

腎機能障害の一例を通して

90代女性 主訴：歩行困難

【現病歴】

甲状腺機能低下症で近医かかりつけのADL自立、高齢の夫と2人暮らしの90代女性。2週間前より体動困難となりかかりつけ医を受診、リハビリ目的にて当院紹介受診となった

【既往歴】

甲状腺機能低下症

【内服歴】

チラージンS50 μ g 1錠 1日1回 朝食後

90代女性 主訴：歩行困難

【生活歴】

喫煙歴：なし

飲酒歴：なし

A D L：自立

同居：80代の夫、認知症あり

家族：長女(〇〇在住) - K P、次女(都内在住)

アレルギー：なし

家族歴：なし

入院時所見

【来院時現症】

意識清明

BP130/57mmHg HR90/min BT36.5°C RR16/min SpO2=97%(RA)

頭頸部：眼瞼結膜蒼白なし 眼球結膜黄染・充血なし

胸部：呼吸音清 心音整・心雑音なし

腹部：平坦 軟 圧痛なし 腸蠕動音整 腹膜刺激徴候なし

背部：CVA-T(-) 脊柱叩打痛なし 褥瘡なし

四肢：下肢浮腫なし 末梢冷感なし 明らかな皮疹なし

HDS-R 7点

入院時検査

【採血】

TP 5.4g/dL Alb 2.0g/dL A/G 0.6 AST 24IU/L ALT 14IU/L
 γ -GTP 17IU/L CPK 65IU/L BUN 21.7mg/L CRE 1.02mg/dL
Na 135mEq/L K 3.9mEq/L Cl 100mEq/L CRP 7.89mg/dL
TSH 2.685 μ IU/mL FT3 1.08pg/mL FT4 1.06ng/dL
WBC 9900/ μ l HGB 10.9g/dL PLT 29.710000/ μ l

【心電図】

87bpm NSR

入院時検査

【胸部レントゲン】

CTR 50.8%

CPAdull

両肺野とも透過性低下なし

入院経過

入院1日目

体動困難に対するリハビリ目的で地域包括病棟入院

炎症反応上昇と腎機能障害は経過観察

食事は2割摂取、夜間に向けて落ち着かなくなり行動監視開始

易怒性が高く、夜間徘徊もありリスペリドン使用

入院2日目

夜間せん妄に対してロゼレム・ベルソムラ開始

入院経過

入院7日目

食事摂取が進まず、栄養補助食品導入
リハビリ介入し歩行状態は改善

経過フォローの採血結果、炎症反応の上昇あり

尿検査で膿尿・細菌尿を認め尿路感染症として抗菌薬加療開始
ーレボフロキサシン錠250mg 1錠

腎機能障害は脱水として乳酸リンゲル液500ml+

チアミンジスルフィド・B6・B12配合剤注射液/日で投与開始

入院経過

入院14日目

チーム変更で受け持つこととなる

ADLは改善し歩行は見守りで行える

トイレは失禁もあるが誘導でトイレ排泄できている

栄養：栄養補助食品（エンシュアH）2本 750kcal/日

食事にはほとんど手を付けず

尿路感染に対する抗菌薬加療終了

入院経過

入院17日目

BP122/57mmHg HR93/min BT38.3°C RR18/min

体動時息切れ、喘鳴あり 右下肺野に捻髪音あり

酸素化は変化なし (RAでSpO₂=96%)

下腿に軽度浮腫 皮下出血あり

血液検査・尿検査提出

血液培養・痰培養・尿培養採取

胸・腹部CT撮影

入院經過

【採血結果】

生 化：TP 5.5g/L ALB 1.9g/dL AST 15IU/L ALT 11IU/L
ALP 183IU/L BUN 82.9mg/dL CRE 3.49mg/dL
Na 147mEq/L K 3.1mEq/L Cl 103mEq/L
CRP 17.678mg/dL eGFR 10.0 Glu 113mg/dL
TSH 2.685 μ IU/mL FT3 1.08pg/mL FT4 1.06ng/dL
BNP 233.2pg/mL HDL 35mg/dL LDL 112mg/dL
TG 103mg/dL TPHA(-) RPR(-) HBs(-) HCV(-)
抗核抗体価 40 MPOANCA/FELA判定 + 250.0IU/mL

入院經過

【採血結果】

血 算：WBC 19000/ $\mu\ell$ HGB 7.6g/dL HCT 24.5%
PLT 31.6 1000/ $\mu\ell$

血液像：NEUT 94.6% LYMPH 2.1% MONO 3.2%
EO 0.1% BASO 0.1%

【尿檢查】

比重 1.015 PH 5.0 蛋白 (1+) 糖 (1+) 潛血 (3+)
白血球反應 (1+) 亞硝酸鹽 (+)

入院経過

【CT検査】

右下葉に間質影あり

【胸部レントゲン】

心拡大あり

鑑別診断

最もあり得る疾患（頻度の高い病態）

尿路感染症 腎盂腎炎

頻度の低い疾患（最もあり得る病態）

急速進行性糸球体腎炎

頻度のかなり低い疾患（見逃してはいけない病態）

感染性心内膜炎 腎がん

確定検査結果

急速進行性糸球体腎炎(RPGN)の診断

- 1) 数週間から数か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)
3か月以内に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所見を認める
 - 3) 腎生検で壊死性半月体形成性糸球体腎炎を認める
- 上記1)、2)を認める場合にはRPGNと確定診断する
可能な限り腎生検を実施し3)を確認することが望ましい

急速進行性糸球体腎炎

急速進行性糸球体腎炎は短期間で腎不全が進行する腎炎症候群で抗好中球細胞質抗体(antineutrophilcytoplasmic antibody:ANCA)関連血管炎(ANCA-associated vasculitis:AAV)と抗糸球体基底膜(anti-glomerular basement membrane:GBM)病が代表的な疾患であり、早期の診断と治療介入が腎予後を決する

AAVの寛解導入または維持療法としてrituximab、AAVと抗GBM病によるRPGNに対して血漿交換療法が保険適応になり、国際標準と同じ治療選択が可能になった

急速進行性糸球体腎炎

我が国のRPGNの現状

(進行性腎障害調査研究班による全国腎専門施設へのアンケート調査 1989~2011年集積)

RPGNの原因は60~70%がAAV、5%程度が抗GBM病である

発症年齢は57.5~68.2歳と有意に高齢化の傾向である

男女比は1.05~1.11とわずかに女性に多い傾向が続いている

頻度は人口100万人あたり20人/年程度とされている

予後は6か月生命予後は88.6%、6か月腎予後は78.9%

生命予後は改善傾向だが腎予後の改善はなく停滞している

急速進行性糸球体腎炎

我が国のRPGNの原疾患

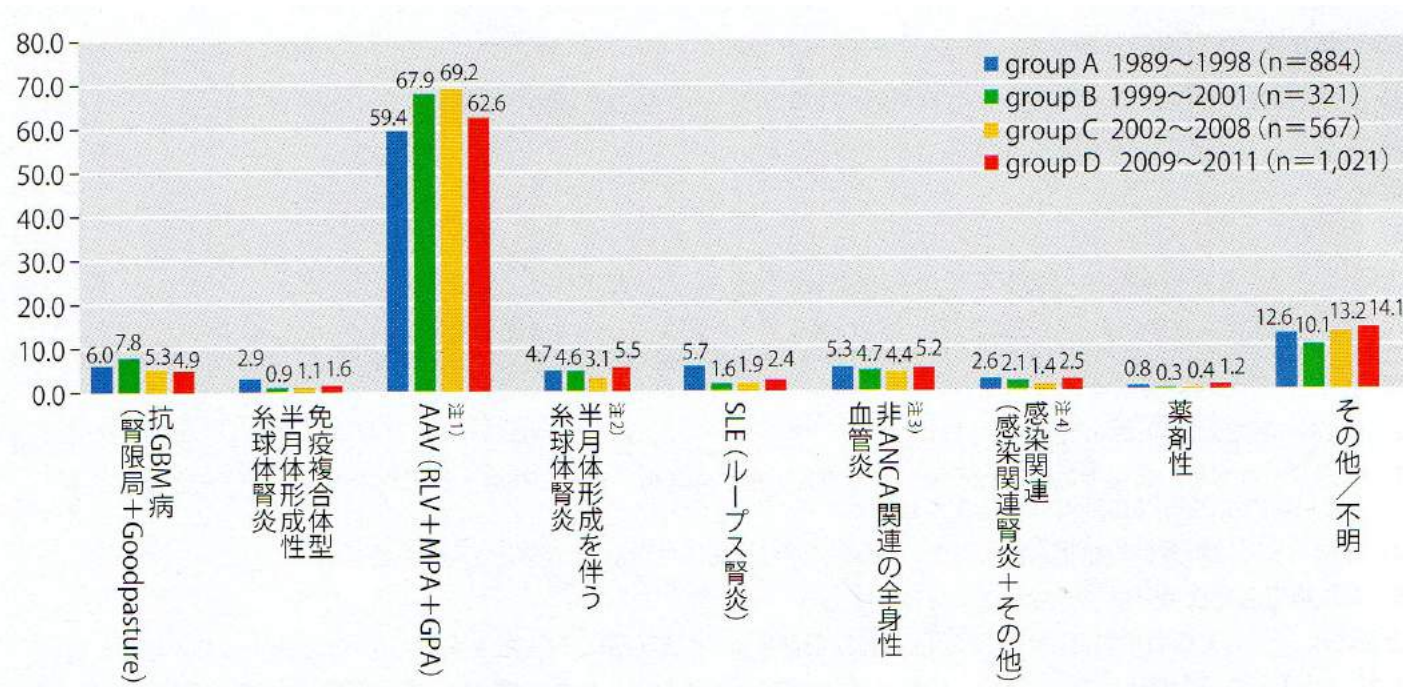


図1 我が国のRPGNの原疾患

RLV: renal-limited vasculitis, SLE: systemic lupus erythematosus, EGPA: eosinophilic granulomatosis with polyangiitis

注1) EGPA (極少数)は過去のアンケート分類上本グラフでは一部は非ANCA関連の血管炎かその他不明に含まれている。

注2) 半月体形成を伴う糸球体腎炎: 膜性増殖性糸球体腎炎, IgA腎症, 非IgAメサンギウム増殖性糸球体腎炎, 膜性腎症, その他の一次性糸球体腎炎

注3) IgA血管炎, クリオグロブリン血症性腎炎, リウマチ性血管炎, 悪性腫瘍, その他の壊死性血管炎等

注4) 溶連菌感染後, 感染性心内膜炎・シャント腎炎等の感染関連糸球体腎炎, 肝炎ウイルス, その他。

ANCA関連血管炎 (ANCA-associated vasculitis:AAV)

ANCAと関連した毛細血管や細動静脈などの小血管の壊死性血管炎である

ANCAには核周囲が染まるp-ANCA(perinuclearANCA)と細胞質が染まるc-ANCA(cytoplasmic-ANCA)があり、p-ANCAの代表的抗原はMPO(myeloperoxidase)、c-ANCAの代表的な抗原はPR3(proteinase3)である

ANCA関連血管炎 (ANCA-associated vasculitis: AAV)

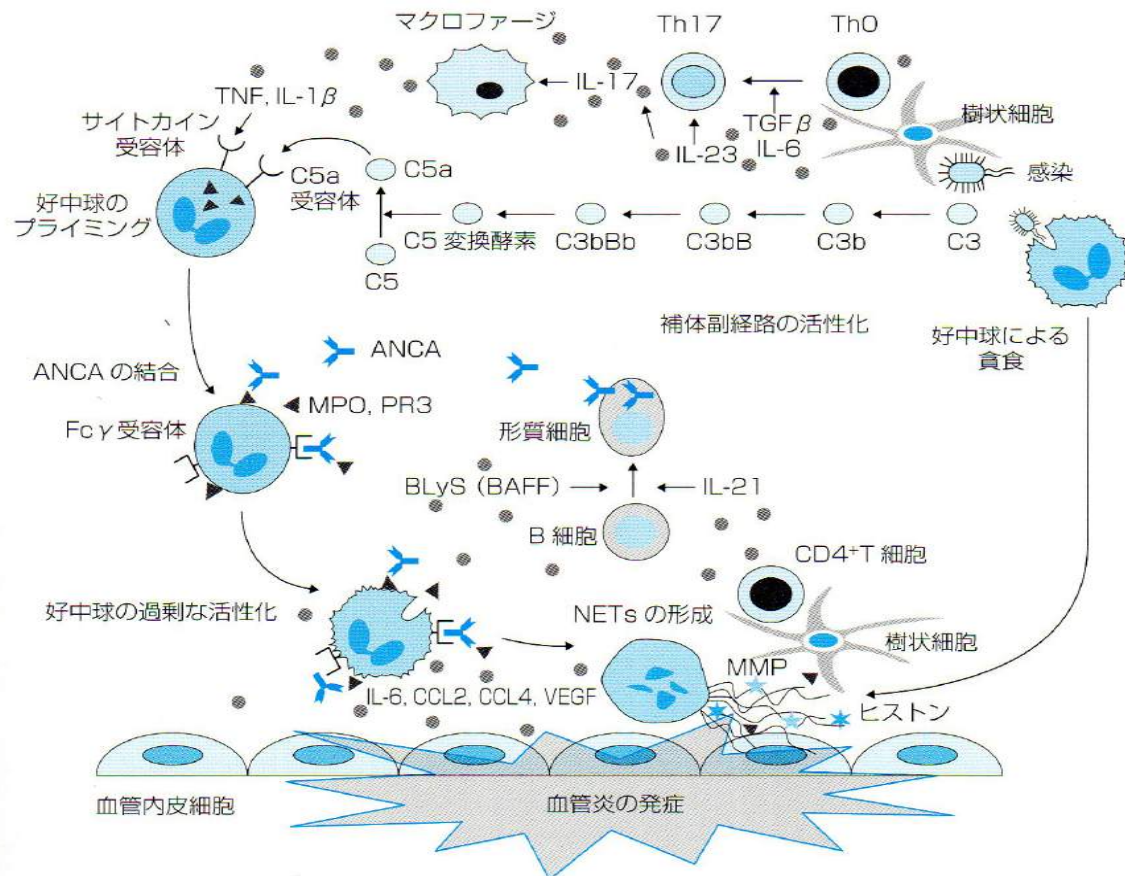


図1 ANCA 関連血管炎の病態

樹状細胞により細菌等の抗原提示を受けたナイーブT細胞(Th0細胞)は、Th17細胞に分化し、IL-17を産生する。IL-17の刺激を受けたマクロファージは、TNFなどの炎症性サイトカインを産生し、好中球をプライミングする。このとき、補体副経路も活性化し、産生されたC5aが好中球表面のC5a受容体に結合することによっても、好中球はプライミングされる。一方、細菌等の刺激を受けた好中球はNETsを形成する。NETsの分解活性が低い患者ではNETsが残存し、MPOやPR3などのANCA対応抗原に対するトレランスが破綻してANCAが産生される。プライミングされた好中球は、ANCA抗原を細胞膜に表出させ、これにANCAが結合すること、もしくは、好中球の細胞膜上または近傍でANCA対応抗原に結合したANCAがFcγ受容体を介して好中球に結合することにより、好中球の過剰な活性化が誘導され、サイトカインの異常産生やNETsの形成を介して血管内皮細胞を障害する。NETs成分中の血管障害活性を有する分子として、過酸化水素と塩素イオンから次亜塩素酸を産生させるMPOや、DNAから遊離したヒストン、マトリックスメタロプロテアーゼ(MMP)-2とMMP-9をはじめとするMMPなどがある。活性化された好中球が産生するBlyS(BAFF)はB細胞を刺激し、また、樹状細胞によりNETs中のANCA対応抗原を提示されたCD4⁺T細胞はIL-21を介してB細胞を刺激し、ANCAの産生が持続する。このようにNETsとANCAを介した悪循環(NETs-ANCA悪循環)がANCA関連血管炎の病態を形成している。その他、制御性T細胞(Treg)の数的および機能的異常、エフェクターメモリーT細胞(T_{EM})による組織障害メカニズムもAAVの病態形成に関与している。

ANCA関連血管炎 (ANCA-associated vasculitis:AAV)

ANCA関連血管炎は3つに分類される

- ・ 顕微鏡的多発血管炎(Microscopic polyangitis:MPA)
- ・ 多発血管炎性肉芽腫(Granulomatosis with polyangitis:GPA)
→旧ウェゲナー肉芽腫症
- ・ 好酸球性多発血管炎性肉芽腫
(Eosinophilic Granulomatosis with polyangitis:EGPA)
→旧アレルギー性肉芽腫性血管炎 チャーグストラウス症候群

AAVの臓器障害

表1 AAVの臓器障害

臓器	病態
頭蓋内 眼	脳梗塞, 脳出血, 肥厚性硬膜炎(合併する絞扼性脳神経障害), 脳神経炎, 静脈洞炎・血栓症 上強膜炎, 強膜炎, 角膜炎, 眼窩病変(眼窩腫瘤, 眼窩尖端症候群)(GPA) , 虚血性視神経症, 網膜血管炎, 涙腺炎(GPA)
耳 鼻・副鼻腔	中耳炎, 乳突蜂巣炎, 外耳道炎(GPA), 内耳炎(MPA), 顔面神経麻痺(GPA) 鼻・副鼻腔炎(骨・軟骨破壊所見ありはGPA), 鞍鼻や鼻中隔穿孔(GPA)
口腔内・舌・咽頭 気管・気管支 肺	口腔内粘膜潰瘍, 莓状歯肉炎(GPA) 気管支喘息(EGPA), 声門下・気管狭窄(GPA) 間質性肺炎(MPA), 好酸球性肺炎・移動性浸潤影(EGPA), 結節性・腫瘤性・空洞性病変(GPA), 固定浸潤影(GPA), びまん性肺胞出血(MPA, GPA)
心臓(EGPA) 漿膜	心筋炎, 不整脈, 冠動脈炎 胸膜炎, 心膜炎
消化管 肝・胆・膵	潰瘍, 出血 肝機能障害, 胆嚢炎, 膵炎, 門脈血栓症
副腎 腎臓	副腎梗塞・出血 糸球体腎炎(MPA, GPA), 尿細管間質性腎炎(GPA, EGPA)
尿管・膀胱・前立腺 生殖器系	尿管狭窄(GPA), 前立腺炎(GPA) 精巣炎(GPA), 卵巣炎(GPA), 卵管炎(GPA)
筋肉・関節 末梢神経	筋内血管炎・関節痛 多発単神経炎, 単神経炎
皮膚 血液	皮膚血管炎, 網状皮斑, 皮下結節, 皮膚潰瘍, 壊疽 好酸球增多症(EGPA)

おもなものを太字で記載。(MPA), (GPA), (EGPA)は, 各疾患で当該臓器障害の頻度が比較的高いことを示す。

顕微鏡的多発血管炎 診断基準

Definite Probableを対象とする

【主要項目】

(1) 主要症候

- ①急速進行性糸球体腎炎
- ②肺出血または間質性肺炎
- 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

顕微鏡的多発血管炎 診断基準

(3)主要検査所見

- ①MPO-ANCA陽性
- ②CRP上昇
- 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

顕微鏡的多発血管炎 診断基準

(4) 診断のカテゴリー

① 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及び②を含め2項目以上満たし、
MPO-ANCA陽性の例

② 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

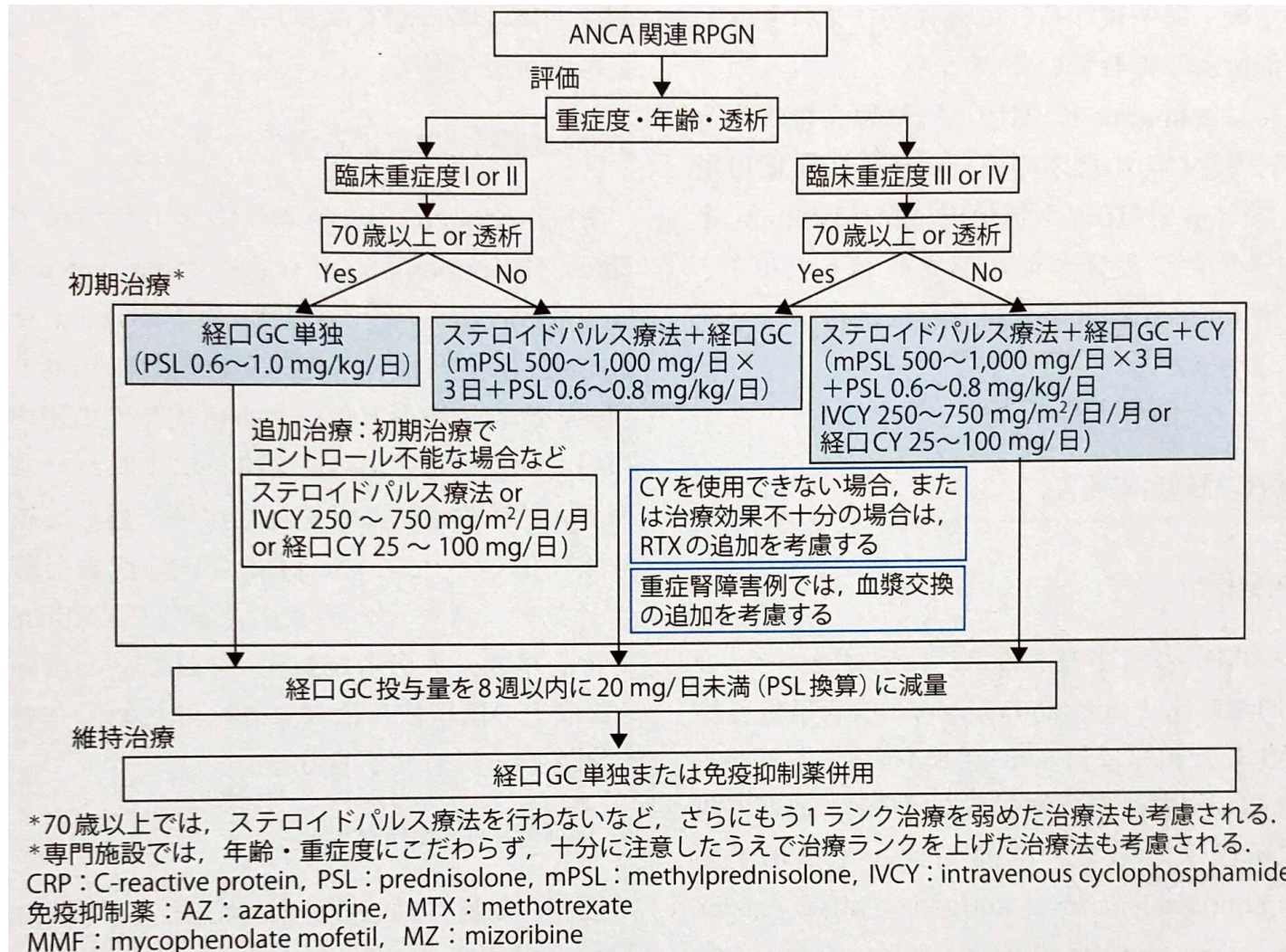
顕微鏡的多発血管炎 重症度分類

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) *	臨床 重症度	総スコア
0	[Cr] < 3	< 60	無	< 2.6	Grade I	0~2
1	3 ≤ [Cr] < 6	60~69		2.6~10	Grade II	3~5
2	6 ≤ [Cr]	≥ 70	有	> 10	Grade III	6~7
3	透析療法				Grade IV	8~9

*初期治療時の測定値

治療アルゴリズム



治療経過

入院21日目

ステロイドパルス開始

– PSL500mg 3日間

副作用予防としてPPI内服開始

入院23日目

血糖上昇ありインスリンスケールうち開始

ステロイドパルス開始後興奮状態継続(ステロイドせん妄)

→投与量の漸減での改善を見込み経過観察

治療経過

入院24日目

後療法

– PSL 0.6mg/kg BW41kg = 25mgで内服開始

入院25日目

【採血結果】

BUN 119.1mg/dL UA 12.9mg/dL CRE 4.22mg/dL

eGFR 8.2 CRP 5.596mg/dL Glu 121mg/dL

WBC 8060/ $\mu\ell$ HGB 5.9g/dL PLT 25.4 10000/ $\mu\ell$

治療経過

入院25日目

腎機能障害進行＋ステロイドパルスによる異化亢進＋脱水傾向が重なりBUN・CRE上昇→現行治療継続

Hb低下

懸念すべきは肺胞出血だが酸素化低下や喀血もなし

下肢の皮下出血に加え、上肢にも紫斑出現(小血管破壊進行あり)
→輸血(RCC4単位)で経過観察

治療経過

入院29日目

【採血結果】

BUN 96.3mg/dL UA 6.7mg/dL CRE 1.95mg/dL

eGFR 19.0 CRP 2.438mg/dL Glu 109mg/dL

WBC 13600/ μ ℓ HGB 7.9g/dL

腎機能改善傾向、尿酸値・炎症反応も改善へ
貧血あり、RCC2単位つつを2日間で投与予定

治療経過

入院31日目

BP107/57mmHg HR98/min BT38.0°C RR22/min

SpO2=95%(RA)

意識レベル低下あり GCS=E3V1M4

上肢の点状紫斑は増悪し範囲拡大、血便5回あり

治療経過

【採血結果】

ALB 2.1g/dL T-Bil 1.07mg/dL AST 75IU/L ALT 33IU/L

ALP 144IU/L LDH 817IU/L γ -GTP 12IU/L

BUN 161.3mg/dL UA 8.0mg/dL CRE 3.59mg/dL

eGFR 9.7 CRP 12.953mg/dL Glu 109mg/dL

WBC 46400/ μ l HGB 7.5g/dL PLT 13.6 10000/ μ l

炎症反応高値、肝酵素上昇、腎機能悪化、脱水所見あり

治療経過

【MRI検査】

多発性・散在性に脳梗塞を認める

深部白質病変、脳萎縮あり

MRAでは動脈硬化性変化あり

画像上は心原性脳梗塞を疑わせる所見だがAFなし

(顕微鏡的多発血管炎の4%に脳梗塞合併あり)

治療経過

【MRI画像】

治療経過

【CT検査】

治療経過

敗血症による血液分布異常性ショック、出血に伴う循環血液量低下性ショックと考え治療開始

循環：乳酸酢酸リンゲル液80mL/h開始(心不全防止)

ノルアドはMapの推移を見てから投与予定

呼吸：頻呼吸だがRAで安定している

腎臓：循環血液量減少に伴う腎前性腎不全

感染：血液培養採取しMEPM1g/day

薬剤：経口中止、PSL 25mg PPI 40mg/day ivへ

スライディングスケール再開

経鼻胃管挿入

治療経過

入院経過38日目

【採血結果】

ALB 1.9g/dL T-Bil 0.91mg/dL AST 16IU/L ALT 7IU/L

ALP 192IU/L LDH 427IU/L γ -GTP 17IU/L

BUN 149.6mg/dL UA 10.9mg/dL CRE 4.58mg/dL

eGFR 9.7 CRP 2.194mg/dL

WBC 10300/ μ l HGB 6.6g/dL PLT 21.3 10000/ μ l

炎症反応Peak out、肝胆道系酵素改善、腎機能改善、血便なし

治療経過

入院38日目

MEPM終了 経管栄養開始 (GFO)

ダイフェン配合錠 0.5錠 1日1回 朝食後内服開始

入院40日目

PSL20mgへ減量

下血は治まったがHb6.6mg/dLのためRCC4単位投与

入院42日目

MPOANCA/FEIA 50.0IU/mLに改善

治療経過

入院54日目

PSL15mgへ減量

【採血結果】

ALB 2.0g/dL ALT 12IU/L ALP 233IU/L LDH 179IU/L

γ -GTP 12IU/L

BUN 28.1mg/dL CRE 0.75mg/dL

eGFR 54 CRP 1.022mg/dL

WBC 5210/ $\mu\ell$ HGB 8.5g/dL PLT 21.9 10000/ $\mu\ell$

治療經過

入院68日目

PSL10mgへ減量

【採血結果】

ALB 2.1g/dL T-Bil 0.44mg/dL ALT 11IU/L ALP 180IU/L

LDH 169IU/L γ -GTP 13IU/L BUN 38.5mg/dL

CRE 0.67mg/dL eGFR 61.1 CRP 1.707mg/dL

WBC 7680/ μ l HGB 8.5g/dL PLT 19.7 10000/ μ l

MPOANCA/FEIA 13.9IU/mL

治療経過

入院71日目

施設退院となる

【参考文献】

- 金子修三 山縣邦弘
我が国の急速進行性糸球体腎炎の診療における現状と
将来の展望
日本内科学会雑誌 2020年5月 109巻 5号 P886－895
- 有村義宏 丸山彰一 本間栄
ANCA関連血管炎診療ガイドライン2017
診断と治療社 2017年