

図1 術前血管造影：右総頸動脈の高度狭窄、左椎骨動脈は側副血行路より造影、左総頸動脈、両鎖骨下動脈は閉塞。

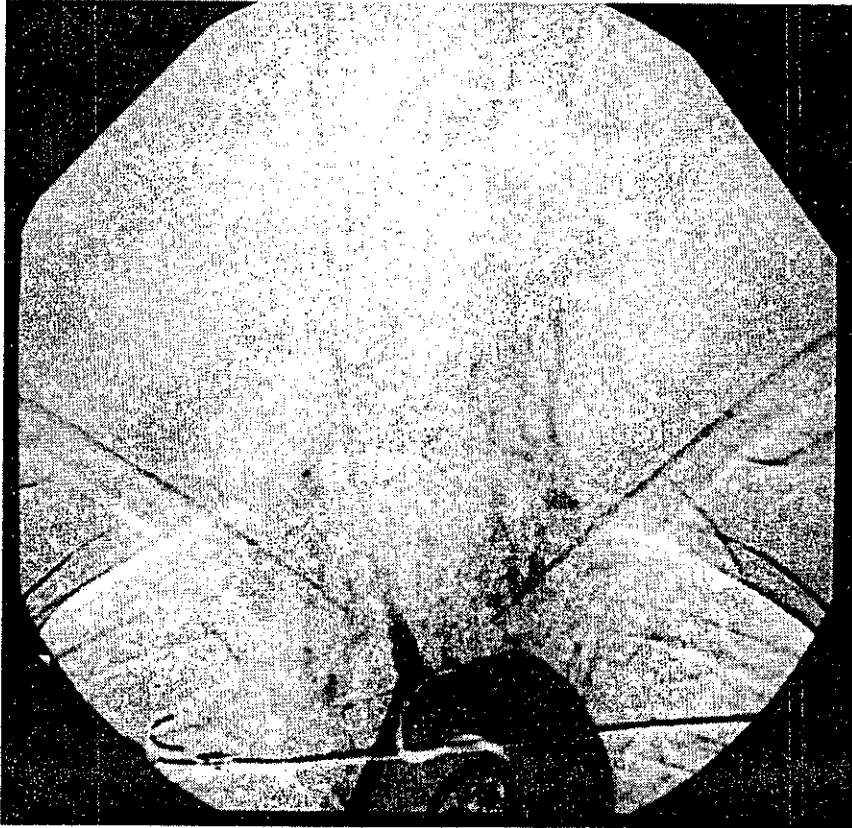


図 2 術後血管造影：吻合部狭窄は認めなかった。

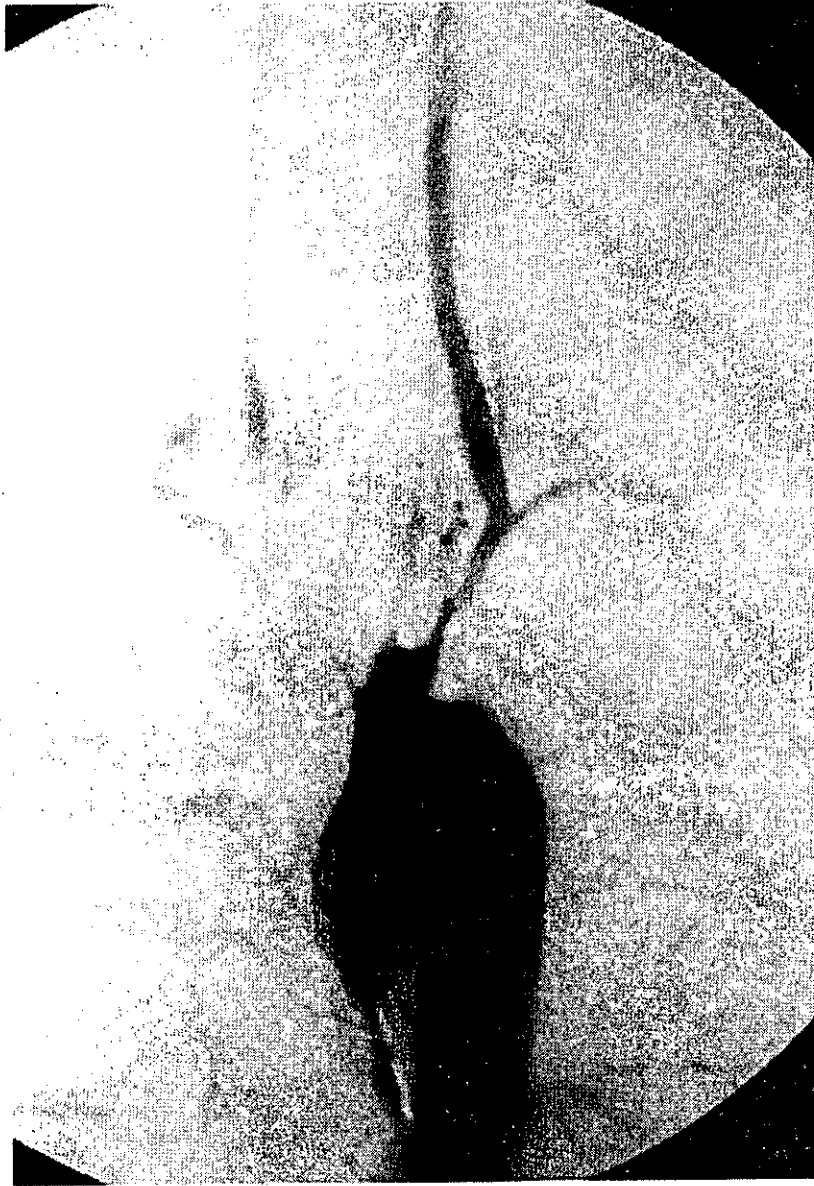


図3 術前血管造影：Y グラフト両脚部の狭窄。

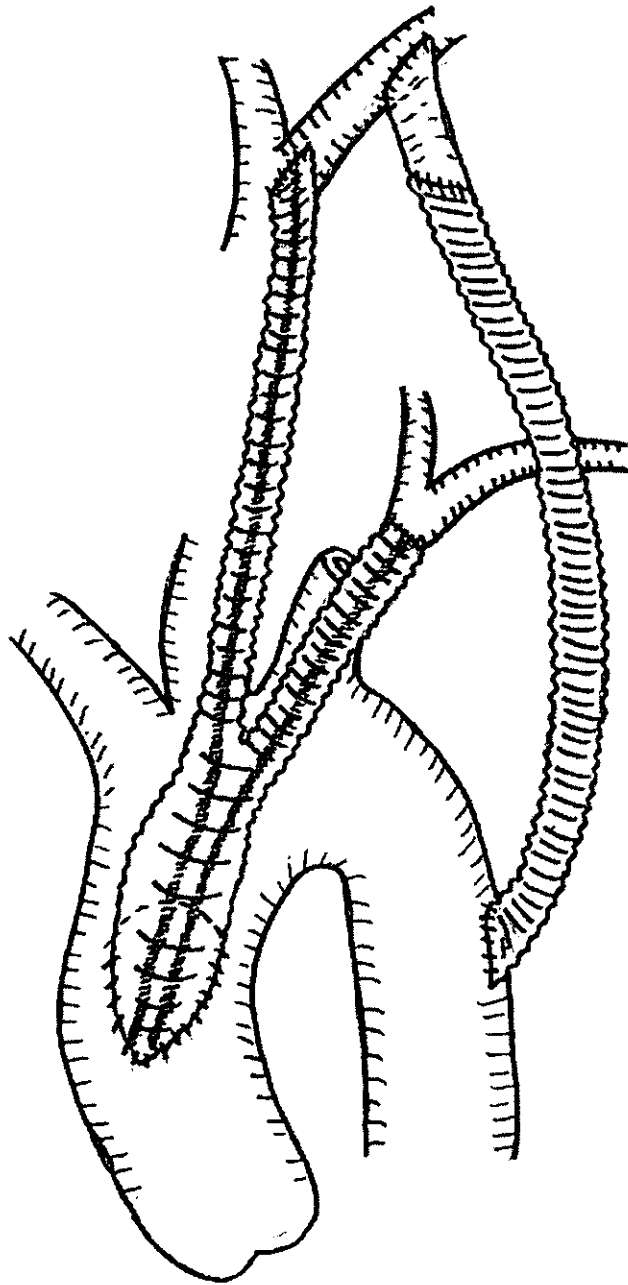


図 4 術式：下行大動脈から左内頸動脈に7mmダクロングラフトと大伏在静脈のコンポジットグラフトでバイパスした。

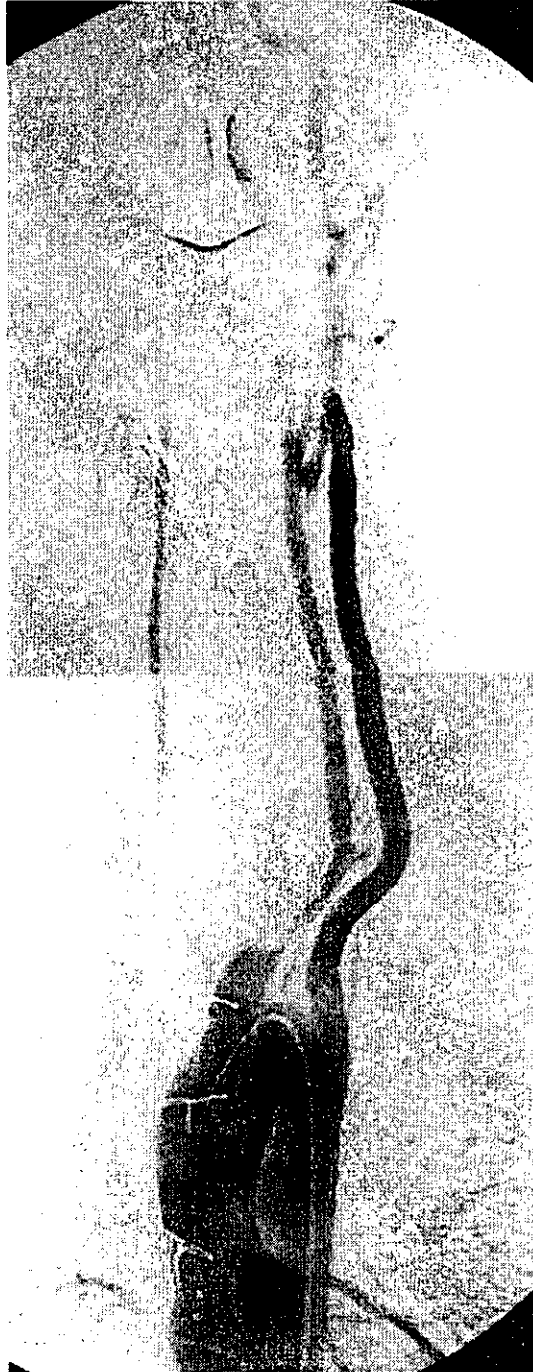


図5 術後血管造影：吻合部狭窄は認めなかった

## 28. 上肢 Buerger 病症例の検討

中島 伸之 (千葉大学医学部 第1外科)

増田 政久 (千葉大学医学部 第1外科)

平野 雅生 (千葉大学医学部 第1外科)

KEYWORDS=Buerger 病、上肢、血管造影

【要旨】 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)。全例著明な喫煙歴を有する男性であった。患肢は 6 肢であった。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、手掌弓の閉塞あるいは形成不全を全例に認めた。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】 喫煙歴著明な若年男性で上肢に限局した症状を示し、血管造影では手首以遠での限局した血管閉塞像示す疾患群の存在が示唆された。

### Upper Extremity Buerger's Disease

Nobuyuki Nakajima (Chiba University, School of Medicine, Department of Surgery 1)

Masahisa Masuda (Chiba University, School of Medicine, Department of Surgery 1)

Masao Hirano (Chiba University, School of Medicine, Department of Surgery 1)

The aim of this study is to evaluate the upper extremity Buerger's disease and its angiography. Four patients (6 limbs) with symptoms of upper extremity came to our outpatients department during November 1996 to October 2000. We evaluated their clinical symptoms and results of angiographies. One radial artery occlusion and one ulnar artery occlusion were found at the carpus. All patients had anomalies or occlusions of palmar arch and digital artery occlusion. They had less collaterals than Buerger's patients. We suggest new concept of disorder which occurs in male who has heavy

smoking history and has localized symptom which is due to peripheral arterial occlusion of upper extremity.

#### [目的]

Buerger 病の上肢動脈症状を示した症例においてその血管造影所見を中心に検討した。

#### [方法]

1996 年 11 月から 2000 年 11 月の間に当科で上肢症状を有し Buerger 病と診断され血管造影を施行しえた 4 例を対象とし、その臨床症状、血管造影所見および治療について検討した。

#### [結果]

症例を表 1 に示す。対象症例は 4 例 (6 肢) であり、その発症時年齢は 35 歳から 51 歳(平均 45.5 歳)であった。全例喫煙歴を有し Brinkmann Index は 680~1800 (平均 1087.5) と全例とも高値を示した。全例が男性であり、職業は事務職が 3 例、左官業が 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、橈骨動脈のみ認めるもの 1 肢、尺骨動脈のみ認めるもの 1 肢であった。血管造影検査所見は橈骨動脈・尺骨動脈は比較的保たれており変化は主として手首以遠にて認められた。橈骨動脈・尺骨動脈の閉塞が手首部での途絶閉塞をそれぞれ 1 例に認めた。症状に一致した部位での指動脈の閉塞・狭小化、また手掌弓の閉塞あるいは形成不全を全例に認めた。側副血行路発達、コークスクリュウ様変化も認められたが Buerger 病に比べその程度は乏しかった。同時期に 2 例に対して下肢動脈の血管造影も施行したがいずれも下肢動脈に明らかな所見は認められなかった。症例 1, 2, 4 の血管造影検査を示す (図.1)。治療は症例 1, 2, 3 では禁煙とリマプロストアルファデクスあるいはリマプロストアルファデクスおよびシロスタゾールの内服にて改善した。多指にわたり潰瘍形成を認めた症例 4 は入院にてアルプロスタジルの静注を行う必要があったが、退院後は禁煙とリマプロストアルファデクスおよびシロスタゾールの内服にて改善した。現在、全例禁煙と内服薬の継続で症状の軽減が維持されている。

#### [考察]

慢性の上肢動脈閉塞症は稀であり、糖尿病、閉塞性動脈硬化症、Buerger 病、Fibromuscular dysplasia などの上肢症状であることが多い。Buerger 病は四肢末梢動脈を多発性、分節的に侵す疾患であり上肢・下肢の複合病変は26～32%、上肢のみは28～10%と報告されている<sup>1), 2)</sup>。今回の我々の症例は全例上肢のみに所見を認められた。Buerger 病の上肢動脈病変については進藤ら<sup>3)</sup>が閉塞はなくても主掌を中心とした、針金様の血管全体の狭小化。橈骨動脈・尺骨動脈に閉塞が多く認められるが、症状とは必ずしも一致しない。手首以下では主掌弓の閉塞が主にみられ、これが症状発現をすることが多いなどとしているが、今回の検討では変化は主として手首以遠にて認められ、橈骨動脈・尺骨動脈の閉塞が手首部での途絶閉塞をそれぞれ1例に認めた。症状に一致した部位での指動脈の閉塞・狭小化、また手掌弓の閉塞あるいは形成不全を全例に認めた。側副血行路発達、コークスクリュー様変化も認められたが下肢 Buerger 病で認められるものに比べその程度は乏しかった。下肢 Buerger 病に比べ治療に反応性を示し、禁煙と内服にてコントロールが可能である。以上より喫煙歴著明な若年男性で上肢に限局した症状を示し、血管造影では手首以遠での限局した血管閉塞像示す疾患群の存在が示唆された。今後さらなる検討が必要と考える。

#### [参考文献]

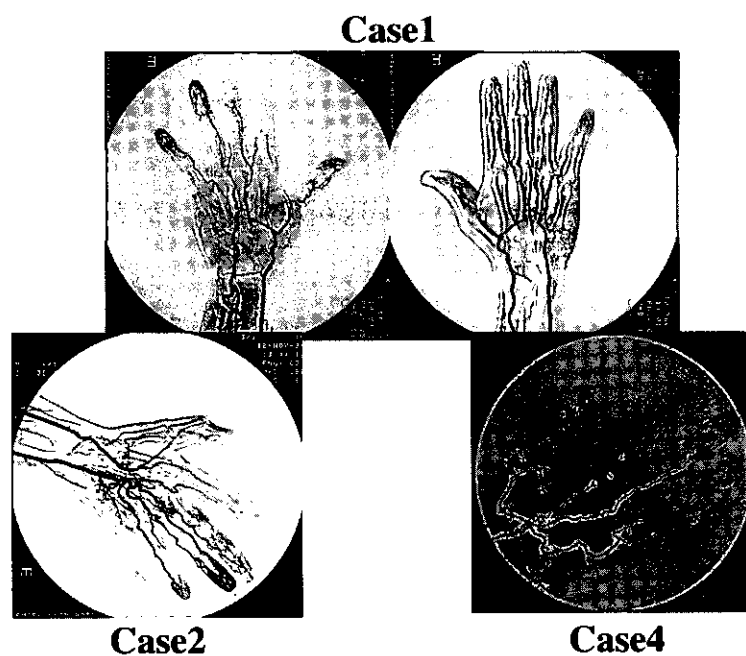
1. 佐久間まこと、安田慶秀:バージャー病における罹患動脈の検討;、140-143、
2. Penderson W C: Management of Severe Ischemia of the Upper Extremity; HAND SURGERY UPDATE II 24:107-120、1997
3. 進藤俊哉、鈴木修、神谷喜八郎、多田祐輔:Buerger 病の上肢動脈病変. : 177-182、



表.1 患者データ

	年齢	性別	罹患部位	潰瘍	職業	喫煙歴 (Brinkmann Index)
1	48	M	Rt.2,3指 Lt.2,3,4指	—	会社員 (管理職)	40本×28年 (1120)
2	35	M	Lt.1,2,3指	+	会社員 (事務)	40本×17年 (680)
•	51	M	Lt.4指	+	建築業 (左官)	30本×25年 (750)
•	48	M	Rt.2,3,5指 Lt.1,2,4指	+	自営業 (営業)	60本×30年 (1800)

図. 1 血管造影



## 29. 肺腎症候群の臨床的解析

有村義宏（杏林大学医学部第一内科）  
丸茂朋史（杏林大学医学部第一内科）  
藤井亜砂美（杏林大学医学部第一内科）  
中林公正（杏林大学医学部第一内科）  
長澤俊彦（杏林大学医学部第一内科）

KEY WORDS : 肺胞出血、急速進行性腎炎、抗好中球細胞質抗体

### [研究要旨]

目的：肺腎症候群（狭義）は、肺胞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。そこで、当院で経験した肺腎症候群の臨床的解析を行なった。[対象]NCGN と肺胞出血を呈した肺腎症候群 21 例。[方法]NCGN を糸球体係蹄壁の蛍光抗体染色パターンにより linear 型、granular 型、pauci-immune(PI)型の 3 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)年代別推移では、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。

## CLINICAL ANALYSIS OF PULMONARY RENAL SYNDROME

Yoshihiro Arimura (First Department of Internal Medicine, Kyorin University, School of Medicine),

Asami Fujii (First Department of Internal Medicine, Kyorin University, School of Medicine),

Kimimasa Nakabayashi (First Department of Internal Medicine, Kyorin University, School of Medicine),

Toshihiko Nagasawa (First Department of Internal Medicine, Kyorin University, School of Medicine)

Pulmonary renal syndrome, including alveolar hemorrhage and necrotizing crescentic glomerulonephritis (NCGN), is one of the most serious diseases induced by systemic vasculitis. Clinical features of 21

patients with pulmonary-renal syndrome experienced from 1980 to 1999 at Kyorin University Hospital were analyzed.

Pulmonary renal syndrome was classified into three patterns, linear, granular and pauci-immune NCGN by glomerular immunofluorescent staining pattern of immunoglobulin deposit. Twelve patients (57%) had pauci-immune pattern NCGN, 6 patients (29%) had granular pattern NCGN and 3 patients (14%) had linear pattern NCGN. The average age of patients with pulmonary syndrome was 54.2 years (54.2  $\pm$  17). Average age of patients with pauci-immune pattern NCGN was significantly higher than that of patients with granular pattern NCGN (pauci-immune pattern NCGN: 64  $\pm$  10 years, with granular pattern NCGN : 36  $\pm$  17 years). Female and male ratio was 2 : 1. The patients had poor prognosis, 16 patients (76%) required hemodialysis and 17 patients (81%) died. All patients with pauci-immune NCGN had myeloperoxidase specific anti-neutrophil antibody (MPO-ANCA) and the numbers of patients with pauci-immune NCGN increased during the recent 10 years, compared with the previous decade.

Early detection and treatment for pulmonary renal syndrome, especially pauci-immune NCGN with ANCA, are important to improve the prognosis.

#### [研究目的]

肺腎症候群 (狭義) は、肺胞出血と壊死性半月体形成性腎炎 (necrotizing crescentic glomerulonephritis: NCGN) による急速進行性腎炎 (rapidly progressive glomerulonephritis: RPGN) を呈し、血管炎による最も重篤な病態の一つである。本症候群は、非常に稀な疾患と考えられてきたが、近年抗好中球細胞質抗体 (anti-neutrophil cytoplasmic antibody : ANCA) の発見以来、報告例が増加してきている<sup>1) 2) 3) 4) 5)</sup>。しかし、その臨床所見の詳細は不明な点が多い。

そこで、今回、当院で過去 20 年間に経験した肺腎症候群について臨床的解析を行なった。

[方法] 対象は杏林大学第一内科および関連施設で 1980 年 1 月から 1999 年 9 月に経験し、腎組織で NCGN の所見を認めた肺腎症候群 21 例。また、対照として肺胞出血のない NCGN 33 例についても検討した。方法: 肺腎症候群の臨床所見について検討した。さらに、肺腎症候群を免疫蛍光抗体法による糸球体染色パターンより Linear 型、Granular 型、Pauci-immune (PI) 型の 3 つの病型に分類し、臨床的解析を行った。自己抗体は ANCA (native MPO, PR3 を

固相抗原とした ELISA)、抗 GBM 抗体(TypeIVcollagen NC1 を固相抗原とした ELISA)、抗 2 本鎖 DNA 抗体について検討した。なお NCGN は、半月体形成率が生検糸球体の 50%以上に認められた症例とした。

[結果]

1) NCGN における肺腎症候群の頻度：肺腎症候群は、同期間に認めた NCGN54 例中 21 例 (39%)であった。NCGN の病型別では、Linear 型 NCGN 5 例のうち 3 例(60%)に、PI 型 NCGN 28 例中 12 例 (43%)、Granular 型 NCGN 21 例中 6 例 (29%)に肺腎症候群を認めた

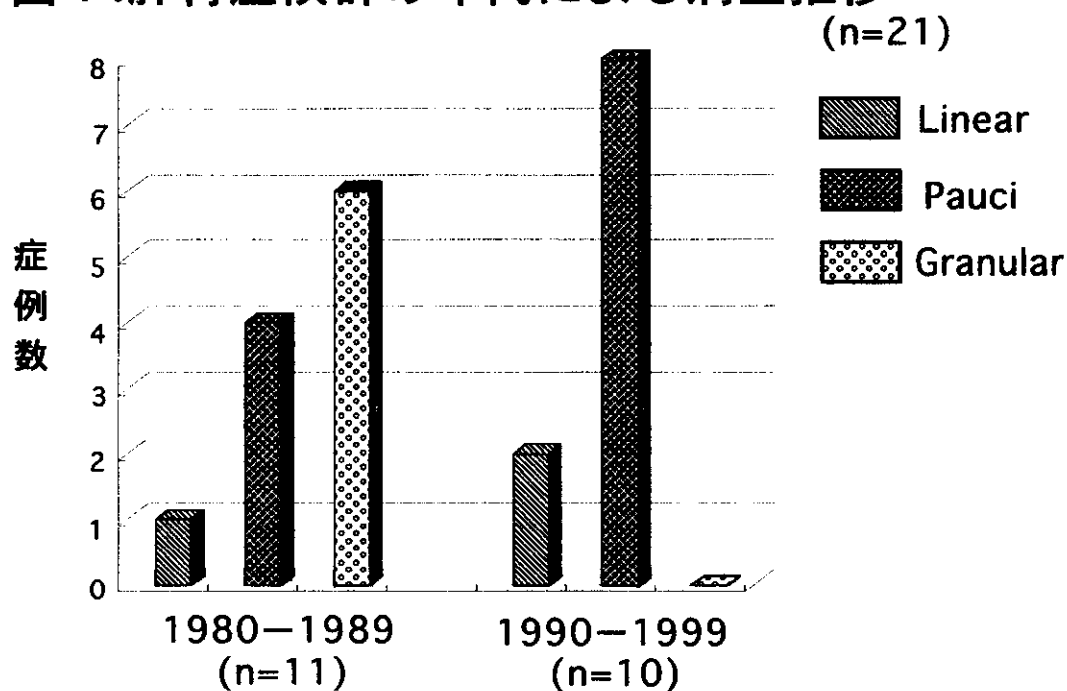
2) 肺腎症候群の病型別頻度：肺腎症候群 21 例のうち、PI 型が 12 例 (57%)、Granular 型が 6 例 (29%)、linear 型 が 3 例 (14%)と PI 型が最も多かった。

3) 肺腎症候群の病型と原疾患：Linear 型の 3 例の内訳は、 Goodpasture 症候群 2 例、全身性硬化症 1 例。PI 型の 12 例は全例が顕微鏡的多発血管炎であった。Granular 型 6 例は、SLE 5 例、IgA 腎炎 1 例であった。

4) 発症年齢、性差：肺腎症候群の発症年齢は  $54.2 \pm 17$  歳で、男女比は 1 : 2 と女性に多かった。NCGN のみの群の発症年齢は  $54.2 \pm 15$  歳、男女比は 1 : 2 であった。両群に有意な差は認められなかった。

5) 肺腎症候群の病型別・年齢・性差：発症年齢は、Linear 型  $49 \pm 10$  才、PI 型  $64 \pm 10$  才、Granular 型  $36 \pm 17$  才と PI 型が最も高年齢発症で、Granular 型が若年齢発症であった。性差 (男 : 女) は、Linear 型が 1 : 2、PI 型が 1 : 3、Granular 型が 1 : 1 であった。

図 1 .肺腎症候群の年代による病型推移



6) 肺腎症候群の年代による病型推移: 図 1 に示すように、病型別では 1980 年代に比べ、1990 年代では PI 型が増加し、Granular 型が減少していた。

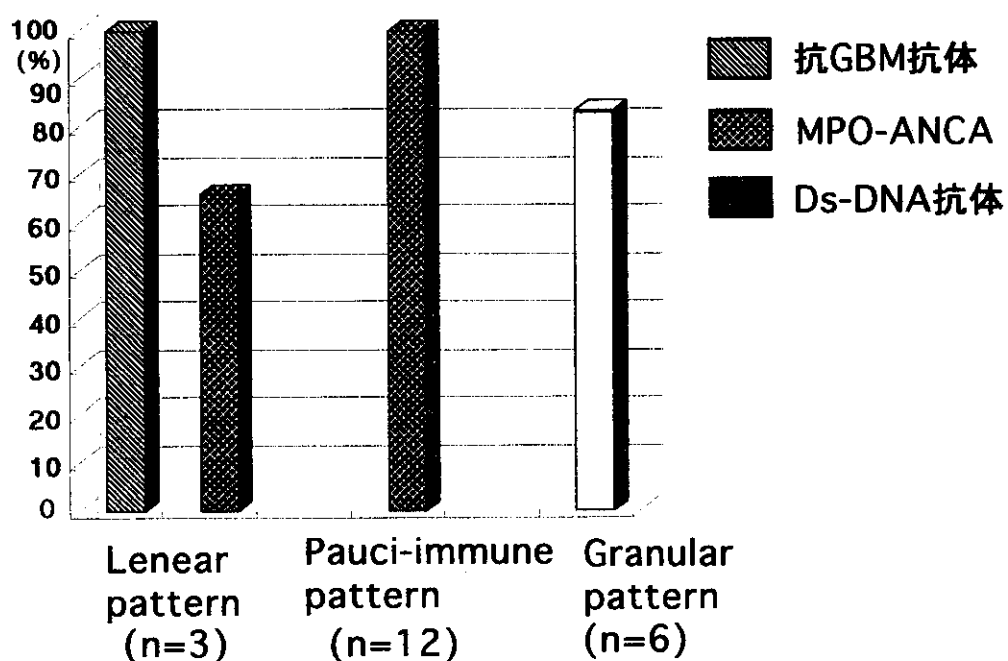
7) 肺腎症候群の呼吸器症状: 血痰を 18 例 (18/21:86%)、多量の喀血を 3 例 (3/21: 14%)、人工呼吸器必要とする重症の呼吸不全を 16 例 (16/21: 76%) に認めた。

8) 肺出血と腎障害の指摘時期: 肺腎症候群の中で、蛋白尿、腎不全などの腎障害を、血痰、呼吸困難、胸部 X 線写真での浸潤影などの肺胞出血所見より先に指摘された症例は 17 例 (17/21: 81%)であった。一方、肺胞出血を腎障害より先に指摘された症例は、3 例 (3/21: 14%)で、肺胞出血と腎障害を同時に指摘された症例は 1 例 (1/21: 4%)であった。

9) 胸部 X 線写真における肺胞出血の程度: 肺胞出血を両側の肺野に認めた症例は 19 例 (19/21: 90%) で、片側の肺のみの症例は 2 例 (2/21: 10%) であった。

10) ANCA 陽性顕微鏡的多発血管炎における肺胞出血の有無と検査所見: 肺腎症候群を呈した顕微鏡的多発血管炎例 (12 例)と、NCGN を認めるも肺腎症候群を呈しなかった顕微鏡的多発血管炎例 (7 例) の検査所見を比較では、肺腎症候群を呈した群で、MPO-ANCA 値、CRP が高く貧血も高度であった (MPO-ANCA: 肺腎症候群有  $634 \pm 705$  EU, 肺腎症候群なし  $408 \pm 235$  EU, CRP: 肺腎症候群有  $10.5 \pm 8.6$  mg/dl, 肺腎症候群なし  $5.7 \pm 5.8$  mg/dl, Ht: 肺腎症候群有  $9.1 \pm 1.7\%$ , 肺腎症候群なし  $8.6 \pm 1.3\%$ )

図 2. 肺腎症候群における自己抗体



11) 肺腎症候群における自己抗体: 図 2 に示すように、linear 型では 3 例全例で抗糸球体基底膜(anti-glomerular basement membrane: GBM)抗体を認め、

そのうち2例で MPO-ANCA を認めていた。PI 型では全例 MPO-ANCA を認めていた。また、Granular 型6例のうち5例で抗2本鎖 DNA 抗体を認めていた。

12) 予後：肺腎症候群21例のうち16例(76%)が透析治療を受け、17例(81%)が死亡した。肺腎症候群の予後は、NCGN のみの群での透析導入13例(13/33: 39%)、死亡8例(8/33: 24%)に比し有意に予後不良であった(透析導入:P<0.01, 死亡率:P<0.0001)。肺腎症候群の病型別予後では、Linear 型では3例(3/3: 100%)が透析治療を受け、1例(1/3: 33%)が死亡した。また、PI 型では8例(8/12: 67%)が透析治療を受け、10例(10/12: 83%)が死亡、Granular 型では5例(5/6: 83%)が透析治療を受け、6例(6/6: 100%)が死亡した。

13) 再発率：肺腎症候群の再発を認めた症例は、3例(3/21: 14%)で3例はいずれも MPO-ANCA 陽性の症例であった。このうち1例は、ANCA に加え抗 GBM 抗体も認めていた。

#### [考察]

肺腎症候群は、壊死性半月体形成性腎炎による急速進行性腎炎症候群と肺胞出血を呈する予後不良の病態である。本症は、血管炎で生ずる重症の病態で、発症頻度は非常に稀とされていた。しかし、近年血清中の ANCA や抗 GBM 抗体が同定できるようになり<sup>4) 6)</sup>、その報告例が増加している<sup>1) 2) 3) 4) 5)</sup>。

今回、肺腎症候群を蛍光抗体法による糸球体染色パターンにより、病型を分類し検討したところ、1990年代では1980年代に比べ ANCA 陽性である PI 型の肺腎症候群の増加が認められた。一方、1980年代で最も頻度が高かった免疫複合体腎炎である SLE による肺腎症候群は1990年代には認められなかった。これらの要因として、ANCA が同定できるようになり、PI 型肺腎症候群が診断できる機会が多くなったこと、抗 DsDNA 抗体の測定の普及などにより SLE が早期発見・治療され、重症である肺腎症候群に進展しないようになったことなどが考えられる。また、ANCA 関連血管炎や ANCA 関連の肺腎症候群は高齢者に多いことより、近年の高齢者の人口増加が ANCA 関連肺腎症候群の頻度の増加に関連しているのかもしれない。

肺腎症候群による肺胞出血は、両側性で人工呼吸器を必要とすることが多く重症であった。しかし、多量の咯血例は少なく多くは血痰程度であった。また、肺胞出血と腎症の発見時期を検討したところ、腎症を先に発見されていた症例が多かった。肺腎症候群と NCGN のみで肺胞出血がない群との比較では、肺胞出血群で透析導入率、死亡率が高かった。従って、血管炎により腎症を生じた場合には、この時期に十分な治療を行い、かつ肺出血の早期発見につとめることが重要と思われる。

[文献]

- 1) Jennette, J. C. Wilkman, A. S. Falk, R. J.: Anti-neutrophil cytoplasmic autoantibody-associated glomerulonephritis and vasculitis. *Am J Pathol* 1989;135: 921-931.
- 2) Arimura Y, Minoshima S, Kamiya Y et al : A case of Goodpasture's syndrome associated with anti-myeloperoxidase antibodies. *Internal Medicine* 31: 239-243,1992.
- 3) 有村義宏、箕島忍、長澤俊彦 他：ミエロペルオキシダーゼに対する抗好中球細胞質抗体陽性症例における肺病変の検討. *リウマチ* 1995;35 : 46-55.
- 4) 橋本博史 他：全国疫学調査による抗好中球細胞質抗体(ANCA 関連血管炎)の臨床的検討. 厚生省特定疾患免疫疾患調査研究班 難治性血管炎分科会 平成 10 年度研究報告 分科会長 橋本博史. 1999: 213-229.
- 5) 堺 秀人 他:RPGNの早期発見・治療に関する研究一指針・治療法の試案 一. 厚生省特定疾患 進行性腎障害調査研究班平成 10 年度研究業績. 27-41, 1999.
- 6) 長澤俊彦, 有村義宏, 成瀬卓二, 廣村桂樹, 桑原 隆, 菅原 照, 池田英紀, 梅景資子, 吉田 博 : Euro-Diagnostica 社製 ELISA キットによる抗糸球体基底膜抗体 (抗 GBM 抗体) の基礎的・臨床的検討. *臨床検査機器・試薬* 20 : 367-374, 1997.

### 30. ANCA 関連血管炎の感染症リスク因子の検討

吉田雅治 (東京医科大学八王子医療センター腎臓科)

吉川憲子 (東京医科大学八王子医療センター腎臓科)

矢野哲郎 (順天堂大学膠原病内科)

小林茂人 (順天堂大学膠原病内科)

橋本博史 (順天堂大学膠原病内科)

KEY WORD=ANCA 関連血管炎、ANCA、CRP、LDH、白血球、血小板、副腎皮質ステロイド、感染症、深在性真菌症

【研究要旨】 ANCA 関連血管炎 (AAV) の死因として最も多い感染症死を減らすために、厚生省難治性血管炎疫学調査 AAV 死亡 41 例および自験 AAV 死亡 5 例を対象として、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。厚生省疫学調査 AAV 死亡 41 例〔感染症 19 例 ( 群)、血管炎死 22 例 ( 群)〕を解析した結果、 群は 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 例中 4 例の感染症例の臨床所見は、対照とした寛解例に比較して CRP、LDH が有意に高く、ANCA 値、白血球、赤血球、血小板が有意に低かった ( $P<0.05$ )。感染症死の原因菌として真菌 (特にアスペルギルス症) が多かった。AAV の感染症のリスク因子として、白血球 (好中球) の低下、血小板の低下、ANCA 力価の低下、CRP 値の上昇、LDH 値の上昇が挙げられた。副腎皮質ステロイド 60mg/ 日以下の使用、中枢神経症候、消化管出血、肺出血の頻度が少ない特徴を有し、深在性真菌症 (アスペルギルス) 含めた早期診断、処置を含めた AAV の免疫抑制療法下の感染症対策の確立が重要である。

A Analysis of Risk Factor in Anti-Neutrophil Cytoplasmic Antibody associated Vasculitis with Infection.

Masaharu Yoshida ( Department of Nephrology, Hachioji Medical Center of Tokyo Medical University), Noriko Yosikawa (Department of Nephrology, Hachioji Medical Center of Tokyo Medical University), Tetsurou Yano (Department of Rheumatology, Juntendo Medical University), Shigeto Kobayashi (Department of Rheumatology, Juntendo Medical University), Hiroshi Hashimoto (Department of Rheumatology, Juntendo Medical University)



The aim of the study was to analyze of risk factors in patients with anti-neutrophil cytoplasmic antibody associated vasculitis (AAV), accompanied with infection. Retrospective study was performed on 41 dead patients with AAV (19:infection deaths, 22:vasculitis deaths) in a nationwide survey by the research committee of the Ministry of Health and Welfare of Japan, and we experienced 5 dead patients with AAV (4:infection deaths, 1:vasculitis deaths). We found a significant decrease of white bloodcell counts, lung hemorrhage, gastrointestinal bleeding, cerebro-vascular accident and administration of a dosage lower than 60mg/ day oral prednisone in dead AAV cases by infection. The incidence of fungal infection (especially aspergillosis) in our dead AAV cases by infection was high. These results indicate that in order to reduce infection rate in AAV ,the prednisone dosage should be reduced 60mg a day later on the induction immunosuppressive treatments, close observation of the infection risk factors (i.e.:C-reactive proteins, white blood cell counts, platelet cell counts, existence of fungus) must be performed.

#### 【研究目的】

厚生省難治性血管炎調査研究班と疫学研究班の合同調査による、ANCA 関連血管炎症候群 (AAV) の全国調査 230 例の解析の結果<sup>1)</sup>、パルス療法を含む副腎皮質ステロイド大量投与、免疫抑制剤の施行により 70%が軽快したが、12%は悪化し、17%が死亡した。死因は感染症が 37%と最も多く、次いで肺出血、多臓器不全の順であった。AAV の死因として最も多い感染症死を減らすための対策を確立することを目的に、厚生省難治性血管炎疫学調査の死亡例と自験 AAV 死亡剖検例を対象として、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。

#### 【研究方法】

厚生省難治性血管炎疫学調査 AAV の死亡例 41 例、および自験 AAV 死亡剖検例 5 例を対象とした。臨床症状、臨床検査所見を統計学的解析 (Fisher, t 検定) し、ANCA は C(PR-3)、および P(MPO)-ANCA サブセットを酵素抗体法により測定した。感染症リスク因子として、白血球 (好中球数)、CRP 値、血小板数、エンドトキシン定量、 $\beta$ -D グルカン値、真菌抗原 (アスペルギルス、クリプトコッカス抗原) を測定し、剖検例については感染症病因の同定のため特殊染色 (真菌染色他) を行った。

#### 【研究結果】

1. 厚生省難治性血管炎・疫学班による AAV 死亡例の臨床所見 (n=41)

表1に、厚生省難治性血管炎・疫学班による AAV 死亡例 41 例を、 群（感染症死：19 例）と 群（血管炎死：22 例）に分けて臨床所見について比較、統計学的処理（Fisher's test）により検定した結果を示す。年齢、性別、RPGN、腎不全に差は認めなかったが、肺出血、消化管出血、意識障害は 群が 群に比較して有意に少なかった（ $P<0.01$ ）。検査所見では CRP 増加、白血球増加、高 LDH 血症は両群で差はなかったが、低色素血症、血小板増多は両群とも低頻度であった。治療上、ステロイドパルス療法、免疫抑制剤、血漿交換の施行に両群に差異は認めなかったが、副腎皮質ステロイド剤〔プレドニン（PSL）60mg/日以下〕の投与は 群が 群に比較して有意に少なかった（ $P<0.05$ ）。

2. 感染症死 AAV 剖検例の呈示〔T.F.67 歳女性、PN（RPGN+急性間質性肺炎）〕図1に示すように、1999 年 5 月に全身倦怠、乏尿、浮腫、呼吸困難を呈し発症、白血球は  $21400/mm^3$ 、CRP は  $16.7mg/dl$  と著明な増加を示し、MPO-ANCA は 68EU と陽性を示した。血清クレアチニンは  $8.8mg/dl$  と上昇し、 $O_2$  投与を必要とする高度の呼吸器不全状態を呈した。MPO-ANCA 陽性肺腎症候群を呈し、PA と臨床的に診断し副腎皮質ステロイドパルス療法および後療法で 60mg/日のプレドニン（PSL）を投与し、血漿交換も併用した。呼吸困難は回復し、PSL を減量しながら血液透析を継続していた。CRP は低下し、MPO-ANCA も低下、正常化傾向を示したが、 $\beta$ -D グルカン値<sup>2)</sup> およびアスペルギルス抗原<sup>3)</sup> は持続陽性を認めたが、発熱、胸部症状の異常は示さなかった。7 月下旬より、急激に白血球が  $1800/mm^3$  と低下し、赤血球は  $Hb7.0g/dl$ 、血小板も  $1.7$  万/ $mm^3$  と低下し、高度の呼吸不全を呈したため、ステロイドパルス療法に血漿交換を併用し、同時に強力な抗菌、抗真菌療法を行ったが 8 月に永眠された。死亡後の剖検により、高度の肺アスペルギルス症<sup>4)</sup> による呼吸不全が死因と同定された。

### 3. 自験 AAV 死亡例と寛解例の臨床所見

表2に、自験 AAV 死亡剖検 5 例と、年齢、性をマッチした寛解 AAV 5 例の臨床所見を比較して統計学的解析をした結果を示す。

AAV 死亡例（ 群）は、寛解例（ 群）に比較して、CRP 値、LDH 値が有意に高く、白血球数、赤血球数（Ht）、血小板数が有意に低かった（ $P<0.05$ ）。自験 AAV 死亡 5 例中 4 例にアスペルギルス症、クリプトコッカス症が、1 例にブドウ球菌が同定された。

#### 【考察】

難治性血管炎である AAV の死因として最も多い感染症を減らすために、感染症リスク因子を厚生省難治性血管炎疫学調査 AAV 死亡例、および自験 AAV 死亡例を用いて解析した。厚生省難治性血管炎疫学調査 AAV 死亡 41 例は、 群：感染症死 19 例、 群：血管炎死 22 例に分類された。 群は 群に比較

して臨床所見上、肺出血、消化管出血、意識障害が有意に少なかった ( $P<0.01$ )。これは AAV の臨床経過を観察する上で、感染症の併発をきたしにくい臨床所見の特徴として実地臨床に参考になった。一方、治療上副腎皮質ステロイド (プレドニン (PSL) 投与量の 60mg/日の使用が、群は群に比較して有意に少なかった ( $P<0.05$ )。すなわち、AAV の寛解導入法および、再発時の副腎皮質ステロイドの投与量は 60mg/日以上を長期間続けることが感染症リスクを増加させる可能性を示している。この点は Keller らも<sup>3)</sup> AAV である WG155 例の長期観察した成績の中で、シクロホスファミドの投与が、WG の寛解導入、再発予防に必須であり、感染症併発のリスクを減らすためには寛解導入期の最初の 3~6 ヶ月にプレドニン (PSL) の投与量を 5~10mg/日に減量すべきと指摘している。次に、自験 AAV の感染症死例を寛解例と比較して臨床所見の特徴について観察した結果、CRP 値、LDH 値が有意に高く、白血球数、血小板数、赤血球数が有意に低かった。 ( $P<0.05$ )。自験 AAV 感染例の剖検例の感染要因を検索した結果、4 例中 4 例に真菌症、特に肺アスペルギルス症<sup>4)</sup>が多かった。自験 AAV 感染死剖検例 (T.F.) の臨床経過で示すように、ANCA 陽性の肺腎症候による血管炎症候を示した初期より、 $\beta$ -D グルカン陽性、アスペルギルス抗原が陽性で副腎皮質ステロイドパルス療法後、血管炎症候軽快後も、真菌抗原は陽性を示した。最終的に副腎皮質ステロイド治療中に白血球 (好中球) 低下、血小板低下を伴い、肺アスペルギルス肺炎による呼吸不全のため死亡した。白血病や癌患者に強力な抗癌剤治療を行う際の重症感染症の起原菌としては、3+3+2 ルール、すなわちグラム陽性菌として、1)  $\alpha$  溶連菌、2) 黄色ブドウ球菌、3) 表皮ブドウ球菌、グラム陰性菌として 1) 大腸菌、2) 肺炎桿菌、3) 緑膿菌、真菌として 1) カンジタ、2) アスペルギルスの予防、治療が重要である<sup>5)</sup>。全身性血管炎の慢性免疫抑制治療上の感染症リスクとしては、ニューモシスティスカーニ肺炎があり予防投薬として ST 合剤の内服治療が有効とされる<sup>6)</sup>。今回、AAV における感染症リスク因子の解析の結果により、AAV の感染症対策の試案を図 2 のごとく作製した。今後諸家の先生のご意見を伺い、改変を行い、AAV の感染症対策のマニュアルを確立することが臨床的に重要と思われた。

#### 【結論】

AAV の感染症リスク因子として、白血球 (好中球) の低下、血小板数の低下、ANCA 力価の低下、CRP 値の上昇がある。臨床症状として肺出血、消化管出血、中枢神経症候の頻度が少なく、治療上副腎皮質ステロイド剤 60mg/日以上の使用の長期間投与に注意を払い、深在性真菌症の早期診断、治療の処置が重要と思われた。EBM に基づく AAV の免疫抑制療法下の感染症対策の確立が必要である。

【参考文献】

- 1、橋本博史、矢野哲郎、吉田雅治 他：全国疫学調査による抗好中球細胞質抗体（ANCA）関連血管炎の臨床的検討。厚生省特定疾患調査研究班 難治性血管炎分科会 平成10年度研究報告書 分科会長 橋本博史、1999, 213-229
- 2、山口英世：真菌症の検査と診断、病原真菌と真菌症。南山堂、1999, 48-71.
- 3、Keller ER, Beuge n, Latza U et al : An interdiscliplinary approach to the care of patients with Wegener's granulomatosis. *Arth, Rheum.* 43:1021-1032, 2000
- 4、Axel A, Brakhage, Bernhard J eds : *Aspergillus fumigatus. Biology, Clinical Aspects and Molecular Approaches to Pathogenecity.* Karger, Tokyo, 1999,62-86
- 5、Pizzo PA : Management of fever in patients with eancer and treatment induced neutropenia. *N Eng J Med* 328:1323- 1332, 1993.
- 6、Langford CA : Chronic immuno suppressive therapy for systematic vasculitis.  
*Current Opin in Rheum* 9:41-47,1997.