厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
各個研究報告書

「IgA 腎症における尿細管間質の線維化には肥満細胞由来キマーゼ非依存性のアンジオテンシン II 合成系が関与している」

研究協力者　　堀越　哲
順天堂大学腎臓内科　助教授
共同研究者　井原朋子、鈴木祐介、来栖厚、山下倫史、富野康日己

研究要旨

腎間質線維化における腎組織レニン－アンジオテンシン系の役割は大きく、アンジオテンシンII受容体拮抗薬やアンジオテンシン変換酵素阻害薬が進行性腎障害における腎間質線維化を抑制することが臨床的にも明らかになっている。一方、肥満細胞に特異的な蛋白分解酵素であるキマーゼは、ヒトではアンジオテンシンIIの合成をアンジオテンシン変換酵素と異なった経路を通じて制御していることが知られている。私たちは、肥満細胞がIgA腎症の進行と関連し、特に腎間質線維化に病理学的役割をもつことを報告しているが、IgA腎症の腎局所における肥満細胞とアンジオテンシンIIの関連性については不明である。本研究では、48名のIgA腎症患者の腎生検標本におけるトリプターゼ・キマーゼ・アンジオテンシンIIの陽性細胞出現率と組織障害度および臨床検査値との関係を分析した。IgA腎症では微小変化型ネフローゼ症候群と比較し、トリプターゼ・キマーゼ陽性細胞、キマーゼ単独陽性細胞がともに有意に多く浸潤しており、組織障害度と有意に相関していた。トリプターゼ・キマーゼ両陽性細胞数は組織障害度と特に強い相関を示し、臨床所見のなかでも血清クレアチニン値と平均血圧に強い相関を認めた。アンジオテンシンII陽性細胞の多くは浸潤T細胞であり、一部大きな核を持った尿細管細胞も認められた。予後不良群では、アンジオテンシンII陽性細胞数とトリプターゼ・キマーゼ両陽性細胞数およびトリプターゼ単独陽性細胞数がともに有意に相関した。しかしながら、トリプターゼ・キマーゼ両陽性細胞とアンジオテンシンII陽性T細胞の局在は、必ずしも一致していなかった。これらの結果から腎間質線維化における肥満細胞の関与は、キマーゼに依存しないアンジオテンシンII合成系によることが示唆された。

A. 研究目的

肥満細胞にはトリプターゼとキマーゼの両方をもつものとトリプターゼのみをもつものとの２種類がある。このうちトリプターゼのみをもつ肥満細胞は免疫防御に働き、両者をもつものは血管新生や組織修復にかかわると考えられている。一方、肥満細胞のもつキマーゼは、進行性腎障害における尿細管・間質の線維化促進因子とされる組織アンジオテンシン II の合成に関与している。本研究は、IgA 腎症における腎線維化に、肥満細胞と組織レニン-アンジオテンシン系がどのように関与しているかを分析することを目的とした。

B. 研究方法

48名のIgA腎症患者と5名の微小変化型ネフローゼ症候群の腎生検標本におけるトリプターゼ・キマーゼ・アンジオテンシン II の陽性細胞出現率と組織障害度（IgA 腎症診療指針における予後判定基準を用いた）および臨床検査値との関連性を分析した。

（研究の倫理面への配慮）

腎生検組織の研究利用に関し順天堂大学倫理委員会による承認を受け、患者本人の同意を得た。患者データは、連結可能な匿名化によって個人の特定ができないように配慮した。

C. 結果

肥満細胞は糸球体内には認められず、尿細管・間質にのみ出現していた。特に予後不良群では尿細管・間質に広く認められたが、微小変化型ネフローゼ症候群ではわずかであった。肥満細胞は、トリプターゼとキマーゼの両方をもつものが多かったが、トリプターゼ単独陽性細胞も認められた。キマーゼ単独陽性細胞は認められなかった。単位間質面積当りの総肥満細胞数は、IgA 腎症組織障害度と相関したが、トリプターゼ・キマーゼ両者陽性肥満細胞数がより強く相関した（$p<0.01$）。臨床パラメーターのなかで、平均血圧（$p<0.001$）と血清クレアチニン値（$p<0.0001$）が各肥満細胞数とも強く相関した。しかし、血清 IgA・C3 値、尿蛋白排泄量には相関が認められなかった。アンジオテンシン II 陽性細胞は、予後不良群における間質浸潤細胞群のなかの CD4 陽性 T 細胞に認められ、CD8 陽性 T 細胞にも散見した。また、アンジオテンシンII陽性細胞は、CD68陽性尿細管細胞にも認められた。しかしながら、肥満細胞とは共存していなかった。

D. 考察

進行性腎障害における尿細管・間質の線維化促進因子として組織アンジオテンシンIIが重要視され、本研究班IgA 腎症分科会でもアンジオテンシン変換酵素阻害薬とアンジオテンシンII受容体拮抗の効果に対する臨床試験が進行中である。しかし、腎障害の進行阻止効果発現の機序については明確ではない。一方、肥満細胞が IgA 腎症の予後不良群の腎間質に多く浸潤し、間質の線維化と良く相関している

ことは、私たちもすでに報告している。この肥満細胞に特異的に存在するキマーゼは、アンジオテンシン変換酵素とは異なる経路でアンジオテンシン I からアンジオテンシン II へと変換している。これらのことから、IgA 腎症における腎間質障害の進展機序における肥満細胞とアンジオテンシン II 相互関係に焦点を当てた。肥満細胞-特にトリプターゼとキマーゼの両方をもつ細胞－とアンジオテンシン II 産生細胞は、各々独立して腎間質障害と強く相関したが、肥満細胞とアンジオテンシン II を発現する細胞とは浸潤部位が必ずしも一致せず、相互関係は明らかではなかった。形質転換を思わせる尿細管細胞がアンジオテンシン II を発現していることが認められ、浸潤細胞による発現ばかりでなく組織固有細胞が発現するアンジオテンシン II の関与が示唆され、今後の研究の課題となった。

E. 結論

IgA 腎症における尿細管・間質の線維化にはトリプターゼ・キマーゼ両者陽性肥満細胞が強く関与している。これには、肥満細胞由来のキマーゼ非依存性アンジオテンシン II 合成系が関与することが示唆された。

F. 健康危険情報

なし

G. 知的所有権の出現登録状況

なし

H. 研究発表

1. 論文発表

１． Ihara TS, Suzuki Y, Kurusu A, Yamashita M, Horikoshi S, Tomino Y. Mast cell is involved in the pathogenesis of renal fibrosis, but not through the chymase-dependent angiotensin II synthesis.(in submitted)

2. 学会発表

１．井原朋子、鈴木祐介、堀越哲、富野康日己．IgA 腎症における進行度と尿細管・間質への肥満細胞（Mast cell）浸潤の関連性. 2005 年日本腎臓学会総会

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
各個研究報告書

「アドリアマイシン腎症におけるエリスロポエチンの腎保護効果の検討」

研究協力者　宮崎正信
長崎大学医学部・歯学部附属病院第二内科助教授

研究要旨
糸球体腎炎に伴う尿細管間質障害においてエリスロポエチン(EPO)の腎保護効果を検討するため、ヒトFGSモデルであるアドリアマイシン腎症(AN)マウスを用い研究を行った。ANマウスでは尿蛋白の増加に伴い尿細管間質障害の進行と腎機能障害を認めたが、EPO投与により組織障害と腎機能の改善を認めた。EPO投与群では腎皮質部の虚血改善やアポトーシスの抑制効果を認め、これらの作用によるEPOの腎保護効果が考えられた。以上の結果より糸球体腎炎に伴う尿細管間質障害に対しEPOが保護的作用を有することが示唆された。

A. 研究目的

エリスロポエチン(EPO)は赤血球前駆細胞上のレセプターに作用し、赤血球の産生を促進する造血ホルモンとして臨床の場でも幅広く利用されている。しかし近年、赤血球前駆細胞のみならず、腎組織における EPO 受容体の存在が示されており、EPO が貧血改善作用を介さず、直接的に腎局所に作用し効果を発揮することが示唆されている。我々は FGS モデルであるアドリアマイシン腎症（AN）モデルマウスを用いて、糸球体腎炎に伴う尿細管間質障害に対する EPO の腎保護効果を検討した。

B. 研究方法

BALB/c マウスに尾静脈よりアドリアマイシンを投与し AN を惹起した。7 日目より EPO(600IU/kg)を週 1 回腹腔内投与し（EPO 投与群）、14、28 日目における腎組織、腎機能変化、ヘマトクリット値を EPO 非投与群（AN 群）と比較した。

（研究の倫理面への配慮）
長崎大学動物実験施設の規則に従って施行した。

C. 結果

AN 群では 14 日目、28 日目ともに著明な尿細管障害と間質の線維化を認めたが、EPO 投与群では 14,28 日目ともにこれらの障害が有意に改善された。血液検査では、ヘマトクリット値は両群間で有意な差を認めなかっ

たが、血清クレアチニン値の有意な改善を認めた。尿蛋白量は EPO 投与群においてAN群と比較して減少傾向がみられたが、統計学的有意差は得られなかった。また、AN 群では CD34 陽性の尿細管周囲毛細血管（PTC）領域の減少を認めたが、EPO 投与群ではPTC 領域が温存されていた。更に AN 群では低酸素検出試薬である Pimonidazole を用いた染色により、腎皮質の虚血性変化が認められたが、EPO 投与群ではこの虚血変化は著明に減少していた。また EPO 投与群ではAN 群と比較して、HSP70 発現の亢進、TNUEL 陽性細胞数の減少を認め、細胞のアポトーシス誘導カスケードに重要な Active caspase 3 の発現も減少を認めた。

D. 考察

アドリアマイシン腎症(AN)は高度の蛋白尿をきたし、ヒトの FGS と類似の組織像を呈する実験モデルである。多量の蛋白尿に伴い尿細管障害、間質の線維化を認め、腎機能障害を呈する。

今回我々は AN マウスに EPO を投与することで、糸球体腎炎に伴う尿細管間質障害とそれに伴う腎機能障害の改善を得た。また EPO は AN における PTC の温存と腎皮質における虚血の改善、HSP70 の誘導と caspase 3 発現減少に見られる尿細管上皮のアポトーシスの抑制効果を示し、この作用により EPO の AN における腎間質障害軽減の効果が得られたものと考えられた。また本実験では EPO 投与によるヘマトクリット値の上昇を認めなかった。これは EPO の腎保護作用が貧血の改善を介さず、腎組織への直接的な作用によることを示唆している。

E. 結論

FGS モデルであるマウスアドリアマイシン腎症においてEPO投与により、尿細管間質障害の軽減と腎機能の改善を認めた。EPO が糸球体腎炎における尿細管間質障害に対して保護効果を有することが示唆された。

F. 健康危険情報

特になし

G. 知的所有権の出現登録状況

特になし

H. 研究発表

1. 論文発表

1) Miyake-Ogawa C, Miyazaki M, Abe K, et al: Tissue-Specific Expression of Renin-Angiotensin System Components in IgA Nephropathy. Am J Nephrol. Jan 7; 25(1): 1-12, 2005

2) Obata Y, Yamamoto K, Miyazaki M, et al.: Role of cyclophilin B in activation of interferon regulatory factor-3. J Biol Chem May 6; 280(18): 18355-60, 2005

3) Nishioka Y, Horita Y, Miyazaki M, et al.: .Mizoribine induces remission of relapsed ANCA-associated renal vasculitis. Nephrol Dial Transplant

(online)
4) Ashizawa M, Miyazaki M, Furusu A, et al.: Nephronophthisis in two siblings. Clin Exp Nephrol. Dec;9(4):320-5.2005
5) Kimura M, Asano M, Miyazaki M, et al.: Role of atrophic changes in proximal tubular cells in the peritubular deposition of type IV collagen in a rat renal ablation model. Nephrol Dial Transplant. Aug;20(8):1559-65. 2005
6) 原田孝司、 阿部克成、宮崎正信他：V．その他 3．溶血性尿毒症症候群，血栓性血小板減少性紫斑病 日本内科学会誌 94(5)；925-929, 2005
7) 宮崎正信：〈腎臓に対する専門医の立場からのコメント：慢性腎疾患〉；血圧 12（1）；114-115, 2005
8) 西野友哉、宮崎正信、河野 茂：特集「病気と薬の説明ガイド 2005」腎炎（急性・慢性）；薬局 56 増刊号；602-612, 2005
9) 西岡克章、宮崎正信、河野 茂：CASE STUDY 1.脱水の診断と治療 臨床医 31(6)；686-690, 2005
10) 古巣 朗、宮崎正信、河野茂：§4 カリウム濃度の異常 輸液・水電解質異常 専門医にきく最新の臨床 中外医学社；78-99, 2005
11) 宮崎正信：2章 腎尿路疾患患者への一般的アプローチ ②どういうときに腎尿路疾患を疑うか－糸球体疾患を疑うとき レジデントのための腎疾患診療マニュアル医学書院；37-41, 2005
12) 宮崎正信：4章 原発性糸球体腎疾患患者へのアプローチ①病歴，臨床像による鑑別診断 ②蛋白量，腎機能の評価と検査，治療計画 ③慢性腎炎症候群・ネフローゼ症候群の診断と治療 レジデントのための腎疾患診療マニュアル 医学書院；173-205, 2005
13) 宮崎雅也、宮崎正信、河野 茂：Ⅳ．腎疾患 12.ループス腎炎 14.アミロイドーシス 内科疾患診療マニュアル 中外医学社 ；481-486, 2005
14) 宮崎正信：The Expert Update Meeting - VALUE を臨床にどう応用するのか－〈腎臓に対する専門医の立場からのコメント：慢性腎疾患〉：血圧 12 (1)；114-115, 2005

2. 学会発表
1) Nakazawa Y, Abe K, Miyazaki M, et al.: Recombinant human erythropoietin attenuates renal injury in adriamycin induced nephropathy. American Society of nephrology 38th Annual renal week meeting 2005
2) Obata Y, Miyazaki M, Abe K, et al.: HGF Gene Transfer by Macrophages Ameliorates Progression of Peritoneal Fibrosis in Mice. American Society of nephrology 38th Annual renal week meeting 2005
3) Abe K, Miyazaki M, Obata Y, et al.: Matrix Metalloproteinase-1 (MMP-1) Enhances the Fibrotic Area in Chlorhexidine Gluconate Induced Peritoneal Fibrosis Model in Mice. American Society of nephrology 38th Annual renal week meeting 2005

4) Miyazaki M, Abe K, Xia Z, et al.: Heat shock protein47 (HS47) SiRNA ameliorates tubulointerstitial fibrosis in unilateral ureteral obstruction. Nephrology 10 (Suppl.) A14, 2005
5) Horita Y, Tadokoro M, Miyazaki M, et al: Aldosterone breakthrough during combined angiotensin — converting enzyme inhibitor and angiotensin II receptor blocker in patients with IgA Nephropathy. Nephrology 10(Suppl.) A37, 2005

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
各個研究報告書

「IgA腎症に対するACEi／ARBの尿蛋白減少効果に影響する因子について」

研究協力者
金沢医療センター第一内科医長　吉村光弘

研究要旨
【目的】ACEi／ARBの尿蛋白減少効果に影響する因子を明らかにしたい。【方法】1日尿蛋白1.9±1.6（0.7～3.5）gのIgA腎症50例に，1日imidapril 2.5mg（I群）あるいはcandesartan 4～8mg(C群)のどちらかを3カ月以上内服し，外来での尿蛋白量，Ccr，尿中MCP-1・4型collagen，血圧の推移とACE・ATR・TGF-β遺伝子多型，半月体形成との関連を検討した。【結果】尿蛋白はI群，C群で，それぞれ2.0±1.6gから1.4±1.6gへ，1.8±1.0gから1.3±0.9gへと減少し（共にp<0.001），減少率（38±28%，28±25%）には群間差がなかった。減少率を半月体形成の有無で分けると，I群（14±25% vs 57±11%），C群（5±24% vs 43±16%）と半月体形成例で尿蛋白減少率が低かった（p<0.002）。ステロイド治療前後で半月体が消失した5例では，尿蛋白減少率が－5±7%から60±10%へと改善した。尿MCP-1・4型collagenには有意な変化がなく，遺伝子多型間で効果に差異はなかった。【結論】ACEi／ARBはほぼ同等の尿蛋白減少効果を有するが，半月体形成を伴う疾患活動性の高い例で効果が弱い。

A. 研究目的

IgA腎症に対するACE阻害薬（ACEi）およびARB（アンギオテンシンII受容体拮抗薬ARB）の尿蛋白減少効果と，これに影響する臨床・病理学・遺伝学的因子を解析した。

B. 研究方法

外来蓄尿で一日尿蛋白量が0.7g以上のIgA腎症50例について，イミダプリル（商品名タナトリル）初期量1日5mgあるいはカンデサルタン（商品名ブロプレス）初期量4mgのどちらかを開始し，ブロプレスは1カ月後より8mgに増量して6か月以上経過を観察した。

検査項目は，外来蓄尿による一日尿蛋白量，24HCcr，外来血圧，早朝尿のmonocyte chemo- attractant protein-1（MCP-1），ACE，ATI，TGF-β（transforming growth factor-beta）の遺伝子多型で，3年以内の行われた腎生検から半月体（線維性を含む）形成の有無によって疾患活動性を評価した。なお，腎生検からプロトコール開始まではステロイド治療を行っていないか，生検前から内服している場合にはその量を変更しなかった。

C. 結果

一日尿蛋白量はACEiおよびARB投与により，3カ月までにそれぞれ1.8gから0.9g, 1.8gから1.1gへと有意に減少し，以降はほぼプラトーに達した。（Fig.1　p<0.001；escape現象なし）。

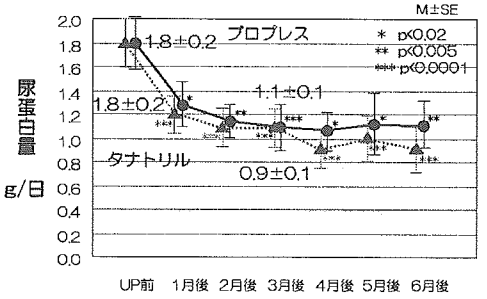

Fig.1 ACEi&ARBによる尿蛋白量の変化

個々の症例の尿蛋白量をみてみると，半分以下に減少したものからまったく効果みられなかったものまでが両群ともに大きな個人差がみられた（Fig.2）。

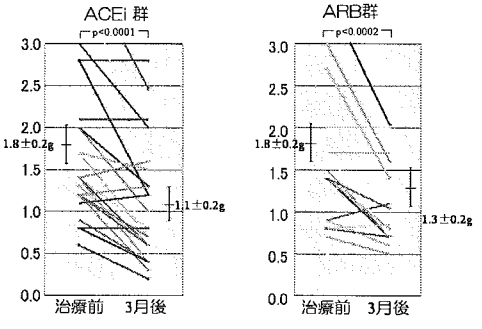

Fig.2 ACE阻害薬とARBによる尿蛋白減少効果

尿蛋白減少率をみるとACEi群で平均39%，ARB群で28%とややACEi群で効果が良かったが有意な差はなかった（Fig.3）。

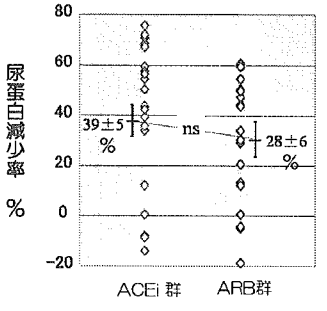

Fig.3 尿蛋白減少率

このような個人差を起こしている原因について検討した。半月体形成の有無で分けてみると，ACEi 群では，半月体を認めない例では尿蛋白減少率が平均57%であったのに対し，半月体形成が認められる例では 16%と41%低く，ARB 群では同様に 38%，19%と 19%の有意差が認められた（Fig.4）。

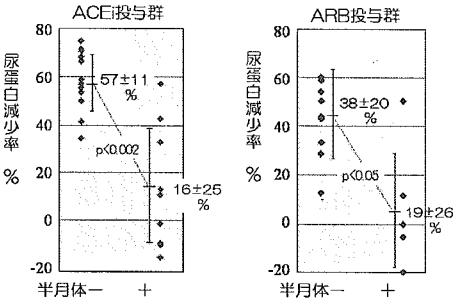

Fig.4 尿蛋白減少率と半月体形成

プロトコール開始から4～10 カ月を経過した後に，ACEi 群の5例でステロイドパルス療法を行った。Fig.5のようにパルス療法前に見られていた細胞性半月体形成は，パルス療法後2カ月以内に行った3例の再生検ではほぼ完全に線維性あるいは線維細胞性半月体に移行し，新たな細胞性半月体はみられなくなった。この時点で，再度 ACEi を投与したところ，図のようにそれまで尿蛋白減少が得られなかったものが，パルス療法後には 50～70%の減少効果が得られた。

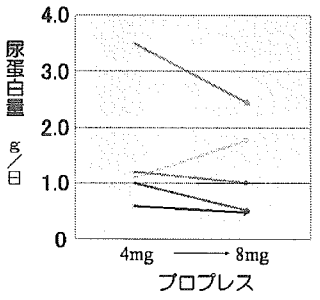

Fig.6 プロプレスの増量による尿蛋白量の変化

ブロプレス群の20例中5例は，4mgから 8g へと増量を試みたところ，4例で尿蛋白が減少傾向を示したが，25%を超える減少は2例のみであった（Fig.6）。

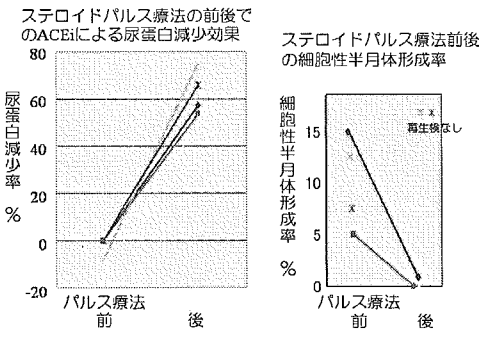

Fig.5 ステロイドパルス療法の前後

一方，タナトリルを投与して尿蛋白が減少した8例に，さらにブロプレスを併用した3例では 25%を超える尿蛋白のさらなる減少がみられたが，5例では効果がみられず，3例では血圧低下による立ちくらみが出現したため，ブロプレスを中止した（Fig.7）。

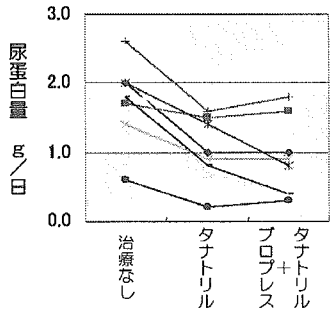

Fig.7 タナトリルとブロプレスの併用効果

収縮期血圧の降下度と尿蛋白減少率との間には従来からの報告と同様に一定の関連はみられなかった。20 例 59 検体について尿 MCP-1 を測定したところ，Fig.8 のようにクレアチニンクリアランス(ml/分)の低下した症例ほど高い傾向を示した。尿 MCP-1 が腎機能の影響を受けることが示されたため、クレアチニンクリアランスが 70ml/min 以上の症例を抽出して，尿 MCP-1 濃度と尿蛋白減少率との関連をみたが，両者には一定の関連が認められなかった。遺伝子多型と尿蛋白減少率に関しても，ACE，ATI の各遺伝子多型間では明らかな差がみられなかったが、TGF-β の TT，CT 群でのみ有意差が認められた（Table1）。

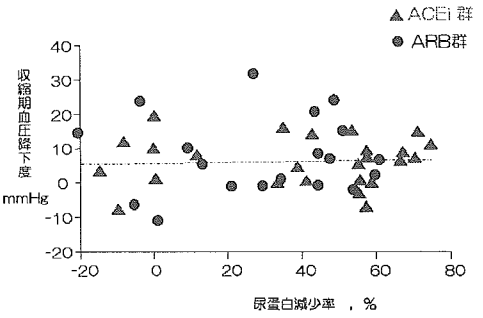

Fig.8 血圧降下度と尿蛋白減少率

Table1 遺伝子型別の尿蛋白減少率(%)

ACE (n)	減少率 (%)		ATI (n)	減少率 (%)		TGF-β (n)	減少率 (%)	
DD (2)	30	ns	AC(3)	11	ns	TT(5)	16	+
ID (11)	23		A(16)	30		CT(10)	37	
II (6)	33					CC(4)	14	

+ p=0.04

D.考察

尿蛋白の減少効果には個人差が大きかったが、この原因は半月体あるいはこれに代表される疾患活動性ではないかと考えられた。疾患活動性の高い時期には，メサンジウム細胞が刺激されており，その収縮により糸球体内圧は上昇していると考えられる。したがって、活動期に ACEi や ARB を投与しても，糸球体内圧を低下させて尿蛋白を減少されることが難しいのではないかと推測された。

遺伝子多型では TGF-β の TT，CT

群でのみ有意差が認められたが、これまでに有意との報告はなく，今後に症例を追加して検討していきたい。

E. 結論

ACEi／ARB はほぼ同等の尿蛋白減少効果を有するが，半月体形成を伴う疾患活動性の高い例で効果が弱い。

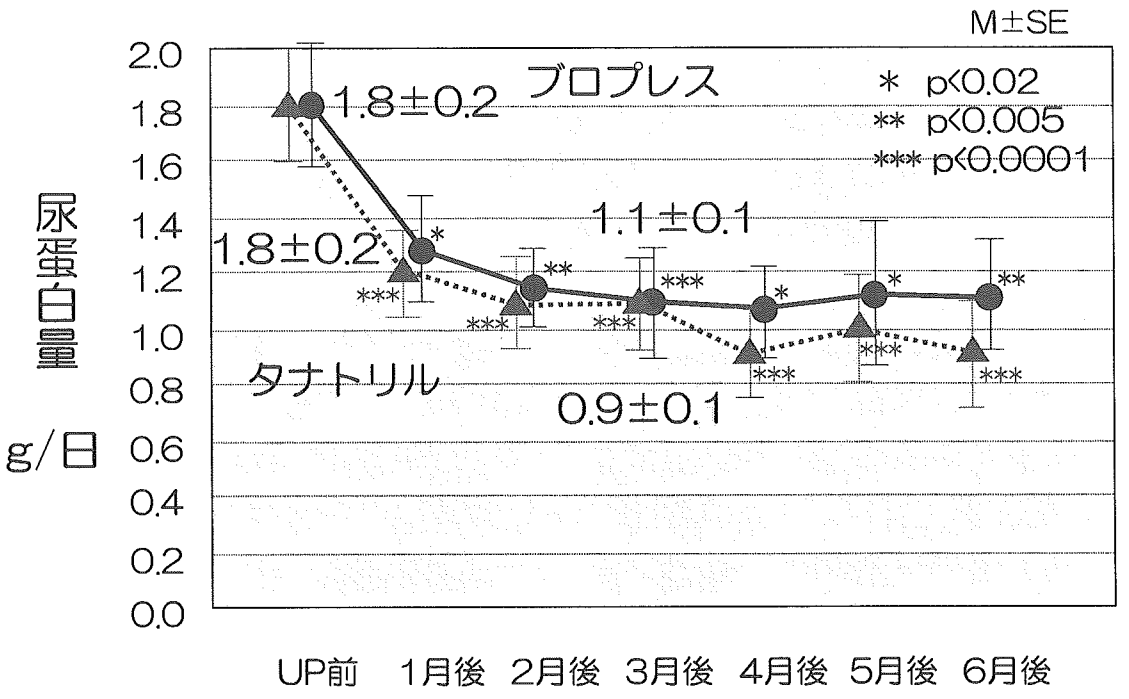

Fig.1 ACEi&ARBによる尿蛋白量の変化

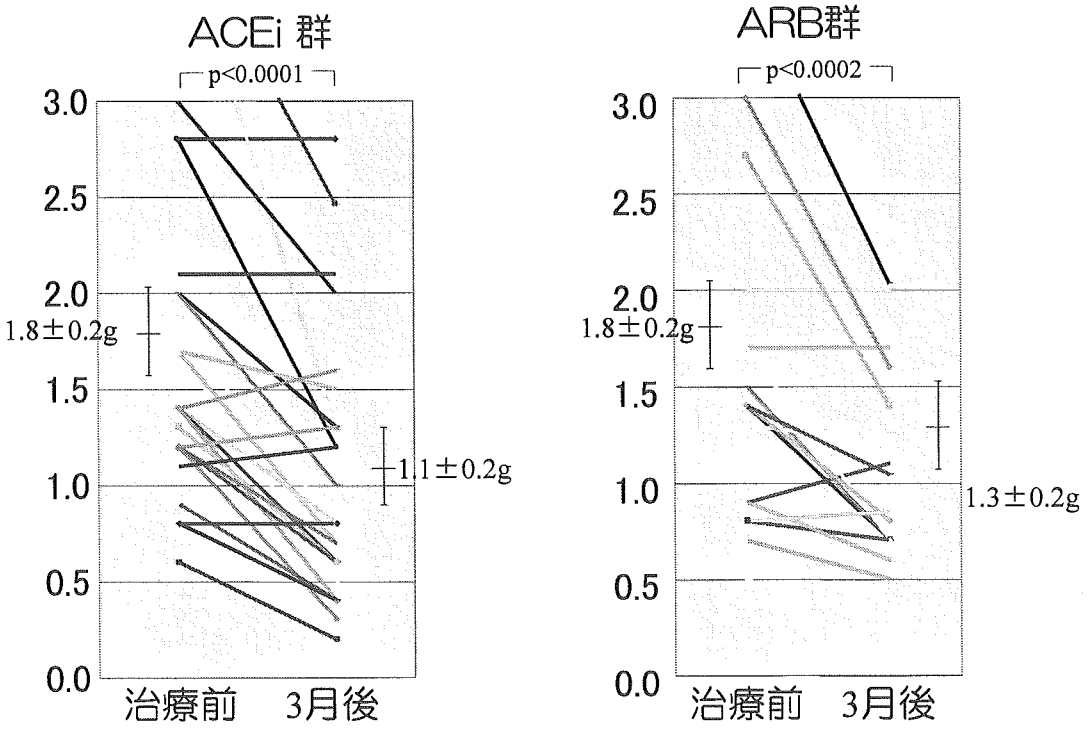

Fig.2 ACE阻害薬とARBによる尿蛋白減少効果

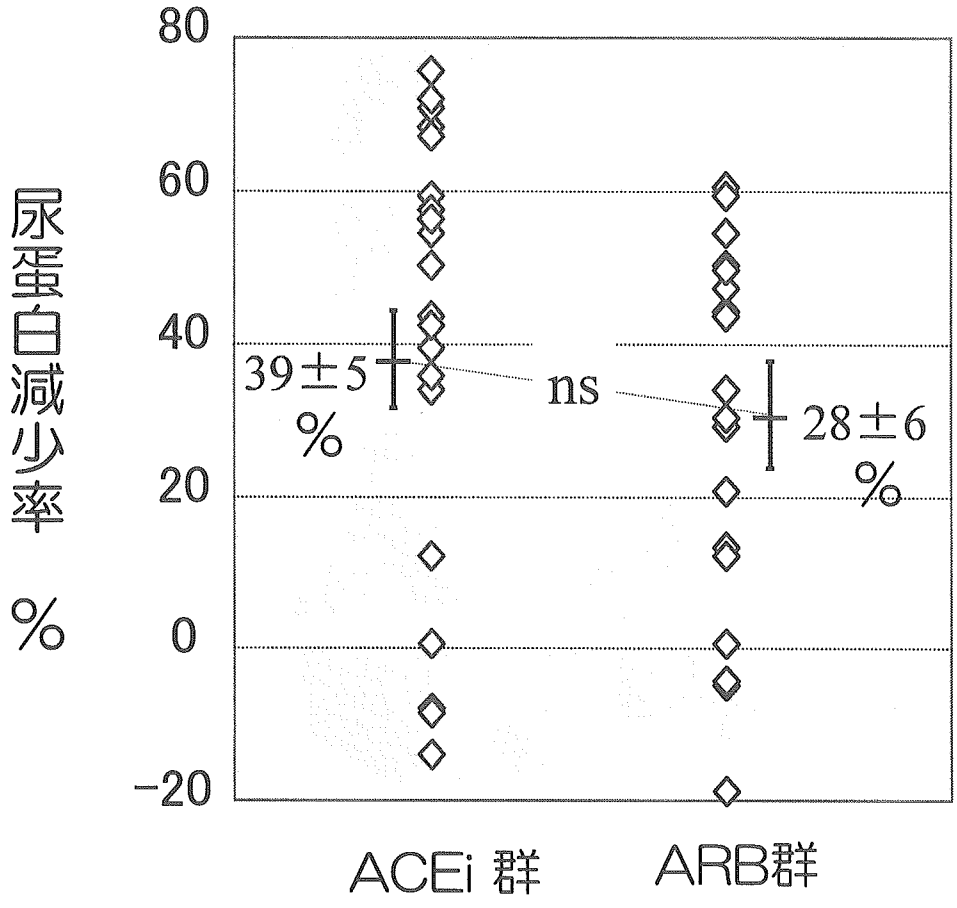

Fig.3 尿蛋白減少率

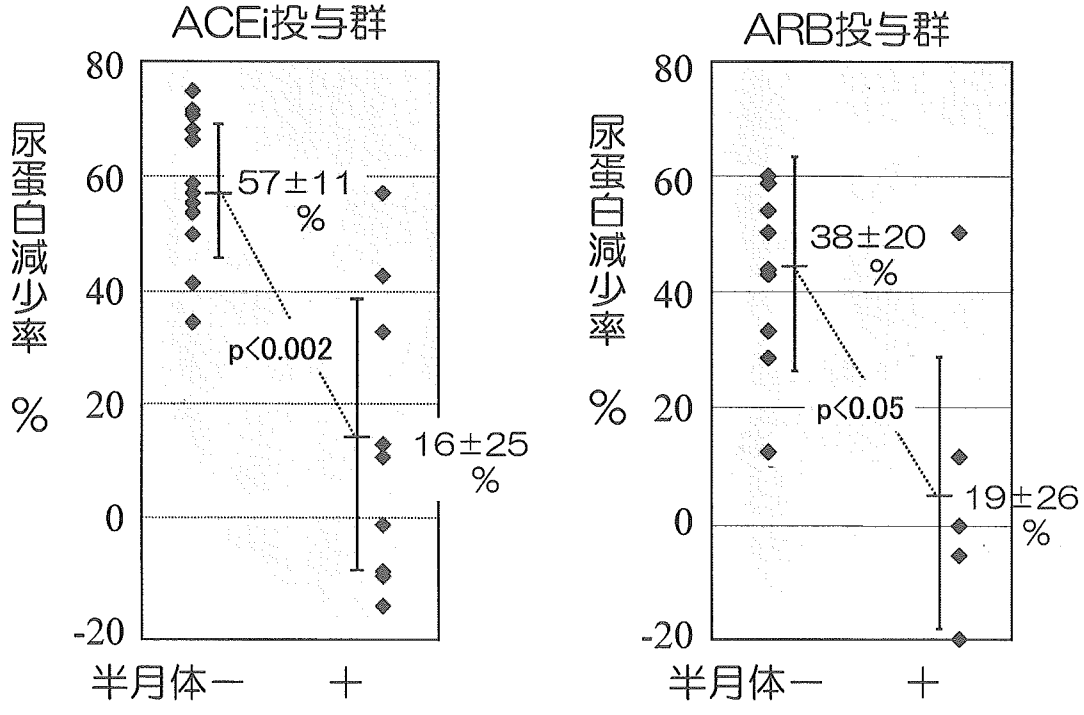

Fig.4 尿蛋白減少率と半月体形成

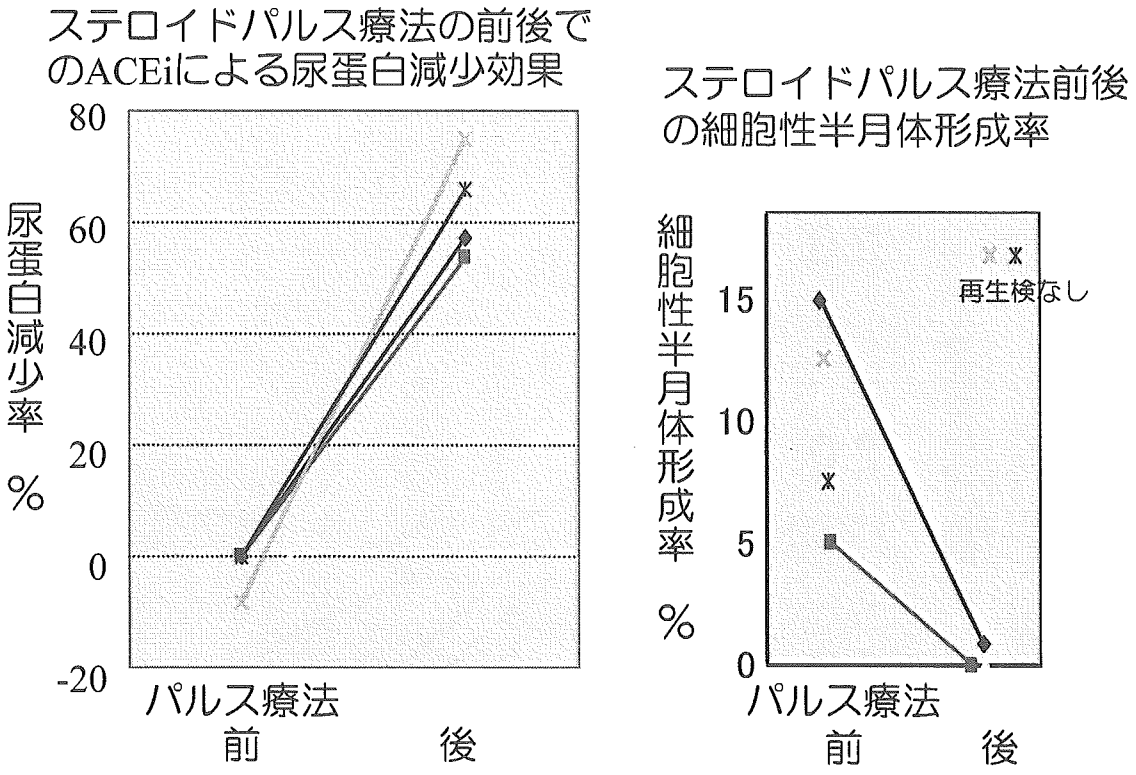

Fig.5 ステロイドパルス療法の前後

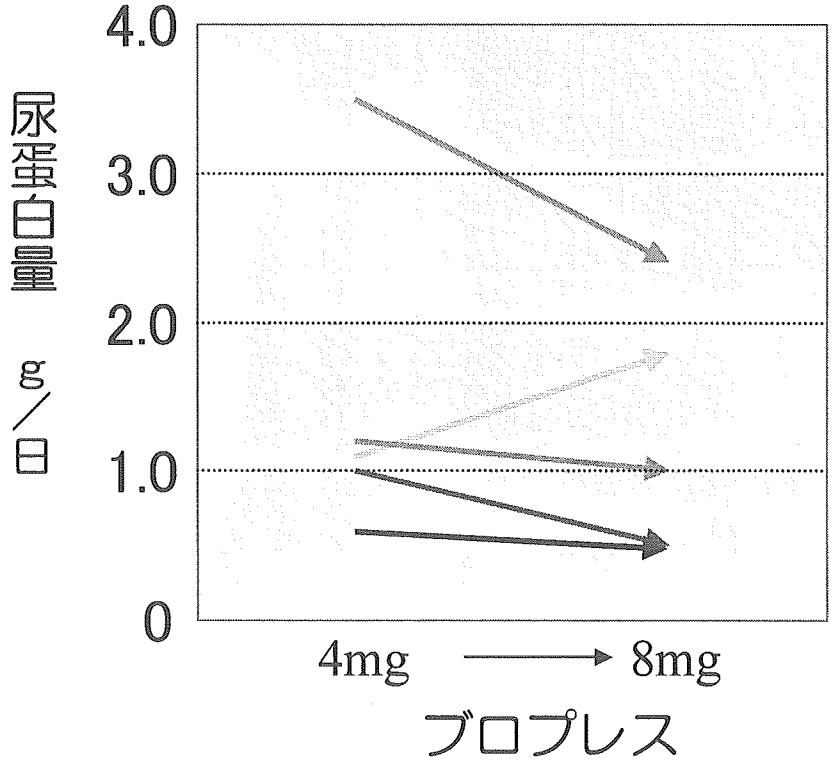

Fig.6 ブロプレスの増量による尿蛋白量の変化

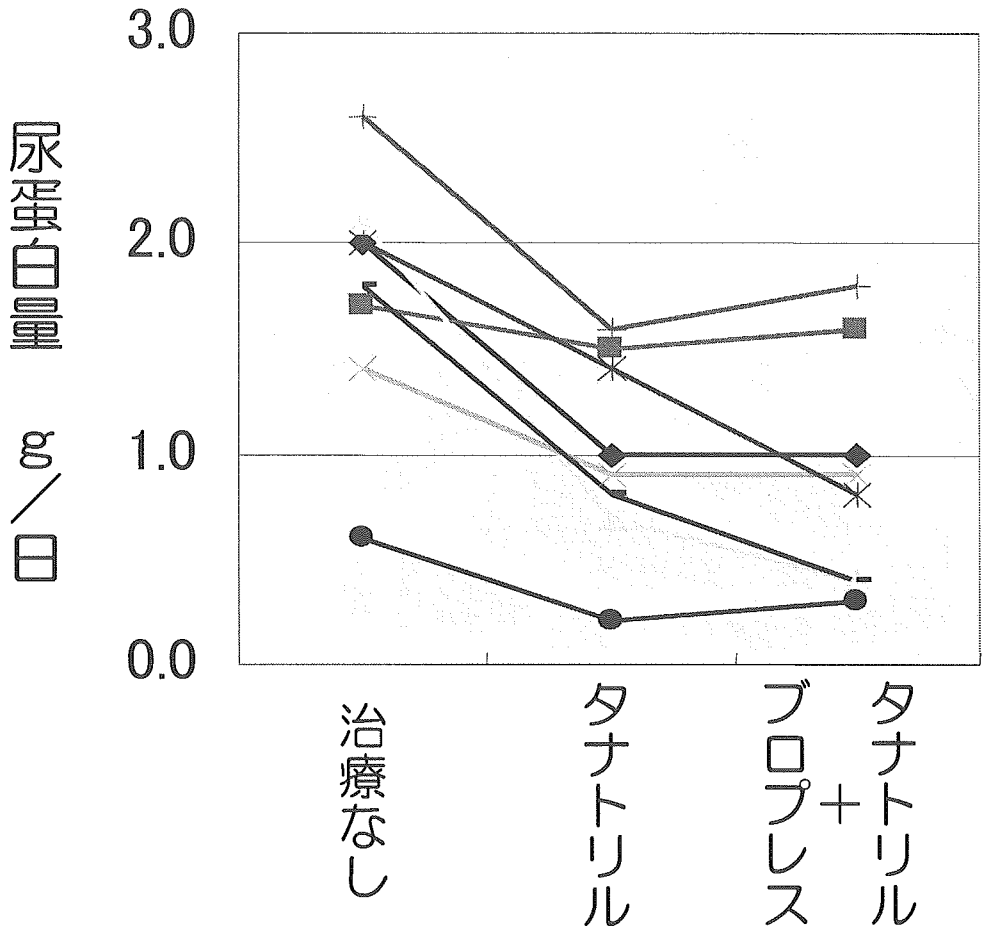

Fig.7　タナトリルとブロプレスの併用効果

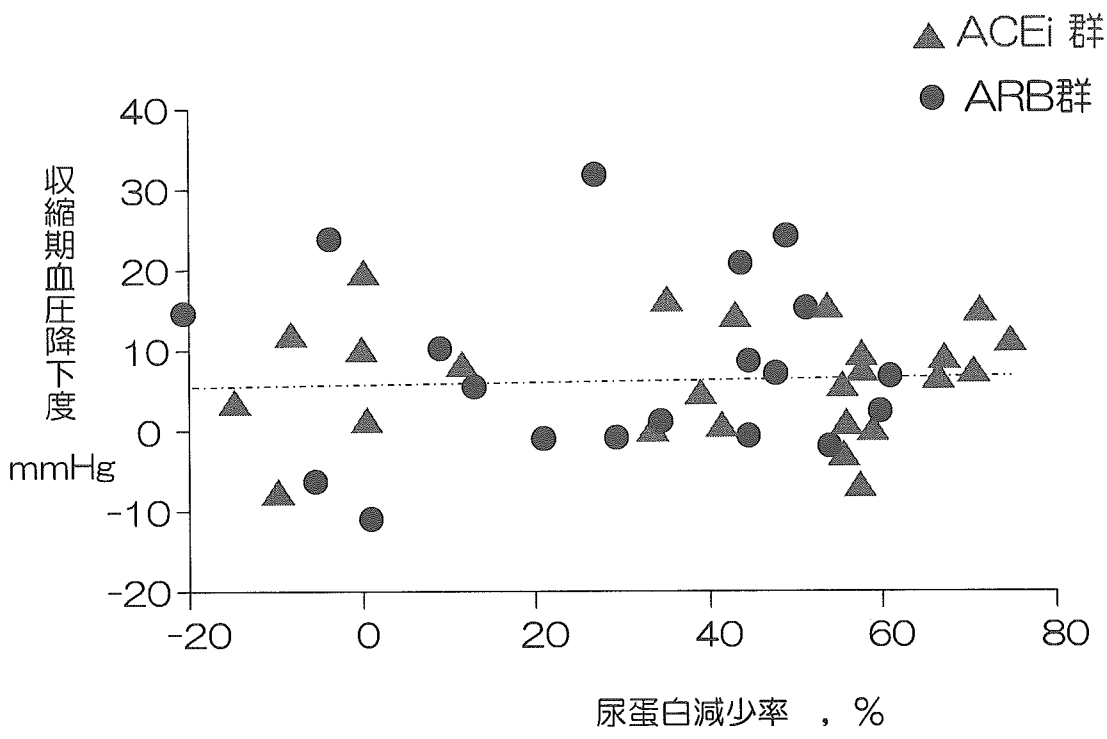

Fig.8 血圧降下度と尿蛋白減少率

Table1 遺伝子型別の尿蛋白減少率(%)

ACE (n)	減少率 (%)		ATI (n)	減少率 (%)		TGF-β (n)	減少率 (%)	
DD (2)	30	ns	AC(3)	11	ns	TT(5)	16	+
ID (11)	23		A(16)	30		CT(10)	37	
II (6)	33					CC(4)	14	

+ p=0.04

急速進行性糸球体腎炎分科会

分担・各個研究報告

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
進行性腎障害に関する調査研究
急速進行性腎炎分科会分担研究報告書

「『急速進行性腎炎症候群の診療指針』改定にむけて」

分担研究者　　小山哲夫
茨城県立医療大学　学長

研究協力者
杏林大学医学部第一内科助教授　有村義宏
東京女子医科大学第四内科教授　新田孝作
岡山大学大学院医歯薬学総合研究科腎・免疫・内分泌代謝内科学教授　槇野博史
金沢大学大学院医学系研究科腎臓内科講師　和田隆志
財）田附興風会医学研究所北野病院　腎臓内科部長　武曾恵理
（共同研究者）　　山縣邦弘[1]、平山浩一[1]、高橋秀人[2]、清水芳男[1]、楊景堯[1]、萩原正大[1]、荒川洋[1]、山口直人[4]、小林正貴[3]
（1:筑波大学臨床医学系、2:同社会医学系、3：東京医科大学霞ヶ浦病院腎臓科、4：茨城県立医療大学）

研究要旨

当分科会では平成元年以降の RPGN 患者の原疾患、諸検査データ、治療内容ならびに予後調査により集積された 715 例の解析から、「急速進行性腎炎症候群の診療指針」を作成し公表した。その後のわが国の RPGN 症例の全国調査の結果では、この診療指針作成公表後には、RPGN の早期発見がなされるようになり、RPGN 症例の腎予後、生命予後の改善が確認された。本年度もこの全国調査を継続して、1524 名の RPGN 症例を集積した。

今後の「急速進行性腎炎症候群の診療指針」改訂版の作成にあたり、未だ RPGN の死亡原因として感染症が高率を占めること、従って感染症を未然に防ぐあるいは感染症対策についての明瞭な指針を示すこと、MPO-ANCA 陽性の RPGN については、難治性血管炎に関する調査研究班により提案された『難治性血管炎の診療マニュアル』における評価法、治療法との間に若干の相違があり、同一疾患の治療指針として問題のあることなど、その他多くの課題が残されている。このような各問題点について更なる検討を続けていく予定である。

A. 研究目的

平成元年以降の RPGN 症例を全国主要腎疾患診療施設からアンケート調査により集積し、①我が国の RPGN の原疾患分類の検討、②RPGN の予後を検討、③2002 年版 RPGN の診療指針作成後の問題点を抽出、④RPGN の診療指針改訂版の作成を行うこと。

B. 研究方法

全国の主要腎疾患診療施設に対し、アンケート調査により、平成元年以降の RPGN 症例の実態調査を行った．アンケート調査をデータベース化し、我が国の RPGN 症例の病型、臨床症状、検査所見、治療内容、予後を検討した．

（研究の倫理面への配慮）

尚、本全国アンケート調査に当たっては、「疫学研究に関する倫理指針」に則り、筑波大学医の倫理委員会(平成 15 年 9 月 29 日付け通知番号 6 号）により、承認を受けた後に実施された．

C. 結果

1）我が国の RPGN 症例の現状

これまで集積された我が国の RPGN 症例の年度別患者数を図 1 に示す．本年度は新たに 195 名（2006 年 1 月末日現在）が登録され、総計 1535 例の RPGN 症例が集積された．図 2 に全症例の血清マーカー別の頻度を示す。MPO-ANCA 単独陽性例が 56.9%を占め、ついで抗 GBM 抗体単独陽性例 5.0%であり、他のマーカー同時陽性例を含めると RPGN 症例の 63.0%が MPO-ANCA 陽性であった。この陽性頻度は前回の集計とほぼ同じであった。

2）わが国の RPGN 症例の予後の変化

図 3，図 4 は昨年度時点での RPGN 症例の腎予後、生命予後を示す。6 ヶ月時点での腎生存率は 1998 年以前 69.7%、1999-2001 年 76.5%、2002 年以降、78.9%と近年有意な腎予後の改善のあることが明らかとなった（p=0.028）．また治療開始から 6 ヶ月間の生存率については 1998 年以前 77.5%、1999-2001 年 80.4%、2002 年以降、86.0%で改善の傾向は認めるものの有意差はなかった（p＝0.1689）．図 5 は RPGN 症例に使用された免疫抑制薬の種類を年度別にまとめたものである。近年ステロイド単独での治療が増加し、使用薬剤のなかでも、シクロフォスファミドの頻度が減少し、ミゾリビン、シクロスポリン、アザチオプリンの使用頻度が増加傾向にある。

このような中で死亡患者の死亡原因における感染症の比率（図 6）は、1999-2001 年に若干の低下を認めるものの、2002 年以降の症例でも死亡患者の 63.6%が感染症であり、日和見感染には引き続き十分な注意が必要であることが明らかとなった．

図 7 にアンケート記載中の一般細菌感染症を除外した、いわゆる日和見感染と考えられる症例の頻度を示す。

3）RPGN の診療指針改定について

これまでの全国集計の結果からも明らかなように、わが国の RPGN の過半数が、いわゆる血管炎症候群に含まれ

る ANCA 関連血管炎にも分類される疾患である。厚労省難治性血管炎に関する調査研究班において、顕微鏡的多発血管炎の診療指針が提示されている。同一の疾患に対し、難治性血管炎としての視点からの診療指針と、RPGNとしてとらえた場合の診療指針が存在し、混乱を来す可能性が指摘されてきた。そこでこの矛盾点を解決するため、厚労省 ANCA 関連血管炎 RPGN 三班合同会議が組織され、検討が行われてきた。その結果合同での治療指針（案）（表１）を策定し、Japanese Study group for MPO-ANCA-associated vasculitis (JMAAV) を立ち上げ前向き調査を実施する予定となっている。
今後はさらにこれまでのアンケート調査その他の知見を加えて、改訂作業を進める予定である。

D. 考察

１）重症度分類について

難治性血管炎としての重症度分類は Birmingham vasculitis activity scores (BVAS)や vasculitis damage index (VDI) が有名である。一方我々の提案している RPGN の重症度分類は、治療開始時までに得られるデータで予後を予測することを目的に作成され、予後に最も大きく影響する年齢、治療開始時血清クレアチニン、CRP、肺病変の有無の四つの指標から、臨床重症度として４群に分ける作成された。昨年度の報告書にも示したごとく、この臨床重症度分類はその後の新規症例においても、予後予測因子として有用であることが明らかとなっている。わが国の RPGN の ANCA サブクラスの 95%以上が MPO-ANCA であること、MPO-ANCA 関連血管炎は欧米に多い PR3-ANCA 陽性の Wegener 肉芽腫症に比べ、罹患臓器が少なく、腎病変も急性病変よりも硬化性病変が強いことなどを考慮すれば、少なくとも RPGN の臨床重症度の指標としては、わずか四項目からの指標で予後予測が可能である、臨床重症度分類の有用性はあきらかである。しかしながら、疾患患活動性の指標としては、腎機能悪化スピードへの考慮や、肺病変についての評価をより詳細にすること、さらには治療法選択の指標としては、感染症合併と原疾患活動性をより明確に鑑別可能な方法の考案など、更なる検討が必要であることも事実である。

２）治療法について

2002 年版 RPGN の診療指針に示した治療法では、患者の主体が中高齢者であること、治療経過中の感染死の多さ、特に肺感染症の多さ、ステロイド大量投与例が予後不良であることなどから、マイルドな免疫抑制療法を行うことを推奨してきた。その結果、診療指針公表以後の RPGN 症例の予後は有意に改善してきた。しかしながら死亡原因としては、未だ感染症によるものが最も多く、そのために免疫抑制薬の投与法の工夫（図５）や大量γグロブリン療法、アフェレーシス療法の併用などの適応を示す必要がある。また日和見感染症予防としての ST 合剤の投与（医薬品適応外使用）などをより具