

ANCA 関連血管炎の疾患分類と病態背景

信州大学医学部内科学第三教室

下 島 恭 弘

I はじめに

抗好中球細胞質抗体 (anti-neutrophil cytoplasmic antibody: ANCA) とそれに呼応する免疫学的要因が病態に関与する ANCA 関連血管炎 (ANCA-associated vasculitis: AAV) は, 小型血管を中心にフィブリノイド壊死性の血管炎を呈する全身性の自己免疫疾患である。AAV は小型血管が分布する腎, 肺, 皮膚, 末梢神経など全身の様々な臓器に血管炎による虚血性および炎症性障害を呈するが, 臨床的特徴の違いから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疾患に分類されている。MPA および GPA 患者の ANCA 陽性率は70~90%で, MPA は好中球の細胞質顆粒に含まれる myeloperoxidase (MPO) を対応抗原とする MPO-ANCA が圧倒的に多い。GPA では好中球細胞質内の proteinase 3 (PR3) に対する抗体である PR3-ANCA への特異性が高く, 上気道および下気道に炎症性肉芽腫性病変を呈する臨床像は MPA との鑑別になる。EGPA でも MPO-ANCA が40~50%の患者に検出されるが, 気管支喘息に代表される I 型アレルギー性疾患の先行罹患と末梢血好酸球の著明な増多は, MPA および GPA と異なる臨床的特徴である。いずれの疾患も, ANCA 陽性とともフィブリノイド壊死性血管炎に代表される特徴的な病理学的所見が証明されれば診断は可能だが, 発症早期はこれらの病理学的所見や疾患特異的な臨床症候を認めず診断に苦慮することが多い。診断の遅れは適切な治療導入の遅れにつながるため, 予後への影響が懸念される。近年, 疾患分類基準は細かく見直され, AAV の研究環境と診療水準は大きく進歩している。また, 病態機序に即した新規治療の開発も進んでいる。本項では, AAV の疾患分類と病態に関わる最近の話題を取り上げ, 診断効

率の向上を目指した研究の成果を紹介する。

II AAV 疾患分類の進歩と現状

MPA, GPA および EGPA は1999年の Chapel Hill Consensus Conference (CHCC) で提唱された血管炎概念の中で小型血管炎に分類され, 2012年の改訂 CHCC 以降, AAV は免疫複合体沈着型小型血管炎と明確に区分されている¹⁾。しかし CHCC の分類は病理学的特徴に基づくものであり, 実臨床はもとより臨床疫学研究的現場では疾患分類が不可能な症例が必ず出現する。2007年には疫学調査研究に用いることを目的に, EGPA, GPA, MPA および結節性多発動脈炎 (PAN) をフローチャート形式に分類するアルゴリズムが Watts らによって提唱された²⁾。壊死性血管炎や炎症性肉芽腫などの特異的病理組織像が得られない場合でも, EGPA の Lanham 基準, 米国リウマチ学会 (ACR) の分類基準, 臨床的特徴 (臨床的代用マーカー) および ANCA の有無を用いて AAV 各疾患もしくは PAN 分類への妥当性を検証する。単一の臓器限局型で発症する AAV, 特に GPA では非感染性の上気道肉芽腫性病変や中耳病変, MPA では糸球体腎炎の存在を示す検尿所見を臨床的代用マーカーとして疾患分類に導いた。疾患分類基準のみの判定に比して明らかに分類効率向上したが, 日本では約15%の割合で分類不能と判定されていた。その約75%が MPO-ANCA 陽性の間質性肺疾患 (ILD) であった。更なる分類基準の見直しを目的に, Diagnostic and Classification Criteria in Vasculitis (DCVAS) として世界各国から症例が登録され統計学的解析が行われた。2022年に DCVAS の解析データに基づいた ACR/ヨーロッパリウマチ学会 (EULAR) 新分類基準が提唱され (表1), 臨床的に小型血管炎が考慮される患者において MPA, GPA および EGPA の分類に活用されている。各疾患に比較的特異的な臨床もしくは検査所見にポイントが付加され, 特異性が低い項目はマ

表1 2022年 ACR/EULAR 新分類基準

顕微鏡的多発血管炎	
臨床項目	
鼻腔病変：血清鼻汁，鼻腔潰瘍・痂皮，鼻うっ滞，鼻閉，中隔欠損・穿孔	-3
検査・画像・生検項目	
P-ANCA/MPO-ANCA 陽性	+6
画像診断による肺線維症もしくは間質性肺疾患	+3
腎生検にて Pauci-immune (微量免疫) 型糸球体腎炎	+3
C-ANCA/PR3-ANCA 陽性	-1
末梢血好酸球数 $\geq 1 \times 10^9/L$	-4
判定：合計5点以上で顕微鏡的多発血管炎に分類する。(Suppiah R, et al. Ann Rheum Dis 2022 ; 81 : 321-6を引用して作成)	
多発血管炎性肉芽腫症	
臨床項目	
鼻腔病変：血清鼻汁，鼻腔潰瘍・痂皮，鼻うっ滞，鼻閉，中隔欠損・穿孔	+3
軟骨病変：炎症性耳軟骨もしくは鼻軟骨病変，嗄声もしくは喘鳴，気管支病変，鞍鼻	+2
伝音性もしくは感音性難聴	+1
検査・画像・生検項目	
C-ANCA/PR3-ANCA 陽性	+5
画像診断による肺の結節，腫瘤もしくは空洞形成	+2
生検にて肉芽腫，血管外肉芽腫性炎症性病変もしくは巨細胞浸潤	+2
画像診断による鼻腔・副鼻腔の炎症性病変，占拠病変もしくは滲出性病変	+1
腎生検にて Pauci-immune (微量免疫) 型糸球体腎炎	+1
P-ANCA/MPO-ANCA 陽性	-1
末梢血好酸球数 $\geq 1 \times 10^9/L$	-4
判定：合計5点以上で多発血管炎性肉芽腫症に分類する。(Robson JC, et al. Ann Rheum Dis 2022 ; 81 : 315-20を引用して作成)	
好酸球性多発血管炎性肉芽腫症	
臨床項目	
閉塞性気道疾患	+3
鼻ポリープ	+3
多発単神経炎	+1
検査・画像・生検項目	
末梢血好酸球数 $\geq 1 \times 10^9/L$	+5
生検にて血管外的好酸球優位な炎症細胞浸潤	+2
C-ANCA/PR3-ANCA 陽性	-3
血尿	-1
判定：合計6点以上で好酸球性多発血管炎性肉芽腫症に分類する。 (Grayson PC, et al. Ann Rheum Dis 2022 ; 81 : 309-14を引用して作成)	

イナスポイントとして合計スコアで判定を行う。日本における検証研究では，Wattsらのアルゴリズムで分類不能とされた患者群において，96%は各疾患に分類された結果であった³⁾。2022年 ACR/EULAR 新分類基準では，各疾患の特異性に配慮した ANCA のサブタイプや MPA において ILD が判定項目に加えられたことが結果に反映されていた。しかし，新分類基準の判定項目に含まれない臓器の限局型障害で発症する AAV も多く，特に発症早期には疾患分類が困難で

ある患者が経験される。肥厚性硬膜炎は AAV 患者の 4～5% に発現する主要な中枢神経障害であるが，病理学的アプローチが難しいことも多く，約15%の患者は ANCA 陽性でありながら疾患分類に至らない⁴⁾。2024年度より改訂された厚生労働省指定難病の MPA および GPA において，肥厚性硬膜炎は重症度判定項目に掲げられており，その重要性が認識されている。中枢神経限局型として肥厚性硬膜炎を発症する場合も，円滑に AAV の疾患分類に導く基準の策定が求められ

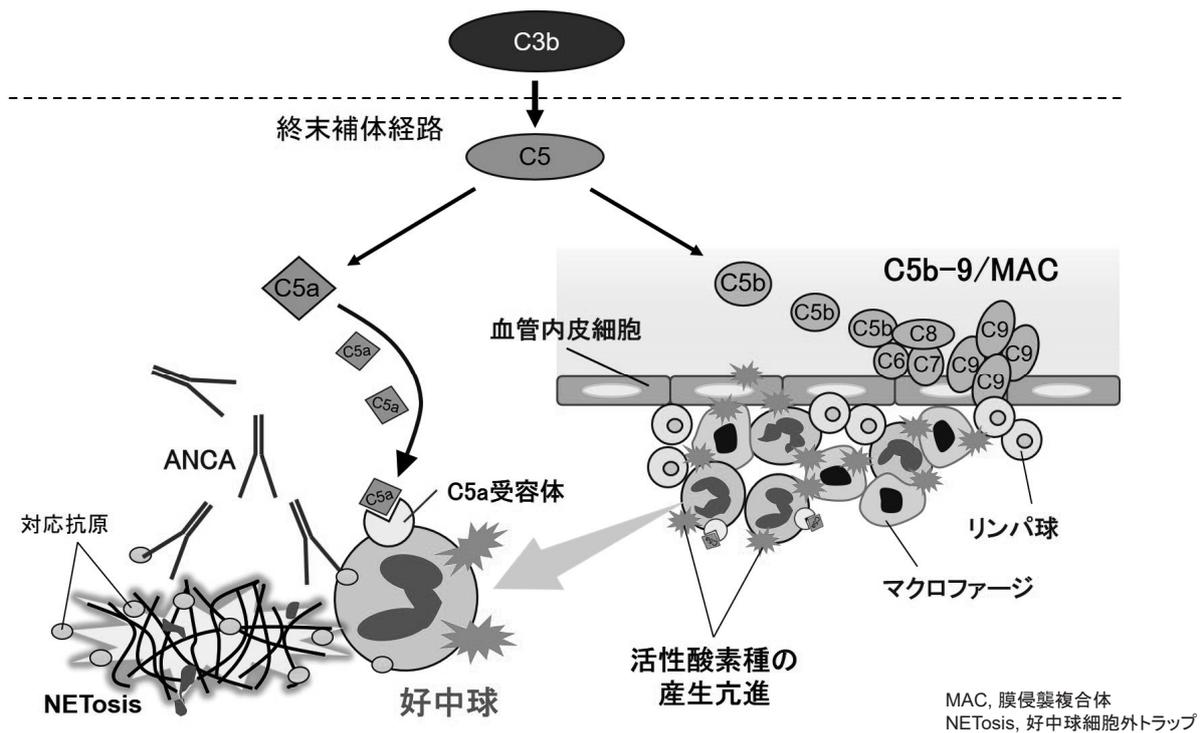


図1 終末補体経路と好中球の活性化にみる ANCA 関連血管炎の病態背景

る。著者らは、AAV 患者の50%以上が発症早期から自覚する筋痛に注目し、骨格筋の組織から約70%の確率で壊死性血管炎が証明できることを報告した⁵⁾。精度の高い早期 AAV 診断法の確立を目指して、研究を進展させている。

Ⅲ AAV の病態と治療標的

遺伝的背景のほか、環境因子や感染性因子など様々な外来性要因を誘因として発症することが知られている AAV だが、好中球の活性化は免疫学的機序の中心を担う。好中球は補体や tumor necrosis factor- α などの刺激を介してプライミングを受けると MPO や PR3 などの対応抗原を表出し、ANCA は対応抗原に結合し FC 受容体を介して好中球を活性化する。活性化した好中球は、細胞傷害因子や大量の活性酸素を放出し、好中球細胞外トラップを形成する (図1)。これらは活性化したその他の免疫担当細胞や過剰に産生された炎症性サイトカインおよびケモカインとともに、血管内皮細胞を傷害する。好中球のプライミングに関与する液性因子の補体では、強力なアナフィラトキシン作用 (好中球遊走および血管透過性亢進など) を有する C5a が重要と考えられている。補体系の主に第二経路の活性化を反映して産生された終末補体の C5a は、

好中球表面の C5a 受容体に結合して好中球のプライミングに寄与する。近年、C5a 受容体の阻害薬が保険適用となり、MPA および GPA 診療において副腎皮質ステロイドへの依存軽減とともに予後改善への効果が期待されている。AAV は従来、“pauci-immune (補体や免疫グロブリン成分で形成される免疫複合体の沈着を伴わないか乏しい)” を病理学的概念としているが、近年、AAV 患者の皮膚病変や腎病変組織における補体成分沈着の報告が散見されている。著者らは AAV の初発症候として頻度の多い骨格筋障害の免疫病理学的研究を行い、フィブリノイド壊死性血管炎の有無にかかわらず、血管壁に C5b-9 (膜侵襲複合体) が沈着することを初めて報告した⁵⁾。以上より、終末補体経路の活性は AAV の中心的かつ発症早期の病態を反映していると考えられ、早期診断や創薬のための研究発展が期待される。

Ⅳ おわりに

AAV の疾患分類と病態研究に関する現状について解説した。AAV は経過とともに重要臓器障害の発症リスクも高くなり、予後に影響することが懸念される。発症早期は既存の分類基準に示された判定項目を充足しないことが多いが、予後改善のためには早期の診断

最新のトピックス

と病態に即した迅速な治療介入が必須である。病態の結びつけていきたい。
解明研究を促進させて、早期診断と治療戦略の発展に

文 献

- 1) Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, et al: 2012 Revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheum* 65: 1-11, 2013
 - 2) Watts R, Lane S, Hanslik T, et al: Development and Validation of a Consensus Methodology for the Classification of the Anca-Associated Vasculitides and Polyarteritis Nodosa for Epidemiological Studies. *Ann Rheum Dis* 66: 222-227, 2007
 - 3) Sada KE, Kaname S, Higuchi T, et al: Validation of New Acr/Eular 2022 Classification Criteria for Anti-Neutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis. *Mod Rheumatol* 34: 144-150, 2023
 - 4) Shimojima Y, Sekijima Y: Hypertrophic Pachymeningitis in ANCA-Associated Vasculitis: Clinical and Immunopathological Features and Insights. *Autoimmun Rev* 22: 103338, 2023
 - 5) Shimojima Y, Nomura S, Ushiyama S, et al: Early Skeletal Muscle Manifestations in Polyarteritis Nodosa and ANCA-associated vasculitis. *Autoimmun Rev* 23: 103602, 2024
-