

第 13 章 CKD と RPGN

他学会による査読意見

日本腎臓病薬物療法学会 (理事長・平田純生: 熊本大学薬学部臨床薬理学分野)

Q1. 全般的に表記が不統一で副腎皮質ステロイド、副腎皮質ステロイド薬、ステロイド薬、ステロイドなどに表現が分かれています。

回答: 御指摘いただき有難うございます。副腎皮質ステロイド薬で統一いたしました。

指定査読者の査読意見

臼井文一: 筑波大学医学医療系臨床医学域腎臓内科学

「RPGN の定義, 原疾患」の部分

Q1: P1: 項目が「RPGN の定義, 原疾患」の一つしかないのに関わらず, 1) と番号が付いています。

回答: 次の項目「診断の注意点」を新しく 2) と振り、1) の番号はそのまま残しました。

Q2: OP1 他: “わが国” “我が国” の用語が統一されていません。いずれかに統一したほうがよいかと存じます。

回答: 「急速進行性腎炎症候群の診療指針」第 2 版に準じて、「わが国」に統一いたしました。

Q3: P2 診断の注意点: 狭義の RPGN の診断には, 腎生検で組織診断をすることが望ましいため, その意図を勘案し, “広義の RPGN の診断は, . . . , 病理所見を必要としない。” → “広義の RPGN の診断は, . . . , 必ずしも病理所見を必要としない。” と柔らかい表現するのはいかがでしょうか。

回答: ご指摘の通りと思います。「必ずしも」を追加いたしました。

Q4: P2 診断の注意点：早期発見のための RPGN の診断指針（表 2）は非腎臓専門医である実地医家のための診断指針として作成されています。早期診断のコツとして、その後の炎症や貧血のくぐりなどは重要であると思いますが、あくまで専門医向けの CKD ガイドラインに早期発見のための RPGN 診断指針を参考にするという注意点を挙げる必要があるか否か、再考をお願いいたします。

回答：ご指摘の通り、CKD 診療ガイドラインは、CKD 診療ガイドと異なり、専門医が主な読者であるのはご指摘の通りだと思います。ただ、CKD 診療ガイドを利用されている非専門医、一般開業医の中に、よりエビデンスにもとづいた今回のガイドラインをご覧になる先生も少なくないのではないかと思います。早期発見の重要性を強調するためにも、一目でわかる表の形で、すでに定着しているこの早期指針を掲載するのは意味のあることではないかと思っております。

Q5: P2 診断の注意点：“RPGN の可能性が否定できない場合は、必ず 1-2 週間以内に血清クレアチニンを再検する” の記載の根拠はどのように考えればよいでしょうか。例えば、CKD ガイド 2012 の RPGN の確認期間や RAS 阻害薬の腎機能確認インターバルは 3 ヶ月が一般的かと存じます。RPGN はより繊細に腎機能の低下を把握することが早期診断に重要であるという腎臓専門医のオピニオンに基づいた決定と理解してよろしいでしょうか。

回答：.重要なお指摘と思います。厳密には、次項に記載されている急性腎炎症候群も鑑別対象になるケースがあると思いますので、「RPGN の可能性が・・・」の表現は適切ではないかもしれません。早期発見を意識して、早めの 1~2 週としましたが、今後、このガイドラインの表現が別の使われ方（例えば、訴訟において、再検査のタイミングの問題など）をする可能性も考えられますので、ここは「必ず」を削除し「数週以内」とあえてあいまいな表現にしておきたいと思っております。

Q6: OP6: “ANCA 関連糸球体腎炎” と “ANCA 関連腎炎” の用語が統一されていません。いずれかに統一したほうがよいかと存じます。

回答：ご指摘の通りですので、ANCA 関連糸球体腎炎に統一いたします。

Q7: P6-9 “ステロイド”，“ステロイド薬”，“副腎皮質ステロイド”，また“ステロイド療法”，“ステロイド治療” の用語が統一されていません。いずれかに統一したほうがよいかと存じます。

回答：ご指摘の通りですので、副腎皮質ステロイド薬に統一いたします。ただし、ステロイドパルス療法は慣用的に使われていますので、このままといたします。

Q8: P8L3：用語“腎動脈硬化”は、主幹動脈である腎動脈の動脈硬化を示すのか、細動脈、小型動脈を含む腎臓全体の動脈の動脈硬化を示すのか、やや曖昧な用語かと存じますので、再考をお願いいたします。

回答：文献9では arteriosclerosis（細動脈硬化）、文献5では腎生検上の vascular sclerosis score という表現になっており、ご指摘のように、主に細動脈を指すと思われるため、テキストの表現を腎動脈硬化から、腎細動脈硬化に変更いたします。

Q9. P8-9：“抗GBM型糸球体腎炎”と“抗GBM型腎炎”の用語が統一されていません。いずれかに統一したほうがよいかと存じます。

回答：ご指摘の通りですので、抗GBM型糸球体腎炎に統一いたします。

Q10： CQ3 解説には、1.1)(3)MPO-ANCA、PR3-ANCA 陰性 pauci-immune 型血管炎、(4)免疫複合体型 RPGN の2疾患が記述されていますが、CQ2 にこの2疾患の記述がみられません。CQ2 にも2疾患の簡単な追記が必要かと存じます。

回答：背景・目的に記載されている通り、この CQ では免疫複合体型 RPGN についてはとりあげないことになっています（CQ3 との統一が必要）。ANCA 陰性の pauci-immune 型 RPGN については、ANCA 陽性のものよりやや予後が悪いとの報告がありますが、同等との報告もあり、治療の有効性に関して両者を比較した報告は見当たりません。したがって、現時点ではエビデンスがないため、ANCA 陰性 pauci-immune 型 RPGN は ANCA 陽性 RPGN の治療に準ずる、が適切と考え、追加させていただきます。

Q11: アブストラクトテーブル no 8：本研究は後方視的観察研究であり、エビデンスレベルはレベル4ではないでしょうか。ご確認をお願いいたします。また、結論の間質硬化という腎病理用語は一般的でしょうか。ご確認をお願いいたします。

回答：この研究は、前向きコホート研究で、ご指摘のようにエビデンスレベルはレベル4に相当すると思います。訂正いたします。間質硬化という表現は、一般的ではないと思いますが、著者らは interstitial sclerosis という言葉を用いており、原文に忠実に間質硬化のままとさせていただきます。

Q12: アブストラクトテーブル no 9 : 本論文は MEPEX trial の他方面的解析 (ある意味サブ解析) のように思います。このような場合, エビデンスレベルに違いが出るのでしょうか (CQ4 no 1 : エビデンスレベル 2)。ご確認をお願いいたします。

回答 : 文献 9 は、MEPEX study (Jayne, JASN2007, CQ4-文献 1) と同じ EUVAS グループの報告ですが、これ自体は 2006 年に報告された観察研究で、結果は多変量解析で分析されています。したがって、エビデンスレベルは 4 でよいと考えます。

Q13:アブストラクトテーブル no 10 : CQ5 no 6 と同じ論文の引用に関わらず, 記載内容が異なっています。ご確認をお願いいたします。

回答 : ご指摘の通り、執筆者が違う CQ で共通の文献が引用され、構造化抄録の表現が多少異なっています。ただ、内容はほとんど同じであり、作成者も示してありますので、今回はこのままとさせていただきます。一部 CQ2-10 の抄録の結論の記載が不十分であった点は修正いたしました (「緊急の透析を必要とする患者の腎予後は不良である」という文を追加いたしました)。今後、ガイドライン全体で共通文献の構造化抄録を統一するという方針になれば、その時点で対応させていただきます。

Q14: アブストラクトテーブル no 11:記載が完了していませんので, 追記をお願いします。

回答 : 結論を追加し、完成させました。

Q15. P11:CQ2 にはステロイドパルス療法の処方が具体的に記載されています。一方, IVCY の投与量の記載は, RPGN の診療指針に沿って, 250-750mg/日/月と記載されています。IVCY の投薬ミスを防ぐ意味でも, ステロイドパルス療法の処方記載と同様に, IVCY に関してもより具体的かつ理解しやすい処方記載が好ましいように思います (例えば, シクロホスファミド 250-750mg を月に 1 回点滴静注する。など)。ご検討いただけますと幸いに存じます。

回答 : 御指摘いただき有難うございます。P14 に IVCY の処方記載を追加いたしました。

Q16. P13, 2)MTX : 寛解維持療法での免疫抑制剤に関してですが, 対象疾患が RPGN であることを考慮すると, AZA, MTX, MZR の 3 薬剤の掲載よりむしろ, AZA, CsA, MZR, あるいは AZA, CsA, MZR (, MTX) を掲載する方が診療ガイドラインとして無難かと存じます。ご検討をお願いいたします。

回答：御指摘いただき有難うございます。ANCA 関連血管炎の寛解維持療法における免疫抑制剤に関して再度検討を行いました。欧米のガイドラインでは、AZA、MMF および MTX が推奨されています。しかし、わが国と欧米では ANCA 関連血管炎の背景が異なっており、わが国の患者への適用については慎重な配慮を要します。このため今回の CKD 診療ガイドラインでは AZA、MMF、MTX に加えてわが国で有用性が検討・報告されている MZB について記載しました。

シクロスポリンに関しては、これまでの報告のエビデンスレベルが十分ではないため、今回の CKD 診療ガイドラインには採用しませんでした。

Q17. P15-16：本邦における血漿交換療法には種々の方法が含まれ、対象疾患毎にその方法が細かく規定されています。血管炎に対する欧州の血漿交換療法は遠心分離を採用しており、本邦で主流の膜分離とは採用している血漿分離法が異なることが知られています。その点で、効率や効果が異なる可能性が否定できませんので、解説に、血漿分離法が欧州と本邦で異なるという一文を明記される方がよいかと存じます。

回答：御指摘いただき有難うございます。P20 に「欧米とわが国では血漿分離法が異なっていることもあり」の文章を追加いたしました。

Q18. P18 背景・目的：MTX は腎臓病患者への使用が限定される免疫抑制薬であり、RPGN 患者への投与には多くの配慮が必要なことより、RPGN 患者の治療薬として推奨しにくいかと存じます。EUVAS においても腎障害を呈する ANCA 関連血管炎の試験に MTX は含まれていません。P18 の寛解維持療法の解説“寛解後には CY を AZA や MTX に変更し、・・・”やアブストラクトテーブル no 2 の提示には細心の注意が必要かと存じます。MTX ではなく、欧州のエビデンスに基づく解説は“AZA など”あるいは“AZA や CsA”に変更するのも一案かと存じます。ご検討ください。

回答：御指摘いただき有難うございます。P23 の文章を「AZA など」に変更いたしました。

Q19. P18 解説 1) ANCA 陽性 RPGN：GC 継続期間と再燃率との関連に関するメタアナリシスの結果の説明の記載がやや複雑で理解しにくく、記載を修正したほうが良いかと存じます。再考をお願いいたします。

回答：御指摘いただき有難うございます。P23 の文章を変更いたしました。

佐田憲映:岡山大学大学院医歯薬学総合研究科腎・免疫・内分泌代謝内科学

Q1:用語を統一したほうがいいと思います。ステロイド、ステロイド薬、副腎皮質ステロイド、グルココルチコイドなど

回答:副腎皮質ステロイド薬に統一いたしました。

Q2. 抗GBM抗体型 RPGN について、枠内では免疫抑制剤が推奨となっていますが、本文では免疫抑制剤の使用が効果不十分例など限定的になっている 統一した方がいいのではないのでしょうか？

回答:御指摘いただき有難うございます。「経口副腎皮質ステロイド薬のみでは効果が不十分ないしは副腎皮質ステロイド薬投与量の漸減困難な症例では」の文章を追加しました。

Q3. 維持療法での免疫抑制剤のモニタリング・投与量調整についても記載が必要ではないのでしょうか？

回答:御指摘いただき有難うございます。免疫抑制剤のモニタリング・投与量調整は重要な点と思います。今回のCKD診療ガイドラインでは、わが国で使用頻度が高いMZBの血中濃度モニタリングについて記載を行いました。

Q4. P15: RPGN に対する血漿交換療法は多くのエビデンスがありシステマティックレビューでも腎生存に対する有用性が報告されているが推奨グレードが低いのはなぜか？

回答:御指摘いただき有難うございます。欧米からの報告では有用性が報告されている一方で、わが国からは血漿交換による予後改善を認めなかったことが報告されています(文献5)。このため推奨グレードをC1としました。

パブリックコメント(日本腎臓学会会員)

石川英二:三重大学医学部附属病院血液浄化療法部・腎臓内科

Q1. ANCA 陽性 RPGN の進行を抑制するため、免疫抑制薬を推奨する【推奨グレード A】ですが、このままの推奨だと、「我が国の ANCA 関連腎炎治療は、全例免疫抑制薬が強く推奨される」こととなりますが、そうではないと思います。解説にあるように、GC 単独療法で疾患活動性が持続する場合や、70 歳未満で重症度の高い患者に限定した使用であるべきだと思いますがいかがでしょうか。

回答：御指摘いただき有難うございます。ANCA 陽性 RPGN の寛解導入療法における免疫抑制薬の適応について記載を行うと一文が長くなります。このため推奨グレードにおける文章は、他の部分との整合性をとるために「ANCA 陽性 RPGN の進行を抑制するため、免疫抑制薬を推奨する。」として、解説の部分で免疫抑制薬の適応について解説しました。

Q2. 「RPGN に腎生検は推奨されるか」という CQ があると、より実践的なガイドラインとしての情報提供になると思います。

回答：今回の CKD 診療ガイドラインの CQ では CKD の治療に関連する事項に限定して記載したため含めませんでした。

Q3. RPGN 治療アルゴリズム（腎臓学会 急速進行性腎炎症候群の診療指針第 2 版）を掲載すると、より実践的な情報提供になると思います。

回答：CQ 2 の解説に ANCA 関連腎炎による RPGN 治療アルゴリズム（腎臓学会 急速進行性腎炎症候群の診療指針第 2 版）を加えました。