

厚生労働省特定疾患進行性腎障害に関する調査研究班報告

急速進行性腎炎症候群の診療指針 第2版

進行性腎障害調査研究班班長

松尾 清一 名古屋大学大学院医学系研究科病態内科学講座腎臓内科学

急速進行性腎炎症候群分科会分担責任者

山縣 邦弘 筑波大学大学院人間総合科学研究科病態制御医学専攻腎臓病態医学 教授

急速進行性腎炎症候群分科会分担研究者

楨野 博史 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 教授

急速進行性腎炎症候群分科会研究協力者

有村 義宏 杏林大学第一内科 教授
武曾 恵理 財)田附興風会医学研究所北野病院腎臓内科 部長
新田 孝作 東京女子医科大学第四内科 教授
和田 隆志 金沢大学医薬保健研究域医学系血液情報統御学 教授
田熊 淑男 仙台社会保険病院 院長
小林 正貴 東京医科大学茨城医療センター腎臓内科 教授
堀越 哲 順天堂大学大学院医学研究科腎臓内科学 准教授
細谷 龍男 東京慈恵会医科大学腎臓・高血圧内科 教授
湯澤由紀夫 藤田保健衛生大学医学部腎臓内科 教授
渡辺 毅 福島県立医科大学医学部内科学第三講座 教授
藤元 昭一 宮崎大学第一内科 准教授
平和 伸仁 横浜市立大学附属市民総合医療センター血液浄化療法部・腎臓内科 准教授
木村健二郎 聖マリアンナ医科大学腎臓・高血圧内科 教授
湯村 和子 自治医科大学腎臓内科 教授
伊藤 孝史 島根大学腎臓内科 講師

執筆協力者

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 助教
板橋美津世 東京女子医科大学第四内科 助教
古市 賢吾 金沢大学医薬保健研究域医学系血液情報統御学 准教授
佐藤 壽伸 仙台社会保険病院 腎センター長
木村 朋由 仙台社会保険病院 腎センター医長
平山 浩一 東京医科大学茨城医療センター腎臓内科 准教授
宇都宮保典 東京慈恵会医科大学腎臓・高血圧内科 准教授
冨永 直人 聖マリアンナ医科大学腎臓・高血圧内科 助教
斎藤 知栄 筑波大学大学院人間総合科学研究科病態制御医学専攻腎臓病態医学 講師
白井 丈一 筑波大学大学院人間総合科学研究科病態制御医学専攻腎臓病態医学 講師

診療指針査読者

横山 仁 金沢医科大学医学部腎臓内科学 教授
田口 尚 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科病態病理学 教授
川村 哲也 東京慈恵会医科大学附属第三病院腎臓・高血圧内科 准教授
今井 圓裕 名古屋大学大学院医学系研究科病態内科学講座腎臓内科学 特任准教授
斉藤 喬雄 福岡大学医学部腎臓・膠原病内科 教授
成田 一衛 新潟大学大学院医歯学総合研究科内部環境医学講座 教授

本ガイドライン英文略語一覧

略語	フルスペル	日本語訳
AAV	ANCA-associated vasculitis	ANCA 関連血管炎
ACEI	angiotensin converting enzyme inhibitor	アンジオテンシン変換酵素阻害薬
ACR	American College of Rheumatology	米国リウマチ学会
AGA	allergic granulomatous angiitis	アレルギー性肉芽腫性血管炎
ANCA	anti-neutrophil cytoplasmic antibody	抗好中球細胞質抗体
ARB	angiotensin II receptor blocker	アンジオテンシン II 受容体拮抗薬
AZA	azathioprine	アザチオプリン
BHPR	British Health Professionals in Rheumatology	
BP	bisphosphonate	ビスホスホネート
BSR	British Society of Rheumatology	
BVAS	Birmingham vasculitis activity score	
C-ANCA	cytoplasmic anti-neutrophil cytoplasmic antibody	細胞質型抗好中球細胞質抗体
CCR	creatinine clearance	クレアチニンクリアランス
CHCC	Chapel Hill Consensus Conference	チャペルヒル会議
CKD	chronic kidney disease	慢性腎臓病
CS	ciclosporin, cyclosporin	シクロスポリン
CSS	Churg-Strauss syndrome	Churg-Strauss 症候群
Cr	creatinine	クレアチニン
CRP	C-reactive protein	C 反応性タンパク質
CVD	cardiovascular disease	心血管疾患
CY	cyclophosphamide	シクロホスファミド
CYCAZAREM	cyclophosphamide versus azathioprine as remission maintenance therapy for ANCA-associated vasculitis	
DMARD	disease modifying antirheumatic drug	抗リウマチ薬
eGFR	estimated glomerular filtration rate	推定糸球体濾過量
EMA	European Medicines Agency	欧州医薬品審査庁
ESR	erythrocyte sedimentation rate	赤血球沈降速度
EULAR	European League Against Rheumatism	欧州リウマチ学会
EUVAS	European Vasculitis Study Group	欧州血管炎研究グループ
IVCY	intravenous cyclophosphamide	シクロホスファミド間歇静注療法
IVIG	intravenous immunoglobulin	免疫グロブリン静注療法
JMAAV	Prospective study of the severity-based treatment protocol for Japanese patients with MPO-ANCA-associated vasculitis	MPO-ANCA 関連血管炎に関する重症度別治療プロトコルの有用性を明らかにする前向き臨床研究
MAC	membrane attack complex	膜侵襲(補体)複合体
MBD	mineral and bone disorder	骨ミネラル代謝異常
MMF	mycophenolate mofetil	ミコフェノール酸モフェチル
MPA	microscopic polyangiitis	顕微鏡的多発血管炎
MPO	myeloperoxidase	ミエロペルオキシダーゼ
MRSA	methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i>	メチシリン耐性黄色ブドウ球菌
MTX	methotrexate	メトトレキサート
MZR	mizoribine	ミゾリピン
NHANES	National Health and Nutrition Examination Survey	米国全国健康栄養調査
PAN	polyarteritis nodosa	結節性多発動脈炎
P-ANCA	perinuclear anti-neutrophil cytoplasmic antibody	核周囲型抗好中球細胞質抗体
PN	periarteritis nodosa	結節性動脈周囲炎
POCY	per os cyclophosphamide	シクロホスファミド経口療法
PR3	proteinase 3	プロテイナーゼ 3
PSL	prednisolone	プレドニゾン
QOL	quality of life	生活の質
RCT	randomized controlled trial	ランダム化比較対照試験
RemIT-JAV	Observational cohort study of remission induction therapy in Japanese patients with ANCA-associated vasculitis	抗好中球細胞質抗体関連血管炎の寛解導入治療の現状とその有効性と安全性に関する観察研究
RLV	renal-limited vasculitis	腎限局型血管炎
RPGN	rapidly progressive glomerulonephritis	急速進行性糸状体腎炎
ST	trimethoprim/sulfamethoxazole	トリメトプリム/スルファメトキサゾール
VDI	The vascular damage index	
WG	Wegener's granulomatosis	Wegener 肉芽腫症

緒 言

厚生労働省特定疾患「進行性腎障害」急速進行性腎炎分科会では、1996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、2001年度時点で集積された715例のわが国の急速進行性糸球体腎炎 (rapidly progressive glomerulonephritis : RPGN) 症例の検討をもとに、「急速進行性腎炎症候群の診療指針」を発表した¹⁾。この診療指針では、RPGNの診断指針、臨床病期分類、病理病期分類に加え、全国調査のなかで最も症例数の多い病型であるミエロペルオキシダーゼ (myeloperoxidase : MPO) 型抗好中球細胞質抗体 (anti-neutrophil cytoplasmic antibody : ANCA) 陽性の RPGN を中心に、アンケート調査から得られた症例の予後のなかで最も予後改善を期待できる治療法を提示し、2002年時点における RPGN の診療指針として示した。2002年からの厚生労働科学研究費補助金 (難治性疾患克服研究事業) 進行性腎障害に関する調査研究班 (主任研究者 ; 順天堂大学 富野康日己) では、継続して急速進行性腎炎分科会 (分科会長 ; 2002~2006年 茨城県立医療大学 小山哲夫, 2007年~ 筑波大学 山縣邦弘) が組織され、引き続き全国調査が実施された。このなかでその後の全国集計により追加集積された症例を含めた1,772例のデータを基に、主としてわが国の診療指針を発表前後の変化を中心に予後の変化、治療法の変化を検討し、現時点における RPGN の診療指針の第2版の作成ならびに今後の課題を検討してきた²⁾。2008年より厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業「進行性腎障害に関する調査研究」(研究代表者 ; 名古屋大学 松尾清一) においても継続して急速進行性腎炎分科会 (責任分担研究者 ; 筑波大学 山縣邦弘, 分担研究者 ; 岡山大学 槇野博史) が組織され、研究が継続された。そのなかで、特に ANCA 関連血管炎 (ANCA-associated vasculitis : AAV) については、諸外国を中心に前向き比較対照試験などの結果も散見されるようになり、よりエビデンスレベルの高い診療指針作成を目指し改訂を行った。さらに、本診療指針ではすでに刊行されている欧州の2つの AAV の診療ガイドライン「英国治療ガイドライン, British Society of Rheumatology (BSR)/British Health Professionals in Rheumatology (BHPR) guidelines, および欧州リウマチ学会議 (European League Against Rheumatism : EULAR) recommendations」を欧米で推奨されるグローバルな治療法として紹介した^{3,4)}。今回の改訂では厚生労働科学研究費補助金 (難治性疾患克服研究事

業) 難治性血管炎に関する調査研究班 (主任研究者 ; 岡山大学 槇野博史), AAV のわが国における治療法の確立のための多施設共同前向き臨床研究班 (主任研究者 ; 聖マリアンナ医科大学 尾崎承一) との3研究班合同で「AAV の診療ガイドライン」の発刊が併せて予定されており、本診療指針との間で十分な整合性が図られるものとして、RPGN のなかで AAV を原疾患とするものについては診療指針に統一性を持たせる努力が行われた。

I. わが国の RPGN の概要

1. 概念・定義

RPGN 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⁵⁾。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性糸球体腎炎 (necrotizing crescentic glomerulonephritis) が典型像である。しかし、壊死性半月体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、前述の定義を満たす、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 症候群として取り扱われる。今回の調査は、先に日本腎臓学会から提唱された診断の必須項目⁶⁾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、肉眼的血尿もみられる)、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、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

RPGN は比較的稀な疾患ではあるが、近年患者数の増加が指摘されている。わが国の RPGN による年間受療患者数は1998年度1,500人であったものが、2003年度には3,700人と推計され、約2.5倍に増加していた⁷⁾。さらに2008年度のわが国の RPGN による新規受療者は約1,500~1,800人と推定された⁸⁾。また日本腎臓学会および厚生労働科学研究費補助金 (難治性疾患克服研究事業) 進行性腎障害に関する調査研究班主導で実施されている日本腎臓病総合レジストリーの登録では、Japan Renal Biopsy Registry 5,703例のうち RPGN は325例、5.3%を、Japan Kidney Disease Registry 650例のうち RPGN は22例、3.4%を占めていた (2009年12月現在)⁹⁾。一方、わが国で RPGN により透析導入となる患者数は1994年の145人から2009年の451人と約3.1倍増加しており、透析導入原疾患のなか

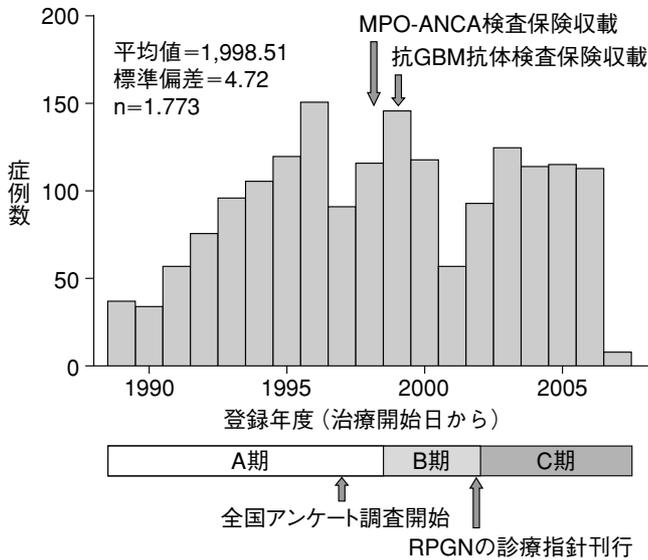


図1 厚生労働省研究班による急速進行性腎炎症候群症例集積状況(年別)

で第5位を占めている¹⁰⁾。また本研究班の実施したわが国のRPGNの全国アンケート調査では、2006年度までに1,772例のRPGN症例が寄せられた²⁾。図1に症例集積の年度別推移を示す。このアンケート調査を開始した1989年より現在までの間に、従来一部の研究室単位でのみ施行されてきた血液検査であるMPO-ANCA検査が1998年10月に保険収載され、さらに1999年8月には抗糸球体基底膜(glomerular basement membrane: GBM)抗体検査が保険収載され、わが国におけるRPGN診断のための検査がより一般的に施行可能となった。RPGNの診療指針の概略の公表前(1998年以前: A期)、診療指針を公表して意見集約を行っていた期間(1999~2001年: B期)、診療指針を刊行後(2002年以降: C期)の各期のRPGNの病型を表1に示す。各病型の頻度は期間ごとに大きな差はなく、従来の報告通り、最も多い病型がpauci-immune型の一次性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(microscopic polyangiitis: MPA)であった。男女比は女性が若干多く、発症時年齢は各病型ともA期からC期と近年になるほど高齢での発症例が増加していた。しかしながら各期とも各病型において小児、若年者での発症もあった(表2)²⁾。

3. 病因・病型

RPGNの腎病理組織像は壊死性半月体形成性糸球体腎炎を呈するのが典型的である¹¹⁾。蛍光抗体法では、その病態により、免疫複合体の糸球壁・メサンギウム領域への顆粒状沈着(granular pattern)、糸球壁への線状沈着(linear

pattern)、および免疫複合体の沈着を認めない(pauci-immune)場合がある¹¹⁾。上記腎組織所見、およびANCA、抗GBM抗体、抗DNA抗体、免疫複合体などの血清学的指標を加味して、pauci-immune型RPGN、抗GBM抗体型RPGN(Goodpasture症候群を含む)、免疫複合体型RPGNの3つに大別され、さらにpauci-immune型はMPO-ANCA陽性RPGN(MPAを含む)とPR3-ANCA陽性RPGN[Wegener肉芽腫症(Wegener granulomatosis: WG)を含む]、ANCA陰性型に病型分類される¹²⁾。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^{13~15)}。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(C-ANCA)とperinuclear ANCA(P-ANCA)に分類される。C-ANCAの標的抗原はプロテイナーゼ3(proteinase 3: PR3)であるのに対し、P-ANCAの主な標的抗原はMPOであり、PR3-ANCAはWG、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^{14,16)}。表3にわが国のRPGNのANCA陽性例の頻度を示す。RPGN症例全体の60~70%、MPA、pauci-immune型半月体形成性糸球体腎炎では80~90%超までもがMPO-ANCA陽性例である。

わが国の症例ではANCA陽性例のなかで圧倒的にMPO-ANCA陽性例が多く、欧米と大きく異なっている^{1,17)}。この要因については明らかでないが、緯度の差¹⁷⁾、遺伝的背景^{18,19)}、環境因子²⁰⁾などが検討されている。ちなみにenzyme-linked immunosorbent assays法を用いたANCA測定に関する比較検討において、わが国と欧州での測定法に相違のないことが確認されている²¹⁾。前述のごとくANCA、抗GBM抗体ともに近年保険適用となったものであり、必ずしも従来のわが国のRPGN例全例での検討が行われたわけではない。表4は1,772例中のMPO-ANCA、PR3-ANCA、抗GBM抗体の3つの血清マーカーすべてを検査した症例のうち、ANCA陽性例の陽性パターンと平均年齢、男性の占める比率を示したものである。ANCA陽性例中MPO-ANCAのみ陽性例は85.6%、PR3-ANCAのみ陽性例は4.1%、両陽性、抗GBM抗体との同時陽性例を含めたMPO-ANCAの陽性頻度は95.9%であった。PR3-ANCA単独陽性例は有意に若年に多く、抗GBM抗体同時陽性例は女性に多く、PR3-ANCA単独陽性例は男性に多い。

4. 症状、検査所見

初発症状(表5)としては、2002年以降に治療されたC期で倦怠感、食欲不振、体重減少などの全身性の非特異的症

表 1 わが国の急速進行性腎炎症候群の臨床病型の推移

	1998 年以前 (A 期)		1999～2001 年 (B 期)		2002 年以降 (C 期)		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								
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	13	1.5	2	0.6	5	0.9	20	1.1
薬剤性	7	0.8	1	0.3	2	0.4	10	0.6
その他	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

GBM : glomerular basement membrane

状を認める症例が増加していた。腎症状で特筆すべきは、近年、尿異常、特にチャンス尿異常による発見例が著増していることである。軽微の自覚症状と検尿異常のみでの発見は近年の早期発見例の増加を示唆するところと考えられる。腎外症状のなかでは、肺病変に関連する症状を持つ症例の増加が近年の特徴としてあげられる。

また、初診時の検査所見(表 6)をみると、血清クレアチニンの低下をほぼすべての病型で 2002 年以降の症例において認め、早期発見を裏づける結果となっている。尿蛋白、赤沈、血清 C 反応性タンパク質(CRP)値、ヘモグロビン濃

度については、病型ごとに多少の差はあるものの、発症時期による明瞭な差は認められなかった。腎超音波検査による腎のサイズはどの時期においても 70%強が正常サイズを示していた(表 7)。

5. 治療

本疾患の治療方法としては、病因にもよるが、症例の大半を占める ANCA 陽性 RPGN、抗 GBM 抗体型 RPGN などでは副腎皮質ステロイドと免疫抑制薬、抗血小板薬、抗凝固薬による多剤併用療法が基本となる。RPGN の治療指針(初版)では MPO-ANCA 陽性 RPGN、PR3-ANCA 陽性

表2 わが国の急速進行性腎炎症候群の臨床病型、男女比、発症時年齢の推移

	1998年以前(A期)				1999~2001年(B期)				2002年以降(C期)			
	男女比	発症年齢(歳)			男女比	発症年齢(歳)			男女比	発症年齢(歳)		
		平均値	標準偏差	範囲		平均値	標準偏差	範囲		平均値	標準偏差	範囲
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	1:1.05	52.05	16.51	10~79	1:1.22	54.83	18.82	19~83	1:1.44	61.59	18.34	11~77
免疫複合体型半月体形成性糸球体腎炎	1:0.86	54.27	18.66	14~77	1:0.50	70.00	9.09	60~82	1:1.00	51.50	24.82	11~75
Pauci-immune型半月体形成性糸球体腎炎	1:1.24	61.85	14.95	6~88	1:0.84	64.98	14.13	13~91	1:1.00	67.28	13.12	1~92
混合型半月体形成性糸球体腎炎	1:1.25	60.84	15.61	6~82	1:4.00	64.80	9.20	50~73	1:1.33	51.29	26.24	8~72
分類不能な一次性半月体形成性糸球体腎炎	1:0.44	56.62	23.92	8~84	0:1.00	73.00	14.00	59~87	1:1.00	63.36	15.29	29~81
半月体形成を伴う糸球体腎炎												
膜性増殖性糸球体腎炎	1:0.29	50.56	26.50	6~75	1:0.00	71.50	6.50	65~78	1:0.00	74.75	1.30	73~76
膜性腎症	1:1.00	59.00	3.00	56~62	1:1.00	41.00	27.00	14~68	1:0.00	21.00	0.00	21~21
IgA腎症	1:0.41	40.32	19.38	8~75	1:0.29	56.11	14.39	31~77	1:0.33	42.78	26.03	8~78
非IgA型メサンギウム増殖性糸球体腎炎	1:2.00	53.75	14.15	30~65	1:1.00	40.00	30.00	10~70	1:0.00	64.00	1.00	63~65
その他の一次性糸球体腎炎	1:0.00	60.50	3.50	57~64					0:1.00	3.00	0.00	3~3
全身性												
Goodpasture症候群	1:1.33	54.36	15.46	23~76	1:0.67	62.20	9.43	45~72	1:0.33	70.88	10.64	57~93
全身性エリテマトーデス	1:1.94	35.84	14.55	13~72	0:1.00	55.80	11.03	44~75	1:1.75	46.73	19.04	15~75
Wegener肉芽腫症	1:0.69	46.68	17.36	16~85	1:0.50	57.11	12.15	77~32	1:0.75	55.71	18.21	14~80
顕微鏡的多発血管炎	1:1.13	64.60	11.98	7~87	1:1.52	65.14	16.08	5~91	1:1.02	68.77	12.00	7~88
その他の壊死性血管炎	1:1.00	60.67	9.83	75~47	1:4.00	52.00	21.42	14~79	1:0.33	69.25	14.55	46~83
紫斑病性腎炎	1:0.80	45.83	19.98	11~75	1:4.00	39.40	24.30	11~77	1:0.63	52.33	28.35	5~82
クリオグロブリン血症	1:4.00	60.00	9.06	51~77	1:2.00	58.00	12.19	47~75	1:1.00	56.75	23.25	17~74
関節リウマチ	1:2.00	58.33	13.25	22~77	0:2.00	68.50	10.50	58~79	0:1.00	64.50	7.40	52~70
悪性腫瘍	1:0.00	62.50	3.50	59~66	0:1.00	59.00	0.00	59~59				
その他の全身性疾患	1:2.67	41.00	21.80	3~72	1:8.00	54.22	13.02	20~67	1:3.50	62.22	9.35	47~75
感染症												
溶連菌感染後糸球体腎炎	1:0.33	42.38	23.53	7~84	0:1.00	76.50	4.50	72~81				
感染性心内膜炎、シャント腎炎	1:0.00	73.00	0.00	73~73	1:1.00	32.50	16.50	16~49	1:2.00	47.33	17.75	31~72
C型肝炎ウイルス	1:0.00	68.00	0.00	68~68	1:0.00	71.00	0.00	71~71				
その他	1:0.08	54.92	15.95	25~78	1:0.00	60.50	9.50	51~70	1:0.25	63.60	8.14	54~72
薬剤性	1:2.50	54.29	13.20	36~77	0:1.00	64.00	0.00	64~64	1:0.00	80.00	1.00	79~81
その他	1:2.50	43.29	21.36	2~78	0:1.00	64.00	0.00	64~64	1:0.80	51.78	28.01	2~78
不明	1:1.55	59.89	20.82	5~83	1:1.00	66.64	10.41	56~91	1:2.36	64.03	16.20	4~80
全体	1:1.06	57.47	17.96	2~88	1:1.11	62.80	15.93	5~91	1:1.06	64.72	16.56	1~93

GBM: glomerular basement membrane

RPGN, 抗GBM抗体型RPGNの各病型における2002年時点で推奨される治療アルゴリズムを提示した¹⁾。また、ほぼ同時期に厚生労働省難治性血管炎に関する調査研究班から難治性血管炎の診療マニュアルが刊行された²²⁾。このなかでは特にMPAの診療マニュアルが、MPO-ANCA陽性RPGNとほぼ同一の疾患を扱うにもかかわらず、推奨する治療法に若干の違いが生じることが問題となった。そこで本研究班と難治性血管炎に関する研究班との間でワーキンググループを組織し、治療法の統一意見作成に努めた。その結果、表8の治療法が統一意見として提案された。わが国で唯一のANCA関連血管炎(ANCA-associated vasculitis: AAV)の前向き観察研究である、MPO-AAV患者に関

する重症度別プロトコルの有用性を明らかにする前向き臨床研究(Prospective study of the severity-based treatment protocol for Japanese patients with MPO-ANCA-associated vasculitis: JMAAV)ではこの統一治療法の検証を目的としたプロトコルが生まれ、治療法の効果が確認されている^{23,24)}。またRPGNの治療指針(初版)では、抗GBM抗体型RPGNにおいて、諸外国の成績をもとに、腎機能および組織所見による治療法の選択を示した。しかしながら治療指針発刊以降のわが国で実地に行われた治療法や予後の検討から、高度腎機能障害例にも積極的治療により腎機能の改善する例が認められ、症例ごとに治療内容の選択が行われている現状が明らかとなり、今回の改訂版ではアルゴリ

表 3 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

		Pauci-immune 型半月体形成性糸球体腎炎		顕微鏡的多発血管炎		Wegener 肉芽腫症	
		症例数	陽性率(%)	症例数	陽性率(%)	症例数	陽性率(%)
MPO-ANCA	A 期	326	86.8	143	94.4	21	28.6
	B 期	149	83.2	58	86.2	9	0.0
	C 期	248	92.7	129	91.5	14	28.6
	総数	723	88.1	330	91.8	44	22.7
PR3-ANCA	A 期	321	10.6	135	5.2	22	68.2
	B 期	143	6.3	55	7.3	9	88.9
	C 期	240	3.8	121	6.6	14	64.3
	総数	704	7.4	311	6.1	45	71.1

表 4 血清マーカー別患者数と平均年齢

ANCA 型	症例数	平均年齢(歳) ^{#☆}	男女比(男性%) ^{#☆☆◆}
MPO-ANCA 単独	705	64.4	42.6 %
PR3-ANCA 単独	34	53.6	70.6 %
MPO-ANCA, PR3-ANCA 共陽性	37	61.5	54.1 %
ANCA, 抗 GBM 抗体共陽性	48	65.3	29.2 %

: MPO-ANCA 単独と PR3-ANCA 単独で有意差あり

☆ : PR3-ANCA 単独と ANCA, 抗 GBM 抗体共陽性で有意差あり

◆ : MPO-ANCA, PR3-ANCA 共陽性と ANCA, 抗 GBM 抗体共陽性で有意差あり

ズムの変更を行った。

また症例に応じ、薬物療法に加え体外血液浄化療法などが行われることがある。早期の抗 GBM 抗体型 RPGN、高度腎機能障害を呈する AAV や肺胞出血を伴う AAV などには、積極的に血漿交換を行う考えが欧米を中心に示されている。しかしながら、わが国の RPGN に対する血漿交換療法については、ループス腎炎に伴う RPGN のみに保険適用がある。その他の RPGN に対する効果については、今回の全国調査においても明確な結果を示すに至らず、現時点においても何らかの理由により副腎皮質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に限られ、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とも考えられるものの、今後の更なる検討が必要である²⁵⁾。

6. 予 後

生命予後、腎予後が追跡可能な患者について検討すると、治療開始の年代により明らかに違いが認められた。RPGN 全体の生命予後、腎予後を図 2、表 9、10 に示す。生命予後、腎予後とも改善がみられ、6 カ月生命予後は A 期の

表 5 急速進行性腎炎症候群における初発症状の変化

	1998 年以前 (A 期)	1999~2001 年 (B 期)	2002 年以降 (C 期)
前駆症状			
倦怠感	45.2	66.7	73.6
発熱	42.9	50.8	51.2
食欲不振	34.0	54.2	60.2
上気道症状	25.1	31.2	33.5
関節痛	16.5	18.7	18.7
悪心	15.5	24.9	29.0
体重減少	14.2	25.5	33.5
腎症状・尿所見			
浮腫	34.0	47.0	51.2
チャンス尿異常	23.4	45.5	60.7
肉眼的血尿	12.2	16.5	14.1
乏尿	9.5	15.9	16.4
ネフローゼ症候群	7.5	14.6	17.8
急性腎炎	5.9	16.8	18.5
尿毒症症状	5.3	17.8	15.8
腎外症状			
肺野陰影	22.0	33.0	42.4
関節炎	16.3	14.3	12.7
間質性肺炎	14.6	20.2	24.5
肺胞出血	10.4	10.9	10.4
紫斑	9.2	9.7	11.6
下血	7.8	6.2	4.0
末梢神経障害	6.6	10.9	11.1
中枢神経障害	5.8	2.5	4.6
心臓疾患	5.1	10.6	10.4
紅斑	1.5	1.9	4.6

単位 : %

79.2%から C 期では 86.1%まで改善した。6 カ月腎予後も 1998 年以前に治療された A 期の 73.3%から 2002 年以降に治療された C 期では 81.8%まで改善した。ANCA 陽性

表 6 急速進行性腎炎症候群における初診時検査所見

	血清クレアチニン (mg/dL)		尿蛋白量 (g/日)		赤沈 (mm/時間)		血清 CRP (mg/dL)		血色素 (g/dL)		
	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差	
一次性											
抗 GBM 抗体型急速進行性腎炎症候群											
1998 年以前	6.7	4.2	2.3	2.8	102	42.0	8.6	8.8	9.5	1.9	
1999～2001 年	7.6	7.6	3.5	2.8	106	32.3	9.6	9.3	9.2	1.9	
2002 年以降	4.8	3.4	1.3	0.7	96	43.6	10.3	8.3	9.6	2.1	
免疫複合体型半月体形成性糸球体腎炎											
1998 年以前	4.8	3.4	1.5	1.1	91	50.0	3.8	3.7	9.4	2.2	
1999～2001 年	3.1	0.3	3.4	2.8	53	0.0	1.6	1.5	9.6	1.8	
2002 年以降	1.9	1.2	4.0	3.2	126	0.5	3.8	4.6	11.3	2.2	
Pauci-immune 型半月体形成性糸球体腎炎											
1998 年以前	4.7	3.5	1.9	1.9	87	42.3	5.1	5.6	9.4	2.2	
1999～2001 年	3.6	2.7	2.4	2.8	94	39.1	5.1	5.0	9.4	2.2	
2002 年以降	3.7	2.8	2.0	1.7	100	37.0	5.3	5.2	9.5	2.0	
その他の一次性半月体形成性糸球体腎炎											
1998 年以前	6.3	3.0	4.7	1.3	76	24.1	2.4	2.1	9.8	0.7	
1999～2001 年	4.8	4.6	3.9	3.7	81	42.0	3.6	5.2	10.4	2.7	
2002 年以降	4.1	3.4	3.7	3.1	91	21.7	4.3	7.3	9.9	2.7	
全身性											
Goodpasture 症候群											
1998 年以前	7.0	4.6	3.7	2.6	89	41.1	8.6	8.1	8.8	2.0	
1999～2001 年	9.5	4.1	1.0	0.0	119	2.6	25.1	11.4	9.4	1.9	
2002 年以降	6.4	2.9	2.4	1.6	115	9.6	16.8	7.2	10.3	1.3	
全身性エリテマトーデス											
1998 年以前	2.4	1.8	5.3	3.9	77	44.8	2.5	5.9	9.0	2.0	
1999～2001 年	3.1	1.6	4.8	3.0	59	29.3	1.2	0.8	9.6	0.9	
2002 年以降	1.9	1.5	1.6	1.4	103	38.4	1.9	2.2	9.5	2.3	
Wegener 肉芽腫症											
1998 年以前	4.5	5.3	0.9	0.4	93	38.5	10.3	9.7	9.8	1.6	
1999～2001 年	4.1	4.2	0.8	0.8	121	18.8	10.6	4.9	9.3	2.6	
2002 年以降	3.0	2.6	1.2	0.8	81	36.2	7.4	6.2	10.1	2.0	
顕微鏡的多発血管炎											
1998 年以前	4.5	3.2	1.6	2.8	100	40.5	9.5	7.8	9.0	1.9	
1999～2001 年	3.4	2.7	1.6	4.0	103	28.1	9.2	6.1	8.9	1.9	
2002 年以降	3.3	2.4	1.4	1.4	93	34.3	7.5	6.7	9.2	1.9	
全体											
1998 年以前	4.4	3.5	2.2	2.7	88	43.2	6.3	7.0	9.4	2.1	
1999～2001 年	3.9	3.6	2.5	3.2	96	37.0	6.2	6.5	9.3	2.3	
2002 年以降	3.6	2.8	2.0	2.0	94	37.4	6.2	6.4	9.6	2.1	

GBM : glomerular basement membrane

RPGN 例における検討でも同様の傾向であり(図 3), 年齢, 性別, 肺病変の有無, 罹患臓器数, 治療開始時腎機能, 治療開始時血清 CRP, ANCA サブクラスで調整後の予後に影響を与える因子としては, 生命予後には年齢, 肺病変の有無, 治療開始時腎機能, 治療開始時血清 CRP 10 mg/dL よ

り高値が有意な予後不良因子としてあげられ, ANCA サブクラスは生命予後に影響を与えなかった(表 11)。末期腎不全への進展には治療開始時腎機能, 血清 CRP が有意な予後不良因子であったが, ANCA サブクラスは腎予後には影響なく, ANCA に抗 GBM 抗体を同時陽性となっている症例

表 7 急速進行性腎炎症候群における腎超音波検査所見

	1998 年以前				1999～2001 年				2002 年以降			
	萎縮	腫大	正常	総数	萎縮	腫大	正常	総数	萎縮	腫大	正常	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	3	11	18	32	2	7	8	17	0	1	18	19
免疫複合体型半月体形成性糸球体腎炎	2	6	17	25	1	0	2	3	0	0	5	5
Pauci-immune 型半月体形成性糸球体腎炎	47	41	215	303	12	21	104	137	38	34	155	227
半月体形成を伴う糸球体腎炎												
膜性増殖性糸球体腎炎	1	2	6	9	0	0	1	1	0	0	4	4
膜性腎症		1	1	2	0	0	2	2	0	0	1	1
IgA 腎症	3	4	16	23	1	1	7	9	0	1	8	9
全身性												
Goodpasture 症候群	2	1	10	13	0	3	2	5	0	1	7	8
全身性エリテマトーデス	0	9	34	43	0	1	4	5	0	1	9	10
Wegener 肉芽腫症	3	4	16	23	0	0	7	7	2	2	9	13
顕微鏡的多発血管炎	13	25	103	141	5	5	46	56	23	11	82	116
紫斑病性腎炎	3	1	13	17	1	0	3	4	0	2	10	12
全体	92	126	547	765	25	44	220	289	71	66	372	509
%	12.0 %	16.5 %	71.5 %	100.0 %	8.7 %	15.2 %	76.1 %	100.0 %	13.9 %	13.0 %	73.1 %	100.0 %

GBM : glomerular basement membrane

表 8 急速進行性腎炎症候群の初期治療法の選択

①ステロイドパルス(0.5～1.0 g/日)療法×3 日間 ②経口副腎皮質ステロイド, PSL 換算 0.6～1.0 mg/kg/日 ③0.5～0.75 g/m ² または 0.5～2.0 mg/kg/日(50～100 mg/日)				
病型	治療法	①	②	③
血管炎	重症例(注 1)	●	●	●(注 3)
	最重症例	本文参照		
	軽症例	本文参照		
RPGN	RPGN 臨床重症度 I, II 非高齢, 非透析	●	●(注 2)	△(注 3)
	RPGN 臨床重症度 I, II 高齢, 透析(注 4)	●(注 2)	●(注 2)	△(注 3)
	RPGN 臨床重症度 III, IV 非高齢, 非透析	●	●(注 2)	●(注 3)
	RPGN 臨床重症度 III, IV 高齢, 透析(注 4)	●	●(注 2)	△(注 3)

● : 施行すべき治療法, △ : 症例により選択する治療法

注 1 : 重症例の大半が RPGN を合併する。RPGN を合併した場合には, RPGN の治療法を参考に投与量・投与法の調節を行うことが必要である。

注 2 : 副腎皮質ステロイドの経口投与量として 0.9 mg/kg 以上の初期投与を行った群で, それ以下の投与で開始した群に比較して予後不良であったという成績が進行性腎障害班アンケート調査で示されており, 腎機能障害の程度など個々の症例でリスクを評価して初期投与量, 投与法を設定することが必要である。

注 3 : 腎機能障害(血清クレアチニン \geq 1.8 mg/dL)時, 60 歳以上の患者では IVCY, CY の投与量を 75～50 %に減量する。

注 4 : 高齢者とは 70 歳以上をいう。透析とは維持透析療法中もしくは透析からの離脱が困難と予測される患者を指す。

で腎予後が不良であった(表 11)。また抗 GBM 抗体型 RPGN では, 生命予後の若干の改善は認めるものの, 腎予後はいまだきわめて不良であった(図 4, 表 9, 10)。RPGN 患者の死亡原因は従来から感染症によるものが主体であっ

たが, 近年の治療法の進歩にもかかわらずその傾向に変化なく, C 期においても死因の 55.9 %が感染症であった(表 12)。

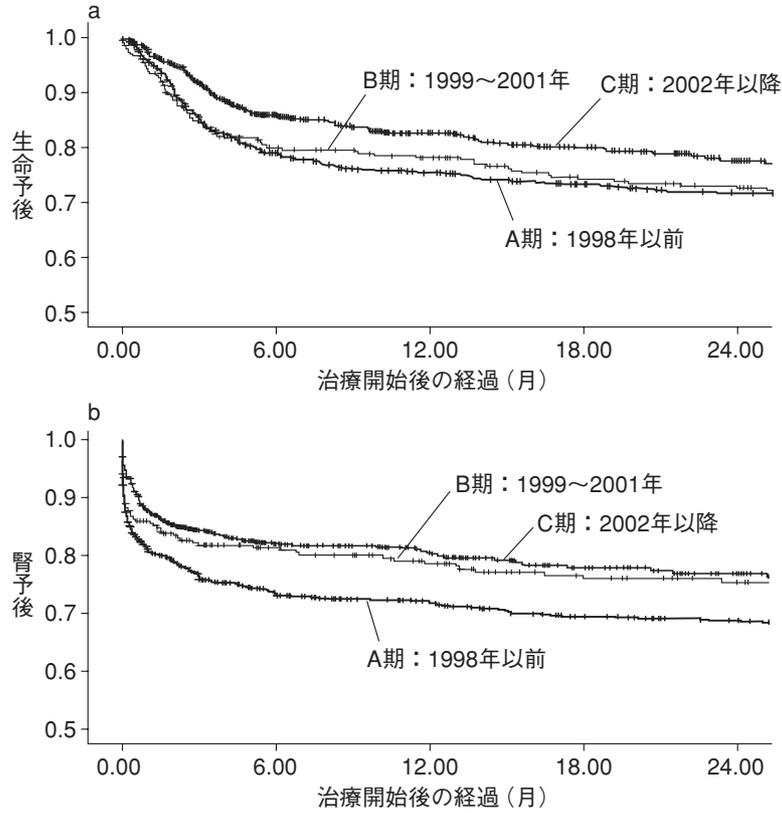


図 2 急速進行性腎炎症候群全体の予後の推移

表 9 急速進行性腎炎症候群における生命予後

		6 カ月		12 カ月		24 カ月	
		観察症例数	%	観察症例数	%	観察症例数	%
一次性							
抗 GBM 抗体型半月体形成性系球体腎炎	A 期	39	83.5	29	80.5	28	80.5
	B 期	18	88.9	15	88.9	15	82.5
	C 期	22	81.1	14	81.1	14	81.1
Pauci-immune 型半月体形成性系球体腎炎 [§]	A 期	342	81.1	254	76.2	230	72.4
	B 期	147	84.5	113	81.5	103	75.6
	C 期	240	89.7	165	87.4	134	82.1
全身性							
Goodpasture 症候群	A 期	14	71.4	9	63.5	6	54.4
	B 期	5	60.0	3	60.0	3	60.0
	C 期	8	62.5	5	37.5	1	37.5
全身性エリテマトーデス	A 期	50	85.9	42	85.9	42	83.8
	B 期	5	60.0	3	60.0	3	60.0
	C 期	10	90.0	9	90.0	8	78.8
Wegener 肉芽腫症	A 期	23	78.3	18	78.3	18	78.3
	B 期	9	66.7	6	66.7	5	53.3
	C 期	13	67.7	8	67.7	6	67.7
顕微鏡的多発血管炎 [§]	A 期	157	68.4	102	65.7	90	61.2
	B 期	57	77.9	39	77.9	37	73.6
	C 期	126	82.6	81	79.3	57	73.3
全体 ^{§,&}							
	A 期	883	79.2	643	75.5	586	72.0
	B 期	321	80.1	228	78.3	211	72.8
	C 期	556	86.1	365	82.8	281	77.7

: A 期と B 期間で p<0.05, § : A 期と C 期間で p<0.05, & : B 期と C 期間で p<0.05
 GBM : glomerular basement membrane

表 10 急速進行性腎炎症候群における腎予後

		6 カ月		12 カ月		24 カ月	
		観察症例数	%	観察症例数	%	観察症例数	%
一次性							
抗 GBM 抗体型半月体形成性系球体腎炎	A 期	31	44.7	12	44.7	11	44.7
	B 期	17	58.8	8	58.8	8	51.5
	C 期	18	48.5	8	48.8	8	41.6
Pauci-immune 型半月体形成性系球体腎炎 ^{#, \$}	A 期	320	72.4	189	70.9	175	66.7
	B 期	137	87.9	99	85.2	87	79.8
	C 期	233	83.1	136	81.0	134	75.2
全身性							
Goodpasture 症候群 ^{#, \$}	A 期	8	60.0	3	40.0	2	40.0
	B 期	2	0.0	0	0.0	0	0.0
	C 期	5	20.0	1	0.0	0	0.0
全身性エリテマトーデス	A 期	47	89.1	39	86.8	38	84.4
	B 期	3	66.7	2	66.7	1	66.7
	C 期	11	80.8	8	80.8	8	80.8
Wegener 肉芽腫症	A 期	20	85.0	15	85.0	15	85.0
	B 期	7	85.7	5	85.7	4	85.7
	C 期	12	83.3	7	83.3	5	83.3
顕微鏡的多発血管炎 ^{#, \$}	A 期	144	74.0	81	72.1	72	69.9
	B 期	53	88.0	32	85.1	29	85.1
	C 期	118	89.0	71	89.0	50	87.0
全体 ^{#, \$}	A 期	812	73.3	483	71.9	442	68.7
	B 期	288	81.3	183	78.6	163	75.4
	C 期	521	81.8	296	80.5	226	76.7

: A 期と B 期間で $p < 0.05$, \$: A 期と C 期間で $p < 0.05$, & : B 期と C 期間で $p < 0.05$
 GBM : glomerular basement membrane

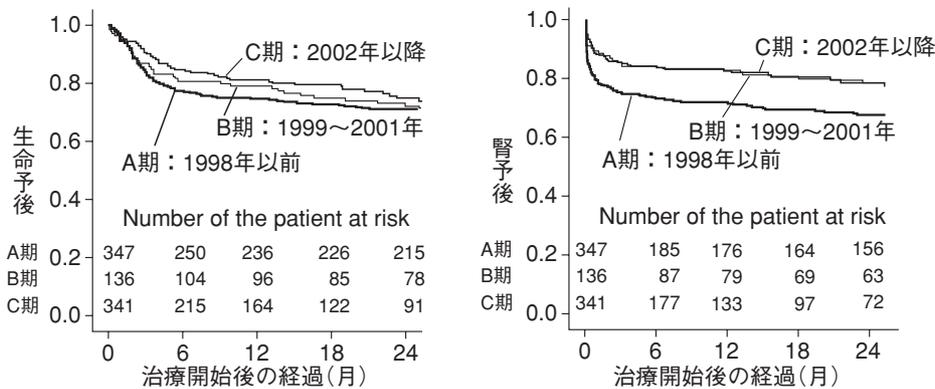


図 3 ANCA 陽性急速進行性系球体腎炎の予後の推移

II. RPGN の疾患概念

1. RPGN の概念と病態

A. RPGN の病型と分類

RPGN は壊死性半月体形成性系球体腎炎を呈するのが典

型的である¹¹⁾。半月体は病期が進行するにつれ、細胞性から線維細胞性、さらには線維性半月体となる。炎症細胞浸潤を認めることが多く、ボウマン嚢腔に多核巨細胞が出現することもある。病初期では分節性のメサンギウム基質の増生や毛細血管内血栓・壊死を巣状に認めるのみの場合も

表 11 多変量解析(比例ハザードモデル)による死亡, 腎死に影響を与える因子

変数	死亡			腎死		
	HR	(95 % CI)	p	HR	(95 % CI)	p
年齢(対照: <59 歳)						
60~69 歳	2.20	(1.54-3.16)	0.000	1.38	(0.99-1.92)	0.056
>70 歳	3.32	(2.35-4.68)	0.000	1.20	(0.85-1.68)	0.301
性別(対照: 男)	1.14	(0.91-1.42)	0.265	0.92	(0.71-1.19)	0.536
肺病変(対照: 無)	1.94	(1.51-2.48)	0.000	0.83	(0.63-1.10)	0.199
罹患臓器数	0.98	(0.90-1.07)	0.621	0.98	(0.89-1.08)	0.725
血清クレアチニン(対照: <3 mg/dL)						
3~6 mg/dL	1.85	(1.39-2.47)	0.000	3.26	(2.17-4.90)	0.000
>6 mg/dL	2.53	(1.88-3.38)	0.000	11.77	(7.96-17.40)	0.000
血清 CRP(対照: <2.6 mg/dL)						
2.6~10 mg/dL	0.95	(0.73-1.24)	0.717	0.72	(0.53-0.98)	0.036
>10 mg/dL	1.46	(1.10-1.95)	0.010	1.22	(0.88-1.69)	0.243
ANCA 陽性(対照: PR3-ANCA 単独)						
MPO-ANCA 単独	0.69	(0.42-1.14)	0.144	1.50	(0.79-2.83)	0.214
ANCA 共陽性	0.59	(0.29-1.18)	0.135	1.72	(0.74-3.96)	0.205
ANCA, 抗 GBM 抗体共陽性	0.61	(0.30-1.24)	0.173	3.27	(1.50-7.11)	0.003

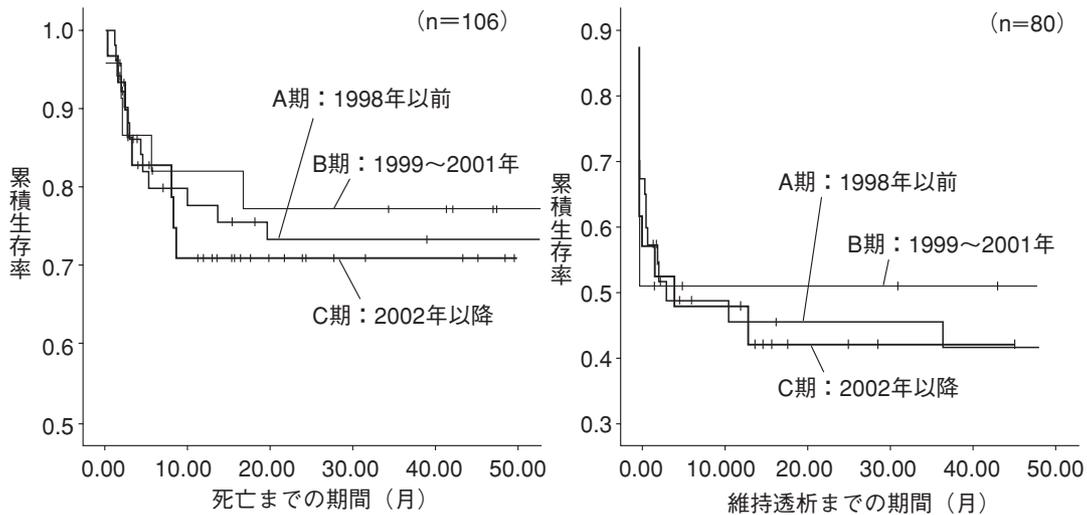


図 4 抗 GBM 抗体型急速進行性糸球体腎炎の予後の推移

ある。尿細管・間質では、尿細管炎や間質の浮腫、炎症細胞浸潤が認められ、進行した症例では尿細管の萎縮や間質の線維化が認められる。蛍光抗体法では、その病態により、免疫複合体の係蹄壁・メサングウム領域への顆粒状沈着 (granular pattern)、係蹄壁への線状沈着 (linear pattern)、および免疫複合体の沈着を認めない (pauci-immune) 場合がある¹¹⁾。上記腎組織所見、および ANCA、抗 GBM 抗体、抗 DNA 抗体、免疫複合体などの血清学的指標を加味して、pauci-immune 型 RPGN、抗 GBM 抗体型 RPGN (Goodpasture 症候群を含む)、免疫複合体型 RPGN の 3 つに大別され、さらに pauci-immune 型は MPO-ANCA 陽性 RPGN

(MPA を含む) と PR3-ANCA 陽性 RPGN (WG を含む)、ANCA 陰性型に病型分類される¹²⁾。pauci-immune 型のなかに、腎臓のみに限局して発症する一次性 pauci-immune 型半月体形成性腎炎 (腎限局型血管炎 renal-limited vasculitis: RLV) と、全身の血管炎による炎症を伴う MPA に分類されてきた。しかしながら、当初 RLV と診断されてきた症例のなかに、剖検などで腎以外の血管炎所見が発見される症例が少なからず存在することが知られており¹⁾、RLV と MPA の鑑別、分類については更なる検討を要する。

B. 発症機序, 半月体形成機序

免疫複合体型 RPGN では、流血中の免疫複合体 (DNA-

表 12 急速進行性腎炎症候群における死因

	1998 年以前		1999～2001 年		2002 年以降	
対象患者数(人)	884		321		568	
死亡患者総数(人)(%)	351	39.71 %	110	34.27 %	102	17.96 %
平均経過観察期間(月)(範囲(月))	59.4	(0.0～213.6)	36.8	(0.0～98.8)	17.5	(0～59.2)
感染症	169	48.1 %	42	38.2 %	57	55.9 %
播種性血管内凝固症候群	57	16.2 %	18	16.4 %	16	15.7 %
呼吸不全	102	29.1 %	27	24.5 %	25	24.5 %
感染性肺炎	109	31.1 %	20	18.2 %	28	27.5 %
原疾患に伴う肺病変	32	9.1 %	5	4.5 %	4	3.9 %
間質性肺炎	37	10.5 %	16	14.5 %	20	19.6 %
肺胞出血	48	13.7 %	8	7.3 %	12	11.8 %
脳出血	18	5.1 %	5	4.5 %	4	3.9 %
クモ膜下出血	4	1.1 %	1	0.9 %	2	2.0 %
うっ血性心不全	35	10.0 %	14	12.7 %	6	5.9 %
急性心筋梗塞	3	0.9 %	6	5.5 %	1	1.0 %
消化管出血	33	9.4 %	15	13.6 %	7	6.9 %
多臓器不全	36	10.3 %	17	15.5 %	12	11.8 %
その他	17	4.8 %	27	24.5 %	16	15.7 %

抗 DNA 抗体などが血管壁に沈着して補体系を活性化し、アナフィラトキシン(C4a, C3a, C5a)やケモタキシン(C5a)が産生され、好中球、リンパ球、単球/マクロファージなどの炎症細胞が遊走・浸潤して、サイトカイン、活性酸素、蛋白融解酵素が放出され、毛細血管壁の障害～基底膜の断裂が生じる。また、C5a と同時に産生される C5b は最終的に C5b-9 形成、すなわち membrane attack complex (MAC) 形成を引き起こし、炎症細胞の活性化や血管内皮細胞上の接着因子発現増強を介する炎症細胞集積、ならびに MAC 自体の血管内皮細胞障害によっても毛細血管壁の障害～基底膜の断裂が生じる²⁶⁾。

ANCA 陽性 RPGN においては、感染症、特に WG では黄色ブドウ球菌感染によるスーパー抗原やペプチドグリカン、シリカ、薬剤、悪性腫瘍などの刺激により、TNF- α や IL-8 などの炎症性サイトカインが分泌される。分泌されたサイトカインにより ANCA 対応抗原となる MPO や PR3 が好中球や単球の細胞膜表面に発現され、MPO・PR3 または Fc レセプターを介して ANCA が結合して、好中球、リンパ球、単球/マクロファージなどの炎症細胞が活性化される^{27,28)}。また、血中の MPO 分子が好中球表面に結合し、それに対して ANCA が結合することも好中球活性化の原因の一つとされている²⁹⁾。活性化された炎症細胞が産生するサイトカイン、活性酸素、蛋白分解酵素や補体、凝固系などが関与し、毛細血管壁の障害～基底膜の断裂が生じる。またその際に ANCA 自体が血管内皮細胞を直接活性化して、接着分子やケモカインレセプターの発現を誘導して好

中球の浸潤に関与していることも示されている³⁰⁾。一方、近年、細菌などの感染により、好中球が顆粒状蛋白分解酵素とクロマチンから成る線維網を細胞外に放出する現象(neutrophil extracellular traps)による毛細血管壁の障害への関与が報告されている^{31,32)}。

抗 GBM 抗体型 RPGN では、感染症(インフルエンザなど)、吸入毒性物質(有機溶媒、四塩化炭素など)、喫煙などにより肺・腎の基底膜の障害が生じると、IV型コラーゲンの $\alpha 3$ 鎖のC末端のNC1ドメイン部分にあり、通常、生体内においては、NC1ドメイン部分同士の間により隠されている(つまり hidden antigen の状態)Goodpasture 抗原が露出し、抗体産生が起こるものと推測されていた^{33,34)}。そのなかで、N末端側17-31位のアミノ酸残基(エピトープA:EA)とC末端側127-141位のアミノ酸残基(エピトープB:EB)が抗原のエピトープとなっていることも判明している^{35,36)}。最近の報告では Goodpasture 症候群では $\alpha 3$ 鎖NC1ドメインEA、EB領域と $\alpha 5$ 鎖NC1ドメインEA領域を認識する複数種の抗GBM抗体を有し、これらのエピトープは hidden antigen のため抗GBM抗体は生体のNC1ドメイン六量体とは結合しないことが明らかとされた。すなわち、Goodpasture 症候群の発症にはこのNC1ドメイン六量体の分離によるエピトープの露出が必要である。産生された抗GBM抗体が組織に結合すると、炎症細胞が浸潤し、さらにそれらが産生するサイトカイン、活性酸素、蛋白分解酵素や補体、凝固系なども関与し、毛細血管壁の障害～基底膜の断裂が生じるものと考えられている。一方、抗

GBM 抗体と ANCA の両者陽性の症例も存在することから、ANCA が糸球体基底膜障害の誘因となって、前述と同様の抗体が産生される機序も考えられている³⁷⁾。

いずれの病型においても、半月体形成における共通の病変として以下の進展機構が想定されている。すなわち、毛細血管係蹄壁の断裂部より血液中のフィブリンがボウマン嚢腔へ漏出するとともに、炎症細胞がボウマン嚢腔へ浸潤する。これらの細胞が種々のメディエータを産生することにより、ボウマン嚢上皮細胞の増殖が引き起こされ、基底膜破綻部より進出した炎症細胞と相まって、細胞性半月体が形成されるものと考えられている³⁸⁾。一方、炎症がボウマン嚢基底膜まで進展すると、ボウマン嚢基底膜の断裂や消失を認める場合もある。急性期を過ぎると、半月体の細胞間にコラーゲン細線維や基底膜様物質が出現し、半月体構成細胞は減少し、線維細胞性、さらには細胞成分が消失して、線維性半月体へと進展していく。

2. AAV の概念と病態

AAV は、原発性血管炎のなかで特に中小型血管が障害され、その血中に ANCA が検出されることを特徴とした疾患群であり、EULAR recommendations では「4 週間以上持続する慢性炎症性疾患で、感染症や悪性腫瘍が除外され、特徴的な生検組織所見を認めるか ANCA 陽性である」と定義される³⁹⁾。MPA, WG, Churg Strauss 症候群(CSS)/アレルギー性肉芽腫性血管炎の 3 疾患が含まれる。

原発性血管炎は血管壁の炎症を特徴とする全身性炎症疾患である。病理学的には炎症による血管壁の破壊を伴うフィブリノイド壊死を認め、壊死性血管炎と呼ばれる。Kussmaul と Maier によって結節性動脈周囲炎(periarteritis nodosa : PN)が報告され⁴⁰⁾、その後 MPA が PN の亜型として認識されるようになった。これに加えて WG, CSS などの疾患も報告され、1990 年には米国リウマチ学会(American College of Rheumatology : ACR)より臨床的特徴と病理学的特徴を合わせた形で WG, CSS, PN の分類基準が報告された。この ACR 分類には MPA は組み入れられていなかったこともあり、チャペルヒル会議(Chapel Hill Consensus Conference : CHCC)分類では、病理学的観点からの分類として、その障害血管のサイズによって高安病や巨細胞性動脈炎などを大型血管炎に、結節性多発動脈炎(polyarteritis nodosa : PAN)や川崎病などを中型血管炎とし、中小型血管炎として WG, CSS に MPA が加えられて分類され、PAN と MPA が明確に区別されるようになった。しかし、これまでの分類基準では ANCA は必須項目としては取り

入れられておらず、ANCA が陽性で臨床的な特徴を持っていたとしても、病理学的検討が困難で、症例では分類が困難になるという問題が指摘されていた。最近では前述の通り、EULAR recommendations での AAV の定義や Watts らのアルゴリズムなど ANCA を取り入れた基準も提唱されており⁴¹⁾、今後 ANCA を取り入れた診断基準の確立が期待される。わが国では厚生労働省難治性血管炎研究班にて ANCA を取り入れた各疾患の認定基準が作成されており、臨床現場ではよく使用されているが、これまで欧米の基準との比較が行われておらず、その位置づけが不明確であった。厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患克服研究事業)難治性血管炎に関する調査研究(主任研究者 槇野博史)にて現在進行中の「AAV の寛解導入治療の現状とその有効性と安全性に関する観察研究(RemIT-JAV)」においてわが国の認定基準の検証が行われる予定である。

MPA は、病理学的には pauci-immune 型の肉芽腫を伴わない壊死性小型血管炎であり、中型の血管もしばしば障害される。耳鼻咽喉病変が存在することは稀で、多くの症例で腎病変を伴う。腎組織では pauci-immune 型の壊死性半月体形成性腎炎を認めるが、腎病変のみで WG との鑑別を行うのは困難である。欧米の報告では、MPO-ANCA 陽性が 60 %程度、PR3-ANCA 陽性が 30 %程度とされているが⁴²⁾、わが国の特定疾患登録患者の個人調査票の解析では、基準の違いもあるが MPO-ANCA 陽性が 90 %、PR3-ANCA 陽性は 3 %程度であった。障害臓器としては腎障害が最も多く 70~80 %の患者で認め、そのうち 60 %程度が RPGN を呈していた。また肺障害は 40~50 %でみられており、その多くが間質性肺炎を呈しているのがわが国の特徴である。次いで末梢神経障害を 20 %程度の患者で認めている⁴³⁾。

WG は、病理学的には気道における肉芽腫性炎症を特徴としており、腎臓では壊死性半月体形成性腎炎を認める。わが国の WG では PR3-ANCA の陽性率は 60 %程度と報告されている²⁾。眼窩、副鼻腔、中耳などの上気道の炎症を初発として、気管、気管支、肺などの下気道、さらに腎障害をきたす。

CSS は、病理学的には中小型血管の壊死性血管炎とともに、血管外の組織の肉芽腫性病変と好酸球浸潤を特徴とする。わが国での疫学調査によれば、約半数の患者で MPO-ANCA 陽性を認める⁴⁴⁾。臨床的には気管支喘息が先行し、その後好酸球の増多を伴って発症に至る。多発単神経炎を 80 %以上で認め、そのほか呼吸器障害などの臓器障害を伴う。

PAN は病理学的には中型血管炎を中心とした壊死性血

管炎であり、MPA とは区別される疾患である。ANCA は通常陰性であり、原因が不明の特発性のもと B 型肝炎ウイルス感染に関連した PAN とに大別される。発熱などの全身症状とともに、末梢神経や筋関節、消化管、腎など虚血によるさまざまな臓器障害を引き起こす。

欧米の報告では MPA の予後は 1 年生存が 80～90 %、5 年生存で 50～80 %程度と報告されている⁴⁵⁾。これまで、わが国における AAV 患者全体での生命予後は明らかではなかった。MPO-ANCA 関連血管炎に関する重症度別治療プロトコルの有用性を明らかにする前向き臨床研究 (JMAAV) において初めて、わが国における MPA を中心とした MPO-AAV 患者において生命予後が比較的良好であることが報告されている^{23,24)}。

III. 診断と分類基準：2010 年度における診療指針の改訂を中心に

1. RPGN の厚生労働省の診断基準、病型分類

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。このような趣旨から、RPGN の診療指針では、腎疾患を専門としない実地医家向けに「早期発見のための RPGN 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」の使用を促してきた。「早期発見のための RPGN 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、Jaffé 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た。しかしながら近年、慢性腎臓病(chronic kidney disease: CKD)の概念が急速に広まり、「早期発見のための RPGN 診断指針」には改訂が必要と考えられた。すなわち CKD の診断には、腎障害が 3 カ月以上継続することが診断基準とされている⁴⁶⁾。また、検尿検査については試験紙法での尿検査で血尿(+)以上、かつ、蛋白尿(+)以上が 3 カ月以上の間隔で連続して認められた場合には、腎疾患専門医療機関への紹介を提唱している。しかしながら RPGN の診療のためには、炎症所見を伴い、血蛋白尿とわずかな腎機能の低下があれば即座に腎疾患専門医療機関への紹介が行われることが重要であり、この点を特に注意喚起する必要がある。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、新たな腎炎性尿異常が出現し、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。全国アンケート調査に基づく RPGN の初発症状(表 5)に示したように、検尿異常を契機に発見される RPGN 症例が 2002 年以降では 60.7 %の症例に及び、この点をさらに注意喚起することの必要性から注 1 を追記した(表 13)。さらに、CKD 診療ガイド⁴⁶⁾にも示されているように、血清クレアチニン検査での判断よりも、血清クレアチニンを基に推定した糸球体濾過量(estimated glomerular filtration rate: eGFR)を用いたほうがよりの確な判断が容易に行われること、近年の CKD 診療ガイドのわが国での浸透度を考慮し、腎機能については、血清クレアチニンではなく、 $eGFR < 60 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ を早期診断の診断項目の一つとする。

表 13 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)^{注 1}
- 2) $eGFR < 60 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ ^{注 2}
- 3) CRP 高値や赤沈促進

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を再検し、eGFR を再計算する。

注 1：近年、健診などによる無症候性検尿異常を契機に発見される症例が増加している。

最近出現した検尿異常については、腎機能が正常であっても RPGN の可能性を念頭に置く必要がある。

注 2：eGFR の計算は、わが国の eGFR 式である下式を用いる。

$$eGFR(\text{mL/min/1.73 m}^2) = 194 \times \text{Cre}^{-1.094} \times \text{Age}^{-0.287} (\text{女性はこれに} \times 0.739)$$

ただし、血清クレアチニンの測定は酵素法で行うこと。

表 14 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、稀に肉眼的血尿)、蛋白尿、
円柱尿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。

「RPGN 確定診断指針」(表 14)については今回の改訂は
ない。

2. MPA の厚生労働省の診断基準、病型分類

2002 年に刊行された MPA の診断基準によると、MPA
は侵される血管の太さが小型血管であること、大半の症例
が ANCA 陽性を示すことから、PAN から分離・独立した
疾患である。MPA の診断基準の特徴を表 15 に示す。1) 組
織所見が得られなくとも、臨床症候・検査所見のみで
MPA と診断できること、2) MPA の臓器障害として高頻度
に認められる急速腎障害(急速進行性糸球体腎炎症候群)と
肺病変(肺胞出血、間質性肺炎)の 2 つを主要症候として取
り入れてあること、3) わが国に多い MPO-ANCA 陽性を主
要検査所見のなかに組み入れてあること、4) 判定を確定
(definite)と疑い(probable)の 2 つに分け、発症早期例の見
逃しを少なくする配慮がなされていることが主な特徴であ
る²²⁾。

なお、注意事項として以下があげられる。

1) 本診断基準の使用には、まず感染症や悪性腫瘍、他
の膠原病などによる血管炎、血管炎様所見を除外するこ
とが前提である。ANCA は血管炎以外に、感染性心内膜炎な
どの感染症、全身性エリテマトーデスなどの膠原病でも陽
性を示すことがある。

2) 上記疾患(二次性血管炎、感染症など)が除外された
全身性血管炎(原発性血管炎)では、他の原発性全身性血管
炎との鑑別が必要である。MPA を疑った場合には、表 16、
17 に示す診断基準を参考にして、まず CSS を除外し、さ
らに WG との鑑別が必要である。MPA の診断基準の主要
検査項目には、MPA で高頻度にみられる MPO-ANCA 陽性
があげられているが、低頻度ながら PR3-ANCA 陽性の
MPA や MPO-ANCA 陽性の WG が存在することに注意が
必要である。

表 15 顕微鏡的多発血管炎の診断基準

【主要項目】

- (1) 主要症候
 - ①急速進行性糸球体腎炎
 - ②肺出血、もしくは間質性肺炎
 - ③腎・肺以外の臓器症状：紫斑、皮下出血、消化管出血、
多発性単神経炎など
- (2) 主要組織所見
細動脈・毛細血管・後毛細血管細静脈の壊死、血管周囲
の炎症性細胞浸潤
- (3) 主要検査所見
 - ①MPO-ANCA 陽性
 - ②CRP 陽性
 - ③蛋白尿・血尿、BUN、血清クレアチニン値の上昇
 - ④胸部 X 線所見：浸潤陰影(肺胞出血)、間質性肺炎
- (4) 判定
 - ①確定(definite)
 - (a) 主要症候の 2 項目以上を満たし、組織所見が陽性
の例
 - (b) 主要症候の①および②を含め 2 項目以上を満た
し、MPO-ANCA が陽性の例
 - ②疑い(probable)
 - (a) 主要症候の 3 項目を満たす例
 - (b) 主要症候の 1 項目と MPO-ANCA 陽性の例
- (5) 鑑別診断
 - ①結節性多発動脈炎
 - ②Wegener 肉芽腫症
 - ③アレルギー性肉芽腫性血管炎(Churg-Strauss 症候群)
 - ④川崎病血管炎
 - ⑤膠原病(全身性エリテマトーデス、関節リウマチなど)
 - ⑥紫斑病血管炎

【参考事項】

- (1) 主要症候の出現する 1~2 週間前に先行感染(多くは
上気道感染)を認める例が多い。
- (2) 主要症候①、②は約半数例で同時に、その他の例では
いずれか一方が先行する。
- (3) 多くの例で MPO-ANCA の力価は疾患活動性と平行
して変動する。
- (4) 治療を早期に中止すると、再発する例がある。
- (5) 除外項目の諸疾患は壊死性血管炎を呈するが、特徴的
な症候と検査所見から鑑別できる。

(文献 22 より引用)

3) 他疾患が除外され、MPO-ANCA 陽性で 1 臓器のみ
が侵されている場合には、MPA としては疑い(probable)の
判定となる。しかし近年は、MPO-ANCA 陽性の pauci-
immune 型壊死性(半月体形成性)糸球体腎炎は腎限局型の
MPA である腎限局型血管炎(renal limited vasculitis: RLV)
とみなされている。

次に病型分類は(表 18)、MPA の予後推測および治療法
選択に役立つように臓器障害の部位・数・程度から MPA

表 16 アレルギー性肉芽腫性血管炎(Churg-Strauss 症候群)診断基準(難治性血管炎分科会 1998 年)

1. 主要臨床所見
(1) 気管支喘息あるいはアレルギー性鼻炎
(2) 好酸球増加
(3) 血管炎による症状(発熱 38 °C以上, 2 週以上), 体重減少(6 カ月以内に 6 kg 以上)・多発性単神経炎, 消化管出血, 紫斑, 多関節痛(炎), 筋肉痛(筋力低下)
2. 臨床経過の特徴
主要所見(1), (2)が先行し, (3)が発症する。
3. 主要組織所見
(1) 周囲組織に著明な好酸球浸潤を伴う細小血管の肉芽腫性, またはフィブリノイド壊死性血管炎の存在
(2) 血管外肉芽腫の存在
4. 判定
(1) 確実(definite)
(a) 主要臨床所見のうち気管支喘息あるいはアレルギー性鼻炎, 好酸球増加および血管炎による症状のそれぞれ 1 つ以上を示し, 同時に, 主要組織所見の 1 項目を満たす場合(アレルギー性肉芽腫性血管炎)
(b) 主要臨床所見 3 項目を満たし, 臨床経過の特徴を示した場合(Churg-Strauss 症候群)
(2) 疑い(probable)
(a) 主要臨床所見 1 項目および主要組織所見の 1 項目を満たす場合(アレルギー性肉芽腫性血管炎)
(b) 主要臨床所見 3 項目を満たすが, 臨床経過の特徴を示さない場合(Churg-Strauss 症候群)
5. 参考となる検査所見
(1) 白血球増加(1 万/ μ L)
(2) 血小板数増加(40 万/ μ L)
(3) 血清 IgE 増加(600 U/mL 以上)
(4) MPO-ANCA 陽性
(5) リウマトイド因子陽性
(6) 肺浸潤陰影

(これら検査所見はすべての例に認められるとは限らない。)

の重症度を重症例, 最重症例, 軽症例の 3 つに分類する。なお重症例の 3 臓器以上の障害とは生命予後に影響を及ぼす臓器の障害の数であり, 皮膚障害や関節障害は含まれない²³⁾。

今年度刊行予定の AAV の診療ガイドラインにおいては 2002 年に刊行された MPA の診療指針を踏襲することを基本としている。

3. 重症度分類

RPGN の診療指針(初版)では臨床重症度に基づいた MPO-ANCA 型 RPGN の診療アルゴリズムが提唱されている。臨床所見をスコア化した重症度分類を表 19 に示す。臨床重症度分類は, 最近の症例を使用しての検討(図 5)でも予後予想は可能であり(特に 6 カ月以内の短期予後に関して), 引き続き生命予後予測や治療法選択の有力な分類法であることが明らかである。

RPGN の診療指針では, 臨床重症度に基づいた ANCA 陽性 RPGN の診療アルゴリズムを提唱している(IV-2-B-1) ANCA 陽性 RPGN の初期治療法の項参照)。年齢, 血清ク

レアチニン, 肺病変の有無, 血清 CRP の 4 つの因子で規定される臨床重症度分類は JMAAV の治療プロトコールに組み込まれており(表 8), 近年のわが国の RPGN においても生命予後をよく反映している(図 5)。

4. 組織所見

前回の診療指針において示した¹⁾, 腎病理病期分類(表 20)を 1998 年以前の症例と 1999 年以降の症例で腎予後を障害度別に比較したものが図 6 である。1998 年以前の症例では, 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, 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は重症度別に判定が可能であった。しかし, 1999 年以降の症例の場合, 近年の早期発見, 治療法の進歩により, 現状の方法では腎機能予後の層別化は困難となっている。さらに, 腎病理専門医にその使用を推奨している grading & staging 分類(「急速進行性腎炎症候群の診療指針(初版)に掲載」)は非常に詳細な反面, 観察者間の一致性に乏しいことなどの問題点も明らかとなっており, 病理組織分類については更なる評価

表 17 Wegener 肉芽腫症の診断基準(難治性血管炎分科会, 1998 年)

1. 主要症状
(1) 上気道(E)の症状 E: 鼻(膿性鼻漏, 出血, 鞍鼻), 眼(眼痛, 視力低下, 眼球突出), 耳(中耳炎), 口腔・咽頭痛(潰瘍, 嘎声, 気道閉塞)
(2) 肺(L)の症状 L: 血痰, 咳嗽, 呼吸困難
(3) 腎(K)の症状 血尿, 蛋白尿, 急速に進行する腎不全, 浮腫, 高血圧
(4) 血管炎による症状 ①全身症状: 発熱(38°C以上, 2週間以上), 体重減少(6カ月以内に6kg以上) ②臓器症状: 紫斑, 多関節炎(痛), 上強膜炎, 多発性単神経炎, 虚血性心疾患, 消化管出血, 胸膜炎
2. 主要組織所見
①E, L, Kの巨細胞を伴う壊死性肉芽腫性炎 ②免疫グロブリン沈着を伴わない壊死生半月体形成腎炎 ③小・細動脈の壊死性肉芽腫性血管炎
3. 主要検査所見 Proteinase 3(PR3)ANCA(蛍光抗体法で cytoplasmic pattern, C-ANCA)が高率に陽性を示す。
4. 判定
①確実(definite) (a) 上気道(E), 肺(L), 腎(K)のそれぞれ1臓器症状を含め主要症状の3項目以上を示す例 (b) 上気道(E), 肺(L), 腎(K), 血管炎による主要症状の2項目以上および, 組織所見①, ②, ③の1項目以上を示す例 (c) 上気道(E), 肺(L), 腎(K), 血管炎による主要症状の1項目以上と組織所見①, ②, ③の1項目以上および C(PR-3)ANCA 陽性の例
②疑い(probable) (a) 上気道(E), 肺(L), 腎(K), 血管炎による主要症状のうち2項目以上の症状を示す例 (b) 上気道(E), 肺(L), 腎(K), 血管炎による主要症状のいずれか1項目および, 組織所見①, ②, ③の1項目を示す例 (c) 上気道(E), 肺(L), 腎(K), 血管炎による主要症状のいずれか1項目と C(PR-3)ANCA 陽性を示す例
5. 参考となる検査所見
①白血球, CRPの上昇 ②BUN, 血清クレアチニンの上昇
6. 鑑別診断
①E, Lの他の原因による肉芽腫性疾患(サルコイドーシスなど) ②他の血管炎症候群(顕微鏡的多発血管炎, アレルギー性肉芽腫性血管炎)(Churg-Strauss 症候群)など
7. 参考事項
①上気道(E), 肺(L), 腎(K)のすべてが揃っている例は全身型, 上気道(E), 下気道(L)のうち単数もしくは2つの臓器にとどまる例を限局型と呼ぶ。 ②全身型はE, L, Kの順に症状が発現することが多い。 ③発症後しばらくすると, E, Lの病変に黄色ぶどう球菌を主とする感染症を合併しやすい。 ④E, Lの肉芽腫による占拠性病変の診断にCT, MRI検査が有用である。 ⑤PR-3ANCAの力価は疾患活動性と平行しやすい。

法の検討が実施されることになっている。

5. 悪性腫瘍合併についての注意点

全国アンケート調査の結果, RPGNの原因疾患のなかに悪性腫瘍関連RPGNが低頻度ながら含まれる(表1)。RPGNと悪性腫瘍との合併症例では, 膜性増殖性糸球体腎炎などの糸球体疾患, アミロイドーシス, 播種性血管内凝固, 悪性腫瘍細胞の腎浸潤, 治療薬剤や高カルシウム血症

による腎障害などの多彩な原因の鑑別が必要である。また, AAVと悪性腫瘍との関連性が報告されている。イギリスのAAV 200例(MPA 122例, WG 78例)の検討では, 10%に悪性腫瘍を認め, 同年齢層と比較しAAVの悪性腫瘍罹患の危険率は6.02倍である⁴⁷⁾。わが国のMPO-AAV 89例の検討では, 6.7%に悪性腫瘍を認め, 同年齢層と比較し悪性腫瘍罹患率比は男性で5.2倍, 女性で1.7倍と, 特に男性で高率である⁴⁸⁾。悪性腫瘍の種類では肺癌が半数を占め

表 18 顕微鏡的多発血管炎の病型分類

重症例：①全身性血管炎型：3 臓器以上の障害
②肺腎型：限局性肺出血または広範囲間質性肺炎と腎炎を合併
③急速進行性腎炎症候群 (RPGN) 型：血清クレアチニン値が 1 カ月に 2 倍以上に増加する RPGN
最重症例：①RPGN で血清クレアチニン値 5 mg/dL 以上
②びまん性肺胞出血
③脳出血
④抗糸球体基底膜抗体 (抗 GBM 抗体) 併存 RPGN
⑤急性膵炎
⑥消化管穿孔
軽症例：限局型：1 つの臓器のみの障害
①腎限局型 (RPGN 型を除く)
②肺線維症型 (肺出血型は除く)
③その他の型
a. 筋・関節型
b. 軽症全身型
c. 末梢神経炎型

(文献 23 より引用)

表 19 臨床所見のスコア化による重症度分類

スコア	血清クレアチニン (mg/dL)*	年齢 (歳)	肺病変の有無	血清 CRP (mg/dL)*
0	[] < 3	< 60	無	< 2.6
1	3 ≤ [] < 6	60 ~ 69		2.6 ~ 10
2	6 ≤ []	≥ 70	有	> 10
3	透析療法			

*初期治療時の測定値

臨床重症度	総スコア
Grade I	0 ~ 2
Grade II	3 ~ 5
Grade III	6 ~ 7
Grade IV	8 ~ 9

最も高頻度である。その多くは血管炎発症後に悪性腫瘍が発見されているが、一部に血管炎発症に先行して悪性腫瘍に罹患する症例も存在している。両者の合併しやすい理由として、粉塵曝露などの共通した疾患発症環境因子、腫瘍抗原と関連した自己抗体産生や好中球活性化の誘発、免疫抑制薬による腫瘍免疫の抑制、免疫抑制薬による催腫瘍性 (IV-4-B 膀胱毒性、腫瘍の項参照) などが推察されている。AAV ではその診断時に悪性腫瘍の既往歴、合併の有無の確認を行い、AAV の治療中も悪性腫瘍の発生に注意する必要がある。

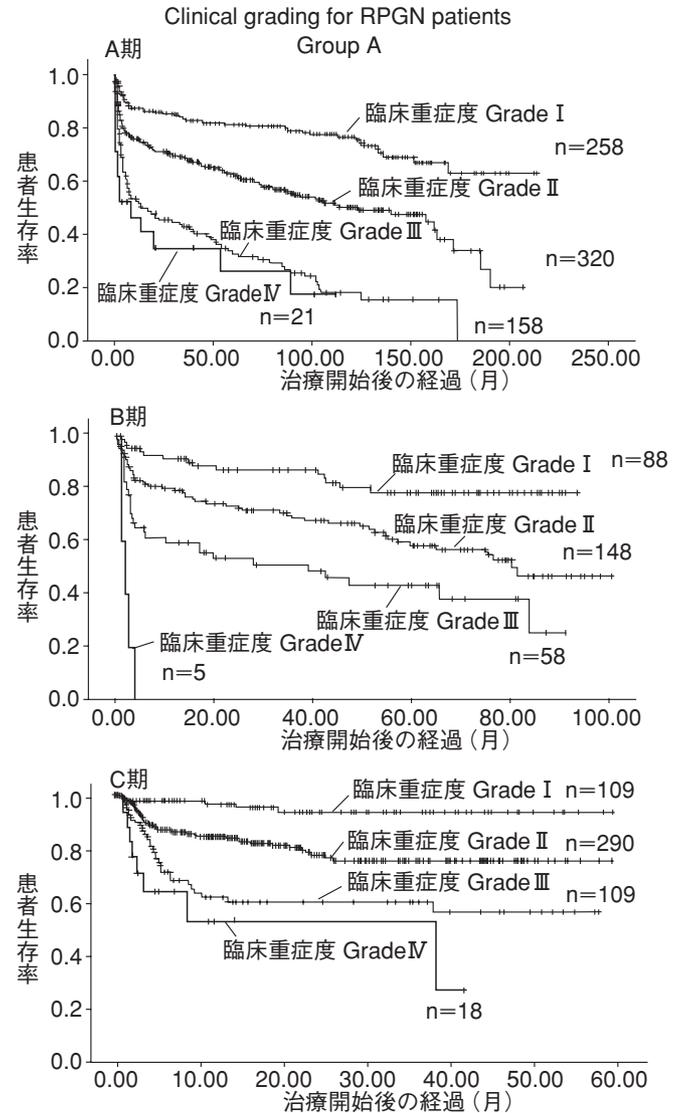


図 5 時代別の臨床重症度別の生存曲線

A 期：1998 年以前 B 期：1999 ~ 2001 年 C 期：2002 年以降

IV. 治療指針

1. 治療と関連した用語の定義と評価法 (寛解, 再燃の定義)

RPGN を診療するうえで、原疾患の疾患活動性の正確な評価に基づく、寛解、再燃の判定は重要である。RPGN の寛解は、「腎機能の悪化を認めず、腎炎性尿所見が改善し、かつ赤血球円柱が消失している状態」をいう。原疾患が血管炎の場合、寛解とは「血管炎による症状が消失した状態」をいう。

また、RPGN の再燃とは、ひとたび寛解に至った患者の RPGN の再度の悪化、すなわち「腎機能あるいは腎炎性尿所

表 20 腎病理組織所見のスコア化と病期分類

a. 病理組織所見スコア

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	トータルスコア	症例数
Stage I	2~6	207
Stage II	7~8	214
Stage III	9~10	73

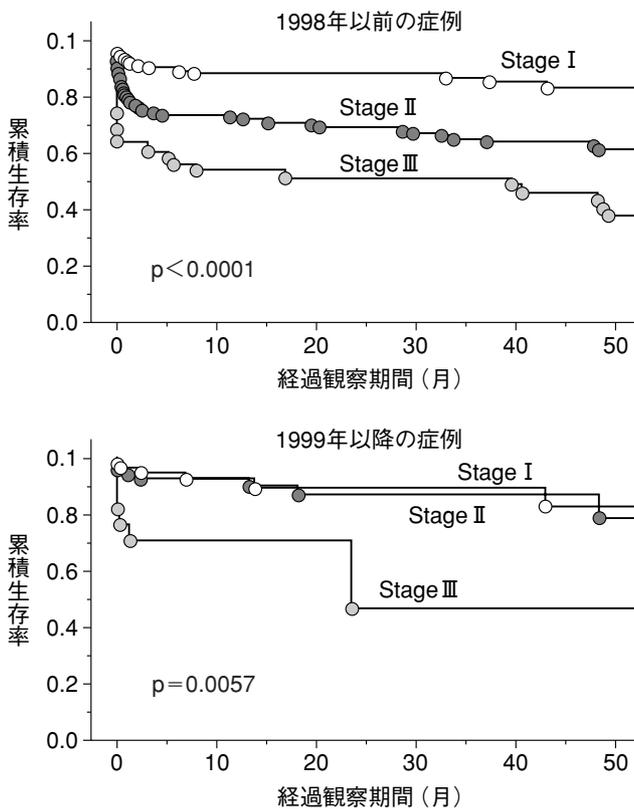


図 6 MPO-ANCA 陽性急速進行性糸球体腎炎における病理組織学的病期別の腎生存曲線

見が再び悪化し、副腎皮質ステロイドや免疫抑制薬の増量を必要とする状態」をいう。原疾患が血管炎の場合には「血管炎症候の新たな出現を認める場合」をいう。

2. 初期治療(寛解導入治療)

A. かかりつけ医を中心とした地域医療体制に対する初期治療指針

RPGN の予後改善には、腎機能悪化が軽度な早期から速やかに治療を開始することが重要である。また、抗 GBM 抗体型 RPGN は近年に至っても大半の症例で治療開始時に高度腎機能障害となっており、いまだ早期発見が不能で腎予後の改善がみられないことから、なおいつその早期発見を目指す必要がある。RPGN の適切な治療を行うには、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望ましく、「早期発見のための RPGN 診断指針」に基づき(表 13)、本疾患が疑われた場合には早急に腎臓病専門医に紹介する。

B. 腎疾患専門医療機関に対する初期治療指針

1) ANCA 陽性 RPGN の初期治療法

ステートメント

- 1) 70 歳以上または透析施行中の臨床重症度 I または II の患者では、経口副腎皮質ステロイド単独で開始する。
- 2) 70 歳未満で臨床重症度 I または II の患者では、ステロイドパルス療法+経口副腎皮質ステロイド、若年者ではステロイドパルス療法+経口副腎皮質ステロイド+シクロホスファミド(CY)で治療開始する。
- 3) 70 歳以上または透析施行中の臨床重症度 III または IV の患者では、ステロイドパルス療法+経口副腎皮質ステロイド、70 歳以上では経口副腎皮質ステロイド単独の治療を考慮する。
- 4) 70 歳未満で臨床重症度 III または IV の患者では、ステロイドパルス療法+経口副腎皮質ステロイド+CY を基本とするが、腎機能、合併症を勘案し、治療法の選択をする。
- 5) ANCA と抗 GBM 抗体が同時陽性の場合、RPGN の診療指針における抗 GBM 抗体型 RPGN の治療を行うことを基本とする。
- 6) MPO-ANCA および PR3-ANCA 陰性 pauci-immune 型血管炎による RPGN の初期治療では、ANCA 陽性 RPGN に準じた治療を原則とする。
- 7) 海外の報告では、高度腎機能障害例において、血漿交換療法の追加が腎機能予後改善に有効とのエビデンスがあるが、わが国の症例では明らかではない。

表 21 急速進行性腎炎症候群の初期治療法

(A) 急速進行性腎炎症候群(全体)

	1998 年以前	1999～2001 年	2002 年以降	全体
副腎皮質ステロイド, 免疫抑制薬ともなし	90 12.23 %	19 6.23 %	26 4.79 %	135 8.52 %
経口副腎皮質ステロイドのみ	138 18.75 %	57 18.69 %	128 23.57 %	323 20.39 %
ステロイドパルス療法+経口副腎皮質ステロイド	360 48.91 %	153 50.16 %	278 51.20 %	791 49.94 %
免疫抑制薬+経口副腎皮質ステロイド	58 7.88 %	33 10.82 %	25 4.60 %	116 7.32 %
免疫抑制薬+ステロイドパルス療法+経口副腎皮質ステロイド	87 11.82 %	43 14.10 %	86 15.84 %	216 13.64 %
免疫抑制薬のみ	3 0.41 %	0 0.00 %	0 0.00 %	3 0.19 %

(B) MPO-ANCA 陽性急速進行性糸球体腎炎

	1998 年以前	1999～2001 年	2002 年以降	全体
副腎皮質ステロイド, 免疫抑制薬ともなし	28 7.69 %	5 2.91 %	10 2.66 %	43 4.71 %
経口副腎皮質ステロイドのみ	70 19.23 %	28 16.28 %	91 24.20 %	189 20.72 %
ステロイドパルス療法+経口副腎皮質ステロイド	186 51.10 %	93 54.07 %	198 52.66 %	477 52.30 %
免疫抑制薬+経口副腎皮質ステロイド	33 9.07 %	18 10.47 %	18 4.79 %	69 7.57 %
免疫抑制薬+ステロイドパルス療法+経口副腎皮質ステロイド	45 12.36 %	28 16.28 %	59 15.69 %	132 14.47 %
免疫抑制薬のみ	2 0.55 %	0 0.00 %	0 0.00 %	2 0.22 %
体重当たり初期副腎皮質ステロイド量, PSL 換算(mg/kg/日)	0.85(0.400)	0.77(0.307)	0.71(0.279)	0.78(0.342)

A 群と C 群間: p<0.05

表 21 にわが国の RPGN 症例の初期治療法をまとめた。近年の早期発見の効果, 疾患に対する理解, 治療法の進歩により, 免疫抑制療法を全く受けずに経過観察される症例は減少した。病型別では最も症例数の多い MPO-ANCA 陽性 RPGN では, 経口副腎皮質ステロイド単独, あるいはステロイドパルス療法+経口副腎皮質ステロイドを行い, 免疫抑制薬を使用しない症例が 2002 年以降全体の 76.9 % を占めていた。一方, ステロイドパルス療法+経口副腎皮質ステロイドに加え免疫抑制薬を投与する, 強力な免疫抑制療法を選択される患者も増加しており, 症例により治療法の選択が行われていることが示唆される。さらに経口副腎皮質ステロイドの初期治療における投与量は, 2002 年以降は体重当たり PSL 換算 0.71 mg/kg/日まで減少していた。その結果, AAV において, 治療法も加味した予後へ有意な影響を与える因子を検討すると, 生命予後については, 年齢, 肺病変の有無, 治療開始時腎機能に加え, 経口副腎皮質ステロイド体重当たり PSL 換算 >0.8 mg/kg/日において有意に生命予後が不良であることがわかった。また腎予後については, 治療開始時腎機能, ANCA に加え, 抗 GBM 抗体が同時陽性であることが有意な腎予後不良因子であるが, CY を投与することは腎予後を有意に改善させることが明らかとなった。

前回の診療指針で示した ANCA サブクラスを基にした病型ごとの RPGN の治療法を示した。今回の解析では, 表 22 で示したごとく, ANCA のサブクラスならびに MPO-ANCA, PR3-ANCA の両者陽性であっても, 予後には有意な影響を与えず, 唯一 ANCA に抗 GBM 抗体が陽性である場合において有意に腎予後に影響を与えることが明らかとなったため, 診療指針においては, ANCA のサブクラスごとの表記は止め, AAV-RPGN 全般と ANCA と抗 GBM 抗体が同時に陽性となった場合の治療法を示す。基本的には前回示した MPO-ANCA 陽性 RPGN の治療法に準拠し, 治療開始時の臨床重症度, 年齢, 透析施行の有無により, 4 群に分類して治療法を示した(図 7)。すなわち, ①70 歳以上または透析施行中の臨床重症度 I または II の患者, ②70 歳未満で臨床重症度 I または II の患者, ③70 歳以上または透析施行中の臨床重症度 III または IV の患者, ④70 歳未満で臨床重症度 III または IV の患者である。なお年齢については, 70 歳以上であっても, 日常生活活動度, 身体活動状況なども考慮し, 1 ランク上の治療を行う場合がある。

以下, RPGN の診療指針の概略の公表前(1998 年以前: A 期), 診療指針を公表して意見集約を行っていた期間(1999～2001 年: B 期), なかでも診療指針を刊行後(2002 年以降: C 期)の予後変化を中心に最適な治療法について

表 22 多変量解析(COX 比例ハザードモデル, ステップワイズ法)による死亡, 腎死に影響を与える因子
(A)死亡 (Forward selection method, critical $F_{in}=0.05/F_{out}=0.1$)

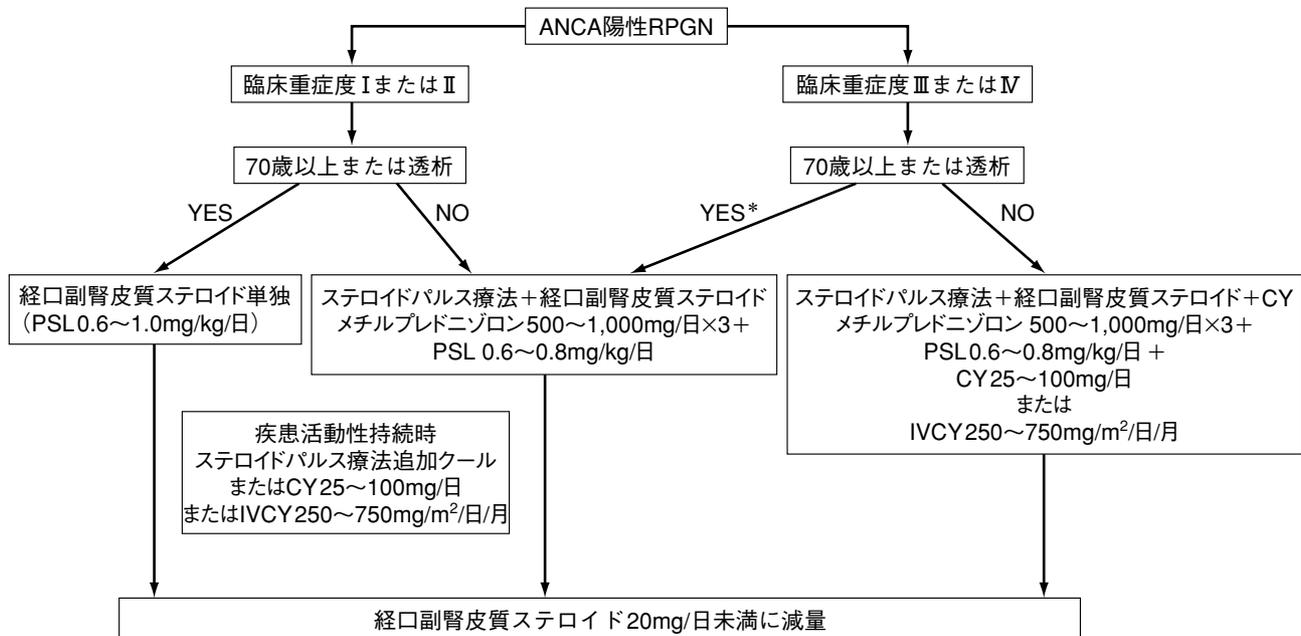
予後因子	HR	(95 % CI)	p
年齢(対照: 59 歳以下)			
60~69 歳	2.284	(1.383-3.772)	0.001
70 歳以上	4.286	(2.649-6.936)	0.000
血清 CRP(対照: <2.6 mg/dL)			
2.6~10 mg/dL	0.776	(0.538-1.120)	0.176
>10 mg/dL	1.315	(0.886-1.951)	0.175
肺病変(対照: 無)	2.169	(1.508-3.119)	0.000
血清クレアチニン(対照: <3 mg/dL)			
3~6 mg/dL	2.250	(1.474-3.434)	0.000
>6 mg/dL	2.492	(1.636-3.797)	0.000
初期副腎皮質ステロイド投与量 PSL 換算(対照: <0.6 mg/kg/日)			
0.6~0.8 mg/kg/日	1.555	(0.996-2.429)	0.052
0.8~1.0 mg/kg/日	1.645	(1.005-2.692)	0.048
>1.0 mg/kg/日	2.132	(1.296-3.506)	0.003

Other variables considered: 性別, ANCA サブクラス, CY 投与

(B)腎死

予後因子	HR	(95 % CI)	p
血清クレアチニン(対照: <3 mg/dL)			
3~6 mg/dL	2.811	(1.595-4.957)	0.000
>6 mg/dL	11.513	(6.827-19.416)	0.000
ANCA サブクラス(対照: PR3-ANCA 単独)			
MPO-ANCA, PR3-ANCA 両者陽性	2.891	(0.788-10.611)	0.110
MPO-ANCA 単独	2.224	(0.699-7.077)	0.176
ANCA+抗 GBM 抗体	5.403	(1.474-19.806)	0.011
CY 投与(対照: 非投与)			
CY	0.683	(0.474 0.986)	0.042

Other variables considered: 年齢, 性別, 血清 CRP, 肺病変, 初期副腎皮質ステロイド投与量 PSL 換算



*70歳以上では, ステロイドパルス療法を行わないなど, さらにもう1ランク治療を弱めた治療法も考慮される。

図 7 ANCA 陽性急速進行性糸球体腎炎の治療指針

表 23 ANCA 陽性急速進行性糸球体腎炎で 70 歳以上または透析施行中の臨床重症度 I または II の患者の生命予後および腎予後

治療法	症例数	生存率(%)		腎生存率(%)	
		6 カ月	12 カ月	6 カ月	12 カ月
A 期					
経口副腎皮質ステロイドのみ	10	70	70	88.9	88.9
ステロイドパルス療法+経口副腎皮質ステロイド	18	83.3	83.3	87.5	87.5
経口副腎皮質ステロイド+CY	4	75	75		
ステロイドパルス療法+経口副腎皮質ステロイド+CY	5	80	60	75	75
B 期					
経口副腎皮質ステロイドのみ	8	85.7	85.7	85.7	85.7
ステロイドパルス療法+経口副腎皮質ステロイド	14	62.3	62.3	82.1	82.1
経口副腎皮質ステロイド+CY	3	66.7	66.7	33.3	33.3
ステロイドパルス療法+経口副腎皮質ステロイド+CY	4				
C 期					
経口副腎皮質ステロイドのみ	30	87.4	81.5	96.7	96.7
ステロイドパルス療法+経口副腎皮質ステロイド	58	84.6	84.6	92.1	92.1
経口副腎皮質ステロイド+CY	4	0	0		
ステロイドパルス療法+経口副腎皮質ステロイド+CY	14	92.9	82.5	92.9	92.9

CY：シクロホスファミド

示す。

①70 歳以上または透析施行中の臨床重症度 I または II の患者

表 23 に治療時期別、6 カ月、12 カ月時点での治療法別腎予後、生命予後を示した。C 期において、経口副腎皮質ステロイド単独群よりもステロイドパルス療法+経口副腎皮質ステロイド群のほうが多く、これは患者の一般状況をみての判断と考えられる。しかしながら、C 期で腎予後、生命予後とも経口副腎皮質ステロイド単独群とステロイドパルス療法+経口副腎皮質ステロイド群で同等、腎予後では経口副腎皮質ステロイド単独群のほうが若干良好であった。

②70 歳未満で臨床重症度 I または II の患者(表 24)

直近の C 期において、推奨されるステロイドパルス療法+経口副腎皮質ステロイド群での良好な予後が確認できた。さらにステロイドパルス療法+経口副腎皮質ステロイド+CY 群でさらに良好な治療成績が得られており、若年者で腎機能の比較的保たれた症例には、このような治療に対する認容度も高いことが理由としてあげられる。

③70 歳以上または透析施行中の臨床重症度 III または IV の患者(表 25)

C 期では推奨治療である、ステロイドパルス療法+経口副腎皮質ステロイドが最も多くの症例で行われていた。しかしながら、腎予後では経口副腎皮質ステロイド単独群の

ほうが若干良好であり、70 歳以上では、ステロイドパルス療法についても慎重な適応の判断が必要である。このランクの患者では、ステロイドパルス療法を行わず、経口副腎皮質ステロイドのみの治療も選択肢と考えられた。

④70 歳未満で臨床重症度 III または IV の患者(表 26)

C 期においても初期治療として免疫抑制薬の投与を行うのは限られた症例であり、治療の選択が行われていた。しかし同病型の生命予後、腎予後とも改善を認めた。

以上の結果から、基本的に 2002 年版のアルゴリズムを継承し、ANCA 陽性 RPGN の治療指針を図 7 に示す。

⑤ANCA と抗 GBM 抗体の同時陽性の患者

ANCA と抗 GBM 抗体同時陽性例では、腎機能予後が有意に不良である。基本的に抗 GBM 抗体型 RPGN の治療法に準じる。

⑥MPO-ANCA, PR3-ANCA 陰性 pauci-immune 型血管炎による RPGN の患者

全国アンケート調査の結果から ANCA 陰性の pauci-immune 型血管炎が存在することが明らかとなっている。1,772 症例中 1,594 例で血清 ANCA 検査が実施されており、MPO-ANCA, PR3-ANCA とともに陰性の pauci-immune 型血管炎は pauci-immune 型半月体形成性糸球体腎炎 704 例中 71 例、10.1%を、MPA 312 例中 19 例、6.1%を占めている。臨床個人調査票データの検討では、RPGN を呈した MPA 患者 441 例のうち MPO-ANCA, PR3-ANCA の両

表 24 ANCA 陽性急速進行性糸球体腎炎で 70 歳未満で臨床重症度 I または II の患者の生命予後および腎予後

治療法	症例数	生存率(%)		腎生存率(%)	
		6 カ月	12 カ月	6 カ月	12 カ月
A 期					
経口副腎皮質ステロイドのみ	29	89.7	89.7	88.9	84.8
ステロイドパルス療法+経口副腎皮質ステロイド	59	77.6	77.6	75.9	73.7
経口副腎皮質ステロイド+CY	14	92.9	92.9	92.9	92.9
ステロイドパルス療法+経口副腎皮質ステロイド+CY	20	75	75	80	80
B 期					
経口副腎皮質ステロイドのみ	4	100	66.7	88.9	88.9
ステロイドパルス療法+経口副腎皮質ステロイド	35	91.2	91.2	89.3	86.2
経口副腎皮質ステロイド+CY	1			83.3	83.3
ステロイドパルス療法+経口副腎皮質ステロイド+CY	17	94.1	94.1	66.7	66.7
C 期					
経口副腎皮質ステロイドのみ	20	100	100	93.8	83.3
ステロイドパルス療法+経口副腎皮質ステロイド	78	92.6	90.7	88.7	88.7
経口副腎皮質ステロイド+CY	5	60	60		
ステロイドパルス療法+経口副腎皮質ステロイド+CY	19	100	100	100	100

CY：シクロホスファミド

表 25 ANCA 陽性急速進行性糸球体腎炎で 70 歳以上または透析施行中で臨床重症度 III または IV の患者の生命予後および腎予後

治療法	症例数	生存率(%)		腎生存率(%)	
		6 カ月	12 カ月	6 カ月	12 カ月
A 期					
経口副腎皮質ステロイドのみ	8	87.5	87.5	60	60
ステロイドパルス療法+経口副腎皮質ステロイド	31	72.1	64.1	67.1	61
経口副腎皮質ステロイド+CY	2	50	50		
ステロイドパルス療法+経口副腎皮質ステロイド+CY	4	75	25	33.3	33.3
B 期					
経口副腎皮質ステロイドのみ	5	100	100	37.5	37.5
ステロイドパルス療法+経口副腎皮質ステロイド	11	63.6	63.6	77.8	77.8
経口副腎皮質ステロイド+CY	3	0	0		
ステロイドパルス療法+経口副腎皮質ステロイド+CY	2	50	0		
C 期					
経口副腎皮質ステロイドのみ	23	60.3	48.2	72.1	72.1
ステロイドパルス療法+経口副腎皮質ステロイド	31	73.6	62.3	57.9	57.9
経口副腎皮質ステロイド+CY	1				
ステロイドパルス療法+経口副腎皮質ステロイド+CY	5	60	70	0	0

CY：シクロホスファミド

者陰性例は 15 例(3.4%)であり、RPGN を呈した WG 患者 62 例では 5 例(8.1%)であった(未発表データ)。MPO-ANCA, PR3-ANCA とともに陰性に関して、諸外国からは、pauci-immune 型 RPGN の 27%という英国からの報告、pauci-immune 型半月体形成性糸球体腎炎の 32.9%という中国からの報告、AAV の 4.3%という EUVAS の報告があ

る^{49~51)}。MPO-ANCA, PR3-ANCA 以外の minor target antigen に対する ANCA の関与を含め、これらの病因や病態についてその詳細は明らかではない。

ANCA 陰性の pauci-immune 型血管炎では、ANCA 陽性例と比較して腎予後は不良であるとの報告があり、適切な診断・治療を行うことが重要である⁵⁰⁾。原則的に治療は

表 26 ANCA 陽性急速進行性糸球体腎炎で 70 歳未満で臨床重症度ⅢまたはⅣの患者の生命予後および腎予後

治療法	症例数	生存率(%)		腎生存率(%)	
		6 カ月	12 カ月	6 カ月	12 カ月
A 期					
経口副腎皮質ステロイドのみ	3	66.7	66.7		
ステロイドパルス療法+経口副腎皮質ステロイド	21	52.4	52.4	41.7	41.7
経口副腎皮質ステロイド+CY	2	50	50	50	50
ステロイドパルス療法+経口副腎皮質ステロイド+CY	9	66.7	55.6	50	50
B 期					
経口副腎皮質ステロイドのみ	2				
ステロイドパルス療法+経口副腎皮質ステロイド	3	66.7	66.7	66.7	66.7
経口副腎皮質ステロイド+CY	1				
ステロイドパルス療法+経口副腎皮質ステロイド+CY	0				
C 期					
経口副腎皮質ステロイドのみ	3	100	100	50	50
ステロイドパルス療法+経口副腎皮質ステロイド	11	81.8	46.8	41.7	41.7
経口副腎皮質ステロイド+CY	1	0	0		
ステロイドパルス療法+経口副腎皮質ステロイド+CY	4	75	75	100	100

ANCA 陽性例と同様とされているが、治療反応性、予後などの臨床像の詳細は不明であり、その把握は今後の課題である。

⑦ANCA 陽性 RPGN に対するアフェレシス療法

血漿交換療法は ANCA の発症早期の積極的除去による治療効果が期待できる治療法である。欧米では腎不全進行例に行うことにより透析離脱患者の増加、予後改善が期待できると報告された⁵²⁾。しかしながら、わが国の症例では、腎機能高度低下例での検討でもアフェレシス治療追加の腎予後、生命予後改善は認められていない²⁵⁾。

2) 抗 GBM 抗体型 RPGN の治療法

ステートメント

- 1) 抗 GBM 抗体型 RPGN の初期治療では、血漿交換療法と免疫抑制療法の併用療法を原則とする。腎機能を勘案しステロイドパルス療法や免疫抑制薬の併用を考慮する。
- 2) 緩徐な腎機能悪化スピードを呈した高度腎障害例では、積極的な免疫抑制薬治療を行わず、保存的治療で対応する場合もある。

抗 GBM 抗体型 RPGN は最も重篤な RPGN の病型とされており⁵³⁾、早期発見や治療法の確立が重要である。原疾患に対する治療としては、血漿交換療法と免疫抑制療法(ステロイドパルス療法+免疫抑制薬)の併用療法を原則とする(図 8)。これまでの抗 GBM 抗体型 RPGN の初期治療に

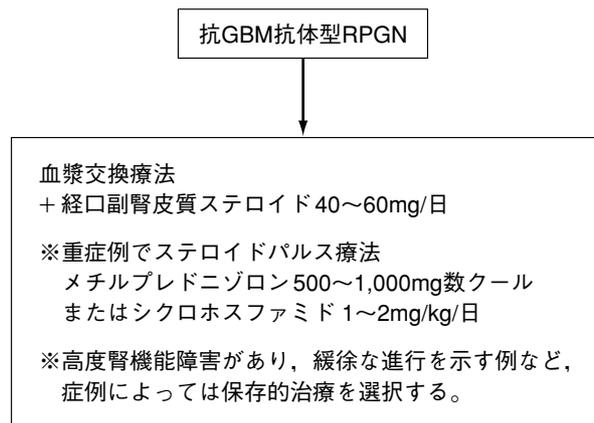


図 8 抗 GBM 抗体型急速進行性糸球体腎炎の治療指針

関する報告を表 27 に示す^{54~69)}。わが国では、1999 年に抗 GBM 抗体検査が保険収載され、また、RPGN 診療指針概略が公表され、2002 年 RPGN 診療指針が発行されたことにより、RPGN 全体の生命予後、腎予後とも改善がみられている一方、抗 GBM 抗体型 RPGN では、治療開始時平均血清クレアチニンは低下傾向にあるにもかかわらず、生命予後の若干の改善は認めるものの、腎予後はいまだきわめて不良である(図 4, 表 9)。治療内容との関連をみると、治療開始時血清クレアチニン 6 mg/dL 未満の患者(表 28)においても、腎機能の回復が得られるのは A 期、B 期と同程度であり、生命予後にも差がなかった。2002 年に示した抗 GBM 抗体型 RPGN の治療法にある血漿交換療法につ

表 27 抗 GBM 抗体急速進行性糸球体腎炎に対する治療報告

著者	年	研究方法	症例数	治療方法	肺胞	1年	1年	Evidence level	参考文献
					出血 (%)	生存率 (%)	腎生存率 (%)		
Benoit FL, et al	1964	症例集積	52	なし	100	4	2	3	54
Proskey AJ, et al	1970	症例集積	56	免疫抑制薬	100	77	23	3	55
Wilson CB, Dixon FJ	1973	症例集積	53	免疫抑制薬	60	53	13	3	56
Beirne GJ, et al	1977	症例集積	29	免疫抑制薬	54	42	17	3	57
Teague CA, et al	1978	症例集積	29	免疫抑制薬+血漿交換	100	64	31	3	58
Briggs WA, et al	1979	症例集積	18	免疫抑制薬	61	84	22	3	59
Peters DK, et al	1982	症例集積	41	免疫抑制薬+血漿交換	56	76	39	3	60
Simpson JJ, et al	1982	非ランダム化比較試験	8	なし	100	75	25	2A	61
			8	免疫抑制薬	100	100	50		
			8	免疫抑制薬+血漿交換	100	88	63		
Walker RG, et al	1985	症例集積	22	免疫抑制薬+血漿交換	62	59	45	3	62
Johnson JP, et al	1985	非ランダム化比較試験	9	経口副腎皮質ステロイド+CY	不明	89	22	1B	63
			8	経口副腎皮質ステロイド+CY+血漿交換	不明	100	75		
Savage CO, et al	1986	症例集積	108	免疫抑制薬+血漿交換	52	78	20	3	64
Herody M, et al	1993	症例集積	29	経口副腎皮質ステロイド+CY+AZA	50	93	41	3	65
			35	経口副腎皮質ステロイド+CY+血漿交換	57	89	29	3	66
Merkel F, et al	1994	症例集積	35	経口副腎皮質ステロイド+CY+血漿交換	57	89	29	3	66
Daly C, et al	1996	症例集積	40	免疫抑制薬+血漿交換	67	不明	20	3	67
Li FK, et al	2004	症例集積	10	免疫抑制薬+血漿交換	40	70	15	3	68
Cui Z, et al	2005	症例集積	97	免疫抑制薬+血漿交換	58	92	22	3	69

CY：シクロホスファミド，AZA：アザチオプリン

表 28 抗 GBM 抗体型急速進行性糸球体腎炎の治療：治療開始時血清クレアチニン 6 mg/dL 未満

治療法	症例数	血漿交換療法あり	生存率(%)		腎生存率(%)	
			6カ月	12カ月	6カ月	12カ月
A 期						
免疫抑制薬使用なし	0					
免疫抑制薬使用あり	12	7	83.3	83.3	58.3	58.3
B 期						
免疫抑制薬使用なし	1	1			0	0
免疫抑制薬使用あり	9	5	85.7	85.7	66.7	66.7
C 期						
免疫抑制薬使用なし	2	0			50	50
免疫抑制薬使用あり	10	3	66.7	66.7	80	80

GBM：glomerular basement membrane

いては実施率も低い。治療開始時血清クレアチニン 6 mg/dL 以上の症例においては、免疫抑制療法の実施率、血症交換療法の実施は推奨していなかったものの実施率は高い(表 29)。

従来から血清クレアチニンが 6 mg/dL 以上の症例においては、免疫抑制療法と血漿交換療法の併用療法による腎

機能改善症例の割合は、血清クレアチニンが 6 mg/dL 未満の症例と比較して、無効例がきわめて多い⁷⁰⁾。したがって、臨床的に高度の腎機能障害を有する例や乏尿ないし無尿の症例の腎予後はきわめて不良であり、腎機能の改善は認められないことが多いため、危険を伴う積極的な治療は控えることが望ましいとされていた⁷¹⁾。しかしこのような症例

表 29 抗 GBM 抗体型急速進行性糸球体腎炎の治療：治療開始時血清クレアチニン 6 mg/dL 以上

	症例数	血漿交換療法あり	生存率(%)		腎生存率(%)	
			6 カ月	12 カ月	6 カ月	12 カ月
A 期						
免疫抑制薬使用なし	5	6	66.6	66.6	20	20
免疫抑制薬使用あり	24	14	93.8	87.5	54.5	45.5
B 期						
免疫抑制薬使用なし	2	1	50	50	0	0
免疫抑制薬使用あり	11	5	85.7	85.7	54.5	54.5
C 期						
免疫抑制薬使用なし	3	0	100	100	0	0
免疫抑制薬使用あり	11	10	50	40	50	50

GBM : glomerular basement membrane

のなかでも、発症からの期間が短く病理組織学的にも線維性半月体や間質の線維化が軽度であれば腎機能の改善を認める場合もあるため、腎生検を施行して治療適応の是非を確認することが望ましい。2002 年以降に治療した C 期の血清クレアチニン 6 mg/dL 以上の症例では血漿交換療法が積極的に実施されており、生命予後に有意差はないものの腎機能の改善する症例がみられている現状が明らかとなった(表 29)。

治療方法に関して諸外国からの報告を参考にすると、血漿交換療法に関しては 5%アルブミンを置換液として 50 mL/kg/回(最大 4 L/回)の血漿交換を連日ないしは隔日で 2 週間ないしは血清抗 GBM 抗体価が正常化するまで施行する。ただし、肺胞出血合併例では 5%アルブミンで置換した後に新鮮凍結血漿 300~400 mL を毎回最後に使用する。二重膜濾過血漿交換や免疫吸着療法が選択される場合がある。副腎皮質ステロイドに関しては、経口副腎皮質ステロイド(PSL 換算 40~60 mg/日)を投与し、経過をみながら投与量を漸減する。重度の症例に対しては、ステロイドパルス療法(500~1,000 mg/日, 3 日間連日)を数クール施行する。免疫抑制薬に関しては、経口副腎皮質ステロイドのみでは効果が不十分な場合は副腎皮質ステロイド投与量の漸減困難な症例では免疫抑制薬(CY 1~2 mg/kg/日)の併用を行う。ただし、腎機能低下例に対しては、投与量の減量、ないしは投与を避けることを考慮する。

3) 免疫複合体型 RPGN の治療法

ステートメント

- 1) 免疫複合体型 RPGN の初期治療では、同病型の各腎炎の病態に準じた治療を行う。
- 2) 特発性免疫複合体型 RPGN では、pauci-immune

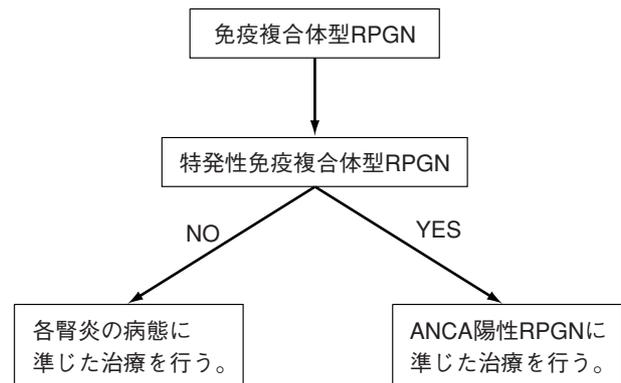


図 9 免疫複合体型急速進行性糸球体腎炎の治療指針

型 RPGN に準じた免疫抑制療法を行う。

組織学的に免疫複合体の沈着を認め RPGN を呈する疾患は、一次性では「免疫複合体型半月体形成性腎炎」と「その他の原発性糸球体腎炎に半月体形成を伴うもの」に分けられる。膜性腎症や膜性増殖性腎炎、IgA 腎症など原発性糸球体腎炎に半月体を伴った RPGN の治療については、それぞれの腎炎の病態に従った治療に準じて行うことが望ましい(図 9)。一方で、特発性免疫複合体型半月体形成性腎炎については、これまでの本研究班 RPGN 分科会の報告からも全体の 1~2%程度と頻度は低い。また 2002 年以降の症例に関する報告でも、このなかの 15%程度は MPO-ANCA 陽性であるため、このカテゴリーにはさまざまな病態が混在していると考えられる。このため、エビデンスに基づいた治療法の提案は困難であり、現状では、ANCA 陽性の半月体形成性腎炎の治療指針に沿って、年齢や腎機能、腎外臓器の障害に応じて副腎皮質ステロイドおよび適宜免疫抑制薬を併用して寛解導入治療を行うことが望ましいと思わ

れる。ただし、全国アンケート調査の結果から、免疫複合体型半月体形成性腎炎では、初診時の血清クレアチニン値は低いものの(血清クレアチニン値 $1.9 \pm 1.2 \text{ mg/dL}$)、ネフローゼレベルの高度の蛋白尿を認める例が多い($4.0 \pm 3.2 \text{ g/日}$)とされており、RPGN に対する治療に加えて、ネフローゼ症候群の治療に準じた、浮腫のコントロールなどの体液管理や抗凝固療法による血栓予防など、補助的な治療にも注意を払う必要がある。予後は比較的良好で、24カ月の腎生存率は85%程度である²⁾。

さらに二次性免疫複合体型 RPGN としては、全身性エリテマトーデスに合併するループス腎炎や紫斑病性腎炎、クリオグロブリン血症性腎炎などがあげられる。これらの疾患についても、全体の頻度としてはループス腎炎 3.7%、紫斑病性腎炎 2.0%、クリオグロブリン血症性腎炎 0.7%と高くなく、腎外症状や血液検査、腎組織蛍光抗体法における免疫複合体の沈着パターンなどから、鑑別はさほど困難ではない。これらの疾患においても副腎皮質ステロイドを中心とした免疫抑制療法が中心となるが、腎外症状や年齢などを考慮しながら、組織型に応じたそれぞれの疾患の治療方針に応じて免疫抑制薬や血漿交換療法、クリオフィルトレーションなどの血液浄化療法を適宜組み合わせた治療を行うことが望ましい。

4) その他の原因(感染症、薬剤性腎障害など)による RPGN の治療法

ステートメント

その他の原因(感染症、薬剤性腎障害など)による RPGN の初期治療では、原因に対する治療(感染症のコントロールや原因薬剤の中止など)を原則とする。

その他の RPGN の原因として、細菌やウイルスなどの感染症と薬剤がある。溶連菌感染後急性糸球体腎炎の95%は、3~4週間以内に自然寛解する予後良好な疾患であるが、2%は慢性化し、およそ1%は RPGN の経過をとる⁷²⁾。小児例では、腎障害が進行しても自然軽快する例が多いのに対し、成人例では慢性化例が多く、10~20年の長期経過においては、30~70%程度が CKD に移行しているともいわれている。治療としては、利尿薬、降圧薬、食事療法(減塩食)および抗菌薬による治療が基本である。RPGN を呈する急性糸球体腎炎に対して、副腎皮質ステロイドあるいは免疫抑制薬の有用性については、エビデンスが乏しい。しかし、成人例で半月体形成性腎炎を呈し RPGN の経過をとるものに対しては、腎機能が改善するという報告も散見されている⁷³⁾。

感染性心内膜炎では、塞栓や膿瘍、あるいは続発する糸球体腎炎などにより腎合併症を併発する。糸球体腎炎の一部は半月体形成を伴う管内増殖性腎炎をきたし、RPGN の経過をとる。この腎炎の発症には、黄色ブドウ球菌(*Staphylococcus aureus*)や緑色連鎖球菌(*Streptococcus viridans*)などの細菌抗原と免疫複合体が関与していると考えられている。ときに PR3-ANCA 陽性となることがある。治療としては、十分な抗菌薬投与に加え、副腎皮質ステロイドや血漿交換療法の有用性が報告されているが、感染症の悪化をきたさないように適応に関して慎重に検討する必要がある⁷⁴⁾。

脳室腹腔シャントなどのシャント留置に伴い、血尿、蛋白尿、腎機能障害をきたすことがある。このようなシャント腎炎は、免疫グロブリン沈着を伴うメサンギウム増殖性腎炎や膜性増殖性糸球体腎炎の組織像を呈し、細菌抗原に対する免疫反応が主因と考えられている。ときに PR3-ANCA 陽性となることがある⁷⁵⁾。治療としては、抗菌薬投与と感染したカテーテルの抜去が腎障害の回復につながる。

感染性心内膜炎やシャント腎炎以外にも、黄色ブドウ球菌感染症、特にメチシリン耐性黄色ブドウ球菌(methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: MRSA)感染症による腎炎として、黄色ブドウ球菌もしくは MRSA の感染中または感染後に、ネフローゼレベルの蛋白尿を伴う RPGN を呈することが報告されている⁷⁶⁾。その臨床的背景としては、糖尿病、肝硬変などの基礎疾患を有する悪性腫瘍の術後に、その術後合併症としての各種 MRSA 感染症(腹腔内膿瘍、術後肺炎など)を呈している症例がほとんどである。治療の基本は抗菌薬投与を中心とした MRSA 感染症のコントロールである。副腎皮質ステロイドや免疫抑制薬の投与は、MRSA 感染症のコントロールを悪化させる可能性があり、その使用には熟慮する必要がある。

C型肝炎感染では、C型肝炎ウイルスを含む免疫複合体などによる膜性増殖性糸球体腎炎をきたすことが多く、臨床経過として RPGN を呈することがある。50~70%の症例でクリオグロブリンが検出される。ウイルス血症と蛋白尿との間に相関が認められ、インターフェロン α 単独療法やリバビリンとインターフェロン α との併用療法などの抗ウイルス治療が有効である。クリオグロブリンの沈着によって惹起される反応をコントロールするために、副腎皮質ステロイドや血漿交換療法、さらに難治例に対しては B リンパ球に対する抗 CD20 モノクローナル抗体(リツキシマブ)治療も試みられている。

薬剤による RPGN としては、抗菌薬ではアミノ配糖体による尿細管障害、非ステロイド性消炎鎮痛薬による間質性腎炎、抗腫瘍薬ではシスプラチンによる尿細管壊死、抗リウマチ薬ではペニシラミンおよび抗甲状腺薬のプロピルチオウラシルによる ANCA 陽性半月体形成性腎炎などがある。治療の基本は、疑わしい薬剤の中止であり、早期に中止するほど腎機能の回復が見込まれる。進行性の場合、間質性腎炎や半月体形成性腎炎に対して副腎皮質ステロイドの投与を検討する。

5) 半月体形成性糸球体腎炎に対する抗凝固療法、抗血小板療法

ステートメント

- 1) 半月体形成性糸球体腎炎では、抗凝固療法、抗血小板療法を併用することがある。
- 2) 血管炎では肺出血などの出血症状の合併の可能性があり、出血症状に十分注意しながら慎重に投与する。

RPGN の診療指針(初版)に示したごとく、わが国の RPGN 症例において、抗凝固療法、抗血小板療法を併用されることがある。半月体形成機序を考慮すると、抗凝固療法、抗血小板療法は一定の効果が期待できるとき、以前は主たる治療であったが、近年は多くのエビデンスから、主たる治療は免疫抑制療法に代わっている。抗凝固療法、抗血小板療法の近年の RPGN に対する前向き研究などのエビデンスはない。特に経口薬のワル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、ワルファリン、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症例、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である可能性がある。したがって肺出血などの出血症状に十分注意しながら慎重に投与することが望ましい。血管炎の場合、RLV が良い適応となる。

3. 寛解維持療法

ステートメント

- 1) ANCA 陽性 RPGN では、初期治療開始後 8 週間以内に経口副腎皮質ステロイド、PSL 換算 20 mg/日未満への減量を目指す。
- 2) ANCA 陽性 RPGN の寛解維持療法では、アザチオプリン(AZA)、シクロホスファミド(CY)、ミゾリビン(MZR)などの免疫抑制薬の併用療法を考慮する。

3) 抗 GBM 抗体型 RPGN の寛解維持療法では、抗 GBM 抗体の消失や血管炎症候の再燃がないことを確認しながら、6~12 カ月程度での免疫抑制療法中止を検討する。

4) 免疫複合体型 RPGN では、同病型の各腎炎の病態に準じた寛解維持療法を行う。また特発性免疫複合体型 RPGN では、pauci-immune 型 RPGN に準じた前述の寛解維持療法を行う。

わが国の ANCA 陽性 RPGN の初期治療においては、日和見感染の合併症対策を加味し、可能な限り 8 週間以内に経口副腎皮質ステロイド、PSL 換算 20 mg/日未満を目指すことを推奨している。図 10 は、MPO-ANCA 陽性 RPGN の再燃率の推移を示したものである。近年再燃率の有意な増加を認め、初期治療後の維持治療の重要性が示唆される。再燃率増加の要因としては、ANCA 陽性 RPGN に認められたように予後の改善に伴う長期観察例の増加がある一方、近年、初期治療における免疫抑制薬、特に CY を投与せず、副腎皮質ステロイドの使用量を減じるなどのマイルドな治療が行われるようになった影響も考えられる。副腎皮質ステロイド単独での初期治療により、血管炎による炎症所見のコントロールが可能となっても、ANCA 陰性化の不可能な症例や再燃例が少なからず存在し、初期治療後の再燃予防を目的に免疫抑制薬の投与を行うなどの工夫が必要と考えられる⁷⁷⁾。

図 11 はわが国の RPGN 症例に使用された免疫抑制薬の種類を年度別にまとめたものである⁷⁸⁾。近年副腎皮質ステロイド単独での治療が増加し、使用薬剤のなかでも、CY の頻度が減少し、ミゾリビン(MZR)、アザチオプリン(AZA)の使用頻度が増加傾向にある。MPO-AAV では高齢者が多く日和見感染が多発することなどを考慮すれば、副作用の少ない、安全性の高い免疫抑制薬の使用が望まれる。このような目的から、MZR、AZA などの使用法の工夫により慢性期の再燃予防を考慮する必要がある。また、これらの薬剤は腎機能低下時の蓄積の問題があり、特に MZR については投与間隔や投与量の調節に血中濃度モニタリングなどを行うことが勧められる^{77,79)}。現在、国内で MZR 使用の有無による、血清 ANCA 値再上昇、再燃率への効果の検討が開始されている(MPO-AAV の寛解維持療法における MZR の有効性・安全性および血中濃度の関連性に関する多施設共同研究、UMIN00000708、登録日 2007 年 5 月 6 日)。

抗 GBM 抗体型 RPGN に対する寛解(抗 GBM 抗体消

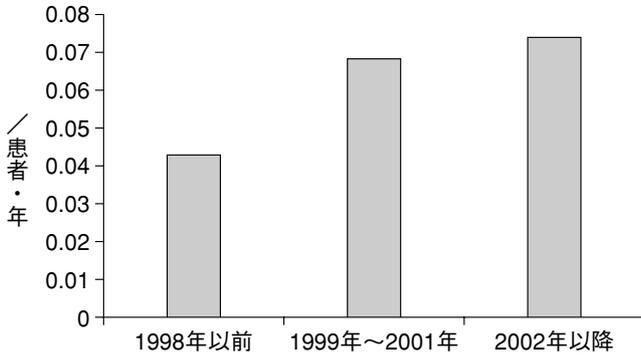


図 10 MPO-ANCA 陽性急速進行性糸球体腎炎の経過観察中の再燃率の推移

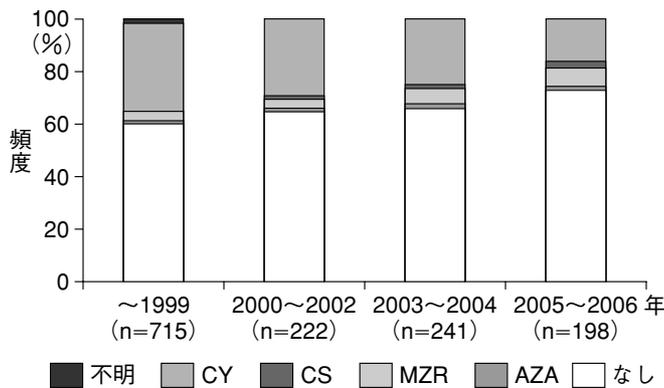


図 11 免疫抑制薬使用頻度の推移

CY：シクロホスファミド，CS：シクロスポリン，MZR：ミゾリピン，AZA：アザチオプリン

失)後の寛解維持療法に関するエビデンスはきわめて乏しい(IV-7-B)グローバルな現状 寛解維持療法の項参照)。抗 GBM 抗体の消失や血管炎症候の再燃がないことを確認しながら，6～12 カ月程度での免疫抑制療法の中止を検討する。

免疫複合体型 RPGN では，同病型の各腎炎の病態に準じた寛解維持療法を行う。また特発性免疫複合体型 RPGN では，pauci-immune 型 RPGN に準じた前述の寛解維持療法を行う。

4. 合併症対策

A. 感染症

ステートメント

- 1) RPGN の初期治療では，感染症に十分な注意が必要である。
- 2) RPGN の活動性が鎮静化してから，3 日以上続く発熱や CRP の再上昇などがみられる場合には，感染症の併発を疑う。

3) 細胞性免疫不全，液性免疫不全，好中球減少症の有無の判断をし，それぞれに好発する感染症を考慮し，早期に対応する。

4) 免疫抑制療法中の日和見感染予防として ST 合剤(バクタ®2錠/回の週 2, 3 回投与)や抗真菌薬(ファンギゾン®シロップなど)の投与を考慮する。

初期治療における合併症として，感染症は最も重要であり，予後を左右するものである。わが国における RPGN の調査においても，感染症は死因の 1 位を占める。欧州においては，欧州血管炎研究グループ(European Vasculitis Study Group: EUVAS)における多施設前向き比較検討試験においても，AAV における死因の約半数は感染症であり，血管炎による死亡を上回っているとされる⁸⁰⁾。感染症の発症時期としては，新規治療後 1 年以内に多く，特に初期治療開始 1～2 カ月以内が多いとされている。感染症をきたしやすい因子として，年齢，腎機能障害，白血球減少，長期 CY 投与がある。RPGN の活動性が鎮静化してから，3 日以上続く発熱や CRP の再上昇などがみられる場合には，感染症の併発を疑う。CD4 リンパ球 200/ μ L 以下は細胞性免疫不全，IgG 600 mg/dL 以下は液性免疫不全，好中球 600/ μ L 以下は好中球減少症として判断し，それぞれ好発する細菌，ウイルス，真菌に対して，培養検査，組織学的検査，遺伝子検査を駆使して原因微生物を早期に同定して対応することが重要である⁸¹⁾。

腎障害により免疫抑制薬は，治療可能域(therapeutic index)が狭くなるものが増えると考えられるため，その使用に関しては，RPGN の病型および腎機能を勘案した薬剤の選択と使用量の調節および感染症を中心とした副作用のモニタリングを行うことが肝要である。感染症の内訳としては，細菌，真菌，*Pneumocystis jiroveci*，水痘・帯状疱疹ウイルスなどの報告が多い。日和見感染であるニューモシスチス感染は，特にリンパ球減少時に増加するとされ，生存率を左右する大きな合併症である。これに関する RCT は行われていないが，副腎皮質ステロイドと CY との併用療法において，多いものでは 20%に発症する。免疫抑制療法中のニューモシスチス肺炎予防にはトリメトプリム/サルファメトキサゾール(trimethoprim/sulfamethoxazole: ST)合剤の投与を行うべきである⁸²⁾。本療法は，ニューモシスチス肺炎の感染予防への有効性が確立しており，ST 合剤 160/800 mg(バクタ®2錠/回)の週 3 回投与が推奨されている。その他抗真菌薬の予防的投与も考慮される。

ワクチンに関して，生ワクチンの使用は免疫抑制療法終

了から少なくとも3カ月間は避けるべきである。また、免疫抑制療法を受けている患者は、肺炎球菌ワクチン、インフルエンザワクチンの接種を受けることが推奨される。肺炎球菌ワクチンとは対照的に、インフルエンザワクチンは毎年接種されなければならない。患者は肺炎球菌に対する抗体価を測定し、必要ならば再接種を受けなければならない⁸³⁾。

B. 膀胱毒性、腫瘍

ステートメント

- 1) CY 療法では、出血性膀胱炎の早期発見のために定期的な尿検査を施行すべきである。
- 2) CY の膀胱毒性を最小限に抑えるためには、水分の摂取(〜3L/日)とメスナ(2-mercaptoethane sulphonate sodium)の使用が推奨される。
- 3) 出血性膀胱炎を発症したら CY の使用を中断することが望ましい。血管炎などの状態が生命に危険を及ぼすような状況であれば、その他の免疫抑制療法に切り替える必要がある。
- 4) CY による出血性膀胱炎や膀胱癌の最も感度の良い検査は、定期的(3〜6カ月に1回)な尿検査であり、非糸球体性血尿の有無に注意し、投与終了後も定期的に検査する。また、非糸球体性血尿や出血性膀胱炎の再発がみられた場合は、尿細胞診、膀胱鏡を行う。
- 5) 二次発癌を抑えるためには CY の総投与量を少なく抑えることが重要である。また禁煙も必要である。

現在の RPGN における初期治療では、副腎皮質ステロイド単独での治療が増加し、併用薬としての CY の使用頻度が減少しているものの依然として使用されており、それに伴う膀胱毒性、催腫瘍作用には注意が必要である。

膀胱毒性に関して、CY による出血性膀胱炎の臨床症状は、膀胱刺激症状、排尿時痛、下腹部の違和感などが主で、無症候性血尿の場合も多い。CY は肝臓で代謝され、非アルキル化代謝物アクロレインとして膀胱内に排泄される。出血性膀胱炎は、そのアクロレインが直接膀胱に作用して起こると考えられている⁸⁴⁾。予防方法としては、シクロホスファミド歇欠静注療法(IVCY)前から投与終了後数時間は点滴を行い、その後は3日間経口水分摂取を積極的に行うことが推奨されている⁸⁵⁾。CY の連日経口服用療法は、治療期間が長く、総投与量が多くなることなどから、膀胱毒性が強くなり、出血性膀胱炎の発生率は12〜41%との報

告がある⁸⁵⁾。一方、IVCY ではその頻度は低くなる。膀胱毒性の予防薬として、メスナ(2-mercaptoethane sulphonate sodium)の有効性が報告されている⁸⁶⁾。British Society of Rheumatology/British Health Professionals in Rheumatology (BSR/BHPR) guidelines や欧州リウマチ学会議(European League Against Rheumatism (EULAR) recommendations)でも、CY 療法を受ける患者には、膀胱毒性に対する保護を目的としたメスナの使用を検討すべきとしている^{3,4)}。

催腫瘍作用に関して、免疫抑制薬投与中の二次発癌は常に問題となる。多くの報告では、CY の総投与量および投与期間は出血性膀胱炎、膀胱癌発症に関係があるとし^{87〜90)}、Monach らのメタ解析でも先行する出血性膀胱炎は将来的な膀胱癌発症に関連があるという結果が出ている⁸⁵⁾。出血性膀胱炎と同様にアクロレインが発癌を誘発すると考えられている。Talar-Williams らの報告では、CY 治療を受けている WG 患者の5%に膀胱癌を認め、これは一般住民の31倍という高率であり、特に CY 100g 以上投与群では12%とさらに高率である⁹¹⁾。WG または MPA において、CY を12カ月以上投与した群において、膀胱癌で11.5倍、悪性リンパ腫で8.5倍危険性が増加するという報告もある⁹²⁾。

一方、CY 以外の免疫抑制薬での二次発癌については、12カ月以上の AZA 投与や48カ月以上の副腎皮質ステロイド投与で皮膚癌、膀胱癌の危険性が増加するという報告がある⁹²⁾。近年、WG に対して抗 TNF- α 療法が行われるが、CY 単独群に比べて癌の発生が多くなることが報告されている⁹³⁾。また、CY 単独群よりも抗リウマチ薬(DMARD)併用群において、膀胱癌、皮膚癌の発生頻度が上昇したという報告もある⁹⁰⁾。

CY による出血性膀胱炎や膀胱癌の最も感度の良い検査は尿検査であり、3〜6カ月に1回行う。非糸球体性血尿の有無に注意し、投与終了後も定期的に検査することが推奨される⁹¹⁾。BSR/BHPR guidelines でも、非糸球体性血尿や出血性膀胱炎の再発がみられた場合は、尿細胞診、膀胱鏡を行うことを推奨している³⁾。二次発癌を抑えるためには、まず CY の総投与量を少なく抑えることが重要である。また、禁煙も重要である⁴⁾。

C. 骨粗鬆症

ステートメント

- 1) RPGN の標準的治療を受けている患者は、骨粗鬆症を予防するために、カルシウムやビタミン D の補給とともに、ビスホスホネート治療を受けるべきである。腎機能障害時および閉経後の女性では

特に注意を要する。

- 2) 副腎皮質ステロイド使用中は、腎機能を勘案したうえで、ステロイド性骨粗鬆症予防ガイドラインに沿って治療を行う。

RPGN の治療に伴う骨粗鬆症発症のリスクを評価し、病態に応じた骨粗鬆症の発症予防策を検討する。RPGN は、治療のため長期間の副腎皮質ステロイドを使用するため、ステロイド性骨粗鬆症予防の対策が必要である。さらに、RPGN の多くの症例では、発症3カ月を経過しても尿所見あるいは腎機能が完全に回復しないことが多く、CKD へと移行することから、骨ミネラル代謝異常を念頭にいった対応も必要となる。NHANES 研究では、CKD ステージ3の18%、ステージ4の53%の女性が骨粗鬆症であると報告している⁹⁴⁾。また、同様に eGFR が 60 mL/min/1.73 m² を下回ると股関節骨折頻度が有意に高まるとともに、骨折が末期腎不全患者の生命予後を悪化させることも知られている^{95,96)}。このように骨粗鬆症は、腎臓病としばしば共存し、特に高齢者ではよく認められる重要な合併症である。

ステロイド性骨粗鬆症に対する治療指針は、2002年に英国内科学会、英国骨粗鬆症学会、英国骨と歯学会、2004年に日本骨代謝学会のステロイド性骨粗鬆症診断基準検討小委員会などから、「ステロイド性骨粗鬆症の管理と治療に関するガイドライン」が提案されている^{97,98)}。骨密度の変動を観察するため、副腎皮質ステロイド治療前には骨密度および胸腰椎 X 線像をルーチンに測定することが望まれる(6カ月~1年毎)。経口副腎皮質ステロイドを3カ月以上使用中または使用予定で、脆弱性骨折、骨密度若年成人平均の80%未満、PSL換算5mg/日以上投与のいずれかを認める場合に、治療を開始する。第一選択薬は多くのエビデンスを有するビスホスホネート(bisphosphonate:BP)製剤である。しかし、腎機能が低下した症例では、薬剤の排泄が遅延する可能性がある。また巣状糸球体硬化症、急性尿細管壊死および腎機能悪化などとの関連が報告されており、BP製剤の使用に関して注意が必要である。一方、米国においてBP製剤がCKDステージ3,4の症例に対して処方されている実態や一部有効性を示すデータが報告されている^{99,100)}。わが国では、腎機能が高度に低下している場合は、エチドロネート、リセドロネートは禁忌であり、アレンドロネートおよびミノドロネートは慎重投与となっている。以上より、BP製剤の使用は腎機能、骨粗鬆症の程度やリスクを総合的に判断して使用の可否を判断する。また使用時には腎機能の変動に注意する。2010年ACRから「ステロ

イド性骨粗鬆症の予防と治療に関する勧告」が発表された。同勧告では、女性は閉経前後、男性は50歳以上・未満で分け、副腎皮質ステロイドの使用量・投与期間により分類し、さまざまなBP製剤やヒト組み換え型副甲状腺ホルモン(テリパラチド)を推奨している¹⁰¹⁾。第二選択薬は活性型ビタミンD、ビタミンK₂製剤である。活性型ビタミンD製剤はCKD-MBD(mineral and bone disorder)における二次性副甲状腺機能亢進症の治療としても推奨されており¹⁰²⁾、生命予後を改善する可能性が示唆されているが¹⁰³⁾、高カルシウム血症の発症リスクが高まることが知られており注意して使用する。ステロイド性骨粗鬆症においても原発性骨粗鬆症と同様に、生活指導、栄養指導、運動療法が必要である。最近の報告では、エストロゲン受容体作働薬がCKDを有する閉経女性の骨粗鬆症の治療に有効であるとの報告がある¹⁰⁴⁾。

D. 心血管リスク

ステートメント

- 1) RPGN の治療にあたっては、高血圧、脂質異常症、糖尿病の有無を確認し、併発症、合併症は適切に治療されるべきである。
- 2) 禁煙を勧める。
- 3) 長期臥床時、低アルブミン血症併発時には血栓塞栓性疾患の危険因子の除去に努めるとともに、予防的抗凝固療法の導入を検討すべきである。

RPGN と心血管合併症との関連は明らかではない。しかし RPGN の原因となる AAV において心血管イベントの発症率が CKD よりも高い(ハザード比 2.23, CI 1.1-4.4, $p < 0.017$)ことが報告された¹⁰⁵⁾。さらに AAV による RPGN 症例では、10年間で40%の症例が腎代替療法を必要とするなど、さまざまな程度の腎機能低下を認める⁴⁹⁾。このためほとんどの症例が CKD へと移行する。CKD は心血管病の独立した危険因子である¹⁰²⁾。さらに CKD と高血圧は密接な関係があり、血圧の測定による高血圧の早期発見、早期治療を心がける。心電図、血圧脈波検査、心臓超音波検査、頸動脈超音波検査、脳 MRI など心血管合併症の有無を定期的にチェックすることが必要である。

心血管合併症の予防は、「CKD 診療ガイド」に準じて行う¹⁰⁶⁾。減塩 6g/日未満は高血圧の発症予防のためにも大切である^{102,107)}。高血圧症例の降圧目標血圧は130/80 mmHg 未満であり、蛋白尿が 1g/日以上では 125/75 mmHg 未満を目標とする。第一選択薬の降圧薬はレニン・アンジオテンシン系阻害薬であるアンジオテンシン変換酵素阻害薬

(ACEI)あるいはアンジオテンシンII受容体拮抗薬(ARB)である。RPGNでは副腎皮質ステロイドを用いることが多く、糖尿病の発症には十分に注意する。糖尿病がある場合は目標HbA_{1c} 6.5%未満に厳格な血糖コントロールを行う。脂質異常症がある場合はLDLコレステロール120mg/dL未満(可能であれば100mg/dL未満)が推奨される。スタチンを用いた治療によりCKDおよび心血管疾患(CVD)の進行・発症予防が期待される。喫煙はCKDにおいてもCVD発症の重要な危険因子である^{108,109)}。RPGNと診断された場合は、禁煙を守りCVDリスクを低下させることが大切である。

長期臥床などの古典的危険因子を認めるときに血栓塞栓症のリスクが高まる。そこで、長期臥床、75歳以上、ネフローゼ症候群に伴う低アルブミン血症、血栓塞栓症の既往など古典的危険因子の有無を検討し、血栓塞栓症の発症予防策の必要性を検討する。特に40歳以上の患者で3日以上運動制限される場合は、血栓塞栓症の予防が必要である¹¹⁰⁾。

E. 不妊

ステートメント

- 1) CY療法で必要時には、不妊の合併症についてカウンセリングを受けることが望ましい。
- 2) CY療法では、父親になることを望む男性患者、小児および閉経前の女性に対して、精子あるいは卵子の凍結保存を検討する。配偶者のある挙児希望のある女性では、凍結胚の保存を検討する。以上は患者の臨床状態を考慮したうえで検討すべきである。

RPGNと不妊に関連したデータは少ない。WGを原疾患としたRPGNや一部のAAVに伴うRPGNでは、生殖可能年齢で発症することがある。一方、治療のために使用される薬剤と不妊症は関連する可能性がある。妊娠の可能性のある若年者に細胞障害性のある薬剤を使用する前には、将来の妊娠の可能性を考慮し不妊予防策を検討する。

男性および女性の不妊はCY治療の合併症として知られている。CYは米国では10%以上の症例で卵形成および精子形成を障害し、場合により不可逆性の性腺抑制作用を有すると考えられている。わが国のCY内服錠の添付文書・インタビューフォームでは、無精子症、卵巣機能不全、無月経の発生が0.1~5%とされている。しかし注射用CYでは、再評価結果における安全性評価例の集計で無月経は5%未満であり、無精子症および卵巣機能不全は頻度不明

とされている。

女性の不妊はCYの蓄積量と治療時の年齢が高いことに関連していると報告されている。IVCY投与(0.5~0.75mg/m²)を受けた増殖性ループス腎炎女性症例67例(平均年齢31.1±8.4歳, 17~46歳)の研究では、18カ月の治療期間内にIVCYの平均投与量888.1±268.8mg/回, 平均回数8.8±2.4回(2~12回)であったが、比較的少ない蓄積量の若年の患者での不妊や無月経は可逆的であった¹¹¹⁾。よって、CYの投与量は最小量にとどめるべきである。なお、すでに配偶者が存在する女性患者で妊娠を希望する場合は、CY治療前に凍結胚の保存を検討する。凍結胚からの妊娠に関しては治療法が確立しつつある¹¹²⁾。配偶者がいない未婚の女性の場合、卵子の保存を検討可能であるが、日本産婦人学会では正式に卵子の凍結保存を治療行為として認めていない。研究的にassisted reproductive technology(ART)登録施設で施行される例がある。卵子の保存やそれを用いた受精の成功率は低く、いまだに十分に確立されている技術とは言えない¹¹³⁾。近年、ゴナドトロピン(性腺刺激ホルモン; GnRH)作動薬を用いた卵巣保護について検討されている。9つの研究のメタ解析(合計366例の女性)ではCYなどの化学療法時のGnRH療法による卵巣保護作用は不使用症例に比較して68%の改善がみられ(RR=1.68, 95% CI 1.34~2.1), 妊娠率に関しても65%と高率であった(RR=1.65, CI 1.03~2.6)¹¹⁴⁾。今後、日本人でのデータの集積が必要である。よって、挙児希望のある女性患者には、不妊の可能性とその治療を含めた医療行為の説明、必要時にはカウンセリングをすることが重要である。

思春期以降の男性についても同様に、CY治療時には不妊の可能性を検討する。CYを大量あるいは長期使用する場合に、挙児希望のある男性では精子の凍結保存が有用な場合がある。精子の凍結保存は自己免疫疾患や腎疾患症例の精子を治療前に採取することにより、将来の妊娠を可能にする確立された治療法である^{115,116)}。喫煙は精子の濃度を20%低下させることが知られており、挙児希望の男性症例には禁煙を勧めることも必要である¹¹⁷⁾。

一方、腎不全では性機能障害をしばしば認める。性別によらず末期腎不全では性欲が低下し性交渉も減ることが知られている。さまざまな要因が性機能障害に関連するため、残存腎機能に応じた症例ごとに対応する必要がある。

表 30 急速進行性腎炎症候群における治療経過と再燃

病型	全症例数	寛解			再燃			再燃回数		
		回答数	あり例数	%	回答数	あり例数	%	回答数	平均再燃数(回)	範囲
MPO-ANCA 陽性 RPGN	996	852	297	34.9	847	147	17.4	195	1.57	0~8 回
抗 GBM 抗体型 RPGN	106	87	23	26.4	95	11	11.6	18	1	0~1 回
PR3-ANCA 陽性 RPGN	69	55	15	27.3	58	15	25.9	15	1.67	0~3 回
全体	1,772	1,471	448	30.5	1,483	246	16.6	331	1.59	0~8 回

5. 再燃時および難治例に対する治療法

ステートメント

- 1) RPGN の再燃時には、初期治療と同等の治療法を行うことが原則である。
- 2) 難治例には免疫グロブリン療法やアフェレシス療法の追加を考慮する。

A. 再燃時の治療法

近年、寛解後の再燃が臨床的な問題となってきた^{2,118,119)}。しかしながら、これまでわが国における再燃の危険因子ならびに再燃時の治療について明確なエビデンスはない。

本分科会が実施した RPGN 1,772 例の全国アンケート調査では、MPO-ANCA 陽性 RPGN の再燃率 17.4% に対し PR3-ANCA 陽性 RPGN の再燃率は 25.9% に達している(表 30)。近年、再燃の兆候を予知する検査として、血清 ANCA 値の経時的モニタリングの重要性を示唆する報告が出されている。Han らは、寛解期に ANCA 抗体価が 4 倍以上の上昇 21 回のうち、免疫抑制療法を強化した 11 回では再燃が 18% であったのに対し、非強化 10 回ではすべて 1 年以内に再燃したと報告している¹²⁰⁾。有村らは、MPO-ANCA 再陽性化時に再燃徴候を認めなかった 18 回に対し、免疫抑制療法強化 4 回はいずれも ANCA 陰性化し、非強化 14 回のうち 4 回は自然陰性化、陽性持続 10 回のうち 8 例が再燃したと報告している¹²¹⁾。以上より、寛解時の ANCA 再陽性化に加え、持続的な ANCA 値上昇傾向のあるときは腎炎や血管炎の再燃リスクが高いと考えられる。

さらに、再燃時の治療に関して目下のところ、わが国における RPGN の寛解維持療法には明確な基準はない。これまでのところ再燃した場合、特に血管炎症候群に限定する場合、副腎皮質ステロイドや CY, AZA などの免疫抑制薬の投与量を調整し初期治療と同等の治療法を行うことが基本である。また、免疫グロブリン静注(intravenous immunoglobulin: IVIG)療法^{122~124)}、アフェレシス療法^{25,125,126)}などの追加も考慮すべきである。なお免疫抑制薬の追加時には、

活動性の感染症の併発を否定することが必須である。

抗 GBM 抗体型 RPGN の長期予後に関する報告はほとんどない。寛解後の再発・再燃は非常に稀であり、これまで数例の再燃例が報告されているが、初発時より長年経過している例もある^{127~130)}。先の全国アンケート調査では、抗 GBM 抗体型 RPGN の再燃率は 11.6% と ANCA 陽性例に比べ低値であった。再燃時の治療は初期治療と同等で、ステロイドパルス療法を中心に血漿交換療法、CY の併用を考慮することになる。

B. 難治例に対する追加療法

1) 免疫グロブリン静注療法

RPGN に対しては、基本的に副腎皮質ステロイドを中心とした免疫抑制薬が初期の寛解導入のために大量使用されるが、感染症を併発している患者も多く、大量使用が困難な場合や、大量使用されても不応性の症例などに、その弊害を補い、さらに免疫能を補助、修飾する治療である IVIG 療法(400 mg/kg/日, 5 日間)が目目されている。血管炎への本治療のエビデンスは、主に中型の動脈を侵す川崎病でその単独効果が確かめられ、アスピリンとの併用療法は第一選択とされてきた。RPGN をきたす細小動脈炎への IVIG 療法の効果は、寛解導入療法、再燃時療法の両面から、状況により効果が期待できる。

寛解導入療法に関しては、RPGN を除外した症例群への RCT は Jayne らが 2000 年に報告しており、プラセボ(35%)に比し、IVIG 投与群で有意な寛解導入が得られ(82%)¹²²⁾、腎機能低下症例にも有効性が期待された。わが国では 12 例の RPGN をきたしている MPA 症例を対象に、通常治療前に IVIG のみを使用する期間を設け、その後少量のステロイド後療法を行った検討が報告された¹²³⁾。5 日間の IVIG 療法後約 1 週間の時点で、Birmingham vasculitis activity score(BVAS)、血清 CRP、白血球数の有意な低下を認め、血清クレアチニンも続いていた上昇が停止した。これらは各種炎症性サイトカイン、特に TNF- α の有意な低下を伴っており、後療法のもの 3 カ月の時点で再発は 1 例、腎死が 1 例あったが死亡例はなく、また重篤な感染症

の発症もみておらず、少なくとも寛解導入時に投与された IVIG は、3 カ月後まではその効力が期待できた。更なるわが国での全国調査でも同様の効果が報告されており¹²⁴⁾、重篤感染症などで初期治療を十分に行えない状況では、積極的に IVIG 療法の併用あるいは先行治療を考慮することが推奨される。

再燃予防および寛解維持に関しては、感染症などとの区別がはっきりつかない例で、IVIG の感染症に対応できる範囲で免疫補助療法の効果も期待して IVIG 療法を施行することができる。一方最近、フランスの血管炎治療グループは、WG 19 症例、MPA 3 症例の再燃時に 6 カ月間 IVIG (0.5 g/kg/日、4 日間)を月ごとに行い、合計 2 年間の経過をみる前向きオープン試験を実施した¹³¹⁾。その結果、副腎皮質ステロイドの限定的な追加は行われたものの、免疫抑制薬の追加はせず、IVIG で再燃が抑制できるかをみたものであるが、13 例(59%)で治療開始から 9 カ月目の時点で寛解に入っており、このうち 8 例では 24 カ月後まで持続させることができた。安全性も確認されており、新たな IVIG 療法の可能性を示唆するものである。副腎皮質ステロイドの追加も 6 症例に行われているが、寛解導入症例と非導入例でその使用量に有意差はなかった。この試験ではあえて RPGN を除外しており、WG が中心で、わが国の AAV に伴う RPGN の再燃時治療に推奨されるエビデンスとは言えないが、免疫抑制薬や副腎皮質ステロイドの再増量が望めない状況で、考慮すべき治療法と考えられる。最近、MPA 同様 MPO-ANCA 陽性の細小動脈炎であり、RPGN をきたすこともある CSS の維持治療中の神経障害に対する IVIG 療法の有効性のエビデンスが明らかとなり、RPGN への効果については未知ながら、血管炎の活動性に対する IVIG の潜在する効果として注目される。

IVIG は血液製剤であるため一定のアレルギー反応出現の確立はあり、溶剤としてスクロースが使用された場合の腎毒性も報告されているが、これらを考慮して慎重に投与すれば、基本的に安全性の高い治療法であり、高齢者や多臓器を障害された重症例にも施行可能であり、今後のエビデンスの集積が望まれる。

2) アフェレシス療法

血漿交換療法は ANCA の発症早期の積極的除去による治療効果が期待できる治療法である。欧米では肺胞出血を伴う AAV や抗 GBM 抗体型 RPGN、あるいは Goodpasture 症候群において標準的治療として認識されており (IV-2-B-2)、抗 GBM 抗体型 RPGN の治療法の項参照³⁾、適切な時期での血漿交換療法の開始が求められる。欧米では腎

不全進行例に行うことにより透析離脱患者の増加、予後改善が期待できると報告された⁵²⁾。さらに腎機能の高度悪化例に対し、ステロイドパルス療法と血漿交換療法を前向きに比較した検討では、血漿交換療法を施行したほうが腎機能回復の可能性が有意にあがることが示された¹³²⁾。また、わが国で開発された好中球除去カラムによる白血球除去療法が MPO-ANCA 陽性 RPGN に対し良好な治療経過を得たとの報告がある^{125,126)}。

6. 腎機能障害時の免疫抑制薬の注意点

RPGN の治療における免疫抑制薬の適応は、炎症反応が高度で臓器不全に至る危険性のある臓器障害を認める場合である。重篤な臓器障害には腎障害も含まれるため、免疫抑制薬を使用するときには腎機能障害が高度に進行している場合も少なくない。腎障害時の薬物動態は、腎機能正常者と全く異なることに配慮する必要がある。治療効果が最大に発揮され、かつ副作用が最小となるために、腎障害時には以下の項目について検討すべきである。

A. 免疫抑制薬の種類

肝臓でほとんど代謝され、消失する薬物は減量する必要がない。一方、全身のクリアランスにおいて腎クリアランスの占める役割が大きい薬物は、通常量を投与すると相対的な過量投与となり、副作用の発現率が上昇するため減量を考慮しなければならない。腎クリアランスが大きい薬物のなかでも、特に活性体排泄率(尿中未変化体および活性代謝物の排泄率)の高いものは注意を要する。尿中活性体(多くは未変化体と同義)排泄率が不明でも、以下の性質を有するものは、水溶性が高く尿中活性体排泄率が高いことが示唆される。

- ①分布容積(Vd)が 1 L/kg 以下と小さい。
- ②n-オクタノール/水分係数が 0.1 以下と小さい。
- ③肝臓での相互作用がない。
- ④消化管からの吸収が不良である。

これらの情報は、各薬物の添付文書やインタビューフォームから入手可能である(表 31)。

B. 腎機能に応じた投与量および投与間隔の設定

腎機能低下の状態では、水溶性の薬物と代謝物が蓄積しやすいため、腎機能に応じて適切な減量や投与間隔の延長が必要である。薬物が腎臓から排泄される際の腎クリアランスを決定する最も重要な因子は、GFR である。したがって、患者の GFR を指標に投与量や投与間隔を決定する。正確な GFR はイヌリンクリアランスによって測定されるが、すべての患者に対し同検査を行うことは困難である。

表 31 主な免疫抑制薬の尿中活性体排泄率, 分布容積, n-オクタノール/水分分配係数

	尿中活性体(未変化体)排泄率(%)	分布容積(Vd)L/kg	n-オクタノール/水分分配係数
アザチオプリン(AZA)	2%以下 [☆]	0.81(参考値)	資料なし
シクロホスファミド(CY)	50%(5~25%) [※]	0.763±0.161	4.27
シクロスポリン(CS)	2%以下	382±68	2.92
レフルノミド	0	14.0±10	3.49
ミコフェノール酸モフェチル(MMF)	0.70%	資料なし	238
メトトレキサート(MTX)	90%	資料なし	0.0002
ミゾリピン(MZR)	80%	資料なし	測定不能(油に溶けない)

☆: AZA の代謝物(6-チオ硫酸, 尿酸)が腎障害時に蓄積し, キサンチンオキシダーゼを阻害することで活性代謝産物(6-MP)を増加させる。

※: CY は活性代謝物が出血性膀胱炎の原因になる。

参照: 平田純生(編). 腎不全と薬の使い方 Q & A. じほう, 2005.

Brunton LL, et al. Goodman & Gilman's The pharmacological Basics of Therapeutics 11th ed, McGraw-Hill, 2007.

医薬品インタビューフォーム: AZA 錠 アザニン[®] 錠 50 mg(第7版)

CY 錠 エンドキサン[®] 錠 50 mg(第11版)

CS 製剤 ネオール[®] (内服液 10%, 10, 25, 50 mg カプセル)(第11版)

レフルノミド アラバ[®] (10, 20, 100 mg 錠)(第4版)

MMF カプセル セルセプト[®] カプセル 250(第12版)

MTX 錠 メトトレキサート[®] 錠 2.5 mg(第9版)

MZR 錠 ブレディニン[®] (25, 50 mg 錠)(第4版)

表 32 Giusti and Hayton 法による薬物投与量もしくは投与間隔の推察方法

薬物の減量ないし投与間隔を延長する方法として,

- ①腎障害時の半減期の延長の程度 ないし
- ②薬物の尿中活性体(未変化体)排泄率と患者の腎機能から推測する方法, がある。

①投与補正係数 $R = (\text{健常者の半減期}) / (\text{腎障害患者の半減期})$

②投与補正係数 $R = 1 - \text{尿中活性体(未変化体)排泄率} \times (1 - \text{腎障害者の CCr} / \text{健常者の CCr})$
(健常者の CCr = 100 mL/分としてよい。)

投与量 = 常用量 × 投与補正係数 R

投与間隔を延長し常用量を投与する場合, 腎障害者の投与間隔 = 健常者の投与間隔 × (1/投与補正係数 R)

CCr: クレアチンクリアランス

クレアチンクリアランス(creatinine clearance: CCr)で代用することが多いが, 近年は日本人の GFR 推算式, $eGFR (\text{mL}/\text{min}/1.73 \text{ m}^2) = 194 \times \text{Cre}^{-1.094} \times \text{Age}^{-0.287}$ (女性はこれに $\times 0.739$) を用いることが推奨されている⁴⁶⁾。薬物の添付文書においても, 実地臨床に則して CCr のレベルごとに投与量が指示されているが, 現在の添付文書に記載されている CCr の多くは Jaffe 法で測定されたものであり, 現在の eGFR にほぼ等しいと考えてよい。尿中活性体(未変化体)排泄率と CCr が明らかであれば, Giusti and Hayton 法(表 32)を用いて, 個々に投与量ないし投与間隔を設定することも可能である^{133,134)}。薬物動態に影響するのは患者個人の腎機能実測値であるが, それに準ずるものとして, eGFR に個人の体表面積を考慮した GFR^{注1)}や, Cockcroft-Gault の

式を用いた推算 CCr で代用されることもある^{注2)}。なお, Cockcroft-Gault の式から GFR を推算するための係数として 0.789 が算出されている^{注3)}。

注1: eGFR から実測 GFR を算出する方法:

実測 GFR = eGFR × 体表面積 / 1.73

体表面積は DuBois の式:

体表面積 (m^2) = $(\text{体重 kg})^{0.425} \times (\text{身長 cm})^{0.725} \times 7, 184 \times 10^{-6}$ で求められる。

注2: Cockcroft-Gault の式による CCr の推算法:

$\text{CCr} = (140 - \text{年齢}) \times \text{体重} / (72 \times \text{Cr})$ (女性はこれに $\times 0.85$)

注3: Cockcroft-Gault の式により算出した CCr から GFR を推算する方法: $\text{GFR} = 0.789 \times (\text{Cockcroft-Gault の式による CCr})$

表 33 重症度分類と治療選択

カテゴリー	定義	治療(推奨度)
限局型	上気道・下気道に限局しており その他の臓器障害や全身症状がない。	副腎皮質ステロイド+メトトレキサート (Grade B)
早期全身型	全身症状を認めるが 臓器機能や生命を脅かす病態はない。	副腎皮質ステロイド+メトトレキサート (Grade B)
全身型	腎およびその他の臓器機能を脅かす病態 血清クレアチニン <5.6 mg/dL (<500 μmol/L)	副腎皮質ステロイド+シクロホスファミド (Grade A)
重症型	腎不全またはその他の臓器不全 血清クレアチニン >5.6 mg/dL (>500 μmol/L)	副腎皮質ステロイド+シクロホスファミド+血漿交換療法 (腎不全については Grade A, その他の臓器障害については Grade C)

注：投与量については本文参照のこと

推奨度	
Grade A	メタ解析または少なくとも1つの RCT によるエビデンスがある。
Grade B	非ランダム化介入試験または準介入的 (quasi-experimental) 研究が存在するか、Grade A のエビデンスが適用可能
Grade C	比較研究や横断研究、患者対照研究などの記述研究によるエビデンスが存在するか、Grade A または B のエビデンスの適用が可能
Grade D	専門家や専門委員会からの意見・提案または Grade B または C のエビデンスの適用が可能

(文献 3, 4 より引用)

7. グローバルな現状(AAV を中心に)

A. 初期治療

下記に示す治療ガイドラインは RCT を中心としたデータに基づいて作成されているため、対象症例は 80 歳未満である。また、多くの研究で PR3-ANCA 陽性症例、WG 症例の割合が高い。わが国では疾患比率として WG よりも MPA が圧倒的に多く、また 80 歳以上の高齢者での発症が稀ではないこともあり、これらのガイドラインのわが国の患者への適用については慎重な配慮を要する。

1) 治療プロトコール

世界的には、特に EUVAS を中心としたこれまでのさまざまな臨床研究結果から治療法の提案がなされている。最近ではこれらの研究結果をエビデンスとして、EULAR および BSR/BHPR から治療ガイドラインが提案されている^{3,4)}。BSR/BHPR が 2007 年に発表した AAV のガイドラインでは、EUVAS の臨床研究で用いられている重症度分類が適用されており、臓器限局型または早期全身型、全身型、重症型に分類した形での治療法の選択が示されている(表 33)。臓器限局型は上下気道に限局したものであり RPGN を呈する病態は除外されるため、ここでは全身型および重症型について解説する。

全身型または主要臓器障害を呈する血管炎では、副腎皮質ステロイド(1 mg/kg/日)に加えて CY[シクロホスファミド経口療法(per os cyclophosphamide: POCY)2 mg/kg/日または IVCY 15 mg/kg を 2~3 週毎]の併用が推奨されている。ただし、年齢や腎機能、投与後の白血球数の推移によって投与量の調整が必要であるので注意を要する。副腎皮質ステロイドについても、EUVAS の臨床研究の投与プロトコールに基づいて投与 1 週間後から減量を開始するプロトコールが提案されている(次項参照)。ステロイドパルス療法については特に IVCY のときに、初回 IVCY 前にメチルプレドニゾロン 500 mg の投与、2 回目の IVCY 前に 250 mg の投与を行うことが、嘔気の予防、免疫抑制の観点から推奨されている。またステロイドパルス療法を併用する際は、経口副腎皮質ステロイドの初回投与量を減量する。ステロイドパルス療法は重症の血管炎、特に RPGN を呈した際にしばしば用いられる。

重篤な腎障害(≧血清クレアチニン 5.8 mg/dL (=500 μmol/L))を認める場合は副腎皮質ステロイドと CY に加え、血漿交換療法(2 週間以内に 4L を 7 回)を併用する。それ以外の肺動脈出血などの重篤な合併症を呈した場合も血漿交換療法の併用が推奨される。

2) 免疫抑制薬投与量の調節

(1) 副腎皮質ステロイド減量のプロトコール

2007年のBSR/BHPR guidelinesで推奨されている副腎皮質ステロイド減量プロトコールを表34に示す³⁾。これは血清クレアチニン5.7mg/dL以下の全身型血管炎に対して、寛解導入期CYに続く寛解維持期の免疫抑制薬として、AZAの有効性を立証したCYCAZAREM(cyclophosphamide versus azathioprine as remission maintenance therapy for ANCA-associated vasculitis)試験で用いられた副腎皮質ステロイド減量プロトコールに基づいている¹³⁵⁾。2009年のEULAR recommendationsでは、最初の1カ月は初期高用量を維持し、3カ月以内に副腎皮質ステロイド、プレドニゾン(PSL)換算15mg/日未満に減量すべきではないと記されている⁴⁾。初期1カ月間の副腎皮質ステロイド減量に関する推奨プロトコールは、2007年のBSR/BHPR guidelinesと2009年のEULAR recommendationsでは異なっている。これらのプロトコールはいずれも免疫抑制薬併用が原則であり、副腎皮質ステロイド単独治療による減量プロトコールを示すものではない。

(2) CY投与量の調節

POCYに関して、2007年のBSR/BHPR guidelinesでは、寛解導入としてPOCY2mg/kg/日を最低3カ月継続することが推奨されているが、好中球減少症を避けるため、年齢60歳以上は25%、75歳以上は50%減量すべきである^{3,4)}。血球数の確認を最初の1カ月は毎週、2カ月目と3カ月目は2週間毎、その後は毎月実施する。白血球4,000/ μ L未満、好中球2,000/ μ L未満に減少した場合はPOCYを一時的に中止する。白血球数が回復したら少なくとも25mg減量して再開し、その後4週間は毎週検査する。重篤な白血球減少、好中球減少(白血球1,000/ μ L未満、好中球500/ μ L未満)あるいは遷延する白血球減少、好中球減少(白血球4,000/ μ L未満、好中球2,000/ μ L未満が2週間以上)をきたした場合にはPOCYを中止し、白血球数回復後に50mg/日で再開して、白血球数が許容範囲内であれば、1週間毎に目標量まで増量する。白血球6,000/ μ L未満かつ以前に比して2,000/ μ L以上低下した場合には25%減量する³⁾。

IVCYに関して、血球数はIVCYの当日あるいは前日に確認する。白血球4,000/ μ L未満、好中球2,000/ μ L未満の場合には、IVCYを延期し、毎週血球数を確認して、白血球4,000/ μ L以上かつ好中球2,000/ μ L以上になったら25%減量して再開する。その後に白血球減少、好中球減少をきたした場合には、同様な方法で減量する。最初の

表34 免疫抑制薬併用時における副腎皮質ステロイド減量法

治療開始からの期間(週)	(週)プレドニゾン(mg/kg/日)	体重60kgの場合(mg/日)
0	1	60
1	0.75	45
2	0.5	30
3	0.4	25
4	0.4	25
6	0.33	20
8	0.25	15
	プレドニゾン(mL/日)	
12週	15	15
16週	12.5	12.5
6カ月	10	10
12~15カ月	7.5	7.5
15~18カ月	5	5

(文献3より引用)

表35 年齢と腎機能によるIVCY用量調節

年齢(歳)	血清クレアチニン	
	150~300 μ mol/L 1.7~3.4mg/dL	300~500 μ mol/L 3.4~5.7mg/dL
60未満	15mg/kg/pulse	12.5mg/kg/pulse
60以上70未満	12.5mg/kg/pulse	10mg/kg/pulse
70以上	10mg/kg/pulse	7.5mg/kg/pulse

(文献3より引用)

IVCY10日後から次のIVCYまでの間に血球数を確認する。白血球nadir3,000/ μ L未満、好中球nadir1,500/ μ L未満の場合には、①白血球nadir1,000~2,000/ μ Lあるいは好中球nadir500~1,000/ μ Lでは、前回量の40%減量し、②白血球nadir2,000~3,000/ μ Lあるいは好中球nadir1,000~1,500/ μ Lでは、前回量の20%減量する。腎機能をIVCY当日あるいは前日に測定し用量を調節する。年齢、腎機能による減量方法を表35に示す^{135,136)}。

B. 寛解維持療法

1) 免疫抑制療法とモニタリング

副腎皮質ステロイドとCYの併用治療は、RPGNを含めたAAVの標準的治療として行われ、CYは1年近く使用されることが多かったが、感染症、白血球減少、出血性膀胱炎、発癌性など多くの治療関連合併症を生んだ。そこで、CYに代わる免疫抑制薬の再発予防効果に関する多くの検討が行われ、現在、欧州におけるガイドラインではAZA、メ

トトレキサート (MTX) が維持療法として推奨されている。AZA は、EUVAS による CYCAZAREM において、CY と同等の再発予防効果が示された¹³⁵⁾。EULAR recommendations では、AZA (2 mg/kg/日) を CY よりも安全で再発予防効果は同等として、維持療法として推奨している⁴⁾。また、基本的に進行性の腎障害を呈する RPGN 例において、MTX を使用することは稀である。これまで MTX は主に WG を対象とした軽度の腎機能障害 (血清クレアチニン 1.5 mg/dL 未満) を対象とした RCT において再発予防効果が示され、EULAR recommendations において維持療法として推奨されている⁴⁾。レフルノミドは寛解維持療法に関して AZA や MTX に劣らない有効性を示すことが知られている¹³⁷⁾。一方で、ミコフェノール酸モフェチル (MMF) は寛解維持に関して第一選択薬としては推奨できないが、AZA や MTX に対して忍容性がない場合ならびに適応外の場合においては使用されうる¹³⁸⁾。標準的寛解維持療法に ST 合剤を併用することによって、WG の再燃リスクが減少しうる¹³⁹⁾、ST 合剤のみの寛解維持療法は有効性に乏しい¹⁴⁰⁾。

維持療法中のモニタリング項目としては、尿所見、CRP、腎機能検査を 1~3 カ月毎に施行し、治療評価を行う。血算、肝機能は薬剤の副作用を確認する意味で必要であり、進行する白血球減少は免疫抑制薬の副作用によるものである可能性があり、免疫抑制薬の減量または中止を検討する。血管炎は寛解後、数年経って再発することがあり、再発臓器は発症した臓器とは異なる場合がある。RPGN にて発症した血管炎でも、肺病変も含め、長期の経過観察が必要である。

2) 寛解維持療法が必要な期間、維持療法中の副腎皮質ステロイドの投与量

RPGN を含む AAV に関しては、寛解中の副腎皮質ステロイドの投与量は、PSL 換算 10 mg/日以下にすべきである¹³⁵⁾。また治療反応性をみながら、治療開始 6~18 カ月以降の時点で漸減する。寛解維持療法の期間に関するランダム化比較試験は現在までないが、多くの臨床試験では 12~18 カ月継続され、12 カ月で中止すると予後が悪化し、再発症例が増加する¹⁴¹⁾。よって、EULAR recommendations では少なくとも 18 カ月以上⁴⁾、BSR/BHPR guidelines では少なくとも 24 カ月以上の寛解維持療法継続を推奨している³⁾。高齢者は治療抵抗性であることや、透析患者では再発が少なく、治療による感染などのリスクが高いことを考慮すると、高齢者や透析患者では治療期間を短くすることも検討すべきである^{119,142)}。

抗 GBM 抗体関連腎炎に対する寛解 (抗 GBM 抗体消失)

後の寛解維持療法に関するエビデンスはきわめて乏しいのが現状である。抗 GBM 抗体の産生が 6~9 カ月超で自然寛解することから^{71,143)}、導入療法で使用する免疫抑制薬よりも毒性の低い免疫抑制薬 (AZA など) の使用を 6~9 カ月以上継続することが多い。しかし、大規模な観察研究では 2~3 週の血漿交換と 2~3 カ月の CY を基本とした免疫抑制療法により抗 GBM 抗体は消失し再発は稀であることから、抗 GBM 抗体が消失している限り維持療法は必要でないという考えもある^{64,144)}。

V. 今後の課題

1. 初期治療における免疫抑制薬

免疫抑制薬については経口 CY に代わり、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みられる IVCY¹⁴⁵⁾ や MTX、MMF などの治療法が検討されている¹⁴⁶⁾。また、TNF- α や CD20 の作用阻害を行う生物学的製剤による治療法が欧米を中心に行われている。TNF- α 療法は、WG に代表される高度の急性炎症を呈する症例を中心に検討が進められているが、現時点では効果についての一定の見解が得られるまでには至っていない^{147,148)}。抗 CD20 モノクローナル抗体 (リツキシマブ) は CY 療法と同等の初期治療での有効性が報告され、CY に代わる一つの選択薬として期待されている^{149,150)}。これらの諸外国からの成果を踏まえ、わが国に高頻度な MPO-ANCA 陽性 RPGN に対する免疫抑制薬、新規治療薬の有効性の検討が必要である。また、歴史的にわが国の RPGN 症例においてはステロイドパルス療法が実施される症例が多いものの、その要否、有効性についての前向き研究はきわめて限られている。わが国の RPGN の治療ではいまだ大半の症例において、初期治療法を選択肢としてステロイドパルス療法が実施されているのは事実であり、この要否、効果について客観的に評価する必要がある。

2. 寛解維持療法の確立

マイルドな治療法の推進のため MPO-ANCA 陽性 RPGN の再燃率は近年増加傾向にある。わが国における寛解維持療法の開発として、現在 MZR 使用の有無による血清 ANCA 再上昇、再燃率への効果の検討が開始されている。このようなわが国独自の検討の結果が待たれる。

3. 再燃時の治療法の確立

再燃を血管炎症状の出現に限れば、初期治療と同様の治療を行うことが基本である。しかしながら、血管炎症状がないにもかかわらず、血清 ANCA 上昇あるいは血清 CRP

などの炎症所見の変化のみが出現する症例に対する治療法については、エビデンスに乏しく今後の検討課題である。

4. アフェレシス療法の位置づけ

すでに欧米では標準的治療とされる抗 GBM 抗体型 RPGN ならびに肺出血を伴う AAV(肺腎症候群)に対するアフェレシス療法は、わが国においては、保険適用の問題もあり実施率が低いことがわかった。何よりこれらの疾患、病態におけるわが国での治療実績ならびに治療効果を示すエビデンスを創出する必要がある。さらに、高度腎障害時のアフェレシス療法が腎予後回復にどの程度寄与するのか、改めてわが国の症例で検討する必要がある。

5. 腎病理組織評価基準の検討

世界的評価法の一つとして、EULAR の EUVAS が作成した腎生検評価法が提唱されている¹⁵¹⁾。この EUVAS 分類の要素を取り入れ世界的基準との隔たりをなくすとともに、わが国の RPGN の特徴を反映させることを念頭に置き、治療前評価を主目的とした MPO-ANCA 陽性 RPGN の腎病変評価分類を新たに作成した¹⁵²⁾。この評価分類を用いわが国の RPGN の特徴的腎生検所見を明らかにすると同時に、よりの確な腎予後類推の評価法の作成に向けた検討が JMAAV 研究の一環として行われている。今回の診療指針に用いた腎病理予後判定基準では JMAAV 研究の解析症例のアウトカムとして、腎死に至った腎生検実施症例が存在しなかったことより十分な腎病理所見の指標の抽出には至らなかった。多変量解析を実施するうえで十分な症例数で予後の判明した腎組織を用いての再度の検証を行う必要がある。また、EUVAS から腎病理評価に関する新たな報告がなされており、今後、わが国の症例を用いた評価法の検証が必要である¹⁵³⁾。

6. 合併症対策

RPGN の大半の治療において免疫抑制療法が実施されることから、感染症を含めた合併症対策が重要であるが、腎機能障害の合併などにより他疾患における合併症対策とは異なる対応が必要となる。特に疾患活動性マーカーと日和見感染症発症を明確に分ける指標の開発、日和見感染に対する予防的治療の確立が望まれる。また、副腎皮質ステロイドを高齢者に多用するため骨粗鬆症対策がきわめて重要であるが、わが国での腎機能障害時の BP 製剤の投与に関しては一部では禁忌として扱われており、今後、腎障害への影響、副作用調査を含め、その安全性の再評価が望まれる。

謝 辞

文献のあと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わす。

文 献

1. 急速進行性糸球体腎炎診療指針作成合同委員会. 急速進行性腎炎症候群の診療指針. 日腎会誌 2002 ; 44 : 55-82.
2. Koyama A, Yamagata K, Makino H, Arimura Y, et al. A nationwide survey of rapidly progressive glomerulonephritis in Japan : etiology, prognosis and treatment diversity. Clin Exp Nephrol 2009 ; 13 : 633-650.
3. Lapraik C, Watts R, Bacon P, Carruthers D, et al. BSR and BHPR guidelines for the management of adults with ANCA associated vasculitis. Rheumatology (Oxford) 2007 ; 46 : 1615-1616.
4. Mukhtyar C, Guillevin L, Cid MC, Dasgupta B, et al. EULAR recommendations for the management of primary small and medium vessel vasculitis. Ann Rheum Dis 2009 ; 68 : 310-317.
5. 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.
6. 有村義宏, 長澤俊彦. 急速進行性腎炎症候群. In : 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.
7. 遠藤正之, 若井健志, 今井裕一. 進行性腎障害 4 疾患の患者推計および IgA 腎症疫学調査. 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業進行性腎障害に関する調査研究 平成 16 年度総括・分担研究報告書, 2005 : 163-167.
8. 渡辺 毅, 今井裕一, 若井健志, 白井丈一, 他. 疫学調査分科会 : 全国アンケート調査並びに DPC を利用した進行性腎障害対象 4 疾患年間新規受療患者数の推計. 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業進行性腎障害に関する調査研究 平成 21 年度総括・分担研究報告書, 2010 : 35-43.
9. 横山 仁, 田口 尚. 腎臓病総合レジストリーの構築とその解析に関する研究. 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業進行性腎障害に関する調査研究 平成 21 年度総括・分担研究報告書, 2010 : 23-29.
10. 日本透析医学会統計調査委員会. わが国の慢性透析療法の現況(2008 年 12 月 31 日現在). 透析会誌 2010 ; 43 : 1-35.
11. Jannette JC. Crescentic glomerulonephritis. In : Jannette JC, Olson JL, Schwartz MM, Silva FG(eds). Heptinstall's pathology of the kidney 5th ed, Philadelphia, New York : Lippincott-Raven, 1998 : 625-656.
12. Lionaki S, Jennette JC, Falk RJ. Anti-neutrophil cytoplasmic (ANCA) and anti-glomerular basement membrane (GBM) autoantibodies in necrotizing and crescentic glomerulo-

- nephritis. *Semin Immunopathol* 2007 ; 29 : 459-474.
13. Davies DJ, Moran JE, Niall JF, Ryan GB. Segmental necrotising glomerulonephritis with antineutrophil antibody : possible arbovirus aetiology? *Br Med J (Clin Res Ed)* 1982 ; 285 : 606.
 14. Falk RJ, Jennette JC. Anti-neutrophil cytoplasmic autoantibodies with specificity for myeloperoxidase in patients with systemic vasculitis and idiopathic necrotizing and crescentic glomerulonephritis. *N Engl J Med* 1988 ; 318 : 1651-1657.
 15. Nassberger L, Sjöholm AG, Bygren P, Thysell H, et al. Circulating anti-neutrophil cytoplasm antibodies in patients with rapidly progressive glomerulonephritis and extracapillary proliferation. *J Intern Med* 1989 ; 225 : 191-196.
 16. Franssen CF, Stegeman CA, Kallenberg CG, Gans RO, et al. Antiproteinase 3- and antimyeloperoxidase-associated vasculitis. *Kidney Int* 2000 ; 57 : 2195-2206.
 17. Fujimoto S, Uezono S, Hisanaga S, Fukudome K, et al. Incidence of ANCA-associated primary renal vasculitis in the Miyazaki prefecture : the first population-based, retrospective, epidemiologic survey in Japan. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006 ; 1 : 1016-1022.
 18. Tsuchiya N, Kobayashi S, Kawasaki A, Kyogoku C, et al. Genetic background of Japanese patients with antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis : association of HLA-DRB1*0901 with microscopic polyangiitis. *J Rheumatol* 2003 ; 30 : 1534-1540.
 19. Tsuchiya N, Kobayashi S, Hashimoto H, Ozaki S, et al. Association of HLA-DRB1*0901-DQB1*0303 haplotype with microscopic polyangiitis in Japanese. *Genes Immun* 2006 ; 7 : 81-84.
 20. Yashiro M, Muso E, Itoh-Ihara T, Oyama A, et al. Significantly high regional morbidity of MPO-ANCA-related angitis and/or nephritis with respiratory tract involvement after the 1995 great earthquake in Kobe (Japan). *Am J Kidney Dis* 2000 ; 35 : 889-895.
 21. Ito-Ihara T, Muso E, Kobayashi S, Uno K, et al. A comparative study of the diagnostic accuracy of ELISA systems for the detection of anti-neutrophil cytoplasm antibodies available in Japan and Europe. *Clin Exp Rheumatol* 2008 ; 26 : 1027-1033.
 22. 橋本博史. 難治性血管炎の診療マニュアル. 厚生労働省厚生科学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編, 2002.
 23. 尾崎承一. MPO-ANCA 関連血管炎に対する重症度別治療プロトコルの有用性を明らかにする前向きコホート調査研究. 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業難治性血管炎に関する調査研究 平成 14~16 年度総合研究報告書, 2005 : 361-372.
 24. 尾崎承一. ANCA 関連血管炎のわが国における治療法の確立のための多施設共同前向き研究. 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業 ANCA 関連血管炎のわが国における治療法の確立のための多施設共同前向き臨床研究 平成 21 年度総括・分担研究報告書, 2010 : 3-27.
 25. Yamagata K, Hirayama K, Mase K, Yamaguchi N, et al. Apheresis for MPO-ANCA-associated RPGN-indications and efficacy : lessons learned from Japan nationwide survey of RPGN. *J Clin Apher* 2005 ; 20 : 244-251.
 26. Belmont HM, Abramson SB, Lie JT. Pathology and pathogenesis of vascular injury in systemic lupus erythematosus. Interactions of inflammatory cells and activated endothelium. *Arthritis Rheum* 1996 ; 39 : 9-22.
 27. Falk RJ, Terrell RS, Charles LA, Jennette JC. Anti-neutrophil cytoplasmic autoantibodies induce neutrophils to degranulate and produce oxygen radicals *in vitro*. *Proc Natl Acad Sci USA* 1990 ; 87 : 4115-4119.
 28. Rarok AA, Limburg PC, Kallenberg CG. Neutrophil-activating potential of antineutrophil cytoplasm autoantibodies. *J Leukoc Biol* 2003 ; 74 : 3-15.
 29. Hess C, Sadallah S, Schifferli JA. Induction of neutrophil responsiveness to myeloperoxidase antibodies by their exposure to supernatant of degranulated autologous neutrophils. *Blood* 2000 ; 96 : 2822-2827.
 30. Nagao T, Matsumura M, Mabuchi A, Ishida-Okawara A, et al. Up-regulation of adhesion molecule expression in glomerular endothelial cells by anti-myeloperoxidase antibody. *Nephrol Dial Transplant* 2007 ; 22 : 77-87.
 31. Brinkmann V, Reichard U, Goosmann C, Fauler B, et al. Neutrophil extracellular traps kill bacteria. *Science* 2004 ; 303 : 1532-1535.
 32. Kessenbrock K, Krumbholz M, Schonermarck U, Back W, et al. Netting neutrophils in autoimmune small-vessel vasculitis. *Nat Med* 2009 ; 15 : 623-625.
 33. Bernis P, Hamels J, Quoidbach A, Mahieu P, et al. Remission of Goodpasture's syndrome after withdrawal of an unusual toxic. *Clin Nephrol* 1985 ; 23 : 312-317.
 34. Saus J, Wieslander J, Langeveld JP, Quinones S, et al. Identification of the Goodpasture antigen as the alpha 3 (IV) chain of collagen IV. *J Biol Chem* 1988 ; 263 : 13374-13380.
 35. Kalluri R, Wilson CB, Weber M, Gunwar S, et al. Identification of the alpha 3 chain of typeIV collagen as the common autoantigen in antibasement membrane disease and Goodpasture syndrome. *J Am Soc Nephrol* 1995 ; 6 : 1178-1185.
 36. Pedchenko V, Bondar O, Fogo AB, Vanacore R, et al. Molecular architecture of the Goodpasture autoantigen in anti-GBM nephritis. *N Engl J Med* 363 : 343-354.
 37. Esnault VL, Soleimani B, Keogan MT, Brownlee AA, et al. Association of IgM with IgG ANCA in patients presenting with pulmonary hemorrhage. *Kidney Int* 1992 ; 41 : 1304-1310.
 38. Muller Kobold AC, van der Geld YM, Limburg PC, Tervaert JW, et al. Pathophysiology of ANCA-associated glomerulonephritis. *Nephrol Dial Transplant* 1999 ; 14 : 1366-1375.
 39. Hellmich B, Flossmann O, Gross WL, Bacon P, et al. EULAR recommendations for conducting clinical studies and/

- or clinical trials in systemic vasculitis : focus on anti-neutrophil cytoplasm antibody-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis* 2007 ; 66 : 605-617.
40. Kussmaul A, Maier R. Uber eine nicht bisher beschriebene eigenthumliche Arterienerkrankung (Periarthritis nodosa), die mit Morbus Brightii und rapid fortschreitender allgemeiner Muskelahmung einhergeht. *Deutsche Archiv Klinische Medizin* 1866 ; 1 : 484-518.
 41. Watts R, Lane S, Hanslik T, Hauser T, et al. Development and validation of a consensus methodology for the classification of the ANCA-associated vasculitides and polyarteritis nodosa for epidemiological studies. *Ann Rheum Dis* 2007 ; 66 : 222-227.
 42. Wiik A. Rational use of ANCA in the diagnosis of vasculitis. *Rheumatology (Oxford)* 2002 ; 41 : 481-483.
 43. 佐田憲映, 黒澤美智子, 杉山晃一. 臨床個人調査表を用いた難治性血管炎治療における診療行動解析. 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業難治性血管炎に関する調査研究 平成 21 年度総括・分担研究報告書. 2010 : 100-101.
 44. 天野宏一. アレルギー性肉芽腫性血管炎 (Churg Strauss 症候群) の本邦における実態解明に関する研究. 厚生労働科学研究費補助金難治性血管炎に関する調査研究 平成 21 年度総括・分担研究報告書. 2010 : 98-99.
 45. Mukhtyar C, Flossmann O, Hellmich B, Bacon P, et al. Outcomes from studies of antineutrophil cytoplasm antibody associated vasculitis : a systematic review by the European League Against Rheumatism systemic vasculitis task force. *Ann Rheum Dis* 2008 ; 67 : 1004-1010.
 46. 日本腎臓学会(編). *CKD 診療ガイド*. 東京 : 東京医学社, 2009.
 47. Pankhurst T, Savage CO, Gordon C, Harper L. Malignancy is increased in ANCA-associated vasculitis. *Rheumatology (Oxford)* 2004 ; 43 : 1532-1535.
 48. 軽部美穂, 有村義宏. ANCA 関連血管炎と悪性腫瘍. *Annual Review 腎臓* 2007. 東京 : 中外医学社, 2007 : 69-75.
 49. Hedger N, Stevens J, Drey N, Walker S, et al. Incidence and outcome of pauci-immune rapidly progressive glomerulonephritis in Wessex, UK : a 10-year retrospective study. *Nephrol Dial Transplant* 2000 ; 15 : 1593-1599.
 50. Chen M, Yu F, Wang SX, Zou WZ, et al. Antineutrophil cytoplasmic autoantibody-negative pauci-immune crescentic glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol* 2007 ; 18 : 599-605.
 51. Hauer HA, Bajema IM, van Houwelingen HC, Ferrario F, et al. Renal histology in ANCA-associated vasculitis : differences between diagnostic and serologic subgroups. *Kidney Int* 2002 ; 61 : 80-89.
 52. Levy JB, Pusey CD. Crescentic glomerulonephritis. In : Brady HR, Wilcox CS (eds). *Therapy in nephrology and hypertension*. 2nd ed. London : Saunders, 2003 : 177-188.
 53. Little MA, Pusey CD. Rapidly progressive glomerulonephritis : current and evolving treatment strategies. *J Nephrol* 2004 ; 17 (Suppl 8) : S10-19.
 54. Benoit FL, Rulon DB, Theil GB, Doolan PD, et al. Goodpasture's syndrome : a clinicopathologic entity. *Am J Med* 1964 ; 37 : 424-444.
 55. Proskey AJ, Weatherbee L, Easterling RE, Greene JA Jr, et al. Goodpasture's syndrome. A report of five cases and review of the literature. *Am J Med* 1970 ; 48 : 162-173.
 56. Wilson CB, Dixon FJ. Anti-glomerular basement membrane antibody-induced glomerulonephritis. *Kidney Int* 1973 ; 3 : 74-89.
 57. Beirne GJ, Wagnild JP, Zimmerman SW, Macken PD, et al. Idiopathic crescentic glomerulonephritis. *Medicine (Baltimore)* 1977 ; 56 : 349-381.
 58. Teague CA, Doak PB, Simpson IJ, Rainer SP, et al. Goodpasture's syndrome : an analysis of 29 cases. *Kidney Int* 1978 ; 13 : 492-504.
 59. Briggs WA, Johnson JP, Teichman S, Yeager HC, et al. Anti-glomerular basement membrane antibody-mediated glomerulonephritis and Goodpasture's syndrome. *Medicine (Baltimore)* 1979 ; 58 : 348-361.
 60. Peters DK, Rees AJ, Lockwood CM, Pusey CD. Treatment and prognosis in ant basement membrane antibody-mediated nephritis. *Transplant Proc* 1982 ; 14 : 513-521.
 61. Simpson IJ, Doak PB, Williams LC, Blacklock HA, et al. Plasma exchange in Goodpasture's syndrome. *Am J Nephrol* 1982 ; 2 : 301-311.
 62. Walker RG, Scheinkestel C, Becker GJ, Owen JE, et al. 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.
 63. Johnson JP, Moore J, Jr., Austin HA, 3rd, Balow JE, et al. Therapy of anti-glomerular basement membrane antibody disease : analysis of prognostic significance of clinical, pathologic and treatment factors. *Medicine (Baltimore)* 1985 ; 64 : 219-227.
 64. Savage CO, Pusey CD, Bowman C, Rees AJ, et al. Antiglomerular basement membrane antibody mediated disease in the British Isles 1980-4. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1986 ; 292 : 301-304.
 65. Herody M, Bobrie G, Gouarin C, Grunfeld JP, et al. Anti-GBM disease : predictive value of clinical, histological and serological data. *Clin Nephrol* 1993 ; 40 : 249-255.
 66. Merkel F, Pullig O, Marx M, Netzer KO, et al. Course and prognosis of anti-basement membrane antibody (anti-BM-Ab)-mediated disease : report of 35 cases. *Nephrol Dial Transplant* 1994 ; 9 : 372-376.
 67. Daly C, Conlon PJ, Medwar W, Walshe JJ. Characteristics and outcome of anti-glomerular basement membrane disease : a single-center experience. *Ren Fail* 1996 ; 18 : 105-112.
 68. Li FK, Tse KC, Lam MF, Yip TP, et al. Incidence and out-

- come of anti-glomerular basement membrane disease in Chinese. *Nephrology* (Carlton) 2004 ; 9 : 100-104.
69. Cui Z, Zhao MH, Xin G, Wang HY. Characteristics and prognosis of Chinese patients with anti-glomerular basement membrane disease. *Nephron Clin Pract* 2005 ; 99 : c49-55.
70. Turner AN, Rees AJ. Anti-glomerular basement membrane antibody disease. In : Brandy HR, Wilcox CS (eds). *Therapy in nephrology and hypertension : a companion to Brenner and Rector's The Kidney*. Philadelphia, Toronto, Montreal, Sydney, Tokyo : WB Saunders, 1998 : 152-157.
71. Flores JC, Taube D, Savage CO, Cameron JS, et al. Clinical and immunological evolution of oligoanuric anti-GBM nephritis treated by haemodialysis. *Lancet* 1986 ; 1 : 5-8.
72. Naicker S, Fabian J, Naidoo S, Wade S, et al. Infection and glomerulonephritis. *Semin Immunopathol* 2007 ; 29 : 397-414.
73. Zent R, Van Zyl Smit R, Duffield M, Cassidy MJ. Crescentic nephritis at Groote Schuur Hospital, South Africa--not a benign disease. *Clin Nephrol* 1994 ; 42 : 22-29.
74. Daimon S, Mizuno Y, Fujii S, Mukai K, et al. Infective endocarditis-induced crescentic glomerulonephritis dramatically improved by plasmapheresis. *Am J Kidney Dis* 1998 ; 32 : 309-313.
75. Iwata Y, Ohta S, Kawai K, Yamahana J, et al. Shunt nephritis with positive titers for ANCA specific for proteinase 3. *Am J Kidney Dis* 2004 ; 43 : e11-16.
76. Koyama A, Kobayashi M, Yamaguchi N, Yamagata K, et al. Glomerulonephritis associated with MRSA infection : a possible role of bacterial superantigen. *Kidney Int* 1995 ; 47 : 207-216.
77. Hirayama K, Kobayashi M, Hashimoto Y, Usui J, et al. Treatment with the purine synthesis inhibitor mizoribine for ANCA-associated renal vasculitis. *Am J Kidney Dis* 2004 ; 44 : 57-63.
78. 小山哲夫, 有村義宏, 木田 寛, 二瓶 宏, 他. RPGN の診療指針の検証 : RPGN 全国アンケート調査結果からの検討. 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業 進行性腎障害に関する調査研究 平成 16 年度総括・分担研究報告書. 2005 : 33-51.
79. 有村義宏, 吉原 堅, 小宮郁子, 大和恒恵, 他. ANCA 関連血管炎—顕微鏡的多発血管炎の臨床像・予後の変遷および MPO-ANCA 関連血管炎におけるミゾリビン治療についての検討. *臨床リウマチ* 2005 ; 17 : 290-298.
80. Turnbull J, Harper L. Adverse effects of therapy for ANCA-associated vasculitis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2009 ; 23 : 391-401.
81. 吉田雅治. 腎機能障害を考慮した免疫抑制薬の使用法, 感染症対策. *日腎会誌* 2009 ; 51 : 114-120.
82. Green H, Paul M, Vidal L, Leibovici L. Prophylaxis for Pneumocystis pneumonia (PCP) in non-HIV immunocompromised patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2007 : CD005590.
83. Gluck T. Vaccinate your immunocompromised patients! *Rheumatology* (Oxford) 2006 ; 45 : 9-10.
84. Hader JE, Marzella L, Myers RA, Jacobs SC, et al. Hyperbaric oxygen treatment for experimental cyclophosphamide-induced hemorrhagic cystitis. *J Urol* 1993 ; 149 : 1617-1621.
85. Monach PA, Arnold LM, Merkel PA. Incidence and prevention of bladder toxicity from cyclophosphamide in the treatment of rheumatic diseases : a data-driven review. *Arthritis Rheum* 2010 ; 62 : 9-21.
86. Hows JM, Mehta A, Ward L, Woods K, et al. Comparison of mesna with forced diuresis to prevent cyclophosphamide induced haemorrhagic cystitis in marrow transplantation : a prospective randomised study. *Br J Cancer* 1984 ; 50 : 753-756.
87. Hoffman GS, Kerr GS, Leavitt RY, Hallahan CW, et al. Wegener granulomatosis : an analysis of 158 patients. *Ann Intern Med* 1992 ; 116 : 488-498.
88. Knight A, Askling J, Ekbom A. Cancer incidence in a population-based cohort of patients with Wegener's granulomatosis. *Int J Cancer* 2002 ; 100 : 82-85.
89. Knight A, Askling J, Granath F, Soren P, et al. Urinary bladder cancer in Wegener's granulomatosis : risks and relation to cyclophosphamide. *Ann Rheum Dis* 2004 ; 63 : 1307-1311.
90. Faurschou M, Sorensen IJ, Mellekjær L, Loft AG, et al. Malignancies in Wegener's granulomatosis : incidence and relation to cyclophosphamide therapy in a cohort of 293 patients. *J Rheumatol* 2008 ; 35 : 100-105.
91. Talar-Williams C, Hijazi YM, Walther MM, Linehan WM, et al. Cyclophosphamide-induced cystitis and bladder cancer in patients with Wegener granulomatosis. *Ann Intern Med* 1996 ; 124 : 477-484.
92. Westman KW, Bygren PG, Olsson H, Ranstam J, et al. 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 : 842-852.
93. Stone JH, Holbrook JT, Marriott MA, Tibbs AK, et al. Solid malignancies among patients in the Wegener's Granulomatosis Etanercept Trial. *Arthritis Rheum* 2006 ; 54 : 1608-1618.
94. Klawansky S, Komaroff E, Cavanaugh PF Jr, Mitchell DY, et al. Relationship between age, renal function and bone mineral density in the US population. *Osteoporos Int* 2003 ; 14 : 570-576.
95. Nickolas TL, McMahon DJ, Shane E. Relationship between moderate to severe kidney disease and hip fracture in the United States. *J Am Soc Nephrol* 2006 ; 17 : 3223-3232.
96. Nickolas TL, Leonard MB, Shane E. Chronic kidney disease and bone fracture : a growing concern. *Kidney Int* 2008 ; 74 : 721-731.
97. Royal College of Physicians NOS, Bone and Tooth Society of Great Britain. *Glucocorticoid induced osteoporosis—guidelines for the prevention and treatment*. London : Royal College of Physicians, 2002.

98. Nawata H, Soen S, Takayanagi R, Tanaka I, et al. Guidelines on the management and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis of the Japanese Society for Bone and Mineral Research(2004). *J Bone Miner Metab* 2005 ; 23 : 105-109.
99. Miller PD, Roux C, Boonen S, Barton IP, et al. Safety and efficacy of risedronate in patients with age-related reduced renal function as estimated by the Cockcroft and Gault method : a pooled analysis of nine clinical trials. *J Bone Miner Res* 2005 ; 20 : 2105-2115.
100. Jamal SA, Bauer DC, Ensrud KE, Cauley JA, et al. Alendronate treatment in women with normal to severely impaired renal function : an analysis of the fracture intervention trial. *J Bone Miner Res* 2007 ; 22 : 503-508.
101. Grossman JM, Gordon R, Ranganath VK, Deal C, et al. American College of Rheumatology 2010 recommendations for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Arthritis Care Res(Hoboken)*.
102. 日本腎臓学会(編). エビデンスに基づくCKD診療ガイドライン 2009. 東京 : 東京医学社, 2009 : 82-86.
103. Shoben AB, Rudser KD, de Boer IH, Young B, et al. Association of oral calcitriol with improved survival in nondialyzed CKD. *J Am Soc Nephrol* 2008 ; 19 : 1613-1619.
104. Ishani A, Blackwell T, Jamal SA, Cummings SR, et al. The effect of raloxifene treatment in postmenopausal women with CKD. *J Am Soc Nephrol* 2008 ; 19 : 1430-1438.
105. Morgan MD, Turnbull J, Selamet U, Kaur-Hayer M, et al. Increased incidence of cardiovascular events in patients with antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitides : a matched-pair cohort study. *Arthritis Rheum* 2009 ; 60 : 3493-3500.
106. 日本腎臓学会(編). エビデンスに基づくCKD診療ガイドライン. 東京 : 東京医学社, 2009 : 50-76.
107. 日本高血圧学会高血圧治療ガイドライン作成委員会(編). 高血圧治療ガイドライン 2009. 東京 : ライフサイエンス出版, 2009.
108. Muntner P, He J, Astor BC, Folsom AR, et al. Traditional and nontraditional risk factors predict coronary heart disease in chronic kidney disease : results from the atherosclerosis risk in communities study. *J Am Soc Nephrol* 2005 ; 16 : 529-538.
109. Shlipak MG, Fried LF, Cushman M, Manolio TA, et al. Cardiovascular mortality risk in chronic kidney disease : comparison of traditional and novel risk factors. *JAMA* 2005 ; 293 : 1737-1745.
110. Francis CW. Clinical practice. Prophylaxis for thromboembolism in hospitalized medical patients. *N Engl J Med* 2007 ; 356 : 1438-1444.
111. Park MC, Park YB, Jung SY, Chung IH, et al. Risk of ovarian failure and pregnancy outcome in patients with lupus nephritis treated with intravenous cyclophosphamide pulse therapy. *Lupus* 2004 ; 13 : 569-574.
112. Kosasa TS, McNamee PI, Morton C, Huang TT. Pregnancy rates after transfer of cryopreserved blastocysts cultured in a sequential media. *Am J Obstet Gynecol* 2005 ; 192 : 2035-2039 ; discussion 2039-2040.
113. Gosden RG. Prospects for oocyte banking and *in vitro* maturation. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2005 : 60-63.
114. Clowse ME, Behera MA, Anders CK, Copland S, et al. Ovarian preservation by GnRH agonists during chemotherapy : a meta-analysis. *J Womens Health (Larchmt)* 2009 ; 18 : 311-319.
115. Aboulghar MA, Mansour RT, Serour GI, Fahmy I, et al. Fertilization and pregnancy rates after intracytoplasmic sperm injection using ejaculate semen and surgically retrieved sperm. *Fertil Steril* 1997 ; 68 : 108-111.
116. Ranganathan P, Mahran AM, Hallak J, Agarwal A. Sperm cryopreservation for men with nonmalignant, systemic diseases : a descriptive study. *J Androl* 2002 ; 23 : 71-75.
117. Vine MF, Margolin BH, Morrison HI, Hulka BS. Cigarette smoking and sperm density : a meta-analysis. *Fertil Steril* 1994 ; 61 : 35-43.
118. Hogan SL, Falk RJ, Chin H, Cai J, et al. Predictors of relapse and treatment resistance in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated small-vessel vasculitis. *Ann Intern Med* 2005 ; 143 : 621-631.
119. Pagnoux C, Hogan SL, Chin H, Jennette JC, et al. Predictors of treatment resistance and relapse in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated small-vessel vasculitis : comparison of two independent cohorts. *Arthritis Rheum* 2008 ; 58 : 2908-2918.
120. Han WK, Choi HK, Roth RM, McCluskey RT, et al. Serial ANCA titers : useful tool for prevention of relapses in ANCA-associated vasculitis. *Kidney Int* 2003 ; 63 : 1079-1085.
121. 有村義宏, 川嶋聡子, 吉原 堅. ANCA 関連血管炎と RPGN. *日腎会誌* 2009 ; 51 : 88-93.
122. Jayne DR, Chapel H, Adu D, Misbah S, et al. Intravenous immunoglobulin for ANCA-associated systemic vasculitis with persistent disease activity. *QJM* 2000 ; 93 : 433-439.
123. Ito-Ihara T, Ono T, Nogaki F, Suyama K, et al. Clinical efficacy of intravenous immunoglobulin for patients with MPO-ANCA-associated rapidly progressive glomerulonephritis. *Nephron Clin Pract* 2006 ; 102 : c35-42.
124. Muso E, Ito-Ihara T, Ono T, Imai E, et al. Intravenous immunoglobulin (IVIg) therapy in MPO-ANCA related polyangiitis with rapidly progressive glomerulonephritis in Japan. *Jpn J Infect Dis* 2004 ; 57 : S17-18.
125. Hasegawa M, Watanabe A, Takahashi H, Takahashi K, et al. Treatment with cytapheeresis for antineutrophil cytoplasmic antibody-associated renal vasculitis and its effect on anti-inflammatory factors. *Ther Apher Dial* 2005 ; 9 : 297-302.
126. Hasegawa M, Ohashi A, Kabutan N, Hiramatsu S, et al. Cytapheresis for the treatment of myeloperoxidase antineutrophil cytoplasmic autoantibody-associated vasculitis : a pilot study

- of 21 patients. *Ther Apher Dial* 2006 ; 10 : 412-418.
127. Kojima K, Okada Y, Kushimoto H, Kawamura N, et al. Two cases of Goodpasture's syndrome--clinicopathological studies and relapse. *Nippon Jinzo Gakkai Shi* 1993 ; 35 : 89-96.
128. Levy JB, Lachmann RH, Pusey CD. Recurrent Goodpasture's disease. *Am J Kidney Dis* 1996 ; 27 : 573-578.
129. Fonck C, Loute G, Cosyns JP, Pirson Y. Recurrent fulminant anti-glomerular basement membrane nephritis at a 7-year interval. *Am J Kidney Dis* 1998 ; 32 : 323-327.
130. Khandelwal M, McCormick BB, Lajoie G, Sweet J, et al. Recurrence of anti-GBM disease 8 years after renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 2004 ; 19 : 491-494.
131. Martinez V, Cohen P, Pagnoux C, Vinzio S, et al. Intravenous immunoglobulins for relapses of systemic vasculitides associated with antineutrophil cytoplasmic autoantibodies : results of a multicenter, prospective, open-label study of twenty-two patients. *Arthritis Rheum* 2008 ; 58 : 308-317.
132. Jayne DR, Gaskin G, Rasmussen N, Abramowicz D, et al. Randomized trial of plasma exchange or high-dosage methylprednisolone as adjunctive therapy for severe renal vasculitis. *J Am Soc Nephrol* 2007 ; 18 : 2180-2188.
133. Giusti D, Hayton W. Dosage regimen adjustment. *Drug Intel Clin Pharm* 1973 ; 7 : 382-387.
134. 平田純生. 腎不全と薬の使い方 Q & A. じほう, 2005.
135. Jayne D, Rasmussen N, Andrassy K, Bacon P, et al. A randomized trial of maintenance therapy for vasculitis associated with antineutrophil cytoplasmic autoantibodies. *N Engl J Med* 2003 ; 349 : 36-44.
136. Koldingsnes W, Nossent JC. Baseline features and initial treatment as predictors of remission and relapse in Wegener's granulomatosis. *J Rheumatol* 2003 ; 30 : 80-88.
137. Metzler C, Miehle N, Manger K, Iking-Konert C, et al. Elevated relapse rate under oral methotrexate versus leflunomide for maintenance of remission in Wegener's granulomatosis. *Rheumatology (Oxford)* 2007 ; 46 : 1087-1091.
138. Hiemstra TF, Walsh M, Mahr A, Savage CO, et al. Mycophenolate mofetil vs azathioprine for remission maintenance in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis : a randomized controlled trial. *JAMA* 2010 ; 304 : 2381-2388.
139. Stegeman CA, 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. *N Engl J Med* 1996 ; 335 : 16-20.
140. Reinhold-Keller E, De Groot K, Rudert H, Nolle B, et al. Response to trimethoprim/sulfamethoxazole in Wegener's granulomatosis depends on the phase of disease. *QJM* 1996 ; 89 : 15-23.
141. de Groot K, Rasmussen N, Bacon PA, Tervaert JW, et al. Randomized trial of cyclophosphamide versus methotrexate for induction of remission in early systemic antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Arthritis Rheum* 2005 ; 52 : 2461-2469.
142. Lionaki S, Hogan SL, Jennette CE, Hu Y, et al. The clinical course of ANCA small-vessel vasculitis on chronic dialysis. *Kidney Int* 2009 ; 76 : 644-651.
143. Bolton WK. Goodpasture's syndrome. *Kidney Int* 1996 ; 50 : 1753-1766.
144. Levy JB, Turner AN, Rees AJ, Pusey CD. Long-term outcome of anti-glomerular basement membrane antibody disease treated with plasma exchange and immunosuppression. *Ann Intern Med* 2001 ; 134 : 1033-1042.
145. 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 : 33-39.
146. Nowack R, Gobel U, Klooker P, Hergesell O, et al. Mycophenolate mofetil for maintenance therapy of Wegener's granulomatosis and microscopic polyangiitis : a pilot study in 11 patients with renal involvement. *J Am Soc Nephrol* 1999 ; 10 : 1965-1971.
147. Booth A, Harper L, Hammad T, Bacon P, et al. Prospective study of TNFalpha blockade with infliximab in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated systemic vasculitis. *J Am Soc Nephrol* 2004 ; 15 : 717-721.
148. Keogh KA, Wylam ME, Stone JH, Specks U. Induction of remission by B lymphocyte depletion in eleven patients with refractory antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Arthritis Rheum* 2005 ; 52 : 262-268.
149. Jones RB, Tervaert JW, Hauser T, Luqmani R, et al. Rituximab versus cyclophosphamide in ANCA-associated renal vasculitis. *N Engl J Med* 363 : 211-220.
150. Stone JH, Merkel PA, Spiera R, Seo P, et al. Rituximab versus cyclophosphamide for ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med* 363 : 221-232.
151. Bajema IM, Hagen EC, Hansen BE, Hermans J, et al. The renal histopathology in systemic vasculitis : an international survey study of inter- and intra-observer agreement. *Nephrol Dial Transplant* 1996 ; 11 : 1989-1995.
152. Joh K, Muso E, Shigematsu H, Nose M, et al. Renal pathology of ANCA-related vasculitis : proposal for standardization of pathological diagnosis in Japan. *Clin Exp Nephrol* 2008 ; 12 : 277-291.
153. Berden AE, Ferrario F, Hagen EC, Jayne DR, et al. Histopathologic classification of ANCA-associated glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol* 2010 ; 21 : 1628-1636.

アンケート調査協力病院

NTT 関東病院 高血圧・腎臓内科	茨城西南医療センター病院 腎臓内科	国立国際医療研究センター病院 小児科
NTT 西日本大阪病院 腎臓内科	宇都宮社会保険病院 腎臓内科・透析センター	国立国際医療研究センター病院 腎臓内科
大分大学医学部 腎臓内科	浦添総合病院 内科	国立循環器病研究センター病院 高血圧・腎臓科
大分大学医学部 泌尿器科	横須賀共済病院 腎臓内科(腎センター)	国立病院長寿医療研究センター病院 小児科
大分大学医学部 小児科	横須賀市立市民病院 腎臓内科	国立病院機構下志津病院 小児科
沖縄県立南部医療センター 腎・リウマチ科	横浜国立大学附属市民総合医療センター 小児科	国立病院機構香川小児病院 小児科
香川大学医学部 小児科	横浜市立大学医学部 腎臓・高血圧内科	国立病院機構三重病院 小児科
香川大学医学部 循環器・腎臓・脳卒中内科学	横浜南共済病院 泌尿器科	国立病院機構新潟病院 小児科
勤医協中央病院 腎臓内科	岡山大学医学部 腎臓内科	国立病院機構西札幌病院 小児科
くすの木病院 腎臓内科	岡山大学医学部 小児科	国立病院機構西多賀病院 小児科
高知大学医学部 内分泌代謝・腎臓内科	沖縄県立中部病院 小児科	国立病院機構千葉東病院 小児科
高知大学医学部 小児思春期医学	沖縄県立中部病院 内科(腎)	黒部市民病院 内科(腎臓・膠原病)
国際医療福祉大学三田病院 内科	関西医科大学 腎・泌尿器科	佐賀県立病院好生館 腎臓内科
国立病院機構金沢医療センター 腎・高血圧・膠原病内科	関西医科大学 小児科	佐久総合病院 腎, 膠原病, リウマチ, 高血圧
国立成育医療研究センター 腎臓・リウマチ・膠原病科	関西労災病院 内科・循環器科	佐野厚生総合病院 内科
国立病院機構霞ヶ浦医療センター 内科	岩手医科大学医学部 小児科	済生会横浜市南部病院 腎臓高血圧内科
国立病院機構栃木病院 内科	岩手県立中央病院 小児科	済生会下関総合病院 腎臓内科
国立病院機構呉センター 腎臓内科	岐阜大学医学部 小児科	済生会栗橋病院 小児科
国立病院機構高崎医療センター 内科・リウマチ科	久留米大学医学部 腎臓内科	済生会中津病院 腎臓内科
佐賀大学医学部 腎臓内科	久留米大学医学部 小児科	埼玉医科大学 腎臓内科
佐賀大学医学部 小児科	京都市立病院 小児科	埼玉医科大学 小児科学(腎臓)
札幌南一条病院 循環器・腎臓内科	京都大学医学部 循環器内科学	埼玉医科大学総合医療センター 腎・高血圧内科
自治医科大学とちぎ子ども医療センター 小児科	京都大学医学部 腎臓内科学	埼玉県立小児医療センター 腎臓科
島根大学医学部 腎臓内科	京都大学医学部 小児科	札幌医科大学 第2内科
島根大学医学部 小児科	京都大学保健管理センター	札幌医科大学 小児科
小児総合医療センター 腎臓内科	京都府立医科大学 腎臓内科	三井記念病院 腎臓内科
駿河台日本大学病院 小児科	京都府立医科大学 小児内科	三井記念病院 小児科
聖マリ安娜医科大学横浜市西部病院 腎臓・高血圧内科	近畿大学医学部 腎臓・膠原病内科	三重大学医学部 腎臓内科
聖隷佐倉市民病院 小児科	近畿大学医学部 小児科	三重大学医学部 小児科
聖隷佐倉市民病院 腎臓内科	金沢医科大学 腎臓内科	山形市立病院 済生館 内科
聖隷佐倉市民病院 泌尿器科	金沢医科大学 小児科	山形大学医学部 泌尿器科
仙北組合総合病院 内科	金沢医科大学 血液浄化療法部	山口大学医学部 小児科
筑波大学 腎臓内科	九州大学医学部 腎・高血圧・脳血管内科	山本組合総合病院 腎・膠原病
つくばセントラル病院 腎臓内科	九州大学医学部 小児科	山梨県立中央病院 内科(腎臓・透析)
鶴岡協立病院 内科	熊本大学医学部 腎臓内科	山梨赤十字病院 内科
富山大学医学部 腎・高血圧内科	熊本大学医学部 小児科	産業医科大学 腎センター
富山大学医学部 小児総合内科	熊本中央病院 小児科(腎臓)	産業医科大学 小児科
トヨタ記念病院 腎臓内科	熊本中央病院 腎臓科	産業医科大学 第1内科
ひたちなか総合病院 腎臓内科	群馬大学医学部 第三内科	産業医科大学 第2内科
福井大学医学部 腎臓内科	群馬大学医学部 小児科	市立札幌病院 腎臓内科
福井大学医学部 小児科	慶應義塾大学医学部 腎臓・内分泌・代謝内科	市立秋田総合病院 血液・腎臓内科
みさと健和病院 内科	慶應義塾大学医学部 小児科	糸魚川総合病院 小児科
宮崎大学医学部 第1内科	東西総合病院 内科	寺岡記念病院 内科
宮崎大学医学部 小児科	原泌尿器科病院 腎内科	滋賀医科大学 腎臓内科
山梨大学医学部 小児科	古賀病院 腎臓内科	滋賀医科大学 小児科
愛知医科大学 腎臓・リウマチ膠原病内科	虎の門病院 腎センター内科	自治医科大学 腎臓内科学
愛知医科大学 小児科	虎の門病院 小児科	自治医科大学附属さいたま医療センター 腎臓科
愛媛大学医学部 小児科	虎ノ門病院分院 腎センター内科	鹿児島市立病院 小児科
旭川医科大学 第1内科	公立昭和病院 腎センター	鹿児島大学医学部 腎臓内科
旭川医科大学 周産母子センター	広島赤十字・原爆病院 第3内科	社会保険中京病院 小児科
安城更正病院 内科	広島大学医学部 腎臓内科	取手協同病院
杏林大学医学部 泌尿器科	広島大学医学部 小児科	秋田組合総合病院 腎内科
杏林大学医学部 腎臓内科	弘前大学医学部 循環器・呼吸器・腎臓内科	秋田大学医学部 腎臓内科
杏林大学医学部 小児科	弘前大学医学部 小児科	秋田大学医学部 小児科
杏林大学保健学部 臨床遺伝学	香川県立中央病院 腎センター	秋田労災病院 内科
伊勢崎市民病院 小児科	高岡市民病院 内科	住友病院 小児科
茨城県立こども病院 小児内科	高松市民病院 泌尿器科	重井医学研究所附属病院 小児科
茨城県立中央病院 腎臓内科	国保旭中央病院 腎臓内科	順天堂大学医学部 腎・高血圧内科
	国立感染症研究所 細菌学	順天堂大学医学部 小児科
		小松市民病院 腎臓内科

アンケート調査協力病院(つづき)

昭和大学医学部 小児科	中頭病院 腎臓内科	日本医科大学 神経・腎臓・膠原病リウマチ学
昭和大学医学部 腎臓内科	中部労災病院 腎臓内科	日本医科大学 小児医学
昭和大学藤が丘病院 腎臓内科	中野総合病院 内科	日本医科大学千葉北総病院 小児科
松山赤十字病院 腎センター	長崎大学医学部 腎臓内科	日本赤十字社医療センター 第一小児科
松山赤十字病院 小児科	長崎大学医学部 小児科	日本赤十字社医療センター 腎臓内科
上都賀総合病院 内科	長野赤十字病院 内科	日本大学医学部 第2内科
信楽園病院 腎臓内科	鳥取大学医学部 第二内科	日立総合病院 腎臓内科
信州大学医学部 腎臓内科	鳥取大学医学部 小児科	函館五稜郭病院 小児科
信州大学医学部 小児科	帝京大学ちば総合医療センター 内科(腎臓)	八代総合病院 腎センター
信州大学医学部 病理組織学	帝京大学医学部 内科学(腎)	尾道市立市民病院 小児科(腎臓)
新潟県立吉田病院 小児科	帝京大学医学部 小児科	浜松医科大学 腎臓内科
新潟県立中央病院 内科	天理よろづ相談所病院 小児科	浜松医科大学 小児科
新潟市民病院 小児科	天理よろづ相談所病院 腎透析科	浜松赤十字病院 小児科
新潟大学医学部 血液浄化療法部	都立駒込病院 腎臓内科	浜松労災病院 腎臓内科
新潟大学医学部 小児科	都立墨東病院 小児科	富山県立中央病院 内科(腎・高血圧)
新潟南病院 内科	都立墨東病院 腎臓内科	富山赤十字病院 内科
新日鐵八幡記念病院 小児科(腎臓)	東海大学医学部 腎・内分泌・代謝内科	福井赤十字病院 腎臓・泌尿器科
新日鐵八幡記念病院 腎臓内科	東海大学医学部 小児科	福岡赤十字病院 腎臓内科
神戸大学医学部 小児科	東海大学医学部附属大磯病院 腎糖尿病内科	福岡大学医学部 腎臓・膠原病内科
神奈川県立こども医療センター	東京医科歯科大学医学部 腎臓内科	福岡大学医学部 循環器内科
神立病院 内科	東京医科歯科大学 腎臓内科	福岡大学医学部 血液浄化療法センター
水戸済生会総合病院 腎臓内科	東京医科歯科大学 小児科	福岡大学医学部 筑紫病院 小児科
水戸中央病院 腎機能・代謝機能	東京医科歯科大学茨城医療センター 腎臓内科	福島県立医科大学 第3内科
水島協同病院 腎臓内科・透析科	東京医科歯科大学八王子医療センター 腎臓内科	福島県立医科大学 小児科
聖マリアンナ医科大学 腎臓・高血圧内科	東京警察病院 腎・代謝系内科	兵庫医科大学 第5内科
聖マリアンナ医科大学 小児科・新生児科	東京慈恵会医科大学 腎臓・高血圧内科	兵庫医科大学 小児科
聖隷浜松病院 小児科	東京慈恵会医科大学 総合母子健康医療センター	兵庫医科大学 腎・透析科
聖路加国際病院 小児総合医療センター	東京慈恵会医科大学附属柏病院 腎臓・高血圧内科	兵庫県立こども病院
西クリニック 内科	東京女子医科大学 腎臓内科	兵庫県立尼崎病院 腎臓内科
西神戸医療センター 腎臓内科	東京女子医科大学腎臓病総合医療センター 腎小児科	豊橋市民病院 腎臓内科
静岡県立こども病院 腎臓内科	東京女子医科大学病院 腎臓小児科	防衛医科大学校 腎臓内科
静岡済生会総合病院 腎臓内科	東京大学医学部 腎臓・内分泌内科	北海道大学医学部 小児科学
静岡市立静岡病院 腎臓内科	東京大学医学部 第2内科	北海道大学医学部 第2内科
仙台社会保険病院 腎センター内科	東京大学医学部 小児科	北松中央病院 腎臓内科
仙台赤十字病院 腎臓内科	東京大学医学部 泌尿器科・男性科	北信総合病院 腎臓内科
千葉県こども病院 腎臓科	東京通信病院 腎臓内科	北里大学医学部 腎臓内科
千葉大学医学部 腎臓内科	東京都済生会中央病院 腎臓内科	北里大学医学部 小児科
千葉大学医学部 小児科	東京都立多摩総合医療センター 内科(腎臓)	北陸中央病院 内科
川崎医科大学 腎臓内科	東京労災病院 腎臓代謝内科	堀ノ内病院 内科・腎臓
川崎医科大学 小児科	東邦大学医学部 第2内科	本荘第一病院 内科
川崎協同病院 小児科	東邦大学医学部 小児医療センター	麻生セメント(株)飯塚病院 腎臓内科
川崎市立川崎病院 小児科	東邦大学医学部附属大森病院 腎センター	箕面市立病院 小児科
倉敷中央病院 小児科	東邦大学医学部 腎・高血圧・内分泌科	名古屋大学医学部 予防医学
相模原協同病院 腎臓内科	藤田保健衛生大学医学部 腎内科	名古屋大学医学部 腎臓内科
蒼龍会井上病院 腎臓内科	藤田保健衛生大学医学部 小児科	名古屋大学大幸医療センター 内科
大阪医科大学 腎臓内科	徳島県立中央病院 内科	名古屋第一赤十字病院 小児科
大阪医科大学 小児科	徳島大学医学部 小児科	名古屋第一赤十字病院 腎臓内科
大阪市立大学医学部 第1内科	栃木県済生会宇都宮病院 腎内分泌科(腎臓内科)	名古屋第二赤十字病院 腎臓内科
大阪市立大学医学部 第2内科	奈良県立医科大学 第1内科	名古屋第二赤十字病院 小児科
大阪市立大学医学部 小児科	奈良県立医科大学 小児科	立川相互病院 腎臓科
大阪赤十字病院 腎臓内科	日鋼記念病院 腎臓内科	琉球大学医学部 第3内科
大阪大学医学部 腎臓内科	日高病院 腎不全科	琉球大学医学部 小児科
大阪大学医学部 小児科	日本医科大学 器官機能病態内科学	和歌山県立医科大学 腎臓内科・血液浄化センター
大阪府立急性期・総合医療センター 腎臓・高血圧内科		和歌山県立医科大学 小児科
大阪府立母子保健総合医療センター 腎・代謝科		獨協医科大学 循環器内科学
大和市立病院 小児科		獨協医科大学 小児科学
竹下病院		
筑波学園病院 腎臓内科		
中通総合病院 代謝科		

(順不同)