

## 血管炎の診断と治療—ANCA 関連血管炎を中心に

尾崎承一（聖マリアンナ医科大学 リウマチ・膠原病・アレルギー内科）

血管炎とは血管壁の炎症をきたす病態の総称である。原発性血管炎の発症機序として、液性免疫の関与するもの、細胞性免疫の関与するものが知られている。液性免疫の異常としては免疫複合体沈着による III 型アレルギーを介した組織障害や、抗好中球細胞質抗体（anti-neutrophil cytoplasmic antibody; ANCA）、抗内皮細胞抗体、抗リン脂質抗体を介するものがあるが、近年、ANCA の病原性の詳細が明らかにされてきた。

ANCA は主として好中球細胞質のアズール顆粒中の抗原を認識する自己抗体であり、対応抗原としてプロテイナーゼ 3 (PR3) およびミエロペルオキシダーゼ (MPO) が知られる。ANCA は顕微鏡的多発血管炎、Wegener 肉芽腫症（最近は肉芽腫性多発血管炎と呼ばれる）、アレルギー性肉芽腫性血管炎の 3 疾患の疾患標識抗体であり、この 3 疾患は ANCA 関連血管炎と総称される。

**(1) ANCA 関連血管炎の診断**

診断は臨床症状、検査所見（特に ANCA）、病理組織所見による。厚生省難治性血管炎研究班の診断基準が、診療ガイドライン[1]に紹介されている。

1) **顕微鏡的多発血管炎**: 発熱などの全身症状に加え多臓器にわたる臓器症状を呈するが、なかでも腎と肺に好発する。MPO-ANCA が 50~75%に陽性になる。生検により、細動静脈や毛細血管の壊死性血管炎を認める。

2) **肉芽腫性多発血管炎**: 臨床症状は上気道症状、肺症状、腎症状に分けられる。3 臓器症状のすべてを呈する全身型では、その 90%以上で PR3-ANCA が陽性となり、診断に極めて有用である。生検は鼻粘膜、肺、腎で施行され、壊死性肉芽腫性血管炎や壊死性半月体形成性糸球体腎炎が見られる。

3) **アレルギー性肉芽腫性血管炎**: 気管支喘息と好酸球増多が先行し、小血管の壊死性血管炎による症状を呈する。MPO-ANCA が 70%で陽性となる。病理学的には、好酸球浸潤を伴う細動静脈や毛細血管の壊死性血管炎または肉芽腫性血管炎を認める。

**(2) ANCA 関連血管炎の治療**

欧米でのランダム化比較対照試験の結果に基づいて確立された標準治療は、寛解導入療法と寛解維持療法よりなる。いずれもグルココルチコイド(GC)とシクロホスファミド(CY)が主体となっている。

寛解導入療法として、広範性病変の症例では GC+CY の併用療法が推奨されている。GC の初期投与量はプレドニソロン換算 1mg/kg/日であるが早期減量が勧められ

る。CY は 2mg/kg/日の経口投与または間歇静注投与を行うが、その投与量は年齢と腎機能によって減量調節する。早期・非腎症の症例では GC+メトトレキサートの併用療法が推奨される。重症例、特に重症腎障害例では、持続透析を回避するために、GC+CY の標準療法に加え血漿交換療法の併用が推奨される。標準治療に難治性の症例に対しては、免疫グロブリン静注療法、免疫抑制薬（ミコフェノール酸や 15-デオキシスパーガリン）、生物学的製剤（インフリキシマブやリツキシマブ）などの新たな治療法が勧められている。

寛解維持療法として CY よりも毒性の弱い免疫抑制薬、特にアザチオプリンと低用量 GC との併用療法が推奨される。

本邦では欧米と異なり顕微鏡的多発血管炎が多いため「MPO-ANCA 関連血管炎に対する重症度別治療プロトコルの有用性を明らかにする前向き臨床研究 (JMAAV 試験)」が施行され、標準治療の有用性が確認された[2]。

**(3) ANCA 関連血管炎のバイオマーカー**

ANCA 関連血管炎の早期診断・評価に有用な、新たなバイオマーカーの探索も進められている。JMAAV 試験のサブ解析として、疾患特異的血清ペプチドの質量分析による網羅的解析が行われ、1523m/z のペプチドが検出された。これは Apolipoprotein A-I (ApoAI) の C 末端 13 アミノ酸残基であることが明らかとなり AC13 と命名された。AC13 は治療前に高値で治療後には減少し、逆に ApoAI は治療前に低値で治療後には正常域に回復した。また対照疾患の活動期には血清 AC13 は低値を示したことから、AC13 は顕微鏡的多発血管炎の活動期に特異的に ApoAI から切断され血中で増加し、その早期診断に有用と考えられた。また AC13 は血管内皮細胞からの IL-6 と IL-8 の分泌を増強したことから、好中球を遊走させ血管炎病態を増悪させる可能性が示された[3]。

本講演では ANCA 関連血管炎の診断と治療の概略に触れ、JMAAV 試験のサブ解析で得られた成果などを紹介する。

**文献:**

- [1] 尾崎・楨野・松尾ら（厚生省難治性疾患克服研究事業）: ANCA 関連血管炎の診療ガイドライン(2011)
- [2] Ozaki et al: Modern Rheumatol (2011, in press) DOI 10.1007/s10165-011-0525-5
- [3] Takakuwa et al; Arthritis Rheum (2011, in press) DOI 10.1002/art.30560