

## 関節リウマチ

*Renal disease in rheumatoid arthritis*

特集

村上 修一 成田 一衛\*

MURAKAMI Shuichi NARITA Ichiei

## 全身性疾患と腎障害

Key words 関節リウマチ 疾患修飾性抗リウマチ薬 非ステロイド性消炎鎮痛薬  
抗 TNF $\alpha$ 治療 反応性 AA 型アミロイドーシス

関節リウマチ(RA)は、遺伝・環境因子を背景に、自己免疫的機序により複数の関節に慢性炎症をきたし、その結果、進行性に関節が破壊される疾患である。

本邦における有病率は0.3~0.8%であり、男女比は1対3~5と女性に多い疾患である。発症年齢は40~50歳代が多い。性、発症年齢から想像されるように、家庭や社会の中心的役割を担っている女性に多い疾患である。頻度も200人に1人であり、決してまれな疾患ではない。

臨床医は患者の主訴に直結する関節炎、関節変形、日常生活動作の制限等に目を向けがちである。しかし、RAは、関節症状だけではなく、血管炎、呼吸器病変、腎病変などの関節外病変を合併する全身疾患であることを忘れてはならない。

とくに、日常臨床の場において蛋白尿などの検尿異常や腎機能障害を経験することが多く、時には末期腎不全に陥り腎代替療法が必要となる症例もまれではない。したがって、RAの治療に携わる医療者は腎障害の早期発見、薬剤による腎障害の予防が重要であり、腎機能低下症例にあっては腎排泄性薬剤の用量調節などきめ細かい配慮が要求される。

本稿ではRAにおける腎障害の原因として報告されている、薬剤性障害、反応性アミロイドーシス、膠原病、血管炎による障害について概説する。

## 腎障害の病態・原因

## 1. 病理組織

中野らのRA患者158例に腎生検行った検討<sup>1)</sup>では、メサングウム増殖性糸球体腎炎(MesPGN)

新潟大学大学院医歯学総合研究科腎膠原病内科学分野 \*教授

54例、膜性腎症(MN)49例、反応性アミロイドーシス(ReA)30例を認めた(図1)。腎機能障害はReA合併患者30例中22例に認め、ReA非合併例の頻度(128例中40例)より多かったと報告している。薬剤との関連では、MN49例中40例は疾患修飾性抗リウマチ薬(DMARDs)を使用中に発症しており、MesPGNの3分の2はDMARDsを使用

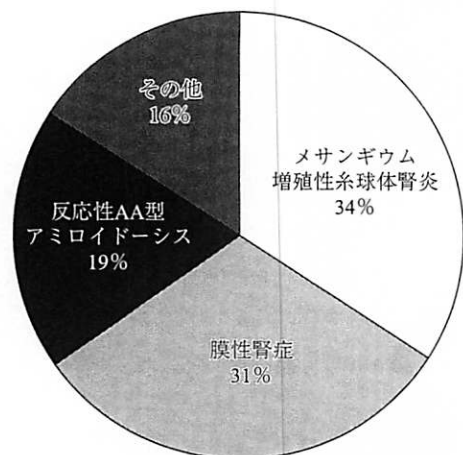


図1 RA患者158例の腎生検病理像

していない時期に発症し、MesPGN 54人のうち半分はIgA腎症であった。このことから、MNとDMARDsの関連が示唆された。電子顕微鏡での観察ができた81人中30人で、びまん性の基底膜の菲薄化を認めた。RAそのものが基底膜を菲薄化させるが、薬剤がこれを促進したと推定している。

## 2. 薬剤性腎障害

RAの治療に使用される薬剤は非ステロイド性消炎鎮痛薬(NSAIDs)、DMARDs、免疫抑制薬、生物学的製剤がある。

### 1) NSAIDs

NSAIDsによる腎障害は、主に、腎におけるプロスタグランジン(PG)産生抑制による血行動態異常と、間質性腎炎(IN)によるものに分類される。正常腎においてはPGの腎血行動態における役割は小さいが、脱水症や糸球体腎炎などの腎障害がある場合、腎血流の保持に重要な役割を果たしている。このような背景のある患者にNSAIDsを使用すると、PGの産生抑制により腎血流量が低下し、糸球体濾過量(GFR)が減少する。その結果、急性腎不全となることがある。NSAIDsがINを起こす原因は不明である。腎間質障害はすべてのNSAIDsにおいて発症する可能性があり、血尿、蛋白尿、白血球尿を認め、血清クレアチニン値の上昇を認める。

表1 抗TNF $\alpha$ 治療中に発症した腎炎

エタネルセプト使用中に壊死性半月体形成性糸球体腎炎 (Doulton TW, et al : Clin Nephrol 62 (3) : 234-238, 2004)
エタネルセプト使用中に抗核抗体、抗DNA抗体が陽性となり、増殖性ループス腎炎 (Mor A, et al : J Rheumatol 32(4) : 740-743, 2005)
抗TNF $\alpha$ 治療中に増殖性ループス腎炎、壊死性半月体形成糸球体腎炎、膜性腎症 (Stokes, et al : Nephrol Dial Transplant 20(7) : 1400-1406, 2005)

### 2) DMARDs

DMARDsによる腎障害としては、D-ペニシラミン、ブシラミン、オーラノフィン、金チオ硫酸ナトリウムによるMN、カルフェニールによるINがある。

Dペニシラミン、ブシラミンなどのSH基剤使用中にMNを発症することが報告されている。D-ペニシラミン使用例の1%に、金チオ硫酸ナトリウム使用例の1~3%に発症し、薬剤使用後6~12ヵ月に発症する。蛋白尿は、使用薬剤を中止することにより平均9~12ヵ月で蛋白尿は消失する。腎機能低下をきたす症例はまれであるが、ネフローゼ状態となる症例がある。カルフェニールは10~30%に間質性腎障害を引き起こす。漫然と使用すると不可逆的腎機能障害を生じるため、本邦での使用はまれとなっている。

### 3) 抗TNF $\alpha$ 療法

本邦において、2003年に炎症性サイトカインを標的物質とするモノクローナル抗体や受容体である生物学的製剤が使用可能となり、RAの治療は大きく変化した。発症早期から抗TNF $\alpha$ 治療を行うことにより、寛解状態に導入することが可能となった。このため、抗TNF $\alpha$ 治療が積極的に行われるようになった。

その一方で、抗TNF $\alpha$ 製剤の副作用として、感染症のほか発熱、悪寒、戦慄などの注射時反応、心不全の悪化、そして脱髄性疾患やループス様症状、血管炎、間質性肺炎などの自己免疫性疾患の誘発が報告されている(表1)。抗TNF $\alpha$ 治療に伴う腎障害は、これらの自己免疫性病態に合併して

生じるものと推定される。したがって、抗TNF $\alpha$ 治療中には、上記自己免疫性疾患の発症を念頭に置いて注意深く患者を観察する必要がある。

### 3. 反応性AA型アミロイドーシス

反応性AA型アミロイドーシスは、急性炎症反応物質である血清アミロイドA蛋白の断片からなる線維が組織に沈着することにより生じる。RA患者における、その頻度は、剖検例で10~25%、腹壁脂肪生検または消化管粘膜生検で11~29%であると報告されている。奥田らによる本邦での報告<sup>2)</sup>によれば、124人の反応性AAアミロイドーシス合併RA患者(RAの平均罹病期間15.4年)のうち59%で腎障害を認めている。アミロイドーシスと診断後の4年生存率は58%であり、死亡原因の39%が腎不全であった。

### 4. 膠原病

RAの全身性エリテマトーデスやシェーグレン症候群を合併することがある。この場合、全身性エリテマトーデスによるループス腎炎や、シェーグレン症候群によるINにより腎障害をきたすことがある。検尿異常を認めた際に、皮膚症状、眼や口腔の乾燥症状、抗DNA抗体、抗SS-A抗体、抗SS-B抗体等の疾患特異的自己抗体を確認し、上記疾患の合併を鑑別する必要がある。

### 5. リウマトイド血管炎

リウマトイド血管炎は、病理学的に中型血管炎をきたす結節性多発血管炎に類似した病態である。腎血管炎に加え、半月体形成を伴う壊死性糸球体腎炎を発症する。pauci-immune型の腎炎で、抗好中球細胞質抗体が陽性であった症例も報告されている。

### 6. 尿路結石症

RA患者は糖質コルチコイド内服による骨粗鬆症を予防する目的で、カルシウム製剤やビタミンD3を内服することが多い。伊藤らは、224人の

RA患者を対象に腹部超音波検査を行ったところ37人に音響陰影を伴った腎石灰化を認め、腎石灰化を有する患者は、所見を認めない患者に比べ血尿の頻度が高かったと報告<sup>3)</sup>している。おそらく過剰に摂取したカルシウムの排泄により腎結石を発症し、これが血尿の原因となっているものと推測される。

## 診 断

### 1. 症 状

多くの症例において無症状である。定期検査の検尿において尿潜血、尿蛋白陽性により発見される。129例のRA患者を対象に行われたMATRIX研究によると、蛋白尿は16%、血尿は17%、白血球尿は20%に認められた。Cockcroft-GaultのGFR推算式による腎機能評価では、GFR 60ml/min未満の症例が25.4%認められた。このように、RA患者の腎障害は高頻度に認められる。

### 2. 検 査

#### 1) 検尿・血清クレアチニン(Cre)値

腎障害の早期発見のためには、定期受診時に検尿、血清Cre値を測定することが望ましい。血清Cre値の解釈にあたっては注意すべき点がある。RA患者は、慢性炎症による異化亢進や疼痛による運動量低下のため筋肉量が少ない。Creは筋由来であるため、筋量が少ない場合、産生量が減少する。したがって、血清Cre値も実際のGFRに比べ低値を示す傾向がある。このため腎機能低下の発見が遅れる可能性がある。これを回避するため、年齢、性別を考慮したeGFRや年齢、体重、性別を考慮したCockcroft-Gaultの推算式を用いること、24時間正確畜尿によりCreクリアランスを求めることが望ましい。この他、筋肉量に影響を受けにくいシスタチンCを用いることも有用である。とくに24時間正確畜尿検査は、Creクリアランスの測定による糸球体機能のみならず、尿中NAG量、 $\beta$ 2ミクログロブリン排

泄量などの腎間質障害マーカーを測定することができる。NSAIDsによるINを診断するうえでも有用である。

## 2) 胃十二指腸粘膜生検

胃十二指腸粘膜生検は、ReAを診断するうえで有用である。通常、胃前庭部および十二指腸球部より生検を行う。検体は、コンゴレッド染色により評価する。黒田らは胃粘膜生検にてアミロイド沈着を認めた症例の90%に、腎においてもアミロイド沈着を認めたと報告<sup>4)</sup>している。このことから胃粘膜生検は消化管アミロイドーシスの診断に加え、腎生検施行不能症例の腎アミロイド沈着の推定につながる検査である。NSAIDs胃潰瘍などの胃粘膜病変のスクリーニングを兼ねて、年に1回、胃十二指腸粘膜生検を行いアミロイドーシスの早期診断を行うことが望ましい。

## 3) 腎生検

急速に腎機能が低下する症例、1日尿蛋白量が1g以上の症例は腎生検の適応となる。とくに血管炎を疑う症例では、病理組織学的診断が大量糖質コルチコイド治療の根拠となるため積極的に行うことが望ましい。

# 治 療

## 1. 薬剤性腎障害

NSAIDsによるIN、DMARDs腎障害症例では被疑薬剤を中止する。DMARDsによるMNの場合、多くの症例では、DMARDsの中止のみで約12ヵ月以内に蛋白尿は消失する。尿蛋白が持続する時、ネフローゼ症候群を呈する時はレニンアンジオテンシン系阻害薬の追加や糖質コルチコイド治療を行う。

## 2. アミロイド腎症

アミロイド腎症に対しては、慢性炎症によるアミロイド産生を抑制し残存腎機能を保持することが治療目標となる。このためには、可能な限り生物学的製剤を導入し炎症を強力に抑制する必要がある。

ある。

われわれもネフローゼ症候群をきたしたアミロイド腎症に対して、インフリキシマブを使用したところ尿蛋白が陰性化した症例<sup>5)</sup>を経験している。

残存腎機能の低下に従い、メトトレキサート(MTX)併用を前提とする生物学的製剤は使用しにくくなる。この点、エタネルセプト(ETN)はMTXとの併用が必ずしも必要ではなく、透析患者にも安全に使用可能であることからアミロイド腎症の治療に使用しやすい薬剤である。

自験例においても末期腎不全期にETNを開始し、その後慢性維持透析に導入された患者を経験した。透析導入後も自尿が保たれ、胃粘膜アミロイド沈着量も減少している。

不幸にして残腎機能が低下した場合は計画的に、早期に維持透析に導入することが望ましい。黒田らは無症状のうちに透析導入した群、血清Cre値2.0mg/dlで内シャントを作成し、2.5mg/dlで計画的に維持透析に導入した群の生命予後に比べ、心不全や肺うっ血をきたしてから緊急に透析導入した場合の生命予後はきわめて不良であると報告<sup>6)</sup>している。つまり、一般的な基準に基づく透析導入よりも早期に導入することが重要である。

## 3. リウマトイド血管炎

腎生検により病理組織像を明らかにしたうえで、糖質コルチコイド、シクロホスファミドによる治療を行う。シクロホスファミドを使用できない場合は、アザチオプリンを代替薬として使用する。近年、抗TNF $\alpha$ 治療を追加し、奏功したとの症例報告が散見される。

# 最 後 に

RAに合併する腎障害とその診断、治療について概説した。前述の通り、RAにおける腎障害はまれではなく、検尿により早期に発見可能である。

RA 診療において受診ごとの検尿を励行し、早期  
発見・早期治療に結び付けることが重要である。

文 献

- 1) Nakano M, et al : Clin Nephrol 50 : 154-160, 1998.
- 2) Okuda Y, et al : Ryumachi 34 : 939, 1994.
- 3) Ito S, et al : J Rheumatol 24 : 2123-2128, 1997.
- 4) Kuroda T, et al : Clin Rheumatol 21 : 123-128, 2002.
- 5) Kuroda T, et al : Rheumatol Int 28 : 1155-1159, 2008.
- 6) Kuroda T, et al : Rheumatol Int 2010 Mar 28 Epub.