

Fig. 1. Reactivity of Human Sera to CSBG and GRN Coated Plates

Sera were serially diluted and the plate bound Ig was determined by peroxidase conjugated anti human IgM+IgG antibody. A ELISA plate was coated with CSBG or GRN(25 mg/mL in carbonate buffer), and blocked by BSA before use. Data from 7 volunteers are shown. Each line represents the serum of one volunteer.

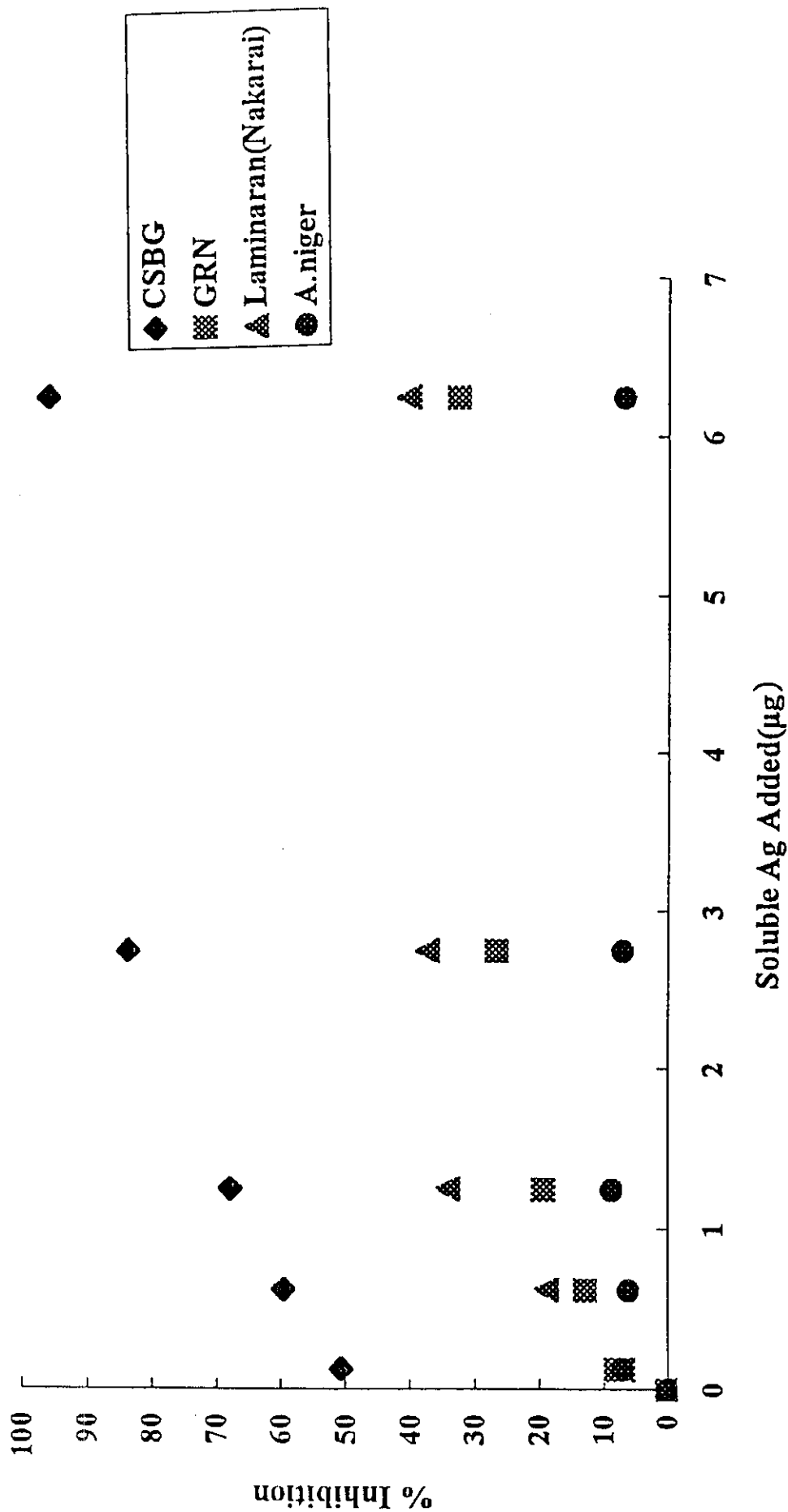


Fig.2 Reactivity of various glycoconjugates to anti-CSBG Ab assessed by competitive ELISA

ELISA plate was coated with CSBG(250 µg/mL was used to coat plate). Various concentration of glycoconjugates were mixed with anti-CSBG Ab(40fold dilution)and then added on the ELISA plate.

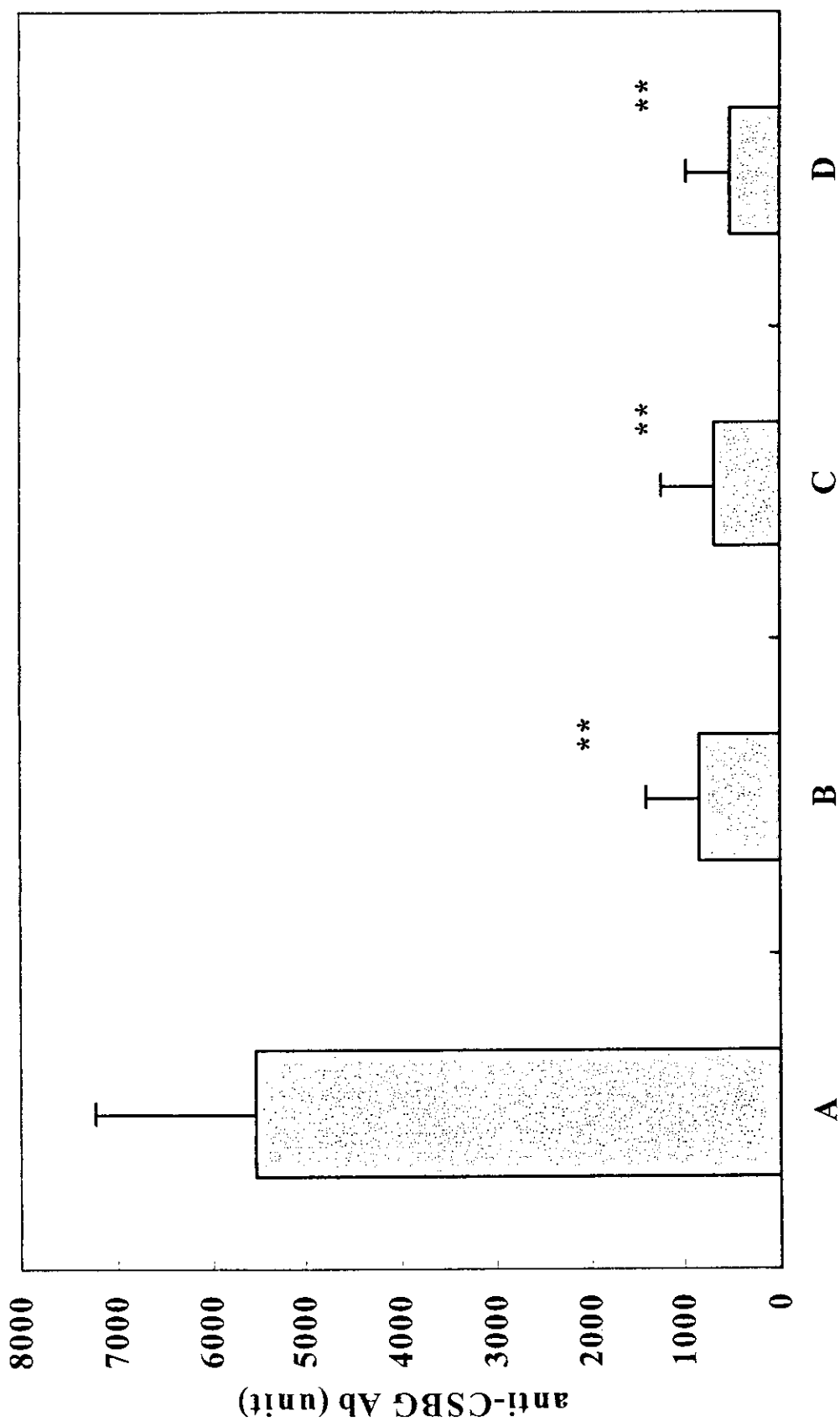


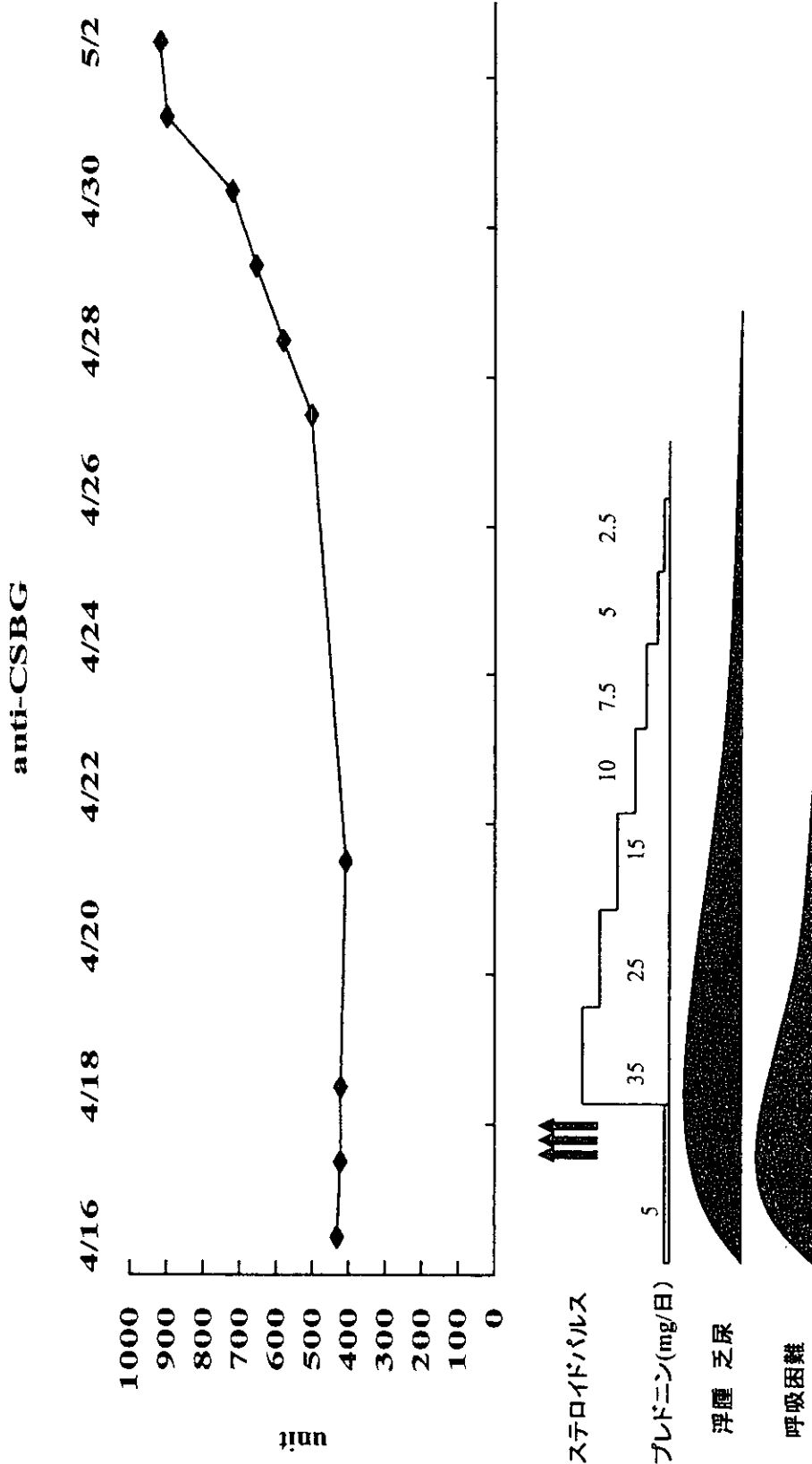
Fig.3. Comparison of Anti-CSBG titer in some disease groups

A)normal human(n=22) B)RA patients before therapy(n=13) C)ANCA-V(+)patients(n=22) D)ANCA-V(-)patients(n=22)

** P<0.01 vs normal human

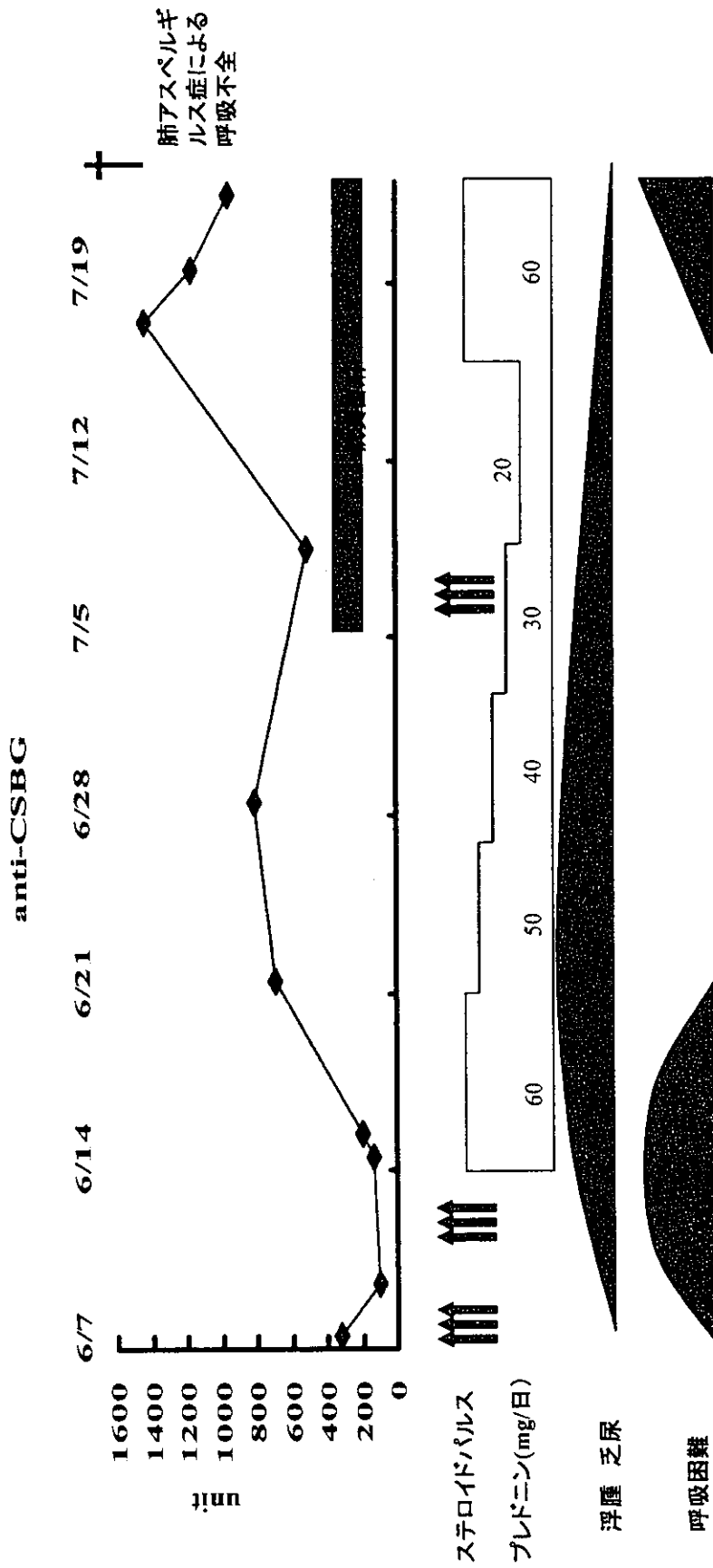
Fig4

臨床経過 ANCA-V(肺腎症候群) 82歳 女性



B-Dグルカン値	MPO-ANCA 140U	107 ↑	MPO-ANCA < 10U
WBC/CRP	9010/3.29	15240/0.61	12530/0.33 8800/0.42
クレアチニン(mg/dL)	5.9	7.6	1.9 1.3

Fig5 臨床経過 T.F ANCA-V (RPGN+急性間質性肺炎) 67歳 女性



B-Dグロブリン値	300 ↑	300 ↑	300 ↑	300 ↑	57 ↑
アスペルギルス抗原	1.4 (+)	1.4 (+)	0.1 (-)	5.0 (+)	1.4 (+)
MPO-ANCA	46	68	<10	20	<10
WBC/CRP	21400/16.74	21300/0.8	6630/7.12	1200/16.12	900/20.12
クレアチニン(mg/dL)	2.2	8.8	6.5	5.1	0.7

8. 抗好中球細胞質抗体(ANCA)関連血管炎予後因子の検討

主任研究者 橋本博史¹⁾

研究協力者 秋元 智博¹⁾、矢野 哲郎¹⁾、吉田 雅治¹⁾、小林 茂人¹⁾
居石 克夫¹⁾、津坂 憲政¹⁾、中林 公正¹⁾、尾崎 承一¹⁾
松岡 康夫¹⁾、鈴木 登¹⁾、大野 良之¹⁾、川村 孝²⁾
玉腰 暁子²⁾、稲葉 裕²⁾、松本 美富士²⁾、箕輪 真澄²⁾
中山 登志子²⁾

1):中・小型血管炎の臨床に関する小委員会 2): 特定疾患に関する疫学研究班

研究要旨

特定疾患に関する疫学研究班が平成10年度に行なったANCA関連血管炎の全国調査において、疾患名が判明している群の予後因子についてはすでに平成11年度報告書において報告を行なった。

この際に疾患名が不明である「診断不詳群」のものについては統計より除外して解析を行なったため、これらの群の予後因子については不明のままであった。今回我々は「診断不詳群」の予後についてロジスティック解析の手法により、その予後規定因子と他疾患群との比較を行なった。

「診断不詳群」の概要は、年齢 59.5 ± 17.6 (平均 \pm 標準偏差) 歳、男女比1:1.5 (男性72例、女性105例)であった。予後不良(死亡あるいは急速悪化)の有無との検査値異常との相関をみたところ、高尿素窒素血症、高クレアチニン血症、LDH高値、低血色素、蛋白尿、細胞性円柱などが相関した。治療の効果についてはステロイドパルス療法の効果との相関が認められたが、その他の治療法の効果、あるいは有無と予後との有意の相関は認められなかった。

A. 研究目的

特定疾患に関する疫学研究班が平成10年度に行なったANCA関連血管炎の全国調査において、疾患名が判明している群の予後因子についてはすでに平成11年度報告書にお

いて報告を行なった¹⁾。

この際に疾患名が不明である「診断不詳群」のものについては統計より除外して解析を行なったため、これらの群の予後因子については不明のままであった。今回我々は「診断

不詳群」の予後についてロジスティック解析の手法により、その予後規定因子と他疾患群との比較を行なう。

B. 研究方法

[対象]

平成10年度ANCA関連血管炎全国調査に組み入れられた患者コホートのうち、基礎疾患のない群（診断不詳群）とされた症例

[方法]

診断不詳群を抽出し、予後について「死亡」、「急速悪化」と回答されたものを予後不良、それ以外を予後良好として分類し、1)クロス表により予後良、不良と各検査値異常、臨床症状、治療効果、治療の有無との相関を χ^2 二乗検定により評価し、2)その後、予後不良を目的変数、各検査値異常、臨床症状、治療効果、治療の有無を説明変数とした二項ロジスティック回帰分析を行なった。回帰式への変数選択については最尤法による変数増加法によって決定することとし、計算にはコンピュータソフトウェアを使用した。

各変数と回帰式についておのおの検定を行い5%有意水準をもって判定を行なった。

C. 研究結果

診断不詳群は総数178例、平均年

齢は 59.5 ± 17.6 (平均 \pm 標準偏差)歳、男女比は1:1.5 (男性72例、女性105例)であった。

予後については死亡36例(20.2%)、急速に悪化5例(2.8%)、徐々に悪化19例(10.6%)、不変17例(9.6%)、軽快82例(46.1%)、治癒(2.8%)であった。予後は結節性多発動脈周囲炎(PN;死亡18.8%、急速に悪化0%)、顕微鏡的多発血管炎(MPA;死亡17.6%、急速に悪化1.2%)とほぼ同程度に悪かった(表1)。ウェゲナー肉芽腫(WG;死亡1.8%、急速に悪化0%)、アレルギー性肉芽腫性血管炎(AGA;死亡9.5%、急速に悪化0%)はこれらと比べて比較的予後は良好であった。

予後不良の有無と各臨床症状ならびに検査値異常の有無とでクロス表を作成し、 χ^2 二乗検定により予後の有無での比率の差を検定し、オッズ比をもとめた。統計的に有意の結果を得た検査値異常を表2にする。

臨床症状では収縮期高血圧(予後不良:26/41、予後良:46/123)、拡張期高血圧(予後不良:25/41、予後良:39/123)、浮腫(予後不良:26/41、予後良:50/123)、意識障害(予後不良:14/41、予後良:6/123)、紫斑・出血斑(予後不良:11/41、予後良:14/123)、眼痛(予後不良:0/41、予後良:14/123)、視力障害(予後不良:0/41、予後

良:11/123)、鞍鼻(予後不良:0/41、予後良:12/123)、伝導障害(予後不良:4/41、予後良:3/123)、心筋梗塞(予後不良:5/41、予後良:2/123)、心不全(予後不良:5/41、予後良:3/123)、呼吸困難(予後不良:29/41、予後良:32/123)、咳嗽(予後不良:28/41、予後良:54/123)、間質性肺炎(予後不良:26/41、予後良:28/123)、肺出血(予後不良:18/41、予後良:18/123)、血痰(予後不良:19/41、予後良:21/123)、胸膜炎(予後不良:9/41、予後良:11/123)、肺浸潤(予後不良:14/41、予後良:16/123)、下血(予後不良:7/41、予後良:7/123)、急速進行性腎炎(予後不良:39/41、予後良:61/123)、腎不全(予後不良:37/41、予後良:52/123)に有意差がみられた。

急速進行性腎炎(オッズ比 19.820)と腎不全(同 12.630)がともに高いオッズ比であり、続いて意識障害(同 10.111)、心筋梗塞(同 8.403)、呼吸困難(同 6.872)がそれに次いで高いオッズ比を持ち、収縮期ないし拡張期高血圧、浮腫、などの腎障害に続発した症状ともより低いオッズ比ではあるが含まれている。間質性肺炎(同 5.690)、肺出血(同 4.565)なども高いオッズ比を持ち、腎、心、肺の合併症を生じたものは予後が悪い傾向にあった。

同様にして検査値異常についてもオッズ比と確率を計算し、表3にま

とめた。白血球増加(予後不良:34/41、予後良:77/123)、低血色素(予後不良:39/41、予後良:81/123)、CRP陽性(予後不良:41/41、予後良:104/123)、低蛋白血症(予後不良:34/41、予後良:81/123)、GOT高値(予後不良:19/41、予後良:32/123)、ALP高値(予後不良:17/41、予後良:28/123)、高尿素窒素血症(予後不良:39/41、予後良:79/123)、高クレアチニン血症(予後不良:39/41、予後良:68/123)、高CPK血症(予後不良:9/41、予後良:5/123)、高LDH血症(予後不良:29/41、予後良:37/123)、蛋白尿(予後不良:34/41、予後良:72/123)、赤血球尿(予後不良:33/41、予後良:77/123)、細胞性円柱(予後不良:25/41、予後良:43/123)が有意差がみられた。

ここでもクレアチニン高値(オッズ比 15.772)、BUN高値(同 10.861)、蛋白尿(同 3.440)、赤血球尿(同 2.464)、細胞性円柱(同 2.907)など腎に関連した指標は高いオッズ比であった。低血色素は肺や消化管からの出血によるものなのか、腎不全の結果生じたものなのかは不明であるが、10.111と高いオッズ比をみた。

次に、他疾患についても検討した。

PNについては臨床症状では体重減少(予後不良:5/6、予後良:8/25)、リンパ節腫大(予後不良:0/6、予後良:11/25)、紫斑・出血斑(予後不良:5/6、

予後良:8/25)、上強膜炎(予後不良:1/6、予後良:0/25)、虹彩炎(予後不良:1/6、予後良:0/25)、間質性肺炎(予後不良:6/6、予後良:7/25)、胸膜炎(予後不良:3/6、予後良:3/25)に有意差がみられた(表4)。ただし、リンパ節腫大のみは予後良の方に多く認められた。検査値異常ではLDH高値(予後不良:3/6、予後良:3/25)、高ガンマグロブリン血症(予後不良:6/6、予後良:13/25)に有意差がみられた(表5)。

M P Aについては臨床症状では体重減少(予後不良:11/16、予後良:22/65)、収縮期高血圧(予後不良:11/16、予後良:21/65)、拡張期高血圧(予後不良:8/16、予後良:16/65)、心外膜炎(予後不良:2/16、予後良:1/65)、心筋炎(予後不良:1/16、予後良:0/65)、伝導障害(予後不良:4/16、予後良:3/65)、心筋梗塞(予後不良:1/16、予後良:0/65)、心不全(予後不良:4/16、予後良:3/65)、咳嗽(予後不良:13/16、予後良:30/65)、間質性肺炎・肺線維症(予後不良:10/16、予後良:18/65)、吐血(予後不良:1/16、予後良:0/65)、下血(予後不良:3/16、予後良:2/65)、腎不全(予後不良:15/16、予後良:27/65)、腎梗塞(予後不良:1/16、予後良:0/65)に有意差がみられた(表6)。検査値異常では低血色素(予後不良:16/16、予後良:48/65)、低蛋白血症(予後不良:15/16、予後良:32/65)、

GOT高値(予後不良:7/16、予後良:10/65)、LDH高値(予後不良:8/16、予後良:13/65)に有意差がみられた(表7)。

WGについては筋力低下(予後不良:1/1、予後良:9/51)、口腔咽頭潰瘍(予後不良:1/1、予後良:8/51)、呼吸困難(予後不良:1/1、予後良:9/51)、肺出血(予後不良:1/1、予後良:4/51)、血痰(予後不良:1/1、予後良:9/51)、下血(予後不良:1/1、予後良:8/51)、腹膜炎(予後不良:1/1、予後良:1/51)、イレウス(予後不良:1/1、予後良:1/51)、急速進行性腎炎(予後不良:1/1、予後良:8/51)、腎不全(予後不良:1/1、予後良:9/51)に有意差がみられた(表8)。検査値異常では細胞性円柱(予後不良:1/1、予後良:9/51)に有意差がみられた(表9)。

A G Aについては意識障害(予後不良:1/2、予後良:1/19)、リベドー(予後不良:2/2、予後良:2/19)、肺浸潤(予後不良:2/2、予後良:4/19)、腎不全(予後不良:1/2、予後良:1/19)、その他の臓器梗塞(予後不良:1/2、予後良:0/19)に有意差がみられた(表10)。検査値異常では高クレアチニン血症(予後不良:2/2、予後良:4/19)に有意差がみられた(表11)。

その他膠原病については収縮期高血圧(予後不良:7/11、予後良:10/43)、拡張期高血圧(予後不良:7/11、予後

良:6/43)、意識障害(予後不良:2/11、予後良:1/43)、痙攣発作(予後不良:2/11、予後良:0/43)、精神症状(予後不良:3/11、予後良:2/43)、指壊疽(予後不良:2/11、予後良:1/43)、眼痛(予後不良:1/11、予後良:0/43)、狭心症(予後不良:1/11、予後良:0/43)、呼吸困難(予後不良:7/11、予後良:13/43)、肺出血(予後不良:4/11、予後良:2/43)、血痰(予後不良:5/11、予後良:5/43)、下血(予後不良:2/11、予後良:1/43)、急速進行性腎炎(予後不良:9/11、予後良:17/43)、腎不全(予後不良:10/11、予後良:14/43)に有意差がみられた(表12)。検査値異常では高尿素窒素血症(予後不良:11/11、予後良:27/43)、高クレアチニン血症(予後不良:11/11、予後良:21/43)、LDH高値(予後不良:6/11、予後良:10/43)、HCV陽性(予後不良:3/11、予後良:2/43)に有意差がみられた(表13)。

続いて、二項ロジスティック回帰分析の手法を用い、多変量解析を行なった。目的変数を予後不良の有無とし、臨床症状、検査値異常を説明変数として変数選択を行い、各基礎疾患群ごとの回帰式を決定した。

その結果を表14に示す。PN、WG、AGAについては統計的に有意な因子を選択することはできなかった。MPAにおいては体重減少(回帰定数2.971)、心不全(同2.938)、咳嗽(同2.614)、吐血(同9.109)、腎

不全(同3.295)などが選択された。診断不詳群については意識障害(回帰定数2.527)、紫斑・出血斑(同1.883)、呼吸困難(同2.037)、間質性肺炎(同1.384)、急速進行性腎炎(同2.679)などが予後不良に促進的に働く因子として、筋萎縮(回帰定数-2.235)、安静時又は労作時呼吸困難(同-1.709)、肺高血圧症(同-8.92)は予後不良に抑制的に働く因子として回帰式に組み入れられた。

D. 考案

診断不詳群はクロス表による分析において予後と相関する因子が他の群よりも著しく多く見いだされた。おおむね腎、肺、心、消化管の血管炎に伴う障害で引き起こされると理解できる障害が大半であった。鞍鼻や視力障害などはWGや側頭動脈炎(TA)に特徴的症候であることから、予後不良群にこれらの症例が混在している可能性が考えられる。腎不全と間質性肺炎、肺出血は高いオッズ比を有し、いわゆる肺腎症候群といわれるカテゴリーの疾患群が含まれていると思われる。しかし、この結果を他の疾患群と比較してみると、腎障害に伴う症候はおおむねすべての疾患群において予後に有意に相関があり、ANCA関連血管炎の共通の予後因子として腎障害は重要と

考えられた。

続いてより本質的な予後決定因子をふるい出すために多変量解析を行なった。変数増加法による変数選択を伴ったロジスティック回帰分析により本質的因子の選択を試みたが、PN、WG、AGAでは予後不良群の比率、人数ともに少なく、特定の症例にユニークに存在する症候のみが選択され、疾患との関連を合理的に説明できる統計的にも有意な説明変数を見いだすことはできなかった。

MPAでは予後不良群が十分に大きく、体重減少、心不全、咳嗽、吐血、腎不全が選択された。一方で診断不詳群では意識障害、紫斑・出血斑、呼吸困難、間質性肺炎・肺線維症、急速進行性腎炎などが予後不良の因子として、筋萎縮、安静時又は労作時呼吸困難、肺高血圧症などが予後良の因子として選択された。

“呼吸困難”と“労作時呼吸困難”が分離したことの原因は明らかではないが、相互に重複する意味をもつカテゴリーであり、記載者の判断によりどちらかに選択肢が選択されているケースがある可能性が考えられた。また、呼吸困難と間質性肺炎が分離していることは、呼吸困難が必ずしも間質性肺炎にの有無と相関せず、他の原因によって引き起こされる呼吸困難も含まれていると考えられる

が、詳細については不明である。

回帰定数、オッズ比は急速進行性糸球体腎炎が最も大きく、診断不詳群の予後を大きく左右する因子と考えられたが、他の疾患群では単変量、多変量いずれの解析でも有意差ある変数としてあげられておらず、この群に特徴的な予後決定因子であると考えられた。

E. 結論

診断不詳群は肺、腎の合併症が予後決定因子として重要である点で他の疾患を基礎にもつ群と同様の結果がみられたが、その予後はMPAと同程度に死亡、急速悪化とする症例が多く、急速進行性腎炎の病態を呈するものが特に予後不良であることが判明した。

参考文献

1)橋本博史ら：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年度研究報告書、1999年：213-229.

F. 健康危害情報

なし

H. 知的財産件の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

表1 基礎疾患別予後内訳

	総数	治癒	軽快	不変	徐々に悪化	急速に悪化	死亡	不明	無回答
全体	430	11 2.6%	239 55.6%	33 7.7%	43 10.0%	7 1.6%	70 16.3%	8 1.9%	19 4.4%
PN	32	1 3.1%	20 62.5%	3 9.4%	1 3.1%	0 0.0%	6 18.8%	1 3.1%	0 0.0%
MPA	85	2 2.4%	52 61.2%	3 3.5%	8 9.4%	1 1.2%	15 17.6%	1 1.2%	3 3.5%
WG	55	2 3.6%	35 63.6%	4 7.3%	10 18.2%	0 0.0%	1 1.8%	1 1.8%	2 3.6%
AGA	21	1 4.8%	18 85.7%	0 0.0%	0 0.0%	0 0.0%	2 9.5%	0 0.0%	0 0.0%
その他膠原病	58	0 0.0%	32 55.2%	6 10.3%	5 8.6%	1 1.7%	10 17.2%	1 1.7%	3 5.2%
分類不能	178	5 2.8%	82 46.1%	17 9.6%	19 10.7%	5 2.8%	36 20.2%	4 2.2%	10 5.6%

表2 診断不詳群の臨床症状と予後クロス表分析

症状	オッズ比	確率
収縮期高血圧	2.901	p<0.005
拡張期高血圧	3.365	p<0.005
浮腫	2.531	p<0.05
意識障害	10.111	p<0.000001
紫斑・出血斑	2.855	p<0.05
眼痛	N*	p<0.05
視力障害	N*	p<0.05
鞍鼻	N*	p<0.05
伝導障害	4.324	p<0.05
心筋梗塞	8.403	p<0.005
心不全	5.556	p<0.05
呼吸困難	6.872	p<0.0000005
咳嗽	2.752	p<0.01
間質性肺炎	5.690	p<0.000005
肺出血	4.565	p<0.0001
血痰	4.070	p<0.0005
胸膜炎	2.864	p<0.05
肺浸潤	3.468	p<0.005
下血	3.412	p<0.05
急速進行性腎炎	19.820	p<0.0000005
腎不全	12.630	p<0.00000001

* N:計算不能 (一つ以上のカテゴリーが0)

表3 診断不詳群の臨床検査異常と予後クロス表分析

検査値異常	オッズ比	確率
白血球増加	2.902	p<0.05
低色素	10.111	p<0.0005
赤沈促進	N*	p<0.01
低蛋白血症	2.519	p<0.05
GOT高値	2.456	p<0.05
ALP高値	2.403	p<0.05
BUN高値	10.861	p<0.0005
クレアチニン高値	15.772	p<0.000005
CPK高値	6.638	p<0.0005
LDH高値	5.617	p<0.000005
蛋白尿	3.440	p<0.01
赤血球尿	2.464	p<0.05
細胞性円柱	2.907	p<0.005

* N:計算不能 (一つ以上のカテゴリーが0)

表4 PN群の臨床症状と予後クロス表分析

症状	オッズ比	確率
体重減少	10.625	p<0.05
リンパ節腫大	11.5	p<0.05
紫斑・出血斑	N*	p<0.05
上強膜炎	N*	p<0.05
虹彩炎	N*	p<0.05
間質性肺炎	N*	p<0.005
胸膜炎	7.333	p<0.05

* N:計算不能 (一つ以上のカテゴリーが0)

表5 PN群の臨床検査異常と予後クロス表分析

検査値異常	オッズ比	確率
LDH高値	20.0	p<0.05
γグロブリン高値	N*	p<0.05

* N:計算不能 (一つ以上のカテゴリーが0)

表6 MPA群の臨床症状と予後クロス表分析

症状	オッズ比	確率
体重減少	4.300	p<0.05
収縮期高血圧	4.610	p<0.01
拡張期高血圧	3.063	p<0.05
心外膜炎	9.143	p<0.05
心筋炎	N*	p<0.05
伝導障害	6.889	p<0.01
心筋梗塞	N*	p<0.05
心不全	6.889	p<0.01
咳嗽	5.056	p<0.05
間質性肺炎	4.352	p<0.01
吐血	N*	p<0.05
下血	7.269	p<0.05
腎不全	21.111	p<0.0005
腎梗塞	N*	p<0.05

* N:計算不能 (一つ以上のカテゴリーが0)

表7 MPA群の臨床検査異常と予後クロス表分析

検査値異常	オッズ比	確率
低血色素	N*	p<0.05
低蛋白	15.469	p<0.005
GOT高値	4.278	p<0.05
LDH高値	4.000	p<0.05

* N:計算不能 (一つ以上のカテゴリーが0)

表8 WG群の臨床症状と予後クロス表分析

症状	オッズ比	確率
筋力低下	N*	p<0.05
口腔咽頭潰瘍	N*	p<0.05
呼吸困難	N*	p<0.05
肺出血	N*	p<0.005
血痰	N*	p<0.05
下血	N*	p<0.05
腹膜炎	N*	p<0.0000001
イレウス	N*	p<0.0000005
急速進行性腎炎	N*	p<0.05
腎不全	N*	p<0.05

* N:計算不能 (一つ以上のカテゴリーが0)

表9 WG群の臨床検査異常と予後クロス表分析

検査値異常	オッズ比	確率
細胞性円柱	N*	p<0.05

* N:計算不能 (一つ以上のカテゴリーが0)

表10 AGA群の臨床症状と予後クロス表分析

症状	オッズ比	確率
意識障害	18.000	p<0.05
リベドー	N*	p<0.005
肺浸潤	N*	p<0.05
腎不全	18.000	p<0.05
その他の臓器梗塞	N*	p<0.05

* N:計算不能 (一つ以上のカテゴリーが0)

表11 AGA群の臨床検査異常と予後クロス表分析

検査値異常	オッズ比	確率
高クレアチニン	N*	p<0.05

* N:計算不能 (一つ以上のカテゴリーが0)

表12 その他膠原病群の臨床症状と予後クロス表分析

症状	オッズ比	確率
収縮期高血圧	5.775	p<0.05
拡張期高血圧	10.792	p<0.005
意識障害	9.333	p<0.05
痙攣発作	N*	p<0.05
精神症状	7.688	p<0.05
指壊疽	9.333	p<0.05
眼痛	N*	p<0.05
狭心症	N*	p<0.05
呼吸困難	4.038	p<0.05
肺出血	11.714	p<0.005
血痰	6.333	p<0.05
下血	9.333	p<0.05
急速進行性腎炎	6.882	p<0.05
腎不全	20.714	p<0.005

* N:計算不能 (一つ以上のカテゴリーが0)

表13 その他膠原病群の臨床検査異常と予後クロス表分析

検査値異常	オッズ比	確率
BUN高値	N*	p<0.05
Crea高値	N*	p<0.005
LDH高値	3.960	p<0.05
HCV陽性	7.688	p<0.05

* N:計算不能 (一つ以上のカテゴリーが0)

表14 多変量ロジスティック解析による予後を目的変数とする回帰式

a) PN n=32

変数	回帰定数	オッズ比	確率
リンパ節腫大	10.81	49510.448	0.898
間質性肺炎・肺線維症	19.558	311721555	0.871

b) MPA n=85

変数	回帰定数	オッズ比	確率
体重減少	2.971	19.506	<0.005
心不全	2.938	18.882	<0.05
咳嗽	2.614	13.657	<0.05
吐血	9.109	9035.351	0.804
腎不全	3.295	26.975	<0.005

c) WG n=55

変数	回帰定数	オッズ比	確率
腹膜炎	14.203	1473120.79	0.932

d) AGA n=21

変数	回帰定数	オッズ比	確率
リベドー	12.203	199363.852	0.91

e) 分類不能群 n=178

変数	回帰定数	オッズ比	確率
意識障害	2.527	12.51	<0.005
紫斑・出血斑	1.883	6.575	<0.05
筋萎縮	-2.235	0.107	<0.05
呼吸困難	2.037	7.669	<0.0005
安静時又は労作時呼吸困難	-1.709	0.181	<0.05
間質性肺炎・肺線維症	1.384	3.990	<0.05
肺高血圧症	-8.92	0	0.646
急速進行性腎炎	2.679	14.568	<0.005

9. ANCA 測定法に関する小委員会報告

蛍光抗体法 ANCA 測定試薬の検討

小委員長	有村義宏	杏林大学医学部第一内科
委員	尾崎承一	聖マリアンナ医科大学内科
委員	吉田雅治	東京医大八王子医療センター腎臓科
委員	中林公正	杏林大学医学部第一内科

研究要旨：

抗好中球細胞質抗体(anti-neutrophil cytoplasmic antibody: ANCA)は、顕微鏡的多発血管炎(microscopic polyangiitis: MPA)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(indirect immunofluorescence: 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。施設による IIF 判定不一致例は、血管炎の寛解期で、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 で陽性でありながら ELISA による MPO-ANCA 陰性、PR3-ANCA 陰性例を認め、これらの中に lactoferrin に対する ANCA 陽性例を認めた。

血管炎や腎炎に関与する ANCA のほとんどは、MPO-ANCA や PR3-ANCA であることなどより、現在では主に酵素抗体法による MPO-ANCA や PR3-ANCA 測定が用いられている。しかし、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。

A. 研究目的

抗好中球細胞質抗体(anti-neutrophil cytoplasmic antibody: ANCA)の測定は、顕微鏡的多発血管炎(microscopic polyangiitis: MPA)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 1)-3)。

ANCA の測定法には、間接蛍光抗体法(indirect immunofluorescence: IIF)と酵素抗体法(enzyme-linked immunosorbent assay: ELISA)がある。昨年度、本委員会では、ELISA

による市販 ANCA 測定試薬について検討した 4)。今回、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。

B. 研究方法

1. 対象：厚生省特定疾患難治性血管炎に関する調査研究班の依頼で、各施設より提供された血清のうち、市販 ELISA ANCA 測定試薬 7 種類による測定を施行した 52 症例。

対象は、MPA45 例、Churg-Strauss 症候群(CSS) 5 例、Wegener 肉芽腫症 2 例、慢性関節リウマチ 2 症例、角膜潰瘍 1 例であった。なお、健康成人 5 例を対照として用いた

2. 方法：本邦で市販されている IIF-ANCA 測定試薬 (The Bindig Site 社製：蛍光抗体法 ANCA 測定試薬；エタノール固定好中球、ホルマリン固定好中球の 2 種類) を用い ANCA を測定した。測定は、同時期に、3 施設(杏林大学第一内科、エスアールエル、住友バイオサイエンス)、またはこのうちの 2 施設で測定し、定性判定および蛍光染色パターン分類を行った。尚、検体量が少なく 3 施設で同時に測定し得たのは 30 例、2 施設で測定したのは 52 例であった。血清は 20 倍希釈血清を用い、ANCA 陰性試料は、各試薬に添付されている正常コントロール標準品を用いた。蛍光染色パターン分類は、ANCA 測定国際基準 5) に基づき、cytoplasmic ANCA (C-ANCA)、perinuclear ANCA (P-ANCA)、C-ANCA(atypical)、Atypical ANCA の 4 つに分類した。

尚、P-ANCA はエタノール固定好中球で P-ANCA パターン、ホルマリン固定好中球で C-ANCA パターンを呈した場合とした。IIF 法による判定は各施設において熟練者 1 人で行った。さらに、写真撮影し ANCA 測定小委員会の各委員 4 人に送付し、写真による ANCA 判定を行った。また、IIF-ANCA 測定試薬の結果と ELISA による ANCA 測定試薬 による結果との比較検討も行った。

ELISA による市販 ANCA 測定試薬は、MPO-ANCA 測定試薬 3 種類(A～C)、PR3-ANCA 測定試薬 4 種類(D～G)を用いた。各 ELISA 試薬製造元が規定した ANCA 陽性値および測定範囲は、それぞれ試薬 A が 20 EU 以上 (陰性 \leq 10EU、判定保留 10-20EU)、10 ~1000 EU、試薬 B が 9 U/ml 以上、3.1~ 100 U/ml、試薬 C が 6 U/ml 以上、0.23~100 U/ml、試薬 D が 10 EU 以上、10~300 EU、試薬 E が 3.5 U/ml 以上、3.1~100 U/ml、試薬 F が 2 U/ml 以上、1.04 ~100 U/ml、試薬 G が 10U/ml 以上、0~160 U/ml である文献。

統計学的検討は、Fisher's exact probability test、Welch's test を用いた。

C. 研究結果

1) 施設間 IIF 完全一致率：各施設での IIF 法による定性判定が完全に一致した割合は、表 1 に示すように 2 施設での測定では 86.5%(45/52)、3 施設での測定では 90%(27/30)であった。定性に染色パターンを加えた完全一致率は、2 施設で 84.6%(44/52)、3 施

設で86.7%(26/30)であった。2施設と3施設の完全一致率の間には有意差はなかった。なお、健康成人5例のANCAは、すべての施設で陰性であった。

2) 写真判定によるIIF完全一致率；各施設でのIIF法によるANCA測定結果写真をANCA測定小委員会の4人の各委員で判定したところ、表2に示すように委員間の定性の完全一致率は66.7%から73.4%、定性と染色パターンの方の完全一致率は、58.6%から70.2%であった。

3)施設間IIF完全一致例の検討：

a)IIF完全一致例内訳(表3)：2施設でIIF法によるANCA判定が完全に一致した44例の内訳は、P-ANCA陽性34例、C-ANCA陽性1例、判定困難例1例、陰性8例であった。

P-ANCA陽性34例の疾患の内訳は、MPA28例、CSS5例、角膜潰瘍1例で、MPAとCSSの合計例はP-ANCA陽性例の97%(33/34)を占めた。C-ANCA陽性の1例はMPAであった。

44例のうち疾患活動期の症例は19例あり、すべてP-ANCA陽性で、ANCA陰性例はなかった。寛解期の症例は25例あり、そのうちP-ANCA陽性例は15例、C-ANCA陽性例は1例、ANCA陰性例は8例、判定困難1例であった。

b) IIF完全一致例と各種ELISAによるANCA定性との比較：

表3に示すように、IIF判定とELISA判定には若干の相違を認めた。IIF定性と各MPO-ANCA試薬定性との一致率は、68.2%から77.2%であっ

た(試薬A 30/44; 68.2%、試薬B 32/44; 72.7%、試薬C 34/44; 77.2%)。また、P-ANCA陽性とMPO-ANCAの陽性の一致率は、67.6%から76.5%であった(試薬A 26/34; 76.5%、試薬B 23/34; 67.6%、試薬C 26/34; 76.5%)。ELISA試薬間の定性一致率はほぼ良好であった。

尚、ELISA MPO-ANCA試薬でANCA陽性例は、全例IIF判定はP-ANCA陽性であった。

IIF法とELISAによるANCAの定性不一致例は、IIF法で陽性でありながらELISAで陰性の症例であった。これらのうち、P-ANCA陽性でありながら、MPO-ANCA試薬、PR3-ANCA試薬のすべてで陰性と判定された症例は4例あり、MPA1例、CSS3例であった。C-ANCA陽性でありながらMPO-ANCA、PR3-ANCA陰性の症例は1例あり、MPA症例であった。これらはすべて、疾患寛解時期の症例であった。これら5症例において、ANCAのサブタイプであるlactoferrin-ANCA、elastase-ANCA、BPI-ANCAを測定したところ、P-ANCA陽性MPAの1例でlactoferrin-ANCAを認めていた。

2)IIF不一致例の検討

a) IIF不一致例の内訳：表4にIIF法によるANCA判定不一致8例の各施設での結果を示した。施設Iでは、6例をP-ANCA陽性と判定し、1例を判定困難、1例をC-ANCAと判定した。施設IIでは8例全てを陰性と判定し、施設IIIでは測定し得た4例のうち1例をP-ANCA、1例をAtypical

ANCA、1例をC-ANCA、1例を陰性と判定していた。尚、施設IでP-ANCA陽性と判定された6症例のうち5例は、染色強度が弱かったとコメントされていた。

b) IIF 不一致例とELISAによるANCA値：表4に示すように、IIF不一致8例の中には、MPO-ANCA判定保留域や陽性例を認めた。MPO-ANCA陽性例はいずれの試薬でも低値陽性例であった。また、施設IのみでC-ANCA陽性と判定された症例(症例8)は、Wegener肉芽腫症の症例で、PR3-ANCA測定試薬DでMPO-ANCA60EUと陽性であった。

D. 考察

ANCA測定法には、IIF法とELISA法がある。IIF法は、ANCA発見当初よりANCA測定の基本的方法として長年用いられてきた。今回、このANCA測定試薬について、精度および臨床的意義について検討を行った。

IIF法による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%であった。また、定性に染色パターンを加えた完全一致率は、定性のみに比べるとやや低下したが84%から87%とほぼ良好な一致率を認めた。

一方、施設によりIIF法による定性および蛍光染色パターンの判定が、不一致であった症例について検討したところ、すべて血管炎の寛解期の症例で、染色強度は弱い症例が多く、ELISAによる抗体値は低値陽性や正常範囲の症例であった。従って、IIF法による

ANCA判定は、ANCA抗体値が高い場合は施設間差はないが、ANCA抗体値が低く弱陽性の場合には、施設により判定が異なることがあり注意が必要と思われた。

一方、写真撮影によるIIF法の判定では、定性一致率、定性と染色パターンの一致率ともに、染色時の顕微鏡下の判定に比べると低下していた。このため、IIF法の判定は、写真によるANCA判定よりも、顕微鏡下での判定が望ましいと思われた。

IIFの染色パターンと疾患の関連では、P-ANCAの97%はMPAとCSSであった。P-ANCAは、MPAやCSSに特異性が高いと報告されており、今回の結果はこれらの報告に一致すると思われた。C-ANCA症例はわずか1例のみであったが、MPA症例であった。C-ANCAはWegener肉芽腫症に特異性が高いとされている。しかし、少数ではあるがC-ANCA陽性MPAが報告されており、本例はこれに相当すると思われた。また、今回の検討で、IIF染色パターンにAtypical ANCAは1例(1施設のみの判定)で、C-ANCA atypicalが認められなかった。

IIF法によるANCAと疾患活動性との関連では、血管炎の疾患活動時期には、全例ANCA陽性で、ANCA陰性例はすべて寛解時期の症例であった。症例数が少なく、今後の検討が必要であるが、血管炎の活動時期にIIF法でANCA陰性であれば、ANCA関連血管炎は考えにくいと思われた。

今回、IIF法とELISAによるANCA測定結果を比較検討したところ、IIF法とELISAの判定が異なる症例を認