

エビデンスに基づく
急速進行性腎炎症候群
RPGN
診療ガイドライン

2020
ダイジェスト版

監修：成田一衛
新潟大学医歯学系腎・膠原病内科学

編集：厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
難治性腎障害に関する調査研究班

はじめに

本ガイドラインは、平成 29 年～31 年(令和元年)度厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等政策研究事業(難治性疾患政策研究事業)「難治性腎障害に関する調査研究」の診療ガイドライン作成分科会(岡田浩一分科会長)により作成されたものである。

わが国では IgA 腎症、ネフローゼ症候群、急速進行性腎炎症候群および多発性嚢胞腎の 4 疾患の診療指針(ガイドライン)がまとまったものとしては、平成 20～22 年度、厚生労働省科学研究費補助金「進行性腎障害に関する調査研究」(松尾清一班長)で最初に作成され、平成 23 年に公表されている。ここではエビデンスを考慮しつつ専門医のコンセンサスに基づいた診療指針が作成された。その後、平成 23～25 年度「進行性腎障害に関する調査研究」(松尾清一班長)では、腎臓専門医に標準的医療を伝え診療を支援するため、ガイドライン作成基準に則って 4 疾患のエビデンスに基づく診療ガイドライン 2014 が作成され発表された(木村健二郎診療ガイドライン作成分科会長)。

そして、平成 26～28 年度の研究班(松尾清一、丸山彰一班長)の診療ガイドライン作成分科会(成田一衛分科会長)では、内容を客観的に見直すことを意図し、各疾患の担当者を変更した。そのうえで、新たなエビデンスとともに日本腎臓学会および本研究班の腎臓病レジストリーから見出された新たな疫学データを入れて、各診療ガイドラインをアップデートした(エビデンスに基づく診療ガイドライン 2017)。

今回の各診療ガイドラインは約 6 年ぶりに発表する全面改訂版であり、診療ガイドライン作成手順に則り、最新のエビデンスを盛り込み、また前回のアップデート版では課題として残されていた、医師以外の医療者や患者側からの意見も取り入れることを意図して作成した。

なお、新たな難病医療提供体制として、厚生労働省難病対策課長通知「都道府県における地域の実情に応じた難病の医療提供体制の構築について」(平成 29 年 4 月 14 日)では、各都道府県単位で難病診療連携拠点病院の指定、難病診療分野別拠点病院、難病医療協力病院などの指定を行い、難病コーディネーターを配置することを通知した。そして、この体制においてそれぞれの難病ごとに拠点病院などへの紹介基準などを、診療ガイドライン内に記載することを推奨している。この点について、本研究班でも議論を重ねた。そもそもこの難病医療提供体制は、診断・療養が困難な稀少神経難病などを主に想定したものであり、一方本ガイドラインが対象とする腎臓病 4 疾患に関しては、診断そのものは専門医であれば比較的容易であること、難治例については日頃からの医療連携のなかで対処するものであり、特に全国一律の紹介基準というものは設定しがたいのが現状であることから、特別な記載は行わない方針とした。

本ガイドラインは、主に腎臓専門医が利用することを想定して作成されたが、これらの腎疾患を診療する機会があるすべての医師の診療レベル向上にも有用と考える。作成にご協力頂いた皆様に深く感謝するとともに、本ガイドラインが日常の臨床に活用されることにより、わが国の腎疾患診療のレベルが向上し、それぞれの患者の予後と QOL が改善されることを願う。

2020 年 8 月

厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等政策研究事業
難治性腎障害に関する調査研究班
研究代表 **成田一衛**

診療ガイドライン作成分科会
研究分担者 **岡田浩一**

RPGN 診療ガイドライン執筆者一覧

厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
難治性腎障害に関する調査研究班

研究代表者 成田 一衛 新潟大学医歯学系腎・膠原病内科学

診療ガイドライン作成分科会

研究分担者 岡田 浩一 埼玉医科大学医学部腎臓内科学

古市 賢吾 金沢医科大学医学部腎臓内科学

白井 丈一 筑波大学医学医療系腎臓内科学

令和元年度 急速進行性糸球体腎炎ガイドラインワーキンググループ (RPGNGL-WG)

リーダー 要 伸也 杏林大学医学部腎臓・リウマチ膠原病内科

サブリーダー 白井 丈一 筑波大学医学医療系臨床医学域腎臓内科

研究協力者 板橋美津代 東京都健康長寿医療センター腎臓内科・血液透析科

遠藤修一郎 滋賀県立総合病院腎臓内科

遠藤 知美 公益財団法人田附興風会医学研究所北野病院腎臓内科

尾田 高志 東京医科大学八王子医療センター腎臓内科

大矢 昌樹 和歌山県立医科大学腎臓内科学

川嶋 聡子 杏林大学医学部腎臓・リウマチ膠原病内科

北川 清樹 国立病院機構金沢医療センター腎・膠原病内科

佐田 憲映 岡山大学腎・免疫・内分泌代謝内科学

中沢 大悟 北海道大学内科 II

長澤 将 東北大学腎・高血圧・内分泌科

平橋 淳一 慶應義塾大学医学部総合診療科

廣村 桂樹 群馬大学大学院医学系研究科腎臓・リウマチ内科学

システムティックレビュー (SR) チーム

川口 隆久 慶應義塾大学医学部腎臓・内分泌・代謝内科

宮脇 義重 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

外部協力者 高安真美子 東京医科大学茨城医療センター腎臓内科

坪井 直毅 藤田医科大学医学部腎臓内科学

平山 浩一 東京医科大学茨城医療センター腎臓内科

武曾 恵理 公益財団法人田附興風会医学研究所北野病院腎臓内科

湯村 和子 東北医科薬科大学病院・腎臓内分泌内科

査読学会

日本リウマチ学会

査読者一覧

日本腎臓学会学術委員会

難治性腎障害に関する調査研究班 疾患登録・疫学調査研究分科会急速進行性糸球体腎炎ワーキンググループ

同 診療ガイドライン分科会 IgA 腎症ガイドラインワーキンググループ

目次

I 疾患概念・定義	1
II 診断・評価	1
1. 鑑別診断	1
2. 症状・検査	1
3. 診断指針・重症度分類	1
4. 診断のための検査	2
III 疫学・予後	3
IV 治療	4
1. ANCA 関連 RPGN の治療	4
■ ANCA 関連 RPGN の治療に関するアルゴリズム	4
CQ 1 : ANCA 関連 RPGN の初期治療として経口シクロホスファミドもしくは 静注シクロホスファミドパルスのいずれが推奨されるか?	4
CQ 2 : ANCA 関連 RPGN の初期治療における副腎皮質ステロイドの併用薬として リツキシマブとシクロホスファミドのいずれが推奨されるか?	5
CQ 3 : ANCA 関連 RPGN の初期治療として血漿交換療法は推奨されるか?	5
CQ 3-1 : ANCA 関連 RPGN の初期治療において経口副腎皮質ステロイド薬とシクロホスファミドに 加えて、静注ステロイドパルス療法と血漿交換はどちらが推奨されるか?	5
CQ 3-2 : ANCA 関連 RPGN の初期治療において副腎皮質ステロイド薬とシクロホスファミドに、 血漿交換を加えることは推奨されるか?	5
CQ 4 : ANCA 関連 RPGN の維持治療における副腎皮質ステロイドの併用薬としてリツキシマブと アザチオプリンのいずれが推奨されるか?	6
■ 欧州の大規模臨床試験に基づく薬剤投与法	6
1. 初期治療 (血管炎治療としての寛解導入療法)	6
2. 維持治療 (血管炎治療としての寛解維持療法)	6
■ 抗 GBM 抗体型腎炎の治療	7
■ 治療薬の種類と副作用, 感染症対策	7

I 疾患概念・定義

急速進行性糸球体腎炎(rapidly progressive glomerulonephritis : RPGN)は、「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」(WHO)または「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」(厚生労働省)と定義される。すなわち RPGN とは症候群名であり、多くの腎疾患を含んでいる。本診療ガイドラインでは主要な2疾患である抗好中球細胞質抗体(anti-neutrophil cytoplasmic antibody : ANCA)関連 RPGN と抗糸球体基底膜(glomerular basement membrane : GBM)抗体型 RPGN を取り上げている。

II 診断・評価

1. 鑑別診断

RPGN は臨床症候群であり、その原疾患は、腎のみを障害する疾患(一次性 RPGN)と全身性疾患や感染症などに伴って RPGN をきたす疾患(二次性 RPGN)の2つに分けられる。ANCA 関連腎炎、抗 GBM 抗体型腎炎の他、ループス腎炎、IgA 腎症、IgA 血管炎(旧称：紫斑病性腎炎)、各種の感染関連腎炎、膜性増殖性糸球体腎炎、一部の薬剤などに起因することもあるため、これらの鑑別を行う必要がある。

2. 症状・検査

全身倦怠感や微熱、食欲不振、風邪症状、さらに短期間の体重減少を認めることがある。顕微鏡的血尿、ときに肉眼的血尿も認められる。糸球体型赤血球やさまざまな細胞性円柱を伴う。血液検査では血清クレアチニンの上昇、糸球体ろ過量の低下を認め、しばしば抗菌薬抵抗性の CRP、赤沈上昇を認める。また、急速に進行する貧血、白血球(好中球優位)増多、血管炎症例では血小板増多を認める。補体値は血管炎ではしばしば上昇傾向を示し、SLE では低下する。RPGN の原因疾患同定に必要な疾患特異的自己抗体として、抗 GBM 抗体、ANCA、抗二重鎖 DNA(double strand DNA, dsDNA)抗体がある。画像検査で腎萎縮は比較的稀で、腎組織所見では、壊死性半月体形成性糸球体腎炎を示すことが多い。

3. 診断指針・重症度分類

RPGN 診断基準には、専門医への紹介を促すことを目的とした「RPGN の早期発見のための診療指針」と、専門医のための「RPGN の確定診断指針」がある(表1)。また、重症度分類としては、血清クレアチニン値、年齢、肺病変の有無、血清 CRP の生命予後を指標とした4項目をスコア化した重症度分類が提唱されている(表2)。

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). 3 カ月以内に 30%以上の eGFR の低下を目安とする.
- 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 臨床所見のスコア化による RPGN 重症度分類(初期治療時および再発時用)

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	[Cr] < 3	< 60	無	< 2.6
1	3 ≤ [Cr] < 6	60 ~ 69		2.6 ~ 10
2	6 ≤ [Cr]	≥ 70	有	> 10
3	透析療法			

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

注) 肺病変には, 肺泡出血, 間質性肺炎, 肺結節影, 肺浸潤影を含む.

*初期治療時の測定値

4. 診断のための検査

RPGN の原疾患の診断のため, まず酵素免疫測定法による血清 myeloperoxidase (MPO)-ANCA, proteinase 3 (PR3)-ANCA, 抗 GBM 抗体の測定を行い, 患者の状態に応じて腎生検を考慮する.

1) ANCA 測定

- ・ RPGN 患者では ANCA 関連血管炎の診断のために, まず酵素免疫測定法による血清 MPO-ANCA・PR3-ANCA を測定する. 両者が陰性であるものの血管炎が強く疑われる場合は, 他の免疫測定法や間接蛍光抗体法の測定を推奨する.
- ・ 経過中のモニタリングは疾患活動性の評価に有用であり, 臨床症状やその他検査所見を加えて総合的に評価して治療の漸減を目指す.

2) 抗 GBM 抗体測定

- ・ RPGN 患者では抗 GBM 病の診断のために, 血清抗 GBM 抗体を測定する.
- ・ 経過中のモニタリングは疾患活動性の評価に有用である.

3) 腎生検

- ・ RPGN 患者の多くでは半月体形成性糸球体腎炎を認め, 免疫複合体の沈着の有無・パターンで分類が可能となる (pauci-immune 型: 糸球体に免疫グロブリンの沈着を認めないか微小である, linear 型: 免疫グロブリンが糸球体壁に線状沈着する, など).
- ・ 腎病理評価による予後予測により過度の治療を回避できる.

Ⅲ 疫学・予後

RPGN は比較的稀な疾患・症候群であるが、わが国での患者数は増加傾向にある。わが国、諸外国ともに RPGN の正確な発症率、有病率は明らかにされていないが、近年の全国アンケート調査の結果、わが国の RPGN による新規受療者は約 2,700～2,900 例/年と推定されている。2006 年度までに集積された 1,772 例の全国アンケート調査に基づくわが国の RPGN の特徴を列挙すると、最も多い病型は 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である。発症時年齢は近年になるほど高齢化している。また、RPGN 全体、ANCA 陽性 RPGN の生命予後は経年的に改善傾向にあるが、一方で近年腎予後の改善がみられていない。また、抗 GBM 抗体型 RPGN の腎予後は調査期間を通してきわめて不良である。RPGN の主たる死因は調査期間を通して感染症である。

Ⅳ 治療

■ ANCA 関連 RPGN の治療

ANCA 関連 RPGN の治療に関するアルゴリズム

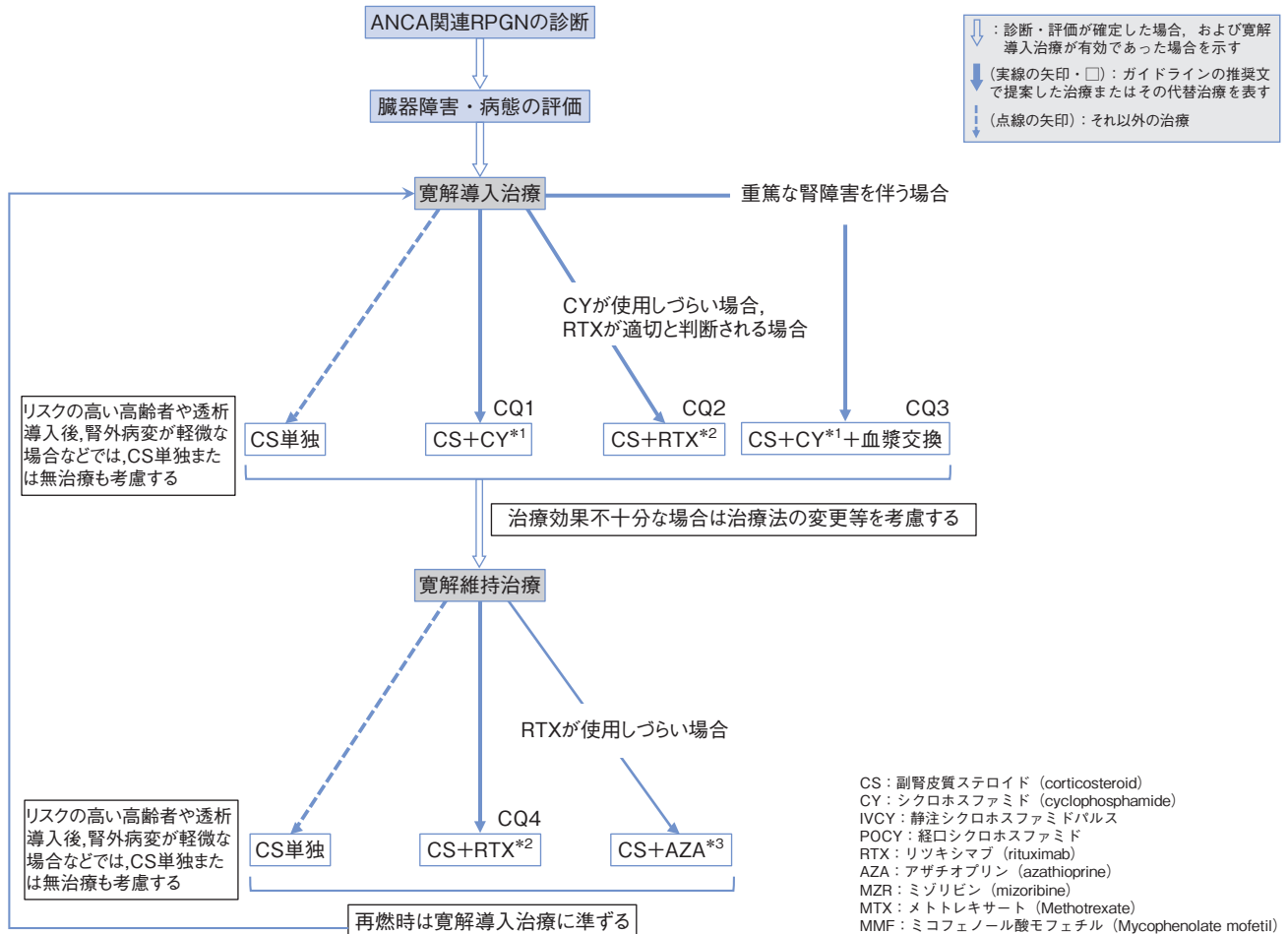


図1 ANCA 関連 RPGN の治療に関するアルゴリズム

*1)CY：IVCY が POCY よりも優先される。

*2)RTX：ANCA 関連 RPGN の治療に対して十分な知識・経験をもつ医師のもとで、RTX の使用が適切と判断される際に用いる。

*3)AZA：AZA 以外の薬剤として、MZR、MTX、MMF などが選択肢となりうる。

QC 1 ANCA 関連 RPGN の初期治療として経口シクロホスファミドもしくは静注シクロホスファミドパルスのいずれが推奨されるか？

推奨グレード 2D ANCA 関連 RPGN の初期治療では、経口シクロホスファミド (POCY) よりも、静注シクロホスファミドパルス (IVCY) を提案する。

要約

POCY と IVCY のいずれも寛解導入に有効であるが、安全性の観点を重視して IVCY がやや優れていると判断した。腎死を防ぐ観点からは PO CY も考慮されるが、CY の総投与量が多くなるように注意する必要がある。

CQ 2 ANCA 関連 RPGN の初期治療における副腎皮質ステロイドの併用薬としてリツキシマブとシクロホスファミドのいずれが推奨されるか？

推奨グレード 2D ANCA 関連 RPGN の初期治療では、副腎皮質ステロイド薬の併用薬としてリツキシマブ (RTX) よりも、CY を提案する。CY が使用しづらい場合や、RTX の使用が適切と判断される場合は、RTX の使用を提案する。

要約

臨床試験では、両群間で有効性、安全性に有意差はみられなかったが、わが国の患者背景の違いや、わが国からの報告や使用経験などを勘案して、「副腎皮質ステロイド薬の併用薬として CY を提案する」とした。一方で、CY に対して重篤な過敏症の既往がある場合、累積投与量が多くなり性腺毒性や二次発癌の懸念がある場合など、CY を使用しづらい時や、再発例などで RTX の使用がより適切と判断される場合は、CY ではなく RTX を第一選択としてよいものとする。

CQ 3 ANCA 関連 RPGN の初期治療として血漿交換療法は推奨されるか？**CQ 3-1: ANCA 関連 RPGN の初期治療において経口副腎皮質ステロイド薬とシクロホスファミドに加えて、静注ステロイドパルス療法と血漿交換はどちらが推奨されるか？**

推奨グレード 2D 高度な腎不全 (血清 Cr > 5.65 mg/dL) を伴う ANCA 関連 RPGN の初期治療では、副腎皮質ステロイド薬とシクロホスファミドの追加治療として、静注ステロイドパルス療法よりも血漿交換を提案する。

CQ 3-2: ANCA 関連 RPGN の初期治療において副腎皮質ステロイド薬とシクロホスファミドに、血漿交換を加えることは推奨されるか？

推奨グレード 2D 高度な腎不全で透析療法の開始が必要と見込まれる ANCA 関連 RPGN の初期治療では、副腎皮質ステロイド薬と CY よりも、副腎皮質ステロイド薬と CY に血漿交換の併用を提案する。

要約

大規模国際試験 (PEXIVAS) では主要複合アウトカム (死亡または末期腎不全) の発現において、標準治療に血漿交換療法を追加する優位性は認めなかった。しかし、サブ解析では、主要複合アウトカム (死亡または末期腎不全) の発現における血漿交換の効果を腎不全の程度別にみると透析を要する腎不全または高度な腎不全では有意差はないがハザード比が低下していた。

CQ 4 ANCA 関連 RPGN の維持治療における副腎皮質ステロイドの併用薬としてリツキシマブとアザチオプリン¹のいずれが推奨されるか?

推奨グレード 2D 寛解導入された ANCA 関連 RPGN の維持療法として、副腎皮質ステロイド薬とアザチオプリン(AZA)よりも副腎皮質ステロイド薬と RTX の使用を提案する。RTX が使用しづらい場合は、AZA の使用を提案する。

要約

維持療法は再燃予防および日和見感染の合併症対策を加味して行う必要がある。臨床試験(MAINRIT-SAN)において副腎皮質ステロイド薬+CY で寛解導入した患者で、RTX は ANCA 関連血管炎の寛解維持療法として AZA に対して再燃や生存率に関する優位性を示した。さらに大規模国際試験(RITAZAREM)では、RTX で寛解導入された患者での RTX の優位性が示されている。

■ 欧州の大規模臨床試験に基づく薬剤投与方法**1. 初期治療(血管炎治療としての寛解導入療法)**

治療開始後おおむね 3~6 カ月の治療期間に該当。

- 副腎皮質ステロイド* (ステロイドパルス+) 経口プレドニゾロン 1 mg/kg/日 (最大 80 mg/日), 免疫抑制薬併用の場合は 3 カ月後に 15 mg/日を, 6 カ月後に 5 mg/日を目標に減量。
- CY** IVCY 15 mg/kg/回 (最大 1,200 mg/回), 2~3 週ごとに 3~6 回あるいは POCY 2 mg/kg/日 (最大 200 mg/日), 3~6 カ月。
- RTX 経静脈 375 mg/m²/回, 1 週ごとに 4 回 (500 mg/回, 4 回あるいは 1,000 mg/回, 2 回も許容される)。
- 血漿交換療法*** 2 週間で 7 回実施。

2. 維持治療(血管炎治療としての寛解維持療法)

腎不全の進行がないなどの血管炎症候が消失していることを確認後、治療開始後おおむね 3~6 カ月以降の治療期間に該当。

*わが国ではステロイドパルス療法を施行する場合、経静脈メチルプレドニゾロン 500~1,000 mg, 3 日間連続で行うことが一般的である。また、経口プレドニゾロン投与量は 0.6~0.8 mg/kg/日 (最大 1.0 mg/kg/日) で開始となることが多い。さらに、副腎皮質ステロイド薬の減量速度・維持量については欧州と異なった体格・年齢層、ステロイド単独も多いため、症例に応じ慎重に漸減・中止を検討する。

**年齢、腎機能により調整することが推奨されている(表 3)。また、不妊リスクや悪性腫瘍を考慮し、積算投与量 10~15 g 未満とするべきである。

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	血清 Cr 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

***わが国の保険診療では 2 週間で 7 回を 1 クールとし、2 クールまで実施することが可能である。

- ・プレドニゾン* 経口 5 mg/日維持あるいは漸減・中止.
- ・RTX 経静脈 500 mg, 6 カ月ごとに 18 カ月で計 4 回.
- ・AZA 経口 2 mg/kg/日, 18 カ月.

■ 抗 GBM 抗体型腎炎の治療

抗 GBM 抗体型腎炎の腎予後は RPGN のなかでも最も悪く、肺出血を伴えば生命予後も著しく不良なため、免疫抑制療法による急性炎症の鎮静化と抗 GBM 抗体の体内からの除去を速やかに行う必要がある。診断時に透析を要さない症例、あるいは腎生検組織上、半月体形成が広範でない症例、肺出血を伴う症例 (Goodpasture 症候群) に対しては、副腎皮質ステロイドパルス療法、免疫抑制薬 CY、血漿交換療法の併用を推奨する。一方、診断時に透析を要するほど腎機能が低下した症例では、腎予後の改善は見込めない場合が多いが、その場合でも、腎生検による組織評価を行ったうえで治療適応の是非を判断することが望ましい。初期治療導入後は、ANCA 陽性例を除き、6~12 カ月間の副腎皮質ステロイド薬による維持療法を推奨する。また腎移植を予定する場合は、少なくとも 6 カ月間は抗体陰性化を確認する必要がある。

■ 治療薬の種類と副作用、感染症対策

副腎皮質ステロイド薬投与時は消化管潰瘍や骨粗鬆症に対する予防が必要である。

ステロイドパルス療法を併用する場合は有害事象が増加する。

ニューモシスチス肺炎予防のためスルファメトキサゾール・トリメトプリム製剤を併用する。

サイトメガロウイルス感染・真菌感染のモニタリングを行う。

CY は年齢・腎機能に応じて投与量を決定し、白血球のモニタリングを行い、投与量を調整する。総投与量にも配慮する。

AZA 開始時には遺伝子多型 (NUDT15 遺伝子多型検査) で有害事象の予測が可能である。血球減少・肝障害などの有害事象に留意する。

RTX では投与時の infusion reaction に注意し、中長期的には免疫グロブリンの低下に注意する。

免疫抑制療法開始前には B 型肝炎ウイルス感染・結核感染のスクリーニング検査を行い発症予防やモニタリングなど適切な対応を行う。

エビデンスに基づく
急速進行性腎炎症候群 RPGN 診療ガイドライン 2020 ダイジェスト版

発行 2021年3月31日

監修 成田一衛・新潟大学医歯学系腎・膠原病内科学

編集 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等政策研究事業(難治性疾患政策研究事業)難治性
腎障害に関する調査研究班

制作 株式会社 東京医学社

〒101-0051 東京都千代田区神田神保町 2-40-5 電話 03-3265-3551

*本ダイジェスト版は「エビデンスに基づく急速進行性腎炎症候群 RPGN 診療ガイドライン 2020」より抜粋したものである。