

# 13

## RPGN (急速進行性糸球体腎炎症候群)

### RPGN と CKD

#### 1. RPGN の定義と診断

RPGN (rapidly progressive glomerulonephritis) は、世界保健機構 (WHO) により「急性あるいは潜在性に発症する血尿、蛋白尿、貧血と急速に進行する腎不全をきたす症候群」と定義される<sup>a)</sup>。わが国では、腎炎を示す尿所見を伴い数週から数カ月の経過で急速に腎不全が進行する症候群と定義される<sup>b)</sup> (表1)。このように、RPGN は広義には、臨床的に腎炎の尿所見を認め、亜急性の腎機能悪化をきたすさまざまな腎疾患を含む。狭義には、病理学的に(壊死性)半月体形成性糸球体腎炎によって生ずる症候群をいう。

RPGN の診断は、臨床経過、臨床症候および血液・尿検査所見によりなされ、病理所見を必要としない。RPGN は初期治療が遅れると著しく予後不良となるため、「早期発見のための RPGN 診断指針」を参考に早期診断を目指す(表2)。

#### 2. RPGN と CKD の鑑別

RPGN と CKD の臨床的相違点は経過における腎機能悪化スピードのみであり、たとえ腎炎尿と腎機能低下を認めたとしても、一度の診療機会でも CKD と RPGN を区別することはできない。したがって、腎炎所見を認めたとき、血清 Cr 濃度が高値の場合はもちろん、基準値以内であっても CKD のほかに必ず RPGN の可能性も想起し、慎重に経過観察するとともに、原疾患の検索を開始することが重要である。ただし二度の診断機会でも血清 Cr 濃度の上昇がわずかであっても、実際の腎機能悪化は見かけよりも大きいことがある。特に血清 Cr 濃度が基準値上限前後のときは腎機能低下に気づきにくく、早期の

表1 急速進行性糸球体腎炎症候群確定診断指針

- 1) 数週から数カ月の経過で急速に腎不全が進行する。  
(病歴の聴取、過去の検診、その他の腎機能データを確認する)
- 2) 血尿 (多くは顕微鏡的血尿、まれに肉眼的血尿)、蛋白尿、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無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も含めて、総合的に判断する。

表2 急速進行性糸球体腎炎早期発見のための RPGN 診断指針

- 1) 尿所見異常 (主として血尿や蛋白尿、円柱尿)
  - 2)  $eGFR < 60 \text{ mL/分/1.73 m}^2$
  - 3) CRP 高値や赤沈促進
- 上記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見ら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 式を用いる。

RPGN を見逃しやすい。また、腎機能低下の比較的緩徐な RPGN は CKD と区別しにくいこともあるため注意する。

#### 3. RPGN と CKD の関係

RPGN の治療によりその原因疾患が寛解状態となると、以後 CKD として診療される症例も多い。その際は本ガイドラインに準じた多角的な治療を行うと同時に、RPGN ないしその原因疾患の再燃、RPGN の治療薬(副腎皮質ステロイド薬、免疫抑制

薬など)の副作用に十分留意する。一方、CKDの原因が腎炎の場合、その増悪により RPGN に進展することがある。したがって、CKD 患者において、腎機能と腎炎所見の悪化を認める場合は、RPGN への進展もしくはその合併を念頭に置く必要がある。一般に、画像上の腎臓サイズの縮小は CKD の存在を示唆するが、RPGN 合併を否定するものではない。逆に、腎機能低下が高度で、画像上の腎臓サイズの縮小がなければ RPGN への進展もしくはその合併を

疑う。

#### ■ 参考にした二次資料

- a. Churg J, Bernstein J, Glassock RJ(eds). Classification of glomerular disease. In: Renal disease. Classification and atlas of glomerular diseases. 2nd ed., Igaku-Shoin : New York, Tokyo, 1995.
- b. 急速進行性糸球体腎炎診療指針作成合同委員会. 急速進行性糸球体腎炎症候群の診療指針 第2版. 日腎会誌 2011 ; 53 : 509-55.

## CQ 1

## 急速進行性糸球体腎炎の初期治療として副腎皮質ステロイド薬は推奨されるか？

**推奨グレード A** ANCA 陽性 RPGN に対する初期治療として、中等量以上の経口または静注副腎皮質ステロイド薬を推奨する。

**推奨グレード B** ANCA 陽性 RPGN の重症度が高く早期の効果を得たい場合に、経口副腎皮質ステロイド薬とステロイドパルス療法の併用を推奨する。

**推奨グレード B** 抗 GBM 抗体型 RPGN に対するステロイドパルス療法または大量の経口副腎皮質ステロイド薬療法は、他の免疫抑制療法や血漿交換と組み合わせることにより、腎機能予後および生命予後を改善する可能性があり推奨する。

## 背景・目的

RPGN に対する初期治療としての副腎皮質ステロイド薬の適応と推奨度を、RPGN の経過を示す代表的な疾患である ANCA 関連糸球体腎炎と抗 GBM 抗体型糸球体腎炎について提示する。免疫複合体型 RPGN など、その他の疾患による RPGN では、それぞれの疾患の治療指針に従う。ANCA 陰性の pauci-immune 型 RPGN の病像は不明のままであり、治療の有効性に関して両者を比較した報告も見当たらない。したがって、治療は ANCA 陽性 RPGN に準ずる。

## 解説

## 1. ANCA 陽性 RPGN

ANCA 関連糸球体腎炎による RPGN において、副腎皮質ステロイド薬を含む初期治療を考慮すべきは、

- ①発症からの期間が比較的短く、腎生検上急性所見が主体で、治療効果が期待できる症例
- ②感染症で説明できない急性炎症所見や全身の血管炎症状が合併している症例
- ③感染症が否定されるか、コントロールされている症例
- ④以上、および年齢、骨合併症などを考慮し、副腎皮質ステロイド薬使用によるメリットがデメリットを上回ると予想される症例

である。

これまで、ANCA 関連糸球体腎炎による RPGN を対象とし、副腎皮質ステロイド薬使用群と非使用群を直接比較した RCT は見当たらない。しかしながら、ANCA 関連血管炎を含む血管炎において、ステロイド薬の有効性が認識され、古くから初期治療として使用されてきた。血管炎に対する副腎皮質ステロイド薬の有効性を指摘したのは 1967 年 Frohnert らの報告に遡る<sup>1)</sup>。彼らは、結節性動脈周囲炎 150 例について無治療群と副腎皮質ステロイド薬使用群を比較し、生存率、腎機能、尿所見いずれも後者がより良好であることを示した。RPGN を対象としたものとしては、1979 年 Bolton らの報告がある<sup>2)</sup>。彼らは、pauci-immune 型、抗 GBM 抗体型、免疫複合体沈着型を含む 9 例の RPGN にステロイドパルス療法と経口副腎皮質ステロイド薬の投与を行い、6 例で腎機能の改善を認めた。1982 年 Couser は、この報告を含む 58 例の RPGN 症例（うち 38 例が特発性 RPGN）を検討、副腎皮質ステロイド薬により 45 例（78%）で腎機能の改善を認めている<sup>3)</sup>。対照研究としては、1996 年 Nachman らが、ANCA 関連糸球体腎炎を対象に、副腎皮質ステロイド薬単独とシクロホスファミド併用の非 RCT の成績を報告している。結果は、併用群のほうで腎機能予後は良かったが、副腎皮質ステロイド薬単独でも 50% 以上で効果を認めた<sup>4)</sup>。わが国では、厚生労働省の RPGN 分科会アンケート調査があり、副腎皮質ステロイド薬を含む治療により 24 カ月の時点で 70% 以上の腎生存率を観察している。

以上のように、直接の比較試験はないものの、RPGNの多くは未治療では腎生存を期待できないことから、ANCA関連糸球体腎炎に対する副腎皮質ステロイド薬療法の有効性は疑いない。実際、近年RPGNを多く含むANCA関連血管炎に関する多数のRCTが行われているが、寛解導入療法として、すべての報告で副腎皮質ステロイド薬が、また、ほとんどでシクロホスファミドが併用されており<sup>5,6,a)</sup>、ANCA関連血管炎やpauci-immune型半月体形成性腎炎を対象とした海外のガイドラインでも、副腎皮質ステロイド薬とシクロホスファミドの併用を推奨している<sup>b~e)</sup>。一方、わが国の診療指針(RPGNの治療アルゴリズムを含む)では、年齢と透析の有無による治療法の選択基準が示されている<sup>f,g)</sup>。すなわち、高齢者(70歳以上)や透析患者では、感染症のリスクが高くなるため、まず副腎皮質ステロイド薬単独で開始するとしている<sup>f,g)</sup>。経口副腎皮質ステロイド薬の減量法について決まったプロトコルはないが、通常、初期量を2~4週間使用后、3~6か月以上かけて10~15 mg/日未満まで漸減し、寛解が得られれば維持量とすることが多い。わが国では、初期治療開始後8週間以内にプレドニゾロンを20 mg/日未満へ減量するよう推奨している<sup>f)</sup>。

副腎皮質ステロイド薬の経口薬と静注パルス療法の比較について、RPGNや血管炎を対象としたRCTはない。関連した報告として、Aduらは(メチル)プレドニゾロンとシクロホスファミドの点滴パルス療法と経口投与群を比較し、同等の効果を認めている<sup>6)</sup>。Boltonらは、pauci-immune型RPGNおよび血管炎症例において、プレドニゾロン単独経口治療(5例)では改善率40%で透析離脱例はなかったが、メチルプレドニゾロンによるステロイドパルス療法群(25例)では80%で改善、74%が透析を離脱したと報告している<sup>7)</sup>。しかしながら、わが国のRPGNに関するアンケート調査では、ステロイドパルス療法の優位性は認められていない。このように長期効果については不明であるものの、一般に、ステロイドパルス療法は経口薬に比べて短期間で強い免疫抑制効果および抗炎症効果が期待できることから、肺出血などの全身血管炎症状を伴う重症度の高い症例、急速な腎機能悪化のみられるRPGN患者ではステ

ロイドパルス療法を考慮してよいと思われる。通常3日連続でメチルプレドニゾロン500~1,000 mgを1時間以上かけて点滴静注する。

治療開始にあたっては治療反応性ないし腎機能予後の予測も重要である。通常、治療開始時の腎機能が悪いほど治療成績は不良である<sup>8)</sup>。また、腎生検上半月体の割合が高い場合、慢性変化(線維性半月体、糸球体硬化、間質線維化)が主体の場合、腎細動脈硬化の強い場合は治療効果が悪い<sup>5,8,9)</sup>。したがって、緩徐に高度腎不全に至った症例(特に透析導入後)は経過が急速なものより治療抵抗性のことが多くなる。しかしながら、いったん透析導入になっても治療により離脱できる例もあり、GFR 10 mL/分未満でも副腎皮質ステロイド薬を含む免疫抑制療法により57%で改善がみられたとの報告もある<sup>5)</sup>。このように、進行したANCA関連糸球体腎炎であっても一部では効果も期待できること、逆に、治療中の死因の約半数が感染症であることなどを考慮し、慎重に副腎皮質ステロイド薬の適応を判断する。特に、感染症のリスクの高い高齢者、透析依存患者、重篤な基礎疾患の保有者、感染症を保有している患者(B型肝炎、結核など)では慎重になるべきであり、最終的には、個々の症例ごとに治療のリスクとベネフィットを総合的に評価する。

## 2. 抗GBM抗体型RPGN

腎予後への治療効果の期待できる症例、あるいは生命予後の不良な肺出血合併例(Goodpasture症候群)では、大量副腎皮質ステロイド薬療法を含む強力な免疫抑制療法を考慮する。

抗GBM型RPGNの腎機能予後はRPGNのなかでも最も悪く、1963年のBenoitらの報告では、無治療の場合の腎機能予後は2%、生命予後は4%であった<sup>h)</sup>。それ以後、副腎皮質ステロイド薬、血漿交換療法を含む免疫抑制療法が行われるようになり、腎機能予後は13~31%、生命予後も42~84%と大幅に改善がみられるが、今なお不良であることに変わりはない<sup>i)</sup>。副腎皮質ステロイド薬の有効性に関して、副腎皮質ステロイド薬治療群を無治療群と直接比較したRCTはない。しかし、抗GBM抗体型糸球体腎炎を対象とした観察研究や血漿交換療法の有効性を

検証する RCT において、初期治療として大量の経口副腎皮質ステロイド薬療法およびステロイドパルス療法を含む免疫抑制療法が行われており<sup>3,4)</sup>、最近発表された海外のガイドラインにおいても、免疫抑制療法の必要な症例に対して、初期治療として大量副腎皮質ステロイド薬療法、シクロホスファミド、血漿交換療法の併用が推奨されている<sup>e)</sup>。わが国における実態調査でもこれらが標準治療となっている<sup>i)</sup>。抗 GBM 抗体型糸球体腎炎は活動性が高いため、病勢をコントロールするには、強い抗炎症治療（副腎皮質ステロイド薬）と同時に病因である抗 GBM 抗体の除去（血漿交換）および抗体産生の抑制（免疫抑制療法）を可及的速やかに行う必要がある。しかしながら、腎炎に対しては、治療開始時の血清 Cr 濃度 5.7 mg/dL 以上、ないし透析を要する場合、さらに腎生検で半月体が全糸球体にみられる重症の腎障害がある場合は、腎機能の回復は期待できないことが示されている<sup>10)</sup>。したがって、肺出血を伴わない腎症単独型で腎不全が高度の場合は強力な治療は推奨されない。一方、肺出血を合併する Goodpasture 症候群では生命予後改善のために、強力な免疫抑制療法が求められる。

副腎皮質ステロイド薬治療に関し、経口副腎皮質ステロイド薬とステロイドパルス療法を直接比較した RCT はない。しかし、血漿交換療法の有効性などを検証する多くの RCT において、初期の副腎皮質ステロイド薬として大量経口副腎皮質ステロイド薬または静注パルス療法が選択されている<sup>10,11)</sup>。前述のように、活動性の高い抗 GBM 抗体型糸球体腎炎では、予後改善のためには強力かつ速やかな炎症と抗体産生の抑制が必要であり、特に肺出血を合併する Goodpasture 症候群では積極的にステロイドパルス療法を考慮する。

## ■ 検索式

PubMed(キーワード: crescentic glomerulonephritis, rapidly progressive glomerulonephritis, ANCA, antineutrophil cytoplasmic, RPGN, anti-GBM, microscopic polyangiitis, Wegener および steroid, prednisolone, immunosuppressive, cyclophosphamide, apheresis, plasma exchange, manage-

ment, therapy, treatment)で、1966年～2011年7月の期間で検索した。なお、上記に加え、2012年に発行された重要な二次資料(e)を採用した。

## ■ 参考にした二次資料

- a. Walters GD, Willis NS, Craig JC. Interventions for renal vasculitis in adults. A systematic review. *BMC Nephrology* 2010; 11: 12.
- b. Lapraik C, Watts R, Bacon P, Carruthers D, et al. BSR and BHRP guidelines for the management of adults with ANCA associated vasculitis. *Rheumatology* 2007; 46: 1615-6.
- c. 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: 310-7.
- d. Menahem S, Hiremagalur B, Mudge D, Toussaint N, Walters G. The CARI guidelines. Induction and maintenance therapy in ANCA-associated systemic vasculitis. *Caring for Australians with Renal Impairment(CARI)*. *Nephrology* 2008; 13 (Suppl 2): S24-36.
- e. KIDIGO Clinical Practice Guideline. Anti-glomerular basement membrane antibody glomerulonephritis. *Kidney Int* 2012; (Suppl 2): 233-42.
- f. 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* 2011; 53: 509-55.
- g. 尾崎承一, 横野博史, 松尾清一(編). ANCA 関連血管炎の診療ガイドライン. 厚生労働省難治性疾患克服事業, 2011.
- h. Benoit FL, Rulon DB, Theil GB, Doolan PD, Watten RH. Goodpasture's syndrome: A clinicopathologic entity. *Am J Med* 1963; 58: 424-44.
- i. Hirayama K, Yamagata K, Kobayashi M, et al. Anti-glomerular basement membrane antibody disease in Japan: part of the nationwide rapidly progressive glomerulonephritis survey in Japan. *Clin Exp Nephrol* 2008; 12: 339-47.
- j. Anti-glomerular basement membrane antibody glomerulonephritis in KIDIGO Clinical Practice Guideline for Glomerulonephritis. *Kidney Int* 2012; 2(suppl): 240-2.

## ■ 参考文献

1. Frohnert PP, et al. *Am J Med* 1967; 43: 8-14.(レベル 5)
2. Bolton WK, et al. *Am J Med* 1979; 66: 495-502.(レベル 5)
3. Couser WG. *Am J Nephrol* 1982; 2: 57-69.(レベル 5)
4. Nachman PH, et al. *J Am Soc Nephrol* 1996; 7: 33-9.(レベル 3)
5. Hogan SL, et al. *Ann Intern Med* 2005; 143: 621-31.(レベル 4)
6. Adu D, et al. *QJM* 1997; 90: 401-9.(レベル 2)
7. Bolton WK, et al. *Am J Nephrol* 1989; 9: 368-75.(レベル 4)
8. Hogan SL, et al. *J Am Soc Nephrol* 1996; 7: 23-32.(レベル 4)
9. de Lind van Wijngaarden RA, et al. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 2264-74.(レベル 4)
10. Levy JB, et al. *Ann Intern Med* 2001; 134: 1033-42.(レベル 4)
11. Johnson JP, et al. *Medicine(Baltimore)* 1985; 64: 219-27.(レベル 2)

## CQ 2 RPGN に免疫抑制薬は推奨されるか？

**推奨グレード A** ANCA 陽性 RPGN の進行を抑制するため、免疫抑制薬を推奨する。

**推奨グレード B** 抗 GBM 抗体型 RPGN の腎機能および生命予後改善に有効である可能性があるため、経口副腎皮質ステロイド薬のみでは効果が不十分、ないしは副腎皮質ステロイド薬投与量の漸減困難な症例では、免疫抑制薬を推奨する。

### 背景・目的

RPGN の原因疾患として、ANCA 関連血管炎 (AAV) は頻度が高く、臨床的に重要である。欧米においては、granulomatosis with polyangiitis (GPA) / Wegener 肉芽腫症を中心として、AAV の寛解導入および寛解維持療法における免疫抑制薬の有効性と安全性に関する前向き臨床試験が行われてきた。ここでは、RPGN の寛解導入および維持療法における免疫抑制薬のエビデンスについて解説する。

### 解説

#### 1. 寛解導入療法における免疫抑制薬

##### 1) 病型による免疫抑制薬の使用について

###### (1) ANCA 陽性 RPGN

世界的には、特に European Vasculitis Study Group が実施した複数の臨床試験結果に基づいた EULAR recommendation<sup>a)</sup> や BSR/BHPR ガイドライン<sup>b)</sup>、KDIGO ガイドライン<sup>c)</sup> が提案されている。RPGN の寛解導入療法として、経口副腎皮質ステロイド薬に加えて経口シクロホスファミド (CY) (2 mg/kg/日) または経静脈的 CY パルス療法 (IVCY) (15 mg/kg を 2~3 週ごと) の併用が推奨されている。

一方、わが国においては、2003 年以降の RPGN 症例の初期治療法の解析結果<sup>1)</sup> から示された ANCA 陽性 RPGN の治療指針<sup>d)</sup>、ならびに 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の結果<sup>2)</sup> がある。基本的には、治療開始時の臨床学的重症度 (グレード)、年齢、透析施行の有無により、4 群に分類して治療法が示されている。そのなかで、副腎皮質ステロイド薬単独治療で疾患活動性が持続する場合や、

70 歳未満で重症度の高い患者では経口 CY (25~50 mg/日) または IVCY (250~750 mg を月に 1 回点滴静注する) を考慮する<sup>d)</sup>。

ANCA と抗 GBM 抗体が同時陽性である RPGN では、抗 GBM-RPGN と同様に腎機能予後が不良である<sup>1)</sup>。そのため、免疫抑制薬を含む治療に関しては、基本的には以下の抗 GBM 抗体型の治療法に準じる。

###### (2) 抗 GBM 抗体型 RPGN

抗 GBM 抗体型 RPGN は最も重篤な RPGN の病型とされている。原疾患に対する治療としては、免疫抑制療法 (ステロイドパルス療法 + 免疫抑制薬) と血漿交換療法の併用療法を原則とする<sup>d)</sup>。このうち、免疫抑制薬に関しては、経口副腎皮質ステロイド薬のみでは効果が不十分ないしは副腎皮質ステロイド薬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) MPO-ANCA, PR3-ANCA 陰性 pauci-immune 型血管炎

原則的に治療は 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<sup>d)</sup>。

###### (4) 免疫複合体型 RPGN

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<sup>d)</sup>。また、二次性免疫複合体型 RPGN においても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を適宜組み合わせ合わせた治療を行うことが望ましい<sup>d)</sup>。

## 2) CY 投与量の調整について

### (1) 経口 CY

2007 年の BSR/BHPR ガイドライン<sup>b)</sup>では、寛解導入として経口 CY 2 mg/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。同ガイドラインは、その後の実施すべき血球検査の頻度や、その結果に応じた CY 投与量の調整についても規定している。

### (2) IVCY

経口 CY と同様に、IVCY についても、治療開始時および経過中の白血球数および好中球数に応じた IVCY 投与量の調整が推奨されている<sup>b)</sup>。

また、IVCY 当日あるいは前日に腎機能を測定し IVCY の用量を調整する。年齢、腎機能による減量方法を表 3 に示す。

## 2. 寛解維持療法における免疫抑制薬

寛解導入療法により寛解が得られたら、再燃予防のための寛解維持療法を継続する。これまでに免疫抑制薬の再燃予防効果に関する多くの検討が行われてきた。以下に、生物学的製剤を除く、寛解維持療法における各免疫抑制薬のエビデンスを示す。

### 1) アザチオプリン(AZA)

AAV を対象とした CYCAZAREM 試験において、AZA は CY (1.5 mg/kg/日) と同等の再発予防効果が示された<sup>3)</sup>。EULAR recommendations<sup>a)</sup> や KDIGO ガイドライン<sup>c)</sup> 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。

### 2) ミゾリビン(MZR)

AZA に加え、わが国における寛解維持療法中の免疫抑制薬として MZR の使用頻度が増加傾向にある。MZR は腎機能低下時の蓄積の問題があり、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<sup>4)</sup>。

### 3) ミコフェノール酸モフェチル(MMF)

2010 年に ANCA 関連血管炎の寛解維持療法における AZA と MMF の RCT (IMPROVE 試験) が欧米から報告されている<sup>5)</sup>。本試験では、AZA 群 (開始量 2 mg/kg/日) に比して MMF 群 (開始量 2,000 mg/日)

表 3 年齢と腎機能による IVCY 用量調節

年齢	血清 Cr	
	1.7~3.4 mg/dL	3.4~5.7 mg/dL
60 歳未満	15 mg/kg/回	12.5 mg/kg/回
60 歳以上 70 歳未満	12.5 mg/kg/回	10 mg/kg/回
70 歳以上	10 mg/kg/回	7.5 mg/kg/回

で再燃率が高く、そのハザード比は 1.69 (95% CI : 1.06-2.70,  $p = 0.03$ ) であった。このため ANCA 関連血管炎における寛解維持療法において、MMF は AZA に比較して有用性が小さいと考えられる。KDIGO ガイドラインでは、AZA の使用できない症例において MMF の使用が推奨されている<sup>c)</sup>。

### 4) メトトレキサート (MTX)

経口 MTX (0.3 mg/kg/週あるいは 15 mg/週で開始し、その後週 2.5 mg ずつ増量) は主に GPA を対象とした軽度の腎機能障害 (血清 Cr 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ている<sup>5,6)</sup>。一方、GPA に比して MPA に対する MTX の寛解維持療法のエビデンスは乏しい。また、高度の腎機能障害を有する例 (CCr < 30 mL/分) においては、MTX は使用不可である。KDIGO ガイドラインでは、AZA および MMF の使用できない症例において MTX の使用が推奨されている<sup>c)</sup>。

最後に、上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、欧米で施行された多くの研究では PR3-ANCA 陽性症例、GPA 症例の割合が高い。わが国では疾患比率として GPA 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まれ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。

## ■ 文献検索

PubMed (キーワード : GBM, ANCA, renal vasculitis, immunosuppressive therapy, immunosuppressive treatment, clinical trial, meta-analysis) で、対象期間を 2011 年 7 月までに限定して検索した。それ以降は、必要に応じて重要な文献は採用した。

## ■ 参考にした二次資料

- Mukhtyar C, et al. EULAR recommendations for the management of primary small and medium vessel vasculitis. *Ann Rheum Dis* 2009 ; 68 : 310-7.
- Lapraik C, et al. BSR and BHRP guidelines for the management of adults with ANCA associated vasculitis. *Rheumatology*(Oxford)2007 ; 46 : 1615-6.
- Pauci-immune focal and segmental necrotizing glomerulonephritis in KDIGO Clinical Practice Guideline for Glomerulonephritis. *Kidney Int* 2012 ; 2(Suppl) : 233-9.
- 急速進行性腎炎症候群の診療指針 第2版.

- 4)
- Ozaki S, et al. *Mod Rheumatol* 2012 ; 22(3) : 394-404.(レベル4)
- Jayne D, et al. *N Engl J Med* 2003 ; 349 : 36-44.(レベル2)
- Hirayama K, et al. *Am J Kidney Dis* 2004 ; 44 : 57-63.(レベル5)
- Hiemstra TF, et al. *JAMA* 2010 ; 304 : 2381-8.(レベル2)
- Langford CA, et al. *Arthritis Rheum* 1999 ; 42 : 2666-73.(レベル3)
- Langford CA, et al. *Am J Med* 2003 ; 114 : 463-9.(レベル4)

## ■ 参考文献

- Koyama A, et al. *Clin Exp Nephrol* 2009 ; 13 : 633-50.(レベル

# CQ 3 RPGN に血漿交換療法は推奨されるか？

**推奨グレードC1** 重篤な腎障害や肺胞出血などを合併した ANCA 陽性 RPGN では、腎機能および生命予後を改善する可能性があるため、血漿交換療法を推奨する。

**推奨グレードB** 抗 GBM 抗体型 RPGN では、腎機能および生命予後を改善するため、血漿交換療法を推奨する。

## 背景・目的

RPGN では、薬物療法に加え、症例に応じて血漿交換療法が行われる。欧米においては、granulomatosis with polyangiitis(GPA)/Wegener 肉芽腫症を中心として、AAV の全身型や重症型における血漿交換療法の有効性と安全性に関する前向き臨床試験が行われてきた。ここでは、ANCA または抗 GBM 抗体型 RPGN の治療における血漿交換療法の有効性および安全性について解説する。

## 解説

### 1) ANCA 陽性 RPGN

血漿交換療法は ANCA の積極的除去により、発症早期の AAV に対する治療効果が期待できる治療法である。欧米におけるエビデンスとして、2007 年に Jayne らによる、AAV による腎機能の高度悪化例(血清 Cr>5.8 mg/dL)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治療開始後 1 年までの

腎機能回復の可能性が上昇することが示された<sup>1)</sup>。また、最近の RCT では、血清 Cr<5.7 mg/dL の腎機能障害を伴う GPA 症例においても、寛解導入療法として血漿交換療法を施行することにより、特に治療開始時の腎機能が血清 Cr>2.85 mg/dL の症例では腎生存率が改善した<sup>2)</sup>。過去 6 試験のシステマティックレビューや 9 試験のメタ解析においても、血漿交換は治療開始後の末期腎不全への進展リスクを減少させることが報告されている<sup>3,4)</sup>。以上から、欧米では肺胞出血を伴う AAV において血漿交換療法は標準的治療として認識されている。BSR/BHRP ガイドライン<sup>a)</sup>では、重篤な腎障害(血清 Cr≥5.8 mg/dL)を認める場合は副腎皮質ステロイド薬と CY に加え、血漿交換療法(2 週間以内に 4 L を 7 回)を併用することが示されている。さらに、それ以外の肺胞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ている。現在、eGFR 50 mL/分および/または肺胞出血を伴う GPA または MPA 症例を対象として、末期腎不全および死亡率をアウトカムとした大規模国際的 RCT が進行中である(PEXIVAS 研究)。

一方、わが国の ANCA 陽性 RPGN では、腎機能高度低下例での検討でも、血漿交換療法追加の腎機能予後、生命予後改善は認められていない<sup>5)</sup>。血漿交換療法は、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の欧米の報告もある。しかし現在のところ、何らかの理由により副腎皮質ステロイド薬や免疫抑制薬の投与不能な症例や治療抵抗例に限られると考えられる。欧米とわが国では血漿分離法が異なっていることもあり、今後の更なる検討が必要である。

## 2) 抗 GBM 抗体型 RPGN

抗 GBM 抗体型 RPGN あるいは Goodpasture 症候群における治療としては、免疫抑制療法(ステロイドパルス療法+免疫抑制薬)と血漿交換療法との併用療法を原則とする。221 例の後ろ向き観察研究では、血漿交換療法の併用により、腎機能(腎不全に対するハザード比 0.60,  $p=0.032$ )および生命予後(死亡に対するハザード比 0.31,  $p=0.001$ )の改善に有効であることが示されている<sup>6)</sup>。一方で、血清 Cr 値が 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 Cr 値がそれ以下の症例と比較して無効例が多いことも知られている。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機能予後は不良であり、血漿交換療法を併用しても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<sup>7)</sup>。しかし、このような症例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、血漿交換療法を含む免疫抑制療法の適応の是非を確認することが望ましい。

治療方法に関しては、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<sup>b)</sup>。ただし肺出血合併例では 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<sup>b)</sup>。

## 3) 免疫複合体型 RPGN

二次性免疫複合体型 RPGN には、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。これらの疾患においても免疫抑制療法が中心となる。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基づいて血漿交換療法、クリオフィльтраーションなどの血液浄化療法を適宜組み合わせ治療を行うことが望ましい<sup>b)</sup>。

## 文献検索

PubMed(キーワード: GBM, ANCA, renal vasculitis, RPGN, plasma exchange, apheresis)で、対象期間を 2011 年 7 月までに限定して検索した。それ以降は、必要に応じて重要な文献を採用した。

## 参考にした 2 次資料

- a. Lapraik C, et al. BSR and BHPR guidelines for the management of adults with ANCA associated vasculitis. *Rheumatology (Oxford)* 2007; 46: 1615-6.
- b. 急速進行性腎炎症候群の診療指針 第 2 版。

## 参考文献

1. Jayne DR, et al. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18: 2180-8.(レベル 2)
2. Szpirt WM, et al. *Nephrol Dial Transplant* 2011; 26: 206-13.(レベル 2)
3. Walters GD, et al. *BMC Nephrol* 2010; 11: 12.(レベル 1)
4. Walsh M, et al. *Am J Kidney Dis* 2011; 57: 566-74.(レベル 1)
5. Yamagata K, et al. *J Clin Apher* 2005; 20: 244-51.(レベル 4)
6. Cui Z, et al. *Medicine (Baltimore)* 2011; 90: 303-11.(レベル 4)
7. Flores JC, et al. *Lancet* 1986; 1: 5-8.(レベル 5)

## CQ 4

## RPGNの寛解維持に副腎皮質ステロイド薬療法は推奨されるか？

推奨グレード B 副腎皮質ステロイド薬療法は、RPGNの寛解維持に有効であるため推奨する。

## 背景・目的

寛解導入療法により寛解が得られたら、再燃予防のための寛解維持療法が継続される。寛解維持療法に際しては、欧米を中心に少量の経口副腎皮質ステロイド薬に免疫抑制薬が併用されてきた。以前は免疫抑制薬としてCYが用いられてきたが、白血球減少、出血性膀胱炎、および悪性腫瘍などの発生が多いことが報告されるようになった。このような背景から、より安全な寛解維持療法として、寛解後にはCYをAZAなどに変更し、低用量の副腎皮質ステロイド薬と併用されるに至った。一方、わが国では近年再燃率の有意な増加を認め、初期治療後の維持療法の重要性が示唆されている。ここでは、RPGNの寛解維持療法における副腎皮質ステロイド薬の有効性およびその用法について解説する。

## 解説

## 1) ANCA陽性RPGN

寛解中の経口副腎皮質ステロイド薬はプレドニゾン(PSL)換算で10 mg/日以下にすべきである<sup>1)</sup>。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RCTは現在までないが、多くの臨床試験では12~18カ月継続されている。一方で12カ月以内に寛解維持療法を中止する治療プロトコルでは再燃率が増加することが報告されている<sup>2)</sup>。

2010年には副腎皮質ステロイド薬の継続期間と再燃率に関するメタ解析の結果が報告された<sup>3)</sup>。計13のRCTないしコホート研究のメタ解析において、治療開始から12カ月以内に副腎皮質ステロイド薬を漸減中止した群(n=517, うちMPA 91例 17.6%)の再燃率が48%(95% CI: 39-58%)であったのに対し

表4 免疫抑制薬併用時における副腎皮質ステロイド薬の減量法

治療開始からの期間(週)	PSL (mg/kg/日)	体重 60 kg 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
PSL (mg/日)		
12	15	15
16	12.5	12.5
6カ月	10	10
12~15カ月	7.5	7.5
15~18カ月	5	5

て、12カ月後にPSL 5~7.5 mg/日または22カ月後に5 mgまで漸減したうえで継続した群(n=288, MPA 133例 46.2%)の再燃率は14%(95% CI: 10-19%)と有意に低かった。18, 22, 27カ月後に副腎皮質ステロイド薬を終了した群(n=190)の再燃率は29%(95% CI: 10~19%)とその中間であった。これらの結果から、EULAR recommendationsでは少なくとも18カ月以上<sup>a)</sup>、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(表4)<sup>b)</sup>。これらの海外プロトコ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薬単独治療による減量プロトコルを示すものではない。また、高齢者は治療抵抗性のことが多いこと、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。

一方、わが国においては、初期治療開始後8週間以内に副腎皮質ステロイド薬はPSL換算20 mg/日未満への減量を目指すように示されている<sup>c)</sup>。最近、MPO-ANCA陽性MPA 62例を対象とした後ろ向き

コホート研究の結果が報告された<sup>4)</sup>。寛解維持療法中の副腎皮質ステロイド薬減量速度が 0.8 mg/月より速い群はそれより遅い群に比較し 12.6 倍再燃しやすかった。一方、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では、治療内容と感染症との関連について検討された<sup>5)</sup>。その結果、副腎皮質ステロイド薬総投与量は、感染群において非感染群に比し統計学的に有意に多いことが示された ( $p=0.03$ )。また、治療開始 200 病日での副腎皮質ステロイド薬投与量は非感染群  $10.2 \pm 3.4$  mg/日に比し、感染群は  $13.4 \pm 5.8$  mg/日と多かった ( $p=0.05$ )。すなわち、感染症発症群においては、副腎皮質ステロイド薬の漸減速度が遅いか、維持量が多かった可能性がある。以上のエビデンスを踏まえて、治療により AAV が寛解に至ったら、副腎皮質ステロイド薬の減量速度や維持量に留意することが推奨される。

## 2) 抗 GBM 抗体型 RPGN

抗 GBM 抗体型 RPGN 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極めて乏しい。抗 GBM 抗体の産生が 6~9 カ月超で自然寛解することから、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 カ月以上継続するのが一般的である<sup>c)</sup>。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 抗体は消失し再燃はまれであることから、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<sup>6)</sup>。

## 3) 免疫複合体型 RPGN

免疫複合体型 RPGN では、同病型の各腎炎の病態に応じた寛解維持療法を行う<sup>c)</sup>。

最後に、近年のわが国におけ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、

早期発見・治療による短期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薬の使用量を減じるなどのマイルドな治療法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薬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 陰性化の図れない症例や再発例も少なからず存在することも事実である。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。

## 文献検索

PubMed (キーワード: glucocorticoid, steroid, corticosteroid, GBM, ANCA-associated, vasculitis, treatment, therapy, clinical trial, meta-analysis) で、対象期間を 2011 年 7 月までに限定して検索した。なお、上記に加えて、2011 年末に発表された国内からの重要論文 2 件 (参考文献 4 および 5) を選択した。

## 参考にした二次資料

- a. Mukhtyar C, et al. EULAR recommendations for the management of primary small and medium vessel vasculitis. *Ann Rheum Dis* 2009 ; 68 : 310-7.
- b. Lapraik C, et al. BSR and BHPR guidelines for the management of adults with ANCA associated vasculitis. *Rheumatology (Oxford)* 2007 ; 46 : 1615-6.
- c. 急速進行性腎炎症候群の診療指針 第 2 版.

## 参考文献

1. Jayne D, et al. *N Engl J Med* 2003 ; 349 : 36-44. (レベル 2)
2. De Groot K, et al. *Arthritis Rheum* 2005 ; 52 : 2461-9. (レベル 2)
3. Walsh M, et al. *Arthritis Care Res* 2010 ; 62 : 1166-73. (レベル 4)
4. Wada T, et al. *J Rheumatol* 2012 ; 39 : 545-51. (レベル 4)
5. Ozaki S, et al. *Mod Rheumatol* 2012 ; 22 : 394-404. (レベル 4)
6. Levy JB, et al. *Ann Intern Med* 2001 ; 134 : 1033-42. (レベル 4)