

腎臓病と膠原病

— 膠原病へのアプローチ —

今井裕一

愛知医科大学 腎臓・膠原病内科

key words : 強皮症, 全身性エリテマトーデス, 関節リウマチ, シェーグレン症候群

要 旨

腎病変を起こしやすい膠原病として、強皮症、全身性エリテマトーデス、関節リウマチ、シェーグレン症候群がある。日常診療で見逃しやすい疾患として、リウマチ性多発筋痛症・側頭動脈炎・巨細胞性血管炎がある。膠原病のそれぞれの特徴を提示し、発見のコツを紹介した。

1 膠原病とは

膠原病という病態は自己免疫性疾患、全身の疾患、自己抗体を有する炎症性疾患、血管炎などと理解されていますが、膠原病とは血管の内腔、血管壁、血管周囲の炎症性変化を主体とする病気と位置づけることができます。

すなわち自己免疫性疾患のことが多いのですが、自己免疫性疾患すべてが膠原病ではありません。たとえばバセドー病、重症筋無力症などは自己免疫性疾患ですが膠原病ではありません。なぜならば血管の内腔、血管壁、血管周囲などは障害されないからです。一方、自己抗体は不明ですが Behçet 病は血管を障害するため膠原病に入ります。このように病気が生じる場を認識することが大切になります。

膠原病はいくつかの独立した疾患の総称です。1948年にクレンペラーが述べた古典的膠原病として分類されているのが、①強皮症 (PSS)、②結節性多発動脈炎 (PAN)、③多発性筋炎、④皮膚筋炎 (PM/DM)、

⑤関節リウマチ (RA)、⑥リウマチ熱 (RF)、⑦全身性エリテマトーデス (SLE) です。さらに新しく膠原病として加えられた疾患として、混合性結合組織病、Wegener 肉芽腫症、リウマチ性多発筋痛症・側頭動脈炎、大動脈炎症候群、Sjögren 症候群、Behçet 病などがあります。

2 強皮症

強皮症は、Raynaud (レイノー) 現象、皮膚の浮腫性硬化がみられ、重要な病態として肺病変 (間質性肺炎、肺線維症、肺高血圧)、悪性高血圧+溶血性尿毒症症候群 (強皮症腎クリーゼ) を生じます。Raynaud 現象がみられる患者で皮膚がつかめない場合、病期が進んでいることとなります。治療によってこのような皮膚のつまめない状態は改善します。

典型的な Raynaud 現象は指先が最初白色、次いで紫色、そして赤色へ変化します。というのは最初に動脈側、次いで静脈側が痙攣するという時間差があるためです。Raynaud 現象がみられる場合、

- ① 強皮症 (抗 Scl-70 抗体 > 抗セントロメア抗体)
- ② CREST 症候群 (抗 Scl-70 抗体 < 抗セントロメア抗体)
- ③ 混合性結合組織病 (抗 RNP 抗体陽性)

などが考えられます。このため Raynaud 現象がみられたら抗 Scl-70 抗体、抗セントロメア抗体、抗 RNP 抗体を測定します。なお CREST 症候群は calcinosis (石灰沈着)、Raynaud phenomenon (レイノー現象)、

esophageal dysfunction (食道機能低下), sclerodactyly (指の硬化), teleangiectasia (毛細血管拡張) を呈する疾患です。

治療としては、PGI₂ アナログ、セロトニンレセプター拮抗薬、進行例では PGE₁ 製剤、エンドキサン治療があります。また急速進行型や若年型では末梢血幹細胞移植が考えられています。強皮症腎クリーゼは強皮症患者に急に高血圧が出現し、溶血性貧血、血小板減少症、腎機能障害を合併します。この時には腎機能障害があっても ACE 阻害薬あるいはアンギオテンシン II 受容体拮抗薬剤を内服させて下さい。

3 多発性筋炎・皮膚筋炎

多発性筋炎・皮膚筋炎では近位筋の障害が生じ、トイレで立ち上がれない、階段昇降ができない、などの症状がみられます。またヘリオトロープ疹、ゴットロン (Gottron) 兆候などの皮膚疾患が特徴です。近位筋が障害され、炎症があるので同部位をつまむと痛みがあります。大腿筋が障害されると立ち上がれない、上腕筋が障害されると腕が上がらないという症状がでます。血中 CPK アイソザイム (MM 型)、アルドラーゼが上昇します。抗 Jo-1 抗体は陽性頻度は低いですが検出されると有意義です。

臨床像として以下の型に分けられます。

- ① 筋肉炎症主体 (多発性筋炎)
- ② 皮膚症状を伴う筋肉炎 (皮膚筋炎)
- ③ 皮膚症状のみの場合 (amyopathic DM)
- ④ 悪性腫瘍合併 (約 10~20%)
- ⑤ 小児型

治療としては副腎皮質ステロイド剤 (プレドニゾロン 40 mg/日程度から)、エンドキサンもしくはシクロスポリン併用があります。間質性肺炎には要注意です。治療閾が狭いため免疫不全状態でカリニ肺炎、サイトメガロ肺炎が合併しやすいので要注意です。

4 関節リウマチ

関節リウマチは、以下の 7 項目の内、4 項目を満たすものをいいます。

- ① 少なくとも 1 時間以上持続する朝のこわばり (6 週以上持続)
- ② 3 個以上の関節の腫脹 (6 週以上持続)
- ③ 手、中手指関節、近位指節関節の腫脹 (6 週以

上持続)

- ④ 対称性関節腫脹 (6 週以上持続)
- ⑤ 手、指の X 線の変化
- ⑥ 皮下結節 (リウマトイド結節)
- ⑦ リウマトイド因子の存在

手指は尺側へ偏移し、MCP 関節や手関節が腫脹、スワンネック変形、ボタン穴変形などがみられます。また環軸垂脱臼が重要です。活動性の指標としては Lansbury 指数 (ランスバリー活動性指数) (朝のこわばり、握力、関節痛の点数化、赤沈) があります。たとえばペットボトルの蓋が開けられない、水道の蛇口をひねって水を出せない、雑巾を絞れないなどの場合、握力は約 10 kg 以下です。

関節リウマチ治療薬には非ステロイド性消炎鎮痛薬 (NSAIDs)、小量ステロイド剤、免疫調節薬 (金製剤、ペニシラミン、ブシラミン)、免疫抑制薬 (少量メトトレキサート、ミゾリビン、エンドキサン) などがあります。治療方法として『リウマチ入門』(第 9 版, 1988, アメリカ関節炎財団編集, 日本リウマチ学会訳) にはピラミッド型治療が記載されていました。これは NSAID から開始し、NSAID が無効な場合に疾患修飾性抗リウマチ薬 (disease modifying anti-rheumatic drugs; DMARD) を使用するという方法です。しかし『リウマチ入門』(第 10 版, 1993, アメリカ関節炎財団編集, 日本リウマチ学会訳) では関節機能の保持・破壊の防止を目的として、できるだけ早期から DMARD を使用する傾向になりました。ただし使用する順序についてコンセンサスはありません。

関節リウマチ治療の目的は関節の変形・機能障害を抑えることと同時に臓器 (特に腎臓) 障害を防ぐことです。関節リウマチによる腎障害の原因として、①血管炎、②二次性アミロイドーシス、③薬剤性腎障害などがあげられます。リウマトイド因子が 700 以上になると血管炎による腎障害が発生します。CRP は 2 mg/dL 以下に抑えないと二次性アミロイドーシスが生じます。

関節リウマチ患者の腎生検所見は 1990 年以前ではアミロイドが多かったですが、以降は膜性腎症が多くを占めています。これは DMARD の影響が考えられます。アミロイド腎症は腎の予後は悪いのですが、膜性腎症は治療に反応します。

5 全身性エリテマトーデス

全身性エリテマトーデス (SLE) は

- ① 顔面紅斑
- ② 円板状皮疹
- ③ 光線過敏症
- ④ 口腔潰瘍
- ⑤ 関節炎
- ⑥ 漿膜炎
- ⑦ 腎障害
- ⑧ 精神・神経障害
- ⑨ 血液異常：溶血性貧血，白血球減少症，リンパ球減少症，血小板減少症
- ⑩ 免疫異常：抗 ds-DNA 抗体高値，抗 Sm 抗体陽性，抗リン脂質抗体陽性（抗カルジオリピン抗体陽性，ループスアンチコアグラント陽性，梅毒反応偽陽性）
- ⑪ 抗核抗体異常高値

などの症状，所見がみられます。以上の臨床症状 2 項目があれば SLE を疑って血液検査が必要となります。SLE は大きく分けて 2 つのタイプがあります。

- ① 免疫複合体型：補体 (C 3, C 4, CH 50) が低下し，免疫複合体，抗 DNA 抗体，抗 Sm 抗体などが上昇します。これらの患者はループス腎炎，血管炎型になってきます。
- ② 抗リン脂質抗体型：aPTT が延長しているにもかかわらず血栓が生じやすいものです。抗カルジオリピン抗体陽性，梅毒反応偽陽性などがみられます。過凝固から血栓症型となります。

6 結節性多発動脈炎

結節性多発動脈炎では多臓器障害が生じます。血管の分岐部に障害が生じるため，虚血と炎症の両方のサインがみられます。古典的多発動脈炎では弓状動脈から直細血管への移行部付近が障害されるため，それより下流全体が小梗塞の形をとります。また小動脈瘤が形成されます。そして気がつかないうちに腎不全が進行してきます。

一方，顕微鏡的多発動脈炎では小動脈から細動脈，糸球体を場とした病変のため，検尿異常が主体となります。そして半月体形成性腎炎を呈します。この時には ANCA (抗好中球細胞質抗体)，特に MPO-ANCA

が陽性になります。

7 Sjögren 症候群

Sjögren 症候群とは分泌腺 (涙腺，唾液腺，気道粘膜，腸管，膵臓，胆嚢・胆管，腎尿細管，性液分泌腺) にリンパ球が浸潤するために生ずる慢性炎症による疾患です。わが国では関節リウマチの患者が約 60 万人，Sjögren 症候群は約 40～50 万人いると推測されます。

この場合抗 SS-A 抗体，抗 SS-B 抗体，抗核抗体，リウマトイド因子などが陽性となります。関節痛がなくリウマトイド因子が高値の中年女性では Sjögren 症候群の疑いが高くなります。腺症状としては乾燥性角結膜炎 (60～70%)，口腔乾燥症 (70～80%)，耳下腺腫脹 (30～50%)，萎縮性胃炎 (50%)，上下気道炎 (10%)，膵炎 (5%)，乾燥性外陰炎 (5%) などです。腺外症状としては発熱 (10～30%)，全身リンパ節腫脹 (30%)，レイノー症状 (20～30%)，関節炎 (30～50%)，皮膚血管炎 (環状紅斑) (20%)，間質性肺臓炎 (20～25%)，間質性腎炎・糸球体腎炎 (尿細管アシドーシス) (5%)，自己免疫性肝炎 (6～10%)，末梢神経炎・中枢神経障害 (5～20%)，高粘度症候群 (15%) などです。悪性リンパ腫が発生することもあります。

Sjögren 症候群の治療として塩酸セビメリン (サリグレン) を使用します。1 カプセル (30 mg) の少量から使用し，患者の症状に合わせて投与時期を決めます。たとえば口渇があり食事中に飲水が必要な場合には食前 2 時間に内服させます。また夜間に口渇のため起きる場合には就寝前に内服させます。そして徐々に増量して 3 カプセル/日とします。

8 リウマチ性多発筋痛症，側頭動脈炎，巨細胞性血管炎

50 歳以上，特に 60～70 歳代に多いです。発症の時期をしっかりと覚えている患者がいます。全身倦怠感，肩から上腕の疼痛，そして朝にベッドから起きられないということが特徴的です。起きる時にはまず横向きになり手をついてゆっくり起き上がる。これに 5 分から 10 分かかってしまう。さらに起きた後，衣服の着替えができなくなり他者の助けが必要になる。トイレで立ち上がれなくなるなどの症状があります。診断がつかないでいると痛いまま寝たきり状態となってしまう

います。微熱があり、わずかながら側頭動脈の怒張があります。

治療法は、リウマチ性多発筋痛症では筋肉、腱に分布する血管の浮腫が主体のため、プレドニン 10～15 mg/日で大旨症状がとれます。しかし側頭動脈炎では側頭動脈の巨細胞性血管炎が生じているためステロイド量、免疫抑制薬の量は増えます。さらに腹腔動脈など全身の動脈に疾患が広がったものを巨細胞性血管炎と称します。これらは自己抗体がみられないので臨床症状で判断する必要があります。側頭動脈炎ではプ

レドニン 20 mg/日以上で症状が改善し、寝た状態から起きられるようになります。

以上、膠原病の中でも頻度が高い疾患と腎障害をおこしやすい疾患（強皮症、多発性筋炎・皮膚筋炎、関節リウマチ、全身性エリテマトーデス、結節性多発動脈炎、Sjögren 症候群、リウマチ性多発筋痛症、側頭動脈炎、巨細胞性血管炎）について概説しました。

（2004年11月30日、愛知県透析医会研修会における
特別講演より）