

察される。IgG 以外の免疫グロブリンとして、IgA や IgM の沈着を約半数の症例で認めるが、IgA および IgM 単独の沈着は稀である。また、管外性病変部位にはフィブリンの沈着が観察される。

IgG および C3 の線状沈着は尿細管基底膜にも認められ、通常はIV型コラーゲン $\alpha 3$ 鎖が分布する遠位尿細管への沈着であり、近位尿細管や集合管ではみられないことが多い。

c. 電子顕微鏡所見

GBM の断裂、肥厚、菲薄化像が観察される。糸球体内皮細胞の腫大を認め、内皮下腔は浮腫状となり開大し、GBM 内皮下の電子密度は粗になる。糸球体上皮細胞胞体の腫大や剝離、足突起の癒合がみられる。高電子密度沈着物は通常認められない。糸球体毛細血管腔は狭小化あるいは閉塞し、内腔にはフィブリン析出、血小板血栓、核崩壊像などが観察されることがある。

2 肺病変

a. 光学顕微鏡所見

ヘモジデリン貪食マクロファージ、フィブリン析出、肺胞上皮細胞過形成を伴う肺胞出血像が観察される。

b. 免疫染色所見

肺胞隔壁に IgG、C3 およびフィブリンの線状あるいは斑状の沈着が認められる。

c. 電子顕微鏡所見

肺胞基底膜の断裂、肥厚がみられる。また、拡大した間質には浮腫、間質炎、慢性期には線維化が観察される。

■ 診断、鑑別診断

1 抗 GBM 抗体型 RPGN, Goodpasture 症候群の診断

血清学的検査にて抗 GBM 抗体が検出され、組織学的に IgG の係蹄壁への線状沈着を伴う半月体形成性糸球体腎炎を抗 GBM 抗体型糸球体腎炎とし、さらにこれに肺出血を伴い古典的 3 主徴を呈する場合を Goodpasture 症候群とする。

2 鑑別診断

a. 肺出血と RPGN 症候群を同時に呈する疾患(肺腎症候群)の鑑別

①顕微鏡的多発血管炎(MPO-ANCA 関連血管炎)、②Wegener 肉芽腫(PR3-ANCA 関連血管炎)、③Churg-Strauss 症候群(アレルギー性肉芽腫性血管炎)、④全身性エリテマトーデス(SLE)、⑤その他の血管炎症候群(Henoch-Schönlein 紫斑病、Behçet 病、悪性関節リウマチ、クリオグロブリン血症)、⑥薬剤性(D-ペニシラミンなど)

b. 腎病理にてびまん性半月体形成性糸球体腎炎を呈する疾患の鑑別

①顕微鏡的多発血管炎(MPO-ANCA 関連血管炎)、②Wegener 肉芽腫(PR3-ANCA 関連血管炎)、③膜性増殖性糸球体腎炎、④Churg-Strauss 症候群(アレルギー性肉芽腫血管炎)、⑤SLE、⑥Henoch-Schönlein 紫斑病、IgA 腎症、⑦感染後糸球体腎炎、感染性糸球体腎炎、⑧巣状糸球体硬化症の重型にみられる半月体様病変

c. 腎病理免疫染色にて IgG 線状沈着を呈する疾患の鑑別

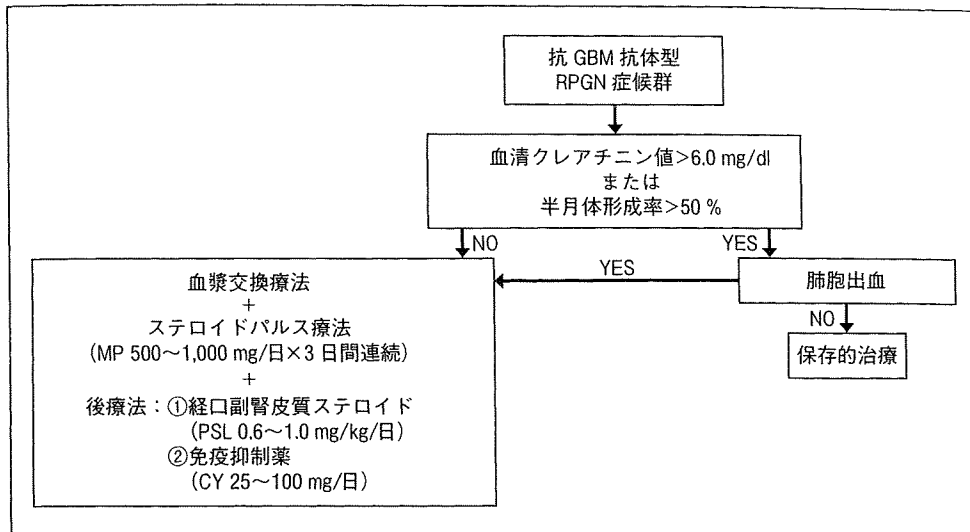
①糖尿病、②SLE、③アミロイドーシス、④Alport 症候群(腎移植後)、⑤剖検腎(死後変化)、⑥移植ドナー腎(特に死体腎ドナー)、⑦細線維性腎炎、免疫タクトイド腎炎、⑧免疫グロブリン軽鎖沈着症、軽鎖重鎖沈着症、重鎖沈着症、⑨dense deposit disease

■ 治療

疾患に対する治療として、副腎皮質ステロイドを中心とした免疫抑制療法および血漿交換療法を組み合わせた強固な治療が必要である。末期腎不全に対する透析療法、呼吸不全に対する酸素投与や呼吸管理などの対症療法が施行される。その他、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(蛋白制限、塩分制限、必要なら K 制限や水分制限)も重要である。

1 治療適応

急性期の抗 GBM 型 RPGN は、診断早期より後述の治療プロトコールのような強固な治療を選



図Ⅲ-43 抗 GBM 抗体型 RPGN の初期治療指針(要約, RPGN 診療指針より抜粋)
PSL: プレドニゾン, CY: シクロホスファミド
[文献 4) より引用]

択する必要がある。一方、治療開始時点ですでに高度の腎不全症例、無尿例、腎生検にて高率な半月体形成率の症例では、腎機能の改善を得ることは困難であり、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²⁹⁾。残念ながら、比較的若年発症であり腎機能障害が比較的軽度な症例を含む欧米とは異なり、わが国では発症年齢が 50 歳代と高いうえに、初診時腎機能は平均血清クレアチニン値 7.1 mg/dl と大半の症例はすでに高度の腎機能の低下を示しており、さらに腎生検での平均半月体形成率 77.6% と高率で、治療効果を望めない症例が大半を占めているという現状がある^{4, 30)}。しかし、このような症例の中でも発症からの期間が短く、病理組織学的に半月体病期が細胞性であり、間質の線維化が軽度であれば、腎機能の改善する余地は残されており、可能な限り腎生検を施行して症例単位で治療適応の是非を確認することが望ましい。

ANCA、特に MPO-ANCA との共陽性例での腎予後に関して、以前は抗 GBM 抗体単独陽性症例ほど不良ではないと報告されていたが³²⁶⁾、近年においては、両者陽性症例は抗 GBM 抗体単独陽性症例と同様に腎予後は不良であり、積極的な治療が必要であると考えられている²⁷⁾。

2 治療プロトコール

厚生労働省進行性腎障害に関する調査研究班 RPGN 分科会では、前述の治療適応を踏まえて抗 GBM 抗体型 RPGN の治療指針を提唱している(図Ⅲ-43)⁴⁾。

a. 血漿交換療法

末梢循環中の抗 GBM 抗体の積極的な除去を目的とし、後述の免疫抑制療法と合わせて施行される。1976 年に Lockwood らは、全血漿交換療法、経口副腎皮質ステロイド薬大量療法と免疫抑制薬(シクロホスファミド単独、あるいはアザチオプリンとの併用)の 3 療法を併用しその有効性を報告した。この際のプロトコールは、5% アルブミンを置換液として、4 l/回の血漿交換を連日 2 週間、ないしは血清抗 GBM 抗体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 を毎回最後に使用している³⁰⁾。全血漿交換療法以外の方法として、二重膜濾過血漿交換 double filtration plasma pheresis (DFPP) やプロテイン A カラムによる免疫吸着療法の有効性も報告され³¹⁾、施設間により治療プロトコールや治療法の選択に多少の違いがある。ただし、ランダム化前向き比較検討はわずかであり、1985 年の Johnson らの

報告では、血漿交換療法施行群で未施行群と比較し、抗GBM抗体が早期に消失し、有意に腎機能は改善している³²⁾。過去の報告を合わせると、血漿交換療法は腎病変の約40%に有効であるとされている³³⁾。

しかしながら、諸外国では本疾患軽症例に対する血漿交換療法の有効性が報告され標準的治療法として確立しているものの、わが国では依然として保険適応外診療であることを念頭に置いて治療にあたる必要がある。

b. 副腎皮質ステロイド

治療適応症例には、副腎皮質ステロイド大量療法(メチルプレドニゾン 500~1,000 mg/日×3日間連続)を施行後、後療法としてプレドニゾン 0.6~1.0 mg/kg/日を投与する。以降、経過をみながら投与量を漸減する。重症例では、副腎皮質ステロイド大量療法を数クール必要とする場合がある。

c. 免疫抑制薬

副腎皮質ステロイド大量療法のみでは効果が不十分、もしくは副腎皮質ステロイド投与量の漸減に難渋する症例では、免疫抑制薬の併用投与を行うことが多い。通常、シクロホスファミド 25~100 mg/日、またはアザチオプリン 50~100 mg/日の投与を行う。

d. 抗血小板薬、抗凝固薬

抗血小板薬(ジピリダモール、塩酸ジラゼブなど)や抗凝固薬(ヘパリン、ワルファリン)が糸球体腎炎の治療として有効である。しかし、Goodpasture症候群では肺出血の増悪をまねく危険性があるため、慎重に併用投与する必要がある。

3 治療効果判定

腎病変に関しては、血清クレアチニン値などの腎機能推移が治療効果の指標として重要である。肺出血の活動性評価として、血痰、胸部X線所見、血液ガス分析、肺拡散能などにより、これらの改善をもって治療効果の判定を行う。

予後

厚生労働省進行性腎障害に関する調査研究班 RPGN 分科会の発足、RPGN 診療指針の発行・普

及により、わが国ではMPO-ANCA型RPGNなど他のRPGNの腎および生命予後は改善している。しかしながら、抗GBM抗体型RPGNに関しては、腎および生命予後ともに近年の継続調査においてもほとんど改善がなく依然として予後不良な疾患であり、疾患知識の普及、診療体制の構築、標準的治療法の徹底、新たな治療法開発へのさらなる努力が必要である⁴⁾。

文献

- 1) Goodpasture EW : The significance of certain pulmonary lesions in relation to the etiology of influenza. *Am J Med Sci* 158 : 863-870, 1919
- 2) Stanton MC, Tange JD : Goodpasture's syndrome (pulmonary haemorrhage associated with glomerulonephritis). *Aust Ann Med* 7 : 132-144, 1958
- 3) Turner AN, Rees AJ : Antiglomerular basement membrane disease. In : *Oxford textbook of clinical nephropathy* 2nd ed (ed by Davison AM, Cameron JS, Grünfeld JS, et al). pp647-666, Oxford University Press, Oxford, 1998
- 4) 堺 秀人, 黒川 清, 小山哲夫, 他 : 急速進行性腎炎症候群の診療指針. *日腎会誌* 44 : 55-82, 2002
- 5) Hirayama K, Yamagata K, Kobayashi M, et al : Anti-glomerular basement membrane antibody disease in Japan : part of the nationwide rapidly progressive glomerulonephritis survey in Japan. *Clin Exp Nephrol* 12 : 339-347, 2008
- 6) 山縣邦弘, 横野博史, 有村義宏, 他 : RPGN 診療指針改定にむけて. 厚生労働省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19年度研究業績, 2008
- 7) Sado Y, Kagawa M, Naito I, et al : Organization and expression of basement membrane collagen IV genes and their roles in human disorders. *J Biochem* 123 : 767-776, 1998
- 8) Masugi M : Über die experimentelle glomerulonephritis durch das spezifische antinieren serum. Ein Beitrag zur pathogenese der diffusen glomerulonephritis. *Beitr Pathol Anat Allg Pathol* 92 : 429-466, 1934
- 9) Ortega LG, Mellors RC : The role of localized antibodies in the pathogenesis of nephrotoxic nephritis in the rat. *J Exp Med* 104 : 151-157, 1956
- 10) Scheer RL, Grossman MA : Immune aspects of the glomerulonephritis associated with pulmonary hemorrhage. *Ann Intern Med* 60 : 1009-1021, 1964
- 11) Lerner RA, Glassock RJ, Dixon FJ : The role of anti-glomerular basement membrane antibody in the pathogenesis of human glomerulonephritis. *J Exp Med* 126 : 989-1004, 1967
- 12) Wieslander J, Bygren P, Heinegård D : Isolation of the specific glomerular basement membrane antigen

- involved in Goodpasture syndrome. *Proc Natl Acad Sci U S A* 81 : 1544-1548, 1984
- 13) Saus J, Wieslander J, Langeveld JPM, et al : Identification of the Goodpasture antigen as the alpha3(IV) chain of collagen IV. *J Biol Chem* 263 : 13374-13380, 1988
 - 14) Kalluri R, Wilson CB, Weber M, et al : Identification of the alpha 3 chain of type IV collagen as the common autoantigen in ant basement membrane disease and Goodpasture syndrome. *J Am Soc Nephrol* 6 : 1178-1185, 1995
 - 15) Bernis P, Hamels J, Quoidbach A, et al : Remission of Goodpasture's syndrome after withdrawal of an unusual toxic. *Clin Nephrol* 23 : 312-317, 1985
 - 16) Klassen J, Elwood C, Grossberg AL, et al : Evolution of membranous nephropathy into anti-glomerular-basement-membrane glomerulonephritis. *N Engl J Med* 290 : 1340-1344, 1974
 - 17) Milliner DS, Pierides AM, Holley KE : Renal transplantation in Alport's syndrome : Anti-glomerular basement membrane glomerulonephritis in the allograft. *Mayo Clin Proc* 57 : 35-43, 1982
 - 18) Esnault VLM, Soleimani B, Keogan MT, et al : Association of IgM with IgG ANCA in patients presenting with pulmonary hemorrhage. *Kidney Int* 41 : 1304-1310, 1992
 - 19) Huey B, McCormick K, Capper J, et al : Associations of HLA-DR and HLA-DQ types with anti-GBM nephritis by sequence-specific oligonucleotide probe hybridization. *Kidney Int* 44 : 307-312, 1993
 - 20) Kitagawa W, Imai H, Komatsuda A, et al : The HLA-DRB1*1501 allele is prevalent among Japanese patients with anti-glomerular basement membrane antibody-mediated disease. *Nephrol Dial Transplant* 23 : 3126-3129, 2008
 - 21) Nakamura A, Yuasa T, Ujiike A, et al : Fcγ receptor IIB-deficient mice develop Goodpasture's syndrome upon immunization with type IV collagen : A novel murine model for autoimmune glomerular basement membrane disease. *J Exp Med* 191 : 899-906, 2000
 - 22) Merkel F, Kalluri R, Marx M, et al : Autoreactive T-cells in Goodpasture's syndrome recognize the N-terminal NC1 domain on alpha 3 type IV collagen. *Kidney Int* 49 : 1127-1133, 1996
 - 23) Hellmark T, Johansson C, Wieslander J : Characterization of anti-GBM antibodies involved in Goodpasture's syndrome. *Kidney Int* 46 : 823-829, 1994
 - 24) Buffaloe GW, Evans JE, McIntosh RW, et al : Antibodies to human glomerular basement membrane : modified methodology for detection in human serum. *Clin Exp Immunol* 39 : 136-140, 1980
 - 25) Jayne DRW, Marshall PD, Jones SJ, et al : Autoantibodies to GBM and neutrophil cytoplasmic in rapidly progressive glomerulonephritis. *Kidney Int* 37 : 965-970, 1990
 - 26) Bosch X, Mirapeix E, Font J, et al : Prognostic implication of anti-neutrophil cytoplasmic autoantibodies with myeloperoxidase specificity in anti-glomerular basement membrane disease. *Clin Nephrol* 36 : 107-113, 1991
 - 27) Rutgers A, Slot M, van Paassen P, et al : Coexistence of anti-glomerular basement membrane antibodies and myeloperoxidase-ANCAs in crescentic glomerulonephritis. *Am J Kidney Dis* 46 : 253-262, 2005
 - 28) Jannette JC, Nickleit V : Anti-glomerular basement membrane glomerulonephritis and Goodpasture's syndrome. In : *Heptinstall's pathology of the kidney* 6th ed (ed by Jannette JC, Olson JL, Schwartz MM, et al). pp613-641, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2007
 - 29) Bolton WK : Goodpasture's syndrome. *Kidney Int* 50 : 1753-1766, 1996
 - 30) Lockwood CM, Rees AJ, Pearson TA, et al : Immunosuppression and plasma-exchange in the treatment of Goodpasture's syndrome. *Lancet* 1 : 711-715, 1976
 - 31) Bygren P, Freiburghaus C, Lindholm T, et al : Goodpasture's syndrome treated with staphylococcal protein A immunoabsorption. *Lancet* 2 : 1295-1296, 1985
 - 32) Johnson JP, Moore J, Austin III HA, et al : Therapy of anti-glomerular basement membrane antibody disease : analysis of prognostic significance of clinical, pathologic and treatment factors. *Medicine* 64 : 219-227, 1985
 - 33) Yokoyama H, Wada T, Zhang W, et al : Advances in apheresis therapy for glomerular diseases. *Clin Exp Nephrol* 11 : 122-127, 2007

(臼井丈一, 山縣邦弘)

A Goodpasture 症候群 Goodpasture syndrome

a 概念

- 急速進行性糸球体腎炎 rapidly progressive glomerulonephritis (RPGN) は血尿（多くは顕微鏡的血尿，まれに肉眼的血尿），蛋白尿，円柱尿（赤血球円柱，顆粒円柱など）など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される。
- RPGN のうちで，抗糸球体基底膜 glomerular basement membrane (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 症候群とよび，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。

b 疫学

- わが国では比較的まれ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 抗体型糸球体腎炎は 5%を占めているにすぎない（表 2-1）。
- 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。

c 成因，病態

- 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 non-collagenous 1 (NC1) ドメイン部分に Goodpasture 抗原 (GP 抗原) が存在する。さらにそのなかで，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（図 2-1）。
- 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），吸入性毒物（有機溶媒，四塩化炭素など），喫煙などによる肺の基底膜の障害や膜性腎症による糸球体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。

表 2-1 わが国の急速進行性腎炎症候群の臨床病型（堺 秀人，他．急速進行性腎炎症候群の診療指針，日腎誌，2002 より一部改変）

| | | 臨床病型 | 症例数 | | 性別 (男：女) | 発症時年齢 |
|-------------|-------------------|---------------------------|--------|-----------|-------------|-----------|
| 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糸球体腎炎 | 36 | 5.0% | 1：0.94 | 52.6±17.0 |
| | | 免疫複合体型半月体形成性糸球体腎炎 | 24 | 3.4% | 1：0.92 | 50.8±20.9 |
| | | pauci-immune 型半月体形成性糸球体腎炎 | 283 | 39.6% | 1：1.24 | 61.3±15.7 |
| | | 混合型半月体形成性糸球体腎炎 | 14 | 2.0% | 1：1.17 | 59.9±18.0 |
| | | 分類不能な一次性半月体形成性糸球体腎炎 | 9 | 1.3% | 1：0.14 | 63.2±17.0 |
| | 半月体形成を伴う 糸球体腎炎 | 膜性腎症 | 2 | 0.3% | 1：0.33 | 56.8±22.7 |
| | | 膜性増殖性糸球体腎炎 | 9 | 1.3% | 1：1.00 | 59.0±4.2 |
| | | IgA 腎症 | 19 | 2.7% | 1：0.50 | 36.5±19.0 |
| | | 非 IgA 型メサンギウム増殖性糸球体腎炎 | 4 | 0.6% | 1：2.00 | 53.8±16.3 |
| | | その他の一次性糸球体腎炎 | 1 | 0.1% | 1：0.00 | 57.0 |
| 全 身 性 | Goodpasture 症候群 | 11 | 1.5% | 1：1.75 | 49.4±14.4 | |
| | 全身性エリテマトーデス | 42 | 5.9% | 1：1.85 | 37.1±14.2 | |
| | Wegener 肉芽腫症 | 18 | 2.5% | 1：0.89 | 44.1±15.5 | |
| | 顕微鏡的多発血管炎 | 127 | 17.8% | 1：1.25 | 65.6±11.1 | |
| | その他の壊死性血管炎 | 3 | 0.4% | 1：0.50 | 62.3±54.9 | |
| | 紫斑病性腎炎 | 17 | 2.4% | 1：0.60 | 46.8±20.7 | |
| | クリオグロブリン血症 | 2 | 0.3% | 1：1.00 | 54.5±5.0 | |
| | 慢性関節リウマチ | 14 | 2.0% | 1：2.50 | 58.4±15.6 | |
| | 悪性腫瘍 | 2 | 0.3% | 1：0.00 | 62.5±5.0 | |
| その他の全身性疾患 | 16 | 2.2% | 1：2.75 | 39.0±24.5 | | |
| 感 染 症 | 溶連菌感染後急性糸球体腎炎 | 8 | 1.1% | 1：0.33 | 42.4±25.2 | |
| | 膿瘍 | 1 | 0.1% | 1：0.00 | 73.0 | |
| | C 型肝炎 | 1 | 0.1% | 1：0.00 | 68.0 | |
| | その他の感染性疾患 | 13 | 1.8% | 1：0.08 | 54.9±16.6 | |
| 薬 剤 性 | | 6 | 0.8% | 1：2.00 | 52.5±14.7 | |
| そ の 他 | | 7 | 1.0% | 1：2.50 | 43.3±23.1 | |
| 不 明 | | 26 | 3.6% | 1：1.18 | 64.5±18.3 | |
| 全 体 | | | 715 | 100.0% | 1：1.11 | 57.1±18.1 |

GBM: glomerular basement membrane

- ◎ 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，Fcγ 受容体欠損モデルマウスの知見や GP 抗原反応性 T 細胞の存在などから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。
- ◎ 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。腎糸球体では，糸球体係蹄壁の断裂部を中心として，Bowman 嚢上皮細胞の増殖が引

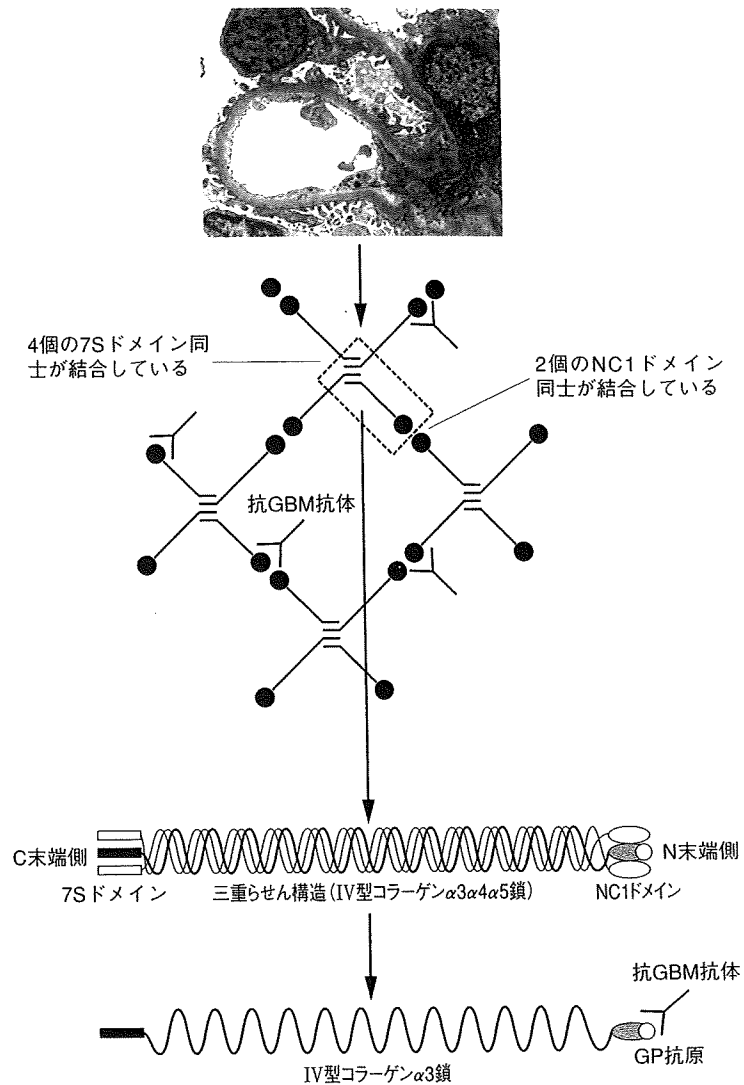


図 2-1 糸球体基底膜におけるIV型コラーゲン分子と GP 抗原

き起こされ、細胞性半月体が形成される。

d 臨床症状

1) 前駆症状

- 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まれではない。

- 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を呈する場合もある。
- 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抗体陽性糸球体腎炎の約1/3~2/3に肺病変が認められる。
- 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。
- 肺病変を合併する場合（Goodpasture症候群）は、血痰、咯血などの肺出血や咳嗽などの呼吸器症状が認められる。
- 呼吸器症状は数週から数カ月、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、貧血、発熱、関節炎、体重減少、皮疹、肝脾腫、眼底異常

e 検査

1) 尿検査 (表 2-2)

- 血尿：試験紙法で(++)以上の血尿、尿沈渣で変形赤血球
- 蛋白尿：種々の程度の蛋白尿。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抗体型糸球体腎炎症例では2.1g/日であった。
- 円柱尿：赤血球円柱、白血球円柱、顆粒円柱、蠟様円柱などの多彩な円柱

2) 血液検査 (表 2-2)

- 血清尿素窒素高値、血清クレアチニン高値：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型糸球体腎炎症例では7.1mg/dlといずれも高値を示していた。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(例えば、pauci-immune型RPGNの場合0.5mg/dl/週)と比較し腎障害の進行はより急激である。
- 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：白血球増多、血小板増多、赤沈亢進、血清CRP高値
- 血清総蛋白、血清アルブミン低値
- 血清免疫グロブリン、補体価は通常正常ないしは軽度増加
- 抗GBM抗体：本疾患に特異的な検査所見。通常IgGクラス
- 抗好中球細胞質抗体(ANCA)：抗GBM抗体型陽性腎炎症例の30~40%程度で陽性。逆にANCA関連糸球体腎炎の10%弱に抗GBM抗体が陽性

表 2-2 わが国の抗 GBM 抗体型 RPGN の臨床および病理学的所見 (堺 秀人, 他. 急速進行性腎炎症候群の診療指針. 日腎誌. 2002 より一部改変)

| 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 |
| (+) | 0 | 0 |
| (++) | 8 | 10 |
| (+++) | 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% |
| 最も優位な半月体病期 | | |
| 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 |

●リウマトイド因子, 抗核抗体, 抗 DNA 抗体, クリオグロブリン陰性

3) 画像検査

①胸部単純 X 線, CT 検査

●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浸潤影

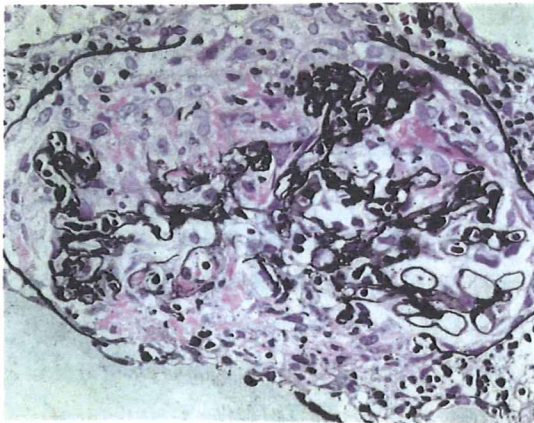


図 2-2 Goodpasture 症候群の腎生検光学顕微鏡所見 (PAM 染色)
GBM 断裂, フィブリン析出, 細胞性半月体を認める.

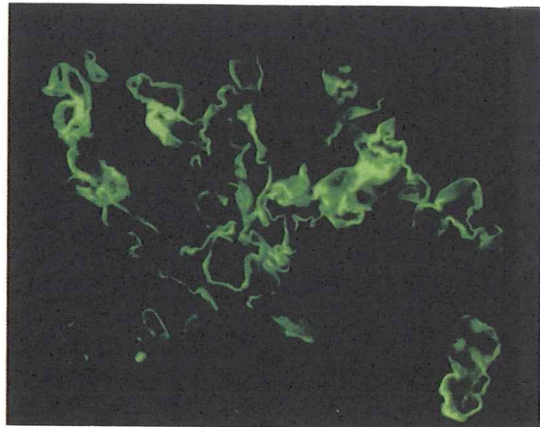


図 2-3 Goodpasture 症候群の腎生検蛍光抗体直接法所見 (FITC 標識抗ヒト IgG 抗体)
糸球体係蹄壁に沿った IgG 線状沈着

- ✧ ときに air bronchogram を伴う.
- ✧ 肺尖部や横隔膜直上部は保たれていることが多い.

②腎臓超音波, CT 検査: 正常大ないし腫大

4) 病理組織検査

①腎病変 (表 2-2)

①a 光学顕微鏡所見

- ✧ 糸球体病変: 管外増殖性 (あるいは半月体形成性) 糸球体腎炎 (図 2-2)
- ✧ 半月体病期進展: 細胞性→線維細胞性→線維性半月体
- ✧ 代表的な活動性壊死性病変: GBM 断裂, 核崩壊, フィブリン析出・塞栓, メサングウム融解, Bowman 腔への滲出
- ✧ 糸球体係蹄や半月体内への炎症細胞浸潤, まれに多核巨細胞の出現
- ✧ 係蹄壁自体は断裂・虚脱部分以外の部位では大きな変化なし
- ✧ 尿細管間質病変: 間質浮腫, 間質炎, 尿細管炎, 進行した症例では尿細管萎縮, 間質線維化
- ✧ 血管病変: 特異的な病変はなし. まれ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

①b 免疫染色所見 (図 2-3)

- ✧ 糸球体係蹄壁に沿った IgG 線状沈着
- ✧ C3 顆粒状ないしは断続する線状沈着
- ✧ 管外性病変にフィブリノーゲン陽性
- ✧ 尿細管基底膜 (遠位尿細管) に IgG, C3 線状沈着

◎電子顕微鏡所見

- ※ GBM の断裂, 肥厚, 菲薄化
- ※ 糸球体内皮細胞の腫大, 内皮下腔の浮腫状変化
- ※ 糸球体毛細血管腔の狭小化, 閉塞, 内腔へのフィブリン析出, 血小板血栓, 核崩壊像
- ※ 高電子密度沈着物なし

②肺病変

- ※ 光学顕微鏡所見: ヘモジデリン貪食マクロファージ, フィブリン析出, 肺胞上皮細胞過形成を伴う肺胞出血
- ※ 免疫染色所見: 肺胞隔壁に IgG, C3, フィブリノーゲンの線状あるいは斑状沈着
- ※ 電子顕微鏡所見: 肺胞基底膜の断裂, 肥厚, 間質浮腫, 間質炎, 間質線維化

5) その他

- ※ 肺病変を合併している場合, 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. 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.

表 2-3 急速進行性腎炎症候群早期発見のための診断指針 (堺 秀人, 他. 急速進行性腎炎症候群の診療指針. 日腎誌. 2002 より)

- 1) 尿所見異常 (主として血尿や蛋白尿, 円柱尿)
- 2) 血清クレアチニンが正常値よりも上昇
- 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する.

表 2-4 急速進行性腎炎症候群確定診断指針 (堺 秀人, 他. 急速進行性腎炎症候群の診療指針. 日腎誌. 2002 より)

- 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.
- 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, 腎のサイズ, 腎皮質の厚さ, 皮随境界, 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.

f 診断

1) RPGN の診断指針

①一次医療機関に対する診断指針

- RPGN の予後改善には腎機能悪化が軽度な早期に発見し，治療を開始することが重要である．厚生労働省進行性腎障害研究班作成の RPGN の診療指針では，一次医療機関（多くはかかりつけ医）向けに RPGN 早期発見のための診断指針の使用を提唱している（表 2-3）．

②腎疾患専門医医療機関に対する診断指針

- RPGN の診療指針で提唱されている RPGN 確定診断指針を参考として確定診断を行い（表 2-4），発症早期に積極的な治療を開始する．

2) 抗 GBM 抗体型 RPGN の診断

- 抗 GBM 抗体陽性，RPGN，肺出血の 3 徴候を確認し確定診断を行う．

g 治療

1) 治療指針

- RPGN のなかでも特に急性期の抗 GBM 型 RPGN は，診断早期より強固な治療を選択する必要がある．
- RPGN の診療指針では，後述の治療反応と予後を踏まえて抗 GBM 抗体型 RPGN の治療指針を提唱している（図 2-4）．

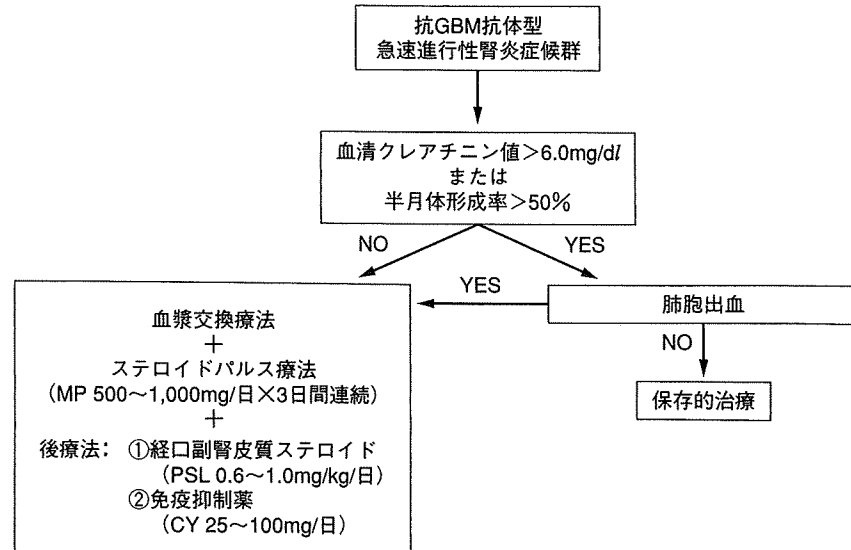


図 2-4 抗 GBM 抗体型 RPGN の治療指針の要約（堺 秀人，他．急速進行性腎炎症候群の診療指針．日腎誌．2002 より）

MP: メチルプレドニゾン，PSL: プレドニゾン，CY: シクロホスファミド

2) 血漿交換療法

- 末梢循環中の抗 GBM 抗体の積極的な除去を目的とし、後述の免疫抑制療法と合わせて施行される。
- 全血漿交換療法以外に、二重濾過血漿交換療法 double filtration plasma pheresis (DFPP) や免疫吸着療法の有効性も報告されている。
- 血漿交換療法は腎病変の約 40% に有効であるとされている。

3) 副腎皮質ステロイド

副腎皮質ステロイド大量療法 (メチルプレドニゾロン 500~1,000 mg/日×3 日間連続) 施行後、後療法として、プレドニゾロン 0.6~1.0 mg/kg/日を投与する。

- 重症例では、副腎皮質ステロイド大量療法を数クール必要とする。

4) 免疫抑制薬

- 副腎皮質ステロイド大量療法のみでは効果が不十分もしくは、副腎皮質ステロイド投与量の漸減に難渋する症例では、免疫抑制薬の併用投与を行うことが多い。

- シクロホスファミド 25~100 mg/日、あるいはアザチオプリン 50~100 mg/日

5) 抗血小板薬, 抗凝固薬

- 抗凝固薬 (ヘパリン, ワルファリン), 抗血小板薬 (ジピリダモール, 塩酸ジラゼプなど)
- 肺出血の増悪を招く危険性があるため、慎重に併用投与

6) その他

- 末期腎不全に対する透析療法
- 呼吸不全に対する酸素投与や呼吸管理
- 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 (蛋白制限, 塩分制限, 必要なら K 制限や水分制限)

h 予 後

- わが国における抗 GBM 抗体型 RPGN の 6 カ月腎生存率は 25.9% であり, MPO-ANCA 型

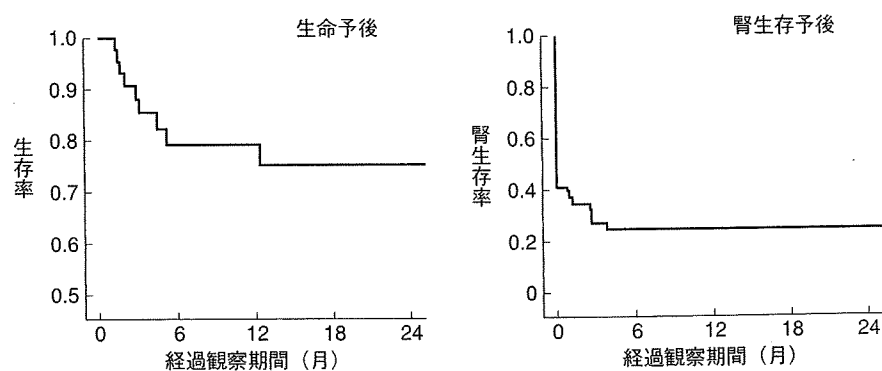


図 2-5 抗 GBM 抗体型 RPGN の予後 (堺 秀人, 他. 急速進行性腎炎症候群の診療指針. 日腎誌. 2002 より一部改変)

RPGN の 69.9%と比較しきわめて不良である (図 2-5)。

- 治療開始時点ですでに高度の腎不全症例、無尿例、腎生検にて高率な半月体形成率の症例では、腎機能の改善を得ることは困難であり、危険を伴う積極的な治療は控えることが望ましい。
- 比較的若年発症であり腎機能障害が比較的軽度な症例を含む欧米とは異なり、わが国では発症年齢が 50 歳代と高いうえに、初診時腎機能は平均血清クレアチニン値 7.1 mg/dl と大半の症例はすでに高度の腎機能の低下を示しており、さらに腎生検での平均半月体形成率 77.6%と高率であり、治療効果を望めない症例が大半を占めている。

■コラム：Goodpasture 症候群に対する血漿交換療法と保険適応

RPGN 分科会の研究報告によると、ANCA 関連腎炎の腎・生命予後が近年改善をみる一方で、Goodpasture 症候群の腎・生命予後は近年でも不良なままである。わが国において、血漿交換療法が保険適応にある腎疾患は、血栓性血小板減少性紫斑病、溶血性尿毒症症候群、巣状糸球体硬化症、全身性エリテマトーデス、同種腎移植のみであり、Goodpasture 症候群に対する血漿交換療法は保険適応を受けていない。Goodpasture 症候群の腎・生命予後の改善のためには適応症例（軽症）への血漿交換療法の早期からの導入が重要であるが、実地の医療現場では保険適応外治療を選択することは難しく、治療の機会をみすみす逸しかねない。多くの諸外国では一般的な治療法として認められている現状を踏まえると、わが国での早急な保険適応の認可が望まれる。

B ANCA 関連腎炎 antineutrophil cytoplasmic antibody-associated glomerulonephritis

a 概念

- ◆ 前項の Goodpasture 症候群と同様に，腎疾患の主要臨床症候は急速進行性腎炎 rapidly progressive glomerulonephritis (RPGN) であり，しばしば肺病変を合併し肺腎症候群を呈する。
- ◆ 血清抗好中球細胞質抗体 antineutrophil cytoplasmic antibody (ANCA) 陽性であり，myeloperoxidase (MPO) を対応抗原とする MPO-ANCA 型 RPGN と proteinase-3 (PR3) を対応抗原とする PR3-ANCA 型 RPGN に大別される。MPO-ANCA 型 RPGN の代表疾患として，顕微鏡的多発血管炎 microscopic polyangitis (MPA)，pauci-immune 型半月体形成性糸球体腎炎（腎限局型血管炎 renal limited vasculitis, RLV），やアレルギー性肉芽腫性血管炎（あるいは Churg-Strauss 症候群）がある。PR3-ANCA 型 RPGN には Wegener 肉芽腫症が含まれる。

b 疫学

- ◆ ANCA 陽性 RPGN のうち PR3-ANCA 型 RPGN が 30～60%程度を占める欧米諸国と異なり，わが国の RPGN は MPO-ANCA 型が主体である。わが国での PR3-ANCA 型 RPGN は MPO-ANCA 型の 10%未満である（表 2-5）。
- ◆ わが国の MPA では MPO-ANCA 陽性が 95.5%であるのに対し，欧米諸国では MPA の 30～50%程度が PR3-ANCA 陽性である。
- ◆ RLV では発症年齢 61.3 歳，MPA では 65.6 歳と高齢者に好発する（表 2-6）。
- ◆ RLV，MPA ともに男女比は 1：1.25 程度と若干女性に多い。

c 成因，病態

- ◆ 先行感染や何らかの刺激により PR3 などの細胞質内に局在する ANCA 対応抗原が好中球や単球の表面に発現し，ANCA と反応して，毛細血管係蹄局所での好中球や単球の脱顆粒や活性酸素の放出をきたし，毛細血管の内皮細胞を障害し，基底膜の破綻から血管炎をきたす。
- ◆ 腎臓においては，糸球体毛細血管係蹄の血管炎が起こり，糸球体基底膜の断裂などの係蹄壊死病変から半月体形成をきたす。糸球体炎を呈する MPA，Wegener 肉芽腫症，アレルギー性肉芽腫性血管炎は Chapel Hill コンセンサス会議 (Janette JC, Falk RJ. Am J Kidney Dis. 1994) の定義では小型血管炎に該当し，小型血管が病変の主体であるが，中型血管が侵されることもある。腎臓では，弓状動脈，小葉間動脈，輸入細動脈，糸球体，輸出細動脈，傍尿細管毛細血管から静脈系の小型血管に血管炎を呈し，時に葉間動脈，腎動脈などの中型血管にも病変が観察されることがある（図 2-6）。
- ◆ 発症への関与が示唆されている環境因子として，感染症，薬剤，粉塵などがあり，MPO-ANCA

表 2-5 わが国の RPGN における ANCA 陽性率 (堺 秀人, 他. 急速進行性腎炎症候群の診療指針, 日腎誌, 2002 より)

| | P+C+ | P+C- | P-C+ | P-C- | 総数 | (P+)/総数 (%) |
|---------------------------|------|------|------|------|-----|-------------|
| 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糸球体腎炎 | 0 | 3 | 0 | 26 | 29 | 10.3 |
| 免疫複合体型半月体形成性糸球体腎炎 | 0 | 8 | 1 | 8 | 17 | 47.1 |
| Pauci-immune 型半月体形成性糸球体腎炎 | 22 | 204 | 5 | 28 | 259 | 87.3 |
| 混合型半月体形成性糸球体腎炎 | 0 | 11 | 0 | 0 | 11 | 100.0 |
| 分類不能な一次性半月体形成性糸球体腎炎 | 1 | 2 | 1 | 2 | 6 | 50.0 |
| 小計 | 23 | 228 | 7 | 64 | 322 | 78.0 |
| 半月体形成を伴う糸球体腎炎 | | | | | | |
| 膜性増殖性糸球体腎炎 | 0 | 0 | 0 | 6 | 6 | 0.0 |
| 膜性腎症 | 0 | 1 | 0 | 1 | 2 | 50.0 |
| IgA 腎症 | 0 | 1 | 0 | 13 | 14 | 7.1 |
| 非 IgA 型メサンギウム増殖性糸球体腎炎 | 0 | 1 | 0 | 2 | 3 | 33.3 |
| その他の一次性糸球体腎炎 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| 小計 | 0 | 3 | 0 | 22 | 25 | 12.0 |
| 小計 | 23 | 231 | 7 | 86 | 347 | 73.2 |
| 全身性 | | | | | | |
| Goodpasture 症候群 | 1 | 1 | 0 | 8 | 10 | 20.0 |
| 全身性エリテマトーデス | 0 | 7 | 1 | 21 | 29 | 24.1 |
| Wegener 肉芽腫症 | 0 | 3 | 11 | 2 | 16 | 18.8 |
| 顕微鏡的多発血管炎 | 3 | 102 | 1 | 4 | 110 | 95.5 |
| その他の壊死性血管炎 | 0 | 1 | 0 | 0 | 1 | 100.0 |
| 紫斑病性腎炎 | 0 | 0 | 0 | 14 | 14 | 0.0 |
| クリオグロブリン血症 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | 0.0 |
| 慢性関節リウマチ | 1 | 4 | 2 | 4 | 11 | 45.5 |
| 悪性腫瘍 | 0 | 1 | 0 | 1 | 2 | 50.0 |
| その他の全身性疾患 | 0 | 3 | 1 | 5 | 9 | 33.3 |
| 小計 | 5 | 122 | 16 | 60 | 203 | 62.6 |
| 感染症 | | | | | | |
| 溶連菌感染後急性糸球体腎炎 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | 0.0 |
| 感染性心内膜炎 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| 敗血症, 膿瘍 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | 0.0 |
| B 型肝炎 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| C 型肝炎 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| その他の感染症 | 0 | 0 | 0 | 13 | 13 | 0.0 |
| 小計 | 0 | 0 | 0 | 15 | 15 | 0.0 |
| 薬剤性 | 1 | 4 | 0 | 1 | 6 | 83.3 |
| その他 | 0 | 1 | 0 | 2 | 3 | 33.3 |
| 不明 | 0 | 12 | 0 | 7 | 19 | 63.2 |
| 小計 | 0 | 13 | 0 | 9 | 22 | 59.1 |
| 全体 | 29 | 370 | 23 | 171 | 593 | 67.3 |

表 2-6 わが国の ANCA 関連腎炎の臨床および病理学的所見 (塚 秀人, 他. 急速進行性腎炎症候群の診療指針. 日腎誌. 2002 より)

| 疾患名 | RLV | MPA | Wegener 肉芽腫症 |
|---------------------|-----------|-----------|--------------|
| 症例数 | 283 | 127 | 18 |
| RPGN に占める割合 | 40% | 17.8% | 2.5% |
| 性差 (男:女) | 1:1.24 | 1:1.25 | 1:0.89 |
| 平均年齢 (平均値±標準偏差) (歳) | 61.3±15.8 | 65.6±11.1 | 44.1±15.5 |
| 検査所見 | | | |
| 尿蛋白量 (g/日) | 1.9±1.9 | 1.9±3.1 | 0.8±0.5 |
| 尿潜血 | | | |
| (-) | 0.4% | 0.8% | 0% |
| (±) | 1.1 | 1.7 | 0 |
| (+) | 3.0 | 9.9 | 7.1 |
| (++) | 9.3 | 18.2 | 21.4 |
| (+++) | 86.2 | 69.4 | 71.4 |
| 血清クレアチニン (mg/dl) | 4.6±3.2 | 4.5±3.1 | 3.8±3.2 |
| ヘモグロビン (g/dl) | 8.6±2.7 | 8.3±1.7 | 9.2±1.9 |
| 赤沈値 (mm/時) | 94±43 | 95±40 | 92±28 |
| 血清 CRP (mg/dl) | 5.2±5.6 | 8.8±7.9 | 9.6±11.1 |
| 各種血清学的マーカーの陽性率 | | | |
| P-ANCA | 87.3% | 95.5% | 18.8% |
| C-ANCA | 10.4 | 3.6 | 68.8 |
| 抗 GBM 抗体 | 3.7 | 1.2 | 0.0 |
| 抗核抗体 | 39.5 | 36.8 | 11.8 |
| 抗 DNA 抗体 | 0.0 | 22.2 | 22.2 |
| 病理所見 | | | |
| 半月体形成率 | 68.2% | 58.2% | 75.6% |
| 半月体形成率>50%の症例 | 78% | 64% | 93% |
| 最も優位な半月体病期 | | | |
| 細胞性 | 33% | 52% | 33% |
| 線維細胞性 | 51 | 39 | 47 |
| 線維性 | 16 | 10 | 20 |
| 血管炎所見を有する症例 | 11% | 55% | 0% |
| 尿細管間質病変 | | | |
| なし | 2% | 2% | 13% |
| 軽度 | 12 | 9 | 13 |
| 中等度 | 45 | 49 | 53 |
| 高度 | 41 | 40 | 20 |

型では薬剤 (抗甲状腺薬プロピルチオウラシル PTU, チアマゾール MMI, 降圧薬ヒドララジン, 抗生物質ミノサイクリン, アロプリノール, D-ペニシラミンなど), 粉塵 (ケイ酸) が, PR3-ANCA 型では黄色ブドウ球菌感染症があげられる。

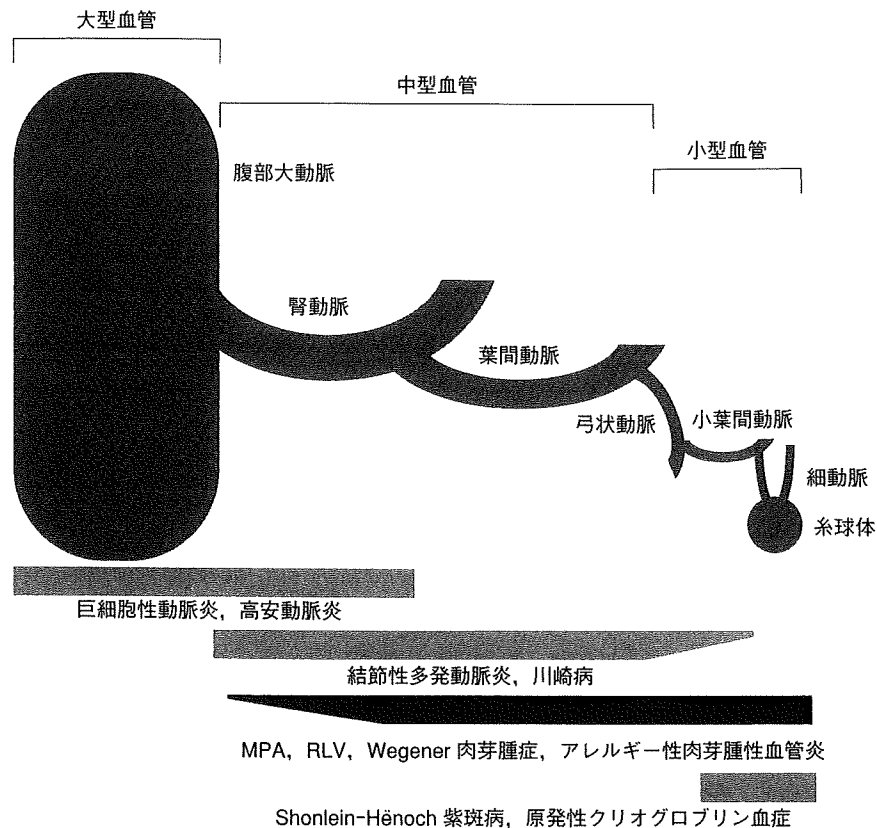


図 2-6 Chapel Hill コンセンサス会議に基づく腎血管炎分類

d 臨床症状

1) 前駆症状

- 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ことが多い。

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まれではない。
- 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。近年，チャンス尿異常による発見症例が増加している。
- 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

- 肺病変を合併する場合は，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。

- 肺病変は約半数例で腎病変と同時に、その他の例ではいずれか一方が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、貧血、発熱、関節炎、体重減少、紫斑、強膜炎、消化管出血・穿孔・潰瘍、多発単神経炎など
- PR3-ANCA 関連腎炎では、壊疽性鼻炎、鼻腔肉芽腫、肺肉芽腫、眼窩内肉芽腫など

e 検査所見

1) 尿検査 (表 2-6)

- 血尿: ほとんどの症例で尿潜血陽性。尿沈渣で変形赤血球
- 蛋白尿: 種々の程度の蛋白尿。わが国において、初診時の平均尿蛋白排泄量は MPA で 1.9 g/日、RLV で 1.9 g/日、Wegener 肉芽腫症では 0.8 g/日であった。
- 円柱尿: 赤血球円柱、白血球円柱、顆粒円柱、蠟様円柱などの多彩な円柱

2) 血液検査 (表 2-6)

- 血清尿素窒素高値、血清クレアチニン高値: 疾患概念の普及から早期発見の傾向にある。初診時の平均血清クレアチニン値は MPA で 1998 年以前は 4.5 mg/dl だが 2002 年以降では 3.2 mg/dl となり、RLV で 1998 年以前は 4.6 mg/dl だが 2002 年以降では 3.4 mg/dl となり、Wegener 肉芽腫症では 1998 年以前は 4.9 mg/dl だが 2002 年以降では 4.1 mg/dl と、いずれも低下している。また、血清クレアチニン値の上昇速度は MPA で 0.76 mg/dl/週、RLV で 0.52 mg/dl/週、Wegener 肉芽腫症で 0.47 mg/dl/週と、抗 GBM 抗体型 RPGN と比較し腎障害の進行は比較的緩徐である。
- 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: 白血球増多、血小板増多、赤沈亢進、血清 CRP 高値
- 血清総蛋白、血清アルブミン低値
- 血清免疫グロブリン、補体価は通常正常ないしは軽度増加
- 血清 ANCA: 好中球の間接蛍光抗体法による IgG 染色パターンから、好中球核周辺の細胞質が強く染色される perinuclear ANCA (pANCA) と細胞質がびまん性顆粒状に染色される cytoplasmic ANCA (cANCA) に大別される (図 2-7)。腎炎に関連する対応抗原は、各々 MPO-ANCA と PR3-ANCA である。ANCA 値定量には通常 ELISA が用いられる。

3) 画像検査

①胸部単純 X 線、CT 検査

- MPO-ANCA 関連腎炎では、間質性肺炎像や肺出血による浸潤影
- PR3-ANCA 関連腎炎では、多発性の空洞形成や結節陰影
- 肺尖部や横隔膜直上部は保たれていることが多い。

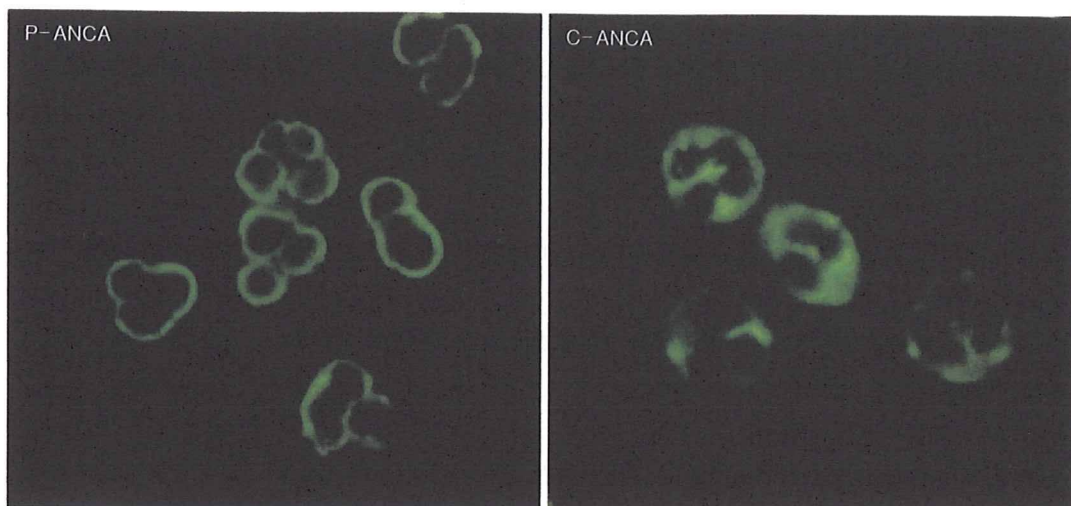


図 2-7 ANCA 染色所見 (蛍光抗体間接法, FITC 標識抗ヒト IgG 抗体)

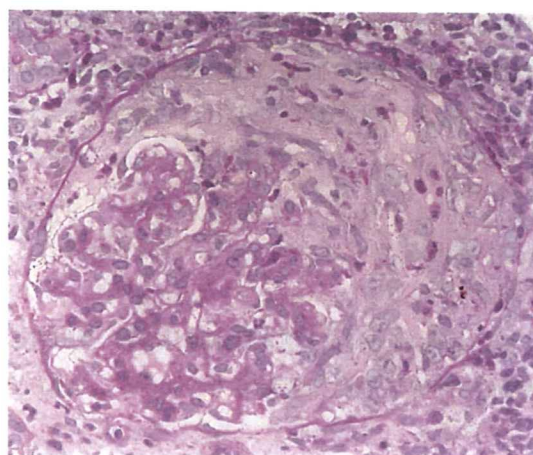


図 2-8 MPO-ANCA 関連腎炎の腎生検光学顕微鏡所見 (PAS 染色)

②腎臓超音波, CT 検査: 正常大ないし腫大

4) 病理組織検査

腎病変 (表 2-6)

①光学顕微鏡所見

- 糸球体病変: 管外増殖性 (あるいは半月体形成性) 糸球体腎炎 (図 2-8)
- 半月体病期進展: 細胞性→線維細胞性→線維性半月体
- 代表的な活動性壊死性病変: 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
- 糸球体係蹄や半月体内への炎症細胞浸潤, まれに多核巨細胞の出現