

前文

指定難病である急速進行性糸球体腎炎(RPGN)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。原因はさまざまであるが、全身性疾患に合併することも多く、抗好中球細胞質抗体(ANCA)関連腎炎、抗糸球体基底膜(GBM)腎炎、ループス腎炎が代表的な原疾患である。無治療のままでは多くは急速に末期腎不全に至り、可及的速やかな初期治療が必要であるとともに、長期にわたる維持治療がしばしば求められる。当初は軽微な尿所見のみのこともあり、検診で発見されるケースもある。

本ガイドラインは、非専門医を対象に作成されており、腎臓専門医向けの「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2020」^aとは対象読者が異なる。指定難病であるRPGNの治療は腎臓専門医が行うのが原則であるため、非専門医に求められることはRPGNを早期発見し、腎臓専門医へ早期紹介することである。これを考慮したCQを設定した。まず、2011年に発表された「急速進行性腎炎症候群早期発見のための診断指針」^bを用いた早期発見の徹底が重要である(旧CQ1に取り上げられていたが、本ガイドラインではエビデンスに乏しいことを理由に前文で紹介することとした)。次に、本ガイドラインでは実地臨床上問題となる次の3つの重要課題を解説している。「急速進行性腎炎症候群早期発見のための診断指針」^bをもとにRPGNを疑った際には、早期診断のため、速やかに血清ANCAや抗GBM抗体測定を行うことが理想である。そのため、これらの自己抗体測定の意義、測定法などを別項17-4-1、17-4-2として取り上げている。非専門医にとって腎生検の実施は一般的な診療とはいえないかもしれないが、その早期の実施は正確な診断、病勢評価を可能とし、治療内容や腎予後の評価に影響する。そのため、腎生検は腎臓専門医、非専門医の両者に知っておいてもらいたい検査と考えて、別項17-4-3に取り上げている。最後に、旧CQ3「ANCA関連RPGN患者の初期治療として副腎皮質ステロイド薬単独治療は有用か？」に関しては、エビデンスに乏しいこと、非専門医による副腎皮質ステロイド薬単独治療を助長してしまう懸念があることを理由に本ガイドラインでは取り上げていない。

以上、本章は一般医家・非専門医がRPGNを早期発見し、腎臓専門医に引き継ぐ際の指針となることを期待して作成した。

参考文献

- a. 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)難治性腎障害に関する調査研究班編. 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2020, 東京医学社, 2020. https://jsn.or.jp/academicinfo/report/evidence_RPGN_guideline2020.pdf 2022.10.18 アクセス
- b. 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. https://cdn.jsn.or.jp/jsn_new/iryofree/kousei/pdf/53_4_509-555.pdf 2022.10.18 アクセス

1

2

3

4

5

6

7

8

9

10

11

12

13

14

15

16

17

17-4-1

ANCA測定について

【解説要旨】 RPGNの鑑別診断のために、EIA法によるMPO-ANCA, PR3-ANCAを第1選択として、血清ANCAを測定することを提案する。

【解説】

文献検索の結果、血清ANCA測定に関するRPGNの鑑別診断を対象とした研究は特定されず、ANCA関連血管炎(AAV)を対象として検討を行い、以下に解説する。

ANCAは、RPGNを呈するANCA関連腎炎を含めたAAV患者の血清中に同定される自己抗体である¹。ANCAの測定には、間接蛍光抗体法(IIF)による定性的検査と定量評価を行える酵素免疫測定法(EIA)があり、IIFの染色パターンによりperinuclear(P-ANCA)とcytoplasmic(C-ANCA)に分類され、それぞれのおもな対応抗原としてmyeloperoxidase(MPO)、proteinase 3(PR3)がある^{2,3}。

ANCAの発見以降、AAVが疑われる患者ではANCAの測定をIIFでスクリーニングしたのちにEIAで対応抗原を調べる2段階法が行われていたが⁴、IIF法に比べてEIA法の診断精度が向上したことから⁵、EIA法を第1選択とし、ANCA陰性症例ではEIA法での再検査、IIFで確認するアルゴリズムが2017年の国際合意で提唱された⁶⁻⁹ **ENREF_7_ENREF_7**。2021年にGuchelaarら¹⁰は、この国際合意をフォローする形でIIFとEIAによるANCA測定の診断精度に関するメタ解析を行い、Chapel Hill Consensusをもとに診断されたAAV患者 **(MPA*, GPA**, RLV***を含む)** を対象としたプール解析においてIIFによるP-ANCAの感度は46.3%、特異度は91.4%、EIAによるMPO-ANCAの感度は58.1%、特異度は95.6%という結果であった。またIIFによるC-ANCAの感度は75.2%、特異度は98.4%、EIAによるPR3-ANCAの感度、特異度はそれぞれ、79.8%~86.6%、96.8%~98.3%という結果で、いずれもEIA法がIIF法と比較して同等以上の診断精度が示された。

わが国のRPGNを呈しAAVを疑って測定した

ANCA(EIA法)が陽性であった場合の有病割合を40%とすると、検査後確率(陽性的中率)はMPO-ANCA, PR3-ANCAとも9割前後と想定される。一方、いずれのANCAも陰性尤度比はEIA法、IIF法とも比較的高く(1.7~7.2の範囲、特異度/(1-感度)により算出)¹⁰、各種ANCAが陰性であってもAAVを除外できない可能性があり、腎生検による組織学的検査を含めた全身評価が重要である。

ANCAは**血管炎**以外の消化器疾患、結合組織病、悪性腫瘍や感染症などの一部の患者で陽性となることがあり^{11,12}、**血管炎**が疑われない症例でのANCAの診断精度は低く病態意義も不明であることから、RPGNを呈し**血管炎**病態が疑われる症例に対してANCAを測定すべきである¹³。

わが国のANCA測定(EIA法)にかかる診療報酬点数は2021年時点でMPO-ANCA:409点(265点(実施料)+144点(判断料)、PR3-ANCA:434点(290点(実施料)+144点(判断料))と定められている。本疾患の重症例は、急性期には血液浄化療法を含めた高額な集中治療を要し、腎不全が残存した際には慢性維持透析が必要となる。早期診断による早期治療が重症化を予防する重要な治療戦略であることから¹⁴⁻¹⁶、診断精度の高いANCAの測定は、医療費の点においても有益な検査であるといえる。また本疾患は長期にわたり免疫抑制治療を要し^{14,17}、一部の症例は高額な免疫抑制薬を必要とするため、ANCA測定を含めた正確な診断のもとに治療されるべきである。以上から、RPGNを呈し、AAVを疑う症例に対して鑑別診断目的にEIA法によるMPO-ANCA, PR3-ANCAを測定することを推奨する。EIA法でANCA陰性もしくは低力価の場合にはEIA法での再検査、IIFでのANCA測定を検討する。ただし、施設によってはANCAの結果報告に時間を要するため、数日単位で

急激に腎機能の低下を認める症例においては、結果が未着の段階でも速やかに腎臓専門医への紹介を検討すべきである。

〈略語〉

*MPA = 顕微鏡的多発血管炎 (Microscopic Polyangiitis)

**GPA = 多発血管炎性肉芽腫症 (Granulomatous Polyangiitis)

***RLV = 腎限局型血管炎 (Renal-limited vasculitis)

引用文献

1. Koyama A, et al. Clin Exp Nephrol 2009 ; 13 : 633-50.
2. Hagen EC, et al. Kidney Int 1998 ; 53 : 743-53.
3. FijoLek J, et al. Cent Eur J Immunol 2020 ; 45 : 218-27.
4. Savige J, et al. Am J Clin Pathol 2003 ; 120 : 312-8.
5. Damoiseaux J, et al. Ann Rheum Dis 2017 ; 76 : 647-53.
6. Bossuyt X, et al. Nat Rev Rheumatol 2017 ; 13 : 683-92.
7. Csernok E, et al. J Immunol Methods 2018 ; 456 : 1-6.
8. Csernok E, et al. Nat Rev Rheumatol 2014 ; 10 : 494-501.
9. Damoiseaux J, et al. Ann Rheum Dis 2017 ; 76 : e39.
10. Guchelaar NA, et al. Autoimmun Rev 2021 ; 20 : 102716.
11. McAdoo SP, et al. J Clin Rheumatol 2012 ; 18 : 336-40.
12. Bornstein G, et al. Int J Rheum Dis 2019 ; 22 : 940-5.
13. Antonelou M, et al. Clin Exp Rheumatol 2019 ; 37 Suppl 117 : 86-9.
14. Koenig CL, et al. Am J Manag Care 2021 ; 27(15 Suppl) : S267-S76.
15. Pearce FA, et al. QJM 2018 ; 111 : 39-45.
16. Shahid S, et al. Cureus 2021 ; 13 : e17094.
17. Terrier B, et al. Ann Rheum Dis 2018 ; 77 : 1150-6.

* * *

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17

17.4.2 抗GBM抗体測定について

【解説要旨】 RPGNの鑑別診断のために血清抗GBM抗体を測定することを推奨する。

【解説】

文献検索の結果、血清抗GBM抗体測定に関するRPGNを対象とした研究は特定されなかったため、抗GBM抗体病を対象に検討を行い、以下に解説する。

CKD患者において急速に腎機能と腎炎所見の悪化を認める場合は、腎炎の増悪だけでなくRPGNをきたす疾患の合併も念頭に置く必要がある。抗GBM抗体は、腎糸球体基底膜と肺胞基底膜の成分であるIV型コラーゲンの $\alpha 3$ 鎖および $\alpha 5$ 鎖C末端に対する自己抗体である。この抗体は、Goodpasture症候群と抗GBM抗体腎炎を包含した抗GBM抗体病の疾患標識抗体として知られ、抗GBM抗体病はわが国におけるRPGN症例の約6%を占める¹。

抗GBM抗体を確認する方法には組織検体を用いたIIFと、循環血漿中の抗体を血清学的に検出する方法とがある。前者は組織検体を用いて蛍光標識抗IgG抗体を反応させ基底膜への線状沈着の有無を確認する方法で、組織の採取を要するため一定の侵襲性があり、抗GBM抗体価が低い場合には検出できないことがある²。後者の血清学的な抗GBM抗体の検出法としては、酵素免疫測定法(ELISA)^{2~11}、ウェスタンブロット法¹²(ドットブロット法^{6,13})、化学発光酵素免疫測定法(CLEIA)¹⁴、マルチプレックス免疫測定法^{15~18}が報告されている。抗GBM抗体病の診断(対象者特性なし、臨床経過と組織学的所見の両方に基づく)を参照基準として用いた診断精度研究のメタ解析によると¹⁹、抗GBM抗体の診断精度は、全体で感度93%(95%CI 84~97%)、特異度97%(95%CI 94~99%)と推定され、最も報告が多かったELISA法では感度94%(95%CI 87~97%)、特異度97%(95%CI 92~99%)であった(エビデンスの確実性・低)。

RPGNを呈する患者に対して抗GBM抗体病を疑い、測定した抗GBM抗体が陽性であった場合に有

病割合6%と仮定すると、検査後確率(陽性的中率)は7割ほどにとどまることが想定される。したがって、抗GBM抗体陽性であっても組織学的評価を併用した診断プロセスを経てから、抗GBM抗体病の治療適応を判断することが望ましい。しかし、血清の抗GBM抗体陽性例において全身状態が不良で腎生検に伴う合併症リスクが許容できない状況や、入院や腎生検をすぐに実施できない状況では、治療介入の判断を支持する重要な直接的根拠として、さらなる臓器障害の進行抑制を目的とした早期の治療導入が重要である。一方、抗GBM抗体が陰性である場合は、抗GBM抗体病の可能性は低く(<1%)なり、抗GBM抗体病以外の鑑別診断をすすめる必要がある。抗GBM抗体病以外に、健常人²⁰、ヒト免疫不全ウイルス感染²¹、全身性エリテマトーデス¹⁴、膜性腎症²²、微小変化型ネフローゼ症候群^{23,24}においても抗GBM抗体陽性の報告があるが、その臨床的意義は十分に解明されていない。

抗GBM抗体測定にかかる診療報酬点数は、2021年時点で414点(270点(実施料)+144点(判断料))と定められている。急速に末期腎不全に至り透析療法が避けられないケース、肺胞出血を発症し血漿交換療法を必要とするケースもまれではない本症において、診断が遅れた場合に懸念される生命予後や透析療法にかかわるコストを考量すると、抗GBM抗体測定に必要なコストは社会的に許容可能な範囲にとどまる。以上から、RPGNをきたし抗GBM抗体病の疑いのある患者に対して、血清抗GBM抗体測定を行うことを推奨する。

引用文献

1. Koyama A, et al. Clin Exp Nephrol 2009 ; 13 : 633-50.
2. Litwin CM, et al. Biochem Mol Med 1996 ; 59 : 52-6.
3. Li FK, et al. Nephrology 2004 ; 9 : 100-4.
4. Shen CR, et al. Front Immunol 2020 ; 11 : 2035.

第17章-4 難治性疾患 急速進行性糸球体腎炎(RPGN)

5. Watad A, et al. *Isr Med Assoc J* 2017 ; 19 : 424–8.
6. de Joode AA, et al. *Eur J Intern Med* 2014 ; 25 : 182–6.
7. Sinico RA, et al. *Nephrol Dial Transplant* 2006 ; 21 : 397–401.
8. Sowa M, et al. *Medicine* 2016 ; 95 : e5225.
9. Jaskowski TD, et al. *J Clin Lab Anal* 2002 ; 16 : 143–5.
10. Xin G, et al. *Beijing Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban* 2003 ; 35 : 494–8.
11. Westman KW, et al. *Nephrol Dial Transplant* 1997 ; 12 : 1863–8.
12. Busch MH, et al. *Autoimmunity* 2021 ; 54 : 45–50.
13. Rutgers A, et al. *J Clin Immunol* 2004 ; 24 : 435–40.
14. Mahler M, et al. *Nephrol Dial Transplant* 2012 ; 27 : 243–52.
15. 柴田美帆, 他. *臨床病理* 2019 ; 67 : 162.
16. Philip R, et al. *Autoimmun Rev* 2021 ; 20 : 102885.
17. Kaul R, et al. *Autoimmun Rev* 2009 ; 8 : 224–7.
18. Damoiseaux J, et al. *Ann N Y Acad Sci* 2007 ; 1109 : 454–63.
19. Shiroshita A, et al. *Am J Nephrol* 2021 ; 52 : 531–8.
20. Yang R, et al. *Clin Immunol* 2007 ; 124 : 207–12.
21. Szczech LA, et al. *Am J Kidney Dis* 2006 ; 48 : e55–9.
22. Basford AW, et al. *J Am Soc Nephrol* 2011 ; 22 : 1804–8.
23. 竹田陽子, 他. *日腎会誌* 2009 ; 51 : 897–903.
24. Shibata Y, et al. *BMC Nephrol* 2020 ; 21 : 283.

* * *

1

2

3

4

5

6

7

8

9

10

11

12

13

14

15

16

17

17-4-3 腎生検について

【解説要旨】 RPGNの鑑別診断のために、腎生検を行うことを提案する。

【解説】

文献検索の結果、RPGNの鑑別診断に腎生検の有用性を検討した研究はないため、量的な評価は行えなかった。

RPGNは臨床症候群であり、一次性RPGNにはANCA関連腎炎、抗GBM腎炎、IgA腎症、膜性増殖性糸球体腎炎など、二次性RPGNには、MPAやGPAなどのAAV、全身性エリテマトーデス(SLE)などの膠原病、悪性高血圧、血栓性微小血管症、コレステロール塞栓症、メチシリン耐性黄色ブドウ球菌感染関連糸球体腎炎などの感染症に伴う腎炎や薬剤性など、さまざまな疾患が含まれる。

RPGNを呈する最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だが、半月体形成率の少ない壊死性糸球体腎炎でもRPGNを生じる症例がある。壊死性糸球体腎炎は、糸球体の蛍光抗体法を用いた免疫グロブリン沈着様式により、①線状型(linear pattern)、②顆粒状型(granular pattern)、③沈着がないかごく軽度である微量免疫型(pauci-immune type)の3つに分けられる。線状型は抗GBM腎炎、顆粒状型はSLEやIgA血管炎など、微量免疫型の多くはANCA関連腎炎である。わが国において、RPGNの最も多い病型はANCA関連RPGNと推察される一次性半月体形成性腎炎の腎限局型が42.0%を占め、免疫グロブリン沈着様式は、微量免疫型が64.0%(一次性半月体形成性腎炎：42%、MPA：19.4%、GPA：2.6%)、線状型が6.1%(抗GBM腎炎：4.6%、Goodpasture症候群：1.5%)であった¹。このように、RPGNの主たるANCA関連腎炎の組織は微量免疫型の壊死性糸球体腎炎であるが、尿細管間質性腎炎が優勢の症例も報告されている²。また、前述したように、RPGNはAAVだけではない臨床症候であるため、腎組織学的にも、壊死性糸球体腎炎だけでなく、管内増殖性糸球体腎炎な

どの糸球体腎炎や尿細管間質性腎炎を含む非糸球体疾患などでも呈することを理解しておく必要がある。

RPGNの原因診断には、侵襲の少ない血液検査によるMPO-ANCA、PR3-ANCAや抗GBM抗体など免疫血清学的検査は診断精度が高く、用いやすい(CQ1, 2を参照)。しかし、臨床症候であるRPGNでは、抗体が陽性とならないような疾患や、ときに、複数の抗体が同一症例に検出される場合もある。また、RPGNの代表的疾患であるAAVでは、血清学的検査のみならず組織学的所見が診断基準に含まれており、腎生検は鑑別および、病勢評価に有用である。RPGNを疑う889例の検討では、ANCA陽性28%、抗GBM抗体陽性5%、どちらも陰性65%、どちらも陽性2%であった³。また、MPO-ANCA陽性200例の検討において、60.5%はAAVと診断できたが、AAVの診断に至らなかった患者の48%が腎機能低下や腎炎性尿所見を有し、腎生検が鑑別診断に有用であったとされている⁴。さらに、抗GBM抗体病の21～47%でANCA陽性例が存在し⁵、ANCA関連腎炎と抗GBM腎炎、ほかの腎炎との合併⁶⁻⁸やAAV患者においてANA陽性は50%、抗二本鎖DNA抗体陽性は20.6%、いずれも陽性が19.7%という報告⁹もあり、ほかの腎炎、膠原病との鑑別、原因診断に腎生検の有用性が高いことがわかる。

日本腎臓学会教育施設のうち170施設から回答を得たアンケート調査において、RPGNでは97%で腎生検を検討され、「RPGNに対する腎生検は治療適応の判断や予後予測に重要であるため、抗GBM抗体値、ANCA値の測定と併せて検討する」と腎生検ガイドブック2020では記述されている¹⁰。一般的に施行される超音波下腎生検は合併症として出血などが生じ得る侵襲を伴う検査であり、わが国では3～5泊程度の腎生検入院となることが多い¹⁰。また、コストとしては入院する病院や入院日数により多少異な

るが、自己負担額が3割の場合、7～10万円程度となる。腎生検による身体・精神・経済的に生じる負担は必ずしも軽度とはいえない。しかし、RPGNは臨床症候群であることから、腎生検によって鑑別診断および病理組織学的な活動性を評価することが治療にも有用な判断となる。以上より、RPGNの鑑別診断のために、腎生検を行うことを提案する。

引用文献

1. Koyama A, et al. Clin Exp Nephrol 2009 ; 13 : 633-50.
2. Nakabayashi K, et al. Clin Exp Nephrol 2009 ; 13 : 605-13.
3. Jayne DR, et al. Kidney Int 1990 ; 37 : 965-70.
4. Antonelou M, et al. Clin Exp Rheumatol Suppl 2019 ; 37 : 86-9.
5. Segelmark M, et al. Nephrol Dial Transplant 2019 ; 34 : 1826-32.
6. McAdoo SP, et al. Kidney Int 2017 ; 92 : 693-702.
7. Jia X-Y, et al. Kidney Int 2014 ; 85 : 945-52.
8. Pedchenko V, et al. N Engl J Med 2010 ; 363 : 343-54.
9. Zhao X, et al. Rheumatol Int 2021 ; 41 : 455-62.
10. 日本腎臓学会腎生検ガイドブック改訂委員会編. 腎生検ガイドブック2020. 東京医学社, 2020. https://cdn.jsn.or.jp/data/kb_guide_2020.pdf 2022.10.17 アクセス

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17