

表 12 急速進行性腎炎症候群における死因

	1998 年以前	1999～2001 年	2002 年以降
対象患者数(人)	884	321	568
死亡患者総数(人)(%)	351 39.71 %	110 34.27 %	102 17.96 %
平均経過観察期間(月)(範囲(月))	59.4 (0.0～213.6)	36.8 (0.0～98.8)	17.5 (0～59.2)
感染症	169 48.1 %	42 38.2 %	57 55.9 %
播種性血管内凝固症候群	57 16.2 %	18 16.4 %	16 15.7 %
呼吸不全	102 29.1 %	27 24.5 %	25 24.5 %
感染性肺炎	109 31.1 %	20 18.2 %	28 27.5 %
原疾患に伴う肺病変	32 9.1 %	5 4.5 %	4 3.9 %
間質性肺炎	37 10.5 %	16 14.5 %	20 19.6 %
肺泡出血	48 13.7 %	8 7.3 %	12 11.8 %
脳出血	18 5.1 %	5 4.5 %	4 3.9 %
クモ膜下出血	4 1.1 %	1 0.9 %	2 2.0 %
うっ血性心不全	35 10.0 %	14 12.7 %	6 5.9 %
急性心筋梗塞	3 0.9 %	6 5.5 %	1 1.0 %
消化管出血	33 9.4 %	15 13.6 %	7 6.9 %
多臓器不全	36 10.3 %	17 15.5 %	12 11.8 %
その他	17 4.8 %	27 24.5 %	16 15.7 %

抗 DNA 抗体などが血管壁に沈着して補体系を活性化し、アナフィラトキシン(C4a, C3a, C5a)やケモタキシン(C5a)が産生され、好中球、リンパ球、単球/マクロファージなどの炎症細胞が遊走・浸潤して、サイトカイン、活性酸素、蛋白融解酵素が放出され、毛細血管壁の障害～基底膜の断裂が生じる。また、C5a と同時に産生される C5b は最終的に C5b-9 形成、すなわち membrane attack complex (MAC) 形成を引き起こし、炎症細胞の活性化や血管内皮細胞上の接着因子発現増強を介する炎症細胞集積、ならびに MAC 自体の血管内皮細胞障害によっても毛細血管壁の障害～基底膜の断裂が生じる²⁶⁾。

ANCA 陽性 RPGN においては、感染症、特に WG では黄色ブドウ球菌感染によるスーパー抗原やペプチドグリカン、シリカ、薬剤、悪性腫瘍などの刺激により、TNF- α や IL-8 などの炎症性サイトカインが分泌される。分泌されたサイトカインにより ANCA 対応抗原となる MPO や PR3 が好中球や単球の細胞膜表面に発現され、MPO・PR3 または Fc レセプターを介して ANCA が結合して、好中球、リンパ球、単球/マクロファージなどの炎症細胞が活性化される^{27,28)}。また、血中の MPO 分子が好中球表面に結合し、それに対して ANCA が結合することも好中球活性化の原因の一つとされている²⁹⁾。活性化された炎症細胞が産生するサイトカイン、活性酸素、蛋白分解酵素や補体、凝固系などが関与し、毛細血管壁の障害～基底膜の断裂が生じる。またその際に ANCA 自体が血管内皮細胞を直接活性化して、接着分子やケモカインレセプターの発現を誘導して好

中球の浸潤に関与していることも示されている³⁰⁾。一方、近年、細菌などの感染により、好中球が顆粒状蛋白分解酵素とクロマチンから成る線維網を細胞外に放出する現象 (neutrophil extracellular traps) による毛細血管壁の障害への関与が報告されている^{31,32)}。

抗 GBM 抗体型 RPGN では、感染症(インフルエンザなど)、吸入毒性物質(有機溶媒、四塩化炭素など)、喫煙などにより肺・腎の基底膜の障害が生じると、IV型コラーゲンの $\alpha 3$ 鎖の C 末端の NC1 ドメイン部分にあり、通常、生体内においては、NC1 ドメイン部分同士との結合により隠されている(つまり hidden antigen の状態) Goodpasture 抗原が露出し、抗体産生が起こるものと推測されていた^{33,34)}。そのなかで、N 末端側 17-31 位のアミノ酸残基(エピトープ A : EA)と C 末端側 127-141 位のアミノ酸残基(エピトープ B : EB)が抗原のエピトープとなっていることも判明している^{35,36)}。最近の報告では Goodpasture 症候群では $\alpha 3$ 鎖 NC1 ドメイン EA, EB領域と $\alpha 5$ 鎖 NC1 ドメイン EA領域を認識する複数種の抗 GBM 抗体を有し、これらのエピトープは hidden antigen のため抗 GBM 抗体は生体の NC1 ドメイン六量体とは結合しないことが明らかとされた。すなわち、Goodpasture 症候群の発症にはこの NC1 ドメイン六量体の分離によるエピトープの露出が必要である。産生された抗 GBM 抗体が組織に結合すると、炎症細胞が浸潤し、さらにそれらが産生するサイトカイン、活性酸素、蛋白分解酵素や補体、凝固系なども関与し、毛細血管壁の障害～基底膜の断裂が生じるものと考えられている。一方、抗

GBM 抗体と ANCA の両者陽性の症例も存在することから、ANCA が糸球体基底膜障害の誘因となって、前述と同様の抗体が産生される機序も考えられている³⁷⁾。

いずれの病型においても、半月体形成における共通の病変として以下の進展機構が想定されている。すなわち、毛細血管係蹄壁の断裂部より血液中のフィブリンがボウマン嚢腔へ漏出するとともに、炎症細胞がボウマン嚢腔へ浸潤する。これらの細胞が種々のメディエータを産生することにより、ボウマン嚢上皮細胞の増殖が引き起こされ、基底膜破綻部より進出した炎症細胞と相まって、細胞性半月体が形成されるものと考えられている³⁸⁾。一方、炎症がボウマン嚢基底膜まで進展すると、ボウマン嚢基底膜の断裂や消失を認める場合もある。急性期を過ぎると、半月体の細胞間にコラーゲン細線維や基底膜様物質が出現し、半月体構成細胞は減少し、線維細胞性、さらには細胞成分が消失して、線維性半月体へと進展していく。

2. AAV の概念と病態

AAV は、原発性血管炎のなかで特に中小型血管が障害され、その血中に ANCA が検出されることを特徴とした疾患群であり、EULAR recommendations では「4 週間以上持続する慢性炎症性疾患で、感染症や悪性腫瘍が除外され、特徴的な生検組織所見を認めるか ANCA 陽性である」と定義される³⁹⁾。MPA、WG、Churg Strauss 症候群(CSS)/アレルギー性肉芽腫性血管炎の 3 疾患が含まれる。

原発性血管炎は血管壁の炎症を特徴とする全身性炎症疾患である。病理学的には炎症による血管壁の破壊を伴うフィブリノイド壊死を認め、壊死性血管炎と呼ばれる。Kussmaul と Maier によって結節性動脈周囲炎(periarteritis nodosa : PN)が報告され⁴⁰⁾、その後 MPA が PN の亜型として認識されるようになった。これに加えて WG、CSS などの疾患も報告され、1990 年には米国リウマチ学会(American College of Rheumatology : ACR)より臨床的特徴と病理学的特徴を合わせた形で WG、CSS、PN の分類基準が報告された。この ACR 分類には MPA は組み入れられていなかったこともあり、チャペルヒル会議(Chapel Hill Consensus Conference : CHCC)分類では、病理学的観点からの分類として、その障害血管のサイズによって高安病や巨細胞性動脈炎などを大型血管炎に、結節性多発動脈炎(polyarteritis nodosa : PAN)や川崎病などを中型血管炎とし、中小型血管炎として WG、CSS に MPA が加えられて分類され、PAN と MPA が明確に区別されるようになった。しかし、これまでの分類基準では ANCA は必須項目としては取り

入れられておらず、ANCA が陽性で臨床的な特徴を持っていたとしても、病理学的検討が困難で、症例では分類が困難になるという問題が指摘されていた。最近では前述の通り、EULAR recommendations での AAV の定義や Watts らのアルゴリズムなど ANCA を取り入れた基準も提唱されており⁴¹⁾、今後 ANCA を取り入れた診断基準の確立が期待される。わが国では厚生労働省難治性血管炎研究班にて ANCA を取り入れた各疾患の認定基準が作成されており、臨床現場ではよく使用されているが、これまで欧米の基準との比較が行われておらず、その位置づけが不明確であった。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(主任研究者 槇野博史)にて現在進行中の「AAV 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(RemIT-JAV)」においてわが国の認定基準の検証が行われる予定である。

MPA は、病理学的には pauci-immune 型の肉芽腫を伴わない壊死性小型血管炎であり、中型の血管もしばしば障害される。耳鼻咽喉病変が存在することは稀で、多くの症例で腎病変を伴う。腎組織では pauci-immune 型の壊死性半月体形成性腎炎を認めるが、腎病変のみで WG との鑑別を行うのは困難である。欧米の報告では、MPO-ANCA 陽性が 60 %程度、PR3-ANCA 陽性が 30 %程度とされているが⁴²⁾、わが国の特定疾患登録患者の個人調査票の解析では、基準の違いもあるが MPO-ANCA 陽性が 90 %、PR3-ANCA 陽性は 3 %程度であった。障害臓器としては腎障害が最も多く 70~80 %の患者で認め、そのうち 60 %程度が RPGN を呈していた。また肺障害は 40~50 %でみられており、その多くが間質性肺炎を呈しているのがわが国の特徴である。次いで末梢神経障害を 20 %程度の患者で認めている⁴³⁾。

WG は、病理学的には気道における肉芽腫性炎症を特徴としており、腎臓では壊死性半月体形成性腎炎を認める。わが国の WG では PR3-ANCA の陽性率は 60 %程度と報告されている²⁾。眼窩、副鼻腔、中耳などの上気道の炎症を初発として、気管、気管支、肺などの下気道、さらに腎障害をきたす。

CSS は、病理学的には中小型血管の壊死性血管炎とともに、血管外の組織の肉芽腫性病変と好酸球浸潤を特徴とする。わが国での疫学調査によれば、約半数の患者で MPO-ANCA 陽性を認める⁴⁴⁾。臨床的には気管支喘息が先行し、その後好酸球の増多を伴って発症に至る。多発単神経炎を 80 %以上で認め、そのほか呼吸器障害などの臓器障害を伴う。

PAN は病理学的には中型血管炎を中心とした壊死性血

管炎であり、MPA とは区別される疾患である。ANCA は通常陰性であり、原因が不明の特発性のものと B 型肝炎ウイルス感染に関連した PAN とに大別される。発熱などの全身症状とともに、末梢神経や関節、消化管、腎など虚血によるさまざまな臓器障害を引き起こす。

欧米の報告では MPA の予後は 1 年生存が 80~90 %、5 年生存で 50~80 % 程度と報告されている⁴⁵⁾。これまで、わが国における AAV 患者全体での生命予後は明らかではなかった。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 (JMAAV) において初めて、わが国における MPA を中心とした MPO-AAV 患者において生命予後が比較的良好であることが報告されている^{23,24)}。

Ⅲ. 診断と分類基準：2010 年度における診療指針の改訂を中心に

1. RPGN の厚生労働省の診断基準、病型分類

RPGN の予後改善のためには腎機能障害の軽度な早期に RPGN を疑い、腎生検を含めた病型診断および治療が可能な腎疾患専門医療機関に速やかに紹介することが重要である。このような趣旨から、RPGN の診療指針では、腎疾患を専門としない実地医家向けに「早期発見のための RPGN 診断指針」および、腎疾患専門医療機関向けの「RPGN 確定診断指針」の使用を促してきた。「早期発見のための RPGN 診断指針」では、血尿、蛋白尿、円柱尿などの腎炎性尿所見を認め、同時に血清クレアチニンが各医療施設の正常値よりも高値(一般に酵素法による血清クレアチニンの正常値は男性 1.2 mg/dL 以下、女性 1.0 mg/dL 以下、Jaffé 法では男性 1.3 mg/dL 以下、女性 1.1 mg/dL 以下である)で、かつ活動性の炎症所見(血清 CRP 高値ないし赤沈亢

進)を認める場合、「RPGN の疑い」として、腎疾患専門医療機関に紹介することを勧めていた。しかしながら近年、慢性腎臓病(chronic kidney disease: CKD)の概念が急速に広まり、「早期発見のための RPGN 診断指針」には改訂が必要と考えられた。すなわち CKD の診断には、腎障害が 3 カ月以上継続することが診断基準とされている⁴⁶⁾。また、検尿検査については試験紙法での尿検査で血尿(+)以上、かつ、蛋白尿(+)以上が 3 カ月以上の間隔で連続して認められた場合には、腎疾患専門医療機関への紹介を提唱している。しかしながら RPGN の診療のためには、炎症所見を伴い、血蛋白尿とわずかな腎機能の低下があれば即座に腎疾患専門医療機関への紹介が行われることが重要であり、この点を特に注意喚起する必要がある。さらにごく早期の RPGN を発見するには腎機能が正常範囲であっても、新たな腎炎性尿異常が出現し、明らかに感染症とは異なる炎症所見を伴う場合、あるいは炎症所見が陰性であっても慢性糸球体腎炎による腎機能低下に比べ、腎機能悪化速度が明らかに速い場合や高度の貧血を伴う場合など、臨床経過により RPGN が疑われる症例については、積極的に腎疾患専門医療機関への紹介を行うべきである。全国アンケート調査に基づく RPGN の初発症状(表 5)に示したように、検尿異常を契機に発見される RPGN 症例が 2002 年以降では 60.7% の症例に及び、この点をさらに注意喚起することの必要性から注 1 を追記した(表 13)。さらに、CKD 診療ガイド⁴⁶⁾にも示されているように、血清クレアチニン検査での判断よりも、血清クレアチニンを基に推定した糸球体濾過量(estimated glomerular filtration rate: eGFR)を用いたほうがよりの確な判断が容易に行われること、近年の CKD 診療ガイドのわが国での浸透度を考慮し、腎機能については、血清クレアチニンではなく、 $eGFR < 60 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ を早期診断の診断項目の一つとする。

表 13 急速進行性腎炎症候群早期発見のための診断指針

- 1) 尿所見異常(主として血尿や蛋白尿、円柱尿)^{注 1)}
- 2) $eGFR < 60 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ ^{注 2)}
- 3) CRP 高値や赤沈促進

上記の 1~3) を認める場合、「RPGN の疑い」として、腎専門病院への受診を勧める。

ただし、腎臓超音波検査を実施可能な施設では、腎皮質の萎縮がないことを確認する。

なお、急性感染症の合併、慢性腎炎に伴う緩徐な腎機能障害が疑われる場合には、1~2 週間以内に血清クレアチニンを再検し、eGFR を再計算する。

注 1: 近年、健診などによる無症候性検尿異常を契機に発見される症例が増加している。

最近出現した検尿異常については、腎機能が正常であっても RPGN の可能性を念頭に置く必要がある。

注 2: eGFR の計算は、わが国の eGFR 式である下式を用いる。

$$eGFR(\text{mL/min/1.73 m}^2) = 194 \times \text{Cre}^{-1.094} \times \text{Age}^{-0.287} (\text{女性はこれに} \times 0.739)$$

ただし、血清クレアチニンの測定は酵素法で行うこと。

表 14 急速進行性腎炎症候群確定診断指針

- 1) 数週から数カ月の経過で急速に腎不全が進行する。
(病歴の聴取、過去の検診、その他の腎機能データを
確認する。)
- 2) 血尿(多くは顕微鏡的血尿、稀に肉眼的血尿)、蛋白尿、
円柱尿などの腎炎性尿所見を認める。
- 3) 過去の検査歴などが無い場合や来院時無尿状態で尿所
見が得られない場合は、臨床症候や腎臓超音波検査、
CT などにより、腎のサイズ、腎皮質の厚さ、皮髄境
界、尿路閉塞などのチェックにより、慢性腎不全との
鑑別を含めて、総合的に判断する。

「RPGN 確定診断指針」(表 14)については今回の改訂は
ない。

2. MPA の厚生労働省の診断基準、病型分類

2002 年に刊行された MPA の診断基準によると、MPA
は侵される血管の太さが小型血管であること、大半の症例
が ANCA 陽性を示すことから、PAN から分離・独立した
疾患である。MPA の診断基準の特徴を表 15 に示す。1) 組
織所見が得られなくとも、臨床症候・検査所見のみで
MPA と診断できること、2) MPA の臓器障害として高頻度
に認められる急速腎障害(急速進行性糸球体腎炎症候群)と
肺病変(肺胞出血、間質性肺炎)の 2 つを主要症候として取
り入れてあること、3) わが国に多い MPO-ANCA 陽性を主
要検査所見のなかに組み入れてあること、4) 判定を確定
(definite)と疑い(probable)の 2 つに分け、発症早期例の見
逃しを少なくする配慮がなされていることが主な特徴的
である²²⁾。

なお、注意事項として以下があげられる。

1) 本診断基準の使用には、まず感染症や悪性腫瘍、他
の膠原病などによる血管炎、血管炎様所見を除外するこ
とが前提である。ANCA は血管炎以外に、感染性心内膜炎な
どの感染症、全身性エリテマトーデスなどの膠原病でも陽
性を示すことがある。

2) 上記疾患(二次性血管炎、感染症など)が除外された
全身性血管炎(原発性血管炎)では、他の原発性全身性血管
炎との鑑別が必要である。MPA を疑った場合には、表 16、
17 に示す診断基準を参考にして、まず CSS を除外し、さら
に WG との鑑別が必要である。MPA の診断基準の主要
検査項目には、MPA で高頻度にみられる MPO-ANCA 陽性
があげられているが、低頻度ながら PR3-ANCA 陽性の
MPA や MPO-ANCA 陽性の WG が存在することに注意が
必要である。

表 15 顕微鏡的多発血管炎の診断基準

【主要項目】

- (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
 - ①MPO-ANCA 陽性
 - ②CRP 陽性
 - ③蛋白尿・血尿、BUN、血清クレアチニン値の上昇
 - ④胸部 X 線所見：浸潤陰影(肺胞出血)、間質性肺炎
- (4) 判定
 - ①確定(definite)
 - (a) 主要症候の 2 項目以上を満たし、組織所見が陽性
の例
 - (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 が陽性の例
 - ②疑い(probable)
 - (a) 主要症候の 3 項目を満たす例
 - (b) 主要症候の 1 項目と MPO-ANCA 陽性の例
- (5) 鑑別診断
 - ①結節性多発動脈炎
 - ②Wegener 肉芽腫症
 - ③アレルギー性肉芽腫性血管炎(Churg-Strauss 症候群)
 - ④川崎病血管炎
 - ⑤膠原病(全身性エリテマトーデス、関節リウマチなど)
 - ⑥紫斑病血管炎

【参考事項】

- (1) 主要症候の出現する 1~2 週間前に先行感染(多くは
上気道感染)を認める例が多い。
- (2) 主要症候①、②は約半数例で同時に、その他の例では
いずれか一方が先行する。
- (3) 多くの例で MPO-ANCA の力価は疾患活動性と平行
して変動する。
- (4) 治療を早期に中止すると、再発する例がある。
- (5) 除外項目の諸疾患は壊死性血管炎を呈するが、特徴的
な症候と検査所見から鑑別できる。

(文献 22 より引用)

3) 他疾患が除外され、MPO-ANCA 陽性で 1 臓器のみ
が侵されている場合には、MPA としては疑い(probable)の
判定となる。しかし近年は、MPO-ANCA 陽性の pauci-
immune 型壊死性(半月体形成性)糸球体腎炎は腎限局型の
MPA である腎限局型血管炎(renal limited vasculitis: RLV)
とみなされている。

次に病型分類は(表 18)、MPA の予後推測および治療法
選択に役立つように臓器障害の部位・数・程度から MPA

表 16 アレルギー性肉芽腫性血管炎(Churg-Strauss 症候群)診断基準(難治性血管炎分科会 1998 年)

1. 主要臨床所見
(1) 気管支喘息あるいはアレルギー性鼻炎 (2) 好酸球増加 (3) 血管炎による症状(発熱(38℃以上, 2週以上), 体重減少(6ヵ月以内に6kg以上)・多発性単神経炎, 消化管出血, 紫斑, 多関節痛(炎), 筋肉痛(筋力低下))
2. 臨床経過の特徴
主要所見(1), (2)が先行し, (3)が発症する。
3. 主要組織所見
(1) 周囲組織に著明な好酸球浸潤を伴う細小血管の肉芽腫性, またはフィブリノイド壊死性血管炎の存在 (2) 血管外肉芽腫の存在
4. 判定
(1) 確実(definite) (a) 主要臨床所見のうち気管支喘息あるいはアレルギー性鼻炎, 好酸球増加および血管炎による症状のそれぞれ一つ以上を示し同時に, 主要組織所見の1項目を満たす場合(アレルギー性肉芽腫性血管炎) (b) 主要臨床項目3項目を満たし, 臨床経過の特徴を示した場合(Churg-Strauss 症候群)
(2) 疑い(probable) (a) 主要臨床所見1項目および主要組織所見の1項目を満たす場合(アレルギー性肉芽腫性血管炎) (b) 主要臨床所見3項目を満たすが, 臨床経過の特徴を示さない場合(Churg-Strauss 症候群)
5. 参考となる検査所見
(1) 白血球増加(1万/ μ l) (2) 血小板数増加(40万/ μ l) (3) 血清 IgE 増加(600 U/ml 以上) (4) MPO-ANCA 陽性 (5) リウマトイド因子陽性 (6) 肺浸潤陰影

(これら検査所見はすべての例に認められるとは限らない)

の重症度を重症例, 最重症例, 軽症例の3つに分類する。なお重症例の3臓器以上の障害とは生命予後に影響を及ぼす臓器の障害の数であり, 皮膚障害や関節障害は含まれない²³⁾。

今年度刊行予定の AAV の診療ガイドラインにおいては 2002 年に刊行された MPA の診療指針を踏襲することを基本としている。

3. 重症度分類

RPGN の診療指針(初版)では臨床重症度に基づいた MPO-ANCA 型 RPGN の診療アルゴリズムが提唱されている。臨床所見をスコア化した重症度分類を表 19 に示す。臨床重症度分類は, 最近の症例を使用しての検討(図 5)でも予後予想は可能であり(特に 6ヵ月以内の短期予後に関して), 引き続き生命予後予測や治療法選択の有力な分類法であることが明らかである。

RPGN の診療指針では, 臨床重症度に基づいた ANCA 陽性 RPGN の診療アルゴリズムを提唱している(IV-2-B-1)

ANCA 陽性 RPGN の初期治療法の項参照)。年齢, 血清クレアチニン, 肺病変の有無, 血清 CRP の4つの因子で規定される臨床重症度分類は JMAAV の治療プロトコルに組み込まれており(表 8), 近年のわが国の RPGN においても生命予後をよく反映している(図 5)。

4. 組織所見

前回の診療指針において示した¹⁾, 腎病理病期分類(表 20)を 1998 年以前の症例と 1999 年以降の症例で腎予後障害度別に比較したものが図 6 である。1998 年以前の症例では, アンケート調査によるわが国の RPGN の腎生検所見をもとに, 半月体形成率, 半月体病期, 腎間質病変の程度をそれぞれスコア化し, 末期腎不全への移行率は重症度別に判定が可能であった。しかし, 1999 年以降の症例の場合, 近年の早期発見, 治療法の進歩により, 現状の方法では腎機能予後の層別化は困難となっている。さらに, 腎病理専門医にその使用を推奨している grading & staging 分類(「急速進行性腎炎症候群の診療指針(初版)に掲載」)は非常に詳

表 17 ウェゲナー肉芽腫症の診断基準(難治性血管炎分科会, 1998 年)

1. 主要症状
(1) 上気道(E)の症状 E: 鼻(膿性鼻漏, 出血, 鞍鼻), 眼(眼痛, 視力低下, 眼球突出), 耳(中耳炎), 口腔・咽頭痛(潰瘍, 嗄声, 気道閉塞)
(2) 肺(L)の症状 L: 血痰, 咳嗽, 呼吸困難
(3) 腎(K)の症状 血尿, 蛋白尿, 急速に進行する腎不全, 浮腫, 高血圧
(4) 血管炎による症状 ①全身症状: 発熱(38°C以上, 2週間以上), 体重減少(6カ月以内に6kg以上) ②臓器症状: 紫斑, 多関節炎(痛), 上強膜炎, 多発性単神経炎, 虚血性心疾患, 消化管出血, 胸膜炎
2. 主要組織所見
①E, L, Kの巨細胞を伴う壊死性肉芽腫性炎 ②免疫グロブリン沈着を伴わない壊死半月体形成腎炎 ③小・細動脈の壊死性肉芽腫性血管炎
3. 主要検査所見
Proteinase-3(PR-3)ANCA(蛍光抗体法で cytoplasmic pattern, C-ANCA)が高率に陽性を示す
4. 判定
①確実(definite) (a) 上気道(E), 肺(L), 腎(K)のそれぞれ一臓器症状を含め主要症状の3項目以上を示す例 (b) 上気道(E), 肺(L), 腎(K), 血管炎による主要症状の2項目以上および, 組織所見①, ②, ③の1項目以上を示す例 (c) 上気道(E), 肺(L), 腎(K), 血管炎による主要症状の1項目以上と組織所見①, ②, ③の1項目以上および C(PR-3)ANCA 陽性の例
②疑い(probable) (a) 上気道(E), 肺(L), 腎(K), 血管炎による主要症状のうち2項目以上の症状を示す例 (b) 上気道(E), 肺(L), 腎(K), 血管炎による主要症状のいずれか1項目および, 組織所見①, ②, ③の1項目を示す例 (c) 上気道(E), 肺(L), 腎(K), 血管炎による主要症状のいずれか1項目と C(PR-3)ANCA 陽性を示す例
5. 参考となる検査所見
①白血球, CRPの上昇 ②BUN, 血清クレアチニンの上昇
6. 鑑別診断
①E, Lの他の原因による肉眼腫性疾患(サイルコイドーシスなど) ②他の血管炎症候群(顕微鏡的多発血管炎, アレルギー性肉眼腫性血管炎)(Churg-Strauss 症候群)など
7. 参考事項
①上気道(E), 肺(L), 腎(K)のすべてが揃っている例は全身型, 上気道(E), 下気道(L), のうち単数もしくは二つの臓器に止まる例を限局型と呼ぶ ②全身型は E, L, Kの順に症状が発現することが多い ③発症後しばらくすると, E, Lの病変に黄色ぶどう球菌を主とする感染症を合併しやすい ④E, Lの肉眼腫による占拠性病変の診断に CT, MRI 検査が有用である ⑤PR-3ANCA の力価は疾患活動性と平行しやすい

細な反面, 観察者間の一致性に乏しいことなどの問題点も明らかとなっており, 病理組織分類については更なる評価法の検討が実施されることになっている。

5. 悪性腫瘍合併についての注意点

全国アンケート調査の結果, RPGNの原因疾患のなかに悪性腫瘍関連 RPGN が低頻度ながら含まれる(表 1)。

RPGN と悪性腫瘍との合併症例では, 膜性増殖性糸球体腎炎などの糸球体疾患, アミロイドーシス, 播種性血管内凝固, 悪性腫瘍細胞の腎浸潤, 治療薬剤や高カルシウム血症による腎障害などの多彩な原因の鑑別が必要である。また, AAV と悪性腫瘍との関連性が報告されている。イギリスの AAV 200 例(MPA 122 例, WG 78 例)の検討では, 10% に悪性腫瘍を認め, 同年齢層と比較し AAV の悪性腫瘍罹

表 18 顕微鏡的多発血管炎の病型分類

重症例：①全身性血管炎型：3臓器以上の障害
②肺腎型：限局性肺出血または広範囲間質性肺炎と腎炎を合併
③急速進行性腎炎症候群(RPGN)型：血清クレアチニン値が1カ月に2倍以上に増加するRPGN
最重症例：①RPGNで血清クレアチニン値5mg/dL以上
②びまん性肺胞出血
③脳出血
④抗糸球体基底膜抗体(抗GBM抗体)併存RPGN
⑤急性膵炎
⑥消化管穿孔
軽症例：限局型：1つの臓器のみの障害
①腎限局型(RPGN型を除く)
②肺線維症型(肺出血型を除く)
③その他の型
a. 筋・関節型
b. 軽症全身型
c. 末梢神経炎型

(文献 23 より引用)

表 19 臨床所見のスコア化による重症度分類

スコア	血清クレアチニン (mg/dL)*	年齢 (歳)	肺病変の有無	血清CRP (mg/dL)*
0	[] < 3	< 60	無	< 2.6
1	3 ≤ [] < 6	60~69		2.6~10
2	6 ≤ []	≥ 70	有	> 10
3	透析療法			

*初期治療時の測定値

臨床重症度	総スコア
Grade I	0~2
Grade II	3~5
Grade III	6~7
Grade IV	8~9

患の危険率は6.02倍である⁴⁷⁾。わが国のMPO-AAV 89例の検討では、6.7%に悪性腫瘍を認め、同年齢層と比較し悪性腫瘍罹患率比は男性で5.2倍、女性で1.7倍と、特に男性で高率である⁴⁸⁾。悪性腫瘍の種類では肺癌が半数を占め最も高頻度である。その多くは血管炎発症後に悪性腫瘍が発見されているが、一部に血管炎発症に先行して悪性腫瘍に罹患する症例も存在している。両者の合併しやすい理由として、粉塵曝露などの共通した疾患発症環境因子、腫瘍抗原と関連した自己抗体産生や好中球活性化の誘発、免疫抑制薬による腫瘍免疫の抑制、免疫抑制薬による催腫瘍性(IV-4-B 膀胱毒性、腫瘍の項参照)などが推察されてい

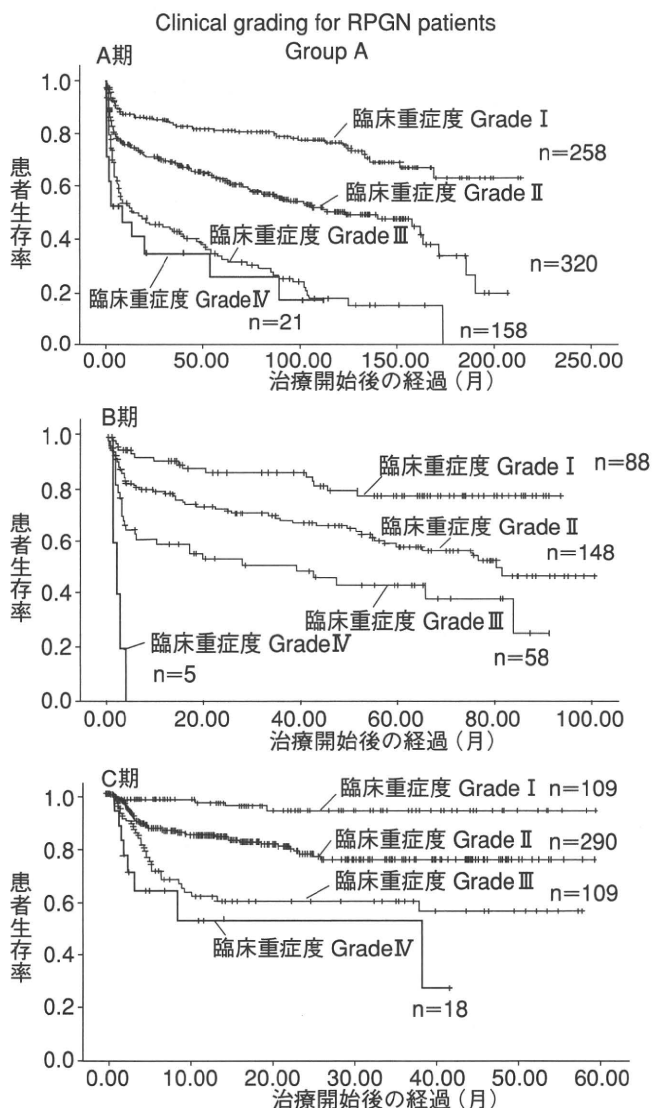


図 5 時代別の臨床重症度別の生存曲線

A期：1998年以前 B期：1999～2001年 C期：2002年以降

る。AAVではその診断時に悪性腫瘍の既往歴、合併の有無の確認を行い、AAVの治療中も悪性腫瘍の発生に注意する必要がある。

IV. 治療指針

1. 治療と関連した用語の定義と評価法(寛解, 再燃の定義)

RPGNを診療するうえで、原疾患の疾患活動性の正確な評価に基づく、寛解, 再燃の判定は重要である。RPGNの寛解は、「腎機能の悪化を認めず、腎炎性尿所見が改善し、かつ赤血球円柱が消失している状態」をいう。原疾患が血管炎

表 20 腎病理組織所見のスコア化と病期分類

a. 病理組織所見スコア

スコア	半月体形成率*	半月体病期	尿管・間質病変
0			なし
1	<30%	細胞性	軽度
2	30~50%	線維細胞性	中等度
3	50~80%	線維性	高度
4	>80%		

*係蹄壊死・フィブリノイド壊死を含む。

b. 病理組織学的病期分類

病理組織学的病期	トータルスコア	症例数
Stage I	2~6	207
Stage II	7~8	214
Stage III	9~10	73

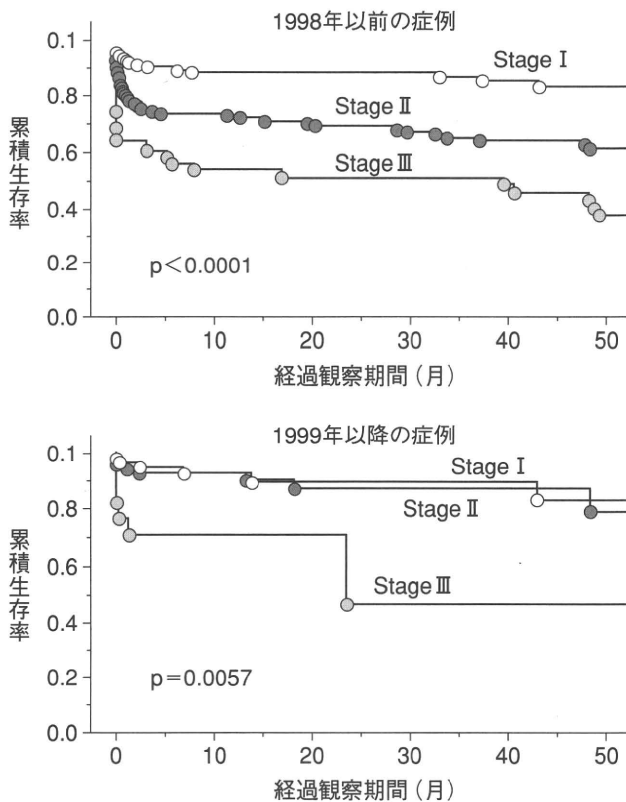


図 6 MPO-ANCA 陽性急速進行性糸球体腎炎における病理組織学的病期別の腎生存曲線

の場合、寛解とは「血管炎による症状が消失した状態」をいう。

また、RPGN の再燃とは、ひとたび寛解に至った患者の RPGN の再度の悪化、すなわち「腎機能あるいは腎炎性尿所見が再び悪化し、副腎皮質ステロイドや免疫抑制薬の増量を必要とする状態」をいう。原疾患が血管炎の場合には「血管炎症候の新たな出現を認める場合」をいう。

2. 初期治療(寛解導入治療)

A. かかりつけ医を中心とした地域医療体制に対する初期治療指針

RPGN の予後改善には、腎機能悪化が軽度な早期から速やかに治療を開始することが重要である。また、抗 GBM 抗体型 RPGN は近年に至っても大半の症例で治療開始時に高度腎機能障害となっており、いまだ早期発見が不能で腎予後の改善がみられないことから、なおいっそうの早期発見を目指す必要がある。RPGN の適切な治療を行うには、病型診断と重症度の判定のために腎生検などの組織学的検討が望ましく、「早期発見のための RPGN 診断指針」に基づき(表 13)、本疾患が疑われた場合には早急に腎臓病専門医に紹介する。

B. 腎疾患専門医療機関に対する初期治療指針

1) ANCA 陽性 RPGN の初期治療法

ステートメント

- 70 歳以上または透析施行中の臨床重症度 I または II 群の患者では、経口副腎皮質ステロイド単独で開始する。
- 70 歳未満で臨床重症度 I または II の患者では、ステロイドパルス療法+経口副腎皮質ステロイド、若年者ではステロイドパルス療法+経口副腎皮質ステロイド+シクロホスファミド(CY)で治療開始する。
- 70 歳以上または透析施行中の臨床重症度 III または IV の患者では、ステロイドパルス療法+経口副腎皮質ステロイド、70 歳以上では経口副腎皮質ステロイド単独の治療を考慮する。
- 70 歳未満で臨床重症度 III または IV の患者では、ステロイドパルス療法+経口副腎皮質ステロイド+CY を基本とするが、腎機能、合併症を勘案し、治療法の選択をする。
- ANCA と抗 GBM 抗体が同時陽性の場合、RPGN の診療指針における抗 GBM 抗体型 RPGN の治療を行うことを基本とする。
- MPO-ANCA および PR3-ANCA 陰性 pauci-immune 型血管炎による RPGN の初期治療では、ANCA 陽性 RPGN に準じた治療を原則とする。
- 海外の報告では、高度腎機能障害例において、血漿交換療法の追加が腎機能予後改善に有効とのエビデンスがあるが、わが国の症例では明らかではない。

表 21 急速進行性腎炎症候群の初期治療法

(A) 急速進行性腎炎症候群(全体)

	1998 年以前	1999～2001 年	2002 年以降	全体
副腎皮質ステロイド, 免疫抑制薬ともなし	90 12.23 %	19 6.23 %	26 4.79 %	135 8.52 %
経口副腎皮質ステロイドのみ	138 18.75 %	57 18.69 %	128 23.57 %	323 20.39 %
ステロイドパルス療法+経口副腎皮質ステロイド	360 48.91 %	153 50.16 %	278 51.20 %	791 49.94 %
免疫抑制薬+経口副腎皮質ステロイド	58 7.88 %	33 10.82 %	25 4.60 %	116 7.32 %
免疫抑制薬+ステロイドパルス療法+経口副腎皮質ステロイド	87 11.82 %	43 14.10 %	86 15.84 %	216 13.64 %
免疫抑制薬のみ	3 0.41 %	0 0.00 %	0 0.00 %	3 0.19 %

(B) MPO-ANCA 陽性急速進行性糸球体腎炎

	1998 年以前	1999～2001 年	2002 年以降	全体
副腎皮質ステロイド, 免疫抑制薬ともなし	28 7.69 %	5 2.91 %	10 2.66 %	43 4.71 %
経口副腎皮質ステロイドのみ	70 19.23 %	28 16.28 %	91 24.20 %	189 20.72 %
ステロイドパルス療法+経口副腎皮質ステロイド	186 51.10 %	93 54.07 %	198 52.66 %	477 52.30 %
免疫抑制薬+経口副腎皮質ステロイド	33 9.07 %	18 10.47 %	18 4.79 %	69 7.57 %
免疫抑制薬+ステロイドパルス療法+経口副腎皮質ステロイド	45 12.36 %	28 16.28 %	59 15.69 %	132 14.47 %
免疫抑制薬のみ	2 0.55 %	0 0.00 %	0 0.00 %	2 0.22 %
体重当たり初期副腎皮質ステロイド量, PSL 換算(mg/kg/日)	0.85(0.400)	0.77(0.307)	0.71(0.279)	0.78(0.342)

A 群と C 群間: $p < 0.05$

表 21 にわが国の RPGN 症例の初期治療法をまとめた。近年の早期発見の効果, 疾患に対する理解, 治療法の進歩により, 免疫抑制療法を全く受けずに経過観察される症例は減少した。病型別では最も症例数の多い MPO-ANCA 陽性 RPGN では, 経口副腎皮質ステロイド単独, あるいはステロイドパルス療法+経口副腎皮質ステロイドを行い, 免疫抑制薬を使用しない症例が全体の 2002 年以降 76.9 % を占めていた。一方, ステロイドパルス療法+経口副腎皮質ステロイドに加え免疫抑制薬を投与する, 強力な免疫抑制療法を選択される患者も増加しており, 症例により治療法の選択が行われていることが示唆される。さらに経口副腎皮質ステロイドの初期治療における投与量は, 2002 年以降は体重当たり PSL 換算 0.71 mg/kg/日まで減少していた。その結果, AAV において, 治療法も加味した予後へ有意な影響を与える因子を検討すると, 生命予後については, 年齢, 肺病変の有無, 治療開始時腎機能に加え, 経口副腎皮質ステロイド体重当たり PSL 換算 > 0.8 mg/kg/日において有意に生命予後が不良であることがわかった。また腎予後については, 治療開始時腎機能, ANCA に加え, 抗 GBM 抗体が同時陽性であることが有意な腎予後不良因子であるが, CY を投与することは腎予後を有意に改善させることが明らかとなった。

前回の診療指針で示した ANCA サブクラスを基にした病型ごとの RPGN の治療法を示した。今回の解析では, 表 22 で示したごとく, ANCA のサブクラスならびに MPO-ANCA, PR3-ANCA の両者陽性であっても, 予後には有意な影響を与えず, 唯一 ANCA に抗 GBM 抗体が陽性である場合において有意に腎予後に影響を与えることが明らかとなったため, 診療指針においては, ANCA のサブクラスごとの表記は止め, AAV-RPGN 全般と ANCA と抗 GBM 抗体が同時に陽性となった場合の治療法を示す。基本的には前回示した MPO-ANCA 陽性 RPGN の治療法に準拠し, 治療開始時の臨床重症度, 年齢, 透析施行の有無により, 4 群に分類して治療法を示した(図 7)。すなわち, ①70 歳以上または透析施行中の臨床重症度 I または II 群の患者, ②70 歳未満で臨床重症度 I または II 群の患者, ③70 歳以上または透析施行中の臨床重症度 III または IV 群の患者, ④70 歳未満で臨床重症度 III または IV 群の患者である。なお年齢については, 70 歳以上であっても, 日常生活活動度, 身体活動状況なども考慮し, 1 ランク上の治療を行う場合がある。

以下, 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), なかでも診療指針を刊行後(2002

表 22 多変量解析(COX 比例ハザードモデル, ステップワイズ法)による死亡, 腎死に影響を与える因子
(A)死亡 (Forward selection method, critical Fin=0.05/Fout=0.1)

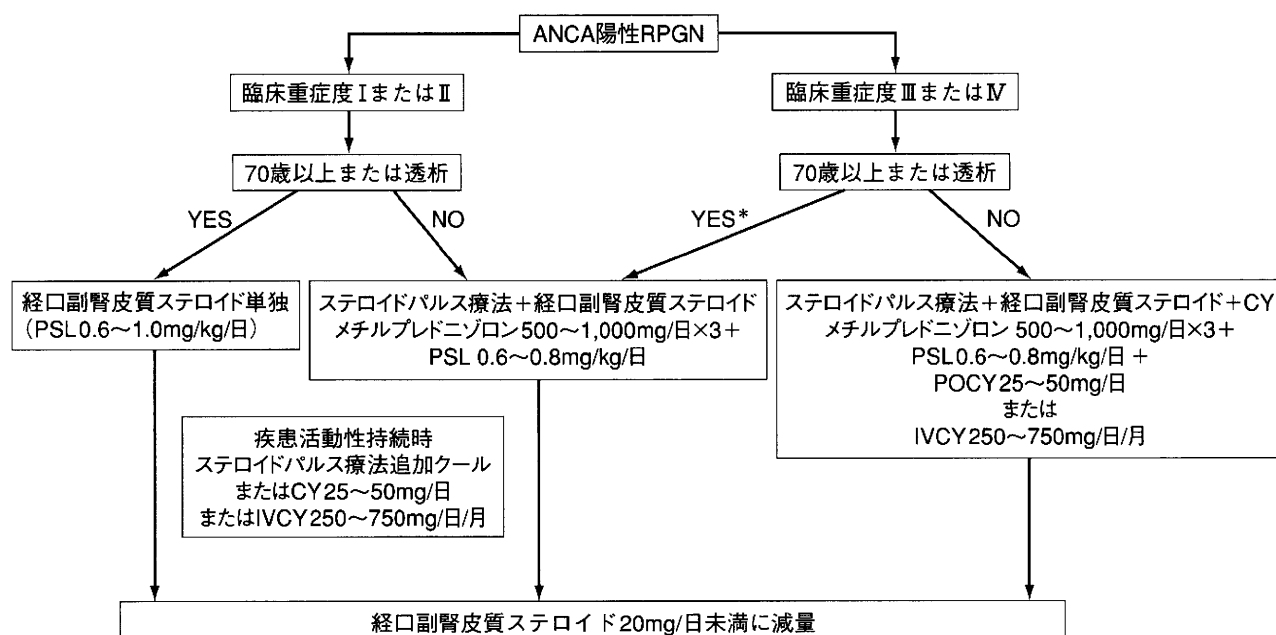
予後因子	HR	(95 % CI)	p
年齢(対照: 59 歳以下)			
60~69 歳	2.284	(1.383-3.772)	0.001
70 歳以上	4.286	(2.649-6.936)	0.000
血清 CRP(対照: <2.6 mg/dL)			
2.6~10 mg/dL	0.776	(0.538-1.120)	0.176
>10 mg/dL	1.315	(0.886-1.951)	0.175
肺病変(対照: 無)	2.169	(1.508-3.119)	0.000
血清クレアチニン(対照: <3 mg/dL)			
3~6 mg/dL	2.250	(1.474-3.434)	0.000
>6 mg/dL	2.492	(1.636-3.797)	0.000
初期副腎皮質ステロイド投与量 PSL 換算(対照: <0.6 mg/kg/日)			
0.6~0.8 mg/kg/日	1.555	(0.996-2.429)	0.052
0.8~1.0 mg/kg/日	1.645	(1.005-2.692)	0.048
>1.0 mg/kg/日	2.132	(1.296-3.506)	0.003

Other variables considered: 性別, ANCA サブクラス, CY 投与

(B)腎死

予後因子	HR	(95 % CI)	p
血清クレアチニン(対照: <3 mg/dL)			
3~6 mg/dL	2.811	(1.595-4.957)	0.000
>6 mg/dL	11.513	(6.827-19.416)	0.000
ANCA サブクラス(対照: PR3-ANCA 単独)			
MPO-ANCA, PR3-ANCA 両者陽性	2.891	(0.788-10.611)	0.110
MPO-ANCA 単独	2.224	(0.699-7.077)	0.176
ANCA+抗 GBM 抗体	5.403	(1.474-19.806)	0.011
CY 投与(対照: 非投与)			
CY	0.683	(0.474 0.986)	0.042

Other variables considered: 年齢, 性別, 血清 CRP, 肺病変, 初期副腎皮質ステロイド投与量 PSL 換算



*70歳以上では, ステロイドパルス療法を行わないなど, さらにもう1ランク治療を弱めた治療法も考慮される。

図 7 ANCA 陽性急速進行性糸球体腎炎の治療指針

表 23 ANCA 陽性急速進行性糸球体腎炎で 70 歳以上または透析施行中の臨床重症度 I または II 群の患者の生命予後および腎生存予後

治療法	症例数	生存率(%)		腎生存率(%)	
		6 カ月	12 カ月	6 カ月	12 カ月
A 期					
経口副腎皮質ステロイドのみ	10	70	70	88.9	88.9
ステロイドパルス療法+経口副腎皮質ステロイド	18	83.3	83.3	87.5	87.5
経口副腎皮質ステロイド+CY	4	75	75		
ステロイドパルス療法+経口副腎皮質ステロイド+CY	5	80	60	75	75
B 期					
経口副腎皮質ステロイドのみ	8	85.7	85.7	85.7	85.7
ステロイドパルス療法+経口副腎皮質ステロイド	14	62.3	62.3	82.1	82.1
経口副腎皮質ステロイド+CY	3	66.7	66.7	33.3	33.3
ステロイドパルス療法+経口副腎皮質ステロイド+CY	4				
C 期					
経口副腎皮質ステロイドのみ	30	87.4	81.5	96.7	96.7
ステロイドパルス療法+経口副腎皮質ステロイド	58	84.6	84.6	92.1	92.1
経口副腎皮質ステロイド+CY	4	0	0		
ステロイドパルス療法+経口副腎皮質ステロイド+CY	14	92.9	82.5	92.9	92.9

CY: シクロホスファミド

年以降: C 期)の予後変化を中心に最適な治療法について示す。

①70 歳以上または透析施行中の臨床重症度 I または II 群の患者

表 23 に治療時期別, 6 カ月, 12 カ月時点での治療法別腎予後, 生命予後を示した。C 期において, 経口副腎皮質ステロイド単独群よりもステロイドパルス療法+経口副腎皮質ステロイド群のほうが多く, これは患者の一般状況をみでの判断と考えられる。しかしながら, C 期で腎予後, 生命予後とも経口副腎皮質ステロイド単独群とステロイドパルス療法+経口副腎皮質ステロイド群で同等, 腎予後では経口副腎皮質ステロイド単独群のほうが若干良好であった。

②70 歳未満で臨床重症度 I または II 群の患者(表 24)

直近の C 期において, 推奨されるステロイドパルス療法+経口副腎皮質ステロイド群での良好な予後が確認できた。さらにステロイドパルス療法+経口副腎皮質ステロイド+CY 群でさらに良好な治療成績が得られており, 若年者で腎機能の比較的保たれた症例には, このような治療に対する認容度も高いことが理由としてあげられる。

③70 歳以上または透析施行中の臨床重症度 III または IV 群の患者(表 25)

C 期では推奨治療である, ステロイドパルス療法+経口副腎皮質ステロイドが最も多くの症例で行われていた。し

かしながら, 腎予後では経口副腎皮質ステロイド単独群のほうが若干良好であり, 70 歳以上では, ステロイドパルス療法についても慎重な適応の判断が必要である。このランクの患者では, ステロイドパルス療法を行わず, 経口副腎皮質ステロイドのみの治療も選択肢と考えられた。

④70 歳未満で臨床重症度 III または IV の患者(表 26)

C 期においても初期治療として免疫抑制薬の投与を行うのは限られた症例であり, 治療の選択が行われていた。しかし同病型の生命予後, 腎予後とも改善を認めた。

以上の結果から, 基本的に 2002 年版のアルゴリズムを継承し, ANCA 陽性 RPGN の治療指針を図 7 に示す。

⑤ANCA と抗 GBM 抗体の同時陽性の患者

ANCA と抗 GBM 抗体同時陽性例では, 腎機能予後が有意に不良である。基本的に抗 GBM 抗体型 RPGN の治療法に準じる。

⑥MPO-ANCA, PR3-ANCA 陰性 pauci-immune 型血管炎による RPGN の患者

全国アンケート調査の結果から ANCA 陰性の pauci-immune 型血管炎が存在することが明らかとなっている。1,772 症例中 1,594 例で血清 ANCA 検査が実施されており, MPO-ANCA, PR3-ANCA とともに陰性の pauci-immune 型血管炎は pauci-immune 型半月体形成性糸球体腎炎 704 例中 71 例, 10.1%を, MPA 312 例中 19 例, 6.1%を占めている。臨床個人調査票データの検討では, RPGN を呈し

表 24 ANCA 陽性急速進行性糸球体腎炎で 70 歳未満で臨床重症度 I または II 群の患者の生命予後および腎予後

治療法	症例数	生存率(%)		腎生存率(%)	
		6 カ月	12 カ月	6 カ月	12 カ月
A 期					
経口副腎皮質ステロイドのみ	29	89.7	89.7	88.9	84.8
ステロイドパルス療法+経口副腎皮質ステロイド	59	77.6	77.6	75.9	73.7
経口副腎皮質ステロイド+CY	14	92.9	92.9	92.9	92.9
ステロイドパルス療法+経口副腎皮質ステロイド+CY	20	75	75	80	80
B 期					
経口副腎皮質ステロイドのみ	4	100	66.7	88.9	88.9
ステロイドパルス療法+経口副腎皮質ステロイド	35	91.2	91.2	89.3	86.2
経口副腎皮質ステロイド+CY	1			83.3	83.3
ステロイドパルス療法+経口副腎皮質ステロイド+CY	17	94.1	94.1	66.7	66.7
C 期					
経口副腎皮質ステロイドのみ	20	100	100	93.8	83.3
ステロイドパルス療法+経口副腎皮質ステロイド	78	92.6	90.7	88.7	88.7
経口副腎皮質ステロイド+CY	5	60	60		
ステロイドパルス療法+経口副腎皮質ステロイド+CY	19	100	100	100	100

CY: シクロホスファミド

表 25 ANCA 陽性急速進行性糸球体腎炎で 70 歳以上または透析施行中で臨床重症度 III または IV の患者の生命予後および腎生存予後

治療法	症例数	生存率(%)		腎生存率(%)	
		6 カ月	12 カ月	6 カ月	12 カ月
A 期					
経口副腎皮質ステロイドのみ	8	87.5	87.5	60	60
ステロイドパルス療法+経口副腎皮質ステロイド	31	72.1	64.1	67.1	61
経口副腎皮質ステロイド+CY	2	50	50		
ステロイドパルス療法+経口副腎皮質ステロイド+CY	4	75	25	33.3	33.3
B 期					
経口副腎皮質ステロイドのみ	5	100	100	37.5	37.5
ステロイドパルス療法+経口副腎皮質ステロイド	11	63.6	63.6	77.8	77.8
経口副腎皮質ステロイド+CY	3	0	0		
ステロイドパルス療法+経口副腎皮質ステロイド+CY	2	50	0		
C 期					
経口副腎皮質ステロイドのみ	23	60.3	48.2	72.1	72.1
ステロイドパルス療法+経口副腎皮質ステロイド	31	73.6	62.3	57.9	57.9
経口副腎皮質ステロイド+CY	1				
ステロイドパルス療法+経口副腎皮質ステロイド+CY	5	60	70	0	0

CY: シクロホスファミド

た MPA 患者 441 例のうち MPO-ANCA, PR3-ANCA の両者陰性例は 15 例(3.4%)であり, RPGN を呈した WG 患者 62 例では 5 例(8.1%)であった(未発表データ)。MPO-ANCA, PR3-ANCA とともに陰性に関して, 諸外国からは, pauci-immune 型 RPGN の 27%という英国からの報告, pauci-immune 型半月体形成性糸球体腎炎の 32.9%という

中国からの報告, AAV の 4.3%という EUVAS の報告がある^{49~51)}。MPO-ANCA, PR3-ANCA 以外の minor target antigen に対する ANCA の関与を含め, これらの病因や病態についてその詳細は明らかではない。

ANCA 陰性の pauci-immune 型血管炎では, ANCA 陽性例と比較して腎予後は不良であるとの報告があり, 適切な

表 26 ANCA 陽性急速進行性糸球体腎炎で 70 歳未満で臨床重症度ⅢまたはⅣの患者の生命予後および腎生存予後

治療法	症例数	生存率(%)		腎生存率(%)	
		6カ月	12カ月	6カ月	12カ月
A 期					
経口副腎皮質ステロイドのみ	3	66.7	66.7		
ステロイドパルス療法+経口副腎皮質ステロイド	21	52.4	52.4	41.7	41.7
経口副腎皮質ステロイド+CY	2	50	50	50	50
ステロイドパルス療法+経口副腎皮質ステロイド+CY	9	66.7	55.6	50	50
B 期					
経口副腎皮質ステロイドのみ	2				
ステロイドパルス療法+経口副腎皮質ステロイド	3	66.7	66.7	66.777	66.7
経口副腎皮質ステロイド+CY	1				
ステロイドパルス療法+経口副腎皮質ステロイド+CY	0				
C 期					
経口副腎皮質ステロイドのみ	3	100	100	50	50
ステロイドパルス療法+経口副腎皮質ステロイド	11	81.8	46.8	41.7	41.7
経口副腎皮質ステロイド+CY	1	0	0		
ステロイドパルス療法+経口副腎皮質ステロイド+CY	4	75	75	100	100

診断・治療を行うことが重要である⁵⁰⁾。原則的に治療は ANCA 陽性例と同様とされているが、治療反応性、予後などの臨床像の詳細は不明であり、その把握は今後の課題である。

⑦ ANCA 陽性 RPGN に対するアフェレシス療法

血漿交換療法は ANCA の発症早期の積極的除去による治療効果が期待できる治療法である。欧米では腎不全進行例に行うことにより透析離脱患者の増加、予後改善が期待できると報告された⁵²⁾。しかしながら、わが国の症例では、腎機能高度低下例での検討でもアフェレシス治療追加の腎予後、生命予後改善は認められていない²⁵⁾。

2) 抗 GBM 抗体型 RPGN の治療法

ステートメント

- 1) 抗 GBM 抗体型 RPGN の初期治療では、血漿交換療法と免疫抑制療法の併用療法を原則とする。腎機能を勘案しステロイドパルス療法や免疫抑制薬の併用を考慮する。
- 2) 緩徐な腎機能悪化スピードを呈した高度腎障害例では、積極的な免疫抑制薬を行わず、保存的治療で対応する場合もある。

抗 GBM 抗体型 RPGN は最も重篤な RPGN の病型とされており⁵³⁾、早期発見や治療法の確立が重要である。原疾患に対する治療としては、血漿交換療法と免疫抑制療法(ステロイドパルス療法+免疫抑制薬)の併用療法を原則とす

抗GBM抗体型RPGN

血漿交換療法

+ 経口副腎皮質ステロイド 40~60mg/日

※重症例でステロイドパルス療法

メチルプレドニゾロン 500~1,000mg数クール

またはシクロホスファミド 1~2mg/kg/日

※高度腎機能障害があり、緩徐な進行を示す例など、症例によっては保存的治療を選択する。

図 8 抗 GBM 抗体型急速進行性糸球体腎炎の治療指針

る(図 8)。これまでの抗 GBM 抗体型 RPGN の初期治療に関する報告を表 27 に示す^{54~69)}。わが国では、1999 年に抗 GBM 抗体検査が保険収載され、また、RPGN 診療指針概略が公表され、2002 年 RPGN 診療指針が発行されたことにより、RPGN 全体の生命予後、腎予後とも改善がみられている一方、抗 GBM 抗体型 RPGN では、治療開始時平均血清クレアチンは低下傾向にあるにもかかわらず、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る(図 4, 表 9)。治療内容との関連をみると、治療開始時血清クレアチン 6 mg/dL 未満の患者(表 28)においても、腎機能の回復が得られるのは A 期、B 期と同程度であり、生命予後にも差がなかった。2002 年に示した

表 27 抗 GBM 抗体急速進行性糸球体腎炎に対する治療報告

著者	年	研究方法	症例数	治療方法	肺出血 (%)	1年生存率 (%)	1年腎生存率 (%)	Evidence level	参考文献
Benoit FL, et al	1964	症例集積	52	なし	100	4	2	3	54
Proskey AJ, et al	1970	症例集積	56	免疫抑制薬	100	77	23	3	55
Wilson CB, Dixon FJ	1973	症例集積	53	免疫抑制薬	60	53	13	3	56
Beirne GJ, et al	1977	症例集積	29	免疫抑制薬	54	42	17	3	57
Teague CA, et al	1978	症例集積	29	免疫抑制薬+血漿交換	100	64	31	3	58
Briggs WA, et al	1979	症例集積	18	免疫抑制薬	61	84	22	3	59
Peters DK, et al	1982	症例集積	41	免疫抑制薬+血漿交換	56	76	39	3	60
Simpson JJ, et al	1982	非ランダム化比較試験	8	なし	100	75	25	2A	61
			4	免疫抑制薬	100	100	50		
			8	免疫抑制薬+血漿交換	100	88	63		
Walker RG, et al	1985	症例集積	22	免疫抑制薬+血漿交換	62	59	45	3	62
Johnson JP, et al	1985	非ランダム化比較試験	9	経口副腎皮質ステロイド+CY	不明	89	22	1B	63
			8	経口副腎皮質ステロイド+CY+血漿交換	不明	100	75		
Savage CO, et al	1986	症例集積	108	免疫抑制薬+血漿交換	52	78	20	3	64
Herody M, et al	1993	症例集積	29	経口副腎皮質ステロイド+CY+AZA	50	93	41	3	65
Merkel F, et al	1994	症例集積	35	経口副腎皮質ステロイド+CY+血漿交換	57	89	29	3	66
Daly C, et al	1996	症例集積	40	免疫抑制薬+血漿交換	67	不明	20	3	67
Li FK, et al	2004	症例集積	10	免疫抑制薬+血漿交換	40	70	15	3	68
Cui Z, et al	2005	症例集積	97	免疫抑制薬+血漿交換	58	92	22	3	69

CY：シクロホスファミド，AZA：アザチオプリン

表 28 抗 GBM 抗体型急速進行性糸球体腎炎の治療：治療開始時血清クレアチニン 6 mg/dL 未満

治療法	症例数	血漿交換療法あり	生存率 (%)		腎生存率 (%)	
			6カ月	12カ月	6カ月	12カ月
A 期						
免疫抑制薬使用なし	0					
免疫抑制薬使用あり	12	7	83.3	83.3	58.3	58.3
B 期						
免疫抑制薬使用なし	1	1			0	0
免疫抑制薬使用あり	9	5	85.7	85.7	66.7	66.7
C 期						
免疫抑制薬使用なし	2	0			50	50
免疫抑制薬使用あり	10	3	66.7	66.7	80	80

GBM：glomerular basement membrane

抗 GBM 抗体型 RPGN の治療法にある血漿交換療法については実施率も低い。治療開始時血清クレアチニン 6 mg/dL 以上の症例においては、免疫抑制療法の実施率、血症交換療法の実施は推奨していなかったものの実施率は高い(表 29)。

従来から血清クレアチニンが 6 mg/dL 以上の症例にお

いては、免疫抑制療法と血漿交換療法の併用療法による腎機能改善症例の割合は、血清クレアチニンが 6 mg/dL 未満の症例と比較して、無効例がきわめて多い⁷⁰⁾。したがって、臨床的に高度の腎機能障害を有する例や乏尿ないし無尿の症例の腎予後はきわめて不良であり、腎機能の改善は認められないことが多いため、危険を伴う積極的な治療は控え

表 29 抗 GBM 抗体型急速進行性糸球体腎炎の治療：治療開始時血清クレアチニン 6 mg/dL 以上

	症例数	血漿交換療法あり	生存率(%)		腎生存率(%)	
			6 カ月	12 カ月	6 カ月	12 カ月
A 期						
免疫抑制薬使用なし	5	6	66.6	66.6	20	20
免疫抑制薬使用あり	24	14	93.8	87.5	54.5	45.5
B 期						
免疫抑制薬使用なし	2	1	50	50	0	0
免疫抑制薬使用あり	11	5	85.7	85.7	54.5	54.5
C 期						
免疫抑制薬使用なし	3	0	100	100	0	0
免疫抑制薬使用あり	11	10	50	40	50	50

GBM : glomerular basement membrane

ることが望ましいとされていた⁷¹⁾。しかしこのような症例のなかでも、発症からの期間が短く病理組織学的にも線維性半月体や間質の線維化が軽度であれば腎機能の改善を認める場合もあるため、腎生検を施行して治療適応の是非を確認することが望ましい。2002 年以降に治療した C 期の血清クレアチニン 6 mg/dL 以上の症例では血漿交換療法が積極的に実施されており、生命予後に有意差はないものの腎機能の改善する症例がみられている現状が明らかとなった(表 29)。

治療方法に関して諸外国からの報告を参考にすると、血漿交換療法に関しては 5%アルブミンを置換液として 50 mL/kg/回(最大 4 L/回)の血漿交換を連日ないしは隔日で 2 週間ないしは血清抗 GBM 抗体価が正常化するまで施行する。ただし、肺胞出血合併例では 5%アルブミンで置換した後に新鮮凍結血漿 300~400 mL を毎回最後に使用する。二重膜濾過血漿交換や免疫吸着療法が選択される場合がある。副腎皮質ステロイドに関しては、経口副腎皮質ステロイド(PSL 換算 40~60 mg/日)を投与し、経過をみながら投与量を漸減する。重度の症例に対しては、ステロイドパルス療法(500~1,000 mg/日, 3 日間連日)を数クール施行する。免疫抑制薬に関しては、経口副腎皮質ステロイドのみでは効果が不十分な場合は副腎皮質ステロイド投与量の漸減困難な症例では免疫抑制薬(CY 1~2 mg/kg/日)の併用を行う。ただし、腎機能低下例に対しては、投与量の減量、ないしは投与を避けることを考慮する。

3) 免疫複合体型 RPGN の治療法

ステートメント

- 1) 免疫複合体型 RPGN の初期治療では、同病型の各腎炎の病態に準じた治療を行う。
- 2) 特発性免疫複合体型 RPGN では、pauci-immune

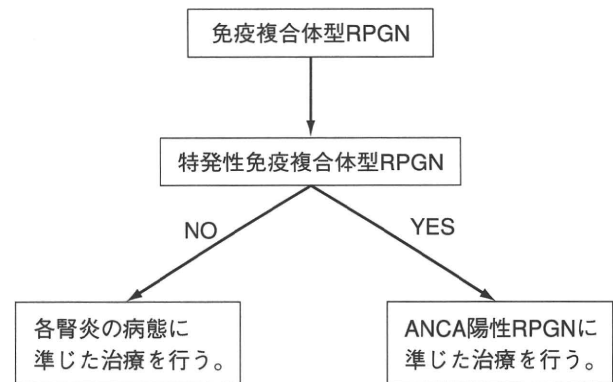


図 9 免疫複合体型急速進行性糸球体腎炎の治療指針

型 RPGN に準じた免疫抑制療法を行う。

組織学的に免疫複合体の沈着を認め RPGN を呈する疾患は、一次性では「免疫複合体型半月体形成性腎炎」と「その他の原発性糸球体腎炎に半月体形成を伴うもの」に分けられる。膜性腎症や膜性増殖性腎炎、IgA 腎症など原発性糸球体腎炎に半月体を伴った RPGN の治療については、それぞれの腎炎の病態に従った治療に準じて行うことが望ましい(図 9)。一方で、特発性免疫複合体型半月体形成性腎炎については、これまでの本研究班 RPGN 分科会の報告からも全体の 1~2%程度と頻度は低い。また 2002 年以降の症例に関する報告でも、このなかの 15%程度は MPO-ANCA 陽性であるため、このカテゴリーにはさまざまな病態が混在していると考えられる。このため、エビデンスに基づいた治療法の提案は困難であり、現状では、ANCA 陽性の半月体形成性腎炎の治療指針に沿って、年齢や腎機能、腎外臓器の障害に応じて副腎皮質ステロイドおよび適宜免疫抑制薬を併用して寛解導入治療を行うことが望ましいと思わ

れる。ただし、全国アンケート調査の結果から、免疫複合体型半月体形成性腎炎では、初診時の血清クレアチニン値は低いものの(血清クレアチニン値 1.9 ± 1.2 mg/dL)、ネフローゼレベルの高度の蛋白尿を認める例が多い(4.0 ± 3.2 g/日)とされており、RPGN に対する治療に加えて、ネフローゼ症候群の治療に準じた、浮腫のコントロールなどの体液管理や抗凝固療法による血栓予防など、補助的な治療にも注意を払う必要がある。予後は比較的良好で、24 カ月の腎生存率は 85 %程度である²⁾。

さらに二次性免疫複合体型 RPGN としては、全身性エリテマトーデスに合併するループス腎炎や紫斑病性腎炎、クリオグロブリン血症性腎炎などがあげられる。これらの疾患についても、全体の頻度としてはループス腎炎 3.7 %、紫斑病性腎炎 2.0 %、クリオグロブリン血症性腎炎 0.7 %と高くなく、腎外症状や血液検査、腎組織蛍光抗体法における免疫複合体の沈着パターンなどから、鑑別はさほど困難ではない。これらの疾患においても副腎皮質ステロイドを中心とした免疫抑制療法が中心となるが、腎外症状や年齢などを考慮しながら、組織型に応じたそれぞれの疾患の治療方針に応じて免疫抑制薬や血漿交換療法、クリオフィルトレーションなどの血液浄化療法を適宜組み合わせた治療を行うことが望ましい。

4) その他の原因(感染症、薬剤性腎障害など)による RPGN の治療法

ステートメント

その他の原因(感染症、薬剤性腎障害など)による RPGN の初期治療では、原因に対する治療(感染症のコントロールや原因薬剤の中止など)を原則とする。

その他の RPGN の原因として、細菌やウイルスなどの感染症と薬剤がある。溶連菌感染後急性糸球体腎炎の 95 %は、3~4 週間以内に自然寛解する予後良好な疾患であるが、2 %は慢性化し、およそ 1 %は RPGN の経過をとる⁷²⁾。小児例では、腎障害が進行しても自然軽快する例が多いのに対し、成人例では慢性化例が多く、10~20 年の長期経過においては、30~70 %程度が CKD に移行しているともいわれている。治療としては、利尿薬、降圧薬、食事療法(減塩食)および抗菌薬による治療が基本である。RPGN を呈する急性糸球体腎炎に対して、副腎皮質ステロイドあるいは免疫抑制薬の有用性については、エビデンスが乏しい。しかし、成人例で半月体形成性腎炎を呈し RPGN の経過をとるものに対しては、腎機能が改善するという報告も散見されている⁷³⁾。

感染性心内膜炎では、塞栓や膿瘍、あるいは続発する糸球体腎炎などにより腎合併症を併発する。糸球体腎炎の一部は半月体形成を伴う管内増殖性腎炎をきたし、RPGN の経過をとる。この腎炎の発症には、黄色ブドウ球菌(*Staphylococcus aureus*)や緑色連鎖球菌(*Streptococcus viridans*)などの細菌抗原と免疫複合体が関与していると考えられている。ときに PR3-ANCA 陽性となることがある。治療としては、十分な抗菌薬投与に加え、副腎皮質ステロイドや血漿交換療法の有用性が報告されているが、感染症の悪化をきたさないように適応に関して慎重に検討する必要がある⁷⁴⁾。

脳室腹腔シャントなどのシャント留置に伴い、血尿、蛋白尿、腎機能障害をきたすことがある。このようなシャント腎炎は、免疫グロブリン沈着を伴うメサンギウム増殖性腎炎や膜性増殖性糸球体腎炎の組織像を呈し、細菌抗原に対する免疫反応が主因と考えられている。ときに PR3-ANCA 陽性となることがある⁷⁵⁾。治療としては、抗菌薬投与と感染したカテーテルの抜去が腎障害の回復につながる。

感染性心内膜炎やシャント腎炎以外にも、黄色ブドウ球菌感染症、特にメチシリン耐性黄色ブドウ球菌(methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* : MRSA)感染症による腎炎として、黄色ブドウ球菌もしくは MRSA の感染中または感染後に、ネフローゼレベルの蛋白尿を伴う RPGN を呈することが報告されている⁷⁶⁾。その臨床的背景としては、糖尿病、肝硬変などの基礎疾患を有する悪性腫瘍の術後に、その術後合併症としての各種 MRSA 感染症(腹腔内膿瘍、術後肺炎など)を呈している症例がほとんどである。治療の基本は抗菌薬投与を中心とした MRSA 感染症のコントロールである。副腎皮質ステロイドや免疫抑制薬の投与は、MRSA 感染症のコントロールを悪化させる可能性があり、その使用には熟慮する必要がある。

C 型肝炎感染では、C 型肝炎ウイルスを含む免疫複合体などによる膜性増殖性糸球体腎炎をきたすことが多く、臨床経過として RPGN を呈することがある。50~70 %の症例でクリオグロブリンが検出される。ウイルス血症と蛋白尿との間に相関が認められ、インターフェロン α 単独療法やリバビリンとインターフェロン α との併用療法などの抗ウイルス治療が有効である。クリオグロブリンの沈着によって惹起される反応をコントロールするために、副腎皮質ステロイドや血漿交換療法、さらに難治例に対しては B リンパ球に対する抗 CD20 モノクローナル抗体(リツキシマブ)治療も試みられている。

薬剤による RPGN としては、抗菌薬ではアミノ配糖体による尿細管障害、非ステロイド性消炎鎮痛薬による間質性腎炎、抗腫瘍薬ではシスプラチンによる尿細管壊死、抗リウマチ薬ではペニシラミンおよび抗甲状腺薬のプロピルチオウラシルによる ANCA 陽性半月体形成性腎炎などがある。治療の基本は、疑わしい薬剤の中止であり、早期に中止するほど腎機能の回復が見込まれる。進行性の場合、間質性腎炎や半月体形成性腎炎に対して副腎皮質ステロイドの投与を検討する。

5) 半月体形成性糸球体腎炎に対する抗凝固療法、抗血小板療法

ステートメント

- 1) 半月体形成性糸球体腎炎では、抗凝固療法、抗血小板療法を併用することがある。
- 2) 血管炎では肺出血などの出血症状の合併の可能性があり、出血症状に十分注意しながら慎重に投与する。

RPGN の診療指針(初版)に示したごとく、わが国の RPGN 症例において、抗凝固療法、抗血小板療法を併用されることがある。半月体形成機序を考慮すると、抗凝固療法、抗血小板療法は一定の効果が期待できるとされ、以前は主たる治療法であったが、近年は多くのエビデンスから、主たる治療法は免疫抑制療法に代わっている。抗凝固療法、抗血小板療法の近年の RPGN に対する前向き研究などのエビデンスはない。特に経口薬のワルファリンや抗血小板薬併用群での予後が良好であったが、これは、ワルファリン、抗血小板薬を併用された患者が、肺出血を含めた出血症状のない症例、あるいは重症合併症などがなく経口投与の可能な患者に限られたための結果である可能性がある。したがって肺出血などの出血症状に十分注意しながら慎重に投与することが望ましい。血管炎の場合、RLV が良い適応となる。

3. 寛解維持療法

ステートメント

- 1) ANCA 陽性 RPGN では、初期治療開始後 8 週間以内に経口副腎皮質ステロイド、PSL 換算 20 mg/日未満への減量を目指す。
- 2) ANCA 陽性 RPGN の寛解維持療法では、アザチオプリン(AZA)、シクロホスファミド(CY)、ミゾリビン(MZR)などの免疫抑制薬の併用療法を考慮する。

- 3) 抗 GBM 抗体型 RPGN の寛解維持療法では、抗 GBM 抗体の消失や血管炎症候の再燃がないことを確認しながら、6~12 カ月程度での免疫抑制療法の中止を検討する。
- 4) 免疫複合体型 RPGN では、同病型の各腎炎の病態に準じた寛解維持療法を行う。また特発性免疫複合体型 RPGN では、pauci-immune 型 RPGN に準じた前述の寛解維持療法を行う。

わが国の ANCA 陽性 RPGN の初期治療においては、日和見感染の合併症対策を加味し、可能な限り 8 週間以内に経口副腎皮質ステロイド、PSL 換算 20 mg/日未満を目指すことを推奨している。図 10 は、MPO-ANCA 陽性 RPGN の再燃率の推移を示したものである。近年再燃率の有意な増加を認め、初期治療後の維持治療の重要性が示唆される。再燃率増加の要因としては、ANCA 陽性 RPGN に認められたように予後の改善に伴う長期観察例の増加がある一方、近年、初期治療における免疫抑制薬、特に CY を投与せず、副腎皮質ステロイドの使用量を減じるなどのマイルドな治療法が行われるようになった影響も考えられる。副腎皮質ステロイド単独での初期治療により、血管炎による炎症所見のコントロールが可能となっても、ANCA 陰性化の不可能な症例や再燃例が少なからず存在し、初期治療後の再燃予防を目的に免疫抑制薬の投与を行うなどの工夫が必要と考えられる⁷⁷⁾。

図 11 はわが国の RPGN 症例に使用された免疫抑制薬の種類を年度別にまとめたものである⁷⁸⁾。近年副腎皮質ステロイド単独での治療が増加し、使用薬剤のなかでも、CY の頻度が減少し、ミゾリビン(MZR)、アザチオプリン(AZA)の使用頻度が増加傾向にある。MPO-AAV では高齢者が多く日和見感染が多発することなどを考慮すれば、副作用の少ない、安全性の高い免疫抑制薬の使用が望まれる。このような目的から、MZR、AZA などの使用法の工夫により慢性期の再燃予防を考慮する必要がある。また、これらの薬剤は腎機能低下時の蓄積の問題があり、特に MZR については投与間隔や投与量の調節に血中濃度モニタリングなどを行うことが勧められる^{77,79)}。現在、国内で MZR 使用の有無による、血清 ANCA 値再上昇、再燃率への効果の検討が開始されている(MPO-AAV の寛解維持療法における MZR の有効性・安全性および血中濃度の関連性に関する多施設共同研究、UMIN00000708、登録日 2007 年 5 月 6 日)。

抗 GBM 抗体型 RPGN に対する寛解(抗 GBM 抗体消

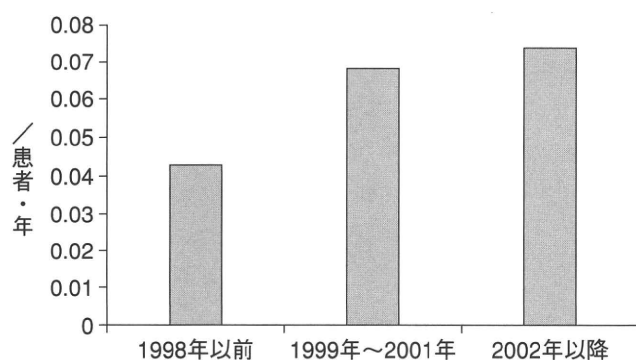


図 10 MPO-ANCA 陽性急速進行性糸球体腎炎の経過観察中の再燃率の推移

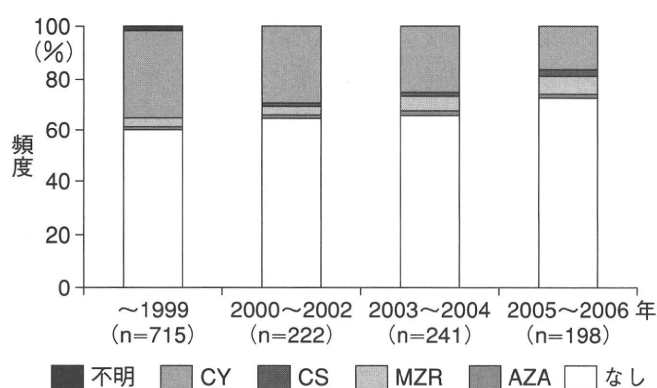


図 11 免疫抑制薬使用頻度の推移

CY: シクロホスファミド, CS: シクロスポリン, MZR: ミゾリピン, AA: アザチオプリン

失)後の寛解維持療法に関するエビデンスはきわめて乏しい(IV-8-B)グローバルな現状 寛解維持療法の項参照)。抗 GBM 抗体の消失や血管炎症候の再燃がないことを確認しながら、6～12 カ月程度での免疫抑制療法の中止を検討する。

免疫複合体型 RPGN では、同病型の各腎炎の病態に準じた寛解維持療法を行う。また特発性免疫複合体型 RPGN では、pauci-immune 型 RPGN に準じた前述の寛解維持療法を行う。

4. 合併症対策

A. 感染症

ステートメント

- 1) RPGN の初期治療では、感染症に十分な注意が必要である。
- 2) RPGN の活動性が鎮静化してから、3 日以上続く発熱や CRP の再上昇などがみられる場合には、感染症の併発を疑う。

3) 細胞性免疫不全、液性免疫不全、好中球減少症の有無の判断をし、それぞれに好発する感染症を考慮し、早期に対応する。

4) 免疫抑制療法中の日和見感染予防として ST 合剤(バクタ®2錠/回の週 2, 3 回投与)や抗真菌薬(ファンギゾン®シロップなど)の投与を考慮する。

初期治療における合併症として、感染症は最も重要であり、予後を左右するものである。わが国における RPGN の調査においても、感染症は死因の 1 位を占める。欧州においては、欧州血管炎研究グループ(European Vasculitis Study Group: EUVAS)における多施設前向き比較検討試験においても、AAV における死因の約半数は感染症であり、血管炎による死亡を上回っているとされる⁸⁰⁾。感染症の発症時期としては、新規治療後 1 年以内に多く、特に初期治療開始 1～2 カ月以内が多いとされている。感染症をきたしやすい因子として、年齢、腎機能障害、白血球減少、長期 CY 投与がある。RPGN の活動性が鎮静化してから、3 日以上続く発熱や CRP の再上昇などがみられる場合には、感染症の併発を疑う。CD4 リンパ球 200/μL 以下は細胞性免疫不全、IgG 600 mg/dL 以下は液性免疫不全、好中球 600/μL 以下は好中球減少症として判断し、それぞれ好発する細菌、ウイルス、真菌に対して、培養検査、組織学的検査、遺伝子検査を駆使して原因微生物を早期に同定して対応することが重要である⁸¹⁾。

腎障害により免疫抑制薬は、治療可能域(therapeutic index)が狭くなるものが増えると考えられるため、その使用に関しては、RPGN の病型および腎機能を勘案した薬剤の選択と使用量の調節および感染症を中心とした副作用のモニタリングを行うことが肝要である。感染症の内訳としては、細菌、真菌、Pneumocystis jiroveci、水痘・带状疱疹ウイルスなどの報告が多い。日和見感染であるニューモシスチス感染は、特にリンパ球減少時に増加するとされ、生存率を左右する大きな合併症である。これに関する RCT は行われていないが、副腎皮質ステロイドと CY との併用療法において、多いものでは 20% に発症する。免疫抑制療法中のニューモシスチス肺炎予防にはトリメトプリム/サルファメトキサゾール(trimethoprim/sulfamethoxazole: ST)合剤の投与を行うべきである⁸²⁾。本療法は、ニューモシスチス肺炎の感染予防への有効性が確立しており、ST 合剤 160/800 mg(バクタ®2錠/回)の週 3 回投与が推奨されている。その他抗真菌薬の予防的投与も考慮され

る。

ワクチンに関して、生ワクチンの使用は免疫抑制療法終了から少なくとも3カ月間は避けるべきである。また、免疫抑制療法を受けている患者は、肺炎球菌ワクチン、インフルエンザワクチンの接種を受けることが推奨される。肺炎球菌ワクチンとは対照的に、インフルエンザワクチンは毎年接種されなければならない。患者は肺炎球菌に対する抗体価を測定し、必要ならば再接種を受けなければならない⁸³⁾。

B. 膀胱毒性、腫瘍

ステートメント

- 1) CY 療法では、出血性膀胱炎の早期発見のために定期的な尿検査を施行すべきである。
- 2) CY の膀胱毒性を最小限に抑えるためには、水分の摂取(〜3L/日)とメスナ(2-mercaptoethane sulphate sodium)の使用が推奨される。
- 3) 出血性膀胱炎を発症したら CY の使用を中断することが望ましい。血管炎などの状態が生命に危険を及ぼすような状況であれば、その他の免疫抑制療法に切り替える必要がある。
- 4) CY による出血性膀胱炎や膀胱癌の最も感度の良い検査は、定期的(3〜6カ月に一度)な尿検査であり、非糸球体性血尿の有無に注意し、投与終了後も定期的に検査する。また、非糸球体性血尿や出血性膀胱炎の再発がみられた場合は、尿細胞診、膀胱鏡を行う。
- 5) 二次発癌を抑えるためには CY の総投与量を少なく抑えることが重要である。また禁煙も必要である。

現在の RPGN における初期治療では、副腎皮質ステロイド単独での治療が増加し、併用薬としての CY の使用頻度が減少しているものの依然として使用されており、それに伴う膀胱毒性、催腫瘍作用には注意が必要である。

膀胱毒性に関して、CY による出血性膀胱炎の臨床症状は、膀胱刺激症状、排尿時痛、下腹部の違和感などが主で、無症候性血尿の場合も多い。CY は肝臓で代謝され、非アルキル化代謝物アクロレインとして膀胱内に排泄される。出血性膀胱炎は、そのアクロレインが直接膀胱に作用して起こると考えられている⁸⁴⁾。予防方法としては、シクロホスファミド間欠静注療法(IVCY)前から投与終了後数時間は点滴を行い、その後は3日間経口水分摂取を積極的に行うことが推奨されている⁸⁵⁾。CY の連日経口服用療法は、

治療期間が長く、総投与量が多くなることなどから、膀胱毒性が強くなり、出血性膀胱炎の発生率は12〜41%との報告がある⁸⁵⁾。一方、IVCY ではその頻度は低くなる。膀胱毒性の予防薬として、メスナ(2-mercaptoethane sulphate sodium)の有効性が報告されている⁸⁶⁾。British Society of Rheumatology/British Health Professionals in Rheumatology (BSR/BHPR) guidelines や欧州リウマチ学会議(European League Against Rheumatism (EULAR) recommendations) でも、CY 療法を受ける患者には、膀胱毒性に対する保護を目的としたメスナの使用を検討すべきとしている^{3,4)}。

催腫瘍作用に関して、免疫抑制薬投与中の二次発癌は常に問題となる。多くの報告では、CY の総投与量および投与期間は出血性膀胱炎、膀胱癌発症に関係があるとし⁸⁷⁻⁹⁰⁾、Monach らのメタ解析でも先行する出血性膀胱炎は将来的な膀胱癌発症に関連があるという結果が出ている⁸⁵⁾。出血性膀胱炎と同様にアクロレインが発癌を誘発すると考えられている。Talar-Williams らの報告では、CY 治療を受けている WG 患者の5%に膀胱癌を認め、これは一般住民の31倍という高率であり、特に CY 100g 以上投与群では12%とさらに高率である⁹¹⁾。WG または MPA において、CY を12カ月以上投与した群において、膀胱癌で11.5倍、悪性リンパ腫で8.5倍危険性が増加するという報告もある⁹²⁾。

一方、CY 以外の免疫抑制薬での二次発癌については、12カ月以上の AZA 投与や48カ月以上の副腎皮質ステロイド投与で皮膚癌、膀胱癌の危険性が増加するという報告がある⁹²⁾。近年、WG に対して抗 TNF- α 療法が行われるが、CY 単独群に比べて癌の発生が多くなることが報告されている⁹³⁾。また、CY 単独群よりも抗リウマチ薬(DMARD)併用群において、膀胱癌、皮膚癌の発生頻度が上昇したという報告もある⁹⁰⁾。

CY による出血性膀胱炎や膀胱癌の最も感度の良い検査は尿検査であり、3〜6カ月に一度行う。非糸球体性血尿の有無に注意し、投与終了後も定期的に検査することが推奨される⁹¹⁾。BSR/BHPR guidelines でも、非糸球体性血尿や出血性膀胱炎の再発がみられた場合は、尿細胞診、膀胱鏡を行うことを推奨している³⁾。二次発癌を抑えるためには、まず CY の総投与量を少なく抑えることが重要である。また、禁煙も重要である⁴⁾。

C. 骨粗鬆症

ステートメント

- 1) RPGN の標準的治療を受けている患者は、骨粗鬆症を予防するために、カルシウムやビタミン D の

補給とともに、ビスホスホネート治療を受けるべきである。腎機能障害時および閉経後の女性では特に注意を要する。

- 2) 副腎皮質ステロイド使用中は、腎機能を勘案したうえで、ステロイド性骨粗鬆症予防ガイドラインに沿って治療を行う。

RPGN の治療に伴う骨粗鬆症発症のリスクを評価し、病態に応じた骨粗鬆症の発症予防策を検討する。RPGN は、治療のため長期間の副腎皮質ステロイドを使用するため、ステロイド性骨粗鬆症予防の対策が必要である。さらに、RPGN の多くの症例では、発症 3 カ月を経過しても尿所見あるいは腎機能が完全に回復しないことが多く、CKD へと移行することから、骨ミネラル代謝異常を念頭に入れた対応も必要となる。NHANES 研究では、CKD ステージ 3 の 18 %、ステージ 4 の 53 % の女性が骨粗鬆症であると報告している⁹⁴⁾。また、同様に eGFR が 60 mL/min/1.73 m² を下回ると股関節骨折頻度が有意に高まるとともに、骨折が末期腎不全患者の生命予後を悪化させることも知られている^{95,96)}。このように骨粗鬆症は、腎臓病としばしば共存し、特に高齢者ではよく認められる重要な合併症である。

ステロイド性骨粗鬆症に対する治療指針は、2002 年に英国内科学会、英国骨粗鬆症学会、英国骨と歯学会、2004 年に日本骨代謝学会のステロイド性骨粗鬆症診断基準検討小委員会などから、「ステロイド性骨粗鬆症の管理と治療に関するガイドライン」が提案されている^{97,98)}。骨密度の変動を観察するため、副腎皮質ステロイド治療前には骨密度および胸腰椎 X 線像をルーチンに測定することが望まれる(6 カ月～1 年毎)。経口副腎皮質ステロイドを 3 カ月以上使用中または使用予定で、脆弱性骨折、骨密度若年成人平均の 80 % 未満、PSL 換算 5 mg/日以上投与のいずれかを認める場合に、治療を開始する。第一選択薬は多くのエビデンスを有するビスホスホネート(bisphosphonate: BP)製剤である。しかし、腎機能が低下した症例では、薬剤の排泄が遅延する可能性がある。また巣状糸球体硬化症、急性尿細管壊死および腎機能悪化などとの関連が報告されており、BP 製剤の使用に関して注意が必要である。一方、米国において BP 製剤が CKD ステージ 3, 4 の症例に対して処方されている実態や一部有効性を示すデータが報告されている^{99,100)}。わが国では、腎機能が高度に低下している場合は、エチドロネート、リセドロネートは禁忌であり、アレンドロネートおよびミノドロネートは慎重投与となっている。以上より、BP 製剤の使用は腎機能、骨粗鬆症の程度やリ

スクを総合的に判断して使用の可否を判断する。また使用時には腎機能の変動に注意する。2010 年 ACR から「ステロイド性骨粗鬆症の予防と治療に関する勧告」が発表された。同勧告では、女性は閉経前後、男性は 50 歳以上・未満で分け、副腎皮質ステロイドの使用量・投与期間により分類し、さまざまな BP 製剤やヒト組み換え型副甲状腺ホルモン(テリパラチド)を推奨している¹⁰¹⁾。第二選択薬は活性型ビタミン D、ビタミン K₂製剤である。活性型ビタミン D 製剤は CKD-MBD(mineral and bone disorder)における二次性副甲状腺機能亢進症の治療としても推奨されており¹⁰²⁾、生命予後を改善する可能性が示唆されているが¹⁰³⁾、高カルシウム血症の発症リスクが高まることが知られており注意して使用する。ステロイド性骨粗鬆症においても原発性骨粗鬆症と同様に、生活指導、栄養指導、運動療法が必要である。最近の報告では、エストロゲン受容体作働薬が CKD を有する閉経女性の骨粗鬆症の治療に有効であるとの報告がある¹⁰⁴⁾。

D. 心血管リスク

ステートメント

- 1) RPGN の治療にあたっては、高血圧、脂質異常症、糖尿病の有無を確認し、併発症、合併症は適切に治療されるべきである。
- 2) 禁煙を勧める。
- 3) 長期臥床時、低アルブミン血症併発時には血栓塞栓性疾患の危険因子の除去に努めるとともに、予防的抗凝固療法の導入を検討すべきである。

RPGN と心血管合併症との関連は明らかではない。しかし RPGN の原因となる AAV において心血管イベントの発症率が CKD よりも高い(ハザード比 2.23, CI 1.1-4.4, $p < 0.017$)ことが報告された¹⁰⁵⁾。さらに AAV による RPGN 症例では、10 年間で 40 % の症例が腎代替療法を必要とするなど、さまざまな程度の腎機能低下を認める⁴⁹⁾。このためほとんどの症例が CKD へと移行する。CKD は心血管病の独立した危険因子である¹⁰²⁾。さらに CKD と高血圧は密接な関係があり、血圧の測定による高血圧の早期発見、早期治療を心がける。心電図、血圧脈波検査、心臓超音波検査、頸動脈超音波検査、脳 MRI など心血管合併症の有無を定期的にチェックすることが必要である。

心血管合併症の予防は、「CKD 診療ガイド」に準じて行う¹⁰⁶⁾。減塩 6 g/日未満は高血圧の発症予防のためにも大切である^{102,107)}。高血圧症例の降圧目標血圧は 130/80 mmHg 未満であり、蛋白尿が 1 g/日以上では 125/75 mmHg 未満