

ANCA関連糸球体腎炎の新組織分類による予後調査

奈良瑞穂、富樫 賢、面川 歩、奥山 慎、小松田 敦、涌井秀樹、澤田賢一
秋田大学血液・腎臓・膠原病内科

Prognostic Research in Patients with Anti-neutrophil Cytoplasmic Antibody(ANCA)- Associated Vasculitis by New Histopathologic Classification

Mizuho Nara, Masaru Togashi, Ayumi Omokawa, Shin Okuyama,
Atsushi Komatsuda, Hideki Wakui, Kenichi Sawada
Department of Hematology, Nephrology, and Rheumatology,
Akita University Graduate School of Medicine

<緒言>

ANCA関連血管炎は急速進行性糸球体腎炎における最多の原因であり、その診断には腎生検が必須である。ANCA関連糸球体腎炎に対する腎生検は予後を予測するのに有効であることは知られていたが、病理組織診断における分類法は確立されていなかった。今回、ANCA関連糸球体腎炎の半月体の硬化の割合を加えた新しい予後分類が提唱され、不可逆的な変化を考慮し予後を検討することが可能となった¹⁾。この新分類を用いて、当施設と関連病院のANCA関連糸球体腎炎の症例において、予後を解析した。

<対象と方法>

1990年から2010年までに当施設と関連病院で施行した腎生検3,604例中、ANCA関連糸球体腎炎は67例（男性：女性=41：26、平均年齢66.8歳）であった（Table 1）。それらのうち54例は組織分類と追跡調査が可能であり、1年後および5年後のeGFRとeGFR変化率、全生存率や腎生存率を各群間で比較した。

Table 1. Clinical characteristics of patients.

Class (n)	Age	Sex (M : F)	Hemodialysis	Alive	mPSL-pulse
Focal (17)	69.3 ± 7.3	12 : 5	0	8	8
Crescentic (8)	68.6 ± 4.6	4 : 3	2	3	5
Mixed (19)	65.8 ± 10.6	6 : 13	0	11	12
Sclerotic (10)	63.2 ± 11.8	5 : 5	3	3	5

組織分類は、Berdenら¹⁾の報告に基づき、全硬化糸球体が50%以上をSclerotic群、正常糸球体が50%以上をFocal群、細胞性半月体が50%以上をCrescentic群、それ以外をMixed群とした(Figure 1)。また、病理組織上、以下のように定義した。

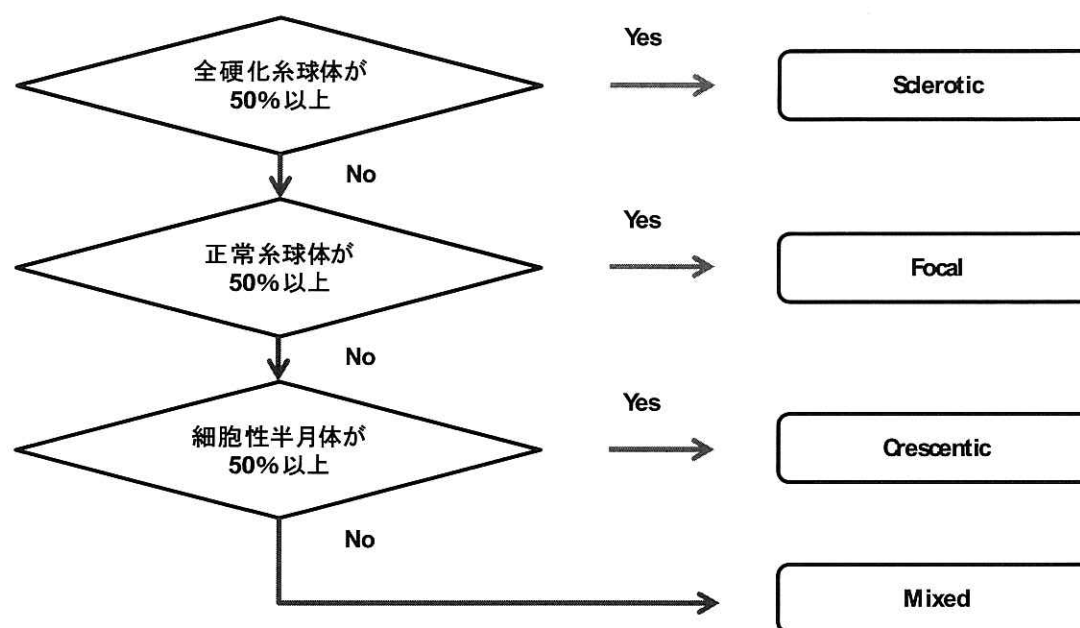


Figure1. Classification flowchart of ANCA-Associated Glomerulonephritis.

- 全糸球体数：切片の端にある等で不完全な糸球体は総数に含めない。
- 正常糸球体：血管病変・全硬化/分節性硬化・癒着・ポーマン囊が破壊されたものや不整な基底膜・その他血管炎と無関係な病変は除く。4個以下の好中球・リンパ球・単球などのわずかな炎症細胞浸潤や軽微な虚血性変化は正常糸球体に含めるものとする。
- 半月体：細胞性半月体は、細胞成分のみで構成されるものとし、線維性半月体はポーマン囊を満たす線維芽細胞を伴う線維病変とする。
- 全硬化糸球体：80%以上の硬化とする。

また、統計学的検討は、各組織分類別のeGFRとその変化率はKruskal-Wallis検定、各群間の有意差検定はMann-Whitney検定、全生存率・腎生存率はKaplan-Meier法とその組織分類別の有意差はlog-rank検定で行った。

<結果>

抗体陽性率

今回検討した54例すべてMPO-ANCA陽性であった。

1年後・5年後のeGFRとその変化率

検討した54例における1年後・5年後のeGFRとその変化率をTable 2に示した。Focal群、

Crescentic群、Mixed群、Sclerotic群において、Entry時のeGFR (ml/分/1.73m²) の平均値はそれぞれ49.1、12.4、17.4、13.3、1年後のeGFRは52.9、25.5、31.3、15.5、5年後のeGFRは60.9、33.9、29.1、7.4であった。また、eGFRの変化率は、1年後でそれぞれ2.2、10.1、14.8、2.2、5年後でそれぞれ4.0、18.0、10.7、-8.7であった (Table 2)。

Table 2. Renal outcome according to classes. (Mean±SD (n))

	eGFR Entry	eGFR 12months	Δ eGFR 12months	eGFR 60months	Δ eGFR 60months
Focal	49.1±26.2 (17)	52.9±11.4 (14)	2.2±24.1 (14)	60.9±17.6 (9)	4.0±30.3 (9)
Crescent	12.4± 5.1 (8)	25.5± 6.3 (4)	10.1± 8.2 (4)	33.9± 9.4 (3)	18.0± 9.4 (3)
Mixed	17.4± 9.6 (19)	31.3±20.4 (13)	14.8±17.7 (13)	29.1± 9.2 (5)	10.7± 9.6 (5)
Sclerotic	13.3± 4.9 (10)	15.5± 4.1 (6)	2.2± 4.4 (6)	7.4± 3.4 (3)	-8.7± 7.4 (3)

1年後のeGFRでは、Focal群と他群、Mixed群とSclerotic群、全群間において有意差が認められた。5年後のeGFRでは、Focal群とSclerotic群においてのみ有意差が認められた。1年後のeGFRの変化率では、Sclerotic群とその他の群において有意差が認められた。5年後のeGFRの変化率では、Sclerotic群とその他の群、全群間において有意差が認められた (Figure 2)。

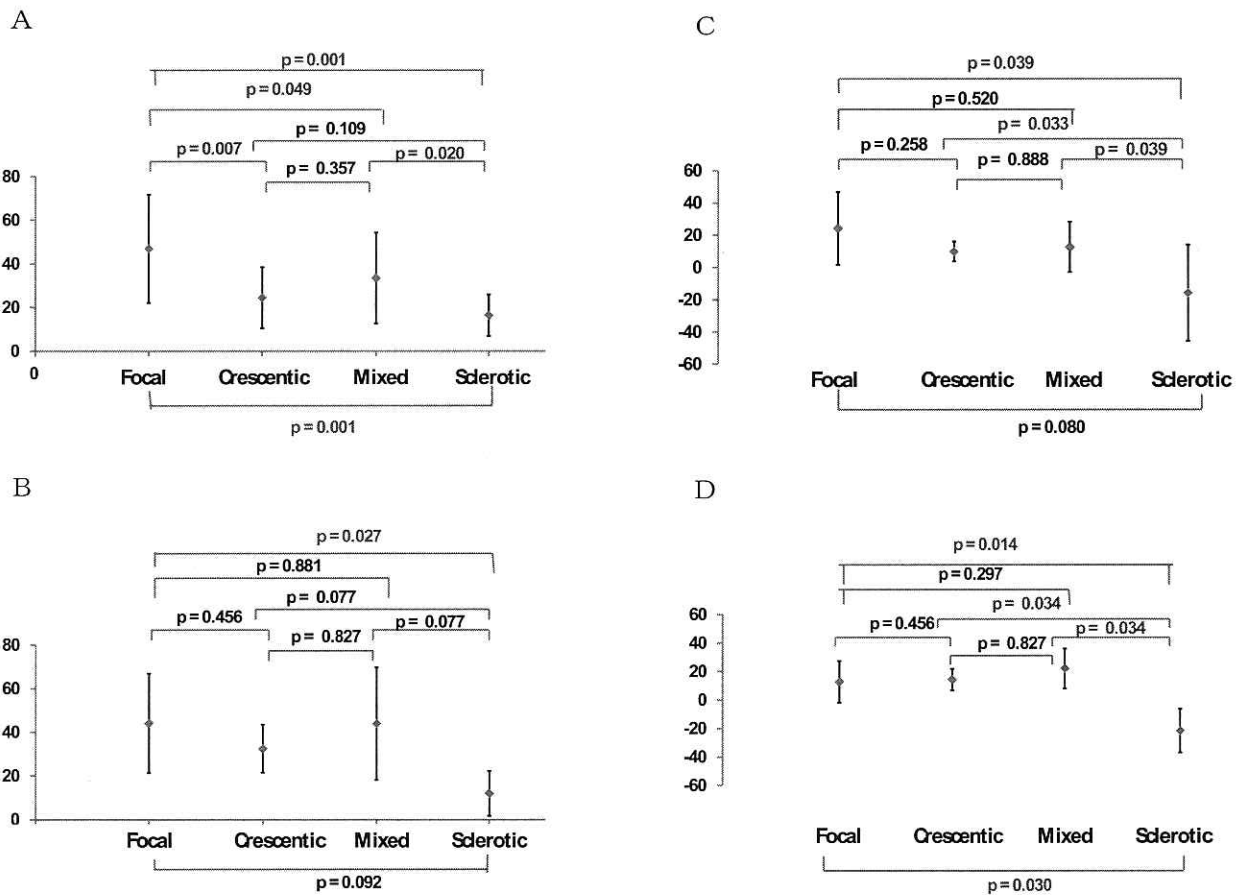


Figure 2. eGFR at 1 year(A), eGFR at 5 year(B), ΔeGFR at 1 year(C), ΔeGFR at 5 year(D)

全生存率・腎生存率

群別の全生存率では、Crescentic群やSclerotic群において生存率が低下傾向を示した。腎生存率は、Sclerotic群において有意に低下していた。全生存率と腎生存率を合わせてみると、Crescentic群とSclerotic群で低下傾向であった (Figure 3)。

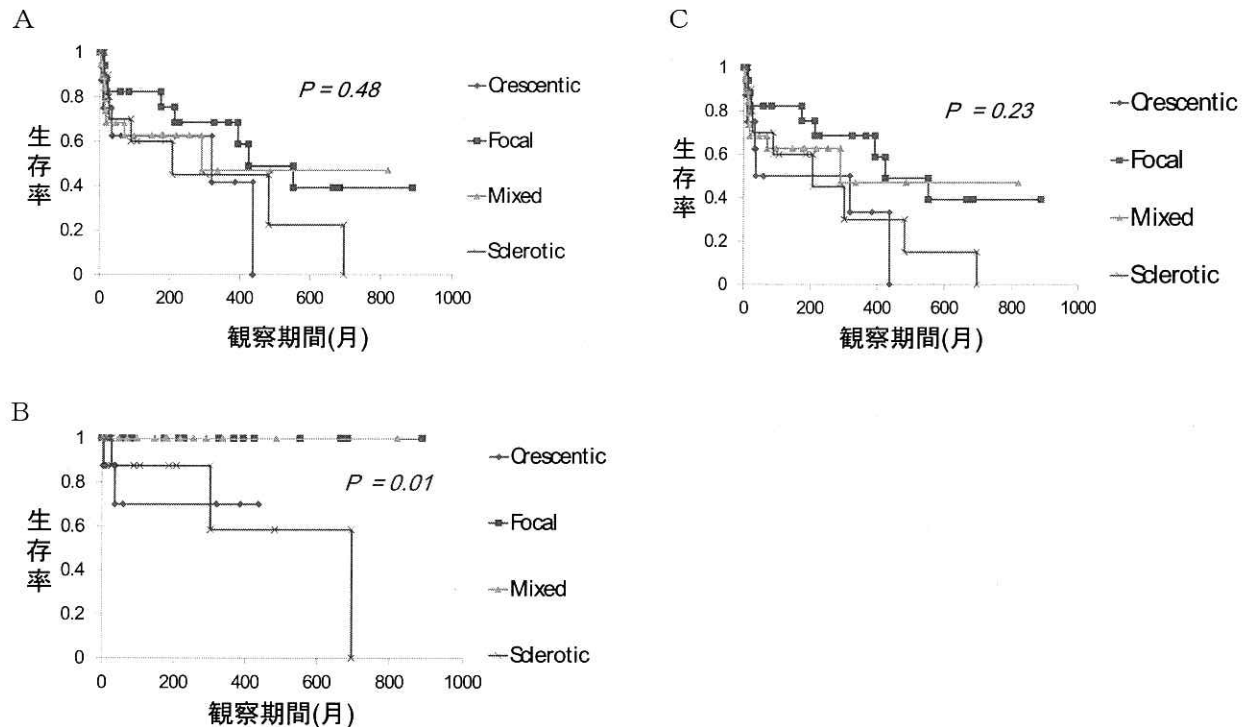


Figure3. Patients survival(A), Renal survival(B),Patients survival+Renal survival(C).

<考察>

ANCA関連血管炎は、Wegener症候群や顕微鏡的血管炎などに代表され、しばしば腎障害を来たすが、腎合併症は疾患予後・生命予後に関わる重要な因子である²⁾。そのため腎生検は必須ともいえる検査である。わが国では厚生労働省進行性腎障害調査研究班による組織分類があるものの、その組織分類と治療開始前腎機能には関連があったが、間質や血管等の評価も必要でやや煩雑であった³⁾。Berdenら¹⁾は、2010年にANCA関連糸球体腎炎の新組織分類を提唱したが¹⁾、これは簡便な分類で予後を予測することができるものであり、それをもとに当施設において予後調査を行った。

当施設および関連施設において組織分類と追跡調査が可能だったのは54例で、その内訳はFocal群17例、Crescentic群8例、Mixed群19例、Sclerotic群10例であった。Berdenら¹⁾によると、100例中Focal群16例、Crescentic群55例、Mixed群16例、Sclerotic群13例であり、我々の検討ではCrescentic群が少なかった。

Entry時のeGFRは、Berdenら¹⁾はFocal群が平均56.4ml/分/1.73m²、Crescentic群が11.2ml/分/1.73m²、Mixed群が15.4ml/分/1.73m²、Sclerotic群が10.8ml/分/1.73m²と報告しているが、我々の検討ではFocal群が49.1ml/分/1.73m²で最も高く、Crescentic群が12.4ml/分/1.73m²で最低値であった。

1年後の結果では、eGFRはBerdenら¹⁾の検討も我々の検討でもFocal群が最高値であり、それぞれ63.3ml/分/1.73m²、52.9ml/分/1.73m²であった。また、ΔGFRはBerdenら¹⁾でCrescent群が最も高く4.3、我々の検討ではMixed群が最も高い14.8であった。また、5年後の結果では、eGFRはBerdenら¹⁾の検討でも我々の検討でも、Focal群が最高値であり、それぞれ65.6ml/分/1.73m²、60.9ml/分/1.73m²であり、変化率はどちらもCrescentic群が最も高くそれぞれ5.2、18.0であった。また、1年後と5年後でBerdenら¹⁾の検討も我々の検討でもSclerotic群はeGFRもその変化値も最低値であった。eGFRに関しては、Focal群の糸球体傷害は一部にとどまっているため、eGFRは高値を示し、Crescentic群は治療介入によって腎機能が回復しうるため、eGFRの変化率は最も高かったと考える。また、1年後のeGFRの変化率がBerdenら¹⁾の検討ではCrescentic群が最高値に対し我々の検討でMixed群が最高値になっているが、これはBerdenら¹⁾の検討ではCrescentic群が75例中40例(53.3%)を占めるのに対し、我々では54例中8例(14.8%)と症例数が少ないことが一因に挙げられる可能性がある。

また、全生存率はCrescentic群やSclerotic群において低下傾向が認められた。これは、Crescentic群は疾患活動性が高度であることが一因と考えられ、Sclerotic群ではすでに治療介入のメリットが少ないと判断して積極的な免疫抑制を控えていた可能性が考えられた。

<結語>

ANCA関連糸球体腎炎の、半月体の硬化の割合を加えた新しい予後分類を用いて、当施設および関連病院の症例の予後を解析した。新分類は簡便であり、1年後・5年後の予後を反映しており、有用であると考えられた。Berdenら¹⁾の分類を用いてANCA関連腎炎の予後調査を行った論文には他にIwariki⁴⁾らの検討があり、これは2000年から2010年までにANCA関連糸球体腎炎と診断された122例において、群別にentry時・1年後のeGFRや10年後の腎生存率をみたものである。この検討では、entry時のeGFRがFocal群38.1ml/分/1.73m²、Crescentic群12.0ml/分/1.73m²、Mixed群16.5ml/分/1.73m²、Sclerotic群12.4ml/分/1.73m²であった。1年後のeGFRはFocal群45.7ml/分/1.73m²、Crescentic群24.5ml/分/1.73m²、Mixed群26.0ml/分/1.73m²、Sclerotic群16.9ml/分/1.73m²であり、やはりSclerotic群で最低値をとった。10年後の腎生存率はSclerotic群で最も低く、Focal群最も予後がよいという結果であった(log-rank test, p<0.001) この検討でもBerdenら¹⁾の検討と同様な結果を示しており、今後前向き研究で症例を蓄積し検討をすすめていく必要がある。

文 献

- 1) Berden AE, Ferrario F, Hagen EC et al. : Histopathologic Classification of Anca-Associated Glomerulonephritis. J Am Soc Nephrol. 21 : 1628-1636, 2010
- 2) Mukhtyar C, Flossmann O, Hellmich B, et al. : Outcomes from studies of

antineutrophil cytoplasm antibody associated vasculitis. *Ann Rheum Dis* 67 : 1004-1010, 2008

- 3) ANCA関連血管炎の診療ガイドライン、尾崎承一、牧野博史、松尾清一編、厚生労働省 難治性疾患克服研究事業、2011
- 4) Iwariki T, Fujimoto S et al. : Validation of a newly proposed histopathological classification in Japanese patients with anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated glomerulonephritis. *BMC Nephrology* 14 : 2013