

日本臨牀 71 卷 増刊号 1 (2013 年 2 月 20 日発行) 別刷

血 管 炎

—基礎と臨床のクロストーク—

VIII. 最新の研究トピックス—AP—VAS 2012 から

血管炎の臨床研究

血清アンギオポエチン-2 値と ANCA 関連血管炎の
活動性, 腎機能

和田 庸子

中野 正明

成田 一衛

VIII 最新の研究トピックス—AP—VAS 2012 から

血管炎の臨床研究

血清アンギオポエチン-2 値と ANCA 関連血管炎の活動性, 腎機能

Serum angiopoietin-2 level reflects the disease activity and renal function in ANCA-associated vasculitis

和田庸子 中野正明 成田一衛

Key words : ANCA 関連血管炎, アンギオポエチン-2, 血管内皮細胞

はじめに

血管内皮細胞は血管炎における炎症の主座であり, 炎症細胞から産生される種々のサイトカインに反応し, 血管の構造および機能障害を起こす。血管内皮細胞の恒常性を保つ重要な因子の一つとして, アンギオポエチン-Tie2 リガンドレセプターシステムが挙げられる^{1,2)}。アンギオポエチンは1990年代半ばに発見され, これまでに1-4までのアイソタイプが知られているが, とりわけアンギオポエチン-1および2はその機能に関する研究が進んでおり, 血管構造の形成に必須であること, また血管内皮細胞の恒常性と血管機能の維持に重要な役割を果たすことが知られている^{1,2)}。アンギオポエチン-1は血管平滑筋細胞, 血管内皮細胞をはじめとする血管周囲細胞に発現しており, Tie2レセプターを介してPI(3)キナーゼ-Akt回路を活性化し, またAIBN-2を介してNF- κ B活性を抑制することで, 血管内皮細胞を保護し, 血管組織の定常状態を保つ役割を担っている^{1,2)}。一方アンギオポエチン-2は血管内皮細胞のWeibel-Palade小体に蓄積されており定常状態では細胞外への発現はみられないが, ひとたび炎症などの刺激

を受けて細胞外に放出されると, アンギオポエチン-1のnegative regulatorとしてTie2レセプターに働き, 血管内皮細胞の炎症を惹起し, 血管透過性を亢進させ, 血管内皮のアポトーシスを促し, 血管障害を増悪させる¹⁻³⁾。近年, 全身性エリテマトーデス⁴⁾, 関節リウマチ⁵⁾やANCA関連血管炎⁶⁾などの自己免疫疾患において患者の血中アンギオポエチン-2濃度が上昇しているという報告があり, その疾患活動性や血管障害との関連が指摘されている。

今回著者らは, ANCA関連血管炎患者の血清アンギオポエチン-2濃度を測定し, 疾患活動性, 臨床症状, および検査所見との関連について検討した。

1 対象および方法

対象は新潟大学医歯学総合病院第2内科で2000-11年の間に入院加療を受けた59人(男性23人, 女性36人)で, 疾患の内訳は顕微鏡的多発血管炎27人, ウェゲナー肉芽腫症15人, チャーグ・ストラウス症候群14人, ANCA関連肥厚性硬膜炎2人, 紫斑病性腎炎1人であった。これを発症時で未治療の高疾患活動群45人,

Yoko Wada, Masaaki Nakano, Ichiei Narita: Division of Clinical Nephrology and Rheumatology, Niigata University Graduate School of Medical and Dental Sciences 新潟大学大学院医歯学総合研究科 内部環境医学講座 腎膠原病内科学分野

表1 患者背景と検査所見

	高疾患活動群 (n=45)	低疾患活動群 (n=14)	P
年齢	64±15.6	61.4±18	0.61
性別, 男性/女性	19/26	4/10	0.4
白血球数(/ μ L)	11,814±5,383	8,515±4,126	0.032*
血沈(/h)	82±38	56±50	0.138
血清CRP(mg/dL)	7.0±8.0	0.98±0.71	0.013*
血清Cr(mg/dL)	2.0±1.75	1.3±1.19	0.43
e-GFR(mL/min)	59±38.7	66.2±52.4	0.58
尿タンパク量(g/日)	1.0±0.87	0.11±0.16	0.047*
BVAS	15±6.2	0.15±0.6	<0.001*
アンギオポエチン-2(pg/mL)	8,478±8,137	2,592±4,385	0.017*

値はいずれも平均±SD. *p<0.05.

表2 血清アンギオポエチン-2値と臨床所見, 検査所見との関連(Spearmanの順位相関係数)

	相関係数 (n=59)	p
年齢	0.098	0.47
性別	0.022	0.87
白血球数	0.212	0.12
血沈	0.264	0.09
血清CRP	0.465	<0.01*
血清Cr	0.378	<0.01*
e-GFR	-0.396	<0.01*
1日尿タンパク量	0.553	<0.01*
BVAS	0.619	<0.01*

*p<0.05.

治療により寛解導入された後の低疾患活動群14人に分け, 臨床症状, 検査所見, および血清アンギオポエチン-2濃度について両群間で比較した. 血清アンギオポエチン-2濃度は, R&D system社のQuantikine human angiopoietin-2 immunoassayキットを用いて測定した. 次に, 血清アンギオポエチン-2濃度と, 患者の疾患活動性, 臨床症状, および検査所見との関連の有無について, Spearmanの順位相関係数およびステップワイズ重回帰分析を用いて検定を行った.

表3 血清アンギオポエチン-2値に影響を与える因子の解析(ステップワイズ重回帰分析)

選択された因子*	Standardized Beta	p
CRP	0.4689	0.014*
Cr	0.4367	0.021*

*年齢, 性別, 血清CRP値, 血清Cr値, 1日尿タンパク量, BVASより選択. *p<0.05.

2 結果

表1に, 高疾患活動群と低疾患活動群の, 臨床所見, 検査値, 血清アンギオポエチン-2濃度を示した. 年齢, 性別は両群間で差を認めなかった. 末梢血白血球数, 血清CRP値, 1日尿タンパク量, Birmingham vasculitis activity score(BVAS), および血清アンギオポエチン-2値はいずれも, 高疾患活動群において有意に高値を認めた.

表2に, 血清アンギオポエチン-2値とこれらの所見の関連性について, Spearmanの順位相関係数を用いて検定した. 血清アンギオポエチン-2値は, 血清CRP値, クレアチニン値, e-GFRと有意な正の, また1日尿タンパク量, BVASとの有意な負の相関を認めた.

表3に, ステップワイズ法を用いた重回帰分析の結果を示した. 血清CRP値とクレアチニン値が, 血清アンギオポエチン-2値と正の相

VIII

関を示す因子として選択された。

3 考 察

アンギオポエチン-Tie2 リガンドレセプターシステムと腎疾患との関連が、動物実験レベル、および臨床の場において報告されている。Yuan らは抗 GBM 抗体陽性糸球体腎炎のモデルマウスで、腎炎惹起後の糸球体アンギオポエチン-1 発現の減少とアンギオポエチン-2 の発現が認められ、これらの変化が糸球体血管の消失と同時に起こっていることを示し、アンギオポエチン-2 と糸球体血管障害や消失との関連を示唆した⁷⁾。David らは慢性腎臓病患者における血清アンギオポエチン-2 値を測定し、ステージが進むにしたがってアンギオポエチン-2 値が上昇していることを明らかにし、この原因として①腎臓からのアンギオポエチン-2 排泄の低下、②傷害された腎臓からのアンギオポエチン-2 の産生増加、③尿毒症性物質の存在が全身でのアンギオポエチン-2 の産生刺激となる、の3つの可能性を提唱した⁸⁾。今回の著者らの検討で、血管炎の疾患活動性とともに腎機能障害の程度と血清アンギオポエチン-2 濃度との強い正の相関を認めたことについても、同様の機序が関与している可能性も考えられた。

アンギオポエチン-2 の自己免疫疾患への関

与も、最近報告されている。全身性エリテマトーデスでは、アンギオポエチン-2 が血管内皮細胞の炎症を惹起することによって早期動脈硬化促進現象への関与が⁹⁾、関節リウマチ⁹⁾や強皮症⁹⁾においては疾患活動性との関連が、それぞれ指摘されている。Kumpers らは、ANCA 関連血管炎における血清アンギオポエチン-2 濃度と、疾患活動性および血中循環血管内皮細胞数がそれぞれ正の相関が認められたことを報告しており、アンギオポエチン-2 の ANCA 関連血管炎における血管内皮細胞の血管組織からの剥離、脱落への関与を示唆した⁹⁾。今回の著者らの結果と合わせて、アンギオポエチン-2 は ANCA 関連血管炎における血管内皮細胞障害と、それに伴う腎障害の発症とに、重要な役割を果たしている可能性が考えられた。

おわりに

今回の著者らの検討で、血清アンギオポエチン-2 濃度は、ANCA 関連血管炎の疾患活動性と腎機能障害に強く関連していることがわかり、アンギオポエチン-2 の、血管内皮細胞障害を介した血管炎発症および疾患活動性の増悪への関与が考えられた。今後、ANCA 関連血管炎の疾患活動性のバイオマーカーとしてだけでなく、アンギオポエチン-2 をターゲットとした血管炎治療の可能性なども期待される。

文 献

- 1) Fiedler U, Augustin HG: Angiopoietins: a link between angiogenesis and inflammation. *Trends Immunol* 27: 552-558, 2006.
- 2) Thomas M, Augustin HG: The role of angiopoietins in vascular morphogenesis. *Angiogenesis* 12: 125-137, 2009.
- 3) Fiedler U, et al: Angiopoietin-2 sensitizes endothelial cells to TNF- α and has a crucial role in the induction of inflammation. *Nat Med* 12: 235-239, 2006.
- 4) Kumpers P, et al: The Tie2 receptor antagonist angiopoietin 2 facilitates vascular inflammation in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 68: 1638-1643, 2009.
- 5) Westra J, et al: Angiopoietin-2 is highly correlated with inflammation and disease activity in recent-onset rheumatoid arthritis and could be predictive for cardiovascular disease. *Rheumatology* 50: 665-673, 2011.
- 6) Kumpers P, et al: Circulating angiopoietin-2 is a marker and potential mediator of endothelial cell detachment in ANCA-associated vasculitis with renal involvement. *Nephrol Dial Transplant* 24: 1845-1850, 2009.
- 7) Yuan HT, et al: Angiopoietin correlates with glomerular capillary loss in anti-glomerular basement

- membrane glomerulonephritis. *Kidney Int* 61: 2078-2089, 2002.
- 8) David S, et al: Circulating angiotensin-2 levels increase with progress of chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 25: 2571-2579, 2010.
 - 9) Michalska-Jakubus M, et al: Angiotensins-1 and -2 are differentially expressed in the sera of patients with systemic sclerosis: high angiotensin-2 levels are associated with greater severity and higher activity of the disease. *Rheumatology* 50: 746-755, 2010.
-