

表1. 遠隔死亡と死因

死亡例：観察期間中10例(10/102=9.8%)が死亡

死因	心筋梗塞	2例
	胸部大動脈瘤破裂	2例
	吻合部動脈瘤破裂	3例
	(AVR術後2例、胸部大動脈瘤術後1例)	
	脳梗塞	1例
	AVR術後脳虚血障害	1例
	術中死(出血)	1例

表2 .SF36のサブスケール別偏差値

サブスケール	標本数	平均偏差値	標準偏差	最小値	最大値
PFI Z	51	35.2	15.4	-0.5	58.2
ROLPH Z	51	37.4	15.6	.0	60.0
PAIN Z	51	44.4	11.3	.0	64.3
GHP Z	51	35.5	12.0	.0	61.8
VITAL Z	51	39.0	12.5	.0	62.0
ROLEM Z	51	39.4	15.4	.0	57.4
SOCIAL Z	51	40.6	15.7	.0	58.2
MHI Z	51	41.4	13.7	.0	61.7

表3. 性別のサブスケール別偏差値

サブスケール	男性(N=13)				女性(N=46)			
	平均値	標準偏差	最小値	最大値	平均値	標準偏差	最小値	最大値
PFI Z	37.0	17.7	3.5	55.5	37.4	16.0	-5	58.2
ROLPH Z	36.4	15.4	11.5	55.0	37.5	15.9	.0	60.0
PAIN Z	48.4	8.5	25.7	59.0	43.3	11.7	.0	64.3
GHP Z	37.9	12.5	.0	47.1	36.3	11.9	.0	61.8
VITAL Z	42.8	9.1	28.8	57.9	37.9	13.0	.0	62.0
ROLEM Z	42.3	13.2	17.0	55.1	38.7	17.0	.0	57.4
SOCIAL Z	41.5	16.3	16.3	56.7	40.4	15.5	.0	58.2
MHI Z	43.8	11.2	11.2	59.0	40.8	14.2	.0	61.7

表4. 年齢別のサブスケール別偏差値

サブスケール	60歳未満(N=40)				60歳以上(N=21)			
	平均値	標準偏差	最小値	最大値	平均値	標準偏差	最小値	最大値
PFI Z	37.1	16.0	-5	58.2	31.5	16.6	.0	51.0
ROLPH Z	37.2	16.5	.0	56.1	37.7	16.7	.0	60.0
PAIN Z	44.8	11.7	.0	62.2	43.6	10.3	25.7	64.3
GHP Z	36.6	11.5	.0	56.8	36.2	12.9	.0	61.8
VITAL Z	40.3	11.3	.0	57.5	36.4	14.0	.0	62.0
ROLEM Z	40.2	15.8	.0	56.7	38.0	17.3	.0	57.4
SOCIAL Z	41.7	16.0	.0	58.2	38.6	14.9	7.9	57.7
MHI Z	43.0	12.4	.0	61.7	38.4	15.3	.0	59.5

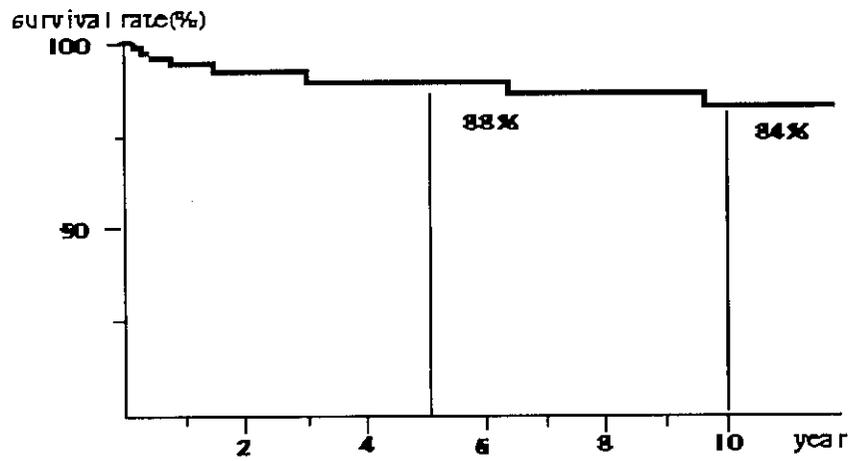


図1. 累積生存率

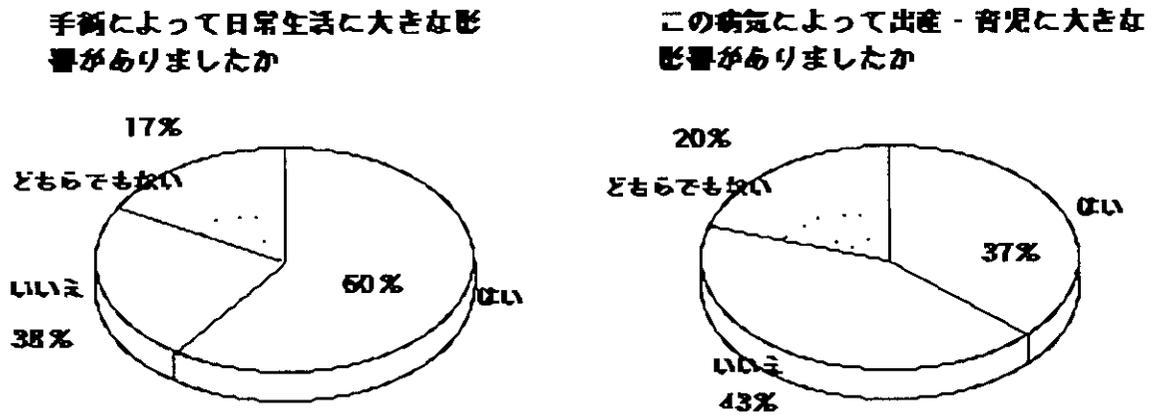


図2. 手術による影響、結婚と育児に関する回答

4. 中・小型血管炎の疫学、予後、QOLに関する小委員会報告

中・小血管炎の疫学、予後、QOLに関する小委員会
小委員長 中林 公正 (杏林大学 第一内科)

KEYWORD = 中・小型血管炎、結節性多発動脈炎、Wegener肉芽腫症、アレルギー性肉芽腫性血管炎、悪性関節リウマチ、予後

【目的】中・小型血管炎の疫学、予後に関する小委員会で、対象とする疾患は結節性多発動脈炎(PN)、Wegener肉芽腫症、アレルギー性肉芽腫性血管炎(AGA)、悪性関節リウマチ(MRA)とした。疫学は、疫学班が主体となっていて行っているため、今回は予後調査に重点をおいて検討を行った。結節性多発動脈炎は、古典的多発動脈炎(古典的PN)と顕微鏡的多発動脈炎(顕微鏡的PN)、皮膚型多発動脈炎(cutaneous PN)の3疾患を含めることにした。調査対象期間は、1988年1月から1997年12月の10年間とした。

以上のことを小委員会で決定し、全国の大学病院、国立病院、公・市立・私立の大病院にアンケート調査を依頼した。対象の診療科は、内科、膠原病科、腎臓内科、呼吸器内科、耳鼻科とした。調査方法は、一次調査と二次調査から構成した。一次調査は往復葉書にて行い、対象疾患が何例存在するかを報告して戴いた。この報告に基づいて、表1に示す調査用紙を送付した。この調査用紙の主眼は、あくまでも生命予後を知ることが目的とし、個々の症例の詳しい検査成績などは含めなかった。また、治療に免疫抑制剤をどの程度併用して治療を行っているかを調査することを副次目的とした。

【方法】一次調査で回答のあった施設は、内科・膠原病科54、腎臓内科37、呼吸器内科19、耳鼻科53の計163であった。この中から二次調査の回答のあった施設は、内科・膠原病科35(299症例)、腎臓内科26(209症例)、呼吸器内科17(47症例)、耳鼻科27(91症例)の計105(646症例)であった。回答の得られた症例で、診断が確実でありかつ、諸成績が記載されており、諸データの解析に耐えられる症例を初めに抽出した。また、臨床解析を行う上に有用であると思われることから、顕微鏡的PNを腎型、肺腎型、全身型の3型に、WGをE期、EL期、ELK期の3型に、MRAをBywater型、Bevans型に分けた。その結果、古典的PN28例、顕微鏡的PN206例(腎型66例、肺腎型95例、全身型45例)、皮膚型PN11例、Wegener肉芽腫症176例(E期63例、EL期40例、ELK期73例)、AGA73例、MRA72例(Bywater型48例、Bevans型24

例)の計566例が集積された。これらの症例を用いて、種々の解析を行った。

成績：1. 各疾患の男女比、発症時年齢分布、発症時平均年齢（表2）

各疾患の男女比で注目すべき点は、古典的PNでは男性が多く、皮膚型PN、MRAは女性に多く、Wegener肉芽腫症、AGAはやや女性に多く、顕微鏡的PNは男女ともほぼ同数であった。発症年齢は、各疾患とも10歳台から70歳以降の年齢まで存在した。発症時の平均年齢は、皮膚型PNが41.7歳と最も若く、顕微鏡的PNが61.6歳と最も高齢であったが、各疾患とも40～60歳に分布していた

2. 各疾患の死亡、寛解、治療などの症例数（表3、4）

各種疾患の死亡率では、古典的PNが52%と最も高く、以下顕微鏡的PN41%、MRA36%、Wegener肉芽腫症21%、AGA14%、皮膚型PN0%であった。顕微鏡的PN中の病型では、肺腎型52%、全身型52%、腎型13%であった。Wegener肉芽腫症内の病期では、EL期27%、ELK期13%、E期8%であった。MRAでは、Bywater型29%、Bevans型22%であった。寛解率は、古典的PN、顕微鏡的PNが48%と最も悪く、以下MRA51%、Wegener肉芽腫症61%、皮膚型PN70%、AGA82%の順であった。治癒率は、皮膚型PNが10%と最も高く、以下Wegener肉芽腫症5%、MRA3%、顕微鏡的PN・古典的PN0%であった。即ち、古典的PN・顕微鏡的PNが最も予後の悪い疾患であり、次いでMRA・Wegener肉芽腫症が予後が悪く、AGA・皮膚型PNは最も重篤でない疾患であった。

3. 各疾患の診断から死亡までの期間（表5）

診断から死亡までの期間では、古典的PN・顕微鏡的PNは6カ月未満で死亡する症例が多いのに対し、Wegener肉芽腫症・AGA・MRAは2年以上経過してから死亡する症例が多く認められた。顕微鏡的PNでは、腎型、肺腎型、全身型のいずれもが、6カ月未満で死亡する症例が多かった。Wegener肉芽腫症では、ELK期では6カ月未満で死亡する症例も5/19例(26%)に存在したが、全症例を見るとE・EL・ELK期を通じて2年以上の経過で死亡する症例が多く存在した。MRAの内のBywater型は、2年以上の経過で死亡する症例が6/11例(55%)を占めていたが、6カ月以内に死亡する症例も4/11例(36%)と高い割合を占めていた。

4. 各疾患の生命予後

図1に古典的PN、顕微鏡的PN、Wegener肉芽腫症、AGA、MRAの生命予後曲線を示す。古典的PNの予後が最も悪く、次に顕微鏡的PN、以下MRA、Wegener肉芽腫症、AGAの順であった。この図からも解るように、古典的PNと顕微鏡的PNは、1年以内に死亡する症例の多いことを示している。1年以降の死亡数は減少する。これに対し、MRA、Wegener肉芽腫症、AGAの死亡症例数は、年々僅かずつであることを示している。

図2に顕微鏡的PNの生命予後曲線を示す。全身型と肺腎型の1年以内の死亡症例が著明に

多いことを示している。腎型はこれに比較すると格段に予後は良い。

図3にWegener肉芽腫症の生命予後曲線を示す。ELK期の症例は、診断後10年間に亘り漸次減少してゆくが、E期の死亡例は10年間でも非常に少ないことを示している。

図4、5に今回と本邦の1983年の調査成績¹⁾を示す。1983年の調査成績ではPNは、古典的PNと顕微鏡的PNに区別されておらず、単にPNに包括されていた。今回の古典的PNと顕微鏡的PNの両者の成績を合わせると、1983年のPNの成績にほぼ一致し、PNに関しては近年余り生命予後が改善されたとは考えられない。これに対し、Wegener肉芽腫症、MRAの生命予後は近年著明に改善している。AGAの予後は1983年の調査でもかなり良いものであったが、今回の成績では一層の改善が認められた。

欧米の最近の顕微鏡的PN、Wegener肉芽腫症の成績と、今回の調査成績との比較を、図6、7に示す。顕微鏡的PNでは、Cameronら²⁾、Falkら³⁾の成績とほぼ同じ生命予後を示している。Wegener肉芽腫症の成績は、Mayo clinicの成績⁴⁾よりも一層優れたものであった。

5. 各種疾患における治療法と生命予後との関連性

各種疾患で、経口ステロイド薬投与の治療以外に、ステロイドパルス療法や種々の免疫抑制剤の治療が行われている。これらの治療法と生命予後との関連性を目下検討中である。その詳細については、今後報告する予定である。

【結論】

今回、国内の主要施設に一次、二次調査からなる予後調査用紙を送付し、過去10年間の中・小型血管炎の古典的PN、顕微鏡的PN、Wegener肉芽腫症、AGA、MRAに関する予後調査を施行した。その結果、予後調査の解析に適する566例(古典的PN28例、顕微鏡的PN206例、皮膚型PN11例、Wegener肉芽腫症176例、AGA73例、MRA72例)が集積された。解析の結果、古典的PN、顕微鏡的PNは予後の悪い疾患で、10年間で40～50%の死亡率を認め、診断から死亡までの期間が6カ月以内と短い症例の多いことが明らかになった。Wegener肉芽腫症、MRAは10年間に亘り漸次死亡が増加し、10年間でそれぞれ21%、26%の死亡率を認めた。AGAの10年間の死亡率は14%、皮膚型PNのそれは0%であった。本邦の1983年の予後調査成績と今回の予後調査成績を比較すると、古典的PN、顕微鏡的PNでは両年間に余り差を認めなかった。Wegener肉芽腫症、MRAでは、予後が著明に改善されていた。AGAは1983年度の時点でも予後は良い疾患であったが、今回は一層改善されていた。今後、治療法、免疫抑制薬併用と予後との関連性について検討する予定である。

【文献】

- 1) 橋本博史、長澤俊彦、阿倍達：結節性多発動脈炎、ウェゲナー肉芽腫症、アレルギー性肉芽腫性血管炎、悪性関節リウマチの臨床像と経過・予後の比較. リウマチ 28:145～155, 1988.
- 2) Fuiano G, Cameron JS, Raftery M, et al: Improved prognosis of renal microscopic polyangiitis in recent years. Nephrol Dial Transplant 3:383-391, 1988.
- 3) Falk RJ, Hogan S, Carey TS, et al: Clinical course of anti-neutrophil cytoplasmic autoantibody-associated glomerulonephritis and systemic vasculitis. Ann Intern Med 113:656-663, 1990.
- 4) Matteson EL, Gold KN, Bloch DA, et al: Long term survival of patients with Wegener's granulomatosis from the American College of Rheumatology Wegener's granulomatosis classification criteria cohort. Am J Med 101:129-134, 1996.

表1

多発性筋膜炎(PN), ウエグナー肉芽腫症(WG), アレルギー性肉芽腫性血管炎(AGA)悪性関節リウマチ(MRA)の予後に関するアンケート調査

(対象は1987年以降診療した患者)

施設名 _____
 記載者 _____
 記載日 199 年 月 日

1. 患者名 (イニシャル) _____ カルテ番号 _____

2. 診断 (何れかに○印) PN (classical, microscopic), WG, AGA, MRA

3. 性 男、 女

4. 発症時年齢 歳 (19 年 月)

5. 診断時年齢 歳 (19 年 月)

6. 診断根拠 臨床診断、臨床診断+組織診断 (組織部位: _____)

7. 疑難症状・検査所見 ("あり"の場合は具体的に症状・所見をお書き下さい)

- 1) 全身症状 : なし、 あり (発熱、体重減少、その他(_____))
- 2) 皮膚症状 : なし、 あり (_____)
- 3) 腎症状 : なし、 あり (_____)
- 4) 中枢神経症状 : なし、 あり (_____)
- 5) 末梢神経症状 : なし、 あり (_____)
- 6) 上気道症状 : なし、 あり (_____)
- 7) 下気道症状 : なし、 あり (_____)
- 8) 消化器症状 : なし、 あり (_____)
- 9) その他 : なし、 あり (_____)
- 10) ANCA測定 : なし、 あり (C-ANCA 陽性・陰性 P-ANCA 陽性・陰性)

8. 遠隔後遺症 : なし、 あり (ありの場合は以下に○をつつけて下さい)

- 1) 腎不全 : なし、 あり
- 2) 透析 : なし、 あり
- 3) 心不全 : なし、 あり
- 4) 呼吸不全 : なし、 あり
- 5) 振鼻 : なし、 あり
- 6) 視力障害 : なし、 あり
- 7) 脳血管障害 : あり、 なし (程度: 寝たきり、車椅子、杖歩行、独歩、排泄障害、その他 _____)

8) 末梢神経障害 : なし、 あり (程度: 寝たきり、車椅子、杖歩行、独歩、排泄障害、その他 _____)

9) その他 : なし、 あり (_____)

9. 治療

- 1) ステロイド 最大量 (PSL換算) mg/日、 維持量 mg/日
- 2) ステロイドパルス療法 (methyl prednisolone mg, 回)
- 3) 免疫抑制剤併用 なし、 あり
 - a. cyclophosphamide (静注 mg/日、 回)
 - b. cyclophosphamide (経口 mg/日、 年 月間)
 - c. azathioprin (mg/日、 年 月間)
 - d. ciclosporin (mg/日、 年 月間)
 - e. その他 (mg/日、 年 月間)

10. 寛解時期 なし、 あり (期間: 年 月)

11. 再燃 なし、 あり (回数: 回)

12. 最終転機 (19 年 月、 歳)
 死亡、 治癒、 寛解、 不変、 転医、 不詳

13. 死因 (主たる死因を列挙し、a,b,cの中から該当するものに○印をつけて下さい)

- a: 血管炎症候群が死因と直接関係
- b: 血管炎症候群が死因と間接的に関係 (直接死因とはならない程度の腎不全、薬剤の副作用、等)
- c: 偶発合併症

- 1. _____ (a, b, c)
- 2. _____ (a, b, c)
- 3. _____ (a, b, c)
- 4. _____ (a, b, c)

14. 剖検 なし、 あり

- 主たる剖検所見
- 1. _____
 - 2. _____
 - 3. _____
 - 4. _____

ご協力ありがとうございました。
 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

表 2

	症例数(例)	男 : 女		発症時年齢分布(歳)	発症時平均年齢(歳)
古典的PN	28	21	7	13~83	54.8
顕微鏡的PN	206	104	100	16~88	61.6
(腎型)	66	34	32	16~84	57.7
(肺腎型)	151	50	43	17~88	63.2
(全身型)	45	20	25	19~90	63.8
皮膚型PN	11	3	7	15~77	41.7
Wegener肉芽腫症	176	73	100	12~86	43.7
(E期)	63	23	40	12~71	40.4
(EL期)	40	20	19	14~78	42.8
(ELK期)	73	31	41	8~77	46.9
AGA	73	30	40	16~86	48
MRA	72	27	45	13~79	52.7
(Bywater型)	48	19	29	13~79	52.7
(Bevans型)	24	8	16	23~78	52.8

表 3

	症例数(例)	死亡(例)	寛解(例)	治癒(例)	不変(例)	不明(例)
古典的PN	28	13	12	0	0	3
顕微鏡的PN	206	73	87	0	19	26
(腎型)	66	7	39	0	8	12
(肺腎型)	151	44	33	0	7	11
(全身型)	45	22	15	1	4	3
皮膚型PN	11	0	7	1	2	1
Wegener肉芽腫症	176	34	100	9	24	9
(E期)	63	5	37	7	13	1
(EL期)	40	10	23	1	3	3
(ELK期)	73	9	40	1	8	5
AGA	73	9	53	0	3	8
MRA	72	16	31	2	12	11
(Bywater型)	48	11	21	2	4	10
(Bevans型)	24	5	10	0	8	1

表 4

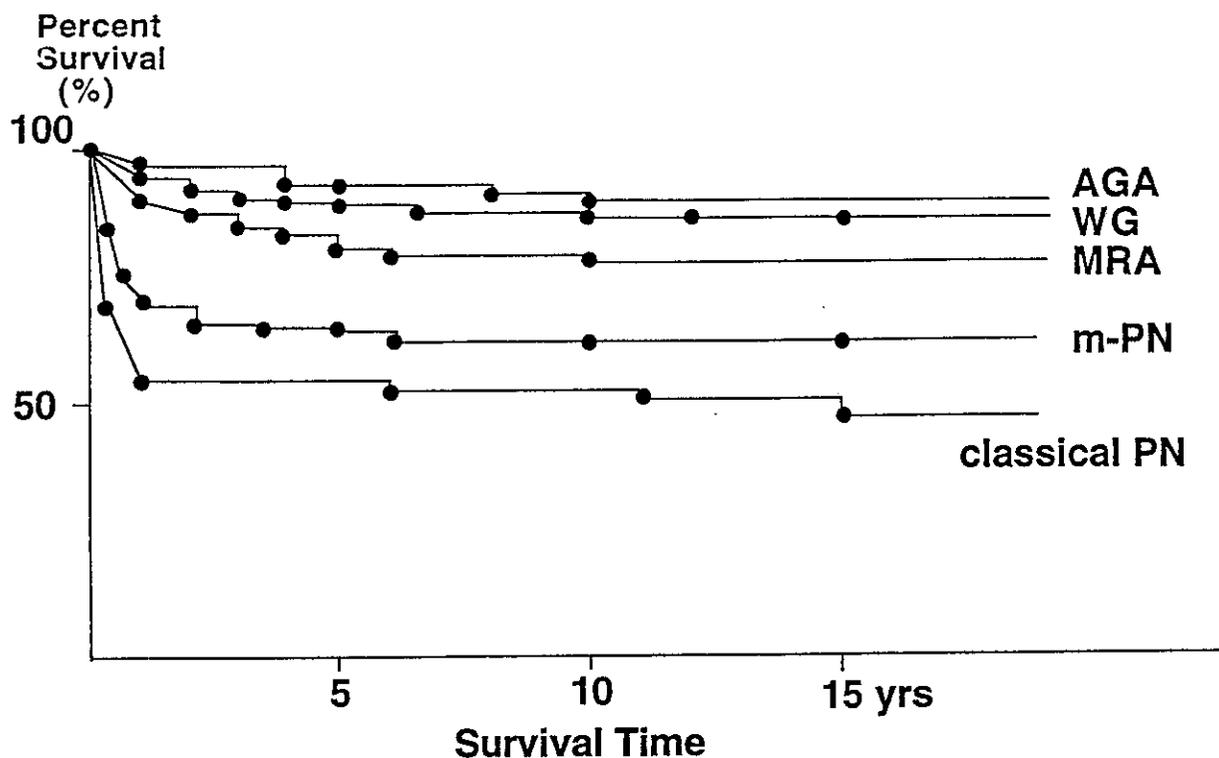
	症例数(例)	死亡率(%)	寛解率(%)	治癒率(%)
古典的PN	28	52	48	0
顕微鏡的PN	206	41	48	0
(腎型)	66	13	72	0
(肺腎型)	151	52	39	0
(全身型)	45	52	36	2
皮膚型PN	11	0	70	10
Wegener肉芽腫症	176	21	61	5
(E期)	63	8	60	11
(EL期)	40	27	62	3
(ELK期)	73	13	59	1
AGA	73	14	82	0
MRA	72	26	51	3
(Bywater型)	48	29	55	5
(Bevans型)	24	22	43	0

表 5

	死亡症例数 (例)	診断から死亡までの期間			
		6カ月未満 (例)	6~12カ月 (例)	1~2年未満 (例)	2年以上 (例)
古典的PN	13	8	3	0	2
顕微鏡的PN	73	48	9	8	8
(腎型)	7	4	1	1	1
(肺腎型)	44	26	6	7	5
(全身型)	22	18	2	0	2
皮膚型PN	0	0	0	0	0
Wegener肉芽腫症	34	6	4	8	16
(E期)	5	0	0	2	3
(EL期)	10	1	2	3	4
(ELK期)	19	5	2	3	9
AGA	9	2	1	0	6
MRA	16	5	2	2	7
(Bywater型)	11	4	0	1	6
(Bevans型)	5	1	2	1	1

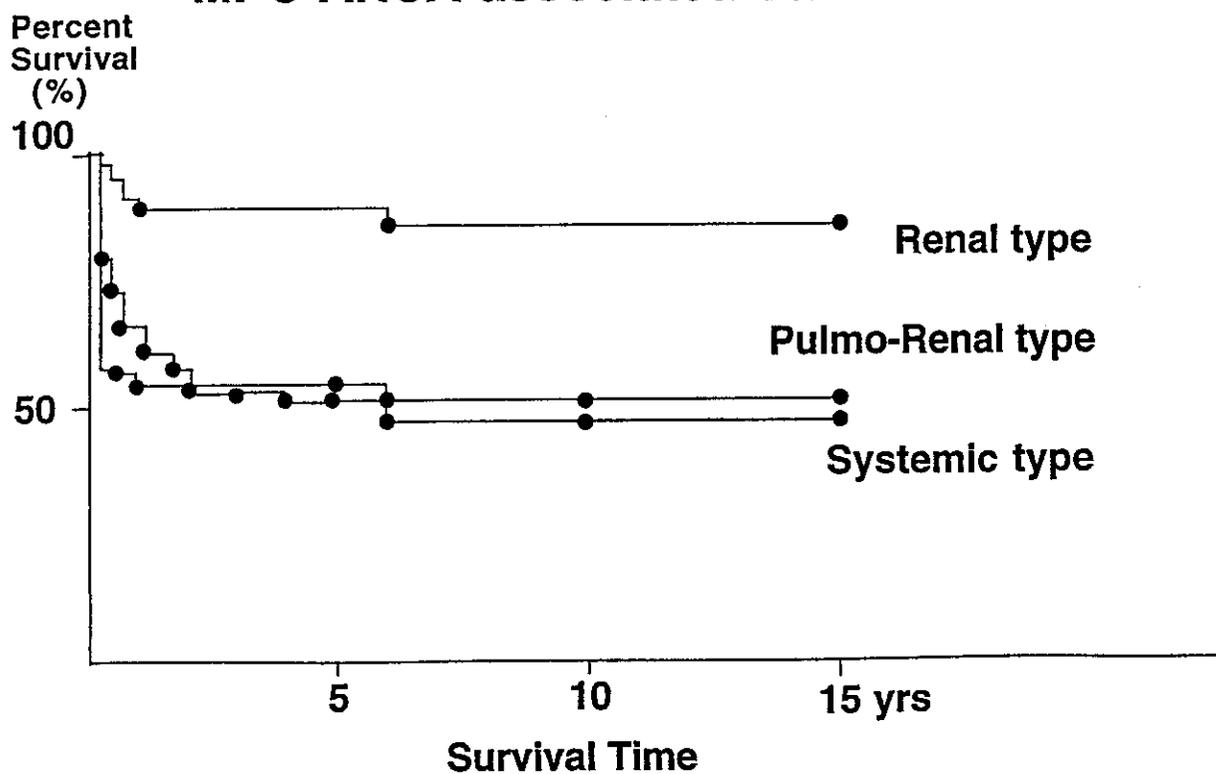
☒ 1

Survival in Five Collagen Vascular Diseases



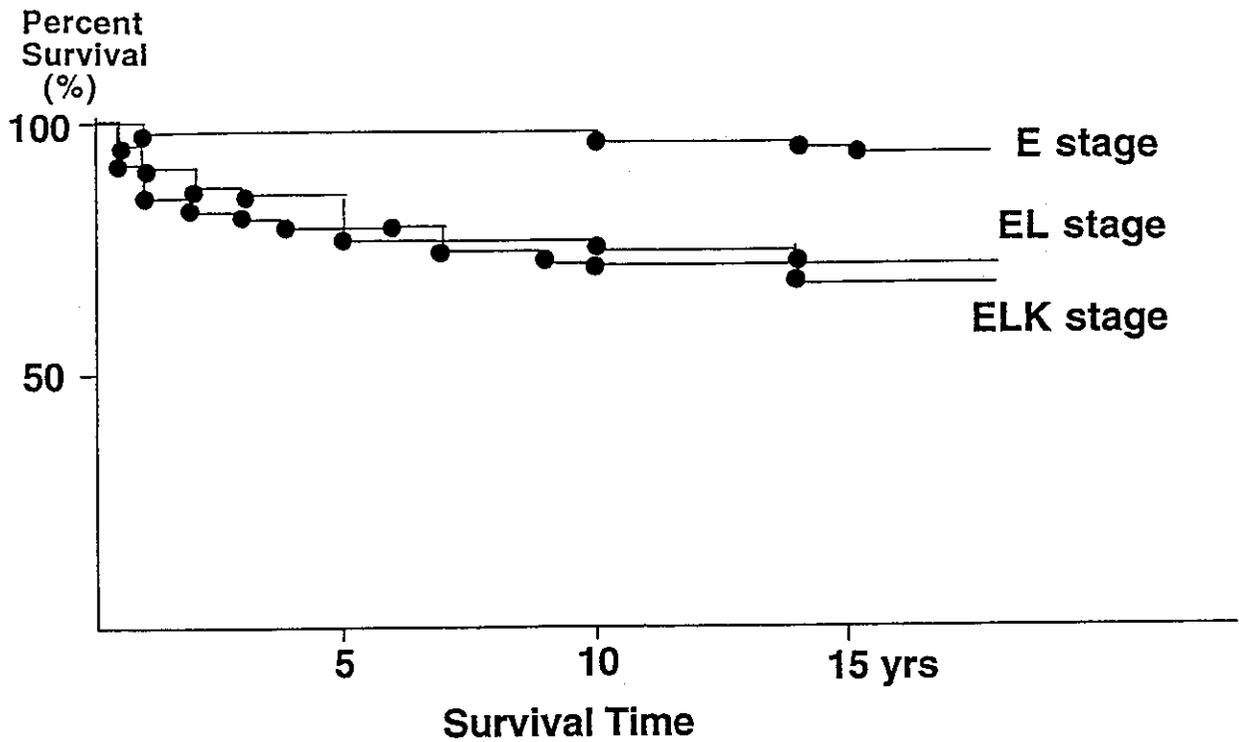
☒ 2

Survival Difference in Subtypes of MPO ANCA-associated Vasculitis



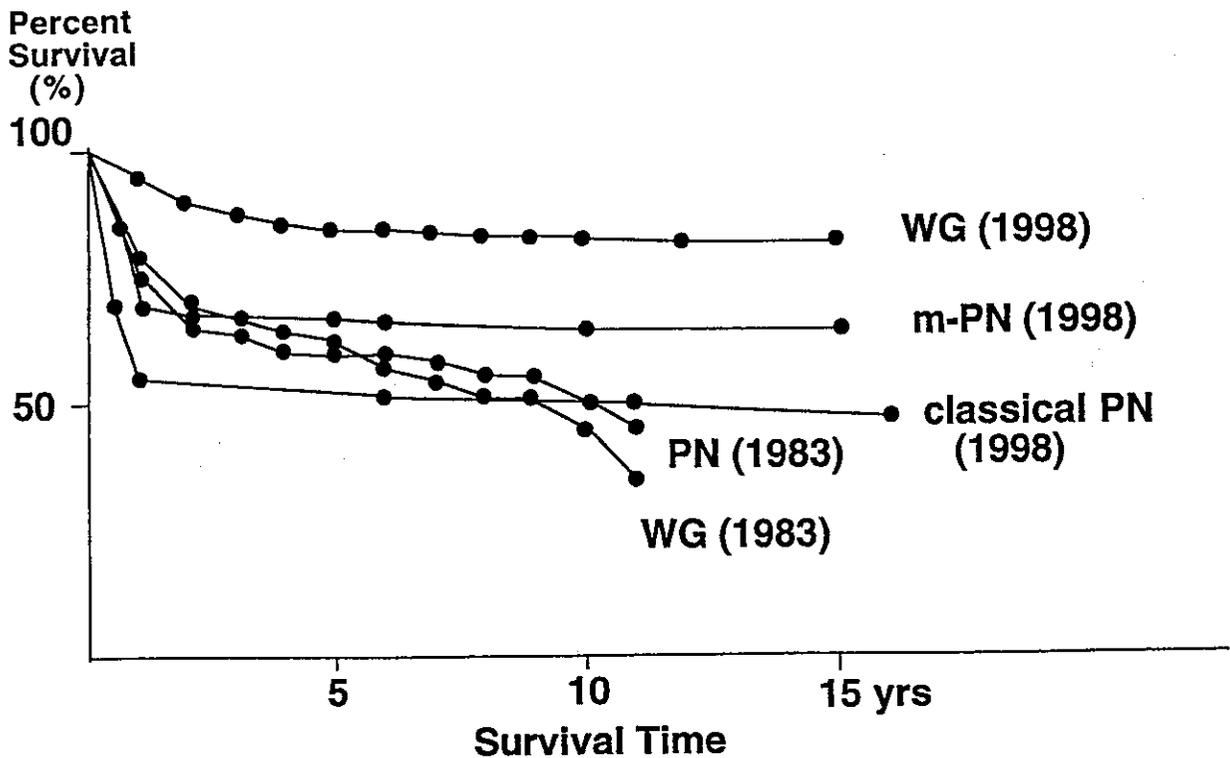
☒ 3

Survival Difference in Subtypes of Wegener's Granulomatosis



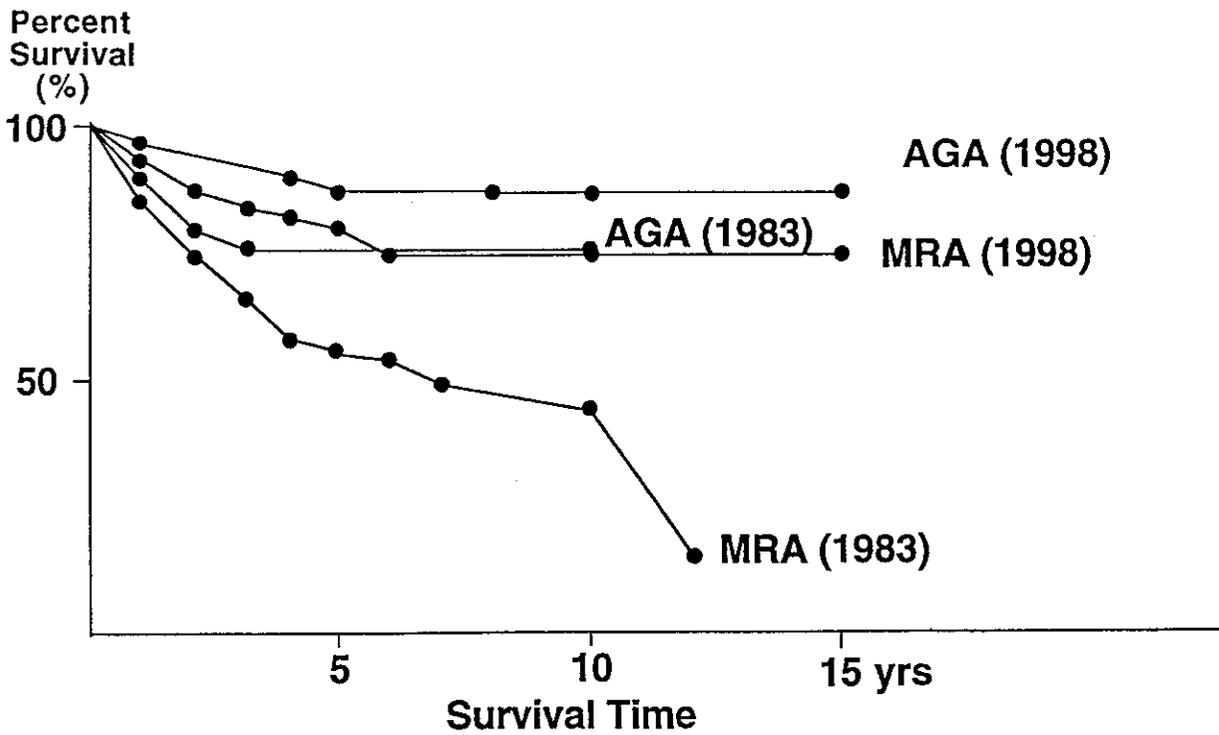
☒ 4

Survival Difference between 1983 and 1998 Data in Polyarteritis Nodosa and Wegener's Granulomatosis



☒ 5

Survival Difference between 1983 and 1998 Data in Allergic Granulomatous Angiitis and Malignant Rheumatoid Arthritis



☒ 6

Survival Difference among Three Groups in Microscopic Polyangiitis

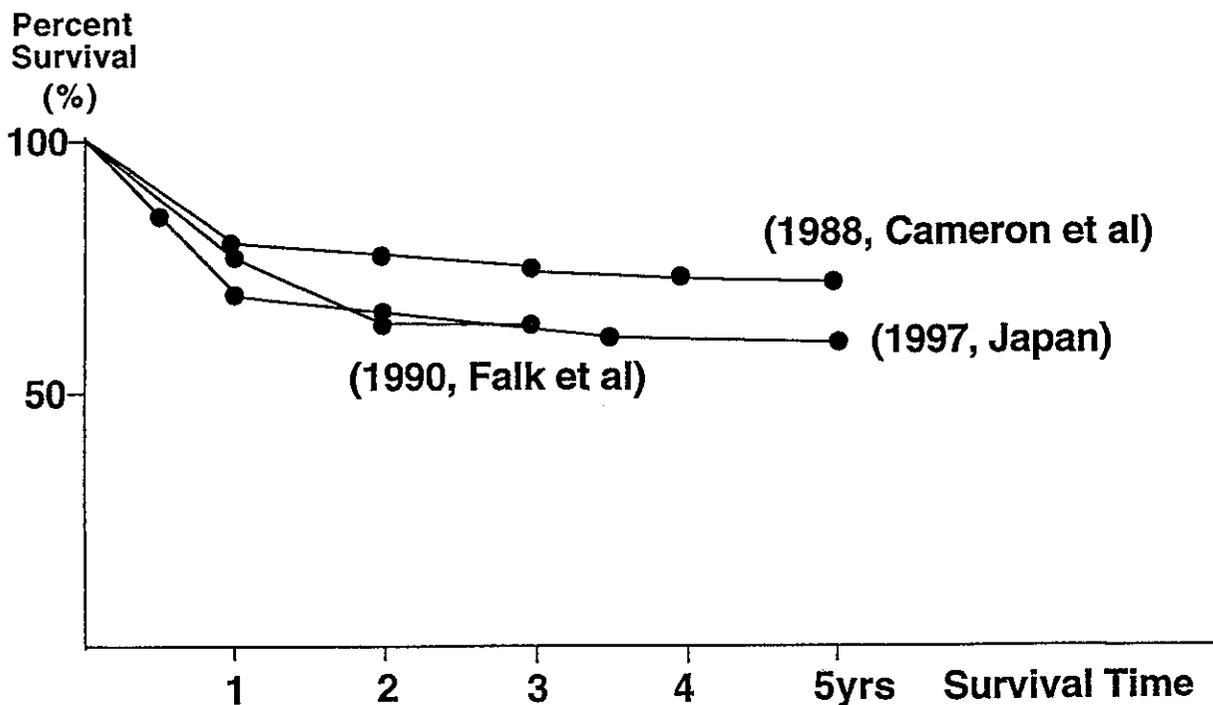
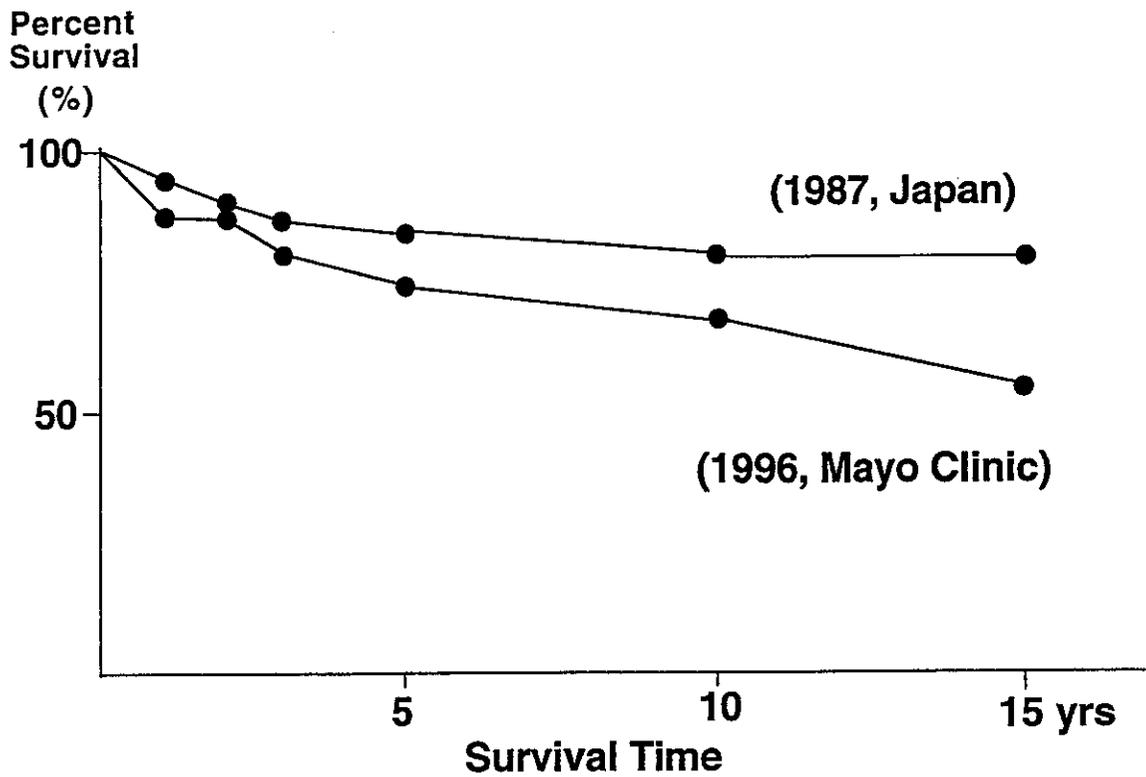


図 7

Survival Difference between Two Groups in Wegener's Granulomatosis



5. 高安動脈炎、バージャー病の遺伝要因

沼野藤夫（東京医科歯科大学医学部第三内科）

Keyword=高安動脈炎、大動脈炎症候群、バージャー病、血栓性閉塞性血管炎、MICA、HLA、リンケージ解析

[目的]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、一卵性双生児発症例などより本症の成因には遺伝的要因の存在が示唆されている。本研究ではHLA遺伝子群ならびに近傍の未知の遺伝子についての相関を検討した。[方法] 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タイピングを行い疾患との相関を解析した。またHLA遺伝子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。

[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) バージェー病では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。[結論] 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。またHLA以外の未知の遺伝子が発症と相関している可能性が示唆された。

Genetic factors in the pathogenesis of Takayasu Arteritis and Buerger's Disease.

Fujio Numano (Tokyo Medical and Dental University, Department of Internal Medicine)

[Purpose] The significance of the association of HLA-B and MICA, both of which are encoded on human chromosome 6, with Takayasu Arteritis and Buerger's Disease were evaluated. And we also looked for unknown genes locating near HLA that is highly associated with Takayasu Arteritis by linkage analysis. [Method] We have isolated genomic DNA from the 97 Japanese Takayasu patients and the 100 Japanese Buerger's Disease patients, Then we did DNA typing of HLA-B, DR, MICA and TNF- α . We also did linkage analysis of Takayasu Arteritis in the HLA region using microsatellite marker. [Results] 1) HLA-B52 and B39.2 are highly associated with Takayasu arteritis. 2) HLA-B 39 positive Takayasu patients significantly have renal artery lesion. 3) There are no significant association with MICA, TNF- α with Takayasu Arteritis. 4) HLA-B54 and DRB*1501 are highly associated with Buerger's Disease. 5) Two satellite marker

those are highly associated with Takayasu arteritis around HLA genes are newly identified.

[Conclusion] These data suggested several genetic factor including HLA and MICA might have some role in the pathogenesis of Takayasu Arteritis.

[はじめに]

高安動脈炎（大動脈炎症候群）は若い女性に好発する慢性の肉芽腫性血管炎であり、主として大動脈ならびにその分枝血管である総頸動脈、鎖骨下動脈、肺動脈、冠動脈に炎症が生じ、二次的に狭窄や拡張を引き起こす。これらにより血栓形成を引き起こし、視力障害、脳血栓、心筋梗塞、腎性の高血圧などの重篤な症状を引き起こす。更に急激な炎症の進行は血管壁を破壊し、大動脈瘤、大動脈弁閉鎖不全を生じ、心不全、不整脈死、大動脈破裂の原因となる。本症の原因は依然不明であるが、一卵性双生児例などにより高安動脈炎の進展には遺伝要因の存在が強く考えられる。また、炎症局所には種々のリンパ球の浸潤が認められ、炎症の進展にあたり免疫学的機序が本症の病態と関わっていることが想像される。この疾患感受性を構成している遺伝子は複数あると考えられるが、このうち我々は免疫応答に関わる分子としてHLAならびにヒト遺伝子上近傍に存在するMICA分子との相関について多型を用いた解析を行った。

[対象と方法]

日本人高安動脈炎患者97名ならびにバージャー病患者100名、健常者160人の白血球より抽出したDNAを用い、高安動脈炎とHLA遺伝子、MICA遺伝子、TNF- α 遺伝子の相関について検討した。またバージャー病とHLAクラスIならびにIIのタイピングを行った。次にHLA-B39陽性高安動脈炎患者の病態の特徴を検討するために全81例ならびに過去に血清学的なHLAタイピングを行った高安動脈炎患者計126名の循環器合併症、肺動脈病変、大動脈弁閉鎖不全、虚血性心疾患、高血圧、腎性高血圧、脳循環疾患、視力障害、腎不全、ならびにその他の合併症、炎症性腸炎の合併の有無について検討した。MICA遺伝子上第5エキソン上に見つけられたGCTリピートの多型（MICA1.1-1.5）部位を特異的に増幅し、PCR-SSCP法にてタイピングした。またTNF- α 遺伝子のプロモーター領域の多型を用い、高安動脈炎発症との相関について検討した。一方、バージャー病発症に関し、HLAクラスIのB分子ならびにクラスIIのDR分子のタイピングを行った。また、ヒト染色体6番上のHLA遺伝子群周囲のマイクロサテライトマーカーを用いて、未知の遺伝子の同定を行った。

[結果]

その結果、HLA-B52ならびにB39.2が本邦においては発症と強く相関することがわかった。また、これらと病型について検討したところ今回B39.2が腎動脈病変の有意に相関していることがわかった。これまで各HLA分子のうち、特にクラスI分子であるHLA-Bと高安動脈炎発症との関わりに注目してきた。以前より日本人の高安動脈炎と強い相関があるHLA-B52を報告してきたが、新たにB39.2が高安動脈炎と結びついていくことがわかった（図1）。B52陽性患者では陰性例に比して炎症の程度が強く、より多量のステロイドが必要になったり、大動脈弁閉鎖不全がより高頻度に認められることを報告してきたが、B39陽性の高安動脈炎患者に特徴的な病型について解析した。その結果、有意に腎動脈病変が多いことがわかった。

またMICA分子との相関を検討するため、第5エクソンに存在するGCTリピートを用い相関を検討したところ、アレル1.1ならびに1.2との有意な相関が認められた。その後の解析の結果、MICA1.1ならびに1.2はそれぞれHLA-B39ならびにB52と連鎖不平衡にあり、独立して本症発症と結びついているのではないことがわかった。HLA遺伝子近傍にあるTNF α 遺伝子プロモーター領域の多型を用い解析を行ったが、有意な相関を認めなかった（図1）。

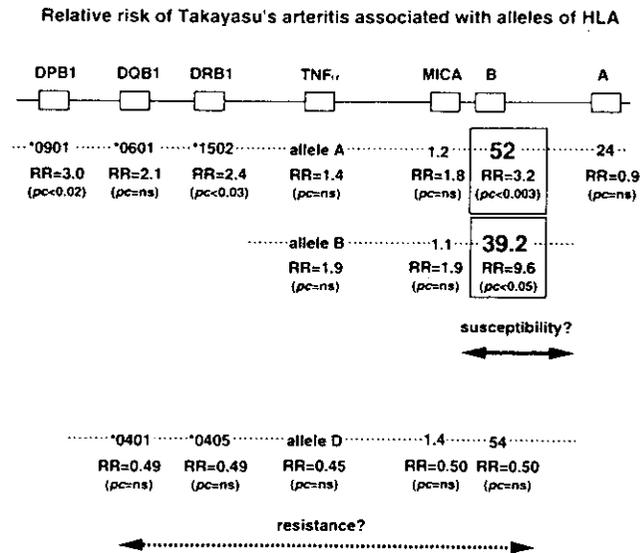


図1 HLA領域と高安動脈炎発症との相関

次にバージャー病の成因に関わる遺伝要因について検討した。その結果HLA-B54ならびにHLA-DRB1*1501の2つのアレルと独立して相関することがわかった（図2）。現在それぞれのアレルに何らかの特徴的な臨床像が認められないか検討しつつあるところである。

Association of Buerger's disease with HLA alleles

HLA allele	patients (n=100)	controls (n=308)	R.R.	p	pc
B*5401	29.0 %	14.3 %	2.45	0.003	<0.01
DRB1*1501	28.0	11.7	2.94	<0.00001	<0.0003
B*5201	11.0	25.3	0.35	0.04	ns
DRB1*0101	6.0	12.8	0.39	0.03	ns
DRB1*1302	4.0	13.5	0.31	0.03	ns
DRB1*1405	1.0	5.8	0.16	0.04	ns
DRB1*1602	5.0	1.6	3.19	ns	ns
DRB1*1502	22.0	25.7	0.82	ns	ns
DRB1*0405	34.0	25.7	1.49	ns	ns

図2 バージェャー病とHLAとの相関

更に、高安動脈炎発症に関与する未知の遺伝子の同定を進めるため、ヒトHLA遺伝子周囲のマイクロサテライトマーカーを用いて高安動脈炎との相関を検討した。大変興味深いことにHLA遺伝子近傍に高安動脈炎発症と強く結びついている二つのマーカーを見いだした。現在この領域をコスミドベクターを用いクローン化し、遺伝子の解析の準備を進めているところである。以上述べてきた遺伝要因はこれら難治性血管炎の発症機序を理解する上で重要な示唆を与えるものと考えられる。

[考案・結論]

高安動脈炎の発症には何らかの感染が引き金になっている可能性も報告されているが、今のところはっきりしない。ある種の免疫欠損マウスにおいてウイルス感染後大動脈炎を引き起こすという、興味深い実験が近年報告されたが、ヒトにおいても何らかの遺伝的要因があると本症になりやすいと考えることができるかもしれない。これらの遺伝子群の内、免疫応答を規定しているヒト組織適合性抗原HLA、特にクラスI分子B分子は免疫応答に関与し、多型に富む分子でもあり、高安動脈炎の発症と強く結びついていると考えられてきた。

HLA-B52陽性例では陰性例に比べ有意に炎症所見が強く、大動脈弁輪拡大に続発して生じる大動脈弁閉鎖不全をきたし二次的に心機能障害をきたすことが知られている。一方、HLA-B39.2は高安動脈炎発症B52とは独立して有意な相関を示すことが新たにわかってきた。そこでその臨床症状について検討したところB39陽性高安動脈炎患者では有意に腎動脈狭窄を認めることが明らかになった。

一方、MICA分子はその一次構造上HLA程の多型性は有しないが $\gamma\delta$ 型リンパ球への抗原提示を通じて本症の慢性期の炎症に何らかの役割を果たしているかもしれない。大変興味深いことにMICA遺伝子はHLA-Bの近傍にコードされているが解析の結果独立して本症と相関してはならず、HLA-B分子と連鎖不平衡にあるためであることがわかった。

また我々は染色体6番上のHLAやMICA遺伝子に加えてさらに近傍にある未知の遺伝子が高安動脈炎の分子レベルでの進展を制御しているのではないかと考え、現在スクリーニングを進めている。今後これらの解析を進める中で難病である高安動脈炎の病因の解明と治療の進歩がもたらされるものと考えられる。

[参考文献]

- 1) Numano F, Miyata T, Nakajima T: Ulcerative colitis, Takayasu Arteritis and HLA. *Internal Medicine* 1996;35:521-522
- 2) Numano F, Kobayashi Y, Maruyama Y, Kakuta T, Miyata T, Kishi Y: Takayasu arteritis: clinical characteristics and the role of genetic factors in its pathogenesis. *Vascular Medicine* 1996;1: 227-233
- 3) Numano F, Yoshida M, Kitamura H, Kobayashi Y, Kimura A: HLA-B allele is strongly associated with the pathogenesis of Takayasu arteritis. *Advances in Research on DNA Polymorphism* 1996; 374-379

- 4) Moriwaki R, Noda M, Yajima M, Sharma BK, Numano F: Clinical manifestations of Takayasu arteritis in India and Japan New Classification of angiographic findings. *Angiology* 1997; 48: 369-379
- 5) Numano F: Differences in clinical presentation and outcome in different countries for Takayasu arteritis. *Current Opinion in Rheumatology* 1997; 9: 12-15
- 6) Watanabe R, Kishi Y, Sakita S, Numano F: Impaired NO release from bovine aortic endothelial cells exposed to activated platelets. *Atherosclerosis* 1997; 128: 19-26
- 7) Sakita S, Kishi Y, Numano F: Acute vigorous exercise attenuates sensitivity of platelets to nitric oxide. *Thrombosis Research* 1997; 87:461-471
- 8) Kishi Y, Sakita S, Ohta S, Watanabe R, Wanatabe T, Kobayashi Y, Maruyama Y, Ashikaga T, Numano F: Platelet-Endothelium Interaction-A key Connection to Atherothrombotic Events. *Journal of Atherosclerosis and Thrombosis* 1998; 4: 144-148
- 9) Numano F: Up to Date. Takayasu Arteritis, Buerger Disease & Inflammatory Abdominal Aortic Aneurysm. Is there common Pathway in Their Pathogenesis? *International Journal of Cardiology* 1998; 66 suppl 1:5- 10
- 10) J T Lie: Pathology of isolated nonclassical and catastrophic manifestations of Takayasu arteritis. *International Journal of Cardiology* 1998; 66 suppl 1:11-21
- 11) Noguchi S, Numano F, MB Gravanis JN Wilcox: Increased level of soluble forms of adhesion molecules in Takayasu arteritis. *International Journal of Cardiology* 1998; 66 suppl 1: 23-33
- 12) Nose M, Terada M, Nishimura M, Kamogawa J, Miyazaki T, Mori S, Nishimura M, Wang Y, Kamoto T, Hiai H: Vasculitis-susceptible genes in mice with a deficit in FAS-mediated apoptosis. *International Journal of Cardiology* 1998; 66 suppl 1: 37-41
- 13) Watanabe T, Fan J: Atherosclerosis and Inflammation. Mononuclear Cell Recruitment and Adhesion Molecules with Reference to the Implication of ICAM-1/LFA-1 Pathway in Atherogenesis. *International Journal of Cardiology* 1998; 66 suppl 1: 45-53 (1998)
- 14) Ma X, Huang W, She M: Effects and Mechanism of Tissue-Type Plasminogen

- Activator and Plasminogen Activator Inhibitor on Vascular Smooth Cell Proliferation. *International Journal of Cardiology* 1998; 66 suppl 1: 57-64
- 15) Sato EI, Hatta FS, Levy-Neto M, Fernandes S: Demographic, clinical, and angiographic data of patients with Takayasu Arteritis in Brazil. *International Journal of Cardiology* 1998; 66 suppl 1: 67-70
- 16) Iglesias AG: Takayasu arteritis in Colombia. *International Journal of Cardiology* 1998; 66 suppl 1: 73-79
- 17) Sharma B K, Jain S: A possible role of sex in determining distribution of lesions in Takayasu Arteritis. *International Journal of Cardiology* 1998; 66 suppl 1: 81-84
- 18) Sharma BK, Jain S, Radotra BD: An autopsy study of Takayasu aretritis in India. *International Journal of Cardiology* 1998; 66 suppl 1: 85-90
- 19) Nishimura Y, Kanai T, Oiso M, Tabata H, Ito H, Kira J, Chen YZ, Matsusita S: Molecular analyses of HLA Class II-associated susceptibility to subtypes of autoimmune diseases unique to Asians. *International Journal of Cardiology* 1998; 66 suppl 1: 93-104
- 20) Kimura A, Kobayashi Y, Takahshi M, Ohbuchi N, Kitamura H, Nakamura T, Satoh M, Sasaoka T, Hiroi S, Arimura T, Akai J, Aerbajinai W, Yasukochi Y, Numano F: MICA gene polymorphism in Takayasu's arteritis and Buerger's disease. *International Journal of Cardiology* 1998; 66 suppl 1:107-113
- 21) Charoenwongse P, Kangwanshiratada O, Boonnam R, Hoomsindhu U: The association between the HLA antigens and Takayasu's arteritis in Thai patients. *International Journal of Cardiology* 1998; 66 suppl 1: 117-120
- 22) Kitamura H, Kobayashi Y, Kimura A, Numano F: Association of clinical manifestations of Takayasu arteritis and HLA-B alleles. *International Journal of Cardiology* 1998; 66 suppl 1: 121-126
- 23) Mehra NK, Jaini R, Balamurugan A, Kanga U, Prabhakaran D, Jain S, Talwar KK, Sharma BK: Immunogenetic analysis of Takayasu arteritis in Indian patients. *International Journal of Cardiology* 1998;66 suppl 1: 127-132
- 24) Rodriguez-Reyna TS, Zuniga-Ramos J, Salgado N, Hernandez =Martinez B, Vargas-Alarcon G, Reyes-Lopez PA, Granados G. Intron 2 and exon 3 sequences may be involved in susceptibility to develop Takayasu arteritis. *International*