

見逃さない！ ANCA 関連血管炎 〈腎炎症例を中心とした診療のコツ〉



亀田総合病院腎臓高血圧内科部長

鈴木 智

2006 年聖マリアンナ医科大学卒業。2016 年聖マリアンナ医科大学大学院修了。千葉東病院アレルギー科、聖マリアンナ医科大学腎臓高血圧内科、筑波大学腎血管病理学特別研究生を経て、2018 年より現職。2022 年から福島県立医科大学大学院研究科臨床疫学分野の博士研究員を併任。腎炎、腎病理をサブスペシャリティとし、ANCA 関連血管炎、MGRS などに力を入れている。

私が伝えたいこと

- ANCA 関連血管炎を疑うことは難しくない。
- ANCA 関連血管炎の腎病理像は多彩である。
- ANCA 関連血管炎の治療は急速に進歩しており、ステロイドを少なくすることや、早期に中止にできる可能性がある。

1 はじめに	p02
2 AAV の病態と分類	p02
3 検査について	p07
4 治療の基本方針	p13
5 おわりに	p21

アイコン説明

-  注意事項／課題・問題点
-  補足的事項／エッセンス
-  お役立ち／スキルアップ
-  関連情報へのリンク

ご利用にあたって

本コンテンツに記載されている事項に関しては、発行時点における最新の情報に基づき、正確を期するよう、著者・出版社は最善の努力を払っております。しかし、医学・医療は日進月歩であり、記載された内容が正確かつ完全であると保証するものではありません。したがって、実際、診断・治療等を行うにあたっては、読者ご自身で細心の注意を払われるようお願いいたします。

本コンテンツに記載されている事項が、その後の医学・医療の進歩により本コンテンツ発行後に変更された場合、その診断法・治療法・医薬品・検査法・疾患への適応等による不測の事故に対して、著者ならびに出版社は、その責を負いかねますのでご了承下さい。

HTML 版

スマホでも読みやすいブラウザ表示です。本コンテンツ購入後、無料会員登録することでご利用いただけます。

無料会員登録

無料会員登録の手順とシリアルナンバーによる HTML 版の閲覧方法の解説です。

オリジナルコンテンツ

日本医事新報社のオリジナル Web コンテンツの一覧をご覧ください。

1 はじめに

ANCA関連血管炎(antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: AAV)は、Chapel Hill Consensus Conference (CHCC)で提唱されたChapel Hill分類で定義される、主に小型から中型の血管を障害する自己免疫性炎症性疾患であり、抗好中球細胞質抗体(ANCA)の出現を特徴とする疾患群である。AAVは顕微鏡的多発血管炎(microscopic polyangiitis: MPA)、多発血管炎性肉芽腫症(granulomatosis with polyangiitis: GPA)、および好酸球性多発血管炎性肉芽腫症(eosinophilic granulomatosis with polyangiitis: EGPA)の3疾患に分類される。そのほかには、MPAの中で腎病変のみを認める腎限局型血管炎(renal limited vasculitis: RLV)、薬剤性血管炎も含まれる¹⁾。これらの疾患は進行性で、多臓器に障害を引き起こす。特に腎臓や肺の障害は患者の生命予後に直結するため、迅速な診断と治療介入が不可欠である。

本疾患群は稀少疾患であり、日本における推定有病率はおよそ6000～7000人に1人とされている。これまでは、初期症状が非特異的であることも少なくないため、早期診断が困難であった。しかし、近年は、疾患啓発が進んだことや、重要な検査である血清のANCAの測定が簡便となり、施設によっては施設内で検査をし、その日のうちに結果を確認することができるため、以前より早期診断ができるようになってきた。

加えて、ステロイド中心の治療から、免疫抑制薬や補体に対する治療が登場したことにより、近年は寛解可能な疾患へと位置づけが変わってきた。そのため、短期的な生命予後や臓器予後の改善だけでなく、ステロイドや免疫抑制療法に伴う感染症を避けることや、生活習慣病管理を含めたADLやQOLの向上などの長期的な課題も重要となってきた。本稿では、AAVの基本的な病態、臨床症状から最新の診断・治療戦略について解説し、実臨床における診療の質向上の一助になることを期待している。



Link 〈Web医事新報掲載記事〉

顕微鏡的多発血管炎(MPA) [私の治療]



Link 〈Web医事新報掲載記事〉

多発血管炎性肉芽腫症(GPA) [私の治療]



Link 〈Web医事新報掲載記事〉

好酸球性多発血管炎性肉芽腫症(EGPA): アレルギー性肉芽腫性血管炎(チャージ・ストラウス症候群) [私の治療]



2 AAVの病態と分類

1 疫学

AAVは、稀少疾患に分類されるが、免疫関連疾患の中では頻度が比較的高い血管炎症候群である。日本におけるAAVの推定有病率は約15.2人/10万人、年間発症率は2.4～3.0人/10万人程度とされている。欧州と比較すると、MPAの割合が高く、PR3-ANCAよりもMPO-ANCA陽性例が優

日本では「ANCA関連血管炎診療ガイドライン2023」、国際的には「KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the Management of Antineutrophil Cytoplasmic Antibody (ANCA)」がAAVのガイドラインとして示されている。

位である点が特徴的であり、人種差や環境要因の影響が考えられている²⁾。わが国に多いMPAの平均発症年齢は71.1歳であり、AAVは腎障害の合併が多く、特に高齢者に初発した血尿ではANCA関連腎炎を念頭に置くことは重要である³⁾。加えて、腎炎を示す尿所見を伴い、数週から数カ月の経過で急速に腎不全が進行する「急速進行性腎炎症候群(rapidly progressive glomerulonephritis: RPGN)」は生命予後に大きく関わるため、AAVの重要な合併症である。日本からの報告では、RPGNの原因として、AAVが67.9%と最も多く⁴⁾、また、ANCAと抗糸球体基底膜抗体(抗GBM抗体)がともに陽性となる例が5.8%ある⁵⁾。抗GBM抗体型腎炎は、ANCA関連腎炎より重症度が高く、RPGNの場合は、MPO-ANCA、PR3-ANCAに加えて抗糸球体基底膜抗体の測定も重要となる。

2 病態の概念

AAVは、ANCAの出現を特徴とする自己免疫性小型血管炎である。遺伝的素因(HLAなど)があるところに、環境要因(感染症や薬剤など)が加わり、好中球が活性化する。ANCAは、活性化した好中球の表面に一時的に発現したミエロペルオキシダーゼ(myeloperoxidase: MPO)やプロテイナーゼ3(proteinase 3: PR3)に結合し、好中球の脱顆粒は活性酸素、プロテアーゼ、好中球細胞外トラップ(neutrophil extracellular traps: NETs)の放出につながり、内皮細胞を障害する。ケモカインとPR3とMPOの組織沈着は、自己反応性T細胞と単球の動員をもたらし、組織傷害を増大させ、血管壁の炎症・壊死性変化をきたす¹⁾。この過程には、補体C5aの関与がきわめて重要であることが近年明らかとなり、C5a受容体阻害薬アバコパンの臨床応用につながっている。

3 AAVの分類

AAVは、主にMPA、GPA、EGPAにわかれる。これらを分類するために、古くからWattsのアルゴリズムが使用されてきたが、3つの疾患の新しい分類基準が、2022年に米国リウマチ学会/欧州リウマチ学会(ACR / EULAR)から発表された(表1a⁶⁾、b⁷⁾、c⁸⁾)。この3つの分類基準を見ると、それぞれの疾患の特徴がわかる。MPAは、壊死性半月体形成性糸球体腎炎が高頻度にみられ、肺出血、間質性肺炎などの肺疾患の合併も多く、MPO-ANCA陽性が重視されている。GPAは、壊死性肉芽腫性炎症と血管炎を併生し、耳鼻咽喉科領域の症状(副鼻腔炎、中耳炎など)が初発症状となり、典型的には鼻→肺→腎の順番で進行することが多く、PR3-ANCA陽性が重視されている。EGPAは、好酸球増多症と喘息の病歴を有する患者に発症することが特徴であり、末梢神経障害(多発性単神経炎)や筋炎など多彩な臓器病変を伴い、ANCA陰性例が比較的多く(約50%)、ANCA陰性では腎炎の合併は稀である。

表1 米国リウマチ学会/欧州リウマチ学会によるAAVの分類

a MPAの分類基準

臨床基準	点数
鼻の病変：血性鼻漏、潰瘍、痂皮形成、うっ血、鼻閉、鼻中隔欠損/穿孔	-3
検査基準（血液、画像、生検）	点数
核周型ANCA (p-ANCA) またはMPO-ANCA陽性	+6
胸部画像検査で肺線維症または間質性肺疾患	+3
生検でpauci-immune型糸球体腎炎	+3
細胞質型ANCA (c-ANCA) またはPR3-ANCA陽性	-1
血中好酸球数 $\geq 1000/\mu\text{L}$	-4

5点以上で感度90.8%, 特異度94.2%

(Databaseの検証では、感度82.4%, 特異度92.5%)

(文献6より作成)

b GPAの分類基準

臨床基準	点数
鼻の病変：血性鼻漏、潰瘍、痂皮形成、うっ血、鼻閉、鼻中隔欠損/穿孔	+3
軟骨病変（耳や鼻の軟骨の炎症、嚔声や吸気性喘鳴、気管支内病変、鞍鼻）	+2
伝音性難聴または感音性難聴	+1
検査基準（血液、画像、生検）	点数
細胞質型ANCA (c-ANCA) またはPR3-ANCA陽性	+5
胸部画像検査で肺結節、腫瘤、または空洞形成	+2
生検で肉芽腫、血管外肉芽腫性炎症、巨細胞	+2
画像検査で、鼻・副鼻腔の炎症、コンソリデーション、液体貯留、または乳様突起炎	+1
生検でpauci-immune型糸球体腎炎	+1
核周型ANCA (p-ANCA) またはMPO-ANCA陽性	-1
血中好酸球数 $\geq 1000/\mu\text{L}$	-4

5点以上で感度92.5%, 特異度93.8%

(Databaseの検証では、感度83.8%, 特異度94.6%)

(文献7より作成)

c EGPAの分類基準

臨床基準	点数
閉塞性気道疾患	+3
鼻ポリープ	+3
多発性単神経炎、運動神経障害	+1
検査基準（血液、画像、生検）	点数
血中好酸球数 $\geq 1000/\mu\text{L}$	+5
血管外的好酸球優位の炎症所見、骨髓中の好酸球増多	+2
顕微鏡的血尿	-1
細胞質型ANCA (c-ANCA) またはPR3-ANCA陽性	-3

6点以上で感度84.9%, 特異度99.1%

(Databaseの検証では、感度75%, 特異度99%)

(文献8より作成)

日本のコホートでも、この分類基準が検証され、Wattsのアルゴリズムに比べて、GPAとの分類不能が減り、MPAが増えた。最終的には477人の患者のうち、それぞれMPA (75.6%), GPA (9.9%), EGPA (10.7%), 分

また、AAVの鑑別で最も重要な疾患の1つに感染性心内膜炎 (infective endocarditis: IE) がある。IE ではMPO-ANCAでなくPR3-ANCAが陽性であることが多いとされている。しかし、報告によると、ANCAの陽性・陰性にかかわらずIEの臨床症状に差は認められなかった¹¹⁾。そのため、PR3-ANCAが陽性の場合、慎重になる必要がある。個人的な経験でも、PR3-ANCA陽性の血管炎疑いで、血液培養が陽性となり、IEの診断であったことは一度や二度ではない。当科においても、PR3-ANCA陽性、発熱、腎機能障害、蛋白尿、血尿を認め、腎生検の翌日に血液培養で発育が遅い菌が陽性となり、IE関連の腎炎と診断された症例を経験した¹²⁾。PR3-ANCA陽性で、GPAらしくない場合は、血液培養や心エコーを検討する必要がある。なお、薬剤性の場合は両ANCAが陽性になることや、抗核抗体が陽性になることがあり、病歴聴取の際に注意が必要となる。AAVのMPA/GPA/EGPAのsubtypeではなく、MPO-ANCA、PR3-ANCAの抗原ごとにわけた臨床的特徴を示す(表3b)¹⁾。EGPAは、ANCA陽性が陰性かで特徴が異なることもあり、抗原ごとにわける考え方は理にかなっており、わかりやすいかもしれない。



Link 〈Web医事新報掲載記事〉

FOCUS: ちゃんと知りたい 感染性心内膜炎



Link 〈Web医事新報掲載記事〉

6カ月以上持続する発熱とPR3-ANCA陽性を認めた感染性心内膜炎 [難渋症例から学ぶ診療のエッセンス (113)]

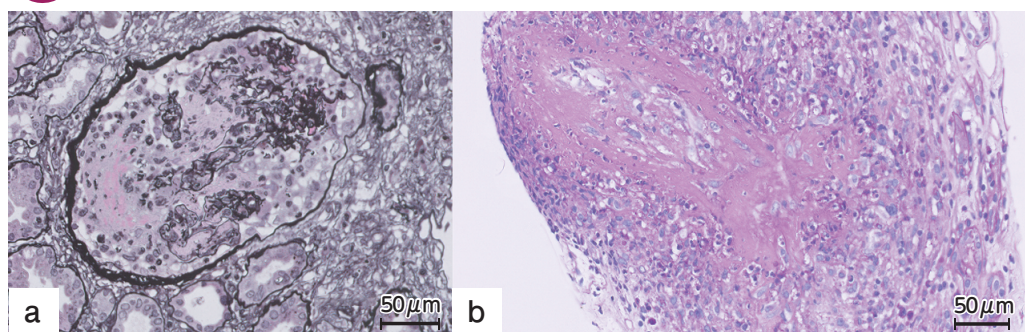


2 病理所見

AAVに共通する病理所見は、壊死性血管炎であり、小動脈・細動脈・毛細血管・細静脈に好中球浸潤とフィブリノイド壊死が認められる。

AAVで生検が行われることが最も多い腎臓においては、壊死を伴う半月体形成性糸球体腎炎が高頻度に認められ、腎障害の重症度評価において重要な情報となる。その他には、主に弓状動脈～小葉間動脈にみられる動脈内膜炎、などがみられる(図1)。

図1 腎生検の病理像



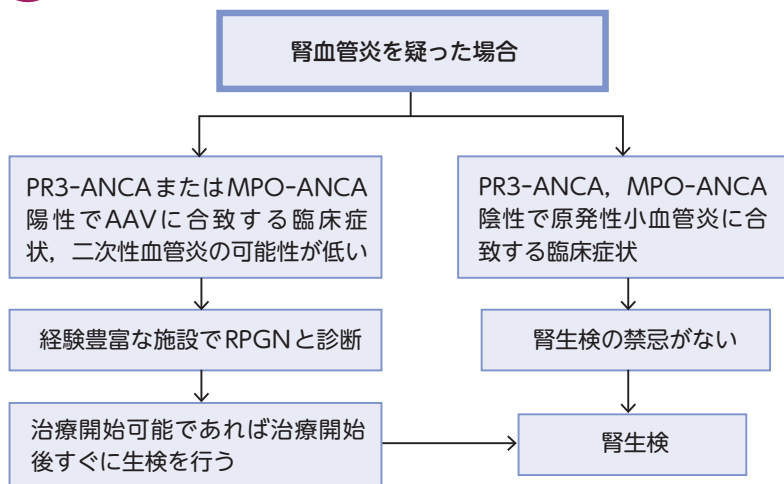
a:糸球体の壊死性細胞性半月体, b:小葉間動脈のフィブリノイド壊死を伴う動脈内膜炎

その他の生検は、皮膚、側頭動脈は比較的簡便に行われているが、肺や心臓、末梢神経、消化管などは感度や侵襲度の点から施行されることは多くない。

3 腎生検の意義

AAVを代表とする腎臓の血管炎が疑われたときは、特にRPGNの場合は生検を待たずに治療を開始することがKidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) のガイドラインでは推奨されている(図2)¹³⁾。AAVの治療で重要なことは早期に診断し、早期に治療を開始することである。

図2 腎生検のフローチャート



(文献13より作成)

基本的には、蛋白尿、血尿(糸球体型)、腎機能障害を認め、MPO-ANCAが陽性であれば、AAVの可能性がきわめて高い。その場合は腎生検の結果を待つ必要はない。一方で、PR3-ANCAが陽性の場合、慎重になる必要がある。筆者の経験でも、PR3-ANCA陽性の血管炎疑いで、血液培養が陽性となり、上述したようにIEの診断であったことは一度や二度ではないため、血液培養や心エコーを検討する必要がある。

実臨床では全身状態が悪いことや、抗血小板薬や抗凝固薬を内服しているために、生検が難しいことは少なくない。また、初期治療において、腎生検の結果は必要ないかもしれない。では、古くから行われている腎生検の意義は何であろうか。

(1) 血管炎の組織学的診断

上述したように、最も多く施行される腎生検では、糸球体に半月体や壊死性病変、血管には動脈内膜炎などの所見がみられる。指定難病の申請の際に使用されている、日本のMPA診断基準の検査所見では、「細動脈・毛細血管・後毛細血管細静脈の壊死、血管周囲の炎症性細胞浸潤」となっており、生検の結果が重視されている。そのため、特に腎限局型の場合は、生検をすることは重要である。

半月体は多くの症例でみられるが、動脈内膜炎は全例にみられるわけでは