

総 説

ANCA 関連腎炎におけるアフェレシス

長谷川 みどり・湯 澤 由 紀 夫

藤田保健衛生大学腎内科

Apheresis in the Treatment of Antineutrophil Cytoplasmic Autoantibody-Associated Glomerulonephritis

Midori Hasegawa and Yukio Yuzawa

Department of Nephrology, Fujita Health University School of Medicine

Summary Anti-neutrophil cytoplasmic autoantibody (ANCA)-associated small vessel vasculitides (AAV) encompass Wegener's granulomatosis (WG), microscopic polyangiitis (MPA), renal limited vasculitis and Churg-Strauss syndrome (CSS). Initial immunosuppressive therapy in AAV typically consists of cyclophosphamide and glucocorticoids. Regarding apheresis, early data from randomized controlled trials (RCTs) of plasma exchange (PLEX) in patients with rapidly progressive glomerulonephritis revealed conflicting results. In the MEPEX trial, PLEX increased the rate of renal recovery among patients with AAV who presented with renal failure when compared with intravenous methylprednisolone. This trial enrolled 137 patients whose mean serum creatinine at presentation was 8.3 mg/dL and 69% required dialysis. Presently, an international RCT of PEXIVAS is ongoing. This trial will clarify the effect of PLEX on end-stage renal disease and mortality among 500 AAV patients with eGFR below 50 mL/min and/or pulmonary hemorrhage. Mechanisms of PLEX in AAV include removal of pathological circulating factors and excess physiological factors. Cytapheresis is another option that removes pathogenic leukocytes. In this article, apheresis in the treatment of ANCA-associated glomerulonephritis is reviewed.

Key words: anti-neutrophil cytoplasmic autoantibody-associated glomerulonephritis, plasma exchange, cytapheresis

1. は じ め に

抗好中球細胞質抗体 (anti-neutrophil cytoplasmic autoantibody: ANCA) は Davies ら¹⁾が蛍光抗体間接法を用いて見出したヒト好中球細胞質に特異的な IgG 型自己抗体である。ANCA は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ことが推測されている²⁻⁶⁾。近年では抗 lysosomal membrane protein (LAMP)-2 抗体の関与が話題を集めている。Kain ら⁷⁾の Molecular Mimicry 説は、グラム陰性菌の絨毛の吸着糸である FimH という抗原とヒト LAMP-2 の相動性が高いために、この細菌感染により FimH に対する抗体が産生され、これが同時に好中球や血管内皮に発現した LAMP-2 に交差反応することによって血管炎を惹起するというものである。LAMP-2 は好中球細胞内で myeloperoxidase (MPO) や proteinase-3 (PR3) を含む小胞の膜上に発現する蛋白で、病原菌の除去や単

球の内皮への接着に関与しており、抗 LAMP-2 抗体陽性症例の大多数は MPO や PR3-ANCA 陽性である。このように抗体、活性化好中球が関与している病態に対して、血漿交換療法や cytapheresis は、その有効性が期待できる。本稿では ANCA 関連腎炎に対するアフェレシスについて概要する。

2. 重症度分類

全身性血管炎の疾患活動性を評価する方法として BVAS (Birmingham Vasculitis Activity Score) がある。BVAS2003 が最新版でありスコアリングについてのマニュアルは <http://www.vasculitis.org> より入手することができる。国内の重症度分類としては急速進行性腎炎分科会による臨床学的重症度分類がある (表1)⁸⁾。

3. 血漿交換療法

3.1 国内の治療成績

本邦での代表的な疫学調査は急速進行性糸球体腎炎

(RPGN) 全国集計の結果である⁸⁾。MPO-ANCA 型 RPGN に対しての血漿交換療法は基本的に重症例に施行されていたため、単純比較では血漿交換療法を施行された患者の方が生命予後、腎機能予後とも有意に不良であった。そこで、全国集計の症例の中で、患者背景を可能なかぎり合わせたペアを作成し、検討され

たところ、両群間に有意差はなくなった。治療開始時 CRP 6.0 mg/dL 以上の肺腎症候群症例でのみ、アフエレシス療法施行による若干の生命予後改善が認められた⁹⁾。

3.2 国内のプロトコール

表 2 に MPO-ANCA 関連血管炎に関する重症度別治療プロトコールの有用性を明らかにする前向きコホート研究 (Prospective study of the severity-based treatment protocol for Japanese patients with MPO-ANCA-associated vasculitis, JMAAV) の治療プロトコール¹⁰⁾を示す。この中で血漿交換療法は、最重症例に対する治療法として位置付けられている。

3.3 海外の治療成績

Casian と Jayne¹¹⁾らは ANCA 関連血管炎におけるアフエレシスのメカニズムとして以下の機序を提唱している。

- (1) 病因因子の除去
 - (a) 自己抗体：ANCA (抗 LAMP-2, 抗プラスミノゲン)
 - (b) 活性化白血球

表 1 臨床所見スコア化と臨床重症度分類 (文献 8 より引用)

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			

* 初期治療時の測定値。

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

表 2 重症度別の寛解導入療法 (文献 10 より引用)

A) 重症例 (全身性血管炎型、肺腎型)

- プレドニゾロン (PSL) 0.6~1.0 mg/kg/日 (40~60 mg/日) 経口。
メチルプレドニゾロン (M-PSL) パルス (0.5~1.0 g/日×3日間) の併用も考慮。
-M-PSL パルス後の PSL 投与量は PSL の経口投与量に準ずる。PSL 40~60mg/日の初期投与量を 1 か月以上続け、以後病状に応じて漸減。投与開始後 2 か月以内に PSL 20 mg/日以下への減量を目指す。
- シクロホスファミド大量静注療法 (IVCY) 0.5~0.75 g/m²/月、またはシクロホスファミド (CYC) 0.5~2.0 mg/kg/日 (50~100 mg/日) の経口投与を併用。
-血清 Cr≥1.8 mg/dL や 60 歳以上の患者では IVCY/経口 CYC の投与量を 75%~50% に減量。IVCY の投与間隔は 1×/3~4 週間、IVCY の投与回数は 3~6 回とし、症例により 12 回まで可とする。
IVCY 投与 2 週間後の WBC 数が 3,500/μL 以上を保つように、投与量は調節。
経口 CYC 投与は 3~6 か月とし、CYC を服用できない症例ではアザチオプリン (AZP) を 1.0~2.5 mg/kg/日 (50~150 mg/日) 投与。
- この病型では大半が RPGN を合併するので治療法の選択には重症例 (RPGN 型) の治療法を参考に投与量・投与法の調節を行う。

B) 重症例 (RPGN 型)

- 「臨床学的重症度分類」を治療指針のための指標に用いる。
- 臨床学的重症度 I~II, かつ非高齢者かつ非透析患者：重症例の治療に準じる。
症例により CYC 投与を行わず PSL 単独での治療を行うこともある。
 - 臨床学的重症度 I~II, かつ高齢者または透析患者：PSL 0.6~0.8 mg/kg/日を投与。
 - 臨床学的重症度 III~IV, かつ非高齢者または非透析患者：重症例 (全身性血管炎・肺腎型) の初期治療に準じる。
CYC の投与量は腎機能障害の程度にあわせて減量。
 - 臨床学的重症度 III~IV, かつ高齢者または透析患者：M-PSL パルス (500~1,000 mg/日×3日間) に続き PSL 0.6~0.8 mg/kg/日の投与。疾患活動性が高度で CYC を併用する場合は年齢・腎機能などを評価して少量 (25 mg/日) から開始。

C) 最重症例

- 重症例 (全身性血管炎型・肺腎型) と同様に IVCY/CYC と PSL 治療を施行。
- 同時に血漿交換を行う (血漿交換は、2.0~3.0 L×3 日間を 1 クールとして施行)。

D) 軽症例

- PSL 0.3~0.6 mg/kg/日 (15~30 mg) 経口投与。
- 免疫抑制薬 (CYC または AZA) 0.5~1.5 mg/kg/日 (25~100 mg/日) を適宜併用。

表3 血漿交換療法のRCT

	患者背景	治療プロトコール	結果
Pusey 1991	壊死性糸球体腎炎 PE 群 25 例 コントロール群 23 例	5% アルブミン 4L 置換を 5 回 両群とも薬物療法は同一 PSL 60 mg/d→3 週間で 30 mg/d CYC 3 mg/kg/d, 55 歳以上は 2 mg/kg/d AZA 1 mg/kg/d, 55 歳以上は AZA 無し 寛解に入れば 8 週間で CYC 中止し AZA を 2~3 mg/kg/d へ増量	非透析例 (29 例) PE 群 14 例中 14 例腎機能改善 コントロール群 15 例中 14 例腎機能改善 透析例 (19 例) PE 群 11 例中 10 例透析離脱 コントロール群 8 例中 3 例透析離脱 透析例において PE の付加価値あり
Cole 1992	半月体形成性糸球体腎炎 PE 群 16 例 Cr 7.3±3.1 mg/dL コントロール群 16 例 Cr 8.7±5.5 mg/dL	5% アルブミン 1 血漿容量置換を 10 回 両群とも薬物療法は同一 mPSL パルス 10 mg/kg/d 3 日間 →1.4 mg/kg/d 4 日間 →2 週間で 1 mg/kg/d へ →1 か月で 0.35 mg/kg/d →2 か月で 0.25 mg/kg/d	透析例 コントロール群 7 例中 2 例透析離脱 PE 群 4 例中 3 例透析離脱 PE 群では治療開始時非透析例の 2 例が透析導入 非透析例平均クレアチニンの変化 コントロール群 5.7 mg/dL→2.3 mg/dL PE 群 5.7 mg/dL→1.6 mg/dL 腎機能改善への PE の付加価値無し
Guillevin 1997	顕微鏡的多発血管炎 28 例 Churg and Strauss 症候群 4 例 PE 群 19 例 Trial 1 : 10 例 Cr 3.4±3.1 mg/dL Trial 2 : 9 例 Cr 4.2±4.0 mg/dL コントロール群 13 例 Cr 3.2±3.3 mg/dL Trial 1 : 7 例 Trial 2 : 6 例	4% アルブミン 60 mL/kg 置換を 9 回 (trial 2) あるいは 12 回 (trial 1) mPSL パルス 15 mg/kg/d 3 日間 →PSL 1 mg/kg/d 1 か月 (trial 1) 上記に加えて CYC 0.6 g/m ² 1 か月毎を 1 年間 (trial 2)	1 年後のクレアチニン変化 PE 群 4.2±4.0 mg/dL→3.3±4.0 mg/dL 非 PE 群 3.2±3.3 mg/dL→1.9±0.8 mg/dL 5 年後の生存率 PE 群 74% 非 PE 群 54% PE は腎機能予後, 生命予後に対して付加価値無し
MEPEX 2007	Cr 5.8 mg/dL 以上 ANCA 関連 壊死性糸球体腎炎 PE 群 67 例 mPSL パルス群 48 例	5% アルブミン 60 mL/kg 置換を 7 回 mPSL パルス 1 g 3 日間 (パルス群) 以下の薬物療法は両群同一 CYC 2.5 mg/kg/d (60 歳以上 2.0 mg/kg/d) →3 か月で 1.5 mg/kg/d →6 か月で中止 PSL 1 mg/kg/d →10 週で 0.25 mg/kg/d →3 か月で 10 mg/d	12 か月の時点で生存例かつ腎機能保持 mPSL パルス群 57% PE 群 80% PE 群は腎機能予後を改善 生命予後と重篤副作用には有意差無し

- (2) 過剰な生理的因子の除去
- (a) 補体
- (b) フィブリノーゲン/凝固因子
- (c) IgG1 あるいは IgG1/IgG3
- (d) 接着因子
- (e) サイトカイン/ケモカイン

海外の 1990 年代以降の RPGN, ANCA 関連腎炎に対する血漿交換療法の主な RCT を表 3 に示す. Pusey ら¹²⁾は抗 GBM 抗体型腎炎以外の壊死性糸球体腎炎 48 例 (血漿交換療法施行群 25 例, コントロール群 23 例) において, 治療開始時非透析例では両群間で腎機能改善に有意差が無かったが, 透析例では, 血漿交換療法群 11 例中 10 例, コントロール 8 例中 3 例で透析を離脱し, 透析例における血漿交換療法の付加価値を示した. Cole ら¹³⁾は全身性疾患と抗 GBM 抗体型

腎炎を除外した半月体形成性糸球体腎炎 32 例 (血漿交換療法群 16 例, コントロール群 16 例) の RCT を行った. 治療開始時透析例では, コントロール群 7 例中 2 例, 血漿交換療法群 4 例中 3 例が透析を離脱したが, 血漿交換療法群では, 治療開始時非透析例の 2 例が透析導入になったため, 両群間で 12 か月の時点における透析率に有意差を認めなかった. 非透析症例においても 12 か月の時点における腎機能改善率に有意差無く, 血漿交換療法は腎機能改善における付加価値が無いとの結果であった. この 2 つの論文は ANCA が測定されていない時代の RCT であるため, ANCA 関連腎炎以外の症例も含まれていることが予測される. Guillevin ら¹⁴⁾は trial 1 として副腎皮質ステロイド薬単独と血漿交換療法併用群の 2 群に, trial 2 として副腎皮質ステロイド薬とシクロホスファミドの薬物療法

のみの群とさらに同一薬物療法で血漿交換療法を加える2群に割り付けを行った。血清クレアチニンは、治療開始前、血漿交換療法群 4.2 ± 4.0 mg/dL、非血漿交換療法群 3.2 ± 3.3 mg/dL が、1年後、血漿交換療法群 3.3 ± 4.0 mg/dL、非血漿交換療法群 1.9 ± 0.8 mg/dL へ低下し、両群間に有意差無し。診断時血漿交換療法群6例、非血漿交換療法群2例が透析例であり、血漿交換療法群6例中4例、非血漿交換療法群2例中1例が透析を離脱。5年生存率は血漿交換療法群74%、非血漿交換療法群54%であり両群間に有意差無し。これらの結果より血漿交換療法は腎機能および生命予後に付加価値を認めなかったと結論している。European Vasculitis Study Group (EUVAS)¹⁵⁾は血清クレアチニン 5.8 mg/dL 以上の ANCA 関連血管炎に対する血漿交換療法とステロイドパルス療法の有効性を比較した RCT である MEPEX を行った。70 例の血漿交換療法群と 67 例のステロイドパルス療法群に割り付けられた。血漿交換療法群では3か月までに11例が死亡し、3か月の時点で生存59例中48例が非透析症例、3か月から12か月の間で8例が死亡し、12か月の時点で生存51例中41例が非透析症例、ステロイドパルス療法群では、3か月までに11例が死亡し、3か月の時点で生存56例中33例が非透析症例、3か月から12か月の間で5例死亡し、12か月の時点で生存51例中29例が非透析症例の結果であった。以上より血漿交換療法群でステロイドパルス療法群に比して腎機能改善率が高いと結論しているが、生存率と重篤副

作用発現率は両群間で有意差を示さなかった。

現在進行している RCT に PEXIVAS¹⁶⁾がある。EUVAS と Vasculitis Clinical Research Consortium (VCRC) により行われており、500 例を登録予定、標準免疫抑制療法と副腎皮質ステロイド薬を基本治療とし、血漿交換療法を追加する群と追加しない群を1:1に割り付け、同じ500人を副腎皮質ステロイド薬の減量方法を、標準的漸減法と、減量した漸減法で1:1に割り付けるプロトコルである。

4. Cytopheresis

ANCA 関連血管炎に対する cytopheresis の機序として、抗炎症性因子の上昇¹⁷⁾、活性化好中球の減少、顆粒球 TNF レセプター1発現の低下¹⁸⁾などが推測されている。

1998年古田ら¹⁹⁾は、pauci-immune RPGN に対して経口副腎皮質ステロイド薬に加えて12例で lymphocytopheresis、12例でステロイドパルス療法を行い腎機能改善率は LCAP 群で有意に高かったと報告した。

当科では、ANCA 関連腎炎に対して granulocytopheresis (GCAP) は2週間で5回、leukocytopheresis (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回までのプロトコルを施行している。薬物療法は、内服副腎皮質ステロイド薬を、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 prednisolone (PSL) 換算で 0.8 mg/kg/日とし、危険因子が大きい症例においては 0.8

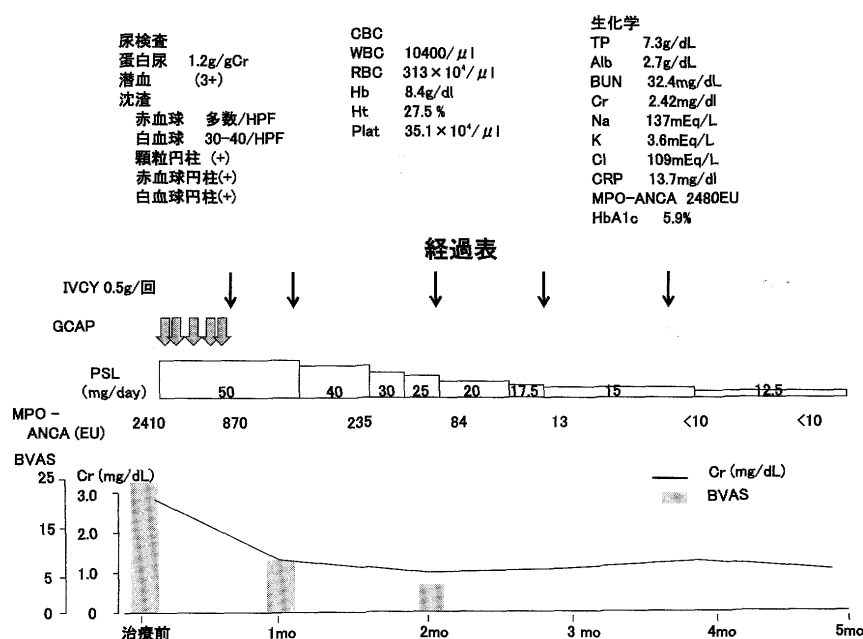


図1 60歳男性 BVAS

mg/kg/日未満を原則として 28 例 (69.4±8.7 歳, 男性 15 例, 女性 13 例, 治療前クレアチニン 3.21±1.65 mg/dL, MPO-ANCA 518.0±837.4 EU, 臨床重症度 I 9 例, II 11 例, III 8 例) で cytapheeresis との併用療法を行った。この 28 症例の 12 か月生存率 85.7%, 12 か月まで生存していた 24 例の 12 か月腎生存率 83.3% であった。腎予後に関して 12 か月以内に透析に至った症例はいずれも併用 PSL 0.4 mg/kg/日以下であり, 併用 PSL 0.5 mg/kg/日以上生存例はいずれも 12 か月後腎機能が保持されていた。生存率と腎予後をさらに改善するため, 29 例目以降は, 薬物療法を JMAAV に準じ, mPSL パルス療法の部分を cytapheeresis に置き換えた治療に変更している。新たなプロトコールで治療した症例の経過を図 1 に示す。症例は 60 歳男性。2 週間前に, 38.9℃の発熱, 食欲不振, 両目充血, 右下肢しびれのため近医を受診した際, 蛋白尿, 血尿, クレアチニン 1.04 mg/dL, CRP (6+) の検査結果であり, 入院 1 日前クレアチニン 2.34 mg/dL まで上昇しており入院となった。GCAP 5 回, PSL 50 mg/日, intravenous cyclophosphamide (IVCY) 0.5 g による治療を行い, 治療開始 3 か月後には寛解に入った。現在このプロトコールにより 3 症例治療を行っているが, いずれも重篤な副作用を生じること無く, 経過良好である。

5. お わ り に

ANCA 関連腎炎に対するアフェレシスの最近の治療成績について述べてきた。今後, その適応病態, 開始時期, 方法などにつき, さらなる検討を積み重ねていく必要がある。

文 献

- 1) Davies DJ, Moran JE, Niall JF, Ryan GB: Segmental necrotizing glomerulonephritis with antineutrophil antibody: Possible arbovirus aetiology? *Br Med J* **285**: 606, 1982
- 2) Falk RJ, Tveerth RS, Charles LA, Jennette JC: Anti-neutrophil cytoplasmic autoantibodies induce neutrophils to degranulate and produce oxygen radicals *in vitro*. *Proc Natl Acad Sci USA* **87**: 4115-4119, 1990
- 3) Arimura Y, Minoshima S, Tanaka U, et al: Serum myeloperoxidase and serum cytokines in anti-myeloperoxidase antibody-associated glomerulonephritis. *Clin Nephrol* **40**: 256-264, 1993
- 4) Ewert BH, Jennette JC, Falk RJ: Anti-myeloperoxidase antibodies stimulate neutrophils to damage human endothelial cells. *Kidney Int* **41**: 375-383, 1992
- 5) Minoshima S, Arimura Y, Nakabayashi K, et al: Increased release of myeloperoxidase *in vitro* from neutrophils of patients with myeloperoxidase-specific anti-neutrophil cytoplasmic antibody (MPO-ANCA) related glomerulonephritis. *Nephrology* **3**: 527-534, 1997
- 6) Xiao H, Heeringa P, Hu P, et al: Antineutrophil cytoplasmic autoantibodies specific for myeloperoxidase cause glomerulonephritis and vasculitis in mice. *J Clin Invest* **110**: 955-963, 2002
- 7) Kain R, Exner M, Brandes R, et al: Molecular mimicry in pauci-immune focal necrotizing glomerulonephritis. *Nat Med* **10**: 1088-1096, 2008
- 8) 堺 秀人, 黒川 清, 小山哲夫, 他: 急速進行性腎炎の診療指針. 日本腎臓学会誌 **44**(2): 55-82, 2002
- 9) Yamagata K, Hirayama K, Mase K, et al: Apheresis for MPO-ANCA-associated RPGN—indications and efficacy: Lessons learned from Japan nationwide survey of RPGN. *J Clin Apher* **20**: 244-251, 2005
- 10) 尾崎承一, 中林公正: ANCA 関連血管炎の前向き臨床研究: JMAAV, 脈管学 **49**: 53-61, 2009
- 11) Casian A, Jayne D: Plasma exchange in the treatment of Wegener's granulomatosis, microscopic polyangiitis, Churg-Strauss syndrome and renal limited vasculitis. *Curr Opin Rheumatology* **23**: 12-17, 2011
- 12) Pusey C, Rees A, Evans DJ, et al: Plasma exchange in focal necrotizing glomerulonephritis without anti-GBM antibodies. *Kidney Int* **40**: 757-763, 1991
- 13) Cole E, Cattran D, Magil A, et al: A prospective randomized trial of plasma exchange as additive therapy in idiopathic crescentic glomerulonephritis. *Am J Kidney Dis* **20**: 261-269, 1992
- 14) Guillevin L, Cevallos R, Durand-Gaselin B, et al: Treatment of glomerulonephritis in microscopic polyangiitis and Churg-Strauss syndrome. Indications of plasma exchanges, meta-analysis of 2 randomized studies on 140 patients, 32 with glomerulonephritis. *Ann Med Interne* **148**: 198-204, 1997
- 15) Jayne DRW, 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
- 16) EUVAS Study Group: Plasma exchange and glucocorticoid dosing in the treatment of anti-neutrophil cytoplasmic antibody associated vasculitis: An international randomized controlled trial. 2009 <http://vasculitis.org/images/documents/pexivas%20protocol.pdf>.
- 17) Hasegawa M, Watanabe A, Takahashi H, et al: Treatment with cytapheeresis for antineutrophil cytoplasmic antibody-associated renal vasculitis and its effect on anti-inflammatory factors. *Ther Apher Dial* **9**: 297-302, 2005
- 18) Hasegawa M, Nishii C, Kabutan N, et al: Effects of cytapheeresis on tumor necrosis factor receptor and on expression of CD63 in myeloperoxidase-antineutrophil cytoplasmic autoantibody-associated vasculitis. *Ther Apher Dial* **11**: 337-340, 2007
- 19) Furuta T, Hotta O, Yusa N, et al: Lymphocytapheresis to treat rapidly progressive glomerulonephritis: A randomized comparison with steroid-pulse treatment. *Lancet* **352**: 203-204, 1998