



この患者さん、
栄養相談をお願いします！

膠原病内科編 —2(完)

膠原病の治療効果を 高めるための栄養相談

姫路赤十字病院 腎臓・膠原病内科 香川英俊 Kagawa, Hidetoshi

前回(6月号)では、膠原病の病態と治療について概説するとともに、①ステロイド薬の副作用を軽減するための栄養相談、について解説しました。今回は、膠原病でよくみられる腎炎や筋炎を例に、②膠原病の治療効果を高めるための栄養相談、について解説します。

膠原病にともなう腎障害と薬物療法

腎臓はヒトの生命維持に欠かせない臓器です。腎臓は血液を濾過し、尿を生成する糸球

体、尿を濃縮するとともに必要な物質の再吸収や分泌を行う尿細管間質と血管組織からできています。膠原病では免疫複合体沈着、血管炎、間質性腎炎、血栓性微小血管症などの機序によって、腎臓が標的とされやすく、放置した場合や治療が奏効しなかった場合には、腎予後および生命予後を著しく悪化させます。腎障害の機序と頻度には疾患ごとに特徴があります(表1)。背景にある膠原病、検尿所見、生化学検査、免疫学的検査、腎生検組織、臨床経過などを参考にして腎障害の病態を判断し、病態に応じた治療を行います(図1)。

診察室にて

医師「〇〇さん、SLEで退院後3回目の外来ですね。体調はいかがですか？」

患者「おかげですごく元気です。ステロイドの副作用が出ないように、食事もお気をつけています。今回は体重も増えていません。」

医師「それはすごいですね。補体と抗ds-DNA抗体などの免疫系の検査もよいので、治療自体は順調です。ただ、蛋白尿が増えていますね。蓄尿では、食塩摂取量が入院中よりもずいぶん増えていますよ。

患者「やはりそうですか。今月から仕事に復帰して忙しいです。食事もカロリー制限には注意していたのですが、塩分は多かったかもしれません。

医師「塩分のとりすぎですね。腎炎を早く治すための勉強もしましょうか。」

一般の方にとって、病気を治すためには「病院にかかって薬をもらう」というイメージがあります。実際そうなのですが、それだけでは不十分です。糖尿病や高血圧などの生活習慣病であれば、食事療法や生活療法がいかに大切かをすぐに理解できると思いますが、実は、膠原病でも同じです。むずかしい病気であればあるほど薬物療法と非薬物療法を駆使した集学的治療が重要になると思います。



表1 膠原病における腎障害の機序と頻度

◎高頻度, ○低頻度, △まれ

副作用の種類	免疫複合体沈着	血管炎	間質性腎炎	血栓性微小血管症
全身性エリテマトーデス (SLE) (ループス腎炎)	◎	◎	◎	○
顕微鏡的多発血管炎	△	◎	◎	△
多発血管炎性肉芽腫症	△	○	○	△
シェーグレン症候群	△(◎*1)	△(◎*1)	◎	△
関節リウマチ	△(◎*2)	○	○	△
強皮症	△	△	△	○
多発性筋炎・皮膚筋炎	△	△	△	○

*1: SLE, クリオグロブリン血管炎を合併した場合. *2: 薬剤性(プシラミン, 注射金製剤など)の膜性腎症を合併した場合.

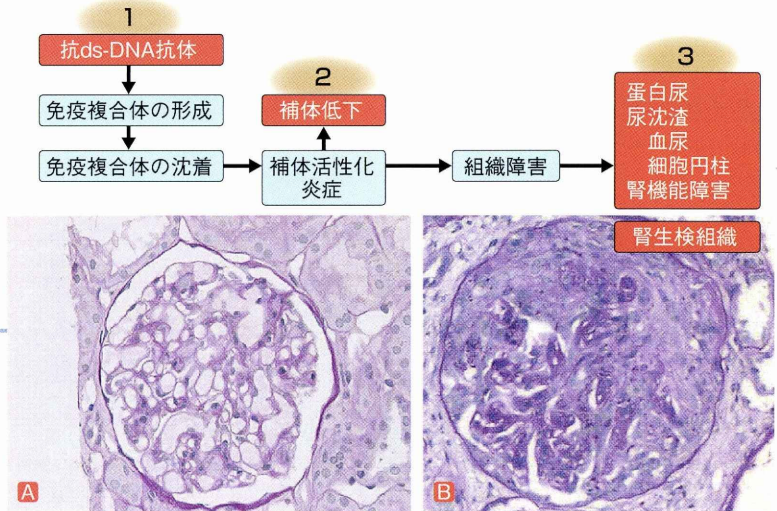


図1 免疫複合体沈着による腎障害 (SLE)

正常 (A)
ループス腎炎 (B)

腎臓における炎症を早期、確実に鎮静化させることが短期的な治療目標であり、免疫複合体沈着や血管炎が腎障害の原因である場合には、強力な治療(ステロイド薬大量と免疫抑制剤の併用)を行います。併用する免疫抑制剤は疾患・病態との相性、患者の状況を踏まえて選択します。また、高血圧は腎障害をさらに進行させるため、降圧薬を使用して糸球体内圧を正常化させます。蛋白尿がある場合の降圧目標は130/80mmHg未満です。レニン・アンギオテンシン系阻害薬が第一選択薬で、蛋白尿減少効果もあります。

腎臓を保護する食事療法

原因のいかにかわらず、腎機能低下や蛋白尿があると末期腎不全(透析)だけでな

く、心・血管イベント(心筋梗塞, 脳梗塞など)のリスクが高まります。この事実を受けて、慢性腎臓病(CKD)という疾患概念が2002年に米国でつくられました。腎機能低下と蛋白尿の病態を啓発、予防することで、健康長寿をめざすことが目的でした。しかし、いまだにCKD患者が増加し続ける背景には、人口高齢化だけではなく生活習慣の修正がむずかしいという現実があります。食塩制限(3~6g/日)、適正体重の維持(BMI 25kg/m²未満)、禁煙が基本です(表2)¹⁾。これらの生活習慣はCKDの治療法であると同時に、守られない場合は腎障害を加速させます。たんぱく質制限(0.6~0.8g/kg/日)は末期腎不全を遅らせる可能性がありますが、厳格、画一的な制限は逆効果となるリスクもあ

表2 CKD生活・食事指導基準（成人）

CKD ステージ (GFR: mL/分/1.73m ²)	G1, G2 (≥ 60)	G3a/b (30 ~ 59)	G4 (15 ~ 29)	G5 (< 15)
生活習慣の改善	禁煙, BMI 25kg/m ² 未満			
食事管理	高血圧があれば減塩 (3 ~ 6g/日)	食塩摂取制限 (3 ~ 6 g/日)		
	—	たんぱく質制限 G3a: 0.8 ~ 1.0 g/kg/日 G3b: 0.6 ~ 0.8 g/kg/日	たんぱく質制限 0.6 ~ 0.8 g/kg/日	
	—	高カリウム血症があればカリウム制限		
血圧管理	130/80 mmHg 未満			
血糖管理 (糖尿病の場合)	HbA1c 7.0% 未満			
脂質管理	LDL-C 120 mg/dL 未満			

(日本腎臓学会. 医師・コメディカルのための慢性腎臓病生活・食事指導マニュアル: 2015¹⁾より引用)

り、総合的に判断すべきです。運動制限、運動療法についても十分なエビデンスがありません。

前回では、膠原病があるだけで動脈硬化が進行しやすく、修正可能なリスク因子を徹底的に改善させることの重要性を解説しました²⁾。腎炎を鎮静化するためにステロイド・免疫抑制剤治療を行い、腎臓を保護するために降圧療法、禁煙、食事療法を行います。腎炎患者の食事療法では、ステロイド薬の副作用軽減と腎保護効果の両方を意識すべきです。しかし、その必要性は理解できても、長期の食事療法を決意、継続することは、とても大変なことです。当科では、腎炎患者は退院後も定期的に蓄尿を行い、腎炎（蛋白尿）と食事療法（食塩摂取量など）を継続的にチェックしています（表3）。外来ごとに体重、血圧、HbA1c、脂質なども確認して、総合的に指導します。

生活習慣の修正はとても大変で、蓄尿も面倒です。しかし、ループス腎炎のような膠原病にともなう腎障害はとくに完治がむずかし

く、むずかしい病気であればあるほど薬物療法と非薬物療法を駆使した集学的治療が重要になると思います。

筋炎の病態と薬物療法

筋炎（皮膚筋炎、多発性筋炎）は、自己免疫性に筋肉などに炎症をきたす疾患です（図2）。体幹、四肢近位筋、頸筋、咽頭筋などの筋肉が傷害されやすく、筋肉痛、筋力低下により階段昇降、しゃがみ立ち、重いものの持ち上げ、起床時の頭の持ち上げ、嚥下などが困難になります³⁾。発熱、全身倦怠感、食欲不振、体重減少などの全身症状もみられます。皮膚と肺も標的とされやすく、特徴的な皮疹、間質性肺炎がみられることがあります。間質性肺炎は生命予後に直結するため、①ステロイド治療にてすみやかに改善するタイプ、②慢性緩徐に進行するタイプ、③急速に進行するタイプ、いずれかを見極める必要があります。また、悪性腫瘍を背景に、いわゆる腫瘍随伴症候群として筋炎を発症する場合もあり、ステロイド治療前に区別することも重要です。このように筋炎は多様性の高い症候群ですが、近年、病態の違いに対応した原因抗体（抗ARS抗体、抗MDA5抗体、抗TIF-1γ抗体など）が同定され、治療にも役立てられています。

治療の基本は即効性のあるステロイド薬で

表3 食塩摂取量とたんぱく質摂取量の推定

推定式
食塩摂取量(g/日) = 1日Na排泄量 (mEq/日) ÷ 17
たんぱく質摂取量(g/日) = [1日尿中尿素窒素排泄量 (g) + 0.031 × 体重 (kg)] × 6.25*1

*1: 高度蛋白尿の患者では、上式に1日尿蛋白排泄量を加味する考えもある。

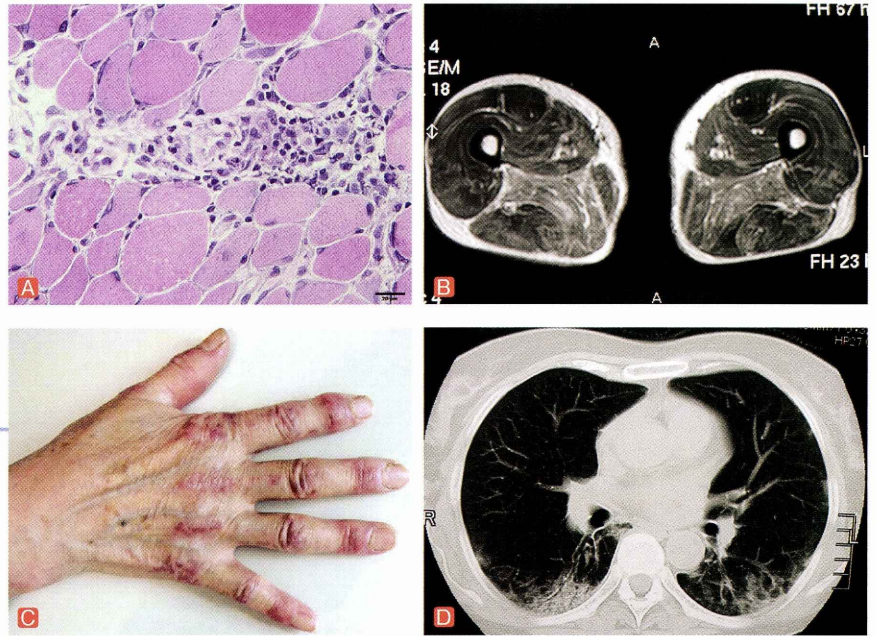


図2
筋炎による炎症

筋肉(筋生検) (A)
筋肉(MRI) (B)
皮膚(ゴットロン徴候) (C)
肺(間質性肺炎) (D)

す。免疫抑制剤は、副作用の多いステロイド薬の早期減量，再燃予防，重症病態の予防・治療などを期待して併用されます。難治例では大量γグロブリン療法や血漿交換（保険適用外）を追加することもあります。抗MDA5抗体陽性の間質性肺炎はきわめて予後が悪いため，早期から多剤併用による強力な治療を行います。

生命予後を考えると，①感染症（日和見感染症を含む），②間質性肺炎，③悪性腫瘍，④誤嚥・窒息，の対策が重要です。また，退院後のQOLを考えると，⑤筋力回復，を意識しなければなりません。

ステロイド筋萎縮とは

筋炎では炎症によって骨格筋が破壊され，筋肉痛と筋力低下，検査では筋原性酵素（クレアチンキナーゼ：CK，アルドラーゼ）上昇がみられます。骨格筋量は，合成（同化）と分解（異化）のバランスで決まります。そのバランスは栄養物質，ホルモン，サイトカイン，酸

素分圧，物理的張力など，さまざまな要因により調節されています。筋炎では，ステロイド治療などによって炎症が鎮静化すれば，バランスはふたたび合成に傾き，筋量が回復すると考えられます。しかし一方で，ステロイド薬はグルココルチコイド受容体の活性化を介して筋肉分解を促進します。とくにII型筋線維（白筋に多い）が分解促進されて，いわゆるステロイド筋萎縮を発症します。

ステロイド薬の減量以外に，確立した予防・治療法はなく，筋力低下によって患者のQOLが大きく損なわれることが長年の問題でした。ベースラインですでに筋力低下を有する筋炎患者がステロイド筋萎縮を併発した場合，炎症が鎮静化した後も筋力回復が著しく遅れ，その悪影響が余計に目立ちます。さらに，ステロイド筋萎縮を日常検査で証明するのはむずかしいため，初期には見逃されやすいことも問題です。高齢者，悪性腫瘍合併患者，ステロイド薬の他の副作用（ムーンフェイス，糖尿病，中心性肥満，精神症状，皮膚病変，骨粗鬆症）



をとまなう患者では，ステロイド筋萎縮のリスクがより高いとされています。

筋力を回復させる食事療法

良質なたんぱく質摂取が筋肉合成を促すことは，経験的にイメージできます。近年，分岐鎖アミノ酸（ロイシン，イソロイシン，バリン）は，mTORC1 (mammalian target of rapamycin complex 1) の活性化を介して筋肉合成を促進すると同時に，mTORC1 はグルココルチコイド受容体を標的として筋肉分解のプロセス全体を抑制することが発見されました⁴⁾。人為的な分岐鎖アミノ酸の摂取が，骨格筋の代謝を分解から合成に効率的にスイッチさせることがわかり，ステロイド筋萎縮の予防・治療に役立つと期待されています^{4, 5)}。ステロイド筋萎縮の分子機構解明によって，分岐鎖アミノ酸が科学的に食事療法として臨床応用された成功例です。膠原病に限らず，高齢者のサルコペニア予防などにも期待されています。

これらはいずれも必須アミノ酸であり，食事，サプリメントとして意識的に摂取する必要があります（表4）。併せて，適度な運動負荷が筋力回復を助けます。筋炎患者の食事療法では，ステロイド薬の副作用軽減と筋力回復の両方を意識すべきです。

免疫抑制剤の有効性に影響する食物

患者によっては摂取すべきでない食物もあります。タクロリムスやシクロスポリンなどの免疫抑制剤は，薬剤血中濃度を測定しながら至適用量（有効性と安全性）を調節します。しかし，グレープフルーツに含まれる成分はタクロリムスやシクロスポリンの代謝酵素であるCYP3A4を阻害するため，同時摂取により薬剤血中濃度が予想以上に高くなることが

表4
ロイシン，イソロイシン，バリンを多く含む食品など

肉類	豚足，レバー，鶏肉，ゼラチン
魚介類	かつお節，すじこ，たらこ，まぐろ，はも，かつお，ぶり
豆類・種実類	高野豆腐，大豆，油揚げ，ピーナッツ
乳類	牛乳，プロセスチーズ，CHEDDARチーズ
リーバクト® 配合顆粒	(6包中) ロイシン 11.4g，イソロイシン 5.7g，バリン 6.9g

あります。グレープフルーツ以外に，ぶんたん，スイーティー，だいだい，はっさくなども同様の成分を含むことが知られています。逆に，セイヨウオトギリソウ（セント・ジョーンズ・ワート）を含む健康食品との同時摂取は薬剤血中濃度を低下させることがあります。入院中と外来の薬剤濃度の差が大きい方，通院ごとの薬剤濃度の差が大きい方では，服薬コンプライアンスのほかに，相互作用を疑って食事や併用薬を尋ねる必要があります。

今回は，②膠原病の治療効果を高めるための栄養相談（腎炎，筋炎など）について解説しました。前回と併せて，膠原病患者が健康長寿をめざすための道のりを，栄養相談という非薬物療法に焦点を当てて考察しました。膠原病の治療は薬物療法だけでは十分ではないことを最後に強調したいと思います。

文献

- 1) 日本腎臓学会 腎疾患重症化予防実践事業 生活・食事指導マニュアル改訂委員会. 医師・コメディカルのための慢性腎臓病生活・食事指導マニュアル: 2015.
- 2) 香川英俊. ステロイド薬の副作用を軽減するための栄養相談. 臨床栄養 2017; 130: 1006-10.
- 3) 難治性疾患政策研究事業 自己免疫疾患に関する調査研究班 多発性筋炎皮膚筋炎分科会, 編. 多発性筋炎・皮膚筋炎治療ガイドライン: 診断と治療社; 2015.
- 4) Shimizu N, Yoshikawa N, Ito N, et al. Crosstalk between glucocorticoid receptor and nutritional sensor mTOR in skeletal muscle. Cell Metab 2011; 13: 170-82.
- 5) Yoshikawa N, Shimizu N, Uehara M, et al. The effects of bolus supplementation of branched-chain amino acids on skeletal muscle mass, strength, and function in patients with rheumatic disorders during glucocorticoid treatment. Mod Rheumatol 2017; 27: 508-17.