

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業））
分担研究報告書

疾患登録・調査研究分科会：急速進行性糸球体腎炎ワーキンググループ

研究分担者

山縣邦弘 筑波大学医学医療系臨床医学域腎臓内科学 教授
杉山斉 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科慢性腎臓病対策腎不全治療学 教授

研究協力者

要伸也 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
横尾隆 東京慈恵会医科大学慢性腎臓病病態治療学講座 教授
川村哲也 東京慈恵会医科大学臨床研修センター 副センター長
湯澤由紀夫 藤田保健衛生大学医学部腎内科学 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
中島衡 福岡大学医学部腎臓・膠原病内科 教授
藤元昭一 宮崎大学医学部医学科血液・血管先端医療学講座 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
白井小百合 聖マリアンナ医科大学腎臓・高血圧内科 講師
湯村和子 国際医療福祉大学予防医学センター 教授
伊藤孝史 島根大学腎臓内科 診療教授
鶴屋和彦 九州大学大学院包括的腎不全治療学 准教授
吉田雅治 東京医科大学八王子医療センター腎臓内科 教授
岩野正之 福井大学医学部病態制御医学講座腎臓病態内科学領域 教授
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 講師

共同研究者

筑波大学医学医療系臨床医学域腎臓内科学：白井丈一、白井俊明、篠崎有希、森山憲明、永井恵、樋渡昭、甲斐平康、萩原正大、森戸直記、斎藤知栄、楊景堯 同社会医学系疫学：高橋秀人
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：榎野博史、森永裕士
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 坪井直毅

研究要旨

厚生労働省「難治性腎疾患研究班」急速進行性糸球体腎炎（以下 RPGN）WG では、RPGN の実態把握、診療指針作成を目的として、平成 8 年度より研究を行ってきた。過去の診療指針・ガイドラインの改訂を目標とし、エビデンスレベルの向上（前向き観察研究 RemIT-JAV-RPGN、RPGN アンケート調査、JKDR/JRBR の臨床病理学的検討）や診断基準・重症度分類の再検討等の問題点の解決に取り組んでいる。

A . 研究目的

RPGN WG では、急速進行性糸球体腎炎(以下 RPGN)の実態把握、診療指針作成を目的として、平成 8 年度より RPGN 症例の全国多施設アンケート調査を実施してきた。このアンケート調査の成果や諸外国のエビデンスを元に、本研究班から「RPGN の診療指針初版(平成 12 年度時点登録症例 715 例、平成 13 年度公表)」「RPGN の診療指針第二版(平成 18 年度調査時点での登録症例 1772 例、平成 22 年度公表)」「エビデンスに基づく RPGN 診療ガイドライン 2014」(平成 25 年度公表)と 3 つの診療指針・ガイドラインを発表してきた。また、血管炎に関する厚生労働省研究班合同で「ANCA 関連血管炎の診療ガイドライン」(平成 22 年度)、「ANCA 関連血管炎の診療ガイドライン(2014 年改訂版)」(平成 24 年度)を発表した。これらの診療指針・ガイドラインの改訂を目標とし、エビデンスレベルの向上(前向き観察研究 RemIT-JAV-RPGN、RPGN アンケート調査、JKDR/JRBR の臨床病理学的検討)や診断基準・重症度分類の再検討等の問題点の解決に取り組んでいる。

B . 研究方法

「ANCA 関連血管炎・急速進行性糸球体腎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(RemIT-JAV-RPGN)」

難治性腎疾患研究班、難治性血管炎研究班と共同で作成した RPGN の約 60%を占める ANCA 関連血管炎を対象とした各施設全例登録の前向き観察研究である。両研究班に所属する全国 48 施設が参加し、平成 23 年春～平成 25 年 12 月の期間に症例登録を進めた(目標登録症例数 250 例)。本研究の特徴として、生体試料を含む各サンプルをバンク化している(血清、尿、RNA、腎生検パーチャルスライド、呼吸器画像)。

「RPGN アンケート調査」

平成 8 年度より RPGN 症例の全国多施設アンケート調査を実施してきた。このアンケート調査の成果は過去の診療指針の基本データである。本年度は、疫学 WG と共同の二次調査として、平成 21-23 年度の新規受療した RPGN 症例の調査を実施した。一次調査で RPGN 新規受療患者ありと回答のあった 289 診療科を対象に、郵送でのアンケート調査を実施した。

「JKDR/JRBR 登録 RPGN 症例の臨床病理学的解析」平成 19～26 年の期間に JKDR/JRBR に登録された RPGN 症例を抽出し、登録症例数の経年変化、臨床病理学的パラメーターの関連性の検討を行った。

「RPGN の診断基準・重症度分類の再検討」

指定難病の申請に向け、過去の診療指針で発表されていた診断基準、重症度分類の見直し作業を行った。

(倫理面への配慮)

尚、本全国アンケート調査に当たっては、「疫学研究に関する倫理指針」に則り、筑波大学医の倫理委員会にて承認を受けた(平成 15 年 9 月 29 日付通知番号 6 号)。「ANCA 関連血管炎・急速進行性糸球体腎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(RemIT-JAV-RPGN)」に関しては、岡山大学疫学研究倫理審査委員会にて承認を受けた(平成 23 年 3 月 23 日付)。JKDR/JRBR 登録 RPGN 症例の臨床病理所見の解析に関しては、日本腎臓学会腎疾患レジストリー腎病理診断標準化委員会の承認を受けた(平成 26 年 12 月 26 日付)。

C . 研究結果

「ANCA 関連血管炎・急速進行性糸球体腎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(RemIT-JAV-RPGN)」

平成 25 年 12 月 31 日で登録終了し、目標症例 250 例を大きく上回る 321 例の ANCA 関連血管炎が登録された。登録 321 例の疾患の内訳は、RPGN の代表的原因疾患である顕微鏡的多発血管炎(MPA) 198 例、他、好酸球性多発血管炎性肉芽腫症(EGPA) 28 例、多発血管炎性肉芽腫症(GPA) 53 例、分類不能型 42 例であった。登録 321 例のうち、171 例(53%)が RPGN であり、各疾患別の RPGN の頻度は、MPA 198 例中 144 例(73%)と高頻度であり、続いて GPA 53 例中 19 例(36%)、分類不能型 42 例中 8 例(19%)であり、RPGN を呈した EGPA は含まれなかった(表 1)。RPGN 129 例の RPGN 臨床重症度は、平均スコア 4.6 ± 1.8 、grade 17 例、grade 69 例、grade 38 例、grade 5 例であり、過去に実施したアンケート調査の分布とほぼ同様の分布を示していた。サンプル収集に関しては、血清 247 例、尿 210 例、腎生検パーチャルスライド 84 例、呼吸器画像 245 例の登録時サンプルをバンク化している。

「RPGN アンケート調査」

平成 27 年 1 月 27 日現在、110 診療科(38.1%)より回答を得た。うち 98 診療科より RPGN 症例ありとの回答があり、RPGN 1,021 例のアンケートを回収した。平成 8 年アンケート調査開始からの累積症例数は 3,177 例に達している(図 1)。診断時の血清クレアチニン値の年次推移は緩やかに低下傾向にあり、時代とともに早期診断が進んでいることを示唆している。登録症例の抗体別病型の内訳は MPO-ANCA 陽性 RPGN 651 例(63.8%)と大半を占め、二番目はその他の RPGN 272 例(26.6%)であった。他、抗 GBM 抗体陽性 RPGN 49 例(4.8%)、PR3-ANCA 陽性 RPGN 23 例(2.2%)、ANCA+抗 GBM 抗体陽性 RPGN 19 例(1.9%)、両 ANCA 陽性 RPGN 7

例(0.7%)であった。また、臨床重症度はGrade I 319例(31.2%)、Grade II 529例(51.8%)、Grade III 150例(14.7%)、Grade IV 23例(2.3%)であり、平成14-18年の登録症例と比較し、Grade I症例が増加傾向にあった。

「JKDR/JRBR登録RPGN症例の臨床病理学的解析」JKDR/JRBRで登録された患者の中でRPGNの占める割合は、慢性腎炎症候群、ネフローゼ症候群に次いで6.5%(1,403/21,471例)の頻度を占め(図2)、RPGNの51.3%(720例)をMPO-ANCA陽性腎炎が占め、64.4%(903例)が半月体壊死性糸球体腎炎であることが示された。疾患別分類では、抗GBM抗体型腎炎の94.7%、MPO-ANCA陽性腎炎の90.0%、PR3-ANCA陽性腎炎の89.7%とその大半が半月体形成性GNであり、抗GBM抗体型腎炎は他腎炎と比較し腎機能低下(血清Cr3以上74.7%)、大量蛋白尿(3.5g/日 or g/gCr以上35.5%)を呈する傾向にあった。また、RPGN症例を慢性腎臓病のCGA分類ヒートマップに当てはめてみると、RPGNの91.7%(1,285/1,401例)は高リスク(赤ゾーン)群に該当した(図3)。

「RPGNの診断基準・重症度分類の再検討」

「RPGNの診療指針初版」「RPGNの診療指針第二版」の診断指針、臨床重症度、CKDのCGA分類ヒートマップを基本とし、RPGNの診断基準、重症度分類を再設定した。旧来の「RPGN早期発見のための診断指針」「診断基準：RPGNの疑い」(表2)、旧来の「RPGN確定診断指針」「診断基準：RPGNの確定診断」(表3)、旧来の「臨床所見のスコア化による重症度分類」「重症度分類(初期治療時および再発時用)」(表4)、「CGA分類ヒートマップ」「重症度分類(維持治療用)」(表5)に改訂、各案を設定した。同時にRPGNの寛解、再発の定義づけを検討した(表6)。

D. 考察

RPGNの診療指針の作成、その検証の結果、わが国のRPGN診療は早期発見が実行されつつあり、確実な進歩を遂げていることが判明している。一方で、更なる診療の向上、具体的には診療ガイドラインの改訂のためのエビデンスの獲得が求められている。

RPGN症例の大半を占めるANCA関連血管炎について、難治性血管炎研究班と共同で前向き研究(RemIT-JAV-RPGN)を計画、開始した。厚生労働省難治性疾患克服研究事業の関連2研究班間での共同の前向きコホート研究であり、生命予後に大きく左右する腎障害中心のRPGN側と、全身性血管炎の症候が中心となる難治性血管炎側が共同でコホート研究を実施することにより、ANCA関連血管炎の実像を着実に捉える症例の集積が可能となると考えられる。さらに初期治療法、寛解維持療法、再燃時治療法、腎病理評価、合併症評価、

生体試料バンクの作成など多くの課題に対応する研究内容であり、ANCA陽性RPGNの標準的な診療法の確立のためのエビデンス作出に大きく寄与する可能性が高い。厚生労働省の関連する複数班で協同して実施することにより、診断指針、診療指針の整合性が着実に図られ、他の研究の規範となる研究となることが期待出来る。さらに、現在、新たな複数研究班共同でのANCA関連血管炎の前向きコホート研究を計画中である。

平成8年のRPGN分科会設立当初から継続的に実施してきたRPGNアンケート調査は、過去の診療指針、診療ガイドラインに活用する多くのデータを供給してきた。近年の調査においても、全国的な早期発見の推進を裏付けるように、診断時の腎機能は改善傾向にあることが示している。現在、病型、重症度分類、治療内容、予後の経年的な変化に関して検討を進めている。

平成19年から日本腎臓学会と共同で設立・運用されているJKDR/JRBRは、近年の本邦の腎疾患疫学を把握するのに代表的な症候群である。登録されたRPGN症例の臨床病理所見結果からJ-RBR臨床診断にRPGNの占める割合は、慢性腎炎症候群、ネフローゼ症候群に次ぐ3番目の頻度を占め、MPO-ANCA陽性腎炎で約半数を占めることが示された。さらに臨床病理像の関連性(RPGNの頻度、半月体形成性腎炎の頻度)を明確にし、慢性腎臓病のCGA分類ヒートマップではほとんどの症例が高リスク群に該当するという現実をあらためて浮き彫りとしている。これらの結果は、今後の診療ガイドライン作成の基礎資料となることが期待される。今後はJKDR/JRBRの予後調査が計画されている。これまで後ろ向きの症例集積しかなかった大規模データを前向き観察データとして確認できる可能性があり、実現すればよりエビデンスレベルの高い成果を得ることが可能となる。最後に、2回のWG会議の中で、RPGNの診断基準、重症度分類、寛解・再発の定義の再検討を行った。これらの検討成果案を元に、現在、RPGN、抗GBM抗体腎炎の指定難病の申請作業を進めている。

E. 結論

平成25年度に発表した「エビデンスに基づくRPGN診療ガイドライン2014」と平成24年度に血管炎に関する研究班合同で発表した「ANCA関連血管炎の診療ガイドライン(2014年改訂版)」の2つの診療ガイドラインの改訂を目的とし、他分科会や他研究班と共同でRPGNの予後改善のための方策を見出すべく研究に取り組んできた。RPGN WGで明らかとした成果は、将来のRPGN、ANCA関連血管炎の診療ガイドラインの改定の着実な進展をもたらす重要な成果である。

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

英文論文

1. Kouichi Hirayama, Masaki Kobayashi, Joichi Usui, Yoshihiro Arimura, Hitoshi Sugiyama, Kousaku Nitta, Eri Muso, Takashi Wada, Seiichi Matsuo, Kunihiro Yamagata; on behalf of the Japanese RPGN Study Group of Progressive Renal Disease. Pulmonary involvements of anti-neutrophil cytoplasmic autoantibody-associated renal vasculitis in Japan. Nephrol Dial Transplant Epub 2015 Jan 22

和文論文

1. 臼井丈一、山縣邦弘：急速進行性糸球体腎炎、日本内科学会雑誌、第103巻、10号、2587-2593頁、2014年10月
2. 臼井丈一、山縣邦弘：日本のガイドラインと世界のガイドライン(3)：急速進行性糸球体腎炎の治療、医学のあゆみ、第249巻、第9号、812-816頁、2014年5月

2. 学会発表

1. 甲斐平康、臼井丈一、山縣邦弘：よくわかるシリーズ6 急速進行性糸球体腎炎、第44回日本腎臓学会東部学術大会、東京、2014年10月24日 口演
2. 臼井丈一、山縣邦弘：ワークショップ6 RPGNと血漿交換 日本の現況を含めて、第35回日本アフェレシス学会学術大会、東京、2014年9月28日 口演
3. 平山浩一、小林正貴、臼井丈一、有村義宏、杉山斉、新田孝作、武曾恵理、和田隆志、山縣邦弘：ANCA型RPGNにおける肺病変の検討、第57回日本腎臓学会学術総会、横浜、2014年7月5日 口演
4. 臼井丈一、山縣邦弘：よくわかるシリーズ22 ANCA関連血管炎、第57回日本腎臓学会学術総会、横浜、2014年7月6日 口演
5. 臼井丈一、山縣邦弘、平山浩一、杉山斉、松尾清一：抗GBM抗体型RPGNに対するapheresis療法の有効性の検討、第59回日本透析医学会学術集会・総会、神戸、2014年6月14日 口演

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

表1. RemITJAV-RPGN 登録時患者背景

	EGPA	GPA	MPA	分類不能
	N=28	N=53	N=198	N=42
年齢(平均, SD) (中央値)	57±15 (60.5)	67±16 (68)	70±12 (73)	73±10 (74)
性別				
男性	9	20	93	17
女性	19	33	105	25
ANCA				
MPO-ANCA 陽性(%)	12(43%)	33(62%)	195(98%)	37(88%)
PR3-ANCA 陽性(%)	1(4%)	19(36%)	7(4%)	3(7%)
血清クレアチニン(mg/dl) (平均, SD)	0.63±0.18 (0.61)	1.60±1.77 (0.85)	3.20±3.20 (2.14)	1.27±1.48 (0.76)
RPGN(%)	0(0%)	19(36%)	144(73%)	8(19%)
間質性肺障害	8(29%)	10(19%)	89(45%)	31(74%)
CRP	4.58 ± 5.10 (2.77)	9.31 ± 5.7 (8.83)	7.00 ± 6.24 (6.1)	7.65 ± 5.86 (6.01)
BVAS(平均,SD)(中央値)	18.2 ± 6.2 (17.5)	19.0 ± 8.2 (20)	16.4 ± 5.7 (16)	12.4 ± 8.0 (13.5)

図1. RPGNアンケート調査 3, 177例：症例数および血清Cre年次推移

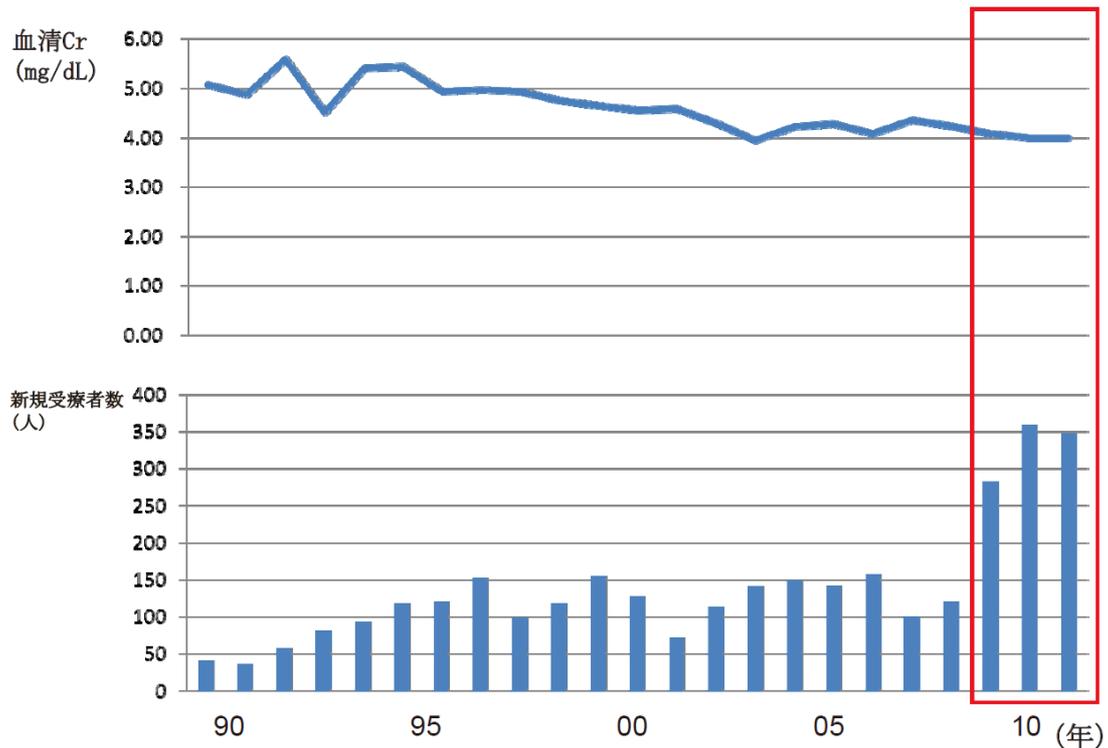


図2. 臨床診断に占めるRPGNの割合：6.5%

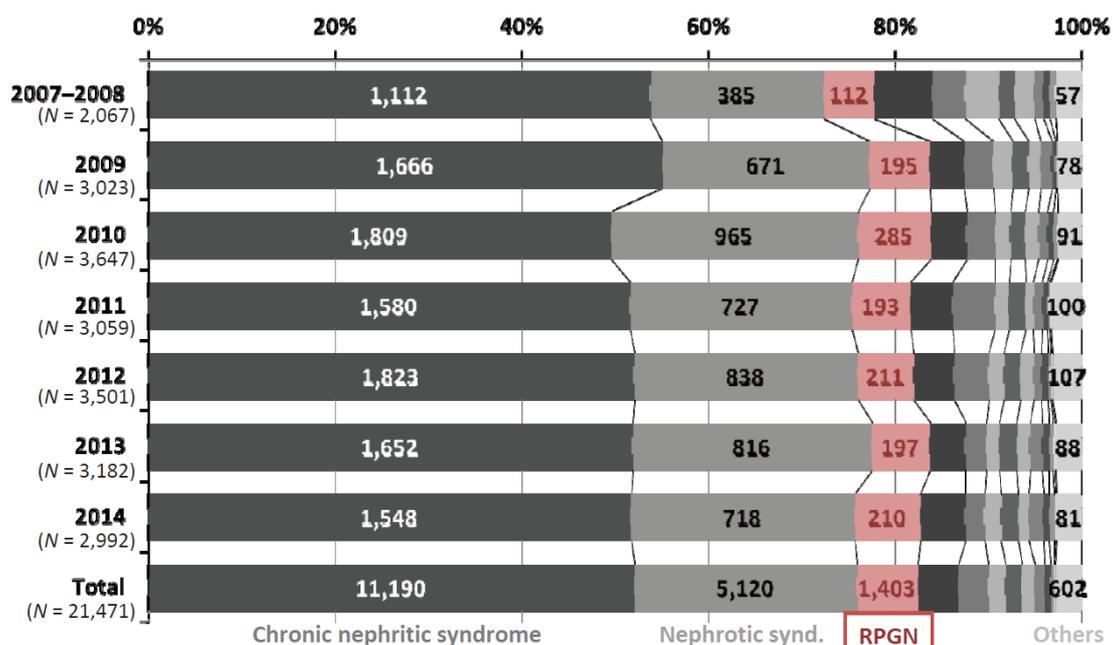


図3. CGA分類ヒートマップ：RPGN 2007-2014 J-RBR

CKD stage	A1 一日尿蛋白 < 0.15g and 随時尿蛋白/Cr比 < 0.15 and 尿蛋白定性 (-),(±)	A2 0.15g ≤ 一日尿蛋白 < 0.5g or 0.15 ≤ 随時尿蛋白/Cr比 < 0.5 or 尿蛋白定性 (1+)	A3 0.5g ≤ 一日尿蛋白 or 0.5 ≤ 随時尿蛋白/Cr比 or 尿蛋白定性 (2+),(3+),(4+)	Subtotal
G1	2 (0.1%)	4 (0.3%)	16 (1.1%)	22 (1.6%)
G2	6 (0.4%)	19 (1.4%)	33 (2.4%)	58 (4.1%)
G3a	7 (0.5%)	21 (1.5%)	64 (4.6%)	92 (6.6%)
G3b	8 (0.6%)	34 (2.4%)	163 (11.6%)	205 (14.6%)
G4	19 (1.4%)	50 (3.6%)	389 (27.8%)	458 (32.7%)
G5	14 (1.0%)	29 (2.1%)	523 (37.3%)	566 (40.4%)
Subtotal	56 (4.0%)	157 (11.2%)	1,188 (84.8%)	1,285 (91.7%) / 1,401 (100%)

表2. 急速進行性糸球体腎炎 <診断基準> (案)

急速進行性糸球体腎炎の疑い

- 1) 尿所見異常 (主として血尿や蛋白尿, 円柱尿) を認める
- 2) eGFR < 60 mL/min/1.73 m²
- 3) CRP 高値や赤沈促進

上記の 1~3) を認める場合、「急速進行性糸球体腎炎の疑い」と診断する。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。

表3. 急速進行性糸球体腎炎 <診断基準> (案)

急速進行性糸球体腎炎の確定診断

- 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。)。3ヶ月以内に30%以上のeGFRの低下を目安とする。
- 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) 腎生検で壊死性半月体形成性糸球体腎炎を認める。

上記の 1) と 2) を認める場合には「急速進行性糸球体腎炎」と確定診断する。可能な限り腎生検を実施し 3) を確認することが望ましい。

ただし、過去の検査歴等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、腎臓超音波検査、CT等により両側腎臓の高度な萎縮がみられないことを確認し慢性腎不全との鑑別を行う。脱水の把握・補液による是正に努め高度脱水による腎前性急性腎不全を除外する。また、腎臓超音波検査、CT等で尿路閉塞による腎後性急性腎不全を除外する。

表4. 急速進行性糸球体腎炎 <重症度分類> (案)

重症度分類は、初期治療時および再発時用と維持治療時用を用いる。
 ●臨床所見のスコア化による重症度分類（初期治療時および再発時用）

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

※肺病変には、肺胞出血、間質性肺炎、肺結節影、肺浸潤影を含む。

表5. 急速進行性糸球体腎炎 <重症度分類> (案)

●臨床所見のスコア化による重症度分類（維持治療用）

重症度	血清クレアチニン (mg/dL)	年齢 (歳)	肺病変の有無	血清 CRP (mg/dL)
Grade I	< 3	< 60	無	< 2.6
Grade II	3 ~ 5	60 ~ 69		2.6 ~ 10
Grade III	6 ~ 7	≥ 70	有	> 10
Grade IV	透析療法			

※重症度は、血清クレアチニン、年齢、肺病変の有無、血清 CRP の各項目をスコア化し、合計スコアにより重症度を判定する。心不全、高血圧、蛋白尿、血尿、貧血、腎臓病の合併症の有無はスコア化しない。グレード I は緑色、グレード II は黄色、グレード III はオレンジ色、グレード IV は赤色。

※維持治療時とは、初期治療あるいは再発時治療を行い、おおむね0.5年経過した時点とする。

表6. 急速進行性糸球体腎炎 寛解と再燃の定義（案）

●寛解

腎不全の進行が停止し、腎炎性尿所見が消失した状態である。

●再発

一度寛解した状態から、腎炎性尿所見を伴い腎不全が再度進行し、治療法の強化が必要な状態をさす。