

福島県立医科大学 学術機関リポジトリ



| | |
|--------------|---|
| Title | 急速進行性糸球体腎炎を呈した顕微鏡的多発血管炎に対して補体C5a受容体阻害薬アバコパンによる治療を行った3例 |
| Author(s) | 佐藤, 敦也; 中田, 敬; 守屋, 怜香フローラ; 高野, 栄亮; 岩崎, 剛史; 渡辺, 秀平; 田中, 健一; 風間, 順一郎 |
| Citation | 福島医学雑誌. 73(2): 29-35 |
| Issue Date | 2023 |
| URL | http://ir.fmu.ac.jp/dspace/handle/123456789/2164 |
| Rights | © 2023 福島医学会 |
| DOI | 10.5387/fmedj.73.2_29 |
| Text Version | publisher |

This document is downloaded at: 2024-05-05T02:50:56Z

〔症例報告〕

急速進行性糸球体腎炎を呈した顕微鏡的多発血管炎に対して 補体 C5a 受容体阻害薬アバコパンによる治療を行った3例

佐藤 敦也, 中田 敬, 守屋怜香フローラ, 高野 栄亮
岩崎 剛史, 渡辺 秀平, 田中 健一, 風間順一郎

福島県立医科大学附属病院腎臓高血圧内科講座
(受付 2023 年 1 月 24 日 受理 2023 年 4 月 5 日)

Microscopic polyangiitis presenting as rapidly progressive glomerulonephritis treatment with the complement C5a receptor inhibitor, Avacopan : three case report

Atsuya Sato, Kei Nakata, Reika Flora Moriya, Eisuke Takano, Tsuyoshi Iwasaki,
Shuhei Watanabe, Kenichi Tanaka and Junichiro Kazama

Department of Nephrology and Hypertension, Fukushima Medical University

要旨: 2021 年 9 月に抗好中球細胞質抗体 (anti-neutrophil cytoplasmic antibody : ANCA) 関連血管炎の治療薬として補体 C5a 受容体阻害薬のアバコパンが日本で承認された。しかし、日本の ANCA 関連血管炎で多数を占める急速進行性糸球体腎炎 (rapidly progressive glomerulonephritis : RPGN) の臨床像を呈する顕微鏡的多発血管炎 (microscopic polyangiitis : MPA) に対するアバコパンの使用経験は乏しく、文献的報告も少ない。我々は 3 例の RPGN を呈した MPA 患者に対してアバコパン・プレドニゾロン併用療法を施行した。3 例すべての患者において治療開始から 1 ヶ月から 3 ヶ月間の観察期間で腎機能および尿所見、炎症反応の経時的な改善を認めた。この結果からアバコパンを併用した治療が MPA による RPGN の改善に有用であることを示唆している。ただし疾患の寛解維持率や有害事象の発生率などを確認するために、今後も長期にわたるフォローアップが必要である。

索引用語: ANCA 関連血管炎, 顕微鏡的多発血管炎, 急速進行性糸球体腎炎, 補体 C5a 受容体阻害薬, アバコパン

Abstract : The antineutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-associated vasculitis was approved for treatment with the complement C5a receptor inhibitor, Avacopan, in September 2021. However, experience with its use in microscopic polyangiitis (MPA), which is the most common form of ANCA-associated vasculitis in Japan and presents with rapid progressive glomerulonephritis (RPGN), is limited. There are few reports in the literature regarding the use of Avacopan to treat MPA with a clinical presentation of RPGN. We treated three MPA patients with RPGN using a combination of Avacopan and Prednisolone. In all cases, renal function, urinary findings, and inflammatory response improved during the one to three-month observation period from the start of treatment. The clinical results suggest that treatment with Avacopan helped improve MPA-induced RPGN in these patients after a short observation period. Nonetheless, long-term follow-up is required to confirm the maintenance rates of disease remission and the incidence of adverse events.

Key words: ANCA-associated vasculitis, microscopic polyangiitis, rapidly progressive glomerulonephritis, complement C5a receptor inhibitor, Avacopan

I. 緒 言

2021年9月にANCA関連血管炎に対して補体C5a受容体阻害薬アバコパンの治療適応が認可された。この認可の根拠の一つとなった国際共同第III相試験(ADVOCATE試験)では、対象者の過半数はわが国では比較的頻度の低い多発血管炎性肉芽腫症(granulomatosis with polyangiitis; GPA)の症例が占めていた。一方、わが国で多数を占めるMPAの症例はこの試験では半数未満に留まっていたのみならず、eGFR 15 mL/min/1.73 m²未満の重篤な腎機能障害を伴う例は除外されていた。このため、RPGNの臨床像を呈するMPAの急性期症例はADVOCATE試験にあまり含まれておらず、これに対する治療需要が高いわが国の臨床現場でのニーズに応えられる情報は十分に得られていないのが現状である。このたび私たちはわが国におけるANCA関連血管炎において典型的と言えるRPGNを呈した高齢男性のMPAに対して、従来から用いられてきたプレドニゾロンに加え、初期治療の段階からアバコパンを治療に併用した症例を3例経験したので、ここに文献的考察を加えて報告する。

II. 症 例

【症例I】 75歳男性

主訴：倦怠感，食思不振

既往歴：19歳 虫垂炎，52歳 胃潰瘍，69歳 前立腺肥大症，74歳 表在食道癌

生活歴：飲酒歴 X-2年より禁酒中（以前は焼酎2杯を週3回程度）

喫煙歴 20歳-74歳，1日14本程度

家族歴：父 肺気腫，咽頭癌，兄 肺癌

現病歴：健診は毎年受けており，これまで腎機能低下や尿所見異常を指摘されたことはなかった。X-5ヶ月にかかりつけのA医院を受診した際の血液検査ではCre 0.89 mg/dl，eGFR 64.1 ml/min/1.73 m²で経過していた。X-1ヶ月より倦怠感，食思不振を認めていた。X-3週より右季肋部から右背部にかけて疼痛が間欠的に出現し，A医院を受診し抗菌薬，鎮痛薬が処方された。しかし症状改善に乏しくX-2週にB病院救急外来を受診し，Cre 5.6 mg/dlと高度の腎障害を認め同日入院した。顕微鏡的血尿，蛋白尿を認め，MPO-ANCA 23 U/mlと上昇を認めたことからANCA関連血管炎による急速

進行性糸球体腎炎や薬剤性腎症が疑われ，精査加療目的にX日に当科に転院した。

入院後経過；転院後腎生検が施行され，光顕像は半月体形成性糸球体腎炎の所見であった。厚生労働省のMPAの診断基準¹⁾を参照し，入院時の検査所見(Table 1)で急速進行性糸球体腎炎を認め，画像検査より両肺底部背側胸膜側に網状影，軽度蜂巢肺などの間質性肺炎の所見(Figure 2-症例I-a)を認め，組織所見でMPAに矛盾しない所見を認めたことからMPAと診断された。腎生検後に一度退院し，治療目的で再度入院した。第1病日よりステロイドセミパルス療法3日間を含むアバコパン・プレドニゾロン併用療法(Table 2)を開始した。腎機能および尿所見は改善傾向を認め(Figure 1-症例I)，間質性肺炎も悪化なく経過した(Figure 2-症例I-b)。全身状態も良好であり，第18病日に退院した。退院後は紹介元のB病院に外来通院し，内服加療を継続している。

【症例II】 76歳男性

主訴：食思不振，下腹部痛

既往歴：34歳 胆石症，60歳頃 前立腺肥大症，71歳 鼠径ヘルニア，76歳 貧血

生活歴：飲酒歴 週5日，ビール2L/日，喫煙歴 27歳-30歳，1日1~2本

家族歴：特記事項なし

現病歴：X-3年まで健診を受けており，腎機能低下や尿所見異常は指摘されていなかった。X-1年にかかりつけ医で腎機能障害を指摘されA病院内科を紹介受診した。Cre 2.0 mg/dl程度であり，尿検査で蛋白尿，変形赤血球を認め慢性糸球体腎炎が疑われたが保存的加療で経過みられていた。X-6ヶ月よりダバグリフロジン 10 mgが開始され，その後腎機能はCre 2.5 mg/dl前後で推移していた。X-1ヶ月より食欲不振，X-3週より下腹部痛が出現し，急性胃腸炎疑いでX-2週に同院内科に入院した。入院時Cr 4.9 mg/dlと腎機能悪化あり，腸炎に伴う腎前性の急性増悪と考えられた。補液等の支持療法で治療開始され腹部症状は軽快したが，X-1週の血液検査でCre 6.1 mg/dlと腎機能の増悪あり精査加療目的にX日に当科へ転院した。

入院後経過；当院転院時の検査所見(Table 1)で急速進行性糸球体腎炎，MPO-ANCA高値を認め，画像検査で両肺に軽度のすりガラス影などの間質性肺炎の所見(Figure 2-症例II-a)を認めたことから

Table 1. 患者属性と入院時の臨床検査結果

| 症例 | | I | II | III |
|--------------------|------------------------------------|-------|-------|-------|
| 年齢 (歳) | | 75 | 77 | 79 |
| 性別 | | 男性 | 男性 | 男性 |
| 血液 | BUN (mg/dl) | 60 | 39 | 41 |
| | Cre (mg/dl) | 4.82 | 5.69 | 3.35 |
| | eGFR (mL/min/1.73 m ²) | 10 | 8 | 15 |
| | CRP (mg/dl) | 0.05 | 0.51 | 8.75 |
| | MPO-ANCA (U/ml) | 19 | > 134 | > 134 |
| 尿 尿定性 | pH | 5.5 | 6.5 | 5.0 |
| | 比重 | 1.014 | 1.012 | 1.011 |
| | 蛋白 | 3+ | 3+ | 2+ |
| | 潜血 | 3+ | 3+ | 3+ |
| 尿生化 | 尿蛋白/Cre 比 (g/gCr) | 3.50 | 3.32 | 1.72 |
| 尿沈渣 | 赤血球 (個/HPF) | 50-99 | ≥ 100 | ≥ 100 |
| | 変形赤血球 | あり | あり | あり |
| 肺病変 | | あり | あり | あり |
| 急速進行性糸球体腎炎の臨床重症度分類 | | II | II | III |

Table 2. 今回の症例において使用したアバコパン・プレドニゾロン併用療法のレジメン

| 期間 | プレドニゾロン容量 | アバコパン容量 |
|------|------------------------|-------------|
| 3 日間 | メチルプレドニゾロン 500 mg 点滴静注 | アバコパン 60 mg |
| 1 週間 | 経口プレドニゾロン 20 mg 内服 | アバコパン 60 mg |
| 1 週間 | 経口プレドニゾロン 15 mg 内服 | アバコパン 60 mg |
| 4 週間 | 経口プレドニゾロン 10 mg 内服 | アバコパン 60 mg |
| 8 週間 | 経口プレドニゾロン 5 mg 内服 | アバコパン 60 mg |

厚生労働省の MPA の診断基準¹⁾ から MPA と診断された。両側腎委縮を認めており腎生検は施行されなかった。第 1 病日よりステロイドセミパルス療法 3 日間を含むアバコパン・プレドニゾロン併用療法 (Table 2) を開始した。腎機能, 尿所見は改善傾向を認め (Figure 1-症例 II), 間質性肺炎も悪化なく経過した (Figure 2-症例 II-b)。全身状態も良好となったことから第 19 病日に退院した。退院後は紹介元の A 病院に外来通院し, 内服加療を継続している。

【症例 III】 79 歳 男性

主訴：発熱, 倦怠感, 全身性浮腫

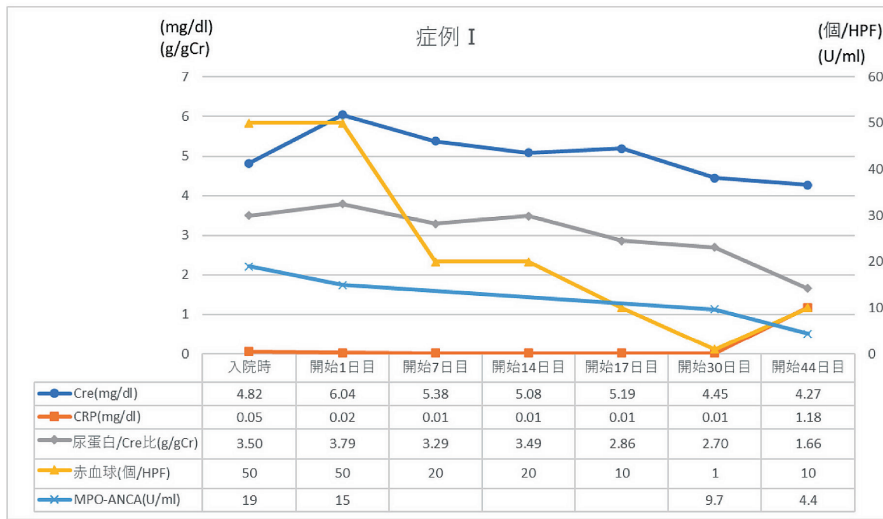
既往歴：時期不詳 脂質異常症, 萎縮性胃炎, 過敏性大腸炎, 前立腺肥大症

生活歴：飲酒歴 X-2 年より禁酒中 (以前は日本酒 2 合を毎日), 喫煙歴 摂取歴なし

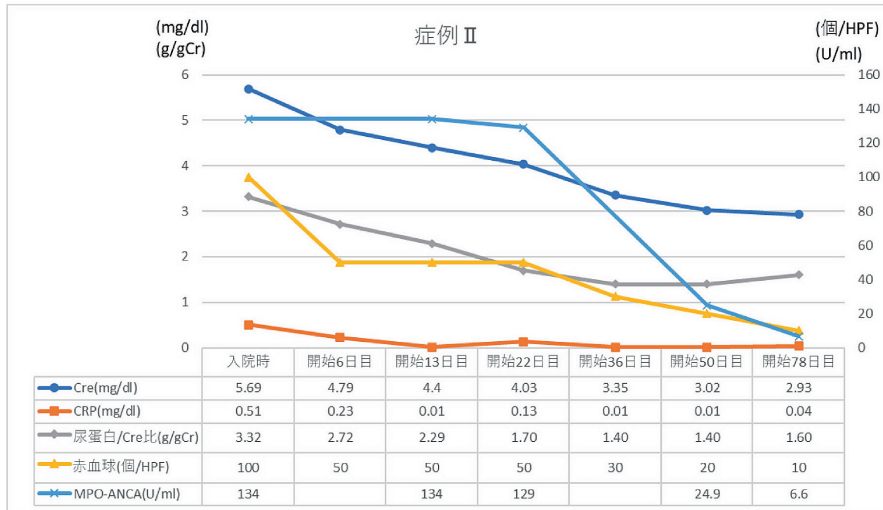
家族歴：特記事項なし

現病歴：X-3 年まで健診を受けており, 腎機能低下や尿所見異常は指摘されていなかった。前立腺肥大症で A 病院泌尿器科に通院しており, X-1 ヶ月まで腎機能は Cre 0.7 mg/dl 程度で経過していた。X-1 ヶ月から間欠的に発熱を認めていた。A 病院を受診し, CT 検査が施行されたが有意な所見は認めず経過観察された。X-3 週に A 病院泌尿器科を定期受診した際, 顕微鏡的血尿, 膿尿および血液検査で WBC 15,580/μl, CRP 11.8 mg/dl と炎症反応高値を認め, 尿路感染症疑いで抗菌薬の内服が開始された。X-2 週間に再診した際も炎症反応高値が持続しており, また軽度の意識障害も認めため同日入院した。CT 検査で両側気管支血管束の末梢に軽度のスリガラス陰影を認めた。入院後も連日 38°C 台の発熱が持続し, ピペラシン・タゾバクタムの点滴静注が開始された。顕微鏡的血尿, 蛋白尿を認め,

症例 I



症例 II



症例 III

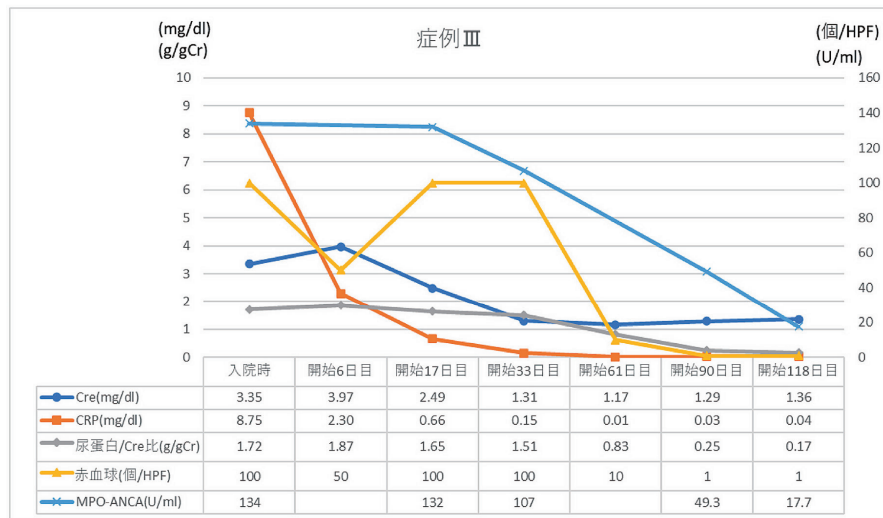
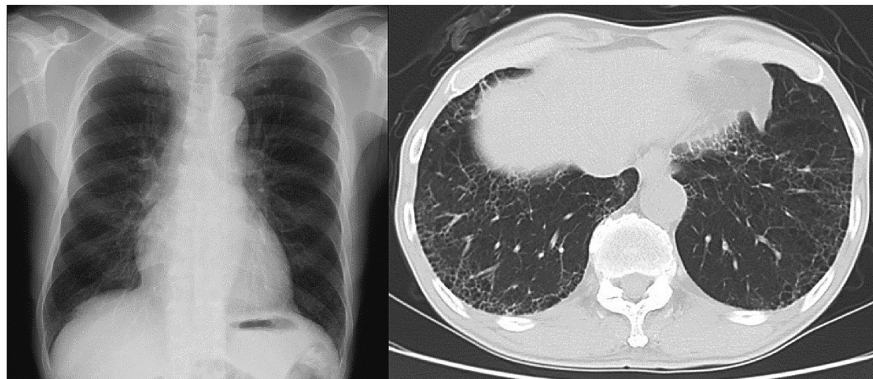
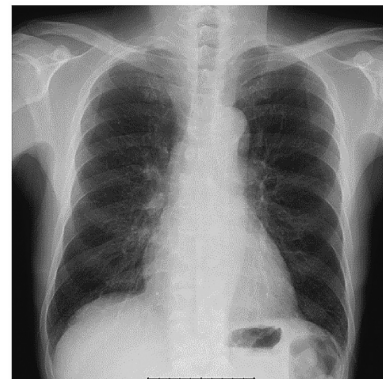


Figure 1 治療経過

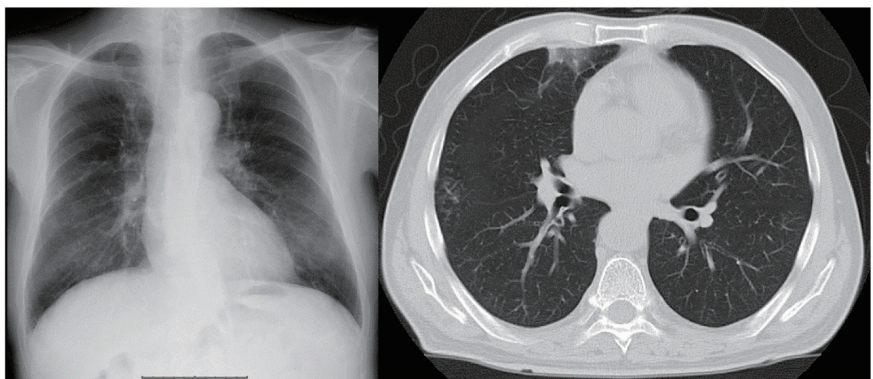
症例 I -a 治療前



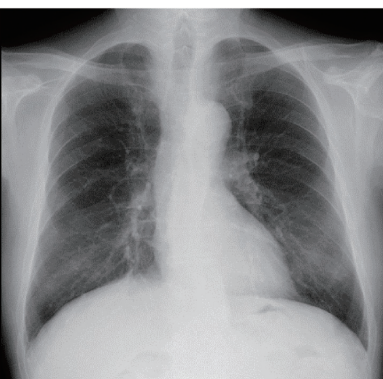
症例 I -b 治療開始後 15 日



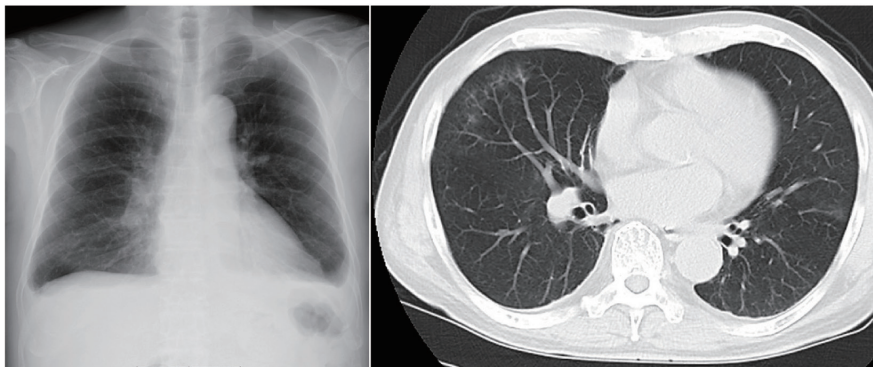
症例 II -a 治療前



症例 II -b 治療開始後 13 日



症例 III -a 治療前



症例 III -b 治療開始後 17 日

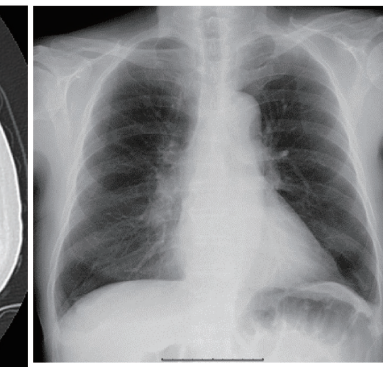


Figure 2 胸部画像

Cre 1.6 mg/dl と腎機能の悪化および MPO-ANCA 198 U/ml と上昇を認めたことから ANCA 関連血管炎が疑われた。精査加療のため X 日に当科転院した。

入院後経過：当院転院時の検査所見 (Table 1) で急速進行性糸球体腎炎、MPO-ANCA 高値を認め、画像検査で両肺野に散見するすりガラス影などの間質性肺炎の所見 (Figure 2-症例 III-a) を認めたことから厚生労働省の MPA の診断基準¹⁾ から MPA と診断された。腎生検も検討されたが高齢であることや軽度腎萎縮を認めることから施行しなかった。第

1 病日よりステロイドセミパルス療法 3 日間を含むアバコパン・プレドニゾロン併用療法 (Table 2) を開始した。腎機能および尿所見、炎症反応は経時的に改善を認め (Figure 1-症例 III)、間質性肺炎も悪化なく経過した (Figure 2-症例 III-b)。全身状態も安定したため、第 23 病日に退院した。退院後は当科に外来通院し、内服加療を継続している。

III. 考 察

ANCA 関連血管炎による急速進行性糸球体腎炎の治療においては、治療開始時の腎機能（血清クレアチニン値）、年齢、肺病変の有無、CRP 値により重症度を判断し、重症度、年齢、腎機能を考慮し治療方針を決定する。従来の治療であれば軽症例は経口ステロイド単独（プレドニゾロン換算 0.6-0.8 mg/kg/日）での治療を考慮し、重症度が増すごとにステロイドパルス療法、シクロフォスファミドを併用し治療を開始する。治療開始後 8 週間までに経口ステロイド量を 20 mg/日未満（プレドニゾロン換算）に減量する。初期治療でコントロール不能な場合、ステロイドパルス療法やシクロフォスファミド、リツキシマブなどの追加が考慮される^{2,3)}。

アバコパンは補体 C5a 受容体阻害薬であり、選択的 C5a 受容体拮抗作用によって C5a-C5a 受容体シグナルを介した好中球のプライミングを抑制する。それにより好中球によって誘発される ANCA を介した血管炎の増幅を緩和させ、ANCA 関連血管炎の病態を改善する⁴⁾。アバコパンは ANCA 関連血管炎に対する国際共同第 III 相試験（ADVOCATE 試験）においてプレドニゾロン投与群と比較し、26 週時の寛解において非劣性を示し、52 週時の寛解維持についてプレドニゾロン漸減投与群に対する優越性が示された^{5,6)}。しかしその試験において欧米の症例が大半であるため、本邦の ANCA 関連血管炎の症例と比較して患者背景にやや相違がみられる。まず年齢において対象となった患者の平均が 61 歳と本邦の血管炎の平均発症年齢（約 70 歳⁷⁾と比較し、やや若年である。また血管炎の型に関しても対象となった症例の約半数が多発血管炎性肉芽腫症（GPA）であり、本邦における血管炎の割合（MPA が約 8 割、GPA が約 1 割⁷⁾との解離がある。さらにその試験において eGFR 15 mL/min/1.73 m² 未満の患者は対象から除外されており、重篤な腎障害のある患者に対するアバコパンの効果は明らかではない。

本 3 症例の平均年齢は 77 歳（75-79 歳）と高齢であり、3 症例すべて MPO-ANCA 陽性の MPA であった。入院時の検査所見は、尿素窒素の平均値が 46.67 mg/dl（39.0-60.0 mg/dl）、クレアチニンの平均値が 4.62 mg/dl（3.35-5.69 mg/dl）と高値であり、eGFR の平均値が 11.0 ml/min/1.73 m²（8.0-15.0 ml/min/1.73 m²）と著しく腎機能が低下した症例であった。本 3 症例の治療を開始するにあたり、海外第 II

相比較試験（CLEAR 試験）の際にプレドニゾロン 60 mg 単独群、アバコパン単独群と比較対象とされたプレドニゾロン 20 mg にアバコパンを併用する群（12 週時の臨床的奏効率 86.4%、プレドニゾロン 60 mg 単独群の臨床的奏効率 70% に対して非劣性）の容量、使用期間を参考にしつつ⁵⁾、重症度に合わせてステロイドパルス療法を併用する従来の方式を部分的に採用した。また ADVOCATE 試験において半数前後の症例でステロイドおよび免疫抑制剤による初期治療の開始後にアバコパンの併用を開始していたが、本症例では初期治療の開始段階でステロイドにアバコパンを併用する方式を採用した。また ADVOCATE 試験では症例すべてにシクロフォスファミド、リツキシマブのいずれかの併用がなされていたが、本症例では高齢かつ肺病変も軽度の間質性陰影のみで腎臓が主体の病態である点を考慮し、上記の免疫抑制剤は併用しなかった。

結果は上述の通りであり、最大 3 ヶ月間の短期間の観察ではあるが 3 症例とも治療開始後、腎機能および尿所見、炎症反応の経時的な改善を認めた。また食思不振や倦怠感といった全身症状の改善も認めた。肺病変に関しても胸部 X 線上で肺炎像の悪化なく経過し、呼吸器症状の出現や血痰等の肺胞出血を示唆するような所見はなく経過した。

従って、短期間の観察ではあるが、アバコパンを併用した比較的低用量のステロイドでの治療は、高齢かつ腎機能の著しく悪化した MPA に対しても従来の高用量ステロイド治療と同等の初期治療効果を示す可能性がある。寛解維持に関しても ADVOCATE 試験で示されたように、従来の治療と比較して優越性が期待されるが今後長期的な観察が必要である。

またアバコパン併用した今回の治療は、52 週時点でステロイドの総投与量を従来の治療の半分に以下に抑えることができ、ADVOCATE 試験においても副次評価項目でグルココルチコイド誘発毒性について、26 週時点でアバコパン群が有意差を副作用の発生率の低下を認めたことから、特に本症例のような高齢者において問題となる感染や骨粗鬆症、精神症状といった副作用の発生率の低下が期待される。

IV. 結 語

今回、当院で MPA による RPGN に対してアバコ

パン・プレドニゾロン併用療法を施行した。いずれの症例も短期的には臨床所見の改善を認めたが、本邦における重篤な腎障害を認める MPA に対するアバコパンの効果は未だに知見が不足していることから、今後症例数や観察期間を増やし、寛解率や有害事象の発生率、長期的な腎予後について比較検証を行う必要があると思われる。

文 献

1. 厚生労働省作成の概要・診断基準等及び臨床調査個人票 43 顕微鏡的多発血管炎
2. 日本腎臓学会：急速進行性糸球体腎炎診療指針第 2 版
3. 日本腎臓学会：エビデンスに基づく急速進行性糸球体

腎炎診療ガイドライン 2020

4. 伊藤秀一. 補体を標的にした腎疾患の新規治療薬とその開発. 日腎会誌, **61**(4): 499-506, 2019.
5. David RW, Jayne, Annette N Bruchfeld, et al. Randomized Trial of C5a Receptor Inhibitor Avacopan in ANCA-Associated Vasculitis. *J Am Soc Nephrol*, **28**: 2756-2767, 2017.
6. David RW, Jayne, MD, Peter A Merkel, MD, et al. Avacopan for the Treatment of ANCA-Associated Vasculitis. *The New England journal of medicine*. February 18, 2021. vol. 384. no. 7.
7. 藤元昭一, 小林茂人, 鈴木和男. 血管炎の疫学と分類～国際比較研究・国際的動向～. 日腎会誌, **56**(2): 80-86, 2014.