

表1. 早期発見のための診断基準

1)	尿所見異常（主として血尿や蛋白尿、円柱尿） ^{注1}
2)	eGFR<60ml/min/1.73m ² ^{注2}
3)	CRP高値や赤沈促進

上記の1) ?3) を認める場合、「RPGNの疑いとして、腎専門病院への受診を勧める。
ただし、腎臓超音波検査を実施可能な施設では、腎皮質の萎縮がないことを確認する。
なお、急性感染症の合併、慢性腎炎に伴う緩徐な腎機能障害が疑われる場合には、
1?2週間以内に血清クレアチニン値を再検し、eGFRを再計算する。

注1 近年、健診などによる無症候性検尿異常を契機に発見される症例が増加している。
最近出現した検尿異常については、腎機能が正常であってもRPGNの可能性を念頭に置く必要がある

注2 eGFRの計算は、我が国のeGFR式である下式を用いる。
血清クレアチニンの測定は酵素法で行うこと。
 $eGFR(ml/min/1.73m^2)=194 \times Age^{-0.287} \times Cr^{-1.094}$ (女性はこれに $\times 0.739$)

表2. RPGN症候群の確定診断

1)	数週から数カ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。 過去の検査歴等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等により、腎のサイズ、腎皮質の厚さ、皮髄境界、尿路閉塞等のチェックにより、慢性腎不全との鑑別を含めて、総合的に判断する。
3)	

表3. 臨床所見のスコア化による重症度と生命予後

スコア	治療開始時Cr	年齢	病変の有無	CRP値
0	Cr<3	Age<59	無	<2.6mg/dl
1	3=<Cr<6	60=<Age<69		2.6?10mg/dl
2	6=<Cr	Age=>70	有	10mg/dl<
3	透析			

トータルスコア	
臨床所見重症度 I	0?2
臨床所見重症度 II	3?5
臨床所見重症度 III	6?7
臨床所見重症度 IV	8?9

図 3

生存関数

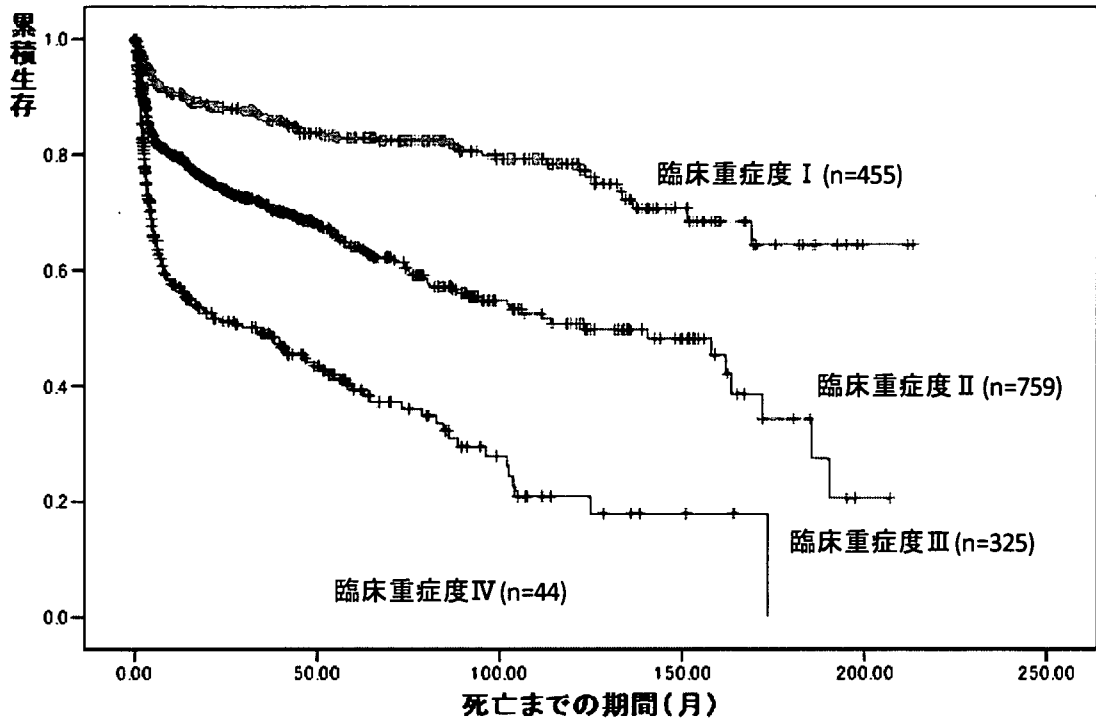


図2 MPO-ANCA型RPGNの治療指針

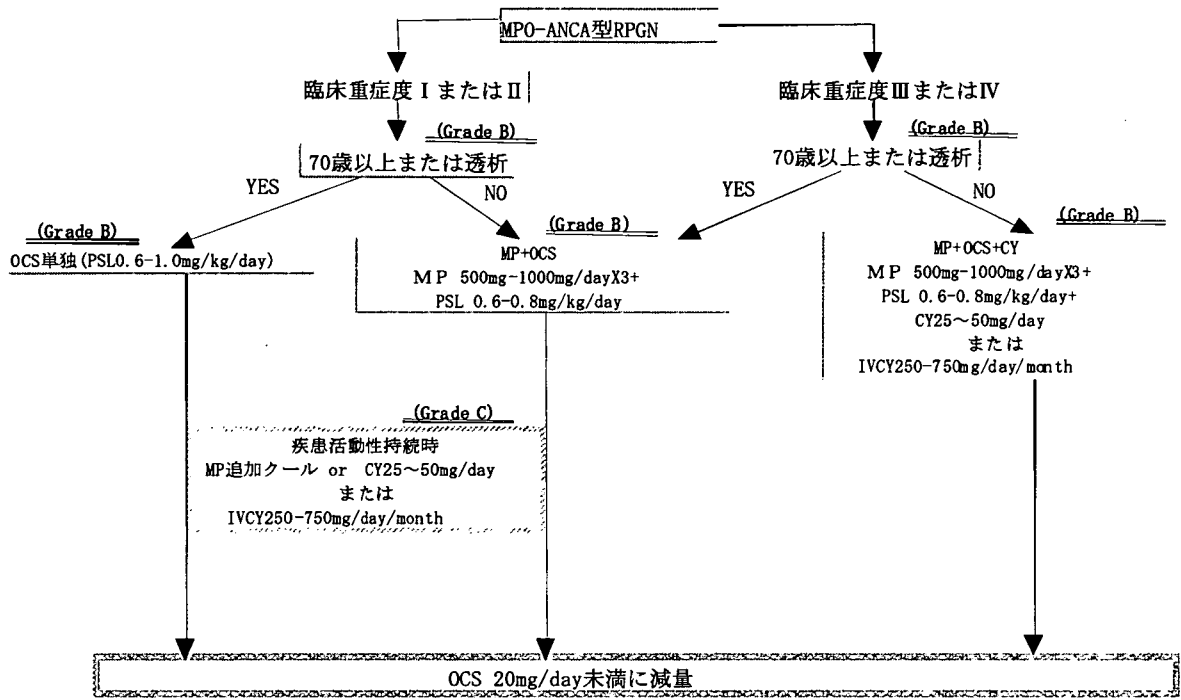


図3 PR3-ANCA型RPGNの治療指針

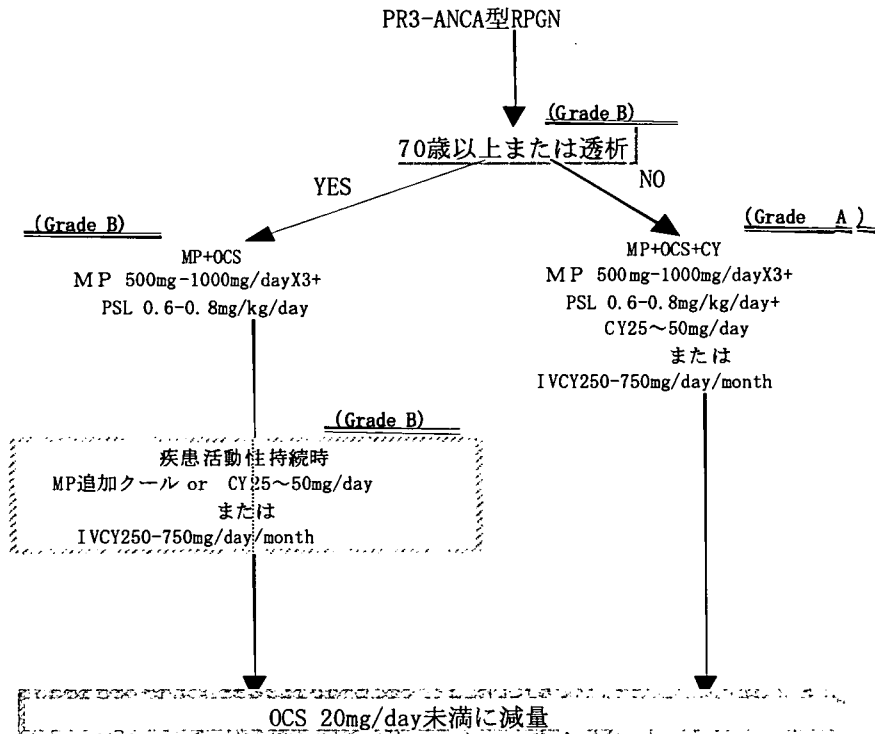


図4 抗GBM抗体型RPGNの治療指針

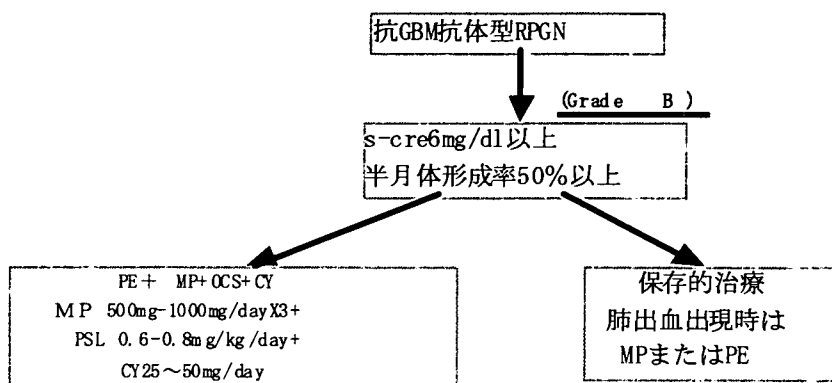


図5 維持治療法

- 初期治療? ANCA陰性化(治療開始後2年まで継続する(Grade B))
 - ANCA再上昇 #1
 - ANCA再上昇+CRP上昇 #2*
 - ANCA再上昇+血管炎症状出現 #3*
 - 血管炎症状出現 #3*
- 初期治療? ANCA陽性持続(治療開始後5年まで継続する(Grade C))
 - ANCA上昇のみ #1
 - ANCA上昇+CRP上昇 #2*
 - ANCA上昇+血管炎症状出現 #3*

#1: ミゾリピン(Grade B)またはアザチオプリン(Grade A)の併用;
使用にあたっては腎機能にあわせた投与量の調節が必要

#2: シクロフォスファミドの併用または PSL 投与量の増量(Grade C)

#3: 初期治療法に準じた治療

*: CRP上昇や血管炎症状出現時、感染症の併発の慎重な鑑別を要する。
感染症の併発を否定できないときには、他の療法の変更をせず、
大量?グロブリン療法、アフェレーシス療法などの追加のみでの対処も考慮される。

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 関連血管炎の非活動期における MPO-ANCA 値再上昇の意義に
関する研究」

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

研究要旨

MPO-ANCA 関連血管炎の非活動期における MPO-ANCA 値の再上昇の意義について、非活動期に MPO-ANCA が陰性で、定期的に MPO-ANCA 測定を施行し経過中に MPO-ANCA の陽性化を認めた MPO-ANCA 関連血管炎 16 例（男 7 例、女 9 例、初回受診時年齢 62±14 歳）、ANCA 再上昇回数 24 回を検討した。その結果、1）ANCA が陽性化した 24 回の内 15 回（62.5%）で再燃を認めた。2）再燃時の所見は腎症の再出現または悪化 6 回（6/15:40%）、腎外の活動性血管炎症候の再出現 14 回（14/15:93%）であった。3）ANCA 上昇から再燃までの期間は、ほぼ同時から 1 年 8 ヶ月後であった。4）再燃例では ANCA 陽性化の時期から再燃までの間に、ANCA 値は上昇傾向を認めた。4）再燃例では全例免疫抑制療法の強化が施行され全例が寛解した。

寛解時期における MPO-ANCA 陽性化は再燃の危険因子であり、ANCA 値を定期的に測定し再燃早期に免疫抑制療法を施行することは ANCA 関連血管炎・腎炎の予後を改善すると思われた。

A. 研究目的

MPO-ANCA 関連血管炎は急速進行性腎炎を合併する頻度の高い疾患である。この MPO-ANCA 関連血管炎の短期予後は、ANCA 測定の普及などによる早期発見や初期治療法の改良などにより、改善傾向にある。しかし、本症は再燃例を 20～30%に認めるため、長期予後改善には再燃を早期に発見することが重要である。MPO-ANCA は、疾患活動性に相関して変動することが知られているが、再燃の予知および免疫抑制療法の再開や強化の指標に有用かは明らかで

ない。そこで、今回 ANCA 関連腎炎・血管炎の非活動期における MPO-ANCA 値の陽性化の意義について検討した。

B. 研究方法

免疫抑制療法施行により疾患活動性が消失（非活動期）し、かつ MPO-ANCA が陰性化後も定期的（2 週～2 ヶ月）に MPO-ANCA を測定し、経過中に MPO-ANCA の陽性化を認めた MPO-ANCA 関連血管炎 16 例、ANCA 再上昇回数 24 回を対象とした。非活動期は、血管炎や腎炎

による後遺症の有無に係らず、活動性の血管炎や腎炎を示す臨床・検査所見を認めない時期とした。

対象例は、男7例、女9例で男女比1:1.3、初回当院受診時年齢は62±14歳であった。

原疾患は、顕微鏡的多発血管炎 (microscopic polyangiitis: MPA) 13例、Churg-Strauss 症候群3例であった。なお、MPAのうちの1例は、抗糸球体基底膜抗体陽性で全身性硬化症を合併していた。また、16例のうち1例は維持透析例で残りの15例は非活動期には透析は施行されていなかった。

C. 結果

1) MPO-ANCA 再陽性化後の再燃率と再燃までの期間：非活動期に MPO-ANCA が再陽性化した24回のうち、MPO-ANCA 関連血管炎が再燃したのは、15回 (15/24: 62.5%) であった。ANCA 陽性化から MPO-ANCA 関連血管炎の再燃までの期間は、平均 2.4 ヶ月 (同時指摘から1年8ヶ月後) であった。

2) MPO-ANCA 再陽性化時の免疫抑制療法の有無と免疫抑制療法：MPO-ANCA が再陽性化した時点で免疫抑制療法が施行されていたのは、18回 (18/24: 75%) で (prednisolone: PSL 18回、ミゾリピン1回)、PSLの投与量は全例 10mg/日以下であり、そのうち5mg/日での MPO-ANCA 再陽性化が5回 (5/18: 28%) と最も多かった。6回 (6/24: 25%) では既に免疫抑制療法は行われていなかった。

3) 再燃時の臨床所見：再燃時の臨床所見のうち、蛋白尿や血尿、腎機能低下など腎症の再出現や悪化は6回 (6/15: 40%) で、腎外の血管炎症候 (肺胞出血、多関節痛・筋

肉痛、発熱、消化管出血、発熱など) の出現は14回 (14/15: 93%) であった。

4) 再燃までの ANCA の推移と臨床所見：再燃例では、再燃まで MPO-ANCA 陽性が持続し、また抗体値は再燃までの期間に徐々に上昇する傾向を示した。

図に ANCA 再陽性化後に、血管炎・腎炎の再燃を認めた症例を示す。

症例1：75歳、男性。診断：MPA.

1998年1月より、両膝関節痛、下腿腫脹・疼痛出現。同年6月より結膜充血、下肢の知覚障害、多関節痛・筋痛出現し、さらに MPO-ANCA 陽性 (700 EU) の急速に進行性腎炎症候群を呈し当院に入院。腎生検では pauci-immune 型巣状・分節性壊死性糸球体腎炎の所見が認められた。ステロイドパルス治療を施行し、尿蛋白、MPO-ANCA、CRP は陰性化した。軽微な血尿、知覚障害は残存したものの、その他の腎外血管炎所見は消失した。その後、PSLを漸減し1日5mgで経過順調であった。ところが2000年5月より、MPO-ANCA が陽性化した。その後も23~30 EUと弱陽性ながら陽性が持続し、2001年5月からは血尿増加傾向となり、さらに2002年9月からは蛋白尿が出現し、11月には血痰、腹痛と共に血清クレアチニン値が1.6mg/dlと上昇し急速進行性腎炎症候群を呈した。このため、ANCA 関連血管炎の再燃と診断し入院。PSL40mg/日を投与したところ蛋白尿、血痰、腹痛は消失し ANCA は陰性化した。本症例は、ANCA 値が陽性化し抗体陽性が持続した後に血管炎・腎炎が再燃した例である。また、本例において腎症の増悪の初期所見は血尿の増悪であった。

5) 再燃例の予後：

免疫抑制療法の強化により、再燃した全例で血管炎や腎炎は改善し、非活動期となった。また、ANCA 値は全例再び陰性化した。

D. 考察

ANCA 関連血管炎の長期予後改善には、再燃を早期に発見し治療することが重要である。今回の検討で、MPO-ANCA 関連血管炎の非活動期における MPO-ANCA 値の再陽性化は、再燃の危険因子であることが示された。また、再燃例では腎症の再燃だけでなく、腎外の血管炎の再燃を多く認めた。ANCA 陽性化時の PSL 量は 10mg/日以下であり、ステロイド減量においては PSL10mg/日以下では、特に定期的な ANCA の測定が重要と思われた。

ANCA 関連血管炎の非活動時期の ANCA 再陽性化のみで、免疫抑制療法を強化すべきか否かに関しては意見が分かれている。ANCA 陽性化した全例が再発するわけではなく、また免疫抑制療法には骨粗鬆症や感染症などの副作用がある。今後症例数を増やし検討する必要があるが、今回の検討からは定期的に ANCA を測定し、ANCA 再陽性化が持続する場合には、再燃の危険性が高いことを考慮し、慎重に経過観察し血尿など腎症の悪化や皮疹、関節痛などが見られた場合には、早期に免疫抑制療法を強化することで再燃を抑制しようと思われた。

E. 結論

1) MPO-ANCA 関連血管炎の非活動期における MPO-ANCA 陽性化は再燃の危険因子である。

2) MPO-ANCA 関連血管炎の非活動期に ANCA 値を定期的 (1~2 ヶ月毎) に測定し、再燃早期に免疫抑制療法を強化することは ANCA 関連血管炎・腎炎の予後改善に極めて重要と思われた。

F. 知的所有権の出現登録状況

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) 有村義宏：ANCA 関連腎炎-病因：(2) 環境, 最新医学別冊 新しい診断と治療の ABC31, 55-64, 2005

2) 有村義宏：ANCA 関連腎炎-検査 (1) ANCA 測定の意義, 最新医学別冊 新しい診断と治療の ABC31, 101-109, 2005

3) 有村義宏：病因論と血液検査, シュミレーション内科 腎疾患を探る, 22-24, 2005

4) 有村義宏：急速進行性腎炎, 初学者から専門医までの腎臓学入門, 69-76, 2005

5) 有村義宏：ANCA 関連腎炎, 腎と透析 60 巻 3 号, 416-420, 2005

6) 吉原 堅、有村義宏：全身性血管炎 (ANCA 関連血管炎), 腎と透析 59 巻増刊号 453-458, 2005

7) 有村義宏, 吉原 堅, 小宮郁子他：ANCA 関連血管炎一顕微鏡的多発血管炎の臨床像・予後の変遷および MPO-ANCA 関連血管炎におけるミゾリビン治療についての検討. 臨床リウマチ 17 巻 4 号, 209-298, 2005

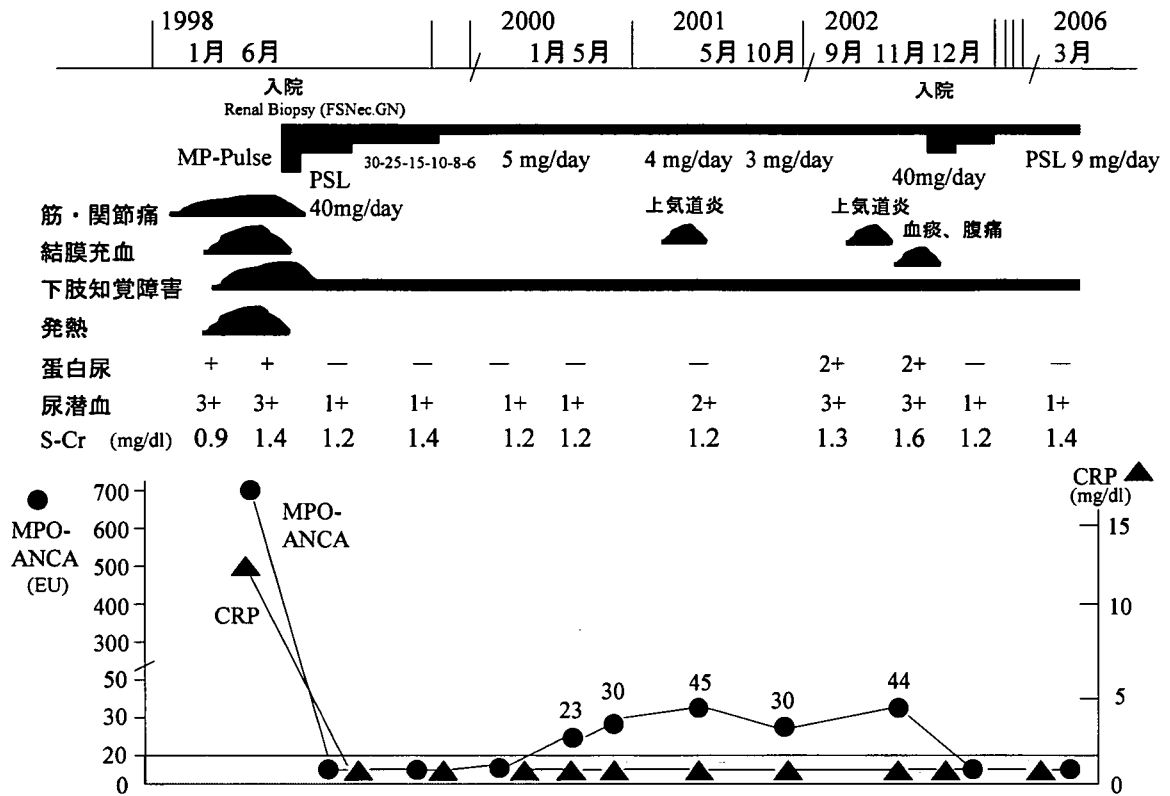
2. 学会発表

1) Y. Arimura, M. Karube, K. Nakabayashi et

al: Malignancy in MPO-ANCA associated vasculitis. 12th International Vasculitis and ANCA workshop.2005

2) 有村義宏：急速進行性腎炎-Pros の立場より, 第35回日本腎臓学会東部部会ワークショップ4, 2005

図 1 . Clinical course: 75 y/o Male; MPA



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。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あると思われた。

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。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 5 mg/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 はミゾリピン 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良いと思われた。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の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)

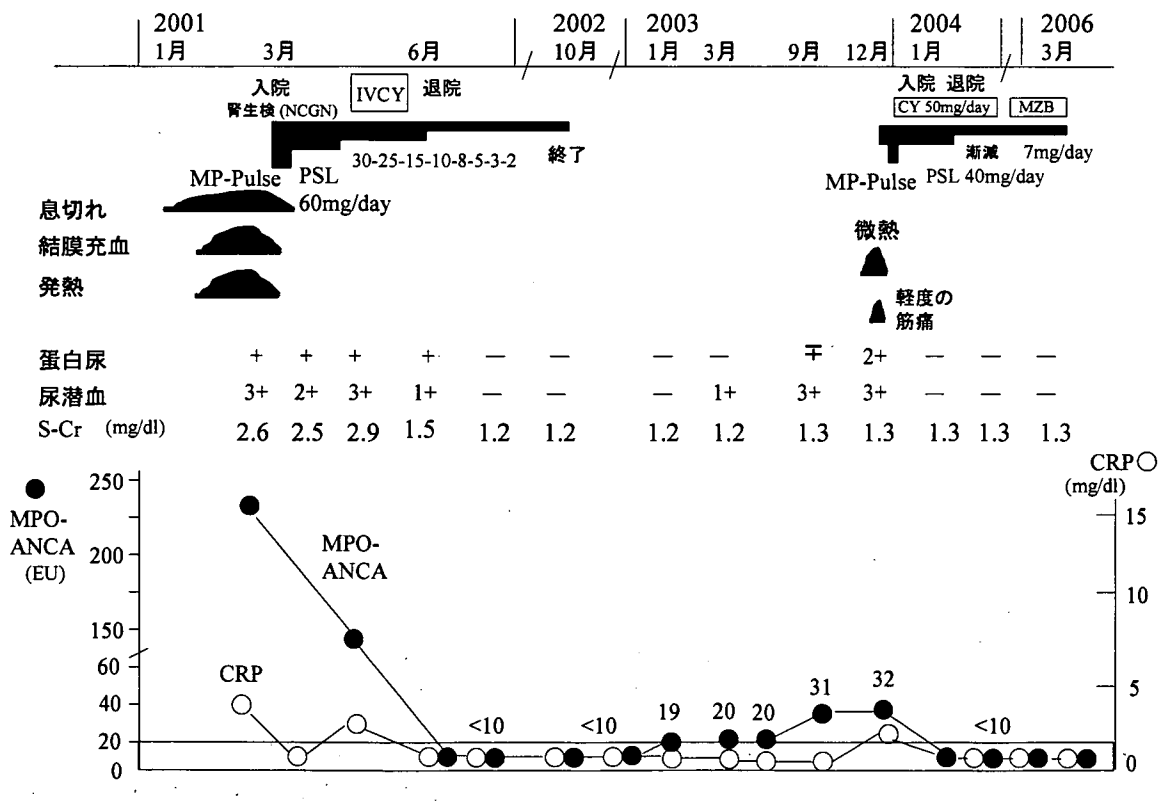
寛解導入治療～ステロイド中止: 平均 2.5年

* 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 関連腎炎における糸球体内 MPO 陽性細胞及び細胞外 MPO についての腎病理組織学的検討」

研究協力者 ○有村 義宏、川嶋 聡子、中林 公正、山田 明

杏林大学第一内科 准教授

研究要旨

MPO-ANCA 関連腎炎における MPO の関与を明らかにするため、MPO-ANCA 関連腎炎の糸球体における MPO 陽性細胞、細胞外 MPO の局在、および糸球体毛細血管内皮細胞障害を検討した。

対象：腎生検を施行した MPO-ANCA 関連腎炎 19 症例。方法：腎病理組織染色として HE 染色、PAS 染色、PAM 染色、及び酵素抗体法による MPO 染色、CD34 染色を用いた。糸球体病変の評価は、日本腎臓学会急速進行性腎炎症候群の診療指針による腎病理組織学的評価法を用いた。

結果：1) 糸球体内 MPO 陽性細胞数は、各症例、及び総糸球体の解析で検討した糸球体急性障害度と正に相関した。2) 細胞外 MPO は主に MPO 陽性細胞近傍の糸球体毛細血管壁に認められた。3) 糸球体 CD34 染色面積は糸球体急性障害度が高くなるにつれ縮小していた。4) 糸球体病変が軽微にもかかわらず、局所的な MPO 陽性細胞浸潤と、糸球体毛細血管壁への MPO 沈着、CD34 染色性低下、ボウマン腔への出血を認める糸球体が存在した。

結論：MPO-ANCA 関連腎炎では、糸球体に MPO 陽性細胞が浸潤し、MPO 放出を介した糸球体毛細血管内皮細胞障害が生じていることが示唆された。

A. 研究目的

MPO-ANCA(myeloperoxidase anti-neutrophil cytoplasmic antibody)関連血管炎は高頻度に糸球体腎炎(MPO-ANCA 関連腎炎)を生ずる。この MPO-ANCA 関連腎炎の発症機序については、ANCA 及びサイトカインにより活性化された好中球から MPO などの酵素が放出され、糸球体障害が引き起こされるとする ANCA-cytokine

sequence theory が最も有力である¹⁾。しかし、MPO が糸球体局所でどの様に病態に関与しているか、その詳細は未だ不明である。そこで、MPO-ANCA 関連腎炎における MPO の関与を明らかにするため、MPO-ANCA 関連腎炎の糸球体における MPO 陽性細胞浸潤、細胞外 MPO の局在、および糸球体毛細血管内皮細胞障害について検討を行った。

B. 研究方法

対象：腎生検を施行した MPO-ANCA 関連腎炎 19 症例を対象とした。

方法：腎病理組織染色には HE 染色、PAS 染色、PAM 染色、及び酵素抗体法による MPO 染色、CD34 染色を用い、糸球体内の MPO 陽性細胞、細胞外 MPO、糸球体毛細血管内皮細胞障害を検討した。また糸球体病変の程度を日本腎臓学会急速進行性腎炎症候群の診療指針による腎病理組織学的評価法を用い、症例別、及び対象例に含まれていた総糸球体 282 個について、急性障害度、進行度を解析した。さらにこれらの結果と糸球体内 MPO 陽性細胞数との関連、CD34 染色面積との関連について見当した。なお、糸球体内 MPO 陽性細胞数、および CD34 染色面積はスコアし検討した (MPO スコア 0：糸球体内 MPO 陽性細胞数 0 個、スコア 1：1 個から 2 個、スコア 2：3 個から 4 個、スコア 3：5 個以上、CD34 染色による評価スコア 0：CD34 染色部面積 0%、スコア 1：30%未満、スコア 2：30%から 60%未満、スコア 3：60%以上)。

(研究の倫理面への配慮)

本研究はヘルシンキ宣言に基づいて、対象例より informed consent を得て行った。

C. 結果

1) 糸球体内 MPO 陽性細胞数は、各症例、及び総糸球体の解析で検討した糸球体急性障害度と正に相関した (Fig.1.2)。2) 細胞外 MPO は主に MPO 陽性細胞近傍の糸球体毛細血管壁に認められた (Fig.3)。3) 糸球体 CD34 染色面積は糸球体急性障害度が高くなるにつれ縮小していた (Fig.4)。4) 糸

球体病変が軽微にもかかわらず、局所的な MPO 陽性細胞浸潤と、糸球体毛細血管壁への MPO 沈着、CD34 染色性低下、ポウマン腔への出血を認める糸球体が存在した (Fig.5)。

D. 考察

今回の研究で、糸球体内 MPO 陽性細胞数は、各症例、及び総糸球体の解析で検討した糸球体急性障害度と正に相関していた。また、MPO は糸球体浸潤細胞内だけでなく、MPO 陽性細胞近傍の糸球体毛細血管壁に認められた。さらに、糸球体 CD34 染色面積は糸球体急性障害度が高くなるにつれ縮小していた。これまでの研究より、MPO 陽性細胞のほとんどは好中球であること、MPO-ANCA 関連腎炎の活動期には患者好中球は MPO を放出しやすいこと、MPO は H₂O₂-halide 系を介し強力な組織障害を引き起こす^{2,3)}ことが知られている。従って、MPO-ANCA 関連腎炎では、糸球体内に浸潤した好中球などの MPO 陽性細胞より MPO が放出され、糸球体毛細血管壁に沈着し内皮細胞障害を来すと考えられる。また、今回の研究で病変が軽微な糸球体の中に、局所的に MPO 陽性細胞が浸潤し、その近傍の糸球体毛細血管壁に MPO 沈着を認める糸球体のあることが明らかになった。このことは、MPO-ANCA 関連腎炎では発症早期の段階から、糸球体内に MPO 陽性細胞が浸潤し、MPO 放出を介した糸球体毛細血管内皮細胞障害が生じていることを示唆している。

E. 結論

MPO-ANCA 関連腎炎では、糸球体に

MPO 陽性細胞が浸潤し、浸潤細胞より放出された MPO が糸球体に沈着し、糸球体内皮細胞障害を生じていると推測された。

F. 文献

1)Falk RJ, Tweewill RS, Charles LA, Jennette JC. Anti-neutrophil cytoplasmic autoantibodies induce neutrophils to degranulate and produce oxygen radicals in vitro. Proc Natl Acad Sci USA 1990; 87: 4115-4119.

2) Johnson RJ, Couser WG, Chi EY, Alder S, Klebanoff SJ. New mechanism for glomerular injury myeloperoxidase-hydrogen peroxidase-halide system. J Clin Invest 1987; 79: 1379-1387.

23. Johnson RJ, Guggenheim SJ, Klebanoff SJ, Ochi RF, Wass A, 3) 3)Baker P, Schulze M, Couser WG. Morphologic correlates of glomerular oxidant injury induced by the myeloperoxidase-hydrogen peroxidehalide system of the neutrophil. Lab Invest 1989; 35: 778-782.

4) Minoshima S, Arimura Y, Nakabayashi K, Kitamoto K, Nagasawa T, Ishida A, Suzuki K. Increased release of myeloperoxidase in vitro from neutrophils of patients with myeloperoxidase-specific anti-neutrophil cytoplasmic antibody(MPO-ANCA) related glomerulonephritis. Nephrology 1997; 3: 527-534.

H. 研究発表

1. 論文発表

1)有村義宏：血管炎による腎疾患治療ガイド、腎と透析 62: 541-545, 2007

2)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

3)有村義宏：ANCA 関連腎炎. 総合臨床 56：2057-2062, 2007

4)有村義宏：半月体形成性腎炎. 腎と透析 62：38-40,2007

5)有村義宏：血管炎に基づく腎疾患 治療ガイド. 腎と透析 62：541-545, 2007

6)Suzuki K, Kobayashi S, Yamazaki K, Gondo M, Tomizawa K, Arimura Y, Nakabayashi K, Ozaki S, Yoshida M, Yoshida T, Tsusaka N, Muso E, Okazaki T, Hashimoto H.:Analysis of Risk Epitopes of Anti-Neutrophil Antibody MPO-ANCA in Vasculitis in Japanese Population.Microbiol Immunol51:1215-20, 2007

著書

1)有村義宏(分担執筆)：抗好中球細胞質抗体 (ANCA). 透析患者の検査値の読み方. 黒川清編. 東京, 日本メディカルセンター, 2007. p289-291.

2)有村義宏(分担執筆)：半月体形成性腎炎. 看護のための最新医学講座第 2 版 腎疾患と高血圧, 日野原重明, 井村裕夫編, 東京, 中山書店, 2007. p243-251.

3)有村義宏(分担執筆)：腎疾患で生じる主な症状.新体系看護学全書第 20 巻成人看護学 ⑦.山田 明編. 東京, メジカルフレンド社, 2007. p20-40.

4)有村義宏(分担執筆)：血管炎に伴う腎症. 腎疾患・透析 最新の治療. 飯野靖彦, 榎野博史, 秋澤忠男編. 東京, 南江堂, 2007.p198-201.

2. 学会発表

23.有村義宏, 吉原 堅, 中林公正, 山田明 (教育講演): ANCA 関連腎炎の治療—寛解維持療法,再燃時の治療を中心に. 第 50 回日本腎臓学会学術総会,浜松,平成 19 年 5 月 25 日.

24.有村義宏 (教育講演):「若手医師のための nephrology review course」急速進行性糸球体腎炎 (RPGN, 第 37 回日本腎臓学会東部学術大会, さいたま, 平成 19 年 10 月 5 日.