

めた。これらの症例には、IIF法で陽性でありながらELISAで陰性例であった。これらの症例では、IIFでMPO-ANCAやPR3-ANCA以外のANCAを同定した可能性、IIF法がELISAに比べMPO-ANCAやPR3-ANCAの検出感度が良好である可能性が考えられる。今回の検討からは、IIF法とELISAのいずれの感度が良好かは明らかにはできない。しかし、IIF法とELISAの判定不一致例は、寛解時期の症例で各種ELISA試薬で抗体値が低値の陽性例や陰性例であったこと、健康成人ではIIF法、各ELISA試薬ともに陰性であったことなどを考えると、双方の測定感度に差のあったことが考えられる。一方、ANCA陽性でありながら、MPO-ANCAやPR3-ANCAが陰性のANCAを有する症例の中に、lactoferrinに対するANCA陽性症例を認めた。本症例では、IIFでMPO-ANCAやPR3-ANCA以外のANCA、いわゆるDouble negative ANCAを検出していたと考えられる。また、今回の検討例では認められなかったが、活動期にANCA陰性のMPAやWegener肉芽腫症も報告されている。一方、MPAやWegener肉芽腫症の10%ではIIFでのみANCAが陽性との報告もある5)。従って、臨床的にANCA関連血管炎が疑われるも、MPO-ANCAやPR3-ANCAが陰性の場合には、MPO-ANCAやPR3-ANCA以外のANCAがあるのか、またはANCA陰性であるかの鑑別のために、IIF法によるANCA検査は必須と考えられる。

## E. 結論

IIF法による定性および染色パターン完全一致率は、ANCAが強陽性の場合には良好であった。IIF法は、定量的検討が困難なこと、判定に熟練を要すること、血管炎や腎炎に關与する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ELISAによるMPO-ANCAと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。

## 謝辞

難治性血管炎に関する調査研究班の諸先生、血清をご提供頂いた諸施設の先生方に深く感謝申し上げます

## 文献

- 1) van der Woude FJ, Rasmussen N, Lobatto S, Wiik A, Permin H, van Es LA, van der Giessen M, van der Hem GK, The TH: Autoantibodies against neutrophils and monocytes: tool for diagnosis and marker of disease activity in Wegener's granulomatosis. *Lancet* 23:425-9, 1985
- 2) Falk RJ, Jennette JC: Anti-neutrophil cytoplasmic autoantibodies with specificity for myeloperoxidase in patients with systemic vasculitis and idiopathic necrotizing and crescentic

glomerulonephritis. N Engl J Med  
23:1651-7, 1988

3) Arimura Y., Minoshima S.,  
Tanaka U., Kamiya Y.,  
Nakabayashi K., Kitamoto K.,  
Nagasawa T., Sasaki T. and Suzuki  
K., Serum myeloperoxidase and  
serum cytokines in anti-  
myeloperoxidase antibody-  
associated glomerulonephritis, Clin.  
Nephrol., 40, 256-264, 1993

4) 有村義宏、尾崎承一、吉田雅治、  
中林公正、ANCA 測定法に関する小  
委員会報告—市販 ANCA 測定試薬の  
精度に関する検討、厚生省厚生科学特  
定疾患対策研究事業 難治性血管炎に  
関する調査報告書 平成 12 年度研究  
報告書、182-198、2001

5) Savige J, Gillis D, Benson E,  
Davies D, Esnault V, Falk RJ,  
Hagen EC, Jayne D, Jennette JC,  
Paspaliaris B, Pollock W, Pusey C,  
Savage CO, Silvestrini R, van der  
Woude F, Wieslander J, Wiik  
A:International Consensus  
Statement on Testing and  
Reporting of Antineutrophil  
Cytoplasmic Antibodies. Am J Clin  
Pathol 111:507-13, 1999

表 1 . IIF完全一致率

	定性完全 一致率	定性&パターン 完全一致率
2施設(Ⅰ,Ⅱ) (n=52)	86.5% (45例)	84.6% (44例)
3施設(Ⅰ,Ⅱ,Ⅲ) (n=30)	90.0% (27例)	86.7% (26例)

表 2 . 小委員会委員 4 人によるIIF完全一致率  
(写真判定)

	定性 完全一致率	定性&パターン 完全一致率
施設Ⅰ (n=58)	67.2%	58.6%
施設Ⅱ (n=57)	73.4%	70.2%
施設Ⅲ (n=30)	66.7%	50.0%

表3. IIF判定一致例の各種ELISAによるANCA値 (n=44)

症例数	MPO-ANCA ELISA			PR3-ANCA ELISA
	試薬A	試薬B	試薬C	試薬D~G
P-ANCA陽性 (34例)	+: 26例 ±: 4例 -: 4例	+: 23例 -: 11例	+: 26例 -: 8例	+: 0例 -: 34例
C-ANCA陽性 (1例)	-: 1例	-: 1例	-: 1例	-: 1例
判定困難 (1例)	-: 1例	-: 1例	-: 1例	-: 1例
陰性 (8例)	+: 0例 ±: 4例 -: 4例	+: 0例 -: 5例	+: 0例 -: 8例	+: 0例 -: 8例

+ : 陽性、± : 判定保留域、- : 陰性

表4. IIF判定不一致とELISAによるANCA値 (n=8)

症例	IIF			ELISA			
	施設 I	施設 II	施設 III	MPO-ANCA			PR3-ANCA
				試薬A	試薬B	試薬C	試薬D
1 MPA	P-ANCA *	陰性	検体なし	16	<9	<6	<10
2 MPA	P-ANCA	陰性	検体なし	<10	<9	<6	<10
3 RA	判定困難	陰性	検体なし	<10	<9	<6	<10
4 MPA	P-ANCA *	陰性	検体なし	26	9.3	<6	<10
5 MPA	P-ANCA *	陰性	P-ANCA	<10	<9	<6	<10
6 MPA	P-ANCA *	陰性	Atypical ANCA	15	<9	<6	<10
7 MPA	P-ANCA *	陰性	C-ANCA	31	9	7.4	<10
8 WG	C-ANCA	陰性	陰性	<10	<9	<6	60

\* 染色強度弱い 試薬A: 陰性 ≤ 10EU 判定保留 10-20EU 陽性: 20EU以上  
 試薬B: 陽性 9 U/ml以上  
 試薬C: 陽性 6 U/ml以上  
 試薬D: 陽性 10EU 以上  
 MPA: microscopic polyangiitis  
 RA: rheumatoid arthritis  
 WG: Wegener's granulomatosis

## 10. ANCA 関連血管炎の治療に関する小委員会報告 —3年間の成果のまとめ—

分担研究者：(委員長) 吉田雅治 東京医科大学八王子医療センター腎臓科

委員： 小林茂人 順天堂大学医学部膠原病内科

津坂憲政 埼玉医科大学総合医療センター第二内科

鈴木 登 聖マリアンナ医科大学免疫学

尾崎承一 聖マリアンナ医科大学内科

松岡康夫 川崎市立川崎病院内科

吉田俊治 藤田保健衛生大学医学部感染症リウマチ内科

中林公正 杏林大学医学部第一内科

有村義宏 杏林大学1 第一内科

研究要旨：Evidence based medicine(EBM)に基づく ANCA 関連血管炎 (AAV) へ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、AAV への至適免疫抑制療法の設定を目指した。AAV に対する免疫抑制療法上副腎皮質ステロイド (CS) 単独療法と、免疫抑制剤 (IS) 併用療法のどちらが寛解導入、生命予後に有用かと問題を定式化した (Step1)。本研究班全国疫学調査 AAV237 例、小委員会 AAV29 例および、MEDLINE、Cochrane 検索によるエビデンスのレベルの高い 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(Step2)。小委員会委員により、AAV の治療に関するデータの統計学的処理および各小委員複数によるエビデンスの批判的吟味、評価を行った。その結果、AAV に対する IS の寛解導入、生命予後への有用性が明らかになった(Step3)。EBM に基づく AAV の治療を初期治療 (寛解導入療法)、維持療法に分け、AAV の病型、重症度を勘案した患者への適応および AAV の死因として最も多い感染症対策の試案を作製した。

### A. 研究目的

Evidence based medicine(EBM)に基づく ANCA 関連血管炎 (AAV) の治療について検討することを目的とした。臨床系の班員 9 名により小委員会を組織し協力の下、AAV の治療上副腎皮質ステロイド剤 (CS) 単独療法と免疫抑制剤 (IS) 併用療法のどちらかが寛解導入、生命予後に有用

かについて検討し、至適薬物療法を設定することを目指した。(Step1)。

### B. 研究方法

EBM に基づく AAV の治療について表 1 のように、問題の定式化 (Step1)、情報の収集 (Step2)、批判的吟味 (Step3)、患者への適応 (Step4) の 4 段階に分けて、臨床系小委員の相互協力の下実践した。

1. 1998年厚生省特定疾患疫学班および本研究班の合同全国疫学調査による AAV237例の治療と予後について解析した。2. AAV の治療に関する小委員会 9名の諸施設より集積した、免疫抑制剤 (IS) を使用した AAV28名における、IS 使用の臨床効果と有用性について調査した。3. MEDLINE、Cochrane 検索による AAV の治療に関する文献報告を集積し、エビデンスのレベルの高い 8 文献について IS を中心とする治療と転帰に関する吟味を行った。(Step2)

### C. 研究結果

#### 1. 全国疫学調査による AAV の治療と予後

図 1 に示すように、AAV227 例における副腎皮質ステロイド量 (PSL 換算) 治療と軽快率 (悪化症例/軽快症例) の関連をみると、ステロイドパルス療法をしている 130 例の軽快率が 60%と、他の経口 PSL 治療 (>40, 40~60, 60<mg/日) 例に比較して有意に低い結果であった ( $P < 0.02$ )。次に AAV237 例の免疫抑制剤治療と予後の関係をみると、図 2 に示すように免疫抑制剤使用 148 例は免疫抑制剤未使用 89 例に比較し、有意に軽快例が多かった ( $P < 0.02$ )。AAV230 例の臨床病型と予後、治療の関係について表 2 に示す。腎限局型 56 例および肺限局型 42 例の死亡例は 2~4%で、肺腎型 12 例、全身型 120 例の死亡例 33~38%に比較して有意に低かった。 ( $P < 0.01$ ) (Step3)

#### 2. AAV の治療に関する小委員会

#### AAV29 例における IS の有用性の評価

結節性多発動脈炎 (PN) 4 例、顕微鏡的多発動脈炎 (MPA) 12 例、ウェゲナー肉芽腫症 (WG) 9 例、Churg Strauss Syndrome (CSS) 4 例に対して、シクロホスファミド (CY) 0.4~0.8 g/1~4 回の大量静脈注射パルス療法 (IVCY) および、50~100mg/日、総投与量 1~90 g の CY 経口投与が施行された。最終転帰は PIN : 25%、MPA、CSS : 75%、WG : 78% (平均 63%) が寛解し、寛解期間は 1 ヶ月~96 ヶ月に及んだ。再発回数は WG が 3~6 回と多かったが、他の PN、MPA、CSS は 0~1 回と低値であり、AAV に対する CY 経口およびパルス療法は寛解導入および生命予後に有用と考えられた。合併症として、呼吸器感染症、特に肺真菌症 (アスペルギルス症) に対する、予防、治療の実践が重要と考えられた。

#### (Step3)

#### 3. AAV に対する IS 治療に関する文献のエビデンスレベルの評価

MEDLINE、Cochrane Library より集積したエビデンスのレベルの高い AAV に対する IS 治療 8 文献について解析した。PN、MPA、WG、CSS、腎限局型血管炎 (RLV) に対して、12 ヶ月より 60 ヶ月にわたり CS 治療に加えて IS 治療が施行された。CS に CY の経口およびパルス療法を併用した結果、寛解率が高く、腎死が少なく、再発率が低く、生命予後が良好であった。CY 経口療法に比較

して CY パルス療法の方が毒性が低かった。各文献は 2 名以上の小委員により個別に評価され、8 文献中 5 文献がエビデンスのレベルが II a 以上で、CY 経口、CY パルス療法が AAV の寛解導入、生命予後に対して利点があることが確認された。(Step3)

#### 4. AAV に対する治療 (試案) 2001

Step 1 ~ 3 のエビデンスに基づき小委員会 9 名の委員による十分な討議、吟味をふまえて、EBM に基づく AAV の治療を初期治療 (寛解導入療法) と、維持療法に分けて、AAV の病型、重症度を勘案した患者への適応として表 3 および図 3 のような試案 (2001) を提唱した。すなわち、AAV を病型、重症度により、I) 全身型、肺腎型 (肺出血例を伴う)、急速進行性糸球体腎炎 (RPGN) 型と、II) 腎 (RPGN を除く)、肺 (肺出血を除く) 限局型に大きく分類した。I 群に対しては、PSL40~60mg/日 (0.6~1.0mg/kg/日) 経口あるいは、0.5~1g/日メチルプレドニンパルス療法 3 日間併用を原則とする。臨床および病理所見により高度の血管炎を示す重症型は、CY50~100mg/日 (0.5~2mg/kg/日) の経口投与併用 (腎機能障害の程度により減ずる) あるいは、IVCY (0.5~0.75g/4 週) を併用することとした。一方、II 群に対しては PSL15~30mg/日 (0.3~0.6mg/kg/日) 経口および抗凝固、抗血小板療法を原則とし、適宜アザチオプリン (AZ) あるいは CY の 25~75mg/日 (0.5~1.0mg/kg/日) 併用

を原則とした。65 歳以上の高齢者および感染症リスクの高い症例は免疫抑制剤治療の代わりに血漿交換併用を検討する。腎機能障害の高度の症例は、血液透析、血漿交換を併用とし、RPGN 型は抗凝固、抗血小板療法を使用することとした。感染症予防措置の注意も付記し、1~2 ヶ月間初期治療を継続し寛解導入を目指す。一方、初期治療後 6 ヶ月~2 年は再発に注意して観察し、PSL5~10mg/日および難治例は、AZ あるいは CY の 25~75mg/日経口併用投与による維持療法を行うこととした。なお、RPGN においては、厚生省労働省特定疾患対策事業「進行性腎障害に関する調査研究」班により作製された「急速進行性腎炎症候群診療指針」を参考することが望ましい。

#### 5. AAV に対する感染症対策試案 (2001)

AAV の死因として最も多い感染症対策の試案 (2001) について、9 名の小委員の相互討議、吟味をふまえて図 4 のように提唱した。すなわち、AAV の活動性を ANCA 力価、CRP 値、LDH 値の上昇および特徴的な血管炎症候 (肺腎症候群) により評価する。AAV に対して副腎皮質ステロイド、免疫抑制剤を主体とした非特異的免疫抑制療法施行し、AAV の鎮静化後も、38°C 以上発熱 3 日間、CRP 上昇がみられる場合は感染症の併発を疑う。感染症を示唆する臓器症状の有無、白血球 (好中球) 数、リンパ球数、IgG 量により感染症の重症

度を分類し、想定される各種細菌、真菌、ウイルス、原虫などに対する感染源検索および予防、治療を徹底して行うというものである。このフローチャートを用いた AAV の免疫抑制療法下の感染症対策の確立が AAV の血管炎の沈静化とともに、予後の改善にきわめて重要と考えられる。

#### E. 結論

EBM に基づく AAV の治療に対して 9 名の小委員会により小委員会を組織して検討した結果、以下の事実を明らかになし得た。

1. 1998 年全国疫学調査による AAV 237 例の治療と予後について解析した結果、ステロイドパルス療法を施行する群で予後が悪く、免疫抑制剤を使用する群で軽快例が有意に多かった。2. AAV の治療に関する小委員会 AAV 29 例に対する免疫抑制剤の有用性について検討した結果、AAV に対する CY 経口およびパルス療法は、寛解導入および生命予後に有用と考えられた。合併症としての呼吸器感染症、特に肺アスペルギルス症に対する予防、管理の対策が必要と考えられた。

3. AAV の治療に関する文献を調査し、小委員 2 名以上で相互評価を行った結果、エビデンスのレベルが II a 以上の文献が 5 つあり、AAV に対する CY 経口およびパルス療法は、寛解維持に利点があることが確認された。

4. EBM に基づき AAV の治療を初

期治療（寛解導入療法）、維持療法に分け、AAV の病型、重症度を勘案した患者への適応および AAV の死因として最も多い感染症対策の試案を作製した。

#### 〔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 分科会長 橋本博史、1999, 213-229.
- 2). 吉田雅治、小林茂人、居石克夫 他：中・小型血管炎の臨床に関する小委員会報告。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 分科会長 橋本博史、1999, 239-246.
- 3). 吉田雅治、矢野哲郎、小林茂人 他：ANCA 関連血管炎症候群の治療に関する小委員会報告。厚生省厚生科学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 平成 11 年度研究報告書 班長 橋本博史、2000, 152-156
- 4). 吉田雅治、小林茂人、松岡康夫 他：ANCA 関連血管炎の治療に関する小委員会報告。厚生省厚生科学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 平成 12 年度研究報告書 班長 橋本博史、2001, 199-206
- 5). Jindal KK : Management of idiopathic crescentic and diffuse proliferative



glomerulonephritis : Evidence-based recommendations. *Kidney International* : 55 : suppl 70. P33-40,1999

6).Nachman PH, Hogan SL, Jennette JC et al : Treatment response and relapse in antineutrophil cytoplasmic autoantibody - associated microscopic polyangiitis and glomerulonephritis. *J.Am Soc. Nephrol* 7 : 33-39,1996

7).Haubitz SS, Gobel U, Schurek HJ et al : Intravenous pulse administration of cyclophosphamide versus daily oral treatment in patients with anti neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis and renal involvement. *Arth Rheum.* 41 : 1835-1844, 1998

8).Jayne DRW,Rasmussen N : Treatment of antineutrophil cytoplasmic autoantibody-associated systemic vasculitis:Initiative of the European community systemic vasculitis clinical trial study group. *Mayo Clin Proc.* 72 : 737-747,1997

9).Adu D, Pall A, Luqman RA et al : Cotrolled trial of pulse versus continuous prednisolone and cyclophosphamide in the treatment of systemic vasculitis. *QJ Med* : 90 ; 401-409,1997

10).Guillevin L, Cevallos R, Gasselín B D et al : Treatment of glomerulonephritis in microscopic polyangiitis and Churg Strauss syndrome. *Ann Med Inter* 148:198-204, 1997.

11).Haubitz M, Schellong S, Gobel U et al : Intravenous pulse administration of cyclophosphamide versus daily oral treatment in patients with antineutro-

phil cytoplasmic antibody-associated vasculitis and renal involvement. *Arth Rheum* 41 : 1835-1844, 1998

12).大生定義、臨床疫学－臨床研究への入門、診断と治療. 86 : 1811-1822, 1998

Step1. 問題の定式化

副腎皮質ステロイド剤単独療法と免疫抑制剤併用療法のどちらが、生命予後が良好で、寛解期間が長く、再発率が少ないか？

Step2. 情報収集

- ① 1998年全国調査によるANCA関連血管炎症候群患者の解析(平成11年度報告)
- ② 小委員会委員による免疫抑制剤の有用性に関するアンケート調査(平成11年度中間報告)
- ③ MEDLINE、Cochrane検索によるANCA関連血管炎症候群に対する治療に関する文献の検索(平成12年度)

Step3. 批判的吟味

統計学的処理および各委員複数によるエビデンスの評価(平成12年度)

Step4. 患者への適応

ANCA関連血管炎患者への至適薬物の選択と投与法の設定(平成13年度)

表2

# ANCA関連血管炎症候群の臨床病型と予後, 治療の関係 (n=230)

(1998年 厚生省疫学・難治性血管炎合同全国疫学調査)

	寛解 有		寛解 無		死亡		生存		経過	
	割合 (%)	人数 (n)	割合 (%)	人数 (n)	割合 (%)	人数 (n)	割合 (%)	人数 (n)	割合 (%)	人数 (n)
1.腎限局型 (n=56)	41 (73%)	2 (4%)	9 (16%)	3 (5%)	31 (56%)	25 (46%)	29 (54%)	9 (17%)	43 (83%)	9 (17%)
2.肺限局型 (n=42)	38 (90%)	1 (2%)	9 (21%)	8 (19%)	16 (38%)	14 (32%)	25 (57%)	0	37 (100%)	0
3.肺腎型 (n=12)	5 (42%)	4 (33%)	1 (7%)	0	12 (86%)	9 (64%)	5 (36%)	3 (23%)	10 (77%)	3 (23%)
4.全身型 (n=120)	60 (50%)	45 (38%)	11 (9%)	10 (8%)	83 (70%)	52 (43%)	69 (57%)	17 (15%)	98 (85%)	17 (15%)
<hr/>										
	144 (63%)	52 (23%)	80 (35%)	21 (9%)	142 (62%)	100 (44%)	128 (56%)	29 (13%)	188 (87%)	29 (13%)

# ANCA関連血管炎の治療(試案) 2001

## 1. 初期治療(寛解導入療法)

### 1) 全身型、肺腎型(肺出血例を伴う)、急速進行性糸球体腎炎(RPGN)型

プレドニン(PSL) 40~60mg/日(0.6~1.0mg/kg/日) 経口あるいは、M-PSLパルス(0.5~1g/日)、

3日間併用を原則投与する。臨床所見および病理所見により高度の血管炎を示す重症型は

シクロフォスファミド(CY)(50~100mg/日、0.5~2mg/kg/日)の経口投与併用(腎機能障害の程度により減する)あるいはシクロフォスファミド大量静注療法(IVCY)(0.5~0.75g/4週)を併用する。

65歳以上の高齢者および感染症リスクの高い症例はCY, IVCYの代わりに血漿交換施行も検討する。

∵腎機能障害の高度の場合は適宜血液透析、血漿交換を併用、RPGN型は抗凝固・抗血小板療法

(ヘパリン10000単位/日(または低分子ヘパリン5000単位/日)、ジピリダモール300mg/日)を使用する。

### 2) 腎(RPGNを除く)、肺(肺出血を除く)限局型

PSL 15~30mg/日(0.3~0.6mg/kg/日) 経口および抗凝固、抗血小板療法を原則とし、適宜

アザチオプリン(AZ)あるいはCYの25~75mg/日(0.5~1.0mg/kg/日) 経口を併用する。

原則 血管炎の活動性、病型に応じて1~2ヶ月同様の初期治療を継続し、寛解導入をめざす。

副腎皮質ステロイド剤、免疫抑制薬による寛解導入療法は、無菌室などの化学療法に準じた感染症の予防措置、治療がのぞましい。

## 2. 維持療法

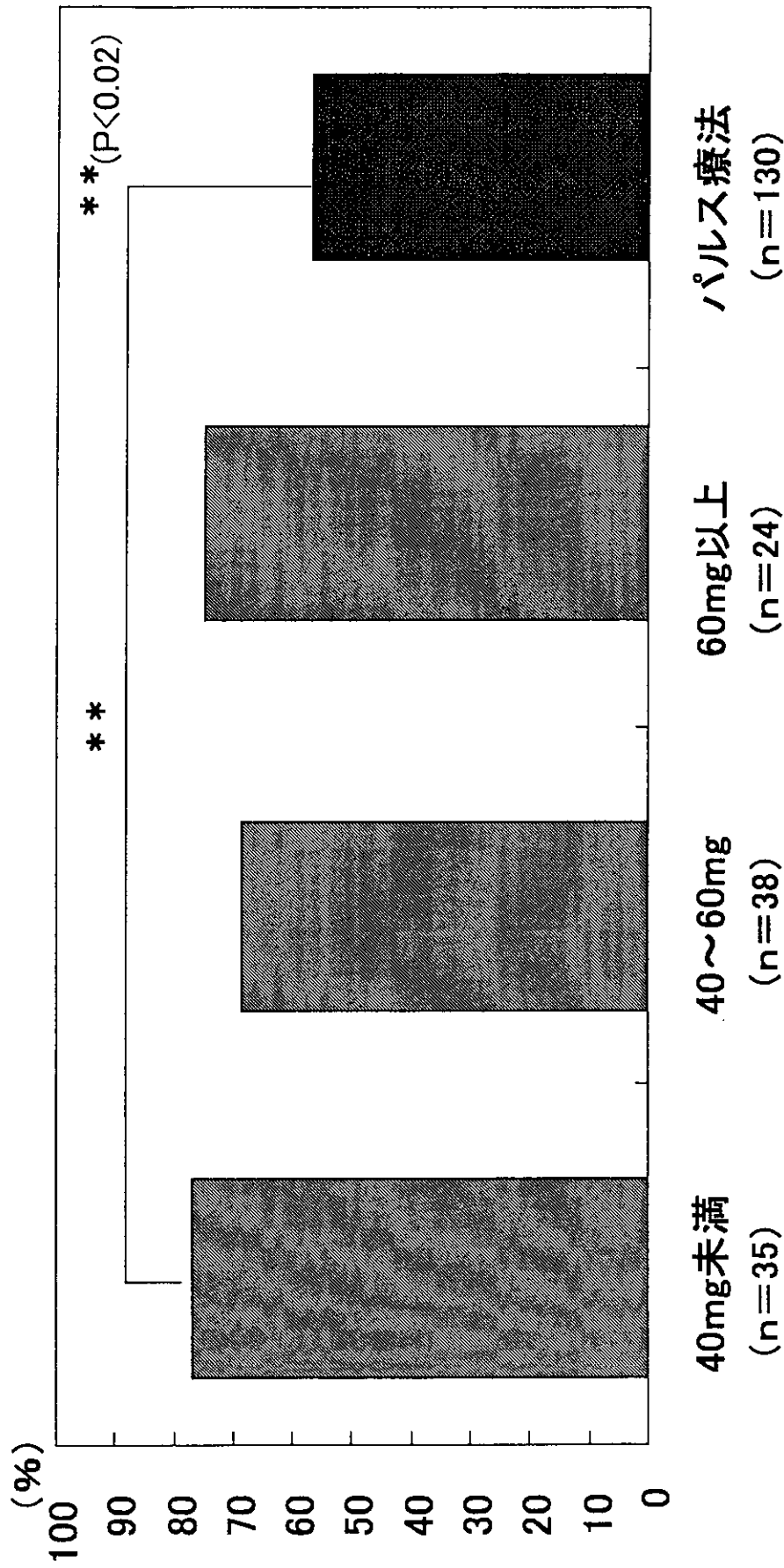
初期治療後6ヶ月~2年程度は再発に注意して観察した後、

PSL 5~10mg/日経口を維持し、難治例はAZあるいはCYの25-75mg/日経口を併用する。

CY, IVCY, AZの使用にあたっては、適応外医薬品であるので、インフォームドコンセントを患者に充分に話して了解のもとで使用し、副作用の早期発見とその対策が重要である。

図1

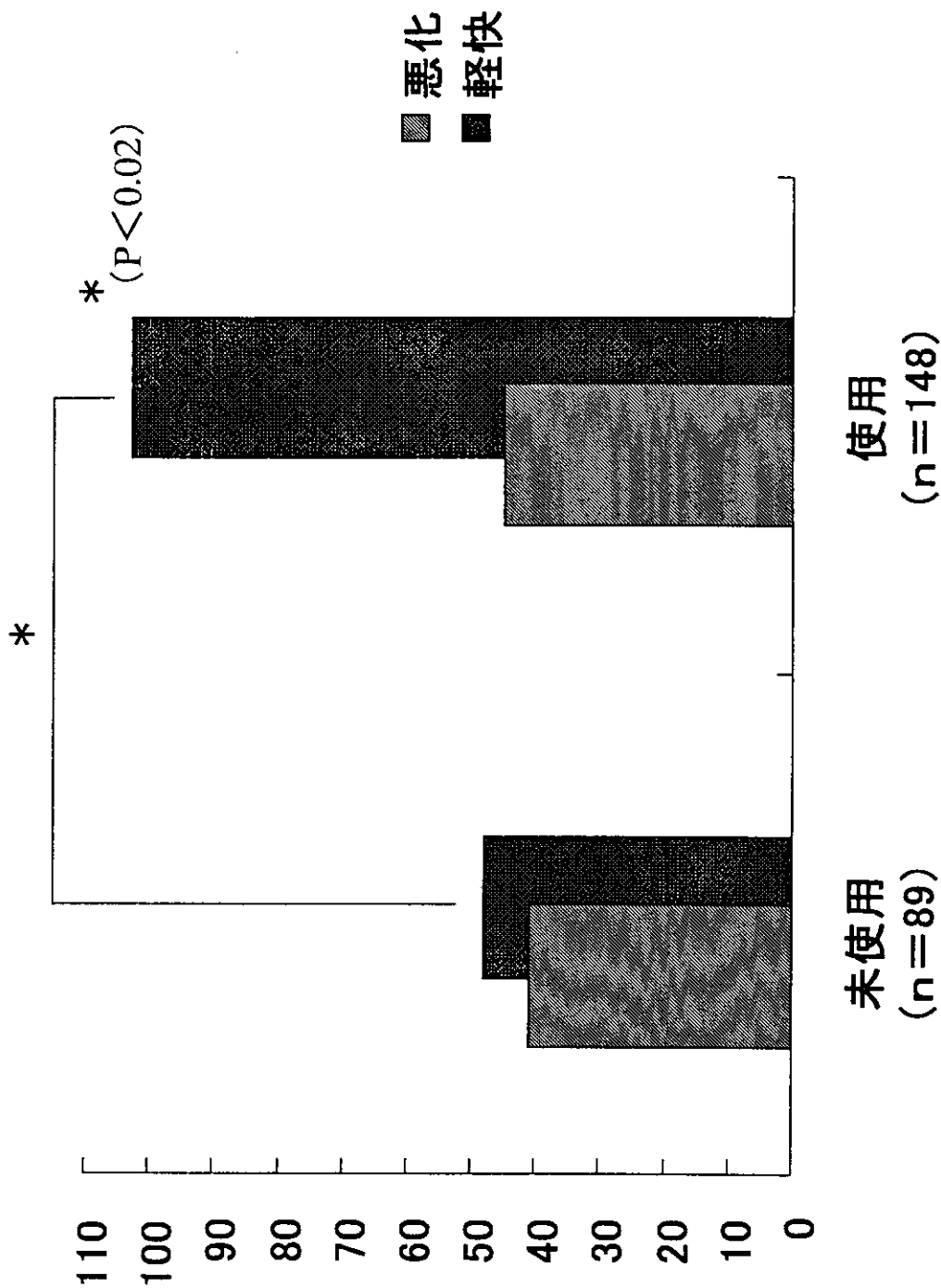
# ANCA関連血管炎症候群におけるステロイド量(PSL換算)と予後 (軽快率)\* (n=227)



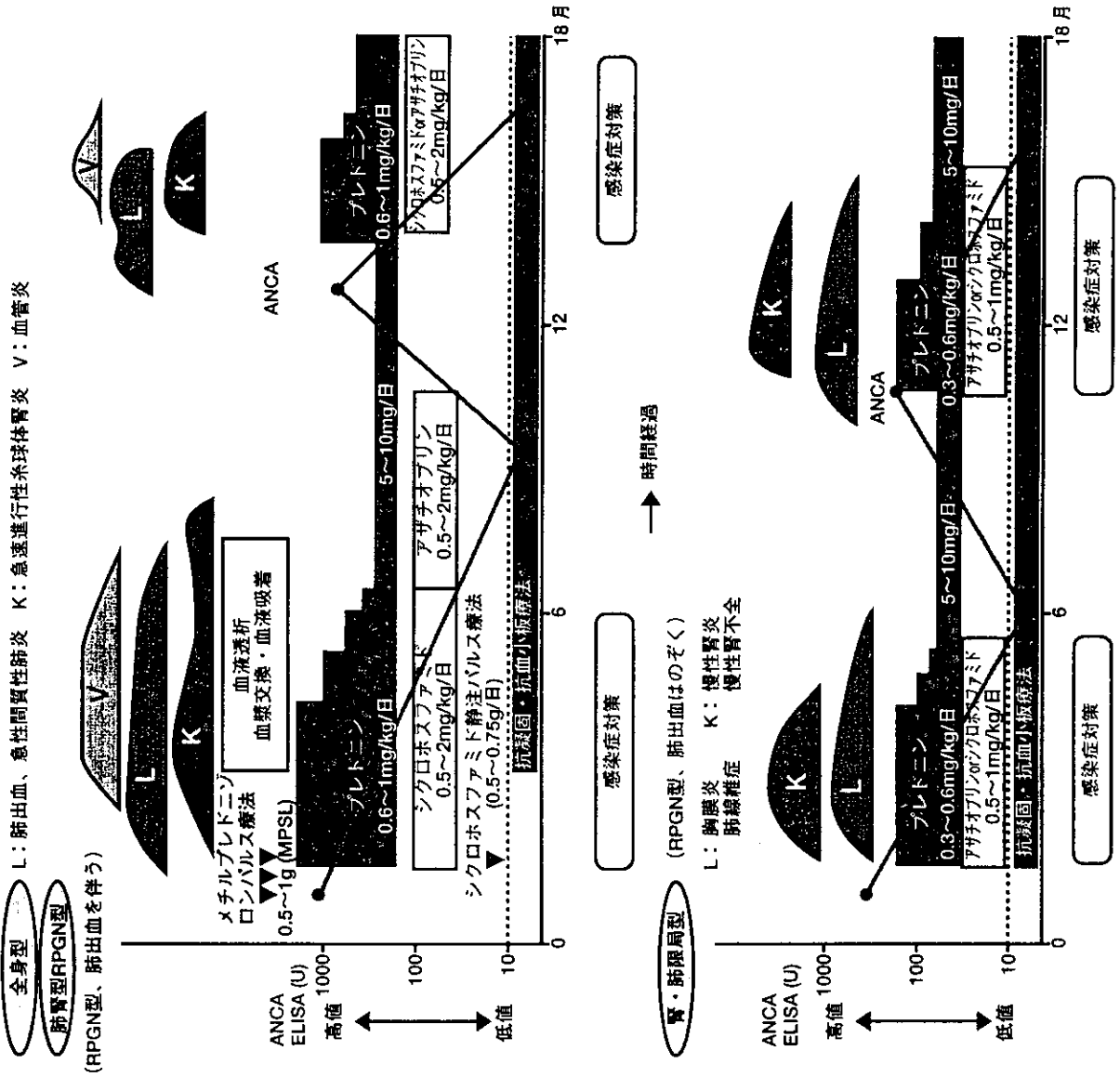
(軽快率\*: 悪化/軽快)

図2

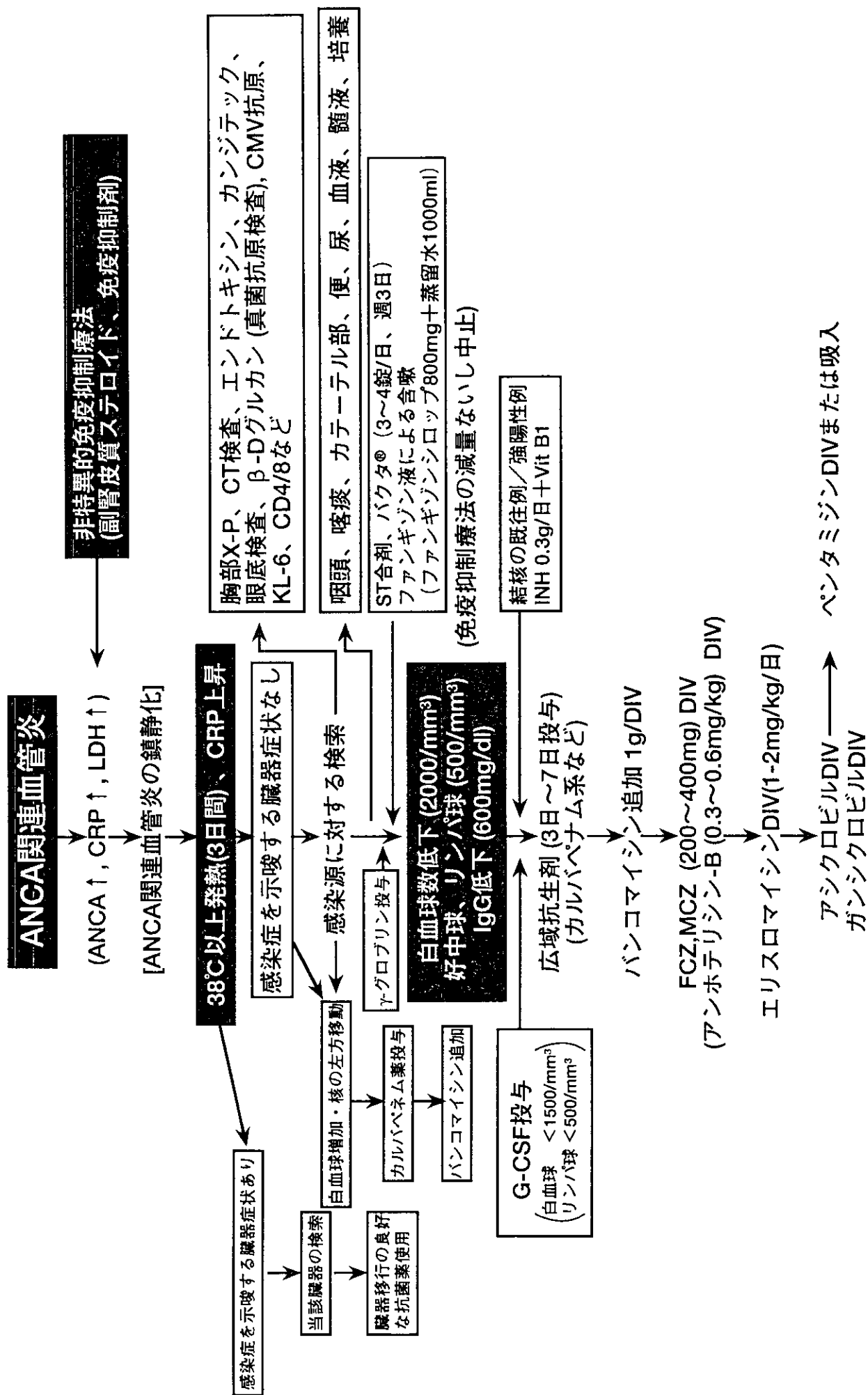
# ANCA関連血管炎候群の免疫抑制剤使用 と予後の関係 (n=237)



# ANCA関連血管炎に対する病型別免疫抑制治療 (試案) 2001



# 図4 ANCA関連血管炎における感染症対策 (試案) 2001





## 11. 血管炎性ニューロパチーの臨床病理学的研究

分担研究者 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

研究要旨：末梢神経障害を認めた血管炎21例の臨床像, 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, 多発性単神経炎で, 運動ニューロパチー(MN)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MNが高頻度にみられた。組織学的には軸索変性, 脱髄, 血管周囲と血管壁の炎症性細胞浸潤, 神経組織の浮腫がみられた。予後良好例では, 症状出現～治療開始が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。以上のことから、血管炎性ニューロパチーでは発病初期に診断し, 治療を開始することが予後の改善につながると考えられた。

### A. 研究目的

血管炎性ニューロパチーの臨床像, 病理組織像, 治療反応性を明らかにする。

### B. 研究方法

血管炎に伴う末梢神経障害を認めた21例〔顕微鏡的多発血管炎(MPA)7例, アレルギー性肉芽腫性血管炎(AGA)7例, その他7例[シェーグレン症候群(SJS)2例, SLE2例, MRA, クリオグロブリン血症, 肥厚性硬膜炎各1例]]を対象とした。各群の平均年齢に差はなかった。ニューロパチーの臨床型像, 腓腹神経生検組織, 治療反応性について原疾患, MPO-ANCA や治療開始時期との関連を検討した。

### C. 研究結果

1) MPO-ANCA 陽性例：MPO-ANCA は

MPA6/7例, AGA 4/7例, その他 2/7例が陽性であった。300EU以上の高タイターはMPA3例, AGA 2例, その他1例にみられた (Fig1)。

2) 臨床像：21例全例が多発性単神経炎(MNM)の病型を示した。MPA4/7例, AGA5/7例, その他 3/7例が運動ニューロパチーを伴っていた。MPA也 AGAの様な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を伴う例が多かったが, MPO-ANCA陽性のその他の疾患では知覚神経ニューロパチーのみ認めた。

### 3) 治療反応性

各群とも治療には57%がステロイドと免疫抑制薬が併用されていた。

Table 1のごとく, 運動, 知覚ニューロパチーとも約75%が治療に反応して

いたが、完全に症状が消失した例は運動ニューロパチーで33%、知覚ニューロパチーで17%と少なかった。

#### 4) 生検組織像

腓腹神経組織では原疾患に関わらず軸索変性、脱髄、血管周囲や血管壁の炎症性細胞浸潤、神経組織の浮腫性変化がみられた(Table 3)。

#### 5) 予後因子

運動、知覚障害の差や疾患により治療反応性に差はなかった。治療開始時期は症状発現から1ヶ月以内の症例では症状改善例が多く、1ヶ月以上の例では症状完全消失例がみられなかった(Table 2)。

生検組織上の軸索変性や脱髄の程度と治療反応性に関連はなかった。しかし、炎症性細胞浸潤と神経組織の浮腫性変化が著明な例では、治療反応性が良好であった。神経組織の浮腫性変化が超音波検査で神経の腫大として描出される例もみられた。

#### D. 考察

血管炎性ニューロパチー21例の臨床的・病理的検討を行ったところ、14例はANCA関連血管炎(MPA, AGA)であった。ニューロパチーの臨床像は全例、多発性単神経炎で、運動ニューロパチーを伴う例が57%にみられた。ANCA関連血管炎では運動ニューロパチーを伴う例が多く、とくにMPO-ANCA高タイター例で高頻度にみられた。

腓腹神経生検を行った9例では、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。

予後に関しては、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。原病、MPO-ANCAのタイターと治療反応性には関連がなく、免疫抑制薬の併用も予後改善因子ではなかった。また、運動ニューロパチーと知覚ニューロパチーで治療反応性に差はなく、治療により完全に症状が消失する例はむしろ運動ニューロパチー例に多くみられた。

ニューロパチーの予後良好例では、症状出現～治療開始までの期間が1ヶ月以内と短く、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。以上より、病初期の炎症活動性が高い時期に治療を開始することが予後の改善につながると考えられる。今回の検討では、知覚ニューロパチー単独例では、確定診断までに時間を要し、治療開始が遅くなる傾向があった。末梢神経の浮腫性変化が画像検査で神経腫大としてとらえられた例もあり、血管炎性ニューロパチーを疑ったら、画像診断や腓腹神経生検で発病初期に診断し、免疫抑制療法を開始すること重要である。

## E. 結論

末梢神経障害を認めた血管炎21例の臨床像, 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。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みられた。予後良好例では, 症状出現～治療開始が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。以上のことから、血管炎性ニューロパチーでは発病初期に診断し, 治療を開始することが予後の改善につながると考えられた。

## F. 健康危険情報

特になし。

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

1. Ozaki S.: ANCA in inflammatory bowel disease. *J. Gastroenterol.* 35: 721-723, 2000.
2. Ma W., Ozaki S., Sobajima J., Uesugi H., Murakami M., Tanaka M., Kozuki M., Hashimoto H., Fujita Y., Kawabata D., Osakada F., Shirakawa H., Yoshida M., Hayami M. and Nakao K.: Detection of anti-neutrophil

cytoplasmic antibodies in MRL/Mp-lpr/lpr mice and analysis of their target antigens. *Autoimmunity* 32: 282-291, 2000.

3. Okazaki T., Ozaki S., Nagaoka T., Kozuki M., Sumita S., Tanaka M., Osakada F., Kishimura M., Kakutani T. and Nakao K.: Antigen-specific Th1 cell as direct effectors of *Propionibacterium acnes*-primed lipopolysaccharide-induced hepatic injury. *Int. Immunol.* 13: 607-613, 2001.

### 2. 学会発表

1. Akaogi J., Yamada H., Azuma K., Hama N., Kikukawa T., Mori T. and Ozaki S.: Suppression of pannus formation by 15-deoxy-delta(12,14)-prostaglandin J2 is mediated through induction of apoptosis of synovial vascular endothelial cells and fibroblast-like synoviocytes. The 65th National Scientific Meeting of the American College of Rheumatology. 2001, San Francisco, California, U.S.A.
2. Akaogi J., Yamada H., Hama N., Kikukawa T., Mori T., Kawai S. and Ozaki S.: Prostaglandin E2 receptor Subtype

- EP4 Mediated suppression of pannus formation in rheumatoid arthritis. The 65th National Scientific Meeting of the American College of Rheumatology. 2001, San Francisco, California, U.S.A.
3. Yamasaki Y., Azuma K., Yamasaki M., Hama N., Yamada H. and Ozaki S.: Pulmonary fibrosis dose not progress during long-term follow-up in most of the patients with systemic sclerosis without cyclophosphamide treatment. The 65th National Scientific Meeting of the American College of Rheumatology. 2001, San Francisco, California, U.S.A.
  4. Yamasaki Y., Azuma K., Yamasaki M., Hama N., Yamada H. and Ozaki S.: Small airway disease as an important complication of systemic sclerosis. The 65th National Scientific Meeting of the American College of Rheumatology. 2001, San Francisco, California, U.S.A.
  5. Yamasaki Y., Azuma K., Yamasaki M., Hama N., Yamada H. and Ozaki S.: Lipidmicrosphere-incorporated prostaglandin E1 for the treatment of pulmonary fibrosis in patients with systemic sclerosis. The 65th National Scientific Meeting of the American College of Rheumatology. 2001, San Francisco, California, U.S.A.
  6. 三森経世、田中真生、村上雅朗、尾崎承一：慢性関節リウマチの病原的自己抗体と対応抗原。「シンポジウム 13：新しい自己抗体と臨床的意義」第 45 回日本リウマチ学会総会・学術集会。2001 年 5 月 14-16 日。東京。
  7. 藤田義正、村上雅朗、尾崎承一、中尾一和：肥満物質（レプチン）の免疫系における抗アポトーシス作用。「ワークショップ：リウマチ性疾患とアポトーシス」第 45 回日本リウマチ学会総会・学術集会。2001 年 5 月 14 日-16 日。東京。
  8. 加勢千容、山田秀裕、浜信昭、笹下薫、中島康雄、尾崎承一：慢性関節リウマチに合併する細気管支炎の臨床的意義とその治療。「ワークショップ：慢性関節リウマチ」第 29 回日本臨床免疫学会総会。2001 年 12 月 10 日-11 日。大阪。
  9. 田中真生、尾崎承一、川端大介、村上雅朗、三森経世：慢性関節リウマチにおける抗ホリスタチン関連蛋白抗体のエピトープ反応性および HLA-DQ 抗原との相関。「ワークショップ：慢性関節リウマチ」第 31 回日本免疫学会総会・学術集会。2001