

*Handbook of Chronic Kidney Disease
for Medical Experts*

エキスパートのための
慢性腎臓病 (CKD)
ハンドブック

監修

富野康日己

医療法人社団松和会理事長・順天堂大学名誉教授

編集

浅沼克彦

千葉大学大学院医学研究院腎臓内科学教授

清水芳男

順天堂大学医学部附属静岡病院腎臓内科教授

鈴木 仁

順天堂大学医学部附属浦安病院腎・高血圧内科教授

中外医学社

Contents

総論

- 1** CKD の疾患概念・診断：CGA 分類，末期腎不全への進展と心血管リスク ……〈富野康日己〉 2
慢性腎臓病（CKD）の定義…2 CKD の重症度分類…5 腎臓専門医への紹介基準…5
CKD の有病率…7 CKD の心血管疾患（CVD）リスク…7
- 2** わが国の末期腎不全透析療法の現状と原疾患 ……〈富野康日己〉 11
慢性透析療法の現況…11 透析導入 4 大原因疾患…13
- 3** アルブミン尿 / 蛋白尿：測定法・意義・分類 ……〈浅沼克彦，本田大介〉 20
測定方法…20 意義…21 分類…23
- 4** 血尿，尿沈渣の見方・考え方 ……〈鈴木 仁〉 27
血尿評価の重要性…27 顕微鏡的血尿の定義と糸球体性血尿の判断…27
血尿を正確に診断するための採尿法と測定法…28 尿沈渣異常（円柱尿）…28
円柱尿での鑑別のポイント…29 糸球体腎炎の診断における血尿評価の実際…29
糸球体腎炎の活動性と血尿…30 IgA 腎症の予後と血尿…30
腎臓専門医に紹介するタイミング…30
- 5** 浮腫 ……〈大澤 勲〉 32
定義・疾患概念…32 病態…32 治療…37
- 6** GFR：測定方法，eGFR とゴールドスタンダード，血清 Cr・Cys-C 測定の意義 / 使い分け
……………〈清水芳男〉 41
腎クリアランスとは？…41 腎機能評価法…42 GFR 測定法の使い分け…45
- 7** AKI to CKD ……〈岩木亮介，山田博之〉 50
AKI は CKD 発症のリスクとなるのか？…50 AKI to CKD の病態メカニズム…51
急性腎臓病（AKD）の概念と意義…52
AKI to CKD に対して我々はどうに対処すべきか？…52

1 代謝性疾患

- A 糖尿病関連腎臓病 (DKD)** 〈合田朋仁〉 56
 定義・疾患概念…56 病態…57 疫学…59 診断…59 臨床経過…59
 病期分類…60 診断, 管理のために行われる検査…62 腎予後マーカー…64
 治療…64
- B 痛風腎 (高尿酸血症・痛風)** 〈村越真紀〉 70
 定義・疾患概念…70 病態…70 治療…74
- C 脂質異常症** 〈島本真実子〉 77
 定義・疾患概念…77 病態…77 診断…79 治療…79

2 血管性疾患

- A 腎硬化症 (良性, 悪性)** 〈辰元為仁〉 85
 定義・疾患概念…85 病態…86 治療…88
- B 血管性高血圧 (腎動脈狭窄症)** 〈若林華恵〉 91
 定義・疾患概念…91 病態…91 治療…93

3 難治性疾患

- A IgA 腎症 (メサングウム増殖性糸球体腎炎)・IgA 血管炎** 〈二瓶義人〉 98
 定義…98 疫学・臨床症状・病理…98 IgA 腎症の予後…99 病態…99
 治療…103
- B 急速進行性糸球体腎炎 (RPGN)・ANCA 関連血管炎 (AAV)** 〈清水芳男〉 107
- 1) 急速進行性糸球体腎炎 (RPGN) 107
 定義・疾患概念…107 RPGN をきたす疾患…107 病理組織学的特徴…107
 RPGN 診療ガイドライン (2020 年) …108 治療…109
- 2) ANCA 関連血管炎 (AAV) 110
 定義・疾患概念…110 発症機序・進展機序…119 治療…121
- C Goodpasture 症候群** 〈平山浩一〉 131
 定義・疾患概念…131 病態…131 治療…134
- D 微小変化型ネフローゼ症候群 (MCNS)** 〈山本香苗〉 140
 定義・疾患概念…140 病態…141 治療…143
- E 巣状分節性糸球体硬化症 (FSGS)** 〈牧野慎市〉 150
 疾患概念・分類…150 発症機序・進展機序…150 診断…153 治療…155
- F ループス腎炎 (LN)** 〈箕輪健太郎, 田村直人〉 160
 定義と疾患概念…160 疫学…160 診断…161 病因と病態…164
 治療戦略…166

4 遺伝性腎疾患

- A 多発性嚢胞腎 (PKD) : 常染色体顕性多発性嚢胞腎 (ADPKD),
常染色体潜性多発性嚢胞腎 (ARPKD) 〈河野春奈〉 175

定義・疾患概念…175 病態…176 治療…179

- B 家族性血尿・菲薄基底膜病・Alport 症候群～IV 型コラーゲン関連腎症～

..... 〈堀之内智子, 野津寛大〉 184

定義・疾患概念…184 病態…184 治療…186

- C Fabry 病 〈木原正夫〉 190

定義・疾患概念…190 疫学…191 病態…191 臨床症状…192

診断…195 治療…196

5 妊娠高血圧症候群..... 〈上村貴之, 鶴屋和彦〉 201

定義・疾患概念…201 病態…202 治療…206

6 尿細管間質性腎炎：薬剤性腎障害（紅麹サプリメントなど） 〈村田悠輔, 阿部雅紀〉 210

定義・疾患概念…210 病態…210

7 Onconeurology 〈大庭悠貴, 澤 直樹〉 220

定義・疾患概念…220 CKD 合併がん患者に対するがん薬物療法をどうすべきか？…221

薬物関連の腎障害…222

8 新しい CKD の治療薬・治療法

【最新の治療】

- A SGLT2 阻害薬 〈足立恵理〉 231

- B GLP-1 受容体作動薬 〈越田剛生〉 234

- C HIF-PH 阻害薬 〈中田純一郎〉 237

- D MR 拮抗薬 〈井下博之〉 241

- E ARNI 〈武藤正浩〉 244

- F アバコパン 〈李 明峰〉 247

- G LDL アフェレシス（難治性ネフローゼ症候群＋糖尿病性腎症） 〈高原久嗣〉 250

【現在進行中の国際治験概要】

- H IgA 腎症・ループス腎炎 〈狩野俊樹〉 253

索引 259

4 血尿，尿沈渣の見方・考え方

糸球体腎炎の鑑別には，先行する感冒症状，肉眼的血尿の有無，尿の泡立ちの有無，紫斑の有無，下腿浮腫の有無などの病歴聴取に加えて，臨床的にネフローゼ症候群を呈するか否か，急速進行性に腎機能低下を認めるか否かの判断が重要である．最終的な確定診断は腎生検によって診断されるが，血清クレアチニン，推算糸球体濾過量（eGFR）の評価に加えて，蛋白尿，血尿，円柱尿の評価がきわめて重要である．本稿では，血尿，円柱尿の評価について概説する．

血尿評価の重要性

顕微鏡的血尿は，蛋白尿と異なり定量性と再現性の評価が容易ではなく，尿試験紙法での尿潜血反応との乖離もみられることから，疾患活動性や治療効果判定の応用には，顕微鏡的血尿の病的理解が重要視される．海外では顕微鏡的血尿を測定するフローサイトメトリーが普及していないこともあり，腎疾患の治療効果判定や国際臨床試験の主要評価項目には主に蛋白尿のみが用いられているのが現状である．しかし，血尿の有無だけでも，IgA 腎症，急性糸球体腎炎（溶連菌感染後腎炎など），ANCA 関連血管炎をはじめとする血管炎，膜性増殖性糸球体腎炎などを，微小変化型ネフローゼ症候群，膜性腎症，糖尿病関連腎臓病，腎硬化症などから鑑別することができる（表1）．

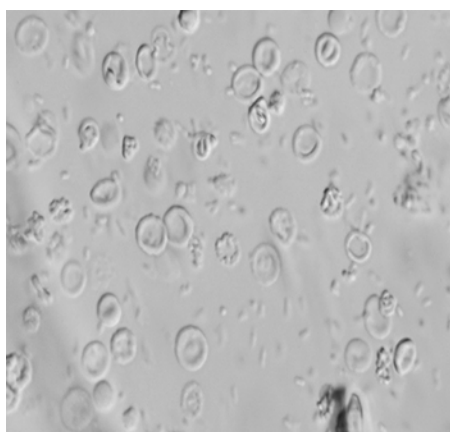
表1 血尿を伴う主な糸球体疾患

一次性	二次性
・ IgA 腎症 ・ 膜性増殖性糸球体腎炎 ・ C3 腎症 ・ 半月体形成性糸球体腎炎 ・ アルポート症候群 ・ 菲薄基底膜病	・ IgA 血管炎 ・ 抗好中球細胞質抗体（ANCA）関連腎炎 ・ 抗糸球体基底膜（GBM）腎炎 ・ 感染関連腎症 ・ ループス腎炎

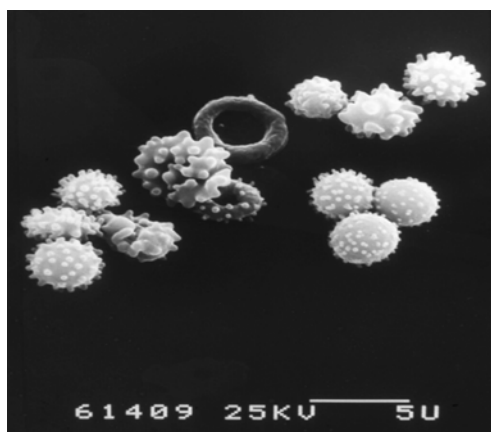
顕微鏡的血尿の定義と糸球体性血尿の判断

肉眼的血尿は，尿が鮮紅色～暗赤褐色を呈し，尿 1L 中に血液 1mL 以上を含むものをいう．一方で，顕微鏡的血尿は，肉眼では血尿を認めないが，尿沈渣検査法にて尿中赤血球 5/HPF 以上，無遠心尿での測定では尿中赤血球 20 個/μL 以上認めるものをいう¹⁾．

腎臓以外の尿路（尿管，膀胱，前立腺，尿道）の炎症，悪性腫瘍や，尿路結石でも顕微鏡的血尿がみられるため，糸球体性血尿の判断が必要である．尿中赤血球は一般に大きさが 6～8μm の中央がくぼんだ円盤状であり，非糸球体性血尿（下部尿路出血など）では萎縮状，円盤状などの



左：光顕。
ノマルスキー微分干渉装置下での観察。



右：走査電顕SEM。
コブ状突起型、金米糖状、ドーナツ状、小型の赤血球など
様々な形の赤血球がみられる（IgA腎症：高度障害例）。

図1 尿沈渣中変形赤血球

形態を示し、多少の大小不同はあるが形態はほぼ均一である **図1**。一方で、糸球体性血尿では、赤血球円柱など種々の円柱や蛋白尿を伴うことが多く、尿中赤血球の形と大きさが多彩であり、コブ・ドーナツ状、標的状など多彩な形態を示すことが多い¹⁾ **図1**。

血尿を正確に診断するための採尿法と測定法

血尿を診断するための採尿法としては、中間尿採取を原則とし、女性では月経時の採尿は原則として避けるべきである。また、尿試験紙法での尿潜血は、アスコルビン酸（ビタミンC）などの還元剤が存在すると偽陰性を呈するので、注意が必要である。

健診や人間ドックにおけるスクリーニングや一般医家での日常臨床においては、尿試験紙法が一般的である。しかし、腎臓専門医は、尿試験紙での評価は、顕微鏡的血尿を基準として感度 60～80%，特異度 78～97%であることを念頭におき¹⁾、二次検査においては顕微鏡的血尿（糸球体性血尿）を評価すべきである。

尿沈渣異常（円柱尿）

各糸球体腎炎の鑑別、治療効果判定には、蛋白尿・血尿のみならず尿沈渣異常、特に円柱尿の判断が重要である。円柱尿とは、尿細管腔で形成され遠位尿細管上皮細胞から分泌される Tamm-Horsfall ムコ蛋白を基質として血漿蛋白がゲル状に凝固したものである。尿が一時的に尿細管腔内で停滞することで形成される。

健常人でみられる円柱もあるが、急性および慢性糸球体腎炎、ネフローゼ症候群、腎不全などでみられ、病的意義のみならず疾患の活動性を示唆する。

1. 赤血球円柱：糸球体からの出血が示唆される重要な所見である。IgA 腎症、急性糸球体腎炎、膜性増殖性糸球体腎炎、ループス腎炎などで認める。
2. 白血球円柱：腎炎における糸球体の炎症が強い病期や感染症で認める。
3. 脂肪円柱：ネフローゼ症候群、糖尿病による腎障害などの多量の尿蛋白を呈する病態において認める。

3E 巣状分節性糸球体硬化症（FSGS）

疾患概念・分類

巣状分節性糸球体硬化症（focal segmental glomerulosclerosis: FSGS）は、成人における原発性糸球体疾患の最も一般的な原因の一つである。臨床的には、その多くはステロイドや免疫抑制薬に治療抵抗性のネフローゼ症候群を呈しながら末期腎不全へと進行する。組織学的には、全糸球体のうちの一部（巣状）の糸球体において、その一部分（分節性）に硬化性病変が認められる。様々な臨床病態と障害機序によりこれらの病変が生じるが、いずれもポドサイト障害がその発症に関与している。Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) ガイドラインでは、成人の FSGS を臨床所見および病理所見に基づいて、原発性、遺伝性、続発性、原因不明の4つのタイプに分類している¹⁾。原発性 FSGS は、ネフローゼ症候群を特徴とし免疫抑制療法の適応となるが、それ以外のタイプでは一般に免疫抑制療法に抵抗性である。遺伝性 FSGS の特徴は若年期から発症することが多く、家族性に蛋白尿がみられることがあり、続発性 FSGS では、二次的な要因すなわちウイルス感染、薬剤性、糸球体の過剰負荷による不適応などにより発症し、蛋白尿はみられてもネフローゼ症候群を呈さないことが多い、といった特徴がある。原因不明 FSGS には、臨床的および病理学的に FSGS に一致するも、二次的要因の検索で特定の要因が明確ではない症例が含まれる。本項では、これらの分類に基づいて、発症機序や治療、最近の治験について記載する。

発症機序・進展機序

1) 糸球体足細胞（ポドサイト）障害と糸球体硬化

FSGS は多様な要因により発症するが、共通の特徴としてポドサイト障害が認められる。ポドサイトは高度に分化した終末分化細胞であり、糸球体における血清蛋白の濾過に重要な役割を果たしている。ポドサイトはインテグリンなどの細胞接着分子を介して糸球体基底膜に接着し、糸球体毛細血管周囲を覆っている。さらにポドサイトは多数の足突起構造をもっており、隣接するポドサイトの足突起同士が相互に噛み合い、特徴的な噛み合わせ構造を構築している。足突起間にはスリット膜が形成され血清蛋白の最終的な濾過障壁として機能している。ポドサイトが障害されると、足突起の短縮・平坦化（足突起消失）により噛み合わせ構造が破綻する。このようなポドサイトの足突起の消失により糸球体での濾過機能が崩壊し蛋白尿が生じる。障害が持続すると最終的にポドサイトが剥離し喪失するが、ポドサイトは終末分化細胞であり増殖により補うことはできない。ポドサイト喪失後の修復過程では、残存ポドサイトの肥大やボウマン囊の壁上皮細胞の前駆細胞からの新たなポドサイトの供給といった再生プロセスが考えられている^{2,3)}。しかし、壁上皮細胞の過剰な活性化は結果的に修復よりも瘢痕形成を促進し糸球体硬化を引き起こす^{4,5)}。このように、ポドサイト障害とそれに引き続く再生過程における修復と瘢痕化のバランス

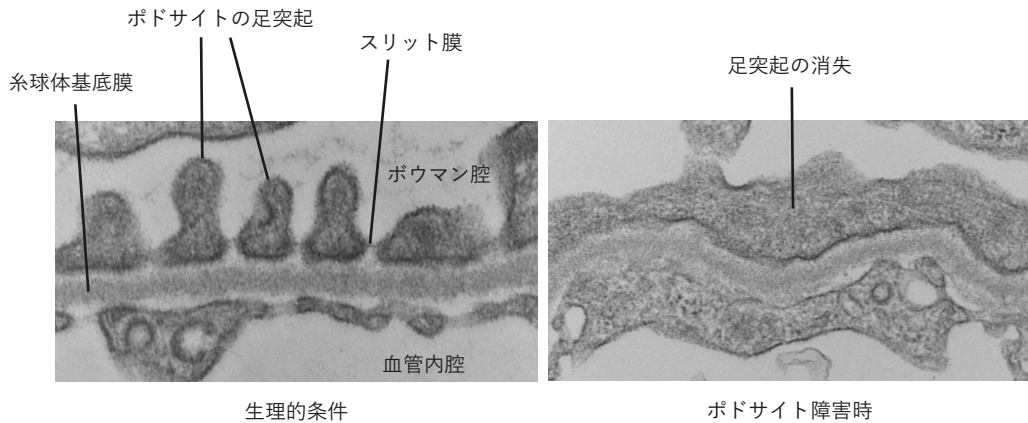


図1 ポドサイト障害時における足突起の消失

生理的な条件では、異なるポドサイトの足突起が互いに噛み合わせ構造を形成し、さらに足突起間でスリット膜が形成され血清蛋白の濾過障壁として機能している。ポドサイト障害時にはこの構造が破綻し、足突起が消失する。

スが FSGS 病変の進展に寄与していると考えられる。

2) 循環液性因子

原発性 FSGS では血液中に存在する循環液性因子が原因であると推定されており、これが短期間に広範にわたるポドサイトの障害を引き起こし、FSGS を発症すると考えられている。これは、腎移植後に早期に再発する症例が認められること、FSGS 患者の血漿を動物へ投与することにより蛋白尿が惹起されることなどで裏付けられる。液性因子としてこれまでカルジオトロフィン様サイトカイン因子 1 (CLCF-1)⁶⁾、可溶性ウロキナーゼ型プラスミノゲン活性化因子受容体 (suPAR)⁷⁾、抗 CD40⁸⁾、アポリポ蛋白 A1⁹⁾、可溶性カルシウム / カルモジュリン - セリン蛋白キナーゼ (CASK)¹⁰⁾ といった分子が候補として報告されてきたが、最近ネフリンに対する自己抗体 (抗ネフリン抗体) が FSGS を含む主に微小変化型ネフローゼ症候群 (minimal change nephrotic syndrome: MCNS) の患者において同定され¹¹⁾、さらに疾患活動性や腎移植後の FSGS 再発との関連が報告さ注目されている。ネフリンはポドサイトの足突起に発現し、足突起間に構築されるスリット膜の形成の基盤となる分子であり、先天性ネフローゼ症候群の原因遺伝子の一つである。腎生検で MCNS と診断された患者の血清中に、抗ネフリン抗体の存在が報告され¹¹⁾、また腎移植後に FSGS を再発した患者の血漿中においても、抗ネフリン抗体が検出された¹²⁾。さらに遺伝性 FSGS 8 例と原発性と推定される非遺伝性の FSGS 14 例の小児腎移植レシピエントにおいて抗ネフリン抗体の有無を検討した研究では、移植後に再発がみられた 11 例で抗ネフリン抗体の血漿中濃度が著明に高く、遺伝性 FSGS および再発がみられなかった非遺伝性 FSGS の患者では、健康者および疾患対照群と同等であった¹³⁾。