

特集：急速進行性糸球体腎炎

小児科領域の RPGN

中西 浩一 吉川 徳茂

概念・疫学

急速進行性糸球体腎炎 (rapidly progressive glomerulonephritis : RPGN) は、突然発症し、数週から数カ月の経過で改善することなく慢性腎不全に進行する予後不良な腎炎を意味する臨床診断名である。WHO は急速進行性腎炎症候群 (rapidly progressive nephritic syndrome) を「血尿、蛋白尿、貧血が急激または潜在性に発症し、急速に進行する腎不全」と定義している。小児における RPGN の概念も成人と同じである。小児における正確な頻度は不明であるが、成人と比較してその頻度は低い¹⁾。病理学的には著明な糸球体の半月体形成を示す半月体形成性糸球体腎炎 (crescentic glomerulonephritis) を特徴とする。

一般的に RPGN の経過をとる半月体形成性糸球体腎炎を表 1 に示す。一次性、二次性糸球体腎炎の多くが RPGN の原疾患となる。小児においても大部分の一次性糸球体腎炎が、その頻度にばらつきはあるものの RPGN を呈しうる。また、小児でも種々の全身性疾患 (SLE など) に RPGN が合併する。

RPGN は免疫学的発症機序から抗糸球体基底膜 (glomerular basement membrane : GBM) 抗体型、免疫複合体型、pauci-immune (微量免疫) 型に分類できる。小児では、IgA 腎症、紫斑病性腎炎、溶連菌感染後急性糸球体腎炎、膜性増殖性糸球体腎炎、ループス腎炎などの免疫複合体型の比率が高いのが特徴である¹⁾。当科においては、この 8 年間に 260 例の腎生検を施行し、そのうち臨床的に RPGN を呈した症例は 2 例のみであり、IgA 腎症と抗好中球細胞質抗体 (anti-neutrophil cytoplasmic antibodies : ANCA) 関連半月体形成性糸球体腎炎が 1 例ずつであった。小児において、半月体を 50 % 以上の糸球体に認めた症例をまとめた文献の要約を表 2 に示す^{2,3)}。

RPGN in children

和歌山県立医科大学医学部小児科

表 1 急速進行性糸球体腎炎の経過をとる半月体形成性糸球体腎炎

一次性：特発性急速進行性糸球体腎炎
膜性増殖性糸球体腎炎
膜性糸球体腎炎
IgA 腎症
Alport 症候群
二次性：Goodpasture 症候群
溶連菌感染後急性糸球体腎炎
紫斑病性腎炎
ループス腎炎
顕微鏡的多発血管炎
Wegener 肉芽腫症
クリオグロブリン血症
強皮症
悪性腫瘍
悪性高血圧
薬剤性

病理所見

1. 光学顕微鏡所見

RPGN は、病理学的には多数の糸球体に半月体を認める半月体形成性糸球体腎炎が典型像であるが、半月体形成性糸球体腎炎以外にも膜性増殖性糸球体腎炎などのように RPGN の臨床経過をたどる疾患もある。

半月体形成性糸球体腎炎では、通常 50 % 以上の糸球体に半月体が存在する。糸球体ボウマン嚢内の 2 層以上の細胞の集積が半月体で、ボウマン嚢の一部に限局する小半月体から、糸球体係蹄の全周を覆う大きな半月体までである。半月体は病初期には細胞で構成され、細胞性半月体 (cellular crescent) と呼ばれているが、時間経過とともに線維成分も含む線維細胞性半月体 (fibrocellular crescent) となり、さらに時間が経過すると細胞成分は消失し、線維成分だけから成る線維性半月体 (fibrous crescent) となる。半月体内には赤血球、好中球、フィブリンがよく見られる。半月体の大き

表 2 小児において 50 %以上の糸球体に半月体を認めた症例の要約^{2,3)}

	文献 3	文献 2
症例数	30	50
男/女	13/17	20/30
平均年齢(範囲)	9.5(3.7~15.7)	10.1(1.7~17.2)
初診時所見		
浮腫	24/30(80.0%)	61%
高血圧	19/30(63.3%)	51%
肉眼的血尿	15/30(50.0%)	73%
乏尿	15/30(50.0%)	
腎機能低下 (GFR < 30 mL/min/1.73 m ²)	22/30(73.3%)	66%
高度蛋白尿	24/30(80.0%)	78%
原因疾患		
紫斑病性腎炎	9/30(30.0%)	3/50(6.0%)
血管炎	5/30(16.7%)	3/50(6.0%)
顕微鏡的多発動脈炎	3/30(10.0%)	
結節性多発動脈炎	1/30(3.3%)	
Wegener 肉芽腫症	1/30(3.3%)	
ループス腎炎	1/30(3.3%)	9/50(18.0%)
溶連菌感染後急性糸球体腎炎	2/30(6.7%)	6/50(12.0%)
膜性増殖性糸球体腎炎	7/30(23.3%)	
I 型	6/30(20.0%)	
III 型	1/30(3.3%)	
Dense deposit disease		2/50(4.0%)
非特異的免疫複合体型		13/50(26.0%)
抗糸球体基底膜抗体型	2/30(6.7%)	3/50(6.0%)
IgA 腎症		4/50(8.0%)
特発性	4/30(13.3%)	7/50(14.0%)
半月体比率：50~79%	10/30(33.3%)	18/50(36.0%)
80%~	20/30(66.7%)	32/50(64.0%)
予後：腎機能正常	13/47(27.7%)	4(13.3%)
慢性腎機能障害	11/47(23.4%)	10(33.3%)
末期腎不全	23/47(48.9%)	16(53.3%)
予後規定因子	発症から治療までの期間 線維性/線維細胞性半月体比	大きい半月体の比率 線維性半月体の比率 ボウマン嚢 gap の頻度 組織の慢性病変

(文献 2, 3 より引用)

さは通常その数に比例しており、半月体を有する糸球体数が多くなるほど、半月体の大きさも大きくなる傾向がある。

半月体形成機序として、免疫複合体・自己抗体、好中球、リンパ球など免疫学的機序により GBM は断裂する。その結果、血液成分がボウマン嚢内に漏出し、そこに析出したフィブリンやサイトカインが糸球体上皮細胞の増殖、単球、好中球の浸潤を引き起こし半月体を形成する。

半月体の形成により糸球体係蹄は圧縮され、壊死状になり硬化する。糸球体の変化が進行するに従い、尿細管は萎縮し、間質への白血球浸潤、線維細胞の増殖、間質の線維

化も起こる。

管外病変が尿腔内にとどまらず、ボウマン嚢を破壊して間質に炎症が進展することがある。この場合、組織上ボウマン嚢の断裂(gap)が観察され、予後不良の所見である。管外病変と間質病変の直接的交通により、炎症・組織破壊機転が加速的に進行すると考えられる。

成人の RPGN において線維化促進因子である肥満細胞キマーゼの役割が示されている。最近のわれわれの検討では、3 例の小児 RPGN において、全例キマーゼ陽性マスト細胞を認め、キマーゼ陽性細胞数の平均値は 26.0/mm²(範

囲：19.3～36.9 mm²)であり、その他の腎疾患 0.4/mm²、正常腎組織に比べ有意に高かった。成人と同様に小児においても、RPGN の線維化および腎機能低下にキマーゼ陽性マスト細胞が関与していると考えられる⁴⁾。

2. 蛍光抗体法所見

RPGN は、前述の通り免疫学的発症機序により 3 群に分類でき、蛍光抗体法所見により分類できる。

1) 抗 GBM 抗体型

IgG の GBM への連続線状沈着を認める。IgG と C3 の沈着を認めることが多いが、IgG 単独の症例も稀にみられる。この染色パターンを示す症例では、糸球体および血中に抗 GBM 抗体が存在し、抗 GBM 抗体により惹起されると考えられている。肺出血を伴う Goodpasture 症候群と腎臓のみが障害されるものがある。

2) 免疫複合体型

通常、IgG と C3 が GBM とメサンギウムに顆粒状に沈着する。この染色パターンを示す RPGN は免疫複合体の沈着により惹起されると考えられている。しかし、血中に免疫複合体を認めることは少なく、抗原も不明である。

3) Pauci-immune 型

免疫グロブリン、補体は全く染色されないか、またはわずかに糸球体の一部が染色されるだけである。この群の大部分は、ANCA が関与した ANCA 関連腎炎である。

臨床・検査所見

通常、全身倦怠感、食欲不振、嘔気などの非特異的症状で潜行性に発症するが、急性腎炎症状、ネフローゼ症候群で発症する症例もある。初診時、大部分の患者に浮腫、乏尿、腎不全症状を認め、肉眼的血尿、高血圧もみられる。小児の半月体形成性糸球体腎炎における、種々の所見の初診時にみられた頻度を表 2 に示した。小児においてはしばしば発見時急性腎炎症候群を呈し、頻度的には溶連菌感染後急性糸球体腎炎が最初に考えられる鑑別診断であるが、他の疾患の診断が遅れたり、適切な治療の開始が遅れたりすることのないように注意を要する。

小児において、抗 GBM 抗体型の頻度は少ないものの、肺症状がない場合が多く注意を要する。

本邦の成人 RPGN で多い pauci-immune 型半月体形成性糸球体腎炎や顕微鏡的多発血管炎では、ANCA がしばしば陽性となる。ANCA は好中球細胞質の構成成分に対する自己抗体で、その蛍光染色パターンから、p-ANCA (perinuclear ANCA) と c-ANCA (cytoplasmic ANCA) に大別される。p-

ANCA の主な対応抗原は myeloperoxidase (MPO) であり、壊死性半月体形成性糸球体腎炎や顕微鏡的多発血管炎、Churg-Strauss 症候群に多くみられる。壊死性半月体形成性糸球体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。c-ANCA の主な対応抗原は proteinase 3 (PR3) で、Wegener 肉芽腫症に特異的に高頻度に認められる。頻度は低いが小児にも同様の所見を認める。

抗甲状腺薬であるプロピルチオウラシル (PTU) により ANCA 陽性半月体形成性糸球体腎炎が惹起されることがある。

診 断

RPGN の予後改善のためには、腎機能障害の軽度な早期に RPGN を疑い、腎生検を含めた病型診断および治療が可能な腎疾患専門医療機関に速やかに紹介することが重要である。そのため、厚生省進行性腎障害に関する調査研究分科会では腎疾患を専門としない医師向けに「RPGN 早期発見のための診断指針」および腎疾患専門医療機関向けの「RPGN 確定診断指針」を作成しており、小児においても有用である。

臨床経過より RPGN が疑われる症例については早期に腎疾患専門医療機関への紹介を行うべきである。専門医療機関では「RPGN 確定診断指針」により確定診断を行い、早期に治療を開始する。

補体、抗 DNA 抗体、抗 GBM 抗体、ANCA、免疫複合体などの血清検査と腎生検所見、全身性疾患の確認により診断を進める。ただし、先述の通り免疫複合体型でも血中に免疫複合体を認めることは少ない。

治療と予後

小児において RPGN は頻度も低く、レベルの高い EBM に基づく確立された治療法はない。成人と同様に、RPGN の治療方法としては副腎皮質ホルモン製剤(パルス、経口)と免疫抑制薬、抗血小板薬、抗凝固薬による多剤併用療法が基本となる。症例に応じ血漿交換療法などが行われることがある。詳細は本特集の他稿に詳しい。

小児の半月体形成性糸球体腎炎について、約半数が末期腎不全(end-stage renal failure: ESRF)に至る(表 2)。予後を規定する因子として、発症から治療までの期間、半月体の大きさ、線維性半月体の比率、ボウマン嚢の断裂(gap)、組織の慢性病変、発症時透析の有無などがある^{1~3)}。半月体

表 3 紫斑病性腎炎の国際小児腎臓病研究班 (ISKDC) グレードと臨床像および予後の関係

	ISKDC グレード	臨床像	腎不全進行率
I	微小変化	血尿のみ	0 %
II	メサンギウム増殖のみ	血尿・蛋白尿	< 5 %
III	半月体・分節性病変を示す糸球体が 50 % 未満	血尿・蛋白尿 急性腎炎症候群 ネフローゼ症候群	< 10 %
IV	半月体・分節性病変を示す糸球体が 50~75 %	血尿・蛋白尿 急性腎炎症候群 ネフローゼ症候群 急速進行性腎炎症候群	25 %
V	半月体・分節性病変を示す糸球体が 75 % 以上	血尿・蛋白尿 急性腎炎症候群 ネフローゼ症候群 急速進行性腎炎症候群	> 50 %
VI	膜性増殖性糸球体腎炎様		

形成性糸球体腎炎において、個々の原因疾患において半月体形成糸球体比率は重要な因子であるが、全体としては原疾患の種類がより予後を規定する因子である。小児でしばしばみられる溶連菌感染後急性糸球体腎炎は、発症時腎機能低下がみられ RPGN 様であっても、通常、他の疾患に比較して予後良好であり、自然回復が見込める。しかし、なかには ESRF に至る症例があり注意が必要である。ネフローゼ症候群を呈する症例、高度蛋白尿が 1 カ月以上持続する症例では、腎生検の適応である。また、急性糸球体腎炎を疑う症例でも、低補体血症が 8 週間以上持続する症例では、膜性増殖性糸球体腎炎などの可能性があり、腎生検が必要である。

小児における RPGN では、紫斑病性腎炎の頻度が比較的高い。紫斑病性腎炎は、主に半月体形成糸球体比率による組織分類である国際小児腎臓病研究班 (ISKDC) グレード (表 3) と臨床像 (表 4) の両面から予後が規定される⁵⁾。当然、紫斑病性腎炎が RPGN を呈する場合腎生検の適応であるが、急性腎炎症候群やネフローゼ症候群を呈する場合でも、50 % 以上の糸球体に半月体を認め予後不良の例があり、腎生検を考慮する必要がある。また、高度蛋白尿が持続する場合も腎生検の適応である。腎生検により ISKDC グレードを確認し治療方針を決定する。IgA 腎症に代表されるいわゆる慢性腎炎では徐々に進行することが多いのに比較して、紫斑病性腎炎では病初期に一気に進行して重症度が決定される傾向が強い。そのため、腎予後と発症早期の組織学的重症度 (ISKDC グレード) とはよく関連し (表

表 4 紫斑病性腎炎の臨床像と国際小児腎臓病研究班 (ISKDC) グレードおよび予後の関係

臨床像	ISKDC グレード	腎不全進行率
血尿 (肉眼的・顕微鏡的) 蛋白尿 (微小・なし)	I ~ II, 稀に III	< 5 %
血尿 高度蛋白尿持続 急性腎炎症候群	I ~ IV	15 %
ネフローゼ症候群	II ~ IV	15 %
腎炎型ネフローゼ症候群	II ~ IV, 稀に I か V	40 %
腎炎型ネフローゼ症候群	II ~ V, 大部分 V	> 50 %

3), ISKDC グレード IV 以上の重症例には積極的に治療する必要がある。一方、組織学的にグレードが III 以下でも臨床的に重症が続く場合、積極的治療が必要である。重症型の紫斑病性腎炎の治療として、プレドニゾロン + 免疫抑制薬 (アザチオプリン, ミゾリビンなど) + ヘパリン/ワーファリン + ジピリダモールの多剤併用療法などがある⁶⁾。

原因がいずれの疾患においても、RPGN ではその予後の悪さを考慮して、迅速な診断と積極的かつ適切な治療が重要である。

文 献

1. Dillon MJ. Crescentic glomerulonephritis. In: Avner ED, Harmon WE, Niaudet P (eds) Pediatric Nephrology, 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2004: 655-662.
2. No authors listed. A clinico-pathologic study of crescentic glomerulonephritis in 50 children. A report of the Southwest Pediatric Nephrology Study Group. Kidney Int 1985; 27:

- 450-458.
3. Jardim HM, Leake J, Risdon RA, Barratt TM, Dillon MJ. Crescentic glomerulonephritis in children. *Pediatr Nephrol* 1992 ; 6 : 231-235.
 4. Togawa H, Nakanishi K, Shima Y, Obana M, Sako M, Nozu K, Tanaka R, Iijima K, Yoshikawa N. Increased chymase-positive mast cells in children with crescentic glomerulonephritis. *Pediatr Nephrol* 2008 Dec 3. [Epub ahead of print] DOI 10.1007/s00467-008-1044-2.
 5. Yoshikawa N, Nakanishi K, Iijima K. Henoch-Schönlein purpura. In : Neilson EG, Couser WG (eds) *Immunologic renal diseases*, 2nd ed. Philadelphia : Lippincott Williams & Wilkins, 2004 : 1127-1140.
 6. Iijima K, Ito-Kariya S, Nakamura H, Yoshikawa N. Multiple combined therapy for severe Henoch-Schönlein nephritis in children. *Pediatr Nephrol* 1998 ; 12 : 244-248.