

特集：急速進行性糸球体腎炎

ANCA 関連血管炎と RPGN

有村 義宏 川嶋 聡子 吉原 堅

はじめに

抗好中球細胞質抗体 (anti-neutrophil cytoplasmic autoantibody : ANCA) 関連血管炎は、腎、肺、皮膚、神経系など多臓器に血管炎をきたす全身性疾患である。そのなかで腎臓は豊富な血管系を有し、特に全身性血管炎による障害を受けやすい。大動脈より枝分かれした腎動脈は、分岐を繰り返して糸球体毛細血管の球塊を形成する。腎に分布する血管のなかで特に ANCA 血管炎で障害を受けやすいのは、糸球体毛細血管および細動脈である。ANCA 関連血管炎による糸球体病変の初期病理組織像は巣状・分節性壊死性糸球体腎炎 (necrotizing crescentic glomerulonephritis : NCGN) をきたし、臨床的には急速進行性糸球体腎炎 (rapidly progressive glomerulonephritis : RPGN) 症候群を呈する。

ANCA 関連血管炎は、標的抗原の相違により myeloperoxidase (MPO)-ANCA 関連血管炎と proteinase (PR3)-ANCA 関連血管炎に大別される。わが国では、MPO-ANCA 関連血管炎の頻度は PR3-ANCA 関連血管炎に比べ圧倒的に多い¹⁾。本稿では、わが国に多い MPO-ANCA 関連血管炎の腎障害 (MPO-ANCA 関連腎炎) に関し、NCGN との関連、病態解明の進歩、寛解時期の ANCA 測定の意義、診断・治療に関する現在進行中の多施設共同研究について述べる。

ANCA 関連血管炎と NCGN

NCGN は、蛍光抗体法 (免疫グロブリン、補体) による糸球体染色パターンで線状型、顆粒状型、微量免疫 (paucimmune) 型の 3 型に分けられる。全国調査では ANCA 関連

型 RPGN は NCGN のなかで最も多い病型で、免疫複合体 (immune complex : IC) 型、抗糸球体基底膜抗体 (anti-glomerular basement membrane : GBM) 抗体型と続いている¹⁾。各病型に関与する免疫機序として、線状型では抗 GBM、顆粒状型では IC、微量免疫型のほとんどでは ANCA が関連している。自験 42 例の微量免疫型 NCGN のうち 93 % (39/42 例) は蛍光抗体法および酵素抗体法 (ELISA) で ANCA 陽性で、7 % (3/42 例) のみが ANCA 陰性であった。ANCA 陽性のうち MPO-ANCA 陽性は 92 % (36/39 例)、PR3-ANCA 陽性が 5 % (2/39 例)、azurocidin-ANCA が 5 % (2/39 例 : 1 例は MPO-ANCA も陽性) であった²⁾。なお、現在わが国では、ニプロ社製と Biding Site 社製の ANCA 測定 ELISA 試薬が保険適用試薬として用いられ、双方ともに感度・特異度は優れている^{3,4)}。しかし、ANCA が弱陽性の場合には測定試薬の違いによって偽陰性の場合もある。微量免疫型 NCGN で ANCA が確実に陰性かどうかは、ELISA 測定試薬を変えて再測定し、さらに蛍光抗体法による ANCA 測定も併せて判断する必要がある。ANCA 測定試薬はこれまでに改良が重ねられ、現在も Capture ELISA など、より感度、特異度の高い ANCA 測定試薬が開発中である。Capture ELISA による PR3-ANCA 測定⁵⁾ はすでに欧州で使用が開始されている。現在のところ、ANCA 陰性微量免疫型 NCGN の免疫機序の関与は不明であるが、治療は ANCA 関連腎炎と同様な免疫抑制療法が行われている。

ANCA 関連腎炎の病態解明の進歩

実験動物モデルや ANCA 関連腎炎患者の血清や腎病理組織の検討などにより、ANCA は TNF- α 、IL-6、IL-8、IL-17 などのサイトカインと共役して好中球活性化をきたし、好中球から ANCA 対応抗原をはじめとした種々の酵素を放出させ、血管内皮細胞障害に関与していると推測されている^{6~13)}。

ANCA associated vasculitis and PRGN

杏林大学医学部第 1 内科

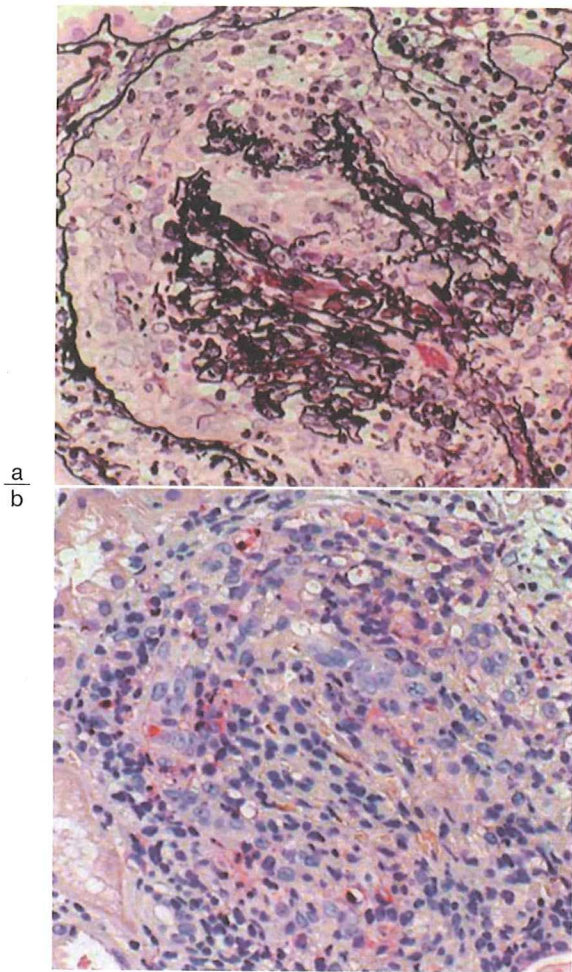


図1 MPO-ANCA 関連腎炎(細胞性半月体形成期)のMPO染色

- a : PAM 染色 : 係蹄壁の断裂, 全周性の細胞性半月体形成を認める。
 b : MPO 染色 : 糸球体に多数のMPO陽性細胞(細胞質が赤色に染色)とMPO陽性細胞近傍に係蹄壁へのMPO沈着を認める; Hematoxylin 染色で核は青く染色されている。

実際, NCGN を呈した ANCA 関連腎炎では, 図1に示すようにMPO陽性細胞が浸潤している¹³⁾。MPO-ANCA陽性細胞の大部分は好中球で, 一部単球が含まれている。また, 浸潤したMPO陽性細胞近傍の糸球体係蹄壁にはMPOの沈着が見られる。血管内皮細胞の表面マーカーであるCD34とMPOの関連をみると, 図2に示すように, MPO染色陽性の係蹄壁ではCD34染色の低下を認め, 内皮細胞障害が示唆される。ANCAの標的抗原であるMPOは, 1) 陽性荷電を有し陰性荷電である糸球体内皮細胞などの血管内皮細胞に結合する, 2) MPO-H₂O₂-Halide系を介し, ハイドロオキシラジカル(OCl⁻)などを産生し強力な組織

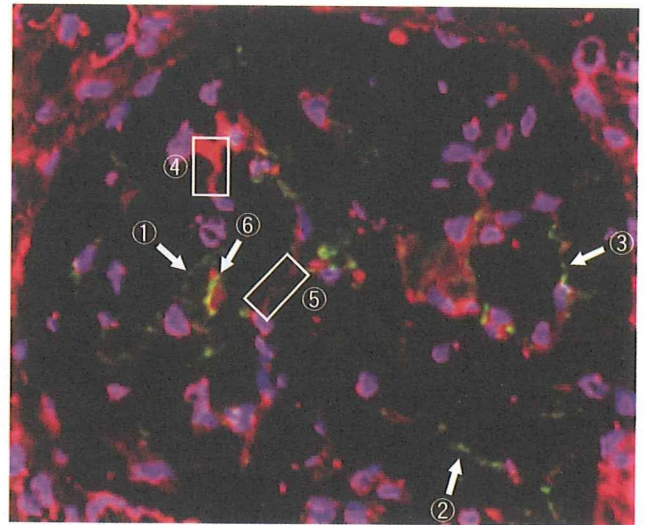


図2 MPO-ANCA 関連腎炎におけるMPOとCD34の二重染色所見

- ①②③ : 緑はMPO染色陽性 : MPOはCD34陰性の係蹄壁で陽性(緑色)に染色されている。
 ④⑤ : 赤はCD34染色陽性 : CD34はMPO陰性の係蹄壁に沿って染色されている。
 ⑥ : 黄色はMPOとCD34ともに陽性
 青 : 核染色陽性

障害を生ずる, 3) 好中球より放出される他のlysosomeの不活化を阻害し組織障害の増強作用を有する, などの特徴をもっている。したがって, 好中球が糸球体内皮細胞に浸潤・接着しMPOを放出し, 放出されたMPOが内皮に結合し, 係蹄壁の壊死, さらに半月体形成をきたすと考えられる。この活性化好中球による糸球体内皮細胞障害機序は, 図3に示すように腎炎の初期より生じていると推測される。その他, ANCA関連腎炎では好中球アポトーシスの遅延, 好中球の血管壁への接着増強, 血管壁の通過遅延などが報告されている^{14~16)}。

再燃予知の指標としてのANCA抗体価

ANCA関連血管炎の疾患概念の普及とANCA測定的一般化により, ANCA関連血管炎の短期予後は着実に改善傾向にある¹⁷⁾。しかし, ANCA関連血管炎では再燃が20~40%に認められ, 長期予後改善のためには再燃の予防と早期発見が重要である。

寛解時期のANCAの再陽性化が再燃の予知因子となるかどうかについてはいまだ賛否両論がある^{18~20)}。Wonら¹⁸⁾は, マサチューセッツ総合病院で, 寛解期にANCA抗体価(MPO-ANCAまたはPR3-ANCA)が4倍以上の上昇21回

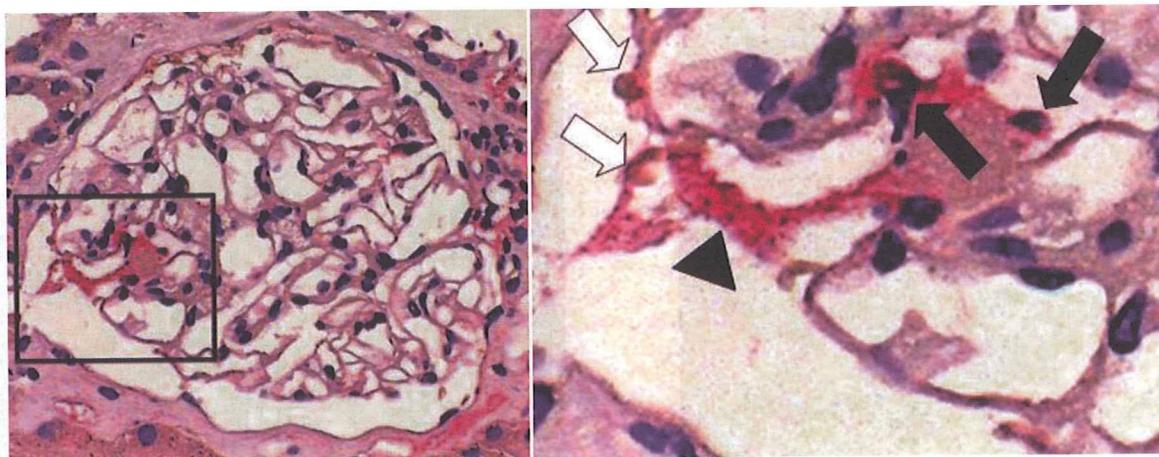


図 3 軽微な変化の糸球体における MPO 染色 (MPO-ANCA 関連腎炎初期例) a|b

a : MPO 染色 b : A の四角部の拡大像

↑ : MPO 陽性細胞

▲ : 係蹄壁の MPO 沈着。MPO 陽性細胞の近傍の係蹄壁に認められる。

⊃ : ポウマン腔に赤血球を認める。

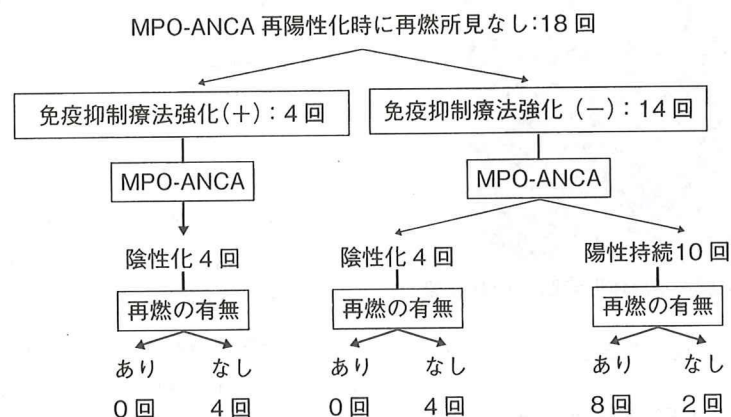


図 4 MPO-ANCA 陽性化時に再燃所見を認めなかった症例の予後

のうち、免疫抑制療法を強化した 11 回では再燃が 18% (2/11)であったのに対し、非強化 10 回ではすべて 1 年以内に再燃したと報告している。自験 MPO-ANCA 関連血管炎 (1991 年 3 月～2006 年 5 月の 25 年間で、免疫抑制療法施行で 1 年以上寛解し、MPO-ANCA 陰性化後も定期的 (2 週～3 カ月) に MPO-ANCA を測定し、経過中に MPO-ANCA の陽性化を認めたのは 25 回であった。内訳は 16 症例、男女比 1 : 1.3、初回受診時年齢 62 ± 14 歳、顕微鏡的多発血管炎 (microscopic polyangiitis : MPA) 13 例、Churg-Strauss 症候群 (Churg-Strauss syndrome : CSS) 3 例、観察期間 1.7～14 年 (平均 6.9 ± 3.9 年) であった。そのうち MPO-ANCA 再陽性化時にすでに血管炎の再燃所見を認めていたのは 7 回 (7/25 : 28%)、再燃所見を認めなかったのは

18 回 (18/25 : 72%) であった。図 4 に示すように、MPO-ANCA 再陽性化時に再燃所見を認めなかった 18 回のうち免疫抑制療法を強化したのは 4 回あり、いずれも再び ANCA は陰性化し、その後再燃は認めなかった。一方、免疫抑制療法の強化を行わなかった 14 回のうち 4 回は ANCA が 1～3 カ月以内に自然に陰性化した。陰性化した 4 回は全例再燃しなかった。しかし、ANCA が持続陽性であった 10 回のうち 8 回 (8/10 : 80%) は ANCA 再陽性化から 30 カ月まで (6 カ月以内の再燃 4 例、6 カ月～1 年以内の再燃 3 例、2 年 6 カ月 1 例) に再燃した。また、再燃した症例では、再燃までに ANCA 抗体価の上昇傾向を認めていた (MPO-ANCA 抗体価 : 再陽性化時 70 ± 48.5 EU, 再燃時 150 ± 168.2 EU, ニプロ社製 MPO-ANCA 測定試薬)。

したがって、寛解時期の ANCA 再陽性化に加え、持続的な ANCA 値上昇傾向のあるときは腎炎や血管炎の再燃のリスクが高いと考えられる。なお再燃した 8 回に対しては、再燃後に免疫抑制療法の強化が行われ全例寛解した。腎症再燃の典型例では、ANCA 再陽性化後に顕微鏡的血尿、蛋白尿の順に出現し、その後血清クレアチニン値が上昇する。再燃の早期発見には、ANCA 抗体価の再上昇とともに特に顕微鏡的血尿の出現や悪化に注意が必要である。どのようなイベントが再燃の危険因子なのかに関しては、現在、厚生労働省難治性血管炎調査研究班で後ろ向きのアンケート調査が開始されている。

わが国での多施設共同研究

1. ANCA 関連血管炎に属する血管炎の診断・分類基準の再評価

現在、わが国と欧米では MPA や CSS, Wegener 肉芽腫症などの全身性血管炎の診断に用いられている診断基準、分類基準が異なっている。わが国では主に厚生労働省難治性血管炎調査研究班の診断基準²¹⁾、Chapell-Hill 分類基準 (Chapel Hill Consensus Conference : CHCC)²²⁾が用いられ、欧米では CHCC、米国リウマチ学会 (American College of Rheumatology : ACR) 分類^{23,24)}、Lanham 分類²⁵⁾、Watts らのアルゴリズム分類²⁶⁾などが用いられている。これらの基準にはそれぞれ特徴、利点がある。例えば MPA に関して、厚生労働省の診断基準は MPO-ANCA およびわが国に多い間質性肺炎が項目に取り入れられ、組織所見は必ずしも必要としない。これに対し、CHCC 分類はあくまで系統的血管炎の各疾患および用語を定義したものであり、組織所見が必須である。また、ACR には多発動脈炎の基準はあるが MPA についての基準はない。今後、より厳密な ANCA 関連血管炎患者の国際比較検討には、各国で同じ基準による評価が必要である。現在、厚生労働省難治性血管炎調査研究班で Watts らのアルゴリズム分類と厚生労働省診断基準の比較検討を含む前向き臨床研究が開始されている。Watts らのアルゴリズム分類の基本は、ANCA 関連血管炎ではまず CSS (ACR または Lanham の基準による) を鑑別し、次に Wegener 肉芽腫症を鑑別 (ACR, CHCC の基準) し、これら 2 疾患の基準を満たしていない場合に MPA と診断するという手順である。一方、欧州血管炎研究グループ (EUVAS) を中心に、これまでの全身性血管炎の分類、用語の見直し作業も進められている。

2. 免疫抑制療法の検討

ANCA 関連血管炎の標準的治療 (ステロイド、エンドキサン治療) の有用性について、厚生労働省合同研究班による日本 MPO-ANCA 関連血管炎研究グループ (Japan MPO-ANCA-associated vasculitis study group : JMAAV) で前向き研究が行われ、すでに登録は終了し、現在、解析が進められている。

ANCA 関連血管炎の寛解維持療法に関しては、mycophenolate mofetil (MMF) の用量依存的な再燃予防に対する有用性、ステロイド減量効果が報告²⁷⁾されている。MMF の再燃予防効果に関しては現在 EUVAS で前向き試験が進行中である。わが国でも MMF と同様の免疫抑制作用機序を持つミゾリピン (mizoribin : MZB) の有用性が報告^{17,28)}され、MZB 治療の血管炎再燃予防効果および至適血中濃度に関する無作為前向き研究が進行中である (厚生労働省進行性腎障害調査研究班)。

おわりに

ANCA 関連血管炎の予後は着実に改善傾向にある。その大きな要因として、ANCA 関連血管炎の疾患概念の普及と ANCA 測定的一般化、治療法の改善、そしてわが国における健診、検尿システムが大きな役割を果たしてきたと考えられる。平成 20 年度より、75 歳以上の後期高齢者の基本健診項目から尿潜血反応、血清クレアチニン測定が除外された。今後、高齢者人口の増加が予測されるなか、高齢者に発症例の多い ANCA 関連腎炎の早期発見の遅延が危惧される。

ANCA 関連血管炎は、RPGN のなかで最も多い病型である。できるだけ RPGN の初期、できれば RPGN を呈する前の腎機能正常の腎炎期に診断し治療することが、更なる予後改善に重要である。

文 献

1. 堺 秀人, 黒川 清, 小山哲夫, 有村義宏, 木田 寛, 重松秀一, 鈴木理志, 二瓶 宏, 榎野博史, 上田尚彦, 川村哲也, 下条文武, 齊藤喬雄, 原田孝司, 比企能之, 吉田雅治. 急速進行性腎炎症候群の診療指針. 日腎会誌 2002 ; 44 : 55-82.
2. Kimura R, Matsuzawa N, Arimura Y, Soejima A, Nakabayashi K, Yamada A. Azurocidin-specific-ANCA-related idiopathic necrotizing crescentic glomerulonephritis. Am J Kidney Dis 2004 ; 43 : e7-10.
3. 橋本博史, 吉木 敬, 鈴木和男, 徳永勝士, 有村義宏, 吉田雅治, 沼野藤夫, 安田慶秀, 中林公正, 小林茂人, 居石

- 克夫, 津坂憲政, 中島伸之, 重松 宏, 小林 靖, 由谷親夫, 能勢真人, 尾崎承一, 金井芳之, 濱野慶朋, 鈴木 登, 松岡康夫, 吉田俊治, 川崎富夫, 森下竜一, 東 みゆき, 西村泰治, 稲葉 浩, 福原俊一. 厚生労働省厚生科学特定疾患・難治性血管炎に関する調査研究報告. 日臨免疫学会誌 2001 ; 24 : 336-346.
4. Ito-Ihara T, Muso E, Kobayashi S, Uno K, Tamura N, Yamaniishi Y, Fukatsu A, Watts RA, Scott DG, Jayne DR, Suzuki K, Hashimoto H. A comparative study of the diagnostic accuracy of ELISA systems for the detection of anti-neutrophil cytoplasm antibodies available in Japan and Europe. *Clin Exp Rheumatol* 2008 ; 26 : 1027-1033.
 5. O'Donnell JL, Hayman MW, Spellerberg MB, McLellan AD, Brooksbank K, Chapman PT, Stamp LK. Antineutrophil cytoplasmic antibody measurement : advantages and disadvantages of a capture PR3 ELISA and a direct PR3 ELISA. *Pathology* 2007 ; 39 : 258-263.
 6. Falk RJ, Tveetill 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.
 7. Arimura Y, Minoshima S, Tanaka U, Kamiya Y, Nakabayashi K, Kitamoto K, Nagasawa T, Sasaki T, Suzuki K. Serum myeloperoxidase and serum cytokines in anti-myeloperoxidase antibody-associated glomerulonephritis. *Clin Nephrol* 1993 ; 40 : 256-264.
 8. Ewert BH, Jennette JC, Falk RJ. Anti-myeloperoxidase antibodies stimulate neutrophils to damage human endothelial cells. *Kidney Int* 1992 ; 41 : 375-383.
 9. 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.
 10. Fujii A, Tomizawa K, Arimura Y, Nagasawa T, Ohashi Y, Hiyama T, Mizuno S, Suzuki K. Epitope analysis of myeloperoxidase (MPO) specific anti-neutrophil cytoplasmic autoantibodies (ANCA) in MPO-ANCA-associated glomerulonephritis. *Clin Nephrol* 2000 ; 53 : 242-252.
 11. Hoshino A, Nagao T, Nagi-Miura N, Ohno N, Yasuhara M, Yamamoto K, Nakayama T, Suzuki K. MPO-ANCA induces IL-17 production by activated neutrophils *in vitro* via classical complement pathway-dependent manner. *J Autoimmun* 2008 ; 31 : 79-89.
 12. Xiao H, Heeringa P, Hu P, Liu Z, Zhao M, Aratani Y, Maeda N, Falk RJ, Jennette JC. Antineutrophil cytoplasmic autoantibodies specific for myeloperoxidase cause glomerulonephritis and vasculitis in mice. *J Clin Invest* 2002 ; 110 : 955-963.
 13. 川嶋聡子, 有村義宏, 中林公正, 山田 明. MPO-ANCA 関連腎炎における糸球体内 MPO 陽性細胞および細胞外 MPO についての腎病理組織学的検討. 日腎会誌 2009 ; 51 : 56-67.
 14. Moosig F, Csernok E, Kumanovics G, Gross WL. Opsonization of apoptotic neutrophils by anti-neutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA) leads to enhanced uptake by macrophages and increased release of tumour necrosis factor-alpha (TNF-alpha). *Clin Exp Immunol* 2000 ; 122 : 499-503.
 15. Nolan SL, Kalia N, Nash GB, Kamel D, Heeringa P, Savage CO. Mechanisms of ANCA-mediated leukocyte-endothelial cell interactions *in vivo*. *J Am Soc Nephrol* 2008 ; 19 : 973-984. Epub 2008 Feb 27
 16. Cassleman BL, Kilgore KS, Miller BF, Warren JS. Antibodies to neutrophil cytoplasmic antigens induce monocyte chemoattractant protein-1 secretion from human monocytes. *J Lab Clin Med* 1995 ; 126 : 495-502.
 17. 有村義宏, 吉原 堅, 小宮郁子, 大和恒恵, 中林公正, 山田 明. ANCA 関連血管炎—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ピン治療についての検討. 臨床リウマチ 2005 ; 17 : 290-298.
 18. Han WK, Choi HK, Roth RM, McCluskey RT, Niles JL. Serial ANCA titers : useful tool for prevention of relapses in ANCA-associated vasculitis. *Kidney Int* 2003 ; 63 : 1079-1085.
 19. Lurati-Ruiz F, Spertini F. Predictive value of antineutrophil cytoplasmic antibodies in small-vessel vasculitis. *J Rheumatol* 2005 ; 32 : 2167-2172.
 20. Kerr GS, Fleisher TA, Hallahan CW, Leavitt RY, Fauci AS, Hoffman GS. Limited prognostic value of changes in antineutrophil cytoplasmic antibody titer in patients with Wegener's granulomatosis. *Arthritis Rheum* 1993 ; 36 : 365-371.
 21. 橋本博史, V. 顕微鏡的多発血管炎, VII. Wegener's 肉芽腫症, 難治性血管炎の診療マニュアル(厚生科学研究特定疾患対策研究事業難治性血管炎に関する調査研究班). 東京 : キタ・メディア, 2002 : 24-34.
 22. Jennette JC, Falk RJ, Andrassy K, et al. Nomenclature of systemic vasculitides. Proposal of an international consensus conference. *Arthritis Rheum* 1994 ; 37 : 187-192.
 23. Masi AT, Hunder GG, Lie JT, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Churg Strauss syndrome (allergic granulomatosis and angiitis). *Arthritis Rheum* 1990 ; 33 : 1094-1100.
 24. Leavitt RY, Fauci AS, Bloch DA, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Wegener's granulomatosis. *Arthritis Rheum* 1990 ; 33 : 1101-1107.
 25. Lanham JG, Elkon KB, Pusey CD, et al. Systemic vasculitis in asthma and eosinophilia : a clinical approach to the Churg-Strauss syndrome. *Medicine (Baltimore)* 1984 ; 63 : 65-81.
 26. Watts R, Lane S, Hanslik T, et al. Development and validation of a consensus methodology for the classification of the ANCA-associated vasculitides and polyarteritis nodosa for epidemiological studies. *Ann Rheum Dis* 2007 ; 66 : 222-227.
 27. Koukoulaki M, Jayne DR. Mycophenolate mofetil in anti-neu-

- trophil cytoplasm antibodies-associated systemic vasculitis. Nephron Clin Pract 2006 ; 102 (3-4) : C100-107. Epub 2005 Nov10
28. Hirayama K, Kobayashi M, Hashimoto Y, Usui J, Shimizu Y, Hirayama A, Yoh K, Yamagata K, Nagase S, Nagata M, Koyama A. Treatment with the purine synthesis inhibitor mizoribine for ANCA-associated renal vasculitis. Am J Kidney Dis 2004 ; 44 : 57-63.

【腎炎，腎症の免疫抑制療法】

総論*

有村義宏**

はじめに

糸球体腎炎では，糸球体への免疫グロブリンや補体の沈着，サイトカインや細胞性免疫の異常などがあり，その発症・進展に，免疫異常の関与が推測されている。このため，表に示すような種々の免疫抑制療法が用いられている。本稿では，これら免疫抑制療法のなかで糸球体腎炎に用いられている免疫抑制薬，生物学的製剤について概説する。

I. 糸球体腎炎治療に対する免疫抑制薬の適応

糸球体腎炎に対する免疫抑制療法の第一選択薬は副腎皮質ステロイド薬であり，免疫抑制薬は基本的に第二選択薬である。また，免疫抑制薬を単独で用いることは少なく，ほとんどが副腎皮質ステロイド薬との併用療法である。

免疫抑制薬を腎炎の寛解導入薬として使用する場合は，①ネフローゼ症候群や急速進行性腎炎など，臨床的または組織学的に腎炎の活動性が亢進している時期，②ステロイドの効果が乏しいとき，③血管炎を合併しているとき，④精神症状出現や糖尿病の悪化などステロイドによる副作用が強く，十分なステロイド量の使用が困難なときなどである。

表 糸球体腎炎・腎症に対する免疫抑制療法の種類

- | |
|---|
| 1) 薬物療法 |
| 1. 副腎皮質ステロイド薬 |
| 2. 免疫抑制薬 |
| a) アルキル化薬：cyclophosphamide |
| b) 代謝拮抗薬：azathioprine, mizoribin, mycophenolate mofetil |
| c) カルシニューリン阻害薬：ciclosporin, tacrolimus |
| 3. 生物学的製剤：rituximab, infliximab |
| 4. 血液製剤 |
| a) 大量γグロブリン静注療法 |
| 2) アフェレシス |
| 1. 血漿交換療法 |
| 2. 血球除去療法 |

II. 免疫抑制薬の作用機序と糸球体腎炎への応用

1. アルキル化薬

シクロホスファミド (cyclophosphamide：CPA，商品名：エンドキサン)

免疫抑制薬開発の歴史は，戦争と深くかかわっている。最初の免疫抑制薬は，ドイツ軍，アメリカ軍で毒ガス兵器として開発されていたナイトロジェンマスタードである。1943年多量のマスタードガスを積載したタンカーの沈没事件があり，こ

* Immunosuppressive therapy for glomerulonephritis or nephropathy

key words：アルキル化薬，代謝拮抗薬，カルシニューリン阻害薬

** 杏林大学医学部第一内科 ARIMURA Yoshihiro

[〒181-8611 三鷹市新川 6-20-2]

のとき救助された人々に白血球減少などの血球異常が認められた。これに着目し、ナイトロジェンマスタードを悪性リンパ腫患者に投与したところ腫瘍の縮小を認めた。これを契機に抗癌薬としてナイトロジェンマスタード誘導体の開発が各国で試みられ、ドイツで CPA が製品化された。CPA は肝で代謝され活性型となり、癌細胞 DNA 分子内のグアニンをアルキル化し DNA 鎖を架橋して DNA 合成を阻害し、癌細胞増殖を抑制する。日本では 1962 年より悪性腫瘍治療薬として用いられている。現在も保険適用は悪性腫瘍のみであるが、CPA は癌細胞だけでなく、免疫担当細胞であるリンパ球、特に B リンパ球の DNA 合成を阻害し、その活性化・増殖を障害することで、細胞性免疫、液性免疫の双方を強力に抑制する。このため、古くより免疫抑制薬としても用いられ、現在もなお、ループス腎炎や ANCA 関連腎炎などの治療に用いられている。特に活動性の強いループス腎炎 (IV 型, V 型) や ANCA 関連腎炎 (顕微鏡的多発血管炎, Wegener 肉芽腫症, Churg-Strauss 症候群などによる腎炎), 膜性増殖性腎炎, 難治性ネフローゼ症候群などに用いられている。投与法は経口または経静脈的大量投与 (IVCY) が行われる。両治療法は、効果は同等で副作用は IVCY のほうが少ないと報告されている¹⁾。欧米の報告でネフローゼ症候群を示す膜性腎症例でステロイドにアルキル化薬 (CPA またはわが国では未発売のクロラムブシルを含む) の有効性が示された²⁾。しかし、わが国の多施設共同後ろ向き調査では CPA 併用はステロイド単独を上回る治療成績は得られていない³⁾。

副作用は白血球減少など多岐にわたるが、長期使用する場合には特に性腺機能障害や発癌性が問題となる。これらは用量依存性に出現するため、総用量に注意し総投与量が 10 g を超えないようにすることが重要である。また、特に日本人では欧米人に比べ感染症などの副作用を生じやすく腎炎に対しては CPA は 1 mg/kg の少量投与が原則である。なお、CPA は尿中未変化体の排泄率は 5~25% 程度と低いものの、腎機能低下の場合に

は排泄量が著明に低下し、活性代謝物が蓄積する。このため、腎機能低下に応じ CPA 量を 30~70% に減量する必要がある。

2. 代謝拮抗薬

1) アザチオプリン (azathioprine : AZP, 商品名イムラン, アザニン)

AZP は 1952 年、アメリカの女性薬理学者 Gertrude Belle Elion (1918~1999) により発見され、1963 年 Joseph E. Murray (1919~) により初めてヒトの腎移植に応用された。日本では 1969 年から臓器移植における拒絶反応抑制で保険適用薬となった。Elion はアザチオプリン発見の功績を認められ、Murray は移植への応用を認められノーベル医学・生理学賞を受賞している。腎炎に関しては、現在も保険適用はないが、イムランは 2006 年にクローン病と潰瘍性大腸炎治療に対して保険適用が追加された。AZP は、生体内で 6-メルカプトプリン (6-MP) に代謝され、プリンヌクレオチドの生合成を阻害し、細胞内の GTP (guanosine triphosphate) を枯渇させる。AZP は、リンパ球に特異性の高い *de novo* 経路の特異的阻害薬で、リンパ球のなかでも特に T リンパ球の活性化や増殖を阻害し、サイトカインや抗体の産生を抑制する。

AZP は CPA に比べ、白血球減少症、催奇性などの副作用は少ないが、寛解導入療法としては CPA に比べて免疫抑制力が弱い。このため、腎炎に関して AZP は主にシクロホスファミド療法後の寛解維持薬として用いられてきた。2003 年欧州血管炎グループ (UVAS) による ANCA 関連血管炎の寛解維持における検討 (無作為前向き試験)⁵⁾ では、AZP と CPA の再燃率に差がなかったことなどより、寛解維持薬として CPA に比べ副作用の少ない AZP が再評価されている。

一方、寛解導入薬としても 2004 年 Contreras により重症ループス腎炎に対する有効性が報告⁴⁾ され、注目されている。

2) ミゾリビン (mizoribin : MZB, 商品名 : フレディニン)

MZB は、わが国で開発されたプリン代謝拮抗薬で、生体内でミゾリビン-5'リン酸 (MZB-5' MP) に代謝され薬効を発揮する。de novo 系の律速酵素であるイノシンモノホスフェイト合成酵素 (inosine monophosphate dehydrogenase : IMPDH) を可逆的・特異的に阻害し、活性化 T リンパ球、B リンパ球に対して代謝抑制効果を示す。

MZB は 1984 年に臓器移植における拒絶反応の抑制で保険適用が承認され、さらにループス腎炎やネフローゼ症候群、関節リウマチに対しても保険適用が拡大されている。最近、MZB の免疫抑制効果を高めるため、ループス腎炎や ANCA 関連腎炎の寛解導入薬および寛解維持薬として 1 日 150 mg/日の 1 回投与や数日間隔での大量パルス治療が試みられている^{6,7)}。また、現在 ANCA 関連腎炎に対する寛解維持薬としての有用性、適正な血中濃度に関する臨床試験が厚生労働省進行性腎障害調査研究班で進行中である。

3) ミコフェノール酸モフェチル (mycophenolate mofetil : MMF, 商品名セルセプト)

MMF は生体内でミコフェノール酸に代謝され薬効を発揮する。このミコフェノール酸は、MZB と同様に de novo 系の律速酵素である IMPDH を可逆的・特異的に阻害し、リンパ球代謝抑制効果を示す。MMF は 1994 年より、臓器移植における拒絶反応抑制で保険適用となっている。現在、腎炎に対する保険適用はないが、欧米を中心にループス腎炎の寛解導入薬として CPA と同等または CPA 以上の有効性が報告されている⁸⁾。また、再燃を繰り返す ANCA 関連血管炎に対する寛解維持療法としての有用性が報告されている⁹⁾。一次性腎炎では、膜性腎症に対する有効性も報告されている¹⁰⁾。

3. カルシニューリン阻害薬

カルシニューリンは Ca^{2+} -カルモデュリン依存性の脱リン酸化酵素で、T 細胞受容体刺激で活性

化され、転写因子である NFAT (nuclear factor of activated T cells) を脱リン酸化し、IL-2 などのサイトカイン転写を誘導する。シクロスポリンはこの過程を細胞内のシクロフィリンと結合することで、タクロリムスは FK 結合蛋白への結合を介して阻害し、IL-2 産生を抑制する。

1) シクロスポリン (ciclosporin : 商品名 : サ ンディミュン, ネオオーラル)

シクロスポリンは 1970 年代の初め、ノルウェーの土中の真菌の培養液から抽出・開発された免疫抑制薬である。1980 年からアメリカで使われ、わが国では、1985 年に臓器移植における拒絶反応抑制で保険適用となっている。

腎炎に関しては、ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群に保険適用となり、現在微小変換型ネフローゼ症候群や巣状糸球体硬化症において、ステロイドに次ぐ第二次選択薬として最も利用されている¹¹⁾。しかし、寛解後にシクロスポリンをいつまで継続すべきかについてはまだ結論がでていない。

2) タクロリムス (tacrolimus : 商品名プログ ラフ)

タクロリムスは 1984 年、筑波山の土壌から分離した放射菌の代謝物から抽出・開発された薬剤で、1996 年に臓器移植における拒絶反応抑制で保険適用となっている。さらに 2007 年にループス腎炎にも保険適用が拡大された。一次性腎炎に関しては巣状糸球体硬化症やステロイドやシクロスポリンで難治性であった微小変換型ネフローゼでの有用性が報告されている¹²⁾。副作用に関しては腎障害などシクロスポリンと共通するものが多いが、シクロスポリンよりも耐糖能異常の頻度が高い。なお、シクロスポリンでみられる多毛や歯肉腫脹は認めない。

3) リツキシマブ (rituximab : 商品名リツキ サン)

ヒト CD20 抗原は、Pro-B 細胞、形質細胞を除くほとんどすべての正常 B リンパ球および腫瘍化

した B リンパ球に発現している分化抗原で、B リンパ球以外の細胞には発現していない。リツキシマブは、1991 年、B 細胞を特異的に障害する抗 CD20 モノクローナル抗体 (抗ヒト CD20 ヒト・マウスキメラ抗体) として製造された。わが国では、2001 年より CD20 陽性の B 細胞性非ホジキンリンパ腫治療に対して保険適用が認められている。また腎炎に対する保険適用はないが、膜性腎症、小児難治性ネフローゼ、ANCA 関連血管炎およびループス腎炎での有効性が報告されている^{13,14)}。

おわりに

糸球体腎炎に対して、現在用いられている免疫抑制薬は、悪性腫瘍や移植の拒絶反応抑制に開発されてきた薬である。糸球体腎炎治療に関しては、適切な投与方法・投与量の工夫、的確な血中濃度モニタリング、薬剤中止基準の設定など未解決の問題も多い。海外の報告を参考にしつつ、日本人に適した免疫抑制薬の使用・開発が望まれる。

文 献

- 1) Illei GG, Austin HA, Crane M, et al : Combination therapy with pulse cyclophosphamide plus pulse methylprednisolone improves long-term renal outcome without adding toxicity in patients with lupus nephritis. *Ann Intern Med* 135 : 248-257, 2001
- 2) Hogan SL, Muller KE, Jennette JC, et al : A review of therapeutic studies of idiopathic membranous glomerulopathy. *Am J Kidney Dis* 25 (6) : 862-875, 1995
- 3) Shiiki H, Saito T, Nishitani Y, et al ; Research Group on Progressive Renal Diseases in Japan : Prognosis and risk factors for idiopathic membranous nephropathy with nephrotic syndrome in Japan. *Kidney Int* 65 (4) : 1400-1407, 2004
- 4) Contreras G, Pardo V, Leclercq B, et al : Sequential therapies for proliferative lupus nephritis. *N Engl J Med* 350 (10) : 971-980, 2004
- 5) Jayne D, Rasmussen N, Andrassy K, et al ; European Vasculitis Study Group : A randomized trial of maintenance therapy for vasculitis associated with antineutrophil cytoplasmic autoantibodies. *N Engl J Med* 349 (1) : 36-44, 2003
- 6) Tanaka H, Suzuki K, Nakahata T, et al : Mizoribine oral pulse therapy for patients with disease flare of lupus nephritis. *Clin Nephrol* 60 (6) : 390-394, 2003
- 7) Kawasaki Y, Hosoya M, Kobayashi S, et al : Efficacy of single dose of oral mizoribine pulse therapy two times per week for frequently relapsing nephrotic syndrome. *J Nephrol* 20 (1) : 52-56, 2007
- 8) Appel GB, Contreras G, Dooley MA, et al ; the Aspreva Lupus Management Study Group : Mycophenolate mofetil versus cyclophosphamide for induction treatment of lupus nephritis. *J Am Soc Nephrol*, 2009 Apr 15 [Epub ahead of print]
- 9) Koukoulaki M, Jayne DR : Mycophenolate mofetil in anti-neutrophil cytoplasm antibodies-associated systemic vasculitis. *Nephron Clin Pract* 102 (3-4) : c100-107, 2006 [Epub 2005 Nov 10]
- 10) Choi MJ, Eustace JA, Gimenez LF, et al : Mycophenolate mofetil treatment for primary glomerular diseases. *Kidney Int* 61 (3) : 1098-1114, 2002
- 11) Cattran DC : Cyclosporin in the treatment of idiopathic focal segmental glomerulosclerosis. *Semin Nephrol* 23 (2) : 234-241, 2003
- 12) Tang S, Tang AW, Tam MK, et al : Use of tacrolimus in steroid- and cyclophosphamide-resistant minimal change nephrotic syndrome. *Am J Kidney Dis* 42 (5) : E13-15, 2003
- 13) Ruggenti P, Cravedi P, Sghirlanzoni MC, et al : Effects of rituximab on morphofunctional abnormalities of membranous glomerulopathy. *Clin J Am Soc Nephrol* 3 (6) : 1652-1659, 2008 [Epub 2008 Aug 6]
- 14) Camous L, Melander C, Vallet M, et al : Complete remission of lupus nephritis with rituximab and steroids for induction and rituximab alone for maintenance therapy. *Am J Kidney Dis* 52 (2) : 346-352, 2008 [Epub 2008 Jun 24]

* * *

症例報告

維持透析導入後も 18 年間 MPO-ANCA 高値が持続し、
肺胞出血で再燃した顕微鏡的多発血管炎の 1 例

岩澤 彰子¹ 池谷 紀子¹ 齋藤 督芸¹ 要 伸也¹
 有村 義宏¹ 山田 明¹ 小川 勝²
 杏林大学医学部第 1 内科 (腎臓・リウマチ膠原病内科)¹ 並木橋クリニック²

キーワード：ANCA, MPO-ANCA 持続高値, 再燃, 維持透析, 肺胞出血
 (要旨)

維持透析導入から 18 年間の MPO-ANCA 高値持続後に、肺出血と強膜炎で再燃した顕微鏡的多発血管炎の 1 例を報告する。症例は 60 歳、女性。1986 年に尿蛋白、尿潜血を指摘され、腎生検で半月体形成を伴う巣状壊死性糸球体腎炎を認めた。1990 年 2 月、急速進行性糸球体腎炎および肺出血を呈し入院。顕微鏡的多発血管炎と診断され、ステロイドパルス療法を施行。肺出血は改善したが、腎不全は改善なく維持透析導入となった。この時の MPO-ANCA は 260EU と高値で、その後血管炎症状を認めないものの、以降 18 年間 MPO-ANCA は 200~500EU と高力価陽性が持続した。2008 年 1 月、咳・全身倦怠感が出現し、胸部 X 線上、両肺野に広範なびまん性微細粒状影を認め入院。胸腔鏡下肺生検にて、肺胞出血と診断された。肺胞出血の発症時期を検討したところ、臨床的には無症状かつ炎症所見も認められなかったが、胸部 X 線写真を確認しえた 2005 年以降より軽度の肺微細粒状影が認められ、軽微な肺出血を反復していたと考えられた。ANCA 高値が持続する維持透析症例では、臨床的に寛解と考えられていても長期間を経てから再燃する可能性があり、特に症状に乏しく慢性に経過する肺胞出血の出現に留意し注意深く経過を追う必要があると思われる。

A case report of a maintenance hemodialysis patient who relapsed with alveolar hemorrhaging after a high MPO-ANCA titer that persisted for 18 years

Akiko Iwasawa¹, Noriko Ikegaya¹, Masaki Saitou¹, Shinya Kaname¹, Yoshihiro Arimura¹, Akira Yamada¹ and Masaru Ogawa²
 First Department of Internal Medicine, Kyorin University¹; Namikibashi Clinic²

Key words : anti-neutrophil cytoplasmic autoantibody : ANCA, high MPO-ANCA titer, relapse, maintenance hemodialysis, alveolar hemorrhaging

(Abstract)

We report a relapse of microscopic polyangiitis with alveolar hemorrhaging and scleritis in a patient with a high MPO-ANCA titer that had persisted for 18 years after the introduction of hemodialysis. A 60-year-old woman was admitted to our hospital because of coughing and progressive anemia. Proteinuria and hematuria had been previously detected in 1986. Renal biopsy had shown focal segmental necrotizing glomerulonephritis with crescents. In February 1990, she was admitted to our hospital because of rapidly progressive glomerulonephritis with alveolar hemorrhaging, and was diagnosed as having microscopic polyangiitis. ANCA titer at that time was 260EU. Although steroid pulse therapy improved her pulmonary hemorrhaging, renal failure progressed and she was started on maintenance hemodialysis. Even in the remission stage, a high MPO-ANCA titer had persisted for 18 years during maintenance hemodialysis. In January 2008, she was admitted with coughing and progressive anemia. Chest Xp showed a diffuse reticular shadow on both lungs. Lung biopsy demonstrated old and new

岩澤 彰子 杏林大学医学部第 1 内科 (腎臓・リウマチ膠原病内科) 〒181-8611 東京都三鷹市新川 6-20-2
 Akiko Iwasawa Tel : 0422-47-5511 Fax : 0422-44-0645

[受付日 : 2009 年 3 月 4 日, 受理日 : 2009 年 6 月 26 日]

alveolar hemorrhaging. Although, she had not shown signs of vasculitis, a review of her chest Xp suggested that mild alveolar hemorrhaging had occurred repeatedly since 2005. Physicians should pay attention to the occurrence of chronic alveolar hemorrhaging in maintenance hemodialysis patients with a high MPO-ANCA titer during the remission phase.

緒 言

抗好中球細胞質抗体 (anti-neutrophil cytoplasmic autoantibody : ANCA) 関連血管炎は多臓器に血管炎を生じ、透析導入率、死亡率ともに高い疾患で、再燃率も高いことが知られている。このため寛解後も再燃を予防し、また再燃をより早く察知することが重要となる。ANCA 抗体価の再陽性化は、再燃の予知に有用との報告がある¹⁻⁷⁾。しかし、透析導入後の再燃および維持透析期における ANCA の意義についての検討は少ない⁸⁾。

今回われわれは、維持透析導入後寛解し、約18年間のMPO-ANCA高値持続後に、肺胞出血と強膜炎で再燃した顕微鏡的多発血管炎 (microscopic polyangiitis : MPA) の1例を経験した。本例はANCA関連血管炎の維持透析期の治療、再燃を考える上で貴重な症例と思われ、若干の考察を加え報告する。

I. 症 例

患者：60歳，女性。

主訴：咳嗽，全身倦怠感。

既往歴：20歳，虫垂炎。34歳，両側鼠径ヘルニア。

家族歴：特記すべきことなし。

現病歴：1986年38歳時に尿蛋白，尿潜血を指摘され，1989年8月当科に入院，腎生検を施行した。腎生検組織では，6個の糸球体のうち2個の糸球体が硬化しており，1個の糸球体の一部に細胞性半月体を認め巣状壊死性糸球体腎炎の所見であった (図1)。残り3個の糸球体のうち1個はメサンギウム基質の増加を認め，2個はほぼ正常の糸球体であった。蛍光染色，電顕では糸球体が含まれておらず，顕微鏡的多発血管炎，IgA腎症，巣状糸球体硬化症などが鑑別疾患としてあげられたが，確定診断には至らなかった。同年12月，血痰と鼻出血が出現し，1990年2月，急速進行性腎炎症候群および肺出血 (図4a) を呈し，当科に入院した。臨床所見より顕微鏡的多発血管炎と診断し，ステロイドパルス療法を施行した。これにより肺出血は改善したが (図4b)，腎不全は改善なく維持透析導入となった。後日，保存血清を用い，この時のMPO-ANCAを測定したところ260EUと高値であった。

以降，近医で維持透析 (3回/週) を施行。MPO-ANCA 200~500EUと高力価陽性は持続していたが，血痰などの血管炎症状を認めず順調に経過していたため，免疫抑制療法を行わず経過観察していた。また，

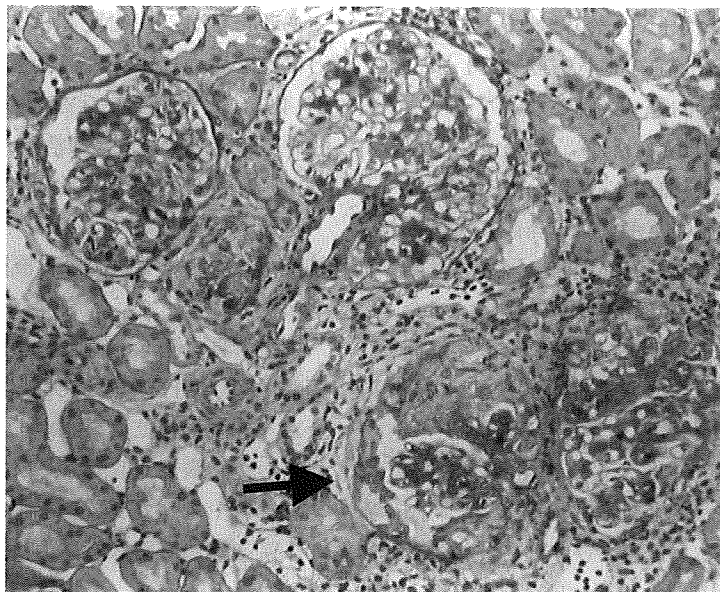


図1 腎生検組織所見 (1989年8月)
巣状壊死性糸球体腎炎，➡：半月体を形成する糸球体。

表1 入院時検査所見 (2008年1月21日)

末梢血検査		血清学的検査	
Hb	9.8 g/dL	CRP	0.6 mg/dL
Ht	30.9 %	IgG	2,036 mg/dL
RBC	321 × 10 ⁴ /μL	IgA	276 mg/dL
Plt	22.5 × 10 ⁴ /μL	IgM	376 mg/dL
WBC	5,200/μL	Fe	35 μg/dL
Neutro	83.7 %	TIBC	188 μg/dL
Eo	1.8 %	UIBC	153 μg/dL
Baso	0.0 %	Ferritin	704 ng/mL
Mono	3.0 %	KL-6	909 U/mL
Lympho	11.5 %	SP-D	102 mg/mL
赤沈		MPO-ANCA	233 EU
1h	120 mm	PR3-ANCA	<10 EU
2h	135 mm	ACE	20.0 IU/L
凝固検査		動脈血液ガス (室内)	
PT	94.0 %	pH	7.321
APTT	41.1 sec	PaCO ₂	32 Torr
生化学検査		PaO ₂	64.4 Torr
Na	145 mmol/L	HCO ₃	16.1 meq
K	5.6 mmol/L	呼吸機能検査	
Cl	108 mmol/L	肺活量	52.8 %
Ca	9.0 mg/dL	1秒率	76.1 %
IP	5.1 mg/dL	抗酸菌検査	
UN	95.4 mg/dL	ツベルクリン反応	陰性
Cr	10.3 mg/dL	喀痰抗酸菌塗抹	陰性
TP	7.0 g/dL	培養	陰性
Alb	4.0 g/dL	胃液抗酸菌培養	陰性
T-bil	0.2 mg/dL		
AST	30 IU/L		
ALT	28 IU/L		
LDH	184 U/L		
Glu	103 mg/dL		

当院にも年に1~2回通院していた。

維持透析導入から18年経過した2008年1月、咳嗽と微熱、全身倦怠感が持続し、胸部X線で中下肺野を中心としたびまん性微細粒状影を認めた。またエリスロポエチン製剤に不応性の貧血の進行も認め、1月21日、精査目的に当院呼吸器内科へ入院となった。

入院時現症：身長140cm、体重32.5kg、体温36.4℃、脈拍90回/分・整、血圧120/86mmHg、意識清明。眼瞼結膜に貧血を認めたが、眼球結膜に黄疸、充血は認めなかった。頸部リンパ節腫脹を認めず、胸部聴診上、両下肺野背側優位に乾性ラ音を聴取、また左第3肋間に収縮期雑音 Levine II/VIを聴取した。腹部所見に異常なく、皮疹、浮腫を認めなかった。神経学的所見に異常は認めなかった。

入院時検査所見 (透析2日後：表1)：

血液検査所見：末梢血検査では、Hb 9.8 g/dL、Ht 30.9%と正球性正色素性貧血、および赤沈の亢進を認めた。生化学的検査ではK 5.6 mmol/L、Ca 9.0 mg/dL、IP 5.1 mg/dL、UN 95.4 mg/dLであった。血清

学的検査ではCRP 0.6 mg/dLと弱陽性で、ferritinは704 ng/mLと高値であった。またKL-6は909 U/mLと高値であったが、ACEは20.0 IU/Lと正常範囲内であった。MPO-ANCAは233EU (基準値<20EU)と高値を示した。また、動脈血液ガス分析ではPaO₂ 64.4 Torrと低酸素血症を認めた。

呼吸機能検査所見：肺活量52.8%と拘束性障害を認めた。1秒率は76.1%と正常範囲であった。

抗酸菌検査所見：ツベルクリン反応は陰性で、喀痰抗酸菌塗抹・培養検査、胃液抗酸菌培養検査も陰性であった。

画像所見 (図2a, 図2b)：胸部単純X線写真では、両側中・下肺野を中心にびまん性微細粒状影を認めた。なお、心陰影の拡大を認めず、肺門陰影の拡大も認めなかった。胸部CTでは、びまん性に小葉中心性の淡い結節影やスリガラス影を認めた。

入院後経過：画像所見より間質性肺炎、肺胞出血、サルコイドーシス、粟粒結核などが疑われ、気管支鏡検査で吸引喀痰細胞診、TBLBを行った。細胞診では

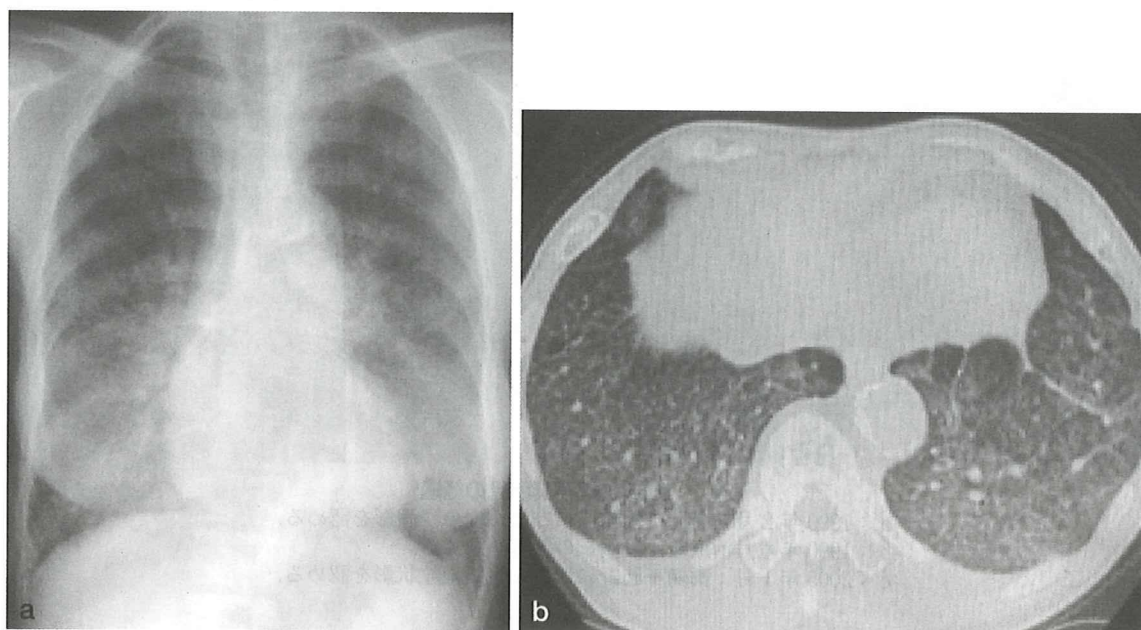


図2 a：胸部単純X線写真（2008年1月）. 両側中・下肺野を中心にびまん性微細粒状影を認める。
b：胸部単純CT（2008年1月）. 両下肺野にびまん性に小葉中心性の淡い結節影，スリガラス影を認める。

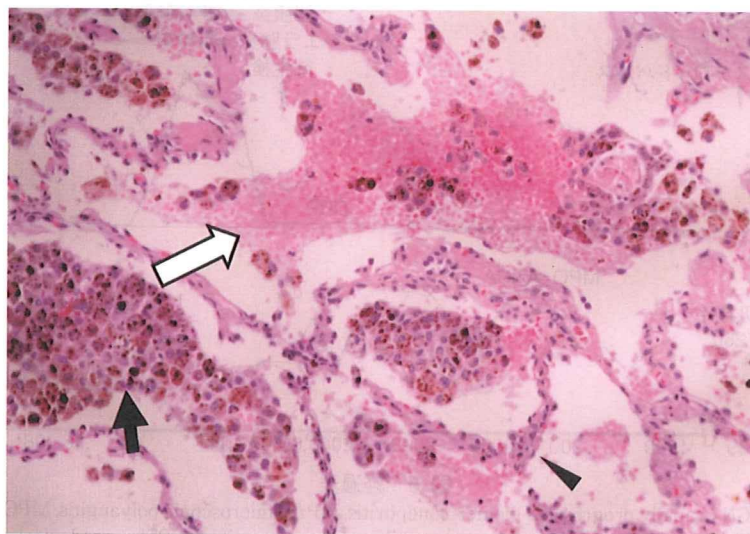


図3 肺生検組織（2008年2月）
⇨：比較的新しい出血を認める。⇨：ヘモジデリンを貪食したマクロファージの集簇が認められる。▶：肺胞隔壁に軽度の細胞浸潤が認められる。

ヘモジデリンを貪食した組織球が多数存在し，生検組織4片すべてでヘモジデリンを貪食したマクロファージが多数集簇する所見を認めた．乾酪壊死，類上皮肉芽腫を認めず，チールネルゼン染色で結核菌を認めなかった．以上の所見より肺胞出血を強く疑い，確定診断および原因精査のため2月13日胸腔鏡下肺生検を行った．図3に示すように，肺生検組織では，肺胞内に新旧の出血所見が認められ，ヘモジデリンを貪食したマクロファージの集簇が認められた．肺胞隔壁にも

軽度の細胞浸潤が認められた．これらの所見から，慢性肺胞出血と診断した．

慢性肺胞出血出現時期の検討を行ったところ，保存してある2005年の胸部X線写真ですでに，両下肺に軽度の微細粒状影を認めていた（図4c）．当時は，臨床的には無症状かつ炎症所見もなかったが，2005年以前から軽微な肺胞出血を反復していたものと考えられた．症状や炎症所見に乏しく慢性の経過であったため，2008年3月25日よりミゾリピン50mg/毎透析後

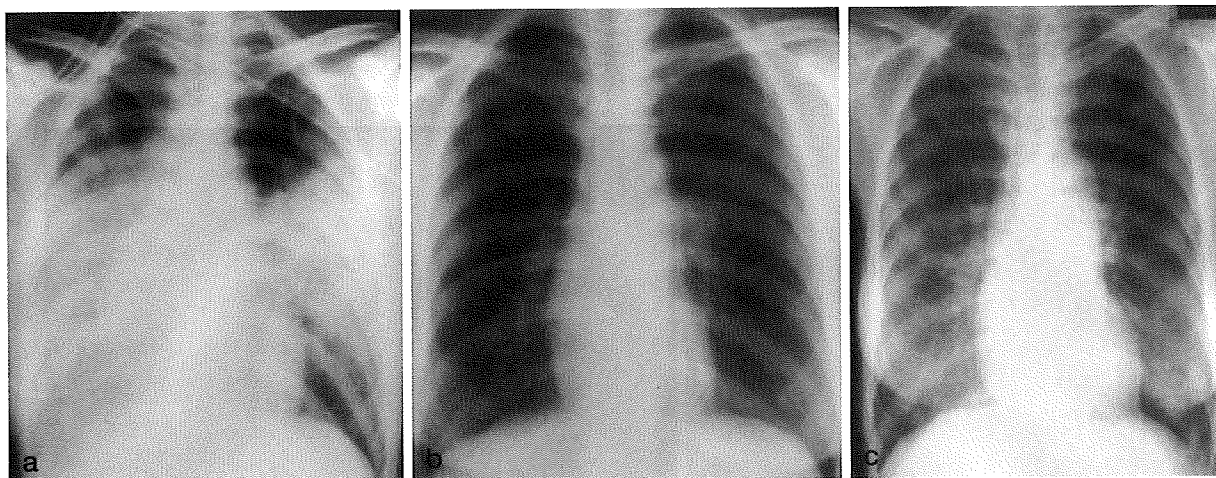


図4 胸部X線写真所見の経過

- a : 1990年2月初発時：両側肺にびまん性の浸潤影を認める。
- b : 1990年4月治療後：浸潤影の改善を認める。
- c : 2005年1月：両側下肺野にびまん性微細粒状影を認める。

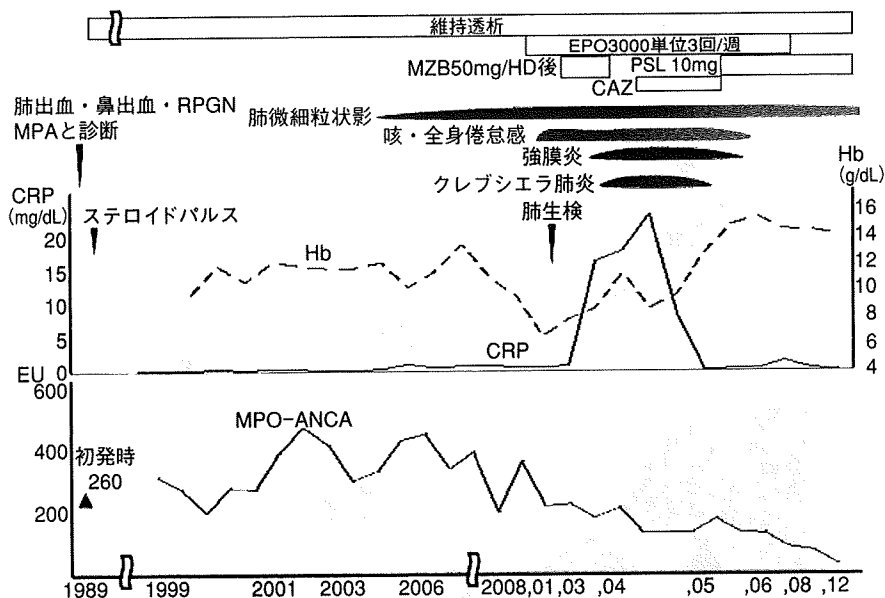


図5 経過表

RPGN : rapidly progressive glomerulonephritis, MPA : microscopic polyangitis, MPO-ANCA : myeloperoxidase anti-neutrophil cytoplasmic antibody, PSL : prednisolon, MZB : mizoribin

(週3回)の内服を開始した。その後、MPO-ANCAの力価はやや低下したが、咳嗽・CRPの弱陽性は持続し、貧血の増悪を認めた。さらに4月上旬より強膜炎、クレブシエラ肺炎の合併を認め4月19日当科入院となった。入院後、ミゾリビンを中止し、抗生剤で加療した。これにより肺炎所見は改善したが、咳や全身倦怠感、強膜炎、貧血が残存した。血管炎の持続と考え、5月2日よりプレドニゾロン10mg/日を開始した。その後、全身倦怠感、貧血は著明に改善し、2008年12月現在、MPO-ANCAは50EUと低下し、無症状で炎

症所見もなく、維持透析を施行している。

II. 考 察

ANCA関連血管炎は、血清中にANCAが同定され、ANCAが病態に関連していると考えられている血管炎の総称名である。ANCAにはMPO-ANCAとproteinase 3-ANCA (PR3-ANCA)のサブタイプがあり、PR3-ANCAはWegener肉芽腫症の約80%に認められ、MPO-ANCAはMPAのほとんど、Churg-

Strauss 症候群の半数, Wegener 肉芽腫症の一部に認められる^{9,10}。ANCA 関連血管炎は死亡率, 透析導入率, 再燃率の高い疾患であり, その診断, 治療とともに, 再燃の予防, 再燃をより早く察知することが重要となる。

ANCA 力価測定 of 血管炎の診断時における有用性は確立されており^{9,10,13}。また, 寛解期における ANCA 力価の陰性からの明らかな再上昇は再燃と関連があるとされている¹⁻⁷。しかし寛解期での ANCA 持続陽性の意義については, 現在も多くの議論がなされており, 統一された見解は出ていない^{4,7,11,13}。本症例は18年間のMPO-ANCA高値の持続後に再燃した。

Lurati-Ruiz ら⁴は6か月以上のANCAの持続陽性は再燃と関連性はないと報告し, Pettersson ら¹²は寛解後に再燃することなくANCAの陽性が1年以上持続した例を報告している。一方でANCAの持続陽性例では再燃のリスクが高く^{5,7,13}。免疫抑制薬を使用した方がよい⁶という報告もある。いずれの報告でも, 観察期間は10年以下と短く, MPA での報告は少ない。われわれは, 2002年に当院で免疫抑制療法を施行したMPO-ANCA 関連血管炎の51例を報告した¹⁴。51症例中, 寛解した47例の中で, 4例はANCA高値が1年以上持続した。当時その中の2例は再燃し, 2例は再燃していなかった。この再燃していないと報告した2例の1例は本症例であり, 長期にANCA値が持続陽性を示す症例のうちの75%は再燃を認めたこととなった。このことから, ANCA 持続陽性例では再燃のリスクが高く, 注意深い経過観察が必要と思われた。

また, 本例では長期間の維持透析中に再燃した。透析導入後のMPO-ANCA 関連血管炎の再燃例の検討は少なく^{15,16}。本例のように18年間にわたるANCA 持続高値後に再燃した報告はこれまでなされていない。MPAの予後を大きく左右する病態として, 特に急速進行性糸球体腎炎および肺胞出血があげられ, 維持透析後では再燃時の肺胞出血が問題となる。本症例では肺胞出血で再燃したが, 当初症状や炎症所見がなく, 確定診断までに数年を要した。一般に肺胞出血は血痰, 咯血, 息切れなどを呈するが, まれに臨床症状なしに貧血の進行や, 胸部X線単純写真やCTでスリガラス影, 微細粒状影を指摘されて発見される潜在性の肺胞出血もある¹⁷⁻¹⁹。また維持透析導入後に, エリスロポエチン不応性の貧血, 画像上のびまん性微細粒状影が出現し, 肺生検の結果肺胞出血と診断した症例も報告されている²⁰。本症例でも症状出現の数年前より胸部X線で軽度の微細粒状影を認めていた。このように, MPAでは維持透析導入後も血痰, 咳などの

臨床症状がみられないときでも, 胸部X線写真の軽度の微細粒状陰影の出現や貧血の進行に注意することが, 再燃をより早く察知することにつながると思われる。

MPAの再燃予防を目的とした免疫抑制薬の使用については, シクロホスファミドに加え, アザチオプリン²¹、ミコフェノール酸モフェチル²²、ミゾリピン^{23,24}なども有効であることが報告されている。また, 寛解期にANCAの再上昇があった際にミゾリピン治療でANCAの抗体価が低下し, 再燃を有意に抑制できたと報告されている²³。透析患者では, 易感染性, 骨合併症があり, ステロイド薬や強力な免疫抑制薬を使用しにくい。そのため特に, 軽症再燃を早期に発見し, 免疫抑制薬の使用量を少量に抑えることが重要となると考えられる。再燃時治療は原則として寛解導入治療に準ずるが, 本症例ではミゾリピンの追加のみでは再燃症状を抑制できず, プレドニゾロン少量投与が有効であった。透析患者におけるMPAの寛解維持療法については, ミゾリピンを含めた免疫抑制薬での多数例での解析を含め, 今後さらなる検討が必要と思われる。

結 語

今回われわれは, 維持透析導入後寛解し, 約18年間のMPO-ANCA高値持続後に, 肺胞出血と強膜炎で再燃した顕微鏡的多発血管炎の1例を経験した。本症例のように, ANCA高値が持続する維持透析症例では, 臨床的に寛解と考えられていても長期間を経てから再燃する可能性があり, 特に臨床症状に乏しく慢性経過する肺胞出血の出現に留意し注意深く経過を追う必要があると思われる。

文献

- 1) Ara J, Mirapeix E, Rodriguez R, Saurina A, Darnell A: Relationship between ANCA and disease activity in small vessel vasculitis patients with anti-MPO-ANCA. *Nephrol Dial Transplant* 14: 1667-1672, 1999
- 2) Tervaert JW, Huitema MG, Hene RJ, Sluiter WJ, The TH, van der Hem GK, Kallenberg CG: Prevention of relapses in Wegener's granulomatosis by treatment based on antineutrophil cytoplasmic antibody titre. *Lancet* 336: 709-711, 1990
- 3) 有村義宏, 吉原 堅, 大和恒恵, 軽部美穂, 中林公正, 山田 明: 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 進行性腎障害に関する調査研究 平成17年度研究報告書: 62-65, 2006
- 4) Lurati-Ruiz F, Spertini F: Predictive value of anti-

- neutrophil cytoplasmic antibodies in small-vessel vasculitis. *J Rheumatology* 32 : 2167-2172, 2005
- 5) Gaskin G, Savage COS, Ryan JJ, Jones S, Rees AJ, Lockwood CM, Pusey CD : Anti-neutrophil cytoplasmic antibodies and disease activity during long-term follow-up of 70 patients with systemic vasculitis. *Nephrol Dial Transplant* 6 : 689-694, 1991
 - 6) Han WK, Choi HK, Roth RM, McCluskey RT, Niles JL : Serial ANCA titers : Useful tool for prevention of relapses in ANCA-associated vasculitis. *Kidney Int* 63 : 1079-1085, 2003
 - 7) De'Oliviera J, Gaskin G, Dash A, Rees AJ, Pusey CD : Relationship between disease activity and anti-neutrophil cytoplasmic antibody concentration in long-term management of systematic vasculitis. *Am J Kidney Dis* 25 : 380-389, 1995
 - 8) 有村義宏, 箕島 忍, 松澤直輝, 神谷康司, 田中宇一郎, 蓬田 茂, 中林公正, 北本 清, 長澤俊彦 : 維持透析症例における抗好中球細胞質抗体の臨床的意義についての検討. *透析会誌* 27 : 289-294, 1994
 - 9) Hoffman GS, Specks U : Antineutrophil cytoplasmic antibodies. *Arthritis & Rheumatism* 41 : 1521-1537, 1998
 - 10) 有村義宏 : ANCA 関連血管炎. *内科* 101 : 641-647, 2008
 - 11) Birck R, Schmitt WH, Kaelsch IA, van der Woude FJ : Serial ANCA determinations for monitoring disease activity in patients with ANCA-associated vasculitis : systematic review. *Am J Kidney Dis* 47 : 15-23, 2006
 - 12) Pettersson E, Heigl Z : Antineutrophil cytoplasmic antibody (cANCA and pANCA) titers in relation to disease activity in patients with necrotizing vasculitis : longitudinal study. *Clin Nephrol* 37 : 219-228, 1992
 - 13) Kyndt X, Reumaux D, Bridoux F, Tribout B, Bataille P, Hachulla E, Hatron PY, Duthilleul P, Vanhille P : Serial measurements of antineutrophil cytoplasmic autoantibodies in patients with systemic vasculitis. *Am J Med* 106 : 527-533, 1999
 - 14) 有村義宏, 長澤俊彦 : 抗好中球細胞質抗体. *リウマチ科* 27 : 322-329, 2002
 - 15) Merino JL, Galeano C, Martins J, Pascual J, Tael JL, Ortuno J : Relapsing p-ANCA positive vasculitis with lung hemorrhage in a patient on hemodialysis. *Nephrologia* 4 : 457-460, 2008
 - 16) Weidanz F, Day CJ, Hewins P, Savage CO, Harper L : Recurrences and infections during continuous immunosuppressive therapy after beginning dialysis in ANCA-associated vasculitis. *Am J Kidney Dis* 50 : 36-46, 2007
 - 17) 松久隆之, 森 俊之, 浦田淳夫 : 画像上間質性肺炎が先行しびまん性肺胞出血をきたした顕微鏡的多発血管炎の1例. *気管支学* 27 : 55-59, 2005
 - 18) Schnabel A, Reuter M, Csernok E, Richter C, Gross WL : Subclinical alveolar bleeding in pulmonary vasculitides : correlation with indices of disease activity. *Eur Respir J* 14 : 118-124, 1999
 - 19) Burns A : Pulmonary vasculitis. *Thorax* 53 : 220-227, 1998
 - 20) 後藤秀人, 小倉高志, 高橋 宏, 吉池保博, 綿貫祐司, 岩澤多恵, 矢澤卓也 : 慢性の経過で進行したMPO-ANCA 関連血管炎による肺胞出血の1例. *日呼吸会誌* 42 : 266-270, 2004
 - 21) Jayne D, Rasmussen N, Andrassy K, Bacon P, Tervaert JWC, Dadonienė J, Ekstrand A, Gaskin G, Gregorini G, Groot K, Gross W, Hagen EC, Mirapeix E, Pettersson E, Siegert C, Sinico A, Tesar V, Westman K, Pusey C : A randomized trial of maintenance therapy for vasculitis associated with antineutrophil cytoplasmic autoantibodies. *N Engl J Med* 349 : 36-44, 2003
 - 22) Joy MS, Hogan SL, Jennette JC, Falk RJ, Nachman PH : A pilot study using mycophenolate mofetil in relapsing or resistant ANCA small vessel vasculitis. *Nephrol Dial Transplant* 20 : 2725-2732, 2005
 - 23) Hirayama K, Kobayashi M, Hashimoto Y, Usui J, Shimizu Y, Hirayama A, Yoh K, Yamagata K, Nagase S, Nagata M, Koyama A : Treatment with the purine synthesis inhibitor mizoribine for ANCA-associated renal vasculitis. *Am J Kidney Dis* 44 : 57-63, 2004
 - 24) 有村義宏, 吉原 堅, 小宮郁子, 大和恒恵, 中林公正, 山田 明 : ANCA 関連血管炎—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 : 290-298, 2005

【腎炎，腎症の免疫抑制療法】

ミゾリビン（ブレディニン[®]）*

武田真一** 湯村和子**

はじめに

腎炎・腎症の治療ではしばしばステロイド療法が主体となるが，治療効果の増大あるいはステロイドの減量を目的として，積極的に免疫抑制薬を併用する気運が高まりつつある。腎炎・腎症の多くは慢性疾患であるため，使用する免疫抑制薬には，長期間安全に投与可能であることが求められる。ミゾリビン（MZR）は，T細胞のみならずB細胞の増殖も抑制する作用機序を有し，腎障害や

骨髄抑制などの重篤な副作用が比較的少ないことから，今後の腎炎・腎症の領域において汎用性が期待される免疫抑制薬である（ネフローゼ症候群：NS，ループス腎炎：LNの両者に保険適用がある唯一の免疫抑制薬）。

本稿では，MZRの投与方法と血中濃度の意義について概説し，LN，原発性糸球体腎炎およびANCA関連血管炎での報告についてそれぞれ紹介する。

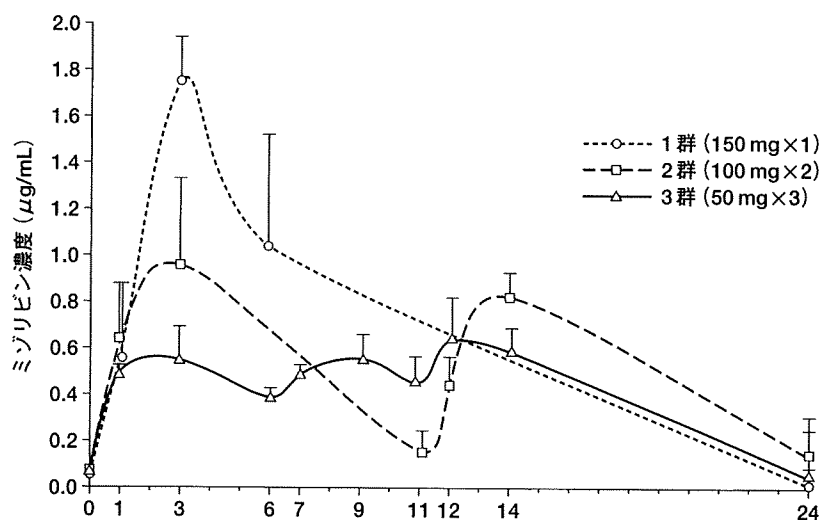


図1 ループス腎炎患者を対象にした，投与方法による血中濃度の相違筆者らの自験例。（湯村和子，他：ループス腎炎における免疫抑制剤ミゾリビンの血中濃度の評価，腎と透析47：705-708，1999より引用）

* Mizoribine : Its potential as a useful immunosuppressant for nephritis and nephropathy

key words : ミゾリビン，免疫抑制薬，ループス腎炎，ANCA 関連血管炎，ネフローゼ症候群

** 自治医科大学内科学講座腎臓内科学部門 TAKEDA Shin-ichi and YUMURA Wako
〔〒329-0498 下野市業師寺 3311-1〕

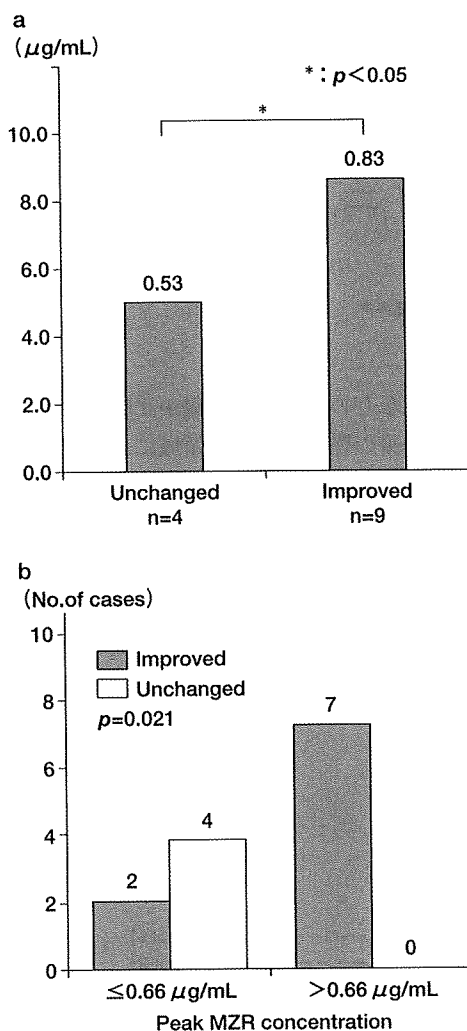


図2 ループス腎炎患者におけるミゾリビン (MZR) の血中濃度と臨床的効果
改善群および不変群における血中濃度の平均値 (a) と 0.66 μg/mL で分けた患者の割合 (b)。 (文献1) より引用, 改変)

患者に対して, ① 150 mg 1 回投与, ② 100 mg を 2 回投与, および ③ 50 mg を 3 回投与の 3 通りの服薬法を試みたところ, それぞれの最高血中濃度 (Cmax) が, ① 1.76 ± 0.7, ② 0.96 ± 0.40, ③ 0.55 ± 0.20 μg/mL と, 1 回投与量に応じて上昇した (図 1)。後年 LN 患者を対象に 150 mg/日を分 3 投与した Kuroda らの報告¹⁾でも, 臨床的に改善を得られた群と改善が得られなかった群では, 前者で有意に血中濃度が高く (図 2a), また後者の血中濃度はいずれも 0.66 μg/mL 以下であった (図 2b)。混合リンパ球反応の 50% 阻止濃度がおよそ 1.0 μg/mL²⁾であることから, やはり現行の服用法では十分な血中濃度が得られていないケースが多々存在すると思われる。

一方, MZR は腎排泄であるため, 腎不全患者への投与量は細心の注意を要する^{2,3)}。腎移植患者における検討²⁾では, トラフ値が 4 μg/mL 前後になると胃炎症状, さらに 5 μg/mL 超えるような高濃度の蓄積例では肝障害や血小板減少といった重篤な副作用が出現している。

このように, 腎障害を有する場合や有効性を確認するためにも, MZR は治療モニタリング (TDM) がきわめて重要な薬剤の 1 つである。自験例で作成した経時的血中濃度の推移を図 3 に示したが, 投与後 3 時間でピークとなる (4 時間後の濃度と有意差を認めない)。4 時間以降は急速に減少することを考えると, 最高血中濃度 (Cmax) は 3~4 時間の間に測定することが望ましいと思われる。投与 3, 4 時間の薬物血中濃度-時間曲線下面積 (AUC₀₋₃, AUC₀₋₄) は, それぞれ Cmax および AUC₀₋₂₄ と正相関する。

I. 投与方法と血中濃度

NS および LN で承認されている服用法は, 「1 回 50 mg を 1 日 3 回」とある。同一の疾患でも治療に対する反応性が異なることに遭遇するが, この原因として, 現行の投与方法では十分な血中濃度が得られない可能性が指摘されている。本誌 47 巻 (705~708 頁, 1999 年) でも報告したとおり, LN

II. ループス腎炎に対する治療効果

全身性エリテマトーデス (SLE) では, 一般に終生にわたり免疫状態をコントロールする必要があることから, 免疫抑制薬には長期間安全に使用可能であることが求められる。従来は専らシクロホスファミド (CPM) が用いられてきたが, 周知のごとく発癌性や性腺機能障害, 出血性膀胱炎な

腎と透析 Vol. 66 No. 6

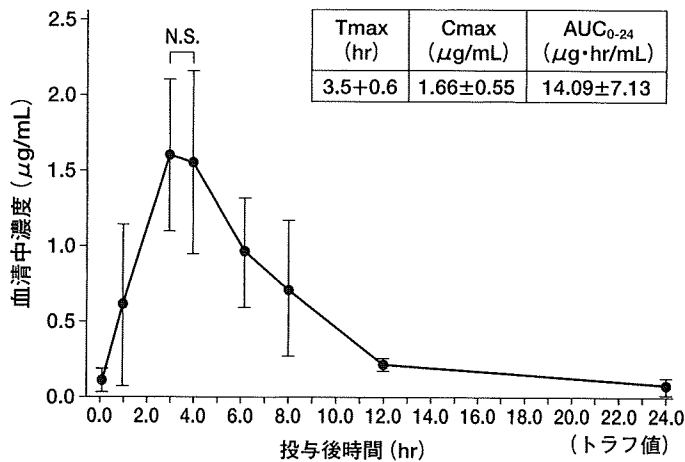


図3 ミゾリビン血中濃度の経時的推移
筆者らの自験例。ループス腎炎患者 (n=6) にミゾリビン 150 mg 1 回投与を行った。血中濃度は投与 3 時間後にピークに達し、4 時間後との間には有意差は認めなかった。
Tmax: 最高血中濃度到達時間, Cmax: 最高血中濃度, 薬物血中濃度-時間曲線下面積, N.S.: 有意差なし。(湯村和子, 他: ループス腎炎患者の治療におけるミゾリビン至適用法用量設定に関する検討. 医薬ジャーナル41: 2491-2495, 2005 より引用, 改変)

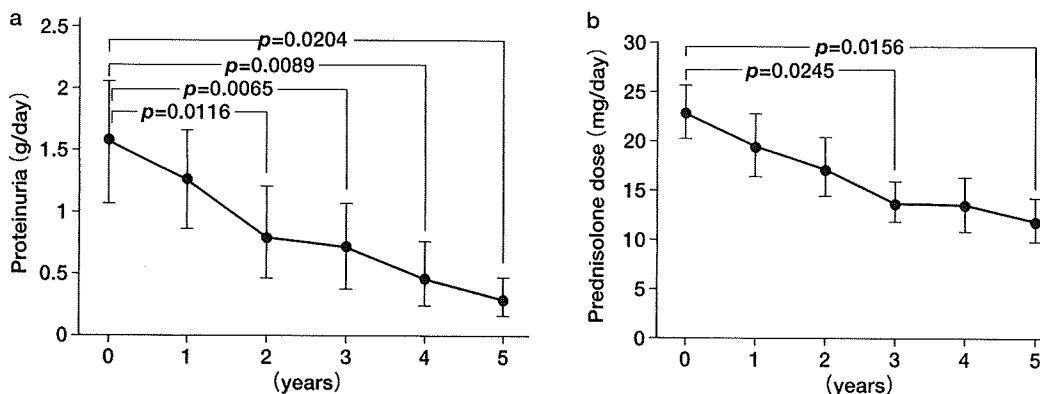


図4 ループス腎炎患者におけるミゾリビン併用効果

平均約 7 年の長期間観察で、尿蛋白 (a) やステロイド投与量 (b) に有意な減少効果が認められた。(文献 4) より引用, 改変)

どの問題から長期の使用は困難となる。近年, CPM 以外の免疫抑制薬によって, 同等あるいは CPM を凌駕する効果が報告されるようになった。わが国では, 2007 年よりタクロリムスも LN に対して保険適用を有するようになったが, カルシニューリン阻害薬は長期使用による腎障害を懸念する意見も多い。これに対し, 筆者らは 10 名の LN 患者を対象としてステロイド療法に MZR を長期的に併用し, 尿蛋白量の減少 (図 4a) やステロイドの減量 (図 4b), 血清補体の正常化といった臨床的効果が得られたことを報告している⁴⁾。平均投与期間は約 7 年 (89.7±5.5 カ月) に及んだが, 1 例に軽度の帯状疱疹を認めたのみで, 中止を余儀な

くされるような重篤な副作用は認められなかった。興味深いことに, MZR 併用後に活動性の再燃を認めなかった患者は, 再燃を認めた患者に比べ LN 発症より短時間で MZR 併用が開始されており, MZR を早期から併用投与することの有効性が示唆された。

そのほかにも, 活動性の再燃例に対する治療効果, 先述の血中濃度との関係¹⁾, また経口パルス療法の奏効例も報告され, LN は最も MZR に関する文献的集積を有する腎炎・腎症である。今後, 症例数を増やした大規模調査や比較対照試験, さらに組織型と治療効果との関係など, エビデンスレベルの向上につながるような研究が期待される。