

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）  
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 2007年度改訂版の作成」

分担研究者 山縣 邦弘

筑波大学大学院人間総合科学研究科病態制御医学専攻腎臓病態医学 教授  
研究協力者

槇野 博史 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

有村 義宏 杏林大学第一内科 准教授

新田 孝作 東京女子医科大学 第四内科 教授

武曾 恵理 財)田附興風会医学研究所北野病院腎臓内科 部長

和田 隆志 金沢大学大学院医学系研究科 循環医科学専攻 血液情報学講座  
血液情報統御学研究分野 教授

田熊 淑男 仙台社会保険病院 院長

小山 哲夫 茨城県立医療大学 学長

共同研究者

筑波大学大学院人間総合科学研究科臨床医学系腎臓内科：白井丈一、萩原正大、荒川洋、

田中宏明、藤田亜希子、森戸直記、楊景堯、斉藤知栄

筑波大学大学院人間総合科学研究科社会医学系疫学：高橋秀人

東京医大霞ヶ浦病院腎臓内科：平山浩一、小林正貴

研究要旨

厚生労働省特定疾患「進行性腎障害」急速進行性腎炎分科会では、平成13年度までにアンケート調査により集積された715例のわが国の急速進行性糸球体腎炎（RPGN）症例の検討をもとに、平成15年時点における「急速進行性腎炎の診療指針」を刊行した。ここではその後の全国集計により追加集積された症例を含め、1773例のRPGN症例の蓄積データを基に、RPGNの予後の変化・治療法の変化を検討し、現時点における急速進行性腎炎の診療指針の改訂版を作成した。なお治療指針については、初版同様、解析対象が症例集積を目的としたアンケート調査からのデータベースであり、治療指針作成のためのエビデンスレベルは高いものではない。このような中で、内外に前向き比較対照試験等の結果も散見されるようになり、よりエビデンスレベルの高い治療指針作成を目指し検討した。

## 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、③治療法の検討、④再発率に関する検討以上の結果を踏まえ RPGN 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。昨年度まで集積された我が国の RPGN 症例 1772 例について、1989 年から 1997 年までの RPGN の診療ガイド公表前を A 群、1999 年～2001 年までの RPGN の全国症例調査を開始し、実態調査から診療ガイドの原案を公表するまでを B 群、2002 年の診療ガイド公表後を C 群として、患者原疾患分類、予後について検討した。

(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

### RPGN の診断指針

RPGN の予後改善のためには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疾患専門医療機関にすみやかに紹介することが重要である。このような趣旨から、「早期発見のための RPGN 診断指針」(表 1) および「RPGN 確定診断指針」(表 2) を作成した。

・RPGN の診療のためには、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、即座に腎疾患専門医療機関へ紹介すべきである。

・RPGN の自覚症状としては、倦怠感(73.6%)。食欲不振(60.2%)、発熱(51.2%)などで、特異的な症状はない。高齢者など全く自覚症状を欠く症例も散見される。

・ごく早期の RPGN を発見するには腎機能が正常範囲であっても、あらたな腎炎性検尿異常が出現し、明らかに感染症とは異なる炎症所見を伴う場合、あるいは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、腎機能悪化速度が明らかに速い場合や高度の貧血を伴う場合など、臨床経過により RPGN が疑われる症例については、積極的に腎疾患専門医療機関への紹介を行うことである。

・RPGN の原因は、非常に多岐に及ぶ。正確な原疾患の把握、合併症の把握を行うことが重要である。

・特に肺病変の合併は予後とも直結し、十分な注意が必要である。

・病型診断には、血清中のミエロペルオキシダーゼ(MPO)・抗好中

球細胞質抗体 (ANCA)、プロテインアーゼー 3 (PR3)-ANCA、抗糸球体基底膜抗体などの血清マーカーの測定が有用である。

### 臨床重症度分類

臨床所見をスコア化した重症度分類を表 3 に示す。臨床重症度分類により RPGN 患者の生命予後を予想することが可能 (図 1) である。

### 治療指針

治療指針を示すにあたり、内外の治療成績ならびに本研究班において実施したアンケート調査の結果をもとに、治療勧告の強さを強い順に grade A~grade C まで示した。特に我が国の RPGN で最も多い病型である MPO-ANCA 型 RPGN については、高齢者で、既存の加齢に伴う腎障害に加わって発症する症例が多いため、ANCA 関連血管炎 (RPGN) として一括せず、MPO-ANCA 型 RPGN と欧米流の治療が有効な PR-3 型 RPGN に分けて示した。また、発症早期の初期治療と、再発、再燃予防のための維持治療に分け、記載した。

・急性、進行性で致死性疾患であるため、Grade A に相当する前向きランダム化 2 群の検討は、一部の病型をのぞき RPGN で施行されることはまれである。

・RPGN の原因は多岐におよび、感染症、悪性腫瘍、薬剤によるものも存在する。このような場合に、本指針における治療は、適応とならず (寧ろ禁忌である場合もある)、それぞれの原疾患の治療が行われるべきである。

### 1) 初期治療指針

・病型診断を行い、図 2~4 のアルゴリズムに従い治療を行う。

・年齢は暦年齢でなく、実年齢に従うべきで、この患者の一般状態、日常活動性などを考慮し、治療のランクを調節する (Grade C)。

・MPO-ANCA 型で臨床重症度ⅢまたはⅣの高齢者では、さらに 1 ランク下げた治療を行ったほうが生命予後良好な場合がある (Grade C)。

・PR3-ANCA 型 RPGN ではシクロフォスファミドと副腎皮質ステロイド薬の併用療法が治療法として確立している (Grade A)。

・初期治療で疾患のコントロールがついた場合には、8 週間以内に経口プロドニゾロン換算量で 20mg 未満に減量し、維持治療に移行する (Grade B)。

・MPO-ANCA 型、PR3-ANCA 型 RPGN の血漿交換療法 (保険未承認) については、高度腎機能障害を伴い、腎生検での半月体の 90%以上が細胞性半月体であるなど、急速な腎機能障害が明らかとなるときに施行すると腎機能回復の可能性が高まるとのヨーロッパの報告 (Grade A) があるが、我が国の症例では効果を確認できていない。一般に、肺出血を伴うときには考慮する (Grade B)。

### 2) 維持期の治療 (図 5)

・ANCA などの血清マーカーが陰性化後、通常、2 年程度は維持期の治療が必要である (Grade B)。

・疾患活動性マーカーとしては、CRP、白血球数、血清クレアチニ

ン値、ANCA 値、抗 GBM 抗体価などを用いる (Grade C)。

・再発時は初発時と同様の症状を伴うことが多い (Grade C)。

・ANCA 関連血管炎の再発予防効果はアザチオプリンでもシクロフォスファミドと同程度である (Grade A)。

### 3) 免疫抑制薬治療中の注意点

・免疫抑制療法開始後 2～4 週間には、日和見感染予防に Trimethoprim/sulfamethoxazole (ST) 合剤の投与 (保険未承認) を行う (Grade A)。

・抗真菌薬の予防的投与 (保険未承認) を行う (Grade C)。

・一部の免疫抑制薬は、発ガンリスクを上げるので、使用は最小限とし、中止後も適宜、ガン合併がないかチェックする (Grade C)。

・結核のスクリーニング検査を行う (Grade C)。

・骨粗鬆症に対する予防を行う (Grade C)。

## D. 考察

これまでの調査により、近年の RPGN 全体の予後の改善が確認できた。

従来、RPGN 早期発見のための診断基準としては、腎炎性の検尿異常と、血清クレアチニンの施設正常値よりも高値、炎症所見の合併を上げていた。このうち、血清クレアチニンについては、近年の CKD 診断基準に使用する  $eGFR < 60 \text{ ml/min/1.73m}^2$  を使用するべ

きとの意見がだされ、改訂の方針とした。

臨床重症度分類については、最近の症例でも予後予測が可能であることが明らかとなった。しかしながら、病理病気分類については、腎予後の改善に伴い、従来分類法では、腎予後の予測は困難であり、新たなる腎病理の分類法を含め、現在検討中である。

治療指針については、抗 GBM 抗体型をのぞき、2002 年版の治療指針における予後改善が確認できたことから、それぞれエビデンスレベルを上げて、基本的に新たな変更は行っていない。

また、昨年度より、生命予後の改善、免疫抑制薬非使用例の増加に伴う、再発・再燃例の増加があり、一方、比較的副作用が軽微で国産の免疫抑制薬であるミゾリビンの使用患者の増加を認めていた。ミゾリビンは腎排泄性の薬剤であり、腎機能障害下での使用量については特段の注意が必要な薬剤である。そこで、本薬の有効性・安全性を確認することを目的に、前向き研究が開始された。この結果は登録症例の確保と同時に今後の検討課題である。少なくとも現時点での診療指針として、図 5 に示す維持期の治療は諸外国を含め、治療期間、治療方法など検討の余地がある。今後の調査対象としても、特に MPO-ANCA 関連腎炎の維持期の治療指針の検討が重要である。我々の提唱してきた、よりマイルドな免疫抑制療法を行うことにより、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

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方法の工夫や大量γグロブリン療法、アフエ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）などをより具体的に診療指針に組み合わせ、さらに前向き比較研究などを追加検討する予定である。

#### E. 結論

2007年度におけるRPGNの診療指針の改訂版（案）を作成した。本稿の内容を骨子として、今後はアンケート協力施設、日本腎臓学会などの関連学会の意見をもとめ、完成度を高め、発刊する予定である。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 知的所有権の出現登録状況

該当なし

#### H. 研究発表

##### 1. 論文発表

（英文論文）

1. Yamagata K, Iseki K, Nitta K, Imai E, Iino Y, Matsuo S, Makino H, Hishida A. Chronic kidney disease perspective in Japan and the importance of urinalysis screening. Clin Exp Nephrol 12(1): 1-8, 2008
2. Hagiwara M, Yamagata K, Matsunaga T, Arakawa Y, Usui J,

- Shimizu Y, Aita K, Nagata M, Koyama A, Zhang B, Matsunaga A, Saku K, Saito T. A novel apolipoprotein E mutation, ApoE Tsukuba (Arg 114 Cys), in lipoprotein glomerulopathy. Nephrol Dial Transplant 23(1): 381-384, 2008
3. Joh K, Muso E, Shigematsu H, Nose M, Nagata M, Arimura Y, Yumura W, Wada T, Nitta K, Makino H, Taguma Y, Kaneoka H, Suzuki Y, Kobayashi M, Koyama A, Usui J, Ozaki S, Tomino Y, Hashimoto H, Yamagata K. Pathology of ANCA-related vasculitis: Proposal for standardization of pathological diagnosis in Japan. Clin Exp Nephrol 2008 in press
  4. Ebihara I, Usui J, Hirayama K, Kobayashi M, Yamagata K. Intramembranous electron-dense deposits in a nephritic patient with mixed connective tissue disease: unusual response to corticosteroid therapy. Nephrol Dial Transplant 2008 in press
  5. Imai E, Horio M, Nitta K, Yamagata K, Iseki K, Tsukamoto Y, Ito S, Makino H, Hishida A, Matsuo S. Modification of the modification of diet in renal disease (MDRD) study equation

- for Japan. *Am J Kidney Dis* 50(6): 927-937, 2007
6. Nakai S, Masakane I, Akiba T, Iseki K, Watanabe Y, Itami N, Kimata N, Shigematsu T, Shinoda T, Syoji T, Suzuki T, Tsuchida K, Nakamoto H, Hamano T, Marubayashi S, Morita O, Morozumi K, Yamagata K, Yamashita A, Wakai K, Wada A, Tsubakihara Y. Overview of regular dialysis treatment in Japan (as of 31 December 2005). *Ther Apher Dial* 11(6): 411-441, 2007
  7. Imai E, Yamagata K, Iseki K, Iso H, Horio M, Makino H, Hishida A, Matsuo S. Kidney disease screening program in Japan: history, outcome, and perspectives. *Clin J Am Soc Nephrol* 2(6): 1360-1366, 2007
  8. Ebihara I, Sato T, Hirayama K, Seki M, Enami T, Kawahara H, Niwayama J, Miyahara T, Shibata M, Maeda N, Kurosawa T, Yamagata K, Sanaka T. Blood flow analysis of the head and lower limbs by the laser Doppler blood flowmeter during LDL apheresis. *Ther Apher Dial* 11(5): 325-330, 2007
  9. Imai E, Horio M, Iseki K, Yamagata K, Watanabe T, Hara S, Ura N, Kiyohara Y, Hirakata H, Moriyama T, Ando Y, Nitta K, Inaguma D, Narita I, Iso H, Wakai K, Yasuda Y, Tsukamoto Y, Ito S, Makino H, Hishida A, Matsuo S. Prevalence of chronic kidney disease (CKD) in the Japanese general population predicted by the MDRD equation modified by a Japanese coefficient. *Clin Exp Nephrol* 11(2): 156-163, 2007  
(和文論文)
  1. 山縣邦弘. ANCA 関連血管炎. 炎症と免疫
  2. 山縣邦弘. 腎臓 急速進行性糸球体腎炎. 総合臨床 56 増刊号 1361-1368, 2007
  3. 山縣邦弘. ANCA 関連血管炎における腎障害. リウマチ科 38(1): 78-85, 2007
  4. 山縣邦弘, 臼井丈一. 急速進行性腎炎. 総合臨床増刊号, 2008 in press
  5. 山縣邦弘. CKD の検査と意義 検尿. 日本医事新報 4362: 80-83, 2007
  6. 山縣邦弘. 社会における CKD の位置付け 医療経済的側面から. 臨床と研究 84(11): 1530-1534, 2007
  7. 荒川洋, 山縣邦弘. 感染症関連糸球体腎炎 MRSA 関連腎症. 日本医師会雑誌 136(2): S170-S171, 2007
  8. 松尾清一、飯野靖彦、内田俊也、井関邦敏、今井圓裕、木村健二郎、塚本雄介、新田孝作、原茂子、松山健、守山敏樹、山縣邦弘、渡辺毅、安田宜成、安藤康宏、伊藤貞嘉、上村治、加藤哲夫、木村玄次郎、中尾俊之、服部元史、深川雅史、堀尾勝、御手洗哲也. CKD 診療

- ガイド. 日本腎臓学会誌 49(7): 755-870, 2007
9. 山縣邦弘. CKDと検尿. 医学のあゆみ 222(10): 779-783, 2007
  10. 菱田明, 井関邦敏, 山縣邦弘. 尿蛋白結果と血清クレアチニン値の診かた 慢性腎臓病診療における基本検査の実際. カレントセラピー25(9): 787-795, 2007
  11. 楊景堯, 山縣邦弘. 一次性ネフローゼ症候群の疫学. Nephrology Frontier 6(2): 140-144, 2007
  12. 斎藤知栄, 山縣邦弘. 腎臓 多尿・頻尿 原因を予測し速やかに対応することで多尿を安全に管理することができる. 内科 99(6): 1262-1263, 2007
  13. 斎藤知栄, 山縣邦弘. 腎臓 多尿・頻尿 腎不全の回復期に認める多尿には十分な補液が必要である. 内科 99(6): 1265-1265, 2007
  14. 斎藤知栄, 山縣邦弘. 腎臓 多尿・頻尿 高齢男性の頻尿の原因は多様である. 内科 99(6): 1266, 2007
- (英文著書)
1. Shimizu Y, Seki M, Kaneko S, Hagiwara M, Yoh K, Yamagata K, Koyama A. Patients with IgA nephropathy respond strongly through production of IgA with low avidity against staphylococcus aureus. Contrib Nephrol 157: 139-143, 2007
- (和文著書)
1. 山縣邦弘. 急速進行性糸球体腎炎. 内科学第9版, 2007
  2. 山縣邦弘. 慢性糸球体腎炎. 内科学第9版, 2007
  3. 山縣邦弘. 微熱と全身倦怠感を訴えて来院した64歳男性. New 専門医を目指すケースメソッドアプローチ5 腎臓疾患, 2007
  2. 学会発表
    1. 山縣邦弘. 分科会長報告: RPGN 診療指針改訂にむけて. 厚生労働省科学研究費補助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平成19年度研究業績発表会 2008年1月
    2. 山縣邦弘. 特別講演: 生活習慣病の視点から見たCKDについて. 日本腎臓学会創立50周年記念事業CKD(慢性腎臓病)学術講演会 2007年11月
    3. 萩原正大, 山縣邦弘. シンポジウム: ミトコンドリア異常による糸球体上皮細胞障害の発症機序. 第37回日本腎臓学会東部学術大会 2007年10月
    4. 山縣邦弘. 講演: 透析導入時腎機能の透析導入後生命予後に与える影響. 第52回日本透析医学会学術集会・総会 2007年6月
    5. 山縣邦弘. ランチョンセミナー: ネフローゼ症候群治療の問題点と対策「膜性腎症を中心に」. 第50回日本腎臓学会学術総会 2007年5月

表1. 早期発見のための診断基準

1)	尿所見異常（主として血尿や蛋白尿、円柱尿） <sup>注1</sup>
2)	eGFR<60ml/min/1.73m <sup>2</sup> <sup>注2</sup>
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ニン値を再検し、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 eGFRの計算は、我が国のeGFR式である下式を用いる。  
血清クレアチニンの測定は酵素法で行うこと。  
 $eGFR(ml/min/1.73m^2)=194 \times Age^{-0.287} \times Cre^{-1.094}$  (女性はこれに×0.739)

表2. RPGN症候群の確定診断

1)	数週から数カ月の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性尿所見を認める。  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。
3)	

表3. 臨床所見のスコア化による重症度と生命予後

スコア	治療開始時Cr	年齢	病変の有無	CRP値
0	Cr<3	Age<59	無	<2.6mg/dl
1	3=<Cr<6	60=<Age<69		2.6?10mg/dl
2	6=<Cr	Age=>70	有	10mg/dl<
3	透析			

トータルスコア	
臨床所見重症度 I	0?2
臨床所見重症度 II	3?5
臨床所見重症度 III	6?7
臨床所見重症度 IV	8?9



図 3

生存関数

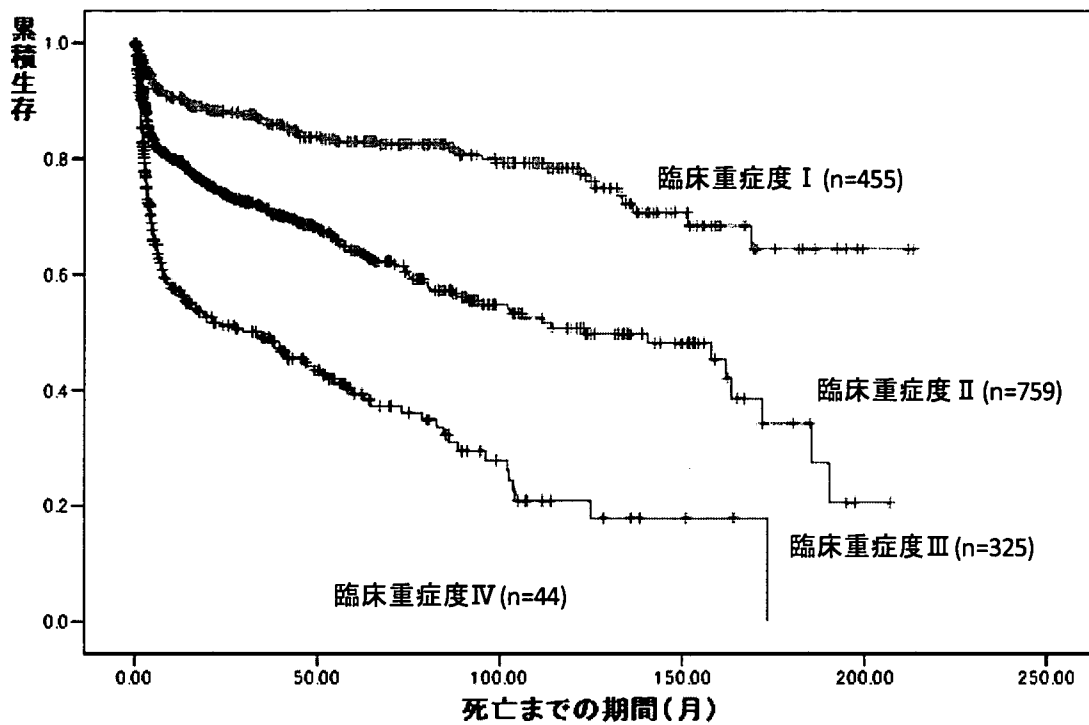


図2 MPO-ANCA型RPGNの治療指針

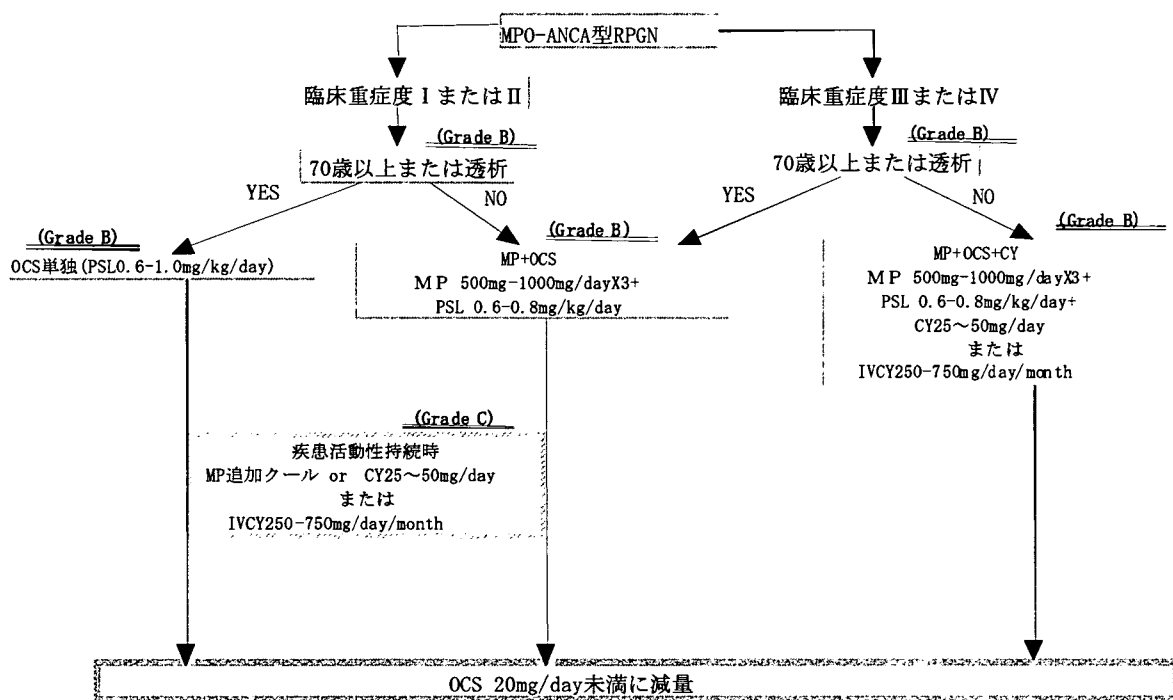


図3 PR3-ANCA型RPGNの治療指針

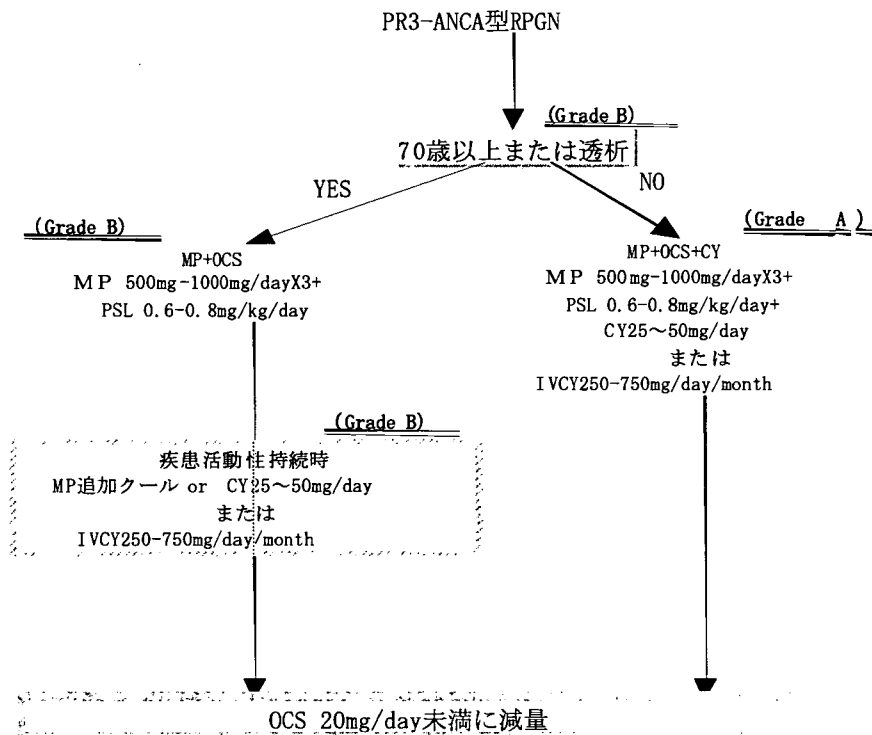


図4 抗GBM抗体型RPGNの治療指針

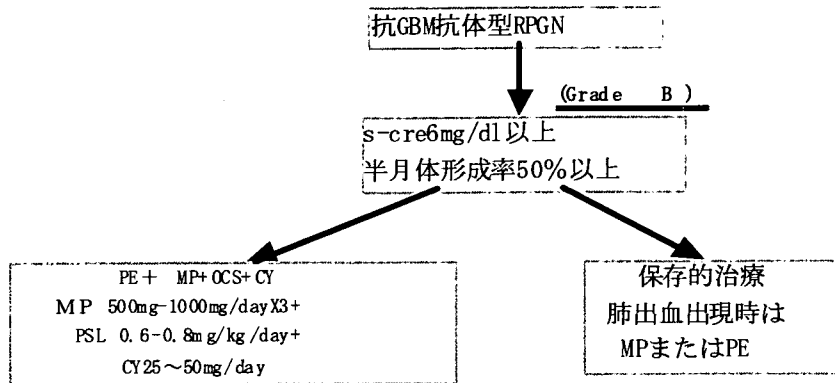


図5 維持治療法

- 初期治療? ANCA陰性化(治療開始後2年まで継続する(Grade B))
  - ANCA再上昇 #1
  - ANCA再上昇+CRP上昇 #2\*
  - ANCA再上昇+血管炎症状出現 #3\*
  - 血管炎症状出現 #3\*
- 初期治療? ANCA陽性持続(治療開始後5年まで継続する(Grade C))
  - ANCA上昇のみ #1
  - ANCA上昇+CRP上昇 #2\*
  - ANCA上昇+血管炎症状出現 #3\*

#1: ミゾリビン(Grade B)またはアザチオプリン(Grade A)の併用;  
使用にあたっては腎機能にあわせた投与量の調節が必要

#2: シクロフォスファミドの併用または PSL 投与量の増量(Grade C)

#3: 初期治療法に準じた治療

\*: CRP上昇や血管炎症状出現時、感染症の併発の慎重な鑑別を要する。  
感染症の併発を否定できないときには、他の療法の変更をせず、  
大量?グロブリン療法、アフレーシス療法などの追加のみでの対処も考慮される。

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

「MPO-ANCA 関連腎炎における糸球体内 MPO 陽性細胞及び細胞外 MPO についての腎病理組織学的検討」

研究協力者 ○有村 義宏、川嶋 聡子、中林 公正、山田 明

杏林大学第一内科 准教授

研究要旨

MPO-ANCA 関連腎炎における MPO の関与を明らかにするため、MPO-ANCA 関連腎炎の糸球体における MPO 陽性細胞、細胞外 MPO の局在、および糸球体毛細血管内皮細胞障害を検討した。

対象：腎生検を施行した MPO-ANCA 関連腎炎 19 症例。方法：腎病理組織染色として HE 染色、PAS 染色、PAM 染色、及び酵素抗体法による MPO 染色、CD34 染色を用いた。糸球体病変の評価は、日本腎臓学会急速進行性腎炎症候群の診療指針による腎病理組織学的評価法を用いた。

結果：1) 糸球体内 MPO 陽性細胞数は、各症例、及び総糸球体の解析で検討した糸球体急性障害度と正に相関した。2) 細胞外 MPO は主に MPO 陽性細胞近傍の糸球体毛細血管壁に認められた。3) 糸球体 CD34 染色面積は糸球体急性障害度が高くなるにつれ縮小していた。4) 糸球体病変が軽微にもかかわらず、局所的な MPO 陽性細胞浸潤と、糸球体毛細血管壁への MPO 沈着、CD34 染色性低下、ボウマン腔への出血を認める糸球体が存在した。

結論：MPO-ANCA 関連腎炎では、糸球体に MPO 陽性細胞が浸潤し、MPO 放出を介した糸球体毛細血管内皮細胞障害が生じていることが示唆された。

A. 研究目的

MPO-ANCA(myeloperoxidase anti-neutrophil cytoplasmic antibody)関連血管炎は高頻度に糸球体腎炎(MPO-ANCA 関連腎炎)を生ずる。この MPO-ANCA 関連腎炎の発症機序については、ANCA 及びサイトカインにより活性化された好中球から MPO など

の酵素が放出され、糸球体障害が引き起こされるとする ANCA-cytokine sequence theory が最も有力である<sup>1)</sup>。しかし、MPO が糸球体局所でどの様に病態に関与しているか、その詳細は未だ不明である。そこで、MPO-ANCA 関連腎炎における MPO の関与を明らかにするため、MPO-ANCA 関連腎炎

の糸球体における MPO 陽性細胞浸潤、細胞外 MPO の局在、および糸球体毛細血管内皮細胞障害について検討を行った。

## B. 研究方法

対象：腎生検を施行した MPO-ANCA 関連腎炎 19 症例を対象とした。

方法：腎病理組織染色には HE 染色、PAS 染色、PAM 染色、及び酵素抗体法による MPO 染色、CD34 染色を用い、糸球体内の MPO 陽性細胞、細胞外 MPO、糸球体毛細血管内皮細胞障害を検討した。また糸球体病変の程度を日本腎臓学会急速進行性腎炎症候群の診療指針による腎病理組織学的評価法を用い、症例別、及び対象例に含まれていた総糸球体 282 個について、急性障害度、進行度を解析した。さらにこれらの結果と糸球体内 MPO 陽性細胞数との関連、CD34 染色面積との関連について見当した。なお、糸球体内 MPO 陽性細胞数、および CD34 染色面積はスコアし検討した (MPO スコア 0:糸球体内 MPO 陽性細胞数 0 個、スコア 1:1 個から 2 個、スコア 2:3 個から 4 個、スコア 3:5 個以上、CD34 染色による評価スコア 0:CD34 染色部面積 0%、スコア 1:30%未満、スコア 2:30%から 60%未満、スコア 3:60%以上)。

(研究の倫理面への配慮)

本研究はヘルシンキ宣言に基づいて、対象例より informed consent を得

て行った。

## C. 結果

1) 糸球体内 MPO 陽性細胞数は、各症例、及び総糸球体の解析で検討した糸球体急性障害度と正に相関した (Fig.1.2)。2) 細胞外 MPO は主に MPO 陽性細胞近傍の糸球体毛細血管壁に認められた (Fig.3)。3) 糸球体 CD34 染色面積は糸球体急性障害度が高くなるにつれ縮小していた (Fig.4)。4) 糸球体病変が軽微にもかかわらず、局所的な MPO 陽性細胞浸潤と、糸球体毛細血管壁への MPO 沈着、CD34 染色性低下、ボウマン腔への出血を認める糸球体が存在した (Fig.5)。

## D. 考察

今回の研究で、糸球体内 MPO 陽性細胞数は、各症例、及び総糸球体の解析で検討した糸球体急性障害度と正に相関していた。また、MPO は糸球体浸潤細胞内だけでなく、MPO 陽性細胞近傍の糸球体毛細血管壁に認められた。さらに、糸球体 CD34 染色面積は糸球体急性障害度が高くなるにつれ縮小していた。これまでの研究より、MPO 陽性細胞のほとんどは好中球であること、MPO-ANCA 関連腎炎の活動期には患者好中球は MPO を放出しやすいこと、MPO は  $H_2O_2$ -halide 系を介し強力な組織障害を引き起こす<sup>2,3)</sup>ことが知られている。従って、MPO-ANCA 関連腎炎では、糸球体内に浸潤した好中球などの MPO 陽性細胞より MPO が放出され、糸球体毛細血管壁に沈着し内皮細胞障害を来た

すと考えられる。また、今回の研究で病変が軽微な糸球体の中に、局所的にMPO陽性細胞が浸潤し、その近傍の糸球体毛細血管壁にMPO沈着を認める糸球体のあることが明らかになった。このことは、MPO-ANCA関連腎炎では発症早期の段階から、糸球体内にMPO陽性細胞が浸潤し、MPO放出を介した糸球体毛細血管内皮細胞障害が生じていることを示唆している。

#### E. 結論

MPO-ANCA関連腎炎では、糸球体にMPO陽性細胞が浸潤し、浸潤細胞より放出されたMPOが糸球体に沈着し、糸球体内皮細胞障害を生じていると推測された。

#### F. 文献

1) Falk RJ, Tveit RS, Charles LA, Jennette JC. Anti-neutrophil cytoplasmic autoantibodies induce neutrophils to degranulate and produce oxygen radicals in vitro. Proc Natl Acad Sci USA 1990; 87: 4115-4119.

2) Johnson RJ, Couser WG, Chi EY, Alder S, Klebanoff SJ. New mechanism for glomerular injury myeloperoxidase-hydrogen peroxidase-halide system. J Clin Invest 1987; 79: 1379-1387.

23. Johnson RJ, Guggenheim SJ, Klebanoff SJ, Ochi RF, Wass A, 3)

3) Baker P, Schulze M, Couser WG. Morphologic correlates of glomerular

oxidant injury induced by the myeloperoxidase-hydrogen peroxidehalide system of the neutrophil. Lab Invest 1989; 35: 778-782.

4) Minoshima S, Arimura Y, Nakabayashi K, Kitamoto K, Nagasawa T, Ishida A, Suzuki K. Increased release of myeloperoxidase in vitro from neutrophils of patients with myeloperoxidase-specific anti-neutrophil cytoplasmic antibody(MPO-ANCA) related glomerulonephritis. Nephrology 1997; 3: 527-534.

#### H. 研究発表

##### 1. 論文発表

1) 有村義宏：血管炎による腎疾患治療ガイド，腎と透析 62: 541-545, 2007

2) 吉原 堅, 有村義宏：半月体形成性腎

(抗GBM抗体腎炎, ANCA関連腎炎), 内科

97(増大号)：1070-1071, 2006

3) 有村義宏：ANCA関連腎炎．総合臨床 56：2057-2062, 2007

4) 有村義宏：半月体形成性腎炎．腎と透析 62：38-40, 2007

5) 有村義宏：血管炎に基づく腎疾患治療ガイド．腎と透析 62：541-545, 2007

6) Suzuki K, Kobayashi S, Yamazaki K, Gondo M, Tomizawa K, Arimura Y, Nakabayashi K, Ozaki S, Yoshida M, Yoshida T, Tsusaka N, Muso E, Okazaki T, Hashimoto H.: Analysis of Risk Epitopes of Anti-Neutrophil Antibody

MPO-ANCA in Vasculitis in Japanese  
Population. Microbiol  
Immunol 51:1215-20, 2007

#### 著書

- 1)有村義宏(分担執筆)：抗好中球細胞質抗体(ANCA). 透析患者の検査値の読み方. 黒川 清編. 東京, 日本メディカルセンター, 2007. p289-291.
- 2)有村義宏(分担執筆)：半月体形成性腎炎. 看護のための最新医学講座第2版 腎疾患と高血圧, 日野原重明, 井村裕夫編, 東京, 中山書店, 2007. p243-251.
- 3)有村義宏(分担執筆)：腎疾患で生じる主な症状. 新体系看護学全書第20巻 成人看護学⑦. 山田 明編. 東京, メジカルフレンド社, 2007. p20-40.
- 4)有村義宏 (分担執筆)：血管炎に伴う腎症. 腎疾患・透析 最新の治療. 飯野靖彦, 榎野博史, 秋澤忠男編. 東京, 南江堂, 2007. p198-201.

#### 2. 学会発表

- 23.有村義宏, 吉原 堅, 中林公正, 山田 明 (教育講演)：ANCA 関連腎炎の治療—寛解維持療法, 再燃時の治療を中心に. 第50回日本腎臓学会学術総会, 浜松, 平成19年5月25日.
- 24.有村義宏 (教育講演)：「若手医師のための nephrology review course」急速進行性糸球体腎炎 (RPGN), 第37回日本腎臓学会東部学術大会, さいたま, 平成19年10月5日.

Fig.1:系球体急性障害度(Gg)と系球体内MPO陽性細胞数スコア

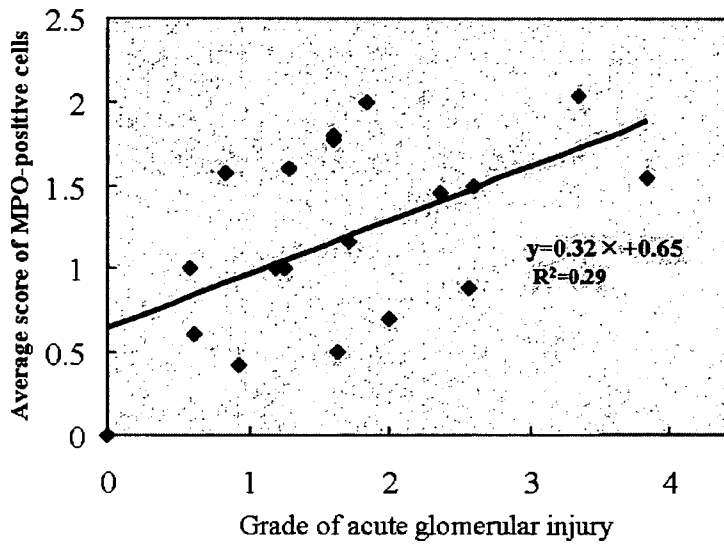


Fig 3.

Fig.2 :系球体急性障害度(Grade)、進行度(Stage)と系球体内MPO陽性細胞数スコア

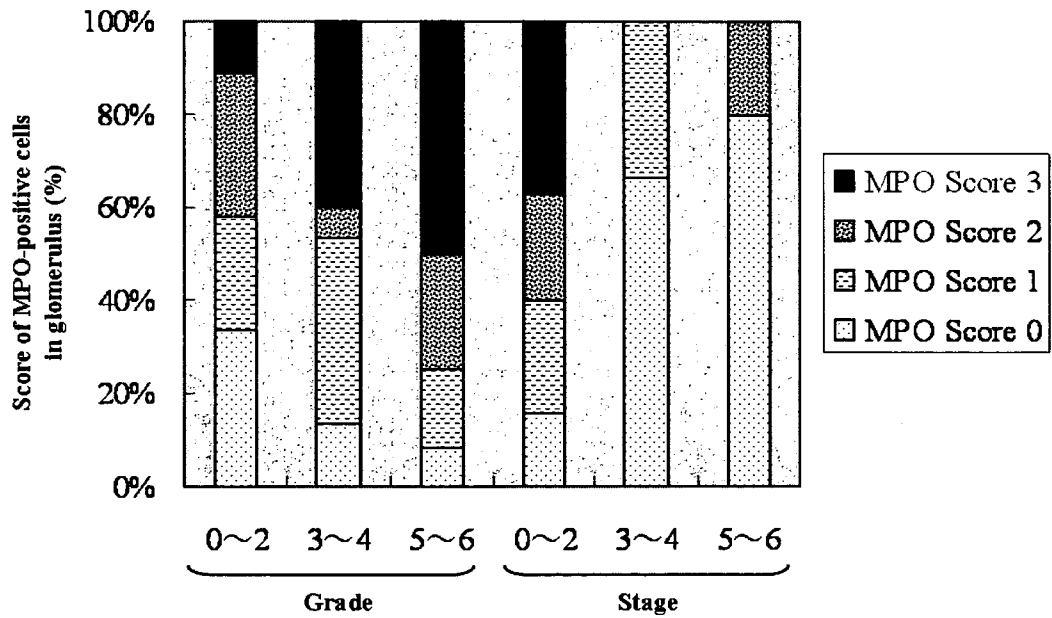
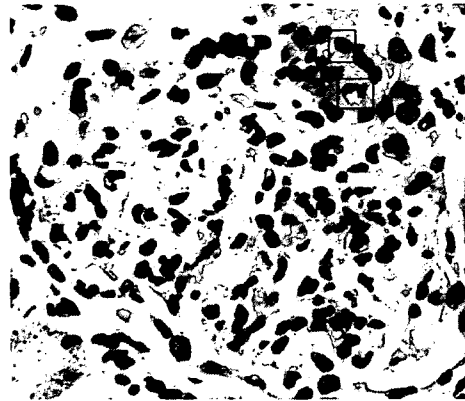


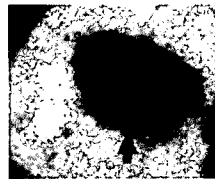
Fig 4.



**Fig.3: MPO-ANCA関連腎炎の糸球体におけるMPO陽性細胞の存在と細胞外MPOの局在**



A: 糸球体の多数のMPO陽性細胞浸潤を認める

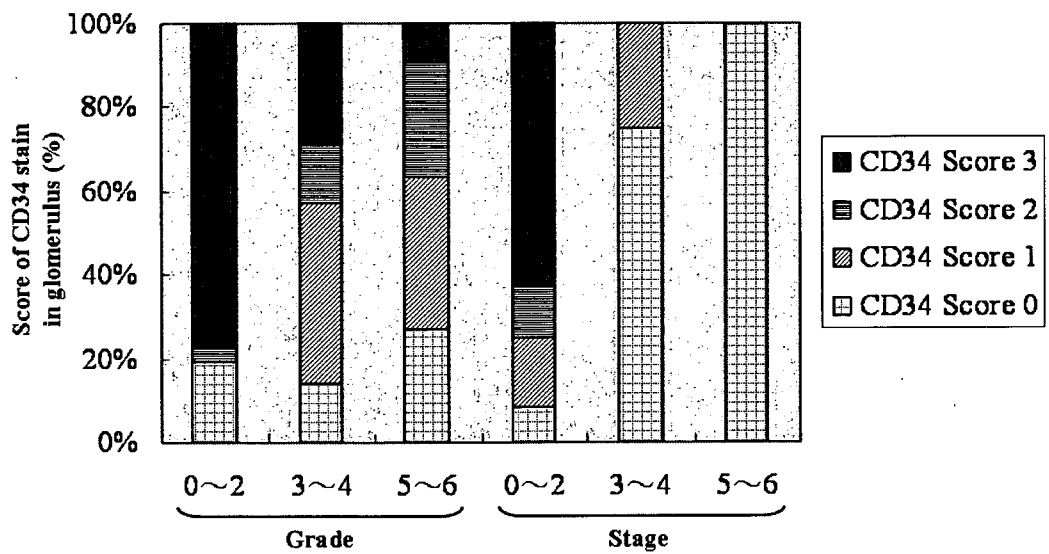


B: MPO陽性細胞



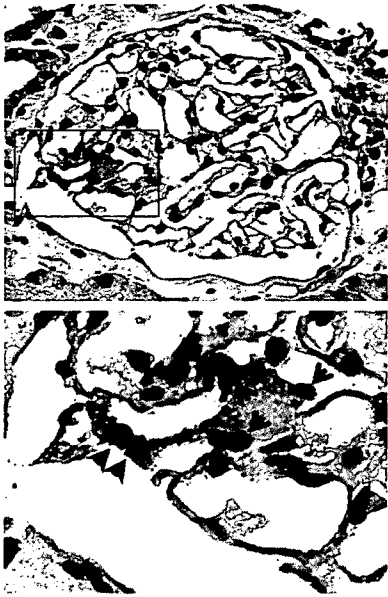
C: 糸球体毛細血管壁のMPO

**Fig.4: 糸球体急性障害度(Grade)、進行度(Stage)とCD34染色面積スコア**

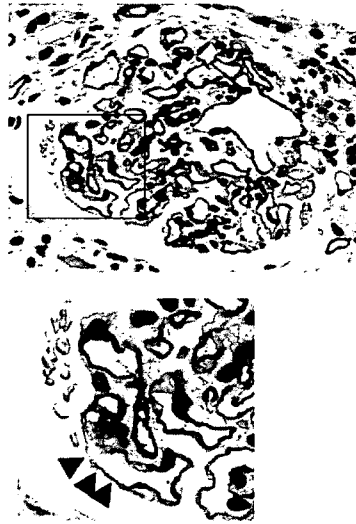


F.

Fig.5: 糸球体病変の軽微な糸球体における  
MPOの局在とCD34染色



A: MPO染色



B: CD34染色

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

「ヒト慢性腎臓病における fibrocyte の関与」

研究協力者 和田 隆志 金沢大学大学院医学系研究科血液情報統御学 教授  
協力研究者 坂井 宣彦\* 古市 賢吾\*\*  
金沢大学医学部附属病院血液浄化療法部 准教授\*\* 特任助教\*

腎線維化は半月体形成性腎炎に代表される進行性腎障害の共通進展機序であり、その解明と治療戦略構築は重要な課題である。これまで末梢血中に存在し、白血球抗原を有し、かつコラーゲン産生能を有する fibrocyte に注目してきた。Fibrocyte はケモカイン CCL21/CCR7 シグナリングを介して腎間質線維化に関与していること、さらに renin-angiotensin 系阻害薬の新しい治療標的細胞としての可能性を示してきた。本研究では、半月体形成性腎炎 28 例を含むヒト慢性腎臓病 113 例における fibrocyte の関与を検討した。Fibrocyte は間質を中心に認められ、半月体形成性腎炎例で最も浸潤 fibrocyte 数が多く認められた。さらに、浸潤 fibrocyte 数と血清 Cr 値に代表される腎機能、腎線維化と相関した。さらに、再生検例において、ステロイド療法に伴う疾患活動性の低下とともに fibrocyte 浸潤数は低下した。  
【結論】 Fibrocyte は半月体形成性腎炎に代表されるヒト慢性腎臓病において、間質を中心に浸潤し腎線維化に関与することが推測された。

A. 研究目的

腎臓病は半月体形成性腎炎はじめ原疾患にかかわらず、腎線維化という進行性腎障害の共通進展過程をとり末期腎不全に至る。したがって、腎線維化の機序の解明と治療戦略構築は重要な課題である。

腎線維化関連細胞には、腎固有線維芽細胞や尿細管上皮細胞由来の線維芽細胞ならびに単球/マクロファージが報告されている。しかし、いずれも腎線維化を完全に説明しうるもの

ではなく、新たな細胞の存在が推測される。近年、骨髓由来の白血球系細胞である fibrocyte と組織線維化が注目されている。Fibrocyte は健常人末梢血中に 0.1-0.5% 存在する細胞集団である。また CD45 などの白血球抗原に加え、I 型コラーゲンなど細胞外基質産生能を有することを特徴とする。さらに fibrocyte は CCR7 などのケモカインレセプターを発現し、種々のサイトカイン、ケモカイン産生能も有することが報告されている。これまで我々

は、マウス進行性腎間質線維化モデルにおいて、fibrocyte が線維化に関与すること、ならびに fibrocyte 浸潤・活性化抑制により線維化が抑制されることを報告してきた。しかしながら半月体形成性腎炎をはじめヒト慢性腎臓病 (CKD) における検討はいまだなされていない。

そこで、本研究では半月体形成性腎炎に代表されるヒト CKD の進展機序、ことに線維化に fibrocyte が関与するという仮説を立て臨床病理学的に検討を行った。

## B. 研究方法

対象：金沢大学医学部附属病院 旧第1内科にて腎生検を施行し、CKD の定義を満たす各種腎臓病 113 例を対象とした。このうち男性 55 例、女性 58 例、平均 50.9 才であった。この CKD の内訳は、急速進行性糸球体腎炎症候群 (RPGN) を示し病理学的に半月体形成腎炎を示す 28 例、糖尿病性腎症 (DM) 26 例、全身性エリテマトーデス (SLE) 23 例、IgA 腎症 (IgA) 7 例、メタボリックシンドローム (MS) 9 例、腎硬化症 (NS) 7 例、膜性腎症 2 例、急性腎不全 3 例、アミロイドーシス 2 例、巣状分節性糸球体硬化症 1 例にくわえて、疾患コントロール群として糸球体基底膜菲薄化症候群 (TBMD) 5 例であった。

方法：

### 1. 免疫組織染色 (二重染色)

ヒト腎生検パラフィン包埋ホルマリ

ン固定標本を用い、CD45 白血球抗原ならびに I 型プロコラーゲンの二重染色にて fibrocyte の腎での局在を検討した。さらに fibrocyte のケモカインレセプター発現を検討するため、CCR7 と I 型プロコラーゲンの二重染色を施行した。それぞれの一次抗体としてマウス抗ヒト CD45 モノクローナル抗体、ラット抗ヒト I 型プロコラーゲン抗体、ヤギ抗ヒト CCR7 ポリクローナル抗体を用い、ENVISION を使用しアルカリフォスファターゼとペルオキシダーゼで各々発色した。なお、fibrocyte 数は間質 5 視野 (×400) あたりで計測した。

### 2. 臨床学的指標と腎内 fibrocyte 数との相関

尿潜血、尿蛋白、血清尿素窒素 (BUN) 値、クレアチニン (Cr) 値、CRP 値、HbA1c および 24 時間クレアチニンクリアランス値と腎内 fibrocyte 数との関連を検討した。

### 3. 病理学的指標と腎内 Fibrocyte 数との相関

間質線維化や間質 CD68 陽性細胞等の病理学的指標と腎内 fibrocyte 数との関連を検討した。

### 4. ステロイド治療前後での fibrocyte 数の変化

ステロイド治療前後で腎生検をした 16 例 (RPGN9 例, SLE4 例, IgA2 例, 巣状分節性糸球体硬化症 1 例) において治療前後の fibrocyte 数を比較した。

## C. 結果

### 1. Fibrocyte の腎での局在