

Churg-Strauss 症候群における免疫グロブリン大量静注療法の評価

研究分担者	湯村和子	自治医科大学	教授
研究協力者	濱野慶朋	自治医科大学	准教授

研究要旨：大量免疫グロブリン静注（IVIg）療法は、すでに川崎病では有用性が確立されてきている。他の血管炎では、Churg-Strauss 症候群が 2010 年に保険適応認可されたところである。Churg-Strauss 症候群や他の顕微鏡的多発血管炎など、広く血管炎に共通した兆候、検査異常も見られる。このような血管炎に対し、IVIg 療法の有用性を検討するきっかけの症例を経験したので報告する。

A. 研究目的

大量免疫グロブリン静注（IVIg）療法は、川崎病での治療効果が確認されており、2010 年 1 月には、血管炎の 1 つである Churg-Strauss 症候群での保険適応が承認された。Churg-Strauss 症候群は、本邦に多い血管炎の顕微鏡的多発動脈炎（MPA）の病態でも類似する臨床兆候がある。特に、血管炎を有し、これら血管炎に共通する兆候であり、今回保険適応になったポイントの多発性単神経炎による末梢神経障害は、MPA でも約 30～40%の症例においては認められる兆候である。今回、Churg-Strauss 症候群で、MPO-ANCA 陽性を示し、腎障害が認められるため、当内科に転科しIVIg療法を施行した 1 症例を提示して、IVIg の有用性を検討した。

B. 研究方法

Churg-Strauss 症候群の 1 症例に対して、IVIg 療法（1 日免疫グロブリン製剤（帝人）20g/日を 5 日間連日投与）を施行した。保険適応になっている末梢神経障害の評価を

神経伝導速度で評価し、他の病態・検査所見の変化もみた。

（倫理面への配慮）

C. 研究結果

症例は 34 歳男性（表 1）。主訴は、呼吸器症状であり、呼吸器内科に入院した。好酸球増加（7400/ μ l）、炎症反応上昇（CRP 12mg/dl）、MPO-ANCA（916mg/dl）上昇、CT で両肺野スリガラス影を認め Churg-Strauss 症候群（CSS）と診断された。同時期に腹痛もあり、血管炎による潰瘍を確認された。副腎皮質ステロイド（PSL：20mg/日）投与で呼吸器症状などは改善したが、紫斑、蛋白尿（0.25g/日）、血尿（多数/每視野）、末梢神経伝導速度低下（NCV：39.4m/s, 基準値 41.0-61.0m/s）を伴う左上肢、両足底・足趾のしびれが出現し、精査目的で当科転科となった。腎障害精査も含め、腎臓内科に転科した。腎生検で糸球体に軽度のメサンギウム増殖を認めたが、半月体形成性腎炎の所見はなかった。尿細管間質に著明な好酸球の浸潤を認めた（図 1）。腎

障害は、尿蛋白はほぼ消失、血尿のみとなっていた。臨床経過は図2に示すが、PSL (40mg/日)4週間投与で腎炎は改善したが、多発性単神経炎が遷延し、免疫グロブリン大量静注療法 (IVIg : 20g/日, 6時間, 5日間) を2クール施行した。喘息や好酸球増多、紫斑も、副腎皮質ステロイド治療にて軽快していたが、末梢神経障害も残っているため、1クール目のIVIg療法を施行した。神経学的症状、NCV (42.7m/s) が改善した (表2)。その後、再燃の兆候と思われるCRPの上昇、好酸球野増多が見られたが、副腎皮質ステロイドを増量することなく、2クール目のIVIg療法施行し、改善した。

図1

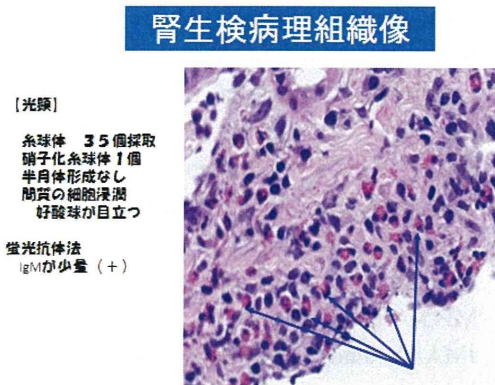


図2

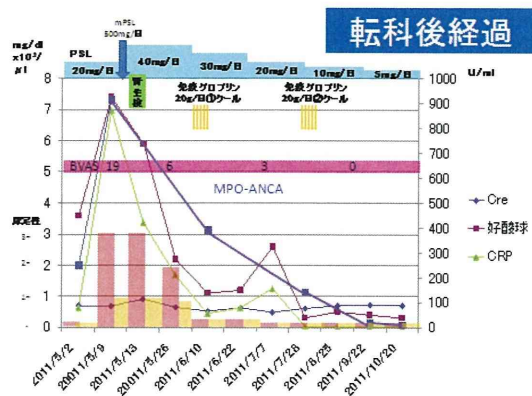


表1

症例

患者: 34歳男性
主訴: 喘鳴、腹痛
既往歴: 12歳時より、**気管支喘息**

現病歴: 2011年4月、喘息発作、上腹部痛を自覚し、近医呼吸器内科を受診した。喘息発作は副腎皮質ステロイド(以下PSL)投与で軽快したが、上腹部痛が持続し、検査所見で**好酸球上昇**(19.3%)、炎症反応上昇(CRP 12.0mg/dl)、SpO₂低下を認め、胸部CTで両肺野スリガラス影を認め、同月、精査目的に当院呼吸器内科へ転院した。**(間質性肺炎)** 転院後、**MPO-ANCAの上昇**を認め、経過および検査所見より、Churg-Strauss症候群(CSS)と診断された。

当院呼吸器内科入院後PSL(20mg/日)投与により呼吸器症状は改善したが、下腿に紫斑が出現し、同時期より**蛋白尿**(0.25g/日)、**血尿**(多数/毎視野)、**末梢神経伝導速度低下**を伴う、**左上肢、両足底・足趾のしびれ**が出現したため、同年5月、腎精査目的に当科転科となった。

表2

	基準値 (単位) m/s	末梢神経伝導速度経過				
		多発性単 神経炎 初発時	免疫グロ ブリン 大量療法 1クール 1週間後	免疫グロ ブリン 大量療法 1クール 5週間後	免疫グロ ブリン 大量療法 2クール 1週間後	免疫グロ ブリン 大量療法 2クール 5週間後
尺骨神経*	46-60	51.3	53.4	57.3	53.9	59.2
正中神経*	45-68	54.7	55.8	54.5	53.8	58.5
腓骨神経	43-62	38.0	43.2	43.0	41.4	42.6
後脛骨神経	41-61	39.4	37.9	43.5	41.7	42.7
腓腸神経	34-49	35.5	38.3	41.6	39.9	38.4

*CSSに多発性神経炎を生じる頻度は、63-98%とされる(鈴木 2006)

*末梢より神経への知覚神経の伝導速度

D. 考案

血管炎によると思われる末梢神経障害は、1クール目のIVIg療法で改善、再燃の兆候と考えられる好酸球の増多、CRPの上昇を副腎皮質ステロイドの投与量を増量することなく、2クール目のIVIg療法の施行で改善した。今まで、川崎病以外の血管炎で、IVIg療法を保険適応で使用することはできなかったが、Churg-Strauss 症候群で保険適応になり、血管炎の病態での改善を見ることができるようになった。IVIg 両方は血管炎の治療の1つとして選択できる可能性が高い。

E. 結論

血管炎におけるIVIg療法は、短期的には副作用の少ない、副腎皮質ステロイドの減量効果にも期待できる療法と考えられる。現在使用される免疫グロブリン製剤は、採血により、直接ヒト免疫グロブリン抽出しなければならぬことから、未知のウイルスなどの混入、精製の煩雑さなどに問題があり、人工免疫グロブリンの製造開発が期待される。さらに、このようなIVIg療法の適切な投与の時期、有用な血管炎の病態や検査異常の改善に関しては今後の検討が必要である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. 湯村和子. 免疫抑制薬. 腎と透析 2010 増刊号 : 296-301, 2011
2. 湯村和子, 濱野慶朋. 膠原病・血管炎. 臨床透析 27 (4) : 83-88, 2011
3. 湯村和子, 濱野慶朋. 血管炎の早期発見の試み. 厚生労働省創薬基盤推進研究事業「人工ガンマグロブリンの製剤化への安全性と臨床試験にむけた評価系の確立」平成 22 年度総括・分担報告書 : 74-75, 2011
4. 湯村和子. 全身性エリテマトーデス (腎障害をきたす全身性疾患—最近の進歩). 日本内科学会雑誌 100 (5) : 1227-1236, 2011
5. 湯村和子. 高齢者の腎臓病の病態と対応. 臨床と研究 88 (5) : 120-123, 2011
6. Taneda S, Honda K, Uchida K, Nitta K, Yumura W, Oda H, Nagata M. Histological heterogeneity of glomerular segmental lesions in focal segmental glomerulosclerosis. Int Urol Nephrol in press, 2011

7. 湯村和子. 二次性膜性腎症・膜性ループス腎炎をめぐる話題. 日本腎臓学会誌 53 (5) : 703-707, 2011
8. Yoshizawa H, Akimoto T, Nishino K, Inoue M, Ito C, Takeda S, Kotoda A, Tamba K, Yumura W, Muto S, Ueda Y, Kusano E. Nephrotic syndrome and renal failure in a patient with metastatic breast cancer. Clin Exp Nephrol 15 : 567-571, 2011
9. Hanawa S, Akimoto T, Uehara E, Inoue M, Imai T, Kotoda A, Yoshizawa H, Matsuyama T, Ueda M, Saito O, Hamano Y, Yumura W, Ozawa K, Muto S, Kusano E. Renal failure caused by plasma cell infiltration in multiple myeloma. Clin Exp Nephrol 15 : 586-590, 2011
10. Imai T, Yumura W, Takemoto F, Kotoda A, Imai R, Inoue M, Hirakawa M, Muto S, Kusano E. A case of IgG4-related tubulointerstitial with left hydronephrosis after a remission of urinary tract tuberculosis. Rheumatol Int in press, 2011
11. Ozaki S, Atsumi T, Hayashi T, Ishizu A, Kobayashi S, Kumagai S, Kurihara Y, S. Kurokawa M, Makino H, Nagafuchi H, Nakabayashi K, Nishimoto N, Suka M, Tomino Y, Yamada H, Yamagata K, Yoshida M, Yumura W. Severity-based treatment for Japanese patients with MPO-ANCA-associated vasculitis: the JMAAV study. Severity-based treatment for Japanese patients with MPO-ANCA-associated vasculitis: the JMAAV study. Mod Rheumatol in press, 2011

2. 学会発表

国内会議

1. 湯村和子 血管炎および臨床研究の先端研究者によるトピックス. 「人工ガンマグロブリンの製剤化への安全性と臨床試験に向けた評価系の確立」平成 22 年度第二回班会議 2011.1.15, 東京
2. 湯村和子好腎好日～腎臓をいたわり、長生きをする～. 第 114 回老年学公開講座 2011.2.9, 東京調布市

3. 湯村和子臨床医が腎生検所見を自分の目で見る必要性とループス腎炎の最近の動向. 第2回島根腎病理研究会 2011.3.4, 出雲市
4. 湯村和子保存期腎不全の病態と治療. つくばJOY会講演会 2011.9.16, つくば市
5. 湯村和子腎疾患におけるミゾリビンの使用方法. 郡山腎疾患フォーラム 2011.10.5, 郡山市
6. 湯村和子 ANCA 関連血管炎の多彩な病態. 第3回血管炎国際情報普及フォーラム 2011.10.13, 東京新宿区
7. 湯村和子プライマリーケア医がみつける血管炎-ANCA 関連血管炎の病態と治療-. 秋田県腎臓・膠原病フォーラム 2011.11.10, 秋田市
8. 湯村和子ループス腎炎の早期診断・治療の新しい方向. 第51回埼玉腎臓研究会 2011.11.26, さいたま市

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

多発性筋炎(PM)・皮膚筋炎(DM)に対するガンマグロブリン大量療法 (IVIG)

研究分担者 小林 茂人 順天堂越谷病院内科 臨床教授

研究要旨：多発性筋炎・皮膚筋炎（PM/DM）に対するガンマグロブリン大量療法(IVIG)が平成22年10月に保険適用が承認された。PM/DMに関する病態、これまでの治療法について考案し、IVIGのPM/DMに対する有効性を文献から検討した。

A. 研究目的

最近、日本においても、多発性筋炎・皮膚筋炎（PM/DM）治療に対するIVIGの保険適用が承認されたので紹介する。

B. 研究方法

PM/DM、ガンマグロブリン大量療法(IVIG)をキーワードにて国内外の文献検索を行い、解析した。

C. 研究結果

多発性筋炎・皮膚筋炎（PM/DM）はともに特発性炎症性筋炎(idiopathic inflammatory myositis:IIM)の疾患範疇に属し、前者は皮膚病変がなく、筋線維にCD8+T細胞が集積し、後者は皮膚病変があり、筋鞘の毛細血管に対して補体の活性化を認める。臨床症状は、ともに骨格筋の障害が主体で、体幹に近い上腕、大腿がより障害を受け易く、この部位の筋力低下を認める。座位から立位の動作の障害を認める。時に心筋の障害を認め、心筋に patchy な病変を認め、troponin Tの上昇を認め(Lancet 340.

726, 1992)、不整脈などを起こす。特に、DMでは、間質性肺炎を合併し、間質性肺炎にて急激な不幸な転帰を伴うこともある。筋肉の障害、皮膚症状、間質性肺炎は早期に治療を行わなければ、非可逆的な障害になり、炎症が消退した後も、筋力低下が残存することもあり、日常生活に支障をきたす。治療は、ステロイド大量療法、免疫抑制剤（MTX,cyclophosphamide,cyclosporine A (Mod Rheumatol 2002;12:305-10,tacrolimus)、最近では、rituximabの有効性が報告されている。IVIGは、1993年 Dalakas MCらによる double-blind, placebo-control trials によって、その有効性が証明され(N Engl J Med 1993:329:1993-2000)。平成22年10月に保険適用が承認された製剤は、献血ヴェノグロブリンIH静注（ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン）で、適用は、多発性筋炎・皮膚筋炎における筋力低下の改善（ステロイド剤が効果不十分な場合に限る）であり、成人 1日 400mg/kgを 5日間点滴する。

D. 考案

血管炎の治療と同様に、IVIG は既存の治療に対して治療抵抗性の病態の症例に必要なである。また、ステロイドの減量が必要な症例に有効であり、ステロイド量の減量 (steroid sparing effect)が見込まれるなどの利点が考えられる。

E. 結論

日本において、多発性筋炎・皮膚筋炎 (PM/DM) 治療に対する IVIG の保険適用が承認され、臨床の現場では有用である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Kobayashi S, Ichikawa G. Reactive arthritis induced by tonsillitis: a type of 'focal infection'. Adv Otorhinolaryngol. 2011;72:79-82.

2. Kida I, Kobayashi S, Takeuchi K, Tsuda H, Hashimoto H, Takasaki Y. Antineutrophil cytoplasmic antibodies against myeloperoxidase, proteinase 3, elastase, cathepsin G and lactoferrin in Japanese patients with rheumatoid arthritis. Mod Rheumatol. 2011 Feb;21(1):43-50.

3. Fujimoto S, Watts RA, Kobayashi S, Suzuki K, Jayne DR, Scott DG, Hashimoto H, Nuno H. Comparison of the epidemiology of anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis between Japan and the U.K. Rheumatology (Oxford). 2011;50:1916-20.

2. 学会発表

国際会議

なし

国内会議

なし

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 特になし

抗好中球細胞質抗体（ANCA）関連血管炎の疫学 ～日本・英国間比較～

分担研究者 藤元昭一 宮崎大学医学部附属病院血液浄化療法部 准教授

分担研究者 布井博幸 宮崎大学医学部生殖発達医学講座小児科学 教授

研究要旨：2005年～2009年の5年間の宮崎県におけるANCA関連血管炎（AAV）の発症率や疾患内容について前向き観察を行い、英国 Norfolk の同期間のデータと比較検討した。5年間のAAV患者数は宮崎県86例、Norfolk 50例であり、15歳以上の成人の年間発症率に大差を認めなかった {22.6 (95% C.I. 19.1-26.2) vs. 21.8 (95% CI 12.6-30.9) / 100万人}。男女比に差はなかったが、平均年齢は宮崎県で高かった {mean (median), 69.7(72) vs. 60.5 (61), $P < 0.001$ }。疾患別の発症率を比べると、宮崎県ではMPAが高く、Norfolk ではGPAが高かった (MPA, 18.2 vs. 6.5 / 100万人; GPA, 2.1 vs. 14.3 / 100万人)。MPAはどちらの地域でも腎症を伴う率が高いのに対し、宮崎県のGPAはNorfolk と比べると腎や肺の臓器障害を伴う率が低かった (腎, 38% vs. 85%, $p < 0.01$; 肺, 38% vs. 85%, $p < 0.05$)。ANCAは、宮崎県ではMPO陽性84%, PR3陽性7%であったのに対し、Norfolk ではMPO陽性30%, PR3陽性58%であった。今回の前向き比較検討でも、宮崎地区におけるAAVの多くはMPO-ANCA陽性のMPAであり、欧州のAAVとは疾患内訳が異なることが確認された。

A. 研究目的

宮崎県のANCA関連血管炎（AAV）の発症率と特徴に関する前方視的調査研究と同時期の欧州（英国 Norfolk）における調査の結果をもとに、国際間比較を行うことを目的とする。この欧州との共同研究を継続することにより国際基準に基づいた情報を共有することができ、国際的な概念の理解・診断・治療へと繋がり、医療レベルの向上が期待される。

なお、先の後方視的調査¹⁾では腎症を伴う血管炎（PRV, primary renal vasculitis）のみに限っていたが、今回は腎症を伴わないAAVも同時に調査した結果の比較である。

B. 研究方法

AAVの調査対象疾患はEuropean Systemic Vasculitis Study Group (EUVAS)で行われている疫学調査と同様に、中小血管炎を引き起こす顕微鏡的多発血管炎（MPA）、肉芽腫性多発血管炎（GPA）、Churg-Strauss症候群（CSS）の3症候群とし、これらの疾患の定義と分類基準はEUVASで用いられてきたもの（European consensus classification algorithm²⁾）と同じとした。

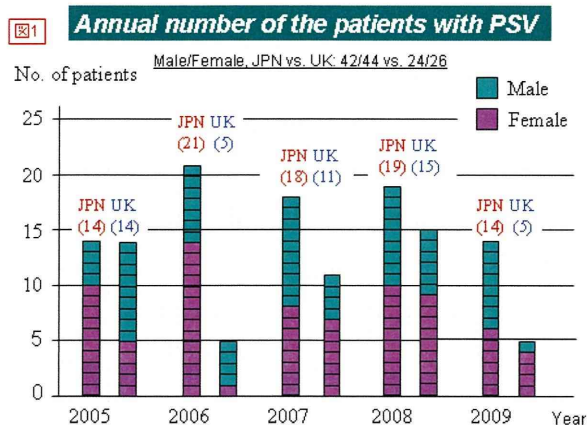
宮崎地区では新規発症症例の全例調査を、膠原病内科、腎臓内科、耳鼻咽喉科の専門病棟・外来を有する病院において行った。今回の2国間の比較研究の調査対象期間は2005年1月～2009年12月の5年間である。情報収集内容は年齢、性、疾患名、ANCA内容、臓器障害

の有無に限定した。なお、人口統計は県庁ウェブサイトで情報を得た。一方、英国 Norfolk 地区では以前より前向き調査が継続されており、同じ診断基準、同じ期間の症例登録を行い (Richard Watts ら)、比較の資料とした。

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

宮崎地区で AAV として登録された数は 2005 年、2006 年、2007 年、2008 年、2009 年にそれぞれ 14 例、21 例、18 例、19 例、14 例で、男女比は 42:44 であった。年齢の平均値 (中央値) は、 69.7 ± 11.0 (72) 歳であった。一方、英国 Norfolk 地区における登録数は 2005 年、2006 年、2007 年、2008 年、2009 年にそれぞれ 14 例、5 例、11 例、15 例、5 例で、男女比は 24:26 であった。年齢の平均値 (中央値) は、 60.5 ± 14.8 (61) 歳であった。(図 1)



AAV の疾患内訳と ANCA サブタイプに関しては、宮崎地区では MPA 69 例 (80%)、GPA 8 例 (9%)、CSS 9 例 (10%) であり、pANCA/MPO 陽性 72 例 (84%)、cANCA/PR3 陽性 6 例 (7%) であった。一方、英国 Norfolk 地区では MPA 15 例 (30%)、GPA 33 例 (66%)、CSS 2 例 (4%) であり、pANCA/MPO 陽性 15 例 (30%)、cANCA/PR3 陽性 29 例 (58%) と、二国間に大き

な差異を認めた。(表 1)

表1 ANCA status of PSV during 2005-2009

	Miyazaki, Japan (n=86)	Norfolk, UK (n=50)
MPO-ANCA	72 (84%)	15 (30%)
PR3-ANCA	6 (7%)	29 (58%)
Negative ANCA	8 (9%)	6 (12%)
MPO (+) / PR3 (+) / double negative		
MPA	62 / 1 / 6	11 / 2 / 2
WG	3 / 5 / 0	2 / 25 / 6
CSS	7 / 0 / 2	0 / 0 / 2

今回の調査対象地域で 2005 年から 2009 年の 5 年間で AAV を発症した患者は、宮崎 86 名と Norfolk 50 名で、その発症頻度は、成人 (15 歳以上) 人口 100 万人当り 22.6 (95% C.I 19.1-26.2) 名と 21.8 (95% C.I 12.6-30.9) と大差なかった。同様に成人 100 万人当たりの各疾患の発症頻度は宮崎と Norfolk で各々、MPA 18.2 (95% CI 14.3-22.0) vs. 6.5 (95% CI 1.9-11.2)、GPA 2.1 (95% CI 0.6-3.7) vs. 14.3 (95% CI 5.8-23.0)、CSS 2.4 (95% CI 0.3-4.4) vs. 0.9 (95% CI 0-1.9) と計算された。なお、65 歳以上の高齢者では 2 ~ 3 倍高い頻度であった。(表 2)

表2 Incidence of PSV during 2005-2009

	Miyazaki, Japan (n=86)	Norfolk, UK (n=50)
Adults (≥ 15 yr)		
Total AAV	22.6 (19.1 - 26.2)	21.8 (12.6 - 30.9)
MPA	18.2 (14.3 - 22.0)	6.5 (1.9 - 11.2)
WG	2.1 (0.6 - 3.7)	14.3 (5.8 - 23.0)
CSS	2.4 (0.3 - 4.4)	0.9 (-0.1 - 1.9)
Seniors (≥ 65 yr)		
Total AAV	57.0 (53.4 - 60.6)	47.9 (25.0 - 70.8)
MPA	50.7 (38.3 - 63.0)	20.8 (-0.6 - 42.2)
WG	2.7 (-0.8 - 6.3)	25.0 (14.6 - 35.4)

AAV の臓器障害の比較結果を表 3 に示す。宮崎地区患者では、最も多いのは腎症で 80% の症例で見られた。続いて肺病変で、37 症例 (43%) に認めた。一方、消化管出血例は少なかったが、

MPAと考えられた症例にも難聴などのENT病変を伴う症例も散見された。一方、Norfolk地区患者では、腎、呼吸器、ENT病変のいずれもが60%以上の症例で見られていた。統計学的にはNorfolk地区と宮崎地区ではENTおよび呼吸器病変に有意さを認めた。臓器障害としての腎症は、MPAでは両国ともにほとんどの症例で見られていたが、宮崎地区ではGPA例では8例中の3例（38%）、CSSでは9例中の1例（11%）とともに合併率は低かった。（表3）

表3 Organ involvements of PSV

	Miyazaki, Japan	Norfolk, UK	p value
numbers of total AAV	86	50	
ENT	13 (15%)	32 (64%)	< 0.001
respiratory	37 (43%)	39 (78%)	< 0.001
nervous + GI	19 (22%)	16 (32%)	0.934
renal	69 (80%)	45 (90%)	0.155
numbers of MPA	69	15	
ENT	5 (7%)	3 (20%)	0.148
respiratory	25 (36%)	9 (60%)	0.145
renal	64 (93%)	15 (100%)	0.580
numbers of WG	8	33	
ENT	8 (100%)	28 (85%)	0.576
respiratory	3 (38%)	28 (85%)	< 0.05
renal	3 (38%)	30 (90%)	< 0.01

表4 Comparison of ANCA-vasculitis with or without renal involvement between Miyazaki, Japan and Norfolk, UK

Year	Miyazaki PSV		Norfolk PSV	
	Renal involvement (+)	(-)	(+)	(-)
2000年	9		75%	
2001年	9			
2002年	9	ND	27	9
2003年	16			
2004年	13			
2005年	12	2	90%	
2006年	17	4		
2007年	12	6	45	5
2008年	16	3		
2009年	12	2		
Population	759,000		445,000	

① renal units, ② rheumatology units, ③ Otolaryngology Units

なお、前回の後方視的研究（2000年～2004年）では腎症合併例のみを宮崎では調査し、英国と比較していた³⁾。今回は腎症非合併例も含めた前方視的調査結果を比較した。表4に示すごとく、両国間でAAV全体における腎症合併率に大差はないと考えられた。

D. 考案

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考えると0.8%とほとんど人口移動は認められず、疫学調査には適切な地区だと考えられる。前回までの調査で、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、患者分布から県央、県南、県西地区に限った統計を行った。

前回の2004年までの5年間のretrospectiveな検討¹⁾では腎臓内科医だけによる疫学調査であったことが、欧州の結果との差異になっている可能性も指摘されていた。すなわち、腎病変を伴うことが極めて高いMPA/RLV (renal limited vasculitis)の拾い上げ症例が多く、また、同疾患ではMPO-ANCA陽性率が高いために、疾患内訳、臓器障害、MPO-/PR3-ANCA比が欧州と異なるのではないかとの問題であった。そのため、2005年以降は腎病変の有無に関わらず、宮崎地区では新規発症症例の全例調査を、膠原病内科、腎臓内科、耳鼻咽喉科の専門病棟・外来を有する病院において、AAV症例の全ての前方視的調査を実施した。

まず、AAVの発症頻度は、年間成人人口100万人当たり宮崎地区22.6名、英国Norfolkで21.8名と、ほぼ同率であった。しかし、宮崎地区ではAAVの多くはMPO-ANCA陽性MPA患者であるのに対し、英国ではPR3-ANCA陽性のGPA患者が多かった。さらに、臨床症状も異なり、ENTや呼吸器の臓器障害を呈する血管炎患者は英国に比べると本邦では少ないと考えられた。一方、腎症に関しては両国とも80%以上の患者が合併しており、最も傷害されやすい臓器の一つであるという特徴は同じであった。その中で、GPA症例に関しては、宮崎地区で腎症を呈する症例の比率がNorfolk地区に比べて低いと考えられた（38% vs. 90%, $p < 0.001$ ）。

E. 結論

宮崎地区における AAV 全体 (MPA, GPA, CSS) の発生頻度は英国 Norfolk 地区とほぼ同率であるが、欧米と比べると MPO-ANCA 陽性の MPA 患者が日本で極めて高率であること、一方、Norfolk 地区では PR3-ANCA 陽性の GPA 患者が多いことが、二国間のこの 5 年間 (2005 年～2009 年) の前方視的調査結果の比較で確認された。今回の検討では新たに、我が国の GPA 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が考えられた。

参考文献

- 1) Fujimoto S, et al: 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.
- 2) Watts R, 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;66:222-7.
- 3) Watts RA, et al: Renal vasculitis in Japan and the UK-are there differences in epidemiology and clinical phenotype? Nephrology Dial Transplant 2008; 23:3928-3931.

E. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Fujimoto S, Watts RA, Kobayashi S, Suzuki K, Jayne DRW, Scott GDI, Hashimoto H, Nuno H: Comparison of the epidemiology of anti-neutrophil cytoplasm antibody (ANCA) associated vasculitis between Japan and the UK. Rheumatology (Oxford) 50:1916-1920, 2011
- 2) 小林茂人、藤元昭一、鈴木和男：血管炎の分

類に関する世界的動向。脈管学 51:73-77, 2011.

- 3) 小林茂人、藤元昭一、鈴木和男：ANCA 関連血管炎 - 欧州リウマチ学会/アメリカリウマチ学会による新しい血管炎の分類・診断基準の作成 - 病理と臨床 29:245-248, 2011.

2. 学会発表

- 1) Iwakiri T, Fujimoto S, Matsuura Y, Yamashita A, Asada Y: Validation of newly-proposed histopathological classification on renal outcome in Japanese patients with anti-neutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-associated glomerulonephritis. World Congress of Nephrology 2011.4 (Vancouver, Canada)
- 2) Uezono S, Kodamda K, Iekda N, Yamashita Y, Fujimoto S, Iwakiri T: Efficacy of maintenance therapy combined with mizoribin (MZR) and prednisolone (PSL) for ANCA-associated renal vasculitis (AARV). World Congress of Nephrology 2011.4 (Vancouver, Canada)
- 3) Fujimoto S, Watts RA, Kobayashi S, Suzuki K, Jayne DRW: Comparison of the epidemiology of anti-neutrophil cytoplasm antibody (ANCA)-associated vasculitis between Japan and UK. 15th ANCA Workshop 2011.5 (Chapel Hill, NC, USA)
- 4) 藤元昭一、小林茂人、平橋淳一、鈴木和男：原発性全身性血管炎の新分類・診断基準作成のための多施設国際共同研究。ガンマグロブリンの人工化とその応答機構の解析による安全性評価[成果発表会] 2011.1 (東京)

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
3. その他 なし

ANCA 関連血管炎 158 例の臨床像と予後の推移

研究分担者	有村義宏	杏林大学第一内科	教授
研究協力者	吉原 堅	杏林大学第一内科	講師
	駒形嘉紀	杏林大学第一内科	准教授
	要 伸也	杏林大学第一内科	准教授
	山田 明	杏林大学第一内科	教授

研究要旨： ANCA 関連血管炎 (AAV) は、1994 年に疾患概念が確立された稀な難治性疾患で、一施設で多数の症例を経験することは少ない。今回われわれは、過去 27 年間の自験 AAV 158 例についてその臨床像を解析するとともに、初回寛解導入治療の時期を MPO-ANCA が保険収載された時期（1998 年）、急速進行性腎炎 (RPGN) の診療指針刊行（2002 年）の 2 時期を区切りに 3 期（Ⅰ期：1983 年～1998 年、Ⅱ期；1999 年～2002 年、Ⅲ期：2003 年～2010 年）に分け、予後の推移を検討した。結果：1) AAV はやや女性に多く（男女比 1:1.7）、平均年齢 67.7 歳と高齢であった。2) AAV の原疾患は、顕微鏡的多発血管炎 (MPA) が 80%（127 例）と最も多かった（多発血管炎性肉芽腫症；granulomatosis with polyangiitis:GPA [Wegener 肉芽腫症]）11%:17 例、Churg-Strauss 症候群 (CSS) 8%:12 例、分類不能 1%: 2 例）。3) ANCA サブタイプでは MPO-ANCA 単独陽性例が 91%（143 例）と大多数であった（PR3-ANCA 単独陽性例 8%:12 例、両者陽性症例 2%:3 例）。また PR3-ANCA 単独陽性例は全例 GPA であった。4) MPO-ANCA 関連血管炎 (MPO-AAV) は 83%（119 例）に腎症候を認め、その内 RPGN は 66%（78 例）であった。肺出血は 21%、間質性肺炎は 41%に認められた。5) MPO-AAV の 1 年生存率はⅠ期 60%、Ⅱ期 82%、Ⅲ期 91%と有意 ($p < 0.01$) に改善していた。6) RPGN を呈した MPO-AAV に於いても 1 年生存率の改善を認めた（Ⅰ期 54%、Ⅱ期 69%、Ⅲ期 88%）が、透析導入率はⅠ期 64%、Ⅱ期 38%、Ⅲ期 40%と依然として高率であった。7) MPO-AAV の寛解導入治療開始時の血清 Cr 値は徐々に低下傾向にあったが、Ⅲ期でも 2.8mg/dl と高度な腎機能低下の段階での治療開始であった（Ⅰ期 6.2 mg/dl、Ⅱ期 3.2 mg/dl、Ⅲ期 2.8 mg/dl）。8) MPO-AAV の透析導入率は低下傾向にあるもⅢ期でも 40%と依然として高率であった。Ⅰ期 64% (n=25)、Ⅱ期 38% (n=12)、Ⅲ期 40% (n=41)。結論：AAV では高齢発症の MPO-ANCA 陽性 MPA が大多数を占めること、近年生命予後が改善していることが確認された。しかし、MPO-AAV の治療開始時の血清クレアチニン値は依然として高く、一層の予後改善には、より早期の段階で腎症のない時期、あるいは腎症を呈しても RPGN を来す前に発見し治療を開始することが重要と考えられた。

A. 研究目的

抗好中球細胞質抗体 (anti-neutrophil cytoplasmic antibody: ANCA) 関連血管炎 (ANCA associated vasculitis, AAV) は、1994年に確立された疾患概念¹⁾で、急速進行性腎炎 (rapidly progressive glomerulonephritis: RPGN) を来すことが多く、透析導入率、死亡率の高い疾患である。本疾患は多臓器を障害する疾患であり診療科は多岐にわたるが、主に腎臓内科とリウマチ内科で診療され臨床研究が行われている。しかし、腎臓内科医は腎病変のない ANCA 関連血管炎を診療することは稀であり、一方リウマチ内科医は透析管理を必要とする高度の腎機能低下を有する症例を診療する機会は少ない。このため同じ疾患でありながら、専門領域の相違により本疾患に対する認識は異なっている。また、本疾患は希少疾患であり、1施設で多数の症例を検討することは困難である。そこで、我が国の ANCA 関連血管炎の全体像を捉える必要から、2011年より厚労省難治性血管炎調査班と厚労省進行性腎障害調査研究班が共同して我が国における ANCA 関連血管炎の臨床所見や寛解導入治療に関する前向き研究が開始されている。

杏林大学第一内科(腎臓・リウマチ膠原病内科)は、透析を含む腎臓疾患と血管炎を含むリウマチ性疾患を同一科で診療する全国でも数少ない診療科である。また、わが国で初めて ANCA 陽性の多発血管炎性肉芽腫症 (granulomatosis with polyangiitis: GPA [Wegener 肉芽腫症]) (1987年)²⁾ や myeloperoxidase (MPO)-ANCA 陽性の RPGN 症例 (1991年)³⁾ や MPO-ANCA 陽性顕微鏡的多発血管炎 (microscopic polyangiitis: MPA) を報告 (1992年)⁴⁾ して来た施設で比較的多くの症例経験を有している。今回我々は、自験例 158 例の ANCA 関連血管炎について臨床所見を解析するとともに、治療を開始した年代の相違による予後の

推移について後ろ向きに検討した。

B. 研究方法

対象は 1983 年 1 月から 2010 年 12 月の間に杏林大学第一内科(腎臓・リウマチ膠原病内科)に入院し、初期寛解導入療法を行った AAV158 例。病歴から臨床像を解析し、予後に関しては、MPO-ANCA の保険収載年 (1998 年)、急速進行性腎炎 (RPGN) の診療指針刊行⁵⁾ (2002 年) 年の 2 時期を区切りに 3 期に分け検討した (I 期: 1983 年～1998 年、II 期: 1999 年～2002 年、III 期: 2003 年～2010 年)。死亡例は治療開始 1 年以内の死亡、透析導入例は治療開始 1 年以内の透析導入とした。

C. 研究結果

(1) AAV の年齢、性差、原疾患

AAV158 例の平均年齢 67.7 歳で男女比は 1:1.7 (男性 58 例、女性 100 例) とやや女性に多かった。原疾患を Watts らの診断アルゴリズムに沿って分類したところ、MPA 80% (127 例)、WG 11% (17 例)、Churg-Strauss 症候群 (CSS) 8% (12 例)、分類不能 1% (2 例) と MPA が最も多かった。

(2) ANCA の比率

158 例のうち、MPO-ANCA が単独で陽性を示したものが、91% (143 例) を占め、次いで PR3-ANCA 単独陽性例が 8% (12 例)、MPO-ANCA と PR3-ANCA の両者が陽性のものが 2% (3 例) であった。

MPO-ANCA 単独陽性例では、男女比は 1:1.7 (53:90)、平均年齢 68.4 歳であった。PR3-ANCA 関連血管炎は全例 GPA であった。MPO-/PR3-ANCA 両者陽性例のうち 2 例は MPA、1 例は GPA の診断であった。

(3) MPO-ANCA 関連血管炎 (MPO-AAV) の原疾患

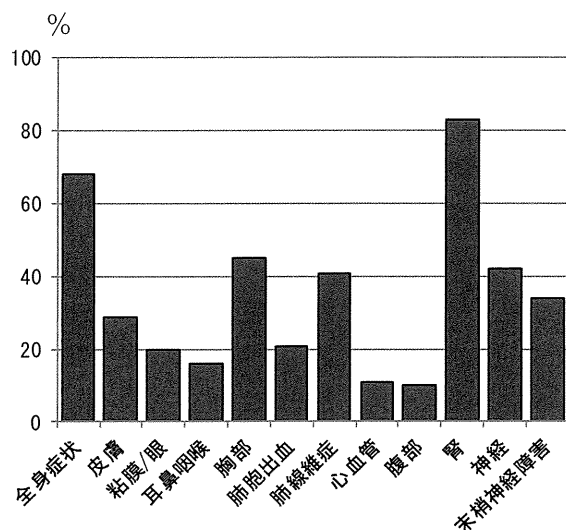
MPO-ANCA 単独陽性例 143 例の内訳は顕微鏡的多発血管炎 (MPA) が 87% (125 例)、Churg-Strauss 症候群 (CSS) が 12 例 (8%)、GPA が 3% (4 例)、分類不能が 1% (2 例) であった。MPA125 例の中に

は、腎限局型が 9 例認められた。

(4) MPO-AAV の臨床像

MPO-AAV の初発時の臨床症候を図 1 に示す。臨床症候では腎症候を示すものが 83% (119 例) と最も多く、発熱や体重減少、筋痛、関節痛などの全身症状が 68% (97 例) とそれに続いた。胸部症候を 45% (64 例)、神経症候を 42% (60 例) に認めた。

図. 1 MPO-ANCA 関連血管炎の初発時臨床像の頻度 (n=143)



腎症候の頻度は高かったが MPO-AAV の 17% では腎症候を伴っていなかった。腎症を認めた 119 例のうち、RPGN を呈したのは 66% (78 例) であり、残り 34% (41 例) では血尿などの検尿異常を認めるものの腎機能障害の進行は認められなかった。

腎症候合併例と非合併例との臨床像を比較してみたところ (表. 1)、腎症合併例では BVAS が高値であった。腎症合併例では 25% に肺胞出血を認めたが、非合併例では 4% とその頻度は低く、腎症合併例ではより全身的な血管炎の活動性が高かった。血液検査所見では、腎症合併例では貧血の程度が強く、MPO-ANCA 値は有意に高値であった。

表. 1 MPO-ANCA 関連血管炎の腎合併症の有無による臨床像の比較

	腎症合併例 (119 例)	腎症非合併例 (24 例)	
臨床所見			
年齢 (歳)	69.0 ± 11.1	65.0 ± 14.1	
男女比	44:75 (1:1.7)	9:15 (1:1.7)	
BVAS2003	21.2 ± 8.9	7.8 ± 7.7	<i>P</i> <0.0001
肺胞出血 (例)	30(25%)	1(4%)	<i>p</i> =0.003
再燃例 (例)	24(20%)	4(17%)	
検査所見			
Hb (g/dl)	9.2 ± 2.3	11.2 ± 1.9	<i>p</i> =0.0001
Cr (mg/dl)	4.1 ± 3.9	0.8 ± 0.3	<i>P</i> <0.0001
MPO-ANCA (EU)	438.4 ± 686.4	231.9 ± 226.5	<i>p</i> =0.009

胸部症候では肺胞出血が 21% で、間質性肺炎/肺線維症が 41% と高率であった。神経症候では末梢神経障害が 34% に認められた。

(5) MPO-AAV の予後と治療法の推移

臨床症候別に生命予後を比較してみたところ、腎症の有無により相違がみられた。腎症非合併例の 1 年生存率は 96% であった。腎症合併例の中でも RPGN を呈していない症例では 1 年生存率 89% と比較的良好であったが、RPGN 合併例では 75% と予後不良であった。

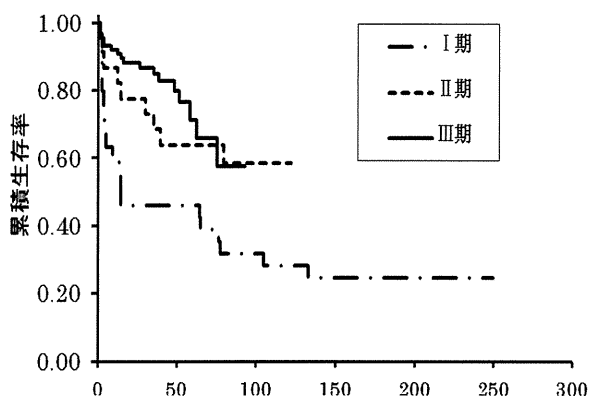
年代別に比較した結果を図. 2 に示す。症例数は I 期 31 例、II 期 22 例、III 期 90 例で、平均年齢は I 期 65.3 歳、II 期 62.5 歳、III 期 71 歳と、近年、症例数の増加、高齢化が認められていた。1 年生存率は I 期 60%、II 期 82%、III 期 91% と有意 (*p*<0.01) に改善を認めていた。また、治療開始時のクレアチニン値の平均は病期ごとに低下し、透析導入率も I 期 52%、II 期 22%、III 期 19% と改善していた。

さらに RPGN を呈した 78 例に関して各病期ごと

(I期: 25例、II期: 12例、III期 41例)の予後を比較してみると、1年生存率はI期 54%、II期 69%、III期 88%と改善していたが、透析導入率はI期 64%、II期 38%、III期 40%と依然として高率であった。

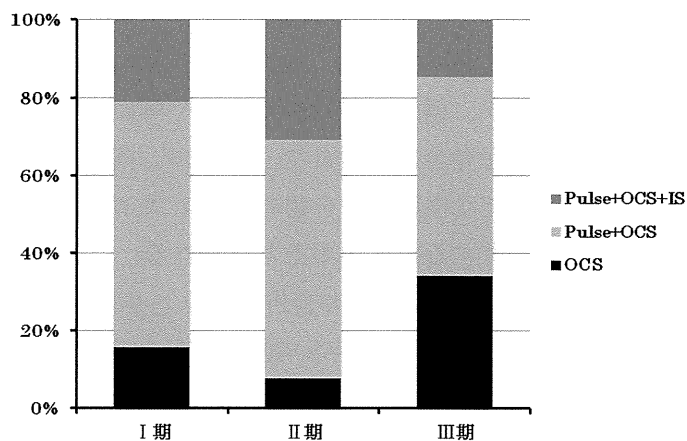
各病期の寛解導入療法では経口ステロイド薬(OCS)のみで加療されたものがI期 18%、II期 8%、III期 34%、ステロイドパルス療法(Pulse)とOCSで加療されたものがI期 63%、II期 62%、III期 51%、Pulse+OCSにさらに免疫抑制薬の併用が行われたものがI期 21%、II期 31%、III期 15%であった。また、I、II期では14例の死亡があり、死亡率は38%で、その内感染症死が29%を占めた。III期では5例の死亡例があり、死亡率は12%、感染症死が20%であった。

図. 2 MPO-ANCA 関連血管炎の年代別予後の比較



病期	症例数	年齢(歳)	治療開始時Cr値(mg/dl)	透析導入率(1年以内)	観察期間(月)
I期 (1983~1998年)	31	65.3 ± 10.7	6.2 ± 4.5	52%	65.9 ± 80.0
II期 (1999~2002年)	22	62.5 ± 16.2	3.2 ± 3.6	22%	68.3 ± 47.0
III期 (2003~2010年)	90	71.0 ± 9.7	2.8 ± 3.1	19%	36.1 ± 24.1

図. 3 MPO-ANCA 陽性急速進行性腎炎の治療法の推移 (n=78)



D. 考案

ANCA 関連血管炎は希少疾患であり一施設で多数の症例を経験し解析できる機会は少なく、また当科のように同一診療科で非腎症例から透析例まで診療する科は全国でも少ない。

今回、当科にて過去 28 年間に経験した AAV158 例の臨床像につき解析した。平均年齢は 67.7 歳と高齢で、近年高齢化の傾向がみられている。男女比は 1:1.7 とやや女性に多く認められた。MPO-ANCA 単独陽性例が 91%と圧倒的に多く、MPO-AAV の診断では MPA が 87%と高率で、CSS が 8%、GPA が 3%であり、MPO-ANCA 陽性の MPA が AAV の大多数を占めていた。PR3-ANCA 単独陽性例を 8%認めたが、全例 GPA の診断であり、PR3-ANCA 陽性の MPA、CSS は認められなかった。これは欧米からの報告による疾患分類とは明らかに異なる分布であり、またこの傾向は RemIT-JAV の中間解析でも示されており、わが国の AAV の特徴と考えられる 6) 7) 8)。

臨床症候では、腎症候が 83%と最も高頻度であった。腎症候が AAV 診断の契機となっている現状が推察されるが、一方、腎症候を伴わない例が 17%みられることも留意すべきである。腎症候以外では、全身症状、胸部症候、神経症候が高頻度であった。

腎症候では従来から RPGN が主症候と考えられているが、血尿、蛋白尿などの検尿異常を伴うものの、進行性の腎機能障害を伴わない症例が約 1/3 に認められた。全例に腎生検は施行されておらず、偶発的な腎炎の合併や腎硬化症などの存在を完全には除外できないが、高齢者における新たな検尿異常を認めた際には、AAV の可能性を考慮する必要があると思われる。

腎症合併例では、非合併例に比べ BVAS が高値であった。これは BVAS の評価項目として、腎症候が重視されているため当然の結果といえる。しかし、MPA の主要症候の一つである肺胞出血の合併頻度をみると、腎症合併例では非合併例に比べて有意に高率であり、より全身的な血管炎の活動性が高い傾向があると解釈できる。腎症合併例で MPO-ANCA の力価が有意に高値であった点も、より全身性の血管炎活動性が高い時期に腎炎の合併を来している結果と考えられる。

胸部症候では肺胞出血を 21% に認めたが、間質性肺炎/肺線維症を合併する例が 41% と高率に認められることが明らかとなった。神経障害の 80% は末梢神経障害であり、一部 CSS 症例が含まれるにせよ MPO-AAV では比較的高率に末梢神経障害の合併がみられることも明らかとなった。

予後に関しては腎症非合併例では、腎症合併例と比べ、生命予後が良好であった。腎症合併例の中では RPGN を合併した例では特に予後が不良であった。MPO-AAV の治療の標的として腎症が重要であること、また RPGN の治療成績を向上させることが予後の改善に重要と考えられた。

年代別予後の比較では、近年、生命予後の改善は明らかであった。これを RPGN 症例に関して解析してみると、生命予後の改善は、とりわけ III 期で目覚ましかった。しかし、腎予後（透析導入率）でみると II 期以降改善は乏しかった。

各病期での治療法の差異では、I 期、II 期に比して III 期では経口ステロイド薬のみで治療さ

れた症例の割合が増加し、免疫抑制薬の併用例の割合は減少していた。死因に関しては、症例数が少ないが I 期、II 期に比べ III 期には感染症の割合が 29% から 20% へ抑えられていた。これは、RPGN 診療指針に基づき、高齢者や腎機能障害の進行した症例において免疫抑制療法の強度が抑えられた結果、感染症死の抑制など生命予後の改善につながったと思われる。一方で、免疫抑制療法強度の抑制は、腎血管炎の抑制には不十分となっている可能性が考えられた。

E. 結論

AAV では MPO-ANCA 陽性 MPA が大多数を占め、その生命予後は著しく改善していた。主な要因は、疾患概念の普及、早期発見で以前よりも低い血清 Cr 値で治療が開始されていることが考えられた。しかし、まだ透析導入率、治療開始時の血清クレアチニン値は依然として高く、より早期の発見・治療開始が重要と考えられた。また、高齢者や腎機能障害者においても安全に行える免疫抑制療法の開発が必要と考えられた。

文献

- 1) Jennette JC, Falk RJ, Andrassy K, Bacon PA, Churg J, Gross WL, Hagen EC, Hoffman GS, Hunder GG, Kallenberg CG, et al. Nomenclature of systemic vasculitides. Proposal of an international consensus conference. *Arthritis Rheum.* 37:187-92. 1994
- 2) 吉田雅治、長沢俊彦：血管炎症候群とくに Wegener 肉芽腫症における好中球細胞質に対する自己抗体。 *医学のあゆみ* 145 : 649-650, 1988.
- 3) 有村義宏、簗島 忍、神谷康司、本橋 茂、中林公正、北本 清、長澤俊彦、鈴木和夫：抗ミエロペルオキシダーゼ抗体を認めた肺出血を伴う特発性半月体形成性腎炎の一症例。 *日腎会誌*

28: 1011-1016, 1991.

4) 有村義宏, 簗島 忍, 神谷康司, 中林公正,
北本 清, 長澤俊彦: 血清中にミエロペルオキシ
シダーゼに対する抗好中球細胞質抗体

(MPO-ANCA) を認めた顕微鏡的多発動脈炎の 1
例. 日腎会誌 34: 731-738, 1992.

5) 松尾清一, 山縣邦弘, 槇野博史,
有村義宏他: 急速進行性腎炎症候群の診療指針
第 2 版. 日腎会誌 53: 509-555, 2011.

6) Wiik A.: Rational use of ANCA in the
diagnosis of vasculitis. Rheumatology
(Oxford).

41(5):481-3. 2002

7) Fujimoto S, Watts RA, Kobayashi S, Suzuki
K, Jayne DR, Scott DG, Hashimoto H, Nuno H. :

Comparison of the epidemiology of
anti-neutrophil cytoplasmic
antibody-associated vasculitis between Japan
and the U.K, Rheumatology
(Oxford). 50(10):1916-20. 2011

8) 山村昌弘, 佐田憲映, 針谷正祥, 藤井隆夫,
有村義宏: 抗好中球細胞質抗体 (ANCA) 関連血
管炎の寛解導入治療の現状とその有効性と安全
性に関する観察研究 (RemiT-JAV) 中間報告. 厚労
省難治性血管炎に関する調査研究平成 22 年総
括・分担研究報告書 (研究代表者: 槇野博史)
127-130, 平成 23 年 3 月.

F. 健康危険情報

なし

G. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他

エイコサペンタエン酸による ANCA 血管炎治療法の開発

	氏名	所属	役職
研究分担者	平橋 淳一	東京大学医学部附属病院	助教
研究協力者	川畑 仁人	東京大学医学部附属病院	助教
研究協力者	有田 誠	東京大学大学院薬学系研究科	助教授
研究協力者	鈴木 和男	千葉大学大学院医学研究院	教授

ANCA 関連血管炎は急速進行性の多臓器障害をきたす重篤な自己免疫疾患である。高齢者に多い疾患であるが、現状ではステロイドやシクロフォスファミドなどの免疫抑制薬を用いた治療が標準的プロトコールとなっていることから、感染症や発癌の他、心血管系疾患の増悪をきたす場合も多く、より安全な治療法の開発が求められている。

エイコサペンタエン酸（EPA）は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はよく知られている。我々は EPA が心血管系のみならず自己免疫疾患の発症を抑制する可能性について検証を続けてきた。ANCA 血管炎の自然発症型モデルである spontaneous crescentic glomerulonephritis forming mice/Kinjoh (SCG/Kj) に血管炎発症前から EPA を長期経口投与したところ、急速進行性腎炎が抑制され生命予後が著明に改善された。さらに EPA 投与は MPO-ANCA 産生を明らかに抑制し、自己免疫制御効果を示唆した。これらの基礎研究結果は EPA が従来より考えられてきた抗炎症作用のみならず、免疫制御作用を発揮して ANCA 血管炎の寛解導入および維持に有用であることを示唆する。本年度は、臨床において経験してきた ANCA 血管炎における EPA 使用例（典型的な 3 例）を症例提示し、今後の具体的な臨床試験への足掛かりとする。EPA の併用療法は、抗炎症効果に加え、抗動脈硬化、抗血栓など多面的な付加価値をもたらすだけでなく、その免疫制御作用は寛解導入後の再発を予防する寛解維持効果を有する可能性がある。

A. 研究目的

抗好中球細胞質抗体(ANCA)関連血管炎は急速進行性の多臓器障害を来す予後不良の自己免疫疾患である。高齢化に伴い心血管疾患をはじめとする合併症を有する症例が増加している。特に欧米と比して本邦での特徴は、70歳前後の高齢者に多く自己抗体として好中球の myeloperoxidase (MPO) に対

する自己抗体 MPO-ANCA が検出される顕微鏡的多発血管炎の頻度が高いことであり、全身性疾患としての生命予後は1年後の生存率約 70%と不良である（難治性血管炎に関する調査研究班）。それにも関わらずステロイドや免疫抑制薬を中心とした欧米での血管炎治療プロトコールがわが国でも採用されている結果、高齢者における免疫抑制に

よる感染症や発癌などの副作用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。さらに、近年の報告では、関節リウマチや全身性エリテマトーデスのみならず ANCA 血管炎においても、動脈硬化性心血管疾患に罹患する確率が顕著に高いことが明らかとなり、治療の標的として血管炎の活動性の制御だけではなく心血管病変の予防にも目を向けることにより、全体的予後と生活の質 (QOL) の改善をもたらすと考えられる。

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、近年の大規模臨床試験において心筋梗塞や脳梗塞などの心血管イベントの抑制効果などが報告された (Yokoyama M et al. Lancet 2007) が、自己免疫疾患および炎症性血管病変に対する効果は十分に明らかにされていない。そこで、我々は EPA を用いて炎症性血管病変の発症を抑制する方法を探求することとした。EPA の作用機構については、アラキドン酸と競合することで起炎性エイコサノイドの産生と作用を抑制することとされてきたが、最近になり分担研究者の有田らにより EPA を前駆体として炎症局所に集積した好中球と血管内皮細胞が直接に相互作用した際におこる細胞間合成により抗炎症性の代謝物が生成するという報告がなされた (Arita M et al. J Exp Med 2005)。EPA による、ANCA 血管炎の新規治療法は抗炎症作用に加え免疫制御抗動脈硬化、抗血栓の付加価値をもたらす可能性がある。この治療法の臨床への導入のために、その作用メカニズムを解明しより強力かつ安全な治療法の開発を目指すとともに臨床的有用性や安全性を検証することが本研究の目的である。

B. 研究方法

昨年度までの研究で ANCA 血管炎/腎炎の自然発症モデルである spontaneous crescentic glomerulonephritis forming mice/Kinjoh (SCG/Kj マウス) に血管炎発症前 (7 週令) から EPA (5% 混餌) を長期投与し生存率を観察し、急速進行性腎炎と肺血管炎を予防し生命予後を著明に改善することを見出した。さらに、EPA 投与群では自己抗体 ANCA の産生が顕著に抑制されることが判明した。以上の結果は、EPA が従来より考えられてきた抗炎症作用のみならず、免疫制御作用を発揮して ANCA 血管炎の寛解導入および維持に有用であることを示唆した。本年度は、臨床において経験してきた ANCA 血管炎における EPA 使用例 (典型的な 3 例) を症例提示し、今後の具体的な臨床試験への足掛かりとする。

C. 研究結果

症例 1. 80 歳女性

重症大動脈狭窄症 (AS) の経過観察中に ANCA 関連腎炎による急速進行性糸球体腎炎を合併した。虚血性心疾患への悪影響を危惧してステロイドや免疫抑制薬の前に EPA とアスピリンの併用療法

(EPA 1800mg/day, Aspirin 100mg/day) から開始した。驚いたことにステロイドや免疫抑制薬を使用せずに寛解を導入することに成功し、少なくとも 1 年間は心血管イベントなく寛解が維持された貴重な症例である。

症例 2. 75 歳男性

持続する咳と発熱で間質性肺炎と血尿、急速進行性の腎機能障害を呈した症例。BUN 55.4 mg/dl, Cr 3.1 mg/dl, CRP 18.7 mg/dl, MPO-ANCA 830EU。腎生検による病理所見

は間質細胞浸潤を伴う半月体形成性糸球体腎炎。以上から間質性肺炎を認める顕微鏡的多発血管炎と診断。mPSLパルス(1g/day, 3日間)にIVIG療法(5g/day, 5日間)を併用したが、炎症反応は依然高値であったため血漿交換療法を計8回施行。CRP陰転化後、経口PSL25mgで退院し漸減、経口PSL5mg+EPA2700mg+Aspirin200mg/dayにより寛解を維持することに成功している。本症例は疾患活動性とほぼ並行して炎症性サイトカインであるIL-1 β , IL-6, IL-8, G-CSF, GM-CSF, TNF- α , IL-12, M-CSF, MIP-1 β が顕著に上昇し、ステロイドパルス後にはサイトカインの抑制効果は小さかったものが、血漿交換によりほぼベースまで劇的に除去された。また、血漿交換により炎症抑制性サイトカインであるIL-10が増加した。寛解後は炎症性サイトカインのレベルはほぼ0となった。

症例3. 79歳女性

持続する発熱、炎症反応高値の精査目的で入院となり、WBC14000/ μ l, CRP15.8mg/dl、Cr0.88mg/dl、MPO-ANCA 63EU、尿潜血(2+)、尿蛋白0.4g/日よりANCA関連腎炎を疑われ、腎生検を施行した。糸球体に細胞性半月体、小葉間動脈の壊死性血管炎像を認め、PSL30mg/日内服を開始した。その後ステロイドパルス療法(mPSL 250mg \times 3日、以後PSL30mg内服)を施行し寛解導入療法に成功した。PSL 5mg+EPA 1800mg+Aspirin 100mgで約3年間寛解維持されている。

D. 考案

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。また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)。本研究によりEPA投与は従来から報告されてきた抗炎症作用のみならず、自己免疫制御作用により自己抗体であるMPO-ANCA産生を抑制し病勢を制御する可能性が示された。その詳細なメカニズムについては、さらなる検討が必要であり、現在進めている ω 3脂肪酸由来の脂質性メディエーターの代謝と網羅的解析の結果も待たれるところである。

E. 結論

本研究により、EPAが自己免疫制御作用に基づいたANCA血管炎の安全な治療法となりうることを臨床例においても示唆された。今後の本格的な臨床応用のためには、作用メカニズムの解明により治療効果をさらに増強するとともに、無作為臨床試験を策定することが必要と考えられる。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

論文発表

1. 大久保光修、平橋淳一 ANCA関連血管炎の発症機序 Up to Date 炎症と免疫 19(6):45-51:2011

2. 花房規男、平橋淳一 健康診断で発見された IgA 腎症 Medical Practice 28(6):1110-1114: 2011

学会発表
国内会議

1. 城 愛理、平橋 淳一、藤乗 嗣泰、宇於崎 宏、藤田 敏郎. EPA とアスピリンの併用療法により寛解導入し得た ANCA 関連血管炎による急速進行性糸球体腎炎の一例 第 41 回日本腎臓学会東部学術大会 2011
2. 大久保 光修、平橋 淳一、濱崎 敬文、藤田 敏郎. ANCA 関連血管炎に対しイコサペント酸エチルおよびアスピリンにより寛解を維持した一例 第 41 回日本腎臓学会東部学術大会 2011
3. 田中 基嗣、石橋 由孝、平橋 淳一、佐藤 信彦、片桐 大輔、高良 洋平、関 常司、藤田 敏郎. 高安動脈炎による重症心血管合併症を有する末期腎不全患者に対して腹膜透析が有用であった 3 例 第 41 回日本腎臓学会東部学術大会 2011
4. 片桐 大輔、平橋 淳一、小林 貴子、福本 誠二、藤田 敏郎. 強皮症の診断後 20 年経過してから腎クリーゼを発症した一例 第 41 回日本腎臓学会東部学術大会 2011
5. 片桐 大輔、平橋 淳一、木村 佳貴、山田 秀臣、衣笠 哲史、藤乗 嗣泰、福本 誠二、丸茂 丈史、宇於崎 宏、藤田 敏郎 C4 低値が持続したクリオグロブリン血症関連 MPGN に対して柴芥

湯(TJ-114)が奏功した一例 第 41 回日本腎臓学会東部学術大会 2011

6. 平橋淳一 ANCA 関連血管炎の基礎研究の最近の動向 プライマリーケア医が血管炎を見つける！ 第 3 回 血管炎の国際情報普及フォーラム 2011

国際会議

1. Junichi Hirahashi, Kazuo Suzuki, Toshiro Fujita et al. Eicosapentanoic acid-induced remission of ANCA vasculitis in a case with cardiovascular risk. 15TH INTERNATIONAL VASCULITIS & ANCA WORKSHOP 2011

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

1. 特許取得
該当なし
2. 実用新案登録
該当なし
3. その他
該当なし