MPO特異的P-ANCA関連腎炎とMPO非特異的P-ANCA関連腎炎における臨床病理学的検討

大谷　浩*、涌井秀樹**、小松田　敦**、澤田賢一**
秋田組合総合病院 腎臓内科*、秋田大学医学部 第三内科**

Clinicopathological Differences between Myeloperoxidase-Specific and -Nonspecific P-ANCA-associated Renal Disease

Hiroshi Ohtani, Hideki Wakui, Atsushi Komatsuda, Kenichi Sawada
Department of Nephrology and Internal Medicine, Akita General Hospital *
The Third Department of Internal Medicine, Akita University School of Medicine **

＜緒　言＞

抗好中球細胞質抗体（ANCA）は1982年にDaviesらにより８人のpauci-immune typeの壊死性糸球体腎炎患者の血清において認められたとの報告が最初である[1]。その後、このANCAは間接蛍光抗体法にて２種類の異なった蛍光パターン、すなわち細胞質に優位に陽性を示すcytoplasmic-ANCA（C-ANCA）と核周囲に優位に陽性となるperinuclear-ANCA（P-ANCA）に分類されうることが判明した[2]。今日ANCAはWegener肉芽腫症や顕微鏡的血管炎（MPA）、Churg-Strauss症候群、腎限局性血管炎などの小動脈血管炎のマーカーとして広く使われており、Wegener肉芽腫症ではC-ANCAが、一方MPAやChurg-Strauss症候群、腎限局性血管炎ではP-ANCAが高頻度に陽性所見を呈することが知られている[2]。

ANCAの対応抗原に関して、C-ANCAはほとんど大部分がproteinase 3（PR3）に対する抗体であり[3]、一方P-ANCAの主要抗原はmyeloperoxidase（MPO）である[4]。しかし好中球内の他の抗原（elastase[5]やcathepsin G[6]、lactoferin[7]、lysozyme[8]、bactericidal／permeability-increasing protein（BPI）[9]、azurocidin[9]など）に対する抗体も蛍光抗体法にてP-ANCAパターンを呈することが知られている。これらの中で、cathepsin G-、lactoferin-、lysozyme-、BPI-、azurocidin-ANCAは炎症性腸疾患（クローン病や潰瘍性大腸炎など）や関節リウマチなどに密接に関連していることが知られているが、腎疾患との関連は必ずしも特異的とはいえない。

これらMPOに非特異的なP-ANCAはMPO関連の壊死性糸球体腎炎以外のP-ANCA関連壊死性糸球体腎炎に少ないながらも認められるがこれまで詳細な検討はなされていない。今回我々は、48例のMPO特異的P-ANCA関連腎炎患者（MPO特異群）と５例のMPO非特異的P-ANCA関連腎炎患者（MPO非特異群）においてその臨床病理学的差異に関して検討を行ったので報告する。

＜対象と方法＞

1990年から2004年までの15年間に秋田大学およびその関連施設において施行された腎生検数は総計3550例であった。そのうち pauci-immune type の P-ANCA 陽性壊死性糸球体腎炎は64例であった。これらのうち古典的結節性動脈周囲炎患者４例、プロピルチオウラシル関連腎症１例、コレステロール関連血管炎１例、その他今回の検討に適さない症例５例を除いた53例を対象とした。

P-ANCA の検出はエタノール固定した好中球を用いた既存の方法にて行った[10]。また、血清中の PR3-ANCA および MPO-ANCA は ELISA キットにより測定した。PR3-ANCA および MPO-ANCA 陰性例に対してはさらに elastase、cathepsin G、lactoferin、lysozyme、BPI，azurocidin に対する抗体の有無を ELISA キットにて検索した。

臨床的な血管炎の活動性に関しては、Birmingham Vasculitis Activity Score（BVAS）を用いて評価した[11]。血尿は以下のように尿中赤血球数をスコア化した。1-4high-power field（HPF）: score ０、5-10／ HPF: score １、11-50／ HPF: score ２、51-99／ HPF: score ３、＞100／ HPF: score ４。蛋白尿は、24時間蛋白尿にて表し、末梢血白血球数、CRP、血清クレアチニンも測定した。

また、治療として副腎皮質ステロイドの内服の有無、メチルプレドニゾロンパルス療法の有無、cyclophosphamide 投与の有無などを検討した。個体および腎生存率について比較検討し、死因に関しても明らかにした。

腎生検に関する検討では、半月体形成率および間質細胞浸潤、繊維化の評価（25％以下：score １、25〜49％：score ２、50％以上：score ３とスコア化）をおこなった。小動脈や細動脈における血管炎所見（フィブリノイド壊死や血管壁の炎症性変化）の有無についても評価した。

＜結　果＞

今回の対象患者（P-ANCA 陽性53例）のうち C-ANCA 陽性例は認めなかった。また、MPO 非特異的 P-ANCA 陽性５症例において MPO 以外の対応抗原検索で一例にのみ、BPI-ANCA を認めた。

表１に MPO 特異群と MPO 非特異群間における臨床病理学的所見の比較結果を示す。年齢、性、白血球数、CRP 値、血尿の程度において両群間に有意差は認めなかった。蛋白尿および半月体形成率に関しては MPO 非特異群において有意に高値を示し（それぞれ1.6±1.3ｇ／ day vs. 2.8±1.9ｇ／ day および44.8±27.1％ vs.71.8±18.4％）、血清 Cr 値は MPO 非特異群において高い傾向を示した（2.9±2.1㎎／dℓ vs. 3.3±2.4㎎／dℓ）。一方、BVAS は両群間に差を認めなかったが、腎病変を除いた BVAS スコアでは、MPO 特異群において有意に高値を示し（5.1±6.3 vs. 2.3±3.7）、小動脈、細小動脈における血管炎病変も MPO 特異群にのみ認められた（それぞれ19.4％ vs. ０％および35.7％ vs. ０％）。間質性病変（間質細胞浸潤および繊維化）については両群間に差を認めず、治療法に関しても、有意差を認めなかった。

予後に関する検討では、MPO 特異群、非特異群間で生存率に有意差を認めなかった（図１）。また腎生存率では MPO 特異群に比し、非特異群において有意に腎生存率の低下を認めた（図２）。

死因に関する検討では、観察期間中MPO特異群にて17例、MPO非特異群において1例の死亡を確認した（表2）。死因の約40％が感染症によるもの（7例）で最も多く、血管炎からの肺病変の進展によるものは2例であった。

表1．Comparison of Clinicopathological findings between MPO-specific and -nonspecific groups

	MPO-specific group (n = 48)	MPO-nonspecific group (n = 5)	P value
Age (years)	63 ± 12.8	68.5 ± 7.8	NS
Sex (male : female)	24 : 24	1 : 4	NS
Peripheral leukocyte count (/μl)	10,160 ± 5,770	7,390 ± 3,040	NS
Serum C-reactive protein (mg/dl)	6.8 ± 5.7	7.1 ± 7.5	NS
Scores of hematuria	2.7 ± 0.9	2.6 ± 1.0	NS
Proteinuria (g/day)	1.6 ± 1.3	2.8 ± 1.9	<0.05
Serum creatinine (mg/dl)	2.9 ± 2.1	3.3 ± 2.4	NS
BVAS	15.8 ± 4.6	13.8 ± 4.0	NS
BVAS excluding renal scores	5.1 ± 6.3	2.3 ± 3.7	<0.05
Crescent formation rate (%)	44.8 ± 27.1	71.8 ± 18.4	<0.05
Small arteritis (%)	19.4	0	NS
Arteriolitis (%)	35.7	0	NS
Scores of interstitial cell infiltration	2.2 ± 0.7	2.0 ± 0.8	NS
Scores of interstitial fibrosis	1.6 ± 0.6	1.9 ± 0.5	NS
Patients treated with oral corticosteroid (%)*	97.9	100	NS
Patients treated with mPSL pulse therapy (%)	76.6	100	NS
Patients treated with oral cyclophosphamide (%)	37.8	0	NS

Values are the mean ± standard deviation
BVAS = Birmingham Vasculitis Activity Score, NS = significant, mPSL = methylprednisolone

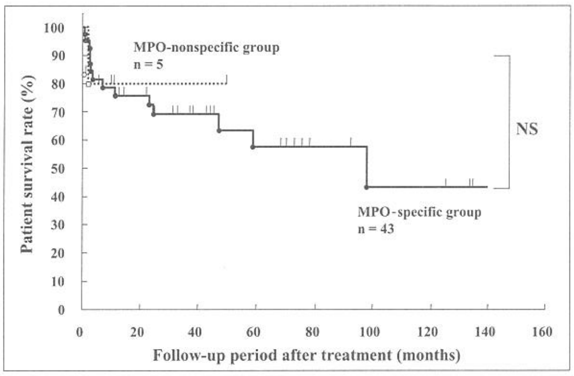

図1

表2．Causes of the 18 deaths in MPO-specific and -nonspecific groups

Cause of death	No. (%) of patients
MPO-specific group	
Progressive vasculitis	
Interstitial pneumonia	1 (5.6)
Pulmonary hemorrhage	1 (5.6)
Infectious side effects of treatment	
Bacterial pneumonia	5 (27.8)
Sepsis	1 (5.6)
Encephalitis	1 (5.6)
Stroke	2 (11.1)
Sudden death	2 (11.1)
Rupture of dissecting aneurysm	1 (5.6)
Pancreatic cancer	1 (5.6)
Fulminant viral hepatitis	1 (5.6)
Unknown	1 (5.6)
MPO-nonspecific group	
Gastrointestinal hemorrhage	1 (5.6)

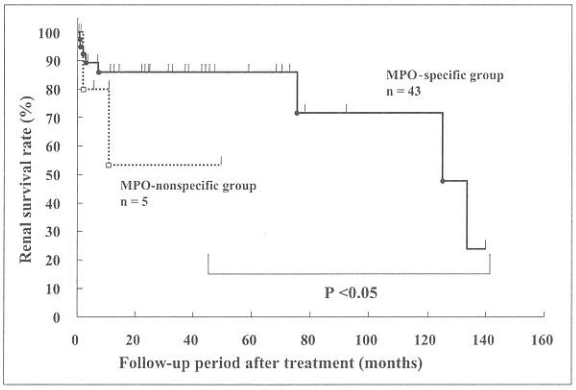

図2

＜考　察＞

ANCAは多種の疾患に認められる自己抗体であり、好中球内における種々の対応抗原の存在が知られている。その中でも、PR3-ANCAとMPO-ANCAはそれぞれ、Wegener肉芽腫症およびMPA（腎限局型を含む）に高い特異性を持つ[2]。PR3-ANCAに関連した腎病変とMPO-ANCAに関連した腎病変の差異に関しては、Franssenらが92名の患者において検討している[12]。その中で彼らは、MPO-ANCA群よりもPR3-ANCA群において腎病変はより活動性であり、腎機能障害の進行も早いと述べている。

P-ANCA関連腎症において、大部分の対応抗原はMPOであるが、少数例においてMPO以外を対応抗原としていることが知られている。しかしこれまで、MPO関連腎症と非MPO関連腎症において臨床病理学的な検討を行った報告はなく、今回我々は、両群間における検討を行った。

今回の検討において、蛋白尿レベルと半月体形成率においてMPO非特異群がMPO特異群より有意に高値であり、また、血清Cr値はMPO非特異群において高値である傾向を示した。これらのことは、MPO非特異群においては、MPO特異群に比し、より強く腎障害をきたすと考

えられる。一方、腎病変スコアを除いたBVASはMPO非特異群よりもMPO特異群において有意に高値であり、小動脈および細小動脈におけるフィブリノイド壊死や、炎症細胞浸潤などの血管炎病変は、MPO特異群においてのみ認められた。これらの結果は、血管炎病変とくに腎外血管炎病変はMPO特異群に強く生ずると考えられる。

MPO-ANCA以外の特異抗原検索に関しては、MPO非特異群においてelastase、cathepsin G、lactoferin、lysozyme、BPI、azurocidinについて検討したが、一例にのみ、BPI-ANCAが陽性であった。しかしこれまで、BPI-ANCAの腎病変における特異性は示されていない。

今後、MPO非特異群の症例を増やしたさらなる検討と、合わせて特異抗原別の、腎を含めた血管病変の特徴について検討する必要がある。また今回の検討から、急速進行性の腎障害例において、MPOおよびPR3-ANCA陰性でも両者陰性のP-ANCAによる急速進行性腎炎可能性もあり、注意が必要であると考えられる。

参考文献

1) Davies DJ, Moran JE, Niall JF: Segmental necrotizing glomerulonephritis with antineutrophil antibody: possible arbovirus aetiology? Br Med J 285: 606, 1982.

2) Savige J, Davies D, Falk RJ, Jennette JC, Wiik A: Antineutrophil cytoplasmic antibodies and associated diseases: a review of the clinical and laboratory features. Kidney Int 57: 846-862, 2000.

3) Niles JL, McCluskey RT, Ahmad MF, Arnaout MA: Wegener's granulomatosis autoantigen is a novel neutrophil serine proteinase. Blood 74: 1888-1893, 1989.

4) Falk RJ, Jennette JC: Anti-neutrophil cytoplasmic autoantibodies with specificity for myeloperoxidase in patients with systemic vasculitis and idiopathic necrotizing and crescentic glomerulonephritis. N Engl J Med 318: 1651-1657, 1988.

5) Gallicchio MC, Savige JA: Detection of anti-myeloperoxidase and anti-elastase antibodies in vasculitides and infections. Clin Exp Immunol 84: 232-237, 1991.

6) Halbwachs-Mecarelli L, Nusbaum P, Noel LH, Reumaux D, Erlinger S, Grunfeld JP, Lesavre P: Antineutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA) directed against cathepsin G in ulcerative colitis, Crohn's disease and primary sclerosing cholangitis. Clin Exp Immunol 90: 79-84, 1992.

7) Peen E, Almer S, Bodemar G, Ryd□n B-O, Sj`lin C, Tejle K, Skogh T: Anti-lactoferrin antibodies and other types of ANCA in ulcerative colitis, primary sclerosing cholangitis, and Crohn's disease. Gut 34: 56-62, 1993.

8) Schmitt WH, Csernok E, Flesch BK, Hauschild S, Gross WL: Autoantibodies directed against lysozyme: a new target antigen for anti-neutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA). Adv Exp Med Biol 336: 267-272, 1993.

9) Yang JJ, Tuttle R, Falk RJ, Jennette JC: Frequency of anti-bactericidal/permeability-increasing

protein (BPI) and anti-azurocidin in patients with renal disease. Clin Exp Immunol 105: 125-131, 1996.

10) Saleh A, Stone JH: Classification and diagnostic criteria in systemic vasculitis. Best Pract Res Clin Rheumatol 19: 209-221, 2005.

11) Luqmani RA, Bacon PA, Moots RJ, Janssen BA, Pall A, Emery P, Savage C, Adu D: Birmingham vasculitis activity score (BVAS) in systemic necrotizing vasculitis. Q J Med 87: 671-678, 1994.

12) Franssen CFM, Gans ROB, Arends B, Hageluken C, Ter Wee PM, Gerlag PGG, Hoorntje SJ: Differences between anti-myeloperoxidase- and anti-proteinase 3-associated renal disease. Kidney Int 47: 193-199, 1995.