

図 3 抗 GBM 抗体型 RPGN の治療指針

併用初期治療により寛解した症例に対して、MMF 治療群 (MMF 2 g/日) と AZA 治療群 (AZA 2 mg/kg/日) との前向き比較検討試験 (試験名称 IMPROVE: international mycophenolate mofetil protocol to reduce outbreaks of vasculitis) が進行中である⁵⁾。本邦では AZA, MMF と比較して、同様のプリン代謝拮抗薬であるミゾリピンが使用されることが多く、われわれはパイロット試験ではあるが、OCS+CYC 併用初期治療により寛解後、ANCA titer が再上昇した際のミゾリピンの再発予防効果を報告している¹³⁾。

2) 大量γグロブリン療法

重症・劇症型ないし治療抵抗性症例に対する治療として、大量γグロブリン療法の有用性が報告されており、従来治療に加えて用いた群ではプラセボ群と比較して改善傾向 (82% vs. 35%) を認めている¹⁴⁾。大量γグロブリン療法は Fc レセプターを介して免疫抑制に関与するのみならず、感染症に対する治療としても有効であり、特に感染症を伴う活動性の高い ANCA 関連血管炎に対する効果が期待される。現在、本邦では大量γグロブリン療法 (NPB-01) のプラセボ対照無作為化二重盲検比較試験 (前期第 II 相探索試験) が進行中である。

3) 生物学的分子標的治療薬

EUVAS による抗胸腺細胞グロブリンによる前向き試験 (試験名称 SOLUTION: anti-thymocyte globulin for refractory vasculitis) においては、従来治療法に抵抗性の 15 例中 13 例に抗胸腺細胞グロブリンが有効であったと報告されている¹⁵⁾。ANCA 関連血管炎 32 例 (急性期 16 例, 治療抵抗性 16 例) に対する抗 TNF-α 抗体 (インフリキシマブ) に

よる前向き試験では、88% の症例が平均 6.4 週で寛解に至ったと報告されている一方、21% の症例で重篤な感染症を併発したとしている¹⁶⁾。また、Wegener 肉芽腫症 174 例に対する可溶性 TNF-α 受容体 p75 (etanercept) による前向き試験 (試験名称 WGET: Wegener's granulomatosis etanercept trial) が施行され、72% の症例が寛解に至ったが、試験期間中寛解を維持していたのは 49.4% にすぎず、また、寛解率、再燃率とも通常治療のみの群との有意差は得られず、etanercept 群では 6 例に固形腫瘍が発症したとしている¹⁷⁾。その他、抗 T 細胞モノクローナル抗体: 低用量抗 CD4 抗体 + 抗 CD52 抗体 (alemtuzumab), 抗 CD20 抗体 (リツキシマブ) などの有用性が報告されているが、少数例の報告であり、これらも含め、生物学的分子標的治療薬の有用性に関してはより詳細な検討が必要になるものと思われる。

抗 GBM 抗体型 RPGN

治療は、安静・生活制限などの一般的療法、腎機能に応じた食事療法 (たんぱく質制限と塩分制限, 必要ならカリウム制限や水分制限), 腎機能障害の程度ならびに肺疾患の有無により、原疾患に対する治療 (図 3) と対症療法 (腎不全に対する透析療法や肺病変に対する酸素投与など) が施行される。

1. 初期治療

1970 年代には腎摘やささまざまな程度の免疫抑制薬の投与が行われたが、47% の症例が 1 年以内に死亡し、生存例でも 40% が腎死に至り、きわめて予後不良であった¹⁸⁾。そ

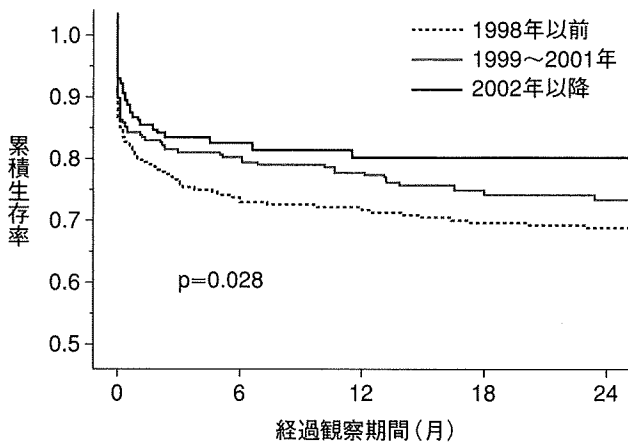


図 4 本邦 RPGN における発症年度別腎生存予後

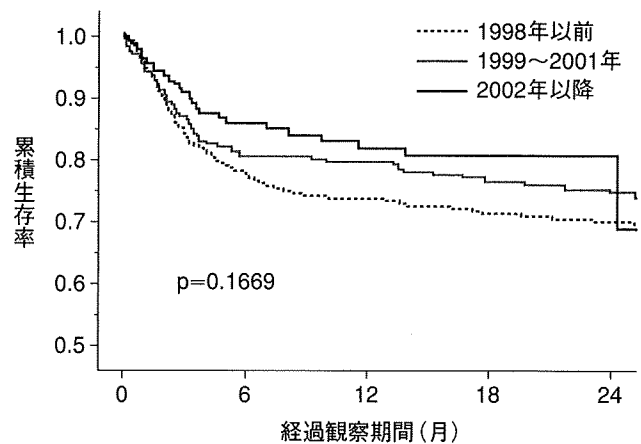


図 5 本邦 RPGN における発症年度別生命予後

の後、OCS や CYC などの免疫抑制療法が行われ、さらに抗 GBM 抗体の積極的除去のために血漿交換療法も行われた結果、治療成績の向上をみている。特に肺出血の合併例に対しては、血漿交換療法や OCS 療法の施行により肺出血は速やかに消失することが多く、本疾患の生命予後は著明に改善したが、腎機能予後はいまだ不良である。

Goodpasture 症候群に対しては、流血中の抗 GBM 抗体の除去および抗体産生抑制が治療の主体と言える。1976 年に Lockwood らにより、経口副腎皮質ホルモン大量療法、免疫抑制薬(CYC)と血漿交換療法の併用療法の有効性が報告され¹⁹⁾、以降、施設間により多少の違いはあるものの、この 3 療法を併用し治療が行われている。

1) 血漿交換療法

流血中の抗 GBM 抗体の除去目的にて、後述の免疫抑制療法と併せて積極的に施行する。血漿交換療法は肺病変の約 90%、腎病変の約 40%に有効であるとされている²⁰⁾。Lockwood らは、5%アルブミンを置換液として、4L/回の血漿交換を連日 2 週間ないしは血清抗 GBM 抗体価が正常化するまで施行する、ただし肺出血合併例では 5%アルブミンで置換した後に新鮮凍結血漿 300~400 mL を毎回最後に使用するというプロトコルを用いている¹⁹⁾。

その他の方法として、二重濾過血漿交換療法や protein A カラムによる免疫吸着療法²¹⁾の有用性も報告されている。しかしながら、本邦ではいまだ保険適用には至っていない。

2) 副腎皮質ホルモン薬

通常、OCS 大量療法(PSL 40~60 mg/日)を行い、経過をみながら投与量を漸減する。重度の症例に対しては、副腎皮質ホルモンパルス療法(MP 1,000 mg/日×3 日間連日)を数クール施行する。

3) 免疫抑制薬

OCS 療法のみでは効果が不十分なしは OCS 投与量の漸減困難な症例は稀ではなく、その場合は免疫抑制薬の併用を行うことが多い。通常、CYC 1~2 mg/体重 kg/日、ないしは AZA 50~100 mg/日を投与する。

4) その他

抗凝固薬(ヘパリン、ワーファリン)や抗血小板薬(ジピリダモール、塩酸ジラゼブなど)も糸球体腎炎の治療には有用であるが、肺出血の増悪をもたらす危険性もあるため、慎重に投与する必要がある。

2. 進行症例に対する治療

血清クレアチニン値が 600 $\mu\text{mol/L}$ (6.8 mg/dL) 以上の症例においては、免疫抑制療法と血漿交換療法の併用療法による腎機能改善症例は 8.5%であり、血清クレアチニン値がそれ以下の症例の 76.1%と比較して、無効例がきわめて多い²²⁾。したがって、臨床的に高度の腎機能障害を有する例や乏尿ないし無尿の症例の腎予後はきわめて不良であり、腎機能の改善は認められないことが多いため、危険を伴う積極的な治療は控えることが望ましいとされている²³⁾。また本邦では、抗 GBM 抗体型 RPGN が諸外国に比べ少なく、本邦の Goodpasture 症候群を含めた抗 GBM 抗体型 RPGN 44 例の検討では、発症年齢が 50 歳代と高いうえ、初診時腎機能は平均血清クレアチニン値 7.1 mg/dL、腎組織所見でも半月体形成率 77.6%と治療への反応性は望めない症例がほとんどであった²⁴⁾。血漿交換療法の施行率は 55.6%であったが、血漿交換療法施行・非施行例の間で、腎生存率、生存率とも有意差はなかった²⁴⁾。また、OCS と免疫抑制薬の併用は血漿交換療法の有無にかかわらず、感染症などの危険を高め、生命予後不良であった²⁴⁾。

おわりに

RPGN では、発症早期に積極的な治療を行うことが重要である。しかし、RPGN の発症例は高齢者が多く、免疫抑制療法などによる日和見感染での死亡例も少なくないので、生命・腎予後を考慮しながら治療方針を立てることが重要である。2002 年に「急速進行性腎炎症候群の診療指針」が作成・公表され、RPGN における生命予後ならびに腎生存予後は、1998 年以前と比較し、1999～2001 年、および 2002 年以降では改善傾向となっていることが判明した(図 4, 5)³⁾。しかしながら、感染症による死亡率は、1998 年以前は 49.1 %, 1999～2001 年では 34.7 %, 2002 年以降でも 63.6 % と改善傾向になく³⁾、感染症対策が今後の重要な課題の一つであると思われる。また、抗 GBM 抗体型 RPGN における生命予後ならびに腎生存予後ともに著変がない点も課題となっている。

現在、本邦では、厚生労働省特定疾患対策研究事業「進行性腎障害に関する調査研究」・「難治性血管炎に関する調査研究」・「免疫疾患の合併症とその治療法に関する調査研究」の 3 班合同による Japanese Study group for MPO-ANCA-associated vasculitis (JMAAV) が進行中であり、また、世界的には EUVAS を中心に多くの前向き比較検討試験が行われている。今後、より多くのエビデンスが集積され、また、より良い治療ガイドラインが作成・改訂されることと思われる。

文 献

- Churg J, Sobin LH. Classification of glomerular disease. In : Churg J, Bernstein J, Glassock RJ (eds) Renal disease. Classification and atlas of glomerular diseases. 2nd ed, New York/Tokyo : Igaku-Shoin, 1995 : 3-19.
- 急速進行性糸球体腎炎診療指針作成合同委員会. 急速進行性腎炎症候群の診療指針. 日腎会誌 2002 ; 44 : 55-82.
- 小山哲夫, 有村義宏, 木田 寛, 他. RPGN の診療指針の検証 : RPGN 全国アンケート調査結果からの検討. 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」(主任研究者 富野康日己). 平成 16 年度 総括・分担研究報告書. 2005 : 33-51.
- Nachman PH, Hogan SL, Jennette JC, Falk RJ. Treatment response and relapse in antineutrophil cytoplasmic autoantibody-associated microscopic polyangiitis and glomerulonephritis. J Am Soc Nephrol 1996 ; 7 : 33-39.
- The European Vasculitis Study Group (EUVAS). Vasculitis update. <http://www.vasculitis.org/>
- de Groot K, Adu D, Savage CO. The value of pulse cyclophosphamide in ANCA-associated vasculitis : meta-analysis and critical review. Nephrol Dial Transplant 2001 ; 16 : 2018-2027.
- de Groot K, Jayne D. What is new in the therapy of ANCA-associated vasculitides? Clin Nephrol 2005 ; 64 : 480-484.
- Yamagata K, Hirayama K, Mase K, Yamaguchi N, Kobayashi M, Takahashi H, Koyama A. Apheresis for MPO-ANCA-associated RPGN—indications and efficacy : lessons learned from Japan nationwide survey of RPGN. J Clin Apher 2005 ; 20 : 244-251.
- de Lind van Wijngaarden RA, Hauer HA, Wolterbeek R, Jayne DR, Gaskin G, Rasmussen N, Noel LH, Ferrario F, Waldherr R, Hagen EC, Bruijn JA, Bajema IM. Clinical and histologic determinants of renal outcome in ANCA-associated vasculitis : A prospective analysis of 100 patients with severe renal involvement. J Am Soc Nephrol 2006 ; 17 : 2264-2274.
- Jayne D, Rasmussen N, Andrassy K, Bacon P, Tervaert JW, Dadonienė J, Ekstrand A, Gaskin G, Gregorini G, de Groot K, Gross W, Hagen EC, Mirapeix E, Pettersson E, Siegert C, Sinico A, Tesar V, Westman K, Pusey C ; European Vasculitis Study Group. A randomized trial of maintenance therapy for vasculitis associated with antineutrophil cytoplasmic autoantibodies. N Engl J Med 2003 ; 349 : 36-44.
- de Groot K, Rasmussen N, Bacon PA, Tervaert JW, Feighery C, Gregorini G, Gross WL, Luqmani R, Jayne DR. Randomized trial of cyclophosphamide versus methotrexate for induction of remission in early systemic antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. Arthritis Rheum 2005 ; 52 : 2461-2469.
- Koukoulaki M, Jayne DR. Mycophenolate mofetil in anti-neutrophil cytoplasm antibodies-associated systemic vasculitis. Nephron Clin Pract 2006 ; 102 : c100-107.
- Hirayama K, Kobayashi M, Hashimoto Y, Usui J, Shimizu Y, Hirayama A, Yoh K, Yamagata K, Nagase S, Nagata M, Koyama A. Treatment with the purine synthesis inhibitor mizoribine for ANCA-associated renal vasculitis. Am J Kidney Dis 2004 ; 44 : 57-63.
- Jayne DR, Chapel H, Adu D, Misbah S, O'Donoghue D, Scott D, Lockwood CM. Intravenous immunoglobulin for ANCA-associated systemic vasculitis with persistent disease activity. QJM 2000 ; 93 : 433-439.
- Schmitt WH, Hagen EC, Neumann I, Nowack R, Flores-Suarez LF, van der Woude FJ ; European Vasculitis Study Group. Treatment of refractory Wegener's granulomatosis with antithymocyte globulin (ATG) : an open study in 15 patients. Kidney Int 2004 ; 65 : 1440-1448.
- Booth A, Harper L, Hammad T, Bacon P, Griffith M, Levy J, Savage D, Pusey C, Jayne D. Prospective study of TNF alpha blockade with infliximab in anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated systemic vasculitis. J Am Soc Nephrol 2004 ; 15 : 717-721.
- The Wegener's Granulomatosis Etanercept Trial (WGET) Research Group. Etanercept plus standard therapy for

- Wegener's granulomatosis. *N Engl J Med* 2005 ; 352 : 351-361.
18. Wilson CB, Dixon F. Anti-glomerular basement membrane antibody-induced glomerulonephritis. *Kidney Int* 1973 ; 3 : 74-89.
 19. Lockwood CM, Rees AJ, Pearson TA, et al. Immunosuppression and plasma-exchange in the treatment of Goodpasture's syndrome. *Lancet* 1976 ; 1(7962) : 711-715.
 20. Couser WG. Rapidly progressive glomerulonephritis : Classification, pathogenetic mechanisms, and therapy. *Am J Kidney Dis* 1988 ; 11 : 449-464.
 21. Bygren P, Freiburghaus C, Lindholm T, et al. Goodpasture's syndrome treated with staphylococcal protein A immunosorption. *Lancet* 1985 ; 2(8467) : 1295-1296.
 22. Turner AN, Rees AJ. Anti-glomerular basement membrane antibody disease. In : Brandy HR, Wilcox CS (eds) *Therapy in Nephrology and Hypertension : A Companion to Brenner and Rector's The Kidney*, Philadelphia/Toronto/Montreal/Sydney/Tokyo : WB Saunders, 1998 : 152-157.
 23. Flores JC, Taube D, Savage COS, et al. Clinical and immunological evolution of oligoanuric anti-GBM nephritis treated by haemodialysis. *Lancet* 1986 ; 1(8471) : 5-8.
 24. Hirayama K, Yamagata K, Kobayashi M, Koyama A. Anti-glomerular basement membrane antibody disease in Japan : part of the nationwide rapidly progressive glomerulonephritis survey in Japan. *Clin Exp Nephrol* 2008 ; 12 : 339-347.

【腎炎，腎症の免疫抑制療法】

タクロリムス*

山中龍太郎** 佐田憲映** 槇野博史**

I. 薬物の特徴

タクロリムス (FK506) は、1984 年に放線菌 *Streptomyces tsukubaensis* の代謝物より生成された薬剤で、マクロライド骨格をもつ免疫抑制薬である。その作用機序を図に示した。タクロリムスは細胞

内に入った後、FK506 結合蛋白質 (FKBP) と結合する。この FKBP には多くの種類が報告されているが、FKBP12 が T 細胞に対する抑制効果の主な受容体と考えられている。タクロリムスと FKBP12 の結合体はカルシニューリンと競合的に結合し、カルシニューリンのホスファターゼ活性を阻害する。これにより最終的に IL-2, IL-4, GM-

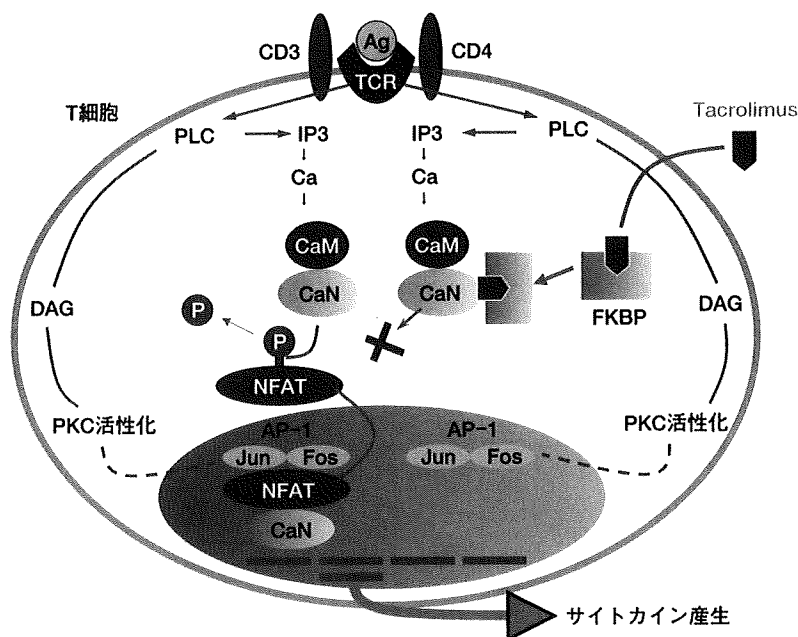


図 タクロリムスの作用機序

* Tacrolimus

key words : lupus nephritis, tacrolimus, trough monitoring

** 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 YAMANAKA Ryutaro, et al
〔〒700-8558 岡山市北区鹿田町 2-5-1〕

表 タクロリムス第Ⅲ相臨床試験エントリー条件

- ① 10 mg/日以上ステロイドでもコントロールできない患者（ステロイドだけでは治療困難）
 - ・ 疾患活動性のコントロールができない患者
 - ・ ステロイドの減量が困難な患者
 - ・ ステロイドの副作用のため増量が困難な患者
- ② 持続性腎炎の臨床所見を有する患者（1日尿蛋白量 0.5 g 以上または尿中赤血球数 21 個/hpf 以上）
- ③ 免疫学的活動性を有する患者〔抗 dsDNA 抗体値または補体値（C3）が正常範囲から逸脱〕
- ④ 主要評価に用いる 5 項目の合計スコアが 3 以上である患者
- ⑤ 16 歳以上 65 歳未満の患者

CSF, IFN- α などの炎症性サイトカインの転写を抑制し, T 細胞機能が抑制される。なおこの作用は, 同じカルシニューリン阻害薬であるシクロスポリンの 30~100 倍強力である。また, 多剤耐性に関与する P 糖蛋白質機能を抑制し, ステロイド抵抗性を改善することも報告されている。

従来, 臓器移植後の拒絶反応を抑制するため使用されてきたが, わが国では 2005 年に関節リウマチ, さらに 2007 年にループス腎炎が適応疾患として承認された。経口投与時の血中半減期は約 35 時間であり, ループス腎炎では通常, 関節リウマチと同様に 1 日 1 回夕食後に 1.5~3 mg 内服する。

II. ループス腎炎に対する有用性

Mok ら¹⁾は, 2 カ月間のタクロリムス 0.1 mg/kg/日による初期治療と, その後の 0.06 mg/kg/日による維持療法の有用性を示唆した 9 例のループス腎炎に対してのオープン試験を報告している。ステロイドとの併用下であるが, 6 カ月の時点でループス腎炎が改善または部分改善と判定された例は, 各 6 例 (67%) と 2 例 (22%) であった。また, 蛋白尿と血清アルブミン濃度, さらにヘモグロビン値と C3 濃度はいずれも有意に改善した。また, 治療を中止しなければならないほどの重大な副作用はみられなかった。

Tse ら²⁾は, 蛋白尿が遷延するアンジオテンシン

変換酵素阻害薬治療に抵抗性のループス腎炎に対するタクロリムスの効果を報告している。6 例中 5 例に蛋白尿の改善がみられ, 維持療法の有用性を示した。また当教室でループス腎炎に対してタクロリムスが有用であった症例を以前に報告した³⁾。

わが国の承認申請時の第Ⅲ相臨床試験では, 維持療法期のコントロール不十分なループス腎炎患者 (表) に対して, プラセボを対照とした比較試験が行われた。この際用いられた疾患活動性スコアは, 尿蛋白量, 尿中赤血球数, 血清クレアチニン濃度, 抗 dsDNA 抗体価, C3 濃度をスコア化したもので, ループス腎炎の活動性を評価するために通常使われている臨床所見を利用した複合所見である。その結果, プラセボ群の疾患活動性スコアの変化率が 2.3 ± 38.2 (平均 \pm SD) % であったのに対し, タクロリムス 3 mg/日群では $-32.9 \pm 31\%$ と有意に改善していた⁴⁾。

III. ループス腎炎以外の腎炎, 腎症での有用性

タクロリムスは, ループス腎炎以外での腎炎, 腎症での適応は承認されていない。現在は, 微小変化型ネフローゼ症候群や巣状糸球体硬化症などのネフローゼ症候群に対してタクロリムスを使用した報告例が散見される程度である。タクロリムスはステロイド, シクロスポリン, ミゾリビン抵抗性のネフローゼ症候群に対する治療薬の選択肢の 1 つにはなり得るが, 今後一層の使用データの蓄積が必要である。

IV. 副作用と使用上の注意

タクロリムスは, T 細胞機能を抑制する薬物であることから, 代謝拮抗薬が一般にもつ骨髄抑制の有害反応はほとんどない。しかし, 腎血管収縮作用による腎機能障害や高血圧, さらに高血糖が比較的多くみられるため, 綿密な臨床的モニタリングは必須である。ループス腎炎ではすでに腎

機能が低下していることも少なくないので、特に注意が必要である。また、使用開始時には嘔気や下痢などの消化器症状が比較的多いが、重症例は少なく、減量などの対処で継続可能なこともある。少量からの開始と漸増することにより、有害反応は合併しにくい。タクロリムスは、内服 12～15 時間後に血中濃度を評価する。臓器移植領域での検討では、タクロリムスの血中濃度が 10 ng/mL、特に 20 ng/mL を超えると有害反応の合併率が増加する。そのため、血中濃度のモニタリングが臨床的に有用である。

タクロリムスの使用により、免疫抑制薬一般に知られている感染症の危険性があるのは当然だが、ステロイド併用ではさらに増加する。また、生ワクチンの接種は禁忌である。

妊娠中のタクロリムスの投与については、添付文書では禁忌となっている。しかし、先天異常または流産の原因になっている可能性は少ないとの報告もあり、妊娠が判明した場合は benefit/risk を考慮し、インフォームドコンセントのもと妊娠の継続を判断すべきと考えられる⁵⁾。

タクロリムスは肝臓の CYP3A4 で代謝されるため、同酵素で代謝されるほかの薬剤との相互作用が知られている。例えば、シクロスポリンやボセンタンはそのため併用禁忌である。そのほか多く

の薬剤が CYP3A4 の代謝を受けている。エリスロマイシンやクラリスロマイシンなどの抗菌薬、イトラコナゾールやフルコナゾールなどの抗真菌薬、ニフェジピンなどの Ca 拮抗薬やグレープフルーツジュースなどとの併用でタクロリムスの血中濃度が増加することがあるため、併用注意となっている。逆に、フェノバルビタールやフェニトインなどの抗てんかん薬や抗結核薬のリファンピシンを服用すると CYP3A4 の代謝を誘導することから、タクロリムスの血中濃度を低下させることがある。また、K 保持性利尿薬（スピロノラクトン、トリアムテレン）と併用すると、高 K 血症の危険性があるため禁忌となっている。

文 献

- 1) Mok CC, Tong KH, To CH, et al : Tacrolimus for induction therapy of diffuse proliferative lupus nephritis : an open-labeled pilot study. *Kidney Int* 68 : 813-817, 2005
- 2) Tse KC, Lam MF, Tang SC, et al : A pilot study on tacrolimus treatment in membranous or quiescent lupus nephritis with proteinuria resistant to angiotensin inhibition or blockade. *Lupus* 16 : 46-51, 2007
- 3) Maruyama M, Sada K, Makino H, et al : Good response of membranous lupus nephritis to tacrolimus. *Clin Nephrol* 65 (4) : 276-279, 2006
- 4) 野島美久 : 難治性ループス腎炎の新しい治療戦略. *臨床リウマチ* 20 : 215-220, 2008
- 5) 萩原大二郎 : プログラフの妊娠時使用経験. *今日の移植* 17 : 451-455, 2004

* * *

4 急速進行性糸球体腎炎

管外増殖性糸球体腎炎

定義

急速進行性糸球体腎炎 rapidly progressive glomerulonephritis (RPGN) は「急性あるいは潜在性に発症する肉眼的血尿，蛋白尿，貧血，急速に進行する腎不全症候群」¹⁾で，病理学的には観察される糸球体の80%以上，あるいは少なくとも50%以上で細胞性から線維細胞性の全周性半月体の形成を認める壊死性半月体形成性糸球体腎炎が典型像である。なお，半月体は糸球体係締壁の外側に生じる増殖性病変を指し，糸球体係締のフィブリノイド壊死の結果，毛細血管外の増殖性変化＝半月体形成に至る細胞増生を意味しており，半月体形成性糸球体腎炎は管外性増殖性糸球体腎炎とも称される。

本疾患の歴史は古く，1914年のVolhandとFahrによる「Die Brightsche Nierenkrankheit」には，急性糸球体腎炎と慢性糸球体腎炎の間のStadium der GlomerulonephritisのExtracapillare Formと記載されている²⁾。その後，Ellisらが示したtype 1の腎炎の一部の症例が半月体を形成し，急速進行性の経過をたどることからRPGNという用語が用いられるようになった³⁾。わが国では，急性糸球体腎炎の悪性型あるいは亜急性腎炎，剖検上からは毛細管外腎炎と称されてきた⁴⁾。このように，臨床経過からの病名であるRPGNと形態学的病名である管外性(半月体形成性)糸球体腎炎が，発見当初から現在に至るまで常に併記されてきた。

昨今の考え方としては，臨床症候群としてのRPGNは，前記の定義を満たすすべての疾患を指し，①数週から数か月の経過で急速に腎不全が進行する，②血尿(多くは顕微鏡的血尿，肉眼的血尿もみられる)，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，の2項目を診断の必須項目としており⁵⁾，いわゆる半月体形成性糸球体腎炎の病理所見を必須としてはいない。したがって，急性間質性腎炎，溶血性尿毒症症候群，血栓性血小板減少性紫斑病なども臨床的にはRPGN症候群の範疇に入る可能性がある。

疫学

RPGNは比較的稀な疾患ではあるが，近年患者数の増加が指摘されている。わが国のRPGNによる1998年度年間受療患者数は1,500人とされていたが，2003年度年間の受療患者数は3,700人と推計され，約2.5倍に増加していた⁶⁾。一方，わが国でRPGNにより透析導入となる患者数は1994年の145人から2007年の467人に約3.2倍増加しており，透析導入原疾患の中では第5位を占めている⁷⁾。

またミエロペルオキシダーゼ myeloperoxidase (MPO) 型抗好中球細胞質抗体 anti-neutrophil cytoplasmic antibody (ANCA) 検査が1998年10月に，さらに1999年8月には抗糸球体基底膜 glomerular basement membrane (GBM) 抗体検査が保険収載され，わが国におけるRPGN診

断のための検査がより一般的に施行可能となったことが、症例の増加につながっているものと考えられる。

■ 病因・病型分類

臨床症候群として RPGN をみた場合、一次性、全身性疾患に伴うもの、感染症に伴うもの、薬剤性、その他に分類できる⁹⁾。一次性 RPGN はさらに原発性半月体形成性糸球体腎炎と半月体形成を伴う一次性糸球体腎炎に分類される。全身性疾患に伴うものとしては全身性エリテマトーデス (SLE)、Goodpasture 症候群などの膠原病や血管炎症候群に含まれる疾患〔顕微鏡的多発性血管炎 microscopic polyangiitis (MPA)、Wegener 肉芽腫症、紫斑病性腎炎、クリオグロブリン血症など〕に分類される。また半月体形成性糸球体腎炎の糸球体蛍光抗体法所見をもとにした病型分類としては、I 型：糸球体係蹄壁に免疫グロブリン(多くは IgG)の線状沈着を認める抗糸球体基底膜抗体型、II 型：糸球体係蹄壁に免疫グロブリンや免疫複合体の顆粒状の沈着を認める免疫複合体型、III 型：糸球体に免疫グロブリンなどの沈着を認めない pauci-immune 型、IV 型：抗 GBM 抗体と ANCA の両陽性、の 4 型に分類される⁹⁾。また、厚生労働省進行性腎障害調査研究班 RPGN 分科会では、わが国の RPGN 症例の検討から、近年の血清マーカーに蛍光抗体法所見による分類を加味し、MPO-ANCA 型、PR3-ANCA 型、抗 GBM 抗体型、免疫複合体型、その他に分類し、予後、治療指針を示している。

■ 病因・病型別頻度

厚生労働省進行性腎障害調査研究班による RPGN 1,772 例の病型、症例数、性別、平均年齢を表Ⅲ-44 に示す。最も多い病型が、pauci-immune 型の一次性半月体形成性糸球体腎炎であり、次いで MPA であった¹⁰⁾。男女比は女性に若干多く、発症時年齢は各病型とも近年、高齢での発症例が増加していた。年代別に半月体形成性糸球体腎炎をみた場合、欧米の検討でも中高齢者においては pauci-immune 型半月体形成性糸球体腎炎がきわめて高頻度であることが知られている¹¹⁾。

しかしながら各群とも各病型において小児、若年者での発症もあった。

これを診断時期別・血清マーカー別の頻度で示すと、表Ⅲ-45 のようになる。この中で特筆すべきは、わが国の MPO-ANCA 陽性例の多さである。ANCA 陽性例中の MPO-ANCA 陽性例の比率が、欧州では約 60%¹²⁾、米国約 72%¹³⁾ に対し、わが国は 90% 以上と欧米と大きく異なる。この要因については明らかでないが、緯度の差¹³⁾、遺伝的背景^{14,15)}、環境因子¹⁶⁾などが検討されている。RPGN と診断される患者の平均年齢も年々増加してきており、血清マーカー検査の普及による影響が推察される。

■ 病態生理

半月体形成の機序

a. 血管内皮細胞の初期変化

半月体は Bowman 腔に 2 層以上の細胞層が形成されるものと定義される。このような Bowman 腔内の細胞増殖は、基底膜やメサンギウム基質といった細胞外基質の壊死により、糸球体係蹄基底膜が数か所で破綻することから始まる。このような血管壁の破綻は、抗 GBM 抗体型では、抗 GBM 抗体と糸球体基底膜の 4 型コラーゲン $\alpha 3$ 鎖 NC1 ドメインの抗原認識部位との抗原抗体反応に端を発する。また pauci-immune 型においては炎症の場として、末梢血管床での内皮細胞と白血球との相互作用が初期病変である。免疫複合体型では循環血液中の免疫複合体や、糸球体局所で形成された免疫複合体の糸球体係蹄上での形成に端を発する。この経過により、局所性の炎症のメディエーターとしてのヒスタミン、トロンピンやさまざまなサイトカインなどにより、内皮細胞の活性化が惹起される。その結果、内皮細胞は intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1)、vascular cell adhesion molecule-1 (VCAM-1) などの接着分子の表出、IL-1、platelet activating factor (PAF) などのメディエーターや monocyte chemotactic protein-1 (MCP-1)、IL-8、fractalkine などのケモカイン類を分泌するようになる¹⁷⁾。以上の変化から白血球やマクロファージの糸球体内

表Ⅲ-44 RPGNの病型, 性別, 平均年齢

病型	症例数	%	性別(男:女)	平均年齢 ± SD
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	1:1.19	55.34 ± 18.24
免疫複合体型半月体形成性糸球体腎炎	35	2.0	1:0.84	55.14 ± 20.12
pauci-immune	745	42.0	1:1.07	64.29 ± 14.41
混合型半月体形成性糸球体腎炎	31	1.7	1:1.58	59.32 ± 18.72
分類不能	28	1.6	1:0.86	60.73 ± 20.97
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	1:0.15	59.80 ± 24.42
膜性腎症	5	0.3	1:0.67	44.20 ± 24.86
IgA腎症	43	2.4	1:0.37	44.14 ± 21.28
非IgA型メサングウム増殖性糸球体腎炎	8	0.5	1:0.75	52.88 ± 21.33
その他の一次性糸球体腎炎	3	0.2	1:0.50	41.33 ± 33.38
全身性				
Goodpasture症候群	27	1.5	1:0.80	60.70 ± 15.31
全身性エリテマトーデス(SLE)	66	3.7	1:2.14	39.17 ± 16.53
Wegener肉芽腫症	46	2.6	1:0.67	51.58 ± 17.61
顕微鏡的多発血管炎(MPA)	344	19.4	1:1.21	66.24 ± 12.94
その他の壊死性血管炎	15	0.8	1:1.14	60.07 ± 17.70
紫斑病性腎炎	36	2.0	1:0.89	47.14 ± 24.52
クリオグロブリン	12	0.7	1:2.00	58.42 ± 16.63
関節リウマチ	24	1.4	1:3.00	60.21 ± 12.98
悪性腫瘍	3	0.2	1:0.50	61.33 ± 4.04
その他の全身性疾患	40	2.3	1:3.44	48.75 ± 20.25
感染症				
溶連菌感染後糸球体腎炎	10	0.6	1:0.67	49.20 ± 26.53
感染性心内膜炎, シヤント腎炎	6	0.3	1:1.00	50.14 ± 22.70
C型肝炎ウイルス	2	0.1	1:0.00	68.00 ± 0.00
その他	20	1.1	1:0.11	57.65 ± 14.71
薬剤性	10	0.6	1:1.50	60.40 ± 15.86
その他	17	1.0	1:1.43	49.00 ± 25.96
不明	100	5.6	1:1.26	62.32 ± 18.37
全体	1,772	100.0	1:1.09	

表Ⅲ-45 診断時期別にみた血清マーカー別患者数と平均年齢

	診断時期					
	1998年以前		1999~2001年		2002年以降	
	症例数	平均年齢(歳)	症例数	平均年齢(歳)	症例数	平均年齢(歳)
MPO-ANCA型RPGN	424	59.98	182	62.27	390	65.13
抗GBM抗体型RPGN	52	55.42	24	58.50	30	62.07
PR3-ANCA型RPGN	32	56.69	12	61.83	25	64.72
RPGN症例全体	883	57.61	318	62.58	565	64.27

への流入を促し, さまざまなプロテアーゼや matrix metalloproteinases の放出により, 血管壁の破綻へとつながる¹⁸⁾.

b. 凝固・線溶系の関与

糸球体内に流入したマクロファージは多くの tissue factor(TF)を表出し, 外因性の血液凝固系の活性化によりフィブリンの沈着を来す¹⁹⁾. 糸球

体内のTFによる血液凝固系の活性化により形成されたフィブリンは、破綻した血管壁からBowman腔内へと析出する。このような局所の凝固系の働きはTFとtissue factor pathway inhibitor(TFPI)とのバランスにより調節されている²⁰⁾。

c. 細胞性半月体の形成

血管壁の破綻によりBowman腔内に析出したフィブリンやMCP-1, MIP-1 α などのケモカインにより、マクロファージのBowman腔内への浸潤とマクロファージの増殖²¹⁾が促される。また半月体形成性糸球体腎炎における細胞性免疫の重要性を示唆する知見が数多く報告されている。細胞性半月体内に浸潤したT細胞はBowman嚢壁の破壊に関与し、間質への炎症の波及²²⁾と同時に間質からのマクロファージや線維芽細胞のBowman腔内への浸潤をまねく²³⁾。さらにBowman腔内のフィブリンや浸潤したマクロファージ、T細胞により産生される、IL-1やTNF- α などが炎症の波及と糸球体内の上皮細胞の増殖および活性化を招来する。また上皮細胞や線維芽細胞により産生されたコラーゲンにより、細胞性半月体は線維細胞性半月体へと変化し、さらにTGF- β により、上皮細胞の増生が抑制され、線維性半月体へと変貌を遂げる²⁴⁾。

■ 症状, 検査所見

初発症状としては、倦怠感、食欲不振、体重減少、発熱などの全身性の非特異的の症状を認める症例が大半である。腎症状で特筆すべきは、近年、尿異常、特に健診などで偶然の機会に発見されるチャンス尿異常による発見例が著増している。軽微の自覚症状と検尿異常のみでの発見は近年の早期発見例の増加を示唆するところと考えられる。腎外症状では、肺病変をもつ症例が増加している。また初診時の検査所見では、近年ほぼすべての病型で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。尿所見は、蛋白尿は比較的軽度の場合もあるが、血尿は必発である。

表Ⅲ-46 早期発見のためのRPGN診断基準

1. 尿所見異常(主として血尿や蛋白尿, 円柱尿)
2. eGFR<50 ml/分/1.73 m²
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、急性感染症の合併や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を計算する。

なおeGFRの計算は、わが国のeGFR式である下式を用いる。

血清クレアチニン(Cr)の測定は酵素法で行うこと。

$eGFR(\text{ml}/\text{分}/1.73\text{ m}^2) = 194 \times \text{Age}^{-0.287} \times \text{Cr}^{-1.094}$ (女性はこれに $\times 0.739$)

表Ⅲ-47 RPGN確定診断指針

1. 数週から数か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, 稀に肉眼的血尿), 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。
3. 過去の検査歴などが無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などにより、腎の大きさ, 腎皮質の厚さ, 皮髄境界, 尿路閉塞などのチェックにより、慢性腎不全との鑑別を含めて、総合的に判断する。

■ 診断

1 早期発見の重要性

腎疾患を専門としない医師向けに「早期発見のためのRPGN診断指針」(表Ⅲ-46)、および腎疾患専門医療機関向けの「RPGN確定診断指針」(表Ⅲ-47)により早期診断と早期治療開始を図る。なお、「早期発見のためのRPGN診断指針」の腎機能評価については、近年の慢性腎臓病(CKD)の概念の普及に伴い、血清クレアチニンではなく、eGFRでの評価を重視すべきと考え、表Ⅲ-46のごとく改訂の予定である。さらにごく早期のRPGNを発見するには、腎機能が正常範囲であっても新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

表Ⅲ-48 臨床所見のスコア化による臨床重症度分類

スコア	治療開始時 Cr	年齢	肺病変の有無	CRP 値	臨床所見重症度	トータルスコア
0	<3	<59	無	<2.6 mg/dl	I	0~2
1	3~6	60~69		2.6~10 mg/dl	II	3~5
2	6≤Cr	70≤	有	10 mg/dl<	III	6~7
3	透析				IV	8~9

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促すべきである。

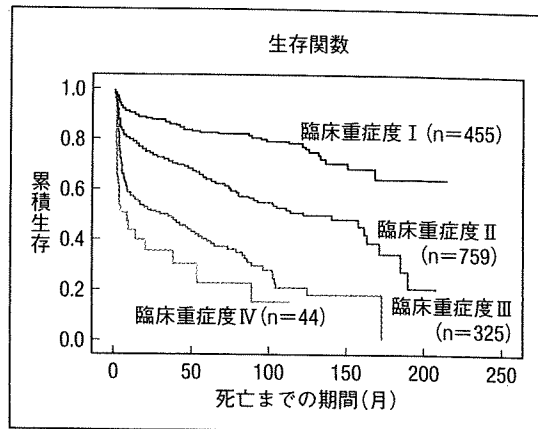
2 病型診断

また、腎疾患専門医療機関においては、RPGN の確定診断(表Ⅲ-47)に引き続き、病型診断を速やかに行う。病型診断には血清マーカー検査は有用であるが、検査結果を得るには数日を要する。蛍光顕微鏡を使用すれば、ANCA 検査、抗 GBM 抗体検査ともに施設内での実施が可能であり、迅速な対応のためには考慮すべき点である。また、可能な限り腎生検を行い、半月体の形成率、半月体の病期(細胞性、線維細胞性、線維性)、間質病変や血管病変の広がり进行评估する^{25,26)}。

併せて、重症度の評価も行う。血管炎の重症度評価には Birmingham Vasculitis Activity Score (BVAS) などが行われるが、わが国の RPGN の検討から作成された臨床重症度分類(表Ⅲ-48)で、RPGN の生命予後の評価は概ね可能である(図Ⅲ-39)¹⁰⁾。

治療

本疾患の治療方法としては、症例の大半を占める ANCA 陽性 RPGN、抗 GBM 抗体型 RPGN などでは副腎皮質ステロイドと免疫抑制薬、抗血小板薬、抗凝固薬による多剤併用療法が基本となる。このような薬物療法に加え、症例に応じ体外血液浄化療法などが行われることがある。なお、現時点において、わが国の RPGN に対する血漿交換療法については、ループス腎炎に伴う RPGN のみに保険適応があり、その他の病型では保険適応外である。またその効果については、明確な結果を示すに至らず、現時点においてもなんらかの理由によりステロイドや免疫抑制薬の投与不能な症



図Ⅲ-39 RPGN の臨床重症度別生命予後

例や治療抵抗例への施行に限られ、ANCA の早期除去による腎機能悪化の抑制や多臓器病変の発症予防、進行抑制への効果が期待できるとも考えられるものの、今後のさらなる検討が必要である²⁷⁾。ただし、RPGN の原因は多岐に及び、感染症、悪性腫瘍、薬剤によるものも存在する。このような場合には、免疫抑制療法などは適応とならない場合もあり、各原疾患の治療が優先される。

予後

わが国の RPGN 症例は、生命予後、腎予後とも改善がみられ、2002 年以降の症例では 6 か月生存率が 86.1% まで改善した。6 か月腎生存率も 1998 年以前の症例の 73.3% から 2002 年以降の症例では 81.8% まで改善した(表Ⅲ-49)。病型別では MPO-ANCA 型 RPGN の近年の生命予後、腎予後の改善が明らかであるものの、他の病型では軽度の改善にとどまるものが多い。これは欧米の治療成績と遜色のないものである²⁸⁾。特に高齢者の比率の高いわが国での治療成績は特筆すべき事

表Ⅲ-49 RPGNの生命予後, 腎予後

	n	6か月 生存率(%)	12か月 生存率(%)	24か月 生存率(%)	n	6か月 腎生存率(%)	12か月 腎生存率(%)	24か月 腎生存率(%)
1998年以前								
RPGN全体	883	79.2	75.5	72	812	73.3	71.9	68.7
抗GBM	52	79.9	77.8	73.3	39	47.8	44.4	44.4
MPO-ANCA	424	75.6	72.5	68.6	392	74.3	72.3	69.4
PR3-ANCA	32	78.1	71.6	71.6	27	85.2	85.2	85.2
ANCA陰性 pauci	46	73.7	68.9	68.9	45	69.8	69.8	66.9
SLE	50	85.9	85.9	83.8	47	89.1	86.8	84.4
免疫複合体型	27	80.2	76.2	72	24	56.7	56.7	56.7
1999~2001年								
RPGN全体	321	80.1	78.3	72.8	288	81.3	78.6	75.4
抗GBM	24	82.1	82.1	77.3	18	50	50	50
MPO-ANCA	183	81.7	79.9	73.7	166	87.4	85	81.4
PR3-ANCA	12	75	75	65.6	10	90	90	90
ANCA陰性 pauci	30	81.5	81.5	81.5	29	92.5	92.5	92.5
SLE	5	60	60	60	4	66.7	66.7	66.7
免疫複合体型	3	66.7	66.7	66.7	3	100	100	100
2002年以降								
RPGN全体	562	86.1	82.8	77.7	411	81.8	80.5	76.7
抗GBM	30	82.8	71	71	23	46.8	46.8	41
MPO-ANCA	385	85.9	83.2	79.3	361	85.7	83.8	79.8
PR3-ANCA	25	71.6	71.6	59.7	22	80.5	80.5	80.5
ANCA陰性 pauci	28	91.8	86.1	70.4	26	75.5	75.5	64.8
SLE	11	90	90	78.8	11	80.8	80.8	80.8
免疫複合体型	6	75	75	75	6	85.7	85.7	85.7

表Ⅲ-50 死亡原因

	1998年以前	1999~2001年	2002年以降
対象患者数(人)	884	321	568
死亡患者総数(人)	351(39.71%)	110(34.27%)	102(17.96%)
平均経過観察期間(月)[範囲(月)]	59.4(0.0~213.6)	36.8(0.0~98.8)	17.5(0.0~59.2)
感染症	169(48.1%)	42(38.2%)	57(55.9%)
DIC	57(16.2%)	18(16.4%)	16(15.7%)
呼吸不全	102(29.1%)	27(24.5%)	25(24.5%)
感染性肺炎	109(31.1%)	20(18.2%)	28(27.5%)
原疾患に伴う肺病変	32(9.1%)	5(4.5%)	4(3.9%)
間質性肺炎	37(10.5%)	16(14.5%)	20(19.6%)
肺胞出血	48(13.7%)	8(7.3%)	12(11.8%)
脳出血	18(5.1%)	5(4.5%)	4(3.9%)
くも膜下出血	4(1.1%)	1(0.9%)	2(2.0%)
うっ血性心不全	35(10.0%)	14(12.7%)	6(5.9%)
急性心筋梗塞	3(0.9%)	6(5.5%)	1(1.0%)
消化管出血	33(9.4%)	15(13.6%)	7(6.9%)
MOF	36(10.3%)	17(15.5%)	12(11.8%)
その他	17(4.8%)	27(24.5%)	16(15.7%)

実である。しかしながら抗GBM抗体型RPGNでは、生命予後の若干の改善は認めるものの、腎予後はいまだきわめて不良である(表Ⅲ-49)。またRPGN患者の死亡原因は、従来から感染症に

よるものが主体であったが、近年の治療法の進歩にも関わらず、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%が感染症であった(表Ⅲ-50)。わが国のRPGNの原疾患とし

表Ⅲ-51 治療経過と再発

病型	全症 例数	寛解			再発			再発回数		再発回数 範囲
		回答数	あり	%	回答数	あり	%	回答数	平均再発数	
MPO-ANCA 型 RPGN	996	852	297	34.9	847	147	17.4	195	1.57	0~8
抗 GBM 型 RPGN	106	87	23	26.4	95	11	11.6	18	1	0~1
PR3-ANCA 型 RPGN	69	55	15	27.3	58	15	25.9	15	1.67	0~3
RPGN 症例全体	1,772	1,471	448	30.5	1,483	246	16.6	331	1.59	0~8

て最も多い ANCA 関連血管炎は、初期治療により血管炎症候のコントロール後もしばしば再発することが知られている。近年、再発の徴候として、血中の ANCA titer(力価)の経時的モニターの重要性を示唆する報告が出されている^{29,30)}。わが国の RPGN 症例においても、MPO-ANCA 関連血管炎の再発は PR3-ANCA 関連血管炎に匹敵する再発率であった(表Ⅲ-51)³¹⁾。その要因としては、特に MPO-ANCA 型 RPGN に認められた、予後の改善に伴う長期観察例の増加があるが、特に近年、初期治療において免疫抑制薬、特にシクロホスファミドを投与しない、ステロイドの使用量を減じるなどのマイルドな治療法が行われた影響も考えられる。ステロイド単独での初期治療により、血管炎による炎症所見のコントロールが可能となっても、ANCA の陰性化の図られない症例や再発、再燃例が少なからず存在し、初期治療後の再発予防を目的に免疫抑制薬の投与を行うなどの工夫が必要と考えられる³²⁾。

文献

- Churg J, Sobin LH : Classification of glomerulonephritis. In : Renal Disease : Classification and Atlas of Glomerular diseases(ed by Churg J, Bernstein J, Glassock RJ). pp3-19, Igaku-Shoin, Tokyo, 1995
- Volhard F, Fahr TH : Die Brightsche Nierenkrankheit : Klinik, Pathologie und Atlas. Springer, Berlin, 1914
- Ellis A : Natural history of Bright's disease : Clinical, Histological and experimental observations. Lancet 1 : 1-7, 1942
- 佐々廉平 : 腎臓疾患の診断より治療まで. 金原出版, 1950
- 有村義宏, 長澤俊彦 : 急速進行性腎炎症候群. 日本腎臓学会, 1995
- 遠藤正之, 若井健志, 今井裕一, 他 : 進行性腎障害 4 疾患の患者推計および IgA 腎症疫学調査. 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平成 16 年度総括・分担研究報告書. pp163-167, 厚生労働省, 2005
- 日本透析医学会統計調査委員会 : 我が国の慢性透析療法の実況 2007 年 12 月 31 日現在. 日本透析医学会, 2008
- Glassock RJ, Cohen RH, Adler SG : Rapidly progressive glomerulonephritis. In : The Kidney, vol.2(ed by Brenner BM). pp1402-1421, WB Saunders Philadelphia, 1996
- Couser WG : Rapidly progressive glomerulonephritis : classification, pathogenetic mechanisms, and therapy. Am J Kidney Dis 11 : 449-464, 1988
- Koyama A, Yamagata K, Makino H, et al : A nationwide survey of rapidly progressive glomerulonephritis in Japan : etiology, prognosis and treatment diversity. Clin Exp Nephrol, 2009(in press)
- Jennette JC : Rapidly progressive crescentic glomerulonephritis. Kidney Int 63 : 1164-1177, 2003
- Tidman M, Olander R, Svalander C, et al : Patients hospitalized because of small vessel vasculitides with renal involvement in the period 1975-95 : organ involvement, anti-neutrophil cytoplasmic antibodies patterns, seasonal attack rates and fluctuation of annual frequencies. J Intern Med 244 : 133-141, 1998
- Fujimoto S, Uezono S, Hisanaga S, et al : Incidence of ANCA-associated primary renal vasculitis in the Miyazaki Prefecture : the first population-based, retrospective, epidemiologic survey in Japan. Clin J Am Soc Nephrol 1 : 1016-1022, 2006
- Tsuchiya N, Kobayashi S, Hashimoto H, et al : Association of HLA-DRB1*0901-DQB1*0303 haplotype with microscopic polyangiitis in Japanese. Genes Immun 7 : 81-84, 2006
- Tsuchiya N, Kobayashi S, Kawasaki A, et al : Genetic background of Japanese patients with antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis : association of HLA-DRB1*0901 with microscopic polyangiitis. J Rheumatol 30 : 1534-1540, 2003
- Yashiro M, Muso E, Itoh-Ihara T, et al : Significantly high regional morbidity of MPO-ANCA-related angitis and/or nephritis with respiratory tract involvement after the 1995 great earthquake in Kobe(Japan). Am J Kidney Dis 35 : 889-895, 2000
- Harper L, Savage CO : Mechanisms of Endothelial Injury in Systemic Vasculitis. Advances in Nephro-

- gy 29 : 1-14, 1999
- 18) Hayashi K, Horikoshi S, Osada S, et al : Macrophage-derived MTI-MMP and increased MMP-2 activity are associated with glomerular damage in crescentic glomerulonephritis. *J Pathol* 191 : 299-305, 2000
 - 19) Cunningham MA, Ono T, Hewitson TD, et al : Tissue factor pathway inhibitor expression in human crescentic glomerulonephritis. *Kidney Int* 55 : 1311-1318, 1999
 - 20) Tipping PG, Dowling JP, Holdsworth SR : Glomerular procoagulant activity in human proliferative glomerulonephritis. *J Clin Invest* 81 : 119-125, 1988
 - 21) Yang N, Isbel NM, Nikolic-Paterson DJ, et al : Local macrophage proliferation in human glomerulonephritis. *Kidney Int* 54 : 143-151, 1998
 - 22) Li HL, Hancock WW, Dowling JP, et al : Activated (IL-2R+) intraglomerular mononuclear cells in crescentic glomerulonephritis. *Kidney Int* 39 : 793-798, 1991
 - 23) Lan HY, Nikolic-Paterson DJ, Atkins RC : Involvement of activated periglomerular leukocytes in the rupture of Bowman's capsule and glomerular crescent progression in experimental glomerulonephritis. *Lab Invest* 67 : 743-751, 1992
 - 24) Adler S, Chen X, Eng B : Control of rat glomerular epithelial cell growth in vitro. *Kidney Int* 37 : 1048-1054, 1990
 - 25) Joh K, Muso E, Shigematsu H, et al : Renal pathology of ANCA-related vasculitis : proposal for standardization of pathological diagnosis in Japan. *Clin Exp Nephrol* 12 : 277-291, 2008
 - 26) Bajema IM, Hagen EC, Hansen BE, et al : The renal histopathology in systemic vasculitis : an international survey study of inter- and intra-observer agreement. *Nephrol Dial Transplant* 11 : 1989-1995, 1996
 - 27) Yamagata K, Hirayama K, Mase K, et al : Apheresis for MPO-ANCA-associated RPGN-indications and efficacy : lessons learned from Japan nationwide survey of RPGN. *J Clin Apher* 20 : 244-251, 2005
 - 28) Franssen C, Stegeman C, Kallenberg C, et al : Anti-preteinase 3- and antityeloperoxidase- associated vasculitis. *Kidney Int* 57 : 2195-2206, 2000
 - 29) Boomsma MM, Stegeman CA, van der Leij MJ, et al : Prediction of relapses in Wegener's granulomatosis by measurement of antineutrophil cytoplasmic antibody levels : a prospective study. *Arthritis Rheum* 43 : 2025-2033, 2000
 - 30) Han WK, Choi HK, Roth RM, et al : Serial ANCA titers : useful tool for prevention of relapses in ANCA-associated vasculitis. *Kidney Int* 63 : 1079-1085, 2003
 - 31) 山縣邦弘, 榎野博史, 有村義宏, 他 : 急速進行性腎炎症候群の診療指針 2007年度改訂版の作成. 厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患克服研究事業)平成19年度報告書. pp77-87, 厚生労働省, 2008
 - 32) Hirayama K, Kobayashi M, Hashimoto Y, et al : Treatment with the purine synthesis inhibitor mizoribine for ANCA-associated renal vasculitis. *Am J Kidney Dis* 44 : 57-63, 2004

(山縣邦弘)

抗糸球体基底膜抗体型急速進行性糸球体腎炎と Goodpasture 症候群

定義

RPGNの中で、抗GBM抗体が陽性であり、RPGNと肺出血を呈する場合は後述する第一報告者にちなんでGoodpasture症候群と呼び、肺出血を認めない場合を抗GBM抗体型RPGNあるいは抗GBM抗体型半月体形成性糸球体腎炎とする呼称が一般的に用いられている。

本疾患の提唱の歴史については、1919年Goodpastureにより、インフルエンザ流行時に出血性肺臓炎と腎炎を呈した18歳の一例が報告され¹⁾、1958年にStantonとTangeは同様の症状・経過を呈した9例を集積し、肺出血を伴うRPGN

をGoodpasture症候群として報告した²⁾。現在では、肺出血を伴うRPGN、いわゆる狭義の肺腎症候群には、Goodpasture症候群以外に、ANCA関連糸球体腎炎などの壊死性血管炎、紫斑病性腎炎、ループス腎炎なども存在することが明らかとなり、先に述べたように抗GBM抗体陽性の証明をもってGoodpasture症候群および抗GBM抗体型RPGNの診断は行われる。

疫学

英国からの報告によると、人口100万人あたり約0.5人の発症率であり、一般には稀な腎炎とさ

れている一方で、諸外国からは腎炎全体の5%弱が抗GBM抗体型RPGNであるという報告もある³⁾。わが国では比較的稀な疾患とされており、厚生労働省進行性腎障害に関する調査研究のアンケート調査によるわが国のRPGN症例において、Goodpasture症候群は1.5%、肺出血を伴わない抗GBM抗体型RPGNは5%を占めているにすぎない(表Ⅲ-52)^{4,5)}。このアンケートによると性差はほぼ同じかやや女性に多い。諸外国では若年壮年期に多いとされているが、わが国での発症時平均年齢は50歳前後と比較的高齢発症という特徴が知られている。また、わが国のRPGNにおいて頻度の高いMPO-ANCA関連糸球体腎炎と比較すると、抗GBM抗体型RPGNの発症年齢はやや低い傾向にある。しかしながら、近年の継続調査で発症年齢は徐々に高齢化していることが明らかになっている⁶⁾。

病態生理

1 糸球体基底膜と Goodpasture 抗原

GBMは内側の血管内皮細胞と外側を覆う糸球体上皮細胞とともに糸球体毛細血管係蹄を構成し、濾過障壁として蛋白尿の制御に重要な役割を果たしている。電子顕微鏡観察において、GBMは三層構造を呈しており、上皮側より外透明層、緻密層、内透明層と呼ばれている。GBMの成分として、IV型コラーゲン、V型コラーゲン、ヘパラン硫酸プロテオグリカン、ラミニン、エンタクチン、フィブロネクチンなどにより構成されている。IV型コラーゲンは網状構造を形成しながら、主に緻密層に分布し、内外透明層には主にヘパラン硫酸プロテオグリカンが分布している。

IV型コラーゲンは6種類の α 鎖[$\alpha 1(IV) \sim \alpha 6(IV)$]のうちの3本が、らせん状に巻き合わさって形成されている。cDNAから推察される α 鎖の全アミノ酸数はシグナルペプチドを含めて約1,700個とされている。 α 鎖の分子構造は、Gly-Xaa-Yaaのアミノ酸の繰り返し配列からなる長いコラーゲンドメインと、両端に短い非コラーゲンドメインがあり、C末端の非コラーゲンドメインは、non-collagenous 1(NC1ドメイン)、N末

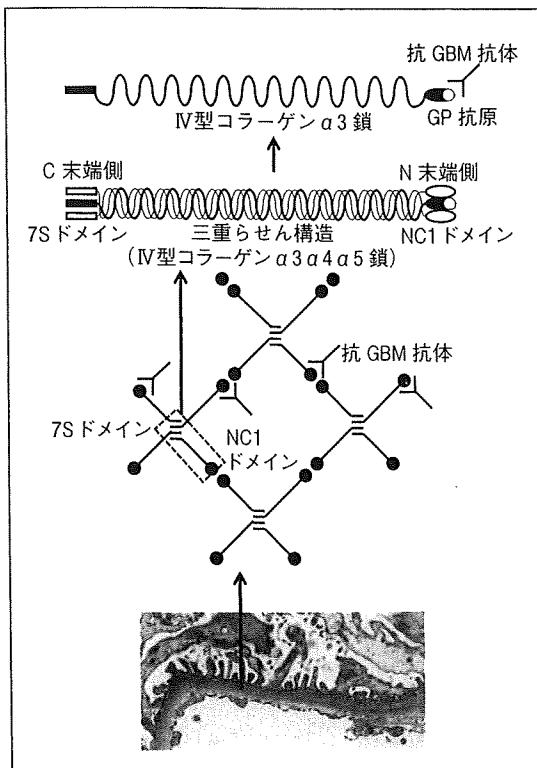
表Ⅲ-52 わが国における抗GBM抗体型RPGNとGoodpasture症候群の臨床所見

疾患名	抗GBM抗体型糸球体腎炎(肺病変を伴わないもの)	Goodpasture症候群
症例数	36	11
RPGNに占める割合(%)	5	1.5
性差(男:女)	1:0.94	1:1.75
平均年齢(平均値±標準偏差)(歳)	52.6 ± 17.0	49.4 ± 14.4
検査所見		
尿蛋白量(g/日)	2.1 ± 3.0	3.7 ± 3.2
尿潜血(%)		
(-)	0	0
(±)	0	0
(1+)	0	0
(2+)	8	10
(3+)	92	90
血清クレアチニン(mg/dl)	7.1 ± 4.2	8.0 ± 4.3
ヘモグロビン(g/dl)	8.8 ± 1.7	7.5 ± 1.1
赤沈値(mm/時)	105 ± 44	82 ± 45
血清CRP(mg/dl)	8.5 ± 7.2	8.2 ± 8.1
各種血清学的マーカーの陽性率(%)		
抗GBM抗体	94.1	100.0
P-ANCA	10.3	20.0
C-ANCA	0.0	10.0
抗核抗体	11.8	27.3
抗DNA抗体	0.0	22.2
病理所見		
半月体形成率(%)	77.1	82.1
半月体形成率>50%の症例(%)	88	100.0
最も有意な半月体病期(%)		
細胞性	61	71
線維細胞性	26	14
線維性	13	14
血管炎所見を有する症例(%)	3	17
尿細管間質病変(%)		
なし	6	17
軽度	6	17
中等度	47	0
高度	41	67

(文献4,5)より一部改変)

端の部分は7Sドメインと呼ばれる。それぞれのアミノ酸数はNC1ドメイン230、トリプルヘリックス1,290、7Sドメイン80である。

NC1ドメインは約230個のアミノ酸からなり、



図Ⅲ-40 糸球体基底膜におけるコラーゲン分子による網状構造
(文献7)より一部改変)

12個のシステイン残基を有し、立体的に球状構造をとり、他の α 鎖のNC1ドメインと結合する働きを有する。同様に7Sドメインは4個のシステイン残基を含み、他の α 鎖の7Sドメイン同士で結合する働きを有する。そのため、他の α 鎖の三重らせん構造からなる単量体が、C末端のNC1ドメイン部分で結合し二量体を形成し、一方N末端の7Sドメイン部分は4本が集まり、四量体を形成する。さらに三重らせん部分は絡み合わさり、NC1ドメイン近傍で超らせん構造を形成し、高次の網状構造を形成しているものと考えられている(図Ⅲ-40)⁷⁾。

三重らせん構造を形成するIV型コラーゲンの α 鎖の組み合わせは限定されており、 $\alpha 1\alpha 1\alpha 2$ 、 $\alpha 3\alpha 4\alpha 5$ 、 $\alpha 5\alpha 5\alpha 6$ の3種類が知られている。これらの組織分布は臓器、組織ごとに異なっている。 $\alpha 3\alpha 4\alpha 5$ 分子はGBMの主成分(上皮細胞側)、尿細管基底膜の一部に分布し、肺では肺胞基底膜に局在している。また、 $\alpha 1\alpha 1\alpha 2$ 分子はGBMの

内皮細胞側に薄く分布し、他メサンギウム基質、Bowman囊基底膜、尿細管基底膜、毛細血管の基底膜に局在し、 $\alpha 5\alpha 5\alpha 6$ 分子はBowman囊基底膜と尿細管基底膜の一部に分布している。

疾患モデル研究において、1934年Masugiにより異種抗腎抗血清(ネフロトキシン)による糸球体腎炎モデル、いわゆる馬杉腎炎(ネフロトキシン腎炎)が報告され⁸⁾、1956年にOrtegaとMellorsにより馬杉腎炎において蛍光標識免疫グロブリンがGBMに沿って線状に沈着することが確認された⁹⁾。1964年、ScheerとGrossmanにより、ヒトGoodpasture症候群においても同様の所見が確認され¹⁰⁾、さらに1967年にLerner, Glassock, Dixonらによりこの線状沈着を呈する腎より免疫グロブリンが抽出され、抗GBM抗体であることが判明した¹¹⁾。これにより、Goodpasture症候群が抗GBM抗体によるものであるとはじめて証明された。以降現在に至るまで、能動型、受動型含めて数多くの抗GBM抗体腎炎モデル動物が開発され、腎炎全般にわたる病態の解明に多大な寄与をしてきた。1984年にWieslanderらが抗GBM抗体の対応抗原であるGoodpasture抗原(GP抗原)の存在をはじめて明らかにし¹²⁾、1988年Sausらは2番染色体長腕q35-37にコードされているIV型コラーゲンの $\alpha 3$ 鎖のC末端のNC1ドメイン部分にGP抗原が存在することを証明した¹³⁾。さらにその中で、C末端の最端にある36個のアミノ酸残基とN末端の最端にあるアミノ酸残基が、GP抗原のエピトープとなっていることが証明されている¹⁴⁾。

2 抗GBM抗体

生体内においては、通常GP抗原のエピトープはNC1ドメイン部分同士の結合により隠されている、つまりhidden antigenの状態になっており、そのため抗原性はないものと考えられている。しかし、感染症(インフルエンザなど)、吸入性毒性物質(有機溶媒、四塩化炭素など)、喫煙などにより肺の基底膜の障害が生じるとそのエピトープが露出し抗原提示細胞に曝露され、抗体産生が起こるものと推測されている¹⁵⁾。また、膜性腎症のような糸球体係蹄病変を呈する糸球体疾患においても抗GBM抗体陽性の合併例が報告されており、

膜性腎症の基底膜内沈着物の形成による GBM の障害に起因するエピソードの露出、それに伴う循環血液中への曝露が、抗 GBM 抗体の産生に寄与していると推測されている¹⁶⁾。Alport 症候群の腎移植症例で抗 GBM 抗体の産生が報告されており、ドナー腎臓の GP 抗原エピソードの曝露によると考えられている¹⁷⁾。一方、抗 GBM 抗体と ANCA の両者陽性の症例も存在することから、ANCA が基底膜障害の誘因となつて、前述と同様の抗体産生がされる機序も推測されている¹⁸⁾。

3 遺伝的背景

患者側の要因として、本症と主要組織適合性遺伝子複合体 major histocompatibility complex (MHC) 分子、すなわちヒト白血球抗原 human leukocyte antigen (HLA) との関連が指摘されており、HLA-DR2、特に HLA-DR15 との関連が報告されている¹⁹⁾。抗体産生に関しては、前述の外因が感受性のある個体に作用した時にもたらされるものと推測されている。最近、わが国から HLA-DR15 のうち HLA-DRB1*1501 に強い関連性のあることが報告され、同 allele に関する遺伝的背景の異なる諸外国からの報告が待たれる²⁰⁾。

4 免疫応答と組織障害

以前は免疫反応Ⅱ型、すなわち細胞膜直接障害型の代表的疾患として分類されていたが、基底膜は細胞外マトリックス蛋白であり細胞膜とは異なる分子構成であること、さらには IgG の受容体である Fcγ 受容体欠損モデルマウスに GP 抗原をアジュバントとともに投与することで通常惹起されない腎炎や肺出血が惹起され自己抗体以外の因子(この場合は抗体レセプター)が病態に関与する可能性があることなどから²¹⁾、細胞膜直接障害型だけで病態を説明することは現在では難しくなっている。また、Merkel らは Goodpasture 症候群症例の末梢血中 T リンパ球が GP 抗原と反応することを証明しており、T リンパ球介在型の免疫反応による組織障害機序を推測している²²⁾。具体的には、抗 GBM 抗体の基底膜への結合を足掛かりに、好中球、リンパ球、単球・マクロファージなどの炎症細胞が組織局所に浸潤し、さらにそれらが産生するサイトカイン、活性酸素、蛋白融

解酵素や補体、凝固系なども関与し、毛細血管壁の障害、基底膜の断裂が生じるものと考えられている。

腎糸球体においては、糸球体係蹄壁の断裂部より血液中のフィブリンが Bowman 腔へ漏出するとともに、炎症細胞が Bowman 腔へ浸潤する。浸潤した炎症細胞は種々のメディエーターを産生することにより、Bowman 嚢上皮細胞の増殖を引き起こされ、細胞性半月体が形成される。

■ 症状

本症を初発時症状別に分類すると、腎病変初発型 1/3、肺出血初発型 1/3、両者併発型、いわゆる Goodpasture 症候群が 1/3 とされている。

1 前駆症状、初発症状

約半数の症例で急性上気道炎や感冒様症状などの先行感染が、発症直前ないしは発症 1~2 週間前に認められる。

2 腎症状

ほぼ全症例で血尿を認め、肉眼的血尿を呈する場合もある。種々の程度の蛋白尿も認められ、高度の低蛋白血症に至ることも稀ではない。臨床症候として、RPGN を呈することが多いが、急性腎炎症候群、チャンス尿異常、慢性腎炎症候群、ネフローゼ症候群のいずれかを呈する場合もある。また、発症時すでに高度の腎機能障害に進行している症例も多く、すでに末期腎不全に至っている場合には尿毒症症状を呈する場合がある。

3 肺症状

抗 GBM 抗体型 RPGN の約 1/3~2/3 に肺病変が認められる。肺病変を合併する場合(Goodpasture 症候群)は、血痰、喀血などの肺出血や咳嗽などの呼吸器症状が認められる。多くの場合、呼吸器症状は数週から数か月、腎症状に先行して認められる。大量の肺出血では急速な呼吸不全を認め、呼吸管理が必要とされることがある。理学的所見上は頻呼吸、吸気時の乾性ラ音の聴取を認め、重度の肺病変の場合はチアノーゼを認める場合もある。

4 その他

全身倦怠感や貧血による症状が高頻度に認められる。また、発熱、関節炎、体重減少などの全身症状や皮疹、肝脾腫、眼底異常などが認められることがある。

検査

1 尿検査

a. 血尿

ほぼ全例で血尿を認め、尿沈渣にて変形赤血球や赤血球円柱が認められる。厚生労働省進行性腎障害に関する調査研究のアンケート調査によるわが国における抗GBM抗体型RPGN症例では、初診時の試験紙法による尿潜血は全例(2+)以上の強陽性を呈していた(表Ⅲ-52)^{4,5)}。

b. 蛋白尿

種々の程度の蛋白尿を認め、ネフローゼ症候群を呈する症例も認められる。わが国において、初診時の平均尿蛋白排泄量はGoodpasture症候群で3.7g/日、肺出血を伴わない抗GBM抗体型RPGN症例では2.1g/日であった(表Ⅲ-52)^{4,5)}。

c. 円柱尿

尿沈渣にて、赤血球円柱のみならず白血球円柱、顆粒円柱や、蠟様円柱などの多彩な円柱が認められることが多い。

2 血液検査

炎症あるいは失血に起因する小球性低色素性貧血、非特異的な炎症所見として白血球増多、血小板増多、赤沈亢進などが認められることが多い。

3 血液生化学検査

腎機能障害を呈する症例において血中尿素窒素(BUN)高値、血清クレアチニン高値が認められる。わが国において、初診時の平均血清クレアチニン値はGoodpasture症候群で8.0mg/dl、肺出血を伴わない抗GBM抗体型RPGN症例では7.1mg/dlといずれも高値を示していた(表Ⅲ-52)^{4,5)}。また、抗GBM抗体型糸球体腎炎症例における血清クレアチニン値の上昇速度は

1.1mg/dl/週であり、他のRPGN(たとえばpauci-immune型RPGNの場合は0.5mg/dl/週)と比較し腎障害の進行はより急激である。

ネフローゼ症候群を呈する症例は多くはないが、高度の蛋白尿を呈する症例において、血清総蛋白、血清アルブミン低値が認められる。

4 血清学的検査

a. 血清CRP

非特異的な炎症所見として血清CRP高値が認められる。わが国において、初診時の平均血清CRP値はGoodpasture症候群で8.2mg/dl、肺出血を伴わない抗GBM抗体型糸球体腎炎症例では8.5mg/dlといずれも高値を示していた(表Ⅲ-52)^{4,5)}。

b. 血清抗GBM抗体

本疾患に特異的な検査所見であり、通常IgGクラスの抗体である。血清中の抗GBM抗体は血清総IgG中の1%程度とされている²³⁾。稀にIgAクラスのこともある。間接蛍光抗体法、赤血球受身凝集反応法、radioimmunoassay(RIA)法、enzyme-linked immunosorbent assay(ELISA)法などの方法があるが、間接蛍光抗体法は特異度が高いものの感度が低く、RIA法やELISA法が感度、特異度ともに優れている²⁴⁾。

c. ANCA

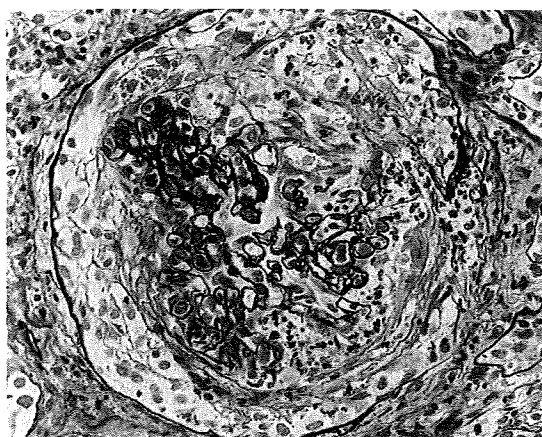
通常検出されないため、肺腎症候群の鑑別診断として測定することは有用である。しかしながら、抗GBM抗体型糸球体腎炎症例の30~40%程度でANCAが陽性であり、逆にANCA関連糸球体腎炎の10%弱に抗GBM抗体が陽性となることが報告され、ANCAと両者陽性例の存在が注目されている²⁵⁻²⁷⁾。

d. その他

免疫グロブリンや血清補体価は通常正常ないしは軽度増加している。免疫グロブリンの増加は多クローン性である。リウマトイド因子、抗核抗体、抗DNA抗体、クリオグロブリンは通常検出されない。

5 画像検査

胸部単純X線、CT検査で肺門から両肺に広がる斑状ないしは微細粒状、結節状の境界不鮮明な



図Ⅲ-41 抗 GBM 抗体型半月体形成性糸球体腎炎の腎組織所見(光学顕微鏡, PAM 染色)

浸潤影を呈する。浸潤影は air bronchogram を伴う場合がある。肺尖部や横隔膜直上部は保たれていることが多い。

腹部超音波, CT 検査では, 腎臓の大きさは萎縮腎というよりむしろ正常ないし腫大傾向を示す。

6 その他

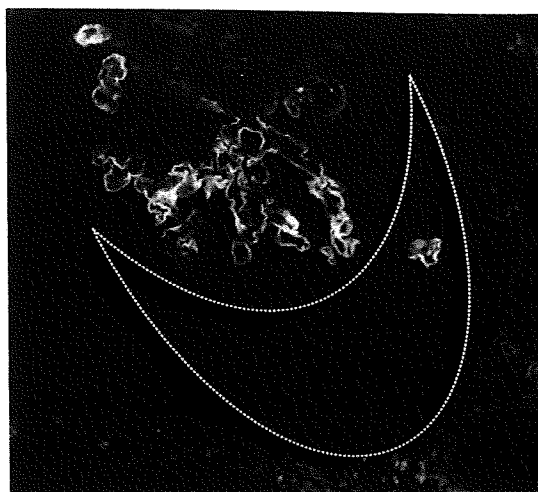
肺病変を合併している場合は, その程度により種々の呼吸機能検査所見の異常が認められる。たとえば, 血液ガス分析による低酸素血症や高炭酸ガス血症, 呼吸機能検査における肺拡散能の低下などがあげられる。

病理

1 腎病変

a. 光学顕微鏡所見

糸球体は管外増殖性(あるいは半月体形成性)糸球体腎炎の像を呈する(図Ⅲ-41)。糸球体係蹄は管内性病変を背景病変とし, 分節性あるいは全節性の壊死性病変とそれに反応する半月体形成を認める。代表的な活動性壊死性病変として, GBM 断裂, 核崩壊, フィブリン析出・塞栓, メサンギウム融解, Bowman 腔への滲出などがあげられるが, GBM の断裂の観察には鍍銀染色が優れており, 銀で黒色に染色される GBM の断裂・途絶した様子を明瞭に把握できる。病変の拡がりには,



図Ⅲ-42 抗 GBM 抗体型半月体形成性糸球体腎炎の免疫染色所見(蛍光抗体直接法, FITC 標識抗ヒト IgG 抗体染色, 破線は細胞性半月体を示す)

巣状からびまん性まで種々である。半月体は病期が進行するに従って細胞性から線維細胞性, さらには線維性半月体となる。糸球体係蹄や半月体内に炎症細胞浸潤を認めることが多く, Bowman 囊腔に多核巨細胞が出現することもある。係蹄壁自体は断裂・虚脱部分以外の部位では大きな変化はみられない。臨床経過から考えて初期病変をとらえることは稀であるが, 時間的に多層な病変から推測すると, 病初期では分節性のメサンギウム基質の増生, 管内性病変や毛細血管内血栓や壊死を巣状に認めると考えられている。

尿細管間質では, 間質浮腫, 間質炎や尿細管炎を認め, 進行した症例では尿細管の萎縮や間質の線維化が観察される。

血管には特異的な病変がみられることはなく, 稀に小葉間動脈の内膜肥厚や細動脈のフィブリノイド壊死, あるいはその周囲への炎症細胞浸潤が観察されることがある。

b. 免疫染色所見²⁸⁾

糸球体係蹄壁に沿って IgG(図Ⅲ-42)および C3 の線状沈着が認められる。GBM が断裂している病変部位では線状沈着が欠損している像が観察できる。沈着している IgG サブクラスは IgG1, IgG4 が主体である。ほとんどの症例においては, C3 は顆粒状ないしは断続する線状沈着として観