

総説

血管炎症候群とアフェレシス

吉田 雅治

東京医科大学八王子医療センター腎臓科

The Study of Apheresis Treatment in ANCA Associated Vasculitis

Masaharu Yoshida

Department of Nephrology, Hachioji Medical Center of Tokyo Medical College

Summary Over the past few years, novel antineutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA) have been found to be associated with small vessel vasculitis (i.e., Wegener's granulomatosis, necrotizing crescentic glomerulonephritis and microscopic polyangiitis). Apheresis treatment of ANCA associated vasculitis was researched here. The usual regimen, consisting of a prednisolone combination of cyclophosphamide given orally, has been proposed for ANCA associated vasculitis in the active stage. However, aggressive immunosuppressive therapy often causes fatal opportunistic infection and bleeding. We demonstrated that both double filtration plasmapheresis (DFPP) and immunoadsorption (IA) given with a high dose of prednisolone were equally effective in removing myeloperoxidase (MPO) ANCA in one specific case indicating high-level MPO-ANCA-positive vasculitis with rapidly progressive glomerulonephritis (RPGN) and acute interstitial pneumonitis. The patient's outcome indicated a successful halt to both the oxygenation due to dyspnea and continuing hemodialysis treatment by RPGN. Therefore, DFPP and IA could be added to the initial therapy for MPO-ANCA associated vasculitis to reduce this pathogenic autoantibody rapidly and minimize the adverse side effects due to immunosuppressive agents. Monitoring ANCA is indicated to be a useful marker for the evaluation of disease activity and has allowed for such therapies as plasmapheresis to be employed much earlier and at a clearer advantage for ANCA associated vasculitis.

Key words: antineutrophil cytoplasmic antibody (ANCA), renal and pulmonary vasculitis, stage adapted immunosuppressive treatment, double filtration plasmapheresis (DFPP), immunoadsorption (IA)

1. はじめに

血管炎とは、血管壁を場として生ずるあらゆる病型の炎症性病変に対する病理形態学的な名称で、血管炎症候群とは血管炎を疾病の本質として生ずる（一次性血管炎）、あるいは臨床病型の一部として生ずる（二次性血管炎）疾患の総称として理解される^{1,2)}。血管炎症候群に属する諸疾患は、炎症性病変を生ずる血管径がおおよそ定まっており、大動脈・主幹動脈、大型筋径動脈、小型筋径動脈、毛細血管・細動静脈を主として侵す疾患に分類される³⁾。血管炎症候群を呈する諸疾患の真の成因は不明なものが多いが、フィブリノイド型壊死性血管炎、肉芽腫性炎の存在など病理形態学所見を中心として免疫学的機序の関与が推定されている。最近、血管炎症候群の中でも毛細血管、細動静脈および小型筋径動脈をおかす Wegener 肉芽腫症 (WG)、顕微鏡的多発動脈炎 (MPA)、Churg-Strauss 症候群

〔アレルギー性肉芽腫性血管炎 (AGA)〕に、疾患特異的に活動性と相関して新しい自己抗体である抗好中球細胞質抗体 (anti-neutrophil cytoplasmic antibody: ANCA) が見出され注目を浴びている^{4~6)}。近年、血管炎症候群の中でも ANCA が病因、病態と密接に関連する上記の諸疾患を ANCA 関連血管炎とよび、急性期には副腎皮質ステロイド剤、免疫抑制剤を主体とする強力な免疫抑制療法に加え、ANCA 除去の目的でアフェレシス療法の併用が有効な症例が見出されている^{7~10)}。本稿では ANCA 関連血管炎を中心にして血管炎症候群とアフェレシス療法について、自験成績をふまえて概説する。

2. 血管炎症候群の病態と ANCA 関連血管炎

血管炎症候群の病態と臨床所見は、①急性期-血管壁の壊死を主体とする全身の血管炎を生ずると、激しい全身症状（発熱、体重減少）と急性相反応物質（白

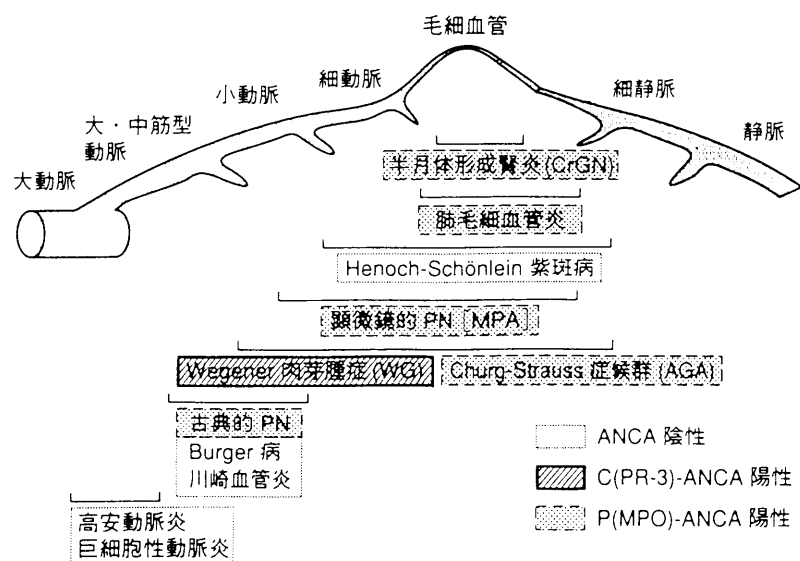


図1 血管炎症候群の分類と ANCA サブセット

表1 血管炎症候群の血管径による分類

I. 大動脈・主幹動脈
高安動脈炎
血管ベーチェット
炎症性腹部動脈瘤 (IAAA)
II. 太い筋性動脈
バーチャー病 (TAO)
側頭動脈炎 (TA)
川崎病血管炎
古典的 PN
III. 細い筋性動脈
ウェゲナー肉芽腫 (WG)
アレルギー性肉芽腫性血管炎 (AGA)
膠原病に伴う血管炎 (RA, SLE など)
顕微鏡的 PN
IV. 毛細血管・細動静脈
過敏性血管炎
シェーンライン・ヘノッホ紫斑病 (SHP)
血管ベーチェット
MPO-ANCA 関連血管炎

() 内は慣用される略語。

血球, CRP, 血沈上昇など) の増加を生じ, WG, MPA, AGA などの小型・毛細血管炎には高率に ANCA が検出される。一方, ②血管壁の狭窄, 閉塞, 拡張に伴う重要臓器の虚血性病変による種々の局所症状と検査異常が出現する。とくに画像診断上の血管造影, MRI による動脈瘤の存在, 生検組織による壊死性血管炎の存在は血管炎症候群の確定診断上重要である。わが国の厚生省難治性血管炎調査研究班のプロジェクト研究として行った, 自験 146 例を含む血管炎症候群および膠原血管系疾患 218 例の ANCA 検出結果¹¹⁾ をふまえ ANCA サブセットと血管炎症候群を侵

される血管径によって分類すると表1 および図1のごとくなる。すなわち, C(PR-3)ANCA が検出される疾患は主として WG で, P(MPO)-ANCA が陽性を呈する疾患は壊死性半月体形成性腎炎 (NCGN), 肺毛細血管炎, 顕微鏡的多発動脈炎 (MPA), AGA であり, Henoch-Schönlein 紫斑病を除く小型血管炎, 毛細血管炎に見出される。一方, 高安動脈炎, バーチャー病, 巨細胞性動脈炎などの大型血管炎では ANCA は陰性である。

3. ANCA のサブセットと臨床経過, 治療

図2に蛍光抗体間接法 (IIF) による ANCA の染色パターンを示すが, WG に認められる C-ANCA と, NCGN, MPA, AGA に認められる P-ANCA に分類される。C-ANCA の対応抗原は好中球細胞質中の proteinase-3(PR-3) で, P-ANCA の対応抗原は好中球細胞質中の myeloperoxidase(MPO) である¹²⁾。WG の未治療活動期には 90~100% で C(PR-3)ANCA が陽性を示し, 臨床所見である上気道 (E: 鼻出血, 鞍鼻他), 肺 (L: 肺出血, 肺 X 線上空洞・結節影), 腎 (K: 急速進行性腎炎 (RPGN), 血尿) の病型分布 (ELK 分類) の拡がり C(PR-3)ANCA 陽性率, 力価は相関する¹³⁾。一方, P(MPO)ANCA は C(PR-3)ANCA に比較して疾患特異性は少ないが, 共通して肺・腎を中心とした毛細血管および小血管の壊死性血管炎を示す病態 (RPGN, 肺出血, 間質性肺炎, 消化管出血, 皮疹 (紫斑・出血斑), 多発性神経炎) を高頻度に認め, 疾患活動性と P

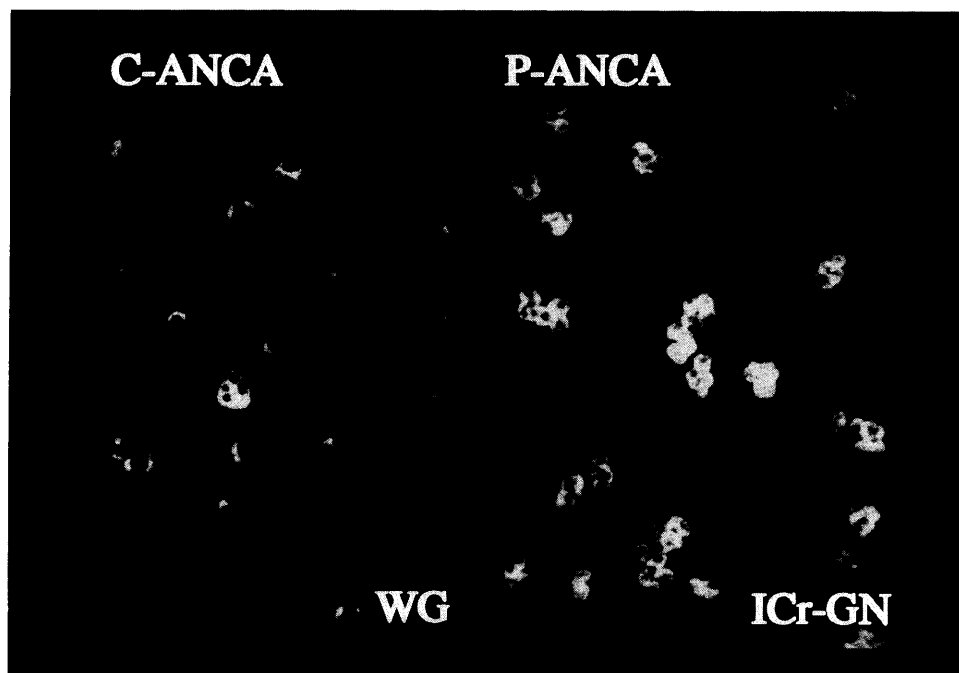


図2 IIFによるANCAの染色パターン

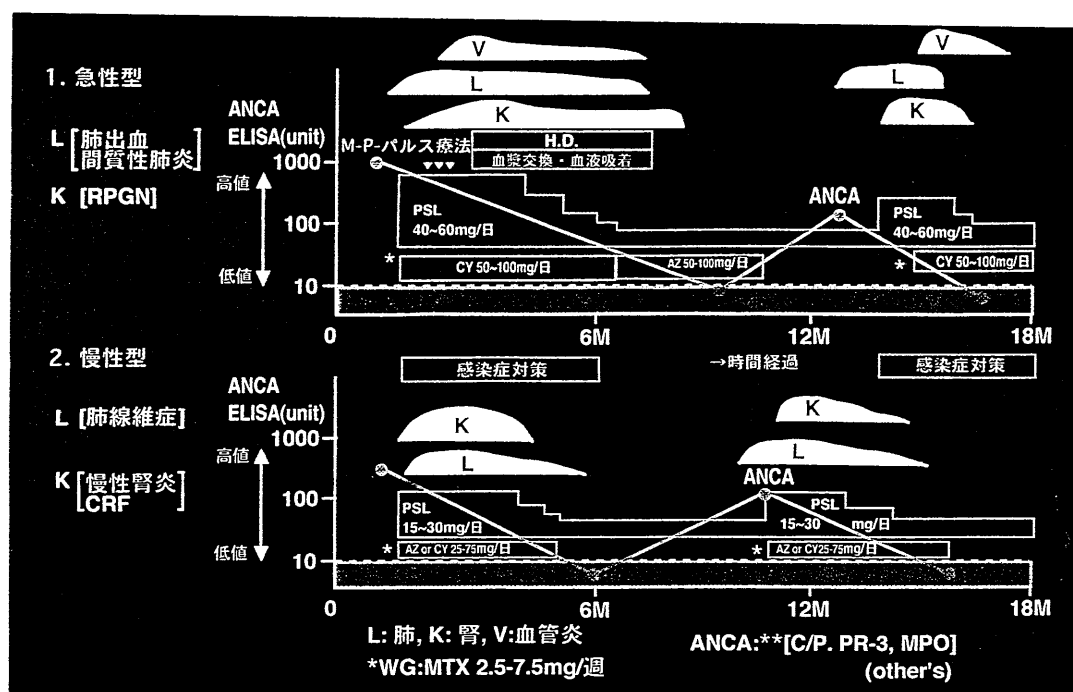


図3 ANCA 関連血管炎症候群の臨床病型別治療と ANCA**の変動

(MPO) ANCA 力価は相関する傾向を認めた¹⁴⁾。一般に C(PR-3) ANCA 陽性 WG および P(MPO) ANCA 陽性肺腎血管炎の臨床経過と ANCA の推移は、未治療活動期に ANCA 力価は高値を示し、副腎皮質ステロイド剤および免疫抑制剤による免疫抑制療法により、疾患活動性と相関して ANCA 力価は低下・正常値化する傾向を示した¹⁵⁾。ANCA 関連血管炎（肺腎症候

群）に対する治療の方針について、自験症例の検討およびヨーロッパグループ ANCA 陽性血管炎に対する治療プロトコル¹⁶⁾を参照にしてシェーマにして図3に示す。すなわち、ANCA 陽性肺腎症候群で、臨床的に急性型（肺出血、急性間質性肺炎、RPGN）を呈する例は、ANCA 力価が高くこれを疾患活動性の指標としてパルス療法を含むステロイド剤大量投与、

免疫抑制剤併用，血漿交換を含む血液浄化法を積極的に導入し，感染症に対する合併症対策を十分に行う．一方，慢性型（肺線維症，胸膜炎，血尿，慢性腎不全）を呈する例は，ANCA 力価も低く mild なステロイド剤他で ANCA を徐々に下げて，慢性臓器不全に対する機能異常および感染症対策を行うという方法が推奨される¹⁷⁾．

4. ANCA 陽性肺腎症候群に対する アフェレシス療法

図4に，MPO-ANCA 高値陽性肺腎症候群を呈した患者に，アフェレシス療法〔二重膜血漿交換療法 (DFPP) および免疫吸着法 (IA)〕を施行し著効を示した自験例の臨床経過を示す¹⁸⁾．84歳，男性で1996年2月末より乏尿，浮腫，RPGN，呼吸困難，咳嗽を主訴に緊急入院した．BUN 112 mg/dl，S-Cr. 12 mg/dl と高度の腎不全，B. S. R. 82 mm/時間，

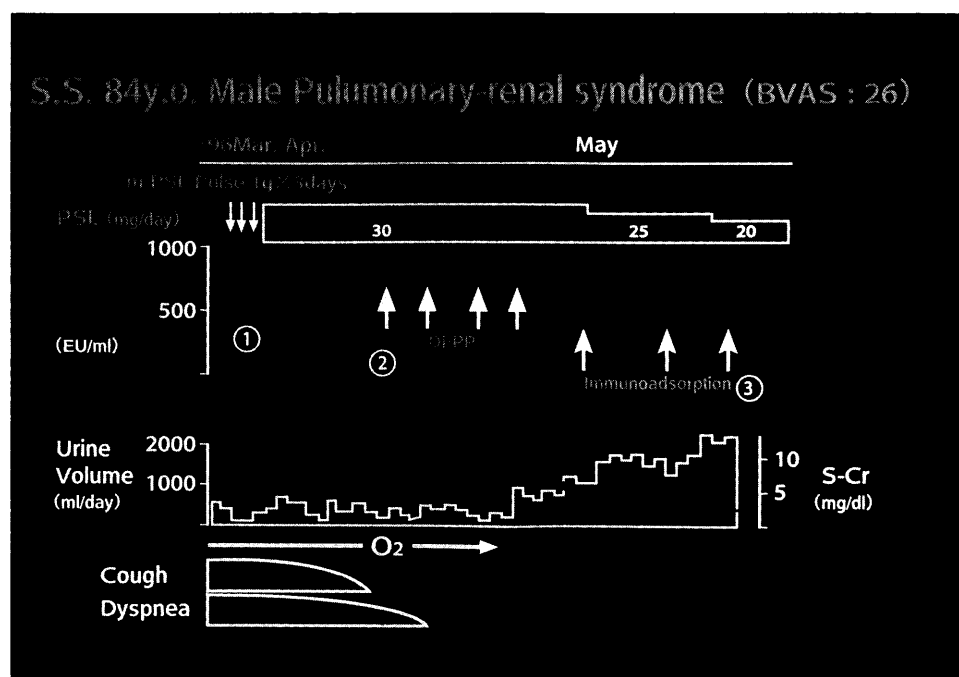


図4 MPO ANCA 陽性肺腎症候群に対するアフェレシス療法

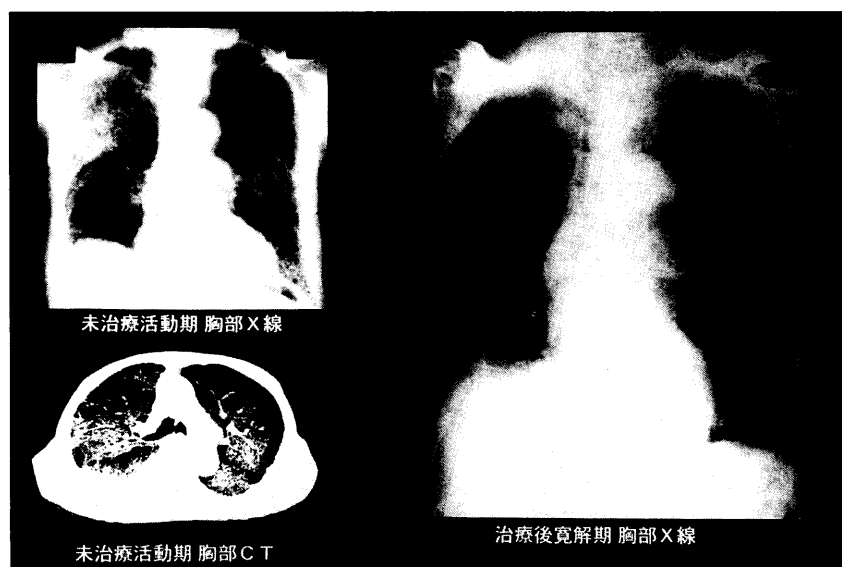


図5 MPO-ANCA 陽性肺腎症候群 (84歳男性)

CRP 14.4 mg/dl と急性炎症反応を認め、MPO-ANCA 950 EU/ml と高値を示した。胸部 X 線上面図 5 に示すような急性間質性肺炎像、血液ガス上低酸素血症 (PaO₂: 58 mmHg) を認め急性呼吸不全状態を伴っていた。即ちに血液透析 (HD) を導入し、ステロイドパルス療法を含むステロイド大量投与、酵素療法を行ったが RPGN、急性呼吸不全状態は不変で、MPO-ANCA 力価は 900 EU/ml 以上の高値を維持した。そこで、旭メディカル社製セルロースアセテート膜型血漿分離器 (AC-1760, 膜孔 0.025 μm) を用い、処理血漿 2 L で 4 回連続の二重膜血漿交換 (DFPP) を行ったところ、MPO-ANCA 力価は 900 EU/ml より 700 EU まで 20% の除去率で低下した。HD の回数は週 3 回から 2 回へ減少し、呼吸不全状態も O₂ 投与が必要なくなり胸部 X 線陰影も改善傾向を示した。しかし MPO-ANCA 力価の減少が充分認められず、RPGN による HD も継続中のため、さらに MPO-ANCA 力価を積極的に下げる目的で、旭メディカル社製選択的吸着剤 (PH-350, TR-350) を用いて、血漿処理 2 L で 3 回免疫吸着療法 (IA) を施行した。MPO-ANCA 力価は、700 EU/ml より 400 EU/ml

まで 40% の除去率で低下し、その後利尿がつき S-Cr 値も 3 mg/dl まで低下し、HD より完全離脱し、肺症候も軽快し副作用は全く認めず退院して外来経過観察となった。本例の、DFPP, IA 治療前後の MPO-ANCA 力価の除去率、アフェレシスの条件、臨床効果の関連について表 2 に示した。高齢者で、MPO-ANCA 高値陽性で重篤な肺腎症候 (RPGN、急性間質性肺炎による呼吸不全) を呈したが、ステロイド療法に加え発症早期より積極的なアフェレシス療法の導入により MPO-ANCA 力価を低下せしめる事により、肺腎症候の著明な改善を認めた。感染症、出血などの副作用を全く示さず患者の QOL を維持できた教訓的な症例である。

5. ANCA 関連血管炎症例に対するアフェレシス治療の文献報告例と今後の課題

近年、新しい疾患概念として提唱され特に RPGN、肺出血、急性間質性肺炎などの肺腎症候を呈し ANCA が陽性である ANCA 関連血管炎に対するアフェレシス治療の文献的報告例を一括して表 3 に示した⁷⁻¹¹⁾。最近の報告例で、未だ一例報告および少数例

表 2 ANCA 陽性肺腎症候群に対するアフェレシスの条件, MPO-ANCA 抗体価除去率と臨床効果 (症例 S.S.84 歳, 男性)

アフェレシス		機種	血漿処理量 (L)	MPO-ANCA(EU)		除去率 (%)	効果
			前	後			
DFPP	1 回目	OP-05-AC 1760	2	900	820	9	HD 週 3 回から
	2 回目	OP-05-AC 1760	2	820	800	2	2 回へ減
	3 回目	OP-05-AC 1760	2	800	750	7	呼吸不全
	4 回目	OP-05-AC 1760	1.8	750	705	6(計 20)	O ₂ 投与中止 可能となる
IA	1 回目	PH 350	2	730	605	17	HD より完全離
	2 回目	TR 350	2	605	440	27(計 40)	脱し、肺所見も
	3 回目	TR 350	2	440			軽快する

DFPP: 二重膜血漿交換, IA: 免疫吸着療法。

表 3 ANCA 関連血管炎に対するアフェレシス療法の文献報告⁷⁻¹⁰⁾

報告者	年	治療法	抗体除去効果	転帰, 有用性
Frasca	1992	PSL+CY+PE (3~10 回)	有 (70 %)	RPGN の腎機能改善に有用
De'Oliviera	1995	PSL+CY (AZ) +PE (4 L, 5~10 回)	有 (90~100 %)	PR-3 ANCA, MPO ANCA 除去に有用, 再発率の減少
植田	1995	PSL+CY+DFPP	有	肺腎症候の改善に有用
Takayama	1996	PSL+PE	有 (97 %)	一部感染, 急性肺炎で死亡
Muramatu	1996	PSL+PE+DFPP+CY	MPO-ANCA 有	血液透析より離脱, 血痰の消失
				肺出血は進行し死亡

PSL: 副腎皮質ステロイド, CY: エンドキサン, AZ: イムラン, PE: 血漿交換, DFPP: 二重膜血漿交換。

の解析で、いずれの報告も RPGN、肺出血を呈する重症例に対してステロイドパルス療法を含むステロイド剤大量投与、あるいは免疫抑制剤併用とともに全血漿置換および DFPP によるアフエレシスが行われている。治療成績は必ずしも良好とはいえず、ANCA の除去に対してアフエレシスは効果があるが、肝心の転帰は死亡例も認められている。現在、ANCA 関連血管炎の病態は ANCA-サイトカイン-Sequence 説が想定されているが、真に ANCA が壊死性、肉芽腫性血管炎の発症、進展に直接にどこまで関与しているかは明らかではなく、今後の研究の発展が期待される。最近、われわれは ANCA 関連血管炎患者血清 IgG 分画に、ヒト血管内皮細胞 (HUVEC) に対する血管内皮細胞障害があることを *in vitro* で明らかにし¹⁹⁾、ANCA 力価と血管内皮細胞障害度を指標にした難治性 ANCA 関連血管炎の免疫抑制治療、アフエレシスの有用性について報告した²⁰⁾。今後、ANCA 関連血管炎に対してのアフエレシス療法の問題点として、適応病態および開始基準に加え、自験例で示したように DFPP に代わり免疫吸着療法の吸着剤の種類の違いに基づく ANCA の除去率の検討および臨床効果の評価が必要である。さらに、ANCA のサブセットごとに PR-3 ANCA, MPO-ANCA の選択的吸着剤の開発により、難治性重症 ANCA 関連血管炎の転帰、予後の改善が期待される。

6. お わ り に

血管炎症候群とアフエレシスについて、新しく見出された ANCA 関連血管炎を中心に、自験症例の経験、最近の文献報告の解析をふまえて概説した。最後に、ANCA 関連血管炎に対する、ANCA 除去を指標にした至適アフエレシス療法の確立がのぞまれる。

文 献

- 1) Conn DL, Hunder GC: Vasculitic syndromes. In: Textbook of rheumatology, Kelley WN, Harris ED, Ruddy S, et al (eds), 1989, WB Saunders, p. 1167-1198
- 2) 吉田雅治: 血管炎. *Mod Phys* **14**: 1504-1506, 1994
- 3) 長澤俊彦: 血管炎のとらえ方. *Med Practice* **9**: 2030-2037, 1992
- 4) Davies DJ, Morad JE, Niall JF, et al: Segmental necrot-

- izing glomerulonephritis with antineutrophil cytoplasmic antibody. Possible abovirus aetiology? *Br Med J* **285**: 606, 1982
- 5) Kallenberg CGM, Brouwer E, Weening J, et al: Anti-neutrophil cytoplasmic antibodies: current diagnostic and pathophysiological potential. *Kidney Intern* **46**: 1-15, 1994
- 6) 吉田雅治: 抗好中球細胞質抗体 (ANCA) と血管炎. *リウマチ* **35**: 934-942, 1995
- 7) Takayama K: A case of ANCA related vasculitis with pulmonary hemorrhage treated with plasma exchange. *Jpn J Apheresis* **15**: 81-82, 1996
- 8) Muramatsu M, Sobajima, Mori M, et al: Effectiveness of plasma exchange and double filtration plasmapheresis for the removal of MPO-ANCA: Two case reports of pulmonary hemorrhage due to MPO-ANCA-associated vasculitis syndrome in patients undergoing maintenance hemodialysis. *Jpn J Apheresis* **15**: 83-84, 1996
- 9) Frasca GM, Zoumparidis NG, Borgnino LC, et al: Plasma exchange treatment in rapidly progressive glomerulonephritis associated with anti-neutrophil cytoplasmic autoantibodies. *Int J Artif Organs* **15**: 181-184, 1992
- 10) De'Oliviera J, Gaskin G, Dash A, et al: Relationship between disease activity and anti-neutrophil cytoplasmic antibody concentration in long-term management of systemic vasculitis. *Am J Kidney Dis* **25**: 380-389, 1995
- 11) 吉田雅治, 神宮政男, 長澤俊彦: 難治性血管炎諸疾患における ANCA の意義. 厚生省特定疾患難治性血管炎調査研究班, 1994 年度研究報告書, p. 100-103, 1995
- 12) 吉田雅治: 抗好中球細胞質抗体 (ANCA) サブセットと疾患. *臨床免疫* **28**: 1214-1222, 1996
- 13) 吉田雅治: Wegener 肉芽腫症. *日本臨床, 別冊, 循環器症候群 V*: 168-172, 1996
- 14) 吉田雅治: MPO-ANCA 関連腎炎—MPO-ANCA と pauci-immune 型壊死性半月体形成性腎炎. *医学のあゆみ* **173**: 61-65, 1995
- 15) 吉田雅治: ANCA と疾患. *現代医療* **29**: 1-6, 1997
- 16) Rasmussen N, Jayne RW, Abramowicz, et al: European therapeutic trials in ANCA-associated systemic vasculitis: disease scoring consensus regimens and proposed clinical trials. *Clin Exp Immunol* **101** (suppl 1): 29-33, 1995
- 17) 吉田雅治: 標準処方ガイド '96 ウェグナー肉芽腫症. *治療* **78** (増刊号): 1177-1179, 1996
- 18) 伊保谷憲子, 吉田雅治, 岩堀 徹, 他: 血漿交換, 免疫吸着療法が有効であった MPO-ANCA 関連肺腎症候群の一例. *日腎誌* **64**: 1412, 1996
- 19) 吉田雅治, 伊保谷憲子, 岩堀 徹, 他: 自己抗体と血管炎: ANCA 関連血管炎の血管内皮細胞障害性と病態. *炎症* **17** (印刷中) 1997
- 20) 吉田雅治, 伊保谷憲子, 岩堀 徹, 他: ANCA 陽性肺腎症候群の病態と血管内皮細胞障害性および治療に関する検討. 厚生省特定疾患, 免疫調査研究班, 難治性血管炎分科会. 平成 8 年度研究報告書, p. 12-16, 1997