

厚生省特定疾患
免疫疾患調査研究班

難治性血管炎分科会 平成10年度研究報告書

平成11年

分科会長 橋本博史

目次

I. 分科会長報告

平成10年度総括研究報告	1
--------------------	---

II. 抄録	5
--------------	---

III. 分科会員報告

1. 難治性血管炎（抗好中球細胞質抗体関連血管炎症候群、抗リン脂質抗体症候群、側頭動脈炎）全国疫学調査の基本的疫学像	15
松本 美富士 他（豊川市民病院内科）	
2. 中・小型血管炎の Health Related QOL (SF36)の予備的解析結果	24
黒沢 美智子 他（順天堂大学医学部衛生学）	
3. 高安動脈炎の予後・QOLに関する小委員会報告—高安動脈炎の長期予後とQOL	31
安田 慶秀 他（小委員会委員長）（北海道大学循環器外科）	
4. 中・小型血管炎の疫学、予後、QOLに関する小委員会報告	38
中林 公正 他（小委員会委員長）（杏林大学第一内科）	
5. 高安動脈炎、バージャー病の遺伝要因	49
沼野 藤夫（東京医科歯科大学医学部第三内科）	
6. 抗リン脂質抗体症候群における β 2-GPIペプチド反応性T細胞の解析	56
西村 泰治 他（熊本大学大学院医学研究科免疫識別学講座）	
7. E-セレクトリン遺伝子導入によるラット大動脈への白血球接着の誘導	62
安河内幸雄 他（東京医科歯科大学難治疾患研究所分子遺伝）	
8. ノンプロフェッショナル抗原提示細胞である血管内皮細胞におけるCD80/86分子の役割	65
東 みゆき 他（国立小児病院医療研究センター免疫研究室）	
9. 悪性関節リウマチ患者における血清soluble CD40 ligand値についての検討	70
小林 茂人 他（順天堂大学医学部膠原病内科）	
10. 壊死性血管炎感受性遺伝子の解析	76
寺嶋 一夫（順天堂大学医学部第二病理）	
11. 膠原病疾患群の発病・進展機構におけるオステオポンチン遺伝子多型の役割	80
能勢 真人 他（愛媛大学医学部第二病理）	
12. HTLV-I LTR-env-pXラットの血管炎の解析	85
吉木 敬 他（北海道大学医学部第一病理）	
13. Nuc遺伝子ノックアウトでPN様血管炎を高率に発症する自己免疫マウスの病態解析	90
金井 芳之 他（東京大学医科学研究所ヒト疾患モデル研究センター）	
14. 血管炎におけるストレス蛋白150-kD oxygen-regulated protein (ORP150)の発現	96
塚本 吉胤 他（国立循環器病センター臨床検査部病理）	
15. 全身性エリテマトーデスにおけるT細胞と鎖発現と血管炎症状との関連について	101
津坂 憲政 他（埼玉医科大学総合医療センター第二内科）	

16. Small vessel vasculitisにおけるMMPの関与	107
亀山 香織 他 (慶應義塾大学医学部病理診断部)	
17. SLE症例の心筋内血管の病理学的検討	113
居石 克夫 他 (九州大学医学部第一病理)	
18. 高安動脈炎における抗内皮細胞抗体の検討	118
吉田 俊治 他 (藤田保健衛生大学医学部内科)	
19. 血管炎の動物モデルと病因に関する小委員会報告	123
吉木 敬 他 (小委員会委員長) (北海道大学病理学第一講座)	
20. Proteinase 3キメラ蛋白の作成とc-ANCA血清の反応性	125
鈴木 登 他 (聖マリアンナ医科大学難病治療研究センター)	
21. 血管炎における好中球抗体MPO-ANCAのリスクエピトープのピンポイント 解析およびアセアノスタチン投与におけるMPO-ANCA産生抑制効果	130
鈴木 和男 他 (国立感染症研究所)	
22. ANCA関連血管炎における抗HMG1/HMG2抗体	135
尾崎 承一 他 (京都大学医学部臨床病態医科学講座)	
23. ANCAによる血管内皮細胞障害性および血管内皮細胞上のサイトカイン、 細胞接着因子、接着率の検討	143
吉田 雅治 他 (東京医科大学八王子医療センター腎臓科)	
24. 血管炎症例における血中血管内皮細胞障害因子検出の試みと 抗好中球細胞質抗体subsetsの蛍光抗体法による検出の基礎的検討	148
中林 公正 他 (杏林大学第一内科)	
25. 慢性関節リウマチにおける抗好中球細胞質抗体の検討	153
松岡 康夫 他 (川崎市立川崎病院内科)	
26. MPO-ANCA陽性顕微鏡的多発動脈炎(MPA)に対する血漿交換療法	158
橋本 博史 他 (順天堂大学膠原病内科)	
27. ANCA小委員会報告：血管炎における好中球抗体MPO-ANCAのリスクエピトープの解析	167
鈴木 和男 他 (小委員会委員長) (国立感染症研究所)	
28. 大型血管炎の臨床に関する小委員会報告 高安動脈炎(大動脈炎症候群)全国病態調査	171
小林 靖 他 (東京医科歯科大学第三内科)	
29. 全国疫学調査による側頭動脈炎の臨床的検討	185
橋本 博史 他 (厚生省特定疾患難治性血管炎分科会)	
30. 血管炎による重症虚血肢の二例	198
深田 靖久 他 (北海道大学医学部附属病院循環器外科)	
31. 自家腎移植と左総頸-鎖骨下動脈バイパスを行った 腎血管性高血圧を呈した高安動脈炎に伴う異型大動脈縮窄症の一例	203
国原 孝 他 (北海道大学医学部附属病院循環器外科)	

32. 血栓内膜摘除術が無効であった慢性肺動脈血栓塞栓症の検討	208
岡田 吉弘 他 (千葉大学医学部第一外科)	
33. 全国疫学調査による抗好中球細胞質抗体 (ANCA) 関連血管炎の臨床的検討	213
橋本 博史 他 (順天堂大学医学部膠原病内科)	
34. 抗リン脂質抗体症候群全国調査の臨床的検討	230
橋本 博史 他 (順天堂大学医学部膠原病内科)	
35. 中・小型血管炎の臨床に関する小委員会報告	239
吉田 雅治 他 (東京医科大学八王子医療センター腎臓科)	
IV. 平成 10 年度業績目録	247
V. 平成 10 年度分科会員名簿	267
VI. 平成 10 年度難治性血管炎分科会・小委員会合同会議プログラム	269
VII. 平成 10 年度分科会総会プログラム	271

[I]

分科会長報告

厚生省特定疾患難治性血管炎分科会 平成10年度総括研究報告

分科会長 橋本博史
順天堂大学膠原病内科

1. 平成10年度における研究目標・目的

難治性血管炎の成因と病態発症機構に関する基礎的研究を進めると共に実態把握のための疫学、診断、病型分類、重症度分類、治療法、予後、QOL評価票の作成の検討を行う。研究対象疾患では、前年度と同様に高安動脈炎と抗好中球細胞質抗体(ANCA)関連血管炎(顕微鏡的多発血管炎、ウェゲナー肉芽腫症、アレルギー性肉芽腫性血管炎など)に重点を置き、重症度分類とQOL評価票の作成では当分科会が担当する治療研究対象疾患について行い、さらにこれまで日本で実態が把握されていなかった側頭動脈炎、ANCA関連血管炎、抗リン脂質抗体症候群(APS)の全国疫学調査の解析を行い実態を把握する。

2. 研究の進め方

前年度と同様に、動物モデル・病因に関する小委員会(委員長 吉木敬構成員)、ANCAに関する小委員会(委員長 鈴木和男構成員)、大型(委員長 安田慶秀構成員)ならびに中・小型(委員長 中林公正構成員)血管炎の疫学・予後・QOLに関する小委員会、大型(委員長 沼野藤夫構成員)ならびに中・小型血管炎(委員長 吉田雅治構成員)の臨床に関する小委員会の6つの小委員会を設置し研究を進めた。

動物モデル・病因に関する研究では横断的基盤研究班より研究協力者の参画を得、QOL評価票作成では特定疾患に関する疫学研究班より研究協力者の参画のもとで行い、また全国疫学調査では特定疾患に関する疫学研究班との共同研究で行った。

3. 研究成果

1) 病因・病態の解明

(1) NZB/NZWf1マウスの退交配マウスにおいてマイクロサテライト法により第3、第7、第9染色体上に各1個の壊死性血管炎感受性遺伝子を同定した(寺嶋構成員)。MRL/lprマウスでは、オステオポンチンの遺伝子多型と糸球体腎炎の発症との間に有意の相関を認めた(能勢構成員)。また、MRL/lprマウスのnucleobindin遺伝子ノックアウトマウスでは壊死性血管炎の発症が高まることを認め、血管炎に関連して抗アクチン、抗argininosuccinate synthase抗体が見いだされた(金井構成員)。

(2) 小血管や筋型動脈のフィブリノイド血管炎や肉芽腫性血管炎のモデル動物をHTLV-1の遺伝子断片env-pX導入トランスジェニックラットにより確立した。さらに、骨髄細胞及び脾細胞の移入実験により比較的細い血管の病変発現には反応リンパ球側に異常があり、筋型動脈にみられるフィブリノイド壊死を伴う動脈炎は標的組織及び反応リンパ球いずれにも導入遺伝子が関与していることが示唆された(吉木構成員)。

(3) 血管内皮細胞(EC)とT細胞の相互作用にCD11a/18-CD54, CD28/CTLA4-CD80/86, CD2-CD58, CD134-CD134Lの4つの経路が関与していることを明らかにした。この中で、ECの

CD80/86分子はIL-2産生阻害によるアポトーシスの抑制によりCD4⁺T細胞反応の維持に関わっていることが示唆された（東構成員）。

（4）APSを有するSLEのT細胞レセプターでは鎖の発現が低下しており、これによる細胞内シグナル伝達の異常が示唆された（津坂構成員）。また、 β 2-グリコプロテイン1依存性抗カルジオリピン抗体陽性患者より抗原反応性CD4陽性T細胞株を樹立した（西村構成員）。

（5）E-セレクトイン遺伝子をラット大動脈に導入し白血球の接着が誘導できることを確認した（安河内構成員）。急性期大動脈解離例の炎症細胞と平滑筋細胞にストレス蛋白(150-kD oxygen-regulated protein)の免疫原性を認めた（由谷構成員）。

（6）皮膚白血球破砕性血管炎の皮膚生検材料を用いてマトリックスメタロプロテアーゼ(MMP)を検討した結果、MMP-2, -9が病態発症に関与していることが示唆された（亀山構成員）。

（7）高安動脈炎(TA)では高率に抗EC抗体を認め（89%）、その対応抗原はECの74kD蛋白と考えられた（吉田（俊）構成員）。悪性関節リウマチ(MRA)の血中及び血小板上ではCD40Lが有意に多く認められ病態への関与が示唆された（小林構成員）。

（8）SLE剖検例における心筋線維化とAPSとの関連性を認めた（居石構成員）。

2) ANCA関連血管炎

（1）ウェゲナー肉芽腫症(WG)に特異的とされるプロテアーゼ3 (PR3)に対するANCAのエピトープ解析をヒト好中球エラスターゼ(HLE)のキメラ蛋白を作成して検討した結果、PR3-ANCA陽性血清は5' PR3cDNA/3' HLEcDNAと5' HLEcDNA/3' PR3cDNAのキメラ蛋白との反応性を認め、エピトープに多様性のあること、PR3酵素活性に及ぼす影響も多様であることを認めた（鈴木（登）構成員）。

（2）ANCA関連血管炎で重要視されるミエロペルオキシダーゼ(MPO)に対するANCAのエピトープ解析をリコンビナントMPO断片パネルを用いて行った結果、MPOのH鎖N末フラグメント(H-4)の4番目の断片4P4が重篤な血管炎と関連することを明らかにした（鈴木（和）構成員）。

（3）新たに見いだされたANCAである抗HMG1/HMG2抗体のエピトープ解析をリコンビナント蛋白断片を用いて行った結果、HMG1の84-88、HMG2の83-88のアミノ酸がエピトープの一部であることを明らかにした（尾崎構成員）。

（4）IgGクラスANCAは、TNF α の刺激によるヒト血管内皮細胞を傷害すると共にECにサイトカインや接着分子のmRNAの発現を増強させ、好中球のEC接着を容易にすることを明らかにした（吉田（雅）構成員）。

（5）好中球からのMPO放出阻害物質であるアセアノスタチンはアジュバント関節炎ラットに投与することによりMPO-ANCA抗体価の減少をみた（鈴木（和）構成員）。

（6）MPO-ANCAはMRAでも認められ、陽性例では蛋白尿、血尿などの病態が多く認められた（松岡構成員）。

（7）MPO-ANCA陽性顕微鏡的多発血管炎では、早期より免疫抑制薬と共に血漿交換療法の併用が生命予後を改善することが示された（橋本構成員）。

3) 大型血管炎の疫学・予後・QOL

(1) 当分科会独自で高安動脈炎 (TA) の全国調査を行った。その結果、889名の調査票が回収され、女性が87%を占め、50歳代の通院患者が最も多く、病態として大動脈弓とその分枝の血管病変が最も多いが、男性患者では女性に比べ腹部大動脈病変が多く認められた。合併症として大動脈弁閉鎖不全を33%に認めた。重症度分類に当てはめると、II度が40%, I度が30%を占めた (沼野小委員会委員長)。

(2) TAの予後調査では、58施設より120例の症例が集積され、5年生存率88%, 10年生存率84%で、死亡率は10%、主な死因は大動脈瘤破裂、吻合部動脈瘤、心筋梗塞であった (安田小委員会委員長)。

(3) TAのQOL評価票をSF-36をもとに疾患に特異的なものを加味し作成し、それにもとづく予備調査を行った。その結果、手術施行例の6割が日常生活で支障をきたしていることが明らかになった (安田小委員会委員長)。

4) 中・小型血管炎の疫学・予後・QOL

(1) 当分科会独自で結節性多発動脈炎 (PAN)、顕微鏡的多発血管炎 (MPA)、ウェゲナー肉芽腫症 (WG)、アレルギー性肉芽腫性血管炎 (AGA)、悪性関節リウマチ (MRA) の全国予後調査を行った。163施設より646例の回収を得たが、WG, AGA, MRAの生命予後は15年前の全国調査に比べ有意の改善を認めた。PAN, MPAでは診断後早期の予後の低下を認めた (中林小委員会委員長)。

(2) PAN, MPA, WG, AGA, MRAのQOL評価票をSF-36をもとに疾患に特異的な項目を加え作成し、それにもとづく予備調査を行った。その結果、これらの疾患では全国の健康人と比較して特にphysical functioningの偏差値が低いことを認めた (稲葉構成員、小委員会)。

5) 大型血管炎の診断、病型分類、重症度分類、治療

(1) TAはHLA-B52とB39が有意の正の相関を示すが、前者は大動脈弁閉鎖不全と後者は腎血管病変と有意に相関し、HLAにより病型分類される可能性を示唆した。また、バージャー病ではHLA-B54ならびにHLA-DRB1*1501の二つがそれぞれ独立して相関することを認めた (沼野構成員)。

(2) TA (担当責任者 沼野構成員) とバージャー病 (担当責任者 中島構成員) の重症度分類を作成した。

(3) 大型血管炎にみられる重症虚血肢は、その成因に血管炎のみならず凝固亢進状態が示唆され、それに対する治療の重要性が指摘された (安田構成員)。

(4) 従来呼称されていた大動脈炎症候群は、国際的趨勢より高安動脈炎と称することが妥当と判断された。

6) 中・小型血管炎の診断、病型分類、重症度分類、治療

(1) これまで提唱されているPAN, WG, AGAの診断基準は感度が低いことが認められたため、その要因を解析しそれにもとづく修正診断基準を作成した (吉田 (雅) 小委員会委員長)。

(2) MPAはPANの中で病型分類されていたが、独立した疾患として取り扱うことが妥当と判断され、PANより分離独立させた。また、従来呼称されていた結節性動脈周囲炎は時代の趨勢に従い結節性多発動脈炎と称することが妥当と判断された。

(3) PAN・MPA (担当責任者 中林構成員), WG (担当責任者 吉田(雅)構成員)、MRA (担当責任者 松岡構成員)の重症度分類を作成した。

(4) 実態調査によりWG, PAN, MPA, MRAにおける免疫抑制剤使用の有用性を確認すると共に、感染症に対する防止対策の重要性を指摘した(中林小委員会委員長)。

7) 全国疫学調査の解析(疫学研究班との共同研究)

(1) 側頭動脈炎(Tem A)

1997年時の受療患者推計数は690人(0.56/10万)、男女比1:1.6、平均年齢72.5歳である。71例が集積され、頭痛、リウマチ性多発筋痛症(PMR)、視力障害などを高率に認めた。眼症状をきたした症例はPMR症状が少ない。死亡率は低い(5%)、視力障害が問題として提起される。

(2) ANCA関連血管炎

1997年時の受療患者推計数は1700人(1.86/10万)、男女比1:1.8、平均年齢59歳である。429例が集積され、基礎疾患ではMPA21%, WG13%, PAN8%, 基礎疾患なしが40%である。C-ANCA陽性が25%, P-ANCA陽性が85%で、一部の症例で両抗体の共存をみた。基礎疾患のない症例では腎症、肺出血が有意に多く予後不良であった。ステロイド、シクロフォスファミド、アザチオプリン、血漿交換療法が有効とする症例が多く認められた。死因は感染症が最も多く(37%)、ついで肺出血、腎不全である。

(3) 抗リン脂質抗体症候群(APS)

1997年度時の受療患者推計数は3700人(3.04/10万)、男女比1:6.1、平均年齢41.3歳である。611例が集積され、原発性と続発性に区分されたが、後者ではSLEが最も多い。死亡率は2.5%であるが、続発性の方が有意に高い。主たる死因は臓器梗塞で46.7%を占める。治療による有効性としてプレドニゾロン多量投与とワーファリンをあげたものが多く、低用量アスピリン少量投与を上回った。

8) 国際シンポジウム「膠原病フォーラム」の開催

当分科会は、自己免疫分科会、ベーチェット病分科会、混合性結合組織病分科会、強皮症分科会、特定疾患に関する免疫研究班との合同による国際シンポジウム「膠原病フォーラム」を本年10月12、13日に開催した。

[Ⅱ]

抄 録

松本美富士
豊川市民病院内科

〔目的〕本邦を含めて疫学資料の乏しい抗好中球細胞質抗体関連血管炎症候群(ANCA)、抗リン脂質抗体症候群(APS)、側頭動脈炎(TA)の疫学像を明らかにすることを目的に全国疫学調査を行った。〔方法〕全病院を対象に厚生省難病の疫学調査研究班によって作成された手法にしたがって実施した。〔結果〕1997年1年間の各疾患の受療推計数、人口10万人あたり受療者数、男女比、平均年齢、好発年齢はANCAは2,700人、1.86人、1:1.8、59.0歳、60歳代前半であり、APSは3,700人、3.04、1:6.4、40.8歳、20歳代前半、TAは690人、0.56人、1:1.6、62.5歳、60歳代～70歳代前半であった。その他に受療状況、死亡率、死因、入院回数、在院日数、発症に関連する要因などが一部示唆された。〔結論〕今回の全国疫学調査によって本邦のみならず国際的にもはじめて明らかとなった疫学像があり、またANCAでは疫学的発症要因が一部明らかにされた。

大型血管炎の予後・QOLに関する小委員会報告

安田慶秀
北大循環器外科

平成10年度の大型血管炎の予後・QOLに関する小委員会として、高安動脈炎について予後やQOLに関する全国アンケート調査を行った。高安動脈炎の予後に関する調査項目として、過去10年間に調査協力施設で経験した本症患者について、その病態、治療および合併症と生命予後を調査した。調査協力施設は合計63施設であり、のべ120例の症例が集積された。これと並行して、QOLに関する調査を行った。調査項目としてSF-36日本語版を基に、本症患者は比較的若い女性が多いため結婚や妊娠、育児などの項目と手術に関する影響などの項目を追加した。患者より直接回答を得ることとして、61例の高安動脈炎患者よりのアンケート結果が集積されている。予後調査では、生命予後は比較的良好であるが、心合併症や大動脈瘤による死亡例が目立っていた。QOLに関しては身体的健康、精神的健康ともに健康者より低下していることが判明した。

稲葉 裕
順天堂大医衛生

〔目的〕中・小型血管炎のQOL改善のためにQOL評価法を確立する。〔方法〕中・小型血管炎のQOLについて結節性動脈周囲炎17例、WG(ウェゲナー肉芽腫症)6例、AGA(アレルギー肉芽腫性血管炎)8例、MRA(悪性関節リウマチ)13例、その他1例の計47例を対象に国際的に使用されているSF36日本語版および疾患患者の症状、所見を組み合わせた評価票を作成して調査し、予備的解析を実施した。一般的日本人の性・年齢群で補正した8種のサブスケールの平均点を50点として各偏差値を求めた。〔結果〕8種のサブスケール全てで、中小型血管炎患者の偏差値はいずれも低値を示した。SF36は臨床症状や本人記載の最近の病状との相関も高かった。〔結論〕SF36は中・小型血管炎患者のQOLを把握するために利用可能と判断された。QOL評価票が確定すればこれを利用して治療やケアの評価、予後の解析が可能であり、今後の研究の大きな柱になると考える。

高安動脈炎、バージャー病の遺伝的要因

沼野 藤夫
東医歯大・三内

高安動脈炎(大動脈炎症候群)、バージャー病は原因不明の大型血管炎であるが、発症には遺伝的要因の存在が示唆されている。今回、HLA遺伝子群ならびに近傍の未知の遺伝子との相関を検討した。97名の高安動脈炎患者、100名のバージャー病患者よりゲノムDNAを単離、HLA-B、DR、MICA、TNF α のDNAタイピングを行い相関を検討した。またHLA近傍のマイクロサテライトマーカーを用いリンケージ解析を行った。その結果、1)高安動脈炎とHLA-B52ならびにB39.2との相関を認めた。2)B39陽性例では有意に腎動脈病変が認められた。3)MICAならびにTNF α との相関を認めない。4)バージャー病ではHLA-B54とHLA-DRB1*1501との相関を認めた。5)新たに2箇所のマーカーとの相関を見いだした。これらより、高安動脈炎、バージャー病の成因にHLA分子が強く関与することが明らかになった。

抗リン脂質抗体症候群における β_2 -GPIペプチド反応性T細胞の解析

西村泰治
熊大院医・免疫識別

APSでは、血清蛋白の β_2 -GPIがリン脂質と結合して立体構造に変化をきたし、これに対する自己抗体の産生が病因として重視されている。そこで抗 β_2 -GPI抗体陽性のAPSあるいはSLE患者から β_2 -GPIペプチド反応性CD4⁺T細胞株を樹立してその特徴を解析した。まず β_2 -GPIの全体をカバーする、オーバーラッピングペプチド40種類を作製し、これを抗原として患者PBMCを刺激した。4名の患者から β_2 -GPIペプチド反応性T細胞株が得られた。3種のT細胞株は第244-264番アミノ酸残基に対応するペプチド(p244-264)に、また1種はp154-174に反応した。さらに、P244-264に反応する3種のT細胞株は、各々DRB1*0403、DRB4*0103、DP拘束性であった。いずれのT細胞株もIL-4およびIFN- γ を共に産生するTh0細胞の性格を有していた。

ノンプロフェッショナル抗原提示細胞である血管内皮細胞におけるCD80/86分子の役割

東 みゆき
国立小児医療研セ免疫

[目的]血管炎を伴う難治性炎症性臓器疾患の発症に関与していると考えられる血管内皮細胞とT細胞上に発現している様々な細胞表面機能分子の役割について検討した。[方法] IFN γ あるいはTNF α 処理によって発現変化するヒト臍帯血管内皮(HUVEC)細胞上のcostimulatory分子を、T細胞増殖反応およびサイトカイン産生阻害実験により同定するとともに、それら分子の役割について詳細な検討を加えた。[結果] サイトカイン刺激HUVECとヒトCD4⁺T細胞との反応には、HUVEC上のCD58、CD54、CD134L、およびCD80/86の4経路が主に増殖反応に関与しているが、前3分子はIL-2産生増強に働きcostimulatoryな作用を持つが、CD80/86分子はIL-2産生抑制的に働き、アポトーシス抑制による活性化CD4⁺T細胞の維持に関与している可能性が示された。[結論] Professional抗原提示細胞(APC)と異なり、CD80/86分子発現が僅かしか誘導されないNon-professional APCであるECにおいて、CD80/86分子はT細胞に対してユニークな役割をしていることが示唆された。

E-セレクトリン遺伝子導入によるラット大動脈への白血球接着の誘導

安河内 幸雄
東医歯科大・難研分子遺伝

[目的]炎症反応に深く関与しているE-セレクトリンを介する白血球接着機構を解明するため、E-セレクトリン遺伝子をラット大動脈へ導入し、E-セレクトリンの過剰発現系を確立し、流速存在下での白血球接着現象を観察した。[方法] E-セレクトリンアデノウイルスベクターを摘出ラット大動脈に導入し、その発現を免疫組織染色法およびウエスタンブロッティング法で確認した。さらに、白血球の接着機能を組み換えウイルスベクター導入大動脈片を還流装置に装着し走査型電子顕微鏡および蛍光ラベル白血球をもちい検討した。[結果] E-セレクトリン遺伝子導入大動脈においてE-セレクトリン分子の発現を認め、また白血球の接着の誘導が確認された。[結論] アデノウイルスベクターを利用してE-セレクトリンの過剰発現をラット大動脈に作成した。これらの導入E-セレクトリンは白血球の接着を誘導し、E-セレクトリン白血球接着機構に有用なシステムであることが示唆された。

悪性関節リウマチにおける血清soluble CD40 ligand値の検討

小林茂人
順天堂大膠原病内

CD40およびCD40 ligand(CD40L)は、生体の液性免疫維持において中心的な役割をはたす分子であるが、他にも様々な機能を持ち、血管内皮細胞や血小板での発現が報告されている。CD40Lは、*in vitro*においてsoluble formとしても発現し(sCD40L)、生物学的活性を持つことが知られている。我々は、慢性関節リウマチ(rheumatoid arthritis: RA)30例および悪性関節リウマチ(malignant RA: MRA)患者9名において血清中sCD40L値を測定した。血清sCD40L値はRA、MRA患者において正常人と比べ高値であり、血清リウマチ因子、IgG型リウマチ因子値との相関が認められた。血清sCD40L値はMRAで全例陽性でRAに比べ高値であった。検索したMRA1例で、治療後sCD40L値の低下が認められた。RAの血管炎において血清sCD40Lが臨床的パラメーターとなるとともに病態形成に関与している可能性が示唆された。

壊死性血管炎感受性遺伝子の解析

寺嶋 一夫
順天堂大二病理

【目的】(NZB x NZW)F1 マウスモデルに発症する壊死性血管炎の感受性遺伝子を明らかにし、ヒト血管炎の成因を解明する。【方法】(NZB x NZW)F1×NZW 退交配雌マウスの全ゲノムを cover する 148 個の多型マイクロサテライトを用い、組織学的に確認された血管炎との相関を検索した。【結果】退交配雌マウス中組織学的に検索された 112 例につき、NZB と NZW マウスの間に多型のあるマイクロサテライトと壊死性血管炎の有無との相関を genome wide に検索、血管炎主要感受性遺伝子領域が 2 つ推定された。第一は、第 3 染色体遠位側 D3MIT31 に連鎖した領域、第二は、第 6 染色体 D6MIT40 に連鎖した領域であった。各領域には血管炎と関連している可能性のある候補遺伝子が存在するので、今後検討していく。【結論】壊死性血管炎の成因に 2 個の主要感受性遺伝子座が推定された。

HILV-I LTR-env-pX ラットの血管炎の解析

吉木 敬
北大医一病

【目的】血管炎発症 HTLV-I LTR-env-pX トランスジェニックラット(env-pX ラット)について、血管炎を組織病理学的に分類する。正常ラットとの骨髄あるいは脾細胞移入後の血管炎の組織像を検討し、その発症病態を明らかにする。【方法】env-pX ラットの血管炎を発生部位や組織学的特徴で分類する。env-pX ラットと正常ラット間で骨髄細胞および脾細胞移入を行い、血管炎を分類に沿って検討する。【結果】env-pX ラットの血管炎を 4 種類に分類した。細胞移入では env-pX ラット脾細胞を正常ラットに移入した群と正常骨髄細胞で骨髄置換した env-pX ラット群でコントロール群と同様の血管炎を発症した。【結論】env-pX ラットの血管炎は組織学的にはヒトの PN、Wegener 肉芽腫症、膠原病の血管炎に類似していた。どの血管炎発症にも、リンパ球成熟組織での env-pX 遺伝子が重要であると考えられた。

膠原病疾患群の発症・進展機構におけるオステオポンチン遺伝子多型の役割

能勢眞人
愛媛大・医・二病理

我々は、膠原病疾患群を発症する MRL/lpr マウスにおいて、個々の疾患に対応する遺伝的に分離可能な疾患感受性遺伝子及び疾患抑制遺伝子群が存在することを明らかにしてきた。オステオポンチン(OPN)は膠原病発症への関与が示唆されてきたが、我々は両マウス系統間で OPN に機能的差異を生み出し得る構造遺伝子多型があることを明らかにしている。MRL/lpr マウスと膠原病を発症しない C3H/lpr マウスの交配系を用いて両種の OPN 遺伝子型と各疾患の発症・進展の関連を解析したところ、糸球体腎炎発症との間に有意な関連を認めた。一方、既知のオステオポンチンレセプター遺伝子座に位置するマーカー遺伝子型と各疾患発症頻度との間には関連を認めなかった。OPN 遺伝子は自己免疫性糸球体腎炎の疾患感受性遺伝子の一つであり、遺伝子多型による OPN の構造・機能の差異が疾患感受性を規定していることが示唆された。

Nuc ノックアウトで PN 様血管炎を高率に発症する自己免疫マウスの病態解析

金井 芳之
東大医研・ヒト疾患モデル研セ

【目的】MRL/lpr マウス(野生型)の転写因子様分子で DNA/Ca²⁺結合蛋白質をコードする Nuc 遺伝子をノックアウトしたマウス(Nuc-KO)は PN 様血管炎を高頻度発症し、ANCA、半月体形成性腎炎も高頻度(70-50%)に伴うことから、MPA の病態を反映するとも考えられる。この血管炎病態から得られた新知見をヒト血管炎患者の QOL の向上に役立てることを目的とした。【方法】血清、腎由来の免疫複合体(IC)を SDS-PAGE、二次元電気泳動、ウエスタンブロット、アミノ酸配列決定にて解析した。【結果】Nuc-KO は野生型に対して血中 IC の著しい上昇が見られた。腎 IC からは新しい自己抗原アルギノコハク酸合成酵素(ASS)を同定した。組換えマウス ASS を用いた ELISA による血清抗 ASS 抗体価でも Nuc-KO は野生型に対して高値を示し、疾患活動性を反映した。【結論】ASS は血管の NO 代謝に関与することから、ASS 抗 ASS 抗体系は壊死性血管炎などの病態解明に有用と考えられる。

血管炎におけるストレス蛋白 150-kD oxygen-regulated protein (ORP150) の発現

由谷親夫
国立循環器病センター・病理

【目的】 ORP150 は、低酸素負荷ラット・アストロサイトよりクローニングされたストレス蛋白であり、ヒト ORP150 は、ラットと高い相同性を有している。さらに生体では、マウスの脳虚血巣およびヒト動脈硬化巣のマクロファージおよびヒト乳癌での発現が報告されている。以上より、ORP150 は、生体内において低酸素に代表されるエネルギー障害の示標となると考え、血管病変における発現を組織学的に検討した。【対象および方法】 急性期大動脈解離 4 例、大動脈炎 7 例を対象とし、抗ヒト ORP150 抗体で免疫染色を行った。【結果】 急性期大動脈解離例では、中膜平滑筋細胞に著明な ORP150 免疫原性をみた。大動脈炎例では、急性期大動脈解離例ほど著明ではなかったが、血管壁に浸潤している炎症細胞の一部とその近傍の中膜平滑筋に免疫原性をみた。【結論】 大動脈炎では、炎症に伴い血管の細胞のエネルギー障害が起きている可能性がある。

Small vessel vasculitis における MMP の関与

亀山香織
慶大医・病理診断部

細胞外マトリックス分解酵素である MMP(matrix metalloproteinase)は現在まで 17 種が同定され、各種病態との関連が研究されている。本研究では難治性血管炎における血管壁障害機序解明の一助として、本酵素との関連につき検討し、治療への応用を目指す。対象は、病理組織学的に leukocytoclastic vasculitis と診断した皮膚切除生検材料である。本年度は血管壁の主要構成成分の IV 型コラーゲン分解能を有する MMP-2 および-9 に着目し gelatin zymography、免疫染色、さらに film in situ zymography を行い、病期との関連を調べた。その結果、これら酵素の活性が認められ、血管内皮細胞や線維芽細胞あるいは炎症細胞に蛋白の局在がみられた。film in situ zymography では病変部の血管に陽性所見が得られた。こうした活性は活動期の病変で高頻度確認された。したがって MMP-2 および-9 が本疾患における血管壁障害の病変成立に関与している可能性が示唆される。

全身性エリテマトーデスにおける T 細胞と鎖発現と血管炎症状との関連について

津坂憲政
埼玉医大総医セ・二内

【目的】 全身性エリテマトーデス(SLE) に血管炎症状が合併することか知っている。これまで我々は、SLE 患者 T 細胞では T cell Receptor と鎖(と鎖)の発現が低下していることを報告してきた。そこで今回、SLE 患者 T 細胞における鎖発現の程度と、血管炎を含めた 116 項目の臨床所見との関連性を検討した。【方法・結果】 SLE 患者 21 例を対象とし、鎖発現は抗 CD3 抗体を用いた western blot 法で densitometer により定量化したところ、抗リン脂質抗体陽性例では有意($p < 0.009$) に鎖の発現が低下し、また血管炎合併例でも同様の傾向($p = 0.100$) が認められた。さらに、鎖 mRNA を RT-PCR 法で解析したところ、このような鎖発現低下例では exon8 上の 560bp がスプライストされた短い鎖 mRNA が優位であった。【考察】 SLE 患者において末梢血 T 細胞と鎖発現低下が抗リン脂質抗体および血管炎症状に関与し、鎖 mRNA の splicing 異常がこのような鎖発現低下に結びつく可能性が示唆された。強く関与することが明らかになった。

SLE 症例の心筋内血管の病理学的検討

居石克夫
九大医一病理

【目的】 SLE の症例では心機能異常を示すものが認められるがその病理学的検索は不十分である。今回我々は SLE 症例の心臓を病理学的に検索し、検査データとの関連を検索した。【方法】 SLE の剖検例 23 例(17-83 歳、平均 43.5 歳)を対象とした。心臓は僧坊弁から約 2cm と 5cm 下部の全断面で組織学的検索をおこなった。【結果】 23 例中 16 例の左心室心筋内に 1ヶ所から 148ヶ所までの線維化巣を認めた。また、その 16 例中 6 例に抗リン脂質抗体が認められた。一方、23 例中 6 例の心筋内小血管に血栓が認められ、そのうち 4 例は血栓が多発し心筋内小線維化巣を伴っていた。血管炎は 2 例に認められたが、小線維化巣は認められないか、少数認めるのみであった。【結論】 SLE では高頻度に心筋内の小線維化巣が認められるが、その発生には抗リン脂質抗体ならびに心筋内小血管の血栓が関与していることが示唆される。

高安動脈炎における抗内皮細胞抗体の検討

吉田 俊治
藤田保衛大内科

高安動脈炎の診断に有用な抗内皮細胞抗体の測定方法確立を目的とした。

対象として各種患者血清を用いた。内皮細胞を抗原としたELISA法(E法)と、ヒト臍帯静脈内皮細胞膜を用いたウェスタンブロット法(U法)で検討した。

E法では、各種血管炎症候群において、種々の頻度で本抗体が検出され、古典的膠原病患者では陽性率・抗体価ともに低値であった。U法では、高安動脈炎8例中5例で74kDaのバンドが検出され、他の疾患では見られなかった。

抗74kDa蛋白抗体が高安動脈炎に感度・特異性の高いことより、本疾患の診断に有用なばかりではなく、その対応抗原の解析により病態の追求や治療への応用にも役立つと期待される。

難治性血管炎における好中球抗体 MPO-ANCA のリスクエピトープのピンポイント解析およびアセアノスタチン投与による MPO-ANCA 産生抑制効果

鈴木 和 男
国立感染研・生物活性物質

血管炎の重篤化重篤化には、MPO-ANCA の対応分子 MPO に対するエピトープの関与が示唆され、そのエピトープの特定により血管炎の病態解析および治療への応用を目指すことを目的とした。リコンビナント MPO 断片のセットを ELISA に利用したエピトープ解析法を確立した。関連施設から収集した血清のエピトープを解析し、疾患によるエピトープの差が認められたことから、さらに H 鎖 N 末端領域を 10 アミノ酸ずつからなる断片と合成し、血管炎の病態との関連をしらべた結果、特定領域に反応した。一方、MPO-ANCA の値を下げる事ができれば、血管炎の軽減に役立つことが考えられ、MPO-ANCA の軽減について検討下。抗炎症作用を検討するモデル動物のアジュバント誘導の関節リウマチ発症ラットの高値の血中 MPO-ANCA は、好中球からの MPO の放出を阻害する物質アセアノスタチンを投与することにより、血中の MPO-ANCA 値を低下させることが出来た。

Proteinase 3 キメラ蛋白の作成と c-ANCA 血清の反応性

鈴木 登
聖マ医大学難治研

[目的] Wegener 症候群患者 c-ANCA 陽性血清の PR3 の認識エピトープを同定する目的で、PR3 の deletion mutant を作成したが患者血清は反応しなかった。そこで PR3 と HLE とのキメラ蛋白を作成し、患者抗 PR3 自己抗体のエピトープ決定を行なった。[方法] 真核細胞発現ベクターを用いて PR3 分子と HLE のキメラ蛋白を COS 細胞に発現させた。[結果] PR3 分子と HLE 分子はその構造が類似しており、これらのキメラ蛋白も自己抗体に認識されうる高次構造をとる可能性が示唆された。真核細胞発現ベクターに 1.PR 3cDNA 全長 2.5'PR3cDNA/3'HLEcDNA 3.5'HLEcDNA/3'PR3cDNA, 4.HLEcDNA 全長を組み込み、COS 細胞に発現させた。現在までのところ患者 c-ANCA の全例が 2 又は 3 のキメラ蛋白のいずれかに反応した。[結論] 少数例の検討ではあるものの、患者 c-ANCA の PR3 の反応エピトープが二種類以上あることが示唆された。

ANCA 関連血管炎における抗 HMG1/HMG2 抗体

尾崎 承 一
京大医・臨床病態医

古典的結節性多発動脈炎(PAN)、顕微鏡的多発血管炎(MPA)および壊死性半月体形成性腎炎(NCGN)、Churg-Strauss 症候群(CSS)における抗 HMG1/HMG2 抗体の意義を間接蛍光抗体法、ELISA で解析した。P-ANCA は MPA、NCGN の 100%、CSS の 90%、PAN の 40%に陽性であった。抗 MPO 抗体は、MPA、NCGN の 100%、CSS の 80%、PAN の 0%に検出された。抗 HMG1/HMG2 抗体は、MPA の 0%、NCGN の 43%、CSS の 60%、PAN の 40%に検出された。抗 MPO 抗体と HMG1/HMG2 抗体の各疾患での検出頻度の違いは、ANCA 関連血管炎のなかでの病態の違いを反映するものと思われた。また、PAN の P-ANCA 陽性の一例は、抗 HMG1/HMG2 抗体が極めて高力価を示し、多発肝小動脈瘤を認めた。抗 HMG1 / HMG2 抗体は自己免疫性肝疾患と密接な関連のある抗体であるが、この症例はそれらと血管炎との関係に重要な示唆を与えた。

ANCA による血管内皮細胞障害、サイトカイン、接着因子、接着率の検討

吉田雅治
東医大八王子医療センター腎臓科

ANCA 関連血管炎症候群の精製 ANCA IgG には、ヒト臍帯静脈血管内皮細胞 (HUVEC) および、ヒト肺毛細血管内皮細胞 (HMVEC-L) に対して血管内皮細胞障害があることを、in vitro の培養条件下でトロンボモデュリン(TM)の系で見出した。この ANCA IgG による血管内皮細胞障害には、好中球のサイトカインによる primed および、血管内皮細胞側の細胞接着因子 (ICAM-1, VCAM-1, ELAM-1)、IL-1 α 、CD40 の mRNA レベルの発現が見出された。精製 ANCA IgG をサイトカインで刺激した好中球と共に HUVEC、HMVEC-L に添加すると好中球の内皮細胞への接着率が有意に増加し、抗 ICAM-1、抗 ELAM-1、抗 CD-40 抗体の前処理により同程度に阻止された。ANCA 関連血管炎の病態には、血管内皮細胞側のサイトカイン、細胞接着因子、CD40 の発現および好中球の血管内皮細胞への接着性の増強の関与が示唆された。

慢性関節リウマチにおける抗好中球細胞質抗体の検討

松岡康夫
川崎病院内科

【目的】慢性関節リウマチ (RA) は関節外症状、あるいは血管炎合併の有無により病型に違いがある。今回、RA 患者の抗好中球細胞質抗体 (ANCA) を測定し、RA の臨床像と ANCA との関連性について検討した。【方法】RA184 例の血清を用い ANCA を測定した。ANCA は proteinase3 (PR3)、myeloperoxidase (MPO) を抗原とした ELISA 法により検出した。臨床項目として各患者の年齢、罹病期間、ステージ、クラス、並びに皮下結節、強膜炎、胸膜炎、肺臓炎、末梢神経炎、蛋白尿、血尿、腎不全、SjS、アミロイドの合併の有無。検査項目としてリウマトイド因子、抗核抗体、抗 SSA 抗体、赤沈、CRP の値を調べ ANCA 値との関連性について比較検討した。【結果】RA184 例中 ANCA の陽性頻度は PR3-ANCA 0%、MPO-ANCA 14.7%であった。赤沈、CRP 値、蛋白尿、血尿、SjS の有無と MPO-ANCA 値との間に有意の相関を認めた。

血中血管内皮細胞障害因子の検討と抗好中球細胞質抗体の蛍光抗体法による検討

中 林 公 正
杏林大・一内

目的：血管障害を来す諸疾患で、血清中に存在する血管内皮細胞障害因子 (AECF) を、ヒト臍帯血管内皮細胞 (HUVEC) を用いて、検出を試みた。又、ヒト末梢好中球細胞を用いて、抗好中球細胞質抗体 (ANCA) の検出血を、蛍光抗体間接法 (IF) で試みた。方法：ミニシャーレで培養した HUVEC に血清を添加し、培養上清に放出される thrombo-modulin (TM) を EIA で測定した。ANCA の検討は、セロフィル ANCA 試薬を用いて行った。成績：血清添加後 24~48 時間後に、上清中に TM の放出が認められた。細胞含有培養液：添加血清比は 1:1 が、最適比であった。ANCA は、抗 MPO 抗体や抗 PR3 抗体が高値例では、典型的な P-ANCA や C-ANCA pattern として認められたが、低力価や陰性例では、判定が困難であった。結語：血中の AECF を、培養系で放出 TM を測定することにより検出する方法を確立した。IF で ANCA を検出することは、低力価や陰性例では、判定上困難が存在した

MPO-ANCA 陽性顕微鏡的多発動脈炎 (MPA) に対する血漿交換療法 (PP)

橋 本 博 史
順天堂大・膠内

【目的】早期の MPO-ANCA 陽性 MPA 患者に対して病的自己抗体である ANCA 除去を目的とした PP を免疫抑制療法に併用することによる病態、予後の改善について検討した。【対象及び方法】PP 施行群 8 例。RPGN 7 例 (合併症：間質性肺炎 3 例、胸膜炎 3 例、多発性単神経炎 1 例、脳梗塞 1 例)、皮膚潰瘍 1 例。未施行群 3 例、RPGN 2 例 (多発性単神経炎合併 2 例)、Churg-Strauss 症候群 1 例。PP は免疫抑制療法に併用し PE 及び DFPP を施行。【結果】MPO-ANCA は PP 施行例で 347.0 ± 382.3 EU と高値であったが、治療後有意に低下。死亡 2 例 (共に肺出血が原因)。RPGN 軽快 5 例 (1 例で血液透析施行)、不変 1 例。未施行群では死亡 2 例 (共に RPGN 症例、RPGN 増悪に肺炎合併が 1 例、肺炎 1 例)。1 例は症状軽快。【結論】MPO-ANCA 陽性 MPA 早期に免疫抑制療法に加え PP を施行することが病態、予後を改善すると考えられた。

小委員会：血管炎における好中球抗体 MPO-ANCA の リスクエピトープの解析

鈴木 和 男
国立感染症・生物活性物質

好中球抗体 MPO-ANCA が、血管炎のリスクになっていることが明らかになってきている。しかし、MPO-ANCA 値が、必ずしも血管炎の重篤化と関連しないことがある。重篤化には、MPO-ANCA の対応分子 MPO に対するエピトープの関与が示唆され、そのエピトープの特定により血管炎の病態解析および治療への応用を目指すことを目的とした。リコンビナント MPO 断片を E. coli に作成し、そのリコンビナント MPO 断片のセットをエピトープ解析用とした。予備的なウエスタンブロットによる解析では、MPO の長鎖 (H 鎖) の N および C 末端に単独で反応するエピトープが重症化と関連していることが示唆されたことより、ELISA 法を確立した。そこで、ANCA 小委員会として分科会員から収集した血清のエピトープを解析し、疾患によるエピトープの差が認められた。今後、血管炎の病態の評価基準作成などに応用出来ると思われる。

全国疫学調査による側頭動脈炎の臨床的検討

橋本 博史
厚生省特定疾患難治性血管炎分科会

〔目的〕1998 年度、特定疾患に関する疫学調査研究班との共同研究で、側頭動脈炎の全国疫学調査を実施した。二次調査より臨床的解析を行ったので報告する。〔結果〕集積された症例は 71 例で、男性 26 例、女性 45 例と女性に多く認めた。発症年齢は平均 71.5 才であった。初発症状は頭痛が多く、視力障害が初期より 31% の症例に認められた。リウマチ性多発筋痛症 (PMR) は 45% の症例に合併を認め、眼症状と両方を合わせ持つ症例は 7% と少数であった。治療法は PSL 換算 40mg 以下の頻度が高く、90% 以上の症例で有効と評価された。合併症は感染症が多かった。88% の症例が治癒・改善し、死亡例は 4.5% であった。〔考案〕側頭動脈炎は比較的予後良好の疾患であることが明らかになったが、約 30% の症例で初期より眼症状が出現することが明らかとなった。眼症状を有する症例は、PMR の頻度が少なく、両者は病型分類される可能性が示唆された。

大型血管炎の臨床に関する小委員会報告—高安動脈 炎全国病態調査

沼野 藤 夫
東医歯大・三内

高安動脈炎 (大動脈炎症候群) の病態、特に合併症の病態を把握し、その進行状況を追跡して予後を調査するための基礎病態の把握を行った。5 名以上の患者が通院している全国の基幹病院に調査票を送付、897 名 (全患者の約 20%) の回答を得た。その結果、現在の高安動脈炎患者のピークは 50 代であり、男女比は 9 対 1 と女性に多い。女性は 15 歳から 35 歳に発症のピークがあるが、男性ははっきりしない。初発症状は本邦における高安動脈炎が特に大動脈弓ならびにその分枝血管に好発するため上肢症状、頭部乏血症状がもっとも多い。合併症として予後に強く影響している。大動脈弁閉鎖不全は 33.3% の患者に認められる。また腎動脈狭窄は 15% の例に認められた。半数の症例でステロイドを中心とした抗炎症剤の投与が行われている。また約 2 割の例で外科的治療が選択されていた。重症度分類の結果、I、II 度の症例が全体の約 3 分の 2 であった。

腎血管性高血圧を呈した高安動脈炎に伴う異型大動脈 縮窄症の一例

安田 慶秀
北海道大学循環器外科

〔目的〕腎血管性高血圧を伴う高安動脈炎による異型大動脈縮窄症に対する外科治療の問題点について検討。〔方法〕症例は 56 歳男性。右上肢圧 210/82 mmHg、左上肢圧 166/86 mmHg、血管造影上大動脈は横隔膜と腎動脈分岐レベルで狭窄、左鎖骨下動脈起始部で閉塞、右腎動脈閉塞、左腎動脈狭窄後拡張を呈した。レニン活性の上昇より腎血管性高血圧と考え右腎臓を右内腸骨動脈へ自家移植したが、血圧の低下とともに鎖骨下動脈盗血症候群を発症し左総頸-鎖骨下動脈バイパスを施行。〔結果〕術後赤沈値が延長しステロイドの内服を開始。術後レニン活性は低下、上肢圧は 152/80 mmHg で左右差消失し、下肢圧も 134 mmHg あり臓器虚血なく、現在外来にて経過観察中である。〔結論〕高安動脈炎による異型大動脈縮窄症の外科治療では、虚血臓器の保護と、その再建優先順位、炎症の程度を見極めた手術時期の選定が重要である。

血管炎による重症虚血肢の二例

安田 慶 秀
北海道大・循環外

〔目的〕血管炎にともなう重症虚血肢症例を経験し、その臨床上的特徴と問題点について検討した。〔方法と結果〕症例 1；36 歳、女性。SLE、抗リン脂質抗体症候群の経過中右第 1 趾のチアノーゼが出現、血管造影上右膝窩動脈の閉塞を認めた。種々の保存的治療にも抵抗性であり虚血は進行性に経過し抑制困難な疼痛も出現したため右下腿切断となった。組織学的所見上血栓形成および血管炎にともなうリンパ球浸潤を認めた。症例 2；34 歳、男性。SLE、ネフローゼ症候群にてステロイド投与中左下肢間欠性跛行出現、血管造影上膝窩動脈は 3 分岐以下で閉塞していた。各種保存的治療を行うも下肢虚血は進行性に経過し左大腿切断となった。組織学的所見上は血管炎の所見は軽度で血栓症が主体であった。〔結語〕血管炎にともなう重症虚血肢はリムサルベージが困難であることが多く、今後の課題である。

全国疫学調査による抗好中球細胞質抗体(ANCA)関連血管炎の臨床的検討

橋本 博 史
厚生省特定疾患免疫疾患調査研究班

〔目的〕1998 年度に、特定疾患に関する疫学調査研究班との共同で、ANCA 関連血管炎について全国疫学調査を実施した。二次調査により集積された 266 症例の臨床的解析結果について報告する。〔結果〕集積された症例は PN18 例、MPA63 例、WG28 例、AGA/CS 12 例、膠原病 33 症例、既知の診断名とならない症例 (ANCA 関連血管炎とされた症例。UA synd) は、104 例であった。男女比は 1:1.71 で、発症年齢は平均 57.4 才、発症より診断までの期間は平均 9.3 カ月。C-ANCA 陽性は 26%、P-ANCA 陽性は 81%の症例に認めた。UA synd 症例は、腎症の早期出現率が高く、死亡者の比率が高かった。死因は感染症を多く認めた。〔考案〕臨床症状、検査所見は従来の報告と、ほぼ同様であった。治療法は免疫抑制剤の使用が漸増し、WG 症例など予後の改善した疾患がみられた。UA synd の予後不良の原因は、腎症状を早期に出現するためと考えられた。

血栓内膜摘除術が無効であった慢性肺動脈血栓塞栓症例の検討

中島 伸之
千葉大一外科

〔目的〕慢性肺動脈血栓塞栓症の定型的術式である肺動脈血栓内膜摘除を十分に行い得ず、術後に明らかなデータ上の改善を認められなかった症例に関して検討する。〔対象・方法〕48 歳女性。肺動脈圧 33/12mmHg、肺血管抵抗 252dynes \cdot sec \cdot cm $^{-5}$ と、手術適応境界付近であった。〔結果〕両側肺動脈血栓内膜摘除術を試みた。血栓内膜組織は非常に脆弱であり、連続した組織のまま摘除する事は困難であった。自覚症状のわずかな改善は認められたが血行力学データ上は有意な改善を認めなかった。肺組織病理学的所見では肺泡レベルの末梢血管内に微小血栓の形成を認めた。〔考察〕手術不成功の理由は、手術操作の及ぶよりさらに末梢での肺動脈血栓閉塞という病態のためと判明。無駄な手術侵襲を回避し、今後の手術成績を向上させるためには、手術効果の判断が術前に予測しきれないような症例では術前診断に肺生検等を考慮する必要があると思われた。

抗リン脂質抗体症候群全国調査の臨床的検討

橋本 博 史
順天堂大・膠内

〔目的〕抗リン脂質抗体症候群 (APS) 全国調査を行なった。〔方法〕全国 232 施設より寄せられた厚生省 APS 診断基準に合致する 612 症例のデータをもとに臨床的な検討を行なった。〔結果〕平均年齢は 41.3 \pm 13.8 歳 (7~97 歳)、男女比は 1 対 6 であった。primary APS (PAPS) は 44.9%、secondary APS (SAPS) は 55.1%であった。PAPS の 58.9% が抗核抗体陽性で、抗 DNA 抗体も 20.5% に認められ、lupus 様病態が多く含まれると考えられた。主な治療は低用量アスピリン (57.4%)、ワルファリン (31.8%)、PSL < 20mg/day のステロイド (37.2%) であった。血小板減少、尿蛋白陽性、尿潜血陽性が動脈血栓症の有無と相関した。予後では悪化は全体の 4.1%、死亡は 2.6% であった。主な死因は臓器梗塞で部位は脳梗塞が多かった。〔結論〕本邦の APS の概況を明らかにした。PAPS の SAPS への移行、治療効果、予後等について今後 prospective な検討が必要である。

中・小型血管炎の臨床に関する小委員会：3年間の
研究報告

吉田雅治
東医大八王子医セ・腎臓科

1、診断基準の見直し：小委員会で集積した古典的PN,MPA,WG,AGA,MRAの確実例111例を用いて、厚生省診断基準〔旧診断基準(1988,1990年)および新診断基準(1996年)〕の感度,特異性について検討した。MRA(1988年),MPA(1996年)の診断基準は、感度,特異性ともに90%以上であった。一方、古典PN,WG,AGA(1996年)は、特異性は85~100%と優れていたが、感度が57~79%と低かった。そこで、小委員会で各疾患の確実例96例を再集積し、感度を下げる因子を解析し、診断基準項目および判定項目の変更を行い、古典的PN,MPA,WG,AGAの1998年修正診断基準(案)を作製した。中・小型血管炎98例を対象に感度について検討した結果、古典的PN20例の感度は90%,MPA29例は100%,WG25例は88%,AGA22例は100%と1996年改訂診断基準より有意に感度が上昇した。

2、治療方針の見直し：治療の見直しを検討する目的で、免疫抑制剤を使用した中・小型血管炎58例の実態調査を行った。その結果、免疫抑制剤の使用頻度は疾患別にWG,MPA,MRA,PN,AGAの順に高く、種類別ではエンドキサン経口,静注,アザチオプリン,MTX,ミゾリピン経口の順に多かった。有効率は平均70%で、副作用は平均25%に認められ、出血性膀胱炎,感染症,造血障害の頻度が多かったが重篤なものは少なく、中・小型血管炎での免疫抑制剤の有用性が明らかになった。

3、ANCA関連血管炎症候群の臨床的概念,診断基準の作製：1998年の厚生省の疫学班の全国疫学調査の施行に先立ち、臨床小委員会のコンセンサスを得て、ANCA関連血管炎症候群の臨床的概念,診断基準を作製した。

[Ⅲ]

分科會員報告