

(70)

氏名(生年月日) 小 関 由 美
 本 籍
 学位の種類 博士(医学)
 学位授与の番号 乙第2137号
 学位授与の日付 平成14年2月22日
 学位授与の要件 学位規則第4条第2項該当(博士の学位論文提出者)
 学位論文題目 A prospective study of renal disease in patients with early rheumatoid arthritis (早期慢性関節リウマチ患者における腎障害の前向き調査)
 論文審査委員 (主査) 教授 二瓶 宏
 (副査) 教授 東間 紘, 太田 博明

論 文 内 容 の 要 旨

〔目的〕

慢性関節リウマチ(RA)患者では腎障害がしばしばみられ,その原因には薬剤性腎障害,二次性アミロイドーシス,膠原病や血管炎の合併があげられる。RA長期例では長年にわたる薬剤使用や合併症により,潜在的な腎障害をもつ例も多く,腎障害の原因を特定するのが困難である。これらの複合的な腎障害が少ない早期例を対象に,RAにおける腎障害の頻度,原因をprospective studyで検討した。

〔対象および方法〕

発症1年以内に当センターを受診し,6カ月以上観察できたRA患者235例を対象に,蛋白尿(定性(1+)以上),血尿(尿沈渣で1視野に赤血球5個以上),腎機能障害(血清クレアチニン(Cr)が初診時より0.3mg/dl以上上昇)を調査し,腎障害出現時のRAの活動性,投与薬剤との関連を解析した。

〔結果〕

235例(男:女=50:185,平均49.4歳,平均罹病期間5.2カ月,平均観察時間42カ月)中で,初診時に蛋白尿例はなく,血尿40例,Cr高値2例を認め,観察期間中には蛋白尿23例(持続例17例),血尿99例(持続例42例),Cr上昇12例を認めた。

持続蛋白尿17例中14例が薬剤性(抗リウマチ薬13例,NSAID 1例)であった。使用薬剤別ではD-ペニシラミン(5.0%),注射金製剤(3.8%),ブシラミン(3.8%)で蛋白尿の頻度が高く,薬剤性蛋白尿例は,初診時のCRPが有意に高値で,高齢者に多かった。

観察期間中に腎機能障害が発生した12例中9例が薬剤性(D-ペニシラミン2例,ジクロフェナック3例,ACE阻害薬1例,利尿薬3例)であった。D-ペニシラミンによる2例は急速進行性腎炎を呈しステロイド投与で改善した。ジクロフェナックによる3例中1例はネフローゼを呈し,2例は腎機能障害のみで,全例投薬中止で改善した。

観察中に出現した原因不明の持続血尿例の12例では血尿が消失し,7例では持続した。血尿出現時,血尿消失時(または最終観察時)のCRPを比較すると,血尿消失例の血尿消失時のCRPは血尿出現時のCRPより有意に低く,また消失例の血尿消失時のCRPは持続例の最終観察時のCRPより有意に低値であった。

〔考察〕

早期RA患者の蛋白尿と腎機能障害の多くが薬剤性であり,薬剤性蛋白尿の原因はほとんどが抗リウマチ薬であるが,腎機能障害の原因薬剤は様々であった。抗リウマチ薬の蛋白尿の予後は良好であるが,D-ペニシラミンでは2例に急速進行性腎障害を呈した。持続血尿例の一部ではRAの活動性と関連を示し,RA自体による障害,すなわちメサングウム増殖性腎炎の存在が推測された。

〔結論〕

早期RAにおいて,腎機能障害と持続性蛋白尿には薬剤の関与が大きく,血尿に関してはRAの活動性の関与が考えられた。

論文審査の要旨

慢性関節リウマチ (RA) では多様な腎疾患がみられるが、合併症や薬剤で修飾され、原因や病態を解明するのは困難である。本研究では発症1年以内の早期 RA 患者 235 名について尿所見と腎機能 (血清クレアチニン (Cr) で評価) の前向き調査を行い、腎障害出現時の RA の活動性、薬剤との関連を検討した。

平均 42 カ月の観察期間中で、蛋白尿が 0 から 23 例、血尿が 40 から 99 例に、Cr 高値例が 2 から 12 例に増加した。早期 RA 患者における蛋白尿と腎機能障害の多くは薬剤性で、前者の殆どは高リウマチ薬が原因であったが、後者の原因薬剤は様々であった。持続性血尿例の一部では、CRP と ESR でみた RA の活動性と血尿の程度が関連していた。これは RA 自体によるメサングウム増殖性腎炎の存在が考えられる。早期 RA 患者に対する前向き調査の手法により多様な腎障害を分類し、活動性の RA が腎炎を惹起する可能性を示した臨床的に価値ある論文である。

主論文公表誌

A prospective study of renal disease in patients with early rheumatoid arthritis (早期慢性関節リウマチ患者における腎障害の前向き調査)

Annals of the Rheumatic Disease Vol 60 No 4 327-331 (2001 年 4 月発行) 小関由美, 寺井千尋, 森口正人, 上里雅史, 鎌谷直之

副論文公表誌

- 1) A novel single-nucleotide polymorphism at the 5'-flanking region of SAA1 associated with risk of type AA amyloidosis secondary to rheumatoid arthritis (慢性関節リウマチ続発性アミロイドーシス発症の危険因子である SAA1 遺伝子プロモーター領域の新規一塩基多型 (SNP) の発見). *Arthritis Rheum* 44 (6) :1266-1272 (2001) 森口正人, 寺井千尋, 金子裕隆, 小関由美, 梶山 浩, 上里雅史, 稲田進一, 鎌谷直之
- 2) Genotypes at SAA1 locus correlate with the clinical severity of AA-amyloidosis (SAA1 遺伝子型は AA アミロイドーシス重症度と関連する). *Amyloid: J Protein Folding Disord* 8: 115-120 (2001) 森口正人, 寺井千尋, 小関由美, 金子裕隆, 上里雅史, 西川敏郎, 鎌谷直之
- 3) Renal function estimated from serum creatinine is overestimated in patients with rheumatoid arthritis because of their muscle atrophy (慢性関節リウマチ患者の血清クレアチニン値は患者の筋萎縮のため腎機能を正しく反映しない). *Mod Rheumatol* 10: 230-234 (2000) 森口正人, 寺井千尋, 小関由美, 上里雅史, 鎌谷直之
- 4) 難聴で発症した顕微鏡的多発動脈炎の 1 例. *リウマチ* 37 (6) :804-809 (1997) 小関由美, 諏訪昭, 野島崇樹, 石山香恵, 中島亜矢子, 田辺 学, 山田 隆, 後藤 真, 安井俊行, 稲田進一
- 5) 発熱, 関節痛, 結節性紅斑で急性発症したサルコ

イドーシス (Löfgren 症候群) の 1 例. *リウマチ* 38 (1) :23-28 (1998) 小関由美, 寺井千尋, 中島洋, 徳田 均, 市川奈緒美, 堤野みち, 中島亜矢子, 赤真秀人, 谷口敦夫, 原まさ子, 柏崎禎夫

- 6) シクロフォスファミドパルス療法が奏功したループ膀胱炎・腹膜炎を併発した全身性エリテマトーデスの 1 例. *リウマチ* 38 (4) :611-617 (1998) 堤野みち, 針谷正祥, 谷口敦夫, 市川奈緒美, 小関由美, 上里雅史, 中島亜矢子, 赤真秀人, 原まさ子, 柏崎禎夫
- 7) 著明な気腹症を呈した全身性硬化症の 1 症例. *リウマチ* 38 (6) :825-830 (1999) 中島亜矢子, 小関由美, 諏訪 昭, 今枝博之, 岡村 孝, 堤野みち, 仙道和子, 寺井千尋, 原まさ子, 柏崎禎夫, 稲田進一
- 8) *Nocardia farcinica* による多彩な臓器病変を併発した全身性エリテマトーデスの 1 症例. *感染症誌* 73 (5) :477-481 (1999) 中島亜矢子, 谷口敦夫, 田中みち, 小関由美, 市川奈緒美, 赤真秀人, 寺井千尋, 原まさ子, 鎌谷直之
- 9) Acute sympathetic hyperfunction in overlapping syndromes of systemic lupus erythematosus and polymyositis (急性交感神経亢進症状を呈した全身性エリテマトーデスと多発性筋炎のオーバーラップ例). *J Rheumatol* 25: 1638-1641 (1998) 中島亜矢子, 仙道和子, 堤野みち, 小関由美, 市川奈緒美, 赤真秀人, 谷口敦夫, 寺井千尋, 原まさ子, 柏崎禎夫
- 10) Antiphospholipid syndrome with complete abdominal aorta occlusion and chondritis (腹部大動脈完全閉塞と軟骨炎をきたした抗リン脂質抗体症候群の 1 例). *Mod Rheumatol* 11: 159-161 (2001) 佐治正勝, 中島亜矢子, 仙道和子, 田中みち, 小関由美, 市川奈緒美, 針谷正祥, 赤真秀人, 谷口敦夫, 寺井千尋, 原まさ子, 鎌谷直之