

ANCAは腎糸球体を主体とする壊死性血管炎と関連性を持つとされていることから、MPO-ANCAとRA腎症の関連を示唆する結果としては重要な所見と考えられる。RAは腎障害をきたしやすい疾患であり、その原因は長期間の炎症の結果としてのアミロイド腎[7]、薬剤の関与が考えられる膜性腎症[8]など様々である。このようなRAの腎症とANCAとの関連性についてさらに検討することが次の課題と考えられる。

【結論】 RAにおけるMPO-ANCAの陽性頻度は基準値を11EUとすると14.6%、基準値を15EUとすると7.0%であり。RAの赤沈、CRP値とMPO-ANCA値との間に有意の相関を認めた。RAの臨床症状としては蛋白尿、血尿、シェーグレンの有無とMPO-ANCA値との間に有意の相関を認めた。このことよりMPO-ANCAはRAの病態に何らかの関与をしているものと推測された。

#### 【参考文献】

1. Mustila A, Korpela M, Mustonen J, et al. Perinuclear antineutrophil cytoplasmic antibody in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 40:710-717, 1997
2. Wiik A, Jensen E, Friis J : Granulocyte-specific antinuclear factors in synovial fluids and sera from patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 33:515-522, 1974
3. Mulder AHL, Horst G, van Leeuwen MA, et al. Antineutrophil cytoplasmic antibodies in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 36:1054-1060, 1993
4. Rother E, Metzger D, Lang B, et al. Antineutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA) in rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int* 14:155-161, 1994
5. Bosch X, Llana J, Collado A, et al. Occurrence of antineutrophil cytoplasmic and antineutrophil (peri)nuclear antibodies in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 22: 2038-2045, 1995
6. De Bandt M, Meyer O, Haim T, et al: Antineutrophil cytoplasmic antibodies in rheumatoid arthritis patients. *Br J Rheumatol* 35:38-43, 1996
7. Atsushi Suzuki, Yasuo Ohosone, Mitsuo Obana, et al. Cause of death in 81 autopsied patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 21:33-36, 1994
8. Boers M: Renal disorders in rheumatoid arthritis. *Semin Arth Rheum*, 20:57-68, 1990

表1. 患者背景

	男性	女性	計
症例数	29	113	142
検体数	38	146	184
発症年齢	53.8 ± 10.0	42.0 ± 11.0	44.4 ± 11.9
検査時年齢	64.4 ± 10.2	57.4 ± 12.4	58.8 ± 11.3
罹病期間 (年)	10.6 ± 8.4	15.4 ± 13.1	14.4 ± 11.6
Stage			
I	8	11	19
II	3	24	27
III	19	53	72
IV	5	32	37
Class			
1	12	30	42
2	19	78	87
3	4	13	17
4	0	1	1
赤沈 (mm/h)	46.5 ± 32.1	53.0 ± 35.6	51.9 ± 34.9
CRP (mg/dl)	3.4 ± 3.2	2.9 ± 3.3	3.0 ± 3.2

表2. MPO-ANCA陽性頻度 (%)

	MPO-ANCA (≥11EU)	MPO-ANCA (≥15EU)
男性	7.9 (3/38)	2.6 (1/38)
女性	16.4 (24/146)	8.2 (12/146)
計	14.6 (27/184)	7.0 (13/184)

表3. MPO-ANCAと赤沈, CRPとの関係

MPO-ANCA	検体数	赤沈	CRP
<11EU	157	48.8 ± 33.3	2.7 ± 3.3
≥11EU	27	75.8 ± 37.0	4.7 ± 2.7
<15EU	171	50.7 ± 34.8	2.9 ± 3.3
≥15EU	13	72.5 ± 33.4	4.4 ± 1.3

表5. 蛋白尿, 血尿の頻度 (%)

	症例数	蛋白尿	血尿
持続陰性	19	21.0	36.8
間歇陽性	6	33.3	50.0
持続陽性	7	42.9	57.1

表4. MPO-ANCAと臨床所見との関係

MPO-ANCA	年齢	罹病期間	Stage	Class	RAPA	ANF (pattern)	SSA	赤沈	CRP
≥11	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	p<0.01	p<0.01
≥15	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	p<0.01	p<0.01

MPO-ANCA	皮下結節	胸膜炎	肺臓炎	強膜炎	末梢神経炎	蛋白尿	血尿	腎不全	SjS	アミロイド
≥11	NS	NS	NS	NS	NS	NS (p<0.08)	p<0.05	NS	p<0.05	NS
≥15	NS	NS	NS	NS	NS	p<0.05	p<0.01	NS	NS	NS

NS = not significant

## 研究業績

1. Ohosone Y, Matsumura M, Matsuoka Y, et al. Anti-transfer RNA antibodies in two patients with pulmonary fibrosis, Raynaud's phenomenon and polyarthritis, *Clin. Rheumatol.* 1988 ; 17(2) : 144-147.
2. 佐藤慎二, 平形道人, 松岡康夫, 他: 間質性肺炎を併発した抗OJ (イソロイシルtRNA合成酵素) 抗体陽性多発性の2例, *リウマチ* 1998 ; 38(3) : 534- 541.
3. Ikeda K, Iwasaki Y, Matsuoka Y, et al. Quantification of brain metabolites in ALS by localized proton magnetic spectroscopy, *Neurology* 1998 ; 50(8) : 576-577.
4. 鈴木貴博, 松岡康夫: 主要症状からみたリウマチ性疾患の診断ー全身症状, *リウマチ科* 1998 ; 20(1) : 1 - 7.

## 26. MPO-ANCA 陽性顕微鏡的多発動脈炎 (MPA) に対する血漿交換療法

橋本 博史 (順天堂大学膠原病内科)

木田 一成 (順天堂大学膠原病内科)

竹内 健 (順天堂大学膠原病内科)

小林 茂人 (順天堂大学膠原病内科)

津田 裕士 (順天堂大学膠原病内科)

<KEYWORD=>抗好中球細胞質抗体, MPO-ANCA, 顕微鏡的多発動脈炎, 血漿交換療法, 免疫抑制療法

【研究要旨】 早期のMPO-ANCA陽性MPA患者に対して病的自己抗体であるANCA除去を目的とした血漿交換療法(PP)を免疫抑制療法に併用することによる病態、予後の改善について検討した。(対象及び方法) PP施行群 8例。RPGN 7例(合併症：間質性肺炎 3例、胸膜炎 3例、多発性単神経炎 1例、脳梗塞 1例)、皮膚潰瘍 1例。未施行群 3例、RPGN 2例(多発性単神経炎合併 2例)、Churg-Strauss症候群 1例。PPは免疫抑制療法に併用しPE及びDFPPを施行。(結果) MPO-ANCAはPP施行例で $347.0 \pm 382.3$ EUと高値であったが、治療後有意に低下。死亡 2例(共に肺出血が原因)。RPGN軽快 5例(1例で血液透析施行)、不変 1例。未施行群では死亡 2例(共にRPGN症例、RPGN増悪に肺炎合併が1例、肺炎 1例)。1例は症状軽快。(結論) MPO-ANCA陽性MPA早期に免疫抑制療法に加えPPを施行することが病態、予後を改善すると考えられた。

<KEYWORD>抗好中球細胞質抗体, MPO-ANCA, 顕微鏡的多発血管炎, 血漿交換療法, 免疫抑制療法

Plasmapheresis for MPO-ANCA Positive Microscopic Polyarteritis.

[Purpose] For the purpose of examining the efficacy of plasmapheresis (PP) against the early stage of microscopic polyarteritis (MPA), we performed PP for ANCA positive MPA patients with immunosuppressive therapy to remove MPO-ANCA as the pathogenic autoantibodies. [Object] PP was performed in 8 MPO-ANCA positive MPA patients (3 men and 5 women). Seven were MPA with RPGN, 3 with IP, 3 with

pleuritis, one with mononeuritis multiplex and one with cerebral infarctions. One was cutaneous PN. Patients without PP were three, two with RPGN, one with Churg-Strauss syndrome. [Method] We selected plasma exchange (PE) or doublefiltration plasmapheresis (DFPP) by method of PP, according to activity of MPA and the condition of patient. [Result] Patients with PP had high serum level of MPO-ANCA ( $347.0 \pm 382.3$ EU), and the titer of MPO-ANCA was decreased after PP. Two patients died due to pulmonary hemorrhage in patients with PP. RPGN had been improved in 5 patients and one was not improved. One patient was treated with hemodialysis, but activity of vasculitis decreased. In patients without PP, 2 cases died due to pulmonary infection (both patients were RPGN), in another one improved by steroid therapy. [Conclusion] PP in addition to immunosuppressive therapy suggested to improve prognosis of MPO-ANCA positive MPA patients.

<KEYWORD > anti-neutrophil cytoplasmic antibody, MPO-ANCA, microscopic polyarteritis, plasmapheresis, immunosuppressive therapy

【研究目的】抗好中球細胞質抗体(anti-neutrophil cytoplasmic antibody : ANCA)は、現在までに複数の対応抗原が同定され、Myeloperoxidase (MPO)、Proteinase-3 (PR-3)を対応抗原とするANCAが陽性となる疾患は血管炎を主な病態とし、その臨床的有用性が確立されている(1)~(8)。MPO-ANCA陽性顕微鏡的多発動脈炎(microscopic polyarteritis : MPA)においては、急速進行性糸球体腎炎(rapidly progressive glomerulonephritis : RPGN)や間質性肺炎、肺出血を発症することが多く、これらの病態が生命予後を大きく左右するとされている。その治療法としてはステロイド、ステロイドパルス療法、免疫抑制剤が用いられこれらの併用療法が予後を大きく改善する(9)(10)。しかし、それらの薬物治療の効果が出現する前に急速な病態の増悪をきたし死亡する症例も少なくない。今回、血漿交換療法(plasmapheresis : PP)をMPA発症初期に免疫抑制療法に併用することにより、病的自己抗体としてのMPO-ANCAを除去することで病態の改善が得られるかどうか、さらに予後に対しどのような影響をあたえるかを、血漿交換療法未施行例と比較しその有用性を検討した。

【対象と方法】MPO-ANCA陽性の血管炎症例のうち、PPを施行した患者は8症例で、年齢は $56.4 \pm 18.7$ 歳、男性3例、女性5例であった。臨床症状としては、RPGNを呈した症例が7例で、下腿の皮膚潰瘍を主症状とするCutaneous PNが1例であった。RPGNに間質性肺炎の

合併を認めた症例が3例、多発性単神経炎、脳梗塞を共に合併した症例が1例、胸膜炎合併症例が3例、慢性関節リウマチ(RA)が先行した症例が1例であった(表1)。

MPO-ANCA陽性患者でPPを施行しなかった患者は3症例。年齢は67.0±5.0歳で、男性2例、女性1例であった。臨床症状は2例がRPGNでそれぞれ多発性単神経炎を合併しており、もう1例はChurg-Strauss症候群だった(表2)。

Case	Name	Age	Sex	Clinical features	MPO-ANCA (EU/ml)
1	K. T.	66	M	RPGN, Interstitial pneumonia	58
2	T. H.	54	F	RPGN, Mononeuritis multiplex, Cerebral infarction	65
3	M. T.	60	M	RPGN, Interstitial pneumonia, Iritis	725
4	O. S.	18	F	Skin ulcer	22
5	S. M.	75	F	RPGN, Pleuritis, Pneumonia	784
6	T. Y.	77	M	RPGN, Interstitial pneumonia, Pleuritis	67
7	W. T.	54	F	RPGN, Pleuritis, DPB, Middle lobe syndrome	903
8	Y. T.	47	F	RPGN, Rheumatoid arthritis	46

RPGN; Rapidly progressive glomerulonephritis  
DPB; Diffuse panbronchiolitis

表1 Characteristics of MPA patients treated with plasmapheresis

Case	Name	Age	Sex	Clinical features	MPO-ANCA (EU/ml)
1	M. H.	62	M	RPGN, Mononeuritis multiplex	>160
2	T. S.	67	F	Churg-Strauss syndrome	44
3	S. K.	72	M	RPGN, Cerebral infarction	55

RPGN; Rapidly progressive glomerulonephritis

表2 Characteristics of MPA patients treated without plasmapheresis

PP施行群におけるPPの方法は、病態により二重膜濾過法血漿交換療法(double filtration plasmapheresis : DFPP)、単純血漿交換療法(plasma exchange : PE)を選択し施行した。DFPPにおける血漿処理量は1回につき2000mlを目標とし、施行間隔は週2回施行から2週毎に施行まで病態により検討した。PEは新鮮凍結血漿を補充液とし1回の処理量は2500~3000mlとした。

PP施行群での併用療法としては、メチルプレドニゾロン500mg/dayのステロイドパルス療法を施行した症例が3症例。PSLはCutaneous PNの症例で10 mg/day が投与され、RPGNの症例においては40~80mg/dayの投与を施行した。免疫抑制剤としてはサイクロフォスファミド25~50mg/dayの投与を7症例に、アザチオプリン40mg/dayを投与したのが1症例であ

った。Case2においてはサイクロフォスファミドパルス療法(100~300 mg/day)を施行した(表3)。PP未施行症例ではCase3においてメチルプレドニゾロン500mg/dayのパルス療法を施行、後療法としてはPSL 60mg/day投与した。Case 1ではPSL、サイクロフォスファミド投与のみ施行。Churg-Strauss症候群の症例ではPSL25mg/dayのみ投与した<e0401104(表4)。

【結果】PP施行症例でのMPO-ANCA抗体価は $341.8 \pm 387.0$  EUであった。治療後のMPO-ANCA抗体価はPP施行群で4例に陰性化を認め、他の4例においても14~37EUと低下を認めた。PP未施行例のMPO-ANCA抗体価はCase 1で160EU以上と高値であったが他の2症例では44、55とPP施行群に比べMPO-ANCA抗体価は低値の傾向を認め、治療後2症例で陰性化を認め、Case3では30EUと高値のままであった。

PP施行群では2例死亡を認め、共に肺感染症、肺出血が原因であった(表3)。Case 6 (T. Y.)は腎障害の進行を認め、MPAと診断後に、PSL 40mg、エンドキササン50mgの投与と共にDFPPを開始した。しかし、ブラッドアクセスの確保が困難で血漿処理を充分に行えず、MPO-ANCAは陽性のままであった。RPGNの進行はある程度抑制することができていたが、肺感染症の合併と、MPAが原因と考えられる肺出血が出現、FFPを置換液としたPEを施行したが死亡した。

Case	Name	Method of PP	Total numbers of PP	Combined therapy	MPO-ANCA (EU/ml)	Outcome
1	K. T.	DFPP	19	Steroid, immunosuppressant	<10	Improved
2	T. H.	DFPP	8	Steroid pulse, steroid, immunosuppressant	<10	Improved
3	M. T.	DFPP, IAPP	92	Steroid, immunosuppressant	21	Improved
4	O. S.	DFPP	1	Steroid	14	No change
5	S. M.	DFPP	5	Steroid, immunosuppressant	<10	Improved
6	T. Y.	DFPP, SFPP, IAPP	9	Steroid, immunosuppressant	37	Died (lung hemorrhage, lung infection)
7	W. T.	DFPP	11	Steroid pulse, steroid, immunosuppressant	30	HD, Improved
8	Y. T.	DFPP, SFPP	21	Steroid, immunosuppressant	<10	Died (lung hemorrhage)

PP; Plasmapheresis  
DFPP; Double filtration plasmapheresis  
SFPP; Single filtration plasmapheresis  
IAPP; Immunoadsorption plasmapheresis

表3 Outcome after treatment with plasmapheresis in MPA patients

Case	Name	Combined therapy	MPO-ANCA (EU/ml)	Outcome
1	M. H.	Steroid, immunosuppressant	<10	Died (pneumonia)
2	T. S.	Steroid	<10	Improved
3	S. K.	Steroid pulse, steroid	30	Died (RPGN, infection)

表4 Outcome after treatment without plasmapheresis in MPA patients

Case 8 (Y. T.)はRAの経過中に腎機能障害を指摘されMPO-ANCA陽性のため腎生検施行。半月体形成性腎炎を認めRPGNと診断、ベタメタゾン4.0mg、エンドキササン50mgの投与と共にDFPPを開始した。治療によりMPO-ANCAは陰性化し腎障害も軽快傾向を認めていたが、突然の下血、肺出血をきたしメチルプレドニゾロン500mg/dayのステロイドパルス療法、PEを

施行したが、呼吸器感染症(カリニ、サイトメガロウイルス等)を合併し死亡した。PP中止例は4例で、Case1 (K. T.)、Case2 (T. H.)、Case5 (S. M.)は治療によりRPGN軽快し、間質性肺炎、多発性単神経炎の改善も認め、それぞれPPを19回、8回、5回で中止した。MPO-ANCAはいずれの症例も陰性化し、Case1、Case2においてはステロイド、免疫抑制剤により外来にて経過観察されているが、血管炎による症状の増悪、MPO-ANCAの上昇は認めていない。Case 4においてはMPO-ANCA関連血管炎によると考えられる下腿の難治性潰瘍増悪に対してDFPPを1度施行したが、施行翌日に動眼神経麻痺が出現し、頭部CTにて脳梗塞を認めたため中止しステロイドのみにて治療継続したが、下腿潰瘍は不変であった。

現在DFPP継続例は2例で、Case 3については図1に経過を示す(図1)。発熱、両虹彩炎と左眼底出血を指摘され入院。高度の炎症所見、短期間のBUN、Crの上昇を認め24時間CCrは、28.0ml/minと低下が認められた。MPO-ANCAは725EUと上昇し、C-ANCAは陰性であった。急激に増悪する腎機能障害、MPO-ANCA陽性及び間質性肺炎の存在より、MPAと考え治療を開始した。

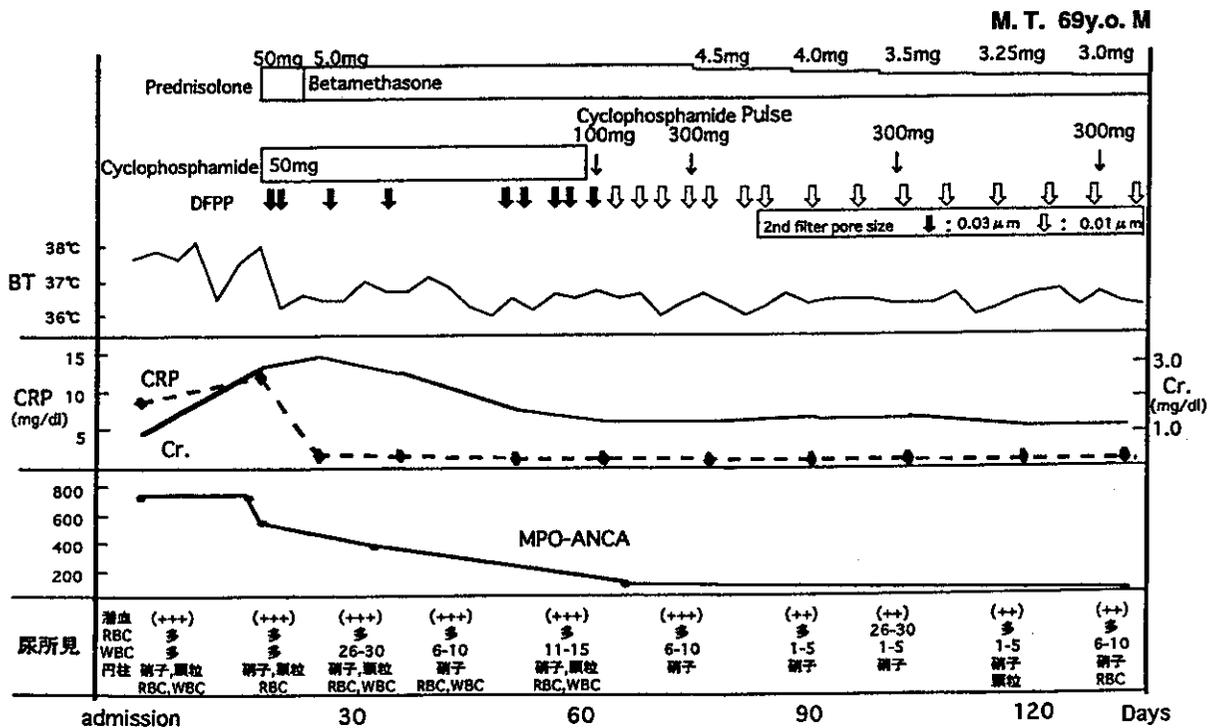


図1 Clinical course of the patient with microscopic polyarteritis treated by plasmapheresis

免疫抑制療法としてプレドニゾロン50mg/day、サイクロフォスファミド50mg/dayの投与

とともに、DFPPを開始(二次膜としてpore size 0.03 $\mu$ mの膜を使用)。DFPPを2日続けて施行後、1週間に1度の頻度で2回、以後週2回施行し計9回施行した。クレアチニンの低下傾向は認めしたが、尿蛋白、尿沈渣所見の改善を認めず、サイクロフォスファミドパルス療法を開始。サイクロフォスファミド100mg/dayを1回、以後300mg/dayに増量した。更にDFPPにおける二次膜をpore size 0.03 $\mu$ mから0.01 $\mu$ mの膜に変更し、週2回施行とした。その後はMPO-ANCA 21EU/ml、Cr値は1.11mg/dlまで低下、尿蛋白、尿沈渣所見の改善も認め、ステロイドの減量を開始、24時間CCrは、46.8ml/minへと改善がみられた。MPO-ANCA関連血管炎の症状と考えられる間質性肺炎を合併しており、RPGNの改善と共に軽快したが、MPO-ANCAの陽性が続いて認められたためDFPPを継続して施行している。

Case 7はメチルプレドニゾロン500mg/dayのパルス療法、プレドニゾロン、エンドキサソロン50mg/dayの投与と共にDFPPを週1回で開始。治療開始直前に、腎機能が急速に悪化クレアチニン7.61mg/dlまで上昇し、一時血液透析施行したが治療により腎機能の改善を認め離脱、以後はクレアチニン2mg/dl程度で推移している。MPO-ANCAは30EUと陰性化は認めなかったが、以後の血管炎症状の増悪は認めていない。

PP未施行症例では、3例中2例死亡した(表4)。Case 1 (M. H.)はPSL 40mg/day、サイクロフォスファミド50mg/day投与のみでMPO-ANCAの陰性化を認め、RPGNの軽快を認めしたが、多発性単神経炎は改善を認めなかった。以後嚥下障害による誤嚥を繰り返し、誤嚥性肺炎を合併し他院にて死亡した。

Case 3 (S. K.)は不明熱精査目的に入院し、諸検査施行したが原因不明であり、そのうちに腎機能障害が進行した。Cr値の上昇、尿蛋白の出現、尿沈渣所見の悪化を認めるとともにMPO-ANCA陽性であったためにMPAと診断、急速に腎機能の障害が進行したために腎生検は施行できなかった。MPAと診断後、高齢でありまたリンパ球の減少を認めたために免疫抑制剤は使用せず、メチルプレドニゾロン500mg/dayのパルス療法を施行。後療法としてPSL 60mg/dayの投与を開始し、腎機能障害進行に対して血液透析を施行したが、意識障害出現した。頭部CTにて脳出血を認め、脳出血後に心不全状態となりECUMも施行したが、呼吸器感染症の合併もあり死亡した。

Case 2 (T. S.)はAGAに対しステロイド25mg/dayのみの投与で症状軽快、MPO-ANCAも陰性化し、現在ステロイド減量中で増悪は認めていない。

【考案】MPO-ANCA陽性症例はMPA、Churg-Strauss症候群、Wegener肉芽腫症、特発性壊死性半月体形成性腎炎、毛細血管レベルでの壊死性血管炎、間質性肺炎など血管炎を病態とする疾患に多く認められる。その治療法としてはステロイド、免疫抑制剤の投与が有用であり、血漿交換療法や免疫グロブリン大量療法などが効果を認めたとする報告もある(11)

～(14)。しかし、予後としては依然として不良とされ治療が遅れると、腎不全、肺出血、消化管出血、及び併発する感染症により死亡することが多いとされている。

今回我々は、MPO-ANCA陽性症例に対してステロイド、免疫抑制剤の投与に加えて、PPの効果を未施行症例と比較し検討した。PPは病因物質、病態増悪因子の中でも液性因子の除去に効果を認め、MPO-ANCA陽性疾患においては、病的自己抗体であるMPO-ANCAの除去による病態改善に効果があるとされ施行されている。また、有村らはMPO-ANCA陽性患者血中において、疾患活動期にはtumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )やinterleukin-6といった炎症性のサイトカインが上昇を認め、またMPO抗原量も増加していることを報告しており(15)、これらが血管炎の病因と関連していることが考えられ、血漿交換療法によりこれらのサイトカイン、MPO抗原を除去することも病態改善に大きな役割を果たしていると考えられる。これまでANCA除去目的にされた血漿交換療法の方法は、その多くが新鮮凍結血漿 (FFP) やアルブミン製剤を置換液とした単純血漿交換(Plasma Exchange: PE)が中心であったが(16)～(19)、今回はDFPPを主に施行した。肺出血、消化管出血などの血管炎増悪と考えられた病態に対してはPEを行った。

MPO-ANCA陽性の血管炎を伴った症例にPPを併用した群では8症例中MPO-ANCAの陰性化を4例で認め、それらの症例においては各血管炎に伴う症状の軽快を認めている。MPO-ANCAが陰性化せずにPPを継続している症例でも、MPO-ANCAの低下とともに各症状の改善をみており、死亡した2症例においてもMPO-ANCAの低下を認めている。死亡例においてANCA陰性化後に出血性病変をきたした症例があったが、この症例は慢性関節リウマチを合併しており何らかの他の因子も病態悪化に関与していることが考えられた。

PP未施行群ではMPO-ANCA陰性化が2例で認められたが、死亡例では腎障害の改善は認めていたが、神経障害の改善があまり認められなかった。もう1例は、Churg-Strauss症候群で、抗体価は低値で血管炎症状も激しくなく腎病変は認められなかった。ANCA陰性化を認めずに死亡した症例では発症からの進行が急激でありANCA陽性を認め診断した時点においてすでに腎障害が高度であった。PP施行症例で腎障害が高度で一時的に血液透析を施行した症例では、死亡例におけるほど診断時にクレアチニンは上昇しておらずPPも早期に施行できたことから、早期に診断し病的自己抗体であるMPO-ANCAを発病初期に除去することが大切なのではと考えられた。

以上の結果より、MPO-ANCA陽性症例においては早期診断、早期治療が大切であり、病的自己抗体MPO-ANCAを早期に除去する目的に血漿交換療法を施行することは、病態改善を促進し予後を改善することが期待できると考えられた。また、高齢者において感染症併発を認めることが多く、MPO-ANCAが陰性化し血管炎症状の改善の認められた症例においても感

染症により再入院した症例も認められた。強力な免疫抑制療法に加え血漿交換療法を併用した場合に、感染に対する対策が重要になってくると考えられ、高齢者に対してはより注意が必要である。また、高齢者におけるプロトコールの再検討をすることが必要と考えられ、そのためにも今後さらに多数の症例での検討が必要である。

[参考文献]

- (1) 吉田雅治 : 抗好中球細胞質抗体. *Medicina*. 1994 ; 31 : 630-640.
- (2) Falk RJ, Jannette JC : Anti-neutrophil cytoplasmic antibodies with specificity for myeloperoxidase in patient with systemic vasculitis and idiopathic necrotizing and crescentic glomerulonephritis. *N. Engl. J. Med.* 1988 ; 318 : 1651-1657.
- (3) Arimura Y, Minoshima S, Kamiya Y, et al. : Serum myeloperoxidase and serum cytokines in anti-myeloperoxidase antibody - associated glomerulonephritis. *Clin. Nephrol.* 1993 ; 40 : 256-264.
- (4) Nolle B, Specks U, Ludemann J, et al. : Anticytoplasmic autoantibodies : their immunodiagnostic value in Wegener granulomatosis. *Ann. Intern.* 1989 ; 111 : 28-40.
- (5) Van der Woude FJ, Rasmussen N, Lobatto S, Permin H, van der Giessen M, Wiik A, van Es LA, van der Hem GK. : Autoantibodies against neutrophils and monocytes tool for diagnosis and marker of disease activity in Wegener granulomatosis. *Lancet.* 1985 ; 1 : 425-429.
- (6) 吉田雅治 : Wegener肉芽腫症. *日本臨床*. 1994 ; 52 : 131-136.
- (7) 吉田雅治 : MPO-ANCA 関連腎炎—MPO-ANCA と pauci-immune 型壊死性半月体形成性腎炎. *医学のあゆみ*. 1995 ; 173 : 61-64.
- (8) 吉田雅治 : 血管炎・腎疾患と抗好中球細胞質抗体. *Medical Practice.* 1995 ; 12 : 1315-1317.
- (9) Robert JA. : Southwestern internal medicine conference : Vasculitis - It's time to reclassify. *Am J Med Sciences.* 1995 ; 309 : 235-248.
- (10) 橋本博史 : 全身性血管炎. *最新医学*. 1998 ; 53 : 193 (1499).
- (11) Guillevin L, Jarrousse B, Lok C, Lhote F, Jais JP, Le Thi Huong Du, Bussel A. : Long-term followup after treatment of polyarteritis nodosa and Churg-Strauss angiitis with comparison of steroids, plasmaexchange and

cyclophosphamide to steroids and plasma exchange. A prospective randomized trial of 71 patients. *J Rheum.* 1991 ; 18 (4) : 567-574.

(12) Yoshida M. : The study of apheresis treatment in ANCA associated vasculitis. *Jpn J Apheresis.* 1997 ; 16 : 386-391.

(13) Richter C, Schnabel A, Csernok E, Groot DE, Reinhold-Keller E, Gross WL. : Treatment of anti-neutrophil cytoplasmic antibody (ANCA) -associated systemic vasculitis with high-dose intravenous immunoglobulin. *Clin Exp Immunol.* 1995 ; 101 : 2-7.

(14) Jayne DRW, Lockwood CM. Intravenous immunoglobulin as sole therapy for systemic vasculitis. *Br J Rheum.* 1996 ; 35 : 1150-1153.

(15) 有村義宏, 長澤俊彦 : 抗好中球細胞質抗体と腎炎. *医学のあゆみ.* 1994 ; 171 : 562-566.

(16) Takayama K. A case of ANCA related vasculitis with pulmonary hemorrhage treated plasma exchange. *Jpn J Apheresis.* 1996 ; 15 : 81-82.

(17) Muramatsu M, Sobajima, Mori M, et al. Effectiveness of plasma exchange and double filtration plasmapheresis for the removal of MPO- ANCA-associated with vasculitis syndrome in patients undergoing maintenance hemodialysis. *Jpn J Apheresis.* 1996 ; 15 : 83-84.

(18) Frasca GM, Zoumparidis NG, Borgnino LC, et al. Plasma exchange treatment in rapidly progressive glomerulonephritis associated with anti-neutrophil cytoplasmic antibodies. *Int J Artif Organs.* 1992 ; 15 : 181-184.

(19) De'Oliviera J, Gaskin G, Dash A, et al. Relationship between disease activity and anti-neutrophil cytoplasmic antibodies concentration in long-term management of systemic vasculitis. *Am J Kidney Dis.* 1995 ; 25 : 380-389.

## 27. ANCA 小委員会報告：血管炎における好中球抗体 MPO-ANCA の リスクエピトープの解析

鈴木和男（小委員会委員長：国立感染症研究所）

### [要旨]

好中球抗体MPO-ANCAが、血管炎のリスクになっていることが明らかになってきている。しかし、MPO-ANCA値が、必ずしも血管炎の重篤化と関連しないことがある。重篤化には、MPO-ANCAの対応分子MPOに対するエピトープの関与が示唆され、そのエピトープの特定により血管炎の病態解析および治療への応用を目指すことを目的とした。リコンビナントMPO断片をE. coliに作成し、そのリコンビナントMPO断片のセットをエピトープ解析用とした。予備的なウエスタンブロットによる解析では、MPOの長鎖（H鎖）のNおよびC末端に単独で反応するエピトープが重症化と関連していることが示唆されたことより、ELISA法を確立した。そこで、ANCA小委員会として分科会員から収集した血清のエピトープを解析し、疾患によるエピトープの差が認められた。今後、血管炎の病態の評価基準作成などに応用出来ると思われる。

### **ANCA Sub-committee: Analysis of disease activity-related epitopes of autoantibody MPO-ANCA in patients with intractable vasculitis.**

Kazuo Suzuki

Department of Bioactive Molecules, National Institute of Infectious Diseases

### [ABSTRACT]

Autoantibody, myeloperoxidase-specific anti-neutrophil cytoplasmic antibody (MPO-ANCA) has been detected in vasculitis. However, it appears that the titer of MPO-ANCA does not always reflect the activity of the diseases. This apparent inconsistency may be mainly attributed to different epitope of MPO-ANCA among sera of these patients. The epitope analysis of MPO-ANCA may explain the correlation between the disease activity and the production of MPO-ANCA. In order to analyze the epitopes, we collected the sera of patients with intractable vasculitis from members in Intractable Vasculitis Research Group. Epitopes of MPO-ANCA contained in these sera were analyzed by an ELISA system, which has been established in this project. The system employed a panel set of

recombinant deletion mutants of MPO, which we have prepared for this assay. Most of sera reacted with the specific regions of the heavy chain of MPO: Either of the region of N- or C-terminus of the heavy chain, whereas no serum reacted with the light chain regions. The epitope profiles showing the oligo-clonal recognition sites were classified, suggesting that it may have relationship to the clinical features. In addition, these observations suggest that MPO-ANCA recognizes MPO molecule on the surface of neutrophils with specific epitope and stimulates them through FcR2, resulting in intractable vasculitis. In addition, members in this committee also studied on each programs.

### 【研究目的】

血管炎において、好中球抗体MPO-ANCAはリスクとして病態に関連していることが明らかになってきている。しかし、MPO-ANCAの値が、必ずしも血管炎の病態を反映していない場合もあり、MPO-ANCAが高値であっても重篤化と関連しないことから、MPO-ANCA値は、血管炎の1つのリスクと考えるのが妥当ではないかと考えられる(1)。重篤化には、MPO-ANCAの対応分子MPOに対するエピトープ（反応部位）が関係している可能性があった。そこで、MPO-ANCAの対応分子MPOに対するエピトープ（反応部位）を特定することで、MPO-ANCAの血管炎の病態への関与について明らかにし、病態の把握および治療への応用を目指した成果を提出することを目的とした。

### 【研究方法】

当初、MPO-ANCAの対応分子MPOに対するエピトープを測定するためのリコンビナントMPO断片をE. Coliに作成した(2)。これらのリコンビナントMPO断片をセットとしたパネルをつくり、エピトープ解析用とした。予備的にMPO-ANCA高値を示した患者血清のMPO-ANCAのエピトープをウエスタンブロットにて解析した結果、MPOの長鎖（H鎖）のNおよびC末端に単独で反応するエピトープが重症化と関連していることが示唆された。しかし、本分科会で収集する血清など大量の検体のエピトープを解析するためには、ウエスタンブロットでは効率が悪く、また、普及性に問題があった。そこで、ELISAを用いてエピトープ解析することが必要であった。まず、ELISAのプレート作成にあたっては、リコンビナントMPO断片が尿素に溶解させてあったので、尿素に溶解させたままリコンビナントMPO断片をプレートにコートし、洗浄時に尿素を除去することによりELISAの反応には支障がないことを確認した。ELISAにコートしたリコンビナントMPO断片は、ウサギのポリクローナル抗体による反応性を確認し、エピトープ解析用に十分対応できることが明らかになった。

## [結果と考察]

### 1. 分科会員および関連施設から送られた血清の血管炎に関連したMPO-ANCAのエピトープ解析 (鈴木 和男：国立感染症研究所・生物活性物質)

血管炎における重篤化には、MPO-ANCAの対応分子MPOに対するエピトープが関係する可能性があり、MPO-ANCAの血管炎の病態への関与について明らかにし、病態の把握および治療への応用を目指した成果を提出することを目的とした。本分科会で収集する血清など大量の検体のエピトープを解析するためにELISAを用いたエピトープ解析法を鈴木らは確立した。本ELISAシステムをANCA小委員会に供し、分科会員から収集した血清についてエピトープ解析した。176検体について測定し、その内、127人についてエピトープの解析ができた。疾患別では、主として、PN, PSS, mPN, Kawasakiに H鎖のNおよびC末端に単独で反応するエピトープが認められた。また、MRA, SLE, AGAでは、全エピトープが反応した。本結果から、モノクローナル抗体を有する疾患 (あるいは病態) とポリクローナル抗体を有する疾患 (あるいは病態) に大別され、病態との関連が示唆された。今後は、疾患・病態とクローナリティおよびエピトープとの関連を検討する必要がある。

### 2. 小委員会各委員研究成果

各委員は、MPO-ANCAエピトープ解析への協力とともにそれ以外のANCAに関する研究を行なった。

1) Wegener肉芽腫症の好中球細胞質抗体(c-ANCA)に認識される遺伝子組換えproteinase(PR)3の発現に関する基礎的検討 (鈴木登：聖マリアンナ医科大学難病治療研究センター) c-ANCAの大部分はPR3の高次構造を認識するため、その抗原エピトープはほとんど解析されていない。PR3とヒト好中球エラスターゼとのキメラ蛋白を作成し、c-ANCAの認識する抗原エピトープの解析法の確立を目的とした。本キメラ蛋白は、殆どの患者c-ANCAと反応し、エピトープの推定が可能な方法を樹立した。

2) ANCAによる血管内皮細胞障害性およびサイトカイン、細胞接着因子、接着性に関する検討 (吉田雅治：東京医科大学八王子医療センター腎臓科) ANCA関連血管炎症候群の精製ANCAIgGには、ヒト帯静脈およびヒト肺毛細血管内皮細胞に対して血管内皮細胞障害性があることをin vitroの培養条件下でトロンボモデュリン(TM)の系で見出し、その血管内皮細胞障害成立には好中球のサイトカインによるprimedおよび接着因子の関与が必要であった。高度な肺・腎血管炎症候患者の精製ANCAIgGは培養血管内皮細胞上にIL-1, CD40の発現を誘導し、好中球の内皮細胞への接着性も増加させた。

3) P-ANCAの対応抗原HMG1/HMG2に対する抗体 (尾崎承一：京都大学大学院医学研究科臨

床病態医科学) P-ANCAの対応抗原として尾崎らが初めて同定したHMG1/HMG2に対する抗体は、全身性リウマチ疾患、炎症性腸疾患、自己免疫性肝疾患の一部で高頻度に検出され、特に、古典的PANの症例では高値を呈し、顕微鏡的多発血管炎MPAでは陰性であった。このことから本抗体が古典的PANとMPAとの血清学的識別手段となる可能性が示唆された。また、抗HMG1/HMG2抗体のエピトープがlinker部分にマッピングされ、本部位は、HMG分子の核内局在シグナルに重要であり、抗体の意義を考察する上で興味ある知見であった。

4) MPO-ANCA陽性顕微鏡的多発動脈炎(MPA)に対する血漿交換療法(PP)についての検討(小林茂人：順天堂大学膠原病内科) MPO-ANCA陽性MPA患者にANCA除去を目的としたPPを施行することによる病態予後の改善について検討した。PP施行群8例。RPGN7例、皮膚潰瘍1例。未施行群3例。RPGN2例、Churg-Strauss症候群1例。PPはPE、DFPPを病態により選択。その結果、PP施行群でMPO-ANCAは347.0EUから18.6EUと有意に低下、死亡2例(共に肺出血)。RPGN軽快5例(1例は一時HD施行)、不変1例。未施行群では死亡2例(RPGN増悪1例、肺炎1例)。1例はPSL投与にて症状軽快。MPO-ANCA陽性MPAに免疫抑制療法とPPとの併用が予後を改善すると考えられた。

### [結論]

以上から、MPO-ANCAのリスクエピトープの解析によって、病態との関係を明らかにすることが可能になった。今後、血管炎の病態の評価基準作成などに応用出来ると思われる。これに関連するANCAに関して、各委員の研究成果も得られた。

### [参考文献]

- (1) 鈴木和男 MPO-ANCA：好中球細胞質自己抗体 好中球一機能低下と機能亢進 一笹田昌孝編 医薬ジャーナル社 194-219, 1998.
- (2) Tomizawa, K., Mine, E., Fujii, A., Y. Ohashi, Y., Yamagoe, S., Ishida-Okawara, A., Y. Hashimoto, Ito, M., Tanokura, M., Yamamoto, T., Arimura, Y., Nagasawa, T., Mizuno, S. and Suzuki, K. A panel set for epitope analysis of myeloperoxidase (MPO)-specific anti-neutrophil cytoplasmic antibody MPO-ANCA using recombinant hexamer histidine-tagged MPO Deletion Mutants. J Clin. Immunol. 18, 142-152, 1998.
- (3) Minoshima, S., Arimura, Y., Nakabayashi, K., Kitamoto, K., Nagasawa, T., Ishida-Okawara, A. and Suzuki, K. Increased release of myeloperoxidase in vitro from neutrophils of patients with myeloperoxidase-specific anti-neutrophil cytoplasmic antibody (MPO-ANCA) related glomerulonephritis. Nephrology 3, 527-534, 1997

## 28. 大型血管炎の臨床に関する小委員会報告

高安動脈炎（大動脈炎症候群）全国病態調査

大型血管炎の臨床に関する小委員会

小林 靖、沼野藤夫（東京医科歯科大学第三内科）

中島伸之（千葉大学第一外科）

安田慶秀（北海道大学循環器外科）

中林公正（杏林大学第一内科）

由谷親夫（国立循環器センター）

KEYWORD=高安動脈炎、大動脈炎症候群、

[目的] 高安動脈炎（大動脈炎症候群）の病態、特に合併症の病態を把握し、その経過を追跡して予後を調査するための基礎病態の把握。[方法] 5名以上の高安動脈炎患者が通院している、全国各地の基幹病院に調査票を送付、回収した。[結果] 全国より897名の回答を得た。これは全国の高安動脈炎患者の約18%にあたる。その結果、現在全国で通院中の高安動脈炎患者のピークは50歳代にあり、男女比は従来から知られているように9対1と女性に多い。好発年齢は女性の場合15歳から35歳であったが、男性においてははっきりした好発年齢を認めなかった。高安動脈炎は傷害血管の部位により様々な症状をきたすが、初発症状は本邦の高安動脈炎が大動脈弓ならびにその分枝血管に好発するため、上肢症状ならびに頭部乏血症状をとることが多い。血管造影分類でもこれらと一致する結果であった。本症の予後に強く影響している合併症である大動脈弁閉鎖不全は33.8%の患者に認められる。また腎動脈狭窄は約15%の例に認められた。治療はステロイド（プレドニゾロン）を中心とした抗炎症剤の投与である。また半数の症例で抗血小板剤の投与が行われていた。また約2割の例で外科的治療が選択されていた。重症度分類の結果、I、II度の症例が全体の約3分の2であった。[結論] 我が国においては従来より指摘されているように女性の患者が約90%を占め、また大動脈弓を中心とする病変が多い結果が得られた。診断技術、治療の進歩により、以前に比べ重篤な症例は減少して

きているが、本症の予後を左右する大動脈弁閉鎖不全症の存在は3分の1に認められ、予後を決める重要な因子として考慮してゆく必要が示唆された。

#### [はじめに]

1998年に、厚生省特定疾患調査研究事業免疫疾患調査研究班難治性血管炎分科会大型血管炎の臨床に関する小委員会は、高安動脈炎（大動脈炎症候群）の病態、特に合併症の病態を把握し、その重症度の判定とともに予後調査のための追跡調査を行うこととし、1998年にその基礎調査の一環として全国病態調査を実施した。その結果について報告する。

#### [方法及び対象]

記載依頼項目は、患者登録、発症年齢、家族背景、臨床症状、生化学所見、HLA解析、血管造影、合併症、治療、重症度などの項目である。調査の対象とした医療機関は厚生省資料に基づき5名以上の高安動脈炎患者が通院している、各地区の基幹病院に調査時点で通院中の患者を対象とした。本症の診断は、厚生省の診断基準に基づいた。調査対象病院は159病院であり、このうち97病院から返送があった（返送率61%）。報告患者数は897名である。これは全国の高安動脈炎厚生省登録患者4982名（平成9年度）の約18%にあたる。

本調査の対象となった高安動脈炎患者の年齢構成は図1の様に50歳代を中心としている。これを平成7年度に小出らにより報告されたデータと比較すると70年代には20代が、80年代は30代が、そして91年には40代に患者のピークがある。今回98年においては50代にピークがあり、高安動脈炎の患者全体が本邦の高齢化の進展と相まって上昇していると考えられる（図1）。

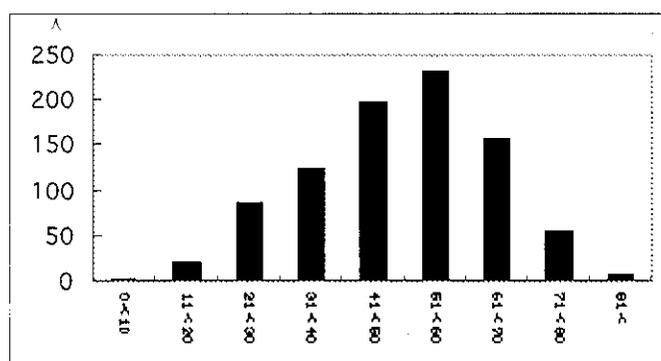


図1 高安動脈炎患者年齢分布

男女比は図 2 の様に 9 対 1 と女性に多く、従来の報告に一致する。

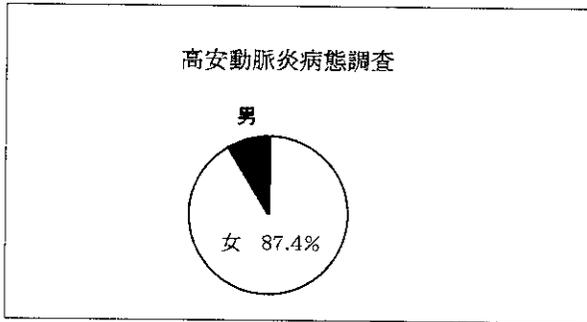


図 2 高安動脈炎患者男女比

発症年齢の検討の結果、女性の高安動脈炎患者は 10 代後半から急に発症が増加し、20 代にピークがあることがわかった。女性の場合、発症のピークは性ホルモンの活動期に一致していると考えられる (図 3)。一方男性の高安動脈炎患者の発症年齢ははっきりしたピークを認めなかった (図 4)。このことは高安動脈炎の発症あるいは進展に女性ホルモンの関与があることを示していると考えられ興味深い。なお、発症の最低年齢は 1 歳、最高年齢は 74 歳であった。

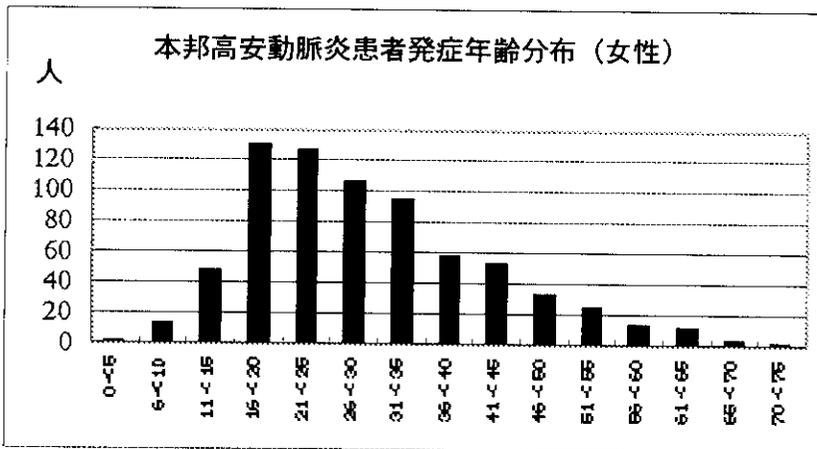


図 3 女性高安動脈炎発症年齢分布

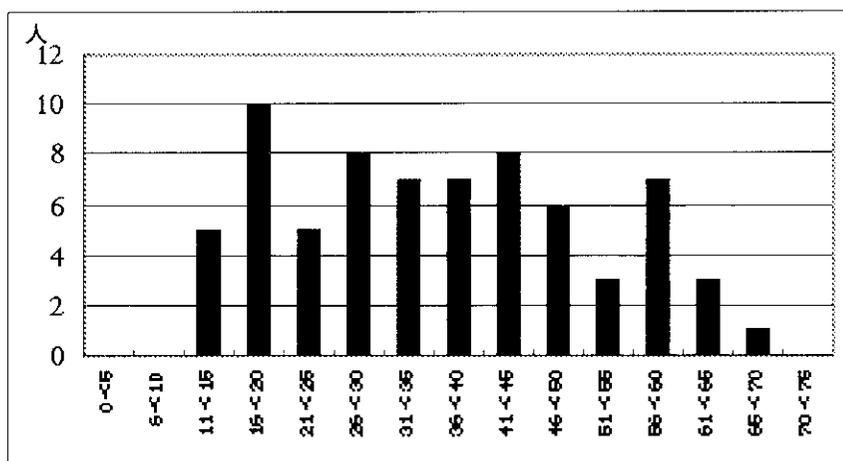


図4 男性高安動脈炎患者発症年齢分布

高安動脈炎患者のうち、家族歴を有するものは15例（1.7%）である（図5）。この結果は本症が単一遺伝子疾患ではないことと一致する。一方、家族歴を有する例を検討すると一卵性双生児例や親子発症例が認められ、本症発症に遺伝要因の存在が示唆された。

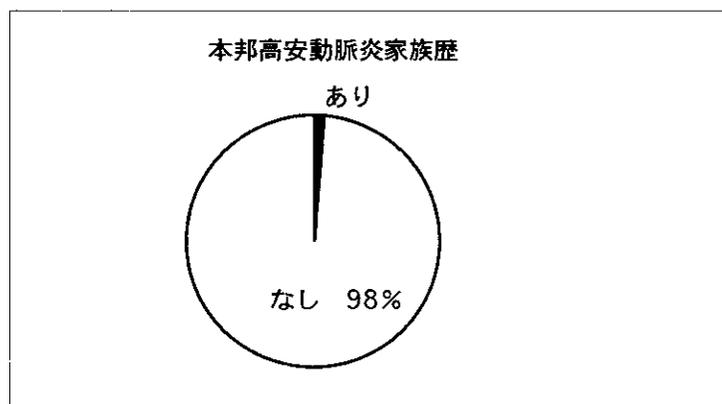


図5 高安動脈炎患者家族歴

高安動脈炎の遺伝要因の一つとして注目されている組織適合性抗原（HLA）と高安動脈炎発症との相関を血清学的タイピングに基づいて検討した。その結果、従来から報告されているように全国調査においてもクラス I 分子である HLA-B52, B39 ならびにクラス II 分子 HLA-DR2 との強い相関を認めた（表1）。