

エビデンスに基づく 急速進行性腎炎症候群 (RPGN) 診療ガイドライン 2017

監修：丸山彰一 名古屋大学大学院医学系研究科腎臓内科学

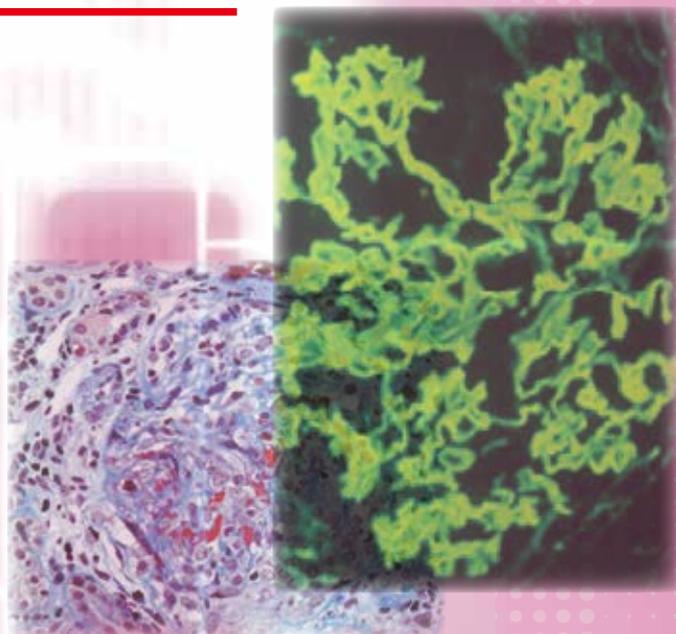
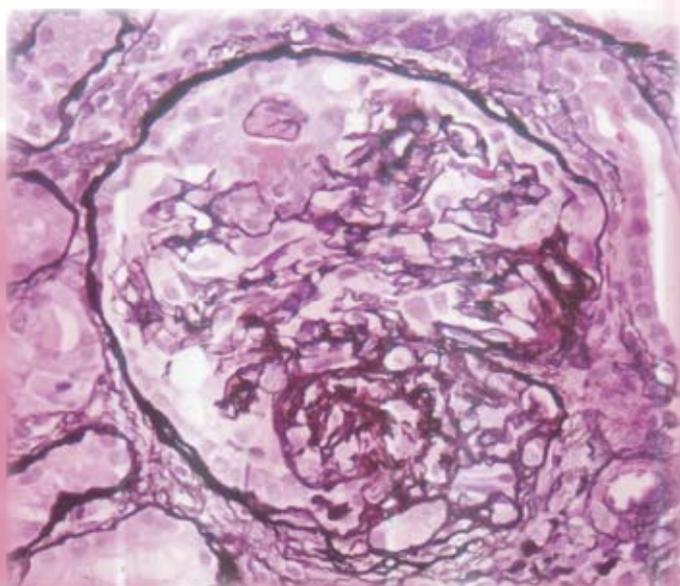
編集：厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等政策研究事業(難治性疾患政策研究事業)
難治性腎疾患に関する調査研究班

 Nephrotic Syndrome

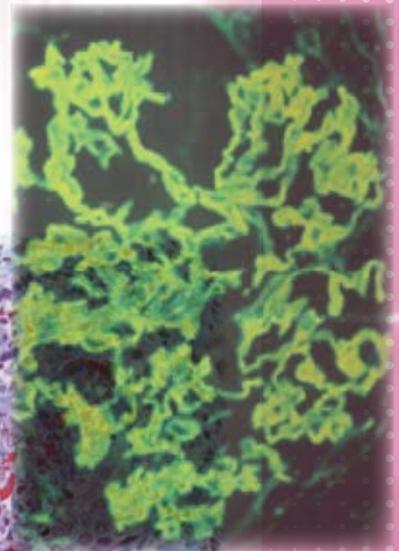
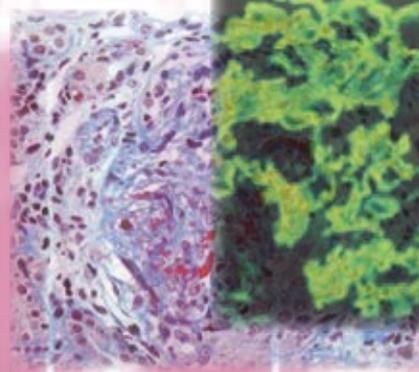
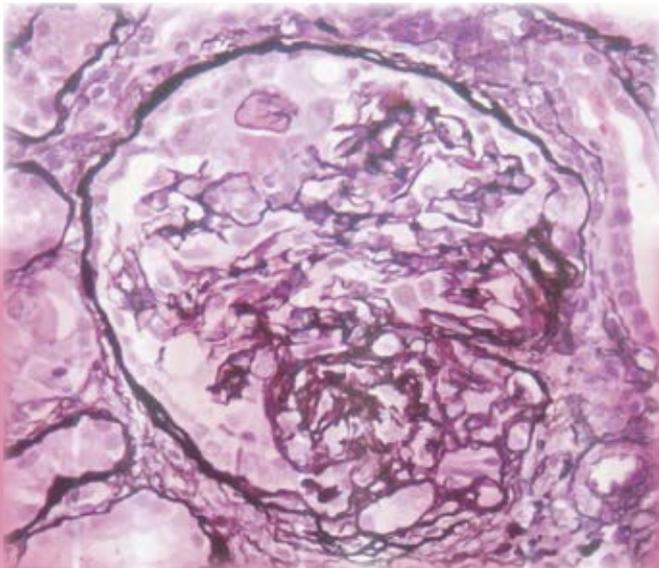
 IgA

 PKD

 RPGN



エビデンスに基づく 急速進行性腎炎症候群 (RPGN) 診療ガイドライン 2017



エビデンスに基づく急速進行性腎炎症候群 (RPGN) 診療ガイドライン 2017 執筆者一覧

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)

難治性腎疾患に関する調査研究班

研究代表者 丸山 彰一 名古屋大学大学院医学系研究科腎臓内科学

診療ガイドライン作成分科会

研究分担者 成田 一衛 新潟大学医歯学系腎・膠原病内科学

岡田 浩一 埼玉医科大学腎臓内科

RPGN 診療ガイドライン作成分科会

委員長 要 伸也 杏林大学腎臓・リウマチ膠原病内科

委員 廣村 桂樹 群馬大学腎臓・リウマチ内科

臼井 丈一 筑波大学腎臓内科

尾田 高志 東京医科大学八王子医療センター腎臓内科

佐田 憲映 岡山大学リウマチ・膠原病内科

査読学会 (2014 年版)

- ・リウマチ学会
- ・日本感染症学会

査読者一覧

委員長 望月 俊雄 東京女子医科大学腎臓内科

委員 武藤 智 帝京大学泌尿器科

西尾 妙織 北海道大学免疫・代謝内科学分野

河野 春奈 順天堂大学泌尿器科学

片岡 浩史 東京女子医科大学腎臓内科

中西 浩一 和歌山県立医科大学小児科学講座

金子 佳賢 新潟大学医歯学系腎・膠原病内科学

石川 英二 三重大学腎臓内科

はじめに

本ガイドラインは、平成 26～28 年度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）「難治性腎疾患に関する調査研究」の一環として、エビデンスに基づく急速進行性糸球体腎炎診療ガイドライン 2014 年の改訂版として作成された。先行研究班（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 23～25 年度、松尾清一班長、木村健二郎分科会長）では、IgA 腎症、ネフローゼ症候群、急速進行性腎炎症候群および多発性嚢胞腎の 4 疾患について、腎臓専門医に標準的医療を伝え診療を支援するため、ガイドライン作成基準に則って、エビデンスに基づく診療ガイドラインを作成した。一方、腎臓病に関する診療ガイドラインは、日本腎臓学会から 2009 年および 2013 年に“エビデンスに基づく CKD 診療ガイドライン”が出版されており、その内容に一部重複（および非整合）が見られていた。そこで、日本腎臓学会から出版された「CKD 診療ガイドライン 2014」のなかの IgA 腎症、ネフローゼ症候群、急速進行性腎炎症候群および多発性嚢胞腎の 4 疾患と、本研究班の 4 疾患の担当者を共通として整合性が図られた。

発表以降 3 年となる今回の改訂では、疾患によっては新たな CQ を採用し、前回以降に得られた新たなエビデンスを導入し、アップデートを行った。その際、内容を客観的に見直すことを意図し、各疾患の担当者を変更した。また各疾患の疫学的な記載は、日本腎臓学会および本研究班の腎疾患レジストリーから得られたデータを取り入れて改訂した。結果的に基本的な構成やテキスト部分の大幅な変更はないが、最近 3 年間の各疾患における研究の進歩を取り入れ、利用者に有用な情報を提供するものにしたと考えている。

本ガイドラインは主に腎臓専門医のために作成されたが、これらの疾患を診療する機会のあるすべての医師の診療レベル向上にも役立つと考える。作成にご協力いただいた皆様に深く感謝するとともに、本ガイドラインが日常診療に活用されることにより、各疾患の患者の予後が改善されることを願う。

2017 年 4 月

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）

難治性腎疾患に関する調査研究班

研究代表者 **丸山彰一**

診療ガイドライン作成分科会

研究分担者 **成田一衛**

岡田浩一

目次

前文	vi
CQ とステートメント・推奨グレードのまとめ	x
I 疾患概念・定義	1
病因・病態生理	1
1) RPGN の定義	1
2) RPGN をきたす疾患の種類	1
3) 半月体形成性腎炎の病型分類	2
4) ANCA 関連腎炎	3
5) RPGN と CKD の関係	4
6) 抗 GBM 抗体型糸球体腎炎	5
7) 免疫複合体型糸球体腎炎	5
II 診断	7
症候学・症状・検査所見	7
1) 症状	7
2) 検査所見の特徴	8
3) RPGN の診断基準	11
4) RPGN をきたす代表的疾患の診断基準	12
III 疫学・予後	20
発症率・有病率・治療成績	20
1) 疫学 (発症率, 有病率, 年次推移, 発症年齢, 原疾患の割合など)	20
2) 予後 (生命予後, 腎予後, これらの推移)	22
IV 治療	24
1 診断・治療に関するアルゴリズム	24
2 診断・治療に関する CQ	26
1) ANCA サブタイプ, ANCA・抗 GBM 抗体の評価, ANCA の有無や年齢と治療法	26
CQ 1 ANCA 測定法の違いは ANCA 関連血管炎の診断・活動性評価に影響するか?	26
CQ 2 ANCA 値は RPGN を呈する ANCA 関連血管炎の治療効果・再燃の指標として有用か?	28
CQ 3 抗 GBM 抗体値は RPGN を呈する抗 GBM 病の治療効果の指標, 再燃の指標として推奨されるか?	33
2) 腎生検	35
CQ 4 RPGN の治療方針を決定するために腎生検は推奨されるか?	35
3) ANCA の有無・年齢と治療法	38
CQ 5 ANCA 陰性 (IIF 法でも陰性) の pauci-immune 型 RPGN (半月体形成性腎炎) においても ANCA 陽性の pauci-immune 型 RPGN と同様の免疫抑制療法が推奨されるか?	38
CQ 6 PR3-ANCA 型 RPGN と MPO-ANCA 型 RPGN の治療は同じでよいか?	39
CQ 7 高齢の ANCA 関連 RPGN 患者では, 非高齢者に対する治療に比べて治療の調節が必要か?	41

4) 初期治療	43
CQ 8 副腎皮質ステロイド薬単独治療による初期治療は、RPGNの腎予後および生命予後の改善のために推奨されるか?	43
CQ 9 RPGNに対する初期治療における副腎皮質ステロイド薬として、経口薬に静注パルス療法を追加することは、腎予後および生命予後の改善のために推奨されるか?	48
CQ 10 RPGNの初期治療として免疫抑制薬は腎予後および生命予後を改善するか?	50
CQ 11 ANCA関連RPGNにシクロホスファミドを投与する場合、経口と静注のどちらが腎機能予後および生命予後を改善するか?	56
CQ 12 診断時透析が必要なRPGNに対して免疫抑制療法は腎予後および生命予後を改善するために推奨されるか?	58
CQ 13 リツキシマブはRPGNの腎予後および生命予後を改善するために推奨されるか?	61
CQ 14 血漿交換療法はRPGNの腎機能予後および生命予後を改善するために推奨されるか?	66
CQ 15 抗凝固療法や抗血小板療法はRPGNの腎予後および生命予後を改善するために推奨されるか?	68
CQ 16 免疫グロブリン大量静注療法は、ANCA関連RPGNの腎予後および生命予後を改善するために推奨されるか?	69
5) 維持療法	71
CQ 17 RPGNの維持療法として副腎皮質ステロイド薬は腎機能予後および生命予後を改善するか?	71
CQ 18 ANCA関連RPGNの初期治療後に副腎皮質ステロイド薬はどのくらいのペースで減量すべきか?	73
CQ 19 RPGNの維持療法として免疫抑制薬は腎機能予後および生命予後を改善するか?	75
CQ 20 ST合剤はRPGN治療中のニューモシスチス肺炎の予防のために推奨されるか?	78
索引	80

前文

RPGN 診療ガイドライン 2017 作成小委員会
責任者 要 伸也

1. 本ガイドライン作成の背景

本ガイドラインは、急速進行性糸球体腎炎 (RPGN: rapidly progressive glomerulonephritis) の診断と治療に携わる医師の診療指針として作成された「エビデンスに基づく急速進行性腎炎症候群診療ガイドライン 2014」の改訂版である。RPGN は、わが国では「腎炎を示す尿所見を伴い数週から数カ月の経過で急速に腎不全が進行する症候群」と定義される。このように RPGN は臨床的に亜急性の経過で腎機能悪化をきたす腎炎の総称であり、無治療のままでは末期腎不全に至るため、早期発見と適切な初期治療・維持治療が求められる。原疾患には ANCA 関連糸球体腎炎、ループス腎炎、抗 GBM 抗体型糸球体腎炎、その他のさまざまな腎疾患が含まれる。病理組織学的には壊死性半月体形成性糸球体腎炎を認めることが多い。

わが国における RPGN の最初の診療指針としては、2002 年厚生労働省特定疾患進行性腎障害に関する調査研究班と日本腎臓学会の合同委員会により作成された「急速進行性腎炎症候群の診療指針」がある。2011 年にはその改訂版である「急速進行性腎炎症候群の診療指針—第 2 版—」が発行された。これらの診療指針は、海外の研究成果に加えて、わが国における全国規模のアンケート調査の結果をもとに作成され、早期発見・早期治療の重要性を考慮して「RPGN の早期発見のための診断指針」が確定診断の指針とともに示された。その他の特徴として、ANCA 関連血管炎による RPGN を MPO-ANCA 型と PR3-ANCA 型に分類したこと、さらにアルゴリズムを用いて ANCA 関連 RPGN (初版では MPO-ANCA 型 RPGN) を臨床的重症度、年齢、透析の有無により分けて示したことなどがあげられる。抗 GBM 抗体型 RPGN の治療指針も示された。

一方、国際的には 2012 年、KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes) による糸球体腎炎のための診療ガイドライン (RPGN を示す疾患として “pauci-immune focal and segmental necrotizing glomerulonephritis”, “anti-GBM antibody glomerulonephritis”, “lupus nephritis” を含む)、2012 年の米国リウマチ学会 (American College of Rheumatology) と EULAR/ERA-EDTA によるループス腎炎のガイドラインが発表された。このような背景を受け、厚生労働省進行性腎障害に関する調査研究班と日本腎臓学会により RPGN 作成ワーキンググループが設置され、本ガイドラインの前版となる本格的な「エビデンスに基づく RPGN 腎症診療ガイドライン 2014」が作成された。ここでは、2012 年血管炎の国際分類改定 (2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of vasculitides) による新しい血管炎の病名が採用され、2013 年に難治性 ANCA 関連血管炎 (顕微鏡的多発血管炎および多発血管炎性肉芽腫症) に対して保険適用となったリツキシマブについても取り上げられた。

その後、ANCA 関連血管炎については、英国 BSR/BHPR のガイドライン (2014)、EULAR/ERA-EDTA のリコメンデーション (2016) などが次々に発表され、またわが国でも現在、難治性血管炎研究班による「ANCA 関連血管炎診療ガイドライン」の全面改訂作業がほぼ終了している。本ガイドラインの改訂はこのような状況も踏まえ、ほかのガイドラインとの整合性にも配慮して作成された。

2. 本ガイドライン作成の目的と、想定利用者および社会的意義

本書の作成の目的は、わが国の実情を反映させた最新のエビデンスに基づく臨床ガイドラインの提示

である。腎臓専門医を主な対象として想定しているが、非専門医の日常診療にも役立つような情報も網羅している。すなわち、単に網羅的・教科書的な知識の提供を目的としたのではなく、腎臓専門医の日常の疑問に答え、標準的医療を伝えることにより臨床決断を支援することを目指している。そのため、RPGN診療の現場での臨床的疑問(CQ: clinical question)に回答する形で作られている。前半では、RPGNの定義、概念、分類・疫学、診断、病態・病理などをテキスト形式で記載し、積極的にわが国の最新データを図、表を用いて提示した。後半に具体的なCQを提示し、そのCQに回答する形式でステートメントが記載されている。各ステートメントには推奨の強さとそれを裏付けるエビデンスの強さが明記されており、後述するようにMindsの「診療ガイドライン作成マニュアル」に準拠しており、実践的診療の現場での意思決定に役立つように工夫されている。前回のガイドラインと同様、アルゴリズムを用いて具体的な診断・治療法を一目でわかるようにし、各CQがどこに位置するかも明示した。

RPGNの治療に関しては、高いレベルのエビデンス論文はいまだ少なく、また論文にエントリーされている症例数も少ない。したがって、本ガイドラインに示された治療方針は、絶対的にあるいは一律に医師の診療行為を限定するものではなく、あくまで日常診療での意思決定の補助になることを目指している。高齢化が進み、さまざまな合併症を有するRPGN患者も多く、個々の症例の治療に関しては個別化判断も必要である。また、本ガイドラインは、医事紛争や医療訴訟における判断基準を示すものではないことを明記しておく。

なお、今回のガイドライン作成過程においては、最近の診療ガイドラインに求められる患者の視点、ならびに医療経済学的な観点に関して、十分な情報は得られなかった。これらの点については今後の課題と考える。

3. 本ガイドラインが対象とする患者

臨床的な急速進行性腎炎症候群には、ANCA陽性RPGN、抗GBM抗体型RPGN、増殖型ループス腎炎、IgA腎症、紫斑病性腎炎を含む免疫複合体型RPGN以外にも感染症に伴うRPGN、急性間質性腎

炎、血栓性微小血管症など、多様な腎疾患が含まれる。当然ながら、それぞれ予後や治療方針が異なるため、全部の疾患を網羅することは不可能である。本書では2014年版と同様、このうち頻度が高く、比較的エビデンスの揃っているANCA関連RPGNを中心としつつ、重要な原疾患としてループス腎炎と抗GBM抗体型RPGNについて取り上げ、それぞれ推奨グレードを含めた治療方針を示した。なお、ANCA関連糸球体腎炎によるRPGNは、2014年版ではANCA陽性RPGNと記載したが、ANCA陰性の場合も“pauci-immune focal and segmental necrotizing glomerulonephritis”を呈するRPGNではANCA陽性RPGNと同様の治療方針となるため、「ANCA陽性RPGN」の文言を今回は「ANCA関連RPGN」に変更した。その他のRPGNについてはエビデンスは乏しいため、テキストにて言及するにとどめた。すべての年齢層のRPGN患者を対象とした。妊娠に関する事項は原則として記載していない。

4. 作成手順

改訂版の作成手順としては、まず2014年度にガイドライン改訂ワーキンググループ(working group: WG)5名が編成され、難病指定ガイドライン共通の作成手順の確認が行われた(2015年1月17日)。2015年度中に取り上げるCQの選定・追加の検討と一部のCQについてkey word検索が行われ(2015年7月17日)、これらをもとに2016年4月17日のWG会議にて素案が示された。CQについては、新たに加えるべき重要課題は特に見当たらなかったため、前回のガイドラインのCQ 20個を踏襲した。文献検索は、前ガイドラインの文献検索の最終月が2012年7月であることから、原則として2012年8月～2015年7月までの3年間の文献を検索した。加えて、検索漏れが少なからず発生するため、ハンド・サーチでも必要な論文を選択し、重要な論文は2015年8月以降のものも取り上げた。推奨度の提示方法は前回のガイドラインから変更され、新しいMindsマニュアル(Minds診療ガイドライン作成マニュアルVer. 2.0 公益財団法人日本医療機能評価機構)に沿ったGRADE準拠のものとなっている(詳細は6を参照)。その後、2016年7月31日のWG会議においてWG各委員の合意のもとに改訂ステートメントおよび推

奨度の最終決定、アルゴリズムの修正作業を行った。
次に2016年12月～2017年1月の間に、指定査読者および指定学会・団体に査読を依頼した。同時に、日本腎臓学会会員からも広くパブリック・コメントを求めた。この査読意見とパブリック・コメントに基づき、原稿を修正し最終原稿とした。本ガイドラインおよび査読意見とパブリック・コメントに対する回答は、日本腎臓学会のホームページ上に公開した。

5. 改訂版における主な変更点

今回の主な改訂ポイントをまとめると以下の通りである。

- ・新しいエビデンスを加え、その部分の記述を改めた。また、テキスト部分の統計データを一部最新のものに変更した。
- ・推奨グレードをGRADE準拠のものに改めた。
- ・全般的に用語、形式の統一を行い、できるだけ簡潔な表現になるよう努めた。
- ・RPGNの経過をとるANCA陰性の半月体形成性糸球体腎炎でも、通常はANCA陽性のものに準じた治療が行われることから、両者をまとめて「ANCA関連RPGN」と呼ぶこととし、前版に使用していた「ANCA陽性RPGN」から全面的に変更した。
- ・血管炎の名称については、血管炎分類・名称がChapel Hill分類2012の改訂により変更され、2016年にその日本語訳が確定したため、基本的にそれらの名称に従った(下記の通り)。ただ

し、過去の引用文献や診断基準で用いられている用語については原則として変更せず原文のままとした。

- ・CQは前版の20個を踏襲したが、CQ20は質問文を以下のように変更した。
(旧)ST合剤はRPGNの腎予後および生命予後を改善するか？
(新)ST合剤はRPGN治療中のニューモシスチス肺炎の予防のために推奨されるか？
- ・アルゴリズムの見直しを行った。特に治療のアルゴリズムについては、具体的な治療内容を図のなかに記載し、よりわかりやすい表記に留意した。リツキシマブについては、保険診療の変更などを踏まえ、初期治療にも使用できるよう記載を修正し、維持治療の際にも参照できるよう配慮した。

6. 本ガイドラインの構成

本書は、I 疾患概念・定義、II 診断、III 疫学・予後、IV アルゴリズム、V 診断・治療に関するCQから構成される。このうち、I～III章および免疫抑制療法の副作用とその対策については、テキスト形式で記載した。V章については、日常診療で特に問題となる計20個のCQを設定し、それぞれに対する回答をステートメントの形で推奨グレードとともに記載した。それぞれの推奨治療の設定根拠および背景については、解説に詳述してあるので必要に応じて参照されたい。また、IVのアルゴリズムで、診断、治療の流れ図とそれぞれのCQの位置が一目でわかるように工夫がなされている。なお、本書の一部は「エビデンスに基づくCKD診療ガイドライン2013」作成と連動しており、さらにその改訂作業部会とも共通の担当者が執筆している。

7. エビデンスレベルの評価と、それに基づくステートメントの推奨グレードのつけ方

各CQに対して収集しえたすべての研究報告をアウトカム・研究デザインごとに評価し、その結果をまとめたエビデンス総体を、臨床経験の豊富なワーキング・グループ委員が複数名以上で評価し、そのエビデンスレベルをA・B・C・Dの4段階で評価した。その基準は以下の通りである。

A(強)：効果の推定値に強く確信がある。

Chapel Hill 2012 名称	日本語名称
Microscopic polyangiitis (MPA)	顕微鏡的多発血管炎
Granulomatosis with polyangiitis (Wegener's) (GPA)	多発血管炎性肉芽腫症 (Wegener 肉芽腫症)
Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss) (EGPA)	好酸球性多発血管炎性肉芽腫症(Churg-Strauss 症候群)
Anti-glomerular basement membrane (anti-GBM) disease	抗糸球体基底膜抗体病 (抗GBM病)
IgA vasculitis (Henoch-Schönlein) (IgAV)	IgA 血管炎

B(中)：効果の推定値に中等度の確信がある。

C(弱)：効果の推定値に対する確信は限定的である。

D(とても弱い)：効果の推定値がほとんど確信できない。

さらに、益と害のバランス、保険適用やコスト、実地臨床上的エビデンス・プラクティスギャップなどを総合的に判断し、推奨の強さを複数名で決定した。

推奨の強さは「1」：強く推奨する(推奨する)、「2」：弱く推奨する(提案する)とし、エビデンス・レベルや臨床実態の観点から、明確な推奨がどうしても不適切・不可能であると判断した場合には「(推奨)なし」とした。

8. RPGN 診療ガイドライン作成上の問題点

RPGN を呈する各腎疾患に関するわが国からのエビデンスはまだ十分ではなく、アンケートに基づいた従来のわが国の RPGN 診療指針や、欧米のガイドラインの影響が強く出ている。しかし、欧米のエビデンスがそのままわが国にあてはまるかどうかは必ずしも明らかではなく、慎重な判断を要する。欧米の RPGN の臨床研究においても大規模なものはごく少数でありエビデンスの質には限界がある。これらの点を考慮し、本ガイドライン作成にあたっては、わが国の日常臨床と大きく乖離しないように配慮した。なお、本ガイドラインは腎臓専門医を対象としており、最近の診療ガイドラインに求められる患者の視点、さらには医療経済学的情報については考慮されていない。

9. 資金源と利益相反

本ガイドラインの作成のための資金は、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(代表 松尾清一、丸山彰一)」班(平成 26～28 年度)が負担した。主に会合の

ための交通費、会場費などに使用された。費用削減のため多くの会議は Web 会議で行い、face to face の会議は限定せざるをえなかった。本ガイドラインの作成委員には報酬は支払われていない。

作成にかかわったメンバー全員(査読委員も含む)からは、学会規定に則った利益相反申告書を提出してもらい、日本腎臓学会で管理している。利益相反の存在がガイドラインの内容へ影響を及ぼすことがないように、複数の査読委員や関連学会から意見をいただいた。さらに、学会員に公開しそのパブリック・コメントを参考にして推敲を進めた。

10. 今後の予定

本ガイドラインを日本腎臓学会和文誌に掲載し、同時に書籍として刊行(東京医学社)する。また、日本腎臓学会ホームページでも公開する。日本医療評価機構の Minds での Web 公開も行う予定である。

今後はこのガイドライン、特に推奨グレード 1 の治療方針についてどの程度実践、遵守されているかの検証が必要である。新しい厚生労働省研究班においても RPGN に関するワーキンググループを組織し、遵守状況のフォローアップを行うとともに、本ガイドライン作成過程で明らかになったさまざまなリサーチクエスチョンを抽出・整理し、新たな臨床研究(特に前向き介入研究)ないし基礎研究につなげていくことを目指す。リツキシマブなどの新たな治療については、今後 RPGN についてもエビデンスが集積してくると思われ、これらのエビデンス構築にも関与していく。同時に、RPGN 全体のエビデンス集積も継続して行い、数年後の改訂を目指して活動していく予定である。前述のように、次のガイドラインでは、本ガイドラインで実現できなかった患者の視点と医療経済について言及することも検討する。また、将来的には患者向けのガイドラインも考慮する必要がある。

CQ とステートメント・推奨グレードのまとめ

IV 治療

1) ANCA サブタイプ, ANCA・抗 GBM 抗体の評価, ANCA の有無や年齢と治療法

CQ 1 ANCA 測定法の違いは ANCA 関連血管炎の診断・活動性評価に影響するか？

推奨グレード 2D ANCA 測定法の違いは ANCA 関連血管炎の診断・活動性評価に影響する。このため、ANCA 関連血管炎の診断・活動性評価において ANCA 測定法の違いを考慮することを提案する。

CQ 2 ANCA 値は RPGN を呈する ANCA 関連血管炎の治療効果・再燃の指標として有用か？

推奨グレード 2C ANCA 値は RPGN を呈する ANCA 関連血管炎の治療効果・再燃の指標として有用である。このため、ANCA 値を治療効果・再燃の指標として用いることを提案する。

CQ 3 抗 GBM 抗体値は RPGN を呈する抗 GBM 病の治療効果の指標、再燃の指標として推奨されるか？

推奨グレード 2D 抗 GBM 抗体値は RPGN を呈する抗 GBM 病の治療効果の指標、再燃の指標として有用である。このため、抗 GBM 抗体値を治療効果の指標、再燃の指標として用いることを提案する。

2) 腎生検

CQ 4 RPGN の治療方針を決定するために腎生検は推奨されるか？

推奨グレード 2D 腎生検は RPGN の治療方針を決定するために有用である。このため、RPGN の治療方針の決定においては腎生検による組織評価を提案する。

3) ANCA の有無・年齢と治療法

CQ 5 ANCA 陰性 (IIF 法でも陰性) の pauci-immune 型 RPGN (半月体形成性腎炎) においても ANCA 陽性の pauci-immune 型 RPGN と同様の免疫抑制療法が推奨されるか？

推奨グレード 2D ANCA 陰性 (IIF 法でも陰性) の pauci-immune 型 RPGN の治療に関しては ANCA 陽性に準じた治療を提案する。

CQ 6 PR3-ANCA 型 RPGN と MPO-ANCA 型 RPGN の治療は同じでよいか？

推奨グレード 2D ANCA 関連 RPGN の初期治療に関しては ANCA のサブタイプよりも臨床重症度に準じた治療を提案する。

CQ 7 高齢の ANCA 関連 RPGN 患者では、非高齢者に対する治療に比べて治療の調節が必要か？

推奨グレード 2D ANCA 関連 RPGN の治療に際し高齢者では治療薬 (シクロホスファミドおよび副腎皮質ステロイド薬) の投与量の減量あるいは治療薬 (特にシクロホスファミド) の使用を控えることなどを提案する。

4) 初期治療

CQ 8 副腎皮質ステロイド薬単独治療による初期治療は、RPGN の腎予後および生命予後の改善のために推奨されるか？

推奨グレード 2D ANCA 関連 RPGN に対する初期治療として、中等量以上の副腎皮質ステロイド薬単独療法は、腎予後・生命予後を改善する。しかし、免疫抑制薬との併用療法がより有効であるため、副腎皮質ステロイド薬単独療法は、免疫抑制薬の併用が好ましくない場合に、これを提案する。

推奨グレード 2D RPGN を呈するループス腎炎に対する初期治療として、副腎皮質ステロイド薬単独療法は、腎予後および生命予後を改善する。ただし、免疫抑制薬併用がより有効であり、副腎皮質ステロイド薬単独療法は、免疫抑制薬の併用が好ましくない場合に限り、これを提案する。

推奨グレード 2D 抗 GBM 抗体型 RPGN に対する副腎皮質ステロイド薬単独治療は、腎予後および生命予後を改善する可能性がある。免疫抑制薬の併用が望ましいが、免疫抑制薬の投与が好ましくない場合は、副腎皮質ステロイド薬と血漿交換の併用を提案する。

CQ 9 RPGN に対する初期治療における副腎皮質ステロイド薬として、経口薬に静注パルス療法を追加することは、腎予後および生命予後の改善のために推奨されるか？

推奨グレード 2D ANCA 関連 RPGN においては、腎炎の進行が速く早期の効果を得たい場合、あるいは肺出血などの重篤な全身合併症を伴う場合に、静注ステロイドパルス療法の経口副腎皮質ステロイド薬への追加を考慮してもよい。

推奨グレード 2D ループス腎炎による RPGN においては、腎炎の進行が速く早期の効果を得たい場合、あるいは中枢神経ループスや肺出血などの重篤な腎外合併症を伴う場合に、静注ステロイドパルス療法の経口副腎皮質ステロイド薬への追加を提案する。

推奨グレード 1D 抗 GBM 抗体型 RPGN においては、肺出血を伴う抗 GBM 病では生命予後を改善させるため、腎炎の程度にかかわらず静注ステロイドパルス療法を推奨する。肺出血を伴わない腎炎単独型では一般に腎炎の進行は急速であるため、腎機能回復が期待できる場合は、静注ステロイドパルス療法の経口副腎皮質ステロイド薬への追加を推奨する。

CQ 10 RPGN の初期治療として免疫抑制薬は腎予後および生命予後を改善するか？

推奨グレード 2D ANCA 関連 RPGN の初期治療として免疫抑制薬は腎予後および生命予後を改善する可能性がある。このため ANCA 関連 RPGN の初期治療として、患者の状態に合わせ、副腎皮質ステロイド薬に加えて免疫抑制薬の併用を提案する。

推奨グレード 1B 免疫複合体型 (SLE) RPGN の初期治療として免疫抑制薬は、腎予後および生命予後を改善する。このため免疫複合体型 (SLE) RPGN の初期治療として、副腎皮質ステロイド薬に加えて免疫抑制薬の併用を推奨する。

推奨グレード 2D 抗 GBM 抗体型 RPGN の初期治療として免疫抑制薬は生命予後を改善する可能性がある。このため抗 GBM 抗体型 RPGN の初期治療として、副腎皮質ステロイド薬に加えて免疫抑制薬の併用を提案する。

CQ 11 ANCA 関連 RPGN にシクロホスファミドを投与する場合、経口と静注のどちらが腎機能予後および生命予後を改善するか？

推奨グレード 2C ANCA 関連 RPGN にシクロホスファミドを投与する場合、経口と静注で腎機能予後および生命予後を改善するが、安全性の観点から静注での投与を提案する。

CQ 12 診断時透析が必要な RPGN に対して免疫抑制療法は腎予後および生命予後を改善するために推奨されるか？

推奨グレード 2D 診断時透析が必要な ANCA 関連 RPGN では免疫抑制療法は腎予後および生命予後を改善させるため、提案する。

推奨グレード 2D 診断時透析が必要なループス腎炎では免疫抑制療法は腎予後および生命予後を改善させるため、提案する。

推奨グレード 2D 抗 GBM 抗体型 RPGN では免疫抑制療法を施行しても腎予後の改善は見込めない場合が多いため、免疫抑制療法は必ずしも推奨しない。ただし、肺出血合併例では生命予後の改善を期待できるため免疫抑制療法を提案する。

CQ 13 リツキシマブは RPGN の腎予後および生命予後を改善するために推奨されるか？

推奨グレード 2B ANCA 関連 RPGN に対する初期治療として、リツキシマブと副腎皮質ステロイド薬の併用は、腎予後および生命予後を改善する可能性がある。このため、副作用などにより既存治療が行えないか既存治療が効果不十分の場合、あるいは再発を繰り返す ANCA 関連 RPGN に対し、これを提案する。

推奨グレード 2D RPGN を呈するループス腎炎の寛解導入治療として、リツキシマブは、腎予後あるいは生命予後を改善するとの十分なエビデンスはないが、ほかに治療法がない場合には考慮してよい(保険適用なし)。

推奨グレード なし 抗 GBM 抗体型 RPGN に対するリツキシマブによる初期治療は、腎予後あるいは生命予後を改善するとの十分なエビデンスはない。

CQ 14 血漿交換療法は RPGN の腎機能予後および生命予後を改善するために推奨されるか？

推奨グレード 2C 重篤な腎障害や肺胞出血などを合併した ANCA 関連 RPGN では、腎機能予後を改善する可能性があるため、血漿交換療法の併用を提案する。

推奨グレード 2D 標準治療で治療効果が不十分であった免疫複合体型 RPGN (ループス腎炎) では腎機能予後および生命予後を改善する可能性があるため、血漿交換療法を含むアフェレシス療法の併用を提案する。

推奨グレード 1D 抗 GBM 抗体型 RPGN では、腎機能予後および生命予後を改善する可能性があるため、血漿交換療法の併用を推奨する。

CQ 15 抗凝固療法や抗血小板療法は RPGN の腎予後および生命予後を改善するために推奨されるか？

推奨グレード なし 出血病変がない場合に、RPGN の治療として抗凝固療法や抗血小板療法を考慮してもよい。

CQ 16 免疫グロブリン大量静注療法は、ANCA 関連 RPGN の腎予後および生命予後を改善するために推奨されるか？

推奨グレード 2D 免疫グロブリン大量静注療法は、RPGN の腎予後および生命予後を改善するとの十分なエビデンスはないが、ANCA 関連 RPGN において、難治例あるいは重篤感染症などの難治性合併症の併存により高用量副腎皮質ステロイド薬と免疫抑制薬の併用療法による標準治療が実施困難な場合には考慮してよい(保険適用外)。

5) 維持療法

CQ 17 RPGN の維持療法として副腎皮質ステロイド薬は腎機能予後および生命予後を改善するか？

推奨グレード 1D ANCA 関連 RPGN の維持療法において、副腎皮質ステロイド薬は腎機能予後および生命予後を改善する。このため ANCA 関連 RPGN の維持療法として副腎皮質ステロイド薬を推奨する。

推奨グレード 1D 免疫複合体型 RPGN(ループス腎炎)維持療法において、副腎皮質ステロイド薬は腎機能予後および生命予後を改善する。このため免疫複合体型 RPGN(ループス腎炎)の維持療法として副腎皮質ステロイド薬を推奨する。

推奨グレード 2D 抗 GBM 抗体型 RPGN の維持療法において、6 カ月程度の副腎皮質ステロイド薬の投与は腎機能予後および生命予後を改善する。このため抗 GBM 抗体型 RPGN の維持療法として副腎皮質ステロイド薬の投与を提案する。

CQ 18 ANCA 関連 RPGN の初期治療後に副腎皮質ステロイド薬はどのくらいのペースで減量すべきか？

推奨グレード 2D ANCA 関連 RPGN の初期治療後においては、可能な限り 8 週間以内にプレドニゾン換算 20 mg/日未満まで減量し、それ以降はプレドニゾン換算で 0.8 mg/月以下のペースで減量することを提案する。

CQ 19 RPGN の維持療法として免疫抑制薬は腎機能予後および生命予後を改善するか？

推奨グレード 2D ANCA 関連 RPGN の維持療法において免疫抑制薬は腎機能予後および生命予後を改善する。このため ANCA 関連 RPGN の維持療法として、副腎皮質ステロイド薬に加えて免疫抑制薬の併用を提案する。

推奨グレード 1C 免疫複合体型 RPGN(ループス腎炎)の維持療法において免疫抑制薬は、腎機能予後および生命予後を改善する。このため免疫複合体型 RPGN(ループス腎炎)の維持療法として、副腎皮質ステロイド薬に加えて免疫抑制薬の併用を推奨する。

推奨グレード 2D 抗 GBM 抗体型 RPGN の維持療法において、治療開始 6 カ月程度の免疫抑制薬は腎機能予後および生命予後を改善する可能性がある。このため抗 GBM 抗体型 RPGN の維持療法として、副腎皮質ステロイド薬に加えて免疫抑制薬の併用を考慮する。

CQ 20 ST 合剤は RPGN 治療中のニューモシチス肺炎の予防のために推奨されるか？

推奨グレード 1C ST 合剤は RPGN に対する免疫抑制療法中のニューモシチス肺炎の予防に有効であり、ST 合剤の併用を推奨する。

病因・病態生理

要約

RPGN (rapidly progressive glomerulonephritis) は、「急性あるいは潜在性に発症する血尿、蛋白尿、貧血と急速に進行する腎不全をきたす症候群」と定義される (WHO)。厚生労働省進行性腎障害調査研究班と日本腎臓学会の指針では、「腎炎を示す尿所見を伴い数週から数カ月の経過で急速に腎不全が進行する症候群」と定義している。腎炎を示す尿所見とは糸球体性血尿 (多くは顕微鏡的血尿、時に肉眼的血尿もみられる)、蛋白尿、赤血球円柱、顆粒円柱を指す。RPGN は無治療であれば多くの症例が末期腎不全に至る。

RPGN は臨床症候群であり、最も頻度の高い腎病理組織学的診断名は壊死性半月体形成性糸球体腎炎である。壊死性半月体形成性糸球体腎炎は、糸球体の蛍光抗体法による免疫グロブリン沈着様式により、①線状型、②顆粒状型、③沈着がないかごく軽度である微量免疫 (pauci-immune) 型の3つに分けられる。線状型は抗糸球体基底膜 (glomerular basement membrane : GBM) 抗体型腎炎で認められる。顆粒状型は、全身性エリテマトーデス (SLE) や IgA 血管炎 (旧称 Henoch-Schönlein 紫斑病) などで認められる。

免疫複合体の形成様式は、①循環免疫複合体形成と②局所で免疫複合体を形成する *in situ* 免疫複合体形成に大別され、顆粒状型には循環免疫複合体形成が関与している。抗 GBM 抗体型糸球体腎炎は、2012 年改訂 Chapel Hill Consensus Conference (CHCC) 分類では、*in situ* 免疫複合体形成により発症するため、免疫複合体型糸球体腎炎に分類されている。微量免疫型は抗好中球細胞質抗体 (anti-neutrophil cytoplasmic antibody : ANCA) 関連腎炎で認められる。ANCA 関連腎炎とは、ANCA 関連血管炎にみられる腎炎を指す。わが国では myeloperoxidase (MPO) に対する抗体 (MPO-ANCA) 陽性例が、proteinase 3 (PR3) に対する抗体 (PR3-ANCA) 陽性例に比べて圧倒的に多い。

1) RPGN の定義

定義

RPGN は、世界保健機関 (WHO) により「急性あるいは潜在性に発症する血尿、蛋白尿、貧血と急速に進行する腎不全をきたす症候群」と定義される。わが国では、厚生労働省進行性腎障害調査研究班と日本腎臓学会により、「腎炎を示す尿所見を伴い数週から数カ月の経過で急速に腎不全が進行する症候

群」と定義される^{a)}。腎炎を示す尿所見とは糸球体性血尿 (多くは顕微鏡的血尿、時に肉眼的血尿もみられる)、蛋白尿、赤血球円柱、顆粒円柱を指す。

RPGN は無治療であれば多くの症例が末期腎不全に至る症候群である。

2) RPGN をきたす疾患の種類

RPGN は臨床症候群であり、本症候群を呈する最

表 1 RPGN をきたす主な原疾患

I. 一次性	II. 二次性
1. 半月体形成性糸球体腎炎 抗 GBM 抗体型半月体形成性腎炎 免疫複合体型半月体形成性糸球体腎炎 Pauci-immune 型半月体形成性糸球体腎炎 2. 半月体形成を伴う糸球体腎炎 IgA 腎症 膜性増殖性糸球体腎炎 膜性腎症 非 IgA 型メサンギウム増殖性糸球体腎炎 そのほかの一次性糸球体腎炎 3. 急性間質性腎炎	1. 全身性疾患 顕微鏡的多発血管炎 (MPA) 多発血管炎性肉芽腫症 (GPA) (Wegener 肉芽腫症) 好酸球性多発血管炎性肉芽腫症 (EGPA) (Churg-Strauss 症候群) 抗糸球体基底膜 (GBM) 病 (Goodpasture 症候群) 全身性エリテマトーデス (SLE) IgA 血管炎 (Henoch-Schönlein 紫斑病) クリオグロブリン血症 そのほかの壊死性血管炎 悪性高血圧 血栓性微小血管症 関節リウマチ 悪性腫瘍 溶血性尿毒症症候群 (hemolytic uremic syndrome : HUS) コレステロール塞栓症 2. 感染症 溶連菌感染後糸球体腎炎 MRSA 感染関連糸球体腎炎 感染性心内膜炎, シェント腎炎 C 型肝炎ウイルス そのほかの感染症 3. 薬剤性

ANCA 関連血管炎

も頻度の高い腎病理組織学的診断は壊死性半月体形成性糸球体腎炎である^{b)}。半月体形成性腎炎とは、観察糸球体のうち 50%以上糸球体に半月体を呈する腎炎と定義される。しかし、半月体形成率の少ない壊死性糸球体腎炎でも RPGN を生ずる場合や、糸球体病変がなく尿細管間質性腎炎 (tubulointerstitial nephritis : TIN) などの非糸球体疾患でも血尿などの尿所見を呈して RPGN を示す場合がある。

RPGN の原疾患は、腎のみを障害し RPGN をきたす疾患 (一次性 RPGN) と全身性疾患や感染症などに伴って腎を障害し RPGN をきたす疾患 (二次性 RPGN) の 2 つに分けられる。一次性 RPGN には、IgA 腎症膜性増殖性糸球体腎炎などの糸球体腎炎や急性間質性腎炎などがある (表 1)。二次性 RPGN には、顕微鏡的多発血管炎などの全身性血管炎、SLE などの膠原病、そのほか悪性高血圧、一部の薬剤性腎障害、溶血性尿毒症症候群 (hemolytic uremic syndrome : HUS) を中心とする血栓性微小血管症

(thrombotic microangiopathy : TMA)、コレステロール塞栓症や感染症に伴う腎炎などがある。

3) 半月体形成性腎炎の病型分類

壊死性半月体形成性糸球体腎炎は、RPGN をきたす腎病理組織所見として最も多くみられる糸球体病変である。

壊死性半月体形成性糸球体腎炎は、腎生検の蛍光抗体法による免疫グロブリンの沈着様式により、①線状型、②顆粒状型、③沈着がないかごく軽度の微量免疫型 (pauci-immune) の 3 つに分けられる (図 1)。線状型は抗 GBM 抗体型腎炎で認められ、顆粒状型は、SLE や IgA 血管炎、クリオグロブリン血症など流血中免疫複合体 (circulating immune complex) が関与している腎炎で認められる^{c)}。なお、2012 年に提唱された血管炎の分類^{d)}では、抗 GBM 抗体型腎炎は、糸球体基底膜局所で免疫複合体が形

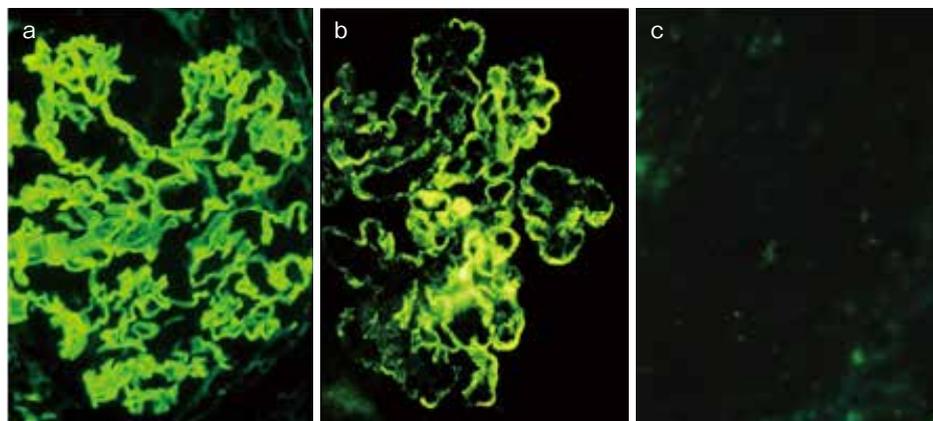


図1 蛍光抗体法による壊死性糸球体腎炎の分類(抗IgG抗体による糸球体染色パターン)
a:線状型(Linear pattern) b:顆粒状型(Granular pattern) c:微量免疫型(Pauci-immune)
(有村義宏:糸球体疾患—壊死性糸球体腎炎, 日本臨床別冊腎臓症候群(上), pp65-69: 2012)

成(局所産生免疫複合体形成 *in situ* immune complex formation)されることより, 免疫複合体型血管炎に含められている. 3つの病型のなかでは③の pauci-immune 型が最も高頻度であり, なかでも ANCA 関連腎炎が最も多い^{e,f}. ①の抗GBM抗体型腎炎には単独で RPGN を呈する場合と, 抗糸球体基底膜抗体病(抗GBM病)と呼称される, 抗GBM抗体型腎炎による RPGN と肺出血の双方を認める場合がある^f. ②には, 活動性の亢進したIgA腎症, 膜性増殖性糸球体腎炎, 膜性腎症, IgA血管炎, ループス腎炎, クリオグロブリン血症, 溶連菌感染後糸球体腎炎などが含まれる. ③の大部分はANCAが陽性のANCA関連腎炎であり, ANCA関連血管炎(ANCA-associated vasculitis: AAV)の腎症状として現れることが多い.

4) ANCA 関連腎炎

1. 定義

ANCA 関連腎炎とは, ANCA 関連血管炎にみられる腎炎を指す^e. 腎臓に限局する場合は, 腎臓限局型(renal-limited AAV)と呼ばれる.

ANCA は間接蛍光抗体所見により, perinuclear pattern(核周囲型:P-ANCA)と cytoplasmic pattern(細胞質型:C-ANCA)に分けられ, わが国では前者が90%以上を占める^{a,f}. P-ANCA の対応抗原

は主に myeloperoxidase(MPO), C-ANCA の対応抗原は proteinase 3(PR3)である. わが国では欧米と異なり, MPO-ANCA 陽性血管炎が PR3-ANCA 陽性血管炎に比べて圧倒的に多い. MPO-ANCA は顕微鏡的多発血管炎(microscopic polyangiitis: MPA)の大部分に陽性で, また好酸球性多発血管炎性肉芽腫症(eosinophilic granulomatosis with polyangiitis: EGPA)の約半数に陽性である. 一方, PR3-ANCA 陽性の血管炎のほとんどは, 多発血管炎性肉芽腫症(granulomatosis with polyangiitis: GPA)であるが, わが国の GPA の約40%は MPO-ANCA 陽性である^f.

2. 病理

ANCA 関連腎炎の典型的な腎病理組織所見は壊死性半月体形成性糸球体腎炎である. 病変が軽度であれば, 巣状・分節性壊死性糸球体腎炎であるが, 病変が高度になるとほとんどの糸球体で, 糸球体係蹄壁が断裂し, ボウマン腔に細胞や線維成分の増加を認める壊死性半月体形成性糸球体腎炎を呈する(図2). 細胞性や線維細胞性の半月体は慢性化すると線維性半月体となり, ついには糸球体は硬化に陥る. ANCA 関連腎炎は, 蛍光抗体法(免疫グロブリン染色)による糸球体染色パターンでは, pauci-immune 型に属する. なお, 少数ながら ANCA 陰性の pauci-immune 型半月体形成性糸球体腎炎もある. 病像はいまだ不明の部分が多いが, ANCA 陽性

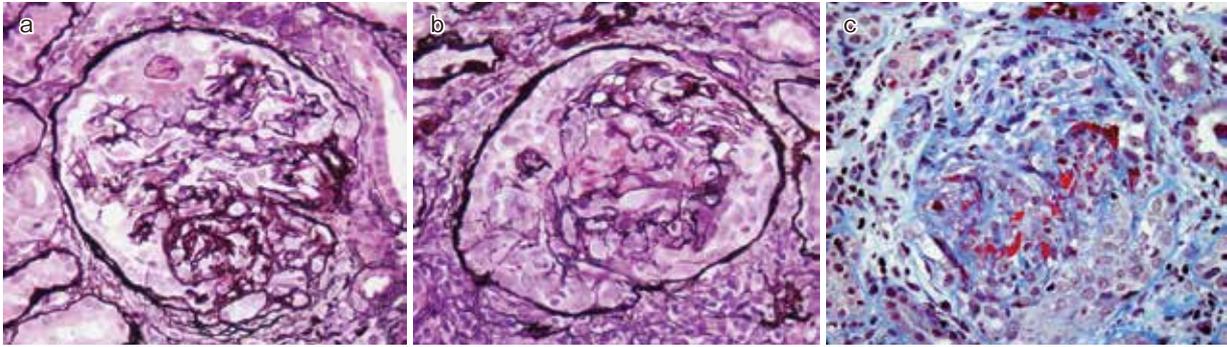


図2 ANCA 関連腎炎の腎組織所見

- a: 巣状・分節性壊死性糸球体腎炎：糸球体毛細血管壁の一部が断裂し，軽度の管外増殖(半月体)を認める(PASM-HE 染色)。
 b: 壊死性半月体形成性糸球体腎炎：糸球体毛細血管壁があちこちで断裂し，全周性に半月体が形成されている(PASM-HE 染色)。
 c: 壊死性半月体形成性糸球体腎炎：糸球体壁の壊死によりフィブリンが析出(赤色)している(Masson-野口染色)。

群に比べ腎外症状の合併は少なく，腎予後はやや不良との報告がある^{h)}。

3. 病因・病態

ANCA による好中球過剰活性化説が有力である。すなわち，HLA-DR9 などの遺伝因子を基盤に，感染症，薬剤，シリカなどの環境因子が加わり好中球細胞質内の自己蛋白である MPO や PR3 が抗原性を獲得し，ANCA が産生される。次に，感染症などで産生された TNF- α や IL-8 などのサイトカインにより好中球が活性化され ANCA の対応抗原が細胞表面に表出される。この表出された抗原に ANCA が結合し，一層好中球が活性化される。活性化された好中球は糸球体局所に浸潤し，好中球から好中球細胞外トラップ(neutrophil extracellular traps: NETs)という MPO や種々の蛋白分解酵素を含むクロマチン線維網を発射し，糸球体内皮細胞を障害し，壊死性の糸球体腎炎を生ずると推測されている^{i-m)}。

5) RPGN と CKD の関係

RPGN を疑ったときには，以下の慢性腎臓病(chronic kidney disease: CKD)との関連性について検討する必要がある。

CKD は，①尿異常，画像診断，血液，病理で腎障害の存在が明らか，特に 0.15 g/gCr 以上の蛋白尿(30 mg/g Cr 以上のアルブミン尿)の存在が重要。

②GFR < 60 mL/分/1.73 m²，①②のいずれか，または両方が 3 カ月以上持続すると定義される概念である。

- 1) CKD の経過中に RPGN がみられることがある：CKD の原疾患である慢性糸球体腎炎の増悪により RPGN を示すことがあるほか，CKD の経過中，新たに RPGN を合併することもあり得る。したがって，CKD 患者において，腎機能と腎炎所見の悪化を認める場合は，腎炎の増悪のほか，RPGN 合併も念頭に置く必要がある。画像上の腎臓サイズの縮小は CKD の存在を示唆するが，RPGN 合併を否定するものではない。逆に，腎機能低下が高度で，画像上の腎臓サイズの縮小がなければ CKD は否定的である。
- 2) RPGN が CKD に移行することがある：RPGN の治療により，腎炎ないし原疾患が寛解状態となり，以後 CKD として診療される症例も多い。その際は CKD 診療ガイドラインに準じた保存療法を含む多角的な治療を行うと同時に，基礎疾患治療薬(副腎皮質ステロイド，免疫抑制薬など)の副作用，RPGN ないし基礎疾患の再燃に十分留意する。
- 3) 早期の RPGN と CKD の鑑別はときに難しい：最近，偶然的検尿異常により RPGN が発見されるケースが増えている。腎炎性尿所見と腎機能低下を認めたとしても，一度の診療機会では CKD と RPGN を区別することはできない。また，2 度の

診療機会では血清クレアチニン濃度の変化(上昇)がわずかであっても、実際の腎機能悪化はみかけよりも大きいことがある。特に、血清クレアチニン濃度が基準値上限前後のときは腎機能低下に気づきにくく、早期の RPGN を見逃しやすい。また、腎機能低下の比較的緩徐な RPGN は、血清クレアチニンの上昇率が軽度(または eGFR の低下率が少なく)、CKD と区別しにくいこともあるため注意する。

6) 抗 GBM 抗体型糸球体腎炎

1. 定義

抗 GBM 抗体型糸球体腎炎とは、組織学的に半月体形成性壊死性糸球体腎炎を呈し、蛍光抗体法で糸球体壁に IgG の線状沈着(linear pattern)を認め、血清学的に抗 GBM 抗体が陽性となる腎炎である。抗 GBM 抗体型 RPGN は、一次性 RPGN としての抗 GBM 抗体型糸球体腎炎と、全身性(二次性)RPGN としての、肺出血を伴う抗 GBM 病に大別される。2012 年に改訂された Chapel Hill Consensus Conference(CHCC)分類では、抗 GBM 抗体型糸球体腎炎は *in situ* 免疫複合体形成により発症する腎炎であるため、免疫複合体型糸球体腎炎に分類されている¹⁾。なお、CHCC2012 では抗 GBM 抗体陽性の血管炎を抗 GBM 病(anti-GBM disease)とし、①腎限局型の抗 GBM 抗体型腎炎、②肺限局型抗 GBM 抗体型肺出血、③腎と肺の双方を障害する病型の 3 つを含む概念としている。

2. 病因・病態

抗 GBM 抗体は IV 型コラーゲン $\alpha 3$ 鎖の C 末端に存在する NC1 ドメインの 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)を抗原エピトープとして認識している。最近、これらのエピトープに加え、 $\alpha 5$ 鎖の NC1 ドメイン EA 領域も抗原エピトープとして報告されている。通常の状態においては、これらの抗原エピトープは IV 型コラーゲン $\alpha 345$ 鎖で構成された 6 量体中に存在し、基底膜内に埋没している(hidden antigen)。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、 $\alpha 345$ 鎖の 6 量体が解離する²⁾ことで、 $\alpha 3$ 鎖、 $\alpha 5$ 鎖の抗原エピトープが露出し、これに反応する抗 GBM 抗体が産生される。抗 GBM 抗体の基底膜への結合を足がかりに、好中球、リンパ球、単球・マクロファージなどの炎症細胞が組織局所に浸潤し、さらにそれらが産生するサイトカイン、活性酸素、蛋白融解酵素、補体、凝固系なども関与し、基底膜の断裂が起こる。腎糸球体においては、断裂した毛細管系蹄壁から毛細血管内に存在するフィブリンや炎症性細胞などがボウマン嚢腔へ漏出するとともに、炎症細胞から放出されるサイトカインなどのメディエーターによってボウマン嚢上皮細胞の増殖、すなわち細胞性半月体形成が起こる。

以前より抗 GBM 抗体と ANCA の両者陽性の症例の存在が知られており、抗 GBM 抗体型糸球体腎炎の約 30% で ANCA 陽性(特に MPO-ANCA が多い)となり、ANCA 陽性患者の約 5% で抗 GBM 抗体が陽性と報告されている³⁻⁵⁾。近年、抗 GBM 抗体型糸球体腎炎症例の多くでは、発症の 1 年以上前から低レベルの ANCA が陽性となっているとの報告⁶⁾がある。この際の ANCA による抗 GBM 型糸球体腎炎発症の機序として、ANCA に起因して GBM 障害が生じ、抗原エピトープが露出し、抗 GBM 抗体が産生されることが想定されている。

7) 免疫複合体型糸球体腎炎

1. 定義

免疫複合体型糸球体腎炎とは、組織学的に壊死性半月体形成性糸球体腎炎を呈し、蛍光抗体法で免疫複合体の糸球体壁・メサンギウム領域への顆粒状沈着(granular pattern)を認め、血清学的指標として抗 DNA 抗体、免疫複合体などが陽性となる腎炎である。免疫複合体型 RPGN は、一次性免疫複合体半月体形成性糸球体腎炎と一次性糸球体腎炎としての膜性腎症や IgA 腎症などに半月体形成を伴う場合、全身性(二次性)免疫複合体型糸球体腎炎としてのループス腎炎や紫斑病性腎炎に分けられる。免疫複合体の形成様式は、①循環血液中で免疫複合体を形

成する循環免疫複合体形成と②流血中の抗体と腎に局在する抗原が腎局所で免疫複合体を形成する *in situ* 免疫複合体形成に大別される。前述のごとく、2012年改訂 CHCC 分類では、*in situ* 免疫複合体形成により発症する腎炎である抗 GBM 抗体型糸球体腎炎も免疫複合体型糸球体腎炎に分類されている¹⁾。

2. 病因・病態

免疫複合体型 RPGN では、流血中の免疫複合体 (DNA-抗 DNA 抗体など) が血管透過性の亢進した血管壁や免疫複合体のクリアランスが低下した局所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⁷⁾。

● 参考にした二次資料

- a. 厚生労働省特定疾患進行性腎障害に関する調査研究班. 日腎会誌 2011 ; 53 : 509-55.
- b. Koyama A, et al. Clin Exp Nephrol 2009 ; 13 : 633-50.
- c. Churg J, et al. Classification of glomerular disease. In : Churg J, et al (eds). Renal disease. Classification and atlas of glomerular diseases. 2nd ed, Igaku-Shoin : New York, Tokyo, 1995, p11.
- d. Jennette JC, et al. Arthritis Rheum 2013 ; 65 : 1-11.
- e. Couser WG. Am J Kidney Dis 1988 ; 11 : 449-64.
- f. 尾崎承一, 他 : ANCA 関連血管炎の診療ガイドライン, 2011.
- g. Walker RG, et al. Q J Med 1985 ; 54 : 75-89.
- h. Chen M, et al. J Am Soc Nephrol 2007 ; 18 : 599-605.
- i. Tsuchiya N, et al : J Rheumatol 2003 ; 30 : 1534-40.
- j. Falk RJ, et al. Proc Natl Acad Sci USA 1990 ; 87 : 4115-9.
- k. Arimura Y, et al. Clin Nephrol 1993 ; 40 : 256-64.
- l. 川嶋聡子, 他 : 日腎会誌 2009 ; 51 : 56-67.
- m. Kessenbrock K, et al. Nat Med 2009 ; 15 : 623-5.

● 引用文献

1. Jennette JC, et al. Arthritis Rheum 2013 ; 65 : 1-11.
2. Pedchenko V, et al. N Engl J Med 2010 ; 363 : 343-54.
3. Levy JB, et al. Kidney Int 2004 ; 66 : 1535-40.
4. Rutgers A, et al. Am J Kidney Dis 2005 ; 46 : 253-62.
5. Yang R, et al. J Am Soc Nephrol 2007 ; 18 : 1338-43.
6. Olson SW, et al. J Am Soc Nephrol 2011 ; 22 : 1946-52.
7. Belmont HM, et al. Arthritis Rheum 1996 ; 39 : 9-22.

症候学・症状・検査所見

要 約

全身倦怠感や微熱，食欲不振，風邪症状，さらに短期間の体重減少を認めることがある。顕微鏡的血尿，ときに肉眼的血尿も認められる。変形赤血球やさまざまな細胞性円柱を伴う。蛋白尿は陽性だが，ネフローゼ症候群レベルの蛋白尿による全身浮腫はまれである。最近，住民健診などによる検尿異常での発見例も増加している。RPGNの原因疾患が全身性疾患〔血管炎，全身性エリテマトーデス(SLE)など〕のときは，原疾患による上気道，肺(肺出血，間質性肺炎)，皮膚(紫斑，紅斑)，消化器(下血，腹痛)，神経など多彩な腎外症状を認める。血液検査では血清クレアチニン(Cr)の上昇，eGFRの低下を認め，しばしば抗菌薬抵抗性のCRP，赤沈上昇を認める。また，急速に進行する貧血，白血球(好中球優位)増多，血管炎症例では血小板増多を認める。補体値は血管炎ではしばしば上昇傾向を示し，SLEでは低下する。RPGNの原因疾患同定に必要な疾患特異的自己抗体として，抗GBM抗体，抗好中球細胞質抗体(ANCA)，抗二重鎖DNA(抗dsDNA抗体)がある。画像検査で腎萎縮は比較的まれで，腎組織所見では，壊死性半月体形成性糸球体腎炎を示すことが多い。

RPGN診断基準には，専門医への紹介を促すことを目的とした「RPGNの早期発見のための診療指針」と，専門医のための「RPGNの確定診断指針」がある。

1) 症状

RPGNは上述した定義を満たす，多彩な疾患を原因とする病態であり，RPGNに特異的な症状はないが，臨床現場では原因として頻度の高い全身血管炎やSLEの症状を訴えてくることが多い。これらを踏まえて固定観念にとらわれることなく，尿異常と腎機能低下の進行がある場合はRPGNの可能性も念頭に置き，専門医への紹介や確定検査に進むべきである。表1¹⁾はわが国で1996～2006年度までに症例個別アンケート調査されたRPGN 1,772症例の初発症状を前駆症状，腎症状・尿所見，腎外症状に分けた頻度の推移の報告である。

1. 前駆症状の特徴

RPGN患者はしばしば漠然とした全身倦怠感や微

熱，食欲不振などを訴えて一般医家を訪れることがあり，上気道炎などの感冒様症状や感染症様症状もあり，一定しない。これらに伴って短期間に進む体重減少がかなりの頻度で認められ，問診で必ず聞き取りをするべきである。これらの初発症状から感染症や感冒などが疑われ，抗菌薬を投与されることが多いが，ほとんどが微熱をはじめとする炎症症状の改善は全く認められないか，一定の改善があっても再増悪し，この時点で単なる感染症でないことに気づかれることが多い。これらの前駆症状を認める場合，当初からRPGNの可能性も疑って，尿検査や血清Crの推移を数週以内にチェックする。一方，感染症によるRPGNではまれに抗菌薬のみで改善が認められる場合もある。

表 1 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	34.0	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：%

(文献 1)より引用)

2. 腎症状・尿症状

顕微鏡的血尿が認められることが多いが、肉眼的血尿もときに自覚される。腎機能低下の比較的速い症例では乏尿や浮腫はしばしば認められ、ネフローゼ症候群レベルの蛋白尿による全身浮腫もまれにある。一般医家での発見は、上記の非特異的症状が持続する際に尿検査が施行されることによる。一方、表 2¹⁾にもあるように近年特に目立つのは、住民健診などによる自覚症状のない検尿異常がきっかけで発見される症例が増えている事実である。健診受診者では経年的なデータを有していることが多く、過去になかった血尿や蛋白尿、円柱尿などが認められた場合、自覚症状は希薄でも再検査を勧めることが重要である。

3. 腎外症状

腎以外の臓器の症状は特に肺症状が多い。上記の非特異的症状に加えて、胸部 X 線による肺病変の存在がしばしば認められ、間質性肺炎や肺胞出血などがみられる。血痰の訴えもときにあり、これらから RPGN の合併を疑って検査され、呼吸器領域で発見されることも多い。「肺腎症候群」とは、狭義の意味では抗 GBM 病におけるびまん性肺胞出血と RPGN 合併症例を指す言葉であるが、RPGN と肺症状の合併全体に広く用いられることもあり、特にわが国では ANCA 関連血管炎である顕微鏡的多発血管炎 (MPA) と間質性肺炎の合併が多い。一方、欧米では多い多発血管炎性肉芽腫症 (granulomatosis with polyangiitis : GPA) に伴う鼻出血、中耳炎などの耳鼻科症状は、本疾患がわが国では比較的まれであることから、RPGN の初発症状としての頻度は少ない。肺以外では、血管炎症例にみられる出血症状として下血、脳出血、紫斑などの頻度が高い。神経症状もしばしば認められ、比較的急速に進行する手足の痺れ、筋力低下、歩行不全などの訴えがある。さらに味覚異常は高頻度に認められ、これらから食欲不振につながることもある。また、二次性の RPGN の場合は、自己免疫疾患を含む全身炎症疾患に伴う関節炎症状、皮疹などが認められる。

2) 検査所見の特徴

1. 検尿異常

血尿は RPGN で高頻度にみられ、変形赤血球のみならず、白血球やこれを含むさまざまな細胞性円柱を伴うことが多い。ときに変形を伴わない血尿が肉眼的にもみられるが、この場合は糸球体毛細血管の破綻よりもサイズの大きな血管炎による出血を考慮すべきである。蛋白尿はほぼ陽性となるが、頻度の高い ANCA 関連腎炎に伴う蛋白尿はネフローゼ症候群を呈することはまれであるが、免疫複合体型腎炎ではときに大量の蛋白尿を認める。

2. 血清 Cr の上昇

RPGN の定義には、急速に進行する血清 Cr の上昇が含まれる。初診時の血清 Cr 値はわが国のアンケートでは 2002 年以後平均 3.6 ± 2.8 mg/dL で、1998

表 2 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	102	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

(文献1)より引用)

年以前の 4.4 ± 3.1 mg/dL に比し低下傾向だが、依然として高値である。週当たりの上昇率は1998年までの症例では平均 0.535 ± 1.005 mg/dL を示している²⁾。原因疾患のなかでも、抗GBM病によるものが最も初診時の血清Cr値が高く、進行速度も速いのが特徴で、一方、免疫複合型腎炎であるSLEによるものは比較的low値で発見されている。これらの症例では前述した蛋白尿が多い傾向があり、浮腫症状で受診する率が高いと考えられる。一方、定義上はRPGNとはいえない軽度の血清Cr上昇と尿所見異常により発見される症例もあり、このような場合はできる限り血清Crが高値に至る前に専門医へ紹介することが望まれる。腎機能の指標としては、近年血清Cr値から計算されるeGFRの使用が一般的となっているため、今回の診療指針ではeGFRの低下度を診断基準としている(診断基準の項参照)。

3. CRP と赤沈

全身炎症症状を反映して、RPGNではしばしばCRPの高度な上昇があり、その上昇は抗菌薬などの感染症治療に抵抗性である。CRP値と重症度には相関があり、重症度分類の1つの指標となっている。赤沈値も上昇し、慢性炎症の証拠として有用である。

4. 貧血と血球異常

急速に進行する貧血はしばしば認められる。腎機能低下に伴った腎性貧血に、全身炎症による消耗性貧血が加わり、必ずしも赤血球造血刺激因子製剤(ESA)に反応しない。ANCA関連血管炎などでは白血球増多は必発で、特に好中球増多を示し、リンパ球はむしろ低下する。さらに血小板増多もしばしば認められる。一方、SLEでは急性期に白血球(リンパ球)と血小板減少が認められることが診断基準にもなっており、ANCA関連血管炎との鑑別点となる。

5. 補体およびその他の特異な血清学的検査

一般的に血管炎に伴うRPGNでは血清補体値の低下はなく、しばしば上昇を認める。SLEの急性期では減少するため、鑑別に有用である。さらにSLEなどの自己免疫疾患で高頻度に検出される抗核抗体は、血管炎ではまれにしか認められない。一方、抗GBM抗体は抗GBM病では必発で、抗好中球細胞質抗体(ANCA)はMPAおよびGPAでMPO-ANCA、

PR3-ANCAがほとんどの症例で陽性となるため、RPGNを疑った場合、必ず測定すべきである。

6. 血液・尿所見で予後を左右する因子

血清Cr値は3.0 mg/dL以下の症例に比べ、3~6 mg/dL、あるいはそれ以上の症例では死亡率および腎死のリスクが上昇する(表3)¹⁾。ANCA関連血管炎では、ANCA単独陽性例に比し抗GBM抗体を伴う場合に腎予後が悪化することが知られており、抗GBM抗体値は糸球体傷害の活動性と関連すると考えられる。

▶ A. 腎画像所見

腹部超音波法による腎所見については、わが国の1998年までの症例のアンケート調査では、腎萎縮例は全体の11%程度と少なく、87%は正常サイズまたはやや腫大であったと報告されている。したがって、腎機能低下を認めた場合、CKDかRPGNかの鑑別に、腹部超音波検査所見による腎萎縮の有無は有用と考えられる。

▶ B. 腎組織所見

RPGNでは、その原因の確定診断と進行度、予後の見通しや治療による可逆性を判定するためには、できる限り腎生検の施行を試みるべきである。一方、しばしば腎機能低下が進行しており、高齢者が多いことから、出血などの合併症リスクも高いことに注意を払う必要がある。組織所見の重症度は、1998年Shigematsuらの報告のように、糸球体、間質病変の急性期病変を表すgradeと障害の経過を表すstageによって分類する³⁾。しかしながらこの重症度判定は詳細なスコア化を必要とする。これらのうち糸球体の半月体形成率とその病期、および尿細管・間質病変の程度のみをスコア化してステージ分類した簡易法においても、当初は有意に腎予後との相関を認めたものの、その後の検討ではその有意性が消失しており、さらなる検討が必要と考えられる。

一方、ANCA関連血管炎における組織重症度分類に関しては、欧米でも検討されてきたが、2008年にわが国からこれらを統合したパラメーターが提案された⁴⁾。これは基本的に従来のRPGNのパラメーターに血管病変のパラメーターを加えたものであり、現在その有用性の検証がされつつある。この間、欧米から糸球体の半月体形成率とその進行度のみで

表3 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

(Forward selection method, critical Fin=0.05/Fout=0.1)

(A) 死亡

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	(1.269-3.506)	0.003

Other variables considered: 性別, ANCA サブクラス, シクロホスファミド(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

(文献1)より引用)

病変を4型(巣状型, 細胞性半月体型, 混合型, 硬化型)に分類して5年後の腎予後への影響を検討し, この順に腎予後がよかったことを提示し⁵⁾, 糸球体病変のみの解析で有用との報告がなされた。これに対して中国の単施設の検討では, 混合型, 細胞性半月体型の順序が異なっていた⁶⁾。一方, 全身血管炎で

表4 急速進行性糸球体腎炎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 mL/分/1.73 m²^{注2}
- 3) CRP 高値や赤沈促進

上記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, 腎臓超音波検査が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。

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式を用いる。

(文献1)より引用, 一部改変)

もMPAが中心で腎生検が比較的早期に施行されているわが国で行った87例のMPAのみによる調査では, 硬化型が最も予後が悪い以外, そのほかの3型には予後に有意差はなかった⁷⁾。これらの結果より, わが国では間質病変の評価も加味することが重要であり, 今後さらに検証が必要であると結論づけられた。

3) RPGNの診断基準

RPGNはさまざまな原因からなる疾患群であるが, 発見時の血清Crの平均値からも明らかなように, しばしば進行した状態で発見されるため, 腎機能廃絶や死亡を防ぐには, 専門医の下での早期かつ十分な治療の開始が急務となる。そのため一般医家を含むすべての科において早期にこの疾患を疑って専門医への紹介を促すことを目的として「RPGNの早期発見のための診療指針」が作成された。①尿異常, ②腎機能低下, ③全身炎症所見の3項目からなり, RPGNが疑われる場合は, 1~2週以内に再検査を行うことが勧められる。RPGNの診療指針第2版では, 表4のように規定された¹⁾。ここでは, eGFR<60 mL/分の項目を加えることにより, 血清Cr値の上昇が軽度の場合でも発見しやすくなっている。また検尿異常については, 定期健診や人間ドックで偶然発見される例も増えているため, 経年的観察で潜血陽性化や, 沈渣で変形を伴う赤血球, さらに赤

表 5 急速進行性糸球体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). 3カ月以内に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, まれに肉眼的血尿), 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も含めて, 総合的に判断する.

(文献 1)より引用)

一部は指定難病の診断指針をもとに追加. 難病情報センター
<http://www.nanbyou.or.jp/entry/235>

血球や白血球を伴う円柱尿の新たな出現時には, 本疾患を念頭に置き, 必要に応じて専門医への受診を勧めるとしている. 一方, 腎機能低下が明らかな場合は, 腹部超音波検査により腎萎縮の有無をチェックすべきである. 腎萎縮を認めない場合だけでなく, たとえ腎萎縮があったとしても腎機能低下が進行するときはCKDにRPGNが合併した可能性も考える必要がある.

RPGNの確定診断では, ①週単位の短期間に進行する腎機能低下, ②腎炎性尿所見をもとにした診療指針を提示している(表5)¹⁾. 腎機能低下の確認には, 問診や, 紹介医以外の医療機関のデータなど直近の腎機能の情報を得るようにする. また画像による腎実質障害や萎縮の診断には腹部超音波検査やCT(しばしば造影は不可)検査で, 皮質の輝度や皮髄境界の確認, 皮質の厚さ, 腎サイズの計測から画像上でのCKDとの鑑別を行う. 一方, 腎生検は, 高齢者では血管炎の場合出血のリスクが高いことも十分考慮のうえで, 熟練した専門医のもとで行う.

4) RPGN をきたす代表的疾患の診断基準

RPGNはさまざまな要因により, 一次性および二次性(全身性)に発症する. わが国における代表的疾患として原発性血管炎症候群, 抗GBM病, SLE, IgA血管炎, 少数ではあるが悪性腫瘍やクリオグロブリン血症などがあげられる(表6)¹⁾. また, 感染

症に続発するRPGNの報告もあり, 溶連菌感染後糸球体腎炎, 感染性心内膜炎, C型肝炎ウイルス感染症, MRSA感染関連糸球体腎炎などが含まれる.

以下, 頻度の高い原発性血管炎症候群を中心に, RPGNをきたす疾患の診断について記述する. ただし本診断基準の使用には, はじめに感染症や悪性腫瘍, 膠原病などを除外することが重要である. またANCAは血管炎以外にも, 感染性心内膜炎などの感染症, SLEなどの膠原病でも陽性を示すことがあることに注意が必要である.

1. 原発性血管炎症候群の診断

原発性血管炎は病理組織学的には血管壁の破壊を伴うフィブリノイド壊死を呈する壊死性血管炎である. 結節性動脈周囲炎(periarteritis nodosa: PAN)が1866年初めて報告され⁸⁾, これに加えて多発血管炎性肉芽腫症(granulomatosis with polyangiitis: GPA)(Wegener肉芽腫症), 好酸球性多発血管炎性肉芽腫症(eosinophilic granulomatosis with polyangiitis: EGPA)(Churg-Strauss症候群)などの疾患も報告された.

1990年に発表された米国リウマチ学会(ACR)分類基準⁹⁾には, 当時まだ疾患概念が確立されていなかったMPAや, 診断に有用なマーカーであるANCAの記載がなかった. その後, 1994年にChapel Hillで開かれた国際会議(Chapel Hill Consensus Conference: CHCC)において, 血管径と病理組織所見を中心に分類が行われ¹⁰⁾, このなかで初めてMPAという疾患概念が提唱された. 高安動脈炎や巨細胞性動脈炎などを大型血管炎, 結節性多発動脈炎や川崎病は中型血管炎, GPA/EGPA/MPAは小型血管炎として区別された. このうち, 肉芽腫性病変のみられないものをMPAと定義し, GPAやEGPAと区別した.

2. わが国における原発性血管炎症候群の診断

わが国では1998年厚生労働省難治性血管炎研究班によりANCAを取り入れた各疾患の診断基準が作成されている¹¹⁾. 現在, 厚生労働省難治性血管炎調査研究班と厚生労働省進行性腎障害に関する調査研究班が共同で行っている「ANCA関連血管炎・RPGN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)」により,

表 6 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	321	100	567	100	1,772	100

GBM : glomerular basement membrane

(文献 1)より引用)

わが国の診断基準の再検証が進められている。

▶ A. GPA (Wegener 肉芽腫症) の診断基準 (表 7)

GPA は CHCC において小型血管炎に分類される疾患であり、「気道に起こる炎症性肉芽腫かつ小～中血管に起こる壊死性血管炎である」と定義されている⁴⁾。眼窩，副鼻腔，中耳などの上気道炎症を初発として，下気道および腎障害をきたす疾患である。血液所見として PR3-ANCA の陽性率はわが国では 60%程度と報告されている¹²⁾。

▶ B. MPA の診断基準

MPA は CHCC では小型血管に分類される疾患であり，大半の症例が ANCA 陽性を示すことから，1998 年にわが国の診断基準 (表 8) において，PAN から分離・独立した疾患となった。この診断基準はわが国に多い MPO-ANCA 陽性を主要検査所見のなかに組み入れ，組織所見が得られなくとも臨床症候・検査所見のみで MPA と診断できる利点がある¹¹⁾。ただし 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

表 7 Wegener 肉芽腫症の診断基準

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, 嘎声, 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℃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(PR3)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芽腫性疾患(サルコイドーシスなど) ②ほかの血管炎症候群(顕微鏡的多発血管炎, 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。 ④E, Lの肉芽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。

(難治性血管炎分科会, 1998年より引用)

られているが, MPO-ANCA 陽性の GPA や低頻度ながら PR3-ANCA 陽性の MPA が存在することには注意が必要である。

▶ C. EGPA(Churg-Strauss症候群)の診断基準(表9)

CHCC 分類では EGPA は「気道における好酸球を多数認める肉芽腫性炎症所見がある小～中型血管の壊死性血管炎で, 喘息と好酸球増多症がみられる」

と定義されている¹⁰⁾。わが国での疫学調査で, 約50%の患者で MPO-ANCA が陽性となる¹³⁾。特徴的な臨床症状として気管支喘息とそれに続く好酸球の増多, さらには, 多発単神経炎, 呼吸器障害などがあげられ, 診断基準の主要症候に含まれている。

▶ D. PANの診断基準(表10)

PAN は病理学的, 中型血管炎を主とした壊死性

表 8 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。

(難治性血管炎分科会, 1998 年より引用)

血管炎で, 通常 ANCA は陰性である。原因が明らかでない特発性と B 型肝炎ウイルス感染に関連した PAN に分けられる。発熱をはじめとした全身症状と, 末梢神経や関節, 消化器, 腎などに多様な臓器障害を引き起こす。

表 9 アレルギー性肉芽腫性血管炎(Churg-Strauss 症候群)診断基準

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°C 以上, 2 週以上), 体重減少(6 カ月以内に 6 kg 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) 確定(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 1 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) 主要臨床所見 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)
(難治性血管炎分科会, 1998 年より引用)

3. 欧米における原発性血管炎症候群の診断

ACR⁹⁾/CHCC¹⁰⁾の分類基準では, 病理組織が得られない場合に分類できないという問題が生じていた。このような背景から, 2007 年, Watts ら¹⁴⁾は疫学研究への適用を目的として, 原発性全身性血管炎の臨床診断(表 11)¹⁵⁾に続いて, ACR/CHCC の分類基準, 血管炎代用マーカー(表 12)¹⁵⁾, および ANCA 所見を利用し, ANCA 関連血管炎 3 疾患(GPA/EGPA/MPA)と古典的 PAN を段階的に分類するアルゴリズムを提唱し, European Medicines Agency(EMA) algorithm¹⁴⁾として用いられている

表 10 結節性多発動脈炎の診断基準

【主要項目】
(1) 主要症候 ① 発熱 (38°C 以上, 2 週以上) と体重減少 (6 カ月以内に 6 kg 以上) ② 高血圧 ③ 急速に進行する腎不全, 腎梗塞 ④ 脳出血, 脳梗塞 ⑤ 心筋梗塞, 虚血性心疾患, 心膜炎, 心不全 ⑥ 胸膜炎 ⑦ 消化管出血, 腸閉塞 ⑧ 多発性単神経炎 ⑨ 皮下結節, 皮膚潰瘍, 壊疽, 紫斑 ⑩ 多関節痛 (炎), 筋痛 (炎), 筋力低下
(2) 組織所見 中・小動脈のフィブリノイド壊死性血管炎の存在
(3) 血管造影所見 腹部大動脈分枝 (特に腎内小動脈) の多発小動脈瘤と狭窄・閉塞
(4) 判定 ① 確実 (definite) 主要症候 2 項目以上と組織所見のある例 ② 疑い (probable) (a) 主要症候 2 項目以上と血管造影所見の存在する例 (b) 主要症候のうち①を含む 6 項目以上存在する例
(5) 参考となる検査所見 ① 白血球増加 (10,000/ μ L 以上) ② 血小板増加 (400,000/ μ L 以上) ③ 赤沈亢進 ④ CRP 強陽性
(6) 鑑別診断 ① 顕微鏡的多発血管炎 ② ウェゲナー肉芽腫症 ③ アレルギー性肉芽腫性血管炎 ④ 川崎病血管炎 ⑤ 膠原病 (SLE, RA など) ⑥ 紫斑病血管炎
【参考事項】 (1) 組織学的に I 期変性期, II 期急性炎症期, III 期肉芽期, IV 期瘢痕期の 4 つの病期に分類される。 (2) 臨床的に I, II 病期は全身の血管の高度の炎症を反映する症候, III, IV 期病変は侵された臓器の虚血を反映する症候を呈する。 (3) 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。

(難治性血管炎に関する調査研究班, 2011 年より引用)

(図)⁸⁾ 2008 年からは, EULAR と ACR を中心に新しい血管炎の概念・定義, 分類基準, 診断基準の作成が始まっており, 現在, 「新たな分類に則った症例

の鑑別 (分類) の確認研究 (Diagnostic and Classification Criteria for Primary Systemic Vasculitis : DCVAS)」が日本も参画して進行中である。

4. そのほかの RPGN を二次性にきたす疾患の診断

RPGN をきたす疾患として原発性血管炎症候群以外にも, 抗 GBM 病, SLE, IgA 血管炎, クリオグロブリン血症, 悪性腫瘍, 感染症, 薬剤性腎障害がある (表 6)。原発性血管炎症候群よりも低頻度ではあるが, まずこれらの二次性疾患を鑑別診断にあげることが重要である。

▶ A. 悪性腫瘍

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, 悪性腫瘍の浸潤, 薬剤や高カルシウム血症による腎障害などさまざまな原因との鑑別が必要である。また, 英国において ANCA 関連血管炎が悪性腫瘍の罹患リスクとなるという研究がある¹⁶⁾。わが国でも ANCA 関連血管炎患者の悪性腫瘍罹患率が健常人よりも高値であると報告されている¹⁷⁾ため, ANCA 関連血管炎患者では悪性腫瘍のスクリーニングを行う必要があると考えられる。

▶ B. 感染症

溶連菌感染後急性糸球体腎炎は 95% が数週間で自然寛解するが, 約 1% は RPGN の経過をとるとの報告がある¹⁸⁾。

感染性心内膜炎では, 塞栓や膿瘍だけでなく半月体形成を伴う管内増殖性腎炎をきたし, RPGN の経過をとることがある。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が, ときに PR3-ANCA 陽性となることが知られている。

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グ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¹⁹⁾。

黄色ブドウ球菌感染症, 特にメチシリン耐性黄色

表 11 原発性全身性血管炎：エントリー基準と病態定義

原発性全身性血管炎(ANCA 関連血管炎あるいは結節性多発血管炎)の臨床診断を行う。可能であれば少なくとも3カ月は観察を継続する。診断時年齢は16歳以上である。以下の3つの項目(A, B, C)をすべて満たすものを原発性全身性血管炎と定義する。

(A) 症候が ANCA 関連血管炎または結節性多発動脈炎に特徴的であるか、あるいは矛盾しないこと
組織学的に血管炎が証明されていれば症状や徴候は矛盾しないものであればよい。組織学的証明がない場合は症状や徴候は特徴的なものでなければならない。

(B) 以下の項目のうち少なくとも1つを満足すること

1. 組織学的に診断された血管炎または肉芽腫性病変

血管炎には壊死性糸球体腎炎が含まれる。肉芽腫性病変は米国リウマチ学会(ACR)の Wegener 肉芽腫症分類基準で定義されているものとする：血管壁あるいは動脈・細動脈の血管周囲と血管外領域での肉芽腫性炎症所見。

2. ANCA 陽性

MPO-ANCA または PR3-ANCA が陽性である(ELISA 測定ができない施設では間接蛍光抗体法による ANCA 陽性でもよい)。

3. 血管炎および肉芽腫症が強く示唆される以下の特異的な検査所見

- ・ 神経生理学的検査による多発単神経炎
- ・ 血管造影(MR 血管画像または腹腔内血管造影)による結節性多発動脈炎所見
- ・ 頭頸部と胸部の CT または MRI による眼窩後部と気管病変

4. 好酸球増多(>10%または $>1.5 \times 10^9/L$)

(C) 病状を説明する他の疾患のないこと。特に以下の疾患を除外できる

1. 悪性腫瘍
2. 感染症(B型・C型肝炎感染, HIV, 結核, 亜急性心内膜炎)
3. 薬剤性血管炎(ヒドララジン, プロピルチオウラシル, アロプリノールを含む)
4. 二次性血管炎(関節リウマチ, SLE, シェーグレン症候群, 結合組織病)
5. ペーチェット病, 高安大動脈炎, 巨細胞性動脈炎, 川崎病, 本態性クリオグロブリン血症, ヘノッホ・シェーンライン紫斑病, 抗 GBM 抗体関連疾患)
6. 血管炎類似疾患(コレステロール塞栓症, calciophylaxis, 劇症型抗リン脂質抗体症候群, 心房粘液腫)
7. サルコイドーシス

(補足) 腎あるいは皮膚生検組織の IgA 沈着はシェーンライン・ヘノッホ紫斑病を、また抗 GBM 抗体の検出はグッドパスチャー症候群を疑う所見である。しかし、IgA 組織沈着と抗 GBM 抗体は ANCA 関連血管炎でも認めることがあり、シェーンライン・ヘノッホ紫斑病とグッドパスチャー症候群の除外は個々の医師が判断する。

(文献 15)より引用)

表 12 血管炎の代用マーカー

血管炎	代用マーカー
Wegener 肉芽腫症(上・下気道の肉芽腫性炎症)	<ol style="list-style-type: none"> 1. 胸部X線検査で1カ月を超えて存在する固定性肺浸潤, 結節あるいは空洞(感染症や悪性腫瘍が除外されること) 2. 気管支狭窄 3. 1カ月を超える血清鼻汁と鼻垢, あるいは鼻の潰瘍 4. 3カ月を超える慢性副鼻腔炎, 中耳炎あるいは乳様突起炎 5. 眼窩後部の腫瘤あるいは炎症(偽腫瘍) 6. 声門下狭窄 7. 鞍鼻または破壊性副鼻腔疾患
腎血管炎(糸球体腎炎)	<ol style="list-style-type: none"> 1. 10%を超える変形赤血球または赤血球円柱を伴う血尿 2. 検尿検査で2+以上の血尿と蛋白尿
肺血管炎(肺胞出血および間質性肺炎)	<ol style="list-style-type: none"> 1. 血痰, 喀血あるいは気管支鏡検査で確認された肺胞出血 2. 胸部X線あるいはCT検査により診断された間質性肺炎(感染症や薬剤性肺障害などのほかの原因による間質性肺炎, 間質性肺病変が除外されること)

(文献 15)より引用)

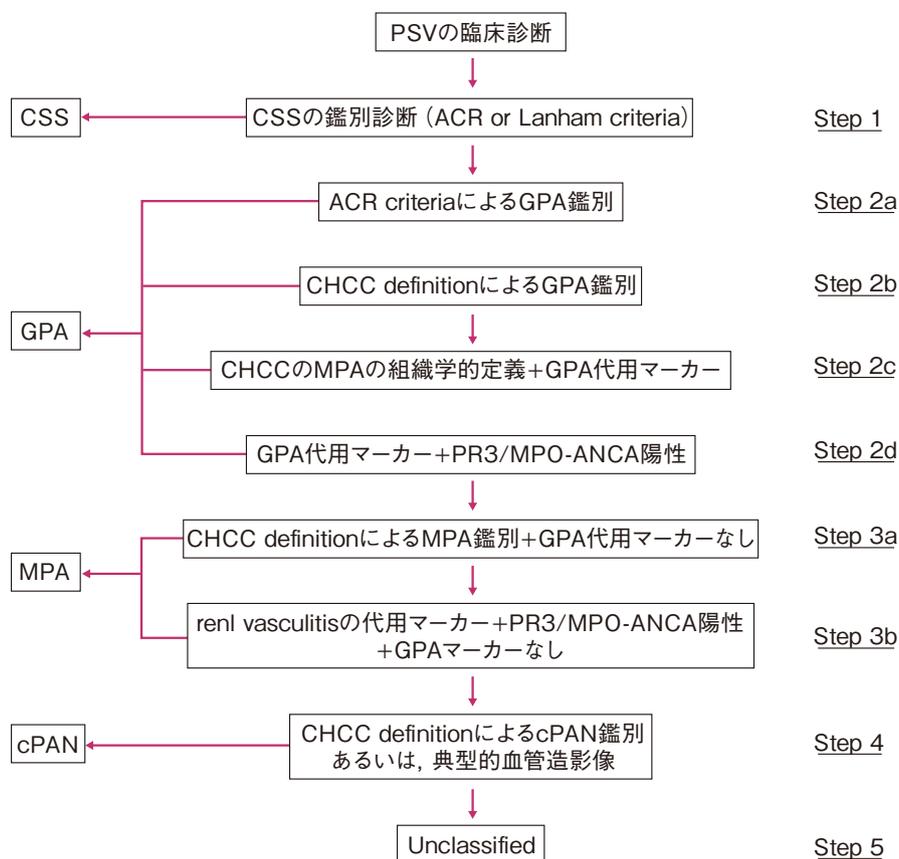


図 原発性全身性血管炎分類アルゴリズム (EMEA vasculitis classification algorithm) : ANCA 関連血管炎および結節性多発血管炎
 PSV : primary systemic vasculitis, ACR : American College of Rheumatology, CHCC : Chapel Hill Consensus Conference, CSS : Churg-Strauss syndrome, cPAN : classic polyarteritis nodosa, MPO : myeloperoxidase, PR3 : proteinase 3

(文献 8)より引用, 改変)

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²⁰⁾. このような感染症に伴う RPGN では, 背景に糖尿病, 肝硬変, 悪性腫瘍が存在することが多く, 同時にこれらの疾患のスクリーニングを行う必要がある.

▶ C. C型肝炎

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あり, ときに RPGN の臨床経過を示す. 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関連が認められる.

▶ D. 薬剤性

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. したがって, 鑑別診断においてはこれらの薬剤の服用歴を聴取することが重要である.

● 引用文献

1. 厚生労働省特定疾患進行性腎障害に関する調査研究班. 日腎会誌 2011; 53: 509-55.
2. 急速進行性糸球体腎炎診療指針作成合同委員会. 日腎会誌 2002; 44: 55-82.

3. Shigematsu H, et al. Clin Exp Nephrol 1998 ; 2 : 330-8.
4. Joh K, et al. Clin Exp Nephrol 2008 ; 12 : 277-91.
5. Berden AE, et al. J Am Soc Nephrol 2010 ; 21 : 1628-36.
6. Chang DY, et al. Nephrol Dial Transplant 2012 ; 27 : 2343-9.
7. Muso E, et al. Clin Exp Nephrol 2013 ; 17 : 659-62.
8. Kussmaul A, et al. Deutsche Archiv KlinischeMedizin 1866 ; 1 : 484-518.
9. Leavitt RY, et al. Arthritis Rheum 1990 ; 33 : 11017.
10. Jennette JC, et al. Arthritis Rheum 1994 ; 37 : 187-92.
11. 吉田雅治, 他. 中・小型血管炎の臨床に関する小委員会報告 厚生省特定疾患免疫疾患調査研究班難治性血管炎分科会平成10年度報告書. 1999 ; 239-46.
12. Koyama A, et al. Clin Exp Nephrol 2009 ; 13 : 633-50.
13. 天野宏一. 厚生労働科学研究費補助金難治性血管炎に関する調査研究平成21年度総括・分担研究報告書. 2010 ; 98-9.
14. Watts R, et al. Ann Rheum Dis 2007 ; 66 : 222-7.
15. 山村昌弘, 他. ANCA 関連血管炎前向き観察コホート研究, 厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患克服研究事業)平成20年度研究終了報告書. 2009 ; 77-102.
16. Pankhurst T, et al. Rheumatology(Oxford)2004 ; 43 : 1532-5.
17. 軽部美穂, 他. Annual Review 腎臓2007. 東京 : 中外医学社, 2007 ; 69-75.
18. Naicker S, et al. Semin Immunopathol 2007 ; 29 : 397-414.
19. Iwata Y, et al. Am J Kidney Dis 2004 ; 43 : e11-16.
20. Koyama A, et al. Kidney Int 1995 ; 47 : 207-16.

発症率・有病率・治療成績

要約

RPGNは比較的まれな疾患であるが、近年わが国での患者数は増加傾向にある。わが国、諸外国ともにRPGNの正確な発症率、有病率は明らかにされていないが、近年の全国アンケート調査の結果、わが国のRPGNによる新規受療者は約2,200～2,400人と推定されている。2006年度までに集積された1,772例の全国アンケート調査に基づくわが国のRPGNの特徴を列挙すると、最も多い病型はpauci-immune型の一次性半月体形成性糸球体腎炎であり、ついで顕微鏡的多発血管炎(MPA)である。発症時年齢は近年になるほど高齢化している。また、RPGN全体、抗好中球細胞質抗体(ANCA)陽性RPGNの生命予後、腎予後は近年改善傾向にある。一方、抗GBM抗体型RPGNの腎予後は近年においてもきわめて不良である。また、RPGNの主たる死因は近年においても感染症である。

1) 疫学(発症率、有病率、年次推移、発症年齢、原疾患の割合など)

腎疾患のうちでRPGNは比較的まれな疾患ではあるが、2000年代よりわが国での患者数の増加が報告されており、厚生労働省難治性腎疾患に関する調査研究班の調査では、2014年度のわが国のRPGNによる病院新規受療者は約2,200～2,400人と推定されている¹⁾。また、日本腎臓学会および当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(J-RBR/J-KDR)の登録では、2015年までに登録された患者25,201例のうちRPGNは1,667例、6.6%を占めていた²⁾。2009年および2010年の腎生検登録症例7,034例のうちRPGNは492例(7.0%)を占めている³⁾。わが国でRPGNを原疾患とする透析導入患者数は1994年の145人から2014年の519人に約3.6倍増加しており、5番目に多い透析導入原疾患である⁴⁾。一方、諸外国の腎生検レジストリーの報告(スペイン、スコットランド)によるとRPGNの疾患群が設けられておらず正確な発症率や有病率は明らか

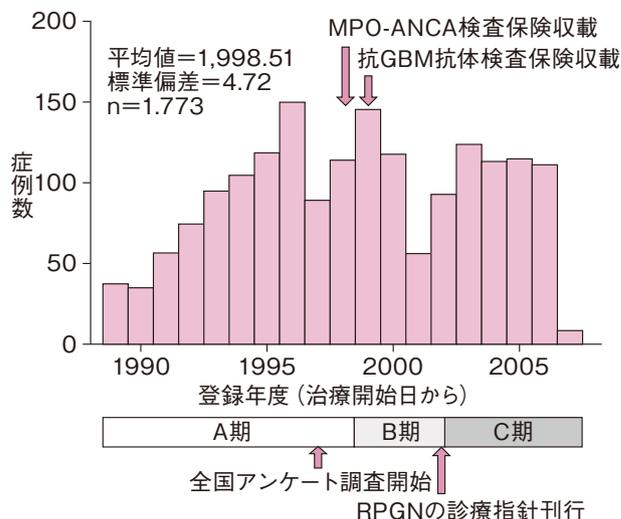


図1 厚生労働省研究班によるRPGN症例集積状況 (文献9)より引用)

ではない^{5,6)}。英国における1986～1996年のpauci-immune型RPGNの発症率は人口100万人当たり3.9人との報告がある⁷⁾。

より詳細な経年的な疫学情報として進行性腎障害に関する調査研究班の実施したRPGNの全国アン

表1 わが国の RPGN 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	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
抗GBM抗体型半月体形成性腎炎	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
免疫複合体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
Pauci-immune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
混合型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												
抗GBM病	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
多発血管炎性肉芽腫症	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
IgA血管炎	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性血管炎	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	1:2.00	47.33	17.75	31~72
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				
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

(文献9)より引用, 一部改変)

ケート調査を利用できる。本アンケート調査は2006年度までに1,772名のRPGN症例を収集、解析している^{8,9)}。図1⁹⁾は症例集積の年度別推移である。診療の変化として、アンケート調査を開始した1989年より血清MPO-ANCA検査が保険収載され、ついで1999年8月に抗GBM抗体検査が保険収載され、わが国のRPGNの血清診断検査がより一般的に施行可能となっている。RPGNの診療指針初版の概略の公表前(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(2002~2008年:C期)の各期のRPGNの病型は、II診断の表6(p13)を参照してほしい。各病型の頻度は期間ごとに大きな差はなく、最も多い病型はpauci-immune型の一次性半月体形成性糸球体腎炎であり、ついで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期に近年になるほど高齢化している。一方、各期とも各病型において小児、若年者での発症もみられている(表1)⁹⁾。

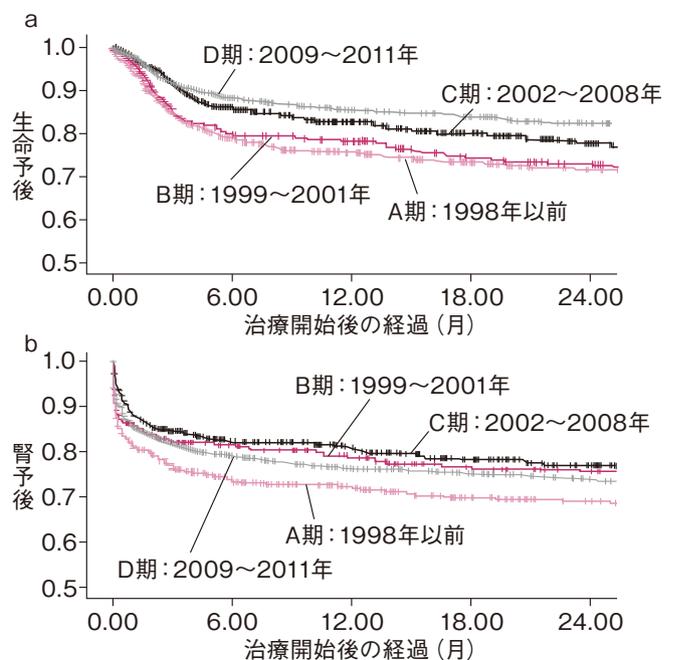


図2 RPGN全国アンケート: 生命予後・腎予後の時代的変遷 (文献2)より引用)

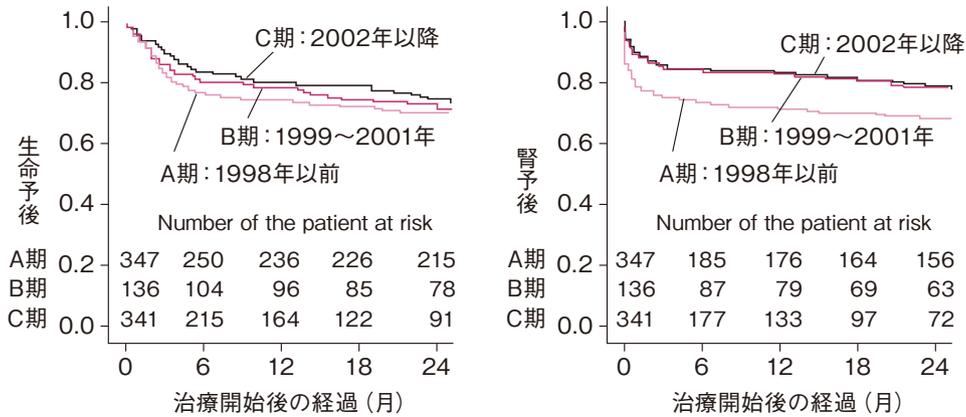


図3 ANCA陽性RPGNの予後の推移(文献9)より引用

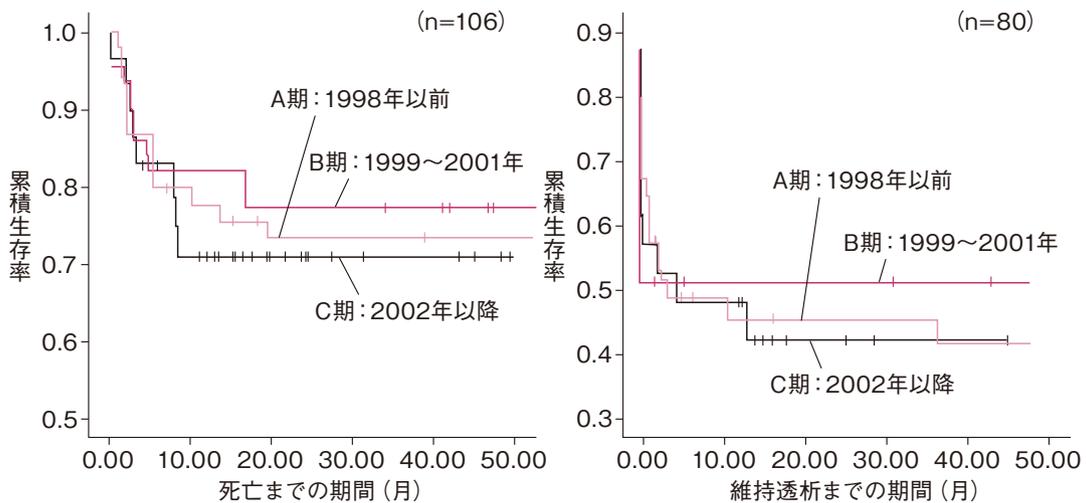


図4 抗GBM抗体型RPGNの予後の推移(文献9)より引用

2) 予後(生命予後, 腎予後, これらの推移)

RPGNの全国アンケート調査の集計・解析結果からわが国のRPGNの生命予後, 腎予後およびその経年推移が明らかとなっている^{8,9)}。RPGN全体の生命予後, 腎予後を図2²⁾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79.2%からC期では86.1%まで改善し, さらにD期(2009年以降の症例)では88.6%まで改善した²⁾。一方, 6カ月腎予後は1998年以前に治療されたA期の73.3%から2003年以降に治療されたC期では81.8%まで改善したものの, D期では78.9%にとどまっている²⁾。A期からC期までのANCA陽性RPGNにおける検討でも同様の傾向にある(図3)⁹⁾。一方, 抗

GBM抗体型RPGNは生命予後の若干の改善は認められるものの, 腎予後はいまだにきわめて不良である(図4)⁹⁾。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るが, 近年の治療法の進歩にもかかわらずその傾向に変化はみられず, C期においても死因の55.9%が感染症である(表2)⁹⁾。一方, 諸外国における近年のRPGNの予後を扱った報告は限られている。大規模なものではイギリスにおける1983~2002年のpauci-immune型壊死性糸球体腎炎390例の報告がある¹⁰⁾。平均観察期間166週で, 1, 5年生命予後は各77%, 60%, 1, 5年腎予後は各86%, 82%である。

表 2 RPGN 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%
肺胞出血	48	13.7%	8	7.3%	12	11.8%
脳出血	18	5.1%	5	4.5%	4	3.9%
くも膜下出血	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%

(文献9)より引用)

● 引用文献

1. 旭 浩一, 他. 重点疾患 2014 年度新規受療患者数調査ならびに経年的推移の検討. 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)難治性腎疾患に関する調査研究 平成 27 年度総括・分担研究報告書. 2016, 36-45.
2. 山縣邦弘, 他. 急速進行性糸球体腎炎ワーキンググループ. 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)難治性腎疾患に関する調査研究 平成 27 年度総括・分担研究報告書. 2016, 57-61.
3. Sugiyama H, et al. Clin Exp Nephrol 2013 ; 17 : 155-73.
4. 日本透析医学会統計調査委員会. わが国の慢性透析療法の現況(2014 年 12 月 31 日現在). 日本透析医学会ホームページ (<http://www.jsdt.or.jp>)
5. Yuste C, et al. Sci Rep 2016 ; 6 : 19732.
6. McQuarrie EP, et al. Nephrol Dial Transplant 2009 ; 24 : 1524-8.
7. Hedger N, et al. Nephrol Dial Transplant 2000 ; 15 : 1593-9.
8. 松尾清一, 他. 日腎会誌 2011 ; 53 : 509-55.
9. Koyama A, et al. Clin Exp Nephrol 2009 ; 13 : 633-50.
10. Day CJ, et al. Am J Kidney Dis 2010 ; 55 : 250-8.

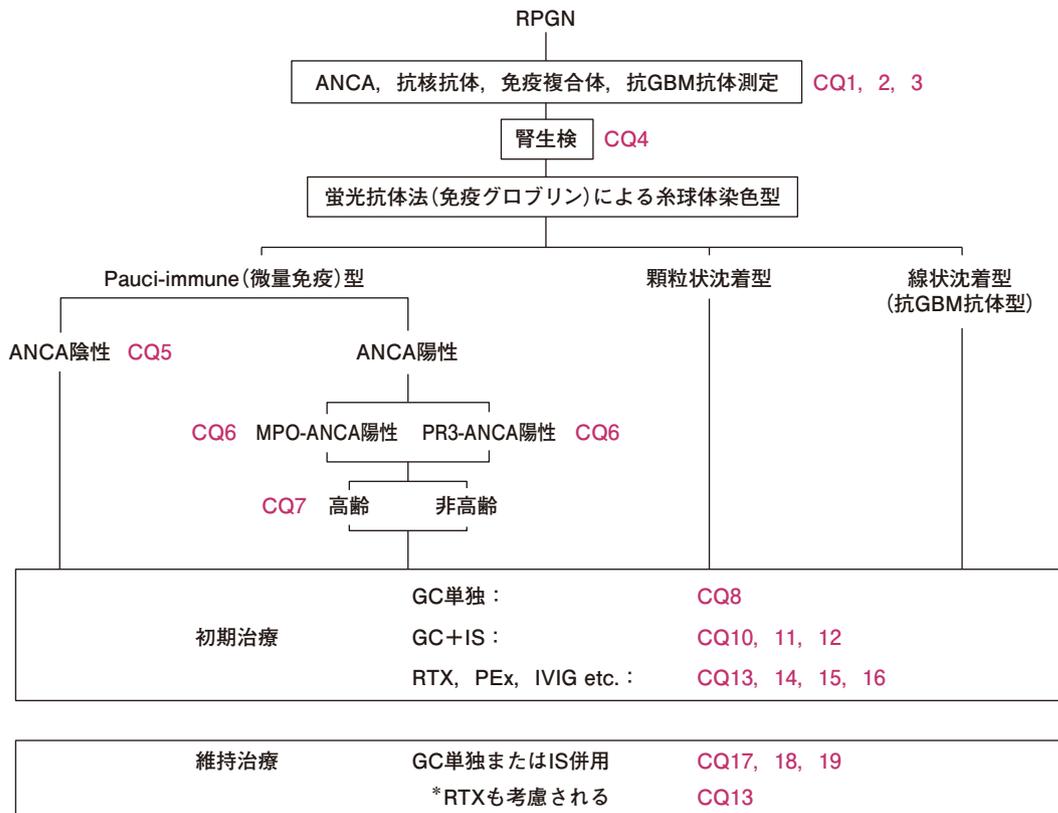
診断・治療に関するアルゴリズム

1. RPGN の病型診断・治療と対応する CQ の位置づけ

図 1 に RPGN の病型診断と治療に関するアルゴリズムおよび対応する CQ (次項) の位置づけを示した。

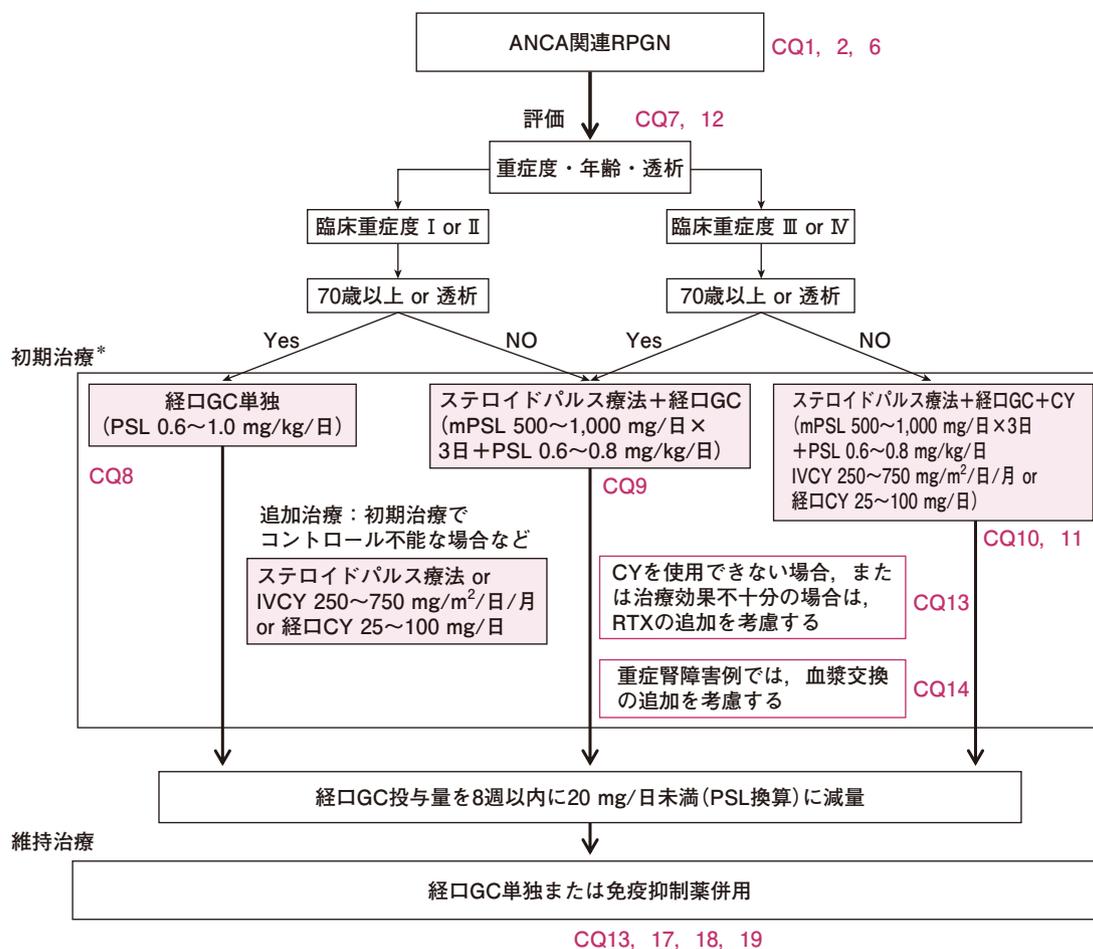
2. ANCA 関連 RPGN の治療に関するアルゴリズム

図 2 に, ANCA 関連 RPGN の治療に関するアルゴリズムおよび CQ (次項) の位置づけを示した。臨床重症度は表 1, IVCY 投与量は表 2 を参照されたい。



RPGN : rapidly progressive glomerulonephritis GC : glucocorticoid IS : immunosuppressant
 PEX : plasma exchange RTX : rituximab IVIG : intravenous immunoglobulin

図 1 RPGN の病型診断・治療と CQ 項目



*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。
 *専門施設では、年齢・重症度にこだわらず、十分に注意したうえで治療ランクを上げた治療法も考慮される。

GC : glucocorticoid PSL : prednisolone mPSL : methylprednisolone CY : cyclophosphamide
 IVCY : intravenous cyclophosphamide RTX : rituximab

図2 ANCA 関連 RPGN の治療に関するアルゴリズム

表1 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)*	臨床重症度	総スコア
0	[Cr]<3	<60	無	<2.6	Grade I	0~2
1	3≤[Cr]<6	60~69		2.6~10	Grade II	3~5
2	6≤[Cr]	≥70	有	>10	Grade III	6~7
3	透析療法				Grade IV	8~9

*初期治療時の測定値

表2 年齢と腎機能によるIVCY用量調節

年齢	血清Cr 3.4 mg/dL 未満	血清Cr 3.4~5.7 mg/dL
60歳未満	15 mg/kg/回	12.5 mg/kg/回
60歳以上 70歳以下	12.5 mg/kg/回	10 mg/kg/回
71歳以上	10 mg/kg/回	7.5 mg/kg/回

BSR/BHPRガイドライン(2014年改訂版)での年齢と腎機能によるIVCYの用量調整を示す。体重当たりの投与量が記載され、通常、初期の3回は2週間隔、以降は3週間隔で投与するものとしている。わが国の治療アルゴリズムでは、体表面積当たりの投与量が記載され、1カ月の投与間隔である点に留意する。

(Ntatsaki E, et al. Rheumatology 2014 ; 53 : 2306-9. より引用)

2 診断・治療に関する CQ

1) ANCA サブタイプ, ANCA・抗 GBM 抗体の評価, ANCA の有無や年齢と治療法

CQ 1 ANCA 測定法の違いは ANCA 関連血管炎の診断・活動性評価に影響するか?

推奨グレード 2D ANCA 測定法の違いは ANCA 関連血管炎の診断・活動性評価に影響する。このため、ANCA 関連血管炎の診断・活動性評価において ANCA 測定法の違いを考慮することを提案する。

要約

ANCA 測定法には、抗体の好中球上での抗原結合部位で認識を行う間接蛍光抗体法(indirect immunofluorescence : IIF)と、特異的な対応抗原の同定とともに定量性が得られる酵素免疫測定法(enzyme immunoassay : EIA)が用いられている。EIA には enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA), 蛍光酵素免疫測定法 (fluorescence enzyme immunoassay : FEIA), 化学発光酵素免疫測定法 (chemiluminescent enzyme immunoassay : CLEIA) による ANCA 測定が体外診断薬として承認されている。

ANCA 測定法の違いは ANCA 関連血管炎の診断・活動性評価に影響し、異なる測定方法における ANCA 測定値の絶対値での比較はできない。臨床現場においては使用されている測定方法に注意を払い、方法の変更があった場合やほかの施設の測定結果との比較においては、測定結果を慎重に判断する必要がある。また複数の施設間で臨床研究を行う場合や、測定時期の異なる結果を比較する場合においては、採用測定方法を確認する必要があること、施設間/測定時期により測定方法が異なる場合には、絶対値での比較ができないことを念頭に置く。陽性・陰性の判定は、可能であれば複数回の測定や IIF と EIA の両方で測定することで再現性を確認する。

背景・目的

ANCA は、1982 年 Davies らにより、腎の巣状壊死性血管炎を示す症例に好中球細胞質に対する自己抗体として見出された^{a)}。1985 年 van der Woude らは GPA (旧称 Wegener 肉芽腫症) で ANCA が高率に陽性を呈することを報告し^{b)}、1988 年に開催された

第 1 回国際 ANCA 会議 (コペンハーゲン) において、IIF による好中球の染色状態から、好中球の核周囲が染まる核周囲型 (perinuclear ANCA : p-ANCA) と細胞質がびまん性顆粒状に染まる細胞質型 (cytoplasmic ANCA : c-ANCA) に分類されるとともに、主な対応抗原が同定され、p-ANCA の主な対応抗原がミエロペルオキシダーゼ (myeloperoxidase :

MPO), c-ANCA の主な対応抗原がプロテイナーゼ 3 (proteinase 3: PR3) であることが明らかとなった^{c)}。

ANCA の同定には IIF 以外に, 特異的な対応抗原の同定とともに定量性が得られる ELISA などの酵素免疫測定法 (EIA) も用いられる。わが国では, 1993 年に ELISA による PR3-ANCA 測定, 1997 年に IIF による ANCA 測定, 1998 年に ELISA による MPO-ANCA 測定の順で保険収載され, ELISA による ANCA 測定が多用されてきた。2012 年以降, ELISA 試薬 (キット) の変更や, FEIA や CLEIA による ANCA 測定も開発され臨床応用が開始されたことから, ANCA 測定法の違いが ANCA 関連血管炎の診断・活動性評価に影響するかどうか懸念されてきた。

全世界的にも多数の ELISA による ANCA 試薬の開発により, その検査精度が問題になったことから, 1998 年のヨーロッパ血管炎研究グループ (EUVAS) による国際共同研究のための ANCA 測定に関する標準化の検討を経て¹⁾, 1999 年に ANCA 測定と報告に関する国際合意が出されたが^{d)}, 近年の新規測定法の出現により改訂の必要性が検討されている^{e)}。

このような背景から, ANCA 測定法の違いについて検証することを目的とした。

解説

1. 診断

IIF による ANCA 同定の必要性に関し, ANCA 測定と報告に関する国際合意^{d)}においては, IIF による p-/c-ANCA 同定と ELISA による抗原の特異的な同定の両者を行うことが推奨されている。わが国では, これまで主に ELISA による抗体測定が普及してきた。これには, 日本では ELISA による ANCA 測定法が IIF による ANCA 同定法よりも先に保険収載されたために ELISA のほうが広く普及したことと, IIF は定量的検討が困難で判定に熟練を要するなどの技術的問題点があり, 外注検査機関と病院間との契約上 EIA のみで IIF による ANCA 測定の契約がなされていない場合も多いことなどが理由とし

てあげられる。試薬の改良により検査精度が向上することにより, 世界的にも多くの検査機関で EIA のみで ANCA 同定・定量が行われている現状も明らかとなってきている^{c,e)}。しかしながら, IIF では MPO-ANCA や PR3-ANCA 以外の ANCA も同定できる利点と, EIA 試薬間の違いが ANCA 関連血管炎の診断・活動性評価に影響し得る問題点が残ることから, 現時点では IIF と ELISA (EIA) の両者を行うことが推奨されている^{c,e)}。最近, この両者を 1 ステップで自動化して評価するシステムも開発されている^{f)}。

2. EIA 法による診断・活動性評価

ELISA を含む EIA 法による ANCA 測定は世界各国で種々の測定試薬が臨床的に使用され, 診断ならびに活動性評価に用いられている。しかしまだ国際単位が統一されておらず, 測定原理 (ELISA, FEIA, CLEIA), 抗原結合方式 (直接結合方式, キャプチャー方式, アンカー方式) や, 抗原の精製方法の違いにより抗原エпитープ認識部位がキット間で異なること, 標準血清が各社統一されておらずキットにより基準値, 測定範囲が異なることなどが問題点としてあげられる。

これまで ANCA 測定法の国際比較の試みがなされてきていたが^{1~5)}, ANCA 測定試薬製造元企業の統合が進むなかで, 2011~2012 年にかけ, これまで臨床応用されてきた試薬の一部の中止がなされたために, 検討が今後の課題となっている。過去のわが国市販 ANCA 試薬の精度に関しては 2001~2002 年度の「厚生労働厚生科学特定疾患・難治性血管炎に関する調査研究班」により検討され, 当時わが国で使用されていた 3 社の ELISA 間で同時再現性, 希釈試験, 日差再現性の検討では各キットの変動係数が国際的ガイドラインの基準 (20% 以下) を満たし良好であると報告された (厚生労働厚生科学特定疾患・難治性血管炎に関する調査研究班平成 12 年度・平成 13 年度総括研究報告書)。また, 2004~2006 年度に実施されたヒューマンサイエンス研究事業「ANCA 関連血管炎の本邦・欧州間での臨床疫学調査および診断薬と治療法に関する研究班」では, わが国における MPO-ANCA 優位性が測定法の違いによるものではないとの仮説の下に, 当時わが国で

既承認 ELISA 試薬の感度・特異度の検討を国際比較し、感度と特異度においてわが国の ANCA の診断的価値は同等で、国際共同比較研究に利用可能であることが報告された⁵⁾。これらの検討から、ANCA 測定法における感度/特異度/尤度比を用いた評価の問題点として、各試薬の構成(抗原種, 抗原固相方法と認識されるエピトープの違い), 標準血清, 基準値, 血管炎患者からの検体数, その活動時期, 疾患対照の病態・数と健常対照数の設定数による特異度の差, どの血管炎を診断するための感度かの計算方法により, その値は異なる点に注意が必要であることも強調されている²⁻⁵⁾。

近年 MPO-ANCA 抗原のエピトープ解析にて疾患活動性と相関する型と非相関の型が報告されており, 今後の臨床応用への発展が期待されている^{g,h)}。抗原種や抗原の結合方法を変更した新たな ELISA 試薬や, FEIA, CLEIA による ANCA 測定につき, 各測定方法・試薬における精度の違いについて測定結果と臨床経過の関連性の検証が必要であるのみならず, 企業, 検査ラボ, 医療機関を越えた国際的な検証が必要である。現時点で国際的な ANCA 測定法の比較・検証報告は乏しいが, 国内においては, 2012 年まで広く実施されていた ELISA による測定とそれ以降実施されている CLEIA による測定に関する検証がされ, 両者に強い有意な正の相関を認め ($r=0.96$, $p<0.0001$), ANCA 関連血管炎診断における感度・特異度に両者間で有意な差はみられなかったことが報告されている⁶⁾。

以上のような現況を認識し, 臨床現場においては

陽性・陰性の判定は, 可能であれば複数回の測定や IIF と EIA の両方で測定することで再現性を確認する。また, 使用されている測定方法に注意を払い, 方法の変更があった場合やほかの施設での測定結果との比較や過去の結果との比較においては, 絶対値の比較ができないことを念頭に置く。同様に疫学研究などの多施設間での臨床研究を行う際も絶対値での比較ができないことが原則であることを念頭に置く。

● 文献検索

文献は PubMed(キーワード: ANCA, IIF, ELISA, sensitivity, specificity, epitope)で対象期間を指定せずに検索した。

● 参考にした二次資料

- Davies DJ, et al. Brit Med J 1982 ; 285 : 606.
- van der Woude FJ, et al. Lancet 1985 ; 1 : 425.
- Tervaert JW, et al. APMIS Suppl 2009 ; (127) : 55-9.
- Savige J, et al. Am J Clin Pathol 1999 ; 111 : 507-13.
- Csernok E, et al. Autoimmunity Highlights 2010 ; 1 : 39-45.
- Sowa M, et al. PLoS One 2014 16 ; 9 : e107743.
- Suzuki K, et al. Microbiol Immunol 2007 ; 51 : 1215-20.
- Roth AJ, et al. J Clin Invest 2013 ; 123 : 1773-83.

● 引用文献

- Hagen EC, et al. Kidney Int 1998 ; 53 : 743-53.
- Csernok E, et al. Rheumatology(Oxford) 2004 ; 43 : 174-80.
- Holle JU, et al. Ann Rheum Dis 2005 ; 64 : 1773-9.
- Trevisin M, et al. Am J Clin Pathol 2008 ; 129 : 42-53.
- Ito-Ihara T, et al. Clin Exp Rheumatol 2008 ; 26 : 1027-33.
- Hirose O, et al. Mod Rheumatol 2015 ; 25 : 230-4.

CQ 2 ANCA 値は RPGN を呈する ANCA 関連血管炎の治療効果・再燃の指標として有用か?

推奨グレード 2C ANCA 値は RPGN を呈する ANCA 関連血管炎の治療効果・再燃の指標として有用である。このため, ANCA 値を治療効果・再燃の指標として用いることを提案する。

要約

ANCA 関連血管炎の経過において、寛解とは治療などにより血管炎による疾患活動性の低下した状態と定義され、治療によって寛解を得ることを寛解導入、活動性が低下する時期を寛解期、寛解が維持される時期を寛解維持期と呼ぶ。再燃(再発)とは、いったん寛解導入を得た後に、血管炎の活動性病変が新規に発症する、あるいは増悪する状態を指す。RPGN に関しては、厚労省研究班において寛解とは腎不全の進行が停止し、腎炎性尿所見が消失した状態をいい、再燃とは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指すとされている^{a)}。

ANCA は血管炎や RPGN に対する治療効果を反映し、血管炎の活動性の低下とともにその値が低下するため、疾患活動性を反映するサロゲートマーカーとして有用である。ANCA 陰性化には長期間を要することもあり、治療薬を漸減する場合には ANCA 陰性化のみを指標とするのではなく、ANCA 値低下傾向、臨床症状やほかの身体・検査所見の改善などを総合的に判断することが重要である。

ANCA 値は特に腎症を伴う血管炎の再燃の指標としても有用である。寛解維持期におけるモニターには 1~3 カ月ごとの ANCA 値測定を推奨する。寛解維持期の ANCA 上昇に対して再燃予防のための治療介入の有効性を示唆する報告がみられるがいまだ議論があり、今後の検討が待たれる。このため、寛解維持期の ANCA 上昇を認めた場合には、再燃の可能性を視野に入れ、注意深く臨床症状を観察する必要があり、治療強化にあたっては臨床症状やほかの検査所見も注意深く観察し総合的に判断する必要がある。

背景・目的

一般的に ANCA は、ANCA 関連血管炎に対する治療効果を反映し、寛解期にはその値が低下するため、疾患活動性を反映するサロゲートマーカーとして有用と考えられる。

解説

ANCA が ANCA 関連血管炎の疾患活動性を反映するかどうかについて、1985 年、van der Woude らは、間接蛍光抗体法(IIF)による c-ANCA は活動期 GPA の 92.6% (25/27) に陽性であるのに対し、非活動期 GPA では 12.5% (4/32) にのみ陽性であったことから、ANCA は疾患活動性を反映していると報告した^{b)}。その後、1991 年 Gaskin らは、70 例の c-/p-ANCA 陽性血管炎を 50 カ月間以上の経過観察において、経過観察期間を通して ANCA が持続陽性であった 19 例のうち、6 例が再発したのに対し、長期経過で ANCA 陰性化が持続した 18 例には再発はな

く、c-/p-ANCA が間欠的に陽性となった 33 例では 9 例が再発し、再発時には c-ANCA が陽性化しており、この 9 例中 6 例において、再発を予測する c-ANCA の上昇があったと報告している^{c)}。1992 年 Pettersson らは、20 例の ANCA 陽性血管炎患者(c-ANCA 14 例、p-ANCA 6 例)の 7 年間の観察において、疾患活動性の低下と同時に IIF の半定量測定による ANCA の低下がみられたとしている。これらの症例は平均 2.5 カ月で寛解に至り、診断時 c-ANCA 陽性症例 14 例のうち 13 例は ANCA 陰性化したが、このうち 1 例のみ 7 年間にわたり c-ANCA が持続陽性を示した。一方、p-ANCA は 6 例中 5 例で長期経過中陽性を示したとしている^{d)}。2001 年 Girard らは、前向き臨床試験に参加した GPA のうち、ANCA が継時的に測定し得た 50 例において、寛解期の c-ANCA 陰性化は 68% (34/50) に得られた一方、c-ANCA 持続陽性例は 18% (9/50) にみられたと報告している。また、79% の症例では臨床症状が改善すれば ANCA は低下ないし陰性化し、ANCA 値の持続あるいは上昇と臨床症状増悪が関

連したと報告している^{e)}。

一方、ANCA は ANCA 関連血管炎の疾患活動性の指標とならないとする報告もあり、1993 年 Kerr らは、72 例の GPA 例を検討し、疾患活動性と c-ANCA 値が相関した例は 64% のみであり、c-ANCA 値の上昇が再発を予測したのは 24% にとどまったと発表している^{f)}。

これら過去の論文は IIF による定性的測定によるものが多いが、ELISA での治療評価の指標として、2007 年 Finkelstein らは、前向き臨床試験に参加した 156 例の GPA の PR3-ANCA レベルを検討し、平均 PR3-ANCA 値は治療前と比較し低下するものの、疾患活動性との間には弱い相関のみで、寛解期の PR3-ANCA の上昇は再発と関連しないと報告している^{g)}。これらの ANCA 値が疾患活動性を反映しない例があるという否定的な報告から、英国のガイドラインにも、ANCA の測定値と病勢との間には密接な関係はなく、ANCA 値のみによって免疫抑制療法を調整するべきではないと記載されている^{h)}。

p-ANCA や MPO-ANCA に関する論文は少ないが、2009 年 Terrier らは ELISA で測定した MPO-ANCA が疾患活動性を反映するかどうかを 38 例の MPO-ANCA 陽性血管炎患者〔MPA 15 例、GPA 15 例、EGPA (旧称 Churg-Strauss 症候群) 5 例〕で検討したⁱ⁾。これによると、平均 2 カ月間で寛解に至る際、MPO-ANCA は全例で低下した (治療前平均 478 IU/mL、治療後平均 41 IU/mL、 $p < 0.0001$)。平均 5.7 カ月間の治療後に、MPO-ANCA は 74% (28/38) の症例で陰性化し、持続陽性を示した例は 26% (10/38) であった。治療前の MPO-ANCA の値と、治療経過は相関せず、寛解維持期間 (平均 40 カ月) と診断時の MPO-ANCA 値、経過中 MPO-ANCA 値の低下の程度との間に相関は認められなかったが、MPO-ANCA 値は Birmingham Vasculitis Activity Score (BVAS)、Disease Extent Index (DEI) で示す疾患活動性スコアと正の相関を認めた (BVAS, $r = 0.49$, $p = 0.002$; DEI, $r = 0.49$, $p = 0.002$) と報告されている。

以上のごとく、ANCA 値は RPGN を呈する ANCA 関連血管炎に対する治療効果を反映する。ANCA 陰性化には数週～数カ月を要することも多

く、まれに数年を要することもある。ステロイドや免疫抑制薬を漸減する場合には、ANCA の陰性化を指標とするのではなく、ANCA 値の低下傾向、臨床症状の改善、尿所見改善、CRP 陰性化などを総合的に判断することが大切である。ANCA と血管炎の疾患活動性が一致せず、寛解期になっても ANCA が低下傾向を示さない例も存在するが、その場合には臨床症状の改善やほかの検査所見の改善を注意深く観察し、治療薬の漸減を判断する必要がある。

ANCA 値は RPGN を呈する ANCA 関連血管炎の再燃の指標として有用か？

● 背景・目的

ANCA 関連血管炎の再燃を予知する検査として、これまで血清 ANCA 値の継時的モニターの重要性は示唆されてきたものの、再燃の予測ならびに ANCA 再上昇を指標とした免疫抑制療法の強化に関しては議論が分かれてきた。

● 解説

1. ANCA 値の ANCA 関連血管炎再燃の予測に関する議論

Terrier らによる 38 例の MPO-ANCA 陽性血管炎 (再燃例 11 例、非再燃例 27 例) の検討では、平均 54 カ月間の観察期間中に再燃した 11 例のうち 9 例 (82%) はいったん陰性化していた MPO-ANCA の再上昇例であり、1 例 (9%) は陰性のままでの再燃で、残り 1 例 (9%) は MPO-ANCA 持続陽性例からの再燃であった。非再燃例 27 例では、1 例 (4%) に MPO-ANCA の再上昇があったものの、17 例 (63%) は MPO-ANCA が持続陰性で、残り 9 例 (33%) は ANCA 持続陽性例であった。いったん陰性化した MPO-ANCA の再陽性化は再燃との間に強い有意な関連を認めたが (オッズ比 117; 95% CI 9.4-1450; $p < 0.001$)、MPO-ANCA の持続陽性と臨床的再燃との間には有意な関連はみられなかった。MPO-ANCA の再陽性化後に再燃が起こった 9 例のうち 6 例 (67%) では再陽性化後から再燃までの期間は 12 カ月以内であり、残り 3 例ではそれより長く最長 7

年の期間を要した。寛解維持期間はMPO-ANCA再陽性化例で、持続陰性例と比べ有意に短かった¹⁾。これらのことから、彼らはMPO-ANCAは再燃の指標になると結論づけている。一方、Kemnaらは腎症を伴うANCA陽性血管炎104例と腎症を伴わない62例、計166例に関するANCAの再上昇と再燃との関連性の検討を報告した。腎症を伴う群ではHR 11.09, 95%CI 5.01-24.55と強い関連性がみられたのに対し、非腎症群ではHR 2.79, 95%CI 1.30-5.98と関連性が弱かったことから、ANCAの再上昇の再燃予測は腎症合併症例において特に有用であると結論づけている¹⁾。Yamaguchiらによる日本人126例のANCA陽性腎血管炎の検討においても、寛解中のANCA値の上昇はHR 17.4, 95%CI 8.42-36.0, $p < 0.001$ と再燃との間に有意な強い関連性があると報告されており²⁾、腎症を伴う血管炎においてANCAの上昇は再燃の指標として有用と考えられる。

ANCA再上昇時の免疫抑制療法の強化に関していくつかの報告がある。Tervaertらは58例の寛解中のGPA患者に関してランダム化比較試験を実施し、1カ月ごとのIIF法によるANCA測定で上昇がみられた患者をランダムに治療実施群と非実施群に振り分け比較した。非治療群に振り分けられた11例中9例で再燃がみられたのに対し、治療群に振り分けられた9例では観察期間中の再燃例は全くなかったこと($p < 0.002$)、有害事象に両群間で有意差のなかったことなどからANCA上昇に基づく免疫抑制強化が再燃予防に有用であると報告した³⁾。一方、有村らは、MPO-ANCA再陽性化時に再燃徴候を認めなかった18回に対し、免疫抑制療法を強化した4回はいずれもANCA陰性化したのに対し、強化しなかった14回のうち4回は自然陰性化したのが、陽性が持続した10回のうち8回が再燃したことを報告している³⁾。さらにYamaguchiらのANCA陽性腎血管炎に関する後ろ向き解析においても、ANCAの再上昇がみられた57例中予防的な免疫抑制強化療法を実施した22例においては1例(4.5%)のみしか再燃がみられなかったのに対し、強化療法を実施しなかった残り35例においては29例(82.9%)に再燃がみられたこと、予防的な投与を実施した群と実施しなかった群とで感染症や死亡などの有害事象に差

がみられなかったことなどから、予防的な免疫抑制強化を支持する報告をしている²⁾。一方KemnaらはANCAの再上昇がみられた症例のうち1年以内に再燃がみられたのはその半数以下であったことから、ANCA再上昇のみを指標に免疫抑制強化を実施すべきではないと論じており¹⁾、2014年版の英国のガイドラインでも、ANCA値の変化のみによって免疫抑制療法を調整するべきではないとの見解が記載されている⁴⁾。このようにわが国からの報告からは予防的治療介入の有効性が示唆されるが、海外からの報告・ガイドラインには異論もあり、今後具体的な治療プロトコルを含め、さらなるエビデンスの集積が必要である。

2. メタ解析結果

継続的ANCAモニターがANCA関連血管炎に対する治療効果を反映し再燃の指標となるかどうかについて、Tomassonらによるメタ解析の結果が発表された⁴⁾。1989~2009年までの15文献が抽出され、このなかで、①寛解中のANCA再上昇(9文献、総患者数503例)と、②寛解維持中のANCA持続陽性(9文献、総患者数430例)が将来の再燃を予測し得るかどうかを検討された。結果は、①寛解中のANCA再上昇があった場合の陽性尤度比は2.84(1.65-4.90)、ANCA再上昇がない場合の陰性尤度比は0.49(0.27-0.87)であり、控えめながら統計学的に有意な値を得た。また、寛解中のANCA再上昇は、hierarchical summary receiver operator curves (HSROCs)で求めた推定感度56%、特異度82%で再燃を予測し得ると報告した。測定間隔とANCAサブタイプについてのサブ解析にて、3カ月ごとのANCA測定と1カ月ごとのANCA測定を比較し、測定間隔が短いほうが再燃をよりよく予測できる傾向を示したことを報告した(陽性尤度比:3カ月ごと測定1.44 vs 1カ月ごと測定4.43, $p = 0.12$)。また、c-/PR3-ANCAに比べp-/MPO-ANCAのほうが寛解中のANCA再上昇が再燃をより予測した(陽性尤度比:c-/PR3-ANCA 1.35 vs p-/MPO-ANCA 10.03, $p < 0.01$)。②寛解維持中のANCA持続陽性は陽性尤度比1.97(1.43-2.70)で、ANCA持続陽性がない場合の陰性尤度比は0.73(0.50-1.06)であり、統計学的には境界域での有意性を示した。HSROCsで求

めた推定感度・特異度はそれぞれ 38%, 78%であった⁴⁾。

本結果の解釈にあたっては、メタ解析に加えられた論文の不均一性(測定方法、寛解や再燃の定義、ANCA 再上昇の定義、ANCA 測定時期の決定方法、ANCA 上昇後の治療方針が異なることなど)のため、統計学的有意差は小さい。しかしながら、寛解維持中の ANCA 継時的測定は、再燃の予知にある程度有用であり、特に、月 1 回のモニタリングにおいて、p-/MPO-ANCA の上昇を認めた場合には将来の再燃を予測している可能性が高いことが示された⁴⁾。モニタリング間隔の短さが再燃予測の感度上昇につながる可能性に関して、Kemna らも ANCA を年 4 回以上検査した群と 4 回未満の群とで再燃予測に有意な違いがあるとの結果を報告し¹⁾、Yamaguchi らの検討では ANCA 値の再上昇から再燃までの期間の中央値は 0.6 カ月 (IQR 0-2.1) であった²⁾。モニタリングの期間が長くなれば、再燃に先行する ANCA の再上昇ポイントを見落としてしまう可能性が高まるものと考えられる。これらの結果から、寛解維持期には ANCA 値を 1~3 カ月ごとに測定し、再上昇がみられた場合には将来の再燃の可能性を視野に入れて、注意深く病勢を観察すべきであると考えられる。

以上のごとく、ANCA 関連血管炎で寛解維持期の ANCA 値がどの程度上昇すれば再燃を反映するのか、あるいは寛解維持期の ANCA 上昇と再燃予防のための治療介入の有効性についてのエビデンスは

乏しく、今後の検討が待たれる。このため現時点では、寛解維持期の ANCA 上昇を認めた場合には、再燃の可能性を視野に入れ注意深く臨床症状を観察する必要がある。

● 文献検索

文献は PubMed (キーワード: predictor of relapse, recurrence, vasculitis, long-term follow up, ANCA, sensitivity and specificity) で対象期間を指定せずに検索した。

● 参考にした二次資料

- a. 山縣邦弘, 他. 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. 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腎疾患に関する調査研究平成 26 年度総括・分担研究報告書 2015: 52-60.
- b. van der Woude FJ, et al. Lancet 1985; 1: 425-9.
- c. Gaskin G, et al. Nephrol Dial Transplant 1991; 6: 689-94.
- d. Pettersson E, et al. Clin Nephrol 1992; 37: 219-28.
- e. Girard T, et al. Rheumatology (Oxford) 2001; 40: 147-51.
- f. Kerr GS, et al. Arthritis Rheum 1993; 36: 365-71.
- g. Finkelstein JD, et al. Ann Intern Med 2007; 147: 611-9.
- h. Ntatsaki E, et al. Rheumatology (Oxford) 2014; 53: 2306-9.
- i. Terrier B, et al. Ann Rheum Dis 2009; 68: 1564-71.
- j. 有村義宏, 他. 日腎会誌 2009; 51: 88-93.

● 引用文献

1. Kemna MJ, et al. J Am Soc Nephrol 2015; 26: 537-42.
2. Yamaguchi M, et al. J Rheumatol 2015; 42: 1853-60.
3. Tervaert JW, et al. Lancet 1990; 336: 709-11.
4. Tomasson G, et al. Rheumatology (Oxford) 2012; 51: 100-9.

CQ 3

抗 GBM 抗体値は RPGN を呈する抗 GBM 病の治療効果の指標、再燃の指標として推奨されるか？

推奨グレード 2D 抗 GBM 抗体値は RPGN を呈する抗 GBM 病の治療効果の指標、再燃の指標として有用である。このため、抗 GBM 抗体値を治療効果の指標、再燃の指標として用いることを提案する。

要約

抗 GBM 抗体は、抗 GBM 病の疾患標識抗体であり、診断基準の主要項目として用いられている。抗 GBM 抗体の対応抗原は、基底膜のIV型コラーゲン $\alpha 3$ や $\alpha 5$ のNC1ドメイン(non collagenous 1 domain)に存在する。近年、抗原構造やエピトープの解明が進み、発症機序や重症度、予後との関連が注目されている。NC1ドメインのうちでも、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)が病勢との関係を示す部位として注目され、Yangらは $\alpha 3$ のEAとEBに対する抗体が腎予後に関連していたと報告している。また、Jiaらは $\alpha 3$ のNC1ドメインの特定のペプチドと予後との関連を報告している。今後、活動性や予後の指標として抗 GBM 抗体のさらなる解析が進む可能性がある。

RPGN を呈する抗 GBM 病の治療中の抗 GBM 抗体値の推移については、RCTはなく症例集積論文にとどまるが、病勢とパラレルであるとする報告や、寛解とともに陰性化したとする報告が多く、治療効果の指標に有用であると考えられる。また、高力価の抗 GBM 抗体値は、病勢も強く、腎予後、生命予後不良因子であるとされ、血漿交換による速やかな除去が有用とされている。一方で抗 GBM 抗体値が低値あるいは陰性で軽症の非典型的抗 GBM 抗体型腎炎が注目されている。このような症例に対する至適治療法に関するエビデンスは乏しく、今後の検討が必要である。

抗 GBM 病の再燃率は低く、長期予後に関する報告は少ない。再燃例の報告においても抗 GBM 抗体値との相関がみられており、再燃の指標としても有用と考えられる。

背景・目的

抗 GBM 抗体の病原性については、抗 GBM 抗体陽性の患者の腎臓から抽出した抗体をサルに静注したところ、抗体が基底膜に結合し糸球体腎炎が誘導された実験で証明されている。抗 GBM 抗体型 RPGN の治療目的は、抗体除去および産生抑制が主とされ、血漿交換療法を併用することにより腎予後が改善したとする RCT も示されている。糸球体基底膜を構成するIV型コラーゲンは6種類の α 鎖(1-6)のサブタイプのうち、 $\alpha 3$ -5で構成されている。抗 GBM 抗体の責任抗原は $\alpha 3$ や $\alpha 5$ のNC1ドメイン(non collagenous 1 domain)にあり、何らかの刺激により抗原が表出して抗体産生が誘導されると考え

られている。近年その抗原構造や抗体との親和性などの解明が進み、重症度や予後との関連が注目されている^{a)}。抗 GBM 抗体型 RPGN の腎予後はいまだにきわめて不良であり、抗 GBM 抗体をモニターする意義について解説する^{b,c)}。

解説

1. 抗 GBM 抗体は病勢とパラレルである

抗 GBM 病治療中における抗 GBM 抗体価の推移については、多くの症例集積論文がある。Lockwoodらは抗 GBM 病の7例に対し免疫抑制治療と血漿交換を施行し、腎機能が改善した3例では速やかに抗 GBM 抗体が減少し、4例では抗 GBM 抗体の低

下は軽度であり維持透析に至ったと報告した¹⁾。1976年、JohnsonらはRPGNと肺出血を呈した抗GBM病の4例に免疫抑制治療と血漿交換療法を施行し、治療開始後には症状改善とともに抗GBM抗体値も全例で低下したと報告した²⁾。RCTはないが、抗GBM抗体値は寛解とともに陰性化したとする報告が多く、治療効果の指標に有用であると考えられる³⁾。

2. 抗GBM抗体の対応抗原(エピトープ)

抗GBM抗体の対応抗原は、基底膜のIV型コラーゲン $\alpha 3$ や $\alpha 5$ のNC1ドメインに存在する。通常の状態では抗GBM抗体のエピトープは、NC1の表面に露出していないが、感染や外傷、toxic agentなどによる基底膜障害によりエピトープが表出すると、免疫系により非自己と認識され、抗GBM抗体が産生される。抗GBM抗体のエピトープについては、近年その解析が進み、NC1ドメインのうちでも、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)が病勢との関係を示す部位として注目されている。Yangらは $\alpha 3$ 鎖のEAとEBに対する抗体が腎予後と関連していたと報告し、Pedchenkoらは $\alpha 3$ 鎖のEA、EB領域、 $\alpha 5$ 鎖のEA領域が抗体の特定結合部位であることを明らかにした^{4,5)}。さらにJiaらは $\alpha 3$ 鎖NC1を24のペプチドに細分化し認識部位と予後との関係をみたところ、ペプチド15(N末端側151-170位)、16(161-180)、17(171-190)抗体陽性例では有意に診断時血清クレアチニン(Cr)値が高値であり、ペプチド16抗体陽性例では腎予後が不良でペプチド22(221-234)抗体陽性例では生命予後が不良であった⁶⁾。今後、活動性や予後の指標としての、抗GBM抗体のさらなる解析が進む可能性がある。

3. 抗GBM抗体値と腎予後・生命予後について

抗GBM抗体値と予後については、Herodyらは抗GBM抗体が高力価であることは、診断時Cr 600 $\mu\text{mol/L}$ (6.78 mg/dL)以上、無尿、正常糸球体がない、全周性半月体が多いこととともに有意に腎予後不良因子であったと報告している⁷⁾。2001年Levyらは過去25年間に治療が行われた85例の抗GBM病患者のうち血漿交換療法と免疫抑制薬を併用した

71例を血清Cr 5.7 mg/dL未満、血清Cr 5.7 mg/dL以上で透析未導入(13例)、72時間以内に透析必要(39例)の3群に分け、後ろ向き解析を行った。その結果、1年後の生存率と腎生存率は各群で100%、83%、65%と95%、82%、8%と透析が必要であった症例の生存率と腎予後は不良であり、速やかに血漿交換療法と免疫抑制療法が必要なことが示された⁸⁾。221例の後ろ向き観察研究では、ステロイドおよびシクロホスファミドに加えて血漿交換療法を行う治療により、腎予後(HR 0.60, $p=0.032$)および生命予後(HR 0.31, $p=0.001$)の改善に有効であることが示されている⁹⁾。また抗GBM抗体値は患者死亡の独立した予知因子であった。高力価の抗GBM抗体値は病勢も強く、腎予後、生命予後不良因子であるとされ、血漿交換療法による速やかな除去が有用とされている。一方、抗GBM抗体値が低値あるいは陰性で、臨床的・組織学的に軽症の非典型的抗GBM抗体型腎炎の存在が注目されている^{d,e)}。このような症例に対する至適治療法に関するエビデンスは乏しく、今後の検討が必要である。

4. 抗GBM抗体値と再燃

抗GBM抗体型腎炎の長期予後に関する報告はほとんどない。寛解後の再燃は非常にまれであり、これまで数例の再燃例が報告されているが初発時より長年経過している例もある。ANCA同時陽性例では抗GBM抗体単独陽性例よりも再燃が多い傾向にある。先の全国アンケート調査では抗GBM抗体型RPGNの再燃率は11.6%とANCA陽性例に比べ低値であった。12年に2回再燃した抗GBM抗体型腎炎および抗GBM病の報告例においても抗GBM抗体値と再燃には相関がみられ、再燃の指標としても有用である可能性がある¹⁰⁾。また、Alport症候群にて腎臓移植施行後に抗GBM抗体が産生され、抗GBM抗体型腎炎や抗GBM病を発症することがある。Pedchenkoらは、抗GBM病患者における抗GBM抗体とAlport症候群の腎移植後のアロ抗体のエピトープについて比較検討している。その結果、抗GBM病の抗GBM抗体は、 $\alpha 5\text{NC1}$ 単量体のEA領域および $\alpha 3\text{NC1}$ 単量体のEA、EB領域にある特定のエピトープに結合したが、ネイティブの $\alpha 345\text{NC1}$ 交差結合6量体には結合しなかったの対

し、Alport 移植後腎炎患者では、アロ抗体は正常な 6 量体中の $\alpha 5\text{NC1}$ サブユニットの EA 領域に結合したと報告している⁵⁾。Alport 症候群の腎移植後には抗体構造の相違はあるものの低力価ながら抗 GBM 抗体が陽性化することがあり、モニターする価値があると考えられる¹¹⁾。

● 文献検索

文献は PubMed(キーワード: GBM, RPGN, Goodpasture syndrome)で対象期間を指定せずに検索した。

● 参考にした二次資料

- a. Pedchenko V, et al. Curr Opin Nephrol Hypertens 2011 ; 20 : 290-6.

- b. 急速進行性糸球体腎炎診療指針作成合同委員会. 日腎会誌 2011 ; 53 : 509-55.
- c. Hirayama K, et al. Clin Exp Nephrol 2008 ; 12 : 339-47.
- d. Nasr SH, et al. Kidney Int 2016 ; 89 : 897-908.
- e. Troxell ML, et al. Clin Kidney J 2016 ; 9 : 211-21.

● 引用文献

1. Lockwood CM, et al. Lancet 1976 ; 1(7962) : 711-5.
2. Johnson JP, et al. Am J Med 1978 ; 64 : 354-9.
3. Johnson JP, et al. Medicine (Baltimore) 1985 ; 64 : 219-27.
4. Yang R, et al. Nephrol Dial Transplant 2009 ; 24 : 1838-44.
5. Pedchenko V, et al. N Engl J Med 2010 ; 363 : 343-54.
6. Jia XY, et al. Clin J Am Soc Nephrol 2012 ; 7 : 926-33.
7. Herody M, et al. Clin Nephrol 1993 ; 40 : 249-55.
8. Levy JB, et al. Ann Intern Med 2001 ; 134 : 1033-42.
9. Cui Z, et al. Medicine (Baltimore) 2011 ; 90 : 303-11.
10. Levy JB, et al. Am J Kidney Dis 1996 ; 27 : 573-8.
11. Kalluri R, et al. Transplantation 2000 ; 69 : 679-83.

2) 腎生検

CQ 4 RPGN の治療方針を決定するために腎生検は推奨されるか?

推奨グレード 2D 腎生検は RPGN の治療方針を決定するために有用である。このため、RPGN の治療方針の決定においては腎生検による組織評価を提案する。

● 要約

腎生検の結果、腎予後改善が期待できる病変である場合には副作用のリスクがある治療を実施する必要性の根拠を腎生検により得ることができ、腎予後改善が期待できない症例への過剰な免疫抑制を避けるためにも腎生検は有用である。一方で、ANCA 陽性、抗 GBM 抗体陽性が明らかとなっている RPGN で、肺胞出血併発などの全身状態不良、腎生検に伴う合併症併発の危険性が高い患者背景がある場合は、治療の優先を考慮すべきである。

ANCA 関連腎炎の病理評価法がわが国およびヨーロッパから提唱されているが、これら評価法の有用性に関する見解は未だ十分に確立していない。

● 背景・目的

日本腎臓学会による腎生検症例登録 (Japan Renal Biopsy Registry : J-RBR) の初回生検に占める

RPGN の比率は 2012 年 5.8%、2013 年 6.0%、2014 年 6.7%と年々増加している。しかし、腎生検には出血、疼痛などの合併症があり (日本腎臓学会の平成 10~12 年の集計では出血や外科的処置が必要で

あった症例は1,000人当たり2人程度)^{a,b)}、ベネフィット・リスクを勘案して適応を判断する必要がある。このような背景に基づきここではRPGNに対する腎生検の有用性を示す。

解説

RPGNにはさまざまな原疾患のものが含まれ、病理所見により腎予後や治療に対する反応性を推測することができる^{c)}。

1. 腎生検の適応と注意点

RPGNの治療方針を腎生検の結果に基づいて割り付けたランダム化比較試験はないが、腎生検所見あるいは腎生検所見と検査結果、治療法との組合せを腎予後や生命予後との関連で解析したいいくつかの報告がある¹⁻¹³⁾。RPGNの治療は、しばしば大量副腎皮質ステロイド薬を含む強力な免疫抑制療法を必要とし、感染症、骨粗鬆症などの治療に伴う有害事象併発、治療関連死が問題となる^{d-g)}。腎予後改善が期待できる病変である場合には副作用のリスクがある治療を実施する必要性の根拠を腎生検により得ることができ、腎予後改善が期待できない症例への過剰な免疫抑制を避けるためにも腎生検は有用である。また、ANCA陰性、抗GBM抗体陰性の症例では、腎生検の結果は診断の手がかりとなる。一方でANCA陽性、抗GBM抗体陽性が明らかとなっているRPGNで、肺出血併発などの全身状態不良、腎生検に伴う合併症併発の危険性が高い患者背景がある場合^{c)}は、治療の優先を考慮すべきである。腎動脈瘤は結節性多発動脈炎において頻度が高い病変であり¹⁴⁾、腎生検ガイドラインでは禁忌の項目としてあげられている^{c)}。ANCA陽性RPGNであっても腎微小動脈瘤を併発していることがあり¹⁵⁾、十分なインフォームドコンセントと腎生検後の慎重な経過観察が必要である。

2. 腎生検所見と腎予後

▶ A. ANCA関連腎炎

多くの論文で共通する腎予後規定因子は腎生検時に残存する正常糸球体数である¹⁻⁴⁾。管外性病変(分節性半月体、細胞性半月体)⁵⁾とフィブリノイド壊死^{2,5)}に関しては、12カ月後あるいは18カ月後の

GFR改善因子であることを示す解析結果があり、尿細管間質病変では、尿細管萎縮、間質線維化、尿細管炎が腎予後と相関したとの報告がある^{3,5)}。治療方法と腎生検の結果を組合せたものとしてはEUVASにより行われたMEPEXのサブ解析がある⁶⁾。

「急速進行性腎炎症候群の診療指針第2版」には、わが国での病理組織像と予後解析の結果が掲載されている。このなかで半月体形成率、半月体病期、尿細管・間質病変の程度によりスコアをつけて病理組織学的病期をステージI、II、IIIに分類した腎病期病理分類により1998年以前の症例では、末期腎不全への移行率が重症度別に判定可能であった。しかし1999年以降の症例の場合、この方法では腎予後の層別化が困難となっていた^{e)}。わが国のRPGNの特徴を反映させることを念頭に置いて治療前評価を主目的とし、EUVAS分類¹⁶⁾の要素を取り入れて世界的基準との隔たりをなくすことが考慮されたANCA関連血管炎の腎病変パラメーターが、糸球体、尿細管間質、血管部位別および活動期、慢性期別に2008年に提示された¹⁷⁾。しかし、これらの病勢や治療反応性との関連の評価は不十分である。

2010年Berdenらが提唱したANCA関連腎炎の組織学的分類は糸球体病変の構成比のみによって4つのClassに分けられている⁷⁾。正常糸球体、半月体糸球体、完全硬化糸球体のいずれかが過半数以上を占めているか否かでそれぞれ巣状型、半月体型、硬化型に分類し、どれも過半数に満たないものは混合型としている。100例のANCA関連腎炎にこのClass分類を実施し、臨床所見との関連性を検証したBerdenらの結果では、巣状型16%、半月体型55%、混合型16%、硬化型13%の分布であり、腎生検時、1年後、5年後の腎機能とClass分類(巣状型、半月体型、混合型、硬化型の順に重症度が増す)が有意に相関することが示されている。さらに尿細管間質病変を表す3つの組織学的パラメーター(尿細管萎縮、間質の線維化、尿細管炎)を加味して分類しても、糸球体病変のみで分類した場合と腎機能との相関性に有意差がないことを示し、ANCA関連腎炎を糸球体病変のみで比較的単純に分類する方法が、臨床的に有用であることを主張している。Berdenらが検証した100例のANCA関連腎炎の内

訳はGPA 39例, MPA 61例であり, MPAが大半を占めるわが国の実状とは異なっている。この背景を受けてMusoらは⁸⁾, 日本3施設での10年間の原発性血管炎による腎炎を対象としてBerdenらの分類を検証した。87例全員がMPAであり, 巣状型46.0%, 混合型29.9%, 硬化型16.1%, 半月体型8.0%の分布であった。5年腎生存率について, Berdenらのコホートでは巣状型93%, 半月体型76%, 混合型61%, 硬化型50%であったのに対し, Musoらのコホートでは巣状型100%, 半月体型83%, 混合型96%, 硬化型29%の結果であった。わが国からの報告としてはTogashiら⁹⁾による54例のコホートも類似しており混合型の腎予後が良好であったが, Iwakiriら¹⁰⁾による122例のコホートでは, 腎生存率に関するKaplan-MeierカーブのパターンはBerdenらの結果とほぼ同様であったと報告されている。その後も各国から同様の評価報告があるが, その結果にはかなりのバラツキがある。5年腎生存率に関してQuintanaらの英国・スペインの136例の解析では巣状型96%, 半月体型86%, 混合型81%, 硬化型61%と報告され¹¹⁾, Tannaらの英国の104例の解析では巣状型100%, 半月体型74%, 混合型77%, 硬化型25%と報告されている¹²⁾。結果が一定しない理由としてFordらは硬化型以外の組織型診断の観察者間での再現性に問題がある可能性を指摘している¹³⁾。

以上, 腎生検所見と腎予後に関してはいくつかの臨床研究が行われてきている。しかし, ANCA関連血管炎で, 腎生検所見による治療決定を評価したエビデンスはまだない。

▶ B. 抗GBM抗体型腎炎

腎予後に関する組織病変の論文の大半は, 半月体形成率で評価している。半月体形成率50%以上と未満で評価しているものとして, Johnsonら¹⁸⁾は半月体形成率50%未満では8例中1例, 50%以上では7例中6例において腎不全が進行したとの結果を, Merkelら¹⁹⁾は半月体形成率50%以上の20例中19例は維持透析になったとの結果を, Levy²⁰⁾らは半月体形成率50%以上の患者の23%は腎機能が改善し, 治療開始時透析を必要として半月体形成率100%であった患者は1例も腎機能が回復しなかったことを

おのおの報告している。より多い半月体形成率で評価したものとして, Walkerら²¹⁾による, 半月体形成率85%以上の11例中腎機能回復は2例, 半月体形成率85%未満11例中腎機能回復は7例であったとの予後解析もある。過去のガイドラインは国内外ともに血清Crと半月体形成率でフローチャートを作っていた¹⁴⁾。最近のAlchiらによる43例の解析でも, 組織所見のなかで腎予後予測に有用であったのは半月体形成率のみであったが, 臨床的な乏尿～無尿がより強い腎予後予測因子であり, 乏尿のある症例においては組織所見の腎予後予測における有用性は少なかったと報告している²²⁾。一方, わが国の2011年のガイドラインには, 「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」と記されている⁶⁾。KDIGOでは治療前に透析が必要であり, かつ半月体形成率100%で肺胞出血がない場合以外は, シクロホスファミドと副腎皮質ステロイドに加えて血漿交換療法を開始することを推奨している¹⁾。

● 文献検索

検索はPubMed(キーワード: crescentic glomerulonephritis, rapidly progressive glomerulonephritis, ANCA, antineutrophil cytoplasmic, RPGN, anti-GBM, microscopic polyangiitis, Wegener および renal histopathology および treatment および validation)で行った。

● 参考にした二次資料

- 今井裕一. 日腎会誌 2005; 47: 76-82.
- 日本腎臓学会・腎生検検討委員会編. 腎生検ガイドブック: より安全な腎生検を施行するために. 東京医学社, 2004.
- 平方秀樹. 日腎会誌 2005; 47: 73-5.
- 尾崎承一, 他. ANCA関連血管炎の診療ガイドライン2014年改訂版. 厚生労働省難治性疾患克服事業2014.
- 松尾清一, 他. 日腎会誌 2011; 53: 509-55.
- 堺 秀人, 他. 日腎会誌 2002; 44: 55-82.
- Yates M, et al. Ann Rheum Dis 2016; 75: 1583-94.
- Jindal KK. Kidney Int Suppl 1999; 70: S33-40.
- KDIGO Clinical Practice Guideline. Kidney Int 2012; Suppl 2: 233-42.

● 引用文献

1. Bajema IM, et al. *Kidney Int* 1999 ; 56 : 1751-8.
2. Vergunst CE, et al. *Am J Kidney Dis* 2003 ; 41 : 532-8.
3. de Lind van Wijngaarden RA, et al. *J Am Soc Nephrol* 2006 ; 17 : 2264-74.
4. Day CJ, et al. *Am J Kidney Dis* 2010 ; 55 : 250-8.
5. Hauer HA, et al. *Kidney Int* 2002 ; 62 : 1732-42.
6. de Lind van Wijngaarden RA, et al. *J Am Soc Nephrol* 2007 ; 18 : 2189-97.
7. Berden AE, et al. *J Am Soc Nephrol* 2010 ; 21 : 1628-36.
8. Muso E, et al. *Clin Exp Nephrol* 2013 ; 17 : 659-62.
9. Togashi M, et al. *Mod Rheumatol* 2014 ; 24 : 300-3.
10. Iwakiri T, et al. *BMC Nephrol* 2013 ; 14 : 125.
11. Quintana LF, et al. *Nephrol Dial Transplant* 2014 ; 29 : 1764-9.
12. Tanna A, et al. *Nephrol Dial Transplant* 2015 ; 30 : 1185-92.
13. Ford SL, et al. *Am J Kidney Dis* 2014 ; 63 : 227-35.
14. Pagnoux C, et al. *Arthritis Rheum* 2010 ; 62 : 616-26.
15. Inoue M, et al. *Hum Pathol* 1998 ; 29 : 223-7.
16. Bajema IM, et al. *Nephrol Dial Transplant* 1996 ; 11 : 1989-95.
17. Joh K, et al. *Clin Exp Nephrol* 2008 ; 12 : 277-91.
18. Johnson JP, et al. *Medicine (Baltimore)* 1985 ; 64 : 219-27.
19. Merkel F, et al. *Nephrol Dial Transplant* 1994 ; 9 : 372-6.
20. Levy JB, et al. *Ann Intern Med* 2001 ; 134 : 1033-42.
21. Walker RG, et al. *Q J Med* 1985 ; 54 : 75-89.
22. Alchi B, et al. *Nephrol Dial Transplant*. 2015 ; 30 : 814-21.

3) ANCA の有無・年齢と治療法

CQ 5

ANCA 陰性 (IIF 法でも陰性) の pauci-immune 型 RPGN (半月体形成性腎炎) においても ANCA 陽性の pauci-immune 型 RPGN と同様の免疫抑制療法が推奨されるか?

推奨グレード 2D ANCA 陰性 (IIF 法でも陰性) の pauci-immune 型 RPGN の治療に関しては ANCA 陽性例に準じた治療を提案する。

● 要約

わが国および諸外国の報告をみると、pauci-immune 型 RPGN のなかには一定数の ANCA 陰性症例が存在することが判明している。しかし、ANCA 陰性群と ANCA 陽性群の比較において病理学的な差異はないというものや、年齢や尿蛋白の程度、腎予後に関して差異があるというものなど、現在のところ一定した見解はない。治療に関して言及しているものも少なく、症例数の少ない ANCA 陰性の pauci-immune 型 RPGN の臨床像の詳細はいまだ明らかでないため、現状では ANCA 陰性症例に対しても ANCA 陽性症例に準じた治療を原則とすることを提案する。

● 背景・目的

Pauci-immune 型 RPGN のなかには一定数の ANCA 陰性症例が存在し 2012 年 Chapel Hill Consensus Conference の分類基準においては ANCA 陰性の ANCA 関連血管炎に分類されるものと考えられる^{a)}。しかしながら、症例数が少なくその臨床像や病因の詳細はいまだ明らかでない。すなわち、特異性が異なるなどの理由で現行の方法では検出困難な ANCA によるのか、それとも ANCA とは全く関

係のない病因であるのか不明である。実際 ANCA 陰性の pauci-immune 型 RPGN 19 例中 10 例に抗内皮細胞抗体を認めたとする報告や^{b)}、11 例中 8 例で抗ヒト LAMP-2 抗体がみられたとする報告などがある^{c)}。以上のような現状から未だ十分に確立していない ANCA 陰性の pauci-immune 型 RPGN の治療計画に関して検証する。

● 解説

ANCA 陰性の ANCA 関連血管炎の頻度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¹⁾, 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²⁾, 25.4% というスペインからの報告³⁾などがある。わが国でも進行性腎障害 RPGN 分科会の全国アンケート調査の結果から 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の 10.1%, MPA の 6.1% という結果であった。また, 臨床個人調査票データの検討では, RPGN を呈した MPA 患者 441 例のうち MPO-ANCA, PR3-ANCA とともに陰性は 15 例 (3.4%) であり, RPGN を呈した GPA 患者 62 例では 5 例 (8.1%) であった⁴⁾。

EUVAS からは ANCA 陰性群と MPO-ANCA 陽性群において病理学的な差異はなかったと報告している⁴⁾。一方, 中国からの報告では ANCA 陰性群は ANCA 陽性群と比較して若く (39.7 歳 vs. 57.6 歳), 尿蛋白量やネフローゼ症候群の有病率が高かった。また, 腎外病変の有病率は低かったが, 腎予後は不良であった²⁾。最近のスペインからの報告でも ANCA 陰性群 (29 例) は ANCA 陽性群 (85 例) と比較して若く (54.8 歳 vs. 62 歳), 尿蛋白量はより高度 (3.1 g vs 1 g/24 時) であったが, 腎機能レベルや透析が必要な患者の割合に関しては同等で, 腎外病変の有病率, 腎予後や生命予後なども同等であったとし,

さらに両群は治療への反応性や再燃率も同等であったと報告している³⁾。

このようにエビデンスは十分ではないが, 現状では ANCA 陰性 pauci-immune 型 RPGN に対しても ANCA 陽性 pauci-immune 型 RPGN に準じた治療を原則とすることを提案する。ただし症例数も少なく, 治療反応性や予後などの臨床像の詳細は不明であり, 症例集積によるその把握が今後の課題と考えられる。また, ANCA 陰性 pauci-immune 型 RPGN でも腎生検での腎炎所見や全身症状から血管炎であることを確認してから免疫抑制療法を始めるべきであることはいままでのない。

● 文献検索

文献は PubMed (キーワード: ANCA, negative) で検索した。

● 参考にした二次資料

- a. Jennette JC, et al. Arthritis Rheum 2013 ; 65 : 1-11.
- b. Cong M, et al. Nephrology 2008 ; 13 : 228-34.
- c. Peschel A, et al. J Am Soc Nephrol 2014 ; 25 : 455-63.
- d. 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。日腎会誌 2011 ; 53 : 509-55.

● 引用文献

1. Hedger N, et al. Nephrol Dial Transplant 2000 ; 15 : 1593-9.
2. Chen M, et al. J Am Soc Nephrol 2007 ; 18 : 599-605.
3. Villacorta J, et al. Nephrology 2016 ; 21 : 301-7.
4. Hauer HA, et al. Kidney Int 2002 ; 61 : 80-9.

CQ 6

PR3-ANCA 型 RPGN と MPO-ANCA 型 RPGN の治療は同じでよいか?

推奨グレード 2D ANCA 関連 RPGN の初期治療に関しては ANCA のサブタイプよりも臨床重症度に基づいた治療を提案する。

要約

欧米では PR3-ANCA 型 RPGN が多く、わが国では MPO-ANCA 型 RPGN が多い。そのため、欧米の治療法は PR3-ANCA 型 RPGN の解析が多く、欧米の治療をそのままわが国に持ち込むことには慎重を期する必要がある。しかし、近年の欧米のガイドラインでは、わが国同様に ANCA のサブタイプや病型によるのではなく、罹患臓器の種類と臓器障害の重症度によって定義される重症度分類に基づいて治療法を選択することを推奨している。実際、ANCA のサブタイプの違いは生命予後や腎予後に影響を及ぼさないことはわが国でも欧米でも報告されている。しかし、PR3-ANCA 型では再発に対してはより注意を払う必要がある。

背景・目的

ANCA 関連 RPGN の治療法として ANCA のサブタイプに応じた治療計画が必要か提示する。

解説

1) 欧米は PR3-ANCA 型 RPGN が多く、わが国では MPO-ANCA 型 RPGN が多い。

2) 欧米の治療法は PR3-ANCA 型 RPGN の解析が多い。

3) 欧米でも日本でも臨床重症度に基づいた治療法の選択を推奨している。

4) ANCA のサブタイプの違いは生命予後や腎予後に影響を及ぼさない。

5) PR3-ANCA 型では再発により注意を払うべきである。

この問題を考えるためには、わが国と欧米での血管炎における ANCA のサブタイプの違いを念頭に置かなければならない。ANCA 関連血管炎には顕微鏡的多発血管炎(MPA)、多発血管炎性肉芽腫症(GPA)、好酸球性多発血管炎性肉芽腫症(EGPA)、腎限局型血管炎(RLV)の4疾患が含まれる。GPA ではプロテイナーゼ3(PR3)特異的な ANCA の陽性率が高く、ほかの3疾患ではミエロペルオキシダーゼ(MPO)特異的な ANCA の陽性率が高い。ANCA 関連 RPGN のうち PR3-ANCA 陽性 RPGN が 30~60% 程度を占める欧米と異なり、わが国の RPGN は MPO-ANCA 陽性が主体である。わが国での PR3-

ANCA 陽性 RPGN は、MPO-ANCA 陽性 RPGN の 10% 未満であり、わが国の MPA では MPO-ANCA 陽性が 95.5% であるのに対し、欧米諸国では MPA の 30~50% 程度が PR3-ANCA 陽性である^{a)}。このようにわが国では MPA の頻度が非常に高く、欧米の GPA を中心とするエビデンスによる治療をそのままわが国に持ち込むことには慎重を期する必要がある。

しかし、現在は EULAR/ERA-EDTA リコメンデーション(2016年改定版)^{b)}、BSR/BHPR ガイドライン(2014年改訂版)^{c)}のいずれも ANCA のサブタイプや病型によるのではなく、罹患臓器の種類と臓器障害の重症度によって定義される重症度分類に基づいて治療法を選択することを推奨している。わが国においても 2002 年に刊行された RPGN の診療指針^{d)}では臨床重症度に基づいた診療アルゴリズムが提唱され、最近の症例を使用しての検討でも生命予後予測や治療法選択に有用であることが報告されている^{a)}。

なお、進行性腎障害 RPGN 分科会の全国アンケート調査結果からは生命予後、腎予後に関して検討した結果、ANCA のサブタイプはいずれにも影響を与えなかった¹⁾。また、Harper らの英国からの 233 症例の AAV 患者の報告でも病型や ANCA の種類によって生存率に差はないとされている²⁾。

ただ、Pagnoux ら³⁾は ANCA 関連血管炎に対する 2つのコホート(434例と 354例)を比較し再燃予知因子を調査したところ、MPO-ANCA 陽性者に比し PR3-ANCA 陽性者は 1.66~1.77 倍再燃のリスクが

高く、肺に病変があるものはほかの臓器に比べ1.56～1.68倍再燃のリスクが高いと報告している。また寛解導入におけるリツキシマブとシクロホスファミドのRCTであるRAVE試験⁴⁾でも、PR3-ANCA陽性者はMPO-ANCA陽性者と比べて再発が多かった。このため、PR3-ANCA陽性患者では再発により注意が必要であり、維持療法は慎重になるべきである。ただし、国内で施行されたANCA関連血管炎を対象にした前向きコホート研究であるRemIT-JAVでは、中央値730日の観察期間においてANCAのサブタイプによる再発率に関しての差はみられていない⁵⁾。

なお、欧州のANCA関連血管炎患者のクラスター分析では、ANCAのサブタイプを加えることで臨床病態の良好な分離が得られることが示されている⁶⁾。またANCAのサブタイプにより、再燃のほかにも地理的な有病率の差、HLAの頻度、腎障害の程度などにも違いがみられることが報告されている⁷⁾。今後、ANCAのサブタイプを含めた疾患分類、治療法の選択などが再検討される可能性がある。

● 文献検索

検索はPubMed(キーワード: ANCA, subgroup, subclass, subtype)で、2016年2月までの期間で検索した。また、それ以後の重要文献も必要に応じて採用した。

● 参考にした二次資料

- 厚生労働省特定疾患進行性腎障害に関する調査研究班. 日腎会誌 2011; 53: 509-55.
- Yates M, et al. Ann Rheum Dis. 2016; 75: 1583-94.
- Ntatsaki E, et al. Rheumatology 2014; 53: 2306-9.
- 急速進行性糸球体腎炎診療指針作成合同委員会. 日腎会誌 2002; 44: 55-82.

● 引用文献

- Yamagata K, et al. Clin Exp Nephrol 2012; 16: 580-8.
- Harper L, et al. Rheumatology 2005; 44: 495-501.
- Pagnoux C, et al. Arthritis Rheum 2008; 58: 2908-18.
- Jones R, et al. N Engl J Med 2010; 363: 211-10.
- Sada K, et al. Arthritis Res Ther 2015; 17: 305.
- Mahr A, et al. Ann Rheum Dis 2013; 72: 1003-10.
- Hilhorst M, et al. J Am Soc Nephrol 2015; 26: 2314-27.

CQ 7

高齢のANCA関連RPGN患者では、非高齢者に対する治療に比べて治療の調節が必要か？

推奨グレード2D ANCA関連RPGNの治療に際し高齢者では治療薬(シクロホスファミドおよび副腎皮質ステロイド薬)の投与量の減量あるいは治療薬(特にシクロホスファミド)の使用を控えることなどを提案する。

● 要約

わが国のRPGNは欧米に比し高齢者が多い。近年、わが国のRPGNの生命予後が改善傾向にあるのは、診療指針に基づき70歳以上と未満で治療法の選択を促し過剰な免疫抑制療法を避けることで、再発・再燃症例の増加はあるものの、感染症死が減少したことが大きく影響しているものと考えられている。感染症がANCA関連血管炎の合併症として最も頻度が高く、重篤であることは欧米の報告でも同様であり、高齢者、特に腎機能障害を有する者に対しては年齢に応じたシクロホスファミドの減量を推奨している。そのほか、感染症以外にも糖尿病や骨折、脳血管障害などの治療に伴う重篤な有害事象は副腎皮質ステロイド薬によるものと推定されている。高齢者では薬剤による有害事象の発症が多いため、投与量に対する注意が必要である。

● 背景・目的

高齢の ANCA 関連 RPGN の治療方針について提示する。

● 解説

(ア) わが国の RPGN は欧米に比し高齢者が多い。

(イ) RPGN の予後には感染症が大きく影響している。

(ウ) 高齢者、特に腎機能障害を有する者に対してはシクロホスファミドをはじめとした治療薬の投与量に注意が必要である。

わが国の RPGN 全体の生命予後、腎予後が近年改善傾向にあることについて、2002 年の RPGN の診療指針^{a)}にて提案された診療アルゴリズムが効果をあげていることが示唆されている。わが国に多い MPO-ANCA 型 RPGN の高齢者症例に対し 70 歳以上と未満で治療法の選択を促し過剰な免疫抑制療法を避けることで、再発・再燃症例の増加はあるものの感染症死が減少したことが大きく影響しているものと考えられている^{b)}。

Harper らは ANCA 関連血管炎患者を 65 歳以上 (114 例) と 65 歳未満 (115 例) に分けて後ろ向きに検討し、65 歳以上では腎機能障害が高度で、死亡率が高いことを示した¹⁾。この死亡率は腎機能障害、感染症、低アルブミン血症と相関があり、白血球減少症は高度の腎機能障害と感染リスクの増大と関連があること、そして、ANCA 関連血管炎の予後不良因子として多変量解析で腎機能障害 (Cr > 4.5 mg/dL) ならびに高齢 (> 65 歳) をあげており、65 歳を超える患者ではシクロホスファミドは 25% 減量することが白血球減少症の危険を減らすことを報告した¹⁾。

BSR/BHPR ガイドライン (2007 年版, 2014 年改訂版)^{c,d)}においても年齢と腎機能によるシクロホスファミドの減量を推奨している。ただし BSR/BHPR ガイドラインでは減量はするものの、高齢者であっても ANCA 関連血管炎患者に対して基本的には初期治療においてシクロホスファミドあるいはリツキシマブを副腎皮質ステロイド薬に併用することが推奨されている^{d)}。Weiner らの 75 歳以上の顕

微鏡的多発血管炎 (MPA) の患者 151 例を対象とした検討でも、シクロホスファミドやリツキシマブなどの標準的治療の未施行群のほうが、施行群に比べて有意に生存率が悪かったことが報告されている²⁾。

わが国の進行性腎障害 RPGN 分科会からは、59 歳以下に比べると 60~69 歳および 70 歳以上の AAV/RPGN 患者の死亡リスク (ハザード比) はそれぞれ 2.2 倍, 3.3 倍と報告されている³⁾。高齢者や透析患者で多い感染症による死亡を減らすため、わが国では 2002 年刊行の RPGN 診療指針^{a)}より、ANCA 関連 RPGN の治療アルゴリズムでは、高齢者 (70 歳以上) または透析患者ではまず副腎皮質ステロイド薬単独の治療を行い、疾患活動性が持続する場合にシクロホスファミドの使用が推奨されてきた。シクロホスファミド投与量に関しては、診療指針第 2 版^{b)}より、BSR/BHPR ガイドライン (2007 年版)^{c)}に基づく年齢と腎機能による静注シクロホスファミドの減量法が示されている。経口シクロホスファミドは、「年齢 60 歳以上は 25%、75 歳以上は 50% 減量すべき」としている。また、維持療法に関しては 18~24 カ月以上を推奨しているが、「高齢者は治療抵抗性であることや、透析患者では再発が少なく、治療による感染などのリスクが高いことを考慮すると、高齢者や透析患者では治療期間を短くすることも検討すべきである」としている^{b)}。

副腎皮質ステロイド薬に関しては、Harper らの報告¹⁾では感染症のリスクとの関連は得られなかったが、わが国の前向き臨床研究である JMAAV 試験では感染症を発症した患者群では非発症者と比べ副腎皮質ステロイド薬の投与量が有意に多かったことが示されている。JMAAV 試験では解析対象 48 症例のうち感染症を 19 例 29 件に認め、死亡または死亡のおそれのある感染症は 3 例であった⁴⁾。代表的な海外の試験 CYCAZAREM においても 144 例中 33 件の感染症を認め、死亡または死亡のおそれのある感染症は 11 例であった⁵⁾。感染症が AAV の合併症としては最も頻度が高く重篤で、最大の注意を払うべきである。2011 年の診療指針改定版^{b)}より、「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」としている。

なお、JMAAV 試験の解析結果では感染症以外にも糖尿病や骨折、脳血管障害などの重篤な有害事象が報告されており、その主因は副腎皮質ステロイド薬によるものと推定されている⁴⁾。ステロイド骨粗鬆症に関しては高齢者で骨折の危険性が高くなることが指摘されている。

以上より、高齢者、特に腎機能障害を有するものでは非高齢者と比較し、治療薬剤の副作用による有害事象、とりわけ感染症について注意が必要と考えられる。

● 文献検索

検索はPubMed(キーワード: ANCA, treatment, elderly, older)で、2016年2月までの期間で検索した。また、それ以後の重要文献も必要に応じて採用した。

● 参考にした二次資料

- 急速進行性糸球体腎炎診療指針作成合同委員会. 日腎会誌 2002; 44: 55-82.
- 厚生労働省特定疾患進行性腎障害に関する調査研究班. 日腎会誌 2011; 53: 509-55.
- Lapraik C, et al. Rheumatology 2007; 46: 1615-6.
- Ntatsaki E, et al. Rheumatology 2014; 53: 2306-9.
- 難治性血管炎に関する調査研究班, 進行性腎障害に関する調査研究班. ANCA関連血管炎の診療ガイドライン(2014年改訂版). 2014.

● 引用文献

- Harper L, et al. Rheumatology 2005; 44: 495-501.
- Weiner M, et al. Clin J Am Soc Nephrol 2015; 10: 1128-35.
- Yamagata K, et al. Clin Exp Nephrol 2012; 16: 580-8.
- Ozaki S, et al. Mod Rheumatol 2012; 22: 394-404.
- Jayne D, et al. N Engl J Med 2003; 349: 36-44.

4) 初期治療

CQ 8

副腎皮質ステロイド薬単独治療による初期治療は、RPGNの腎予後および生命予後の改善のために推奨されるか？

推奨グレード2D ANCA関連RPGNに対する初期治療として、中等量以上の副腎皮質ステロイド薬単独療法は、腎予後・生命予後を改善する。しかし、免疫抑制薬との併用療法がより有効であるため、副腎皮質ステロイド薬単独療法は、免疫抑制薬の併用が好ましくない場合に、これを提案する。

推奨グレード2D RPGNを呈するループス腎炎に対する初期治療として、副腎皮質ステロイド薬単独療法は、腎予後および生命予後を改善する。ただし、免疫抑制薬併用がより有効であり、副腎皮質ステロイド薬単独療法は、免疫抑制薬の併用が好ましくない場合に限り、これを提案する。

推奨グレード2D 抗GBM抗体型RPGNに対する副腎皮質ステロイド薬単独治療は、腎予後および生命予後を改善する可能性がある。免疫抑制薬の併用が望ましいが、免疫抑制薬の投与が好ましくない場合は、副腎皮質ステロイド薬と血漿交換の併用を提案する。

● 要約

欧米ではANCA関連RPGNに対する初期療法は、副腎皮質ステロイド薬と免疫抑制薬の併用が原則であり、これまで副腎皮質ステロイド薬使用群と非使用群を直接比較したRCTは見当たらない。一方、わが国のANCA関連RPGNでは感染症による死亡が多くみられたことから、2002年のRPGNの診療指針より、高齢者や透析施行患者では、まず副腎皮質ステロイド薬単独治療を施行する治療アルゴリズムが示され、これにより死亡率の改善が得られている。一方で腎生存率の改善のためには、シクロホ

スファミドの使用が有用であるとの成績が示されている。これらを加味し、副腎皮質ステロイド薬単独治療は、RPGNの回復が期待できるか全身の血管炎症状が強いため積極的治療の適応があり、かつ免疫抑制薬の使用が好ましくない以下の場合に考慮する。

①感染症が存在するか、その存在が否定できず、免疫抑制薬の併用により重篤な感染症リスクがより高まると考えられる症例。

②透析患者。

③高齢者(特に70歳以上)。

④白血球減少・肝機能障害など、免疫抑制薬の禁忌事項がある症例。

最終的には、感染症の種類と程度、年齢などを考慮し、副腎皮質ステロイド薬単独治療の有益性がこれを用いない場合よりも大きいと予想される場合にのみ投与する。

免疫複合体型RPGN(SLE)(主にISN/RPS分類Ⅳ型のループス腎炎)に対する治療は、副腎皮質ステロイド薬と免疫抑制薬(主にシクロホスファミド)の併用が原則であり、副腎皮質ステロイド薬単独治療は、RPGNの回復が期待できるか、あるいは全身のSLE症状が強いために積極的治療の適応があり、かつ免疫抑制薬の使用が好ましくない場合(上述)に限り、これを考慮する。

抗GBM抗体型RPGNの腎予後はRPGNのなかでも最も悪く、肺出血を伴えば生命予後も著しく不良となる。したがって、腎予後に対する効果の期待できる症例(透析を要さず、腎生検上、半月体形成の程度が重篤でない場合)や肺出血を伴う症例では、原則的に副腎皮質ステロイド薬、免疫抑制薬(シクロホスファミド)、血漿交換の併用が考慮される。したがって、副腎皮質ステロイド薬単独治療は、免疫抑制薬の使用が好ましくない場合に限り、血漿交換との併用が推奨される。

● 背景・目的

RPGNに対する初期治療としての、副腎皮質ステロイド薬単独治療の適応と推奨度を、ANCA関連RPGN、ループス腎炎によるRPGN、抗GBM抗体型RPGNに分けて検証する。免疫複合体型RPGNには、ループス腎炎のほか、IgA腎症、紫斑病性腎炎、膜性増殖性糸球体腎炎、感染症による腎炎の一部(C型肝炎など)が含まれるが、ループス腎炎以外ではエビデンスは乏しいため、ここではRPGNの経過をたどることのあるループス腎炎(主にISN/RPS分類Ⅳ型)についてのみ述べる。

● 解説

1. ANCA 関連 RPGN

ANCA 関連 RPGN において、副腎皮質ステロイド薬単独による初期治療を考慮すべきは、RPGNの回復が期待できるか、全身の血管炎症状が強いため

積極的治療の適応があり、かつ免疫抑制薬の併用が好ましくない以下の場合である。

①重篤な感染症や活動性の結核が存在するか、その存在が否定できず、免疫抑制薬の併用により悪化の危険性が高いと考えられる症例。

②透析患者。

③高齢者(特に70歳以上)。

④白血球減少・肝機能障害など、免疫抑制薬の禁忌事項がある症例。

最終的には、感染症の種類と程度、年齢などを考慮し、副腎皮質ステロイド薬単独治療の有益性がこれを用いない場合よりも大きいと予想される場合に投与する。

▶ A. 副腎皮質ステロイド薬の有用性

これまで、ANCA 関連 RPGN を対象とし、副腎皮質ステロイド薬使用群と非使用群を直接比較したRCTは見当たらない。しかしながら、ANCA 関連血管炎を含む血管炎において、古くから副腎皮質ステロイド薬の有効性が認識され、初期治療として使

用されてきた。血管炎に対する副腎皮質ステロイド薬の有効性を指摘したのは1967年Frohnertらの報告に遡る¹⁾。彼らは、結節性動脈周囲炎150人について無治療群と副腎皮質ステロイド薬使用群を比較し、生存率、腎機能、尿所見いずれも後者がより良好であることを示した。RPGNを対象としたものとしては、1979年Boltonらの報告がある²⁾。彼らは、pauci-immune型、抗GBM抗体型、免疫複合体沈着型を含む9例のRPGNにステロイドパルス療法と経口副腎皮質ステロイド薬投与を行い6例で腎機能の改善を認めた。1982年Couserは、この報告を含む58例のRPGN症例(うち38例が特発性RPGN)を検討、副腎皮質ステロイド薬により45例(78%)で腎機能の改善を認めている³⁾。わが国では、厚生労働省進行性腎障害RPGN分科会の全国アンケート調査があり、副腎皮質ステロイド薬を含む治療により24カ月の時点で70%以上の腎生存率を観察している。以上のように、直接の比較試験はないものの、RPGNの多くは未治療では腎生存を期待できないことから、ANCA関連RPGNに対する副腎皮質ステロイド療法の有効性は疑いない。

▶ B. 副腎皮質ステロイド薬単独療法と副腎皮質ステロイド薬/免疫抑制薬併用のいずれを選択するか

欧米においては多発血管炎性肉芽腫症(GPA)によるANCA関連血管炎が多い。GPAでは歴史的に副腎皮質ステロイド薬にシクロホスファミドを加えることで生命予後の改善が得られたことより、1970年代より両者の併用療法が標準的な初期治療として用いられてきた。GPAを除いたANCA関連血管炎に関する検討では、1996年Nachmanらは、ANCA陽性の顕微鏡的多発血管炎(MPA)と壊死性半月体形成性糸球体腎炎の107例を対象に、副腎皮質ステロイド単独とシクロホスファミド併用の非ランダム化比較試験の成績を報告している⁴⁾。初期治療に対する寛解率は、単独群で56%に比して併用群で85%と有意に高く、また生命予後が改善することが報告されている^{4,5)}。近年RPGNを多く含むANCA関連血管炎に関する多数のRCTが行われているが、初期治療として、すべての報告で副腎皮質ステロイド薬が、そしてそのほとんどでシクロホス

ファミドが併用されており^{4,6,a)}、ANCA関連血管炎やpauci-immune型半月体形成性腎炎を対象とした海外のガイドラインでも副腎皮質ステロイド薬とシクロホスファミドの併用が標準治療となっている^{b-e)}。

一方、わが国のANCA関連RPGNではMPAが多く、また高齢者が多いなどの特徴がある。当初の治療成績より感染症による死亡が多いことが明らかとなり、2002年に刊行された診療指針より、治療アルゴリズムとして、臨床重症度、年齢、透析の有無による治療法の選択基準が示されてきた^{f,g)}。すなわち、高齢者(70歳以上)や透析患者では、感染症のリスクが高くなるため、まず副腎皮質ステロイド薬単独で開始し、その後、副腎皮質ステロイド薬の初期治療から減量を進めた段階で免疫抑制薬を併用し、維持療法へとつなげる治療を考慮するとした^{f,g)}。RPGN分科会の全国アンケート調査では2002年のRPGN診療指針の刊行以降の患者において生命予後の改善傾向がみられることが示されている^{f)}。

最近、Furutaらは英国と日本のMPA患者を対象に、それぞれのコホート(英国147名、日本312名)を比較して報告した⁷⁾。免疫抑制薬の併用は、英国95.2%、日本41.7%と日本で低いが、12カ月後、60カ月後の累積患者生存率、累積腎生存率ともにほぼ同等の成績であった。わが国では副腎皮質ステロイド薬単独療法が過半数を占めるが、免疫抑制薬がほぼ全例に使用される英国と比較して、おおむね遜色ない成績である。しかし一方で、死亡における感染症の割合は英国に比べわが国で有意に高率であった(31例中7例vs52例中25例、 $p=0.02$)⁷⁾。特に日本の25例の感染症死亡例のうち、9例が日和見感染であったのに対し、英国では7例の感染症死亡中、日和見感染は1例のみであったと報告されている⁷⁾。

以上より、わが国では副腎皮質ステロイド薬単独療法が一定の頻度で行われており、ほぼ全例に免疫抑制療法が使用される欧米の治療成績に遜色のない治療効果が得られているが、一方で感染症のリスクは高いものと思われる。本ガイドラインにおいても、これまでの診療ガイドラインで示されてきた治療アルゴリズムを踏襲し、高齢者(70歳以上)または透析患者においては、副腎皮質ステロイド薬単独療

法で治療を開始する指針を示した。ただし、RPGN 分科会の全国アンケート調査における時代別の解析では、2002年のRPGNの診療指針の刊行後、生命予後の改善が得られているが、腎予後は大きくは変わっていない^{f)}。腎予後に関する多変量解析による検討では、シクロホスファミドを投与することが腎予後を有意に改善させることが示されている(ハザード比 0.683, 95%CI 0.474–0.986, $p=0.042$)^{f)}。腎予後の改善のために、専門施設においてはステロイド単独療法が推奨される患者群においても、患者の全身状態、重症度などを勘案し、感染症などに十分注意したうえで、初期治療に免疫抑制薬の併用を検討することが勧められる。

2. 免疫複合体型 RPGN (SLE)

ループス腎炎のうち腎機能の急速な悪化を示すのは、糸球体の急性増殖性変化の強い ISN/RPS 分類の IV 型(びまん性ループス腎炎)である。特に半月体形成や壊死性病変が多数みられる際、RPGN の経過をたどる。無治療の場合の腎予後は不良であり、抗炎症ないし免疫抑制効果を狙った積極的な治療が考慮される。

ループス腎炎に関して、副腎皮質ステロイド薬の有効性を非使用群と直接比較検証した RCT はないが、副腎皮質ステロイド薬が RPGN を呈するループス腎炎に対して有効であることは、本薬剤の導入によりループス腎炎患者の腎予後、生命予後が大きく改善したことより歴史的に明らかであり、1960年代よりループス腎炎の基礎薬として広く用いられている。しかし、活動性の高い III 型(巣状ループス腎炎)、IV 型のループス腎炎に対しては、副腎皮質ステロイド薬単独より免疫抑制薬との併用がより有効であることが、海外の臨床試験で明らかにされてきた。1986年に米国 NIH の Austin らは、WHO 分類 IV 型が多数を占めるループス腎炎患者を対象にした RCT で、静注シクロホスファミドパルス療法+副腎皮質ステロイド薬の併用が、副腎皮質ステロイド薬単独療法と比べ腎予後を有意に改善することを報告した^{g)}。1996年には NIH の Gourley らが、副腎皮質ステロイド薬(プレドニゾン 0.5 mg/kg/日、治療開始 4 週間継続し以後漸減)をベース薬に投与したうえで、静注シクロホスファミドパルス療法(シクロ

ホスファミド 0.5~1.0 g/m²/回、毎月計 6 回、以後 3 カ月ごと)とステロイドパルス療法(メチルプレドニゾン 1 g/m²/回、3 日間、毎月、12 カ月以上)を比較し、前者で寛解率が高いことを報告している⁹⁾。こうして副腎皮質ステロイド薬と静注シクロホスファミドパルス療法の併用療法が III 型、IV 型ループス腎炎の標準的治療となった。さらに 2000 年代になりミコフェノール酸モフェチル(MMF)とシクロホスファミドを比較した RCT の報告が相次ぎ、2009 年に報告された ALMS 試験では、両者がほぼ同等の寛解導入の有効性をもつことが示された¹⁰⁾。これらの結果を受け、2012年に発表されたループス腎炎に関する海外のガイドライン・リコメンデーション^{h-j)}では、III 型、IV 型のループス腎炎に対する初期治療として副腎皮質ステロイド薬と免疫抑制薬(シクロホスファミドまたは MMF)の併用が推奨されている。

以上より、副腎皮質ステロイド薬と免疫抑制薬の併用療法により腎予後改善効果が期待できるため、副腎皮質ステロイド薬の単独治療は、免疫抑制薬の使用が好ましくない場合に限り考慮する。

3. 抗 GBM 抗体型 RPGN

抗 GBM 抗体型 RPGN の腎予後は RPGN のなかでも最も悪く、1964年の Benoit らの報告では、無治療の場合の腎予後は 2%、生命予後は 4%と著しく不良であった¹¹⁾。それ以後、副腎皮質ステロイド薬、免疫抑制薬、および血漿交換の併用療法が行われるようになり、腎予後は 13~31%、生命予後も 42~84%と大幅な改善がみられるが、今なお不良であることに変わりない^{k)}。副腎皮質ステロイド薬の有効性に関しては、副腎皮質ステロイド薬治療群を無治療群と直接比較した RCT はない。Cui らは中国の 1 施設における抗 GBM 抗体型糸球体腎炎および肺出血を伴う抗 GBM 病の 221 例を対象に、副腎皮質ステロイド薬単独投与群、シクロホスファミド併用群、シクロホスファミドおよび血漿交換併用群の腎予後と生命予後を比較している¹²⁾。結果は、腎予後については副腎皮質ステロイド薬単独群よりもシクロホスファミド/血漿交換併用群で、生命予後もシクロホスファミド併用群およびシクロホスファミド/血漿交換併用群で有意に良好であり、1 年後の腎

予後、生命予後はステロイド単独群でそれぞれ約5%、約40%、シクロホスファミド/血漿交換併用群で29%、76%であったという。

抗GBM抗体型糸球体腎炎を対象とした観察研究や血漿交換の有効性を検証するRCTにおいても、初期治療として大量の経口副腎皮質ステロイド薬およびステロイドパルス療法を含む免疫抑制療法が行われており^{13,14)}、2012年に発表されたKDIGOのガイドライン^{e)}では、初期治療として大量副腎皮質ステロイド療法、シクロホスファミド、血漿交換の併用が推奨されている。日本における実態調査でもこれらが標準治療となっている^{k)}。抗GBM抗体型は活動性が非常に高いため、病勢をコントロールするには、強い抗炎症効果(副腎皮質ステロイド薬)と同時に、病因である抗GBM抗体の除去(血漿交換)および抗体産生の抑制(免疫抑制療法)を可及的速やかに行う必要があると考えられる。したがって、治療効果を期待するためには、副腎皮質ステロイド薬単独ではなく、できる限り免疫抑制薬および血漿交換と併用するのが原則である。

しかしながら重症の腎炎、例えば治療開始時に透析を要する場合には積極的な治療によっても腎機能回復は期待できないことが示されている¹³⁾。したがって肺出血を伴わない腎症単独型の症例では、腎炎の程度を慎重に見極め、積極的治療の適応を判断する。一方、肺出血を合併する抗GBM病では、生命予後改善のためステロイドパルス療法を含む強力な免疫抑制療法が必須となる。すなわち、①腎予後に対する効果の期待できる症例(透析を要さない症例)、②肺出血を伴う症例では、大量副腎皮質ステロイド療法を含む強力な免疫抑制療法を考慮する。この際、免疫抑制薬(シクロホスファミド)の併用が望ましいが、感染症がコントロールできない場合や白血球減少、肝障害などの禁忌事項がある場合は、まず副腎皮質ステロイド薬単独(ステロイドパルス療法)で開始し、血漿交換を併用することが推奨される。

● 文献検索

検索はPubMed(キーワード:crescentic glomeru-

lonephritis, rapidly progressive glomerulonephritis, RPGNとANCA関連型ではANCA, antineutrophil cytoplasmic, microscopic polyangiitis, Wegener, ループス腎炎ではlupus nephritis, 抗GBM型ではanti-GBM, およびsteroid, prednisolone, immunosuppressive, cyclophosphamide, apheresis, plasma exchange, management, therapy, treatment)で、1966~2016年2月の期間で検索した。また、それ以後の重要文献も必要に応じて採用した。

● 参考にした二次資料

- a. Walters GD, et al. BMC Nephrol 2010 ; 11 : 12.
- b. Lapraik C, et al. Rheumatology 2007 ; 46 : 1615-6.
- c. Yates M, et al. Ann Rheum Dis 2016 ; 75 : 1583-94.
- d. Menahem S, et al. Nephrology 2008 ; 13 Suppl 2 : S24-36.
- e. Pauci-immune focal and segmental necrotizing glomerulonephritis in KDIGO Clinical Practice Guideline. Kidney Int 2012(Suppl 2) : 233-9.
- f. 急速進行性糸球体腎炎診療指針作成合同委員会. 日腎会誌 2011 ; 53 : 509-55.
- g. 難治性血管炎に関する調査研究班, 進行性腎障害に関する調査研究班. ANCA関連血管炎の診療ガイドライン(2014年改訂版). 2014.
- h. Hahn BH, et al. Arthritis Care & Res 2012 ; 6 : 797-808.
- i. Bertsias GK, et al. Ann Rheum Dis 2012 ; 71 : 1771-82.
- j. Lupus nephritis in KDIGO Clinical Practice Guideline for Glomerulonephritis. Kidney Int 2012 (suppl 2) : 221-32.
- k. Hirayama K, et al. Clin Exp Nephrol 2008 ; 12 : 339-47.

● 引用文献

1. Frohnert PP, et al. Am J Med 1967 ; 43 : 8-14.
2. Bolton WK, et al. Am J Med 1979 ; 66 : 495-502.
3. Couser WG. Am J Nephrol 1982 ; 2 : 57-69.
4. Nachman PH, et al. J Am Soc Nephrol 1996 ; 7 : 33-9.
5. Hogan SL, et al. Ann Intern Med 2005 ; 143 : 621-31.
6. Adu D, et al. QJM 1997 ; 90 : 401-9.
7. Furuta S, et al. J Rheumatol 2014 ; 41 : 325-33.
8. Austin HA III, et al. N Engl J Med 1986 ; 314 : 614-9.
9. Gourley MF, et al. Ann Intern Med 1996 ; 125 : 549-57.
10. Appel GB, et al. J Am Soc Nephrol 2009 ; 20 : 1103-12.
11. Benoit FL, et al. Am J Med 1964 ; 37 : 424-44.
12. Cui Z, et al. Medicine (Baltimore) 2011 ; 90 : 303-11.
13. Levy JB, et al. Ann Intern Med 2001 ; 134 : 1033-42.
14. Johnson JP, et al. Medicine (Baltimore) 1985 ; 64 : 219-27.

CQ 9

RPGN に対する初期治療における副腎皮質ステロイド薬として、経口薬に静注パルス療法を追加することは、腎予後および生命予後の改善のために推奨されるか？

推奨グレード 2D ANCA 関連 RPGN においては、腎炎の進行が速く早期の効果を得たい場合、あるいは肺出血などの重篤な全身合併症を伴う場合に、静注ステロイドパルス療法の経口副腎皮質ステロイド薬への追加を考慮してもよい。

推奨グレード 2D ループス腎炎による RPGN においては、腎炎の進行が速く早期の効果を得たい場合、あるいは中枢神経ループスや肺出血などの重篤な腎外合併症を伴う場合に、静注ステロイドパルス療法の経口副腎皮質ステロイド薬への追加を提案する。

推奨グレード 1D 抗 GBM 抗体型 RPGN においては、肺出血を伴う抗 GBM 病では生命予後を改善させるため、腎炎の程度にかかわらず静注ステロイドパルス療法を推奨する。肺出血を伴わない腎炎単独型では一般に腎炎の進行は急速であるため、腎機能回復が期待できる場合は、静注ステロイドパルス療法の経口副腎皮質ステロイド薬への追加を推奨する。

要約

ANCA 関連、免疫複合体型 (SLE)、抗 GBM 抗体型の RPGN に対する初期治療について、高用量の副腎皮質ステロイド経口薬とステロイドパルス療法の生命予後ないし腎予後に対する効果を比較した RCT は見当たらない。しかし、疾患活動性の高い以下の場合には、速やかかつ強力な抗炎症および免疫抑制効果を期待して、静注ステロイドパルス療法の経口副腎皮質ステロイド薬への追加を考慮する。

ANCA 関連 RPGN においては、①腎機能が急速に悪化する症例、②肺出血などの重篤な腎外症状を伴う症例、免疫複合体型 RPGN (SLE) においては、①腎機能が急速に悪化する症例、特に腎生検で IV 型 (active) を呈し、細胞性または線維細胞性半月体を多く認める場合、②腎外症状として、中枢性ループスや肺出血などの強い全身血管炎症状がみられる症例、抗 GBM 抗体型 RPGN においても、①腎機能が急速に悪化する症例、②腎炎の程度にかかわらず肺出血のみみられる症例でステロイドパルス療法を考慮するが、一般に活動性が高く、腎不全の進行も早いため、副腎皮質ステロイド薬を投与する大部分の症例で適応となる。

プロトコールとしては、通常メチルプレドニゾン 500~1,000 mg/日を 3 日間連続で点滴静注し、後療法としてプレドニゾン 0.6~0.8 mg/kg 体重を経口投与する。

背景・目的

RPGN に対する初期治療として副腎皮質ステロイド薬療法を行う場合、経口薬に静注ステロイドパルス療法を追加することが望ましいかを、ANCA 関連型、免疫複合体型 (SLE)、抗 GBM 抗体型の RPGN に分けて検証する。

解説

1. ANCA 関連 RPGN

副腎皮質ステロイド経口薬にステロイドパルス療法を追加することの意義に関して、ANCA 関連腎炎を含む pauci-immune 型 RPGN 対象とした RCT は存在しない^{a)}。Adu らはプレドニゾンおよびシクロホスファミドの両者の点滴パルス療法と経口投与を比較し、同等の効果を認めているが、副腎皮質ス

テロイド薬の投与方法による比較とはいえない¹⁾。

Bolton らは、pauci-immune 型 RPGN および血管炎症例に対し、プレドニゾン単独経口治療(5例)では改善率40%で透析離脱例はなかったのに対し、メチルプレドニゾンによる静注ステロイドパルス療族群(25例)では80%で改善、74%が透析を離脱したと報告している²⁾。Jayne らは、血清Cr濃度5.8 mg/dL以上のANCA陽性の半月体形成性RPGN患者を対象に、経口プレドニゾン(1 mg/kg/日)と経口シクロホスファミドをベース薬として、血漿交換併用群と静注ステロイドパルス療法併用群の比較試験を行い、腎予後改善効果は血漿交換併用群がやや優れることを報告した³⁾。ただし、ステロイドパルス療法と血漿交換の両者を併用することで、腎予後のさらなる改善が得られるかは明らかではない。

一般に、静注ステロイドパルス療法は経口薬に比べて短期間で強い免疫抑制効果および抗炎症効果が期待できる。わが国のRPGNの診療指針では、2002年の初版^{b)}より、高齢者(70歳以上)または透析患者で、かつ臨床重症度の低い(Grade IまたはII)場合を除き、初期治療に静注ステロイドパルス療法を行うことが治療アルゴリズムで示されてきた。厚生労働省の進行性腎障害RPGN分科会の全国アンケート調査でも、2002年以降の期間では、治療アルゴリズムにおいて静注ステロイドパルス療法が推奨される患者群では201例中148例(73.6%)で実際に静注ステロイドパルス療法が行われていた^{c)}。本調査ではステロイドパルス療法の追加が経口薬単独と比べて治療効果が優れるとの結果は得られていないが、腎炎の進行が速く早期の効果をきたい場合、あるいは肺出血などの重篤な全身合併症を伴う場合に、ステロイドパルス療法の併用を考慮してよい。

ステロイドパルス療法を施行する際は、メチルプレドニゾン500~1,000 mg/日点滴を3日間連続で行う。1日点滴量としてメチルプレドニゾン1,000 mgが500 mgより優っているとのエビデンスはなく、抵抗力の低い高齢者やほかの免疫抑制療法を行う場合は500 mg/日が選択されることが多い。ステロイドパルス療法後の後療法としては、わが国ではプレドニゾン0.6~0.8 mg/kg/日が経口投与される。

2. 免疫複合体型 RPGN (SLE)

海外では経口副腎皮質ステロイド薬による治療と静注ステロイドパルス療法を併用した治療を直接比較したRCTは見当たらない。ループス腎炎に対する免疫抑制薬の効果を比較した最近の海外の臨床試験においては、ステロイドパルス療法の併用が組み込まれている試験とそうではない試験の両者が混在している。例えばEuro-Lupus Nephritis Trial⁴⁾では治療開始時にメチルプレドニゾン750 mg、3日間を両群で行うプロトコールになっているが、ALMS試験⁵⁾ではステロイドパルス療法を施行しないなど統一されてはいない。

アメリカリウマチ学会(ACR)ガイドライン^{c)}と欧州リウマチ学会/欧州腎臓透析移植学会(EULAR/ERA-EDTA)リコメンデーション^{d)}では治療開始時にステロイドパルス療法を施行することを、エビデンスベースではなく委員の意見として推奨しており、KDIGOガイドライン^{e)}では重症例においてステロイドパルス療法を推奨している。またEULAR/ERA-EDTAではステロイドパルス療法の意義として、治療効果を高めるだけでなく、その後のステロイド総投与量が減少することもあげている。なお、わが国では1990年代にループス腎炎に対するメチルステロイドパルス療法と経口プレドニゾン療法を比較した二重盲検RCTが施行されている。パルス療族群(メチルプレドニゾン400 mg/日、3日間、4日目よりプレドニゾン50 mg/日)は非パルス群(プレドニゾン50 mg/日)に比べて、血清学的な改善が早いことが報告された⁶⁾。

以上より、一般には、①腎機能が急速に悪化するRPGN症例、特に腎生検でIV型(active)を呈し、細胞性または線維細胞性半月体を多く認める場合、②腎外症状として中枢性ループスや強い全身血管炎症状のみられる症例、など疾患活動性の高い場合には、速やかかつ強力な抗炎症および免疫抑制効果を期待して、ステロイドパルス療法を推奨する。ステロイドパルス療法を施行する際は、大量の副腎皮質ステロイド薬投与による感染症や血糖上昇のリスクのほか、SLE患者においては大腿骨頭壊死に対する注意が必要である。

3. 抗 GBM 抗体型 RPGN

抗 GBM 抗体型糸球体腎炎において、経口副腎皮質ステロイドとステロイドパルス療法を直接比較した RCT はない。わが国の報告では大量経口副腎皮質ステロイド薬とステロイドパルス療法のいずれもが使用されている^{f)}。海外においては、71 例の抗 GBM 病の長期予後を調べた Levy らの報告では経口副腎皮質ステロイド薬(プレドニゾロン 1 mg/kg/日)が用いられているが^{g)}、血漿交換の有効性などを検証する多くの比較試験では、初期治療として静注ステロイドパルス療法が選択されている^{8,9)}。KDIGO のガイドラインでも、メチルプレドニゾロン 0.5~1.0 g 連続 3 日間のステロイドパルス療法を標準治療として示している^{g)}。

以上のように、一般に抗 GBM 抗体型糸球体腎炎は活動性が高く、腎不全の進行も早いいため、強い抗炎症効果と抗 GBM 抗体産生の速やかな抑制が、腎炎および肺出血の治療のために必要となると考えられる。特に肺出血を合併する抗 GBM 病では、生命予後の改善を期待して、ステロイドパルス療法を含む強力な免疫抑制療法が行われることが多い。

● 文献検索

検索は PubMed (キーワード: crescentic glomerulonephritis, rapidly progressive glomerulonephritis, RPGN と ANCA 関連型では ANCA, antineutrophil cytoplasmic, microscopic polyangiitis,

Wegener, ループス腎炎では lupus nephritis, 抗 GBM 型では anti-GBM, および methylprednisolone, pulse, steroid) で、1966~2016 年 2 月の期間で検索した。また、それ以後の重要文献も必要に応じて採用した。

● 参考にした二次資料

- Pauci-immune focal and segmental necrotizing glomerulonephritis in KDIGO Clinical Practice Guideline. *Kidney Int* 2012(Suppl 2) : 233-42.
- 急速進行性糸球体腎炎診療指針作成合同委員会. *日腎会誌* 2002 ; 44 : 55-82.
- 急速進行性糸球体腎炎診療指針作成合同委員会. *日腎会誌* 2011 ; 53 : 509-55.
- Hahn BH, et al. *Arthritis Care & Res* 2012 ; 6 : 797-808.
- Bertsias GK, et al. *Ann Rheum Dis* 2012 ; 71 : 1771-82.
- Lupus nephritis in KDIGO Clinical Practice Guideline for Glomerulonephritis. *Kidney Int* 2012(suppl 2) : 221-32.
- Hirayama K, et al. *Clin Exp Nephrol* 2008 ; 12 : 339-47.
- Anti-glomerular basement membrane antibody glomerulonephritis in KDIGO Clinical Practice Guideline for Glomerulonephritis. *Kidney Int* 2012(suppl) : 2 : 240-2.

● 引用文献

- Adu D, et al. *QJM* 1997 ; 90 : 401-9.
- Bolton WK, et al. *Am J Nephrol* 1989 ; 9 : 368-75.
- Jayne DR, et al. *J Am Soc Nephrol* 2007 ; 18 : 2180-8.
- Houssiau FA, et al. *Arthritis Rheum* 2002 ; 46 : 2121-31.
- Appel GB, et al. *J Am Soc Nephrol* 2009 ; 20 : 1103-12.
- 本間光夫, 他. *リウマチ* 1994 ; 34 : 616-27.
- Levy JB, et al. *Ann Intern Med* 2001 ; 134 : 1033-42.
- Johnson JP, et al. *Medicine (Baltimore)* 1985 ; 64 : 219-27.
- Cui Z, et al. *Medicine (Baltimore)* 2011 ; 90 : 303-11.

CQ 10 RPGN の初期治療として免疫抑制薬は腎予後および生命予後を改善するか?

推奨グレード 2D ANCA 関連 RPGN の初期治療として免疫抑制薬は腎予後および生命予後を改善する可能性がある。このため ANCA 関連 RPGN の初期治療として、患者の状態に合わせ、副腎皮質ステロイド薬に加えて免疫抑制薬の併用を提案する。

推奨グレード 1B 免疫複合体型 (SLE) RPGN の初期治療として免疫抑制薬は、腎予後および生命予後を改善する。このため免疫複合体型 (SLE) RPGN の初期治療として、副腎皮質ステロイド薬に加えて免疫抑制薬の併用を推奨する。

推奨グレード 2D 抗 GBM 抗体型 RPGN の初期治療として免疫抑制薬は生命予後を改善する可能性がある。このため抗 GBM 抗体型 RPGN の初期治療として、副腎皮質ステロイド薬に加えて免疫抑制薬の併用を提案する。

ア. ANCA 関連 RPGN

要約

欧米においては初期治療に副腎皮質ステロイド薬に免疫抑制薬を併用することが標準的治療であるが、わが国においては感染症による死亡の頻度が高いことより、2002年のRPGN診療指針から、患者の状態に合わせた治療アルゴリズムが推奨されてきた。これにより生命予後の改善が得られた。一方で腎予後の改善には、シクロホスファミド併用が有用であるとの解析がなされている。治療開始時の臨床重症度、年齢、透析施行の有無などを考慮したうえで、有益性が優ると判断される患者に対しては、静注シクロホスファミドパルス(経口シクロホスファミドでもよい)を併用する。

解説

1. 海外のエビデンスとガイドライン・リコメンデーション

欧米では多発血管炎性肉芽腫症(GPA)によるANCA関連血管炎が多い。GPAにおいてはステロイド単独では予後不良であることは歴史的にも明らかであり、1970年代より副腎皮質ステロイド薬とシクロホスファミドの併用療法が標準的な初期治療として用いられてきた。GPAを除いたANCA関連血管炎の検討としては、1996年にNachmanらが、顕微鏡的多発血管炎(MPA)と壊死性半月体形成性糸球体腎炎の計107例の前向きのコホートをを用いて、副腎皮質ステロイド薬単独と副腎皮質ステロイド薬+シクロホスファミド併用療法を比較して報告している¹⁾。初期治療における寛解率は、単独群で56%に比して併用群で85%と有意に高いことが示された。また再燃率においても単独群に比して併用群では0.31倍と低値であった。さらにHoganらは同じコホートをを用いて、副腎皮質ステロイド薬単独群に比してシクロホスファミド併用群において生命予後が改善することを報告している(併用群では死亡率が0.18倍)²⁾。

こうしたエビデンスのもと、KDIGO、英国(BSR/BHPR 2007年版)、欧州(EULAR)、オーストラリア(CARI)のいずれのガイドライン・リコメンデーションにおいても、寛解導入療法として副腎皮質ステロイド薬に加えて経口シクロホスファミド(2

mg/kg/日)または静注シクロホスファミドパルス療法IVCY(15 mg/kgを2~3週ごと)の併用が推奨された^{a~d)}。

その後2010年にANCA関連血管炎に対して、リツキシマブを初期治療に用いた2つの臨床試験(RAVE試験³⁾、RITUXVAS試験⁴⁾)の成績が発表され、またその後の追跡調査^{5,6)}なども報告され、リツキシマブも初期治療の選択肢に加えられるようになった。BSR/BHPRガイドライン(2014年改訂版)^{e)}やEULAR/ERA-EDTAリコメンデーション(2016年改訂版)^{f)}では、ANCA関連血管炎患者の寛解導入療法として、シクロホスファミドとリツキシマブのいずれかを副腎皮質ステロイドに併用することを推奨している。またシクロホスファミドの投与が好ましくない患者(不妊、感染)においては、リツキシマブを選択するべきとしている。

なお、経口シクロホスファミドとIVCYを比較した4つの臨床試験のメタ解析において、IVCYのほうが白血球減少が少ないが(RR 0.53, 95%CI 0.36-0.77; $p=0.0009$)、再発が多い(RR 1.79, 95%CI 1.11-2.87; $p=0.02$)ことが報告されている⁷⁾。BSR-BHPRガイドライン(2014年改訂版)では、IVCYのほうが経口シクロホスファミドより白血球減少が少ないことより感染リスクも減少する可能性があるとして、IVCY(治療開始時は2週間隔、以後3週間隔)での投与を推奨している。

2. わが国の状況とガイドライン

わが国においては感染症の罹患率や死亡率が高い

ことから、2002年に刊行されたRPGNの診療指針より、ANCA関連RPGNに対して、治療開始時の臨床重症度、年齢、透析の有無により免疫抑制薬の併用を選択する治療アルゴリズムが作成された^{g)}。臨床重症度が高く(Grade IIIまたはIV)かつ70歳未満の非透析患者では、初期治療としてシクロホスファミドを併用することが推奨された。そしてそれ以外の患者では、まずはステロイド単独療法を行い、それでも疾患活動性が持続する場合には、患者の全身状態を勘案したうえで、シクロホスファミドの追加を検討することが推奨された。おおむねこのアルゴリズムに沿った治療がなされたことで、診療指針刊行後に、生命予後の改善が得られたことが、進行性腎障害RPGN分科会の全国アンケート調査結果でわかり、2011年の診療指針の改定版では2002年の治療アルゴリズムがほぼ引き継がれた^{h)}。しかし同アンケート調査では、腎予後に関しては、シクロホスファミドの投与により改善されること(HR 0.683, 95%CI 0.474-0.986, $p=0.042$)が示された^{h)}。これを受け診療指針2013年改定案^{j)}では、「初期治療に副腎皮質ステロイド単独で治療された患者においても、副腎皮質ステロイドが減量可能となり疾患活動性のコントロールされた時点でシクロホスファミドを追加することは、腎予後の観点からは検討に値するものと考えられる」とされた。

本ガイドラインでも、これまでの診療指針の治療アルゴリズムを継承しつつ、「専門施設では、年齢・重症度にこだわらず、十分に注意した上で治療ランクを上げた治療法も考慮する」を付記し、有益性が優ると判断される患者に対してはIVCY(経口シクロホスファミドでもよい)の併用を検討することを推奨する。リツキシマブについては、わが国では「難治性血管炎に関する調査研究班」によりRiCRAV試験が実施され、GPAを中心とした難治例・再発例7例での使用成績が報告⁸⁾されているが、国内でのANCA関連RPGNに対するリツキシマブの有効性、安全性に関するデータはまだ不十分である。現時点ではシクロホスファミドの投与が適さない場合(不妊、感染症)、副腎皮質ステロイド+シクロホスファミド治療に抵抗性を示す場合、副腎皮質ステロイド+シクロホスファミド治療後に再燃する場合にリ

表1 年齢と腎機能によるIVCY用量調節

年齢	血清Cr	血清Cr
	3.4 mg/dL 未満	3.4~5.7 mg/dL
60歳未満	15 mg/kg/回	12.5 mg/kg/回
60歳以上70歳以下	12.5 mg/kg/回	10 mg/kg/回
71歳以上	10 mg/kg/回	7.5 mg/kg/回

(二次資料 e)より引用)

ツキシマブの使用を推奨する。

3. シクロホスファミド投与量の調整

シクロホスファミドは肝臓で代謝を受けるが、その活性代謝物の尿中排泄率は約50%と報告されている^{g)}。腎機能の低下によりシクロホスファミドのクリアランスが低下するため、IVCYおよび経口シクロホスファミドの投与量は腎機能により調整する必要がある。さらにシクロホスファミド投与の際は、血球減少に対して特に注意を要する。IVCYおよび経口シクロホスファミドの投与量調整について以下に示す。

▶ A. IVCY

IVCY 当日あるいは前日に腎機能を測定し用量を調整する。年齢、腎機能による減量方法を表1に示す^{e)}。高度の腎機能低下例や透析導入例においても、IVCY投与量を20~30%減量することにより適切なAUCとなることが報告されている。また透析例では透析療法によりシクロホスファミドが除去されるため、シクロホスファミド投与12時間は透析療法を避けることが望ましい。一方、透析を導入して3か月以上経過した症例では腎機能の回復がまれであるため、KDIGOガイドラインではシクロホスファミドの投与中止が推奨されている^{a)}。

さらに血球数もIVCYの当日あるいは前日に確認する。IVCY施行前に白血球 $4,000/\mu\text{L}$ 未満、好中球 $2,000/\mu\text{L}$ 未満である場合には、IVCYを延期し、毎週血球数を確認して、白血球 $4,000/\mu\text{L}$ 以上でかつ好中球 $2,000/\mu\text{L}$ 以上になったら25%減量して再開する。その後に白血球減少、好中球減少をきたした場合には、同様な方法で減量する。最初のIVCY10日後から次のIVCYまでの間に血球数を確認する。白血球 nadir $3,000/\mu\text{L}$ 未満、好中球 nadir $1,500/\mu\text{L}$ 未満の場合には、次のIVCY直前の白血球数 $4,000/\mu\text{L}$

μL 以上でかつ好中球 $2,000/\mu\text{L}$ 以上であっても以下のように減量をする。

①白血球 nadir $1,000\sim 2,000/\mu\text{L}$ あるいは好中球 $500\sim 1,000/\mu\text{L}$ では、前回量の 40% 減量する。

②白血球 nadir $2,000\sim 3,000/\mu\text{L}$ あるいは好中球 $1,000\sim 1,500/\mu\text{L}$ では、前回量の 20% 減量する。

BSR/BHPR ガイドライン (2014 年改訂版) での年齢と腎機能による IVCY の用量調整を示す。体重当たりの投与量が記載され、通常、初期の 3 回は 2 週間隔、以降は 3 週間隔で投与するものとしている。わが国の治療アルゴリズムでは、体表面積当たりの投与量が記載され、1 カ月の投与間隔である点に留意する。

▶ B. 経口シクロホスファミド

以前の BSR/BHPR ガイドライン (2007 年版)^{b)} では、寛解導入として経口シクロホスファミド 2 mg/kg/日 を最低 3 カ月継続することが推奨されていた

が、好中球減少症を避けるため、年齢 60 歳以上は 25%、75 歳以上は 50% 減量すべきである。血球数の確認を最初の 1 カ月は毎週、2 カ月目と 3 カ月目は 2 週間ごと、その後は毎月実施する。白血球 $4,000/\mu\text{L}$ 未満、好中球 $2,000/\mu\text{L}$ 未満に減少した場合は経口シクロホスファミドを一時的に中止する。白血球数が回復したら少なくとも 1 日投与量を 25 mg 減量して再開し、その後 4 週間は毎週検査する。重篤な白血球減少、好中球減少 (白血球 $1,000/\mu\text{L}$ 未満、好中球 $500/\mu\text{L}$ 未満) あるいは遷延する白血球減少、好中球減少 (白血球 $4,000/\mu\text{L}$ 未満、好中球 $2,000/\mu\text{L}$ 未満が 2 週間以上) をきたした場合には経口シクロホスファミドを中止し、白血球数回復後に 50 mg/日 で再開して、白血球数が許容範囲内であれば、1 週間ごとに目標量まで増量する。白血球 $6,000/\mu\text{L}$ 未満でかつ以前に比して $2,000/\mu\text{L}$ 以上低下した場合には 25% 減量する。

イ. 免疫複合体型 (SLE) RPGN

要約

病理所見にて半月体形成や壊死性病変を伴い臨床的に RPGN を呈するループス腎炎においては、副腎皮質ステロイドに免疫抑制薬 (シクロホスファミドあるいはミコフェノール酸モフェチル) を併用した初期治療が推奨される。特に重篤な RPGN に関しては、海外のエビデンスやわが国でのこれまでの使用経験より、IVCY が標準的な治療と考える。

解説

1 ループス腎炎と RPGN

ループス腎炎のうち腎機能の急速な悪化を示すのは、主として糸球体の急性増殖性変化の強い ISN/RPS 分類の IV 型 (びまん性ループス腎炎) である。特に IV 型で半月体形成や壊死性病変が多数みられる場合、RPGN の経過をたどる。わが国の RPGN 統計調査では、ループス腎炎は RPGN の 3.7% を占めている。中国の Chen らは、2003~2013 年に南京大学で腎生検を施行したループス腎炎 2,833 例のうち、101 例 (3.6%) が RPGN を呈しており、また IV (\pm V) 型

1,300 例に限ると 93 例 (7.2%) が RPGN であったと報告している⁹⁾。

2. シクロホスファミドの海外エビデンス

1970 年代より増殖性ループス腎炎を中心とした活動性ループス腎炎に対するシクロホスファミドの有効性を示す論文が数多く報告された。1986 年に米国国立衛生研究所 (NIH) の Austin らは、経口プレドニゾン、CY (IVCY, 経口)、アザチオプリンを用いた治療プロトコルの RCT を報告した¹⁰⁾。本試験では、経口プレドニゾン単独群と比較し、IVCY 併用群で有意に腎予後の改善がみられた。NIH グループはさらに IVCY の有効性の検討するための複数の

RCT を行い、IVCY は増殖性ループス腎炎の標準的治療としての地位を確立した。しかし、NIH 方式による IVCY では CY の投与量が多くなり卵巣機能不全や発癌などが懸念される。より低用量の CY での有効性を検討するため、Euro-Lupus Nephritis Trial が施行され、2002 年に Houssiau らにより報告された¹¹⁾。本試験は高用量 IVCY (0.5 g/m², 6 カ月間は毎月投与、以後は 3 カ月ごとに 2 回投与) と低用量 IVCY [0.5 g/日, 2 週間ごとに 3 カ月間投与 (計 6 回)] の 2 群に分けた RCT であり、両群で寛解率および再燃率に差を認めなかった。2010 年に本試験の長期予後の結果が報告されたが、低用量と高用量 IVCY で腎機能および生命予後に差を認めなかった¹²⁾。

3. ミコフェノール酸モフェチル (MMF) の海外エビデンス

2000 年に Chan らは、WHO 分類 IV 型の活動性ループス腎炎を対象として、MMF と経口シクロホスファミド (半年後、アザチオプリンに変更) の RCT を行い、1 年間の治療において両群で尿蛋白、腎機能、寛解率に差を認めず、感染症、無月経、脱毛などの副作用は MMF 群で少ないことを報告した¹³⁾。その後 20 カ国が参加し第 3 相臨床試験として ALMS 試験が実施された¹⁴⁾。本試験は ISN/RPS 分類 III, IV, V 型のループス腎炎を対象に、MMF 群 (1 g/日より開始し、目標 3 g/日、副作用のある場合は 2 g/日まで減量可) 185 名と NIH 方式の IVCY 群 (シクロホスファミド 0.5~1 g/m² を毎月計 6 回点滴静注) 185 名で RCT が施行された。6 カ月後の奏功率は MMF 群 56.2%、IVCY 群 53.0% であり、当初の目的である MMF の優越性は示されなかった。2010 年の Kamanamool らが行ったメタ解析においても、MMF とシクロホスファミドは寛解導入率や感染症の発生率が同等であることが示されている¹⁵⁾。

なお最近、MMF とタクロリムスの併用療法 (マルチターゲット療法) により、IVCY を上回る成績が、中国の多施設共同 RCT で報告され注目されている¹⁶⁾。本試験は III 型、IV 型、V 型の活動性 LN 患者 362 名を対象にした RCT であり、主要エンドポイントである 24 週後の完全寛解率において、マルチターゲット療法群が IVCY 群に比べて有意に優れていた

(45.9% vs 25.6%, $p < 0.001$)。組織型別の解析でも、RPGN を呈することが多い IV 型において、マルチターゲット群が IVCY 群よりも優れるとの結果が示されている。しかし RPGN だけを対象にした解析はなされておらず、今後の検討が必要である。

4. 海外のガイドライン・リコメンデーション

2012 年に米国リウマチ学会 (ACR)、欧州リウマチ学会/欧州腎臓透析移植学会 (EULAR/ERA-EDTA)、KDIGO より、それまでのエビデンスをもとに、相次いで LN の診療ガイドライン・リコメンデーションが発表された^{j-1)}。いずれのガイドライン・リコメンデーションにおいても III 型、IV 型の活動性ループス腎炎に対してはシクロホスファミド (主に IVCY) あるいは MMF が免疫抑制薬の第一選択薬として推奨されている。KDIGO のガイドライン¹⁾ では通常の III 型、IV 型に対しては、① NIH 方式の IVCY (0.5~1 g/m²/月, 6 回)、② Euro-Lupus 方式の IVCY (IVCY 0.5 g/2 週, 6 回)、③ 経口シクロホスファミド (1.0~1.5 mg/kg/日, 最高 150 mg/日まで, 2~4 カ月)、④ MMF (3 g/日まで) が推奨されている。しかし RPGN などの重症例に関しては、NIH 方式では RCT で有用性を示すエビデンスがあるのに対して、Euro-Lupus 方式による IVCY や MMF のエビデンスは十分ではないとしている。EULAR/ERA-EDTA のリコメンデーション^{k)} では、III 型、IV 型に対して MMF (目標 3 g/日) または Euro-Lupus 方式の IVCY を推奨しているが、予後不良因子 (急激な腎機能低下、多くの細胞性半月体やフィブリノイド壊死) がある場合は、より高用量 IVCY (0.75~1 g/m²/月, 6 カ月) または経口シクロホスファミド (2~2.5 mg/kg/日, 3 カ月) を使用してもよいとしている。

5. わが国の状況と本ガイドラインでの推奨

これらの海外のエビデンスやガイドラインから、病理所見にて半月体形成や壊死性病変を伴い臨床的に RPGN を呈するループス腎炎においては、副腎皮質ステロイドに免疫抑制薬 (シクロホスファミドまたは MMF) を併用した初期治療を推奨する。特に重篤な RPGN に関しては、海外のエビデンスやわが国でのこれまでの使用経験より、IVCY が標準的な治療と考える。

なお MMF に関して、国内でのループス腎炎に対する MMF の使用実態調査^{17,18)}が施行され、公知申請により 2015 年にループス腎炎への保険適用が得られている。MMF の使用量に関して、MMF の公知申請にあたり作成された「ループス腎炎に対するミコフェノール酸モフェチル使用に関するステート

メント」^{m)}にも記載されているが、重度の腎不全患者(糸球体濾過率 <25 mL/分/1.73 m²)では血中濃度が高くなるおそれがあるので、1 回投与量は 1 g まで(1 日 2 回)の使用が推奨されており、RPGN 患者では注意が必要である。

ウ. 抗 GBM 抗体型 RPGN

要約

抗 GBM 抗体型 RPGN は最も重篤な RPGN の病型とされている。本疾患の初期治療として免疫抑制療法(ステロイドパルス療法+免疫抑制薬)と血漿交換療法の併用療法を原則とする。このうち、免疫抑制薬に関しては、経口副腎皮質ステロイド薬のみでは効果が不十分な場合は副腎皮質ステロイド薬投与量の漸減困難な症例では免疫抑制薬(シクロホスファミド 1~2 mg/kg/日)の併用が推奨される。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必要がある。

解説

抗 GBM 抗体型 RPGN は、特に腎予後が不良であるため、多くの報告では経口副腎皮質ステロイド薬、シクロホスファミドおよび血漿交換療法を併用した治療が行われている。2001 年に Hammersmith Hospital の Levy らから、抗 GBM 病 85 例の 25 年にわたる長期予後が報告されている¹⁹⁾。このうち 71 例は経口プレドニゾロン(1 mg/kg/日あるいは 60 mg/日)、シクロホスファミド(2~3 mg/kg/日、55 歳以上は適宜減量、2~3 カ月間)および血漿交換(50 mL/kg/回、最大 4 L/回、14 日間)を併用する治療が行われている。同治療により、治療開始時の血清 Cr <5.7 mg/dL であった 19 例の 1 年腎および個体生存率は各々 95%、100%であり長期予後も良好であることが示されている。一方、血清 Cr ≥ 5.7 mg/dL であった 13 例の 1 年腎および個体生存率は各々 82%、83%、治療開始時に透析療法を必要とした 39 例の 1 年腎および個体生存率は各々 8%、65%であり治療開始時の腎機能により腎予後および生命予後が悪化することが示されている。

さらに 2011 年には Cui らが、中国の単一施設にお

ける抗 GBM 病の後ろ向き観察研究を報告した²⁰⁾。対象は、1998~2008 年までに発症した抗 GBM 病 221 人であり、治療法として、①副腎皮質ステロイド薬単独治療、②副腎皮質ステロイド薬+シクロホスファミド、③副腎皮質ステロイド薬+シクロホスファミド+血漿交換に分類して腎予後および生命予後を検討した。そのなかで副腎皮質ステロイド薬およびシクロホスファミドに加えて血漿交換を行う治療は腎予後および生命予後を改善した〔腎不全に対するハザード比 0.60(95%CI 0.37-0.96), $p=0.032$ 。個体死に対するハザード比 0.31(95%CI 0.15-0.63), $p=0.001$ 〕。また、副腎皮質ステロイド薬単独治療に比してシクロホスファミドの追加は生命予後を改善した〔個体死に対するハザード比 0.43(95%CI 0.21-0.90), $p=0.024$ 〕。一方、シクロホスファミドの追加は副腎皮質ステロイド薬単独治療に比して腎予後を改善しなかった〔ハザード比 0.92(95%CI 0.56-1.49), $p=0.73$ 〕。

以上のエビデンスから、抗 GBM 抗体型 RPGN の初期治療として免疫抑制薬は生命予後を改善する可能性があるため、腎機能を勘案した免疫抑制薬の併用を考慮する。一方で腎機能障害の進行した症例に

おいては、腎機能が改善する割合が低くなるため、積極的な免疫抑制療法を行わず、保存的治療で対応する場合もある。

● 文献検索

検索はPubMed(キーワード: ANCA, renal vasculitis, GBM, lupus nephritis, systemic lupus erythematosus, immunosuppressive therapy, immunosuppressive treatment, clinical trial, meta-analysis)で、2016年2月までを検索した。また、それ以後の重要文献も必要に応じて採用した。

● 参考にした二次資料

- a. Pauci-immune focal and segmental necrotizing glomerulonephritis in KDIGO Clinical Practice Guideline for Glomerulonephritis. *Kidney Int* 2012; Suppl 2: 233-9.
- b. Lapraik C, et al. *Rheumatology* 2007; 46: 1615-6.
- c. Mukhtyar C, et al. *Ann Rheum Dis* 2009; 68: 310-7.
- d. Menahem S, et al. *Nephrology* 2008; 13 Suppl 2: S24-36.
- e. Ntatsaki E, et al. *Rheumatology* 2014; 53: 2306-9.
- f. Yates M, et al. *Ann Rheum Dis* 2016; 75: 1583-94.
- g. 急速進行性糸球体腎炎診療指針作成合同委員会. *日腎会誌* 2002; 44: 55-82.
- h. 急速進行性糸球体腎炎診療指針作成合同委員会. *日腎会誌* 2011; 53: 509-55.
- i. 難治性血管炎に関する調査研究班, 進行性腎障害に関する研究調査班, ANCA 関連血管炎の診療ガイドライン(2014年

改訂版), 2014.

- j. Hahn BH, et al. *Arthritis Care Res* 2012; 64: 797-808.
- k. Bertias GK, et al. *Ann Rheum Dis* 2012; 71: 1771-82.
- l. Lupus nephritis in KDIGO Clinical Practice Guideline for Glomerulonephritis. *Kidney Int* 2012; Suppl 2: 221-32.
- m. 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)・自己免疫疾患に関する調査研究班. ループス腎炎に対するミコフェノール酸モフェチル使用に関するステートメント(第一版)2015.

● 引用文献

1. Nachman PH, et al. *J Am Soc Nephrol* 1996; 7: 33-9.
2. Hogan SL, et al. *J Am Soc Nephrol* 1996; 7: 23-32.
3. Stone JH, et al. *N Engl J Med* 2010; 363: 221-32.
4. Jones RB, et al. *N Engl J Med* 2010; 363: 211-20.
5. Geetha D, et al. *J Am Soc Nephrol* 2015; 26: 976-85.
6. Jones RB, et al. *Ann Rheum Dis* 2015; 74: 1178-82.
7. Walters GD, et al. *BMC Nephrol* 2010; 11: 12.
8. Nagafuchi H, et al. *Mod Rheumatol* 2015; 25: 603-8.
9. Chen S, et al. *Rheumatol Int* 35: 709-17, 2015.
10. Austin HA, et al. *N Engl J Med* 1986; 314: 614-9.
11. Houssiau FA, et al. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 2121-31.
12. Houssiau FA, et al. *Ann Rheum Dis* 2010; 69: 61-4.
13. Chan TM, et al. *N Engl J Med* 2000; 343: 1156-62.
14. Appel GB, et al. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20: 1103-12.
15. Kamanamool N, et al. *Medicine* 2010; 89: 227-35.
16. Liu Z, et al. *Ann Intern Med* 2015; 162: 18-26.
17. Yasuda S, et al. *Mod Rheumatol* 2015; 25: 854-7.
18. Hara R, et al. *Mod Rheumatol* 2015; 25: 858-64.
19. Levy JB, et al. *Ann Intern Med* 2001; 134: 1033-42.
20. Cui Z, et al. *Medicine* 2011; 90: 303-11.

CQ 11 ANCA 関連 RPGN にシクロホスファミドを投与する場合、経口と静注のどちらが腎機能予後および生命予後を改善するか?

推奨グレード 2C ANCA 関連 RPGN にシクロホスファミドを投与する場合、経口と静注で腎機能予後および生命予後を改善するが、安全性の観点から静注での投与を提案する。

● 要約

わが国の ANCA 関連 RPGN の診療指針においては、治療開始時の臨床重症度(Grade)、年齢、透析施行の有無により、4群に分類して治療法が示されている。そのなかで、Grade I または II 群の患者において副腎皮質ステロイド薬単独治療で疾患活動性が持続する場合や、70歳未満で Grade III または IV 群の患者では経口シクロホスファミド(CY)(25~100 mg/日)またはシクロホスファミド大量静注療法(IVCY)(250~750 mg/m²/日/月)を考慮する。ANCA 関連 RPGN に CY を投与する場合、経口と静注で長期的な再燃率や有害事象の頻度に差を認めるが、腎機能予後および生命予後には差を認めない。

● 解説

血管炎の初期治療として、1970年代より副腎皮質ステロイド薬とCYの併用療法が標準的な初期治療として用いられてきた。多くの臨床研究にてCYの有効性が示されている一方で、CYの副作用による重篤な合併症も問題となっている。このためCYの投与方法、総投与量や投与期間に関する検討も行われてきた。経口CYとIVCYの比較に関しては、これまで4つのRCTが報告されている¹⁻⁴⁾。

2009年にEUVASから、ANCA関連血管炎患者149例を対象としたランダム化比較試験が報告されている¹⁾。本研究は、IVCY群(15 mg/kg/2~3週ごと)と経口CY群(2 mg/kg)に振り分け、寛解率、寛解導入に要する期間(主要評価項目)、腎機能の推移、有害事象、CY総投与量について検討した。このうち寛解導入に要する期間、治療開始後9カ月目の寛解率および再発率は両群で差を認めなかった。また経過中の腎機能や血管炎活動性スコア(BVAS)、感染症の併発率も両群で差を認めなかった。白血球減少症の出現率は、IVCY群で頻度が低かった[HR 0.41(95%CI 0.23-0.71)]。CY総投与量は、IVCY群8.2 g(IQR 5.95-10.55)、経口CY群15.9 g(IQR 11-22.5)であり、IVCY群で少なかった($p < 0.001$)。プレドニゾロン総投与量は両群で差を認めなかった。2011年に観察期間中央値4.3年の長期観察の成果が追加報告された⁵⁾。生命予後、腎予後は両群で有意差を認めなかったが、再燃率は経口CY群で有意に低かった[HR 0.50(95%CI 0.26-0.93)]。

さらに2010年には4つのRCTにおけるメタ解析が報告されている⁶⁾。その結果、IVCY群は経口CY

群と比して、腎機能および生命予後に差を認めなかった[最終観察時の腎死RR 1.90(95%CI 0.92-3.91; $p = 0.08$)、最終観察時の個体死RR 0.77(95%CI 0.44-1.32; $p = 0.34$)]であった。一方、IVCY群では、経口CY群に比して白血球減少症の頻度が少なかったが[RR 0.53(95%CI 0.36-0.77; $p = 0.0009$)]、再燃率が高かった[RR 1.79(95%CI 1.11-2.87; $p = 0.02$)]。

以上の結果を総合すると、ANCA関連RPGNにCYを投与する場合、経口と静注で再燃率や有害事象の頻度に差を認めるが、腎機能予後および生命予後には差を認めないと考えられる。

● 文献検索

文献はPubMed(キーワード:GBM, ANCA, renal vasculitis, cyclophosphamide, intravenous cyclophosphamide, clinical trial, meta-analysis)で対象期間を指定せずに検索した。

● 参考にした二次資料

- a. Ntatsaki E, et al. Rheumatology(Oxford)2014; 53: 2306-9.
- b. Yates M, et al. Ann Rheum Dis. 2016; pii: annrheumdis-2016-209133. doi: 10.1136.
- c. KDIGO Clinical Practice Guideline for Glomerulonephritis. Kidney Int 2012; Suppl 2: 233-42.
- d. 急速進行性糸球体腎炎診療指針作成合同委員会. 日腎会誌 2011; 53: 509-55.

● 引用文献

1. de Groot K, et al. Ann Intern Med 2009; 150: 670-80.
2. Adu D, et al. QJM 1997; 90: 401-9.
3. Guillemin L, et al. Arthritis Rheum 1997; 40: 2187-98.
4. Haubitz M, et al. Arthritis Rheum 1998; 41: 1835-44.
5. Harper L, et al. Ann Rheum Dis 2012; 71: 955-960.
6. Walters GD, et al. BMC Nephrol 2010; 11: 12.

CQ 12 診断時透析が必要な RPGN に対して免疫抑制療法は腎予後および生命予後を改善するために推奨されるか？

推奨グレード 2D 診断時透析が必要な ANCA 関連 RPGN では免疫抑制療法は腎予後および生命予後を改善させるため、提案する。

推奨グレード 2D 診断時透析が必要なループス腎炎では免疫抑制療法は腎予後および生命予後を改善させるため、提案する。

推奨グレード 2D 抗 GBM 抗体型 RPGN では免疫抑制療法を施行しても腎予後の改善は見込めない場合が多いため、免疫抑制療法は必ずしも推奨しない。ただし、肺出血合併例では生命予後の改善を期待できるため免疫抑制療法を提案する。

要約

ANCA 関連 RPGN で高度な腎障害を伴う場合には、EULAR(the European League Against Rheumatism)ガイドラインにおいては副腎皮質ステロイド薬とシクロホスファミド、血漿交換療法が推奨されている。診断時透析を要する RPGN であっても、特に腎生検において正常糸球体の割合が保たれている場合には腎予後を改善させる。しかしながら、免疫抑制療法は感染症を併発する危険性が高まるため、高齢者や全身状態が不良な患者では生命予後を悪化させる危険性もあり慎重に検討する必要がある。

ループス腎炎において、ACR(American College of Rheumatology)ガイドラインではⅢ/Ⅳ型の寛解導入療法は副腎皮質ステロイドパルス療法、経静脈的シクロホスファミドパルスもしくは MMF が標準療法となっている。透析を要するループス腎炎においても標準治療により 6 カ月後に 59.3%が透析より離脱し、死亡率は 11.1%であったという報告もある。免疫抑制療法により腎機能回復が望めるが、慢性病変の割合が多い場合には回復が難しくなるため、腎生検や腎エコーで評価を行うことが望ましい。

抗 GBM 抗体型 RPGN では、診断時透析が必要な場合には免疫抑制療法を行っても腎機能の回復が見込めないことが多い。肺出血合併例など全身症状を伴う場合には、生命予後を改善するため免疫抑制療法が提案される。

背景・目的

診断時にすでに透析を要するような腎不全の進行した RPGN の場合、早期発見例に比べ腎機能が回復する確率は低下し、免疫抑制療法による感染のリスクが増すため、免疫抑制療法のメリット・デメリットを考え注意深く行う必要がある。一般に臨床経過が短く、腎機能の悪化スピードが早い症例や腎生検において慢性化病変の少ない症例では腎機能が可逆性である可能性があるが、臨床経過が不明であった

り尿毒症症状を伴い全身状態が不良のため腎生検が施行できない例では免疫抑制療法の反応性を予知し難しい場合もある。

ここでは ANCA 関連 RPGN、ループス腎炎による RPGN、抗 GBM 抗体型 RPGN における免疫抑制療法の是非について概説する。

● 解説

1. ANCA 関連 RPGN

European Vasculitis Study Group (EUVAS) によるガイドラインでは Cr 5.66 mg/dL 以上の腎不全を伴う場合、重症型に分類され、副腎皮質ステロイド薬とシクロホスファミド、さらに血漿交換療法を行うことが推奨されている^{a)}。この提言の根拠として、Jayne らは、このような高度腎障害を伴う症例に対して3カ月後に生存し透析を受けていない割合を調べたところ、副腎皮質ステロイド薬、経口シクロホスファミド療法(2.5 mg/kg/日)、ステロイドパルス療法を行った群では49%、副腎皮質ステロイド薬、経口シクロホスファミド療法(2.5 mg/kg/日)、血漿交換療法を行った群で69%であったと報告し、血漿交換療法の併用群のほうが腎機能の回復が良好であったと報告している (MEPEX 研究)¹⁾。Lee らは高度腎障害を伴う ANCA 関連血管炎 155 例(診断時 87%で透析療法が必要)を後方視的に検討し、87%でシクロホスファミド治療が行われており、シクロホスファミド未治療と比較しシクロホスファミド治療を実施したほうが4カ月後の生命予後、複合予後(腎予後+生命予後)ともに良好であると報告している²⁾。また、Pepper らは診断時透析を要する高度腎障害を伴う ANCA 関連血管炎において、経静脈的シクロホスファミドパルス療法(年齢に応じて7.5~12.5 mg/kg)と、副腎皮質ステロイド薬、血漿交換療法を施行し3カ月後に透析から離脱していた割合を調べたところ63.4%であった³⁾。1年後に生存し透析から離脱し得た症例は65%であり、この結果は経口シクロホスファミド治療よりも経静脈的シクロホスファミド治療のほうが1年後の生命予後、腎予後が良好である可能性を示すものであった。

高度な腎障害を伴う ANCA 関連血管炎において、治療後に腎機能が回復するかどうかを予測する臨床的因子を調べた報告がある。MEPEX 研究のサブ解析では、1年後の腎機能を予測する因子として診断時の Cr 値、正常糸球体数、年齢、急性および慢性尿細管間質病変をあげ、1年後の透析離脱については正常糸球体数をあげている^{4,5)}。一方で Lee らは、eGFR 10 mL/分/1.73 m²未満かつ慢性組織病変

指数高値の高度腎障害例でさえ、14%より多くの症例で腎機能回復の可能性のあることを予測している²⁾。

わが国における ANCA 関連 RPGN における治療指針では、進行性腎障害に関する調査研究班急速進行性腎炎分科会の調査により RPGN の死亡原因の約50%は感染死であったため、同一の病態であっても高齢者や透析患者では免疫抑制療法による副作用の危険性が高くなるため、治療内容を一段弱めることになっている。そのため、診断時に透析を要する場合には、シクロホスファミド治療は行わない治療法となっている^{b)}。しかし、透析を要する MPO-ANCA 関連血管炎 89 例のわが国の後方視的研究では、シクロホスファミド治療は生命予後を改善させると述べている [HR 0.20(95%CI 0.048-0.84; $p=0.03$)]。腎予後に関して、5例が透析離脱したと報告されているが、治療内容に関しては言及していない⁶⁾。

すなわち、ANCA 関連 RPGN においては、診断時透析が必要な状態であっても特に正常糸球体が残っている場合には腎機能が回復する可能性があるため、免疫抑制療法が推奨されるが、感染症を併発する可能性が高まるため、高齢者や全身状態が不良な症例では慎重に検討する必要がある。

2. ループス腎炎による RPGN

ループス腎炎において RPGN をきたす場合の多くは、全糸球体の50%以上に病変が認められびまん性ループス腎炎と呼ばれる ISN/RPS 分類における IV型である。2012年アメリカリウマチ学会(ACR)から示された治療ガイドラインでは、III/IV型の寛解導入療法はステロイド(GCパルス、GC 0.5~1.0 mg/kg/日)に加え、経静脈的シクロホスファミドパルス療法(低用量 500 mg/2週、高用量 500~1,000 mg/m² BSA/月)もしくは MMF(2~3 g/日)が標準治療となっている^{c)}。従来より経静脈的シクロホスファミドパルス療法が標準治療であったが、感染症や生殖機能障害の面からより安全性の高い免疫抑制薬が求められてきた。Kamanamool らによるメタ解析では、ステロイド併用療法における経静脈的シクロホスファミド治療との比較試験において、MMF 併用群では寛解導入率や感染症を含めた副作用にお

いて同等性が認められた⁷⁾。

Liang らは透析を要する急性腎障害をきたしたループス腎炎 198 例を後ろ向きに解析したところ、副腎皮質ステロイド、シクロホスファミド療法にて寛解導入療法を施行した結果、6 カ月後に透析離脱した割合は 59.3%、死亡率は 11.1%であった⁸⁾。高用量の経静脈的シクロホスファミド療法は腎機能回復を高める可能性を指摘した。腎機能の回復と関連する因子を解析したところ、性別(男性)、腎不全の発症から治療までの期間が長いこと、エコー上腎サイズが萎縮していること、高 P 血症は、腎機能の回復不良因子であった。腎機能の回復を期待し、強力な免疫抑制薬を使用する場合には、慢性化病変の程度を評価することが重要であり、腎生検が可能な症例であれば chronicity index を、腎生検が不能であれば腎エコーにて腎萎縮の有無をみておく必要がある。

ループス腎炎における透析療法について、EULAR/ERA-EDTA ガイドラインでは腹膜透析では感染症のリスクが増すこと(エビデンスレベル 2)、血液透析においては抗リン脂質抗体陽性例ではブラッドアクセスの血栓トラブルが増すことがいわれている(エビデンスレベル 3)。

3. 抗 GBM 抗体型 RPGN

Hind らは、診断時透析が必要な RPGN 48 例について副腎皮質ステロイド、シクロホスファミド、アザチオプリンなどの免疫抑制療法と血漿交換療法を行い、腎および生命予後を調べた⁹⁾。その結果、抗 GBM 抗体型 RPGN では全例腎機能は回復しなかったのに対し、抗 GBM 抗体陰性 RPGN(WG, PN, 原発性腎炎)では 63%で透析から離脱していた。この結果から、抗 GBM 抗体型 RPGN の場合、より早期発見と早期治療開始が重要であると結論づけている。

Levy らは抗 GBM 病の患者 71 例を後ろ向きに解析し、診断時の腎機能と腎予後を調べた。治療は全例に血漿交換療法、副腎皮質ステロイド薬、シクロホスファミド療法を施行していた。治療開始時の Cr 5.7 mg/dL 未満の群は 1 年生存率 100%、腎予後 95% であり、治療開始時の Cr 5.7 mg/dL 以上であっても緊急透析を要しなかった群での 1 年後の生存率が 83%、腎生存率 82%であったのに対し、緊急透析を要した群での 1 年後の生存率は 65%、腎生存率は

8%と緊急透析を要する群での腎予後はきわめて不良であった¹⁰⁾。

このように診断時から透析を要するような場合には、免疫抑制薬を使用しても腎機能の回復は困難であり、肺出血合併例以外にはメリットは少ないという考え方もある。Flores らは乏尿や無尿があり診断時より透析を要した抗 GBM 病に対し血漿交換療法を行わずに免疫抑制療法も軽度しか行わなかった 8 例の予後をみたところ、全例維持透析になったが抗 GBM 抗体は陰性化し肺合併症の出現もなかったと報告しており¹¹⁾、保存的治療のみの選択を考慮してもよい。

わが国においては、1999 年抗 GBM 抗体検査が保険収載されてからのアンケート調査による予後調査をみても、血漿交換療法の施行率は増えているものの血清 Cr 6 mg/dL 以上の抗 GBM 抗体型 RPGN の予後は不良のままである。しかし、この調査のなかでは免疫抑制療法を行わないよりも行ったほうが腎予後はよい傾向にあり、発症からの期間が短く病理組織学的に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^{b)}。

● 文献検索

文献は PubMed(キーワード: GBM, ANCA, SLE, lupus, renal vasculitis, dialysis, immunosuppressive therapy, immunosuppressive treatment) で対象期間を指定せずに検索した。

● 参考にした二次資料

- Yates M, et al. Ann Rheum Dis. 2016 ; 75 : 1583-94.
- 急速進行性糸球体腎炎診療指針作成合同委員会. 日腎会誌 2011 ; 53 : 509-55.
- Hahn BH, et al. Arthritis Care Res 2012 ; 64 : 797-808.
- Bertsias GK, et al. Ann Rheum Dis 2012 ; 71 : 1771-82.

● 引用文献

- Jayne DR, et al. J Am Soc Nephrol 2007 ; 18 : 2180-8.
- Lee T, et al. Clin J Am Soc Nephrol 2014 ; 9 : 905-13.
- Pepper RJ, et al. Clin J Am Soc Nephrol 2013 ; 8 : 219-24.
- de Lind van Wijngaarden RA, et al. J Am Soc Nephrol 2006 ; 17 : 2264-74.

5. de Lind van Wijngaarden RA, et al. J Am Soc Nephrol 2007 ; 18 : 2189-97.
6. Hasegawa M, et al. Mod Rheumatol 2016 ; 26 : 110-4.
7. Kamanamool N, et al. Medicine(Baltimore)2010 ; 89 : 227-35.
8. Liang L, et al. J Rheumatol 2004 ; 31 : 701-6.
9. Hind C, et al. Lancet 1983 ; 1(8319) : 263-5.
10. Levy JB, et al. Ann Intern Med 2001 ; 134 : 1033-42.
11. Flores JC, et al. Lancet 1986 ; 1(8471) : 5-8.

CQ 13 リツキシマブは RPGN の腎予後および生命予後を改善するために推奨されるか？

推奨グレード 2B ANCA 関連 RPGN に対する初期治療として、リツキシマブと副腎皮質ステロイド薬の併用は、腎予後および生命予後を改善する可能性がある。このため、副作用などにより既存治療が行えないか既存治療が効果不十分の場合、あるいは再発を繰り返す ANCA 関連 RPGN に対し、これを提案する。

推奨グレード 2D RPGN を呈するループス腎炎の寛解導入治療として、リツキシマブは、腎予後あるいは生命予後を改善するとの十分なエビデンスはないが、ほかに治療法がない場合には考慮してよい（保険適用なし）。

推奨グレードなし 抗 GBM 抗体型 RPGN に対するリツキシマブによる初期治療は、腎予後あるいは生命予後を改善するとの十分なエビデンスはない。

要約

ANCA 関連 RPGN では、ANCA 関連血管炎の病態形成に自己抗体である ANCA 産生が関与していることより、B 細胞を標的とした治療が試みられ、最近の 2 つのランダム化比較試験の結果をもとに、欧米、続いてわが国においても、従来の治療に抵抗性、あるいは従来の治療が使用できない初発または再発の MPA, GPA に対してリツキシマブが使用可能となった。海外のガイドラインでも、シクロホスファミドが使用できない場合には、リツキシマブと副腎皮質ステロイド薬の併用が勧められている。しかしながら、欧米の報告は、わが国に多い腎臓限局型の ANCA 関連型 RPGN (特に MPO-ANCA 型) の割合や有効性の比較については記載しておらず、また、感染症のリスク、長期の安全性、特に悪性腫瘍、白質脳症の発症リスクについては明らかでないため、これらを考慮しつつ慎重に判断する必要がある。リツキシマブ療法開始前には十分なスクリーニングを行い、適切な感染予防策を講じるとともに、リツキシマブ療法中および療法後において感染症を含む有害事象の発現に十分注意する。

免疫複合体型 RPGN (SLE) において、自己抗体産生と免疫複合体型形成を抑制する目的で B 細胞をターゲットとした治療が試みられているが、これまでの RCT では標準治療に対する優位性は証明されていない。したがって、リツキシマブの使用は、既存治療が無効(抵抗例、再発例)あるいは副作用などのために使用できない場合においてのみ、慎重に考慮されるべきである(わが国では保険非適用)。

抗 GBM 抗体型 RPGN または抗 GBM 病において、強力に抗体の産生を抑制するリツキシマブが試みられ、有効との報告が蓄積してきている。しかし、これらの症例では、同時に血漿交換、ステロイド、シクロホスファミドなどが併用されているため、リツキシマブの効果かどうかは明らかでなく、現在のところ推奨するに足る十分なエビデンスはない。

● 背景・目的

RPGN に対する初期治療, あるいは維持療法としてのリツキシマブの適応と推奨度を, それぞれ ANCA 関連, 免疫複合体型 (SLE), 抗 GBM 抗体型の RPGN について提示する。

● 解説

1. ANCA 関連 RPGN

▶ A. 初期治療

ANCA 関連血管炎の病態形成に自己抗体である ANCA 産生が関与していると考えられることより, B 細胞を標的とした治療が試みられ^{1,2)}, 2010 年に発表された 2 つのランダム化比較試験^{3,4)}の結果を基に欧米, 続いてわが国においても, 既存治療の効果が不十分か, 既存治療が使用できない MPA, GPA 症例, あるいは再発例に対してリツキシマブが使用可能となった。

ヨーロッパを中心とした 8 施設が参加した RITUXVAS 試験³⁾では, 腎炎を合併した活動性の高い ANCA 関連血管炎患者のうちステロイドパルス療法ないし血漿交換療法に反応不良の 44 例を対象に, リツキシマブ群 33 例 (375 mg/m², 連続 4 週) 群 (IVCY 2 回投与を併用) と, 従来の IVCY 投与群 11 例 (6 カ月後よりアザチオプリンで維持) の間でオープンラベルの RCT を行っている。腎機能 (eGFR) はリツキシマブ群が平均 20 mL/分/1.73 m², コントロール群が平均 12 mL/分/1.73 m² であり, 透析患者もそれぞれ 8 例 (24%), 1 例 (9%) 含まれていた。結果は, 12 カ月後の完全寛解率 (76% vs. 82%) は同等で, 副作用発現率も感染症全体としてはリツキシマブ群でやや多い傾向はあるものの (36% vs. 27%), 重篤な感染症の発現率も含めて両群の間に差を認めなかった。腎機能については, 最終的に eGFR はリツキシマブ群で 20→39 mL/分/1.73 m², コントロール群で 12→39 mL/分/1.73 m² と改善を認めたが, 改善の度合いには有意差はなかった。その後の追跡調査では, 24 カ月後の複合エンドポイント (死亡, 再発, 透析導入) に差はなく, 末期腎不全患者の割合もリツキシマブ群 6%, コントロール群は 0% で同等で

あった⁵⁾。また, 本試験の患者を対象に腎組織とリツキシマブ治療後の腎予後の関連が検討され, 腎組織における間質の CD3+ 陽性 T 細胞浸潤の程度が 12 カ月後の, 尿細管萎縮の程度が 12 カ月および 24 カ月の腎予後のそれぞれ予測因子であったと報告されている⁶⁾。

一方, 北米の 9 施設で行われた RAVE 試験は, 比較的軽症の新規または再発 ANCA 関連血管炎患者 197 例 (Cr 4.0 mg/dL 以上と肺出血は除く) を対象とした二重盲検 RCT である⁴⁾。結果は, リツキシマブ群 (99 例) とコントロール群 98 例 (経口シクロホスファミド 2 mg/kg 体重/日, 寛解後はアザチオプリンに切り替え) の間で, 6 カ月の観察終了時点における寛解率 (64% vs. 53%), 副作用発現率に差を認めなかった。再発例に限れば, 6 カ月における寛解導入率はリツキシマブ群で有意に優っていたという。その後の追跡調査では, 1 コースのリツキシマブ治療後 18 カ月の時点でも, 再発率や寛解維持率に差はなく⁷⁾, 腎障害患者を対象にした post hoc 解析でも寛解率や eGFR の改善度は同等であった⁸⁾。eGFR 20 以下 (平均 12) の腎障害を伴う ANCA 関連腎炎 14 例を対象にした検討でも, リツキシマブ使用により, 当初透析を必要とした 7 例中 5 例が 6 カ月には離脱でき, 透析患者を除く 6 カ月後の eGFR は平均 33 に改善していた⁹⁾。

わが国においては 9 例の症例報告, さらに多施設共同研究 (RiCRAV 試験) において 7 例の成績が示されている¹⁰⁾。症例報告の 9 例中 7 例で有効性を認めたが, 2 例は肺出血, 消化管出血で死亡した。RiCRAV 試験に登録された 7 例中 5 例で短期的な軽快を認めたが, うち 2 名はその後日和見感染のため死亡している。

リツキシマブの投与方法は 375 mg/m² を 4 週連続で投与するのが基本であり, 日本でも同様の投与方法が原則である。シクロホスファミドを同時に用いるほうがよいかどうかについては差がないとの報告もあるが¹¹⁾, いまだエビデンスは不十分である。副腎皮質ステロイド薬の投与方法としては, 多くの報告でステロイドパルス療法 (RITUXVAS は 1~3 回, RAVE は 1 回) の後療法としてプレドニゾロンが用いられている。RITUXVAS, RAVE 試験ではプレ

ドニゾロンを体重1 kg 当たり1 mg/日を用い、前者では3~6カ月で5 mg/日まで減量、後者では6カ月後までに中止としている。しかし、リツキシマブ併用時の副腎皮質ステロイド薬の初期投与量、減量スピード、投与期間などについて定まったものはない。

リツキシマブの利点としては、腎機能により用量を調節する必要がないことがあげられる。また、リツキシマブを使いながら妊娠、出産に成功したとの報告も多く^{a)}、現時点では、免疫抑制薬で問題になる不妊や催奇形性の恐れは少ないと考えられる。しかし、妊婦への投与に関する安全性は十分に確立していないため、原則的には投与は勧められない。ほかに治療手段がない場合に限り、治療上の有益性が危険性を上回るかどうかを慎重に判断する。

以上のように、ANCA 関連血管炎の全身症状のみならず、ANCA 関連腎炎に対しても、初期治療としてリツキシマブがシクロホスファミドと同等の有効性を示すことが明らかになってきた。KDIGO のガイドラインではシクロホスファミドに準じて^{a)}、英国やEULAE/ERA-EDTA のガイドラインでは第一選択薬としてシクロホスファミドと並列して記載されている^{b,c)}。

しかしながら、これまでの報告では、RPGN の症例がどの程度含まれているかは示されておらず、また、全身症状を伴わない、いわゆる腎臓限局型のANCA 関連 RPGN に対する有効性については明らかではない。ANCA のサブタイプによる反応性の差に関しては、最近、PR3-ANCA 関連の症例では従来のCY よりもリツキシマブに対する反応性がよく、MPO-ANCA では差がなかったとの報告がある¹²⁾。わが国ではMPO-ANCA 型や全身症状を伴わない腎限局型の頻度も高いため、このようなサブグループにおいては欧米の成績がそのまま適用されない可能性もあり、今後日本独自のエビデンスを集積する必要があろう。

リツキシマブの副作用には、点滴に伴う投与時反応ないしアレルギー反応、中長期的にはIgG の減少、好中球減少やこれらを背景にしたさまざまな感染症(結核、B 型肝炎の発症、サイトメガロウイルス、ニューモシスチス肺炎などの日和見感染など)、肝障害のほか、悪性腫瘍や進行性多巣性白質脳症の

発症頻度増加が疑われている。重症感染者に使用できたとの報告もあるが¹³⁾、上述のRiCRAV 試験では感染症の合併が高頻度(7 例中3 例)にみられている^{b,c)}。

以上のように、リツキシマブ投与時には感染症のリスクが高まり、長期の安全性についても不明な点が多い。したがって、投与前に結核やB 型肝炎を含む感染症の十分なスクリーニングを行い、治療による有益性と危険性を十分勘案したうえで、リツキシマブを使用するかどうか慎重に判断する。使用する場合は、適切な予防策を講じるとともに、感染症を含む有害事象の発現に十分注意し、早期診断・治療のためのモニタリングを行うべきである。

▶ B. リツキシマブ投与後の維持療法(再発時を含む)

リツキシマブを ANCA 関連血管炎の寛解維持療法として用いることも検討されている。この場合、再燃時、B 細胞増加時、定期投与(4~12 カ月ごと)などの方法が考えられる。Cartin-Ceba らは54 例のGPA 患者のリツキシマブ療法後、再発はB 細胞増加時あるいはANCA 値上昇時にみられることを示しており¹⁴⁾、いずれもリツキシマブの再投与で寛解を得ている。一方、寛解導入後リツキシマブの定期的再投与も試みられており、これにより寛解の長期維持、再発率の減少、および副腎皮質ステロイドと免疫抑制薬使用の減少効果を認めている¹⁵⁾。最近、ANCA 関連血管炎を対象としたMAINRITSAN 試験が発表された¹⁶⁾。寛解導入療法後の維持療法としてリツキシマブの6 カ月ごとの定期投与とアザチオプリン経口投与を比較すると、リツキシマブ群のほうが再燃率が低く、生存率も優っていたという。ただし、対象は平均eGFR 60 前後の比較的腎障害の軽度の症例であり、腎予後については明らかではない。現在、維持治療におけるリツキシマブの投与方法に関する臨床試験(MAINRITSAN 2 試験)が進行中である。そのほか、ANCA 関連血管炎の維持療法として、リツキシマブ定期投与群とアザチオプリン群を比較するRCT(RITAZAREM 試験)も進行中であり、結果が待たれるところである。リツキシマブ再投与のバイオマーカー(B 細胞数以外)についての検討も進められているが、確立したものはない。

2. 免疫複合体型 RPGN (SLE)

全身性エリテマトーデス (SLE) ないしループス腎炎では、病態の中心となる自己抗体産生や免疫複合体型形成に B 細胞異常が関与していると考えられ、B 細胞をターゲットとした治療 (リツキシマブ、ベリムマブ、オクレリズマブなど) が試みられている^{d)}。RPGN を示すことのある ISN/RPS 分類 IV 型のびまん性ループス腎炎に関しては、ステロイドパルス療法を含む副腎皮質ステロイド薬の大量投与と免疫抑制薬 [シクロホスファミド、欧米ではミコフェノール酸モフェチル (MMF) も] の併用療法が標準的治療となっているが^{e,f)}、治療効果が不十分であることもあり、再発例や副作用などのために薬剤が投与できないこともある。このような症例の一部にリツキシマブが投与され、有効性を示す報告が蓄積している^{17,d)}。寛解率は報告により差があるが、部分寛解、完全寛解を含めると 50% 以上の症例で腎炎の改善を認めている。従来の治療で効果不十分な症例でも有効性が期待され、例えば、治療抵抗性のループス腎炎において、リツキシマブを投与した 25 例中 22 例 (88%) で部分寛解または完全寛解が得られている¹⁸⁾。IV 型ループス腎炎の症例中に限っても有効率は 50% 以上あり、Díaz-Lagares らの報告では、IV 型ループス腎炎の 22% で完全寛解、41% で部分寛解を認めている¹⁷⁾。寛解は 12~24 カ月にみられることが多いという。ただし、III 型に比べると IV 型の治療成績は劣るとされ、RPGN を示す重症例では無効であったとの報告もある^{19,20)}。わが国でも難治性の全身性エリテマトーデス 34 名に対してリツキシマブを使用するオープンラベルの第 2 相試験が施行され、その結果が最近報告されている。難治性ループス腎炎 17 名が登録され、その半数以上がリツキシマブ治療で改善しており、また全 34 例における有害事象も問題ないレベルであった²¹⁾。

RCT としては、初発のループス腎炎 144 例に対し MMF 単独群と MMF/リツキシマブ (1 g を 2 回投与) 併用群で効果を比較した LUNAR 試験がある²²⁾。結果は、抗 DNA 抗体などの血清学的指標の改善はみられるものの、主要評価項目である腎炎の完全寛解率に関し両者に差はみられず、標準治療に対する優位性は証明されなかった。このため海外のガイド

ラインでは、リツキシマブは標準治療の効果不十分あるいは副作用のため使用できない場合の、最後の選択肢として位置づけられている^{e~g)}。

リツキシマブ使用のそのほかの利点としては、副腎皮質ステロイド薬の節約効果があげられる²³⁾。最近、Lightstone らのグループは、初期治療としてリツキシマブとメチルプレドニゾロンパルスを隔週で 2 回投与し後療法として MMF のみを用いた Lituxilup コホートスタディの結果を発表しており、全体として 90% の症例、クラス IV のループス腎炎に限っても 50% 以上の症例で寛解率を示した²⁴⁾。副腎皮質ステロイドを後療法として使用しないプロトコールは興味深いですが、その有用性については標準治療との比較試験によって慎重に検証する必要がある。また本試験では、RPGN 症例は場外されていることにも留意が必要である。なお、現在多施設共同 RCT として、メチルプレドニゾロンパルス + MMF をベース薬に、経口副腎皮質ステロイド薬 (連日) とリツキシマブを比較する RITUXILUP 試験が施行されている。免疫抑制薬の併用効果については、ループス腎炎 19 例においてリツキシマブ単独群とリツキシマブ/IVCY 併用群を比較し、効果は変わらなかったとの報告があるが²⁵⁾、いまだ一定の見解はない。リツキシマブの使用時には感染症などの有害事象にも注意を払う (前項参照)。米国では SLE に対するリツキシマブ使用の 2 例において進行性多巣性白質脳症の発症が報告されている。

以上のように、ループス腎炎による RPGN に対するリツキシマブの使用は、既存治療の効果が不十分か副作用などのために使用できない場合に限り、検討してもよいかもしれない (ただし、わが国では保険非適用である)。リツキシマブ投与後の長期経過、およびリツキシマブの維持療法についても検討されているが、いまだ評価は定まっていない。前述のように、腎炎の重症度による有効性の違いについても今後検討する必要がある。

3. 抗 GBM 抗体型 RPGN

抗 GBM 抗体型 RPGN の予後は RPGN のなかで最も悪く、1963 年の Benoit らの報告では、無治療の場合の腎予後は 2%、生命予後は 4% と著しく不良であった²⁶⁾。抗 GBM 抗体型腎炎では抗 GBM 抗体に

よる糸球体基底膜の破壊が原因であるため、抗GBM抗体の除去および産生抑制が治療の目標となる。現在、ステロイドを含む強力な免疫抑制薬と血漿交換の併用療法が行われ、KDIGOガイドラインでも腎予後が期待できない腎単独型を除いてこれが推奨されている^{h)}。腎予後、生命予後とも改善がみられるが、今なお不良であることに変わりなく、特に肺出血を伴う場合の生命予後はきわめて不良である。

このような背景の下、強力に抗体の産生を抑制するリツキシマブが新たな治療として注目され、抗GBM抗体型腎炎および抗GBM病への使用例が症例報告やケースシリーズを中心に蓄積してきている²⁷⁾。これまで報告された6例すべてで抗GBM抗体の陰性化が認められ、3例の透析患者中2例で透析からの離脱、また2例で肺出血の改善がみられている。しかし、いずれも同時に血漿交換、副腎皮質ステロイド薬、シクロホスファミドなどが併用されており、リツキシマブの効果かどうかは断定できない。今後、肺出血や重度の腎不全を伴う場合、ほかに治療法がない場合にリツキシマブが有力な選択肢になる可能性はあるが、そのためには比較試験によって効果を検証する必要がある。

● 文献検索

文献はPubMed(キーワード:crescentic glomerulonephritis, rapidly progressive glomerulonephritis, ANCA, antineutrophil cytoplasmic, RPGN, lupus nephritis, anti-GBM, microscopic polyangiitis, Wegener および rituximab)で、2000~2016年4月の期間で検索した。また、それ以後の重要文献も必要に応じて採用した。

● 参考にした二次資料

- a. Pauci-immune focal and segmental necrotizing glomerulo-

nephritis in KDIGO Clinical Practice Guideline. *Kidney Int* 2012(Suppl 2) : 233-42.

- b. Ntatsak E, et al. *Rheumatology(Oxford)* 2014 ; 53 : 2306-9.
 c. Yates M, et al. *Ann Rheum Dis* 2016 ; 75 : 1583-94.
 d. Gregersen JW, et al. *Nat Rev Nephrol* 2012 ; 8 : 505-14.
 e. Lupus nephritis in KDIGO Clinical Practice Guideline for Glomerulonephritis. *Kidney Int* 2012(suppl 2) : 221-32.
 f. Hahn BH, et al. *Arthritis Care Res* 2012 ; 64 : 797-808.
 g. Bertias GK, et al. *Ann Rheum Dis* 2012 ; 71 : 1771-82.
 h. KIDIGO Clinical Practice Guideline. Anti-glomerular basement membrane antibody glomerulonephritis. *Kidney Int* 2012(Suppl 2) : 233-42.

● 引用文献

1. Specks U, et al. *Arthritis Rheum* 2001 ; 44 : 2836-40.
2. Keogh KA, et al. *Am J Respir Crit Care Med* 2006 ; 173 : 180-7.
3. Jones RB, et al. *N Engl J Med* 2010 ; 363 : 211-20.
4. Stone JH, et al. *N Engl J Med* 2010 ; 363 : 221-32.
5. Jones RB, et al. *Ann Rheum Dis* 2015 ; 74 : 1178-82.
6. Berden AE, et al. *J Am Soc Nephrol* 2012 ; 23 : 313-21.
7. Specks U, et al. *N Engl J Med* 2013 ; 369 : 417-27.
8. Geetha D, et al. *J Am Soc Nephrol* 2015 ; 26 : 976-85.
9. Nagafuchi H, et al. *Mod Rheumatol* 2015 ; 25 : 603-8.
10. Shah S, et al. *Am J Nephrol* 2015 ; 41 : 296-301.
11. Geetha D, et al. *J Nephrol* 2016 ; 29 : 195-201.
12. Unizony S, et al. *Ann Rheum Dis* 2016 ; 75 : 1166-9.
13. Gregersen JW, et al. *Scand J Rheumatol* 2013 ; 42 : 207-10.
14. Cartin-Ceba R, et al. *Arthritis Rheum* 2012 ; 64 : 3770-8.
15. Rhee EP, et al. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010 ; 5 : 1394-400.
16. Guillevin L, et al. *N Engl J Med* 2014 ; 371 : 1771-80.
17. Diaz-Lagares C, et al. *Autoimmun Rev* 2012 ; 11 : 357-64.
18. Jónsdóttir T, et al. *Rheumatology(Oxford)* 2013 ; 52 : 847-55.
19. Melander C, et al. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009 ; 4 : 579-87.
20. Davies RJ, et al. *Lupus* 2013 ; 574-82.
21. Tanaka Y, et al. *Mod Rheumatol* 2016 ; 26 : 80-6.
22. Rovin BH, et al. *Arthritis Rheum* 2012 ; 64 : 1215-26.
23. Pepper R, et al. *Nephrol Dial Transplant* 2009 ; 24 : 3717-23.
24. Condon MB, et al. *Ann Rheum Dis* 2013 ; 72 : 1280-6.
25. Li EK, et al. *Rheumatology(Oxford)* 2009 ; 48 : 892-8.
26. Benoit LFL, et al. *Am J Med* 1964 ; 37 : 424-44.
27. Syeda UA, et al. *Semin Arthritis Rheum* 2013 ; 42 : 567-72.

CQ 14 血漿交換療法は RPGN の腎機能予後および生命予後を改善するために推奨されるか？

推奨グレード 2C 重篤な腎障害や肺胞出血などを合併した ANCA 関連 RPGN では、腎機能予後を改善する可能性があるため、血漿交換療法の併用を提案する。

推奨グレード 2D 標準治療で治療効果が不十分であった免疫複合体型 RPGN (ループス腎炎) では腎機能予後および生命予後を改善する可能性があるため、血漿交換療法を含むアフエレス治療法の併用を提案する。

推奨グレード 1D 抗 GBM 抗体型 RPGN では、腎機能予後および生命予後を改善する可能性があるため、血漿交換療法の併用を推奨する。

要約

抗 GBM 抗体型 RPGN では、免疫抑制療法に加え、血漿交換療法の併用を推奨する。ANCA 関連 RPGN や免疫複合体型 RPGN (ループス腎炎) では、症例に応じて血漿交換療法の併用を考慮する。なお、抗 GBM 抗体型 RPGN (2016 年 4 月より)、RPGN を呈する SLE は血漿交換療法の保険適用疾患であるが、ANCA 関連 RPGN は保険適用疾患となっていない。

解説**1. ANCA 関連 RPGN**

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。2007 年に Jayne らは、ANCA 関連血管炎の寛解導入療法として血漿交換療法 (PE) とメチルプレドニゾロンパルス (MP) 療法のランダム化比較試験を報告した¹⁾。血清 Cr ≥ 5.7 mg/dL の ANCA 関連血管炎患者を対象とし、7 回の PE を施行する群 (PE 群 70 例) と MP 療法を施行する群 (MP 群 67 例) に無作為に割り付けて腎生存率を検討した。治療開始後 3 カ月目の腎生存率は PE 群 69% であり、MP 群 49% に比して良好であった ($p=0.02$)。また治療開始後 12 カ月目の腎生存率も PE 群で 59% であり、MP 群の 43% に比して高値であった ($p=0.008$)。PE 群における 12 カ月時点での末期腎不全のハザード比は 0.47 (95%CI 0.24-0.93; $p=0.03$) であった。一方、個体生存率は両群で差を認めなかった。本試験では、PE は MP 療法と比較して、腎不全を合併した ANCA 関連血管炎における腎機能予後を改善する可能性が示され

た。2013 年に本試験の追跡検討が報告されている²⁾。観察期間中央値 3.95 年の腎生存率は、PE 群 67%、MP 群 51%、末期腎不全のハザード比は 0.64 (95%CI 0.4-1.05; $p=0.08$) であり、PE 群の優位性は消失していた。

さらに 2011 年に Szpirt らは、GPA における血漿交換療法の効果について報告した³⁾。本試験では、治療開始時の血清 Cr > 2.85 mg/dL の症例において血漿交換療法により腎生存率が改善することが示されている。

過去 6 試験のシステマティックレビューや 9 試験のメタ解析においても、血漿交換療法は治療開始後の末期腎不全への進展リスクを減少させることが報告されている^{4,5)}。以上のエビデンスを基に BSR/BHPR ガイドラインでは、重篤な腎障害 (血清 Cr ≥ 5.7 mg/dL) を認める場合は副腎皮質ステロイド薬とシクロホスファミド (CY) に加え、血漿交換療法 (2 週間以内に 4 L を 7 回) を併用することが示されている。さらに、それ以外の肺胞出血などの重篤な合併症を呈した場合も血漿交換療法の併用が推奨されている。現在わが国も参加して、eGFR 50 mL/分

未満および/または肺胞出血を伴う重篤な GPA または MPA 症例を対象として、最高7回までの血漿交換療法の施行を治療選択肢とし、末期腎不全および死亡率をアウトカムとした大規模国際的 RCT が進行中である (PEXIVAS 研究)。

一方、わが国における ANCA 関連 RPGN の分析疫学研究では、腎機能高度低下例での検討でも血漿交換療法の追加による腎予後、生命予後の改善は認められていない⁶⁾。このため現在のところ、わが国における ANCA 関連 RPGN の寛解導入療法において血漿交換療法の併用は、最重症例や治療抵抗例、何らかの理由により副腎皮質ステロイド薬や免疫抑制薬の投与不能な症例に限られると考えられる。欧米とわが国では血漿分離法が異なっていることもあり、今後のさらなる検討が必要である。

2. 免疫複合体型 RPGN (ループス腎炎)

1970年代から重症の SLE やループス腎炎に対して血漿交換療法が試みられてきた。1983年に Wei らは、SLE の症例を対象として副腎皮質ステロイド薬 [プレドニゾロン (PSL) ≤ 1 mg/体重 kg] 投与下に血漿交換療法を施行した 10 例と対照 10 例で前向き試験を行っている⁷⁾。血漿交換療法群では早期に免疫グロブリンならびに免疫複合体の低下を認めたが、4 週間後には基礎値に戻っており、有効性は両群で差を認めなかった。

さらに 1992 年に Lewis らは、WHO 分類の III 型、IV 型、増殖性病変を伴う V 型を呈するループス腎炎 86 例を対象に多施設共同ランダム化比較試験を実施している⁸⁾。このうち 40 例に対して副腎皮質ステロイド薬 (PSL 60~80 mg/body) + CY (2 mg/体重 kg) の標準治療に加えて血漿交換療法を併用した。血漿交換療法の併用群では、標準治療群に比して治療開始 4 週目に血清抗 ds-DNA 抗体価、クリオグロブリンおよび蛋白尿の減少を認めたが、4 週目以降は両群で差を認めなかった。さらに平均 136 週の観察期間において生存率ならびに腎機能も両群間で差を認めなかった。

この Lewis らの報告以降は、標準治療で治療効果が不十分であった症例や免疫抑制薬が増量できない SLE やループス腎炎の症例に対して血漿交換療法を含むアフレスシ療法が試みられている。Euler ら

は、ループス腎炎合併例を含む重症 SLE に対して高用量 PSL と IVCY に血漿交換療法を組み合わせた治療 (シンクロナイズ法) を行ったところ全例で有効であり、さらに 14 例中 8 例は薬物療法を離脱したことを報告している⁹⁾。さらに血漿交換療法だけではなく二重膜濾過血漿交換療法 (DFPP) や代替血漿を必要としない免疫吸着療法 (IAPP) の有効性も報告されている。Yamaji らは、WHO 分類の III 型、IV 型および V 型を呈するループス腎炎に対して IVCY に DFPP や IAPP を組み合わせたシンクロナイズ法の有効性を報告している¹⁰⁾。また Loo らは重症ループス腎炎に対する DFPP と IAPP の比較において、両治療の有効性に差を認めなかったことを報告している¹¹⁾。

以上の報告から、標準的治療を行っても難治性 (腎機能障害の進行、高度蛋白尿の持続) である場合や免疫抑制薬が増量できない症例には、補助療法としてのアフレスシ療法も念頭に置く必要があると考えられる。

なお、わが国の SLE に対する血漿交換療法の保険適用の条件は、次の①~③のいずれにも該当する患者とされている。

①都道府県知事によって特定疾患医療受給者と認められた者。

②血清補体価 (CH50) の値が 20 単位以下、補体蛋白 (C3) の値が 40 mg/dL 以下および抗 DNA 抗体の値が著しく高く、ステロイド療法が無効または臨床的に不適当な者。

③RPGN または中枢神経ループスと診断された者。

3. 抗 GBM 抗体型 RPGN

抗 GBM 抗体型 RPGN における治療は、免疫抑制療法 (ステロイドパルス療法 + 免疫抑制薬) と血漿交換療法との併用療法を原則とする。221 例の後ろ向き観察研究では、血漿交換療法の併用により、腎機能予後 (腎不全に対する HR 0.60, $p=0.032$) および生命予後 (死亡に対する HR 0.31, $p=0.001$) の改善に有効であることが示されている¹²⁾。一方で、血清 Cr 値が 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 Cr がそれ以下の症例と比較して、無効例が多いことも知られている。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ることが望ましい¹³⁾。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。

● 文献検索

文献はPubMed(キーワード:GBM, ANCA, renal vasculitis, RPGN, SLE, lupus nephritis, plasma exchange, apheresis)で対象期間を指定せずに検索した。

● 参考にした二次資料

- a. Ntatsaki E, et al. Rheumatology(Oxford)2014 ; 53 : 2306-9.

- b. Yates M, et al. Ann Rheum Dis 2016 ; 75 : 1853-94.
 c. KDIGO Clinical Practice Guideline for Glomerulonephritis. Kidney Int 2012 ; Suppl 2 : 233-42.
 d. 急速進行性糸球体腎炎診療指針作成合同委員会. 日腎会誌 2011 ; 53 : 509-55.

● 引用文献

1. Jayne DR, et al. J Am Soc Nephrol 2007 ; 18 : 2180-8.
2. Walsh M, et al. Kidney Int 2013 ; 84 : 397-402.
3. Szpirt WM, et al. Nephrol Dial Transplant 2011 ; 26 : 206-13.
4. Walters GD, et al. BMC Nephrol 2010 ; 11 : 12.
5. Walsh M, et al. Am J Kidney Dis 2011 ; 57 : 566-74.
6. Yamagata K, et al. J Clin Apher 2005 ; 20 : 244-51.
7. Wei N, et al. Lancet 1983 ; 1(8314-5) : 17-22.
8. Lewis EJ, et al. N Engl J Med 1992 ; 326 : 1373-9.
9. Euler HH, et al. Arthritis Rheum 1994 ; 37 : 1784-94.
10. Yamaji K, et al. Ther Apher Dial 2008 ; 12 : 298-305.
11. Loo CY, et al. Transfus Apher Sci 2010 ; 43 : 335-40.
12. Cui Z, et al. Medicine (Baltimore) 2011 ; 90 : 303-11.
13. Flores JC, et al. Lancet 1986 ; 1(8471) : 5-8.

CQ 15 抗凝固療法や抗血小板療法は RPGN の腎予後および生命予後を改善するために推奨されるか？

推奨グレードなし 出血病変がない場合に、RPGNの治療として抗凝固療法や抗血小板療法を考慮してもよい。

● 要約

現時点では、RPGNの腎予後および生命予後の改善を主目的とした抗凝固療法や抗血小板療法に関するエビデンスは確立していない。しかしRPGNをきたす代表的疾患であるANCA関連血管炎においては、ヘパリンやワルファリンなどの抗凝固薬やアスピリンやエイコサペンタエン酸などの抗血小板薬が奏効したという症例報告が散見され、実臨床の場でも血栓性の心血管病変を予防する目的で併用されていることも多い。一方で肺出血や消化管出血といった重篤な合併症も起こり得るため、急性期には明らかな活動性出血がないことを条件とし、出血に十分注意しながら抗凝固療法や抗血小板療法を併用するのが妥当である。

● 背景・目的

RPGNをきたす代表的疾患であるANCA関連血管炎では、疾患活動性に応じて重篤な血栓塞栓症を

きたすことが知られているが、一方で肺出血や消化管出血といった重篤な出血性合併症も起こり得る。本項では、RPGNの治療における抗凝固療法や抗血小板療法の有効性について概説する。

● 解説

RPGN に対する抗凝固療法や抗血小板療法についての報告は少なく、また RPGN の原因は多岐にわたるため、RPGN 全体として抗凝固療法や抗血小板療法の適応を論じることは難しい。しかし、糸球体毛細血管内のフィブリン血栓が腎炎のメカニズムに深く関与していることは、動物モデルを用いた研究によって古くから知られており、ヘパリンの抗凝固作用が腎炎の進展阻止に有用であることが報告されてきた¹⁻⁴⁾。

ヒトでは、1968年に Kincaid-Smith らが、RPGN を呈した半月体形成性腎炎に対する初期治療として免疫抑制療法にヘパリンやジピリダモールを併用し、腎機能改善が得られたことを初めて報告した⁵⁾。その後、免疫抑制薬とヘパリンの併用によって腎機能改善が得られたとする一方で、重篤な出血性合併症も報告された^{6,7)}。これを受け Fye らは、半月体形成性腎炎を呈した RPGN に対して、副腎皮質ステロイド薬と低用量ヘパリン(8,000 単位/日)を用いて初期治療を行い、ワルファリンとジピリダモールで維持療法を行った症例を報告している⁸⁾。また、感染後糸球体腎炎による RPGN をきたした小児の検討では、免疫抑制薬に加えて、ヘパリンやワルファリンを用いた抗凝固療法あるいはジピリダモールによる抗血小板療法を併用した群において腎予後および生命予後がよい傾向がみられた⁹⁾。最近 Hirahashi らは、RPGN を呈した ANCA 関連血管炎のうち重症心血管合併症のためステロイドの使用が躊躇された症例に対してアスピリンとエイコサペンタエン酸の

併用で寛解導入に成功した症例を報告している¹⁰⁾。

現時点では、RPGN の腎予後および生命予後の改善を主目的とした抗凝固療法や抗血小板療法に関するエビデンスは確立していない。特に ANCA 関連血管炎においては、抗凝固療法や抗血小板療法に関する前向き研究はない。ANCA 関連血管炎では、疾患活動性に応じて重篤な血栓塞栓症をきたすことが知られているが、一方で肺出血や消化管出血といった重篤な合併症も起こり得る。したがって、急性期には明らかな活動性出血がないことを条件とし、出血に十分注意しながら抗凝固療法や抗血小板療法を併用するのが妥当である。このように疾患活動性に対する効果を証明するのは容易ではないが、RPGN を呈した ANCA 関連血管炎の寛解導入治療期のステロイドパルス療法における血栓形成の予防や、寛解維持期の虚血性心疾患および脳梗塞の予防を目的として、ヘパリンなどの抗凝固療法や低用量アスピリンによる抗血小板療法は一般的に行われているのも事実である。今後、RPGN に対する抗凝固療法や抗血小板療法の有用性について検証が必要である。

● 引用文献

1. Silfverskiöld BP. Scand Arch Physiol 1940 ; 175-82.
2. Kleinerman J. Lab Invest 1954 ; 3 : 495-508.
3. Vassalli P, et al. Am J Pathol 1964 ; 45 : 653-77.
4. Halpern B, et al. Nature 1965 ; 205 : 257-9.
5. Kincaid-Smith P, et al. Lancet 1968 ; 2(7583) : 1360-3.
6. Arieff AI, et al. Arch Intern Med 1972 ; 129 : 77-84.
7. Brown CB, et al. Lancet 1974 ; 2(7890) : 1166-72.
8. Fye KH, et al. Arch Intern Med 1976 ; 136 : 995-9.
9. Cunningham RJ III, et al. Pediatr Res 1980 ; 14 : 128-32.
10. Hirahashi J, et al. Ann Intern Med 2012 ; 156 : 755-6.

CQ 16 免疫グロブリン大量静注療法は、ANCA 関連 RPGN の腎予後および生命予後を改善するために推奨されるか？

推奨グレード 2D 免疫グロブリン大量静注療法は、RPGN の腎予後および生命予後を改善するとの十分なエビデンスはないが、ANCA 関連 RPGN において、難治例あるいは重篤感染症などの難治性合併症の併存により高用量副腎皮質ステロイド薬と免疫抑制薬の併用療法による標準治療が実施困難な場合には考慮してよい(保険適用外)。

要約

免疫グロブリン大量静注療法(intravenous gammaglobulin : IVIG)は、ANCA 陽性 RPGN に対し感染症や難治性合併症の併存により高用量副腎皮質ステロイド薬と免疫抑制薬の併用療法による標準治療が実施困難な例に対する治療オプションの1つとして有用である可能性がある(保険適用外)。IVIG 療法は ANCA 関連 RPGN の腎予後および生命予後を改善する可能性があるものの、現時点ではエビデンスは不足しており、さらなる検証が必要である。

背景・目的

ANCA 関連 RPGN に対する治療として高用量副腎皮質ステロイド薬と免疫抑制薬の併用療法により、その予後は著しく改善した。しかし、標準治療への抵抗性を示したり、副作用により使用できない例や感染症との合併により標準治療が行えない例も依然として存在する。これらの難治例に対し、新たな治療法の開発が望まれている。

IVIG 療法は、小児血管炎である川崎病でのエビデンスが確立されているほか、種々の自己免疫疾患での有効性が報告されている^{a)}。その作用機序は、自己抗体の中和、サイトカイン抑制、補体活性化抑制、イディオタイプ抗体による作用、白血球-接着因子結合の抑制、樹状細胞機能調節、活性化 Fc レセプター抑制、抑制性 Fc レセプター活性化など多岐にわたり、自己免疫的機序の複数の作用点で有効性を発揮していると考えられるものの、各疾患に対する明らかな作用機序は証明されていない部分も多い^{a,b)}。

解説

Jayne らが 1991 年に 7 人の ANCA 関連血管炎 (AAV) 患者に対して IVIG を実施し^{c)}、その有効性を示唆する報告を行って以降、AAV に対する IVIG の有用性を示す結果が多く報告されてきた^{d~f)}。IVIG 0.4 kg/kg/日、5 日間投与による 1 コースでの報告がほとんどであるが、Martinez らは、再発例に対し IVIG 0.4 kg/kg/日、4 日間を 1 コースとしての月 1 回、6 コースの投与を報告し、投与開始 9 カ月

時点で 22 例中 14 例の寛解が得られたと報告している¹⁾。これらはすべてオープン試験であるが、これに対して Jayne らは 2000 年に GPA 24 例、MPA 10 例を対象とし、IVIG の二重盲検比較試験を実施し、プラセボ群の 35% に対して IVIG 0.4 kg/kg/日、5 日間投与群で 85% と有意な改善が認められたと報告している^{2g)}。近年の報告として、2016 年に発表されたフランスの後方視的研究がある³⁾。少なくとも 1 コース以上の IVIG を受けた 92 例の AAV 患者を対象としており、臨床・治療背景は種々であるものの 6 カ月時点での寛解率は 56% であり、IVIG は有効な補助療法であると述べている。

Jayne らの実施した RCT を含め、AAV に対する IVIG 療法の有用性を検討するほとんどの臨床試験では RPGN が除外基準となっている。これには、初期のグロブリン製剤の添加物としての糖類、特にショ糖が腎障害を誘発することが報告されていたためである。しかしながらわが国においては腎症状で発症し、高齢者での発症も多い MPO-ANCA 型 AAV が多く、日和見感染等により標準治療が行えない症例に対する代替療法が必要とされている。IVIG を検証する目的で RPGN に IVIG を行った試験は、2004 年 Muso ら⁴⁾と、2006 年 Ito-Ihara ら⁵⁾による ANCA 関連 RPGN に対する報告のみである。これらの試験では IVIG 0.4 g/kg/日、5 日間投与 1 コースを初期治療として低用量ステロイド/免疫抑制薬に上乘せする試験プロトコルで実施されている。2004 年 Muso らの 30 例の報告では 3 カ月時点での生存は 100%、腎生存率は発症前からの維持透析例 4 例以外は全例で腎生存ならびに生存を認めた。6 カ月時点では腎生存は 92% (24/26)、脳出血による死

亡を2例に認め、生存率は93%(28/30)であった。試験期間中、重症感染症の発症はみられなかった。

BSR/BHPRガイドライン^{h)}では、IVIGの使用について、Jayneらの2000年のRCTと2006年のIto-Iharaらの報告を引用し、難治性の病態を有する疾患や、合併する感染症や非常に重篤な状態にある場合、さらに妊娠などの理由によって既存の治療が行えない症例に対する治療法として推奨している。一方、EULARガイドラインⁱ⁾では、IVIGの使用についてJayneらの2000年のRCTと2004年のMusoらの報告を引用し、標準治療の最大用量を用いても寛解導入に至らない例、あるいは再燃例に対する新たな治療法の1つとしてIVIGが取り上げられている。

● 文献検索

文献はPubMed(キーワード: intravenous immunoglobulin, ANCA, vasculitis, neuropathy, CSS)

で対象期間を指定せずに検索した。

● 参考にした二次資料

- Gelfand EW. N Engl J Med 2012 ; 367 : 2015-25.
- Schwab I, et al. Nat Rev Immunol 2013 ; 13 : 176-89.
- Jayne DR, et al. Lancet 1991 ; 337 : 1137-9.
- Richter C, et al. Adv Exp Med Biol 1993 ; 336 : 487-9.
- Jayne DR, et al. Br J Rheumatol 1996 ; 35 : 1150-3.
- Levy Y, et al. South Med J 1999 ; 92 : 412-4.
- Fortin PM, et al. Cochrane Database Syst Rev 2013 ; 1 : CD007057.
- Ntatsaki E, et al. Rheumatology(Oxford)2014 ; 53 : 2306-9.
- Yates M, et al. Ann Rheum Dis. 2016 ; 75 : 1583-94.

● 引用文献

- Martinez V, et al : French Vasculitis Study Group. Arthritis Rheum 2008 ; 58 : 308-17.
- Jayne DR, et al. QJM 2000 ; 93 : 433-9.
- Crickx E, et al. Arthritis Rheum 2016 ; 68 : 702-12.
- Muso E, et al. Jpn J Infect Dis 2004 ; 57 : S17-8.
- Ito-Ihara T, et al. Nephron Clin Pract 2006 ; 102 : c35-42.

5) 維持療法

CQ 17 RPGNの維持療法として副腎皮質ステロイド薬は腎機能予後および生命予後を改善するか?

推奨グレード1D ANCA関連RPGNの維持療法において、副腎皮質ステロイド薬は腎機能予後および生命予後を改善する。このためANCA関連RPGNの維持療法として副腎皮質ステロイド薬を推奨する。

推奨グレード1D 免疫複合体型RPGN(ループス腎炎)維持療法において、副腎皮質ステロイド薬は腎機能予後および生命予後を改善する。このため免疫複合体型RPGN(ループス腎炎)の維持療法として副腎皮質ステロイド薬を推奨する。

推奨グレード2D 抗GBM抗体型RPGNの維持療法において、6カ月程度の副腎皮質ステロイド薬の投与は腎機能予後および生命予後を改善する。このため抗GBM抗体型RPGNの維持療法として副腎皮質ステロイド薬の投与を提案する。

● 要約

RPGNの維持療法は、再燃の予防および日和見感染や副腎皮質ステロイド薬による有害事象などの合併症対策を加味して行う必要がある。再燃および日和見感染症は予後に深く関与するため、免疫抑制薬併用の有無、投与期間および投与量に注意しながら副腎皮質ステロイド薬を投与する必要がある。

解説

1. ANCA 関連 RPGN

ANCA 関連 RPGN あるいは血管炎を対象とし、副腎皮質ステロイド薬使用群と非使用群を直接比較した RCT は見当たらない。しかしながら、これらの疾患において副腎皮質ステロイド薬の有効性が認識され、古くから治療に使用されてきた¹⁻⁶⁾。これまでに RPGN あるいは血管炎を対象とした多くの臨床研究が報告されているが、このなかで血管炎の寛解維持療法における副腎皮質ステロイド薬は、減量・中止する治療プロトコールと少量の PSL (5 mg/日前後) で継続する治療プロトコールが混在していた。2010 年の Walsh らのメタ解析では、治療開始から 12 カ月以内に副腎皮質ステロイド薬を漸減中止した群 (n=517, うち MPA 91 例 17.6%) の再燃率が 48% (95% CI 39-58) であったのに対して、12 カ月後に PSL 5~7.5 mg/日または 22 カ月後に 5 mg まで漸減したうえで副腎皮質ステロイド薬を継続した群 (n=288, MPA 133 例 46.2%) の再燃率は 14% (95% CI 10-19) であり有意に低かった⁷⁾。再燃は腎機能予後および生命予後を悪化させるため、寛解維持療法における副腎皮質ステロイド薬の投与を推奨する。副腎皮質ステロイド薬の投与期間に関しては、EULAR recommendations では少なくとも 18 カ月以上、BSR/BHPR guidelines では少なくとも 24 カ月以上の継続投与が推奨されている。2012 年には McGregor らが、6 カ月時点までに PSL を中止した 69 例 (MPA 30 例, GPA 21 例) と 6 カ月時点で 5 mg/日であった 17 例 (MPA 11 例, GPA 12 例)、5 mg/日以上であった 61 例 (MPA 32 例, GPA 20 例) の 3 群で再燃に差がなく (それぞれ再燃率が 45%, 76%, 57%)、さらに PSL 継続群では感染症の発症が多かったとしている (それぞれ 0.64/人年, 0.39/人年)⁸⁾。また、2015 年には Pagnoux らから、65 歳以上の PAN および AAV 患者を対象とした副腎皮質ステロイド薬の投与期間に関するランダム化比較試験の結果が報告された。寛解導入に CY を併用および寛解維持に AZA または MMF を併用したうえで、9 カ月間副腎皮質ステロイド薬を使用した 53 例 (MPA 21 例, GPA 21 例) では、26 カ月間副腎皮質

ステロイド薬を投与した 51 例 (MPA 23 例, GPA 15 例) と比較して、3 年間の観察期間の間の 1 回以上の重篤な有害事象は少なく (60% vs 78%, $p=0.04$)、再燃率は差がなかったと報告されている (44% vs 29%, $p=0.15$)⁹⁾。ただしいずれの研究においても再燃率が高いことには注意が必要である。

一方、わが国の前向き臨床研究 [MPO-ANCA 関連血管炎に関する重症度別治療プロトコールの有用性を明らかにする前向き臨床研究 (JMAAV)] において、治療内容と感染症との関連が検討されている¹⁰⁾。感染群の副腎皮質ステロイド薬の総投与量は、非感染群に比して有意に多かった ($p=0.03$)。また治療開始 200 病日での副腎皮質ステロイド薬の投与量は非感染群 10.2±3.4 mg/日に比して、感染群は 13.4±5.8 mg/日と多かった ($p=0.05$)。すなわち、感染症発症群においては、副腎皮質ステロイド薬の漸減速度が遅いか、維持量が高かった可能性がある。治療中の死因の約半数が感染症であることを考慮したうえで、実際に副腎皮質ステロイド薬の投与を行うかどうかを判断する。特に感染症のリスクの高い高齢者、透析患者、重篤な基礎疾患の保有者、感染症を保有している患者 (B 型肝炎、結核など) では副腎皮質ステロイド薬の投与期間を短くすることも検討すべきである。また副腎皮質ステロイド薬の投与にあたっては、感染症や骨粗鬆症の予防・対策を行うことが推奨される。

2. 免疫複合体型 RPGN (ループス腎炎)

ループス腎炎の寛解維持療法においても、副腎皮質ステロイド薬の使用群と非使用群を直接比較した RCT は見当たらない。しかしながら、再燃予防における副腎皮質ステロイド薬の有効性が認識され、古くから治療に使用されてきた^{11-13)i,j)}。副腎皮質ステロイド薬と CY 併用療法の代表的プロトコールである European レジメンでは、寛解導入療法を 4 週間行った後に PSL を 2 週間ごとに 2.5 mg のペースで減量し、最終的には 5~7.5 mg/日で維持療法を行うことが示されている¹³⁾。

3. 抗 GBM 抗体型 RPGN

現時点で抗 GBM 抗体型 RPGN に対する抗 GBM 抗体消失後の維持療法のエビデンスはきわめて乏しいのが現状である。抗 GBM 抗体の産生が 6~9 カ月

で自然に正常化することから、低用量の副腎皮質ステロイド薬の使用を6~9カ月以上継続することが多い。一方で、初期治療により抗GBM抗体が消失すれば再発がまれであることから、抗GBM抗体が消失している限り維持療法は必要でないとの考えもある。

2001年にHammersmith Hospitalから、抗GBM病85例の25年にわたる長期経過が報告されている¹⁴⁾。このうち71例は経口プレドニゾロン(PSL)[1mg/体重(kg)/日あるいは60mg/日]、CY(2~3mg/kg/日、55歳以上は適宜減量、2~3カ月間)および血漿交換(50mg/kg/回、最大4L/回、14日間)を併用する寛解導入療法が行われている。さらに寛解導入療法後は経口PSLを徐々に減量し、6~9カ月で中止されている。本治療プロトコールにより副腎皮質ステロイド薬を中止しても1年目以降の腎および個体生存率は大きく変化しないことが示されている。

このため抗GBM抗体型RPGNの維持療法では、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カ月間は副腎皮質ステロイド薬を継続し、それ以降は中止を検討する^{f,k)}。

● 文献検索

文献はPubMed(キーワード: glucocorticoid, steroid, corticosteroid, GBM, ANCA-associated, vasculitis, SLE, lupus nephritis, treatment, therapy, clinical trial, meta-analysis)で、対象期間を指定せずに検索した。

● 参考にした二次資料

- Walters GD, et al. BMC Nephrol 2010 ; 11 : 12.
- Ntatsaki E, et al. Rheumatology (Oxford) 2014 ; 53 : 2306-9.
- Yates M, et al. Ann Rheum Dis 2016 ; 75 : 1583-94.
- Menahem S, et al ; Nephrology (Carlton) 2008 ; 13 Suppl 2 : S24-36.
- Pauci-immune focal and segmental necrotizing glomerulonephritis in KDIGO Clinical Practice Guideline for Glomerulonephritis. Kidney Int 2012(Suppl) ; 2 : 233-9.
- 急速進行性糸球体腎炎診療指針作成合同委員会. 日腎会誌 2011 ; 53 : 509-55.
- 尾崎承一, 他編. ANCA 関連血管炎の診療ガイドライン. 厚生労働省難治性疾患克服事業, 2011.
- Turnbull J, et al. Best Pract Res Clin Rheumatol 2009 ; 23 : 391-401.
- Hahn BH, et al. Arthritis Care Res 2012 ; 64 : 797-808.
- Lupus nephritis in KDIGO Clinical Practice Guideline for Glomerulonephritis. Kidney Int 2012(Suppl) ; 2 : 221-32.
- Anti-glomerular basement membrane antibody glomerulonephritis in KDIGO Clinical Practice Guideline for Glomerulonephritis. Kidney Int 2012(Suppl) ; 2 : 240-2.

● 引用文献

- Frohnert PP, et al. Am J Med 1967 ; 43 : 8-14.
- Bolton WK, et al. Am J Med 1979 ; 66 : 495-502.
- Couser WG. Am J Nephrol 1982 ; 2 : 57-69.
- Bolton WK, et al. Am J Nephrol 1989 ; 9 : 368-75.
- Nachman PH, et al. J Am Soc Nephrol 1996 ; 7 : 33-9.
- Adu D, et al. QJM 1997 ; 90 : 401-9.
- Walsh M, et al. Arthritis Care Res 2010 ; 62 : 1166-73.
- McGregor JG, et al. Clin J Am Soc Nephrol 2012 ; 7 : 240-7.
- Pagnoux C, et al. Arthritis Rheumatol 2015 ; 67 : 1117-27.
- Ozaki S, et al. Mod Rheumatol 2012 ; 22 : 394-404.
- Austin HA III, et al. N Engl J Med 1986 ; 314 : 614-9.
- Gourley MF, et al. Ann Intern Med 1996 ; 125 : 549-57.
- Houssiau FA, et al. Arthritis Rheum 2002 ; 46 : 2121-31.
- Levy JB, et al. Ann Intern Med 2001 ; 134 : 1033-42.

CQ 18 ANCA 関連 RPGN の初期治療後に副腎皮質ステロイド薬はどのくらいのペースで減量すべきか?

推奨グレード 2D ANCA 関連 RPGN の初期治療後においては、可能な限り8週間以内にプレドニゾロン換算 20 mg/日未満まで減量し、それ以降はプレドニゾロン換算で 0.8 mg/月以下のペースで減量することを提案する。

要約

わが国の ANCA 関連 RPGN の初期治療においては、日和見感染症の合併症対策を加味し、可能な限り 8 週間以内に副腎皮質ステロイド薬をプレドニゾン(PSL)換算 20 mg/日未満を目指すこととされている。その一方で、近年では再燃率が増加しており、維持療法の重要性が示唆される。維持療法においては、プレドニゾン換算で 0.8 mg/月以下のペースで減量することを提案する。

解説

初期治療後の副腎皮質ステロイド薬投与は、治療反応性をみながら、治療開始 6~18 カ月以降の時点で漸減することとされている。維持療法における副腎皮質ステロイド薬の継続期間と再燃率に関しては、2010 年に ANCA 関連血管炎を対象とした計 13 の RCT ないしコホート研究のメタ解析が報告されている¹⁾。治療開始から 12 カ月以内に副腎皮質ステロイド薬を漸減中止した群(n=517, うち MPA 91 例 17.6%)の再燃率が 48% (95%CI 39-58)であったのに対して、12 カ月後に PSL 5~7.5 mg/日または 22 カ月後に 5 mg まで漸減したうえで副腎皮質ステロイド薬を継続した群(n=288, MPA 133 例 46.2%)の再燃率は 14% (95%CI 10-19)と有意に低かった。18, 22, 27 カ月後副腎皮質ステロイド薬を終了した群(n=190)の再燃率は 29% (95%CI 16-42)とその中間であった。本メタ解析における 12 の研究では、副腎皮質ステロイド薬に加えて免疫抑制薬を併用して寛解維持療法が行われている。単変量モデルにおいては、この免疫抑制薬を早期に中止した群で有意に再燃率が高かったが、多変量モデルでは有意差を認めなかった。

これらの報告から、EULAR recommendations では少なくとも 18 カ月以上、BSR/BHPR guidelines では少なくとも 24 カ月以上の寛解維持療法の継続が推奨されている。表に 2007 年 BSR/BHPR ガイドラインで推奨されている副腎皮質ステロイド薬の減量プロトコルを示す。これは血清クレアチニン 5.66 mg/dL 以下の全身型血管炎に対して、寛解導入期 PSL 1 mg/kg/日 + CY (3 カ月まで 2 mg/kg/日) に続く寛解維持期の免疫抑制薬として、アザチオプ

表 免疫抑制薬併用時における副腎皮質ステロイド薬の減量法

治療開始からの期間(週)	PSL(mg/kg/日)	体重 60 kg の場合 (mg/日)
0	1	60
1	0.75	45
2	0.5	30
3	0.4	25
4	0.4	25
6	0.33	20
8	0.25	15
PSL(mg/日)		
12	15	15
16	12.5	12.5
6 カ月	10	10
12~15 カ月	7.5	7.5
15~18 カ月	5	5

(BSR and BHPR guidelines より引用)

リン(AZA) (3 カ月以降)の有効性を立証した臨床試験(CYCAZAREM)で用いられた PSL 減量プロトコルに基づいている²⁾。しかしこのプロトコルは免疫抑制薬の併用が原則であり、副腎皮質ステロイド薬の単独治療による減量プロトコルを示すものではない。

副腎皮質ステロイド薬の減量ペースに関しては、2012 年にわが国の MPO-ANCA 型 MPA 62 例を対象とした後ろ向きコホート研究の結果が報告されている³⁾。維持療法中の PSL の減量速度が 0.8 mg/月より速い群は、それより遅い群に比較し 12.6 倍再燃しやすいことが示されている。その一方で、わが国の前向き臨床研究 [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、治療内容と感染症との関連について検討されている⁴⁾。感染

群の副腎皮質ステロイド薬の総投与量は、非感染群に比して有意に多いことが示されている($p=0.03$)。また治療開始 200 病日での副腎皮質ステロイド薬の投与量は非感染群 10.2 ± 3.4 mg/日に比して、感染群は 13.4 ± 5.8 mg/日と多かった($p=0.05$)。すなわち、感染症発症群においては、副腎皮質ステロイド薬の漸減速度が遅いか、維持量が高かった可能性がある。高齢者は治療抵抗性であることや、透析患者では再発が少なく、治療による感染などのリスクが高いことを考慮すると、高齢者や透析患者では副腎皮質ステロイド薬の投与期間を短くすることも検討すべきである。

以上のエビデンスやガイドラインを踏まえて、初期治療後の副腎皮質ステロイド薬の減量速度や維持量に留意する。

● 文献検索

文献は PubMed(キーワード: glucocorticoid, steroid, corticosteroid, GBM, ANCA-associated,

vasculitis, treatment, therapy, clinical trial, meta-analysis)で、対象期間を指定せずに検索した。

● 参考にした二次資料

- Walters GD, et al. BMC Nephrol 2010 ; 11 : 12.
- Ntatsaki E, et al. Rheumatology(Oxford)2014 ; 53 : 2306-9.
- Yates M, et al. Ann Rheum Dis 2016 ; 75 : 1583-94.
- Menahem S, et al. Nephrology(Carlton)2008 ; 13 Suppl 2 : S24-36.
- KDIGO Clinical Practice Guideline for Glomerulonephritis. Kidney Int 2012 ; Suppl 2 : 233-42.
- 急速進行性糸球体腎炎診療指針作成合同委員会. 日腎会誌 2011 ; 53 : 509-55.
- 尾崎承一, 他編. ANCA 関連血管炎の診療ガイドライン. 厚生労働省難治性疾患克服事業, 2011.
- Turnbull J, et al. Best Pract Res Clin Rheumatol 2009 ; 23 : 391-401.

● 引用文献

- Walsh M, et al. Arthritis Care Res 2010 ; 62 : 1166-73.
- Jayne D, et al. N Engl J Med 2003 ; 349 : 36-44.
- Wada T, et al. J Rheumatol 2012 ; 39 : 545-51.
- Ozaki S, et al. Mod Rheumatol 2012 ; 22 : 394-404.

CQ 19 RPGN の維持療法として免疫抑制薬は腎機能予後および生命予後を改善するか?

推奨グレード 2D ANCA 関連 RPGN の維持療法において免疫抑制薬は腎機能予後および生命予後を改善する。このため ANCA 関連 RPGN の維持療法として、副腎皮質ステロイド薬に加えて免疫抑制薬の併用を提案する。

推奨グレード 1C 免疫複合体型 RPGN(ループス腎炎)の維持療法において免疫抑制薬は、腎機能予後および生命予後を改善する。このため免疫複合体型 RPGN(ループス腎炎)の維持療法として、副腎皮質ステロイド薬に加えて免疫抑制薬の併用を推奨する。

推奨グレード 2D 抗 GBM 抗体型 RPGN の維持療法において、治療開始 6 カ月程度の免疫抑制薬は腎機能予後および生命予後を改善する可能性がある。このため抗 GBM 抗体型 RPGN の維持療法として、副腎皮質ステロイド薬に加えて免疫抑制薬の併用を考慮する。

● 要約

RPGN の維持療法は、再燃予防および日和見感染の合併症対策を加味して行う必要がある。再燃および日和見感染症は予後に深く関与するため、副腎皮質ステロイド薬の投与期間や投与量に加えて、併用する免疫抑制薬を検討する必要がある。ANCA 関連 RPGN ではアザチオプリン(AZA)やミゾリピン(MZR)(保険適用外)などの、免疫複合体型 RPGN(ループス腎炎)では MMF や AZA の有用性が報告されている。

解説

1. ANCA 関連 RPGN

わが国の ANCA 関連 RPGN の初期治療においては、日和見感染症の合併症対策を加味し、可能な限り 8 週間以内に副腎皮質ステロイド薬をプレドニゾロン (PSL) 換算 20 mg/日未満を目指すことを推奨している。その一方で、近年では血管炎の再燃率の有意な増加を認め、初期治療後の維持療法の重要性が示唆される。

欧米では RPGN を含めた全身性血管炎に対する寛解導入療法は、副腎皮質ステロイド薬に CY の併用が基本となっており、再燃率の軽減、腎機能予後および生命予後を改善することが報告されている。寛解へ導入された後は、再燃予防のための寛解維持療法を継続する。CY は有害事象の観点から総投与量や投与期間が限られているため、寛解維持療法においては CY 以外の免疫抑制薬において再燃予防効果が検討されてきた。以下に ANCA 関連 RPGN の維持療法における各免疫抑制薬のエビデンスを示す。

▶ A. アザチオプリン (AZA)

2003 年に Jayne らは、ANCA 関連血管炎の寛解維持療法における AZA と CY とのランダム化比較試験 (CYCAZAREM 試験) を報告した¹⁾。本試験は、血清 Cr 値 ≤ 5.7 mg/dL の ANCA 関連血管炎 (GPA および MPA) の患者を対象としている。少なくとも 3 カ月間の副腎皮質ステロイド薬と CY による寛解導入療法の後に、CY (1.5 mg/kg/日) を継続投与する群と AZA (2 mg/kg/日) に切り替え投与する群とに無作為に割り付け、再燃率をエンドポイントとして検討した。再燃率は、AZA 群 15.5% であり、CY 群 13.7% と差を認めなかった ($p=0.65$)。また寛解維持療法中の重篤な有害事象の発生率も、AZA 群 11% であり、CY 群 10% と差を認めなかった ($p=0.94$)。本試験では、AZA は CY (1.5 mg/kg/日) と同等の再発予防効果が示されている。これらのエビデンスを基に EULAR recommendations では AZA (2 mg/kg/日) を CY よりも安全で再発予防効果は同等として、寛解維持療法として推奨している。最近の PR3-ANCA 関連血管炎を対象としたランダム化比較試験において、1 年間 AZA を継続して減量中止す

る群と 4 年間継続して減量中止する群に再燃率の有意な違いを認めなかったことが報告されており ($p=0.40$)、今後、免疫抑制薬の併用期間についても一定の見解が得られるかもしれない²⁾。

▶ B. ミゾリビン (MZR) (治療抵抗性ネフローゼ症候群およびループス腎炎以外は保険適用外)

AZA に加え、わが国における維持療法中の免疫抑制薬として MZR の使用頻度が増加傾向にある。MZR は腎機能低下時の蓄積の問題があり、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³⁾。国内でも 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行われている (MPO-ANCA 関連血管炎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, UMIN 000000708, 登録日 2007 年 5 月 6 日)。

▶ C. メトトレキサート (MTX) (保険適用外)

1999 年および 2003 年に Langford らが、GPA の寛解維持療法における MTX の有効性を報告している (非比較試験)^{4,5)}。血清 Cr 1.5 mg/dL 未満の GPA を対象として、副腎皮質ステロイド薬および CY による寛解導入後に経口 MTX (0.3 mg/kg/週あるいは 15 mg/週で開始し、その後週 2.5 mg ずつ増量) に切り替えて寛解維持療法が行われている。2003 年の報告では、平均 32 カ月の観察期間中に 52% が再燃したが、そのなかで重症再燃は認めなかったことが報告されている⁴⁾。これらのエビデンスを基に EULAR recommendations は、MTX を寛解維持療法に使用する免疫抑制薬として推奨している。

なお、GPA に比して MPA に対する MTX の寛解維持療法のエビデンスは乏しい。また、進行性の腎障害を呈する RPGN 例で高度の腎機能障害を有する例 (Ccr < 30 mL/分) においては、MTX が使用不可である。

▶ D. ミコフェノール酸モフェチル (MMF) (保険適用外)

2010 年に Hiemstra らは、ANCA 関連血管炎の寛解維持療法における AZA と MMF のランダム化比較試験 (IMPROVE 試験) を報告した⁶⁾。本試験では、副腎皮質ステロイド薬および CY による寛解維持療法後に、AZA 群 (開始量 2 mg/kg/日) または MMF

群(開始量 2,000 mg/日)に無作為に割り付けられ、平均 39 カ月間の観察期間で再燃率および有害事象の発生率を検討した。再燃率は、AZA 群 47.5%に比較して MMF 群 55.2%と高く、そのハザード比は 1.69(95%CI 1.06-2.70; $p=0.03$)であった。重篤な有害事象の発生には群間の差はみられなかった。副次的評価項目である血管炎障害スコア(VDI)、eGFR および蛋白尿についても群間の差はみられなかった。このため ANCA 関連血管炎における寛解維持療法において、MMF は AZA に比較して有用性が小さいと考えられる。

上記に示す治療ガイドラインはランダム化比較対照試験(RCT)を中心としたデータに基づいて作成されているため、対象症例は 80 歳未満である。また多くの研究で PR3-ANCA 陽性症例、GPA/WG 症例の割合が多い。わが国では疾患比率として GPA/WG よりも MPA が圧倒的に多く、また 80 歳以上の高齢者での発症がまれではないこともあり、これらのガイドラインのわが国の患者への適用については慎重な配慮を要する。

2. 免疫複合体型 RPGN (ループス腎炎)

欧米では、病理所見にて半月体形成や壊死性病変を伴い臨床的に RPGN を呈するループス腎炎においては、副腎皮質ステロイド薬に免疫抑制薬(CY あるいは MMF)を併用した初期治療が推奨されている^{e,f)}。さらに維持療法についても低用量の副腎皮質ステロイド薬に加えて免疫抑制薬の併用により、再燃率の軽減、腎機能予後および生命予後を改善することが報告されている。

従来から使用されていた CY は有害事象の観点から総投与量や投与期間が限られているため、寛解維持療法においては MMF および AZA にて再燃予防効果が検討されてきた。2010 年に欧州の MAINTAIN Nephritis Trial Group から、ISN/RPS 分類 III 型、IV 型および増殖性変化を伴う V 型(Vc, Vd)と病理診断され、副腎皮質ステロイド薬と IVCY で寛解導入された 105 例を対象としたランダム化比較試験が報告されている⁷⁾。本試験では、AZA(2 mg/kg/日)と MMF(2 g/日)の投与群に割り付け、48 カ月の観察期間で再燃の発生率を検討している。AZA 群および MMF 群の再燃率は各々 25%、19%

であり、両群で差を認めなかった。さらに副次的評価項目である治療開始後 3 年目の尿蛋白量、血清 Cr 値、血清アルブミン値、血清 C3 値や SLE の活動性も両群で差を認めなかった。有害事象の発生率では、AZA 群で白血球減少の頻度が高いことが示されている。

さらに 2011 年に ALMS group から、ISN/RPS 分類 III 型、IV 型および V 型と病理診断され寛解導入された 227 例を対象としたランダム化比較試験が報告されている⁸⁾。本試験では、AZA(2 mg/kg/日)と MMF(2 g/日)の投与群に割り付け、36 カ月の観察期間で死亡、末期腎不全、血清 Cr の倍加、再燃およびこれらに伴う免疫抑制薬の追加で定義される treatment failure の発生率を検討した。MMF 群および AZA 群の treatment failure 率は各々 16.4%、32.4%であり、MMF 群におけるハザード比は 0.44(95%CI 0.25-0.77)と低値であった($p=0.003$)。重篤な有害事象の発生率は、両群で差を認めなかった。

以上のエビデンスから、低用量副腎皮質ステロイド薬に加えて ACR guideline^{e)}では MMF あるいは AZA による寛解維持療法を、EULAR/ERA-EDTA recommendations^{f)}では MMF による寛解維持療法を推奨している。

3. 抗 GBM 抗体型 RPGN

現時点で抗 GBM 型 RPGN に対する初期(抗 GBM 抗体消失後)の維持療法のエビデンスはきわめて乏しいのが現状である。抗 GBM 抗体の産生が 6~9 カ月で自然消失することから、毒性の低い免疫抑制薬(AZA など)の使用を 6~9 カ月以上継続することが多い。一方で、初期治療により抗 GBM 抗体が消失すれば再発がまれであることから、抗 GBM 抗体が消失している限り維持療法は必要でないとの考えもある。

2001 年に Hammersmith Hospital から、抗 GBM 抗体型腎炎または抗 GDM 病 85 例の 25 年にわたる長期予後が報告されている⁹⁾。このうち 71 例は経口 PSL [1 mg/体重(kg)/日あるいは 60 mg/日]、CY (2~3 mg/kg/日、55 歳以上は適宜減量、2~3 カ月間)および血漿交換(50 mg/kg/回、最大 4 L/回、14 日間)を併用する寛解導入療法が行われている。さらに寛解後は経口 PSL を徐々に減量し、6~9 カ月

で中止されている。このうち19例では、維持療法で AZA (1~2 mg/kg/日) が併用されている。本治療プロトコルにより、副腎皮質ステロイド薬や免疫抑制薬を中止しても1年目以降の腎および個体生存率は大きく変化しないことが示されている。

このため抗GBM抗体型RPGNの維持療法では、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カ月間は副腎皮質ステロイド薬や免疫抑制薬を継続し、それ以降は中止を検討する^{d,g)}。

● 文献検索

文献はPubMed(キーワード:GBM, ANCA, renal vasculitis, SLE, lupus nephritis, immunosuppressive therapy, immunosuppressive treatment, clinical trial, meta-analysis)で対象期間を指定せずに検索した。

● 参考にした二次資料

- Ntatsaki E, et al. Rheumatology(Oxford)2014 ; 53 : 2306-9.
- Yates M, et al. Ann Rheum Dis 2016 ; 75 : 1583-94.
- Pauci-immune focal and segmental necrotizing glomerulonephritis in KDIGO Clinical Practice Guideline for Glomeru-

lonephritis. Kidney Int 2012(Suppl) ; 2 : 233-9.

- 急速進行性糸球体腎炎診療指針作成合同委員会. 日腎会誌 2011 ; 53 : 509-55.
- Hahn BH, et al. Arthritis Care Res 2012 ; 64 : 797-808.
- Lupus nephritis in KDIGO Clinical Practice Guideline for Glomerulonephritis. Kidney Int 2012(Suppl) ; 2 : 221-32.
- Anti-glomerular basement membrane antibody glomerulonephritis in KDIGO Clinical Practice Guideline for Glomerulonephritis. Kidney Int 2012(Suppl) ; 2 : 240-2.

● 引用文献

- Jayne D, et al. N Engl J Med 2003 ; 349 : 36-44.
- Sanders JS, et al. Nephrol Dial Transplant 2016 ; DOI : 10.1093/ndt/gfw211
- Hirayama K, et al. Am J Kidney Dis 2004 ; 44 : 57-63.
- Langford CA, et al. Arthritis Rheum 1999 ; 42 : 2666-73.
- Langford CA, et al. Am J Med 2003 ; 114 : 463-9.
- Hiemstra TF, et al. JAMA 2010 ; 304 : 2381-8.
- Houssiau FA, et al. Ann Rheum Dis 2010 ; 69 : 2083-9.
- Dooley MA, et al. N Engl J Med 2011 ; 365 : 1886-95.
- Levy JB, et al. Ann Intern Med 2001 ; 134 : 1033-42.

CQ 20 ST合剤はRPGN治療中のニューモシスチス肺炎の予防のために推奨されるか?

推奨グレード1C ST合剤はRPGNに対する免疫抑制療法中のニューモシスチス肺炎の予防に有効であり、ST合剤の併用を推奨する。

● 要約

血管炎治療におけるニューモシスチス肺炎(PCP)の発症率について、国内ではST合剤非投与の場合4.0%、17.6%、海外では1%、6%、20%であったと報告されており、その発症率に影響する因子として副腎皮質ステロイド薬やCY投与量が関連する可能性がある。PCP発症後の死亡率は9~60%と報告されている。非HIV感染の免疫不全患者に対するPCP予防の有効性についてのシステマティックレビューとメタ解析では、ST合剤予防投与によりPCP発症率は91%減少し、PCP関連死亡率が有意に低下することが示されている。

● 背景・目的

ST 合剤は、RPGN の治療薬である副腎皮質ステロイド薬・免疫抑制薬によって生じる免疫抑制状態に対して、PCP への予防を目的として使用される。ここでは ST 合剤に関して、PCP 予防の有効性に関して解説する。

● 解説

1. ニューモシスチス肺炎(PCP)の予防投与

血管炎治療における PCP の発症率について、国内では 2 年の観察期間で 4.0% (発症例はいずれも ST 合剤非投与)¹⁾、18 カ月の観察期間で ST 合剤非投与 17.6%、ST 合剤投与 0%²⁾、海外では中央観察期間 7 年で 1%³⁾、GPA 発症 1 年以内に 3.3%、3~14 年で 2.8%⁴⁾、パルス CY 群 30.6±16.7 カ月の観察期間で 11.1%、経口 CY 群 24.9±18.8 カ月の観察期間で 30.4%⁵⁾であったと報告されており、その発症率に影響する因子として副腎皮質ステロイド薬や CY 投与量が関連する可能性がある。PCP 発症後の死亡率は 9~60%^{2~4)}と報告されている。非 HIV 感染の免疫不全患者に対する PCP 予防の有効性についてのシステマティックレビューとメタ解析では、ST 合剤予防投与により PCP 発症率は 91% 減少し、PCP 関連死亡率が有意に低下することが示されている⁶⁾。国内では、2011 年に発行された「急速進行性腎炎症候群の診療指針第 2 版」^{a)}や「ANCA 関連血管炎の診療ガイドライン」^{b)}において、PCP 予防のための ST 合剤予防投与の徹底が推奨されている。世界的に BSR/BHPR^{c)}と EULAR^{d)}のいずれにおいても ST 合剤の使用が推奨されており、ST 合剤にアレルギーがある場合にはペンタミジン吸入 300 mg 1 カ月 1 回が推奨されている^{b)}。その他、アトバコン 1 回 10 mL (アトバコンとして 1,500 mg) を 1 日 1 回も使用されている。ST 合剤投与方法については、週 3 回と連日投与方法で発症率、薬剤中止を要する有害事象発現率に有意差はなく、薬剤耐性も報告されていない⁶⁾。具体的には ST 合剤 1 日 1~2 錠 (顆粒の場合は 1~2 g) を連日または週 3 日経口投与する^{a,b)}。ST 合剤の使用期間に関するエビデンスはない。

PCP の発症抑制としての対象は、PCP の発症リスクを有する患者 (免疫抑制薬が投与されている患者、免疫抑制状態の患者、PCP の既往歴がある患者など) と記されている。

2. ST 合剤の血清クレアチニンへの影響と有害事象の頻度

ST 合剤の trimethoprim はクレアチニンの尿細管分泌を抑制するので、GFR の変化とは独立して血清クレアチニンが上昇することがある⁷⁾。ST 合剤の毒性は、薬剤中のスルホンアミド部分によるものであり、有害事象の発現頻度について、非 HIV 患者に対する予防投与では 3.1%⁶⁾と報告されている。電解質異常として高カリウム血症、低ナトリウム血症をきたすことがある。また頻度は不明であるがヒトヘルペスウイルス 6 (HHV-6) の再活性化を伴った薬剤過敏症候群がみられることがあり、遅発性の発疹・発熱・肝機能障害などに注意が必要である。

● 文献検索

検索は PubMed (キーワード: trimethoprim-sulfamethoxazole or co-trimoxazole or pneumocystis and ANCA or antineutrophil cytoplasmic or RPGN or microscopic polyangiitis or Wegener) で行った。

● 参考にした二次資料

- 松尾清一, 他. 日腎会誌 2011; 53: 509-55.
- 尾崎承一, 他. 横野博史, 他編. ANCA 関連血管炎の診療ガイドライン. 厚生労働省難治性疾患克服事業, 2011.
- Ntatsaki E, et al. Rheumatology (Oxford) 2014; 53: 2306-9.
- Yates M, et al. Ann Rheum Dis 2016; 75: 1583-94.
- KIDIGO Clinical Practice Guideline. Kidney Int 2012; Suppl 2: 233-42.

● 引用文献

- Itabashi M, et al. Nephron Clin Pract 2010; 115: c21-c27.
- Ozaki S, et al. Mod Rheumatol 2012; 22: 394-404.
- Reinhold-Keller E, et al. Arthritis Rheum 2000; 43: 1021-32.
- Ognibene FP, et al. Am J Respir Crit Care Med 1995; 151: 795-9.
- Guillemin L, et al. Arthritis Rheum 1997; 40: 2187-98.
- Green H, et al. Mayo Clin Proc 2007; 82: 1052-9.
- Delanaye P, et al. Nephron Clin Pract 2011; 119: c187-93.

索引

A			
ANCA	1,7	glomerular basement membrane (GBM)	1
ANCA 陰性	38	Goodpasture 症候群	9
ANCA 陰性 pauci-immune 型 RPGN	39	GPA	13,40,51
ANCA 関連 RPGN		granular pattern	5
..... 43,44,48,51,58,59,62,66,72,73,76		H	
ANCA 関連 RPGN の治療	25	hemolytic uremic syndrome (HUS)	2
ANCA 関連血管炎	29,40	Henoch-Schönlein 紫斑病	1
ANCA 関連腎炎	3,36	hierarchical summary receiver operator curves (HSROCs)	31
ANCA 測定法	26	HSROCs	31
ANCA 陽性 pauci-immune 型 RPGN	39	HUS	2
anti-neutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)	1	I	
.....		IgA 血管炎	1
AZA	75,76	IIF	26
B		indirect immunofluorescence (IIF)	26
Birmingham Vasculitis Activity Score (BVAS)	30	intravenous gammaglobulin (IVIG)	70
.....		IVCY	52
BVAS	30	IVCY 用量調節	25
C		IVIG	70
Churg-Strauss 症候群	14	M	
circulating immune complex	2	MMF	75,76
CLEIA	26,27	MPA	13,40
C 末端側 127-141 位	33	MPO	1,40
D		MPO-ANCA 型 RPGN	40
DEI	30	MTX	76
Disease Extent Index (DEI)	30	myeloperoxidase (MPO)	1
E		MZR	75,76
EA	33	N	
EB	33	NC1 ドメイン	33
EGPA	14,40	NETs	4
EIA	26	neutrophil extracellular traps (NETs)	4
EIA 法	27	non collagenous 1 domain	33
ELISA	26	N 末端側 17-31 位	33
enzyme immunoassay (EIA)	26	P	
EULAR	58	pauci-immune 型	1,24
F		pauci-immune 型 RPGN	38
FEIA	26,27	Pauci-immune 型半月体形成性糸球体腎炎	9
G		
GBM	1	PCP	79
		PR3-ANCA 型 RPGN	40
		PR3-ANCA 測定	27
		proteinase 3	1
		R	
		rapidly progressive glomerulonephritis (RPGN)	1
		RLV	40
		RPGN	1
		RPGN における死因	23
		RPGN の臨床病型	21
		S	
		SLE	1,46,49
		ST 合剤	78
		T	
		TIN	2
		tubulointerstitial nephritis (TIN)	2
		W	
		Wegener 肉芽腫症	9,13
		Wegener 肉芽腫症の診断基準	14
		ア	
		アザチオプリン	75,76
		アミノ酸残基	33
		アレルギー性肉芽腫性血管炎診断基準	15
		イ	
		維持療法	71,75
		一次性半月体形成性糸球体腎炎	9,20
		エ	
		壊死性半月体形成性糸球体腎炎	2,4,45
		壊死性病変	53
		エピトープ A	33
		エピトープ B	33
		オ	
		黄色ブドウ球菌	16
		カ	
		風邪症状	7
		顆粒円柱	1
		顆粒状型	1
		顆粒状沈着	5
		顆粒状沈着型	24

寛解	29	細胞性円柱	7	ヒ	
間接蛍光抗体法	26	サロゲートマーカー	29	微熱	7
感染性心内膜炎	16	シ		日和見感染症	71,74
キ		糸球体性血尿	1	微量免疫型	1,24
急性間質性腎炎	2	シクロホスファミド	41,42,52	フ	
急速進行性糸球体腎炎症候群確定診断指針	12	シクロホスファミド大量静注療法	56	副腎皮質ステロイド薬	41,42,71,74
ケ		重症度分類	25	副腎皮質ステロイド薬単独治療	43
経口シクロホスファミド	53,56	静注ステロイドパルス療法	48	プレドニゾン	48
経口副腎皮質ステロイド薬	48	静注パルス療法	48	プロテイナーゼ3	27
経口プレドニゾン	49	食欲不振	7	ヘ	
血管炎の代用マーカー	17	腎限局型血管炎	40	変形赤血球	7
血漿交換療法	66	腎生検の適応	36	ミ	
結節性多発動脈炎の診断基準	16	セ		ミエロペルオキシダーゼ	40
原発性血管炎症候群	12,15	赤血球円柱	1	ミコフェノール酸モフェチル	54,76
原発性全身性血管炎	17	線状型	1	ミゾリピン	75,76
原発性全身性血管炎分類アルゴリズム	18	線状沈着型	24	メ	
顕微鏡的血尿	1,7	全身倦怠感	7	メチルプレドニゾン	48
顕微鏡的多発血管炎	9,20,40,45	全身性エリテマトーデス	1,9	メトトレキサート	76
顕微鏡的多発血管炎の診断基準	15	ソ		免疫グロブリン大量静注療法	69
コ		巣状・分節性壊死性糸球体腎炎	4	免疫複合体型 RPGN	44,46,49,50,67,71,72,77
抗 dsDNA 抗体	7	タ		免疫複合体型 RPGN (SLE)	64
抗 GBM 抗体	7	体重減少	7	免疫複合体型 (SLE) RPGN	53
抗 GBM 抗体型	24	多発血管炎性肉芽腫症	40,51	免疫複合体型糸球体腎炎	5
抗 GBM 抗体型 RPGN	44,46,50,55,60,61,64,67,72,77	蛋白尿	1	免疫複合体型半月体形成性糸球体腎炎	9
抗 GBM 抗体型 RPGN の予後	22	チ		免疫抑制薬	43,50,75
抗 GBM 抗体型急速進行性腎炎症候群	9	治療抵抗性ネフローゼ症候群	76	免疫抑制療法	58
抗 GBM 抗体型糸球体腎炎	5	ニ		ヨ	
抗 GBM 抗体型腎炎	34,37	肉眼的血尿	1,7	溶血性尿毒症症候群	2
抗 GBM 抗体値	33	ニューモシスチス肺炎	78,79	溶連菌感染後急性糸球体腎炎	16
抗凝固療法	68	尿細管間質性腎炎	2	リ	
抗血小板療法	68	ノ		リツキシマブ	42,52,61
抗好中球細胞質抗体	1,7	脳室腹腔シャント	16	流血中免疫複合体	2
抗好中球細胞質抗体陽性	20	ハ		緑色連鎖球菌	16
好酸球性多発血管炎性肉芽腫症	40	肺出血	58	ル	
抗糸球体基底膜	1	肺胞出血	35	ループス腎炎	44,48,53,59,67,71,72,77
酵素免疫測定法	26	白血球増多	7		
好中球細胞外トラップ	4	半月体形成	53		
抗二重鎖 DNA	7	半月体形成性糸球体腎炎	2		
高齢の ANCA 関連 RPGN 患者	41	半月体形成性腎炎	38		
サ					
再燃	29				
再発	29				

もと きゅうそくしんこうせいじんえんしょうこうぐん
エビデンスに基づく急速進行性腎炎症候群(RPGN)診療ガイドライン 2017

定価 (本体3,200円+税)

消費税変更の場合、上記定価は税率の差額分変更になります。

2017年6月15日 発行

監修.....丸山 彰一

編集.....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)
難治性腎疾患に関する調査研究班

発行者.....蒲原 一夫

発行所.....株式会社 東京医学社
〒113-0033 東京都文京区本郷3-35-4

編集部.....TEL 03-3811-4119 FAX 03-3811-6135

販売部.....TEL 03-3265-3551 FAX 03-3265-2750

URL: <http://www.tokyo-igakusha.co.jp> E-mail: hanbai@tokyo-igakusha.co.jp 振替口座 00150-7-105704

正誤表を作成した場合はホームページに掲載します。

© Shouichi MARUYAMA, Printed in Japan 2017

印刷・製本/三報社印刷

乱丁、落丁などがございましたら、お取り替えいたします。

・本書に掲載する著作物の複写権・翻訳権・上映権・譲渡権・公衆送信権 (送信可能化権を含む)は、東京医学社が保有します。

・ (社) 出版者著作権管理機構委託出版物

本書の無断複製は著作権法上での例外を除き禁じられています。複製される場合は、そのつど事前に、一般社団法人出版者著作権管理機構 (電話 03-3513-6969, FAX 03-3513-6979, e-mail: info@jcopy.or.jp) の許諾を得てください。

ISBN978-4-88563-283-9 C3047 ¥3200E

ISBN978-4-88563-283-9
C3047 ¥3200E



9784885632839



1923047032003

定価 (本体 3,200 円+税)

 Nephrotic Syndrome

 IgA

 PKD

 RPGN

 エビデンスに基づく **急速進行性腎炎症候群 (RPGN) 診療ガイドライン 2017**



東京医学社