

2 autopsy cases (Cases 1 and 2) demonstrated the focal presence of IgG on alveolar septa. Case 3 had anti-GBM Ab and RPGN as well as pulmonary hemorrhage, and thus was also diagnosed with the same disease. Therefore, all 4 cases could be diagnosed with anti-GBM Ab-mediated disease complicated by pulmonary hemorrhage. On the other hand, 2 autopsy cases revealed vasculitis of small arteries and arterioles and was diagnosed with MPO-ANCA-associated vasculitis. Case 3 showed clinical vasculitic symptoms as described in the Case Reports. Case 4 did not present any vasculitic manifestations except for pulmonary fibrosis, repetitive pulmonary hemorrhage, and pauci-granular C3 deposits in glomeruli as well as in the arterioles. This pulmonary hemorrhage occurred with re-elevated titers of MPO-ANCA but without positivity of anti-GBM Ab. Therefore, Cases 3 and 4 were also presumed to have MPO-ANCA-associated vasculitis at the onset of RPGN. Recently, around 10% of the total pulmonary fibrosis or interstitial pneumonitis cases in Japan are known to occur as a result of MPO-ANCA-associated vasculitis on the capillary of alveolar septa in the lung according to published reports, including our previous study [31, 33, 34]. In addition, approximately 60% of patients with MPO-ANCA-associated vasculitis present with pulmonary features (mostly pulmonary fibrosis) as an initial manifestation of the disease [3, 30, 31]. Taken together, the findings of all 4 cases suggested that MPO-ANCA-associated pulmonary fibrosis might have initially existed and subsequently developed into dual positive disease, thus leading to other subsequent vasculitic features.

The dual positivity of ANCA and anti-GBM Ab in cases of RPGN has been described in the literature to date, including our case reports [11–26]. Most of these cases were presented with the simultaneous detection of both antibodies, but some were documented as anti-GBM Ab disease initially, with the subsequent appearance of MPO-ANCA or PR3-ANCA disease [11, 28, 29]; however, no documented reverse cases indicating the previous presence of ANCA and the ensuing appearance of anti-GBM Ab without ANCA, have been described in the literature. Conversely, a few cases demonstrating the prior presence of ANCA with the subsequent appearance of anti-GBM Ab and the persistent positivity of ANCA, have been described in the literature to date [23, 25–27]. In addition, Inoue et al. and Inada et al. described cases that were very similar to those of the current report, with prior pulmonary fibrosis and with the subsequent development of dual positive antibodies associated with RPGN as well as with pulmonary hemorrhage [19, 21]; however, in those studies, the cases were not examined for ANCA at the time when the patients had pulmonary fibrosis.

Pathologically proven vasculitis in anti-GBM Ab disease without ANCA existence has not been reported in the literature to date. Several cases with anti-GBM Ab disease, which are complicated by necrotizing vasculitis in the kidney and whose associated pathologies have been described, were reported but these cases were not tested for ANCA [35, 36]. Therefore, we hypothesized with our data and the above-mentioned evidence that in the 4 cases described in this report, MPO-ANCA was induced to ensure vasculitis, thus uncovering the α_3 NC1 domain and leading to the production of anti-GBM Ab. The reported cases with anti-GBM Ab disease accompanied by necrotizing vasculitis might have had a similar pathogenetic mechanism such as in the present cases. Even though the present cases were not serologically documented for the existence of MPO-ANCA during the time of pulmonary fibrosis, this analytical report demonstrated the vasculitic clinical features as well as the pathological findings with dual positivity in 4 cases, thus suggesting that MPO-ANCA might therefore be a key factor regarding the occurrence of this dual positive disease.

Acknowledgment This work was supported in part by grants (2001–2007) from the Research Committee of Refractory Vasculitis Syndrome sponsored by the Ministry of Health, Labor, and Welfare of Japan.

References

1. Goodpasture WE. The significance of certain pulmonary lesions in relation to the etiology of influenza. *Am J Med Sci*. 1991;158:863–70.
2. Rees AJ, Lookwood CM. Antiglomerular basement antibody-mediated nephritis. In: Schrier RW, Gottschalk CW, editors. *Diseases of the kidney*. Boston: Little, Brown; 1988. p. 2091–126.
3. Falk RJ, Hogan S, Carey TS, Jennette JC, The Glomerular Disease Collaborative Network. Clinical course of anti-neutrophil cytoplasmic autoantibody-associated glomerulonephritis and systemic vasculitis. *Ann Intern Med*. 1990;113:656–63.
4. Geffriaud-Ricouard C, Noël LH, Chauveau D, Houhou S, Grünfeld JP, Lesarvre P. Clinical spectrum associated with ANCA of defined antigen specificities in 98 selected patients. *Clin Nephrol*. 1993;39:125–36.
5. Jennette JC, Falk RJ. Pathogenesis of the vascular and glomerular damage in ANCA-positive vasculitis. *Nephrol Dial Transpl*. 1998;13(Suppl 1):16–20.
6. Bajema IM, Hagen EC, Heer E, van der Woude FJ, Bruijn JA. Colocalization of ANCA antigens and fibrinoid necrosis in ANCA-associated vasculitis. *Kidney Int*. 2001;60:2025–30.
7. Cohen-Tervaert JW, Limburg PC, Elema JD, Huitema MG, Horst G, The TH, et al. Detection of autoantibodies against myeloid lysosomal enzymes: a useful adjunct to classification of patients with biopsy-proven necrotizing arteritis. *Am J Med*. 1991;91:59–66.
8. Nakabayashi K. Nationwide survey of small vessel vasculitides for prevalence, prognosis, and quality of life in Japan. The 1998 annual report of the Research Committee of the Refractory Vasculitis Syndrome sponsored by Ministry of Health, Labour, and Welfare of Japan. In: Hashimoto H, editor. *The study project*

- for the refractory diseases. Tokyo: Ministry of Health, Labour, and Welfare of Japan; 1999. p. 38–48 (in Japanese).
9. Donaghy M, Rees AJ. Cigarette smoking and lung hemorrhage in glomerulonephritis caused by autoantibodies to glomerular basement membrane. *Lancet*. 1983;321:1390–3.
 10. Jennette JG. Nephrology forum; rapidly progressive crescentic glomerulonephritis. *Kidney Int*. 2003;63:1164–77.
 11. O'Donoghue DJ, Short CD, Brenchley PE, Lawler W, Ballardie FW. Sequential development of systemic vasculitis with anti-neutrophil cytoplasmic antibodies complicating anti-glomerular basement membrane disease. *Clin Nephrol*. 1989;32:251–5.
 12. Jayne DRW, Marshall PD, Jones SJ, Lockwood M. Autoantibodies to GBM and neutrophil cytoplasm in rapidly progressive glomerulonephritis. *Kidney Int*. 1990;37:965–70.
 13. Bosch X, Mirapeix E, Font J, Borrellas X, Rodriguez R, Lopez-Soto A, et al. Prognostic implication of anti-neutrophil cytoplasmic autoantibodies with myeloperoxidase specificity in anti-glomerular basement disease. *Clin Nephrol*. 1991;36:107–13.
 14. Arimura Y, Minoshima S, Kamiya Y, Nakabayashi K, Kitamoto K, Nagasawa T. A case of Goodpasture's syndrome associated with anti-myeloperoxidase antibodies. *Intern Med*. 1992;31:234–43.
 15. Bonsib SM, Goelen JA, Kemp JD, Chandran P, Shadur C, Wilson L. Coexistent anti-neutrophil cytoplasmic antibody and anti-glomerular basement membrane antibody associated disease: report of six cases. *Mod Pathol*. 1993;6:526–30.
 16. Tamai O, Hori Y, Kouno K, Egami J, Oohara A, Matsuoka H, et al. A case of anti-glomerular basement membrane antibody (AGBMA) nephritis associated with myeloperoxidase-anti-neutrophil cytoplasmic antibody (MPO-ANCA). *Jpn J Nephrol*. 1994;36:769–73. (in Japanese, abstract in English).
 17. Kobayashi M, Saito M, Minoshima S, Arimura Y, Nagasawa T. A case of progressive systemic sclerosis with crescentic glomerulonephritis associated with myeloperoxidase-antineutrophil cytoplasmic antibody (MPO-ANCA) and anti-glomerular basement antibody (anti-GBM Ab). *Jpn J Nephrol*. 1995;37:207–11. (in Japanese, abstract in English).
 18. Kalluri R, Meyers K, Mogyrosi A, Madaio MP, Nielson EG. Goodpasture syndrome involving overlap with Wegener's granulomatosis and anti-glomerular basement membrane disease. *J Am Soc Nephrol*. 1997;8:1795–800.
 19. Inoue A, Ino-oka N, Konishi K, Shindoh Y, Suzuki T, Ono Y. A case of Goodpasture's syndrome with myeloperoxidase specific anti-neutrophil cytoplasmic autoantibody (MPO-ANCA) during chronic interstitial pneumonia. *J Jpn Respir Soc*. 1997;35:1356–62.
 20. Takeda T, Takeda T, Naiki Y, Yonekawa S, Sakaguchi M, Iwamoto I, et al. An experience of treatment of double positive myeloperoxidase-antineutrophil cytoplasmic antibodies (MPO-ANCA) and anti-glomerular basement membrane antibodies in Goodpasture's syndrome onset of crescentic glomerulonephritis. *Jpn J Nephrol*. 1998;40:591–6. (in Japanese, abstract in English).
 21. Inada Y, Tanaka Y, Saito K, Fujii K, Aso M, Nishino T, et al. A case of mixed connective tissue disease with microscopic polyarteritis nodosa associated with perinuclear-antineutrophil cytoplasmic antibody and anti-glomerular basement membrane. *Jpn J Clin Immunol*. 1999;22:342–7. (in Japanese, abstract in English).
 22. Levy JB, Hammad T, Coulthart A, Dougan T, Pusey CD. Clinical features and outcome of patients with both ANCA and anti-GBM antibodies. *Kidney Int*. 2004;66:1535–40.
 23. Rutgers A, Slot M, van Paassen P, van Breda Vriesman P, Heeringa P, Cohen-Tervaert JW. Coexistence of anti-glomerular basement membrane antibodies and myeloperoxidase-ANCA in crescentic glomerulonephritis. *Am J Kidney Dis*. 2005;46:253–62.
 24. Namba T, Hatanaka M, Takahashi A, Takeji M, Takehara K, Uzu T, et al. Case of scleroderma with rapid progressive glomerulonephritis associated with both MPO-ANCA and anti-GBM antibodies. *Jpn J Nephrol*. 2008;50:64–8. (in Japanese, abstract in English).
 25. Yamazaki C, Arai S, Tamura Y, Suzuki Y, Nakajima H, Kojima K, et al. A case of rapidly progressive glomerulonephritis with anti-glomerular basement membrane antibody in the course of MPO-ANCA-associated pachymeningitis. *Jpn J Nephrol*. 2009;51:490–5. (in Japanese, abstract in English).
 26. Hellmark T, Niles JL, Collins AB, McCluskey RT, Brunmark C. Comparison of anti-GBM antibodies in sera with or without ANCA. *J Am Soc Nephrol*. 1997;8:376–85.
 27. Serratrice J, Chiche L, Dussol B, Granel B, Daniel L, Jégo-Desplat S, et al. Sequential development of perinuclear ANCA-associated vasculitis and anti-glomerular basement membrane glomerulonephritis. *Am J Kidney Dis*. 2004;43:e26–30.
 28. Vanhile Ph, Noel LH, Reumaux D, Fleury D, Lemaitre V, Gobert P. Late emergence of systemic vasculitis with anti-neutrophil cytoplasmic antibodies in a dialyzed patient with antiglomerular basement membrane glomerulonephritis. *Clin Nephrol*. 1990;33:257–8.
 29. Peces R, Rodriguez M, Pobes A, Seco M. Sequential development of pulmonary hemorrhage with MPO-ANCA complicating anti-glomerular basement membrane antibody mediated glomerulonephritis. *Am J Kidney Dis*. 2000;35:954–7.
 30. Nakabayashi K, Arimura Y, Yoshihara K, Fukuoka T, Karube M, Yamato T, et al. Classification of clinical subtypes, patient survival, kidney prognosis, and relapse in patients with MPO-ANCA-associated vasculitis: a single-center experience. *Mod Rheumatol*. 2009;19:420–6.
 31. Arimura Y, Minoshima S, Tanaka U, Fujii A, Kobayashi M, Nakabayashi K, et al. Pulmonary manifestations in patients with myeloperoxidase anti-neutrophil-cytoplasmic antibody. *Ryumachi*. 1995;35:46–55. (in Japanese, abstract in English).
 32. Nakabayashi K, Sumiishi A, Sano K, Fujioka Y, Yamada A, Karube M, et al. Tubulointerstitial nephritis without glomerular lesions in three patients with myeloperoxidase (MPO)-ANCA associated vasculitis. *Clin Exp Nephrol*. 2009;13:605–13.
 33. Homma S, Matsushita H, Nakata K. Pulmonary fibrosis in myeloperoxidase antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitides. *Respirology*. 2004;9:190–6.
 34. Shiraki A, Ando M, Shindo J, Abe T, Wakahara K, Makino Y, et al. Prevalence of myeloperoxidase-anti-neutrophil cytoplasmic antibody (MPO-ANCA) in patients with interstitial pneumonia. *J Jpn Respir Soc*. 2007;45:921–6. (in Japanese, abstract in English).
 35. Wu M-J, Rajaram R, Shelp WD, Beirne GJ, Burkholder PM. Vasculitis in Goodpasture's syndrome. *Arch Pathol Lab Med*. 1980;104:300–2.
 36. Kondo N, Tateno M, Yamaguchi J, Yoshiki T, Itoh T, Kawashima N, et al. Immunopathological studies of an autopsy case with Goodpasture's syndrome and systemic necrotizing angitis. *Acta Pathol Jpn*. 1986;36:595–604.

II. 自己免疫疾患

4. ANCA関連腎炎

有村 義宏 川嶋 聡子 吉原 堅

要 旨

MPO-ANCA関連腎炎の発症機序には好中球活性化, MPOの関与が推測される. MPO-ANCA関連腎炎の生命予後は, やや改善傾向にあるが, 依然として死亡率・透析導入率は高い. MPO-ANCA関連腎炎の生命予後, 腎予後の一層の改善には早期診断が最も重要である. 高齢で初発の蛋白尿, 顕微鏡的血尿症例ではMPO-ANCA関連腎炎を念頭にいれて, 血清クレアチニン値, eGFR, MPO-ANCAを測定する必要がある.

〔日内会誌 100:1254~1261, 2011〕

Key words MPO-ANCA, 巣状・分節性壊死性腎炎, 壊死性半月体形成性腎炎, MPO

はじめに

抗好中球細胞質抗体(anti-neutrophil cytoplasmic autoantibody: ANCA)関連血管炎は, 自己抗体であるANCAが血清中に認められ, ANCAが病態に関連していると考えられている血管炎である. このANCA関連血管炎は多臓器に血管炎を来す全身性疾患で, 血管炎による腎(主に糸球体)傷害をANCA関連腎炎(ANCA associated glomerulonephritis/nephritis)という. ANCA関連腎炎は, 診断・治療が遅れると急速進行性腎炎(rapidly progressive glomerulonephritis: RPGN)症候群をきたす予後不良の疾患である. ANCA関連腎炎の予後は, ANCA測定的一般化などにより改善傾向にあるが, 依

然として死亡率・透析導入率は高く, 一層の予後改善にはより早期に的確に診断することが必須である. 本稿では, まずANCA関連腎炎の疾患概念, 病理組織像の特徴について述べ, 次に我が国に多いmyeloperoxidase (MPO)-ANCA関連腎炎に関して, 発症機序及び診断に関するトピックスを概説する.

1. 疾患概念

ANCA関連血管炎には, 顕微鏡的多発血管炎(microscopic polyangiitis: MPA), Churg-Strauss syndrome: CSS)およびWegener肉芽腫症の3疾患が含まれる. ANCA関連腎炎のみで腎外に血管炎や肉芽腫の所見が見られない場合には腎限局型MPAと呼ばれる. 血管炎に関連す

杏林大学第一内科

Systemic diseases that cause chronic kidney disease: recent progress. Topics: II Autoimmune disease: 4. ANCA associated glomerulonephritis/nephritis.

Yoshihiro Arimura, Soko Kawashima and Ken Yoshihara: First Department of Internal Medicine, Kyorin University School of Medicine, Japan.

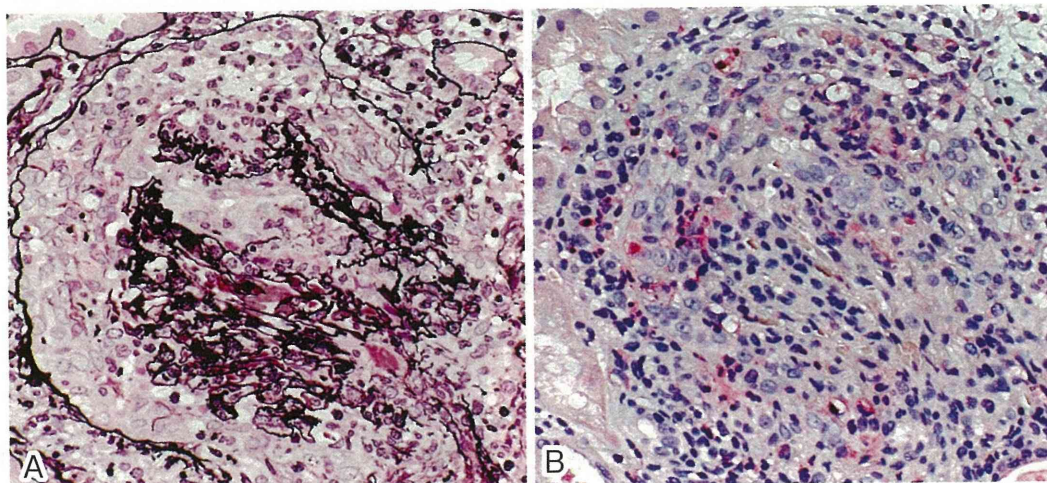


図 1. MPO-ANCA関連腎炎（細胞性半月体形成性期）のMPO染色

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

る主なANCAは、好中球細胞質アズール顆粒に存在するMPOに対する抗体(MPO-ANCA)とproteinase3 (PR3) に対する抗体 (PR3-ANCA) の二つである。各ANCAが陽性の疾患をMPO-ANCA関連血管炎、PR3-ANCA関連血管炎と呼称している。わが国では、MPO-ANCA関連血管炎の頻度が、PR3-ANCA関連血管炎に比べ圧倒的に多い(1:10~12)。

MPO-ANCA関連血管炎に含まれるのは、MPAの90%以上、CSSの半数、Wegener肉芽腫症の20~40%である。PR3-ANCA関連血管炎には、Wegener肉芽腫症の60~80%、MPAの10%程度が含まれる。CSSでPR3-ANCA陽性例はごく稀である。

2. 腎病理組織像

ANCA関連腎炎は、血管系との関わりで考えると理解しやすい。大動脈より分岐した腎動脈は、さらに分岐を繰り返し、小葉間動脈、輸入細動脈、糸球体毛細血管となる。糸球体毛細血管は、毛玉のように丸まり、尿細管由来の二重の袋であるBowman嚢に包まれている。ANCA

関連腎炎は糸球体毛細血管の壊死を生ずる。病変が軽度な場合は、壊死部は少数の糸球体(巣状)に部分的(分節性)に認められるのみで、巣状・分節性壊死性糸球体腎炎(focal segmental necrotizing glomerulonephritis)と呼ばれる。この時、壊死部近くのBowman腔に管外性増殖を認めることがある。病変が急性期で高度な場合は、図1-Aに示すように観察糸球体の半分以上に細胞性の管外性増殖を認め壊死性半月体形成性腎炎(necrotizing crescentic glomerulonephritis: NCGN)と呼ばれる。細胞性半月体は、慢性化すると線維細胞性半月体、さらに線維性半月体となり、ついには糸球体は硬化に陥る。また、糸球体だけでなく、細動脈や小葉間動脈、弓状動脈にも壊死性血管炎を認めることもある。腎生検標本で観察されることは稀であるが、Wegener肉芽腫症では糸球体病変に加え尿細管・間質に肉芽腫を、Churg-Strauss症候群では、肉芽腫と好酸球浸潤を認める。

トピックス

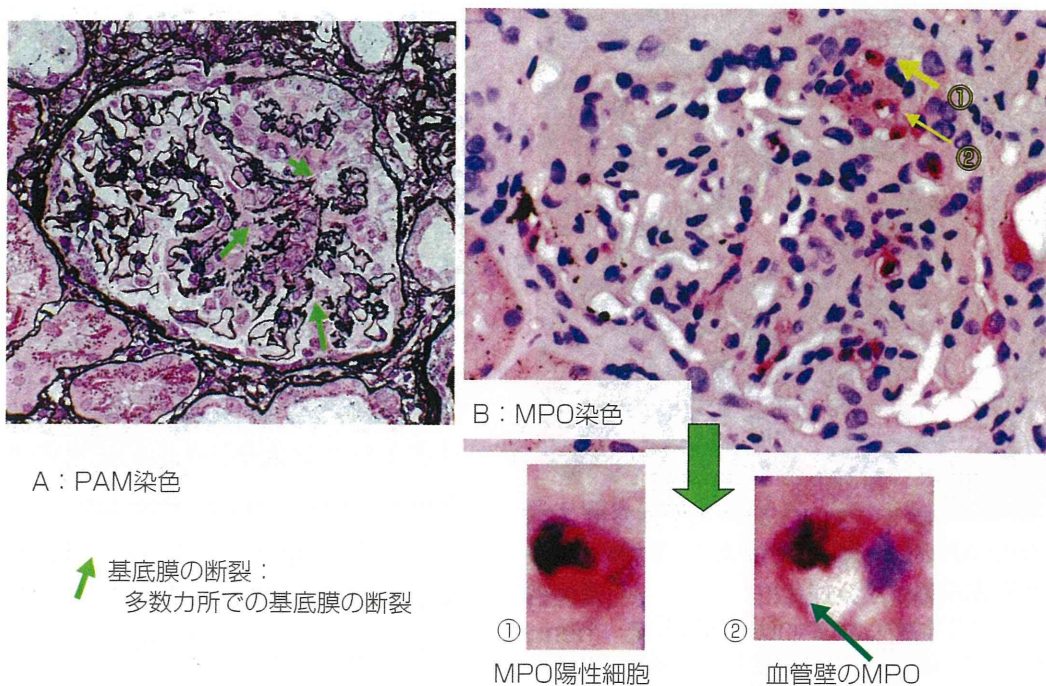


図 2. MPO-ANCA関連腎炎（活動期）の糸球体におけるMPOの局在

3. MPO-ANCA関連腎炎の発症機序に関するトピックス

ANCA関連腎炎の病態には、ANCAによる好中球活性化、好中球のアポトーシス遅延、好中球の血管壁への接着増強、血管壁の通過遅延など多くの機序の関与が報告されている。本稿では、最近注目されている以下の3つの機序について述べる。

1) ANCAによる好中球過剰活性化とMPO関与説

ANCAはTNF- α (tumor necrosis factor- α), IL (interleukin)-6, IL-8, IL-17などのサイトカインと共役し好中球を活性化し、MPOなどのANCA対応抗原をはじめとした種々の酵素を細胞外に放出させることが知られている。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などの血管内皮細胞に結合すること、2)MPO-H₂O₂-Halide系を介し、ヒドロオキシラジカル(OCl⁻)などを産生し

強力な組織障害を生ずること、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。

細胞性半月体形成期などの急性活動時期のANCA関連腎炎で、糸球体のMPO染色を行うと、図1-B、図2-Bに示すように多数のMPO陽性細胞（大部分は好中球で一部が単球）が浸潤し、浸潤したMPO陽性細胞近傍の糸球体糸球壁にMPOの沈着が見られる^{2,3)}。また、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3に示すようにMPO染色陽性の糸球壁では、CD34染色の低下を認めている^{2,3)}。従って、ANCA関連腎炎では、ANCAにより活性化された好中球が、糸球体毛細血管局所で、MPOを放出することで毛細血管壊死を引き起こしていると推測される。

近年、Brinkmannら⁴⁾は、好中球による新たな殺菌機序を発見し注目されている。好中球は、細菌に向けてMPOや蛋白分解酵素などを含むクロマチンファイバーの網(好中球細胞外捕捉neutrophil extracellular traps: NETs)を発射し、

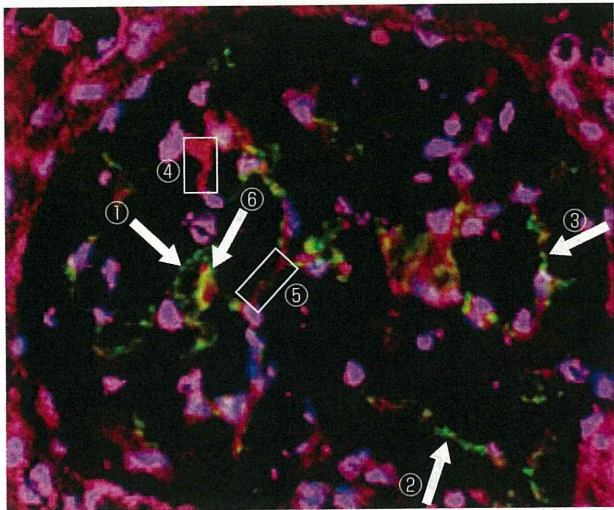


図3. MPO-ANCA関連腎炎におけるMPOとCD34の2重染色所見

- ①②③：緑はMPO染色陽性：MPOはCD34陰性の糸蹄壁で陽性（緑色）に染色されている
 ④⑤：赤はCD34染色陽性. CD34はMPO陰性の糸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.

このNETsの中に細菌を包み込み殺菌するというものである。さらにKessenbrockら⁵⁾は、ANCA陽性血清が好中球を刺激してNETsの発射を増強させたこと、ANCA関連腎炎の糸球体にNETsやMPOを同定したと報告した。彼らの結果も、ANCA関連腎炎の糸球体内皮傷害に、ANCAによる好中球活性化やMPOが深く関わっていることを示している。

2) in situ-immune complex形成説

ANCA関連腎炎は、蛍光抗体法による検討で糸球体への免疫グロブリンや補体の沈着はごく軽度であり、微量免疫（pauci-immune）型の染色パターンを呈する。これまで、この微量な免疫グロブリンや補体の存在には病的意義はないと考えられてきた。我々⁶⁾は、この微量な免疫グロブリン（IgG）沈着部位にMPO-ANCAの対応抗原であるMPOが存在することを見出した。MPO-ANCA関連腎炎の動物モデルにおいてもMPO-ANCA関連腎炎の初期に、糸球体のMPO

局在部位にIgGを認めたことが報告されている。ANCA関連腎炎では、糸球体毛細血管係蹄壁に沈着したMPOに対して血中に存在するMPO-ANCAが反応し、糸球体局所で免疫複合体（immune complex：IC）を形成（in situ-IC）することで糸球体傷害を増強している可能性がある。

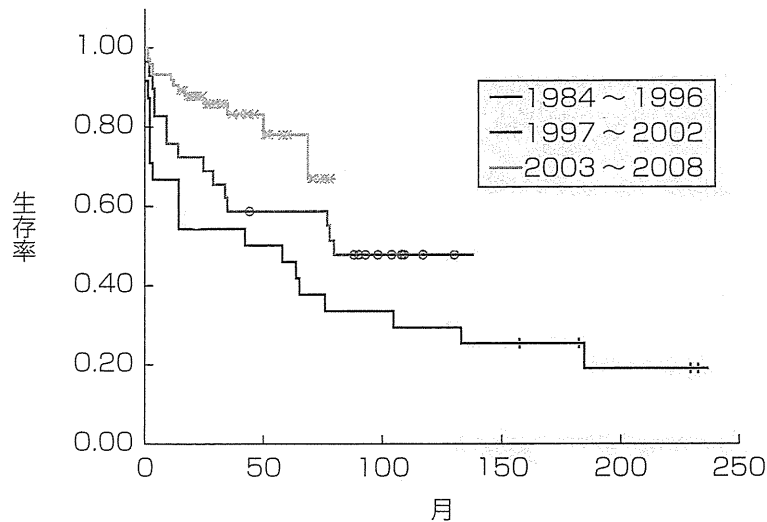
3) H-lamp-2-ANCA関与説

従来よりANCA関連腎炎の発症に感染症の関与が推測されていた。最近、Kainら（オーストリア：ウィーン大学）^{7,8)}はANCAのサブタイプであるhuman lysosomal-associated membrane protein 2(H-lamp 2)-ANCAが、MPO-ANCAやPR3-ANCAよりもANCA関連腎炎の発症に関与していることを報告した。さらにH-lamp 2-ANCAの産生は、グラム陰性菌感染と関連していると報告した。彼女ら^{7,8)}は、①壊死性糸球体腎炎の90%にH-lamp-2-ANCAが陽性であったこと、②pauci-immune壊死性糸球体腎炎の69%にグラム陰性桿菌の先行感染症があったこと、③H-lamp2のepitope（P41-49）がグラム陰性桿菌である大腸菌（*E. coli*）や緑膿菌（*K. pneumoniae*）のタイプ1線毛の吸着素（bacterial FimH）と分子相同性があること、④ラットにH-lamp-2-ANCAを静注したところ壊死性糸球体腎炎が生じたこと、⑤ラットをFimHで免疫（immunize）したところ抗lamp-2抗体が産生され、その後pauci-immune型壊死性糸球体腎炎、肺胞出血が生じたことなどを示した。これらのことより、ANCA関連腎炎では、まずグラム陰性菌感染が生じ、グラム陰性菌の線毛吸着素に対する抗体（抗FimH抗体）が産生され、この抗体が交差反応性に好中球や糸球体毛細血管の内皮細胞に存在するH-lamp2に結合し、好中球活性化や内皮細胞障害を来とし、壊死性糸球体腎炎を生ずると推測している。

我々⁹⁾の検討では、Kainらの報告に比べると低頻度であるが、ANCA陽性壊死性糸球体腎炎の38%（10/26例）でH-lamp-2-ANCAが陽性であった。さらに、活動期ANCA陽性壊死性糸球体腎

トピックス

表. MPO-ANCA関連血管炎の年代別予後の変遷 (2009 年末)



年代	例数	年齢	クレアチニン値	透析導入率	観察期間
1984～1996	25	63.6±12.1	6.3±4.1	60%(15/25)	72.9±84.1
1997～2002	30	62.5±15.4	4.9±5.6	43%(13/30)	64.8±46.2
2003～2008	77	69.7±10.2	3.0±3.3	19%(15/77)	32.8±19.8

炎の56%(10/18)でH-lamp-2-ANCAが陽性で、免疫抑制治療による寛解時期には抗体価は陰性化していた。

一方、2010年Falkら(米国:ノースカロライナ大学)¹⁰⁾は、ANCA関連腎炎でのH-lamp-2-ANCAの頻度は低く(22%)、尿路感染症例における陽性率(15%)と有意差はなかったと報告している。また、lamp2-ANCAを静注したラットで壊死性腎炎は生じなかったとしている。H-lamp-2-ANCA関与説は感染症とANCA関連血管炎の関連を示唆する有望な仮説であるが、地域差の検討など今後の各国での研究結果が待たれる。

4. 臨床研究のトピックス

1) ANCA関連腎炎の予後改善に向けて

(1) 早期発見

現在ANCA関連血管炎・腎炎の予後は着実に改善傾向にある。表に自験MPA(腎限局型を含む)の血清クレアチニン値と透析導入率、生存

率の推移を示した。最近の予後は改善傾向にあるが、依然として治療開始時の血清クレアチニンは3.0 mg/dlと高い。このような時期に診断できても強力な免疫抑制療法を必要とし、一旦は治療効果を認めても腎機能低下は残り、慢性腎不全の経過で透析に至ることもある。

ANCA関連腎炎では、図4-Aに示すように、軽微な変化の糸球体においても、MPO染色ではMPO陽性細胞の局在を認め、さらにその近傍の糸球体毛細血管壁にMPOの沈着をみとめている。この糸球体断面の近くの断面を内皮細胞表面マーカーであるCD34染色で観察すると(図4-B)、MPO陽性部位付近でCD34染色性が失われ、また毛細血管壁が破綻しBowman腔に出血を認めている^{2,3)}。この時期の尿所見は、蛋白尿、顕微鏡的血尿を認めるのみで、血清クレアチニンは正常、eGFR(estimated glomerular filtration rate)は正常ないし軽度低下にとどまっている。チャンス尿異常はANCA関連血管炎を含むRPGN(MPO-ANCA関連腎炎がRPGNの65%を占める)の初発症状としては約60%を占める¹¹⁾。ANCA

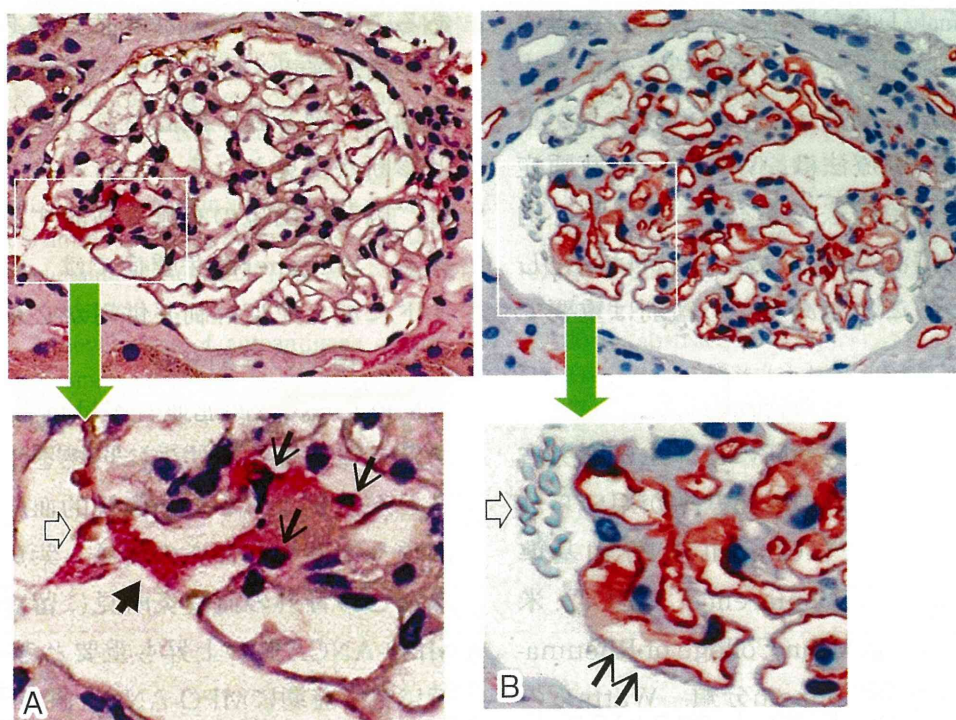


図 4. 糸球体病変の軽微な糸球体におけるMPOの局在とCD34 染色

A : MPO染色 :

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
Bowman腔に赤血球を認める (⇨).

B : CD34 染色

内皮細胞の染色性低下 (↗)

Bowman腔に赤血球を認める (⇨).

関連腎炎を腎機能が正常で尿異常のみの時期に発見し治療を開始できれば、予後をさらに改善できると思われる。

ところが、最近ANCA関連腎炎の早期発見に向け憂慮される状況がある。現在、特定健診(40～74歳)、後期高齢者健診(75歳以上)の基本検査項目から尿潜血、血清クレアチニン測定が除外されている。MPO-ANCA関連腎炎の特徴は、高齢発症(平均68.6歳)である。今後の高齢者人口の増加や高齢者の経済状況の悪化による受診率低下を考えると、ANCA関連腎炎の早期発見の遅れが懸念される。自治体によっては、医師会の努力などによりこれらの項目を独自に追加しており、医師側からの行政に対する積極的な働きかけも必要である。

一方、発熱、多関節痛、紫斑、間質性肺炎、血管炎症候を認めた場合には、必ず尿検査を行うこともANCA関連腎炎の早期発見に重要である。

(2) 他疾患との鑑別診断

ANCAが陽性であれば、必ずANCA関連血管炎というわけではない。感染症、悪性腫瘍、関節リウマチなどの膠原病でのANCA陽性例との鑑別が必要である。特にPR3-ANCA陽性例では、まず感染性心内膜炎の除外が必要である。感染性心内膜炎による血栓・塞栓所見(肺結節、脳梗塞、脾梗塞)や免疫複合体型血管炎による所見(免疫複合型腎炎、鼻出血、多関節痛、紫斑)は、ANCA関連血管炎の所見と類似している。このため、PR3-ANCA陽性例では、血管炎所見

トピックス

の有無に加えて、①心弁膜症・先天性心疾患の既往・歯科治療歴の有無、②心臓超音波検査による疣贅の有無、③細菌培養（血液）検査が重要である。免疫抑制療法は、Wegener肉芽腫症に対しては必須の治療法であるが、感染性心内膜炎に免疫抑制療法を施行すると病状は悪化し不帰の転帰をとることもあるため鑑別は重要である。

(3) ANCA関連血管炎の各疾患の鑑別

わが国では、血管炎の診断には、主に厚労省難治性血管炎調査研究班の診断基準が用いられている。一方、欧米ではChapell-Hill分類基準（Chapel Hill Consensus Conference：CHCC）、米国リウマチ学会（American College of Rheumatology：ACR）分類、Lanham分類、Wattsらのアルゴリズム分類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（microscopic polyangiitis）に関して、厚労省の診断基準はMPO-ANCA、およびわが国に多い間質性肺炎が項目にとりいれられ、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、厚労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労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。

ANCA関連血管炎の各疾患の診断手順は、まずCSS（喘息の既往、好酸球著増、末梢神経障害を呈する）を鑑別し、次にWegener肉芽腫症（上・下気道の肉芽腫病変を呈する）を鑑別し、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。

また、PR3-ANCA陽性Wegener肉芽腫症だけでなく、MPO-ANCA陽性のWegener肉芽腫症も

あることも念頭に入れる必要がある。初診時に肉芽腫が確認されずMPAと診断された場合でも、経過中に肉芽腫が確認され、Wegener肉芽腫症と診断が変更されることもある。特に再燃時には、肉芽腫出現の有無を検討することは重要である。Wegener肉芽腫症では、副腎皮質ステロイドに加え免疫抑制薬併用が必須である。

(4) 再燃の早期発見

MPO-ANCA関連血管炎は再燃率20～30%であり、寛解維持療法中に再燃を早期に診断することが重要である。顕微鏡的血尿や蛋白尿の再出現や増悪など腎炎の所見、紫斑、関節痛、発熱などの腎外の血管炎所見に留意するとともにMPO-ANCA値の上昇も重要と考えられている。特に寛解時期にMPO-ANCA値が陽性化しさらに上昇傾向にあるときは再燃のリスクが高いと報告されている³⁾。

おわりに

MPO-ANCA関連血管炎の予後改善には早期診断が最も重要である。高齢で初発の蛋白尿、顕微鏡的血尿症例ではMPO-ANCA関連腎炎を念頭にいれて、血清クレアチニン値、eGFR、MPO-ANCAを測定する必要がある。早期発見が進み、ANCA関連腎炎が予後良好な疾患群として分類される日の来ることを願っている。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：本論文発表内容に関連して特に申告なし

文 献

- 1) Falk RJ, et al: Anti-neutrophil cytoplasmic autoantibodies induce neutrophils to degranulate and produce oxygen radicals in vitro. Proc Natl Acad Sci USA 87: 4115-4119, 1990.
- 2) 川嶋聡子, 他: MPO-ANCA関連腎炎における糸球体内MPO陽性細胞及び細胞外MPOについての腎病理組織学的検討. 日腎会誌 51: 56-67, 2009.
- 3) 有村義宏, 他: ANCA関連血管炎とRPGN. 日腎会誌 51: 88-93, 2009.

- 4) Brinkmann V, et al: Neutrophil extracellular traps kill bacteria. *Science* 303 (5663) : 1532–1535, 2004.
- 5) Kessenbrock K, et al: Netting neutrophils in autoimmune small-vessel vasculitis. *Nat Med* 15 (6) : 623–625, 2009.
- 6) Kawashima S, et al: The role of in situ-immune complex (MPO-anti MPO antibody) in the pathogenesis of MPO-ANCA associated glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol* 21 : 423 A, 2010 (abstract).
- 7) Kain R, et al: A novel class of autoantigens of anti-neutrophil cytoplasmic antibodies in necrotizing and crescentic glomerulonephritis: the lysosomal membrane glycoprotein h-lamp-2 in neutrophil granulocytes and a related membrane protein in glomerular endothelial cells. *J Exp Med* 181 (2) : 585–597, 1995.
- 8) Kain R, et al: Molecular mimicry in pauci-immune focal necrotizing glomerulonephritis. *Nat Med* 14 (10) : 1088–1096, 2008 Epub 2008 Oct 5.
- 9) 有村義宏, 他: 厚生省特定疾患進行性腎障害調査研究班平成10年度研究業績. 1999, 42–44.
- 10) Roth AJ, et al: Assessment of lamp2 autoantibodies in patients with ANCA disease. *J Am Soc Nephrol* 21 : 423 A, 2010 (abstract).
- 11) 白井丈一, 山縣邦弘: わが国のRPGNの現況と将来の展望. *日腎会誌* 51 : 78–83, 2009.

2. 血管病理

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 —小林茂人^{*1} 藤元昭一^{*2}
鈴木和男^{*3}

はじめに

抗好中球細胞質抗体 antineutrophil cytoplasmic antibody (ANCA) の発見や顕微鏡的多発血管炎 microscopic polyangiitis (MPA) の概念の定着などからこれまで存在した1990年のアメリカリウマチ学会 (ACR) の分類基準¹⁾と1994年のチャペルヒル会議 (CHCC) の概念・定義の基準²⁾では下記のような不都合が生じている。(1)10年以上前の基準であること、(2)ACR基準には、MPAが含まれていないこと、(3)除外診断・鑑別診断の考慮がなされないこと、(4)ACR、CHCCの基準にはANCAの規定はないこと、(5)国際的に統一された基準がないこと、などの多くの問題点があり、欧州リウマチ学会 (EULAR)・欧州血管炎研究グループ (EUVAS) とACRが中心となった再確認および改訂作業が2008年から行われている (Diagnostic and Classification Criteria for Systemic Vasculitis: DC-VAS)。この進捗状況を報告する。

I. これまでの経過

EULAR・ACRによる国際会議は2008年3月3-4日と12月1-2日にスイス、チューリッヒのEULAR Houseで行われた (主任研究者: Richard Watts, Raashid Luqmani)。英国、ベルギー、フランス、ドイツ、トルコ、チェコ、スペイン、(ほか、EUVASのmember)、米国、メキシコ、日本 (鈴木和男、小林茂人、藤元昭一) の計33名の研究者が参加した。E-mailによるアンケート、evidenceの検索、会議にて問題点を確認および多数決で多くの議案を採択し、会

議の方向性を一つずつ明らかにする作業を行ってきた。2009年の第14回国際血管炎・ANCAワークショップ (Lund & Copenhagen) および2009年アメリカリウマチ学会 (Philadelphia)、2010年6月イタリア・パルマにて、また、同年11月アメリカ・アトランタにて、分類基準および診断基準作成のための前向き試験のプロトコールが検討・確認された。

II. これまでの検討結果

これまでの検討結果から高安動脈炎・巨細胞性血管炎や川崎病に関する定義・分類基準には大きな問題点は少ないことが確認された。中小型血管炎に関する大きな問題点がむしろ重要であり、いわゆるANCA関連血管炎と結節性多発動脈炎 polyarteritis nodosa (PAN) に関する再検討に焦点が当てられた (図1)。

すなわち、Wegener肉芽腫症 (WG)、MPA、Churg-Strauss症候群 (CSS)、PANの1,040症例と対象1,040例について臨床所見・検査所見を収集し (表1)、その半数ずつを、①分類基準および診断基準の作成用のコホート (表2, 3) また、②それぞれの基準の妥当性の検証のためのコホートに分けて作業を行う (図2)。

分類基準作成で重要なことは、血管炎を診断した際の臨床徴候のgolden standardになる徴候は何か検討することであり (図3)、この検討を行い、検証のためのコホートと照らし合わせ解析し、分類基準を作成する。診断基準の作成は血管炎に類似する徴候を示す対照疾患を提示して、診断のための重要な徴候を解析・検討することである。

III. 現在の研究状況

日本からの参加を求められ、厚生労働省難治性血管炎に関する調査研究班の主任研究者 槇野博史を統括責任者、検証研究日本事務局 鈴木和男を中心とした

*1 順天堂越谷病院内科 (リウマチ・膠原病)

*2 宮崎大学医学部附属病院血液浄化療法部

*3 千葉大学免疫発生学・炎症制御学

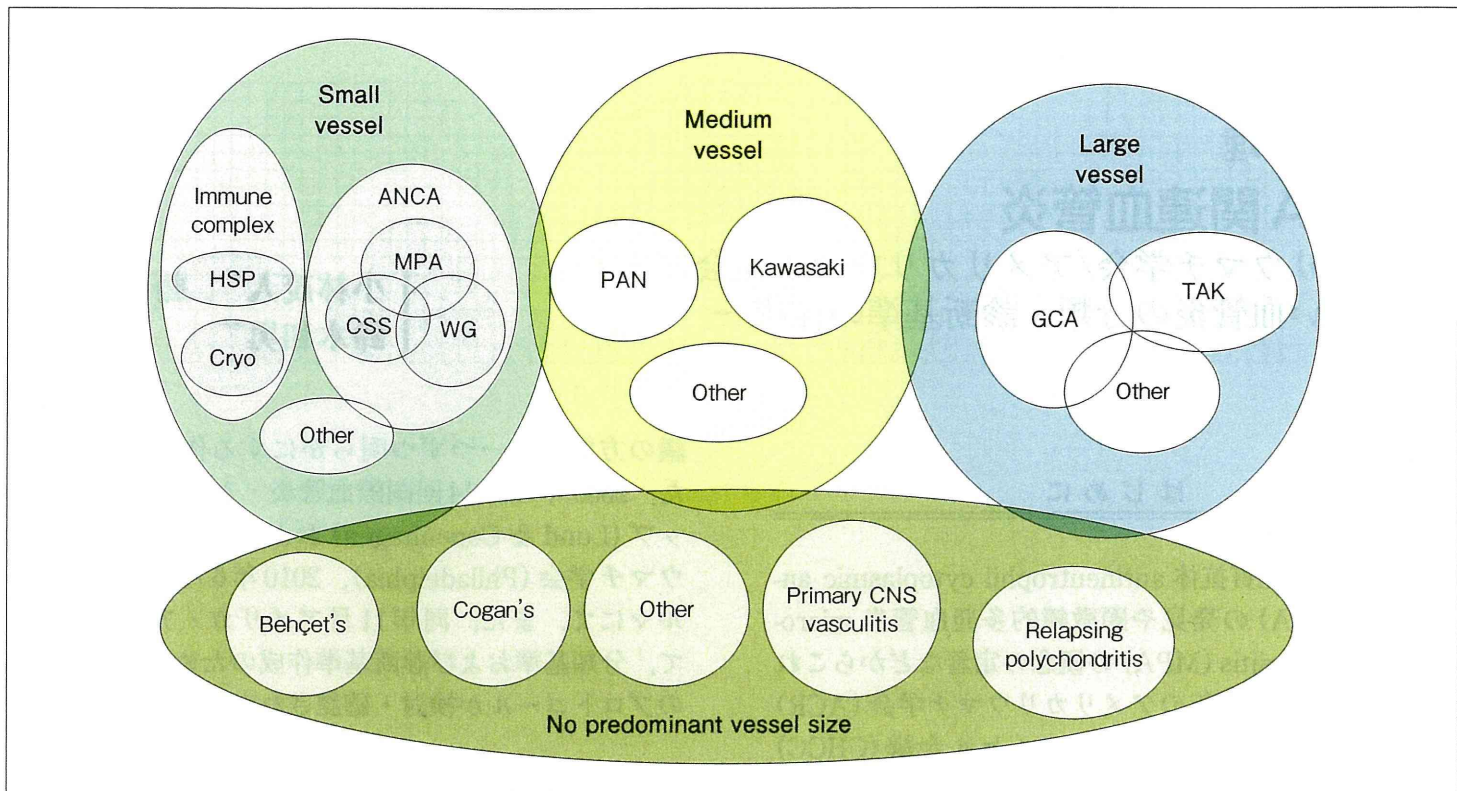


図1 提案された血管炎の分類のシェーマ

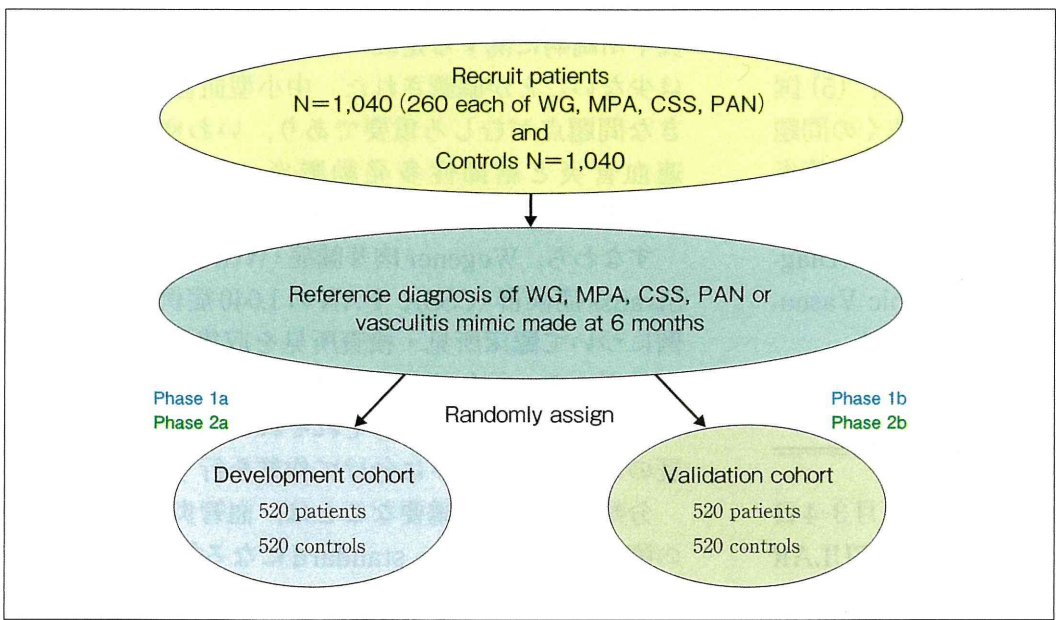


図2 分類基準・診断基準の作成のための方法

表1 調査票の検索項目 (オンラインデータ収集)

基本情報 (年齢, 性別, 人種) 病歴・身体所見 (BVAS, VDI等の項目) 検査所見 (CRP, ANCA, 好酸球数, クレアチニン等) 画像診断, 血管造影所見 生検所見 治療内容・治療反応性 臨床医の診断

表2 分類基準作成のための適応・除外基準

適格基準	<ul style="list-style-type: none"> 18歳以上の成人, 年齢の上限は設けない. インフォームド・コンセントを得られる能力を有する者. ANCA関連血管炎またはPANの確定診断
除外基準	<ul style="list-style-type: none"> 18歳以下. インフォームド・コンセントが得られない者. B型肝炎, C型肝炎. 血管炎の診断を下す際に臨床症状, 徴候が他の合併症で説明可能なもの. 例えば感染症, 悪性腫瘍, 他の炎症性の状態等.

図3 血管炎の臨床徴候

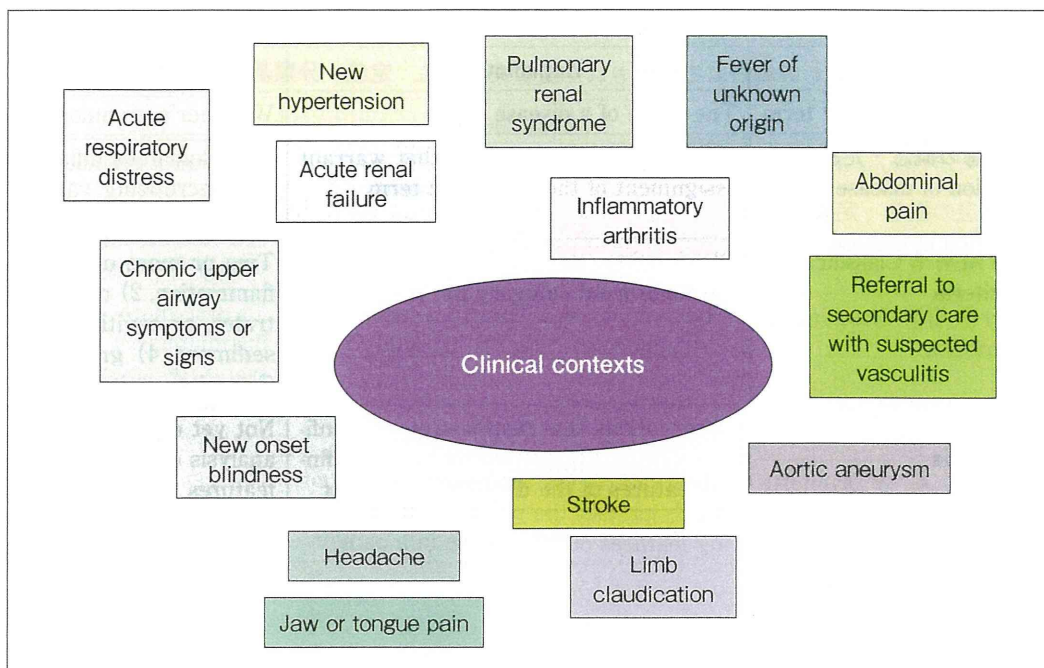


表3 診断基準作成のための適応・除外基準

適格基準	<ul style="list-style-type: none"> ・18歳以上の成人、年齢の上限は設けない。 ・インフォームド・コンセントを得られる能力を有する者、患者が故人の場合、最近親者からのインフォームド・コンセントを得られる場合。
除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・18歳以下。 ・インフォームド・コンセントを得ることができず、また最近親者からのインフォームド・コンセントが得られない場合。

表5 日本の研究組織

<ul style="list-style-type: none"> ・統括責任者：榎野博史 ・検証研究日本事務局：鈴木和男 ・難治性血管炎国際研究協力分科会（藤元・小林・平橋） ・難治性血管炎班中小型血管炎分科会（有村・高崎・天野） ・ANCA関連血管炎臨床研究班（尾崎・山田・渥美） ・進行性腎障害 RPGN 分科会（山縣）
--

表4 前向き研究における欧州，米国，日本の研究施設，患者数，コントロールの目標症例数

	施設数	WG (施設毎)	MPA (施設毎)	CSS (施設毎)	PAN (施設毎)	コントロール (施設毎)	総患者数 (施設毎)	地域ごと総数
EU	20	8	8	8	8	24	56	1,120
USA	12	13	13	13	13	39	106	1,092
日本	2	8	8	8	8	24	56	112

WG：Wegener肉芽腫症，MPA：顕微鏡的多発血管炎，CSS：Churg-Strauss症候群，PAN：結節性動脈多発動脈炎。

表6 日本の研究参加施設

岡山大学第三内科	榎野博史，難治性血管炎班研究代表
杏林大学第一内科	有村義宏，難治性血管炎班中小型血管炎分科会長
順天堂大学膠原病内科	高崎芳成，難治性血管炎班研究分担者
宮崎大学腎臓内科	藤元昭一，難治性血管炎班研究分担者
埼玉医科大学総合医療センター	天野宏一，難治性血管炎班研究分担者
聖マリアンナ医科大学	尾崎承一，ANCA関連血管炎臨床研究班研究代表 山田秀裕，難治性血管炎班研究分担者
北海道大学第二内科	渥美達也，ANCA関連血管炎臨床研究班研究分担者
筑波大学腎臓内科	山縣邦弘，進行性腎障害 RPGN 分科会長

組織と施設を構成し、2009年8月3日に日本側からの参画を事務局へ報告・回答した(表4~6)。今後症例の集積を行い、解析・調査が行われる予定である。

なお、WGのFriedrich Wegener(1907~1990)は第二次世界大戦中にナチスの非人道的行為に加担していた疑いにより、WGの名称の変更が提唱されている。

おわりに

「学問は分類から始まる」という言葉のように、血管炎は、現在まで時代に則した様々な分類方法が提唱

表7 CHCCの報告にて記載された血管炎の命名, 定義, 分類基準, 診断基準について (CHCC 1994) (文献2より)

Term	Explanation	Example
a) 命名法 Diagnostic term	The name of a disease	Wegener's granulomatosis
b) 疾患の概念・定義 Definition of disease	Abnormalities in a patient that warrant assignment of the diagnostic term	Granulomatous inflammation involving the respiratory tract and necrotizing vasculitis affecting small to medium-sized vessels (e.g., capillaries, venules, arterioles, and arteries)
c) 分類基準 Classification criteria	Observations that classify a patient into a standardized category for study	Two or more of the following criteria : 1) nasal or oral inflammation, 2) chest radiograph showing nodules, fixed infiltrates, or cavities, 3) hematuria or red cell casts in urine sediment, 4) granulomatous inflammation on biopsy (ACR Committee criteria)
d) 診断基準 Diagnostic criteria	Observations that demonstrate or confidently predict the presence of the defining features of the disease in a patient	Not yet documented. This would need to be determined by analysis of larger numbers of patients in whom the defining features are unequivocally present

Expertの意見が重要.

され, 論議され, 臨床の現場にて時間をかけて検証されて, 変化し, 発展してきた. 1990年のACRの分類基準¹⁾からは20年, 1994年のCHCCの提唱²⁾からは16年経過し, 疾患概念・定義を確認し, 命名の再確認, 分類基準の検討, 臨床診断の診断基準作成へのアプローチが, 今回のEULAR/ACRの基本作業目的である. この概念はCHCC報告の論文のTable 1に掲載された内容を再読すれば, 理解がより鮮明になると考えられる(表7). また, CHCCの発表¹⁾に対するArthritis RheumのJT LieのEditorialの記載³⁾には血管炎の分類法のこれまでの変遷が記載されており大変興味深い.

今回の会議にて, 最近, 提案された血管炎の分類のシェーマを図2に記載した. 临床上, 問題点がない

か? また, 前向き試験を行う際に, 日本での血管炎にこのシェーマが合致するか検討されたい.

文 献

- 1) Hunder, G., Arend, W.P., Bloch, D.A. et al.: The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of vasculitis. Introduction. Arthritis Rheum 1990, 33 : 1065-1067
- 2) Jennette, J.C., Falk, R.J., Andrassy, K. et al.: Nomenclature of systemic vasculitides. Proposal of an International consensus conference. Arthritis Rheum 1994, 37 : 187-192
- 3) Lie, J.T.: Nomenclature and classification of vasculitis : plus ça change, plus c'est la même chose. Arthritis Rheum 1994, 37 : 181-186

厚生労働科学研究費 難治性血管炎調査研究班研究から 血管炎の分類に関する世界的動向

小林 茂人¹ 藤元 昭一² 鈴木 和男³

要 旨：欧州リウマチ学会(EULAR)・米国リウマチ学会(ACR)によって、血管炎の概念・定義と分類基準・診断基準の再検討の作業が2008年から行われている。多くの問題点が挙げられ、多くの作業が行われ、1990年のACRの基準と1994年のチャペルヒル会議(CHCC)の定義に対する改訂案が提唱された。また、血管炎の分類に関して階層性のアプローチが行われた。現在、これまでの作業に対する問題点の収集と検証作業案が討議され、2009年第14回国際血管炎・ANCAワークショップ(Lund)およびアメリカリウマチ学会(Philadelphia)会期中に会議が開催され、具体的な検証作業が発表され、当研究班を中心とした日本の研究体制が組織され、国際協同研究による検証作業が行われている。(J Jpn Coll Angiol, 2011, 51: 73-77)

Key words: antineutrophil cytoplasmic antibody (ANCA), criteria, classification, diagnosis, vasculitis

はじめに

抗好中球細胞質抗体(ANCA)の発見や顕微鏡的多発血管炎(MPA)の概念の定着などから1990年の米国リウマチ学会(ACR)の分類基準¹⁾と1994年のチャペルヒル会議(CHCC)の概念・定義の基準²⁾には、1)10年以上前の基準であること。2)ACR基準には、MPAが含まれていないこと。3)除外診断・鑑別診断の考慮がなされないこと。4)ACR, CHCCの基準にはANCAの規定はないこと。5)国際的に統一された基準がないこと、などの多くの問題点があり、欧州リウマチ学会(EULAR)・欧州血管炎研究グループ(EUVAS)とACRが中心となった再確認および改訂作業が2008年から行われている。この進捗状況を報告する。

これまでの経過

EULAR・ACRによる国際会議は2008年3月3～4日

と12月1～2日にスイス、チューリッヒのEULAR Houseで行われた(主任研究者: Richard Watts, Raashid Luqmani)。英国, ベルギー, フランス, ドイツ, トルコ, チェコ, スペイン(他, EUVASのmember), 米国, メキシコ, 日本の計33名の研究者が参加した。E-メールによるアンケート, Evidenceの検索, 会議にて問題点を確認および多数決で議案を採択した。2009年の第14回国際血管炎・ANCAワークショップ(Lund & Copenhagen)および2009年アメリカリウマチ学会(Philadelphia)期間中に会議が行われ、分類基準および診断基準作成のための前向き試験のプロトコールが検討された。

今年度の検討結果

昨年の報告から高安動脈炎・巨細胞性血管炎や川崎病に関する大きな問題点は比較的少ないことが理解された。今回の改訂のきっかけとなった中小型血管炎に関する大きな問題点(上述)がむしろ重要であり、いわゆるANCA関連血管炎と結節性多発動脈炎(PAN)に関する再検討に焦点が当てられた。

¹ 順天堂越谷病院内科

² 宮崎大学医学部附属病院血液浄化療法部

³ 千葉大学免疫発生学・炎症制御学

2010年5月6日受理

Table 1 Demographic data for analysis

<h3>オンラインデータ収集</h3> <ul style="list-style-type: none"> ● 基本情報(年齢、性別、人種) ● 病歴・身体所見(BVAS, VDI等の項目) ● 検査所見(CRP, ANCA, 好酸球数, クレアチニン等) ● 画像診断、血管造影所見 ● 生検所見 ● 治療内容・治療反応性 ● 臨床医の診断

Table 2 Inclusion criteria and exclusion criteria for patient recruitments based on the classification criteria

<h3>Classification Criteria 分類基準</h3> <p>適格基準</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 18歳以上の成人。年齢の上限は設けない。 ・ インフォームド・コンセントを得られる能力を有する者。 ・ ANCA-関連血管炎またはPANの確定診断。 <p>除外基準</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 18歳以下。 ・ インフォームド・コンセントが得られないもの。 ・ B型肝炎、C型肝炎 ・ 血管炎の診断を下す際に臨床症状・兆候が他の合併症で説明可能なもの。例えば感染症、悪性腫瘍、他の炎症性の状態等。

Table 3 Inclusion criteria and exclusion criteria of patients recruitment based on the diagnostic criteria

<h3>Diagnostic Criteria 診断基準</h3> <p>適格基準</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 18歳以上の成人。年齢の上限はもうけない。 ・ インフォームド・コンセントが得られる能力を有する者。患者が故人の場合、最近親者からのコンセントを得なければならない。 <p>除外基準</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 18歳以下の者。 ・ インフォームド・コンセントを得ることが出来ず、また最近親者のインフォームド・コンセントが得られない場合。
--

すなわち、ウェゲナー肉芽腫症(WG)、顕微鏡的多発血管炎(MPA)、Churg-Strauss 症候群(CSS)、結節性多発動脈炎(PAN)の1040症例と対象1040例について臨床所見・検査所見を収集し(Table 1)、その半数ずつを、1) 分類基準および診断基準の作成用のコホート(Table 2, 3)、また、2)それぞれの基準の妥当性の検証のためのコホートに分けて作業を行う(Fig. 1)。

厚生労働省難治性血管炎調査研究班で協議した結果、2009年8月3日に日本側からの参画を事務局へ報告し、当研究班を中心とした組織と施設を回答した(Table 4~6)。

考 案

「学問は分類からはじまる」という言葉のように、血管炎は、現在まで時代に則したさまざまな分類方法が提唱

され、論議され、臨床の現場にて時間をかけて検証されて、変化し、発展してきた。1990年のACRの分類基準¹⁾からは20年、1994年のCHCCの提唱²⁾からは16年経過し、疾患概念・定義を確認し、命名の再確認、分類基準の検討、臨床診断の診断基準作成へのアプローチが、今回のEULAR/ACRの基本作業目的である。この概念はCHCC報告の論文のTable 1に掲載された内容を再読すれば、理解がより鮮明になると考えられる(Table 7)。また、CHCCの発表¹⁾に対するArthritis RheumのJT LieのEditorialの記載³⁾には血管炎の分類法のこれまでの変遷が記載されており大変興味深い。

今回の会議にて、最近、提案された血管炎の分類のシェーマをFig. 2に記載した。臨床上、問題点がないか?また、前向き試験を行う際に、日本での血管炎にこのシェーマが合致するか検討されたい。

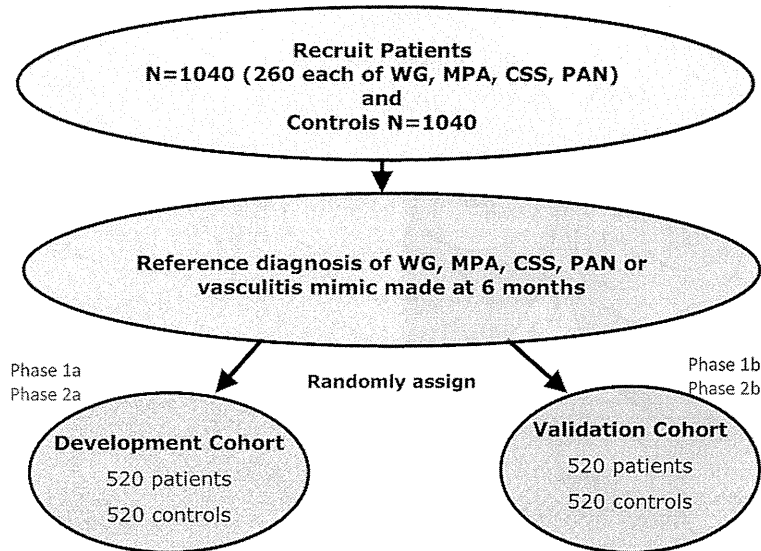


Figure 1 The method to propose classification and definition criteria.

Table 4 Numbers of patient recruitments for this study of vasculitis and controls from EU, USA and Japan

目標症例数								
	施設数	WG (施設毎)	MPA (施設毎)	CSS (施設毎)	PAN (施設毎)	コント ロール (施設毎)	総 患者数 (施設毎)	地域ごと 総数
EU	20	8	8	8	8	24	56	1120
USA	12	13	13	13	13	39	106	1092
日本	2	8	8	8	8	24	56	112

Table 5 Research organization of Japanese study group

【研究組織】
□ 統括責任者: 榎野博史
□ 検証研究日本事務局: 鈴木和男
□ 難治性血管炎班国際研究協力分科会 (藤元・小林・平橋)
□ 難治性血管炎班中小型血管炎分科会 (有村・高崎・天野)
□ ANCA関連血管炎臨床研究班 (尾崎・山田・渥美)
□ 進行性腎障害RPGN分科会 (山縣)

Table 6 Japanese facilities involving this study

【研究参加施設】
□ 岡山大学第三内科 榎野博史、難治性血管炎班研究代表
□ 杏林大学第一内科 有村義宏、難治性血管炎班中小型分科会長
□ 順天堂大学膠原病内科 高崎芳成、難治性血管炎班研究分担者
□ 宮崎大学腎臓内科 藤元昭一、難治性血管炎班研究分担者
□ 埼玉医科大学総合医療センター 天野宏一、難治性血管炎班研究分担者
□ 聖マリアンナ医科大学 尾崎承一、ANCA臨床研究班研究代表 山田秀裕、難治性血管炎班研究分担者
□ 北海道大学第二内科 渥美達也、ANCA臨床研究班研究分担者
□ 筑波大学腎臓内科 山縣邦弘、進行性腎障害班RPGN分科会長

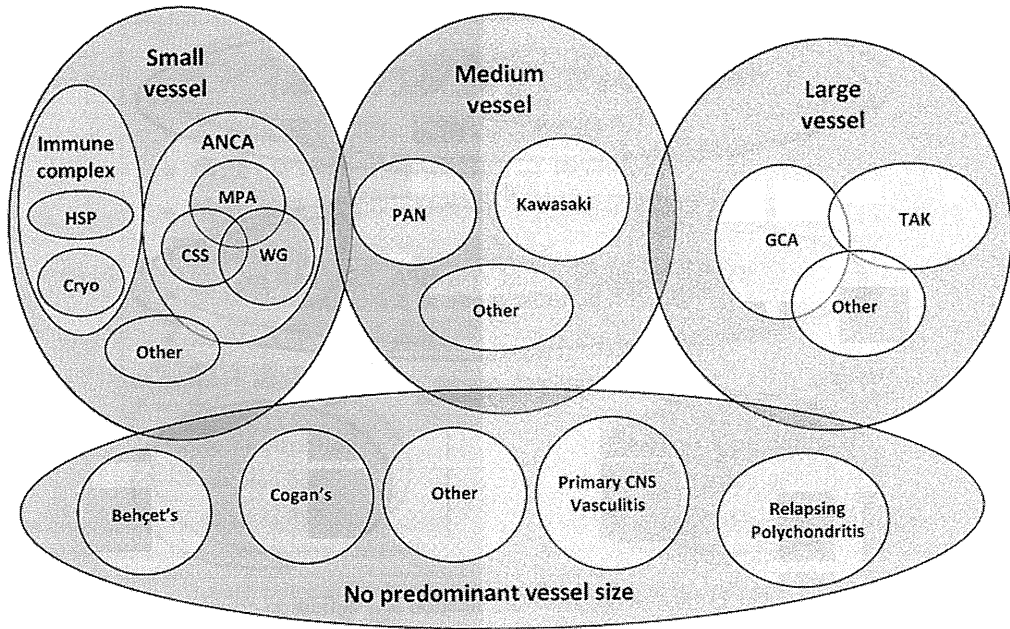


Figure 2 Proposed schema for primary systemic vasculitis.

Table 7 Explanation of terminology used for naming, defining, and diagnosing diseases

CHCC 1994		Table 1. Explanation of terminology used for naming, defining, classifying, and diagnosing diseases		
		Term	Explanation	Example
a) 命名法 b) 疾患の概念・定義 c) 分類基準 d) 診断基準 Expertの意見が重要	Diagnostic term	Diagnostic term	The name of a disease	Wegener's granulomatosis
	Definition of disease	Definition of disease	Abnormalities in a patient that warrant assignment of the diagnostic term	Granulomatous inflammation involving the respiratory tract and necrotizing vasculitis affecting small to medium-sized vessels (e.g., capillaries, venules, arterioles, and arteries)
	Classification criteria	Classification criteria	Observations that classify a patient into a standardized category for study	Two or more of the following criteria: 1) nasal or oral inflammation, 2) chest radiograph showing nodules, fixed infiltrates, or cavities, 3) hematuria or red cell casts in urine sediment, 4) granulomatous inflammation on biopsy (ACR Committee criteria [9])
	Diagnostic criteria	Diagnostic criteria	Observations that demonstrate or confidently predict the presence of the defining features of the disease in a patient	Not yet documented. This would need to be determined by analysis of larger numbers of patients in whom the defining features are unequivocally present

(Arthritis Rheum 37:2 1994 187-92)

文 献

- 1) Hunder G, Arend WP, Bloch DA et al: The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of vasculitis. Introduction. *Arthritis Rheum*, 1990, **33**: 1065–1067.
- 2) Jennette JC, Falk RJ, Andrassy K et al: Nomenclature of

systemic vasculitides. Proposal of an International consensus conference. *Arthritis Rheum*, 1994, **37**: 187–192.

- 3) Lie JT: Nomenclature and classification of vasculitis: plus ça change, plus c'est la même chose. *Arthritis Rheum*, 1994, **37**: 181–186.

The International Congress on New Definition, Classification and Diagnostic Criteria of Vasculitides: Problems, Agreement and a Strategy for EULAR/ ACR and International Criteria of Vasculitides

Shigeto Kobayashi,¹ Shouichi Fujimoto,² and Kazuo Suzuki³

¹Department of Internal Medicine (Rheumatology), Juntendo Koshigaya Hospital, Saitama, Japan

²Dialysis Division, University of Miyazaki Hospital, Miyazaki, Japan

³Department of Immunology, Graduate School of Medicine, Chiba University, Chiba, Japan

Key words: antineutrophil cytoplasmic antibody (ANCA), criteria, classification, diagnosis, vasculitis

The international meeting of Europe League Against Rheumatism (EULAR) and the American College of Rheumatology (ACR) that was held in Zurich endorsed points to consider in the classification, definition and diagnosis of systemic vasculitides. Many discussions and arguments occurred in the meeting and also in the mailing systems, especially concerning ACR classification criteria (1990) and the definition criteria of the Chapel Hill Conference (1994). A large number of papers written on criteria and diagnostic tools were reviewed and classified by validation levels. Many conditions of vasculitis and vasculopathy were discussed in the classification tree, which clearly demonstrated the classification and relationship. Plans for a new prospective study were proposed and Japanese patients with systemic vasculitis will be recruited. It is of great importance to investigate Japanese patients among patients from other countries, since the incidence of vasculitis is quite different in Japan and in countries in Europe and USA. (J Jpn Coll Angiol, 2011, **51**: 73–77)

Antineutrophil cytoplasmic antibodies against myeloperoxidase, proteinase 3, elastase, cathepsin G and lactoferrin in Japanese patients with rheumatoid arthritis

Issei Kida · Shigeto Kobayashi · Ken Takeuchi ·
Hiroshi Tsuda · Hiroshi Hashimoto ·
Yoshinari Takasaki

Received: 19 February 2010 / Accepted: 9 August 2010 / Published online: 28 September 2010
© Japan College of Rheumatology 2010

Abstract Antineutrophil cytoplasmic antibodies (AN-CAs) against myeloperoxidase (MPO), proteinase 3 (PR-3), lactoferrin (LF), cathepsin G (CG) and elastase (EL) were determined to investigate whether the presence of ANCAs is closely related to extra-articular manifestations in Japanese patients with rheumatoid arthritis (RA). Antibodies against MPO, PR-3, LF, CG and EL were determined in sera from 125 patients with RA and 83 sera from patients with other rheumatic diseases by enzyme-linked immunosorbent assay. Clinical manifestations and laboratory parameters of the patients were studied from medical records. Thirty of the 125 (24.0%) RA patients were positive for ANCAs for at least one of these 5 ANCA antigens. Among the 5 ANCAs, anti-LF antibody (anti-LF) (16.8%) was most commonly observed in patients with RA. A higher joint score (JS) and an elevated ESR were demonstrated in ANCA-positive RA patients compared to those of ANCA-negative patients

(40.8 ± 43.3 , 24.3 ± 26.2 , $p < 0.05$, 44.4 ± 22.4 , 28.9 ± 23.6 , $p < 0.05$, respectively). No statistical differences in the presence of interstitial pneumonia, cutaneous vasculitis, rheumatoid nodules and mononeuropathy multiplex were observed between ANCA-positive and ANCA-negative patients. The presence of anti-LF is expected to be of pathological relevance, as the action of anti-LF towards LF results in the inhibition of the anti-inflammatory activity of LF.

Keywords ANCA · Lactoferrin rheumatoid arthritis · Vasculitis

Introduction

Antineutrophil cytoplasmic antibodies (ANCAs) are directed against lysosomal enzymes of human neutrophils and monocytes, and ANCAs have become valuable diagnostic tools in systemic vasculitis [1–3]. Cytoplasmic ANCAs (cANCAs) have proven to be highly specific for diagnostic and management purposes in Wegener's granulomatosis [4]. The target antigen of cANCAs in WG is proteinase 3 [5]. On the other hand, perinuclear ANCAs (pANCAs) have been documented to occur in patients with necrotizing and crescent-forming glomerulonephritis, microscopic polyangiitis (MPA) and Churg–Strauss syndrome, and the specific antigen most frequently associated with these pANCAs is myeloperoxidase (MPO) [2]. However, pANCAs have been reported in many inflammatory disorders, such as inflammatory bowel disease, primary sclerosing cholangitis, autoimmune hepatitis, and various rheumatic diseases [6, 7]. The target antigens for the pANCAs in these disorders are usually unclear, although several antigens such as lactoferrin (LF), cathepsin G (CG), human leukocyte elastase (LE) and lysozyme have been reported [8].

I. Kida (✉) · S. Kobayashi
Department of Internal Medicine, Juntendo Koshigaya Hospital,
560 Fukuroyama, Koshigaya, Saitama 343-0032, Japan
e-mail: kida@juntendo.ac.jp

K. Takeuchi
Takeuchi Clinic, Shizuoka, Japan

H. Tsuda
Department of Geriatric General Medicine, Juntendo Tokyo
Geriatric Medical Center, Tokyo, Japan

H. Hashimoto
Juntendo University School of Medicine, Tokyo, Japan

Y. Takasaki
Department of Internal Medicine and Rheumatology,
Juntendo University School of Medicine, Tokyo, Japan