

表1 抗好中球細胞質抗体 (ANCA) 関連血管炎症候群の診断基準

A. 臨床所見

1. 腎・肺症状

- 1) 血尿 (顕微鏡的血尿, 時に肉眼的血尿) または急速進行性腎炎 (急速進行性腎不全)
- 2) 肺出血または間質性肺炎・肺線維症

2. 腎, 肺以外の症状

鼻症状 (鼻出血, 膿性鼻漏, 鞍鼻), 眼症状 (眼痛, 強膜炎, 視力低下, 眼球突出), 耳症状 (耳痛, 耳漏, 難聴), 咽喉頭症状 (嗅声, 呼吸困難), 皮膚症状 (紫斑, 皮下出血), 消化管症状 (消化管出血), 神経症状 (多発性単神経炎) などのいずれか

B. 検査所見

抗好中球細胞質抗体 (ANCA) : cytoplasmic (C) またはperinuclear (P) ANCA, あるいはproteinase-3 (PR-3) または, myeloperoxidase (MPO) ANCAが時期を異にして2回以上陽性の場合, ANCA陽性と判定する。

C. 組織所見

1. 中・小型・細・毛細血管の壊死性血管炎
2. 巨細胞を伴う肉芽腫性炎

診断基準

1. 確実例 : 顕微鏡的多発動脈炎, ウェゲナー肉芽腫症, アレルギー性肉芽腫性血管炎, 膠原病各疾患など, すでに基礎疾患のある場合 (続発性) もしくは基礎疾患のない場合 (原発性) において, 下記のa. ないしb. を満足する場合に確実例とする。

- a. A. 臨床所見1のうち1) もしくは2) を満足し, かつB. 検査所見が陽性を示し, かつC. 組織所見1と2のいずれか陽性の場合。
- b. b. A. 臨床所見1, 2のなかに含まれる症状のいずれか2項目以上を満足し, かつB. 検査所見が陽性の場合。

2. 疑い例 : 上記同様に下記の基準を満足する場合に疑い例とする。

- A. 臨床所見1, 2の中に含まれる症状のいずれか1項目以上を満足し, かつB. 検査所見が陽性の場合。

《参考》

抗好中球細胞質抗体 (ANCA) 関連血管炎症候群の臨床的概念

血清中に抗好中球細胞質抗体 (anti-neutrophil cytoplasmic antibody : ANCA) のサブセットであるcytoplasmic (C) またはperinuclear (P) ANCA, あるいはproteinase-3 (PR-3) に対するANCA (PR-3-ANCA) またはmyeloperoxidase (MPO) に対するANCA (MPO-ANCA) を認め, 腎や肺を中心とする中・小・細動脈や毛細血管の壊死性および肉芽腫性血管炎による臨床症状を呈する場合をANCA関連血管炎症候群とする。

ANCA関連血管炎症候群はANCAのサブセットにより, PR-3-ANCA関連血管炎 (Wegener肉芽腫症) とMPO-ANCA関連血管炎 (壊死性半月体形成腎炎 (NCGN), 顕微鏡的多発動脈炎 (MPA), アレルギー性肉芽腫性血管炎 (AGA) など) に大別される。

ANCA関連血管炎症候群の多くの例でANCA力価は疾患活動性と平行して変動する。

表2-1

No. - - - -

抗好中球細胞質抗体(ANCA)関連血管炎症候群全国調査個人票

貴院施設名 _____
 所在地 _____
 記載者氏名 _____
 記載年月日 1998年 _____ 月 _____ 日

担当科名
 1.内科 2.呼吸器 3.消化器 4.循環器 5.小児 6.神経
 7.神内 8.整形 9.脳外 10.心外 11.産婦 12.眼 13.耳
 14.皮 15.リウマチ 16.その他()

この票は実態把握のためにのみ使用し、個人の秘密は厳守します。該当する番号を選択(複数可)、又はご記入下さい。

診断	1.确实 2.疑い	組織学的診断	1.なし 2.あり 3.不明
フリガナ		性 1.男 2.女	貴施設 カルテ番号
患者氏名			
生年月日	(1.明治 2.大正 3.昭和 4.平成) 年 月 日		現在の年齢 歳
患者住所	都道・不明 府県		
家族歴 (血縁)	膠原病 1.なし 2.あり [続柄: 1.父 2.母 3.兄弟 4.姉妹 5.その他()] 3.不明 [病名: 1.慢性関節リウマチ 2.SLE 3.その他()] 血管炎 1.なし 2.あり [続柄: 1.父 2.母 3.兄弟 4.姉妹 5.その他()] 3.不明 症候群 [病名: 1.結節性動脈周囲炎* 2.ウェゲナー肉芽腫症 3.その他()]		
基礎疾患	1.なし 2.あり → 3.不明 1.結節性動脈周囲炎* 2.顕微鏡的多発動脈炎 3.ウェゲナー肉芽腫症 4.アレルギー性肉芽腫性血管炎/Churg-Strauss症候群 5.その他の膠原病など(病名:)		
医療費の公費負担	1.なし 2.あり → 3.不明 a.特定疾患治療研究費 (病名: 1.結節性動脈周囲炎* 2.ウェゲナー肉芽腫症 3.その他()) b.その他()		
受療状況 (最近1年間)	1.主に入院 2.主に通院 3.入院と通院 4.転院(転院先:) 5.死亡 6.その他() 7.不明		
現病の発症と経過	初診医療機関	1.貴施設 2.他施設 3.不明	貴院初診年月 19()年()月・不明
	診断した医療機関	1.貴施設 2.他施設 3.不明	診断年月 19()年()月・不明
	推定発症時期	19()年()月・不明	発症から診断までの期間 ()年()月
	入院回数(発症時~)	1.貴施設()回 2.他施設()回 3.不明	平均在院日数(入院1回あたり) ()日
発症に関連した先行する事項	感冒様症状	1.なし 2.あり 3.不明	感染症 1.なし 2.あり 3.不明
	薬物	1.なし 2.あり 3.不明	副鼻腔炎 1.なし 2.あり 3.不明
	気管支喘息	1.なし 2.あり 3.不明	悪性腫瘍 1.なし 2.あり 3.不明
	その他のアレルギー疾患(病名:)	1.なし 2.あり 3.不明	その他()
生検	1.なし 2.あり(部位:) 3.不明		
診断根拠	壊死性血管炎	1.なし 2.あり 3.不明	好酸球浸潤 1.なし 2.あり 3.不明
	肉芽腫性血管炎	1.なし 2.あり 3.不明	半月体形成性腎炎 1.なし 2.あり 3.不明
	閉塞性内膜炎	1.なし 2.あり 3.不明	その他
	巨細胞浸潤	1.なし 2.あり 3.不明	
	C-ANCA	1.未実施 2.実施 [(方法:) (実測値:) (正常値:)] 3.不明	
	P-ANCA	1.未実施 2.実施 [(方法:) (実測値:) (正常値:)] 3.不明	
	PR-3 ANCA	1.未実施 2.実施 [(方法:) (実測値:) (正常値:)] 3.不明	
	MPO-ANCA	1.未実施 2.実施 [(方法:) (実測値:) (正常値:)] 3.不明	
	その他のANCA	1.未実施 2.実施 [(方法:) (実測値:) (正常値:)] 3.不明	
	血管造影	1.なし 2.あり → 3.不明 部位 1.腎動脈 2.その他() 所見 1.動脈瘤 2.不整 3.狭窄 4.その他()	

* 結節性動脈周囲炎=結節性多発動脈炎

表2-2

臨床症状：経過を通じて [1.なし 2.あり 3.不明] のいずれかを選択						
全身症状	1	発熱 (38℃以上, 週4日以上)	[1・2・3]	4	収縮期高血圧 \geq 160mmHg	[1・2・3]
	2	体重減少 (\geq 6kg/6ヶ月)	[1・2・3]	5	拡張期高血圧 $>$ 95mmHg	[1・2・3]
	3	リンパ節腫大	[1・2・3]	6	浮腫	[1・2・3]
				7	その他:()	
精神・神経症状	7	脳出血	[1・2・3]	12	意識障害	[1・2・3]
	8	脳梗塞	[1・2・3]	13	痙攣発作	[1・2・3]
	9	脳神経症状	[1・2・3]	14	精神症状	[1・2・3]
	10	多発性単神経炎 (運動障害あり)	[1・2・3]	15	無菌性髄膜炎	[1・2・3]
	11	多発性単神経炎 (運動障害なし)	[1・2・3]	16	その他:()	
皮膚症状	17	皮膚潰瘍・梗塞	[1・2・3]	21	紫斑・出血斑	[1・2・3]
	18	皮下結節	[1・2・3]	22	指趾壊疽	[1・2・3]
	19	紅斑	[1・2・3]	23	レイノー現象	[1・2・3]
	20	リベドー	[1・2・3]			
関節・筋症状	24	関節痛(炎)	[1・2・3]	26	筋萎縮	[1・2・3]
	25	筋肉痛(炎)	[1・2・3]	27	筋力低下	[1・2・3]
眼症状	28	眼痛	[1・2・3]	32	視野障害	[1・2・3]
	29	視力障害	[1・2・3]		2の場合具体的に:()	
	30	上瞼膜炎	[1・2・3]	33	失明 [1・2・3] [右のみ・左のみ・両側]	
	31	虹彩炎	[1・2・3]	34	眼球突出	[1・2・3]
耳鼻咽喉症状	35	膿性鼻漏	[1・2・3]	39	口腔・咽頭痛	[1・2・3]
	36	鼻出血	[1・2・3]	40	口腔・咽頭潰瘍	[1・2・3]
	37	鞍鼻	[1・2・3]	41	嗝声	[1・2・3]
	38	中耳炎	[1・2・3]	42	気道閉塞	[1・2・3]
心症状	43	心内膜炎	[1・2・3]	47	心筋梗塞	[1・2・3]
	44	心外膜炎	[1・2・3]	48	狭心症	[1・2・3]
	45	心筋炎	[1・2・3]	49	心不全	[1・2・3]
	46	伝導障害	[1・2・3]			
呼吸器症状	50	呼吸困難 [1・2・3] [安静時・労作時]		55	血痰	[1・2・3]
	51	咳嗽	[1・2・3]	56	胸膜炎	[1・2・3]
	52	気管支喘息	[1・2・3]	57	肺浸潤	[1・2・3]
	53	間質性肺炎・肺線維症	[1・2・3]	58	肺梗塞	[1・2・3]
	54	肺出血	[1・2・3]	59	肺高血圧症	[1・2・3]
消化器症状	60	吐血	[1・2・3]	63	イレウス	[1・2・3]
	61	下血	[1・2・3]	64	腸梗塞	[1・2・3]
	62	腹膜炎	[1・2・3]			
腎症状	65	急速進行性腎炎	[1・2・3]	67	腎梗塞	[1・2・3]
	66	腎不全	[1・2・3]	68	慢性腎炎	[1・2・3]
その他の臓器梗塞	69	[1・2・3] 2の場合臓器名:()				
その他の症状	70	()				
発症時に認められた症状を上記1~70の番号で記入 (複数回答可)						
() () () () () () () () () ()						

表2-3

検査所見：経過中を通しての所見について、[1.なし 2.あり 3.不明]のいずれかの番号を選択、 ()内に最も異常値を示したときの実測値を、(正常値：)には貴施設での正常範囲を記入			
1 白血球増多 (≥10000/μl)	[1・2・3] ()	19 高IgE血症 (正常値：)	[1・2・3] ()
2 低血色素 (<10g/dl)	[1・2・3] ()	20 血清低補体価	[1・2・3] ()
3 血小板増多 (≥40万/μl)	[1・2・3] ()	(方法：)	()
4 好酸球増多 (>300/μl)	[1・2・3] ()	21 クリオグロブリン血症	[1・2・3] ()
5 赤沈亢進 (50mm/h以上)	[1・2・3] ()	22 リウマトイド因子陽性	[1・2・3] ()
6 CRP陽性	[1・2・3] ()	(方法：)	()
7 低蛋白血症 (<6.5g/dl)	[1・2・3] ()	23 抗核抗体陽性	[1・2・3] ()
8 GOT高値 (正常値：)	[1・2・3] ()	24 抗カルジオリピン抗体陽性	[1・2・3] ()
9 GPT高値 (正常値：)	[1・2・3] ()	25 ループス抗凝固因子陽性	[1・2・3] ()
10 ALP高値 (正常値：)	[1・2・3] ()	26 ワッセルマン反応偽陽性	[1・2・3] ()
11 高尿酸血症 (≥20mg/dl)	[1・2・3] ()	27 免疫複合体陽性	[1・2・3] ()
12 高クレアチニン血症 (≥1.2mg/dl)	[1・2・3] ()	(方法：)	()
13 CPK高値 (正常値：)	[1・2・3] ()	28 ツベルクリン反応陽性	[1・2・3] ()
14 LDH高値 (≥500)	[1・2・3] ()	29 蛋白尿 [1・2・3] ()	mg/dl、 g/日
15 TPHA陽性	[1・2・3] ()	30 赤血球尿 (≥10-15/視野)	[1・2・3] ()
16 HBs抗原	[1・2・3] ()	31 細胞性円柱	[1・2・3] ()
17 HCV抗体	[1・2・3] ()	(種類：)	()
18 高γ-グロブリン血症 (≥1.5g/dl)	[1・2・3] ()		
32 その他の異常所見	[1・2・3] ()		
発症時に認められた異常所見を上記1～32の番号で記入 (複数回答可) () () () () () () () () () ()			

治療：経過中の使用の有無 [1.なし 2.あり 3.不明]と使用した場合の治療効果 [a.なし b.あり c.不明]について、該当する番号を選択			
1 非ステロイド抗炎症薬		アザチオプリン	[1・2・3] [a・b・c]
2 ステロイド(プレドニゾン換算最大投与量) 使用有無 効果有無		メトトレキサート	[1・2・3] [a・b・c]
<40mg/日	[1・2・3] [a・b・c]	シクロスポリン	[1・2・3] [a・b・c]
≥40mg/日, <60mg/日	[1・2・3] [a・b・c]	ミゾリピン	[1・2・3] [a・b・c]
≥60mg/日	[1・2・3] [a・b・c]	その他(薬名：)	()
パルス療法	[1・2・3] [a・b・c]	4 血漿交換療法	[1・2・3] [a・b・c]
3 免疫抑制薬		5 その他の治療法	[1・2・3] [a・b・c]
シクロフォスファミド	[1・2・3] [a・b・c]	()	()
シクロフォスファミド(大量間欠静注投与)	[1・2・3] [a・b・c]		

合併症：経過中の合併症の有無 [1.なし 2.あり 3.不明]について、該当する番号を選択			
1 感染症 [1・2・3]	2 の場合(感染源：)	(菌種：)	()
2 消化管潰瘍 [1・2・3]	5 脳出血 [1・2・3]	8 悪性腫瘍 [1・2・3]	()
3 心筋梗塞 [1・2・3]	6 DIC [1・2・3]	2 の場合の病名：()	()
4 脳梗塞 [1・2・3]	7 アミロイドーシス [1・2・3]	9 その他 ()	()

最終観察日	19()年()月()日	1.現在入院中 2.現在通院中 3.通院中止
現在の状況	1.治療 2.軽快** 3.不変** 4.徐々に悪化** 5.急速に悪化** 6.死亡 7.不明 (**初診時又は診断時と比較して)	
	死亡日	19()年()月()日
	死因	1.虚血性心疾患 2.肺性心 3.肺出血 4.脳虚血疾患 5.脳内出血 6.腎不全 7.消化管出血 8.感染症 9.DIC 10.悪性腫瘍 11.その他 ()
	剖検	1.なし 2.あり→ 3.不明 所見

厚生省特定疾患調査研究事業
免疫疾患調査研究班 難治性血管炎分科会
特定疾患に関する疫学研究班

表 3 対象 (ANCA と診断)

	診断 確実	診断 疑い	診断 不明		
ANCA 陽性	266 62.0%	64 14.9%	21 4.9%	351	81.8%
ANCA 陰性	27 6.3%	16 3.7%	2 0.5%	45	10.5%
ANCA 不明	20 4.7%	6 1.4%	7 1.6%	33	7.7%
	313 73.0%	86 20.0%	30 7.0%	429	100.0%

女性に多く認められた。

発症年齢は、推定できた 233 症例で、平均 56.0 才、標準偏差 18.0 才、最小 4 才、最大 90 才、診断時年齢は、推定できた 247 症例で、平均 57.4 才、標準偏差 17.5 才、最小 7 才、最大 91 才、発症より診断までの期間は、推定出来た 216 症例で平均 9.3 カ月、標準偏差 17.9 カ月、最小 1 カ月以内、最大 126 カ月であった。これら推定発症年齢、推定診断時年齢、発症から診断までの期間を、年齢・性・疾患名で各群に分け、有意差検定を行ったが、いずれも有意の差を認めなかった。

2) 家族歴

家族内発症頻度を検討したところ、家族内に血管炎症候群を認めず、検討できた 256 症例中、11 症例 (4.3%) に、膠原病の発症を認めた。内訳は 8 例に母又は兄弟姉妹に RA の発症を認めた。

3) 診断根拠に関する解析

結節性動脈周囲炎 (以下 PN) 症例 18 例、顕微鏡的多発動脈炎 (MPA) 症例 63 例、ウェゲナー肉芽腫症 (WG) 症例 28 例、アレルギー性肉芽腫性血管炎/Churg-Strauss 症候群 (CS) 症例 12 例、その他の膠原病 (CTD) 33 症例、基礎疾患を有さない (上記疾患の診断に当てはまらず、ANCA 関連血管炎と診断された症例) は、104 例であった。これらを以後、Unclassified ANCA related vasculitis syndrome (UA synd) と称し、解析した (表 4)。

蛍光抗体法による ANCA の染色像と各疾患の関連を、表 5 にしめす。両者の抗体を共存する症例は、全ての疾患も数例に認められた。WG を除く疾患群は、いずれも P-ANCA 陽性率が高く、WG と他疾患でそれぞれ $p < 0.001$ の有意差を認めた。

表 4 対象 (診断名)

疾患名	症例数 (n=266)	(%)
PN	18	6.8
MPA	63	23.7
WG	28	10.5
CS	12	4.5
CTD*	33	12.4
RA	9	3.4
SJS	2	0.8
PSS	2	0.8
MRA	1	0.4
JRA	1	0.4
SLE	1	0.4
SLE+SJS	1	0.4
CREST	1	0.4
MCTD	1	0.4
Cutaneous PN	1	0.4
上記以外の疾患	13	4.9
UA synd**	104	39.1
不明	8	3.0

*CTD= 膠原病

**UA synd=Unclassified ANCA Related Vasculitis Syndrome

各疾患における病理学的所見を表 6 に示す。PN は壊死性血管炎を呈する症例が多く、肉芽腫性血管炎は、WG、CS 症例に、巨細胞浸潤は WG に、半月体形成性腎炎は、MPA と CTD に特徴的である。好酸球浸潤は CS に多いが、有意差はなかった。UA synd では、MPA、CTD に類似した組織所見の頻度を示した。

4) 発症に関連した先行する事項

発症に関連した先行する事項を表 7 に示す。感冒様症状、薬物、気管支喘息、感染症、副鼻腔炎の先行の頻度が、ANCA 関連血管炎の各疾患群間の比較で有意差を認めた ($p < 0.05$)。

5) 初発症状

初発症状の頻度を表 8 に示す。発熱を含む全身症状は、全ての疾患の、40 から 70%の頻度で認められた。精神神経症状は、CS 症例で 42%に認め、多発性単神経炎が多かった。関節・筋症状は、MPA、CTD 症例に多く認めた。眼、耳鼻咽喉症状は、WG 症例に多く認められ、上強膜炎を 25%、鼻出血や膿性鼻漏を 29%に認めた。呼吸器症状はいずれの疾患も多く認められたが、CS における気管支喘息が目立った。心症状、呼吸器症状を初発症状に持つ症例は稀で、腎症状は、WG に

表 5 ANCA のサブタイプと診断名との関連

ANCA		diagnosis							
C-ANCA	P-ANCA	PN n=18	MPA n=63	WG n=28	CS n=12	CTD n=33	UA synd n=104	unknown n=8	total n=266
+	+	5.6%	9.5%	3.6%	8.3%	9.1%	6.7%	0.0%	7.1%
+	-	11.1%	7.9%	50.0%	0.0%	3.0%	7.7%	0.0%	11.3%
+	?	0.0%	4.8%	32.1%	0.0%	9.1%	5.8%	0.0%	7.9%
-	+	77.8%	63.5%	14.3%	66.7%	63.6%	67.3%	87.5%	61.7%
?	+	5.6%	14.3%	0.0%	25.0%	15.2%	12.5%	12.5%	12.0%

CTD= 膠原病, UA synd=Unclassified ANCA Related Vasculitis Syndrome, unknown=診断名不明

表 6 各疾患における病理学的所見

	PN (%)	MPA (%)	WG (%)	CS (%)	CTD (%)	UA synd (%)	p=*
壊死性血管炎	13 / 17 76.5	32 / 55 58.2	14 / 23 60.9	5 / 10 50.0	7 / 23 30.4	30 / 71 42.3	<0.05
肉芽腫性血管炎	1 / 17 5.9	1 / 51 2.0	11 / 23 47.8	3 / 10 30.0	1 / 24 4.2	7 / 73 9.6	<0.001
閉塞性内膜炎	2 / 17 11.8	8 / 50 16.0	0 / 18 0.0	2 / 10 20.0	1 / 24 4.2	2 / 70 2.9	
巨細胞浸潤	1 / 17 5.9	3 / 53 5.7	6 / 22 27.3	0 / 10 0.0	0 / 23 0.0	7 / 76 9.2	<0.02
好酸球浸潤	2 / 15 13.3	6 / 47 12.8	4 / 22 18.2	4 / 10 40.0	4 / 21 19.0	12 / 73 16.4	
半月体形成性腎炎	2 / 9 22.2	41 / 47 87.2	5 / 17 29.4	2 / 7 28.6	21 / 22 95.5	60 / 73 82.2	<0.001

CTD= 膠原病, UA synd=Unclassified ANCA Related Vasculitis Syndrome

*Chi Square P-Value

表 7 発症に先行する事項

	PN (%)	MPA (%)	WG (%)	CS (%)	CTD (%)	UA synd (%)	p=*
感冒様症状	4 / 18 22.2	33 / 61 54.1	13 / 23 56.5	3 / 9 33.3	8 / 31 25.8	49 / 99 49.5	<0.05
薬物	2 / 18 11.1	5 / 58 8.6	0 / 24 0.0	0 / 9 0.0	8 / 28 28.6	5 / 99 5.1	<0.01
気管支喘息	4 / 18 22.2	2 / 59 3.4	0 / 27 0.0	10 / 11 90.9	0 / 31 0.0	2 / 101 2.0	<0.0001
アレルギー性疾患	0 / 17 0.0	1 / 59 1.7	0 / 23 0.0	1 / 10 10.0	3 / 29 10.3	3 / 97 3.1	
感染症	6 / 16 37.5	10 / 49 20.4	5 / 22 22.7	4 / 9 44.4	1 / 27 3.7	20 / 98 20.4	<0.05
副鼻腔炎	1 / 17 5.9	2 / 60 3.3	17 / 26 65.4	2 / 9 22.2	2 / 30 6.7	13 / 100 13.0	<0.0001
悪性腫瘍	0 / 18 0.0	2 / 60 3.3	1 / 25 4.0	0 / 10 0.0	0 / 30 0.0	3 / 101 3.0	

CTD= 膠原病, UA synd=Unclassified ANCA Related Vasculitis Syndrome

*Chi Square P-Value

表8-1 初発症状

	PN		MPA		WG		CS		CTD		UA synd		p=*
	n=18	(%)	n=63	(%)	n=28	(%)	n=12	(%)	n=33	(%)	n=104	(%)	
全身症状	12	66.7	45	71.4	15	53.6	5	41.7	23	69.7	66	63.5	
発熱	12	66.7	34	54.0	10	35.7	4	33.3	17	51.5	43	41.3	<0.05
体重減少	8	44.4	13	20.6	10	35.7	4	33.3	5	15.2	18	17.3	<0.05
リンパ節腫大	3	16.7	2	3.2	0	0.0	0	0.0	2	6.1	2	1.9	<0.05
収縮期高血圧	3	16.7	11	17.5	1	3.6	1	8.3	5	15.2	19	18.3	
拡張期高血圧	2	11.1	7	11.1	1	3.6	1	8.3	5	15.2	17	16.3	
浮腫	2	11.1	13	20.6	2	7.1	0	0.0	7	21.2	17	16.3	
精神神経症状	5	27.8	15	23.8	8	28.6	5	41.7	6	18.2	19	18.3	
脳出血	0	0.0	0	0.0	2	7.1	0	0.0	1	3.0	1	1.0	
脳梗塞	0	0.0	2	3.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	
脳神経症状	0	0.0	1	1.6	2	7.1	0	0.0	1	3.0	3	2.9	
多発性単神経炎 (運動障害あり)	2	11.1	4	6.3	2	7.1	2	16.7	2	6.1	10	9.6	
多発性単神経炎 (運動障害なし)	3	16.7	9	14.3	3	10.7	3	25.0	3	9.1	13	12.5	
意識障害	0	0.0	0	0.0	1	3.6	0	0.0	0	0.0	2	1.9	
痙攣発作	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	
精神症状	0	0.0	1	1.6	1	3.6	0	0.0	0	0.0	1	1.0	
無菌性髄膜炎	0	0.0	0	0.0	1	3.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0	
その他	0	0.0	0	0.0	1	3.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0	
皮膚症状	7	38.9	12	19.0	8	28.6	4	33.3	10	30.3	13	12.5	<0.05
皮膚潰瘍・梗塞	2	11.1	2	3.2	2	7.1	1	8.3	4	12.1	1	1.0	
皮下結節	1	5.6	2	3.2	2	7.1	1	8.3	1	3.0	3	2.9	
紅斑	3	16.7	4	6.3	1	3.6	3	25.0	5	15.2	5	4.8	<0.05
リベドー	3	16.7	3	4.8	2	7.1	0	0.0	2	6.1	2	1.9	
紫斑・出血斑	4	22.2	7	11.1	6	21.4	3	25.0	0	0.0	6	5.8	<0.01
指壊疽	1	5.6	0	0.0	1	3.6	1	8.3	1	3.0	0	0.0	
レイノー現象	1	5.6	2	3.2	0	0.0	0	0.0	3	9.1	0	0.0	
関節筋症状	7	38.9	37	58.7	8	28.6	4	33.3	17	51.5	23	22.1	<0.001
関節痛 (炎)	6	33.3	29	46.0	7	25.0	2	16.7	13	39.4	17	16.3	<0.005
筋肉痛 (炎)	4	22.2	22	34.9	3	10.7	1	8.3	5	15.2	10	9.6	<0.005
筋萎縮	1	5.6	1	1.6	0	0.0	1	8.3	2	6.1	3	2.9	
筋力低下	1	5.6	6	9.5	1	3.6	1	8.3	6	18.2	10	9.6	
眼症状	0	0.0	5	7.9	9	32.1	0	0.0	3	9.1	6	5.8	<0.001
眼痛	0	0.0	1	1.6	6	21.4	0	0.0	1	3.0	3	2.9	<0.001
視力障害	0	0.0	2	3.2	2	7.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	
上強膜炎	0	0.0	3	4.8	7	25.0	0	0.0	2	6.1	1	1.0	<0.001
虹彩炎	0	0.0	3	4.8	3	10.7	0	0.0	0	0.0	0	0.0	<0.05
視野障害	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.0	
失明	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	
眼球突出	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	2	1.9	
耳鼻咽喉症状	0	0.0	4	6.3	20	71.4	1	8.3	1	3.0	19	18.3	<0.001
膿性鼻漏	0	0.0	0	0.0	8	28.6	1	8.3	1	3.0	11	10.6	<0.001
鼻出血	0	0.0	0	0.0	10	35.7	0	0.0	1	3.0	10	9.6	<0.001

表8-2 初発症状

	PN		MPA		WG		CS		CTD		UA synd		p=*
	n=18	(%)	n=63	(%)	n=28	(%)	n=12	(%)	n=33	(%)	n=104	(%)	
鞍鼻	0	0.0	0	0.0	2	7.1	0	0.0	0	0.0	2	1.9	
中耳炎	0	0.0	1	1.6	8	28.6	0	0.0	0	0.0	4	3.8	<0.001
口腔・咽頭痛	0	0.0	3	4.8	4	14.3	0	0.0	0	0.0	3	2.9	<0.05
口腔・咽頭潰瘍	0	0.0	0	0.0	2	7.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	<0.01
嗝声	0	0.0	1	1.6	1	3.6	0	0.0	0	0.0	1	1.0	
気道閉塞	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	
心症状	0	0.0	6	9.5	1	3.6	2	16.7	0	0.0	3	2.9	
心内膜炎	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	
心外膜炎	0	0.0	1	1.6	0	0.0	1	8.3	0	0.0	2	1.9	
心筋炎	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	8.3	0	0.0	0	0.0	<0.001
伝導障害	0	0.0	2	3.2	1	3.6	0	0.0	0	0.0	2	1.9	
心筋梗塞	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	
狭心症	0	0.0	2	3.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	
心不全	0	0.0	3	4.8	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	
呼吸器症状	8	44.4	26	41.3	14	50.0	10	83.3	13	39.4	45	43.3	
呼吸困難	2	11.1	12	19.0	3	10.7	4	33.3	5	15.2	17	16.3	
咳嗽	5	27.8	18	28.6	6	21.4	5	41.7	6	18.2	31	29.8	
気管支喘息	1	5.6	0	0.0	0	0.0	6	50.0	0	0.0	0	0.0	<0.001
間質性肺炎・肺線維症	3	16.7	10	15.9	2	7.1	1	8.3	5	15.2	22	21.2	
肺出血	1	5.6	9	14.3	0	0.0	1	8.3	3	9.1	14	13.5	
血痰	0	0.0	8	12.7	2	7.1	0	0.0	3	9.1	17	16.3	
胸膜炎	1	5.6	7	11.1	2	7.1	1	8.3	0	0.0	2	1.9	
肺浸潤	0	0.0	7	11.1	10	35.7	2	16.7	1	3.0	4	3.8	<0.001
肺梗塞	0	0.0	1	1.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	
肺高血圧症	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	
消化器症状	0	0.0	2	3.2	2	7.1	0	0.0	0	0.0	1	1.0	
吐血	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.0	
下血	0	0.0	1	1.6	2	7.1	0	0.0	0	0.0	1	1.0	
腹膜炎	0	0.0	1	1.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	
イレウス	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	
腸梗塞	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	
腎症状	6	33.3	38	60.3	4	14.3	3	25.0	15	45.5	65	62.5	<0.001
急速進行性腎炎	5	27.8	27	42.9	2	7.1	3	25.0	13	39.4	53	51.0	<0.005
腎不全	3	16.7	17	27.0	2	7.1	2	16.7	11	33.3	38	36.5	<0.05
腎梗塞	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	
慢性腎炎	1	5.6	10	15.9	3	10.7	0	0.0	1	3.0	14	13.5	
その他の臓器梗塞	0	0.0	0	0.0	1	3.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0	
その他の症状	1	5.6	2	3.2	2	7.1	0	0.0	3	9.1	0	0.0	

CTD= 膠原病, UA synd=Unclassified ANCA Related Vasculitis Syndrome

*Chi Square P-Value

表9-1 臨床症状

	PN	(%)	MPA	(%)	WG	(%)	CS	(%)	CTD	(%)	UA synd	(%)	p=*
全身症状	17 / 18	94.4	56 / 63	88.9	23 / 28	82.1	9 / 12	75.0	28 / 33	84.8	87 / 104	83.7	
発熱	15 / 18	83.3	44 / 62	71.0	21 / 27	77.8	7 / 12	58.3	19 / 33	57.6	60 / 100	60.0	
体重減少	9 / 18	50.0	24 / 60	40.0	11 / 27	40.7	7 / 11	63.6	11 / 33	33.3	28 / 92	30.4	
リンパ節腫大	3 / 18	16.7	3 / 60	5.0	2 / 28	7.1	0 / 11	0.0	5 / 32	15.6	3 / 100	3.0	
収縮期高血圧	9 / 18	50.0	26 / 63	41.3	4 / 25	16.0	5 / 12	41.7	13 / 31	41.9	46 / 104	44.2	
拡張期高血圧	7 / 18	38.9	20 / 63	31.7	4 / 25	16.0	3 / 12	25.0	11 / 31	35.5	42 / 103	40.8	
浮腫	8 / 18	44.4	29 / 62	46.8	6 / 28	21.4	3 / 12	25.0	12 / 28	42.9	51 / 101	50.5	
精神神経症状	13 / 18	72.2	30 / 63	47.6	9 / 28	32.1	9 / 12	75.0	12 / 32	37.5	41 / 104	39.4	<0.05
脳出血	1 / 18	5.6	0 / 63	0.0	0 / 28	0.0	0 / 12	0.0	2 / 32	6.3	2 / 104	1.9	
脳梗塞	3 / 18	16.7	4 / 63	6.3	0 / 28	0.0	0 / 12	0.0	0 / 32	0.0	8 / 103	7.8	
脳神経症状	2 / 18	11.1	3 / 62	4.8	3 / 28	10.7	0 / 12	0.0	2 / 31	6.5	11 / 103	10.7	
多発性単神経炎 (運動障害あり)	7 / 18	38.9	10 / 63	15.9	3 / 27	11.1	5 / 11	45.5	3 / 32	9.4	10 / 101	9.9	<0.005
多発性単神経炎 (運動障害なし)	7 / 18	38.9	18 / 60	30.0	5 / 27	18.5	3 / 9	33.3	6 / 31	19.4	21 / 102	20.6	
意識障害	1 / 18	5.6	4 / 63	6.3	1 / 28	3.6	1 / 12	8.3	1 / 30	3.3	14 / 104	13.5	
痙攣発作	1 / 18	5.6	1 / 63	1.6	0 / 28	0.0	0 / 12	0.0	1 / 30	3.3	5 / 104	4.8	
精神症状	3 / 18	16.7	4 / 63	6.3	1 / 28	3.6	0 / 11	0.0	3 / 30	10.0	6 / 103	5.8	
無菌性髄膜炎	1 / 17	5.9	0 / 62	0.0	1 / 28	3.6	0 / 11	0.0	0 / 30	0.0	0 / 104	0.0	
皮膚症状	10 / 18	55.6	27 / 63	42.9	14 / 28	50.0	6 / 12	50.0	13 / 32	40.6	25 / 104	24.0	<0.05
皮膚潰瘍・梗塞	4 / 18	22.2	7 / 63	11.1	4 / 28	14.3	2 / 12	16.7	4 / 32	12.5	3 / 104	2.9	
皮下結節	2 / 18	11.1	2 / 61	3.3	2 / 27	7.4	2 / 12	16.7	3 / 32	9.4	3 / 103	2.9	
紅斑	5 / 18	27.8	8 / 61	13.1	2 / 28	7.1	4 / 12	33.3	5 / 32	15.6	11 / 103	10.7	
リベドー	6 / 18	33.3	8 / 62	12.9	4 / 27	14.8	2 / 11	18.2	5 / 31	16.1	6 / 102	5.9	<0.05
紫斑・出血斑	8 / 18	44.4	15 / 62	24.2	9 / 28	32.1	4 / 11	36.4	3 / 31	9.7	15 / 102	14.7	<0.05
指壊疽	2 / 18	11.1	1 / 63	1.6	1 / 28	3.6	0 / 11	0.0	1 / 31	3.2	0 / 103	0.0	
レイノー現象	3 / 18	16.7	5 / 61	8.2	0 / 27	0.0	2 / 10	20.0	3 / 31	9.7	2 / 102	2.0	<0.05
関節筋症状	15 / 18	83.3	48 / 63	76.2	17 / 28	60.7	9 / 11	81.8	25 / 32	78.1	53 / 103	51.5	<0.005
関節痛 (炎)	10 / 18	55.6	39 / 62	62.9	13 / 26	50.0	6 / 11	54.5	20 / 32	62.5	36 / 100	36.0	<0.05
筋肉痛 (炎)	11 / 18	61.1	32 / 63	50.8	8 / 27	29.6	5 / 11	45.5	10 / 32	31.3	25 / 99	25.3	<0.005
筋萎縮	8 / 17	47.1	8 / 62	12.9	1 / 28	3.6	4 / 10	40.0	6 / 31	19.4	11 / 102	10.8	<0.001
筋力低下	9 / 17	52.9	23 / 62	37.1	6 / 28	21.4	5 / 10	50.0	14 / 31	45.2	22 / 101	21.8	<0.05
眼症状	3 / 18	16.7	10 / 63	15.9	19 / 28	67.9	0 / 12	0.0	5 / 32	15.6	9 / 103	8.7	<0.001
眼痛	1 / 18	5.6	2 / 61	3.3	11 / 28	39.3	0 / 12	0.0	1 / 32	3.1	5 / 101	5.0	<0.001
視力障害	2 / 18	11.1	4 / 61	6.6	8 / 27	29.6	0 / 12	0.0	3 / 32	9.4	3 / 100	3.0	<0.001
上強膜炎	1 / 18	5.6	4 / 60	6.7	14 / 27	51.9	0 / 12	0.0	3 / 32	9.4	4 / 98	4.1	<0.001
虹彩炎	1 / 18	5.6	4 / 60	6.7	4 / 28	14.3	0 / 12	0.0	0 / 32	0.0	1 / 97	1.0	<0.05
視野障害	0 / 18	0.0	0 / 60	0.0	2 / 27	7.4	0 / 12	0.0	1 / 31	3.2	1 / 100	1.0	
失明	0 / 16	0.0	2 / 50	4.0	0 / 25	0.0	0 / 11	0.0	0 / 27	0.0	0 / 87	0.0	
眼球突出	0 / 18	0.0	0 / 59	0.0	3 / 28	10.7	0 / 12	0.0	0 / 31	0.0	2 / 96	2.1	<0.05
耳鼻咽喉症状	3 / 18	16.7	10 / 63	15.9	26 / 28	92.9	4 / 12	33.3	7 / 32	21.9	27 / 104	26.0	<0.001
膿性鼻漏	1 / 18	5.6	1 / 63	1.6	15 / 25	60.0	2 / 12	16.7	1 / 31	3.2	15 / 103	14.6	<0.001

表9-2 臨床症状

	PN	(%)	MPA	(%)	WG	(%)	CS	(%)	CTD	(%)	UA synd	(%)	p=*
鼻出血	0 / 18	0.0	2 / 63	3.2	17 / 26	65.4	0 / 12	0.0	1 / 31	3.2	15 / 102	14.7	<0.001
鞍鼻	0 / 18	0.0	0 / 63	0.0	9 / 26	34.6	0 / 12	0.0	0 / 31	0.0	6 / 103	5.8	<0.001
中耳炎	0 / 17	0.0	2 / 62	3.2	11 / 27	40.7	0 / 12	0.0	4 / 31	12.9	8 / 101	7.9	<0.001
口腔・咽頭痛	2 / 18	11.1	4 / 63	6.3	10 / 27	37.0	1 / 12	8.3	1 / 31	3.2	8 / 102	7.8	<0.001
口腔・咽頭潰瘍	1 / 18	5.6	0 / 63	0.0	8 / 27	29.6	0 / 12	0.0	1 / 31	3.2	0 / 101	0.0	<0.001
嗝声	1 / 18	5.6	4 / 63	6.3	2 / 26	7.7	2 / 12	16.7	1 / 31	3.2	4 / 102	3.9	
気道閉塞	0 / 18	0.0	0 / 63	0.0	3 / 27	11.1	0 / 12	0.0	0 / 31	0.0	1 / 103	1.0	<0.005
心症状	2 / 18	11.1	13 / 63	20.6	2 / 27	7.4	3 / 12	25.0	2 / 32	6.3	12 / 103	11.7	
心内膜炎	0 / 18	0.0	1 / 61	1.6	0 / 27	0.0	0 / 11	0.0	0 / 32	0.0	0 / 103	0.0	
心外膜炎	0 / 18	0.0	2 / 62	3.2	0 / 27	0.0	2 / 11	18.2	0 / 32	0.0	3 / 103	2.9	<0.05
心筋炎	0 / 18	0.0	1 / 61	1.6	0 / 27	0.0	1 / 11	9.1	0 / 32	0.0	1 / 103	1.0	
伝導障害	0 / 18	0.0	5 / 62	8.1	1 / 27	3.7	0 / 11	0.0	1 / 32	3.1	6 / 103	5.8	
心筋梗塞	1 / 18	5.6	1 / 63	1.6	0 / 27	0.0	0 / 12	0.0	0 / 31	0.0	4 / 101	4.0	
狭心症	1 / 18	5.6	5 / 63	7.9	0 / 26	0.0	0 / 12	0.0	1 / 31	3.2	2 / 99	2.0	
心不全	0 / 18	0.0	6 / 63	9.5	1 / 27	3.7	0 / 12	0.0	0 / 31	0.0	7 / 100	7.0	
呼吸器症状	12 / 18	66.7	40 / 63	63.5	20 / 28	71.4	12 / 12	100.0	22 / 32	68.8	71 / 104	68.3	
呼吸困難	6 / 16	37.5	21 / 60	35.0	7 / 25	28.0	9 / 11	81.8	11 / 30	36.7	42 / 98	42.9	
咳嗽	10 / 18	55.6	32 / 62	51.6	15 / 27	55.6	10 / 12	83.3	11 / 32	34.4	58 / 102	56.9	
気管支喘息	4 / 18	22.2	3 / 63	4.8	0 / 26	0.0	11 / 12	91.7	0 / 32	0.0	2 / 103	1.9	<0.001
間質性肺炎・肺線維症	7 / 18	38.9	21 / 63	33.3	4 / 27	14.8	2 / 12	16.7	11 / 32	34.4	40 / 101	39.6	
肺出血	2 / 18	11.1	14 / 63	22.2	4 / 27	14.8	2 / 12	16.7	6 / 30	20.0	33 / 101	32.7	
血痰	2 / 18	11.1	14 / 63	22.2	6 / 27	22.2	1 / 12	8.3	7 / 31	22.6	34 / 104	32.7	
胸膜炎	4 / 18	22.2	12 / 63	19.0	3 / 26	11.5	2 / 12	16.7	2 / 31	6.5	14 / 103	13.6	
肺浸潤	3 / 18	16.7	16 / 63	25.4	14 / 27	51.9	4 / 12	33.3	5 / 30	16.7	25 / 102	24.5	<0.05
肺梗塞	0 / 18	0.0	1 / 63	1.6	1 / 25	4.0	0 / 11	0.0	0 / 31	0.0	0 / 103	0.0	
肺高血圧症	0 / 18	0.0	0 / 60	0.0	1 / 25	4.0	0 / 11	0.0	0 / 30	0.0	0 / 101	0.0	
消化器症状	4 / 18	22.2	4 / 63	6.3	7 / 27	25.9	1 / 12	8.3	2 / 32	6.3	13 / 104	12.5	
吐血	1 / 18	5.6	0 / 63	0.0	1 / 27	3.7	0 / 12	0.0	1 / 32	3.1	6 / 104	5.8	
下血	3 / 18	16.7	3 / 63	4.8	6 / 27	22.2	1 / 12	8.3	1 / 32	3.1	11 / 104	10.6	
腹膜炎	0 / 18	0.0	1 / 63	1.6	2 / 27	7.4	0 / 12	0.0	0 / 32	0.0	2 / 102	2.0	
イレウス	0 / 18	0.0	0 / 62	0.0	1 / 27	3.7	0 / 12	0.0	0 / 31	0.0	2 / 103	1.9	
腸梗塞	0 / 18	0.0	0 / 62	0.0	0 / 26	0.0	0 / 12	0.0	0 / 31	0.0	0 / 101	0.0	
腎症状	10 / 18	55.6	55 / 63	87.3	11 / 28	39.3	3 / 12	25.0	23 / 32	71.9	89 / 104	85.6	<0.001
急速進行性腎炎	8 / 18	44.4	42 / 63	66.7	6 / 26	23.1	2 / 12	16.7	19 / 32	59.4	76 / 101	75.2	<0.001
腎不全	6 / 18	33.3	31 / 63	49.2	7 / 28	25.0	2 / 12	16.7	17 / 32	53.1	65 / 103	63.1	<0.001
腎梗塞	0 / 18	0.0	0 / 60	0.0	0 / 25	0.0	0 / 12	0.0	0 / 32	0.0	0 / 102	0.0	
慢性腎炎	3 / 18	16.7	21 / 62	33.9	3 / 25	12.0	0 / 12	0.0	5 / 32	15.6	27 / 99	27.3	<0.05
その他の臓器梗塞	0 / 11	0.0	1 / 42	2.4	1 / 20	5.0	1 / 9	11.1	0 / 22	0.0	1 / 63	1.6	

CTD= 膠原病, UA synd=Unclassified ANCA Related Vasculitis Syndrome

*Chi Square P-Value

少なく, MPA, UA synd に多く認められた。

6) 臨床症状

全経過を通じて認められた臨床症状の頻度を表9に示す。全身症状は、全ての疾患で75%以上の症例に出現した。精神神経症状は、PN 症例では初発時に28%であったが、全経過を通じて72%に認められた。関節・筋症状はUA synd に少なく、眼、耳鼻咽喉症状は、WG 症例に多く認めた。心症状、消化器症状はいずれも頻度は低いが、CS 症例では心外膜炎を18%に認めた。また 気管支喘息をCS 症例に多く認めた。腎症は、MPA, UA synd に多く認められたが、WG では急性進行性腎炎23%、腎不全25%と、他疾患に比し少なかった。

7) 検査所見

表10に初発時の、表11に全経過を通じた検査異常所見の頻度を示す。CS 症例で好酸球増多、高IgE血症の頻度が、CTD 症例で抗核抗体陽性の頻度が高かった。

8) 治療法とその効果

表12に選択された治療法を、表13にそれらの効果を示す。ほとんど全例でステロイドが使用され、80%以上の症例で有効と評価された。シクロフォスファミド

表10 初発検査所見

	PN n=18 (%)	MPA n=63 (%)	WG n=28 (%)	CS n=12 (%)	CTD n=33 (%)	UA synd n=104 (%)	p=*
白血球増多	8 44.4	33 52.4	14 50.0	6 50.0	12 36.4	46 44.2	
低血色素	11 61.1	38 60.3	10 35.7	4 33.3	19 57.6	67 64.4	
血小板増多	6 33.3	14 22.2	14 50.0	5 41.7	10 30.3	23 22.1	
好酸球増多	2 11.1	9 14.3	5 17.9	9 75.0	4 12.1	12 11.5	<0.001
赤沈亢進	9 50.0	36 57.1	15 53.6	6 50.0	23 69.7	55 52.9	
CRP陽性	14 77.8	46 73.0	21 75.0	8 66.7	26 78.8	73 70.2	
低蛋白血症	6 33.3	14 22.2	5 17.9	1 8.3	5 15.2	33 31.7	
GOT高値	2 11.1	6 9.5	2 7.1	0 0.0	1 3.0	6 5.8	
GPT高値	1 5.6	6 9.5	3 10.7	0 0.0	1 3.0	5 4.8	
ALP高値	2 11.1	7 11.1	3 10.7	1 8.3	2 6.1	6 5.8	
高尿酸血症	6 33.3	33 52.4	4 14.3	3 25.0	17 51.5	62 59.6	<0.001
高クレアチニン血症	5 27.8	31 49.2	4 14.3	3 25.0	14 42.4	60 57.7	<0.001
CPK高値	0 0.0	3 4.8	0 0.0	0 0.0	4 12.1	2 1.9	
LDH高値	1 5.6	7 11.1	2 7.1	0 0.0	1 3.0	19 18.3	
TPHA陽性	0 0.0	2 3.2	0 0.0	1 8.3	1 3.0	0 0.0	
HBS抗原	2 11.1	1 1.6	0 0.0	0 0.0	0 0.0	0 0.0	<0.005
HCV抗体	0 0.0	2 3.2	0 0.0	0 0.0	1 3.0	3 2.9	
高γ-グロブリン血症	9 50.0	24 38.1	9 32.1	2 16.7	9 27.3	29 27.9	
高IgE血症	0 0.0	6 9.5	3 10.7	4 33.3	2 6.1	9 8.7	
血清低補体価	2 11.1	4 6.3	0 0.0	0 0.0	3 9.1	11 10.6	
クリオグロブリン血症	0 0.0	1 1.6	0 0.0	0 0.0	2 6.1	2 1.9	
リウマトイド因子陽性	5 27.8	20 31.7	7 25.0	4 33.3	6 18.2	18 17.3	
抗核抗体陽性	3 16.7	14 22.2	3 10.7	2 16.7	12 36.4	25 24.0	
抗カルジオリピン抗体陽性	0 0.0	0 0.0	0 0.0	0 0.0	1 3.0	0 0.0	
ループス抗凝固因子陽性	0 0.0	0 0.0	0 0.0	0 0.0	0 0.0	2 1.9	
ワッセルマン反応偽陽性	0 0.0	0 0.0	0 0.0	0 0.0	0 0.0	0 0.0	
免疫複合体陽性	1 5.6	5 7.9	1 3.6	0 0.0	2 6.1	4 3.8	
ツベルクリン反応陽性	0 0.0	4 6.3	2 7.1	0 0.0	0 0.0	4 3.8	
蛋白尿	6 33.3	34 54.0	6 21.4	4 33.3	11 33.3	58 55.8	
赤血球尿	5 27.8	37 58.7	7 25.0	6 50.0	18 54.5	61 58.7	<0.01
細胞性円柱	3 16.7	25 39.7	4 14.3	2 16.7	8 24.2	34 32.7	

CTD= 膠原病, UA synd=Unclassified ANCA Related Vasculitis Syndrome

*Chi Square P-Value

表 11 検査所見

	PN	(%)	MPA	(%)	WG	(%)	CS	(%)	CTD	(%)	UA synd	(%)	p=*
白血球増多	14 / 18	77.8	48 / 63	76.2	19 / 28	67.9	11 / 12	91.7	20 / 33	60.6	71 / 103	68.9	
低血色素	12 / 18	66.7	50 / 63	79.4	17 / 28	60.7	6 / 12	50.0	25 / 33	75.8	83 / 103	80.6	
血小板増多	11 / 18	61.1	19 / 62	30.6	17 / 28	60.7	7 / 12	58.3	12 / 33	36.4	28 / 102	27.5	<0.005
好酸球増多	6 / 18	33.3	10 / 59	16.9	11 / 27	40.7	11 / 12	91.7	8 / 32	25.0	19 / 101	18.8	<0.001
赤沈亢進	13 / 15	86.7	42 / 52	80.8	20 / 22	90.9	9 / 10	90.0	26 / 28	92.9	68 / 82	82.9	
CRP陽性	18 / 18	100.0	56 / 62	90.3	25 / 28	89.3	12 / 12	100.0	29 / 33	87.9	92 / 103	89.3	
低蛋白血症	11 / 18	61.1	36 / 62	58.1	15 / 28	53.6	10 / 12	83.3	22 / 33	66.7	76 / 102	74.5	
GOT高値	5 / 18	27.8	12 / 63	19.0	10 / 28	35.7	5 / 12	41.7	4 / 32	12.5	33 / 104	31.7	
GPT高値	5 / 18	27.8	11 / 63	17.5	10 / 27	37.0	4 / 12	33.3	5 / 32	15.6	34 / 104	32.7	
ALP高値	6 / 18	33.3	13 / 62	21.0	11 / 26	42.3	3 / 10	30.0	8 / 33	24.2	30 / 103	29.1	
高尿酸血症	12 / 18	66.7	50 / 63	79.4	15 / 27	55.6	6 / 12	50.0	26 / 33	78.8	84 / 103	81.6	<0.05
高クレアチニン血症	8 / 17	47.1	47 / 63	74.6	11 / 28	39.3	4 / 12	33.3	24 / 32	75.0	79 / 102	77.5	<0.001
CPK高値	3 / 17	17.6	4 / 60	6.7	0 / 25	0.0	2 / 11	18.2	6 / 31	19.4	11 / 96	11.5	
LDH高値	5 / 18	27.8	16 / 62	25.8	10 / 28	35.7	3 / 11	27.3	12 / 31	38.7	47 / 102	46.1	
TPHA陽性	1 / 17	5.9	2 / 62	3.2	0 / 22	0.0	0 / 10	0.0	2 / 30	6.7	1 / 101	1.0	
HBS抗原	2 / 17	11.8	3 / 62	4.8	3 / 26	11.5	1 / 11	9.1	0 / 32	0.0	1 / 100	1.0	
HCV抗体	1 / 17	5.9	4 / 61	6.6	2 / 25	8.0	0 / 11	0.0	4 / 31	12.9	5 / 96	5.2	
高γグロブリン血症	13 / 17	76.5	31 / 60	51.7	10 / 22	45.5	8 / 11	72.7	13 / 30	43.3	36 / 89	40.4	
高IgE血症	0 / 9	0.0	8 / 41	19.5	4 / 21	19.0	7 / 11	63.6	3 / 14	21.4	10 / 60	16.7	<0.01
血清低補体価	4 / 15	26.7	7 / 60	11.7	2 / 21	9.5	0 / 9	0.0	7 / 31	22.6	16 / 97	16.5	
クリオグロブリン血症	0 / 9	0.0	1 / 34	2.9	0 / 9	0.0	0 / 7	0.0	2 / 10	20.0	2 / 51	3.9	
リウマトイド因子陽性	8 / 17	47.1	25 / 57	43.9	10 / 23	43.5	7 / 10	70.0	10 / 30	33.3	32 / 94	34.0	
抗核抗体陽性	5 / 17	29.4	19 / 58	32.8	5 / 21	23.8	4 / 12	33.3	23 / 30	76.7	41 / 101	40.6	<0.001
抗カルジオリピン抗体陽性	0 / 7	0.0	0 / 22	0.0	0 / 8	0.0	0 / 5	0.0	1 / 11	9.1	1 / 39	2.6	
ループス抗凝固因子陽性	0 / 5	0.0	0 / 21	0.0	0 / 8	0.0	0 / 3	0.0	0 / 10	0.0	2 / 33	6.1	
ワッセルマン反応陽性	0 / 14	0.0	0 / 58	0.0	0 / 22	0.0	0 / 9	0.0	0 / 24	0.0	1 / 88	1.1	
免疫複合体陽性	2 / 9	22.2	11 / 43	25.6	1 / 13	7.7	2 / 9	22.2	4 / 16	25.0	7 / 55	12.7	
ツベルクリン反応陽性	3 / 7	42.9	4 / 17	23.5	4 / 11	36.4	0 / 3	0.0	3 / 10	30.0	4 / 26	15.4	
蛋白尿	11 / 17	64.7	54 / 58	93.1	12 / 24	50.0	5 / 11	45.5	21 / 29	72.4	82 / 98	83.7	<0.001
赤血球尿	7 / 16	43.8	46 / 60	76.7	13 / 24	54.2	8 / 12	66.7	22 / 30	73.3	83 / 103	80.6	<0.05
細胞性円柱	8 / 17	47.1	35 / 58	60.3	6 / 22	27.3	3 / 11	27.3	15 / 27	55.6	50 / 94	53.2	

CTD=膠原病, UA synd=Unclassified ANCA Related Vasculitis Syndrome

*Chi Square P-Value

表 12 使用された治療法の頻度

	PN	(%)	MPA	(%)	WG	(%)	CS	(%)	CTD	(%)	UA synd	(%)	p=*
非ステロイド抗炎症剤	2 / 3	66.7	5 / 10	50.0	2 / 3	66.7	2 / 3	66.7	6 / 9	66.7	10 / 18	55.6	
ステロイド	17 / 18	94.4	58 / 62	93.5	28 / 28	100.0	12 / 12	100.0	33 / 33	100.0	101 / 103	98.1	
PSL換算<40mg/日	9 / 12	75.0	26 / 42	61.9	12 / 16	75.0	6 / 9	66.7	13 / 24	54.2	33 / 62	53.2	
<60mg/日	8 / 13	61.5	25 / 47	53.2	13 / 20	65.0	5 / 9	55.6	12 / 25	48.0	45 / 64	70.3	
>60mg/日	5 / 15	33.3	17 / 44	38.6	13 / 21	61.9	6 / 10	60.0	9 / 25	36.0	30 / 71	42.3	
パルス療法	7 / 15	46.7	29 / 55	52.7	12 / 23	52.2	7 / 10	70.0	24 / 31	77.4	66 / 86	76.7	<0.05
免疫抑制剤	8 / 18	44.4	44 / 62	71.0	26 / 27	96.3	4 / 11	36.4	24 / 33	72.7	55 / 99	55.6	<0.001
シクロフォスファミド	8 / 17	47.1	38 / 61	62.3	26 / 27	96.3	3 / 11	27.3	20 / 33	60.6	48 / 94	51.1	<0.001
シクロフォスファミド(少量)	7 / 17	41.2	27 / 58	46.6	26 / 27	96.3	2 / 11	18.2	15 / 31	48.4	40 / 90	44.4	<0.001
シクロフォスファミド(大量)	1 / 16	6.3	13 / 58	22.4	3 / 22	13.6	1 / 11	9.1	5 / 27	18.5	9 / 82	11.0	
アザチオプリン	1 / 17	5.9	5 / 57	8.8	1 / 24	4.2	0 / 11	0.0	2 / 28	7.1	7 / 90	7.8	
メトトレキサート	0 / 17	0.0	1 / 56	1.8	1 / 24	4.2	0 / 11	0.0	1 / 28	3.6	1 / 89	1.1	
シクロスポリン	0 / 17	0.0	0 / 56	0.0	1 / 25	4.0	0 / 11	0.0	0 / 28	0.0	1 / 87	1.1	
ミソリピン	0 / 17	0.0	4 / 56	7.1	0 / 23	0.0	1 / 11	9.1	2 / 28	7.1	4 / 88	4.5	
その他の薬剤	0 / 10	0.0	0 / 31	0.0	3 / 16	18.8	0 / 8	0.0	2 / 17	11.8	5 / 47	10.6	
血漿交換療法	1 / 17	5.9	1 / 59	1.7	0 / 25	0.0	0 / 11	0.0	5 / 26	19.2	20 / 92	21.7	<0.001
その他の治療	0 / 13	0.0	9 / 45	20.0	3 / 21	14.3	1 / 8	12.5	6 / 25	24.0	11 / 68	16.2	

CTD=膠原病, UA synd=Unclassified ANCA Related Vasculitis Syndrome

*Chi Square P-Value

は、WG 症例の多数の症例に使用されており、ステロイドと同等の頻度で効果的と評価された。UA synd の 22%の症例に血漿交換が施行され、89%の症例で有効であった。

9) 合併症

経過中の合併症を表 14 に示す。すべての疾患で感染症の頻度が高かった。

10) 転帰・死因

転帰を表 15 に示す。CS 症例は、91%、PN、MPA、WG 症例は 67%以上が軽快・治癒を見たが、不変例が少なく、病勢は進行し悪化・死亡例も多く認めた。CTD、UA synd 症例は 軽快・治癒例は 50%前後で、40%以上が悪化・死亡を認めた。全

表 13 有効とされた治療法の頻度

	PN	MPA	WG	CS	CTD	UA synd	p=*
非ステロイド抗炎症剤	16 / 16 100.0	52 / 55 94.5	24 / 25 96.0	11 / 12 91.7	29 / 32 90.6	81 / 97 83.5	
ステロイド	5 / 6 83.3	35 / 36 97.2	22 / 24 91.7	3 / 3 100.0	13 / 16 81.3	31 / 38 81.6	
PSL換算<40mg/日	5 / 6 83.3	37 / 40 92.5	22 / 24 91.7	4 / 4 100.0	16 / 20 80.0	36 / 46 78.3	
<60mg/日	0 / 2 0.0	2 / 3 66.7	1 / 2 50.0	1 / 2 50.0	0 / 1 0.0	0 / 3 0.0	
>60mg/日	6 / 8 75.0	18 / 23 78.3	11 / 12 91.7	6 / 6 100.0	12 / 13 92.3	27 / 32 84.4	
パルス療法	7 / 8 87.5	23 / 24 95.8	10 / 12 83.3	5 / 5 100.0	9 / 10 90.0	36 / 43 83.7	
免疫抑制剤	5 / 5 100.0	17 / 17 100.0	11 / 11 100.0	5 / 6 83.3	7 / 9 77.8	22 / 27 81.5	
シクロフォスファミド	6 / 6 100.0	28 / 28 100.0	8 / 9 88.9	7 / 7 100.0	22 / 23 95.7	47 / 60 78.3	
シクロフォスファミド(少量)	4 / 5 80.0	24 / 25 96.0	22 / 24 91.7	2 / 2 100.0	10 / 13 76.9	27 / 34 79.4	
シクロフォスファミド(大量)	1 / 1 100.0	13 / 13 100.0	3 / 3 100.0	1 / 1 100.0	3 / 4 75.0	4 / 7 57.1	
アザチオプリン	1 / 1 100.0	3 / 4 75.0	1 / 1 100.0	0 / 0	1 / 1 100.0	4 / 5 80.0	
メトトレキサート	0 / 0	1 / 1 100.0	1 / 1 100.0	0 / 0	1 / 1 100.0	0 / 0	
シクロスポリン	0 / 0	0 / 0	1 / 1 100.0	0 / 0	0 / 0	1 / 1 100.0	
ミゾリピン	0 / 0	0 / 2 0.0	0 / 0	1 / 1 100.0	1 / 2 50.0	2 / 3 66.7	
その他の薬剤	0 / 0	0 / 0	1 / 2 50.0	0 / 0	2 / 2 100.0	1 / 2 50.0	
血漿交換療法	0 / 0	1 / 1 100.0	0 / 0	0 / 0	5 / 5 100.0	16 / 18 88.9	
その他の治療	0 / 0	5 / 5 100.0	2 / 2 100.0	0 / 0	5 / 5 100.0	4 / 4 100.0	

CTD= 膠原病, UA synd=Unclassified ANCA Related Vasculitis Syndrome

*Chi Square P-Value

表 14 合併症

	PN (%)	MPA (%)	WG (%)	CS (%)	CTD (%)	UA synd (%)	p=*
感染症	7 / 16 43.8	24 / 52 46.2	14 / 23 60.9	5 / 10 50.0	8 / 27 29.6	44 / 85 51.8	
消化管潰瘍	6 / 17 35.3	4 / 59 6.8	5 / 22 22.7	0 / 11 0.0	4 / 27 14.8	14 / 94 14.9	<0.05
心筋梗塞	0 / 17 0.0	1 / 60 1.7	0 / 22 0.0	0 / 11 0.0	0 / 28 0.0	2 / 96 2.1	
脳梗塞	1 / 17 5.9	1 / 59 1.7	0 / 23 0.0	0 / 11 0.0	0 / 28 0.0	6 / 95 6.3	
脳出血	1 / 16 6.3	0 / 59 0.0	0 / 23 0.0	0 / 11 0.0	1 / 28 3.6	2 / 91 2.2	
DIC	1 / 16 6.3	4 / 58 6.9	1 / 23 4.3	1 / 11 9.1	3 / 28 10.7	10 / 91 11.0	
アミロイドーシス	0 / 16 0.0	0 / 57 0.0	0 / 22 0.0	0 / 10 0.0	1 / 28 3.6	0 / 84 0.0	
悪性腫瘍	0 / 17 0.0	2 / 59 3.4	1 / 22 4.5	0 / 11 0.0	1 / 28 3.6	2 / 91 2.2	
その他	2 / 2 100.0	8 / 8 100.0	6 / 6 100.0	0 / 0	5 / 5 100.0	8 / 8 100.0	

CTD= 膠原病, UA synd=Unclassified ANCA Related Vasculitis Syndrome

*Chi Square P-Value

表 15 転帰

	PN n=18	MPA n=62	WG n=28	CS n=12	CTD n=32	UA synd n=99
治癒	5.6%	1.6%	0.0%	8.3%	0.0%	4.0%
軽快	61.1%	66.1%	71.4%	83.3%	50.0%	43.4%
不変	5.6%	3.2%	7.1%	0.0%	6.3%	10.1%
悪化	5.6%	14.5%	17.9%	0.0%	15.6%	11.1%
死亡	16.7%	12.9%	3.6%	8.3%	25.0%	30.3%
不明	5.6%	1.6%	0.0%	0.0%	3.1%	1.0%

Kruskal-Wallis Test for Effect Grouping Variable: Diagnosis. p<0.05

CTD= 膠原病, UA synd=Unclassified ANCA Related Vasculitis Syndrome

表 16 死因

	症例数 (n=52)	(%)
感染症	19	36.5
肺出血	9	17.3
腎不全	7	13.5
肺性心	2	3.8
脳虚血疾患	2	3.8
消化管出血	2	3.8
DIC	2	3.8
呼吸不全	2	3.8
間質性肺炎	1	1.9
虚血性心疾患	1	1.9
クモ膜下出血	1	1.9
肺梗塞	1	1.9
心不全	1	1.9
不明	2	3.8

疾患をまとめた死因を 表 16 に示す。感染症が最も多く (36.5%), 肺炎 12 例 (起
因菌 真菌 2 例, ブドウ球菌, 非定型抗酸菌, サイトメガウイルスが各 1 例), 敗
血症 1 例 (カンジダ), カテーテル感染 1 例 (MRSA), 不明 5 例であった。その他
肺出血が 9 例 (17.3%), 腎不全が 7 例 (13.5%) に認められた。

考察

平成 9 年度に厚生省特定疾患難治性血管炎分科会の中小型血管炎の臨床に関す
る小委員会により, ANCA 関連血管炎に関する全国疫学調査を目的として, 臨床
的概念, 診断基準が作成された。本報告は, この診断基準により二次調査で集積
された症例の臨床的解析を行ったものである。

今回の調査では, ANCA 関連血管炎である従来 of PN, MPA, WG, CS などの疾患
群を含め実施し, ANCA という自己抗体を指標とした時に, これらの疾患が如何
なる特性を有するのかが一つの課題であった。

今回 429 症例 of ANCA 関連血管炎が集積され, この内 313 例 (73%) of 症例が確
実例であったが, 49 症例 (15%) が, 個人調査票 of 記載で判断する限り ANCA 陰
性または不明であったため, 266 症例を検討した。266 症例 of 内, 104 例 (39.1%) が
既知 of 疾患に分類できず分類不能症例 (UA synd) であり, 次いで MPA, CTD,
WG 症例が多く含まれた。PN, CS 症例 of 報告は少数にとどまった。

ANCA of サブタイプと各疾患 of 関連は, WG 症例 of 86% が, C-ANCA 陽性であり,
他の疾患群は P-ANCA 陽性例が多かった。これらは従前 of 報告¹⁾ とほぼ同じ結
果であった。UA synd では, MPA 症例と同様に P-ANCA 陽性が多く認められた。
症状, 検査所見は, ほぼ従来 of 報告と同様であった。UA synd 症例は腎症を多く
に認め, 初発時には MPA よりも頻度的に多く, 全経過を通じた症状, 検査所見
では, 急性進行性腎炎や BUN, クレアチニン異常 of 頻度は MPA とほぼ同等であ
った。

治療法は, ステロイド of 使用は以前と同様であったが, シクロフォスファミド
 of 使用は, 以前 of 報告と比べ漸増をみた。UA synd 症例には, 血漿交換療法が多
く試みられ, 有効とする症例も多く認められた。

転帰では, WG 症例で 1993 年末までの 3 年間 of 調査報告 of 18% of 死亡と比較す
ると, 今回調査では 3% と死亡例 of 減少が見られた。悪化例は前回の 6% から,
18% に増加しており, 改善例はほとんど比率に变化が無いことより, 調査期間 of
差などの影響も考えられるが, この数年で死亡率 of 減少が示唆された。

一方, UA synd of 死亡例は 30% と, 他の疾患群と比べ予後不良であった。発症か
ら診断治療までの期間は他疾患と差はなく, 腎症状が早期に出現し, 急速に進
行することが予後不良さと関連している可能性が考えられた。

以上より, WG, MPA, CS はそれぞれの特徴ある病像を備えており, 独立した疾

患としての特性を有すると考えられた。一方 UA synd は、MPA と近似した疾患群と考えられたが、予後の点で大きく異なり、さらなる詳細な解析が必要と考えられた。また、PN は通常 ANCA 陰性疾患とされており、本調査により ANCA 陽性を示す PN の病態解析も重要と考えられた。

死因は、前回報告と比較すると、呼吸不全、心不全が減少し、感染症が増加している。これは、前回調査時との間に死亡診断書の記載の指導があり、より病態に即した診断名が記載されるようになったことと関連があるかもしれない。しかし、近年、免疫抑制剤などの治療例が増えていること、多剤耐性菌の出現頻度の上昇など、感染症が増える要因はあり、今後の検討が必要と思われる。

[結論] 今回、本邦における ANCA 関連血管炎の全国疫学調査を行い、臨床的解析結果について報告した。

最後に、この度の全国疫学調査にご協力いただいた、医療機関と先生方に深謝致します。

[参考文献]

1) 橋本 博史, et al. 中・小型血管炎の全国疫学調査. 厚生省特定疾患 難治性血管炎調査研究班 1995 年度研究報告書 班長 長澤俊彦. 1995: 9-21.

34. 抗リン脂質抗体症候群全国調査の臨床的検討

橋本 博史	(順天堂大学医学部膠原病内科)
秋元 智博	(順天堂大学医学部膠原病内科)
矢野 哲郎	(順天堂大学医学部膠原病内科)
吉田 雅治	(東京医科大学八王子医療センター腎臓科)
小林 茂人	(順天堂大学医学部膠原病内科)
津坂 憲政	(埼玉医科大学総合医療センター第二内科)
中林 公正	(杏林大学医学部第一内科学教室)
居石 克夫	(九州大学医学部病理学教室第一講座)
尾崎 承一	(京都大学医学部臨床病態医学)
鈴木 登	(聖マリアンナ医科大学難病治療研究センター 病因免疫部門)
松岡 康夫	(川崎市立川崎病院)
稲葉 裕	(順天堂大学医学部衛生学)
箕輪 真澄	(国立公衆衛生院疫学部)
松本 美富士	(豊川市民病院内科)
中山 登志子	(名古屋大学医学部予防医学)
玉腰 暁子	(名古屋大学医学部予防医学)
川村 孝	(名古屋大学医学部予防医学)
大野 良之	(名古屋大学医学部予防医学)
宮坂 信之	(東京医科歯科大学医学部第一内科)
小池 隆夫	(北海道大学医学部第二内科)

【研究要旨】 [目的] 抗リン脂質抗体症候群 (APS) は、抗カルジオリピン抗体、ループスアンチコアグulant (LAC) などの血清学的、血液学的異常に伴って、全身の臓器梗塞その他の血栓症および習慣流産・子宮内胎児死亡をきたす症候群である。我々は本邦におけるAPSの実態を明らかとする全国調査を行なった。[方法] 一次調査で全国の医療機関を対象に厚生省抗リン脂質抗体症候群診断基準に合致する症例の有無を調査し、該当症例ありと返答のあった医療機関に対して臨床における各種検査値、診断病名、合併症、予後などについての二次調査表を送付し、その結果、全国232施設より寄せられた612症例のデータをもとに臨床的な検討を行なった。[結果] 男女比は1対6で女性が多く、平均年齢は41.3±13.8歳 (7~97歳) であった。基礎疾患をもたない原発性抗リン脂質抗体症候群 (PAPS) は275例 (44.9%)、全身性エリテマトーデス (SLE) などの膠原病疾患を合併する二次性抗リン脂質抗体症候群 (SAPS) は337例 (55.1%) であった。45.4%の症例に動脈血栓症、32.6%に静脈血栓症が、38.5%に習慣流産・子宮内胎児死亡が認められた。動脈梗塞の53.7%に脳梗塞が認められ、主な死因ともなっていた。SAPSの基礎疾患はSLEが大半を占め、78%にものぼった。臨床検査値では抗核抗体陽性 (77.9%)、抗DNA抗体陽性 (45.2%)、血小板減少 (45.3%)、CH50低下 (41.7%) などが高率に認められ、PAPSにおいても抗核抗体陽性 (58.9%)、抗DNA抗体陽性 (20.5%)、血小板減少 (29.4%)、CH50低下 (19.5%) などの血清学的、血液学的検査値異常が認められるループス様症状を呈している症例が多かった。治療としてステロイドはプレドニゾロン換算で20mg/dayまでのものが37.2%、20~40mg/dayの間が36.7%であった。SAPSでは中等量から大量のステロイドも基礎疾患の治療も兼ねて使用されていたが、PAPSにおいても少数ながら40~60mg/dayの間 (6.6%)、60mg/day以上 (6.5%) などの中等量から大量のステロイドを用いる症例がみられた。抗凝固薬では低用量アスピリンが57.4%に用いられており、最も多く採用されていた。ワルファリン (31.8%) がそれに次いで使用されていた。予後は大半が治癒、軽快、不変とされており、悪化、死亡とされる群は6.7%であった。SAPS

に若干多い傾向が有ったが有意差はなかった。[結論] 抗リン脂質抗体症候群の全国調査を行った。SAPSはPAPSよりも若干症例数が多く、PAPSにおいても抗核抗体陽性、抗DNA抗体陽性などの免疫学的異常を呈するループス様所見を示す症例が多かった。ループス様所見を呈するPAPS例が今後どの程度SLEに移行するか興味のもたれる点である。その他の臨床検査値では、血小板減少のある症例は動脈・静脈血栓症のある群で高く、尿蛋白・尿潜血陽性例も同様で、PAPS群での検討では高い有意差をもってこれらの検査値異常をもつ群で動脈血栓症の発症率が高まった。しかし、これらの動脈・静脈血栓症と相関が認められる各検査値異常がある例では習慣流産・子宮内胎児死亡の発生率は高まらないばかりか、減少する傾向も一部みられた。このことから習慣流産・子宮内胎児死亡のみで血栓症を合併しない群がその他の血栓症をもつ群とは異なる病態を呈している可能性が考えられ、今後の検討が待たれる。主な治療として抗凝固薬では低用量アスピリンとワルファリンが多く、プレドニゾン換算で40mg/day未満の少量～中等量のステロイドが多く用いられていた。個人票の記入者による有効度判定では、ワルファリンが有効であったと判断されたものの比率は低用量アスピリンとほぼ変わりなかった。また、中等量から大量のステロイドもPAPSのグループで使われる傾向にあった。今後、これらの治療法について明確な効果判定基準をそなえた効果の検討が必要と考えられた。

A nationwide clinical survey of antiphospholipid syndrome in Japan

Hiroshi Hashimoto¹⁾³⁾, Tomohiro Akimoto¹⁾, Tetsuro Yano¹⁾, Masaharu Yoshida¹⁾, Shigeto Kobayashi¹⁾, Norimasa Tsuzaka¹⁾, Kimimasa Nakabayashi¹⁾, Katsuo Sueishi¹⁾, Shyoichi Ozaki¹⁾, Noboru Suzuki¹⁾, Yasuo Matsuoka¹⁾, Hiroshi Inaba²⁾, Masumi Minowa²⁾, Yoshifuji Matsumoto²⁾, Toshiko Nakayama²⁾, Akiko Tamakoshi²⁾, Takashi Kawamura²⁾, Yoshiyuki Ohono²⁾, Nobuyuki Miyasaka³⁾, Takao Koike³⁾.

- 1) Research Committee on Intractable Vasculitis, Immunological Disease Study Group on Specific Disease Research, Ministry of Health and Welfare, Japan.
- 2) Research Committee on Epidemiology of Intractable Diseases, Ministry of Health and Welfare, Japan.
- 3) Research Committee on Autoimmune Diseases, Immunological Disease Study Group on Specific Disease Research, Ministry of Health and Welfare, Japan.

<Purpose> The clinical features and manifestations of APS in the Japanese population are still unclear. A nationwide clinical survey of Japanese patients with APS was performed, and data on the clinical manifestation, laboratory data, treatments and prognosis of those with primary APS (PAPS) and those with secondary APS (SAPS), were analyzed. In particular, we tried to elucidate the clinical features and laboratory data of patients with PAPS.

<Method> A cross-sectional study of patients with APS in the Japanese population, was carried out during a one-year period in 1998. Six hundred twelve patients from 232 hospitals and clinics fulfilled the criteria of antiphospholipid syndrome established by the Research Committee on Intractable Vasculitis and the Research Committee on Autoimmune Diseases of the Immunological Disease Study Group on Specific Disease Research, Ministry of Health and Welfare, Japan, in 1998. The medical records of each patient were carefully reviewed and analyzed, with special

attention paid to details on prior history of thrombosis and recurrent fetal losses, serological parameters, treatments and prognosis.

<Results> The clinical records of 612 patients with APS were carefully analyzed. The average age of the 612 patients was 41.3 ± 13.8 yr (range, 7 to 97 yr). The ratio of males to females was 1:6 (87 males, 524 females; information on the sex of one patient could not be obtained). Two hundred seventy-five patients (44.9%) had been diagnosed with PAPS, and 337 patients (55.1%) had been diagnosed with SAPS. The age and gender of those with PAPS and those with SAPS did not differ. Of those with SAPS, the top three underlying diseases were systemic lupus erythematosus (SLE; 78%), mixed connective tissue disease (MCTD; 5%) and Sjogren's syndrome (SjS; 4%). Of the 612 APS patients, 45.4% had a history of arterial thrombosis, 38.4% had a history of venous thrombosis, and 38.5% of the female patients had a history of frequent miscarriage.

Thrombocytopenia was present in 45.3% of the APS patients. Of those with a history of arterial thrombosis, cerebral infarction (53.7%) accounted for the majority of cases. Of those with a history of venous thrombosis, the majority of cases occurred in the deep vein of an extremity (51.1%).

Autoantibodies were present in the sera of a large percentage of the SAPS and PAPS patients.

Anti-nuclear antibodies were present in the sera of 79.2% of the APS patients (92.7% of SAPS; 58.9% of PAPS), and anti-DNA antibodies were present in the sera of 45.2% of the APS patients (62.9% of SAPS; 20.5% of PAPS). The presence of thrombocytopenia, proteinuria and hematuria was each correlated with the occurrence of arterial thrombosis in the PAPS patients. Among the PAPS patients, arterial thrombosis had occurred in 52.7% of the patients with thrombocytopenia vs. 38.0% of the patients without thrombocytopenia ($p < 0.05$), in 71.4% of the patients with proteinuria vs. 37.0% of the patients without proteinuria ($p < 0.0001$), and in 72.7% of the patients with hematuria vs. 39.7% of the patients without hematuria ($p < 0.0005$). The following female patients with PAPS had a history of frequent miscarriage: 42.6% of the patients with thrombocytopenia vs. 59.9% of the patients without thrombocytopenia ($p < 0.05$); and 33.3% of the patients with proteinuria vs. 55.6% of the patients without proteinuria ($p < 0.05$). Among the PAPS patients, arterial thrombosis was more likely to occur in those with thrombocytopenia, proteinuria or hematuria. In the female PAPS patients, frequent miscarriage was less likely to occur in those who had thrombocytopenia or proteinuria.

Low-dose aspirin therapy was prescribed to 57.4% of the APS patients, and was the most common therapy for APS in Japan. This was followed by low-dose glucocorticoid (prednisolone <20mg/day) which was prescribed to 37.2% of the APS patients, and oral anticoagulant (warfarin) which was prescribed to 31.8% of the APS patients. During the one-year study period in 1998, fifteen of the 612 patients died, of which seven patients died of organ ischemia. Three of these 7 patients died of cerebral infarction, and 2 died of pulmonary thromboembolism.

<Conclusion> We reviewed the medical records and followed the course of 612 Japanese patients with APS over one year, which included 275 patients with PAPS. Most of the PAPS patients had a 'lupus-like disease' and were positive for autoantibodies (e.g., anti-nuclear antibodies, anti-DNA antibodies, etc.). Therefore, there is a possibility that patients with PAPS will develop SLE in the future. A prospective study is needed to determine the percentage of patients in whom PAPS will become SAPS, and after how many years of PAPS such disease progression occurs. Arterial and/or venous thrombosis occurred more frequently among APS patients with proteinuria and/or

hematuria. Such relationship between thrombotic events and abnormal laboratory data was also seen among the PAPS patients. In patients with PAPS and in some patients with SAPS, APS may induce renal involvement, which may be a common complication of APS. Interestingly, frequent miscarriage was more frequently seen among the female PAPS patients who were negative for thrombocytopenia or proteinuria. In Japan, low-dose aspirin therapy is a more common treatment for APS than oral anticoagulants (warfarin), other anticoagulants, and fibrinolytic agents. The risks and benefits of each of these drugs for the treatment of APS, should be evaluated in a future prospective study.

【研究目的】 平成9年度から10年度にかけて、難治性血管炎分科会は、特定疾患に関する疫学調査班ならびに自己免疫疾患分科会との共同研究により、抗リン脂質抗体症候群（APS）の全国調査をおこなった。一次調査を中心とする基本的疫学像は特定疾患に関する疫学研究班より報告されているので、ここでは二次調査結果について報告する。

【研究方法】 一次調査では全国の医療機関を対象に厚生省抗リン脂質抗体症候群診断基準に合致する症例の有無を調査した。該当症例ありと返答のあった医療機関に対し、臨床における各種検査値、診断病名、合併症、予後などについての二次調査表（表1）を送付し、最終的に232施設から612例の症例が集積され、これを検討の対象とした。全調査項目の解析をおこなうとともに、一部項目については原発性抗リン脂質抗体症候群（Primary antiphospholipid syndrome: PAPS）、および二次性抗リン脂質抗体症候群（Secondary antiphospholipid syndrome: SAPS）の比較検討をおこなった。統計学的解析は χ^2 検定とT検定を用い、p値0.05未満をもって有意と判定した。

【結果】

1) 年齢、性別

年齢は全体が 41.3 ± 13.8 歳（7～97歳）であり、PAPS（ 40.5 ± 13.9 歳、7～87歳）およびSAPS（ 41.9 ± 13.6 歳、11～97歳）の間で有意差を認めなかった（表2）。

性別について記載のあった611例中、男性は87人（14.24%）、女性は524人（85.76%）で大半が女性であった（男女比1:6）。PAPSおよびSAPSの比較では若干男性の比率がPAPSにおいて多い傾向があったが、統計学的有意差は認められなかった（表3）。

2) 血栓症のリスクファクターとなる各因子

高脂血症、高血圧症、糖尿病、喫煙などの因子について比較した（表4）。高脂血症、高血圧症はPAPSにくらべ、SAPSで有意に多かった。しかし、糖尿病、喫煙についてはその有意差を認めなかった。

3) 家族歴

家族歴でAPSありとされたのは全体で5例（1.0%）と少なく、その5例中4例はPAPSであった。SLEの家族歴を有するものは全体で13例（2.4%）、うちPAPSが7例（2.9%）、SAPSが6例（2.0%）であったが、統計的有意差は認めなかった。また、その他の血栓症、その他の膠原病においても有意差はなかった。しかしながら、慢性関節リウマチ（RA）の家族歴を有するものに関しては、全体で539回答中23例（4.3%）にあったが、その全例がSAPSであり、PAPSには一例も含まれておらず有意差（ $p < 0.0001$ ）が認められた（表5）。

4) 基礎疾患

SAPSの基礎疾患について337症例で有効回答を得た。うちSLEが78%、混合性結合組織病（MCTD）が5%、シェーグレン症候群（SjS）が4%を占め、多くがSLEであった（表6）。

5) リン脂質抗体症候群の臨床像

動脈血栓症については全体で571例の回答があり、うち259例(45.4%)に動脈血栓症がみられた。また、PAPSの42.9%、SAPSの47.3%に動脈血栓症ありと回答があり、二群の間で有意差は認められなかった(表7)。

静脈血栓症については全体で571例の回答が得られ、うち186例(32.6%)に静脈血栓症がみられた。また、PAPSの29.8%、SAPSの34.8%に静脈血栓症ありと回答があったが二群の間で有意差は認められなかった。

習慣流産・子宮内胎児死亡については全体では回答のあった486例中187例(38.5%)にみられ、PAPSの53.5%、SAPSの26.7%が習慣流産・子宮内胎児死亡ありとされ、習慣流産・子宮内胎児死亡187例中、114例(61.0%)がPAPSであった。PAPSではSAPSに比して統計的有意差($p<0.0001$)をもって、多くの習慣流産・子宮内胎児死亡症例を含んでいた。流産・子宮内胎児死亡の回数(表8)では2回(34.9%)が最も多く、その平均値は2.6回であった。PAPSとSAPSとの平均回数の比較では、有意差を認めなかった。

血小板減少については全体では583例中264例(45.3%)にみられ、PAPSの29.4%、SAPSの58.3%に認められた。SAPSではPAPSに比べ、統計的有意差($p<0.0001$)をもって血小板減少が多く認められた(表14)。

6) 血栓症の部位

動脈血栓症では脳梗塞(53.7%)が多かった(表9)。各動脈血栓症の起こった部位の比率はPAPS、SAPSともに有意差を認めなかった。静脈血栓症では下肢あるいは上肢深部静脈血栓症(51.1%)がもっとも多かった(表10)。各静脈血栓症の起こった部位の比率はPAPS、SAPSともに有意差を認めなかった。

全経過中の血栓症の発症回数は1回(60.0%)が最も多く、続いて2回(25.2%)であった(表11)。平均発症回数は1.7回、1回から9回の範囲であった。平均発症回数はPAPS、SAPSの間で有意差を認めなかった(表12)。

7) 抗リン脂質抗体の検出法

抗リン脂質抗体の検出に用いられた測定方法とその施行率を表13に示す。抗カルジオリピン抗体の施行率は高いが、ループスアンチコアグulantについては希釈aPTT法によるスクリーニングが最も多く、35%であった(表13)。

8) 各種検査値異常の解析

表14に示すごとく、多くの検査異常を示す項目でPAPSとSAPSとの間に出現頻度の差を認めた。多くの項目でPAPSよりもSAPSの方が、異常を示す頻度が高い傾向にあった。しかし、膠原病疾患を合併しないPAPSにおいても、抗核抗体陽性(PAPSの58.9%)、抗DNA抗体陽性(同20.5%)、CH50低下(同19.5%)、梅毒反応疑陽性(同21.3%)等の免疫学的異常は高率に認められた。FDP高値(PAPSの26.2%)、TAT高値(同38.3%)、Dダイマー高値(同31.6%)などではSAPSとの間に有意差は認められなかった。

血栓形成との相関をみるため、動脈血栓の有無により各検査異常項目の出現頻度を比較した。有意差が認められた項目は、血小板減少($p<0.005$)、LDH高値($p<0.005$)、尿蛋白陽性($p<0.0001$)、尿潜血陽性($p<0.05$)などで動脈血栓の有る群に有意に多く認められた。血清IgM高値などは動脈血栓の無い群に多く認められた($p<0.05$)(表15)。

また、実数の記載があった検査項目について、絶対値の比較を行った。無記入の例が多いが、抗カルジオリピン β 2GPI複合体抗体、IgG抗カルジオリピン抗体、血小板数などではPAPSとSAPSとの間で平均値に統計的有意差がなかった。また、IgM抗カルジオリピン抗体はPAPSの方が有意に高く、白血球数、リンパ球数、血色素はSAPSの方がPAPSよりも有意に低いことを認めた(表16)。

9) 治療

i) ステロイド投与量と使用率

プレドニゾロン換算で20mg/day以下の投与群が全体で37.2%と最も多く、続いて20~40mg/day投与群が36.7%である。PAPSとSAPSを比較すると、SAPSではSLEが多く含まれていることもあり、パルス療法の施行率や40mg/dayを超える中等量から多量のステロイ