トピックス

Ⅱ. 病態と治療

4. 半月体形成性（急速進行性）糸球体腎炎

臼井 丈一 山縣 邦弘

要 旨

半月体形成性糸球体腎炎の臨床症候は急速進行性糸球体腎炎であり、ANCA陽性急速進行性糸球体腎炎や腎予後が不良な抗GBM抗体型急速進行性糸球体腎炎等が含まれる。本邦症例の実態解明のため1999年から全国アンケート調査が実施され、この調査を元に診療指針が作成された。この診療指針が本邦の急速進行性糸球体腎炎の診療の軸となり、疾患概要の普及、診断・治療の確立、予後の改善に大きく貢献してきた。

〔日内会誌 102：1128～1135, 2013〕

Key words 急速進行性糸球体腎炎、抗好中球細胞質抗体（ANCA）、抗糸球体基底膜（GBM）抗体

1. 定 義

半月体形成性糸球体腎炎とは、腎病理組織診断名であり、びまん性半月体形成性糸球体腎炎、管外増殖性糸球体腎炎、びまん性壊死性糸球体腎炎とも呼ばれる。1995年のWHO病理組織分類では、腎生検で少なくとも50%、通常80%を超える糸球体に尿腔を充満する半月体（細胞性、線維細胞性、線維性）を認めるものと定義されている¹⁾。ただし、その原因は種々であり、代表的な疾患に抗好中球細胞質抗体(anti-neutrophil cytoplasmic antibody：以下ANCA)関連腎炎や抗糸球体基底膜(anti-glomerular basement membrane：以下GBM)抗体型糸球体腎炎がある。

半月体形成性糸球体腎炎のほとんどは臨床的に急速進行性糸球体腎炎(rapidly progressive glomerulonephritis：以下RPGN)を呈する。日本腎臓学会では、RPGNは、血尿(多くは顕微鏡的血尿、稀に肉眼的血尿)、蛋白尿、円柱尿(赤血球円柱、顆粒円柱等)等の腎炎性の尿所見を伴い、数週から数カ月の経過で急速に腎機能の悪化する臨床症候群と定義している²⁾。半月体形成性糸球体腎炎以外にもRPGNの臨床経過をたどる疾患があり、前述の定義を満たす腎炎様の尿所見を伴い急速な腎機能の悪化により放置すれば末期腎不全まで進行する疾患、臨床的にRPGN症候群として取り扱われる。

筑波大学医学医療系臨床医学域腎臓内科学

Progressive Renal Diseases: Recent advances in Diagnosis and Treatments. Topics: II. Pathophysiology and Treatments; 4. Crescentic glomerulonephritis.

Joichi Usui and Kunihiro Yamagata: Department of Nephrology, Faculty of Medicine, University of Tsukuba, Japan.

表 1. わが国の急速進行性腎炎症候群の臨床病型（文献 5 より引用一部改変）

	症例数	%
一次性		
半月体形成性糸球体腎炎		
抗GBM抗体型半月体形成性腎炎	81	4.6
免疫複合体型半月体形成性糸球体腎炎	35	2.0
Pauci-immune型半月体形成性糸球体腎炎	745	42.0
混合型半月体形成性糸球体腎炎	31	1.7
分類不能な一次性半月体形成性糸球体腎炎	28	1.6
半月体形成を伴う糸球体腎炎		
膜性増殖性糸球体腎炎	15	0.8
膜性腎症	5	0.3
IgA腎症	43	2.4
非IgA型メサングウム増殖性糸球体腎炎	8	0.5
その他の一次性糸球体腎炎	3	0.2
全身性		
Goodepasuture症候群	27	1.5
全身性エリテマトーデス	66	3.7
Wegener肉芽腫症	46	2.6
顕微鏡的多発血管炎	344	19.4
その他の壊死性血管炎	15	0.8
紫斑病性腎炎	36	2.0
クリオグロブリン血症	12	0.7
関節リウマチ	24	1.4
悪性腫瘍	3	0.2
その他の全身性疾患	40	2.3
感染症		
溶連菌感染後糸球体腎炎	10	0.6
感染性心内膜炎、シャント腎炎	6	0.3
C型肝炎ウイルス	2	0.1
その他	20	1.1
薬剤性	10	0.6
その他	17	1.0
不明	100	5.6
全体	1772	100.0

GBM : glomerular basement membrane

2. 疫 学

RPGNは比較的まれな疾患ではあるが、近年患者数の増加が指摘されている。2010年度の本邦の疫学調査でRPGNによる新規受療者は約1,600～1,800人と推定される³⁾。また、本邦でRPGN

により透析導入となる患者数は1994年の145人から2011年の483人に約3.3倍増加しており、透析導入原疾患の中で第5位を占めている⁴⁾。

RPGNの病型分類を表1に示す⁵⁾。腎病理組織およびANCA、抗GBM抗体、抗DNA抗体、免疫複合体などの血清学的指標を加味して、蛍光抗体法陰性であるpauci-immune型RPGN、抗GBM

トピックス

表 2. 急速進行性腎炎症候群早期発見のための診断指針
(文献 5 より引用)

- 1) 尿所見異常 (主として血尿や蛋白尿, 円柱尿) 注 1
- 2) eGFR < 60 ml/min/1.73 m² 注 2
- 3) CRP 高値や赤沈促進

上記の 1 ~ 3) を認める場合, 「RPGN の疑い」として, 腎専門病院への受診を勧める。

ただし, 腎臓超音波検査を実施可能な施設では, 腎皮質の萎縮がないことを確認する。

なお, 急性感染症の合併, 慢性腎炎に伴う緩徐な腎機能障害が疑われる場合には, 1 ~ 2 週間以内に血清クレアチンを再検し, eGFR を再計算する。

注 1 近年, 健診などによる無症候性検尿異常を契機に発見される症例が増加している。最近出現した検尿異常については, 腎機能が正常であっても RPGN の可能性を念頭に置く必要がある。

注 2 推定糸球体濾過量 (eGFR) の計算は, わが国の eGFR 式である下式を用いる。

$$\text{eGFR (ml/min/1.73 m}^2\text{)} = 194 \times \text{Cr}^{-1.094} \times \text{Age}^{-0.287}$$

(女性はこれに $\times 0.739$)

ただし, 血清クレアチニンの測定は酵素法で行うこと。

抗体型 RPGN (Goodpasture 症候群を含む), 免疫複合体型 RPGN の 3 つに大別される。さらに pauci-immune 型は myeloperoxidase (以下 MPO) - ANCA 陽性 RPGN {顕微鏡的多発血管炎 microscopic polyangiitis (以下 MPA) を含む}, proteinase 3 (PR3) - ANCA 陽性 RPGN {多発血管炎性肉芽腫症 granulomatosis with polyangiitis (以下 GPA, Wegener 肉芽腫症)} を含む, ANCA 陰性型に病型分類される。また, Pauci-immune 型は, 腎臓のみに限局して発症する一次性 pauci-immune 型半月体形成性腎炎 (腎限局型血管炎) と, 全身の炎症を伴う MPA に分類される。

3. 診断 (診断基準)

本邦の診療指針として, 厚生労働省進行性腎障害調査研究班が発表した「急速進行性腎炎症候群の診療指針第 2 版」がある⁵⁾。最終診断には「急速進行性腎炎症候群確定診断指針」を用いるが, 腎炎性尿所見と同時に過去の検査データから, 急速に腎機能の悪化をきたしたことを確認

することが必要である。

半月体形成性糸球体腎炎を含む RPGN の予後改善のためには, 疾患概念の更なる普及が必要であり, 腎機能障害の軽度な早期に RPGN を疑い, 腎生検を含めた病型診断および治療が可能な腎臓専門医療機関にすみやかに紹介する地域連携システムの設立が重要である。このような趣旨から, 先に述べたように, 腎疾患を専門としないかかりつけ医向けに「早期発見のための RPGN 診断指針」(表 2) および腎臓専門医療機関向けの「RPGN 確定診断指針」(表 3) の使用が推奨されている。近年, 慢性腎臓病 (Chronic kidney disease: 以下 CKD) の概念が浸透し, RPGN 診断との差別化が必要となっている。CKD の診断には, 腎障害が 3 カ月以上継続することが診断基準とされている。しかし, RPGN の診療の場合, 炎症所見を伴い血タンパク尿とわずかな腎機能の低下があれば即座に腎臓専門医療機関への紹介が行われることが診療の鍵となる。最新の「CKD 診療ガイド 2012」に盛り込まれた “eGFR の急速な低下 (3 カ月以内に血清クレアチニンが 30%

表 3. 急速進行性腎炎症候群確定診断指針（文献5より引用）

- 1) 数週から数カ月経過で急速に腎不全が進行する。
（病歴の聴取、過去の検診、その他の腎機能データを確認する。）
- 2) 血尿（多くは顕微鏡的血尿、まれに肉眼的血尿）、蛋白尿、赤血球円柱、顆粒円柱などの腎炎症尿所見を認める。
- 3) 過去の検査歴等がない場合や来院時無尿状態で尿所見が得られない場合は臨床症候や腎臓超音波検査、CT等により、腎のサイズ、腎皮質の厚さ、皮髄境界、尿路閉塞等のチェックにより、慢性腎不全との鑑別を含めて、総合的に判断する。

以上上昇した場合）が認められた場合には直ちに腎臓専門医に紹介する”がこれに該当する。更に、早期のRPGNを発見するには腎機能が正常範囲であっても、新たに腎炎症尿異常が出現し、明らかに感染症とは異なる炎症所見を伴う場合、炎症所見が陰性であっても慢性糸球体腎炎による腎機能低下に比べて腎機能悪化速度が明らかに速い場合、高度の貧血を伴う場合等、臨床経過によりRPGNが疑われる症例については積極的に腎臓専門医療機関への紹介を行う必要がある。全国RPGNアンケート調査に基づくRPGNの初発症状に示すように、検尿異常を契機に発見されるRPGN症例が近年増加傾向にある⁵⁾。

4. 検 査

RPGNの初診時検査所見の特徴は、急速な腎機能障害の進行である。全国アンケート調査では、初診時の血清クレアチニンはRPGN全体では週あたり平均1.03 mg/dl、MPO-ANCA陽性RPGNでは週あたり平均0.80 mg/dlの速度で上昇している⁶⁾。「急速進行性腎炎症候群の診療指針第2版」によると、RPGN症例の初診時血清クレアチニンは1998年以前の症例の平均4.4 mg/dlと比較し、2002年以降の症例では平均3.6 mg/dlまで低下している。ほぼ全ての病型で最近の症例において血清クレアチニンの減少を認め、早期発見を裏付ける結果となっている。その他の検査所見として、非特異的な炎症反応として血清CRP上昇、赤沈の亢進、炎症あるいは出血性病変に

起因する小球性低色素性貧血を多くの症例で認める。腎臓超音波検査やCT検査により腎萎縮の有無、腎皮質の菲薄化の有無などを元に慢性腎不全との鑑別を行うが、可能な限り腎生検を施行し、半月体形成性糸球体腎炎の確定診断することが望ましい。

血清学的診断法に関しては、血清ANCA、抗GBM抗体測定ともに早期診断を可能とする新たな検査法が主流となりつつある。国内での血清ANCA測定は旧来2社（ニプロ社、医学生物学研究所MBL社）の販売している酵素固相化免疫測定法enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) あるいは間接蛍光抗体法Indirect Immunofluorescenceが主流であった。近年新たな二つの測定法が開発されている。ファディア社は蛍光酵素免疫測定法fluorescence enzyme immunoassay (FEIA) を原理としたエリアMPOs-ANCA、エリアPR3s-ANCAを販売した。精製抗原を間接的に固相化する（アンカー法）ことで感度を向上させていること、抗原に国際標準品を使用し国際単位 (IU/ml) を採用している点で新規性がある。MBL社は化学発光酵素免疫測定法chemiluminescence enzyme immunoassay (CLEI) を原理としたステイシアMEBLuxテストMPO-ANCA、ステイシアMEBLuxテストPR3-ANCAを開発した。測定装置として、三菱化学メディエンス株式会社の全自動臨床検査システムSTACIAが用いられ、自動化、迅速化を実現している。血清抗GBM抗体測定はニプロ社のELISA法が主流であるが、ANCA同様ファディ

トピックス

表 4. 臨床所見のスコア化による重症度分類（文献5より引用）

スコア	血清クレアチニン (mg/dl) *	年齢 (歳)	肺病変の 有無	血清CRP (mg/dl) *
0	□<3	<60	無	<2.6
1	3≤□<6	60-69		2.6-10
2	6≤□	≥70	有	>10
3	透析療法			

*初期治療時の測定値

臨床所見学的重症度	総スコア
Grade I	0～2
Grade II	3～5
Grade III	6～7
Grade IV	8～9

ア社からFEIA法を用いたエリアGBM, MBL社からCLEIA法を用いたステイシアMEBLuxテストGBMが販売された。両者ともに旧来のELISA法と比較し感度・特異度ともに良好である。特に後者は全自動臨床検査システムSTACIAを用いることで迅速化され、早期治療介入が最重要である抗GBM抗体型RPGNの早期診断・予後改善に繋がる可能性があり今後より一層の普及が期待される⁷⁾。

腎病理組織では、光学顕微鏡所見は先に述べたように半月体形成性(あるいは管外増殖性)糸球体腎炎を示す。全身性血管炎では、小葉間動脈、細動脈、傍尿細管毛細血管、小葉間静脈のフィブリノイド壊死、血管壁への炎症細胞浸潤やその周囲への炎症細胞浸潤がみられることがある。蛍光抗体法では、その病型により、免疫複合体の係蹄壁・メサングウム領域への顆粒状沈着 (granular pattern)、係蹄壁への線状沈着 (linear pattern)、免疫複合体の沈着を認めない (pauci-immune) 場合がある。ANCA陽性RPGNの多くはpauci-immune型である。

5. 治 療

RPGNを含むANCA関連血管炎の治療エビデ

ンスは限られており、大規模前向き研究では、欧州の前向き研究 (European Vasculitis Study Group: 以下EUVAS) がある。その他の多くは小規模な前向き研究あるいは後方視的研究である。RPGNの治療は、症例の大半を占めるANCA陽性RPGNでは副腎皮質ステロイドと免疫抑制薬を中心とした薬物療法が基本となる。現時点での本邦のエビデンスとして、全国アンケート調査に基づき作成された「急速進行性腎炎症候群の診療指針第2版」に掲載されている。「急速進行性腎炎症候群の診療指針第2版」では、年齢、血清クレアチニン、肺病変の有無、血清CRPの4つの因子で規定される臨床重症度 (表4) に基づいたANCA陽性RPGNの初期治療に関する治療アルゴリズムを提示している (図1)⁵⁾。欧州からの報告では、ANCA陽性の高度腎機能障害例に血漿交換療法を追加することで腎機能予後改善に有効とのエビデンスがあるが⁸⁾、現時点で本邦の症例では明らかでない。一方、抗GBM抗体型RPGNでは血漿交換療法の併用が原則である (保険適応外)。

ANCA陽性RPGNの死因の多くが感染症である。感染症合併の防止を念頭におき、ANCA陽性RPGNの寛解維持療法は、初期治療開始後8週間以内に副腎皮質ステロイド、ブレドニゾロ

図 1. ANCA陽性急速進行性糸球体腎炎の治療指針（文献5より引用一部改変）

*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。
GC：グルココルチコイド，mPSL：メチルプレドニゾロン，PSL：プレドニゾロン，CY：シクロホスファミド，
IVCY：シクロホスファミド間歇静注療法

ン換算 20 mg/日未滿への減量を推奨している。逆にマイルドな免疫抑制療法を推奨したことで近年再燃が増加している。そのため ANCA 陽性 RPGN の寛解維持療法では、アザチオプリン、ミゾリビンなどを含む免疫抑制薬の併用療法を考慮する。再燃時の治療は、寛解導入と同等の治療を行うことが原則である。また、難治例では免疫グロブリン療法やアフェレシス療法の追加を検討する。

EUVAS は ANCA 関連血管炎を 5 つの重症度で分類し（限局型 localized, 早期全身型 early systemic, 全身型 generalized, 重症型 severe, 難治型 refractory），重症度毎に臨床試験を計画した（<http://www.vasculitis.org/>）。5 つの重症度分類のうち、ANCA 関連腎炎は、全身型 {血清クレアチニン < 5.66 mg/dl} あるいは重症型 {血清クレアチニン > 5.66 mg/dl} に含まれる。ANCA

関連腎炎症例を対象とした EUVAS のランダム化比較試験（randomized controlled trial：以下 RCT）の結果を踏まえ、英国リウマチ協会・英国リウマチ医療従事者協会（British Society of Rheumatology/British Health Professionals in Rheumatology：以下 BSR/BHPR）は EUVAS の重症度分類に基づいた ANCA 関連血管炎の診療ガイドラインを作成した⁹⁾。全身型の寛解導入療法として副腎皮質ステロイド＋シクロホスファミド、重症型の寛解導入療法としてシクロホスファミド＋血漿交換療法＋大量副腎皮質ステロイドを推奨している。寛解維持療法としてシクロホスファミドより副作用の少ないアザチオプリンの併用が推奨されている。これら諸外国の RCT をそのまま日本人に適応可能かどうか、更なる議論が必要である。本邦の ANCA 関連血管炎症例は欧州と異なった臨床像であること（欧

トピックス

図 2. 急速進行性腎炎症候群全体の予後推移 (文献 5 より引用)

州ではPR3-ANCA優位，GPA優位など⁴⁾が指摘されており，欧州のエビデンスをそのまま本邦に適用するには注意が必要である。また，本邦では高齢患者が一般的である点も国外のRCTを参照する際には注意してほしい。しかし，本邦におけるANCA関連腎炎に関するRCTは皆無であり，国外のエビデンス以外に治療法を検討する参考資料に乏しいのが実情である。

6. 予 後

「急速進行性腎炎症候群の診療指針第2版」⁵⁾から，RPGN全体の生命予後，腎予後を図2に示す⁵⁾。近年，生命予後，腎予後ともに改善がみられ，6カ月生命予後は1998年以前の症例群の79.2%

から2002年以降の症例では86.1%まで改善している。6カ月腎予後も1998年以前の症例群の73.3%から2002年以降の症例では81.8%まで改善している。ANCA陽性RPGNの生命予後，腎予後も近年改善傾向である。

RPGN症例の死亡原因は以前から感染症によるものが主体であるが，近年の治療法の進歩やマイルドな免疫抑制療法の推奨にかかわらずその傾向に変化はなく，2002年以降の症例においても死因の55.9%が感染症である⁵⁾。

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) Churg J, et al: Clinical and morphologic correlations in primary glomerular diseases. Churg J, et al, eds. Renal disease, Classification and atlas of glomerular diseases, 2nd ed, Igaku-Shoin, New York, Tokyo, 1995, 9.
- 2) 有村義宏, 他: 急速進行性腎炎症候群, 腎臓病学のアプローチ. 酒井 紀編. 日本腎臓学会, 東京, 1995, 7-8.
- 3) 渡辺 毅, 他: 全国疫学アンケート調査とDPCデータベースの対象疾患患者数調査への応用, 進行性腎障害に関する調査研究平成 23 年度総括・分担研究報告書. 2012, 53-62.
- 4) (社)日本透析医学会統計調査委員会. 図説わが国の慢性透析療法の現況. <http://docs.jsdt.or.jp/overview/>
- 5) 進行性腎障害に関する調査研究班急速進行性腎炎症候群分科会: 急速進行性腎炎症候群の診療指針第 2 版. 日腎会誌 53:509-555, 2011.
- 6) Yamagata K, et al: Clinical findings on ANCA-associated renal vasculitis from the Japan RPGN registry obtained via a questionnaire survey. Clin Exp Nephrol 2012 in press.
- 7) 臼井丈一, 他: 新しい抗GBM抗体測定試薬ステイシア MEBLuxテストGBMの基礎的研究. 医学と薬学 68:697-704, 2012.
- 8) Jayne DR, et al: Randomized trial of plasma exchange or high-dosage methylprednisolone as adjunctive therapy for severe renal vasculitis. J Am Soc Nephrol 18:2180-2188, 2007.
- 9) Lapraik C, et al: BSR and BHRP guidelines for the management of adults with ANCA associated vasculitis. Rheumatology (Oxford) 46:1615-1616, 2007.