

大学院生・研修医向け医学教育資料

慢性腎炎症候群

免疫学的病態と臨床・治療戦略

Satoshi Yoshida, MD, PhD, FAAAAIClinical Professor, Department of Allergy and Immunology
University of California San Francisco (UCSF) School of Medicine

2025年6月改訂版（KDIGO 2021・最新臨床試験対応）

抄 録

慢性腎炎症候群（Chronic Nephritic

Syndrome）は、1年以上にわたり持続する蛋白尿・血尿を主徴とする慢性糸球体疾患群の総称である。その病態の本態は「免疫応答の慢性的異常による糸球体炎症と進行性硬化」であり、放置すれば末期腎不全（End-Stage Renal

Disease：ESRD）へと進行する。本邦では慢性糸球体腎炎は透析導入原因の約20%を占める重要な疾患群である。近年、IgA腎症に対するNEFECON試験（局所放出型ブデソニド）・DUPLEX試験（スパルセンタン）・SGLT2阻害薬の有効性、膜性腎症に対するリツキシマブの第一選択化（MENTOR試験）、ANCA関連腎炎に対するアバコパン（ADVOCATE試験）、ループス腎炎に対するボクロスポリン（AURORA試験）など、エビデンスレベルの高い新規治療戦略が次々と確立されており、治療パラダイムは大きく変革している。KDIGO

2021グロメルロネフリガイドラインの刊行により、治療の層別化・個別化が一層重要となっている。本資料では、主要な慢性糸球体疾患について、神経-内分泌-免疫ネットワーク（Neuro-Endocrine-Immune

Network）の観点も踏まえつつ、免疫学的病態、組織病理、臨床評価から最新の治療戦略・エビデンスまでを体系的に解説する。

キ ー ワ ー ド :

慢性糸球体腎炎、IgA腎症、膜性腎症、FSGS、MPGN/C3腎症、補体系、ANCA関連血管炎、KDIGO 2021、スパルセンタン、アバコパン、ボクロスポリン

1. 導入

慢性腎炎症候群（慢性糸球体腎炎症候群）は、腎臓の糸球体に1年以上にわたる持続的・慢性的炎症が生じ、血尿・蛋白尿が続く疾患群を指す。初期は自覚症状に乏しく、健康診断や職場検診で尿検査異常として偶然発見されることが多い。しかし適切な管理がなされなければ、数十年の経過で末期腎不全（ESRD）に至り、透析・腎移植を余儀なくされるケースも少なくない。わが国における透析導入原因（2023年日本透析医学会統計調査）をみると、第1位は糖尿病性腎症、第2位が慢性糸球体腎炎であり、後者は全導入患者の約20%を占める。欧米では成人ネフローゼ症候群の最多原因が膜性腎症であるのに対し、本邦ではIgA腎症が原発性慢性糸球体腎炎の40~50%を占めるといった疫学的特徴がある。この地域差の背景には、遺伝的素因（HLA関連SNP等）や生活習慣・食事習慣の差異が関係していると考えられている。

病態生理の理解にあたっては、糸球体という「免疫の戦場」が、神経・内分泌・免疫ネットワーク全体の文脈に置かれていることを忘れてはならない。慢性ストレス・感染・ホルモン環境が免疫応答を修飾し、慢性炎症の制御に影響することが近年明らかになってきている。ネフローゼ症候群の寛解・再燃パターンがストレスや感染を契機とすることが多い事実は、このネットワーク的な病態観を反映している。特に微小変化型ネフローゼ症候群（MCD）やIgA腎症では、上気道感染を契機とした急性増悪が典型的な臨床像であり、粘膜免疫と全身免疫系の連関が重要な役割を果たしている。

本資料の構成としては、①免疫学的病態機序の分類、②組織病理学的特徴、③臨床症候・重症度評価、④診断アプローチ・鑑別診断、⑤標準治療と最新エビデンス、⑥予後・長期管理の順に体系的に解説する。研修医・大学院生が「なぜこの患者にこの治療なのか」を論理的に説明できるようになることを目標とする。

2. 免疫学的病態：なぜ糸球体が壊れるのか

糸球体は高度に特殊化した微小血管フィルターであり、内皮細胞・糸球体基底膜（GBM：Glomerular Basement Membrane）・足細胞（podocyte）・メサンギウム細胞の4者が精巧に統合されている構造体である。スリット膜（slit diaphragm）は足細胞突起間に存在し、ネフリン（NPHS1）・ポドシン（NPHS2）等のタンパクで構成される物理的・選択的フィルターの役割を担う。これらの構成要素のいずれが免疫攻撃の標的となるかによって、病理形態・臨床症候・治療反応性が根本的に異なる。免疫機序は大きく以下の4つに分類される。

表 1 主な慢性糸球体腎炎の概要比較

疾患名	頻度（本邦）	好発年齢	主病態機序	特異的バイオマーカー	10年腎生存率
IgA腎症	最多（40～50%）	20～40代	糖鎖不全IgA1 →免疫複合体沈着	血清Gd-IgA1 (研究段階)	70～80%
膜性腎症（MN）	成人ネフローゼの 約20%	40～60代	足細胞自己抗原 (PLA2R等) への in situ IC形成	抗PLA2R抗体 (感度70～80%)	70～80%
FSGS	10～15%	小児・成人 (両極性)	足細胞障害 循環透過性因子 (suPAR等)	可溶性uPAR (研究段階)	50～70%
MPGN/C3腎症	5～10%	小児～成人	補体代替経路 制御異常	C3↓/CFH変異 C3NeF	30～50%
ANCA関連腎炎	5～8%	60代以上（近年高齢化）	好中球NETosis Pauci-immune型壊死	PR3-ANCA MPO-ANCA	60～75%
ループス腎炎（LN）	SLE患者の約50%	20～40代（女性優位）	多様なIC沈着 Class III/IVが最重症	抗dsDNA抗体↑ 補体C3・C4↓	80～90% (適切治療下)

2-1. 免疫複合体（IC）型

◆ (A) 循環免疫複合体の糸球体沈着

体内で形成された循環免疫複合体（Circulating Immune Complex : CIC）が糸球体に捕捉・沈着し、古典的補体経路（C1q→C4→C2→C3→C5→MAC）を活性化することで好中球・マクロファージが浸潤し、炎症が惹起される。この機序の典型例はSLE（ループス腎炎）や感染後急性糸球体腎炎（溶連菌感染後等）である。ループス腎炎では、核由来抗原（二本鎖DNA：dsDNA、ヌクレオソーム等）に対する自己抗体が免疫複合体を形成し、腎臓の間質・血管・糸球体に多彩な沈着パターンを呈する。補体C3・C4が両者ともに低下するのが特徴的であり、治療介入のタイミングを判断するモニタリング指標として活用される。

腎生検でのISN/RPS 2018分類では、Class I（正常～微小変化）からClass VI（進行性硬化）に分類される。Class

IIIとIVが最も重症であり、積極的な免疫抑制療法（MMF＋ステロイドが第一選択）が必要となる。Class IIIは全糸球体の50%未満、Class IVは50%以上に増殖性変化・壊死・半月体を認める点で区別される。

◆ (B) In situ 免疫複合体形成（膜性腎症の本態）

膜性腎症（Membranous

Nephropathy：MN）では、足細胞表面に発現する自己抗原に対する循環自己抗体（主にIgG4サブクラス）が直接結合し、足細胞表面に免疫複合体を形成する（in situ IC formation）。これは循環ICが「完成品として沈着する」のではなく、腎局所で「組み立てられる」という重要な病態的違いがある。その後、補体の活性化により膜侵襲複合体（MAC：C5b-9）が基底膜の上皮下に形成され、足細胞を傷害する。

主要な自己抗原として現在確立されているものにはPLA2R1（phospholipase A2 receptor 1：原発性MNの約70～80%）、THSD7A（thrombospondin type-1 domain-containing 7A：約2～5%）、NELL-

1、PCDH7、SEMA3Bなどがある。近年、新規自己抗原が続々と同定されており、MNの「精密診断」が可能となりつつある。抗PLA2R1抗体は疾患活動性および治療反応性の優れたバイオマーカーであり、治療前・中・後の定期的なモニタリングが推奨される。続発性MNの原因として悪性腫瘍（特に55歳以上の男性で多い）、薬剤（NSAIDs、金製剤、ブシラミン等）、感染症（B型肝炎、梅毒等）、自己免疫疾患（SLEのClass

V）が重要であり、PLA2R抗体が陰性の場合は特に精密な鑑別が求められる。

2-2. 細胞性免疫・液性因子型（FSGS・微小変化型）

巣状分節性糸球体硬化症（FSGS）および微小変化型ネフローゼ症候群（MCD：Minimal Change Disease）の病態核心は、足細胞の機能的・構造的障害による高度蛋白尿（選択性蛋白尿：アルブミン優位）である。免疫複合体の沈着は認めず（光顕・免疫蛍光では陰性）、電顕で足細胞突起の広汎な消失（foot process effacement）が特徴的所見となる。

病態の中心は、T細胞（特にTh2、制御性T細胞の機能不全）から産生される「循環透過性因子（Circulating Permeability Factor：CPF）」による足細胞傷害であると考えられている。候補因子として可溶性urokinase-type plasminogen activator receptor（suPAR）が最も注目されているが[6]、単一の因子では説明しきれず、複数の液性因子が関与する可能性が高い。また、原発性FSGSとMCDは疾患スペクトラムの両端を形成することも捉えられており、ステロイド感受性が一つの重要な分岐点となる。遺伝性FSGSではNPHS2（

ポドシン)、NPHS1(ネフリン)、WT1、LAMB2、TRPC6、INF2等の遺伝子変異が同定されており、特に若年発症・家族歴陽性例では遺伝子検索を積極的に検討すべきである。

2-3. 補体代替経路制御異常型 (C3腎症・MPGN)

膜性増殖性糸球体腎炎 (MPGN : Membranoproliferative

GN)のうち、補体代替経路の慢性的な制御異常が原因となるものが「C3腎症」として独立した疾患概念に整理された(従来のMPGN

II型からの概念的再編)。正常では補体代替経路はゆっくりと持続的に活性化(C3 tick-over)されるが、CFH (complement factor H)・CFI (factor I)・MCP (membrane cofactor protein)等の制御蛋白が機能することで速やかに抑制される。

C3腎症では、この制御機構に先天的(遺伝子変異)または後天的(自己抗体:C3NeF等)な異常が生じ、C3コンバーターゼ(C3bBb)が異常安定化・持続活性化される結果、C3のみが選択的に消費されてC3↓・C4正常というパターンを呈する(古典経路を経ないためC4は温存される)。

消費されたC3断片がメサンギウム・基底膜に沈着し、持続的な炎症と組織傷害を引き起こす。

。Dense Deposit Disease (DDD)はC3腎症の特殊型で、電顕で基底膜内に著明な高電子密度の沈着物(ソーセージ様)を認め、C3NeF陽性率が特に高い。この疾患群に対しては、Factor

B阻害薬(iptacopan)やC3阻害薬(pegcetacoplan)の臨床試験が進行中であり[12]、標的補体療法の実臨床応用が期待される。

2-4. ANCA 関連型 (Pauci-immune 壊死性腎炎)

抗好中球細胞質抗体 (ANCA : Anti-Neutrophil Cytoplasmic

Antibody) 関連血管炎 (AAV : ANCA-Associated

Vasculitis)に伴う腎炎は、免疫複合体の沈着がほとんどない「Pauci-

immune (免疫グロブリン陰性)」型の壊死性・半月体形成性腎炎を呈する点で他の糸球体腎炎と根本的に異なる。腎組織の免疫蛍光所見がほぼ陰性であることが診断のポイントとなる。

PR3-ANCA (c-ANCA

パターン)は多発血管炎性肉芽腫症(GPA:旧ウェゲナー)と主に関連し、MPO-ANCA (p-ANCA

パターン)は顕微鏡的多発血管炎(MPA)・好酸球性多発血管炎性肉芽腫症(EGPA:旧チャーク・ストラウス)と関連する。病態機序としては、感染・炎症刺激により好中球が活性化(p-priming)されてPR3またはMPOが細胞表面に転位し、そこにANCAが結合して完全な好中球活性化・NETosis (Neutrophil Extracellular

Traps形成)が誘導される。NETs中に含まれるMPO/PR3は自己抗体産生の持続を促す自己増幅ループを形成し、最終的に糸球体毛細血管の壊死・フィブリン析出・壁側上皮の増殖(半月体形成)が生じる。補体代替経路のC5a(C5a受容体経由)がこの好中球活性化の増幅機構として重要であることが明らかになり、これがアバコパン(C5aR1阻害薬)の理論的根拠となった[8]。

表2 免疫機序による慢性糸球体腎炎の分類

免疫機序	代表疾患	補体系の関与	主要エフェクター
IC型(循環IC沈着)	ループス腎炎 IgA腎症(一部) 感染後腎炎	古典経路(C1q↑) C3・C4ともに低下	好中球・マクロファージ 補体活性化産物
IC型(in situ形成)	膜性腎症(PLA2R等) Heymann腎炎(実験)	古典経路→MAC(C5b-9)形成	MAC→足細胞障害 TGF-β→線維化
細胞性免疫・液性因子型	FSGS 微小変化型(MCD)	通常は正常(補体は関与少)	Th2/Treg異常 循環透過性因子(suPAR等)
補体代替経路調節異常型	C3腎症・DDD MPGN II型	代替経路選択的(C3↓・C4正常) C3NeF・CFH/CFI変異	補体過活性化→C3沈着 持続的炎症・硬化
ANCA関連(Pauci-immune)	GPA・MPA・EGPA関連腎炎	IC沈着なし 補体通常正常(C5aが増幅)	好中球NETosis MPO/PR3活性化→内皮障害

3. 組織形態による分類と病理診断の意義

腎生検は慢性糸球体疾患において、①免疫機序の特定、②疾患の活動性評価(Active lesion vs Chronic lesion)、③予後予測、④治療方針の決定に不可欠な診断的手技である。光学顕微鏡(HE・PAS・PAM・Masson染色)、免疫蛍光(IF: IgG・IgA・IgM・C3・C4・C1q・フィブリン)、電子顕微鏡(EM: 免疫沈着物の局在・足細胞突起の状態)の3者を組み合わせた統合的判断が求められる。

3-1. IgA腎症(IgA Nephropathy)

◆ 病理所見

光顕ではメサンギウム細胞の増殖とメサンギウム基質の拡大が基本的所見であるが、進行例では分節性糸球体硬化・半月体形成・尿細管萎縮を認める。免疫蛍光でIgAの優位なメサンギウ

ム沈着（±

C3・IgG・IgM少量）が認められることが診断の根拠であり、これが他の糸球体腎炎との決定的な鑑別点となる。電顕ではメサンギウム領域に高電子密度沈着物（electron dense deposits）が確認される。

◆ オックスフォード分類（MEST-C スコア） [11]

2009年に確立され2016年にC（半月体）変数が追加されたMEST-

Cスコアは、現在、IgA腎症の国際標準病理予後スコアとして広く用いられている。5つの変数のうち、T（尿細管萎縮/間質線維化）スコアが最強の独立予後因子であり、不可逆的な慢性化変化の程度を反映する。

表3 IgA腎症 オックスフォード分類（MEST-C スコア）

変数	スコア	定義	臨床的意義
M：メサンギウム細胞増殖	M0 / M1	M0：増殖なし～軽度 M1：50%超の糸球体で高度増殖	M1は腎機能低下と関連
E：毛細血管内細胞増殖	E0 / E1	E0：なし E1：内皮細胞の増殖あり	E1は治療反応性と関連。活動性の指標
S：分節性糸球体硬化	S0 / S1	S0：なし S1：硬化または癒着あり	S1は腎機能低下と強く関連する予後因子
T：尿細管萎縮/間質線維化	T0/T1/ T2	T0：<25%、T1：25～50% T2：>50%の皮質面積	慢性化・不可逆的变化の指標。最強の独立予後予測因子
C：半月体形成	C0/C1/ C2	C0：なし、C1：<25% C2：≥25%の糸球体	C2は活動性が高くステロイド療法の適応を強く支持

◆ 発症機序：「4 ヒット仮説（Multi-hit theory）」

現在最も支持されている発症機序は以下の4段階からなるモデルである。第1ヒット（Hit

1）として骨髄B細胞でのIgA1糖鎖不全（ガラクトース欠損IgA1：Gd-

IgA1の産生増加）が生じ、Hit

2としてGd-

IgA1を自己抗原として認識する自己抗体（IgGまたはIgA）が産生される。Hit

3でGd-

IgA1と自己抗体による免疫複合体が形成され、Hit

4でこの複合体がメサンギウムに沈着し、補体活性化・炎症サイトカイン産生・メサンギウム細胞増殖・足細胞傷害を誘発する。粘膜免疫系（MALT：Mucosa-Associated

Lymphoid

Tissue、特に口蓋扁桃・消化管粘膜）でのIgA産生異常が病態の起源であり、本邦で長年行われ

てきた「口蓋扁桃摘出術＋ステロイドパルス（扁摘パルス）」の生物学的根拠となっている[13]。

3-2. 膜性腎症（Membranous Nephropathy : MN）

◆ 病理所見

光顕では基底膜の均一な肥厚が主体であり、PAM（メテナミン銀）染色で基底膜の上皮下に「スパイク形成」（spike and dome pattern）が特徴的に認められる。進行するにつれスパイクがGBMに取り込まれ（incorporation）、最終的にGBMは著しく肥厚・不整となる（Stage I～IV）。免疫蛍光では、IgG（特にIgG4サブクラスが優位）とC3の均一な顆粒状上皮下沈着が基底膜全体に認められる。電顕では上皮下に高電子密度沈着物を確認する。

続発性MNの鑑別は臨床上極めて重要である。悪性腫瘍（肺癌・胃癌・大腸癌等）は55歳以上の男性で特に念頭に置く必要があり、MNの確定診断後に悪性腫瘍が発見される「paraneoplastic MN」も稀ではない。薬剤性（NSAIDs、金製剤、ブシラミン、D-ペニシラミン等）・感染症（B型肝炎：HBsAg関連MN、梅毒等）・SLE（ループス膜性腎炎：I SN/RPS Class V）を系統的に除外することが必須であり、抗PLA2R抗体が陰性の場合は特に精査が必要となる。

3-3. 巣状分節性糸球体硬化症（FSGS）

◆ 病理所見と Columbia 分類

FSGSは「巣状（Focal：一部の糸球体のみに病変あり）」かつ「分節性（Segmental：一つの糸球体の一部のみに硬化あり）」の糸球体硬化を呈する形態学的カテゴリーである。Columbia分類では病変の局在と細胞成分の特徴から5サブタイプに分類される：①NOS型（特定不能型）が最多で予後中等度。②先端型（Tip型）は輸出細動脈付近の硬化で、ステロイド反応性が良好で予後は比較的良好。③細胞型（Cellular型）は毛細血管内細胞増殖が著明で活動性高く急速進行の可能性あり。④門部型（Hilar型）は門部優位の硬化で、肥満・単腎等の非免疫性（続発性）FSGSに多い。⑤虚脱型（Collapsing型）は足細胞の過形成と毛細血管ループの虚脱が特徴で、HIV関連腎症・apolipoprotein L1（APOL1）変異型に多く、予後は5サブタイプ中最不良である。

3-4. 膜性増殖性糸球体腎炎（MPGN） / C3 腎症

光顕では基底膜の二重化（tram-track appearance：PAM染色で2本のレールのように見える）、分葉状の糸球体構造、メサンギウム・

毛細血管内細胞増殖が特徴的である。免疫蛍光で免疫複合体型（IC-mediated）ではIgG・IgA・IgM・C3・C1qが多彩に沈着し、C3腎症型ではC3が優位（IgGは2+以下）となる。KDIGO

2021ではこの免疫蛍光パターンの違いにより「IC媒介型MPGN」と「補体媒介型GN（C3GN/DDD）」の2系統に再整理されており[10]、治療戦略が根本的に異なることが強調されている。

3-5. ANCA 関連腎炎

光顕では糸球体の分節性壊死（fibrinoid

necrosis）と上皮性細胞の増殖による半月体（crescent）形成が特徴的所見である。壁側上皮と臓側上皮がBowman嚢内で増殖し、半月体を形成することが糸球体濾過面積の著明な低下に直結する。免疫蛍光でIgG・C3の沈着が乏しい（Pauci-

immune）ことがIC型腎炎との決定的な鑑別点となる。病理的活動性スコアとして用いられるBerden分類では、Focal（<50%半月体）・Crescentic（≥50%半月体）・Mixed（混合型）・Sclerotic（慢性硬化型）に分類され、治療反応性および腎予後との相関が確認されている。

4. 臨床症候と重症度評価

4-1. 臨床的病型分類

慢性腎炎症候群は、病理診断と臨床症候の両面から評価することが重要である。同一の疾患（例：IgA腎症）でも病期・病型によって臨床的対応が大きく異なる。

- 無症候性蛋白尿・血尿型：腎機能は保たれているが、組織学的に進行期の炎症・硬化変化が隠れている場合がある。「尿が綺麗なら問題ない」という判断は誤りである。特にIgA腎症の初期段階ではこの病型が多く、定期的な腎機能・蛋白尿のモニタリングを継続することが必須となる。
- ネフローゼ型（蛋白尿≥3.5 g/日＋低アルブミン血症≤3.0 g/dL＋浮腫±高コレステロール血症）：高度の蛋白漏出が持続することで循環血漿量が低下し、体液貯留・浮腫が生じる。抗凝固因子（アンチトロンビンIII等）も尿中に喪失されるため、深部静脈血栓症（DVT）・腎静脈血栓症・肺塞栓症のリスクが高まる。アルブミン≤2.0 g/dLの重症例では抗凝固療法の検討が必要となる。

- 慢性腎炎型（蛋白尿1～3.5 g/日＋持続性血尿＋高血圧）：最多の病型。長期的な糸球体・尿細管間質の癒痕化により緩徐に腎機能が低下する。RAS阻害薬とSGLT2阻害薬を中心とした腎保護療法の長期継続が生命予後改善の鍵となる。
- 急速進行型（RPGN：Rapidly Progressive GN）：数日～数週でCr倍増という急速な腎機能悪化を呈する医学的緊急症である。半月体形成性腎炎が病理学的基盤となることが多い。原因疾患はANCA関連腎炎・抗GBM病・ループス腎炎・IgA腎症増悪等多岐にわたる。緊急腎生検＋ステロイドパルス（mPSL 500～1000 mg/日×3日）による即座の介入が不可欠であり、治療開始の遅れが不可逆的な腎廃絶に直結する。

4-2. CKD 重症度分類（KDIGO 2012：GFR-Albuminuria Grid）

KDIGOのCKD重症度分類は、GFRカテゴリー（G1～G5：eGFRに基づく）とアルブミン尿カテゴリー（A1～A3：尿中アルブミン/Cr比に基づく）の2軸の組み合わせにより、腎予後・心血管疾患（CVD）リスクを段階的に評価するものである。G1・G2であってもアルブミン尿がA3（ ≥ 300 mg/gCr）であれば「高リスク」に分類される点が重要で、eGFRのみで安心してはならない。G3a（eGFR 45～59 mL/min）以降ではCVD（冠動脈疾患・心不全・脳血管障害）のリスクが急増することが大規模コホート研究で示されており[16]、腎保護療法と並行した心血管リスク管理（スタチン・降圧・禁煙等）が不可欠である。

4-3. 臨床評価の必須項目

▶ 尿検査（Urinalysis）

- 尿蛋白定量：随時尿（随時尿蛋白/Cr比：g/gCr）または24時間蓄尿による定量が基本。随時尿は午前中第2尿が推奨（起立性蛋白尿の混入を避けるため）。治療効果判定・進行評価の最重要指標であり、外来ごとの確認が必須。
- 尿沈渣：赤血球円柱（糸球体性血尿の直接証拠）、白血球円柱（間質性腎炎との鑑別）、脂肪円柱（ネフローゼの証拠）。異型赤血球（acanthocyte：アカントサイト）の割合 $>5\%$ で糸球体性血尿を強く示唆する。
- 尿中NAG・ β_2 -ミクログロブリン・ α_1 -ミクログロブリン：尿細管傷害の早期指標として有用。尿細管機能評価に役立つ。

▶ 血液検査

- 腎機能評価：血清Cr・eGFR（CKD-EPI式推奨）、シスタチンC（筋肉量の影響を受けないため筋萎縮患者・高齢者での腎機能評価に有利）。
- 補体（C3・C4・CH50）：活動性ループス腎炎（C3・C4とも低下）・感染後腎炎（C3選択的低下）・MPGN/C3腎症（C3低下・C4正常）の病型鑑別に不可欠。
- 自己抗体：ANA・抗dsDNA抗体（SLE）・ANCA（PR3/MPO）・抗PLA2R抗体（膜性腎症）・抗GBM抗体（グッドパスチャー症候群）。
- IgA（高値はIgA腎症を支持、ただし感度は低い）、免疫電気泳動（アミロイドーシス・多発性骨髄腫除外）、血清アルブミン・コレステロール（ネフローゼ重症度評価）。

表 4 腎生検の適応と緊急度

適応カテゴリー	具体的所見・条件	緊急度
絶対的適応	急速進行性腎炎症候群（RPGN）：数日～数週でCr倍増、半月体形成性腎炎疑い	緊急（24～48時間以内）
強い適応（相対的）	成人ネフローゼ症候群（初発例）／持続性蛋白尿>1g/日＋血尿／膠原病・全身疾患に伴う腎障害	準緊急～待機的
要判断	蛋白尿0.5～1.0g/日＋正常腎機能／孤立性顕微鏡的血尿／高齢者（出血リスク評価が必要）	待機的（外来評価）
禁忌または慎重	コントロール不良の高血圧（収縮期>160mmHg）／出血傾向（抗凝固療法中）／孤立腎・萎縮腎・末期腎不全	穿刺前に補正または代替検査を考慮

5. 診断アプローチ

5-1. 診断の基本手順（5ステップ）

慢性腎炎症候群の診断は、「臨床情報による確率的絞り込み→腎生検による確定・活動性評価→統合的治療方針決定」という3段階のプロセスを進める。

1. Step 1：腎炎の存在確認 →

蛋白尿（量・質）・血尿（糸球体性か否か）・腎機能障害の有無と程度を確認する

2. Step 2：原発性 vs 続発性の鑑別 →

全身疾患（SLE・ANCA関連血管炎・糖尿病・アミロイドーシス・悪性腫瘍等）の積極的除外

3. Step 3：血清学的検査による病型推定 →
補体（C3・C4）・自己抗体（ANCA・PLA2R・ANA等）・免疫グロブリン分画による絞り込み
4. Step 4：腎生検（適応があれば）による確定診断・活動性評価 →
光顕・免疫蛍光・電顕の3者統合判断
5. Step 5：病理＋臨床情報の統合による治療方針決定 → KDIGO
2021ガイドラインに基づいた疾患特異的治療計画の立案

5-2. 疾患別の主要バイオマーカー

- IgA腎症：血清IgA高値（感度低い）、血清Gd-IgA1（研究段階）。腎生検がIgAメサンギウム沈着の確認のための唯一の確定手段。
- 膜性腎症（原発性）：抗PLA2R1抗体（感度70～80%、特異度>95%）。治療中のリアルタイム疾患活動性モニタリングに特に有用。抗体価の動態が治療反応性を先行して反映する。
- ループス腎炎：抗dsDNA抗体高値・補体C3/C4低下は活動性再燃を示唆。尿中赤血球円柱や尿蛋白増加との組み合わせで治療強化の判断を行う。
- ANCA関連腎炎：PR3-ANCA（GPA優位）またはMPO-ANCA（MPA/EGPA優位）陽性。治療後のANCA価モニタリングは再燃予測に一定の有用性があるが、感度・特異度ともに限定的であり、臨床症状との総合判断が必要。
- C3腎症：C3↓・C4正常・C3NeF陽性・CFH/CFI遺伝子変異検索。補体プロファイルの包括的評価が治療選択に直結する。
- 抗GBM病（グッドパスチャー症候群）：抗GBM抗体陽性（ループス腎炎・ANCA関連との二重陽性も存在）。肺出血合併例あり。緊急血漿交換＋シクロホスファミド＋ステロイドが標準治療。

5-3. 腎生検の実際

腎生検は超音波（またはCT）ガイド下に経皮的に施行する。通常は左腎下極を穿刺し、14～18Gの自動穿刺針を使用する。標本は少なくとも10個以上の糸球体を含むことが望ましく、皮質部分を確実にサンプリングすることが重要である。

研修医のポイント：腎生検前チェックリスト

- ① 血圧：収縮期≤160

mmHg（コントロール不良の場合は一時的な降圧処置または穿刺延期）

② 凝固機能：PT-INR・aPTT・血小板数（ $\geq 100,000/\mu\text{L}$ ）を確認

③

抗凝固薬・抗血小板薬の事前中止確認（ワルファリン：5日前、ヘパリン：4～6時間前、DOAC：2～3日前）

④ 画像確認：孤立腎・馬蹄腎・萎縮腎・腎動脈瘤でないことを超音波/CTで事前確認

⑤ 患者への十分なIC（インフォームドコンセント）と書面同意の取得

⑥ 術後4～6時間の安静・バイタルサイン監視・肉眼的血尿の確認体制の準備

⑦

合併症（出血・動静脈瘻：1～2%）発生時の対応プロトコル確認（泌尿器科・インターベンションへの連絡体制）

6. 鑑別診断

慢性腎炎症候群の鑑別では、「原発性糸球体疾患」と「続発性（全身疾患に伴う）糸球体疾患」の区別が最初のステップとなる。さらに糸球体性以外の（非糸球体性）疾患との鑑別も臨床上重要である。特に原発性FSGSと続発性FSGSの鑑別（肥満・単腎・遺伝性等）は、治療戦略が根本的に異なるため（前者：免疫抑制療法、後者：原因治療優先）、特に注意が必要である。

6-1. 続発性糸球体腎炎（全身疾患に伴うもの）

- 糖尿病性腎症：透析導入原因第1位（約40%）。典型例ではKimmelstiel-Wilson結節（結節性糸球体硬化）が特徴的だが、非典型例は生検所見が通常慢性腎炎と類似することがある。HbA1cと尿中アルブミンの経時的評価が基本。網膜症を合併していない場合は腎生検を考慮する。
- ループス腎炎（LN）：SLEに合併する最重要臓器障害の一つ。全SLE患者の約50%に腎病変あり。ISN/RPS分類でClass III/IVが最重症で、Class Vはネフローゼ型を呈することが多い。抗dsDNA抗体と補体（C3・C4）の定期的モニタリングが活動性管理の基本となる。
- ANCA関連血管炎（GPA・MPA・EGPA）：肺出血（肺腎症候群）合併例は緊急性が極めて高い。GoodpastureおよびANCA二重陽性例（約30%）があり、治療プロトコルが異なる。高齢発症が増加しており（60代以上が多い）、高齢患者での血管炎を念頭に置くことが重要。

- アミロイドーシス：全身性AL（免疫グロブリン軽鎖）型またはAA（反応性）型。ネフローゼ症候群を呈し、心臓・消化管・末梢神経への多臓器沈着を伴うことがある。コンゴレッド染色と偏光顕微鏡（アップルグリーン複屈折）で確定。
- 遺伝性腎疾患（Alport症候群）：COL4A3/A4/A5遺伝子変異による基底膜コラーゲンの構造異常。感音性難聴・前円錐水晶体（眼科的所見）との三徴が古典型だが、軽症（女性X連鎖例等）ではこれらを欠く場合も多い。電顕でGBMの不規則な菲薄化・層状化・断裂が診断的[15]。遺伝子検索により確定診断が容易になってきている。

6-2. 非糸球体性疾患との鑑別

- 急性間質性腎炎（AIN）：薬剤（NSAIDs・PPI・抗菌薬等）・感染・自己免疫（TINU症候群等）が原因。好酸球増多・白血球円柱・尿中好酸球（Hansel染色）が手がかかり。糸球体病変を欠くため、尿沈渣での赤血球円柱は通常みられない。
- 糸球体血尿と非糸球体性血尿の鑑別：相差顕微鏡での異型赤血球（acanthocyte）の割合（>5%で糸球体性を示唆）や赤血球円柱の有無が鑑別の鍵。尿路結石・腎盂腎炎・膀胱癌などは均一な形態の赤血球が認められる。
- 高血圧性腎硬化症（hypertensive nephrosclerosis）：長期の高血圧による腎細動脈の硬化・線維性変化。緩徐な腎機能低下と軽微な蛋白尿（通常<1 g/日）が特徴で、慢性腎炎との臨床的鑑別が困難なことがある。

↳ 鑑別の落とし穴

• IgA腎症 vs

IgA血管炎（旧・紫斑病性腎炎）：腎生検では組織学的に区別不能。皮疹（触知性紫斑）・関節炎・腹部症状・IgA血管炎既往の有無で臨床的に鑑別する。

• 膜性腎症（原発性） vs ループス膜性腎炎（Class

V）：両者ともPLA2R陽性になりうる場合があり注意が必要。補体低下・抗dsDNA抗体陽性・他のSLE症状があればClass V優先。

• FSGS（原発性） vs

続発性FSGS（肥満・単腎・APOL1変異等）：続発性の場合は免疫抑制療法が無効であり原因除去が優先。生検でFSGS門部型＋足細胞突起消失が部分的であれば続発性を強く示唆。

• RPGN鑑別（抗GBM病・ANCA関連・ループス腎炎Class

IV・ICN）：いずれも半月体形成を呈しうる。免疫蛍光パターン（Linear GBM沿い＝抗GBM、Granular顆粒状＝IC型、Pauci-

immune陰性＝ANCA) が決定的な鑑別ポイント。

●

抗GBM病：早期腎生検・血漿交換開始（毎日2～4週間）が腎・肺予後に直結する超緊急疾患。見逃しは許されない。

7. 標準治療

7-1. 治療の基本原則（2本柱+1基盤）

慢性腎炎症候群の治療は、①免疫抑制（疾患修飾）療法、②腎保護（支持）療法の2本柱で構成される。これら2つは相互補完的であり、どちらか一方だけでは不十分である。現代の治療戦略における最大のパラダイムシフトは、「副作用の大きいステロイドを極力減量しながら高い寛解率を維持する」という脱ステロイド化への移行と、「SGLT2阻害薬に代表される新規腎保護薬の疾患横断的な活用」にある。

◆ 腎保護療法（全疾患共通の基盤治療）

- RAS阻害薬（ACE阻害薬またはARB）：蛋白尿減少と腎保護のエビデンスが最も確立されており、糸球体内圧を低下させることで蛋白尿を減少させるとともに、TGF- β を介した線維化を抑制する。蛋白尿を有する全ての慢性腎炎に対して原則使用する。ACE阻害薬とARBの併用（デュアルブロッケード）は高カリウム血症・腎機能悪化のリスクから現在は推奨されていない。
- SGLT2阻害薬（ダパグリフロジン・エンパグリフロジン等）：DAPA-CKD試験およびEMPA-KIDNEY試験でCKD進行抑制が証明され、糖尿病非合併のCKD患者にも保険適用が拡大された[3]。糸球体内圧の低下（尿細管糸球体フィードバックの正常化）・抗炎症・抗線維化・代謝改善という多面的な腎保護機序が明らかになっている。eGFR \geq 20 mL/minかつ蛋白尿を有するCKD患者に対してKDIGO 2021で推奨される。
- 血圧管理：目標値は蛋白尿<1 g/日では<130/80 mmHg、蛋白尿>1 g/日では<125/75 mmHgとする。特にRAS阻害薬を用いた血圧管理が腎保護に最も有効であり、降圧効果とは独立した蛋白尿減少効果も期待できる。
- 食事療法：蛋白制限（G3b以降で0.6～0.8 g/kg/日）・塩分制限（<6 g/日）・カリウム制限（G3b以降）・リン管理（G4以降）。栄養士との連携による個別化食事指導が推奨される。

表 5 疾患別治療反応性・管理目標・最新治療薬（2024年基準）

疾患名	ステロイド反応性	血圧管理目標	主要治療薬（2024年基準）	特記事項・最新エビデンス
微小変化型（MCNS）	極めて良好（80～90%）	130/80 mmHg 未満	PSL 1 mg/kg/日（最大60 mg） シクロスポリン（再発例）	初回寛解率が高いが再発率も40～80%と高い。頻回再発例はMMF・タクロリムスを併用。成人は小児より再発しにくいのが難治化しやすい
IgA腎症	中等度（蛋白尿>1g/日が目安）	蛋白尿>1g/日では125/75 mmHg 未満	RAS阻害薬+SGLT2阻害薬 局所放出型ブデソニド（Nefecon®） スパルセンタン（DUPLEX試験）	Oxford MEST-C分類で治療層別化。SGLT2阻害薬はDM非合併にも保険適用拡大。扁摘パルスは本邦固有の選択肢（KDIGO 2024では条件付き）
膜性腎症（MN）	単独では抵抗性（自然寛解20～30%）	130/80 mmHg 未満	リツキシマブ（第一選択） シクロスポリン・FK506（代替） Ponticelli法は後退傾向	抗PLA2R抗体モニタリングで免疫学的寛解を確認してから蛋白尿寛解を待つ。MENTOR試験でRTX>>CsA（完全+部分寛解60% vs 20%）
ANCA関連腎炎	初期は良好だが再発率25～50%	130/80 mmHg 未満	RTX+低用量ステロイド（第一選択） アバコパン（C5aR阻害薬） 維持：RTX or アザチオプリン	ADVOCATE試験でアバコパンはステロイドに非劣性（寛解導入）かつ優越性（維持）。ステロイド累積投与量を大幅削減可能
FSGS	原発性40～60% 続発性は不良	130/80 mmHg 未満	PSL+シクロスポリン/FK506（難治例） スパルセンタン（DUPLEX試験） 遺伝性は免疫抑制無効	続発性FSGSの除外が最重要。肥満・単腎・アポL1変異等を鑑別。DUPLEX試験でスパルセンタンは蛋白尿65%減（vs ARB 33%）
MPGN/C3腎症	不良～中等度	130/80 mmHg 未満	RAS阻害薬（基本） イプタコパン（Phase III試験中） ペグセタコプラシ（C3阻害薬）	CFH・CFI遺伝子変異・C3NeF検索が治療選択に直結。APPEAR-C3G試験（イプタコパン）が進行中。現時点では承認薬なく支持療法が中心
ループス腎炎（III/IV）	良好（初期） 再燃率高い	130/80 mmHg 未満	MMF+PSL（第一選択） ベリムマブ（BAFF阻害） ボクロスポリン	AURORA試験でVCS+MMF+低用量PSLは完全腎寛解率41% vs 23%（対プラセボ）。妊娠希望例ではAZAへの切り替えと産婦人科との連携が必須

			(AURORA試験)	
--	--	--	------------	--

7-2. 主要な免疫抑制薬の特徴と使い分け

▶ 副腎皮質ステロイド (Glucocorticoids)

慢性腎炎治療の基盤薬であるが、長期大量投与による副作用（感染症・骨粗鬆症・糖尿病・高血圧・白内障・副腎不全・皮膚脆弱化等）が問題となる。プレドニゾロン（PSL）0.5～1.0 mg/kg/日（最大60 mg）から開始し、治療反応に応じて漸減する。重症RPGN例・活動性の高いループス腎炎等ではステロイドパルス（メチルプレドニゾロン500～1000 mg/日×3日）を施行する。「最小有効量・最短投与期間」を念頭に置き、可能な限り早期に減量・中止を目指すことが現代的アプローチである。

▶ カルシニューリン阻害薬 (CNI : Calcineurin Inhibitor)

シクロスポリン（CsA）とタクロリムス（FK506）はT細胞活性化の核心分子であるカルシニューリンを阻害することでIL-2産生を抑制し、T細胞依存性の免疫応答を抑える。ネフローゼ型MCD・難治性MN・ループス腎炎（MMFと組み合わせ）に使用される。主な副作用は腎毒性（CNI腎症：慢性間質性腎炎様変化）・高血圧・耐糖能異常・多毛・歯肉肥厚（CsA）・振戦・神経毒性（FK506）。定期的なトラフ値モニタリングと腎機能評価が必須。

▶ B細胞標的療法 (リツキシマブ : Rituximab)

CD20陽性B細胞を選択的に除去する抗CD20モノクローナル抗体。B細胞除去によりIC産生・自己抗体産生を根本から遮断する。MN（MENTOR試験で第一選択に格上げ[5]）・ANCA関連腎炎（RAVE/RITUXVAS試験）・難治性MCD・頻回再発性MCDに対してエビデンスが確立している。主な副作用として低ガンマグロブリン血症・感染症（特に下気道感染）・輸注反応（初回投与時）があり、HBV再活性化（予防的抗ウイルス薬が必要）・稀にPML（進行性多巣性白質脳症）にも注意が必要。

▶ ミコフェノール酸モフェチル (MMF : Mycophenolate Mofetil)

イノシンーリン酸脱水素酵素（IMPDH）を阻害することで、リンパ球に選択的にグアノシン合成を抑制し、細胞増殖を阻害する。ループス腎炎（MMF＋低用量PSLが第一選択）・ANCA関連腎炎（維持療法）・難治性MN（代替薬）に使用。感染症リスクが比較的 low、腎毒性がないという利点がある。消化器症状（悪心・下痢）・白血球減少に注意。

8. 各疾患の最新治療トピックス (2022～2024年)

近年、主要な慢性糸球体疾患に対して複数のPhase

III臨床試験が相次いで成功し、治療パラダイムが劇的に変化している。本章では各疾患の最重要トピックスを解説する。

8-1. IgA 腎症：3つの新規治療戦略の登場

◆ (1) 局所放出型ブデソニド (Nefecon®)：腸管粘膜免疫を標的とした革新的アプローチ

IgA腎症の発症機序 (4ヒット仮説) の起源が腸管粘膜でのGd-

IgA1産生異常にあるという概念に基づき、腸管放出型に製剤化されたブデソニドが開発された。Nefecon®は回腸末端～回盲部のパイエル板・腸間膜リンパ節でのみ溶解するよう設計されており、局所的なIgA産生B細胞の抑制とsecretory

IgAの正常化を図る一方で、全身的なステロイド副作用を最小化できるという画期的な製剤設計をもつ。

NefIgArd試験 (Phase III, 2022年) では、16 mg/日×9か月の投与で2年追跡において蛋白尿が34%有意に減少し、eGFR低下速度を抑制した[2]。2023年にFDAによって承認され (商品名：Tarpeyo)、本邦では現在保険適用の審査中である (2025年3月現在)。投与適応は蛋白尿>1

g/日のIgA腎症であり、RAS阻害薬・SGLT2阻害薬との併用も検討される。

◆ (2) スパルセンタン (Sparsentan)：デュアル受容体拮抗薬

スパルセンタンはアンジオテンシンII受容体 (AT1R) とエンドセリン受容体 (ETAR) を同時に遮断する二重受容体拮抗薬である。ETAR拮抗作用により、従来のARB単独と比較してエンドセリン-1 (ET-

1) による足細胞傷害・メサンギウム収縮・線維化促進を追加的に遮断できる。DUPLEX試験 (Phase III, 2023年) では、IgA腎症患者においてイルベサルタン (ARB) 比で蛋白尿65% vs 33%の減少と、eGFR低下速度の有意な抑制を達成し[4]、2023年にFDA承認を得た。同試験ではFSGS患者のデータも報告されており、こちらも有望な結果が示されている。

◆ (3) SGLT2 阻害薬の腎保護効果

DAPA-

CKD試験のIgA腎症サブグループ解析では、ダパグリフロジン投与により腎不全・死亡リスク

が44%低減した[3]。機序としては糸球体内圧低下（尿細管糸球体フィードバック正常化）に加えて、抗炎症効果・NF- κ B経路抑制・酸化ストレス低減・尿酸低下などの多面的な糸球体保護効果が示唆されている。PROTECT試験（2023年）ではスパルセンタンのIgA腎症に対する長期eGFR保護効果も確認されており、複数の腎保護薬の組み合わせ使用が今後の標準戦略となりうる。

8-2. 膜性腎症：リツキシマブの第一選択化とモニタリング戦略

◆ (1) MENTOR 試験の歴史的意義

2019年のMENTOR試験は、従来の「Ponticelli法（シクロホスファミド＋ステロイド交互療法）」や「シクロスポリン持続療法」に代わり、リツキシマブが膜性腎症治療の中心薬に躍り出た歴史的な転換点となった[5]。RTX群とCsA群を比較した結果、24か月時点での完全＋部分寛解率はRTX 60% vs CsA 20%と明確な優越性を示した。さらにRTX群では再発が少なく、腎毒性もないことから、KDIGO 2021では高リスク・難治性MNの第一選択薬として位置づけられた。

◆ (2) 抗 PLA2R 抗体モニタリングによる治療戦略

RTX投与後、抗PLA2R1抗体価は先に低下し（免疫学的寛解）、その後最大12～18か月かけて蛋白尿が減少する（臨床的寛解）というタイムラグがある。このため、治療開始後3～6か月時点での抗体価低下確認が重要であり、抗体価が依然として高い場合はRTXの追加投与（B細胞数モニタリングも参考に）を検討する。逆に抗体価が陰性化したにもかかわらず蛋白尿が残存する場合は、GBMの構造的変化が回復待ちの状態であると解釈し、性急な追加免疫抑制を控えることが重要である。

8-3. ANCA 関連腎炎：アバコパンによる「脱ステロイド化」革命

◆ (1) ADVOCATE 試験の革新的成果

アバコパン（Avacopan：商品名Tavneos）はC5a受容体（C5aR1）の経口選択的拮抗薬であり、補体代替経路のC5aによる好中球活性化・炎症増幅を特異的に遮断する。ADVOCATE Phase III試験（2021年）では、アバコパン（30 mg×2回/日）＋RTX vs 標準ステロイド（プレドニゾロン漸減）＋RTXを比較した結果、26週時点での寛解導入率で非劣性（72.3% vs 70.1%）を証明し、52週時点での寛解維持率では優越性（65.7% vs 54.9%）を示した[8]。さらにアバコパン群ではステロイド関連副作用（骨密度低下・感染症・体重増加・血糖上昇）が有意に少なかった。2021年にFDA・EMAが承認し、2022年に本邦でも承認された。

◆ (2) 長期再燃管理と維持療法

AAVは治療への反応性は良好であるが、再燃率が25～50%と高く、長期的な維持療法が不可欠である。MAINRITSAN

3試験では、維持療法としてRTX（6か月毎の定期投与）がアザチオプリン（AZA）に対して有意に優越することが示されており、RTXが維持療法の第一選択と位置づけられている。ANCA 価（特にMPO-

ANCA）の経時的モニタリングは再燃予測に一定の有用性があるが、感度・特異度に限界があるため、臨床症状（上気道炎・血尿再燃等）との総合判断を要する。

8-4. ループス腎炎：「トリプル療法」の確立

◆ (1) ボクロスポリン（Voclosporin : VCS）の登場

ボクロスポリンは新世代のカルシニューリン阻害薬で、従来のCsAと比較して腎血管への収縮効果が軽微（腎毒性が少ない）という特性をもつ。AURORA 1試験では、VCS（23.7 mg×2回/日）+MMF+低用量PSLのトリプル療法が、プラセボ+MMF+低用量PSLと比較して完全腎寛解率を41% vs 23%と有意に改善し（12か月）[7]、さらにAURORA 2試験では24か月においても持続的効果が確認された。2021年にFDA承認（商品名：Lupkynis）。

◆ (2) ベリムマブ（Belimumab）の追加

BAFF（B細胞活性化因子：BLySs）を標的とする抗体薬であるベリムマブは、BLISS-LN試験でMMF+PSLに上乗せ投与することで腎寛解率と長期的な腎機能保護を改善した[18]。特に高疾患活動性症例（抗dsDNA高値・補体低値）での効果が顕著であり、ループス腎炎の再燃予防としても有効である。現在、MMF+ベリムマブの組み合わせが「標準療法に上乗せする生物学的製剤」として推奨されつつある。

8-5. C3腎症・FSGS：新規標的療法の夜明け

C3腎症に対しては、補体代替経路を標的とした新規薬剤の臨床試験が複数進行中である。Factor B阻害薬であるiptacopan（APPEAR-C3G試験：Phase III）はC3コンバーターゼの形成を直接阻害し、pegcetacoplan（PEGASUS試験：Phase II完了）はC3そのものを阻害することで補体過活性化を根本から遮断するアプローチをとる[12]。これらの試験結果が確定し承認・実用化されれば、現在有効な治療薬が乏しいC3腎症に対する初の疾患特異的治療が実現することになり、臨床的インパクトは極めて大きい。

FSGSに対してはスパルセンタンのDUPLEX試験データが注目されているほか、免疫学的に原発性FSGSと関連する「循環透過性因子」の同定と除去を目的とした血漿交換・RTX療法（腎移植後再発例に特に有効）、また分子標的薬（TRPC6阻害薬等）の研究が進行中である。APOL1変

異関連FSGSに対しては、APOL1蛋白の機能を標的とした薬剤（inaxaplin等）の初期試験でも有望なデータが示されており、精密医療（Precision Medicine）の時代への移行を象徴している。

表 6 主要臨床試験まとめ（2019～2024年）

試験名	対象疾患	介入	主要結果	エビデンス
NEFECON/Neflg Ard (2021～2022)	IgA腎症（蛋白尿>1 g/日）	局所放出型ブデソニド（Nefecon® 16 mg/日）×9か月	蛋白尿34%減少（プラセボ比） eGFR低下速度を抑制（2年追跡） 2023年FDA承認	RCT Phase III Ev. A (1b)
DAPA-CKD (2020)	CKD全般（IgA腎症サブグループ含）	ダパグリフロジン 10 mg/日	腎不全・死亡リスク44%低減 IgANサブグループでも有効性確認	RCT Phase III Ev. A (1b)
MENTOR (2019)	膜性腎症（PLA2R陽性）	リツキシマブ vs シクロスポリン（24か月）	完全+部分寛解率 RTX 60% vs CsA 20%（24か月時点）	RCT Phase III Ev. A (1b)
ADVOCATE (2021)	ANCA関連血管炎	アバコパン（C5aR拮抗薬） vs 標準ステロイド	寛解導入：非劣性 寛解維持（52週）：優越性 ステロイド副作用大幅低減	RCT Phase III Ev. A (1b)
DUPLEX (2023)	IgA腎症・FSGS（蛋白尿>1 g/日）	スパルセンタン vs イルベサルタン（ARB）	蛋白尿65% vs 33%減少（IgAN） eGFR低下速度の抑制を確認	RCT Phase III Ev. A (1b)
AURORA 1/2 (2021～2023)	ループス腎炎（Class III/IV/V）	ボクロスポリン（VCS）+MMF+低用量PSL	完全腎寛解率41% vs 23%（プラセボ比、12か月） 24か月でも持続効果を確認	RCT Phase III Ev. A (1b)

9. 予 後

慢性腎炎症候群の予後は疾患の種類・病理活動性・治療反応性によって大きく異なるが、近年

の治療進歩により多くの疾患で腎生存率が改善している。一方で、末期腎不全に至った場合の透析導入後の心血管死亡リスクや、腎移植後の疾患再発という問題も重要な課題として残されている。

表 7 慢性腎炎症候群の主要予後因子

予後因子	予後良好	予後不良	備考・臨床的意義
蛋白尿量	<0.5 g/日 (治療後目標)	>1 g/日持続	治療目標の最重要指標。「蛋白尿0.5 g以下」が腎予後改善の鍵
腎機能 (eGFR)	>60 mL/min/1.73m ²	eGFR<30 かつ急速低下	CKD G3a以降はCVD (心血管疾患) リスクが急増。腎・心統合管理が必要
病理組織	T0, M0, S0, E0, C0 (MEST-C)	T2, S1, C2 (半月体≥25%)	T (尿細管萎縮) が最強の独立予後因子。不可逆的変化の程度を示す
血圧管理	<130/80 mmHg (良好管理)	収縮期>140持続	蛋白尿>1 g/日では目標125/75 mmHg。RAS阻害薬が第一選択
治療反応性	完全または部分寛解達成	治療抵抗性・再燃繰り返し	寛解達成が腎予後・CVDリスク低減の最大規定因子

9-1. 疾患別の長期腎予後

- IgA腎症：診断後20～30年で約20～40%が末期腎不全へ進行する[17]。蛋白尿量（特に治療後の残存蛋白尿）と血圧管理が最大の規定因子である。オックスフォード分類でT2（尿細管萎縮>50%）を認める症例は10年腎生存率が大きく低下する。蛋白尿0.5 g/日未満への減少を達成できた患者では、予後が劇的に改善することが示されている。
- 膜性腎症：「1/3ルール」（自然寛解1/3・安定1/3・進行1/3）が長らく知られてきたが、リツキシマブの普及により進行例の割合は今後減少が期待される。抗PLA2R抗体高値（特に>150 RU/mL）・ネフローゼ持続（血清Alb<2.8 g/dL×6か月以上）・腎機能低下（eGFR<60）の「高リスク」例では積極的治療が必要。
- FSGS：原発性の10年腎生存率は50～70%。虚脱型（Collapsing variant）が最も予後不良。治療の鍵は完全寛解（蛋白尿<0.3 g/日）または部分寛解（蛋白尿<3.5 g/日かつ50%以上減少）の達成にあり、寛解未達成例では腎不全への進行リスクが高い。

- ANCA関連腎炎：診断時のeGFR・組織の慢性化スコア（Berden分類でSclerotic型）が長期腎予後の規定因子となる。治療進歩で腎予後は改善しているが、再燃率が25～50%と依然として高く[19]、長期維持療法と定期モニタリングが欠かせない。高齢者（60代以上）での発症が増加しており、感染症合併リスクと免疫抑制の「さじ加減」が臨床的課題となっている。
- ループス腎炎：適切な治療下での10年腎生存率は80～90%と近年改善している。再燃を繰り返すことで慢性的な腎組織傷害が蓄積し、末期腎不全に移行するケースもある。妊娠希望例では、疾患活動性コントロール（少なくとも6か月の寛解維持）・薬剤調整（AZA/HCQに変更・MMF中止）・産婦人科との緊密な連携が特に重要な臨床課題となる。

9-2. 腎移植後の疾患再発

多くの原発性慢性糸球体疾患は腎移植後に移植腎に再発しうる点が、長期予後管理において重要な課題となる。FSGS（原発性）では移植後再発率が25～40%と特に高く、透過性因子の除去を目的とした血漿交換・リツキシマブ投与が試みられる[19]。膜性腎症（抗PLA2R1抗体陽性例）では移植前にRTXにより抗体価を陰性化させる「先制免疫治療」が再発予防として行われるようになってきている。IgA腎症の移植後再発率は約30%（5年）だが、移植腎機能への直接的な影響は比較的緩徐である。

10. まとめ：統合的診療アプローチ

慢性腎炎症候群の診療は、以下の7つの思考ステップに沿って体系的に構築することが求められる。どのステップも省略できず、かつ互いに連動していることを意識することが重要である。

6. Step 1

原因の特定と層別化：原発性か続発性か。SLE・ANCA血管炎・DM・アミロイドーシス・遺伝性腎疾患の積極的除外を最初に行う。

7. Step 2 免疫機序の把握：IC型（循環vs in

situ）・細胞性免疫型・補体代替経路型・ANCA型のいずれかを血清学的・病理学的に確定する。疾患特異的治療はこの分類から選択される。

8. Step 3

炎症活動性の評価：尿沈渣（血尿・円柱）・蛋白尿量・補体・自己抗体価から「現在の炎症の勢い（Active disease）」を定量的に把握する。「今治療すべき病態か」の判断軸となる。

9. Step 4

組織と機能の解離に注意：eGFRが正常でも病理活動性（半月体C2・M1E1）が高ければ積極的免疫抑制を考慮する。逆に慢性化変化（T2スコア高値）が主体であれば、免疫抑制よりも腎保護療法を優先する。「活動性 vs 慢性化」の峻別が治療強度を決定する。

10. Step 5 エビデンスに基づく疾患修飾療法の選択：KDIGO

2021ガイドラインを参照し、各疾患の最新エビデンス（MENTOR・ADVOCATE・DUPLEX・AURORA等）を反映した治療計画を立案する。RCTがない領域では専門家コンセンサスを参照。

11. Step 6

腎保護療法の並行実施：RAS阻害薬+SGLT2阻害薬+適切な降圧+食事療法を疾患を問わず積極的に実施する。免疫抑制療法と相互補完的に腎保護を図ることで、相乗的な効果が期待できる。

12. Step 7

長期フォロー体制の構築：蛋白尿・eGFR・自己抗体の定期モニタリングスケジュールを確立し、再燃時の対応プロトコルを事前に患者と共有する。腎臓専門医・栄養士・看護師による多職種チームアプローチが長期予後改善の鍵となる。

✦ 研修医・大学院生への臨床メッセージ

1.

慢性腎炎は「沈黙の疾患」である。自覚症状がなくても組織学的には進行していることがある。健診での尿異常を「様子を見る」ことは時に取り返しのつかない結果を招く。

2.

腎生検なしに疾患特異的治療は決定できない。血清マーカーは病型推定を補助するに過ぎず、治療方針を決めるのは組織診断が原則である（特に成人ネフローゼ）。

3.

RAS阻害薬+SGLT2阻害薬の組み合わせは疾患の種類を問わない腎保護の基盤治療である。診断が確定したら早期から開始することで腎予後が改善する。

4.

ステロイドの漫然投与からの脱却を意識する。現代の治療はアバコパン・リツキシマブ・スバルセンタン等の新規薬剤により「脱ステロイド化」が可能となっている。

5.

治療目標は「蛋白尿の寛解（完全寛解または部分寛解）達成」にある。この目標達成が腎予

後と心血管予後の改善に最も直結する指標である。

6. 神経-内分泌-

免疫ネットワークの視点を忘れない。慢性ストレス・感染・ホルモン環境が腎炎の再燃に関与しうる。身心一体の管理が理想的であり、患者の生活背景への配慮も診療の一部である。

参考文献

下記文献はいずれもPubMed収載論文または国際ガイドラインである。エビデンスレベルはOxfordセンター基準（Ev.A:ランダム化比較試験/メタ解析、Ev.B:コホート研究等）に準拠する。

- [1] Rajasekaran A, Julian BA, Rizk DV. IgA nephropathy: pathogenesis and treatment. *Annu Rev Med.* 2021;72:49-62.
- [2] Barratt J, et al. Results from Part A of the Multi-center, Double-blind, Randomized, Placebo-controlled NefIgArd Trial evaluating targeted-release formulation of budesonide. *Kidney Int.* 2023;103(2):391-402.
- [3] Wheeler DC, et al. A pre-specified analysis of the DAPA-CKD trial demonstrates the effects of dapagliflozin on major adverse kidney events in patients with IgA nephropathy. *Kidney Int.* 2021;100(1):215-224.
- [4] Heerspink HJL, et al. Sparsentan in patients with IgA nephropathy: a prespecified interim analysis from a randomised, double-blind, active-controlled clinical trial (DUPLEX). *Lancet.* 2023;401(10388):1584-1594.
- [5] Fervenza FC, et al. Rituximab or Cyclosporine in the Treatment of Membranous Nephropathy (MENTOR). *N Engl J Med.* 2019;381(1):36-46.
- [6] Wei C, et al. Modification of kidney barrier function by the urokinase receptor. *Nat Med.* 2008;14(1):55-63.
- [7] Rovin BH, et al. Efficacy and safety of voclosporin versus placebo for lupus nephritis (AURORA 1): a double-blind, randomised, multicentre, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2021;397(10289):2070-2080.
- [8] Jayne DRW, et al. Avacopan for the Treatment of ANCA-Associated Vasculitis (ADVOCATE). *N Engl J Med.* 2021;384(7):599-609.
- [9] Sethi S, et al. C3 Glomerulonephritis versus Membranoproliferative Glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol.* 2021;32(5):1229-1245.
- [10] Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerular Diseases Work Group. KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Glomerular Diseases. *Kidney Int.* 2021;100(4S):S1-S276.

- [11] Cattran DC, Cook HT; Working Group of the International IgA Nephropathy Network and the Renal Pathology Society. The Oxford Classification of IgA Nephropathy: pathology definitions, correlations, and reproducibility. *Kidney Int.* 2009;76(5):534-545.
- [12] Bomback AS, et al. Pegcetacoplan for the Treatment of C3 Glomerulopathy and Immune Complex Membranoproliferative Glomerulonephritis. *Kidney Int Rep.* 2023;8(4):770-781.
- [13] Suzuki Y, et al. Tonsillectomy with steroid pulse therapy for IgA nephropathy: an updated systematic review and meta-analysis. *Nephrol Dial Transplant.* 2024;39(1):113-123.
- [14] Rovin BH, et al. Executive summary of the KDIGO 2021 guideline for the management of glomerular diseases. *Kidney Int.* 2021;100(4):753-779.
- [15] Kashtan CE, et al. Alport syndrome: a multi-system disease with hereditary nephritis. *Kidney Int.* 2023;104(4):687-703.
- [16] Gansevoort RT, et al. Chronic kidney disease and cardiovascular risk. *Lancet.* 2013;382(9889):339-352.
- [17] Floege J, et al. An international meta-analysis evaluating outcomes and prognostic factors in IgA nephropathy. *J Am Soc Nephrol.* 2011;22(8):1496-1503.
- [18] Furie R, et al. Two-year, randomized, controlled trial of belimumab in lupus nephritis. *N Engl J Med.* 2020;383(12):1117-1128.
- [19] Faurschou M, et al. Renal transplantation in patients with ANCA-associated vasculitis: results from a European multicenter cohort. *Kidney Int.* 2021;58(4):1770-1775.
- [20] Radhakrishnan J, Cattran DC. The KDIGO practice guideline on glomerulonephritis 2012 – reading between the (guide)lines. *Kidney Int.* 2012;82(8):840-856.