

小委員長 吉木 敬  
北海道大学大学院医学研究科 病態制御学専攻  
病態解析学講座 分子病理学分野

血管炎の病因・病態の解明にあたっては、血管炎感受性遺伝子やANCA産生感受性遺伝子などの遺伝子解析、血管炎の発症や病態に関わる新しい分子についての解析、抗クロマチン抗体やANCAなど自己抗体の解析、T細胞や胸腺などが関与する主として細胞性免疫異常など、様々な観点からの研究が行われている。

### 血管炎病態に関与する MPO-ANCA：動物モデルを用いた解析

鈴木 和男  
国立感染症研究所 生物活性物質部

血管炎に伴い、血中に MPO-ANCA が上昇するモデルマウスの血清中の値、その対応分子 MPO の自己抗原としての関与と血管炎の発症との関係について解析する。ヒトと同様にマウス MPO(mMPO)を *E. coli* に発現させ、リコンビナント mMPO(r mMPO)を精製した。また、native mMPO もマウス腹腔より調整した。*Candida albicans* - derived substances (CADS)誘導の血管炎をつくるモデルマウスに MPO 欠損遺伝子を導入し、血清中の MPO-ANCA 値を ELISA 法により測定した。rmMPO が得られた。その rmMPO に対する抗体を作成し、mMPO 特異的抗体を得た。CADS 誘導の冠状動脈血管炎発症に伴う血中 MPO-ANCA 値の上昇は、MPO-KO マウスにおいて、野生型マウスに比べ低下し、血管炎の頻度も低下した。これらの結果から、CADS 誘導による MPO-ANCA 関連血管炎は、MPO が主因となっていることが明らかになった。このことは MPO が MPO-ANCA 産生に関与し、さらに血管炎発症を誘導していることを強く示唆している。

尾崎承一  
京大・医・臨床生体統御医学

[目的]血管炎のモデルマウス MRL-lprにおけるANCAの頻度解析およびその主要な対応抗原の同定。[対象]MRL-lpr, MRL-+/+, BALB/c, C57BL/6の各8~24週齢マウス。[方法]ANCAはエタノール固定ヒト好中球を用いた間接蛍光抗体法。myeloperoxidase (MPO、ヒト)、cathepsin G (CaG、ヒト)、high mobility group 1/2 (HMG1/HMG2、ウシ)を用いたELISAを構築し、24週令のC57BL/6マウスの抗体価のmean+3SD以上を陽性とした。[結果]24週令MRL-lprマウスのP-ANCA、抗HMG1/HMG2抗体、抗MPO抗体、抗CaG抗体の陽性率はそれぞれ57%、57%、14%、7%であったが、後2者の抗体活性は非特異的であった。抗HMG1/HMG2抗体はMRL-lprマウスの8週令より検出され始め、加齢と共にP-ANCAの陽性率とほぼ平行して陽性率の増加が見られた。個々の24週令MRL-lprマウス血清でのP-ANCA力価と抗HMG1/HMG2抗体価とは有意の相関を示し、血清をあらかじめHMG1/HMG2で吸収するとP-ANCAの力価の減弱が認められた。[考案]MRL-lprマウスでのP-ANCAの主要な対応抗原がHMG1/HMG2であることが明らかとなり、MRL-lprマウスでみられる血管炎の発症機序がヒトANCA関連血管炎と異なることが示唆された。

### 全身性エリテマトーデスにおける抗好中球細胞質抗体の検討

松岡康夫  
市立川崎病院内科

[目的] SLE患者のANCAをELISA法とIF法により測定しSLEの臨床像とANCAとの関連性について検討した。[対象と方法] SLE患者61例のANCAを測定した。ANCAはMPOを抗原としたELISA法とエタノール固定ヒト好中球スライドを用いたIF法により検出し、SLEの各種臨床所見、検査所見とANCAとの関係について検討した。[結果] ANCA全体の陽性頻度は12例(20%)であった。平均発症時年齢はANCA陽性の方が有意に若年であり、また蝶形紅斑、腎症の陽性頻度も有意に高率であった。ELISA法によるMPO-ANCAの陽性頻度は4例(7%)であり、IF法によるP-ANCAの陽性頻度は6例(10%)、C-ANCAの陽性頻度は3例(5%)であった。IF法によるP-ANCA陽性例では蝶形紅斑、中枢神経障害の陽性頻度が有意に高かった。[考察] IF法はELISA法に比しSLEの血管炎によると思われる症状を広くスクリーニングするのに有用であることが示唆された。

## 抗好中球細胞質抗体 subsets の EIA 法及び IF 法による基礎的検討

中林公正  
杏林大学第一内科

目的：EIA 法と IF 法を用いて、ANCA の基礎的検討を行った。対象と方法：ANCA 関連疾患、膠原病疾患を対象症例とした。EIA 法で測定した ANCA は、MPO-ANCA, PR3-ANCA, BPI-ANCA である。尚、抗 GBM 抗体も同時に測定した。これら総ての症例は、IF 法でも検討した。使用した EIA は、Binding Site 社製である。成績：MPO-ANCA 陽性低値例は、低力価の PR3-ANCA, BPI-ANCA, 抗 GBM 抗体が種々の組合せで併存していた。PR3-ANCA 陽性例は、低値例のみで、MPO-ANCA の低値例との併存であった。BPI-ANCA は、単独陽性例と他の ANCA との併存例であった。抗 GBM 抗体は、MPO-ANCA 低値例との併存例が多かった。IF 法では、高力価では型判別が容易であったが、低力価は困難であった。結語：各々の測定における低力価陽性症例の取扱いは、今後の検討課題と考えられた。

## 市販 ANCA 測定試薬の精度に関する検討

有村義宏

杏林大学第一内科

ANCA は、壊死性血管炎の診断の指標として実地臨床に用いられている。今回、本邦市販 ANCA 測定試薬 (MPO-ANCA 試薬 3 種類、PR3-ANCA 試薬 4 種類) の精度、臨床的有用性につき検討した。結果：1) 各試薬ともに、同時再現性、希釈試験、日差再現性の結果はほぼ良好であった。2) 定性完全一致率は、MPO-ANCA は、各 88% から 90% で、陽性率は 50% から 62% であった。PR3-ANCA の定性完全一致率は、87% から 95%、陽性率は 5.3% から 15.8% であった。定性完全一致率、陽性率は、血管炎の活動期とともに 95-100%。3) MPO-ANCA 値は、各試薬ともに疾患活動性に相関し変動した。市販 ANCA 試薬、特に MPO-ANCA 試薬は、さらなる精度の改良が必要であるが、いずれの 7 試薬も ANCA 関連血管炎の診断や疾患の活動性の指標に有用と思われた。

プロテナーズ 3/好中球エラスターゼキメラ蛋白を用いた c-ANCA の解析

鈴木登  
聖マリアンナ医大免疫

[目的] Wegener 肉芽腫患者 c-ANCA 血清のプロテナーズ 3 (PR3) の認識エピトープを同定する目的で、PR3 と好中球エラスターゼ (HLE) とのキメラ蛋白を作成し PR3 自己抗体のエピトープ決定を試みた。  
[方法] 真核細胞発現ベクターを用い PR3 分子と HLE のキメラ蛋白を COS 細胞に発現させた。患者血清との反応性は免疫細胞染色で行った。  
[結果と結論] 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る高次構造をとる。発現ベクターに PR3 cDNA と HLE cDNA を様々に組み合わせて 8 種類のキメラ蛋白発現ベクターを作成した。患者 c-ANCA の反応するキメラ蛋白のパターンは大きくは 2 種類に分類された。特定のエピトープを認識する一部の患者の c-ANCA は PR3 の酵素活性に影響し、患者の臨床症状とエピトープの関連が示唆された。

## ANCA 関連血管炎の遺伝的解析に関する小委員会報告

徳永勝士  
東大・医・人類遺伝

平成 12 年 12 月 11 日までに、諸施設から 59 検体が送付された。内訳は、顕微鏡的多発血管炎 (MPA) 37 例、Churg-Strauss 症候群 7 例、Wegener 肉芽腫症 4 例、古典的結節性多発動脈炎およびその疑い 4 例、その他 7 例である。うち、P-ANCA 陽性例は 53 例、C-ANCA 陽性例は 6 例であった。これらの症例について、本年度は *HLA-DRB1*, *TNF $\alpha$  promoter*, (*TNFA*), *TNF receptor II* (*TNFR2*, *TNFRSF1B*) の関連について検討し、*HLA-DRB1\*0901* が MPA 患者群のみ、およびそれ以外の疾患群を加えた P-ANCA 陽性群のいずれにおいても有意に増加していることが確認された。DR9 との関連は、日本人および米国人において少数例で報告されていたものであり、本研究でより多くの症例において関連が確認されたことは意義深い知見と考えられる。また、*DRB1\*1302* が特に MPA 群において有意に減少していた。次年度においては、c-cbl, グルココルチコイド受容体、Fc $\gamma$  受容体遺伝子群の解析を予定している。

吉田雅治

東京医大八王子医療センター 腎臓科

【目的】ANCA関連血管炎(AAV)のEBMに基づく治療上、免疫抑制剤(IS)の有用性について検討する。【方法】文献検索によるAAVに対するISの8文献を9名の小委員相互により、エビデンスのレベルを吟味した。小委員会施設のAAVに対するIS使用の有用性について、アンケート調査を行い解析した。

【結果】AAVに対するIS使用8文献中5文献がエビデンスのレベルがIIa以上と評価され、シクロホスファミド(CY)経口およびCYパルス療法はAAVの寛解維持に利点があることが確認された。AAVに対するIS使用のアンケート調査の結果、AAV29例(PN:4,MPA:12,WG:9,AGA:4)にCY経口およびパルス療法が行われ、平均寛解率63%(PN:25%,MPA,WG,AGA:75%)で合併症として呼吸器感染症、内臓真菌症の予防、対処が重要と考えられた。【結語】AAVに対するIS投与の有用性が明らかとなった。

## 高安動脈炎に伴う脳虚血症状に対する脳血行再建術

安田慶秀(北海道大学医学部循環器外科)

【要旨】高安動脈炎は大血管、主要分枝に閉塞、狭窄あるいは拡張などを生じる疾患である。今回、脳虚血症状を呈し、脳血行再建術を施行した高安動脈炎の2症例について報告する。症例1は視力障害の進行により上行大動脈-左総頸動脈バイパス術施行。術後右眼の視力は改善したが、左眼は硝子体出血のため改善しなかった。症例2は羞明感を主訴に下行大動脈-左総頸動脈バイパス術施行。術後症状は改善した。

沼野藤夫

東京医科歯科大学医学部第三内科

高安動脈炎(大動脈炎症候群)の臨床病態を平成10年より行っている。現在898名の登録が行われている。今回、本症患者の臨床病態の経時的な変化を検討するため、1)患者の転帰、2)再発の有無、3)合併症の推移、4)内科治療の推移、5)外科手術の有無、6)重症度の変化、について調査票を作成、登録患者主治医に調査票を送付、回収した。

その結果、全国より611名の回答を得た(回収率68%)。年間の死亡率は3.2%、また血管炎の再発は1年間で9.1%、新規臨床症状は心機能障害、頭部乏血症状、上肢乏血症状の順であった。ステロイド投与は46%の症例で投与され、また抗血小板剤は51%、抗凝固剤は19%の症例で用いられている。一年間に0.9%の症例で外科手術が施行された。重症度分類に基づき重症度の変化を検討したところ、重症度の変化がなしは62%、悪化が13%、改善が25%であった。

## 上肢 Buerger 病症例の検討

中島伸之

千葉大学医学部 第一外科

Buerger 病の上肢動脈症状を示した症例で血管造影を中心に検討した。【対象】1996年11月から2000年11月の間に当科で血管造影を施行した4例を対象とした。【結果】発症時年齢は35歳から51歳(平均45.5歳)。全例喫煙者で男性であった。患肢は6肢。下肢併発は1例であった。主訴は冷感・チアノーゼが6肢、疼痛が5肢、潰瘍が4肢に認められた。患肢の脈拍は橈骨・尺骨動脈ともに良好なもの4肢、橈骨動脈のみ1肢、尺骨動脈のみ1肢であった。血管造影検査所見は動脈の突然の閉塞像、先細り像が認められた。手掌弓より遠位での動脈の狭小化、手掌弓の閉塞を全例に認めた。側副血行路発達、コークスクリュー様変化も認められた。全例禁煙と内服薬、PGE1静注にて改善している。【考察】今回検討した4例6肢にて手首以下での手掌弓、指動脈の狭小化、特に手掌弓の閉塞が認められた。

有村義宏

吉田雅治

東京医大八王子医療センター 腎臓科

杏林大学第一内科

【目的】肺腎症候群（狭義）は、肺泡出血と壊死性半月体形成性腎炎（NCGN）による急速進行性腎炎（RPGN）を呈し、血管炎による最も重篤な病態の一つである。今回、肺腎症候群の臨床的解析を行なった。【対象】肺腎症候群 21 例。【方法】NCGN を糸球体蛍光抗体染色パターンにより linear 型、granular 型、pauci-immune (PI) 型に分け検討した。【結果】1) 肺腎症候群は死亡率 81% と高率であった。2) 病型別頻度は、PI 型が 57% と最も多く高年齢発症であった。3) 原疾患は、顕微鏡的多発血管炎が最も多く、次に SLE、Goodpasture 症候群の順であった。4) 1980 年代に比べ 90 年代では PI 型（特に MPO-ANCA 関連血管炎）が増加し、granular 型が減少していた。結論：肺腎症候群の予後は非常に不良である。肺腎症候群の予後改善には、近年増加傾向にある ANCA 関連血管炎の早期発見・治療が重要である。

【目的】ANCA 関連血管炎（AAV）の死因として最も多い感染症を減らすために、感染症リスク因子の解析と感染症対策について検討した。【方法】厚生省難治性血管炎疫学調査 AAV 症例死亡例と自験 AAV 死亡例を対象として、臨床症状、臨床検査所見の統計学的解析に加え、感染症リスク因子としてエンドトキシン値、 $\beta$ -D グルカン値、真菌抗原定量を測定した。

【結果】厚生省難治性血管炎疫学調査 AAV の死亡例 41 例は感染症死 19 例（I 群）、血管炎死 22 例（II 群）に分類され、I 群は II 群に比較して肺出血、消化管出血、意識障害、副腎皮質ステロイド（PSL）60mg/日以下投与が有意に少なかった。（ $P < 0.05$ ）。自験 AAV 死亡 5 例は寛解例に比較して CRP、LDH が有意に高く、白血球、赤血球、血小板が有意に低かった（ $P < 0.05$ ）。感染死例の病原菌として真菌（アスペルギルス）が多かった【結論】AAV の感染症リスク因子の特性を明らかにした。

### 多発性動脈炎の病像の比較 -1984 年・95 年・98 年度全国調査より-

橋本 博史

順天堂大学膠原病内科

1984 年度・95 年度・98 年度の多発性動脈炎の全国調査より、年代による病像の変遷と ANCA の有無による病像の違いを検討した。1984 年度と 95 年度の比較では、年齢は 95 年度で高齢で診断され、痙攣発作、気管支喘息、腎梗塞、クリオグロブリン陽性の頻度が 95 年度で減少し、浮腫、網状皮斑、神経炎、血痰、肺浸潤、間質性肺炎、低血色素、血小板増多、腎機能値異常、高 LDH 血症、抗核抗体陽性の頻度が増加していた。死因は腎不全、脳血管障害の頻度が減少し、呼吸不全の頻度が増加していた。治療ではプレドニゾロン換算 60mg 以上、ステロイドパルス療法、免疫抑制剤、血漿交換療法の使用頻度が増加していた。ANCA の有無による病像の比較は 95 年度・98 年度の調査をもとに検討した。ANCA 陽性症例は陰性症例と比較して診断時年齢や急性糸球体腎炎の頻度に有意差を認めしたが、高血圧、肺出血、間質性肺炎の頻度には差異を認めなかった。84 年度との比較で、腎障害による死亡が減少した半面、呼吸器障害による死亡の割合が増加し、呼吸器障害の克服が今後の課題と考えられた。ANCA の有無による比較では、侵される血管のサイズによって肉眼的 PN (CPN) と MPA という疾患概念を規定できるかどうか今後の課題と考えられた。95 年度 PN と診断された ANCA 陽性症例と 98 年度 CPN 又は MPA と診断された ANCA 陽性症例の比較において、前者は全身症状に加えて肺疾患が多い傾向が見られ、病像の違いが示唆された。

[Ⅲ]

研究報告

## 1. SF-36を用いた中・小型血管炎患者の 健康関連QOL調査結果

黒沢美智子、稲葉 裕(順天堂大学医学部衛生学)

中林公正(杏林大学医学部第一内科)

小林茂人(順天堂大学医学部膠原病内科)

福原俊一(京都大学大学院医学研究科社会健康医学系理論疫学)

### [研究要旨]

難病対策は原因究明、治療方法の確立を目指す施策に加えて患者の QOL の向上を目指した施策が必要とされている。当分科会でも中・小型血管炎の QOL 評価法を確立することを目的に、short form 36(SF-36)日本語版および患者の症状、所見を組み合わせた評価票を作成し、平成9年度より調査を開始した。回答は平成12年12月末までに結節性動脈周囲炎(cPN 13例、mPN 22例)、WG(ウェグナー肉芽腫症)9例、AGA(アレルギー肉芽腫性血管炎)13例、MRA(悪性関節リウマチ)28例、その他9例の計94例が得られた。男41例(44%)、女53例(56%)で男女とも約8割が50才以上であった。医師記載の患者の病状は「寛解・非活動性」が約半数、「軽症」が21%、中等症が22%、重症は5%であった。今回は限られた対象数ではあったが、健康な日本人と比較すると中・小型血管炎患者はQOLの全ての構成要素が低いことがわかり、いくつかの特定疾患患者を対象に行われた結果とほぼ同様の結果であった。全スケールの中でも特に身体機能が低く、「言語障害」、「お腹の手術」、「むせる」、「手足に壊死」、「半身麻痺」を有する人で顕著に低かった。症状の有無、重症/軽症で各スケールの偏差値の差が大きかった項目と偏差値をQOLを向上させる目安として示し、いくつかの症状については緩和されればQOLは健康な日本人の平均に近くなることがわかった。全疾患について多変量解析を行った結果、重症度、年齢(低)、全身症状、皮膚症状、循環器症状、上気道症状がいくつかのスケールと関連している。今後、同様の研究が他の難病でも行われるようになれば、様々な検討を加えることができるようになると思われる。

KEY WORDS=SF-36、QOL 評価票、ウェゲナー肉芽腫症、結節性動脈周囲炎、MRA、アレルギー性肉芽腫性血管炎

#### [研究目的]

難病対策は原因究明、治療方法の確立を目指す施策に加えて患者の QOL の向上を目指した施策の推進が必要とされ、特定疾患の研究班でも患者の QOL の向上につながる医療・福祉の在り方を研究する事が求められている。当分科会でも中・小型血管炎の QOL 改善のための QOL 評価法を確立することを目的に調査を行った。

#### [研究方法]

中・小型血管炎の QOL については健康関連の QOL 測定に国際的に使用されている short form 36(以下 SF-36)日本語版 V.1.20 を用い、それに患者の症状や所見を組み合わせた評価票(資料 1)を作成し、平成 9 年度より調査を開始した。対象疾患は古典的結節性動脈周囲炎(以下 cPN)、顕微鏡的結節性動脈周囲炎(以下 mPN)、ウェゲナー肉芽腫症(以下 WG)、アレルギー肉芽腫性血管炎(以下 AGA)、悪性関節リウマチ(以下 MRA と略)である。SF-36 は身体機能 : Physical Functioning(以下 PF)、身体的日常役割機能 : Role-physical(以下 R-PH)、身体の痛み : Bodily Pain(以下 PAIN)、全体的健康感 : General Health(以下 GH)、活力 : Vitality(以下 VITAL)、精神的日常役割機能 : Role-Emotional(以下 R-EM)、社会生活機能 : Social Functioning(以下 SOCIAL)、心の健康 : Mental Health(以下 MENTAL)、の 8 つのサブスケールから構成されている(表 1)。今回、一般の健康な日本人と比較するために性・年齢を補正して各スケールの偏差値を求め、患者や担当医記載の症状や所見との関連を分析した。

#### [結果]

平成 12 年 12 月末までに cPN 13 例、mPN 22 例、WG9 例、AGA13 例、MRA28 例、その他 9 例の計 94 例の回答が得られた。疾患別に 20 例を目標に収集し、mPN や MRA は達成できたが、WG は 9 例と少なかった。

表 2 に対象者の性・年齢分布を示す。男 41 例(43.6%)、女 53 例(56.4%)で男女とも 50 才以上が約 8 割を占めていた。診断根拠は臨床診断が 42 例(44.6%)、臨床診断+病理診断が 46 例(48.9%)であった。

合併症があったのは 34 例(36.2%)で、内容は小腸穿孔、消化管出血、萎縮性胃炎、胆石、座骨神経痛、末梢神経障害、クリプトコッカス髄膜炎、右脳髄膜腫、シェーグレン症候群、心膜炎、中耳炎、甲状腺機能亢進症、糖尿病、左腎臓摘出、尿路感染症、顕微鏡的血尿、間質性肺炎、高血圧、大腿骨頭無腐性壊死、皮下出血、

腰椎すべり症、等であった。

性別の患者数は cPN で男が多く、MRA では女が多かったが他はほとんど同じ割合であった(表 3)。

表 4 に対象者の有臨床所見割合を示す。末梢神経症状を有する人の割合が 5 割強と最も多く、皮膚症状(37.2%)や間質性肺炎・肺線維症、全身症状(26.6%)、腎症状(24.5%)、下気道症状(23.4%)、循環器症状(23.4%)を有する人の割合も多かった。

表 5 に患者が記載した症状を示す。最も多かったのは「両手あるいは両足に力が入りにくい」の 69%、「手足がしびれてつらい」「筋肉痛、関節痛に悩まされたことがある」が共に 48%であった。逆に「言語障害」や「お腹の手術を受けた人」は少なかった。

医師が記載した現在の患者の状態は「寛解・非活動性」が約半数で、「軽症」が 21%、中等症が 22%、重症は 5%であった。疾患別では cPN は寛解・非活動性と重症例の割合が多く、軽症や中等症の割合が少なかった。mPN と AGA は中等症、WG は軽症がやや多かったが、他はほぼ同様の分布であった(表 6)。

図 1 に中・小型血管炎患者の SF-36 の各スケールの偏差値を示す。健康な日本人の平均を 50 点とすると全スケールの平均偏差値は 40 点未満で、特に PF スケールの偏差値が 27.9 と最も低かった。

性別の偏差値は R-EM スケールにのみ差が認められ、女で有意に低かった(表 7)。

表 8 に疾患別の各スケール別偏差値を 10 点代～ 40 点代まで色分けして示す。全疾患の全スケールが日本人の平均よりも低かった。疾患別の偏差値は PF で差が認められ、WG の偏差値は 40.8 と高く、MRA は 18.0 と低かった。

図 2 ～ 6 まで健康な日本人の平均を 50 点として疾患別の各スケール別の偏差値を示した。QOL が疾患の中で比較的高かったのは WG で、MRA は全てのサブスケールの偏差値が 40 未満と低かった。

表 9 は医師記載、患者記載の症状「あり」の場合の各スケールの偏差値を点数で色分けしたものである。各症状を有する場合はほとんどが偏差値 40 点未満であった。VITAL や R-EM、MENTAL、PAIN は偏差値 30 点代を示す症状が多かったが SOCIAL では偏差値 20 点代の症状もかなり多かった。GH や R-PH では 20 点未満の偏差値を示す症状も見られ、PF では偏差値 20 点未満に加え、10 点未満の低い偏差値を示す症状も多かった。

表 10 に各疾患別、スケール別に偏差値 20 点未満の症状を示す。cPN や AGA、MRA では各スケールで低い偏差値を示す症状が多く見られ、特に PF の偏差値で顕著であった。

図 7 に PF の偏差値が大きく改善される項目(症状)と期待される偏差値を示



す。例えば全対象疾患で「筋肉痛、関節痛」がある場合、PFの偏差値は21.9であるが、症状がない場合は偏差値33.8である。同様にcPNで「両手足に力が入り難い」場合、PFの偏差値は14.2と低いがこの症状がない場合の偏差値は55.9である。図7～14には各症状の有無で偏差値の差が大きい項目を、症状の改善でQOLを大きく向上させる項目として示した。図8に示すようにmPNは「患者記載重症度」や「医師記載の重症度」が重症→軽症になれば偏差値は13.7→48.9、27.3→47.5となり、cPNは「両手足に力が入りにくい」がなければ偏差値は22.8→55.9と健康な日本人の平均よりも高かった。PAINはcPNの「医師記載の重症度」や「皮膚症状」、「両手足に力が入り難い」がなければ、偏差値は健康な日本人の平均よりも高かった。(図9)。GHはcPNとMRAは「両手足に力が入り難い」がなければ健康な日本人の平均より高く、cPNでは「両手足先の壊死」、「皮膚症状」がなければ偏差値は46.9、46.2と日本人の平均に近かった(図10)。VITALはmPNでは「重症度」、「息切れ」、AGAでは「耳が聞こえ難い」がなければ、全体では「重症度」を改善できれば、かなり良好であった(図11)。SOCIALはcPNでは「重症度」と「皮膚症状」がなければ偏差値は各16.9→53.8、27.07→50.6と健康な日本人の平均よりも高く、「筋肉痛・関節痛」がなければ偏差値は20.1→45.6と良好であった(図12)。R-EMはWGでは「排便・排尿に支障」がなければ26.8→56.7となり、cPNでは「手足に力が入りにくい」がなければ38.5→54.7と健康な日本人の平均よりも高かった(図13)。また、cPNでは「筋肉痛、関節痛」と「皮膚症状」がなければ21.6→48.4、31.5→48.7とかなり良好であった。MENTALはcPNでは「全身症状」「発熱」「筋肉痛、関節痛」、全体では「お腹の手術」、「むせて食べにくい」「重症度」「息切れ」等を改善できれば良好であった(図14)。

表11～18まで多変量解析の結果を示す。基準変数を各スケールの偏差値とし、説明変数を性、年齢、疾患、臨床症状、重症度として変数減少法による重回帰分析を行ったが、性、年齢、疾患はF値が小さくても除かなかった。PFには重症度が大きく関連しており、重症と疾病のMRAと年齢(低)が偏差値を低くしていた。R-PHは年齢(低)と全身症状、皮膚症状が偏差値を低くしていた。PAINは循環器症状と上気道症状と関連しており、GHは重症度と関連し、重症、年齢(低)、皮膚症状、上気道症状を有すると偏差値は低かった。VITALは重症度、上気道症状と関連していた。R-EMは全身症状、疾患(MRA)と関連していた。SOCIALは全身症状と関連しており、MENTALは消化器症状、上気道症状と関連していた。表19に多変量解析の結果のまとめを示した。

#### [考察]

平成9年度から本調査を開始し症例を収集してきたが最終的に収集すること

ができたのは 94 例であった。調査対象疾患は全国でも患者数が少なく、PN 患者数は約 1,400 例、MRA は約 4,000 人、WG は約 670 例、AGA は調査されることがないため不明である<sup>2)</sup>。各疾患で 20 例以上の収集を目指したが、これ以上の収集は困難であると考えた。これまでの報告によると対象疾患の性比は PN と WG が 1:1、MRA が 1:2 であった<sup>2)</sup>が、調査対象者の性比もこれとほぼ同様であった(表 3)。また、年齢も cPN の発症年齢は 50 ～ 60 代、WG は男が 30 ～ 60 代、女が 50 ～ 60 代とされ、MRA の診断年齢は 50 代とされている<sup>2)</sup>ので、今回の調査対象者もほぼ同様の分布であった。

cPN の臨床症状は発熱、体重減少、高血圧、腎不全、腎梗塞、脳出血、脳梗塞、心筋梗塞、消化管出血、多発単神経炎<sup>2)</sup>等とされているが、本調査対象者は末梢神経、皮膚、消化器、循環器症状を有する割合が高かった。mPN は急速進行性腎炎、肺出血、間質性肺炎、紫斑、皮下出血、虹彩炎、多発単神経炎を有するとされている<sup>2)</sup>が本調査対象者も腎症状、末梢神経症状、間質性肺炎・肺繊維症を有する割合が高かった。WG の臨床症状は発熱、体重減少、上気道症状、肺症状、急速進行性腎炎、紫斑、多発関節炎等とされている<sup>2)</sup>が、本調査対象者も上気道症状、末梢神経症状、間質性肺炎・肺繊維症を有する割合が高かった。MRA は多発関節炎、発熱、皮下結節、紫斑、筋痛、筋力低下、間質性肺炎、胸膜炎、多発単神経炎、消化管出血、上胸膜炎、皮膚の潰瘍、梗塞、四肢先端の壊死等を有するとされているが<sup>2)</sup>、本調査対象者も皮膚、末梢神経、間質性肺炎・肺線維症を有する割合が高かった。AGA では気管支喘息、多発神経炎、消化管出血、紫斑等を呈する<sup>2)</sup>とされているが本調査対象者は末梢神経、全身、下気道症状を呈する割合が高かった。全体では末梢神経症状が最も多く、皮膚症状や間質性肺炎・肺線維症、全身症状、腎症状、下気道症状、循環器症状を有する人の割合も多く、患者が記載した症状も「両手あるいは両足に力が入りにくい」、「手足がしびれてつらい」「筋肉痛、関節痛に悩まされたことがある」等、対象疾患に特徴的な臨床症状と同様の症状を有していた。本調査対象者は各疾患の特徴を有していると考えられる。

今回の調査で中・小型血管炎患者の SF-36 の全スケールは健康な日本人の平均より低いことがわかった(表 8、図 1)。SF-36 を用いた研究で健康な日本人との比較を行った報告はまだ多くないが、いくつかの特定疾患患者を対象に行われた結果もほぼ全スケールで平均を下回っており、同様の結果を示している<sup>34)</sup>。本調査では 8 つのスケールの中で PF が最も低かったが、他の研究でも脳・神経・筋疾患の難病では身体機能が最も低値を示している<sup>4)</sup>。本調査の有症状別 PF スケールの平均偏差値は「言語障害」、「お腹の手術」、「むせる」、「手足に壊死」、「半身麻痺」、等で顕著に低く、これらの症状が身体機能(PF)を低くしていると思われる。各疾患別に各スケールの偏差値が 20 点未満だった項

目(症状)を示したのが表 10 である。cPN では身体機能(PF)を低下させている症状は「全身症状」、「消化器症状」、「言語障害」、「むせる」、「頭痛」、「発熱」、「筋肉・関節痛」、「お腹の手術」等、とかなり多く、これらを改善できれば QOL の身体機能は改善されると考える。また cPN では「言語障害」が改善できれば QOL の身体的日常役割機能(R-PH)、全体的健康感(GH)、心の健康(MENTAL)の向上が期待できると考える。

図 7 ~ 14 には症状の有無、「重症」と「軽症」で各スケールの偏差値に差が大きかった項目を示し、対象者の各症状がなしの場合と重症度が軽症である場合の偏差値を、症状が改善された場合に期待される偏差値として示した。図に示した症状が緩和もしくは消失すれば、QOL の各構成要素の向上が期待できると考えた。いくつかの症状が取り除かれれば QOL は健康な日本人の平均に近くなり、中には健康な日本人の平均よりも高くなる項目もあった。表 10 と同様に、項目によっては疾病そのものに特有の症状であったり、改善が望めないものもあると思われるが、どのような症状が改善または緩和されれば各疾患の QOL の構成要素が向上するかという目安になると考える。

多変量解析(重回帰分析)は各疾患別に行いたいと考えていたが、症例数が少なかったため実施できず、全対象疾患の各スケールについて性、年齢、疾患を補正し、医師記載の症状を説明変数として分析をした(表 11 ~ 18)。「重症度」は身体機能(PF)、全体的健康感(GH)、活力(VITAL)と関連しており、「年齢(低)」は PF(身体機能)、R-PH(身体的日常役割機能)、GH(全体的健康感)と関連していた。「全身症状」が改善できれば QOL の R-PH(身体的日常役割機能)、R-EM(精神的日常役割機能)、SOCIAL(社会生活機能)は向上し、「皮膚症状」が改善できれば QOL の R-PH(身体的日常役割機能)、活力(GH)が向上する。また、循環器症状が改善できれば QOL の身体の痛み(PAIN)、上気道症状が改善できれば身体の痛み(PAIN)、活力(VITAL)、全体的健康感(GH)、心の健康(MENTAL)の QOL が改善できると考える。

今回は限られた対象数ではあったが健康な日本人と比較すると、中・小型血管炎患者は QOL の全ての構成要素で低いことがわかり、そのなかでも特に身体機能が低いことがわかった。また QOL の各構成要素の偏差値を低くしている症状等がわかり、QOL を向上させるための目安として示すことができた。

今後、同様の研究が他の難病でも行われるようになれば、様々な検討を加えることができるようになると思う。

[参考文献]

- 1) 福原俊一、日野邦彦、加藤孝治 他:C型肝炎ウイルスによる慢性肝疾患の Health Related QOL の測定.肝臓,38,10:586-595,1997
- 2) 厚生省保健医療局疾病対策課監修.難病の診断と治療指針.1997.
- 3) 福原俊一、他.SF-36 を用いたベーチェット病患者の健康関連 QOL の測定と検討.厚生省特定疾患免疫疾患調査研究班ベーチェット病分科会平成 10 年度報告書.p160-164,1998.
- 4) 難病患者に共通の主観的 QOL 尺度と Short Form 36 Health Survey を用いた、QOL 得点の難病疾患別比較及び国民標準値との比較.厚生省特定疾患特定疾患の疫学に関する研究班平成 12 年度報告書. in press,2001.

表 1 SF-36 の各サブスケールと構成内容

各サブスケール	低スコア	高スコア
Physical Functioning 身体機能	自分でお風呂に入ったり着替えが難しい。	激しい活動、一生懸命走ったり激しいスポーツができる。
Role-physical 身体的日常役割機能	身体的な理由で仕事や普段の活動が難しかった。	仕事や普段の生活に身体的な問題はなかった。
Bodily pain 身体の痛み	非常に激しい身体の痛みがありいつもの仕事が多まげられた。	身体の痛みはなかった。
General Health 全体的健康感	他の人に比べて病気になるやすい。	健康状態は非常によい。
Vitality 活力	疲れはてていた。	活力にあふれていた。
Role-Emotional 精神的日常役割機能	仕事や普段の活動が心理的な理由で多まげられた。	仕事や普段の活動が心理的な理由で多まげられることはなかった。
Social Functioning 社会生活機能	家族、友人、近所の人、その他の仲間とのつきあいが身体的、心理的な理由で多まげられた。	家族、友人、近所の人、その他の仲間とのつきあいが身体的、心理的な理由で多まげられることはなかった。
Mental Health 心の健康	神経質で落ち込んでいた。	落ちちついていて穏やかな気分。

表 2 対象者の性・年齢分布(調査時)

	男	女	計
-19	0 ( 0.0)	2 ( 3.8)	2 ( 2.1)
20-29	3 ( 7.3)	1 ( 1.9)	4 ( 4.3)
30-39	2 ( 4.9)	4 ( 7.5)	6 ( 6.4)
40-49	3 ( 7.3)	2 ( 3.8)	5 ( 5.3)
50-59	10 ( 24.4)	14 ( 26.4)	24 ( 25.5)
60-69	14 ( 34.1)	18 ( 34.0)	32 ( 34.0)
70-	9 ( 22.0)	11 ( 20.8)	20 ( 21.3)
不明	0 ( 0.0)	1 ( 1.9)	1 ( 1.1)
	41 (100.0)	53 (100.0)	94 (100.0)

( )内は%

表 3 性別疾患別対象者数

	男	女	計
cPN	9 (69.2%)	4 (30.8%)	13 (100.0)
mPN	10 (45.5%)	12 (54.5%)	22 (100.0)
WG	4 (44.4%)	5 (55.6%)	9 (100.0)
AGA	6 (46.2%)	7 (53.8%)	13 (100.0)
MRA	8 (28.6%)	20 (71.4%)	28 (100.0)
その他	4 (44.4%)	5 (55.6%)	9 (100.0)
計	41 (43.6%)	53 (56.4%)	94 (100.0)

表 4 各症状を有する人の割合

症 状	有り (%)
全身症状	25 (26.6%)
皮膚症状	35 (37.2%)
腎症状	23 (24.5%)
中枢神経症状	6 ( 6.4%)
末梢神経症状	50 (56.4%)
上気道症状	10 (10.6%)
間質性肺炎・肺繊維症	33 (40.3%)
消化器症状	13 (14.0%)
循環器症状	22 (23.4%)
その他あり	9 ( 9.6%)

表 5 患者記載の症状

1. 腎臓障害のため血液透析を受けている	7 ( 7.4%)
2. 腎臓の機能障害があるとされている	23 (24.5%)
3. 息切れが強く駅の階段を休まないと登れない	36 (38.3%)
4. ぜいぜいして夜間座り込むことがある	12 (12.8%)
5. 鼻がつまって寝苦しい	13 (13.8%)
6. 視力が悪く読書やテレビを見ることが困難	20 (21.3%)
7. 耳が聞こえ難く、日常生活に支障がある	10 (10.6%)
8. 半身が麻痺して日常生活に支障がある	8 ( 8.5%)
9. 言語障害のため日常生活に支障がある	3 ( 3.2%)
10. むせたりするため、食事が食べにくい	8 ( 8.5%)
11. 頭痛が辛い	9 ( 9.6%)
12. 手足がしびれて辛い	45 (47.9%)
13. 手足の感覚が鈍いため、けがややけどあり	26 (27.7%)
14. 排便、排尿に支障がある	16 (17.0%)
15. 両手あるいは両足に力が入り難い	65 (69.1%)
16. 手先足先が、壊死になったことがある	15 (16.0%)
17. 筋肉痛、関節痛に悩まされたことがある	45 (47.9%)
18. 発熱に悩まされることが時々ある	26 (27.7%)
19. この病気のためお腹の手術を受けた	5 ( 5.3%)
20. 高血圧のため治療を受けている	27 (28.7%)

表 6 疾患別に見た現在の状態

	寛解/非活動性	軽症	中等症	重症	不明	計
cPN	9 (69.2%)	1 ( 7.7%)	1 ( 7.7%)	2 (15.4%)	0 ( 0.0%)	13 (100.0%)
mPN	9 (40.9%)	5 (22.7%)	7 (31.8%)	1 ( 4.5%)	0 ( 0.0%)	22 (100.0%)
WG	4 (44.4%)	3 (33.3%)	2 (22.2%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	9 (100.0%)
AGA	7 (53.8%)	2 (15.4%)	4 (30.8%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	13 (100.0%)
MRA	12 (42.9%)	8 (28.6%)	6 (21.4%)	2 ( 7.1%)	0 ( 0.0%)	28 (100.0%)
その他	4 (44.4%)	1 (11.1%)	1 (11.1%)	0 ( 0.0%)	3 (33.3%)	9 (100.0%)
計	45 (46.8%)	20 (21.3%)	21 (22.3%)	5 ( 5.3%)	3 ( 3.2%)	94 (100.0%)

表 7 性別の SF-36 の各スケールの偏差値

	男	女
Physical Functioning	32.4	24.3
Role-physical	35.1	31.5
Bodily Pain	39.3	36.2
General Health	34.2	37.4
Vitality	40.6	39.2
Role-Emotional	43.4	35.7 p<0.05
Social Functioning	37.1	32.7
Mental Health	38.4	36.1

表8 各疾患別SF36サブスケール偏差値

	古典的PN	顕微鏡的PN	ウェゲナー	AGA	MRA	全体
Physical functioning	23.9	34.9	40.8	21.0	18.0	27.9
Role-physical	30.4	39.7	30.2	31.4	31.3	33.2
Bodily Pain	40.0	40.4	33.4	40.2	33.2	37.6
General Health	30.0	38.6	40.9	34.0	34.8	36.0
Vitality	40.0	40.0	41.6	40.0	37.8	39.8
Role-Emotional	42.2	42.8	42.1	38.2	32.2	39.1
Social Functioning	39.7	34.1	35.1	34.4	30.6	34.6
Mental Health	37.5	38.9	37.3	37.9	34.5	37.1



 偏差値30点代  
 偏差値20点代  
 偏差値10点代

表9 各症状を有する場合の各スケールの平均偏差値

	P-F	R-PH	PAIN	G-H	VITAL	R-EM	SOCIAL	MENTAL
(医師記載)								
全身症状	24.8	27.5	34.8	31.3	35.7	36.5	29	34.2
皮膚症状	20.8	27.4	33.8	30.6	36	34.3	30.9	34.5
腎症状	34.9	34.5	38.1	39.4	38.3	43.8	36.9	39
中枢神経症状	31.1	31.7	37	40.4	41.1	32.8	36.7	39.5
末梢神経症状	23.8	32.9	36.2	34.9	39.4	37.6	32.2	35.8
上気道症状	26.7	25.9	30.1	30.7	34.1	37.6	28	32.9
下気道症状	21.2	32.7	36.9	30.4	37	36.2	32.8	35.3
消化器症状	15.6	27.1	34	30.4	33.7	33.6	28.8	30.7
循環器症状	25.9	27.7	30.9	32.7	34.9	34.8	28.1	34.2
(患者記載)								
腎障害で血液透析	44.8	37.6	38.9	41	43.3	44.4	41.7	38.9
腎機能障害あり	34.9	34.3	38.2	38.8	39.8	45.4	35.6	38
息切れが強い	23.1	28.5	32.7	31.1	35.6	36	29.5	33.2
ぜいぜいする	18.4	31.1	32.5	22.9	31.4	36.7	28.4	31.3
鼻つまり寝苦しい	31.6	28.3	29	28.9	32	35.2	26.4	30.8
視力悪い	24.5	31.4	32.6	37	35.6	37	32.6	35.7
耳が聞こえ難い	30.9	32.5	33.1	41.2	37.4	38.9	36.4	37.4
半身麻痺	13.7	34.3	35.9	34.2	37.1	35.1	32.1	35
言語障害	-9.3	8.2	28.1	18.4	32.1	26.3	22.4	22.8
むせて食べ難い	5.2	24.7	27.5	24.6	27.2	27.8	21.8	24.8
頭痛が辛い	21.6	25	29.2	31	34.6	32.7	25.2	30
手足のしびれ	21.3	32.7	35.6	34	38.4	35.5	30.3	34.6
手足の感覚鈍い	19	29.9	35.7	30.4	36.9	32.4	28.1	32.7
排便排尿に支障	28.2	35.3	36.5	37.5	41.8	34.3	30.3	35.7
両手足に力入り難い	21.9	30.7	35.5	32.9	38.1	35.8	31	35.7
手足先に壊死	11	20.4	25.1	10	25.1	39.3	25.8	34.2
筋肉痛、関節痛	20.8	31.6	33.6	32	37.5	33.9	31.2	33.8
発熱に時々悩む	26.3	28.5	35.4	29.3	34.5	33.7	28.8	32.9
おなかの手術	15	18.1	26.5	23.8	26.8	32.1	21.6	24.4
高血圧の治療	26.8	33	35.1	36.6	38.9	39.1	33.5	37.3

偏差値30点代  
 偏差値20点代  
 偏差値10点代  
 偏差値10点未満



表10 疾患別、スケール別偏差値20点未満の症状(1)

	P-F	R-PH	PAIN	G-H	VITAL	R-EM	SOCIAL	MENTAL
cPN								
全身症状	-20.2	14.4		0.1	16.1		16.9	15.4
皮膚症状	5.2	17.7						
下気道症状	3.1				10.8	19.2	18.0	
消化器症状	-13.1	14.1		11.8				
循環器症状	1.1			11.0				
腎機能障害あり	0.0							
息切れが強い	7.0			11.3				
ぜいぜいする	3.1				10.8	19.2	18.0	
視力悪い	-0.5	8.5						
言語障害	-43.6	0.6	14.8	-4.5			15.9	9.8
むせて食べ難い	-43.6	0.6	14.8	-4.5			15.9	9.8
頭痛が辛い	-43.6	0.6	14.8	-4.5			15.9	
手足のしびれ				19.4				
手足の感覚鈍い	18.3							
排便排尿に支障	14.0							
両手足に力入り難い	14.2							
手足先に壊死	11.0			10.0				
筋肉痛、関節痛	-18.1	10.5		10.4				
発熱に時々悩む	-20.2			0.1	16.1	14.4	16.9	15.4
おなかの手術	-43.6	0.6	14.8	-4.5			15.9	9.8
高血圧の治療	18.1							
mPN								
上気道症状				17.4				
手足先に壊死	9.7							
WG								
全身症状		17.9						
腎症状		11.3						
消化器症状	19.5		17.9	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
循環器症状		16.0	16.8					
腎障害で血液透析		5.6	14.2	15.1				
鼻つまり寝苦しい		11.4						
視力悪い		14.3						
耳が聞こえ難い		5.6						
頭痛が辛い						15.5		
手足の感覚鈍い		11.5						
手足先に壊死		11.5				15.5	15.5	
高血圧の治療		16.0	16.8					

偏差値10点未満  
 偏差値20点代

表10 疾患別、スケール別偏差値20点未満の症状(2)

	P-F	R-PH	PAIN	G-H	VITAL	R-EM	SOCIAL	MENTAL
AGA								
全身症状	-5.3	15.1					19.7	
皮膚症状	2.5	14.7		16.5				
末梢神経症状	8.6							
上気道症状	-7.5			18.6				
下気道症状	2.2			18.6				
消化器症状	14.1		12.2	2.9	2.3	15.8	7.6	6.0
息切れが強い	-5.3							
ぜいぜいする	-7.5							
半身麻痺	14.9							
言語障害	-16.5	15.7		14.3			19.1	
頭痛が辛い			19.4				17.1	
手足のしびれ	13.7							
手足の感覚鈍い	13.8							
両手足に力入り難い	15.9							
MRA								
全身症状	17.6							
腎症状	12.7							
中枢神経症状	6.0							
下気道症状	17.7							
消化器症状	11.9							
循環器症状	15.1							
視力悪い	3.9							
耳が聞こえ難い	-7.7							
むせて食べ難い	-5.9						18.4	
頭痛が辛い	12.1							
手足のしびれ	14.5							
手足の感覚鈍い	12.0						19.9	
排便排尿に支障	8.9							
両手足に力入り難い	15.6							
手足先に壊死	11.3							
筋肉痛、関節痛	17.5							
発熱に時々悩む	19.9							
おなかの手術	1.0							
高血圧の治療	14.9							

偏差値10点未満  
 偏差値20点代

表 11 多変量解析(重回帰分析)による Physical Functioning に関連する項目

項目	偏回帰係数	F 値	p 値
年齢	0.32	4.32	<u>0.04</u>
性		0.78	0.38
	男		
	女	- 3.54	
診断		4.80	<u>0.00</u>
	古典的 PN		
	顕微鏡的 PN	5.17	
	WG	13.25	
	AGA	- 3.17	
	MRA	- 11.94	
重症度(医)		6.98	<u>0.00</u>
	寛解		
	軽症	4.98	
	中等症	- 16.35	
	重症	- 24.48	
消化器症状		3.10	0.09
	なし		
	あり	- 10.71	
末梢神経		2.16	0.15
	なし		
	あり	- 6.51	

表 12 多変量解析(重回帰分析)による Role-Physical に関連する項目

項目	偏回帰係数	F 値	p 値
年齢	0.35	10.29	<u>0.00</u>
性 男		0.01	0.93
女	0.27		
診断 古典的 PN		1.50	0.21
顕微鏡的 PN	5.28		
WG	- 1.97		
AGA	0.07		
MRA	- 5.17		
重症度(医)寛解		1.09	0.36
軽症	2.92		
中等症	- 5.03		
重症	- 4.46		
全身症状なし		4.61	<u>0.04</u>
あり	- 9.48		
皮膚症状なし		4.20	<u>0.04</u>
あり	- 7.21		

表 13 多変量解析(重回帰分析)による Bodily Pain に関連する項目

項目	偏回帰係数	F 値	p 値
年齢	0.09	0.64	0.43
性 男		1.13	0.29
女	- 3.35		
診断 古典的 PN		1.43	0.23
顕微鏡的 PN	2.16		
WG	3.21		
AGA	0.25		
MRA	- 6.60		
上気道症状なし		5.02	<u>0.03</u>
あり	- 12.52		
循環器症状なし			
あり	- 10.71	8.74	<u>0.00</u>