

難治性血管炎に関する調査研究班と進行性腎障害調査研究班RPGN研究班 合同ワークショップ

診断基準と検査所見について 順天堂大学膠原病内科 小林茂人

1、MPAの診断基準について

前班長の長沢先生が、1996年にMPAの診断基準を作成した。その後、検証が行われ、感度、特異度が優れていることが明らかになった。

この診断基準（表1）は、3つの主要症候と共に、組織所見またはMPO-ANCA陽性が「確実例」の診断には重要になっている。主要症候および組織所見の規定はここに示すように問題はないと思われる。MPO-ANCA陽性について、厳密には、MPO-ANCAの値が弱陽性の場合など、「なにをもってANCA陽性とするか？」の疑問が残る。

MPAの診断基準は、MPAが全身性の血管炎である概念から発したが、臨床上、腎限局型（MPA200例のうち約30%）や肺限局型のMPAと考えられる症例が存在する。MPO-ANCA陽性で腎限局型の症例では、この診断基準では、「疑い例」に分類される。

2、MPAとPauci-immune型RPGN(腎dominant型)の初発症候の相違

使用したdataは疫学調査班と検討したANCA関連血管炎の全国調査の成績をもとに、MPAと確診された64症例とMPO-ANCA陽性で、かつ、RPGN、腎不全を初発症状に発症した全身性血管炎や膠原病などに当てはまらない58症例について比較致した。多くの各項目での差異はないが、関節痛、筋肉痛の項目はMPAで有意に陽性率が高く出た。腎症状は、当然であるが、RPGN群で、急性進行性腎炎、腎不全の項目に有意差が認められた。発症時の検査所見は、クレアチニン高値がRPGN群で有意に陽性率が高い他、その他の検査項目については差異はなかった。臨床経過中の症状、検査所見も比較したが、MPA群では全身の多くの臓器症状の陽性率が高く、RPGN群では、腎の症候、検査所見の異常が認められた。

3、ANCA測定法について

PR-3 および MPO以外の抗原を見落とさないために 間接蛍光抗体法をPR-3 および MPOに対するELISAを特に新しい患者については測定することが望ましい。ELISAに関する測定法の欧米の基準では、対照入院患者と比べ、血管炎患者血清が90%以上の特異度を示すことと記載されている¹⁾。標準血清が国内外ともになく、Kitや施設間の誤差を調整する、互換性を確立することが重要である。

4、海外の文献から

Bindiの報告²⁾では、病理上診断されたpauci-immune necrotizing GNの40症例をfollowしたところ、33症例が全身性血管炎の確診、または、疑い例であった。Guillevinの報告³⁾では、MPAにおいて、Rheumatologistの報告では、腎症の存在が低く報告されている。Rheumatologistの報告では、Nephrologistの報告と比べ、肺出血症例や多発性単神経炎が高いと述べている。

文献

- 1) Savige J et al. International Group for Consensus Statement on Testing and Reporting of Antineutrophil Cytoplasmic Antibodies (ANCA) Am J Clin Pathol 111:507-13,1999
- 2) Bindi P et al. Necrotizing crescentic glomerulonephritis without significant immune deposits: a clinical and serological study. QJM: 86:55-68,1993
- 3) Guillevin L et al: Microscopic polyangiitis-clinical and laboratory findings in eighty-five patients. Arthritis Rheum 42:421-30,1999

表1. 顕微鏡的多発血管炎(顕微鏡的PN) (難治性血管炎分科会案、1998)

顕微鏡的PNの診断基準

(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・後毛細血管細静脈の壊死、血管周囲の炎症性細胞浸潤

(3) 主要検査所見

- (1) MPO-ANCA陽性
- (2) CRP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) 確実(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中性の例

(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。

感 度：91-100% (n=23~29)

特異度：100% (n=65)

ANCA 関連血管炎ならびに腎炎に関する合同ワークショップ

診断基準、主として症候・検査所見について

杏林大学第一内科 有村義宏

【目的】近年、ANCA 測定が一般化するにつれ ANCA 関連腎炎による急速進行性腎炎の報告例が増加している。そこで ANCA 測定法、ANCA 陽性の評価、ANCA 値と病勢の関連について検討した。【対象と方法】MPO-ANCA 関連腎炎 59 例、各種膠原病を対象とし臨床所見と ANCA との関連を検討した。MPO-ANCA の測定は、MPO の由来の相違による検討を行った。【結果】1) 血液好中球由来と喀痰中の好中球由来の MPO を用いた測定系での MPO-ANCA 値は、良好な相関を認めた ($y=1.28X-9.2$, $R=0.973$)。2) 末梢血好中球由来の二量体 MPO と培養好中球細胞 (SKM1)由来の MPO (一量体) を用いた ANCA 測定値の間には、良好な相関が得られた ($y=1.17X-20.2$, $R=0.776$)。尚、培養細胞由来 MPO を用い測定した ANCA 値が、二量体 MPO を用いた ANCA 値より低値の例を認めた。3) 各種膠原病疾患における MPO-ANCA の陽性頻度；MPO-ANCA は、顕微鏡的多発血管炎の 97%、特発性半月体形成性腎炎の 91%、Churg-Strauss 症候群の 55%、SLE の 15%、慢性関節リウマチの 16%、全身性硬化症の 20%に認められた。4) ANCA 抗体価と血管炎、壊死性腎炎の関連：血管炎・壊死性腎炎を認めた群 (A 群) と認めない群 (B 群) の MPO-ANCA 値は、A 群 388 ± 451 EU, B 群 27 ± 20 EU であった。5) ANCA 抗体値と疾患活動性；ステロイドなどの免疫抑制療法施行例の 81%は、初期治療により疾患活動性は低下し、ANCA 値も低下した。しかし、19%は疾患活動性が低下時期でも、3 か月以上 ANCA 高値が持続した。これらの ANCA 高値持続例の 56%は、1 年以内に ANCA 値は正常化した。1 年以上 ANCA 高値が持続例は 44%あり、その半数で血管炎が再燃した。【考察】ANCA 測定系の検討では、末梢血と喀痰中の好中球由来の MPO 使用の ANCA 値には、高い相関性を認めた。喀痰好中球は末梢血好中球に比べ安定的な供給可能であり、今後用いられる機会が多くなると思われる。一方、二量体 MPO と一量体の MPO を用いた

MPO-ANCA の検討では、ANCA 値は良好な相関を認めたが、一量体 MPO-ANCA 値が、二量体 MPO-ANCA 値よりも低値の症例を認めた。これは、一量体の MPO を用いた場合、偽陰性を生ずる可能性を示している。

MPO-ANCA は、頻度は低いですが各種膠原病で陽性例を認めた。しかし、特に抗体値が 100EU と高値の場合には、壊死性血管炎や壊死性糸球体腎炎の診断に有用な血清学的指標と考えられる。また ANCA 値は、ほとんどで疾患活動性に相関しており、疾患活動性の指標としても有用であった。なお、ANCA 値が寛解時期にも高値を示す例があり、このような症例では血管炎の再燃につき十分な注意が必要である。今後も、より精度の高い ANCA 測定法の開発および ANCA 値と臨床所見との関連の解明が必要と思われる。

ANCA 関連血管炎の病理

佐藤英俊(市立札幌病院病理科)

ANCA 関連血管炎は小・細動脈、毛細血管、静脈を侵す全身性血管炎で Microscopic polyangitis(MPA)と呼ばれ、糸球体腎炎も MPA の中に包括される。Jennette は侵される臓器、血管の種類を問わず共通する組織学的変化として、1) Segmental distribution, 2) “Fibrinoid necrosis”, 3) Influx of neutrophils の3点を挙げている。

一方、頻度の高い MPO-ANCA 関連血管炎・腎炎を例にとると、全身性血管炎というよりは急速進行腎炎という印象がつよい。しかし、腎炎主体の経過でも一過性の血痰や皮膚の Leukocytoclastic vasculitis を示す症例は少なくない。また、alveolar capillaritis による肺出血で死亡する症例や消化管穿孔の症例も報告されている。このような致死的な腎外病変も起こり得ることを考慮すると包括的に血管炎症候群と把握するのが妥当と思われる。以下、提示した組織像についてまとめた。

腎糸球体：種々な程度の壊死性半月体形成性腎炎の組織像を示す。半月体形成以前の病変は糸球体毛細血管の分節状の壊死である。この後、基底膜の破壊、Fibrin 滲出、半月体の形成が続発する。初期病変では、分節状壊死以外の Segment は全く intact である。

腎糸球体外血管炎：著者の施設で MPO-ANCA 関連腎炎と診断した54例の腎針生検中、間質に壊死性血管炎を認めた症例は4例で、頻度は7.4%であった。この頻度は Jennette の11%と統計的に有意差はない。また、症例は少ないが、peritubular capillaritis と考えられる所見も認められた。

肺毛細血管炎：ANCA 測定以前の症例ではあるが、NCGN, Systemic vasculitis, 致死性肺出血を示した症例の肺について検討した。肺胞は毛細血管内外に好中球増多・浸潤を示し、肺胞壁は不規則に肥厚、Fibrin 滲出を伴い肺胞壁の壊死、断裂を示す。一見すると、neutrophilic alveolitis /acute exudative alveolitis の印象であるが、alveolar capillaritis としても矛盾のない所見と思われた。

結語：ANCA 関連血管炎・腎炎は日常的には腎炎としての印象が強い。しかし、致死的な腎外血管炎を示す症例もあり、ANCA 関連腎炎も全身性血管炎症候群の枠内で把握すべき病変と思われる。毛細血管は構造が単純なため炎症と同時に血管としての構造を失う。従って、毛細血管炎の組織学的把握は難しい。また、安易に毛細血管炎とは診断すべきではない。しかし、種々な血管に共通するのは内皮細胞であり、内皮細胞自体が障害因子の主たる標的であれば、毛細血管炎もあり得る。要は、説得力ある所見を得ることに尽きる。一方、形態とは別にメカニズムの解明、臓器による内皮細胞の違いの研究も重要であり、参考にすべきである。

1. RPGN は細胞外基質の障害にはじまる。

急速進行性腎炎症候群(RPGN)を特徴づける組織像は半月体性(管外増殖性)壊死性糸球体腎炎(Crescentic -extracapillary proliferative and necrotizing glomerulonephritis)で、半月体という増殖と、壊死という2つの組織障害をかねそなえており、糸球体腎炎の中でもっとも重篤な病変といえる。

半月体性腎炎といっても一気に半月体が形成されるわけではなく基底膜やメサンギウム基質といった細胞外基質の壊死からRPGN は始まる。一般に糸球体糸球体基底膜が数カ所で破綻することから障害がはじまり、フィブリン様物質の析出を伴う。これがフィブリノイド壊死(fibrinoid necrosis)と呼ばれるものでRPGNの糸球体の重要な組織障害のマーカーといえる。免疫複合体型腎炎や抗基底膜抗体型腎炎では糸球体糸球体末梢に破綻がみられることが多い。このフィブリノイド壊死で破綻した部分は走査電子顕微鏡での観察では糸球体壁に丁度噴火口のように細胞外基質の欠損が起こっているという(Bonsib、1988)。

一方血管炎(顕微鏡的汎血管炎, microscopic polyangiitis, MPA) 関連のRPGN では破綻病変は末梢糸球体壁に見られることもあるが、血管極に近い所に起こっていることも多い。即ち、輸入動脈が糸球体内に入ったところでフィブリノイド壊死が起こっており、壁の破綻と共に管外性細胞増生が起こる。この様な糸球体炎も necrotizing endovasculitis としての血管炎と同じスペクトラムとわれわれは考えている。またいわゆる壊死性動脈炎と糸球体炎との合併ないし同時発生も細動脈レベルまでは認められる。しかし典型的(古典的)結節性汎動脈炎(Panarteritis nodosa, PN) では、糸球体炎は乏しく、臨床症候も糸球体腎炎症候群よりも循環障害(腎梗塞)による腎機能障害が前面にでてくる。

2. 管外性病変にはステージがある。

糸球体基底膜のフィブリノイド壊死について管外性細胞増生

すなわち半月体形成がおこるのであるが、その初期には管腔側から滲出した炎症産物（フィブリンや白血球）で尿腔は占められ、ついでおそらくは壁側上皮細胞主体の半月体が出来てくると見られる。このような炎症細胞を混じた半月体(monocytic epithelial crescent)(Kondo, 1972) から上皮性半月体細胞主体の半月体の時期には膠原線維性の細胞外基質の形成はなく、テネシン(tanesin) という細胞外基質の表出が見られる。フィブリノイド物質との交叉性はなく半月体細胞間、ボウマン嚢周囲間質に認められる(山口,1998)。

半月体細胞間にはやがて鍍銀染色(PAM染色)で染まる膠原線維性の細胞外基質が形成され、次第にその量を増し、細胞成分は萎縮、消失に傾く。いわゆる細胞線維性～線維性半月体といった硬化半月体へと移行する。またこの細胞外基質の増加に伴い

半月体に再構築の様相が見られる。偽尿管形成(pseudo-tubularization)あるいは器質化半月体(organized crescent)といわれるような、半月体内に狭いながらも尿腔の形成が見られることがある。

3. 管外性糸球体腎炎には遅延型アレルギーの背景がある。

一方で管外性病変は半月体の硬化という過程をとらずに進展しボウマン嚢被膜をも破綻し間質に及ぶ場合もある。この様なとき、半月体のなかに多核巨細胞、類上皮細胞を混じた肉芽腫様病変の形成が見られることがある。その細胞群を免疫組織化学的に見ると、UCHL-1陽性のT細胞(CD8やCD4陽性)、CD68陽性のマクrophage系細胞(巨細胞、類上皮細胞を含む)より成っておりL-26陽性のB細胞は間質に主として認められる。即ち半月体内には遅延型アレルギー反応で表れる細胞群が認められる。そして間質に波及した炎症は間質の炎症反応を引き起こし、尿管の破壊消失とともに糸球体をも消失に陥らせる。このようにRPGNのある場合にはネフロン消失を結果するほどの重篤な組織障害に進展するものがある。

血管炎関連のRPGNでは肉芽腫様病変はWegener肉芽腫症にその典型を認めるが、その他の型のRPGNでも認められ、半月体病変形成には細胞性免疫異常、遅延型アレルギーの関与が示唆されるに至っている(Holdsworth,1999)。

4. RPGNは肺病変と連動して起きやすい。

RPGNは糸球体の組織障害に止まらず、他臓器に病変を見ることがあり、とくに肺病変はRPGNの臨床的重篤化に拍車をかける。肺腎症候群といわれるRPGNの肺病変の特徴の一つは肺泡毛細血管からの出血で、糸球体と同じように血管壁にフィブリノイド壊死が起こっている。PAM染色で肺泡壁の状態を見ると、一種の間質性肺炎が起きて、肺泡壁の壊死性変化が惹起されている。このように肺泡毛細血管の障害の進展の仕方は糸球体毛細血管の endo-vasculitis と同様の進展の仕方をしているといえる。

(結語)

RPGNは壊死性血管内膜炎 (necrotizing endovascularitis) を共通に持つ病態であり、その進展には液性免疫異常のみならず、細胞性免疫異常も大きく関わっている可能性がある。

ANCA 関連血管炎ならびに腎炎に関する
合同ワークショップ

平成 12 年 7 月 13 日 (木)

治療指針について

厚生省特定疾患対策研究事業、難治性血管
炎に関する調査研究班

吉田雅治

中・小型血管炎の臨床に関する小委員会

中林公正、松岡康夫、鈴木 登、吉田俊治、
津坂憲政、小林茂人、稲葉 裕、福原俊一、
尾崎承一、有林義宏、居石克夫

ANCA 関連血管炎症候群の治療指針につい
て検討する目的で、厚生省特定疾患対策研
究事業、難治性血管炎調査研究班中・小型
血管炎の臨床小委員会による中・小型血管
炎の予後に関する調査症例 483 例 (PN28
例, MPA206 例, WG176 例, AGA73 例), および
1998 年厚生省疫学班・難治性血管炎調査研

究班合同 ANCA 関連血管炎全国調査症例 230 例を対象に、予後と治療の関係について解析した。

1, ANCA 関連血管炎症候群 230 例に対する副腎皮質ステロイド剤投与と予後について解析した結果、副腎皮質ステロイドパルス療法を施行した群で有意に予後が悪く、死亡原因の最も多いものは感染症であった。一方免疫抑制剤を使用する群で有意に軽快例が多い傾向が認められた。

2, ANCA 関連血管炎症候群の中でも、WG は免疫抑制剤使用率が約 80% と最も多く、著しい予後の改善が認められた。AGA は、免疫抑制剤が約 40% に使用されていたが、非使用例を含め長期予後は比較的良好であった。

3, MPA が最も予後が悪く、6 ヶ月以内の死亡率が高く、免疫抑制剤の使用率は約 60% であった。病型別にみると腎限局は免疫抑制剤使用により他の肺腎型、全身型に比較

して有意に予後は良好であった。

4,1997年に厚生省難治性血管炎調査研究班よりMPAの治療指針が提唱されているが、今回の検討によりMPAの免疫抑制剤の早期よりの使用,副腎皮質ステロイドの初期投与量,減量方法,維持量の検討を含めた病型別の導入期(0~6ヶ月)の至適免疫抑制療法,および感染症対策の確立が急務と考えられた。

ANCA 関連血管炎ならびに腎炎に関する合同ワークショップ

4) 治療指針について

筑波大学臨床医学系内科 山縣邦弘、小山哲夫

【目的】 厚生省進行性腎障害調査研究班 RPGN 分科会の全国アンケート調査から MPO-ANCA 関連 RPGN を中心に、初期治療と腎機能予後、生命予後との関連を解析し、可能な限りエビデンスに基づいた治療指針の作成を試みた。

【対象および方法】 平成 10 年度までに集積された 715 例の RPGN 症例のうち、MPO-ANCA 陽性 RPGN (PR3ANCA 同時陽性例を含む) 345 例中初期治療法の記載のあった 240 例を対象とした。年齢 63.6 ± 13.9 歳、男：女=1:1.4、治療開始時血清クレアチニン 5.3mg/dl、治療開始時透析例 22.7%であった。初期治療法を免疫抑制療法を中心に①経口ステロイドのみ (以下 OCS) : 21.3%、②ステロイドパルス療法と経口ステロイドの併用 (MP+OCS) : 50.0%、③経口ステロイドとシクロフォスファミドの併用 (OCS+IS) : 9.2%、④ステロイドパルス療法、経口ステロイドとシクロフォスファミドの併用 (MP+OCS+IS) : 11.7%、⑤免疫抑制療法無し:7.9%の 5 群に分け検討した。予後の判定は維持透析導入あるいは死亡までの期間とし、Kaplan-Meiyer 法、カイ 2 乗

法により検討した。

【結果】

- 1) 初期治療法による検討。初期治療法毎に生命予後、腎機能予後を単純比較すると、OCS 群が最も予後良好で、MP+OCS+IS 群が最も予後不良であった。MP+OCS+IS 群では治療開始時の患者背景として、他治療法群と比較し、有意に血清クレアチニン、CRP が高値、肺病変合併頻度が高く、さらに MP 療法後の OCS 投与量が有意に高用量であることが明らかとなった。そこで予後不良因子とされる、年齢、治療開始時腎機能、肺病変の有無、さらに治療内容から血漿交換療法併用の有無、OCS の体重あたり投与量等の背景因子を合致させた患者ペアを作成し、各治療法毎に検討したところ、MP+OCS 群と OCS 群では腎機能予後、生命予後とも有意差なく、MP+OCS 群と MP+OCS+IS 群では腎機能予後に有意差はないものの、IS の併用により生命予後が有意に良好となることが明らかとなった。
- 2) 経口ステロイド投与量の検討。MP 療法後の OCS 投与量の検討では、6 ヶ月時点での生存率は OCS<0.8mg/kg/day 群で肺病変無：93.5%、肺病変有：86.8%に対し、OCS \geq 0.8mg/kg/day 群では肺病

変無：71.1%、肺病変有：56.7%で有意に OCS 高用量群の予後が不良であった。OCS 初期投与期間 2 週間以内と 3 週間以上の患者群では生命予後に有意差なく、OCS の維持投与量が 20mg 未満の患者の 6 ヶ月生存率 94.4%に対し、20mg～30mg/日：83.3%および、30mg/日以上：50.0%で維持投与量の高用量の患者で有意な生存率の低下が明らかとなった。

【考察】ANCA 関連 RPGN の治療法としては主として欧米の治療成績から、初期治療として副腎皮質ステロイドと cyclophosphamide の併用療法が推奨されている。我が国の RPGN 例においても免疫抑制薬使用例で有意な生命予後の改善のあるのが明らかとなった。更に欧米の治療法と明らかに異なる点として、OCS の初期投与量は比較的低用量で使用されるにもかかわらず、初期投与期間が長く、さらに OCS の維持投与量が極めて高用量に使用される症例が多く、このような患者の生命予後が極めて不良であることがわかった。我が国の RPGN 例の死亡原因の 50%が感染死であることから、OCS の投与量の再検討、免疫抑制薬の使用などの工夫が必要であることが明らかとなった。

【結論】厚生省進行性腎障害調査研究班 RPGN 分科会の全国アンケート調査を元に主として MPO-ANCA 関連 RPGN の治療法を考察したとこ

ろ、免疫抑制薬の併用の有効性が明らかとなった。更に感染症予防のために、経口ステロイド薬の初期投与量、投与期間ならびに維持投与量の工夫が必要と考えられた。

[IX]

血管の炎症と新生の分子機構に関
するシンポジウム報告書

シンポジウム報告書

血管の炎症と新生の分子機構に関するシンポジウム

厚生省科学特定疾患対策研究難治性血管炎に関する調査研究班

所属 順天堂大学膠原病内科

職名 教授

主任研究者 橋本博史

シンポジウム概要

血管炎の病因としての研究として、抗好中球細胞質抗体(ANCA)の解析、OPD150 (oxygen-related protein)の作用とその自己抗体の存在、単球など内皮細胞に対する接着に関与する E-セレクトインの作用機序、fractalkine の細胞障害作用などの最新の研究が発表された。また、血管新生およびその阻害作用に関与する遺伝子と物質の研究としては、NK4、TIE2 とアンジオポイエチン、HEX などの最先端の技術を使用した研究成果について発表があった。会場内にて多くの議論が行われた。これらの研究成果は難治性血管炎や血管障害を来すさまざまな疾患の治療や血管新生を抑制する作用に着眼した癌の治療法として将来応用されることが期待される研究成果である。

A. 合同した研究班、学会の名称

第21回日本炎症学会、厚生省科学特定疾患対策研究難治性血管炎に関する調査研究班、厚生省特定疾患に関する評価研究班

B. シンポジウム開催実施年月日

平成12年度7月5日

C. 開催場所

京王プラザホテル、東京、新宿。

D. シンポジウムの内容

(プログラムを含む)

血管の炎症と新生の分子機構のテーマにて、司会は尾崎承一、宮坂昌之によって行われた。橋本博史がオーバービュー：血管炎と血管炎症候群—今後の課題と題して、血管炎の分類、病理、要因、臨床病態、治療法、今後の課題についてオーバービューを行った。鈴木和男は抗好中球細胞質抗体の反応epitopeについて解析を行い、血管炎患者の約70%の血清が、H鎖のNまたはC末端に反応することが報告した。塚本吉胤らは150kdのoxygen-related protein (ORP150)に対する自己抗体について高安動脈炎患者、糖尿病や脳梗塞などの血管障害患者の血清中に抗ORP150に対する自己抗体を高率に検出したことを報告し、陽性者は同一のHLA

タイプに集積する傾向にあることを報告した。吉田雅幸はE-セレクトインを介する単球と内皮細胞の接着の機序に関して、VCAM-1、ケモカイン、HMG-CoA還元酵素阻害剤などの影響を検討した。梅原久範らは活性化内皮細胞上に発現するケモカインの1種であるfractalkineについて、CX3CR1を発現する単球、NK細胞が、インテグリンの関与なく、fractalkineを介して接着し、NK細胞により殺傷されやすくなることを報告した。

松本邦夫らは、hepatocyte growth factor(HGF)のアンタゴニスト(NK4)を作成し、NK4が癌の浸潤を阻止するばかりでなく、HGF,bFGF,VEGFなどのもつ血管新生、内皮細胞の増殖・遊走に対しての阻害作用を有することを報告した。高倉伸幸は内皮細胞に発現するチロシンキナーゼ受容体のTIE2とそのリガンドのアンジオポイエチン1,2が血管新生の発芽機序および再構築された新生血管の安定化の過程に重要であることを報告した。佐藤靖史らはホメオボックス遺伝子の1つであるhematopoietically expressed homeobox(HEX)の機能解析を行い、HEXが血管新生を抑制する機能を有することを報告した。

A. 合同した研究班、学会の名称

第21回日本炎症学会、厚生省科学特定疾患対策研究難治性血管炎に関する調査研究班、厚生省特定疾患に関する評価研究班

B. シンポジウム開催実施年月日

平成12年度7月5日

C. 開催場所

京王プラザホテル、東京、新宿.

D. シンポジウムの内容

(プログラムを含む)

血管の炎症と新生の分子機構のテーマにて、司会は尾崎承一、宮坂昌之によって行われた。橋本博史がオーバービュー：血管炎と血管炎症候群—今後の課題と題して、血管炎の分類、病理、要因、臨床病態、治療法、今後の課題についてオーバービューを行った。鈴木和男は抗好中球細胞質抗体の反応epitopeについて解析を行い、血管炎患者の約70%の血清が、H鎖のNまたはC末端に反応することが報告した。塚本吉胤らは150kdのoxygen-related protein (ORP150)に対する自己抗体について高安動脈炎患者、糖尿病や脳梗塞などの血管障害患者の血清中に抗ORP150に対する自己抗体を高率に検出したことを報告し、陽性者は同一のHLA

タイプに集積する傾向にあることを報告した。吉田雅幸はE-セレクトインを介する単球と内皮細胞の接着の機序に関して、VCAM-1,ケモカイン、HMG-CoA還元酵素阻害剤などの影響を検討した。梅原久範らは活性化内皮細胞上に発現するケモカインの1種であるfractalkineについて、CX3CR1を発現する単球、NK細胞が、インテグリンの関与なく、fractalkineを介して接着し、NK細胞により殺傷されやすくなることを報告した。

松本邦夫らは、hepatocyte growth factor(HGF)のアンタゴニスト(NK4)を作成し、NK4が癌の浸潤を阻止するばかりでなく、HGF,bFGF,VEGFなどのもつ血管新生、内皮細胞の増殖・遊走に対する阻害作用を有することを報告した。高倉伸幸は内皮細胞に発現するチロシンキナーゼ受容体のTIE2とそのリガンドのアンジオポイエチン1,2が血管新生の発芽機序および再構築された新生血管の安定化の過程に重要であることを報告した。佐藤靖史らはホメオボックス遺伝子の1つであるhematopoietically expressed homeobox(HEX)の機能解析を行い、HEXが血管新生を抑制する機能を有することを報告した。

[X]

診断基準案、臨床個人調査票案、
QOL 評価票案、平成 12 年度臨床
個人調査票集計

大動脈炎症候群(高安動脈炎)の診断基準

1 疾患概念と特徴

大動脈とその主要分枝及び肺動脈、冠動脈に狭窄、閉塞又は拡張病変をきたす原因不明の非特異性炎症性疾患。狭窄ないし閉塞をきたした動脈の支配臓器に特有の虚血障害、あるいは逆に拡張病変による動脈瘤がその臨床病態の中心をなす。病変の生じた血管領域により臨床症状が異なるため多彩な臨床症状を呈する。若い女性に好発する。

2 症状

- (1) 頭部虚血症状：めまい、頭痛、失神発作、片麻痺など
- (2) 上肢虚血症状：脈拍欠損、上肢易疲労感、指のしびれ感、冷感、上肢痛
- (3) 心症状：息切れ、動悸、胸部圧迫感、狭心症状、不整脈
- (4) 呼吸器症状：呼吸困難、血痰
- (5) 高血圧
- (6) 眼症状：一過性又は持続性の視力障害、失明
- (7) 下肢症状：間欠跛行、脱力、下肢易疲労感
- (8) 疼痛：頸部痛、背部痛、腰痛
- (9) 全身症状：発熱、全身倦怠感、易疲労感、リンパ節腫脹（頸部）
- (10) 皮膚症状：結節性紅斑

3 診断上重要な身体所見

- (1) 上肢の脈拍ならびに血圧異常（橈骨動脈の脈拍減弱、消失、著明な血圧左右差）
- (2) 下肢の脈拍ならびに血圧異常（大腿動脈の拍動亢進あるいは減弱、血圧低下、上下肢血圧差）
- (3) 頸部、背部、腹部での血管雑音
- (4) 心雑音（大動脈弁閉鎖不全症が主）
- (5) 若年者の高血圧
- (6) 眼底変化（低血圧眼底、高血圧眼底、視力低下）
- (7) 顔面萎縮、鼻中隔穿孔（特に重症例）
- (8) 炎症所見：微熱、頸部痛、全身倦怠感

4 診断上参考となる検査所見

- (1) 炎症反応：赤沈亢進、CRP 促進、白血球増加、 γ グロブリン増加
- (2) 貧血
- (3) 免疫異常：免疫グロブリン増加（IgG, IgA）、補体増加（C₃, C₄）
- (4) 凝固線溶系：凝固亢進（線溶異常）、血小板活性化亢進
- (5) HLA:HLA-B52, B39

5 画像診断による特徴

- (1) 大動脈石灰化像：胸部単純写真、CT
- (2) 胸部大動脈壁肥厚：胸部単純写真、CT、MRA
- (3) 動脈閉塞、狭窄病変：DSA、CT、MRA
弓部大動脈分枝：限局性狭窄からびまん性狭窄まで
下行大動脈：びまん性狭窄（異型大動脈縮窄）