

2013/10/29

急速進行性糸球体腎炎と ANCA関連血管炎について

津山中央病院 内科

瀧上 慶一

急速進行性糸球体腎炎

(rapidly progressive glomerulonephritis: RPGN)

1. 概念・定義

急性あるいは潜在性に発症する肉眼的血尿，
蛋白尿，貧血，急速に進行する腎不全症候群
(WHO)

- ① 数週から数カ月の経過で急速に腎不全が進行する，
- ② 血尿（多くは顕微鏡的血尿，肉眼的血尿もみられる），蛋白尿，赤血球円柱，顆粒円柱などの腎炎性尿所見を認める

（日本腎臓学会による診断の必須項目）

ANCA関連血管炎

(ANCA-associated vasculitis: AAV)

1. 概念・定義

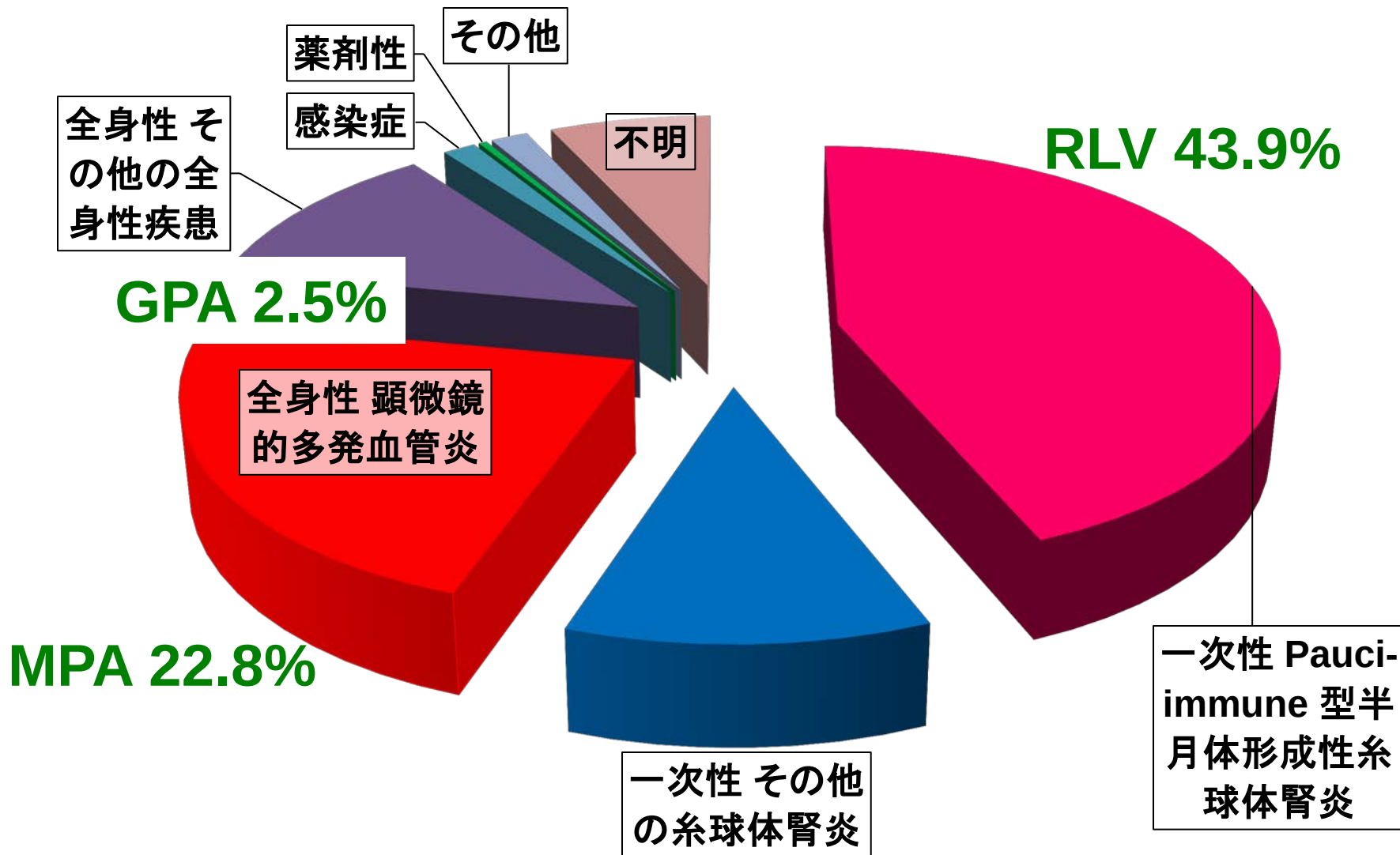
原発性血管炎の中で、特に中小型血管が障害され、その中に抗好中球細胞質抗体(anti-neutrophil cytoplasmic antibody: ANCA)が検出されることを特徴とした疾患群。

「4週間以上持続する慢性炎症性疾患で、感染症や悪性腫瘍が除外され、特徴的な生検組織所見を認めるかANCA陽性例である」(EULAR recommendations).

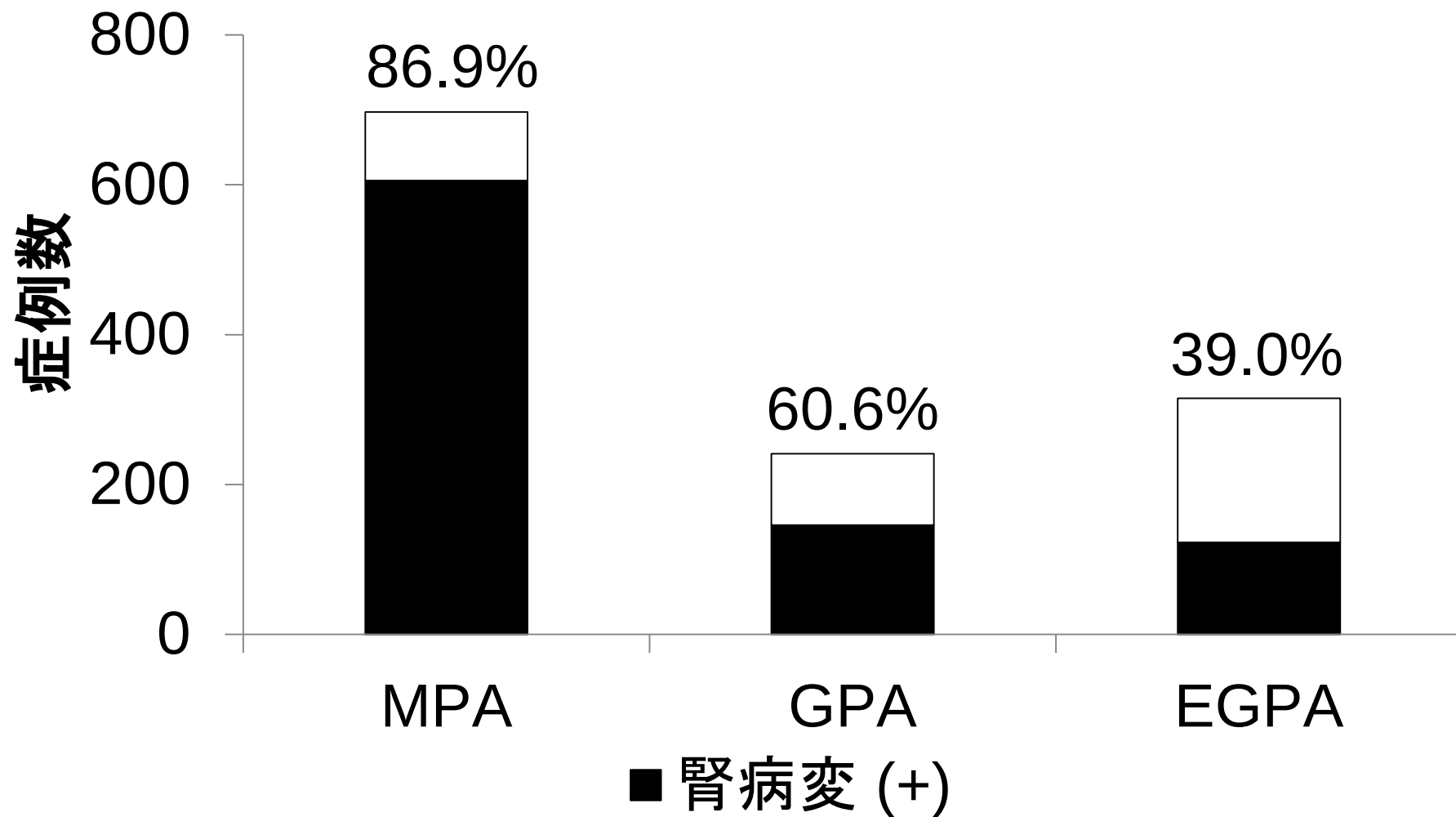
AAVの分類

分類	疾患	特徴
全身型	顕微鏡的多発血管炎 (microscopic polyangiitis: MPA)	小血管(毛細血管, 細動脈, 細静脈)の壊死性血管炎で免疫複合体の沈着を認めない.
	多発血管炎性肉芽腫症 (granulomatosis with polyangiitis: GPA)	気道の肉芽腫性炎症と小～中血管の壊死性血管炎.
	好酸球性肉芽腫性多発血管炎 (eosinophilic granulomatosis with polyangiitis: EGPA)	好酸球浸潤を伴う気道の肉芽腫性炎症. 小～中血管の壊死性血管炎. 気管支喘息や好酸球増多症を伴う.
臓器 限局型	腎限局型血管炎 (renal-limited vasculitis: RLV)	MPAの腎限局型. 壊死性半月体形成性糸球体腎炎で, 免疫複合体の沈着を認めない.

RPGNの臨床病型



AAVにおける腎病変の割合



急速進行性糸球体腎炎

(rapidly progressive glomerulonephritis: RPGN)

2. 疫学

比較的稀な疾患ではあるが、近年患者数の増加が指摘されている。

- ・ 年間受療患者数は
1998 年度 1,500 人→
2003 年度 3,700 人(2.5倍)
- ・ 新規受療者
約1,500～1,800 人(2008年度)

(急速進行性腎炎症候群の診療指針 第2版)

- ・ 透析導入原疾患の5位(1.3%)

(我が国の慢性透析療法の現況)

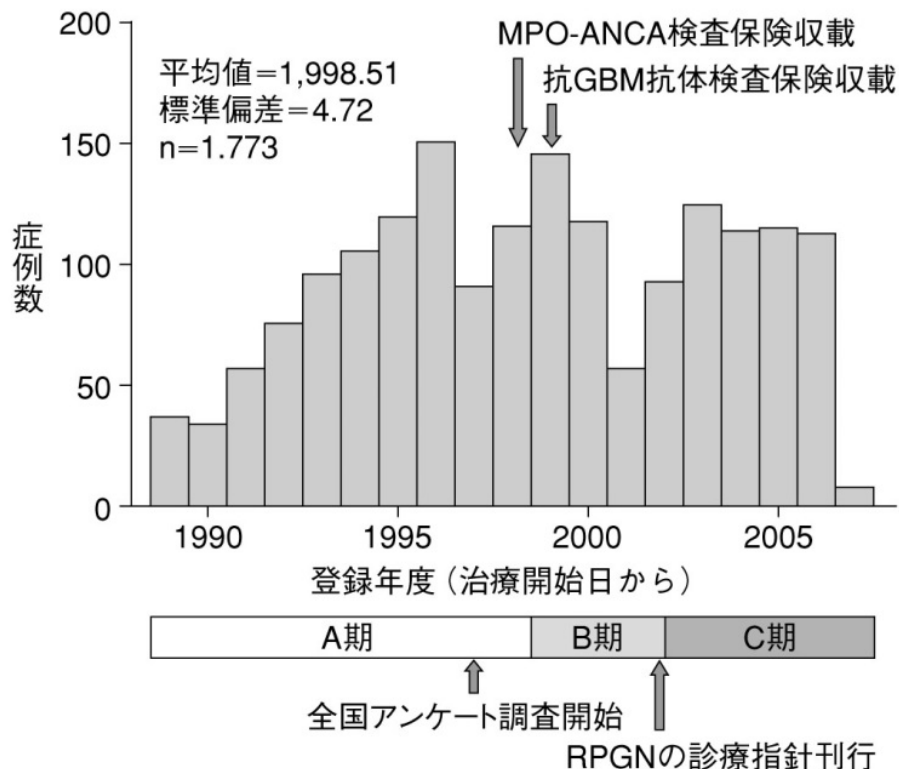


図1 厚生労働省研究班による急速進行性腎炎症候群症例集積状況(年別)

表 5 急速進行性腎炎症候群における初発症状の変化

	1998 年 以前 (A 期)	1999～ 2001 年 (B 期)	2002 年 以降 (C 期)
前駆症状			
倦怠感	45.2	66.7	73.6
発熱	42.9	50.8	51.2
食欲不振	34.0	54.2	60.2
上気道症状	25.1	31.2	33.5
関節痛	16.5	18.7	18.7
悪心	15.5	24.9	29.0
体重減少	14.2	25.5	33.5
腎症状・尿所見			
浮腫	34.1	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

RPGNにおける 初発症状の変化

- ・ 倦怠感, 食欲不振, 体重減少などの非特異的症候を認める症例が増加
- ・ チャンス尿異常による発見例が著増している.

RPGNの予後

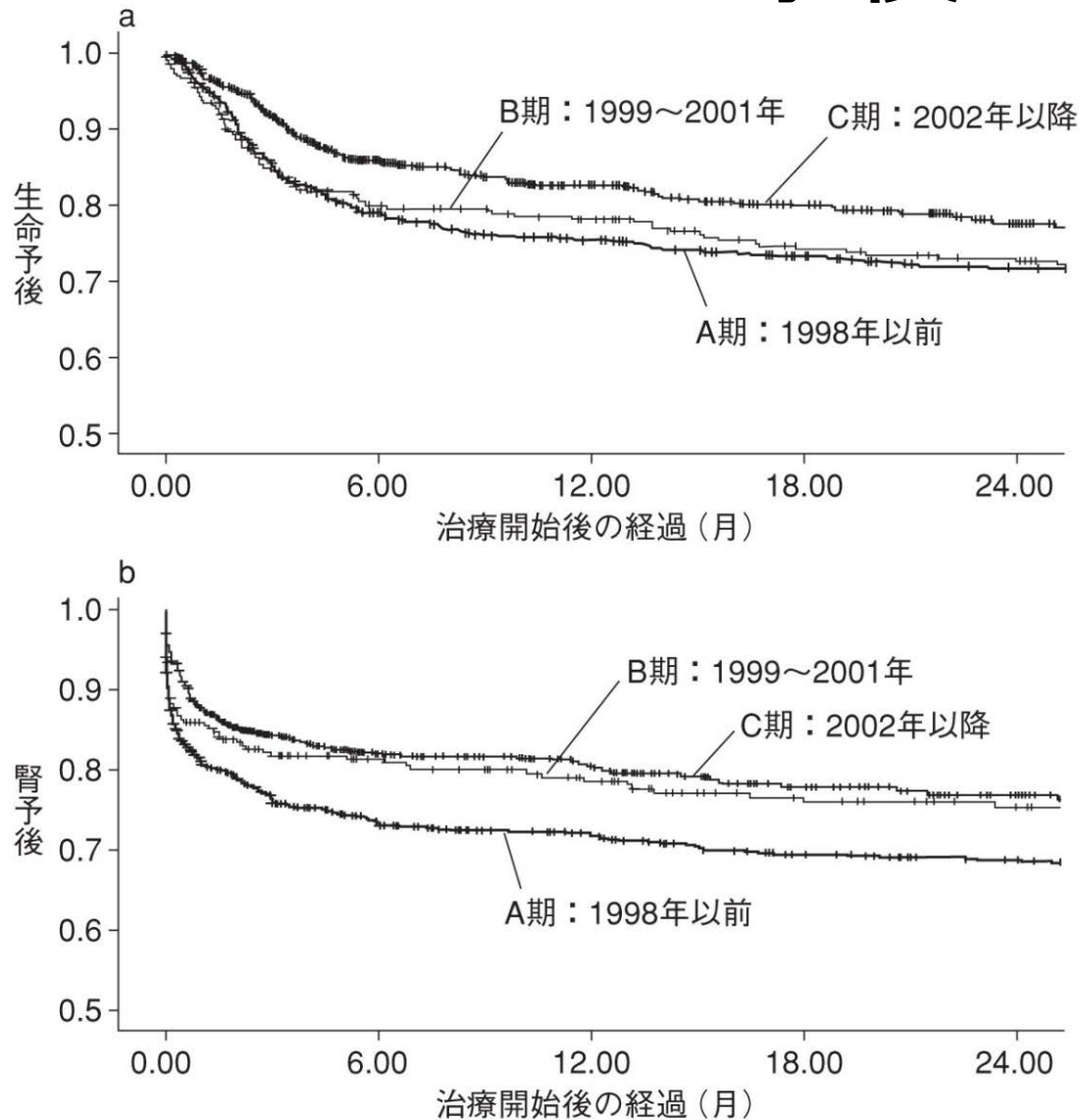


図 2 急速進行性腎炎症候群全体の予後の推移

CRE値が予後に与える影響

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

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

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

(B)腎死

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

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

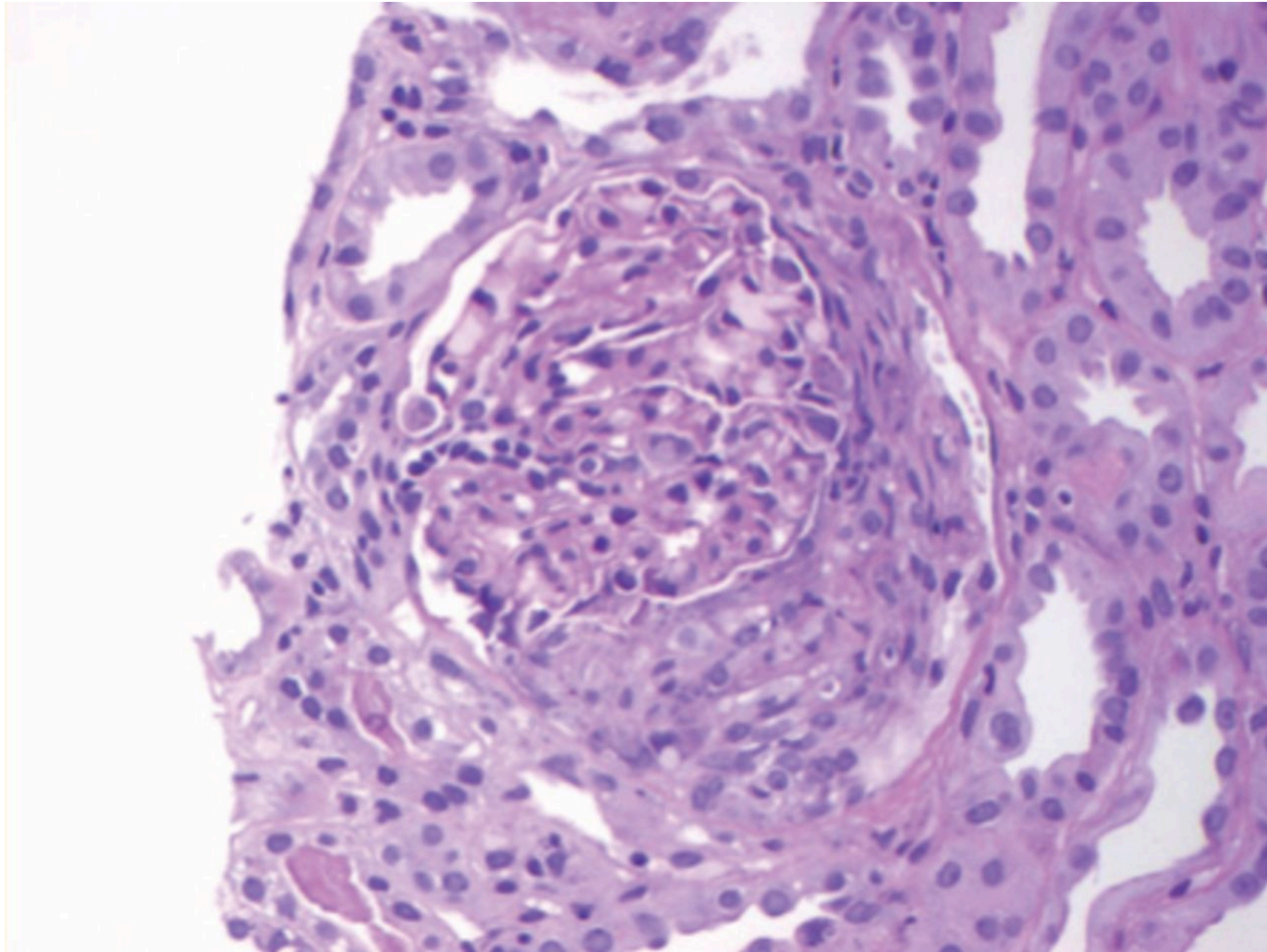
顕微鏡的多発血管炎

(microscopic polyangiitis ; MPA)

1. 概念・定義

病理学的には、免疫複合体の関与しない (pauci-immune型)、肉芽腫を伴わない壊死性小型血管炎であり、中型の血管もしばしば障害される。臓器障害としては腎障害が最も多く70~80%の患者で認め、そのうち60%程度がRPGNを呈する。肺障害は40~50%程度で認め、その多くが間質性肺炎を呈する。ついで末梢神経障害を20%程度で認める。

MPAの病理像：細胞性半月体



de GROOT K Cleveland Clinic Journal of Medicine
2012;79:S22-S26

Cleveland Clinic Journal of Medicine

【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。

MPAの診断基準と病型分類

表 18 顕微鏡的多発血管炎の病型分類

重症例: ①全身性血管炎型: 3 臓器以上の障害

②肺腎型: 限局性肺出血または広範囲間質性肺炎と腎炎を合併

③急速進行性腎炎症候群(RPGN)型: 血清クレアチニン値が 1 カ月に 2 倍以上に増加する RPGN

最重症例: ①RPGN で血清クレアチニン値 5 mg/dL 以上

②びまん性肺胞出血

③脳出血

④抗糸球体基底膜抗体(抗 GBM 抗体)併存 RPGN

⑤急性膀胱炎

⑥消化管穿孔

軽症例: 限局型: 1 つの臓器のみの障害

①腎限局型(RPGN 型を除く)

②肺線維症型(肺出血型は除く)

③その他の型

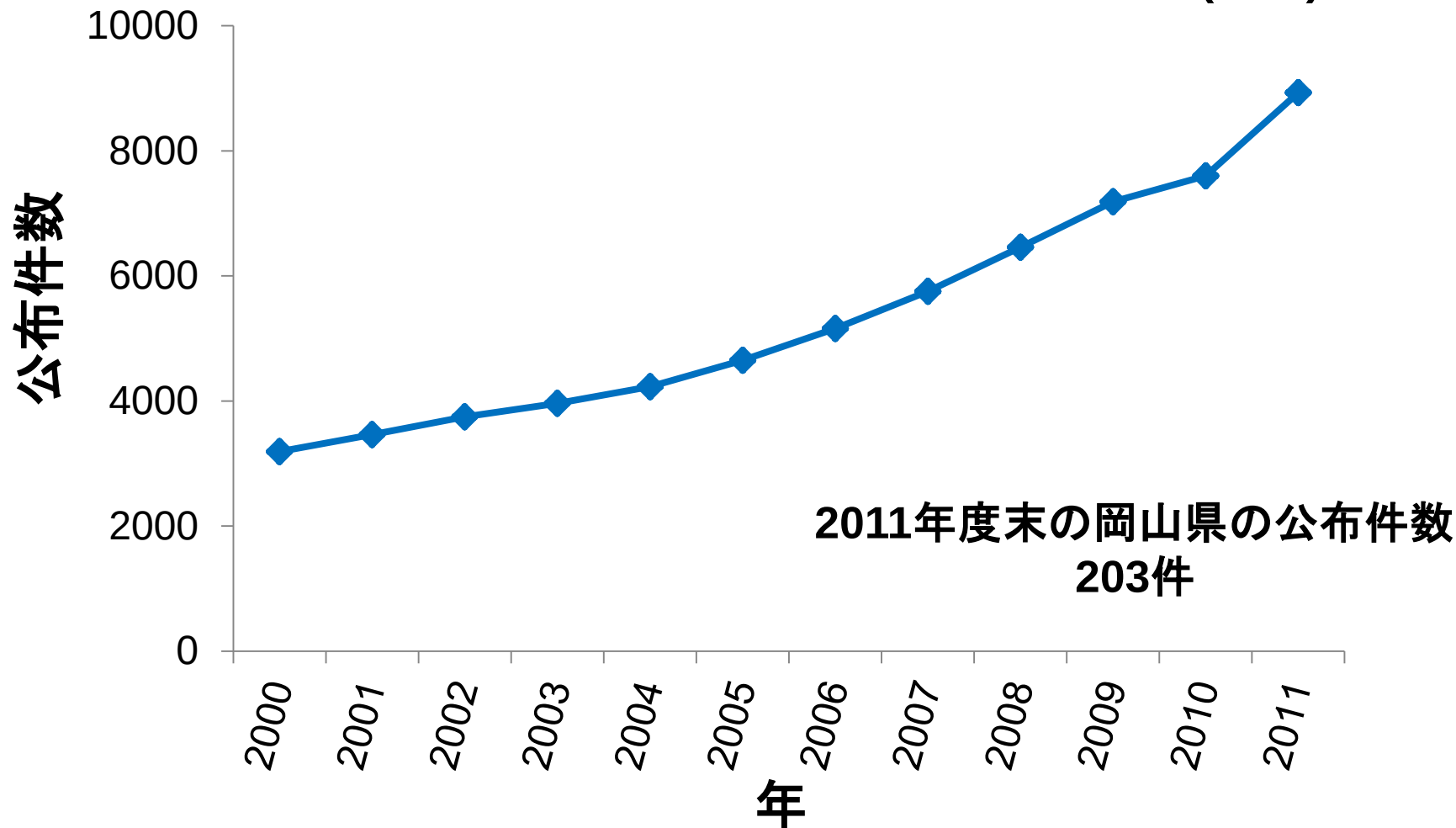
a. 筋・関節型

b. 軽症全身型

c. 末梢神経炎型

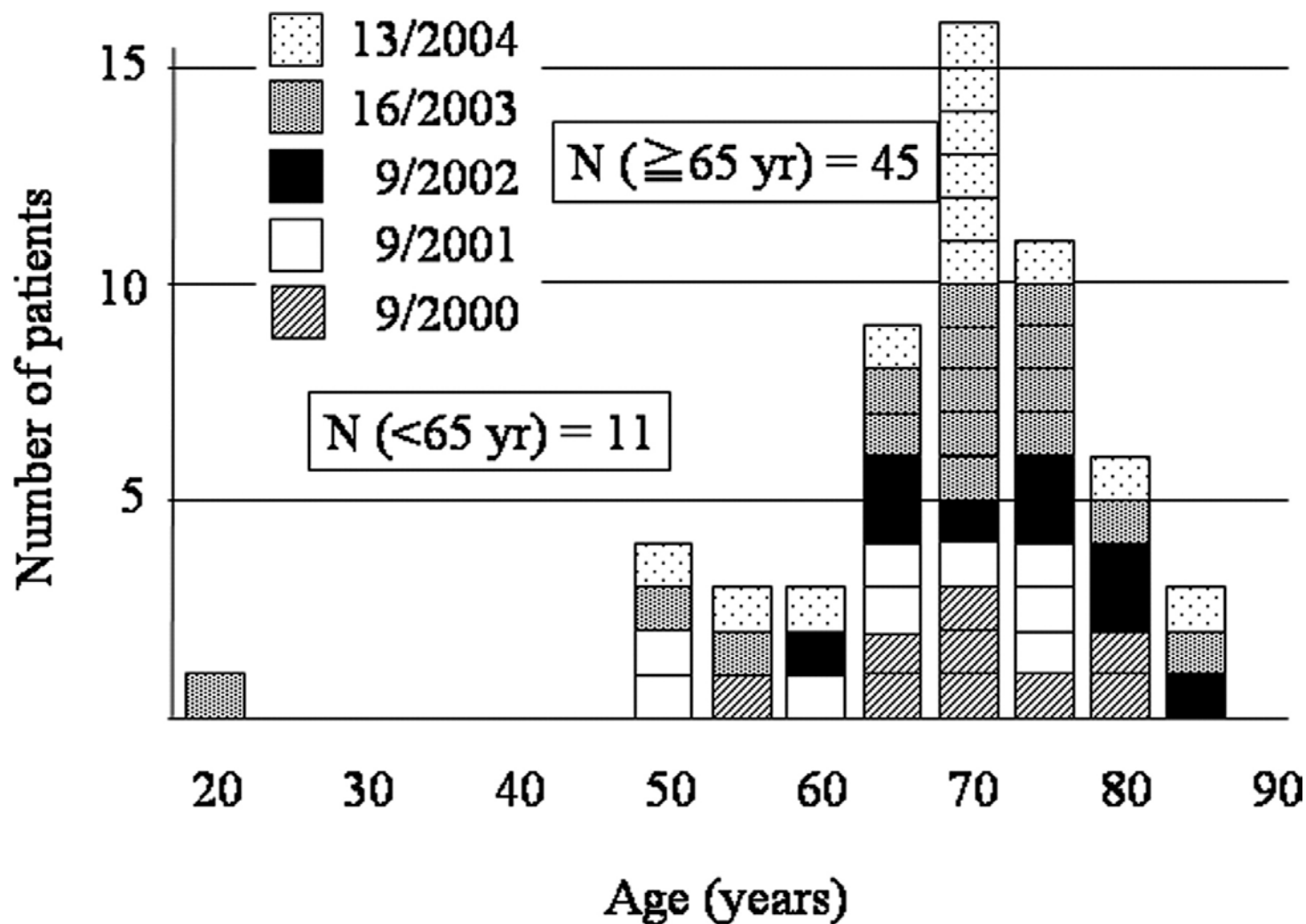
結節性動脈周囲炎患者数の推移

結節性動脈周囲炎 = MPA + 結節性多発動脈炎(PAN)



(難病情報センター・特定疾患医療受給者証公布件数よりデータ入手して作成)

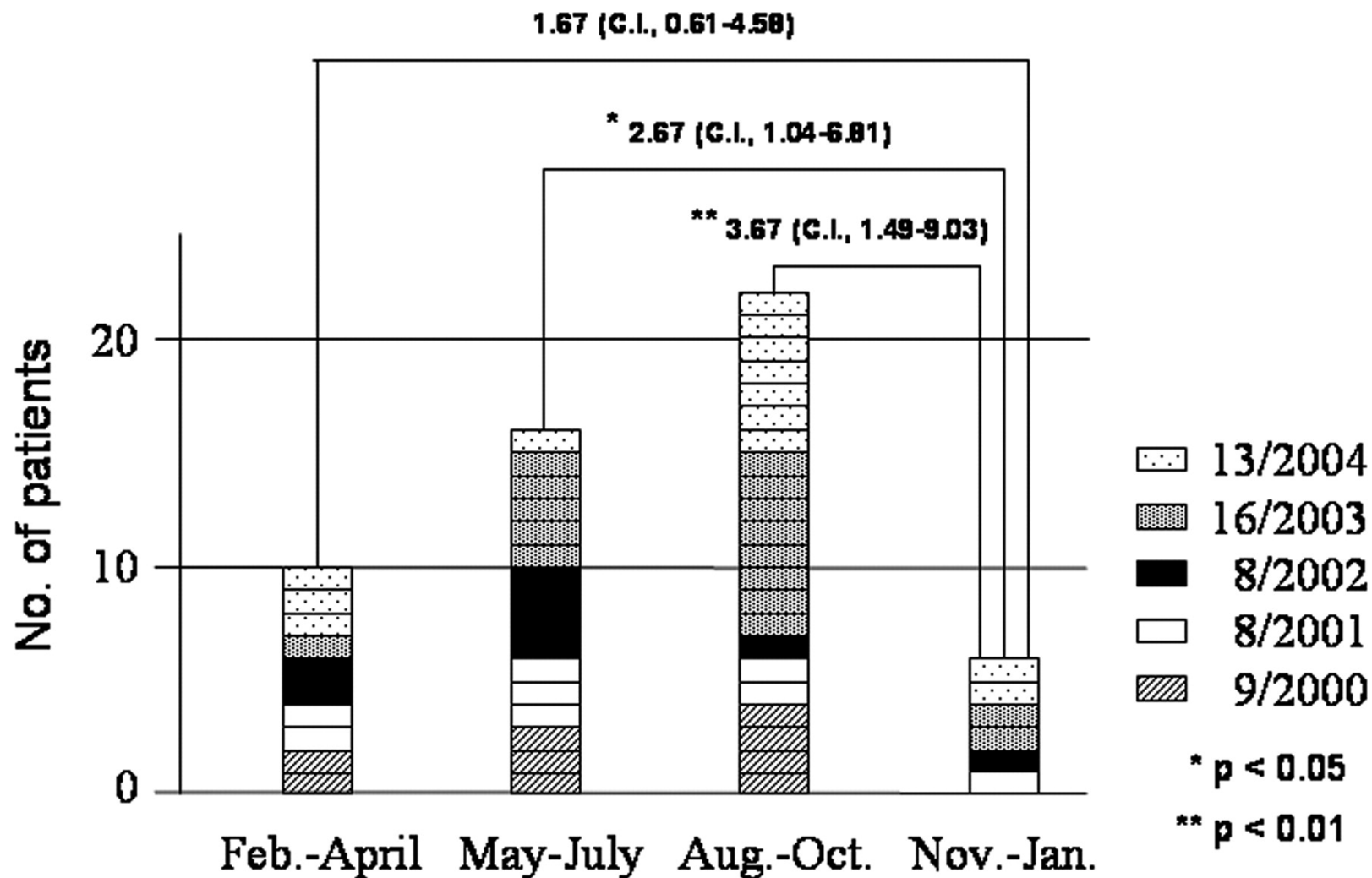
MPAの発症年齢の分布



Fujimoto S et al. CJASN 2006;1:1016-1022

CJASN

MPAの発症時期の分布



Fujimoto S et al. CJASN 2006;1:1016-1022

CJASN

ANCA陽性RPGNの重症度分類

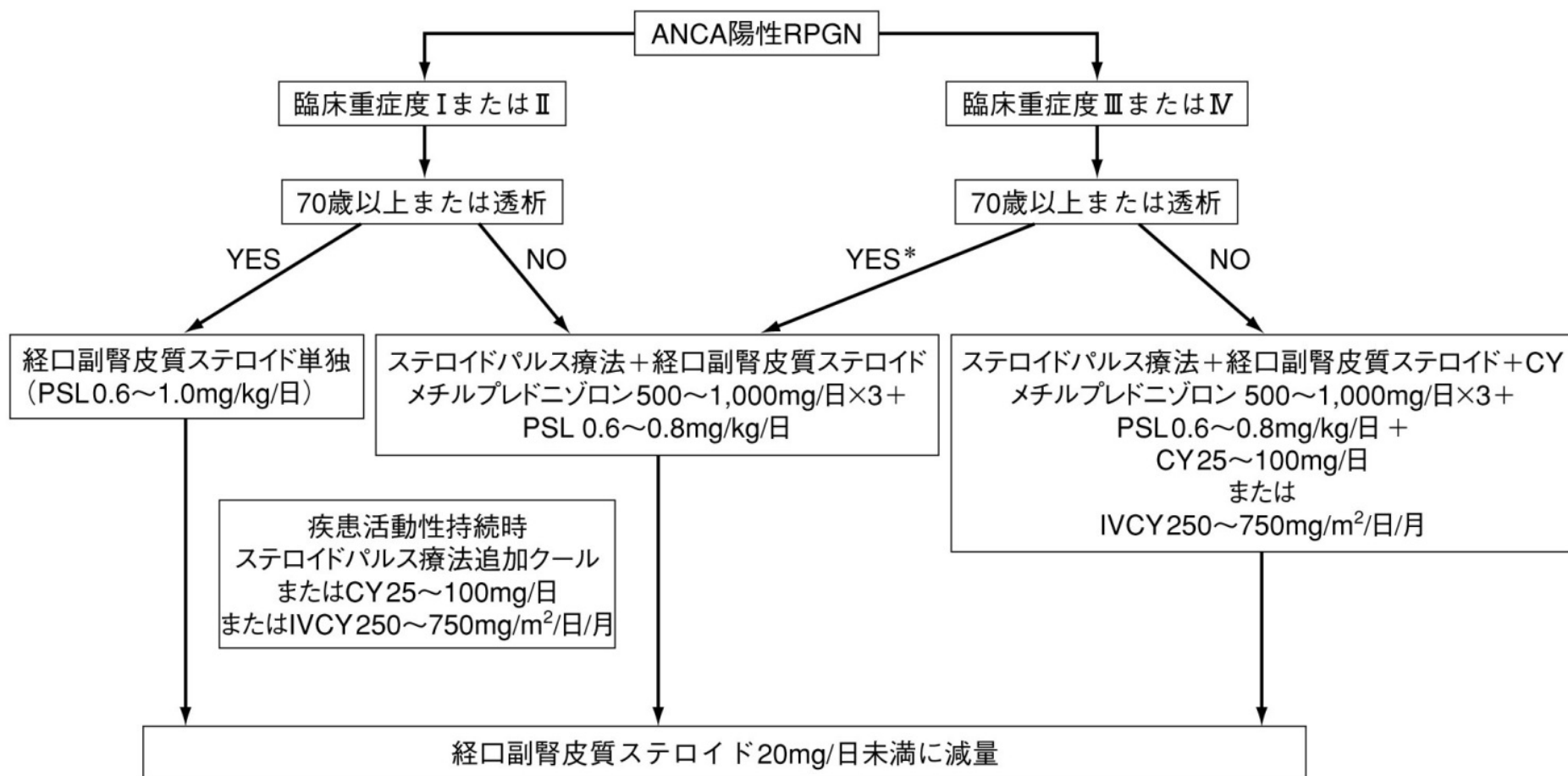
表 19 臨床所見のスコア化による重症度分類

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

*初期治療時の測定値

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

ANCA陽性RPGNの治療指針



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

図 7 ANCA 陽性急速進行性糸球体腎炎の治療指針

当院におけるMPA症例の検討

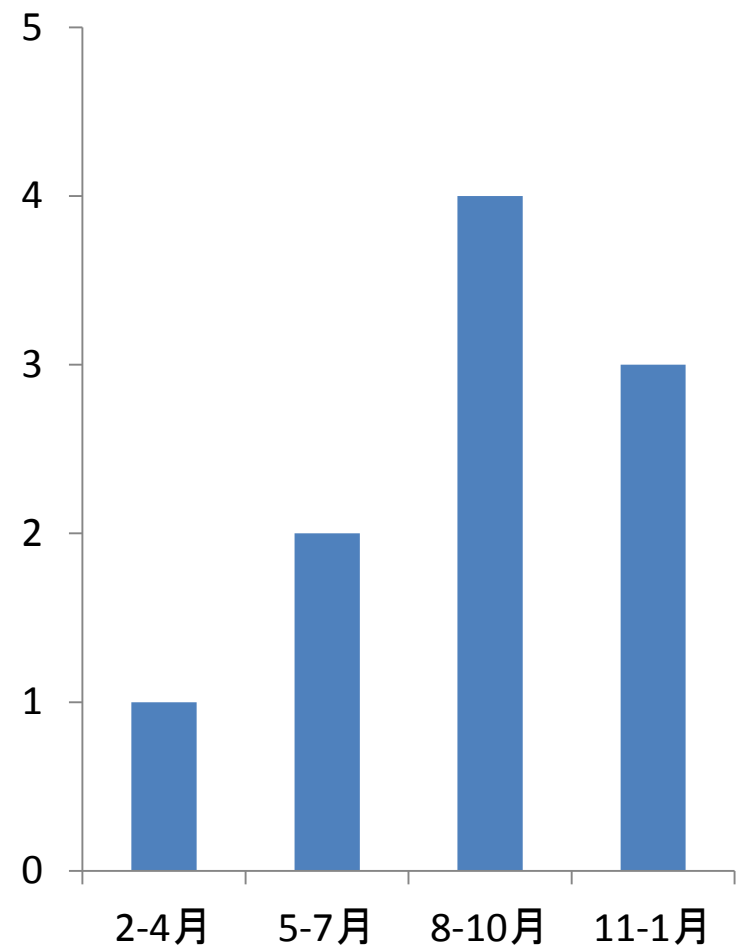
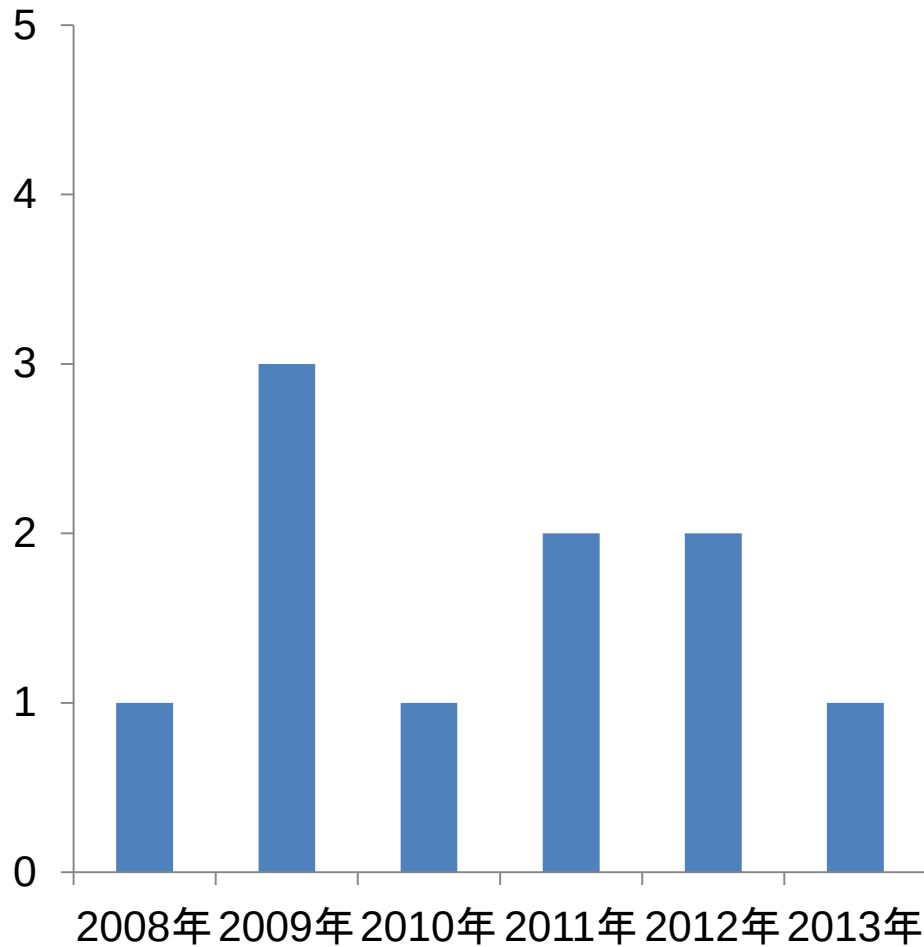
- 2008年10月から2013年9月までの間に当院初診となった患者において、その後MPAと診断された10例について検討した.
- 10例中8例がRPGNの疑いにて当院を受診していた.

症例一覽

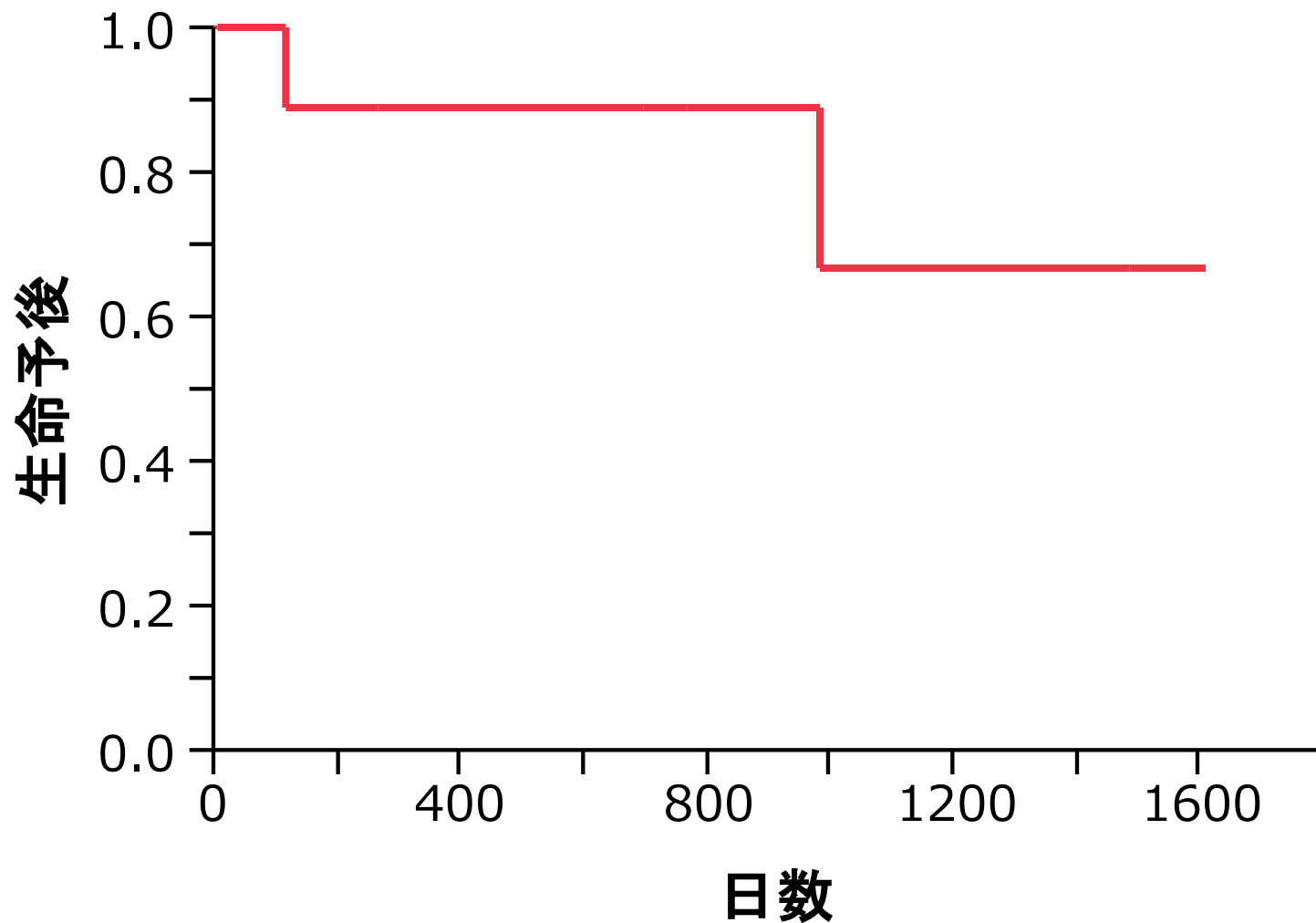
症例	年齢	性別	CRE (mg/dl)	CRP (mg/dl)	肺病変	臨床 重症度	治療
1	6	...	...	...	-	-	ステロイド+IVCY、AZP、MIZ
2	8	...	...	...	-	-	ステロイド
3	70	M	1.39	9.7	-	II	ステロイド+IVCY、MMF
4	82	M	1.72	2.7	+	II	ステロイド
5	64	M	2.25	14.6	-	II	ステロイド+IVCY、AZP
6	73	M	2.41	12.2	+	III	ステロイド、PE
7	70	F	2.55	0	+	II	ステロイド+IVCY、AZP
8	73	M	6.37	13.2	+	IV	ステロイド、PE、CPA
9	74	F	6.51	0.2	-	II	ステロイド+IVCY、AZP
10	68	F	8.13	0.4	+	II	ステロイド+IVCY
平均値	72.1	M:F	3.29	6.55	肺病変 あり		
標準偏差	5.6	6:4	2.68	6.33	60%		

RPGN疑いにて診断された症例

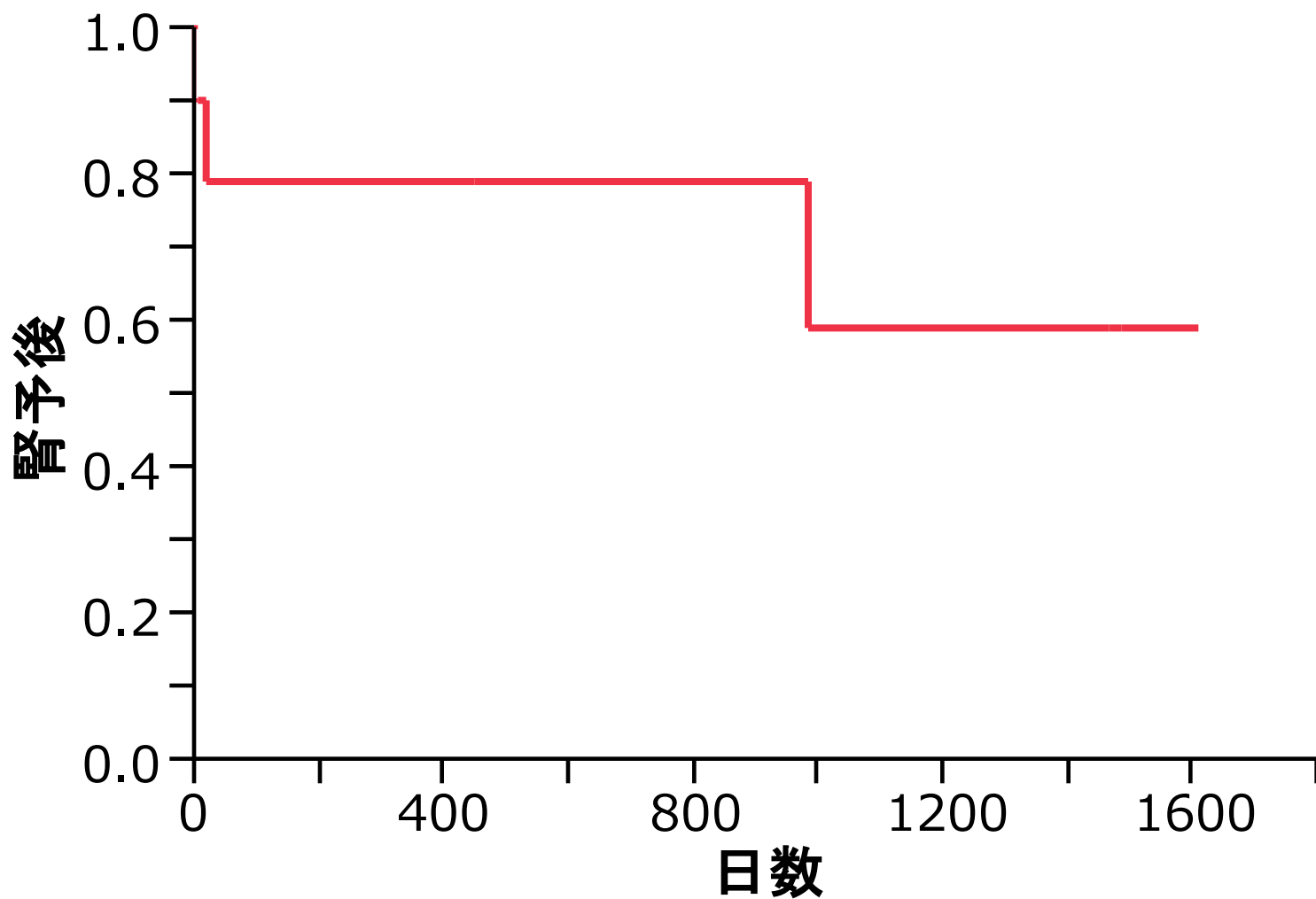
年別、月別の発症件数



MPA症例の生命予後



MPA症例の腎予後



まとめ

- 当院初診後にMPAと診断された症例は5年間に10例存在していた.
- MPAの発症は毎年確認され、発症時期には季節性の存在も考慮される.
- ステロイド、免疫抑制薬、血症交換などの加療により、良好な生命予後、腎予後が期待される.

実地医家向け「早期発見のための RPGN 診断指針」

表 13 急速進行性腎炎症候群早期発見のための診断指針

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

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

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

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

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

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

注 2: eGFR の計算は, わが国の eGFR 式である下式を用いる。

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

ただし, 血清クレアチニンの測定は酵素法で行うこと。
