

図 1 組織学的重症度分類に関する病変の典型像  
 A：細胞性半月体，B：糸蹄壊死，C：線維細胞性半月体，D：全節性硬化  
 E：分節性硬化，F：線維性半月体，G：癒着

表 4 組織学的重症度分類

組織学的重症度	腎予後と関連する病変*を有する糸球体/総糸球体数	急性病変のみ	急性病変+慢性病変	慢性病変のみ
H-Grade I	0~24.9 %	A	A/C	C
H-Grade II	25~49.9 %	A	A/C	C
H-Grade III	50~74.9 %	A	A/C	C
H-Grade IV	75 %以上	A	A/C	C

\*急性病変(A)：細胞性半月体(糸蹄壊死を含む)，線維細胞性半月体  
 慢性病変(C)：全節性硬化，分節性硬化，線維性半月体

れかをもつ糸球体の全糸球体に対する割合を 25 %，50 %，75 %で区切り，組織学的重症度を H-Grade I (25 %未満)，H-Grade II (25 %以上 50 %未満)，H-Grade III (50 %以上 75 %未満)，H-Grade IV (75 %以上)の 4 段階に分類し，さらに急性病変(acute lesion：A)のみをもつ症例，急性病変と慢性病変(chronic lesion：C)とを併せ持つ症例，慢性病変のみを持つ症例に対して，それぞれ A，A/C，C と付記することとした(表 4)。

また，組織学的重症度が増すにつれて透析導入のリスク(オッズ比)が有意に高くなっており，この組織学的重症度分類は腎予後を反映していることが示された<sup>12,17,18)</sup>。

なお今回の分類では，間質病変と血管病変の位置付けが問題点として残される。特に，間質線維化は IgA 腎症に限らず，各種腎疾患において腎予後と密接に関連することが広く知られていることから，組織学的重症度を判定する際に考慮すべき所見と考えられる。一方，今回の後ろ向き研

究においては、オックスフォード分類<sup>9)</sup>と同様に、間質線維化は全節性糸球体硬化ときわめて高い相関(Spearman's rank correlation,  $R=0.741$ ,  $p<0.001$ )を示した。したがって、大半の症例では間質線維化は全節性糸球体硬化に置き換えて評価することが可能と考えられるため、今回、組織学的重症度判定のための病理学的指標としては採用されていない。組織学的重症度の判定にあたっては、標本中の糸球体数が10個以上であることが望ましいが、糸球体が数個しか含まれていない場合は、間質線維化の程度を参考にして、重症度を判定することも可能である。

#### 4) 腎予後と関連する腎生検時臨床的パラメータを用いた臨床的重症度分類

IgA 腎症の腎予後を規定する因子には病理所見のみならず、性差、持続する尿蛋白、腎生検時の腎機能および高血圧などの臨床所見も重要であることが報告されている。一方、「IgA 腎症診療指針—第2版—」では、予後判定の際の参考基準として、血圧、血清クレアチニン値、クレアチニンクリアランスおよび尿蛋白量(g/日)の4項目があげられているが、あくまでも参考基準にとどまっている。しかし、臨床の現場では、腎組織のサンプリングの限界もあり、組織所見のみで予後を予測することが困難な場合も多く、予後の予測に役立つ臨床的重症度分類が必要と考えられた。

そこで、腎生検時の臨床的パラメータ(血清クレアチニンは、酵素法で測定した値を用い、Jaffe法で測定した値はすべて酵素法に換算した値を採用した)と腎予後(透析導入)との関連を、同様にロジスティック回帰分析にて検討した。その結果、生検時尿蛋白は中・長期的透析導入と、血清クレアチニンおよび推算糸球体濾過量(eGFR)は短期的および中・長期的透析導入と有意な関連を示したが、高血圧および血尿( $\geq 100$ 個/HPF)は腎予後とは関連を示さなかった。

そこで、臨床的重症度の構成因子として尿蛋白とeGFRを選択し、尿蛋白を0.5g/日以上と未満に、eGFRを60mL/min/1.73m<sup>2</sup>以上と未満に層別し、透析導入との関連を検討した。その結果、尿蛋白0.5g/日未満の症例では、eGFRが60mL/min/1.73m<sup>2</sup>以上の群と60mL/min/1.73m<sup>2</sup>未満の群との間で腎予後に有意な差は認められなかった。また、eGFRの値にかかわらず、尿蛋白0.5g/日以上以上の群は0.5g/日未満の群に比し予後不良であり、さらに尿蛋白が0.5g/日以上ではeGFRが60mL/min/1.73m<sup>2</sup>未満の群は60mL/min/1.73m<sup>2</sup>以上の群に比し有意に予後不良であった。

以上の結果をもとに、表5に示すような臨床的重症度分

表5 臨床的重症度分類

臨床的重症度	尿蛋白(g/日)	eGFR (mL/min/1.73 m <sup>2</sup> )
C-Grade I	<0.5	—
C-Grade II	0.5 $\leq$	60 $\leq$
C-Grade III		<60

表6 組織学的重症度に臨床的重症度を加味した場合の透析導入リスク

臨床的重症度	組織学的重症度		
	H-Grade I	H-Grade II	H-Grade III+IV
C-Grade I	1/72(1.4%) OR: 1	0/10(0%) OR: 0	1/5(20%) OR: 17.8
C-Grade II	7/64(11%) OR: 8.7	6/41(15%) OR: 12.2	3/18(17%) OR: 14.2
C-Grade III	2/5(40%) OR: 47.3	6/21(29%) OR: 28.4	22/34(65%) OR: 130

数字:透析患者数/患者総数(%) OR:オッズ比 vs H-Grade I/C-Grade I

類を作成した。すなわち、尿蛋白が0.5g/日未満のC-Grade I、尿蛋白0.5g/日以上かつeGFR60mL/min/1.73m<sup>2</sup>以上のC-Grade II、尿蛋白0.5g/日以上かつeGFR60mL/min/1.73m<sup>2</sup>未満のC-Grade IIIの3群に分けた。さらに、透析導入リスク(オッズ比)は臨床的重症度が増すにつれて有意に高くなり、臨床的重症度分類としての妥当性が示された<sup>17,18)</sup>。

#### 5) 組織学的および臨床的重症度に基づいた新たな透析導入リスクの層別化

IgA 腎症の腎予後を判定するうえで、組織学的重症度(H-Grade)に臨床的重症度(C-Grade)を加味した透析導入リスクの層別化を行った(表6)。

今回の後ろ向き施設共同研究においては、C-Grade IかつH-Grade Iの群における透析導入例は72例中1例(1.4%)のみであったことから、これを低リスク群とし、その他の群の透析導入リスクを低リスク群に対するオッズ比で表わすと、オッズ比が15未満の群(中等リスク群)、15以上50未満の群(高リスク群)、50以上の群(超高リスク群)の4群に層別することが可能であり、表7にIgA腎症患者の透析導入リスクの層別化として提示した。なお、H-Grade IIかつC-Grade Iの群には透析移行例がなく、低リス

表 7 IgA 腎症患者の透析導入リスクの層別化

組織学的 重症度 臨床的 重症度	H-Grade I	H-Grade II	H-Grade III + IV
C-Grade I	低リスク	中等リスク	高リスク
C-Grade II	中等リスク	中等リスク	高リスク
C-Grade III	高リスク	高リスク	超高リスク

低リスク群：透析療法に至るリスクが少ないもの<sup>注1</sup>

中等リスク群：透析療法に至るリスクが中程度あるもの<sup>注2</sup>

高リスク群：透析療法に至るリスクが高いもの<sup>注3</sup>

超高リスク群：5年以内に透析療法に至るリスクが高いもの<sup>注4</sup>

(ただし、経過中に他のリスク群に移行することがある。)

後ろ向き多施設共同研究からみた参考データ

注1) 72例中1例(1.4%)のみが生検後18.6年で透析に移行

注2) 115例中13例(11.3%)が生検後3.7~19.3(平均11.5)年で透析に移行

注3) 49例中12例(24.5%)が生検後2.8~19.6(平均8.9)年で透析に移行

注4) 34例中22例(64.7%)が生検後0.7~13.1(平均5.1)年で、また14例(41.2%)が5年以内に透析に移行

ク群に対するオッズ比は0であるが、約40%の症例に副腎皮質ステロイド薬が、70%の症例にレニン・アンジオテンシン(RA)系阻害薬が投与されていたことから、中等度リスク群とした。この層別化に従うと、透析移行例は高リスク群49例中12例(24.5%)であるのに対し、超高リスク群では34例中22例(64.7%)と高率であること、また生検後5年以内の透析移行例は高リスク群の2例(4.1%)に対し超高リスク群では14例(41.2%)と有意に高率であり、超高リスク群の生検後5年以内での透析導入リスクのオッズ比は高リスク群の5.7倍と有意に高かったことから、超高リスク群を別個に扱う妥当性が示された<sup>18)</sup>。

今回提示した透析導入リスクの層別化表を理解するうえで注意していただきたいことは、この分類はあくまで種々の治療を受けた結果としての腎予後を反映しているという点である。したがって、ここでいう低リスク群は、積極的な治療を行わなくても予後が良いという意味の低リスク群ではない。実際に、低リスク群において抗血小板薬、RA系阻害薬、副腎皮質ステロイド薬を投与された症例の割合は、それぞれ68、48、13%であり、ステロイド療法を含めた種々の治療が行われている。一方、中等リスク群、高リスク群および超高リスク群の治療内容を検討すると、抗血小板薬、RA系阻害薬および副腎皮質ステロイド薬を投与された症例の割合は、中等リスク群で87、78、40%、高

リスク群で69、90、47%、超高リスク群で79、88、65%と、リスクが高くなるほどRA系阻害療法およびステロイド療法の頻度が高くなっており、治療の開始時期は不明だが、ある程度濃厚な治療を受けた症例が多く含まれていた。このことから、高リスク群および超高リスク群では治療が不十分であったために予後不良となった可能性は低いと考えられる。

これら4群間におけるRA系阻害療法やステロイド療法の反応性の差については、現在、厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業進行性腎障害に関する調査研究班を中心に、日本腎臓学会が推進する腎臓病総合レジストリ(J-KDR)の二次研究として全国規模で行われている「IgA腎症の腎病理所見と予後の関連に関する前向き多施設共同研究(Japan IgA nephropathy cohort study: J-IGACS)」によって明らかにすべきものと考えている。

## V. IgA 腎症の治療指針の見直し

本症の治療は確立されていないが、症例に即した生活規制・食事療法に加えて降圧薬による血圧のコントロールが基本であることは世界的に共通している。IgA腎症に対するステロイド療法については、その効果が1986年 Kobayashiら<sup>19)</sup>によって初めて報告されて以来広く行われてきた<sup>20~25)</sup>。ステロイドの投与方法や投与量についてはコンセンサスが得られていないが、ステロイド少量療法に限界があること<sup>23)</sup>、ステロイドパルス療法が有効であることが報告されている<sup>20,21,24,25)</sup>。

わが国では、扁桃摘出術(扁桃)とステロイドパルス療法の併用がIgA腎症の寛解に有効であったことをHottaら<sup>26)</sup>が報告して以来、扁桃+ステロイドパルス療法が多くの施設で行われているが、その有効性については結論が得られていない。扁桃が長期的腎予後を改善したという報告<sup>27)</sup>や尿所見の寛解や腎機能の保持に扁桃+ステロイドパルス療法併用療法がステロイドパルス単独療法よりも有効であったとの最近の報告<sup>28)</sup>もあることから、IgA腎症における扁桃、あるいは扁桃+ステロイドパルス療法についての有効性に関して、早急にエビデンスを出す必要がある。現在、扁桃+ステロイドパルス療法がステロイドパルス単独療法に比して高率に臨床的寛解に導入できるかという点に関して、わが国で多施設共同ランダム化比較試験が行われている<sup>29)</sup>。また、免疫抑制薬、副腎皮質ステロイド薬、抗血小板薬、抗凝固薬を含むカクテル療法<sup>30)</sup>、免疫抑制薬と副腎皮質ステロイド薬の併用療法<sup>31)</sup>や、fish oil(魚油)<sup>32)</sup>なども

表 8 IgA 腎症の治療指針

本症患者を「IgA 腎症の透析導入に対するリスク層別化」に基づき、1. 低リスク群、2. 中等リスク群、3. 高リスク群、4. 超高リスク群のいずれかに分類する。それぞれの群における治療指針を以下に記す。

生活習慣および食事療法については、CKD 診療ガイドおよび CKD 診療ガイドラインを参考に各 CKD ステージに従い指導する。さらに、本症における薬物療法については、エビデンスに基づいた IgA 腎症の薬物療法(表 9)を参照とする。なお、経過中に他のリスク群に移行することがあることを念頭に定期的観察が必要である。

#### 【すべてのリスク群に共通する治療指針】

- A. 生活習慣の是正：禁煙、適正飲酒量の指導、体重の管理を行う<sup>33)注 1)</sup>。
- B. 診察・検査項目：定期的な血圧測定および腎機能の評価(血清クレアチニン、eGFR など)を含む血液生化学検査、尿定性試験・沈渣、尿中蛋白・クレアチニン定量(蛋白/クレアチニン比)、可能であれば蓄尿検査による 1 日尿蛋白排泄量やクレアチニンクリアランスの測定を行う<sup>34)</sup>。
- C. エネルギー摂取量：エネルギー摂取量は、年齢、性別、運動量を加味しながら 25~35 kcal/kg 標準体重/日を目安とする<sup>35)</sup>。なお、摂取エネルギーの決定後は、体重変化を観察しながら適正エネルギー量となっているかを経時的に評価しつつ調整を加える<sup>33,34)</sup>。

#### 【リスク群別の治療指針】

##### 1. 低リスク群

- A. 生活指導：特に運動制限を行う必要はないが、生活習慣の是正を指導する<sup>33)</sup>。診察は少なくとも 3~6 カ月に 1 回とする<sup>34)</sup>。
- B. 食事療法：過剰の塩分摂取を避け<sup>36)</sup>、腎機能低下例では過剰なたんぱく質摂取を避ける(0.8~1.0 g/kg 標準体重/日)<sup>36,37)</sup>。
- C. 薬物療法：尿蛋白量、高血圧の有無や腎組織所見を参考に、抗血小板薬や降圧薬を用いる<sup>注 2)</sup>。副腎皮質ステロイド療法(パルス療法を含む)は糸球体に急性活動性病変を有する場合に考慮する<sup>注 3)</sup>。

##### 2. 中等リスク群

- A. 生活指導：個々の血圧、尿蛋白、腎機能などを慎重にみながら運動量を調節する<sup>35)</sup>。診察は少なくとも 1~3 カ月に 1 回とする。
- B. 食事療法：腎機能、尿蛋白量、血圧に応じた、たんぱく質摂取(0.8~1.0 g/kg 標準体重/日)<sup>36)</sup>や食塩の制限(基本は 6 g/日未満)を行う<sup>36,37)</sup>。
- C. 薬物療法：尿蛋白量、高血圧の有無や腎組織所見を参考に、抗血小板薬、降圧薬や副腎皮質ステロイド薬(パルス療法を含む)を用いる<sup>注 2),注 3)</sup>。特に、糸球体に急性活動性病変を認め、尿蛋白量が 0.5 g/日以上で、eGFR が 60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>以上の場合は、副腎皮質ステロイド療法(パルス療法を含む)の適応を積極的に考慮する(表 9)。

##### 3. 高リスク群

- A. 生活指導：個々の血圧、尿蛋白、腎機能などを慎重にみながら運動量を調節する<sup>35)</sup>。診察は原則として 1 カ月に 1 回とする。妊娠・出産には注意が必要である<sup>38)</sup>。
- B. 食事療法：腎機能、尿蛋白量、血圧に応じてたんぱく質制限(0.6~0.8 g/kg 標準体重/日)<sup>36)</sup>や食塩の制限(基本は 6 g/日未満)を行う<sup>36,37)</sup>。必要に応じてカリウム制限を行う<sup>35,36)</sup>。
- C. 薬物療法：腎機能、尿蛋白量、高血圧の有無や腎組織所見を参考に、抗血小板薬、降圧薬や副腎皮質ステロイド療法(パルス療法を含む)を用いる<sup>注 2),注 3)</sup>。特に、糸球体に急性活動性病変を認め、eGFR が 60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>以上の場合は、副腎皮質ステロイド療法(パルス療法を含む)を考慮する(表 9)。

##### 4. 超高リスク群

- A. 生活指導：高リスク群に準じた生活指導を行う。妊娠・出産には厳重な注意が必要である<sup>38)</sup>。
- B. 食事療法：食塩制限(6 g/日未満)<sup>36,37)</sup>、たんぱく質制限(0.6~0.8 g/kg 標準体重/日)<sup>36)</sup>および適切なカリウム制限を行う<sup>35,36)</sup>。
- C. 薬物療法：高リスク群に準じるが、病態によっては慢性腎不全の治療を行う。ただし、慢性病変が糸球体病変の主体をなす場合には、副腎皮質ステロイド療法の適応については慎重に考慮すべきである(表 9)。

注 1) 体重の管理は、標準体重[(身長 m)<sup>2</sup>×22](kg)に近づけるように指導する。

注 2) 降圧には、アンジオテンシン変換酵素阻害薬、アンジオテンシン II 受容体拮抗薬を第一選択薬とし、降圧目標が達成できないときには第二選択薬として利尿薬またはカルシウム拮抗薬の併用療法を考慮する<sup>39,40)</sup>。

注 3) 使用に際しては、腎臓専門医の意見を参考にすることが望ましい。現在、わが国で、治療法の一つとして扁桃摘出術(病巣感染巣除去)と副腎皮質ステロイドパルス療法の併用の有効性について調査・研究が行われている。

試みられている。

今回、透析導入リスクの層別化に基づいて分類された 4 つの各リスク群に対して、生活規則、食事療法、薬物療法

を表 8 に提示した。明確なエビデンスが得られていない記述も含まれるが、可能な限り他の診療ガイドラインとの整合性を図りながら作成している。表 9 にはエビデンスに基

表 9 IgA 腎症の薬物療法

- エビデンスに基づいた IgA 腎症の薬物療法を提示する。
- ①経口副腎皮質ステロイド薬：尿蛋白 0.5 g/日以上かつ eGFR 60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>以上の症例が良い適応となる<sup>41,42</sup>。組織学的に急性病変を含む症例を対象とする<sup>22</sup>。プレドニゾロン 30~40 mg/日を初期投与量とする 2 年間の持続漸減療法では、尿蛋白減少と腎機能障害進展抑制が認められた<sup>41,42</sup>注 1)。一方、20 mg/日を初期投与量とする RCT の成績では、尿蛋白低下効果は認められるものの腎機能障害進展抑制に対する有効性は認められなかった<sup>23</sup>。腎機能低下例 (eGFR 60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>未満)における腎機能障害進展抑制効果は明らかにされていない<sup>41,43</sup>。
  - ②ステロイドパルス療法：血清クレアチニン 1.5 mg/dL 以下および尿蛋白 1.0~3.5 g/日を呈する症例において、メチルプレドニゾロン 1 g の 3 日間投与を 1 クールとして、隔月で計 3 回施行する点滴静注療法が尿蛋白を減少させ、腎機能の長期予後を改善させるというエビデンスがある<sup>21,24</sup>注 2)。一方、血清クレアチニン 1.5 mg/dL 以上を呈する症例での有効性に関しては明確なエビデンスがない<sup>44</sup>。
  - ③扁桃摘出術(扁桃)＋ステロイドパルス療法：臨床的寛解が期待できる治療法として、わが国から報告されている<sup>26,28</sup>。扁桃摘後のステロイドパルス療法は 1 カ月以内に 3 クール施行する方法と、隔月で 3 クール施行する方法の 2 つに大別される注 3)。ステロイドパルス単独療法に比して高率に臨床的寛解に導入できるかどうかに関して、現在、扁桃摘＋ステロイドパルス療法の有効性に関する多施設共同ランダム化比較試験が行われている<sup>29</sup>。一方、血清クレアチニン 1.5~2.0 mg/dL の症例に対しても有効であるとする報告<sup>45</sup>もあるが、症例対照研究のため十分なエビデンスとは言えない<sup>46</sup>。
  - ④降圧薬：高血圧または正常高値血圧を呈する症例を対象とし、130/80 mmHg 未満(ただし、尿蛋白が 1 g/日以上の場合は 125/75 mmHg 未満)を降圧目標とする。アンジオテンシン変換酵素阻害薬やアンジオテンシン II 受容体拮抗薬が第一選択薬となる。腎機能低下例においても、血清クレアチニン値やカリウム値に注意しながら少量から投与し、漸増する<sup>40</sup>。降圧や抗蛋白尿効果が不十分であれば、少量の降圧利尿薬、カルシウム拮抗薬を併用、さらに不十分であれば、他降圧薬を併用する。またアンジオテンシン変換酵素阻害薬とアンジオテンシン II 受容体拮抗薬の併用が、それぞれの単独投与よりも強い抗蛋白尿効果を示すとする報告もある<sup>47</sup>。正常血圧の症例においても、両薬物は抗蛋白尿効果を発揮するが<sup>48</sup>、わが国では保険適用はない。
  - ⑤免疫抑制薬：第 2 版では「通常使用しない」と記されていたが、血清クレアチニン 1.5 mg/dL 以上、中等度から高度の組織障害を有する進行性 IgA 腎症に対して、シクロホスファミドやアザチオプリンが副腎皮質ステロイド薬との併用において腎機能保持に有効であるとする成績がある<sup>31</sup>。
  - ⑥抗血小板薬：ジピリダモールや塩酸ジラゼブは蛋白尿減少効果を有するが、腎機能障害の進展抑制に関する有効性は明らかではない<sup>46</sup>。
  - ⑦抗凝固薬：腎生検で半月体形成、糸球体硬化、糸球体係蹄のポウマン囊との癒着などが目立つ場合はワルファリンを用いる<sup>49</sup>が、入院患者ではヘパリンを用いる<sup>50</sup>こともある。

注 1) ステロイドの初期投与量や患者背景によっては、日和見感染や消化管出血などの重大な副作用の合併予防の立場から、長期入院を必要とする場合がある。

注 2) 進行性腎障害に関する調査研究班が 2008 年に行った「IgA 腎症の治療に関する全国アンケート調査」では、わが国ではメチルプレドニゾロン 0.5 g を 3 日間連続で投与する施設が多かった。

注 3) 同アンケート調査では、プロトコール明記のあった 111 施設のうち、53 施設が 7 日間隔で 3 クールを、21 施設が 60 日間隔で 3 クールを施行していた。

づいた IgA 腎症に対する薬物療法を列挙した。今後は、治療に関する更なるエビデンスの集積とその解析によって、この治療指針を修正していく必要があると思われる。

表 10 ご協力いただいた研究者

内田俊也	帝京大学医学部内科教授
斉藤喬雄	福岡大学医学部腎臓・膠原病内科学教授
新田孝作	東京女子医科大学第四内科教授
林 松彦	慶應義塾大学医学部血液浄化・透析センター教授
平方秀樹	福岡赤十字病院副院長
御手洗哲也	埼玉医科大学総合医療センター腎高血圧内科教授
湯村和子	自治医科大学腎臓内科教授

(50 音順, 敬称略)

表 11 IgA 腎症診療指針第 3 版作成ワーキンググループならびに査読委員

ワーキンググループ委員	
佐々木 成	東京医科歯科大学腎臓内科教授
中尾俊之	東京医科大学腎臓内科教授
比企能之	藤田保健衛生大学医療科学部・学部長
武曾恵理	財)田附興風会医学研究所北野病院腎臓内科部長
安田宣成	名古屋大学大学院医学系研究科 CKD 地域連携システム寄附講座准教授
査読委員	
白土 公	白土内科院長
成田一衛	新潟大学医歯学総合研究科・腎臓内科学教授
宮崎正信	宮崎内科医院院長
山縣邦弘	筑波大学大学院人間総合科学研究科腎臓病態医学教授
横山 仁	金沢医科大学医学部腎臓内科学教授
和田隆志	金沢大学医薬保健研究域医学系血液情報統御学教授

(50 音順, 敬称略)

## 謝 辞

稿を終えるに臨み、「IgA 腎症の腎病理所見と予後の関連に関する後ろ向き多施設共同研究」にご協力いただきました研究者(表 10)に心より感謝申し上げます。また、本診療指針第3版(案)の作成にご尽力いただいた IgA 腎症診療指針第3版作成ワーキンググループならびに査読委員の先生方(表 11)に謝意を表します。

## 文 献

- Haas M. Histologic subclassification of IgA nephropathy: a clinico pathologic study of 244 cases. *Am J Kidney Dis* 1997; 29: 829-842.
- Lee KSM. Prognostic indicators of progressive renal disease in IgA nephropathy: Emergence of a new histologic grading system. *Am J Kidney Dis* 1997; 29: 953-958.
- Manno C, Strippoli GF, D'Altri C, et al. A novel simpler histological classification for renal survival in IgA nephropathy: a retrospective study. *Am J Kidney Dis* 2007; 49: 763-775.
- Shigematsu H. Histological grading and staging of IgA nephropathy. *Pathol Int* 47; 1997: 194-202.
- Lee HS, Lee MS, Lee SM, et al. Histological grading of IgA nephropathy predicting renal outcome: revisiting H. S. Lee's glomerular grading system. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20: 342-348.
- Katafuchi R, Kiyoshi Y, Oh Y et al. Glomerular score as a prognosticator in IgA nephropathy: its usefulness and limitation. *Clin Nephrol* 1998; 49: 1-8.
- Tomino Y, Sakai H, Special Study Group (IgA Nephropathy) on Progressive Glomerular Disease. Clinical guidelines for immunoglobulin A (IgA) nephropathy in Japan, second version. *Clin Exp Nephrol* 2003; 7: 93-97.
- A Working Group of the International IgA Nephropathy Network and the Renal Pathology Society: Cattran DC, Coppo R, Cook HT, et al. The Oxford classification of IgA nephropathy: rationale, clinicopathological correlations, and classification. *Kidney Int* 2009; 76: 534-545.
- A Working Group of the International IgA Nephropathy Network and the Renal Pathology Society: Roberts ISD, Cook T, Troyanov S, et al. The Oxford classification of IgA Nephropathy: Pathology definitions, correlations and reproducibility. *Kidney Int* 2009; 76: 546-556.
- 片淵律子. IgA 腎症における組織所見の解析: AND 分類と OR 分類. 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業 進行性腎障害に関する調査研究 平成 18 年度総括・分担研究報告書. 2007: 39-43.
- 城 謙輔. IgA 腎症の組織活動性評価と国際分類化への視点. *医学のあゆみ* 2006; 219: 561-570.
- 城 謙輔. IgA 腎症の病理学的分類(国際分類の基本的考え方も含めて). *日腎会誌* 2008; 50: 448-455.
- 城 謙輔: IgA 腎症国際組織分類(オックスフォード分類)の問題点. 御手洗哲也, 東原英二, 秋澤忠男, 五十嵐 隆, 金井好克(編). *Annual Review 腎臓* 2010. 東京: 中外医学社, 2010: 90-98.
- 川村哲也. IgA 腎症における多施設共同研究. 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業 進行性腎障害に関する調査研究 平成 18 年度総括・分担研究報告書. 2007: 9-28.
- Wakai K, Kawamura T, Endoh M, et al. A scoring system to predict renal outcome in IgA nephropathy: from a nationwide prospective study. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21: 2800-2808.
- 片淵律子. IgA 腎症における組織所見の解析: 増殖性病変と半月体・硬化病変の關係及び急性変化と慢性変化について—IgA 腎症予後判定基準の改定に向けての私案—. 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業 進行性腎障害に関する調査研究 平成 18 年度総括・分担研究報告書. 2007: 29-38.
- 川村哲也. IgA 腎症における多施設共同研究. 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業 進行性腎障害に関する調査研究 平成 19 年度総括・分担研究報告書. 2008: 9-32.
- 川村哲也, 城 謙輔. IgA 腎症の新たな重症度分類の試案. 御手洗哲也, 東原英二, 秋澤忠男, 五十嵐 隆, 金井好克(編)*Annual Review 腎臓* 2009. 東京: 中外医学社, 2009: 87-94.
- Kobayashi Y, Fujii K, Hiki Y, et al. Steroid therapy in IgA nephropathy: A prospective pilot study in moderate proteinuric cases. *Q J Med* 1986; 61: 935-943.
- 吉村光弘, 木田 寛, 齊藤弥章, 高枝正芳, 杉岡五郎. 進行性 IgA 腎症に対するステロイドパルス療法の有用性. *日腎会誌* 1991; 33: 761-768.
- Pozzi C, Bolasco P, Fogazzi G, et al. Corticosteroids in IgA nephropathy: a randomized controlled trial. *Lancet* 1999; 353: 883-887.
- Shoji T, Nakanishi I, Suzuki A, et al. Early treatment with corticosteroids ameliorates proteinuria, proliferative lesions, and mesangial phenotypic modulation in adult diffuse proliferative IgA nephropathy. *Am J Kidney Dis* 2000; 35: 194-201.
- Katafuchi R, Ikeda K, Mizumasa T, et al. Controlled, prospective trial of steroid treatment in IgA nephropathy: A limitation of low-dose prednisolone therapy. *Am J Kidney Dis* 2003; 41: 972-983.
- Pozzi C, Andrulli S, Del Vecchio L, et al. Corticosteroid effectiveness in IgA nephropathy: long-term results of a randomized, controlled trial. *Am Soc Nephrol* 2004; 15: 157-163.
- Katafuchi R, Ninomiya T, Mizumasa T, et al. The improvement of renal survival with steroid pulse therapy in IgA nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23: 3915-3920.
- Hotta O, Miyazaki M, Furuta T, et al. Tonsillectomy and steroid pulse therapy significantly impact on clinical remission in patients with IgA nephropathy. *Am J Kidney Dis* 2001; 38: 736-743.
- Xie Y, Nishi S, Ueno M, et al. The efficacy of tonsillectomy

- on long-term renal survival in patients with IgA nephropathy. *Kidney Int* 2003 ; 63 : 1861-1867.
28. Komatsu H, Fujimoto S, Hara S, et al. Effect of tonsillectomy plus steroid pulse therapy on clinical remission of IgA nephropathy : a controlled study. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008 ; 3 : 1301-1307.
  29. 川村哲也. IgA 腎症における多施設共同研究. 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業 進行性腎障害調査研究 平成 21 年度総括分担研究報告書. 2010 : 44-55.
  30. Yoshikawa N, Ito H, Sakai T, The Japanese Pediatric IgA Nephropathy Treatment Study Group. A controlled trial of combined therapy for newly diagnosed severe childhood IgA nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 1999 ; 10 : 101-109.
  31. Ballardie FW, Roberts IS. Controlled prospective trial of prednisolone and cytotoxics in progressive IgA nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2002 ; 13 : 142-148.
  32. Donadio JV Jr, Bergstralh EJ, Offord KP, Spencer DC, Holley KE. A controlled trial of fish oil in IgA nephropathy. Mayo Nephrology Collaborative Group. *N Engl J Med* 1994 ; 331 : 1194-1199.
  33. 日本腎臓学会(編). CKD と生活習慣. エビデンスに基づく CKD 診療ガイドライン 2009. 東京 : 東京医学社, 2009 : 30-39.
  34. 日本腎臓学会(編). CKD のフォローアップ. CKD 診療ガイド 2009. 東京 : 東京医学社, 2009 : 54-57.
  35. 日本腎臓学会(編). 生活指導・食事指導. CKD 診療ガイド 2009. 東京 : 東京医学社, 2009 : 60-64.
  36. 慢性腎臓病に対する食事療法基準 2007 年度版. *日腎会誌* 2007 ; 49 : 871-878.
  37. 日本腎臓学会(編). CKD と栄養. エビデンスに基づく CKD 診療ガイドライン 2009. 東京 : 東京医学社, 2009 : 40-49.
  38. 日本腎臓学会(編). 慢性腎炎症候群. 腎疾患患者の妊娠—診療の手引き—. 2007 : 21-25.
  39. 日本腎臓学会(編). 降圧療法. CKD 診療ガイド 2009. 東京 : 東京医学社, 2009 : 65-68.
  40. 日本高血圧学会高血圧治療ガイドライン作成委員会(編). 腎疾患. 高血圧治療ガイドライン 2009. 2009 : 53-58.
  41. Kobayashi Y, Hiki Y, Kokubo T, et al. Steroid therapy during the early stage of progressive IgA nephropathy. A 10-year follow-up study. *Nephron* 1996 ; 72 : 237-242.
  42. Tomino Y, Suzuki H, Horikoshi S, et al. Multicenter trial of adrenocorticosteroids in Japanese patients with IgA nephropathy—results of the special study group (IgA nephropathy) on progressive glomerular disease, Ministry of Health, Labor and Welfare of Japan. *Curr Top Steroid Res* 2004 ; 4 : 93-98.
  43. Moriyama T, Honda K, Nitta K, et al. The effectiveness of steroid therapy for patients with advanced IgA nephropathy and impaired renal function. *Clin Exp Nephrol* 2004 ; 8 : 237-242.
  44. Tamura S, Ueki K, Ideura H, et al. Corticosteroid therapy in patients with IgA nephropathy and impaired renal function. *Clin Nephrol* 2001 ; 55 : 192-195.
  45. Sato M, Hotta O, Tomioka S, et al. Cohort study of advanced IgA nephropathy : efficacy and limitations of corticosteroids with tonsillectomy. *Nephron Clin Pract* 2003 ; 93 : c137-145.
  46. 日本腎臓学会(編). IgA 腎症. エビデンスに基づく CKD 診療ガイドライン 2009. 東京 : 東京医学社, 2009 : 105-113.
  47. Russo D, Minutolo R, Pisani A, et al. Coadministration of losartan and enalapril exerts additive antiproteinuric effect in IgA nephropathy. *Am J Kidney Dis* 2001 ; 38 : 18-25.
  48. Tomino Y, Kawamura T, Kimura K, et al. Antiproteinuric effect of olmesartan in patients with IgA nephropathy. *J Nephrol* 2009 ; 22 : 224-231.
  49. Lee GSL, Choong HL, Chiang GSC, et al. Three-year randomized controlled trial of dipyridamole and low-dose warfarin in patients with IgA nephropathy and renal impairment. *Nephrology* 1997 ; 3 : 117-121.
  50. Ishii T, Kawamura T, Tsuboi N, et al. Prospective trial of combined therapy with heparin/warfarin and renin-angiotensin system inhibitors in progressive IgA nephropathy. *Contrib Nephrol* 2007 ; 157 : 114-119.

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

# 急速進行性腎炎症候群の診療指針 第2版(案)

進行性腎障害調査研究班班長

松尾 清一 名古屋大学大学院医学系研究科病態内科学講座腎臓内科学

急速進行性腎炎症候群分科会分担責任者

山縣 邦弘 筑波大学大学院人間総合科学研究科病態制御医学専攻腎臓病態医学 教授

急速進行性腎炎症候群分科会分担研究者

榎野 博史 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科腎・免疫・内分泌代謝内科学 教授

急速進行性腎炎症候群分科会研究協力者

有村 義宏 杏林大学第一内科 教授  
武曾 恵理 財)田附興風会医学研究所北野病院腎臓内科 部長  
新田 孝作 東京女子医科大学第四内科 教授  
和田 隆志 金沢大学医薬保健研究域医学系血液情報統御学 教授  
田熊 淑男 仙台社会保険病院 院長  
小林 正貴 東京医科大学茨城医療センター腎臓内科 教授  
堀越 哲 順天堂大学大学院医学研究科腎臓内科学 准教授  
細谷 龍男 東京慈恵会医科大学腎臓・高血圧内科 教授  
湯澤由紀夫 藤田保健衛生大学医学部腎内科 教授  
渡辺 毅 福島県立医科大学医学部内科学第三講座 教授  
藤元 昭一 宮崎大学第一内科 准教授  
平和 伸仁 横浜市立大学附属市民総合医療センター血液浄化療法部・腎臓内科 准教授  
木村健二郎 聖マリアンナ医科大学腎臓・高血圧内科 教授  
湯村 和子 自治医科大学腎臓内科 教授  
伊藤 孝史 島根大学腎臓内科 講師

執筆協力者

佐田 憲映 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科腎・免疫・内分泌代謝内科学 助教  
板橋美津世 東京女子医科大学第四内科 助教  
古市 賢吾 金沢大学医薬保健研究域医学系血液情報統御学 准教授  
佐藤 壽伸 仙台社会保険病院 腎センター長  
木村 朋由 仙台社会保険病院 腎センター医長  
平山 浩一 東京医科大学茨城医療センター腎臓内科 准教授  
宇都宮保典 東京慈恵会医科大学腎臓・高血圧内科 准教授  
冨永 直人 聖マリアンナ医科大学腎臓・高血圧内科 助教  
斎藤 知栄 筑波大学大学院人間総合科学研究科病態制御医学専攻腎臓病態医学 講師  
臼井 丈一 筑波大学大学院人間総合科学研究科病態制御医学専攻腎臓病態医学 講師

診療指針査読者

横山 仁 金沢医科大学医学部腎臓内科学 教授  
田口 尚 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科病態病理学 教授  
川村 哲也 東京慈恵会医科大学附属第三病院腎臓・高血圧内科 准教授  
今井 圓裕 名古屋大学大学院医学系研究科病態内科学講座腎臓内科学 特任准教授  
斎藤 喬雄 福岡大学医学部腎臓・膠原病内科 教授  
成田 一衛 新潟大学大学院医歯学総合研究科内部環境医学講座 教授

## 本ガイドライン英文略語一覧

略語	フルスペル	日本語訳
AAV	ANCA-associated vasculitis	ANCA 関連血管炎
ACR	American College of Rheumatology	米国リウマチ学会
AGA	allergic granulomatous angiitis	アレルギー性肉芽腫性血管炎
ANCA	anti-neutrophil cytoplasmic antibody	抗好中球細胞質抗体
AZA	azathioprine	アザチオプリン
BHPR	British Health Professionals in Rheumatology	
BP	bisphosphonate	ビスホスホネート
BSR	British Society of Rheumatology	
BVAS	Birmingham vasculitis activity score	
C-ANCA	cytoplasmic anti-neutrophil cytoplasmic antibody	細胞質型抗好中球細胞質抗体
CHCC	Chapel Hill Consensus Conference	チャペルヒル会議
CKD	chronic kidney disease	慢性腎臓病
CS	ciclosporin, cyclosporin	シクロスポリン
CSS	Churg-Strauss syndrome	Churg-Strauss 症候群
Cr	creatinine	クレアチニン
CRP	C-reactive protein	C 反応性タンパク質
CY	cyclophosphamide	シクロホスファミド
CYCAZAREM	cyclophosphamide versus azathioprine as remission maintenance therapy for ANCA-associated vasculitis	
eGFR	estimated glomerular filtration rate	推定糸球体濾過量
EMA	European Medicines Agency	欧州医薬品審査庁
ESR	erythrocyte sedimentation rate	赤血球沈降速度
EULAR	European League Against Rheumatism	欧州リウマチ学会議
EUVAS	European Vasculitis Study Group	欧州血管炎研究グループ
IVCY	intravenous cyclophosphamide	シクロホスファミド間歇静注療法
IVIG	intravenous immunoglobulin	免疫グロブリン静注療法
JMAAV	Prospective study of the severity-based treatment protocol for Japanese patients with MPO-ANCA-associated vasculitis	MPO-ANCA 関連血管炎に関する重症度別治療プロトコルの有用性を明らかにする前向き臨床研究
MBD	mineral and bone disorder	骨ミネラル代謝異常
MMF	mycophenolate mofetil	ミコフェノール酸モフェチル
MPA	microscopic polyangiitis	顕微鏡的多発血管炎
MPO	myeloperoxidase	ミエロペルオキシダーゼ
MTX	methotrexate	メトトレキサート
MZR	mizoribine	ミゾリピン
PAN	polyarteritis nodosa	結節性多発動脈炎
P-ANCA	perinuclear anti-neutrophil cytoplasmic antibody	核周囲型抗好中球細胞質抗体
POCY	per os cyclophosphamide	シクロホスファミド経口療法
PR3	proteinase 3	プロテイナーゼ 3
PSL	prednisolone	プレドニゾン
QOL	quality of life	生活の質
RCT	randomized controlled trial	ランダム化比較対照試験
RemIT-JAV	Observational cohort study of remission induction therapy in Japanese patients with ANCA-associated vasculitis	抗好中球細胞質抗体関連血管炎の寛解導入治療の現状とその有効性と安全性に関する観察研究
RLV	renal-limited vasculitis	腎限局型血管炎
RPGN	rapidly progressive glomerulonephritis	急速進行性糸状体腎炎
ST	trimethoprim/sulfamethoxazole	トリメトプリム/スルファメトキサゾール
VDI	The vascular damage index	
WG	Wegener's granulomatosis	Wegener 肉芽腫症
MAC	membrane attack complex	
PN	periarteritis nodosa	結節性動脈周囲炎
MRSA	methicillin-resistant Staphylococcus aureus	メチシリン耐性黄色ブドウ球菌

## 本ガイドライン英文略語一覧(つづき)

略語	フルスペル	日本語訳
DMARD	disease modifying antirheumatic drug	抗リウマチ薬
NHANES	National Health and Nutrition Examination Survey	米国全国健康栄養調査
IVCY	intravenous cyclophosphamide	シクロホスファミド間歇静注療法
CVD	cardiovascular disease	心血管疾患
ACEI	angiotensin converting enzyme inhibitor	アンジオテンシン変換酵素阻害薬
ARB	angiotensin II receptor blocker	アンジオテンシンII受容体拮抗薬
CCR	creatinine clearance	クレアチニンクリアランス

## 緒言

厚生労働省特定疾患「進行性腎障害」急速進行性腎炎分科会では、1996年度よりわが国における急速進行性腎炎の現状把握と診療指針作成ならびにデータベース構築を目的として全国個別症例アンケート調査を施行し、2001年度時点で集積された715例のわが国の急速進行性糸球体腎炎(rapidly progressive glomerulonephritis: RPGN)症例の検討をもとに、「急速進行性腎炎症候群の診療指針」を発表した<sup>1)</sup>。この診療指針では、RPGNの診断指針、臨床病期分類、病理病期分類に加え、全国調査のなかで最も症例数の多い病型であるミエロペルオキシダーゼ(myeloperoxidase: MPO)型抗好中球細胞質抗体(anti-neutrophil cytoplasmic antibody: ANCA)陽性のRPGNを中心に、アンケート調査から得られた症例の予後のなかで最も予後改善を期待できる治療法を提示し、2002年時点におけるRPGNの診療指針として示した。2002年からの厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患克服研究事業)進行性腎障害に関する調査研究班(主任研究者; 順天堂大学 富野康日己)では、継続して急速進行性腎炎分科会(分科会長; 2002~2006年 茨城県立医療大学 小山哲夫, 2007年~ 筑波大学 山縣邦弘)が組織され、引き続き全国調査が実施された。このなかでその後の全国集計により追加集積された症例を含めた1,772例のデータを基に、主としてわが国の診療指針を発表前後の変化を中心に予後の変化、治療法の変化を検討し、現時点におけるRPGNの診療指針の第二版の作成ならびに今後の課題を検討してきた<sup>2)</sup>。2008年より厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業「進行性腎障害に関する調査研究」(研究代表者; 名古屋大学 松尾清一)においても継続して急速進行性腎炎分科会(責任分担研究者; 筑波大学 山縣邦弘, 分担研究者; 岡山大学 槇野博史)が組織され、研究が継続された。そのなかで、特にANCA関連血管炎(ANCA-associated vasculitis: AAV)については、諸外国を中心に前向き比較対照試験などの結果も散見されるようになり、よりエビデンスレベルの高い治療指針作成を目指し改訂を行った。さらに、本診療指針ではすでに刊行されている欧州の2つのAAVの診療ガイドライン「英国治療ガイドライン, British Society of Rheumatology (BSR)/British Health Professionals in Rheumatology (BHPR) guidelines, および欧州リウマチ学会議(European League Against Rheumatism: EULAR) recommendations」を欧米で推奨されるグローバルな治療法として紹介した<sup>3,4)</sup>。今回の改訂では厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患克服研究事

業)難治性血管炎に関する調査研究班(主任研究者; 岡山大学 槇野博史), AAVのわが国における治療法の確立のための多施設共同前向き臨床研究班(主任研究者; 聖マリアンナ医科大学 尾崎承一)との3研究班合同で「AAVの診療ガイドライン」の発刊が併せて予定されており、本診療指針との間で十分な整合性が図られるものとして、RPGNのなかでAAVを原疾患とするものについては診療指針に統一性を持たせる努力が行われた。

## I. わが国のRPGNの概要

### 1. 概念・定義

RPGNはWHOにより、「急性あるいは潜在性に発症する肉眼的血尿、蛋白尿、貧血、急速に進行する腎不全症候群」と定義されている<sup>5)</sup>。RPGNは病理学的には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壊死性半月体性糸球体腎炎(necrotizing crescentic glomerulonephritis)が典型像である。しかし、壊死性半月体性糸球体腎炎以外にもRPGNの臨床経過をたどる疾患もあり、前述の定義を満たす、腎炎様の尿所見を伴い急速な腎機能の悪化により放置すれば末期腎不全まで進行する疾患は、臨床的にRPGN症候群として取り扱われる。今回の調査は、先に日本腎臓学会から提唱された診断の必須項目<sup>6)</sup>である、①数週から数カ月の経過で急速に腎不全が進行する、②血尿(多くは顕微鏡的血尿、肉眼的血尿もみられる)、蛋白尿、赤血球円柱、顆粒円柱などの腎炎性尿所見を認める、の2項目を満たす症例を臨床的にRPGNと定義して、全国の主要腎疾患診療施設からアンケート調査形式により収集した。

### 2. 疫学

RPGNは比較的稀な疾患ではあるが、近年患者数の増加が指摘されている。わが国のRPGNによる年間受療患者数は1998年度1,500人であったものが、2003年度には3,700人と推計され、約2.5倍に増加していた<sup>7)</sup>。さらに2008年度のわが国のRPGNによる新規受療者は約1,500~1,800人と推定された<sup>8)</sup>。また日本腎臓学会および厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患克服研究事業)進行性腎障害に関する調査研究班主導で実施されている日本腎臓病総合レジストリーの登録では、Japan Renal Biopsy Registry 5,703例のうちRPGNは325例、5.3%を、Japan Kidney Disease Registry 650例のうちRPGNは22例、3.4%を占めていた(2009年12月現在)<sup>9)</sup>。一方、わが国でRPGNにより透析導入となる患者数は1994年の145人から2009年の451人と約3.1倍増加しており、透析導入原疾患のなか

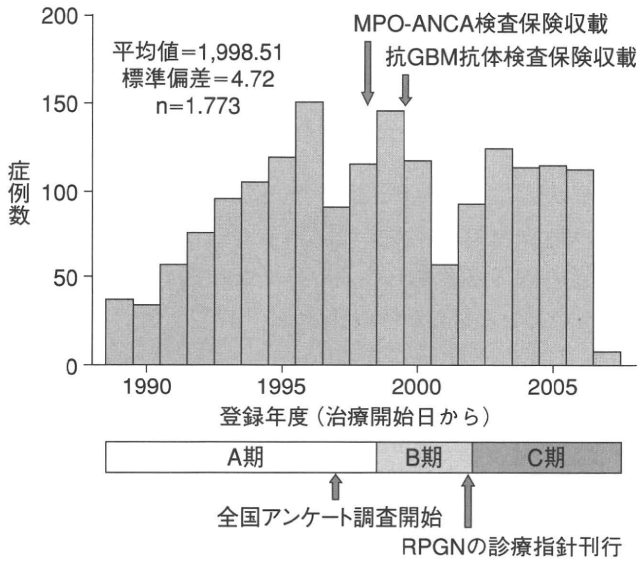


図1 厚生労働省研究班による急速進行性腎炎症候群症例集積状況(年別)

で第5位を占めている<sup>10)</sup>。また本研究班の実施したわが国のRPGNの全国アンケート調査では、2006年度までに1,772例のRPGN症例が寄せられた<sup>2)</sup>。図1に症例集積の年度別推移を示す。このアンケート調査を開始した1989年より現在までの間に、従来一部の研究室単位でのみ施行されてきた血液検査であるMPO-ANCA検査が1998年10月に保険収載され、さらに1999年8月には抗糸球体基底膜(glomerular basement membrane: GBM)抗体検査が保険収載され、わが国におけるRPGN診断のための検査がより一般的に施行可能となった。RPGNの診療指針の概略の公表前(1998年以前: A期)、診療指針を公表して意見集約を行っていた期間(1999~2001年: B期)、診療指針を刊行後(2002年以降: C期)の各期のRPGNの病型を表1に示す。各病型の頻度は期間ごとに大きな差はなく、従来の報告通り、最も多い病型がpauci-immune型の一次性半月体形成性糸球体腎炎であり、次いで顕微鏡的多発血管炎(microscopic polyangiitis: MPA)であった。男女比は女性が若干多く、発症時年齢は各病型ともA期からC期と近年になるほど高齢での発症例が増加していた。しかしながら各期とも各病型において小児、若年者での発症もあった(表2)<sup>2)</sup>。

### 3. 病因・病型

RPGNの腎病理組織像は壊死性半月体形成性糸球体腎炎を呈するのが典型的である<sup>11)</sup>。蛍光抗体法では、その病態により、免疫複合体の糸球体・メサンギウム領域への顆粒状沈着(granular pattern)、糸球体への線状沈着(linear

pattern)、および免疫複合体の沈着を認めない(pauci-immune)場合がある<sup>11)</sup>。上記腎組織所見、およびANCA、抗GBM抗体、抗DNA抗体、免疫複合体などの血清学的指標を加味して、pauci-immune型RPGN、抗GBM抗体型RPGN(Goodpasture症候群を含む)、免疫複合体型RPGNの3つに大別され、さらにpauci-immune型はMPO-ANCA陽性RPGN(MPAを含む)とPR3-ANCA陽性RPGN(Wegener肉芽腫症(Wegener granulomatosis: WG)を含む)、ANCA陰性型に病型分類される<sup>12)</sup>。わが国のRPGN例で最も多いpauci-immune型半月体形成性糸球体腎炎やMPAでは血清中にANCAがしばしば陽性となる<sup>13~15)</sup>。ANCAはエタノール固定したヒト好中球の間接蛍光抗体法によるパターンからcytoplasmic ANCA(C-ANCA)とperinuclear ANCA(P-ANCA)に分類される。C-ANCAの標的抗原はプロテイナーゼ3(proteinase 3: PR3)であるのに対し、P-ANCAの主な標的抗原はMPOであり、PR3-ANCAはWG、MPO-ANCAはMPAやpauci-immune型半月体形成性糸球体腎炎でしばしば陽性となる<sup>14,16)</sup>。表3にわが国のRPGNのANCA陽性例の頻度を示す。RPGN症例全体の60~70%、MPA、pauci-immune型半月体形成性糸球体腎炎では80~90%超までもがMPO-ANCA陽性例である。

わが国の症例ではANCA陽性例のなかで圧倒的にMPO-ANCA陽性例が多く、欧米と大きく異なっている<sup>1,17)</sup>。この要因については明らかでないが、緯度の差<sup>17)</sup>、遺伝的背景<sup>18,19)</sup>、環境因子<sup>20)</sup>などが検討されている。ちなみにenzyme-linked immunosorbent assays法を用いたANCA測定に関する比較検討において、わが国と欧州での測定法に相違のないことが確認されている<sup>21)</sup>。前述のごとくANCA、抗GBM抗体ともに近年保険適用となったものであり、必ずしも従来のわが国のRPGN例全例での検討が行われたわけではない。表4は1,772例中のMPO-ANCA、PR3-ANCA、抗GBM抗体の3つの血清マーカーすべてを検査した症例のうち、ANCA陽性例の陽性パターンと平均年齢、男性の占める比率を示したものである。ANCA陽性例中MPO-ANCAのみ陽性例は85.6%、PR3-ANCAのみ陽性例は4.1%、両陽性、抗GBM抗体との同時陽性例を含めたMPO-ANCAの陽性頻度は95.9%であった。PR3-ANCA単独陽性例は有意に若年が多く、抗GBM抗体同時陽性例は女性に多く、PR3-ANCA単独陽性例は男性に多い。

### 4. 症状、検査所見

初発症状(表5)としては、2002年以降に治療されたC期で倦怠感、食欲不振、体重減少などの全身性の非特異的症

表 1 わが国の急速進行性腎炎症候群の臨床病型の推移

	1998 年以前 (A 期)		1999～2001 年 (B 期)		2002 年以降 (C 期)		全体	
	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腎炎	39	4.4	20	6.2	22	3.9	81	4.6
免疫複合体型半月体形成性糸球体腎炎	26	2.9	3	0.9	6	1.1	35	2.0
Pauci-immune 型半月体形成性糸球体腎炎	345	39.0	151	47.0	249	43.9	745	42.0
混合型半月体形成性糸球体腎炎	19	2.1	5	1.6	7	1.2	31	1.7
分類不能な一次性半月体形成性糸球体腎炎	14	1.6	2	0.6	12	2.1	28	1.6
半月体形成を伴う糸球体腎炎								
膜性増殖性糸球体腎炎	9	1.0	2	0.6	4	0.7	15	0.8
膜性腎症	2	0.2	2	0.6	1	0.2	5	0.3
IgA 腎症	25	2.8	9	2.8	9	1.6	43	2.4
非 IgA 型メサンギウム増殖性糸球体腎炎	4	0.5	2	0.6	2	0.4	8	0.5
その他の一次性糸球体腎炎	2	0.2	0	0.0	1	0.2	3	0.2
全身性								
Goodpasture 症候群	14	1.6	5	1.6	8	1.4	27	1.5
全身性エリテマトーデス	50	5.7	5	1.6	11	1.9	66	3.7
Wegener 肉芽腫症	23	2.6	9	2.8	14	2.5	46	2.6
顕微鏡的多発血管炎	157	17.8	58	18.1	129	22.8	344	19.4
その他の壊死性血管炎	6	0.7	5	1.6	4	0.7	15	0.8
紫斑病性腎炎	18	2.0	5	1.6	13	2.3	36	2.0
クリオグロブリン血症	5	0.6	3	0.9	4	0.7	12	0.7
関節リウマチ	18	2.0	2	0.6	4	0.7	24	1.4
悪性腫瘍	2	0.2	1	0.3	0	0.0	3	0.2
その他の全身性疾患	22	2.5	9	2.8	9	1.6	40	2.3
感染症								
溶連菌感染後糸球体腎炎	8	0.9	2	0.6	0	0.0	10	0.6
感染性心内膜炎, シヤント腎炎	1	0.1	2	0.6	3	0.5	6	0.3
C 型肝炎ウイルス	1	0.1	1	0.3	0	0.0	2	0.1
その他	13	1.5	2	0.6	5	0.9	20	1.1
薬剤性	7	0.8	1	0.3	2	0.4	10	0.6
その他	7	0.8	1	0.3	9	1.6	17	1.0
不明	47	5.3	14	4.4	39	6.9	100	5.6
全体	884	100.0	321	100.0	567	100.0	1,772	100.0

GBM : glomerular basement membrane

状を認める症例が増加していた。腎症状で特筆すべきは、近年、尿異常、特にチャンス尿異常による発見例が著増していることである。軽微の自覚症状と検尿異常のみでの発見は近年の早期発見例の増加を示唆するところと考えられる。腎外症状のなかでは、肺病変に関連する症状を持つ症例の増加が近年の特徴としてあげられる。

また、初診時の検査所見(表 6)をみると、血清クレアチニンの低下をほぼすべての病型で 2002 年以降の症例において認め、早期発見を裏づける結果となっている。尿蛋白、赤沈、血清 C 反応性タンパク質(CRP)値、ヘモグロビン濃

度については、病型ごとに多少の差はあるものの、発症時期による明瞭な差は認められなかった。腎超音波検査による腎のサイズはどの時期においても 70%強が正常サイズを示していた(表 7)。

## 5. 治療

本疾患の治療方法としては、病因にもよるが、症例の大半を占める ANCA 陽性 RPGN, 抗 GBM 抗体型 RPGN などでは副腎皮質ステロイドと免疫抑制薬、抗血小板薬、抗凝固薬による多剤併用療法が基本となる。RPGN の治療指針(初版)では MPO-ANCA 陽性 RPGN, PR3-ANCA 陽性

表 2 わが国の急速進行性腎炎症候群の臨床病型, 男女比, 発症時年齢の推移

	1998 年以前(A 期)				1999~2001 年(B 期)				2002 年以降(C 期)			
	男女比	発症年齢(歳)			男女比	発症年齢(歳)			男女比	発症年齢(歳)		
		平均値	標準偏差	範囲		平均値	標準偏差	範囲		平均値	標準偏差	範囲
一次性												
半月体形成性糸球体腎炎												
抗 GBM 抗体型半月体形成性腎炎	1 : 1.05	52.05	16.51	10~79	1 : 1.22	54.83	18.82	19~83	1 : 1.44	61.59	18.34	11~77
免疫複合体型半月体形成性糸球体腎炎	1 : 0.86	54.27	18.66	14~77	1 : 0.50	70.00	9.09	60~82	1 : 1.00	51.50	24.82	11~75
Pauci-immune 型半月体形成性糸球体腎炎	1 : 1.24	61.85	14.95	6~88	1 : 0.84	64.98	14.13	13~91	1 : 1.00	67.28	13.12	1~92
混合型半月体形成性糸球体腎炎	1 : 1.25	60.84	15.61	6~82	1 : 4.00	64.80	9.20	50~73	1 : 1.33	51.29	26.24	8~72
分類不能な一次性半月体形成性糸球体腎炎	1 : 0.44	56.62	23.92	8~84	0 : 1.00	73.00	14.00	59~87	1 : 1.00	63.36	15.29	29~81
半月体形成を伴う糸球体腎炎												
膜性増殖性糸球体腎炎	1 : 0.29	50.56	26.50	6~75	1 : 0.00	71.50	6.50	65~78	1 : 0.00	74.75	1.30	73~76
膜性腎症	1 : 1.00	59.00	3.00	56~62	1 : 1.00	41.00	27.00	14~68	1 : 0.00	21.00	0.00	21~21
IgA 腎症	1 : 0.41	40.32	19.38	8~75	1 : 0.29	56.11	14.39	31~77	1 : 0.33	42.78	26.03	8~78
非 IgA 型メサンギウム増殖性糸球体腎炎	1 : 2.00	53.75	14.15	30~65	1 : 1.00	40.00	30.00	10~70	1 : 0.00	64.00	1.00	63~65
その他の一次性糸球体腎炎	1 : 0.00	60.50	3.50	57~64					0 : 1.00	3.00	0.00	3~3
全身性												
Goodpasture 症候群	1 : 1.33	54.36	15.46	23~76	1 : 0.67	62.20	9.43	45~72	1 : 0.33	70.88	10.64	57~93
全身性エリテマトーデス	1 : 1.94	35.84	14.55	13~72	0 : 1.00	55.80	11.03	44~75	1 : 1.75	46.73	19.04	15~75
Wegener 肉芽腫症	1 : 0.69	46.68	17.36	16~85	1 : 0.50	57.11	12.15	77~32	1 : 0.75	55.71	18.21	14~80
顕微鏡的多発血管炎	1 : 1.13	64.60	11.98	7~87	1 : 1.52	65.14	16.08	5~91	1 : 1.02	68.77	12.00	7~88
その他の壊死性血管炎	1 : 1.00	60.67	9.83	75~47	1 : 4.00	52.00	21.42	14~79	1 : 0.33	69.25	14.55	46~83
紫斑病性腎炎	1 : 0.80	45.83	19.98	11~75	1 : 4.00	39.40	24.30	11~77	1 : 0.63	52.33	28.35	5~82
クリオグロブリン血症	1 : 4.00	60.00	9.06	51~77	1 : 2.00	58.00	12.19	47~75	1 : 1.00	56.75	23.25	17~74
関節リウマチ	1 : 2.00	58.33	13.25	22~77	0 : 2.00	68.50	10.50	58~79	0 : 1.00	64.50	7.40	52~70
悪性腫瘍	1 : 0.00	62.50	3.50	59~66	0 : 1.00	59.00	0.00	59~59				
その他の全身性疾患	1 : 2.67	41.00	21.80	3~72	1 : 8.00	54.22	13.02	20~67	1 : 3.50	62.22	9.35	47~75
感染症												
溶連菌感染後糸球体腎炎	1 : 0.33	42.38	23.53	7~84	0 : 1.00	76.50	4.50	72~81				
感染性心内膜炎, シヤント腎炎	1 : 0.00	73.00	0.00	73~73	1 : 1.00	32.50	16.50	16~49	1 : 2.00	47.33	17.75	31~72
C 型肝炎ウイルス	1 : 0.00	68.00	0.00	68~68	1 : 0.00	71.00	0.00	71~71				
その他	1 : 0.08	54.92	15.95	25~78	1 : 0.00	60.50	9.50	51~70	1 : 0.25	63.60	8.14	54~72
薬剤性	1 : 2.50	54.29	13.20	36~77	0 : 1.00	64.00	0.00	64~64	1 : 0.00	80.00	1.00	79~81
その他	1 : 2.50	43.29	21.36	2~78	0 : 1.00	64.00	0.00	64~64	1 : 0.80	51.78	28.01	2~78
不明	1 : 1.55	59.89	20.82	5~83	1 : 1.00	66.64	10.41	56~91	1 : 2.36	64.03	16.20	4~80
全体	1 : 1.06	57.47	17.96	2~88	1 : 1.11	62.80	15.93	5~91	1 : 1.06	64.72	16.56	1~93

GBM : glomerular basement membrane

RPGN, 抗 GBM 抗体型 RPGN の各病型における 2002 年時点で推奨される治療アルゴリズムを提示した<sup>1)</sup>。また、ほぼ同時期に厚生労働省難治性血管炎に関する調査研究班から難治性血管炎の診療マニュアルが刊行された<sup>22)</sup>。このなかでは特に MPA の診療マニュアルが、MPO-ANCA 陽性 RPGN とほぼ同一の疾患を扱うにもかかわらず、推奨する治療法に若干の違いが生じることが問題となった。そこで本研究班と難治性血管炎に関する研究班との間でワーキンググループを組織し、治療法の統一意見作成に努めた。その結果、表 8 の治療法が統一意見として提案された。わが国で唯一の ANCA 関連血管炎 (ANCA-associated vasculitis : AAV) の前向き観察研究である、MPO-AAV 患者に関

する重症度別プロトコールの有用性を明らかにする前向き臨床研究 (Prospective study of the severity-based treatment protocol for Japanese patients with MPO-ANCA-associated vasculitis : JMAAV) ではこの統一治療法の検証を目的としたプロトコールが生まれ、治療法の効果が確認されている<sup>23,24)</sup>。また RPGN の治療指針 (初版) では、抗 GBM 抗体型 RPGN において、諸外国の成績をもとに、腎機能および組織所見による治療法の選択を示した。しかしながら治療指針発刊以降のわが国で実地に行われた治療法や予後の検討から、高度腎機能障害例にも積極的治療により腎機能の改善する例が認められ、症例ごとに治療内容の選択が行われている現状が明らかとなり、今回の改訂版ではアルゴリ

表 3 急速進行性腎炎症候群における抗好中球細胞質抗体陽性率

		Pauci-immune 型半月体形成性糸球体腎炎		顕微鏡的多発血管炎		Wegener 肉芽腫症	
		症例数	陽性率(%)	症例数	陽性率(%)	症例数	陽性率(%)
MPO-ANCA	A 期	326	86.8	143	94.4	21	28.6
	B 期	149	83.2	58	86.2	9	0.0
	C 期	248	92.7	129	91.5	14	28.6
	総数	723	88.1	330	91.8	44	22.7
PR3-ANCA	A 期	321	10.6	135	5.2	22	68.2
	B 期	143	6.3	55	7.3	9	88.9
	C 期	240	3.8	121	6.6	14	64.3
	総数	704	7.4	311	6.1	45	71.1

表 4 血清マーカー別患者数と平均年齢

ANCA 型	症例数	平均年齢(歳) <sup>#☆</sup>	男女比(男性%) <sup>#☆☆◆</sup>
MPO-ANCA 単独	705	64.4	42.6 %
PR3-ANCA 単独	34	53.6	70.6 %
MPO-ANCA, PR3-ANCA 共陽性	37	61.5	54.1 %
ANCA, 抗 GBM 抗体共陽性	48	65.3	29.2 %

# : MPO-ANCA 単独と PR3-ANCA 単独で有意差あり

☆ : PR3-ANCA 単独と ANCA, 抗 GBM 抗体共陽性で有意差あり

◆ : MPO-ANCA, PR3-ANCA 共陽性と ANCA, 抗 GBM 抗体共陽性で有意差あり

ズムの変更を行った。

また症例に応じ、薬物療法に加え体外血液浄化療法などが行われることがある。早期の抗 GBM 抗体型 RPGN、高度腎機能障害を呈する AAV や肺胞出血を伴う AAV などには、積極的に血漿交換を行う考えが欧米を中心に示されている。しかしながら、わが国の RPGN に対する血漿交換療法については、ループス腎炎に伴う RPGN のみに保険適用がある。その他の RPGN に対する効果については、今回の全国調査においても明確な結果を示すに至らず、現時点においても何らかの理由により副腎皮質ステロイドや免疫抑制薬の投与不能な症例や治療抵抗例への施行に限られ、ANCA の早期除去による腎機能悪化の抑制や多臓器病変の発症予防、進行抑制への効果が期待できるとも考えられるものの、今後の更なる検討が必要である<sup>25)</sup>。

## 6. 予後

生命予後、腎予後が追跡可能な患者について検討すると、治療開始の年代により明らかに違いが認められた。RPGN 全体の生命予後、腎予後を図 2、表 9、10 に示す。生命予後、腎予後とも改善がみられ、6 カ月生命予後は A 期の

表 5 急速進行性腎炎症候群における初発症状の変化

	1998 年以前 (A 期)	1999~2001 年 (B 期)	2002 年以降 (C 期)
前駆症状			
倦怠感	45.2	66.7	73.6
発熱	42.9	50.8	51.2
食欲不振	34.0	54.2	60.2
上気道症状	25.1	31.2	33.5
関節痛	16.5	18.7	18.7
悪心	15.5	24.9	29.0
体重減少	14.2	25.5	33.5
腎症状・尿所見			
浮腫	34.	47.0	51.2
チャンス尿異常	23.4	45.5	60.7
肉眼的血尿	12.2	16.5	14.1
乏尿	9.5	15.9	16.4
ネフローゼ症候群	7.5	14.6	17.8
急性腎炎	5.9	16.8	18.5
尿毒症症状	5.3	17.8	15.8
腎外症状			
肺野陰影	22.0	33.0	42.4
関節炎	16.3	14.3	12.7
間質性肺炎	14.6	20.2	24.5
肺胞出血	10.4	10.9	10.4
紫斑	9.2	9.7	11.6
下血	7.8	6.2	4.0
末梢神経障害	6.6	10.9	11.1
中枢神経障害	5.8	2.5	4.6
心臓疾患	5.1	10.6	10.4
紅斑	1.5	1.9	4.6

単位 : %

79.2% から C 期では 86.1% まで改善した。6 カ月腎予後も 1998 年以前に治療された A 期の 73.3% から 2002 年以降に治療された C 期では 81.8% まで改善した。ANCA 陽性

表 6 急速進行性腎炎症候群における初診時検査所見

	血清クレアチニン (mg/dL)		尿蛋白量 (g/日)		赤沈 (mm/時間)		血清 CRP (mg/dL)		血色素 (g/dL)		
	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差	
一次性											
抗 GBM 抗体型急速進行性腎炎症候群											
1998 年以前	6.7	4.2	2.3	2.8	102	42.0	8.6	8.8	9.5	1.9	
1999～2001 年	7.6	7.6	3.5	2.8	106	32.3	9.6	9.3	9.2	1.9	
2002 年以降	4.8	3.4	1.3	0.7	96	43.6	10.3	8.3	9.6	2.1	
免疫複合体型半月体形成性糸球体腎炎											
1998 年以前	4.8	3.4	1.5	1.1	91	50.0	3.8	3.7	9.4	2.2	
1999～2001 年	3.1	0.3	3.4	2.8	53	0.0	1.6	1.5	9.6	1.8	
2002 年以降	1.9	1.2	4.0	3.2	126	0.5	3.8	4.6	11.3	2.2	
Pauci-immune 型半月体形成性糸球体腎炎											
1998 年以前	4.7	3.5	1.9	1.9	87	42.3	5.1	5.6	9.4	2.2	
1999～2001 年	3.6	2.7	2.4	2.8	94	39.1	5.1	5.0	9.4	2.2	
2002 年以降	3.7	2.8	2.0	1.7	100	37.0	5.3	5.2	9.5	2.0	
その他の一次性半月体形成性糸球体腎炎											
1998 年以前	6.3	3.0	4.7	1.3	76	24.1	2.4	2.1	9.8	0.7	
1999～2001 年	4.8	4.6	3.9	3.7	81	42.0	3.6	5.2	10.4	2.7	
2002 年以降	4.1	3.4	3.7	3.1	91	21.7	4.3	7.3	9.9	2.7	
全身性											
Goodpasture 症候群											
1998 年以前	7.0	4.6	3.7	2.6	89	41.1	8.6	8.1	8.8	2.0	
1999～2001 年	9.5	4.1	1.0	0.0	119	2.6	25.1	11.4	9.4	1.9	
2002 年以降	6.4	2.9	2.4	1.6	115	9.6	16.8	7.2	10.3	1.3	
全身性エリテマトーデス											
1998 年以前	2.4	1.8	5.3	3.9	77	44.8	2.5	5.9	9.0	2.0	
1999～2001 年	3.1	1.6	4.8	3.0	59	29.3	1.2	0.8	9.6	0.9	
2002 年以降	1.9	1.5	1.6	1.4	103	38.4	1.9	2.2	9.5	2.3	
Wegener 肉芽腫症											
1998 年以前	4.5	5.3	0.9	0.4	93	38.5	10.3	9.7	9.8	1.6	
1999～2001 年	4.1	4.2	0.8	0.8	121	18.8	10.6	4.9	9.3	2.6	
2002 年以降	3.0	2.6	1.2	0.8	81	36.2	7.4	6.2	10.1	2.0	
顕微鏡的多発血管炎											
1998 年以前	4.5	3.2	1.6	2.8	100	40.5	9.5	7.8	9.0	1.9	
1999～2001 年	3.4	2.7	1.6	4.0	103	28.1	9.2	6.1	8.9	1.9	
2002 年以降	3.3	2.4	1.4	1.4	93	34.3	7.5	6.7	9.2	1.9	
全体											
1998 年以前	4.4	3.5	2.2	2.7	88	43.2	6.3	7.0	9.4	2.1	
1999～2001 年	3.9	3.6	2.5	3.2	96	37.0	6.2	6.5	9.3	2.3	
2002 年以降	3.6	2.8	2.0	2.0	94	37.4	6.2	6.4	9.6	2.1	

GBM : glomerular basement membrane

RPGN 例における検討でも同様の傾向であり(図 3), 年齢, 性別, 肺病変の有無, 罹患臓器数, 治療開始時腎機能, 治療開始時血清 CRP, ANCA サブクラスで調整後の予後に影響を与える因子としては, 生命予後には年齢, 肺病変の有無, 治療開始時腎機能, 治療開始時血清 CRP 10 mg/dL よ

り高値が有意な予後不良因子としてあげられ, ANCA サブクラスは生命予後に影響を与えなかった(表 11)。末期腎不全への進展には治療開始時腎機能, 血清 CRP が有意な予後不良因子であったが, ANCA サブクラスは腎予後には影響なく, ANCA に抗 GBM 抗体を同時陽性となっている症例

表 7 急速進行性腎炎症候群における腎超音波検査所見

	1998 年以前				1999～2001 年				2002 年以降			
	萎縮	腫大	正常	総数	萎縮	腫大	正常	総数	萎縮	腫大	正常	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	3	11	18	32	2	7	8	17	0	1	18	19
免疫複合体型半月体形成性糸球体腎炎	2	6	17	25	1	0	2	3	0	0	5	5
Pauci-immune 型半月体形成性糸球体腎炎	47	41	215	303	12	21	104	137	38	34	155	227
半月体形成を伴う糸球体腎炎												
膜性増殖性糸球体腎炎	1	2	6	9	0	0	1	1	0	0	4	4
膜性腎症		1	1	2	0	0	2	2	0	0	1	1
IgA 腎症	3	4	16	23	1	1	7	9	0	1	8	9
全身性												
Goodpasture 症候群	2	1	10	13	0	3	2	5	0	1	7	8
全身性エリテマトーデス	0	9	34	43	0	1	4	5	0	1	9	10
Wegener 肉芽腫症	3	4	16	23	0	0	7	7	2	2	9	13
顕微鏡的多発血管炎	13	25	103	141	5	5	46	56	23	11	82	116
紫斑病性腎炎	3	1	13	17	1	0	3	4	0	2	10	12
全体	92	126	547	765	25	44	220	289	71	66	372	509
%	12.0 %	16.5 %	71.5 %	100.0 %	8.7 %	15.2 %	76.1 %	100.0 %	13.9 %	13.0 %	73.1 %	100.0 %

GBM : glomerular basement membrane

表 8 急速進行性腎炎症候群の初期治療法の選択

①ステロイドパルス(0.5～1.0 g/日)療法×3 日間 ②経口副腎皮質ステロイド, PSL 換算 0.6～1.0 mg/kg/日 ③0.5～0.75 g/m <sup>2</sup> または 0.5～2.0 mg/kg/日(50～100 mg/日)				
病型	治療法	①	②	③
血管炎	重症例(注 1)	●	●	●(注 3)
	最重症例	本文参照		
	軽症例	本文参照		
RPGN	RPGN 臨床重症度Ⅰ, Ⅱ 非高齢, 非透析	●	●(注 2)	△(注 3)
	RPGN 臨床重症度Ⅰ, Ⅱ 高齢, 透析(注 4)	●(注 2)	●(注 2)	△(注 3)
	RPGN 臨床重症度Ⅲ, Ⅳ 非高齢, 非透析	●	●(注 2)	●(注 3)
	RPGN 臨床重症度Ⅲ, Ⅳ 高齢, 透析(注 4)	●	●(注 2)	△(注 3)

● : 施行すべき治療法, △ : 症例により選択する治療法

注 1 : 重症例の大半が RPGN を合併する。RPGN を合併した場合には, RPGN の治療法を参考に投与量・投与法の調節を行うことが必要である。

注 2 : 副腎皮質ステロイドの経口投与量として 0.9 mg/kg 以上の初期投与を行った群で, それ以下の投与で開始した群と比較して予後不良であったという成績が進行性腎障害班アンケート調査で示されており, 腎機能障害の程度など個々の症例でリスクを評価して初期投与量, 投与法を設定することが必要である。

注 3 : 腎機能障害(血清クレアチニン $\geq$ 1.8 mg/dL)時, 60 歳以上の患者では IVCY, CY の投与量を 75～50 %に減量する。

注 4 : 高齢者とは 70 歳以上をいう。透析とは維持透析療法中もしくは透析からの離脱が困難と予測される患者を指す。

で腎予後が不良であった(表 11)。また抗 GBM 抗体型 RPGN では, 生命予後の若干の改善は認めるものの, 腎予後はいまだきわめて不良であった(図 4, 表 9, 10)。RPGN 患者の死亡原因は従来から感染症によるものが主体であっ

たが, 近年の治療法の進歩にもかかわらずその傾向に変化なく, C 期においても死因の 55.9 %が感染症であった(表 12)。

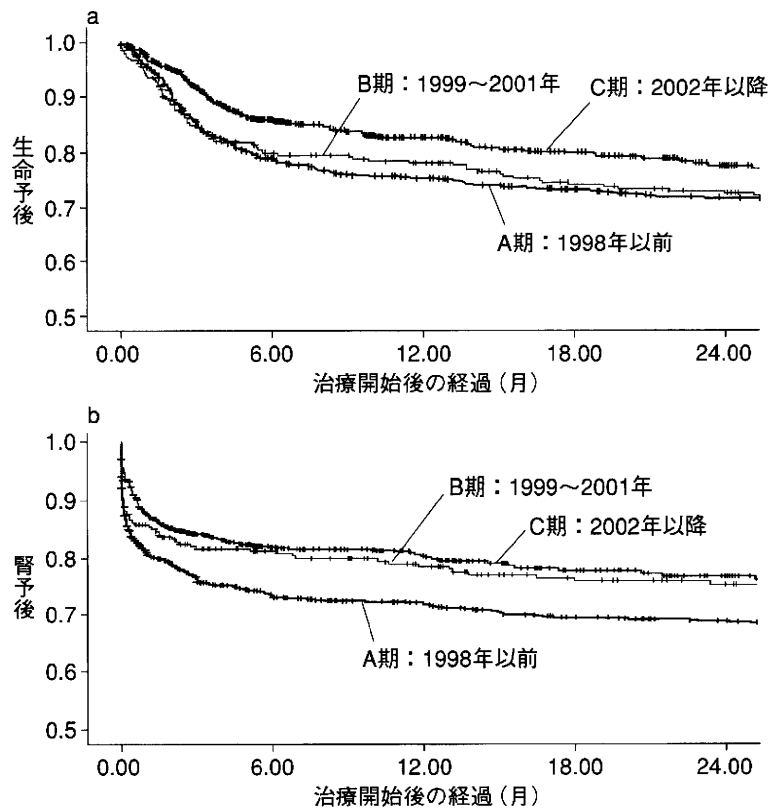


図 2 急速進行性腎炎症候群全体の予後の推移

表 9 急速進行性腎炎症候群における生命予後

		6 カ月		12 カ月		24 カ月	
		観察症例数	%	観察症例数	%	観察症例数	%
一次性							
抗 GBM 抗体型半月体形成性系球体腎炎	A 期	39	83.5	29	80.5	28	80.5
	B 期	18	88.9	15	88.9	15	82.5
	C 期	22	81.1	14	81.1	14	81.1
Pauci-immune 型半月体形成性系球体腎炎 <sup>§</sup>	A 期	342	81.1	254	76.2	230	72.4
	B 期	147	84.5	113	81.5	103	75.6
	C 期	240	89.7	165	87.4	134	82.1
全身性							
Goodpasture 症候群	A 期	14	71.4	9	63.5	6	54.4
	B 期	5	60.0	3	60.0	3	60.0
	C 期	8	62.5	5	37.5	1	37.5
全身性エリテマトーデス	A 期	50	85.9	42	85.9	42	83.8
	B 期	5	60.0	3	60.0	3	60.0
	C 期	10	90.0	9	90.0	8	78.8
Wegener 肉芽腫症	A 期	23	78.3	18	78.3	18	78.3
	B 期	9	66.7	6	66.7	5	53.3
	C 期	13	67.7	8	67.7	6	67.7
顕微鏡的多発血管炎 <sup>§</sup>	A 期	157	68.4	102	65.7	90	61.2
	B 期	57	77.9	39	77.9	37	73.6
	C 期	126	82.6	81	79.3	57	73.3
全体 <sup>§,&amp;</sup>							
	A 期	883	79.2	643	75.5	586	72.0
	B 期	321	80.1	228	78.3	211	72.8
	C 期	556	86.1	365	82.8	281	77.7

# : A 期と B 期間で  $p < 0.05$ , § : A 期と C 期間で  $p < 0.05$ , & : B 期と C 期間で  $p < 0.05$   
 GBM : glomerular basement membrane

表 10 急速進行性腎炎症候群における腎予後

		6 カ月		12 カ月		24 カ月	
		観察症例数	%	観察症例数	%	観察症例数	%
一次性							
抗 GBM 抗体型半月体形成性 糸球体腎炎	A 期	31	44.7	12	44.7	11	44.7
	B 期	17	58.8	8	58.8	8	51.5
	C 期	18	48.5	8	48.8	8	41.6
Pauci-immune 型半月体形成 性糸球体腎炎 <sup>#,§</sup>	A 期	320	72.4	189	70.9	175	66.7
	B 期	137	87.9	99	85.2	87	79.8
	C 期	233	83.1	136	81.0	134	75.2
全身性							
Goodpasture 症候群 <sup>#,§</sup>	A 期	8	60.0	3	40.0	2	40.0
	B 期	2	0.0	0	0.0	0	0.0
	C 期	5	20.0	1	0.0	0	0.0
全身性エリテマトーデス	A 期	47	89.1	39	86.8	38	84.4
	B 期	3	66.7	2	66.7	1	66.7
	C 期	11	80.8	8	80.8	8	80.8
Wegener 肉芽腫症	A 期	20	85.0	15	85.0	15	85.0
	B 期	7	85.7	5	85.7	4	85.7
	C 期	12	83.3	7	83.3	5	83.3
顕微鏡的多発血管炎 <sup>#,§</sup>	A 期	144	74.0	81	72.1	72	69.9
	B 期	53	88.0	32	85.1	29	85.1
	C 期	118	89.0	71	89.0	50	87.0
全体 <sup>#,§</sup>	A 期	812	73.3	483	71.9	442	68.7
	B 期	288	81.3	183	78.6	163	75.4
	C 期	521	81.8	296	80.5	226	76.7

# : A 期と B 期間で  $p < 0.05$ , § : A 期と C 期間で  $p < 0.05$ , & : B 期と C 期間で  $p < 0.05$

GBM : glomerular basement membrane

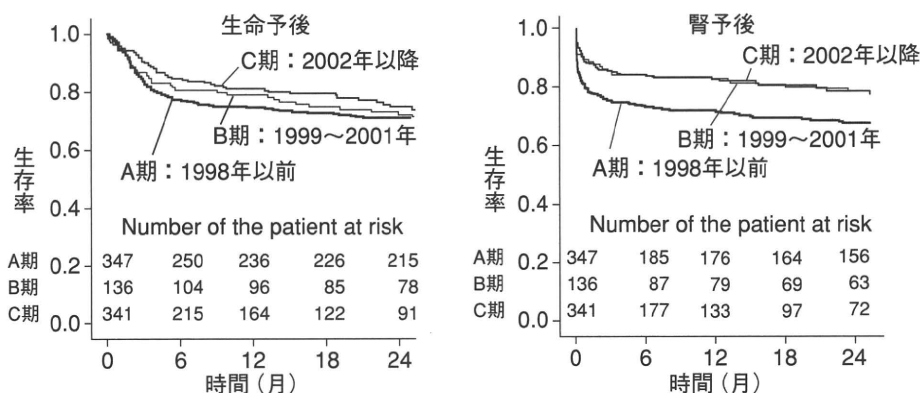


図 3 ANCA 陽性急速進行性糸球体腎炎の予後推移

## II. RPGN の疾患概念

### 1. RPGN の概念と病態

#### A. RPGN の病型と分類

RPGN は壊死性半月体形成性糸球体腎炎を呈するのが典

型的である<sup>11)</sup>。半月体は病期が進行するにつれ、細胞性から線維細胞性、さらには線維性半月体となる。炎症細胞浸潤を認めることが多く、ボウマン嚢腔に多核巨細胞が出現することもある。病初期では分節性のメサンギウム基質の増生や毛細血管内血栓・壊死を巣状に認めるのみの場合も

表 11 多変量解析(比例ハザードモデル)による死亡, 腎死に影響を与える因子

変数	死亡			腎死		
	HR	(95 % CI)	p	HR	(95 % CI)	p
年齢(対照: <59 歳)						
60~69 歳	2.20	(1.54-3.16)	0.000	1.38	(0.99-1.92)	0.056
>70 歳	3.32	(2.35-4.68)	0.000	1.20	(0.85-1.68)	0.301
性別(対照: 男)	1.14	(0.91-1.42)	0.265	0.92	(0.71-1.19)	0.536
肺病変(対照: 無)	1.94	(1.51-2.48)	0.000	0.83	(0.63-1.10)	0.199
罹患臓器数	0.98	(0.90-1.07)	0.621	0.98	(0.89-1.08)	0.725
血清クレアチニン(対照: <3 mg/dL)						
3~6 mg/dL	1.85	(1.39-2.47)	0.000	3.26	(2.17-4.90)	0.000
>6 mg/dL	2.53	(1.88-3.38)	0.000	11.77	(7.96-17.40)	0.000
血清 CRP(対照: <2.6 mg/dL)						
2.6~10 mg/dL	0.95	(0.73-1.24)	0.717	0.72	(0.53-0.98)	0.036
>10 mg/dL	1.46	(1.10-1.95)	0.010	1.22	(0.88-1.69)	0.243
ANCA 陽性(対照: PR3-ANCA 単独)						
MPO-ANCA 単独	0.69	(0.42-1.14)	0.144	1.50	(0.79-2.83)	0.214
ANCA 共陽性	0.59	(0.29-1.18)	0.135	1.72	(0.74-3.96)	0.205
ANCA, 抗 GBM 抗体共陽性	0.61	(0.30-1.24)	0.173	3.27	(1.50-7.11)	0.003

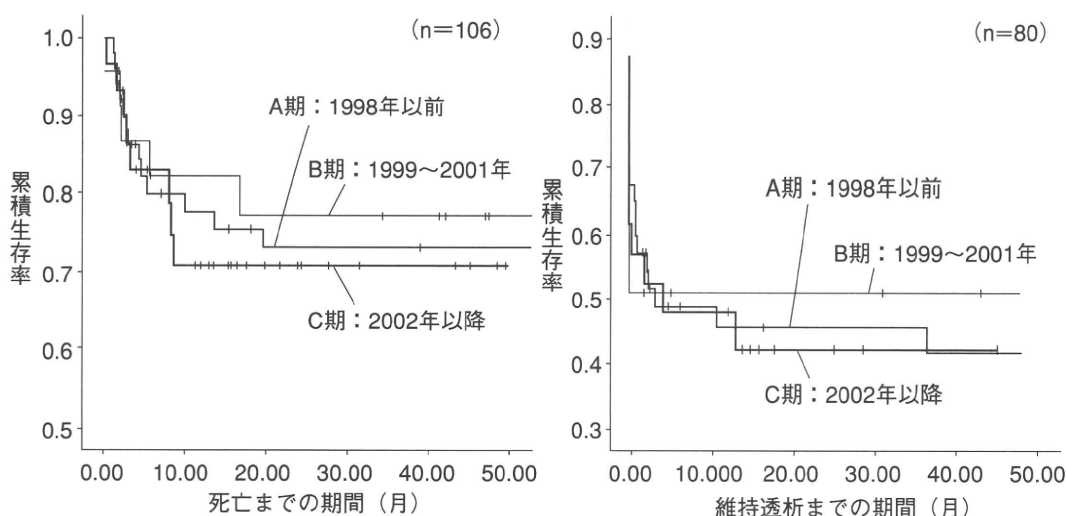


図 4 抗 GBM 抗体型急速進行性糸球体腎炎の予後の推移

ある。尿細管・間質では、尿細管炎や間質の浮腫、炎症細胞浸潤が認められ、進行した症例では尿細管の萎縮や間質の線維化が認められる。蛍光抗体法では、その病態により、免疫複合体の糸球壁・メサンギウム領域への顆粒状沈着 (granular pattern)、糸球壁への線状沈着 (linear pattern)、および免疫複合体の沈着を認めない (pauci-immune) 場合がある<sup>11)</sup>。上記腎組織所見、および ANCA、抗 GBM 抗体、抗 DNA 抗体、免疫複合体などの血清学的指標を加味して、pauci-immune 型 RPGN、抗 GBM 抗体型 RPGN (Goodpasture 症候群を含む)、免疫複合体型 RPGN の 3 つに大別され、さらに pauci-immune 型は MPO-ANCA 陽性 RPGN

(MPA を含む) と PR3-ANCA 陽性 RPGN (WG を含む)、ANCA 陰性型に病型分類される<sup>12)</sup>。pauci-immune 型のなかに、腎臓のみに限局して発症する一次性 pauci-immune 型半月体形成性腎炎 (腎限局型血管炎 renal-limited vasculitis: RLV) と、全身の血管炎による炎症を伴う MPA に分類されてきた。しかしながら、当初 RLV と診断されてきた症例のなかに、剖検などで腎以外の血管炎所見が発見される症例が少なからず存在することが知られており<sup>1)</sup>、RLV と MPA の鑑別、分類については更なる検討を要する。

#### B. 発症機序, 半月体形成機序

免疫複合体型 RPGN では、流血中の免疫複合体 (DNA-