

- 糸球壁自体は断裂・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：小葉間動脈，細動脈，傍尿細管毛細血管，小葉間静脈のフィブリノイド壊死，血管壁への炎症細胞浸潤やその周囲への炎症細胞浸潤

②免疫染色所見

- 管外性病変にフィブリノーゲン陽性以外に，通常免疫グロブリンや補体成分の沈着は観察されない（いわゆる pauci-immune 型）。
- 半数以上で免疫グロブリンや補体成分の沈着を認めるとの報告がある。

③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（半数以上の症例に認めるとの報告もある）

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。

f 診断

1) RPGN の診断指針

- 前項 Goodpasture 症候群を参照。

2) ANCA 関連腎炎の診断

- RPGN，半月体形成性糸球体腎炎，分節性壊死性糸球体腎炎，肺病変を伴う腎障害，上気道炎症状を伴う腎障害，非特異的炎症所見を伴う腎障害などの際に，血清 ANCA 陽性を確認し，確定診断を行う。

g 治療

1) 治療指針

①一次医療機関に対する治療指針

- 前項 Goodpasture 症候群と同様に，厚生労働省進行性腎障害研究班作成の RPGN の診療指針の使用を提唱している（前項 Goodpasture 症候群参照）。
- RPGN の診療指針で提唱されている MPO-ANCA 型 RPGN，PR3-ANCA 型別の治療指針を参考とし初期治療を行う（図 2-9，10）。RPGN 診療指針では治療開始時点での臨床所見スコアおよび臨床学的重症度（表 2-7）を確認することにより，症例の生命予後を推測したうえで，治療計画を決定する。
- 副腎皮質ステロイド薬と免疫抑制薬の併用療法が治療の中心となる。

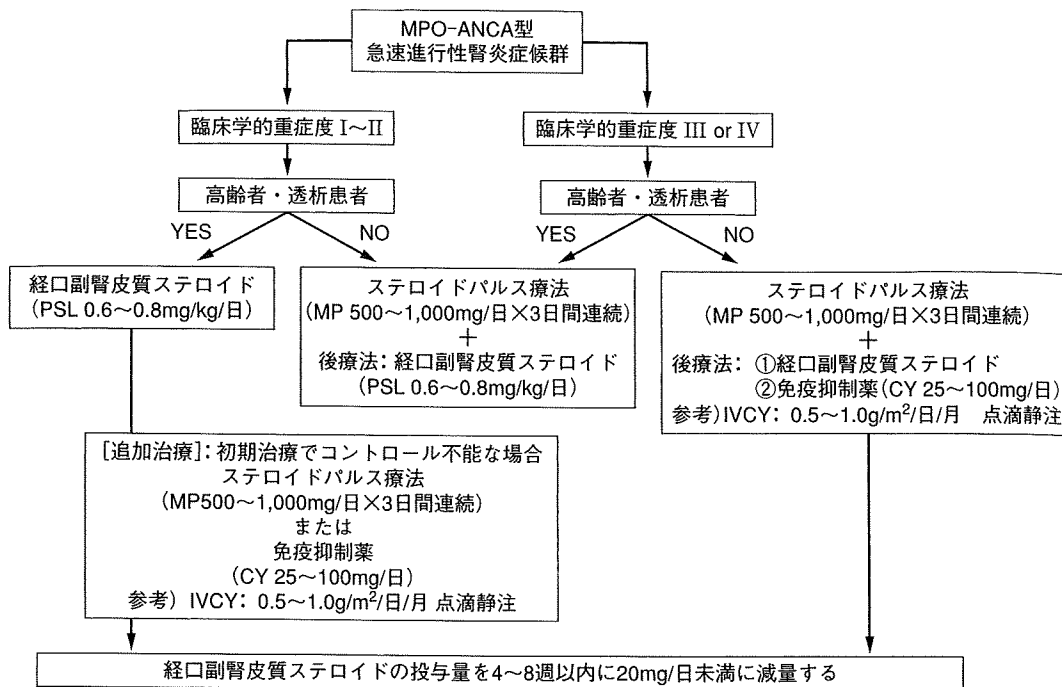


図 2-9 MPO-ANCA 型 RPGN の治療指針の要約 (堺 秀人, 他. 急速進行性腎炎症候群の診療指針. 日腎誌. 2002 より一部改変)

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, IVCY: シクロホスファミド 間欠大量静脈内投与

2) 副腎皮質ステロイド

- 活動性の高い症例では、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 日間連日) が選択される。初期治療で病勢のコントロールが困難な場合には数回施行することがある。
- 後療法として、経口副腎皮質ステロイド 0.6~0.8 mg/kg/日の投与を行う。
- 感染症予防のため、経口副腎皮質ステロイドは治療開始後 4~8 週以内に 20 mg/日未満に減量することが望ましい。

3) 免疫抑制薬

- 活動性の高い症例あるいは初期治療で病勢のコントロールが困難な場合には、シクロホスファミド 25~100 mg/日経口投与が併用される。間欠大量療法 (IVCY 0.5~1.0 g/m²/日/月) が選択されることがある。
- アザチオプリン 50~100 mg/日
- ミゾリピン 3~5 mg/kg/日

4) 抗凝固薬, 抗血小板薬

- 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, 塩酸ジラゼブなど) が併用されることがある。ただし、肺出血などの出血性病変合併症例の場合、症状増悪の可能性があり、

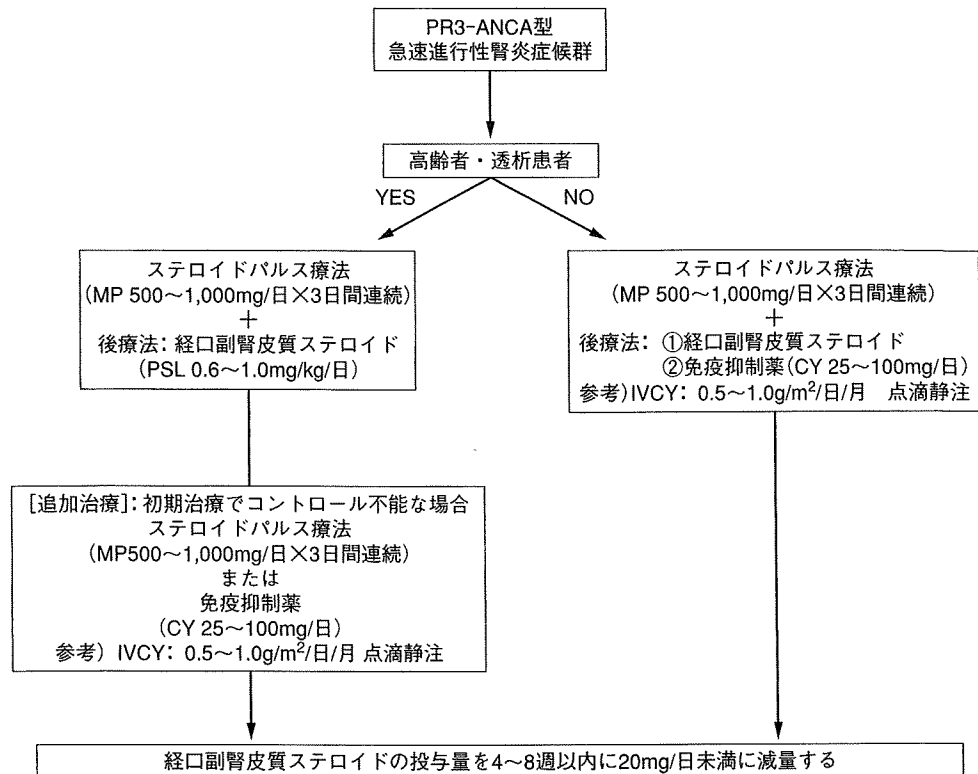


図 2-10 PR3-ANCA 型 RPGN の治療指針の要約 (堺 秀人, 他. 急速進行性腎炎症候群の診療指針. 日腎誌. 2002 より一部改変)

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, IVCY: シクロホスファミド間欠大量静脈内投与

表 2-7 RPGN の臨床所見スコア (A) と臨床学的重症度 (B) (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)

A 臨床所見スコア		血清クレアチニン値* (mg/dl)	年齢 (歳)	肺病変	血清 CRP 値* (mg/dl)
0		<3.0	<60	無	<2.6
1		3.0 ≤ <6.0	60~69		2.6~10.0
2		≥6.0	≥70	有	>10.0
3		透析療法			

B 臨床学的重症度			生存率 (%)		
臨床学的重症度	総スコア	症例数	6 カ月	12 カ月	24 カ月
Grade I	0~2	175	85.7	85.0	85.0
Grade II	3~5	205	77.2	74.3	72.5
Grade III	6~7	101	59.2	50.0	46.4
Grade IV	8~9	30	53.8	43.0	36.9

注意を必要とする。

5) 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）
- ANCA の迅速な除去を目的として，全血漿交換療法が併用されることがある（保険適応外）。最近では白血球除去療法も選択される。
- 感染症併発の危険性が高い状態では，他の血管炎（川崎病）で施行される γ -グロブリン大量療法なども考慮される（保険適応外）。

h 予 後

- わが国における MPO-ANCA 型 RPGN は治療開始後 6 カ月生存率 74.2%，12 カ月生存率 70.0% ときわめて予後不良である（図 2-11）。
- 腎生存率に関しては，治療開始後 6 カ月腎生存率 69.9%と，抗 GBM 抗体型 RPGN の 25.9%と比較し高率である。
- Wegener 肉芽腫症に代表される PR3-ANCA 型 RPGN はわが国では症例数が少ないものの，発症早期からの免疫抑制薬併用による積極的な治療が功を奏している（図 2-11）。

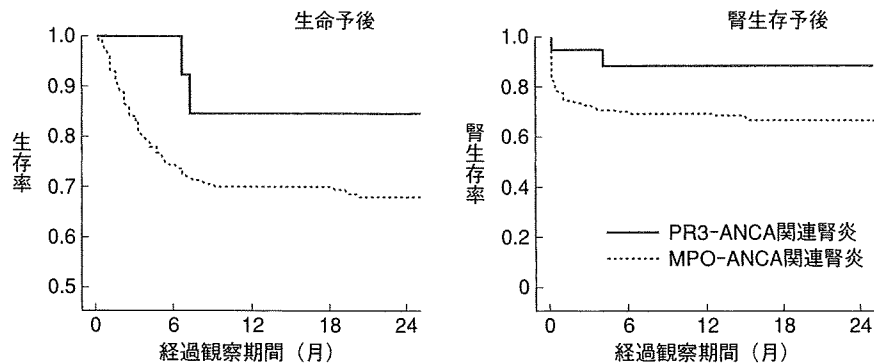


図 2-11 わが国の ANCA 関連 RPGN の予後（堺 秀人，他．急速進行性腎炎症候群の診療指針．日腎誌．2002 より一部改変）

■コラム: ANCA 関連血管炎 (腎炎) に関連する厚生労働省難治性疾患克服事業 3 つの研究班

平成 20 年度より厚生労働省関連事業のうち ANCA 関連血管炎 (腎炎) 研究に関わる次の 3 つの研究班, 進行性腎障害 RPGN 分科会 (分科会長: 筑波大学山縣邦弘), 難治性血管炎研究班 (班長: 岡山大学 榎野博史), ANCA 関連血管炎に関する治療法開発研究班 (班長: 聖マリアンナ医科大学尾崎承一) が協調作業を進めることで足並みを揃え, わが国における ANCA 関連血管炎 (腎炎) の現状把握, 統一化・標準化した診療指針の作成, 新規治療法の開発にあたっている。複数の新規治療法に関する前向き介入試験が行われており, ANCA 関連血管炎寛解維持療法におけるミソリピン投与の有効性の検討 (RPGN 分科会) や難治性・再発症例に対する生物学的製剤 (リツキシマブやトシリズマブ) 投与の有効性の検討 (ANCA 関連血管炎に関する治療法開発研究班) などが現在計画・進行・解析中であり, 本邦より世界に発信できる成果達成が期待されている。

C MRSA 関連腎炎

methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*-related glomerulonephritis

a 概念

- 1995 年に Koyama らは、メチシリン耐性黄色ブドウ球菌 methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) 感染中または感染後に、ネフローゼレベルの蛋白尿を伴い急速進行性に腎機能低下を呈する、感染後腎炎を報告した (Koyama A, et al. *Kidney Int.* 1995). その後、同様の報告が散見されるに至り、これらの腎炎は MRSA 腎炎と呼称されるようになっていく。
- 発症にスーパー抗原としての MRSA の外毒素 (staphylococcal enterotoxins, SEs) の関与が示唆され、この新しい腎炎をスーパー抗原関連腎炎 (superantigen-related nephritis, SARN) とよぶことを提唱している。

b 疫学

- 糖尿病、肝硬変などの基礎疾患を有する悪性腫瘍の術後に、その術後合併症としての各種 MRSA 感染症 (腹腔内膿瘍、術後肺炎など) を呈している症例がほとんどである。
- 近年、複数の MRSA 治療薬が開発、販売され、MRSA の治療は進歩し、長期感染症例は明らかに減少している。筑波大学で腎生検により診断された MRSA 関連腎炎は 2008 年 7 月時点で 31 症例にのぼる (図 2-12)。しかしながら、その大半の症例は 1996 年以前に好発しており、2000 年以降の発症はわずかに 2 症例のみと近年の MRSA 感染症への徹底した各施設での対策に伴い明らかに発症数は減少傾向にある。この疫学結果は、近年減少したシャント腎炎、溶連菌感染後腎炎などと同様、MRSA 関連腎炎も、遷延する深部膿瘍などの感染症制御の有効性を示唆するものである。

c 成因, 病態

- 1989 年に White らは、各種細菌が産生する外毒素の一部で、ごく微量で短時間のうちに莫大な数の T 細胞をある選択性をもって活性化する能力をもったスーパー抗原とよばれる外毒素が存在することを報告した (White J, et al. *Cell.* 1989). 本抗原に特異性を有する T 細胞を活性化し、かつ間接的に B 細胞を活性化することにより、自己免疫性疾患、炎症性疾患、各種感染症の発症に関与している。
- 通常の抗原認識と異なり、スーパー抗原は、抗原提示細胞 antigen presenting cell (APC) によりプロセッシングされず、APC 上に表現される主要組織適合遺伝子複合体 major histocompatibility complex (MHC) クラス II 分子の α 鎖、 β 鎖複合体の通常の抗原ペプチド提示溝とは異なる外側部に直接結合する (図 2-13)。T 細胞側は、T 細胞受容体 V β 領域 (TCR-V β region) エレメン

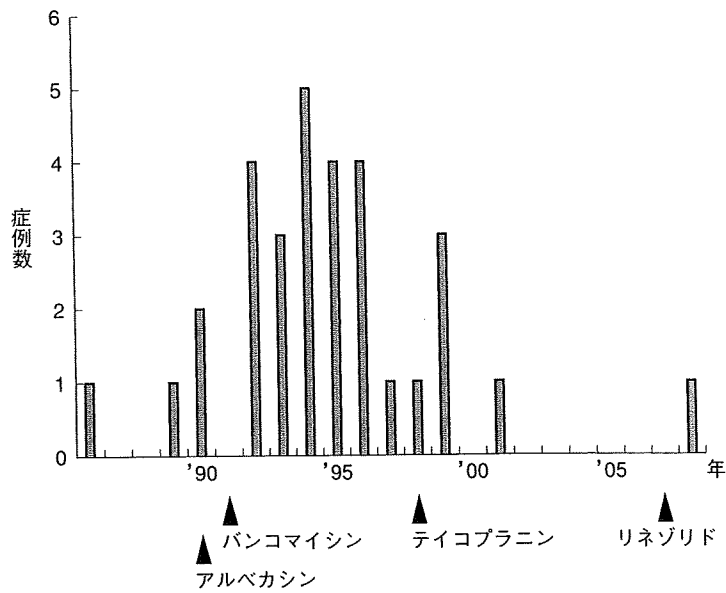


図 2-12 MRSA 関連腎炎腎生検症例数の年次推移と MRSA 感染症抗菌薬の適応認可の時期 (筑波大学腎臓内科データ)

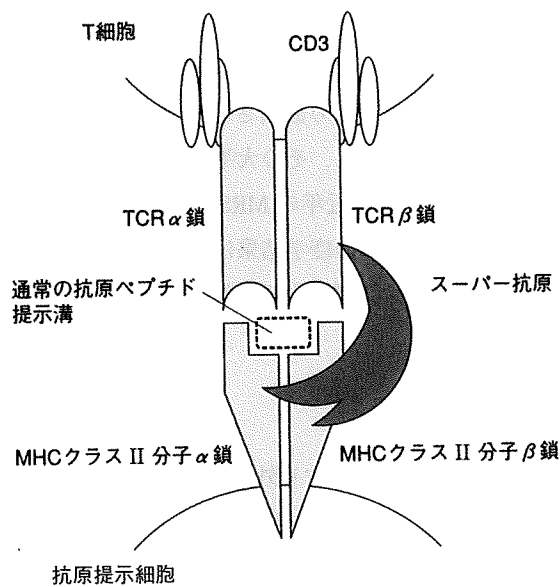


図 2-13 TCR による抗原-MHC クラス II 分子複合体の抗原認識機構 (スーパー抗原の場合) (吉開泰信. Superantigen と T 細胞レセプター. In: 菊池浩吉, 矢田純一, 奥村 康, 編. Annual Review 免疫 1992. 東京: 中外医学社; 1992. p.42-50 より一部改変)

トの外側部を介して結合する。すなわち、①APCによる抗原の取り込みやプロセッシングを必要としない、②MHC拘束性がない、③特定のV β を有するすべてのT細胞を活性化するため、きわめて多くのT細胞が一挙に活性化されることになる。

- MRSAの産生する外毒素がスーパー抗原としてT細胞を活性化し、サイトカインの過剰な産生・放出により、T細胞のみならずB細胞をも活性化し、IgG、IgAのポリクローナルな過剰産生をもたらす結果、免疫複合体の形成を生じ、本腎炎が惹起されるものと推察されている。

d 臨床症状

1) 前駆症状、初発症状

- MRSA感染後、多くの症例で10週以内(平均5.4週)に発症する。

2) 腎症状

- 臨床症候は、自験例26例の解析によると、急速進行性腎炎かつネフローゼ症候群を呈する場合が過半数を占め(54%)、他ネフローゼ症候群19%、急性腎炎症候群15%、急速進行性腎炎症候群12%であった。
- 腎障害は発症時すでに高度の腎機能障害に進行している症例も少なくなく、乏尿・無尿、浮腫、高血圧などを認める。末期腎不全に至っている場合には、尿毒症症状を呈する。

3) その他

- アナフィラクトイド紫斑が約3割で認められる。
- 基礎疾患、および感染症に起因する各種症状がみられる。

e 検査所見

1) 尿検査

- 血尿：ほぼ全症例で顕微鏡的血尿を認め、ときに肉眼的血尿を呈する場合がある。
- 蛋白尿：ネフローゼレベルを含めて種々の程度の蛋白尿がみられ、低蛋白血症による浮腫を呈する場合も少なくない。
- 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各種円柱が認められることが多い。

2) 血液検査

- 白血球数増加、血小板数増加
- 赤沈亢進
- 血清CRP高値
- 血清尿素窒素高値、血清クレアチニン高値
- 血清総蛋白低値、血清アルブミン低値
- 血清IgG・IgA値高値、IgG型・IgA型免疫複合体高値
- 血清補体価正常ないし軽度上昇
- リウマトイド因子、抗核抗体、抗DNA抗体、抗好中球細胞質抗体、クリオグロブリン陰性

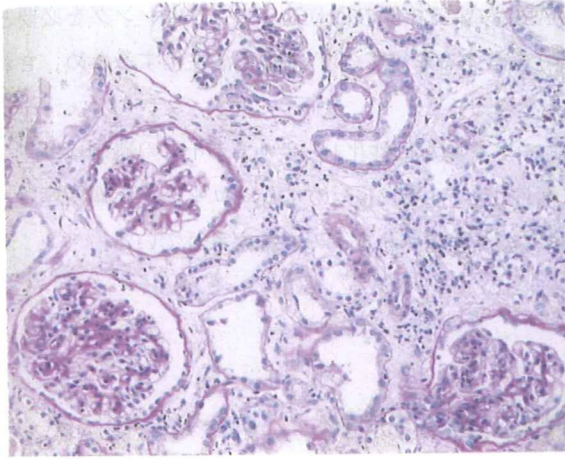


図 2-14 MRSA 関連腎炎の腎組織所見 (光学顕微鏡, PAS 染色)

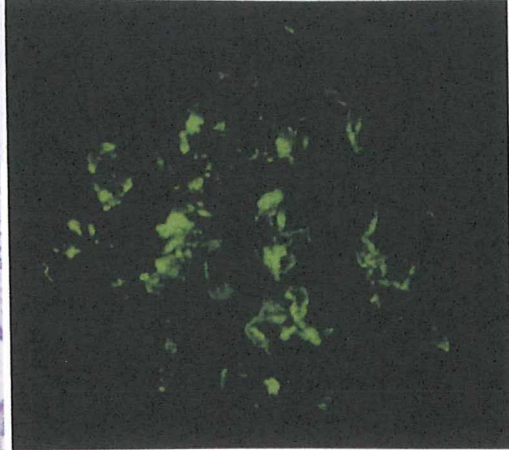


図 2-15 MRSA 関連腎炎の免疫染色所見 (蛍光抗体直接法, FITC 標識抗ヒト IgA 抗体)

3) 末梢血リンパ球サブセットおよび血清サイトカイン

- 活性型 CD4 陽性リンパ球の増加が認められた。
- TCR-V β region のうち, TCR-V β 5.1, 6.7, 8 family 陽性細胞の割合が高率であった。
- 血清サイトカイン (IFN- γ , TNF- α , IL-1 β , IL-2, IL-6, IL-8, IL-10 など) 高値。

4) 細菌学的検査

- MRSA の菌種はコアグララーゼ II 型である。
- 産生される毒素は主として SE-C, SE-A, toxic shock syndrome toxin-1 (TSST-1) である。

5) 病理組織検査

① 光学顕微鏡所見 (図 2-14)

- 糸球体病変としては, 半月体 (管外性病変) を伴うメサンギウム増殖または管内増殖性糸球体腎炎の像を呈する。
- 尿細管・間質では, 高頻度に間質炎 (炎症細胞浸潤を伴う間質浮腫) および尿細管炎が観察される。
- 血管には特異的な病変はない。

② 免疫染色所見 (図 2-15)

- IgA がメサンギウム領域に陽性となると同時に, 末梢係蹄壁への沈着を認める。C3, IgG も同様に陽性となることが多い。
- 腎組織内に外毒素 SEs の局在は確認されていない。

③ 電子顕微鏡所見

- 7 例の自験例の解析では, メサンギウム領域 (89%) を中心に, 糸球体基底膜内皮下 (78%) や上皮 (56%) にも高電子密度沈着物が観察される。種々の程度の糸球体基底膜障害を伴っていることが多い。

④アナフィラクトイド紫斑皮膚生検

- 自験例 5 例の光学顕微鏡所見では，白血球破碎血管炎 leukoclastic vasculitis が観察された。
- 免疫染色所見では，血管壁に IgA 沈着陽性であった。

f 診断

- 持続する MRSA 感染症に腎障害を併発した際に，MRSA 関連腎炎を疑い，可能なら腎生検により病理組織学的診断を行う。MRSA 感染症の改善に対する腎障害の反応性が確定診断となる。

g 治療

- MRSA に対する抗菌薬投与が治療の基本である。バンコマイシン，アルベカシン，テイコプラニンなどを腎機能に応じた投与量に調節し使用する。
- 副腎皮質ステロイドや免疫抑制薬の投与は MRSA 感染症のコントロールを悪化させる可能性があり，その使用には熟慮する必要がある。基本的に，MRSA 感染症の陰性化が確認されていない場合はその投与は禁忌である。

h 予後

- 約 20% の症例が末期腎不全に至っており，その場合は透析療法を施行する。

■コラム: IgA 腎症としての MRSA 関連腎炎

MRSA 関連腎炎における高 IgA 血症や腎組織所見における IgA の糸球体内沈着から，本症は紫斑病性腎炎と並び IgA 関連腎炎の 1 つとみなしうる。2004 年に Koyama らは，IgA 腎症の発症と黄色ブドウ球菌感染との関連性を報告した (Koyama A, et al. *Kidney Int.* 2004)。IgA 腎症の 65% 以上の糸球体内に 35 kDa の黄色ブドウ球菌膜エンペローブ抗原が局在していることを証明した。2006 年に Kai らは，1 症例の報告ではあるが MRSA 腎炎の糸球体内に同膜抗原の存在を確認している (Kai H, et al. *J Nephrol.* 2006)。すなわち，MRSA 関連腎炎では，MRSA の外毒素がスーパー抗原として IgA の過剰産生に寄与しているのみならず，MRSA 菌体自体が免疫複合体の構成抗原に深く関わっている可能性が示唆されている。本腎炎は IgA 腎症発症機構の解明に繋がる糸口として大変に注目されている。

実な Ca 拮抗薬が第 1 選択である。高 K 血症のない場合には ACE 阻害薬、アンジオテンシン受容体拮抗薬 (ARB) も使用されるが、急性の GFR (糸球体ろ過値) 低下や血清 K 値上昇に注意する。α 遮断薬、β 遮断薬やサイアザイド系薬は原則として用いない。

【処方例】成人では、下記のいずれか、または異なる系統の薬剤を適宜組み合わせて用いる。

(Ca 拮抗薬)

- 1) アテレック錠 (5・10 mg) 5-10 mg (20 mg まで増量可) 分 1-2 回
 - 2) カルブロック錠 (8・16 mg) 8-16 mg 分 1 回
 - 3) ベルジピン注 0.5 μg/kg/分 点滴静注 回
- 3) は高血圧緊急症では重症度や薬剤反応性により適宜増減する。

(ACE 阻害薬)

- 4) タナトリル錠 (2.5・5・10 mg) 5-10 mg 分 1 回 (ARB)
- 5) プロプレス錠 (2・4・8 mg) 4-8 mg (12 mg まで増量可) 分 1 回

■患者の説明ポイント

- ・診断の根拠と鑑別診断、腎生検査の適応について説明する。
- ・急性期の対処法 (食塩・水分摂取制限、安静の必要性、薬物治療の適応と可能性のある副作用) について説明する。
- ・合併症の内容と頻度、慢性化の頻度と長期予後について説明する。

■看護・介護のポイント

- ・急性疾患であるので、患者の不安に対しての精神的ケアが重要となる。
- ・自覚症状と病態が一致しない場合があるので、タイムリーな治療のため、血圧、呼吸状態、意識状態などの身体所見の経過観察が重要となる。

急速進行性腎炎症候群 (ANCA 関連腎炎を含む)

rapidly progressive glomerulonephritis (RPGN)

山縣邦弘 筑波大学大学院教授・腎臓内科

■病態と診断

急速進行性腎炎は腎炎性尿所見 (血尿、蛋白尿、円柱尿)、貧血を伴い、数週から数ヶ月の経過で急速に腎機能の障害をきたす臨床症候群である。病理学的には腎生検組織において、多数の糸球体に細胞

性から線維細胞性の半月体の形成を認める半月体形成性 (管外増殖性) 壊死性糸球体腎炎 (crescentic (extracapillary) and necrotic glomerulonephritis) が典型像である。

わが国における RPGN は全身性血管炎によるものが高頻度であり、腎病変のみならず他臓器病変にも注意を払う必要がある。また、RPGN は早期に発見・診断し、早期に治療開始することで、腎予後、生命予後とも大きく改善可能である。したがって、RPGN を疑い、本症の確定診断と同時に病型診断を速やかに行う必要がある。

RPGN の初発症状は、発熱、易疲労感、食欲不振といった非特異的的症状が主体である。近年、健診などでの検尿異常をきっかけに発見される症例の増加があり、初発の血尿、蛋白尿例では、RPGN も念頭において対処する必要がある。また、病型診断には、血清マーカーである MPO (ミエロペルオキシダーゼ) - ANCA (抗好中球細胞質抗体, anti-neutrophil cytoplasmic antibody), PR3 (プロテインナーゼ 3) - ANCA, 抗 GBM (糸球体基底膜抗体, glomerular basement membrane) 抗体の測定が有用である。MPO - ANCA 陽性 RPGN は、RPGN 全体の 70% 程度で ANCA が陽性であり、ANCA 陽性例の 90% 以上が MPO - ANCA 陽性である。

RPGN の診断がいたら、RPGN の臨床重症度分類 (表) を行う。

■治療方針

RPGN はさまざまな原疾患から発症する症候群であり、その治療も原疾患により異なる。ここでは患者数の多い MPO - ANCA 陽性の pauci-immune 型半月体形成性糸球体腎炎の治療法を中心に示す。なお、抗 GBM 抗体陽性のグッドパスチャー症候群の治療については、別項 (⇒ 598 頁) を参照されたい。

RPGN の治療は、急速に腎機能の悪化する時期の寛解導入をはかる初期治療期、初期治療後の再発予防、寛解維持を目的とする維持治療期に分けられる。初期治療では、免疫抑制作用のある薬剤が中心となる。なお、腎機能障害が進展した場合には、遅滞なく透析療法を開始し、全身状態の維持に努める。

A. 初期治療方針

入院安静を基本とする。本症の発症・進展に感染症の関与があること、日和見感染の多さなどから、環境にも十分配慮し、可能な限り感染症の合併を予防することが必要である。特に免疫抑制療法を開始までの感染症併発時は、まず感染症の治療を優先すること。そのうえで以下の治療法を考慮する。

表 臨床所見のスコア化による重症度

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

(小山哲夫：日本腎臓学会誌，44-2，2002，p62より引用)

1. 基本的治療

a. 臨床重症度 I または II で，70 歳未満かつ非透析例

④ 処方例 1) に続いて 2) を用いる。

- 1) ソル・メドロール注 1回 500-1,000 mg 1日
1回 点滴静注 3日間 (保外)
- 2) プレドニン錠 0.6-0.8 mg/kg 分1 朝 連日
4-8週間 (保外)

b. 臨床重症度 I または II で，70 歳以上または透析施行例

④ 処方例

プレドニン錠 0.6-0.8 mg/kg 分1 朝 連日
(保外)

c. 臨床重症度 III または IV で，70 歳未満かつ非透析例

④ 処方例 下記 1) に続いて 2), 3) を併用する。

- 1) ソル・メドロール注 1回 500-1,000 mg 1日
1回 点滴静注 3日間 (保外)
- 2) プレドニン錠 0.6-0.8 mg/kg 分1 朝 連日
4-8週間 (保外)
- 3) エンドキサン錠 (50 mg) 0.5-1 錠 分1 連日
(総投与量 5 g 以内) (保外)

d. 臨床重症度 III または IV で，70 歳以上または透析施行例 次の処方が基本となる。

④ 処方例 1) に続いて 2) を用いる。

- 1) ソル・メドロール注 1回 500-1,000 mg 1日
1回 点滴静注 3日間 (保外)
- 2) プレドニン錠 0.6-0.8 mg/kg 分1 朝 連日
4-8週間 (保外)

2. 追加治療 上記 a.-d. の治療で疾患活動性のコ

ントロールが得られない場合には，下記処方例の 1) を繰り返す (数クールまで)。エンドキサン未投与の場合は 2) または 3) を追加する。

④ 処方例

- 1) ソル・メドロール注 1回 500-1,000 mg 1日
1回 点滴静注 3日間 (保外)
- 2) エンドキサン錠 (50 mg) 0.5-1 錠 分1 連日
(保外)
- 3) エンドキサン注 1回 0.5-0.75 g/m² 1日 1回
点滴静注 1か月ごと (保外)

静注によるエンドキサン投与のほうが免疫抑制薬による副作用が軽減されるとの意見がある。なお，エンドキサンの投与においては腎機能障害 (血清 Cr 1.8 mg/dL 以上) 時または 60 歳以上の患者では投与量を 75-50% に減量する。

3. 補助療法

a. 血漿交換療法 肺胞出血を伴う場合には血漿交換療法 (保険適用外) も考慮される。

b. 抗凝固薬 出血合併症などが無い場合には，下記を用いる。

④ 処方例 下記のいずれかを用いる。

- 1) ヘパリンナトリウム注 1回 5,000-25,000 単位
持続点滴静注 連日

全血活性化部分トロンボプラスチン時間 (APTT) で正常値の 1.5-2.5 倍を目標としモニタリングする。

- 2) ワーファリン錠 1-5 mg 分1 朝 固

治療域が狭く，効果に個人差が大きい。プロトロンビン時間国際標準比 (PT-INR) 2.0 前後あるいはトロンボテスト (TT) 10-20% を目標としモニ

タリングする。

c. 抗血小板薬 抗血小板薬は半月体形成を抑制するとする知見があり、服用が可能であれば、検討すべき治療である。

処方例

パルサンチン錠 (100 mg) 2錠, またはコメリアン錠 (100 mg) 3錠 分3 連日

d. 感染症対策 免疫抑制薬, ステロイド使用中は, 日和見感染の危険性が常にあり, 初期治療中の死亡原因の半数以上が感染症によるものである。そこで, 感染予防目的に, 免疫抑制療法開始後4週を経過した時点においては, 下記の併用を行うべきである。

処方例

バクタ錠 1錠 分1 **保外**

B. 維持治療期

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の陰性化のはか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である。

プレドニンの維持投与量については, 治療開始後8週までに可能な限り20 mg/日未満とするのが望ましく, 以後漸減する。

またANCA陰性化がはかれない場合には, 下記を用いる。

処方例 下記のいずれかを用いる。

1) イムラン錠 (50 mg) 1-2錠 分1-2

保外 **保**

2) プレディニン錠 (50 mg) 1-3錠 分1-3

保外 **保**

両薬剤とも腎機能にあわせ, 適宜減量の必要がある。また白血球減少などの副作用出現時には, 薬剤を中止し, 適切な処置が必要である。後治療の期間は再燃がなくても2年以上の期間必要である。

血管炎症状の再燃時には, 初期治療と同様の治療法が考慮されるが, 既に長期のステロイド, 免疫抑制薬の投与が行われている場合には新たな免疫抑制薬の増量やγグロブリン大量療法 (保険適用外) や血漿交換 (保険適用外), 白血球除去 (保険適用外) などのアフエレーシス治療の追加も考慮すべきである。なお免疫抑制薬の追加時には, 活動性の感染症の併発を否定することが必須である。

慢性腎炎症候群 (無症候性蛋白尿・血尿を含む)

chronic nephritic syndrome (including asymptomatic proteinuria and/or hematuria)

谷亀光則 東海大学准教授・腎代謝内科

病態と診断

腎疾患は臨床的には①急性糸球体腎炎, ②急速進行性糸球体腎炎, ③反復性または持続性血尿症候群, ④慢性腎炎症候群, ⑤ネフローゼ症候群の5つに分類され, 慢性腎炎症候群とは, 蛋白尿や血尿が持続的に認められ, 緩徐に腎機能低下をきたす可能性のあるものと定義される。一方, 無症候性蛋白尿・血尿とは, 自覚症状がなく健康診断などで偶然に発見される蛋白尿・血尿のことであり, この中には慢性腎炎症候群の定義を満たすものも少なくない。

また最近では, CKD (chronic kidney disease, 慢性腎臓病) という考え方が広く浸透してきている。CKDは, 蛋白尿などの腎障害もしくはeGFR (estimated glomerular filtration rate: 推算GFR) が60 mL/min/1.73 m² 未満の腎機能低下が3か月以上持続するものと定義されている。このeGFRは, 性別・年齢・血清クレアチニン値から計算式を用いて算出される。

腎機能が低下すると慢性腎不全から血液透析などに至る可能性が高くなるだけでなく, 心血管疾患の危険因子でもあるため, 腎機能が明らかに低下する以前からの早期介入が望まれている。

治療方針

慢性腎炎症候群の治療には, 生活指導・食事療法・薬物療法などがある。いずれも腎機能低下の予防ならびに心血管疾患の発症や進展を阻止することが目的である。生活指導では生活習慣の改善が重要であり, 食事療法では塩分や蛋白質の過剰摂取に注意し, 薬物療法では降圧薬, 特にレニン・アンジオテンシン系抑制薬が推奨されている。

1日0.5 g以上または2+以上の蛋白尿, eGFRが50 mL/min/1.73 m² 未満, 蛋白尿と血尿がともに持続する場合などは, 腎生検などの精査の必要性に関して腎臓専門医の判断を仰ぐことが望ましい。

A. 生活指導・食事療法

禁煙, 肥満の解消 (BMI 25 未満を目標), 十分な睡眠や休養が必要であり, 時に減塩 (6 g/日未満) や蛋白制限 (0.6-0.8 g/kg/日) も考慮する。運動量は時に調節することがあるが, 安静を強いる必要はない。また糖尿病や脂質異常症が合併する場合

は、原病の治療を十分に行う必要がある。また脱水にならないように注意し、非ステロイド性抗炎症薬の使用を控え、造影剤の使用に留意する。詳しくは日本腎臓学会 (<http://www.jsn.or.jp/>) の「腎疾患患者の生活指導・食事療法ガイドライン」ならびに「CKD 診療ガイド」を参照されたい。

B. 薬物療法

血圧は 130/80 mmHg 未満〔蛋白尿 1g/日以上 (試験紙法では概ね 2+以上) では 125/75 mmHg 未満〕を目標にし、薬物療法が必要な場合は ACE 阻害薬や ARB あるいは長時間作用型 CCB を中心に適宜併用する。腎機能の低下とともに投与量の減量または変更が必要になる場合もある。ACE 阻害薬や ARB やアルドステロン拮抗薬使用時には高カリウム血症に注意する。抗血小板薬の使用頻度は減少傾向である。なお保険適用外のものが多いので注意を要する。

1. ARB

〔処方例〕 下記のいずれかを用いる。

- 1) オルメテック錠 (10 mg) 1-2 錠 分1 朝 函
- 2) デイオパン錠 (40 mg) 1-2 錠 分1 朝 函
- 3) ニューロタン錠 (25 mg) 1-2 錠 分1 朝 函
- 4) プロブレス錠 (4 mg) 1-2 錠 分1 朝 函
- 5) ミカルディス錠 (20 mg) 1-2 錠 分1 朝 函

ニューロタンには 2 型糖尿病における糖尿病性腎症にも保険適用がある。

2. ACE 阻害薬

〔処方例〕 下記のいずれかを用いる。

- 1) エースコール錠 (2 mg) 1-2 錠 分1 朝 函
- 2) レニベース錠 (5 mg) 1-2 錠 分1 朝 函
- 3) ロングス錠 (10 mg) 1-2 錠 分1 朝 函
- 4) タナトリル錠 (5 mg) 1-2 錠 分1 朝 函

タナトリルには 1 型糖尿病の伴う糖尿病性腎症にも保険適用がある。

3. CCB

〔処方例〕 下記のいずれかを用いる。

- 1) ノルバスク錠 (2.5 mg) 1-2 錠 分1 朝 函
- 2) カルスロット錠 (10 mg) 1-2 錠 分1 朝 函
- 3) カルブロック錠 (8 mg) 1-2 錠 分1 朝 函
- 4) アダラート CR 錠 (20 mg) 1-2 錠 分1 朝 函

4. アルドステロン拮抗薬

〔処方例〕

セララ錠 (50 mg) 1-2 錠 分1 朝

5. その他の降圧薬

〔処方例〕 下記のいずれかを用いる。

- 1) カルデナリン錠 (1 mg) 1-4 錠 分1 朝
- 2) デタントール R 錠 (3 mg) 1-3 錠 分1 朝

- 3) アーチスト錠 (10 mg) 1-2 錠 分1 朝 函

6. 抗血小板薬

〔処方例〕 下記のいずれかを用いる。

- 1) コメリアン錠 (100 mg) 3 錠 分3
- 2) ペルサンチン-L カプセル (150 mg) 2 カプセル 分2 函

コメリアンは IgA 腎症に、ペルサンチンはステロイド抵抗性ネフローゼ症候群に保険適用がある。

7. 副腎皮質ステロイド

〔処方例〕

プレドニン錠 (5 mg) 2-6 錠 分1 朝

副腎皮質ステロイドは副作用が多いことから、腎臓専門医のもとで腎生検による組織型を確認してから使用することが望ましい。

■患者説明のポイント

- ・自覚症状には乏しいが、多くは進行性であるので継続して診療を受けることが大切であることを伝える。
- ・血圧と腎臓は密接に関連していることを説明し、可能であれば家庭血圧を測定すると診療の参考になることを話し、協力を求める。

薬物指導・薬剤情報 (藤井博之)

- ・ペルサンチン-L は長さ約 2 cm の 1 号カプセルである。服用しにくい場合はカプセルを外して内服可能であるが、吸湿性があり高湿度下では含量が低下するとの報告もある。梅雨の時期などは吸湿に配慮し、あらかじめ PTP シートから取り出しての保管は避けるよう患者指導する。
- ・ACE 阻害薬、ARB は血圧を下げる効果だけでなく腎機能を保護する効果も期待できることを説明し、積極的に治療に参加できるよう指導する。外来で長期処方の場合、血管浮腫の初期症状 (顔面、口腔、喉などの腫れ) に気づいたら直ちに連絡するよう指導する。

IgA 腎症, 紫斑病性腎炎

IgA nephropathy and purpura nephritis

白井小百合 聖マリアンナ医科大学講師・腎臓・高血圧内科

I. IgA 腎症

病態と診断

IgA 腎症は糸球体メサンギウム領域での IgA の沈着を特徴とする慢性糸球体腎炎である。世界で最も頻度の高い糸球体腎炎で、わが国では原発性糸球

9 急速進行性糸球体腎炎はどのような疾患ですか？

a 定義

急速進行性糸球体腎炎 rapidly progressive glomerulonephritis (以下 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。病理組織学的には50%以上の糸球体に細胞性から線維細胞性の半月体形成を認める半月体形成性糸球体腎炎 diffuse crescentic glomerulonephritis (図 I -32) が RPGN の典型像である。

b 病型分類

厚生労働省〔(旧)厚生省〕進行性腎障害研究班 RPGN 分科会で1996年度より実施されている全国個別症例アンケート調査にて集積された RPGN 症例1,773例の臨床病型別頻度と抗好中球細胞質抗体陽性率を表 I -24 に示す¹⁾。臨床症候群としての RPGN は，一次性（半月体形成性糸球体腎炎と半月体形成を伴う糸球体腎炎），全身性疾患に伴うもの，感染症に伴うもの，薬剤性，その他に分類されている。また，RPGN の病型診断には，血清学的マーカーがその指標として用いられており，特に抗好中球細胞質抗体 anti-neutrophil cytoplasmic antibody (以下 ANCA) および抗糸球体基底膜 glomerular basement membrane 抗体 (以下抗 GBM 抗体) が重要である。myeloperoxidase (以下 MPO) -ANCA 陽性 pauci-immune 型半月体形成性糸球体腎炎と顕微鏡的多発血管炎を総じて MPO-ANCA 型 RPGN, proteinase-3 (以下 PR 3) -ANCA 陽性半月体形

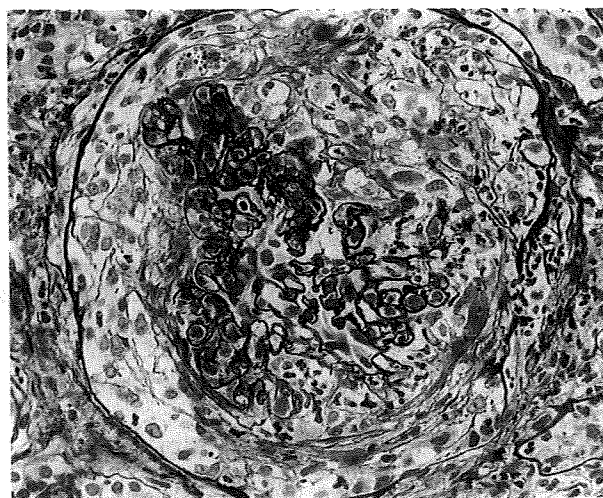


図 I -32 細胞性半月体 (PAM 染色強拡大)

表 1-24 RPGN 症例 1594 例における ANCA 陽性頻度 (厚生労働省進行性腎障害研究班 RPGN 分科会全国アンケート調査より)

	P + C +	P + C -	P - C +	P - C -
	症例数	症例数	症例数	症例数
一次性				
半月体形成性糸球体腎炎				
抗 GBM 抗体型半月体形成性糸球体腎炎	1	6	2	62
免疫複合体型半月体形成性糸球体腎炎	0	12	3	14
Pauci-immune 型半月体形成性糸球体腎炎	38	581	14	71
混合型半月体形成性糸球体腎炎	0	26	1	2
分類不能型	1	9	1	13
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	13
膜性腎症	0	2	0	3
IgA 腎症	0	1	1	34
非 IgA 型メサンギウム増殖性糸球体腎炎	0	1	0	6
その他の一次性糸球体腎炎	0	1	0	0
全身性				
Goodpasture 症候群	2	7	0	17
全身性エリテマトーデス	0	11	1	39
Wegener 肉芽腫症	3	7	28	6
顕微鏡的多発血管炎	13	275	6	19
その他の壊死性血管炎	0	9	1	3
紫斑病性腎炎	0	2	0	31
クリオグロブリン血症	0	2	1	7
関節リウマチ	1	9	2	10
悪性腫瘍	0	1	0	2
その他の全身性疾患	0	15	1	15
感染症				
溶連菌感染後糸球体腎炎	0	0	0	3
感染性心内膜炎, シヤント腎炎	0	0	0	4
敗血症, 臓器腫瘍	0	0	0	2
その他	0	2	0	18
薬剤性	1	5	0	4
その他	0	3	1	8
不明	2	57	1	18
全体	62	1044	64	424

P: MPO-ANCA, C: PR 3-ANCA

成性糸球体腎炎と Wegener 肉芽腫症を総じて PR 3-ANCA 型 RPGN, 抗 GBM 抗体型半月体形成性糸球体腎炎と Goodpasture 症候群を総じて抗 GBM 抗体型 RPGN として病型分類を行い, 治療指針を決定することが提唱されている (他稿参照)。わが国では MPO-ANCA 型 RPGN が全体の 56.4% と血清マーカー別原因疾患として最も高頻度であり, 高齢発症であることと併せて, その治療法や予後の点で腎臓専門診療の中心的疾患である。近年, 欧州では ANCA の内訳よりもむ

しる臨床症候、画像所見、病理組織所見を重要視する前向き研究用の診断アルゴリズムが提唱されており²⁾、診療への有用性が確認できれば、わが国の RPGN の病型分類も再検討の必要性を考慮する必要がある。

C 腎臓専門医での診断

RPGN の予後の改善を図るためには、初期診療医（その多くはかかりつけ医である）が腎機能の悪化が軽度の発症早期に本疾患を疑い、腎生検を含めた病型診断および治療が可能な腎臓専門医のいる医療機関に速やかに紹介し、紹介を受けた腎臓専門医が早期に確定診断し、治療開始することが重要である。そのため、厚生労働省進行性腎障害研究班 RPGN 分科会では2段階からなる RPGN 症例の診断プロセスを提唱している³⁾。まず、腎疾患を専門としないかかりつけ医が RPGN の疑い症例をピックアップできるように「RPGN 早期発見のための診断基準」の使用を推奨し（表 I-25）、次に、紹介を受けた腎臓専門医向けの「RPGN 確定診断指針」を用いて確定診断・病型診断を行う（表 I-26）。高齢者、全身状態不良、腹臥位保持困難、肺病変による呼吸不全、感染症の併発、重度の貧血等のため、腎生検の施行は決して容易ではないこともある。しかし、病期の確認による投薬量決定や腎機能改善度の予測のために、可能な限り腎生検を施行し、確定診断および病型診断を行うべきである。

表 I-25 RPGN 早期発見のための診断指針（RPGN 診療指針より）

- 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 I-26 RPGN 確定診断指針（RPGN 診療指針より）

- 1) 数週から数カ月間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。

d 重症度分類

厚生労働省進行性腎障害研究班 RPGN 分科会では、RPGN 診療における疾患の重症度の判定として2つの病期分類を掲げている³⁾。生命予後の判定には、臨床所見スコアから算定する臨床学的重症度分類を推奨しており、この重症度判定を基にした病型分類別の治療アルゴリズムを提示している（他稿参照）。また、腎機能予後の判定には、表 I-27 に示す病理組織所見スコアから算定する病理組織学的病期分類があり、治療開始前に実施された腎生検所見によりおおむね腎機能予後を推測することが可能である（図 I-33）。

表 I-27 RPGN 腎病理組織所見のスコア化（RPGN 診療指針より）

(A) 病理組織所見スコア			
病理組織所見スコア	半月体形成率*	半月体病期	尿細管・間質病変
0			なし
1	< 30%	細胞性	軽度
2	30~50%	線維細胞性	中等度
3	50~80%	線維性	高度
4	> 80%		

* 係蹄壊死・フィブリノイド壊死を含む

(B) 病理組織学的病期分類

病理組織学的病期	総スコア
Stage I	2~6
Stage II	7~8
Stage III	9~10

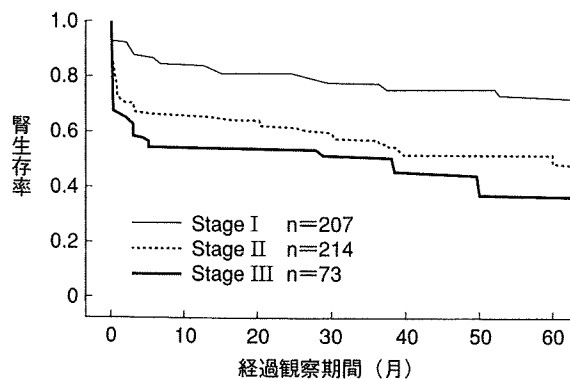


図 I-33 RPGN 症例の病理組織学的病期別の腎生存曲線（RPGN の診療指針より）

表1-28 RPGN 症例の生命予後、腎予後の年次推移 (厚生労働省進行性腎障害研究班 RPGN 分科会全国アンケート調査より)

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

表 I-29 RPGN 症例の治療経過と再発（厚生労働省進行性腎障害研究班 RPGN 分科会全国アンケート調査より）

病型	全症例数	寛解		再発		再発回数	
		回答数	寛解症例数 (率%)	回答数	再発症例数 (率%)	回答数	平均再発数 (回数範囲)
MPO-ANCA 型	996	852	297 (34.9)	847	147 (17.4)	195	1.57 (0~8 回)
抗 GBM 抗体型	106	87	23 (26.4)	95	11 (11.6)	18	1 (0~1 回)
PR 3-ANCA 型	69	55	15 (27.3)	58	15 (25.9)	15	1.67 (0~3 回)
全体	1772	1471	448 (30.5)	1483	246 (16.6)	331	1.59 (0~8 回)

e かかりつけ医への逆紹介の要点

RPGN 患者に関するかかりつけ医への逆紹介のタイミングは熟慮を必要とする。初期治療により寛解・維持療法期間に至った場合でも、一般的には腎臓専門医による診療が望ましい。その理由として、代表疾患である MPO-ANCA 型 RPGN では、その再発の可能性を絶えず念頭においた副腎皮質ステロイド薬および免疫抑制薬の投与量調節の難しさ、免疫抑制療法の合併症への迅速な対応などがあげられる。RPGN 症例の死亡原因の約 50% は肺炎を中心とした感染症死である。RPGN の近年の傾向として表 I-28 に示すように生命・腎予後ともに改善傾向にある半面、感染症死の防止のため免疫抑制療法を軽減する症例が多く、その結果、MPO-ANCA 型 RPGN の再発頻度は増加している¹⁾。表 I-29 に示すように本邦では MPO-ANCA 型の再発頻度は PR 3-ANCA 型に匹敵する再発頻度となっている。ただし、高齢者に高頻度に発症する RPGN では、専門医への通院が困難となり、逆紹介が不可避な場合もある。このような際にも、数カ月に 1 回程度は腎臓専門医による病診連携の診療形式をとることが望ましい。また、腎死に至り維持透析施設への転院の際にも、状況により RPGN 診療に熟知した腎臓専門医への定期的な通院は継続すべきである。

■文献

- 1) 山縣邦弘, 横野博史, 有村義宏, 他. 急速進行性糸球体腎炎の診療指針 2007 年度改訂版の作成. 厚生労働省科学研究費補助金(難治性疾患克服研究事業) 進行性腎障害における調査研究平成 17~19 年度総合研究報告書. p. 127-37.
- 2) Watts R, Lane S, Hanslik T, et al. Development and validation of a consensus methodology for the classification of the ANCA-associated vasculitis and polyarteritis nodosa for epidemiological studies. *Ann Rheum Dis.* 2007; 66: 222-7.
- 3) 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.* 2002; 44: 55-82.

(山縣邦弘 白井文一)