

ド治療を受けているものもかなり多く含まれている。しかし、PAPSに対しても少数ながら、40mg/dayを超える量の投与がなされていることが注目される（表17）。

#### ii)免疫抑制剤

シクロフォスファミド、ミゾリビンなどが多く使用されているが、ほとんどはSAPSに用いられている。しかし、全体としてその使用率は低い（表18）。

#### iii)抗凝固薬、血漿交換

アスピリン少量は最も多く用いられる抗凝固薬であり、過半数(57.4%)の患者がこの投与を受けていた。それに続いてワルファリンも多く、約3分の1(31.8%)がその投与を受けていた。血漿交換は全体の約7.0%に用いられ、ややSAPSに多く用いられる傾向があった（表19）。

#### iv)有効と評価された率の比較

調査表記入者の評価により有効とされた有効率をまとめると表20のごとくである。ステロイドに関しては、プレドニゾロン換算で20mg/day以上の群で有効と評価される率が高く、症例数は少ないが、PAPSにおいても中等量から多量のステロイドの投与が有効とする率が高い傾向にあった。

抗凝固剤についてはアスピリン少量療法が最も多く使用されているものの、有効と判断される率は低く、ワルファリンは使用される率はより低いものの、有効と評価される率が高い傾向にあった。

#### 10)合併症

胃潰瘍、悪性新生物、DICについて調査した。その比率は胃潰瘍が全体2.7%、PAPS1.9%、SAPS3.4%であった。また、悪性新生物は全体2.3%、PAPS3.7%、SAPS1.2%であった。DICは全体2.7%、PAPS1.1%、SAPS3.9%であった。胃潰瘍、DICは若干SAPSに多く、悪性新生物はPAPSに多い傾向がみられたが、統計的な有意差は認められなかった（表21）。

#### 11)現在の状況と予後

現在の状況は軽快とされる群がもっとも多かった（全体:56.8%、PAPS:49.6%、SAPS:62.7%）。悪化、死亡とされる群は全体で6.7%（PAPS:4.5%、SAPS:8.4%）を占めた（表22）。PAPS、SAPSでの比較では統計学的に有意な差を認めなかった。

習慣流産・子宮内胎児死亡の有無での比較では悪化、死亡とされるものは習慣流産・子宮内胎児死亡の無い群の方が少ない傾向にあったが、統計的有意差は得られなかった。

動脈血栓の有無では、動脈血栓のあるものに悪化、死亡とされるものが有意に多く、静脈血栓の有無も同様であった（表23、24）。

動脈血栓、静脈血栓の組み合わせでの比較では、動脈・静脈血栓症を持たず、血小板減少や習慣流産・子宮内胎児死亡のみの群では悪化、死亡とされる群は約1.5%にとどまり、動脈血栓のみ、静脈血栓のみの群ではいずれも約8.3%程度に高まり、さらに両方の領域にまたがる血栓症をもつものは約17.8%と飛躍的に増加する傾向にあった（表25）。

死亡は全体で2.6%(PAPS:1.5%、SAPS:3.4%)であった。主な死因は臓器梗塞で全死亡者(15例)中の7例(46.7%)にみられた（表26）。死亡者のうち11例(73.3%)がSAPSで、PAPSはそれに比して4例(26.6%)と少なかった。しかし例数が少ないため、二群の間に統計的有意差は認められなかった。また、臓器梗塞の内訳では脳虚血性疾患が最も多かった（表27）。

#### 【考察】

今回本邦ではじめての抗リン脂質抗体症候群の全国調査を行い、その解析を行った。男女比は1対6で女性が多く、その年齢の平均値は41.3歳であった。PAPSには習慣流産・子宮内胎児死亡症例がより多く存在し、習慣流産・子宮内胎児死亡の精査加療中に見いだされることが多いためと考えられた。予後については、死亡が全体の約2.6%とその死亡率は決して低くはないと考えられた。増悪、死亡と回答された症例は平均罹病期間が長い

傾向にあり(表28)、平均年齢も高い傾向にあった(表29)。

また、死亡例は動脈、静脈血栓をもつものに多くみられ、主な死因も臓器梗塞であった。さらに動脈、静脈血栓をともに持つものが増悪、死亡例に多く含まれ、動脈、静脈血栓症のない、血小板減少や習慣性流産のみの症例の予後は比較的良好であった。

抗リン脂質抗体の検出法としてはIgG、IgM抗カルジオリピン抗体および抗カルジオリピン $\beta$ 2GPI複合体抗体の検出が最も多く用いられていた。それに比してループスアンチコアグラントの検査が行われているものは少なく、その大半が希釈aPTT法によるものであった。確認試験はさらに施行率が低く、普及率が低いと考えられた。その原因として手技が煩雑なこと、コストが高いことなどが考えられた。現在健康保険に適応とされているのはIgG抗カルジオリピン抗体と抗カルジオリピン $\beta$ 2GPI複合体抗体の二つだけであることから、このことも一要因と考えられる。しかし、臨床検査値の項(表14)でみられたように、aPTT延長は記載のあったものの約半数(54.1%)の症例でみられており、これらの多くはループスアンチコアグラント陽性であると予想され、抗リン脂質抗体症候群のより多角的な理解のためにも今後ループスアンチコアグラントの施行率、特に確認試験のより広範な普及が望まれる。

SAPSの基礎疾患はSLEが多く、SLEによくみられるリンパ球減少、抗DNA抗体陽性、抗核抗体陽性などの項目はSAPSに陽性率が高く、PAPSとの間に有意差を認めた。しかし、抗核抗体など自己抗体の陽性率に着目するとPAPSの症例においても一般健常人に比して陽性率は高く(抗核抗体陽性:58.9%、抗DNA抗体陽性:20.5%)、ループス様所見を有する症例が多くふくまれていると考えられる。過去の報告においてもクームス試験陽性例と軽度の白血球減少を伴う例を1例ずつを含むPAPS7例の報告1)、PAPS20例中9例(45%)に抗核抗体陽性であったとする報告2)、同じく23例中溶血性貧血が3例(13.0%)に、抗核抗体陽性が7例(30.4%)に、血小板減少が8例(34.8%)にみられたとする報告3)などが知られており、今回の結果はこれに合致する所見と考えられる。

Ashersonらによる5年間にわたる19例の経過観察の報告では、観察開始時点でループス様所見を呈していた7例のうち3例が観察終了時点でSLEの診断基準を満たしていた4)。このことからループス様所見を呈するPAPSとされる症例が今後どのように経過し、どのような頻度でSLEなどの膠原病疾患を生じてSAPSへ移行するののかという点が興味をもたれる。

動脈血栓症の有無で相互に臨床検査データを比較すると(表15)、抗核抗体陽性や補体価の低下などに有意差を見いだせず、血小板減少や尿蛋白陽性、尿潜血陽性などで有意差が認められた(表30)。動脈血栓症の有無とprimaryかsecondaryか(すなわち他の膠原病疾患を合併しているか否か)との間では有意差がなかったことから(表7)、合併する他の膠原病疾患の有無のかたよりの影響は否定的である。血小板減少が血栓症発症前に出現するとの報告も知られていることから、血小板減少と動脈血栓症の出現とはなんらかの相関をもつ可能性が考えられた。

そのほか、IgMの高値が動脈血栓のない群で多く見られる傾向があったが、原因は不明である。

動脈血栓症で有意差の認められた各検査項目について静脈血栓の有無(表31)、習慣性流産の有無(表32)で比較したところ、静脈血栓症でも血小板減少、LDH高値、尿蛋白陽性、尿潜血陽性などが静脈血栓のあるもので多くみられる傾向が認められた。習慣流産・子宮内胎児死亡ではむしろ習慣流産・子宮内胎児死亡のない例でこれらが多い傾向にあった。

動脈血栓症と静脈血栓症の合併の有無で血小板減少の出現率を算出すると動脈、静脈血栓症をともにもたないグループでは血小板減少は37.7%とむしろ少なく、動脈、静脈血栓症がともにあるグループでは血小板減少は過半数の62.2%と多く、動脈血栓のみの群

(49.4%)、静脈血栓のみの群(44.8%)ではその中間的な値を示した(表33)。その有意差を $\chi^2$ 検定で検討したところ、動脈血栓症と静脈血栓症をともに発症したものは動脈血栓症と静脈血栓症のいずれもないものとの比較( $p<0.0005$ )、動脈血栓症は無いが、静脈血栓症はあるものとの比較( $p<0.05$ )とで統計的有意差がみられたが、動脈血栓症のみ

で静脈血栓症のないものとの比較では有意差はなかった。さらに、動脈血栓症のみで静脈血栓症のないものと、動脈血栓症と静脈血栓症のいずれもないものとの比較では弱い統計的有意差 ( $p < 0.05$ ) があったが、動脈血栓症は無いが、静脈血栓症はあるものとの比較との比較では有意差は見られなかった。血小板減少の出現頻度は動脈血栓症の有無と相関し、そこに静脈血栓を合併しているものにはより相関が高い傾向にある。しかし、静脈血栓症の有無のみで比較する場合はあまり相関は高くはないと考えられた。

前述のように、動脈血栓症のあるものに尿蛋白、尿潜血陽性者がより多く認められ、APSによる腎病変の可能性も考えられた。そこで、PAPSの症例に限定することでSLEなどの疾患の影響を排除し、同様の比較を試みた。動脈、静脈血栓症および習慣流産・子宮内胎児死亡の発症頻度を、尿蛋白陽性、尿潜血陽性、血清LDH高値、血清IgM高値、直接クームス陽性の有無で比較した(表34)。動脈血栓症は尿蛋白、尿潜血陽性例のいずれも、陰性例と比べて尿蛋白陽性で約1.9倍、尿潜血陽性で約1.8倍の発生率で高い相関を認めたと、静脈血栓症の有無と尿蛋白とは相関がなく、尿潜血陽性者にやや多い傾向

( $p < 0.05$ ) を認めるに過ぎなかった。また、習慣流産・子宮内胎児死亡と尿潜血は相関がなく、尿蛋白陽性者は、陰性者よりも習慣流産・子宮内胎児死亡発症率が低い ( $p < 0.05$ ) という結果になった。APSの腎病変は、SLEを持つSAPS症例(5),6)のほか、PAPS症例の報告も散見し(7),8)、急性腎不全で発症した1例(9)なども報告されている。腎はAPSにおける重要な標的臓器として考えられているが、PAPSでのその頻度は少ない(10)とする報告もある。しかし、今回集められたPAPS症例では腎合併症の可能性を示唆する尿蛋白陽性例(18.7%)、尿潜血陽性例(15.4%)が必ずしも稀ではなく含まれ、しかも尿潜血・尿蛋白陽性者の血栓症発症頻度は陰性者の約2倍に達している。今後PAPSの症例における腎病変の検討が必要であると考えられた。また、尿蛋白・潜血陽性例が経過観察の過程でどれほどの頻度でSLEに発展するか、という問題も興味深い点である。

全体の傾向として、PAPSに限定した比較においても動脈血栓症の発症率の高い検査値異常を示す例は静脈血栓症の発症率も同様の傾向を示す(尿蛋白陽性、尿潜血陽性、血小板減少、血清LDH高値)のに比して、それらの項目での習慣流産の発症率の高いグループは、動脈・静脈血栓症の発症率の少ない群で多く認められる傾向にあった。習慣流産・子宮内胎児死亡のみを主訴とし、血栓症を発症しないグループでは、血栓症を発症する他のグループとは異なる病態をもつ可能性も考えられた。

また、直接クームス陽性は他の項目と異なり、動脈血栓のない群に多くみとめられ、逆に静脈血栓のある群に多くみられ、習慣流産・子宮内胎児死亡の有無では差はみとめなかった(表30、表31、表32)。PAPSに限定して直接クームス陽性例と陰性例とで比較するとその傾向はさらに高まり(表34)、静脈血栓症の発症率は陽性例で80%(8/10例)、陰性例で19.2%(15/78例)と陽性例は陰性例の約4.2倍の静脈血栓発症率であった( $p < 0.0005$ )。原因は明らかではないが、PAPSでの直接クームス陽性例10例のうち8例(80.0%)で血小板減少が認められており、直接クームス陰性例79例のうち血小板減少は24例(30.4%)にとどまり、有意差が認められた( $p < 0.01$ )ことから、Evans症候群などとの関連も含め興味深い。

治療法としては、抗凝固剤として低用量アスピリン、ワルファリンが多く、そのほかステロイドが多く用いられる傾向にあった。免疫抑制剤はほとんどがSAPSに対して用いられており、これは副作用などからSAPSの基礎疾患の治療をかねて使用されることが多いと考えられた。近年、ワルファリンが低用量アスピリンよりも有効とする報告があり(11)、今回の調査でもワルファリンの効果ありと判断する症例の比率がアスピリンのそれよりも多かった。

現時点ではそれらの治療法の有効性を示す二重盲検法をはじめとする広範な治療学的検討がなされていない。APS以外の冠動脈疾患の再発予防(12)、同じく発症予防(13)、心房細動症例の脳塞栓予防(14)等ではワルファリン単独あるいは低用量アスピリンとの併用療法の効果と副作用について大規模臨床試験が多く試みられており、APSにおいてもその血栓予防効果と副作用のバランスが最もとれたINR (international normalized ratio) 最適値等について、evidenceの集積が望まれる。ステロイドについても一日投与量が多いものほど効果有りと評価される症例の比率が多く、急激な腎不全を発症したPAPS症例にメチルプレ

ドニゾロン50mg/dayを使用し有効であったとする報告<sup>10)</sup>などステロイド大量が有効とする報告も散見する。今回の調査ではどのような病態に対する治療として採用されたかについての情報は得られておらず、詳細は不明であるが、今後より明確な効果判定基準を用いた効果の検討と、病態ごとの標準的治療指針の確立が望まれる。

#### 【謝辞】

最後に、このたびの全国調査は趣旨に御賛同いただいた全国の諸先生方の御好意と御協力により可能となりました。アンケートに御協力頂いた各施設及び諸先生方に心より感謝致します。

#### 【参考文献】

- 1) Alarcón-Segovia, D., Sánchez-Guerrero, J. Primary antiphospholipid syndrome. *J. Rheumatol.* 1989; 16:482-488.
- 2) Mackworth-Young, C.G., Loizou, S., Walport, M.J. Primary antiphospholipid syndrome: features of patients with raised anticardiolipin antibodies and no other disorder. *Ann. Rheum. Dis.* 1989; 48:362-367.
- 3) Font, J., López-Soto, A., Cervera, R. et al. The "Primary" antiphospholipid syndrome: antiphospholipid antibody pattern and clinical features of a series of 23 patients. *Autoimmunity* 1991; 9:69-75.
- 4) Asherson, R.A., Baguley, E., Pal, C., Hughes, G.R.V. Antiphospholipid syndrome: five year follow up. *Ann.Rheum.Dis.* 1991; 50:805-810.
- 5) Kant, K.S., Pollak, V.E., Weiss, M.A., Glueck, H.I., Miller, M.A., Hess, E.V. Glomerular thrombosis in systemic lupus erythematoses: prevalence and significance. *Medicine* 1981;60:71-86.
- 6) Glueck, H.I., Kant, K.S., Weiss, M.A., Pollak, V.E., Miller, M.A., Coots, M. Thrombosis in systemic lupus erythematosus. Relation to the presence of circulating anticoagulants. *Arch. Intern. Med.* 1985; 145:1389-1395.
- 7) Cacoub, P., Wechsler, B., Piette, J.C. et al. Malignant hypertension in antiphospholipid syndrome without overt lupus nephritis. *Clin.Exp.Rheum.* 1993; 11:479-485.
- 8) Amigo, M.C., Garcia-Torrès, R., Robles, M., Bochicchio, T., Reyes, P.A. Renal involvement in primary antiphospholipid syndrome. *J.Rheumatol.* 1992; 19:1181-1185.
- 9) Lacueva, J., Enriquez, R., Cabezuelo, J.B., Arenas, M.D., Teruel, A., Gonzalez, C. Acute renal failure as first clinical manifestation of the primary antiphospholipid syndrome. *Nephron* 1993; 64:479-480.
- 10) Domrongkitchaiporn, S., Cameron, E.C., Jetha, N., Kassen, B.O., Sutton, R.A.L. Renal microangiopathy in the primary antiphospholipid syndrome: a case report with literature review. *Nephron* 1994; 68:128-132.
- 11) Rivier, G., Herranz, M.T., Khamashta, M.A., Hughes, G.R.V. Thrombosis and antiphospholipid syndrome: a preliminary assessment of three antithrombotic treatments. *Lupus* 1994; 3:85-90.
- 12) ASPECT Research Group. Effect of long-term oral anticoagulant treatment on mortality and cardiovascular morbidity after myocardial infarction. *Lancet* 1994; 343:499-503.
- 13) The Medical Research Council's General Practice Research Framework. Thrombosis prevention trial: randomised trial of low intensity oral anticoagulation with warfarin and low-dose aspirin in the primary prevention of ischemic heart disease in men at increased risk. *Lancet* 1998; 351: 233-241.
- 14) Adjusted-dose warfarin versus low-intensity, fixed-dose warfarin plus aspirin for high-risk patients with arterial fibrillation: Stroke prevention in Atrial Fibrillation III randomised clinical trial. *Lancet* 1996; 348:633-638.

## 35. 中・小型血管炎の臨床に関する小委員会報告

小委員長	吉田 雅治 (東京医科大学八王子医療センター腎臓科)
委員	小林 茂人 (順天堂大学膠原病内科)
	居石 克夫 (九州大学医学部第一病理)
	津坂 憲政 (埼玉医科大学総合医療センター第2内科)
	中林 公正 (杏林大学第一内科)
	尾崎 承一 (京都大学臨床病態医科学)
	松岡 康夫 (川崎市立川崎病院 内科)
	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)

### 1. 診断基準の見直し

中・小型血管炎の臨床小委員会の諸施設で集積した結節性動脈周囲炎〔古典的PN〕, 顕微鏡的PN〔顕微鏡的多発血管炎 (MPA) 〕, ウエゲナー肉芽腫症 (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。その結果より、1988年に提唱されたMRAおよび、1996年に提唱されたMPAの診断基準は、感度, 特異性ともに90%以上であり優れていることが見出された。一方、古典的PN, WG, AGAの1996年改訂診断基準は、従来の診断基準に較べて特異性は85~100%と優れていたが、感度が57~79%と低い傾向が見出された。そこで、小委員会の施設でPN, MPA, WG, AGAの確実例96例を再集積し、診断上感度を下げている因子を解析し、診断基準項目および判定項目の改変を行い、結節性多発動脈炎〔古典的PN〕, 顕微鏡的多発血管炎 (MPA), WG, AGAの1998年修正診断基準(案)〔添付資料〕を作製した。1998年修正診断基準(案)を用いて、小委員会にて集積した中・小型血管炎98例を対象に感度について検討した。その結果、結節性多発動脈炎20例の感度は90%, MPA29例の感度は100%, WG25例の感度は88%, AGA22例の感度は100%と1996年改訂診断基準より有意に感度が上昇する事実を見出した。

### 2. 治療方針の見直し

中・小型血管炎の治療の見直しを検討する目的で、小委員会の施設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,ミゾリビ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・小型血管炎における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、中・小型血管炎の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。

### 4、今後の検討項目

1)1998年に提出した結節性多発動脈炎,顕微鏡的多発血管炎,WG,AGAの修正診断基準について多数症例を用いた感度,特異性,Accuracyを検討する。

2)中・小型血管炎への免疫抑制剤投与に関するガイドライン作製を含めた治療方針の見直しの検討を行う。

3)ANCA関連血管炎症候群患者の全国疫学調査の中で、原発性ANCA関連血管炎症候群(WG,MPA,AGA)の臨床所見の解析を行う。

# 結節性多発動脈炎（古典的PN）－修正案－

（難治性血管炎分科会、1998）

## 概念

PNには病理組織学的に壊死性血管炎を特徴とするが、侵される血管の径、腎および肺の毛細血管炎の有無、抗好中球細胞質抗体（ANCA）の一つである抗ミエロペルオキシダーゼ抗体（MPO-ANCA）の3つにより、古典的PNと顕微鏡的PNの2つの亜型がある。両型は表1に示すように、臨床所見にも差がある。

## 1. 古典的PNの診断

### (1) 主要症候

- ①発熱（38℃以上、2週以上）、体重減少（6ヶ月以内に6kg以上）
- ②高血圧 ③急速に進行する腎不全、腎梗塞 ④脳出血、脳梗塞
- ⑤心筋梗塞、虚血性心疾患、心膜炎、心不全 ⑥胸膜炎、肺出血→削除
- ⑦消化管出血、腸梗塞 ⑧多発性単神経炎 ⑨皮下結節、皮膚潰瘍、壊疽紫斑 ⑩多関節痛（炎）、筋痛（炎）、筋力低下

### (2) 組織所見

中・小動脈フィブリノイド壊死性血管炎の存在

### (3) 血管造影所見

腹部大動脈分岐、特に腎内小動脈の多発小動脈瘤と狭窄。閉塞

### (4) 判定

- ①確実（definite）  
主要症候2項目と血管造影所見または組織所見のある例
- ②疑い（probable）  
主要症候のうち①を含む6項目以上ある例

### (5) 参考となる検査所見

- ①白血球増加（10,000/ $\mu$ l以上） ②血小板増加（400,000/ $\mu$ l以上）
- ③血沈亢進 ④CRP強陽性

### (6) 鑑別診断

- ①ウェゲナー肉芽腫症 ②アレルギー性肉芽腫性血管炎 ③顕微鏡的PN
- ④川崎病血管炎

### (7) 参考事項

- ①組織学的にⅠ期変性期、Ⅱ期急性炎症期、Ⅲ期肉芽期、Ⅳ期瘢痕期の4つの病期に分類される。
- ②臨床的にⅠ、Ⅱ病期は全身の血管の高度の炎症を反映する症候、Ⅲ、Ⅳ期病変は侵された臓器の虚血を反映する症候を呈する。
- ③除外項目の諸疾患は壊死性血管炎を呈するが特徴的な症候と検査所見から鑑別できる。

## 顕微鏡的多発血管炎（顕微鏡的PN）－修正案－

（難治性血管炎分科会、1998）

### 2. 顕微鏡的PNの診断

#### (1) 主要症候

- ①急速進行性糸球体腎炎
- ②肺出血、もしくは間質性肺炎
- ③腎・肺以外の臓器症状

紫斑、皮下出血、消化管出血、多発性単神経炎など

#### (2) 主要組織所見

細動脈、毛細血管、後毛細血管細動脈の壊死、血管周囲の炎症性細胞浸潤

#### (3) 主要検査所見

- ①MPO-ANCA陽性
- ②CRP陽性
- ③蛋白尿・血尿、BUN、血清クレアチニン値の上昇
- ④胸部X線所見：浸潤陰影（肺胞出血）、間質性肺炎

#### (4) 判定

##### ①確定（definite）

(a) 主要症候の2項目以上を満たし、組織所見が陽性の例

(b) 主要症候の①および②を含め2項目以上を満たし、MPO-ANCAが陽性の例

##### ②疑い（probable）

(a) 主要症候の3項目を満たす例

(b) 主要症候の1項目とMPO-ANCA陽性の例

#### (5) 鑑別診断

- ①古典的PN
- ②ウェゲナー肉芽腫症
- ③アレルギー性肉芽腫性血管炎（チャージ・ストラウス症候群）
- ④グッドパスチャー症候群

#### (6) 参考事項

- ①主要症候の出現する1～2週間前に先行感染（多くは上気道感染）を認める例が多い。
- ②主要症候①、②は約半数例で同時に、その他の例ではいずれか一方が先行する。
- ③多くの例でMPO-ANCAの力価は疾患活動性と平行して変動する。
- ④治療を早く中止すると、再発する例がある。
- ⑤古典的PNと顕微鏡的PNの相異を表1に示す。

結節性多発動脈炎と顕微鏡的多発血管炎の特徴

特 徴	結節性多発動脈炎 (古典的PN)	顕微鏡的多発血管炎 (顕微鏡的PN)
病理所見		
血管炎のタイプ	壊死性動脈炎	壊死性血管炎
侵襲血管のサイズ	中・小筋型動脈 ときに細動脈	小血管(毛細血管、細動静脈) ときに小動脈
臨床所見		
急速進行性腎炎	稀	多い
高血圧	多い	稀
脳出血	稀	多い
間質性肺炎	稀	あり
再発	稀	あり
MPO-ANCA	陰性	陽性
動脈造影(小動脈瘤, 狭窄)	あり	なし
確定診断	動脈造影または生検	生検

# ウェゲナー肉芽腫症 —修正案—

(難治性血管炎分科会、1998)

## 診断基準

### 1. 主要症状

#### (1) 上気道 (E) の症状

E : 鼻 (膿性鼻漏、出血、鞍鼻)、眼 (眼痛、視力低下、眼球突出)  
耳 (中耳炎)、口腔・咽頭痛 (潰瘍、嗄声、気道閉塞)

#### (2) 肺 (L) の症状

L : 血痰、咳嗽、呼吸困難

#### (3) 腎 (K) の症状

血尿、蛋白尿、急速に進行する腎不全、浮腫、高血圧

#### (4) 血管炎による症状

- ① 全身症状 : 発熱 (38℃以上、2週間以上)、体重減少 (6ヶ月以内に6kg以上)
- ② 臓器症状 : 紫斑、多関節炎 (痛)、上強膜炎、多発性単神経炎、虚血性心疾患、消化管出血、胸膜炎

### 2. 主要組織所見

- ① E、L、Kの巨細胞を伴う壊死性肉芽腫性炎
- ② 免疫グロブリン沈着を伴わない壊死性半月体形成腎炎
- ③ 小・細動脈の壊死性肉芽腫性血管炎

### 3. 主要検査所見

proteinase-3 (PR-3) ANCA (蛍光抗体法で cytoplasmic pattern, C-ANCA) が高率に陽性を示す。

### 4. 判定

#### ① 確実 (definite)

- (a) 上気道(E)、肺(L)、腎(K)のそれぞれ一臓器症状を含め主要症状の3項目以上を示す例
- (b) 上気道(E)、肺(L)、腎(K)、血管炎による主要症状の2項目以上および、組織所見①、②、③の1項目以上を示す例
- (c) 上気道(E)、肺(L)、腎(K)、血管炎による主要症状のうち1項目以上と組織所見①、②、③の1項目以上およびC (PR-3) ANCA陽性の例

#### ② 疑い (probable)

- (a) 上気道(E)、肺(L)、腎(K)、血管炎による主要症状のうち2項目以上の症状を示す例
- (b) 上気道(E)、肺(L)、腎(K)、血管炎による主要症状のいずれか1項目および組織所見①、②、③の1項目を示す例
- (c) 上気道(E)、肺(L)、腎(K)、血管炎による主要症状のいずれか1項目とC (PR-3) ANCA陽性を示す例

## 5. 参考となる検査所見

- ①白血球数、CRPの上昇
- ②BUN、血清クレアチニンの上昇

## 6. 鑑別診断

- ①E, Lの他の原因による肉芽腫性疾患（サイルコイドーシスなど）
- ②他の血管炎症候群（顕微鏡的PN、アレルギー性肉芽腫性血管炎）  
（Churg-Strauss 症候群）など

## 7. 参考事項

- ①上気道（E）、肺（L）、腎（K）のすべてが揃っている例は全身型、上気道（E）、下気道（L）のうち単数もしくは二つの臓器に止まる例を限局型と呼ぶ。
- ②全身型はE, L, Kの順に症状が発現することが多い。
- ③発症後しばらくすると、E, Lの病変に黄色ぶどう球菌を主とする感染症を合併しやすい。
- ④E, Lの肉芽腫による占拠性病変の診断にCT, MRI検査が有用である。
- ⑤PR-3 ANCAの力価は疾患活動性と平行しやすい。

# アレルギー性肉芽腫性血管炎 (Churg-Strauss 症候群) — 修正案 —

(難治性血管炎分科会、1998)

## 概念

Churg-Strauss が古典的 P N より分離独立させた血管炎であり気管支喘息、好酸球増加、血管炎による症状を示すものを Churg-Strauss 症候群、典型的組織所見を伴うものをアレルギー性肉芽腫性血管炎とする。

## 診断基準

### 1. 主要臨床所見

- ①気管支喘息あるいはアレルギー性鼻炎
- ②好酸球増加
- ③血管炎による症状 (発熱 (38℃以上、2週以上)、体重減少 (6ヶ月以内に6kg以上)、多発性単神経炎、消化管出血、紫斑、多関節痛 (炎)、筋肉痛、筋力低下)

### 2. 臨床経過の特徴

主要所見①、②が先行し、③が発症する。

### 3. 主要組織所見

- ①周囲組織に著名な好酸球浸潤を伴う細小血管の肉芽腫性、またはフィブリノイド壊死性血管炎の存在
- ②血管外肉芽腫の存在

### 4. 判定

- ①確実 (definite)
  - (a) 主要臨床所見のうち気管支喘息あるいはアレルギー性鼻炎、好酸球増加および血管炎による症状のそれぞれ一つ以上を示し同時に、主要組織所見の1項目を満たす場合 (アレルギー性肉芽腫性血管炎)
  - (b) 主要臨床項目3項目を満たし、臨床経過の特徴を示した場合 (Churg-Strauss 症候群)
- ②疑い (probable)
  - (a) 主要臨床所見1項目および主要組織所見の1項目を満たす場合 (アレルギー性肉芽腫性血管炎)
  - (b) 主要臨床所見3項目を満たすが、臨床経過の特徴を示さない場合 (Churg-Strauss 症候群)

### 5. 参考となる検査所見

- ①白血球増加 (1万/ $\mu$ l)
- ②血小板数増加 (40万/ $\mu$ l)
- ③血清 IgE 増加 (600 U/ml以上)
- ④MPO-ANCA陽性
- ⑤リウマトイド因子陽性
- ⑥肺浸潤陰影  
(これらの検査所見はすべての例に認められるとは限らない)

[IV]

平成10年度業績目録

原著、総説

著者名	論文題目	雑誌名	巻：頁、西暦年号
Hashimoto H, Yamanaka K, Tokano Y, Iida N, Takasaki Y, Kabasawa K, Nishimura Y	HLA-DRB1 alleles and $\beta$ 2 glycoprotein I-dependent anticardiolipin antibodies in Japanese patients with systemic lupus erythematosus.	Clin Exp Rheum	16:423-427,1998
Hashimoto H, Yano T, Kawanishi T, Tsuda H, Nagasawa T	Outcome of collagen vascular diseases by treatment with plasmapheresis	Int Soc Apheresis	2:268-272,1998
Sekigawa I, Kaneko H, Noho LP, Takeda-Hirokawa N, Akimoto H, Hishikawa T, Hashimoto H, Hirose S,	Differences of HIV envelope protein between HIV-1 and HIV-2: possible relationship to the lower virulence of HIV-2.	Virai Immunol	11: 8-11,1998
Sugiyama M, Sekigawa I, Tokano Y, Iida N, Hashimoto H, Hirose, S	Effective treatment of autoimmune diseases with extremely low dose cyclosporine	Jpn J Clin.Immunol	21:20-28,1998
Ogasawara H, Sekiya M, Murashima A, Hishikawa T, Tokano Y, Sekigawa I, Iida N, Hashimoto H, Hirose S	Very low-dose cyclosporin treatment of steroid-resistant interstitial pneumonitis associated with Sjoren's syndrome.	Clin Rheum	17:160-162,1998
Sugiyama M, Ogasawara H, Hishikawa T, Sekigawa I, Iida N, Hashimoto H, Hirose S	Effect of extremely low dose cyclosporine treatment on the thrombocytopenia in systemic lupus erythematosus.	Lupus	7:53-56,1998
Ogasawara H, Murashima A, Kaneko H, Hishikawa T, Tokano Y, Sekigawa I, Iida N, Hashimoto H	Effect of low-dose cyclosporin treatment on interstitial pneumonitis associated with Sjoren's syndrome	Br J Rheum	37:348-349,1998
Saito K, Sakurai J, Ohata J, Kohsaka T, Hashimoto H, Okumura K, Abe R, Azuma M	Involvement of CD40 ligand-CD40 and CTLA4-B7 pathways in murine acute graft-versus-host disease induced by allogeneic T cells lacking	J Immunol	160: 4225-4231,1998

Seki M,Ushiyama C,Seta N,Fukazawa T,Asakawa J,Takasaki Y,Hashimoto H	Apoptosis of lymphocytes induced by glucocorticoids and relationship to therapeutic efficacy in patients with systemic lupus erythematosus.	Arthritis Rheum	41:823-830,1998
Kobayashi S, Hashimoto H	Empty sella after steroid pulse therapy for nephrotic syndrome	J Rheumatol	25:822-823,1998
Ogihara T, Ando S, Kobayashi S, Hishikawa Y, Takasaki Y, Hashimoto H	A case of intestinal Behcet ' s disease in association with HLA-B27 and HLA-B51	Jpn J Rheum	8:89-92,1998
Takeda-Hirokawa N, Neoh L, Akimoto H, Kaneko H, Hishikawa T, Hashimoto H, Sekigawa I, Hirose S, Yamamoto N, Kaneko Y	Effect of curdlan sulfate on the production of $\beta$ -chemokines and cytokines	AIDS Res Hum Retrovir	14:723-725,1998
Takasaki Y, Ogaki M, Abe K, Takeuchi K, Ando S, Tokano Y, Kobayashi S, Sekigawa I, Tsuda H, Hashimoto H	Expression of costimulatory molecule CD80 on peripheral blood T cells in patients with systemic lupus erythematosus	J Rheumatol	25:1085-1091,1998
Kitoh T, Ishikawa H, Sawada S, Koshino K, Tokano Y, Hashimoto H, Nakagawa S	Significance of stem cell factor and soluble KIT in patients with systemic lupus erythematosus	Clin Rheum	17:293-300,1998
Naito T, Takeda-Hirokawa N, Kaneko H, Sekigawa I, Matsumoto T, Hashimoto H, Kaneko Y	Role of curdlan sulfate in the production of $\beta$ -chemokines and interleukin-16	Med Microbiol Immunol	187: 43-48,1998
杉山元信、飯田昇、廣瀬俊一、関川巖、戸叶嘉明、橋本博史	各種自己免疫疾患へのサイクロスポリン極少量投与の検討	日臨免会誌	21:20-28,1998
橋本博史	自己免疫疾患の臨床1998—全身性血管炎—	最新医学社	6月増刊号 93-202,1998
橋本博史	抗リウマチ薬, 膠原病治療薬	臨床と薬物治療	17:727-730,1998
橋本博史	注射用ステロイド薬の臨床適用と問題点	アレルギー・免疫	6: 137-142,1998
橋本博史	抗炎症薬の使い方 - ステロイド薬	東京都医師会雑誌	51: 59-67,1998
橋本博史	ANCA関連血管炎症候群 - 序	炎症と免疫,	7: 31-32,1998
橋本博史	慢性関節リウマチの鑑別診断	Rheumatol Clin Update	1:10-13,1998

安藤聡一郎, 橋本博史	ステロイド剤による誘発	臨床と研究	75: 89-92,1998
小林茂人, 橋本博史	悪性関節リウマチの概念と治療	リウマチ科	19: 517-523,1998
戸叶嘉明, 橋本博史	膠原病	総合臨床	47:2351-2354,1998
河西利昭, 津田裕士, 橋本博史	関節リウマチに対する免疫吸着療法	日本アフェレシス学会雑誌	17:180-185,1998
津田裕士, 宮方了, 松田幸博, 木田一成, 山路健, 金井美紀, 高崎芳成, 橋本博史	慢性関節リウマチに対するアフェレシス療法	日本アフェレシス学会雑誌	17:173-175,1998
村島温子, 橋本博史	注射用ステロイド薬の臨床適用と問題点 - 膠原病 -	アレルギー・免疫	6:137-142,1998
竹内健, 橋本博史	血管炎症候群の臨床	治療	81:553-559,1998
菱川隆史, 橋本博史	細胞内伝達物質阻害薬シクロスポリン,FK506による転写抑制療法	自己免疫疾患の臨床	1998
Haruta K, Kobayashi S, Hirose S, Horiai A, Ohyanagi M, Tanaka M, Kawano T, Shirai T, Takasaki Y, Hashimoto H	Monoclonal anti-cardiolipin antibodies from New Zealand Black X New Zealand White F1 mice react to thrombomodulin	J Immunol	160: 253-258,1998
Schmitt W.H, Cermok E, Kobayashi S, Klinckenborg A, Gross W	Churg-Strauss-Syndrome(CSS) : Serum markers of lymphocyte activation and endothelial damage	Arthritis Rheum	41:445-52,1998.
Tamura N, Kobayashi S, Bando H, Haruta K, Akimoto T, Takasaki Y, Hashimoto H	Elevated levels of soluble CD40 ligand in the serum of patients with rheumatoid arthritis	Arthritis Rheum	41:Suppl, s312,1998
小林茂人, 橋本博史	膠原病が引き起こす末梢循環障害	Pharma Medica	16: 117-122,1998
坂東秀明, 小林茂人	悪性関節リウマチの概念と治療	リウマチ科	19:517-523,1998
小林茂人	膠原病・アレルギー学、慢性関節リウマチ	日医事新報	3851:10-12,1998
小林茂人	反応性関節炎—最近の知見	日内会雑誌	87:1388-1394,1998
小林茂人	患者のQOLを考慮した私の第一選択薬 ライター症候群	治療	844-845,1998
小林茂人, 橋本博史	Seronegative RAについて	日本医事新報	3904:106-108,1999
小林茂人	血管炎症候群の臨床的分類	治療学	33:31-36,1999
小林茂人, 橋本博史	血管炎症候群	日本臨牀	57:388-392,1999

小林茂人、春田和彦、坂東秀明	抗血管内皮細胞抗体と血管炎血管障害	Bio Clinica	14:347-352,1999
秋元智博、小林茂人	関節液の性状による疾患の鑑別	Medicina	35:1684-1686,1998
春田和彦、小林茂人	血管内皮細胞接着分子	リウマチ科	20:449-454,1998
Yonemitsu Y, Kaneda Y, Tanaka S, et al.	Transfer of wild-type p53 gene effectively inhibits vascular smooth muscle cell proliferation in vitro and in vivo.	Circ. Res	82:147-156,1998
Matsumoto T, Komori K, Yonemitsu Y, et al.	Hemagglutinating virus of Japan-liposome-mediated gene transfer of endothelial cell nitric oxide synthase inhibits intimal hyperplasia of canine vein grafts under conditions of poor runoff.	J. Vasc. Surg.	27:135-144,1998
Namoto M, Yonemitsu Y, Nakagawa K, et al.	Heterogenous induction of apoptosis in colon cancer cells by wild-type p53 gene transfection.	Int. J Oncol.	12:777-784,1998
Sueishi K, Ichikawa K, Kato K, et al.	Atherosclerosis: Coagulation and fibrinolysis.	Semin. Thromb. Hemost	24:255-260,1998
中川和憲、市川晃治郎、加藤和彦、他	動脈硬化と外因系凝固—動脈硬化内膜における凝固関連因子の発現とその意義—	動脈硬化	25:215-219,1998
中島豊、隈本正人、陳永祥、他	動脈硬化巣における血管新生とプラーク破裂	動脈硬化	25:263-268,1998
中島豊、市川晃治郎、加藤和彦、他	Plaqueと組織因子	動脈硬化	26:33-36,1998
中島豊、陳永祥、居石克夫	大動脈解離の病態.Pathology of Aortic Dissection and Related Diseases	脈管学	38:743-747,1998
Otani I, Ishida-Okawara A, Yamagoe S, Miyoshi-Koshio T, Arimura Y, Nagasawa T, Mizuno S, Suzuki K	Myeloperoxidase (MPO) fragments reacting with a serum of patient with MPO-ANCA positive glomerulonephritis.	J Infect Chemother	3:164-169, 1997

Tomizawa K, Mine E, Fujii A, Ohashi Y, Yamagoe S, Ishida-Okawara A, Hashimoto Y, Ito M, Tanokura M, Yamamoto T, Arimura Y, Nagasawa T, Mizuno S, <u>Suzuki K</u>	A panel set for epitope analysis of myeloperoxidase (MPO)-specific anti-neutrophil cytoplasmic antibody MPO-ANCA using recombinant hexamer histidine-tagged MPO deletion mutants.	J Clin Immunol.	18:142-152,1998
Kishi Y, Sakita S, Ohta S, Watanabe R, Wanatabe T, Kobayashi Y, Maruyama Y, Ashikaga T, <u>Numano F</u>	Platelet-Endothelium Interaction-A key connection to atherothrombotic events	J Atheroscl Thrombosis	4: 144-148,1998
<u>Numano F</u>	Takayasu Arteritis, Buerger Disease & Inflammatory Abdominal Aortic Aneurysm. Is there common pathway in their pathogenesis?	Int J Cardiol	66: suppl 1: 5-10,1998
Noguchi S, <u>Numano F</u> , Gravanis MB, Wilcox JN	Increased level of soluble forms of adhesion molecules in Takayasu arteritis	Inter J Cardiology	66: suppl 1: 23-33,1998
<u>Numano F</u>	Up date Takayasu arteritis and Buerger disease & IAAA	International Journal of Cardiology	66:5-10, 1998
Suzuki M, Nishizaki M, Arita M, Ashikaga T, Yamawake N, Kakut T, <u>Numano F</u> , Hiraoka M	Increased QT dispersion in patients with vasospastic angina	Circulation	98:435-440,1998
Tsunekazu Kakuta, Michio Usui, William D. Coats, Jr. Jesse W. Currier, <u>Fujio Numano</u> , David P. Faxon	Arterial remodeling at the reference site after angioplasty in the atherosclerotic rabbit model	Arterioscl Thrombo Vas Biol	18:47-51,1998
T. Kato, T. Kakuta, Y. Maruyama, Y. Hashimoto, <u>F. Numano</u>	QT dispersion in patients with Takayasu arteritis	13th World Congress of Cardiol	933-936, 1998
Motoki Tagami, Kazuo Yamagata, Katsumi Ikeda, Yasuo Nara, Hideaki Jujino, Akiyoshi Kubota, <u>Fujio Numano</u> , Yukio Yamori	Vitamin E prevents apoptosis in cortical neurons during Hypoxia and oxygen reperfusion	Hypo Oxy Rep Lab Invest	78(11):1415-1429 1998

Kimura A, Kobayashi Y, Takahashi 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	Int J Cardiol	66:107-113,1998
Kitamura H, Kobayashi Y, Kimura A, Numano F	Association of clinical manifestations with HLA-B alleles in Takayasu arteritis	Int J Cardiol	66:121-126,1998
沼野藤夫、岸幸夫、内村功、丸山義明、宮田達也、諸星政治、野田誠、辰巳政弘	腸管型ベーチェット病、壊血病、虚血性足潰瘍を合併した糖尿病の1例	東京内科医会会誌	13: 205-213, 1998
金子英司、小林靖、沼野藤夫	血管炎と血管リモデリング	治療学	6: 32-36, 1998
小林靖、金子英司、沼野藤夫	高安動脈炎（大動脈炎症候群）	medicina	35:900-902, 1998
沼野藤夫	末梢循環障害診療のポイント	今月の治療	6: 955-957, 1998
角田恒和、岸幸夫、沼野藤夫	血小板糖蛋白IIb/IIIa受容体阻害薬	日本臨床	56:172-176, 1998
野田誠、山田真平、沼野藤夫	側頭動脈炎	血栓と循環	6:52-56, 1998
Tsukamoto Y, Kuwabara K, Hirota S, Kawano K, Yoshikawa K, Ozawa K, Kabayashi T, Yanagi H, Stern D, Tohyama M, Kitamura Y, Ogawa S	Expression of the 150-kd Oxygen-Regulated Protein in Human Breast Cancer.	Lab Invest	78:699-706,1998
Matsushita K, Matsuyama T, Nishimura H, Takaoka T, Kuwabara K, Tsukamoto Y, Sugita M, Ogawa S	Marked, sustained expression of a novel 150-kDa oxygen-regulated stress protein, in severely ischemic mouse neurons	Brain Res Mol Brain Res	60:98-106,1998

Ozawa K, Kuwabara K, Tamatani M, Takatsuji K, Tsukamoto Y, Kaneda S, Yanagi H, Stern DM, Eguchi Y, Tsujimoto Y, Ogawa S, Tohyama M	150-kDa oxygen-regulated protein (ORP150) suppresses hypoxia-induced apoptotic cell death.	J Biol Chem	274:6397-6404,1999
増田政久	慢性肺動脈血栓塞栓症の外科治療の検討	脈管学	38: 659-662,1998
茂木健司	慢性肺動脈血栓塞栓症術後早期の肺動脈所見	Ther Res	19:1454-1456,1998
増田政久	急性肺動脈塞栓症	救急医学	22: 1021-1026,1998
Masuda M	Deep vein thrombosis and pulmonary thromboembolism	Asian Med J	41: 550-554,1998
Saito K, Ishikura H, Kishimoto T, et al.	Interleukin-6 produced by pancreatic carcinoma cells enhances humoral immune responses against tumor cells: a possible event in tumor regression.	Int J Cancer	75:284-289,1998
Nakagawa I, Murakami M, Ijima K, et al.	Persistent and secondary adenovirus-mediated hepatic gene expression using adenovirus vector containing CTLA4 IgG	Human Gene Therapy	9:1739-1745,1998
Katsumata K, Ikeda H, Sato M, et al.	Tissue-specific high-level expression of human endogenous retrovirus-R in the human adrenal cortex	Pathobiology	66:209-215,1998
Yamazaki H, Kunisada T, Ishizu A, et al.	Promotion of early osteoclastogenesis and B lymphopoiesis in the bone marrow of transgenic rats with the env-pX gene of human T-cell lymphotropic virus type I.	Oncogene	17:2955-2960,1998
Kasai T, Ikeda H, Tomaru U, et al.	A rat model of human T lymphocyte virus type I (HTLV-I) infection: in situ detection of HTLV-I provirus DNA in microglia/macrophages in affected spinal cords of rats with HTLV-I-induced chronic progressive myeloneuropathy.	Acta Neuropathol	97:107-112,1998