

急速進行性腎炎症候群の診療指針

急速進行性糸球体腎炎診療指針作成合同委員会

厚生労働省特定疾患対策研究事業進行性腎障害に関する調査研究・主任研究者
堺 秀人 東海大学医学部 内科学系腎・内分泌・代謝内科学

社団法人日本腎臓学会・理事長
黒川 清 東海大学医学部医学部長
東海大学医学部内科学系腎・内分泌・代謝内科学

合同委員会・委員長
小山哲夫 筑波大学臨床医学系内科

厚生労働省特定疾患対策研究事業進行性腎障害に関する調査研究・研究協力者(五十音順)
有村義宏 杏林大学医学部第1内科
木田 寛 国立金沢病院第1内科
重松秀一 信州大学医学部第1病理
鈴木理志 国立佐倉病院内科
二瓶 宏 東京女子医科大学医学部第4内科
榎野博史 岡山大学大学院医歯学総合研究科・医学部腎・免疫・内分泌代謝内科学

社団法人日本腎臓学会・委員(五十音順)
上田尚彦 奈良先端科学技術大学院大学保健管理センター
川村哲也 東京慈恵会医科大学腎・高血圧内科
下条文武 新潟大学大学院医歯学総合研究科内部環境医学
斉藤喬雄 福岡大学医学部第4内科
原田孝司 長崎大学医学部腎疾患治療部
比企能之 名古屋大学大幸医療センター
吉田雅治 東京医科大学八王子医療センター腎臓科

緒 言

厚生労働省進行性腎障害に関する調査研究(主任研究者 東海大学 堺秀人)急速進行性腎炎症候群(rapidly progressive nephritic syndrome, rapidly progressive glomerulonephritis: RPGN)分科会(分担研究者 筑波大学 小山哲夫)は、平成8年度より、わが国における急速進行性腎炎の現状把握と診療指針作成ならびにデータベース構築を目的として全国個別症例アンケート調査を施行してきた。さらに平成12年度よりRPGNの診療指針作成にあたり、日本腎臓学会RPGN診療指針作成検討委員会を組織し、検討を重ねてきた。本稿ではこれまでの検討結果の成果として、

わが国におけるRPGNの疫学、予後、診断指針、治療指針を含めた診療指針を示す。この診療指針は平成13年度時点の指針であり、今後更なる改訂、見直しが必要である。特に治療指針については、解析対象が症例集積を目的としたアンケート調査からのデータベースであり、治療指針作成のためのevidence levelは高いものではない。今後数年以内に多施設共同の前向き比較対照試験などの施行により、治療指針についての評価が必須であると考えられる。診療指針全体についても、今後の改訂を指向し、よりブラッシュアップされたRPGNの診療指針を目指すべきであると考えられる。

I. わが国の RPGN の概要

1. 概念・定義

急速進行性糸球体腎炎は、WHO により、「急性あるいは潜在性に発症する肉眼的血尿、蛋白尿、貧血、急速に進行する腎不全症候群」と定義されている¹⁾。RPGN は病理学的には多数の糸球体に細胞性から線維細胞性の半月体の形成を認める壊死性半月体形成性糸球体腎炎(necrotizing crescentic glomerulonephritis)が典型像である。しかし、半月体形成性糸球体腎炎以外にも RPGN の臨床経過をたどる疾患もあり、前述の定義を満たし、腎炎様の尿所見を伴い、急速な腎機能の悪化により放置すれば末期腎不全まで進行する疾患は臨床的に RPGN として取り扱われる。今回のアンケート収集には、先に日本腎臓学会から提唱された診断の必須項目²⁾である、

- 1) 数週から数カ月の経過で急速に腎不全が進行する。
- 2) 血尿(多くは顕微鏡的血尿、肉眼的血尿も見られる)、蛋白尿、赤血球円柱、顆粒円柱などの腎炎性尿所見を認める。

以上の2項目を満たす症例を臨床的に RPGN と定義して全国の主要腎疾患診療施設からアンケート調査形式により収集した。

2. 疫 学

厚生省進行性腎障害調査研究班「難治性ネフローゼ・急速進行性糸球体腎炎」分科会の調査では、全国の主要医療機

関 235 診療科の腎生検で得られた糸球体の 30 %以上に半月体形成を伴う腎炎は、1990 年度に比べ 1994 年度は 1.6 倍に増加していた³⁾。図 1 に 1989 年度以降の日本腎臓学会東部会および西部会における全症例報告に対する RPGN 症例(抄録内に RPGN、半月体形成性腎炎と明記されているもの)の比率および抗好中球細胞質抗体(anti neutrophil cytoplasmic antibody, 以下 ANCA)陽性症例数、抗糸球体基底膜(glomerular basement membrane, 以下 GBM)抗体陽性症例数を示す。6,120 例の症例報告中、RPGN 症例は 453 例で、1993 年度は若干減少しているものの、1989 年度は 4 %であったものが 1995 年度以降は 10 %以上を占めている。この間、抗 GBM 抗体陽性の RPGN は 69 例報告され、ANCA 関連 RPGN は 212 例の報告をみている。抗 GBM 抗体型 RPGN は比較的発表症例数の変動は少ないものの、ANCA 関連 RPGN は 1993 年度以降急激に増加している。また、厚生省「特定疾患に関する疫学研究調査研究班」の調査による 1998 年度 1 年間のわが国の RPGN による病院受診患者数は 1,500 人(1,300～1,600 人)と推計されている。年齢分布は 62 歳が中央値で、中高齢者に多い。表 1 にわが国の RPGN 症例の臨床病型ごと頻度および性比、発症時年齢を示す。pauci-immune 型半月体形成性糸球体腎炎では平均値 61.3 ± 15.8 歳(中央値 65 歳、範囲 6～88 歳)、顕微鏡的多発血管炎(microscopic polyangiitis, 以下 MPA)では 65.6 ± 11.1 歳(中央値 68 歳、範囲 14～87 歳)と高齢者に多いが、抗 GBM 抗体

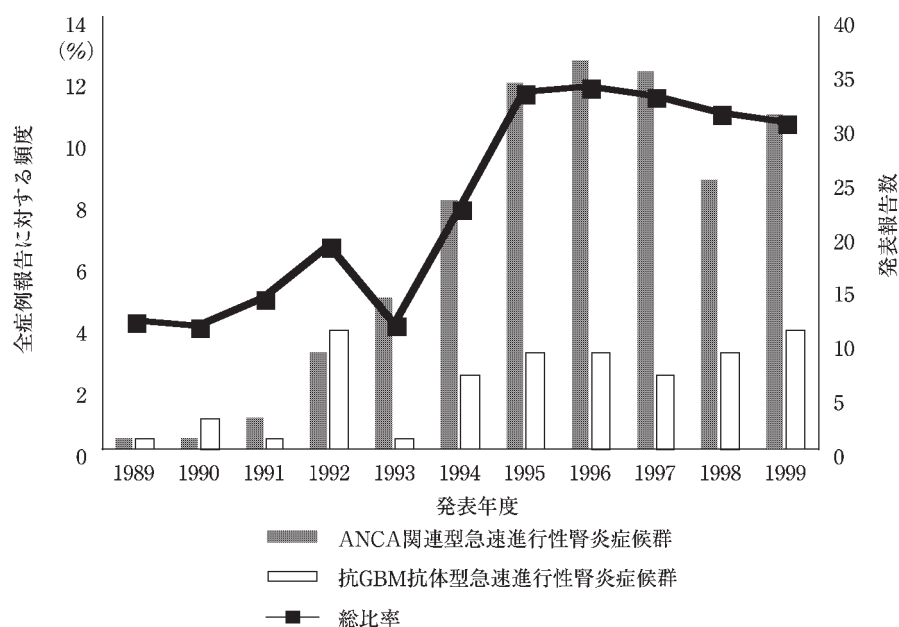


図 1 日本腎臓学会地方会における症例報告からみた急速進行性腎炎症候群の年度別頻度

表 1 わが国の急速進行性腎炎症候群の臨床病型と頻度, 男女比, 発症時年齢

	症例数	(%)	性別 (男:女)	発症時年齢
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糸球体腎炎	36	5.0	1:0.94	52.56±16.96
免疫複合体型半月体形成性糸球体腎炎	24	3.4	1:0.92	50.75±20.92
Pauci-immune 型半月体形成性糸球体腎炎	283	39.6	1:1.24	61.26±15.75
混合型半月体形成性糸球体腎炎	14	2.0	1:1.17	59.86±17.96
分類不能な一次性半月体形成性糸球体腎炎	9	1.3	1:0.14	63.22±17.02
半月体形成を伴う糸球体腎炎				
膜性腎症	2	0.3	1:0.33	56.78±22.68
膜性増殖性糸球体腎炎	9	1.3	1:1.00	59.00±4.24
IgA 腎症	19	2.7	1:0.50	36.53±18.99
非 IgA 型メサンギウム増殖性糸球体腎炎	4	0.6	1:2.00	53.75±16.34
その他の一次性糸球体腎炎	1	0.1	1:0.00	57.00
全身性				
Goodpasture 症候群	11	1.5	1:1.75	49.36±14.36
全身性エリテマトーデス	42	5.9	1:1.85	37.07±14.20
Wegener 肉芽腫症	18	2.5	1:0.89	44.06±15.50
顕微鏡的多発血管炎	127	17.8	1:1.25	65.57±11.07
その他の壊死性血管炎	3	0.4	1:0.50	62.33±54.92
紫斑病性腎炎	17	2.4	1:0.60	46.82±20.75
クリオグロブリン血症	2	0.3	1:1.00	54.50±4.95
慢性関節リウマチ	14	2.0	1:2.50	58.36±15.56
悪性腫瘍	2	0.3	1:0.00	62.50±4.95
その他の全身性疾患	16	2.2	1:2.75	39.00±24.47
感染症				
溶連菌感染後急性糸球体腎炎	8	1.1	1:0.33	42.38±25.16
膿瘍	1	0.1	1:0.00	73.00
C 型肝炎	1	0.1	1:0.00	68.00
その他の感染性疾患	13	1.8	1:0.08	54.92±16.61
薬剤性	6	0.8	1:2.00	52.50±14.73
その他	7	1.0	1:2.50	43.29±23.07
不明	26	3.6	1:1.18	64.50±18.31
全体	715	100.0	1:1.11	57.08±18.13

GBM: glomerular basement membrane

型半月体形成性糸球体腎炎では 52.6±17.0 歳(中央値 54 歳, 範囲 10~79 歳), Goodpasture 症候群では 49.4±14.4 歳(中央値 49 歳, 範囲 23~71 歳)であり, 疾患によっては比較的若年者にも RPGN 患者がおり, 注意を要する。性別は全体では男性:女性 は 1:1.1 でほぼ同率であり, pauci-immune 型半月体形成性糸球体腎炎と MPA とともに男女比は 1:1.2~1.3 であるが, 全身性エリテマトーデスなど男女差の認められるものもある。

諸外国の RPGN とわが国の RPGN の比較をしたのが表 2^{4~9)}である。欧米では抗 GBM 抗体型 RPGN (Goodpasture 症候群を含む)は比較的若年で, 腎機能障害の軽度な症例

が含まれる。pauci-immune 型半月体形成性糸球体腎炎は, 欧米でもわが国同様, 高齢者の半月体形成性糸球体腎炎の 68~82 %を占めている^{10,11)}。

3. 病 因

わが国の RPGN 例で最も多い pauci-immune 型半月体形成性糸球体腎炎や MPA では, 血清中に ANCA がしばしば陽性となることが明らかとなっている^{12~14)}。ANCA はエタノール固定したヒト好中球の間接蛍光抗体法によるパターンから cytoplasmic ANCA (以下, c-ANCA) と perinuclear ANCA (以下, p-ANCA) に分類される。c-ANCA の標的抗原は proteinase-3 (以下, PR3) であるのに対し,

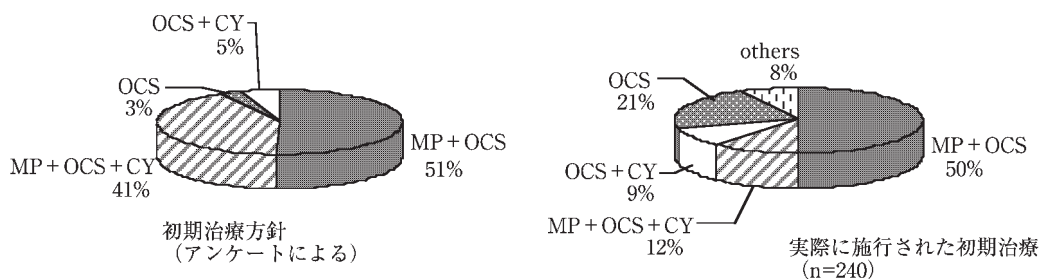
表 2 急速進行性腎炎症候群の臨床病型と頻度：諸外国との比較

報告者 (報告年)	厚生労働省 ⁴⁾ (1999 年)	Heilman ら ⁵⁾ (1987 年)	Keller ら ⁶⁾ (1989 年)	Andrassy ら ⁷⁾ (1991 年)	Levy ら ⁸⁾ (1994 年)	Angangco ら ⁹⁾ (1994 年)
抗 GBM 抗体型半月体形成性糸球体腎炎	47(6.5)	13(20.3)	9(19.6)	3(7.9)	7(14.6)	10(12.2)
免疫複合型半月体形成性糸球体腎炎	24(3.4)					
Pauci-immune 型半月体形成性糸球体腎炎	283(39.6)	15(23.4)	28(60.9)		4(8.3)	10(12.2)
その他の一次性半月体形成性糸球体腎炎	23(3.2)					
半月体形成を伴う一次性糸球体腎炎	35(4.9)	4(6.3)	1(2.2)	2(5.3)		10(12.2)
全身性エリテマトーデス	42(5.9)		3(6.5)	3(7.9)	3(6.3)	2(2.4)
Wegener 肉芽腫症	18(2.5)	6(9.4)	2(4.3)	13(34.2)	11(22.9)	2(2.4)
顕微鏡的多発血管炎	127(17.8)	10(15.6)		7(18.4)	12(25.0)	25(30.5)
その他の壊死性血管炎	3(0.4)	13(20.3)	2(4.3)		2(4.2)	
紫斑病性腎炎	17(2.4)	2(3.1)	1(2.2)	5(13.2)	4(8.3)	14(17.1)
クリオグロブリン血症	2(0.3)				1(2.1)	1(1.2)
慢性関節リウマチ	14(2.0)					4(4.9)
その他の全身性疾患	18(2.5)	1(1.6)			3(6.3)	1(1.2)
感染症	23(3.2)			5(13.2)	1(2.1)	3(3.7)
薬剤性	6(0.8)					
その他	33(4.6)					
全体	715(100.0)	64	18	38	44	72

* Goodpasture 症候群を含む。GBM : glomerular basement membrane

() : %

(A) MPO-ANCA型急速進行性腎炎症候群



(B) 抗GBM抗体型急速進行性腎炎症候群

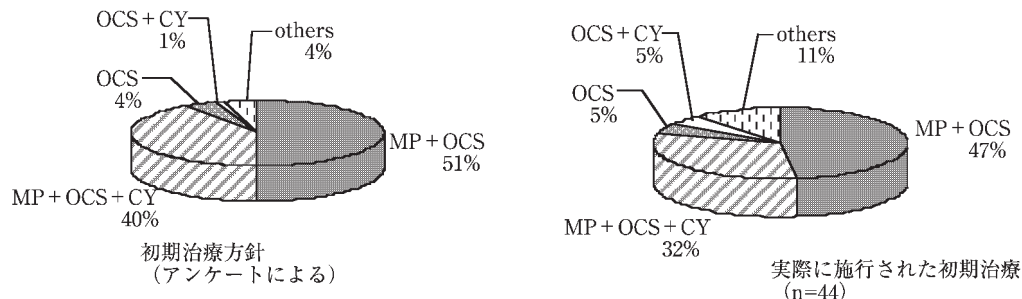


図 2 急速進行性腎炎症候群の初期治療方針および初期治療法

MP : methylprednisolone pulse therapy, OCS : oral corticosteroids, CY : cyclophosphamide

p-ANCA の主な標的抗原は myeloperoxidase (以下, MPO) であり, PR3-ANCA は Wegener 肉芽腫症, MPO-ANCA は MPA や pauci-immune 型半月体形成性糸球体腎炎でしばしば陽性となる^{13,15)}。これら ANCA 関連の RPGN では, 先行感染や何らかの刺激により MPO や

PR3 が好中球や単球の表面に発現され, ANCA と反応して, 好中球・単球の脱顆粒や活性酸素の放出をきたし, 血管内皮細胞を傷害し, 糸球体基底膜の破綻から半月体形成をきたすと考えられている^{16,17)}。

表 3 わが国の急速進行性腎炎症候群における死因

死因	症例数*(%)
感染症	96(50.0)
播種性血管内凝固症候群	33(17.2)
呼吸不全	66(34.4)
感染性肺炎	68(35.4)
原疾患に伴う肺病変	23(12.0)
間質性肺炎	21(10.9)
肺胞出血	28(14.6)
脳出血	12(6.3)
クモ膜下出血	4(2.1)
うっ血性心不全	19(9.9)
急性心筋梗塞	2(1.0)
消化管出血	16(8.3)
多臓器不全	13(6.8)
その他	33(17.2)
総数	192(27.7**)

* 死因は複数回答による。

** ()内は急速進行性腎炎症候群全症例における死亡症例の割合

4. 治療

本疾患の治療方法としては、副腎皮質ホルモン製剤と免疫抑制薬、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。図2に、わが国の主要腎疾患診療施設におけるMPO-ANCA型RPGN、抗GBM抗体型RPGNの治療方針ならびにアンケート集計により得られた実際に行われた治療方法、免疫抑制療法の種類を示す。

5. 予後

RPGNは、32.6%の患者が経過中に腎死に至り維持透析療法を施行、さらに維持透析例も含め26.9%の患者が個体死に陥る。死亡原因としては50.0%の患者が感染症によるもので、肺感染症を含む肺合併症による死亡が59.4%にもなる。このように、肺、呼吸器系の合併症による死亡例が多いことが特筆される⁴⁾(表3)。RPGNの病型別の治療開始からの生命予後を示したのが図3である。特に症例数の多いMPO-ANCA型RPGNは治療開始後6カ月生存率74.2%，1年生存率70.0%と極めて予後不良であった。また、腎予後を示したのが図4である。MPO-ANCA型RPGNの腎予後は治療開始後6カ月腎生存率69.9%であるのに対し、抗GBM抗体型RPGNの腎生存率は6カ月時点で25.9%と極めて不良であった。

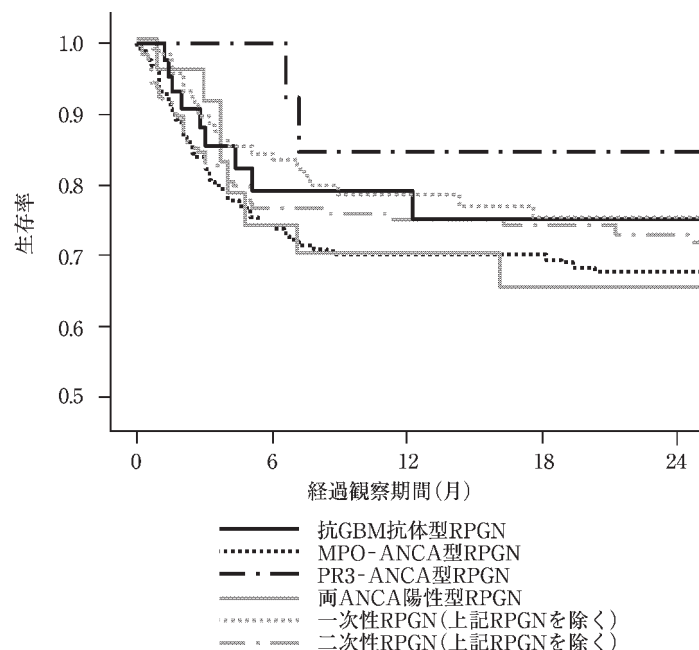


図 3 急速進行性腎炎症候群における生命予後

GBM: glomerular basement membrane, MPO: myeloperoxidase, PR3: proteinase 3, ANCA: antineutrophil cytoplasmic antibody, RPGN: rapidly progressive glomerulonephritis

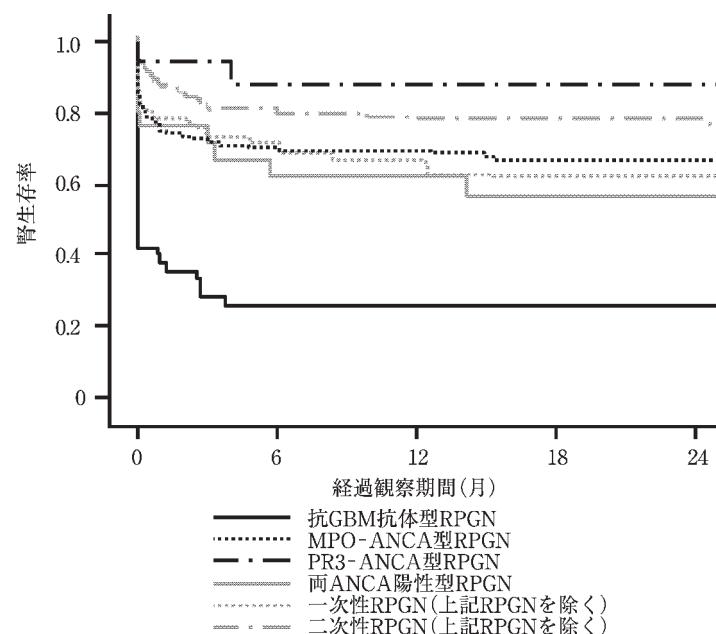


図 4 急速進行性腎炎症候群における腎生存予後

GBM: glomerular basement membrane, MPO: myeloperoxidase, PR3: proteinase 3, ANCA: antineutrophil cytoplasmic antibody, RPGN: rapidly progressive glomerulonephritis

II. 診断

1. 診断基準

RPGNの予後改善のためには、腎機能障害の軽度な早

表 4 急速進行性腎炎症候群早期発見のための診断指針

- 1) 尿所見異常(主として血尿や蛋白尿, 円柱尿)
- 2) 血清クレアチニンが正常値よりも上昇(表 9 参照)
- 3) CRP 高値や赤沈促進(表 10 参照)

上記の 1)～3) を認める場合, 「RPGN の疑い」として, 腎専門病院への受診を勧める。

ただし, 腎臓超音波検査を実施可能な施設では, 腎皮質の萎縮がないことを確認する。

なお, 急性感染症の合併, 慢性腎炎に伴う緩徐な腎機能障害が疑われる場合には, 1～2 週間以内に血清クレアチニン値を再検する。

表 5 急速進行性腎炎症候群確定診断指針

- 1) 数週から数カ月の経過で急速に腎不全が進行する。
(病歴の聴取, 過去の検診, その他の腎機能データを確認する。)
- 2) 血尿(多くは顕微鏡的血尿, まれに肉眼的血尿), 蛋白尿, 赤血球円柱, 顆粒円柱などの腎炎性尿所見を認める。
- 3) 過去の検査歴などがない場合や来院時無尿状態で尿所見が得られない場合は臨床症候や腎臓超音波検査, CT などにより, 腎のサイズ, 腎皮質の厚さ, 皮髄境界, 尿路閉塞などのチェックにより, 慢性腎不全との鑑別を含めて, 総合的に判断する。

表 6 血清学的マーカーによる急速進行性腎炎症候群の分類

疾患分類	症例数(%)	血清学的マーカー
MPO-ANCA 型急速進行性腎炎症候群	345(48.3)	MPO-ANCA
抗 GBM 抗体型急速進行性腎炎症候群	45(6.3)	抗 GBM 抗体
全身性エリテマトーデス	42(5.9)	抗 DNA 抗体
ANCA 陰性 pauci-immune 型急速進行性腎炎症候群	33(4.6)	なし
PR 3-ANCA 型急速進行性腎炎症候群	24(3.4)	PR 3-ANCA
免疫複合体型急速進行性腎炎症候群*	24(3.4)	免疫複合体

* 全身性エリテマトーデスを除く。MPO: myeloperoxidase, GBM: glomerular basement membrane, PR 3: proteinase 3

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 RPGN 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」(表 4)および, 腎疾患専門医療機関向けの「RPGN 確定診断指針」(表 5)を作成した。

「RPGN 早期発見のための診断指針」では, 血尿, 蛋白尿, 円柱尿などの腎炎性尿所見を認め, 同時に血清クレアチニンが各医療施設の正常値よりも高値(一般に酵素法による血清クレアチニンの正常値は男性 1.2 mg/dl 以下, 女性 1.0 mg/dl 以下, Jaffe 法では男性 1.3 mg/dl 以下, 女性 1.1 mg/dl 以下である)で, かつ活動性の炎症所見(血清 CRP 高値ないし赤沈亢進)を認める場合, 「RPGN の疑い」として, 腎疾患専門医療機関に紹介することを勧めている。慢性腎不全による緩徐な腎機能障害例を否定できないときには, 必ず 1～2 週以内に血清クレアチニン値を再検し, 少しでも上昇のあるときには早急に腎疾患専門医療施設に紹介すべきである。さらに, ごく早期の RPGN を発見するには, 腎機能が正常範囲であっても, 以前みられなかった腎炎性検尿異常を認め, 明らかに感染症とは異なる

炎症所見を伴う場合, あるいは炎症所見が陰性であっても慢性糸球体腎炎による腎機能低下に比べ, 腎機能悪化速度が明らかに速い場合や高度の貧血を伴う場合など, 臨床経過により RPGN が疑われる症例については, 積極的に腎疾患専門医療機関への紹介を行うべきである。

さらに, 「RPGN 確定診断指針」により RPGN の確定診断を行う。RPGN の定義にもあるように, 腎炎性尿所見と同時に, 過去の検診その他による検査データの確認により, 急速に腎機能の悪化をきたしたことを確認することが必要である。また, 検診などの受診歴がなく, 過去の腎機能データが存在しない場合には, 腎の超音波検査や CT 検査により腎のサイズ, 皮髄境界, 腎皮質の厚さ, その他から, 総合的に慢性腎不全との鑑別を行うが, 可能な限り腎生検を施行し, 確定診断および病型診断を行う。RPGN の主要病型の診断には血清学的マーカーも指標として用いられる。近年, ANCA や抗 GBM 抗体が保険適応となり, さらに抗 DNA 抗体, 免疫複合体などの検査および腎生検所見を加味して, 表 6 のように分類することが可能である。表 6 の分類では MPO-ANCA 陽性の pauci-immune 型半月体形成性糸球体腎炎と MPA を総じて MPO-ANCA 型 RPGN, PR3-ANCA 陽性の pauci-immune 型

(A) 病理組織所見スコア

病理組織所見 スコア	半月体形成率*	半月体病期	尿管・間質 病変
0			なし
1	<30 %	細胞性	軽度
2	30-50 %	線維細胞性	中等度
3	50-80 %	線維性	高度
4	>80 %		

*係蹄壊死・フィブリノイド壊死を含む

(B) 病理組織学的病期分類

病理組織学的 病期	総スコア	症例数	腎生存率(%)		
			1年	2年	3年
Stage I	2-6	207	83.5	81.7	77.8
Stage II	7-8	214	67.0	63.3	58.0
Stage III	9-10	73	54.3	54.3	50.7

(C) 病理組織学的病期別の腎生存曲線

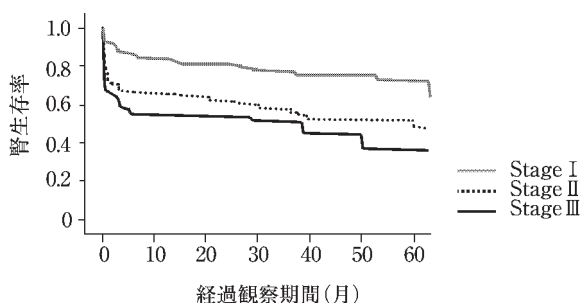


図 5 腎病理組織所見のスコア化と病期分類

表 7 急速進行性腎炎症候群における糸球体・間質病変の組織学的表記法

Variable		Index for grade (G)	Index for stage (S)
糸球体病変	管内病変	管内増殖 メサングウム浮腫(網状化) メサングウム融解 フィブリン塞栓 係蹄壊死	Matrical increase shown in : メサングウム基質増生 メサングウム間入 分節性硬化 全節性硬化 血管腔の虚脱
		Gen(0-3)	Sen(0-3)
	管外病変	ボーマン嚢腔への滲出 糸球体基底膜の断裂 炎症細胞 ボーマン嚢皮細胞増殖 細胞性半月体形成 ボーマン嚢基底膜の断裂・破壊	Matrical increase shown in : 係蹄壁とボーマン嚢との癒着 線維細胞性半月体 線維性半月体 偽尿管構造形成 尿管内への間質組織の増殖・侵入
		Gex(0-3)	Sex(0-3)
Glomerular grade and stage		Gg(0-6)	Sg(0-6)
尿管間質病変		浮腫 細胞浸潤 尿管炎	尿管の萎縮 間質の線維化 動脈硬化
Interstitial grade and stage		Gint(0-3)	Sint(0-3)
Total grade and stage		G(0-9)	S(0-9)

Gen : intracapillary grade, Sen : intracapillary stage, Gex : extracapillary grade, Sex : extracapillary stage,
Gg : glomerular grade, Sg : glomerular stage, Gint : interstitial grade, Sint : interstitial stage

(文献 18 より改変引用)

半月体形成性糸球体腎炎と Wegener 肉芽腫症を総じて PR3-ANCA 型 RPGN, 抗 GBM 抗体型半月体形成性糸球体腎炎と Goodpasture 症候群を総じて抗 GBM 抗体型 RPGN として, 病型分類および頻度を示してある。このなかでも MPO-ANCA 型 RPGN は RPGN の原疾患として最も多い病型であり, 高齢発症者が多く, 治療法, 予後の点で最も問題となる。

2. 重症度基準

腎機能に関する重症度の判定には腎生検所見が有用である。厚生省進行性腎障害に関する調査研究の RPGN 分科会のアンケート調査によるわが国の RPGN の腎生検所見をもとに, 半月体形成率(腎生検により得られた糸球体中の半月体を形成する糸球体の割合。ただし, 係蹄壊死・フィブリノイド壊死所見を認める糸球体も「半月体を形成する糸球体」とする), 半月体病期, 腎間質病変の程度をそれぞれスコア化し, 末期腎不全への移行率を検討した(図 5)。各症例とも様々な治療がなされているが, 治療開始前に行われた腎生検所見により概ね腎機能の予後を判定することができる。さらに詳細な腎生検所見の判定には腎病理所見の grading & staging 分類を用いる(表 7)¹⁸⁾。

また, 生命予後に大きな影響を与える因子としては, 治療開始時の腎機能, 年齢, 肺病変の有無, 炎症所見の程度

(A) 臨床所見スコア

臨床所見 スコア	血清 クレアチニン値* (mg/dl)	年齢 (歳)	肺病変	血清 CRP値* (mg/dl)
0	<3.0	<60	無	<2.6
1	3.0≤□<6.0	60-69		2.6-10.0
2	≥6.0	≥70	有	>10.0
3	透析療法			

*初期治療時の測定値

(B) 臨床学的重症度

臨床学的 重症度	総スコア	症例数	生存率(%)		
			6ヵ月	12ヵ月	24ヵ月
Grade I	0~2	175	85.7	85.0	85.0
Grade II	3~5	205	77.2	74.3	72.5
Grade III	6~7	101	59.2	50.0	46.4
Grade IV	8~9	30	53.8	43.0	36.9

(C) 臨床学的重症度別の生存曲線

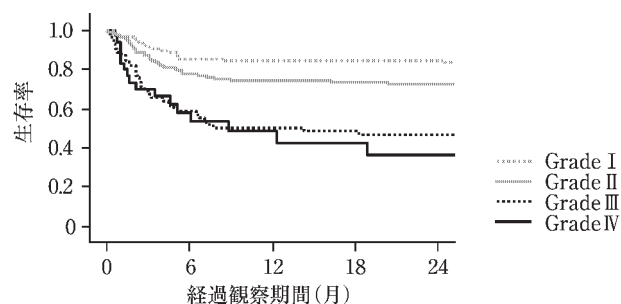


図 6 臨床所見のスコア化と重症度分類

が重要であることが判明した。これらの臨床所見をスコア化した重症度分類を図6に示す。RPGN患者の死亡原因の約50%は肺炎を中心とした感染症死である。RPGNの診療においては早期発見により腎機能障害が軽度のうちに治療を開始し、副腎皮質ステロイド薬などの免疫抑制薬を頻用するため、特に肺病変合併例に対する、肺病変を含めた全身状態の慎重な経過観察と管理加療が求められる。

3. 症 状

RPGNの初発症状としては、倦怠感、発熱、食思不振、上気道炎症状、関節痛などの非特異的な自覚症状が主体であり、患者の23.1%は検診などで偶然に発見された血尿・蛋白尿例であった。RPGNに特異的な症状はなく、自覚症状のみからRPGNの診断を行うのは極めて困難である。また、腎外症状としては胸部X線異常や肺胞出血、間質性肺炎などの肺病変の合併例が多い。主な症状を表8にまとめた。

4. 検査所見

急速な腎機能障害の進行の指標として、血清クレアチニ

表 8 急速進行性腎炎症候群における初発症状

前駆症状		急性腎炎症候群	5.6%
全身倦怠感	44.0%	尿毒症	3.5
発熱	42.6		
食思不振	32.1	腎外症状	
上気道炎症状	26.2	胸部X線異常	23.1%
関節痛・筋肉痛	16.7	関節痛・関節炎	16.9
悪心・嘔吐	15.4	間質性肺炎	14.6
体重減少	11.8	肺胞出血	11.2
		紫斑	9.1
腎症状・尿所見		下血・便潜血	8.1
浮腫	35.6%	末梢神経障害	6.9
無症候性蛋白尿	23.1	中枢神経障害	5.5
・血尿		心疾患	5.3
肉眼的血尿	12.2	紅斑	5.2
乏尿・無尿	8.5		
ネフローゼ症候群	8.0		

表 9 急速進行性腎炎症候群における初診時血清クレアチニン値と血清クレアチニン上昇速度

	初診時血清 クレアチニン値 (mg/dl)	血清クレアチ ニン上昇速度 (mg/dl/week)
一次性		
抗GBM抗体型急速進行性腎炎症候群	7.07±4.21	1.106±1.394
免疫複合体型半月体形成性糸球体腎炎	4.04±2.82	0.478±1.30
Pauci-immune型半月体形成性糸球体腎炎	4.63±3.22	0.524±0.855
全身性		
全身性エリテマトーデス	2.72±1.89	0.586±0.80
Wegener肉芽腫症	3.84±3.24	0.466±1.258
顕微鏡的多発血管炎	4.54±3.13	0.763±1.336
全体	4.45±3.29	0.535±1.005

GBM: glomerular basement membrane

ン濃度の変化を週当たりの上昇速度で示したものが表9である。腎疾患専門医療施設への紹介時、すでに血清クレアチニン値は4.45 mg/dlまで進行しており、週当たり0.5 mg/dlの割合で上昇がある。しかし、発症早期の症例ほど血清クレアチニン値が高くない時期ではより緩徐な上昇を示すことが多いため、正常よりも高値で、経時的に少しでも上昇が認められれば本疾患を疑わせる十分な根拠となる。病型により上昇速度に差があることにも注意が必要である。その他の検査所見では、急性の炎症所見として赤沈の亢進および血清CRPの高値が多く症例で認められる(表10)。超音波検査では87.9%の患者で腎サイズは正常

表 10 急速進行性腎炎症候群における初診時臨床検査所見

	血清 クレアチニン値 (mg/dl)	尿蛋白量 (g/日)	赤沈値 (mm/hr)	血清 CRP 値 (mg/dl)	血色素量 (g/dl)
一次性					
抗 GBM 抗体型急速進行性腎炎症候群	7.1±4.2	2.1±3.0	105±44	8.5±7.2	8.8±1.7
免疫複合体型半月体形成性糸球体腎炎	4.0±2.8	1.7±1.1	93±37	2.8±3.8	9.3±1.9
Pauci-immune 型半月体形成性糸球体腎炎	4.6±3.2	1.9±1.9	94±43	5.2±5.6	8.6±2.7
その他の一次性半月体形成性糸球体腎炎	4.0±3.5	3.5±2.6	53±34	1.2±2.0	11.0±2.3
全身性					
Goodpasture 症候群	8.0±4.3	3.7±3.2	82±45	8.2±8.1	7.5±1.1
全身性エリテマトーデス	2.7±1.9	5.6±4.1	79±49	1.3±3.0	8.6±2.1
Wegener 肉芽腫症	3.8±3.2	0.8±0.5	92±28	9.6±11.1	9.2±1.9
顕微鏡的多発血管炎	4.5±3.1	1.9±3.1	95±40	8.8±7.9	8.3±1.7
全体	4.5±3.3	2.4±2.9	89±44	5.6±6.7	8.8±2.0

GBM : glomerular basement membrane

表 11 急速進行性腎炎症候群における腎超音波検査所見

	萎縮	腫大	正常	総数
一次性				
抗 GBM 抗体型急速進行性腎炎症候群	3	11	17	31
免疫複合体型半月体形成性糸球体腎炎	1	6	16	23
Pauci-immune 型半月体形成性糸球体腎炎	39	37	182	258
IgA 腎症	3	4	10	17
全身性				
Goodpasture 症候群	2	0	8	10
全身性エリテマトーデス	0	9	30	39
Wegener 肉芽腫症	3	3	12	18
顕微鏡的多発血管炎	10	23	85	118
紫斑病性腎炎	3	1	12	16
合計	64	94	372	530
(%)	12.1	17.7	70.2	100.0
腫大または正常	87.90 %			

GBM : glomerular basement membrane

あるいは腫大していた(表 11)。

また、ANCA の測定は RPGN を疑った場合には必須の検査となる。表 12 に RPGN における ANCA の陽性率を示す。ANCA サブクラスに関しては、MPO-ANCA と PR3-ANCA の陽性頻度が諸外国とわが国では明らかに異なり、わが国では PR3-ANCA 陽性 RPGN 例は MPO-ANCA 陽性 RPGN 患者数の 10 %未満を占めるに過ぎないのに比べ⁴⁾、欧米の検討では PR3-ANCA 陽性 RPGN

例は ANCA 陽性例全体の 30 %～62 %を占める^{19,20)}。特にわが国の MPA では MPO-ANCA 陽性例が 95.5 %であるのに対し、諸外国では MPA の 28～50 %が PR3-ANCA 陽性であるといわれている^{15,19～21)}。患者年齢も PR3-ANCA 陽性例は MPO-ANCA 陽性例と比較し有意に若年者が多く、腎生検所見でも活動性の高いもの、肉芽腫形成や複数の腎外病変を持つ症例が多いといわれている²²⁾。再発率については PR3-ANCA で高いとする報告²²⁾と同等であるとする報告²⁰⁾がある。これら疾患構成の相違は様々な治療報告における予後の違いにも反映されているものと考えられ、諸外国の治療方法、治療成績を解釈するうえで注意が必要である。

5. 合併症、疾患活動性の評価

治療の主体が免疫抑制療法であるため、特に感染症の併発に注意が必要である。治療に伴う副作用、合併症を表 13 にまとめた。また、本疾患の経過観察時の活動性の指標として、発症時同様の症状の出現、腎外症状(特に肺病変)、血清クレアチニン値、血清 CRP 値や赤沈、尿所見、自己抗体(ANCA、抗 GBM 抗体)の抗体価、腎病理組織所見などの各項目が重要である(表 14)。腎機能の予後には図 5 に示した腎生検所見に加え、血清クレアチニンの逆数の推移も有用である。

III. 治療指針

1. 一次医療機関に対する治療指針

RPGN の予後改善には腎機能悪化が軽度な早期に効率

表 12 急速進行性腎炎症候群における抗好中球細胞質抗体陽性率

	P+C+	P+C-	P-C+	P-C-	総数	(P+)/総数 (%)
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糸球体腎炎	0	3	0	26	29	10.3
免疫複合体型半月体形成性糸球体腎炎	0	8	1	8	17	47.1
Pauci-immune 型半月体形成性糸球体腎炎	22	204	5	28	259	87.3
混合型半月体形成性糸球体腎炎	0	11	0	0	11	100.0
分類不能な一次性半月体形成性糸球体腎炎	1	2	1	2	6	50.0
小計	23	228	7	64	322	78.0
半月体形成を伴う糸球体腎炎						
膜性増殖性糸球体腎炎	0	0	0	6	6	0.0
膜性腎症	0	1	0	1	2	50.0
IgA 腎症	0	1	0	13	14	7.1
非 IgA 型メサンギウム増殖性糸球体腎炎	0	1	0	2	3	33.3
その他の一次性糸球体腎炎	0	0	0	0	0	
小計	0	3	0	22	25	12.0
小計	23	231	7	86	347	73.2
全身性						
Goodpasture 症候群	1	1	0	8	10	20.0
全身性エリテマトーデス	0	7	1	21	29	24.1
Wegener 肉芽腫症	0	3	11	2	16	18.8
顕微鏡的多発血管炎	3	102	1	4	110	95.5
その他の壊死性血管炎	0	1	0	0	1	100.0
紫斑病性腎炎	0	0	0	14	14	0.0
クリオグロブリン血症	0	0	0	1	1	0.0
慢性関節リウマチ	1	4	2	4	11	45.5
悪性腫瘍	0	1	0	1	2	50.0
その他の全身性疾患	0	3	1	5	9	33.3
小計	5	122	16	60	203	62.6
感染症						
溶連菌感染後急性糸球体腎炎	0	0	0	1	1	0.0
感染性心内膜炎	0	0	0	0	0	
敗血症、膿瘍	0	0	0	1	1	0.0
B 型肝炎	0	0	0	0	0	
C 型肝炎	0	0	0	0	0	
その他の感染症	0	0	0	13	13	0.0
小計	0	0	0	15	15	0.0
薬剤性						
その他	1	4	0	1	6	83.3
その他	0	1	0	2	3	33.3
不明	0	12	0	7	19	63.2
小計	0	13	0	9	22	59.1
全体	29	370	23	171	593	67.3

P : perinuclear, C : cytoplasmic, GBM : glomerular basement membrane

よく発見し、速やかに治療を開始することが重要である。治療開始には病型診断と重症度の判定のために腎生検などの組織学的検討が必須であり、本疾患が疑われた場合には早急に腎疾患専門医療機関に紹介する。

2. 腎疾患専門医療機関に対する治療指針

1) 治療指針の策定

RPGN では、発症早期に積極的な治療を行うことが重要である。しかし、RPGN を発症する患者には高齢者が多く、免疫抑制療法などによる日和見感染での死亡例も少

表 13 急速進行性腎炎症候群における副作用の指標

臨床症状	検査所見
感染症状	白血球数
呼吸困難	サイトメガロウイルス抗原量
肺出血	低酸素血症
消化管出血	便潜血
	肝障害
	耐糖能障害・糖尿病

表 14 急速進行性腎炎症候群における疾患活動性の指標

臨床症状	検査所見
初診時と同様の臨床症状	臨床検査所見
腎外病変, 特に肺病変(胸部単純 X 線, 胸部 CT 所見)	血清クレアチニン値
	ANCA 抗体価
	抗 GBM 抗体価
	血清 CRP 値
	赤沈値
	尿所見
	腎病理組織所見

ANCA : antineutrophil cytoplasmic antibody, GBM : glomerular basement membrane

表 15 MPO-ANCA 型急速進行性腎炎症候群における初期治療法別予後

初期治療	症例数	年齢 (歳)	性別 (男:女)	血清クレアチニン値 (mg/dl)	血清 CRP 値 (mg/dl)	肺病変の有無 (%)	病理組織 所見スコア	OCS 投与量 (mg/kg)	腎生存率 (%)	生存率 (%)
MP+OCS	120	64.3±11.7	50:68	5.5±2.9	6.6±6.3	55.8	7.1±1.4	0.83±0.26	67.8	75.0
OCS	51	65.2±14.4	18:27	4.1±2.7	4.8±5.1	45.1	7.1±1.5	0.70±0.24	86.2	86.2
MP+OCS+CY	28	65.3±7.3	12:14	6.7±3.3	10.2±9.7	75.0	6.9±1.2	1.01±0.31	56.7	66.7
OCS+CY	22	56.5±20.7	9:11	4.3±2.5	2.6±3.8	40.9	7.0±1.7	0.76±0.30	85.0	75.6
Others	19	70.1±8.6	9:9	6.2±3.7	4.2±5.8	42.1	7.6±1.8		50.7	82.2

MP : methylprednisolone pulse therapy, OCS : oral corticosteroids, CY : cyclophosphamide, MPO : myeloperoxidase, ANCA : antineutrophil cytoplasmic antibody

なくないので、いかに生命予後と腎機能予後を勘案しながら治療方針を立てるかが重要である。また、本疾患は比較的少ない疾患でしかも急激な経過をたどる症例が多いため、これまでに大規模な前向き比較対照試験がほとんどなされていない²³⁾。したがって、以下の具体的治療指針はあくまでも原則的な治療方法であり、実際の治療にあたっては個々の症例の臨床経過、臨床症状を考慮すべきである。さらに、以下に示した治療指針にのっとり、前向き比較対照試験による検証が必須である。

また、RPGN では全身の血管炎を伴い、しばしば間質性肺炎の所見や肺出血を合併する場合もあり、腎だけでなく、全身諸臓器の管理、加療が必要である。そのため、腎外症状を主とする RPGN においては、厚生労働省特定疾患対策研究事業「難治性血管炎に関する調査研究」班により作成された「ANCA 関連血管炎の治療指針」を参考とすることが望ましい。

2) 治療指針策定の方法

① 厚生労働省進行性腎障害に関する調査研究 RPGN 分科会のアンケート調査から

わが国の RPGN の病型として、MPO-ANCA 型 RPGN

が全体の約半数を占めている。MPA を除く二次性 RPGN ならびに一次性糸球体腎炎に続発した RPGN の治療法についてはそれぞれの原疾患の治療法に準ずる。したがって、本治療指針は、pauci-immune 型半月体形成性糸球体腎炎ならびに MPA の大半を占める MPO-ANCA 型 RPGN を中心に治療方針を検討した。

表 15 に MPO-ANCA 型 RPGN の初期治療法別予後を示す。腎機能予後はステロイド薬やそれ以外の免疫抑制薬を使用しない群(以下、Others 群)で最も不良で、メチルプレドニゾロンパルス(以下、MP)療法と経口副腎皮質ホルモン薬(以下、OCS)にシクロフォスファミド(以下、CY)を併用した群(MP+OCS+CY 群)がそれに次いで予後不良である。患者背景では Others 群は他群に比べ平均年齢 70.1±8.6 歳と有意に高齢である。一方、MP+OCS+CY 群は治療開始時の血清クレアチニン値、血清 CRP 値とも有意に高値で、しかも 75%が肺病変を有しており、最も重症度の高い群といえる。今回のアンケート調査は経験症例の集積を目的としており、治療法は各施設独自の経験や、施設ごとに患者の年齢、合併症の有無などの背景因子により選択されている。したがって、このような

単純比較では治療法の優劣を判断することは困難と考えられた。

以上から、わが国の RPGN の集積データの単変量解析から有意に予後に影響を与えることが判明した、患者の年齢、性別、肺合併症の有無、治療開始時腎機能などの因子が合致するように、比較する治療法ごとにデータベース内からペアを作成し比較検討(以下、ペアリング比較)した。すなわち、ペアリング比較においては、比較する治療内容を行った2群の患者をデータベースから抽出し、患者の予後以外の、年齢(60歳未満、60～69歳、70歳以上)、性別(男女)、肺合併症(有無)、治療開始時腎機能(血清クレアチニン6 mg/dl 未満と6 mg/dl 以上)の因子を用いて、データベース内で並び替えを行い、症例数の少ない群の1例に対し上記項目の合致する症例をもう一方の群から抽出することにより、ペアを作成した。

② 文献検索からの検討

Medline および医学中央雑誌から「RPGN or vasculitis or crescentic glomerulonephritis」を検索用語として文献検索し、さらに「therapy or prognosis」で絞り込み、他の続発性 RPGN を除いた 363 文献を抽出し、そこから1例報告などの症例報告を除き検討した。このなかで、ANCA 検査が頻用される 1990 年代以降の RPGN に対する治療報告は現時点において極めて限られており、今回の検討では ANCA 検査の有無に言及せず検討対象とした。したがって、pauci-immune 型あるいは原発性半月体形成性糸球体腎炎ならびに MPA の治療成績の報告を中心に、わが国では比較的少ない pauci-immune 型 RPGN を示す Wegener 肉芽腫症あるいは PR3-ANCA 陽性例による治療報告を可能な限り除外し検討した。

③ Evidence level と Grading level

本診療指針は、わが国の RPGN の治療データ、文献的検討、ならびに各委員の意見を合わせ作成したものである。前述のごとく、本疾患は比較的少ない疾患であり、しかも急速な経過をたどり、しばしば致死的な合併症、併発症を伴うことから、これまでに大規模な前向き比較対照試験はほとんどなされていない。したがって、治療方法に関する evidence level の高いメタアナリシスや前向き比較対照試験などの報告はなく、多くは症例集積による治療経験の報告がなされているに過ぎない。しかしながら、RPGN の病態は同一病型であっても患者ごとに異なり、一律の治療とするのはなかなか困難である。実地の臨床に本指針を用いるかどうかの判断の一助とするために、過去の報告および、今回の解析内容を便宜的に evidence level²⁴⁾(表 16)

表 16 治療・予防に関する研究における Evidence level の定義

Evidence level	
I	少なくとも1つの重要な要素(生存率など)に関して統計学的有意差を認めた無作為化比較臨床試験、または、統計学的有意差が認められなかったものの何らかの結論が出たよくデザインされた大規模無作為化比較臨床試験
II	Evidence level I の条件を満たさない無作為化比較臨床試験
III	よくデザインされた非無作為化比較臨床試験、または、無作為化比較臨床試験のサブグループ解析
IV	時系列研究または、比較対照を有する症例研究(10 症例以上)
V	比較対照を有さない症例研究(10 症例以上)
VI	症例研究(10 症例未満)

表 17 推奨される治療・予防方針に関する Grading level の定義

Grading level	
A	evidence level I に相当する1つないし複数の試験結果に基づいた推奨
B	evidence level II に相当する試験結果に基づいた推奨
C	evidence level III に相当する試験結果に基づいた推奨
D	evidence level IV 以上に相当する試験結果に基づいた推奨ないしは意見

を表示すると同時に、治療方針の勧告の強さ²⁴⁾(grading level) (表 17) の分類を行った。実際の治療にあたっては、個々の症例の患者背景を吟味し、本治療指針に適宜変更を加えるべきである。

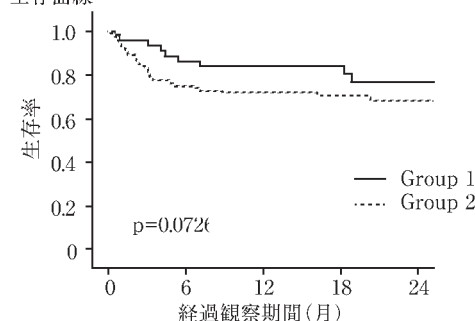
3) MPO-ANCA 型 RPGN の治療

図2に全国主要腎疾患診療施設に対して行ったアンケート調査結果から RPGN の主要病型に対する初期治療方針、および各 RPGN 例に対し行われた免疫抑制療法を示した。施行された治療法はメチルプレドニゾロンパルス療法(MP療法)(医薬品適応外使用:メチルプレドニゾロン500～1,000 mg/日、3日間連続、点滴静注)と経口副腎皮質ホルモン薬投与(OCS)を併せて行う MP+OCS、さらにシクロフォスファミドによる免疫抑制療法(CY)を加えた MP+OCS+CY、OCS 単独、ならびに OCS に CY を加

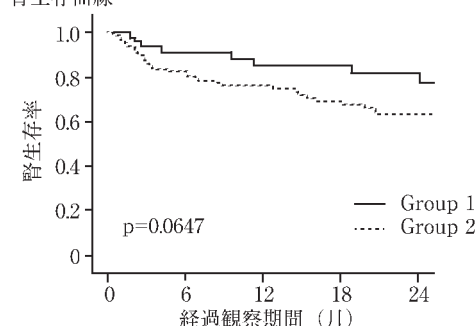
(A) 単純比較

グループ 初期治療法	Group 1 OCS	Group 2 MP+OCS	P値
症例数	51	120	
年齢(歳)	65.2±14.4	64.3±11.7	0.28
性別(男:女)	18:27	50:68	0.78
血清クレアチニン値(mg/dl)	4.1±2.7	5.5±2.9	0.004
血清CRP値(mg/dl)	4.8±5.1	6.6±6.3	0.13
肺病変の有病率(%)	45.1%	55.8%	0.20
病理組織学的スコア	7.1±1.5	7.1±1.4	0.84
OCS投与量(mg/kg/日)	0.70±0.24	0.83±0.26	0.004

生存曲線



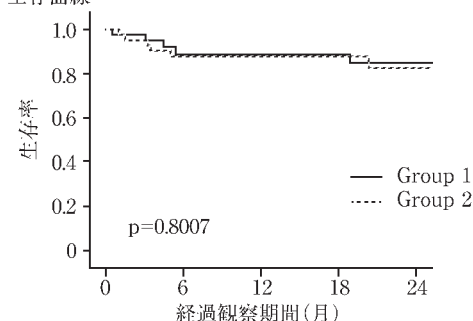
腎生存曲線



(B) ペアリング比較

グループ 初期治療法	Group 1 OCS	Group 2 MP+OCS	P値
症例数	43	43	
年齢(歳)	63.9±15.0	64.5±9.5	0.55
性別(男:女)	15:22	22:21	0.34
血清クレアチニン値(mg/dl)	4.2±2.7	4.8±2.6	0.18
血清CRP値(mg/dl)	4.4±4.9	4.9±5.5	0.87
肺病変の有病率(%)	44.2%	44.2%	1.00
病理組織学的スコア	7.2±1.6	7.1±1.4	0.82
OCS投与量(mg/kg/日)	0.71±0.23	0.72±0.21	0.77

生存曲線



腎生存曲線

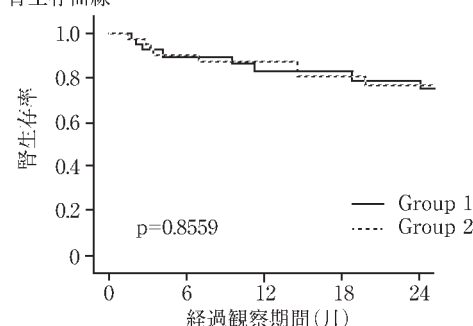


図 7 MPO-ANCA 型急速進行性腎炎症候群の初期治療におけるメチルプレドニゾロンパルス療法: OCS only vs. MP+OCS
OCS: oral corticosteroids, MP: methylprednisolone pulse therapy

えた OCS+CY に概ね分類することができる。わが国の主要腎疾患診療施設における RPGN 症例の初期治療方針としては、回答の寄せられた 90%以上の施設において、MP 療法を基本とし、その後 OCS を投与し、さらに CY を投与することが必要と考えられている。しかしながら、実際の登録症例の治療においては、患者背景、合併症などを勘案し、MP 療法を行わずに OCS 単独で治療される場合や免疫抑制薬を併用するなどの選択がなされており、登録症例のなかでは MP 療法が施行されているのは 62%の患者にとどまっていた。

そこで各治療群による治療成績を中心に検討した。

① MP 療法の要否 (OCS 単独と MP+OCS との比較)

図 7 に OCS 単独および MP 療法を併用した患者の患者背景、ならびにペア作成後の患者背景、Kaplan-Meier 法による腎予後(維持透析への移行)および生命予後を、単純

比較、ペア作成後の比較で示す。単純比較では MP 群で治療開始時血清クレアチニンが有意に高値であり、体重当たりの OCS 投与量も MP 群で有意に高値であった。単純比較の結果では MP 群で腎機能予後、生命予後とも悪い傾向が見られた。一方、患者背景ならびに OCS 投与量をあわせたペアリングでの比較では、腎予後、生命予後とも両者に差はなく、この検討からは MP 療法併用による効果は認められなかった。MP 療法は MPO-ANCA 型 RPGN の初期治療において 60%以上の患者に施行され、1 回の投与量はメチルプレドニゾロン 500~1,000 mg/日の 3 日連続を 1 クールとし、平均 2 クール施行されていた。また MP 療法を施行した患者のほうがより多くの後療法としての OCS を投与されていた。本療法の病理病期ごとの腎機能予後、および重症度ごとの個体生存率にも有意差がなかった。

表 18 急速進行性腎炎症候群におけるメチルプレドニゾンパルス療法

報告年	報告者	症例数	比較試験		結果	Evidence levels	備考
			治療方法	症例数			
1982	Couser ら	38	MP+OCS		28/38 例(74 %)で改善	V	
1989	Bolton ら	29	MP+OCS OCS	35 5	MP+OCS で 20/25 例が改善, OCS で 2/5 例改善	IV	透析離脱可能となる患者が MP+OCS で 14/19 例に対し, OCS では 0/3 例
1998	Takeda ら	46	MP+OCS	27	急性型では両群間で有意差がない。 潜行型では MP 群で有意に 腎機能が改善	IV	
2001	厚生労働省	171	MP+OCS	120	6 カ月生存率は MP+OCS で 75.0 %, OCS で 86.2 %	IV	単純比較では MP 療法併用により 生命予後、腎予後とも不良な傾向が 見られた。
2001	厚生労働省	86	MP+OCS	43	6 カ月生存率は MP+OCS で 87.7 %, OCS で 88.7 %	III	ペアリング比較では両治療法に 差は認めなかった。

MP : methylprednisolone pulse therapy, OCS : oral corticosteroids, CY : cyclophosphamide, IS : immunosuppressants

過去の治療成績に関する文献(表 18)によると、1970 年代後半から MP 療法が施行されるようになり、74%の患者に腎機能および生命予後の改善が見られ(evidence level V)²⁵⁾、特に透析を要する症例や糸球体の 60%以上に半月体の形成を認める高度腎機能障害例に対し、MP 療法を施行することにより 75%の患者で腎機能の改善を認めることが明らかになった(evidence level IV)²⁶⁾。わが国からの Takeda らの報告(evidence level IV)²⁷⁾を含め、MP 療法の併用により、腎機能の改善が図られることを示している。しかしながら、これらの過去の文献は ANCA による病型分類は行われず、図 3、4 に示したごとく、欧米に明らかに多い PR3-ANCA 型 RPGN を多く含んでいる可能性が否定できない。MPO-ANCA 型 RPGN については、OCS 単独に比べ MP 併用を行っても今回の検討からは有用性が認められなかった(evidence level IV)。しかし、患者背景を合わせたペアリング比較の結果から、MP 療法施行により感染症を含めた死亡による生命予後悪化は否定的であり(evidence level III)、これまでの過去の治療成績の報告からは腎機能障害の進行抑制効果を示唆する報告がなされていること、さらに本疾患の病態を考慮すれば、早期に強力な免疫抑制・抗炎症療法を施行することは理にかなった治療法と考えられる。したがって、現時点での MP 療法の選択は主治医の判断により、高齢者や感染合併例など日和見感染の危険性の高いものを除き、第一選択の治療法と考えられる。しかし、本治療法の有効性に関する前向き比較対照試験ではなく、今後の検討課題でもある。

② シクロフォスファミド療法の要否(OCS 単独と

OCS+CY、MP+OCS と MP+OCS+CY の比較)

OCS と OCS+CY の比較では、単純比較で有意に OCS 単独群に高齢者が多かった。しかしながら、単純比較、ペアリング比較とも生命予後、腎機能予後とも有意差なく、CY 追加の効果については確認できなかった(図 8)。

MP 療法群(MP+OCS)とこれらの治療にさらに CY の投与を加えた群(MP+OCS+CY)の比較では、単純比較(図 9A)から明らかなように、治療開始時血清クレアチニン値、血清 CRP 値が高値、あるいは肺病変併発例にしばしば CY が投与されており、さらにこの群の患者では有意に OCS の投与量も多いことが明らかとなった。この 2 群の単純比較では、重症例の多い CY 併用群のほうが有意差はないものの予後不良であった。しかしながら、図 9B に示すように、ペアリングを行い、MP 療法群のなかから比較的重症例(78.3%の症例が肺病変を有し、血清 CRP 値もいずれの群とも平均 8 mg/dl 以上の症例)を抽出して比較検討すると、MP+OCS 療法群に比べ MP+OCS+CY 群のほうが腎生存率に有意差はないものの、生存率を有意に改善させることが明らかとなった。図 10 にペアリング後の臨床重症度別の生命予後を示す。最も生命予後が不良である重症度 III+IV 群において、MP+OCS+CY による治療は有意に生命予後を改善させることがわかった。

RPGN を含めた MPA の治療の基本としては、欧米では OCS と CY の併用療法が基本と考えられてきた。しかし、その基となった Fauci らの治療内容²⁸⁾は、OCS での治療単独では副作用などにより疾患活動性のコントロール

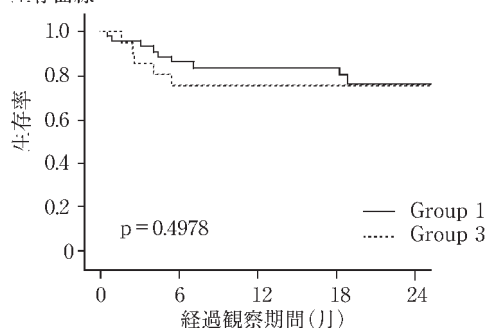
(A) 単純比較

グループ 初期治療法	Group 1 OCS	Group 3 OCS+CY	P値
症例数	51	22	
年齢(歳)	65.2 ± 14.4	56.5 ± 20.7	0.041
性別(男:女)	18:27	9:11	0.706
血清クレアチニン値(mg/dl)	4.1 ± 2.7	4.3 ± 2.5	0.816
血清CRP値(mg/dl)	4.8 ± 5.1	2.6 ± 3.8	0.128
肺病変の有病率(%)	45.1%	40.9%	0.741
OCS投与量(mg/kg/H)	0.70 ± 0.24	0.76 ± 0.30	0.408

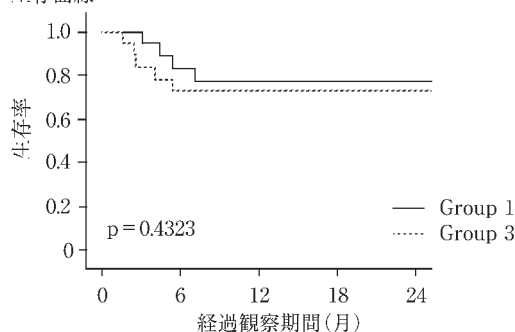
(B) ペアリング比較

グループ 初期治療法	Group 1 OCS	Group 3 OCS+CY	P値
症例数	20	20	
年齢(歳)	64.7 ± 13.2	58.4 ± 19.2	0.235
性別(男:女)	9:10	9:9	0.873
血清クレアチニン値(mg/dl)	4.0 ± 2.8	4.4 ± 2.5	0.668
血清CRP値(mg/dl)	5.1 ± 5.2	2.6 ± 3.9	0.144
肺病変の有病率(%)	40.0%	45.0%	0.749
OCS投与量(mg/kg/H)	0.68 ± 0.20	0.71 ± 0.24	0.752

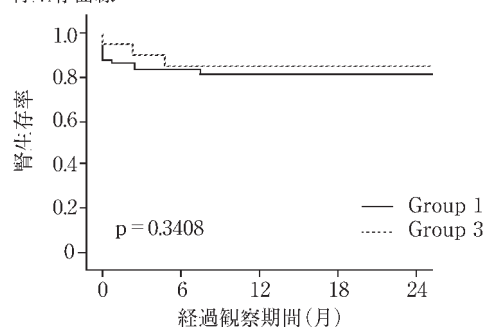
生存曲線



生存曲線



腎生存曲線



腎生存曲線

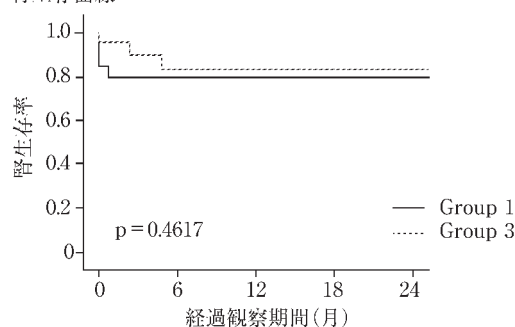


図 8 MPO-ANCA 型急速進行性腎炎症候群の初期治療におけるシクロフォスファミド療法: OCS 単独 vs. OCS+CY
OCS: oral corticosteroids, CY: cyclophosphamide

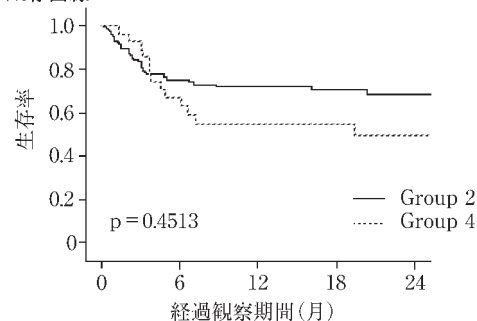
が困難な患者に対して、CY 併用により OCS の減量が可能となり、活動性のコントロールができたとするものであり、初期治療法を全例が本療法で行ったものではない。表 19 に OCS と OCS+CY を比較した過去の報告を示す。1990 年以前の検討では、基本的に CY の併用により、再発率の軽減、腎機能予後、生命予後の改善、炎症所見を含めた疾患活動性のコントロールについての効果が指摘されている (evidence level IV~V)^{28~30)}。前向き比較対照試験では CY の併用により、生命予後には差がないものの、再発率の軽減を認めた (evidence level II)³¹⁾が、CY の併用は特に 65 歳以上の高齢者で感染症の合併をきたしやすく、生命予後不良となる症例の増加の指摘もあり (evidence level II)³²⁾、高齢者の免疫抑制療法については慎重にならざるをえない。MP+OCS+CY 群と MP+OCS 群の比較では表 20 に示したごとく、MP+OCS 群は CY 追加群に

比べ、死亡の危険率 5.56 倍、再発の危険率 3 倍であり (evidence level III)^{19,33)}、CY の併用を支持する報告がなされている。しかし、本療法に関する評価可能な報告は、1990 年の Falk らの報告³⁴⁾を含め、すべて同一グループからのものであること、各報告とも Wegener 肉芽腫症や PR3-ANCA 陽性の RPGN を 27~53 % 含んでおり問題がある。Wegener 肉芽腫症の治療における CY を含めた免疫抑制薬の併用療法については様々な治療報告があり、ほぼ確立された治療法となっている³⁵⁾。CY の投与法についてもシクロフォスファミドパルス療法 (IVCY: 医薬品適応外使用: CY 0.5~1.0 g/m²/日, 4~8 週毎) が経口の CY に比べ、感染などの副作用を軽減、総投与量を減らし、しかも同等の臨床効果があるとの報告が見られる (表 21)^{33,36~40)}。しかしながら、MPO-ANCA 型 RPGN の全例に CY 療法を行うことの有用性は今回の検討からは確認できず、図

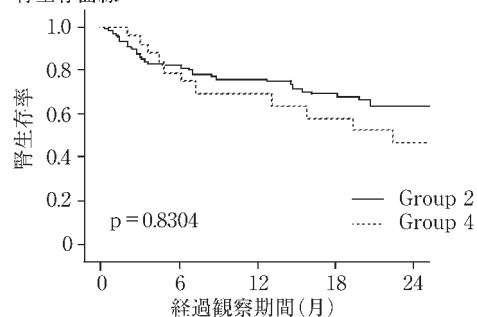
(A) 単純比較

グループ 初期治療法	Group 2 MP+OCS	Group 4 MP+OCS+CY	P値
症例数	120	28	
年齢(歳)	64.3±11.7	65.3±7.3	0.98
性別(男:女)	50:68	12:14	0.73
血清クレアチニン値(mg/dl)	5.5±2.9	6.7±3.3	0.06
血清CRP値(mg/dl)	6.6±6.3	10.2±9.7	0.08
肺病変の有病率(%)	55.8%	75.0%	0.06
病理組織学的スコア	7.1±1.4	6.9±1.2	0.43
OCS投与量(mg/kg/日)	0.83±0.26	1.01±0.31	0.01

生存曲線



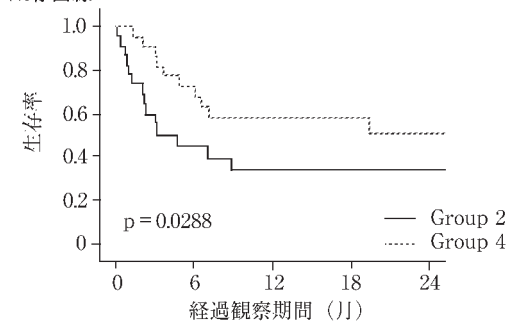
腎生存曲線



(B) ペアリング比較

グループ 初期治療法	Group 2 MP+OCS	Group 4 MP+OCS+CY	P値
症例数	23	23	
年齢(歳)	63.9±11.3	66.6±6.9	0.31
性別(男:女)	8:14	9:14	0.84
血清クレアチニン値(mg/dl)	6.5±2.5	6.6±3.3	0.77
血清CRP値(mg/dl)	8.6±7.0	9.0±7.3	0.98
肺病変の有病率(%)	78.3%	78.3%	1.00
病理組織学的スコア	6.9±1.4	6.8±1.3	0.66
OCS投与量(mg/kg/日)	0.84±0.20	0.97±0.27	0.17

生存曲線



腎生存曲線

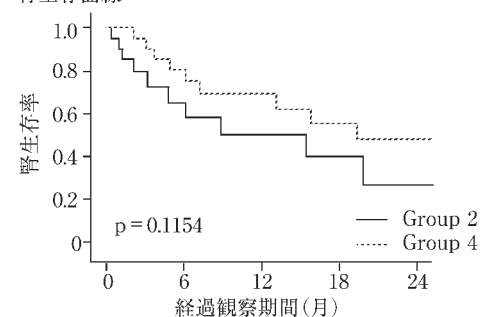
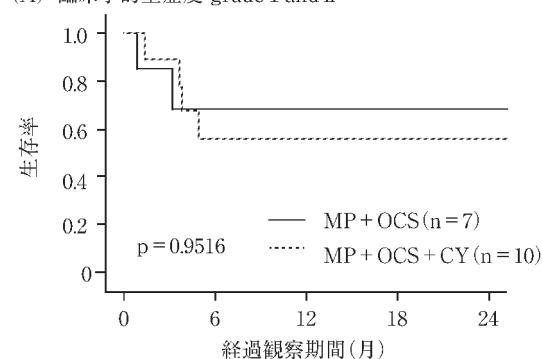


図 9 MPO-ANCA 型急速進行性腎炎症候群の初期治療におけるシクロフォスファミド療法: MP+OCS vs. MP+OCS+CY
OCS: oral corticosteroids, MP: methylprednisolone pulse therapy, CY: cyclophosphamide

(A) 臨床学的重症度 grade I and II



(B) 臨床学的重症度 grade III and IV

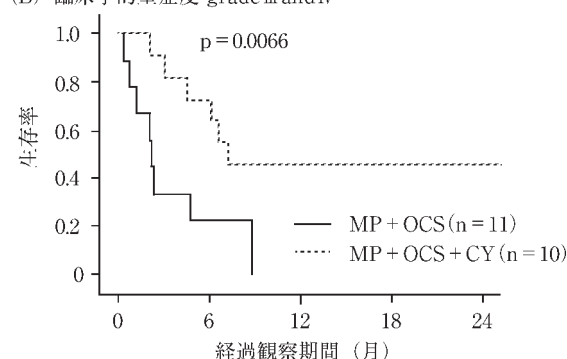


図 10 MPO-ANCA 型急速進行性腎炎症候群における臨床重症度別の生命予後
OCS: oral corticosteroids, MP: methylprednisolone pulse therapy, CY: cyclophosphamide

10 に示したごとく、高度炎症所見や肺病変を併発した予後不良例には生命予後改善の可能性があるが、高齢者や日和見感染をきたしやすい症例、治療開始時すでに高度腎機

能障害を伴う症例には避けるべきである。初期治療とはいえ、CY の投与は MP 療法や OCS の投与により、疾患活動性のコントロールがつかないときに考慮すべきで、特に

表 19 急速進行性腎炎症候群におけるシクロフォスファミド療法：OCS+CY vs OCS

報告年	報告者	対象		比較試験		結果	Evidence levels	備考
		疾患	症例数	治療方法	症例数			
1979	Fauci ら	顕微鏡的多発血管炎	17	OCS+CY	17	3 例死亡 14 例は改善または寛解	V	
1985	Weiss ら	腎限局型血管炎	34	OCS+CY	7	生存率は OCS+CY 群において、他の 2 群に比較して有意に良好	IV	
				OCS	20			
				なし	7			
1986	Rubinger ら		3	OCS+CY	3	2 例で腎機能の著明な改善あり	IV	
1991	Guillevin ら		46	OCS+PE	23	両群間に有意差なし CY 併用群で再発例が少ない。	II	
				OCS+PE + CY	23			
2001	Gayraud ら	Churg-Strauss 症候群	64	OCS vs OCS+CY		生存率に有意差なし 重症例では OCS+CY 群で生存率改善 再発率にも有意差ないが、OCS 単独では非寛解患者が存在	II	MPA の高齢者において、OCS+CY 群で副作用死が多い。
		顕微鏡的多発血管炎	58					
		古典的多発動脈炎	156					
2001	厚生労働省	MPO-ANCA 型 RPGN	73	OCS	51	腎生存率、個体生存率とも有意差なし	IV	単純比較
				OCS+CY	22			
2001	厚生労働省	MPO-ANCA 型 RPGN	40	OCS	20	腎生存率、個体生存率とも有意差なし	III	ペアリング比較
				OCS+CY	20			

OCS : oral corticosteroids, CY : cyclophosphamide, PE : plasma exchange, MPO : myeloperoxidase, ANCA : antineutrophil cytoplasmic antibody, RPGN : rapidly progressive glomerulonephritis

感染症などの併発には十分な注意が必要である。

③ MP 療法後の OCS 投与量

全経過観察期間における死亡のリスクについて、前述の予後不良因子を共変量として多変量解析を行ったところ、OCS 0.9 mg/kg/日以上投与の場合の危険率は 2.00 (95 %信頼区間：1.11～3.60)、さらに治療開始時に肺病変を有した症例では危険率 2.54 (1.20～5.35) と有意であった。そこで MP 療法を施行した患者のみにについて、MP 療法後の OCS の初期投与量について体重当たり投与量ごとの生存率を見ると、MP 後の OCS を 0.8 mg/kg/日未満にとどめた群では治療開始後 6 カ月生存率 92.1 % であるのに対し、OCS を 0.8 mg/kg/日以上投与した群では 61.5 % であり、有意に予後不良であることがわかった (図 11A)。ただし、今回の検討はアンケート調査の回答をもとにしており、OCS の投与量が多い症例のなかには重症例が多く含まれ

ており、反対に OCS の投与量が少ない症例のなかには軽症例が多く含まれているという傾向があった。そこで患者背景を合わせたペアリングによる解析を行ったところ (図 11B)、やはり OCS 0.8 mg/kg/日未満群のほうが有意に生命予後を改善させると同時に、腎機能予後も有意に良好であった。OCS の初期投与期間は全体の 73 % の症例で 3 週間以上の投与が行われているのに対し、諸外国の比較的高用量の OCS の初期投与のプロトコールでは 2 週間以内で減量を開始し、4 週間目にはほぼ半量まで減少とするものが多い⁴⁰⁾。死亡例のなかには強力な免疫抑制療法の副作用と考えられる感染症死も少なくないが、一方、原疾患の活動性を抑制できず死に至った症例もまた少なからずみられ、MP 療法後の OCS は疾患の活動性を抑制し得る量は必要であるが、感染症を考慮して最小限度にとどめることが肝要であると考えられた。

表 20 急速進行性腎炎症候群におけるシクロフォスファミド療法：MP+OCS+CY vs MP+OCS

報告年	報告者	対象		比較試験		結果	Evidence levels	備考
		疾患	症例数	治療方法	症例数			
1996	Hogan ら	腎限局型血管炎	38	MP+OCS	25	CY 併用群に比べ、MP+OCS 群は死亡の危険率が 5.56 倍高い。	III	ANCA 陽性例の 27 % が PR 3 - ANCA
		顕微鏡的多発動脈炎	69	MP+OCS + CY	29			
				MP+OCS + IVCY	43			
1996	Nachman ら	腎限局型血管炎	38	MP+OCS	25	MP+OCS 群の寛解率は、CY 併用群に比べ、有意に不良	III	ANCA 陽性例の 27 % が PR 3 - ANCA
		顕微鏡的多発動脈炎	69	MP+OCS + CY	29			
				MP+OCS + IVCY	43			
1990	Falk ら	腎限局型血管炎	18	MP+OCS	11 (15)*	OCS 群 と OCS+CY 群に有意差なし	V	OCS 群は腎機能障害高度例が多く、CY の要否は本検討では不明
		顕微鏡的多発動脈炎	15	MP+OCS + CY	11 (30)*			
		Wegener 肉芽腫症	37	MP+OCS + IVCY	12 (15)*			
2001	厚生労働省	MPO-ANCA 型 RPGN	148	MP+OCS	120	腎機能予後、生命予後とも両群間に有意差なし	IV	単純比較
				MP+OCS + CY	28			
2001	厚生労働省	MPO-ANCA 型 RPGN	148	MP+OCS		腎機能予後に有意差ないが、CY 併用により生命予後が有意に改善	III	ペアリング比較
				MP+OCS + CY				

MP : methylprednisolone pulse therapy, OCS : oral corticosteroids, CY : cyclophosphamide, IVCY : intravenous cyclophosphamide pulse therapy, MPO : myeloperoxidase, ANCA : antineutrophil cytoplasmic antibody, RPGN : rapidly progressive glomerulonephritis

* () 内は methylprednisolone pulse therapy 未施行例を含む。

④ 血漿交換療法(免疫吸着療法を含む)

RPGN に対する血漿交換療法については、MP 療法と同等の効果を期待できるものと考えられている。しかし、コスト面で血漿交換療法は MP 療法に劣り、一般的ではない。しかし、血漿交換療法は抗 GBM 抗体型 RPGN において、抗 GBM 抗体の早期除去ならびに腎機能の改善が期待できる治療法と考えられている²³⁾。また、肺病変による肺出血併発例では血漿交換療法(適応外使用)が有効との意見もある^{8,42)}。一方、MPO-ANCA 型 RPGN については、免疫抑制療法に追加して施行した場合の効果については一定の見解が得られていない。MPO-ANCA 型 RPGN に対して血漿交換療法を施行したか否かによる比較を図 12 に示す。単純比較では、血漿交換療法施行群で血清クレアチニン値上昇、血清 CRP 高値、肺病変を有する例がいずれも有意に多く、重症例で血漿交換療法を施行されて

いることが明らかであり、そのためか、腎機能予後、生命予後とも、血漿交換療法施行群で有意に不良であった。しかし、患者背景を合致させたペアリング解析では、このような有意差はなくなっていた。現在、ヨーロッパでは血清クレアチニン 500 $\mu\text{mol/l}$ (5.66 mg/dl) 以上の高度腎障害例に対し、OCS+CY 療法に加え、MP 療法または血漿交換療法を行う前向き比較対照試験(試験名称；MEPEX)が行われており、その結果が待たれるところである⁴¹⁾。MPO-ANCA 型 RPGN に対する血漿交換療法の位置づけについては、何らかの理由によりステロイドや免疫抑制薬の投与不能な症例や治療抵抗例への施行を考える必要があるが、ANCA の早期除去による腎機能悪化の抑制や多臓器病変の発症予防、進行抑制への効果が期待できることから、更なる検討が必要である。

⑤ 抗凝固・抗血小板療法

表 21 急速進行性腎炎症候群におけるシクロフォスファミドパルス療法

報告年	報告者	対象		比較試験		結果	Evidence levels	備考
		疾患	症例数	治療方法	症例数			
1992	Kunis ら		5	MP+OCS + IVCY		全例とも腎機能改善	V	2 例で透析離脱
1993	Rondeau ら	腎限局型血管炎	2	MP+OCS + IVCY		死亡 1 例, 腎機能正常化 2 例, 腎不全 3 例, うち 1 例は末期腎不全	VI	IVCY と血漿交換を施行せず, MP 投与量の減量により, 生命予後は改善
		顕微鏡的多発血管炎	4					
1997	Adu ら	古典的多発血管炎	8	MP+OCS + IVCY	24(5)*	治療効果に有意差なし IVCY 群で副作用が少ない	II	
		顕微鏡的多発血管炎	17	OCS+CY	30(12)*			
		Wegener 肉芽腫症	29					
1998	Haubitz ら	顕微鏡的多発血管炎	25	OCS+IVCY	22	治療効果に有意差なし IVCY 群で副作用が少ない	II	
		Wegener 肉芽腫症	25	OCS+CY	25			
1998	de La Torre ら	顕微鏡的多発血管炎	4	MP+OCS + IVCY		治療開始時に高度腎機能障害を有する 3 例を除き, 改善再発例が少ない。	V	
		Wegener 肉芽腫症	4					
		ループス腎炎	6					

MP : methylprednisolone pulse therapy, OCS : oral corticosteroids, CY : cyclophosphamide, IVCY : intravenous cyclophosphamide pulse therapy, MPO : myeloperoxidase, ANCA : antineutrophil cytoplasmic antibody

* ()内は顕微鏡的多発血管炎症例

わが国の RPGN 症例において、ヘパリンの投与は抗 GBM 抗体型 RPGN の 44.1 %, MPO-ANCA 型 RPGN の 22.2 %, ワーファリンの投与は抗 GBM 抗体型 RPGN の 24.2 %, MPO-ANCA 型 RPGN の 21.4 %, 抗血小板療法は抗 GBM 抗体型 RPGN の 36.4 %, MPO-ANCA 型 RPGN の 56.2 %に施行されていた。MPO-ANCA 型 RPGN に使用された抗血小板薬としては dipyridamole 27.3 %, dilazep 13.5 %, その他 3.9 %であった。これら, 抗凝固・抗血小板療法は大半がステロイドや免疫抑制薬との併用療法であった。MPO-ANCA 型 RPGN では、ヘパリン療法の併用群での 6 カ月腎生存率 63.4 %, 生存率 78.5 %, 非併用群 6 カ月腎生存率 74.0 %, 生存率 74.0 %と、単純比較において、いずれも有意差はなかった。また、ワーファリン併用群の 6 カ月腎生存率 83.3 %, 生存率 84.3 %と、非併用群の 6 カ月腎生存率 68.5 %, 生存率 72.2 %を比較すると、併用群の予後が有意に良好であった。抗血小板薬につ

いては併用群の 6 カ月腎生存率が 76.4 %, 生存率 82.1 %, 非併用群 6 カ月腎生存率が 64.9 %, 生存率 65.5 %であり、やはり併用群で有意に予後良好であった。経口薬のワーファリンや抗血小板薬併用群での予後が良好であったが、これはワーファリン、抗血小板薬を併用された患者が、肺出血を含めた出血症状のない患者や、あるいは重症合併症などがなく経口投与の可能な患者に限られたための結果とも考えられる。しかしながら、半月体形成機序を考慮すると、本療法には一定の効果が期待できるため、全身状態などを勘案し、出血症状などに十分注意しながらの投与を行うことが望ましい。

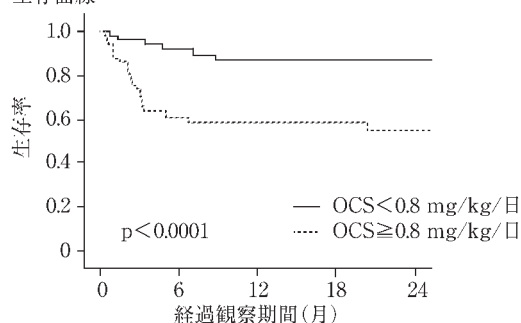
⑥ その他の治療法

経過中に原疾患の活動性の持続と同時に感染症併発の危険性の高い状態(サイトメガロウイルス抗原量が経時的に増加、あるいは他の感染症の併発が否定できないとき)では、ガンマグロブリン大量療法(医薬品適応外使用：ガン

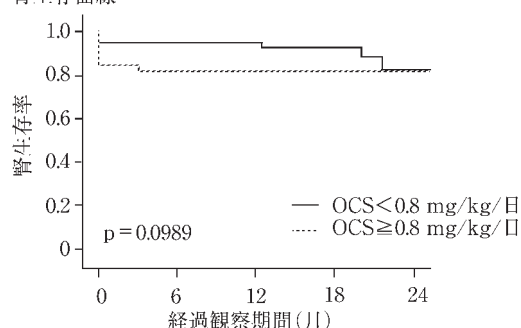
(A) 単純比較

初期治療	経口副腎皮質ステロイド投与量 <0.8 mg/kg/日	経口副腎皮質ステロイド投与量 ≥0.8 mg/kg/日	P値
症例数	58	51	
年齢(歳)	63.0 ± 12.5	65.8 ± 10.9	0.209
性別(男:女)	26:31	17:33	0.222
血清クレアチニン値(mg/dl)	5.5 ± 2.9	5.7 ± 2.9	0.734
血清CRP値(mg/dl)	7.1 ± 6.9	5.4 ± 5.4	0.233
肺病変の有病率(%)	44.8%	70.6%	0.003
OCS投与量(mg/kg/H)	0.65 ± 0.11	1.04 ± 0.21	0.0001

生存曲線



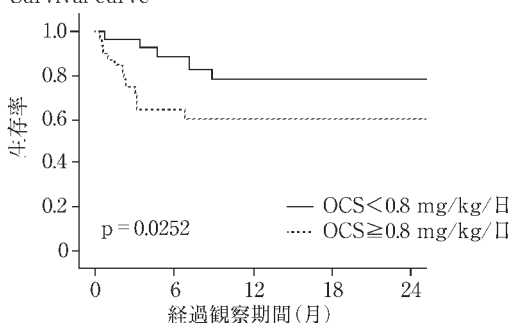
腎生存曲線



(B) ベアリング比較

初期治療	経口副腎皮質ステロイド投与量 <0.8 mg/kg/日	経口副腎皮質ステロイド投与量 ≥0.8 mg/kg/日	P値
症例数	32	32	
年齢(歳)	65.1 ± 12.1	63.5 ± 12.6	0.608
性別(男:女)	15:16	10:21	0.222
血清クレアチニン値(mg/dl)	5.0 ± 2.6	5.9 ± 3.1	0.257
血清CRP値(mg/dl)	8.6 ± 6.3	5.6 ± 5.4	0.076
肺病変の有病率(%)	59.4%	59.4%	1.000
OCS投与量(mg/kg/H)	0.66 ± 0.11	1.08 ± 0.23	0.0001

Survival curve



Renal survival curve

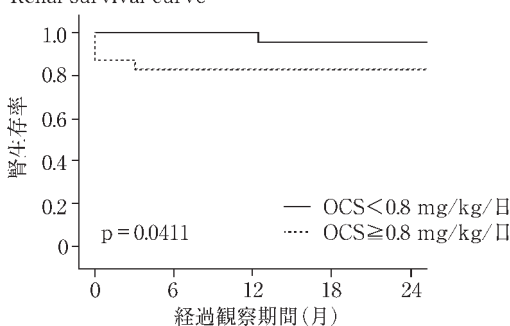


図 11 MPO-ANCA 型急速進行性腎炎症候群の初期治療における経口副腎皮質ステロイド投与量
OCS: oral corticosteroids

マグロブリン製剤 0.2~0.4 g/kg 体重/日, 5 日間)なども考慮される^{43~45)}。

⑦ 初期治療後の維持療法, 再発予防法, 感染予防法

また, 初期治療終了後の維持 OCS 投与量については, 表 22 に示したごとく, 20 mg/日未満がその後の生命予後を有意に改善させることが明らかとなった。活動性のマーカーがコントロールされている場合, 可能な限り速やかに OCS を 20 mg/日未満まで漸減する。ANCA の抗体価が高値を持続する場合や抗 GBM 抗体が陰性化しない場合には CY 25~100 mg/日 (医薬品適応外使用) の併用を考慮する。

免疫抑制療法開始後 4 週程度経過し, 宿主の感染抵抗性の低下時などニューモシスティス・カリニ肺炎発症予防のために ST 合剤の投与 (医薬品適応外使用: ST 合剤 2 錠, 連日あるいは隔日投与) を行う^{46,47)}。

4) PR3-ANCA 型 RPGN の治療

PR3-ANCA は Wegener 肉芽腫症の特異的マーカーと考えられている。その他 MPA や腎限局性の pauci-immune 型半月体形成性糸球体腎炎の一部で陽性となる。わが国では諸外国に比べ PR3-ANCA 陽性の RPGN は極めて少ない。本病型の RPGN は MPO-ANCA 型に比べ, 若年者で, しかも発症, 経過とも急激なものが多く, しばしば再発はするものの, 初期の治療により腎機能の保持される症例も多い⁴⁸⁾。Wegener 肉芽腫症の治療については, OCS 単独の治療の場合, 平均生存期間は 12 カ月で, 副腎皮質ステロイドに加え免疫抑制薬の併用が予後改善には必要である⁴⁹⁾。RPGN を呈した Wegener 肉芽腫症の治療としては, MP (1g/日, 3 日間) と OCS (1 mg/kg/日), CY (2 mg/kg/日) の初期治療を行うのが NIH の標準的治療として提唱されており, 本治療により 75 % の患者に完全寛解

(A) 単純比較

グループ 血漿交換療法	Group A 未施行	Group B 施行	P値
症例数	290	62	
年齢(歳)	63.0 ± 14.2	64.5 ± 13.4	0.466
性別(男：女)	110：160	32：28	0.055
血清クレアチニン値(mg/dl)	5.1 ± 3.0	6.4 ± 3.0	0.002
血清CRP値(mg/dl)	5.9 ± 6.537	7.9 ± 6.9	0.049
肺病変の有病率(%)	46.7%	67.7%	0.003
病理組織学的スコア	7.5	7.9 ± 1.4	0.159
OCS投与量(mg/kg/日)	0.83 ± 0.27	0.88 ± 0.33	0.284

(B) ペアリング比較

グループ 血漿交換療法	Group A 未施行	Group B 施行	P値
症例数	52	52	
年齢(歳)	64.6 ± 11.5	65.1 ± 12.3	0.829
性別(男：女)	17：34	29：21	0.013
血清クレアチニン値(mg/dl)	6.3 ± 3.1	6.4 ± 2.9	0.832
血清CRP値(mg/dl)	4.3 ± 4.8	7.4 ± 6.7	0.018
肺病変の有病率(%)	62.7%	67.3%	0.627
病理組織学的スコア	7.4 ± 1.6	7.9 ± 1.4	0.170
OCS投与量(mg/kg/日)	0.85 ± 0.24	0.90 ± 0.34	0.476

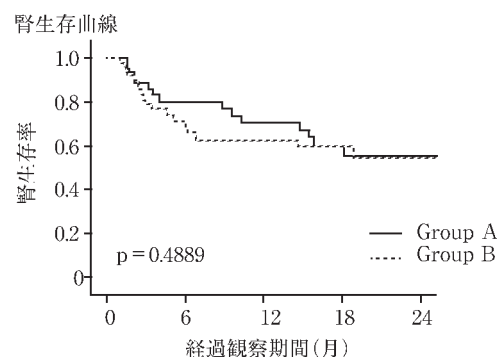
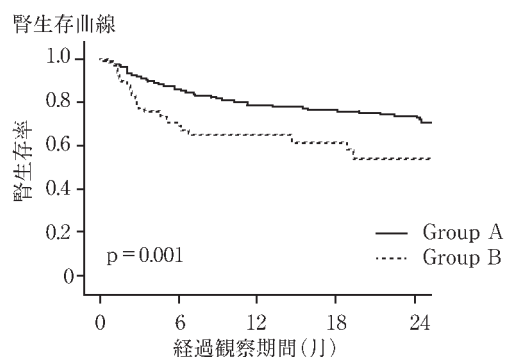
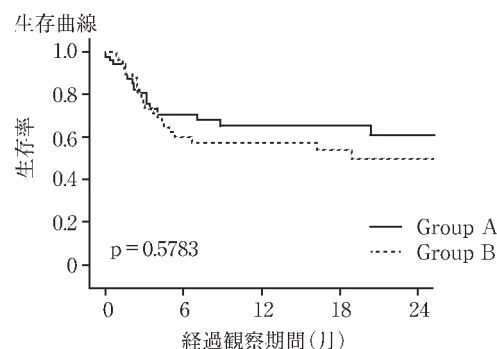
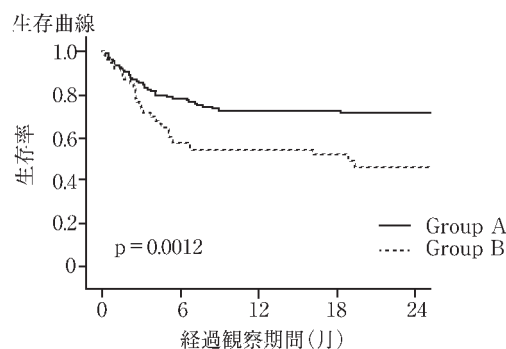


図 12 MPO-ANCA 型急速進行性腎炎症候群における血漿交換療法

OCS：oral corticosteroids

表 22 MPO-ANCA 型急速進行性腎炎症候群における
経口副腎皮質ステロイド薬の維持投与量

経口副腎皮質ステロイド薬 の維持投与量	症例数	転帰	
		生存例	生存率
> 20 mg/日	125	118	94.4 %
20～30 mg/日	54	45	83.3 %
> 30 mg/日	30	15	50.0 %

を得たと報告されている⁵⁰⁾。しかしながら、本治療法では42%の患者に治療に伴う副作用、特に感染症の合併をきたすため、この副作用軽減目的で、連日の経口CYに替えて、1カ月ごとのCY静注パルス療法⁵⁰⁾や週1回のmethotrexate投与⁵¹⁾が試みられている。また、Wegener肉芽腫症の再発予防にはST合剤の投与が有効とされている⁵²⁾。

5) 抗GBM抗体型RPGNの治療

これまでの抗GBM抗体型RPGNの治療に関する報告を表23にまとめた^{53～56)}。1970年代には腎摘や様々な程度の免疫抑制薬の投与も行われたが、患者の47%が1年以内に死亡し、生存例でも40%が腎死に至り、極めて予後不良であった⁵³⁾。その後、副腎皮質ステロイドやCYなどの免疫抑制療法が行われ、さらに抗GBM抗体の積極的除去のために血漿交換療法も行われた結果、治療成績の向上を見ている。特に肺出血の合併例に対しては、血漿交換療法やMPの施行により肺出血は速やかに消失することが多く、本疾患の生命予後は著明に改善したが、腎機能予後はいまだ不良である。治療開始時無尿例、腎機能低下例(血清クレアチニン値6mg/dl以上)、腎生検所見での半月体形成率50%以上の症例では腎機能の改善は得られないと報告されている⁵⁷⁾。わが国では抗GBM抗体型

表 23 抗 GBM 抗体型急速進行性糸球体腎炎における血漿交換療法

報告年	報告者	治療方法	対象		治療開始時血清 クレアチニン値 (mg/dl)	腎機能改善 症例の頻度 (%)	備考
			症例数	年齢(歳)			
1973	Wilson ら	種々	53	5~60	不明	12.5	
1982	Simpson ら	なし	8	28.1±15.9	6.1±5.6	12.5	PE 併用群で抗 GBM 抗体の早期消失を認めた。
		OCS+AZA	4	22.3±2.6	3.2±3.1	0	
		OCS+CY+PE	8	22.1±3.1	3.0±2.4	37.5	
1985	Walker ら	OCS+CY+PE	22	21(18~74)	5.1(0.96~25.1)	73	41 %の症例で長期的にも腎機能の改善が得られた。
1985	Johnson ら	OCS+CY	9	22.9±3.0	5.3±1.6	11.1	PE 併用群で抗 GBM 抗体の早期消失、および血清クレアチニン値上昇の抑制を認めた。
		OCS+CY+PE	8	24.8±2.3	4.3±1.6	50.0	

OCS : oral corticosteroids, CY : cyclophosphamide, AZA : azathioprine, PE : plasma exchange, GBM : glomerular basement membrane

RPGN が諸外国に比べ少なく、しかも、欧米では抗 GBM 抗体型 RPGN は、比較的若年で腎機能障害の比較的軽度な症例が含まれるのに対し、わが国では 50 歳代と年齢が高いうえ、初診時の腎機能は血清クレアチニン値の平均で 7.1 ± 4.2 mg/dl とすでに腎機能の高度低下例が大半である。さらに腎生検所見では半月体形成率 77.6 ± 24.3 %⁴⁾で、治療への反応性は望めない症例がほとんどである。表 24 にわが国の抗 GBM 抗体型 RPGN の治療法と予後をまとめた。副腎皮質ステロイドと CY の併用は血漿交換療法の施行の有無に関わらず、感染症などの日和見感染のリスクを高め、生命予後不良であった。また、わが国の RPGN では、血漿交換療法が抗 GBM 抗体型 RPGN の 55.6 %、MPO-ANCA 型 RPGN の 13.5 %に施行されていたが、本療法の施行例と非施行例の間で、抗 GBM 抗体型 RPGN においては腎生存率、生存率とも単純比較、ペアリング比較のいずれでも有意差はなかった。抗 GBM 抗体型では前述のごとく、諸外国で、腎機能障害の軽度な例での本療法の有効性が指摘されている。しかしながら、わが国の抗 GBM 型 RPGN は初診時の血清クレアチニンは表 9 に示したごとく、平均 7.1 mg/dl と高度進行例が大半であり、治療効果を確認することはできなかった。

したがって、抗 GBM 抗体型 RPGN の治療に際し、最も重要なことは、腎機能障害の軽度なうちに、しかも糸球体の半月体形成率の低い段階での早期発見に努めることである。早期発見例に対しては積極的に血漿交換療法や MP, CY による治療を行い、腎機能低下例には CY の併用は施行せず、抗 GBM 抗体価をモニターしながら、MP

および OCS の治療にとどめるべきである。

6) RPGN の治療指針

以上の検討から、RPGN の治療指針を図 13~15 に示す。なお、図中の Grade は表 17 の分類に従った。なお、治療指針の作成にあたっては、臨床学的重症度の分類をもとにした記載に努めた。しかしながら、臨床学的重症度分類に年齢がスコアとして採用されており、同一の病態であっても高齢者のほうが重症度分類は上位となる。一方、高齢者では免疫抑制療法による副作用発生の危険性も高く、治療内容は一段軽減したほうが安全とも考えられる。同様に、透析患者においても免疫抑制療法による副作用発生の危険性は高くなる一方、臨床学的重症度分類によるスコアは高値で重症度分類は上位となる。そこで、高齢者および透析患者では治療内容を一段低下させることにより調整を加えた。ここでは、高齢者とは臨床学的重症度分類の区分より 70 歳以上と定義するが、実際の診療においては、暦年齢ではなく実年齢を重視することが望ましい。

MPO-ANCA 型 RPGN の初期治療は、臨床学的重症度 I および II では、MP+OCS(メチルプレドニゾロン 500~1,000 mg/日を 3 日間連続、その後プレドニゾロン 0.6~0.8 mg/kg/日、Grade C)で開始し、高齢者もしくは透析患者については OCS 単独(プレドニゾロン 0.6~0.8 mg/kg/日、Grade D)で開始する。臨床学的重症度 III および IV の場合、年齢 70 歳未満では MP+OCS+CY (25~100 mg/日)で開始し、高齢者もしくは透析患者では CY の併用を行わず、臨床学的重症度 I および II の治療法に準ずる。この初期治療でコントロール不能なときは MP 療法をさら

表 24 わが国の抗 GBM 抗体型急速進行性糸球体腎炎における治療法と予後

治療法	血漿交換療法 施行の有無	症例数	死亡率 (%)	末期腎不全 到達率(%)	死亡または末期 腎不全到達率(%)
MP + OCS	総数	21	4.8	66.7	71.4
	施行例	10	10.0	60.0	70.0
	未施行例	11	0.0	72.7	72.7
MP + OCS + CY	総数	14	50.0	28.6	78.6
	施行例	11	45.5	36.4	81.8
	未施行例	3	66.7	0.0	66.7
その他	総数	4	25.0	75.0	100.0
	施行例	2	0.0	100.0	100.0
	未施行例	2	50.0	50.0	100.0
無治療	総数	5	0.0	100.0	100.0
	施行例	1	0.0	100.0	100.0
	未施行例	4	0.0	100.0	100.0

MP : methylprednisolone pulse therapy, OCS : oral corticosteroids, CY : cyclophosphamide,
GBM : glomerular basement membrane

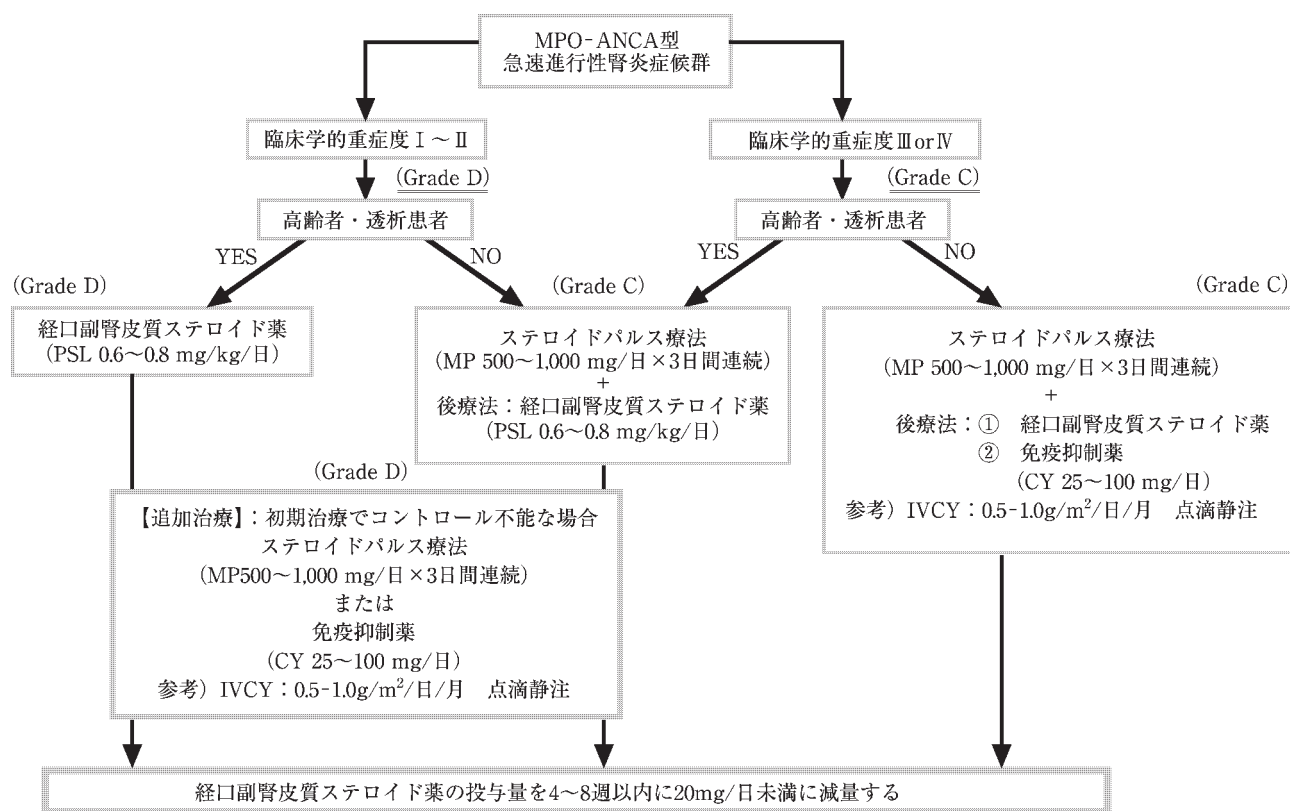


図 13 MPO-ANCA 型急速進行性腎炎症候群の治療指針(要約)

MP : methylprednisolone, PSL : prednisolone, CY : cyclophosphamide, IVCY : intravenous cyclophosphamide

に数クール繰り返す,あるいはCYの投与を行う。なお, CYの投与においては副作用軽減のために月1回のCYパルス療法(0.5～1.0 g/m²/日 点滴静注)が有効と考えられて

いる(Grade C)。本療法で疾患の活動性をコントロールできた場合には, OCSの投与量を4～8週以内に20 mg/日未満に減量する(Grade C)(図13)。

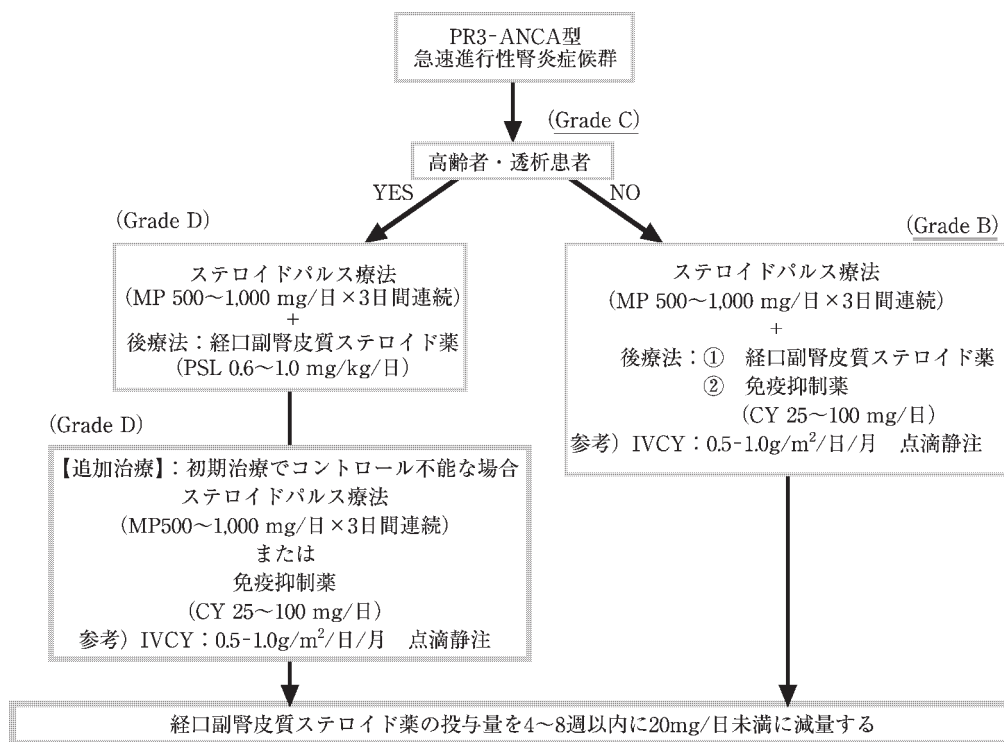


図 14 PR 3-ANCA 型急速進行性腎炎症候群の治療指針(要約)

MP：methylprednisolone, PSL：prednisolone, CY：cyclophosphamide, IVCY：intravenous cyclophosphamide

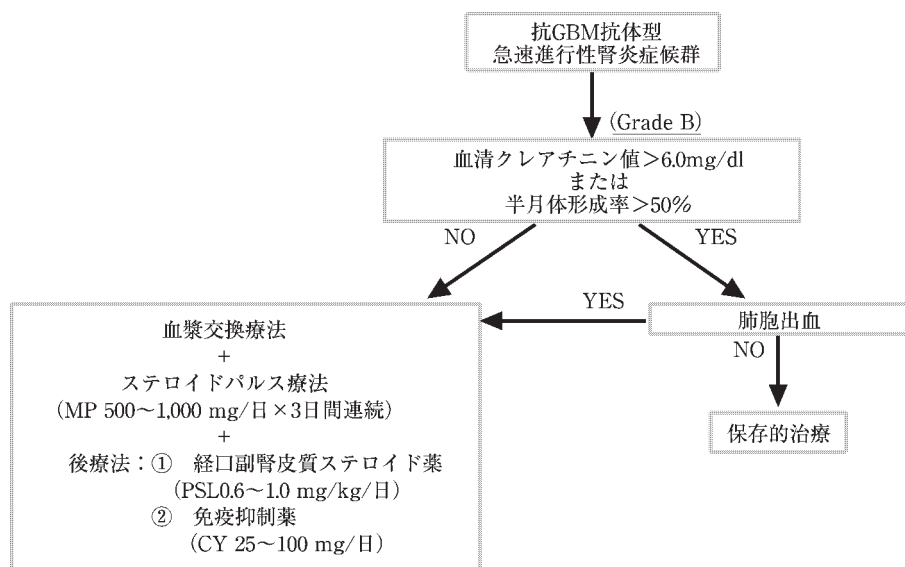


図 15 抗 GBM 抗体型急速進行性腎炎症候群の治療指針(要約)

MP：methylprednisolone, PSL：prednisolone, CY：cyclophosphamide

PR3-ANCA 型 RPGN では MPO-ANCA 型 RPGN の臨床学的重症度ⅢまたはⅣの治療法に準ずる。本症では、免疫抑制薬の併用が MPO-ANCA 型に比較し積極的に推奨される (Grade B) が、高齢者ないしは透析患者の免疫抑

制療法併用には慎重な対応が必要である (Grade C) (図 14)。

抗 GBM 抗体型 RPGN では、診断時に大部分の症例がすでに腎機能の高度障害を呈しており、なお一層の早期発見に対する努力が必要である。血清クレアチニン値 6 mg/

dI 未満でかつ腎生検での糸球体の半月体形成率 50 %未満では、血漿交換療法と同時に、MP+OCS+CY の積極的な治療を行い、それ以外の高度腎機能障害例に対しては、免疫抑制療法は必要最小限にとどめる。ただし、肺出血などの肺病変併発時は血漿交換療法や MP などの免疫抑制療法により、早急な抗 GBM 抗体の減量を図るべきである (図 15)。

参考文献

- Churg J, Bernstein J, Glassock RJ. Classification of glomerular disease. In : Churg J, Bernstein J, Glassock RJ(eds) Renal disease. Classification and atlas of glomerular diseases. 2nd ed. New York, Tokyo : Igaku-Shoin, 1995, 11.
- 有村義宏, 長澤俊彦. 急速進行性腎炎症候群. 酒井 紀 (編)腎臓病学のアプローチ, 東京 : 日本腎臓学会, 1995 : 7-8.
- 土肥和紘. 「難治性ネフローゼ・急速進行性糸球体腎炎」分科会報告. 厚生省進行性腎障害調査研究班平成七年度研究業績. 1996 : 153-8.
- 小山哲夫, 榎野博史, 二瓶 宏, 有村義宏, 木田 寛, 山縣邦弘, 山口直人, 室かおり, 高橋秀人, 小林正貴. RPGN の早期発見・早期治療に関する研究—指針・治療法の試案—. 厚生省特定疾患進行性腎障害調査研究班平成 11 年度研究業績. 2000 : 66-88.
- Heilman RL, Offord KP, Holley KE, Velosa JA. Analysis of risk factors for patient and renal survival in crescentic glomerulonephritis. Am J Kidney Dis 1987 ; 9 : 98-107.
- Keller F, Oehlenberg B, Kunzendorf U, Schwarz A, Offermann G. Long-term treatment and prognosis of rapidly progressive glomerulonephritis. Clin Nephrol 1989 ; 31 : 190-7.
- Andrassy K, Kuster S, Waldherr R, Ritz E. Rapidly progressive glomerulonephritis : analysis of prevalence and clinical course. Nephron 1991 ; 59 : 206-12.
- Levy JB, Winearls CG. Rapidly progressive glomerulonephritis : what should be first-line therapy? [see comments] . Nephron 1994 ; 67 : 402-7.
- Anganco R, Thiru S, Esnault VL, Short AK, Lockwood CM, Oliveira DB. Does truly 'idiopathic' crescentic glomerulonephritis exist? Nephrol Dial Transplant 1994 ; 9 : 630-6.
- Haas M, Spargo BH, Wit EJ, Meehan SM. Etiologies and outcome of acute renal insufficiency in older adults : a renal biopsy study of 259 cases [see comments] . Am J Kidney Dis 2000 ; 35 : 433-47.
- Jennette JC. Crescentic glomerulonephritis. In : Jennette JC, Olson JL, Schwartz MM, Silva FG(eds) Heptinstall's Pathology of the Kidney. 5th ed. Philadelphia, New York : Lippincott-Raven, 1998 : 625-56.
- Davies DJ, Moran JE, Niall JF, Ryan GB. Segmental necrotizing glomerulonephritis with antineutrophil antibody : possible arbovirus aetiology? Br Med J(Clin Res Ed) 1982 ; 285 : 606.
- Falk RJ, Jennette JC. Anti-neutrophilic cytoplasmic autoantibodies with specificity for myeloperoxidase in patients with systemic vasculitis and idiopathic necrotizing and crescentic glomerulonephritis. N Engl J Med 1988 ; 318 : 1651-7.
- Nassberger L, Sjöholm AG, Bygren P, Thysell H, Hojer-Madsen M, Rasmussen N. Circulating anti-neutrophil cytoplasm antibodies in patients with rapidly progressive glomerulonephritis and extracapillary proliferation. J Intern Med 1989 ; 225 : 191-6.
- Franssen C, Stegeman C, Kallenberg C, Gans R, Jong P, Hoornijne S, Tervaert J. Antiproteinase 3- and antimyeloperoxidase-associated vasculitis. Kidney Int 2000 ; 57 : 2195-206.
- Muller Kobold AC, van der Geld YM, Limburg PC, Tervaert JW, Kallenberg CG. Pathophysiology of ANCA-associated glomerulonephritis. Nephrol Dial Transplant 1999 ; 14 : 1366-75.
- Tipping PG, Kitching AR, Cunningham MA, Holdsworth SR. Immunopathogenesis of crescentic glomerulonephritis. Curr Opin Nephrol Hypertens 1999 ; 8 : 281-6.
- Shigematu H, Yamaguchi N, Koyama A. Glomerulointerstitial events in rapidly progressive nephritic syndrome, with special reference to histologic grade and stage on renal lesions. Clin Exp Nephrol 1998 ; 2 : 330-8.
- 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.
- Westman KW, Bygren PG, Olsson H, Ransam J, Wieslander J. Relapse rate, renal survival, and cancer morbidity in patients with Wegener's granulomatosis or microscopic polyangiitis with renal involvement. J Am Soc Nephrol 1998 ; 9 : 842-52.
- Hagen EC, Daha MR, Hermans J, Andrassy K, Csernok E, Gaskin G, Lesavre P, Ludemann J, Rasmussen N, Sinico RA, Wiik A, van der Woude FJ. Diagnostic value of standardized assays for anti-neutrophil cytoplasmic antibodies in idiopathic systemic vasculitis. EC/BCR Project for ANCA Assay Standardization [see comments] . Kidney Int 1998 ; 53 : 743-53.
- Franssen CFM, Gans R, Kallenberg CGM, Hageluken C, Hoornijne S. Disease spectrum of patients with antineutrophil cytoplasmic autoantibodies of defined specificities : distinct differences between patients with anti-proteinase 3 and anti-myeloperoxidase autoantibodies. J Intern Med 1998 ; 244 : 209-16.
- Jindal KK. Management of idiopathic crescentic and diffuse

- proliferative glomerulonephritis : evidence-based recommendations. *Kidney Int* 1999 ; 70 : S33-40.
24. Cattran DC. Introduction. *Kidney Int* 1999 ; 55 : S1-2.
 25. Couser WG. Idiopathic rapidly progressive glomerulonephritis. *Am J Nephrol* 1982 ; 2 : 57-69.
 26. Bolton WK, Sturgill BC. Methylprednisolone therapy for acute crescentic rapidly progressive glomerulonephritis. *Am J Nephrol* 1989 ; 9 : 368-75.
 27. Takeda S, Kida H, Yokoyama H, Takazakura E, Kobayashi K. Methylprednisolone pulse therapy in two clinical types of crescentic glomerulonephritis. *Intern Med* 1998 ; 37 : 585-91.
 28. Fauci AS, Katz P, Haynes BF, Wolff SM. Cyclophosphamide therapy of severe systemic necrotizing vasculitis. *N Engl J Med* 1979 ; 301 : 235-8.
 29. Weiss MA, Crissman JD. Segmental necrotizing glomerulonephritis : diagnostic, prognostic, and therapeutic significance. *Am J Kidney Dis* 1985 ; 6 : 199-211.
 30. Rubinger D, Drukker A, Shvil Y, Kopolovic Y, Friedlaender MM, Shalit M, Popovtzer MM. Combined cyclophosphamide and corticosteroid-induced remission in severe glomerulopathy associated with systemic vasculitis. *Am J Nephrol* 1986 ; 6 : 346-52.
 31. Guillevin L, Jarrousse B, Lok C, Lhote F, Jais JP, Le Thi Huong Du D, Bussel A. Long-term follow-up after treatment of polyarteritis nodosa and Churg-Strauss angiitis with comparison of steroids, plasma exchange and cyclophosphamide to steroids and plasma exchange. A prospective randomized trial of 71 patients. The Cooperative Study Group for Polyarteritis Nodosa. *J Rheumatol* 1991 ; 18 : 567-74.
 32. Gayraud M, Guillevin L, le Toumelin P, Cohen P, Lhote F, Casassus P, Jarrousse B. Long-term follow-up of polyarteritis nodosa, microscopic polyangiitis, and Churg-Strauss syndrome : analysis of four prospective trials including 278 patients. *Arthritis Rheum* 2001 ; 44 : 666-75.
 33. Nachman PH, Hogan SL, Jennette JC, Falk RJ. Treatment response and relapse in antineutrophil cytoplasmic autoantibody-associated microscopic polyangiitis and glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol* 1996 ; 7 : 33-9.
 34. Falk RJ, Hogan S, Carey TS, Jennette JC. Clinical course of anti-neutrophil cytoplasmic autoantibody-associated glomerulonephritis and systemic vasculitis. The Glomerular Disease Collaborative Network [see comments] . *Ann Intern Med* 1990 ; 113 : 656-63.
 35. Hoffman GS : Treatment of Wegener's granulomatosis : time to change the standard of care? *Arthritis Rheum* 1997 ; 40 : 2099-104.
 36. Rondeau E, Kourilsky O, Peraldi MN, Alberti C, Kanfer A, Sraer JD. Methylprednisolone and cyclophosphamide pulse therapy in crescentic glomerulonephritis : safety and effectiveness. *Ren Fail* 1993 ; 15 : 495-501.
 37. Kunis CL, Kiss B, Williams G, D'Agati V, Appel GB. Intravenous pulse cyclophosphamide therapy of crescentic glomerulonephritis. *Clin Nephrol* 1992 ; 37 : 1-7.
 38. Adu D, Pall A, Luqmani RA, Richards NT, Howie AJ, Emery P, Michael J, Savage CO, Bacon PA. Controlled trial of pulse versus continuous prednisolone and cyclophosphamide in the treatment of systemic vasculitis. *QJM* 1997 ; 90 : 401-9.
 39. Haubitz M, Schellong S, Gobel U, Schurek HJ, Schaumann D, Koch KM, Brunkhorst R. Intravenous pulse administration of cyclophosphamide versus daily oral treatment in patients with antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis and renal involvement : a prospective, randomized study. *Arthritis Rheum* 1998 ; 41 : 1835-44.
 40. De La Torre M, Alcazar R, Urrea JM, Caparros G, Alegre R, Blanco J, Nieto J, Ferreras I. Monthly cyclophosphamide pulses in the treatment of crescentic glomerulonephritis. *Transplant Proc* 1998 ; 30 : 3952-4.
 41. Jayne DRW, Rasmussen N. Treatment of antineutrophil cytoplasm autoantibody-associated systemic vasculitis : Initiatives of the European community systemic vasculitis clinical study group. *Mayo Clin Proc* 1997 ; 72 : 737-47.
 42. Nachman PH, Falk RJ. ANCA-associated small vessel vasculitis. In : Brady HR, Wilcox CS(eds) *Therapy in nephrology and hypertension*. Philadelphia, London, Toronto : WB Saunders, 1999 : 158-64.
 43. Tuso P, Moudgil A, Hay J, Goodman D, Kamil E, Koyyana R, Jordan SC. Treatment of antineutrophil cytoplasmic autoantibody-positive systemic vasculitis and glomerulonephritis with pooled intravenous gammaglobulin. *Am J Kidney Dis* 1992 ; 20 : 504-8.
 44. Richter C, Schnabel A, Csernok E, Reinhold-Keller E, Gross WL. Treatment of Wegener's granulomatosis with intravenous immunoglobulin. *Adv Exp Med Biol* 1993 ; 336 : 487-9.
 45. Jayne DRW, Chapel H, Adu D, Misbah S, O'donoghue D, Scott T, Lockwood CM. Intravenous immunoglobulin for ANCA-associated systemic vasculitis with persistent disease activity. *QJM* 2000 ; 93 : 433-9.
 46. Wormser GP, Horowitz HW, Duncanson FP, Forseter G, Javaly K, Alampur SK, Gilroy SA, Lenox T, Rappaport A, Nadelman RB. Low-dose intermittent trimethoprim-sulfamethoxazole for prevention of *Pneumocystis carinii* pneumonia in patients with human immunodeficiency virus infection. *Arch Intern Med* 1991 ; 151 : 688-92.
 47. Podzamecz D, Salazar A, Jimenez J, Consiglio E, Santin M, Casanova A, Rufi G, Gudiol F. Intermittent trimethoprim-sulfamethoxazole compared with dapsone-pyrimethamine for the simultaneous primary prophylaxis of *Pneumocystis pneumonia* and toxoplasmosis in patients infected with HIV [see comments] . *Ann Intern Med* 1995 ; 122 : 755-61.

48. Franssen C, Gans R, Kallenberg C, Hageluken C, Hoorntje S. Disease spectrum of patients with antineutrophil cytoplasmic autoantibodies of defined specificity : distinct differences between patients with anti-proteinase 3 and anti-myeloperoxidase autoantibodies. J Intern Med 1998 ; 244 : 209-16.
49. Hollander D, Manning RT. The use of alkylating agents in the treatment of Wegener's granulomatosis. Ann Intern Med 1967 ; 67 : 393-8.
50. Hoffman GS, Kerr GS, Leavitt RY, Hallahan CW, Lebovics RS, Travis WD, Rottem M, Fauci AS. Wegener granulomatosis : an analysis of 158 patients[see comments]. Ann Intern Med 1992 ; 116 : 488-98.
51. Hoffman GS, Leavitt RY, Kerr GS, Fauci AS. The treatment of Wegener's granulomatosis with glucocorticoids and methotrexate. Arthritis Rheum 1992 ; 35 : 1322-9.
52. Stegeman CA, Cohen Tervaert JW, de Jong PE, Kallenberg CG. Trimethoprim-sulfamethoxazole(co-trimoxazole) for the prevention of relapses of Wegener's granulomatosis. Dutch Co-Trimoxazole Wegener Study Group [see comments] . N Engl J Med 1996 ; 335 : 16-20.
53. Wilson CB, Dixon F. Anti-glomerular basement membrane antibody-induced glomerulonephritis. Kidney Int 1973 ; 3 : 74-89.
54. Simpson IJ, Doak PB, Williams LC, Blacklock HA, Hill RS, Teague CA, Herdson PB, Wilson CB : Plasma exchange in Goodpasture's syndrome. Am J Nephrol 1982 ; 2 : 301-11.
55. Walker RG, Scheinkestel C, Becker GJ, Owen JE, Dowling JP, Kincaid-Smith P. Clinical and morphological aspects of the management of crescentic anti-glomerular basement membrane antibody (anti-GBM) nephritis/Goodpasture's syndrome. Q J Med 1985 ; 54 : 75-89.
56. Johnson JP, Moore JJ, Austin HAD, Balow JE, Antonovych TT, Wilson CB. Therapy of anti-glomerular basement membrane antibody disease : analysis of prognostic significance of clinical, pathologic and treatment factors. Medicine (Baltimore) 1985 ; 64 : 219-27.
57. Bolton WK : Goodpasture's syndrome. Kidney Int 1996 ; 50 : 1753-66.

謝 辞

以下にアンケート協力病院ならびに施設を記載した。項目の多いアンケートのご協力に対し深甚なる感謝を表す。

アンケート協力病院

つくばセントラル病院	腎臓内科	宮崎医科大学	小児科	埼玉医科大学	腎臓内科
つるおか協立病院	腎臓内科	京都市立病院	小児科	埼玉医科大学	小児科学(腎臓)
トヨタ記念病院	腎臓内科	京都大学医学部	循環病態学	埼玉医科大学総合医療センター	第4内科
みさと健和病院	腎臓内科	京都大学医学部	臨床病態医学	埼玉県立小児医療センター	腎臓科
愛知医科大学	第1内科	京都大学医学部	小児科(腎臓内科)	札幌医科大学	第2内科
愛知医科大学	小児科	京都大学保健管理センター		札幌医科大学	小児科
愛媛大学医学部	小児科	京都府立医科大学	第2内科	三井記念病院	内科
旭川医科大学	第1内科	京都府立医科大学	小児科	三井記念病院	小児科
旭川医科大学	小児科	近畿大学医学部	第3内科	三重大学医学部	第1内科
安城更正病院	腎臓内科	近畿大学医学部	小児科	三重大学医学部	小児科
杏林大学医学部	泌尿器科	金沢医科大学	腎臓内科学	山形市立病院済生館	内科
杏林大学医学部	第1内科	金沢医科大学	小児科	山形大学医学部	泌尿器科
杏林大学医学部	小児科	金沢大学医学部	小児科	山口大学医学部	小児科
杏林大学保健学部	臨床遺伝学	金沢大学医学部	第1内科	山本組合総合病院	腎臓内科
伊勢崎市民病院	小児科	金沢大学医学部	血液浄化療法部	山梨医科大学	小児科
茨城県立こども病院	小児内科	九州大学医学部	第2内科	山梨県立中央病院	循環器内科
茨城県立中央病院	腎臓内科	九州大学医学部	小児科	山梨赤十字病院	内科
茨城西南医療センター病院	腎臓内科	熊本大学医学部	第3内科	産業医科大学	腎センター
宇都宮社会保険病院	腎臓内科	熊本大学医学部	小児科	産業医科大学	小児科
浦添総合病院	内科	熊本中央病院	小児科(腎臓)	産業医科大学	第1内科学
横須賀共済病院	内科	尾道市立市民病院	小児科(腎臓)	産業医科大学	第2内科学
横須賀市立市民病院	内科	国立栃木病院	腎臓内科	市立札幌病院	腎臓内科
横浜市立大学医学部	第2内科	国立療養所下志津病院	小児科	市立秋田総合病院	第4内科
横浜市立大学医学部附属浦船病院	小児科	国立療養所香川小児病院	小児科	糸魚川総合病院	小児科
横浜南共済病院	泌尿器科	国立療養所三重病院	小児科	寺岡記念病院	内科
岡山大学医学部	第3内科	国立療養所新潟病院	小児科	滋賀医科大学	第3内科
岡山大学医学部	小児科	国立療養所西札幌病院	小児科	滋賀医科大学	小児科
沖縄県立中部病院	小児科	国立療養所西多賀病院	小児科	自治医科大学	腎臓内科学
沖縄県立中部病院	腎臓内科	国立療養所千葉東病院	小児科	自治医科大学	小児科
沖縄県立那覇病院	内科(腎臓)	国立療養所中部病院	小児科	自治医科大学附属大宮医療センター	総合医学第1(腎臓内科)
関西医科大学	第2内科	黒部市民病院	腎臓内科	鹿児島市立病院	小児科
関西医科大学	小児科	佐賀医科大学	内科学	鹿児島大学医学部	第2内科
関西労災病院	腎臓内科	佐賀医科大学	小児科	社会保険中京病院	小児科
関東通信病院	腎透析センター	佐賀県立病院好生館	内科	取手協同病院	
岩手医科大学医学部	小児科	佐久総合病院	内科	秋田組合総合病院	腎内科
岩手県立中央病院	小児科	佐野厚生総合病院	内科	秋田大学医学部	第3内科
岐阜大学医学部	小児科	済生会横浜市南部病院	内科	秋田大学医学部	小児科
久留米大学医学部	第3内科	済生会下関総合病院	腎臓内科	秋田労災病院	腎臓内科
久留米大学医学部	小児科	済生会栗橋病院	小児科	住友病院	小児科
宮崎医科大学	第1内科	済生会中津病院	腎臓内科	重井医学研究所附属病院	小児科

つづき

順天堂大学医学部	腎臓内科	福岡大学筑紫病院	小児科	静岡市立静岡病院	腎臓内科
熊本中央病院	腎臓科	福島県立医科大学	第3内科	仙台社会保険病院	腎センター
千葉大学医学部	内科学第1	福島県立医科大学	小児科	千葉県こども病院	腎臓科
千葉大学医学部	小児科	兵庫医科大学	第5内科	東京専売病院	内科
川崎医科大学	腎臓内科	兵庫医科大学	小児科	東京大学医学部	腎臓内科学
川崎医科大学	小児科	兵庫医科大学	腎透析学	東京大学医学部	第2内科
川崎協同病院	小児科	兵庫県立こども病院		東京大学医学部	小児科
川崎市立川崎病院	小児科	兵庫県立尼崎病院	内科	東京大学医学部附属病院分院	泌尿器科
倉敷中央病院	小児科	豊橋市民病院	内科	東京通信病院	腎臓内科
相模原協同病院	内科	防衛医科大学校	第2内科	東京都済生会中央病院	腎臓内科
蒼龍会井上病院	腎臓内科	北海道勤労者医療協会中央病院	腎臓内科	東京都立府中病院	内科(腎臓)
大阪医科大学	第1内科	北海道大学医学部	小児科学	東京労災病院	内科
大阪医科大学	小児科	北海道大学医学部	第2内科	東京医科大学八王子医療センター	腎臓科
大阪市立大学医学部	第1内科	北松中央病院	内科	東京警察病院	腎臓内科
大阪市立大学医学部	第2内科	北信総合病院	腎臓内科	東京慈恵会医科大学	内科第2
大阪市立大学医学部	小児科	北里大学医学部	腎臓内科	東京慈恵会医科大学	小児科
大阪赤十字病院	腎臓内科	北里大学医学部	小児科	東京慈恵会医科大学附属柏病院	総合内科
大阪大学医学部	第1内科	北陸中央病院	腎臓内科	東京女子医科大学	第4内科
大阪大学医学部	小児科	堀ノ内病院	腎臓内科	東京女子医科大学腎臓病総合医療センター	小児科
大阪通信病院	第1内科	本荘第一病院	腎臓内科	東京女子医科大学附属第二病院	小児科
大阪府立病院	腎臓内科	麻生セメント(株)飯塚病院	腎臓内科	慶應義塾大学医学部	内科
大阪府立母子保健総合医療センター	小児腎臓科	箕面市立病院	小児科	慶應義塾大学医学部	小児科
大分医科大学	内科学	名古屋大学医学部	予防医学	群馬大学医学部	小児科
大分医科大学	泌尿器科	名古屋大学医学部	第3内科	虎の門病院	腎センター
大分医科大学	小児科	名古屋大学大幸医療センター	内科	虎の門病院分院	腎センター内科
大和市立病院	小児科	名古屋第一赤十字病院	小児科	虎の門病院	小児科
竹下病院		名古屋第一赤十字病院	腎臓内科	東邦大学医学部	第2内科
筑波学園病院	腎臓内科	名古屋第二赤十字病院	腎臓内科	東邦大学医学部	小児科
中通総合病院	代謝科	名古屋第二赤十字病院	小児科	東邦大学医学部附属大森病院	腎臓学
中頭病院	腎臓内科	立川相互病院	内科	東北大学医学部	血液浄化療法部
中部労災病院	内科	琉球大学医学部	第3内科	藤田保健衛生大学医学部	内科
中野総合病院	内科	琉球大学医学部	小児科	藤田保健衛生大学医学部	小児科
長崎大学医学部	第2内科	和歌山県立医科大学	第3内科	徳島県立中央病院	内科
長崎大学医学部	小児科	和歌山県立医科大学	小児科	徳島大学医学部	小児科
長野赤十字病院	内科	獨協医科大学	循環器内科学	栃木県済生会宇都宮病院	内科
鳥取大学医学部	第2内科	獨協医科大学	小児科学第1	奈良県立医科大学	第1内科
鳥取大学医学部	小児科	筑波大学	腎臓内科	奈良県立医科大学	小児科
帝京大学医学部	内科学(腎)	広島赤十字・原爆病院	第3内科	南一条病院	腎臓内科
帝京大学医学部	小児科	広島大学医学部	第2内科	日鋼記念病院	腎センター
帝京大学医学部附属市原病院	第3内科	広島大学医学部	小児科	日高病院	腎臓内科
天理よろづ相談所病院	小児科	昭和大学藤が丘病院	腎臓内科	日本赤十字社医療センター	小児科
天理よろづ相談所病院	腎臓内科	松山赤十字病院	腎センター	日本赤十字社医療センター	腎臓内科
都立駒込病院	腎臓内科	松山赤十字病院	小児科	日本医科大学	内科学第1
都立清瀬小児病院	腎臓内科	信州大学医学部	第1病理	日本医科大学	内科学第2
都立墨東病院	小児科	信州大学医学部	第2内科	日本医科大学	小児科
都立墨東病院	内科	信州大学医学部	小児科	日本医科大学附属千葉北総病院	小児科
島根医科大学	第4内科	小松市民病院	腎臓内科	日本大学医学部	第2内科
島根医科大学	小児科	新潟県立吉田病院	小児科	日本大学医学部附属駿河台病院	小児科
島田記念病院	腎臓内科	新潟県立中央病院	内科	日立製作所水戸病院	腎臓内科
東海大学医学部	腎代謝内科	新潟市民病院	小児科	日立製作所日立総合病院	腎臓内科
東海大学医学部	小児科	新潟大学医学部	血液浄化療法部	函館五稜郭病院	小児科
東海大学医学部附属大磯病院	内科学7	新潟大学医学部	小児科	八代総合病院	腎センター
東京医科歯科大学医学部	第2内科	新潟南病院	内科	高知医科大学	第2内科
東京医科大学	腎臓科	新日鐵八幡記念病院	小児科(腎臓)	高知医科大学	小児科
東京医科大学	小児科	新日鐵八幡記念病院	内科	国保旭中央病院	腎臓内科
東京医科大学霞ヶ浦病院	腎臓科	神戸大学医学部	保健学科	国立霞ヶ浦病院	腎臓内科
県西総合病院	腎臓内科	神奈川県立こども医療センター	腎臓内科	国立感染症研究所	細菌学
原泌尿器科病院	腎内科	神立病院	腎臓内科	国立金沢病院	第1内科
古賀病院	腎臓内科	水戸済生会総合病院	腎臓内科	国立呉病院	腎臓内科
公立昭和病院	腎センター	水戸中央病院	内科	国立高崎病院	腎臓内科
群馬大学医学部	内科学第3	水島協同病院	腎臓内科	国立国際医療センター	小児科
順天堂大学医学部	小児科	聖マリアンナ医科大学	第1内科	国立国際医療センター	腎臓内科
浜松医科大学	第1内科	聖マリアンナ医科大学横浜市西部病院		弘前大学医学部	内科学第2
浜松医科大学	小児科	聖マリアンナ医科大学	小児科	弘前大学医学部	小児科
浜松赤十字病院	小児科	聖隷浜松病院	小児科	香川医科大学	小児科
浜松労災病院	腎臓内科	聖路加国際病院	小児科	香川医科大学	内科学
富山医科薬科大学医学部	第2内科	国立佐倉病院	小児科	香川県立中央病院	腎臓内科
富山医科薬科大学医学部	小児科	国立佐倉病院	内科	高岡市民病院	内科
富山県立中央病院	内科	国立佐倉病院	泌尿器科	高松市民病院	泌尿器科
富山赤十字病院	内科	国立循環器病センター	内科	昭和大学医学部	小児科
福井医科大学	第1内科	国立小児病院	腎消化器科	昭和大学医学部	腎臓内科
福井医科大学	小児科	仙台赤十字病院	内科	昭和大学藤が丘病院	内科学
福井赤十字病院	内科	仙北組合病院	腎臓内科	上都賀総合病院	腎臓内科
福岡赤十字病院	腎臓内科	西クリニック	内科	信楽園病院	
福岡大学医学部	第4内科	西神戸医療センター	腎臓内科		
福岡大学医学部	第2内科	静岡県立こども病院	腎臓内科		(順不同)
福岡大学医学部	腎センター	静岡済生会総合病院	腎臓内科		