

尿蛋白陰性ループス腎炎に 出会ったら

作成者: ¹辻畑 智雄

監修: ¹三宅 啓史 ¹沈 載紀 ¹²佐田 竜一

¹天理よろづ相談所病院 総合診療教育部

²大阪大学医学系研究科 変革的感染制御システム開発学(日本財団)寄付講座

症例 74歳女性

【主訴】顔面の紅斑

【現病歴】

X年10月 鼻背部、両頬に紅斑が出現し皮膚科受診

→ 蝶形紅斑 の指摘あり

X年12月 抗核抗体80倍、低補体あり

→ SLE(全身性エリテマトーデス) 疑いとなり当院総合内科に紹介

【既往歴】特記事項なし

【内服薬】特記事項なし

【アレルギー】食物:なし 薬物:なし

【身体所見】鼻背部、両頬に紅斑あり、乾燥症状なし

血液検査

WBC	8700/ μ l	MPO-ANCA	0.1U/ml
Hb	12.3g/dl	PR3-ANCA	0.3U/ml
Plt	25.6万/ μ l	IgG	1420mg/dl
Alb	3.3g/dl	IgA	252mg/dl
BUN	9.4mg/dl	IgM	761mg/dl
Cre	0.52mg/dl	C3	57mg/dl
CRP	1.43mg/dl	C4	5.6mg/dl
抗核抗体	80倍	CH50	39.2U/ml
抗dsDNA	(-)		
ARS抗体	(-)		
抗SS-A抗体	(-)		
抗SS-B抗体	(-)		

尿検査

【診断時】

X年10月

外観	麦わら色
pH	6.0
比重	1.006
蛋白	(-)
潜血	(-)
赤血球	5-10/HPF
糸球体血尿	(+)
白血球	1 未満
赤血球円柱	(+)
細菌	(-)

【経過観察時】

X+2年8月

外観	麦わら色
pH	6.2
比重	1.023
蛋白	(-)
潜血	(-)
赤血球	(-)
糸球体血尿	(-)
白血球	1 未満
赤血球円柱	(-)
細菌	(-)

Problem List

SLE

蝶形紅斑

抗核抗体80倍

補体低値

腎機能正常

尿蛋白陰性

一過性糸球体赤血球

一過性赤血球円柱 陽性

尿蛋白陰性の
ループス腎炎??

Clinical Question

① ループス腎炎とは？

② 尿蛋白陰性のループス腎炎はあるか？

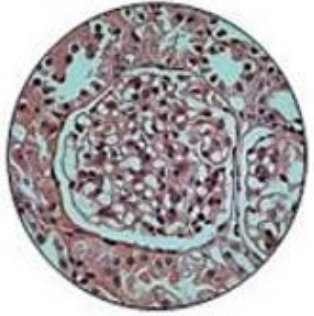
③ ループス腎炎に持続的な血尿が見られたら？

ループス腎炎とは

- SLE患者の**30-60%**の患者が罹患する
- SLEの病態で生じる様々な**免疫学的な要因**が腎血管内皮を障害することで発症する
- 重症例では**高い医療費を必要**とし、経済的、社会的に患者に負担がかかる
- 診断は**腎生検**によって行われる

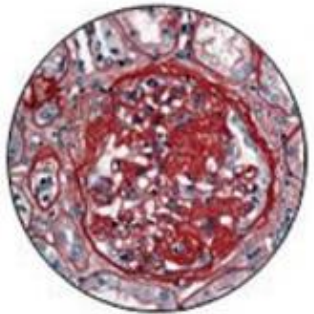
腎病理と治療

J Bras Nefrol. 2019 Apr;41(2):252-265



I 型 微小メサンギウムループス腎炎

- ・光顕は正常, メサンギウムに免疫沈着物+
- ・免疫抑制薬は使用しない



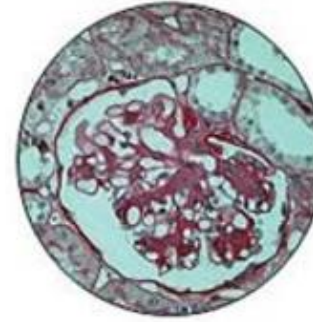
III 型 巣状ループス腎炎

- ・全系球体の50%未満に病変あり
- ・ステロイド, シクロホスファミド
- ・ミコフェノール酸モフェチル ・ベリムマブ



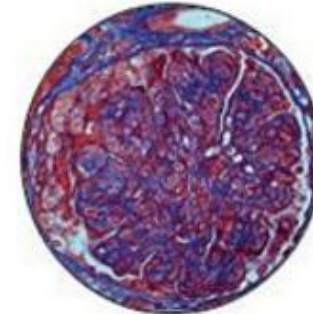
V 型 膜性ループス腎炎

- ・上皮下沈着物による形態学変化
- ・ステロイド, ミコフェノール酸モフェチル



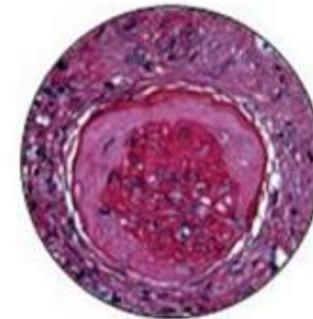
II 型 メサンギウム増殖性ループス腎炎

- ・メサンギウムに細胞数増多+
- ・蛋白尿にACE/ARB
- ・難治性なら免疫抑制薬



IV 型 びまん性ループス腎炎

- ・全系球体の50%以上に病変あり
- ・ステロイド, シクロホスファミド
- ・ミコフェノール酸モフェチル ・ベリムマブ



VI 型 進行した硬化性ループス腎炎

- ・全系球体90%以上に全節性硬化
- ・腎代替療法

2019年EULAR推奨における腎生検の適応

- **糸球体血尿**および/または**赤血球円柱**
- 0.5g/24時間以上の蛋白尿
- スポット尿蛋白/クレアチニン比 (UPCR) 500mg/g以上
- 糸球体濾過量 (GFR) の原因不明の減少

症例のfeed back ①

- 本症例は抗核抗体80倍、
蝶形紅斑、低補体からSLEと診断
- 一過性だが血尿陽性, 尿蛋白陰性
- EULAR recommendationによると
腎生検も考慮する状況

Clinical Question

① ループス腎炎とは？

② 尿蛋白陰性のループス腎炎はあるか？

③ ループス腎炎に持続的な血尿が見られたら？

尿蛋白陰性のループス腎炎

蛋白尿 陰性 であれば
ループス腎炎はない??

Silent lupus が存在する

Silent lupusとは？①

- 尿所見で尿蛋白、血尿を有さずとも
病学的にループス腎炎と診断される

[Rheumatol. 2022; 14: 161-170]

- 糸球体血尿(+)尿蛋白 <0.25gの腎生検で
Ⅲ型、Ⅳ型を有するものがあった。

[Kidney int Rep . 2020 Apr 13;5(7):1066-1068]

Silent lupusとは？②

➤ 腎生検ガイドブック2020

[J Rheumatol 2012 Jan;39(1):79-85]

Q.7 検尿異常はない(蛋白尿/血尿なし)が腎機能低下や全身疾患を認めた場合の腎生検について教えてください。

A7. ■ 腎生検は、検尿異常がない場合でも腎機能低下や全身疾患を認めた場合、尿細管間質性疾患、**Silent lupus nephritis**や血管炎症候群などの確定診断の補助手段の一つと考えることができる。

ガイドブックにもSilent lupusについての言及あり

尿蛋白別のループス腎炎病型

Manifestations	II (n = 47)	III + IV (n = 188)	V (n = 62)	P Value II vs III/IV	P Value II vs V	P Value III/IV vs V
		%				
Absence of proteinuria ^a	15.9	7.3	3.3	NS	0.03	NS
Mild proteinuria ^b	22.7	16.8	15.0	NS	NS	NS
Moderate proteinuria ^c	45.5	54.2	43.3	NS	NS	NS
Severe proteinuria ^d	15.9	21.8	38.3	NS	0.02	0.02
Hematuria (>5 erythrocytes/hpf)	45.7	75.1	38.9	0.0002	NS	0.0001
Pyuria (>5 leucocytes/hpf)	23.9	60.2	40.7	0.0001	NS	0.02
Increased Creatinine ^e	23.3	33.3	11.1	NS	NS	0.002
New onset hypertension ^f	8.5	8.2	12.1	NS	NS	NS
		Mean ± SD				
No. of RBCs	7.5 ± 9.3	18.1 ± 21.1	5.7 ± 6.4		P < .0001 ^g	
No. of WBCs	4.1 ± 7.7	11.8 ± 14.8	6.8 ± 10.4		P < .0001 ^g	

hpf = high power field, NS = not significant, RBCs = red blood cells, SD = standard deviation, WBCs = white blood cells.

^a 24 h urine < 250 mg.

^b 24 h urine: 250–500 mg.

^c 24 h urine: 500 mg to 3 g.

^d 24 h urine > 3 g.

^e > 1.2 mg/dL.

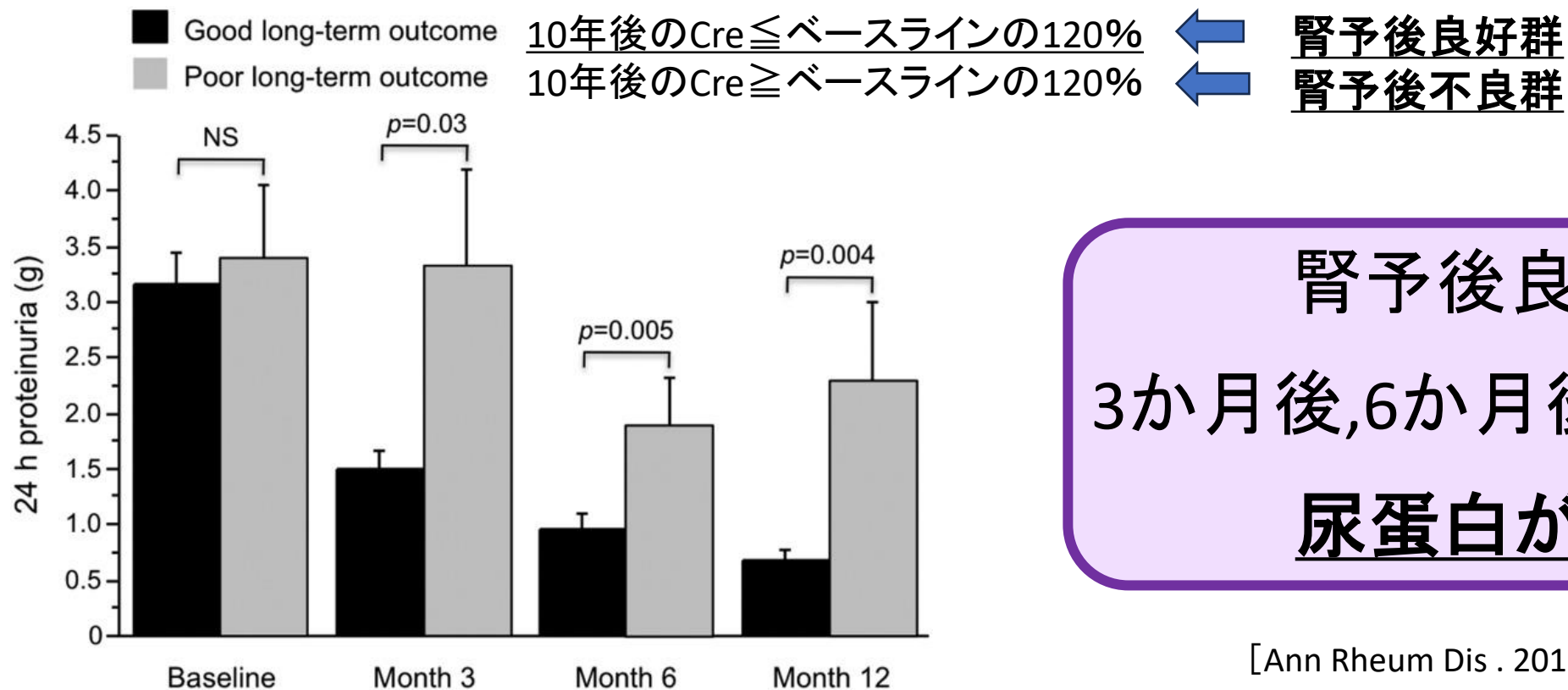
^f Consistently high blood pressure (> 140 mmHg systolic blood pressure) of less than one month duration. [Medicine . 2015 May;94(21):829]

尿蛋白が陰性だとⅢ型、Ⅳ型の割合が少ない

ループス腎炎の予後因子

➤ 腎予後別の尿蛋白の推移 (MAINTAIN trial)

治療開始1年以内の蛋白減少量を腎予後良好群と腎予後不良群で比較した後方視的研究



ループス腎炎の予後因子

➤ 腎予後別の尿蛋白の推移 (MAINTAIN trial)

- 治療開始後 3か月, 6か月, 12か月時点の尿蛋白, 治療開始前のCre, 血尿の値が10年後の腎予後を予測するかを比較
- 治療開始後12か月時点での**尿蛋白量, 減少率**が腎予後良好の転帰を反映していた。

Criteria to define response	12 months		
	CR	PR	NR
Proteinuria	92 (47/51)	86 (19/22)	47 (9/19)
Proteinuria +sCr	94 (44/47)	90 (19/21)	46 (12/26)
Proteinuria + sCr + uRBCs	93 (28/30)	91 (30/33)	46 (12/26)

[Ann Rheum Dis . 2016 Mar;75 (3):526-531]

CR: 蛋白尿 < 0.5g/日, sCr ≤ 120%, uRBC ≤ 5/HPF

PR: 蛋白尿 > 0.5g/日 ≥ 50%減少, sCr ≤ 120%, uRBC ≤ 5/HPF

NR: 蛋白尿 > 0.5g/日 ≤ 50%減少, sCr ≥ 120%, uRBC ≥ 5/HPF

治療開始後の尿蛋白量が長期的な腎予後と関連する

Clinical Question

① ループス腎炎とは？

② 尿蛋白陰性のループス腎炎はあるか？

③ ループス腎炎に持続的な血尿が見られたら？

ループス腎炎と血尿

- 血尿、膿尿、円柱が持続しているケースではループス腎炎の**活動性が高い**

[Arthritis Res Ther.2011;13(5):240]

- 持続的な糸球体血尿、赤血球円柱の検出を認めた場合**IgA腎症、ANCA関連血管炎**などの可能性を疑い腎生検の適応を慎重に検討する

[Am J Kidney Dis . 2019 Mar;73 (3):404-415]

糸球体血尿/赤血球円柱が持続する場合はループス腎炎以外の疾患も鑑別が必要

症例のfeed back②

- 尿蛋白陰性だが**Silent lupus**の可能性あり
- 尿蛋白陰性でありループス腎炎は
I型、II型の可能性が高い
- 腎予後の指標となる尿蛋白が陰性であり
腎予後は良いと考えられる

症例のfeed back③

Silent lupusの可能性があり腎生検も考慮されるが血尿はあったが一過性であったこと、**年齢**、腎生検の出血、その他合併症の**リスク**を考慮して腎生検を見送った。

尿蛋白陰性であり、免疫抑制薬投与が必要なループス腎炎が見つかる可能性が低い。

ただし**今後の経過次第**では再度腎生検を検討する必要がある。

Take Home Message

- ループス腎炎は**予後不良因子**であり、
その見極めは非常に重要で、**Silent lupus**の
存在からも通常の腎生検より適応は拡大しうる。
- **腎生検によって何が変わるのか**を想像し、
それぞれの症例ごとに腎生検適応を考えよう。