

特集 : AKI・急性腎不全

## 糸球体疾患に伴う ARF・AKI

山谷 秀喜 横山 仁

### はじめに

今回のテーマである acute kidney injury (AKI : 急性腎障害もしくは障害, 学会用語集では急性腎不全) は, 主として intensive care unit (ICU) における生命予後に深く関連する急性腎不全 (acute renal failure : ARF) を早期に発見し克服することを目的に提唱された概念である<sup>1)</sup>。AKI はその原因の如何を問わず「48 時間以内に血清クレアチニン値が 0.3 mg/dL 以上または 1.5 倍以上に上昇すること, あるいは尿量 0.5 mL/kg/hr 以下が 6 時間以上持続すること」と定義され, 国際的にもコンセンサスの得られた診断基準 (菱田論文中で詳述された RIFLE 分類, AKIN 分類など) として普及してきている。ARF・AKI は, 急性尿細管壊死 (尿細管障害), 急性循環不全, 敗血症による多臓器不全の一分症, または薬剤などによる腎障害を中心に報告されているが, 糸球体病変から ARF・AKI に至る症例も見逃せない頻度で存在している<sup>2)</sup>。このような糸球体病変は, 急速進行性糸球体腎炎症候群 (rapidly progressive nephritic syndrome/rapidly progressive glomerulonephritis : RPGN) として捉えられ, 糸球体疾患の臨床症候分類のなかで最も予後不良の経過を辿るが, 早期に診断し適切に治療を行えば, 腎機能障害の進展予防と回復が期待できる。

本稿では, ARF・AKI を呈しうる糸球体病変の臨床的特徴について述べ, RPGN を中心に具体的なアプローチ方法について概説する。

### AKI における糸球体疾患の診断プロセス

AKI の臨床的パラメーターは, 血清クレアチニン値と尿量であるが, 腎障害の種類や障害部位に関する情報が含ま

れておらず, その診断精度にも限界がある。新たなバイオマーカーの開発や, それを組み合わせたパネル化が試みられてはいるが, いまだに確立したものは存在しない。そのため, ARF から AKI へのパラダイムシフトが起きてはいるものの, 現状では, その診断のプロセスにおいて大きな変化はない。

AKI に遭遇したら, まずは ARF で用いられてきた腎前性, 腎性, 腎後性に分類するのが妥当である。腎前性と腎性は尿生化学所見, 腎後性は画像的に鑑別される。また, 腎性は血管性, 糸球体性, 間質・尿細管性に大別されるが, これらは複合的に関与していることも多く, 必ずしも明確に区別できるわけではない。糸球体性で ARF・AKI を呈する病態は, 臨床症候上, 「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」と定義される RPGN に分類される。しかし, AKI の“acute”は「48 時間以内」で, RPGN の“rapidly”は「数日から数カ月」を表わしており, AKI の概念で捉えられない RPGN が多く存在することとなる。これは, AKI が ICU で発生する腎障害を主な対象として提唱された概念であって, RPGN にそのまま当てはめることができないためである。さらに, AKI で用いられている早期発見のマーカーは血清クレアチニン値の上昇 ( $\geq 0.3$  mg/dL/48 h) と尿量低下であるが, RPGN では, 血清クレアチニン値の上昇スピードが平均 0.5356 mg/dL/週<sup>3)</sup>であること, 院外発生が多く尿量測定が困難であること, 初発症状態で尿量低下をきたすのは少数であること<sup>3)</sup>から, RPGN は AKI になりうる病態ではあるが, 早期発見のためには AKI の診断基準以外の対策が必要となる。現在, わが国における RPGN の診療は, 厚生労働省特定疾患進行性腎障害に関する調査研究班 RPGN 分科会と日本腎臓学会による RPGN 診療指針作成合同委員会が作成した「RPGN の診療指針」<sup>3)</sup>に頼るところが大きく, このなかにある腎疾患を専門としない医師向けの「RPGN 早期発見のための診断指針」が役立つものと考えられる。

RPGN の初発症状は、倦怠感、発熱、食欲不振、上気道炎症状、関節痛などの非特異的症狀が主体であり、早い段階から RPGN を疑うのは難しい。そのため「RPGN 早期発見のための診断指針」では、血清クレアチニン値が正常より高値で慢性腎臓病(chronic kidney disease : CKD)による緩徐な血清クレアチニン値の上昇であると判断できない場合は、必ず 1~2 週以内に血清クレアチニン値を測定し、上昇していれば早急に腎疾患専門医療施設に紹介することを勧めている。また、腎機能が正常範囲であっても、明らかに感染症とは異なる新たな腎炎性尿所見(蛋白尿・血尿に加え、尿沈渣での変形赤血球や細胞性円柱の存在)を認めた場合は、ごく早期の RPGN を疑う根拠になるとしている。

RPGN を疑えば、採血で血清クレアチニン値や CRP の推移を追うとともに、原因検索のため血清学的検査を行う。RPGN の原因として最も多い抗好中球細胞質抗体(antineutrophil cytoplasmic antibody : ANCA)はもとより、抗糸球体基底膜(glomerular basement membrane : GBM)抗体、補体、抗核抗体、抗 ds-DNA 抗体、リウマチ因子、クリオグロブリン、免疫グロブリンなどを確認する。

RPGN の診断過程で画像検査は、腎の形態とともに他の併発病変がないかを確認するのに重要である。RPGN 自体に特異的な画像所見があるわけではないが、比較的良好に観察されるのは腎腫大である。ただし、高齢者や CKD 患者では、RPGN 発症前の腎臓が萎縮している可能性があり、それを念頭に入れて読影する必要がある。画像診断ツールとしては、ベッドサイドで簡易に行うことができ、腎の形態とともに血流も評価できる超音波検査が最も有用であるが、客観性・再現性の観点から CT も頻用されている。

以上の検査から臨床的に RPGN と診断されれば、腎生検の適応となる。腎生検は確定診断だけではなく、障害の程度を評価し治療方針を決定するためにも用いられる。そのため、腎臓が不可逆的変化をきたす前に腎生検を行う必要があるが、実際に ARF で早期の腎生検が実施されている割合は 20.5 %と低い<sup>4)</sup>。これは、ARF 患者の全身状態が不良で腎生検の禁忌に相当するためと推測されるが、ARF の腎生検では 71 %が腎生検後に治療方針を修正したとの報告もあり<sup>5)</sup>、全身状態の許す限りタイミングを逃さず行うべき検査と考える。

### AKI を呈する糸球体性疾患

先にも述べたが、糸球体疾患の臨床症候分類のなかで ARF・AKI をきたすのは、ANCA 関連腎炎や抗 GBM 抗体

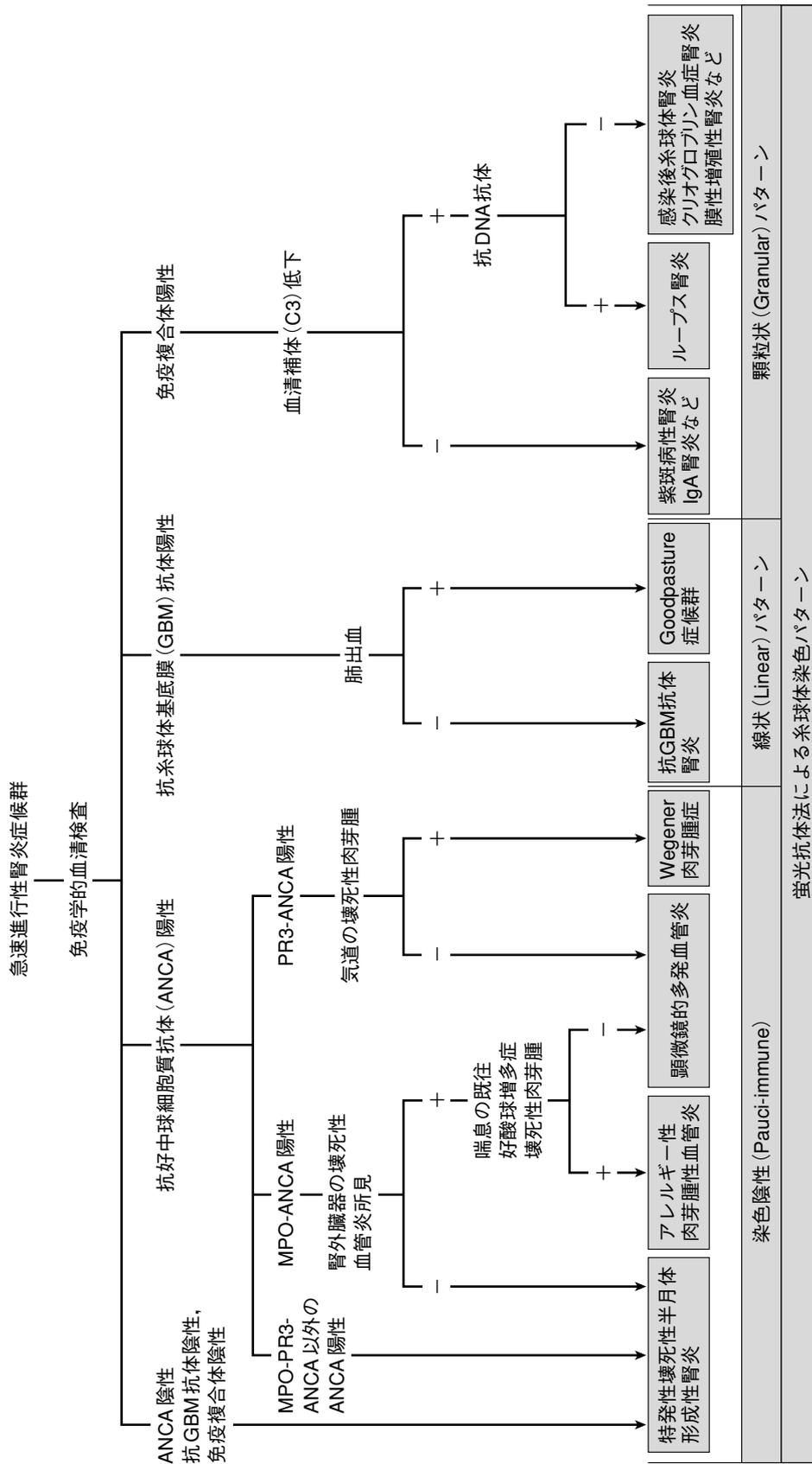
型腎炎などに代表される RPGN である。しかし、微小変化型ネフローゼ症候群(minimal change nephrotic syndrome : MCNS)や巣状分節性糸球体硬化症(focal segmental glomerulosclerosis : FSGS)などによるネフローゼ症候群、溶連菌感染後急性糸球体腎炎(poststreptococcal acute glomerulonephritis : PSAGN)などによる急性腎炎症候群のなかにも、急激に腎機能が低下し RPGN の状態を呈する症例が存在する。

#### 1. RPGN

RPGN は糸球体疾患のなかで最も重篤な経過を辿る症候群である。原疾患は多岐にわたるが、病理組織は半月体形成性(管外増殖性)壊死性糸球体腎炎を典型像とし、免疫グロブリンの沈着様式から線状型、顆粒状型、pauci-immune(乏免疫沈着)型に分類される。また血清学的に、線状型は抗 GBM 抗体が関与しているため抗 GBM 抗体型、顆粒状型は免疫複合体が関与しているため免疫複合体型と呼ばれる。pauci-immune 型は ANCA の有無によって ANCA 関連腎炎と ANCA 陰性腎炎とに分けられるが、多くは ANCA 関連腎炎である。ANCA 関連腎炎は、さらにその標的抗原により myeloperoxidase (MPO)-ANCA 関連腎炎、proteinase-3 (PR3)-ANCA 関連腎炎、lactoferrin や human lysosomal associated protein-2 (h-LAMP-2)<sup>6)</sup>などに対する atypical ANCA 関連腎炎に分類される。

RPGN の診療で忘れていけないのが腎外病変の検索である。抗 GBM 抗体型で肺胞出血を伴うと Goodpasture 症候群、ANCA 関連腎炎に腎外臓器の壊死性血管炎を伴うと顕微鏡的多発血管炎(このうち MPO-ANCA 関連腎炎で腎外臓器の壊死性肉芽腫、喘息・好酸球増多を伴うとアレルギー性肉芽腫性血管炎 : Churg-Strauss 症候群)、PR3-ANCA 関連腎炎に上気道や肺の壊死性肉芽腫を伴うと Wegener 肉芽腫症として取り扱われる(図)<sup>7)</sup>。

わが国の RPGN については、全国多施設でのアンケート調査により、その実態が把握され「RPGN の診療指針」で公表されている<sup>3)</sup>。年齢分布は、62 歳が中央値で中高齢者に多く、男女比は 1 : 1.1 でほぼ同率であった。臨床病型で最も多いのが pauci-immune 型(36.9 %)で、顕微鏡的多発血管炎(17.8 %)、全身性エリテマトーデス(5.9 %)と続いている。また、病型によって血清クレアチニン値の上昇スピードが異なり、最も速いのは抗 GBM 型の 1.106 mg/dL/週、次いで顕微鏡的多発血管炎の 0.763 mg/dL/週、全身性エリテマトーデスの 0.586 mg/dL/週となり、RPGN で最多の pauci-immune 型は 0.524 mg/dL/週であった。RPGN の血清マーカーでは、MPO-ANCA(48.3 %)、抗 GBM 抗体(6.3 %)、



ANCA : anti-neutrophil cytoplasmic antibody 抗好中球細胞質抗体, GBM : glomerular basement membrane 糸球体基底膜,  
MOP-ANCA : myeloperoxidase specific ANCA, PR3-ANCA : proteinase 3 specific ANCA  
注 : 特発性壊死性半月体形成性腎炎は顕微鏡的多発血管炎の腎限局型と考えられている。

図 急速進行性腎炎症候群の鑑別診断 (文献7より引用)

抗DNA抗体(5.9%), PR3-ANCA(3.4%)の順になっているが、欧米ではRPGN全体に占めるPR3-ANCA陽性の割合が25~35%と高く、わが国と異なっている<sup>8)</sup>。その理由は明らかとなっていないが、環境因子<sup>9,10)</sup>や遺伝的背景<sup>11,12)</sup>の関与が考えられている。

治療は、腎機能が回復可能な細胞性半月体形成の時期に行われることが重要で、副腎皮質ステロイド(以下、ステロイド)パルス療法を中心に免疫抑制薬、抗血小板薬や抗凝固薬など多剤併用療法が行われる。また、血漿交換やガンマグロブリン大量療法なども適宜考慮される治療方法である<sup>3)</sup>。

予後に関しては、RPGNの32.6%は経過中に腎死で維持透析療法が必要となり、26.9%が個体死に陥る。死因の約半数が感染症であることから「RPGNの診療指針」では、副作用の発現リスクが高い高齢者および透析患者に対しては治療レベルを1つ下げている<sup>3)</sup>。RPGN患者は、臓器障害とステロイド、免疫抑制薬によって日和見感染を起こしやすい状況にあるため、十分な感染対策を講じたうえで治療にあたらなければならない<sup>13)</sup>。

## 2. ネフローゼ症候群

ネフローゼ症候群におけるARF・AKIの合併頻度は明確になっていないが、Shibasakiらは成人のネフローゼ症候群420例中9例(2.1%)にARFを認めたと報告している<sup>14)</sup>。この9例の組織診断はMCNSが3例で、FSGSが6例であるが、KoomansらのレビューにはARFをきたしたネフローゼ症候群の85%がMCNSと記載されている<sup>15)</sup>。

ネフローゼ症候群でARF・AKIに陥る機序については、循環血漿量の低下、両側腎静脈血栓症、悪性高血圧、腎間質浮腫による尿細管圧迫、蛋白円柱による尿細管閉塞などがあげられ、これらの状態が単独で生じるというよりは、複合して腎不全に進展していると考えられる。一般にARF・AKI合併ネフローゼ症候群では治療抵抗性でネフローゼ状態が遷延することが知られている。治療は、ARFに陥っていれば透析療法が考慮されるが、原疾患に対しては、ステロイド療法を主体に免疫抑制薬、抗血小板薬、および抗凝固薬などが併用される。一般にネフローゼ症候群の蛋白尿軽減に用いるアンジオテンシンII受容体拮抗薬、アンジオテンシン変換酵素阻害薬などのレニン・アンジオテンシン系阻害薬の使用は、ARF・AKIを合併した場合は慎重に行う。ステロイド抵抗性あるいは再発性FSGS(鑑別困難なMCNS)では、血漿交換やLDL吸着も行われる。

## 3. 急性腎炎症候群

急性腎炎症候群の代表的疾患であるPSAGNは、小児で

の発症が多く、一般的に自然軽快する予後良好の疾患である。しかし、高齢者を中心に重篤なARF・AKIへ進展して多臓器不全(心不全、呼吸器不全)を合併する症例も存在する。PSAGNにおけるARF合併頻度に関しては、Lewyらは9.7%(BUN 80 mg/dL以上)<sup>16)</sup>、Baldwinらは27%(BUN 60 mg/dL、血清クレアチニン 4 mg/dL以上)<sup>17)</sup>と報告している。腎組織についてFerrarioらは、PSAGNにARFを伴った症例とARFを伴わなかった症例を比べ、PSAGNにARFを伴った症例は管内増殖による内腔の狭小化や間質病変が高度で、両者に違いがあるとしている<sup>18)</sup>。治療に関しては、通常、自然軽快するため支持療法を行う程度であるが、重症例に対してはステロイドパルス療法や血漿交換が行われている<sup>19~21)</sup>。

## 4. 慢性腎炎のARF・AKI

わが国の慢性腎炎症候群の主な疾患であるIgA腎症は、ときとしてARF・AKIをきたすことがある。その頻度は3%前後で<sup>22~24)</sup>、臨床的には先行感染と肉眼的血尿を伴っていることが多い<sup>23)</sup>。組織学的には、半月体形成<sup>24,25)</sup>、赤血球による尿細管内の閉塞と尿細管壊死(尿細管障害)<sup>23)</sup>、間質性腎炎<sup>24,26)</sup>などが観察される。治療は必要に応じて、透析療法、ステロイドパルス療法、再燃予防として扁桃摘出が行われる。

## おわりに

腎臓は寡黙な臓器である。CKDの概念が提唱されたときもそうであったが、この物言わぬ臓器の障害をどれだけ早い段階で検出できるかが、AKIの課題の一つとなっている。本稿で取り上げた重篤な糸球体疾患によるARF・AKIは、臨床的にはRPGNを主体とするが、その初発症状は非特異的であることから、初診を担当する医師がRPGNを疑わなければ診断治療が遅れてしまう。「RPGNの診療指針」でもそのことに触れ、腎疾患を専門としない医師向けの「RPGN早期発見のための診断指針」と腎疾患専門医療機関向けの「RPGN確定診断指針」を作成し一定の成果をあげている<sup>27)</sup>。

今後の展望として、腎臓総合レジストリによる糸球体疾患におけるARF・AKIの解析、RPGNの二次調査、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」・「難治性血管炎に関する調査研究」・「免疫疾患の合併とその治療法に関する調査研究」の3班合同によるJapanese study group for MPO-ANCA-associated vasculitis (JMAAV)などの活動によって、糸球体疾患における

ARF・AKIの実態解明とともに、より良い診療指針が作成されるものと期待される。

## 文 献

1. Mehta RL, Kellum JA, Shah SV, Molitoris BA, Ronco C, Warnock DG, Levin A. Report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit Care* 2007 ; 11 : R31.
2. Thadhani R, Pascual M, Bonventre JV. Acute renal failure. *N Engl J Med* 1996 ; 30 : 1448-1460.
3. 堺 秀人, 黒川 清, 小山哲夫, 有村義宏, 木田 寛, 重松秀一, 鈴木理志, 二瓶 宏, 槇野博史, 上田尚彦, 川村哲也, 下条文武, 斉藤喬雄, 原田孝司, 比企能之, 吉田雅治. 急速進行性腎炎症候群の診療指針. *日腎会誌* 2002 ; 44 ; 55-82.
4. Fuiano G, Mazza G, Comi N, Caglioti A, De Nicola L, Iodice C, Andreucci M, Andreucci VE. Current indications for renal biopsy : a questionnaire-based survey. *Am J Kidney Dis* 2000 ; 35 : 448-457.
5. Richards NT, Darby S, Howie AJ, Adu D, Michael J. Knowledge of renal histology alters patient management in over 40 % of cases. *Nephrol Dial Transplant* 1994 ; 9 : 1255-1259.
6. Kain R, Exner M, Brandes R, Ziebermayr R, Cunningham D, Alderson CA, Davidovits A, Raab I, Jahn R, Ashour O, Spitzauer S, Sunder-Plassmann G, Fukuda M, Klemm P, Rees AJ, Kerjaschki D. Molecular mimicry in pauci-immune focal necrotizing glomerulonephritis. *Nat Med* 2008 ; 14 : 1088-1096.
7. 有村義宏, 神谷康司, 丸茂朋史, 長澤俊彦. 急性腎不全の全て—2000 予防と治療 腎炎性急性腎不全. *腎と透析* 2000 ; 49 : 495-500.
8. 藤元昭一. RPGN, ANCA 関連血管炎の疫学. *日腎会誌* 2009 ; 51 : 84-87.
9. Lane SE, Watts RA, Bentham G, Innes NJ, Scott DG. Are environmental factors important in primary systemic vasculitis? A case-control study. *Arthritis Rheum* 2003 ; 48 : 814-823.
10. Pendergraft WF 3rd, Preston GA, Shah RR, Tropsha A, Carter CW Jr, Jennette JC, Falk RJ. Autoimmunity is triggered by cPR-3(105-201), a protein complementary to human autoantigen proteinase-3. *Nat Med* 2004 ; 10 : 72-79.
11. Tsuchiya N, Kobayashi S, Kawasaki A, Kyogoku C, Arimura Y, Yoshida M, Tokunaga K, Hashimoto H. Genetic background of Japanese patients with antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis : association of HLA-DRB1\*0901 with microscopic polyangiitis. *J Rheumatol* 2003 ; 30 : 1534-1540.
12. Fujii A, Tomizawa K, Arimura Y, Nagasawa T, Ohashi YY, Hiyama T, Mizuno S, Suzuki K. Epitope analysis of myeloperoxidase (MPO) specific anti-neutrophil cytoplasmic autoantibodies (ANCA) in MPO-ANCA-associated glomerulonephritis. *Clin Nephrol* 2000 ; 53 : 242-252.
13. 吉田雅治. 腎機能障害を考慮した免疫抑制薬の使用法, 感染症対策. *日腎会誌* 2009 ; 51 : 114-120.
14. Shibasaki T, Nakano H, Kanai T, Ohno I, Ishimoto F, Sakai O. Characterization of acute renal failure due to primary nephrotic syndrome. *Nippon Jinzo Gakkai Shi* 1991 ; 33 : 91-95.
15. Koomans HA. Pathophysiology of acute renal failure in idiopathic nephrotic syndrome. *Nephrol Dial Transplant* 2001 ; 16 : 221-224.
16. Lewy JE, Salinas-Madriral L, Herdson PB, Pirani CL, Metcalf J. Clinicopathologic correlations in acute poststreptococcal glomerulonephritis. A correlation between renal functions, morphologic damage and clinical course of 46 children with acute poststreptococcal glomerulonephritis. *Medicine* 1971 ; 50 : 453-501.
17. Baldwin DS, Gluck MC, Schacht RG, Gallo G. The long-term course of poststreptococcal glomerulonephritis. *Ann Intern Med* 1974 ; 80 : 342-358.
18. Ferrario F, Kourilsky O, Morel-Maroger L. Acute endocapillary glomerulonephritis in adults : a histologic and clinical comparison between patients with and without initial acute renal failure. *Clin Nephrol* 1983 ; 19 : 7-23.
19. Suyama K, Kawasaki Y, Suzuki H. Girl with garland-pattern poststreptococcal acute glomerulonephritis presenting with renal failure and nephrotic syndrome. *Pediatr Int* 2007 ; 49 : 115-117.
20. Lockwood CM, Pussell B, Wilson CB, Peters DK. Plasma exchange in nephritis. *Adv Nephrol Necker Hosp* 1979 ; 8 : 383-418.
21. 橋本 梓, 山田 慶, 加賀俊江, 清水阿里, 松田明子, 雫 淳一, 阿部恭知, 遠藤真理子, 若井幸子, 小倉三津雄. 急性腎不全となり血液透析を必要とした重症急性糸球体腎炎の3例. *日腎会誌* 2009 ; 51 : 884-890.
22. Haas M, Spargo BH, Wit EJ, Meehan SM. Etiologies and outcome of acute renal insufficiency in older adults : a renal biopsy study of 259 cases. *Am J Kidney Dis* 2000 ; 35 : 433-447.
23. Packham DK, Hewitson TD, Yan HD, Elliott CE, Nicholls K, Becker GJ. Acute renal failure in IgA nephropathy. *Clin Nephrol* 1994 ; 42 : 349-353.
24. 吉矢邦彦. 症例からみた急性腎不全の病態と治療. *腎と透析* 2000 ; 49 : 607-609.
25. Bennett WM, Kincaid-Smith P. Macroscopic hematuria in mesangial IgA nephropathy : correlation with glomerular crescents and renal dysfunction. *Kidney Int* 1983 ; 23 : 393-400.
26. Vasishtha S, Gauthier B, Valderrama E, Trachtman H. Acute interstitial nephritis associated with IgA nephropathy in children. *Pediatr Nephrol* 1997 ; 11 : 12-15.
27. 白井文一, 山縣邦弘, わか国の RPGN の現状と将来の展望. *日腎会誌* 2009 ; 51 : 78-83.