

Table 2 Treatment profiles and prognosis

Diagnosis	Grade	s-Cr (mg/dl)	Hb (g/dl)	CRP (mg/dl)	Urinalysis prot (g/day, g/gCr)	Treatment		Prognosis			Cause of death	Causative bacteria/virus	Prophylaxis treatment
						Hema	Steroid/pulse	HD	ESRD	Death			
<b>Group I</b>													
1	RLV/HCV	1	4.69	10.4	0.3	2	+	+			+	Col Penet./GIB	ST/AMPB
3	MPA	2	16.74	8.5	1.9	0.79	+	+	+	+			ST
4	MPA	3	5	7.6	1.3	2.3	+	+	+	+			ST
9	MPA/HCV/LC	2	3.19	6.2	0.3	4.8	+	+				Sepsis/DIC	ST/AMPB
12	MPA	2	3.16	8.3	33.5	ND	+	+	+	+	CY		ST/AMPB
17	RLV	2	4.85	9.4	1.2	3.5	+	+	+	+		Col Penet/Pnm	ST
21	RLV	1	8.84	8.5	1.8	6.1	+	+	+	+			ST
22	RLV	1	1.77	10.9	0.2	ND	+	+					ST/AMPB
23	MPA	2	5.54	7	4.3	2.1	+	+	+	+			ST
24	RLV	1	11.02	7.3	0.9	3.4	+	+	+	+			ST
25	RLV	2	3.68	7.9	0.1	ND	+	+					ST
	Ave		6.23	8.36	4.16								
	SD		4.4	1.4	9.8								
<b>Group II</b>													
2	PN/RA	3	5.01	6.1	17.5	0.3	+	+	+	+		UTI/DIC/GIB	ST
5	MPA	4	4.18	8.9	16.7	1.3	+	+	+	+	CY		ST/AMPB
6	MPA	1	4.18	10.8	2.3	0.83	+	+					—
	Ave		4.46	8.60	12.17								
	SD		0.48	2.36	8.55								
<b>Group III</b>													
8	RA	2	5.74	9.3	6.3	0.59	+	+	+	+	CY	Pnm/DIC	ST/AMPB
14	GP s/o	2	8.68	10	6.9	3.84	+	+					ST/AMPB
18	MPA	2	8.77	6.5	1.3	ND	ND	+	+	+	CY/CA/AZ	Pnm/DIC/GIB	ST/AMPB/GCV
20	MPA	3	8.95	10	0.6	4.64	+	+	+	+			ST
21	RLV	3	6.3	8.8	23	0.06	+	+	+	+			ST
26	MPA	3	3.25	8.7	5.7	1.5	+	+	+	+		Aspiration Pnm	ST/AMPB
	Ave		6.95	8.88	7.30								
	SD		2.3	1.3	8.1								

Table 2 (continued)

Table 2 continued

Diagnosis	Grade	s-Cr (mg/dl)	Hb (g/dl)	CRP (mg/dl)	Urinalysis prot (g/day, g/gCr)	Treatment		Prognosis		Causative bacteria/virus	Prophylaxis treatment
						Hema	Steroid/pulse	HD	ESRD		
Group IV							ImSup				
7 MPA	2	4.29	10	1.2	2.2	+					ST/AMPB
10 HSP	2	13.29	6.6	0.3	4.35	+		+			-
11 SLE	2	6.29	8.6	16.9	0.6	+		+			ST/AMPB
13 IgAN	1	2.01	10	0.1	3.3	+					-
15 RA/Cryogl	1	1.84	10.9	0.2	4.85	+		+			-
16 SLE	2	4.95	6.9	1.2	1.4	+		+			ST
19 SLE	1	1.94	8.7	0.8	1.5	+		+			ST
Ave		4.9	8.8	3.0							
SD		4.1	1.6	6.2							

MPA microscopic polyangiitis, RLV renal limited vasculitis, HCV hepatitis C virus, RA rheumatoid arthritis, LC liver cirrhosis, PN polyarteritis nodosa, GP Goodpasture syndrome, HSP Henoch-Schönlein purpura nephritis, SLE systemic lupus erythematosus, IgAN immunoglobulin A nephropathy, Cryogl cryoglobulin, s-Cr serum creatinine, Hb hemoglobin, CRP C-reactive protein, prot protein, Hema hematuria, ImSup immunosuppressant, HD hemodialysis, ESRD end-stage renal disease, ND not done, CY cyclophosphamide, AZ azathioprine, CA cyclosporine, Col Penet colonic penetration, GIB gastrointestinal bleeding, Pnm pneumonia, DIC disseminated intravascular coagulation, UTI urinary tract infection, CMV cytomegalovirus, ST sulfamethoxazole trimethoprim, AMPB amphotericin B, GCY ganciclovir

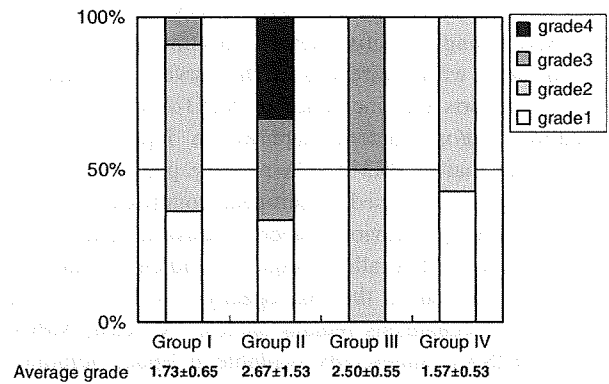


Fig. 2 Clinical grades in severity of each group at admission

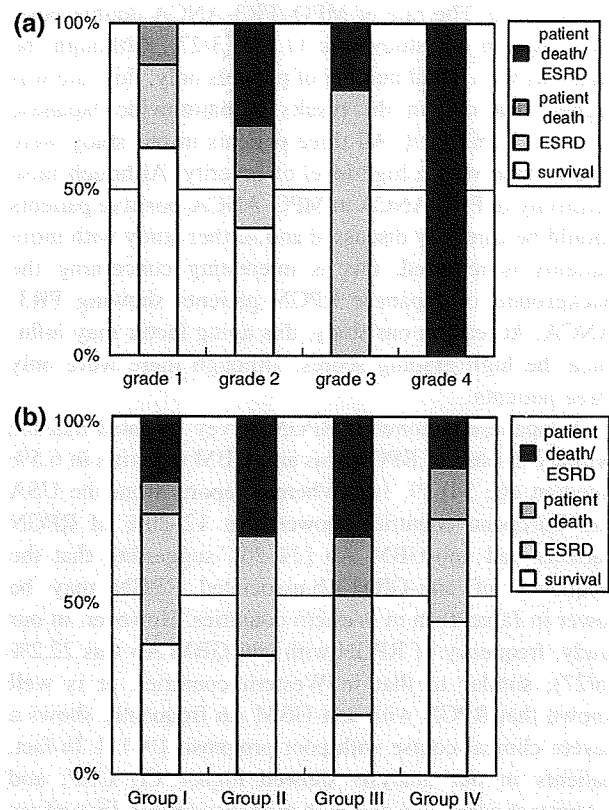


Fig. 3 Prognosis of each grade (a) or group (b). ESRD dialysis-dependent end-stage renal disease

improved recognition of RPGN and ANCA-associated vasculitis by general practitioners and family physicians [10]. Indeed, the Japan RPGN Registry Group first published Japanese guideline for RPGN in 2002 [9, 11].

The ratio of the number of patients with ANCA-associated vasculitis among all RPGN patients was 74% (20/27), slightly higher than results of nationwide Japanese RPGN surveys (MPO-ANCA 58.7%; PR3-ANCA 51.7%; MPO-ANCA 3.2%, and PR3-ANCA 3.8%) [9, 10]. Our

cases did not include patients with RPGN due to WG or PR3-ANCA single-positive RPGN. This finding appears to be consistent with the results of the survey and support previous reports that incidence of MPO-ANCA-positive vasculitis and/or glomerulonephritis in Japan is much higher than that of PR3-ANCA-positive patients [7–10]. This tendency is reversed in European countries [3, 4, 12, 13, 21]. Although previous papers discussed human leukocyte antigen (HLA) allele frequency and environmental factors in relation to the discrepancy [14–17, 22, 23], underlying mechanisms remain unclear. At least, MPO-ANCA ELISA commercially available in Japan, including the method used in our study, exhibited high sensitivity and specificity for diagnosing ANCA-associated vasculitides and provided similar diagnostic value to those in Europe [24]. The rate of MPO-/PR3-ANCA double-positive cases in our study was 11.1% (3/27). Although the data was for a small number of patients only, this rate was higher than that in the results of nationwide Japanese surveys (3.8%) [10]. All three patients in our study were elderly men with a high level of severity. Although false positivity of PR3-ANCA in MPO-ANCA-positive patients should be carefully discussed and further study with more patients is required, this is interesting concerning the background of Japanese RPGN patients showing PR3-ANCA. At least in our study, this aging factor may influence the high grading scores, although there were only three patients.

A Japanese nationwide RPGN survey revealed that the primary disease of RPGN was anti-GBM nephritis in 6.5% (median age 54) [9, 10]. Whereas reports from the USA and European countries showed that 12–20% of RPGN patients had anti-GBM Ab [24–26], suggesting that the frequency of anti-GBM-Ab-associated RPGN may be lower in Japan than in Western countries. However, in our study, frequency of RPGN with anti-GBM Ab was 22.2% (6/27), similar to that in Western countries. It is well known that RPGN with anti-GBM Ab frequently shows a severe clinical course with poor prognosis [9–11]. In fact, patients in our analysis showed higher Cr, CRP, and severity at admission and high mortality (50%). Five of six patients suffered ESRD and/or death. On the other hand, both MPO-ANCA single-positive (Group I) and serologically negative (Group IV) groups showed lower severity at admission. In MPO-ANCA single-positive patients, 10/11 patients showed grades 1 or 2 at admission. However, as 7/11 patients in this group died or entered ESRD, there was a discrepancy in the initial grade and prognosis. Analysis of correlation between grade and prognosis revealed that all patients with grade 3 suffered ESRD and/or death, whereas grade 2 patients showed a highly variable prognosis, suggesting that careful treatment and evaluation of prognosis are required in grade 2 patients. However, grade 2 patients

included those who had already been treated with steroid pulse and immunosuppressants in another hospital and then transferred to our hospital in severe condition. This initial treatment may influence the discrepancy of actual severity and grading score. Therefore, the reason about 40% patients in grade 2 died may be partly due to this initial bias.

Major causes of patient death (5/8 patients) were infectious complications, including DIC. This lethal infection was mainly linked to pneumonia by opportunistic pathogens, including *Pneumocystis carinii*, *Candida albicans*, and cytomegalovirus. This result was consistent with that of the nationwide survey [9–11]. Eighty percent (4/5) of patients who died due to severe infection had received immunosuppressants. Moreover, 80% of patients who were treated with the immunosuppressants in addition to steroid therapy died by infection-related causes. However, we found that most of these patients on immunosuppressants showed high disease activity with frequent recurrence of vasculitides. Therefore, one major reason they died due to opportunistic infections despite prophylactic pretreatments may be partly due to repeated and prolonged treatments with immunosuppressants because of recurrences. Immunosuppressive treatments may improve patient/renal survival rates [27–29] but are still closely linked to immunocompromised status, leading to lethal infectious complications, particularly in older patients and patients with strong activity of vasculitis.

This analysis further confirms clinicoepidemiological differences between Japanese and European patients with ANCA-related RPGN. In addition, the findings emphasize that ANCA-associated vasculitis is the most important causal disease for RPGN and has an extremely serious prognosis.

**Acknowledgments** We are very grateful to Drs. David Jayne, David Scott, and Richard Watts for critically reading the manuscript and their helpful discussion. This study was supported in part by grants from the Japan Health Science Foundation and the Ministry of Health, Labour, and Welfare, Japan.

**Conflict of interest statement** None.

## References

- Jennette JC, Falk RJ. Small-vessel vasculitis. *N Engl J Med*. 1997;337:1512–23.
- Haugeberg G, Bie R, Bendvold A, Larsen AS, Johnsen V. Primary vasculitis in a Norwegian community hospital: a retrospective study. *Clin Rheumatol*. 1998;17:364–8.
- Watts RA, Lane SE, Bentham G, Scott DG. Epidemiology of systemic vasculitis: a ten-year study in the United Kingdom. *Arthritis Rheum*. 2000;43:414–9.
- Watts RA, Scott DG, Jayne DRW, Ito-Ihara T, Muso E, Fujimoto S, et al. Renal vasculitis in Japan and UK—are there differences

- in epidemiology and clinical phenotype? *Nephrol Dial Transplant*. 2008;23(12):3743–5.
5. Lane SE, Scott DG, Heaton A, Watts RA. Primary renal vasculitis in Norfolk-increasing incidence or increasing recognition? *Nephrol Dial Transplant*. 2000;15:23–7.
  6. Reinhold-Keller E, Herlyn K, Wagner-Bastmeyer R, Gross WL. Stable incidence of primary systemic vasculitides over five years: results from the German vasculitis register. *Arthritis Rheum*. 2005;53:93–9.
  7. Fujimoto S, Uezono S, Hisanaga S, Fukudome K, Kobayashi S, Suzuki K, et al. Incidence of ANCA-associated primary renal vasculitis in Miyazaki prefecture: the first population-based, retrospective, epidemiologic survey in Japan. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2006;1:1016–22.
  8. Matsumoto Y, Inaba Y, Nakayama T, et al. Nationwide epidemiological survey of refractory vasculitis (anti-neutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-associated vasculitis, anti-phospholipid syndrome and temporal arteritis) in Japan. Annual report of the research committee on intractable vasculitides, Ministry of Health and Welfare of Japan [in Japanese], Tokyo. 1998. p. 15–23.
  9. Sakai H, Kurokawa K, Koyama A, Arimura Y, Kida H, Shigematsu H, et al. Committee for the Guidelines on Diagnosis and Therapy of Rapidly Progressive Glomerulonephritis: guidelines for the management of rapidly progressive glomerulonephritis [in Japanese]. *Jpn J Nephrol*. 2002;44:55–82.
  10. Yamagata K, Hirayama K, Mase K, Yamaguchi N, Kobayashi M, Takahashi H, et al. Apheresis for MPO-ANCA-associated RPGN-indications and efficacy: lessons learned from Japan Nationwide survey of RPGN. *J Clin Apheresis*. 2005;20:244–51.
  11. Koyama A, Yamagata K, Makino H, Ariyama Y, Wada T, Nitta K, et al. A nationwide survey of rapidly progressive glomerulonephritis in Japan: etiology, prognosis and treatment diversity. *Clin Exp Nephrol*. 2009 (Epub ahead of pub).
  12. Gonzalez-Gay MA, Garcia-Porrúa C, Guerrero J, Rodriguez-Ledo P, Llorca J. The epidemiology of the primary systemic vasculitides in northwest Spain: implications of the Chapel Hill Consensus Conference definitions. *Arthritis Rheum*. 2003;49:388–93.
  13. Booth AD, Almond MK, Burns A, Ellis P, Gaskin G, Neild GH, et al. Pan-Thames Renal Research Group: outcome of ANCA-associated renal vasculitis: a 5-year retrospective study. *Am J Kidney Dis*. 2003;41:776–84.
  14. Jennette JC, Xiao H, Falk RJ. Pathogenesis of vascular inflammation by anti-neutrophil cytoplasmic antibodies. *J Am Soc Nephrol*. 2006;17:1235–42.
  15. Kallenberg CG, Heeringa P, Stegeman CA. Mechanisms of Disease: pathogenesis and treatment of ANCA-associated vasculitides. *Nat Clin Pract Rheumatol*. 2006;2:661–70.
  16. Morgan MD, Harper L, Williams J, Savage C. Anti-neutrophil cytoplasm-associated glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol*. 2006;17:1224–34.
  17. van Paassen P, Cohen Tervaert JW, Heeringa P. Mechanisms of vasculitis: how pauci-immune is ANCA-associated renal vasculitis? *Nephron Exp Nephrol*. 2007;105:e10–6.
  18. Satchell SC, Nicholls AJ, D'Souza RJ, Beaman M. Renal vasculitis: increasingly a disease of the elderly? *Nephron Clin Pract*. 2004;97:c142–6.
  19. Levy JB, Winearls CG. Rapidly progressive glomerulonephritis: what should be first-line therapy? *Nephron*. 1994;67:402–7.
  20. Haas M, Spargo BH, Wit EJ, Meehan MJ. Etiologies and outcome of acute renal insufficiency in older adults: a renal biopsy study of 259 cases. *Am J Kidney Dis*. 2000;35:433–47.
  21. Hauer HA, Bajema IM, van Houwelingen HC, Ferrario F, Noel LH, Waldherr R, et al. European Vasculitis Study Group (EU-VAS). Renal histology in ANCA-associated vasculitis: differences between diagnostic and serologic subgroups. *Kidney Int*. 2002;61:80–9.
  22. Tsuchiya N, Kobayashi S, Kawasaki A, Kyogoku C, Arimura Y, Yoshida M, et al. Genetic background of Japanese patients with antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: association of HLA-DRB1\*0901 with microscopic polyangiitis. *J Rheumatol*. 2003;30:1534–40.
  23. Yashiro M, Muso E, Itoh-Ihara T, Oyama A, Hashimoto K, Kawamura T, et al. Significantly high regional morbidity of MPO-ANCA-related angitis and/or nephritis with respiratory tract involvement after the 1995 great earthquake in Kobe (Japan). *Am J Kidney Dis*. 2000;35:889–95.
  24. Ito-Ihara T, Muso E, Kobayashi S, Uno K, Tamura N, Yamashita Y, et al. 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;26:1027–33.
  25. Couser WG. Rapidly progressive glomerulonephritis: classification, pathogenetic mechanisms, and therapy. *Am J Kidney Dis*. 1998;11:449–64.
  26. Anganco R, Thiru S, Esnault VL, Short AK, Lockwood CM, Oliveira DB. Does truly 'idiopathic' crescentic glomerulonephritis exist? *Nephrol Dial Transplant*. 1994;9:630–6.
  27. Jennette JC. Rapidly progressive crescentic glomerulonephritis. *Kidney Int*. 2003;63:1164–77.
  28. Jayne D, Rasmussen N, Andrassy K, Bacon C, Tervaert JW, Dadoniene D, et al. A randomized trial of maintenance therapy for vasculitis associated with antineutrophil cytoplasmic autoantibodies. *N Engl J Med*. 2003;349:36–44.
  29. Jayne DR, Gaskin G, Rasmussen N, Abramowicz D, Ferrario F, Guillevin L, et al. European Vasculitis Study Group: randomized trial of plasma exchange or high-dosage methylprednisolone as adjunctive therapy for severe renal vasculitis. *J Am Soc Nephrol*. 2007;18:2180–8.

特集：急速進行性糸球体腎炎

## RPGN, ANCA 関連血管炎の疫学

藤元 昭一

### はじめに

われわれが経験する急速進行性糸球体腎炎(RPGN)の多くは myeloperoxidase (MPO) に対する MPO-ANCA が陽性である。また、腎症を伴う血管炎のなかでは顕微鏡的多発血管炎(MPA)をしばしば経験し、その多くは MPO-ANCA が陽性である。一方、proteinase-3 (PR3) に対する PR3-ANCA が陽性の患者や腎症を伴う Wegener 肉芽腫症(WG)を経験することは少ない。しかし、海外の論文をみると、RPGN や血管炎のなかでは PR3-ANCA 陽性や WG の患者の比率が本邦と比べてかなり高い。本稿では、本邦の RPGN や ANCA 関連血管炎の発症率や罹患率、特徴を中心に、欧米と比較して述べる。

### 疾患概念

RPGN には、その原因疾患として抗糸球体基底膜抗体腎炎、免疫複合体腎炎、間接蛍光抗体法にて免疫グロブリンの沈着を欠く pauci-immune 型腎炎(多くは ANCA 陽性)が含まれる。一方、ANCA 関連血管炎(ANCA-associated vasculitits, あるいは small vessel vasculitis と呼ばれている範疇)には、主として MPA, WG, Churg-Strauss 症候群(CSS)が含まれ、臓器障害としてしばしば腎症を伴う。腎以外の他臓器障害を伴わない ANCA 陽性の腎症は、腎限局型血管炎(RLV)として扱われる場合もある。

本邦では、ANCA が陽性で、組織学的に pauci-immune 型半月体形成性腎炎を呈する場合に ANCA 関連腎炎と呼称されている。欧州の血管炎グループ(EUVAS)は ANCA 陰性の pauci-immune 型半月体形成性腎炎も同じ範疇の疾患

として取り扱っている<sup>1,2)</sup>。また RLV は、広い意味では MPA に含まれるとの考え方もある。現在、世界的に用いられている血管炎の分類<sup>3)</sup>、定義<sup>4)</sup>には ANCA に関する事項は考慮されておらず、本邦で用いられている診断基準<sup>5)</sup>は必ずしも世界的に認められているわけではない。現在、欧州や米国のリウマチ学会を中心に、新たな血管炎の分類、定義、診断基準の作成が進められている。

### 疫学調査の差異

疫学調査報告を比較して考える場合に、発症率(incidence)と罹患率(prevalence)を混同しないこと、どの範疇の疾患群を扱っているかを明らかにしておくことが重要である。調査方法も異なっており、英国を主体とした血管炎の疫学研究は、住民の移動が非常に小さく、疾患の発症が必ず把握できる医療システムが確立されている地域で、前向きに発症率を調査している(a prospective, population-based survey)。一方本邦などでは、全国の血管炎診療に関連する施設へのアンケート調査の集計に基づいて、罹患率の概数を調査している(a nationwide, retrospective, hospital-based survey)。

欧州を中心とした血管炎の疫学調査の多くは rheumatologists により行われており、primary systemic vasculitides (PSV)として MPA, WG, CSS の3疾患の初発症例を集めた発症率の報告が多い(ときには結節性多発動脈炎を含んだ4疾患)。PSV の3疾患の年間100万人当たりの発症率は10~20例であり、その内訳はWG 3~11例、MPA 3~8例、CSS 1例前後と報告されている<sup>6~9)</sup>(表1)。発症時の平均年齢は約60歳だが、ピークは65~74歳にある。性差は明らかではない。なお、これらの報告では腎症を伴わない血管炎も含まれている。米国では nephrologists と pathologists により ANCA-associated small vessel vasculitis として MPA, WG, CSS, およびしばしば RLV を含めた報告が多

*Epidemiology of rapidly progressive glomerulonephritis (RPGN) and ANCA-associated vasculitis*

宮崎大学医学部附属病院血液浄化療法部

表 1 Incidence and demographics of primary systemic vasculitides

Location, Country [reference number]	Latitude	mean age	M vs. F	Annual incidence (/million)				Study period
				MPA	WG	CSS	total	
Tromso, Norway[6]	70° N	ND	ND	2.7	10.5	0.5	13.7	1988~1998
Norwich, United Kingdom[7]	52° N	62.9 yr	1.3 vs. 1	8.0	9.7	2.7	ND	1988~1998
Schleswig-Holstein, Germany[8]	51° N	60.5 yr	1.0 vs. 1	2.7	7.9	1.1	11.7	1998~2002
Lugo, Spain[9]	43° N	60.7 yr	1.2 vs. 1	7.9	3.0	1.3	12.2	1988~2001

MPA : microscopic polyangiitis, WG : Wegener's granulomatosis, CSS : Churg-Strauss syndrome

表 2 Inclusion criteria

1. New patients with WG, MPA, CSS, or RLV, with or without histological confirmation\*
2. Renal involvement\*\*with or without other organ involvements, attributable to active WG, MPA, CSS, or RLV
3. Positive serology for ANCA\*\*\*

1, 2 and 3 are required.

\*Histological confirmation : findings of necrotizing vasculitis and pauci-immune necrotizing, crescentic glomerulonephritis

\*\*Renal involvement : elevated serum creatinine (>1.3 mg/dL), or hematuria (>30 red blood cells per high power field), or proteinuria (>1 g/24h), or red cell casts

\*\*\*ANCA negativity is allowed if the disease is confirmed histologically.

WG : Wegener's granulomatosis, MPA : microscopic polyangiitis, CSS : Churg-Strauss syndrome, RLV : renal limited vasculitis

いが、発症率に関するものは少ない。

一方、本邦からは、rheumatologists を中心とした厚生労働省血管炎研究班からの血管炎全国アンケート調査の集計に基づく罹患率の報告がある<sup>10)</sup>。それによると、年間 100 万人当たりの罹患者数は、MPA 13.8 例、WG 2.3 例、CSS 1.0 例であり、これらの 3 疾患全体では 17.1 例と報告されている。このなかには腎症を伴わない患者も含まれている。さらに nephrologists を主体とした厚生労働省進行性腎障害研究班からの RPGN 全国アンケート調査が行われており、本邦の RPGN の詳細が明らかにされている<sup>11,12)</sup>。

このように、調査方法、対象疾患、調査の施行者などが異なることから、一概には疾患頻度を比較することは困難である。

• Annual numbers

○ 2000 (n=9)

● 2001 (n=9)

● 2002 (n=9)

● 2003 (n=16)

● 2004 (n=13)

56 patients in 5 years

• Annual incidence

14.8 / million · adults  
(95%CI, 10.8-18.9)

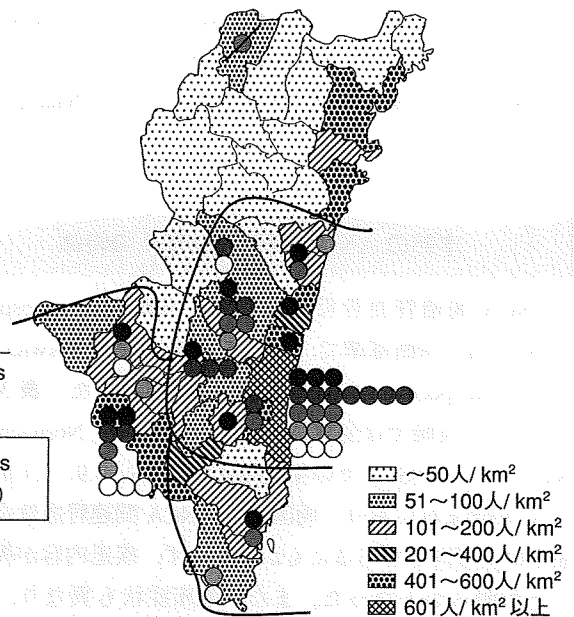


図 Distribution of the patients with ANCA-associated renal vasculitis between 2000 and 2004 in the Miyazaki prefecture

### 本邦の ANCA 関連腎血管炎の発症率

われわれは、ヒューマンサイエンス財団から研究助成を受けて発足された「抗好中球細胞質抗体 (ANCA) 関連血管炎の本邦・欧州間での臨床疫学調査および診断薬と治療法開発に関する研究」の研究班 (主任研究者: 橋本博史, 2004~2006 年) において、宮崎県における ANCA 関連腎血管炎の発症率の調査を行った (a retrospective, population-based study)。ANCA 関連腎血管炎の症例抽出にあたっては、EUVAS グループに倣って表 2 の条件を満たす例とした。2000 年 1 月~2004 年 12 月の 5 年間に 56 例の症例が検出され (図), 成人 ( $\geq 15$  歳) では 1 年間に人口 100 万人当たり 14.8 例 (95%CI 10.8-18.9), 高齢者 ( $\geq 65$  歳) では 44.8

表 3 Comparison of epidemiology of ANCA-associated renal vasculitis in Japan and UK

	Japan (Miyazaki)	UK (Norwich)
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/RLV	14.8 (10.8~17.9)	4.9 (2.4~8.8)
WG	0	5.8 (2.9~9.4)
CSS	0	1.4 (0.3~3.9)

例 (95 %CI 33.2-56.3) の発症率であった<sup>13)</sup>。この数値は、英国 Bristol (12.4 例)<sup>14)</sup>、Norfolk (18 例, 95 %CI 13-24)<sup>15)</sup>、スウェーデン Orebro (16 例, 95 %CI 12-31)<sup>16)</sup> の腎血管炎の発症率と大差はなかった。

### 本邦の ANCA 関連腎血管炎の特徴

ANCA 関連腎血管炎に関して、宮崎県の retrospective study と同じ診断基準で、同じ 5 年間に英国 Norwich で行われた prospective study の結果を比較検討した。表 3 に示すように、宮崎では全例が MPA であったが、Norwich では WG, MPA, CSS (各々の年間発症数は 5.8, 4.9, 1.4 例/100 万人) が含まれており、両国間で ANCA 関連腎血管炎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。また、臨床症状も異なり、特に ENT 所見では 1.8 % vs. 66.7 % 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. 55.6 %, PR3-ANCA が 0 % vs. 33.3 % であった (表 4)<sup>17)</sup>。この結果は、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 % 程度にみられるという今までの報告<sup>10~12,16,18~20)</sup> (表 5) を裏付けるものであった。

しかしながら、宮崎の調査が nephrologists により行われたのに対し、Norwich では rheumatologists によるものであった。そこで、宮崎ではその後の 4 年間 (2005~2008 年)、rheumatologists の参画も得て同じ調査を毎年行っている。この間に登録された 61 症例のなかに WG と CSS による ANCA 関連腎血管炎を各々 3 症例、PR3-ANCA 陽性例を 3 例認めたが、①WG は本邦では稀、②MPO-/PR3-ANCA 比は欧米に比べて明らかに本邦で高い、ことが再確認されている。

表 4 Comparison of clinical features of ANCA-associated renal vasculitis in Japan and UK

	Japan (Miyazaki)	UK (Norwich)	
ENT	1 (1.8 %)	18 (66.7 %)	p < 0.001
Respiratory	23 (41.1 %)	11 (40.7 %)	ns
Nervous	3 (5.4 %)	8 (29.6 %)	p < 0.02
Gastrointestinal	2 (3.6 %)	3 (11.1 %)	ns
MPO-ANCA	51 (91.1 %)	15 (55.6 %)	p < 0.001
PR3-ANCA	0 (0.0 %)	9 (33.3 %)	p < 0.001
Negative ANCA	5 (8.9 %)	2 (7.4 %)	ns

ENT : ear, nose, and throat

表 5 Difference in ANCA phenotype in patients with pauci-immune crescentic glomerulonephritis/microscopic polyangiitis/renal limited vasculitis between Japan and foreign countries

Country [reference number]	Patients number	Positive MPO-ANCA	Positive PR3-ANCA
USA [18]	107	64 %	36 %
EU [19]	80	63 %	25 %
Sweden [16]	99	48 %	32 %
UK [20]	153	65 %	25 %
Japan [10]	63	79 %	13 %
Japan [11]	369	90 %	8 %
Japan [12]	993	89 %	6 %

### ANCA 関連血管炎の本邦と欧米の差異の原因

本邦で MPO-ANCA 陽性の RPGN あるいは血管炎が多い原因として、本邦では高齢患者が多いこと以外に、遺伝的背景<sup>21,22)</sup>、環境因子<sup>23,24)</sup>、緯度の差異<sup>10,13)</sup>などが疑われている。表 1 に示したように、欧州では北では WG、南では MPA が多いことが知られており、緯度の低い宮崎で WG が非常に少ないことと関連しているのかもしれない。なお、MPO-/PR3-ANCA 比が本邦と欧州で異なる原因が測定試薬キットに起因するものではないことは明らかにされている<sup>25)</sup>。

### おわりに

ANCA 関連血管炎の疫学が、本邦と欧米とは異なることが明らかとなってきた。このことは、厚生労働省進行性腎障害研究班の RPGN 分科会が指摘しているように、本邦特有の治療法確立の重要性に繋がっているとも考えられる。一方、新しい血管炎の定義、分類基準、診断基準が統



一されて、国際的な視野でさらにこの疾患の特徴が明らかにされ治験が進んでいくことが期待される。

## 文 献

- Jayne DRW, Rasmussen N. Treatment of anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated systemic vasculitis: Initiatives of the European Community Systemic Vasculitis Clinical Trial Study Group. *Mayo Clin Proc* 1997; 72: 737-747.
- Jayne DRW; European Vasculitis Study Group (EUVAS). Update on the European Vasculitis Study Group trials. *Curr Opin Rheumatol* 2001; 13: 48-55.
- Hunder GG, Arend WP, Bloch DA, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for classification of vasculitis. *Arthritis Rheum* 1990; 33: 1065-1072.
- Jennette JC, Falk RJ, Andrassy K, et al. Nomenclature of systemic vasculitides. Proposal of an international consensus conference. *Arthritis Rheum* 1994; 37: 187-192.
- 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(班長:橋本博史). 難治性血管炎の診療マニュアル. 2002年3月.
- Watts RA, Lane SE, Scott DG, Koldings W, Nossent H, Gonzalez-Gay MA, Garcia-Porrúa C, Bentham GA. Epidemiology of vasculitis in Europe. *Ann Rheum Dis* 2001; 60: 1156-1157.
- Watts RA, Lane SE, Bentham G, Scott DG. Epidemiology of systemic vasculitis: a ten-year study in the United Kingdom. *Arthritis Rheum* 2000; 43: 414-419.
- Reinhold-Keller E, Herlyn K, Wagner-Bastmeyer R, Gross WL. Stable incidence of primary systemic vasculitides over five years: Results from German vasculitis register. *Arthritis Rheum* 2005; 53: 93-99.
- Gonzalez-Gay MA, Garcia-Porrúa C, Guerrero J, Rodriguez-Ledo P, Llorca J. The epidemiology of the systemic vasculitides in northwest Spain: Implications of the Chapel Hill Consensus Conference Definitions. *Arthritis Rheum* 2003; 49: 388-393.
- 松本美富士, 小林茂人, 橋本博史, 他. 日本における難治性血管炎の全国疫学調査. In: 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: 15-23.
- 堺 秀人, 黒川 清, 小山哲夫, 他(急速進行性糸球体腎炎診療指針作成合同委員会). 急速進行性腎炎症候群の治療指針. *日腎会誌* 2002; 44: 55-83.
- 山縣邦弘, 小山哲夫. ANCA 関連腎炎の概念と定義 疫学. 長澤俊彦(編)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.
- Fujimoto S, Uezono S, Hisanaga S, Fukudome K, Kobayashi S, Suzuki K, Hashimoto H, Nakao H, Nunoi H. Incidence of ANCA-associated primary renal vasculitis in the Miyazaki prefecture: The first population-based, retrospective, epidemiologic study in Japan. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006; 1: 1016-1022.
- Satchell SC, Nicholls AJ, D'Souza RJ, Beaman M. Renal vasculitis: increasing a disease of the elderly? *Nephron Clin Prac* 2004; 97: c142-c146.
- Lane SE, Scott DG, Heaton A, Watts RA. Primary renal vasculitis in Norfolk—increasing incidence or increasing recognition? *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15: 23-27.
- Tidman M, Olander R, Svalander C, Danielsson D. Patients hospitalized because of small vessel vasculitides with renal involvement in the period 1975-1995: organ involvement, ANCA patterns, seasonal attack rates and fluctuation of annual frequencies. *J Intern Med* 1998; 244: 133-141.
- 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* 2008; 23: 3928-3931.
- Hogan SL, Nachman PH, Wilkman AS, Jennette JC, Falk RJ; Glomerular Disease Collaborative Network. Prognostic markers in patients with antineutrophil cytoplasmic autoantibody-associated microscopic polyangiitis and glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol* 1996; 7: 23-32.
- Hauer HA, Bajema IM, Van Houwelingen HC, Ferrario F, Noel LH, Waldherr R, Jayne DRW, Rasmussen N, Bruijn JA, Hagen C. Renal histology in ANCA-associated vasculitis: Differences between diagnostic and serologic subgroups. *Kidney Int* 2002; 61: 80-89.
- Booth AD, Almond MK, Burns A, Ellis P, Gaskin G, Neild GH, Plaisance M, Pusey CD, Jayne DRW. Outcome of ANCA-associated renal vasculitis: A 5-year retrospective study. *Am J Kidney Dis* 2003; 41: 776-784.
- Tsuchiya N, Kobayashi S, Kawasaki A, Kyogoku C, Arimura Y, Yoshida M, Tokunaga K, Hashimoto H. Genetic background of Japanese patients with antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: association of HLAA-DRB1\*0901 with microscopic polyangiitis. *J Rheumatol* 2003; 30: 1534-1540.
- Fujii A, Tomizawa K, Arimura Y, Nagasawa T, Ohashi YY, 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.
- Lane SE, Watts RA, Bentham G, Innes NJ, Scott DG. Are environmental factors important in primary systemic vasculitis? A case-control study. *Arthritis Rheum* 2003; 48: 814-823.
- Beaudreuil S, Lasfargues G, Laueriere L, Ghoul ZE, Fourquet F, Longuet C, Halimi JM, Nivet H, Buchler M. Occupational exposure in ANCA-positive patients: a case-control study. *Kidney Int* 2005; 67: 1961-1966.
- Ito-Ihara T, Muso E, Kobayashi S, Uno K, Tamura N, Yamaniishi Y, Fukatsu A, Watts RA, Scott DGI, Jayne DRW, Suzuki K, Hashimoto H. A comparative study of the diagnostic accuracy of ELISA for the detection of anti-neutrophil cytoplasmic antibodies available in Japan and Europe. *Clin Exp Rheum* 2008; 26: 1027-1033.



## 血管炎の新分類基準、新治療や発症機構研究の世界的動向(前編)

◆キーワード  
血管炎  
分類基準  
病態発症機序  
抗好中球細胞質抗体 (ANCA)  
免疫療法

順天堂大学 \*名誉教授 \*\*医学部附属順天堂越谷病院膠原病内科科学講座先任准教授

橋本 博史 (はしもとひろし)

小林 茂人 (こばやししげと)

宮崎大学医学部附属病院血液浄化療法部准教授

自治医科大学腎臓内科教授

藤元 昭一 (ふじもとしょういち)

湯村 和子 (ゆむらわこ)

東邦大学医療センター大橋病院病理部教授

京都大学医学部附属病院探索医療センター臨床部助教

高橋 啓 (たかはしけい)

猪原登志子 (いはらとしこ)

東京大学医学部附属病院腎臓内分泌内科

千葉大学大学院医学研究院免疫発症学・炎症制御学教授

平橋 淳一 (ひらはしじゅんいち)

鈴木 和男 (すずきかずお)

### 【要旨】

ここ数年、国際的に血管炎の疾患概念や分類基準などの見直しが行われている。ここでは、血管炎分類の歩みとともに最近の動向について述べ、併せて今年の国際血管炎会議で話題となった活動性評価法、川崎病、大型血管炎に触れ、臨牀的・基礎的知見を紹介した。

### 1. 血管炎の分類—その歩み

血管炎は病理学的に血管壁の炎症として定義されており、血管炎

を来す疾患は多い。疾患には血管炎を主病変とする独立した疾患(原発性)と他疾患に血管炎を伴う病態(続発性)が含まれる<sup>1)</sup>が、

1866年にKussmaul & Maier<sup>2)</sup>により提唱された結節性動脈周囲炎(periarthritis nodosa; PN)で、本疾患は、特徴的とされる壊死性血管炎が必ずしも動脈周囲

に現れるとは限らないことから、現在では結節性多発動脈炎(polyarteritis nodosa; PAN)と呼ばれている。1930年にArkin<sup>3)</sup>は、PNの病期を変性期、急性炎症期、肉芽期、癒痕期に分類した。また、PNは主として中/小筋型動脈を侵すとされていたが、細/小血管における壊死性血管炎も見られることが指摘され、前者は古典的P

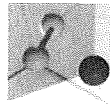


表1 原発性血管炎の分類

大血管の血管炎
巨細胞血管炎 (側頭動脈炎)
高安動脈炎 (TA)
中血管の血管炎
多発動脈炎
川崎病
小血管の血管炎
#1 ウェゲナー肉芽腫症
#2 アレルギー性肉芽腫性血管炎 (AGA)
/チャーグ-ストラウス症候群 (CSS)
#2 顕微鏡的多発血管炎 (MPA)
ヘノッホ-シェーンライン (HS) 紫斑病
特発性クリオグロブリン血症
皮膚白血球破砕性血管炎
# 抗好中球細胞質抗体 (ANCA) 関連血管炎
1) cytoplasmic ANCA (cANCA) ないし
proteinase-3 (PR3) ANCA を見ることが多い。
2) perinuclear ANCA (pANCA) ないし
myeloperoxidase (MPO) ANCA を見ることが多い。

(文献<sup>10)</sup>より)

N、後者は顕微鏡的PN(顕微鏡的多発血管炎、microscopic polyangiitis: MPA)と位置づけられた(Davson, 1948年)。

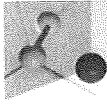
1950年代までに壊死性肉芽腫性炎を伴う二つの血管炎の存在が知られている。それらはウェゲナー肉芽腫症(Wegener's granulomatosis: WG)とアレルギー性肉芽腫性血管炎またはチャーグ-ストラウス症候群(allergic granulomatous angiitis: AGA/Churg-Strauss syndrome: CSS)である。Wegener(1936年)<sup>4)</sup>は、壊死性糸球体腎炎を伴い、上/下気

道を傷害する肉芽腫性血管炎を報告した。Churg & Strauss(1951年)<sup>5)</sup>は、アレルギー性素因を有し、肉芽腫性血管炎と血管外肉芽腫を見る疾患をPNより区分しAGAと命名した。さらに、彼らはWG、CSS、MPAの3疾患は密接に関連し、PNと異なることを指摘している。現在、これら3疾患は抗好中球細胞質抗体(anti-neutrophil cytoplasmic antibody: ANCA)関連血管炎として知られているが、すでに当時、病理組織学的にも関連性のあることが示唆されていたのである。

Zeck(1952年)<sup>6)</sup>は、アレルギー性ないし過敏性血管炎をPNから区分し、病理所見を基に壊死性血管炎とその類縁疾患を(1)過敏性血管炎、(2)AGA、(3)リウマチ性血管炎、(4)PN、(5)側頭動脈炎の5型に分類した。この分類では、WGと大動脈を傷害することで知られていた高安動脈炎(Takayasu's arteritis: TA, 1908年)は含まれていない。これは英文誌で記述されなかったためと考えられる。

一方、細小血管炎の代表的疾患であるヘノッホ-シェーンライン(Henoch-Schoenlein: HS)紫斑病はOsler(1895年)により壊死性小血管炎によることが指摘された。その後、免疫学的手法による進歩があり、HS紫斑病では血管壁にIgAの沈着が、クリオグロブリン血症では免疫複合体の沈着が明らかにされた。他方、WG、CSS、MPAでは免疫複合体の沈着は認められず、寡免疫性として免疫複合体による血管炎と区別された。そして1982年にDavisら<sup>7)</sup>により、免疫複合体の沈着を見ない壊死性糸球体腎炎と細小血管炎を有する症例にANCAが見出されたことを契機に、前記3疾患とANCAとの関連が明らかにされた。

1990年に米国リウマチ学会(American college of rheumatology: ACR)では、臨床試験を行う際の個々の血管炎を区別する必要から、後ろ向きコホートによりPNを含む7疾患の分類基準を提唱した<sup>8)</sup>。それらは前向きのコホートによる検証が行われておらず、診断基準としての有用性にも疑問が持たれた<sup>9)</sup>。またANCAは考慮されておらず、PNとMPAは区分されていない。他方、1994年にJennetteら<sup>10)</sup>により、侵される血管の大きさとANCAの観点から原発性血管炎の分類(表1)が提唱された。MPAはPNから区分されたが、この分類は疾患名と疾患の定義を明確にすることに重きが置かれ、診断基準ではなかった。日本では、1998年に厚生省調査研究班により各疾患の診断基準が見直され<sup>11)</sup>、MPAを含む診断基準が提示されるとともに



難治性血管炎の診療マニュアルが作成された<sup>12)</sup>。

現在のところ、国際的に検証された分類のための診断基準は存在しないが、その必要性から数年前より欧州リウマチ学会 (the European League against rheumatism: EULAR) / 欧州血管炎研究グループ (European vasculitis study group: EUVAS) / ACRが中心となり、血管炎の疾患概念や分類基準などの見直しを検討されている。今後、新たな展開が期待される。(橋本博史)

□□文 献□□

1) 長沢俊彦監/橋本博史編: 血管炎, 朝倉書店, 東京, 2001, p2. 2) Kusumaul A, et al: Dtsch Arch Klin Med 1: 484, 1866. 3) Arkin A: Am J Pathol 6: 401, 1930. 4) Wegener F: Verhand dtsch Path Ges 29: 202, 1936. 5) Churg J, et al: Am J Pathol 27: 277, 1951. 6) Zeek PM: Am J Clin Pathol 22: 777, 1952. 7) Davies DJ, et al: Br Med J (Clin Res Ed) 285: 606, 1982. 8) Hunder GG, et al: Arthritis Rheum 33: 1065, 1990. 9) Rao JK, et al: Ann Intern Med 129: 345, 1998. 10) Jentette JC, et al: Arthritis Rheum 37: 187, 1994. 11) 橋本博史監/橋本博史編

難治性血管炎診療マニュアル(分科診療: 橋本博史) 平成10年度厚生労働省研究費(1999). 12) 橋本博史監/橋本博史編 難治性血管炎診療マニュアル(分科診療: 橋本博史) 平成10年度厚生労働省研究費(1999).

## 2. 欧米と日本の血管炎の分類基準の見直し

### (1) 血管炎の分類—EMEAと改訂進行中

今までの血管炎の基準には主として、①1990年にACRから出された「この血管炎の患者がどの疾患なのか」を決めるための分類基準<sup>1)</sup>、②1994年のChapel Hill consensus conference (CHC)による、特に病理学的な基準を主体に示された概念・定義による基準<sup>2)</sup>、③我が国の特に医療給付のために策定された1998年の診断基準<sup>3)</sup>がある。そして、原発性血管炎を分類する際に、これらの基準が統一性を持たずに使われてきた。例えば、我が国では目の前の患者が血管炎かもしれないと疑った場合、患者の症候、組織所見あるいは検査所見などを、難

治性血管炎分科会が1998年に示した診断基準項目と照らし合わせ、基準を満たせばこの患者は確実であると臨床的に診断している。そして、医療費助成対象疾患であれば、特定疾患医療受給証の交付を申請している。

しかし、その診断(分類)は必ずしもACRやCHCCの基準とは合致しないことは以前より指摘されていた。各々の基準作成の目的が違っていたこと、いずれも10年以上前の古い基準であることに大きな理由があると考えられる。また、ACRの基準にはMPAが含まれていないこと、ACRおよびCHCCの基準には除外診断が盛り込まれていないことも、我が国の診断基準との違いである。さらに、我が国では1990年代後半には診断の一助として保険収載項目ともなったANCAの検査が、ACR、CHCCの基準では考慮されておらず、2000年代になって国際的に統一された基準が必要であるとの考えが、欧州を中心として広まってきた。

血管炎患者をACRとCHCCの基準を用いて、WG、CSS、MPA、PANの各疾患群に分類するという検討を行っている。その結果、99人の血管炎患者をACRの基準で分類すると、二つの診断名が付く患者(診断名の重なり)が45名、どれにも分類されない患者が11名であった。一方、CHCCの基準で分類すると、二つの疾患名が当てはまる患者はいなかったが、分類不能患者が37名であった。このように、例えば血管炎の疫学に関する国際間の比較をする場合には、正確な共通の分類法が必要ではないかと考えられた。

そこで、2003年以降Watkinsら<sup>5)</sup>を中心として、主に血管炎の疫学調査研究を目的として、全身性血管炎の臨床診断がなされた患者を対象に、前記の四つの疾患にできるだけ分類されるようなアルゴリズムが検討され、作成された[EMEA (European medicines agency) vasculitis classification algorithm](図1)。

まず、ACRおよびLanham criteria (この基準だけを満たす少数

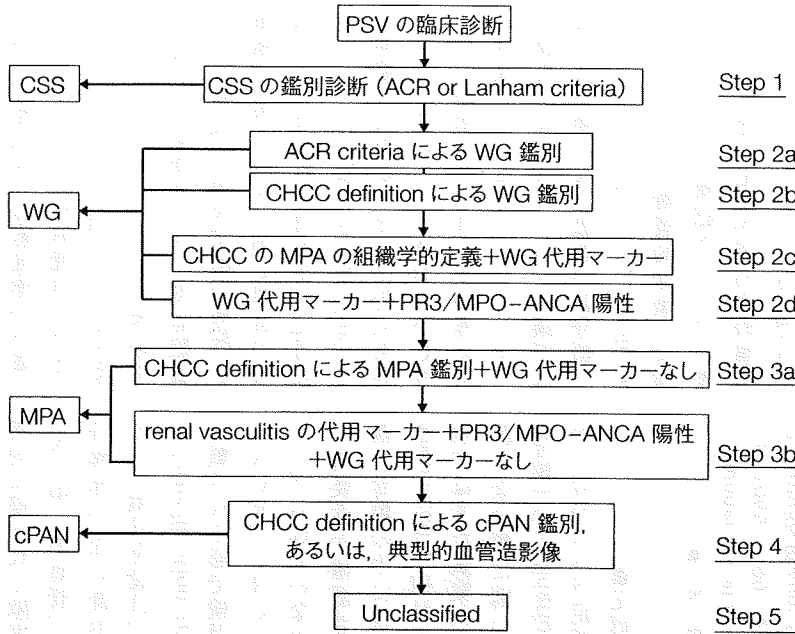
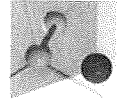


図1 EMEA vasculitis classification algorithm

EMEA : European medicines agency, ACR : American college of rheumatology, CHCC : Chapel Hill consensus conference, PSV : primary systemic vasculitis, CSS : Churg-Strauss syndrome, WG : Wegener's granulomatosis, MPA : microscopic polyangiitis, cPAN : classic polyarteritis nodosa, PR3 : proteinase 3, MPO : myeloperoxidase, ANCA : antineutrophil cytoplasm antibody

(文献<sup>5)</sup>より改変引用)

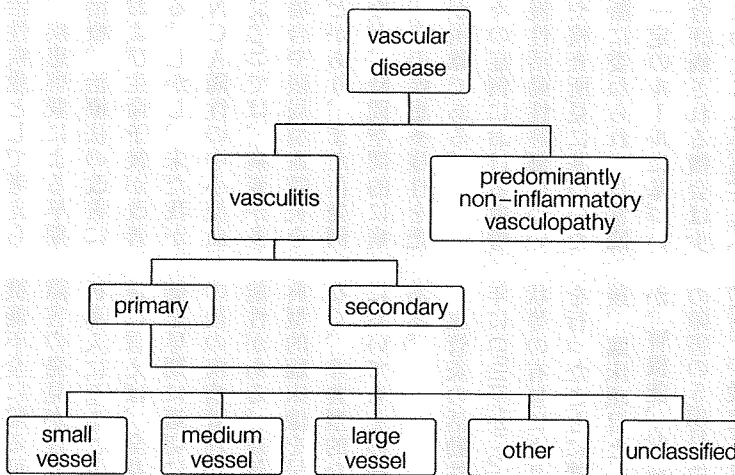


図2 vasculitis classification draft schemas

のCSS患者が存在するため)を用いて、CSS患者か否かを判別する(step1)。次にWGか否かを、ACR基準およびCHCCのWGの組織学的定義を用いて判別する(step 2a, b)。さらに、CHCCのMPAの組織学定義に一致するとともにWGの代用マーカー(上/下気道の特徴的な所見や糸球体腎炎を疑う尿所見)を有する場合、あるいはWGの代用マーカーとANCA (PR3あるいはMPO-ANCA) が陽性の場合にはWGと分類する(step 2c, d)。続いてstep

最終的には、このアルゴリズムに則った症例診断の確認作業(validation study)がなされ、各診断者間の症例分類の一致率が高いことが確認されている。

その後、EULARとACRを中心に、「新しい血管炎の概念・



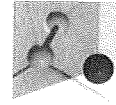


表2 BVAS2003

	なし	活動性 病変		なし	活動性 病変
1. 一般状態	<input type="checkbox"/>		6. 心血管	<input type="checkbox"/>	
筋肉痛		<input type="radio"/>	脈の欠如		<input type="radio"/>
関節痛あるいは関節炎		<input type="radio"/>	弁膜疾患		<input type="radio"/>
38.0℃以上の発熱		<input type="radio"/>	心外膜炎		<input type="radio"/>
2kg以上の体重減少		<input type="radio"/>	虚血性の胸痛		<input type="radio"/>
2. 皮膚	<input type="checkbox"/>		心筋症		<input type="radio"/>
梗塞		<input type="radio"/>	うっ血性心不全		<input type="radio"/>
紫斑		<input type="radio"/>	7. 腹部	<input type="checkbox"/>	
潰瘍		<input type="radio"/>	腹膜炎		<input type="radio"/>
壊疽		<input type="radio"/>	血性下痢便		<input type="radio"/>
他の皮膚血管炎		<input type="radio"/>	虚血性の腹痛		<input type="radio"/>
3. 粘膜/眼	<input type="checkbox"/>		8. 腎	<input type="checkbox"/>	
口腔潰瘍/肉芽腫		<input type="radio"/>	高血圧		<input type="radio"/>
陰部潰瘍		<input type="radio"/>	蛋白尿>1+		<input type="radio"/>
付属器炎		<input type="radio"/>	血尿≥10rbc/hpf		<input type="radio"/>
著明な眼球突出		<input type="radio"/>	血清クレアチニン125~249μmol/ℓ		<input type="radio"/>
上強膜炎		<input type="radio"/>	血清クレアチニン250~499μmol/ℓ		<input type="radio"/>
結膜炎/眼瞼炎/角膜炎		<input type="radio"/>	血清クレアチニン≥500μmol/ℓ		<input type="radio"/>
霧視		<input type="radio"/>	30%超の血清クレアチニン値の上昇		<input type="radio"/>
突然の視力喪失		<input type="radio"/>	あるいは25%超のクレアチニンクリアランスの低下		<input type="radio"/>
ぶどう膜炎		<input type="radio"/>	9. 神経	<input type="checkbox"/>	
網膜血管炎/網膜血栓/ 網膜滲出/網膜出血		<input type="radio"/>	頭痛		<input type="radio"/>
4. 耳鼻咽喉	<input type="checkbox"/>		髄膜炎		<input type="radio"/>
血性鼻汁/鼻垢/潰瘍		<input type="radio"/>	器質的病変に基づく認知障害		<input type="radio"/>
かつ/または肉芽腫		<input type="radio"/>	痙攣(高血圧脳症ではない)		<input type="radio"/>
副鼻腔病変		<input type="radio"/>	脳卒中		<input type="radio"/>
声門下狭窄		<input type="radio"/>	脊髄病変		<input type="radio"/>
伝音性難聴		<input type="radio"/>	脳神経麻痺		<input type="radio"/>
感音性難聴		<input type="radio"/>	感覚末梢神経障害		<input type="radio"/>
5. 胸部	<input type="checkbox"/>		運動性多発単神経炎		<input type="radio"/>
喘鳴		<input type="radio"/>	10. その他	<input type="checkbox"/>	
結節または空洞		<input type="radio"/>	持続性血管炎病態限定		<input type="checkbox"/>
胸水貯留/胸膜炎		<input type="radio"/>	上記のすべての症候が、新規/悪化ではなく、 低侵襲/持続性の時のみチェック		
浸潤影		<input type="radio"/>			
気管支内病変		<input type="radio"/>			
多量の血痰/肺泡出血		<input type="radio"/>			
呼吸不全		<input type="radio"/>			

○：病変が活動性病態によると思われる場合のみ、チェックする(慢性障害と考えられる場合はvasculitis damage index (VDI)を使用する)。臓器に異常がない場合は、それぞれの臓器項目の「なし」にチェックする。

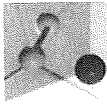
□：記録されているすべての病変が、くすぶり型/低侵襲型/断続型で、新規/悪化の症候がない場合は、右下端の四角にチェックする。

注：BVAS各項目の加点の詳細は、参考文献参照。

なお、血清クレアチニン125、250、500μmol/ℓはそれぞれ、1.41、2.83、5.66mg/dℓに相当する。

(文献<sup>2)</sup>より)





BVASのオリジナル版は、1997年にEUVASによって改訂され、さらにBVAS2003として改正されている(表2)<sup>2)</sup>。

新しいBVAS2003は、2回の改訂を経て、BVAS originalの項目中の四つが削除され、さらに眼科等の専門医が血管炎症例において出現頻度が高いと判断した7項目が新たに設定され、9臓器計66項目に臨床的重要度を考慮に入れた任意の点数が割り当てられている。具体的にはBVAS original、一般状態の項目の、①38.5℃以上/以下の発熱をそれぞれ2/1点に分けていたのを、38.0℃以上で2点に統一した、②不定愁訴の項を削除した、③2kg超過/1~2kgの体重減少を3/2点に分けていたのを、2kg以上で2点とした、などで多少評価しやすくなっているが、他の項目改訂点については割愛する。

BVAS originalではいずれの症候も4週間以内の出現の有無で点数を付けていた。ところが、軽度あるいは断続的な血管炎症候の発現は、通常治療法の変更、強化ま

では必要ない場合もあることから、4週間前後の変化の重要性が低くなっていった。さらに4週間以前にすでに出現していたと考えられる症候に対しても評価していた。BVAS originalで忠実に記録をつけること、その症候は評価をされないこととなり、実用性の面でも問題が残っていたが、この点に関してはBVAS2003で修正されている。BVAS2003が普及されることで、早期診断が可能な症例が多くなる可能性があり、血管炎の評価のみならず、病態を把握することができるようになる。限られた診察時間の中で、これらの評価を逐一行うことは難しいと思われるが、ポイントを押さえることによって、所要時間短縮の可能性は残されている。

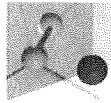
全身性血管炎の症例経験が浅い臨床医にとつて、血管炎の代表的症候を把握しておくことは、ブライマリケアを行う上での教育的見地からも非常に重要なこととされる。血管炎活動性評価基準の項目は、血管炎症例の治療に当たる機会が多い専門医のコンセンサスが得られているものであり、それぞれの症候を的確に血管炎と結びつけ、一元的に理解することは、早期発見、早期治療に結びつくものと考えてよいであろう。このように、血管炎は専門医に来る前にブライマリケア医が発見すべき疾患と言える。

また、多忙な実地医療の中で、血管炎の活動性を各項目において定期的に評価していくことは、合併症が多岐にわたる血管炎においては、特に重要と考えられる。高齢者、特に中枢神経障害合併例においては、自覚症状が軽度に留まる例や症候の訴えがないこともあり、一定の評価項目を設けた上で定期的に診察に臨むことが再燃の徴候の早期発見にも繋がると考えられる。

BVASを活用すれば、治療の前後、治療開始後に定期的に総合点数あるいは特定臓器項目の点数を算出し、統計的に解析することとなる。しかし、治療開始後の活動性をBVASの総合点数で評価した場合、各項目の最高点数が異なること、障害の回復度は各臓器によって異なる可能性があることから、一概に点数での比較で治療の優劣を決めることはできない。そのため、治療法の比較を目的とした報告の多くでは、初診時の血管炎活動性の評価と、観察期間終了時の寛解率を比較する程度に留められている。

BVASを中心に、血管炎活動性評価の変遷とその意義について述べてきた。評価の方法については、実用的な問題に直面することが予想されるが、完璧に病態を把握できる指標は存在しないことは確かである。今後、各施設において、臨床スタッフ、研究グループの各個人が、目的に合わせて理解しやすい形にアレンジする必要性もあろう。

なお、BVAS2003は、米国の稀少疾患臨床研究ネットワーク(rare diseases clinical research network: RDCRN)の血管炎臨床研究協会(vasculitis clinical research consortium: VCR)のインターネットサイトより入手可能である(<http://rare Diseases network.epi.usf.edu/vcr/inves>)



tigators/outcomes/index.htm)。

(湯村和子)

- 1) 湯村和子, 他: 脈動 49: 63, 2009.
- 2) 伊藤十穂, 他: Jウチチ科 40: 17, 2008.

### 3. 我が国に多い血管炎 —川崎病の病理と疫学

川崎病<sup>1)</sup>は1967年川崎富作博士により小児の急性熱性皮膚粘膜リンパ腺症候群として報告された

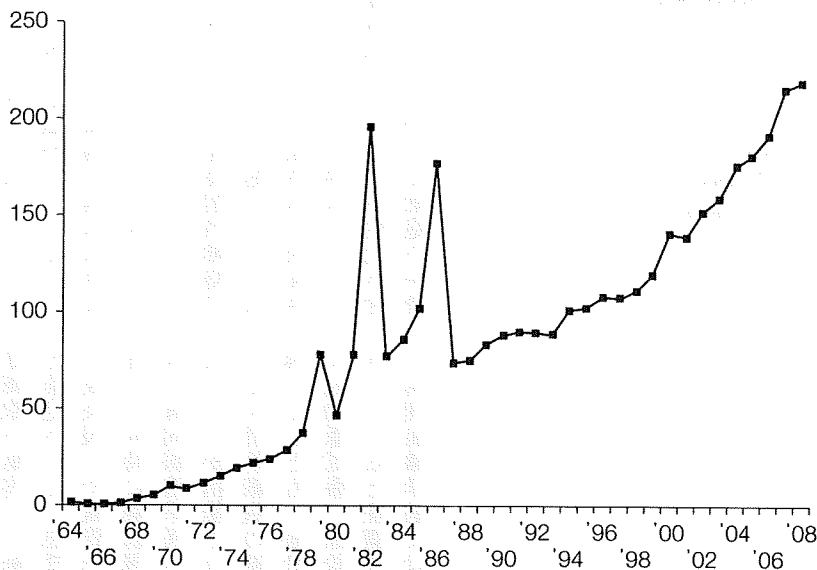


図3 川崎病年次別罹患率 (0~4歳人口10万対)

(文献<sup>2)</sup>より)

疾患であり、5日以上続く発熱、両側眼球結膜充血、口唇紅潮、いちご舌、口腔咽頭粘膜のびまん性発赤、不定形発疹、急性期の手足の硬性浮腫、掌蹼ないし指趾先端の紅斑、回復期の指先からの膜様落屑、急性期の非化膿性頸部リンパ節腫脹を主要症状とする。本疾患では中型筋型動脈を中心とした系統的血管炎が引き起こされるが、冠状動脈が最も高頻度に侵襲される。炎症の結果生じた動脈瘤の血栓性内腔閉塞により乳幼児に虚血性心疾患がもたらされ、突然死すること注目された。

現在、免疫グロブリンの経静脈的大量療法が85%以上の急性期川崎病患児に施行されており、冠状動脈障害発生率は大幅に低下した。しかし、今なお20%前後の症例では本療法で十分な効果が現れず、免疫グロブリン不応症例に対する新たな治療法が議論されている。

1970年以來、川崎病全国調査が継続して施行されており、本疾患の動向が詳しく掌握されている。2007、2008年の調査結果が2009年9月に公表された<sup>2)</sup>。これによれば、患者数は増加を続け2008年は1万1756人に達し、累計登録患者数は24万9000人を超えた。性別は1・31…1と男に多く、罹患率は0~4歳人口10万対218・6と過去最高を示した(図3)。罹患年齢は9~11カ月をピークとする一峰性の分布を示し、3歳未満での発症が全体の65・9%を占める。死亡例の報告は2年間で6人、致命率は0・03%であった。心障害の発生頻度は、発症後1カ月以内に発生した急性期の心障害が11・0%(男12・5%、女9・0%)、1カ月以降も残存する心後遺症は3・24%(男3・9%、女2・3%)である。心障害の内容は急性期、遠隔期ともに冠状動脈拡大が主体をなす。

本調査により季節変化、流行の移動、家族および地区集積性が明らかになっており、感染が何らかの形で関与していることが推測されている。この一方、本症は日本人はじめアジア系の人に多発し白人には少ないという人種特性があり(表3)、遺伝的背景も大きく関

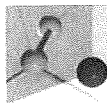


表3 各国における川崎病の罹患率

Japan	184.6
USA	19.6
Hawaii, USA	38.7
	266.8 (Japanese), 94.8 (Chinese), 76.5 (Hawaiians), 55.7 (Filipino), 7.3 (Caucasians)
Hong Kong	53.0
Shanghai, China	36.8
Beijing, China	55.1
Korea	104.6
Thailand	5.0
England	8.3
Ontario, Canada	24.3
France	5.5
Iceland	9.4
Finland	10.0
Sweden	7.4
Norway	5.2

数字は%

(文献<sup>3)</sup>から抜粋)

与していると考えられている<sup>3)</sup>。多くの努力が払われているにもかかわらず、川崎病の病因は今なお特定に至っていない。何らかの感染因子が単球/マクロファージやリンパ球などの免疫担当細胞に異常な活性化を引き起こし、これら細胞から産生分泌された炎症性サイトカイン、走化性因子などが免疫細胞相互をさらに活性化させるとともに、血管内皮細胞や平滑

筋細胞を傷害して動脈炎が生じると推定される。急性期には数多くの成長因子や血管作動性物質が増加し、同時に凝固調節因子や血小板、凝固線溶系異常が引き起こされる。これが指摘されており、これらが平滑筋細胞の遊走・増殖を誘導するとともに血管透過性の亢進や冠動脈拡張、血栓形成などに関与していると推測される。

病理解剖学的には、冠動脈における炎症は発症後6〜8日以内膜炎および外膜炎として始まる。その後、炎症細胞は内膜、外膜両側から内・外弾性板を越えて中膜に達し、10病日頃動脈壁全層の炎症すなわち汎動脈炎に至る。この時期、中膜には単球/マクロファージに加え、好中球が動脈傷害に関与している。汎動脈炎は直ちに動脈全周に波及し、内弾性板や中膜などの動脈構造を保持する上で主要な構成成分は著しく傷害され、12病日頃風船が膨らむように動脈の拡張が生じる。動脈瘤は遠心性に拡張する球状、紡錘状瘤として認識され、冠動脈起始部や分岐部に発生しやすい。冠動脈壁には多数の単球/マクロファージの集簇からなる増殖性肉芽腫性炎症が見られる。

高度の炎症は25病日頃まで継続した後徐々に消退し、40病日頃には炎症細胞浸潤はほぼ消失する<sup>4)</sup>。しかし、炎症痕はこの後も長期にわたり残存する。巨大動脈瘤が残存する場合や動脈瘤の血栓閉塞後に再疎通がもたらされた場合には、遠隔期にも再閉塞をはじめとする血管改築が継続することが示されており、急性期に動脈瘤を形成した症例では虚血性心疾患に対する嚴重な管理が必要となる<sup>5)</sup>。

一方、動脈瘤の退縮や一過性拡張を示した動脈においても血管炎の痕が残存していることが明らかになっている。全国調査結果から類推すると、成人期に達した川崎病既往者はすでに10万人を超え、今後この数はますます増加する。血管炎後変化を残す動脈の長期予後は、早急に解明されなければならない重要な課題の一つである。(高橋 啓)

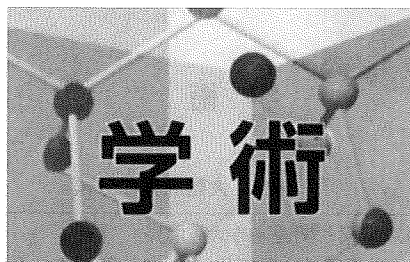
が見られる。

高度の炎症は25病日頃まで継続した後徐々に消退し、40病日頃には炎症細胞浸潤はほぼ消失する<sup>4)</sup>。しかし、炎症痕はこの後も長期にわたり残存する。巨大動脈瘤が残存する場合や動脈瘤の血栓閉塞後に再疎通がもたらされた場合には、遠隔期にも再閉塞をはじめと

する血管改築が継続することが示されており、急性期に動脈瘤を形成した症例では虚血性心疾患に対する嚴重な管理が必要となる<sup>5)</sup>。

一方、動脈瘤の退縮や一過性拡張を示した動脈においても血管炎の痕が残存していることが明らかになっている。全国調査結果から類推すると、成人期に達した川崎病既往者はすでに10万人を超え、今後この数はますます増加する。血管炎後変化を残す動脈の長期予後は、早急に解明されなければならない重要な課題の一つである。(高橋 啓)

- 共同研究者：直江史郎、増田弘毅、大原関利章、跡部俊彦、浅地聡、渋谷和俊、安藤充利、横内 幸)
- 文 献□□□
- 1) 川崎病作：アトピー 16: 178, 1967.
  - 2) 日本三動脈研究センター、川崎病全国調査研究グループ：第20回川崎病全国調査成績, 2009. 3) Wu MH, et al: Pediatric Health 2: 405, 2008. 4) 増田弘毅, 他: 脈管 21: 899, 1981. 5) Takahashi K, et al: Pediatr Cardiol 22: 138, 2001.



# 血管炎の新分類基準、新治療や発症 機構研究の世界的動向（後編）

順天堂大学 \*名誉教授 \*医学部附属順天堂越谷病院膠原病内科学講座主任准教授

橋本 博史 (はしもとひろし) \*\*小林 茂人 (こばやししげと)

宮崎大学医学部附属病院血液浄化療法部准教授 自治医科大学腎臓内科教授

藤元 昭一 (ふじもとしょういち) 湯村 和子 (ゆむらわこ)

東邦大学医療センター大橋病院病理部教授 京都大学医学部附属病院探索医療センター・探索医療臨床部特定助教

高橋 啓 (たかはしけい) 猪原登志子 (いはらとしこ)

東京大学医学部附属病院腎臓内分泌内科助教 千葉大学大学院医学研究院免疫発生理学・炎症制御学教授

平橋 淳一 (ひらはしじゅんいち) 鈴木 和男 (すずきかずお)

## 1. 大型血管炎—巨細胞性

### 動脈炎(側頭動脈炎)の

#### 新しい考え方

大動脈とその主要分枝の動脈を傷害する血管炎は表1のように様々な原因がある<sup>1)</sup>。その代表的な疾患は高安動脈炎(Takayasu's arteritis; TA)と巨細胞性動脈炎

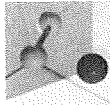
／側頭動脈炎(giant cell arteritis; GCA/temporal arteritis)である。

最近の重要な話題は「GCAでは大動脈やその分枝の動脈に病変が存在する[large vessel (LV)-GCA]」また「TAとGCAは一つのスペクトラムの中の同一疾患である」などであり、GCAを再び考える必要がある。

(1)大動脈を傷害する巨細胞性動脈炎(LV-GCA)

GCAとTAはともに大型(中型)の動脈を侵襲し、病理組織上、肉芽腫病変を形成する特徴を持つ。

欧米では、GCAが50歳以上の高齢者に多く(50歳以上の約1%)、TAは比較的稀である。日本ではTAが多く、GCAは稀である<sup>2)</sup>。最近のGCAの概念では、①側頭動脈や頭蓋内動脈の血管炎—従来「側頭動脈炎」と、②大動脈やその一次性または二次性分枝の血管の動脈炎—LV-GCAが存在することが確認されている<sup>3)</sup>。後者の型はGCAの10~15%に認められ、大動脈、頸・鎖骨下動脈などに病変が認められること、一方、



# 学術

表1 大動脈炎の分類

1. 感染と関連する大動脈炎
  - 1) 細菌性大動脈炎(結核性大動脈炎を含む)
  - 2) 真菌性大動脈炎
  - 3) スピロヘータ性大動脈炎-梅毒性大動脈炎
  - 4) その他
2. 膠原病疾患群と関連する大動脈炎
  - 1) 関節リウマチ
  - 2) 全身性エリテマトーデス
  - 3) リウマチ熱
  - 4) 再発性多発軟骨炎
  - 5) その他
3. 血清反応陰性脊椎関節炎と関連する大動脈炎
  - 1) 強直性脊椎炎
  - 2) 反応性関節炎(ライター症候群)
  - 3) その他
4. 病因不明の大動脈炎
  - 1) 高安動脈炎
  - 2) 巨細胞性動脈炎(側頭動脈炎を含む)
  - 3) ベーチェット症候群
  - 4) 川崎病
  - 5) いわゆる "inflammatory aneurysm"
  - 6) 非特異性大動脈炎
  - 7) その他

(細田康弘: 大動脈炎の分類(試案), 厚生省系統的脈管障害調査研究班(班長: 三島好雄), 平成2年度研究報告会, 1990より)

が標準治療とされて

テロイドの併用療法  
ミド(CYC)とス  
「寛解維持」「長期フォローアップ」  
の四つの時期での臨床研究として  
整理してきた<sup>1)</sup>。  
CYC AZAREM試験<sup>2)</sup>は、

臨床研究—国際会議  
での話題から

2. 血管炎の基礎研究と  
臨床研究—国際会議  
での話題から

1) 臨床研究

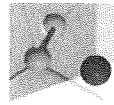
ANCA (anti-neutrophil cyto-  
plasmic antibody)  
関連血管炎症候群の  
代表的疾患であるウ  
エゲナー肉芽腫症  
(Wegener's granu-  
lomatosis; WG) と  
顕微鏡的多発血管炎  
(microscopic polyan-  
gitis; MPA) に対し  
てはシクロホスファ  
ミド(CYC)とス  
テロイドの併用療法  
が標準治療とされて

側頭動脈炎は生検によっても認められないことも報告されている<sup>3)</sup>。GCAは胸部大動脈瘤や解離性大動脈炎を引き起こす。スウェーデンのGCAの2万例以上の剖検例では、大動脈瘤が7%認められ、このうち、胸部大動脈瘤は15%であった。GCAによる胸部大動脈病変は、多くの症例でGCA診断後数年(平均7年)を経て診断されるという。

(2)TAとLV-GCA—一つのスペクトラムにおける同一の疾患である? TAとGCA(LV-GCA)は、古典的には、好発する人種や好発年齢などに差異がある。しかし、罹患血管、病理組織、臨床症状に類似点があり、一つのスペクトラムの中での同じ疾患であるという意見が報告された<sup>4)</sup>。この概念は1973年にHall<sup>5)</sup>によって提唱されたものである。GCA、TAとリウマチ性多発筋痛症(poly-my-  
algia rheumatica; PMR)が同一疾患であるという説である。この概念は、TA、GCA、PMRを再度検討する良いきっかけになる提案と考えられる。

(小林茂人)

- 文 献 □□□
- 1) 小林茂人, 他: 「リウマチ」31: 452, 2004.
  - 2) Kobayashi S, et al: Arthritis Rheum 49: 594, 2003.
  - 3) Weyand CM, et al: Primer on the Rheumatic Diseases 13th ed (Klippel JH, et al eds), Springer, Berlin, 2008, p398.
  - 4) Maksimowicz-McKinnon K, et al: Medicine(Baltimore)88: 221, 2009.
  - 5) Hall GH: Am Heart J 85: 835, 1973.



全身性血管炎（血清クレアチニンが5・6mg/dl以下の腎障害や、他の臓器障害を呈する）に対する寛解維持療法としてのアザチオプリン（AZA）の有用性を示した。

NORAM試験<sup>3)</sup>では、早期全身性血管炎（全身性症状を呈するが、臓器不全や致死性の徴候がなく、血清クレアチニン1・7mg/dl以下の血管炎例）における経口メトトレキサート（MTX）の寛解導入療法としての有効性を経口CYCと比較し、その寛解導入の効果は同等と報告した。

MEPEX試験<sup>4)</sup>では、血清クレアチニン5・6mg/dl以上の重症腎障害を有する血管炎における血漿交換療法での寛解導入が腎機能回復と生命予後に及ぼす効果について検討した。

CYCLOPS試験<sup>5)</sup>において全身性血管炎に対してCYCのパルス静注療法と連日経口療法を比較したところ、両群は同等の寛解導入を示したが、パルス静注療法のほうが白血球減少等の有害事象が少なく、安全性が高いと見なされた。

EUVASで実施されていたミコフェノール酸モフェチル（MMF）の寛解維持療法としての有効性をAZA群と比較検証したIMPROVE試験（NCT00307645）<sup>6)</sup>については試験が終了し、2009年6月に開催された第14回血管炎ANCAワークシヨップにて結果が報告された。現在、EUVASで実施中の活動性血管炎に対するMMFの寛解導入における有効性を検証するMYCYC試験（NCT00414128）<sup>7)</sup>では、EUのみならず世界10カ国からの登録を募集している。

寛解維持療法において長期フォローアップの経過でいつ免疫抑制薬を中止すべきかについて、EUVASでは寛解維持療法の中止時期を探索するためのREMAIN試験を現在実施中である。

新たな免疫抑制薬の試みとして、EUVASでは再発性または不応性の血管炎に対するデオキシスパガリン（グスペリムス塩酸塩）の安全性と有効性を評価するためオープン単群試験を行った<sup>7)</sup>。

フランス血管炎研究グループは、

全身性血管炎に対する経口MTXの寛解維持療法としての有効性をAZAと比較したWEGENT試験（NCT00349674）<sup>8)</sup>において、MTXはAZAに対する優位性を証明できなかったとしている。また同グループからは、再発性血管炎に対する大量免疫グロブリン頻回投与の寛解維持に対する有効性を示す結果が報告されている<sup>9)</sup>。

これまでステロイドとCYCは血管炎の標準治療として位置づけられ、CYCについてはCYCLOPS試験<sup>5)</sup>などにより標準投与量が決定されてきたものの、「ステロイドの標準投与量とは？」という問いについては検証されていない。またMEPEX試験<sup>4)</sup>において、重症腎障害を有する血管炎に対して12カ月後の腎予後は優位であるものの生命予後に差を認めなかったこと、その後の血漿交換を含む九つの試験におけるメタアナリシスにおいて、血漿交換の追加は生命予後を改善しないことが報告された<sup>10)</sup>。このため、血漿交換の標準治療への追加効果とステ

ロイド投与量との関係について検証するPEXIVAS試験（NCT00987389）<sup>11)</sup>が、EUVASとVCRの国際共同試験として要因ランダム化比較試験デザインで計画されている。

生物学的製剤に対する試みとしては、米国ジョンズホプキンス大学が中心となって行われたWGET試験<sup>11)</sup>にてエタネルセプト（完全ヒト型可溶性TNF $\alpha$ /LT $\alpha$ レセプター製剤）は活動性WGに対する寛解導入療法において無効と報告された。その後、2005年より2009年までにキメラ型抗CD20モノクローナル抗体であるリツキシマブ（rituximab、リツキサン<sup>®</sup>）の有効性を示す結果がオープン試験にて相次いで発表された<sup>12)</sup>。リツキシマブはB細胞のCD20抗原に結合し、補体依存性細胞傷害作用および抗体依存性細胞介在性細胞傷害作用により細胞傷害作用を発揮する。B細胞は自己抗体産生を通じて自己免疫疾患の維持に関与する。

EUVASではRITUXVA S試験<sup>14)</sup>において、標準治療に抵