

症例から考える MPO-ANCA 関連血管炎の病態と再燃と感染の実態

研究分担者 湯村和子 自治医科大学 腎臓内科 教授

研究協力者 伊藤千春、武田真一 腎臓内科 助教

研究要旨： 本邦に多い MPO-ANCA 陽性血管炎の実態はまだ十分に明らかでない。MPO-ANCA 陽性血管炎の多くは顕微鏡的多発動脈炎（MPA）であるが、北欧に多い Wegener 肉芽腫と臨床病態が全く異なる。MPA は再燃が多いといわれている。近年、ANCA の測定が早期に行われ診断も容易になってきた。初期の治療は比較的効果的にはなっており、寛解導入に至る患者が多くなってきてはいる。その後、再燃はどのような状況で起こり、実際感染もおきているのか、症例から考える。平行して実験動物での MPO-ANCA 陽性半月体形成性腎炎の作成を確立する。

A. 研究目的

MPO-ANCA 陽性の血管炎で、川崎病で実施されている大量γグロブリン療法の有用性を考えることができるかを考える。

さらに、実験動物での MPO-ANCA 陽性半月体形成性腎炎を惹起するマウス BSA 誘導腎炎の作成を試みる。

B. 研究方法

平成 20 年度研究報告の症例を中心に再燃や感染をどう扱うか考える。BSA 誘導腎炎は C57BL/6N に BSA で免疫後（参考文献 19）脾臓にて好中球などの動態を観察し、MPO-ANCA の測定、病理学的にも半月体形成性腎炎ができていのかどうかを確認する。

C. 研究結果

患者は 66 歳男性。再燃はステロイド薬減量中に起こり、MPO-ANCA 値の上昇、CRP の上昇および腎機能の低下・尿異常の所見を伴っていた。この様な疾患活動性の評価には Birmingham Vasculitis Activity Score

(BVAS) が有用であった。同時に MPO-ANCA や CRP の上昇が参考になる。この患者はノカルジア感染とクリプトコッカス脳炎を起こした。再燃時と感染徴候が類似し、免疫抑制後に日和見感染を起こしやすい。この様な血管炎の再燃には、γグロブリン大量療法のような immunomodulatory therapy が好ましいと考えられる。患者は 67 歳女性。ステロイド治療後、アスペルギルス感染を起こし、MPO-ANCA は陰性となったが、結核も併発し死亡した。

BSA 誘導腎炎では、MPO-ANCA は上昇し、半月体形成腎炎は尿異常を伴って 25%に出現した。MPO-ANCA 値と半月体形成は関連があったが、必ずしも MPO-ANCA 値が高いから半月体形成ができると断言はできなかった。MPO-ANCA の出現は、半月体形成性腎炎を惹起する 1 因子ではあるが、他の要因がからみ発症する可能性があると考えられる。

D. 考察

本邦では、MPO-ANCA 陽性の血管炎に対して、川崎病で行われているような γ グロブリン大量療法を常時行うことはできない。 γ グロブリン大量療法をおこなった井原、武曾らの報告では MPO-ANCA 陽性の血管炎有用との報告がある。この様な血管炎患者の発症や再燃の状況が感染症と非常にリンクしているという現状を調査し、免疫抑制療法が感染を誘導し、治療のため入院期間が長期になったりや、感染しに至る現状があり immunomodulatory therapy で病態が改善できる可能性があることを報告していかねばならない。また、動物実験では、腎炎惹起以前の状況を検索することができる。この様なモデル動物の継続した研究は治療を行う時期や病態の解明に重要である。

E. 結論

MPO-ANCA 陽性血管炎の再燃を含めた詳細な病態の解析は、どのような治療が必要であり、医療経済上も今後適切な治療の選択のために重要である。

今後、MPO-ANCA 関連腎炎での発症様式を知る為にもモデル動物での検索が不可欠である。

F. 健康危険情報 なし

C. 研究発表

1. 湯村和子：臨床医学の展望 2008 腎臓病学 3 ANCA 関連腎炎、日本医事新報 (4373) : 66, 2008
2. 湯村和子：慢性腎臓病と高齢者の腎障害。日本老年医学会雑誌 45 (1) : 1-8, 2008
3. Nagai Y, Itabashi M, Mizutani M, Ogawa T, Yumura W, Tsuchiya K, Nitta K : \odot A case report of uncompensated alkalosis induced by daily plasmapheresis in a patient with thrombotic thrombocytopenic purpura. Ther Apher Dial 12 (1) : 86-90, 2008
4. Oishi T, Iida A, Otsubo S, Kamatani Y, Usami M, Takaie T, Uchida K, Tsuchiya K, Saito S, Ohnishi Y, Tokunaga K, Nitta K, Kawaguchi Y, Kamatani N, Kochi Y, Shimane K, Yamamoto K, Nakamura Y, Yumura W, Matsuda K : A functional

SNP in the NKK2.5-binding site of ITPR3 promoter is associated with susceptibility to systemic lupus erythematosus in Japanese population. J Hum Genet 53:151-162, 2008

5. 伊藤千春, 湯村和子 : ANCA 関連血管炎の評価法において B V A S の意義と問題点。リウマチ科 40 (1) : 17-25, 2008
6. Kamatani Y, Matsuda K, Oishi T, Otsubo S, Yamazaki K, Iida A, Hosono N, Kubo M, Yumura W, Nitta K, Katagiri T, Kawaguchi Y, Kamatani N, Nakamura Y : Identification of a significant association of a single nucleotide polymorphism in TNXB with systemic lupus erythematosus in Japanese population. J Hum Genet 53 : 64-73, 2008
7. 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, Hashimoto H, Ozaki S, Tomino Y, Yamagata K : Renal pathology of ANCA-related vasculitis: proposal for standardization of pathological diagnosis in Japan. Clin Exp Nephrol 12:277-291, 2008
8. 戸澤亮子, 湯村和子 : パラプロテイン腎症。腎と透析 64 (6) : 958-962, 2008
9. 板橋美津世, 湯村和子, 塚田三佐緒, 代田さつき, 武井 卓, 小川哲也, 芳田 工, 内田啓子, 土谷 健, 新田孝作 : MPO-ANCA 関連血管炎の臨床病理学的アプローチによる腎病態の解析。日本腎臓学会誌 50 (7) : 927-933, 2008
10. 湯村和子 : I g A 腎症患者にミゾリピンを併用し尿異常改善に著効した 2 症例。炎症と免疫 15 (2) : 99-106, 2007
11. 湯村和子 : BVAS (Birmingham vasculitis activity score) と VDI (vasculitis damage index)。リウマチ科 37 (3) : 268-278, 2007
12. 湯村和子 : I g A 腎症患者にミゾリピンを併用し尿異常改善に著効した 2 症例。炎症と免疫 15 (2) : 99-106, 2007
13. Takei T, Koike M, Suzuki K, Shirota S, Itabashi M, Otsubo S, Sugiura H, Suzuki K, Kojima C, Takahashi M, Ino J, Ogawa T, Uchida K, Tsuchiya K, Yumura W, Nitta K : The characteristics of relapse in adult-onset minimal-change nephritic syndrome. Clin Exp Nephrol 11 (3) : 214-217, 2007
14. Yamazaki M, Takei T, Otsubo S, Iwasa S, Yabukui Y, Suzuki K, Koike M, Uchida K, Tsuchiya K, Yumura W, Horita S, Honda K, Akiba T, Nitta K : Wegener's granulomatosis complicated by intestinal ulcer due to cytomegalovirus infection and by thrombotic thrombocytopenic purpura. Int Med. 46 (17) : 1435-1440, 2007
15. Takahashi M, Otsubo S, Takei T, Sugiura H,

- Yoshida K, Tamei N, Koike M, Uchida K, Yumura W, Kawamura S, Horita S, Akiba T, Nitta K : Anti-glomerular basement membrane antibody disease with granulomatous lesions on renal biopsy. *Int Med* 46 (6) : 295-301, 2007
16. Otsubo S, Otsubo K, Sugimoto H, Ueda S, Otsubo Y, Otsubo O, Yajima A, Yagi S, Kataoka H, Iwasaki T, Iwasa Y, Takahashi M, Aoki A, Ino J, Uchida K, Yumura W, Akiba T, Nitta K : Characteristics of patients on hemodialysis therapy for more than 30 years. *Ther Apher Dial*. 11 (4) : 274-279, 2007
17. Matsuda A, Tsuchiya K, Yabuki Y, Naito M, Koike M, Yumura W, Nitta K : Fatal diffuse pulmonary arterial thrombosis as a complication of nephrotic syndrome. *Clin Exp Nephrol* 11 : 316-320, 2007
18. Yumura W, Imasawa T, Suganuma S, Ishigami A, Handa S, Kubo S, Joh K, Maruyama N : Accelerated tubular cell senescence in SMP30 knockout mice. *Histol Histopathol* 21 : 1151-1156, 2006
19. Yumura W, Itabashi M, Ishida-Okawara A, Tomizawa K, Yamashita J, Kaneshiro Y, Nihei H, Suzuki K : A novel mouse model for MPO-ANCA-Associated glomerulonephritis. *Microbiol Immunol* 50 (2) : 149-157, 2006
20. 湯村和子, 板橋美津世 : ミソリピン至適用法用量設定に関する検討. *炎症と免疫* 4 (2) : 23-30, 2006
21. 湯村和子, 板橋美津世 : ループス腎炎患者のための腎組織評価と臨床情報との関連性. *医学のあゆみ* 29 (8) : 583-586, 2006
22. 湯村和子, 板橋美津世, 今澤俊之, 丸山直記, 鈴木和男 : 老化と腎-免疫機能-腎と透析 60 (6) : 987-991, 2006
23. 湯村和子, 和田有子, 板橋美津世 : SLEにおけるアフレルシス治療の動向. *腎と透析* 60 (2) : 246-25, 2006
24. 大橋禎子, 内田啓子, 湯村和子 : 原発性糸球体疾患 膜性腎症. *日本臨床* 64 (2) : 417-421, 2006
25. 小島智亜里, 湯村和子, 板橋美津世, 岩本正恵, 潮平俊治, 矢吹恭子, 武井 卓, 内田啓子 : 感染を契機に増悪した顕微鏡的多発血管炎の一例. *日本腎臓学会誌* 47 (8) : 876-881, 2006
2. 学会発表
国際会議
1. Yumura W : Contribution of CD69 in MPO-associated glomerulonephritis in mice. 13th International vasculitis & ANCA workshop 2007. 4, Mexico
2. Treatment of Lupus Nephritis. 第5回日韓腎臓フォーラム 2007. 3, 釜山
3. Yumura W : A novel mouse model for MPO-ANCA-associated glomerulonephritis-Analysis of pathogenesis. International symposia on therapeutic strategy to the best advantage of collaboration between basic research and clinical research 2006. 2, Tokyo Program : 6-7, 2006
4. Yumura W : Accelerated tubular cell change i senescence marker protein-30 (SMP30) knockout mice. American Society of Nephrology 2006. 11, San Diego (USA) ASN Program abstracts 6 (3) : 437, 2006
- 国内会議
1. 湯村和子 : MPO-ANCA陽性血管炎での治療法の方向性の提案. 国際炎症治療フォーラム「血管炎治療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確保に関する研究」第2回班会議 2009. 1. 10, 東京 プログラム集
2. 湯村和子 : ANCA 関連腎炎・血管炎の発症機序と病態. 高知県腎・血管炎学区術講演会 2008. 9. 10, 高知
3. 湯村和子 : MPO-ANCA 陽性顕微鏡的多発血管炎の治療中に気胸・侵襲型肺アスペルギルス症を合併した1例. 血管炎治療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確保に関する研究 平成20年度第1回班会議 2008. 6. 27, 千葉 プログラム集, 2008
4. 湯村和子 : 活動性評価委員会. 平成20年度 ANCA 関連血管炎のわが国における治療法の確立のための多施設共同前向き臨床研究班第1回班会議 2008. 6. 20, 東京, 2008
5. 湯村和子 : 難治性血管炎に対する治療戦略 (オーバービュー). 第38回日本腎臓学会東部部会 2008. 10. 12, 東京
6. 湯村和子 : ANCA 関連腎炎・血管炎の将来への展望に向けて. 第6回自治医科大学シンポジウム 2007. 9, 栃木
7. 湯村和子 : SLE の腎障害の至適治療. 和歌山膠原病フォーラム 2007. 8, 和歌山
8. 湯村和子 : Bovine serum albumin (BSA) 誘導腎炎における CD69 の関与. 炎症制御治療フォーラム 2007. 7, 千葉
9. 湯村和子 : ループス腎炎における長期加療の重要性. 千葉・腎と膠原病フォーラム 2007. 6, 千葉
10. 湯村和子 : 膠原病の腎障害. 第2回膠原病、原発性糸球体腎炎に対する免疫抑制剤治療法についての検討会 2007. 5, 松山
11. 湯村和子 : 尿異常を指摘される時期と至適治療の時期. 第50回日本腎臓学会学術総会 2007. 5, 浜松 日本腎臓学会誌 49 (3) : 300, 2007
12. 湯村和子 : 抗好中球細胞抗体 (ANCA) 関連腎炎における臨床病態と治療. 第104回日本内

- 科学会 2007.4, 大阪 日本内科学会誌 96(臨時増刊):208, 2007
13. 湯村和子: ループス腎炎の臨床病理と治療. 第34回静岡腎セミナー 2007.4, 静岡
 14. 湯村和子: ループス腎炎の至適治療の方向性. 第2回盛岡地区膠原病フォーラム 2007.3, 盛岡
 15. 湯村和子: ループス腎炎の治療の最前線. 腎疾患治療フォーラム 2007.2, 大阪
 16. 湯村和子: 膠原病と腎炎の治療に関する最近のトピックス. 島根膠原病フォーラム 2007.2, 出雲
 17. 湯村和子: ANCA関連血管炎の病態とBVAS. 厚生労働省「難治性血管炎に関する調査研究班」平成19年度第2回班会議 2007.12, 東京
 18. 湯村和子: ループス腎炎の再燃阻止と維持療法-CKDの観点から- (ランチョンセミナー6). 第37回日本腎臓学会西部学術大会 2007.10, 福井
 19. 湯村和子: ANCA関連腎血管炎におけるBVASの活用. 第2回女性腎臓医の会 2007.10, 東京
 20. 湯村和子: ループス腎炎の再燃阻止と維持療法-CKDの観点から- (ランチョンセミナー). 第37回日本腎臓学会西部学術大会 2007.10, 福井 Nephrology Frontier 6(4):453, 2007
 21. 湯村和子: ループス腎炎における長期加療の重要性. 長崎MZRフォーラム 2006.7, 長崎
 22. 湯村和子: IgA腎症とループス腎炎に関する組織活動性の評価とその問題点 (腎病理標準化実践のためのワークショップ). 第49回日本腎臓学会学術総会 2006.6, 東京 日本腎臓学会誌 48(3):157, 2006
 23. 湯村和子: ループス腎炎の至適治療-小児から成人への継続治療確立に向けて- (教育講演). 第36回日本腎臓学会東部大会 2006.6, 横浜 日本腎臓学会誌 48(6):586, 2006
 24. 湯村和子: ANCA関連血管炎におけるステロイド治療の有用性. 第47回日本腎臓学会学術総会 2006.6, 横浜 日本腎臓学会誌 48(3):157, 2006
 25. 湯村和子: ANCA関連腎炎の病態と治療-BVASを用いた評価との関連-第9回. 第9回湘南高血圧カンファランス 2006.5, 藤沢
 26. 湯村和子: ループス腎炎で発症し、ステロイド薬中止後10年以上経過したSLE burn outの1症例. 第50回日本リウマチ学会総会 2006.4, 長崎
 27. 湯村和子: 好中球細胞質抗体(ANCA)関連血管炎の発症機構の解析. 第333回東京女医大会 2006.2, 東京 東京女子医科大学雑誌 76(2):39, 2006
 28. 湯村和子: ループス腎炎におけるミノリピンの有用性. 札幌腎セミナー 2006.2, 札幌
 29. 湯村和子: ループス腎炎の最先端治療の動向. 第15回宮崎臨床免疫研究会 2006.2, 宮崎
 30. 湯村和子: ANCA関連腎炎の最近の話題. 平成18年度東京女子医科大学第4内科講演会 2006.10, 東京
 31. 湯村和子: 糸球体腎炎治療の最近の話題について. 名古屋学術講演会 2006.10, 名古屋
- F. 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

ANCA関連血管炎における大量 γ グロブリン療法の適応と効果について

研究分担者 山縣邦弘 筑波大学大学院人間総合科学研究科臨床医学系腎臓内科 教授
研究協力者 筑波大学大学院人間総合科学研究科臨床医学系腎臓内科
萩原正大、樋渡昭、甲斐平康、臼井丈一、森戸直記、斎藤知栄、
楊景堯、鶴岡秀一

研究要旨： 当院で2001年以降、大量 γ グロブリン療法 (IVIg) (0.3 g/kg/day, 5日)を施行したANCA関連血管炎の症例8例についてレトロスペクティブに検討した。症例の内訳は、MPO-ANCA関連血管炎が7例（男性5例、女性2例、年齢65～76歳、平均年齢72歳）、PR3-ANCA関連血管炎1例（女性、24歳）である。

MPO-ANCA 関連血管炎症例における IVIg 開始時の MPO-ANCA 値は 11-455 (median 63) EU、CRP は 0.6-6.4 (median 3.5) mg/dl であった。IVIg を追加することにより、上下部消化管での血管炎症状で再燃した 3 症例については、速やかに炎症所見は改善し、消化管病変の消退とともに 5 日、9 日および 10 日間で CRP は陰性化した。再発時の細菌感染合併のため免疫抑制薬の投与が追加できなかった 1 症例で 7 日間、ステロイド薬の投与が困難であった 1 症例で 17 日間の経過で CRP が陰性化した。高度間質性肺炎症例では抗生物質治療に加え、IVIg とステロイドパルス療法を要し、CRP が陰性化するまでには 47 日間を要した。

我が国の MPO-ANCA 陽性の高齢者主体の ANCA 関連血管炎において、再発再燃時の大量 γ グロブリン療法は、日和見感染の発症ならびに増悪の予防となり、生命予後改善につながる治療となると考えられる。

A. 研究目的

川崎病に代表される血管炎候群や皮膚筋炎、神経脱髄疾患などの自己免疫疾患に対する大量 γ グロブリン療法 (IVIg) の有効性が知られている。IVIg の効果発現の機序としては、自己抗体の抗原との結合を阻害することや、免疫複合体を凝集させることで食食を促進させることなどが推測されている。

一方ANCA関連血管炎の初期治療にはステロイド、免疫抑制薬による免疫抑制療法が行われ、その有効性は確立している。日本のANCA関連血管炎の特徴としては、MPO-ANCA陽性例が圧倒的に多く、欧米の症例に比べ高齢者の比率が極めて高いことがあげられる。このような患者に対し、すでに初期治療として、大量のステロイド薬や免疫抑制薬を使用され、日和見感染の頻度の高さ、感染症による死亡例の多さが問題となっている。そこで、初期治療として、ステロイド、免疫抑制薬による免疫抑制療法が施行さ

れた患者の再発、再燃治療におけるIVIgの効果について検討した。

B. 研究方法

2001年以降、当院において大量 γ グロブリン療法 (0.2-0.4 g/kg/day, 5日)を施行したANCA関連血管炎症例8例について、IVIgを施行した理由、IVIg施行時の他の治療内容、IVIg後の治療反応性と経過などについて、レトロスペクティブに検討した。

対象患者は、MPO-ANCA陽性例7例、内訳は男性5例、年齢71～75歳、女性2例、年齢65～76歳、平均年齢72歳。PR3-ANCA陽性例1例、女性、24歳。

C. 研究結果

<患者背景>

発症時に糖尿病を合併していた症例が2例で、2例ともインスリンは使用していなかった。8例中6例が肺病変を有し、間質性肺炎が2例、肺胞出血が2例、結節性病変、肺浸潤影

がそれぞれ1例であった。肺病変が無かった1例は著しい消化管出血を認めていた。

MPO-ANCA陽性例の発症時検査所見は、MPO-ANCA値 平均470 EU/l (23-970)、CRP 平均13.3 mg/dl (0.6-23.4)、s-Cre 平均3.7 mg/dl (2.2-5.4)で1例が末期腎不全のため透析導入されていた。

<初期治療内容：表1>

8例とも厚労省RPGN診断指針にのっとりステロイド投与、5例でメチルプレドニゾン・パルス療法を施行し、後療法プレドゾン0.6~0.8mg/Kg/dayから開始した。以降炎症の消退に伴い漸減した。免疫抑制薬としては、2例でプレドニゾン減量時にシクロフォスファミドを併用し、PR3-ANCA陽性のSLEの1例では、シクロフォスファミド・パルス療法を追加施行した。また、1例は糖尿病併発のため、ステロイド投与による血糖コントロール不良のためステロイド中止、シクロフォスファミド単独使用した。

<IVIg施行理由と投与時期：表2>

初期治療からIVIg開始までの期間は0.4か月から30か月。IVIgは0.2~0.4g/kg/dayで、4-5日間投与した。IVIg開始時症状は感染症と完全に鑑別することは不可能で、抗生物質を併用しつつ、ANCA titerの増加も認められることから、血管炎再燃と判断し、IVIgを施行した。

IVIg施行の理由は、4例が再燃に対して施行され、そのうちの3例は初期治療から2-3か月後で血管炎所見コントロールのため、中等量のステロイド薬を内服下にあるにもかかわらず、消化器症状(消化管出血)で再燃した症例であった。1例は間質性肺炎にて再燃、2例は、高齢で糖尿病と脳血管障害を併発しており、ステロイド薬等の免疫抑制薬の使用を可能な限り避けるべきと考えられ、治療初期に施行した症例であった。

1例は、初期治療後、ステロイド漸減中に、発熱、CRP上昇をきたし、ステロイドパルス療法、抗生剤治療がなされたが、空洞陰影を伴う肺真菌症から多臓器不全となり、IVIg施行した。

<IVIg治療効果：表3>

治療効果としては、多臓器不全の1例を除き全例血管炎のコントロールは良好となり退院となった。

多臓器不全の症例を除いた6例について

検討したところ、IVIg開始時の血管炎治療薬は、3例がPSL 30-40 mg/dayの単独、1例はPSL 25 mg/dayとCPA 50mg/dayの併用、1例はPSL 7.5 mg/dayとCPA 50 mg隔日の併用であった。

IVIg開始時のMPO-ANCA値は11-455 EU/l (median 63)、CRP 0.6-6.4 mg/dl (median 3.5)であった。CRP陰性化までの期間は平均13.5日(5-47日)であり、消化器症状にて再燃した3症例については、速やかに炎症所見は改善し5日から10日間でCRPは陰性化、ステロイド薬の投与が困難であったIVIg単独例も17日間の経過で陰性化した。一方、間質性肺炎増悪症例はIVIg後にステロイドパルス療法も施行し、47日間の経過にてCRPが陰性化した。

MPO-ANCA値もIVIg単独例を除き5例において、一ヶ月後には陰性化もしくは半減した。

D. 考案

ANCA関連血管炎における大量γグロブリン療法(IVIg)については、ヨーロッパを中心に、難治性病態や、再発再燃例での前向きランダム化検討やケースシリーズによる検討が行われており、その有効性が示されている。

日本のANCA関連血管炎の特徴としては、高齢者が多いこと、そのANCAサブクラスとしてMPO-ANCAが多いことがあげられる。高齢者が多いため、その治療中に、日和見感染を来す頻度が高く、死因における感染症の占める割合が多い。我々は、このようなすでに免疫抑制療法を行われている状態での再燃時の治療や、糖尿病や感染症を合併している症例の治療、さらには血管炎にて消化管出血をきたしている症例の治療など、ステロイド薬の増量や免疫抑制薬の更なる追加が、躊躇されるような症例において、IVIg療法の有効性を検討してきた。

昨年フランス血管炎研究グループから、22例のANCA血管炎症例(Wegener's肉芽腫が19例、顕微鏡的多発血管炎が3例)の、再燃時の治療としてIVIg療法の有効性が示されている。今回、当院におけるIVIg施行症例を検討したところ、再燃時の治療として、ステロイド薬の増量や免疫抑制薬の追加が困難な症例において、全例寛解を得ることができ有効であったと考えられた。

E. 結論

日本におけるANCA関連血管炎は、MPO-ANCA陽性の顕微鏡的多発血管炎症例がおおい。MPO-ANCA関連血管炎は高齢者に多く、糖尿病や感染症などを合併しており、強力な免疫抑制療法は行いにくい状態であることが多い。

当院で2001年以降にIVIg療法を行ってきた症例を検討した結果、ステロイド薬や免疫抑制薬がすでに投与されている上に感染症の併発が懸念される症例の再燃時や、消化管の血管炎を有している症例などの再燃時には、IVIgは有効で安全性の高い治療であると考えられた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. 山縣邦弘、平山浩一、高橋秀人、小山哲夫 わが国の急速進行性糸球体腎炎の治療におけるアフェレーシス療法の位置づけ 日本アフェレーシス学会雑誌、25(1)、12-20,2006
2. 平山浩一、山縣邦弘、中村日出子、小林正貴、小山哲夫 急速進行性糸球体腎炎 総合臨床 55(4) 1281-1287,2006
3. 山縣邦弘、小山哲夫 ANCA関連血管炎腎と透析、60(2)：252-256,2006
4. 田中宏明、山縣邦弘【腎・尿路疾患 一般診療から専門診療へ】腎・尿路疾患の診断と治療 疾患各論 急性腎炎症候群・急速進行性腎炎症候群 Medicina 43巻3号 428-430,2006
5. 清水芳男 山縣邦弘、小山哲夫【分子腎臓病学 分子生物学的アプローチと分子病態生理学】臨床編 各種腎疾患別の分子病態生理学 成因、病態、治療 原発性糸球体疾患 急速進行性糸球体腎炎(RPGN) 日本臨床 64 巻 増刊 2 403-407 2006
6. 山縣邦弘 急速進行性糸球体腎炎 腎と透析、61(1)、105-109,2006
7. 山縣邦弘 ANCA関連血管炎 炎症と免

疫 15(1):128-133,2007

8. 山縣邦弘 ANCA関連血管炎における腎障害 リウマチ科 38(1), 78-85,2007
 9. 山縣邦弘 急速進行性糸球体腎炎 総合臨床 56, 1361-1368,2007
 10. 荒川洋、山縣邦弘 感染症関連糸球体腎炎 MRSA関連腎症 日本医師会雑誌 136巻(2), S170-S171,2007
 11. 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, Hashimoto H, Ozaki S, Tomino Y, Yamagata K. Renal pathology of ANCA-related vasculitis: proposal for standardization of pathological diagnosis in Japan. Clin Exp Nephrol. 12(4), 277-291, 2008
 12. Hirayama K, Yamagata K, Kobayashi M, Koyama A Anti-glomerular basement membrane antibody disease in Japan: part of the nationwide rapidly progressive glomerulonephritis survey in Japan. Clin Exp Nephrol. 12(5), 339-347, 2008
 13. 山縣邦弘、臼井丈一 難治性 Wegener におけるリツキシマブの効果 リウマチ科 40(1), 53-57,2008
 14. 山縣邦弘、臼井丈一 腎・尿路系疾患 急速進行性腎炎 総合臨床 5 増刊, 1257-1259,2008
 15. 木村健二郎、尾崎承一、山縣邦弘、野島美久、城謙輔 増加する ANCA 関連腎炎 臨床医は何に注意し、どのように対処したらよいか Nephrology Frontier 7(1), 14-27, 2008
- ## H. 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

表1

disease	age	sex	初診時			合併症		初回治療	
			MPO-ANCA (EU/l)	CRP (mg/dl)	s-Cre (mg/dl)	肺病変	その他	ステロイド薬	免疫抑制薬
MPO	75	M	970	18.35	2.16	結節性陰影		m-PSL 500 mg x 3days → PSL 30 mg/day	ステロイド薬減量時 CPA 50 mg/day
MPO	72	F	230	23.4	4.73	なし	下血 (上部消化管出血)	PSL 40 mg/day	なし
MPO	72	M	508	18.4	2.2	間質性肺炎		m-PSL 1000 mg x 3days → PSL 60 mg/day	ステロイド薬減量時 CPA 50 mg/day
MPO	65	F	779	4.5	2.5	肺胞出血		m-PSL 1000 mg x 3days → PSL 30 mg/day	なし
MPO	71	M	23	0.64	5.43	間質性肺炎	糖尿病	PSL 15mg/day → 血糖悪化し中止	CPA 25 mg/day
MPO	76	M	640	14.56	4.99	肺炎		PSL 40 mg/day	なし
MPO	72	M	146	13.1	4.4	間質性肺炎	糖尿病	m-PSL 1000 mg x 3days → PSL 60 mg/day	なし
PR3	24	F		3.34	1.59	なし	SLE	m-PSL 1000 mg x 3days → PSL 60 mg/day	CAP 500 mg x1day

表2

disease	age	sex	初回治療から IVIgまでの期間	IVIgを選択した理由
MPO	75	M	3M	再燃: 下部消化管出血、CRP上昇
MPO	72	F	2M	再燃: 再下血(上部消化管出血)
MPO	72	M	30M	再燃: 間質性肺炎増悪、CRP上昇
MPO	65	F	2M	再燃: 腸炎、浮腫増悪、微熱、CRP上昇
MPO	71	M	1M	ステロイド困難
MPO	76	M	0.4M	高齢、肺炎が先行
MPO	72	M	9M	再燃(血痰、胸部陰影)を疑いステロイド薬を 大量に使用も、多臓器不全となった
PR3	24	F	3M	再燃: ANCA上昇、痙攣

表3

age	sex	IVIg治療開始時			併用薬		CRP陰性化までの 期間(day)	IVIg 1か月後	
		ANCA (EU/l)	CRP (mg/dl)	s-Cre (mg/dl)	ステロイド薬	免疫抑制薬		ANCA (EU/l)	s-Cre (mg/dl)
75	M	88	4.28	1.87	PSL 25 mg/day	CPA 50mg	5	41	1.81
72	F	15	2.76	ESRD	PSL 30 mg/day	なし	9	<10	ESRD
72	M	93	6.4	1.21	m-PSL 1000 mg x 3days → PSL 30 mg/day	CPA 50mg/隔日	47	41	1.08
65	F	11	0.62	1.3	PSL 30 mg/day	なし	10	<10	1.2
71	M	48	4.37	5.27	なし	ムラフ 50 mg/day	17	47	6.48
76	M	455	0.88	4.35	PSL 40 mg/day	なし	7	69	2.36

抗好中球細胞質抗体（ANCA）関連腎血管炎の本邦・欧州間での 臨床疫学調査に関する研究

研究分担者 藤元昭一 宮崎大学医学部循環体液制御学 准教授

研究分担者 布井博幸 宮崎大学小児科 教授

研究要旨：宮崎県下での ANCA 関連腎血管炎（ANCA-associated primary renal vasculitis；ANCA-PRV）の 5 年間（2000 年～2004 年）の後方視的結果と、英国（Norwich）における同時期の前方視的結果との比較検討を行なった。さらに、その後の 2005～2008 年の間は例年疫学調査を行い、先の 4 年間（2001～2004 年）の後方視的調査結果と比較検討した。その結果、宮崎と英国の ANCA-PRV の発症率は同等であったが〔14.8 (CI. 10.8-18.9) vs. 12.2 (CI. 8.0-17.7) /100 万人・年〕、疾患の内訳、ANCA の標的抗原、臨床所見に明らかな差異を認めた。また、宮崎県におけるこの 4 年間の ANCA-PRV の発症率は先の 4 年間と同等であったが〔16.3 (CI.11.1-21.4) vs. 20.0 (CI. 16.3-23.6) /100 万人・年〕、今回の調査では以前には確認されなかった Wegener 肉芽腫、Churg-Strauss 症候群に伴う ANCA-PRV を各々 3 例と 4 例認めた。また、先の調査では認めなかった PR3-ANCA 陽性の 3 症例も今回は確認された。以上より、① ANCA-PRV の発症率は欧州とほぼ同等、② WG による ANCA-PRV は日本では稀、③ MPO-/PR3 ANCA 比は欧州に比べて明らかに高いことが明らかにされた。

A. 研究目的

腎血管炎(Primary Renal Vasculitis; PRV)は、腎臓の小動脈から細静脈にかけて血管炎を起こす疾患で、これまで欧州では年間 100 万人当たり 10-20 名の全身性血管炎(primary systemic vasculitis: PSV)患者が発症し、その内訳は 3-11 名の Wegener 肉芽腫(WG)患者、3-8 名の顕微鏡的多発血管炎患者(microscopic polyangiitis; MPA)、1 名前後の Churg-Strauss 症候群(CSS)患者となっている¹⁻⁴⁾。また、本邦の RPGN (主に pauci-immune 型半月体形成性糸球体腎炎)や MPA/腎限局型血管炎(renal limited vasculitis; RLV)の 80～90%は MPO-ANCA が陽性であるのに対し、欧米では 25～35%の患者が

PR3-ANCA 陽性であると報告されている^{5-7, 8-11)}。一方、本邦での病院単位の有病率 (prevalence) 調査では、年間 100 万人当たり MPA/RLV 患者が 13.8 名、WG が 2.3 名、CSS が 1.0 名と報告されている⁵⁾。

しかし、本邦にはこれまで欧州と比較できる患者発症率 (incidence) に関するデータがない状態であった。最近、我々は、2000-2004 年の 5 年間の ANCA-PRV 症例の発症頻度を後方視的に明らかにし報告した¹²⁾。

そこで、同じ ANCA-PRV の定義に基づいて、同時期に英国 (Norwich) において行なわれた前方視的結果と比較検討を行った。しかし、欧州の血管炎に関する疫学調査は rheumatologists

を中心に行なわれているのに対し、我々の前回の調査は nephrologists を中心に行なっていた。そこで、その後は rheumatologists の参画も得て、前回調査後の 2005 年 1 月から 2008 年 12 月までの例年、疫学調査を行った。これらの 3 つの疫学調査結果から、① PRV の発症頻度はほぼ欧州と同等、② WG は日本では稀、③ MPO-PR3 ANCA 比は欧州に比べて明らかに高いことが確認されたので報告する。

B. 研究方法

(1) ANCA-PRV の本邦・欧州間の臨床疫学的差異について

我々は、宮崎県における 2000-2004 年の 5 年間の ANCA-PRV 症例の発症頻度を後方視的に明らかにし報告した¹²⁾。今回、我々と同じ ANCA-PRV の定義 (European Systemic Vasculitis Study Group (EUVAS) の inclusion criteria) に基づいて、同時期 (2000 年 1 月～2004 年 12 月) に英国 (Norwich) において行なわれた前方視的結果と、臨床疫学的特徴について比較検討した。

(2) 宮崎地区における ANCA-PRV の 2004 年前と後の 4 年間の疫学的差異について

ANCA-PRV の調査対象症例は、腎臓内科があり腎生検を施行している宮崎大学附属病院、宮崎県立宮崎病院、古賀総合病院、社保宮崎江南病院の 4 病院 (宮崎県下で腎生検を施行している全て) の他、腎臓内科専門外来を持つ宮崎県下の全ての病院 (宮崎県立延岡病院、宮崎県立日南病院、都城藤元早鈴病院、日向市千代田病院、延岡医師会病院) で調査を行った。さらに今回の調査 (2005 年 1 月～2008 年 12 月) では、膠原病病棟・外来を持つ宮崎大学附属病院、宮崎県立宮崎病院、市民の森病院、県立日南病院、宮永病院、池井病院の原発性血管炎 (Primary Systemic Vasculitis; PSV) 症例 (腎症の有無を問わず) の収集も行なった。なお、今回の調査

でも倫理面では患者名が特定できないよう配慮した。

C. 研究結果

(1) 2000-2004 年の 5 年間の ANCA-PRV 新規発症例は、宮崎では全例が MPA であったが、Norwich では WG、MPA、CSS (各々の年間発症率 6.3, 5.8, 1.4 人/100 万人) が含まれており、両国間で ANCA-PRV の発症率はほぼ同等であるにもかかわらず、疾患内容が異なることが明らかとなった (表 1a)。また、臨床症状も異なり、特に ENT 所見では 1.8% vs. 63.3% と大差を認めた。さらに、宮崎と Norwich では ANCA の種類も異なっており、MPO-ANCA がそれぞれ 91.1% vs. 50.0%、PR3-ANCA が 0% vs. 36.7% であった (表 1b)¹³⁾。

表 1a Comparison of epidemiology of ANCA-associated renal vasculitis in Japan and UK

	Japan (Miyazaki)	UK (Norfolk)
Male : Female	24 : 32	13 : 14
Mean age (yr)	70.4	63.5
Incidence (/ million)		
Total	14.8 (10.8 - 18.9)	12.2 (8.0 - 17.7)
MPA / RLW	14.8 (10.8 - 17.9)	5.0 (2.4 - 8.8)
WG	0	5.8 (2.9 - 9.4)
CSS	0	1.4 (0.3 - 3.9)

表 1b Comparison of clinical features of ANCA-associated renal vasculitis in Japan and UK

	Japan (Miyazaki)	UK (Norfolk)	
ENT	1 (1.8%)	18 (66.6%)	$p < 0.001$
Respiratory	23 (41.1%)	11 (40.7%)	ns
Nervous	3 (5.4%)	8 (29.8%)	$p < 0.02$
Gastrointestinal	2 (3.6%)	3 (11.0%)	ns
MPO-ANCA	51 (91.1%)	15 (55.5%)	$p < 0.001$
PR3-ANCA	0 (0.0%)	9 (33.3%)	$p < 0.001$
Negative ANCA	5 (8.9%)	2 (7.4%)	ns

(2) ANCA-associated PRV として登録された数は前回の 4 年間調査での総数 50 例に対し、今回

の調査では2005年、2006年、2007年、2008年にそれぞれ11例、17例、16例、17例の総数61例で、男女比は前回の22:28に対し、33:28であった(図1)。2004年までの4年間調査での平均年齢は70.4±11.1歳、今回の4年間の調査では71.3±11.8歳と同等であり、65歳以上が47%、発症のピークは75~80歳であった(図2)。

図1 Distribution of the patients with PRV in Miyazaki prefecture:

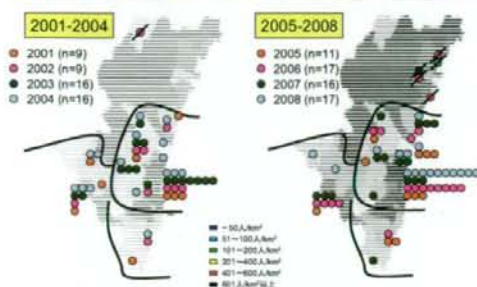
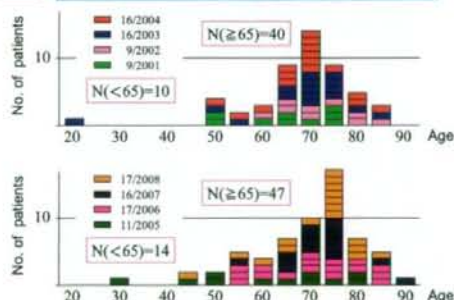


図2 Age distribution of the patients with PRV:



PRVの内訳ではMPA/RLV 54例、WG 3例、CSS 4例であり、ANCAはMPO陽性53例、PR3陽性3例であった(表2a)。WG症例は3症例ともPR3-ANCA陽性、CSS症例は4症例ともMPO-ANCA陽性であった。

宮崎県の平成20年度(2008年)における患者発生状況から、対象となった患者の分布する地域(宮崎県北部地区を除く)での15歳以上の成人人口および65歳以上の老人人口は各々76.1万人、21.8万人である(宮崎県資料による)。

2005年から2008年の4年間の調査でPRVを発症した患者は対象地区では61名で、平成18年度の人口から計算すると、その発症頻度は成人(≥15歳)人口100万人当たり20.0±3.8(95% C.I. 16.3-23.6)名、老人(≥65歳)人口100万人当たり50.5±10.5(95% C.I. 41.8-63.8)名であった。同様に成人人口100万人当たりの発症頻度はMPA/RLV 17.0(95% CI 14.1-19.9)、WG 1.0(95% CI 0.3-1.6)、CSS 1.3(95% CI -0.5-3.1)と計算された。これらの数値を前回調査の4年間と比較して、表3に示した。

表2 Classification and ANCA serology

(a) ANCA-associated Primary Renal Vasculitis (PRV)

	Number	MPO(+)/ PR3 (+)
MPA/RLV	54	49 / 0
WG	3	0 / 3
CSS	4	4 / 0
Total	61	53 / 3

(b) Primary systemic vasculitis (PSV) without renal involvement

	Number	MPO(+)/ PR3 (+)
MPA/IP	7	7 / 0
WG	4	2 / 2
CSS	5	3 / 2
Total	16	12 / 4

表3 Incidence of PRV in Miyazaki prefecture

	2001-2004, n=50	2005-2008, n=61
Male : Female	22 : 28	33 : 28
Mean age (yr)	70.4	71.3
Incidence (/ million)		
Total	16.3 (11.1 - 21.4)	20.0 (16.3 - 23.6)
MPA / RLV	16.3 (11.1 - 21.4)	17.0 (14.1 - 19.9)
WG	0.0	1.0 (0.3 - 1.6)
CSS	0.0	1.3 (-0.5 - 3.1)
MPO-ANCA	44 (88.0%)	53 (86.9%)
PR3-ANCA	0 (0.0%)	3 (4.9%)
Negative ANCA	6 (12.0%)	5 (8.2%)

今回行なった新たな調査で腎症を伴わないPSV例が4年間で16症例登録され、WG 4例、CSS 5例、MPA/IP(肺眼局型血管炎) 7例であり、ANCAはMPO陽性12例、PR3陽性4例であった(表2b)。上記のPRV症例と合わせた77症例で検討すると、臓器障害としての腎症は、

WG例では7例中の3例、CSSでは9例中の4例とともに半数以下であった。なお、WG7例の中でPR3-ANCA陽性は5例のみで、他の2例はMPO-ANCA陽性であった。

D. 考案

ANCA-PRV の新規発症例について、同じ疾患定義のもとで、同時期に行われた調査により、本邦・欧州間の臨床疫学的差異が今回初めて明らかにされた。結果として、宮崎と英国のANCA-PRV の発症率はほぼ同等 (14.8 (CI. 10.8-18.9) vs. 12.2 (CI. 8.0-17.7) /100万人・年) であるが、疾患の内訳 (本邦ではMPA/RLVが多い)、ANCAの標的抗原 (本邦ではMPO-ANCA陽性例が多い)、臨床所見 (本邦ではENT所見がある例が少ない) に明らかに異なっていた。

今までの本邦での有病率 (prevalence) 調査から、本邦では欧米と比べてMPA/RLV患者が多く、WGの患者が少ないと報告されてきた⁵⁾。また、本邦のRPGN (主にpauci-immune型半月体形成性糸球体腎炎) やMPA/RLVの80~90%はMPO-ANCAが陽性であるのに対し、欧米ではPR3-ANCAの陽性例が25~35%程度に見られると報告^{10-12, 14-17)} されてきた。今回のANCA-PRVの発症率に関する調査は、今までの報告を強く裏付けるものであったといえる。

宮崎県は人口100万人の県であり、人口の変動も少なく (5%以下)、特に65歳以上の老人人口では0.8%とほとんど人口移動は認めず、疫学調査には適切な地区だと考えられる。宮崎県北での患者発生が少なく、他県への紹介などが考えられたので、患者分布から前回の調査と同様に県央、県南、県西地区に限った統計を行った。調査した患者は3/4以上の患者が65歳以上で、発症のピークは75~80歳と、前回の4年間の調査と比べて高齢となっていた (図2)。

今回の調査では宮崎地区でのPRVの発症頻

度は年間成人人口100万人当たり20.0名、65歳以上の老人人口100万人当たり50.5名であった。この数値は、英国など欧州の年間成人人口100万人当たり10-20名¹⁴⁾ とほぼ同率の発症頻度であった。さらに前回の調査と合わせて計算すると、成人人口100万人当たりのPRV発症頻度は18.1 (95% CI 14.9-19.9) であった。しかし、宮崎地区ではPRVの多くはMPO-ANCA陽性のMPA/RLV患者であるのに対し、英国の同じ診断基準で検討したWatts RAらの報告¹³⁾ ではPR3-ANCA陽性のWG患者が多い (表4)。さらに、臨床症状も異なり、特にENT症状を呈する血管炎患者は本邦では極端に少ない (表5)。

以上、今回の前方視的PRV患者の発生頻度調査でも前回の後方視的調査と同じくわが国のPRV患者の多くはMPO-ANCA陽性のMPA/RLVであることが確認された。なお、検査法についてはすでに欧州との比較研究により、感度や操作上に違いが無いことを確認されている¹⁸⁾。

表4 Comparison of epidemiology of PRV in Japan and UK:

	Japan (Miyazaki) 2001-2008, n=111	UK (Norfolk) 2000-2004, n=27
Male : Female	55 : 56	13 : 14
Mean age (yr)	70.9	63.5
Incidence (/million)		
Total	18.1 (14.9-21.4)	12.2 (6.0-17.7)
MPA / RLV	17.0 (14.1-19.9)	5.0 (2.4-8.8)
WG	0.5 (0.02-0.96)	5.8 (2.9-9.4)
CSS	0.7 (-0.31-1.6)	1.4 (0.3-3.9)

表5 Comparison of clinical features of PRV in Japan and UK:

	Japan (Miyazaki) 2001-2008, n=111	UK (Norfolk) 2000-2004, n=27	
ENT	4 (3.6%)	18 (66.6%)	$p < 0.001$
Respiratory	37 (33.3%)	11 (40.7%)	ns
Nervous	10 (9.0%)	8 (29.8%)	$p < 0.005$
Gastrointestinal	4 (3.6%)	3 (11.0%)	ns
MPO-ANCA	97 (87.3%)	15 (55.5%)	$p < 0.001$
PR3-ANCA	3 (2.7%)	9 (33.3%)	$p < 0.001$
Negative ANCA	11 (9.9%)	2 (7.4%)	ns

今回は新たに腎症を伴わない PSV 症例も登録した。これらの症例と腎症を伴う PRV 症例と合わせて欧州の報告と比較検討すると、本邦の WG 症例は腎症を伴わない軽症例が多く、PR3-ANCA 陽性の頻度も低いと考えられた。

E. 結論

宮崎地区での PRV (MPA/RLV, WG, CSS による) の発生頻度は欧米とほぼ同率であるが、欧米と比べると MPO-ANCA 陽性の MPA/PRV 患者が日本では極めて高率であることが、英国と同時期 (2000~2005 年) の調査と、この 4 年間 (2005~2008 年) の調査とで確認された。今回の検討では新たに、わが国の WG 症例は腎症を伴わない軽症例が多く、PR3-ANCA 陽性の頻度も低い可能性も考えられた。

参考文献

- 1) Ann Rheum Dis 2001; 60: 1156-1157.
- 2) Arthritis Rheum 2000; 43: 414-419.
- 3) Arthritis Rheum 2005; 53: 93-99.
- 4) Arthritis Rheum 2003; 49: 388-393.
- 5) 厚生省特定疾患に関する疫学調査研究班、1998 年度研究報告書。1998, p15-23
- 6) 日腎会誌 2002;44: 55-83.
- 7) 新しい診断と治療の ABC 31 ANCA 関連腎炎 (最新医学 別冊) 東京: 最新医学社、2005:15-23.

- 8) J Am Soc Nephrol 1996; 7: 23-32.
- 9) Kidney Int 2002; 61: 80-89.
- 10) Am J Kidney Dis 2003; 41: 776-784.
- 11) J Intern Med 1998; 244: 133-141.
- 12) Clin J Am Soc Nephrol 2006; 1:1016-1022.
- 13) Nephrol Dial Transplant 2008; 23:3928-3931.
- 14) J Intern Med 1998; 244: 133-141.
- 15) J Am Soc Nephrol 1996; 7: 23-32.
- 17) Kidney Int 2002; 61: 80-89.
- 18) Clin Exp Rheum 2008; 26:1027-1033.

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Iwatsubo S, Fujimoto S, Matsumoto M, et al: Increased production of adreno- medullin in glomeruli from anti- glomerular basement membrane (GBM) glomerulonephritis rats treated with methylprednisolone. Nephron Exp Nephrol 104:441-447, 2006
- 2) Fujimoto S, Uezono S, Hisanaga S, et al: Incidence of ANCA-associated primary renal vasculitis in Miyazaki Prefecture: The first population-based, retrospective epidemiological survey in Japan. Clin J Am Soc Nephrol 1(5):1016-1022, 2006
- 3) Yamada K, Fujimoto S, Nishiura R, et al: Risk factors of the progression of abdominal aortic calcification in patients on chronic hemodialysis. Nephrol Dial Transplant 22:2032-2037, 2007
- 4) Nishiura R, Kita T, Yamada K, Komatsu H, Hara S, Sato Y, Fujimoto S: Radial augmentation index is related to cardiovascular risk in hemodialysis patients. Ther Apher Dial 12:157-163, 2008
- 5) Watts RA, Scott DGI, Jayne DRW, Ito-Ihara T, Muso E, Fujimoto S, Harabuchi Y, Kobayashi S, Suzuki K, Hashimoto H: Renal vasculitis in Japan and the UK—are there differences in epidemiology and clinical phenotype? Nephrol Dial Transplant

23:3928-3931, 2008

- 6) Komatsu H, Fujimoto S, Hara S, et al: Effect of Tonsillectomy Plus Steroid Pulse Therapy on Clinical Remission of IgA Nephropathy: A Controlled Study. Clin J Am Soc Nephrol 3: 1301-1307, 2008
2. 学会発表
- 1) Fujimoto S, Nunoi H, Kobayashi S, et al: Epidemiology of vasculitis in Japan. Japan-EUVAS Vasculitis Study, Working meeting. 2006.10 (Zurich, Swiss)
- 2) Uezono S, Fujimoto S, Sato Y, et al: Outcome of ANCA-associated primary renal vasculitis in Miyazaki Prefecture, Japan. ASN 39th annual meeting & scientific exposition 2006. 11 (San Diego, USA)
- 3) Fujimoto S, Uezono S, Hisanaga S, et al: A 5-year retrospective and a 1-year prospective epidemiological survey. International Symposium on Therapeutic Strategy to the Best Advantage of Collaboration between Basic Research and Clinical Research. 2006.1 (Tokyo, Japan)
- 4) 上園繁弘、金丸勝弘、池田直子、上田章、原誠一郎、藤元昭一、他：MPO-ANCA 関連血管炎の外来治療について。第 103 回日本内科学会総会。2006.4 (横浜)
- 7) 上園繁弘、佐藤祐二、原誠一郎、久永修一、福留慶一、藤元昭一：ANCA 関連腎血管炎 (PRV) の宮崎県における発生頻度と予後。第 49 回日本腎臓学会学術総会 2006.6 (東京)
- 6) Kobayashi S, Ito-Ihara T, Suzuki K, Fujimoto S, et al: Incidence of ANCA-associated vasculitis in JAPAN: A preliminary report from JAPAN-UK collaboration study. 14th International vasculitis and ANCA workshop. 2007.4 (Mexico)
- 7) Fujimoto S, Hara S, Uezono S, et al: Renal histology as a predictor of renal outcome in ANCA-associated primary renal vasculitis. ASN 40th annual meeting & scientific exposition. 2007. 11 (San Francisco, USA)
- 8) 彦坂ともみ、西浦亮介、山田和弘、原誠一郎、藤元昭一、他：Native MPO-ANCA が臨床経過を反映していた ANCA 関連腎血管炎の 1 例。第 27 回内科学会九州地方会 2007.1 (博多)
- 9) Fujimoto S, Nunoi H : Incidence of ANCA-associated primary renal vasculitis (PRV) in Miyazaki during 2005-2007. International Conference on Regulation of Inflammatory Diseases Vasculitis and Asthma. 2008. 1 (Chiba, Japan)
- 10) 上園繁弘、児玉圭子、池田直子、原誠一郎、藤元昭一：ANCA 関連腎炎の外来管理における Mizoribine の効果。第 51 回日本腎臓学会総会 2008.5 (福岡)
- 11) 原誠一郎、藤元昭一、上園繁弘、他：ANCA 関連原発性腎血管炎 (PRV) の腎生検所見と予後。第 51 回日本腎臓学会総会 2008.5 (福岡)

H. 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

好中球機能制御による血管炎治療法の開発

研究分担者 平橋 淳一 東京大学医学部附属病院 助教

研究要旨：好中球は第一義的にはその貪食能とプロテアーゼおよび活性酸素種を武器に感染防御機構の最前線で活躍する血球細胞であるが、血管炎の病態においては標的を自己の血管壁にかえて攻撃し重要臓器をも破壊する。本研究においては、臨床的意義の深い病態をとりあげ、好中球機能制御による新しい血管炎治療法の開発を目標とした。好中球の細胞障害性が臓器障害を来す血管炎/腎炎モデルとして、以下の2つを用いた。

1. 血栓性糸球体腎炎モデル：好中球による血管内皮障害の結果血管整合性が破壊され、腎糸球体内血栓と血尿、急性腎不全および血小板減少を呈する独自に構築した好中球依存性腎炎モデルであり、白血球接着因子 Mac-1 (CD11b/CD18, CR3) KO マウスでは著明に発症が抑制された。
2. 抗好中球細胞質抗体(ANCA)関連血管炎/腎炎モデル：ANCA 血管炎/腎炎の自然発症型モデルである spontaneous crescentic glomerulonephritis forming mice/Kinjoh (SCG/Kj マウス) を用い、難治性血管炎である ANCA 関連血管炎/腎炎の新しい治療法を探索した。EPA 投与は生存延長効果を認め、炎症を抑制する効果のみならず MPO-ANCA 産生を抑制し自己免疫制御効果を示唆した。

本研究結果より、Mac-1 とその下流シグナル(outside-in signaling)を制御する薬剤が自己免疫性血管炎の新しい治療法となりうると考えられる。また、EPA は自己免疫疾患の安全性の高い有力な治療法、寛解維持療法となる可能性を示した。

A. 研究目的

背景：好中球は末梢血白血球の中で最も大きな population をもち、食細胞 (phagocyte) として外来侵入物、病原体に対抗して生体防御機構の第一線で機能する。その一方で、好中球の活性化が制御されないことにより臓器障害の病態形成に関与している疾患も多い。好中球は様々な接着因子を発現調節しそれらを介して血管内皮、血小板、細胞外基質、補

体、免疫グロブリンなどと相互作用して血管外遊走、貪食などにより生体防御に貢献する一方、炎症における好中球の活性化の異常は本来抗血栓性を保持する血管内皮細胞に障害を与え、微小血管内血栓や出血による臓器障害をもたらす。我々はこれまで血管炎における好中球活性化のメカニズムを解析してきた。自己免疫性血管炎の急性期においては好中球の細胞障害性により血管整合性が破壊され出血や

血栓がもたらされることが多い。その過程に白血球接着因子 Mac-1 (CD11b/CD18, CR3) インテグリンが深く関与し、白血球が血管壁へ接着している段階でインテグリンの outside-in シグナルとして Src-family と Syk kinase を活性化し細胞障害性の好中球プロテアーゼの脱顆粒を促進することを *in vivo* の系で示した (Hirahashi et al. 2006. Immunity)。

自己免疫疾患は症状のない例を含めて人口の約5%が罹患していると考えられている。その中でも、抗好中球細胞質抗体 (anti-neutrophil cytoplasmic antibody: ANCA) 関連血管炎はその病態に好中球の活性化が深く関与して急速進行性の多臓器障害を来し、集学的治療を要する最重症疾患のひとつである。現状ではステロイドや免疫抑制薬、血漿交換といった治療が中心となっており、感染症などの副作用や治療過程での再発により致命的な転帰をとる場合も多くより安全な治療法の開発が求められている。本研究において、我々は魚油の主要成分であるエイコサペンタエン酸(EPA)を用いた ANCA 関連血管炎の治療法の開発を目指す。従来から提唱されている EPA の抗炎症効果に加え、自己免疫制御効果の可能性に着目し制御性T細胞に焦点をあててそのメカニズムの解明を行う。

B. 研究方法

研究テーマ 1. 血栓性糸球体腎炎モデル

背景：血栓および出血性疾患において血管整合性(Vascular Integrity)の破壊による臓器障害という概念を検証するために、腎糸球体血栓に伴う進行性腎不全症例をとりあげ、その分子メカニズムを白血球インテグリンである細胞接着因子

Mac-1 (CD11b/CD18, CR3)に着目して解析する。

さらに好中球による血管内皮障害の結果血管整合性が破壊され、血栓と出血により臓器障害をもたらすモデルとして新規にマウス血栓性糸球体腎炎モデルを構築した。これは腎糸球体内血栓と血尿、急性腎不全および血小板減少を呈する好中球依存性腎炎モデルであり、Mac-1 KO マウスでは著明に発症が抑制された(Circulation in revision)。マウス血栓性糸球体腎炎モデルの構築
マウス糸球体基底膜をウサギに免疫し、ウサギ抗糸球体基底膜抗体(抗GBM抗体)を得た。56°Cで30分間不活化した抗GBM抗体(300 μl)を2回連続で1時間おきに6-8週齢の雄マウス(C57Bl/6j)の尾静脈より静注後、2時間後にLPS 50 μgを静注することにより、急速進行性腎不全、血尿、蛋白尿、LDH上昇、血小板減少を呈し、腎組織上糸球体内に著しい血栓および好中球の浸潤を認める血栓性糸球体腎炎(TGN)モデルを構築した。この実験結果に合致して、IgGの受容体であるFcγRのγ chain KOマウスでは完全にTGNから保護された。このことから、LPSおよび糸球体での免疫複合体の認識により好中球の集積と血栓および腎不全の進行を呈することが示唆された。

研究テーマ 2. エイコサペンタエン酸

(EPA) はドコサヘキサエン酸 (DHA) と共に魚油の主要な成分であり、心血管イベント発症予防に有効であることが報告されている (Yokoyama M et al. 2007 Lancet)。EPA という生体内に存在する不飽和脂肪酸が好中球活性化抑制などの抗炎症効果自己免疫制御効果をもつとしたならば、そのメ

カニズムとして脂質のバランスを変化させることによって、すなわち Omega-6/Omega-3 バランスを改善することに基づく可能性が考えられる。そこで、我々は SCG/Kj マウスに正常餌（魚粉抜き）および正常餌にコーン油（5%混餌）、あるいは EPA（5%混餌）を第7週齢より投与し生存率を観察した。また、SCG/Kj マウスの11週齢における血漿、および腎、肺、脾臓の脂質解析を行った。Omega-6系の不飽和脂肪酸として DHGLA(ジホモγリノレン酸)、AA(アラキドン酸)、Omega-3系の不飽和脂肪酸として EPA(エイコサペンタエン酸)、DHA(ドキサエン酸)の濃度を測定した。ANCA 血管炎は抗好中球細胞質抗体が好中球を活性化することが病因の一つと考えられており、ANCA の抗体価は臨床的に病勢と必ずしも比例しないものの ANCA 血管炎の大きな要因であるとされる。T細胞の持続的活性化が本疾患の重症度と比例し、ANCA を産生する自己免疫機序にT細胞が深く関わっている可能性が報告されている(Marinaki S et. al 2006 Nephrol Dial Transplant)。また、ANCA 血管炎患者では、制御性T細胞の何らかの異常があることが報告されている(Marinaki S et. al 2005 Clin Exp Immunol)。そこで、本研究では SCG/Kj マウスモデルにおいて、制御性T細胞と自己免疫疾患のエフェクターT細胞である Th17 細胞の関連遺伝子を Real time RT-PCR 法により解析した。

C. 研究結果

1. Mac-1 KO マウスは、血栓性糸球体腎炎に抵抗性であることが判明した。すなわち糸球体内血栓形成、急速進行性腎不全、LDH 上昇はほぼ完全に抑制され、血

尿、蛋白尿、血小板減少、糸球体への好中球の浸潤も優位に抑制された。血小板減少はしばしば溶血性尿毒症症候群など人の血栓性腎炎でも認められる病態である。Mac-1KO マウスにおいては血小板減少が抑制されていた。このことは血栓形成が予防されたことによる血小板の消費の抑制によるものと考えられる。

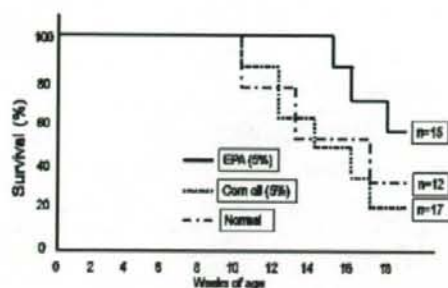
Mac-1 KO マウスは、血栓性糸球体腎炎に抵抗性であるにもかかわらず、32種類の代表的な炎症性サイトカイン/ケモカインのうち16種類が誘導されたが、その産生は WT マウスと同等に認められた。このことは、Mac-1 が下流に位置する最終決定因子であることを強く示唆する。すなわち、炎症性サイトカイン/ケモカインの存在下でも Mac-1 を阻害することによりこの病態はほぼ完全に阻止することができることを示唆している。

好中球エラスターゼ (NE) KO マウスは、血栓性糸球体腎炎に対して抵抗性で Mac-1 KO マウスとほぼ同じ表現型を呈した。すなわち、糸球体内毛細血管の破壊、進行性腎不全、糸球体内血栓のみならず好中球の糸球体への浸潤が著しく抑制された。そこで、Mac-1 の欠損が NE の生体内での活性の低下に関連しているかを検証するために、NE によるフィブリン分解産物 (e-XDP) の濃度を IF-123 抗体を用いて測定した。IF-123 はエラスターゼによりフィブリンが digest される部位を認識する。Mac-1 KO マウスにおいては血漿中の e-XDP が WT に比して有意に少ないことがわかった。このことは、Mac-1 がエラスターゼ活性を生体内で制御していることを示す。

2. ANCA)関連血管炎/腎炎モデル

生存曲線

正常餌群とコーン油群には生存率の差を認めなかったが、EPA 投与群は著明な生存延長を認めた。



脂質解析

アラキドン酸およびジホモ-γ-リノレン酸といった Omega-6 PUFA は正常餌群と比してコーン油群で増加し EPA 群で著明に抑制された。EPA 含量は正常餌およびコーン油群ではほとんど検出されず、EPA 投与群で高値を示したことから完全に食餌依存性であることがわかる。

DHA は各群で有意差を認めなかった。腎臓および肺、脾臓の各臓器においても同様の脂質組成であった。血漿 MPO-ANCA

11 週齢における血漿 MPO-ANCA 値を ELISA 法で測定した。正常餌群およびコーン油群で抗体価は有意に上昇し、EPA 投与群ではこの上昇がほぼ完全に抑制された。

14 週齢においても同様の結果であった。

半月体形成性腎炎

正常餌、コーン油群では 10 週齢頃より死亡するマウスが出てくるが、1 週間程前より血尿を来すものが多く腎組織および生化学的解析により半月体形成性腎炎と腎不全を呈することがわかった。EPA 投与群では全マウスが 14 週齢まで生存し腎病理組織

や生化学検査においても半月体形成性腎炎や腎不全は認めなかった。EPA は腎炎や血管炎の発症を抑制することにより生命予後を改善している可能性が示唆される。

Real time RT-PCR

正常餌群と EPA 投与群を比較して遺伝子発現の有意差を認めたものは、腎臓における Foxp3 と CTLA-4 である。前者は制御性 T 細胞に特異的に発現する転写因子であり、後者は抑制性の共刺激因子で制御性 T 細胞の重要な機能を担う分子であると報告されている。従って、末梢臓器の腎臓において制御性 T 細胞が誘導されている可能性が考えられる。なお、肺および脾臓においては 2 群間で Foxp3 と CTLA-4 の遺伝子発現に有意差を認めなかった。今後、フローサイトメトリーにより直接各臓器における制御性 T 細胞の検出を行っていく。

D. 考案

本研究により、感染や自己免疫疾患において白血球接着因子 Mac-1 は好中球の糸球体への浸潤と蛋白分解酵素である好中球エラスターゼの活性を制御することにより、糸球体血管整合性の破壊をもたらすことを示し、炎症と血栓を結ぶ決定的分子であることを証明した。今後、Mac-1 とその下流シグナル(outside-in signaling)を標的とした薬剤が血管炎による血栓および出血および臓器障害を抑制する新しい治療の標的となりうると考えられる。

EPA 投与は従来から知られている炎症抑制効果のみならず、制御性 T 細胞を誘導することにより自己免疫制御効果をもたらすことを示唆した。MPO-ANCA 産生を抑制することから、ANCA 関連血管炎の新しい

治療法となりうることを示唆した。

E. 結論

本研究結果より、Mac-1 とその下流シグナル(outside-in signaling)を制御する薬剤が自己免疫性血管炎の新しい治療法となりうると考えられる。また、EPA は自己免疫疾患の安全性の高い有力な治療法、寛解維持療法となる可能性を示した。

F. 健康危険情報

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Utomo A, Hirahashi J*, Mekala D, Ziffle JV, Xiao L, Saffaripour S, Wagner DD, Shapiro SD, Lowell C, Mayadas TN. Requirement for Vav proteins in post-recruitment neutrophil cytotoxicity in IgG but not complement C3-dependent injury. **J Immunol** 180:6279-87 (2008)***the 1st co-author**

2. Imai N, Hishikawa K, Marumo T, Hirahashi J, Inowa T, Matsuzaki Y, Okano H, Kitamura T, Salant D, Fujita T. Inhibition of Histone Deacetylase Activates Side Population Cells in Kidney and Partially Reverses Chronic Renal Injury. **Stem Cells** 573:216-220 (2007)

3. Dole VS, Bergmeier W, Patten IS, Hirahashi J, Mayadas TN, Wagner DD. PSGL-1 regulates platelet P-selectin-mediated endothelial activation and shedding of P-selectin from activated platelets. **Thromb Haemost** 98: 806-812 (2007)

4. Hirahashi J, Mekala D, Ziffle JV, Xiao L, Saffaripour S, Wagner DD, Shapiro SD, Lowell C, Mayadas TN. Mac-1 signaling via Src-family and Syk kinases results in elastase dependent thrombohemorrhagic vasculopathy. **Immunity** 査読あり 25:271-83 (2006)

5. Hirahashi J, Mekala D, Ziffle JV, Xiao L, Saffaripour S, Wagner DD, Shapiro SD, Lowell C, Mayadas TN. Mac-1 signaling via Src-family and Syk kinases results in elastase dependent thrombohemorrhagic vasculopathy. **Immunity** 25:271-83 (2006)

2. 学会発表

国際会議

アメリカ腎臓学会 2006 (口演)

アメリカ腎臓学会 2008 (ポスター)

国内会議

日本腎臓学会 2006 (口演)

日本内科学会 2008 (ポスター)

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

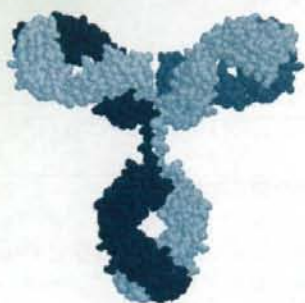
1. 特許取得

ANCA 関連血管炎治療薬 (出願日 2008. 8. 22)

2. 実用新案登録

3. その他

炎症制御治療フォーラム千葉 —2007—



2007年7月13日(金)

13:00—18:00

千葉大学医学部附属病院 第一講堂

2007年7月14日(土)

9:30~16:50

千葉大学医学部 第二講義室

主催

中山俊憲 (千葉大学院医・免疫発生学)

鈴木和男 (千葉大学院医・免疫発生学・炎症制御学)