

特集：急速進行性糸球体腎炎

RPGN, ANCA 関連血管炎の疫学

藤元 昭一

はじめに

われわれが経験する急速進行性糸球体腎炎(RPGN)の多くは myeloperoxidase (MPO) に対する MPO-ANCA が陽性である。また、腎症を伴う血管炎のなかでは顕微鏡的多発血管炎(MPA)をしばしば経験し、その多くは MPO-ANCA が陽性である。一方、proteinase-3 (PR3) に対する PR3-ANCA が陽性の患者や腎症を伴う Wegener 肉芽腫症(WG)を経験することは少ない。しかし、海外の論文をみると、RPGN や血管炎のなかでは PR3-ANCA 陽性や WG の患者の比率が本邦と比べてかなり高い。本稿では、本邦の RPGN や ANCA 関連血管炎の発症率や罹患率、特徴を中心に、欧米と比較して述べる。

疾患概念

RPGN には、その原因疾患として抗糸球体基底膜抗体腎炎、免疫複合体腎炎、間接蛍光抗体法にて免疫グロブリンの沈着を欠く pauci-immune 型腎炎(多くは ANCA 陽性)が含まれる。一方、ANCA 関連血管炎(ANCA-associated vasculitis, あるいは small vessel vasculitis と呼ばれている範疇)には、主として MPA, WG, Churg-Strauss 症候群(CSS)が含まれ、臓器障害としてしばしば腎症を伴う。腎以外の他臓器障害を伴わない ANCA 陽性の腎症は、腎限局型血管炎(RLV)として扱われる場合もある。

本邦では、ANCA が陽性で、組織学的に pauci-immune 型半月体形成性腎炎を呈する場合に ANCA 関連腎炎と呼称されている。欧州の血管炎グループ(EUVAS)は ANCA 陰性の pauci-immune 型半月体形成性腎炎も同じ範疇の疾患

として取り扱っている^{1,2)}。また RLV は、広い意味では MPA に含まれるとの考え方もある。現在、世界的に用いられている血管炎の分類³⁾、定義⁴⁾には ANCA に関する事項は考慮されておらず、本邦で用いられている診断基準⁵⁾は必ずしも世界的に認められているわけではない。現在、欧州や米国のリウマチ学会を中心に、新たな血管炎の分類、定義、診断基準の作成が進められている。

疫学調査の差異

疫学調査報告を比較して考える場合に、発症率(incidence)と罹患率(prevalence)を混同しないこと、どの範疇の疾患群を扱っているかを明らかにしておくことが重要である。調査方法も異なっており、英国を主体とした血管炎の疫学研究は、住民の移動が非常に小さく、疾患の発症が必ず把握できる医療システムが確立されている地域で、前向きに発症率を調査している(a prospective, population-based survey)。一方本邦などでは、全国の血管炎診療に関連する施設へのアンケート調査の集計に基づいて、罹患率の概数を調査している(a nationwide, retrospective, hospital-based survey)。

欧州を中心とした血管炎の疫学調査の多くは rheumatologists により行われており、primary systemic vasculitides (PSV)として MPA, WG, CSS の3疾患の初発症例を集めた発症率の報告が多い(ときには結節性多発動脈炎を含んだ4疾患)。PSV の3疾患の年間100万人当たりの発症率は10~20例であり、その内訳はWG 3~11例, MPA 3~8例, CSS 1例前後と報告されている^{6~9)}(表1)。発症時の平均年齢は約60歳だが、ピークは65~74歳にある。性差は明らかではない。なお、これらの報告では腎症を伴わない血管炎も含まれている。米国では nephrologists と pathologists により ANCA-associated small vessel vasculitis として MPA, WG, CSS, およびしばしば RLV を含めた報告が多

表 1 Incidence and demographics of primary systemic vasculitides

Location, Country [reference number]	Latitude	mean age	M vs. F	Annual incidence (/million)				Study period
				MPA	WG	CSS	total	
Tromso, Norway[6]	70° N	ND	ND	2.7	10.5	0.5	13.7	1988~1998
Norwich, United Kingdom[7]	52° N	62.9 yr	1.3 vs. 1	8.0	9.7	2.7	ND	1988~1998
Schleswig-Holstein, Germany[8]	51° N	60.5 yr	1.0 vs. 1	2.7	7.9	1.1	11.7	1998~2002
Lugo, Spain[9]	43° N	60.7 yr	1.2 vs. 1	7.9	3.0	1.3	12.2	1988~2001

MPA : microscopic polyangiitis, WG : Wegener's granulomatosis, CSS : Churg-Strauss syndrome

表 2 Inclusion criteria

1. New patients with WG, MPA, CSS, or RLV, with or without histological confirmation*
2. Renal involvement**with or without other organ involvements, attributable to active WG, MPA, CSS, or RLV
3. Positive serology for ANCA***

1, 2 and 3 are required.

*Histological confirmation : findings of necrotizing vasculitis and pauci-immune necrotizing, crescentic glomerulonephritis

**Renal involvement : elevated serum creatinine (>1.3 mg/dL), or hematuria (>30 red blood cells per high power field), or proteinuria (>1 g/24h), or red cell casts

***ANCA negativity is allowed if the disease is confirmed histologically.

WG : Wegener's granulomatosis, MPA : microscopic polyangiitis, CSS : Churg-Strauss syndrome, RLV : renal limited vasculitis

いが, 発症率に関するものは少ない。

一方, 本邦からは, rheumatologists を中心とした厚生労働省血管炎研究班からの血管炎全国アンケート調査の集計に基づく罹患率の報告がある¹⁰⁾。それによると, 年間 100 万人当たりの罹患患者数は, MPA 13.8 例, WG 2.3 例, CSS 1.0 例であり, これらの 3 疾患全体では 17.1 例と報告されている。このなかには腎症を伴わない患者も含まれている。さらに nephrologists を主体とした厚生労働省進行性腎障害研究班からの RPGN 全国アンケート調査が行われており, 本邦の RPGN の詳細が明らかにされている^{11,12)}。

このように, 調査方法, 対象疾患, 調査の施行者などが異なることから, 一概には疾患頻度を比較することは困難である。

• Annual numbers

- 2000 (n=9)
- 2001 (n=9)
- 2002 (n=9)
- 2003 (n=16)
- 2004 (n=13)

56 patients in 5 years

• Annual incidence

14.8 / million · adults
(95%CI, 10.8-18.9)

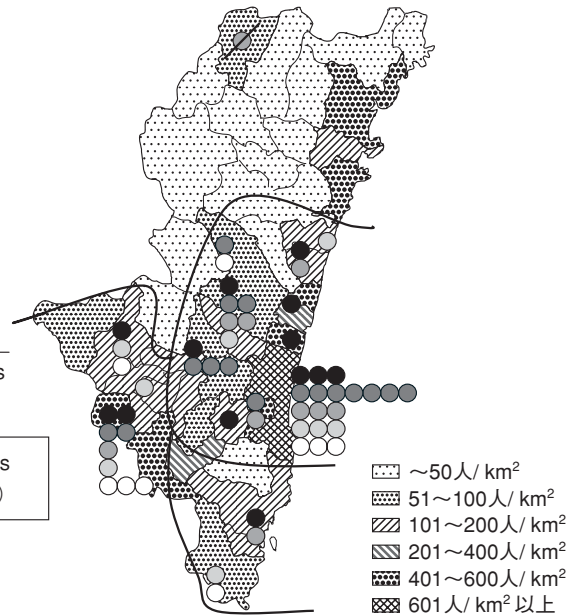


図 Distribution of the patients with ANCA-associated renal vasculitis between 2000 and 2004 in the Miyazaki prefecture

本邦の ANCA 関連腎血管炎の発症率

われわれは, ヒューマンサイエンス財団から研究助成を受けて発足された「抗好中球細胞質抗体 (ANCA) 関連血管炎の本邦・欧州間での臨床疫学調査および診断薬と治療法開発に関する研究」の研究班 (主任研究者: 橋本博史, 2004~2006 年) において, 宮崎県における ANCA 関連腎血管炎の発症率の調査を行った (a retrospective, population-based study)。ANCA 関連腎血管炎の症例抽出にあたっては, EUVAS グループに倣って表 2 の条件を満たす例とした。2000 年 1 月~2004 年 12 月の 5 年間に 56 例の症例が検出され (図), 成人 (≥15 歳) では 1 年間に人口 100 万人当たり 14.8 例 (95 %CI 10.8-18.9), 高齢者 (≥65 歳) では 44.8

表 3 Comparison of epidemiology of ANCA-associated renal vasculitis in Japan and UK

	Japan (Miyazaki)	UK (Norwich)
Male : Female	24 : 32	13 : 14
Mean age (yr)	70.4	63.5
Incidence (/million)		
Total	14.8 (10.8~18.9)	12.2 (8.0~17.7)
MPA/RLV	14.8 (10.8~17.9)	4.9 (2.4~8.8)
WG	0	5.8 (2.9~9.4)
CSS	0	1.4 (0.3~3.9)

例 (95 %CI 33.2-56.3) の発症率であった¹³⁾。この数値は、英国 Bristol (12.4 例)¹⁴⁾、Norfolk (18 例, 95 %CI 13-24)¹⁵⁾、スウェーデン Orebro (16 例, 95 %CI 12-31)¹⁶⁾ の腎血管炎の発症率と大差はなかった。

本邦の ANCA 関連腎血管炎の特徴

ANCA 関連腎血管炎に関して、宮崎県の retrospective study と同じ診断基準で、同じ 5 年間に英国 Norwich で行われた prospective study の結果を比較検討した。表 3 に示すように、宮崎では全例が MPA であったが、Norwich では WG, MPA, CSS (各々の年間発症数は 5.8, 4.9, 1.4 例/100 万人) が含まれており、両国間で ANCA 関連腎血管炎の発症率はほぼ同等であるにもかかわらず、疾患内容が異なることが明らかとなった。また、臨床症状も異なり、特に ENT 所見では 1.8 % vs. 66.7 % と大差を認めた。さらに、宮崎と Norwich では ANCA の種類も異なっており、MPO-ANCA がそれぞれ 91.1 % vs. 55.6 %, PR3-ANCA が 0 % vs. 33.3 % であった (表 4)¹⁷⁾。この結果は、本邦の RPGN (主に pauci-immune 型半月体形成性糸球体腎炎) や MPA/RLV の 80~90 % は MPO-ANCA が陽性であるのに対し、欧米では PR3-ANCA の陽性例が 25~35 % 程度にみられるという今までの報告^{10~12,16,18~20)} (表 5) を裏付けるものであった。

しかしながら、宮崎の調査が nephrologists により行われたのに対し、Norwich では rheumatologists によるものであった。そこで、宮崎ではその後の 4 年間 (2005~2008 年)、rheumatologists の参画も得て同じ調査を毎年行っている。この間に登録された 61 症例のなかに WG と CSS による ANCA 関連腎血管炎を各々 3 症例、PR3-ANCA 陽性例を 3 例認めたが、①WG は本邦では稀、②MPO-/PR3-ANCA 比は欧米に比べて明らかに本邦で高い、ことが再確認されている。

表 4 Comparison of clinical features of ANCA-associated renal vasculitis in Japan and UK

	Japan (Miyazaki)	UK (Norwich)	
ENT	1 (1.8 %)	18 (66.7 %)	p<0.001
Respiratory	23 (41.1 %)	11 (40.7 %)	ns
Nervous	3 (5.4 %)	8 (29.6 %)	p<0.02
Gastrointestinal	2 (3.6 %)	3 (11.1 %)	ns
MPO-ANCA	51 (91.1 %)	15 (55.6 %)	p<0.001
PR3-ANCA	0 (0.0 %)	9 (33.3 %)	p<0.001
Negative ANCA	5 (8.9 %)	2 (7.4 %)	ns

ENT : ear, nose, and throat

表 5 Difference in ANCA phenotype in patients with pauci-immune crescentic glomerulonephritis/microscopic polyangiitis/renal limited vasculitis between Japan and foreign countries

Country [reference number]	Patients number	Positive MPO-ANCA	Positive PR3-ANCA
USA [18]	107	64 %	36 %
EU [19]	80	63 %	25 %
Sweden [16]	99	48 %	32 %
UK [20]	153	65 %	25 %
Japan [10]	63	79 %	13 %
Japan [11]	369	90 %	8 %
Japan [12]	993	89 %	6 %

ANCA 関連血管炎の本邦と欧米の差異の原因

本邦で MPO-ANCA 陽性の RPGN あるいは血管炎が多い原因として、本邦では高齢患者が多いこと以外に、遺伝的背景^{21,22)}、環境因子^{23,24)}、緯度の差異^{10,13)}などが疑われている。表 1 に示したように、欧州では北では WG、南では MPA が多いことが知られており、緯度の低い宮崎で WG が非常に少ないことと関連しているのかもしれない。なお、MPO-/PR3-ANCA 比が本邦と欧州で異なる原因が測定試薬キットに起因するものではないことは明らかにされている²⁵⁾。

おわりに

ANCA 関連血管炎の疫学が、本邦と欧米とでは異なることが明らかとなってきた。このことは、厚生労働省進行性腎障害研究班の RPGN 分科会が指摘しているように、本邦特有の治療法確立の重要性に繋がっているとも考えられる。一方、新しい血管炎の定義、分類基準、診断基準が統

一されて、国際的な視野でさらにこの疾患の特徴が明らかにされ治験が進んでいくことが期待される。

文 献

- Jayne DRW, Rasmussen N. Treatment of anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated systemic vasculitis : Initiatives of the European Community Systemic Vasculitis Clinical Trial Study Group. *Mayo Clin Proc* 1997 ; 72 : 737-747.
- Jayne DRW ; European Vasculitis Study Group (EUVAS). Update on the European Vasculitis Study Group trials. *Curr Opin Rheumatol* 2001 ; 13 : 48-55.
- Hunder GG, Arend WP, Bloch DA, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for classification of vasculitis. *Arthritis Rheum* 1990 ; 33 : 1065-1072.
- Jennette JC, Falk RJ, Andrassy K, et al. Nomenclature of systemic vasculitides. Proposal of an international consensus conference. *Arthritis Rheum* 1994 ; 37 : 187-192.
- 厚生科学研究特定疾患対策研究事業 難治性血管炎に関する調査研究班(班長：橋本博史). 難治性血管炎の診療マニュアル. 2002年3月.
- Watts RA, Lane SE, Scott DG, Koldings W, Nossent H, Gonzalez-Gay MA, Garcia-Porrúa C, Bentham GA. Epidemiology of vasculitis in Europe. *Ann Rheum Dis* 2001 ; 60 : 1156-1157.
- Watts RA, Lane SE, Bentham G, Scott DG. Epidemiology of systemic vasculitis : a ten-year study in the United Kingdom. *Arthritis Rheum* 2000 ; 43 : 414-419.
- Reinhold-Keller E, Herlyn K, Wagner-Bastmeyer R, Gross WL. Stable incidence of primary systemic vasculitides over five years : Results from German vasculitis register. *Arthritis Rheum* 2005 ; 53 : 93-99.
- Gonzalez-Gay MA, Garcia-Porrúa C, Guerrero J, Rodriguez-Ledo P, Llorca J. The epidemiology of the systemic vasculitides in northwest Spain : Implications of the Chapel Hill Consensus Conference Definitions. *Arthritis Rheum* 2003 ; 49 : 388-393.
- 松本美富士, 小林茂人, 橋本博史, 他. 日本における難治性血管炎の全国疫学調査. In : 厚生省特定疾患に関する疫学調査研究班, 1998年度研究報告書. 1998 : 15-23.
- 堺 秀人, 黒川 清, 小山哲夫, 他(急速進行性糸球体腎炎診療指針作成合同委員会). 急速進行性腎炎症候群の治療指針. *日腎会誌* 2002 ; 44 : 55-83.
- 山縣邦弘, 小山哲夫. ANCA 関連腎炎の概念と定義 疫学. 長澤俊彦(編)新しい診断と治療のABC. 31 ANCA 関連腎炎(最新医学別冊). 東京 : 最新医学社, 2005 : 15-23.
- Fujimoto S, Uezono S, Hisanaga S, Fukudome K, Kobayashi S, Suzuki K, Hashimoto H, Nakao H, Nunoi H. Incidence of ANCA-associated primary renal vasculitis in the Miyazaki prefecture : The first population-based, retrospective, epidemiologic study in Japan. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006 ; 1 : 1016-1022.
- Satchell SC, Nicholls AJ, D'Souza RJ, Beaman M. Renal vasculitis : increasing a disease of the elderly? *Nephron Clin Prac* 2004 ; 97 : c142-c146.
- Lane SE, Scott DG, Heaton A, Watts RA. Primary renal vasculitis in Norfolk—increasing incidence or increasing recognition? *Nephrol Dial Transplant* 2000 ; 15 : 23-27.
- Tidman M, Olander R, Svalander C, Danielsson D. Patients hospitalized because of small vessel vasculitides with renal involvement in the period 1975-1995 : organ involvement, ANCA patterns, seasonal attack rates and fluctuation of annual frequencies. *J Intern Med* 1998 ; 244 : 133-141.
- Watts RA, Scott DGI, Jayne DRW, Ito-Ihara T, Muso E, Fujimoto S, Harabuchi Y, Kobayashi S, Suzuki K, Hashimoto H. Renal vasculitis in Japan and the UK—are there differences in epidemiology and clinical phenotype? *Nephrol Dial Transplant* 2008 ; 23 : 3928-3931.
- Hogan SL, Nachman PH, Wilkman AS, Jennette JC, Falk RJ ; Glomerular Disease Collaborative Network. Prognostic markers in patients with antineutrophil cytoplasmic autoantibody-associated microscopic polyangiitis and glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol* 1996 ; 7 : 23-32.
- Hauer HA, Bajema IM, Van Houwelingen HC, Ferrario F, Noel LH, Waldherr R, Jayne DRW, Rasmussen N, Bruijn JA, Hagen C. Renal histology in ANCA-associated vasculitis : Differences between diagnostic and serologic subgroups. *Kidney Int* 2002 ; 61 : 80-89.
- Booth AD, Almond MK, Burns A, Ellis P, Gaskin G, Neild GH, Plaisance M, Pusey CD, Jayne DRW. Outcome of ANCA-associated renal vasculitis : A 5-year retrospective study. *Am J Kidney Dis* 2003 ; 41 : 776-784.
- Tsuchiya N, Kobayashi S, Kawasaki A, Kyogoku C, Arimura Y, Yoshida M, Tokunaga K, Hashimoto H. Genetic background of Japanese patients with antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis : association of HLAA-DRB1*0901 with microscopic polyangiitis. *J Rheumatol* 2003 ; 30 : 1534-1540.
- Fujii A, Tomizawa K, Arimura Y, Nagasawa T, Ohashi YY, Hiyama T, Mizuno S, Suzuki K. Epitope analysis of myeloperoxidase- (MPO) specific anti-neutrophil cytoplasmic autoantibodies (ANCA) in MPO-ANCA-associated glomerulonephritis. *Clin Nephrol* 2000 ; 53 : 242-252.
- Lane SE, Watts RA, Bentham G, Innes NJ, Scott DG. Are environmental factors important in primary systemic vasculitis? A case-control study. *Arthritis Rheum* 2003 ; 48 : 814-823.
- Beaudreuil S, Lasfargues G, Laueriere L, Ghoul ZE, Fourquet F, Longuet C, Halimi JM, Nivet H, Buchler M. Occupational exposure in ANCA-positive patients : a case-control study. *Kidney Int* 2005 ; 67 : 1961-1966.
- Ito-Ihara T, Muso E, Kobayashi S, Uno K, Tamura N, Yamaniishi Y, Fukatsu A, Watts RA, Scott DGI, Jayne DRW, Suzuki K, Hashimoto H. A comparative study of the diagnostic accuracy of ELISA for the detection of anti-neutrophil cytoplasmic antibodies available in Japan and Europe. *Clin Exp Rheum* 2008 ; 26 : 1027-1033.