

特集：急速進行性糸球体腎炎

わが国の RPGN の現状と将来の展望

白井 丈一 山縣 邦弘

はじめに

1990年代に入り rapidly progressive glomerulonephritis(以下, RPGN)症例数の増加に呼応する形で, (旧)厚生省進行性腎障害研究班では平成6年度の全国予備調査を基に, 平成8年度より RPGN の状況把握を目的とした全国多施設アンケート調査をスタートさせ, 診療指針の刊行に着手した¹⁾。以後もこの全国調査は厚生労働省進行性腎障害研究班 RPGN 分科会の主導で継続され, 平成18年度の全国調査までに合計1,772例の登録がなされている。その結果, 後ろ向き調査研究ではあるものの, 諸外国を含め他に類をみない症例数が登録され, わが国の RPGN 症例の診療実態の把握に役立ち, 診療指針の刊行をするに至っている。

本稿では, まずこの全国調査の結果から判明した RPGN 症例の変遷および現状を解説させていただき, 次に RPGN 診療における今後の展望に関して追加解説を行う。

全国多施設アンケート調査にみる RPGN 症例の変遷

RPGN 全国多施設アンケート調査の結果, 登録症例数の年次推移は, 1990年代前半は経年的に増加しており, 調査を開始した1990年代中頃からは一定数で固定している。RPGN 全体の約65%を占める myeloperoxidase anti-neutrophil cytoplasmic antibody(以下, MPO-ANCA)型 RPGN の年次推移に関しては, 平成8年頃まで漸増し, 以降も増加幅は減じているものの増加傾向にある。その背景として, 平成10年の MPO-ANCA 検査の保険収載を契機に, 疾患認識や診療内容の変化したことが大きく影響している。現在,

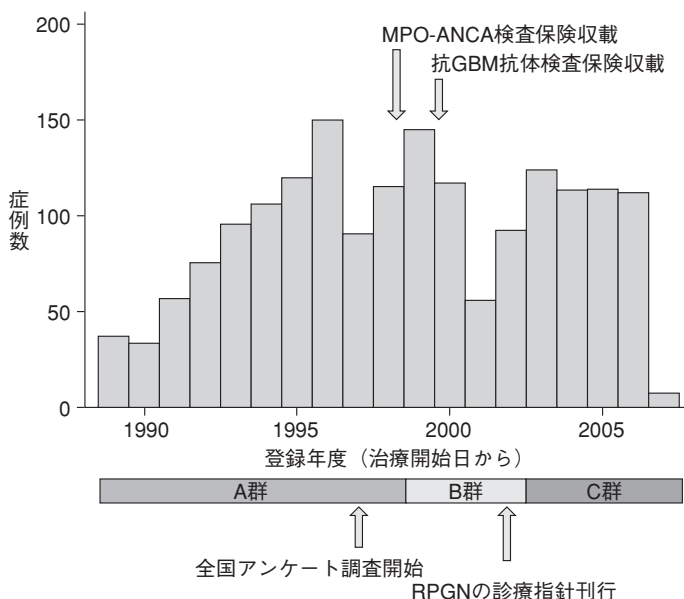


図1 全国多施設アンケート調査による RPGN 症例集積状況 (年別, 1,772 例)

厚生労働省進行性腎障害研究班 RPGN 分科会では RPGN の診療指針の改訂作業にあたり, わが国の RPGN の経年的変化をみるために, 登録症例の推移を各時代背景別に解析し, これに基づき RPGN の診療の変遷, 現状, 今後の改善点などを明らかにしている²⁾。すなわち RPGN 全国アンケート調査を実施するまでの期間を A 群, 調査開始から RPGN の診療指針の刊行までの期間を B 群, RPGN の診療指針刊行後の期間を C 群とし, 比較検討を行っている(図1)。

臨床病型を表に示すが, 従来の報告通り, 最も多い病型は pauci-immune 型一次半月体形成性糸球体腎炎であり, 次いで顕微鏡的多発血管炎であった。この両者を併せて約60%を占めており, その多くが MPO-ANCA 陽性である点に変化はない。その他の臨床病型の内訳に関しても, 経年的に大きな変動はないようである。

Present status and future perspective of RPGN in Japan

筑波大学大学院人間総合科学研究科 疾患制御医学専攻腎臓病態医学分野

表 わが国の RPGN の臨床病型と年次推移

	1998 年以前	1999～2001	2002～	全体
	症例数 (%)	症例数 (%)	症例数 (%)	症例数 (%)
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腎炎	39 (4.4)	20 (6.2)	22 (3.9)	81 (4.6)
免疫複合体型半月体形成性糸球体腎炎	26 (2.9)	3 (0.9)	6 (1.1)	35 (2.0)
Pauci-immune 型半月体形成性糸球体腎炎	345 (39.0)	151 (47.0)	249 (43.9)	745 (42.0)
混合型半月体形成性糸球体腎炎	19 (2.1)	5 (1.6)	7 (1.2)	31 (1.7)
分類不能な一次性半月体形成性糸球体腎炎	14 (1.6)	2 (0.6)	12 (2.1)	28 (1.6)
半月体形成を伴う糸球体腎炎 (0.0)				
膜性増殖性糸球体腎炎	9 (1.0)	2 (0.6)	4 (0.7)	15 (0.8)
膜性腎症	2 (0.2)	2 (0.6)	1 (0.2)	5 (0.3)
IgA 腎症	25 (2.8)	9 (2.8)	9 (1.6)	43 (2.4)
非 IgA 型メサンギウム増殖性糸球体腎炎	4 (0.5)	2 (0.6)	2 (0.4)	8 (0.5)
その他の一次性糸球体腎炎	2 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)	3 (0.2)
全身性				
Goodpasture 症候群	14 (1.6)	5 (1.6)	8 (1.4)	27 (1.5)
全身性エリテマトーデス	50 (5.7)	5 (1.6)	11 (1.9)	66 (3.7)
Wegener 肉芽腫症	23 (2.6)	9 (2.8)	14 (2.5)	46 (2.6)
顕微鏡的多発血管炎	157 (17.8)	58 (18.1)	129 (22.8)	344 (19.4)
その他の壊死性血管炎	6 (0.7)	5 (1.6)	4 (0.7)	15 (0.8)
紫斑病性腎炎	18 (2.0)	5 (1.6)	13 (2.3)	36 (2.0)
クリオグロブリン血症	5 (0.6)	3 (0.9)	4 (0.7)	12 (0.7)
関節リウマチ	18 (2.0)	2 (0.6)	4 (0.7)	24 (1.4)
悪性腫瘍	2 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	3 (0.2)
その他の全身性疾患	22 (2.5)	9 (2.8)	9 (1.6)	40 (2.3)
感染症				
溶連菌感染後糸球体腎炎	8 (0.9)	2 (0.6)	0 (0.0)	10 (0.6)
感染性心内膜炎, シヤント腎炎	1 (0.1)	2 (0.6)	3 (0.5)	6 (0.3)
C 型肝炎ウイルス	1 (0.1)	1 (0.3)	0 (0.0)	2 (0.1)
その他の感染性疾患	13 (1.5)	2 (0.6)	5 (0.9)	20 (1.1)
薬剤性				
その他	7 (0.8)	1 (0.3)	2 (0.4)	10 (0.6)
不明	7 (0.8)	1 (0.3)	9 (1.6)	17 (1.0)
不明	47 (5.3)	14 (4.4)	39 (6.9)	100 (5.6)
全体	884 (100.0)	321 (100.0)	567 (100.0)	1,772 (100.0)

性差に関しては女性に若干多く発症する傾向にあり、発症年齢に関しては高齢化が顕著である。MPO-ANCA 検査の保険収載の結果、いままで腎生検の適応とならずに見逃されてきた高齢者を確実に診断できるようになってきていることの影響が大きい。しかし、高齢化は MPO-ANCA 型 RPGN のみならず、諸外国ではより若年発症とされる proteinase-3 (以下, PR3)-ANCA 型 RPGN や抗 glomerular basement membrane (以下, GBM) 抗体型 RPGN にもみられ、わが国の RPGN の特徴である可能性がある。わが国は世界一の長寿を誇り、人口の約 20% が 65 歳以上という高齢化社会である。近年の医療改革に伴い、特定健康診査から血

清クレアチニンが除外され、なおかつ 75 歳以上の超高齢者の健診体制が変更され、超高齢者の健診受診率の低下が懸念されている。RPGN 症例にとってその早期発見・早期治療は診療の要であり、かつ発症 65 歳以上が 52.6%, 75 歳以上が 17.0% を占める高齢者病という側面から、RPGN の診療に少なからず影響する可能性が否定できず、今後注意が必要である。

近年 RPGN は軽症化しているとの印象を持っている腎臓専門医も決して少なくないと思われるが、全国アンケート調査の結果からは、RPGN 症例の治療開始時血清クレアチニン値はわずかではあるが低下傾向にあり、初発症状と

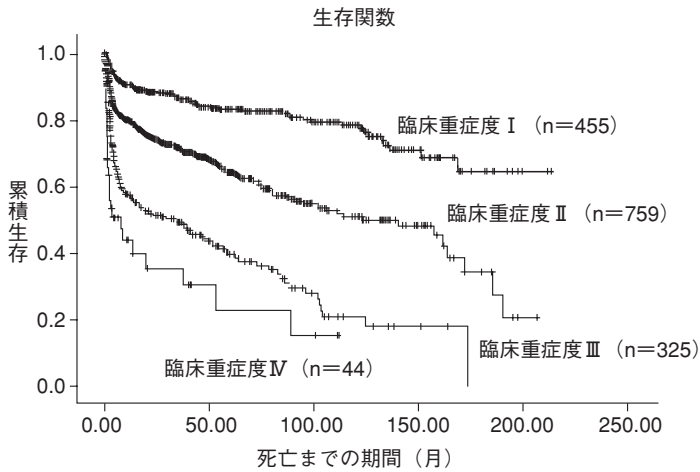


図 2 RPGN 症例臨床重症度別の生命予後 (1,583 例)

してチャンス尿異常が約 60%と明らかに増加しており、患者の早期発見・早期治療が達成されていることが窺われる。すなわち、血清 MPO-ANCA 検査や抗 GBM 抗体検査の保険収載、全国アンケート調査実施による疾患の認知度の増加、平成 15 年に刊行された RPGN の診療指針の普及などが大きく寄与しているものと思われる。

治療効果や予後の指標は実地診療に欠かすことができない。RPGN の診療指針においても生命予後の指標として治療開始時の臨床重症度スコアが提唱されており、近年の症例であってもこのスコアは生命予後をよく反映していることが判明している(図 2)。一方で、腎予後の指標として病理組織スコアが提唱されている。近年、この病理組織スコアでは腎予後の層別判定が難しくなっていることが明らか

となっている。その理由として、早期発見に伴い、病初期の症例(巣状壊死性糸球体腎炎軽症例や尿管間質性腎炎軽症例など)のようにびまん性半月体形成性糸球体腎炎を呈していない非典型的な腎炎像が増加していることが指摘されている。

また近年の特徴として、治療法と予後の変化があげられる。RPGN 全体の生命予後、腎予後は近年改善傾向にある(図 3a, b)。RPGN の診療指針にて提案された 3 つの診療アルゴリズム、なかでもわが国の RPGN の大部分を占める MPO-ANCA 型 RPGN の診療指針が成果をあげていることが示唆される。症例の重症度が許す限り、特にわが国に多い MPO-ANCA 型 RPGN の高齢者症例に対してマイルドな治療法選択を徹底し、過剰な免疫抑制療法を避けることで感染症死が減少したことが大きく影響しているものと思われる。その一方で再発・再燃症例の増加も明らかとなっており(図 4)、MPO-ANCA 型 RPGN の適切な寛解・維持療法プロトコルの開発が急務である。

厚生労働省進行性腎障害疫学ワーキンググループの平成 20 年度の全国調査では、平成 20 年 3 月時点での日本腎臓学会研修施設における RPGN の受療患者数は 3,800~5,700 人、平成 19 年度 1 年間の新規受療患者数は 1,200~1,800 人と推定され、過去の全国多施設アンケート調査には登録されていない多くの症例を発掘することができた³⁾。現在 RPGN 症例の二次調査を実施中であり、その解析成果が待たれる。また、これまでに実施されてきた全国アンケート調査は後ろ向き調査であり、エビデンスの点で課題を残している。今後、日本腎臓学会主導により運営が

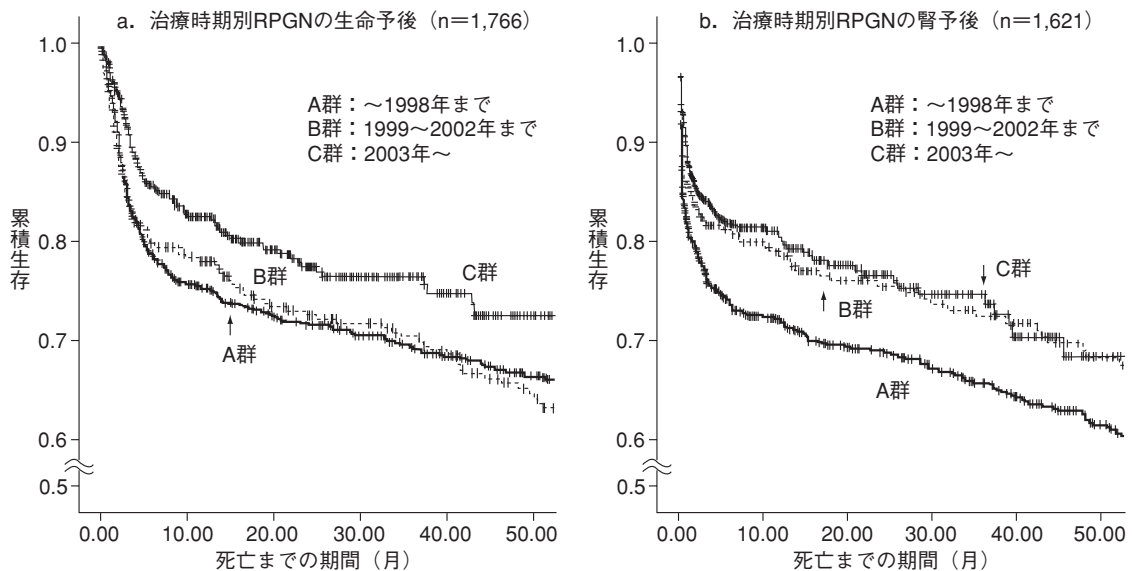


図 3 RPGN 全体の予後の推移

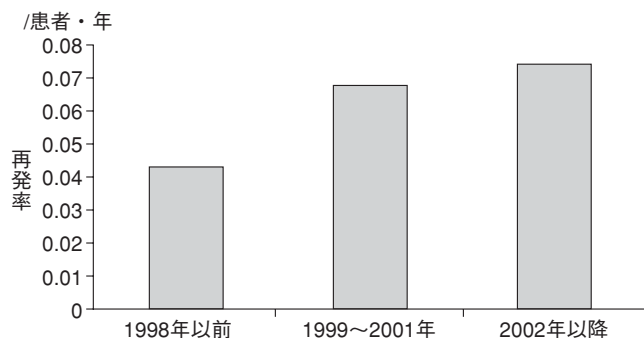


図4 MPO-ANCA型RPGNの経過観察中の再発率の推移

開始されている腎臓病総合レジストリ Japan Kidney Disease Registry(以下, JKDR)を用いたRPGNの非介入前向き観察研究が計画されており, これまでのアンケート調査の結果の前向き検証が計画されている。この前向き研究により, わが国のRPGNの診療実態の把握や推奨診療アルゴリズムの有効性の判定が可能となり, よりエビデンスレベルの高い診療指針作成につながるものと期待されている。

RPGNの将来の展望：各病型分類

RPGNは腎臨床症候に基づく疾患名であり, その原疾患は多岐にわたる。これらをまとめて診療指針を作成することには困難さと限界があることを知る必要がある。RPGN全体を検討する時代から, RPGN内の各原疾患を詳細に検討する時期にきているものと思われる。MPO-ANCA型RPGNとPR3-ANCA型RPGNとの臨床症候を過去の報告を基に比較してみると, 発症年齢, 重症度, 再発頻度, 予後などが大きく異なることが報告されている⁴⁾。そのため, RPGNの診療指針では, ANCAのサブタイプを重要視し, MPO-ANCA型, PR3-ANCA型で治療指針を作成してきた。しかし, 欧州の診断分類法ではANCAのサブタイプよりむしろ臨床症候を重要視する傾向にある。例えば, 研究成果の国際比較をする場合にも, RPGN, ANCA関連腎炎, ANCA関連血管炎いずれを検討対象とするのかにより, その基準は大きく異なることが指摘されている。その点では, わが国のRPGN症例の大半を占めるANCA関連血管炎に関してはその診療面で欧州に倣うことが多く, 血管炎先進国である欧州の分類法や診療指針を受け入れざるを得ない現状には皆が常に悩まされている。ANCA関連血管炎において, Wegener肉芽腫症の多い欧州, 顕微鏡的多発血管炎の多いわが国との間で, 果たして欧州の診断分類法, 治療法をわが国に適応することが可能であるのか, 早急な検討

が必要である。ANCA関連血管炎の病型分類に際しても, 腎限局型という病型はわが国を含めて広く認識されているが, 肺に限局する肺限局型(主に間質性肺炎)がわが国に特徴的な病型として存在する可能性が指摘されており, その病像の把握など多くの課題を残している。詳細に関しては, 他稿「RPGN, ANCA関連血管炎の疫学」, 「ANCA関連血管炎とRPGN」を参照していただきたい。

ANCA関連血管炎の場合, 腎予後の回復の可能性の判断材料として腎生検所見は重要である。先に述べたように, RPGNの診療指針に掲載されている病理組織スコアでは腎予後の層別化を反映しなくなっている。RPGNの診療指針に掲載されている腎病理医向けの評価法(重松分類)と欧州を中心としたスタディグループであるEuropean Vasculitis Study Group(以下, EUVAS)の腎病理評価法の両者を参考とし, 新しい腎病理組織のための評価シートが作成されている⁵⁾。今後, この評価シートを活用した新たな腎病理組織スコアの作成を検討中である。腎病理組織スコアの作成には, 腎予後や治療反応性の推測以外に, 利便性があり広く普及しうること, 臨床重症度との連結, などを念頭に置く必要がある。

RPGN症例全国アンケート調査の結果, pauci-immune型一次半月体形成性糸球体腎炎の約10%をANCA陰性型が占めていることが判明している¹⁾。しかし, その病像に関してはあまり知られておらず, その病像の把握, 診療の実際, 治療法確立のためには今後の調査が必要である。

RPGNの将来の展望：治療法

全身性血管炎の治療として, 1970年代より副腎皮質ステロイド薬とシクロホスファミド(以下, CYC)の併用療法が標準的な寛解導入療法として用いられてきた。長期投与に伴う毒性の問題からCYCに代わる治療法が絶えず模索され, EUVASを中心にCYC以外の免疫抑制薬の有効性に関する前向き研究が実施されている。寛解導入療法では, メトトレキサート(以下, MTX, NORAM試験⁶⁾)やミコフェノール酸モフェチル(以下, MMF)の有効性が検討されているが, いずれもCYC使用困難例での選択肢的位置づけと捉えられているにすぎない。先に述べたように, マイルドな治療法の徹底と予後の改善により, MPO-ANCA型RPGNの再発症例は近年増加傾向にあり, 初期治療以降の寛解維持療法の重要性が指摘されている。寛解維持療法では, アザチオプリン(以下, AZA)がCYCと同等の効果を発揮することが報告され(CYCAZAREM試験⁷⁾), 2008年末に

は AZA と MTX が同等の効果と安全性を持つことも示された⁸⁾。さらに MMF と AZA の比較研究が EUVAS にて進行中である (IMPROVE 試験)。わが国からの報告では、観察研究ではあるが、RPGN の主要疾患である MPO-ANCA 関連腎炎を対象とした寛解維持療法におけるミゾリビン(以下、MZR)の有効性が報告されている⁹⁾。これに基づき、厚生労働省進行性腎障害研究班 RPGN 分科会では、寛解維持療法における MZR の有効性に関する多施設前向き無作為比較試験を進行中であり、その成果が期待されている。

RPGN 全体の予後が改善している一方で、抗 GBM 抗体型 RPGN の予後は、腎予後、生命予後とも近年の調査でもほとんど改善がみられていない。治療開始時血清クレアチニン値 6.0 mg/dL 以上、腎生検所見での半月体形成率 50% 以上では腎死を回避することは困難であるとの報告を基に、RPGN の診療指針においてもこの報告に基づく診療アルゴリズムを採用している¹⁾。しかし、わが国の抗 GBM 抗体型 RPGN の多くにおいて治療開始時血清クレアチニン値はその基準を超え高値である。そのため、予後改善には早期発見・早期治療開始に結びつく根本的対策が必要であることは明らかである。また、抗 GBM 抗体型 RPGN の予後の改善に関してアフレススを含めた診療内容の選択は不可欠である。アフレススによる自己抗体の除去はわが国のみならず国際的にも標準的な治療として認識されている。腎病変以外にも、高炎症状態の早期改善が全身状態にもたらす好影響や肺出血の発症抑止効果など、RPGN 診療におけるアフレススに対する期待は大きい。しかし、依然としてアフレススの適応となる腎疾患は RPGN を呈したループス腎炎のみであり、抗 GBM 抗体型腎炎ですら保険適用外治療である。厚生労働省進行性腎障害研究班 RPGN 分科会を中心に、肺腎症候群に対する血漿交換療法の保険適用取組への努力を継続していく必要がある。

近年、血管炎に対してその有効性が検討されつつある治療法として、ガンマグロブリン大量療法と生物学的製剤があげられる。乳幼児に好発する血管炎である川崎病の治療として、ガンマグロブリン大量療法とアスピリンとの併用療法が第一選択とされている。ガンマグロブリン大量療法はその作用機序の不明確さがしばしば問題となるが、Fc レセプター阻害、炎症サイトカイン産生抑制、Th1/2 バランスの正常化、自己抗体産生抑制などの免疫修飾作用によるものと推察され、これらを考慮すると、ANCA 関連血管炎に対しても有効な治療法となる可能性が高い。RPGN の主要疾患である ANCA 関連血管炎に対して、標準的な免疫抑制療法の補助療法として、寛解導入療法および再発時治療

としての有効性が示唆されている。重篤な感染症を回避できる点で、再発と感染症との鑑別が困難な高齢者症例では良い適応となる可能性がある。また、腫瘍壊死因子阻害療法やリツキシマブなどの生物学的製剤が ANCA 関連血管炎の治療薬として注目されている。いずれの治療法も今後更なるエビデンスの確保が必要とされており、わが国においても、標準的免疫抑制療法に次ぐ第二段階の治療法として難治例を中心に検討が進められている。詳細に関しては、他稿「RPGN の治療」を参照していただきたい。

おわりに

全国多施設アンケート調査の結果を基に、わが国の RPGN 診療の変遷、現状、および今後の展望に関して概説した。腎疾患のなかでは稀な、生命予後改善という問題を抱える重症疾患であり、疾患分類や治療法を含めていまだ多くの課題が残されている。

最後に、長年の全国多施設アンケート調査のご協力に対し、各協力施設に深甚なる感謝の意を表す。

文 献

1. 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.
2. 山縣邦弘, 槇野博史, 有村義宏, 新田孝作, 武曾恵理, 和田隆志, 田熊淑男, 小山哲夫. 急速進行性腎炎分科会分担研究報告書. 急速進行性腎炎症候群の診療指針 2007 年度改訂版の作成. 厚生労働省科学研究費補助金「進行性腎障害に関する調査研究」平成 17~19 年度総合研究報告書. 2008 : 127-137.
3. 渡辺 毅, 今井裕一, 若井健志, 岩野正之, 白井丈一, 中西浩一, 井関邦敏. 疫学ワーキンググループ活動報告. 平成 20 年度厚生労働省科学研究費補助金「進行性腎障害に関する調査研究」研究成果発表会抄録集. 2008 : 4-5.
4. Hogan SL, Nachman PH, Wilkman AS, Jennette JC, Falk RJ. Prognostic markers in patients with antineutrophil cytoplasmic autoantibody-associated microscopic polyangiitis and glomerulonephritis. J Am Soc Nephrol 1996 ; 7 : 23-32.
5. Joh K, Muso E, Shigematsu H, Nose M, Nagata M, Arimura Y, Yumura K, Wada T, Nitta K, Makino H, Taguma Y, Kaneoka H, Suzuki Y, Kobayashi M, Koyama A, Usui J, Hashimoto H, Ozaki S, Tomino Y, Yamagata K. Renal pathology of ANCA-related vasculitis : proposal for standardization of pathological diagnosis in Japan. Clin Exp Nephrol 2008 ; 12 : 277-291.

6. de Groot K, Rasmussen N, Bacon PA, Tervaert JWC, Feighery C, Gregorini G, Gross WL, Luqmani R, Jayne DRW. Randomized trial of cyclophosphamide versus methotrexate for induction of remission in early systemic antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Arthritis Rheum* 2005 ; 52 : 2461-2469.
7. Jayne D, Rasmussen N, Andrassy K, Bacon P, Tervaert JWC, Dadoniené J, Ekstrand A, Gaskin G, Gregorini G, de Groot K, Gross W, Hagen EC, Mirapeix E, Pettersson E, Siegert C, Sinico A, Tesar V, Westman K, Pusey C. A randomized trial of maintenance therapy for vasculitis associated with antineutrophil cytoplasmic autoantibodies. *N Engl J Med* 2003 ; 349 : 36-44.
8. Pagnoux C, Mahr A, Hamidou MA, Boffa JJ, Ruivard M, Ducroix JP, Kyndt X, Lifermann F, Papo T, Lambert M, Le Noach J, Khellaf M, Merrien D, Puéchal X, Vinzio S, Cohen P, Mouthon L, Cordier JF, Guillevin L. Azathioprine or methotrexate maintenance for ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med* 2008 ; 359 : 2790-2803.
9. Hirayama K, Kobayashi M, Hashimoto Y, Usui J, Shimizu Y, Hirayama A, Yoh K, Yamagata K, Nagase S, Nagata M, Koyama A. Treatment with the purine synthesis inhibitor mizoribine for ANCA-associated renal vasculitis. *Am J Kidney Dis* 2004 ; 44 : 57-63.