

特集：急速進行性糸球体腎炎

## ANCA 関連血管炎と RPGN

有村 義宏 川嶋 聡子 吉原 堅

### はじめに

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

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

### ANCA 関連血管炎と NCGN

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

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

### ANCA 関連腎炎の病態解明の進歩

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

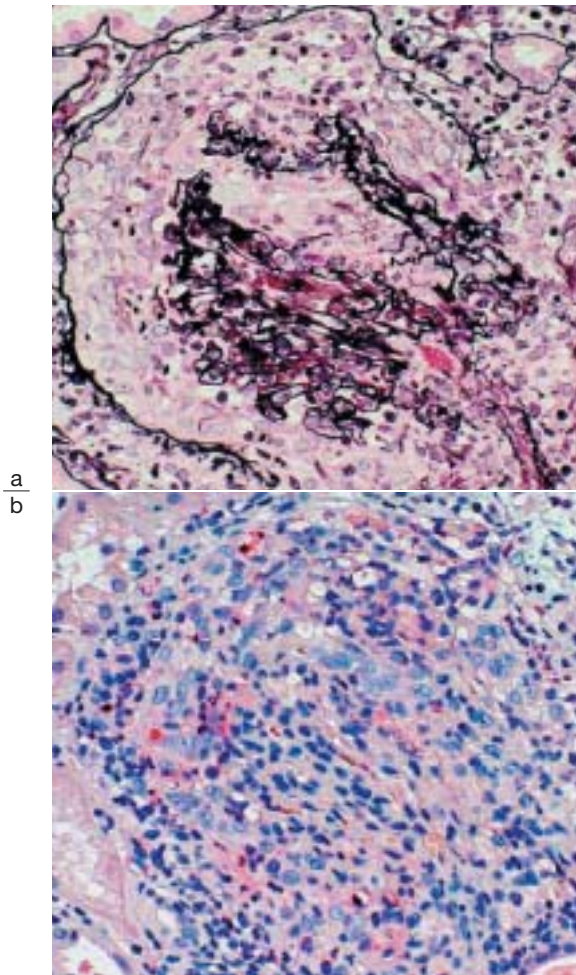


図 1 MPO-ANCA 関連腎炎(細胞性半月体形成期)の MPO 染色

- a : PAM 染色 : 糸蹄壁の断裂, 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 陽性細胞近傍に糸蹄壁への MPO 沈着を認める ; Hematoxylin 染色で核は青く染色されている。

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

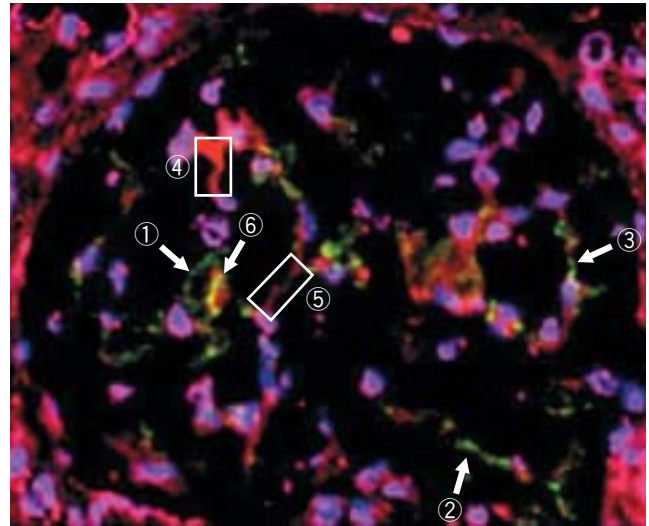


図 2 MPO-ANCA 関連腎炎における MPO と CD34 の二重染色所見

- ①②③ : 緑は MPO 染色陽性 : MPO は CD34 陰性の糸蹄壁で陽性(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

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

### 再燃予知の指標としての ANCA 抗体価

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

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

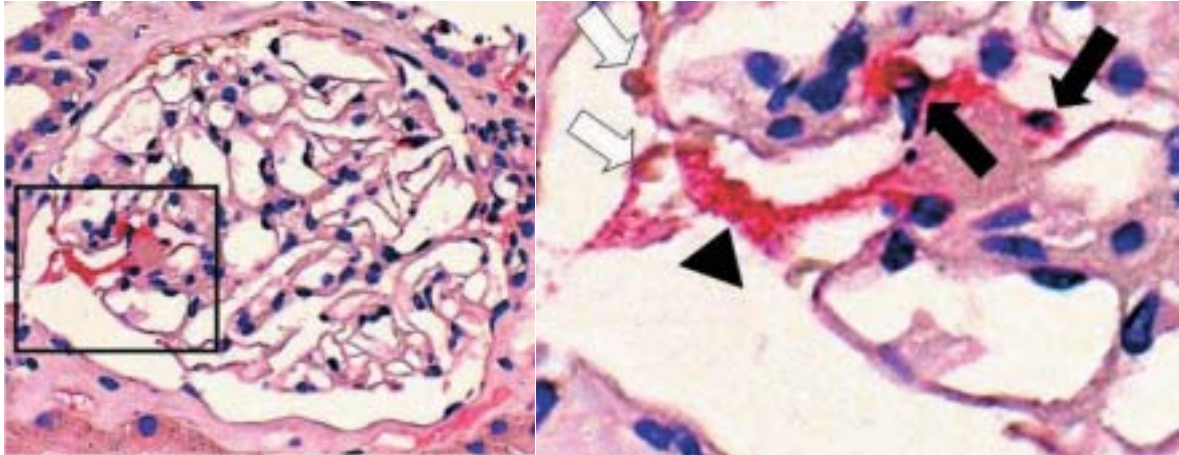


図 3 軽微な変化の糸球体における MPO 染色(MPO-ANCA 関連腎炎初期例)

a|b

a : MPO 染色 b : A の四角部の拡大像

↑ : MPO 陽性細胞

▲ : 糸球壁の MPO 沈着。MPO 陽性細胞の近傍の糸球壁に認められる。

⊃ : ボウマン腔に赤血球を認める。

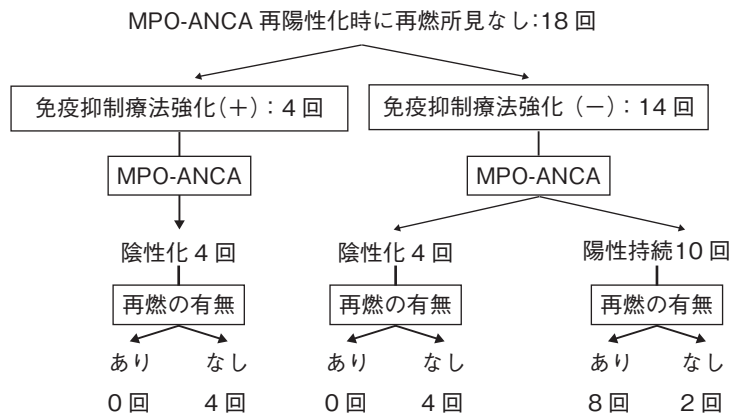


図 4 MPO-ANCA 陽性化時に再燃所見を認めなかった症例の予後

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

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

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

## わが国での多施設共同研究

### 1. ANCA 関連血管炎に属する血管炎の診断・分類基準の再評価

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

### 2. 免疫抑制療法の検討

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

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

## おわりに

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

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

## 文献

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

- 克夫, 津坂憲政, 中島伸之, 重松 宏, 小林 靖, 由谷親夫, 能勢真人, 尾崎承一, 金井芳之, 濱野慶朋, 鈴木 登, 松岡康夫, 吉田俊治, 川崎富夫, 森下竜一, 東 みゆき, 西村泰治, 稲葉 浩, 福原俊一. 厚生労働省厚生科学特定疾患・難治性血管炎に関する調査研究報告. 日臨免疫学会誌 2001 ; 24 : 336-346.
4. Ito-Ihara T, Muso E, Kobayashi S, Uno K, Tamura N, Yamaniishi Y, Fukatsu A, Watts RA, Scott DG, Jayne DR, Suzuki K, Hashimoto H. A comparative study of the diagnostic accuracy of ELISA systems for the detection of anti-neutrophil cytoplasm antibodies available in Japan and Europe. *Clin Exp Rheumatol* 2008 ; 26 : 1027-1033.
  5. O'Donnell JL, Hayman MW, Spellerberg MB, McLellan AD, Brooksbank K, Chapman PT, Stamp LK. Antineutrophil cytoplasmic antibody measurement : advantages and disadvantages of a capture PR3 ELISA and a direct PR3 ELISA. *Pathology* 2007 ; 39 : 258-263.
  6. Falk RJ, Tweewll RS, Charles LA, Jennette JC. Anti-neutrophil cytoplasmic autoantibodies induce neutrophils to degranulate and produce oxygen radicals *in vitro*. *Proc Natl Acad Sci USA* 1990 ; 87 : 4115-4119.
  7. Arimura Y, Minoshima S, Tanaka U, Kamiya Y, Nakabayashi K, Kitamoto K, Nagasawa T, Sasaki T, Suzuki K. Serum myeloperoxidase and serum cytokines in anti-myeloperoxidase antibody-associated glomerulonephritis. *Clin Nephrol* 1993 ; 40 : 256-264.
  8. Ewert BH, Jennette JC, Falk RJ. Anti-myeloperoxidase antibodies stimulate neutrophils to damage human endothelial cells. *Kidney Int* 1992 ; 41 : 375-383.
  9. Minoshima S, Arimura Y, Nakabayashi K, Kitamoto K, Nagasawa T, Ishida A, Suzuki K. Increased release of myeloperoxidase *in vitro* from neutrophils of patients with myeloperoxidase-specific anti-neutrophil cytoplasmic antibody (MPO-ANCA) related glomerulonephritis. *Nephrology* 1997 ; 3 : 527-534.
  10. Fujii A, Tomizawa K, Arimura Y, Nagasawa T, Ohashi Y, Hiyama T, Mizuno S, Suzuki K. Epitope analysis of myeloperoxidase (MPO) specific anti-neutrophil cytoplasmic autoantibodies (ANCA) in MPO-ANCA-associated glomerulonephritis. *Clin Nephrol* 2000 ; 53 : 242-252.
  11. Hoshino A, Nagao T, Nagi-Miura N, Ohno N, Yasuhara M, Yamamoto K, Nakayama T, Suzuki K. MPO-ANCA induces IL-17 production by activated neutrophils *in vitro* via classical complement pathway-dependent manner. *J Autoimmun* 2008 ; 31 : 79-89.
  12. Xiao H, Heeringa P, Hu P, Liu Z, Zhao M, Aratani Y, Maeda N, Falk RJ, Jennette JC. Antineutrophil cytoplasmic autoantibodies specific for myeloperoxidase cause glomerulonephritis and vasculitis in mice. *J Clin Invest* 2002 ; 110 : 955-963.
  13. 川嶋聡子, 有村義宏, 中林公正, 山田 明. MPO-ANCA 関連腎炎における糸球体内 MPO 陽性細胞および細胞外 MPO についての腎病理組織学的検討. 日腎会誌 2009 ; 51 : 56-67.
  14. Moosig F, Csernok E, Kumanovics G, Gross WL. Opsonization of apoptotic neutrophils by anti-neutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA) leads to enhanced uptake by macrophages and increased release of tumour necrosis factor-alpha (TNF-alpha). *Clin Exp Immunol* 2000 ; 122 : 499-503.
  15. Nolan SL, Kalia N, Nash GB, Kamel D, Heeringa P, Savage CO. Mechanisms of ANCA-mediated leukocyte-endothelial cell interactions *in vivo*. *J Am Soc Nephrol* 2008 ; 19 : 973-984. Epub 2008 Feb 27
  16. Cassleman BL, Kilgore KS, Miller BF, Warren JS. Antibodies to neutrophil cytoplasmic antigens induce monocyte chemoattractant protein-1 secretion from human monocytes. *J Lab Clin Med* 1995 ; 126 : 495-502.
  17. 有村義宏, 吉原 堅, 小宮郁子, 大和恒恵, 中林公正, 山田 明. ANCA 関連血管炎—顕微鏡的多発血管炎の臨床像・予後の変遷および MPO-ANCA 関連血管炎におけるミゾリピン治療についての検討. 臨床リウマチ 2005 ; 17 : 290-298.
  18. Han WK, Choi HK, Roth RM, McCluskey RT, Niles JL. Serial ANCA titers : useful tool for prevention of relapses in ANCA-associated vasculitis. *Kidney Int* 2003 ; 63 : 1079-1085.
  19. Lurati-Ruiz F, Spertini F. Predictive value of antineutrophil cytoplasmic antibodies in small-vessel vasculitis. *J Rheumatol* 2005 ; 32 : 2167-2172.
  20. Kerr GS, Fleisher TA, Hallahan CW, Leavitt RY, Fauci AS, Hoffman GS. Limited prognostic value of changes in antineutrophil cytoplasmic antibody titer in patients with Wegener's granulomatosis. *Arthritis Rheum* 1993 ; 36 : 365-371.
  21. 橋本博史. V. 顕微鏡的多発血管炎, VII. Wegener's 肉芽腫症, 難治性血管炎の診療マニュアル(厚生科学研究特定疾患対策研究事業難治性血管炎に関する調査研究班). 東京 : キタ・メディア, 2002 : 24-34.
  22. Jennette JC, Falk RJ, Andrassy K, et al. Nomenclature of systemic vasculitides. Proposal of an international consensus conference. *Arthritis Rheum* 1994 ; 37 : 187-192.
  23. Masi AT, Hunder GG, Lie JT, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Churg Strauss syndrome (allergic granulomatosis and angiitis). *Arthritis Rheum* 1990 ; 33 : 1094-1100.
  24. Leavitt RY, Fauci AS, Bloch DA, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Wegener's granulomatosis. *Arthritis Rheum* 1990 ; 33 : 1101-1107.
  25. Lanham JG, Elkon KB, Pusey CD, et al. Systemic vasculitis in asthma and eosinophilia : a clinical approach to the Churg-Strauss syndrome. *Medicine (Baltimore)* 1984 ; 63 : 65-81.
  26. Watts R, Lane S, Hanslik T, et al. Development and validation of a consensus methodology for the classification of the ANCA-associated vasculitides and polyarteritis nodosa for epidemiological studies. *Ann Rheum Dis* 2007 ; 66 : 222-227.
  27. Koukoulaki M, Jayne DR. Mycophenolate mofetil in anti-neu-

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