

## 半月体形成をともなう膜性腎症を 合併した慢性関節リウマチの1例

済生会吹田病院内科

川野 貴弘, 神元 章雄, 吉村 克敏, 山中 富美男

奈良県立医科大学第1内科学教室

土肥 和紘, 椎木 英夫, 金内 雅夫, 石川 兵衛

### A CASE OF MEMBRANOUS NEPHROPATHY WITH CRESCENTS IN RHEUMATOID ARTHRITIS

TAKAHIRO KAWANO, AKIO KAMIMOTO,  
KATSUTOSHI YOSHIMURA and FUMIO YAMANAKA

*Department of Internal Medicine, Saiseikai Suita Hospital*

KAZUHIRO DOHI, HIDEO SHIIKI,  
MASAO KANAUCHI and HYOE ISHIKAWA

*The First Department of Internal Medicine, Nara Medical University*

Received May 14, 1990

*Summary* : A case of membranous nephropathy with crescents in rheumatoid arthritis is reported. This patient was a 59-year-old male with longstanding rheumatoid arthritis. He developed renal dysfunction, proteinuria and hematuria. Neither gold nor pencillamine was given. Real biopsy revealed membranous nephropathy with various stages of crescents. This case showed improvement in renal function with predonisolone treatment. Although the actual mechanism remains unclear, it seems likely that a mechanism similar to rheumatoid vasculitis or necrotizing glomerulonephritis may superimpose on pre-existing membranous nephropathy.

#### Index Terms

crescentic glomerulonephritis, membranous nephropathy, rheumatoid arthritis, rheumatoid vasculitis

#### はじめに

慢性関節リウマチ(RA)においてはRA自体による糸球体病変の出現が稀とされており、現在までには少数例の膜性腎症(MN)、メサンギウム増殖性糸球体腎炎、巣状糸球体硬化症、IgA腎症や壊死性糸球体腎炎などが報告されているにすぎない<sup>1)~10)</sup>。一方、RAには二次性アミロイドーシスや治療薬物による続発性腎障害の発生頻度が高いことは周知の事実であり<sup>11)~14)</sup>、とくに薬物につい

ては金製剤やペニンラミン製剤による続発性MNが知られている<sup>12),13)</sup>。

今回著者らは、発症後7年になるが、金およびペニンラミン製剤治療の既往のないRA患者で、蛋白尿、血尿および急速な腎機能低下を呈し、しかも半月体形成をともなったMNの1例を経験した。現在までに半月体形成をともなうMNを合併したRA例の報告はきわめて少なく、しかもそれらは全例が続発性とされている<sup>10),15)</sup>。半月体形成をともなうMNのRA症例は、著者らの検

索し得た範囲では見当たらず、きわめて興味深い症例と思われるので報告する。

## 症 例

患者：59歳，男性。

主訴：蛋白尿，血尿。

家族歴：特記事項なし。

既往歴：特記事項なし。

現病歴：昭和56年頃から朝のこわばり，右膝の関節痛・腫脹が出現して徐々に増悪したため，昭和61年12月に当院整形外科を受診した。RAと診断され，以後はピロキシカム20mg/日の投与を受けていた。昭和63年2月頃から右膝関節痛の増強と両手指関節痛が出現し，5月頃からは全身倦怠感も加わってきた。7月に蛋白尿，血尿および血清クレアチニン値の上昇を指摘され，8月8日に当科に入院した。なお経過中に浮腫は認められていない。

入院時現症：身長162cm，体重56kg，体温37.3℃。血圧180/98mmHg。脈拍72/分，整。眼瞼結膜に貧血を認める。心音は純で，心雑音を聴取しない。肺野にラ音を聴取しない。腹部は平坦・軟で，肝・脾・腎を触知しない。下腿に浮腫を認めない。両手指の近位指節関節および中手指節関節と右膝関節に腫脹を認める。膝蓋腱反射およびアキレス腱反射は正常。知覚異常はない。皮膚梗塞・潰瘍，皮下結節・出血・紫斑は認められない。

入院時検査成績：尿蛋白量は1日1.8gであり，沈渣に多数の赤血球が認められた。末梢血検査では正球性正色素性貧血と白血球増多が認められた。赤沈は，1時間値が150mmであり，促進していた。生化学検査では血中尿素窒素，血清クレアチニン値および血清尿酸値が上昇していた。血清学的検査では抗DNA抗体・LE細胞・HBs抗原・HBs抗体・血清梅毒反応はいずれも陰性であった。CRP，RAHAおよび抗核抗体は上昇あるいは陽性であった。血清補体価は，C3が49mg/dl，C4が25mg/dl，CH50が20U/mlであり，低下していた。腎機能は，クレアチンクリアランス41ml/分，PSP(15分値)7%，Fishberg濃縮試験415mOsm/kg・H<sub>2</sub>Oであり，中等度の低下を示した(Table 1)。

胸部X線像：両側下肺野に軽度の間質性変化が認められた。

手のX線像：両側の関節部に骨萎縮，骨びらんおよび骨破壊が認められており，本例の骨病変はRAのstage IIIに相当した(Fig. 1)。

腎生検所見：光顕所見では，得られた16個の糸球体のうち3個がすでに硝子化しており，残る13個の糸球体は

メサンギウム増生を示さなかったが，7個の糸球体に半月体形成が認められた。そのうち3個が線維細胞性であり，2個が線維性であり，2個が細胞性であった。係蹄壁は軽度のびまん性肥厚を示し，間質には単核球を主体とする広範な細胞浸潤と線維化に加えて尿細管萎縮も認められた。血管炎の像はなかった(Fig. 2・3)。

蛍光抗体法(IF)所見ではIgGが主として糸球体係蹄壁に沿って顆粒状に沈着しており，一部ではメサンギウム域にも認められた(Fig. 4)。IgM，Clq，C3も，ごく軽度

Table 1. Laboratory data on admission

Urinalysis			
protein	1.8 g/day	Cl	108 mEq/ℓ
occult blood	(3+)	FPG	92 mg/dℓ
RBC	many/hpf	Serology	
WBC	1~2/hpf	CRP	(6+)
cast	(-)	RA	(-)
urine β2MG	10 μg/ℓ	RAHA	80×
urine NAG	14U/ℓ	ANF	40×
Hematology			
RBC	265×10 <sup>4</sup> /mm <sup>3</sup>	DNA	(-)
Ht	23%	LEtest	(-)
Hb	7.4 g/dℓ	IgG	2195mg/dℓ
WBC	12000/mm <sup>3</sup>	IgA	350mg/dℓ
Plt	37×10 <sup>4</sup> /mm <sup>3</sup>	IgM	300mg/dℓ
ESR	150mm/h	C3	49mg/dℓ
Biochemistry			
TP	6.4 g/dℓ	C4	25mg/dℓ
Alb	3.2 g/dℓ	CH50	20U/ml
BUN	41mg/dℓ	HBsAg	(-)
Scr	1.9mg/dℓ	Wa-R	(-)
UA	7.1mg/dℓ	Renal function	
Na	139 mEq/ℓ	Ccr	41ml/min
K	4.7 mEq/ℓ	PSP (15')	7%
		Fishberg'test	
			415 mOsm/kg・H <sub>2</sub> O

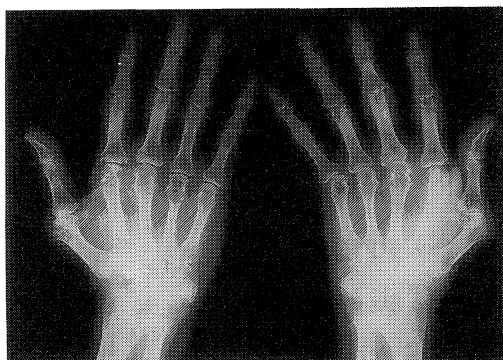


Fig. 1. Hand roentgenogram reveals symmetric joint space narrowing, erosive changes in the proximal interphalangeal, metacarpophalangeal and phalangeal joints, carpal bone erosion and severe bone demineralization.

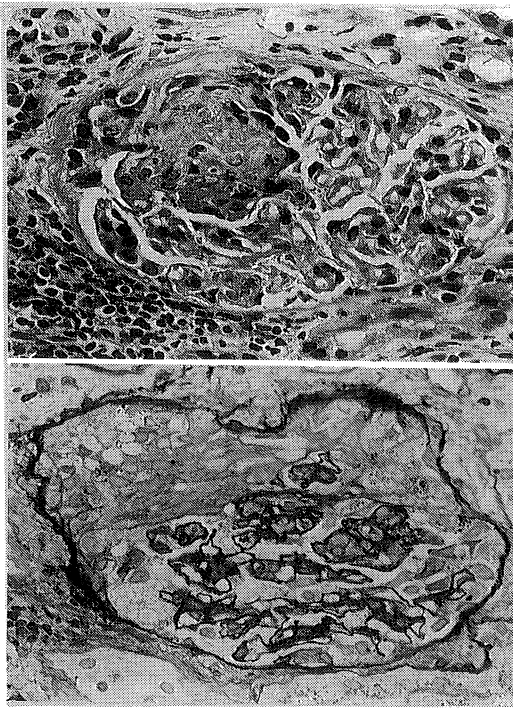


Fig. 2. Light microscopy shows glomeruli with crescents.  
Top : small fibrous crescent.  
(H. E. staining,  $\times 330$ )  
Bottom : cellular crescent and mild thickening of the capillary wall.  
(PAS staining,  $\times 330$ )

の顆粒状沈着を示したが、IgA とフィブリノーゲンの沈着は認められなかった。

電顕(EM)所見では、高電子密度沈着物(electron dense deposits, EDD)が糸球体基底膜(GBM)の上皮下、基底膜内および内皮下に認められ、さらにはメサンギウム域にも散見された(Fig. 5・6)。IF および EM で観察した糸球体は半月体形成のみられないものであった。

臨床経過：以上の腎生検所見より、本例の腎病変は半月体形成を伴う MN と診断された。昭和 63 年 9 月 4 日からプレドニゾン 20 mg と塩酸ジラゼブ 300 mg の投与を開始したところ、平成元年 1 月中旬には尿蛋白量が 1 日 0.2 g、尿潜血が(±)、血清クレアチニン値が 1.2 mg/dl に改善された。しかし 3 月初旬から関節痛の増強と炎症反応の上昇が認められたため、3 月 13 日からスリダグ 300 mg、さらに 3 月 27 日からはアザチオプリン 100 mg を追加して経過を観察している(Fig. 7)。

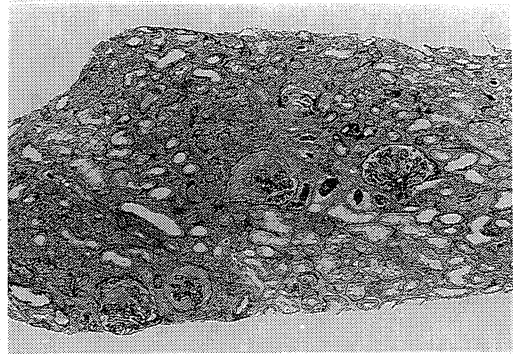


Fig. 3. Light microscopy shows glomeruli with crescents and infiltration of mononuclear cells densely.  
(PAS staining,  $\times 330$ )

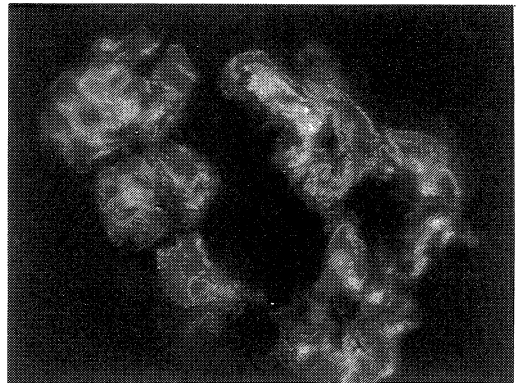


Fig. 4. Granular immunofluorescence in the capillary loops and the mesangium for IgG. ( $\times 330$ )

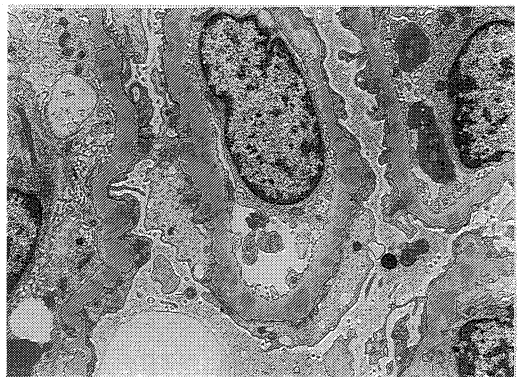


Fig. 5. Electron microscopy shows subepithelial and intramembranous electron dense deposits.  
(Uranyl acetate and lead citrate stains,  $\times 6200$ )

### 考 察

#### 1. RA に合併する腎病変

RA に続発する腎障害としては、二次性アミロイドーシスの合併、全身性エリテマトーデス(SLE)などの膠原病の重複、非ステロイド性消炎鎮痛薬による間質性腎炎<sup>14)</sup>、さらには金製剤やペニシラミン製剤による二次性MN<sup>2),12),13)</sup>などが報告されている。一方、RA 自体による糸球体病変の出現は比較的稀とされている。

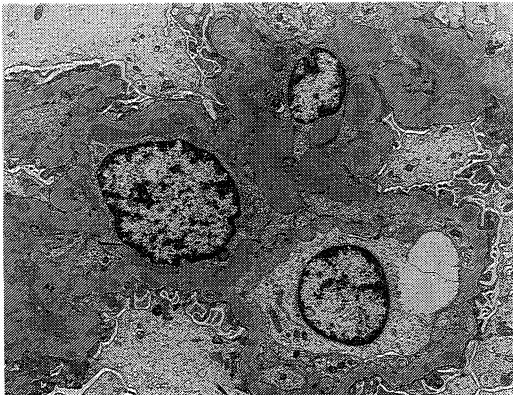


Fig. 6. Electron microscopy shows mesangial electron dense deposits. (Uranyl acetate and lead citrate stains. × 6200)

今回著者らが経験した症例は、1987年改訂のRA分類基準の7項目中5項目(朝のこわばり、3関節以上の関節炎、手関節の関節炎、対称性関節炎、X線変化)を満たしており、RA 確実例と診断された。また二次性MNの原因疾患となるSLE、糖尿病、悪性腫瘍さらにはB型肝炎ウイルスや梅毒などの感染症などの合併は否定的である。さらに本例には金製剤やペニシラミンの服用歴もない。したがって、本例に合併したMNはRA 自体によるものと判断してよいと考えられる。さてRAにMNが出現する頻度については、Sellars et al.<sup>2)</sup>の報告では30例中に該当例がなく、中野ら<sup>5)</sup>は80例中3例(約4%)であったという。

現在のところ、RA患者に出現する糸球体腎炎(GN)の病因は不明といえる。しかし、RA患者の腎組織を検した従来の報告によると、糸球体係蹄壁およびメサンギウム域に免疫グロブリンと補体の沈着がIFで認められ、上皮下、内皮下さらにはメサンギウム域にEDDがEMで認められるとされる<sup>7-9)</sup>。またRoberts-Thomson et al.<sup>16)</sup>は、循環血中免疫複合体(IC)が半数以上の活動性RA患者に証明されたと報告している。つまり、RAにおけるGNの発生には、ICの関与が大と考えられる。本例のIF所見は主として糸球体係蹄壁に沿って、一部ではメサンギウム域にIgG、IgM、ClqおよびC3の顆粒状沈着、EM所見はGBMの上皮下、基底膜内および軽度ではあるが内皮下に、さらにはメサンギウム域に

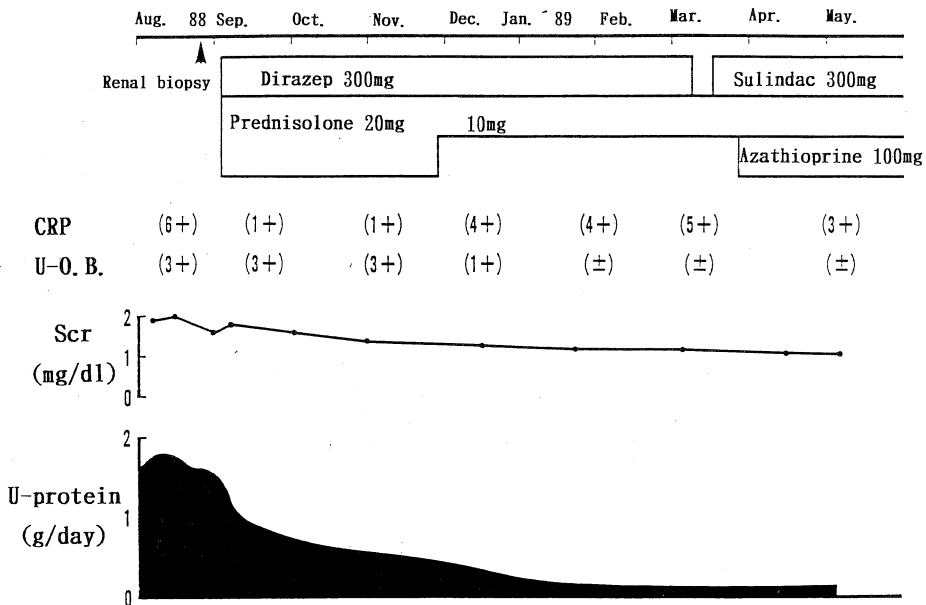


Fig. 7. Clinical course.

EDD沈着を示している。したがって、本例に認められたMNの発症にはICの関与が示唆される。

## 2. 半月体形成の発生機序

本例に認められる半月体形成の発生機序としては、1) 抗GBM抗体の存在、2) 血管炎の合併が考えられる。すでに抗GBM抗体の存在が半月体形成をともなる原発性MN症例の一部に証明されている<sup>17)~19)</sup>。本例では血清中の抗GBM抗体を検索していないが、現在までにRA患者において抗GBM抗体を検出したという報告がみられないことや、免疫グロブリンや補体が線状ではなく顆粒状に沈着していたことから、抗GBM抗体の存在を否定してよいと考える。

RAでは、メサンギウム増殖性GNや壊死性GNにともなって半月体形成がみられることが報告されている<sup>7)~20)</sup>。Kuznetsky et al.<sup>10)</sup>は、MNに壊死性GNをともなったRA症例を報告しているが、それらは金およびペニシラミン製剤を投与されたものである。壊死性GNや半月体形成GNは、結節性多発動脈炎、過敏性血管炎およびリウマチ性血管炎のような全身性血管炎の糸球体病変として出現する可能性がある<sup>10)~21)</sup>。本例は、白血球増多、血清補体価の低下、関節炎の増悪および胸部X線写真に認められた間質性変化から血管炎の合併が示唆されたが、リウマチ性血管炎にみられるさまざまな全身性臓器障害(皮膚潰瘍、壊疽、末梢神経障害、心膜炎など)を欠いていた。そこで著者らは、腎生検標本の連続切片を作製して血管炎を検索したが、血管炎の像を証明することはできなかった。しかし、腎生検標本では観察し得る範囲に制限があり、血管炎の証明が困難であることもしばしば経験することである<sup>21)</sup>。

一般に、膜性変化は緩徐なICの沈着あるいは沈着物その場所での形成によって生じるが、半月体形成は基底膜断裂というより急速な病変を発生拠点とすると考えられている<sup>17)~22)~24)</sup>。本例に出現した半月体形成の発生機序は不明であるが、先行するMNにリウマチ性血管炎や壊死性血管炎と同様のメカニズムが加わったものと思われる。

## ま と め

半月体形成をともなる膜性腎症を合併した慢性リウマチの1例を経験した。半月体形成の発生機序として血管炎の合併が示唆された。

本論文の要旨は、第19回日本腎臓学会西部部会(1989年6月、大津市)において発表した。

## 文 献

- 1) **Eigenbrodt, E. and Ware, A. J.** : Renal involvement in hepatic disease, rheumatoid arthritis, Sjogren's syndrome and mixed connective tissue disease. *in* Renal Pathology with clinical and functional correlations (Tisher, C. C. and Brenner, B. M., eds). JB LIPPINCOTT COMPANY, Philadelphia, p 522, 1989.
- 2) **Sellars, L., Siamopoulos, K., Wilkinson, R., Leohapand, T. and Morley, A. R.** : Renal biopsy appearances in rheumatoid disease. *Clin. Nephrol.* **20** : 114, 1983.
- 3) 樋口 晃, 谷沢隆邦, 馬瀬大助, 稲葉 進, 鈴木好文, 岡田敏夫 : 慢性関節リウマチに合併した膜性腎炎. *腎と透析* **23**(3) : 99, 1987.
- 4) **Honkanen, E., Tornroth, T., Pettersson, E. and Skrifvars, B.** : Membranous glomerulonephritis in rheumatoid arthritis not related to gold or D-penicillamine therapy : A report of four cases and review of the literature. *Clin. Nephrol.* **27** : 87, 1987.
- 5) 中野正明, 小沢哲夫, 西 慎一, 猪股 彰, 佐藤浩和, 菊地正俊, 萩野宗次郎, 佐藤健比呂, 鈴木 亨, 丸山雄一郎, 深川光敏, 荒川正昭 : 慢性関節リウマチの腎障害. *日内会誌.* **78**(1) : 21, 1989.
- 6) **Salomon, M. I., Gallo, G., Pui, Poon, T., Goldblatt, M. V. and Tchertkoff, V.** : The kidney in rheumatoid arthritis. *Nephron* **12** : 297, 1974.
- 7) **Akikusa, B., Irabu, N., Kamei, K., Tsuchida, H. and Kondou, Y.** : Glomerulonephritis in patients with rheumatoid arthritis(RA). *Acta Pathol. Jpn.* **36**(2) : 235, 1986.
- 8) **Friedman, R., Gallo, G. R. and Buxbaum, J. N.** : Renal disease in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* **23** : 781, 1980.
- 9) **Davis, J. A., Cohen, A. H., Weisbart, R. and Paulus, H. E.** : Glomerulonephritis in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* **22** : 1018, 1979.
- 10) **Kuznetsky, K. A., Schwartz, M. M., Loman, L. A. and Lewis, E. J.** : Necrotizing glomerulonephritis in rheumatoid arthritis. *Clin. Nephrol.* **26** : 257, 1986.
- 11) **Browning, M. J., Banks, R. A., Tribe, C. R., Hollingworth, P., Kingswood, C., Mackenzie, J.**

- C. and Bacon, P. A. : Ten years experience of an amyloid clinic. *Q. J. Med.* **54** : 213, 1985.
- 12) Samuels, B., Lee, J. C., Engleman, E. P. and Hopper, J. : Membranous nephropathy in patients with rheumatoid arthritis : Relationship to gold nephropathy. *Medicine* **57** : 319, 1977.
- 13) Ross, J. H., WeGinty, F. and Brewer, D. G. : Penicillamine nephropathy. *Nephron* **26** : 184, 1980.
- 14) Finkelstein, A., Fraley, D. S., Stachura, I., Feldman, H. A., Gandy, D. R. and Bourke, E. : Fenoprofen nephropathy. *Am. J. Med.* **72** : 81, 1982.
- 15) 高沢和也, 横山 仁, 五島 敏, 吉村光弘, 安部俊男, 木田 寛 : 膜性腎症から急速進行性糸球体腎炎への移行を伴った慢性関節リウマチの1例. *日内会誌*. **76**(5) : 777, 1987(抄).
- 16) Roberts-Thomson, P. J., Hazleman, B. L., Barnett, I. G., MacLennan, I. C. M. and Mowat, A. G. : Factors relating to circulating immune complexes in rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum. Dis.* **35** : 314, 1976.
- 17) Heptinstall, R. H. : Pathology of the kidney. 3rd Ed., Little, Brown and Company, Boston/Toronto, p 519-555, 1983.
- 18) Moorthy, A. V., Zimmerman, S. W., Burkholder, P. M. and Harrington, A. R. : Association of crescentic glomerulonephritis with membranous glomerulonephropathy. *Clin. Nephrol.* **6** : 319, 1976.
- 19) Klassen, J., Elwood, C., Grossberg, A. L., Miligrom, F., Montes, M., Sepulveda, M. and Anders, G. A. : Evolution of membranous nephropathy into anti glomerular basement membrane glomerulonephritis. *N. Eng. J. Med.* **290** : 1340, 1974.
- 20) Leatherman, J. W., Sibley, K. R. and Davies, S. F. : Diffuse intrapulmonary hemorrhage and glomerulonephritis unrelated to anti-glomerular basement membrane antibody. *Am. J. Med.* **72** : 401, 1982.
- 21) Heptinstall, R. H. : Crescentic glomerulonephritis. *in* Pathology of the kidney (Heptinstall, R. H., ed). Third edition, Little Brown and Co., Boston/Tronto, p 443-447, 1983.
- 22) Williams, W. W., Shah, D. J., Morgan, A. G. and Alleyne, G. A. O. : Membranous glomerulonephropathy with crescents in systemic lupus erythematosus. *Am. J. Nephrol.* **5** : 158, 1985.
- 23) Morita, T., Suzuki, Y. and Churg, J. : Structure and development of glomerular crescent. *Am. J. Pathol.* **72** : 349, 1973.
- 24) Watanabe, T., Yoshikawa, Y. and Toyoshima, H. : Morphological and clinical features of the kidney in Wegener's granulomatosis. A survey of 28 autopsies in Japan. *Jpn. J. Nephrol.* **23** : 921, 1982.