

関節リウマチに多彩な腎組織像を呈した 1 例

本間正史 豊田雅夫 宮内雅晃 山本直之
木村守次 丸山真弓 仁科 良 谷亀光則
遠藤正之 堺 秀人 鈴木大輔

A case of rheumatoid arthritis with various histological lesions of the kidney

Masashi HONMA, Masao TOYODA, Masaaki MIYAUCHI, Naoyuki YAMAMOTO,
Moritsugu KIMURA, Mayumi MARUYAMA, Makoto NISHINA, Mitsunori YAGAME,
Masayuki ENDO, Hideto SAKAI, and Daisuke SUZUKI

Division of Nephrology and Metabolism, Department of Internal Medicine,
Tokai University School of Medicine, Kanagawa, Japan

要 旨

症例は 50 歳，男性。1987 年に関節リウマチと診断された。以後，関節病変の進行に対し，非ステロイド性消炎鎮痛薬をはじめ auranofin, D-penicillamine, lobenzarit, salazosulfapyridine, bucillamine, actarit, mizoribine, methotrexate, sodium aurothiomalate などの各種抗リウマチ薬が投与された。2002 年 3 月より持続性蛋白尿を認め，やがてネフローゼ症候群および腎機能低下を呈したため，2004 年 2 月に腎生検を施行した。光学顕微鏡所見としては血管壁や糸球体を中心にアミロイドの沈着を認めた。さらにメサンギウム増殖性変化と，蛍光顕微鏡でメサンギウム領域に IgA の沈着，および糸球体糸球体壁に沿った IgG の顆粒状沈着を認めた。電子顕微鏡学所見においてはメサンギウム領域と糸球体上皮下に高電子密度沈着物とアミロイド細線維を認めた。以上より，アミロイド腎症，IgA 腎症，膜性腎症の合併症例と診断した。組織学的所見の程度と経過から，ネフローゼ症候群や腎機能低下の進行の原因としては特にアミロイド腎症の関与が考えられた。

関節リウマチには種々の腎障害を合併することが知られているが，本症例のように組織学的に多彩な腎組織像を呈する関節リウマチの症例は稀であり報告する。

We experienced a case of rheumatoid arthritis with nephrotic syndrome. A renal biopsy specimen from this patient showed various renal histological changes. The patient was a 50-year-old man who was diagnosed as having rheumatoid arthritis in 1987. We performed a renal biopsy because he had persistent proteinuria from March in 2002. The renal biopsy specimen showed amyloid AA and P protein deposition in the glomeruli. Moreover mild mesangial proliferation was recognized. IgA-deposition in the mesangial area, and granular-deposition of IgG along the glomerular capillary wall were also observed. In electron microscopy, electron dense deposits were recognized in the mesangial area and subepithelium of the glomerular basement membrane. From these findings, we diagnosed amyloid nephropathy, IgA nephritis and membranous nephropathy. Renal biopsy of patients with RA is useful not only for precise diagnosis, but also for selection of the appropriate treatment.

Jpn J Nephrol 2006 ; 48 : 67-73.

Key words : rheumatoid arthritis, nephrotic syndrome, secondary amyloidosis, membranous nephropathy, IgA nephropathy

はじめに

関節リウマチ(以下, RA)には種々の腎障害を合併することが知られている。原因としてRAに直接関係した腎障害や薬剤性腎障害と, 二次性アミロイドーシスなどの合併による腎障害があげられる。RAに合併する腎障害は原因により治療方針, 予後に相違があることから, しばしば腎生検が必要とされる。今回われわれは, RAの診断から約12年後にネフローゼ症候群を呈し, 診断に苦慮したため腎生検を施行し, 多彩な腎組織像を呈した症例を経験したので報告する。

症 例

患 者: 50歳, 男性

主 訴: 蛋白尿精査目的

現病歴: 1983年頃から全身の関節痛を認めた。1985年当院の血液膠原病内科を初診し, 1987年にRAと診断された(Steinbrokerの病期分類stage II, 機能障害度class I)。その後の薬物療法として非ステロイド性消炎鎮痛薬(以下, NSAIDs), auranofin, D-penicillamine, lobenzarit, salazosulfapyridine, bucillamine, actarit, mizoribine, methotrexate, sodium aurothiomalateが順次投与されたが治療に反応せず, 関節の破壊と変形が進行した。1999年6月に一時蛋白尿を認めたが, 以後は尿蛋白(-)で推移した。なお尿潜血も同年6月から(±)となり, 以後ほぼ持続して認められた。2002年4月から持続性蛋白尿となり, 薬剤性腎障害が疑われ, 同年12月24日より sal-

azosulfapyridineは中止された。しかしその後も尿蛋白が持続したため, 2003年7月8日に当科を紹介された。2003年末頃から下肢の浮腫を時々自覚するようになった。精査目的にて2004年2月25日腎生検を施行した。経過中高血圧は認めず, また血清Cr値は0.5 mg/dl前後であったが, 2003年夏頃から上昇傾向であった。

既往歴: 28歳時に頸椎症にて後方固定術施行。47歳時右, 48歳時左人工膝関節置換術施行

家族歴: 伯母がRA

入院時現症: 身長163 cm, 体重63.1 kg, 血圧128/86 mmHg, 脈拍84/分, 貧血・黄疸なし, 甲状腺腫大なし, 表在リンパ節腫脹なし, 心音純, 肺野清, 腹部平坦軟, 肝・脾触知せず, 脛骨前浮腫軽度あり。両手指尺側偏位, 両手・両足関節の変形と拘縮を認めた。腫脹関節数は少なくとも両手指を中心に6関節以上, 朝から午前中にかけてのこわばりを認めた。Steinbrokerの病期分類stage IV, 機能障害度class IIIであった。ドライアイ, 口腔内潰瘍, 脱毛, 皮疹は認めなかった。

入院時検査所見(Table 1): 尿定性所見は蛋白(3+), 潜血(+), 尿沈渣所見では顆粒円柱(+), 脂肪円柱(+であった。血算ではヘモグロビン10.3 g/dlと貧血を認めた。1日尿蛋白量7.18 g, 血清アルブミン値2.6 g/dl, 総コレステロール値275 mg/dlとネフローゼ症候群を呈していた。CCrは77 ml/minであった。IgG, IgMおよび補体は正常であったが, IgAは567 mg/dlと高値, HCVAb, HbsAgは陰性であった。他の膠原病を検索したが, 抗核抗体20倍, 抗ds-DNA抗体, 抗SS-A抗体, 抗SS-B抗体ともに陰性であった。また, 外来でのRFは25 IU/ml

Table. Laboratory findings on admission

Urinalysis		Blood chemistry					
Protein	(3+)	TP	7.2 g/dl	HDL-C	59 mg/dl	IgG	1,363 mg/dl
Glucose	(-)	Alb	2.6 g/dl	LDL-C	194 mg/dl	IgA	567 mg/dl
Blood	(+)	GOT	22 IU/l	Na	141 mEq/l	IgM	134 mg/dl
Sediment		GPT	9 IU/l	K	4.5 mEq/l		
RBC	1~4/HPF	LDH	360 IU/l	Cl	106 mEq/l	CH 50	47.6 U/ml
Hyaline cast	10~30/LPF	ALP	264 IU/l	Syphilis TP	(-)	C 3	28.6 mg/dl
Granular cast	(+)	γ-GTP	20 IU/l	HbsAg	(-)	C 4	27.4 mg/dl
Epithelial cast	(+)	Cr	1.1 mg/dl	HCVAb	(-)	Coagulation	
Fatty cast	(+)	BUN	19 mg/dl	ANA	×20	PT	13.6 sec
Peripheral blood		UA	7.8 mg/dl	Anti ds-DNA Ab	(-)		(cont 14.0)
WBC	7,500/μl	Glu	94 mg/dl	Anti SS-A Ab	(-)	APTT	35 sec
RBC	363×10 ⁴ /μl	T-Chol	275 mg/dl	Anti SS-B Ab	(-)		(cont 27.5)
Hb	10.3 g/dl	TG	169 mg/dl			Fibrinogen	337 mg/dl
Ht	30.3%						
Plt	45.1×10 ⁴ /μl						

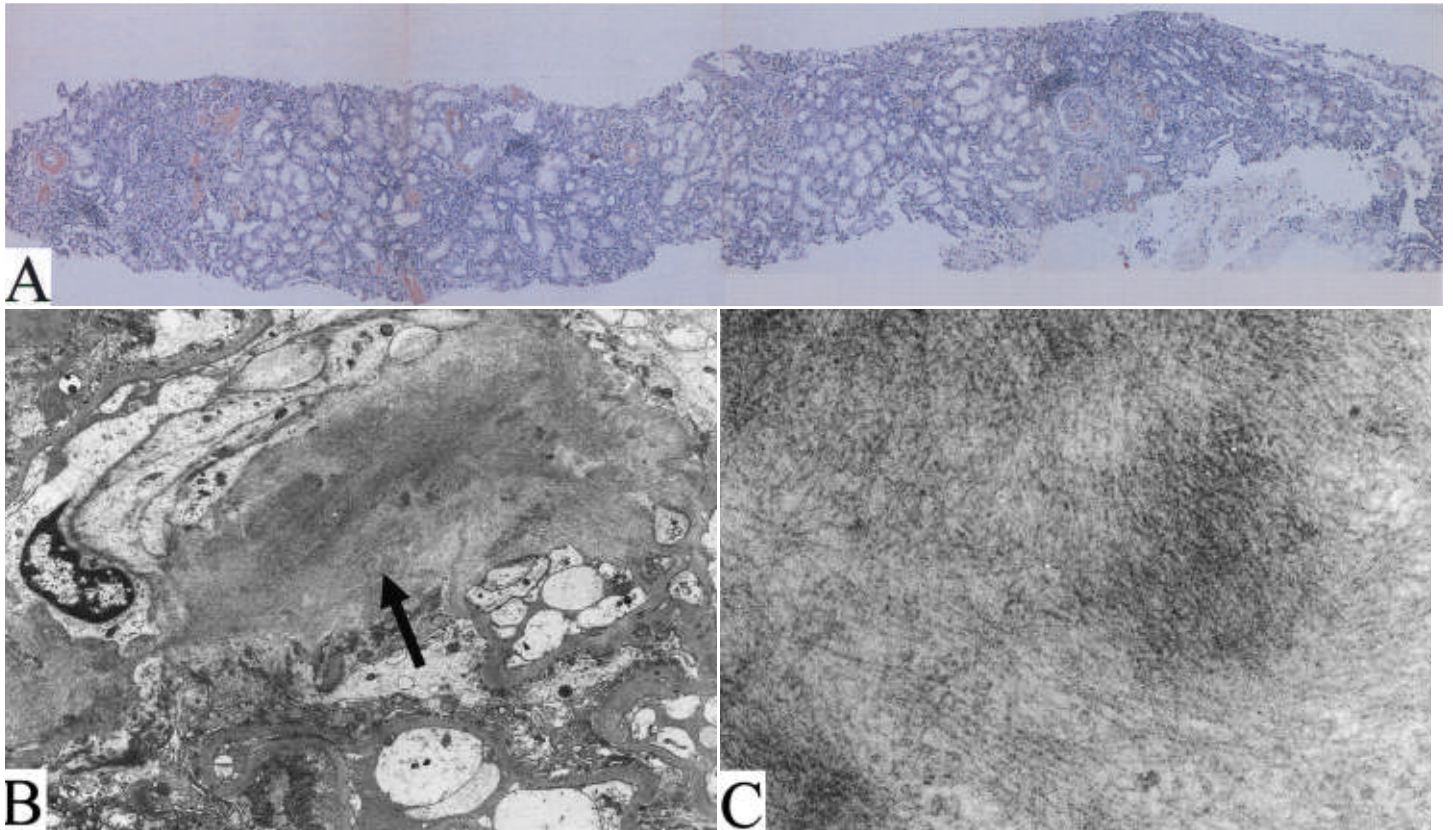


Fig. 1.

A : Amyloid deposits in the glomeruli and the vascular wall, and cellular infiltrates in the stroma(Dylon, $\times 40$)
 B, C : Abundant fibers(Electron microscopy, B : $\times 2,000$, C : $\times 18,000$)

と上昇, 赤沈 131 mm/1 hr と亢進し, フェリチン 72 ng/ml と高値であった。

入院後経過 : 腎生検目的に 2004 年 2 月 23 日に入院し, 2 月 25 日に腎生検を施行し, 2 月 28 日に退院となった。その後, 進行性に腎機能の悪化を認め, 2005 年には血清 Cr 値が 4.0 mg/dl まで上昇している。

腎生検所見 : 観察糸球体は合計 8 個であり, 8 個すべての糸球体で Dylon 染色が diffuse に陽性であり (Fig. 1A), また血管壁にも陽性所見を認めた。間質の細胞浸潤を認めた (Fig. 1A)。電子顕微鏡にてアミロイドと思われる細線維を認めた (Fig. 1B, C)。Paramesangial deposit および軽度のメサンギウム基質の拡大を認めた (Fig. 1D)。蛍光抗体法にてメサンギウム領域を中心に IgA の沈着 (Fig. 1E) と係蹄壁に沿って IgG の顆粒状沈着を認めた (Fig. 1G)。電子顕微鏡では軽度の高電子密度沈着物をメサンギウム領域 (Fig. 1F) と基底膜上皮下に認めた (Fig. 1H)。以上よりアミロイド腎症, IgA 腎症, 膜性腎症の合併と診断した。

退院後経過 : ネフローゼ症候群の存在に加え, 血清クレアチニン値が腎生検時 1.1 mg/dl から 3 カ月後には 2.0

mg/dl に上昇し, 進行性に腎機能の低下を認めた。現在は安静と食事療法にて経過観察をしている。

考 察

関節リウマチは原因不明の多発関節炎を主病変とする慢性疾患であるが, 同時に関節以外の臓器も障害される全身性の炎症性疾患である¹⁾。その関節外症状の一つとして腎障害があげられる。種々の腎障害が発生し得るが, 頻度的にはメサンギウム増殖性糸球体腎炎, 膜性腎症, 二次性アミロイドーシス, NSAIDs を含めた薬剤性腎障害が代表的である²⁾。

アミロイド腎症に関して中野ら³⁾ は, 一般に比較的高齢で経過の長い症例が多く, RA の罹病期間は平均 17.3 年と報告している。臨床所見としては, 本症例のようなネフローゼ症候群の発症と腎機能低下を報告している。本症例は罹病期間が約 17 年であり, 臨床所見からもアミロイド腎症に矛盾しないと考えられた。

膜性腎症に関しては特発性と薬剤性の双方の可能性が考

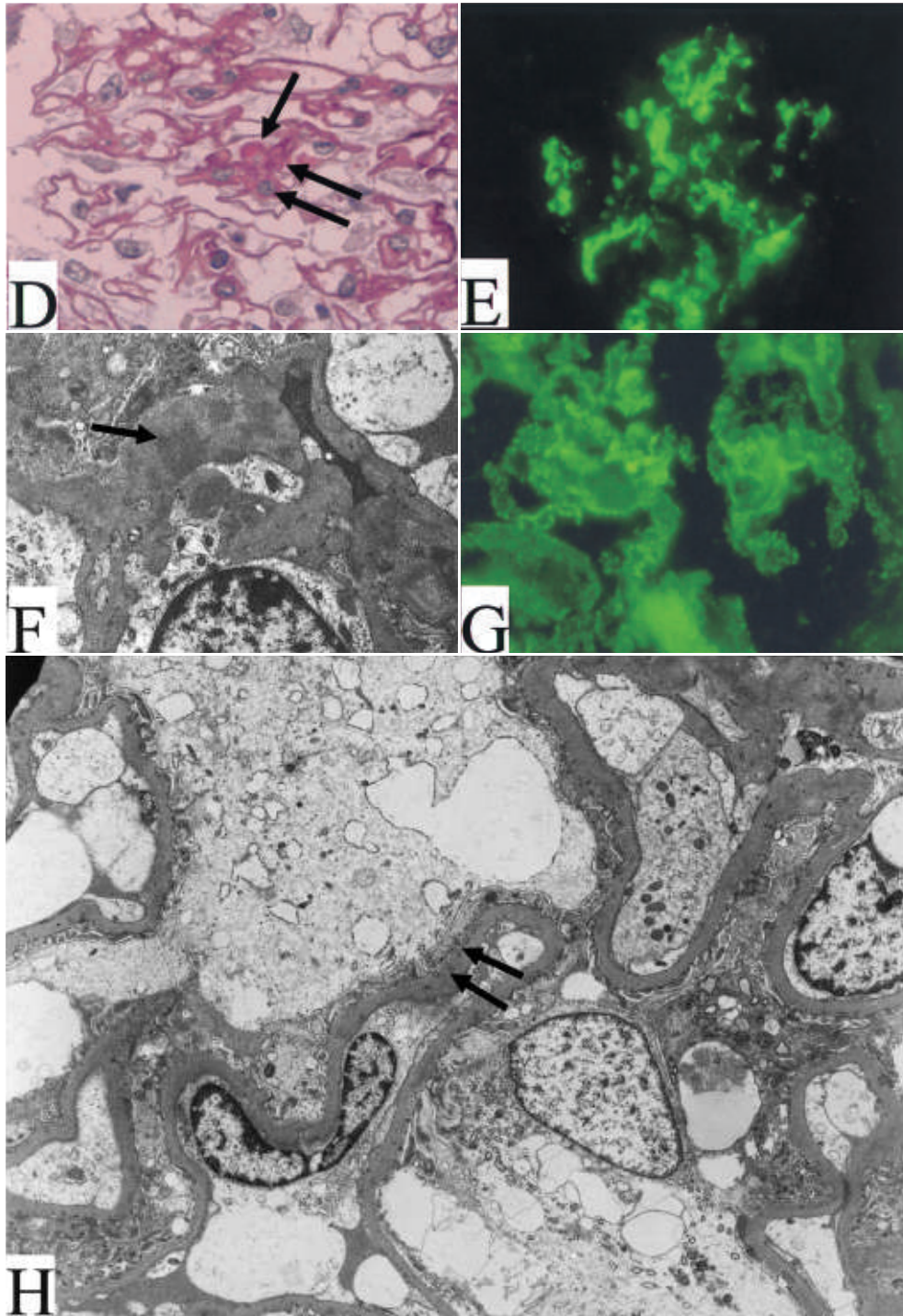


Fig. 1.

D : Paramesangial deposit (arrow) and mild expansion of the mesangial matrix (double arrow) (PAS, $\times 400$)

E : IgA deposition in the mesangial area (IF, $\times 400$)

F : Electron dense deposits in the mesangial area (Electron microscopy, $\times 2,000$)

G : Granular deposition of IgG along the glomerular capillary wall (IF, $\times 1,200$)

H : Electron dense deposits in the subepithelium (Electron microscopy, $\times 1,500$)

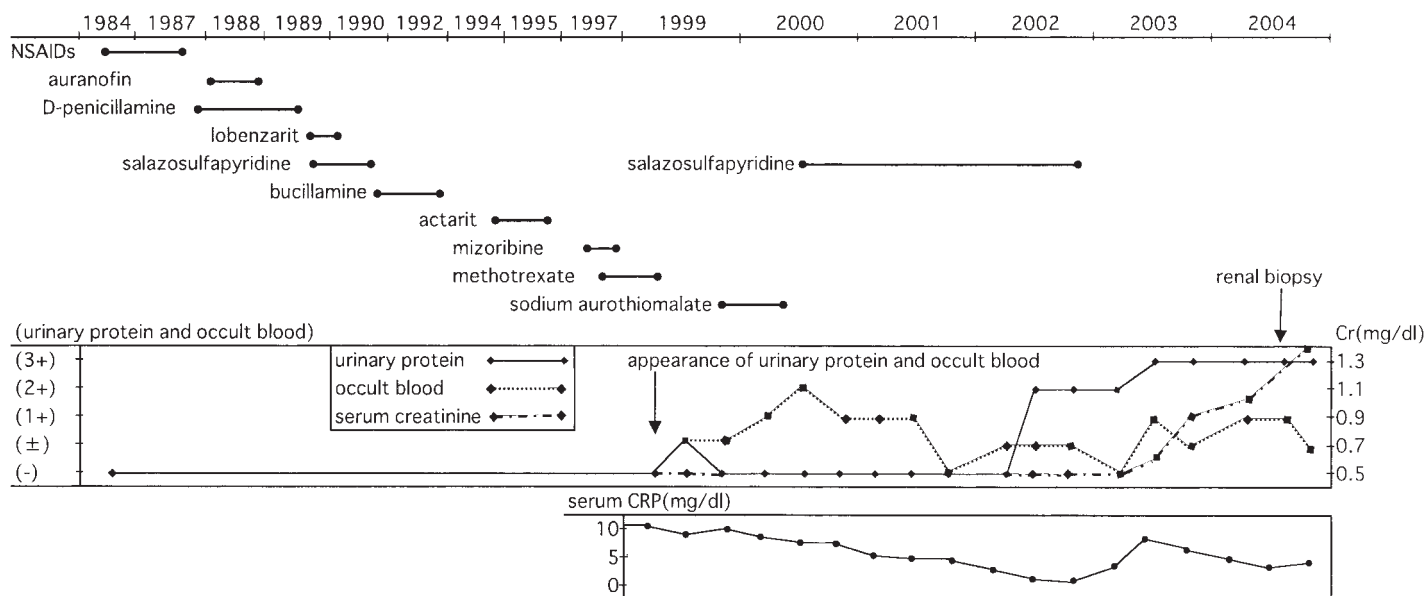


Fig. 2. The history of DMARD administrations and clinical data

えられる。本症例では、膜性腎症を発症し得るとされる金製剤、D-penicillamine、bucillamine いずれも投与歴があるが、それぞれの投与期間は、D-penicillamine、bucillamine はそれぞれ 1988 年から 1989 年まで(尿蛋白出現の約 10 年前まで)、1990 年から 1992 年まで(尿蛋白出現の約 7 年前まで)、金製剤は auranofin が 1988 年のみ(尿蛋白出現の約 11 年前まで)、sodium aurothiomalate が 1999 年から 2000 年まで(尿蛋白出現後)である (Fig. 2)。金製剤投与と膜性腎症の発症時期については、Clive ら⁹⁾によると 84% の症例が投与後 24 カ月以内に発症していると報告されている。bucillamine については、永金ら⁹⁾によると投与開始から平均 6.1 カ月で蛋白尿の出現があったと報告されている。本症例では、1999 年から 2002 年の間に顕性蛋白尿となったことや、Churg 病期 I と比較的早期であり、1999 年から投与された金製剤の関与の可能性も考えられた。また吉田ら⁶⁾の報告では、16 例の RA に合併した膜性腎症のうち、原因が不明であった症例が 5 例あり、特発性膜性腎症合併の可能性を報告している。さらに Honkanen ら⁷⁾も薬剤によらない膜性腎症の報告をしており、本症でも特発性の可能性は否定できない。しかしながら、特発性は一般的に電子沈着物が比較的均一に存在するとされ、本症例では不均一な存在であったことから、特発性の可能性よりは続発性が考えられた。

IgA 腎症の合併については約 7.2~50%^{28,9)}とその合併率は報告によりさまざまである。RA と腎糸球体への IgA の沈着の関連についてはいまだ一定の見解は得られていな

いが、NSAIDs の長期服用が消化管粘膜 Barrier の障害を惹起し、抗原の侵入から IgA 腎症の発症に関与する可能性のあること¹⁰⁾や、異常な IgA の産生などの関与が報告されている¹¹⁾。後者に関して Nakano ら¹²⁾は、IgA-RF が IgA 腎症群で非 IgA 腎症群と比較し軽度上昇を認めたが、RF の血中濃度と腎組織学的障害度は関連がないとしている。最近では、RA、IgA 腎症ともにその発症に骨髓幹細胞レベルでの異常が関与していることが報告されている^{13~16)}。本症例では NSAIDs の長期投与が認められるが、骨髓幹細胞レベルでの異常については不明であり、今後、同様の症例での検討が必要と考えられた。

間質の変化の原因に関しては、NSAIDs や lobenzarit は中止されてからの時間経過が長く、関与の可能性は低いと考えられたが、一方で salazosulfapyridine による可能性は否定しきれない。同時に、IgA 腎症による可能性も考えられ、明らかな原因は不明と考えられた。本症例はネフローゼ症候群を呈していたが、アミロイド腎症、膜性腎症、IgA 腎症いずれもが原因となりうる。しかし、組織所見にてアミロイドと IgA の沈着はびまん性に認めたものの、上皮下への電子沈着物は分節状で、Churg 病期 I と思われ、膜性腎症よりアミロイド腎症と IgA 腎症による影響がより強いと思われた。本症例での尿蛋白量増加と腎機能低下については比較的急速に進行していたことから、アミロイドの糸球体および血管壁へのびまん性沈着の関与が強く影響しているものと思われ、よりアミロイド腎症が今回のエピソードに深く関与している可能性が考えられた。

治療に関しては、アミロイド腎症以外にIgA腎症が病態に影響を与えていると考えられ、ステロイド剤の適応と判断したが、本人の副作用に対する拒否感が強く、同時に、ACE阻害剤も腎保護作用および尿蛋白減少効果から考慮されたが、本人の同意が得られず投与に至らなかった。しかし、アミロイドの産生抑制に対し、2005年6月よりprednisolone 5 mg/日の投与を同意を得て開始、CRPは1.0 mg/dl前後となっている。RAにおける二次性アミロイドーシスについてはアミロイドA蛋白がIL-1, IL-6, TNF- α などに反応し肝で産生される³⁾ことから、抗TNF- α 薬によるアミロイドーシスの改善例が報告されている¹⁷⁾。最近、RAの治療薬として、抗TNF- α 薬¹⁸⁾、抗TNF薬¹⁹⁾、抗IL-6薬²⁰⁾、抗IL-1薬²¹⁾などが注目されつつあり、一部は市販が開始されている。本人の希望もあり積極的治療は行わなかったものの、今後、本症例のような腎障害例への効果について症例の蓄積が期待される。

本症例は、SLEやシェーグレン症候群などの膠原病の合併の可能性について、診断基準や組織学的所見から否定的であった。本症例は、種々のDisease modifying anti-rheumatic drugs (DMARDs)が投与されたにもかかわらずRAの進行を抑制し得なかったが、尿蛋白および尿潜血が少なくとも持続性となった2002年4月の時点では何らかの腎障害がすでに生じていたものと推測され、その時期に腎生検が施行されていれば、より早期に確定診断をつけることで、治療方針がより早期に明確になったと思われる。本症例の尿所見や病歴、臨床経過からは今回のような複雑な腎病変の予測は困難と考えられ、腎生検が予後の判定だけでなく、治療方針の決定にも有用であることが改めて確認された。このことから、RA患者に尿異常所見を認めた際には積極的に腎生検の適応を考慮すべきと考えられた。

以上、RAにアミロイド腎症、IgA腎症、膜性腎症を合併した稀な症例を経験したので報告した。

文 献

- 加藤賢一, 吉田俊治. 関節リウマチの関節外症状. *Medical Practice* 2002; 19: 1157-1160.
- 湯村和子, 内田啓子, 川嶋 朗, 関根淑江, 大橋禎子, 本田一穂, 新田幸作, 二瓶 宏. 慢性関節リウマチの腎障害の病態と治療への展開. *腎と透析* 2001; 51: 54-59.
- 中野正明, 荒川正昭, 村澤 章. 慢性関節リウマチにおける続発性アミロイドーシス. *Clin Rheumatol* 1997; 9: 218-224.
- Hall CL. Gold Nephropathy. *Nephron* 1988; 50: 265-272.
- 永金知臣, 小倉俊郎, 西谷皓次, 藁田将光, 原本俊則, 佐々木 徹, 大山康之, 槇野博史, 平川秀三, 鈴木信也, 太田善介. プシラミンによる腎障害の臨床病理学的検討. *Jpn J Clin Immun* 1990; 13: 346-355.
- 吉田篤博, 両角國男, 菅沼辰登, 青木譲治, 杉戸健二, 小山勝志, 及川 理, 藤浪隆夫, 松本美富士. 慢性関節リウマチ患者における腎障害の臨床病理学的検討. *リウマチ* 1991; 31: 14-21.
- Honkanen E, Tornroth T, Pettersson B, Skrifvars B. Membranous glomerulonephritis in rheumatoid arthritis not related to gold or D-penicillamine therapy: a report of the literature. *Clin Nephrol* 1987; 27: 87-93.
- Nakano M, Ueno M, Nishi S, Shimada H, Hasegawa H, Watanabe T, Kuroda T, Sato T, Maruyama Y, Arakawa M. Analysis of renal pathology and drug history in 158 Japanese patients with rheumatoid arthritis. *Clin Nephrol* 1998; 50: 154-160.
- Helin HJ, Korpela MM, Mustonen JT, Pasternack AI. Renal biopsy findings and clinicopathologic correlations in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1995; 38: 242-247.
- 佐藤健比呂, 小澤哲夫, 菊地正俊, 小林弘之, 長尾政之助, 丸山雄一郎, 中野正明, 荒川正昭. 慢性関節リウマチとIgA腎症. *腎と透析* 1987; 23: 411-417.
- Stanworth DR. IgA dysfunction in rheumatoid arthritis. *Immunol Today* 1985; 6: 43.
- Nakano M, Ueno M, Nishi S, Suzuki S, Hasegawa H, Watanabe T, Kuroda T, Ito S, Arakawa M. Determination of IgA- and IgM-rheumatoid factors in patients with rheumatoid arthritis with and without nephropathy. *Ann Rheum Dis* 1996; 55: 520-524.
- Krance R, Brenner M. BMT beats autoimmune disease. *Nature Med* 1998; 4: 153-155.
- 宇都宮保典. 骨髄細胞移植による腎炎の治療. *小児科* 2003; 44: 2073-2079.
- 越智隆弘. 関節リウマチ患者の骨髄に認める特異な病態的変化. 長澤俊彦, 二瓶 宏, 湯村和子(編): 膠原病・血管炎の腎障害 Up to Date, 東京: 東京医学社, 2002: 77-88.
- Imasawa T, Nagasawa R, Utsunomiya Y, Kawamura T, Zhong Y, Makita N, Muso E, Miyawaki S, Maruyama N, Hosoya T, Sakai O, Ohno T. Bone marrow transplantation attenuates murine IgA nephropathy: Role of a stem cell disorder. *Kidney Int* 1999; 56: 1809-1817.
- Elkayam O, Hawkins PN, Lachmann H, Yaron M, Capsi D. Rapid and complete resolution of proteinuria due to renal amyloidosis in a patient with rheumatoid arthritis treated with Infliximab. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 2571-2573.
- Lipsky PE, Desiree MFM, Van der Heijde, St. Clair EW, Furst DE, Breedveld FC, Kalden JR, Smolen JS, Weisman M, Emery P, Feldmann M, Harriman GR, Maini RN. Infliximab and methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2000; 343: 1594-1602.
- Genovese MC, Bathon JM, Martin RW, Fleischmann RM, Tesser JR, Schiff MH, Keystone EC, Wasko MC, Moreland

- LW, Weaver AL, Markenson J, Cannon GW, Spencer-Green G, Finck BK. Etanercept versus methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2002 ; 46 : 1443-1450.
20. Choy EHS, Isenberg DA, Garrood T, Farrow S, Ioannou Y, Bird H, Cheung N, Williams B, Hazleman B, Price R, Yoshizaki K, Nishimoto N, Kishimoto T, Panayi GS. Therapeutic benefit of blocking interleukin-6 activity with an anti-interleukin-6 receptor monoclonal antibody in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2002 ; 46 : 3143-3150.
21. Bresnihan B, Alvaro-Gracia JM, Cobby M, Doherty M, Domljan Z, Emery P, Nuki G, Pavelka K, Rau R, Rozman B, Watt I, Williams B, Aitchison R, McCabe D, Musikic P. Treatment of rheumatoid arthritis with recombinant human interleukin-1 receptor antagonist. *Arthritis Rheum* 1998 ; 41 : 2196-2204.