膠原病と血管炎における腎障害の診方

要 伸也

Key words 膠原病, 血管炎, ループス腎炎, ANCA関連腎炎

はじめに

膠原病, 血管炎の患者には多彩な腎障害が見られる。これらは, ①疾患固有の合併症としての腎障害, ②背後にある自己免疫疾患に共通して生じる腎障害, ③治療薬に起因する薬剤性腎障害, その他に分類することができる (表1)。これらは, 障害部位別に糸球体, 血管病変 (腎細動脈~腎動脈), 尿細管・間質の病変に分けて考えると理解しやすい。このうち, 糸球体病変は, 臨床症候群により5つに分けることもできる (表2)。本稿では, これら膠原病, 血管炎患者に見られるさまざまな腎障害とその対処法について概説する。

1. 疾患固有の腎障害

1) ループス腎炎

全身性エリテマトーデス (systemic lupus erythematosus : SLE) は若年女性に好発する代表的な自己免疫疾患である。何らかの環境・遺伝的要因により, 核内DNA (deoxyribonucleic acid)・核蛋白質に対する自己抗体が生成され, 免疫複合体の沈着によって全身諸臓器に異常が現れると考えられる。再燃と寛解を繰り返し, 慢性の経過をたどるのが特徴である。SLEの診断は米国リウマチ学会 (American College of Rheumatology : ACR) のSLE分類基準 (1997年改訂) に基づくが, 最近, SLICC (Systemic Lupus International Collaborating Clinics) による新分類基準 (2012年) が発表された¹⁾。この基準では, 腎生検でSLEに合致した腎症があり, 抗核抗体か抗二重鎖DNA抗体が陽性であればSLEと診断す

杏林大学第一内科 (腎臓・リウマチ膠原病内科)

114th Scientific Meeting of the Japanese Society of Internal Medicine : Educational Lecture : 17. How to look at renal involvement in connective tissue disease and systemic vasculitis.

Shinya Kaname : Department of Nephrology and Rheumatology, First Department of Internal Medicine, Kyorin University School of Medicine, Japan.

本講演は, 平成29年4月16日 (日) 東京都・東京国際フォーラムにて行われた。

表1 膠原病・血管炎に伴う腎障害

1. 疾患固有の腎障害（糸球体，血管，尿細管・間質）   ・糸球体腎炎   - ループス腎炎（全身性エリテマトーデス）   - 紫斑病性腎炎（IgA血管炎）   - メサンギウム増殖性糸球体腎炎（関節リウマチ）   ・血管炎・血管障害   - 血管炎症候群：   - ANCA関連血管炎（MPA, GPA, EGPA）   - IgA血管炎   - 抗GBM抗体型糸球体腎炎（抗GBM病）   - クリオグロブリン血症性腎炎（クリオグロブリン血症性血管炎）   - 抗リン脂質抗体症候群   - リウマチ様血管炎（悪性関節リウマチ）   - 強皮症腎   - 虚血性（虚血性腎症・腎血管性高血圧）：   - 高安病，結節性多発動脈炎（PAN）   ・尿細管間質障害   - Sjögren症候群（Ⅰ型RTA）   - IgG4関連腎臓病
2. 背後にある自己免疫・炎症を基盤として生ずる腎障害   ・二次性膜性腎症   - SLE, IgG4関連腎臓病   - その他の自己免疫病（Sjögren症候群，関節リウマチ，皮膚筋炎，MCTD等）   ・血栓性微小血管障害（TMA）   - 溶血性尿毒症症候群（HUS）：SLE，抗リン脂質抗体症候群，強皮症，関節リウマチ等   - 血小板減少性紫斑病（TTP）：SLE等   ・続発性アミロイドーシス：関節リウマチ，地中海熱・自己炎症症候群等
3. 薬剤性腎障害   ・非ステロイド性消炎鎮痛薬（NSAIDs），抗リウマチ薬（DMARDs）   ・カルシニューリン阻害薬   ・抗菌薬，レニン・アンジオテンシン阻害薬，造影剂等
4. 感染症に伴う腎障害   ・腎盂腎炎，腎結核   ・敗血症に伴うもの（急性腎障害，DIC等）   ・感染関連糸球体腎炎（ブドウ球菌等）   ・ウイルス感染症に伴う間質性腎炎（サイトメガロウイルス，BKウイルス等）
5. 膠原病関連腎障害後にみられる慢性腎臓病（CKD）

るとしており，腎病変が重視されている。

(1) 原因・病態と腎病変

ループス腎炎はSLEの臓器障害のうちでも最も頻度が高く，予後を左右する．免疫複合体が糸球体内皮下，上皮，メサンギウム領域等に幅広く沈着することにより，多彩な糸球体腎炎所見を呈する．ループス腎炎は，国際腎臓学会（ISN（International Society of Nephrology）/RPS

表2 糸球体疾患の臨床症候群と膠原病・血管炎

1. 急性腎炎症候群   ・紫斑病性腎炎（IgA血管炎）
2. 急速進行性腎炎症候群   ・抗GBM抗体型腎炎   ・ANCA関連血管炎（MPA, GPA）   ・ループス腎炎（Ⅳ型）   ・紫斑病性腎炎（IgA血管炎）   ・リウマチ様血管炎（悪性関節リウマチ）
3. 慢性腎炎症候群：   ・紫斑病性腎炎（IgA血管炎）   ・ループス腎炎（Ⅱ型，Ⅲ型，Ⅴ型）   ・クリオグロブリン血症性腎炎（膜性増殖性糸球体腎炎）
4. 無症候性血尿症候群   ・メサンギウム増殖性糸球体腎炎（関節リウマチ）   ・ループス腎炎（Ⅱ型）
5. ネフローゼ症候群   ・二次性膜性腎症（ループス腎炎Ⅴ型，IgG4関連腎臓病，抗リウマチ薬等）   ・微小変化型ネフローゼ（非ステロイド性消炎鎮痛薬等）   ・続発性アミロイドーシス

（Renal PathoMogy Society））による組織分類（2004年改訂版）によりⅠ型～Ⅵ型に分けられる（表3）²⁾．これらの病理分類は，経過中あるいは治療によって相互に移行し得る．最近，病理分類の見直しが検討され始めている³⁾．

前述のSLEの診断基準では，尿所見として0.5 g/日または3+以上の蛋白尿，及び血尿・多彩な円柱尿の2つが挙げられている．ただし，ネフローゼが主体で血尿が目立たない場合（特にⅤ型）や，尿細管間質性腎炎が主体の場合もある．増殖性の場合は急速進行性糸球体腎炎（rapidly progressive glomerulonephritis：RPGN）として現れることが多いが，初期治療後は慢性の経過（CKD（chronic kidney disease））で進行する等，経過もさまざまである．

(2) 診断と治療

急性期に寛解導入治療を行った後，再燃を防ぐために維持治療が行われる⁴⁾．

① 初期治療（急性期の治療）

基本は副腎皮質ステロイド薬（経口薬またはパルス療法）とシクロホスファミド（cyclophos-

表3 ループス腎炎のISN/RPS分類 (2004) (文献2)

class	
I	微小メサンギウムループス腎炎： ＜光顕＞糸球体は正常＜IF＞メサンギウムに免疫沈着物を認める
II	メサンギウム増殖性ループス腎炎： ＜光顕＞メサンギウム細胞と基質の増加＜IF＞＜電顕＞内皮下・上皮下に沈着物を認める場合あり。
III	巣状ループス腎炎： ＜光顕＞活動性または非活動性病変が全糸球体の50%未満に見られる。＜IF＞＜電顕＞典型例では巣状に内皮下沈着物を認める。
IV	びまん性ループス腎炎： ＜光顕＞50%以上の糸球体で、管内性・管外性の活動性（A）または慢性病変（C）あり。 ＜IF＞＜電顕＞典型例ではびまん性に内皮下沈着物を認める。 50%以上が分節性→IV-S（びまん性分節性） 50%以上が全節性→IV-G（びまん性全節性）
V	膜性ループス腎炎： 光顕，IF，電顕で上皮下沈着物を認める。 Class IIIまたはIVと複合する場合がある。メサンギウム病変はあってもよい。
VI	進行した硬化性ループス腎炎： 90%以上の糸球体が全節性硬化を示す。

phamide：CY) の併用療法である。最近では、CYの代わりにミコフェノール酸モフェチル (mycophenolate mofetil：MMF)，あるいはさらにタクロリムスを併用した多剤併用療法 (multitarget療法) も行われる⁵⁾。効果不十分な場合は、血漿交換や免疫吸着療法等のアフエレンシス療法やリツキシマブ (rituximab：RTX；保険適応外) 投与を考慮する。

②維持治療

少量ステロイドと免疫抑制薬を併用する。免疫抑制薬はアザチオプリン (azathioprine：AZA) が標準薬である。V型（膜型）の症例はカルシニューリン阻害薬が併用されることが多い。

2) ANCA関連血管炎・腎炎

抗好中球細胞質抗体 (anti-neutrophil cytoplasmic antibody：ANCA) 関連血管炎は、Chapel Hill分類において「微量または免疫沈着を認めず、主に小血管を障害し、好中球細胞質にある2つの蛋白分解酵素、すなわちmyeloperoxidase (MPO) またはproteinase 3 (PR3) に対する特異的な自己抗体 (ANCA) を伴う壊死性血管炎」と定義され、①顕微鏡的多発血管炎 (micro-

scopic polyangiitis：MPA)，②多発血管炎性肉芽腫症 (granulomatosis with polyangiitis：GPA；旧称Wegener肉芽腫症)，③好酸球性多発血管炎性肉芽腫症 (eosinophilic granulomatosis with polyangiitis：EGPA；Churg-Strauss症候群) の3疾患が含まれる (図1)⁶⁾。このうち、ANCA関連腎炎は主としてMPA，GPAで見られ、本邦では90%以上がMPO-ANCA陽性である。本邦のANCA関連血管炎の診断には、厚生労働省の診断基準 (1998年) が広く用いられる⁷⁾。

(1) 原因・病態と腎病変

病態には不明の点も多いが、ANCAが好中球細胞膜上に表出された抗原 (MPO，PR3) に結合することにより、補体依存性 (C5) に好中球が活性化され、血管内皮細胞に接着した後、活性化好中球由来のMPOや活性酸素、好中球細胞外トラップ (neutrophil extracellular traps：NETs) 等により全身の小血管炎が惹起される⁸⁾。腎糸球体毛細血管は最も血管炎を生じやすく、糸球体基底膜が断裂することにより管外性病変である壊死性半月体形成性糸球体腎炎が形成される。臨床的にはRPGNの経過をとる。

図1 全身性血管炎のChapel Hill分類 (2012) (文献4より一部改変)

(2) 診断・治療

治療が行われないと、腎予後、生命予後は不良であり、早期発見・早期治療が重要である。下記の標準治療のほか、いくつかの新規治療(C5a阻害薬など)が臨床試験の段階にある。

①寛解導入療法

全身型または臓器等の主要臓器障害を呈する場合は、大量の副腎皮質ステロイド(経口、または静注ステロイドパルス療法)に加えて、CYの併用が推奨される。重要臓器病変がない場合は、CYの代わりにメトトレキサート(methotrexate: MTX)またはMMF(保険適用外)を用いてもよい。高齢者等感染のリスクが高い場合や腎限局型ではステロイド単独で治療する場合もある(図2)⁹⁾。重篤な腎障害($\geq \text{Cr } 5.8 \text{ mg/dl}$)を認める場合は血漿交換療法の追加を考慮する。最近、CYの代わりにRTXも用いられる。RTXは抗CD20モノクローナル抗体であり、B細胞を枯渇させることにより効力を発揮する。CYと異なり、腎機能低下時でも用量調節の必要はない。2014年より難治性のMPA、GPAに対して保険適用となり、ステロイドの併用薬としてCYと

ほぼ同等の効果を持つことが確認されている。ただし、これらの免疫抑制療法は感染症や薬剤の副作用等のリスクを伴うため、経験のある専門施設で行うことが望ましい。

②維持治療

寛解維持療法としては、少量ステロイドに免疫抑制薬のAZAを併用する。MTX(保険適用外)が用いられることもある。RTXによって寛解導入に成功した場合は、末梢B細胞数や臨床所見(ANCA値、炎症所見等)を見ながら、約半年毎のRTXの定期投与が行われる。

3) 抗GBM抗体型腎炎

抗GBM病(anti-glomerular basement membrane disease)とは、糸球体基底膜に対する自己抗体によって引き起こされる予後不良の腎・肺病変を指す。Chapel Hill分類では免疫複合型小血管炎に含まれている(図1)。発症率は人口100万人あたり0.5~1.0人/年と比較的稀である。厚生労働省調査研究班のアンケート調査によると、RPGN症例の約6%であった⁹⁾。

*70歳以上では、ステロイドパルス療法を行わないなど、さらにもう1ランク治療を弱めた治療法も考慮される。

*専門施設では、年齢・重症度にこだわらず、十分に注意したうえで治療ランクを上げた治療法も考慮される。

図2 ANCA関連腎炎の治療指針 (RPGN診療ガイドライン2017改訂版より)

(1) 原因・病態と腎病変

抗GBM抗体の対応抗原は、糸球体や肺毛細血管の基底膜に共通して分布するIV型コラーゲン $\alpha 3$ 鎖C末端のNC1ドメインと考えられている⁹⁾。通常、このエピトープはIV型コラーゲン $\alpha 345$ 鎖からなる6量体の内側に存在し、基底膜内に埋没しているが、感染症(インフルエンザ等)、喫煙、有機溶媒等の影響で基底膜が障害されると、これが露出し、自己抗体が産生されると考えられる。産生された抗体が腎糸球体基底膜へ直接結合し、高度の管外性病変が進行する。

抗GBM抗体型糸球体腎炎は、臨床的にはRPGNの経過をとり、組織学的には半月体形成性

壊死性糸球体腎炎、蛍光抗体法で糸球体壁にIgGの線状沈着パターンを示す。

(2) 診断・治療

治療が遅れるとほとんどの症例が急速に透析に至る。病勢を抑えるには、強い抗炎症治療(ステロイドパルス療法)、抗GBM抗体の除去(血漿交換)、及び抗GBM抗体の産生抑制(ステロイド+免疫抑制療法)を可及的速やかに行う必要がある^{5,9)}。抗GBM抗体が陰性となり、臨床的に寛解に至れば維持療法は通常不要であるが、再発例も報告されているため、経過観察は必要である。

4) 紫斑病性腎炎

(IgA血管炎：Henoch-Schönlein紫斑病)

紫斑病性腎炎はIgA血管炎の腎病変であり，血管炎のChapel Hill分類（2012年）では免疫複合体型の小型血管炎に属している（図1）．皮膚，小腸をはじめとする消化管がしばしば侵されるほか，関節炎や腎炎を引き起こす¹⁰⁾．皮膚では真皮の出血を伴う白血球破砕性壊死性小血管炎が見られる．小児（特に男児）に多いが，全年齢層で発症する．

(1) 原因・病態と腎病変

病因は不明であるが，糖鎖不全IgA₁の多量体ないしIgA₁を含む免疫複合体が血管壁や糸球体に沈着し，血管炎，腎炎を生じると考えられる．

腎病変はメサンギウム増殖性糸球体腎炎の組織型が中心である．IgA腎症に類似するが，管内増殖性病変や管外増殖性変化（半月体形成性）がやや強い傾向がある．国際小児腎臓病研究班（International Study of Kidney Disease in Children：ISKDC）分類では，半月体形成の割合によりクラス分類される．

(2) 診断・治療

自然経過で軽快することもあるが，腎炎が進行する場合や全身性血管炎が強い場合は中等症～大量のステロイドを用いる⁵⁾．難治例には免疫抑制薬や免疫複合体除去を目的とした血漿交換が行われることがある．

5) 強皮症腎

強皮症（全身性硬化症，systemic sclerosis：SSc）では経過中約半数で何らかの腎病変を認める^{11,12)}．悪性高血圧を伴う腎クリーゼ（強皮症腎）が代表的であるが，正常血圧性の腎クリーゼも知られている．後者にはANCA関連腎炎，血栓性微小血管症（thrombotic microangiopathy：TMA）が含まれる．その他，合併する膠原病による腎障害，心不全・肺高血圧に伴う腎の虚血性変化等も見られる．

(1) 原因・病態と腎病変

高血圧性腎クリーゼの病態は，血管障害による腎小・細動脈の狭窄とこれによる腎血流量低下，レニン・アンジオテンシン系の著明亢進のため，悪性高血圧，虚血性腎症が進行するという一種の悪循環が原因と考えられる．腎組織所見は悪性腎硬化症に相当し，onion skin病変と呼ばれる腎小動脈（弓状動脈，小葉間動脈など）の内膜肥厚・増殖と血管狭窄，輸入細動脈のフィブリノイド壊死などが見られる．

典型的なケースは，びまん性強皮症の患者にRaynaud症状，皮膚病変が現われて比較的早期に加速型の高血圧と腎機能の急速な悪化（急性腎障害）が出現するという経過をとる．稀に，腎クリーゼ発症時に皮膚病変のほとんど見られない症例（SSc sine scleroderma）もある．高血圧性腎クリーゼの場合，自己抗体のうち抗RNAポリメラーゼIII抗体が発症リスクとなり，逆に，抗セントロメア抗体，抗トポイソメラーゼI抗体（抗Scl-70抗体）陽性はリスク低下と関連すると報告されている．

(2) 診断・治療

高血圧性腎クリーゼでは，尿蛋白はふつう軽度～中等度であり，血尿や腎炎所見は見られないことが多い．血漿レニン活性，アルドステロン濃度は著明に上昇する．TMAを反映し，微小血管性溶血性貧血（破砕赤血球の出現），血小板減少が見られる．

治療としては，早期からACE（angiotensin-converting enzyme）阻害薬を用いて血圧を嚴重にコントロールすることが最も重要である．カプトプリルは半減期が短く，用量の調節が容易であるため，第一選択薬として推奨されている．予防対策としては，ストレス，寒冷刺激，喫煙，脱水の回避等の生活指導を行うと共に，血圧，尿所見・腎機能を定期的にチェックし，早期発見に努める．

一方，MPO-ANCA陽性の正常血圧型腎クリーゼの場合は，ANCA関連血管炎に準じた治療を行う．

6) 関節リウマチに伴う腎障害

関節リウマチ (rheumatoid arthritis : RA) は、慢性に経過する関節の滑膜炎を主病変とする自己免疫性の全身性炎症性疾患である。RA患者の15～50%に何らかの腎障害が現れるとされる。

RA固有の腎障害としては、メサングウム増殖性糸球体腎炎が知られており、メサングウム領域にIgA沈着が見られることが多い。AA型アミロイドーシスは、高活動性、持続性の関節リウマチ患者に見られる。原因は炎症蛋白である血清アミロイドA蛋白 (serum amyloid A : SAA) の腎組織、特に糸球体や細動脈壁への沈着であり、中等度～高度の蛋白尿 (ネフローゼ症候群) や腎不全を来す。稀ではあるが、悪性関節リウマチ (リウマチ様血管炎) による腎障害も知られている。リウマトイド因子は高値のことが多く、しばしば血清補体価の低下を伴う。全身性血管炎の症状が見られ、腎病変は虚血性腎症、半月体形成性糸球体腎炎等である。

臨床的には、薬剤性腎障害の頻度が最も高い。非ステロイド性抗炎症薬 (non-steroidal anti-inflammatory drugs : NSAIDs) により、急性腎障害 (腎血流低下または尿細管障害による)、間質性腎炎、乳頭壊死 (鎮痛剤腎症)、微小変化型ネフローゼ、電解質異常 (高K血症、低Na血症) 等が起り得る。抗リウマチ薬 (disease-modifying antirheumatic drugs : DMARDs) のなかでは、ブシラミン、ペニシラミン、金製剤による膜性腎症が重要である。その他、MTX、タクロリムスによる薬剤性腎障害が合併することがある。

7) Sjögren症候群に伴う腎障害

Sjögren症候群は、唾液腺、涙腺等外分泌腺の慢性炎症と時に臓器障害を来す自己免疫疾患である。若年～中高年の女性に好発する。

(1) 原因・病態と腎病変

腎病変としては、慢性尿細管間質性腎炎によ

る腎機能低下のほか、約25%に尿細管性アシドーシス (多くは1型RTA (renal tubular acidosis), 時に4型, 2型RTA) が知られている。1型尿細管性アシドーシス (1型RTA) は、遠位尿細管の間細胞における尿酸性化能 (H⁺分泌とその維持) が選択的に障害された病態である。原因は不明だが、何らかの自己免疫機序が想定されている。1型RTAでは、アニオンギャップ正常の代謝性アシドーシス、低K血症のほか、尿路結石 (リン酸カルシウム結石)・腎石灰化が見られる¹³⁾。

(2) 診断・治療

尿細管間質性障害の所見として、尿中β2ミクログロブリンやNAG (N-acetylglucosaminidase) の排泄増加が見られる。1型RTAの診断としては、酸血症があっても早朝尿のpHが5.5以上であることが参考になり、確定診断には塩化アンモニウム負荷試験が行われる。近位尿細管障害 (Fanconi症候群) を合併すれば、低リン血症、汎アミノ酸尿、腎性糖尿、2型RTA等を認める。

尿細管間質性腎炎が高度の場合、ステロイドや免疫抑制薬 (アザチオプリン等) を投与することがある。1型RTAを合併した場合は、治療として、アルカリ薬とカリウムを補給する。通常、1日酸産生量に相当する1～2 mEq/kgのクエン酸カリウムが投与される。

8) IgG4関連腎臓病

IgG4関連疾患は、IgG4高値と組織中へのIgG4陽性形質細胞・リンパ球の浸潤を共通所見とする全身性疾患であり、進行すると臓器の腫大、硬化・線維化のため臓器障害を来す。唾液腺・涙腺、リンパ節、脾臓、腎臓、後腹膜 (後腹膜線維症) 等が好発部位である。アレルギーや自己免疫機序が想定されているが、原因は未だ不明である。中高年 (60歳前後) の男性に好発する。

検査所見では血中IgG、IgG4の高値が見られる。IgGはポリクローナルである。その他、高

IgE血症，低補体血症，好酸球増多も多い．SS-A，SS-B抗体等の自己抗体は通常陰性である．

(1) 原因・病態と腎病変

IgG4関連疾患で腎間質，時に腎盂に浸潤・線維化病変を認める場合，これをIgG4関連腎臓病（IgG4-related kidney disease）と呼ぶ¹⁴⁾．腎生検上は，間質に著明な形質細胞及びリンパ球の浸潤を認め，“storiform pattern X（花筈状）”あるいは“bird's eye pattern（鳥の目状）”と呼ばれる間質線維化を呈する．間質浸潤細胞のIgG4/IgG陽性細胞比は40%以上となる．腎被膜を越える病変，病変部と非病変部の境界明瞭所見等が特徴的である．

(2) 診断・治療

通常，尿蛋白，尿潜血は陰性～軽度陽性にとどまり，尿細管マーカーの排泄増加を認める．画像所見では，腎臓のびまん性腫大，限局性の腫瘍，内腔不整を伴わない腎盂壁の肥厚等が挙げられる．腎盂，尿管に病変が及ぶと水腎症を呈する．診断は，IgG4関連腎臓病の診断基準に基づく．必須所見は，血中IgG4高値（135 mg/dl以上）及び腎臓ないし腎臓外臓器の組織所見（IgG4陽性形質細胞浸潤と線維化）である．IgG4関連疾患に膜性腎症を合併することがあり，蛋白尿が多い場合は疑う¹⁵⁾．

自然寛解も報告されているが，無治療の場合には間質性腎炎による腎不全が進行することが多い．進行スピードはさまざまである．初期であればステロイドに対する反応性は良好であるが，治療が遅れると末期腎不全に至ることもある．

9) その他

■抗リン脂質抗体症候群（anti-phospholipid syndrome：APS）では，糸球体毛細血管から細動脈レベルの血栓形成を主体とした腎病変が見られることがある．その他，時にTMAを合併する．

■クリオグロブリン血症は，免疫グロブリンのクローン性により，I型（単クローン性：5～25%），II型（多クローン性IgGと単クローン性

IgM：40～60%），III型（多クローン性IgGと多クローン性IgM：40～50%）に分けられ，II型/III型は混合型と呼ばれる．クリオグロブリン血症により血管炎・血管炎を惹起することがあり，Chapel Hill分類では免疫複合体性小血管炎に含まれる（図1）．腎生検組織像は膜性増殖性糸球体腎炎（membranoproliferative glomerulonephritis：MPGN）が約80%を占める．C型肝炎が原因の40～65%を占めるが，約20%は全身性エリテマトーデス，Sjögren症候群，関節リウマチ等の膠原病である¹⁶⁾．混合性で見られるIgMはリウマトイド因子であり，その力価は治療の指標としても用いられる．血清補体価は多くの例で低値を示す．

2. 背後にある自己免疫・炎症を基盤として生じる腎障害

膠原病・血管炎では，自己免疫異常・血管障害，炎症を背景に共通した腎病変が見られる．これらには，二次性膜性腎症，TMA，続発性アミロイドーシス等が挙げられる（表1）．

二次性膜性腎症は免疫複合体沈着に起因し，SLE（ループス腎炎V型），IgG4関連腎臓病のほか，Sjögren症候群，関節リウマチ，皮膚筋炎，MCTD（mixed connective tissue disease）等でも見られる．TMAには，溶血性尿毒症症候群（hemolytic uremic syndrome：HUS）とADAMTS活性低下による後天性血栓性血小板減少性紫斑病（thrombotic thrombocytopenic purpura：TTP）の2つがある．前者はSLE，APS，強皮症，関節リウマチ等で，後者はSLEで見られる¹⁷⁾．TTPはADAMTS13に対する阻害性自己抗体が原因である．そのほか，関節リウマチ，自己炎症症候群（地中海熱）等の持続性する炎症性疾患では，続発性アミロイドーシスを生じることがある．

3. 薬剤性腎障害

膠原病，血管炎には，NSAIDs，DMARDs，カルシニューリン阻害薬等さまざまな治療薬が用いられる．また，経過中に感染症を合併し，抗菌薬を用いることも多い．治療中の患者に腎障害や電解質異常が見られた場合は，薬剤性腎障害の可能性も考慮し，鑑別する必要がある．表4に各種薬剤によって生じる腎障害所見をまとめた．

4. 感染症に伴う腎障害

膠原病，血管炎の治療中，さまざまな感染症が合併し，腎盂腎炎，敗血症に伴う腎障害（急性腎障害，DIC（disseminated intravascular coagulation）による腎障害など）が見られる．また，免疫抑制に伴ってさまざまな感染症に伴う腎炎（糸球体腎炎，間質性腎炎）を生じることがある．これらには，ブドウ球菌その他による感染性糸球体腎炎⁴⁾，サイトメガロウイルス，BKウイルスその他による間質性腎炎，腎炎等が含まれる．原病による腎炎が感染によって増悪することもあるため，経過中感染に伴って腎炎が増悪した場合には，これらを慎重に鑑別する必要がある．

表4 膠原病・血管炎の治療薬による薬剤性腎障害

1. 非ステロイド消炎鎮痛薬（NSAIDs）：
腎血流低下による急性腎障害，急性尿細管壊死，急性・慢性間質性腎炎，微小変化型ネフローゼ症候群，高カリウム血症，低ナトリウム血症
2. 抗リウマチ薬
・サラゾスルファピリジン：急性間質性腎炎
・ブシラミン，D-ペニシラミン，金製剤：膜性腎症
3. カルシニューリン阻害薬：
腎血流低下による急性腎障害，溶血性尿毒症症候群，慢性間質性腎炎，高カリウム血症
4. 抗菌薬
・セフェム系・ペニシリン系抗菌薬等：
急性間質性腎炎，尿細管障害
・ST合剤：
高カリウム血症

5. 膠原病関連腎障害後にみられる慢性腎臓病（CKD）

膠原病，血管炎に伴うさまざまな腎障害の治療後に腎機能障害が残存することもある．これらの慢性腎臓病（CKD）に対しては，原病による治療と共に，一般的なCKDの保存療法を行うことを忘れてはならない．すなわち，CKDの重症度分類を行い，ステージに応じた腎保護療法（降圧療法，レニン・アンジオテンシン阻害薬の投与，食塩・たんぱく質摂取の適切な制限等）と心血管系疾患の予防策を並行して行っていくことが重要である¹⁸⁾．

著者のCOI（conflicts of interest）開示：本論文発表内容に関連して特に申告なし

文献

- 1) Petri M, et al : Derivation and validation of the systemic lupus international collaborating clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 64 : 2677–2686, 2012.
- 2) Weening JJ, et al : The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revisited. *J Am Soc Nephrol* 15 : 241–250, 2004.
- 3) Wilhelmus S, et al : The revisited classification of GN in SLE at 10 years : Time to re-evaluate histopathologic lesions. *J Am Soc Nephrol* 26 : 2938–2946, 2015.
- 4) KDIGO clinical practice guideline for glomerulonephritis. *Kidney Int (Suppl 2)*, 221–232, 240–242, 218–220, 200–208, 2012.
- 5) Liu Z, et al : Multitarget therapy for induction treatment of lupus nephritis : a randomized trial. *Ann Intern Med* 162 : 18–26, 2015.
- 6) Jennette JC, et al : 2012 revised international Chapel Hill consensus conference nomenclature of vasculitides. *Arthritis Rheum* 65 : 1–11, 2013.
- 7) 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等政策研究事業 難治性血管炎に関する調査研究班, 他編 : ANCA関連血管炎診療ガイドライン2017, 診断と治療社, 2017.
- 8) Jennette JC, Nachman PH : ANCA Glomerulonephritis and Vasculitis. *Clin J Am Soc Nephrol* 12 : 2017. doi : <https://doi.org/10.2215/CJN.02500317>
- 9) 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等政策研究事業 (難治性疾患政策研究事業) 難治性腎疾患に関する調査研究班編 : エビデンスに基づく急速進行性腎炎症候群 (RPGN) 診療ガイドライン2017, 東京医学社, 東京, 2017, 25.
- 10) Ozen S, et al : EULAR/PRINTO/PRES criteria for Henoch-Schönlein purpura, childhood polyarteritis nodosa, childhood Wegener granulomatosis and childhood Takayasu arteritis : Ankara 2008. Part II : Final classification criteria. *Ann Rheum Dis* 69 : 798–806, 2010.
- 11) Denton CP, et al : Renal complications and scleroderma renal crisis. *Rheumatology* 48 : iii32–35, 2009.
- 12) 要 伸也, 有村義宏 : 強皮症腎クリアーズ, 腎疾患・透析最新の治療 2011–2013, 2011, 196–199.
- 13) 要 伸也 : 全身疾患と腎障害 : Sjogren症候群, 内科学. 矢崎義雄編. 第11版. 朝倉書店, 2017, 1442.
- 14) 日本腎臓学会IgG4関連腎臓病ワーキンググループ : IgG4関連腎臓病診療指針. *日腎会誌* 53 : 1062–1073, 2011.
- 15) Alexander MP, et al : Membranous glomerulonephritis is a manifestation of IgG4-related disease. *Kidney Int* 83 : 455–462, 2013.
- 16) Motyckova G, Murali M : Laboratory testing for cryoglobulins. *Am J Hematol* 86 : 500–502, 2011.
- 17) Fujimura Y, Matsumoto M : Registry of 919 patients with thrombotic microangiopathies across Japan : database of Nara Medical University during 1998–2008. *Inter Med* 49 : 7–15, 2010.
- 18) 日本腎臓学会編 : CKD診療ガイド2012. 東京医学社, 東京, 2012.