齢が最も強く関連し, 次いで抗DNA抗体であり, リウマトイド因子は腎障害に抑制的に働く可能性が示唆された(表4). すなわち, 増殖性病変は免疫複合体性の障害であり, 膜性病変は*in situ*型の障害様式が推測されるが, 網内系のクリアランス, 免疫複合体の大きさ, 荷電, 自己抗体と基底膜構成成分との交叉反応などの要因の関与も推測されている.

なお, 抗DNA抗体の検出は, ラジオアイソトープを用いる方法(RIA)から酵素免疫測定法(ELISA)に移行しつつあるが, ELISAはRIAに比べて, DNAとの結合性が強く, より腎障害性を有する抗体の検出に難があり, ループス腎炎の評価

の面では問題もあろう.

2) ループス腎炎の組織評価

ループス腎炎の組織評価には, WHO組織型分類やAustinらによる活動性・慢性化病変の定量的評価法などがあるが, より優れた評価法で腎症の予後などを解析する必要がある. 治療により増殖性病変や活動性病変が改善しても, 膜性病変や硬化性病変は増強する場合もあり⁵⁾, 特にWHO IV型では治療前後で組織を評価することが望ましい. すなわち, 治療前の組織所見では活動性病変を中心に評価し, 当面の治療計画の参考とする. さらに, 疾患活動性や腎症候が落ち着いた時点での再生検で, 特に慢性化病変を評価することで, 腎症の長期予後の判定がよりの確となる可能性がある. 再生検は, 当然ながら以後の治療薬選択の判断材料ともなり, 活動性病変と慢性化病変の経時的評価から, すでに行われた治療の組織学的な有効性も判定できる.

3) WHO組織型分類の改訂

1995年に改訂されたWHO組織型分類では, a)からd)に亜分類されていたV型において, c), d)が削除された. び慢性の膜性病変より, ある程度以上の増殖性病変を重要視するためと思われる. さらに修飾表現が改訂され, 活動性病変には糸球体病変以外に, 血管病変, 尿細管・間質病変も加えられ, 糸球体病変には細胞増殖も取り入れられた. 硬化性病変に関しても, 糸球体硬化以外に, 線維性半月体, 尿細管の萎縮, 間質の線維化, 血管の硬化所見が加えられた. すなわち, 活動性病

表5. ループス腎炎の1995年改訂WHO分類

組織分類	修飾表現
I. 正常糸球体(光顕) a) 全ての観察技術で所見なし b) 光顕は正常, 電顕もしくは蛍光抗体法で所見あり	活動性病変 A. 糸球体 1. 細胞性増殖* 2. 毛細血管係蹄の断裂 3. 多形核白血球と核崩壊 4. ヘマトキシリン体 5. 半月体形成—細胞性または線維細胞性 6. ワイヤーループ病変 7. 硝子様血栓 8. フィブリン血栓 9. 分節状フィブリン沈着
II. メサンギウムのみの変性(mesangiopathy) a) メサンギウムの拡張および(あるいは)軽度細胞増加 b) 中等度の細胞増加	B. 血管 1. ヒアリン(免疫複合体)沈着* 2. 壊死性血管炎*
III. 巣状分節状糸球体腎炎 a) 活動性壊死性病変 b) 活動性および硬化性病変 c) 硬化性病変	C. 尿細管の変性および壊死 D. 間質の活動性炎症*
IV. びまん性糸球体腎炎 メサンギウム沈着物は常に存在し, 上皮下沈着物もしばしば認められ, 多量のこともある a) 分節状病変なし b) 分節性壊死性病変あり c) 活動性および硬化性病変あり d) 硬化性病変あり	硬化性病変 A. 糸球体硬化 1. 分節状 2. メサンギウム 3. 糸球体全体 B. 線維性半月体* C. 尿細管萎縮* D. 間質の線維化* E. 血管の硬化*
V. びまん性膜性糸球体腎炎 a) 純粋な膜性糸球体腎炎 b) II型病変を伴う c) 削除→IV型に分類 d) 削除→IV型に分類	
IV. 進行した硬化性糸球体腎炎	

*新たに加えられた項目

変, 硬化性病変のいずれにおいても, 糸球体病変以外に, 尿細管・間質, 血管系の組織障害が重要視されている(表5).

4) ループス腎炎の治療法

現時点では副腎皮質ステロイド薬が中心であり, 著者らは, 最低限プレドニゾロン(PSL)40mg/日から使用し漸減する. 糸球体の増殖性病変が高度の症例(WHO IV型, 時にIII型)には, PSL60mg/日で開始するが, V型はPSL40mg/日で開始することが多い. 尿蛋白が遷延する場合は, 免疫抑制薬や血小板凝集抑制薬を併用するが, 前者はステロイド単独療法での再燃例に使用することも多い. azathioprine(AZ)やmizoribineは重篤な副作用が少なく, ステロイド療法の補助として使用することが多い⁵⁾. 一方, CYは, ループス腎炎の硬化性病変の進展阻止などの目的で使用し

ている. CYの間欠的大量静注療法(IVCY)は, 多数例の経時的組織評価により長期的な有用性を判定する必要がある.

次に, 著者らがループス腎炎における経口免疫抑制薬の有用性を検討した成績を示す. 観察期間中に初回あるいは再治療を行い, 1年以上経過を観察した190例のうち, 死亡24例, 慢性透析導入4例, IVCY療法施行4例を除く, 158例を対象とした. 最低3カ月以上経口免疫抑制薬を使用した症例(併用群)(n=53)とそれ以外の症例(非併用群)(n=105)の二群に大別して比較した. その結果, 治療開始時の血清Cr値や尿蛋白量は, 併用群で非併用群に比べて有意に高値であり, 免疫学的異常も併用群で高度であったが, 最終観察時点の血清Crは両群で差がなかった. retrospectiveな検討であり, 免疫抑制薬の併用基準が一定でないな

表6. ループス腎炎における経口免疫抑制薬

検 討 事 項	併用群(n=53)	非併用群(n=105)	p
治療開始時血清Cr(mg/dl)	0.84±0.47	0.64±0.29	<0.01
治療開始時蛋白尿(g/day)	2.3±2.9	0.7±1.3	<0.01
治療開始時抗DNA抗体(U/ml)	158±258	106±230	<0.05
治療開始時CH50(U/ml)	21.5±13.7	25.4±12.5	<0.05
最終観察時血清Cr(mg/dl)	0.63±0.17	0.61±0.17	n.s.
血清Cr改善幅(mg/dl)	0.21±0.44	0.02±0.29	<0.01
血清Cr改善例 ¹⁾	20(37.7%)	10(9.5%)	<0.01
血清Cr不変例 ²⁾	30(56.6%)	89(84.8%)	<0.01
血清Cr悪化例 ³⁾	3(5.7%)	6(5.7%)	n.s.

1) 治療前後で、血清Crが0.3mg/dl以上低下した症例

2) 1)および3)以外の症例

3) 治療前後で、血清Crが0.3mg/dl以上増加した症例

(中野正明：第40回日本腎臓学会発表データ)

どの問題はあるが、経口免疫抑制薬は腎障害が高度の症例に併用されながら、腎機能は良好に改善しており、ループス腎炎の腎機能保持に有用と思われた(表6)。なお、厚生省研究班の成績でも、経口免疫抑制薬の有用性が認められている。

3. 強皮症 (PSS)

PSSの腎障害としては、強皮症腎クリーゼ(scleroderma renal crisis: SRC)が知られているが、最近PSSの腎障害についても、興味深い成績が報告されている。

1) PSSにおけるANCA関連腎症

従来、PSSで認められる急速な腎機能障害は、大部分がSRCであると考えられていた。しかし、Endoらは、血圧が正常で急激に腎不全に陥り、SRCとしては非典型的な6症例を報告した。この6症例はCrGNの像を呈し、しかもP-ANCA(抗myeloperoxidase抗体)が陽性であった。すなわち、PSSにおいてもANCA関連の腎障害の可能性があり、しかもSRCとの鑑別診断上も重要であることが示された。この場合、ANCAの出現にD-PCなどの薬物が関連する可能性もあり、今後とも検討が必要と思われる。なお、SRCは抗RNAポリメラーゼ抗体と関連するが、同抗体の陽性頻度は5%程度と低い。抗DNAトポイソメラーゼ1抗体(抗Scl-70抗体)の有無では、腎障害の発生頻度に差は

認められず、抗セントロメア抗体陽性例ではSRCはまれである。

2) PSSにおける血行動態

PSSの腎血行動態は、潜在的に特有の所見を呈する。すなわち、糸球体濾過値(GFR)に比べて、腎血漿流量(RPF)の低下が高頻度であり、その結果、濾過率(FF)が高い値を示すことが多い。著者らの検討でも、PSS36例のGFR(ml/min)が106±30(平均±SD)であるのに対して、RPF(ml/min)は459±140であり、FF(%)は23.4±4.0と高値であり、FFが23%以上の症例は25例(69%)に認められ高頻度であった。

このような特異な血行動態を背景に、何らかの要因が加わり、レニン・アンギオテンシン系の活性化を来し、悪循環的に進行した病態がSRCと考えられる。脱水、心不全、出血・手術侵襲、感染症(発熱)などは、SRCを惹き起こす可能性がある。さらに、日常臨床上注意する必要がある。さらに、NSAIDはプロスタグランジンを抑制する点で、SRCの誘因となる可能性がある。一般に、PSSでは大量のステロイド療法は行わないが、筋炎合併などの理由でステロイド療法が行われ、SRCを来した症例も報告されている。

4. 混合性結合組織病 (MCTD)

MCTDに特異的な腎病変が存在するか否かは、

未だに明らかにされていない。MCTDでは抗RNP抗体の存在は必須であるが、抗DNA抗体や抗Sm抗体の有無は問題にされず、ループス腎炎の要素が混入する可能性がある。PSSが主体のMCTDでは、各種の誘因によりSRC的な腎障害を来す可能性もある。著者らは、筋炎を合併し皮膚硬化も認め、PSL60mg/日の治療後に徐々に血圧が上昇して腎機能障害を来し、SRCの組織所見を呈したMCTD症例を経験している。なお、前述のように、著者らがループス腎炎で多変量解析した結果からは、抗RNP抗体の腎障害への関与は否定的と考えられる。

5. 抗好中球細胞質抗体 (ANCA) 関連腎炎

近年、ANCAに関する認識や測定技術が進歩し、種々の病態との関連が明らかにされており、前述のRAやPSSにおいても、新たな障害様式として認識されている。Wegener肉芽腫症や多発性動脈炎もANCAときわめて関連の深い疾患であり、従来自己抗体との関連が明らかでなかった、急速に腎機能が低下するCrGNの中にもANCA陽性例が存在し、ANCAはこれらの疾患の診断や臨床経過の評価に有用である。一方、最近、抗甲状腺薬であるpropylthiouracil (PTU) を使用中にANCAが陽性化し、腎障害を含む各種の臨床所見を呈する症例が報告され、Wegener肉芽腫症、CrGNと診断された症例もあり注目されている。

ANCAは、抗myeloperoxidase抗体のことが多いが、抗proteinase-3抗体の報告もある。甲状腺機能亢進症という自己免疫疾患を基盤に、PTUの服用がANCAの発現に関与する可能性があるが、PTU以外の抗甲状腺薬使用例でもANCAが認められることから、疾患自体の関与が大きい可能性もある。

おわりに

以上、主な膠原病の腎障害について、最近の知見を交えて論述した。読者の日常臨床に少しでも役立つことになれば幸いである。

文 献

- 1) 中野正明, 他: 慢性関節リウマチの腎障害—80症例の臨床病理学的検討—. 日内会誌 78: 21, 1989.
- 2) 中野正明, 他: 生検診断によるアミロイドーシス合併慢性関節リウマチの臨床的検討. リウマチ 29: 251, 1989.
- 3) Hasegawa H, et al: High prevalence of serum apolipoprotein E4 isoprotein in rheumatoid arthritis patients with amyloidosis. Arthritis Rheum 39: 1728, 1996.
- 4) 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, 1996.
- 5) 荒川正昭, 他: ループス腎炎. 日内会誌 81: 7, 1992.