

総 説

ANCA 関連血管炎の病態と治療における最近の知見

折口智樹^{*1,*2}, 一瀬邦弘^{*2}, 玉井慎美^{*2}
 中村英樹^{*2}, 川上 純^{*2}, 江口勝美^{*2}

Progress in pathogenesis and therapy of vasculitis syndrome

Tomoki ORIGUCHI^{*1,*2}, Kunihiro ICHINOSE^{*2}, Mami TAMAI^{*2},
 Hideki NAKAMURA^{*2}, Atsushi KAWAKAMI^{*2} and Katsumi EGUCHI^{*2}

^{*1}Graduate School of Health Sciences, Nagasaki University

^{*2}First Department of Internal Medicine, Graduate School of Biomedical Sciences, Nagasaki University

(Received November 5 2007)

summary

Since antineutrophil cytoplasmic autoantibody (ANCA) was found, the researches in the pathogenesis of vasculitis syndrome have been developing. Proinflammatory cytokines including tumor necrosis factor- α are induced by certain infections, by which ANCA that binds to granule components of cytoplasm adhesions to endothelial cells. These endothelial cells produce proteolytic enzymes and oxygen radicals, which leads to vasculitis. It might be contributed in the production of ANCA that bacterial organisms are mimicry to the peptide sequences of granule components. The multicentric randomized clinical trials undertaken by the European Vasculitis Study Group (EUVAS) optimized that cyclophosphamide-corticosteroid combination therapy was useful to ANCA-associated vasculitis. It is increasing evidences that biologics are useful to ANCA-associated vasculitis, although it is necessary to take care of severe adverse effects.

Key words—Antineutrophil cytoplasmic autoantibody (ANCA)-associated vasculitis; tumor necrosis factor (TNF)- α ; infliximab; etanercept; rituximab

抄 録

血管炎症候群においては、ANCA の発見によりその発症機序、病態が明らかにされつつある。感染症などを契機として TNF α などの炎症性サイトカインが誘導され、それによって細胞膜表面に露出した細胞質内顆粒構成成分に結合した ANCA は血管内皮細胞とも結合し、溶解酵素および活性酸素を放出して傷害することが明らかになっている。ANCA の産生についても細菌菌体成分との分子相同性が関与している可能性が示唆されている。治療については、The European Vasculitis Study Group (EUVAS) が積極的に臨床試験を実施し、ステロイド薬とシクロフォスファミドを中心とした免疫抑制薬の併用療法についての治療について確立している。さらに、生物学的製剤の投与についても有効であるとの報告が増えてきているが、有害事象の報告もみられ、その投与に当たっては注意が必要である。

はじめに

血管炎は Chapel Hill 分類によって罹患血管サイズによって分類されている¹⁾。大型血管が冒される高安動脈炎と側頭動脈炎では、大動脈とその主要分枝の肉芽腫性血管炎がみられる。中～小型動脈が冒される中型血管炎である結節性多発動脈炎 (PN) と川崎病では壊死性血管炎が認められる。PN は B

型肝炎ウイルスに関連して発症したり、cutaneous PN という限局性に発症したりするものがあることが明らかにされた。2006 年のアメリカリウマチ学会の child vasculitis の分類では、HBV-PN および cutaneous PN は idiopathic PN から区別されている²⁾。1866 年 Kussmaul と Maier が最初に PN という病名をつけたが、今ではそのほとんどは枝分かれして、classical PN として残ったのは少なくなった。細動脈、毛細血管、細静脈が冒される小型血管炎としては顕微鏡的多発血管炎、Wegener 肉芽腫症、Churg-Strauss 症候群がある。これらの疾患で

^{*1}長崎大学大学院医歯薬学総合研究科保健学専攻

^{*2}長崎大学大学院医歯薬学総合研究科展開医療科学講座 (第一内科)

はしばしば ANCA が認められ、別名“ANCA 関連血管炎”と呼称される。その他、小型血管炎で、免疫複合体の沈着を伴うものとして Henoch-Schönlein 紫斑病、クリオグロブリン血症、全身性エリテマトーデスや関節リウマチに伴う血管炎などがある。

本章では、ANCA 関連血管炎の病態と治療について最近私達が経験した症例を紹介しながら、述べてみたい。

ANCA 関連血管炎の病因

ANCA 関連血管炎の病因において遺伝的因子と環境的因子が挙げられるが、遺伝的因子として、ANCA 陽性の Wegener 肉芽腫症では、intracellular tyrosine phosphatase をエンコードしている PTPN22 の 620W の機能的遺伝子多型が増加していると報告されている³⁾。環境的因子としては、感染が挙げられるが、コカインの使用⁴⁾や珪素の暴露⁵⁾もなどもある。薬剤、特に propylthiouracil (PTU) が ANCA の発現を誘導することはよく知られている⁶⁾。一方、喫煙は負の因子である⁷⁾。

MPA の病態

ANCA の血管炎の病態への関与に関する研究も進んでいる(図 1)⁸⁾。MPO (myeloperoxidase) を免疫したマウスの脾細胞や IgG を受動免疫すると、免疫されたマウスには免疫複合体を有さない糸球体腎炎や血管炎を起こすことができた⁹⁾。

また、ANCA 関連血管炎は感染を契機に発症することがしばしば経験され、何らかの感染、あるいは細菌やウイルスの構成成分が MPA の発症に関与していることが考えられている。Huugen ら¹⁰⁾は細菌由来の Lipopolysaccharide を MPO で免疫したマウスに投与し、MPO-ANCA の出現、好中球の集積、糸球体壊死、半月体形成に先行して TNF α の増加がみられることを見出した。そして、これらの所見が抗 TNF α 抗体により抑制された。このことから、MPA の発症には細菌感染などによって産生される TNF α などの炎症性サイトカインの刺激が必要であることが示唆された。

MPO-ANCA が白血球と血管内皮細胞との結合を促進し、微小血管の出血を誘導した¹¹⁾。ケモカイ

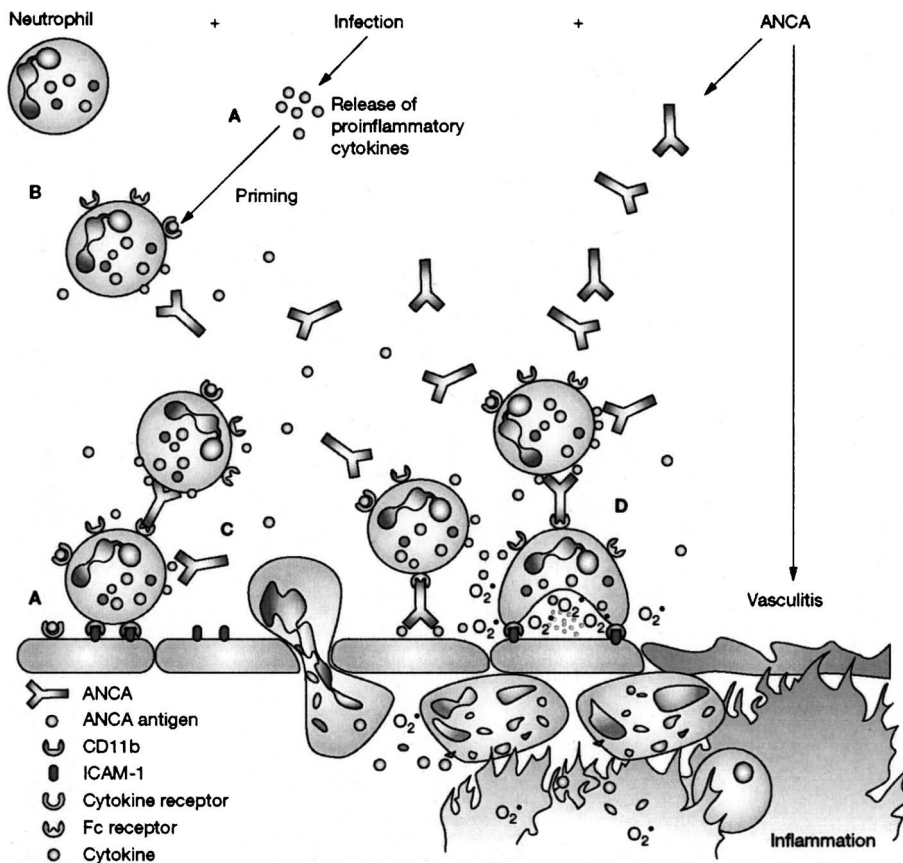


図 1 ANCA 関連血管炎の病態 文献 8)より抜粋，一部改変

ンの1つであるCXCL1も広範な微小血管の出血をきたすことが示された。そして、抗TNF α 抗体は白血球の組織への侵入を43%抑制した。

ANCAが好中球を活性化し、溶解酵素および反応性酸化種を産生することがin vitroの実験で明らかにされている¹²⁾。さらに、活性化された白血球は血管内皮細胞と接着し、傷害する¹³⁾。MPAにおいては免疫複合体の沈着が認められないが、最近補体のノックアウトマウスにおけるMPA誘導の実験で糸球体病変の発症が抑制されたことから、MPAの発症において補体の活性化が関与していることが示唆されている¹⁴⁾。

Wegener肉芽腫症の病態

PR3-ANCA関連血管炎患者の中には、PR3 (proteinase3) のアンチセンスDNA鎖の中間部分 (complementary PR3 (cPR3)) から翻訳されたペプチドに対する抗体を有しているものがある。PR3の同じ部分 (cPR3) で免疫されたマウスはcPR3に対する抗体を産生するだけでなく、PR3に対する抗体も産生した。興味深いことに、黄色ブドウ球菌を含めていくつかの微生物由来のペプチドはcPR3と非常に相同性が高いことが示されており^{15,16)}、黄色ブドウ球菌の保有はPR3-ANCA陽性Wegener肉芽腫症と関連があることから、細菌がPR3-ANCA特異的な自己免疫反応に関与しているかもしれない。Voswinkelら¹⁷⁾はWegener肉芽腫症患者の鼻腔の肉芽腫組織のVH-geneについて検討し、プラスに荷電しているPR3に対してアフィニティを有するB細胞の受容体のマイナスに荷電した結合部位を使用していることが提示した。PR3特異的免疫反応が微生物のペプチドによって誘導され、上気道から始まっていることが示唆された。

Wegener肉芽腫症の末梢血には活性化されたT細胞、特にCD4陽性T細胞が多く、持続的なT細胞の活性化がWegener肉芽腫症の重症化と関連がみられた^{18,19)}。T細胞の活性化マーカーである可溶性IL-2レセプターや可溶性CD30も増加していた²⁰⁾。PR3-ANCA関連血管炎に細胞性免疫が関与していることが示唆された。Ruthら²¹⁾はマウスにMPOに対する自己免疫反応で半月体形成糸球体腎炎を誘導し、抗GBM抗体で糸球体に白血球を増加させた。しかし、CD4陽性T細胞を除去すると白血球の増加は認められなくなった。

活動性のANCA関連血管炎では循環血液中に血

管内皮細胞が多く認められ、活動性のマーカーとして使用可能である²²⁾。そして、これらの血管内皮細胞は白血球の活性化、遊走に関与するケモカインを発現している²³⁾。さらに、これらの血管内皮細胞は血管炎における傷害された血管を修復する血管内皮前駆細胞の機能を抑制した。

Churg-Strauss症候群の病態

ANCA陽性のChurg-Strauss症候群患者をANCA陰性者と比較すると、ANCA陽性者は壊死性糸球体腎炎を含めた壊死性小血管炎、肺胞出血、多発性単神経炎が多く認められ、ANCA陰性者は好酸球の組織浸潤、心筋症が多く認められた^{24,25)}。

Churg-Strauss症候群においてもANCAが検出され、血管炎への関与が示唆されている。また、Churg-Strauss症候群では好酸球増多を伴う壊死性肉芽腫が見られるが、活動期にはCD25やCD69などの活性化抗原の細胞表面への表出²⁶⁾、IL-5の血中、BAL中濃度も上昇が認められ²⁷⁾、Th2サイトカインによって、好酸球は活性化されている²⁸⁾。

Churg-Strauss症候群のtriggering factorとして、吸入抗原、ワクチン接種、減感作、感染症 (寄生虫、細菌) や薬剤 (マクロライド系、カルバマゼピン、キニンなど) が報告されている²⁹⁻³²⁾。ロイコトリエン受容体アンタゴニスト (zafirlukast, montelukast, pranlukast) が注目されている³³⁻³⁵⁾。長時間作用型 β 2アンタゴニストサルタノール、disodium cromoglycate, fluticasone吸入との関連も報告されている^{33,36-38)}。

ANCAの産生機序について

さて、血管炎において中心的な役割を有しているANCAがどのようにして産生されているか、ANCAの対応抗原の一つであるbactericidal/permeability-increasing protein (BPI) を例にして考えてみよう。BPIは、蛍光抗体間接法による染色で非定型c/p-ANCAとして染色されるタンパクである。BPIは顆粒球細胞質のアズール顆粒構成物質で、グラム陰性桿菌の細胞膜表面やそのエンドトキシンに結合して殺菌あるいは中和作用を有するタンパクである。特にLPSに対して強いアフィニティを有している。グラム陰性桿菌とBPIとの関連については、BPIのエピトープのある部分が特定の大腸菌や緑膿菌の細胞膜成分と非常に類似しており、molecular mimicry (分子相同性) によってBPIに

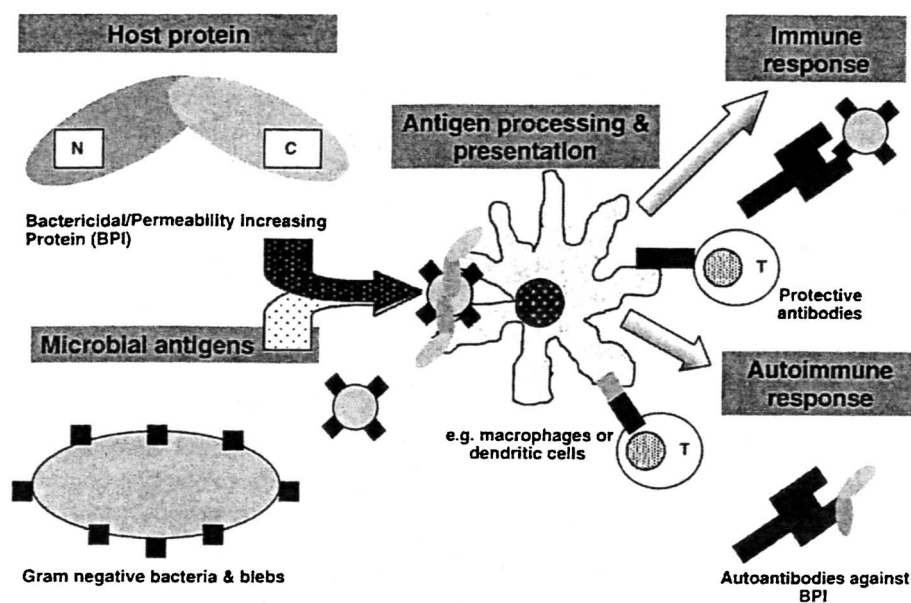


図2 ANCA の産生機序 文献 39)より抜粋, 一部改変

対する自己抗体が産生していることが示唆されている (図 2)³⁹⁾. BPI-ANCA は囊胞線維症や炎症性腸疾患でみられることが知られているが, Zhao らは, MPO-ANCA, PR3-ANCA とともに陰性の血管炎症候群患者 100 名について BPI-ANCA を測定し, 45 名に BPI-ANCA を検出した⁴⁰⁾. BPI-ANCA と同様に, MPO-ANCA, PR3-ANCA においても細菌の菌体成分との mimicry によって産生されている可能性が考えられる.

ANCA 血管炎症候群に対する The European Vasculitis Study Group (EUVAS) の取り組み

ANCA 関連血管炎の治療については, ステロイド単独あるいはシクロフォスファミドとの併用という治療法が確立されてきた. およそ 85% は寛解に到達するが, 50% は再発する. The Glomerular Disease Collaborative Network は ANCA 関連血管炎患者 334 名について治療に対する反応性について調査した⁴¹⁾. 23% が治療抵抗性で, PR3-ANCA の存在は再発と関連があると報告している.

最近 The European Vasculitis Study Group (EUVAS) は CYCAZAREM, CYCLOPS, NORAM, MEPEX の 4 つの大規模臨床試験を実施している.

CYCAZAREM⁴²⁾ は, 経口ステロイド薬と経口シクロフォスファミドからなる治療によって 6 ヶ月間寛解を維持しえた ANCA 関連血管炎患者 155 名において ANCA 関連血管炎の維持療法における無作為対照比較試験を実施した. その結果, 経口シクロ

フォスファミドを経口アザチオプリンに変更しても再発率は増加しなかった.

CYCLOPS (2004) は ANCA 関連血管炎患者に対する寛解導入における経口シクロフォスファミドと間歇的パルス静注療法との比較試験である⁴³⁾. 最終的な結果の報告はまだなされていないが, 従来の報告どおり, 間歇的パルス療法の有効性は経口シクロフォスファミドに匹敵し, シクロフォスファミドの総投与量が少なくすむため, より安全なようである.

NORAM は, 発症早期の ANCA 関連血管炎患者の寛解導入における経口シクロフォスファミドと経口メトトレキサートの有効性と安全性を比較検討した試験である⁴⁴⁾. メトトレキサートは多臓器が冒された症例や肺病変を有する患者においては経口シクロフォスファミドに有効性, 再発予防で劣るものの, 経口シクロフォスファミドの代替となりうる治療法であることを証明した.

MEPEX (2007) は, 重症腎障害をきたしている ANCA 関連血管炎患者に対する経口ステロイドと経口フォスファミドの補助療法として, ステロイドパルス療法と血漿交換療法の有効性と安全性を比較検討する試験であるが, 腎障害の改善には血漿交換のほうが有用で, 死亡率と安全性は同等であった⁴⁵⁾.

本邦においても, 重症度別の前向き臨床試験が実施中である.

ANCA 関連血管炎に対する生物学的製剤の治療

血管炎の治療にも生物学的製剤が有効であるという報告が増加している。病態の項でも述べたが、ANCA 関連血管炎の病態において、細菌感染などによる炎症性サイトカインの刺激が顆粒球細胞質内の MPO などの成分の細胞膜表面への露出、それに引き続いて起こる ANCA との結合、血管内皮細胞への侵襲を引き起こすことがわかってきており、炎症性サイトカインである TNF α を阻害する生物学的製剤が ANCA 関連血管炎に有効であることは単純に血管炎における炎症を抑制させるだけでなく、これらの理由からも考えられる。

ここで、私達が経験した症例について紹介する(図 3)⁴⁶⁾。

症例は 42 歳男性、主訴は難聴・両側顔面神経麻痺・嚥下障害・頭痛。2003 年頃より鼻閉感を自覚していた。2004 年 11 月より右耳難聴があり近医で中耳炎の診断で加療されていたが増悪し、右顔面神経麻痺も出現した。2005 年 4 月には両肺に結節影が出現した。その後、左耳難聴と左顔面神経麻痺も出現。嚥下障害も来たため、当科紹介入院となった。入院時には、両側の高度難聴を認め、右耳の聴力はない状態であった。顔面神経麻痺も両側で完全麻痺の状態、嚥下障害も進行し誤嚥を繰り返して

いた。

肺の病理検査では、びまん性の肉芽腫と炎症細胞の浸潤を認め、血管では巨細胞をともなった壊死性血管炎を認めた(弾性線維染色では、血管壁の破壊が認められた)。中耳組織でも同様の炎症細胞の浸潤と肉芽腫性変化を認めた。血管の内腔は閉塞していた。以上より、ANCA は陰性であったが、副鼻腔・肺・腎病変と、組織では壊死性血管炎を認めたので、ウェジナー肉芽腫症と診断した。インフリキシマブ投与前の MRI では、頭蓋底に広範囲に広がる T1 で造影される病変が認められるが、インフリキシマブ投与後は著明に改善している(図 4)。前頭断では、肥厚性硬膜炎も改善した。顔面神経の運動神経伝道速度も、インフリキシマブ投与後左側で振幅が増加を認めた。右側もインフリキシマブ投与前に眼輪筋は誘発されなかったが投与後は誘発されるまで回復した。

フランスの血管炎研究グループもステロイド薬と免疫抑制薬に抵抗性の Wegener 肉芽腫症 7 例、リウマチ性血管炎 2 例、クリオグロブリン血症 1 例の計 10 例にインフリキシマブを投与して、全例に完全寛解(5 例)あるいは部分寛解(5 例)を得ている⁴⁷⁾。2 例に再燃がみられたが、有害事象に重篤なものはなく、2 例に一過性の皮疹がみられたのみであった。Lamprecht らもウェジナー肉芽腫症患者 6

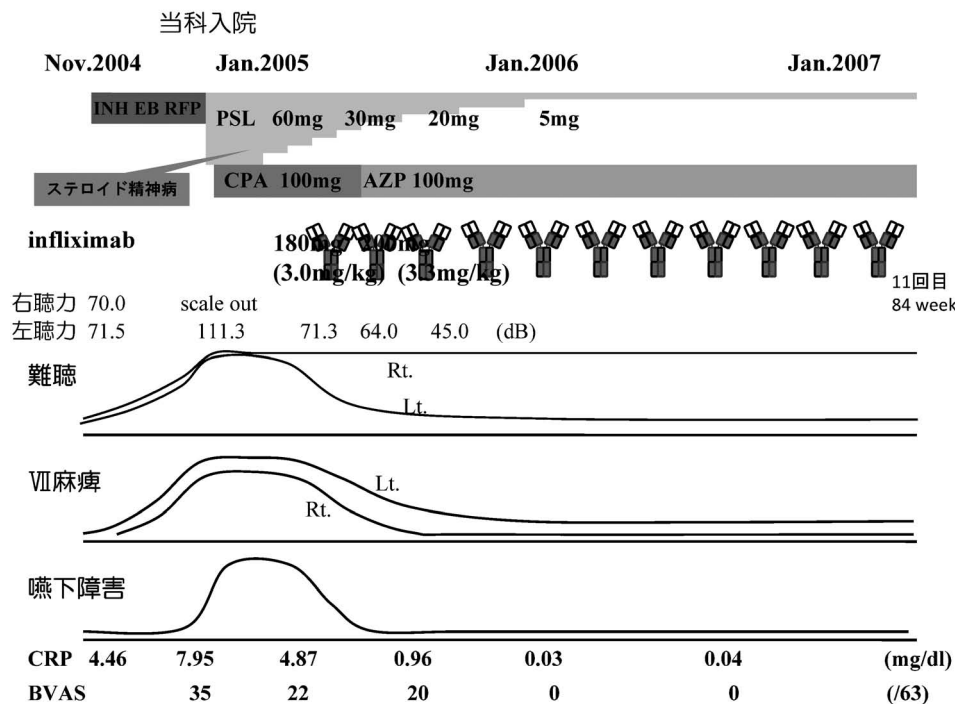


図 3 インフリキシマブを投与したウェジナー肉芽腫症患者の臨床経過 文献 46) 著者より提供

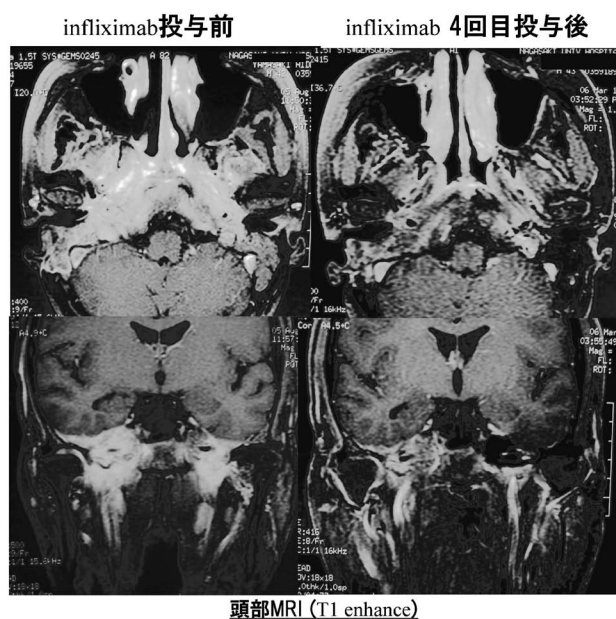


図4 インフリキシマブ投与前後の頭部MRIの変化
文献46)著者より提供

名にインフリキシマブを投与し、5名に寛解が得られ、ステロイドの減量も可能であった⁴⁸⁾。いずれの症例もc-ANCAが検出不可能となった。1名は感染症のため中止された。

ウェジナー肉芽腫症に対するエタネルセプトの投与については、有効でないとともに、固形癌の発現頻度が増加するという結果が出ている(Wegener's Granulomatosis Etanercept Trial (WGET))⁴⁹⁾。

リツキシマブについてはSpecksらが初めてウェジナー肉芽腫症に対して有効であることを報告して以来、いくつかの症例報告がある⁵⁰⁻⁵⁶⁾。ウェジナー肉芽腫症においてB細胞がANCAの産生および肉芽腫の形成に重要な役割を果たしており、リツキシマブの投与によりB細胞を除去され、ANCAの抗体価も著明に減少する。

2006年には、従来の治療に抵抗性のANCA関連血管炎(主にWegener肉芽腫症)に対するリツキシマブのオープン試験の結果が報告されている。Keoghらは10例全員に、Stasiらは10例中9例に完全寛解が得られたと報告しているが、Ariesらは8例中2例にしか完全寛解は得られなかったと報告している⁵⁷⁻⁵⁹⁾。本邦でも現在治験が進行中である。

MPAに対しても生物学的製剤が有効であったとの報告がある⁶⁰⁾。英国でウェジナー肉芽腫症19名とMPA13名に対して行われた多施設臨床試験でも、インフリキシマブはウェジナー肉芽腫症と同様にMPAにも有効で88%に寛解がみられている⁶¹⁾。

Birmingham Vasculitis Activity Score, CRPともに改善し、ステロイド投与量も減量し得ているが、インフリキシマブの中断により18%にMPAの活動性の再燃がみられている。また、重症感染症、血栓症、B細胞リンパ腫など重篤な有害事象も報告されている。生物学的製剤の有害事象として血管炎が挙げられているので、その投与に際しては慎重にしなければならないと思われる。

海外では、Churg-Strauss症候群においても生物学的製剤(インフリキシマブおよびエタネルセプト)の投与によって改善した症例の報告がある⁶²⁾。また、従来のステロイド薬とシクロフォスファミドなどの免疫抑制薬との併用療法に対して抵抗性のChurg-Strauss症候群患者にリツキシマブを投与して寛解を得ているという報告も散見される^{63,64)}。その他、気管支喘息やHypereosinophilic syndrome (HES)の患者に抗IL-5抗体^{65,66)}や抗IgE抗体(Omalizumab)^{67,68)}有効性が報告されており、Churg-Strauss症候群への適応も期待されている。

ANCA 関連血管炎に対するミゾリビンとタクロリムスによる治療

免疫抑制薬であるミゾリビンの膠原病に対する効果が再評価されており、血管炎症候群に対してもミゾリビンが有効であるとの報告が散見される。Hirayamaらは、ステロイド薬とシクロフォスファミドで寛解を得た5名のANCA関連血管炎患者にミゾリビンを投与し、1例を除き、再燃をみていない。有害事象もなかったと報告している⁶⁹⁾。Nishiokaらは再燃したANCA関連血管炎患者にステロイド薬に併用してミゾリビンを投与して寛解を得た症例を報告している⁷⁰⁾。そして、彼らは有効な投与量の決定に血中濃度の測定が有用であると述べている。

私達もミゾリビンの血管炎に対して有効であった症例を経験したので紹介する(図5)⁷¹⁾。

症例は82歳女性。主訴は発熱で、2006年3月7日、咳嗽が出現した。3月10日には37.7°Cの発熱も出現した。近医受診し、WBC: 12000/ml, CRP: 16.96 mg/dlと上昇し、CTR 1g点滴、LVFX 400 mg×2を処方されるも食欲不振、ふらつき、歩行障害が持続した。4月5日になっても発熱37~38°C台持続した。4月12日、MPO-ANCA 169EUと高値であることが判明し、検尿所見でも尿潜血(+)であることから、血管炎を疑われ、精

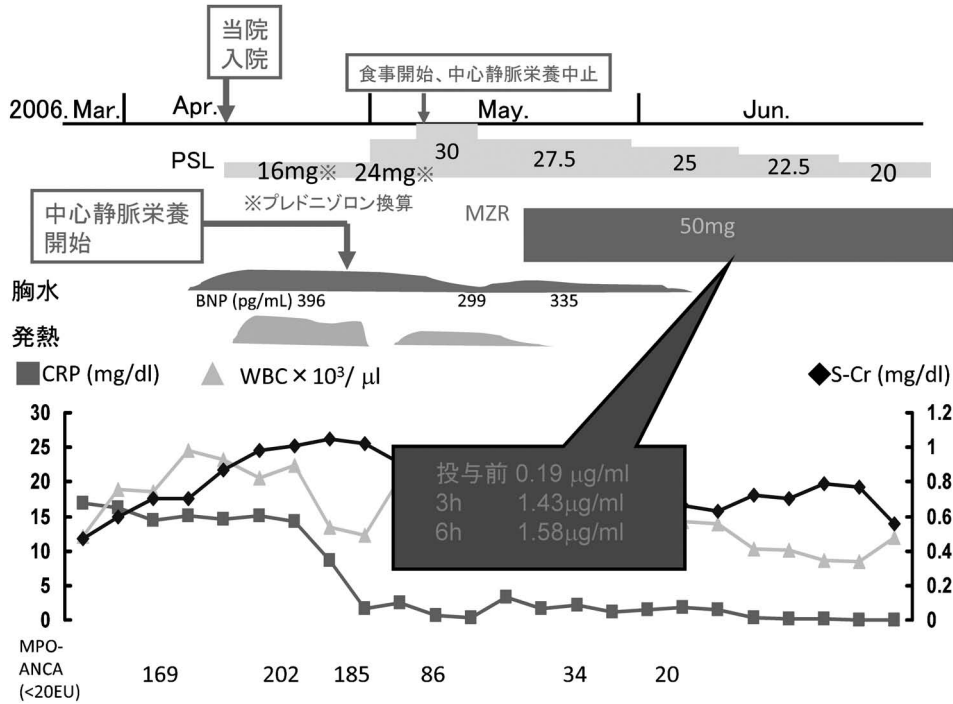


図5 ミゾリビンを投与した顕微鏡的多発血管炎患者の臨床経過 文献71)著者より提供

Mizoribineのヒト混合リンパ球反応の免疫抑制効果

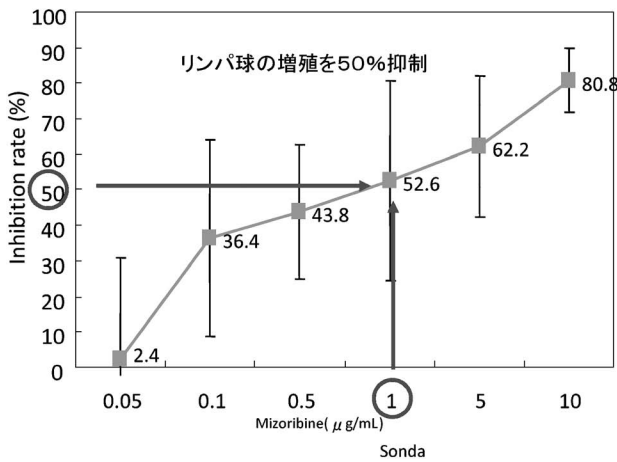


図6 ミゾリビンの投与量とリンパ球増殖の抑制の関係 文献73)より抜粋, 一部改変

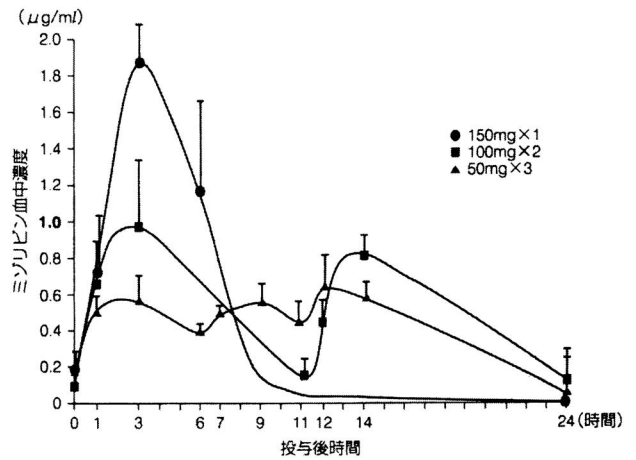


図7 ループス腎炎患者でのミゾリビン血中濃度の推移 文献73)より抜粋, 一部改変

査加療目的で4月20日に当科第一回入院となった。入院当初はデカドロン2mgから3mgを投与していたが、腎機能、炎症所見の改善はなく、PSL30mgへ増量後、改善傾向を認めた。しかし、発熱および胸水貯留が持続し、またPSL投与中の血糖値が上昇していたため、PSLの早期減量目的としてミゾリビン50mgを開始した。PSL減量後も新たな症状は出現せず、ANCA抗体価もほぼ陰性化した。血中濃度に関しても内服後3-6時間目にかけて良好な治療域を維持できた。図6は、ヒトのリンパ球に対するミゾリビンの効果をみた in vitro

の実験で、1mg/mlのミゾリビンの濃度でリンパ球の増殖をみると、50%程度抑制される⁷²⁾。また細胞増殖を抑制せずにグルココルチコイドレセプターとの活性を増強させる濃度のレベルは約1~2mg/mlとの報告もあり、ミゾリビンにおける治療の目安になると思われる。

図7は、7例のループス腎炎の患者を同一患者で投与方法を3回変えて血中濃度を調べたものである⁷³⁾。150mgを分3投与した場合に比べて、150mg1回投与すると、図で示した有効血中濃度を十分にクリアできると考えられる。

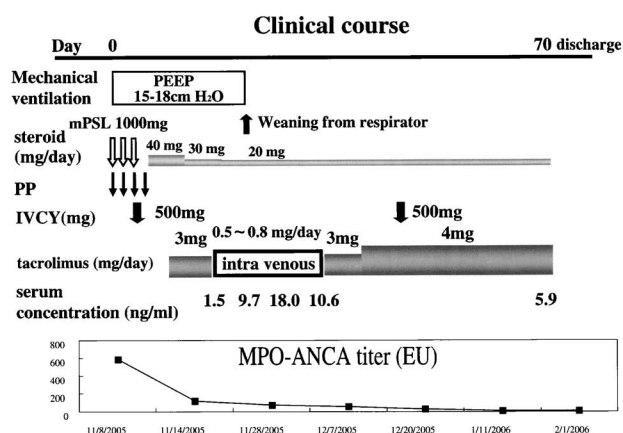


図8 タクロリムスを追加併用投与した肺胞出血合併顕微鏡的多発血管炎患者の臨床経過 文献74)より引用

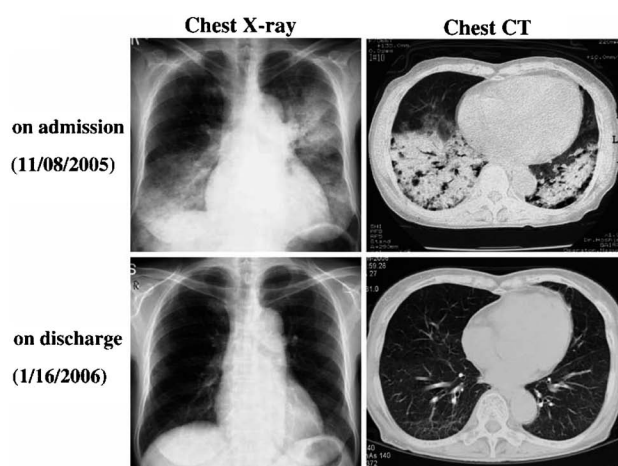


図9 タクロリムス投与前後における胸部X線およびCTの変化 文献74)より引用

さらに、MPO-ANCA 関連の大量の肺胞出血に対してステロイドパルス療法、シクロフォスファミド大量静注療法、血漿交換療法など集学的な治療に加え、タクロリムスを併用し、寛解維持できている患者を経験している (図8)⁷⁴⁾。

症例は66歳女性。2005年11月、咯血が出現、持続し近医受診。Hb 5.3 mg/dl と著明な貧血が認められ当院に入院した。胸部X線写真およびCTにて両肺野にび慢性の浸潤影を認め、肺胞出血と考えられた (図9)。PEEP 使用による人工呼吸器管理開始した。MPO-ANCA 588EU と高値で、MPA と診断した後すぐにステロイドパルス療法 (メチルプレドニゾロン 1g×3)、血漿交換4日間を行い、シクロフォスファミド大量静注療法を併用した。そしてタクロリムスも併用したところ、肺胞出血およびMPO-ANCA 値の著明な改善を認め、人工呼吸器から離脱できた。以後再出血は認められず、さらに呼吸状態の改善も認められた。血管炎症候群に対

するタクロリムスの投与については、未だ報告が少なく、今後症例が集積され、その効果について検討されることが望まれる。

その他、ANCA 関連血管炎においては、免疫グロブリンの大量静注療法によって45~75%の寛解が得られている⁷⁵⁻⁷⁷⁾。従来の治療に抵抗性で再発性のANCA 関連血管炎患者17名に免疫グロブリン0.4 g/kg/日、5日間を投与して14名に有効であった⁷⁵⁾。また、フランスの多施設臨床試験では22名中13名 (59%) に重篤な有害事象なく、完全寛解が得られた⁷⁸⁾。

それから、インターフェロン α は病的なTh2を介する免疫反応を改善し、好酸球の脱顆粒やエフェクター機能を抑制することが知られている。高容量のインターフェロン α (750万単位~6300万単位/週) をステロイド・シクロフォスファミド併用に抵抗性のChurg-Strauss 症候群患者4名に投与し、臨床症状は改善したが、ほとんどの症例で治療終了後再発したという報告もある⁷⁹⁾。

おわりに

Klemperer が膠原病と命名したときには血管炎症候群としては結節性多発動脈炎 (PN) だけであったが、その後血管炎の病因としてANCAが発見され、HBV感染との関連などが明らかになり、古典的PNは稀な疾患となり、ANCA 関連血管炎が増加してきている。

本章ではまずANCA 関連血管炎の病態におけるANCAの関与について最近明らかになったことについて述べてみた。それから、ANCA 関連血管炎の治療についてヨーロッパのグループがステロイド薬とシクロフォスファミドを中心とした治療に対するエビデンスを確立するに至っているが、生物学的製剤や新たな免疫抑制薬の使用により、今まで難治性と言われてきた血管炎症候群の治療も飛躍的に改善してきていることについて、自験例を中心に紹介した。また、生物学的製剤の開発は目覚しく、現在、抗原提示細胞上のCD80、CD86に結合して副刺激シグナルをブロックすることによってT細胞の活性化を抑えるアバタセプト (cytotoxic T-lymphocyte antigen-4 (CTLA-4)-Ig)⁸⁰⁾ やB細胞の活性化の誘導に関与するBAFFに対する抗体⁸¹⁾ などがANCA 関連血管炎の治療への適用が検討されている。

文 献

- 1) Jennette JC, et al. : Nomenclature of systemic vasculitides. Proposal of an international consensus conference. *Arthritis Rheum* **37** : 187–192, 1994.
- 2) Ozen S, et al, et al. : EULAR/PreS endorsed consensus criteria for the classification of childhood vasculitis. *Ann Rheum Dis* **65** : 936–941, 2006.
- 3) Jagiello P, et al. : The PTPN22 620W allele is a risk factor for Wegener's granulomatosis. *Arthritis Rheum* **52** : 4039–4043, 2005.
- 4) Harper SJ, et al. : Cocaine : what role does it have in current ENT practice? A review of the current literature. *J Laryngol Otol* **19** : 1–4, 2006.
- 5) Rihoza Z, et al. : Silica and asbestos exposure in ANCA-associated vasculitis with pulmonary involvement. *Ren Fail* **27** : 605–608, 2005.
- 6) Slot MC, et al. : Occurrence of antineutrophil cytoplasmic antibodies and associated vasculitis in patients with hyperthyroidism treated with antithyroid drugs : a long-term follow-up study. *Arthritis Rheum* **15** : 108–113, 2005.
- 7) Haubitz M, et al. : Smoking habits in patients diagnosed with ANCA associated small vessel vasculitis. *Ann Rheum Dis* **64** : 1500–1502, 2005.
- 8) Kallenberg CGM : *Antineutrophilic cytoplasmic autoantibody-associated small-vessel vasculitis*. *Curr Opin in Rheumatol* **19** : 17–24, 2007.
- 9) Xiao H, et al. : Antineutrophil cytoplasmic autoantibodies specific for myeloperoxidase cause glomerulonephritis and vasculitis in mice. *J Clin Invest* **110** : 955–963, 2002.
- 10) Huugen D, et al. : Aggravation of antimyeloperoxidase antibody-induced glomerulonephritis by bacterial lipopolysaccharide. *Am J Pathol* **167** : 47–58, 2005.
- 11) Little MA, et al. : Antineutrophil cytoplasm antibodies directed against myeloperoxidase augment leukocyte-microvascular interactions in vivo. *Blood* **106** : 2050–2058, 2005.
- 12) Rarok, et al. : Neutrophil-activating potential of antineutrophil cytoplasm autoantibodies. *J Leuk Biol* **74** : 3–15, 2003.
- 13) Heeringa P, et al. : Antineutrophil cytoplasmic autoantibodies and leukocyte-endothelial interactions : a sticky connection? *Trends Immunol* **26** : 561–564, 2005.
- 14) Xiao H, et al. : Alternative complement pathway in the pathogenesis of disease mediated by antineutrophil cytoplasmic autoantibodies. *Am J Pathol* **170** : 52–64, 2007.
- 15) Pendergraft III WF, et al. : Autoimmunity is triggered by cPR-3(105–201), a protein complementary to human autoantigen proteinase-3. *Nat Med* **10** : 72–79, 2004.
- 16) Preston GA, et al. : New insights that link microbes with the generation of antineutrophil cytoplasmic autoantibodies : the theory of autoantigen complimentary. *Curr Opin Nephrol Hypertens* **14** : 217–222, 2005.
- 17) Voswinkel J, et al. : B-lymphocyte maturation in Wegener's granulomatosis : a comparative analysis of VH genes from endonasal lesions. *Ann Rheum Dis* **65** : 859–864, 2006.
- 18) Abdulahad WH, et al. : Persistent expression of CD4(+) effector memory T cells in Wegener's granulomatosis. *Kidney Int* **70** : 938–947, 2006.
- 19) Marinaka S, et al. : Persistent T-cell activation and clinical correlations in patients with ANCA-associated systemic vasculitis. *Nephrol Dial Transplant* **21** : 1825–1832, 2006.
- 20) Sanders JS, et al. : Plasma levels of soluble IL-2R, soluble CD30, IL-10 and BAFF during follow-up in PR3-ANCA-associated vasculitis : associations with disease activity and relapse. *Ann Rheum Dis* **65** : 1484–1489, 2006.
- 21) Ruth AJ, et al. : Antineutrophil cytoplasmic antibodies and effector CD4+ cells play nonredundant roles in antimyeloperoxidase crescentic glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol* **17** : 1940–1949, 2006.
- 22) Woyeodt A, et al. : Circulating endothelial cells in relapse and limited granulomatous disease due to ANCA associated vasculitis. *Ann Rheum Dis* **65** : 164–168, 2006.
- 23) Holmen C, et al. : Circulating inflammatory endothelial cells contribute to endothelial progenitor cell dysfunction in patients with vasculitis and kidney involvement. *J Am Soc Nephrol* **16** : 3110–3120, 2005.
- 24) Sinico RA, et al : Prevalence and clinical significance of antineutrophil cytoplasmic antibodies in Churg-Strauss syndrome. *Arthritis Rheum* **52** : 2926–2935, 2005.
- 25) Sable-Fourtassou R, et al. : Antineutrophil cytoplasmic antibodies and the Churg-Strauss syndrome. *Ann Intern Med* **143** : 632–638,

- 2005.
- 26) Tsukadaria A, et al. : Eosinophil active cytokines and surface analysis of eosinophils in Churg-Strauss syndrome. *Allergy AsthmaProc* **20** : 39–44, 1999.
 - 27) Termeer CC, et al. : Low-dose interferon alfa-2b for the treatment of Churg-Strauss syndrome with prominent skin involvement. *Arch Dermatol* **137** : 136–138, 2001.
 - 28) Kiene M, et al. : Elevated interleukin-4 and interleukin-13 production by T cell lines from patients with Churg-Strauss syndrome. *Arthritis Rheum* **44** : 469–473, 2001.
 - 29) Guillevin L, et al. : Churg-Strauss syndrome. Clinical study and long-term follow-up of 96 patients. *Medicine (Baltimore)*; **78** : 26–37, 1999.
 - 30) Lane SE, et al. : Are environmental factors important in primary systemic vasculitis? A case-control study. *Arthritis Rheum* **48** : 814–823, 2003.
 - 31) Mathur S, et al. : Quinine induced granulomatous hepatitis and vasculitis. *Br Med J* **300** : 613, 1990.
 - 32) Imai H, et al. : Carbamazepine-induced granulomatous necrotizing angitis with acute renal failure. *Nephron* **51** : 405–408, 1989.
 - 33) Wechsler ME, et al. : Churg-Strauss syndrome in patients receiving montelukast as treatment for asthma. *Chest* **117** : 708–713, 2000.
 - 34) Solans R, et al. : Montelukast and Churg-Strauss syndrome. *Thorax* **57** : 183–185, 2002.
 - 35) Pagnoux C, et al. : Churg-Strauss syndrome and leukotriene-modifying agents. *Clin Pulm Med* **11** : 349–354, 2004.
 - 36) Cooper SM, et al. : Churg-Strauss syndrome in a group of patients receiving flutivasone for asthma. *J Rheumatol* **29** : 2651–2652, 2002.
 - 37) Lobel H, et al. : Pulmonary infiltrates with eosinophilia in an asthmatic patient treated with disodium cromoglycate. *Lancet* **2** : 1032, 1972.
 - 38) Bili A, et al. : Seven cases of complete and incomplete forms of Churg-Strauss syndrome not related to leukotriene receptor antagonists. *J Allergy Clin Immunol* **104** : 1060–1065, 1999.
 - 39) Schults H, From infection to autoimmunity : a new model for induction of ANCA against the bactericidal/permeability increasing protein (BPI). *Autoimmunity Rev* **6** : 223–227, 2007.
 - 40) Zhao MH, et al. : Bactericidal/permeability-increasing protein (BPI) is an important antigen for anti-neutrophil cytoplasmic autoantibodies (ANCA) in vasculitis. *Clin Exp Immunol* **99** : 49–56, 1995.
 - 41) Hogan SC, et al. : Predictors of relapse and treatment resistance in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated small-vessel vasculitis. *Ann Intern Med* **143** : 621–631, 2005.
 - 42) Jayne D, et al. : A randomized trial of maintenance therapy for vasculitis associated with antineutrophil cytoplasmic autoantibodies. *N Engl J Med* **349** : 36–44, 2003.
 - 43) Rihova Z, et al. : Daily oral versus pulse intravenous cyclophosphamide in the therapy of ANCA-associated vasculitis-preliminary single center experience. *Prague Med Rep* **105** : 64–68, 2004.
 - 44) DeGroot, et al. : Randomized trial of cyclophosphamide versus methotrexate for induction of remission in early systemic antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Arthritis Rheum* **52** : 2461–2469, 2005.
 - 45) Jayne DR, 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.
 - 46) 藤川敬太, ほか : 難治性ウェゲナー肉芽腫症に対する Infliximab 治療. 第 51 回日本リウマチ学会総会・学術集会, 292, 2007 (抄録).
 - 47) Bartolucci P, et al. : Efficacy of the anti-TNF-alpha antibody infliximab against refractory systemic vasculitides : an open pilot study on 10 patients. *Rheumatology (Oxford)* **41** : 1126–1132, 2002.
 - 48) Lamprecht, et al. : Effectiveness of TNF-alpha blockade with infliximab in refractory Wegener's granulomatosis. *Rheumatology (Oxford)* **41** : 1303–1307, 2002
 - 49) Wegener's Granulomatosis Etanercept Trial (WGET) Research Group : Etanercept plus standard therapy for Wegener's granulomatosis. *N Engl J Med* **352** : 351–361, 2005.
 - 50) Specks U, et al. : Response of Wegener's granulomatosis to anti-CD20 chimeric monoclonal antibody therapy. *Arthritis Rheum* **44** : 2836–2840, 2001.
 - 51) Ferraro AJ, et al. : Effective therapeutic use of rituximab in refractory Wegener's granulomatosis. *Nephrol Dial Transplant* **20** : 622–625, 2005.
 - 52) Cheung CM, et al. : Successful treatment of Wegener's granulomatosis associated scleritis

- with rituximab. *Br J Ophthalmol* **89** : 1542, 2005.
- 53) Bachmeyer C, et al. : Rituximab is an alternative in a case of contra-indication of cyclophosphamide in Wegener's granulomatosis. *Nephrol Dial Transplant* **20** : 1274, 2005.
- 54) Kallenbach M, et al. : Rituximab induced remission in a patient with Wegener's granulomatosis. *Nephron Clin Pract* **99** : c92-96, 2005.
- 55) Keogh KA, et al. : Induction of remission by B lymphocyte depletion in eleven patients with refractory antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Arthritis Rheum* **52** : 262-268, 2005.
- 56) Eriksson P, et al. : Nine patients with anti-neutrophil cytoplasmic antibody-positive vasculitis successfully treated with rituximab. *J Intern Med* **257** : 540-548, 2005.
- 57) Keogh KA, et al. : Rituximab for refractory Wegener's granulomatosis : report of a prospective, open-label pilot trial. *Am J Respir Crit Care Med* **173** : 180-187, 2006.
- 58) Stasi R, et al. : Long-term observation of patients with anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis treated with rituximab. *Rheumatology (Oxford)* **45** : 1432-1436, 2006.
- 59) Aries PM, et al. : Lack of efficacy of rituximab in Wegener's granulomatosis with refractory granulomatous manifestations. *Ann Rheum Dis* **65** : 853-858, 2006.
- 60) Zaenker M, et al. : Crescentic glomerulonephritis associated with myeloperoxidase-antineutrophil-cytoplasmic antibodies : first report on the efficacy of primary anti-TNF-alpha treatment. *Int J Tissue React* **26** : 85-92, 2004.
- 61) Booth A, et al. : Prospective study of TNF-alpha blockade with infliximab in anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated systemic vasculitis. *J Am Soc Nephrol* **15** : 717-721, 2004.
- 62) Arbach O, et al. : Treatment of refractory Churg-Strauss-Syndrome (CSS) by TNF-alpha blockade. *Immunobiology* **206** : 496-501, 2002.
- 63) Koukoulaki M, et al. : Rituximab in Churg-Strauss syndrome. *Ann Rheum Dis* **65** : 557-559, 2006.
- 64) Kaushik VV, et al. : Successful use of rituximab in a patient with recalcitrant Churg-Strauss syndrome. *Ann Rheum Dis* **65** : 1116-1117, 2006.
- 65) Kips JC, et al. : Effect of SCH55700, a humanized anti-human interleukin-5 antibody, in severe persistent asthma : a pilot study. *Am J Respir Crit Care Med* **167** : 1655-1659, 2003.
- 66) Klion AD, et al. : Safety and efficacy of the monoclonal anti-interleukin-5 antibody SCH55700 in the treatment of patients with hypereosinophilic syndrome. *Blood* **103** : 2939-2941, 2004.
- 67) Casake TB, et al. : Effect of omalizumab on symptoms of seasonal allergic rhinitis : a randomized controlled trial. *JAMA* **286** : 2956-2967, 2001.
- 68) Winchester DE, et al. : Omalizumab for asthma. *N Engl J Med* **355** : 1281-1282, 2006.
- 69) Hirayama K, et al. : Treatment with the purine synthesis inhibitor mizoribine for ANCA-associated renal vasculitis. *Am J Kidney Dis* **44** : 57-63, 2004.
- 70) Nishioka Y, et al. : Changing mizoribine administration from three divided doses to one single dose induced remission of relapsed membranous nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* **21** : 2337-2338, 2006.
- 71) 一瀬邦弘, ほか : ミゾリビンの単回内服投与が有効であった MPO-ANCA 関連血管炎の 2 例, 第 16 回九州・山口ループ腎炎治療研究会, 2007. (抄録).
- 72) Sonda K, et al. : Clinical pharmacokinetic study of mizoribine in renal transplantation patients. *Transplant Proc* **28** : 3643-3648, 1996.
- 73) 湯村和子 : 免疫抑制薬 : 膠原病・血管炎の腎障害. 長澤俊彦, 二瓶 宏, 湯村和子編, 東京医学社, 東京, 2002, pp246-253.
- 74) Kawasaki S, et al. : Tacrolimus as a reinforcement therapy for a patient with MPO-ANCA-associated diffuse alveolar hemorrhage. *Clin Rheumatol* **26** : 1211-1214, 2007.
- 75) Jayne DR, et al. : Intravenous immunoglobulin for ANCA-associated systemic vasculitis with persistent disease activity. *Qjm* **93** : 433-439, 2000.
- 76) Jayne DR, et al. : Intravenous immunoglobulins as sole therapy for vasculitis. *Br J Rheumatol* **35** : 1150-1153, 1996.
- 77) Levy Y, et al. : Intravenous immunoglobulins in peripheral neuropathy associated with vasculitis. *Ann Rheum Dis* **62** : 1221-1223, 2003.
- 78) Martinez V, et al. : Intravenous immunoglobulins for relapses of ANCA-associated systemic vasculitides : final analysis of a prospective, open and multicenter trial. American College of

- Rheumatology, San Diego, poster 1752, *Arthritis Rheum*, 2006.
- 79) Tatsis E, et al. : Interferon-alpha treatment of four patients with the Churg-Strauss syndrome. *Ann Intern Med* **129** : 370–374, 1998.
- 80) Steiner K, et al. : Increased expression of CTLA-4 (CD152) by T and B lymphocytes in Wegener's granulomatosis. *Clin Exp Immunol* **126** : 143–150, 2001.
- 81) Krumbholz M, et al. : BAFF is elevated in serum of patients with Wegener's granulomatosis. *J Autoimmun* **25** : 298–302, 2005.