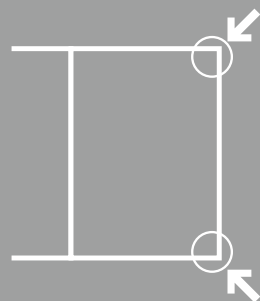
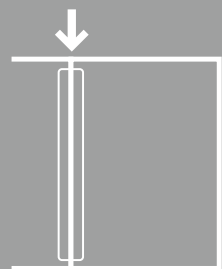


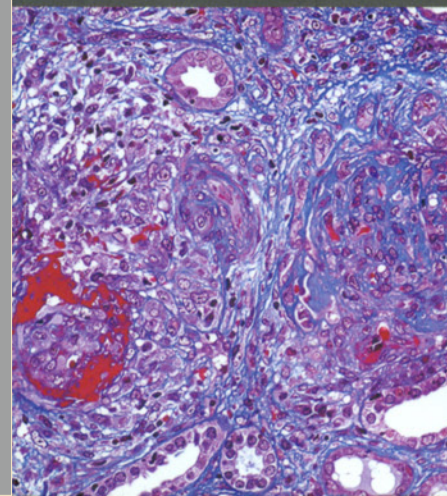
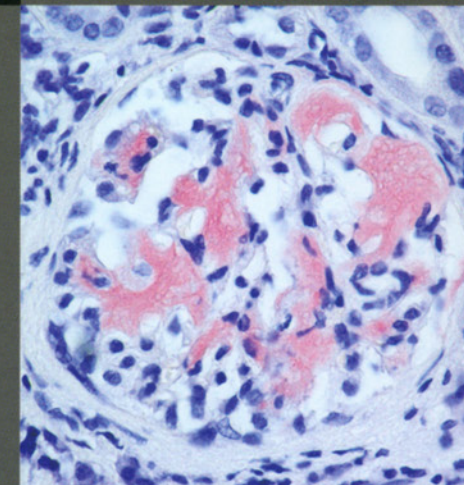
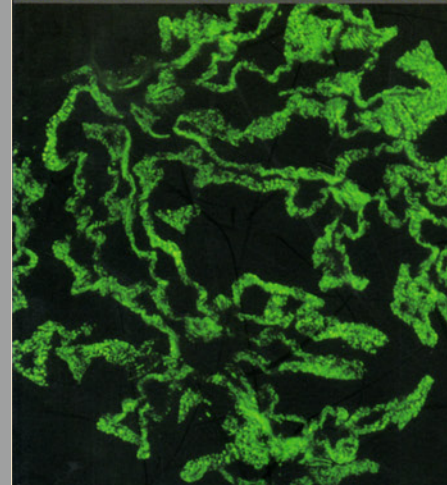
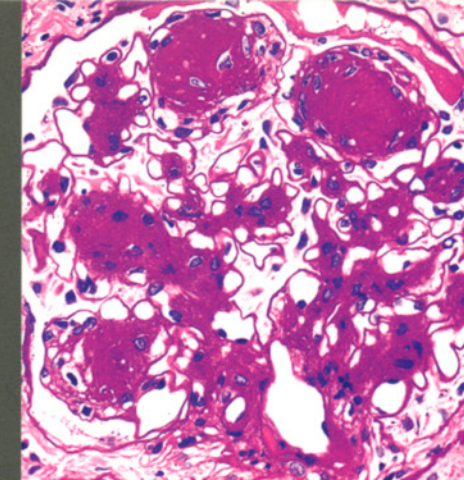
四隅 クリックでページ移動(全8ページ)



中央 クリックで全画面表示(再クリックで標準モードに復帰)

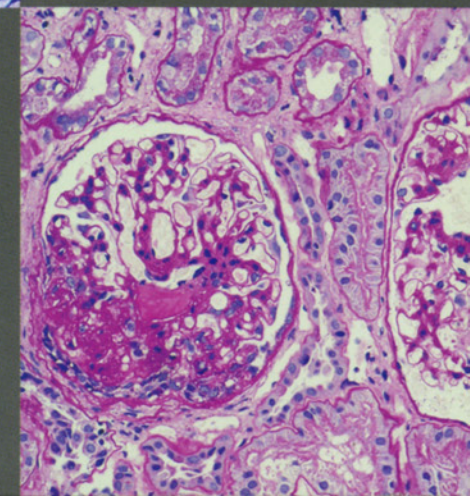


\* OS・ブラウザのバージョン等により機能が制限される場合があります。



# 図説 腎臓病 学 [第3版]

東京女子医科大学第四内科  
二瓶 宏・湯村和子 [監修]  
東京女子医科大学第四内科 [編集]



# 1 ループス腎炎

湯村和子

## 定義 (診断基準)

全身性エリテマトーデス (systemic lupus erythematosus, SLE) は、表1に示す分類基準 (1982年 (1997年一部改訂)) を4項目以上満たすことで診断する。腎臓の項目はネフローゼ症候群を示さなくてもよく、0.5g/日以上尿蛋白を認めること、あるいは随時尿で>3十や細胞円柱を認めることで、ループス腎炎 (lupus nephritis) の存在を疑うことができる。

SLEの発症とループス腎炎の発症の関係は、図1に示すように同時のことも多いが、経過中にループス腎炎が出現することもある。このようなことからループス腎炎の発症頻度は明らかではないが、約50%に顕著化すると

考えられ、そのうち約20%が末期腎不全に進行するといわれている。

## 病因

SLEは、全身の主要臓器が障害する自己免疫疾患である。遺伝的素因、環境などの外的誘因も加わり、免疫異常 (T細胞, B細胞, マクロファージなどが関与する) が起こってくる (図2)。

SLE自然発症モデルマウス (ループス腎炎を惹起する) での研究が行われ、遺伝的背景が関与することや、内在性レトロウイルスの感染などがわかってきている。

## 疫学

男女比は1:9であり、若年女性に発病しや

表1 SLEの診断分類基準

1. 頬部皮疹	頬隆起部を中心とした慢性紅斑、隆起なし、またはあり。鼻唇溝に出ない傾向がある
2. 円板状皮疹	隆起した紅斑、角化鱗屑、毛襄塞栓を伴う。萎縮しうる
3. 日光過敏	日光曝露による異常反応としての皮疹
4. 口腔潰瘍	口腔、鼻咽喉、無痛であることが多い
5. 関節炎	2領域以上の末梢関節の圧痛、腫脹、非破壊性
6. 漿膜炎	a.胸膜炎、またはb.心外膜炎
7. 腎障害	a.尿蛋白>0.5g/日、または随時尿>3十、b.細胞円柱
8. 神経障害	a.痙攣、またはb.精神症状 (a,bともに他の誘因がないもの)
9. 血液異常	a.溶血性貧血、b.白血球<4,000/ $\mu$ l、c.リンパ球<1,500/ $\mu$ l d.血小板<10万/ $\mu$ l (薬剤によらない)、いずれか2項以上認める
10. 免疫異常*	a.抗二本鎖DNA抗体、b.抗Sm抗体、c.抗リン脂質抗体陽性:抗カルジオリピンIgGまたはIgM抗体、ループスアンチコアグラント、梅毒反応生物学的偽陽性 (6カ月以上) a.b.c.のいずれかがあればよい
11. 抗核抗体	蛍光抗体法による。薬剤性ループスによるものは除外する。

上記の4項目以上が陽性ならSLEと分類する (出現時期は一致しなくてもよい) (Tan, et al: Arthritis Rheum 25: 1271, 1982)

\*の項目は1997年に再改訂された

SLEを疑うコツ (ポイント): ①CRP陰性の発熱、②多発、移動性の関節痛、③皮疹、④一般血液検査所見 (特に白血球減少、血小板減少)、⑤蛋白尿・血尿 (SLEとLNの発症が同時の例)、⑥高 $\gamma$ グロブリン血症などが疑う契機となり、抗核抗体を調べてみてSLE診断へと結びつくことが多い。

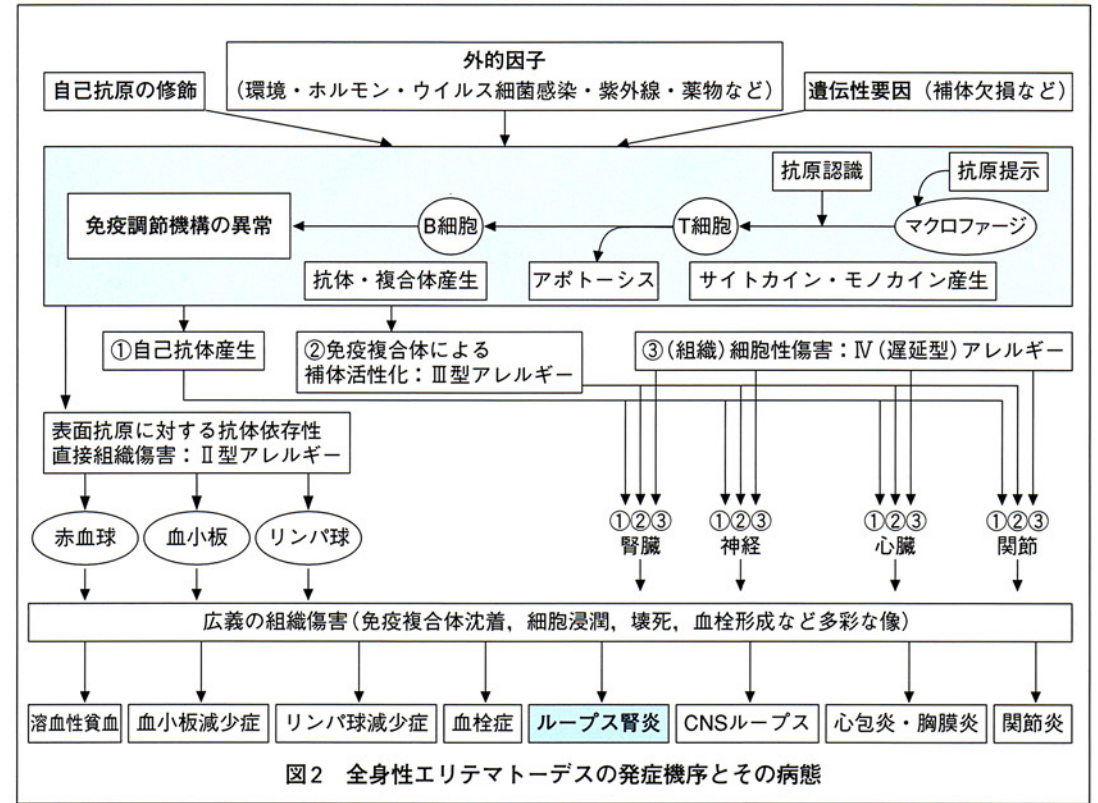


図2 全身性エリテマトーデスの発症機序とその病態

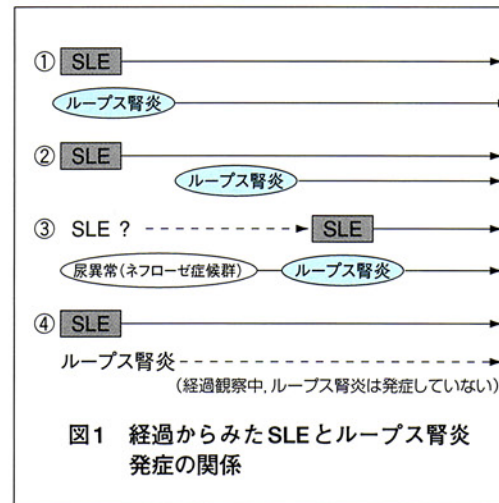


図1 経過からみたSLEとループス腎炎発症の関係

表2 International Society of Nephrology / Renal Pathology Society (ISN/RPS) によるループス腎炎分類 (2003年) (文献6)

I型	微小メサンギウムループス腎炎
II型	メサンギウム増殖性ループス腎炎
III型	巣状ループス腎炎*
IV型	びまん性分節性 (IV-S) もしくはびまん性全節性 (IV-G) ループス腎炎**
V型	膜性ループス腎炎***
VI型	進行した硬化性ループス腎炎

尿細管萎縮、間質の炎症と線維化、動脈硬化および他の血管病変の程度についても明記し、評価 (軽度・中等度・高度) を行うこと。

\*活動性病変および硬化性病変を有する糸球体の割合を明記すること。

\*\*フィブリノイド壊死および細胞性半月体を有する糸球体の割合を明記すること。

\*\*\*V型はIII型もしくはIV型と複合する場合があるが、その場合には両者を診断名とする。

すいが、男性に発症すると重症化するといわれている。本邦では約2万人がSLEと診断されており、年間約300人が新規に透析導入となっている。新規透析導入患者数の比率からすると、SLE腎症からの導入は約1%と少ない。導入時年齢は10年前に比べ10歳高齢化し

ているが、他の疾患に比し、51歳で若い傾向にはある。維持透析患者は約1,500人である。

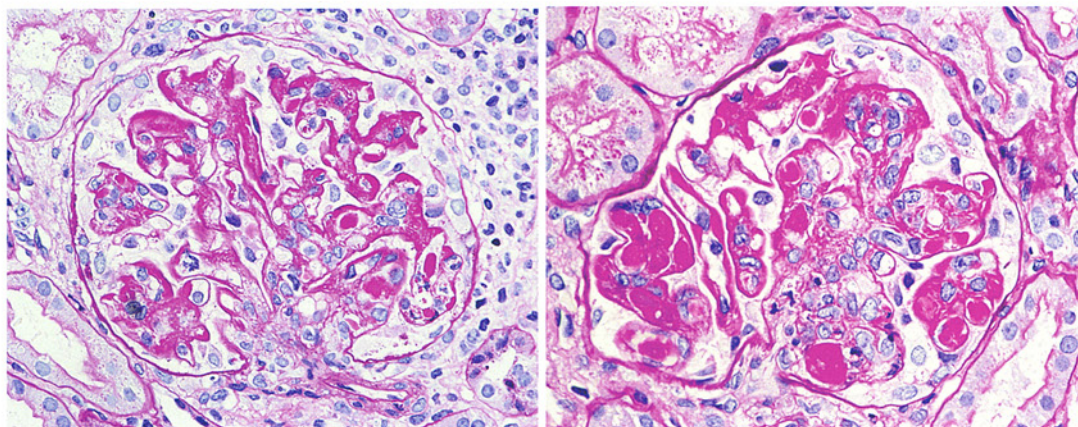


図3A びまん性ループス腎炎：糸球体基底膜内皮側の沈着 (PAS染色)

図3B びまん性ループス腎炎 (PAS染色) 糸球体内に多数の血栓を認める。

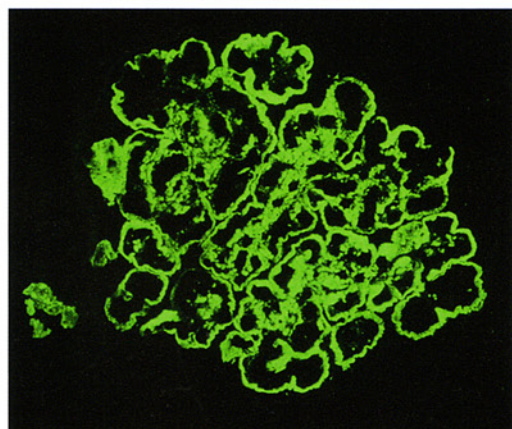


図3C びまん性ループス腎炎の蛍光抗体所見 (IgG染色)

基底膜内皮、上皮側への沈着ならびにメサンギウム領域へも沈着を認める。

に重要である。

また、抗カルジオリピン抗体陽性の場合には、高頻度に腎臓組織にも血栓形成が認められる (図3B)。

### 診断

SLEの診断を行う。ループス腎炎は種々の臨床病態 (無症候性血尿・蛋白尿, ネフローゼ症候群, 急速進行性腎炎: 急性腎不全, 慢性腎不全など) を呈し, ループス腎炎の発症も種々の時期にみられる (図2)。

### 病理所見

#### 1. 顕微鏡所見

腎生検によるループス腎炎の組織分類が重要であり, 表2に示す。ループス腎炎の代表的組織型はclass IVのびまん性増殖性ループス腎炎で頻度が高い。ワイヤーループ病変と増殖性変化を有する場合もある (図3A)。最も腎予後と関係する組織型といわれている。

一方, 活動性の腎病変とともに, 線維性変化などの不可逆性病変の存在が腎機能の悪化

表3 ループス腎炎の臨床病態と組織像

病態	腎機能	組織	ポイント
1. (無症候性) 蛋白尿・血尿	正常	class II~III	副腎皮質ステロイドの反応性良好
2. ネフローゼ症候群	正常	class V	副腎皮質ステロイドの反応性は運動性であるが, 改善する
	低下		
3. 急速進行性腎炎 (急性腎不全)	低下	class IV	①LNの代表的活動性組織型 ②細胞円柱の出現を認めることが多い (2, 3の病態は臨床的に同時に起こりうる)
4. 慢性腎不全	低下	class VI	腎生検施行は稀

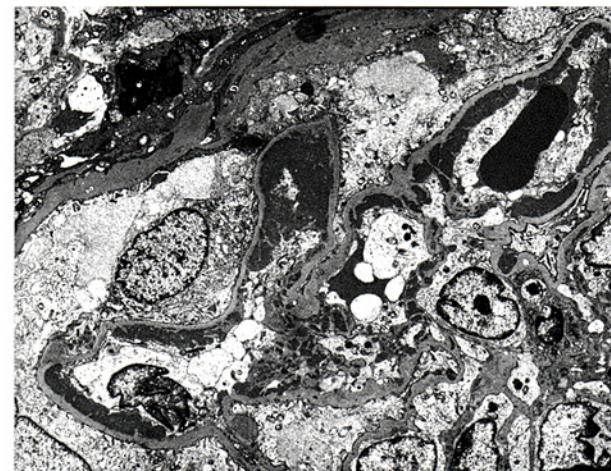


図3D びまん性ループス腎炎の電顕所見 糸球体基底膜内皮側への沈着を認める。

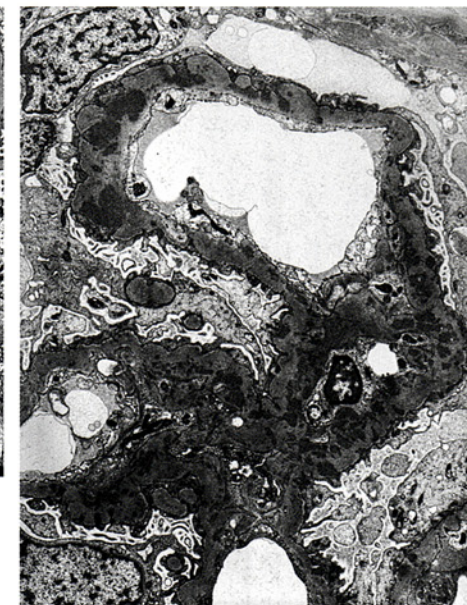


図3F 膜性ループス腎炎の電顕所見

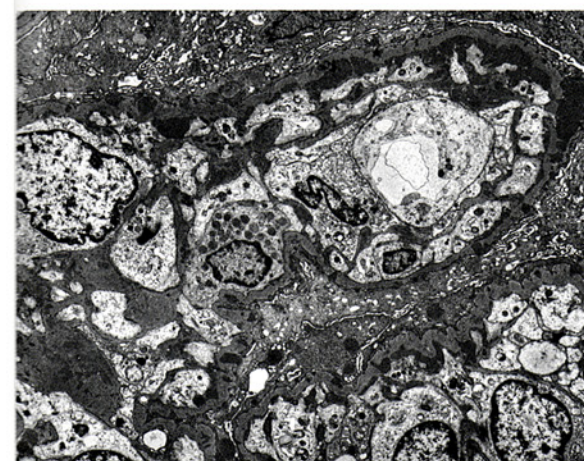


図3E びまん性ループス腎炎の電顕所見

基底膜内皮側への沈着ならびにmesangial-interpositionを示す。基底膜上皮側へも沈着を認める。

#### 2. 蛍光抗体法所見

いずれの組織像であっても免疫グロブリンの沈着と補体成分C3のみならず, C1q沈着の存在の診断的価値が高く, 特徴的である (図3C)。組織型により沈着パターンが異なる。

#### 3. 電顕所見

糸球体を中心とした免疫複合体沈着は, 大小不同であり, 内皮側 (ワイヤーループ病変) (図3D), 上皮側, 基底膜内やメサンギウム領域にも認める (図3E) 特徴を有する。膜性ループス腎炎の場合, 図3Fのように基底膜上皮

側の沈着物の大きさはさまざま, メサンギウム領域にも沈着があることが特徴である。

ループス腎炎と診断され, 腎生検による組織像を確認した後, 加療していくことが重要である。

### 検査所見

検査で重要な所見はいうまでもなく尿検査であり, 尿蛋白や血尿の有無や多寡である。腎症の診断項目にある細胞円柱に関しては, ほとんどが増殖性ループス腎炎 (class III, IV) で認められ, 治療開始直後にただちに消失する。腎再燃時には赤血球円柱や白血球円柱が認められるという報告もあるが, われわれは経験がない。

腎再燃時には尿蛋白の増加と血尿を認める。本邦では, ループス腎炎を惹起した場合でも継続した治療が行われていることが多く, 再燃時であっても, 血清クレアチニンの上昇を認めることは少ない。

免疫学的検査の異常では, SLEの分類基準の項目にあげられている各種の自己抗体が, 治療の経過をみる上で重要である。しかしな

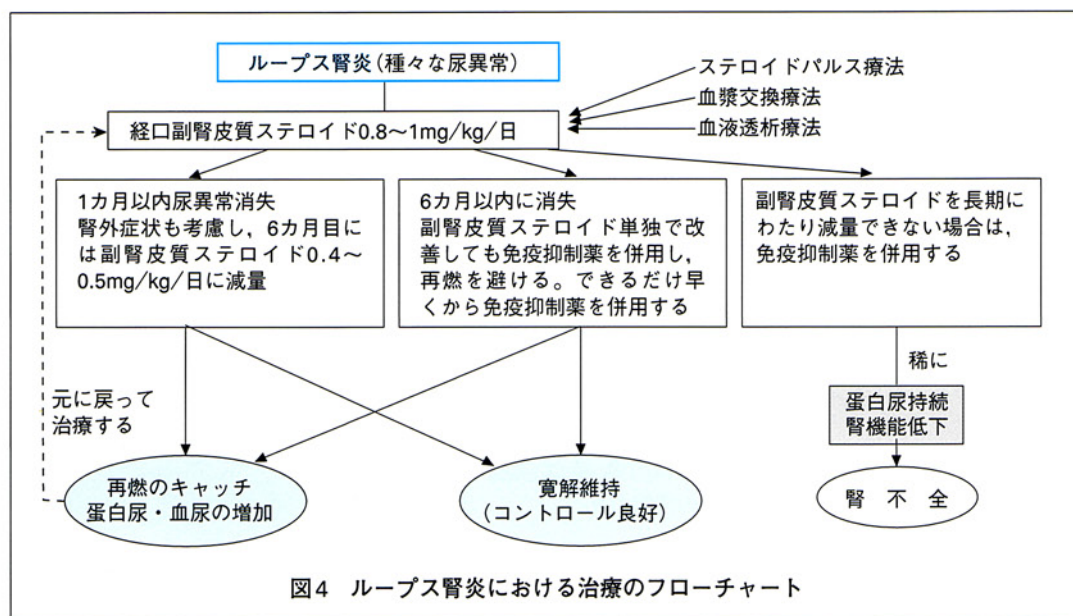


図4 ループス腎炎における治療のフローチャート

がら現実的な治療の判断には、いわゆる抗核抗体や抗dsDNA抗体の高低で副腎皮質ステロイドなどの減量を考えることは少ない。治療薬の増減の判断には、尿蛋白量と血清補体値(CH50やC3など)で行う。

血清補体値は最も治療を反映するマーカーであり、常に血清補体値を正常に保ち、尿蛋白が陰性であることを確認して、初期治療後に腎再燃しないように心がける。

抗カルジオリピン抗体(抗リン脂質抗体、抗 $\beta_2$ GPI抗体、ループスアンチコアグラント、梅毒反応生物学的擬陽性など)の出現の有無は、検査異常として認識しておくことで、血栓に関連した病態の把握が容易になる。習慣性流産や血小板減少をひき起こし、血栓形成という病態と深く関係しており、最近では多発性脳梗塞や心筋梗塞との関連も問題となっている。また、高血圧の持続とも関連する可能性がある。

#### 治療・予後

ループス腎炎の多彩な臨床病態と組織型の関係(表3)の把握は治療を実施する上で重要である。ループス腎炎では、第1選択薬であ

るプレドニゾロン0.8~1.2mg/kg/日を抗凝固薬、抗血小板薬と併用する。再燃を防止するため、副腎皮質ステロイド減量のために免疫抑制薬を安全に併用する。

#### 1. 初期治療(急性期)

1) 経口副腎皮質ステロイド(ループス腎炎では大量投与を原則とする)

プレドニゾロン0.8~1.2mg/kg/日を1日朝1回で開始し、漸減し、メチルプレドニゾロン4mgの場合は、プレドニゾロン5mgと同等と考えて投与する。また、胃薬(粘膜保護薬、プロトンポンプインヒビターなど)を併用する。

2) ステロイドパルス療法

コハク酸メチルプレドニゾロンナトリウム(ソルメドロール)を1回500~1,000mg(保険適応外)、5%ブドウ糖液250mlに溶解、30~60分で点滴静脈注射する。連日あるいは隔日で3日間投与を1クールとし、病態をみながら1~2クール施行する。ネフローゼ症候群や大量ステロイド薬使用により、過凝固状態が存在する。この対応としてヘパリン8,000単位からスタートして、APTT 1.5倍に延長し、パル

ス療法を施行する。

また、内視鏡で消化管潰瘍の有無を確認することが望ましく、高血圧にも注意する。

3) 免疫抑制薬(「腎疾患の薬物療法 免疫抑制薬」の項参照)

免疫抑制薬は副腎皮質ステロイド単独投与で効果が不十分である場合や、再燃防止のために併用する。

シクロホスファミド(CY)は、性腺障害、出血性膀胱炎や悪性腫瘍の副作用が指摘されている。経口では50mg/日投与を行う。NIHグループが提唱した大量パルスCY静注療法は、月1回、500mg程度を1~2時間かけて行い、6回施行するという治療法である。若年女性においては、将来のことも考え、十分なインフォームドコンセントを行った上で施行しなければならない。

ループス腎炎に対するミゾリビンの保険適応は150mgを分3投与であるが、分1投与がピーク値の上昇、服薬の面からも推奨される。小児においては2~3mg/kgである。

ネフローゼ症候群での保険適応であるシクロスポリンはループス腎炎でも使用可能であり、1日1回食前投与で血中濃度を測定しながら、治療効果の検討が行われつつある。以前のトラフ値より、ピーク値やAUCでの測定で、その有用性が検討されているところである。

4) 血漿交換療法

二重膜血漿交換療法が行われることが多い。免疫複合体や種々の自己抗体高値の場合、サイトカイン除去にも有用である。置換液は5%アルブミン液を用いる。1~3クール施行する。

#### 2. 維持期の治療

1) 薬物療法

プレドニゾロン5~10~20mgを隔日朝1回投与に、ミゾリビン150mgを朝1回や、シクロスポリン75~100~150mgの朝食前1回投

与を併用する。

尿蛋白陽性の場合、抗血小板薬(ジピリダモールなど)や抗凝固薬を併用する。抗カルジオリピン抗体陽性の場合も、少量アスピリンやワーファリンなどを併用する。

最近では、血小板凝集能の亢進や軽度高脂血症を認める場合は、EPA(エイコサペンタエン酸)を投与する。また、高血圧がなくても、尿蛋白減少効果を期待して、アンジオテンシン変換酵素阻害薬やアンジオテンシンII受容体拮抗薬を併用する。抗炎症作用もあるが、微弱であり、炎症がある程度落ち着いても、尿蛋白が認められる場合に期待できる。免疫抑制薬と同時に併用する場合もあるが、妊娠の可能性のある場合はいずれも注意して使用し、妊娠が判明した時点で投与を中止する。

2) 血液透析療法

血液透析療法には、急性腎不全による場合と、慢性腎不全による維持透析の導入の場合がある。いずれも血清クレアチニン、尿素窒素の上昇を認める。臨床経過と腎臓のサイズで判断するが、維持透析となった場合でも、腎臓のサイズは萎縮腎に至っていないことも多い。

ループス腎炎で急速に腎臓機能低下をきたす場合は、ループス腎炎発症と同時期に腎不全に至るので、疾患としての活動性を認める。つまりSLEの免疫学的検査所見の自己抗体高値や低補体血症が認められる。

透析を行うと同時に、感染に注意しながら免疫抑制療法を実施し、自己抗体の産生が顕著の場合は血漿交換療法も併用する。急速な腎臓機能低下から発症した場合は、透析を離脱する。

治療のフローチャートを図4に示す。

ループス腎炎のいずれの組織型であっても、5年、10年の予後は確実に改善してきている。

■ 文 献

- 1) 湯村和子：全身性エリテマトーデスの腎病変と臨床 膠原病・血管炎の腎障害 Up to Date, 長澤俊彦, 二瓶 宏, 湯村和子編. 東京医学社, 2002, p 112-130.
- 2) 湯村和子：全身性エリテマトーデスの腎障害, 今日の治療指針2003年版. 医学書院, 2003, p 407-409.
- 3) 湯村和子：ループス腎炎—腎不全への阻止のために, 腎疾患—state of arts—2003-2005, 浅野泰, 小山哲夫編, 医学のあゆみ別冊. 医歯薬出版, 2003, p 328-331.
- 4) 湯村和子：ループス腎炎, 膠原病, 血管炎を含む腎血管障害, 内科学, 第2版, 黒川 清, 松澤佑次主幹編集. 文光堂, 2003, p 1529-1532.
- 5) 湯村和子他：ループス腎炎における急速な腎機能低下の診かた. 腎と透析 56:345-348, 2004.
- 6) Weening JJ, et al: The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revisited. *Kidney Int* 65:521-530, 2004.
- 7) 日本腎臓学会 ISN・ループス腎炎WHO分類改訂委員会：ループス腎炎病理診断の新しい分類—ISN/RPS 2003年改訂分類の要点と診断マニュアル. 日腎会誌 46:383-395, 2004.

ループス腎炎の新組織分類と診断のポイント (文献6, 7から抜粋)

■びまん性ループス腎炎の組織

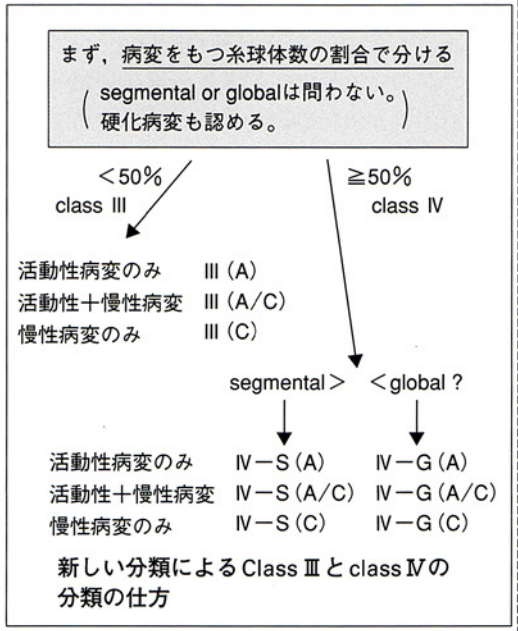
**IV型**：50%以上の糸球体に病変が認められる場合を定義する  
**IV型-S**：糸球体の半分が正常に保たれている場合(分節性)  
**IV型-G**：糸球体の半分以上が傷害されている場合(全節性)  
 管内(フィブリノイド壊死を伴うことも多い)および管外性の増殖(半月体形成)核崩壊, 毛細血管係蹄壊死など  
 細胞増殖がなくても広範の内皮下沈着物(wire-loop lesion)を認める場合  
**活動性病変**：SとGの所見を分ける時に重要  
**非活動性(慢性化, 硬化性)病変**：残された病変の活動性病変の占める割合でSとGを決める  
**半月体形成の割合, フィブリノイド壊死の割合**  
**尿細管間質病変, 血管病変は別に記載する**

**IV+V型**：散在性の上皮下沈着物を認める場合であるが, 光顕ならびに蛍光抗体法所見で50%の糸球体, 糸球体の50%に上皮下沈着物を認める所見が加わっていること

**V型**：膜性ループス腎炎  
 連続した顆粒状上皮下沈着物を認める場合(さまざまの程度のメサンギウム細胞増殖を伴う)

**V+III型**：形成された糸球体硬化の分布(過去の増殖性, 半月体などの病変の遺残と考えられる所見)の占める割合でIII型とIV型との複合とする

この新しい分類においても, 血栓性虚血性病変による血管の変化や, それに伴う硬化糸球体の扱いは明確には記載されていない



# 2 ANCA関連腎炎

鈴木啓子・湯村和子

定義・病態生理

1982年, Daviesにより分節状壊死性糸球体腎炎患者血清中に抗好中球細胞質抗体(anti-neutrophil cytoplasmic antibody, ANCA)の存在が報告され<sup>1)</sup>, 1988年にはFalkとJennetteによって, 全身性血管炎や壊死性半月体形成性糸球体腎炎患者血清中のANCAの対応抗原がミエロペルオキシダーゼ(myeloperoxidase, MPO)であることが確認された<sup>2)</sup>。

ANCAは, 蛍光染色パターンより大きくC-ANCA(cytoplasmic pattern: PR3に代表される弱陽性ないし中性荷電蛋白は細胞質にびまん性に存在するため, 抗体との反応はびまん

性に染色される)とP-ANCA(perinuclear pattern: MPOに代表される対応抗原が強い陽性荷電蛋白であるため核膜周囲に移行し, 抗体がperinuclearに染色される)に分類される。

C-ANCAの対応抗原であるPR3と, P-ANCAの対応抗原であるMPOは, 好中球のアズール顆粒と単球のライソゾームに存在する。表1にANCAの対応抗原と関連疾患を示す。

ANCAはWegener肉芽腫症, 顕微鏡的多発血管炎(MPA)やpauci-immune型の腎炎だけでなく, 炎症性腸疾患, 自己免疫性肝炎, 関節リウマチ, 薬剤性血管炎で陽性となることが指摘されている。表2は, これまでに報告

表1 ANCAの蛍光所見, 標的抗原と疾患の関連

ANCAの対応抗原	IF所見(エタノール固定)	関連する疾患
PR3	C-ANCA(稀にP-ANCA)	Wegener肉芽腫症
MPO	P-ANCA(稀にC-ANCA)	顕微鏡的多発血管炎, Churg-Strauss症候群*
エラスターゼ	P-ANCA	非特異的
カテプシンG	P-ANCA	潰瘍性大腸炎, クロウン病
アズロシテイン	P-ANCA	原発性硬化性胆管炎
ラクトフェリン	P-ANCA	多臓器疾患, 薬剤誘発血管炎
BPI	非定型的C-ANCAまたはP-ANCA	ヒドララジン誘発血管炎, 潰瘍性大腸炎, 原発性硬化性胆管炎
HMG1/HMG2	P-ANCA	慢性感染症を伴いやすい肺疾患
		潰瘍性大腸炎
		アレルギー性肉芽腫性血管炎

\*アレルギー性肉芽腫性血管炎と同じ

表2 ANCA関連血管炎誘発薬 (文献3)

	報告例
抗甲状腺薬	propylthiouracil, thiamazole, carbimazole
降圧薬	hydralazine
抗菌薬	minocycline, cefotaxime, piperacillin
抗リウマチ薬	D-penicillamine, sulfasalazine
高尿酸血症治療薬	allopurinol
H <sub>2</sub> 受容体拮抗薬	cimetidine
抗腫瘍薬	fludarabine, levamisole
抗アクネ薬	isotretinoin