

蛍光抗体法 ANCA 測定試薬の検討

有村義宏

杏林大学第一内科

ANCA は、顕微鏡的多発血管炎や Wegener 肉芽腫症などの壊死性血管炎の診断および疾患活動性の血清学的指標として用いられている。今回、蛍光抗体(IIF) 法による ANCA 測定試薬の精度、臨床的意義について検討を行った。

IIF による ANCA 測定試薬の施設間の定性完全一致率は、2 施設では 87%、3 施設では 90%、定性に染色パターンを加えた完全一致率は、84%から 87%であった。IIF 判定不一致例は、寛解期で弱陽性例が多く、ELISA による抗体値は低値陽性や正常範囲の症例であった。また IIF で陽性で ELISA による MPO-ANCA 陰性、PR3-ANCA 陰性例を認めた。

IIF 法では MPO-ANCA や PR3-ANCA 以外の ANCA を同定できること、ANCA 陰性の MPA や Wegener 肉芽腫症があることなどより、IIF 法による ANCA 測定も依然として重要と考えられた。

ANCA 関連血管炎に関する小委員会報告 — 3 年間の成果のまとめ —

吉田雅治

東京医大八王子医療センター 腎臓科

【目的】EBMに基づくANCA関連血管炎(AAV)の免疫抑制療法の検討を、9名の臨床系の小委員により委員会を組織して実践した。【方法】AAVに対する免疫抑制療法上、副腎皮質ステロイド単独療法と、免疫抑制剤(IS)併用療法のどちらかがAAVの寛解導入、生命予後に有用かと問題を定式化した。

(Step 1)。本班全国疫学調査AAV237例、小委員会AAV29例、AAVの治療に関する8文献を対象として情報収集を行った。(Step 2)。【結果】統計学的処理、批判的吟味の結果、AAVに対するIS併用の寛解導入および生命予後への有用性が明らかとなった(Step 3)。【結論】Step 1~3のエビデンスに基づきAAVに対する免疫抑制療法を初期治療(寛解導入療法)、維持療法に分けて、AAVの病型(全身型、肺腎型、RPGN型、腎・肺限局型)、年齢および重症度を勘案した患者への適応を提唱した。AAVの死因として最も多い感染症対策についてもガイドラインを提唱した(Step 4)。

血管炎性ニューロパチーの臨床病理学的研究

尾崎承一

聖マリアンナ医科大学リウマチ・
膠原病・アレルギー内科

末梢神経障害を認めた血管炎21例〔MPA7例、AGA7例、その他7例〕を対象にニューロパチーの臨床型像、腓腹神経組織、治療反応性について原疾患やMPO-ANCAとの関連を検討した。MPO-ANCAはMPAの86%、AGAの57%、その他の血管炎29%で陽性であった。全例、多発性単神経炎(mononeuritis multiplex)で、運動ニューロパチーを伴う例が57%にみられた。ANCA関連血管炎ではMPO-ANCA高タイター例に運動ニューロパチーが高頻度に見られた。ステロイドや免疫抑制薬治療により症状の改善がみられるが、完全に消失する例は少なかった。組織学的には、軸索変性、脱髄、血管周囲及び血管壁の炎症性細胞浸潤、神経組織の浮腫がみられ、原病による差はなかった。予後良好例では、症状出現～治療開始までの期間が1ヶ月以内で病理学的に浮腫性変化や細胞浸潤が著明である傾向があった。血管炎性ニューロパチーでは画像診断や腓腹神経生検で発病初期に診断し、治療を開始することが予後の改善につながる。

最近経験した血管炎症候群5例の臨床、病理学的 検討

松岡康夫

川崎市立川崎病院内科

【目的】最近経験した血管炎症候群について臨床的、病理学的に検討した。【対象】1998年11月から2001年10月の3年間に入院した血管炎症候群、5例を対象とした。【結果】結節性多発動脈炎(PN)が2例、顕微鏡的多発血管炎(MPA)が2例、アレルギー性肉芽腫性血管炎(AGA)が1例であった。臨床的には全例に多発性単神経炎と胸膜炎を認め、4例に発熱、3例に腎不全を認めた。動脈炎の血管径はcapillary~740 μ mと様々であった。MPAの2例ではRPGNの臨床像を呈したが定型的な半月体形成性糸球体腎炎の像は認めず、壊死性糸球体炎、肉芽腫形成など多彩な像が認められた。予後についてはPN、MPAの各1例は死亡し、他の3例は緩解状態が得られた。【考察】発熱、多発単神経炎、胸膜炎は共通した臨床症状であり、血管炎症候群の活動性と関連が深いと考えられた。血管炎の血管径は様々であり、また組織像も多様であった。

MPO・ANCA陽性顕微鏡的多発血管炎の肺・腎以外の症例の特徴について

中林 公正 杏林大学第一内科

目的：抗MPO抗体陽性の顕微鏡的多発血管炎(MPA)で、肺及び腎の主要症状を発症から18ヵ月以上に亘り認めなかった症例の臨床症状、検査成績、抗MPO抗体価を検討した。対象症例：MPA50例中5例(10%)が該当した。年齢は61～70歳で、平均66歳、男女比は3：2、臨床症状は筋痛著明(5/5)、 $>38^{\circ}\text{C}$ (4/5)、体重減少(4/5)、末梢神経炎(5/5)、livedo(5/5)であった。検査成績は、炎症反応亢進(5/5)、RA因子陽性(5/5)、CK上昇(1/5)、抗MPO抗体価300～100EU(2/5)・100EU以下(3/5)、筋・神経生検で小動脈の壊死性血管炎(3/5)、皮膚生検で同様所見(2/5)であった。経過：病初期はPMRや悪性腫瘍が疑われ精査が行われた(4/5)。生検と抗MPO抗体測定で診断が確定し、「ス」剤の治療で症状の改善を見た。結語：MPO・ANCA陽性MPAで、肺・腎以外のみの臓器症状を呈する症例が存在し、筋痛・低MPO抗体価にその特徴があった。

高ホモシステイン血症とビュルガー病

川崎富夫 大阪大学附属病院血管外科

ビュルガー病は低葉酸血症に伴う高ホモシステイン血症を合併しており、またその症状も高ホモシステイン血症に酷似することから、ビュルガー病の神経症状発現に高ホモシステイン血症が関与しているとの仮説を立てた。ビュルガー病患者7名の承諾を得て1ヶ月間葉酸投与を行い神経症状の改善を検討した。その結果5例に症状の改善を認めた。重複を含めて、遊走性静脈炎の改善(1例)、足趾・足底の疼痛改善(4例)、強い腫脹感の改善(1例)、Raynaud症状の改善(1例)であった。うち一例では、葉酸を中止すると足趾・足底の疼痛が再燃し、再度葉酸投与すると改善し、葉酸に依存する疼痛が確認できた。間歇性跛行は改善しなかった。ビュルガー病自体の直接的治療法では無いが、合併する高ホモシステイン血症による症状と考えられるRaynaud症状や知覚神経の刺激症状は葉酸投与により改善できる可能性がある。

ビュルガー病に対するHGF遺伝子を用いた血管再生治療

森下 竜一 大阪大学大学院医学系研究科遺伝子治療学

ビュルガー病における画期的な治療法として血管新生が期待されている。米国においては、ビュルガー一患者へのVEGFプラスミドの筋肉内投与による遺伝子治療で良好な成績が報告された。我々は、VEGFに変わらうる血管新生因子として肝細胞増殖因子HGF遺伝子導入による血管再生を利用した「HGF遺伝子プラスミドを用いた末梢性血管疾患(慢性閉塞性動脈硬化症・ビュルガー病)の治療」に関する臨床研究を平成13年5月より開始した。現在までに6人の閉塞性動脈硬化症およびビュルガー病患者にヒトHGF遺伝子を投与した(ビュルガー病患者は6人中3人)。HGF投与部位に一致した血管造影で血管増生が確認される一方、全例で0.1以上のABI改善もしくは疼痛の改善においてもVASスケールで1cm以上の改善を認めている。一方で、VEGF遺伝子治療で見られた投与部位の浮腫は認められなかった。ビュルガー病に対するHGF遺伝子を用いた血管再生療法は有効である可能性があり、今後マルチセンター試験で治療法の確立を検討する。

PETを用いた高安動脈炎炎症評価の試み

小林 靖 東京医科歯科大学循環制御科

高安動脈炎などの大型血管炎の診断は全身の非特異的な炎症所見と血管病変の存在に基づき診断が行われている。しかし、直接血管の炎症を評価できれば本症の診断や治療が大きく進歩することが考えられる。そこで、近年、腫瘍の検索に用いられているFDG-PET法の応用を試みた。FDGはグルコースのアナログで腫瘍や炎症など糖代謝が亢進している細胞に取り込まれることが知られている。これを用い本症患者の診断を試みた。その結果、高安動脈炎患者において動脈炎を生じている血管に一致して強い取り込みが認められる可能性が示された。高安動脈炎の早期診断や治療効果の判定、あるいは再燃などの診断に有用だと考えられた。

虚血肢の SPP (skin perfusion pressure) 測定について

重松 宏 東京大学大学院血管外科学分野

Buerger 病は末梢動静脈の閉塞により、四肢の虚血症状を呈する疾患であるが、API や toe pressure は病状を正確に反映しない場合がある。Buerger 病患者の QOL は潰瘍、壊死等の皮膚病変に左右されることから、皮膚灌流圧測定に着目し、閉塞性動脈硬化症例との比較検討を、患肢の第1趾の SPP と API を用いて行った。SPP と API の相関係数は Buerger 病で $R^2=0.31$, ASO で $R^2=0.52$ で、ASO 症例でより高い相関関係が得られた。Buerger 病では API が高値であっても SPP が低値を示す症例が ASO よりも多く認められた。Buerger 病症例を足部の潰瘍の有無で2群に分けると、API は2群間で有意差を認めなかったのに対し、SPP は潰瘍のある群で有意に低かった($P=0.036$)。これらは Buerger 病の末梢血管病変を反映したものと考えられ、SPP が Buerger 病における経過中の病勢あるいは病変の進行を客観的に評価しうる指標となる可能性が示唆された。

高安大動脈炎外科治療症例の検討

安田慶秀 北海道大学循環器外科

【要旨】高安動脈炎外科治療症例について手術成績を報告する。(対象)1991年1月~2001年11月に外科治療を要した高安動脈炎症例11例、男性5例、女性6例で平均年齢は48才(27~69才)。術前プレドニン量は0~20mg。頸部血管狭窄に対するバイパス手術が3例で1例は腎動脈狭窄に対し自家腎移植による腎動脈再建も行った。広範囲動脈瘤に対する人工血管置換が4例(計画的分割手術2例、一期的手術2例)。大動脈弁逆流に対するベントール型手術1例、大動脈弁置換2例。左冠動脈主幹部狭窄に対するパッチ形成1例。(結果)在院死亡なし。動脈瘤症例2例で術後脳梗塞をきたしたが退院までに症状は軽快。頸部バイパス症例の1例に血流過多による一過性の意識障害を認めた。(結語)高安動脈炎の外科治療成績は良好である。

大型血管炎(バージャー病、高安動脈炎)の Health Related Quality of Life (HRQOL)の小委員会報告

安田慶秀 北海道大学循環器外科

[研究目的]大型血管炎(バージャー病、高安動脈炎)患者の QOL の実態を調査研究した。また、QOL に与える要因について分析した。[研究方法]平成13年11~12月の2か月間に全国の血管外科を取り扱う20施設で調査を行った。SF-36 と臨床調査個人票を使用した。[結果]バージャー病は91例、高安動脈炎は28例が集積された。バージャー病患者は8下位尺度全てにおいて有意に低い得点であり、高安動脈炎患者は「社会生活機能」「心の健康」を除く6下位尺度全てにおいて、有意に低い得点であった。QOL に影響を与える要因として、バージャー病は重症度、過去1年間の経過、手術歴、慢性病数、重症度、高安動脈炎は過去1年間の経過、手術歴、居住地域は関連があった。[結論]SF-36による全国調査により、バージャー病や高安動脈炎患者では HRQOL が低下していること、重症度、過去1年間の経過、手術歴などの要因が HRQOL に影響を与えていることが明らかになった。

日本人 ANCA 関連血管炎の遺伝素因の検討

徳永勝士 東大・医・人類遺伝

15 研究協力施設より ANCA 陽性患者検体が 81 検体送付された。これらを診断基準案(1998年研究班)に則って分類し、顕微鏡的多発血管炎(MPA, 50例)、Churg-Strauss 症候群(CSS, 10例)、Wegener 肉芽腫(WG, 8例)、および、P-ANCA 陽性例 71例について、HLA-DRB1, TNF α , TNFR2, Fc γ 受容体 IIa, IIb, IIIa, IIIb, CTLA-4 を候補遺伝子として、患者対照法により、疾患感受性との関連を検討した。MPA と *HLA-DRB1*0901* との有意な関連が検出された($P=0.0037$, オッズ比 2.4)。この関連は、MPA 全例を含む P-ANCA 陽性群においても認められ、腎症状や呼吸器症状の有無による差は認められなかった。また、MPA における *FCGR2A-131H/H*, *3A-176F/F* という遺伝子型の組み合わせの増加、CSS における *TNFA*-1031T, -863C, -857T ハプロタイプの減少、CSS および WG における *C7ZA-4 3'UTR AT repeat* 多型の偏りの傾向が検出されたが、これらについては今後の確認が必要と考えられた。

高安動脈炎の新たな遺伝要因

小林 靖 東京医科歯科大学循環制御科

高安動脈炎はその成因が不明な難治性の大型血管炎である。一卵性双生児例などの研究から、その発症には遺伝要因の関与が示唆されている。これまで免疫抑制遺伝子である HLA-B52 や B39.2 と高安動脈炎発症との強い関与が示された。さらに新たな遺伝要因の同定を行うため、HLA 遺伝子群周囲の領域をマイクロサテライトマーカーを用いて解析を行ったところ、HLA-B 遺伝子に加え、C-1-2-A*218 マーカーとの相関が明らかになった。そこで、この周囲の遺伝子を塩基レベルで検討したところ、IKB 類似蛋白 (IKBL1) として報告されており遺伝子プロモーター上の多型が有意に本症と相関していることが明らかになった。新たな遺伝要因として注目される。

自然発症モデルマウスにおける MPO-ANCA 産生感受性遺伝子の解析

濱野慶朋 順天堂大学医学部 第二病理学教室

MPO-ANCA はヒト多発性動脈炎の発症や活動性と相関する。(NZB x NZW) F1 マウスには多発性動脈炎の発症と MPO-ANCA の産生が認められるので、今回我々は (NZB x NZW) F1 x NZW 退交配マウス 220 匹を用い、血清抗ヒト MPO-ANCA および抗マウス MPO-ANCA 力価を形質としてその感受性遺伝子のマッピングを行った。その結果、(1)第7染色体に抗ヒト MPO-ANCA 産生感受性領域の存在が示唆された。(2)抗マウス MPO-ANCA は IgM クラス自己抗体レベルのみと相関し、抗ヒト MPO-ANCA は IgM、IgG 両クラスの自己抗体レベル及び H-2 ハプロタイプ、血管炎と相関した。本モデルにおいては標的抗原としてヒト MPO を用いた解析が有用であり、その産生感受性遺伝子は我々が見出した BXSb マウスの半月体形成性腎炎発症感受性遺伝子と連鎖していることから、これらの位置的候補遺伝子との関連を検討していきたい。

血管炎合併 SLE 患者 T 細胞における TCRζ鎖 mRNA 3'UTR 異常のζ鎖タンパク発現に対する影響

津坂 憲政 埼玉医科大学総合医療センター第二内科

我々はこれまで、血管炎を合併する全身性エリテマトーデス (SLE) 末梢血 T 細胞では TCRζ鎖(ζ)タンパクの発現が低下することと 562bp 短い 3'UTR をもつζmRNA (ζmRNA/as-3'UTR) が優位に発現されることを報告してきた。そこで今回、wild form 3'UTR をもつζmRNA (ζmRNA/w-3'UTR) とζmRNA/as-3'UTR からのζ発現を in vitro で比較し、ζmRNA における 3'UTR 異常がζタンパク発現に及ぼす影響を検討した。ζmRNA/as-3'UTR ならびにζmRNA/w-3'UTR から、wheat germ extract を用いた in vitro translation で³⁵S]Met とともにζタンパク発現を誘導した。ζmRNA/as-3'UTR からのζmonomer(16-kD)発現はζmRNA/w-3'UTR と比較して有意に低下した。さらにζmRNA/w-3'UTR から発現されるζhomodimer(32-kD)は、ζmRNA/as-3'UTR からは誘導されなかった。ζmRNA では、3'UTR の異常がζmonomer 発現だけでなくζhomodimer 発現も低下させ、血管炎合併 SLE の病態を考察する上で重要と考えられた。

新規 B7 分子、ICOS および PD-1 リガンドの機能解析

東 みゆき 東医歯大分子免疫

新規 CD28-B7 ファミリーに属する補助シグナル分子として ICOS および PD-1 の存在が明らかとなっているが、これら分子のリガンド B7h/B7-RP1 と PD-L1(B7-H1) および PD-L2(B7-DC)の発現および機能に関しては明らかでない。我々は、各々のリガンドに対するモノクローナル抗体を作製し、発現および機能を解析した。コラーゲン (CII)誘導マウス関節炎モデルにおける、抗 B7h 抗体投与では発症抑制効果が認められ、抗 CII-IgG1,IgG2a,IgG2b 抗体産生、CII に対する T 細胞増殖反応、IFN γ および IL-10 産生、滑膜組織の TNF α , IL-1 β , IL-6 発現の抑制が示された。PD-L1 は、ほとんどのリンパ球にすでに発現が認められ活性化により増強されたが、PD-L2 の発現誘導は樹状細胞に局限していた。In vitro における PD-1 経路の機能解析では、正および負の両方向性のシグナルの存在が示唆された。

マウス ES 細胞からの樹状細胞の分化誘導法の開発

西村 泰治 熊本大学大学院医学研究科免疫識別学講座

感染性微生物の侵入に際し、樹状細胞 (DC) がこれを貪食・プロセスして抗原を T 細胞に提示し活性化することにより、免疫応答が開始される。一方で DC は自己抗原に対する T 細胞応答を抑制することにより、免疫寛容を維持していると考えられている。このように免疫応答を制御する機能をもつ DC の機能を人為的に修飾することにより、生体の免疫応答を抗原特異的に制御できる可能性が考えられる。そこで、遺伝子改変により特定の抗原と免疫制御分子を発現させた DC を生体に投与し、抗原に特異的な T 細胞の反応を制御することにより、自己免疫疾患・アレルギー疾患の治療を行うことを考えた。我々は、遺伝子改変を容易に行うことが可能なマウス ES 細胞から *in vitro* で DC へ分化誘導する方法を開発した。

HTLV-I env-pX 遺伝子導入ラットに認める壊死性血管炎の発症機序

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

我々が作製した HTLV-I env-pX 遺伝子導入ラット (env-pX ラット) は種々の血管膠原病を発症する。このうち壊死性血管炎は、疾患発症前の env-pX ラットの脾細胞移入により同系正常ラットに誘導可能であり、導入遺伝子に関連しない正常の血管構成分子を標的とした自己免疫疾患と考えられる。また、胸腺置換と骨髄移植を組合せ、胸腺のフレームワークにのみ env-pX 遺伝子を発現するよう作製したラットにも壊死性血管炎の発症が認められた。これに対し、リンパ球の分化が正常の胸腺フレームワークを介して起こるよう作製した env-pX ラットでは血管炎の発症は抑制された。従って、env-pX ラットで認められる血管を標的とした自己免疫現象の成立には、env-pX 遺伝子を発現する胸腺フレームワークが重要な役割を果たしていると考えられる。

新しい自己抗体・抗クロマトソーム抗体の免疫化学的特性と血管病態との関連性

金井芳之 東京大学医科学研究所ヒト疾患モデル研究センター

コアークレオソーム (CNS) に 1 分子のヒストン H1 が結合した形をクロマトソーム (CS) と呼ぶ。CS は不安定で分離・精製が極めて難しい。今回 CS を再構成し、それに対する免疫応答を MPO-ANCA 陽性血管炎、抗リン脂質抗体症候群 (APS) を含む主に全身性エリテマトーデス (SLE) 症例について調べた。ヒト白血球細胞株 HL-60 核クロマチンから得た CS の純度は > 99% であった。CS, NS 及びヒストン H1 に対する抗体は ELISA で測定した。86 症例中抗 CS 抗体陽性は 35% であった。そのうち抗 H1 抗体価の高値を示したのも H1 で吸収できないこと、抗 NS 抗体と一致しないなどから新しい自己抗体と考えられた。ちなみに ANCA 陽性血管炎 18 例中 4 例 (28%) が抗 CS 抗体陽性であった。抗 CS 抗体は SLE に APS を併発した症例が高く、血管炎を伴った SLE で高値を示した。その病態学的特徴が今後の課題である。

高安動脈炎における抗内皮細胞抗体 (抗 74kDa 抗体) の対応抗原の同定

吉田俊治 藤田保健衛生大学医学部リウマチ感染症内科

血管炎症候群で抗好中球細胞質抗体に次いで高率に認められる自己抗体である抗内皮細胞抗体 (AECA) の中で、抗 74kDa 抗体が高安動脈炎患者血清に高率に高い特異性で検出されることを報告してきた。今回、本抗体の対応抗原の同定を試みた。2 次元電気泳動法を用いて p15 付近に候補となる 2 つの spot を切り出し、アミノ酸配列を決定した。いずれも N 末から 22 個のアミノ酸残基まで sequence し、homology search を行ったところ、ひとつは 60kD 熱ショック蛋白、もうひとつは ATP synthase β chain と 100% 相同であった。今後、これらの蛋白を含めて、このアミノ酸配列をもつペプチドを調べ、高安動脈炎に特異性の高い抗内皮細胞抗体の対応抗原を確認していきたい。これにより、高安動脈炎の診断や病態の追求にも役立つものと思われる。

血管内皮細胞による抗体分子の貪食： 新たな血管障害機序としての位置づけ

能勢真人

愛媛大学医学部第二病理

ループモデルマウスである MRL/lpr, MRL/gld マウスより、ワイヤーループ型病変、内皮下沈着を形成する腎炎原性ハイブリドマクローン, 7B6.8, 17H8a を樹立した。これらクローンの産生する抗体はマウス IgG3 サブクラスでありクリオグロブリン活性を有していた。ヒト臍帯静脈内皮細胞 (HUVEC) と共培養したところ HUVEC は抗体分子を著明に phagocytosis した。HUVEC による抗体分子の取り込み機序を解析したところ、フィブロネクチンと会合した抗体分子が細胞膜表面のインテグリン分子と相互作用を起こす経路、また、細胞膜表面のグリコサミノグリカンを介して、プロテオグリカンと相互作用を起こす経路という2つの貪食経路が存在することが明らかとなった。これらは抗体分子による新たな血管病変形成機序となりうると考えられた。

低酸素・再酸素化関連分子と血管新生との関連性についての検討

由谷親夫 国立循環器病センター臨床検査部病理

我々は、以前より虚血および低酸素でのストレス応答を細胞レベルで解析し、病態との関連性を検討してきた。その過程で低酸素誘導分子として ORP150 を、また低酸素・再酸素化誘導分子として RA301/Tra2 β を見いだした。ORP150 の解析は、動脈硬化巣および腫瘍における発現から始め、血管新生へと進んだ。腫瘍および創傷治癒における血管新生の双方の面から検討され、VEGF の小胞体からの細胞内輸送を介した血管新生における役割が解明された。さらに ORP150 が新しい血管新生の標的となりうるものと考えられる。

また一方、RA301/Tra2 β は、低酸素負荷後再酸素化にて誘導される分子であるが、培養細胞における検討により、細胞増殖との密接な関係が示唆された。そこで、血管内皮に注目して、腫瘍・創傷治癒・器質化血栓等のヒト標本を用いて発現の検討を行ったところ、血管内皮細胞に著明な RA301/Tra2 β の発現をみた。

マウス胚性幹細胞由来 Flk1 陽性細胞を用いた in vivo 血管新生

鈴木 登 聖マリアンナ医科大学免疫学・病害動物学

ES 細胞は増殖性と身体各臓器に分化する多能性の幹細胞である。ES 細胞を用いて血管系の再生を行うことを目指し、血管系の幹細胞を分化誘導しその分化調節機構の解析とモデル動物を用いた治療応用の検討を行った。ES 細胞は胎児線維芽細胞との共培養により回収し、メチルセルロースを用いた培養プレート上で培養した。マウス ES 細胞(H2Kb)は4日間メチルセルロース上で浮遊培養を行うことで胚様体 (Embryoid body; EB) を形成した。この細胞では E-cadherin (非中胚葉系細胞のマーカー) の発現は強く抑制され、約半数が Flk1 (VEGF 受容体) 陽性の血管芽細胞に分化した。この細胞を致死量放射線照射した SCID マウス(H2Kd) に静注すると、骨髄での造血が再建された。さらにレシピエント脾臓では血管構造物の出現を認めた。この血管構造は、H2Kb 陽性、VE-cadherin 陽性で ES 細胞由来であった。ES 細胞から Flk1 陽性細胞を分化誘導し、静脈内に投与することで in vivo で血管を新生させることが可能になった。

機能的血管新生は複数の血管新生因子の協調的階層性により制御される

居石克夫 九州大学大学院医学研究院 病理病態学

血管炎などの慢性炎症巣では新生血管の形成を認める。しかしこれは生理的な新生血管と異なり複雑な血管腫様の形態を示し、血球成分の漏出が見られる。我々はこのような現象を「病的血管新生」と呼んでいる。我々は前回、虚血肢における外来性 VEGF の過剰発現は、新生血管の数を増加させるものの血流回復に寄与しないこと、一方 FGF-2 には高い治療効果が見られることを報告した。

今回はさらに、1) VEGF では FGF-2 に比べ新生血管周皮細胞の被覆が有意に少ないこと、2) FGF-2 は VEGF に加え HGF も増強し、この過程では虚血刺激は無関係であることを示した。FGF-2 に対するこれら諸因子の反応を in vivo で遮断すると FGF-2 の効果が消失することから、現時点で FGF-2 のみが血管新生因子のバランスのよい発現亢進をさせることが可能であること、このバランスが崩れた時に病的血管新生が引き起こされることを示した。

〔Ⅲ〕
分担研究報告

1. 臨床調査個人票を用いた高安動脈炎(大動脈炎症候群)の臨床疫学像の検討

分担研究者	稲葉 裕	順天堂大学医学部衛生学
協力研究者	黒沢 美智子	順天堂大学医学部衛生学
	小林 茂人	順天堂大学医学部膠原病内科
	橋本 博史	順天堂大学医学部膠原病内科

研究要旨

特定疾患対策研究事業によって1999年度に高安動脈炎(大動脈炎症候群)で医療費公費負担を受けた者の臨床調査個人票3,787人分が都道府県より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に届き、データベース化された。今回、臨床調査個人票に記載されている症例の基本属性と自覚症状及び検査結果などから、その臨床疫学像を示したが、いくつかの項目は不明の割合がかなり高かった。また、疫学班が実施した97年度の受給者調査結果や臨床班が実施した全国病態調査結果と可能な項目について比較した。

平成13年度より、臨床調査個人票は各都道府県で電子化されることになり、それに伴い大動脈炎症候群の診断基準と臨床調査個人票も改訂された。今後は信頼性の高いデータが集まり、有用なデータとして利用されることが期待される。

はじめに

1999年2月21日 日健医発第17号「特定疾患治療研究事業に係る臨床調査個人票の研究班への送付について」により、特定疾患治療研究事業の申請患者から提出された新規・更新に関わる臨床調査個人票の写しを各都道府県から該当する特定疾患対策研究主任研究者宛に送付する旨通知された。そして大動脈炎症候群の臨床調査個人票データは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(以下、臨床班)によって入力、電子化された。臨床調査個人票には症例の基本的属性と臨床所見及び検査結果などが記載されている。

対象と方法

対象は1999年度分の大動脈炎症候群臨床調査個人票のうちCD-ROMに入力されたデータで、その中の個人情報「B」と臨床症状、検査結果等の項目を用いた。基本属性のうち、性・年齢分布を1997年度の特定疾

患受給者調査結果と比較した。自覚症状、理学所見、検査所見、血管造影所見のうち比較可能な項目については平成10年に臨床班で実施された全国病態調査臨床症状と比較した。

結果と考察

都道府県からの臨床班に届いた臨床調査個人票をCD-ROMに入力して3,787人分の個人票をデータベース化した。当該疾患は1975年に治療研究対象疾患となり1998年の受給者数は4897人である。今回、全体の約75%が把握されたが、都道府県によっては全く送付されていないところもあった。本データは新規172件(4.5%)、更新2,590件(68.4%)であったが新規/更新の情報がないものが1,025件(27.1%)含まれていた。97年度の特定疾患医療受給者調査結果¹によると、新規申請者の割合は全体の約7%であったが、本データは新規・更新不明の割合が多いことが問題である。また医師による調査票記載月が不明であったのは80件であっ

た。

1. 性別は男が320例(8.4%)、女が3,467例(91.6%)、性別不明が1件で、女性が9割を占めていた。この結果はこれまでの調査結果と一致していた。出生年不明の126人を除いて、平成11年12月末日現在の年齢で性・年齢分布を図1に示す。女では50-54才をピークに60代、40代が多かった。97年度の特定疾患医療受給者調査結果¹では男の割合が8%であり、年齢もほぼ同様の分布であった。

発病からの罹病期間は平均17年4ヶ月(±10年2ヶ月)であった。発症年齢は女が0才から82才で平均発症年齢は31.7(±14.3)才、好発年齢は20-29才の31.4%、次いで30-39才の21.4%であった。男の場合、発症年齢は0才から68才で、平均発症年齢は35.3(±15.3)才、女に認められるようなピークは示さず、20-49才にかけて全体の66%が分布していた。平成10年に特定疾患免疫疾患調査研究班難治性血管炎分科会が独自に実施した全国病態調査結果によると基幹病院の報告患者897例の好発年齢は女では15-35才で、男には特徴が認められていない。本調査票はこれとほぼ一致する結果であった。

2. 大動脈炎症候群の98%は家族歴を有さない²とされている。本調査票は不明を除くと家族歴ありが209例(7.3%)であった。

病型については平成13年度に改訂が行われ、以降新しい病型で分類されることになる。本調査票は平成11年度のものであるのでその分類で示すと、弓分枝閉塞型 1467例(38.7%)、胸腹部型 403例(10.6%)、広範型 686例(18.1%)、拡張型 225例(5.9%)、不明 1006例(26.5%)であった。経過が進行性の病変であるのは932例(24.6%)、ないが1665例(44.0)、不明が1190(16.2%)であった。

3. 自覚症状について

自覚症状は易疲労感・発熱2044例(54.0%)を有する割合が最も多く、動悸・息切れ1996例(52.7%)、めまい・失神発作1661例(43.9%)、頸部痛・背部痛1375例(36.3%)、視力低下832例(22.0%)が続いていた(表1)。平成10年の全国病態調査結果では易疲労感が24.9%、発

熱が7.9%、動悸20.0%、息切れ19.3%、めまい33.0%、失神発作2.9%と各項目毎に有症割合が示されていたが、本調査票の項目はいくつかの症状をまとめているため各項目毎に比較することは困難であった。

4. 理学所見について

脈拍異常を有する割合が最も多く2373例(62.7%)であった。高血圧は1621例(42.8%)、心雑音は1493例(36.3%)であった(表2)。平成10年の全国病態調査結果では脈なし31.2%、高血圧41.1%、大動脈弁閉鎖不全が33.8%であった。高血圧を有する割合はほぼ同じであった。心雑音と大動脈弁閉鎖不全を有する割合もほぼ同じであったが、本調査票の脈拍異常の項目はいくつかの症状が含まれていると思われる。

5. 検査所見について

血沈促進が1683例(44.4%)、CRP高値が1228例(32.4%)であった(表3)。

6. 血管造影所見

いずれかの動脈閉塞(狭窄)を有する例が2649例(69.9%)で、いずれかの動脈拡張(動脈瘤)を有するのは617例(16.3%)であった。但し、いずれも不明の割合が25%以上あった(表4)。

特定疾患事業で平成11年度の医療費公費負担を受けている患者のうち、高安動脈炎(大動脈炎症候群)の臨床調査個人票の電子化ファイルデータを用いて、基本属性と臨床疫学像を示した。また、可能な項目については97年度の受給者調査結果や臨床班が実施した全国病態調査結果と比較した。しかしいくつかの項目は不明の割合がかなり高かった。平成13年度より、臨床調査個人票は各都道府県で電子化されることになり、それに伴い大動脈炎症候群の診断基準と臨床調査個人票も改訂された。今後は信頼性の高いデータが集まり、有用なデータとして利用されることが期待される。

参考文献

1) 永井正規、瀧上博司、仁科基子、柴崎智

美、川村孝、大野良之編. 特定疾患治療研究
医療受給者調査報告書(1997年度分)その1
基本集計.2001

2) 疾病対策研究会編. 難病の診断と治療指
針. 六法出版社.2001

3) 小林靖、沼野藤夫、中島伸之、安田慶秀、
中林公正、由谷親夫. 高安動脈炎(大動脈炎
症候群)全国病態調査、難治性血管炎分科
会平成10年度研究報告書. p171-184,1999.

図1 大動脈炎症候群1999年度受給票
の性・年齢分布

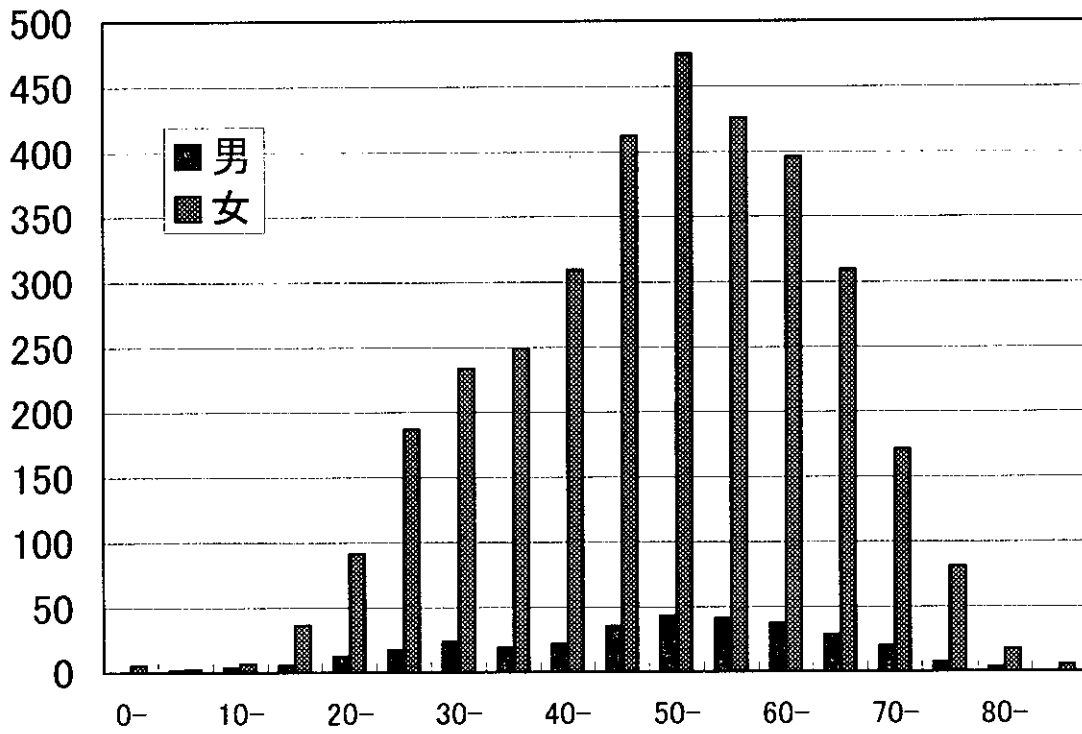


表1 自覚症状の有無

	+(%)	-(%)	不明(%)	記載なし(%)
めまい、失神発作	1661(43.9)	2065(54.5)	23(0.6)	38(1.0)
視力低下	832(22.0)	2529(66.8)	82(2.2)	344(9.1)
動悸、息切れ	1996(52.7)	1673(44.2)	25(.7)	93(2.5)
頸部痛、背部痛	1375(36.3)	1953(51.6)	36(1.0)	423(11.2)
易疲労感、発熱	2044(54.0)	1659(43.8)	23(.6)	61(1.6)

表2 理学所見

	+	-	不明	記載なし
脈拍異常	2373(62.7)	1134(29.9)	19(.5)	261(6.9)
高血圧	1621(42.8)	1512(39.9)	63(1.7)	591(15.6)
心雑音	1493(39.4)	1627(43.0)	36(1.0)	631(16.7)

表3 検査所見

	+	-	不明	記載なし
血沈促進	1683(44.4)	1426(37.7)	368(9.7)	310(8.2)
CRP 高値	1228(32.4)	2115(55.8)	118(3.1)	326(8.6)

表4 血管造影所見

	+	-	不明	記載なし
動脈閉塞(狭窄)	2649(69.9)	177(4.7)	483(12.8)	478(12.6)
動脈拡張(動脈瘤)	617(16.3)	1489(39.3)	623(16.5)	1058(27.9)

2. 中・小型血管炎の免疫抑制剤使用と生命予後及び予後に関与する因子の全国調査成績の解析報告

分担研究者 中林 公正 杏林大学医学部第一内科

研究要旨：中・小型血管炎の免疫抑制剤使用の有無と生命予後及び予後に関与する因子について、1998年度の全国調査に基づいて解析を行った。即ち、免疫抑制剤使用の有無と生命予後について、疾患の治療開始時から時間的経過を追って、有群と無群の間に統計学的有意差が存在するか否かについて χ^2 検定を行った。又、生命予後に関与すると考えられた17項目（全国調査を施行した全項目）と生命予後との関連性についても、多変量解析で検討した。その結果、生命予後については、①古典的PN：有群が無群に比較して全経過で優れていた。②MPA：治療開始後の3ヵ月迄と4～5年目で有群が無群より優れていたが、その他の時点では優位の差異が認められなかった。③WG、AGA、MPA：全経過で有意差が認められなかった。生命予後に関与する項目の多変量解析については、①古典的なPNは発症時年齢、消化器症状、②MPAは発症時年齢、肺症状、消化器症状、ステロイド・パルス療法、③WGは発症時年齢、④AGAは中枢神経症状、⑤MRAは発症時年齢が、悪化関連因子として抽出された。以上から、免疫抑制剤を併用して中・小型血管炎を治療することは、生命予後をある程度改善させるが、その差異は統計学的に著明なものではないと考えられた。生命予後に関与する因子としては、発症時年齢、消化器症状、肺症状、ステロイド・パルス療法、中枢神経症状が認められた。

A. 研究目的

中・小型血管炎の免疫抑制剤使用の有無と生命予後及び予後に関与する因子について、1998年度の全国調査に基づいて解析を行った。即ち、免疫抑制剤使用の有無と生命予後については、疾患の治療開始時から時間的経過を追って、使用有群と使用無群の間に統計学的な有意差が存在するか否かについて検討を行った。又、生命予後に関与すると考えられた調査項目と生命予後との関連性についても、統計学的な関連性が存在するか否かについて検討した。

B. 研究方法

1998年の全国調査（1～3）の古典的PN28例、MPA206例、WG176例、AGA73例、MRA72例を対象とし、此等の症例の免疫抑制剤の使用有群症例と使用無群症例との間に、統計学的有意差が存在するか否かについて χ^2 検定を行った。即ち、治療開始時から時間的経過を追って、比較検討した。又、生命予後に関与すると考えられた17項目（全国調査を施行した全項目）と生命予後との関連性についても、多変量解析で検討した。

C. 研究成績

1. 生命予後と免疫抑制剤の関連性

- (1) 古典的PN：死亡する症例は12ヵ月以内に死亡する症例が多いことから、治療開始後から12ヵ月迄の比較であったが、治療開始後6～12ヵ月目で免疫抑制剤有群症例が無群症例より、生命予後が優れていた ($p=0.056$)。
- (2) MPA：治療開始後3ヵ月以内と4～5年目で、免疫抑制剤有群症例が無群症例より生命予後が優れていたが、その他の時点では差異が認められなかった (3ヵ月以内 $p=0.004$ 、4～5年目 $p=0.025$ 、その他の10年目迄の時点 $p=0.061\sim 0.125$)。
- (3) WG：14年目迄の比較であったが、 $p=0.058\sim 0.912$ にあり、有意差は存在しなかった。
- (4) AGA：5年目迄の比較であったが、 $p=0.323\sim 0.365$ にあり、有意差は存在しなかった。
- (5) MRA：6年目迄の比較であったが、 $p=0.073\sim 0.241$ にあり、有意差は存在しなかった。

2. 生命予後と調査項目の関連性

- (1) 古典的PN：発症時年齢
- (2) MPA：発症時年齢、肺症状、消化器症状、ステロイド・パルス療法
- (3) WG：発症時年齢、消化器症状
- (4) AGA：中枢神経症状
- (5) MRA：発症時年齢

が、生命予後を左右する因子をとして抽出された。

D. 考察

古典的PN、MPA、WG、AGA、MRAのいずれの中・小型血管炎においても、免疫抑制剤使用有群症例の方が免疫抑制剤使用無群症例より生命予後が優れていた。

しかし、 χ^2 検定による優位差が認められたのは、古典的PNの治療開始後6～12ヵ月目迄と、MPAの治療開始後3ヵ月以内と4～5年目の時点のみであった。その他の時点では、優位差は統計学的には認められなかった。しかし詳細に検討するとMPAでは全時点で $p=0.125\sim 0.061$ にあり、 χ^2 検定による統計学的有意差は認められなかったが、免疫抑制剤を使用して治療する優位性の傾向が示唆されたと考えられた。又、WGでも同様に、0～7年目迄は $p=0.06\sim 0.258$ にあり、統計学的有意差は認められなかったが、やはり免疫抑制剤を使用して治療する優位性の傾向が示唆されたと考えられた。AGAとMRAでも、同様な傾向は認められた。以上のことから、中・小型血管炎の免疫抑制剤を使用して治療することは、生命予後を改善させると考えられた。この成績は、従来成績 (4～6) を裏付けるものである。しかし、この解析成績はretrospectiveな調査成績である点を考慮しなければならない。即ち、1988～1998年の症例の調査用紙による成績であることから、当時の治療の変遷を考えると、重症例ほど免疫抑制剤の併用なしで治療したと思われる。従って、厳密な意味での免疫抑制剤による治療評価は、prospectiveな研究調査が必要と考えられる。

生命予後に関与する調査項目との関連性については、疾患により多少の差異は認められたが、発症時年齢が重要な要因なしていることが判明した。年齢以外では、MPAで肺と消化器の症状とステロイド・パルス療法が、WGで消化器症状が、AGAで中枢神経症状が関連因子として抽出された。MRAでは、発症時年齢以外に関連因子は見い出されなかった。この成績は、中・小型血管炎では若年者はほど予後が良く、高令者ほど死亡する頻度の高いことを示唆していた。又、個々の疾患により生命予後に関与する臓器が異なることを示していた。この成績は、従来報告 (5, 7) とほぼ一致するものである。

E. 結語

中・小型血管炎の古典的PN、MPA、WG、AGA、MRAに、免疫抑制剤使用して治療することは、生命予後を改善させることが示された。しかし、免疫抑制剤の使用の有無による差異を、治療開始後の経時的経過を追って検討したところ、両群間の統計学的差異は僅かなものであることが判明した。又、生命予後に関与する因子の解析では、全疾患に亘る発症年齢以外に各々の疾患に関与する因子が存在した。

F. 文献

1. 中林公正：中・小型血管炎の疫学・予後・QOLに関する小委員会報告. 厚生省特定疾患免疫調査研究班 難治性血管炎分科会 平成10年度研究報告書：38～48, 1999.
2. 中林公正、小林茂人、松岡康夫、吉田雅治、吉田俊治、尾崎承一：中・小型血管炎の免疫抑制剤使用頻度と予後・再発に関する調査成績. 厚生省厚生科学特定疾患対策事業 難治性血管炎に関する調査研究班 平成11年度研究報告書：27～39, 2000.
3. 中林公正、小林茂人、松岡康夫、吉田俊治、吉田雅治、尾崎承一、有村義宏、津坂憲政：中・小型血管炎の免疫抑制剤使用と感染症による死亡との関連性の調査成績 厚生労働省厚生科学特定疾患対策事業 難治性血管炎に関する調査研究班 平成12年度研究報告書：58～61, 2001.
4. Leib ES, Restivo C, Paulus HE : Immunosuppressive and corticoid therapy of polyarteritis nodosa. Am J Med 67 : 941~947, 1979.
5. Cohen RD, Conn OL, Ihstrup DM : Clinical features, prognosis, and response to treatment in polyarteritis. Mayo Clin Proc 55 : 146~155, 1980.

6. Metteson EL, Gold KN, Block DA, et al : Long-term survival of patients with Wegener's granulomatosis from the American College of Rheumatology Wegener's granulomatosis classification Criteria cohort. Am J Med 101 : 129~134, 1996.

7. Falk RJ, Hogan S, Carey TS, et al : Clinical course of anti-neutrophil cytoplasmic autoantibody-associated glomerulonephritis and systemic vasculitis. Ann Intern Med 113 : 656~663, 1990.

G. 研究発表

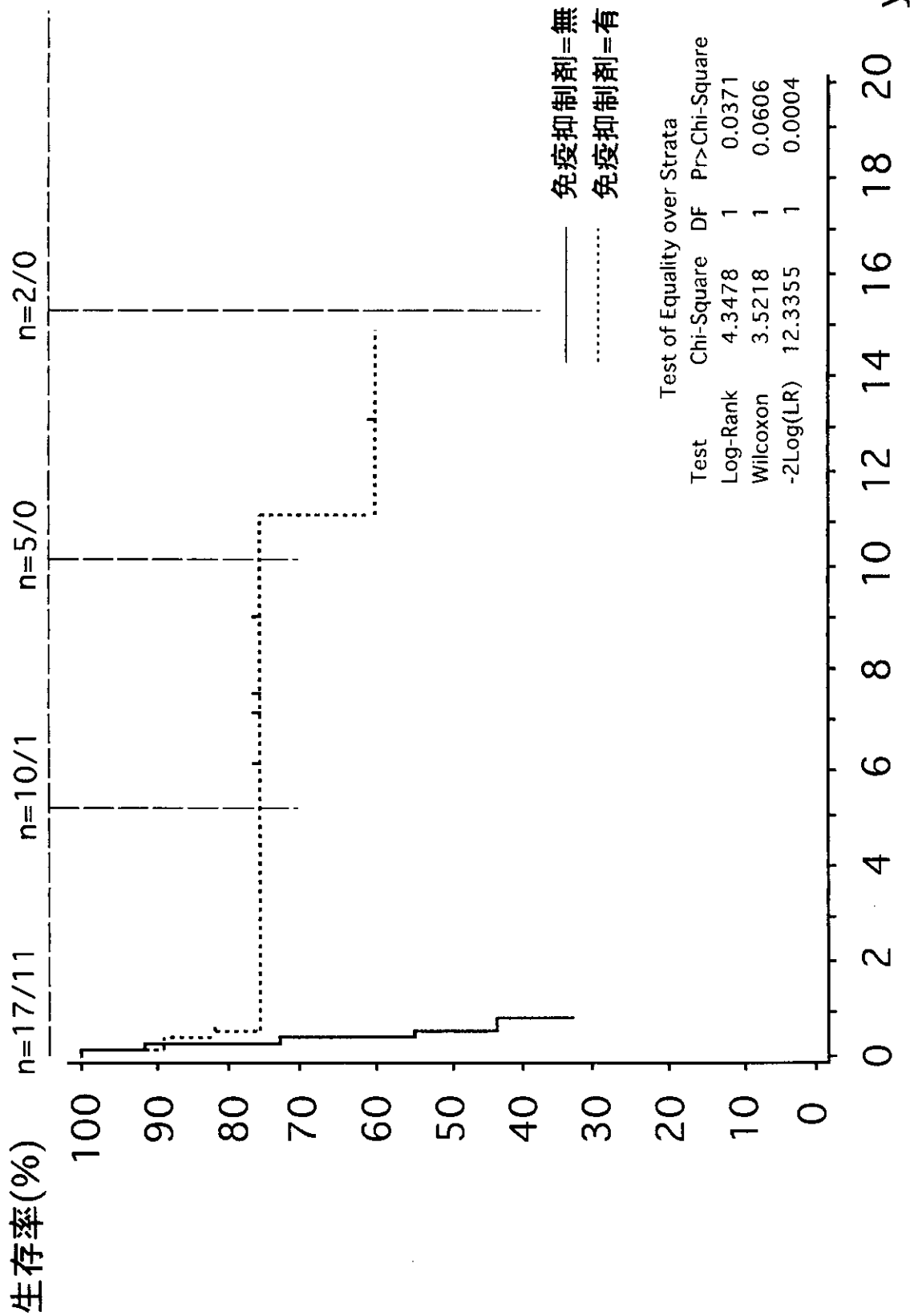
1. 論文発表

1. 神谷康司、中林公正：自己免疫疾患における免疫抑制療法. 血管炎症候群の免疫抑制療法、炎症と免疫9 : 42~48, 2001
2. 中林公正：結節性多発動脈炎. 橋本博史編. 血管炎. 東京. 朝倉書店 ; 2001. p.203~210.
3. 吉原 堅、中林公正：顕微鏡的多発血管炎. 臨床と薬物療法20 : 618~621, 2001.
4. 神谷康司、中林公正、有村義宏、長澤俊彦：MPO-ANCA関連血管炎. 日臨免会誌 23 : 661~664, 2001.
5. 神谷康司、中林公正、長澤俊彦：難治性びまん性ループス腎炎5症例に対するシクロフォスファミド大量間歇静注療法の臨床 経験. 腎と透析47 : 863~865, 2001.
6. 有村義宏、丸茂朋史、藤井亜砂美、中林公正、長澤俊彦：膠原病と自己抗体. 抗好中球細胞質抗体 (ANCA) -ELISAによるANCA測定-. 臨床病理49 : 571~574, 2001.
7. 中林公正、神谷康司、齊藤生朗：シンポジウム 大型血管炎の最近の動向と治療の実態. 膠原病関連大型血管炎の発症に関与する因子と治療法に関する臨床的解析. 脈管学41 : 397~401, 2001

8. 神谷康司、有村義宏、中林公正：血管炎における好中球の役割. *Medicina* 38 : 975~977, 2001.
 9. 小林茂人、矢野哲郎、海老塚岳彦、吉田雅治、中林公正、松本美富士、橋本博史：シンポジウム血管炎症候群—分子レベルの解析から臨床まで. 血管炎症候群の基本的疫学像と治療・予後. *日内会誌* 90 : 1708~1712, 2001.
 10. 橋本博史、吉木 敬、中林公正、他26名：厚生労働省厚生科学特定疾患・難治性血管炎に関する調査研究報告. *日臨免会誌* 24 : 336~346, 2001.
 11. 前川博行、大藤弥穂、黒田忠英、渡邊卓、中林公正：ELISAを用いた抗好中球細胞質抗体の検討. *医学と薬学* 46 : 795~801, 2001.
 12. 中林公正、他14名：東京腎生検オンフアランス. 初回腎生検で細動脈周囲の肉芽腫形成を、2ヵ月後の再生検で糸球体へのアミロイド蛋白の急激な集積を認めた1例. *総合コメント. 腎と透析* 51 : 667~687.
 13. Matsuzawa N, Nakabayashi K, Nagasawa T, Nakamoto Y. Nephrotic IgA nephropathy associated with disseminated tuberculosis. *Clin Nephrol* 57 : 63~68, 2002.
2. 学会発表
1. 吉原 堅、有村義宏、宮本郁子、藤井裕子、丸茂朋史、藤井亜砂美、中林公正、長澤俊彦：ループス腎炎における抗ヌクレオソーム抗体の臨床・病理学的検討. 第44回日腎総会, 東京, 平成13年5月29日.
 2. 有村義宏、丸茂朋史、藤井亜砂美、早川哲、藤井裕子、神谷康司、中林公正、長澤俊彦：腎症発症時に急速進行性腎炎を認めなかったMPO-ANCA関連腎炎の検討. 第44回日腎総会, 東京, 平成13年5月28日.
 3. 丸茂朋史、有村義宏、藤井亜砂美、吉原堅、神谷康司、中林公正、長澤俊彦：肺腎症候群の臨床的解析. 第44回日腎総会, 東京, 平成13年5月29日.
 4. 中林公正、神谷康司、有村義宏、長澤俊彦：Symposium 2. リウマチ・膠原病における加齢と病態. 血管炎症候群の疾患頻度と病態の特徴. 第45回日本リウマチ学会総会, 東京, 平成13年5月14日.
 5. 神谷康司、有村義宏、藤井亜砂美、丸茂朋史、吉原 堅、藤井裕子、安野いく恵、宮本郁子、中林公正、長澤俊彦：慢性関節リウマチ患者血清中anti-cyclic citrullinated peptide antibody (A-CCP Ab) の臨床的検討. 第45回日本リウマチ学会総会, 東京, 平成13年5月16日.
 6. 軽部美穂、金田史香、中林公正、長澤俊彦：腸管囊腫様気腫を呈した皮膚筋炎と全身性硬化症のoverlap症候群の1例. 第491回日本内科学会関東地方会, 東京, 平成13年6月23日.
 7. 丸茂朋史、和久昌幸、中林公正、山田明、長澤俊彦：リウマチ性多発筋炎と撓骨動脈の腫脹疼痛を認めた側頭動脈炎の1症例. 第495回日本内科学会関東地方会, 東京, 平成13年11月10日.
 8. 中林公正：抗好中球細胞質抗体と腎疾患—血管炎の立場より—. 第30回信州腎セミナー, 松本市, 平成13年9月1日.
 9. 中林公正：抗好中球細胞質抗体の基礎と臨床—血管炎—. 第8回中部医学セミナー, 名古屋, 平成13年7月7日.
 10. 中林公正、有村義宏、土屋まり、石塚俊二、長澤俊彦：全身性エリテマトーデスと慢性関節リウマチのoverlap症例に肺静脈血栓性閉塞症を来した1剖検例. 第6回血管炎研究会, 大阪, 平成13年12月1日.

古典的多発動脈炎の免疫抑制剤治療の有無による生存率曲線 (Kaplan-Meier法)

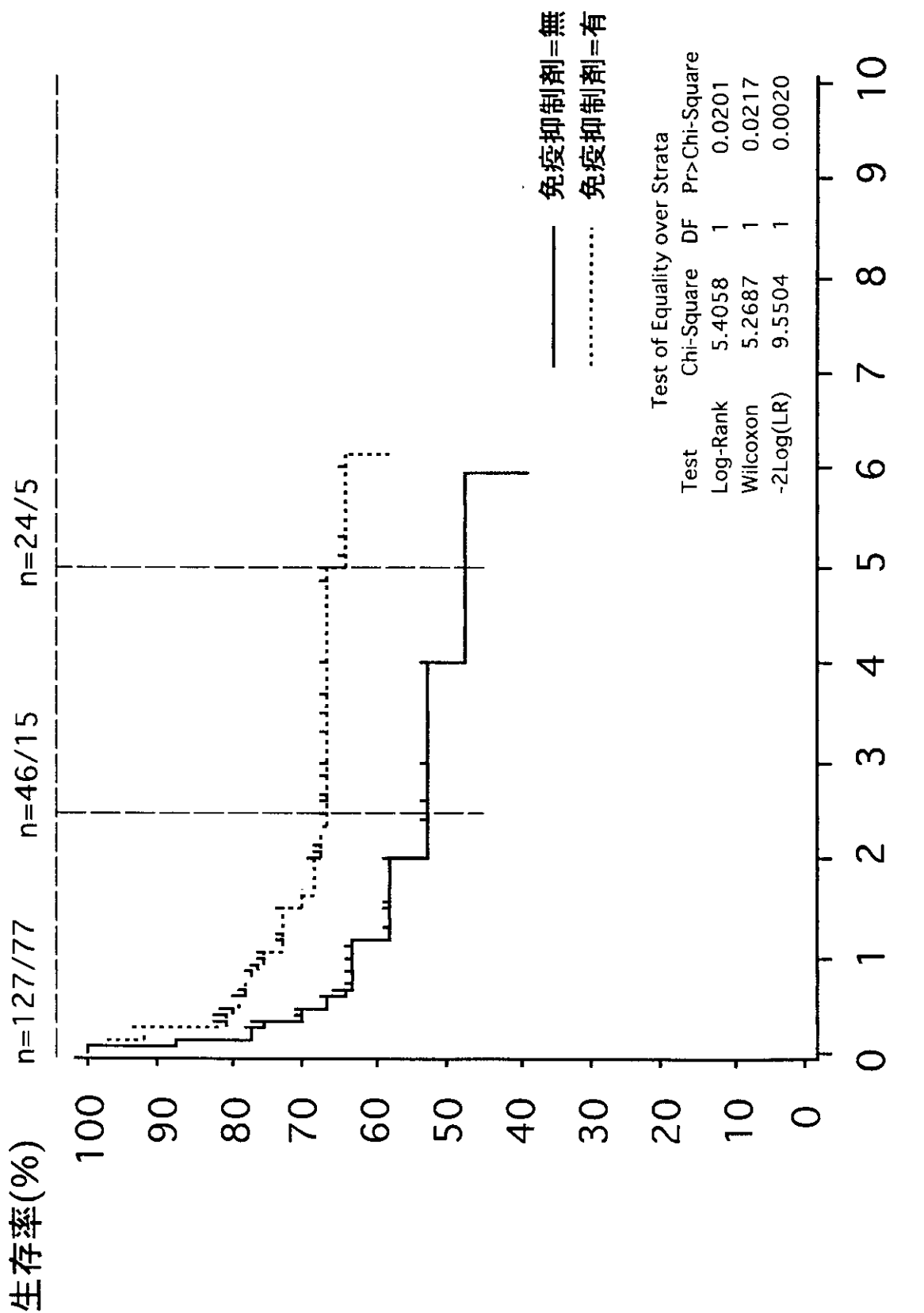
生存者数：免疫抑制剤有/無



顕微鏡的多発血管炎の免疫抑制剤治療の有無による生存率曲線

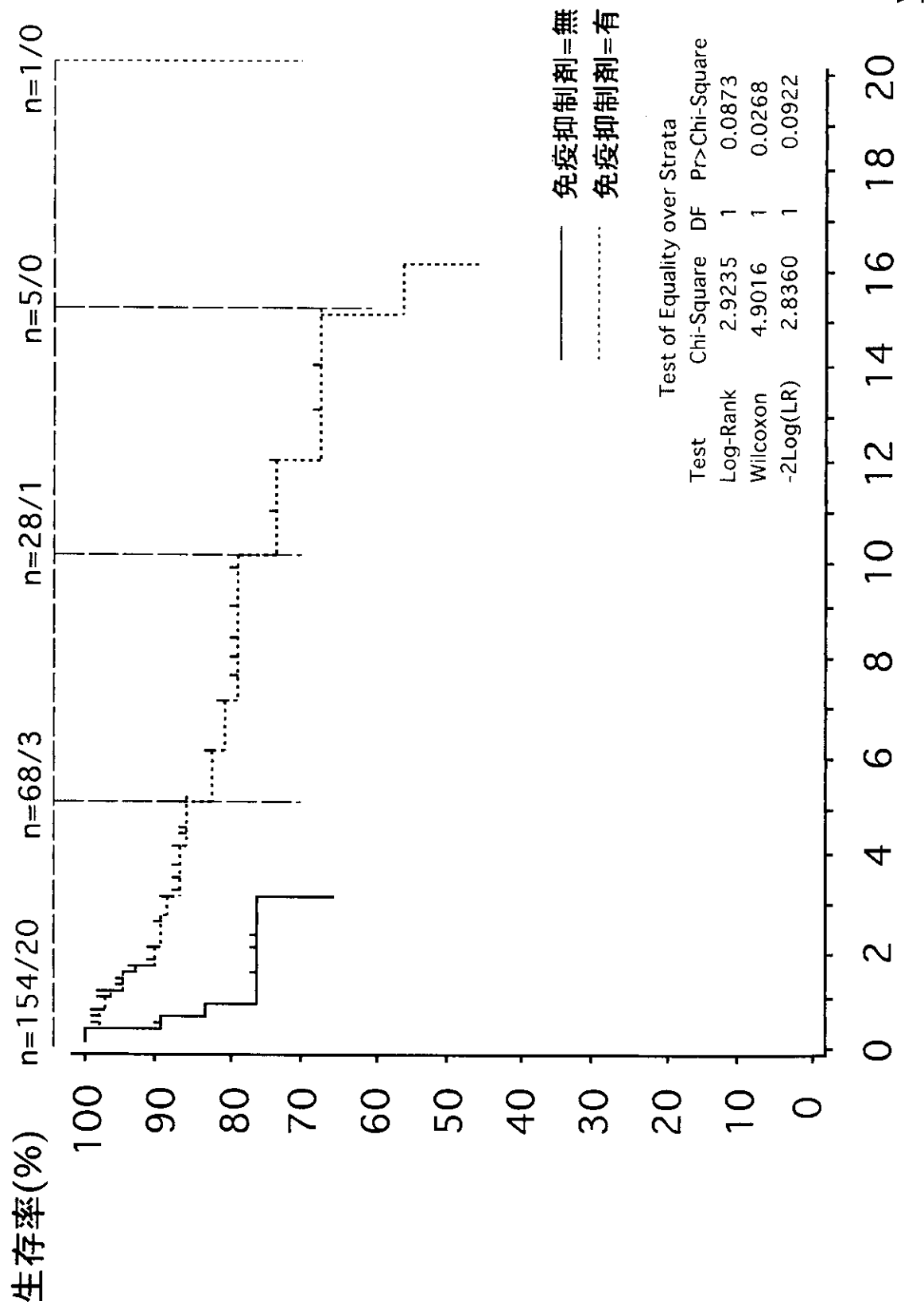
(Kaplan-Meier法)

生存者数：免疫抑制剤有/無



Wegener肉芽腫症の免疫抑制剤治療の有無による生存率曲線 (Kaplan-Meier法)

生存者数：免疫抑制剤有/無



アレルギー性肉芽腫性血管炎の免疫抑制剤治療の有無による生存率曲線 (Kaplan-Meier法)

生存者数：免疫抑制剤有/無

