

表1 Alport 症候群の診断基準（厚生労働省難治性疾患克服研究事業「腎・泌尿器系の希少難治性疾患群に関する調査研究」班）

- ・ 必須項目に加えて副項目の1項目以上を満たすもの。参考所見があればさらに診断が確実になる。
- ・ 必須項目のみで副項目がない場合、参考項目が2つ以上あれば本症候群と診断する。
- ・ 必須項目のみ家族が本症候群と診断されている場合は「疑い例」とする。
- ・ 無症候性キャリアは副項目のIV型コラーゲン所見（II-1 か II-2）1項目のみで診断可能である。

- I 必須項目： I-1 持続的血尿
- II 副項目： II-1 IV型コラーゲン遺伝子変異^{注1}
 II-2 IV型コラーゲン免疫組織化学的異常^{注2}
 II-3 糸球体基底膜特異的電顕所見^{注3}
- III 参考項目： III-1 腎炎・腎不全の家族歴
 III-2 両側感音性難聴
 III-3 特異的眼所見^{注4}
 III-4 びまん性平滑筋腫

注1) IV型コラーゲン遺伝子：COL4A3 または COL4A4 のホモ接合体またはヘテロ接合体変異、または COL4A5 遺伝子へのヘミ接合体（男性）またはヘテロ接合体（女性）変異をさす。

注2) IV型コラーゲン免疫組織化学的異常：IV型コラーゲン α5 差は糸球体基底膜だけでなく皮膚基底膜にも存在する。抗 α5 鎖抗体を用いて免疫染色をすると、正常糸球体、皮膚基底膜は線状に連続して染色される。しかし、X連鎖型アルポート症候群の男性患者の糸球体、ポーマン嚢、皮膚基底膜は全く染色されず、女性患者の糸球体、ポーマン嚢、皮膚基底膜は一部が染色される。常染色体劣性アルポート症候群では α3, 4, 5 鎖が糸球体基底膜では全く染色されず、一方、ポーマン嚢と皮膚では α5 鎖が染色される。注意点は、上述は典型的パターンであり非典型的パターンも存在する。また、全く正常でも本疾患群は否定できない。

注3) 糸球体基底膜の特異的電顕所見：糸球体基底膜の広範な不規則な肥厚と緻密層の網目状変化により診断可能である。良性家族性血尿においてしばしばみられる糸球体基底膜の広範な菲薄化も本症候群においてみられ、糸球体基底膜の唯一の所見の場合があり注意を要する。この場合、難聴、眼所見。腎不全の家族歴があればアルポート症候群の可能性が高い。また、IV型コラーゲン所見があれば確定診断できる。

注4) 特異的眼所見：前円錐水晶体（anterior lenteiconus）、後嚢下白内障（posterior subcapsular cataract）、後部多角性角膜変性症（posterior polymorphous dystrophy）、斑点網膜（retinal flecks）など。

表2 Alport症候群の診断6)

	方法	所見
スクリーニング	家族歴の聴取 尿検査 血中BUN, Cr 聴力検査 眼球検査 腹部超音波検査	母系家系に腎障害(×染色体連鎖型) 初期は血尿、進行するとタンパク尿も併発 初期は正常、進行期に上昇 2,000-8,000Hzの音域での低下 円錐水晶体 初期は正常、他疾患の除外
確定診断	腎生検 皮膚生検 遺伝子診断	電子顕微鏡における、糸球体基底膜の肥厚・菲薄化・断裂 COL4A3, 4, 5タンパクの発現低下 (IV型コラーゲン α 3, 4, 5鎖タンパクに対するモノクローナル抗体を用いる) COL4A5タンパクの発現低下 (IV型コラーゲン α 5鎖タンパクに対するモノクローナル抗体を用いる) COL4A3, 4あるいは5遺伝子の異常の証明

家族歴からASが疑われるときはできるだけ腎生検を行う。一方、10歳以下の症例では血尿が唯一の症状であることが多く、腎不全の家族歴が明らかでない場合鑑別は困難である。家族性に血尿がみられるが腎不全の家族歴がない場合、その血尿患者の腎生検の適応は通常の腎生検の適応と同じである^{a)b)}。

電子顕微鏡で特徴的な糸球体基底膜の広範で不規則な肥厚と徹密層の網目状変化、非薄化・断裂が認められればASの疑いは強くなる。ただし、良性家族性血尿においてしばしばみられる糸球体基底膜の広範な非薄化も、本症候群においてみられるので注意を要する。糸球体基底膜の厚さは正常では300nm以上あるが、良性家族性血尿や本症候群では150~200nmと異常に薄い場合がみられ、糸球体基底膜が断裂して糸球体上皮細胞と内皮細胞が直接接触していることもある。本症候群の糸球体基底膜は、網目状変化のために肥厚した部分、異常に薄い部分、正常な部分が混在する。

確定診断の一助として、腎組織でのIV型コラーゲン α 3, 4, 5鎖タンパクに対するモノクローナル抗体を用いた免疫染色も有効である⁷⁾。具体的には、XLASの男性ではGBMでIV型コラーゲン α 3, 4, 5鎖タンパクの発現は消失し、XLASの女性ではGBMでこれら3つのタンパクはすべてモザイク状となる。また、ARASの男性・女性ともIV型コラーゲン α 3, 4, 5鎖タンパクは消失する。

最終的なASの確定は、遺伝子診断で行う。 α 3~ α 5鎖遺伝子の変異が検索され、現在は解析法の進歩によりほぼ100%原因遺伝子変異が検出できる。ただし、遺伝子検査が可能な施設が限られることや、コストパフォーマンスを考慮した場合に診断法の第一選択にはならない。

【参考文献】

- 1) Alport AC: Hereditary familial congenital haemorrhagic nephritis, Br Med J1:504-506,1927
- 2) Barker DE et al: Identification of mutations in the COL4A5 collagen gene in Alport syndrome. Science 248 : 1224-1227, 1990
- 3) Mochizuki T, et al: Identification of mutations in the alpha 3(IV) and alpha 4 (IV) collagen genes in autosomal recessive Alport syndrome. Nat Genet 8: 77-81, 1994
- 4) Jefferson JA, et al. Autosomal dominant Alport syndrome linked to the typeIV collage alpha 3 and alpha 4genes (COL4A3 and COL4A4). Nephrol Dial Transplant12:1595-1599, 1997
- 5) Jais JP, et al: X-linked Alport syndrome: natural history and genotype-phenotype correlations in girls and women belonging to 195 families: a “European Community Alport Syndrome Concerned Action” study. J Am Soc Nephrol 14: 2603-2610, 2003
- 6) 片山 鑑, 堅村信介 : Alport 症候群, p233-235, 南江堂, 2011
- 7) Kashtan CE:Alport syndrome. An inherited disorder of renal, ocular, and cochlear basement membranes. Medicine 78: 338-360, 1999

参考にした二次資料

- a) 日本腎臓学会 編. CKD 診療ガイドライン 2013. 東京医学社, 東京, 2013
- b) 日本腎臓学会 編. CKD 診療ガイドライン 2009. 東京医学社, 東京, 2009

(3) 先天性ネフローゼ症候群

小児慢性疾患名 (日本語)	フィンランド型先天性ネフローゼ症候群
小児慢性疾患名 (英語)	Congenital nephrotic syndrome, Finnish type

【概要】

生後1年以内に発症するネフローゼ症候群は、生後3か月以内に発症する先天性ネフローゼ症候群(congenital NS : CNS)とそれ以降に発症する乳児ネフローゼ症候群(infantile NS : INS)とに分類される。CNSを代表する疾患が、フィンランド型先天性ネフローゼ症候群である。

【診断方法】

-
- ・臨床症状(生後1年以内の発症)および腎生検組織所見によって診断する。
(腎生検の適応については「表1：ネフローゼ症候群」を参照)
- ・必要に応じて遺伝子診断を併用する。

表1「ネフローゼ症候群」の診断方法

<p>以下 1. または 2. にてネフローゼ症候群の診断を行う</p> <p>1. 国際小児腎臓病研究班 (International Study of Kidney Disease in Children :ISKDC) の診断基準に基づき、 高度蛋白尿(夜間蓄尿で 40 mg/時/m² 以上または早朝尿で尿蛋白クレアチニン比 2.0 g/gCr 以上)、低アルブミン血症(血清アルブミン 2.5g/dL 以下) によりネフローゼ症候群と診断する。</p> <p>2.以下の厚生省特定疾患調査研究班の診断基準を用いても良い</p> <p>① 蛋白尿 1日の尿蛋白量は 3.5 g 以上ないし 0.1g/kg、または早朝起床時第1尿で 300 mg/100mL 以上の蛋白尿が持続する。</p> <p>② 低蛋白血症</p> <p>1) 血清総蛋白量 ⇒ 学童・幼児： 6.0 g/100mL 以下、乳児：5.5 g/100mL 以下</p> <p>2) 血清アルブミン量 ⇒ 学童・幼児：3.0 g/100mL 以下、乳児：2.5 g/100mL 以下</p> <p>① 高脂血症血清総コレステロール量 ⇒ 学童：250 mg/100mL 以上、幼児：220 mg/100mL 以上、乳児： 200 mg/100mL 以上</p> <p>② 浮腫</p> <p>❖ 蛋白尿・低蛋白血症は本症候群診断のための必須条件。</p> <p>❖ 高脂血症・浮腫は本症候群診断のための必須条件ではないが、これを認めればその診断はより確実となる。</p> <p>❖ 蛋白尿の持続とは 3～5 日以上をいう。</p>
--

【診断の手引き作成の背景】

CNS を含む生後 1 年以内に発症するネフローゼ症候群には、表 2 に示したように種々の疾患が含まれるため、診断に際しては、家族歴、臨床症状、検査所見、腎生検所見、そして遺伝子検索などを総合して判断する必要がある。

- 母体の血清・羊水中の α フェトプロテイン濃度の高値
- 胎盤重量が出生体重の 25%以上
- 胎児期発症の高度タンパク尿
- 血清アルブミン濃度：1.0g/dL 未満
- タンパク尿：2.0g/dL 以上（血清アルブミン濃度 1.5g/dL 以上に補正した場合）
- 先天性ネフローゼ症候群を呈する他疾患を除外（表 2）
- 生後 6 か月まで、腎機能正常
- 家族歴あり
- *NPHS1* 遺伝子の異常

表2 先天性・乳児ネフローゼ症候群の分類

原発性	原因遺伝子
フィンランド型CNS(CNF)	<i>NPHS1</i> (19q13. 1)
びまん性メサンギウム硬化(DMS)	<i>WT1</i> (11p13) <i>PLCE1</i> (10q23)
巣状系球体硬化症	<i>NPHS2</i> (1q25-31) <i>PLCE1</i>
Denys-Drash症候群	<i>WT1</i>
Pierson症候群	<i>LamB2</i> (1q31)
nail-patella症候群	<i>LMX1B</i> (9q34)
Herlitz致死型表皮水疱症	<i>LamB3</i> (1q32)
中枢神経奇形症候群	
Galloway-Mowat症候群	
微小変化型ネフローゼ症候群	
膜性腎症	
ミトコンドリア異常	
その他	〇内 遺伝子座
二次性	
感染症 先天性梅毒、トキソプラズマ、マラリア、サイトメガロウイルス、風疹、 B型肝炎、HIV、	
SLE	

(Avner ED, et al: Pediatric nephrology. 6th ed, Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 601 - 619, 2009より改変)

鑑別診断上、

- ① 頻度的には少ないものの、微小変化型ネフローゼ症候群や FSGS は新生児・乳児期にも発症すること。
- ② Denys-Drash 症候群(DDS)[腎症(DMS)、Winls 腫瘍、男性仮性半陰陽を 3 徴とし、WT1 異常により発症する]、Pierson 症候群[腎症(DMS)と小瞳孔症などの眼科的異常を認め、LAMB2 異常により発症する]、そしてその他の奇形症候群の腎症状としても発症すること、
- ③ 二次性ネフローゼ症候群の原因として、先天性梅毒、トキソプラズマやサイトメガロウイルス感染症などとの関連性があることなどに留意する。

【診断の科学的根拠】

- ・ 胎生期から始まる高度のタンパク漏出により、羊水中の α フェトプロテイン (afetoprotein) は上昇し、胎盤重量は出生体重の 25%以上の巨大胎盤となる。90%以上の患児で生後 1 週以内にネフローゼ症候群となり、補充をしない場合 1g/dL 以下の高度な低アルブミン血症となる。
- ・ 腎エコー所見では、腎臓サイズは正常か大きめで、腎皮質は高エコー輝度、中心部エコーは、周囲の皮質エコーと境目がわからない。
- ・ トランスフェリン、セルロプラスミン、ビタミンD結合タンパク、サイロキシン結合グロブリン、IgG、アポタンパク、リポタンパクリパーゼ、アンチトロンビンⅢなどの尿中への漏出、それによるリガンドの血中濃度の低下に伴い、甲状腺刺激ホルモンの上昇、マクログロブリンやフィブリノゲン、トロンボプラスチン、凝固因子(Ⅱ、Ⅴ、Ⅶ、Ⅹなど)の上昇、遊離脂肪酸、総コレステロール、LDLの上昇、HDLの低下が起こる。これらにより、代謝異常、重篤な細菌感染症、高脂血症、血栓症などを発症する。
- ・ 生後 6 か月から 1 歳までは腎機能は正常だが、4 歳までには末期腎不全に陥る。高度のネフローゼにより以前は生後 6 か月までに死亡することが多かった。
- ・ 身体所見としては、泉門開大、鞍鼻、耳介低位、臍ヘルニア、彎曲足などがある。
- ・ 腎生検の特徴的な病理所見として、生後 3~8 か月時には尿細管の嚢胞状拡大が認められるがフィンランド型 CNS に特異的ではない。免疫グロブリンに対する蛍光抗体所見は陰性であるが、nephrin や podocin に対する免疫染色が診断に有効である。

【参考文献】（参考にした二次使用）

- a) Jalanko H, Holmberg C: Congenital nephrotic syndrome. In Avner ED, et al. (Eds). Pediatric nephrology, 6th ed, Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 601 - 619, 2009
- b) Gubler MC: Nephrotic syndrome: Genetic testing in steroid-resistant nephrotic syndrome. Nat Rev Nephrol 21: 430-431, 2011

小児慢性疾患名 (日本語)	びまん性メサンギウム硬化症
小児慢性疾患名 (英語)	Diffuse mesangial sclerosis: DMS

【概要】

生後1年以内に発症するネフローゼ症候群のうち、3か月以降に発症する乳児ネフローゼ症候群 (INS) に分類の代表疾患である。多くは生後3か月以降にタンパク尿が発症し、発症後数か月以内に末期腎不全になる。

【診断方法】

- ・臨床症状および腎生検組織所見によって診断する。
(腎生検の適応については 表1:「ネフローゼ症候群」の診断方法 を参照)
- ・必要に応じて遺伝子診断を併用する。

【診断の手引き作成の背景】

-
- ・ 生後3か月以降の発症。
- ・ 羊水中の α フェトプロテインや胎盤重量は通常、正常。
- ・ 病理所見上、びまん性のメサンギウム硬化像を認めるが、メサンギウム細胞増殖像はない。
- ・ 症候群として発症
- ・ 生後3か月以降の発症。
- ・ 羊水中の α フェトプロテインや胎盤重量は通常、正常。
- ・ 病理所見上、びまん性のメサンギウム硬化像を認めるが、メサンギウム細胞増殖像はない。
- ・ 症候群として発症
Denys-Drash症候群^{*1}、Pierson症候群^{*2}、Galloway-Mowat症候群^{*3}、nail-patella症候群^{*4}といった特徴的な所見も認める。

*1 Wilms腫瘍 (*WT1*遺伝子異常)、内外性器異常

*2 精神遅滞、小瞳孔。

*3 筋緊張低下や発達遅延を伴う小頭症、裂孔ヘルニア。

*4 爪や膝蓋の形成不全、腸骨角状突起 (iliachom)。

【診断の科学的根拠】

現在までにDMSの診断のための特異的な病理所見は確立していない。

【参考文献】 (参考にした二次資料)

- a) Jalanko H, Holmberg C: Congenital nephrotic syndrome. In Avner ED, et al. (Eds). Pediatric nephrology, 6thed, Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 601-619, 2009

(4)非典型的溶血性尿毒症症候群(HUS)

小児慢性疾患名 (日本語)	非定型尿毒症症候群
小児慢性疾患名 (英語)	atypical hemolytic uremic syndrome, aHUS

【概要】

非定型溶血性尿毒症症候群 (atypical hemolytic uremic syndrome, aHUS) は、志賀毒素による HUS と ADAMTS13 (a disintegrin-like and metalloproteinase with thrombospondin type 1 motifs, member 13) 活性著減による血栓性血小板減少性紫斑病 (thrombotic thrombocytopenic purpura, TTP) 以外の血栓性微小血管障害 (thrombotic microangiopathy, TMA) で、微小血管症性溶血性貧血・血小板減少・急性腎障害 (acute kidney injury, AKI) を三主徴とする疾患である。下痢関連 HUS は比較的予後が良いのに対し、aHUS では致死率が約 25% と予後が非常に悪い。

【診断方法】

診断は、2013 年に日本腎臓学会、日本小児科学会から公表された診断基準に基づいて行う (表 1) a)1)。すなわち、溶血性貧血、血小板減少、腎障害の 3 主徴を認める者のうち、下痢や血便などの志賀毒素に関連した胃腸炎症状がないという臨床症状、検査所見から診断する。

【診断の手引き作成の背景】

溶血性尿毒症症候群 (HUS) は、溶血性貧血、血小板減少、腎障害を 3 徴候とする、5 歳未満の小児に多く見られる疾患である。HUS の約 90% は下痢を伴い、O157 等の病原性大腸菌に感染することで発症する。一方で、下痢を伴わない HUS が約 10% 存在し、非定型 (atypical) HUS と呼ばれる²⁻⁴⁾。

aHUS の病因分類を表 2 に示した。aHUS の約 50% に補体制御蛋白の遺伝子変異が認められており、H 因子の異常によるものが一番多い (20-30%)。ついで membrane cofactor protein (MCP, CD46) (10-13%)、I 因子 (5-12%) となっている。また、最近ではトロンボモジュリンの遺伝子変異も報告されている。

表1 非定型溶血性尿毒症症候群 (aHUS) の診断基準

Definite (確実) :

三主徴がそろい、志賀毒素に関連するものでないこと。血栓性血小板減少性紫斑病でないこと。

- 微小血管症性溶血性貧血；Hb 10g/dl 未満
血中 Hb 値のみで判断するのではなく、血清 LDH の上昇、血清ハプトグロビンの著減、末梢血スメアでの破碎赤血球の存在をもとに微小血管症性溶血の有無を確認する。
- 血小板減少；PLT 15 万/ μ l 未満
- 急性腎障害(AKI)；
小児例：年齢・性別による血清クレアチニン基準値の 1.5 倍（血清クレアチニンは、小児腎臓病学会の基準値を用いる。）
成人例：AKI の診断基準を用いる

Probable (疑い) :

急性腎障害(AKI)、微小血管症性溶血性貧血、血小板減少の 3 項目のうち 2 項目を呈し、かつ志賀毒素に関連するものでも、血栓性血小板減少性紫斑病でもないこと。

付則事項

- ① 志賀毒素産生性大腸菌感染症の除外診断：
大腸菌の関与を確認する方法：培養検査・志賀毒素直接検出法 (EIA)・抗 LPS-IgM 抗体など
- ② 血栓性血小板減少性紫斑病(TTP)の除外診断：
従来、TTP は古典的 5 徴候で診断されてきた。しかし ADAMTS13 の発見により、TTP 症例は人種にかかわらず、その 60~90%は ADAMTS13 活性が<5%と著減している事が判明した。従って aHUS の診断において ADAMTS13 活性著減例(<5%) は TTP と診断し、これを除外する必要がある。しかしながら、TTP の古典的 5 徴候は今も臨床現場で用いられており、この中には ADAMTS13 活性が正常ないし軽度低下に留まるものもある。従って、ADAMTS13 活性 5%以上を示す患者についてはその他の臨床症状も加味して aHUS であるか TTP であるかを判断する。
- ③ 明確な他の原因による TMA の除外診断：
DIC、強皮症腎、悪性高血圧、抗リン脂質抗体症候群など、TMA の病態を生じることが明らかな疾患を除外する。
- ④ Probable に該当すれば、aHUS の可能性を念頭に置き、各種鑑別診断に必要な検査検体の採取に努める。aHUS の診療に精通した施設にコンサルトし治療方針を決定する。
- ⑤ HUS の病態を呈し、以下の状況にある場合には、下痢の有無にとらわれず aHUS を考慮する。
 - ・ 生後 6 カ月未満の症例
 - ・ 発症時期が明確でない症例 (潜在性発症例)
 - ・ HUS の既往がある症例(再発症例)
 - ・ 原因不明の貧血の既往
 - ・ 腎移植後 HUS の再発
 - ・ HUS の家族歴 (食中毒事例は除外する)
 - ・ 下痢や血便を伴わない症例

表 2 aHUS (ADAMTS13^{*1} 欠損による TTP を除外) の病因分類

1. 補体制御異常：
 - 1) 先天性
補体蛋白の遺伝子変異：H 因子、I 因子、membrane cofactor protein(MCP, CD46)、C3、B 因子、トロンボモジュリン^{*2}
 - 2) 後天性
抗 H 因子抗体などの自己抗体産生^{*3}
2. コバラミン代謝異常症^{*4}
3. 感染症^{*5}
 - 1) 肺炎球菌
 - 2) HIV
 - 3) 百日咳
 - 4) インフルエンザ
 - 5) 水痘
4. 薬剤性^{*6}
 - 1) 抗悪性腫瘍薬
 - 2) 免疫抑制薬
 - 3) 抗血小板薬
5. 妊娠関連
 - 1) HELLP 症候群
 - 2) 子癇
6. 自己免疫疾患・膠原病^{*7}
 - 1) SLE
 - 2) 抗リン脂質抗体症候群
7. 骨髄移植・臓器移植関連
8. その他

^{*1} ADAMTS13、フォンビルブランド因子(von Willebrand factor, VWF)の特異的切断酵素

^{*2} 溶血試験、補体蛋白・制御因子の蛋白量定量、遺伝子解析。ただし、補体蛋白や補体制御因子の蛋白量が正常範囲内であっても、補体関連の aHUS を否定する根拠にはならない。

^{*3} ELISA、ウェスタンブロット法による抗 H 因子抗体などの検出

^{*4} 発症年齢で考慮：生後6か月未満、血漿アミノ酸分析で高ホモシステイン血症、低メチオニン血症

^{*5} 病原微生物の同定、血清学的検査による確定診断

^{*6} 原因薬剤の同定

^{*7} 自己抗体検査、抗リン脂質抗体検査、血清学的検査による確定診断

【参考文献】

- 1) Sawai T, Nangaku M, Ashida A, et al: Diagnostic criteria for atypical hemolytic uremic syndrome proposed by the Joint Committee of the Japanese Society of Nephrology and the Japan Pediatric Society. *Pediatr Int.* 56: 1-5, 2014
- 2) Geerdink LM, Westra D, van Wijk JA, et al: Atypical hemolytic uremic syndrome in children: complement mutations and clinical characteristics. *Pediatr Nephrol* 27: 1283-1291, 2012
- 3) Noris M, Caprioli J, Bresin E, et al: Relative role of genetic complement abnormalities in sporadic and familial aHUS and their impact on clinical phenotype. *Clin J Am Soc Nephrol* 5: 1844-1859, 2010
- 4) Noris M, Remuzzi G: Atypical hemolytic-uremic syndrome. *N Engl J Med* 361: 1676-1687, 2009

参考にした二次資料

- a) 非典型溶血性尿毒症候群診断基準作成委員会. 「非典型溶血性尿毒症候群 (aHUS) の診断基準」 (<http://www.jsn.or.jp/guideline/ahus.php>)

(5) 小児 ANCA 関連腎炎

小児慢性疾患名 (日本語)	急速進行性糸球体腎炎 (顕微鏡的多発血管炎による)
小児慢性疾患名 (英語)	Microscopic Poly-angitis:MPA

【概要】

動脈は血管径により、大型、中型、小型、毛細血管に分類される。顕微鏡的多発血管炎は小血管（毛細血管、細小動・静脈）を主体とした壊死性血管炎である。血管壁への免疫複合体沈着がほとんどみられないことと抗好中球細胞質抗体（ANCA）陽性率が高いことを特徴とする。

【診断方法】

急速進行性糸球体腎炎の診断については、2002年に厚生労働省の分科会より発表された診療指針が頻用されている(表1)。この診療指針は2010年に改訂され、早期発見のための診断指針が改訂されている(表2)。

顕微鏡的多発血管炎の診断指針は表3に示す。

表1 急速進行性腎炎症候群確定診断指針^{a)}

<ol style="list-style-type: none"> 1) 数週から数カ月の経過で急速に腎不全が進行する。 2) (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。) 3) 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。 4) 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、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。

表2 急速進行性腎炎症候群早期発見のための診断指針 (b, c), 1)より改変)

<ol style="list-style-type: none"> 1) 尿所見異常（主として血尿や蛋白尿、円柱尿）^{注1} 2) eGFR < 60 mL/min/1.73m² ^{注2} 3) CRP 高値や赤沈促進
<p>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ンを再検し、eGFRを再計算する。</p> <p>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。</p> <p>注2：eGFRの計算は、わが国のeGFR式である下式を用いる。</p> $\text{eGFR (mL/min/1.73m}^2\text{)} = 194 \times \text{Cre}^{-1.094} \times \text{Age}^{-0.287} \text{ (女性はこれに} \times 0.739\text{)}$ <p>12歳未満の小児においては下式を用いる。</p> $\text{eGFR (mL/min/1.73m}^2\text{)} = 0.35 \times \text{身長(cm)} / \text{Cre}$

12歳以上19歳未満の小児については文献1)を参照
ただし、血清クレアチニンの測定は酵素法で行うこと。

表3 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

- 1 MPO-ANCA 陽性
- 2 CRP 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（肺泡出血），間質性肺炎

(4) 判定

1 確実 (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
- 2 Wegener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。

【診断の手引き作成の背景】

顕微鏡的多発血管炎（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、結節性多発動脈炎(polyarteritis nodosa:PN)から分離・独立した疾患である^{b)}。小・細動脈、毛細血管、細静脈の壊死性血管炎を認める疾患で、中動脈の炎症を伴ってもよい。典型例では壊死性糸球体腎炎と肺の毛細血管炎を呈する。旧厚生省特定難治性血管炎分科会の MPA の診断基準(2006 年修正)を参考に診断する(表 3)^{b)}。

発熱などの全身症状を伴って発症する場合は早期診断が比較的容易であるが、全身症状に乏しく潜行性に進む場合には診断が遅れて臓器障害が高度に進展してしまう場合も多い。

CRP や赤沈などの炎症反応の充進が認められること、貧血の程度が強いこと、腎機能障害があっても超音波で腎臓の大きさが保たれていることなどは、急速進行性糸球体腎炎を示唆する所見である。高齢者の尿所見異常や腎機能障害では MPA を常に念頭に置いて、ANCA を測定してみることが重要である。

鑑別診断としては、PN、Wegener 肉芽腫症、アレルギー性肉芽腫性血管炎などの血管炎症候群が第一にあげられる。その他、小型血管炎を呈する紫斑病性腎炎やクリオグロブリン血症なども鑑別の対象となる。両者はともに免疫複合体沈着型の腎炎を呈することで MPA から区別される。肺腎症候群を呈する Goodpasture 症候群は、抗基底膜抗体(抗 GBM 抗体)の検出や糸球体への IgG の線状沈着によって鑑別される。

【参考文献】

- 1) Uemura O, Nagai T, Ishikura K, et al: Creatinine-based equation to estimate the glomerular filtration rate in Japanese children and adolescents with chronic kidney disease. Clin Exp Nephrol 18:626-633, 2014

参考にした二次資料

- a) 急速進行性糸球体腎炎診療指針作成合同委員会. 急速進行性腎炎症候群の診療指針. 日腎会誌 44: 55-82, 2002
- b) 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. 急速進行性腎炎症候群の診療指針 第 2 版. 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. 日腎会誌 53 : 509-555, 2011
- c) 日本腎臓学会 編. CKD 診療ガイドライン 2013. 東京医学社, 東京, 2013

小児慢性疾患名 (日本語)	急速進行性糸球体腎炎 (多発血管炎性肉芽腫症による)
小児慢性疾患名 (英語)	granulomatosis with polyangiitis: GPA

【概要】

病理組織学的に(1)全身の壊死性・肉芽腫性血管炎、(2)上気道と肺を主とする壊死性肉芽腫性炎、(3)半月体形成腎を呈し、その発症機序に抗好中球細胞質抗体 (ANCA) の一つであるプロテイナーズ-3(PR-3)に対する抗体(PR-3ANCA)が関与する血管炎症候群。

【診断方法】

急速進行性糸球体腎炎の診断については、2002年に厚生労働省の分科会より発表された診療指針が頻用されている(表1)。この診療指針は2010年に改訂され、早期発見のための診断指針が改訂されている(表2)。

多発血管炎性肉芽腫症の診断指針は表3に示す。

表1 急速進行性腎炎症候群確定診断指針^{a)}

<p>2) 数週から数カ月の経過で急速に腎不全が進行する。</p> <p>3) (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。)</p> <p>4) 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。</p> <p>5) 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。</p>

表2 急速進行性腎炎症候群早期発見のための診断指針 (b, c), 1)より改変)

<p>4) 尿所見異常(主として血尿や蛋白尿, 円柱尿) ^{注1}</p> <p>5) eGFR < 60 mL/min/1.73m² ^{注2}</p> <p>6) CRP 高値や赤沈促進</p>
<p>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。</p> <p>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。</p> <p>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ンを再検し、eGFRを再計算する。</p> <p>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。</p> <p>注2: eGFRの計算は、わが国のeGFR式である下式を用いる。</p> <p>eGFR (mL/min/1.73m²) = 194 × Cre^{-1.094} × Age^{-0.287} (女性はこれに×0.739)</p> <p>12歳未満の小児においては下式を用いる。</p> <p>eGFR (mL/min/1.73m²) = 0.35 × 身長(cm) / Cre</p> <p>12歳以上19歳未満の小児については文献1)を参照</p> <p>ただし、血清クレアチニンの測定は酵素法で行うこと。</p>

表3 GPA(Wegener肉芽腫)診断基準(厚生省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、腹声、気道閉塞)

(2) 肺(L)の症状

L: 血痰、咳、呼吸困難

(3) 腎(K)の症状

K: 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、多発性神経炎、虚血性心疾患(狭心症・心筋梗塞)、消化管出血(吐血・下血)、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性半月体形成腎炎

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1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項目以上及び、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項目以上及び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項目及び、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. 識別診断

- ① E, Lの他の原因による肉芽腫性疾患(サルコイドーシスなど)
- ② 他の血管炎症候群(顕微鏡的PN、アレルギー性肉芽腫性血管炎(Churg-Strauss症候群)など)

7. 参考事項

- ① 上気道(E)、肺(L)、腎(K)のすべてがそろ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2つの臓器にとど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。
- ④ E, Lの肉芽腫による占拠性病変の診断にCT、MRI、シンチ検査が有用である。
- ⑤ PR-3ANCAの力価は疾患活動性と平行しやすい。稀にP(MPO)ANCA陽性を認める例もある。

【診断の手引き作成の背景】

急速進行性糸球体腎炎(rapidly progressive glomerulonephritis : RPGN)とは、日本腎臓学会が提唱した診断基準(表 1)では、「数週から数か月の経過で急速に腎不全が進行し、血尿、蛋白尿、円柱尿などを認める糸球体腎炎」と定義される。WHO では「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。これらの基準を満たせば、原因の糸球体腎炎の種類を問わず RPGN とされる。すなわち、RPGN とは状態を表す診断名であり、固有の疾患名ではない。

多発血管炎性肉芽腫症は、近年 Wegener 肉芽腫よりその名称が変更となったもので、1939 年にドイツの病理学者 Wegener が提唱した、①耳、眼、鼻咽頭を含む上気道および肺に認められる壊死性肉芽腫性血管炎、②全身諸臓器の小・中型血管の壊死性血管炎、③壊死性半月体形成性糸球体腎炎を 3 主徴とする疾患である。

抗好中球細胞質抗体(antineutrophil cytoplasmic antibody: ANCA)の中でも抗好中球 細胞質の一次顆粒中の 29kD のセリンプロテアーゼである proteinase-3 (PR3)に対応する cytoplasmic(C)-ANCA が 70-80%と高率に陽性を示す²⁾。腎炎の所見として変形赤血球などを伴う糸球体性の血尿を中心に軽度～中等度のタンパク尿、顆粒球円柱や硝子円柱などの各種円柱を尿所見異常として認め、肉芽腫や壊死性半月体形成性糸球体腎炎、壊死性血管炎により急速に進行する腎機能障害を呈する。

上記の ELK 症状や生検における肉芽腫性病変や血管炎、PR3-ANCA の陽性が診断にかかわる重要な因子である³⁾。

肉芽腫性腎炎を起こす疾患は数多く認められるが、その中で血管炎を伴い糸球体腎炎を起こす疾患との鑑別ではアレルギー性肉芽腫性血管炎(Churg-Strauss 症候群)が最も重要である。アレルギー性肉芽腫性血管炎はアレルギー性鼻炎(70%)、気管支喘息(98%)を前駆症状に、好酸球増多期を経て全身性血管炎を発症し、肉芽腫形成を伴うこともある。40-80%の患者に ANCA 陽性となるが、GPA と違いその多くが myeloperoxidase(MPO)-ANCA である。腎病変は GPA と比較すると頻度は少ないが、同様に pauci-immune 型の壊死性半月体形成性糸球体腎炎や巣状分節状糸球体腎炎を呈する^{4, 5), a), b)}。

【参考文献】

1. Uemura O, Nagai T, Ishikura K, et al: Creatinine-based equation to estimate the glomerular filtration rate in Japanese children and adolescents with chronic kidney disease. Clin Exp Nephrol 18:626-633, 2014
2. Kallenberg CG, Heeringa P, Stegeman CA: Mechanisms of Disease: pathogenesis and treatment of ANCA-associated vasculitides. Nat Clin Pract Rheumatol 2:661-670, 2006
3. Ozaki S: ANCA-associated vasculitis: diagnostic and therapeutic strategy, Allergol Int 56: 87-96, 2007
4. 廣村桂樹, 野島美久: アレルギー性肉芽腫性血管炎. 腎と透析68:67-72, 2009.
5. Sinico RA Bottero P: Churg-Strauss angitis. Best Pract Res Clin Rheumatol23:355-366, 2009.

参考にした二次資料

- a) 急速進行性糸球体腎炎診療指針作成合同委員会. 急速進行性腎炎症候群の診療指針. 日腎会誌 44: 55-82, 2002
- b) 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. 急速進行性腎炎症候群の診療指針 第2版. 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. 日腎会誌 53: 509-555, 2011
- c) 日本腎臓学会 編. CKD 診療ガイドライン 2013. 東京医学社, 東京, 2013

(6) エプスタイン症候群

小児慢性疾患名 (日本語)	エプスタイン (Epstein) 症候群
小児慢性疾患名 (英語)	Epstein syndrome

【概要】

Epstein 症候群は、Fechtner 症候群とともに進行性の腎炎、軽度の難聴、巨大血小板の出現を伴う血小板減少症の三徴を呈する症候群であり、Alport 症候群との類似点から、遺伝性腎疾患の一つとされている¹⁾。Fechtner 症候群では顆粒球内に Döhle 様封入体が認められるのに対して、Epstein 症候群では封入体が認められないという点で両症候群は鑑別されてきた。

家系分析より、責任遺伝子は 22q11-q13 に存在することが報告され non-muscle myosin heavy chain type II A (NMMHC-II A) をコードする MYH9 遺伝子が見いだされた。

この遺伝子は巨大血小板を伴う血小板減少症を共通発現症状とする Epstein 症候群、Fechtner 症候群とともに、May-Hegglin 異常、Sebastian 症候群の責任遺伝子でもある。MYH9 異常症のうち May-Hegglin 異常と Sebastian 症候群は顆粒球封入体の形態の違いによって区別され、これら 2 つの疾患では腎症状は認められないとされている。

比較的まれな疾患であり、世界で MYH9 異常症は 100 家系程度の報告がある。Epstein 症候群は、さらに思春期に腎不全にいたるもの²⁾、中年期以降に腎不全にいたるものが存在する。本邦での予備疫学調査でも 50 家系以上の症例が存在する。常染色体優性遺伝であり、透析あるいは腎移植により妊孕性もあるため、今後患者数は増加していくものと考えられる。

【診断方法】

臨床的に進行性の腎炎、軽度の難聴、巨大血小板の出現を伴う血小板減少症の 3 徴により診断する。MYH9 遺伝子解析により、Epstein 症候群、May-Hegglin 異常、Sebastian 症候群の正確な鑑別が可能である。末梢血標本の NMMHC-II A 分子の染色パターンによっても、上記の鑑別は可能である。

【診断の手引き作成の背景】

2008 年に Kopp らがアフリカ系アメリカ人における解析から MYH9 が巣状分節状糸球体硬化症 (FSGS) の発症に大きくかかわると報告した²⁾。その後、関根らは日本における Epstein 症候群 9 例を解析し、MYH9 の R702 変異を確認し、正常コントロールに比して、Epstein 症候群では糸球体上皮細胞における NMMHC-II A の発現が低下しており、組織学的に FSGS を呈していた症例ではその発現の低下が顕著であったことを免疫染色の手法で証明した³⁾。このことにより Epstein 症候群の病理組織像は FSGS であると考えられている。

Epstein 症候群は、腎障害、難聴、白内障の 3 症状の一部と、巨大血小板を伴う血小板減少症、and/or 白血球封入体の存在するものを指し、Alport 症候群類縁疾患として提示されてきた。現在では、抗 NMMHC-II A 抗体を用いた免疫蛍光染色が客観的で明確な MYH9 異常症の新規鑑別診断法となっている⁴⁾。正常顆粒球ではミオシン重鎖は細胞質全体にびまん性に存在するが、MYH9 異常症顆粒球では May-Giemsa 染色にて観察される封入体と同様な形態で斑状に存在する³⁾。

【参考文献】

- 1) Epstein CJ, et al: Hereditary macrothrombocytopenia, nephritis and deafness. *Am J Med* 75: 299-310, 1972
- 2) Kopp JB, et al: MYH9 is a major-effect risk gene for focal segmental glomerulosclerosis. *Nat Genet* 40: 1175-1184, 2008
- 3) Sekine T, et al: Patients with Epstein-Fechtner syndrome owing to MYH9 R702 mutations develop progressive proteinuric renal disease. *Kidney Int* 78:207-214, 2010
- 4) Kunishima S, et al: Immunofluorescence analysis of neutrophil nonmuscle myosin heavy chain-A in MYH9 disorders: association of subcellular localization with MYH9 mutations. *Lab Invest* 83: 115-122, 2003