

3. 山縣邦弘, 小山哲夫。【腎疾患とアフレスミス 最近の動向】 ANCA 関連血管炎。腎と透析 60 巻 2 号 P252-256,2006
4. 小山哲夫, 平山浩一, 楊景堯, 清水芳男, 荒川洋, 小林正貴。感染症と関連の深い腎疾患の up to date MRSA による糸球体腎炎。腎と透析 60 巻 3 号 P433-441,2006
5. 海老原至, 平山浩一, 小山哲夫【本邦診療ガイドラインの特徴と問題点 ガイドラインを読むためのガイド】急速進行性腎炎症候群の診療指針 成人病と生活習慣病 35 巻 12 号 P1393-1397,2006

表1 わが国のRPGN症例の病型分類の変遷

	1998年以前 症例数		1999～2001 症例数		2002～ 症例数		総計	%
	n	%	n	%	n	%		
一次性								
半月体形成性糸球体腎炎								
抗GBM抗体型半月体形成性腎炎	39	4.3%	18	5.9%	16	4.4%	73	4.6%
免疫複合体型半月体形成性糸球体腎炎	29	3.2%	5	1.6%	1	0.3%	35	2.2%
Pauci-immune	351	38.7%	139	45.7%	145	40.2%	635	40.4%
混合型半月体形成糸球体腎炎	20	2.2%	5	1.6%	2	0.6%	27	1.7%
分類不能	13	1.4%	2	0.7%	10	2.8%	25	1.6%
半月体形成を伴う糸球体腎炎								
M P G N	9	1.0%	2	0.7%	3	0.8%	14	0.9%
M N	2	0.2%	1	0.3%	0	0.0%	3	0.2%
IgA腎症	26	2.9%	8	2.6%	8	2.2%	42	2.7%
非IgA型メサンギウム増殖性糸球体腎炎	4	0.4%	2	0.7%	1	0.3%	7	0.4%
その他の一次性糸球体腎炎	2	0.2%	0	0.0%	1	0.3%	3	0.2%
全身性								
Goodepasature	14	1.5%	5	1.6%	4	1.1%	23	1.5%
SLE	47	5.2%	7	2.3%	8	2.2%	62	3.9%
Wegener	22	2.4%	8	2.6%	10	2.8%	40	2.5%
mPN	159	17.5%	54	17.8%	82	22.7%	295	18.8%
その他の壊死性血管炎	6	0.7%	4	1.3%	2	0.6%	12	0.8%
HSP	18	2.0%	5	1.6%	10	2.8%	33	2.1%
クリオグロブリン	5	0.6%	1	0.3%	4	1.1%	10	0.6%
RA	21	2.3%	2	0.7%	3	0.8%	26	1.7%
悪性腫瘍	2	0.2%	1	0.3%	0	0.0%	3	0.2%
その他の全身性疾病	22	2.4%	7	2.3%	6	1.7%	35	2.2%
感染症								
溶連菌感染後糸球体腎炎	8	0.9%	2	0.7%	0	0.0%	10	0.6%
感染性心内膜炎, シヤント腎炎	1	0.1%	2	0.7%	1	0.3%	4	0.3%
C型肝炎ウイルス	1	0.1%	0	0.0%	0	0.0%	1	0.1%
その他	15	1.7%	2	0.7%	2	0.6%	19	1.2%
薬剤性								
その他	7	0.8%	2	0.7%	0	0.0%	9	0.6%
その他	7	0.8%	1	0.3%	11	3.0%	19	1.2%
不明	56	6.2%	19	6.3%	31	8.6%	106	6.7%
全体	906	100.0%	304	100.0%	361	100.0%	1571	100.0%

表2 治療開始時検査データの變遷

		Cr		UP		ESR		CRP		Hb		
		mean	SD	mean	SD	mean	SD	mean	SD	mean	SD	
一次性	抗GBM抗体型急速進行性腎炎症候群	1998以前	6.80	4.21	2.02	2.93	106.90	41.76	8.54	8.68	9.48	1.96
		1999-2001	8.49	7.84	3.47	3.00	110.56	25.25	10.45	9.10	9.07	1.83
		2002以降	5.41	3.11	1.50	0.84	109.80	45.06	11.67	7.40	9.35	2.24
		1998以前	4.64	3.31	1.63	1.10	89.47	47.44	3.22	3.61	9.46	2.17
		1999-2001	3.72	2.87	3.05	2.72	44.00	0.00	2.95	3.86	10.34	1.40
		2002以降	2.44	0.00	3.70	0.00	125.00	0.00	1.51	0.00	9.50	0.00
	免疫複合体型半月体形成性糸球体腎炎	1998以前	4.64	3.43	1.80	1.79	89.93	41.36	4.99	5.62	9.22	2.06
		1999-2001	3.75	2.72	2.43	2.89	95.06	35.97	5.34	6.77	9.40	2.19
		2002以降	3.36	2.47	1.93	1.53	96.76	37.35	4.83	4.89	9.33	1.88
		1998以前	5.75	3.79	1.56	1.43	99.95	38.01	2.91	3.69	9.61	2.16
		1999-2001	7.41	5.76	1.53	0.27	116.25	27.21	4.90	6.81	9.38	2.18
		2002以降	6.35	5.10	2.67	2.51	95.50	15.24	4.90	7.99	9.09	2.13
全身性	Goodpasture症候群	1998以前	6.98	4.61	3.70	2.62	88.71	41.06	9.14	8.20	8.82	1.98
		1999-2001	2.62	1.53	3.37	3.18	58.67	29.33	20.14	14.29	10.09	1.52
		2002以降	5.46	2.00	2.90	1.80	113.50	11.50	15.20	5.43	9.95	1.07
		1998以前	2.52	1.80	5.43	3.89	77.37	44.79	2.26	5.64	9.02	1.95
		1999-2001										
		2002以降	2.19	1.63	2.20	1.33	114.75	33.94	2.10	2.42	9.15	2.25
	Wegener肉芽腫症	1998以前	4.85	4.90	0.84	0.46	90.67	38.42	9.94	9.62	9.60	1.72
		1999-2001	4.54	4.30	0.97	0.82	120.60	18.83	10.69	5.20	8.93	2.61
		2002以降	4.13	3.23	1.27	0.61	84.67	40.54	8.29	6.68	9.91	2.13
		1998以前	4.49	3.22	1.59	2.72	104.28	52.60	9.37	7.84	8.97	1.99
		1999-2001	3.49	2.75	0.88	0.79	103.96	28.81	9.50	6.07	8.97	1.94
		2002以降	3.15	2.45	1.41	1.48	89.97	37.06	7.21	6.82	9.30	1.89
顕微鏡的多発血管炎	1998以前	4.39	3.45	2.16	2.70	89.19	45.65	5.73	6.92	9.44	2.37	
	1999-2001	3.98	3.61	2.41	2.85	96.44	35.68	6.16	6.79	9.34	2.15	
	2002以降	3.51	2.74	1.99	1.88	93.61	38.78	6.14	8.81	9.53	2.04	
	1998以前											
	1999-2001											
	2002以降											
全体	Goodpasture+抗GBM	6.86	4.33	2.28	2.94	102.36	42.32	8.71	8.55	9.29	1.99	
	1999-2001	6.85	7.20	3.44	3.05	97.58	39.48	12.56	11.19	9.37	1.80	
	2002以降	5.42	2.87	1.85	1.31	110.86	38.61	12.55	7.12	9.50	2.03	

表3 死因の変遷

死因	1998以前	1999-2001	2002以降	総計
感染症	44.9%	27.1%	48.3%	41.9%
DIC	15.7%	10.4%	19.0%	15.1%
呼吸不全	25.4%	19.8%	29.3%	24.7%
感染性肺炎	28.3%	15.6%	25.9%	25.6%
原疾患に伴う肺病変	9.0%	5.2%	5.2%	7.8%
間質性肺炎	9.3%	11.5%	24.1%	11.5%
肺胞出血	12.5%	6.3%	12.1%	11.3%
脳出血	3.8%	4.2%	3.4%	3.8%
クモ膜下出血	1.5%	0.0%	0.0%	1.0%
うっ血性心不全	9.0%	9.4%	6.9%	8.9%
急性心筋梗塞	0.9%	5.2%	1.7%	1.8%
消化管出血	7.9%	10.4%	8.6%	8.5%
MOF	9.9%	8.3%	8.6%	9.5%
その他	18.1%	20.8%	17.2%	18.5%
総症例数	901	300	352	1553
死亡数	343	96	58	497
死亡率	38.1%	32.0%	16.5%	32.0%

図1 主要疾患の年齢推移

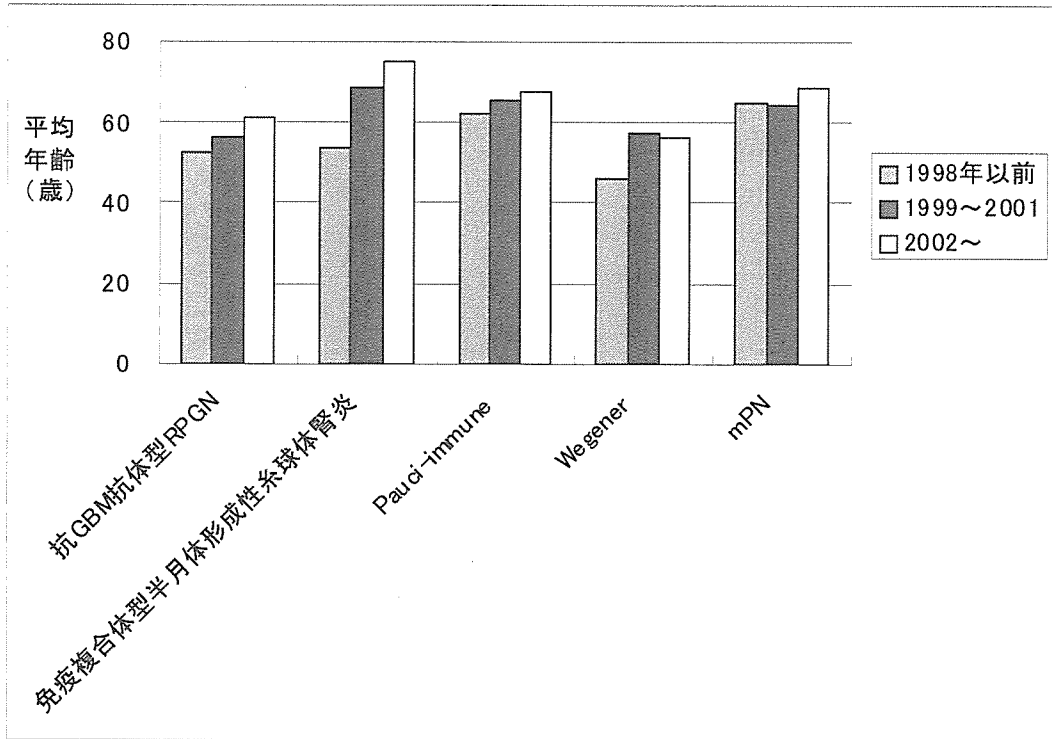
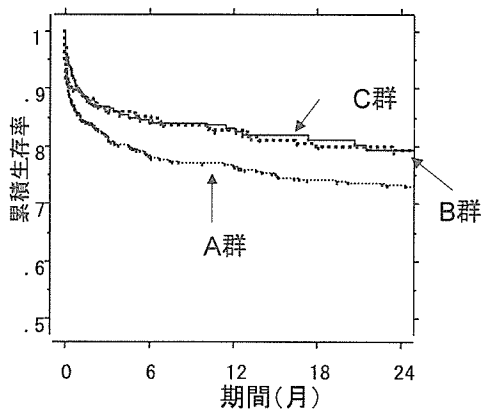


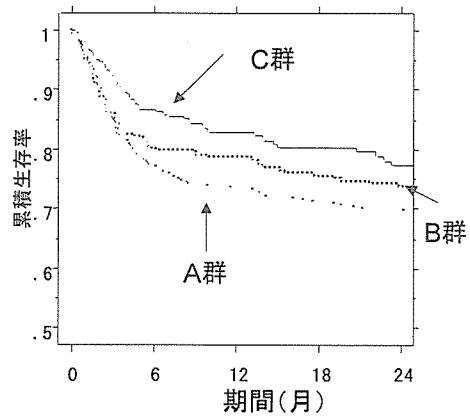
図2 RPGN全症例の予後 (Kaplan-Meyer法)

RPGN全例の腎予後
N=1571



	A群	B群	C群
6ヶ月腎生存率	0.781	0.849	0.841
12ヶ月腎生存率	0.766	0.825	0.83
24ヶ月腎生存率	0.732	0.791	0.795

RPGN全例の生命予後



	A群	B群	C群
6ヶ月生存率	0.773	0.8	0.867
12ヶ月生存率	0.734	0.784	0.829
24ヶ月生存率	0.698	0.736	0.772

図3 MPO-ANCA型RPGNの予後

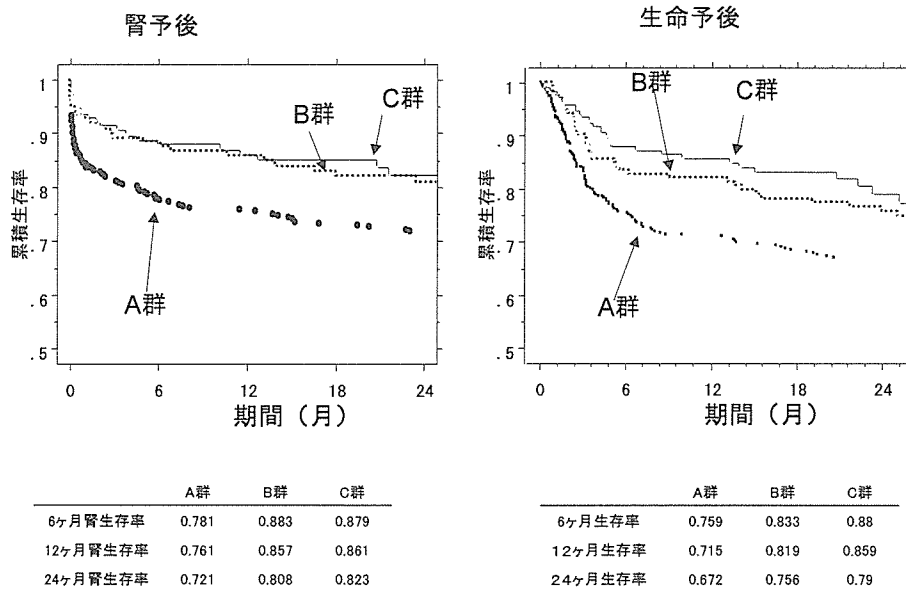
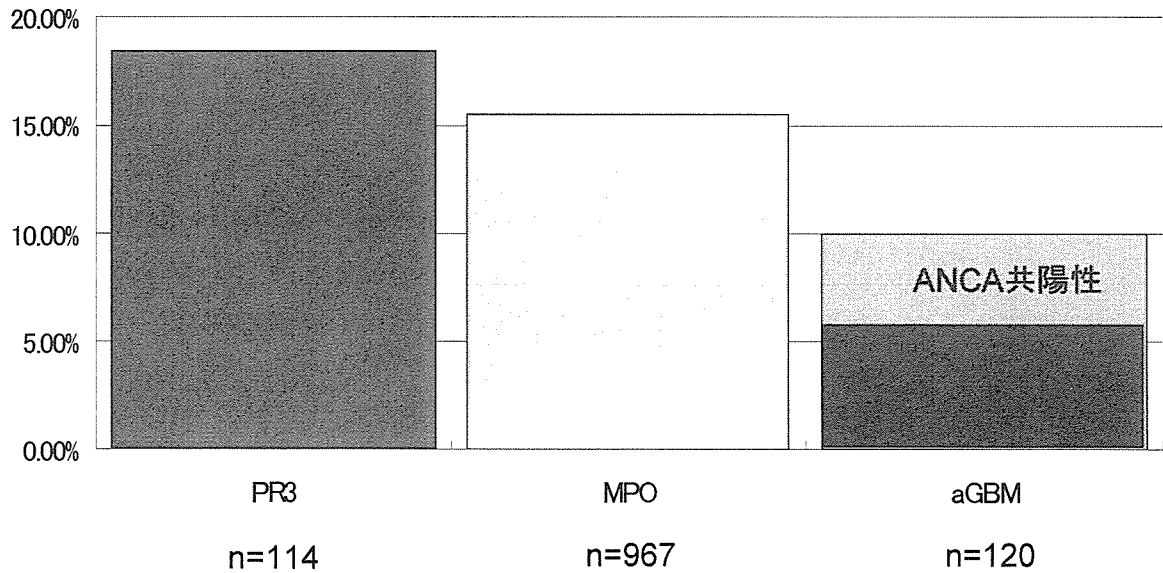


図4 RPGNの再発率
recurrence rate



厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
各個研究報告書

「MPO-ANCA 関連血管炎の寛解維持療法—免疫抑制療法は中止できるか？」

研究協力者 ○有村義宏、吉原 堅、中林公正、山田 明
杏林大学第一内科 助教授

研究要旨

MPO-ANCA 関連血管炎は、再燃率の高い疾患であるため長期間の免疫抑制療法が行われる。しかし高齢者の多い本疾患では、長期間の免疫抑制療法は感染症、骨粗鬆症など様々な合併症を来たしやすい。そこで、寛解維持療法後に免疫抑制療法中止が可能かどうかにつき検討した。対象と方法：寛解期にありステロイドを含む免疫抑制療法を漸減後中止し、その後も定期的に通院している MPO-ANCA 関連血管炎 11 症例(男 3 例, 女 8 例)を対象とした。これらの症例について免疫抑制療法中止後の再燃率、予後、ANCA 値の推移などを検討した。結果：再燃率は 27 % (3/11)で、疾患別では顕微鏡的多発血管炎: 42.8% (3/7)、薬剤関連 MPO-ANCA 関連血管炎: 0 % (0/3)、Churg-Strauss 症候群: 0% (0/1)であった。また、免疫抑制療法中止後の ANCA 陽性化率は 75%(6/8)で、陽性化症例の半数が再燃した。再燃例は免疫抑制療法の再開により全例寛解した。

MPA では寛解状態が持続していてもできる限り免疫抑制療法は継続した方がよいと思われた。薬剤関与の ANCA 関連血管炎では免疫抑制療法を中止できるのではないかとと思われた。

A. 研究目的

MPO-ANCA 関連血管炎は急速進行性腎炎を呈することが多く、かつ再燃率が 29～46%と高率な疾患である^{1) 2) 3)}。このため初期にはステロイドパルス治療や免疫抑制薬など強力な免疫抑制療法が施行され、また再燃予防のため長期にわたり副腎皮質ステロイド薬(corticosteroid: CS)などの免疫抑

制療法が行われている。しかし、高齢者の多い本疾患では長期間の免疫抑制療法は、感染症、骨粗鬆症、糖尿病など様々な合併症をきたしやすい。そこで、今回一定期間の寛解維持療法後に免疫抑制療法中止が可能かどうかにつき検討した。

B. 研究方法

1990年より2001年の間に杏林大学第一内科で寛解導入治療を施行し寛解維持療法に移行した症例の中で、免疫抑制薬および副腎皮質ステロイド薬(corticosteroid: CS)を漸減後中止し、2006年12月現在、定期的に通院しているMPO-ANCA関連血管炎11症例(男性3例,女性8例)を対象とした。対象例の初診時平均年齢は53.0(±12.2)才。原疾患は、顕微鏡的多発血管炎(microscopic polyangiitis: MPA):7例、薬剤関連MPO-ANCA関連血管炎3例、Churg-Strauss症候群(CSS):1例。尚、薬剤関連MPO-ANCA関連血管炎は、すべて抗甲状腺薬であるプロピルチオウラシル(propylthiouracil:PTU)が関連した血管炎であった。

これらの症例の寛解導入治療から免疫抑制療法中止までの期間は平均2.5(±1.9)年で、免疫抑制療法中止からの平均観察期間は7.1(±4.9)年(1年4ヶ月～16年9ヶ月)であった。通院期間は平均9.6年(6年2ヶ月～16年9ヶ月)であった。これらの対象例において、免疫抑制療法中止後の再燃率、予後、ANCA値の推移と再燃の関連などについて検討した。

C. 結果

1) 対象例の初回入院時の臨床所見と寛解導入治療(表1):初回入院時に腎症(顕微鏡的血尿、蛋白尿)を11例中7例(64%:7/11)に、急速進行性腎炎(rapidly progressive glomerulonephritis:RPGN)症候群を5

例(45%:5/11)に、肺出血を4例(36%:4/11)に、末梢神経障害を3例(27%:3/11)に認めた。

メチルプレドニゾロンパルス治療は8症例(72%:8/11)に施行され、シクロフォスファミド併用は3例(27%:3/11)に用いられた。

2) 免疫抑制療法中止時の臨床所見(表2):全例寛解時期にあり、血管炎の活動性指数(Birmingham vasculitis activity score:BVAS)⁴⁾は0点であり、血清CRPは陰性であった。MPO-ANCAは、11例中8例が陰性で3例が陽性(23EU,157EU,300EU)で、免疫抑制療法中止直前の経口プレドニゾロン(prednisolone:PSL)量は全例5mg/日以下であった。

3) ANCA関連血管炎の再燃率:表3に示すように免疫抑制療法中止後のANCA関連血管炎の再燃例は3例(症例7,8,9)で、再燃率は27%(3/11)であった。疾患別の再燃率はMPA:42.8%(3/7)、薬剤関連MPO-ANCA関連血管炎:0%(0/3)、CSS:0%(0/1)であった。

3) 免疫抑制療法中止から再燃までの期間と再燃時の症状:免疫抑制療法中止から再燃までの期間は、それぞれ11ヶ月(症例7)、3年1ヶ月(症例8)、1ヶ月(症例9)であった。再燃した3例の血管炎症状は、症例7は腎炎、筋肉痛、症例8は軽度の肺胞出血、症例9は胸膜炎であった。再燃例は免疫抑制療法の再開により全例再び寛解した(症例7:メチルプレドニゾロン・パルス治療:後療法PSL40mg/日、

シクロフォスファミド 50mg/日、症例 8：PSL 40mg/日、症例 9：PSL 30mg/日)。

4) ANCA 値の推移と再燃の関連：表 3 に示すように再燃した 3 例は全例、寛解期には ANCA は陰性で、再燃時には ANCA が陽性化していた (MPO-ANCA 値：症例 7; 32EU, 症例 8; 570EU, 症例 9; 38 EU)。図 1 に示すように、症例 7 では MPO-ANCA 値の上昇後に顕微鏡的血尿が出現。その後、蛋白尿、発熱、筋肉痛が出現した。再燃 3 例の ANCA 値はいずれも免疫抑制療法再開により臨床所見の改善とともに陰性化した。

一方、免疫抑制療法中止後に ANCA が再び陽性化した症例は 6 例 (症例 4~9) あり、ANCA 陽性化率は 75%(6/8) であった。そのうち 5 例が MPA 症例で 1 例が CSS 症例であった。免疫抑制療法中止時に MPO-ANCA 値が陰性化していた MPA 7 例のうち 5 例 (71%) で MPO-ANCA の再陽性化を認めた。その後、これら ANCA 陽性化 6 例のうち 3 例 (50% : 3/6) が再燃した。MPO-ANCA が再陽性化するも再燃を認めなかった 3 例のうち 2 例は MPO-ANCA 再陽性化後、さらに ANCA 抗体価の上昇傾向を認めたため血管炎再燃症状は認めなかったが免疫抑制療法が再開された。症例 4 はミゾリビン 100mg/日 (免疫抑制療法中止期間 3 年 1 ヶ月後に使用開始) を用い、症例 5 は、経口ステロイド 15mg/日 (免疫抑制療法中止期間 1 ヶ月後に使用再開) を用いた。これらの治療よ

り ANCA は陰性化し、その後も免疫抑制療法継続し再燃を認めていない。残りの 1 例 (症例 6) は、ANCA は再陽性化するも自然経過で陰性化したため免疫抑制療法は行われなかった。

また、ANCA 陰性持続群 (症例 1,2,3;) を 3 例認めた。これらは、免疫抑制療法中止後約 9 年~11 年を経過しているがいずれも現在まで再燃を認めていない (症例 1 : 9 年 4 ヶ月、症例 2 : 8 年 5 ヶ月、症例 3 : 11 年 3 ヶ月)。一方で、免疫抑制療法中止時に MPO-ANCA が陽性で、その後も長期間にわたり ANCA 抗体高値が持続するも再燃を認めていない症例を 2 例認めた (症例 10 : MPO-ANCA 値 106~172EU, 免疫抑制療法中止期間 3 年 8 ヶ月、症例 11 : MPO-ANCA 値 200~404 EU, 免疫抑制療法中止期間 16 年 7 ヶ月)。

D. 考察

膠原病など多くの自己免疫疾患では疾患活動期には免疫抑制療法が施行される。これらの自己免疫疾患では、シェーグレン症候群や多発筋炎・皮膚筋炎などのように寛解期に免疫抑制療法を中止できる疾患と全身性エリテマトーデスのように免疫抑制療法を中止するとほとんどの症例が再発するため免疫抑制療法を中止できない疾患がある。しかし再発率の高い自己免疫疾患である MPO-ANCA 関連血管炎において、寛解期に免疫抑制療法を中止できるかに関してこれまで多数例での検討はなく、現在のところ一

定の見解は得られていない。今回の検討で、検討症例数は少ないものの MPO-ANCA 関連血管炎で免疫抑制療法を中止すると再燃率が高いこと、特に MPO-ANCA 関連血管炎の中でも MPA に再燃率が高いこと、PTU の関連した MPO-ANCA 関連血管炎では再燃がないことが示された。また、免疫抑制療法中止により MPO-ANCA 再陽性化率が 75% と高率であることが示された。これらのことより、薬剤性 ANCA 関連血管炎のように発症誘因が明らかな場合は、免疫抑制療法を中止することが可能と思われるが、MPA のように原因不明の ANCA 関連血管炎ではできる限り免疫抑制療法は継続した方がよいと思われた。また、寛解時期における ANCA 値の再陽性化及びその後の抗体値上昇傾向は血管炎再燃の予知因子のひとつと考えられる⁵⁾⁶⁾ことより、特に免疫抑制療法を中止した際は、定期的に ANCA を測定し、ANCA 値の上昇や血管炎の再燃症状に充分留意することが重要と思われた。また、長期にわたるステロイド治療は高齢者の多い MPO-ANCA 関連血管炎では、骨粗鬆症や感染症などの合併症を生じやすいため、より副作用の少ない免疫抑制薬併用など維持療法の改良が必要と思われる。

一方、今回の検討で寛解期にも関わらず長期間 MPO-ANCA の高値が持続し、免疫抑制療法中止後も長年にわたり再燃を認めない症例を 2 例認めた。これまでも寛解期に ANCA 高値が持続する症例は報告⁷⁾されている。

Lurati-Ruiz ら⁸⁾は寛解期で 6 ヶ月以上 ANCA 陽性が持続する例では ANCA 値は再燃と関連なかったと報告している。これらの症例で ANCA 値と疾患活動性が相関しない理由は明らかでないが、ANCA の認識するエピトープの相違や ANCA による好中球活性化能の違いが推測され、ANCA と血管炎の病態を考える上に貴重な症例と思われる。

E. 結論

ANCA 関連血管炎の中で MPA では寛解状態が持続していてもできる限り免疫抑制療法は継続した方がよいと思われた。また、薬剤関与の ANCA 関連血管炎では免疫抑制療法を中止できるのではないかと思われた。免疫抑制療法中止の際は、定期的な ANCA の測定が再燃予知に重要と思われた。

尚、今回の検討症例数は少ないため、MPO-ANCA 関連血管炎における免疫抑制療法中止の是非を確実に証明するには、多数例でのさらなる検討が必要である。

H. 研究発表

- 1) 有村義宏, 簗島 忍, 丸茂朋史他: ANCA 関連腎炎の臨床像—内科, 腎と透析 47: 37-43, 1999.
- 2) Jayne DR, Gaskin G, Pusey CD et al.: ANCA and predicting relapse in systemic vasculitis. QJM. 88(2):127-33, 1995.
- 3) 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 9: 842-52, 1998.

4) Luqmani RA, Bacon PA, Moots RJ, et al: Birmingham Vasculitis Activity Score (BVAS) in systemic necrotizing vasculitis.

QJM. 1994 Nov;87(11):671-678

5) Won K Han, Hyon K Choi et al: Serial ANCA titers: Useful tool for prevention of relapses in ANCA-associated vasculitis. Kidney International 63, 1079-1085, 2003

6) 有村義宏、吉原 堅、大和恒恵他：MPO-ANCA関連血管炎の非活動期におけるMPO-ANCA値再上昇の意義に関する研究：厚生労働科学研究費補助金進行性腎障害研究平成17年度総括・分担研究報告書，pp62-66, 2006

7) Kaname S, Uchida S, Minoda S et al: A rise in antineutrophil cytoplasmic antibody in a patient with systemic vasculitis in remission. Nephron. 1994;68(3):380-384, 1994.

8) Lurati-Ruiz F, Spertini F: Predictive Value of Antineutrophil Cytoplasmic Antibodies in Small-Vessel Vasculitis. J Rheumatol 2005; 32: 2167-72

F. 健康危険情報: なし

G. 知的所有権の出現登録状況: なし

H. 研究発表

1. 論文発表

1) 有村義宏：分子腎臓病学—ANCA

関連腎炎. 日本臨床 64：増刊号 2: 454-459, 2006.

2) 有村義宏：感染症の関連の深い腎疾患の up to date-ANCA 関連腎炎. 腎と透析 60: 416-420, 2006.

3) 有村義宏：糸球体疾患—半月体形成性腎炎. 腎と透析 61:222-225, 2006.

4) 吉原 堅、有村義宏：半月体形成性腎炎（抗GBM抗体腎炎、ANCA関連腎炎）. 内科 97 増大号：1070-1071, 2006.

2. 学会発表

1) 有村義宏：ANCA 関連腎炎と血管炎—予後を中心に—.

第36回日本腎臓学会東部部学術集会教育講演. 平成18年11月3日、横浜.

2) 有村義宏：ANCA 関連血管炎—寛解維持療法. 第21回日本臨床リウマチ学会総会ランチョンセミナー、平成18年11月21日、新宿.

3) 有村義宏：ANCA 関連腎炎の病理と臨床—ANCA 測定の意義. 第49回日本腎臓学会学術総会シンポジウム6. 平成18年6月16日、東京.

4) 小宮郁子、有村義宏、川嶋聡子、大和恒恵、軽部美穂、吉原堅、中林公正、山田明：MPO-ANCA 関連腎炎の臨床的検討—感染症死について—. 第49回日本腎臓学会学術総会、平成18年6月15日、東京.

5) 吉原 堅、有村義宏、大和恒恵、軽部美穂、中林公正、山田 明：MPO-ANCA 関連血管炎の寛解期における ANCA 値再上昇の意義に関する検討. 第49回日本腎臓学会学術総会、平成18年6月16日、東京.

表1. 免疫抑制療法中止例の初回入院時臨床所見と寛解導入治療

症例	年齢(才) (初診時)	性	原疾患	主な臨床症候	MPO-ANCA値 (EU: 基準値<20)	寛解導入治療
1	61	女	MPA	RPGN, 筋障害、上強膜炎	96	MP-Pulse 1g, PSL60mg
2	58	女	PTU-AV*	肺胞出血、蛋白尿、血尿	76	MP-Pulse0.5g, PSL60mg
3	36	女	PTU-AV*	肺胞出血、多関節痛、上強膜炎	239	MP-Pulse 1g, PSL30mg
4	62	女	MPA	筋障害、末梢神経障害	43	PSL 30mg
5	47	男	CSS	末梢神経障害	441	MP-Pulse 1g, PSL60mg, OCY100mg
6	72	男	MPA	RPGN、肺胞出血	196	MP-Pulse 1g, PSL60mg, PEX
7	45	女	MPA	RPGN、皮疹	230	MP-Pulse 0.5g, PSL60mg, ICVY750mg
8**	42	女	MPA	RPGN	660	MP-Pulse 0.5g, PSL30mg, OCY50mg
9	70	男	MPA	末梢神経障害、間質性肺炎	627	PSL 30mg
10	49	女	PTU-AV*	蛋白尿、血尿、発熱	576	PSL 30mg
11	41	女	MPA	RPGN、肺胞出血	420	MP-Pulse0.5g, PSL60mg

* PTU-AV: propylthiouracil associated MPO-ANCA positive vasculitis

** 全身性硬化症にMPA、Goodpasture症候群を合併例

OCY: oral cyclophosphamide

ICVY: intravenous cyclophosphamide

PEX: plasma exchange therapy

表2. ステロイド薬中止時の臨床所見

症例	年齢(才) (初診時)	性	原疾患	BVAS	CRP	MPO-ANCA値 (EU: 基準値<20)	PSL量 (中止直前)
1	61	女	MPA	0	—	<10	
		女	PTU-AV*	0	—	<10	5mg/日
2	58	女	PTU-AV*	0	—	23	5mg/日
3	36	女	MPA	0	—	<10	5mg/隔日
4	62	男	CSS	0	—	<10	1mg/日
5	47	男	MPA	0	—	<10	2mg/日
6	72	女	MPA	0	—	<10	5mg/日
7	45	女	MPA	0	—	<10	2mg/日
8	42	男	MPA	0	—	19	5mg/日
9	70	女	PTU-AV*	0	—	157	5mg/日
10	49	女	MPA	0	—	300	5mg/隔日
11	41						5mg/日

Birmingham vasculitis activity score (BVAS)

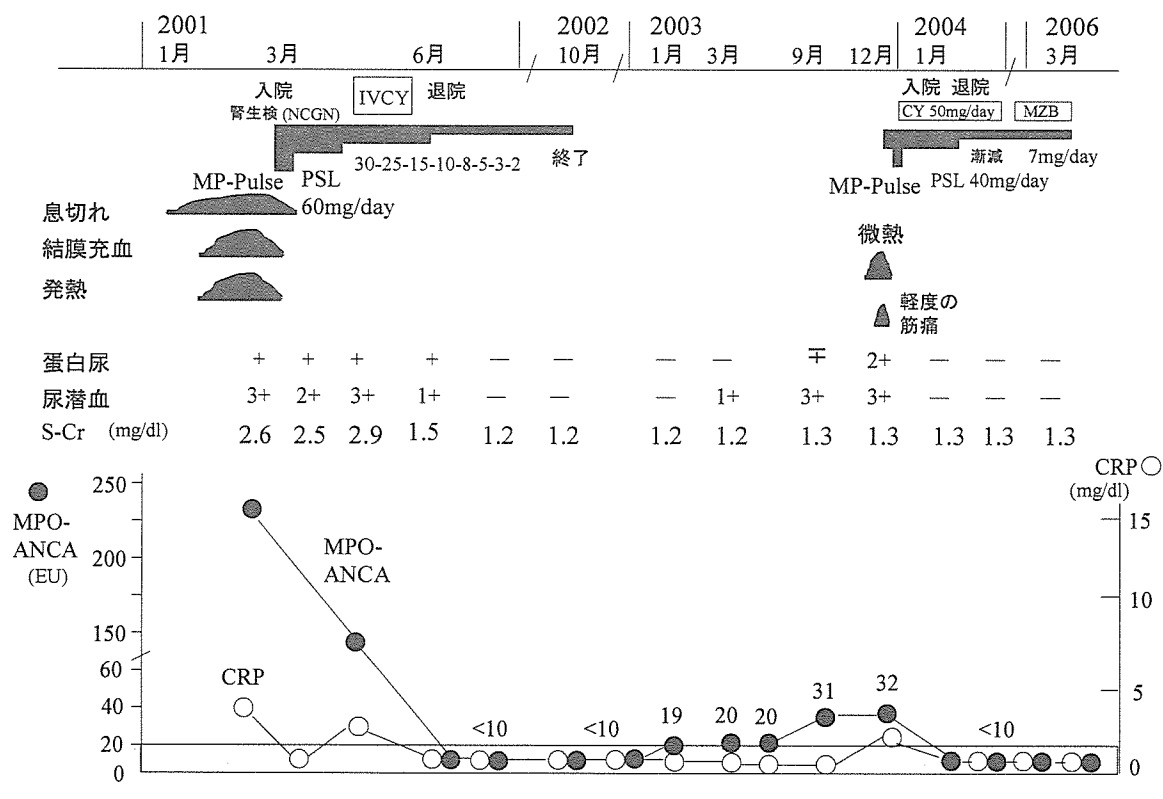
寛解導入治療～ステロイド中止: 平均 2.5年

* PTU-AV: propylthiouracil associated MPO-ANCA positive vasculitis

表3. ステロイド薬中止例のMPO-ANCAの推移と再燃の関連 (n=11)

症例	年齢(才) (初診時)	性	原疾患	MPO-ANCA値 PSL中止時 (基準値<20EU)	ANCAの推移	MPO-ANCA値 再陽性化後の最高値 (基準値<20EU)	再燃
1	61	女	MPA	<10	陰性持続	—	—
2		女	PTU-AV*	<10	陰性持続	—	—
3	58	女	PTU-AV*	23	陰性化し陰性持続	—	—
4	36	女	MPA	<10	再陽性化	79	—
5	62	男	CSS	<10	再陽性化	134	—
6	47	男	MPA	<10	再陽性化	66	—
7	72	女	MPA	<10	再陽性化	32	+
8	45	女	MPA	<10	再陽性化	570	+
9	42	男	MPA	19	再陽性化	38	+
10	70	女	PTU-AV*	157	陽性持続	—	—
11	49	女	MPA	300	陽性持続	—	—

図1：臨床経過（症例7）



厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
各個研究報告書

「MPO-ANCA 陽性顕微鏡的多発血管炎に伴う急速進行性糸球体腎炎のIVIg 治療有効性のエビデンスの確立と効果発現機序における IFN α の関与の検討」

研究協力者 武曾恵理 財団法人田附興風会北野病院医学研究所・腎臓内科
共同研究者：

宇野賀津子・ルイ・パストゥール医学研究センター 基礎研究部室長
古宮俊幸、猪原登志子 財団法人田附興風会北野病院医学研究所・腎臓内科
尾松芳樹 京都大学再生医学研究所生体システム制御学分野
鈴木和男 国立感染症研究所生物活性物質部
MPO-ANCA 関連MPAに伴うRPGNへのIVIg療法の効果に対する二重盲検調査班

研究要旨

高齢者に多い MPO-ANCA 陽性の顕微鏡的多発血管炎 (MPA) に発症する急速進行性糸球体腎炎は重篤度がたかく、大量ステロイドなどの免疫抑制剤をその治療に用いるが、しばしば致命的な感染症を来し治療困難に陥る。これに対し、治療初期に大量の免疫グロブリン治療 (IVIg) を行い、その免疫修飾能により、容易に寛解に持ち込むことが可能となり、その有効性を報告してきた。これについて、単独療法の効果を中心に報告したが、その後、この有効性の臨床的エビデンスを得るため、現在多施設によるプラセボ対象二重盲検試験を施行中であり、2006年9月に目標症例数24症例を上回る25症例の登録が済み、現在その後の治療経過の追跡中である。さらにその有効性の発現機序について、免疫学的倍系とその修飾能を生体防御に深くかかわる IFN α 産生能から観察し、急性期の有意な産生能の低下とそのIVIg療法による一部症例での回復をみとめた。これには IFN α 産生を主に担う末梢血中の樹上細胞 (dendritic cell:DC) のなかの plasmacytoid DC (pDC) と myeloidDC(mDC) の関与が伺え、その視点からの検索を開始した。

I. 臨床治験：MPO-ANCA 陽性 MPA にともなう RPGN 患者を対象とした経静脈的免疫グロブリン大量療法 (IVIg) の有効性に関する前期第 II 相探索試験。

A. 研究目的

MPO-ANCA 陽性の MPA に発症する急速進行性糸球体腎炎は発症後急速に腎機能が低下するとともに血管炎に伴う腎外の全身兆候が発現すること

により重篤な経過をたどる疾患であり、治療には初期から大量ステロイド療法を含む強力な免疫抑制療法が必要となる。本邦の MPA の発症率は一部の報告で、100 万人に 14.5 人と比較的すくないが、年齢が 60 歳以上になると、その約 3 倍の発症率となる（藤元 CJASN 2006）。腎臓を巻き込む微小血管炎の中でも Wegener 肉芽腫症に比べ、MPA はわが国での発症割合は圧倒的に高く、緯度の高い欧米との対比が際立っている。その予後を悪くしている感染症の発症を防ぎ、免疫能を抑制することなく、修飾することで、寛解に持ち込み、予後を改善する可能性のある I V I g 大量療法の効果についてはすでに報告してきた。現在その効果のエビデンスを固めるべく無作為前向き比較試験を施行中でありその進捗状況を報告する。すなわち MPO-ANCA 陽性で RPGN（臨床学的重症度：Grade I 又は II）と確定診断された患者を対象に、急速進行性腎炎症候群の診療指針を基準とした治療を行うと共に、治験薬^{*}を 5 日間連日投与(0,400 mg/kg/日)し、有効性及び安全性を探索する。

B. 方法

【フェーズ】

前期第 II 相探索

【デザイン】

プラセボ対照・無作為化・多施設共同・二重盲検

並行群間比較試験

※被験薬：静注用免疫グロブリン製剤

対照薬(プラセボ)：日本薬局方生理食塩液

【対象疾患】

RPGN 確定診断方法により RPGN と確定診断された患者を対象とする。

「RPGN 確定診断方法」^{*}

下記の①,②の 2 項目を満たす場合、RPGN と診断する。

ただし、過去の検査歴などがない場合や、来院時無尿状態で尿所見が得られない場合は、血中クレアチニン値及び③により総合的に判断する。

① 数週から数ヶ月の経過で急速に腎不全が進行する（病歴の聴取、過去の検診、その他の腎機能データを確認する）

② 血尿(多くは顕微鏡的血尿、まれに肉眼的血尿)、蛋白尿、赤血球円柱、顆粒円柱などの腎炎性尿所見を認める。

③ 過去の検査歴などがない場合や、来院時無尿状態で尿所見が得られない場合は、臨床症候や腎臓超音波検査、CT などにより、腎のサイズ、腎皮質の厚さ、皮髓境界、尿路閉塞などのチェックにより総合的に判断する。

*急速進行性糸球体腎炎診療指針作成合同委員会作成の診療指針

【選択基準】

RPGN と確定診断され、且つ本治験への参加に対する文書同意が得られた対象患者で、次の 1)~4)の基準を全て満たす患者

- 1) MPO-ANCA 陽性
- 2) 臨床学的重症度^{*}が Grade I 又は II
- 3) 治験参加の同意取得時点において、

年齢が 20 歳以上

4) 治験薬投与期に入院が可能

【治験のスケジュール】

急速進行性腎炎症候群の診療指針を基準とした治療を行うと共に、治験薬を 5 日間連日投与し、その後 6 箇月間観察実施

【評価項目】

有効性評価項目

- ・ Cre, 1 / Cre, BUN, BVAS, CRP, MPO-ANCA,透析に至るまでの日数等

安全性評価項目

- ・ 治験薬投与後の有害事象

【治験実施医療機関】

20 施設

【目標症例数】

被験薬投与群	16 例	
対照薬投与群	8 例	計 24 例

【生命倫理に関する確認】

すべての施設での倫理委員会を通過した上で、患者にはインフォームドコンセントを文書でとっておこなわれた。

C. 結果

2006 年 9 月時点で、25 症例の登録が完了した。年齢の内訳は 60 歳以下が 3 例、60-70 歳代が 11 名 70 歳以上が 11 名であった。また Cr 値は 3.0mg/dl 以下が 17 名、3.0-6.0 が 8 名で、6.0 以上の症例はなかった。また、肺病変を伴ったものは 11 例であった。RPGN のグレードでは grade I が 9 例、gradeII が 16 例であった。またほとんどが初

発症例 (22 例) であり、再発症例はわずかに 3 例であった。IVIg およびプラセボ投与中にはそれによると思われる有害事象は皆無であった。2007 年 2 月時点で、経過を追跡中であり、症例のとりまとめを含めて、予想されるキーオープンは 2007 年の末になる予定である。

D. 考察

今回プラセボを対象とする二重盲検の RTC をおこなった。症例の登録は順調に進んだが、症例発症はさらにおおかつた。登録症例にいたらなかった背景には、今回の登録症例が倫理面も含めて、軽症の症例に限ったことがある。本来 IVIg は重症で多臓器をおかす症例に有効性が発揮されることが期待されるが、これらは命の予後も悪く、プラセボが使用できなかった背景がある。キーオープン後に 2 群間での差が確認されるかどうかについては、現在のところ不明であるが、投与の安全性については、確認された。

II. MPO-ANCA 陽性 MPA にともなう RPGN 患者を対象とした経静脈的免疫グロブリン大量療法 (IVIg) の効果発現機序における IFN α 産生系の関与の検討

A. 研究目的

MPO-ANCA 陽性 MPA にともなう RPGN 患者を対象とした IVIg 療法の効果発現機序の免疫学的背景につき、生体防御にかかわる IFN α 産生能を抹消で検討し、IVIg の免疫修飾作用

を検討する。また、その背景となる末梢血中の pDC と mDC 数を測定し病勢との比較をおこない、今後の検討に備えておりその結果の一部を報告する。

B.対象と方法：上記患者の活動期治療前 23 症例(男性 11.女性 12 名：平均年齢 70.5±11.5 才)と、平均年齢をマッチングした正常老年者 46 名(男性 22 名女性 24 名)を対象とした。また、7 症例については、IVIg 前後(大量 3、小量 4)での検討が可能であった。さらにコントロールとして健常人(特に 60 歳以上)、HCV 肝炎、種々の担癌患者を対象とした。

IFN α の産生能は、末梢血をヘパリン採血し、全血のままセンダイウイルス(HVJ) 500HA/mlにて刺激、20時間後に遠心、上清中のIFN活性をバイオアッセイにて測定した。また、末梢血中のIFN α 血中濃度をELISAキットにて測定した。さらに末梢血中のpDC数およびmDC数を測定した。pDCはBDCA-2⁺,Lin⁻(CD3⁻,CD19⁻,CD14⁻),HLA-DR⁺、mDCはCD11c⁺,Lin⁻(CD3⁻,CD19⁻,CD14⁻),HLA-DR^{high+}と定義した。pDCの染色はヘパリン加採血した末梢血全血をlysing solutionにてlysisし、その後、BDCA-2⁺, HLA-DR, Lin⁻細胞を染色した。mDCの染色には、CD11cは全血のまま染色し、その後lysing solutionにてlysisしその後、HLA-DR, Lin⁻細胞を染色した。1mlあたりの細胞数は以下の式で求めた。

No. of pDC (mDC)/ml = No. of WBC/ml

x pDC(mDC)%/100.

またIFN- α 産生細胞の染色は、Alexa488にて蛍光ラベルした抗ヒトIFN- α 馬IgGを、用い細胞内IFN- α を染色した。即ち、全血をGolgi stop共存下でHVJ刺激、4時間後にlysing solutionにてlysisしCD14, BDCA-2染色、その後、permeabilizing solutionにて透過処理を行い、後細胞内IFN- α を染色した。

C. 研究結果

C-1. MPO-ANCA 血管炎患者の IFN 産生能

前述のように、IFN 産生能は糖尿病、肺癌、肺結核、骨髓異形成症候群、C型肝炎、HIV 感染症患者で、健常人に比較して低下していた。同様にMPO-ANCA 血管炎患者のIFN 産生能を測定したところ、健常人平均 9030 IU/ml (信頼区間：7891 – 10333 IU/ml) にたいし MPO-ANCA 血管炎 2922 IU/ml (1776 – 4806 IU/ml)であり有意に低下していた(図1)。

C-2. 末梢血中 IFN α 濃度の検討

図2のように一部で測定した末梢血中のIFN α 濃度は、正常者ではすべて感度以下であったが、患者群では有意に高値をしめすものがあり、この値は、C型肝炎ウイルス陽性者へのIFN α 連日投与治療中の値を超えるものも多かった。血中IFN α 産生能との間には相関はなかった。

C-3. IVIg 前後での IFN α 値および産生能の変動

IVIg 前後の産生能の変化では大量療

法3症例はすべて、治療後にIFN α 産生能の上昇をみたが、小量群では4例中2例でしか、上昇しなかった。また、IFN α 血中濃度もIVIgで上昇した(図3)。

C-4. IFN産生細胞の同定

HVJ刺激によりIFNを産生する細胞を同定するために、まず健常人を対象として、細胞内IFN- α のFACSによる検出を試みた。図4に示すように、HVJ刺激後細胞内IFN- α を染色したところ、産生細胞はBDCA-2⁺細胞であった。このことから、pDCが主たるIFN- α 産生細胞であることが明らかとなった。

また単球からもIFN- α が産生されることが報告されているので、pDCと単球からのIFN- α の産生を比較した。図5に示すようにpDCから大量のIFN- α の産生が認められた。一方、単球からのIFN- α の産生は有意ではあるが、pDCに比較するとわずかであった。mDCについても検討したが、単球と同レベルか以下であった。

C-6. pDC数とmDC数の算定

pDCがIFN産生に寄与することが明かとなったので、全血中のpDCおよびmDC数を求めた。pDCはpDCはBDCA-2⁺,Lin⁻(CD3, CD19, CD14), HLA-DR⁺, mDCはCD11c⁺,Lin⁻(CD3,CD19, CD14), HLA-DR^{high+}とし、健常人、担癌患者、HCV肝炎、MPO-ANCA血管炎患者の間で、比較した。健常人に比較してMPO-ANCA腎炎患者のpDC,mDC共に、減少していた。

同様に、健常人、担癌患者、HCV肝炎患者MPO-ANCA血管炎患者のpDCについて検討した。図6に示すように、pDC数は健常人比較して担癌患者、HCV肝炎患者MPO-ANCA血管炎患者で有意に低下していた。特にMPO-ANCA血管炎患者での低下は他の疾患に比較しても、大きく低下していた。一方、mDC数は、MPO-ANCA血管炎患者をのぞき、優位な低下は求められなかった。

D. 考案

MPO-ANCA陽性顕微鏡的多発血管炎では急速進行性糸球体腎炎を呈する活動期には末梢血IFN α 産生能の異常低値を呈したが、血中にはIFN α の有意な放出を認めた。この異常は一部IVIgで是正された。異常低値の背景には産生担当細胞であるpDCの末梢血での消失が寄与している可能性がある。

MPO-ANCA血管炎患者のHVJ刺激IFN- α 産生能は、健常人に比較して有意に低下していた。またHVJ刺激に反応して、IFNを産生する細胞は、細胞内IFN- α 染色により、主たるIFN- α 産生細胞は、BDCA-2陽性細胞、即ちpDCであることが明らかにされた。そこで、健常人、担癌患者、HCV肝炎患者、MPO-ANCA肝炎患者のpDCとmDC数について検討したところ、pDCはこれら患者全てで有意に低下していた、一方、mDCはMPO-ANCA腎炎患者のみ低下していた。IFN- α 産生不全と易感染性の関連がすでに他

の疾患での以前の研究で指摘されていることから、MPO-ANCA 腎炎患者の易感染性の一因として、IFN- α 産生不全との関連を考える事ができる。また、IVIg がこの系の抑制を是正したことは、本療法の作用機序の一端を示している可能性がある。

E. 結論 (以下 I,II 共通)

MPO-ANCA 陽性 MPA にともなう RPGN 患者に対する IVIg 療法は安全に施行される免疫補助療法であることが、確認された。さらにその有意な有効性については今後明らかにされることが期待される。また、本患者群で、担癌患者、C 型肝炎患者に比較しても、重度の IFN- α 産生能不全、および pDC、mDC 数の低下が認められた。このような、IFN- α 産生系の不全は、この病気の病因・病態と関連していると考えられた。これらの患者の一部で確認された IVIg 後のこの系の低下の改善は本療法の作用機序の一端を示すものと考えられた。

F. 健康危険情報

特になし

G. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

H. 研究発表

1. 論文発表

1. Ito-Ihara T, Ono T, Nogaki F, Suyama K, Tanaka M, Yonemoto S, Fukatsu A, Kita T, Suzuki K, Muso E: Clinical Efficacy of Intravenous Immunoglobulin for Patients with MPO-ANCA-Associated Rapidly Progressive Glomerulonephritis. *Nephron Clin Pract.* 102(1):c35-c42, 2006.

2. 学会発表

1. 武曾恵理：ANCA 関連血管炎に対する γ グロブリン大量療法～臨床症例のまとめと、前期第 II 相試験の進捗状況～ 厚生労働省科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業 進行性腎障害に関する調査研究 平成 17 年度研究報告会 2006.1.29 (東京)
2. 武曾恵理：難治性血管炎の病態と免疫修飾治療の展望～好中球細胞質抗体 (ANCA) 陽性腎炎・血管炎を対象として～ Pasken セミナー (ルイ・パストゥール医学研究センター) 2006.4.5 (京都)
3. 武曾恵理： γ グロブリン大量療法 第 49 回日本腎臓学会学術総会 2006.6.14～16 (東京)
4. 猪原登志子、古宮俊幸、宇野賀津子、田原佐知子、辻井知美、塚本達雄、小野孝彦、深津敦司、北 徹、鈴木和男、武曾恵理：ANCA 関連腎炎における IL-12 と IL-18 の動態 第 49 回日本腎臓学会学術

- 総会 2006.6.14～16 (東京)
5. 日浅俊介、上村和秀、劉寧、猪原登志子、徳中一寛、武曾恵理、大川原明子、鈴木和男、小野孝彦：ANCA関連腎炎モデルSCG/Kjマウスにおける腎病変と肺血管病変の関連 第49回日本腎臓学会学術総会 2006.6.14～16 (東京)
 6. 武曾恵理：ANCA関連RPGNに対するIVIgの効果 武曾恵理1、宇野賀津子、猪原登志子、古宮俊幸、岸田綱太郎、鈴木和男4：MPO-ANCA陽性顕微鏡的血管炎に伴う急速進行性糸球体腎炎のIFN α 産生能から見た免疫異常とIVIg治療の影響 血管炎のための人工ポリクローナルグロブリン製剤の開発と安全性向上に関する研究班 平成18年度第一回班会議 2006.6.30-7.1 (新潟)
 7. 亀岡洋祐、笠間毅、鈴木哲郎、猪原登志子、武曾恵理、橋本雄之、鈴木和男：MPOリーダーペプチドは好中球顆粒に局在する 第12回MPO研究会 2006.9.22-23 (大阪)
 8. 星野昭芳、猪原登志子、宇野賀津子、武曾恵理、山本健二、鈴木和男：抗MPO抗体誘導マウス全身血管炎における活性化好中球からのサイトカイン再生 第12回MPO研究会 2006.9.22-23 (大阪)
 9. 武曾恵理、宇野賀津子、猪原登志子、古宮俊幸、岩崎由加子、岸田綱太郎、鈴木和男：急速進行性糸球体腎炎を呈するMPO-ANCA陽性MPA患者の末梢血IFN α 産生能傷害とplasmacytoid dendritic cell (pDC)発現低下の関与 第12回MPO研究会 2006.9.22-23 (大阪)
 10. 猪原登志子、武曾恵理、宇野賀津子、大川原明子、山西裕司、田村直人、小林茂人、鈴木和男、橋本博史：ANCA-ELISA測定方の違いに関する研究 第12回MPO研究会 2006.9.22-23 (大阪)
 11. 宇野賀津子、武曾恵理、猪原登志子、古宮俊幸、鈴木和男、岸田綱太郎：IFN産生能と発癌リスク：MPO-ANCA腎炎と種々の疾患のIFN生産能からの考察 第12回MPO研究会 2006.9.22-23 (大阪)
 12. 武曾恵理：全身疾患と腎障害 up to date ～血管炎と腎障害～ 第36回日本腎臓学会西部学術大会 2006.9.29-30
 13. 武曾恵理：京滋フォーラムの報告 女子医学生のキャリア形成支援を考える 2006 北陸フォーラム 2006.12.3 (福井)
 14. Muso E, Uno K, Ihara T, Komiya T, Omatsu Y, Kisida T, Suzuki K: Abnormally impaired IFN α production (IFN α -P) in MPO-ANCA related polyangiitis with RPGN and its modulation by intravenous immunoglobulin (IVIg) therapy 第36回日本免疫学会総会・学術集会