

氏 名	猪 原 (伊 藤) 登 志 子
学位(専攻分野)	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	論 医 博 第 1892 号
学位授与の日付	平 成 17 年 11 月 24 日
学位授与の要件	学 位 規 則 第 4 条 第 2 項 該 当
学位論文題目	Clinical Efficacy of Intravenous Immunoglobulin for Patients with MPO-ANCA-associated Rapidly Progressive Glomerulonephritis (MPO-ANCA 関連急速進行性糸球体腎炎における経静脈的免疫グロブリン の臨床的有用性に関する検討)
論文調査委員	(主 査) 教 授 三 森 経 世 教 授 小 川 修 教 授 福 原 俊 一

論 文 内 容 の 要 旨

抗好中球細胞質抗体 (anti-neutrophil cytoplasmic antibody; ANCA) 関連腎炎は、急速進行性糸球体腎炎 (RPGN) や肺出血など重篤な全身性血管炎症状を呈する予後不良の疾患である。治療の主体は大量ステロイドと免疫抑制療法であるが、その死因の半数は感染症と報告されており、免疫抑制によらない治療法の開発が急務である。小児の血管炎である川崎病においては、その免疫修飾作用により、経静脈的免疫グロブリン大量 (IVIg) 療法が有効であるとされる。そこで本研究では、IVIg 療法が MPO-ANCA 関連 RPGN において疾患活動性を制御し、免疫抑制療法の限界や副作用を補う治療法となりうるか検討した。

対象は、2001年1月から2003年2月までに京都大学医学部附属病院第3内科と田附興風会医学研究所北野病院腎臓内科に入院となった、血清 MPO-ANCA が陽性で、腎生検にて顕微鏡的多発血管炎と診断された12名の MPO-ANCA 関連 RPGN 患者である。すべての症例が血尿蛋白尿を伴い、血清クレアチニン (Cre) の上昇する RPGN 像を呈した。12名の平均年齢は71歳と高齢で、5名に治療開始時の潜在性ウイルス感染あるいは多剤耐性細菌感染を認めた。患者への文書による説明と同意のもと、初期治療として IVIg (400 mg/体重/日) を5日間連続投与し、治療効果判定を血管炎の活動性指標である Birmingham Vasculitis Activity Score (BVAS)、総白血球数、血清 CRP 値により行った。さらに IVIg 投与前後の腎機能の変化は、1/Cre の時間経過あたりの変化率で評価した。また、IVIg 前後の血漿 Tumor necrosis factor- α (TNF- α) の濃度を ELISA 法で測定した。後療法としてステロイド単独あるいは免疫抑制剤併用療法を行い、治療3ヶ月後における効果判定を BVAS、血清 CRP、Cre、MPO-ANCA 値の変化で評価した。

IVIg 療法直後の総白血球数、好中球数、血清 CRP 値は、IVIg 療法前値と比べて有意に低下した。腎障害の進行が抑えられたことから1/Cre の変化率は有意に改善し、全身症状の改善に伴い BVAS の有意な低下を認めた。治療前の患者12名と健常人12名の血漿 TNF- α 濃度を比較したところ、患者群で有意に高値を示したが、IVIg 後の患者血漿 TNF- α 濃度は治療前に比し有意に低下した。IVIg 療法とその後3ヶ月間にわたる比較的低用量の経口ステロイド (投与開始時平均0.6 mg/体重/日) を含む免疫抑制療法にて、すべての患者において BVAS で示される疾患活動性の低下を認めた。この間、重篤な感染症の合併や IVIg 療法による副作用の発現は認めなかった。

以上、12名の MPO-ANCA 関連 RPGN 患者において、初期治療としての IVIg 療法の安全性と臨床効果を確認した。これらの症例では血管炎により腎機能低下を含む多臓器症状を認めたが、IVIg 療法により炎症所見の改善とともに腎機能低下の抑制を認めた。治療前評価で潜在性の感染症を5名に認め、80歳以上の高齢者が4名含まれていたが、3ヶ月間の経過中重篤な感染症の合併や死亡例を認めなかった。3ヶ月腎生存率は、92% (11/12名) であった。これらの結果は、我が国の MPO-ANCA 陽性 RPGN を対象とした既報告に見られる、3ヶ月腎生存率75%、生存率85%と比較し、良好な結果であった。また、TNF- α は好中球活性化を介して MPO-ANCA 関連 RPGN の病態と密接に関わることが報告されている。本研究から、IVIg の効果発現機序の一つとして TNF- α の低下作用があると推測された。

本研究をもとに、多施設共同での前向き二重盲検臨床試験が開始された。この臨床試験では、厚生労働省 ACNA 調査研

究班の急速進行性糸球体腎炎症候群分科会の制定したガイドラインに沿った治療にIVIg療法を併用し、IVIg使用、非使用の2群間で、治療効果、ステロイド・免疫抑制剤使用量、感染症発症頻度等が比較検討される。

論文審査の結果の要旨

抗好中球細胞質ミエロペルオキシダーゼ抗体(MPO-ANCA)関連腎炎は、急速進行性糸球体腎炎(RPGN)など重篤な全身性血管炎症状を呈する予後不良の疾患である。本研究では、経静脈的免疫グロブリン大量(IVIg)療法がMPO-ANCA関連RPGNにおいて疾患活動性を制御し、免疫抑制療法の限界や副作用を補う治療法となりうるかを検討した。12名のMPO-ANCA関連RPGN患者に対し、初期治療としてIVIg(400 mg/体重/日)を5日間連続投与し、後療法としてステロイド単独あるいは免疫抑制剤併用療法を行った。12名の平均年齢は71歳と高齢で、5名に治療開始時の潜在性感染症を認めた。IVIgは副作用の発現なく安全に投与できた。Mg療法後の総白血球数、好中球数、血清CRP値、血漿TNF- α 値は、IVIg療法前と比べて有意に低下し、1/Creatinineの変化率で示される腎障害の進行度が抑えられ、血管炎活動性も有意に低下した。IVIg療法後3ヶ月の時点で、すべての患者で疾患活動性が低下した。この間、重篤な感染症の合併は見られず、3ヶ月腎生存率は92%、生存率100%であった。本結果は、我が国の既報告に見られる3ヶ月腎生存率75%、生存率85%と比較し良好な結果であった。

以上の研究は、MPO-ANCA関連RPGNにおける免疫グロブリンの効果発現機序の解明に貢献し、安全で有効な治療法の開発に寄与するところが多い。

したがって、本論文は博士(医学)の学位論文として価値あるものと認める。

なお、本学位授与申請者は、平成17年10月4日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。