

▶ 細胞線維性半月体：細胞成分に加え細胞外基質成分を含むもの

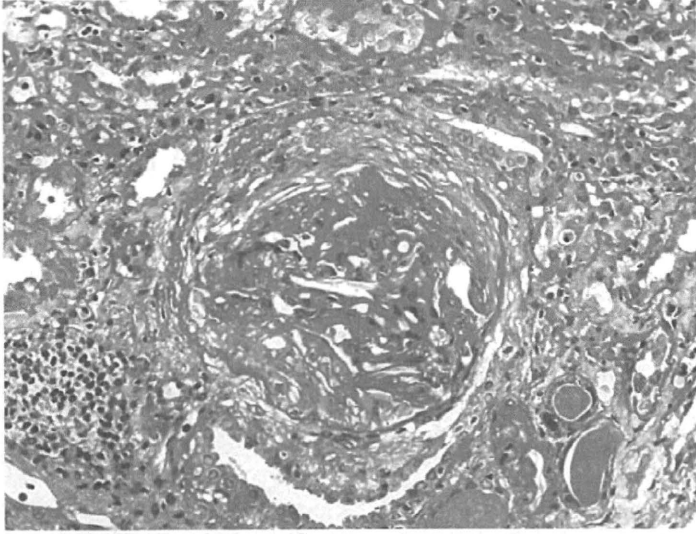


図7 ● 細胞性から線維性半月体へ移行時の間質変化 (PAS染色)

半月体には細胞外基質成分が増加し、線維性半月体に近い所見となり、間質への細胞浸潤は著明となっている

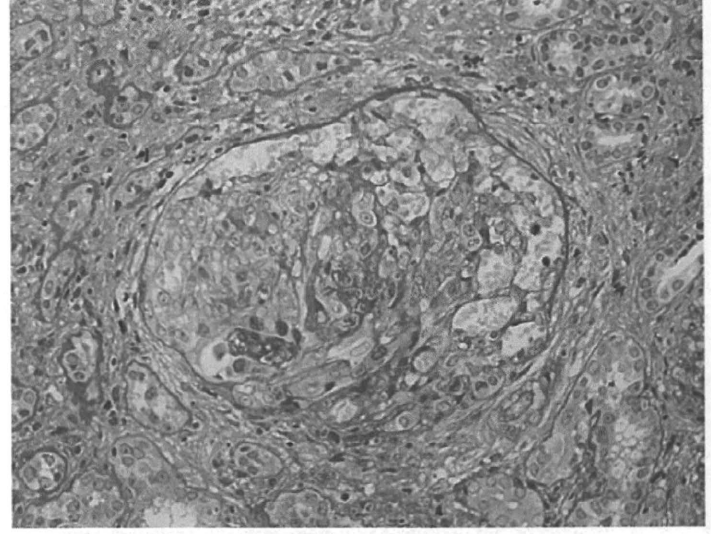


図8 ● 細胞線維性半月体所見 (PAS染色)

細胞性半月体と増生した上皮細胞を囲んで基底膜様構造物の形成がみられ、tubular patternを呈す糸球体である

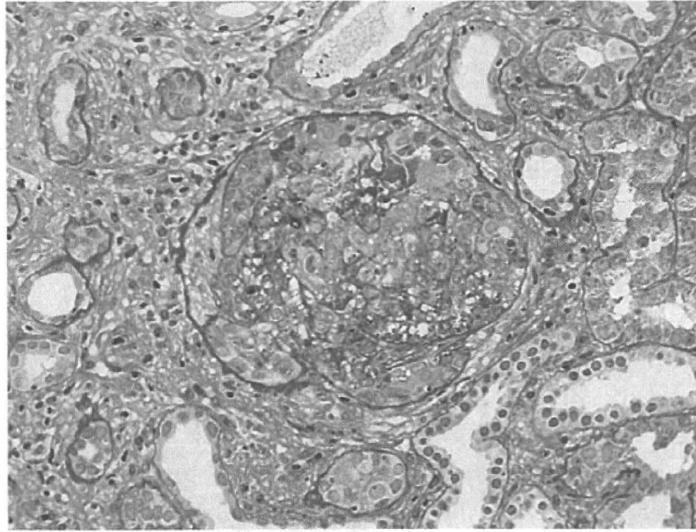


図9 ● 細胞線維性半月体所見 (PAS染色)

全周性の管外増殖で上皮間に基底膜様の細胞外基質形成が目立ち、著明なtubular patternを呈している

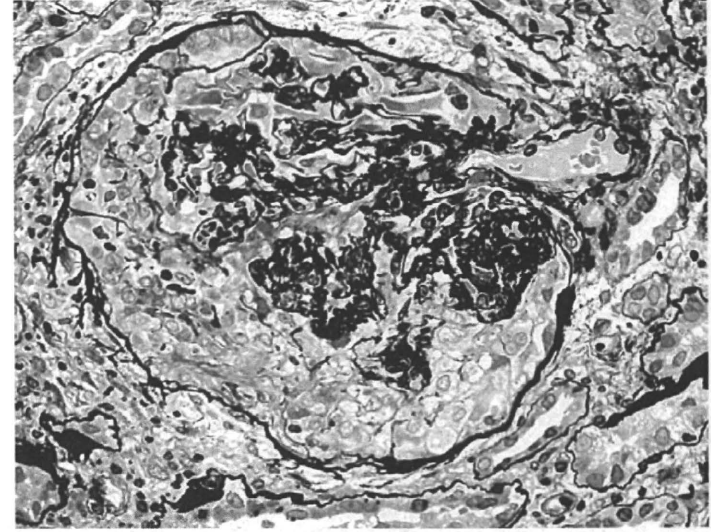


図10 ● 細胞線維性半月体所見 (PASM-HE染色)

PAM陽性の基底膜様細胞外基質成分が半月体の中に出現しつつあり、糸球体は虚脱している

▶ 線維性半月体：ポウマン嚢腔を主として結合組織で埋めるものとして定義

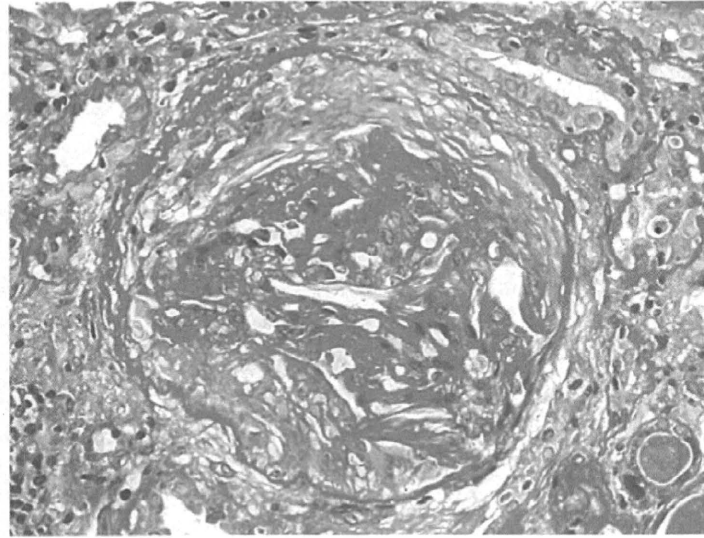


図11 ● 線維性半月体所見 (PAS 染色)

糸球体は虚脱し、その周囲に線維性の半月体を認める。半月体は線維化しつつあり、糸球体も虚脱硬化しつつある

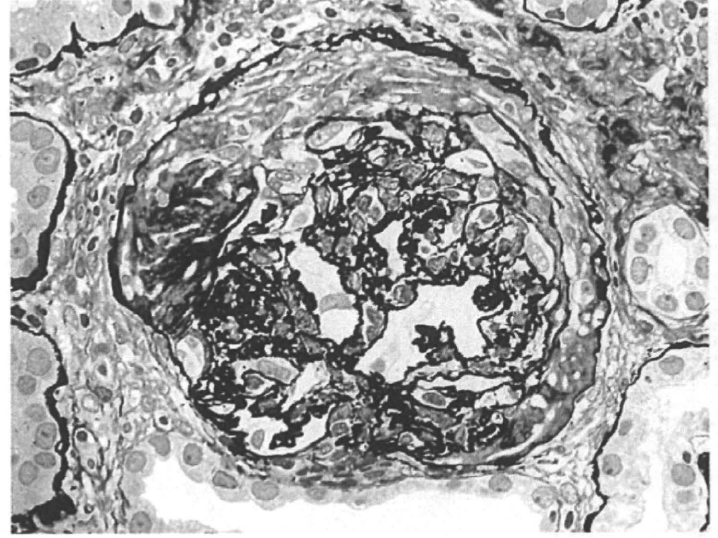


図12 ● 線維性半月体所見 (PASM-HE 染色)

半月体は線維化しつつある部分と、細胞性、線維細胞性の部分もある。このように1個の腎小体においても、半月体3者の境界は必ずしも明確ではなく、混在していることも多い

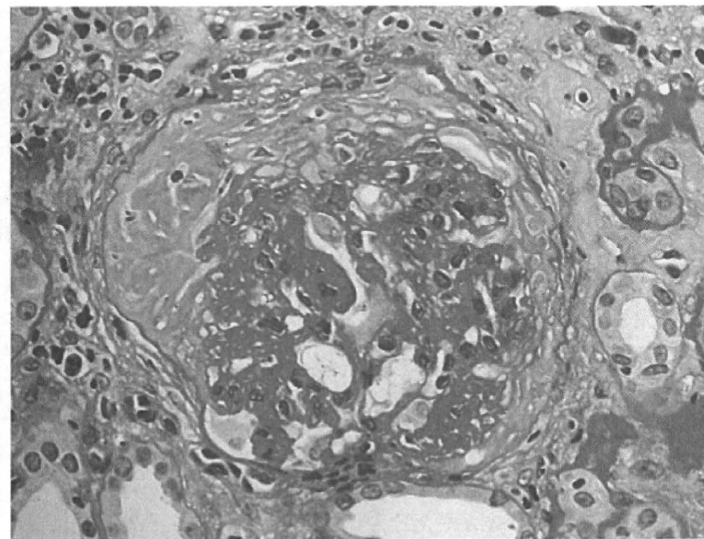


図13 ● 線維性半月体所見 (PAS 染色)

半月体は線維化し、糸球体は虚脱性硬化が進行している

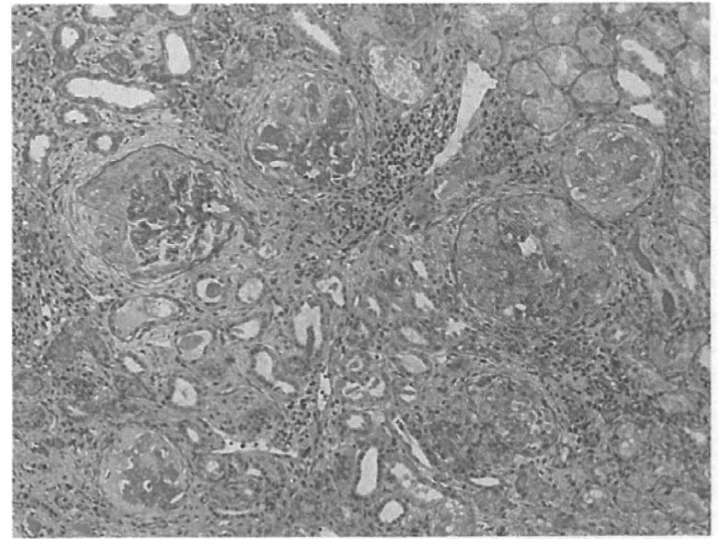


図14 ● 様々なステージの半月体形成所見 (PAS 染色)

様々な半月体が認められる。左下の糸球体は半月体が線維化し硬化しつつある。左上の糸球体は細胞性、線維性半月体が隣接している。右の糸球体は細胞性半月体と線維性半月体が隣接している

▶ 半月体形成は糸球体糸球体壁の壊死性病変に始まる：通常、半月体の形成に先立ち出現する病変

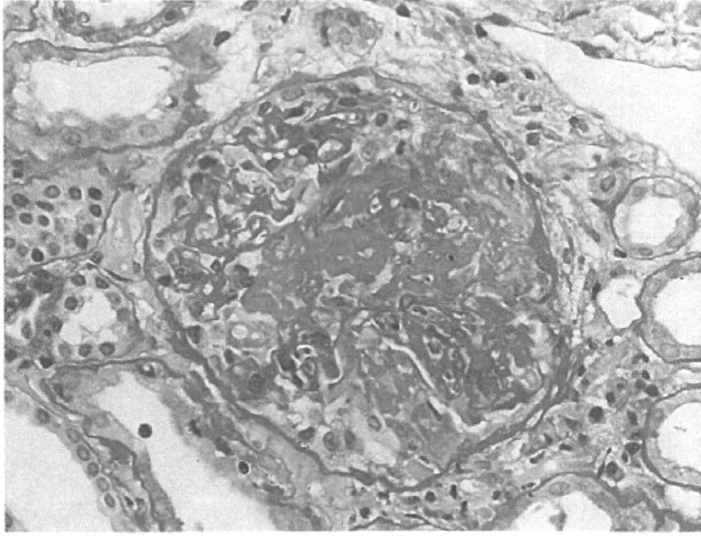


図15 ● 壊死性糸球体炎所見 (PAS 染色)

明らかな半月体にはなっていないが、ボウマン嚢上皮細胞の立ち上がりが見られる。糸球体の中心部に、核の断片化が見られ、フィブリンの析出とともに糸球体基底膜断裂が見られる特徴的病変である

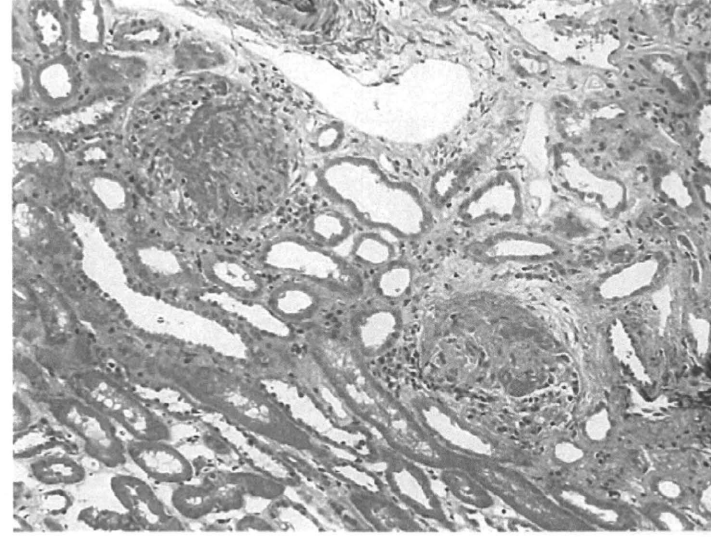


図16 ● 壊死性糸球体炎所見 (マッソン染色)

糸球体糸球体壁のフィブリノイド壊死が2つの糸球体に認められ、糸球体毛細血管炎すなわち壊死性糸球体腎炎の像を呈する。フィブリノイド壊死の出現に始まり、続発して半月体が形成される。病勢が寛解・増悪を繰り返す場合、これらが混在した像として観察される

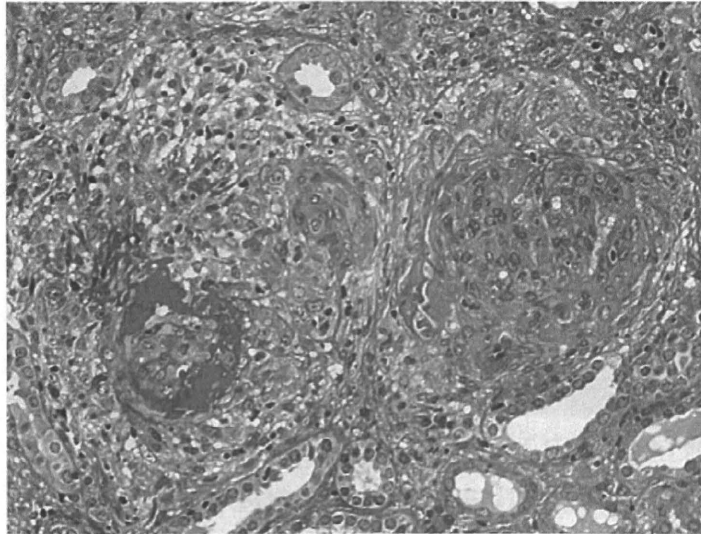


図17 ● 壊死性糸球体炎所見 (マッソン染色)

全周性の管外性増殖を認め、糸球体には中心にフィブリンが析出している

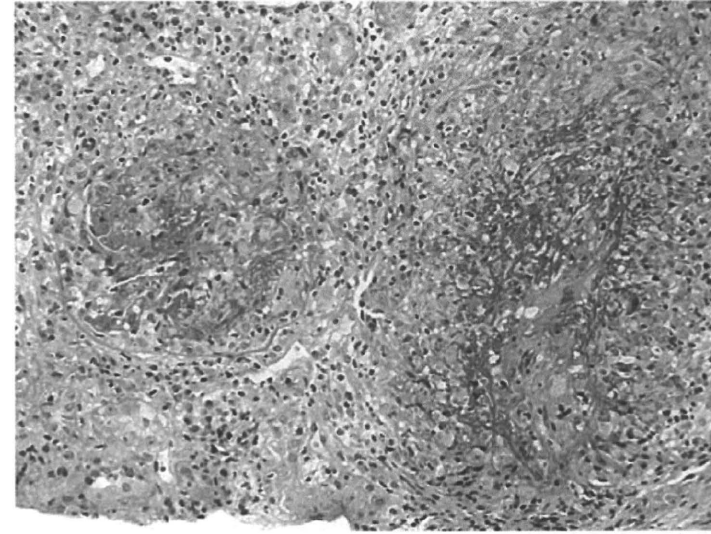


図18 ● 様々な血管での血管炎 (マッソン染色)

糸球体の壊死性血管炎(左)とフィブリノイド壊死を示す動脈炎(右)が同時に認められる

▶ 糸球体糸球壁の壊死性変化が中心部にみられ、半月体ができつつある病変

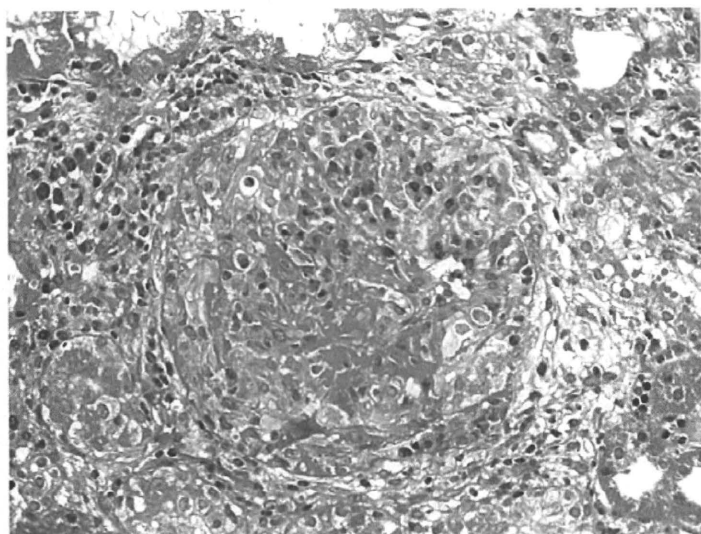


図19 ● 壊死性糸球体炎所見 (マッソン染色)

壊死部より滲出物や炎症細胞がボウマン嚢腔へと流出するが、基底膜の断裂部を覆うようにしだいに上皮細胞が増殖し、細胞性半月体となる

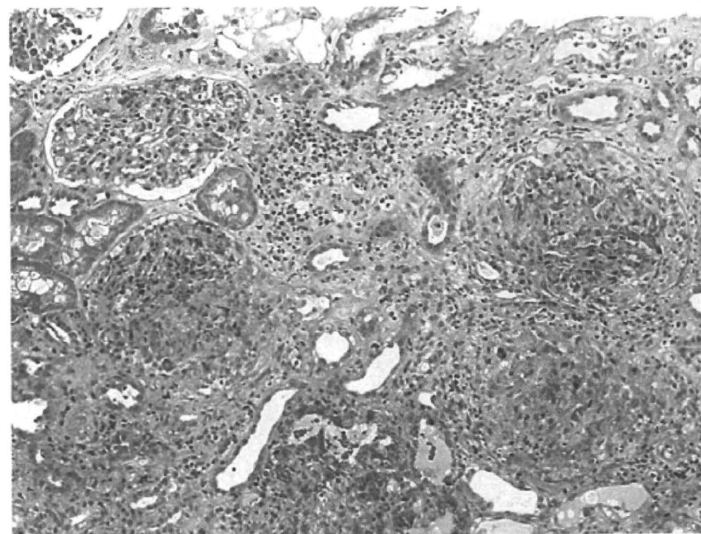


図20 ● 様々な半月体形成を伴う壊死性糸球体炎 (マッソン染色)

4個の糸球体のうち、左上1個はまだ半月体形成が認められない、左下の糸球体では細胞性半月体が出現している。右上の糸球体はフィブリンが析出し半月体ができつつある。右下の糸球体は糸球体すべてが管外性増殖で埋まっている

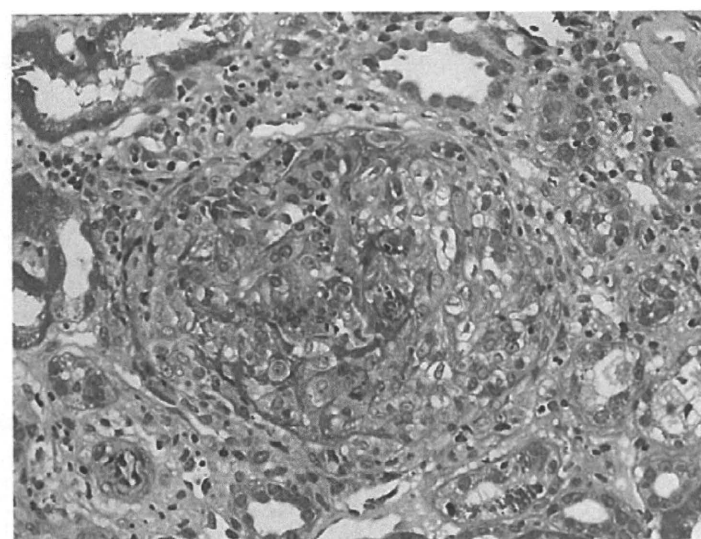


図21 ● 壊死性糸球体炎所見 (マッソン染色)

糸球体右部分の中心に赤く染まったフィブリンが析出している。右半分は上皮が管外増殖しつつある。半月体形成に至る前には、糸球体基底膜の断裂による変化が先行している

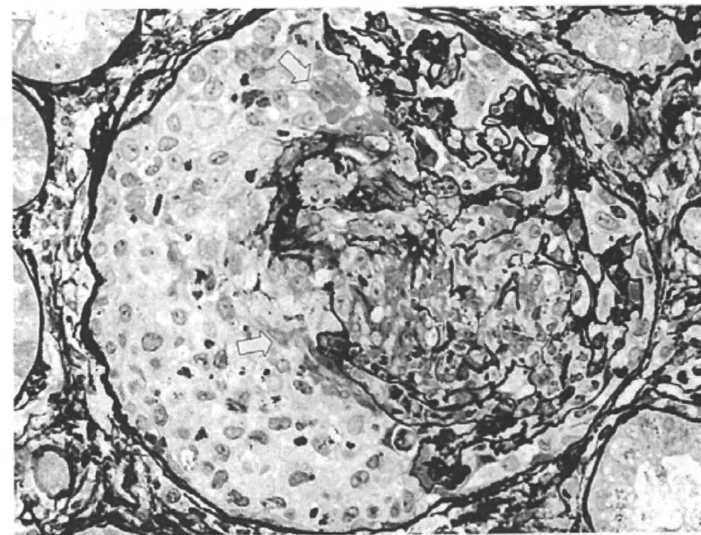


図22 ● 壊死性糸球体炎所見 (PASM-HE染色)

糸球体糸球壁が断裂し(矢印)、フィブリンが析出している。PAM染色でみると基底膜の断裂がわかりやすい

▶ 半月体形成から間質への病変の波及

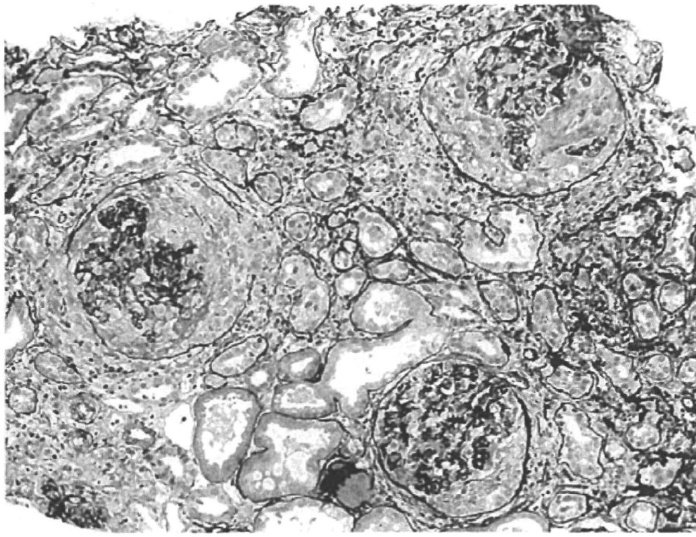


図23 ● 様々な半月体形成所見 (PASM-HE 染色)

炎症が激しい場合は、管外性病変がポウマン嚢腔内のみにとどまらず、ポウマン嚢基底膜の破綻を伴い間質へと波及する。左の糸球体のポウマン嚢は断裂し、間質へと上皮増殖が進展している

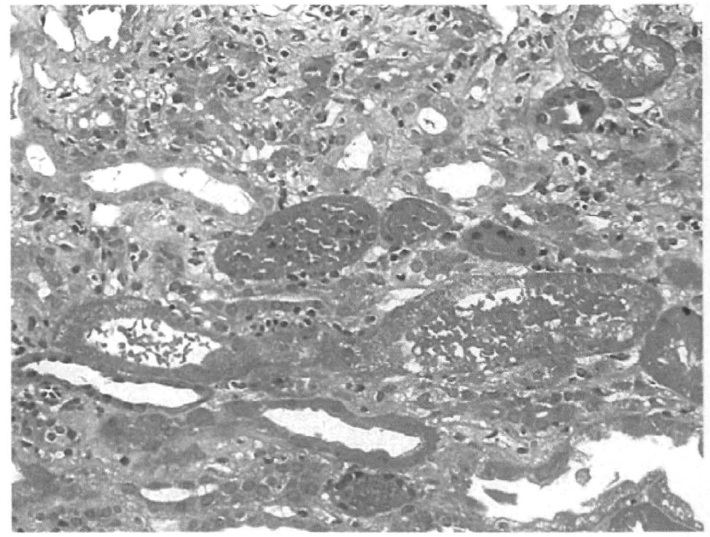


図24 ● 尿細管での血尿所見 (マッソン染色)

近傍の尿細管には赤血球が充満し著しい血尿を示唆する所見である

▶ 酵素抗体法による半月体形成とフィブリノイド血管炎

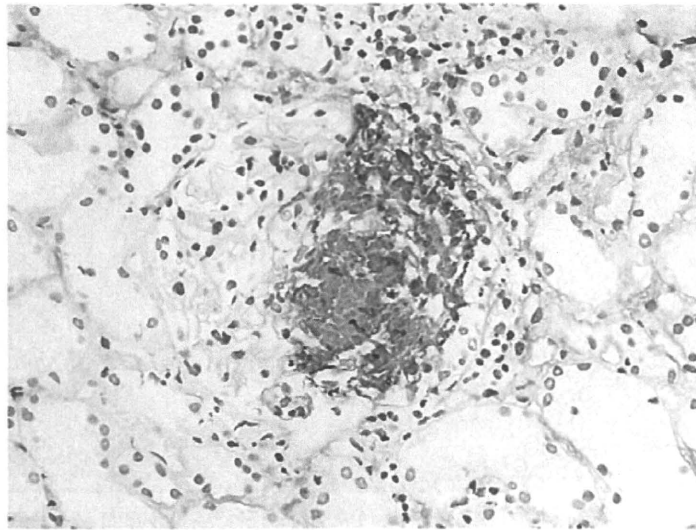


図25 ● 半月体形成 (酵素抗体法)

免疫染色により半月体領域はフィブリノーゲンで染色されるが、pauci-immune型では糸球体にIgGやC3の免疫複合体の沈着を認めない

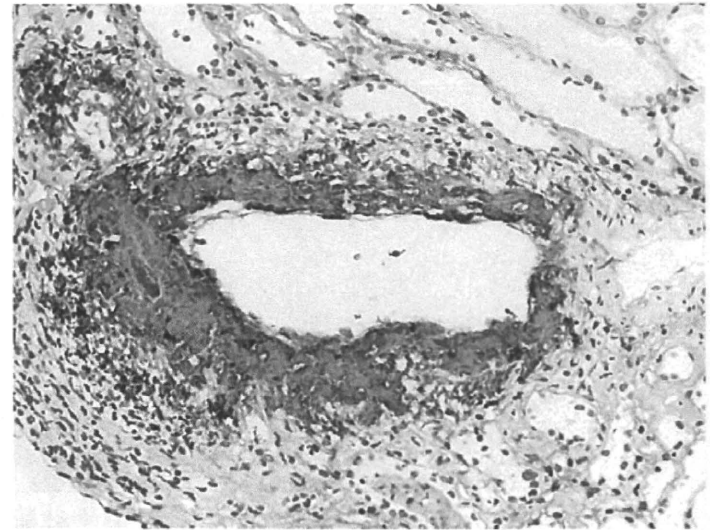


図26 ● フィブリノイド血管炎 (酵素抗体法)

血管のフィブリノイド壊死の部位にはフィブリノーゲンが染色される

▶ 動脈炎の所見

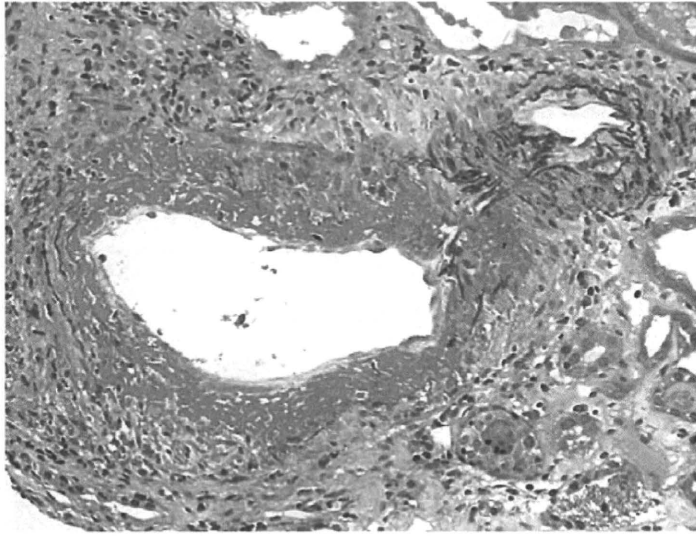


図27 ● 壊死性動脈炎所見(エラスチカ・マッソン染色)

図26と同一の動脈

フィブリノイド壊死の目立つ壊死性動脈炎を認める。弾性線維の断裂を認める

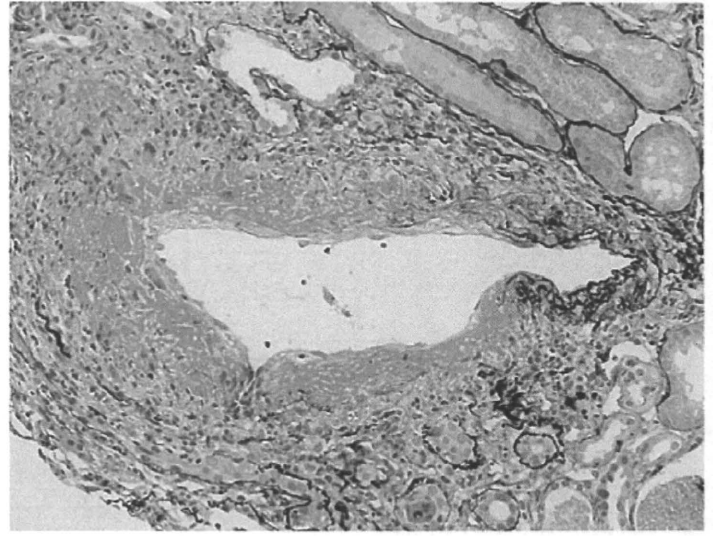


図28 ● 壊死性動脈炎所見(PASM-HE染色)

図26と同一の動脈

PASM-HE染色では基底膜の断裂や中膜平滑筋層の破壊がよくわかる

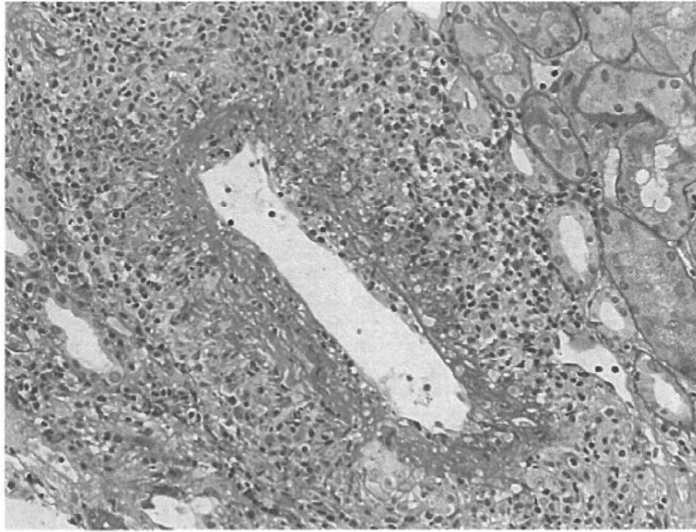


図29 ● 壊死性動脈炎所見(PAS染色)

PAS染色では、壊死性動脈炎の所見としてインパクトが少ない

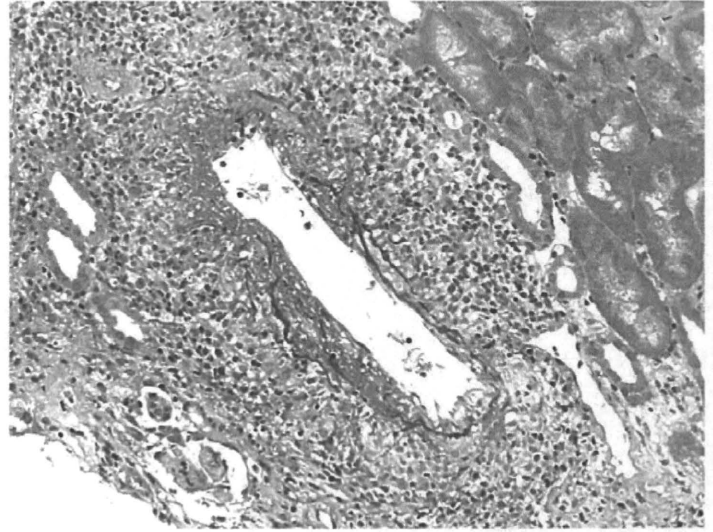


図30 ● 壊死性動脈炎所見(エラスチカ・マッソン染色)

図29と同一の血管

血管周囲に高度の炎症細胞浸潤を伴うフィブリノイド血管炎が存在するのがよくわかる。弾性線維の崩壊が目立つ

表5 ● 血管炎の病態の活動性評価 [BVAS (Birmingham vasculitis activity score) 2003]

	なし	活動性病変		なし	活動性病変
1. 一般状態	<input type="checkbox"/>		6. 心血管	<input type="checkbox"/>	
筋肉痛		<input type="radio"/>	脈の欠如		<input type="radio"/>
関節痛あるいは関節炎		<input type="radio"/>	弁膜疾患		<input type="radio"/>
38.0℃以上の発熱		<input type="radio"/>	心外膜炎		<input type="radio"/>
2kg以上の体重減少		<input type="radio"/>	虚血性の胸痛		<input type="radio"/>
2. 皮膚	<input type="checkbox"/>		心筋症		<input type="radio"/>
梗塞		<input type="radio"/>	うっ血性心不全		<input type="radio"/>
紫斑		<input type="radio"/>	7. 腹部	<input type="checkbox"/>	
潰瘍		<input type="radio"/>	腹膜炎		<input type="radio"/>
壊疽		<input type="radio"/>	血性下痢便		<input type="radio"/>
他の皮膚血管炎		<input type="radio"/>	虚血性の腹痛		<input type="radio"/>
3. 粘膜/眼	<input type="checkbox"/>		8. 腎	<input type="checkbox"/>	
口腔潰瘍/肉芽腫		<input type="radio"/>	高血圧		<input type="radio"/>
陰部潰瘍		<input type="radio"/>	蛋白尿 > 1+		<input type="radio"/>
付属器炎		<input type="radio"/>	血尿 > 10rbc/hpf		<input type="radio"/>
著明な眼球突出		<input type="radio"/>	血清クレアチニン 125~249 μmol/L		<input type="radio"/>
上強膜炎		<input type="radio"/>	血清クレアチニン 250~499 μmol/L		<input type="radio"/>
結膜炎/眼瞼炎/角膜炎		<input type="radio"/>	血清クレアチニン ≥ 500 μmol/L		<input type="radio"/>
霧視		<input type="radio"/>	30%超の血清クレアチニン値の上昇あるいは		<input type="radio"/>
突然の視力喪失		<input type="radio"/>	25%超のクレアチニンクリアランスの低下		<input type="radio"/>
ぶどう膜炎		<input type="radio"/>	9. 神経	<input type="checkbox"/>	
網膜血管炎/網膜血栓/網膜滲出/網膜出血		<input type="radio"/>	頭痛		<input type="radio"/>
4. 耳鼻咽喉	<input type="checkbox"/>		髄膜炎		<input type="radio"/>
血性鼻汁/鼻垢/潰瘍かつ/または肉芽腫		<input type="radio"/>	器質的病変に基づく認知障害		<input type="radio"/>
副鼻腔病変		<input type="radio"/>	痙攣(高血圧性脳症ではない)		<input type="radio"/>
声門下狭窄		<input type="radio"/>	脳卒中		<input type="radio"/>
伝音性難聴		<input type="radio"/>	脊髄病変		<input type="radio"/>
感音性難聴		<input type="radio"/>	脳神経麻痺		<input type="radio"/>
5. 胸部	<input type="checkbox"/>		感覚末梢神経障害		<input type="radio"/>
喘鳴		<input type="radio"/>	運動性多発単神経炎		<input type="radio"/>
結節または空洞		<input type="radio"/>	10. その他	<input type="checkbox"/>	
胸水貯留/胸膜炎		<input type="radio"/>	持続性血管炎病態限定		<input type="checkbox"/>
浸潤影		<input type="radio"/>	上記のすべての症候が、新規/悪化		
気管支内病変		<input type="radio"/>	ではなく、低侵襲/持続性のとき		
多量の血痰/肺胞出血		<input type="radio"/>	のみチェック		
呼吸不全		<input type="radio"/>			

: 病変が活動性病態によると考えられる場合のみ、チェックする [慢性障害と考えられる場合は vasculitis damage index (VDI) を使用する]。臓器に異常がない場合は、それぞれの臓器項目の「なし」にチェックする

: 記録されているすべての病変が、くすり型/低侵襲型/断続型で、新規/悪化の症候がない場合は、右下端の四角にチェックする

(伊藤千春, 湯村和子: ANCA関連血管炎の評価法において BVAS の意義と問題点, リウマチ科 40: 17-25, 2008)

表6 ● BVAS 2003 加点表および注釈(一部改変)

		BVAS持続	BVAS新規/悪化
1. 一般状態	最大点数	2	3
筋肉痛	筋肉の痛み	1	1
関節痛あるいは関節炎	関節の痛みあるいは関節炎	1	1
38.0℃以上の発熱	口腔/腋窩での測定, 直腸温では0.5℃上昇	2	2
2kg以上の体重減少	食事制限によらない, 前回測定時あるいは4週間以内に比較して2kg以上の体重減少(脱水ではない)	2	2
2. 皮膚	最大点数	3	6
梗塞	組織壊死あるいは線状出血	1	2
紫斑	点状出血(小赤色斑点), 触知できる紫斑, 皮膚出血斑, 粘膜内出血(外傷ではない)	1	2
潰瘍	皮膚表面の開放有痛性病変	1	4
壊疽	高度の組織壊死(手指など)	2	6
他の皮膚血管炎	網状皮斑, 皮下結節, 結節性紅斑など	1	2
3. 粘膜/眼	最大点数	3	6
口腔潰瘍/肉芽腫	アフタ性口内炎, 深部潰瘍かつ/または莓状の歯肉超厚, ただしSLEと感染を除外する	1	2
陰部潰瘍	外陰, 会陰部の潰瘍, ただし感染を除外する	1	1
付属器炎	唾液腺(食後の広範軟性腫脹ではない)あるいは涙腺炎, 感染などの他の要因を除外する。専門医の診断が必要	2	4
著明な眼球突出	眼窩内の著明な炎症による眼球突出, 片側なら健側と比べ2mmの差があること, 外眼筋炎による複視も合併することあり, 進行性の近視も眼球突出の徴候である(最高視力で評価)	2	4
上強膜炎	強膜の炎症(専門医の診断が必要)。羞明も前兆となる	1	2
結膜炎/眼瞼炎/角膜炎	結膜の炎症(感染を除外, 同じく充血の原因となる, ぶどう膜炎を除外, 乾燥性結膜炎は活動性血管炎の症候ではないので除外)(専門医の診断は通常必要ない)/眼瞼の炎症, 他の要因(外傷, 感染)を除外, 専門医の判断は必要ない/専門医の診断による, 中心部または周辺部角膜の炎症	1	1
霧視	以前あるいは基準となる視力を基に, 最高視力を改めて測定, より精密な検査には専門医の診察が必要	2	3
突然の視力喪失	眼科医の診察が必要な突然の視力喪失	2	6
ぶどう膜炎	眼科医によって確認されるぶどう膜(虹彩, 毛様体, 脈絡膜)の炎症	2	6
網膜血管炎	専門医の診察または蛍光眼底造影で確認される網膜血管鞘形成	2	6
網膜血栓	網膜動静脈血管閉塞	2	6
網膜滲出	眼底検査により観察される網膜軟性斑(硬性斑は除外)	2	6
網膜出血	眼圧検査によって観察される網膜出血	2	6

		BVAS持続	BVAS新規/悪化
4. 耳鼻咽喉	最大点数	3	6
血性鼻汁/鼻垢/潰瘍かつ /または肉芽腫	血性、粘液膿性、鼻汁/鼻腔をきたす、淡明あるいは、こげ茶色の鼻垢/鼻鏡によって観察される鼻の潰瘍かつ/または肉芽腫	3	6
副鼻腔病変	画像所見(CT, MRI, X線)において異常像を通常伴う、副鼻腔の圧痛、疼痛	1	2
声門下狭窄	喉頭鏡によって観察される、声門下の炎症、狭窄による喘鳴、嚔声	3	6
伝音性難聴	耳鏡かつ/また音叉かつ/または聴力検査によって確認される、中耳病変が原因の聴力喪失	1	3
感音性難聴	聴力検査によって確認される、聴神経あるいは蝸牛の障害	2	6
5. 胸部	最大点数	3	6
喘鳴	身体所見上の喘鳴	1	2
結節または空洞	胸部X線によって認められる新規の病変		3
胸水貯留/胸膜炎	臨床的に評価される胸膜痛かつ/または胸膜摩擦音、あるいは画像上認められる新規の胸水、他の要因(感染、悪性腫瘍など)は除外	2	4
浸潤肺	胸部X線、CTスキャンによって同定、他の要因(感染)は除外	2	4
気管支内病変	気管支内の偽腫瘍または潰瘍性病変。感染や悪性腫瘍は除外 注:平滑な狭窄病変はVDIに該当;声門下病変は耳鼻咽喉の項に記録	2	4
多量の血痰/肺泡出血	移動性の肺浸潤影を伴う多量の肺出血;他の出血の要因は除外	4	6
呼吸不全	人工換気が必要な呼吸苦	4	6
6. 心血管	最大点数	3	6
脈の欠如	あらゆる血管における脈の消失:四肢の喪失の恐れのある脈の喪失を含む	1	4
弁膜疾患	聴診上、あるいは心エコー上認められる、大動脈、僧帽、肺動脈弁の異常	2	4
心外膜炎	心膜痛かつ/または、聴診上認められる心膜摩擦音	1	3
虚血性の胸痛	心筋梗塞あるいは狭心症につながるような、典型的な胸痛の病変、よりありふれた原因(動脈硬化)も考慮	2	4
心筋症	心エコーにおいて確認される、著明な心室壁運動の障害	3	6
うっ血性心不全	病歴あるいは臨床評価による、心不全	3	6
7. 腹部	最大点数	4	9
腹膜炎	小腸、虫垂、胆嚢などの穿孔/梗塞による腹膜炎/腹膜炎による急激な腹痛、あるいは放射線診断/外科手術/上昇するアミラーゼによって確認される膵炎	3	9
血性下痢便	新規の発症;炎症性腸疾患と感染を除外	3	9
虚血性の腹痛	画像的診断あるいは外科手術によって確認できる、虚血に典型的徴候をあわせもった強度の腹痛で、血管炎に特徴的な動脈瘤や異常血管像を伴う	2	6

		BVAS持続	BVAS新規/悪化
8. 腎	最大点数	6	12
高血圧	拡張期血圧>95, 促進的かどうか, 網膜変化を伴うかどうかは問わない	1	4
蛋白尿>1+	新尿で, 1+超; 0.2g/日超。感染を除外	2	4
血尿>10rbc/hpf	強拡大視野で赤血球10個以上, 尿路感染や尿路結石を除外	3	6
血清クレアチニン 125~249 $\mu\text{mol/L}$	初診時のみ血清で判定	2	4
血清クレアチニン 250~499 $\mu\text{mol/L}$	初診時のみ血清で判定	3	6
血清クレアチニン $\geq 500 \mu\text{mol/L}$	初診時のみ血清で判定	4	8
30%超の血清クレアチニン値の上昇あるいは25%超のクレアチニンクリアランスの低下	活動性血管炎による, 著しい腎機能の低下(前回測定値がある場合)		6
9. 神経	最大点数	6	9
頭痛	新規の習慣化していない, 持続性の頭痛	1	1
髄膜炎	炎症性の髄膜炎による, 頂部硬直を伴う強度の頭痛, 感染, 出血を除外	1	3
器質的病変に基づく認知障害	代謝, 精神, 薬剤性, 中毒性の要因のない見当識, 記憶などの高次機能障害	1	3
痙攣 (高血圧性脳症ではない)	脳内発作性電気放電, および強直性, 常同運動, 行動変化を含む特徴的身体異常	3	9
脳卒中	麻痺, 筋力低下など, 巣症状の原因となる, 脳血管障害, 他の原因による(動脈硬化など)脳卒中発作の鑑別に神経内科専門医の診察も必要	3	9
脊髄病変	括約筋機能失調(直腸, 膀胱), 下肢の筋力低下, 感覚脱失(通常感覚異常高位を確認できる)を伴う, 横断性脊髄炎	3	9
脳神経麻痺	顔面神経麻痺, 再発性神経麻痺, 動眼神経麻痺, 感音性難聴, 炎症による眼症状を除く	3	6
感覚末梢神経障害	手袋・靴下型感覚脱失の原因となる感覚神経障害, 他の要因(特発性, 代謝性, ビタミン欠乏, 感染, 中毒, 遺伝性)を除く	3	6
運動性多発単神経炎	多くの末梢神経の同時性神経炎で, 運動障害がある場合のみ加算, 他の要因(糖尿病, サルコイドーシス, 腫瘍性, アミロイドーシス)を除外	3	9
10. その他	活動性血管炎の他の徴候を記載		

各項目は, 加算しても最大点数を超えることはできない

一般原則: 症候が活動性血管炎によると思われる場合のみ加算し, 事前に他の要因(感染, 高血圧など)を除外すること。症候が, 活動性血管炎によると思われる場合, 所定の欄に加算する。それぞれの項目において, これらの原則にあてはめていくことが重要である。すべての症候が活動性血管炎(新規あるいは悪化ではなく)の場合, 「持続性血管炎病態」にチェックする。何らかの異常が, 新規あるいは悪化の場合は, 「持続性血管炎病態」にはチェックしない。異常が新規に出現, あるいは悪化した際には, より多くの情報を入手すること(専門医の診察, あるいは追加の検査により)。多くの症例においては, 診察時にすべての項目のチェックが可能であるが, ある項目については, より多くの情報が必要なこともある。情報が入手できるまでは, 項目欄を空欄とし, 情報入手後, 欄に記入する。たとえば, Wegener肉芽腫症の症例で, 新規発症の喘鳴の訴えがあるとき, その症候が活動性か否かを確認するため, 耳鼻咽喉科専門医に診察依頼する。

血清クレアチニン125, 250, 500 $\mu\text{mol/L}$ はそれぞれ, 1.41, 2.83, 5.66 mg/dL に相当する

(伊藤千春, 湯村和子: ANCA関連血管炎の評価法においてBVASの意義と問題点. リウマチ科40:17-25, 2008)

ISBN978-4-89044-697-1
C3047 ¥6000E

定価6,300円

(本体6,000円+税5%)

日本医学館



9784890446971



1923047060006

1 総論 腎臓病診療の基本：問診と診察のポイント	1
2 腎臓病の主要症候	19
3 腎臓病の検査	77
4 腎臓病の救急処置	167
5 腎臓病の治療薬と治療手技	205
6 腎不全	295
7 糸球体疾患	315
8 尿細管・間質疾患	455
9 血管系疾患	503
10 尿細管機能異常	549
11 水・電解質代謝異常	591
12 腎尿路感染症	621
13 泌尿器科的腎・尿路疾患	645
14 妊娠高血圧症候群	695
15 腎下垂（遊走腎）・起立性蛋白尿	705
16 腎移植	711
17 各種腎臓病の病理所見	721
跋	728
和文索引	729
欧文索引	742

腎臓内科診療マニュアル

草野英二 編集代表

日本医学館

JMU MANUAL OF CLINICAL NEPHROLOGY

腎臓内科 診療マニュアル

監修	浅野 泰
編集	草野 英二
	田部井 薫
	湯村 和子
	武藤 重明
	安藤 康宏
	八木澤 隆

日本医学館

7-1 急性糸球体腎炎症候群

acute glomerulonephritis (AGN) syndrome

Summary

- 急性糸球体腎炎 (AGN) は臨床診断名である。
- ① 尿異常 (蛋白尿, 血尿), ② 高血圧, ③ 浮腫を認める場合を定義する。

1. 病態・臨床症状

- 本症候群を起こす基礎疾患は、表 1 に示すように、溶連菌感染後に起こることが最も多い。
- 小児に多い。
- 成人は少ないが、10%程度は認められる。
- 上気道感染後、1~2 週間の潜伏期間を経て、尿異常 (蛋白尿, 血尿), 高血圧, 浮腫を認める。血尿は必発である。高血圧は病初期にみられ、浮腫消失とともに改善するが、乏尿など伴う場合は、心不全をまねに起こすことがある。
- 腎生検を行うことは少ない。
- 一般に予後良好であり、臨床症状の改善 (約 1 カ月程度) とともに、腎組織所見は消失する。
- 極期でなければ、典型的な管内増殖性腎炎の所見は認めない。
- 腎生検所見は、菌体成分を抗原として産生された IgG 抗体が、腎糸球体基底膜に免疫複合体 (ハンプ) として沈着することが特徴的所見である。毛細血管内に好中球、単球の細胞が流入し (白血球浸潤)、内皮細胞腫大やメサングウム増殖の所見も見られる (⇒「各種の腎臓病の病理所見」の項 p722, 723, 図 5~8)。
- 臨床経過、組織像の管内増殖性腎炎は、非溶連菌感染症由来でも類似する。

表 1 急性糸球体腎炎症候群を起こす基礎疾患

- | | |
|---|---|
| ① | 溶連菌感染後急性糸球体腎炎 (poststreptococcal acute glomerulonephritis) : 80~90% A 群 β 溶連菌感染が典型的である。 |
| ② | 溶連菌以外の細菌, ウイルス, 真菌, 原虫などの感染症 |
| ③ | 原発性糸球体腎炎 (慢性増殖性腎炎, IgA 腎症など) が急性腎炎発症したもの |
| ④ | 全身性疾患 (ループス腎炎, 紫斑病性腎炎, 血管炎など) に随伴するもの |

2. 診断

- 典型的な場合、先行感染後 1~2 週間後に尿異常 (蛋白尿・血尿) が出現し、高血圧、浮腫を伴っている。
- 検査所見で血清クレアチニンや尿素窒素の上昇が認められるが、乏尿が強くなければ顕著ではない。通常、臨床所見と連動する。通常、3~4 週間で改善する。尿所見の改善はやや遅れる。
- 特殊検査所見では、溶連菌感染後 1~2 週間で抗ストレプトリジン O 抗体 (ASO) や抗ストレプトキナーゼ抗体 (ASK) の上昇を認める。3~5 週がピークで 6~12 週間で正常化する。
- 補体は第二経路が活性化されるため、血清補体価 (CH50)・C3 の低値が認められる。C4 は保たれていることが多い。

3. 治療

- 対症療法が基本で、一般的には慢性化することなく、予後良好の疾患である。
- 安静、減塩の食事療法を行う。これにより利尿がつけば、浮腫が消失し、血圧も低下する。
- 乏尿や急性腎不全状態が認められる場合は、利尿薬や降圧薬の治療が必要な場合もある。

湯村和子

72

急速進行性糸球体腎炎症候群

rapidly progressive glomerulonephritis syndrome

Summary

- 臨床経過で数週間～数カ月で腎機能が低下する腎炎の臨床症候群である。
- 尿異常、蛋白尿、特に血尿(多くは顕微鏡的血尿、ときに肉眼的血尿)が特徴である。顆粒円柱、赤血球円柱も伴うこともある。
- 高齢者に多い、やや女性に多い傾向がある。
- 抗好中球細胞質抗体(ANCA)を測定することが、原疾患への検索の手がかりになる。

1. 病態・臨床症状

- 急速進行性糸球体腎炎(RPGN)は、“急速に進行し腎機能低下を示す腎炎”の経過をとる場合の臨床診断名である。
- 「進行性腎臓害に関する調査研究班」の診察指針を表1に示す。
- RPGNは、顕微鏡的多発動脈炎(microscopic polyarthritis: MPA)の診断の1項目にあげられている(表2)。
- RPGNの臨床診断で抗好中球細胞質抗体ミエロペルオキシダーゼ(MPO-ANCA)が陽性でMPAと診断される場合も多い、腎限局型もあり、症状が乏しいと発見が遅れることも多い。
- RPGNは、新規透析導入患者数第7位で443人が透析導入になっている(平均年齢69.5歳)(日本透析医学会統計調査委員会・編：図説 わが国の慢性透析療法の実況、2008年12月31日現在)。

■ 検査所見の異常

- 血清クレアチニン(Cr)値の上昇
- 尿異常は、早期には顕微鏡的血尿を認め、蛋白尿も伴うことが多い。
- 腎臓のサイズは正常か、むしろ肥大していることが多い。

■ 腎生検所見

- 腎生検では、第17章図19,20(⇒「各種の腎臓病の病理所見」の項p725)のような壊死性半月体性糸球体腎炎(necrotizing crescentic glomerulonephritis)を示す。
- 糸球体毛細血管に壊死を生じ血管壁が断裂(第17章、図20)し、ポウマン囊上皮

表1 急速進行性腎炎症候群の診察指針

- 数週～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)
- 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である。
- 過去の検査歴などがない場合や来院時、無尿状態で尿所見が得られない場合は、臨床症候や腎臓超音波検査、CTなどにより、腎のサイズ、腎皮質の厚さ、腎臓境界、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。

(進行性腎臓害に関する調査研究班：確定診断指針、2002)

表2 顕微鏡的多発動脈炎の診断基準(難治性血管炎、1998年)

1. 主要症候
 - ① 急速進行性糸球体腎炎
 - ② 肺出血、もしくは間質性肺炎
 - ③ 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
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
3. 主要検査所見
 - ① MPO-ANCA陽性
 - ② CRP陽性
 - ③ 蛋白尿・血尿、BUN、血清Cr値の上昇
 - ④ 胸部X線所見：浸潤陰影(肺出血)、間質性肺炎
4. 判定

確定(definite)

 - a) 主要症候2項目以上を満たし、組織所見が陽性の症例
 - b) 主要症候の①および②を含め2項目以上を満たし、MPO-ANCAが陽性の症例

② 疑い(probable)

 - a) 主要症候の3項目を満たす症例
 - b) 主要症候の1項目とMPO-ANCA陽性の症例

(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班(橋本博史班長)：難治性血管炎の診療マニュアル、キタメディア、2002、p24-26)

- 細胞が増加(管外増殖)し、細胞性(第17章、図19)～細胞線維性～線維性半月体へと進展する。その結果、糸球体は硬化に至る。一般的には50%以上の糸球体にさまざまな段階・程度の半月体を認めることが多い。
- このような光顕所見を認める原疾患を表3に示す。
- 腎生検の蛍光抗体法所見では、糸球体への免疫グロブリン・補体の沈着の有無を表4のように分類する。基礎疾患の検索に役立つ。
- 臨床症状は、腎限局性の場合は症状に乏しい(CRP陰性のことも多い)。

表 3 急速進行性腎炎病態を示す疾患

<p>① 半月体形成が認められる一次性腎炎</p> <ul style="list-style-type: none"> ● IgA 腎症 ● 原発性半月体性糸球体腎炎(原因不明) ● 膿性腎症(まれ) ● 膿性増殖性糸球体腎炎(まれ) ● 果状糸球体硬化症(まれ) 	<p>③ 系統的疾患</p> <ul style="list-style-type: none"> ● ループス腎炎(免疫複合体沈着型) ● 顕微鏡的多発動脈炎(Pauci-immune 型) ● Goodpasture 症候群(線状型) ● Wegener 肉芽腫症(Pauci-immune 型) ● 紫斑病性腎炎(免疫複合体沈着型) ● クリオグロブリン血症による腎炎
<p>② 感染が関連した腎炎(もともと頻度が少ない)</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 細菌性心内膜炎 ● シヤント腎炎 ● 溶連菌感染後腎炎 ● 肝炎による腎炎 	

表 4 半月体性糸球体腎炎の糸球体への IgG などの沈着パターンによる分類

- ① Pauci-immune pattern(微量免疫あるいは無免疫沈着): MPA, Wegener 肉芽腫症, 特発性半月体性糸球体腎炎, とときにアレルギー性肉芽腫性血管炎
- ② Immune-complex pattern(免疫複合体): ループス腎炎, 紫斑病性腎炎, 感染後糸球体腎炎, cryoglobulin 血症腎炎, 特発性膿性増殖性腎炎など
- ③ Linear pattern(線状沈着): Goodpasture 症候群, 抗基底膜抗体腎炎

2. 鑑別診断

■ 診断の進め方

- 腎不全状態への進行が急性であるため, 腎臓超音波検査が重要である。
- 検査所見で血尿を伴っていることが多い, 蛋白尿の程度はさまざまである。
- 半月体性糸球体腎炎が腎生検で確認できれば有用である。
- 多彩な臓器傷害の確認を行う, 腎限局の血管炎であるのか, 全身性に MPA であるかを評価して治療を行うなどが診断のポイントである。
- 検査所見から基礎疾患への鑑別への手順を図 1 に示す。

3. 治療

- MPO-ANCA が陽性の RPGN での治療指針を図 2 に示す(あくまで目安)。
- 一応の基準がある, 進行性腎障害研究班(表 5)と難治性血管炎研究班(表 6)では多少の違いがあるが, おおむね同じである。

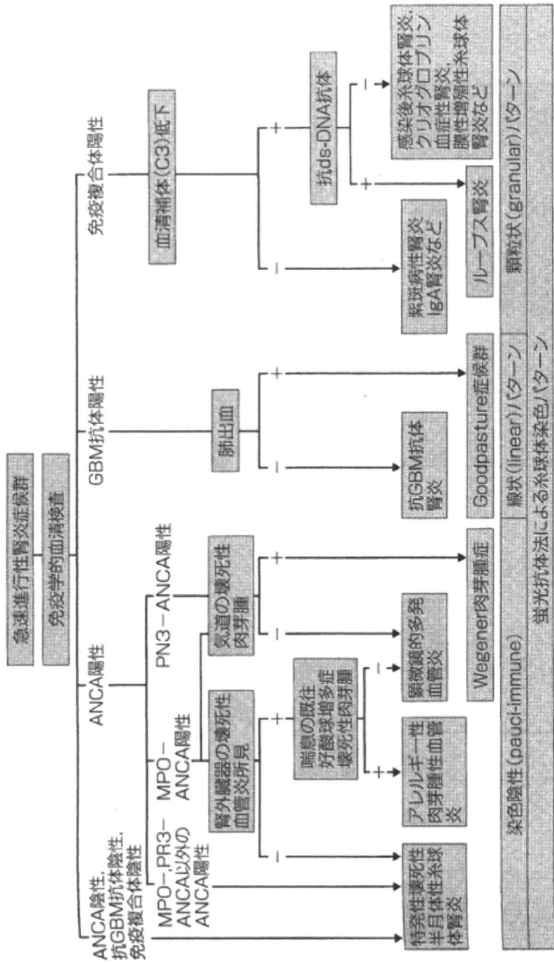


図 1 急速進行性腎炎症候群を呈する主な原疾患の鑑別診断

ANCA : anti-neutrophil cytoplasmic antibody (抗好中球細胞質抗体)
 GBM : glomerular basement membrane (糸球体基底膜)
 MPO-ANCA : myeloperoxidase specific ANCA. ds-DNA : double stranded DNA
 PR3-ANCA : proteinase 3 specific ANCA

(有村義宏: 専門医のための腎臓病学 第2版, 医学書院, 2009, p300)

■ 自治医科大学での治療指針

- 原則, 外来では治療を開始しない。
- RPGN の患者が入院したら, できるだけ基礎疾患を鑑別していく。
- 重要な点は, 感染の有無, 特に肺病変のチェックである。
- 全身状態が落ち着いていたら腎生検を行う。
- 80 歳以上では, 経口ステロイド薬は 0.5 mg/kg/day 程度で開始する。
- 80 歳未満では, 経口ステロイド薬 0.8 mg/kg/day 程度で開始する。
- 腎生検での組織所見が, 活動性が高い場合は, ステロイドパルス療法[ソル・メドロール注(500 mg)1 回生理食塩水 100 mL に加え 1 時間かけて点滴静注する(保続外用)]. 1 クール 3 日間とする。再度, 施行する場合は, 2 週間おきに判断する。ときには, シクロホスファミドパルス療法(250~500 mg 程度)を併用する。
- CRP 陽性など感染症の存在が疑われる場合は, 特に高齢者では感染症が予後を左右するので, 重症感染症で保険適用になっているガンマグロブリンを免疫抑制療法開始前に行う。できれば, 川崎病の場合, 適応となっている大量ガンマグロブ

表 5 進行性腎臓書

MPO-ANCA 型 RPGN 治療方針	
2. 維持療法	
1. 初期治療	2. 維持療法
① 治療方針決定 重症度分類に基づき、2段階に区分・決定 (high-risk 例は1段階ずつ調整)	① 治療方法 原則治療法 OCS 難治例 OCS+CY
② 治療方法 標準治療 MP+OCS 重症例 MP+OCS+CY (or IVCY) 感染症の high-risk 例 (高齢者・透析例など) OCS(+MP)	② 投与量 OCS 記載なし CY 25~100 mg/日 AZ 記載なし
③ 投与量 MP 500~1,000 mg/日 × 3 日間 OCS 0.6~0.8 mg/kg/日 CY 25~100 mg/日 IVCY 0.5~1.0 g/m ² /日/月	③ 治療期間 4~8 週間以内に OCS <20 mg/日にする

(日本腎臓学会：進行性腎臓書研究班による治療指針)

リン療法が有用とのデータもある。グロブリン製剤 1 回 25 g を 4~5 時間かけ点滴静注する。5 日間(総投与量約 100 g、1 日ガンマグロブリンは、体重当たり 400 mg を目安)行う。厳密には保険適用がないので、使用は困難なことが多い。

- 腎機能悪化がある場合は透析療法を併用する。腎生検所見で、硬化糸球体の占める割合が高度であったり、間質尿管の線維化が高度であれば、そのまま維持透析移行はやむをえない。一般的に、半月体形成率よりも、硝子化糸球体数が予後規定因子になりうるといわれる。強力な免疫抑制による感染症の誘発、増悪は避けなければならない。
- 抗好中球細胞質抗体 (anti-neutrophil cytoplasmic antibody : ANCA) 値が高値の場合、血漿交換療法を行う。
- 感染症 (ニューモシスチス・カリニ肺炎、深在性真菌症など) 対策として、バクタ (480 mg) 1 錠 分 1 朝食後、あるいは週 2~3 回、2 錠 (分 2) の投与を行う。高齢者が多く、間欠的な薬の服用法は困難なことが多く、毎日 1 錠のほうが好ましいことも多い。
- 高齢者では、基礎疾患 (結核、糖尿病など) を有する 경우가多く、免疫抑制薬使用

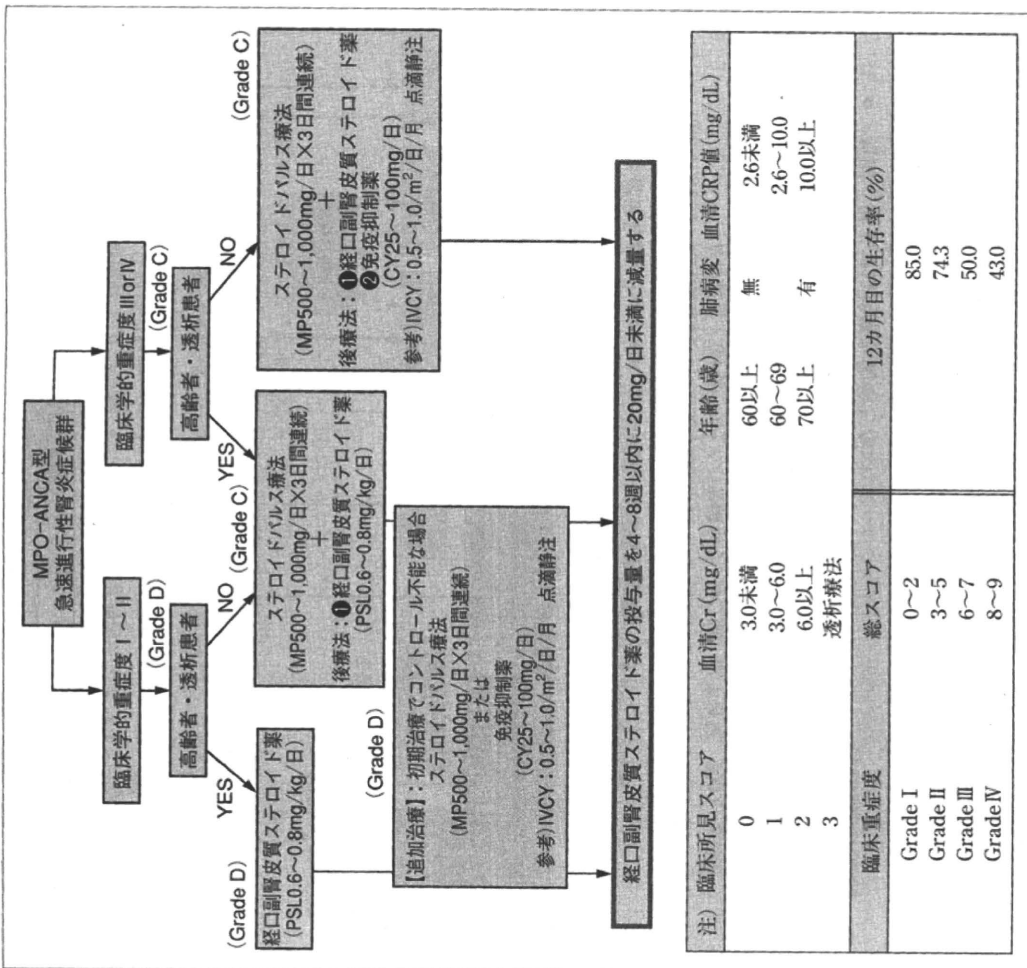


図 2 MPO-ANCA 型急速進行性腎炎の治療指針(要約)

MP : methylprednisolone, PSL : prednisolone, CY : cyclophosphamide
 IVCY : intravenous cyclophosphamide
 (急速進行性糸球体腎炎診療指針作成合同委員会・編：日腎誌 44:55-82, 2002)

表 6 難治性血管炎

MPA (ANCA 関連血管炎を含む) 治療方針	
2. 維持療法	
1. 治療方針決定	1. 初期治療
	2. 維持療法
1. 治療方針決定	病型分類に基づき、標準治療を決定 (重症例と high-risk 例を区分)
2. 治療方法	PN に準じ副腎皮質ステロイド多量投与と免疫抑制薬 (特にシクロホスファミド) の併用療法、シクロホスファミド点滴静注、アザチオプリン、メトトレキサート、シクロロスポリンなどが用いられる
3. 投与量	MP 500~1,000 mg/H × 3 日間 OCS 40~60 mg/H (0.6~1.0 mg/kg/H) CY 50~100 mg/H (0.5~2.0 mg/kg/H) 腎機能に応じて減量 IVCY 0.5~0.75 g/4 週
4. 治療期間	1~2 カ月
MP: ステロイドパルス療法, OCS: 経口副腎皮質ステロイド, CY: シクロホスファミド, IVCY: シクロホスファミドパルス療法, AZ: アザチオプリン, PN: 古典的多発動脈炎 (難治性血管炎研究班による治療指針に準じ記載)	

に関して、注意が必要である。

■ 治療効果の判定

- 血清 Cr の低下、発熱・CRP 陽性の場合、これらの所見の消失
- 尿異常、特に血尿の軽快・消失は腎炎の活動性低下を示唆する。
- 尿蛋白も消失することが好ましいが、糸球体硬化化病変の程度が強い場合は、完全に消失しないこともある。
- ANCA 陽性の場合、ANCA 陰性になることが望ましいが必ずしも病勢を反映しないこともある。

4. 診察上の注意事項と患者への説明・指導

- 急速進行性腎炎は、透析療法への移行が充分ありえる疾患である。無治療の場合、急速に腎不全が進行すること、肺出血などの全身合併症が起こりうる。治療 (免疫抑制療法) により感染症の増悪、日和見感染を誘発しやすいことなど、重篤な疾患 (MPA) は難治性特定疾患の認定となる) であることの説明は欠かせない。治療を行っても、ステロイド、免疫抑制薬の副作用が出現することの理解、感染死などが従来は多かったことも説明する。また、治療が奏効しても、ステロイド薬減量時に再燃したり、感染を契機に再燃することもしばしばあることも説明する。
- 治療開始し、治療効果が得られた場合でも、服薬は中止したり、不規則にならないよう充分に説明する。

■ RPGN と ANCA 関連腎炎との関係

- RPGN の病態をとり、ANCA が出現する腎炎を ANCA 関連腎炎・血管炎とよぶ。高齢者に多い腎炎として注目されている。1998 年以後、ANCA の測定が保険適用になり、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、大きくわけて MPO と PR3 に対する抗体があり、本邦での陽性率は、MPO-ANCA 陽性のほうが多い。MPA では MPO-ANCA が出現することが多い。
- 古典的多発動脈炎 (PN) は一般的には太い血管の血管炎であり、ANCA の出現はまれといわれている。MPA のような small-vessel vasculitis (SVV) の臨床兆候は多彩であるが、よく知られていない兆候も多い。
- 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。欧米では、血管炎の活動性を評価する Birmingham vasculitis activity score (BVAS)¹⁾ 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、本邦に多い MPA は、腎臓、肺 (間質性肺炎など)、神経 (多発性単神経炎など)、一般症状 (体重減少: 食欲不振による場合が多い、発熱) の頻度が多い。このような多彩な障害臓器が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がなく、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。

■ Goodpasture 症候群と抗基底膜抗体

- Goodpasture E が 1919 年に、急性腎不全を呈した咯血症例の剖検を報告したことに由来する。① 抗基底膜 (GBM) 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、③ 急速進行性腎炎を呈する場合を一般的に Good-

pasture 症候群と定義する。臨床的に肺出血を認めず、基底膜に沿った線状の沈着を認める半月体性糸球体腎炎を呈する場合は抗基底膜抗体腎炎とよんでいる。

- 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。数%が本症候群である。MPO-ANCA 陽性と抗基底膜抗体陽性のダブルポジティブの症例もあり注意を要する。
- RPGN で特に肺病変を認める場合は、一度は抗基底膜抗体の測定を行うべきである。肺と腎臓の障害であり、20~30%に腎炎を認め、70~80%に肺出血を伴う肺病変を認める。

■ Wegener 肉芽腫症による腎障害

- 本邦では発症率が低い。初発症状としては、鼻咽頭・上気道症状が多い。眼球突出や中耳炎なども伴うことが多い。
- 呼吸器系(上気道と肺)の壊死性肉芽腫症炎：胸部レントゲン写真、CTで結節性病変の確認
- 腎障害は初発時には少ない。経過とともに頻度が増加するといわれている。
- 巣状あるいは肉芽腫性糸球体腎炎(半月体性糸球体腎炎)を主徴とする。
- プロテナーゼ(PR)-3 ANCA 陽性が高頻度である。
- 全身の中小動静脈の壊死性血管炎

文献

- 1) 湯村和子, 伊藤千春: ANCA 関連血管炎の活動性と臓器傷害の評価. 脈管学 49(1): 63-74, 2009.

湯村和子

