

ANCA (anti-neutrophil cytoplasmic antibody) 関連腎炎

(はじめに)

ANCA 関連腎炎は、1980年代後半から1990年前半にかけて確立した概念です。血清中の抗好中球細胞質抗体 (ANCA) が陽性であることを絶対条件とし、臨床的に急速進行性糸球体腎炎 (RPGN) を呈し、病理組織学的に半月体形成性糸球体腎炎を呈することを特徴とします。検出されるサブセットから MPO-ANCA 関連腎炎と PR3-ANCA 関連腎炎に分けられますが、我が国では前者 (MPO-ANCA 関連腎炎) が圧倒的に多く、しかも高齢者に発症しやすいことがわかっています。

(ANCA : 抗好中球細胞質抗体とは?)

ANCA は、1982年に RPGN の患者血清中に同定された自己抗体で、顕微鏡的多発血管炎、Wegener 肉芽腫症、壊死性半月体形成腎炎などで陽性となり、血管炎を主体とする膠原病マーカーとして近年重要視されています。

〔顕微鏡的多発血管炎 (MPA)、Wegener 肉芽腫症 (WG)、Churg-Strauss 症候群 (AGA)〕

特に上記に示す3疾患を ANCA 関連血管炎とよび、この疾患に伴う腎炎のことを ANCA 関連腎炎と言います。この領域で最も大きな進歩をもたらしたのが、ANCA (抗好中球細胞質抗体) による診断方法で、ANCA は、健康なヒトの好中球を使用した間接蛍光抗体法の染色パターンにより分類します。

perinuclear ANCA (P-ANCA)
好中球の核周辺が染まります。最近では、P-ANCA の対応抗原は主としてミエロペルオキシダーゼ (MPO) であることが判明したため、MPO-ANCA と表記することが多いです。 顕微鏡的多発血管炎 (MPA) や pauci-immune 型半月体形成性糸球体腎炎で多く検出されます。
cytoplasmic ANCA (C-ANCA)
好中球の細胞質全体がびまん性に染まります。最近では、C-ANCA の対応抗原は主としてプロテナーゼ (PR3) であることが判明したため、PR3-ANCA と表記することが多いです。 Wegener 肉芽腫症に特異性が高いといわれています。

pauci-immune 型 : 糸球体にIC(免疫複合体)の沈着が見られないタイプ

(疫学)

我が国のRPGN症例1342例中67.6%がANCA関連腎炎によるもので、陽性例の中では重複例も含め94.6%でMPO-ANCAが陽性であったという報告があります。

また、多くの症例でANCAの抗体価と疾患活動性に関連が見られ、予後の点からは、肺病変合併例で予後不良であると言われてています。

現在、ANCA 関連腎炎は、非常に増加傾向にあります!! 我が国の場合、MPO-ANCA 陽性の人や高齢者を中心に発生頻度が高い事、腎臓・肺などに限局するような症例も多いことがわかっています!!

(環境因子)

ANCA関連腎炎の発症には、さまざまな環境因子が関わっています。主な環境因子を下に示します。

季節	:	秋～冬季に多い
細菌感染症	:	Staphylococcus aureus など
珪素への暴露にかかわる職業	:	ビル解体業など
薬剤	:	抗甲状腺薬、抗生物質など

ANCA関連腎炎は、遺伝的要因に上記のような環境因子が加わりANCA産生を生ずるような免疫異常を来し発症すると考えられています

(病理所見)

ANCA関連腎症は、弓状動脈、小葉間動脈、輸入・輸出細動脈、糸球体毛細血管係蹄、尿細管周囲毛細血管、静脈を覆う小血管炎として現れます。また、血管炎は腎に限局せず、肺、気道、鼻腔、消化管、皮膚、神経、筋肉など全身性諸臓器の小動脈や毛細血管への広がりをもちます。この疾患群は、pauci-immune 型で顕微鏡的多発血管炎、Wegener 肉芽腫症、Churg-Strauss 症候群が含まれ、病理学的には、フィブリノイド壊死性動脈炎、びまん性壊死性半月体形成性糸球体腎炎、尿細管周囲毛細血管炎とします。

(検査所見)

数週から数ヶ月以内での蛋白尿、顕微鏡的血尿を伴う急激なクレアチンの上昇!!
ただし、ネフローゼ症候群を呈するような大量な蛋白尿はまれです。
発熱、炎症反応高値!!
特に、血管炎を主体とする ANCA 関連腎炎において、発熱、赤沈亢進、CRP 上昇などの炎症反応を伴います。
ANCA 高値!!
ANCA 関連腎炎を疑ったら、早めに ANCA の測定をする必要性があります。
胸部エックス線検査!!
ANCA 関連腎炎 (特に顕微鏡的多発血管炎) では、肺出血、間質性肺炎の合併が多いので、必ず胸部エックス線写真でチェックする必要性があります。
尿沈渣所見は telescoped sediment !!
各種腎症の中でも本症の病態活動期は、血球・円柱などの多彩な尿沈渣成分を認め、『telescoped sediment』と呼ばれる尿沈渣像を示します。特にいろいろな円柱や反応性を呈する特殊な形をした尿細管上皮細胞や変形赤血球 (dysmorphic RBC) を高率に認めます。

(診断)

RPGN を呈する ANCA 関連腎炎の鑑別診断に際しては、まず腎前性および腎後性急性腎不全を除外し、次に急速に進行する可能性のある種々の腎疾患を鑑別する必要があります。その中には RPGN に代表される糸球体疾患のみならず、腎血管系疾患、急性尿細管壊死、急性間質性腎炎も含まれます。ANCA 関連腎炎の正しい診断と治療のために、他疾患との鑑別は非常に重要と思われれます。

(管理・治療)

前述の通り ANCA 関連血管炎 (腎炎) は高齢者を中心に発症し、RPGN を高頻度に併発します。また近年、抗甲狀腺薬であるプロピルチオウラシルで MPO-ANCA 関連腎炎が誘発されることが報告されています。

治療は強力な免疫抑制療法および抗凝固療法が中心で、グロブリン大量投与を併用する場合もあります。治療開始時に、血清クレアチンが上昇している症例では、透析導入率、死亡率が共に高くなり、また、肺病変合併例では予後不良となるので、早期に診断し、治療を開始することが重要です。

治療法の選択基準としては、腎外症状の有無、ANCA の種類 (MPO-ANCA、PR3-ANCA) と臨床所見のスコア化による重症度をもとにした指針が提言されています。さらに、RPGN は発症様式により急性型と潜行型に大別されますが、潜行型では早期診断とステロイドパルス療法を含む積極的治療により予後の改善が期待されています。

(最後に)

致死性疾患であった全身性血管炎及び RPGN は、強力な免疫抑制療法の普及で生命予後に大きな改善が認められるようになってきました。厚生労働省特定疾患対策事業の成果として、我が国でも『難治性血管炎の診療マニュアル』『急速進行性糸球体腎炎の診療指針』が刊行され、一定のエビデンスを持った診療が可能となってきています。

参考文献

(新) 病態生理でできた内科学 (医学教育出版社)
最新医学 新しい診断と治療のABC31 / 腎3 (ANCA関連腎炎)
第6回SRL Update Forum (自己免疫疾患と腎臓病 横野博史先生) より