

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IVIg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無い場合や、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無い場合や、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、皮髄境界、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, I/Cr, 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、grade II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った。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 \pm 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、骨髄異形成症候群、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らかとなったので、全血中の pDC および mDC 数を求めた。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 plamacytoid 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 産生能からの考察 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 (IF
N α -P) in MPO-ANCA related polyangiitis
with RPGN and its modulation by intraven
ous immunoglobulin (IVIg) therapy 第 36
回日本免疫学会総会・学術集会
2006.12.11-13 (大阪)
15. Kazuko Uno, Yoshiki Omatsu, Toshiko
Ihara, Yoko Mitsuishi, Kayo Inaba, Eri
Muso, Kazuko Suzuki, Tsunataro Kishida
Correlation between the number of
plasmacytoid dendritic cells and IFN- α
production upon stimulation with Sendai
virus in human peripheral blood. 第 36 回
日本免疫学会総会 2006.12.11-13 (大
阪)
16. Eri Muso: Impaired biodefense in the
active phase of MPO-ANCA positive
polyangiitis with RPGN—highly
suppressed IFN production with abnormal
localization of plasmacytoid dendritic
cells. The 5th International Meeting on
Human Peroxidases Feb. 20-23, 2007
(Akaroa, New Zealand)

図3 IVIg 前後での IFN α 産生能と血中 IFN α 濃度の変化

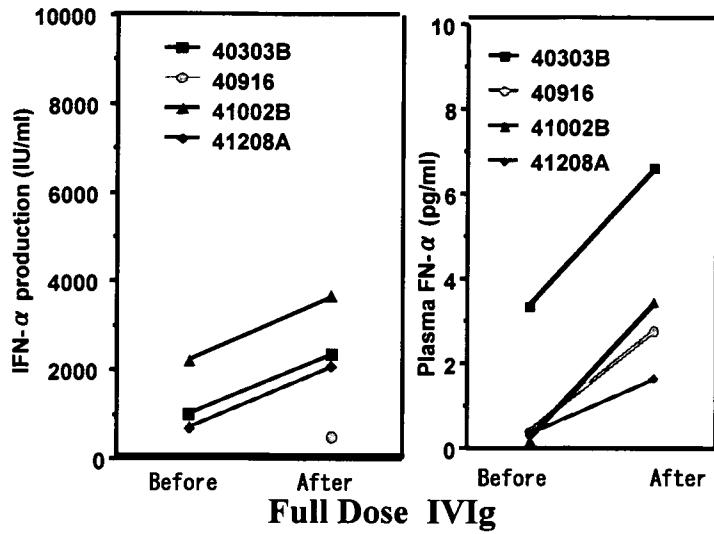


図4 IFN- α 産生細胞の同定

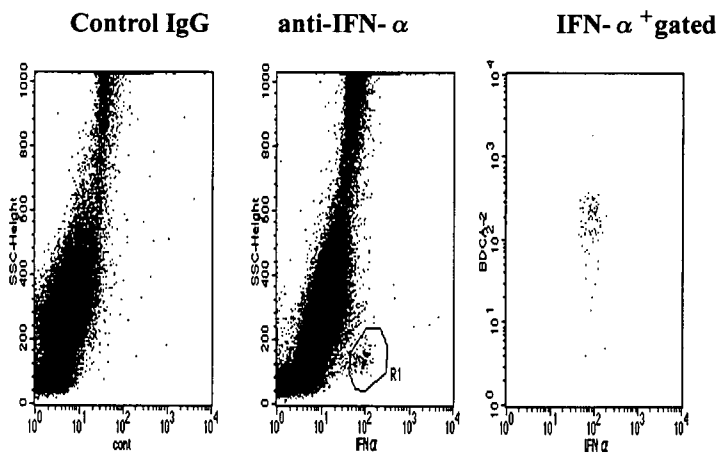


図5 単球と pDC からの IFN- α 産生

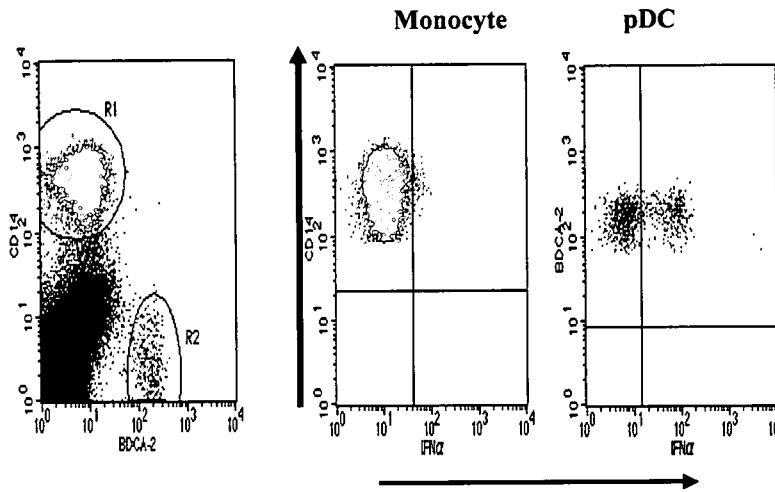
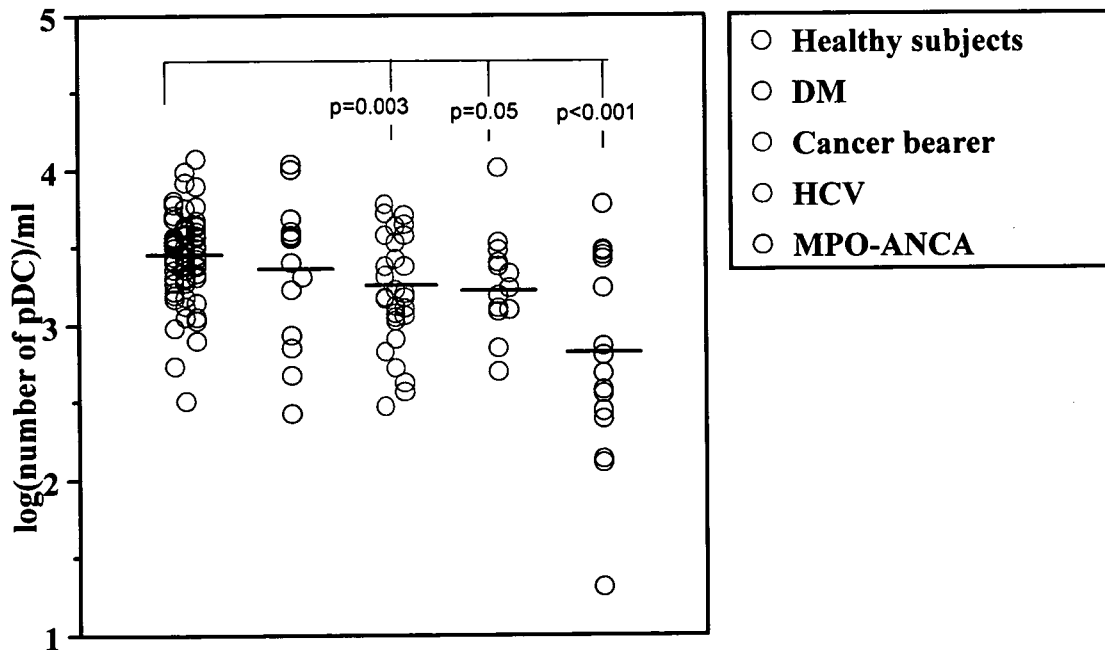


図6 種々の疾患患者の pDC 数



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 関連血管炎の腎病理所見パラメーターの有用性の検討」

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：

城謙輔 国立千葉東病院臨床研究センター免疫病理研究部

湯村和子、自治医科大学腎臓内科

杉山隆夫 国立病院機構下志津病院臨床研究部

小池健太郎、中里毅 国立病院機構千葉東病院内科

研究要旨

我が国の急速進行性糸球体腎炎（RPGN）の多くを占める、MPO-ANCA陽性症例は全身性疾患としての顕微鏡的多発血管炎（MPA）に発症することが知られている。この疾患のこの病理学的パラメーターを特定し、それらの所見が、生検時の臨床的パラメーターのどの所見と相関しているかを統計学的に解析し、さらに臨床所見から予想される病理所見を特定することで、現実生検することが不可能な症例でも、その病理所見を推定することが出来る可能性を追求した。これらのパラメーターの選択においては、欧州血管炎協会（EUVAS）で採択され、また臨床パラメーターとの相関を認められているものとの相同性を念頭におき、選択した。また、これらのパラメーターの選択にあたっては、我が国の腎病理と病理を見る腎臓内科医との合同会議を開催し、協議の上で行い、本研究班の責任において論文にまとめた。

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特異的な半月体形成をとるもなう、病理所見を呈するが、これらの所見のパラメーターの有用性に関しては、共通のものが我が国から発信されておらず、圧倒的に MPA の頻度が高いわが国独自の取り組みが求められていた。また、これらは独自性と同時に、WG の多い欧州の取り組みや、国内での難治性血管炎班会議での提案との整合性も必要で、今回本班会議で、関係する3施設から集められた RPGN 症例

のスライドを病理医と臨床腎臓内科医とで検討し、糸球体、間質尿細管、血管のレベルで、特異的パラメーターを EUVAS のパラメーターや我が国で以前重松らが提案したものとも比較しつつ選択した。またこれらのパラメーターを生検時の臨床所見パラメーターとの相関性をしらべることで、その有用性を検討した。

B. 研究方法

1) 病理パラメーターの選択

糸球体、尿細管・間質、血管のそれぞれの

病変を活動性、および慢性進行性病変に分けて検討し、本疾患に特異的と考えられる病理パラメーターを選択した。これらの所見は Shigematsu¹⁾らの提唱した、パラメーター群、さらに欧州血管炎協会 (EUVAS) で提唱されている所見群²⁾と比較して、整合性のある所見を選択した。すなわち、腎病理所見パラメーターの活動性病変として、メサングウム増殖、管内増殖性病変、毛細管壊死、細胞性(細胞線維性)半月体形成、ボウマン氏嚢破壊、尿細管炎、尿細管基底膜の破壊、間質では細胞浸潤と毛細管炎所見について、さらに、慢性硬化進行性病変として、全または部分糸球体硬化、線維性半月体形成、虚脱糸球体、尿細管萎縮、間質線維化について検討した。さらに、血管では、弓状動脈、小葉間動脈、細小動脈それぞれに細胞浸潤、壊死性病変、血栓形成、肉芽形成、動脈内膜炎が活動性病変として、また硬化、内腔狭小が慢性病変としてあげた、これらを糸球体一個毎に検討して、尿細管病変、血管病変もスコア化して表示した(図1)。更に、72症例(男性40名、女性32名、平均65.4歳)を対象として、これらの所見を検討し、生検時の臨床パラメーターとしての、蛋白尿、血尿、腎機能、ANCA値、貧血度、血圧、尿NAG、尿β2MGと相関性を検討した。

(研究の倫理面への配慮)

治験研究ではないので、特になし。

C. 結果

1、腎機能低下や蛋白尿量は有意に慢性硬化性病変と関連を示した。一方、血尿は細胞性半月体形成と有意に関連性があり、蛋白尿もそれに続いた。CRP高値は緩いなが

ら独立した血管炎、尿細管破壊を予測する因子とされた(図2)。MPO-ANCA値自体はどの病理学的病変とも独立した関連を示さなかった(図3)。以上より、本疾患で腎機能低下以前からの血尿の発現は既に活動性半月体形成を予測できる独立した要因であることが示された。

D. 考察

我が国に多い、MPO-ANCA関連腎炎血管炎の病態解析にこれらの病理パラメーターが有用な指標と考えられた。また、EUVASのスコアリングとの比較において、選択されているため、共通のパラメーターで今後議論が成立することが期待される。一方、いくつかのパラメーターは臨床所見の特定のものから予測可能で、生検を行う前に、これらの所見が予見される場合、治療の指標に使うことを考えられる。今後は、これら所見の観察者間の異同率の検討、さらに、予後を予見する病理学的パラメーターの解析が望まれる。

参考文献

1) Shigematsu H, Yamaguchi N, Koyama A. Glomerulointerstitial events in rapidly progressive nephritic syndrome, with special reference to histologic grade and stage on the renal lesions. Clin Exp Nephrol 1998;2:330-338

2) Bajema IM, Hagen EC, Hansen BE, Hermans J, Noel LH, Waldherr R, et al. The renal histopathology in systemic vasculitis: an international survey study of inter- and intra-observer agreement. Nephrol Dial Transplant. 1996 ;11:1989-95

E. 結論

我が国で多い MPO-ANCA 陽性 RPGN を来す、MPA の腎病理所見の特異的パラメーターの選択は国際間の議論を行う為にも必要であり、今回なされた選択は臨床パラメーターとも関連しており、有用性が期待される。

F. 健康危険情報

特になし

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

(英文論文)

2. Ito-Ihara T, Muso E, Kobayashi S, Uno K, Tamura N, Yamanishi Y, Fukatsu A, Watts R.A, Scott D, Jayne D, Suzuki K, Hashimoto H: Comparison of diagnostic accuracy of enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) kits for antineutrophil cytoplasmic autoantibodies available in Japan and Europe. *Clinical Exp Rheumatology* (In press)
3. Joh K, Muso E, Shigematsu H, Nose M, Nagata M, Arimura Y, Yumura W, Wada T, Nitta K, Makino H, Taguma Y, Kaneoka H, Suzuki Y, Kobayashi M, Koyama A, Usui J, Ozaki S, Tomino Y, Hashimoto H, Yamagata K: Pathology of ANCA-related vasculitis: Proposal for standardization of pathological diagnosis in Japan. *Clin Exp Nephrol* (In

press)

4. 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 Immunol.* 51(12), 1215-1220, 2007
5. Ogawa N, Yano S, Yamane Y, Nishiki M, Yamaguchi T, Tanaka M, Tsukamoto T, Muso E, Sugimoto T: A case of MPO-ANCA positive IgA nephropathy successfully treated with tonsillectomy. *Clin Exp Nephrol.* 11(4), 326-331, 2007
6. Tanaka M, Tsujii T, Komiya T, Iwasaki Y, Sugishita T, Yonemoto S, Tsukamoto T, Fukui S, Takasu A, Muso E: Clinicopathological Influence of Obesity in IgA Nephropathy: Comparative Study of 74 Patients Tomino Y (ed): *IgA Nephropathy Today. Contrib Nephrol.* Basel, Karger, 90-93, 2007
7. Hoshino A, Nagao T, Ito-Ihara T, Ishida-Okawara A, Uno K, Muso E, Nagi-Miura N, Ohno N, Tokunaka K, Naoe S, Hashimoto H, Yasuhara M, Yamamoto K, Suzuki K: Trafficking of QD-conjugated MPO-ANCA in Murine Systemic Vasculitis and Glomerulonephritis model mice. *Microbiol. Immunol* 51(5):551-66, 2007
8. Hashimoto M, Nogaki F, Oida E, Tanaka M, Ito-Ihara T, Nomura K, Liu N, Muso E, Fukatsu A, Kita T, Ono

- T.:Glomerulonephritis induced by methicillin-resistant Staphylococcus aureus infection that progressed during puerperal period. Clin Exp Nephrol. 2007 Mar;11(1):92-6. Epub 2007 Mar 28.
9. Muso E, M. Mune, N. Yorioka, Y. Nishizawa, T. Hirano, M. Hattori, S. Sugiyama, T. Watanabe, K. Kimura, H. Yokoyama, H. Sato and T. Saito: Beneficial effect of Low-Density Lipoprotein Apheresis (LDL-A) on Refractory Nephrotic Syndrome (NS) due to Focal Glomerulosclerosis (FGS). Clinical Nephrology 67(6): 341-344, 2007
 10. 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.
 11. Shimosawa M, Liu N, Uemura K, Muso E, Yoshida H, Ono T: Exacerbating mechanisms mediated by LPS-induced activation of coagulation system in IgA nephropathy model mouse HIGA. *Nephrology* 11 A58, 2006.
- (和文論文)
1. 武曾恵理、小野孝彦：I gA 腎症に対する抗血小板・抗凝固療法 特集 I gA 腎症の最近の進歩 腎と透析 64 (1)：92-98、2008
 2. 糟野健司、武曾恵理：腎疾患の病態生理：急性腎不全編 1. 腎虚血再灌流障害とレドックス発現 腎と透析 63 (3)：299-303、2007
 3. 武曾恵理、猪原登志子、古宮俊幸：ANCA 関連腎炎に伴う血管病変 腎と透析、63 (1)：31-34、2007
 4. 武曾恵理：研修医必修 よくある症状 35 の鑑別診断チャート 32. 血尿 臨床研修プラクティス 4 (2)、72-73、2007
 5. 武曾恵理、鈴木進子、中川権史、辻井知美、古宮俊幸、米本智美、塚本達雄、魚瀬優、中村武志、猪原登志子、鈴木和男、宇野賀津子 MPO-ANCA 関連腎炎顕微鏡的多発血管炎に合併する悪性疾患症例の解析と INF- α 産生能からの考察 PASKEN JOURNAL 7-11, 2007
 6. 猪原登志子、宇野賀津子、古宮俊幸、辻井知美、田中真理、田原佐知子、塚本達雄、小野孝彦、柳田素子、深津敦司、北徹、鈴木和男、武曾恵理 ANCA 関連血管炎における IL-12,IL-23,IL-18 の動態 *Pharma Medica* 25(5):181-184, 2007 (英文著書)
 1. Tanaka M, Tsujii T, Komiya T, Iwasaki Y, Sugishita T, Yonemoto S, Tsukamoto T, Fukui S, Takasu A, Muso E: Clinicopathological Influence of Obesity in IgA Nephropathy: Comparative Study of 74 Patients Tomino Y (ed): *IgA Nephropathy Today. Contrib Nephrol. Basel, Karger, 90-93, 2007* (和文著書)
 1. 武曾恵理：X II 生体防御異常が誘発する難知性疾患 53 血管炎の病態と治療 生体防御医学事典 鈴木和男監修 朝倉書店 277-282、2007

2. 学会発表

(国際発表)

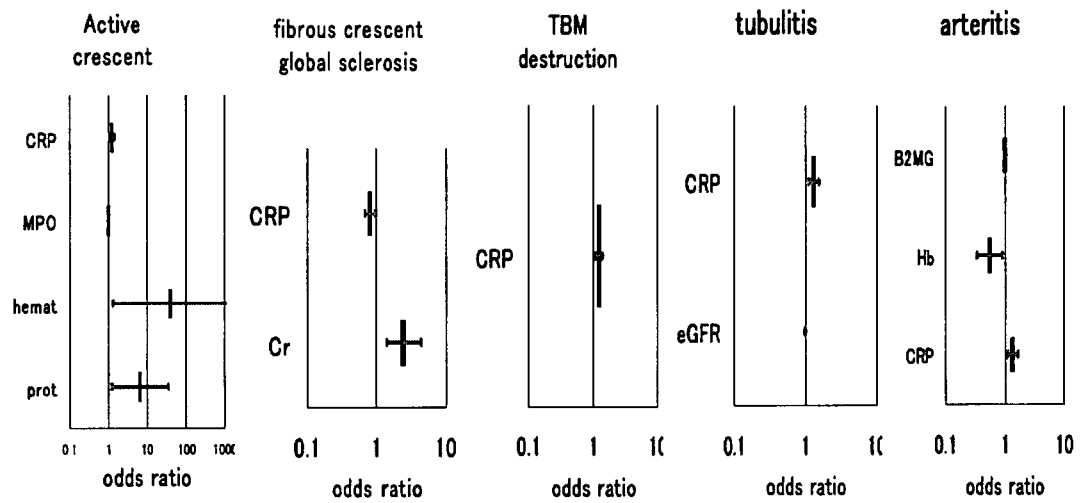
1. Eri Muso, Kazuko Uno, Toshiko Ito-Ihara, Toshiyuki Komiya, Tomomi Tsujii, Yukako Iwasaki, Tatsuo Tsukamoto, Kazuo Suzuki: Impaired IFN α production (IFN α -P) with abnormal localization of plasmacytoid dendritic cell in active phase of MPO-ANCA positive polyangiitis with RPGN. *ASN Renal week* Oct. 31-Nov. 5, 2007 (San Francisco, USA)
2. Tatsuo Tsukamoto, Takeshi Sugishita, Yukako Iwasaki, Yuh Tateishi, Toshiyuki Komiya, Fumiko Fukuuchi, Eri Muso: Possible Involvement of Fibroblast Growth Factor Receptor 2 (FGFR2) in Development of Hyperplastic Parathyroid Glands, Together with N-Cadherin, in Chronic Renal Failure. *ASN Renal week* Oct. 31-Nov. 5, 2007(San Francisco, USA)
3. Muso E: Cytokine network in active phase of IgA nephropathy and ANCA-related glomerulonephritis Asian Intergrated Nephrology Forum Aug 3-5, 2007(Thailand)
4. Eri Muso: Impaired biodefense in the active phase of MPO-ANCA positive polyangiitis with RPGN—highly suppressed IFN production with abnormal localization of plasmacytoid dendritic cells. The 5th International Meeting on Human Peroxidases Feb. 20-23, 2007 (Akaroa, New Zealand)

(国内発表)

1. 武曾恵理、城謙輔、湯村和子、杉山隆雄、小池健太郎、中里毅：MPO-ANCA 関連血管炎の腎病理所見パラメーターの有用性の検討 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 19 年度研究業績発表会 2008.1.27 (東京)
2. 武曾恵理：全身性エリテマトーデスと ANCA 関連血管炎の腎障害 第 25 回関西免疫研究会 2007.11.17 (大阪)
3. 山西裕司, 猪原登志子, 長尾朋和, 小熊麻子, 宇野賀津子, 武曾恵理, 鈴木和男, 岡崎富男：nMPO-ANCA の臨床的有用性の検討 第 13 回 MPO 研究会 2007.10.26-27 (広島)
4. 武曾恵理、城謙輔、岩崎由加子、古宮俊幸、猪原登志子、宇野賀津子、湯村和子、小林茂人、橋本博史、鈴木和男：MPO-ANCA 関連血管炎の病態パラメーターとしての腎病理所見の有用性の検討 第 13 回 MPO 研究会 2007.10.26-27 (広島)
5. 亀岡洋祐、笠間 毅、鈴木哲朗、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 MPO 活性制御に関与するか？ 第 13 回 MPO 研究会 2007.10.26-27 (広島)
6. 宇野賀津子、武曾恵理、猪原登志子、八木克己、藤田哲也、鈴木和男：MPO-ANCA 腎炎のサイトカイン・ケモカイン動態：Bio-plex 法による網羅的解析 第 13 回 MPO 研究会 2007.10.26-27 (広島)
7. 武曾恵理、鈴木進子、中川権史、辻井知美、古宮俊幸、米本智美、塚本達雄、

- 魚瀬優、中村武志、猪原登志子、宇野賀津子、鈴木和男：MPO-ANCA 関連腎炎顕微鏡的多発血管炎に合併する悪性疾患の症例の解析と IFN α 産生能からの考察 第 37 回日本腎臓学会西部学術大会 2007.10.19-20 (福井)
8. 武曾恵理、鈴木進子、中川権史、辻井知美、古宮俊幸、米本智美、塚本達雄、魚瀬優、中村武志、猪原登志子、宇野賀津子、鈴木和男：MPO-ANCA 関連腎炎顕微鏡的多発血管炎に合併する悪性疾患の症例の解析と IFN α 産生能からの考察 第 37 回日本腎臓学会西部学術大会 2007.10.19-20 (福井)
 9. 武曾恵理：ANCA 関連血管炎の病理と臨床のトピックス 第 2 回女性腎臓医の会学術講演会 2007.10.13 (東京)
 10. 武曾恵理：MPO-ANCA 陽性顕微鏡的血管炎に伴う急速進行性糸球体腎炎に対する IVIg 治療の有効性のエビデンス確立と機序解明に向けて 炎症制御治療フォーラム 2007.7.13-14 (千葉)
 11. 宇野賀津子、猪原登志子、藤田哲也、鈴木和男、武曾恵理：Bioplex による血漿中サイトカイン・ケモカインの解析：その有用性と問題点 炎症制御治療フォーラム 2007.7.13-14 (千葉)
 12. 小野孝彦、日浅俊介、劉寧、上村和秀、雑賀寛、猪原登志子、武曾恵理、大川原明子、鈴木和男：ANCA 関連腎炎モデル SCG/Kj マウスにおける肺の組織像および血管病変の腎との比較検討 炎症制御治療フォーラム 2007.7.13-14 (千葉)
 13. 武曾恵理、宇野賀津子、猪原登志子、古宮俊幸、鈴木和男：MPO-ANCA 陽性 MPA に伴う RPGN における IFN α 産生能と樹上細胞の関わりと IVIg の影響 第 50 回日本腎臓学会学術総会 2007.5.25~27 (浜松)
 14. 福内史子、立石悠、古宮俊幸、米本智美、塚本達雄、武曾恵理：Rituximab 投与により末梢循環不全が著明に改善したクリオグロブリン血管炎による末期慢性腎不全の一例 第 50 回日本腎臓学会学術総会 2007.5.25~27 (浜松)
 15. 上村和秀、大塚秀隆、下沢真木子、日浅俊介、野垣文昭、武曾恵理、吉田治義、川寄敏祐、小野孝彦：IgA 腎症モデルマウス (HIGA) への LPS 投与炎症増悪時における酸化ストレスと補体レクチン経路の関与 第 50 回日本腎臓学会学術総会 2007.5.25~27 (浜松)

Multiple logistic analysis (by odds ratio) (prediction for the presence of histological parameters)



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 関連急速進行性糸球体腎炎に対する
白血球除去（LCAP）療法の有用性」

研究協力者 木村朋由，堀田修，田熊淑男
仙台社会保険病院 腎センター

研究要旨

LCAP療法は標的物質を選択的に除去する機序により過度の免疫抑制を避け感染死を軽減する効果が期待されている。当院ではMPO-ANCA関連RPGNに対し23例のLCAP療法を経験しており、その治療経験をまとめ報告する。6ヶ月腎生存率は82.6%，個体生存率は87.0%。12ヶ月腎生存率は74.0%，個体生存率は78.3%。平成14年厚労省進行性腎障害に関する研究RPGN分科会の全国調査と比べ良好な結果が得られており、また感染死も2例と極めて少ない結果だった。既存治療に対するLCAP療法の有用性および免疫抑制療法減量による感染死抑制の可能性が示され、有効かつ安全な治療法と考えられた。

A. 研究背景・目的

急速進行性糸球体腎炎（以下 RPGN）は放置すれば数週から数ヶ月で末期腎不全まで進行する、極めて予後不良な腎炎の一群である。我が国の RPGN の特徴として、諸外国に比べ MPO-ANCA 例が多く全体の 50.4% を占める。治療は長期比較的大量の副腎皮質ステロイドと免疫抑制剤の併用療法が標準的となっているが、死亡患者の約 50% が感染症を死因としていることから、過度の免疫抑制による副作用が大きな課題となっている。

LCAP 療法は活性化好中球・単球を効率的に除去するアフレスイス療法である。ポリエチレンテレフタレート極細繊維の不織布（セルソーバ）を用い、末梢血から連続的な体外循環で白血球分画を吸着除去する。標的物質を選択的に除去するその機序によ

り過度の免疫抑制を避け感染死を軽減する効果が期待されている。

当院では MPO-ANCA 関連 RPGN に対し既に 20 例以上の LCAP 療法を経験してきた。今回その治療経験をまとめ、その有用性を検討したので報告する。

B. 対象および研究方法

1997 年 1 月から 2004 年 10 月までの 7 年 10 ヶ月間に、当院で LCAP 療法を施行した MPO-ANCA 関連 RPGN 23 例を対象とした。男性 11 例／女性 12 例、平均年齢 67.5 歳、治療前平均 Cr3.87mg/dl、肺合併症 10 例。臨床学的重症度分類（厚労省進行性腎障害に関する研究 RPGN 分科会）；Grade I 8 例・II 10 例・III 5 例・IV 0 例。

LCAP 療法は隔日で 2 週間に計 6 回施行し、病状に合わせて増減、最大 10 回まで施

行した。

(研究の倫理面への配慮)

LCAP 療法は難治性潰瘍性大腸炎や悪性関節リウマチに対して既に臨床応用されている治療法である。当院においても多数の施行実績があり、これまで安全性に全く問題が無かった。

LCAP 療法の施行にあたり、予め当院倫理委員会にて承認を得た後、それに基づいた同意説明文書にて患者および家族に説明し同意を得た。

C. 結果

23 例の経過を表に示す。

初期治療として、23 例全例に LCAP 療法を行い、維持療法として経口プレドニゾン 0.5~0.6mg/kg を投与した。尚、追加治療として、23 例中 16 例でメチルプレドニゾンパルス療法、2 例でエンドキサパルス療法、5 例でγグロブリン大量療法を行った。4 例は追加治療を行わず、LCAP 療法と経口プレドニゾンで加療した。

6 ヶ月腎生存率は 82.6%、個体生存率は 87.0%。1 例が開始 9 日で透析導入し、死亡した 3 例の死因は脳出血 (7 週)、急性膵炎 (3 週)、肺炎 (4 ヶ月)。

12 ヶ月腎生存率は 74.0%、個体生存率は 78.3%。6 ヶ月以降の透析導入は無く、死亡 2 例の死因は肺炎 (6 ヶ月)、脳梗塞 (10 ヶ月)。

尚、LCAP 療法に加え経口プレドニゾンのみ併用の 4 例は、1 例が 17 ヶ月で消化管出血死亡した以外は 3 例とも 2 年以上再燃無く経過している。

D. 考察

MPO-ANCA 陽性 RPGN 患者は、近年更に増加傾向にあり、厚労省進行性腎障害に関する研究 RPGN 分科会の平成 14 年の全国調査では 6 ヶ月腎生存率 69.9%、個体生存率 74.2%と予後不良であり、死亡原因の約半数が感染症によることが示されている。

LCAP 療法は当院既報 (論文発表 1.2.) にて、従来のメチルプレドニゾンパルス療法に比べ腎機能改善、死亡数低下がみられた。また、末梢血中リンパ球数・CD4 陽性細胞数を低下させないことから免疫抑制をかけない治療であることが示されている。

今回の検討では腎生存率、個体生存率共に全国調査と比べ良好な結果が得られており、また感染死も 2 例と極めて少ない。既存治療に対する LCAP 療法の有用性および免疫抑制療法減量による感染死抑制の可能性が示され、有効かつ安全な治療法と考えられた。

E. 結論

LCAP 療法は有効性・安全性で既存治療より優れており、MPO-ANCA 陽性 RPGN 患者の治療に際して早期に治療選択肢となることが重要と考えられた。

H. 研究発表

論文発表

1) T. Furuta et al: Lymphocytapheresis to treat rapidly progressive glomerulonephritis: a randomized comparison with steroid pulse treatment. Lancet. 352:203-204, 1998

2) T. Furuta et al: Decreased CD4 Lymphocyte count as a Marker Predicting High Mortality Rate in Managing ANCA Related Rapidly Progressive Glomerulonephritis. Nephron.

91:601-605, 2001

3)O.Hotta et al: Improvements in Treatment Strategies for Patients With Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-associated Rapidly Progressive Glomerulonephritis. Ther Apher Dial. 10:390-395, 2006