

不全が慢性炎症の助長に関与していることが報告されている<sup>32)</sup>。川崎病活動期においては末梢血中の活性化好中球の増加と好中球アポトーシス不全により炎症が助長されることが報告されており、IVIg療法による好中球アポトーシスの促進により末梢血好中球数の低下を認めたとの報告もある<sup>33)</sup>。我々の症例でもCRPの低下とともにIVIg療法後に末梢血白血球数・好中球数の低下を認めたが、このことは、MPO-ANCA関連血管炎におけるIVIg療法においても好中球のアポトーシス促進を介して活性化好中球の除去に寄与している可能性を示唆した。

IVIgはグルココルチコイド受容体の感受性を上昇させることが知られており、IVIgに並行または、後療法として用いられるステロイドの減量が可能となり得ることもIVIgの有効性の機序の一つと考えられる<sup>34)</sup>。

### 3. T cell への作用

T cellのサブタイプの平衡の偏りは各種の自己免疫疾患や血管炎で認められており、たとえばCSSではTh2有意、WGについてはTh1の優位性がそれぞれ報告されている<sup>35)</sup>IVIgがこれらの偏ったTh1/2平衡を正常化する可能性が報告されているが、血管炎に関しては動物モデルにおける効果が確かめられている程度であり、今後の課題である。

また細菌性のsuperantigenによるT cellへの刺激が川崎病やWGで確認されている<sup>36)</sup>。IVIgに含まれる細菌性superantigenの中和抗体や、T cellレセプターへの結合阻止作用がIVIgの効果発現に関与する可能性がある。

### 4. B cell および自己抗体idiotype ネットワークへの作用

ANCA関連血管炎においては、自己抗体であるANCAのB cellによる産生が病態発現、活動

性にかかわっており、これをIVIgが抑制することで、疾患活動性が抑制されている可能性がある。B cellの活性化や自己抗体産生に及ぼすIVIgの影響については、in vitroの系ではB cell Rc $\gamma$  IIへのIVIgの結合により抗体産生を抑制した報告がある<sup>37)</sup>。

一方IVIgのvariable regionであるF(ab')<sub>2</sub>成分が、固着化された抗原へのANCAの結合を抑制した報告などから、ANCAには多くの正常人のIgが認識する共通のidiotypeが存在することが示唆される。実際PR3-ANCA、MPO-ANCAにはそれぞれ、多くのヒトのIgが認識する共通のidiotypeが知られており、それらのモノクロナル抗体はANCAの抗原への結合を阻止することも報告されている。また活動期や寛解期の患者血清において血清中のANCAと抗idiotype抗体レベルとの間に逆相関があったことも報告されている<sup>38)</sup>。

### C. IVIg の腎毒性

従来、高用量IVIg療法後の急性腎不全発症例が報告されている。その原因としてIgGの製剤内での凝固を防ぐため一部の製剤に含まれる二糖類のsucroseが高浸透圧血症を引き起こし、急性腎不全を発症すると報告されている<sup>39)</sup>。ANCA関連血管炎におけるIVIg療法のプラセボとの比較試験で、sucrose含有例では17人中4人に投与2～3週後にCreの上昇をきたしているが、これらはももとのGFRが40ml/minであった<sup>25)</sup>。これらのことより腎機能障害の強いANCA血管炎にはsucroseを含まない製剤を用いることが薦められる。我々はmannitolあるいはglucoseを含むグロブリン製剤を用いることで大きな副作用の発現を認めなかった<sup>26)</sup>。

### むすび

血管炎である川崎病ではその治療をステロイド

パルスから大量グロブリン療法に変えてから重篤な病態は激減し、その有効性が実証されている。一方、自己免疫性の血管炎である MPO-ANCA 関連血管炎は PR3-ANCA 関連血管炎に比べより高齢者に発症することが報告されており、わが国ではその発生頻度が MPO-ANCA 型が有意に多く、近年その頻度が増してきている。本症はステロイドを含めた強力な免疫抑制療法が必要であるがしばしば腎死に至ることと高い死亡割合が問題であり、死亡原因の半数は感染症であると報告されていることから、治療リスク軽減のための有効な免疫補助療法が切望されていた。IVIg 療法は我々の施設の他、わが国でも数施設で施行され、早期の疾患活動性抑制、腎機能低下の抑制、感染症発症頻度の低下など有効な成績を得たことが報告されている<sup>40)</sup>。本治療の効果を裏づけるべく多施設共同での臨床試験が2005年10月より開始された。本試験では、IVIg 療法と、わが国の ACNA 調査研究班の急速進行性糸球体腎炎症候群分科会の制定したガイドラインにそった治療を平行して行い、IVIg 使用、非使用群間で、腎機能の改善度、ステロイド・免疫抑制剤の使用量、感染症の発症頻度などをエンドポイントとして比較検討を行う予定である。また、血液製剤の安全性と医療経済の向上推進ために鈴木らにより厚生労働科学研究・医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業として人工グロブリン開発が進められつつある<sup>41)</sup>。IVIg 療法の EBM の確立とグロブリン製剤の安全性向上が望まれる。

## 文献

- 1) Jennette JC, Falk RJ, Andrassy K, et al. Nomenclature of systemic vasculitides. Proposal of an international consensus conference. *Arthritis Rheum.* 1994; 37: 187-92.
- 2) Davies DJ, Moran JE, Niall JF, et al. Segmental necrotising glomerulonephritis with antineutrophil antibody: possible arbovirus aetiology? *Br Med J (Clin Res Ed).* 1982; 285: 606.
- 3) van der Woude FJ, Rasmussen N, Lobatto S, et al. Autoantibodies against neutrophils and monocytes: tool for diagnosis and marker of disease activity in Wegener's granulomatosis. *Lancet.* 1985; 1: 425-9.
- 4) Mahr A, Guillevin L, Poissonnet M, et al. Prevalences of polyarteritis nodosa, microscopic polyangiitis, Wegener's granulomatosis, and Churg-Strauss syndrome in a French urban multiethnic population in 2000: a capture-recapture estimate. *Arthritis Rheum.* 2004; 51: 92-9.
- 5) Watts RA, Lane SE, Bentham G, et al. Epidemiology of systemic vasculitis: a ten-year study in the United Kingdom. *Arthritis Rheum.* 2000; 43: 414-9.
- 6) Yashiro M, Muso E, Itoh-Ihara T, et al. Significantly high regional morbidity of MPO-ANCA-related angitis and/or nephritis with respiratory tract involvement after the 1995 great earthquake in Kobe (Japan). *Am J Kidney Dis.* 2000; 35: 889-95.
- 7) 大西 尚, 藤山理世, 富岡洋海, 他. P-ANCA 陽性びまん性肺出血症例の臨床的検討. *日本呼吸器学会雑誌.* 1998; 36: 1017-22.
- 8) Sakai H, Kurokawa K, Saito T, et al. Guidelines for the management of refractory nephrotic syndrome —from investigations between 1997 and 2001— research project team for progressive renal lesions in the Ministry of Health, Labor and Welfare, Japan. *Nippon Jinzo Gakkai Shi.* 2002; 44: 751-61.
- 9) Yamagata K, Hirayama K, Mase K, et al. Apheresis for MPO-ANCA-associated RPGN—indications and efficacy: Lessons learned from Japan nationwide survey of RPGN. *J Clin Apher.* 2005 May 5; [Epub ahead of print].
- 10) Westman KW, Bygren PG, Olsson H, et al. Relapse rate, renal survival, and cancer morbidity in patients with Wegener's granulomatosis or microscopic polyangiitis with renal involvement. *J Am Soc Nephrol.* 1998; 9: 842-52.
- 11) Harper L, Savage CO. ANCA-associated renal vasculitis at the end of the twentieth century—a disease of older patients. *Rheumatology (Oxford).* 2005; 44: 495-501.
- 12) Kazatchkine MD, Kaveri SV. Immunomodulation of autoimmune and inflammatory diseases with intravenous immune globulin. *N Engl J Med.* 2001; 345: 747-55.

- 13) Sewell WA, Jolles S. Immunomodulatory action of intravenous immunoglobulin. *Immunology*. 2002; 107(4): 387-93.
- 14) Furusho K, Kamiya T, Nakano H, et al. High-dose intravenous gammaglobulin for Kawasaki disease. *Lancet*. 1984; 2(8411): 1055-8.
- 15) Morikawa Y, Ohashi Y, Harada K, et al. A multicenter, randomized, controlled trial of intravenous gamma globulin therapy in children with acute Kawasaki disease. *Acta Paediatr Jpn*. 1994; 36: 347-54.
- 16) Newburger JW, Takahashi M, Beiser AS, et al. A single intravenous infusion of gamma globulin as compared with four infusions in the treatment of acute Kawasaki syndrome. *N Engl J Med*. 1991; 324: 1633-9.
- 17) Durongpisitkul K, Gururaj VJ, Park JM, et al. The prevention of coronary artery aneurysm in Kawasaki disease: a meta-analysis on the efficacy of aspirin and immunoglobulin treatment. *Pediatrics*. 1995; 96: 1057-61.
- 18) Jayne DR, Davies MJ, Fox CJ, et al. Treatment of systemic vasculitis with pooled intravenous immunoglobulin. *Lancet*. 1991; 337: 1137-9.
- 19) Richter C, Schnabel A, Csernok E, et al. Treatment of anti-neutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-associated systemic vasculitis with high-dose intravenous immunoglobulin. *Clin Exp Immunol*. 1995; 101: 2-7.
- 20) Jayne DR, Lockwood CM. Pooled intravenous immunoglobulin in the management of systemic vasculitis. *Adv Exp Med Biol*. 1993; 336: 469-72.
- 21) Finkel TH, Torok TJ, Ferguson PJ, et al. Chronic parvovirus B19 infection and systemic necrotising vasculitis: opportunistic infection or aetiological agent? *Lancet*. 1994; 343: 1255-8.
- 22) Richter C, Schnabel A, Csernok E, et al. Treatment of anti-neutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-associated systemic vasculitis with high-dose intravenous immunoglobulin. *Clin Exp Immunol*. 1995; 101: 2-7.
- 23) Jayne DR, Lockwood CM. Intravenous immunoglobulin as sole therapy for systemic vasculitis. *Br J Rheumatol*. 1996; 35: 1150-3.
- 24) Levy Y, Sherer Y, George J, et al. Serologic and clinical response to treatment of systemic vasculitis and associated autoimmune disease with intravenous immunoglobulin. *Int Arch Allergy Immunol*. 1999; 119: 231-8.
- 25) Jayne DR, Chapel H, Adu D, et al. Intravenous immunoglobulin for ANCA-associated systemic vasculitis with persistent disease activity. *QJM*. 2000; 93: 433-9.
- 26) Ito-Ihara T, Ono T, Nogaki F, et al. Clinical efficacy of intravenous immunoglobulin for patients with MPO-ANCA-associated rapidly progressive glomerulonephritis. *Nephron Clin Pract*. 2005 Sep 19; 102(1): c35-c42 [Epub ahead of print].
- 27) Luqmani RA, Bacon PA, Moots RJ, et al. Birmingham Vasculitis Activity Score (BVAS) in systemic necrotizing vasculitis. *QJM*. 1994; 87: 671-8.
- 28) 原田研介, 山口英夫, 大國真彦, 他. 厚生省川崎病の治療法に関する研究班の報告. 川崎病に対する $\gamma$ -グロブリン療法—有効性, 種類, 投与量の検討—. *日本小児科学会雑誌*. 1989; 93(11): 2527-34.
- 29) Samuelsson A, Towers TL, Ravetch JV. Anti-inflammatory activity of IVIG mediated through the inhibitory Fc receptor. *Science*. 2001; 291: 484-6.
- 30) Abe Y, Horiuchi A, Miyake M, et al. Anti-cytokine nature of natural human immunoglobulin: one possible mechanism of the clinical effect of intravenous immunoglobulin therapy. *Immunol Rev*. 1994; 139: 5-19.
- 31) Ruiz de Souza V, Carreno MP, Kaveri SV, et al. Selective induction of interleukin-1 receptor antagonist and interleukin-8 in human monocytes by normal polyspecific IgG (intravenous immunoglobulin). *Eur J Immunol*. 1995; 25: 1267-73.
- 32) Harper L, Ren Y, Savill J, et al. Antineutrophil cytoplasmic antibodies induce reactive oxygen-dependent dysregulation of primed neutrophil apoptosis and clearance by macrophages. *Am J Pathol*. 2000; 157: 211-20.
- 33) Tsujimoto H, Takeshita S, Nakatani K, et al. Intravenous immunoglobulin therapy induces neutrophil apoptosis in Kawasaki disease. *Clin Immunol*. 2002; 103: 161-8.
- 34) Spahn JD, Leung DY, Chan MT, et al. Mechanisms of glucocorticoid reduction in asthmatic subjects treated with intravenous immunoglobulin. *J Allergy Clin Immunol*. 1999; 103: 421-6.
- 35) Lamprecht P. Off balance: T-cells in antineutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-associated vasculitis. *Clin Exp Immunol*. 2005; 141: 201-10.

- 36) Tervaert JW, Popa ER, Bos NA. The role of superantigens in vasculitis. *Curr Opin Rheumatol*. 1999; 11: 24-33.
- 37) Kondo N, Kasahara K, Kameyama T, et al. Intravenous immunoglobulins suppress immunoglobulin productions by suppressing Ca(2+)-dependent signal transduction through Fc gamma receptors in B lymphocytes. *Scand J Immunol*. 1994; 40: 37-42.
- 38) Jayne DR, Esnault VL, Lockwood CM. ANCA anti-idiotypic antibodies and the treatment of systemic vasculitis with intravenous immunoglobulin. *J Autoimmun*. 1993; 6: 207-19.
- 39) Cayco AV, Perazella MA, Hayslett JP. Renal insufficiency after intravenous immune globulin therapy: a report of two cases and an analysis of the literature. *J Am Soc Nephrol*. 1997; 8: 1788-94.
- 40) Muso E, Ito-Ihara T, Ono T, et al. Intravenous immunoglobulin (IVIg) therapy in MPO-ANCA related polyangiitis with rapidly progressive glomerulonephritis in Japan. *Jpn J Infec Dis*. 2004; 57: S17-8.
- 41) 鈴木和男. 厚生労働科学研究費補助金. 医薬品・医療機器等レギュラトリサイエンス総合研究事業 血管炎治療のための人工ポリクロナルグロブリン製剤の開発と安全性向上に関する研究. 平成16年度総括・分担研究報告書. 平成17年3月.

## MPO-ANCA陽性血管炎に対する 経静脈的大量免疫グロブリン(IVIg)療法

Immunosupportive effect of intravenous immunoglobulin therapy for MPO-ANCA positive microscopic polyangiitis associated with rapidly progressive glomerulonephritis in Japan



武曾 恵理

Eri Muso

(財)田附興風会医学研究所北野病院腎臓内科

◎わが国では血中に抗好中球細胞質抗体(anti-neutrophil-cytoplasmic antigen : ANCA)が陽性となる小血管炎のうち、myeloperoxidase(MPO)-ANCA 関連顕微鏡的多発血管炎(microscopic polyangiitis : MPA)が急速な進行性腎炎をきたす症例の報告が増えている。とくに高齢者に高頻度に発症し、強力な免疫抑制療法を必要とすることもあり、副作用も重篤で治療に難渋している。これに対し経静脈性免疫グロブリン大量療法(IVIg)はその有効性が注目されている。最近集積された 32 症例の IVIg 治療例の検討では、20 症例は従来の免疫抑制治療を行う前に IVIg 療法が独立して施行されていたが、そのみで有意な CRP の減少と Cr 低下または上昇抑制が得られていた。また、全症例の治療後 6 カ月時点で、IVIg 前から腎不全に陥っていた 4 例を除くと腎生存率は 92%であった。感染症死は皆無であり、生存率 93%であり、IVIg の免疫補助作用による予後の改善に期待が寄せられている。



： ミエロペロキシダーゼ(MPO)、抗好中球細胞質抗体(ANCA)、経静脈性免疫グロブリン大量(IVIg)療法、IL-12応答性

全身血管炎は侵される血管の大きさにより 1994 年、Chapell Hill Consensus Conference on the Nomenclature of Systemic Vasculitis(Chapell Hill Conference)<sup>1)</sup>において分類された。そのうち、小動脈炎に属する疾患群に Wegener 肉芽腫症(Wegener's granulomatosis : WG)、顕微鏡的多発血管炎(microscopic polyangiitis : MPA)、アレルギー性肉芽腫性血管炎(AGA、または Churg-Strauss 症候群 CSS)がある。これらは肺や腎などの多臓器障害をきたすことで知られているが、血中に抗好中球細胞質抗体(anti-neutrophil-cytoplasmic antigen : ANCA)がしばしば認められることでも特徴的である。

ANCA は 1982 年に Davies らによって発見された<sup>2)</sup>、好中球のさまざまな蛋白分解酵素などの成分に対する抗体で、そのなかでも proteinase 3(PR3)と myeloperoxidase(MPO)に対する抗体はそれぞ

れ健常人の好中球における蛍光抗体法検査での染色パターンから cytoplasmic(C)-ANCA、perinuclear(P)-ANCA とよばれ、これらの小血管炎の血中に特異的に検出されることで知られている。すなわち、C-ANCA は WG 患者に、また P-ANCA は MPA、CSS 患者の血中に特異的に高頻度に検出される。近年わが国では MPO-ANCA 関連 MPA が急速な進行性腎炎をきたす症例の報告が増えたが、とくに高齢者に高頻度に発症し、その治療が強力な免疫抑制療法を必要とすることもあり、副作用もしばしば重篤で治療に難渋することが問題となっている。

一方、これを補う治療法として、従来川崎病などの大血管炎への有効な治療法として認められている経静脈性免疫グロブリン大量療法(IVIg)の有効性が注目され、免疫補助作用による予後の改善に期待が寄せられている。とくにわが国では著者

らの腎臓内科部門で、急速進行性糸球体腎炎(rapidly progressive glomerulonephritis: RPGN)を呈する症例に対して主として施行されているのが特徴であり、その症例の集積がなされてきており、これについて報告する。

## ANCA関連急速進行性糸球体腎炎の発症とその治療予後の現状

わが国の“進行性腎障害に関する調査研究”の平成15年度報告によると<sup>3)</sup>、1987～2000年に登録された1,082例のRPGN症例のうち452例がpauci immune型半月体形成性腎炎で、198例が同様の所見を呈する全身血管炎であるMPAであり、約60%を占める。一方、血清所見からみると1,082例のうち545例(50.4%)がMPO-ANCA単独陽性のRPGNでPR3-ANCA単独陽性は41例(3.8%)であった。したがって、日本における急速進行性糸球体腎炎におけるMPO-ANCA型腎炎の占める位置はきわめて大きいといえる。

これらMPO-ANCA関連急速糸球体腎炎に対する治療は平成13年(2001)以前には一定の指針がなく、わが国では従来ステロイドパルスをはじめとしてシクロホスファミド(cyclophosphamide: CsA)などの免疫抑制剤を投与、さらには血漿交換療法なども加味して、さまざまな治療がなされてきた。しかし、とくに高齢者では副作用である感染症や各種血管合併症により、施行が阻まれたり生命予後を悪くしたりしていることがしばしば報告されている。一方、1999～2000年にわたる別の統計によると<sup>4)</sup>、MPO-ANCA関連急速糸球体腎炎ではその生命予後は6カ月で74%、1年で70%と不良であった。これらの死因についての統計はないが、急速進行性糸球体腎炎全体の死亡例192例のうち、感染症が96例でほぼ50%を占める。一方、血管炎の調査では平成10年(1998)度のANCA関連血管炎症候群全国調査230例の検討で、死亡17例中、感染症の割合が37%ともしっかり多く<sup>5)</sup>、また平成12年(2000)度に集計された死亡例46例における感染症リスク因子の解析ではアスペルギルス症がもっとも多かったと報告されている<sup>6)</sup>。

以上より、免疫抑制剤の使用による感染症の発

症はその生命予後に大きくかわり、これを予防するためには患者の免疫力の保護をめざした免疫修飾療法の導入や治療の指針が望まれる。

## MPO-ANCA関連急速進行性腎炎に対するIVIg療法の臨床的効果

以上のような免疫抑制療法の問題点を補う療法として、ANCA関連腎炎、血管炎に対しIVIgの導入の試みがおもに欧米でなされてきた<sup>7)</sup>。従来、IVIgは小児の中・小動脈を巻き込む全身血管炎である川崎病に対して、わが国を中心として使用がなされ<sup>8)</sup>、その後、世界的にも効果が確認され<sup>9)</sup>、現在では本療法は単独で、この疾患に対するもっとも有効な治療とされている。一方、欧米でなされたANCA関連腎炎血管炎に対する本療法の報告ではその疾患頻度からWGに対するものが多く、わが国に多いMPO-ANCA関連血管炎、およびとくに急速糸球体腎炎に対する独立した報告はなかった。

著者らはIVIgを急速進行性糸球体腎炎の初期治療に用いる試みを他に先がけて行い、その後全国でも本療法を施行する施設が増え、一定の症例の集積がなされてきた<sup>10)</sup>。

わが国におけるIVIg療法を行ったMPO-ANCA関連腎炎・血管炎の実態を報告する<sup>11)</sup>。

全国の1998年以来5施設で施行された32症例(男性19例、女性13例、平均年齢 $68 \pm 11.8$ )の報告を検討した。治療前のCr値の平均は $4.04 \pm 2.94$  mgで、21症例は3カ月以内にCr値が倍増する急速進行性糸球体腎炎の像を呈していた。4症例はIVIg治療に入る以前に透析導入となっていた。CRPは $7.2 \pm 5.5$  mg/dL、MPO-ANCA値は $243.7 \pm 355.2$  EUであった。すべての患者は腎生検で診断された。IVIg療法前の時点で、慢性肺疾患(7例)、陳旧性肺結核(2例)、アスペルギルス肺炎(1例)、ITP(3例)、B型肝炎ウイルスキャリア(2例)、糖尿病(2例)、大動脈瘤(1例)、単神経炎(1例)、喉頭癌(1例)、MRSAキャリア(2例)などのさまざまな合併症を有していた。

IVIg療法は日本製薬献血グロベニン® -Iまたは帝人献血ベニロン® -Iを5日連続で400 mg/kg/dayを1クールとして投与した。20症例(男性

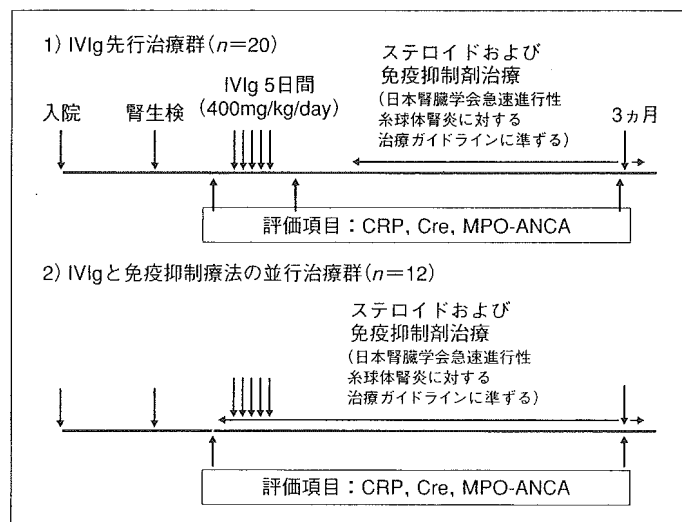


図 1 わが国におけるIVIg治療プロトコル

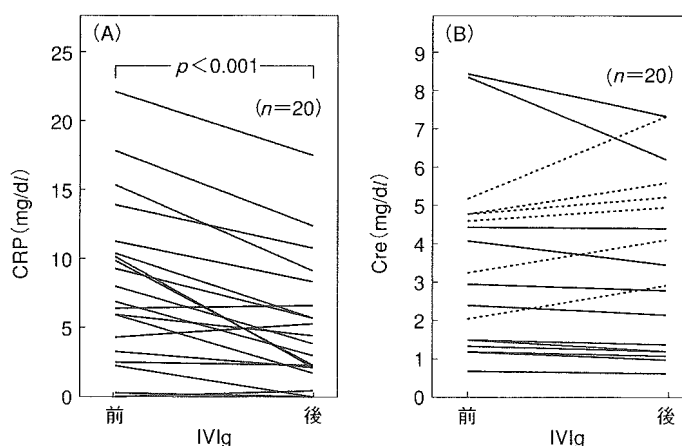


図 2 CRP (A) と Cre (B) に対するIVIgのみの単独効果  
実線: 上昇抑制または低下症例, 点線: 上昇症例.

12例, 女性8例, 平均年齢  $71.3 \pm 8.8$  歳)は従来の免疫抑制治療を行う前にIVIg療法が独立して施行されていた(図1). これらの症例のうち解析可能な19例については, IVIg直前・直後の血清CRP, Cre, MPO-ANCA値の比較で効果を検討したところ, 直後にCRPの有意な減少(前  $8.61 \pm 5.77$ , 後  $5.47 \pm 4.50$  mg/dl,  $p < 0.001$ )を認め, Cre値に関しては有意な減少は認めなかったものの13名で, その上昇が止まるか下降した(図2). 図にあげた症例は重症症例の再燃時の治療例で, IVIg単独ですでにCRPの抑制, さらにクレアチンの上昇の抑制が確認されている(図3). MPO-

ANCA値も低下を示しているが, 合計13症例で検討された結果では直後には有意な減少はなかった. 32症例には1例を除き, 後療法または同時並行してステロイドを含む各種免疫療法が施行されていたが, 注目すべきは, これらのうち17例が経口ステロイド単独で治療されており, またそのうち13例はプレドニゾロン  $0.5$  mg/kg/day以下の少量での治療で寛解が得られていたことである(図4).

長期の予後については3ヵ月後, 6ヵ月後, それ以後の時点で, 腎死率, 生存率, 感染症を含む合併症の発生で検討した. 3ヵ月の時点で, CRP

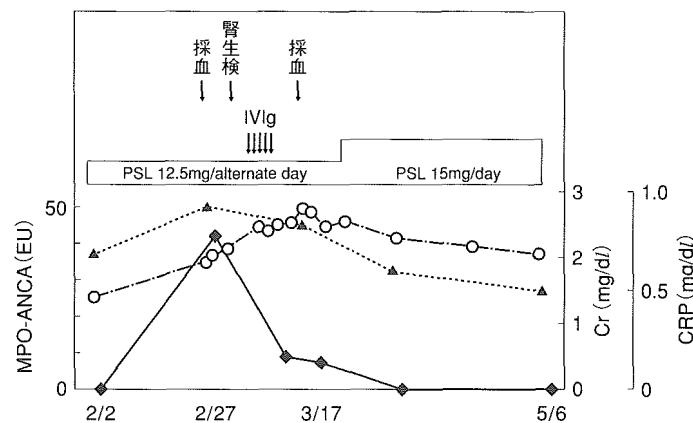


図3 急速進行性糸球体腎炎(67歳男性)  
▲: MPO-ANCA, ○: Cr, ◆: CRP.

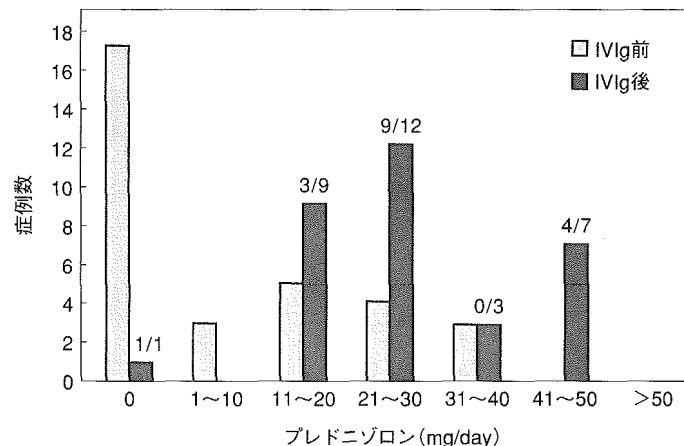


図4 IVIg前後でのプレドニンの1日投与量  
数値: PSL 単独治療症例数/全症例数.

は有意に抑制され( $0.80 \pm 2.44 \text{ mg/dl}$ ,  $p < 0.001$ ), Cre 値も低下した( $2.20 \pm 1.20 \text{ mg/dl}$ ,  $p < 0.01$ ). また, MPO-ANCA も有意に低下し( $41.44 \pm 81.42 \text{ EU}$ ,  $p < 0.001$ ), 12 症例で陰性化していた. IVIg 療法前から透析導入されていた 4 症例を除くと, 3 カ月時点で腎死はなく, 6 カ月で 1 例であり, IVIg 後の腎生存率は 92% であった. また, 生存率では 6 カ月時点で 2 名が死亡(生存率 93%)した(図 5). また, 6 カ月以後に 3 例の死亡例が出たが, この間の死亡原因は脳出血 2 例, 悪性リンパ腫 2 例, 胃癌 1 例で, このうち脳出血を起こした 1 例は血管炎の再燃の可能性があった. 注目すべきは, この間全身の重篤な感染死は皆無であり, 合併症として消化管出血やステロイド糖尿病の発現は警

告的であった(図 6).

#### MPO-ANCA 関連急速進行性糸球体腎炎における活性化好中球へのIVIg療法の効果発現機序の考察

一般に, IVIg 療法の免疫修飾作用の発現には表 1 のような機序が考えられている. これらは ANCA 関連腎炎, 血管炎においてもあてはまる機序であり, 実際さまざまな検証がなされている. 詳細は他稿に譲るが<sup>12)</sup>, F(ab')<sub>2</sub> 部分のみの製剤では効果が低いことより, IgG の Fc レセプターを介する機序が推測され, また最近のモデルマウスを用いた報告で IVIg による抑制性 Fc レセプターである FcγRIIB の発現促進による効果も考えら



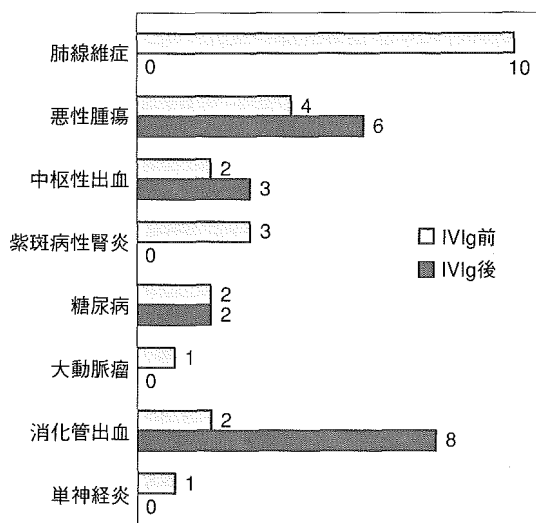


図 5 IVIg前後における合併疾患  
重篤な全身感染症はなし、

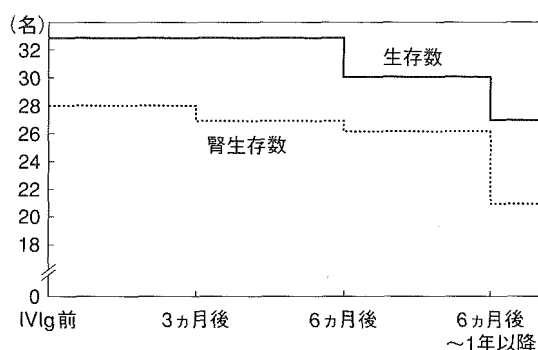


図 6 経過中の腎死および死亡例の推移

れる<sup>13)</sup>。さらに、補体を直接抑制する抗炎症作用<sup>14)</sup>、TNF- $\alpha$ などのサイトカイン抑制作用<sup>15)</sup>などは著者らも報告してきた。一方、IVIgが半月体形成時に活性化するTh1の活動性を抑制する作用については、末梢血T細胞のIL-12による反応性の抑制で証明してきた(「サイドメモ」参照)。

また、B細胞の活性化や自己抗体産生に及ぼすIVIgの影響については、B cell Fc $\gamma$  R IIへのIVIgの結合による抗体産生を抑制し<sup>16)</sup>、多人数のIgが認識する共通のidiotypic抗体によるANCAの抗原への結合の阻止、さらにはIVIgによるグルココルチコイドレセプターの感受性の上昇がもたらす投与ステロイド量減少効果なども、IVIgの有効性の機序のひとつと考えられる<sup>17)</sup>。また、活性化好中球のMPO発現の抑制作用については、血中の

表 1 IVIgの免疫制御作用

<b>Fcレセプターへの作用</b>	
マクロファージとエフェクター細胞におけるFcレセプターの阻害	
抗体依存性 cytotoxicity の誘導	
抑制性 Fc $\gamma$ レセプター IIB の誘導	
<b>抗炎症作用</b>	
補体を介する組織障害の軽減	
免疫複合体を介する炎症の軽減	
抗炎症性サイトカインの誘導	
内皮細胞活性化の抑制	
微生物毒素の中和	
ステロイド使用量の減少作用	
<b>B cell および抗体への作用</b>	
急性骨髄 B cell repertoires の制御	
Fc $\gamma$ レセプターを介する抑制シグナル伝達	
抗体産生の選択的抑制および亢進	
抗イディオタイプ抗体による血中自己抗体の中和	
<b>T cell に対する作用</b>	
ヘルパー T cell からのサイトカイン産生の制御	
T 細胞スーパー抗原の中和	
<b>細胞増殖への作用</b>	
リンパ球増殖抑制作用	
アポトーシスの制御	
<b>薬剤感受性の回復</b>	
ステロイド感受性の回復	
シクロホスファミド感受性の回復	

MPO 測定や好中球表面 MPO を微細蛍光発色分子であるカンタムドットを結合させた抗 MPO 抗体を用いた検出法の開発により、検討が進行中である<sup>10)</sup>。

## IVIgの腎毒性と感染症に対する対策

高容量のIVIgを行った後に急性腎不全が発症した例が報告されているが、大量の蛋白を腎機能が障害されている患者に投与することで起こっており、その過敏反応によるものとは考えられにくい。一方、IgGの製剤内での凝固を防ぐため、一部の製剤には二糖類のsucroseが含まれているが、これが高浸透圧血症を引き起こすことが報告されている<sup>18)</sup>。腎機能障害の強いANCA血管炎には、sucroseを含まない製剤を用いるか、量を減らして時間をかけて投与することが勧められる。

ヒト献血グロブリンは数万のヒトの血液のプール血清成分から分離されている。分離の方法や自然凝固を防ぐための処理については各社独自の方法で製造されており、それぞれに違いがあるが、すべての製品は世界保健機関(WHO)が定めた基

準(免疫グロブリンサブクラスをすべて一定の割合で含有することや、ある種の抗原に対する一定の抗体価をもっていることなど)を満たしていることが確認されている。

多くの献血者からの血液成分を用いた製剤である以上、既知あるいは未知のウイルスの混入に関してはその可能性を絶対的に否定することは困難である。しかし、たとえばC型肝炎ウイルスに関していえば、まず献血者の検査を徹底的に行い、完全に陰性のものを選ぶこと、さらに慎重な超遠心、ペプシンによる消化、活性化剤の追加により活性のあるウイルスの混入を限りなくゼロに近づける努力がなされている<sup>19)</sup>。

## おわりに

高齢化に伴い急増している ANCA 関連血管炎の治療に、IVIg をとくにその発症初期に導入療法として施行することで、従来の免疫抑制療法の弊害である感染症や治療低抗性を改善しようと考え

### サイド メモ

#### T細胞のIL-12応答性

T細胞のIL-12やIL-18単独刺激による反応性は静止期T細胞では起こらず、T cell receptor (TCR)の発現が何らかの刺激によりすでに誘導されていることが必須である。末梢血T細胞をCD4/CD8に分離し、それぞれをIL-12で刺激、その上清中のinterferon- $\gamma$ の濃度を測定することで応答性を定量化する。IL-12への反応性をもつT細胞はTh1細胞と考えられ、がん患者では末期になるほどこの応答性が下がり、予後不良因子である<sup>20)</sup>。一方、半月体形成性腎炎においてはTh1の優位性が証明されており、MPO-ANCA関連急速進行性糸球体腎炎においてもTh1/2バランスのTh1への偏位も知られているところであり、この場合はIL-12への応答性の亢進は組織障害性に働いている可能性がある。実際いままでの限られた症例での検討ながら、一部の患者では治療前に強い応答性を示した。興味深いことに、IVIgでその応答性が減弱することが示されており、これによる急性期活動病変の改善効果の機序の一部が説明される。しかし、すべての患者で急性期に高い応答性を呈しているわけではなく、組織障害性との関連もいまだ得られておらず、その意義については今後の解明を待つ必要がある。

られるが、その作用機序が完全に明らかではないこと、医療経済上の高価であること、嚴重なプラセボとの比較試験のないことなど、問題も多い。現在、プラセボをコントロールとした全国規模の比較試験の開始に向けて準備が整ったところであり、有意な効果の証明が期待される。

謝辞：症例報告にご協力いただいた愛媛県立中央病院、大阪大学、京都大学、筑波大学、仙台社会保険病院に対し深甚なる感謝を表す。

## 文献

- 1) Jennette, J. C. et al.: Nomenclature of systemic vasculitides. Proposal of an international consensus conference. *Arthritis Rheum.*, **37**(2): 187-192, 1994.
- 2) Davies, D. J. et al.: Segmental necrotising glomerulonephritis with antineutrophil antibody: possible arbovirus aetiology? *Br. Med. J. (Clin. Res. Ed.)*, **285**(6342): 606, 1982.
- 3) 富野康日己: 急速性腎障害に関する調査研究平成15年度総括・分担研究報告書。2004.
- 4) 急速進行性糸球体腎炎の治療指針。日本腎臓学会誌, **44**(2): 55-82, 2002.
- 5) 橋本博史・他: 厚生省難治性血管炎に関する調査研究平成10年度研究報告書。1999, pp.213-229.
- 6) 吉田雅治・他: 厚生省難治性血管炎に関する調査研究平成12年度総括研究報告。2001, pp.229-237.
- 7) Tuso, P. et al.: Treatment of antineutrophil cytoplasmic autoantibody-positive systemic vasculitis and glomerulonephritis with pooled intravenous gammaglobulin. *Am. J. Kidney Dis.*, **20**(5): 504-508, 1992.
- 8) 古庄巻史・他: 川崎病における $\gamma$ -グロブリンの大量点滴療法。基礎と臨床, **17**: 659-672, 1983.
- 9) Newburger, J. W. et al.: A single intravenous infusion of gamma globulin as compared with four infusions in the treatment of acute Kawasaki syndrome. *N. Engl. J. Med.*, **324**(23): 1622-1639, 1991.
- 10) Ito-Ihara, T. et al.: (submitted)
- 11) Muso, E. et al.: Intravenous immunoglobulin (IVIg) therapy in MPO-ANCA related polyangiitis with rapidly progressive glomerulonephritis in Japan. *Jpn. J. Infect. Dis.*, **57**(5): S17, 2004.
- 12) 武曾恵理, 猪原登志子: 血管炎症候群と免疫グロブリン大量療法。リウマチ科, **31**(1): 67-74, 2004.
- 13) Samuelsson, A. et al.: Anti-inflammatory activity of IVIG mediated through the inhibitory Fc receptor. *Science*, **291**(5503): 484-486, 2001.
- 14) Basta, M. and Dalakas, M. C.: High-dose intravenous immunoglobulin exerts its beneficial effect in patients with dermatomyositis by blocking endomysial deposition of activated complement fragments. *J. Clin. Invest.*, **94**(5): 1729-1735, 1994.
- 15) Harper, L. et al.: Neutrophil priming and apoptosis in anti-neutrophil cytoplasmic autoantibody-associ-

- ated vasculitis. *Kidney Int.*, **59** : 1729-1738, 2001.
- 16) Kondo, N. et al. : Intravenous immunoglobulins suppress immunoglobulin productions by suppressing Ca(2+)-dependent signal transduction through Fc gamma receptors in B lymphocytes. *Scand. J. Immunol.*, **40**(1) : 37-42, 1994.
  - 17) Spahn, J. D. et al. : Mechanisms of glucocorticoid reduction in asthmatic subjects treated with intravenous immunoglobulin. *J. Allergy Clin. Immunol.*, **103** : 421-426, 1999.
  - 18) Jayne, D. R. et al. : Intravenous immunoglobulin for ANCA-associated systemic vasculitis with persistent disease activity. *Q. J. Med.*, **93**(7) : 433-439, 2000.
  - 19) Dodd, R. Y. : Infectious risk of plasma donations : relationship to safety of intravenous immune globulins. *Clin. Exp. Immunol.*, **104**(Suppl. 1) : 31-34, 1996.
  - 20) Uno, K. et al. : A series of immune responses leading to the induction of T cell IL-12/IL-18 responsiveness in patients with relatively large tumor burdens. *Cancer Immunol. Immunother.*, **52** : 33-40, 2003. (Epub 2002, Dec. 3)

\*                      \*                      \*

# PO-ANCA関連腎炎再発症例における免疫グロブリン大量療法 (IVIg) 前後の免疫動態

†ストウール医学研究センター\*, 京都大学大学院医学研究科循環器内科\*\*,

‡会医学研究所北野病院腎臓内科\*\*\*, 京都大学医学部付属病院腎臓内科†,

§症研究所・生物活性物質部††

宇野賀津子\*, 猪原登志子\*\*, 古宮 俊幸\*\*\*, 田原佐知子\*\*\*, 田中 麻理\*\*\*, 米本 智美\*\*\*,

塚本 達雄\*\*\*, 深津 敦司†, 北 徹\*\*, 岸田綱太郎\*, 鈴木 和男††, 武曾 恵理\*\*\*

## はじめに

中球細胞質抗体 (ANCA) 陽性の急速進行性腎炎・血管炎は、発症後適切な治療を行わずに短期間に腎不全に陥る生命予後不良の腎臓病<sup>1)3)</sup>。わが国では Myeloperoxidase (MPO) 抗原とする MPO-ANCA 血管炎・腎炎がほとんどであり、これまでは大量のステロイドとシトスファミドの併用による治療が一般的だが、患者には高齢者が多く免疫抑制薬の副作用やすいなどの問題があった<sup>4)</sup>。

同じく血管炎をおこす川崎病でその有効と認められた経静脈的免疫グロブリン (IVIg) 療法が MPO-ANCA 関連腎炎の治療にも有効であることが明らかにされ、安全で患者の免疫機能を害さない治療法として期待されている<sup>5)</sup>。このIVIg短期効果については次のような免疫機序が示されている。すなわち、流血中の自己抗体作用<sup>6)</sup>、モノサイト (Mo) の FcγR 修飾によるサイトカイン産生への影響<sup>7)</sup>、NK細胞機能への抗体産生の抑制<sup>9)</sup>、補体活性の抑制<sup>10)</sup>など

MPO-ANCA 関連腎炎のIVIgの治療に伴う免疫動態への影響をさらに詳しく検討するため、われらがこれまでもっぱら癌患者の免疫動態としてきたT細胞のIL-12およびIL-18応答Th1/Th2バランスにも影響するとされている還元型グルタチオン (GSH) 量を測定し、さらに治療前後の血中のサイトカイン濃度を測定し、治療によるサイトカイン動態への影響についても検討した。

## I. 対 象

北野病院に入院したANCA関連腎炎再発患者 (68歳男性) で、IVIg療法を施行した1症例を対象とした。2003年2月、血尿・腎機能障害を指摘されたため、当院受診。CRP上昇・Cr高値を認め精査加療目的で入院した。腎生検にて半月体形成性壊死性糸球体腎炎を認め、MPO-ANCA陽性であったため、ANCA関連腎炎と診断した。IVIgを施行し、後療法としてプレドニゾロン (PSL) 30mg/日が開始された。その後経過とともに、炎症所見・腎機能も改善し退院となった。以後、PSL 12.5 mg/隔日の維持量でCr 1.5mg/dLで経過していた。2004年2月、全身倦怠感・発熱が出現した。顕微鏡的血尿も再度出現し、Crも1.9mg/dLと上昇したためANCA関連腎炎の再増悪を疑われ、精査加療目的にて入院、CRP上昇・Cr高値、MPO-ANCA陽性であったため、IVIg療法を再施行した。

## II. 方 法

ANCA関連患者からIVIg療法の前後で末梢血単核球を分離し、抗体ビーズを用いてCD56<sup>+</sup>NK/NKT除去後、CD14<sup>+</sup>Mo、CD8<sup>+</sup>TおよびCD4<sup>+</sup>T細胞を順次positive selectionし、CD8<sup>+</sup>TおよびCD4<sup>+</sup>T細胞を10<sup>6</sup>個/mLに調整後、IL-12 (1ng/mL) あるいはIL-18 (100ng/mL) 刺激による20時間後のIFN-γ産生を測定した。また分離したCD14<sup>+</sup>Moを、Monochlorobimaneにて細胞内GSHを染色、蛍光顕微鏡で観察し、GSH強、中、弱陽性Moに分類し、計数し次式 (GSH score = high<sup>+</sup>Mo% × 5 + Median<sup>+</sup>Mo% × 3 + Low<sup>+</sup>Mo% × 1) にてGSHスコアを求めた。

さらに治療の前後で、血漿中IL-12 (p70)

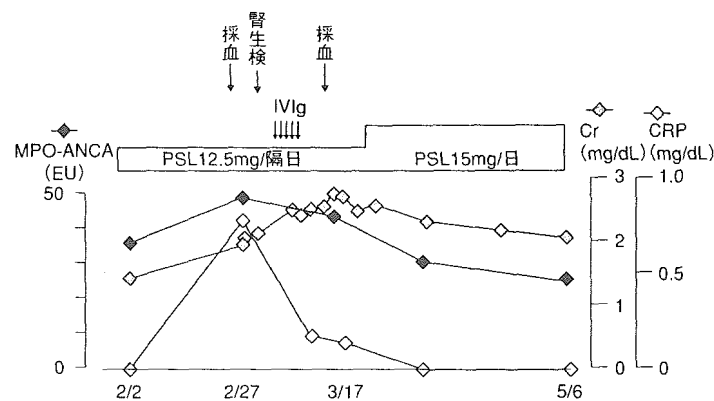


図. 経過図

表. MPO-ANCA陽性急速進行性腎炎再発1症例におけるIVIg治療前後での免疫パラメーターの変化

	治療前	治療後
CD4 <sup>+</sup> T IL-12応答性 (pg/mL)	<10	<10
CD4 <sup>+</sup> T IL-18応答性 (pg/mL)	<10	<10
CD8 <sup>+</sup> T IL-12応答性 (pg/mL)	749	<10
CD8 <sup>+</sup> T IL-18応答性 (pg/mL)	314	<10
モノサイトGSHスコア	268	105
血中サイトカイン		
IL-12(p70) (pg/mL)	414	162
IFN- $\gamma$ (pg/mL)	54	42
TNF- $\alpha$ (pg/mL)	7.6	2.7

(Human IL-12 Instant ELISA, Bender MedSystems), IFN- $\gamma$ <sup>11)</sup>, TNF- $\alpha$  (Human TNF- $\alpha$  US, Biosource) レベルをそれぞれ測定した。

### Ⅲ. 結 果

#### 1. 治療前後での臨床経過

図に示すように、治療前には発熱・血痰・CRPの上昇がみられていたが、IVIg後には発熱・血痰も改善し、CRPも急速に低下した。

#### 2. CD4<sup>+</sup>TおよびCD8<sup>+</sup>T細胞のIL-12およびIL-18単独刺激による応答性

これまでの研究で明らかにされたように、CD56<sup>+</sup>NK/NKT細胞はIL-12やIL-18単独刺激に対して即応答してIFN- $\gamma$ を産生するが、CD4<sup>+</sup>TおよびCD8<sup>+</sup>T細胞はrestingの状態では応答せず、活性化刺激を受けたT細胞のみが応答してIFN- $\gamma$ を産

生する。したがって純粋に分離したCD4<sup>+</sup>TおよびCD8<sup>+</sup>T細胞がIL-12やIL-18単独刺激に対して反応する場合は、これらの細胞は体内でなんらかの活性化刺激をすでに受けたT細胞と推察される<sup>11)</sup>。表に示すように、ANCA関連腎症の治療前にCD8<sup>+</sup>T細胞にIL-12およびIL-18単独刺激による応答性が認められた。そしてCD8<sup>+</sup>TのIL-12とIL-18に対する応答性は、治療後は消失していた。

#### 3. MoのGSHスコア

Moの細胞内還元型GSH量を測定するために、治療前後の患者MoのGSHスコアを測定した。表に示すように治療前の患者の単球のGSHスコアは268であり、治療後はGSHスコアは105と大きく低下、すなわち治療前の比較的還元型Moの多い状態から、治療後は酸化型Moが大勢を占めるに至った。

#### サイトカインレベル

ANCA患者の治療前の血中のIL-12、IFN- $\gamma$ 、TNF- $\alpha$ レベルを測定した。IL-12、IFN- $\gamma$ 、TNF- $\alpha$ レベルは表に示すようである。腎炎、癌患者と比較しても非常に高い値であり、IVIg治療後は各値とも低下していた。

#### IV. 考 察

IVIg治療前後で免疫機能を測定したANCA関連腎炎患者では、CD8<sup>+</sup>T細胞のよびIL-18応答性が亢進し、還元型Moがあることが明らかにされた。また血中のIFN- $\gamma$ 、TNF- $\alpha$ などTh1サイトカインも高値であった。このことは、MPO-ANCA関連腎炎ではTh1優位の状態になっていることが観察された。MoのFc $\gamma$ Rを修飾することからIL-12産生を低下させることが報告されている<sup>8,9,12)</sup>。ANCA関連腎炎に対する治療は、Moを酸化型に変えることにより、CD8<sup>+</sup>T細胞の反応性を変化させ、治療効果を高める可能性が示唆された<sup>14)</sup>。この現象の一般化は、さらなる検討が必要である。

#### 文 献

1) Hersh L, et al : ANCA-positive vasculitis. *J Am Nephrol* 13 : 1953-1960, 2002  
2) Kallenberg J, et al : 20 years with ANCA (antineutrophil cytoplasmic autoantibodies) : from marker to a major pathogenic player in vasculitis. *J Leukocyte Biol* 74 : 1-2, 2003  
3) Kallenberg J, et al : Antineutrophil cytoplasmic antibodies and associated diseases : A review of the clinical and laboratory features. *Kidney Int* 57 : 846-852, 2000

4) 武曾恵里, 猪原登志子 : MPO-ANCA関連腎炎・血管炎への経静脈的ガンマグロブリン療法の展望. *医学のあゆみ* 206 : 157-159, 2003  
5) 橋本博史, 他 : 厚生省難治性血管炎に関する調査研究, 平成10年度研究報告書, 213-229, 1999  
6) Berchtold P, et al : Inhibition of autoantibody binding to platelet glycoprotein IIb/IIIa by anti-idiotypic antibodies in intravenous gammaglobulin. *Blood* 74 : 2414-2417, 1989  
7) Anderson CF, et al : Modulating macrophage function with IgG immune complexes. *J Endotoxin Res* 8 : 476-481, 2002  
8) Tenser RB, et al : Immunoglobulin G immunosuppression of multiple sclerosis. Suppression of immunoglobulin production of lymphocytes by intravenous immunoglobulin. *J Clin Immunol* 11 : 152-158, 1991  
9) Kondo N, et al : Suppression immunoglobulin production of lymphocytes by intravenous immunoglobulin. *J Clin Immunol* 11 : 152-158, 1991  
10) Basta M, Dalakas MC : High-dose intravenous immunoglobulin exerts its beneficial effect in patients with dermatomyositis by blocking edema formation of activated component fragments. *J Clin Invest* 94 : 1729-1735, 1994  
11) Uno K, Mitsuishi Y, Tanigawa M, et al : A series of immune responses leading to the induction of T cell IL-12/IL-18 responsiveness in patients with relatively large tumor burdens. *Cancer Immunol Immunother* 52 : 33-40, 2003  
12) Berger S, Chandra R, Ballo H, et al : Immune complexes are potent inhibitors of interleukin-12 secretion by human monocytes. *Eur J Immunol* 27 : 2994-3000, 1997  
13) 宇野賀津子, 他 : 担癌患者モノサイトのグルタチオン含量と抗腫瘍免疫応答. *Pasken J* 16 : 25-34, 2003  
14) Murata Y, Ohteki T, Koyasu S, et al : IFN- $\gamma$  and pro-inflammatory cytokine production by antigen-presenting cells is dictated by intracellular thiol redox status regulated by oxygen tension. *Eur J Immunol* 32 : 2866-2873, 2002

## 4. ANCA 関連腎炎の大量グロブリン療法

### 4.1 はじめに

1982年にDaviesらによって見出された抗好中球細胞質抗体(anti-neutrophil-cytoplasmic antigen; ANCA)<sup>1)</sup>陽性の急速進行性糸球体腎炎は、老年者に多いこともあり、腎のみならず生命予後も必ずしも良好とはいえず問題となっている。また全身血管炎でこの抗体が関与する疾患は、Wegener肉芽腫症(Wegener's granulomatosis; WG)、顕微鏡的多発血管炎(microscopic polyangiitis; MPA)、アレルギー性肉芽腫性血管炎(Churg-Strauss症候群; CSS)などで、これらは1994年、Chapell Hill Consensus Conference on the Nomenclature of Systemic Vasculitis (Chapell Hill Conference)<sup>2)</sup>において、侵される血管の大きさにより分類された全身血管炎の小動脈炎に属する。これらのうち特にWGには、好中球細胞質内酵素のなかでもペロキシダーゼ3 (PR3)に対する抗体、MPA、CSSにはミエロペロキシダーゼ(MPO)に対する抗体が関わる傾向がある。しかし、近年我が国ではMPO-ANCA関連MPAが急速な進行性腎炎をきたす症例の報告が増えた。MPO-ANCA関連の1次性および全身血管炎に伴う急速進行性腎炎には、従来行われているステロイドをはじめとする免疫抑制療法では副作用もしばしば重篤で治療に難渋している。しかし、これを補う治療法として経静脈性免疫グロブリン大量療法(IVIg)の有効性が注目され、一定の効果を上げている。

### 4.2 ANCA関連急速進行性糸球体腎炎の発症とその治療予後の現状

ANCA陽性の血管炎は小動脈を炎症の場として多臓器に症状をきたすが、糸球体のみに炎症を起こす腎限局型のものもある。上述したPR3、MPO-ANCAは、その発見の動機となった好中球における患者血清の蛍光抗体法陽性所見の型により、従来の蛍光抗体法所見から認める所見名のそれぞれ細胞質全体に陽性所見を呈するCytoplasmic (C) ANCAと核の周辺にその染色が認められるPerinuclear (P) ANCAに対応する。我が国で1996～2000年に登録された1500人の急速進行性糸球体腎炎症例でANCAの測定が可能であった593人を検討したところ、71%の症例でANCAが陽性であったが、そのうち62%ではMPO-ANCA単独

陽性でPR3単独陽性者は4%にすぎなかった<sup>3)</sup>。これらのうち腎に限局するものが347例を占めたが、そのうち259例でpauci-immune型半月体形成性腎炎で、87%の226例でMPO-ANCAが陽性であった。一方、全身性病変による2次性の急速性糸球体腎炎は、感染症、薬剤性を除き203例であったが、そのうち110例が顕微鏡的多発血管炎(MPA)であり、その95%にあたる102例がMPO-ANCA陽性であった。したがって、日本における急速進行性糸球体腎炎におけるMPO-ANCA型腎炎の占める位置は極めて大きいといえる。

MPO-ANCA関連急速糸球体腎炎に対する治療は、2001年以前には一定の指針がなく、我が国では従来ステロイドパルスをはじめとしてシクロフォスファミド(cyclophosphamide; CYC)などの免疫抑制剤を投与、さらには血漿交換療法なども加味してさまざまな治療がなされてきた。しかし、特に高齢者では、副作用の感染症や各種血管合併症により施行が阻まれたり生命予後を悪くしていることがしばしば報告されている。前述の統計では、MPO-ANCA関連急速糸球体腎炎の生命予後は6ヵ月で74%、1年で70%と不良である。

これらの死因についての統計はないが、急速進行性糸球体腎炎全体の死亡例192例のうち感染症が96例で、ほぼ50%を占める。一方、血管炎の調査では、1998年度のANCA関連血管炎症候群全国調査230例の検討で、死亡17例中感染症の割合が37%と最も多く<sup>4)</sup>、また2000年度に集計された死亡例46例における感染症リスク因子の解析では、プレドニゾロン(Prednisolone; PSL) 60 mg/日以上を長期間投与することがリスクを増大させる可能性を示唆しており、その中でもアスペルギルス症が最も多かったと報告されている<sup>5)</sup>。

以上より、免疫抑制剤の使用による感染症の発症はその生命予後に大きく関わり、これを予防するためには患者の免疫力の保護を目指した免疫修飾療法の導入や治療の指針が望まれる。また、これらの生命予後は特にRPGNにおいて発症初期の6ヵ月間にその生命および腎の機能を落とす例が多く、その後安定を得たものは比較的緩徐な経過をたどることも分かっており(図3.4.1)、発症初期に安全で効率がよく患者の免疫能を落とさない新たな治療が模索されてきた。

#### 4.3 MPO-ANCA 関連急速進行性腎炎に対するIVIg療法の臨床的効果<sup>6)</sup>

以上のような免疫抑制療法の問題点を補う療法として、ANCA 関連腎炎、血管炎に対しIVIgの導入の試みが主に欧米でなされてきた<sup>7)</sup>。従来、IVIgは小児の中・小動脈を巻き込む全身血管炎である川崎病に対して我が国を中心として使用され<sup>8)</sup>、その後世界的にも効果が確認され<sup>9)</sup>、現在では本療法は単独でこの疾患に対する最も有効な治療法とされている。一方、欧米でのANCA 関連腎炎血管炎に対する本療法の報告では、その疾患頻度からWGに対するものが多く、我が国に多いMPO-ANCA 関連血管炎および特に急速系球体腎炎に対する独立した報告はなかった。

我々は1998年から15人のMPO-ANCA 関連腎炎症例(13例が急速進行型)に対し、IVIgを従来の治療開始前に使用してその独立した免疫修飾作用を検討し、その後の治療への良好な効果を確認した。すべての症例は腎生検を行って半月体形成性腎炎あるいは血管炎を確認し、血管炎活動性はANCA 関連血管炎の臓器多発性を考慮したBirmingham Vasculitis Activity Score (BVAS)<sup>10)</sup>を用いて評価(表3.4.1)、C-reactive protein (CRP) および末梢血好中球数で炎症の程度を、さらにIVIg投与前後の腎機能の変化には1/Creの単位時間当たりの変化率で、また3ヵ月、6ヵ月後の腎機能の保持状態の評価は血中クレアチニン (Cr) 濃度で評価した。IVIg療法のみの効果を判定するため、患者にインフォームド・コンセントを行って了解を得たうえで、他の免疫抑制療法を行う前に単独で投与した。その後約1週間の観察期間を経て、従来のステロイド療法および免疫抑制療法を行った。IVIgは乾燥スルホ化ヒト免疫グロブリン(献血ベニロン-I 帝人)および一部は乾燥ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン(献血グロベニン-I-ニチヤク 日本製薬)の400 mg/kg/日を5日間、1回に約4時間かけて点滴して治療した。

15例の患者の年齢は $72 \pm 3$ 歳と高齢で、男女比は9対6、治療前の平均クレアチニン値は4.1 mg/dLと腎不全状態のものが多く、腎生検でも平均半月体形成率が55.1%で10名に50%以上の糸球体に活動性半月体形成を認めた。MPO-ANCA値も $389 \pm 115$  EUと高値で、CRPは平均 $9.4 \pm 1.4$  mg/dL、WBCは $9900 \pm 608/\mu\text{L}$ と炎症所見が強いことを示していた。これらの患者の中には高齢者であることもさることながら、B型肝炎ウイルスのキャリアやアスペルギルス抗原陽性の喀痰を検出している気管支拡張症患者も存

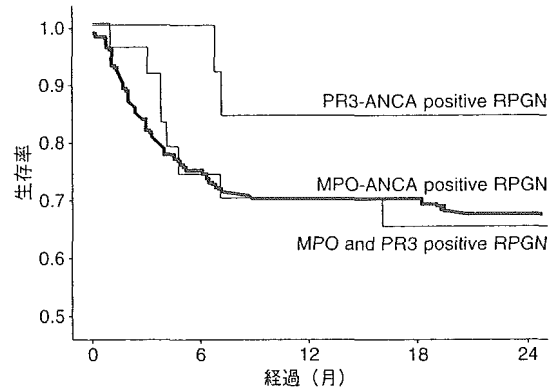


図3.4.1 ANCA関連血管炎に伴う急速進行性糸球体腎炎の予後(文献3より引用)

表 3.4.1 BVAS の各評価項目と採点

		最高点
1	全身症状	3
2	皮膚症状	6
3	粘膜・眼症状	6
4	耳鼻咽喉所見	6
5	肺炎所見	6
6	心血管所見	6
7	消化器・腹部所見	9
8	腎所見	12
9	神経症状	9
合計最高値		63

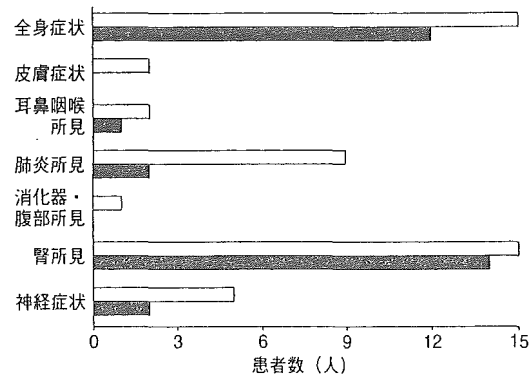


図3.4.2 多臓器合併症とIVIgへの応答性  
□IVIg前症状陽性患者数 ■IVIg後改善を呈した患者数

表3.4.2 IVIg療法前後での血漿サイトカインの変動(n=10)

	前	後	P
TNF- $\alpha$	$3.97 \pm 2.73$	$2.16 \pm 1.68$	$< 0.0156$
IL-6 (pg/mL)	$2.54 \pm 4.60$	$1.02 \pm 1.23$	NS
IL-8	$0.56 \pm 1.56$	$0.04 \pm 0.02$	NS



表 3.4.3 IVIg の免疫制御作用

・Fc レセプターへの作用
マクロファージとエフェクター細胞における Fc レセプターの阻害
抗体依存性 cytotoxicity の誘導
抑制性 Fc $\gamma$ レセプター II B の誘導
・抗炎症作用
補体を介する組織障害の軽減
免疫複合体を介する炎症の軽減
抗炎症性サイトカインの誘導
内皮細胞活性化の抑制
微生物毒素の中和
ステロイド使用量の減少作用
・B cell および抗体への作用
急性骨髄 B cell repertoires の制御
Fc $\gamma$ レセプターを介する抑制シグナル伝達
抗体産生の選択的抑制および亢進
抗イディオタイプ抗体による血中自己抗体の中和
・T cell に対する作用
ヘルパー T cell からのサイトカイン産生の制御
T cell スーパー抗原の中和
・細胞増殖への作用
リンパ球増殖抑制作用
アポトーシスの制御
・薬剤感受性の回復
ステロイド感受性の回復
シクロフォスファミド感受性の回復

在し、ステロイド大量療法の危険性が十分に予知される患者群であった。

5 日間の IVIg 治療後約 1 週間の時点で、BVAS は有意に低下 (IVIg 後  $17.1 \pm 1.1$ ,  $p < 0.0001$ )、血清 CRP、WBC 値の有意な低下も認めた (それぞれ後  $5.8 \pm 1.3$ ,  $p < 0.001$ 、後  $7787 \pm 764$ ,  $p < 0.001$ )。腎機能低下を評価するための  $1/\text{Cre}$  の変化率も増加し、有意な改善が認められた ( $p < 0.05$ ) が、このことは進行していた腎機能低下を IVIg のみで食い止めたことを表している。この間特筆すべきは、食欲が増加し睡眠が良好となるなど、全身症状の変化で 12 人の患者が著明な改善を示した (図 3.4.2)。一方、IVIg による各種炎症性サイトカインの血中における変動も検討したが、治療前において  $\text{TNF-}\alpha$  と  $\text{IL-6}$  は正常人に比し有意に高値を示しており、 $\text{IL-8}$  は有意差はないが極端に高値を示す症例が数例あった。IVIg により  $\text{TNF-}\alpha$  は有意に低下した。 $\text{IL-6}$  は治療前と比較し低下傾向を示した。また  $\text{IL-8}$  に関しては治療前に高値を示した患者では劇的な低下が観察された (表 3.4.2)。

後療法として 3 例にメチルプレドニゾンのパルス療法を必要としたが、その他は比較的低用量の経口ステロイド療法を行い、経口 CYC の投与は 6 例のみ使用した。その後 3 ～ 6 カ月の時点での平均プレドニ

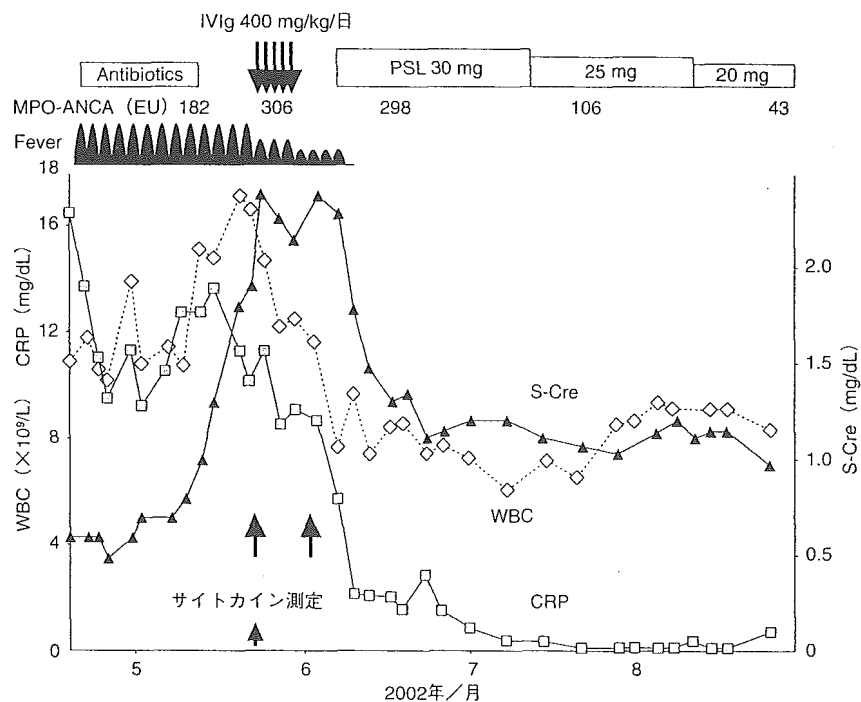


図 3.4.3 IVIg が奏効した症例の結果 (82 歳女性例)

ン使用量は $23.2 \pm 1.9$  g/日、 $14.5 \pm 1.5$  g/日で、3カ月の時点で再発は1例、腎死が1例あったが死亡例はなく、6カ月の時点では再発1例、腎死1例、死亡例1例であった。この死亡は再発による肺および脳内出血が原因であった。すなわち、これらの症例で従来認められた重篤な感染症の発症は皆無であった。代表例を示す(図3.4.3)。その後、日本のいくつかの施設で本療法の試みがなされており、限定された症例数ながら一定の効果を上げてきている<sup>11)</sup>。

#### 4.4 MPO-ANCA 関連急速進行性糸球体腎炎に対するIVIg療法の効果発現機序の考察

一般にIVIg療法の免疫修飾作用の発現には表3.4.3のような機序が考えられている。これらはANCA関連腎炎、血管炎においても当てはまる機序であり、実際さまざまな検証がなされている。

##### 4.4.1 Fcレセプターを介する機序

血管炎における効果についてFcレセプターが関与していることは、川崎病でFcを取り去ったF(ab')<sub>2</sub>部分のみの製剤では効果が低いことから推測される。一方、*in vitro*でANCAによって誘導された好中球の活性をFcをブロックするモノクローナル抗体で抑制したという報告がなされており、これはIVIg療法を模した系であると考えられる<sup>12)</sup>。また、最近のモデルマウスを用いた報告で、ITPではIVIgによって抑制性FcレセプターであるFcγRIIBの発現を促進することでその効果を発揮していることも示された<sup>13)</sup>。この系の血管炎での証拠はまだない。

##### 4.4.2 抗炎症作用

IVIgの急速な抗炎症作用の一部には補体膜攻撃成分(membrane attack complex)であるC5-C9の減少が関与することが推測されるが、これはIgが直接活性化補体成分であるC3やC4b成分に結合してその作用を止めることによる<sup>14)</sup>。免疫複合体(Immune complex; IC)を介する病変への効果では、その補体成分へのIgの結合がICの沈着を防ぐ機序が考えられる。しかしMPO-ANCA関連腎炎ではICを介さないpauci-immune型の免疫反応が中心であるため、この機序の関与には議論がある。一方、我々の症例でも認められたように、IVIg後にそれ単独で血中炎症性サイトカインの減少が明らかであったが、この現象にはさまざまな報告がなされている。各種の*in vitro*の系では活性化された抹消血単核球、マクロファージからのTNF-αやIL-1の分泌の抑制作用が知られており、またIL-1阻害作用のあるIL-1raやsIL-1rIIおよびIL-8の翻

表3.4.4 MPO-ANCA関連急速系球体腎炎再燃症例におけるIVIg単独療法前後での血中サイトカインと末梢T細胞のIL-12応答性の変動

	IVIg 前	IVIg 後
臨床データ	Cr : 2.34 CTP : 0.40 P-ANCA : 51	Cr : 2.53 CRP : 0.13 P-ANCA : 46
IL-12 応答性	CD4T : < 10 pg/mL CD8T : 749 pg/mL	CD4T : < 10 pg/mL CD8T : < 10 pg/mL
血中サイトカイン濃度	TNF-α 548 pg/mL IFN-γ 54 pg/mL	TNF-α 428 pg/mL IFN-γ 42 pg/mL

訳や分泌を刺激することも報告されている<sup>15)</sup>。我々の系では、特にTNF-αが未治療で顕著に正常人より高値を示していたが、これがIVIg後に単独で有意に低下していた。TNF-αは好中球のプライミングに重要な働きをするが、特にANCA関連腎炎血管炎においては、初期に感染や異物刺激により誘導された好中球がプライミングされ、その表面にMPOを提示することでこれに対する自己抗体であるMPO-ANCAの産生が増強されることになり、その特異な病態が誘導される。これらのプライミングされた好中球はapoptosisに陥りやすく、それらはマクロファージにより貪食されるが、その際活性化されたマクロファージはさらに各種の抗炎症性サイトカインを放出して高サイトカイン血症へと進行し慢性炎症が引き起こされることが報告されている<sup>16)</sup>。これらのサイトカインのおそらくマクロファージの活性抑制によるIVIgの低下作用は疾患活動性抑制において重要と考えられ、本療法の作用機序を示す良い指標となり得る。

##### 4.4.3 T cell への作用

T cellのサブタイプの平衡の偏りは各種の自己免疫疾患や血管炎で認められており、例えば、CSSではTh2優位、WGについてはTh1の優位性がそれぞれ報告されている<sup>17)</sup>。一方、半月体形成性糸球体腎炎に関与するT cellのサブタイプにはTh1優位性が深く関与することはTippingらの論文で明らかにされている<sup>18)</sup>。また、我々は従来IL-12が誘導するTh1優位状態において、半月体形成が顕著に起こることをIgA腎症モデルマウスにおいて示してきた<sup>19)</sup>。MPO-ANCA関連急速進行性糸球体腎炎においてもその半月体形成病変へのTh1の関与が推測されるが、その確証を得るため我々は1症例においてIVIg前後での末梢血のT cellをIL-12で刺激し、γ Interferon産生能を検討することでIL-12レセプターを発現している活性化Th1 cellの末梢における優位性を検討し、それに対するIVIg療法の影響を検討した。その結果、活動期に

は末梢血の CD8 陽性細胞において顕著な IL-12 反応性を示したが、この反応性は IVIg 直後に完全に抑制されていた (表 3.4.4)<sup>20)</sup>。この所見は IVIg が偏った Th1/2 平衡を正常化する可能性を示唆するが、さらに症例数を増やして検討することが今後の課題である。

一方、細菌性の superantigen による T cell への刺激が川崎病や WG で確認されており、それらに対する IVIg の効果が報告されている。これらの機序には IVIg に含まれる細菌性 superantigen の中和抗体によるものや、T cell レセプターへの結合阻止作用によるものなどが考えられている。

#### 4.4.4 B cell および自己抗体 idiotype ネットワークへの作用

ANCA 関連血管炎においては、特殊抗体である ANCA の B cell による産生が病態発現、活動性に関わっており、これを IVIg が制御することで疾患活動性が抑制されている可能性がある。B cell の活性化や自己抗体産生に及ぼす IVIg の影響については、*in vitro* の系では B cell Fcγ R II への IVIg の結合により抗体産生を抑制した報告がある<sup>21)</sup>。この分野でより重要視されているのはその variable region である F (ab')<sub>2</sub> に依存している系で、IVIg F (ab')<sub>2</sub> 成分が、固着化された抗原への ANCA の結合を抑制した報告などから、ANCA には多くの正常人の Ig が認識する共通の idiotype が存在することが示唆される。実際、PR3-ANCA、MPO-ANCA にはそれぞれ多くの人の Ig が認識する共通の idiotype が知られており、それらのモノクローナル抗体は ANCA の抗原への結合を阻止することも報告されている。また活動期や寛解期の患者血清において、血清中の ANCA と抗 idiotype 抗体レベルとの間に逆相関があったことも報告されており<sup>22)</sup>、実際に IVIg 療法の効果発現にどれだけ idiotype を介する系が効いているのかは不明であるが、将来のより特異的な IVIg 療法にはこれらのモノクローナル抗体の含有も視野に入れるべきであろう。

#### 4.4.5 ステロイドを含む免疫抑制剤への感受性改善作用

今回 IVIg 治療後の後療法として、主にステロイド治療がなされた。パルス療法も 3 例に行われたが全体に PSL 量は少量で、特に高齢者で他の感染症を持っている症例には低用量 (20 mg/日) に限った治療を行った。3 ヶ月後の透析導入症例は 1 例のみで、再発も 1 例のみ、感染症の発症は皆無であった。Jayne らは腎障害のない WG に対して IVIg を施行し、約 1 年間疾患活動性の低下が持続したと報告し<sup>23)</sup>、また IVIg を

併用することにより免疫抑制療法の総量を減量できたとの報告もある<sup>24)</sup>。近年重症喘息に IVIg を投与することでグルココルチコイドレセプターの感受性を上げ、ステロイド量が減量できたという報告もある。IVIg の作用機序の一つとして、これらの薬剤への感受性の回復が考えられる所以である。感染症を誘導しやすいステロイドや CYC を含む免疫抑制剤を減量できる可能性があるという点で有益な機序と考えられる<sup>25)</sup>。

#### 4.5 IVIg の腎毒性と感染症に対する対策

従来、高用量の IVIg を行った後に、急性腎不全が発症した例が報告されている。これらは腎障害は腎機能が障害されている患者に大量の蛋白を投与することで起こっており、その過敏反応によるものとは考えられにくい。一方、IgG の製剤内での凝固を防ぐため一部の製剤には二糖類の sucrose が含まれているが、これが高浸透圧血症を引き起こすことが報告されている。プラセボとの比較試験で、sucrose 含有例では 17 人中 4 人に投与 2~3 週後に Cr の上昇をきたしているが、もともとの GFR が 40 mL/min であった<sup>26)</sup>。これらのことを考えると、腎機能障害の強い ANCA 血管炎には sucrose を含まない製剤を用いるか、量を減らして時間をかけて投与することが勧められる。

ヒト献血グロブリンは数万のヒトの血液のプール血清成分から分離されている。分離の方法や自然凝固を防ぐための処理については各社独自の方法で製造されておりそれぞれに違いがあるが、すべての製品は世界保健機構 (WHO) が定めた基準 (免疫グロブリンサブクラスをすべて一定の割合で含有することや、ある種の抗原に対する一定の抗体価をもっていることなど) を満たしていることが確認されている。多くの献血者からの血液成分を用いた製剤である以上、既知あるいは未知のウイルスの混入に関してはその可能性を絶対的に否定することは困難である。しかし、例えば C 型肝炎ウイルスに関していえば、まず献血者の検査を徹底的に行い完全に陰性のものを選ぶこと、さらに慎重な超遠心、ペプシンによる消化、活性化剤の追加により活性のあるウイルスの混入を限りなくゼロに近づける努力がなされている<sup>27)</sup>。

#### 4.6 おわりに

高齢化に伴い増加している ANCA 関連血管炎の治療に、IVIg を特にその発症初期に導入療法として施行することで、従来の免疫抑制療法の弊害である感染症や治療低抗性を改善し得ると考えられるが、その作用

機序が完全に明らかではないこと、医療経済上高価であること、厳密なプラセボとの比較試験のないことなど、問題も多い。早急な比較試験の開始とその機序の解明に向けた取り組みが必要である。今後、医療経済上の観点や感染症の問題からも、ポリクローナルの人工グロブリンの早期開発が望まれるところである。

## 文献

- 1) Davies DJ, Moran JE, Niall JF, et al: Segmental necrotising glomerulonephritis with antineutrophil antibody: possible arbovirus aetiology? *Br Med J (Clin Res Ed)* 285: 606, 1982
- 2) Jennette JC, Falk RJ, et al: Nomenclature of systemic vasculitides. Proposal of an international consensus conference. *Arthritis Rheum* 37 (2): 187-192, 1994
- 3) 日本腎臓学会：急速進行性糸球体腎炎の治療指針。日本腎臓学会誌 44(2): 55-82, 2002
- 4) 橋本博史ほか：厚生省難治性血管炎に関する調査研究。平成10年度研究報告書：213-229, 1999
- 5) 吉田雅治ほか：厚生省難治性血管炎に関する調査研究。平成12年度総括研究報告：229-237, 2001
- 6) Ito-Ihara T, Ono T, Nogaki F, et al: Clinical efficacy of intravenous immunoglobulin for patients with MPO-ANCA-associated rapidly progressive glomerulonephritis. *Nephrol Dial Transplant* (in press)
- 7) Tusó P, Moudgil A, Hay J, et al: Treatment of antineutrophil cytoplasmic autoantibody-positive systemic vasculitis and glomerulonephritis with pooled intravenous gammaglobulin. *Am J Kidney Dis* 20(5): 504-508, 1992
- 8) 古庄巻史ほか：川崎病における $\gamma$ -グロブリンの大量点滴療法。基礎と臨床 17: 659-672, 1983
- 9) Newburger JW, et al: A single intravenous infusion of gamma globulin as compared with four infusions in the treatment of acute Kawasaki syndrome. *N Engl J Med* 324: 1633-1639, 1991
- 10) Luqmani RA, Bacon PA, Moots RJ, et al: Birmingham Vasculitis Activity Score (BVAS) in systemic necrotizing vasculitis. *QJM* 87: 671-678, 1994
- 11) Muso E, Ito-Ihara T, Ono T, et al: Intravenous immunoglobulin (IVIg) therapy in MPO-ANCA related polyangiitis with rapidly progressive glomerulonephritis in Japan. *Jpn J Infect Dis* (In press)
- 12) Brooks CJ, King WJ, Radford DJ, et al: L-1 beta production by human polymorphonuclear leucocytes stimulated by anti-neutrophil cytoplasmic autoantibodies: relevance to systemic vasculitis. *Clin Exp Immunol* 106(2): 273-279, 1996
- 13) Samuelsson A, Towers TL, Ravetch J, et al: Anti-inflammatory activity of IVIG mediated through the inhibitory Fc receptor. *Science* 291: 484-486, 2001
- 14) Basta M, Dalakas MC: High-dose intravenous immunoglobulin exerts its beneficial effect in patients with dermatomyositis by blocking endomysial deposition of activated complement fragments. *J Clin Invest* 94(5): 1729-1735, 1994
- 15) Ruiz de Souza V, Carreno MP, Kaveri SV, et al: Selective induction of interleukin-1 receptor antagonist and interleukin-8 in human monocytes by normal polyspecific IgG (intravenous immunoglobulin). *Eur J Immunol* 25(5): 1267-1273, 1995
- 16) Harper L, Cockwell P, Adu D, et al: Neutrophil priming and apoptosis in anti-neutrophil cytoplasmic autoantibody-associated vasculitis. *Kidney Int* 59: 1729-1738, 2001
- 17) Csernok E, Trabandt A, Muller A, et al: Cytokine profiles in Wegener's granulomatosis: predominance of type 1 (Th1) in the granulomatous inflammation. *Arthritis Rheum* 42(4): 742-750, 1999
- 18) Kitching AR, Holdsworth SR, Tipping PG: Crescentic Glomerulonephritis--a manifestation of a nephritogenic Th1 response? *Histol Histopathol* 15(3): 993-1003, 2000
- 19) Uno K, Komiya T, Tsukamoto T, et al: Immunomodulatory effect of intravenous immunoglobulin (IVIg) therapy as reflected in the response of peripheral mononuclear cell fractions to Th1 inducible cytokines in a patient with MPO-ANCA-related glomerulonephritis and vasculitis. *Jpn J Infect Dis* (In press)
- 20) Kobayashi I, Nogaki F, Kusano H, et al: Interleukin-12 alters the physicochemical characteristics of serum and glomerular IgA and modifies glycosylation in a ddY mouse strain having high IgA levels. *Nephrol Dial Transplant* 17(12): 2108-2116, 2002
- 21) Kondo N, Kasahara K, Kammeyama T, et al: Intravenous immunoglobulins suppress immunoglobulin productions by suppressing  $Ca^{2+}$ -dependent signal transduction through Fc gamma receptors in B lymphocytes. *Scand J Immunol* 40(1): 37-42, 1994
- 22) Jayne DR, Esnault VL, Lockwood CM: ANCA anti-idiotypic antibodies and the treatment of systemic vasculitis with intravenous immunoglobulin. *J Autoimmun* 6(2): 207-219, 1993
- 23) Jayne DR, Lockwood CM: Intravenous immunoglobulin as sole therapy for systemic vasculitis. *Br J Rheumatol* 35: 1150-1153, 1996
- 24) Richter C, Schnabel A, Csernok E, et al: Treatment of antineutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-associated systemic vasculitis with high-dose intravenous immunoglobulin. *Clin Exp Immunol* 101: 2-7, 1995
- 25) Spahn JD, Leung DY, Chan MT, et al: Mechanisms of glucocorticoid reduction in asthmatic subjects treated with intravenous immunoglobulin. *J Allergy Clin Immunol* 103: 421-426, 1999
- 26) Jayne DR, Chapel H, Adu D, et al: Intravenous immunoglobulin for ANCA-associated systemic vasculitis with persistent disease activity. *QJM* 93(7): 433-439, 2000
- 27) Dodd RY: Infectious risk of plasma donations: relationship to safety of intravenous immune globulins. *Clin Exp Immunol* 104(Suppl 1): 31-34, 1996

(武曾恵理、猪原登志子、宇野賀津子)