

図 2. 治療経過 (Ito-Ihara T *et al.*, 2006<sup>4)</sup>より引用)

ており、このうち8例では24ヵ月後まで持続させることができている。安全性も確認されており、新たな IVIG 療法の可能性を示唆するものである。ステロイドの追加も6例におこなわれているが、寛解導入例と非導入例でその使用量に有意差はなかった。この報告については、症例のステロイド治療の追加や重症度の記載のあいまいさなどにつき異論も出され、著者との討論が公開されている<sup>9)</sup>。また、これらの症例は RPGN を除外しており、比較的緩徐に再発が確認されたものにかぎっている。さらに MPA は少なく、わが国の状況では、この治療法の対象となる症例が少なくなる可能性が高い。1例に腎毒性による腎不全を認めているが、今後腎病変を多く伴う MPA への対応の

可能性につき、改めて試験が必要である。

## 2. 血管炎症候群に対する IVIG 療法の効果発現機序の考察

一般に、IVIG 療法の免疫修飾作用の発現には表3のような機序が考えられている<sup>10)</sup>。これらは血管炎症候群にもあてはまる機序である。

### 1) Fc 受容体 (FcR) を介する機序

近年、FcR を介したマクロファージの貪食能の調整が考えられている。特発性血小板減少性紫斑病 (idiopathic thrombocytopenic purpura : ITP) などでは、マクロファージへの血小板と自己抗体との免疫複合体の貪食がマクロファージ表面の

表 3. IVIG の免疫制御作用 (Kazatchkine MD *et al*, 2001<sup>10</sup> より引用)

Fc 受容体への作用	
	マクロファージとエフェクター細胞における Fc 受容体の阻害
	抗体依存性 cytotoxicity の誘導
	抑制性 Fc $\gamma$ 受容体 II B の誘導
抗炎症作用	
	補体を介する組織障害の軽減
	免疫複合体を介する炎症の軽減
	抗炎症性サイトカインの誘導
	内皮細胞活性化の抑制
	微生物毒素の中和
	ステロイド使用量の減少作用
B 細胞および抗体への作用	
	急性骨髄 B cell repertoires の制御
	Fc $\gamma$ 受容体を介する抑制シグナル伝達
	抗体産生の選択的抑制および亢進
	抗イディオタイプ抗体による血中自己抗体の中和
T 細胞に対する作用	
	ヘルパー T 細胞からのサイトカイン産生の制御
	T 細胞スーパー抗原の中和
細胞増殖への作用	
	リンパ球増殖抑制作用
	アポトーシスの制御
薬剤感受性の回復	
	ステロイド感受性の回復
	シクロホスファミド感受性の回復

FcR を介しておこなわれ、血小板が取り込まれて減少するが、この FcR を IgG の Fc 部分が接着することでブロックし、血小板減少を抑制する。一方、FcRn は血管のエンドソームに発現して、血中から IgG を取り込み保護して分化(異化)を抑制し、再度血管内に供給しているが、これは自己免疫疾患の状態では、ANCA などの自己抗体が再度血中に放出されることになる。この系で IVIG を先に投与すると、血管内皮細胞に無制限に IgG が取り込まれて FcRn をブロックし、血中の自己抗体が取り込まれるのを防ぎ自己抗体は分解、異化が進むと考えられる。さらに、IVIG は抑制性の Fc $\gamma$ R IIB を刺激して、本来の刺激系の

FcR の作用を抑制。自己抗体などによって刺激されるマクロファージのサイトカイン産生などを防ぐことも、Samuelsson ら<sup>11)</sup>が ITP の系で証明した。抑制性 Fc $\gamma$ R IIB の系は、ANCA 関連血管炎ではまだ解明されていない。一方、*in vitro* で ANCA によって誘導された好中球の活性は、FcR をブロックするモノクローナル抗体で抑制された。これは IVIG 療法を模した系であると考えられる<sup>12)</sup>。

## 2) 抗炎症作用

IVIG は、補体膜攻撃成分(membrane attack complex)である C5-C9 の減少をもたらすが、こ

これはIgが直接活性化補体成分であるC3やC4b成分に結合してその作用を止めることによる<sup>11)</sup>。一方、われわれのIVIG治療症例でも認められたように、炎症性サイトカインの減少は、さまざまな血管炎で報告されている。各種の*in vitro*の系では、活性化された末梢血単核球、マクロファージからのTNF-αやインターロイキン(IL)-1の分泌の抑制作用が知られており、IL-1阻害作用のあるIL-1raやsIL-1rIIおよびIL-8の翻訳や分泌を刺激することも報告されている<sup>13)</sup>。TNF-αはANCA関連血管炎症候群において、好中球のpriming(初期活性化)に重要であり、この好中球はアポトーシスに陥りやすくマクロファージにより貪食されるが、このときさらに向炎症性サイトカインの放出が起こり、慢性炎症が引き起こされることが報告されており<sup>14)</sup>、IVIGの抗TNF-α作用が疾患活動性を阻止する機序と推測される。

### 3) T細胞への作用

T細胞のサブタイプの平衡の偏りが各血管炎で確認されており、たとえばCSSで、IVIGがこれらの偏ったTh1/2平衡を正常化する可能性が認められる<sup>15)</sup>。また、細菌性のsuperantigen(スーパー抗原)によるT細胞への刺激が、川崎病やWGで確認されている。これらの機序には、IVIGに含まれる細菌性superantigenの中和抗体によるものや、T細胞受容体への結合阻止作用によることが考えられている。

### 4) B細胞および自己抗体イデオタイプ

#### ネットワークへの作用

ANCA関連血管炎においては、特殊抗体であるANCAのB細胞による産生が病態発現、活動性にかかわっており、これをIVIGが制御することで、疾患活動性が抑制されている可能性がある<sup>16)</sup>。一方、この分野でより重要視されているのは、その可変領域であるF(ab')<sub>2</sub>に依存する系で、ANCAには多くの正常人のIgが認識する共通の

イデオタイプが存在することが示唆されており、それらのモノクローナル抗体はANCAの抗原への結合を阻止することも報告されている。また、活動期や寛解期の患者血清において、血清中のANCAと抗イデオタイプ抗体レベルとの間に逆相関があったことも報告されており<sup>17)</sup>、将来のより特異的なIVIG療法開発にはこれらのモノクローナル抗体の含有も視野に入れるべきであろう。

### おわりに

高齢化に伴い急増しているMPAやWGの治療に、補助療法としてIVIGを加えることには、厳密なRCTでのエビデンスの確立はいまだなされていないが、寛解導入療法以外に、再発時の治療としての可能性が示唆される報告が新たになされたことで、IVIGの血管炎への応用範囲が広がった。その作用機序が完全に明らかではないこと、医療経済上の高価であることなど、今後更なる適応の確実なエビデンスづくりが求められる。

### 文献

- 1) Jennette JC *et al*: Nomenclature of systemic vasculitides. Proposal of an international consensus conference. *Arthritis Rheum* 37: 187-192, 1994
- 2) Davies DJ *et al*: Segmental necrotizing glomerulonephritis with antineutrophil antibody: possible arbovirus aetiology? *Br Med J*(Clin Res Ed) 285(6342): 606, 1982
- 3) Jayne DR *et al*: Intravenous immunoglobulin for ANCA-associated systemic vasculitis with persistent disease activity. *QJM* 93: 433-439, 2000
- 4) Ito-Ihara T *et al*: Clinical efficacy of intravenous immunoglobulin for patients with MPO-ANCA-associated rapidly progressive glomerulonephritis. *Nephron Clin Pract* 102: c35-c42, 2006
- 5) Luqmani RA *et al*: Birmingham Vasculitis Activity Score (BVAS) in systemic necrotizing vasculitis. *QJM* 87: 671-678, 1994
- 6) Muso E *et al*: Intravenous immunoglobulin (IVIg) therapy in MPO-ANCA related polyangiitis with

- rapidly progressive glomerulonephritis in Japan. *Jpn J Infect Dis* **57** : S17-S18, 2004
- 7) Nakamura M *et al* : Clinical characterization and successful treatment of 6 patients with Churg-Strauss syndrome-associated neuropathy. *Clin Neurol Neurosurg* **111** : 683-687, 2009
  - 8) Martinez V *et al* : Intravenous immunoglobulins for relapses of systemic vasculitides associated with antineutrophil cytoplasmic autoantibodies : results of a multicenter, prospective, open-label study of twenty-two patients. *Arthritis Rheum* **58** : 308-317, 2008
  - 9) Langford CA *et al* : Intravenous immunoglobulin in Wegener's granulomatosis and microscopic polyangiitis. *Arthritis Rheum* **58** : 2211-2212, 2008
  - 10) Kazatchkine MD *et al* : Immunomodulation of autoimmune and inflammatory diseases with intravenous immune globulin. *N Engl J Med* **345** : 747-755, 2001
  - 11) Samuelsson A *et al* : Anti-inflammatory activity of IVIG mediated through the inhibitory Fc receptor. *Science* **291** : 484-486, 2001
  - 12) Brooks CJ *et al* : IL-1  $\beta$  production by human polymorphonuclear leucocytes stimulated by anti-neutrophil cytoplasmic autoantibodies : relevance to systemic vasculitis. *Clin Exp Immunol* **106** : 273-279, 1996
  - 13) Ruiz de Souza V *et al* : Selective induction of interleukin-1 receptor antagonist and interleukin-8 in human monocytes by normal polyspecific IgG (intravenous immunoglobulin). *Eur J Immunol* **25** : 1267-1273, 1995
  - 14) Harper L *et al* : Neutrophil priming and apoptosis in anti-neutrophil cytoplasmic autoantibody-associated vasculitis. *Kidney Int* **59** : 1729-1738, 2001.
  - 15) Csernok E *et al* : Cytokine profiles in Wegener's granulomatosis : predominance of type 1 (Th1) in the granulomatous inflammation. *Arthritis Rheum* **42** : 742-750, 1999
  - 16) Kondo N *et al* : Intravenous immunoglobulins suppress immunoglobulin productions by suppressing Ca<sup>2+</sup>-dependent signal transduction through Fc gamma receptors in B lymphocytes. *Scand J Immunol* **40** : 37-42, 1994
  - 17) Jayne DR *et al* : ANCA anti-idiotypic antibodies and the treatment of systemic vasculitis with intravenous immunoglobulin. *J Autoimmun* **6** : 207-219, 1993



## 巣状糸球体硬化症に対する LDLアフェレシスの適応と効果的施行法

LDL-apheresis : Effective use of LDL-apheresis for focal segmental glomerulosclerosis



武曾 恵理

Eri Muso

(財) 田附興風会医学研究所北野病院腎臓内科

◎予後不良の難治性ネフローゼ症候群をきたす巣状糸球体硬化症(FGS)に対する LDL アフェレシスは、脂質異常症による組織障害を阻止するのみならず、寛解導入にも効果があり、そのエビデンスが前向きコホート試験で示されつつある。再発例にも有効で、その効果発現には脂質除去のみならず、薬剤の効果発現促進も考えられる。現時点で、ステロイドやシクロスポリン治療後、難治性を示すものにできるだけ早期に本治療を施行することで、寛解導入と腎機能維持が期待できることが示され、わが国から発信する有望な治療法と考えられる。



Key word : 巣状糸球体硬化症, LDLアフェレシス, 難治性ネフローゼ症候群, 脂質異常症, POLARIS

難治性ネフローゼ症候群をきたす代表的な疾患である巣状糸球体硬化症(focal glomerular sclerosis : FGS)の臨床経過は、代表的なネフローゼをきたす疾患の微小変化型ネフローゼ症候群同様に、急激な蛋白尿と浮腫で発症する。しかし微小変化型とは異なり、ステロイド療法への治療反応性はしばしば不良であり、治療が奏効しない場合、その予後はきわめて不良である。一方、ネフローゼ症候群に併発する高コレステロール血症を含む脂質異常症は、FGS の場合、高度かつ長期にわたることが一般的である。従来、本態性の脂質異常症が心血管系のリスクファクターとなることは広く知られていたが、FGS などに随伴する二次性脂質異常症であっても、長期にわたる場合、心血管系のリスクが高くなることはCKDの研究で明らかとなっている。さらに近年、各種脂質サイトカインの研究も進み、これらを介した腎局所での組織障害も進行させることが明らかとなってきた。

これらをかんがみ、FGS の腎組織保護のため、

すでに家族性高コレステロール血症で動脈硬化病変の進行を有意に阻止するエビデンスのあった LDL アフェレシスが、わが国を中心に 1980 年代末に導入・施行されはじめた。その後、その効果は組織修復性のみならず、ネフローゼ症候群の短期寛解ももたらすことがわかり、わが国では難治性ネフローゼ症候群の治療指針に取り入れられている。一方、その効果のエビデンスに関しては限られた報告であったため、“腎と脂質研究会”が中心となり、FGS を含む難治性ネフローゼ症候群への前向き試験(POLARIS)が開始された。

本稿では、わが国での FGS への LDL アフェレシスの施行の歴史を含めて、適応の基準を示す。

### 巣状糸球体硬化症の病態と予後

FGS は、わが国のネフローゼ症候群の原因疾患としては約 7.9%の発症率(一次性に限った解析では 11%、微小変化型 38.7%、膜性腎症 37.8%に次いで 3 番目)である<sup>1)</sup>。急速に発症するネフローゼ

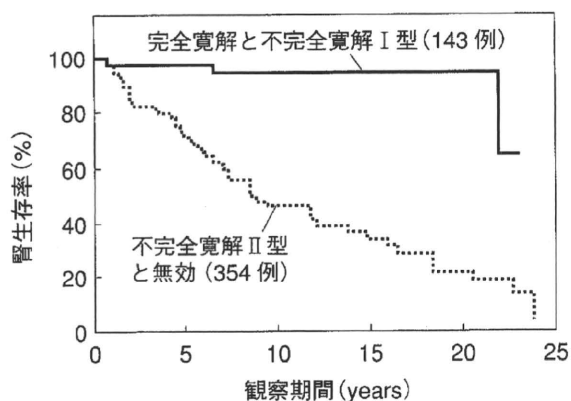


図1 ネフローゼ症候群を呈する巣状糸球体硬化症の予後

症候群がこの疾患の特徴で、尿中にはさまざまなサイズの蛋白がこしだされている(選択性が低い)。浮腫も重篤になることが多く、胸水や腹水もしばしばみられる。ネフローゼが続くものは重篤な高コレステロール血症が持続する。腎生検所見では巣状で分節状の糸球体の硬化病変と、電顕で足突起融合を広範囲に認め、間質にはしばしば泡沫様細胞の集積を認める。近年、この糸球体の分節状病変を分類する試みがなされている<sup>2)</sup>。

予後は全体では20年の腎生存率は40%とされているが、持続する蛋白尿の量により左右される。すなわち、完全寛解(尿蛋白が完全に正常化し、血液の蛋白濃度も正常化すること)、または不完全寛解I型(尿蛋白量が1g/day以下となり、血液蛋白濃度は正常化すること)に導入できた症例では80%以上の腎生存が望めるのに対し、不完全寛解II型(尿蛋白が1~3.5g/day程度に低下するが、血

液蛋白濃度は正常化しないこと)および無効であった症例群では20%しか腎生存が望めない(図1)<sup>3)</sup>。

### 巣状糸球体硬化症に対する治療指針

厚生労働省難治性疾患調査研究進行性腎障害に関する調査研究班・難治性ネフローゼ症候群分科会“難治性ネフローゼ症候群の診療指針2010”では、表1のようにFGSでの治療指針が推奨されている<sup>1)</sup>。

#### 1. 初期ステロイドおよび免疫療法

ネフローゼ症候群を発症している場合、パルス療法を含むステロイド療法を行い、その後療法としてプレドニン換算で1mg/kg(理想体重を想定する)を投与する。反応性は40%程度で、しばしばステロイド漸減中に再発をきたし、再度のステロイド増量に不応性であることが多く、ステロイドの再投与は進められず、カルシニューリン阻害剤、とくに、シクロスポリンで寛解導入を図ることが、エビデンスからも保険適応があることからわが国では推奨されている<sup>4)</sup>。

#### 2. 脂質異常症に対するLDLアフェレシス療法

一方、診療指針にもあるように、FGSに発症する脂質異常症に対しLDLコレステロールを吸着するLDLアフェレシスの有効性が確認され、難治性に限り施行することが推奨されている。難治性ネフローゼ症候群に発症する脂質異常症が血管系のみならず、腎組織も障害することは図2に示されるとおりで、近年、各種炎症性サイトカインの

表1 巣状分節性糸球体硬化症の治療指針

1. まず、プレドニゾン(PSL) 1mg/kg/day相当を初期投与量としてステロイド治療を行う。重症例では当初からステロイドパルス療法も考慮される
2. 4週以上の治療にもかかわらず、完全寛解あるいは不完全寛解I型(尿蛋白1g/day未満)に至らない場合は、ステロイド抵抗性として以下の治療を考慮する
3. 必要に応じて、ステロイドパルス療法3日間1クールを3クールまで行う
4. 免疫抑制療法としてステロイドに、シクロスポリン、ミゾリピン、シクロホスファミドなどの併用を考慮する
5. 高血圧を呈する症例では積極的に降圧薬を使用する。とくに第一選択薬としてアンジオテンシン変換酵素阻害薬やアンジオテンシン受容体拮抗薬の使用を考慮する。高血圧がない例でも少量の用量を使用することにより、尿蛋白の改善効果がみられる場合がある
6. 脂質異常症に対してスタチンやエゼチミブの投与を考慮する
7. 脂質異常を伴う難治症例に対しては、LDLアフェレシス(3カ月間に12回以内)を考慮する
8. 必要に応じ、蛋白尿減少効果と血栓症予防を期待して抗凝固薬や抗血小板薬を併用する

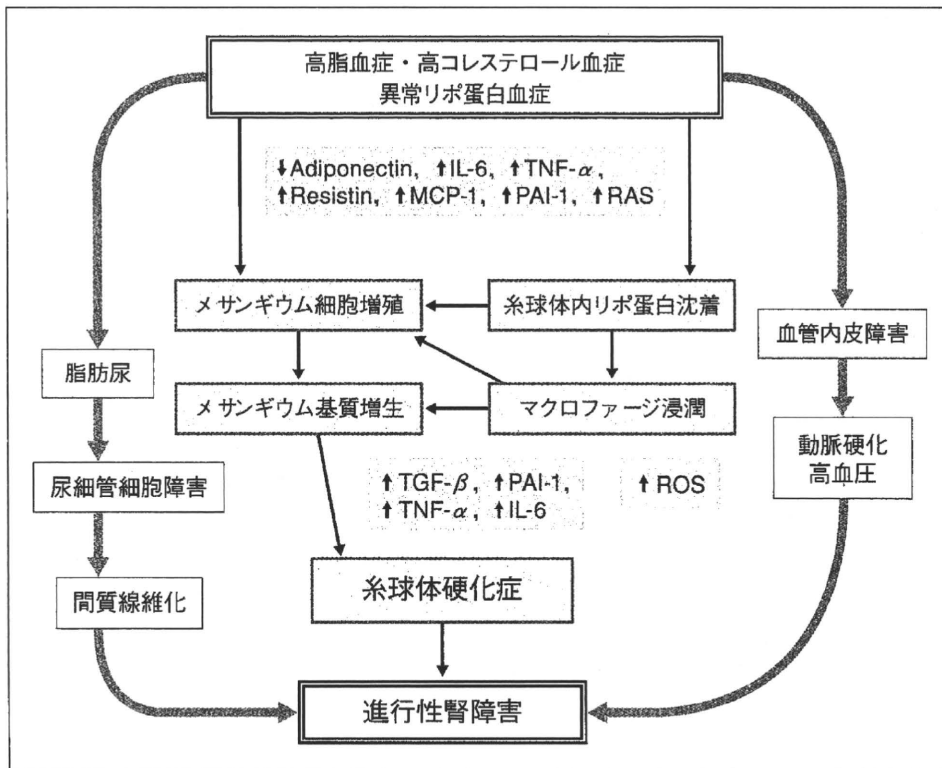


図 2 脂質の腎障害性の機序

なかでもアディポサイトカインの関与が腎局所でも示唆されている。これらに対しては免疫抑制療法による寛解導入療法とは異なる対応が求められる。現在スタチン療法の併用が薦められているが、各種薬物治療を行った後、さらに脂質異常症が続く場合、直接血中から脂質を取り除く LDL アフェレシス療法が一定の効果を示すことが 1988 年ごろよりわが国から発信された。

方法は、一般的には多孔質セファロースビーズにデキストラン硫酸をつけ、陰性荷電を有するデキストラン硫酸と陽性に荷電したリポ蛋白表面のアポ蛋白 B が静電的相互作用をすることを利用して行う(リポソバー<sup>®</sup>, カネカ)。血流量は 50~100 ml/min で、1 回の血漿処理量は 3,000~4,000 ml、2~3 時間をかけて行う。VLDL, LDL が選択的に吸着され、ApoA を有する HDL コレステロールはまったく吸着されず、他のアルブミンをはじめとする血漿成分も吸着されることがない。1990 年、腎生検で診断された FGS で高コレステロール血症をきたしているもの(250 mg/dl 以上)に対して、3 カ月に限り 12 回の治療が保険収載されることとなった。効果発現機序は表 2 のように考えられており、実際に難治症例への施行で寛解導入が

数々報告されているが、エビデンス確立が不十分であった。

### 難治性ネフローゼ症候群を呈する巣状糸球体硬化症に対する LDL アフェレシスの有効性のエビデンス確立の試み

#### 1. ステロイド単独持続投与例との比較

フルドーズのステロイド治療を 4 週間続けてもネフローゼ症候群を脱しない FGS 症例を 2 群 (LDL 群 17 例, ステロイド群 10 例)に分けて、LDL 群ではステロイド量を変えることなく、週 2 回の LDL アフェレシス 3 週間、その後週 1 回 6 週間継続(合計 12 回)。ステロイド群はそのままの治療を継続した。ともに、寛解に導入できた時点でステロイド減量を開始するが、LDL 群ではその時点でアフェレシスを中止した。寛解に入らないものは LDL アフェレシス 12 回の期間まで経過をみて(ステロイド群も同様)、さらに 2 週間の時点で比較した。

その結果、LDL 群では有意に尿中蛋白が減少、血中蛋白が増加したのに対し、ステロイド群では一定の効果を示さなかった。尿中蛋白がネフローゼの範囲である 3.5 g/day 以上を呈している期間

表 2 巣状糸球体硬化症におけるLDLアフェレシスの効果発現機序

<p>1. 脂質(LDL, VLDL, oxLDL)吸着による効果</p> <p>1) oxLDL 吸着によるマクロファージ刺激の軽減</p> <p>2) マクロファージ機能の正常化</p> <p>3) 炎症性サイトカイン・ケモカインの低下</p> <p>2. 硫酸デキストランによる病原因子の吸着効果</p> <p>1) 各種凝固因子の低下</p> <p>2) 血管収縮性エイコサノイドの低下</p> <p>3) 血管透過性亢進液性要因の吸着</p> <p>3. 薬剤反応性の改善作用</p> <p>1) ステロイド反応性の回復</p> <p>2) シクロスポリンの細胞内取込み促進</p>
--

が LDL 群で有意に短く、早期にステロイドの減量が開始できることが期待された。また、その後2年間の観察を経て当初寛解導入できたものは有意に不完全寛解 I 型以上の寛解状態を保っていた<sup>5)</sup>。この試験は完全前向き調査とはいえない限界があるが、この後の治療法の基準ともなる一定の指標を示した。

## 2. わが国における巣状糸球体硬化症に対する LDLアフェレシス施行報告例のまとめ

その後、1999 年以降の LDL アフェレシスを施行した FGS を主とした症例での報告例 94 例を追加調査を経て分析し、FGS のみに絞って解析した結果、治療 2 年後の(完全寛解+不完全寛解 I 型)導入率は 62%、5 年後では 87%に達した<sup>6)</sup>。このようにわが国においては難治性 FGS に対し LDL アフェレシスが有効に導入され、症例報告も含めて成果の報告がなされており、世界的にもその可能性が示唆されてきたが、前向き検証がなかったため、限界も指摘されてきた<sup>7)</sup>。

## 前向きコホート研究(POLARIS調査)における巣状糸球体硬化症症例の短期的解析

以上を受けて、難治性ネフローゼ症候群を対象とした LDL アフェレシスの前向きコホート研究(Prospective Observational Survey on the Long-Term Effects of the LDL-Apheresis on the Drug Resistant Nephrotic Syndrome: POLARIS)が 2007 年より“腎と脂質研究会”によって開始された。対象者は、ネフローゼ症候群判定基準、難治性ネフローゼ症候群判定基準(厚生労働省特定疾患進行性腎障害調査研究班報告)を満たし、“巣状

糸球体硬化症の治療指針”を参考に担当医師の判断により LDL アフェレシス治療が導入される全症例で、中央登録方式で、アフェレシスを最大 12 回施行し、その短期効果、6 カ月、12 カ月の効果を調べる前向きコホート試験である。64 症例が登録され、そのうち 61 症例について治療開始前および治療終了直後の症例データが回収された。FGS 患者の治療終了後 1 カ月での解析は以下のとおりである。

### 1. 患者背景

これらのうち 21 施設において、30 名(男性 19 名、女性 11 名、平均年齢は 53.8±16.5 歳)の難治性 FGS 患者に対して、のべ 34 回(初発例 14 回、再発例 20 回)の LDL アフェレシス治療が行われた。20 回(58.8%)の治療でシクロスポリンが併用されていた。

### 2. 治療前後の臨床パラメータ

治療後 1 カ月では総コレステロール、LDL コレステロール、および中性脂肪は有意に低下したが、HDL コレステロールは逆にわずかな上昇が認められた。尿蛋白は有意に低下し、血清総蛋白および血清アルブミンは有意に上昇していた。有意ではないが、血清クレアチニンの低下、クレアチニンクリアランスの上昇がみられた。また、フィブリノゲンおよび TAT の血中濃度は治療後に有意に低下した。

### 3. 短期(1カ月)治療効果

34 回の治療のうち 23 回の治療(67.6%)で尿蛋白値が低下、33 回の治療のうち 23 回(69.6%)で血清総蛋白値の上昇が認められ、17 回(50.0%)の治療で血清クレアチニン値が低下しており、腎機能の改善が認められた。

さらに、1 日尿中蛋白定量が可能であった 27 例について治療有効判定基準を、①治療開始時にネフローゼ状態(尿蛋白 3.5 g/day 以上)にあった場合：ネフローゼ状態から離脱(尿蛋白 3.5 g/day 未満)すること、②治療開始時に不完全寛解 II 型(尿蛋白 1.0 g/day 以上 3.5 g/day 未満)にあった場合：不完全寛解 I 型(尿蛋白 1.0 g/day 未満)に改善すること、として解析したところ、27 回のうち 14 回で有効で、有効率は 51.9%であった(図 3)。

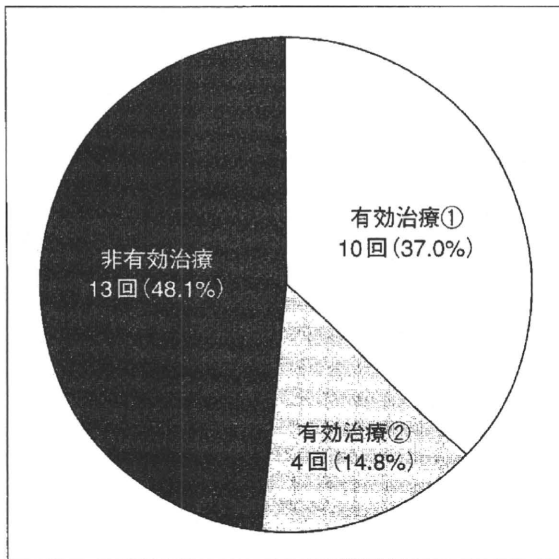


図3 巣状糸球体硬化症に対するLDLアフェレシス治療終了後短期の有効性

#### 4. 治療効果に影響を与える因子

有効症例の治療前の各種パラメータのうち、尿蛋白値は低く、HDL コレステロール値が高い傾向が認められた( $p=0.085$ ,  $p=0.069$ )。また、ネフローゼ症状が確認されてから8週以内にLDLアフェレシスが施行された場合は8回中5回(62.5%)が有効であったのに対し、8週以上経過してから施行された場合、有効性が認められたのは17回中8回(47.1%)と有意に低かった<sup>8)</sup>。

#### 巣状糸球体硬化症へのLDLアフェレシスの適応基準

以上のさまざまな検討により、現時点では長期の前向き試験の予後に関する結果はまだ得られていないが、難治性FSGSに対しては以下のような基準で行えばLDLアフェレシスの効果が期待できると考えられる。

- ① ステロイド、免疫抑制剤(シクロスポリン)の治療を1カ月行っても不完全寛解Ⅱ型を脱しない難治例に対し、治療薬を減量せず試みる。
- ② 経過が長期(2カ月以上)に及んでいない症例にはより高い有効性が期待できる(ただし、長期症例でも有効症例あり)。
- ③ 再発例でも治療効果は期待できるため施行

する。

④ 脂質異常のプロファイルでは、HDLコレステロール値が高値であるほうがより高い有効性が期待できる。

今後、POLARISの長期予後が明らかになるにつれ、さらなる基準の明確化が期待できる。

#### おわりに

FGSは難治性ネフローゼを呈する場合その予後はきわめて不良である。この組織障害性を左右する高脂血症を急速に改善するLDLアフェレシス治療は、組織修復性のみならず、寛解導入にも有効性が示されており、わが国発の治療法としてエビデンスに基づいた基準で施行されることが期待される。

#### 文献

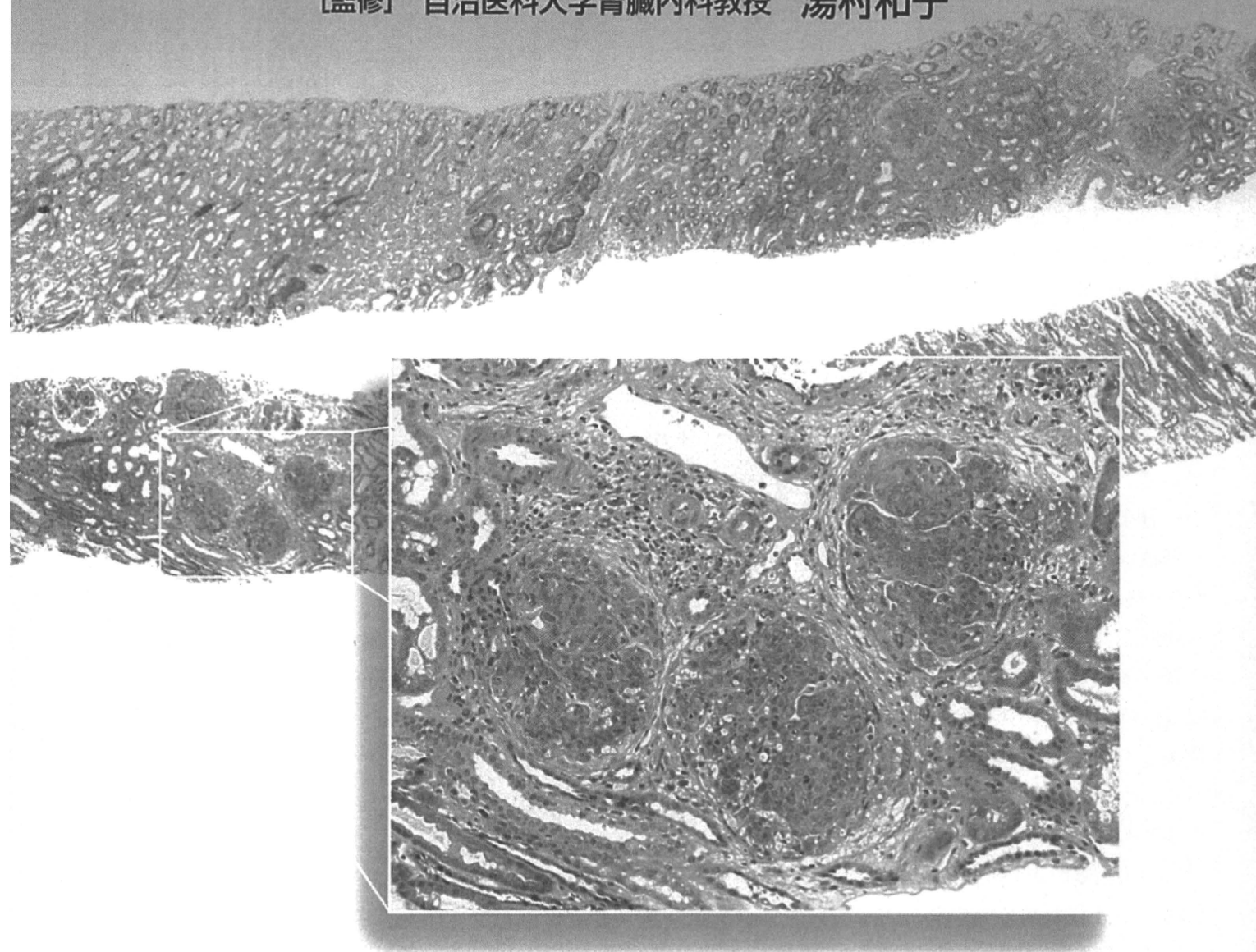
- 1) 厚生労働省難治性疾患調査研究進行性腎障害に関する調査研究班・難治性ネフローゼ症候群分科会：難治性ネフローゼ症候群の診療指針。2010。(印刷中)
- 2) D'Agati, D. V. et al.: Pathologic classification of focal segmental glomerulonephritis: A working proposal *Am. J. Kidney Dis.*, **43**: 368-382, 2004.
- 3) 堺 秀人・他：厚生労働省特定疾患進行性腎障害に関する調査研究班報告、難治性ネフローゼ症候群(成人例)の治療指針—平成13年までの調査研究より。日本腎臓学会誌, **44**: 751-761, 2002.
- 4) 日本腎臓学会(編)：一次性巣状分節性糸球体硬化症によるネフローゼ症候群の治療原則。CKD診療ガイドライン2009。東京医学社, 2009, pp.114-121.
- 5) Muso, E. et al.: Significantly rapid relief from steroid resistant nephrotic syndrome by LDL-apheresis compared with steroid monotherapy. *Nephron*, **89**: 408-415, 2001.
- 6) Muso, E. et al.: Beneficial effect of low-density lipoprotein apheresis (LDL-A) on refractory nephrotic syndrome (NS) due to focal glomerulosclerosis (FGS) clinical nephrol. *Clin. Nephrol.*, **67**: 341-344, 2007.
- 7) Sulowicz, W. and Stompor, T.: LDL-apheresis and immunoadsorption: novel methods in the treatment of renal diseases refractory to conventional therapy. *Nephrol. Dial. Transplant.*, **18**: v59-v62, 2003.
- 8) 武曾恵理, 齊藤喬雄, 腎と脂質研究会：難治性ネフローゼ症候群に対するLDLアフェレシスの前向きコホート研究(POLARIS調査)報告—LDL-A治療終了直後の有効率のFGS症例の解析。第22回腎と脂質研究会報告。 *Theor. Res.* (印刷中)



# 臨床のための腎病理

標本作製から鑑別診断まで

[監修] 自治医科大学腎臓内科教授 湯村和子



 日本医事新報社

## 腎生検の適応となる腎疾患

腎生検は、腎疾患の病理形態学的診断のみならず治療方針の決定や予後の推測、治療効果の判定などに用いられる。主に尿異常(尿蛋白や血尿)があれば、糸球体障害を疑い、糸球体腎炎の確定診断を行い、糸球体腎炎の適切な治療方針を決定するのに腎生検は不可欠で、腎臓病にとってきわめて重要な検査の1つである。

時に尿異常のない腎疾患でも間質・尿細管・血管などの障害を疑い、腎生検を行うことがある。腎生検を行う以上、採取された腎組織から得られる情報を十分に読み取らなければいけない。採取される腎組織に、糸球体が10個以上採取できていること(採取組織が少ないと、その標本から得られる情報が少なくなる)も重要な条件である。

尿所見に加え重要な検査は、腎・膀胱超音波検査である。最近では、エコーガイド下に腎生検を行うが、腎生検施行前に、腎機能障害がある場合、急性に腎機能が悪化したのか、慢性に腎機能が悪くなったのかを知ることができ、重要である。

同時に、よくみられる泌尿器科的疾患(水腎症、片腎、多発性嚢胞腎など)の診断も行っておかななくてはならない。そのためには、腎生検の適応となる腎疾患の熟知、腎生検を行う前の臨床診断も重要である。さらに、腎組織を評価に耐える標本に作製することも欠かすことはできない(第2章で記載)。病理学的確定診断がつくことで、腎生検の意義が見出され、より質の高い治療を行えることにつながる。十分に検討された結果が集約されることで、腎炎の治療が確立され、腎不全への移行を阻止することが可能となる。

全国で年間約1万件施行される腎生検の病理診断が十分に治療に活かされるためにも、腎生検を施行する臨床医と病理医との密接かつ良好な関係が確立されていくことが望まれる。このことは医療の基本姿勢である。

### 1 腎生検の適応と腎疾患

腎生検は、進行が予測される、病態が改善しない腎炎にとって、不可欠な検査である。腎生検の目的は、「患者さんの治療に還元できる」ことが、第一である。再度の腎生検は、治療の見直し(治療効果の判定)のみならず、腎炎の予後判定にも重要であるが、治療を行った上での腎生検の組織診断は難しいことが多い。病理医の腎生検組織所見の記載をどのように判断するかは、臨床医の“腎病理の理解度”によって決まる。腎疾患患者を受け持つ医師は、腎生検の必要性和患者ならびに家族にインフォームド・コンセントをとる時点で、その責任において“最低限の腎病理を判断する力”を磨き、治療に関わる病理所見を病理医とともに議論しなくてはならない。

表1に示す5つの臨床分類のうち、腎生検を行う頻度が高い疾患は慢性糸球体腎炎とネフローゼ症候群である。表2にネフローゼ症候群をきたしやすい基礎疾患を示す。

もちろん、急速進行性腎炎も重要な腎生検適応疾患であるが、高齢で実施できないこともある。急性糸球体腎炎は、回復する腎炎である。遷延する場合に腎生検を行う。良性血尿の場合は、後ろ向き検討では、血尿のみ持続していても腎機能低下は少ないとの報告がある。しかし、長期間の血尿持続があり、患者が希望し、医師も腎生検施行が患者の不利益にならないと判断した場合や、腎機能低下が危惧される場合には腎生検を行うべきである。まず、血尿のみの場合は泌尿器科的な疾患を否定しなければならない。IgA腎症の初期は血尿のみであることも多く、経過を追って腎生検施行の時期を判断することが重要である。沈渣による赤血球の変形の有無も重要な所見である。

表1 ● 糸球体腎炎のWHO臨床分類と特徴

慢性糸球体腎炎 (症候群)	持続性尿異常のみで症状がない。検尿で発見 [腎生検ではIgA腎症が最も多い。膜性腎症もありうる]
急性糸球体腎炎 (症候群)	感染を契機に起こり(先行感染)、臨床的に高血圧、蛋白尿・血尿、浮腫・乏尿傾向が重要である 非溶連菌感染でも起こりうる [腎生検では主に管内増殖性腎炎である]
急速進行性糸球体腎炎 (症候群)	臨床診断が重要で、数週間～数カ月で急激な腎機能低下を認める ANCA関連腎炎が代表的、特発性もあるが少数 [腎生検では半月体形成性腎炎の組織像を示す]
無症候性(良性)血尿 (症候群)	臨床的には血尿のみ 比較的腎予後良好 [IgA腎症ではない増殖性腎炎や、光顕的には微小変化で電顕で基底膜菲薄病と判定される例が含まれる]
ネフローゼ症候群	診断基準：尿蛋白1日3.5g以上、血清総蛋白6g/dL以下または血清アルブミン3.0g/dL以下 [様々な組織像が認められる]

表2 ● ネフローゼ症候群をきたす基礎疾患

<p>1. 一次性ネフローゼ症候群(原発性腎疾患に起因するもの)：組織診断名 微小変化群、膜性腎症、巣状糸球体硬化症、膜性増殖性腎炎など</p> <p>2. 二次性ネフローゼ症候群(続発性腎疾患に関するもの)</p> <p>① 代謝性疾患：糖尿病、全身性アミロイドーシス(種々の原疾患による)など</p> <p>② 全身性疾患：全身性エリテマトーデス(SLE)：ループス腎炎、顕微鏡的多発動脈炎(MPA)、紫斑病性腎炎、Goodpasture症候群(少ない)、Wegener肉芽腫症(少ない)</p> <p>③ 腫瘍：ホジキン病、リンパ性白血病、多発性骨髄腫(この場合、アミロイドーシスによる)、癌(気管支癌、大腸癌、乳癌など)</p> <p>④ 循環障害：腎動静脈血栓症、収縮性心膜炎、うっ血性心不全など</p> <p>⑤ 過敏反応：花粉、蛇毒、昆虫咬、治療用血清、水銀、金製剤など</p> <p>⑥ 感染症：マラリア、梅毒、B型肝炎、感染性心内膜炎、チフス、結核、帯状疱疹、サイトメガロウイルス感染症など</p> <p>⑦ 先天性腎疾患：先天性ネフローゼ症候群、遺伝性腎炎</p> <p>⑧ その他：移植腎、妊娠中毒症、肝硬変など</p>
---

①～③は、常に念頭に置かなくてはいけない頻度が高い基礎疾患である



表3 ● CKDのステージ分類

ステージ	定義 (mL/分/1.73m <sup>2</sup> )	対策・方針
CKD ハイリスク群	腎障害(-) 90 ≤ GFR 糖尿病, 高血圧など CKDの家族歴がある	①アルブミン尿定量と定期検査による早期発見 ②生活習慣の改善 ③リスク因子の軽減(原疾患の治療も含む)
CKD ステージ1	腎障害(+) 90 ≤ GFR (腎機能正常)	①専門医と協力して治療(一般医>専門医) 腎障害の原因の精査と治療方針の決定(一部は専門的な治療: 副腎皮質ステロイド, 免疫抑制薬等)のためにも腎生検が必要
CKD ステージ2	腎障害(+) 60 ≤ GFR < 90 (腎機能軽度低下)	②連携バスによる患者管理 精査・初期治療後のかかりつけ医への逆紹介/CKD診療ガイドラインに基づく治療の継続/CKDの進行を促進する因子の除去(特に, 尿蛋白の持続は腎機能の低下につながるため) ③積極的治療 腎障害を治癒させるための総合的治療の実施⇨腎生検が必要な場合が多い
CKD ステージ3	30 ≤ GFR ≤ 60 (腎機能中等度低下)	①専門医と協調した治療(専門医>一般医) 腎機能低下の原因の精査と治療方針の決定, 原因の治療 ②連携バスによる患者管理 精査・治療後のかかりつけ医への逆紹介とバスに基づいた治療(CKDの進行を促進する因子の除去) ③腎機能低下の進行を遅延させるための総合的治療時に腎生検が必要な場合がある
CKD ステージ4	15 ≤ GFR ≤ 30 (腎機能高度低下)	①原則として専門医による治療 ②腎不全合併症の検査と治療(CVDの発症予防を含む) ③腎不全と腎代替療法の教育 このステージより低下した腎機能では, 原則として腎生検を行わない (ただし急速進行性糸球体腎炎や急性腎不全が疑われる場合は別)
CKD ステージ5	GFR < 15 (末期腎不全)	①専門医による治療(腎不全合併症の治療, CVDの発症予防) ②透析導入の準備・透析療法の開始 ③総合的腎不全治療, 腎移植の推進

「CKD診療ガイド」より一部改変

## 2 慢性腎臓病(CKD)と腎生検時期の関係

CKDの定義は, 以下の①または②のいずれかまたは両方が3カ月以上存在する場合である。

- ①尿異常, 画像診断, 血液検査・病理組織検査で腎障害の存在が明らかな場合
- ②GFRが60mL/分/1.73m<sup>2</sup>以下

健診における尿検査(蛋白尿検査-試験紙法)の実施は腎疾患, 主に糸球体疾患の早期発見となる。糸球体障害では一般的には, 蛋白尿and/or血尿を認める。尿異常のない腎疾患でも間質性腎炎などの尿細管・間質の障害が考えられる場合は積極的に腎生検を行う。

表3のCKDの腎機能別にみたステージ分類とそ

の対策の中にも記載されているが, 腎生検はCKDステージ1~2で最も適応になる。ステージ3の場合は, 急速に腎機能が低下した場合に適応となることが多い。つまり, 治療により腎機能の低下を阻止し, 回復することが期待できる場合に腎生検を行うべきである。

腎臓医と一般医の“病診連携”に記載されているように, 尿蛋白が1日0.5g以上認める場合や尿蛋白+血尿の場合は, できるだけ早くに腎生検を行うことが望ましい。しかし, 血尿だけでも注意が必要である。最近では血尿が初発で, CKDの状態で見られるANCA関連腎炎(放置すると急速進行性腎炎に進展)もある。ループス腎炎でも膜型ループス腎炎の場合は, CKDの尿異常として発見される頻度

表4●腎生検による組織診断のための臨床情報(できるだけ腎生検時に近い情報が必要)

- |   |
|---|
| ①年齢、性、身長・体重   |
| ②尿異常：蛋白尿：[随時尿での尿蛋白の程度のみならず1日蓄尿による尿蛋白量(g/Crでもよい)]<br>血尿：尿潜血だけでなく尿沈渣での赤血球数も必要<br>赤血球を認める場合は赤血球変形の有無を確認          |
| ③腎機能 eGFR：(mL/分/1.73m <sup>2</sup> ) = 194 × 年齢 <sup>-0.287</sup> × 血清クレアチニン <sup>-1.094</sup><br>(女性は×0.739) |
| ④血清クレアチニン、BUN、尿酸、総蛋白、アルブミン  |
| ⑤血圧   |

備考には2次性腎疾患のための診療情報(たとえば、関節リウマチなど)、検査値(たとえば、血清補体値など)も記入する

③ eGFRは表5参照

も高い。

### 3 腎生検時に最低限必要な臨床情報(表4)

少なくとも、腎超音波検査で、両側の腎臓に形態学的な左右差なく、異常を認めないことが原則である。腎機能が軽度低下していれば、腎臓内部エコーの異常や皮質の菲薄化が認められることがある。もちろん、臨床診断名の記載は必須である。表4に記載した臨床情報は生検時点での記載が重要である。

その他、①発症から腎生検に至るまでの大体の期間、②さらに治療に関しては、主に副腎皮質ステロイドなどの投与開始の場合にはその投与期間の記載があれば、病理所見への治療の修飾を判断できる。

腎生検採取組織における腎病理所見上の活動性や進行性を病理診断することは、最も大切な事項(第2章Ⅱ)であるが、その上で様々な合併症、特に年齢、原疾患の治療の反応性を考慮し、副作用が出にくい治療を選択すべきである。

(湯村和子)

表5A ●男性推算GFR値早見表

男性	年齢													
	20	25	30	35	40	45	50	55	60	65	70	75	80	85
0.60	143.6	134.7	127.8	122.3	117.7	113.8	110.4	107.4	104.8	102.4	100.2	98.3	96.5	94.8
0.70	121.3	113.8	108.0	103.3	99.4	96.1	93.3	90.7	88.5	86.5	84.7	83.0	81.5	80.1
0.80	104.8	98.3	93.3	89.3	85.9	83.1	80.6	78.4	76.5	74.7	73.2	71.7	70.4	69.2
0.90	92.1	86.4	82.0	78.5	75.5	73.0	70.8	68.9	67.2	65.7	64.3	63.1	61.9	60.8
1.00	82.1	77.0	73.1	69.9	67.3	65.1	63.1	61.4	59.9	58.5	57.3	56.2	55.2	54.2
1.10	74.0	69.4	65.9	63.0	60.6	58.6	56.9	55.3	54.0	52.7	51.6	50.6	49.7	48.8
1.20	67.3	63.1	59.9	57.3	55.1	53.3	51.7	50.3	49.1	48.0	46.9	46.0	45.2	44.4
1.30	61.6	57.8	54.9	52.5	50.5	48.8	47.4	46.1	45.0	43.9	43.0	42.2	41.4	40.7
1.40	56.8	53.3	50.6	48.4	46.6	45.0	43.7	42.5	41.5	40.5	39.7	38.9	38.2	37.5
1.50	52.7	49.4	46.9	44.9	43.2	41.8	40.5	39.4	38.4	37.6	36.8	36.1	35.4	34.8
1.60	49.1	46.1	43.7	41.8	40.2	38.9	37.7	36.7	35.8	35.0	34.3	33.6	33.0	32.4
1.70	46.0	43.1	40.9	39.1	37.7	36.4	35.3	34.4	33.5	32.8	32.1	31.4	30.9	30.3
1.80	43.2	40.5	38.4	36.8	35.4	34.2	33.2	32.3	31.5	30.8	30.1	29.5	29.0	28.5
1.90	40.7	38.2	36.2	34.6	33.3	32.2	31.3	30.4	29.7	29.0	28.4	27.8	27.3	26.9
2.00	38.5	36.1	34.2	32.8	31.5	30.5	29.6	28.8	28.1	27.4	26.8	26.3	25.8	25.4
2.10	36.5	34.2	32.5	31.1	29.9	28.9	28.0	27.3	26.6	26.0	25.5	25.0	24.5	24.1
2.20	34.7	32.5	30.9	29.5	28.4	27.5	26.6	25.9	25.3	24.7	24.2	23.7	23.3	22.9
2.30	33.0	31.0	29.4	28.1	27.1	26.2	25.4	24.7	24.1	23.5	23.0	22.6	22.2	21.8
2.40	31.5	29.6	28.0	26.8	25.8	25.0	24.2	23.6	23.0	22.5	22.0	21.6	21.2	20.8
2.50	30.1	28.3	26.8	25.7	24.7	23.9	23.2	22.5	22.0	21.5	21.0	20.6	20.2	19.9
2.60	28.9	27.1	25.7	24.6	23.7	22.9	22.2	21.6	21.1	20.6	20.2	19.8	19.4	19.1
2.70	27.7	26.0	24.7	23.6	22.7	21.9	21.3	20.7	20.2	19.8	19.3	19.0	18.6	18.3
2.80	26.6	25.0	23.7	22.7	21.8	21.1	20.5	19.9	19.4	19.0	18.6	18.2	17.9	17.6
2.90	25.6	24.0	22.8	21.8	21.0	20.3	19.7	19.2	18.7	18.3	17.9	17.5	17.2	16.9
3.00	24.7	23.2	22.0	21.0	20.2	19.6	19.0	18.5	18.0	17.6	17.2	16.9	16.6	16.3
3.10	23.8	22.3	21.2	20.3	19.5	18.9	18.3	17.8	17.4	17.0	16.6	16.3	16.0	15.7
3.20	23.0	21.6	20.5	19.6	18.9	18.2	17.7	17.2	16.8	16.4	16.1	15.7	15.5	15.2
3.30	22.2	20.9	19.8	18.9	18.2	17.6	17.1	16.6	16.2	15.9	15.5	15.2	14.9	14.7
3.40	21.5	20.2	19.2	18.3	17.6	17.1	16.5	16.1	15.7	15.3	15.0	14.7	14.5	14.2
3.50	20.9	19.6	18.6	17.8	17.1	16.5	16.0	15.6	15.2	14.9	14.6	14.3	14.0	13.8
3.60	20.2	19.0	18.0	17.2	16.6	16.0	15.5	15.1	14.8	14.4	14.1	13.8	13.6	13.3
3.70	19.6	18.4	17.5	16.7	16.1	15.5	15.1	14.7	14.3	14.0	13.7	13.4	13.2	13.0
3.80	19.1	17.9	17.0	16.2	15.6	15.1	14.7	14.3	13.9	13.6	13.3	13.0	12.8	12.6
3.90	18.5	17.4	16.5	15.8	15.2	14.7	14.2	13.9	13.5	13.2	12.9	12.7	12.4	12.2
4.00	18.0	16.9	16.0	15.3	14.8	14.3	13.9	13.5	13.1	12.8	12.6	12.3	12.1	11.9

血清クレアチニン値 (mg/dL)

腎臓専門医に紹介し、連携して治療する

- CKDハイリスク群・CKDステージ1・CKDステージ2
- CKDステージ3 腎機能低下に対する病態評価と経過観察を要する
- CKDステージ3 腎臓専門医への紹介が望ましい
- CKDステージ4 腎臓専門医での治療が必要となる場合が多い
- CKDステージ5 腎臓専門医での治療が必要

## 日本人男性のGFR推算式(Crの3項目の式)

$$eGFR(\text{mL}/\text{分}/1.73\text{m}^2) = 194 \times Cr^{-1.094} \times \text{年齢}^{-0.287}$$

Crには、酵素法で測定された血清クレアチニン値を用いる

表5B●女性推算GFR値早見表

女性	年齢													
	20	25	30	35	40	45	50	55	60	65	70	75	80	85
0.60	106.1	99.5	94.5	90.4	87.0	84.1	81.6	79.4	77.4	75.7	74.1	72.6	71.3	70.0
0.70	89.6	84.1	79.8	76.3	73.5	71.0	68.9	67.1	65.4	63.9	62.6	61.3	60.2	59.2
0.80	77.5	72.7	68.9	66.0	63.5	61.4	59.5	57.9	56.5	55.2	54.1	53.0	52.0	51.1
0.90	68.1	63.9	60.6	58.0	55.8	54.0	52.3	50.9	49.7	48.6	47.5	46.6	45.7	45.0
1.00	60.7	56.9	54.0	51.7	49.7	48.1	46.6	45.4	44.3	43.3	42.4	41.5	40.8	40.1
1.10	54.7	51.3	48.7	46.6	44.8	43.3	42.0	40.9	39.9	39.0	38.2	37.4	36.7	36.1
1.20	49.7	46.6	44.2	42.3	40.7	39.4	38.2	37.2	36.3	35.4	34.7	34.0	33.4	32.8
1.30	45.5	42.7	40.5	38.8	37.3	36.1	35.0	34.1	33.2	32.5	31.8	31.2	30.6	30.1
1.40	42.0	39.4	37.4	35.8	34.4	33.3	32.3	31.4	30.6	29.9	29.3	28.7	28.2	27.7
1.50	38.9	36.5	34.7	33.2	31.9	30.9	29.9	29.1	28.4	27.8	27.2	26.6	26.2	25.7
1.60	36.3	34.0	32.3	30.9	29.7	28.8	27.9	27.1	26.5	25.9	25.3	24.8	24.4	24.0
1.70	34.0	31.9	30.2	28.9	27.8	26.9	26.1	25.4	24.8	24.2	23.7	23.2	22.8	22.4
1.80	31.9	29.9	28.4	27.2	26.1	25.3	24.5	23.9	23.3	22.7	22.3	21.8	21.4	21.1
1.90	30.1	28.2	26.8	25.6	24.6	23.8	23.1	22.5	21.9	21.4	21.0	20.6	20.2	19.8
2.00	28.4	26.7	25.3	24.2	23.3	22.5	21.9	21.3	20.7	20.3	19.8	19.5	19.1	18.8
2.10	26.9	25.3	24.0	23.0	22.1	21.4	20.7	20.2	19.7	19.2	18.8	18.4	18.1	17.8
2.20	25.6	24.0	22.8	21.8	21.0	20.3	19.7	19.2	18.7	18.3	17.9	17.5	17.2	16.9
2.30	24.4	22.9	21.7	20.8	20.0	19.3	18.8	18.2	17.8	17.4	17.0	16.7	16.4	16.1
2.40	23.3	21.8	20.7	19.8	19.1	18.5	17.9	17.4	17.0	16.6	16.3	15.9	15.6	15.4
2.50	22.3	20.9	19.8	19.0	18.3	17.6	17.1	16.7	16.2	15.9	15.5	15.2	15.0	14.7
2.60	21.3	20.0	19.0	18.2	17.5	16.9	16.4	16.0	15.6	15.2	14.9	14.6	14.3	14.1
2.70	20.5	19.2	18.2	17.4	16.8	16.2	15.7	15.3	14.9	14.6	14.3	14.0	13.8	13.5
2.80	19.7	18.5	17.5	16.8	16.1	15.6	15.1	14.7	14.4	14.0	13.7	13.5	13.2	13.0
2.90	18.9	17.8	16.9	16.1	15.5	15.0	14.6	14.2	13.8	13.5	13.2	13.0	12.7	12.5
3.00	18.2	17.1	16.2	15.5	15.0	14.5	14.0	13.6	13.3	13.0	12.7	12.5	12.3	12.0
3.10	17.6	16.5	15.7	15.0	14.4	13.9	13.5	13.2	12.8	12.5	12.3	12.0	11.8	11.6
3.20	17.0	15.9	15.1	14.5	13.9	13.5	13.1	12.7	12.4	12.1	11.9	11.6	11.4	11.2
3.30	16.4	15.4	14.6	14.0	13.5	13.0	12.6	12.3	12.0	11.7	11.5	11.2	11.0	10.9
3.40	15.9	14.9	14.2	13.5	13.0	12.6	12.2	11.9	11.6	11.3	11.1	10.9	10.7	10.5
3.50	15.4	14.5	13.7	13.1	12.6	12.2	11.8	11.5	11.2	11.0	10.8	10.5	10.4	10.2
3.60	14.9	14.0	13.3	12.7	12.2	11.8	11.5	11.2	10.9	10.7	10.4	10.2	10.0	9.9
3.70	14.5	13.6	12.9	12.4	11.9	11.5	11.1	10.8	10.6	10.3	10.1	9.9	9.7	9.6
3.80	14.1	13.2	12.5	12.0	11.5	11.2	10.8	10.5	10.3	10.0	9.8	9.6	9.5	9.3
3.90	13.7	12.8	12.2	11.7	11.2	10.8	10.5	10.2	10.0	9.8	9.6	9.4	9.2	9.0
4.00	13.3	12.5	11.9	11.3	10.9	10.6	10.2	10.0	9.7	9.5	9.3	9.1	8.9	8.8

血清クレアチニン値 (mg/dL)

腎臓専門医に紹介し、連携して治療する

- CKDハイリスク群・CKDステージ1・CKDステージ2
- CKDステージ3 腎機能低下に対する病態評価と経過観察を要する
- CKDステージ3 腎臓専門医への紹介が望ましい
- CKDステージ4 腎臓専門医での治療が必要となる場合が多い
- CKDステージ5 腎臓専門医での治療が必要

(日本腎臓学会 編:CKD診療ガイド2009)

## 日本人女性のGFR推算式(Crの3項目の式)

$$eGFR(\text{mL}/\text{分}/1.73\text{m}^2) = 194 \times Cr^{-1.094} \times \text{年齢}^{-0.287} \times 0.739$$

Crには、酵素法で測定された血清クレアチニン値を用いる



## I 光顕所見が診断の決め手になる腎疾患

### 4. 急速進行性腎炎 (RPGN) と半月体形成\*\*\*

#### 1 臨床エッセンス

数週間から数カ月の経過で腎機能が低下し、腎不全に至る腎炎を急速進行性腎炎 (Rapidly progressive glomerulonephritis: RPGN) と呼ぶ。基礎疾患を表1に示す。

RPGNの経過をとるものの多くは、組織学的に半月体形成を認める。さらに、半月体形成を認める場合、糸球体への沈着物のパターンで表2のように分類する。pauci-immune型の顕微鏡的多発動脈炎(血管炎) (microscopic polyangitis: MPA)が多い。MPO-抗好中球細胞質抗体 (anti neutrophilic cytoplasmic antibody: ANCA) が陽性を示す頻度が高い。著明な顕微鏡的血尿を認めることが多く、赤血球円柱なども認められ、尿蛋白の程度は様々である。腎のサイズは、正常あるいは腫大している。

表1 ● 急速進行性腎炎の病態をきたす疾患

1. 半月体形成が認められる一次性腎炎
  - IgA腎症
  - 原発性半月体形成性腎炎(原因不明)
  - 膜性腎症 稀
2. 感染が関連した腎炎(もともと頻度が少ない)
  - 細菌性心内膜炎
  - シャント腎炎
  - 溶連菌感染後腎炎
  - 肝炎による腎炎
3. 系統的疾患
  - ループス腎炎(免疫複合体沈着型)
  - 紫斑病性腎炎(免疫複合体沈着型)
  - 顕微鏡的多発血管炎(pauci-immune型)
  - Wegener肉芽腫症(pauci-immune型)
  - Goodpasture症候群(線状型)
  - クリオグロブリン血症による腎炎

#### 2 臨床と病理の接点

一般的には、半月体形成を50%以上の糸球体に認める場合、半月体形成性腎炎(crescentic glomerulonephritis)といい、係蹄内に壊死を認める場合、壊死性糸球体炎という。臨床的には血清クレアチニンの上昇を認める。全身症状が不良で、腎生検が施行できない急速進行性腎炎の場合もあるが、治療後であってもできる限り、腎生検を行うことが望ましい。

便宜的に病理所見の半月体形成率をスコア化し、臨床的予後との関係をみた提案を示しているが(表3)、いずれにしても血清クレアチニンが4mg/dLを超えると硬化病変の出現の頻度が高くなり、腎機能が不可逆性になりやすい。

#### 3 血管炎症候群に含まれる疾患

血管炎は、血管の炎症性病変を基盤とする全身性疾患である。代表的な血管炎の診断は、高安動脈炎、側頭動脈炎、結節性多発動脈炎、Wegener肉芽腫症、Churg-Strauss症候群、過敏性血管炎、Henoch-Shönlein紫斑病であるが、新しくMPAが

表2 ● 半月体形成を認める腎炎は、糸球体へのIgGなどの沈着パターンで分類

- 1) pauci-immune pattern (乏免疫沈着型)
  - 顕微鏡的多発血管炎(MPA)、Wegener肉芽腫症、特発性半月体腎炎、時にアレルギー性肉芽腫性血管炎
- 2) immune-complex pattern (免疫複合体沈着型)
  - ループス腎炎、紫斑病性腎炎、感染後糸球体腎炎、クリオグロブリン血症による腎炎、特発性膜性増殖性腎炎など
- 3) linear pattern (線状沈着型)
  - Goodpasture症候群、抗基底膜抗体腎炎

従来の古典的結節性動脈炎(classical polyarteritis nodosa:PN)からわけられた。Chapel Hill会議でJennetteらにより血管径を基準とする病変分類がなされた(図1)。

また、新しく発見されたANCAの有無とその種類の判定により好発する血管炎を予測することが可能で、CRPなどの炎症パラメータの測定とともに

必須の検査事項である。

#### 4 ANCA関連腎炎

RPGNの病態を示し、ANCAが出現する腎炎である。高齢者に多い腎炎として注目されている。1998年、ANCAの測定が保険適応になり、どの施設でも測定できるようになったことが、早期診断を可能にした。

ANCAには大きく2つにわけてMPOとPR3に対する抗体とがあり、本邦での陽性率はMPO-ANCA陽性が多い。MPAではMPO-ANCAが出現することが多く、診断の一助となる(表4)。

MPAのようなsmall-vessel vasculitis(SVV)の臨床徴候は多彩であるが、よく知られてない徴候も多い(表5, 6)。

近年、急速にANCAの測定が普及したが、発熱、CRP上昇の場合もあり、発症初期には感染症との鑑別がつきにくいので診断が遅れる症例もある。欧

表3 ●半月体形成性腎炎の病理所見での分類(急速進行性腎炎症候群の診療指針)一部改訂

病理スコア	半月体形成率(%)*	半月体病期	間質・尿細管病変
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		

\*: 係蹄のフィブリノイド壊死を認める糸球体も含む(このような場合もまったく半月体形成を認めないわけではない)  
病理スコアが上昇すると腎予後が不良のことが多いが、腎機能は硬化糸球体数の割合によるともいわれている

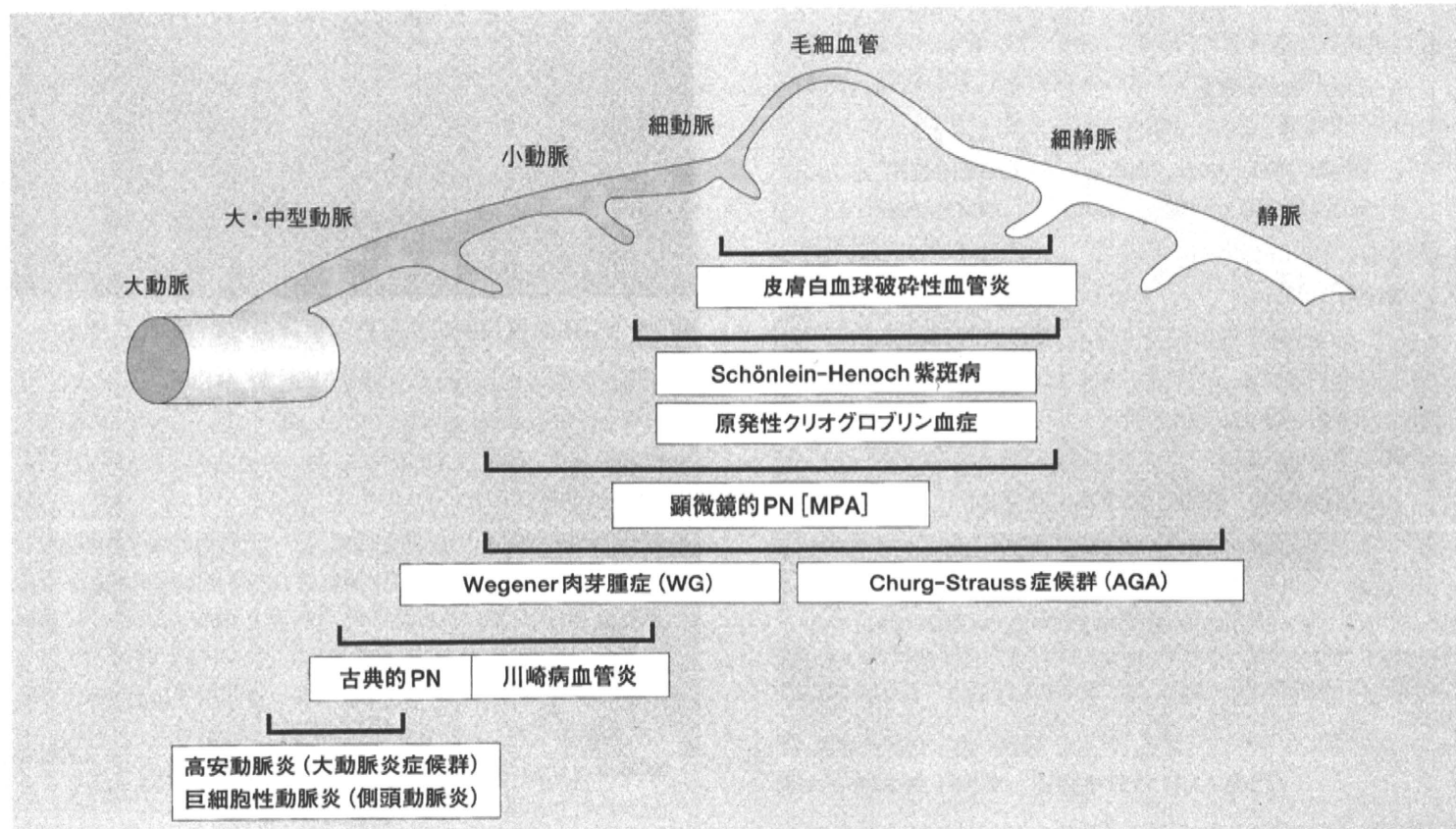


図1 ● Jennetteらによる血管炎症候群の分類(1994年)

米では、血管炎の活動性を評価するBirmingham vasculitis activity score (BVAS) (表5, 6, 122頁～参照) が汎用されている。腎項目を含めた臓器別9項目になっており、このような多彩な障害臓器もあることも熟知すべきである。なお、腎限局の血管炎もある。CRPなどの炎症マーカーの上昇はなく、全身症状、間質性肺炎も欠き、尿異常(主に顕微鏡的血尿)のみの症例もある。加療後も再燃が多い。

一方、PNは一般的には太い血管の血管炎であり、糸球体には半月体形成は認めず、ANCAの出現は稀といわれている。

表4 ● 顕微鏡的多発血管炎の診断基準(難治性血管炎分科会 1998)

- |  |
|--|
| <p>1) 主要症候</p> <p>a. 急速進行性糸球体腎炎</p> <p>b. 肺出血, もしくは間質性肺炎</p> <p>c. 腎・肺以外の臓器症状: 紫斑, 皮下出血, 消化管出血, 多発性単神経炎など</p> <p>2) 主要組織所見: 細動脈・毛細血管・後毛細血管細静脈の壊死, 血管周囲の炎症性細胞浸潤</p> <p>3) 主要検査所見</p> <p>a. MPO-ANCA陽性</p> <p>b. CRP陽性</p> <p>c. 蛋白尿・血尿, BUN, 血清クレアチニン値の上昇</p> <p>d. 胸部X線所見: 浸潤陰影(肺胞出血), 間質性肺炎</p> <p>4) 判定</p> <p>● 確実(definite)</p> <p>① 主要症候2項目以上を満たし, 組織所見が陽性の例</p> <p>② 主要症候のa. およびb. を含め2項目以上を満たし, MPO-ANCAが陽性の例<sup>*1</sup></p> <p>● 疑い(probable)</p> <p>① 主要症候の3項目を満たす例⇒全身型</p> <p>② 主要症候の1項目とMPO-ANCA陽性の例<sup>*2</sup></p> |
|--|

\* 1: 肺腎型

\* 2: RPGN + ANCA陽性は基本基準ではMPA疑い例となる(腎限局型)

(橋本博史: 厚生科学研究特定疾患対策研究事業難治性血管炎に関する調査研究編: V. 顕微鏡的多発血管炎, 難治性血管炎の診療マニュアル, p9-21, 2002)

## 5 Goodpasture症候群と抗GBM腎炎

Goodpastureが1919年に、急性腎不全を呈する咯血例の剖検を報告したことに由来する。

①抗基底膜(基底膜構成成分のIV型コラーゲンに対する)抗体(ELISA法)が陽性であり, ②肺出血と, ③急速進行性腎炎を呈する場合を一般的にはGoodpasture症候群と定義する。肺出血を認めず, IFで基底膜に沿ったIgGの線状沈着を認め(図2), 半月体形成性腎炎を呈する場合を抗GBM腎炎と呼んでいる。感染やtoxic agentによる基底膜の傷害が引き金になり, 抗原が露出して自己抗体が産生される。MPO-ANCAと抗基底膜抗体ともに陽性の症例もあり, 注意を要する。

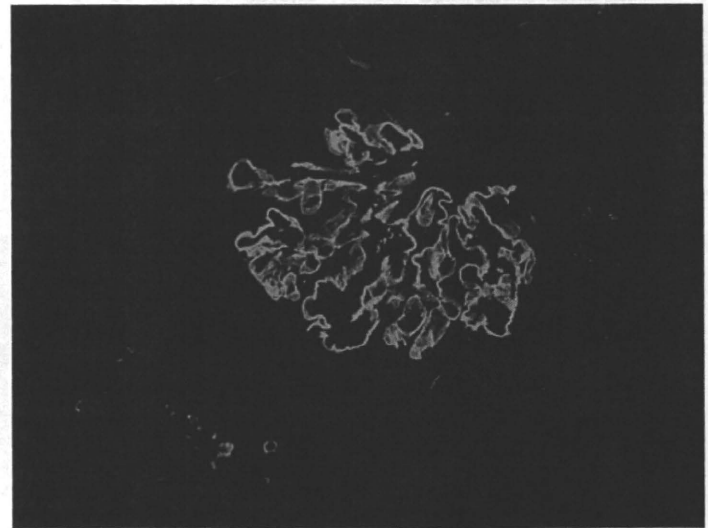


図2 ● 抗GBM腎炎例の抗基底膜抗体の証明(蛍光抗体法)

糸球体基底膜に沿ってIgGが線状に陽性である

【メモ】Wegener肉芽腫症による腎障害は、発症時には少ない

- ①呼吸器系(上気道と肺)の壊死性肉芽腫性炎(胸部X線写真, CTで結節性病変)
- ②全身の中小動静脈の壊死性血管炎(主に耳鼻咽喉・眼領域)
- ③巣状あるいは肉芽腫性糸球体腎炎(半月体形成性腎炎)を主徴とする。PR-3 ANCA陽性が高頻度である。本邦では発症率が低いと考えられているが、Wegener肉芽腫症でMPO-ANCA陽性のこともあり、診断には注意を要する。初発症状としては、鼻咽喉頭・上気道症状(眼球突出や中耳炎など)が多い。腎障害は初発時には少ないが、経過とともに頻度が増加するといわれている



## 腎生検所見

管外性病変を最も特徴づけるのは半月体であり，細胞性半月体，線維細胞性半月体，線維性半月体にわけられる。半月体形成以後は，一般的な炎症と同じように器質化の機転が働き，細胞成分が減少するとともに細胞外基質成分が増加し，半月体は細胞性から線維細胞性，さらには線維性へとその様相を変化する。半月体にポウマン囊基底膜の破壊を伴う場合は，糸球体機能が廃絶することが示唆され，腎機能予後を推測する上でも無視できない病変である。

(湯村和子)

## ▶ 細胞性半月体：ポウマン囊腔内に2層を超える上皮細胞増殖からなるもの

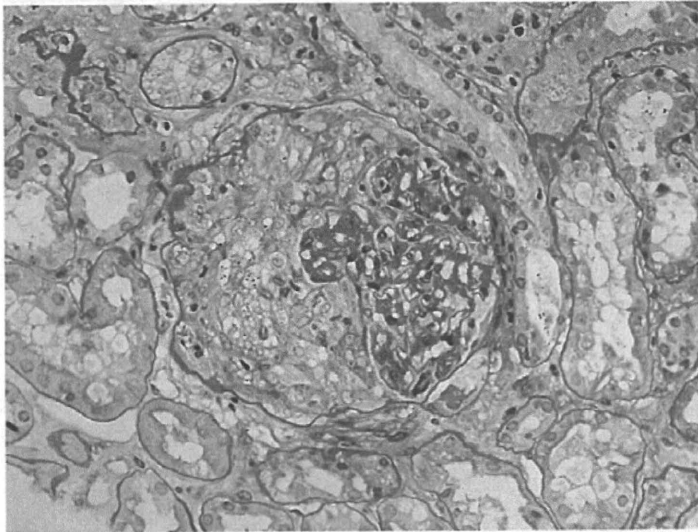


図3 ● 細胞性半月体と虚脱糸球体 (PAS染色)

右半分には糸球体構造がみられるが，左半分には半月体形成を認め，ポウマン囊上皮細胞成分が増殖している

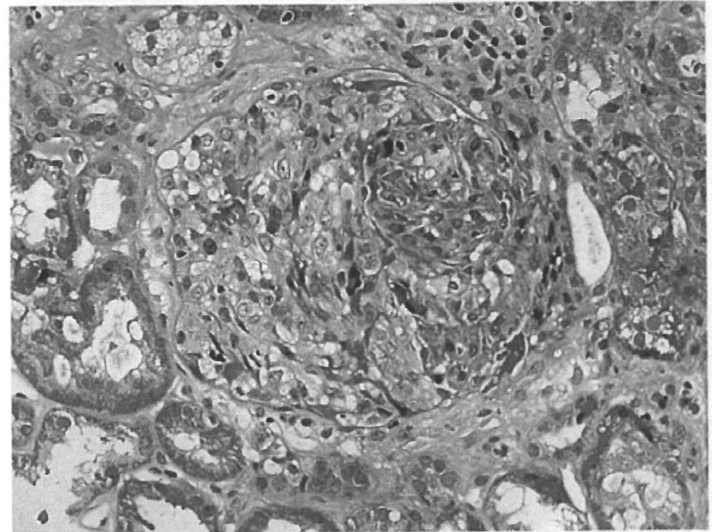


図4 ● 細胞性半月体と虚脱糸球体 (マッソン染色)

ほぼ全周性に細胞性半月体形成を認め，糸球体はわずかに右に球状に見える

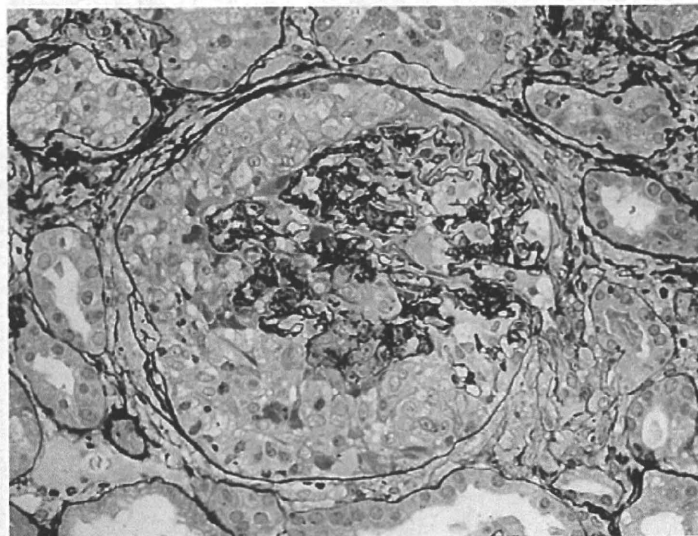


図5 ● 細胞性半月体と虚脱糸球体 (PASM-HE染色)

糸球体基底膜は蛇行し，その周囲を取り巻く細胞性半月体を認める。半月体の中にPAM陽性の細胞外基質成分の染色は認めない

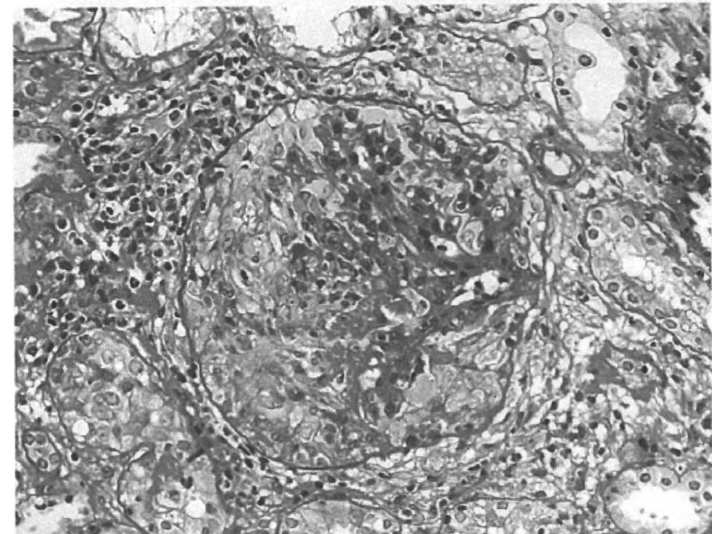


図6 ● 細胞性半月体と虚脱糸球体 (PAS染色)

糸球体中心部に好中球・単球など細胞成分がみられ，管外には細胞性半月体が形成されつつある