

MPO-ANCA 型一次性急速進行性糸球体腎炎における
腎機能予後と血清クレアチニン上昇速度の関係¹東京都立駒込病院 腎臓内科²東京女子医科大学 医学部 第四内科学ナカムラ ユウ ヤ アンドウ ミノル サイトウ ヒロシ
中村 裕也¹・安藤 稔^{1,2}・齋藤 博¹

(受理 平成17年6月7日)

Daily Increase of Serum Creatinine Levels is Involved in Renal Outcome in
Primary MPO-ANCA Positive Rapidly Progressive GlomerulonephritisYuya NAKAMURA¹, Minoru ANDO^{1,2} and Hiroshi SAITO¹¹Department of Nephrology, Tokyo Metropolitan Komagome Hospital²Department of Medicine IV, Tokyo Women's Medical University, School of Medicine

To determine a clinical marker associated with renal outcome in patients with myeloperoxidase-antineutrophil cytoplasmic antibody (MPO-ANCA)-positive primary rapidly progressive glomerulonephritis (RPGN), clinical data were retrospectively reviewed. We studied ten patients who had been treated at the Department of Nephrology, Tokyo Metropolitan Komagome Hospital, between January 1999 and August 2004. All the patients were generally treated with oral steroids (prednisolone, 0.8 mg/kgBW, daily). Three patients received maintenance hemodialysis (HD) treatment but the remaining 7 patients did not. The former patients were designated as the HD group, and the latter patients were designated as the non-HD group. The change in the serum creatinine (Cr) value was calculated each day in every patient. The daily serum Cr increase in the HD group was 0.64 ± 0.26 mg/dl, which was significantly higher than that in the non-HD group (0.05 ± 0.07 mg/dl; $p < 0.01$). Consequently, the serum Cr levels at the initiation of OS treatment and the maximum levels of serum Cr during the patients' clinical courses were significantly higher in the HD group (9.1 ± 2.2 mg/dl and 10.1 ± 1.9 mg/dl, respectively; $p < 0.01$) than in the non-HD group (3.5 ± 1.4 mg/dl and 3.9 ± 1.6 mg/dl, respectively; $p < 0.01$). In addition, the "clinical scores for disease severity", which was comprehensively developed to assess the prognosis of RPGN patients, was significantly higher in the HD group (7.0 ± 0.0 versus 4.0 ± 5.1 ; $p < 0.01$). In conclusion, this study suggests that a high daily increase in serum Cr (over 0.6 mg/dl) may reflect poor renal survival in MPO-ANCA-positive primary RPGN patients. The daily increase in serum Cr levels may effectively reflect the dynamics of renal function in MPO-ANCA-positive primary RPGN patients and may be useful for assessing the efficacy of treatment.

Key words: daily increase in serum creatinine, maximum levels of serum creatinine, clinical scores for disease severity, scores for pathological stage

緒 言

急速進行性糸球体腎炎 (rapidly progressive glomerulonephritis, RPGN) は、潜在性または急性に発症し、数週間から数ヶ月の経過で、急速に腎機能障害を呈することを特徴とし¹⁾、治療が遅れば末期

腎不全から透析療法導入(腎死)に至るのみならず、しばしば致死的な合併症により生命予後も悪い腎疾患の一つである。しかし、現在 RPGN は腎炎症候群の一つと考えられており、RPGN の病型診断は臨床経過の予想、適切な治療を行うために非常に重要で

ある。

厚生労働省進行性腎障害調査研究班の急速進行性腎炎症候群分科会によるわが国の RPGN の臨床病型では、RPGN は一次性、全身疾患に伴うもの、感染症に伴うもの、薬剤性、その他の 5 つに分類されている²⁾。これらの病型分類の違いは当然患者の腎機能予後などの臨床結果の違いに反映されるはずであるが、これまでのところこの病型ごとの腎機能予後についてのまとまった報告は少ない。

また、一次性 RPGN の約 73% は血清学的に抗 myeloperoxidase (MPO) 好中球細胞質抗体 (anti-neutrophil cytoplasmic antibody, ANCA) 陽性であり、これは RPGN の重要な疾患マーカーとなっているが、一次性 RPGN の腎機能予後にこの自己抗体が果たす役割についても不明な点が多い^{4)~6)}。

以上より、本研究では対象を当院で治療した MPO-ANCA 型一次性 RPGN 患者に絞り、これらの臨床的指標と腎機能予後との関連について検討を加えた。

対象および方法

1. 対象

1990 年 1 月から 2004 年 8 月までに東京都立駒込病院に入院し精査、治療を受けた MPO-ANCA 型一次性 RPGN の患者 10 症例を対象とした。年齢は 64~81 歳、平均 73 歳、男女比は 3:7 であった。

なお、10 例中 7 例は腎生検が施行され、その組織免疫学的病型はいずれも pauci-immune 型半月体形成性糸球体腎炎であった。残り 3 例は腎生検が施行されなかったが、諸検査結果より全身性疾患、感染症、薬剤などの関与は否定され臨床経過から MPO-ANCA 型一次性 RPGN と診断されたものである。したがって、この 3 例が腎組織的に原発性半月体形成性糸球体腎炎に由来するものなのか、一次性糸球体腎炎に合併した MPO-ANCA 型 RPGN (いわゆる glomerulonephritis + crescentic formation) であったかの鑑別は不能であった。

2. 方法

臨床検査所見と腎機能予後との関係を知るために本研究では、①1 日平均血清クレアチニン (Cr) 上昇速度 (入院時からステロイド治療開始までに複数回調べられた 1 日当たりの血清 Cr 増加量の平均値)、②ステロイド治療開始時血清 Cr、③経過中の血清 Cr 最大値、④ステロイド治療開始時血清 CRP、⑤ MPO-ANCA 値、⑥臨床的重症度 (臨床所見スコア)、⑦病理組織学的病期分類 (病理組織所見

スコア) の 6 項目について維持血液透析療法 (HD) 導入群 (HD 群) と非 HD 導入群 (非 HD 群) に分けて検討した。なお、⑥、⑦については急速進行性糸球体腎炎診療指針作成合同委員会による診療指針²⁾ に準じた。

データはすべて平均±標準偏差として表記した。平均値の 2 群間比較検定には Mann-Whitney の U 検定を用いて、 $p < 0.05$ を統計学的有意差ありとした。

結 果

1. 患者の臨床的背景

ステロイド治療開始時の年齢、血圧、尿蛋白、尿潜血、総白血球数、ヘモグロビン値 (Hb)、血清アルブミン値 (Alb)、血清尿素窒素 (UN) および血清 Cr について表 1 に示した。

平均年齢は 73 ± 15 歳で、全症例に尿潜血を認めた。尿蛋白は 2 例を除き陽性であった。症例 1~7 の 7 例は HD 導入を必要としなかった。症例 8~10 の 3 症例は維持的 HD に導入された。これらの調査項目の中で HD 群と非 HD 群の 2 群間で血清 Cr 以外に有意差を示した検査値はなかった。

2. 血清 Cr 値の比較

図 1 に全例の経過中の血清 Cr 値の動きを示した。HD 群では入院後からステロイド治療開始までの平均血清 Cr 上昇速度 (mg/dl/日) が速く、その結果としてステロイド治療開始時の血清 Cr、経過中の血清 Cr 最大値が大きいことがわかった。

図 2 に HD 群と非 HD 群の平均血清 Cr 上昇速度 (A)、ステロイド治療開始時血清 Cr (B)、および血清 Cr 最大値 (C) の平均値を比較して示した。血清 Cr 上昇速度は HD 群で 0.64 ± 0.26 (0.36~0.87) mg/dl/日、非 HD 群で 0.05 ± 0.07 (-0.01~0.18) mg/dl/日であった。ステロイド治療開始時血清 Cr は HD 群で 9.1 ± 2.2 mg/dl、非 HD 群で 3.5 ± 1.4 mg/dl であった。血清 Cr 最大値は HD 群で 10.1 ± 1.9 mg/dl、非 HD 群で 3.9 ± 1.6 mg/dl であった。これら 3 つの血清 Cr 関連パラメータはいずれも HD 群と非 HD 群間で有意差 ($p < 0.01$) を認めた。

3. MPO-ANCA, CRP, 尿量, 臨床的重症度スコア, 病理組織所見スコアの比較

ステロイド治療開始時の MPO-ANCA, CRP, 尿量, 臨床的重症度スコア, 病理組織所見スコア, ステロイドパルス療法および維持 HD 導入の有無について表 2 に示した。

治療は全例プレドニン 0.8mg/kg の内服治療が施

表1 患者背景と臨床データ (I)

症例	性	年齢	血圧 (mmHg)	尿蛋白	尿潜血	総白血球数 (μ l)	ヘモグロビン値 (mg/dl)	アルブミン値 (mg/dl)	尿素窒素 (mg/dl)	クレアチニン値 (mg/dl)
1	F	64	140/80	±	3+	6,600	8.4	3.7	33	2.3
2	F	81	140/80	2+	3+	3,800	7.4	2.9	32	2.4
3	F	76	180/90	-	2+	7,800	5.5	2.6	39	5.9
4	F	73	140/80	2+	3+	10,000	8.3	2.9	41	3.6
5	F	79	150/70	3+	3+	7,200	6.7	2.8	36	3.6
6	M	69	130/70	3+	3+	9,800	10.7	3.2	39	3.9
7	F	70	120/70	3+	3+	12,100	9.5	2.4	23	2.0
8	M	70	120/80	1+	3+	13,100	9.7	2.7	72	8.4
9	M	74	150/70	1+	3+	7,300	7.6	2.1	38	11.6
10	F	74	150/90	2+	2+	12,400	10.4	2.9	35	7.3

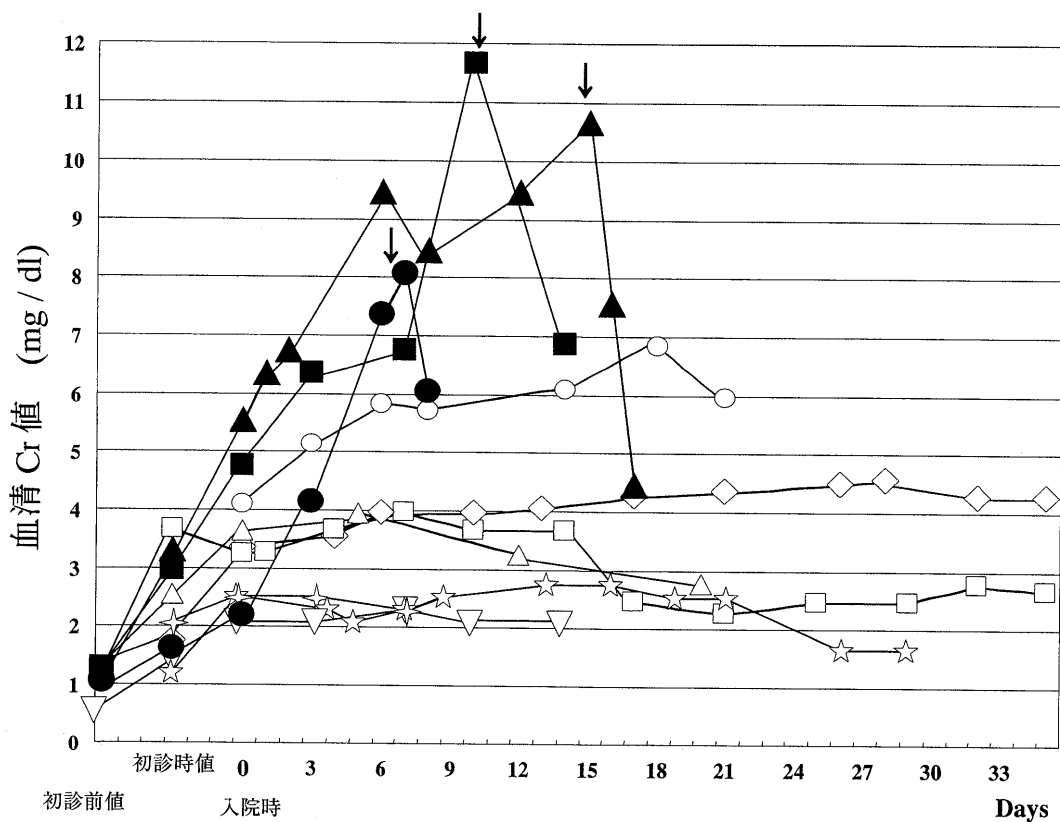


図1 各患者における臨床経過中の血清Cr値の推移

黒マーク：透析導入 (HD) 群，白マーク：非透析導入 (非 HD) 群，↓：ステロイド治療開始。ただし初診前 Cr 値，初診時 Cr 値データ採取から入院までの期間は各症例により異なる。

行されており，4 例 (症例 3, 5, 6, 10) は治療開始時にメチルプレドニゾロンのパルス療法 (1 日 500 mg/3 日間連日の経静脈投与) を併用されていた。サイクロフォスファミドなどの免疫抑制薬の使用されたものはなかった。

血清 CRP に関して，ステロイド治療開始時 HD 群は平均 11.3 ± 1.5 mg/dl，非 HD 群は 4.0 ± 4.2 mg/dl

であったが 2 群間に有意差は認めなかった。

HD 群での尿量は少なかったが有意差には至らなかった。

腎生検施行は 10 症例中 7 例であり，HD 群は 1 例，非 HD 群では 6 例であった。

臨床的重症度は HD 群全例で Grade III，スコアは 7 であったが，非 HD 群は Grade I が 2 例，Grade II

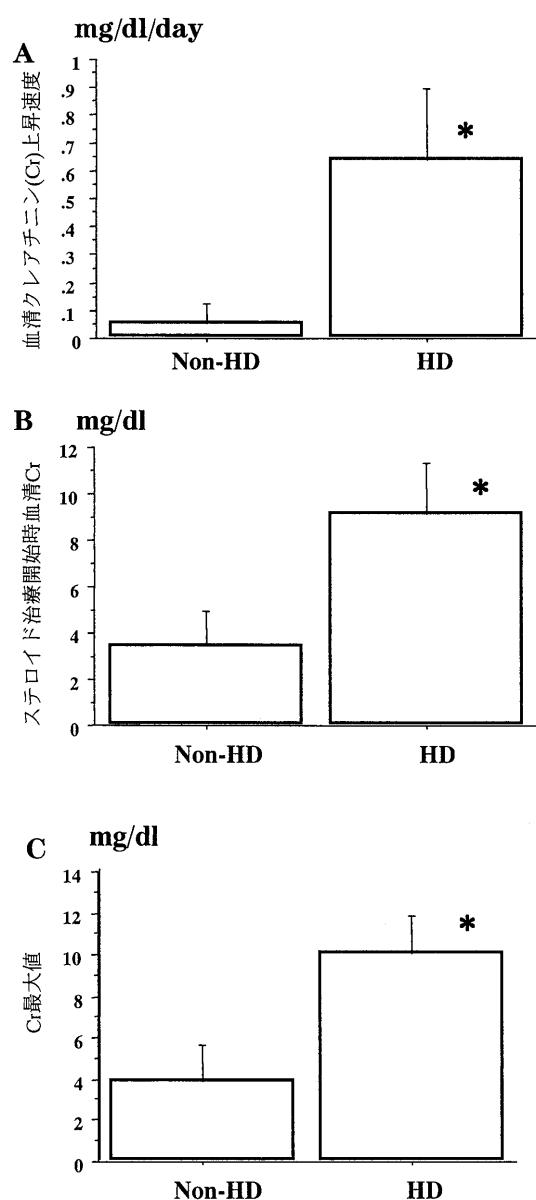


図2 平均血清Cr上昇速度(A), ステロイド治療開始時血清Cr (B), および血清Cr最大値 (C) の比較
*: p<0.01 HD vs non-HD groups.

が3例, Grade IIIが2例で, スコアは1~7 (平均 4.0 ± 5.1)と症例で大きなばらつきがみられた. この重症度スコアはHD群で有意 ($p < 0.01$) に高値であった.

病理組織所見スコアが得られたのはHD群の1例のみで, その病期分類はStage I (スコア5)であり, 必ずしも高得点ではなかった. 非HD群6例ではStage Iが5例, Stage IIが2例であり, スコアは4~7 (平均 5.6 ± 2.3)であった. 病理組織所見スコアについての統計的評価はHD群が1例と少ないため省略した.

考 察

本研究ではMPO-ANCA型一次性RPGN 10例のデータをレトロスペクティブに調査し, その腎機能予後に関連する臨床指標について検討を加えた.

MPO-ANCA型一次性RPGNの腎機能予後(維持HD治療に至ったか否か)と統計的に関連を持つ因子として重要なものは, 治療開始に至るまでの血清Cr上昇速度であり, そうした症例では結果的にステロイド治療開始時血清Cr, 血清Cr最大値も高値であった. また, 臨床所見スコアも腎機能予後不良群で有意に高かった.

Franssen CF⁷⁾は, 腎生検でpauci-immune型半月体形成性糸球体腎炎と診断した21症例の腎機能予後に関わる臨床的指標について検討している. 腎生検施行時およびその後の経過中の尿蛋白は腎機能予後悪化の指標として有用であるが, 腎生検施行時の血清Cr, MPO-ANCA, CRP, 経過中の血清Crは腎機能良好群(9例)と維持透析導入群(5例)では有意差がないとしている. しかし彼らは, 血清Crの評価について, 診断時と診断後3ヵ月以降の長期

表2 患者背景と臨床データ (II)

症例	尿量 (ml)	CRP (mg/dl)	MPO-ANCA (U/ml)	臨床的重症度 (臨床所見スコア)	病理組織学的病期分類 (病理組織所見スコア)	ステロイドパルス治療の有無	HD治療の有無
1	1,200	0.1	164	I (1)	I (6)	-	non HD
2	700	0.8	71	I (2)	I (6)	-	non HD
3	950	8.9	42.7	III (7)	-	+	non HD
4	800	2.8	100	II (4)	I (5)	-	non HD
5	1,200	3.2	100	III (6)	II (7)	+	non HD
6	1,100	1.5	327	II (4)	I (4)	+	non HD
7	1,100	11.0	342	II (4)	II (7)	-	non HD
8	360	10.1	100	III (7)	-	-	HD
9	900	10.7	100	III (7)	-	-	HD
10	130	13.0	297	III (7)	I (5)	+	HD

症例3, 8, 9は腎生検が施行されていない.

経過中の血清 Cr を記載しているが、初診から入院、治療開始に至るいわば急性期にあたる血清 Cr の推移については、追跡調査されていない。

一方、Heilman RL ら⁸⁾は RPGN 55 例の腎機能予後に関わる臨床的指標を検討し、初診時の血清 Cr、乏尿、高年齢、尿蛋白を腎機能予後不良の指標として挙げている。彼らは初診時の血清 Cr に関して、6 mg/dl を越える症例は 6 ヶ月以内の維持透析導入率が 65% (23 例中 15 例) であるのに対し、6mg/dl 未満の症例は 6% (32 例中 2 例) であったとしている。

Kaplan-Pavlovic S ら⁹⁾は、ANCA 型 RPGN 37 例に関して、腎生検施行時の年齢、血圧、尿蛋白、血清 Cr を腎予後悪化の指標として挙げ、さらに血清 Cr が 400 μ mol/l (4.5mg/dl) 以上を腎死に関わる最も重要な危険因子としている。その他、血清 Cr が RPGN の腎機能予後悪化に関わる臨床的指標として有効であるとする報告は数多い^{10)~13)}。

しかし、これら血清 Cr を腎機能予後判定の臨床的指標として有効であるとする報告では、いずれも症例に一次性 RPGN だけではなく、全身性血管炎を伴う二次性の RPGN、各種 ANCA 陽性、陰性例も混在している。腎は他臓器以上に全身状態の影響を強く受けやすいことは衆知の事実であり、各同一病型ごとについての評価がなされるべきであろう。したがって今回の研究では、腎臓内科医が臨床で最も遭遇する機会が多く、その腎機能予後も悪い⁸⁾とされる MPO-ANCA 型一次性 RPGN 症例を対象を絞り、それら患者の臨床データの中から腎機能予後に関わる要因について検討を加えた。

血清 Cr は腎機能評価のために汎用される簡便な国際的指標の一つである。われわれのデータでは 1 日平均血清 Cr 上昇速度、治療開始時血清 Cr、血清 Cr 最大値のいずれも維持 HD 導入群に有意な高値を認め、これら 3 つの血清 Cr 関連パラメータは MPO-ANCA 型一次性 RPGN の腎予後に関わる指標として重要と考えられた。特に、RPGN の腎機能予後を評価するにあたっては、血清 Cr が 1 日に上昇する速度に注目して病状を日々評価していく必要があると思われた。実際に図 1 の当院入院後の数日毎の血清 Cr の動きをみると、HD 群 3 例の Cr 上昇速度は非 HD 群 7 例と比較して有意に速いことが読みとれた。これが、結果として上記既報の多くが指摘しているように腎予後不良群における初診時または腎生検時血清 Cr が高値であることに関係してい

たと推論できる。

本症例の腎機能予後不良群は決して、初診から診断までが遅れプレドニン治療の開始が遅れた症例ではなく、通常の腎生検を含めた診断プロセスを踏んでいる間にも血清 Cr が急激に上昇した症例であった群である。このことを定量的に示すマーカーとして我々は 1 日血清 Cr 上昇速度を計算したが、予後不良群の血清 Cr 上昇速度が 0.6mg/dl/日以上と良好群の約 10 倍以上の上昇速度を示していたことが明らかになった。しかし、今回の成績は必ずしも十分な症例数での評価とは言えない。今後症例を集積して腎機能予後不良群の血清 Cr 上昇速度を決定していく必要がある。

MPO-ANCA 値に関しては全 10 例とも高値であり、2 群間に明らかな有意差はなく、腎機能予後に関わる指標としては有用ではないと考えられた。血清 CRP は 2 群間に有意差は認めなかったが、HD 群 3 例は全例で 10.0mg/dl 以上を認めたのに対し、非 HD 群では 10.0mg/dl 以上は 1 例 (症例 7) だけであった。症例 7 が血清 CRP 高値となった原因は、入院時より臨床症状として発熱、咳嗽、喀痰を認め、喀痰培養より肺炎桿菌が検出され、肺炎が合併していたためと考えられる。こうした例の存在を考慮すると生命予後は別として、CRP が必ずしも腎臓や血管の炎症の程度を示しているとは限らず、腎機能予後のみに関わる指標として CRP は有用ではないと考えられた。MPO-ANCA および CRP が必ずしも RPGN の腎機能予後の指標にならないことは、Franssen CF ら⁷⁾の報告とも一致していた。

性差、年齢、血圧、尿潜血、尿蛋白の程度は、2 群間で明らかな有意差を認めなかった。乏尿の有無は HD 群の 2 例で乏尿を呈しており Heilman ら⁸⁾が指摘したように重要な指標であるかもしれない。肺合併症は症例 3 と 5 で認められ、間質性肺炎であったが、HD 群には肺合併症例は認められなかった。したがって、肺合併症の有無は個々には腎機能予後とは強い関連性はないと考えられるが、後述のように包括的に臨床的重症度に組み込んで扱うことにより、生命予後ばかりではなく腎機能予後を推定する指標として役立つ可能性がある。

臨床的重症度は治療開始時の臨床所見から概ね生命予後を判定するために考えられた包括的指標であり¹¹⁾¹⁴⁾¹⁵⁾、血清 Cr、年齢、肺病変の有無、CRP の 4 項目を含んでいる²⁾。臨床的重症度は、HD 群は 3 例とも Grade III (スコア 7) であったのに対し、非

HD 群では Grade III (スコア 7) の症例は 1 例 (症例 3) のみで, 他 6 例のスコアは 6 以下であり, また症例で大きなばらつきがみられた. スコア 7 以上は HD 導入の可能性が高く注意が必要と考えられる. したがって, 臨床的重症度は, 生命予後を予想する以前に腎機能予後を検討する上でも有用な指標であろう.

病理組織学的病期分類は腎生検所見により直接的に腎機能の予後を予想するためには合理的である. しかし, RPGN ではすべての症例が治療開始時に腎生検を実施できる病状にあるとは限らない. また, 患者の治療が迅速な腎組織診断を下せる医療機関において行われるとは限らない.

実際, 自験例においても腎不全の進行の速い HD 群で病理組織所見が得られたものは 1 例のみであり, 臨床現場においては腎生検により腎機能予後を推察することは必ずしも実際的ではない. しかも, その HD 群 1 例の病理組織学的病期は Stage I, スコア 5 であり, Stage I でも維持 HD 治療が不可避である場合もあることを示唆していた. 逆に非 HD 群 6 例の病理組織学的病期は Stage I (スコア 4, 5, 6) が 4 例, Stage II (スコア 7) が 2 例であり, Stage II (スコア 7) でも維持 HD 導入を免れる症例があった. したがって, 血清 Cr 上昇速度の速い症例では腎生検による組織診断に固執し治療の遅れを招くことなく, まず腎炎治療を優先することが腎機能予後の立場からは重要なことであろう.

結 語

今回当院で精査, 治療を受けた MPO-ANCA 型一次性 RPGN 10 例を腎機能予後の立場から検討した. 腎機能予後を判断する指標としては 1 日あたりの血清 Cr 上昇速度に注目することが重要であり, これが 0.6mg/dl/日を超えるような症例では HD 導入となる可能性が高いと考えられる. MPO-ANCA 型一次性 RPGN においては血清 Cr 上昇速度を指標とした進行の把握と迅速な治療開始による血清 Cr 上昇の抑制が腎機能予後を改善する上で重要であると思われる.

文 献

1) **Churg J, Bernstein J, Glasscock RJ:** Classification of glomerular disease. *In* Renal Disease. Classifica-

tion and Atlas of Glomerular Diseases 2nd ed (Churg J, Bernstein J, Glasscock RJ eds), pp7-8, Igaku-Shoin, New York · Tokyo (1995)

- 2) **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* **44** (2):55-82, 2002
- 3) **Couser WG:** Rapidly progressive glomerulonephritis: classification, pathogenetic mechanisms, and therapy. *Am J Kidney Dis* **11**: 449-464, 1988
- 4) **Franssen CF, Stegeman CA, Kallenberg CG et al:** Antiproteinase 3- and antimyeloperoxidase-associated vasculitis. *Kidney Int* **57**: 2195-2206, 2000
- 5) **Jennette JC, Falk RJ:** Antineutrophil cytoplasmic autoantibodies and associated diseases: a review. *Am J Kidney Dis* **15**: 517-529, 1990
- 6) **Lesavre P:** The diagnostic and prognostic significance of ANCA. *Ren Fail* **18**: 803-812, 1996
- 7) **Franssen CF, Stegeman CA, Oost-Kort WW et al:** Determinants of renal outcome in anti-myeloperoxidase-associated necrotizing crescentic glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol* **9**: 1915-1923, 1998
- 8) **Heilman RL, Offord KP, Holley KE et al:** Analysis of risk factors for patient and renal survival in crescentic glomerulonephritis. *Am J Kidney Dis* **9**: 98-107, 1987
- 9) **Kaplan-Pavlovic S, Cerk K, Kveder R et al:** Clinical prognostic factors of renal outcome in antineutrophil cytoplasmic autoantibody (ANCA)-associated glomerulonephritis in elderly patients. *Nephrol Dial Transplant* **18** (Suppl 5): S5-S7, 2003
- 10) **Kawamoto S, Kawamura T, Utsunomiya Y et al:** Analysis of risk factor for patients and renal survival in anti-myeloperoxidase antibody (MPO-ANCA) associated glomerulonephritis. *Nippon Jinzo Gakkai Shi* **41**: 719-725, 1999
- 11) **Hogan SL, Nachman PH, Wilkman AS et al:** Prognostic markers in patients with antineutrophil cytoplasmic autoantibody-associated microscopic polyangiitis and glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol* **7**: 23-32, 1996
- 12) **Wilkowski MJ, Velosa JA, Holley KE et al:** Risk factors in idiopathic renal vasculitis and glomerulonephritis. *Kidney Int* **36**: 1133-1141, 1989
- 13) **El-Husseini AA, Moustafa FE, Fouda MA et al:** Crescentic glomerulonephritis in Egypt: clinical and histopathological risk factors. *J Nephrol* **15**: 281-289, 2002
- 14) **Gans RO, Kuizinga MC, Goldschmeding R et al:** Clinical features and outcome in patients with glomerulonephritis. *Nephron* **64**: 182-188, 1993
- 15) **Andrassy K, Erb A, Koderisch J et al:** Wegener's granulomatosis with renal involvement: patient survival and correlations between initial renal function, renal histology, therapy and renal outcome. *Clin Nephrol* **35**: 139-147, 1991