

腎・泌尿器系疾患

IgA腎症

1. 概要

慢性糸球体腎炎のうち、糸球体メサンギウム細胞と基質の増殖性変化とメサンギウム領域へのIgAを主体とする沈着物とを認めるものをいう。同義語として、IgA腎炎、Berger病、IgA-IgG腎症がある。慢性糸球体腎炎の一病型として確立しているが、日本においては1970年代初期から活発な研究が行われ、慢性糸球体腎炎のうち成人では30%以上、小児でも20%以上を占めていることが明らかになった。日本と同じように本症が多発する国としては、アジア太平洋地域の諸国とフランスその他の南欧諸国が知られており、北欧や北米では比較的少ない。このような著しい地域差の原因は不明であり、一部では腎生検施行の頻度と比例するともいわれるが、北米においては北米先住民族に多発し黒人では稀であることも知られているため、何らかの人種的要因の存在も想定されている。成人・小児ともに男性にやや多く、発見時の年齢は成人では20歳代小児では10歳代が多いが、患者層はすべての年齢にわたっている。

予後に関する様々な研究がなされているが、診断時の腎機能や症状により予後が異なる。複数の研究の解析から、成人発症のIgA腎症では10年間で透析や移植が必要な末期腎不全に至る確率は15~20%、20年間で約40%弱である。降圧薬(特にレニン-アンジオテンシン系阻害薬)や副腎皮質ステロイド薬の積極的な使用により、1996年以降、予後が改善しているとの報告もある。また小児では成人よりも腎予後は良好である。予後判定については腎生検光顕標本における組織障害度が重要であるということは内外で異論がなく、その他の臨床指標の中で腎生検時の高血圧、腎機能低下、高度蛋白尿、患者の高年齢などが予後判定上有用であることも内外に共通した認識である。

2. 疫学

約31,000~48,000人

3. 原因

本症には適切な動物モデルがなく、成因の解明は臨床症例の解析に待たねばならないため種々の制約があるが、本症が流血中のIgAを主体とする免疫複合体の糸球体内沈着によって引き起こされるとする説が最も有力である。その根拠は糸球体内のIgAの多くが補体成分と共存していること、移植腎に短期間のうちに高率に再発すること、更に少数報告ではあるが本症に罹患した腎臓を他の疾患患者に移植すると糸球体内IgA沈着が消失することなどである。また最近では、遺伝的要素、IgA1分子の糖鎖異常、粘膜免疫の異常、等が本症の病態との関係で研究が進展しつつある。しかし免疫複合体を形成している抗原の同定は未だ十分には成功していない。その他、糸球体硬化に至る本症の進展については本症以外の多くの糸球体疾患と共通した機序が存在することが明らかになりつつある。

4. 症状

本症発見時の症状は、日本では偶然の機会に蛋白尿・血尿が発見されるものが大多数を占めるが、諸外国ではこの比率が低く、肉眼的血尿や浮腫などの症候性所見の比率が本邦よりも高い。この差異は腎生検施

行対象症例の選択方針が内外で異なるためと考えられており、ヨーロッパ諸国の中でも腎生検を比較的活発に行っている地域では本症の発現頻度が高いこととともに、無症候性蛋白尿・血尿の比率が高くなっている。

5. 合併症

高血圧。ネフローゼ症候群を呈する場合は脂質異常症。慢性腎不全に進行した場合は、腎性貧血、電解質ミネラル異常(高カリウム血症、低カルシウム・高リン血症)など。

6. 治療法

本症の治療については根本的な治療法が得られていないために、内外ともに対症療法が行われている。レニン-アンジオテンシン系阻害薬、副腎皮質ステロイド薬(パルス療法を含む)、口蓋扁桃摘出術(+ステロイドパルス併用療法)、免疫抑制薬、抗血小板薬、n-3系脂肪酸(魚油)などで治療を行う。進行抑制を目的とした成人IgA腎症の治療の適応は、腎機能と尿蛋白に加えて、年齢や腎病理組織像も含めて総合的に判断される。また症例に即して血圧管理、減塩、低蛋白食、脂質管理、血糖管理、体重管理、禁煙などを行う。

7. 研究班

「難治性腎疾患に関する調査研究」(H26-難治等(難)-一般-042)

(研究代表者) 丸山 彰一

(分担研究者) 川村 哲也

腎・泌尿器系疾患

急速進行性糸球体腎炎

1. 概要

腎糸球体に急速かつ激的な炎症がおり、数週間の経過で腎機能が急速に低下して腎不全に至る。腎疾患の中でも最も予後が悪く、治療にも難渋することが多い。

2. 疫学

約 2,200～2,400 人

3. 原因

腎糸球体の特徴的な病理像は、ボウマン腔に形成される半月体(クレッセント)と呼ばれる構造の出現である。これにより本来の糸球体の血流が妨げられ糸球体における血液ろ過が急速に低下し腎機能が悪化する。半月体の形成機序は不明である。我が国においてはかなりの症例で自己抗体(ANCA=抗好中球細胞質抗体)が陽性であり、免疫学的機序を介しておこるものと考えられている。

4. 症状

自覚症状としては、全身倦怠感、微熱などの不特定な症状。検査所見としては、血尿+たんぱく尿、腎機能の急速な低下(血清クレアチニンの急速な上昇)、貧血、などである。全身性血管炎の部分症状である場合には、腎臓以外の全身症状として、上気道を含む呼吸器や四肢の神経・血管症状がみられることがある。

5. 合併症

腎不全。全身性の場合には、肺出血などによる呼吸不全など。治療を開始した場合には、重篤な感染症が合併する危険性も高く、それが原因で死亡することもある。

6. 治療法

ステロイド(経口、点滴パルス)、免疫抑制薬(シクロホスファミド、アザチオプリン、ミゾリビンなど)、抗体除去のための血漿交換ないし血液吸着療法など。

7. 研究班

「難治性腎疾患に関する調査研究」(H26-難治等(難)-一般-042)

(研究代表者) 丸山 彰一

(分担研究者) 山縣 邦弘

腎・泌尿器系疾患

抗糸球体基底膜腎炎

1. 概要

腎糸球体に急速かつ激的な炎症がおり、数週から数ヶ月間の経過で腎機能が急速に低下して腎不全に至る。最も重篤な糸球体腎炎症候群であり、生命予後も不良、腎予後も不良で維持透析へ移行しない場合も慢性腎不全としての管理加療を要することが大半である。腎疾患の中でも最も予後が悪く、治療にも難渋することが多い。

2. 疫学

約 200~400 人

3. 原因

腎糸球体の特徴的な病理像は、ボウマン腔に形成される半月体(クレッセント)と呼ばれる構造の出現である。これにより本来の糸球体の血流が妨げられ糸球体における血液ろ過が急速に低下し腎機能が悪化する。半月体の形成機序は不明である。自己抗体(抗糸球体基底膜抗体)が沈着することで、免疫学的機序を介しておこるものと考えられている。

4. 症状

自覚症状としては、全身倦怠感、微熱などの不特定な症状。検査所見としては、血尿+たんぱく尿、腎機能の急速な低下(血清クレアチニンの急速な上昇)、貧血、などである。腎臓以外の全身症状として、肺胞出血がみられることがある。

5. 合併症

慢性腎炎症候群~ネフローゼ症候群。しばしば急速に腎機能は悪化し、慢性腎不全へと移行する。自己抗体が肺胞上皮細胞と交差反応を来す場合があり、重篤な肺出血を合併することがある。

6. 治療法

ステロイド(経口、点滴パルス)、免疫抑制薬(シクロホスファミド、アザチオプリン、ミゾリビンなど)、抗体除去のための血漿交換ないし血液吸着療法など。完全な原因除去でなく、免疫抑制療法による、長期的な疾患コントロールが行われる経過中の免疫抑制薬等による維持治療が必須で、長期の療養が必要である。腎不全が進行した場合には透析療法が必要になる。治療を開始した場合には、重篤な感染症が合併する危険性も高く、それが原因で死亡することもある。

7. 研究班

「難治性腎疾患に関する調査研究」(H26-難治等(難)-一般-042)

(研究代表者) 丸山 彰一

(分担研究者) 山縣 邦弘

腎・泌尿器系疾患

一次性ネフローゼ症候群

1. 概要

ネフローゼ症候群は大量の糸球体性蛋白尿を来し、低アルブミン血症や浮腫が出現する腎疾患群である。診断基準は、尿蛋白 3.5g/日以上(随時尿において尿蛋白/尿クレアチニン比が 3.5g/gCr 以上の場合もこれに準ずる)が継続し、血清アルブミン値が 3.0g/dL 未満に低下することである。浮腫は本症候群の必須条件ではないが、重要な所見である。難治性ネフローゼ症候群は副腎皮質ステロイドと免疫抑制薬を使用して 6 か月以上治療しても 1g/日以上の尿蛋白が続く場合と定義される。

2. 疫学

新規発症のネフローゼ症候群は年間 3,700-4,600 例と推定され、新規発症の難治性ネフローゼ症候群は年間 1,000-1,200 症例と推定されている。一次性ネフローゼ症候群のおよその内訳は、膜性腎症が 40%、微小変化型ネフローゼ症候群が 40%、巣状分節性糸球体硬化症は 10%、膜性増殖性糸球体腎炎は 6%となっている。膜性腎症の腎生存率(透析非導入率)は 10 年で 89%、15 年で 80%、20 年で 59%であり、長期予後は不良である。巣状分節性糸球体硬化症の腎生存率は 10 年で 85.3%、15 年で 60.1%、20 年で 33.5%と長期予後は膜性腎症よりも不良である。微小変化型ネフローゼ症候群は、治療反応性は良いものの、30-70%と高率に再発が見られる。

3. 原因

各病理型により、原因は異なると考えられる。難治性ネフローゼ症候群の中で、最も多い膜性腎症は、原因抗原が糸球体上皮細胞に発現する M 型ホスホリパーゼ A2 受容体(PLA2R)であることが分かってきた。PLA2R に対する自己抗体が産生されることがネフローゼ症候群の原因であると推定される。その他の原因抗原としてトロンボスポンジン 1 型ドメイン含有 7A なども想定されている。近年、巣状分節性糸球体硬化症や微小変化型ネフローゼ症候群に関わる分子も探索されているが、依然不明な点が多い。原発性膜性増殖性糸球体腎炎の原因は明らかになっていない。

4. 症状

浮腫をきたし、体重増加を認める。高度の場合には胸水や腹水を認める。

5. 合併症

主な合併症は、腎機能低下である。高度のネフローゼ症候群では急激な腎機能低下をきたすことがあるが、多くの場合には治療により回復する。膜性腎症や巣状糸球体硬化症では、長期に大量の尿蛋白が持続することにより慢性腎障害が惹起される。高度の低アルブミン血症を伴うネフローゼ症候群においては、凝固能の亢進により血栓症をきたす。特に膜性腎症で報告が多い。また、大量蛋白尿に伴う低ガンマグロブリン血症から感染症をきたす。副腎皮質ステロイドによる治療により、骨粗鬆症、胃潰瘍。免疫抑制薬併用で感染症のリスクが増加するため、注意を要する。特に高齢者では、免疫抑制治療に伴う感染症死が問題となっている。

6. 治療法

病型によって治療が異なる。浮腫を軽減するための対症療法として、塩分制限と利尿薬が使用される。また、腎臓の保護のために、ACE 阻害薬やアンジオテンシン受容体拮抗薬を使用する。高 LDL コレステロール血症に対してはスタチンを使用する。根治療法として、副腎皮質ステロイドや免疫抑制薬を使用した治療が行われる。

7. 研究班

「難治性腎疾患に関する調査研究」(H26-難治等(難)-一般-042)

(研究代表者) 丸山 彰一

(分担研究者) 猪阪 善隆

腎・泌尿器系疾患

一次性膜性増殖性糸球体腎炎

1. 概要

膜性増殖性糸球体腎炎(MPGN)は、係蹄壁肥厚と分葉化を呈するメサンギウム増殖を特徴とする病理学的疾患概念である。診断は腎生検によってなされ、従来は電顕所見の高電子密度沈着物の糸球体内局在部位により、I型(基底膜内皮下に沈着)、II型(基底膜緻密層に沈着)、およびIII型(基底膜内皮下と基底膜上皮下に沈着)に分類されていた。最近になり、補体の第二経路調節異常が原因であるC3腎症の疾患概念の定着に伴い、発症機序に基づく新分類として、蛍光抗体法所見におけるC3優位な沈着の有無により分類し、C3よりも免疫グロブリンの沈着が優位な場合は、免疫複合体型MPGN、C3優位な沈着が認められた場合はC3腎症と総称され、旧分類のII型に相当するデンスデポジット病(dense deposit disease; DDD)とそれ以外のC3糸球体腎炎に分類する。

2. 疫学

比較的稀な疾患であり、日本腎臓学会レジストリーに登録され、一次性糸球体疾患と診断されたネフローゼ症候群患者の中では、MPGNは約6%を占める。C3腎症に限定した発症率に関しては、疾患概念が新しく疫学調査が存在しない。DDDの発症率は100万人あたり2人から3人と極めて少ない。

3. 原因

免疫複合体型MPGNは、感染症や自己免疫疾患などの全身性疾患に続発して発症するものが多い。C3以外にC1qとC4の沈着を認め、補体の古典経路活性化が糸球体病変の発症に関与する。C3腎症の原因は、補体第二経路の調節異常である。C3腎症は、C3活性化作用を有するC3転換酵素を安定化する自己抗体であるC3 nephritic factor(C3NeF)やC3の持続的活性化を抑制するH因子やI因子に対する自己抗体など、種々の要因により補体第二経路が持続的に活性化されることにより糸球体病変が惹起される。

4. 症状

免疫複合体型MPGNは原因疾患により多彩な臨床症状が出現するが、半数以上の症例はネフローゼ症候群を呈する。免疫複合体型MPGNは持続的なC3低下が75%の症例で見られる。C1qやC4は一般的には正常であるが、クリオグロブリン血症に続発する場合はC4が低下する。DDDでは、80%以上の症例にC3NeFが検出される。

5. 合併症

25%から30%の症例で、血尿、高血圧、および腎機能障害が認められる。デンスデポジット病には、ネフローゼ症候群が30%以上の症例で認められる。尿潜血は必発であるが、肉眼的血尿は約15%で出現する。腎機能障害が半数以上の症例で認められる。

6. 治療法

続発性免疫複合体型 MPGN では、原疾患の治療を優先する。特発性 MPGN では、副腎皮質ステロイド、メチルプレドニゾンパルス療法、コルチコステロイドにシクロホスファミドまたはミコフェノール酸モフェチルを加えた併用療法などが試みられる。デンスデポジット病や C3 腎症に対する確立した治療法はない。

7. 研究班

「難治性腎疾患に関する調査研究」(H26-難治等(難)-一般-042)

(研究代表者) 丸山 彰一

(分担研究者) 猪阪 善隆

腎・泌尿器系疾患

多発性嚢胞腎

1. 概要

両側腎臓に多数の嚢胞が進行性に発生・増大し、腎臓以外の種々の臓器にも障害が生じる最も頻度の高い遺伝性腎疾患である。遺伝性疾患であり、常染色体優性遺伝(常染色体優性多発性嚢胞腎 Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease: ADPKD)と常染色体劣性遺伝(常染色体劣性多発性嚢胞腎 Autosomal Recessive Polycystic Kidney Disease: ARPKD)とによるものがある。

2. 疫学

ADPKD: 約 3,000~7,000 人に 1 人

ARPKD: 約 10,000~40,000 人に 1 人

3. 原因

遺伝性の疾患で、原因遺伝子として ADPKD では PKD1 と PKD2 が、ARPKD では PKHD1 が発見されている。この遺伝子異常と表現型(嚢胞が多発して腎機能が低下する)との間をつなぐ機序の解明が進められている。

4. 症状

ADPKD は加齢とともに嚢胞が両腎に増加・増大し、進行性に腎機能が低下し、70 才までに約半数が末期腎不全に至る。しかしほとんどが 30~40 歳代まで無症状で経過する。自覚的な初発症状として外傷後(体に衝撃を与えるスポーツによるものも含む)の肉眼的血尿、腹痛・腰背部痛、腹部膨満などが挙げられる。他覚的には健診などで指摘される高血圧も初発症状(所見)として重要である。過半数の ARPKD 患者は新生児期に症候を示すが、乳児期およびそれ以降、腎腫大あるいは肝脾腫による腹部膨満により発見されることもある。

5. 合併症

ADPKD では高血圧は 50~80%に合併する。他臓器嚢胞(肝嚢胞、膵嚢胞など)。脳動脈瘤、嚢胞感染、嚢胞出血、尿路結石がある。

6. 治療法

腎嚢胞増大や腎機能低下を抑えることを目的に V2 受容体拮抗薬が根治的治療薬として確立している。

7. 研究班

「難治性腎疾患に関する調査研究」(H26-難治等(難)-一般-042)

(研究代表者) 丸山 彰一

(分担研究者) 武藤 智