

総説

MPO-ANCA 関連血管炎に対する白血球系細胞除去療法

長谷川 みどり・杉 山 敏

藤田保健衛生大学腎内科

GCAP and LCAP for the Treatment of MPO-ANCA-Associated Systemic Vasculitis

Midori Hasegawa and Satoshi Sugiyama

Department of Nephrology, Fujita Health University School of Medicine

Summary Anti-neutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-associated systemic vasculitis (AASV) is characterized by rapidly progressive glomerulonephritis (RPGN) and lung hemorrhage. The prognosis of severe AASV with multi-organ involvement has improved with combined therapy of cyclophosphamide and high-dose corticosteroids. However, the most common cause of death in patients with RPGN is infection. Therefore, additional therapy by which the total dose of drugs can be reduced is desirable. The presence of lung hemorrhage is associated with poor outcome. Therefore, prompt institution of supportive measures and therapy is essential for survival. We reviewed the records of 27 patients with MPO-ANCA-associated glomerulonephritis and 5 patients with lung hemorrhage due to MPO-ANCA-associated vasculitis who were all treated by cytaphe-
 renesis. Renal function improved with oral corticosteroid and cytaphe-
 renesis in 23 of the 27 patients, and severe infection occurred in 1 of the 27 patients. Lung hemorrhage ameliorated in all 5 patients. Cytapheresis could become an optional therapy for the treatment of MPO-ANCA-associated vasculitis. Further studies are necessary to fully evaluate the efficacy of cytaphe-
 renesis in patients with MPO-ANCA-associated vasculitis.

Key words: MPO-ANCA-associated vasculitis, cytaphe-
 renesis, glomerulonephritis, lung hemor-
 rhage

1. はじめに

Antineutrophil cytoplasmic antibody (ANCA) の産生機序としては遺伝的素因と環境因子の両面が考えられている。一方で、感染などの刺激により好中球や単球が活性化され、ANCA の対応抗原である proteinase 3 (PR 3) や myeloperoxidase (MPO) が好中球や単球の細胞膜表面に表出される。その後 ANCA と好中球、単球より放出された PR 3 や MPO が他の活性酸素などのメディエータの作用を含め血管内皮細胞と接着反応し、血管内皮細胞障害を来し血管炎を惹起すると考えられている¹⁾。したがって ANCA 関連血管炎の治療法としては、好中球、単球の活性化とそれに引き続き起こる血管炎の制御ならびに ANCA 産生抑制を目的として経口ステロイド療法と免疫抑制薬のシクロホスファミドの併用療法が基本と考えられてきた。しかし、わが国の rapidly progressive glomerulonephritis (RPGN) の予後は、その死亡原因の 50%以上が日和見感染症を含めた感染

死である²⁾。薬物療法の免疫抑制作用による感染症併発率を低下させるための試みとして、血液浄化療法の併用により総薬物投与量を減らす方法が考えられる。血漿交換療法は難治性血管炎診療マニュアル 2001 年の中で高齢者や感染リスクの高い場合にシクロホスファミドの代わりに行う、もしくは腎機能障害が高度の場合に行うと位置づけられている。EUVAS は血清クレアチニン 5.8 mg/dL 以上を対象として経口ステロイドと経口シクロホスファミドに加える治療として、血漿交換療法とステロイドパルスの比較を行った³⁾。この結果、1 年生存率はステロイドパルス群 76%、血漿交換療法群 73%であり有意差は無かったが、透析離脱率は血漿交換療法群で有意に高かったとの結果をだしている。しかしながら、この検討において、死亡例 35 例中 19 例は感染症であり、やはり感染症併発率が高い。当院では直接活性化白血球を除去する白血球系細胞除去療法が ANCA 関連血管炎の有効な治療方法となりうると考え、これまでに ANCA 関連腎炎と肺出血を対象として治療を行ってきている。ここでは、

その治療成績と当科で検討した機序につき紹介する。

2. MPO-ANCA 関連腎炎に対する白血球系細胞除去療法

Granulocytapheresis (GCAP) は2週間で5回を1クール、Leukocytapheresis (LCAP) は2週間で6回を1クールとし、効果不十分と判断した場合には合計10回まで行った。併用ステロイド量については、ステロイドパルス療法は施行せず、併存症、高齢などの大きな危険因子が無い症例においてはプレドニゾン (PSL) 換算で0.8 mg/kg/day の内服治療とし、危険因子が大きい症例においては0.8 mg/kg/day 未滿を原則とした。ANCA 関連腎炎に対する白血球系細胞除去療法の施行については、藤田保健衛生大学倫理委員会の承認を受け、全症例に対して、書面で説明

をし、書面にて同意を得た。

当科で MPO-ANCA 関連腎炎に対して白血球系細胞除去療法を行った27例の患者背景と6ヶ月後12ヶ月後の予後を表1, 2に、臨床学的重症度分類を表3²⁾に示す。27例の6ヶ月生存率92.6%、生存例の6ヶ月腎生存率96.2%、12ヶ月まで経過観察できた26例の12ヶ月生存率88.5%、12ヶ月後生存症例の腎生存率83.3%であった。腎予後に関して12ヶ月以内に透析に至った症例はいずれも併用 PSL 0.4 mg/kg/day 以下であった。一方併用 PSL 0.5 mg/kg/day 以上の生存例はいずれも12ヶ月後腎機能が保持されている。これらの結果から0.8 mg/kg/day の内服 PSL と白血球系細胞除去療法の併用により腎機能改善が期待できると考えられる。80歳以上の高齢者も3人含まれているが、3人いずれも12ヶ月後の時点で腎機能が

表1 患者背景, 治療方法, 予後 (PSL 0.4 mg/kg/day 以下の症例)

症例	年齢/性別	臨床学的重症度	MPO-ANCA (EU)	血清 Cr (mg/dL)	GCAP/LCAP	PSL (mg/kg/day)	血清 Cr (mg/dL)		生命予後	
							6ヶ月後	12ヶ月後	6ヶ月後	12ヶ月後
1	73/男性	II	452	4.1	LCAP/10	0.2	4.9	HD	生存	生存
2	65/男性	III	182	4.4	GCAP/10	0.2	2.8	3.2	生存	生存
3	88/男性	III	114	5.7	GCAP/5	0.25	3.6	4.7	生存	生存
4	74/男性	II	4,140	1.4	LCAP/4	0.3	0.9	0.9	生存	生存
5	66/男性	III	1,110	4.2	LCAP/6	0.3	4.9	HD	生存	生存
6	66/男性	I	170	1.6	GCAP/5	0.4	1.4	1.4	生存	生存
7	70/女性	I	379	2.7	GCAP/5	0.4	2.1	1.8	生存	生存
8	59/女性	I	164	1.2	GCAP/5	0.4	0.8	0.9	生存	生存
9	75/女性	I	112	0.7	GCAP/5	0.4	0.8	1.09	生存	生存
10	66/男性	I	130	2.2	GCAP/10	0.4	2.4	HD	生存	生存
11	82/女性	II	138	5.1	GCAP/10	0.4	1.6	1.6	生存	生存
12	63/女性	II	1,380	4.9	GCAP/10	0.4	HD	HD	生存	生存
13	76/男性	III	107	4.7	GCAP/5	0.4	—	—	死亡	死亡

GCAP, granulocytapheresis; LCAP, leukocytapheresis; HD, hemodialysis; PSL, prednisolone.

表2 患者背景, 治療方法, 予後 (PSL 0.5 mg/kg/day 以上の症例)

症例	年齢/性別	臨床学的重症度	MPO-ANCA (EU)	血清 Cr (mg/dL)	GCAP/LCAP	PSL (mg/kg/day)	血清 Cr (mg/dL)		生命予後	
							6ヶ月後	12ヶ月後	6ヶ月後	12ヶ月後
14	70/男性	I	244	2.7	GCAP/5	0.5	1.5	1.3	生存	生存
15	72/男性	II	344	4.9	GCAP/5	0.5	2.7	2.9	生存	生存
16	76/女性	III	209	5.1	LCAP/6	0.5	1.6	1.6	生存	生存
17	80/女性	III	233	1.3	GCAP/3	0.6	1.0	1.0	生存	生存
18	79/女性	III	517	7.3	GCAP/10	0.6	2.9 (4ヶ月)	—	死亡	死亡
19	43/女性	I	218	2.0	GCAP/5	0.8	1.5	1.5	生存	生存
20	73/男性	I	89	2.7	GCAP/5	0.8	1.8	1.9	生存	生存
21	57/男性	II	184	3.3	GCAP/10	0.8	2.2	1.9	生存	生存
22	69/女性	II	200	2.4	GCAP/5	0.8	1.2	1.1	生存	生存
23	67/男性	II	351	2.5	LCAP/6	0.8	1.4	1.4	生存	生存
24	64/女性	II	258	2.9	GCAP/5	0.8	1.5	1.6	生存	生存
25	71/男性	III	206	1.1	LCAP/6	0.8	1.1	0.9	生存	生存
26	76/女性	III	385	7.2	GCAP/10	0.8	2.4	—	生存	転院
27	75/女性	II	185	4.7	GCAP/10	1.2	0.7	1.1	生存	死亡

GCAP, granulocytapheresis; LCAP, leukocytapheresis; HD, hemodialysis; PSL, prednisolone.

表3 臨床所見スコア化と臨床重症度分類

A: 臨床所見スコア

臨床所見スコア	血清クレアチニン値 (mg/dL)	年齢 (歳)	肺病変	血清CRP値 (mg/dL)
0	<3.0	<60	無	<2.6
1	3.0 ≤ [] <6.0	60~69		2.6~10.0
2	≥6.0	≥70	有	>10.0
3	透析療法			

B: 臨床重症度

臨床学的重症度	総スコア
Grade I	0~2
Grade II	3~5
Grade III	6~7
Grade IV	8~9

文献²⁾より引用.

保持されており生存している。高齢者の場合、強い免疫抑制による副作用が懸念されるので、白血球系細胞除去療法の良い適応と考えられる。

臨床所見スコア2に相当する血清クレアチニン6 mg/dL以上の症例18と症例26の2例の経過を紹介する。症例26は76歳女性。既往歴として5年前脳梗塞、3年前から心房細動があった。1週間前より肉眼的血尿が続くようになり近医を受診。6ヶ月前血清クレアチニン0.9 mg/dLが4.9 mg/dLと上昇していたため紹介入院となった。組織は、糸球体10個すべてに細胞性および線維細胞性半月体を認め、高度の間質細胞浸潤を認めた。内服PSL0.8 mg/kg/dayとGCAP10回による治療を行い3ヶ月後には治療開始前血清クレアチニン7.2 mg/dLから3.1 mg/dLまで低下、MPO-ANCA10 EU未満となった。本症例はその後転院となり他院での治療となったため長期管理を当院で行えなかったが、急性期病変が強い場合にGCAPと内服ステロイドが有効であることを示す症例である。症例18は79歳女性。1ヶ月前から全身倦怠感と食欲不振が持続したため近医を受診。6ヶ月前血清クレアチニン1.4 mg/dLが5.4 mg/dLと上昇していたため紹介入院となった。腎生検はGCAP5回終了後に行い、糸球体20個中5個に線維細胞性半月体、4個に線維性半月体を認め、7個が硬化、中等度の間質細胞浸潤を認めた。高齢であったため、内服PSL0.6 mg/kg/dayとGCAP10回による治療を行い3ヶ月後には治療開始前血清クレアチニン7.3 mg/dLから2.9 mg/dLまで低下し、MPO-ANCA20 EUとなった。しかし治療開始91日後に消化管出血を発症した。上部下部内視鏡、血管造影を施行したが、出

血源を明らかにできなかった。最後は家族と本人が積極的な治療を望まれず永眠された。この症例はアレルギーのためST合剤の予防投与ができず、プレドニゾン20 mg内服中にニューモシスティス肺炎を併発した。肺炎はペンタミジンにより軽快したが不幸な転帰をたどった本症例を救命するためにはどのような治療戦略がよかったのか課題を残している。

3. 肺出血に対する白血球系細胞除去療法

当院で白血球系細胞除去療法を施行した5例6回の肺出血の一覧を表4に示す。症例Aの1回目、症例B、症例Eは、肺出血の広がり全体として片肺野以内におさまっており、呼吸状態も比較的保たれていた。症例Aは緑膿菌の持続感染と脊椎の圧迫骨折、症例Bは眼圧上昇があったため、いずれもステロイドパルスによる副作用が強く懸念される疾患背景があった。このため急性期は内服ステロイドと白血球系細胞除去療法で治療し、いずれも急性期の肺出血は軽快した。症例BはMPO-ANCAの値が高かったため、その後再燃予防のためにシクロホスファミドパルス療法を行った。症例EはMPO-ANCA1,000 EU以上が持続していたが臨床症状に乏しくプレドニゾン10 mgで経過をみていたところ肺出血を発症した。プレドニゾン30 mgへの増量とGCAP5回で肺出血は改善し、再燃予防のためにシクロホスファミドパルス療法を行った。症例Aの2回目と症例Cはびまん性肺出血による呼吸不全の状態であり、炎症反応も著しく上昇していたため、メチルプレドニゾンパルス、double filtration plasmapheresis (DFPP)とともにGCAPを併用した。いずれも2週間後には呼吸状態、

表4 肺出血5症例の患者背景, 治療法, 経過

症例	年齢 (歳) / 性別	白血球系細胞除去療法の種類/回数	PaO ₂ (mmHg) 発症時/2週間後	腎機能	CRP (mg/dL)	薬物療法	血漿交換	経過
A	61/男性	GCAP	54/81 (室内気)	HD	1.6	PSL 0.3 mg/kg/day	なし	肺出血改善
1回目		5回		(1.5年間)				60日後再燃
A	61/男性	GCAP	75 (O ₂ 2 L)/	HD	27.4	mPSL 1,000 mg	DFPP	肺出血改善
2回目		5回	66 (室内気)	(1.7年間)		3 days→PSL 0.8 mg/kg/day	2回	感染症で死亡
B	53/女性	LCAP	61/97	HD	1.2	0→PSL	なし	肺出血改善
		3回	(室内気)	(4.5年間)		0.4 mg/kg/day IVCY (400 mg)		再燃なし
C	60/男性	GCAP	66 (O ₂ 8 Lリサ	Cr	17.6	mPSL 1,000 mg→	DFPP	肺出血改善
		5回	ーバーマスク)/	11.5 mg/dL		500 mg→250 mg→	1回	再燃なし
			87 (室内気)			100 mg→60 mg		
D	77/男性	GCAP	92/100	Cr	13.0	mPSL 250 mg→	なし	肺出血改善
		5回	(O ₂ 3 L)	7.0 mg/dL		mPSL 120 mg→		再燃なし
						PSL 0.4 mg/kg/day lamivudine		
E	62/男性	GCAP	81/95	HD	1.3	PSL 0.65 mg/kg/day	なし	肺出血改善
		5回	(室内気)	(1.7年間)		IVCY (350 mg)		再燃なし

GCAP, granulocytapheresis; LCAP, leukocytapheresis; HD, hemodialysis; PSL, prednisolone; mPSL, methylprednisolone; IVCY, intravenous cyclophosphamide; DFPP, double filtration plasmapheresis.

炎症所見ともに改善し, 急性期の肺出血をコントロールすることができた。症例 A は残念ながらその後腸管膿瘍による腸管穿孔のため永眠された。症例 D の肺出血は全体として片肺野以上に広がっていた。HBs 抗原陽性であり, 動脈硬化の非常に強い症例であったため, GCAP を併用し, 1 回投与量を減らしたメチルプレドニゾロン 3 日間の経静脈的投与と後療法の内服 PSL 0.4 mg/kg/day により肺出血は改善した。これらの治療経験から, 急性期の肺出血の薬物療法に付加する治療方法として白血球系細胞除去療法は有効であり, 重症例ではメチルプレドニゾロンパルス, 血漿交換療法との併用治療を行うことにより病態のすみやかな改善が期待できるとの印象を得ている。

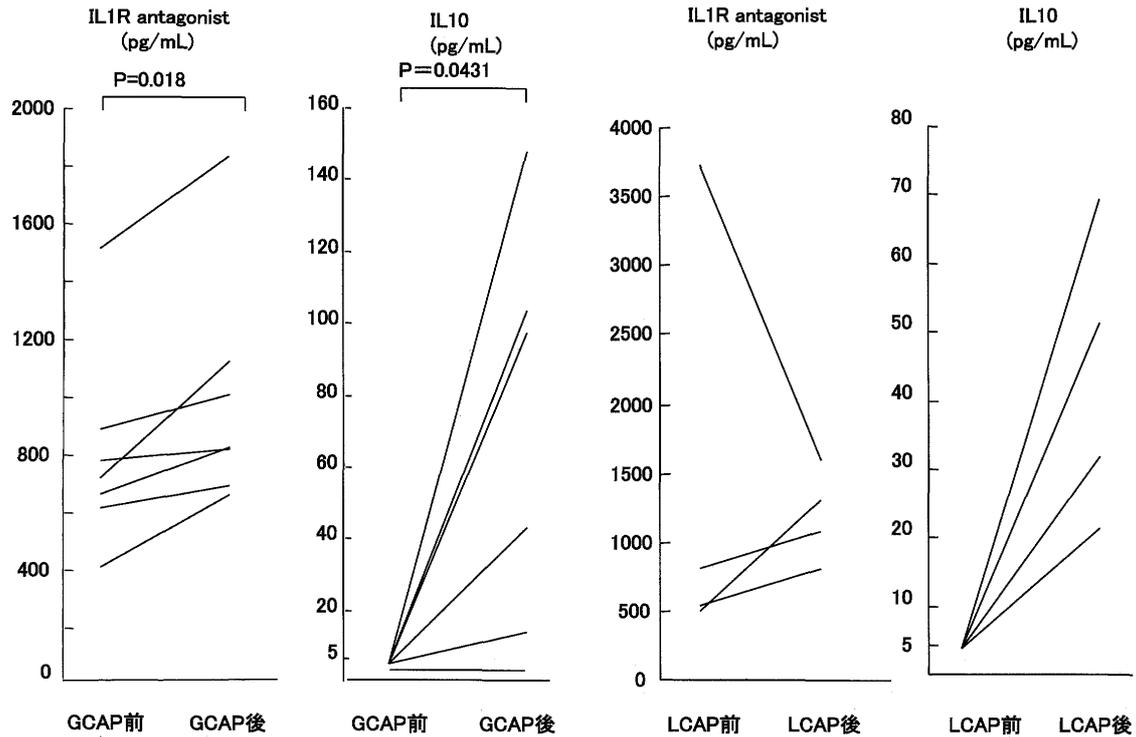
4. 抗炎症性因子の変動: Interleukin 1 receptor antagonist (IL-1 Ra), Interleukin 10 (IL-10)

白血球系細胞除去療法前後での抗炎症性因子の変動について検討した結果を示す。IL-1 Ra は IL-1 活性をもたずレセプターを競合することにより, IL-1 の活性を阻害する⁴⁾。IL-10 の生物活性としては IL-1, IL-6, tumor necrosis factor (TNF)- α 産生抑制がある⁵⁾。IL-1 Ra と IL-10 を GCAP 7 症例, LCAP 4 症例の白血球系細胞除去療法前後で測定した結果を図 1 に示す。GCAP 後は前に比して IL-10, IL-1 Ra は有意に上昇した。LCAP では IL-10 は 4 例すべてにおいて, IL-1 Ra は 4 例中 3 例において, 治療前に比

して治療後でその値は上昇した⁶⁾。以上の結果より白血球系細胞除去療法によりこれら抗炎症性因子が上昇することが, 治療機序に関与している可能性が考えられる。

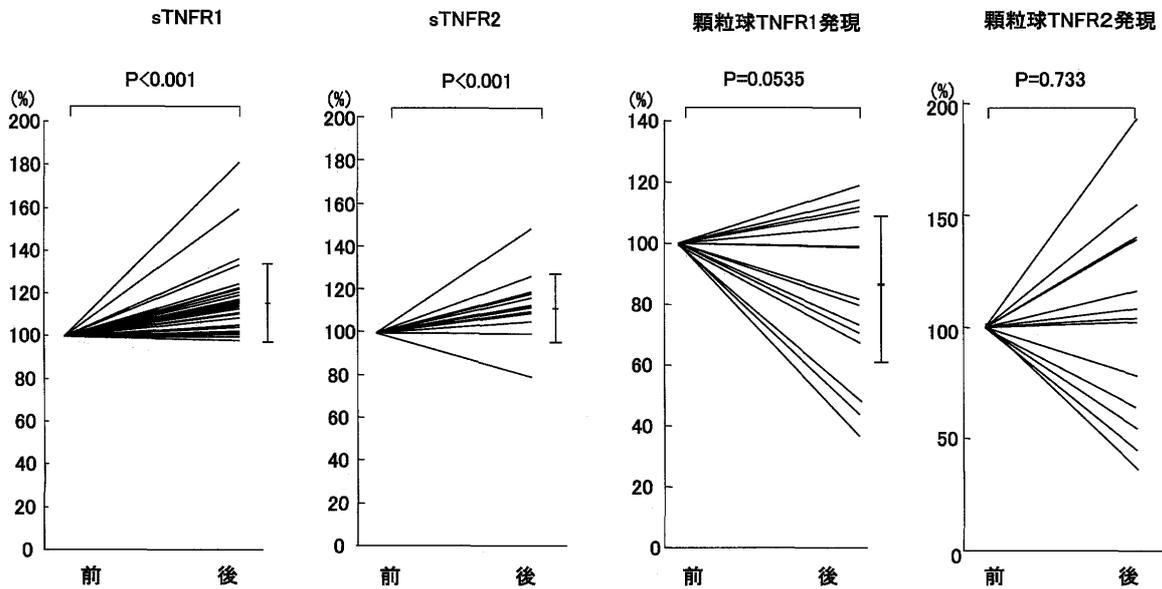
5. TNF レセプターの変動

ANCA 関連血管炎の病態に関与する TNF- α のもつ生理活性は, 細胞膜上に存在する 2 種類のレセプター, TNF レセプター 1 (TNFR 1), TNF レセプター 2 (TNFR 2) を經由している。なんらかの刺激が細胞に伝わり TNF- α が産生されるときには, TNF- α の放出ピークに続き刺激後およそ 3 から 4 時間で TNF の可溶性レセプターが放出される。この可溶性 TNF レセプター (sTNFR) は TNF- α に対する結合能を有することから, 多量の sTNFR の存在は TNF- α による細胞傷害や炎症の阻止に働く⁷⁾。白血球系細胞除去療法前後で, 血中 sTNFR と顆粒球上の TNF レセプターの変動を測定した結果を図 2 に示す⁸⁾。sTNFR 1, sTNFR 2 はいずれも白血球系細胞除去療法後で有意に上昇した。顆粒球上の TNFR 1 の発現は白血球系細胞除去療法後に低下する傾向にあり, 顆粒球 TNFR 2 は白血球系細胞除去療法前後で一定の傾向を示さなかった。白血球系細胞除去療法後の sTNFR 上昇と顆粒球 TNFR 1 発現低下の結果から, 治療により TNF- α 作用に抑制的な変化を生じる可能性が考えられる。



IL1R, interleukin 1 receptor; IL-10, interleukin 10

図1 GCAP, LCAP 前後の IL-1R antagonist, IL-10 の変動 (文献⁶⁾ より許可を得て引用)



sTNFR1, soluble tumor necrosis factor receptor 1; sTNFR2, soluble tumor necrosis factor receptor 2

図2 白血球系細胞除去療法前後の TNF レセプターの変動 (文献⁹⁾ より許可を得て引用)

6. CD 63 の変動

CD 63 は未刺激の好中球ではアズール好性顆粒に存在する。顆粒放出マーカーであり、活性化した好中球

では細胞表面に強く発現する⁹⁾。図3のごとく白血球系細胞除去療法後には CD 63 の発現は有意に低下しており⁸⁾、治療によりこれら活性化白血球が除去された可能性が考えられる。

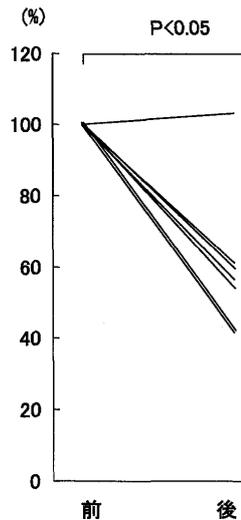


図3 白血球系細胞除去療法前後の顆粒球 CD 63 発現の変動 (文献⁸⁾より許可を得て引用)

7. おわりに

MPO-ANCA 関連腎炎の治療として、白血球系細胞除去療法と内服 PSL 0.8 mg/kg/day の併用療法は、感染のリスクが少なく、腎機能改善に有効であると考えられる。ANCA 関連血管炎臨床学的重症度 III IV の予後は未だ厳しいものがあり、予後改善のための白血球系細胞除去療法の有効性について検証していく必

要がある。

文 献

- 1) 山縣邦弘：免疫抑制薬の臨床応用実践論—ANCA 関連血管炎. 炎症と免疫 **15**: 128-133, 2006
- 2) 堺 秀人, 黒川 清, 小山哲夫, 他：急速進行性糸球体腎炎診療指針作成合同委員会. 日本腎臓学会誌 **44**: 55-82, 2002
- 3) David RW, Gaskin G, Rasmussen N, et al: Randomized trial of plasma exchange or high-dosage methylprednisolone as adjunctive therapy for severe renal vasculitis. *J Am Soc Nephrol* **18**: 2180-2188, 2007
- 4) 宝来玲子, 岩倉洋一郎: IL-1 ra による免疫応答制御. 臨床免疫 **34** (Suppl. 19): 320, 2001
- 5) 石田 博: インターロイキン 10. 臨床免疫 **34** (Suppl. 19): 97, 2001
- 6) Hasegawa M, Watanabe A, Takahashi H, et al: Treatment of cytapheresis for antineutrophil cytoplasmic antibody-associated renal vasculitis and its effect on anti-inflammatory factors. *Ther Apher Dial* **9**: 297-302, 2005
- 7) 山崎正利, 上田浩史: CD 120 (TNFR). 臨床免疫 **34** (Suppl. 19): 492, 2000
- 8) Hasegawa M, Nishii C, Kabutan N, et al: Effects of cytapheresis on tumor necrosis factor receptor and on expression of CD 63 in myeloperoxidase—Antineutrophil cytoplasmic autoantibody-associated vasculitis. *Ther Apher Dial* **11**: 337-340, 2007
- 9) Kuijpers TW, van Tool ATJ, van der School CE, et al: Membrane surface antigen expression on neutrophils: A reappraisal of the use of surface markers for neutrophil activation. *Blood* **78**: 1105-1111, 1991