日腎会誌 2002；**44**(2)：55-82.

急速進行性腎炎症候群の診療指針

急速進行性糸球体腎炎診療指針作成合同委員会

厚生労働省特定疾患対策研究事業進行性腎障害に関する調査研究・主任研究者
堺　秀人　東海大学医学部　内科学系腎・内分泌・代謝内科学

社団法人日本腎臓学会・理事長
黒川　清　東海大学医学部医学部長
東海大学医学部内科学系腎・内分泌・代謝内科学

合同委員会・委員長
小山哲夫　筑波大学臨床医学系内科

厚生労働省特定疾患対策研究事業進行性腎障害に関する調査研究・研究協力者(五十音順)
有村義宏　杏林大学医学部第1内科
木田　寛　国立金沢病院第1内科
重松秀一　信州大学医学部第1病理
鈴木理志　国立佐倉病院内科
二瓶　宏　東京女子医科大学医学部第4内科
槇野博史　岡山大学大学院医歯学総合研究科・医学部腎・免疫・内分泌代謝内科学

社団法人日本腎臓学会・委員(五十音順)
上田尚彦　奈良先端科学技術大学院大学保健管理センター
川村哲也　東京慈恵会医科大学腎・高血圧内科
下条文武　新潟大学大学院医歯学総合研究科内部環境医学
斉藤喬雄　福岡大学医学部第4内科
原田孝司　長崎大学医学部腎疾患治療部
比企能之　名古屋大学大幸医療センター
吉田雅治　東京医科大学八王子医療センター腎臓科

緒　言

厚生労働省進行性腎障害に関する調査研究(主任研究者 東海大学 堺秀人)急速進行性腎炎症候群(rapidly progressive nephritic syndrome, rapidly progressive glomerulonephritis：RPGN)分科会(分担研究者　筑波大学 小山哲夫)は，平成8年度より，わが国における急速進行性腎炎の現状把握と診療指針作成ならびにデータベース構築を目的として全国個別症例アンケート調査を施行してきた。さらに平成12年度よりRPGNの診療指針作成にあたり，日本腎臓学会RPGN診療指針作成検討委員会を組織し，検討を重ねてきた。本稿ではこれまでの検討結果の成果として，わが国におけるRPGNの疫学，予後，診断指針，治療指針を含めた診療指針を示す。この診療指針は平成13年度時点の指針であり，今後更なる改訂，見直しが必要である。特に治療指針については，解析対象が症例集積を目的としたアンケート調査からのデータベースであり，治療指針作成のためのevidence levelは高いものではない。今後数年以内に多施設共同の前向き比較対照試験などの施行により，治療指針についての評価が必須であると考えられる。診療指針全体についても，今後の改訂を指向し，よりブラッシュアップされたRPGNの診療指針を目指すべきであると考えられる。

I．わが国の RPGN の概要

1．概念・定義

急速進行性糸球体腎炎は，WHO により，「急性あるいは潜在性に発症する肉眼的血尿，蛋白尿，貧血，急速に進行する腎不全症候群」と定義されている[1)]。RPGN は病理学的には多数の糸球体に細胞性から線維細胞性の半月体の形成を認める壊死性半月体形成性糸球体腎炎(necrotizing crescentic glomerulonephritis)が典型像である。しかし，半月体形成性糸球体腎炎以外にも RPGN の臨床経過をたどる疾患もあり，前述の定義を満たし，腎炎様の尿所見を伴い，急速な腎機能の悪化により放置すれば末期腎不全まで進行する疾患は臨床的に RPGN として取り扱われる。今回のアンケート収集には，先に日本腎臓学会から提唱された診断の必須項目[2)]である，

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，肉眼的血尿も見られる)，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。

以上の 2 項目を満たす症例を臨床的に RPGN と定義して全国の主要腎疾患診療施設からアンケート調査形式により収集した。

2．疫　学

厚生省進行性腎障害調査研究班「難治性ネフローゼ・急速進行性糸球体腎炎」分科会の調査では，全国の主要医療機関 235 診療科の腎生検で得られた糸球体の 30 %以上に半月体形成を伴う腎炎は，1990 年度に比べ 1994 年度は 1.6 倍に増加していた[3)]。**図 1** に 1989 年度以降の日本腎臓学会東部会および西部会における全症例報告に対する RPGN 症例(抄録内に RPGN，半月体形成性腎炎と明記されているもの)の比率および抗好中球細胞質抗体(anti neutrophil cytoplasmic antibody，以下 ANCA)陽性症例数，抗糸球体基底膜(glomerular basement membrane，以下 GBM)抗体陽性症例数を示す。6,120 例の症例報告中，RPGN 症例は 453 例で，1993 年度は若干減少しているものの，1989 年度は 4 %であったものが 1995 年度以降は 10 %以上を占めている。この間，抗 GBM 抗体陽性の RPGN は 69 例報告され，ANCA 関連 RPGN は 212 例の報告をみている。抗 GBM 抗体型 RPGN は比較的発表症例数の変動は少ないものの，ANCA 関連 RPGN は 1993 年度以降急激に増加している。また，厚生省「特定疾患に関する疫学研究調査研究班」の調査による 1998 年度 1 年間のわが国の RPGN による病院受診患者数は 1,500 人(1,300～1,600 人)と推計されている。年齢分布は 62 歳が中央値で，中高齢者に多い。**表 1** にわが国の RPGN 症例の臨床病型ごと頻度および性比，発症時年齢を示す。pauci-immune 型半月体形成性糸球体腎炎では平均値 61.3±15.8 歳(中央値 65 歳，範囲 6～88 歳)，顕微鏡的多発血管炎(microscopic polyangiitis，以下 MPA)では 65.6±11.1 歳(中央値 68 歳，範囲 14～87 歳)と高齢者に多いが，抗 GBM 抗体

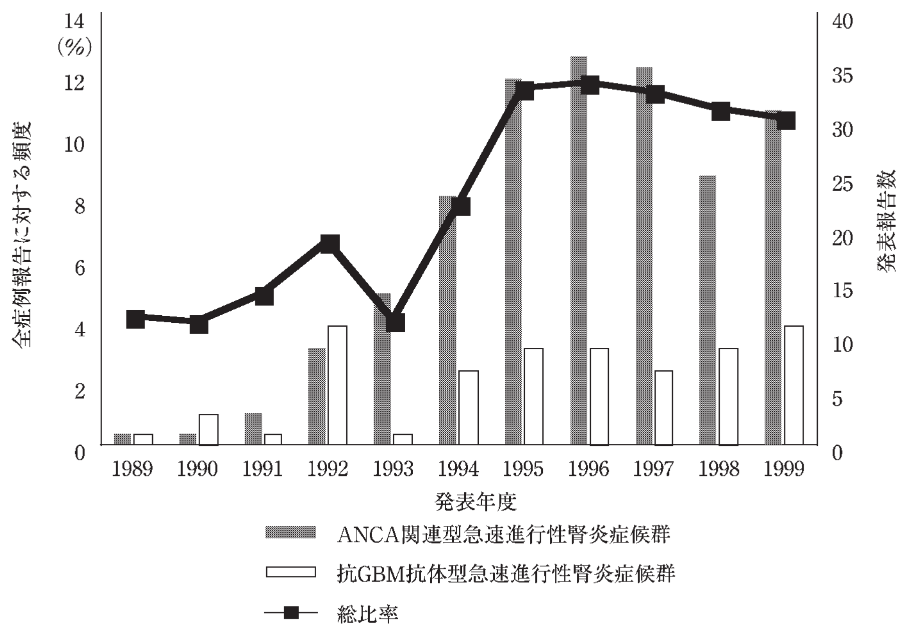

図 1　日本腎臓学会地方会における症例報告からみた急速進行性腎炎症候群の年度別頻度

表 1　わが国の急速進行性腎炎症候群の臨床病型と頻度，男女比，発症時年齢

	症例数	(%)	性別（男：女）	発症時年齢
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糸球体腎炎	36	5.0	1：0.94	52.56±16.96
免疫複合体型半月体形成性糸球体腎炎	24	3.4	1：0.92	50.75±20.92
Pauci-immune 型半月体形成性糸球体腎炎	283	39.6	1：1.24	61.26±15.75
混合型半月体形成性糸球体腎炎	14	2.0	1：1.17	59.86±17.96
分類不能な一次性半月体形成性糸球体腎炎	9	1.3	1：0.14	63.22±17.02
半月体形成を伴う糸球体腎炎				
膜性腎症	2	0.3	1：0.33	56.78±22.68
膜性増殖性糸球体腎炎	9	1.3	1：1.00	59.00±4.24
IgA 腎症	19	2.7	1：0.50	36.53±18.99
非 IgA 型メサンギウム増殖性糸球体腎炎	4	0.6	1：2.00	53.75±16.34
その他の一次性糸球体腎炎	1	0.1	1：0.00	57.00
全身性				
Goodpasture 症候群	11	1.5	1：1.75	49.36±14.36
全身性エリテマトーデス	42	5.9	1：1.85	37.07±14.20
Wegener 肉芽腫症	18	2.5	1：0.89	44.06±15.50
顕微鏡的多発血管炎	127	17.8	1：1.25	65.57±11.07
その他の壊死性血管炎	3	0.4	1：0.50	62.33±54.92
紫斑病性腎炎	17	2.4	1：0.60	46.82±20.75
クリオグロブリン血症	2	0.3	1：1.00	54.50±4.95
慢性関節リウマチ	14	2.0	1：2.50	58.36±15.56
悪性腫瘍	2	0.3	1：0.00	62.50±4.95
その他の全身性疾患	16	2.2	1：2.75	39.00±24.47
感染症				
溶連菌感染後急性糸球体腎炎	8	1.1	1：0.33	42.38±25.16
膿瘍	1	0.1	1：0.00	73.00
C 型肝炎	1	0.1	1：0.00	68.00
その他の感染性疾患	13	1.8	1：0.08	54.92±16.61
薬剤性	6	0.8	1：2.00	52.50±14.73
その他	7	1.0	1：2.50	43.29±23.07
不明	26	3.6	1：1.18	64.50±18.31
全体	715	100.0	1：1.11	57.08±18.13

GBM：glomerular basement membrane

型半月体形成性糸球体腎炎では 52.6±17.0 歳（中央値 54 歳，範囲 10～79 歳），Goodpasture 症候群では 49.4±14.4 歳（中央値 49 歳，範囲 23～71 歳）であり，疾患によっては比較的若年者にも RPGN 患者がおり，注意を要する。性別は全体では男性：女性は 1：1.1 でほぼ同率であり，pauci-immune 型半月体形成性糸球体腎炎と MPA とも男女比は 1：1.2～1.3 であるが，全身性エリテマトーデスなど男女差の認められるものもある。

諸外国の RPGN とわが国の RPGN の比較をしたのが**表 2**[4～9]である。欧米では抗 GBM 抗体型 RPGN（Goodpasture 症候群を含む）は比較的若年で，腎機能障害の軽度な症例が含まれる。pauci-immune 型半月体形成性糸球体腎炎は，欧米でもわが国同様，高齢者の半月体形成性糸球体腎炎の 68～82 %を占めている[10,11]。

3．病　因

わが国の RPGN 例で最も多い pauci-immune 型半月体形成性糸球体腎炎や MPA では，血清中に ANCA がしばしば陽性となることが明らかとなっている[12～14]。ANCA はエタノール固定したヒト好中球の間接蛍光抗体法によるパターンから cytoplasmic ANCA（以下，c-ANCA）と perinuclear ANCA（以下，p-ANCA）に分類される。c-ANCA の標的抗原は proteinase-3（以下，PR3）であるのに対し，

表 2　急速進行性腎炎症候群の臨床病型と頻度：諸外国との比較

報告者（報告年）	厚生労働省[4]（1999 年）	Heilman ら[5]（1987 年）	Keller ら[6]（1989 年）	Andrassy ら[7]（1991 年）	Levy ら[8]（1994 年）	Angangco ら[9]（1994 年）
抗 GBM 抗体型半月体形成性糸球体腎炎	47(6.5)	13(20.3)	9(19.6)	3(7.9)	7(14.6)	10(12.2)
免疫複合体型半月体形成性糸球体腎炎	24(3.4)					
Pauci-immune 型半月体形成性糸球体腎炎	283(39.6)	15(23.4)	28(60.9)		4(8.3)	10(12.2)
その他の一次性半月体形成性糸球体腎炎	23(3.2)					
半月体形成を伴う一次性糸球体腎炎	35(4.9)	4(6.3)	1(2.2)	2(5.3)		10(12.2)
全身性エリテマトーデス	42(5.9)		3(6.5)	3(7.9)	3(6.3)	2(2.4)
Wegener 肉芽腫症	18(2.5)	6(9.4)	2(4.3)	13(34.2)	11(22.9)	2(2.4)
顕微鏡的多発血管炎	127(17.8)	10(15.6)		7(18.4)	12(25.0)	25(30.5)
その他の壊死性血管炎	3(0.4)	13(20.3)	2(4.3)		2(4.2)	
紫斑病性腎炎	17(2.4)	2(3.1)	1(2.2)	5(13.2)	4(8.3)	14(17.1)
クリオグロブリン血症	2(0.3)				1(2.1)	1(1.2)
慢性関節リウマチ	14(2.0)					4(4.9)
その他の全身性疾患	18(2.5)	1(1.6)			3(6.3)	1(1.2)
感染症	23(3.2)			5(13.2)	1(2.1)	3(3.7)
薬剤性	6(0.8)					
その他	33(4.6)					
全体	715(100.0)	64	18	38	44	72

＊ Goodpasture 症候群を含む。GBM：glomerular basement membrane　　（　）：%

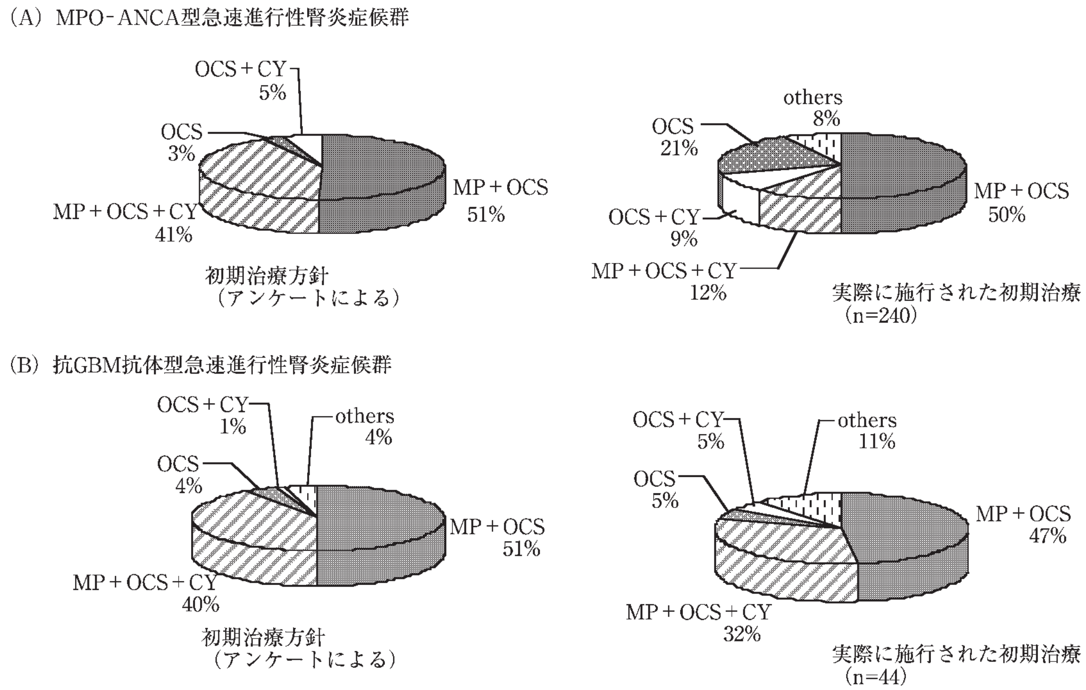

図 2　急速進行性腎炎症候群の初期治療方針および初期治療法
MP：methylprednisolone pulse therapy，OCS：oral corticosteroids，CY：cyclophosphamide

p-ANCA の主な標的抗原は myeloperoxydase(以下，MPO)であり，PR3-ANCA は Wegener 肉芽腫症，MPO-ANCA は MPA や pauci-immune 型半月体形成性糸球体腎炎でしばしば陽性となる[13,15]。これら ANCA 関連の RPGN では，先行感染や何らかの刺激により MPO や PR3 が好中球や単球の表面に発現され，ANCA と反応して，好中球・単球の脱顆粒や活性酸素の放出をきたし，血管内皮細胞を傷害し，糸球体基底膜の破綻から半月体形成をきたすと考えられている[16,17]。

表 3 わが国の急速進行性腎炎症候群における死因

死因	症例数*(%)
感染症	96(50.0)
播種性血管内凝固症候群	33(17.2)
呼吸不全	66(34.4)
感染性肺炎	68(35.4)
原疾患に伴う肺病変	23(12.0)
間質性肺炎	21(10.9)
肺胞出血	28(14.6)
脳出血	12(6.3)
クモ膜下出血	4(2.1)
うっ血性心不全	19(9.9)
急性心筋梗塞	2(1.0)
消化管出血	16(8.3)
多臓器不全	13(6.8)
その他	33(17.2)
総数	192(27.7**)

* 死因は複数回答による。
** ( )内は急速進行性腎炎症候群全症例における死亡症例の割合

4．治　療

本疾患の治療方法としては，副腎皮質ホルモン製剤と免疫抑制薬，抗血小板薬，抗凝固薬による多剤併用療法が基本となる。症例に応じ血漿交換療法などが行われることがある。**図 2** に，わが国の主要腎疾患診療施設における MPO-ANCA 型 RPGN，抗 GBM 抗体型 RPGN の治療方針ならびにアンケート集計により得られた実際に行われた治療方法，免疫抑制療法の種類を示す。

5．予　後

RPGN は，32.6 %の患者が経過中に腎死に至り維持透析療法を施行，さらに維持透析例も含め 26.9 %の患者が個体死に陥る。死亡原因としては 50.0 %の患者が感染症によるもので，肺感染症を含む肺合併症による死亡が 59.4 %にものぼる。このように，肺，呼吸器系の合併症による死亡例が多いことが特筆される[4)](**表 3**)。RPGN の病型別の治療開始からの生命予後を示したのが**図 3** である。特に症例数の多い MPO-ANCA 型 RPGN は治療開始後 6 カ月生存率 74.2 %，1 年生存率 70.0 %と極めて予後不良であった。また，腎予後を示したのが**図 4** である。MPO-ANCA 型 RPGN の腎予後は治療開始後 6 カ月腎生存率 69.9 %であるのに対し，抗 GBM 抗体型 RPGN の腎生存率は 6 カ月時点で 25.9 %と極めて不良であった。

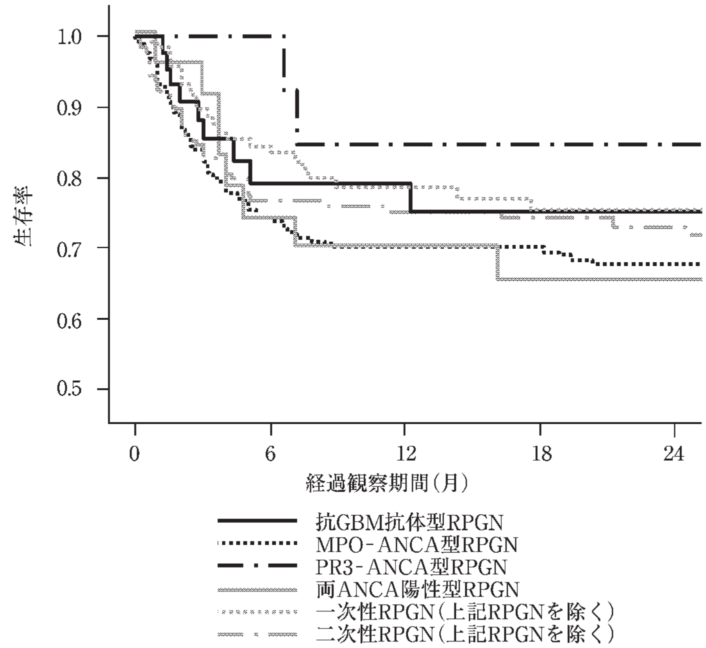

図 3　急速進行性腎炎症候群における生命予後
GBM：glomerular basement membrane, MPO：myeloperoxidase, PR 3：proteinase 3, ANCA：antineutrophil cytoplasmic antibody, RPGN：rapidly progressive glomerulonephritis

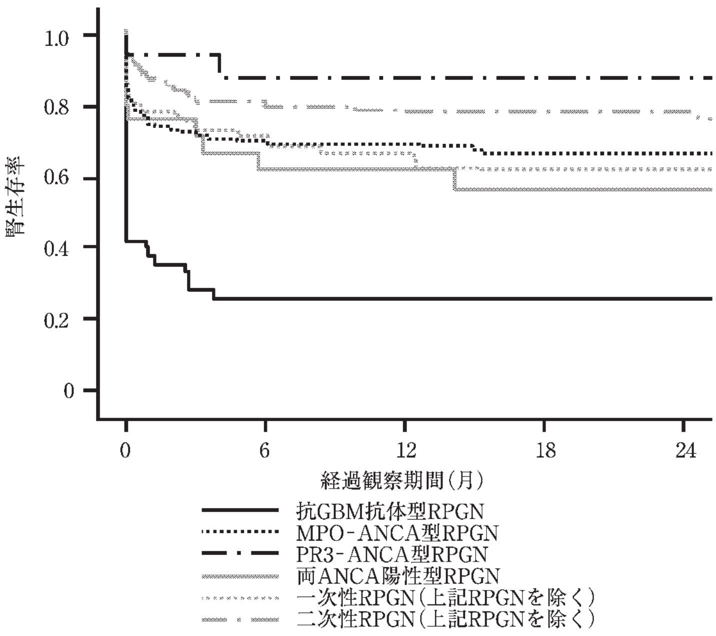

図 4　急速進行性腎炎症候群における腎生存予後
GBM：glomerular basement membrane, MPO：myeloperoxidase, PR 3：proteinase 3, ANCA：antineutrophil cytoplasmic antibody, RPGN：rapidly progressive glomerulonephritis

II．診　断

1．診断基準

RPGN の予後改善のためには，腎機能障害の軽度な早

表 4　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）
2）血清クレアチニンが正常値よりも上昇（表 9 参照）
3）CRP 高値や赤沈促進（表 10 参照）

上記の 1)〜3)を認める場合，「RPGN の疑い」として，腎専門病院への受診を勧める。
ただし，腎臓超音波検査を実施可能な施設では，腎皮質の萎縮がないことを確認する。
なお，急性感染症の合併，慢性腎炎に伴う緩徐な腎機能障害が疑われる場合には，1〜2 週間以内に血清クレアチニン値を再検する。

表 5　急速進行性腎炎症候群確定診断指針

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

表 6　血清学的マーカーによる急速進行性腎炎症候群の分類

疾患分類	症例数(%)	血清学的マーカー
MPO-ANCA 型急速進行性腎炎症候群	345(48.3)	MPO-ANCA
抗 GBM 抗体型急速進行性腎炎症候群	45(6.3)	抗 GBM 抗体
全身性エリテマトーデス	42(5.9)	抗 DNA 抗体
ANCA 陰性 pauci-immune 型急速進行性腎炎症候群	33(4.6)	なし
PR 3-ANCA 型急速進行性腎炎症候群	24(3.4)	PR 3-ANCA
免疫複合体型急速進行性腎炎症候群*	24(3.4)	免疫複合体

* 全身性エリテマトーデスを除く。 MPO：myeloperoxidase, GBM：glomerular basement membrane, PR 3：proteinase 3

期に RPGN を疑い，腎生検を含めた病型診断および治療が可能な腎疾患専門医療機関に速やかに紹介することが重要である。そのため，厚生省進行性腎障害に関する調査研究 RPGN 分科会では，腎疾患を専門としない医師向けに「RPGN 早期発見のための診断指針」(**表 4**)および，腎疾患専門医療機関向けの「RPGN 確定診断指針」(**表 5**)を作成した。

「RPGN 早期発見のための診断指針」では，血尿，蛋白尿，円柱尿などの腎炎性尿所見を認め，同時に血清クレアチニンが各医療施設の正常値よりも高値(一般に酵素法による血清クレアチニンの正常値は男性 1.2 mg/d*l* 以下，女性 1.0 mg/d*l* 以下，Jaffē 法では男性 1.3 mg/d*l* 以下，女性 1.1 mg/d*l* 以下である)で，かつ活動性の炎症所見(血清 CRP 高値ないし赤沈亢進)を認める場合，「RPGN の疑い」として，腎疾患専門医療機関に紹介することを勧めている。慢性腎不全による緩徐な腎機能障害例を否定できないときには，必ず 1〜2 週以内に血清クレアチニン値を再検し，少しでも上昇のあるときには早急に腎疾患専門医療施設に紹介すべきである。さらに，ごく早期の RPGN を発見するには，腎機能が正常範囲であっても，以前みられなかった腎炎性検尿異常を認め，明らかに感染症とは異なる炎症所見を伴う場合，あるいは炎症所見が陰性であっても慢性糸球体腎炎による腎機能低下に比べ，腎機能悪化速度が明らかに速い場合や高度の貧血を伴う場合など，臨床経過により RPGN が疑われる症例については，積極的に腎疾患専門医療機関への紹介を行うべきである。

さらに，「RPGN 確定診断指針」により RPGN の確定診断を行う。RPGN の定義にもあるように，腎炎性尿所見と同時に，過去の検診その他による検査データの確認により，急速に腎機能の悪化をきたしたことを確認することが必要である。また，検診などの受診歴がなく，過去の腎機能データが存在しない場合には，腎の超音波検査や CT 検査により腎のサイズ，皮髄境界，腎皮質の厚さ，その他から，総合的に慢性腎不全との鑑別を行うが，可能な限り腎生検を施行し，確定診断および病型診断を行う。RPGN の主要病型の診断には血清学的マーカーも指標として用いられる。近年，ANCA や抗 GBM 抗体が保険適応となり，さらに抗 DNA 抗体，免疫複合体などの検査および腎生検所見を加味して，**表 6** のように分類することが可能である。表 6 の分類では MPO-ANCA 陽性の pauci-immune 型半月体形成性糸球体腎炎と MPA を総じて MPO-ANCA 型 RPGN，PR3-ANCA 陽性の pauci-immune 型

(A) 病理組織所見スコア

病理組織所見スコア	半月体形成率*	半月体病期	尿細管・間質病変
0			なし
1	＜30％	細胞性	軽度
2	30-50％	線維細胞性	中等度
3	50-80％	線維性	高度
4	＞80%		

*係蹄壊死・フィブリノイド壊死を含む

(B) 病理組織学的病期分類

病理組織学的病期	総スコア	症例数	腎生存率(%)		
			1年	2年	3年
Stage Ⅰ	2-6	207	83.5	81.7	77.8
Stage Ⅱ	7-8	214	67.0	63.3	58.0
Stage Ⅲ	9-10	73	54.3	54.3	50.7

(C) 病理組織学的病期別の腎生存曲線

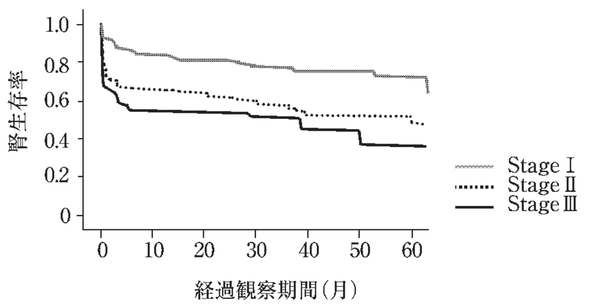

図 5　腎病理組織所見のスコア化と病期分類

半月体形成性糸球体腎炎とWegener肉芽腫症を総じてPR3-ANCA型RPGN，抗GBM抗体型半月体形成性糸球体腎炎とGoodpasture症候群を総じて抗GBM抗体型RPGNとして，病型分類および頻度を示してある。このなかでもMPO-ANCA型RPGNはRPGNの原疾患として最も多い病型であり，高齢発症者が多く，治療法，予後の点で最も問題となる。

2．重症度基準

腎機能に関する重症度の判定には腎生検所見が有用である。厚生省進行性腎障害に関する調査研究のRPGN分科会のアンケート調査によるわが国のRPGNの腎生検所見をもとに，半月体形成率(腎生検により得られた糸球体中の半月体を形成する糸球体の割合。ただし，係蹄壊死・フィブリノイド壊死所見を認める糸球体も｢半月体を形成する糸球体｣とする)，半月体病期，腎間質病変の程度をそれぞれスコア化し，末期腎不全への移行率を検討した(**図5**)。各症例とも様々な治療がなされているが，治療開始前に行われた腎生検所見により概ね腎機能の予後を判定することができる。さらに詳細な腎生検所見の判定には腎病理所見のgrading & staging分類を用いる(**表7**)[18]。

また，生命予後に大きな影響を与える因子としては，治療開始時の腎機能，年齢，肺病変の有無，炎症所見の程度

表 7　急速進行性腎炎症候群における糸球体・間質病変の組織学的表記法

Variable		Index for grade(G)	Index for stage(S)
糸球体病変	管内病変	管内増殖 メサンギウム浮腫(網状化) メサンギウム融解 フィブリン塞栓 係蹄壊死	Matrical increase shown in： メサンギウム基質増生 メサンギウム間入 分節性硬化 全節性硬化 血管腔の虚脱
		Gen(0-3)	Sen(0-3)
	管外病変	ボーマン嚢腔への滲出 糸球体基底膜の断裂 炎症細胞 ボーマン嚢皮細胞増殖 細胞性半月体形成 ボーマン嚢基底膜の断裂・破壊	Matrical increase shown in： 係蹄壁とボーマン嚢との癒着 線維細胞性半月体 線維性半月体 偽尿細管構造形成 尿腔内への間質組織の増殖・侵入
		Gex(0-3)	Sex(0-3)
Glomerular grade and stage		Gg(0-6)	Sg(0-6)
尿細管間質病変		浮腫 細胞浸潤 尿細管炎	尿細管の萎縮 間質の線維化 動脈硬化
Interstitial grade and stage		Gint(0-3)	Sint(0-3)
Total grade and stage		G(0-9)	S(0-9)

Gen：intracapillary grade, Sen：intracapillary stage, Gex：extracapillary grade, Sex：extracapillary stage, Gg：glomerular grade, Sg：glomerular stage, Gint：interstitial grade, Sint：interstitial stage

(文献18より改変引用)

(A) 臨床所見スコア

臨床所見スコア	血清クレアチニン値*(mg/dl)	年齢(歳)	肺病変	血清CRP値*(mg/dl)
0	<3.0	<60	無	<2.6
1	3.0≦□<6.0	60-69		2.6-10.0
2	≧6.0	≧70	有	>10.0
3	透析療法			

*初期治療時の測定値

(B) 臨床学的重症度

臨床学的重症度	総スコア	症例数	生存率(%)		
			6ヵ月	12ヵ月	24ヵ月
Grade Ⅰ	0〜2	175	85.7	85.0	85.0
Grade Ⅱ	3〜5	205	77.2	74.3	72.5
Grade Ⅲ	6〜7	101	59.2	50.0	46.4
Grade Ⅳ	8〜9	30	53.8	43.0	36.9

(C) 臨床学的重症度別の生存曲線

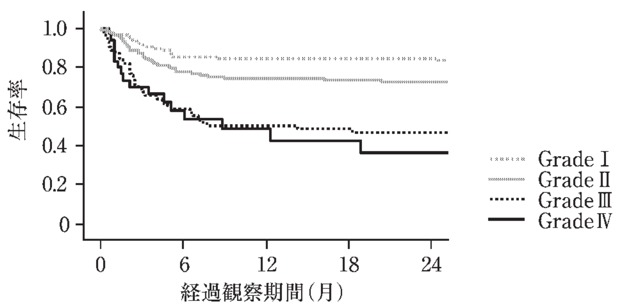

図 6　臨床所見のスコア化と重症度分類

が重要であることが判明した。これらの臨床所見をスコア化した重症度分類を**図 6** に示す。RPGN 患者の死亡原因の約 50 %は肺炎を中心とした感染症死である。RPGN の診療においては早期発見により腎機能障害が軽度のうちに治療を開始し，副腎皮質ステロイド薬などの免疫抑制薬を頻用するため，特に肺病変合併例に対する，肺病変を含めた全身状態の慎重な経過観察と管理加療が求められる。

3．症　状

RPGN の初発症状としては，倦怠感，発熱，食思不振，上気道炎症状，関節痛などの非特異的な自覚症状が主体であり，患者の 23.1 %は検診などで偶然に発見された血尿・蛋白尿例であった。RPGN に特異的な症状はなく，自覚症状のみから RPGN の診断を行うのは極めて困難である。また，腎外症状としては胸部 X 線異常や肺胞出血，間質性肺炎などの肺病変の合併例が多い。主な症状を**表 8** にまとめた。

表 8　急速進行性腎炎症候群における初発症状

前駆症状		急性腎炎症候群	5.6%
全身倦怠感	44.0%	尿毒症	3.5
発熱	42.6		
食思不振	32.1	腎外症状	
上気道炎症状	26.2	胸部 X 線異常	23.1%
関節痛・筋肉痛	16.7	関節痛・関節炎	16.9
悪心・嘔吐	15.4	間質性肺炎	14.6
体重減少	11.8	肺胞出血	11.2
		紫斑	9.1
腎症状・尿所見		下血・便潜血	8.1
浮腫	35.6%	末梢神経障害	6.9
無症候性蛋白尿・血尿	23.1	中枢神経障害	5.5
		心疾患	5.3
肉眼的血尿	12.2	紅斑	5.2
乏尿・無尿	8.5		
ネフローゼ症候群	8.0		

4．検査所見

急速な腎機能障害の進行の指標として，血清クレアチニン濃度の変化を週当たりの上昇速度で示したものが**表 9** である。腎疾患専門医療施設への紹介時，すでに血清クレアチニン値は 4.45 mg/d*l* まで進行しており，週当たり 0.5 mg/d*l* の割合で上昇がある。しかし，発症早期の症例ほど血清クレアチニン値が高くない時期ではより緩徐な上昇を示すことが多いため，正常よりも高値で，経時的に少しでも上昇が認められれば本疾患を疑わせる十分な根拠となる。病型により上昇速度に差があることにも注意が必要である。その他の検査所見では，急性の炎症所見として赤沈の亢進および血清 CRP の高値が多くの症例で認められる(**表 10**)。超音波検査では 87.9 %の患者で腎サイズは正常

表 9　急速進行性腎炎症候群における初診時血清クレアチニン値と血清クレアチニン上昇速度

	初診時血清クレアチニン値(mg/d*l*)	血清クレアチニン上昇速度(mg/d*l*/week)
一次性		
抗 GBM 抗体型急速進行性腎炎症候群	7.07±4.21	1.106±1.394
免疫複合体型半月体形成性糸球体腎炎	4.04±2.82	0.478±1.30
Pauci-immune 型半月体形成性糸球体腎炎	4.63±3.22	0.524±0.855
全身性		
全身性エリテマトーデス	2.72±1.89	0.586±0.80
Wegener 肉芽腫症	3.84±3.24	0.466±1.258
顕微鏡的多発血管炎	4.54±3.13	0.763±1.336
全体	4.45±3.29	0.535±1.005

GBM：glomerular basement membrane

表 10 急速進行性腎炎症候群における初診時臨床検査所見

	血清クレアチニン値(mg/dl)	尿蛋白量(g/日)	赤沈値(mm/hr)	血清 CRP 値(mg/dl)	血色素量(g/dl)
一次性					
抗 GBM 抗体型急速進行性腎炎症候群	7.1±4.2	2.1±3.0	105±44	8.5±7.2	8.8±1.7
免疫複合体型半月体形成性糸球体腎炎	4.0±2.8	1.7±1.1	93±37	2.8±3.8	9.3±1.9
Pauci-immune 型半月体形成性糸球体腎炎	4.6±3.2	1.9±1.9	94±43	5.2±5.6	8.6±2.7
その他の一次性半月体形成性糸球体腎炎	4.0±3.5	3.5±2.6	53±34	1.2±2.0	11.0±2.3
全身性					
Goodpasture 症候群	8.0±4.3	3.7±3.2	82±45	8.2±8.1	7.5±1.1
全身性エリテマトーデス	2.7±1.9	5.6±4.1	79±49	1.3±3.0	8.6±2.1
Wegener 肉芽腫症	3.8±3.2	0.8±0.5	92±28	9.6±11.1	9.2±1.9
顕微鏡的多発血管炎	4.5±3.1	1.9±3.1	95±40	8.8±7.9	8.3±1.7
全体	4.5±3.3	2.4±2.9	89±44	5.6±6.7	8.8±2.0

GBM：glomerular basement membrane

表 11 急速進行性腎炎症候群における腎超音波検査所見

	萎縮	腫大	正常	総数
一次性				
抗 GBM 抗体型急速進行性腎炎症候群	3	11	17	31
免疫複合体型半月体形成性糸球体腎炎	1	6	16	23
Pauci-immune 型半月体形成性糸球体腎炎	39	37	182	258
IgA 腎症	3	4	10	17
全身性				
Goodpasture 症候群	2	0	8	10
全身性エリテマトーデス	0	9	30	39
Wegener 肉芽腫症	3	3	12	18
顕微鏡的多発血管炎	10	23	85	118
紫斑病性腎炎	3	1	12	16
合計	64	94	372	530
(%)	12.1	17.7	70.2	100.0
腫大または正常		87.90％		

GBM：glomerular basement membrane

あるいは腫大していた(**表 11**)。

また，ANCA の測定は RPGN を疑った場合には必須の検査となる。**表 12** に RPGN における ANCA の陽性率を示す。ANCA サブクラスに関しては，MPO-ANCA と PR3-ANCA の陽性頻度が諸外国とわが国では明らかに異なり，わが国では PR3-ANCA 陽性 RPGN 例は MPO-ANCA 陽性 RPGN 患者数の 10％未満を占めるに過ぎないのに比べ[4]，欧米の検討では PR3-ANCA 陽性 RPGN 例は ANCA 陽性例全体の 30％～62％を占める[19,20]。特にわが国の MPA では MPO-ANCA 陽性例が 95.5％であるのに対し，諸外国では MPA の 28～50％が PR3-ANCA 陽性であるといわれている[15,19~21]。患者年齢も PR3-ANCA 陽性例は MPO-ANCA 陽性例と比較し有意に若年者が多く，腎生検所見でも活動性の高いもの，肉芽腫形成や複数の腎外病変を持つ症例が多いといわれている[22]。再発率については PR3-ANCA で高いとする報告[22]と同等であるとする報告[20]がある。これら疾患構成の相違は様々な治療報告における予後の違いにも反映されているものと考えられ，諸外国の治療方法，治療成績を解釈するうえで注意が必要である。

5．合併症，疾患活動性の評価

治療の主体が免疫抑制療法であるため，特に感染症の併発に注意が必要である。治療に伴う副作用，合併症を**表 13** にまとめた。また，本疾患の経過観察時の活動性の指標として，発症時同様の症状の出現，腎外症状(特に肺病変)，血清クレアチニン値，血清 CRP 値や赤沈，尿所見，自己抗体(ANCA，抗 GBM 抗体)の抗体価，腎病理組織所見などの各項目が重要である(**表 14**)。腎機能の予後には図 5 に示した腎生検所見に加え，血清クレアチニンの逆数の推移も有用である。

III．治療指針

1．一次医療機関に対する治療指針

RPGN の予後改善には腎機能悪化が軽度な早期に効率

表 12　急速進行性腎炎症候群における抗好中球細胞質抗体陽性率

	P＋C＋	P＋C－	P－C＋	P－C－	総数	(P＋)/総数 (%)
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糸球体腎炎	0	3	0	26	29	10.3
免疫複合体型半月体形成性糸球体腎炎	0	8	1	8	17	47.1
Pauci-immune 型半月体形成性糸球体腎炎	22	204	5	28	259	87.3
混合型半月体形成性糸球体腎炎	0	11	0	0	11	100.0
分類不能な一次性半月体形成性糸球体腎炎	1	2	1	2	6	50.0
小計	23	228	7	64	322	78.0
半月体形成を伴う糸球体腎炎						
膜性増殖性糸球体腎炎	0	0	0	6	6	0.0
膜性腎症	0	1	0	1	2	50.0
IgA 腎症	0	1	0	13	14	7.1
非 IgA 型メサンギウム増殖性糸球体腎炎	0	1	0	2	3	33.3
その他の一次性糸球体腎炎	0	0	0	0	0	
小計	0	3	0	22	25	12.0
小計	23	231	7	86	347	73.2
全身性						
Goodpasture 症候群	1	1	0	8	10	20.0
全身性エリテマトーデス	0	7	1	21	29	24.1
Wegener 肉芽腫症	0	3	11	2	16	18.8
顕微鏡的多発血管炎	3	102	1	4	110	95.5
その他の壊死性血管炎	0	1	0	0	1	100.0
紫斑病性腎炎	0	0	0	14	14	0.0
クリオグロブリン血症	0	0	0	1	1	0.0
慢性関節リウマチ	1	4	2	4	11	45.5
悪性腫瘍	0	1	0	1	2	50.0
その他の全身性疾患	0	3	1	5	9	33.3
小計	5	122	16	60	203	62.6
感染症						
溶連菌感染後急性糸球体腎炎	0	0	0	1	1	0.0
感染性心内膜炎	0	0	0	0	0	
敗血症，膿瘍	0	0	0	1	1	0.0
B 型肝炎	0	0	0	0	0	
C 型肝炎	0	0	0	0	0	
その他の感染症	0	0	0	13	13	0.0
小計	0	0	0	15	15	0.0
薬剤性	1	4	0	1	6	83.3
その他	0	1	0	2	3	33.3
不明	0	12	0	7	19	63.2
小計	0	13	0	9	22	59.1
全体	29	370	23	171	593	67.3

P：perinuclear, C：cytoplasmic, GBM：glomerular basement membrane

よく発見し，速やかに治療を開始することが重要である。治療開始には病型診断と重症度の判定のために腎生検などの組織学的検討が必須であり，本疾患が疑われた場合には早急に腎疾患専門医療機関に紹介する。

2．腎疾患専門医療機関に対する治療指針

1）治療指針の策定

RPGN では，発症早期に積極的な治療を行うことが重要である。しかし，RPGN を発症する患者には高齢者が多く，免疫抑制療法などによる日和見感染での死亡例も少

表 13　急速進行性腎炎症候群における副作用の指標

臨床症状	検査所見
感染症状	白血球数
呼吸困難	サイトメガロウイルス抗原量
肺胞出血	低酸素血症
消化管出血	便潜血
	肝障害
	耐糖能障害・糖尿病

表 14　急速進行性腎炎症候群における疾患活動性の指標

臨床症状	検査所見
初診時と同様の臨床症状	臨床検査所見
腎外病変，特に肺病変(胸部単純 X 線，胸部 CT 所見)	血清クレアチニン値
	ANCA 抗体価
	抗 GBM 抗体価
	血清 CRP 値
	赤沈値
	尿所見
	腎病理組織所見

ANCA：antineutrophil cytoplasmic antibody，GBM：glomerular basement membrane

表 15　MPO-ANCA 型急速進行性腎炎症候群における初期治療法別予後

初期治療	症例数	年齢(歳)	性別(男：女)	血清クレアチニン値(mg/dl)	血清 CRP 値(mg/dl)	肺病変の有無(%)	病理組織所見スコア	OCS 投与量(mg/kg)	腎生存率(%)	生存率(%)
MP＋OCS	120	64.3±11.7	50：68	5.5±2.9	6.6±6.3	55.8	7.1±1.4	0.83±0.26	67.8	75.0
OCS	51	65.2±14.4	18：27	4.1±2.7	4.8±5.1	45.1	7.1±1.5	0.70±0.24	86.2	86.2
MP＋OCS＋CY	28	65.3±7.3	12：14	6.7±3.3	10.2±9.7	75.0	6.9±1.2	1.01±0.31	56.7	66.7
OCS＋CY	22	56.5±20.7	9：11	4.3±2.5	2.6±3.8	40.9	7.0±1.7	0.76±0.30	85.0	75.6
Others	19	70.1±8.6	9：9	6.2±3.7	4.2±5.8	42.1	7.6±1.8		50.7	82.2

MP：methylprednisolone pulse therapy，OCS：oral corticosteroids，CY：cyclophosphamide，MPO：myeloperoxidase，ANCA：antineutrophil cytoplasmic antibody

なくないので，いかに生命予後と腎機能予後を勘案しながら治療方針を立てるかが重要である。また，本疾患は比較的少ない疾患でしかも急激な経過をたどる症例が多いため，これまでに大規模な前向き比較対照試験がほとんどなされていない[23]。したがって，以下の具体的治療指針はあくまでも原則的な治療方法であり，実際の治療にあたっては個々の症例の臨床経過，臨床症状を考慮すべきである。さらに，以下に示した治療指針にのっとった，前向き比較対照試験による検証が必須である。

また，RPGN では全身の血管炎を伴い，しばしば間質性肺炎の所見や肺出血を合併する場合もあり，腎だけでなく，全身諸臓器の管理，加療が必要である。そのため，腎外症状を主とする RPGN においては，厚生労働省特定疾患対策研究事業「難治性血管炎に関する調査研究」班により作成された「ANCA 関連血管炎の治療指針」を参考とすることが望ましい。

2）治療指針策定の方法

① 厚生労働省進行性腎障害に関する調査研究 RPGN 分科会のアンケート調査から

わが国の RPGN の病型として，MPO-ANCA 型 RPGN が全体の約半数を占めている。MPA を除く二次性 RPGN ならびに一次性糸球体腎炎に続発した RPGN の治療法についてはそれぞれの原疾患の治療法に準ずる。したがって，本治療指針は，pauci-immune 型半月体形成性糸球体腎炎ならびに MPA の大半を占める MPO-ANCA 型 RPGN を中心に治療方針を検討した。

表 15 に MPO-ANCA 型 RPGN の初期治療法別予後を示す。腎機能予後はステロイド薬やそれ以外の免疫抑制薬を使用しない群(以下，Others 群)で最も不良で，メチルプレドニゾロンパルス(以下，MP)療法と経口副腎皮質ホルモン薬(以下，OCS)にシクロフォスファミド(以下，CY)を併用した群(MP＋OCS＋CY 群)がそれに次いで予後不良である。患者背景では Others 群は他群に比べ平均年齢 70.1±8.6 歳と有意に高齢である。一方，MP＋OCS＋CY 群は治療開始時の血清クレアチニン値，血清 CRP 値とも有意に高値で，しかも 75％が肺病変を有しており，最も重症度の高い群といえる。今回のアンケート調査は経験症例の集積を目的としており，治療法は各施設独自の経験や，施設ごとに患者の年齢，合併症の有無などの背景因子により選択されている。したがって，このような

単純比較では治療法の優劣を判断することは困難と考えられた。

以上から，わが国のRPGNの集積データの単変量解析から有意に予後に影響を与えることが判明した，患者の年齢，性別，肺合併症の有無，治療開始時腎機能などの因子が合致するように，比較する治療法ごとにデータベース内からペアを作成し比較検討(以下，ペアリング比較)した。すなわち，ペアリング比較においては，比較する治療内容を行った2群の患者をデータベースから抽出し，患者の予後以外の，年齢(60歳未満，60〜69歳，70歳以上)，性別(男女)，肺合併症(有無)，治療開始時腎機能(血清クレアチニン6 mg/d*l*未満と6 mg/d*l*以上)の因子を用いて，データベース内で並び替えを行い，症例数の少ない群の1例に対し上記項目の合致する症例をもう一方の群から抽出することにより，ペアを作成した。

② 文献検索からの検討

Medlineおよび医学中央雑誌から「RPGN or vasculitis or crescentic glomerulonephritis」を検索用語として文献検索し，さらに「therapy or prognosis」で絞り込み，他の続発性RPGNを除いた363文献を抽出し，そこから1例報告などの症例報告を除き検討した。このなかで，ANCA検査が頻用される1990年代以降のRPGNに対する治療報告は現時点において極めて限られており，今回の検討ではANCA検査の有無に言及せず検討対象とした。したがって，pauci-immune型あるいは原発性半月体形成性糸球体腎炎ならびにMPAの治療成績の報告を中心に，わが国では比較的少ないpauci-immune型RPGNを示すWegener肉芽腫症あるいはPR3-ANCA陽性例による治療報告を可能な限り除外し検討した。

③ Evidence levelとGrading level

本診療指針は，わが国のRPGNの治療データ，文献的検討，ならびに各委員の意見を合わせ作成したものである。前述のごとく，本疾患は比較的少ない疾患であり，しかも急速な経過をたどり，しばしば致死的な合併症，併発症を伴うことから，これまでに大規模な前向き比較対照試験はほとんどなされていない。したがって，治療方法に関するevidence levelの高いメタアナリシスや前向き比較対照試験などの報告はなく，多くは症例集積による治療経験の報告がなされているに過ぎない。しかしながら，RPGNの病態は同一病型であっても患者ごとに異なり，一律の治療とするのはなかなか困難である。実地の臨床に本指針を用いるかどうかの判断の一助とするために，過去の報告および，今回の解析内容を便宜的にevidence level[24)](**表16**)を表示すると同時に，治療方針の勧告の強さ[24)](grading level)(**表17**)の分類を行った。実際の治療にあたっては，個々の症例の患者背景を吟味し，本治療指針に適宜変更を加えるべきである。

表16　治療・予防に関する研究におけるEvidence levelの定義

Evidence level	
I	少なくとも1つの重要な要素(生存率など)に関して統計学的有意差を認めた無作為化比較臨床試験，または，統計学的有意差が認められなかったものの何らかの結論が出たよくデザインされた大規模無作為化比較臨床試験
II	Evidence level Iの条件を満たさない無作為化比較臨床試験
III	よくデザインされた非無作為化比較臨床試験，または，無作為化比較臨床試験のサブグループ解析
IV	時系列研究または，比較対照を有する症例研究(10症例以上)
V	比較対照を有さない症例研究(10症例以上)
VI	症例研究(10症例未満)

表17　推奨される治療・予防方針に関するGrading levelの定義

Grading level	
A	evidence level Iに相当する1つないし複数の試験結果に基づいた推奨
B	evidence level IIに相当する試験結果に基づいた推奨
C	evidence level IIIに相当する試験結果に基づいた推奨
D	evidence level IV以上に相当する試験結果に基づいた推奨ないしは意見

3）MPO-ANCA型RPGNの治療

図2に全国主要腎疾患診療施設に対して行ったアンケート調査結果からRPGNの主要病型に対する初期治療方針，および各RPGN例に対し行われた免疫抑制療法を示した。施行された治療法はメチルプレドニゾロンパルス療法(MP療法)(医薬品適応外使用：メチルプレドニゾロン500〜1,000 mg/日，3日間連続，点滴静注)と経口副腎皮質ホルモン薬投与(OCS)を併せて行うMP＋OCS，さらにシクロフォスファミドによる免疫抑制療法(CY)を加えたMP＋OCS＋CY，OCS単独，ならびにOCSにCYを加

(A) 単純比較

グループ 初期治療法	Group 1 OCS	Group 2 MP＋OCS	P値
症例数	51	120	
年齢(歳)	65.2±14.4	64.3±11.7	0.28
性別(男：女)	18：27	50：68	0.78
血清クレアチニン値(mg/dl)	4.1±2.7	5.5±2.9	0.004
血清CRP値(mg/dl)	4.8±5.1	6.6±6.3	0.13
肺病変の有病率(%)	45.1%	55.8%	0.20
病理組織学的スコア	7.1±1.5	7.1±1.4	0.84
OCS投与量(mg/kg/日)	0.70±0.24	0.83±0.26	0.004

(B) ペアリング比較

グループ 初期治療法	Group 1 OCS	Group 2 MP＋OCS	P値
症例数	43	43	
年齢(歳)	63.9±15.0	64.5±9.5	0.55
性別(男：女)	15：22	22：21	0.34
血清クレアチニン値(mg/dl)	4.2±2.7	4.8±2.6	0.18
血清CRP値(mg/dl)	4.4±4.9	4.9±5.5	0.87
肺病変の有病率(%)	44.2%	44.2%	1.00
病理組織学的スコア	7.2±1.6	7.1±1.4	0.82
OCS投与量(mg/kg/日)	0.71±0.23	0.72±0.21	0.77

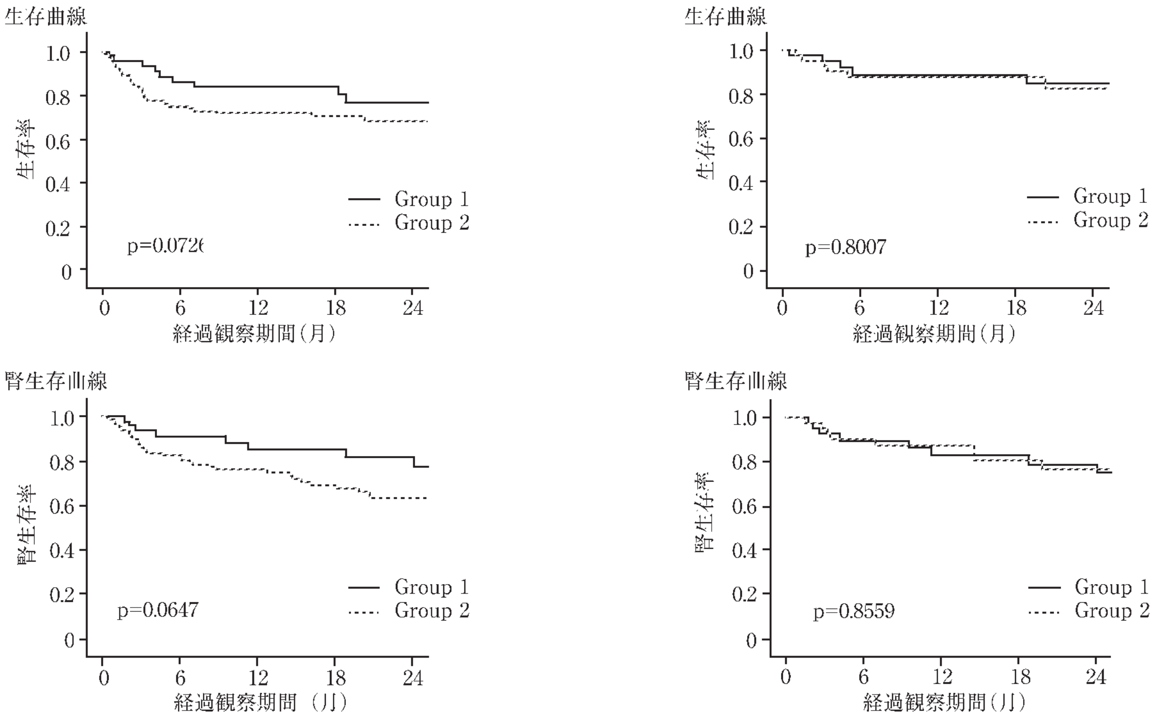

図 7　MPO-ANCA 型急速進行性腎炎症候群の初期治療におけるメチルプレドニゾロンパルス療法：OCS only vs. MP＋OCS
OCS：oral corticosteroids, MP：methylprednisolone pulse therapy

えたOCS＋CYに概ね分類することができる。わが国の主要腎疾患診療施設におけるRPGN症例の初期治療方針としては，回答の寄せられた90％以上の施設において，MP療法を基本とし，その後OCSを投与し，さらにCYを投与することが必要と考えられている。しかしながら，実際の登録症例の治療においては，患者背景，合併症などを勘案し，MP療法を行わずにOCS単独で治療される場合や免疫抑制薬を併用するなどの選択がなされており，登録症例のなかではMP療法が施行されているのは62％の患者にとどまっていた。

そこで各治療群による治療成績を中心に検討した。

① MP療法の要否(OCS単独とMP＋OCSとの比較)

図7にOCS単独およびMP療法を併用した患者の患者背景，ならびにペア作成後の患者背景，Kaplan-Meier法による腎予後(維持透析への移行)および生命予後を，単純比較，ペア作成後の比較で示す。単純比較ではMP群で治療開始時血清クレアチニンが有意に高値であり，体重当たりのOCS投与量もMP群で有意に高値であった。単純比較の結果ではMP群で腎機能予後，生命予後とも悪い傾向が見られた。一方，患者背景ならびにOCS投与量をあわせたペアリングでの比較では，腎予後，生命予後とも両者に差はなく，この検討からはMP療法併用による効果は認められなかった。MP療法はMPO-ANCA型RPGNの初期治療において60％以上の患者に施行され，1回の投与量はメチルプレドニゾロン500〜1,000 mg/日の3日連続を1クールとし，平均2クール施行されていた。またMP療法を施行した患者のほうがより多くの後療法としてのOCSを投与されていた。本療法の病理病期ごとの腎機能予後，および重症度ごとの個体生存率にも有意差がなかった。

表 18　急速進行性腎炎症候群におけるメチルプレドニゾロンパルス療法

報告年	報告者	症例数	比較試験		結果	Evidence levels	備考
			治療方法	症例数			
1982	Couser ら	38	MP＋OCS		28/38 例(74％)で改善	V	
1989	Bolton ら	29	MP＋OCS OCS	35 5	MP＋OCS で 20/25 例が改善，OCS で 2/5 例改善	IV	透析離脱可能となる患者が MP＋OCS で 14/19 例に対し，OCS では 0/3 例
1998	Takeda ら	46	MP＋OCS	27	急性型では両群間で有意差がない。潜行型では MP 群で有意に腎機能が改善	IV	
2001	厚生労働省	171	MP＋OCS	120	6 カ月生存率は MP＋OCS で 75.0％，OCS で 86.2％	IV	単純比較では MP 療法併用により生命予後，腎予後とも不良な傾向が見られた。
2001	厚生労働省	86	MP＋OCS	43	6 カ月生存率は MP＋OCS で 87.7％，OCS で 88.7％	III	ペアリング比較では両治療法に差は認めなかった。

MP：methylprednisolone pulse therapy, OCS：oral corticosteroids, CY：cyclophosphamide, IS：immunosuppressants

過去の治療成績に関する文献(**表 18**)によると，1970 年代後半から MP 療法が施行されるようになり，74％の患者に腎機能および生命予後の改善が見られ(evidence level V)[25]，特に透析を要する症例や糸球体の 60％以上に半月体の形成を認める高度腎機能障害例に対し，MP 療法を施行することにより 75％の患者で腎機能の改善を認めることが明らかになった(evidence level IV)[26]。わが国からの Takeda らの報告(evidence level IV)[27]を含め，MP 療法の併用により，腎機能の改善が図られることを示している。しかしながら，これらの過去の文献は ANCA による病型分類は行われず，図 3，4 に示したごとく，欧米に明らかに多い PR3-ANCA 型 RPGN を多く含んでいる可能性が否定できない。MPO-ANCA 型 RPGN については，OCS 単独に比べ MP 併用を行っても今回の検討からは有用性が認められなかった(evidence level IV)。しかし，患者背景を合わせたペアリング比較の結果から，MP 療法施行により感染症を含めた死亡による生命予後悪化は否定的であり(evidence level III)，これまでの過去の治療成績の報告からは腎機能障害の進行抑制効果を示唆する報告がなされていること，さらに本疾患の病態を考慮すれば，早期に強力な免疫抑制・抗炎症療法を施行することは理にかなった治療法と考えられる。したがって，現時点での MP 療法の選択は主治医の判断により，高齢者や感染合併例など日和見感染の危険性の高いものを除き，第一選択の治療法と考えられる。しかし，本治療法の有効性に関する前向き比較対照試験などはなく，今後の検討課題でもある。

②シクロフォスファミド療法の要否(OCS 単独と OCS＋CY，MP＋OCS と MP＋OCS＋CY の比較)

OCS と OCS＋CY の比較では，単純比較で有意に OCS 単独群に高齢者が多かった。しかしながら，単純比較，ペアリング比較とも生命予後，腎機能予後とも有意差なく，CY 追加の効果については確認できなかった(**図 8**)。

MP 療法群(MP＋OCS)とこれらの治療にさらに CY の投与を加えた群(MP＋OCS＋CY)の比較では，単純比較(**図 9**A)から明らかなように，治療開始時血清クレアチニン値，血清 CRP 値が高値，あるいは肺病変併発例にしばしば CY が投与されており，さらにこの群の患者では有意に OCS の投与量も多いことが明らかとなった。この 2 群の単純比較では，重症例の多い CY 併用群のほうが有意差はないものの予後不良であった。しかしながら，図 9B に示すように，ペアリングを行い，MP 療法群のなかから比較的重症例(78.3％の症例が肺病変を有し，血清 CRP 値もいずれの群とも平均 8 mg/d*l* 以上の症例)を抽出して比較検討すると，MP＋OCS 療法群に比べ MP＋OCS＋CY 群のほうが腎生存率に有意差はないものの，生存率を有意に改善させることが明らかとなった。**図 10** にペアリング後の臨床重症度別の生命予後を示す。最も生命予後が不良である重症度III＋IV群において，MP＋OCS＋CY による治療は有意に生命予後を改善させることがわかった。

RPGN を含めた MPA の治療の基本としては，欧米では OCS と CY の併用療法が基本と考えられてきた。しかし，その基となった Fauci らの治療内容[28]は，OCS での治療単独では副作用などにより疾患活動性のコントロール

(A) 単純比較

グループ 初期治療法	Group 1 OCS	Group 3 OCS＋CY	P値
症例数	51	22	
年齢(歳)	65.2±14.4	56.5±20.7	0.041
性別(男：女)	18：27	9：11	0.706
血清クレアチニン値(mg/dl)	4.1±2.7	4.3±2.5	0.816
血清CRP値(mg/dl)	4.8±5.1	2.6±3.8	0.128
肺病変の有病率(%)	45.1%	40.9%	0.741
OCS投与量(mg/kg/日)	0.70±0.24	0.76±0.30	0.408

(B) ペアリング比較

グループ 初期治療法	Group 1 OCS	Group 3 OCS＋CY	P値
症例数	20	20	
年齢(歳)	64.7 ± 13.2	58.4 ± 19.2	0.235
性別(男：女)	9：10	9：9	0.873
血清クレアチニン値(mg/dl)	4.0 ± 2.8	4.4 ± 2.5	0.668
血清CRP値(mg/dl)	5.1 ± 5.2	2.6 ± 3.9	0.144
肺病変の有病率(%)	40.0%	45.0%	0.749
OCS投与量(mg/kg/日)	0.68 ± 0.20	0.71 ± 0.24	0.752

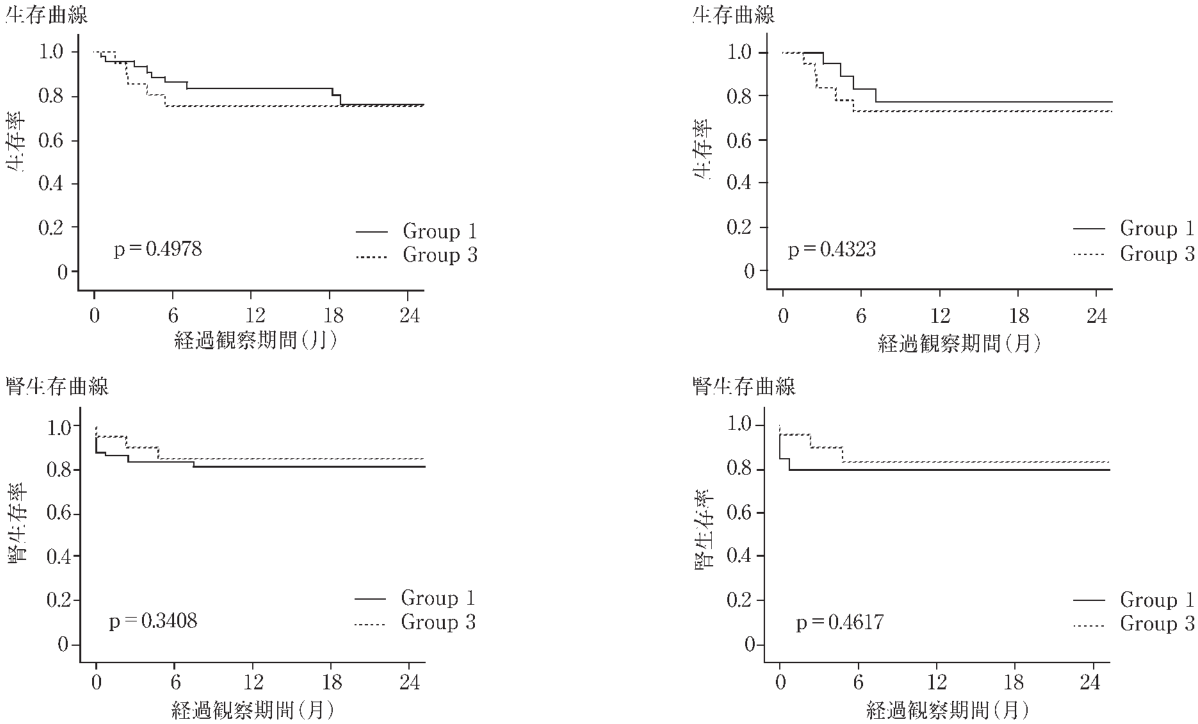

図 8　MPO-ANCA 型急速進行性腎炎症候群の初期治療におけるシクロフォスファミド療法：OCS 単独 vs. OCS＋CY
OCS：oral corticosteroids, CY：cyclophosphamide

が困難な患者に対して，CY 併用により OCS の減量が可能となり，活動性のコントロールができたとするものであり，初期治療法を全例が本療法で行ったものではない。**表 19** に OCS と OCS＋CY を比較した過去の報告を示す。1990 年以前の検討では，基本的に CY の併用により，再発率の軽減，腎機能予後，生命予後の改善，炎症所見を含めた疾患活動性のコントロールについての効果が指摘されている(evidence level Ⅳ〜Ⅴ)[28〜30]。前向き比較対照試験では CY の併用により，生命予後には差がないものの，再発率の軽減を認めた(evidence level Ⅱ)[31]が，CY の併用は特に 65 歳以上の高齢者で感染症の合併をきたしやすく，生命予後不良となる症例の増加の指摘もあり(evidence level Ⅱ)[32]，高齢者の免疫抑制療法については慎重にならざるをえない。MP＋OCS＋CY 群と MP＋OCS 群の比較では**表 20** に示したごとく，MP＋OCS 群は CY 追加群に比べ，死亡の危険率 5.56 倍，再発の危険率 3 倍であり(evidence level Ⅲ)[19,33]，CY の併用を支持する報告がなされている。しかし，本療法に関する評価可能な報告は，1990 年の Falk らの報告[34]を含め，すべて同一グループからのものであること，各報告とも Wegener 肉芽腫症や PR3-ANCA 陽性の RPGN を 27〜53 %含んでおり問題がある。Wegener 肉芽腫症の治療における CY を含めた免疫抑制薬の併用療法については様々な治療報告があり，ほぼ確立された治療法となっている[35]。CY の投与法についてもシクロフォスファミドパルス療法(IVCY：医薬品適応外使用：CY 0.5〜1.0 g/m²/日，4〜8 週毎)が経口の CY に比べ，感染などの副作用を軽減，総投与量を減らし，しかも同等の臨床効果があるとの報告が見られる(**表 21**)[33,36〜40]。しかしながら，MPO-ANCA 型 RPGN の全例に CY 療法を行うことの有用性は今回の検討からは確認できず，図

(A) 単純比較

グループ 初期治療法	Group 2 MP＋OCS	Group 4 MP＋OCS＋CY	P値
症例数	120	28	
年齢(歳)	64.3±11.7	65.3±7.3	0.98
性別(男：女)	50：68	12：14	0.73
血清クレアチニン値(mg/dl)	5.5±2.9	6.7±3.3	0.06
血清CRP値(mg/dl)	6.6±6.3	10.2±9.7	0.08
肺病変の有病率(%)	55.8%	75.0%	0.06
病理組織学的スコア	7.1±1.4	6.9±1.2	0.43
OCS投与量(mg/kg/日)	0.83±0.26	1.01±0.31	0.01

(B) ペアリング比較

グループ 初期治療法	Group 2 MP＋OCS	Group 4 MP＋OCS＋CY	P値
症例数	23	23	
年齢(歳)	63.9±11.3	66.6±6.9	0.31
性別(男：女)	8：14	9：14	0.84
血清クレアチニン値(mg/dl)	6.5±2.5	6.6±3.3	0.77
血清CRP値(mg/dl)	8.6±7.0	9.0±7.3	0.98
肺病変の有病率(%)	78.3%	78.3%	1.00
病理組織学的スコア	6.9±1.4	6.8±1.3	0.66
OCS投与量(mg/kg/日)	0.84±0.20	0.97±0.27	0.17

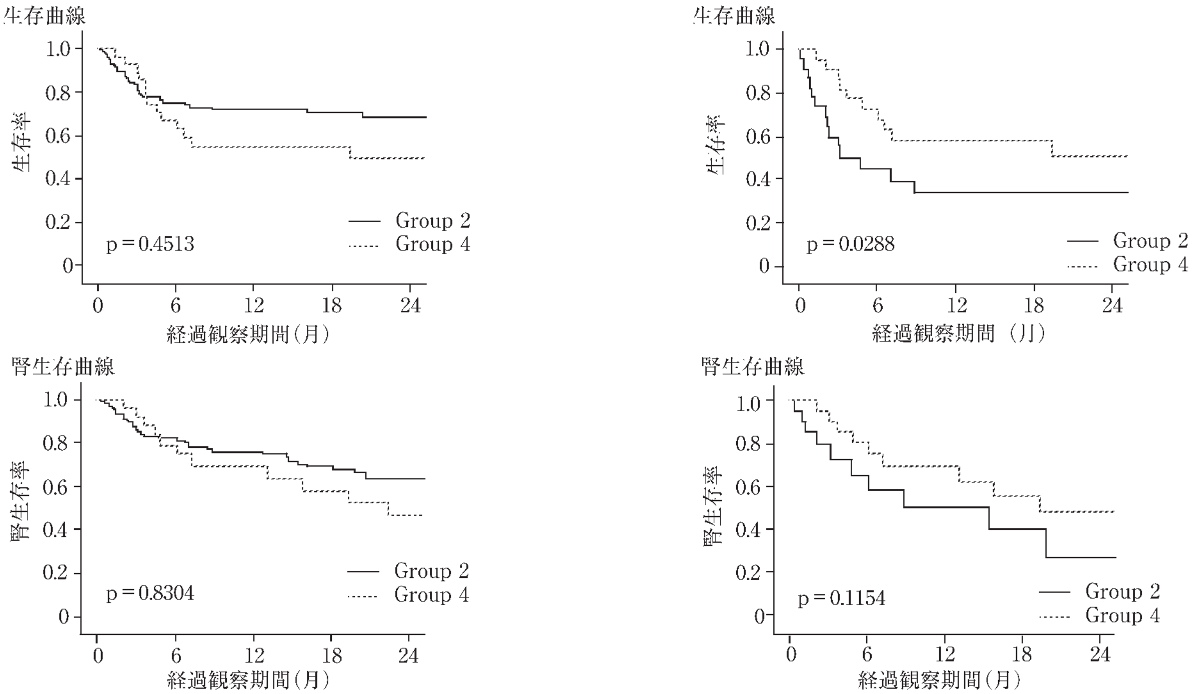

図 9　MPO-ANCA 型急速進行性腎炎症候群の初期治療におけるシクロフォスファミド療法：MP＋OCS vs. MP＋OCS＋CY

OCS：oral corticosteroids, MP：methylprednisolone pulse therapy, CY：cyclophosphamide

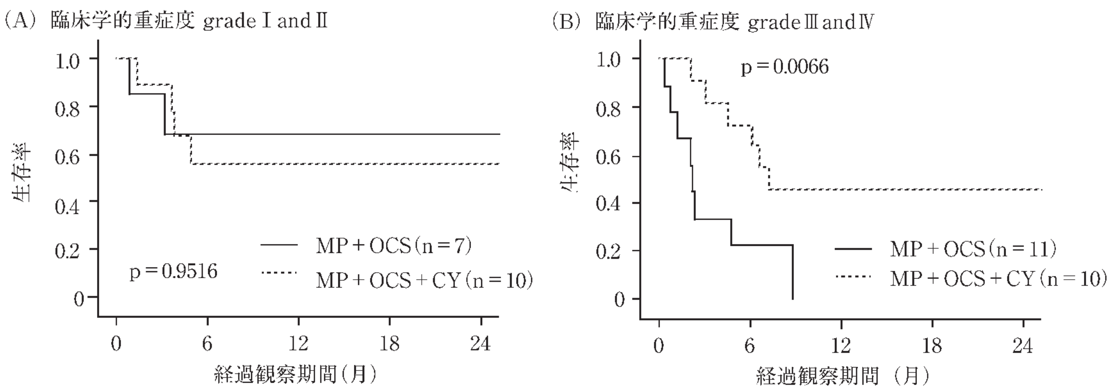

図 10　MPO-ANCA 型急速進行性腎炎症候群における臨床重症度別の生命予後

OCS：oral corticosteroids, MP：methylprednisolone pulse therapy, CY：cyclophosphamide

10 に示したごとく，高度炎症所見や肺病変を併発した予後不良例には生命予後改善の可能性があるが，高齢者や日和見感染をきたしやすい症例，治療開始時すでに高度腎機能障害を伴う症例には避けるべきである。初期治療とはいえ，CY の投与は MP 療法や OCS の投与により，疾患活動性のコントロールがつかないときに考慮すべきで，特に

表 19　急速進行性腎炎症候群におけるシクロフォスファミド療法：OCS＋CY vs OCS

報告年	報告者	対象 疾患	対象 症例数	比較試験 治療方法	比較試験 症例数	結果	Evidence levels	備考
1979	Fauci ら	顕微鏡的多発血管炎	17	OCS＋CY	17	3 例死亡 14 例は改善または寛解	V	
1985	Weiss ら	腎限局型血管炎	34	OCS＋CY	7	生存率は OCS＋CY 群において，他の 2 群に比較して有意に良好	IV	
				OCS	20			
				なし	7			
1986	Rubinger ら		3	OCS＋CY	3	2 例で腎機能の著明な改善あり	IV	
1991	Guillevin ら		46	OCS＋PE	23	両群間に有意差なし CY 併用群で再発例が少ない。	II	
				OCS＋PE＋CY	23			
2001	Gayraud ら	Churg-Strauss 症候群	64	OCS　vs OCS＋CY		生存率に有意差なし 重症例では OCS＋CY 群で生存率改善 再発率にも有意差ないが，OCS 単独では非寛解患者が存在	II	MPA の高齢者において，OCS＋CY 群で副作用死が多い。
		顕微鏡的多発血管炎	58					
		古典的多発動脈炎	156					
2001	厚生労働省	MPO-ANCA 型 RPGN	73	OCS	51	腎生存率，個体生存率とも有意差なし	IV	単純比較
				OCS＋CY	22			
2001	厚生労働省	MPO-ANCA 型 RPGN	40	OCS	20	腎生存率，個体生存率とも有意差なし	III	ペアリング比較
				OCS＋CY	20			

OCS：oral corticosteroids，CY：cyclophosphamide，PE：plasma exchange，MPO：myeloperoxidase，ANCA：antineutrophil cytoplasmic antibody，RPGN：rapidly progressive glomerulonephritis

感染症などの併発には十分な注意が必要である。

③ MP 療法後の OCS 投与量

全経過観察期間における死亡のリスクについて，前述の予後不良因子を共変量として多変量解析を行ったところ，OCS 0.9 mg/kg/日以上投与の場合の危険率は 2.00（95 %信頼区間：1.11～3.60），さらに治療開始時に肺病変を有した症例では危険率 2.54（1.20～5.35）と有意であった。そこで MP 療法を施行した患者のみについて，MP 療法後の OCS の初期投与量について体重当たり投与量ごとの生存率を見ると，MP 後の OCS を 0.8 mg/kg/日未満にとどめた群では治療開始後 6 カ月生存率 92.1 %であるのに対し，OCS を 0.8 mg/kg/日以上投与した群では 61.5 %であり，有意に予後不良であることがわかった（**図 11A**）。ただし，今回の検討はアンケート調査の回答をもとにしており，OCS の投与量が多い症例のなかには重症例が多く含まれており，反対に OCS の投与量が少ない症例のなかには軽症例が多く含まれているという傾向があった。そこで患者背景を合わせたペアリングによる解析を行ったところ（図 11B），やはり OCS 0.8 mg/kg/日未満群のほうが有意に生命予後を改善させると同時に，腎機能予後も有意に良好であった。OCS の初期投与期間は全体の 73 %の症例で 3 週間以上の投与が行われているのに対し，諸外国の比較的高用量の OCS の初期投与のプロトコールでは 2 週間以内で減量を開始し，4 週間目にはほぼ半量まで減少するとするものが多い[40]。死亡例のなかには強力な免疫抑制療法の副作用と考えられる感染症死も少なくないが，一方，原疾患の活動性を抑制できず死に至った症例もまた少なからずみられ，MP 療法後の OCS は疾患の活動性を抑制し得る量は必要であるが，感染症を考慮して最小限度にとどめることが肝要であると考えられた。

表 20　急速進行性腎炎症候群におけるシクロフォスファミド療法：MP＋OCS＋CY vs MP＋OCS

報告年	報告者	対象		比較試験		結果	Evidence levels	備考
		疾患	症例数	治療方法	症例数			
1996	Hogan ら	腎限局型血管炎	38	MP＋OCS	25	CY 併用群に比べ，MP＋OCS 群は死亡の危険率が 5.56 倍高い。	III	ANCA 陽性例の 27 %が PR 3－ANCA
		顕微鏡的多発動脈炎	69	MP＋OCS ＋ CY	29			
				MP＋OCS ＋ IVCY	43			
1996	Nachman ら	腎限局型血管炎	38	MP＋OCS	25	MP＋OCS 群の寛解率は，CY 併用群に比べ，有意に不良	III	ANCA 陽性例の 27 %が PR 3－ANCA
		顕微鏡的多発動脈炎	69	MP＋OCS ＋ CY	29			
				MP＋OCS＋IVCY	43			
1990	Falk ら	腎限局型血管炎	18	MP＋OCS	11(15)*	OCS 群と OCS＋CY 群に有意差なし	V	OCS 群は腎機能障害高度例が多く，CY の要否は本検討では不明
		顕微鏡的多発動脈炎	15	MP＋OCS ＋ CY	11(30)*			
		Wegener 肉芽腫症	37	MP＋OCS ＋ IVCY	12(15)*			
2001	厚生労働省	MPO-ANCA 型 RPGN	148	MP＋OCS	120	腎機能予後，生命予後とも両群間に有意差なし	IV	単純比較
				MP＋OCS ＋ CY	28			
2001	厚生労働省	MPO-ANCA 型 RPGN	148	MP＋OCS		腎機能予後に有意差ないが，CY 併用により生命予後が有意に改善	III	ペアリング比較
				MP＋OCS ＋ CY				

MP：methylprednisolone pulse therapy, OCS：oral corticosteroids, CY：cyclophosphamide, IVCY：intravenous cyclophosphamide pulse therapy, MPO：myeloperoxidase, ANCA：antineutrophil cytoplasmic antibody, RPGN：rapidly progressive glomerulonephritis
*（　）内は methylprednisolone pulse therapy 未施行例を含む。

④ 血漿交換療法（免疫吸着療法を含む）

RPGN に対する血漿交換療法については，MP 療法と同等の効果を期待できるものと考えられている。しかし，コスト面で血漿交換療法は MP 療法に劣り，一般的ではない。しかし，血漿交換療法は抗 GBM 抗体型 RPGN において，抗 GBM 抗体の早期除去ならびに腎機能の改善が期待できる治療法と考えられている[23]。また，肺病変による肺出血併発例では血漿交換療法（適応外使用）が有効との意見もある[8,42]。一方，MPO-ANCA 型 RPGN については，免疫抑制療法に追加して施行した場合の効果については一定の見解が得られていない。MPO-ANCA 型 RPGN に対して血漿交換療法を施行したか否かによる比較を**図 12** に示す。単純比較では，血漿交換療法施行群で血清クレアチニン値上昇，血清 CRP 高値，肺病変を有する例がいずれも有意に多く，重症例で血漿交換療法を施行されていることが明らかであり，そのためか，腎機能予後，生命予後とも，血漿交換療法施行群で有意に不良であった。しかし，患者背景を合致させたペアリング解析では，このような有意差はなくなっていた。現在，ヨーロッパでは血清クレアチニン 500 μmol/l（5.66 mg/dl）以上の高度腎障害例に対し，OCS＋CY 療法に加え，MP 療法または血漿交換療法を行う前向き比較対照試験（試験名称；MEPEX）が行われており，その結果が待たれるところである[41]。MPO-ANCA 型 RPGN に対する血漿交換療法の位置づけについては，何らかの理由によりステロイドや免疫抑制薬の投与不能な症例や治療抵抗例への施行を考える必要があるが，ANCA の早期除去による腎機能悪化の抑制や多臓器病変の発症予防，進行抑制への効果が期待できることから，更なる検討が必要である。

⑤ 抗凝固・抗血小板療法

表 21　急速進行性腎炎症候群におけるシクロフォスファミドパルス療法

報告年	報告者	対象		比較試験		結果	Evidence levels	備考
		疾患	症例数	治療方法	症例数			
1992	Kunis ら		5	MP＋OCS ＋ IVCY		全例とも腎機能改善	V	2 例で透析離脱
1993	Rondeau ら	腎限局型血管炎	2	MP＋OCS ＋ IVCY		死亡 1 例，腎機能正常化 2 例，腎不全 3 例，うち 1 例は末期腎不全	VI	IVCY と血漿交換を施行せず，MP 投与量の減量により，生命予後は改善
		顕微鏡的多発血管炎	4					
1997	Adu ら	古典的多発血管炎	8	MP＋OCS ＋ IVCY	24(5)*	治療効果に有意差なし IVCY 群で副作用が少ない	II	
		顕微鏡的多発血管炎	17	OCS＋CY	30(12)*			
		Wegener 肉芽腫症	29					
1998	Haubitz ら	顕微鏡的多発血管炎	25	OCS＋IVCY	22	治療効果に有意差なし IVCY 群で副作用が少ない	II	
		Wegener 肉芽腫症	25	OCS＋CY	25			
1998	de La Torre ら	顕微鏡的多発血管炎	4	MP＋OCS ＋ IVCY		治療開始時に高度腎機能障害を有する 3 例を除き，改善 再発例が少ない。	V	
		Wegener 肉芽腫症	4					
		ループス腎炎	6					

MP：methylprednisolone pulse therapy, OCS：oral corticosteroids, CY：cyclophosphamide, IVCY：intravenous cyclophosphamide pulse therapy, MPO：myeloperoxidase, ANCA：antineutrophil cytoplasmic antibody
*（　）内は顕微鏡的多発血管炎症例

わが国の RPGN 症例において，ヘパリンの投与は抗 GBM 抗体型 RPGN の 44.1 %，MPO-ANCA 型 RPGN の 22.2 %，ワーファリンの投与は抗 GBM 抗体型 RPGN の 24.2 %，MPO-ANCA 型 RPGN の 21.4 %，抗血小板療法は抗 GBM 抗体型 RPGN の 36.4 %，MPO-ANCA 型 RPGN の 56.2 %に施行されていた。MPO-ANCA 型 RPGN に使用された抗血小板薬としては dipyridamole 27.3 %，dilazep 13.5 %，その他 3.9 %であった。これら，抗凝固・抗血小板療法は大半がステロイドや免疫抑制薬との併用療法であった。MPO-ANCA 型 RPGN では，ヘパリン療法の併用群での 6 カ月腎生存率 63.4 %，生存率 78.5 %，非併用群 6 カ月腎生存率 74.0 %，生存率 74.0 %と，単純比較において，いずれも有意差はなかった。また，ワーファリン併用群の 6 カ月腎生存率 83.3 %，生存率 84.3 %と，非併用群の 6 カ月腎生存率 68.5 %，生存率 72.2 %を比較すると，併用群の予後が有意に良好であった。抗血小板薬については併用群の 6 カ月腎生存率が 76.4 %，生存率 82.1 %，非併用群 6 カ月腎生存率が 64.9 %，生存率 65.5 %であり，やはり併用群で有意に予後良好であった。経口薬のワーファリンや抗血小板薬併用群での予後が良好であったが，これはワーファリン，抗血小板薬を併用された患者が，肺出血を含めた出血症状のない患者や，あるいは重症合併症などがなく経口投与の可能な患者に限られたための結果とも考えられる。しかしながら，半月体形成機序を考慮すると，本療法には一定の効果が期待できるため，全身状態などを勘案し，出血症状などに十分注意しながらの投与を行うことが望ましい。

⑥ その他の治療法

経過中に原疾患の活動性の持続と同時に感染症併発の危険性の高い状態(サイトメガロウイルス抗原量が経時的に増加，あるいは他の感染症の併発が否定できないとき)では，ガンマグロブリン大量療法(医薬品適応外使用：ガン

(A) 単純比較

初期治療	経口副腎皮質ステロイド投与量 <0.8 mg/kg/日	≧0.8 mg/kg/日	P値
症例数	58	51	
年齢(歳)	63.0±12.5	65.8±10.9	0.209
性別(男:女)	26:31	17:33	0.222
血清クレアチニン値(mg/dl)	5.5±2.9	5.7±2.9	0.734
血清CRP値(mg/dl)	7.1±6.9	5.4±5.4	0.233
肺病変の有病率(%)	44.8%	70.6%	0.003
OCS投与量(mg/kg/日)	0.65±0.11	1.04±0.21	0.0001

(B) ペアリング比較

初期治療	経口副腎皮質ステロイド投与量 <0.8 mg/kg/日	≧0.8 mg/kg/日	P値
症例数	32	32	
年齢(歳)	65.1±12.1	63.5±12.6	0.608
性別(男:女)	15:16	10:21	0.222
血清クレアチニン値(mg/dl)	5.0±2.6	5.9±3.1	0.257
血清CRP値(mg/dl)	8.6±6.3	5.6±5.4	0.076
肺病変の有病率(%)	59.4%	59.4%	1.000
OCS投与量(mg/kg/日)	0.66±0.11	1.08±0.23	0.0001

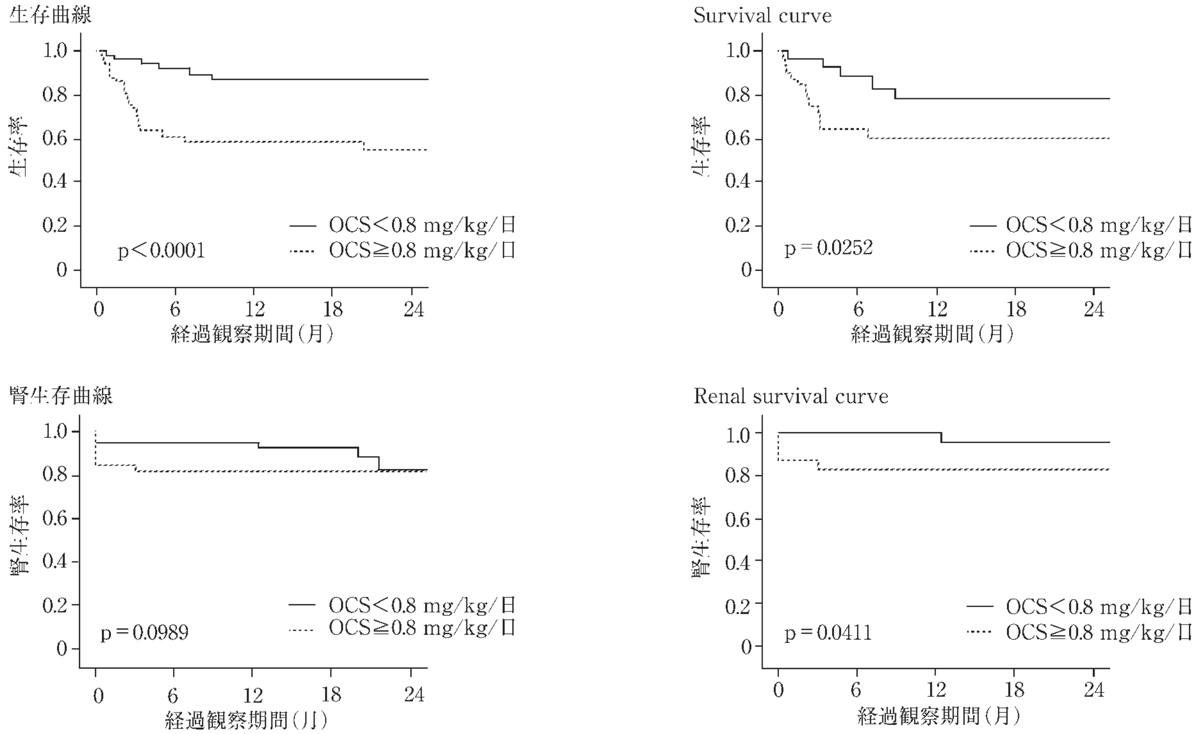

図 11　MPO-ANCA 型急速進行性腎炎症候群の初期治療における経口副腎皮質ステロイド投与量
OCS：oral corticosteroids

マグロブリン製剤 0.2〜0.4 g/kg 体重/日，5 日間)なども考慮される[43〜45]。

⑦ 初期治療後の維持療法，再発予防法，感染予防法

また，初期治療終了後の維持 OCS 投与量については，**表 22** に示したごとく，20 mg/日未満がその後の生命予後を有意に改善させることが明らかとなった。活動性のマーカーがコントロールされている場合，可能な限り速やかに OCS を 20 mg/日未満まで漸減する。ANCA の抗体価が高値を持続する場合や抗 GBM 抗体が陰性化しない場合には CY 25〜100 mg/日(医薬品適応外使用)の併用を考慮する。

免疫抑制療法開始後 4 週程度経過し，宿主の感染抵抗性の低下時などニューモシスティス・カリニ肺炎発症予防のために ST 合剤の投与(医薬品適応外使用：ST 合剤 2 錠，連日あるいは隔日投与)を行う[46,47]。

4) PR3-ANCA 型 RPGN の治療

PR3-ANCA は Wegener 肉芽腫症の特異的マーカーと考えられている。その他 MPA や腎限局性の pauci-immune 型半月体形成性糸球体腎炎の一部で陽性となる。わが国では諸外国に比べ PR3-ANCA 陽性の RPGN は極めて少ない。本病型の RPGN は MPO-ANCA 型に比べ，若年者で，しかも発症，経過とも急激なものが多く，しばしば再発はするものの，初期の治療により腎機能の保持される症例も多い[48]。Wegener 肉芽腫症の治療については，OCS 単独の治療の場合，平均生存期間は 12 カ月で，副腎皮質ステロイドに加え免疫抑制薬の併用が予後改善には必要である[49]。RPGN を呈した Wegener 肉芽腫症の治療としては，MP(1g/日，3 日間)と OCS(1 mg/kg/日)，CY(2 mg/kg/日)の初期治療を行うのが NIH の標準的治療として提唱されており，本治療により 75 %の患者に完全寛解