

特集：糸球体腎炎

急速進行性糸球体腎炎：最近の話題

Rapidly progressive glomerulonephritis : recent advances

白井丈一*¹ 金子修三*¹ 山縣邦弘*¹ 長田道夫*²

Joichi USUI, Shuzo KANEKO, Kunihiro YAMAGATA, and Michio NAGATA

はじめに

急速進行性糸球体腎炎 (rapidly progressive glomerulonephritis : RPGN) とは、腎炎性尿所見および急速に進行する腎不全を呈する糸球体腎炎の臨床診断の総称である。その原因疾患のなかには各種原発性糸球体腎炎のほか、抗好中球細胞質抗体 (anti-neutrophil cytoplasmic antibody : ANCA) 関連血管炎 (ANCA-associated vasculitis : AAV)、抗糸球体基底膜 (glomerular basement membrane : GBM) 病、ループス腎炎などが含まれる。RPGN に共通した病理組織診断名は半月体形成性糸球体腎炎 (crescentic glomerulonephritis : CrGN) であり、CrGN という用語は臨床・研究の両面において RPGN とほぼ同義に用いられていることがある。

本稿では RPGN に関連するトピックスを取り上げる。

急性腎臓病 (AKD)、亜急性腎障害 (s-AKI) と RPGN

Kidney Disease : Improving Global Outcomes (KDIGO) は、腎臓の機能と構造の変容に用いる 2 つの定義である急性腎障害 (acute kidney injury : AKI) と慢性腎臓病 (chronic kidney disease : CKD) のどちらの定義の基準も満たさない腎疾患グループの可能性を考慮し、急性腎臓病 (acute kidney disease : AKD) の定義を提案している¹⁾。AKD の機能的基準は、AKI、または 3 カ月未満で GFR が 60 mL/分/1.73 m² 未満、または 3 カ月未満で GFR が 35% 以上減少、または SCr が 50% 超増加、その構造的基準は、3 カ月未満での腎損傷と定義されている。理解しやすいように GFR と SCr 増加量に基づき AKI、CKD、AKD の例をあげると、ベースライ

ン GFR > 60 mL/分/1.73 m²、7 日間の SCr 増加が 1.5 倍未満、その後 3 カ月の GFR < 60 mL/分/1.73 m² は「AKI なし AKD」、ベースライン GFR < 60 mL/分/1.73 m²、7 日間の SCr 増加 1.5 倍未満、その後 3 カ月の GFR 35% 以上の減少は「AKI + CKD なし AKD」となる (表 1)。RPGN は定義上 AKI と AKD の両者に含まれる。Chu らは、急性尿細管壊死、間質性腎炎、CrGN (細胞性)、血栓性微小血管障害、それらの複合型と病理組織診断された 303 例を収集し KDIGO の定義に即して分類したところ、65.3% は AKI、24.8% は「AKI なし AKD」の定義に該当したと報告している²⁾。また、CrGN 89 例のうち、64.0% は AKI、24.7% は「AKI なし AKD」、9.0% は非 AKD の内訳であり、大半が AKI の定義を満たしていたことは非常に興味深い。また、AKD とは別に AKI、CKD の両者に含まれない腎障害グループとして亜急性腎障害 (subacute kidney injury : s-AKI) の報告がある。Fujii らは、s-AKI の定義として「7 日間以降の SCr の上昇」とし、AKI の RIFLE (Risk, Injury, Failure, Risk, Loss, ESRD) 分類の SCr 上昇速度を基に Mild, Moderate, Severe と分類している (表 2)³⁾。残念ながら原因腎疾患に関して検討はされていないが、RPGN は定義上 s-AKI に含まれる可能性がある。AKD、s-AKI はいずれも従来より使用されている間質性腎炎などの糸球体疾患以外を含む「急速進行性腎炎症候群」とほぼ同義の用語と思われる。そのため、従来の急速進行性腎炎症候群と比較しながら、AKD、s-AKI の原因疾患の内訳、腎病理組織、治療内容、腎予後などの詳細を確認し、用語の整理が必要である。その一方で、CrGN の大半が KDIGO の定義上 AKI に該当することを考慮すると、この腎疾患グループを RPGN という臨床診断名で包括するよりも病理診断名である CrGN とするほうが適切なのかもしれない。

*¹ 筑波大学医学医療系臨床医学域腎臓内科学

*² 同 生命医科学域腎血管病理学

表1 SCr増加とGFRに基づくAKI, CKD, AKDの例

ベースライン GFR (mL/分/1.73m ²)	7日間の SCr 増加	その後3カ月の GFR	診断
>60	>1.5 倍	NA	AKI
>60	<1.5 倍	<60	AKI なし AKD
>60	<1.5 倍	>60	NKD
ベースライン GFR (mL/分/1.73m ²)	その後7日間の SCr の変化	その後3カ月の GFR	診断
<60	>1.5 倍	NA	AKI+CKD
<60	<1.5 倍	>35%減少	AKI+CKD なし AKD
<60	<1.5 倍	<35%減少	CKD

測定 GFR または推定 GFR で評価した GFR。AKI では推定 GFR は CKD ほど正確には測定 GFR を反映しない。
AKD: 急性腎臓病/疾患, AKI: 急性腎障害, CKD: 慢性腎臓病, GFR: 糸球体濾過量, NKD: 非既知腎疾患,
SCr: 血清クレアチニン (文献1より引用, 一部改変)

表2 RIFLE 分類に基づく AKI と s-AKI の定義とステージ分類

腎障害のタイプと分類	基準 (SCr 増加)
AKI	
Risk	7日以内にベースラインの1.5～1.9倍
Injury	7日以内にベースラインの2.0～2.9倍
Failure	7日以内にベースラインの3倍, あるいは4mg/dL以上の上昇, あるいは0.5mg/dL以上の急性上昇
s-AKI	
Mild	7日より後にベースラインの1.5～1.9倍
Moderate	7日より後にベースラインの2.0～2.9倍
Severe	7日より後にベースラインの3倍, あるいは4mg/dL以上の上昇, あるいは0.5mg/dL以上の急性上昇

AKI: 急性腎障害, s-AKI: 亜急性腎障害

(文献3より引用, 改変)

ANCA 関連血管炎と補体

AAV の代表的な腎病理組織は免疫複合体沈着陰性あるいは微量沈着型 (pauci-immune 型) CrGN であり, AAV やその腎病変の発症に補体の関与は低いと考えられてきた。しかし近年になり, 補体経路の活性化, 特に alternative pathway の活性化が AAV の病態へ寄与することが報告されている⁴⁾。マウス *in vivo* 実験の成果, C5a 受容体欠損マウスを用いた AAV モデルによる血管炎所見の軽減により, C5a が好中球表面の C5a 受容体を介した好中球の活性化 (priming) に関与していることが明らかとなった⁵⁾。ヒト実験では, AAV の活動期 (寛解期との比較) に血清 C3a, C5a, soluble C5b-9, Bb 濃度の上昇が認められている⁶⁾。同時に

これらの補体因子は尿中でも AAV の活動期に濃度上昇を認め, 特に腎組織の Bb 沈着と尿中 Bb 濃度は腎障害の重症度と関連している⁷⁾。また, alternative pathway の主要な調節因子である factor H の血清濃度が AAV の活動期に低下し, 死亡や腎死と相関することが示されている⁸⁾。以上より, マウス AAV モデル, ヒト AAV の両者において ANCA による好中球活性化が alternative pathway の活性化, 特に C5a の産生を亢進させ, 更なる好中球活性化を誘導することが示唆されてきた。AAV の発症メカニズムとして注目される neutrophil extracellular traps (NETs) が alternative pathway の活性化を誘導するヒト *in vitro* 実験の成果も報告されており⁹⁾, 多くの要因が関連し合いながら好中球の活性化を増幅させていくことが明らかとなっている。現在, これらの基礎研究の成果を基に治療薬の開発が進められている。ヒト C5a 受容体阻害薬 CCX168 はマウス AAV モデルの血管炎所見を軽減することが示され¹⁰⁾, ヒトでの臨床試験 (ChemoCentryx, Inc. The European CLEAR Trial) が進行している。

ANCA 関連血管炎の腎病理組織分類

欧州血管炎研究グループ (European Vasculitis Study Group: EUVAS) から糸球体病変に基づく腎病理組織分類の提案がなされている¹¹⁾。正常糸球体, 全節性硬化糸球体, 細胞性半月体の頻度, すなわち糸球体の評価を基に4群に分類することで, 再現性が高く, 予後を層別化することが可能な方法として発表された。本邦を含む各国で追試がなされており, 腎予後の層別化はある程度可能な分類として認識されつつあるが, 半数の検討は4群に層別化できてい

表3 ANCA 関連血管炎の腎病理組織分類に関する各国からの報告

Author Nation	Berden 欧州	Hilhorst オランダ	Chang 中国	Muso 日本	Togashi 日本	Iwakiri 日本
施設数	32	不明	1	3	1	7
症例数	100	164	121	87	54	102
平均年齢(歳)	62.6	60.9	57.2	63.0	66.9	66.3
eGFR(mL/分)	不明	29.7	不明	不明	23.0	21.6
ANCA subtype	MPO: 47 PR3: 45 ANCA(-): 2 未検: 3	MPO: 81 PR3: 83	MPO: 108 PR3: 13	MPO: 76 未検: 11	MPO: 54	MPO: 86 PR3: 5 ANCA(-): 11
EUVAS class(%)						
Focal	16.0	49.4	27.3	46.0	31.5	45.1
Crescentic	55.0	26.2	43.8	8.0	14.8	31.4
Mixed	16.0	23.8	19.8	29.9	35.2	17.6
Sclerotic	13.0	0.6	9.1	16.1	18.5	5.9
腎予後層別化	4 class で層別化	3 class で層別化	4 class で層別化 Crescentic と Mixed の予後が逆転	Sclerotic 予後不良	Focal 予後良好	4 class で層別化

(文献 12 より引用)

ない(表 3)¹²⁾。各コホート間での 4 群の比率には違いがあり、地域、施設による ANCA サブタイプを含む疾患疫学、腎生検の適応・実施時期、症例年代による治療内容の差が腎予後に影響している可能性は否定できない。また、糸球体病変以外に尿細管間質病変や血管病変の重要性を指摘する声があり、今後、更なる検討が必要である。

ANCA 陰性の pauci-immune 型半月体形成性糸球体腎炎

AAV の診断に必ずしも血清 ANCA 陽性は必要ない。すなわち、AAV のなかには大半を占める ANCA 陽性の AAV 以外に ANCA 陰性症例が含まれる。その代表例は好酸球性多発血管炎性肉芽腫症(旧称：アレルギー性肉芽腫性血管炎, Churg-Strauss 症候群)であり、その診断に必ずしも血清 ANCA 陽性は必要なく、また ANCA の有無によりその臨床像は異なることが知られている。そして、pauci-immune 型 CrGN として ANCA 陰性症例に関する検討が集積されてきた。2005 年に Eisenberger ら(仏)は、immunofluorescence ANCA 陰性の pauci-immune 型 CrGN 20 例の特徴を報告している。その臨床病理像は AAV と類似しており、17 例は顕微鏡的多発血管炎、2 例は多発血管炎性肉芽腫症、1 例は腎限局型血管炎である¹³⁾。2007 年の中国からの報告では、pauci-immune 型 CrGN の 33% は ANCA 陰性と決して稀な

頻度ではなく、AAV と比較し、より若年、尿蛋白は高度、腎外病変の合併は少なく、腎予後が不良であるという特徴を示した¹⁴⁾。一方、スペインでは pauci-immune 型 CrGN の 25%¹⁵⁾、米国では 23% が ANCA 陰性であるとの報告があるが¹⁶⁾、これらの報告での腎予後は ANCA 陽性例と優劣がなかったとしている。ただし、その診断は各種 ANCA 陰性および二次性血管炎の除外に基づいており必ずしも容易ではなく、病態の解明とともに診断マーカーを確立する必要がある¹⁷⁾。例えば、ANCA 陰性の pauci-immune 型 CrGN で陽性となることが報告されている血清抗内皮細胞抗体などはその候補かもしれない¹⁸⁾。

IgA 腎症と RPGN

IgA 腎症症例の 10% 未満に RPGN の経過を呈する症例が存在することが知られている¹⁹⁾。本邦の報告では、IgA 腎症の 4.8%(25/520) が RPGN を呈し(平均半月体形成率 33.0%)、非 RPGN グループと比較し尿蛋白量高度、SCr 高値、管内増殖高率、IF/TA 高率、腎予後不良が示されている²⁰⁾。Lv らは、113 例の IgA 腎症 CrGN(半月体形成 >50% と定義、平均半月体形成率 66.4%、平均 SCr 4.3mg/dL)を集積検討し、腎生検時の SCr 値と腎予後が相関し、SCr > 6.8mg/dL ではほぼ透析が不可避であり、抗 GBM 病の腎予後に類似していたと報告している²¹⁾。また ANCA 陽性 IgA

腎症の症例集積もある^{22,23)}。ANCA陰性IgA腎症(CrGNあるいは半月体形成率>10%)と比較し免疫抑制療法による反応性および腎予後は比較的良好である。糸球体腎炎のためのKDIGO診療ガイドラインでも、エビデンスレベルは低いもののIgA腎症CrGNに対する治療として、血管炎に準拠した副腎皮質ステロイド+シクロホスファミド療法が望ましいと提案されている(エビデンスレベルと推奨グレード2D)²⁴⁾。治療法確立のためにもAAV合併例以外にIgA腎症CrGNを呈する病態メカニズムの解明が期待される。IgA腎症CrGNの急性期病変に対する抗C5抗体エクリズマブの有効性の症例報告があり^{25,26)}、AAVと同様に補体活性化が病態に関与している可能性がある。

謝 辞

本研究は厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業「難治性腎疾患に関する調査研究」の支援を受けた。

利益相反自己申告：申告すべきものなし

文 献

- KIDGO clinical practice guideline for acute kidney injury. *Kidney Int* 2012 ; (Suppl 2) : 19-36. (日本語版, 東京医学社, 9-28.)
- Chu R, Li C, Wang S, et al. Assessment of KDIGO definitions in patients with histopathologic evidence of acute renal disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2014 ; 9 : 1175-1182.
- Fujii T, Uchino S, Takinami M, et al. Subacute kidney injury in hospitalized patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2014 ; 9 : 457-461.
- Yuan J, Chen M, Zhao MH. Complement in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Clin Exp Nephrol* 2013 ; 17 : 642-645.
- Schreiber A, Xiao H, Jennette JC, et al. C5a receptor mediates neutrophil activation and ANCA-induced glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol* 2009 ; 20 : 289-298.
- Gou S-J, Yuan J, Chen M, et al. Circulating complement activation in patients with anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Kidney Int* 2012 ; 83 : 129-137.
- Gou S-J, Yuan J, Wang C, et al. Alternative complement pathway activation products in urine and kidneys of patients with ANCA-associated GN. *Clin J Am Soc Nephrol* 2013 ; 8 : 1884-1891.
- Chen SF, Wang FM, Li ZY, et al. Plasma complement factor H is associated with disease activity of patients with ANCA-associated vasculitis. *Arth Res Ther* 2015 ; 17 : 129.
- Wang H, Wang C, Zhao MH, et al. Neutrophil extracellular traps can activate alternative complement pathways. *Clin Exp Immunol* 2015 ; 181 : 518-527.
- Xiao H, Dairaghi DJ, Powers JP, et al. C5a receptor (CD88) blockade protects against MPO-ANCA GN. *J Am Soc Nephrol* 2014 ; 25 : 225-231.
- Berden AE, et al. Histopathologic classification of ANCA-associated glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol* 2010 ; 21 : 1628-1636.
- 白井丈一, 山縣邦弘. 急速進行性糸球体腎炎. *日内会誌* 2014 ; 103 : 2587-2593.
- Eisenberger U, Fakhouri F, Vanhille P, et al. ANCA-negative pauci-immune renal vasculitis : histology and outcome. *Nephrol Dial Transplant* 2005 ; 20 : 1392-1399.
- Chen M, Yu F, Wang SX, et al. Antineutrophil cytoplasmic auto-antibody-negative pauci-immune crescentic glomerulonephritis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007 ; 18 : 599-605.
- Villacorta J, Diaz-Crespo F, Acevedo M, et al. Antineutrophil cytoplasmic antibody negative pauci-immune extracapillary glomerulonephritis. *Nephrology* 2016 ; 21 : 301-307.
- Shah S, Havill J, Rahman MH, et al. A historical study of American patients with anti-neutrophil cytoplasmic antibody negative pauci-immune glomerulonephritis. *Clin Rheumatol* 2016 ; 35 : 953-960.
- Ramirez GA, Mason JC, Tombetti E. Pauci-immune glomerulonephritis : the ANCA-negative side of the coin. *Int J Rheum Dis* 2016 ; 19 : 5-7.
- Cong M, Chen M, Zhang JJ, et al. Anti-endothelial cell antibodies in antineutrophil cytoplasmic antibodies negative pauci-immune crescentic glomerulonephritis. *Nephrology* 2008 ; 13 : 228-234.
- Rojas-Rivera J, Fernandez-Juarez G, Praga M. Rapidly progressive IgA nephropathy : a form of vasculitis or a complement-mediated disease? *Clin Kidney J* 2015 ; 8 : 477-481.
- Shimizu A, Takei T, Moriyama T, et al. Clinical and pathological studies of IgA nephropathy presenting as a rapidly progressive form of glomerulonephritis. *Intern Med* 2013 ; 52 : 2489-2494.
- Lv J, Yang Y, Zhang H, et al. Prediction of outcomes in crescentic IgA nephropathy in a multicenter cohort study. *J Am Soc Nephrol* 2013 ; 24 : 2118-2125.
- Bantis C, Stangou M, Schlaugat C, et al. Is presence of ANCA in crescentic IgA nephropathy a coincidence or novel clinical entity? A case series. *Am J Kidney Dis* 2010 ; 55 : 259-268.
- Yang YZ, Shi SF, Chen YQ, et al. Clinical features of IgA nephropathy with serum ANCA positivity : a retrospective case-control study. *Clin Kidney J* 2015 ; 8 : 482-488.
- KIDGO clinical practice guideline for glomerulonephritis. *Kidney Int* 2012 ; (Suppl 2) : 209-217. (日本語版, 東京医学社, 75-86.)
- Rosenblad T, Rebetz J, Johansson M, et al. Eculizumab treatment for rescue of renal function in IgA nephropathy. *Pediatr Nephrol* 2014 ; 29 : 2225-2228.
- Ring T, Pedersen BB, Salkus G, et al. Use of eculizumab in crescentic IgA nephropathy : proof of principle and conundrum? *Clin Kidney J* 2015 ; 8 : 489-491.