膜性腎炎発症 2 年後に
慢性関節リウマチを合併した 1 例

慶応義塾大学医学部内科 小林広幸◇ 滝田 節 鈴木洋通 猿田享男

慶応義塾大学医学部病理 緒方謙太郎 坂口 弘

概要 膜性腎炎発症 2 年後に慢性関節リウマチを併発した 1 例を報告する。症例は 50 才、女性。1985 年 2 月、腎生検で膜性腎炎 (Stage II) と診断。1987 年 1 月、6 週間以上持続する近位指骨間関節の対称性腫脹・リウマトイド因子陽性より慢性関節リウマチと診断。同時期の腎生検では膜性腎炎は stage III で、メサングウム領域にも沈着物があり腎病変と慢性関節リウマチとの関連が示唆された。二次性膜性腎炎をきたす薬物の使用歴・感染・悪性腫瘍はなく病理組織上アミロイド沈着・血管炎もない。抗核抗体と抗 DNA 抗体陰性・高補体価より SLE の合併はない。膜性腎炎が先行した慢性関節リウマチは稀有で、両疾患の病因を考える上で示唆に富む症例と思われる。

〔日内会誌 77:1011~1016, 1988〕

緒 言

成人における膜性腎炎は半数以上が特発性であるが、他は全身性疾患に伴った二次性のものである¹⁾。慢性関節リウマチ (以下 RA) でも、金製剤²⁾ や d-penicillamine 使用例³⁾ に膜性腎炎が併発することが知られている。一方、Samuels らは⁴⁾⁵⁾、金療法や d-penicillamine による治療歴なしに膜性腎炎をきたした RA の症例を報告し、金療法は RA そのものによって起こった膜性腎炎を進行させるだけではないかと推定した。

われわれは、膜性腎炎と診断されてより 2 年後に RA を合併した特異な経過を呈する 1 症例を経験した。本症例は、Samuels の仮説を支持するのみならず、病的に著しい heterogeneity を有すると考えられている膜性腎炎と RA との関連を論ずる上で示唆に富む症例と思われるので報告する。

症 例

患者： 50 才、女性。

主訴： 関節痛 (両側の手関節および近位指骨間関節—以下 PIP 関節—)

家族歴： 父： 脳腫瘍にて死亡。母： 肝硬変、糖尿病、肺結核。兄： 肺結核。

既往歴： 3 才、ジフテリア。15 才、虫垂切除術。48 才、肺結核の疑いにて isoniazid・rifampicin の予防投与 (prednisolone—以下 PSL—使用時に Ga シンチ上、肺野にびまん性の集積像が認められたため、昭和 60 年 4 月から 9 カ月間内服)。49 才、胃炎 (PSL 使用時)。

現病歴： 昭和 54 年頃より下腿浮腫が時々出現するも放置していた。昭和 59 年 9 月、年 1 回の健康診断で初めて蛋白尿を指摘された。以後、近医における月 1 回の検査でも蛋白尿が持続していた。昭和 60 年 1 月初めより下腿浮腫が増悪し、尿量減少・全身倦怠感が出現したため、同月 12 日に当院を受診した。随意尿にて 3 + の尿蛋白が認められ、2 月 1 日から 5 月 16 日まで当院に 1 回目の入院となった。2 月 16 日に腎生検が施行された。光顕では、12 個の糸球体が観察され、明らかな異常は認められなかった。蛍光抗体法では、IgG・fibrinogen が係蹄壁に沿ってびまん性粗大顆粒状

〔昭和 62 年 8 月 10 日受稿〕

Membranous glomerulonephritis preceding the onset of rheumatoid arthritis by two years: A case report
Hiroyuki KOBAYASHI, Takashi TAKITA, Hiromichi SUZUKI, Takao SARUTA, Kentaro OGATA* and Hiroshi SAKAGUCHI*, The Department of Internal Medicine and *The Department of Pathology, Keio University School of Medicine, Tokyo

図1. 第1回目腎生検組織電顕像(×5000, 昭和60年2月). 上皮細胞の足突起の消失, 微絨毛形成, 糸球体基底膜に沿った上皮下への高電子密度の沈着物が認められる.

に沈着していた。電顕では、上皮細胞の足突起の消失・微絨毛形成に加えて、高電子密度の沈着物が糸球体基底膜に沿って上皮下に認められた(図1)。以上より膜性腎炎(stage II⁶⁾)と診断された。PSL 40mg/日を1カ月間投与されるも尿蛋白は持続し(4~9g/日)、無効であったため漸減・中止された。退院後、外来で、furosemide 80mgが投与されていたが、尿蛋白・浮腫・全身倦怠感が増悪したため、9月2日から11月30日まで当院に2回目の入院となった。PSLが60mg/日より投与され、尿蛋白減少(10→4g/日)・血清蛋白値の改善(4.2→5.4g/dl)がみられ、20mg/日まで漸減され退院となった。入院中、リウマトイド因子陰性・抗核抗体判定保留であった。昭和61年2月、夜間に息苦しさを自覚することがあったが、スパイログラム・肺拡散能に異常は認められなかった。5月下旬より肘・手・足の関節痛が出現し、また、

気管支炎が長引くようになった。6月より手足が朝こわばるようになった。9月18日にPSLが中止されたが、この頃より特に誘因なく、喘鳴発作(数時間持続)が時々出現するようになった。12月18日、リウマトイド因子強陽性であったが、手関節X線写真に異常はなかった。両側のPIP関節の自発痛、圧痛、腫脹が増悪し6週間以上続くため、昭和62年1月19日に当院に3回目の入院となった。なお、経過中に皮疹、レイノー現象は認められていない。1日尿蛋白は、昭和61年7月6.7g, 8月7.5g, 9月9.8gと漸増している。

入院時身体所見：身長152.5cm, 体重59kg, 体温36℃, 脈拍70/分整, 血圧134/70mmHg, 貧血, 黄染, 皮疹なし, 舌・咽頭異常なし, 表在リンパ節腫脹なし, 心音純, 心雑音なし, 両側上肺野および肺底部で吸気終末から呼気にかけて笛声音が聴取される。腹部平坦軟, 腫瘍, 圧痛, 抵抗なし。

表 1-a. 主要検査所見

ESR	36 mm/h	Cl	106 mEq/l
Urinalysis		Ca	8.9 mg/dl
Protein(3+)	2.8 g/d	IP	5.3 mg/dl
Sediments		LDH	229 IU/l
RBC	3-5 /HPF	GOT	10 IU/l
WBC	3-5 /HPF	GPT	9 IU/l
Hyaline cast(+)		ALP	149 IU/l
Fat droplet(+)		γ -GTP	12 IU/l
Fat cell(+)		Choline est	3640 IU/l
Stool exam.		Amylase	185 IU/l
Occult blood(-)		CPK	39 IU/l
Peripheral blood		Aldolase	3 IU/l
RBC	$518 \times 10^4 / \mu\text{l}$	FBS	100 mg/dl
Hgb	14.4 g/dl	Fe	114 $\mu\text{g}/\text{dl}$
Hct	44.1 %	TIBC	435 $\mu\text{g}/\text{dl}$
Ret	12 %	Ferritin	10 ng/ml
WBC	9100 / μl	IgG	718 mg/dl
seg.	50 %	IgA	241 mg/dl
lymph.	37 %	IgM	99 mg/dl
mono.	6 %	IgE	64 IU/ml
eosino.	7 %	IgE RAST	(-)
Plt	$35 \times 10^4 / \mu\text{l}$	C ₃	101 mg/dl
Coagulation study		C ₄	42 mg/dl
Bleeding time	2 min	α_1 microglob	45.4 mg/l
APTT	21.9 sec	β_2 microglob	1.62 mg/l
PT	9.1 sec	CEA	2.9 ng/ml
Fibrinogen	589 mg/dl	α FP	7 ng/ml
FDP	59 ng/ml	Serological exam.	
Blood chemistry		CRP	0.26 mg/dl
T.Protein	5.7 g/dl	RA test	(2+)
Alb	53.6 %	RAHA	1:80
α_1 -glob	4.9 %	LE-test	(-)
α_2 -glob	20.3 %	LE-cell	(-)
β -glob	13.9 %	ANA	(-)
γ -glob	7.3 %	NAPA	(-)
T.Chol	189 mg/dl	ENA-antibody	(-)
T.Bil	0.2 mg/dl	DNA-antibody	(-)
BUN	24 mg/dl	RNP-antibody	(-)
Creatinine	0.6 mg/dl	Sm-antibody	(-)
Uric acid	5.3 mg/dl	Immune complex	(-)
Na	141 mEq/l	Cryoglobulin	(-)
K	4.5 mEq/l		

肝脾腫なし。下腿浮腫軽度。両側のPIP関節に腫脹が認められ、両側の肘、手、PIP、足、MCP関節に圧痛および運動痛が認められる。手指硬化なし。神経学的異常所見なし。

主要検査成績(表 1-a, b): 血沈は36mmと中等度亢進し、検尿では1日2.8gの尿蛋白と沈渣にて硝子円柱・脂肪球が認められた。末梢血で640/ μl の好酸球増加が認められたが、血清IgEは正常

表 1-b. 主要検査所見

HBsAg(-), HBsAb(-); STS(-), TPHA(-)
Thyroid function: Free-T ₃ 4.3pg/ml, Free-T ₄ 0.9ng/dl, TSH 0.3 $\mu\text{U}/\text{ml}$
TSH receptor antibody; 15%, TGHA 1: <10 ³ , MSHA 1: <10 ²
HLA:
A11, A26; Bw56, Bw62; Cw1, Cw3; DR2, DRw12, DRw52; DQw1, DQw3
Renal function: Ccr 93ml/min
Selectivity index of proteinuria: C1gG/Ctransferrin 0.07
ECG: non-specific ST-T change
Chest X-P: no abnormal shadow
Hand, elbow, knee and foot X-P: almost normal
Gallium scan: no abnormal accumulation
Arterial blood gas: Pao ₂ 80 tor
Paco ₂ 34 tor
pH 7.5
HCO ₃ ⁻ 26 mEq/l
Spirogram: normal
DLco: 27.2ml/min $\cdot$ tor

範囲であった。フィブリノゲンの増加・アルブミンの減少・ α_2 グロブリンの増加・IgGの減少が認められた。腎機能は2年前と変化なく正常であった。免疫学的検査ではリウマトイド因子が強陽性であった。LE細胞・抗核抗体・抗DNA抗体・免疫複合体は検出されず、補体はC3が101mg/dlと軽度高値であった。理学所見にて滑膜炎を有すると思われた関節のX線写真では、異常は認められなかった。以上より臨床症状もふくめて、1958年のARAの診断基準⁷⁾11項目中6項目を満足するdefinite RAと診断し、RAの初期と判断した(stage I, class I)。

胸部X線写真、Gaシンチ、肺拡散能を含めた肺機能検査では、異常が認められなかった。

入院後経過: 1日尿蛋白2~4g・血清アルブミン2.5~3g/dlと安定しており、軽度の下腿浮腫は安静のみで消失した。2月3日に腎生検(針生検)を施行した。光顕では、糸球体は5個観察され、それらすべてに糸球壁のびまん性肥厚がみられ、末梢メサンギウム領域にメサンギウム細胞の増殖は認められなかった(図2)。鍍銀染色では、上皮側に向うspike様小突起の形成が観察された。細小動脈、尿細管、集合管および間質に異常はな

かった。蛍光抗体法では、IgG・IgM・fibrinogenが係蹄壁に沿ってびまん性微細顆粒状に沈着して

図2. 第2回目腎生検組織光顕像(PAM染色, $\times 400$, 昭和62年2月). 係蹄壁のびまん性肥厚が認められる。

いるのが認められた。電顕では、上皮細胞足突起の消失と微絨毛形成に加え、高電子密度および“wash out”され電子密度の低下した沈着物が、糸球体基底膜上皮下・基底膜内およびメサンギウム領域の一部に認められた(図3)。以上より膜性腎炎(stage III)と診断された。なお、光顕・電顕でアミロイド物質は認められなかった。

腎炎に対して、 γ -globulin製剤が5g点滴静注・5日間投与されたが、尿蛋白の量に変化は認められなかった。

関節痛に対して、sulindac・piroxicamが投与されたが無効で、diclofenac sodium 75mg/日の投与にて疼痛は軽減した。

喘鳴発作は、入院後も時々みられ、Neophyllinは無効であったが、数時間で自然に消失するため、特別な治療は施行されなかった。

図3. 第2回目腎生検組織電顕像($\times 5000$, 昭和62年2月). 上皮細胞足突起の消失と微絨毛形成に加え、高電子密度および“wash out”された沈着物が基底膜上皮下, 基底膜内およびメサンギウム領域の一部に認められる。

考 案

本症例は、腎生検にて膜性腎炎と診断されてより 2 年後に RA を合併した 1 例である。初回入院時の腎生検では、電顕像および蛍光抗体法で初めて膜性腎炎 (stage II) の診断がなされたが、2 年後には、光顕像でも糸球体係蹄壁のびまん性肥厚が認められ、電顕像と併せて stage III と考えられた。腎の組織像は 2 年間でこのように推移し、この間に、definite RA を併発した。

一般に、RA の経過中、金製剤²⁾や d-penicillamine 使用例³⁾に膜性腎炎が発症してくることが報告されている^{8)~10)}。本症例では膜性腎炎が先行しており、二次性膜性腎炎をきたす薬物の使用歴・感染・悪性腫瘍はなく、病理組織上アミロイドの沈着・間質の変化・血管炎の所見も認められない。Samuels ら⁴⁾⁵⁾によれば、RA に起こる膜性腎炎は、金製剤や d-penicillamine を用いた例のみならず、用いない例にも認められる。RA に起こる膜性腎炎も原発性膜性腎炎と光顕では殆ど差異がないが、二次性膜性腎炎ではしばしば、電顕上メサンギウム領域にも多少の沈着物がみられることがある¹¹⁾。本症例でも 2 回目の生検時にメサンギウムに沈着物が認められており、臨床経過ならびに病理学的所見は腎病変が RA に関連したものであることを示唆している。また、Klouda¹²⁾らは特発性膜性腎炎は HLA-DRw3 と強い相関があると報告しているが、本例では認められなかった。このことから特発性膜性腎炎の単なる合併ではなく他の病態と関連したものと考えたい。

全身性エリテマトーデス (以下 SLE) では、膜性腎炎が他の SLE の症状に先行することが知られている¹³⁾。本症例は、抗核抗体陰性・高補体価・抗 DNA 抗体陰性より現時点では SLE の合併は否定的である。一方、膜性腎炎が一部分症として先行した RA の報告例は、著者らの検索しえた範囲では見当たらない。

本症例では第 1 回腎生検後より PSL 使用時に rifampicin (以下 RFP) が 9 カ月間使用されている。その後の再投与はなされていない。RFP 単独または PSL 併用時に急性間質性腎炎が引き起こ

されることがあると報告されているが¹⁴⁾、本例では 2 回目の生検時に間質の変化は明らかでなかった。2 回目の生検時に末梢血好酸球増加がみられているが、既に RFP 中止後 1 年が経過しており RFP との関連は考えにくく、その後正常化している。RFP 投与中には末梢血好酸球増加・尿中好酸球増加・血清 IgE 上昇等の RFP の副作用と考えられる所見は認められていない。以上より、本症例では RFP が既に存在した腎病変に対して増悪因子として働いた可能性は少ないと考えられる。

Solling¹⁵⁾や木曾ら¹⁶⁾の報告によれば膜性腎炎の血中 immune complex (以下 IC) は少数例のみ検出される。近年、特発性膜性腎炎の発症機序として、糸球体上皮細胞または基底膜上皮側に存在する内因性抗原に対して抗体が結合する in situ IC 形成が考えられている¹⁷⁾。一方、RA は血管外免疫複合体病ともみなされ、IC は病因として重要である。IC の検出法は多数あり、本症例では、Raji 細胞を用いた方法で血中 IC の検索が行なわれたが、検出されなかった。今後、このような症例では各種方法による血中 IC の検索やモノクローナル抗体などによる局所の immune deposit の詳細な免疫学的検討が必要と思われる。また、RA での IC の構成抗原としては IgG または IgG 抗体と結合した IC が代表的である。IC にその構成抗原を過剰に添加すると抗原と抗体の解離が引き起こされ、複合体は溶解する。この原理に基づき、各種腎病変における IC の構成抗原として IgG が、その対応抗体として IgG リウマトイド因子が立証された症例に対して、IgG 大量投与が試みられている¹⁸⁾。本症例では γ -globulin 製剤の投与は無効であり、腎病変の成立機序を考える上で興味深いものがある。

RA の症例に認められる膜性腎炎が RA と共通の免疫異常で生じた糸球体傷害か、もしくは RA・特発性膜性腎炎ともに発症頻度の少なくない慢性疾患であるので、両疾患が単に合併したものか、この課題は現在に至るまでいくたびか議論されてきた。Samuels ら⁴⁾⁵⁾は、膜性腎炎における classic RA の頻度が偶然の合併にしては高すぎることか

らも、RAそのものが病因として膜性腎炎に関連すると推定している。膜性腎炎が先行し金製剤やd-penicillamineを使用していない本症例は、Samuelsらの仮説を支持するのみならず、RA自身と膜性腎炎の病因を考える上に興味深い1例と思われる。

文 献

- 1) Arnaout A, et al: Membranous glomerulonephritis. Brenner BM, Stein JH ed, Nephrotic Syndrome, Churchill Livingstone, New York, 1982, p199.
- 2) Tornroth T, et al: Gold nephropathy; prototype of membranous glomerulonephritis. *Amer J Pathol* 75: 573, 1974.
- 3) Crawhall JC, et al: Proteinuria in d-penicillamine treated rheumatoid arthritis. *J Rheumatol Suppl* 7, 161, 1981.
- 4) Samuels B, et al: Membranous nephropathy in patients with rheumatoid arthritis: Relationship to gold therapy. *Medicine* 57: 319, 1977.
- 5) Hokanen E, et al: Membranous glomerulonephritis in rheumatoid arthritis not related to gold or D-penicillamine therapy: A report of four cases and review of the literature. *Clin Nephrology* 27: 87, 1987.
- 6) Churg J, Sobin LH: Renal disease. Classification and atlas of glomerular disease. Igaku-shoin, Tokyo, 1982, p54.
- 7) Ropes MW, et al: 1958 revision of diagnostic criteria for rheumatoid arthritis. *Bull Rheum Dis* 9: 175, 1958.
- 8) Arthur HC: Rheumatoid Arthritis and Acute Rheumatic Fever. Shaul MG ed, Textbook of Nephrology, Williams & Wilkins, London, 1983, p6. 96.
- 9) Salomon MI, et al: The kidney in rheumatoid arthritis: A study based on renal biopsies. *Nephron* 12: 297, 1974.
- 10) Brun C, et al: Renal biopsy in rheumatoid arthritis. *Nephron* 2: 65, 1965.
- 11) 和田十次: 自己免疫疾患における糸球体変化. *日本臨床* 42: 1418, 1984.
- 12) Klouda PT, et al: Strong association between idiopathic membranous nephropathy and HLA-DRw3. *Lancet* 2: 770, 1979.
- 13) Adu D, et al: Late onset systemic lupus erythematosus and lupus-like disease in patients with apparent idiopathic glomerulonephritis. *Q J I Med* 52: 471, 1983.
- 14) Cotran RS, et al: Tubulointerstitial diseases. Brenner BM, et al, ed, The Kidney, WB Saunders, Philadelphia, 1986, p1148.
- 15) Solling J, Olsen S: Circulating immune complexes in glomerulonephritis. *Clin Nephrol* 16: 63, 1981.
- 16) 木會典一: ネフローゼ症候群, 膠原病における血中immune complexの測定意義. *日腎誌* 25: 1175, 1983.
- 17) Oite T, et al: Quantitative studies of in situ immune complex glomerulonephritis in the rat induced by planted, cationized antigen. *J Exp Med* 155: 460, 1982.
- 18) Sugisaki T, et al: Immune complexes in renal allograft with de novo membranous nephropathy. *Transplant* 34: 90, 1982.