

福井翔一 論文内容の要旨

主 論 文

Antineutrophilic cytoplasmic antibody-associated vasculitis with hypocomplementemia has a higher incidence of serious organ damage and a poor prognosis

低補体血症を伴う抗好中球細胞質抗体関連血管炎患者は
重篤な臓器障害を伴い予後が不良である

福井 翔一、岩本 直樹、梅田 雅孝、西野 文子、中島 好一、古賀 智裕、川尻 真也、一瀬 邦弘、平井 康子、玉井 慎美、中村 英樹、折口 智樹、佐藤 俊太郎、川上 純

(Medicine・95巻37号 e4871 2016年)
〔ページ数：8〕

長崎大学大学院医歯薬学総合研究科医療科学専攻
(主任指導教員：川上 純 教授)

緒 言

抗好中球細胞質抗体 (Antineutrophilic cytoplasmic antibody : ANCA) 関連血管炎 (AAV) は主に肺や腎臓に病変が生じる、原因の不明の全身性の血管炎である。ANCA 関連血管炎は、好酸球性多発血管炎性肉芽腫症 (チャージ・シュトラウス症候群:EGPA)、多発血管炎性肉芽腫症 (ウェジナー肉芽腫症 : GPA)、顕微鏡的多発血管炎 (MPA) と腎限局型血管炎 (RLV) からなる。近年、ANCA 関連血管炎の病態において、補体が重要な役割を担っており、特に副経路 (alternative pathway) が関与していることが明らかにされてきている。血管炎マウスモデルにおいて、myeloperoxidase (MPO) IgG によって誘導される病態が、補体経路をブロックすることで抑えられるという報告や、MPO-ANCA 陽性患者の腎組織において、C3d と factor B ならびに factor P が membrane-attack complex を作って存在していることから alternative pathway の関与が示唆される。低補体血症を伴う AAV は予後が悪いことを示唆する小規模の研究がひとつあるのみで、臨床的特徴は不明であり、低補体血症を伴う ANCA 関連血管炎

の臨床的特徴と、その予後が悪い理由を明らかにすることを目的とした。

対象と方法

2000年4月から2015年6月にANCA関連血管炎と診断された患者を対象として診療録を用いて検討した。ANCA関連血管炎の診断はChapel Hill Consensus Conference criteriaならびにEuropean Medicines Agency algorithmに基づき行った。診断時の症状、検査データ、治療開始後の疾患の再燃、透析導入、死亡に関する情報を収集した。低補体血症はC3、C4、CH50の少なくとも一つが正常下限値よりも低いものと定義した。カテゴリー変数については、Fisherの正確確率検定、連続変数については、ウィルコクソンの順位和検定を行った。また、疾患の再燃と死亡についてはKaplan-Meier法を用いて、無再燃生存率ならびに生存率を推定し、log-rank法を用いて検定を行った。有意水準は0.05とした。

結 果

81人のANCA関連血管炎患者(EGPA:11人、GPA:14人、MPA:53人、RLV:3人)のうち、16人(20%)が診断時に低補体血症を伴っていた。診断時に低補体血症のない患者と比較して、低補体血症を伴う患者では、びまん性肺泡出血(6[38%] vs. 5[8%], $P=0.006$)、血栓性微小血管症(3[19%] vs. 0[0%], $P=0.007$) および皮膚病変(8[50%] vs. 8[12%], $P=0.002$)が有意に多かった。検査データでは、血小板が低補体血症を伴う患者で有意に少なかった(16.5×10^4 vs. 24.9×10^4 cells/mL, $P=0.023$)。また、腎生検が行われている症例では、低補体血症を伴う患者では、有意に免疫複合体の沈着が多かった(4[80%] vs. 2[18%], $P=0.036$)。

患者の治療法については、治療開始時のプレドニゾロンの用量をはじめとして、いずれも両群に差は見られなかった。寛解後の無再燃生存率では、両群で差は見られなかったが、生存率では低補体血症を伴う患者が有意に不良であった($P=0.033$)。EGPAは、ANCA関連血管炎の中でも、違う病態である可能性が指摘されていることから、EGPAを解析から除いた70人の患者でも同様の検討を行ったが、EGPAを含めた時と同様の結果だった。

考 察

日本では、ANCA関連血管炎患者の4.2%から14.8%で低補体血症を伴うと報告されている。イスラエルの研究でも30例中6例が低補体血症を伴っており、本研究での20%と差はなかった。日本では、ANCA関連血管炎の15.4%で肺泡出血を伴う。肺泡出血の病態はCapillaritisであり、免疫複合体の沈着がみられることが報告されており、低補体血症を伴う患者に肺泡出血が多いことは、補体が免疫複合体となり肺に沈着していることが想像される。また、低補体血症を伴う患者では血栓性微小血管症が有意に多かった。ANCA関連血管炎の220例中30例で血栓性微小血管症を伴っていたとの報告があり、補体に関する遺伝子変異やリスクハプロタイプとの関連が報告されており、補体経路の過剰な活性化によって誘発されている可能性が示唆された。肺泡出血や血栓性微小血管症といった重篤な病態が多いことが、低補体血症を伴う患者の予後が悪いことの一因であると考えられた。低補体血症を伴うか否かで予後を含めた臨床像に多くの違いがみられることから、病因が異なる可能性や、治療に関して別の疾患として扱ったほうがよい可能性も考えられる。補体を標的とした治療薬も開発されていることから、将来的には個々の治療の最適化を考えるうえで、補体は重要な因子のひとつになってくるものと考えられる。