

る<sup>7)</sup>。このため、この仮説の可能性も低いと考えられる。疫学的には、CSSの年間発症数(人口10万人換算)は、喘息患者群で64.4、zafirlukast、montelukast内服中の喘息患者群でともに~60であり、両群で大きな差異は認めなかった報告されている(表4)<sup>4)</sup>。Guillevinら<sup>8)</sup>によってCSSの誘因が報告されている(表5)。以上から患者の遺伝背景および上記の誘因などがCSS発症に関与することが推定される。喘息患者治療経過中とくに、好酸球数の増多などを指標に、CSS発症に注意する必要があると考えられた。

#### E. 結論

LTRAs治療に伴うCSS症例はCSSの発症要因を考える上で重要である。治療中のステロイド剤減量以外に多くの要因および背景となる遺伝的素因を考えることがCSSの発症因子、病態を考える上に重要である。

#### 文献

1. Churg J, Strauss L. Allergic granulomatosis, allergic angiitis and periarteritis nodosa. *Am J Pathol* 1951;27:277-301.
2. Wechsler ME, Garpoestad E, Flier SR, Kocher O, Weiland DA, Polito AJ, et al. Pulmonary infiltrates, eosinophilia, and cardiomyopathy following corticosteroid withdrawal in patients with asthma receiving zafirlukast. *JAMA* 1998;279:455-457.
3. Stirling RG, Chung KF. Leukotriene antagonists and Churg-strauss syndrome: the smoking gun. *Thorax* 1999;54:865-866.
4. Wechsler ME, Finn D, Gunawardena D, Westlake R, Barker A, Haranath SP, Pauwels RA, Kips JC, Drazen JM. Churg-Strauss syndrome in patients receiving montelukast as treatment for asthma. *Chest* 2000;117:708-713.
5. Guilpain P, Viallard JF, Lagarde P, Cohen P, Kambouchner M, Pellegrin JL, et al. Churg-Strauss syndrome in two patients receiving montelukast. *Rheumatol*;2002 41:535-539.
6. Solans R, Bosch JA, Selva A, Orriols R, Vilardell M. Montelukast and Churg-Strauss syndrome. *Thorax*. 2002;57:183-185.
7. Drazen JM, Israel E, O'Byrne PM. Treatment of asthma with drugs modifying the leukotriene pathway. *New Engl J Med* 1999;340:197-206.
8. Guollevin L, Cohen P, Gayraud M, Lhote F, Jarrouse B, Casassus P. Churg-Strauss syndrome. Clinical study and long-term follow-up of 96 patients. *Medicine* 1999;78:26-37.

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

1. Kobayashi S, Yano T, Ebisuka T, Yoshioda M, Nakabayashi K, Matsumoto Y, Hashimoto H. Recent clinico-epidemiological manifestations of primary vasculitides. *Intern Med* 2002;41:49-51.
2. Tamura N, Kobayashi S, Hashimoto H. Anticardiolipin antibodies in post-streptococcal reactive arthritis. *Ann Rheumatic Dis* 61:374,2002
3. Kobayashi S, Tamura N, Ichikawa G, Hashimoto H. Reactive arthritis induced by tonsillar Chlamydia trachomatis and Streptococcal infection. *Clin Exp Rheumatol* 20: 732,2002
4. Haruta K, Kobayashi S, Tajima M, Yui R, Tamura N, Nagaoka I, Hashimoto H. Lysenin, a sphingomyelin-binding protein: its role in the activation of platelets. *Biomed Research* 23:153-159,2002
5. Asakawa J, Torikoe Y, Kondo I, Yasuuda M, Kobayashi S, Hashimoto H. Reactive arthritis after pharyngeal infection: report of two siblings. *Mod Rheumatol* 12:182-185,2002.
6. Bando H, Tamura N, Kobayashi S, Ohyanagi Hara M, Ichimura Y, Tajima M, Haruta K, Hashimoto K. Endothelial cell-binding antibodies in patients with systemic lupus erythematosus. *Mod Rheumatol* (in press).
7. Bando H, Kobayashi S, Matsumoto T, Tamura N, Yamanaka K, Yamaji C, Takasaki C, Takasaki Y, Hashimoto H. Acute acalculous cholecystitis induced by mesenteric inflammatory veno-occlusive disease (MIVOD) in systemic lupus erythematosus. *Clin Rheumatol* (in press).
8. Kobayashi S, Tamura N, Ikeda M, Sakuraba K, Matsumoto T, Hashimoto H. Uveitis in adult patients with poststreptococcal reactive arthritis: the first two cases reported associated with uveitis. *Clin Rheumatol*. *Clin Rheumatol* 2002;21:533-535.
9. Kobayashi S, Yano T, Matsumoto Y, Numano F, Nakajima N, Yasuda K, Yutani C, Tamakoshi A, Kawamura T, Ohno Y, Inaba Y, Hashimoto H. Clinical and epidemiological analysis of giant cell (temporal) arteritis from a nationwide survey in 1998 in Japan: The first government supported nationwide survey. *Arthritis Care Res* (in press).
10. Tsuchiya N, Kyogoku C, Kawasaki A, Digtelbloem HM, Fukasawa T, Kobayashi S, Hashimoto S, Kallenberg CG, Tokunaga K. Search for susceptibility genes to systemic lupus erythematosus and ANCA-associated vasculitis using candidate gene approach. *J Rheumatol* (in press).
11. Takaya M, Tamura N, Kobayashi S, Tajima M, Hara M, Yan K-S, Tsuda H, Hashimoto H. CD154 expression and mRNA stability of activated CD4 positive T cells in patients with systemic lupus erythematosus. *Mod Rheumatol* (in press).
12. Tokano Y, Ogasawara H, Ando S, Fujii T, Kaneko H, Tamura N, Hirokawa K, (Kobayashi S). Cyclosporin A therapy for interstitial pneumonitis associated with rheumatic diseases. *Mod Rheumatol* 2002;12:305-310.

### 2. 学会発表

1. Kobayashi S, Yano T, Matsumoto Y, Numano F, Nakajima N, Yasuda K, Yutani

C, Tamakoshi A, Kawamura T, Ohno Y, Inaba Y, Hashimoto H. Clinical and epidemiological analyse of giant cell (temporal) arteritis from a nationwide survey in 1998 in Japan: The first government supported nationwide survey. The 10th International vasculitis and ANCA Workshop. April 27, Cleveland, 2002.

2. Kobayashi S, Yano T, Matsumoto Y, Numano F, Nakajima N, Yasuda K, Yutani C, Tamakoshi A, Kawamura T, Ohno Y, Inaba Y, Hashimoto H. Clinical and epidemiological analyse of giant cell (temporal) arteritis from a nationwide survey in 1998 in Japan: The first government supported nationwide survey. 2002. 26th International Congress of Internal Medicine, May Kyoto, 2002

#### H. 知的財産の出願・登録状況

1. 出願取得  
なし
2. 実用新案登録  
なし

## 表 1. Pranalukast 治療中に CSS を発症した気管支喘息の症例

M.H. 17 歳、男性

主訴:四肢の感覚障害、筋力低下

現病歴:平成 12 年、7月から気管支喘息出現。同年8月より、平成 13 年 9 月まで、オノン2錠/日(平成 12 年 8 月 21 日から平成 13 年9月 20 日まで処方されていた)などにて治療され(吸入ステロイド剤の使用および経口ステロイド剤内服はない)、気管支喘息は軽快したが、平成 13 年8月ころより左指先の痺れが出現。徐々に両上肢の痺れ、筋力低下を伴い、近医脳神経外科に入院。MRI などで精査したが原因不明であった。入院中両下肢まで感覚及び運動障害が出現。平成 13 年9月 22 日当院に入院。CSS と診断し、ステロイド・パルス療法、その後、プレドニン 60mg/日から減量したが、胃潰瘍を併発および CSS の再燃のため、エンドキサンパルスを施行した。

臨床および検査所見:四肢 MMT 0-2, 約 5mの歩行のみ可能。右母指で物をつかめない。四肢感覚障害。リハビリ1ヶ月後に平地歩行がやっと可能となった。

### 検査所見

	10/09/2001	12/09/2001
WBC(/mm <sup>3</sup> )	21,800	86,00
Eosino(/mm <sup>3</sup> )	13,734	0
(%)	(63.0%)	(0%)
CRP (mg/dl)	2.0	0.1
ESR (mm/h)	60	4
MPO-ANCA(EU/ml)	<10	N.D.
PR-3-ANCA (EU/ml)	<10	N.D.

## 表 2. CSS 発症後喘息治療目的に prankukast 投与した症例

T. K. 66 歳、男性

主訴:喘鳴、咳嗽、喀痰

### 現病歴・臨床経過

昭和 63 年1月ごろ気管支喘息発症、同年8月皮疹、発熱、多発性単神経炎が出現し、WBC 18,000/mm<sup>3</sup>, eosinophil 52%、肺浸潤があり、TBLB にて、CSS と診断され、prednisolone 30 mg/day にて治療された。

平成 13 年 10 月、糖尿病、不整脈のため精査目的にて入院。喘鳴、咳嗽、喀痰、聴診上、wheezing を認め、上気道炎と診断、ステロイド剤(リンデロン 0.5 mg/day)は増量せず、抗生剤、オノン 4 錠/日、ムコダイン 6 錠/日を投与し、呼吸器症状は軽快し、CSS の再燃も1年後も認めない。

### 検査所見

	10/17/2001	11/6/2001
WBC(/mm <sup>3</sup> )	11,200	79,00
Eosino(/mm <sup>3</sup> )	1,165	198
(%)	(10.4%)	(2.5%)
CRP (mg/dl)	2.4	0.1
MPO-ANCA(EU/ml)	38	N.D.

### **表 3. Proposed mechanism of CSS following LTRAs treatment**

**1. Contamination of other chemicals or drugs**

ex. Eosinophila-myalgia syndrome

**2. Drug allergy** CSS patients tend to have allergy to many drugs .

cholothiazide,allopurinol,carbamazepine,quinine (JAMA 1998;279:455-457), azithromycin, roxithromycin, erythromycin, estrogen replacement (Thaorax: 1999;54:865-66),levofloxacin (Nihon Kokyuki Gakkai Zasshi 2000;38:385-90)

**3. Corticosteroid withdrawal** (Wechsler ME, JAMA 1998:279;455- 457)

Unmasked preexisting CSS

**4. Independent with steroid reduction**

(Katz RS; JAMA 1998;24:1949)(Hammer HB: Tidsskr Nor Laegeforen 2002;122:484-6) (Solans R Thorax 2002;57:183-185) (Guilpain P Rheumatol 2002;41:535-39)

**4. Imbalance of leukotriens**

## 表4. CSSの発症率

Estimated incidence of CSS various sources

Sources	Population	Incidence cases/ million/year
Watts,et al.	General	2.4
Reid, et al	General	3.3
Aoki,et al*	General	0.1
GPRD	Asthmatic	6.48
Martin, et al.	General	1.8
	Asthmatic	64.4
Zeneka (zafirlukast)	Asthmatic	~60.0
Merck (montelukast)	Asthmatic	~60.0

\*: Annual report of Research Committee on Epidemiology of Intractable Diseases, the Ministry of Health and Welfare of Japan1998, p24

(Wechsler ME, et al Chest 2000;117:708-713)

## 表5. CSSの誘因

Putative triggering factors of 80 patients  
with Churg-Strauss syndrome

Putative triggering factors	No. of patient
Desensitization	14
Rapid discontinuation of oral CS	8
Vaccination	4
Lumbar infiltrations of novocaine	1
Exposure to fresh-cut hay	1
Human placental IVIg administration	1
Ingestion of tryptophan	1

(Guillevin L, et al. Medicine 1999;78:26-37)



厚生科学研究費補助金(難治性血管炎に関する研究班)  
分担研究報告書

高安動脈炎における抗 heat shock protein 抗体の検討

分担研究者	吉田俊治	藤田保健衛生大学リウマチ感染症内科教授
研究協力者	田口博章	藤田保健衛生大学リウマチ感染症内科
	玉熊桂子	藤田保健衛生大学リウマチ感染症内科

研究要旨

血管炎症候群で抗好中球細胞質抗体の次に高頻度に認められる抗内皮細胞抗体の中で、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。そして 2 次元電気泳動法および免疫ブロット法を用いてアミノ酸分析を行い、その対応抗原が heat shock protein の一種である可能性を報告してきた。そこで抗 heat shock protein 抗体の臨床的意義について検討を試みた。

市販の heat shock protein を抗原とし、SDS ポリアクリルアミドゲル電気泳動法および免疫ブロット法を用いて高安動脈炎患者および他の膠原病患者血清中の抗体を検索した。高安動脈炎以外にも同抗体は見られ、抗 74kDa 抗体の有無とも関連しなかった。

A. 研究目的

抗内皮細胞抗体(AECA)は、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。前年度までの検討<sup>1-3)</sup>で、抗内皮細胞抗体の中で、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。そして 2 次元電気泳動法および免疫ブロット法を用いてアミノ酸分析を行い、その対応抗原が heat shock protein の一種である可能性を報告してきた。そこで抗 heat shock protein(HSP)抗体の臨床的意義について検討を試みた。

B. 研究方法

市販の recombinant HSP70 を抗原とし、SDS ポリアクリルアミドゲル電気泳動法および免疫ブロット法を用いて高安動脈炎患者および他の膠原病患者血清中の抗体を検索した。

C. 研究結果

70kDa 付近にバンドが見られたが、陽性検体数/測定検体数は次のようであった。高安動脈炎では 6/10 でこのうち、抗 74kDa 抗体陽性 6 例中 4 例、陰性 4 例中 2 例に

バンドを認めた。関節リウマチでは 2/3、全身性エリテマトーデスでは 2/3、強皮症では 2/3、多発性筋炎では 1/3、健常人では 2/4 であった。

#### D. 考察

recombinant HSP70 に対する抗体は、今回の検討では、高安動脈炎に特異性はなく、しかも抗 74kDa 抗体とも関連しなかった。これは用いた HSP の種類に問題があったのか、あるいは前年度の 2 次元電気泳動で認めたスポットのアミノ酸分析で相同ではあっても、必ずしも HSP が対応抗原ではなかったのかもしれない。今後、他の HSP による検討を行うと共に、再度、2 次元電気泳動を行い、スポットのアミノ酸分析を再評価すべきかもしれない。

#### E. 結論

recombinant HSP70 に対する抗体は、高安動脈炎に特異性のある抗 74kDa 抗体とは異なるものと考えられた。

#### F. 文献

1. 吉田俊治、片山雅夫、深谷修作、大島久二、鳥飼勝隆：血管炎症候群における抗内皮細胞抗体（抗 74kDa 蛋白抗体）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研究班平成 11 年度研究報告書、2000；107-109.
2. 吉田俊治、田口博章、鳥飼勝隆：高安動脈炎における抗内皮細胞抗体（抗

74kDa 抗体）の対応抗原の分析。厚生科学研究研究費補助金特定疾患対策研究事業 難治性血管炎に関する調査研究平成 12 年度総括研究報告書、2001；134-136.

3. 吉田俊治、田口博章、吉田秀雄、玉熊桂子、片山雅夫、深谷修作：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。厚生科学研究研究費補助金特定疾患対策研究事業 難治性血管炎に関する調査研究平成 13 年度総括研究報告書、2002；232-234.

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

- (1) 吉田俊治：免疫抑制薬、総合臨床、51:2229-2232, 2002.
- (2) 吉田俊治：側頭動脈炎、治療、84:1760-1764, 2002.
- (3) 加藤賢一、吉田俊治：関節リウマチの関節外症状、Medical Practice 19:1157-1160, 2002.
- (4) 吉田俊治：結節性多発動脈炎、リウマチ科、27(suppl. 1):726-734, 2002.
- (5) 竹田洋祐、吉田俊治：顕微鏡的多発血管炎、27(suppl. 1):735-740, 2002.
- (6) 浅野純一郎、加藤賢一、吉田俊治、他：エポプロステノールによる膠原病合併肺高血圧症の治療成績について、Therapeutic Research、23:2159-2160, 2002.

##### 2. 学会発表

- (1) 田口博章、大竹智子、吉田俊治、他：

高安動脈炎に特異的な抗内皮細胞抗体  
(抗 74Kda 抗体)の対応抗原の検討。第 46  
回日本リウマチ学会総会、神戸、2002

厚生科学研究費補助金（特定疾患対策研究事業）  
分担研究報告書

関節リウマチにおける抗好中球細胞質抗体の経時的な検討

分担者： 松岡 康夫 川崎市立川崎病院 副病院長  
小井戸 則彦 川崎市立川崎病院 内科医長

研究要旨：関節リウマチ（RA）患者のANCAをELISA法とIF法により測定しRAの臨床像とANCAとの関連性について経時的に検討した。1997年にANCAを測定し、ELISA法およびIF法のいずれか陽性であったRA患者26例（男性4例、女性22例）を対象に再度、前回同様の検査を行った。26例中MPO-ANCA陽性は1例、3.8%、P-ANCA陽性は10例、38.5%が陽性であり、MPO-ANCA陽性の1例はP-ANCAも陽性であった。前回、今回ともにANCA陽性であった10例をANCA持続陽性例とし、前回陽性で今回陰性であった16例をANCA陰性化例として両群で比較検討した。発症時年齢、検査時年齢、罹病期間などの患者背景と皮下結節、胸膜炎などの臨床像では特に差はなかった。RA因子、抗核抗体などの検査所見では蛋白尿、血尿について持続陽性例は陰性化例に比し有意に高頻度であった。ANCAは経時的変動を有するが、IF法はELISA法に比しRAの血管炎によると思われる症状を広くスクリーニングするのに有用と思われた。

A. 研究目的

我々は過去多年度に渡って、関節リウマチ（rheumatoid arthritis, RA）の臨床像と抗好中球細胞質抗体（anti-neutrophil cytoplasmic antibody, ANCA）との関連性について検討してきた。しかし、基本となるANCAの測定は一時点でのみの検討であった。そこで今回は、5年間の期間において同様の検査をおこない、RAの臨床像とANCAとの関連性について経時的に検討した。

B. 研究方法

対象は、1997年に川崎市立川崎病院においてELISA法とIF法の両方ともにANCAを測定し得たRA患者のなかで、いずれかの方法でANCA陽性であったRA患者122例である。

ELISA法はMPO、PR3を抗原として用い、cut off値を15EU以上とした。IF法はエタノール固定ヒト好中球スライドを用い、患者血清の希釈倍率を20倍としてIgG型

ANCAの測定を行った。RAの患者背景として発症時年齢、罹病期間、stage、class、皮下結節、強膜炎などの臨床所見と、RA因子、抗核抗体、抗SSA抗体、赤沈、CRP、蛋白尿、血尿などの検査所見を調査した。

2002年に前回の対象症例122例のなかから26例を対象に再度、前回同様の検査をおこなった。

結果についてまず最初に、1997年時のRA患者におけるANCAと臨床および検査所見との関係について検討した。

次に、今回検査したRA患者26症例におけるANCA陽性頻度を前回と5年後にあたる今回の2点間比較でその経時的変化を検討した。

最後に、1997年と2002年ともにANCA陽性であった10例をANCA持続陽性例とし、2002年には陰性であった16例を陰性化例として26症例を2群に分け、ANCA持続陽性例における臨床・検査所見の特徴について、陰性化例と比較検討した。

C. 研究結果

厚生科学研究費補助金（特定疾患対策研究事業）  
分担研究報告書

1997年にANCA陽性であったRA患者122例の対象症例患者の背景を表1に示した。男女比は26:96、発症時年齢は男性 $59.3 \pm 12.4$ 歳、女性 $44.4 \pm 13.9$ 歳で合計すると $46.5 \pm 14.2$ 歳であった。同じく検査時年齢の平均は $59.0 \pm 12.0$ 歳、罹病期間の平均は $12.6 \pm 9.4$ 年であった。発症時年齢、検査時年齢、罹病期間において男女間の差はなかった。またstageとclassにおいても男女間に差はなかった。

対象症例122例のELISA法およびIF法によるANCAの陽性頻度を表2に示した。両方法においてPR3-ANCA、C-ANCAは全例陰性であった。ELISA法のMPO-ANCAは122例中14例、11.5%が陽性でIF法のP-ANCAは41例、33.6%が陽性であった。両方法におけるANCA陽性頻度の差は、IF法では対応抗原としてMPO以外のelastaseやlactoferrinなども測定していることが考えられた。

対象症例122例におけるANCAと臨床および検査所見との関係について検討した（表3）。ELISA法のMPO-ANCA陽性例では蛋白尿と血尿の頻度が高く、IF法のP-ANCA陽性例では強膜炎、胸膜炎と末梢神経炎および蛋白尿の頻度が高いという結果を得た。

2002年に再度、前回同様の検査をおこなった26例における対象症例患者の背景を表4に示した。男女比は4:22で、発症時年齢、検査時年齢、罹病期間、stage、classのいずれも男女間に有意な差はなく、また症例の母数は異なるものの1997年の対象症例122例の検討における患者背景と比較しても差は認められなかった。

対象26例におけるANCA陽性頻度を前回1997年と今回2002年の2点間比較でその経時的変化を検討した（表5）。ELISA法のPR3-ANCA、IF法のC-ANCAについては前回同様に今回も全例陰性であった。26例中MPO-ANCA陽性例はわずか1例、3.8%であつ

た。一方P-ANCAは10例、38.5%が陽性であり、MPO-ANCA陽性の1例についてはP-ANCAも陽性であった。

対象26症例におけるANCA持続陽性例と陰性化例の患者背景を表6に示した。発症時年齢、検査時年齢、罹病期間、stageともに差はなかった。classについても有意な差はなかったが、ANCA持続陽性例では陰性化例に比しclass3の頻度が高い傾向を認めた。

ANCA持続陽性例における臨床・検査所見の特徴について、陰性化例と比較検討した（表7）。発症時年齢などを含め皮下結節、胸膜炎などの臨床像では特に差はなかった。RA因子、抗核抗体などの検査所見では蛋白尿において持続陽性例は10例中6例が陽性であったのに対し、陰性化例は16例中3例が陽性（ $p < 0.05$ ）、血尿においては持続陽性例は10例中7例が陽性に対し陰性化例は2例のみが陽性（ $p < 0.01$ ）であり、持続陽性例は陰性化例に比し蛋白尿、血尿が有意に高頻度であった。

#### D. 考察

ANCAは、C-ANCAがWegener肉芽腫症に、P-ANCAが顕微鏡的多発動脈炎や壊死性半月体形成性腎炎に高率に陽性を示す自己抗体であることが知られている。RAにおいても、RAが血管炎や腎疾患を合併しやすい疾患であることからRAの病態にANCAが関与する可能性が推測され、我々も本研究を通じて他年度にわたり検討を重ねてきた。しかし、これまでの研究の対象は一時点におけるRAとANCAとの関係についての検討であり、諸家の報告においても経時的変化という変数を加えての検討は、まだ十分になされていない。

ANCAの測定にはANCAの対応抗原を測定するELISA法と従来からの蛍光抗体法の二種類が知られている。RA患者において、C-ANCAの対応抗原であるPR3およびP-ANCAの対応抗

厚生科学研究費補助金（特定疾患対策研究事業）  
分担研究報告書

原である MPO を直接測定した報告は少なく、従来の蛍光抗体法を用いた報告によると ANCA の陽性率は 20-50%[1-6]とされている。また ANCA の中でも P-ANCA の陽性頻度が高いことが知られている[1, 3-6]。

全ての検討において PR3-ANCA、C-ANCA は全例陰性であったとする今回の成績は、RA における ANCA の中でも P-ANCA の陽性頻度が高いとする従来の報告と一致する結果であった。

P-ANCA の対応抗原としては Falk & Jennette ら[7]により大部分が MPO であると同定されたが、lactoferrin、elastase、cathepsin、lysozyme などこれまでに 10 種類以上あることが知られている。我々の成績でも ELISA 法による MPO-ANCA の陽性頻度と、IF 法による P-ANCA の陽性頻度とに差が認められた。MPO-ANCA 陰性で P-ANCA 陽性の症例については、MPO 以外の P-ANCA 対応抗原に対する自己抗体成分を測定している可能性が考えられた。

これまでに RA 患者における ANCA と、患者背景や臨床像との関連性を検討した報告は少なく、罹病期間の長い RA[3, 4]、RA 因子や抗核抗体陽性の重症例[4]、炎症所見が高値の例[1]に ANCA 陽性例が多いとの報告がされているものの結論には至っていない。今回 MPO-ANCA および P-ANCA それぞれに、患者背景や臨床像の各項目について ANCA との関連性を検討した。既知の報告とは異なり、罹病期間、RA 因子、抗核抗体、炎症所見と ANCA に有意な関連性は認めなかった。

一方、MPO-ANCA と蛋白尿、血尿との間に有意な相関を認めた。RA の腎症の病態を考察する上で興味深い結果であった。特に MPO-ANCA は腎糸球体を主体とする壊死性血管炎と関連性を持つとされており、MPO-ANCA と RA 腎症の関連性を示唆する結果と考えられた。

P-ANCA は強膜炎、胸膜炎、末梢神経炎、

蛋白尿との間に有意な相関を認めた。P-ANCA と RA 腎症との関連性については報告が少なく、Mustila ら[1]は両者の関連性を強く示唆する成績を報告しているがまだ不明な点が多い。強膜炎、胸膜炎、末梢神経炎とも血管炎との関係が強く疑われる臨床症状であり、P-ANCA と RA における血管炎症候群との関連性を示唆する結果と考えられた。

ANCA 力価は疾患活動性を反映し変動することより、ANCA 測定が問題となる。関節外症状が出現した活動期と関節外症状が消失した安定期では、その病態に違いがあると推測されるためである。従って各測定法による経時的測定を加え再検討する必要があると考えられた。そこで 1997 年から 5 年を経た 2002 年に、同じ患者 26 例に前回と同様の検査を施行し 2 点間の比較検討を行った。

対象 26 症例における ANCA 陽性頻度の経時的変化は、ELISA 法による MPO-ANCA では 30.8%から 3.8%に、IF 法による P-ANCA では 92.3%から 38.5%に減少していた。また両 ANCA の力価においても増加を認めた症例は 1 例もなかった。両測定法共に減少した理由としては、RA の治療の成果や RA の自然経過などが考えられるが詳細は不明である。ただ ELISA 法による MPO-ANCA については 1997 年当時の検査キット（ネフロスカラー・MPO-ANCA I）と 2002 年の検査キット（ネフロスカラー・MPO-ANCA II）では改良が加えられており、その影響も疑われた。

ANCA 持続陽性例と ANCA 陰性化例の 2 群に分けての検討では、持続陽性例は陰性化例に比し class3 の頻度が高い傾向を認め、ANCA 陽性が持続する症例はより重症な症例である可能性が考えられた。

ANCA 持続陽性例と陰性化例の 2 群間において強膜炎、胸膜炎、末梢神経炎などの臨床像と RA 因子、抗核抗体、炎症所見などの検査所

厚生科学研究費補助金（特定疾患対策研究事業）  
分担研究報告書

見とに有意な差は認めなかったが、持続陽性例は陰性化例に比し蛋白尿と血尿が高頻度に陽性であった。P-ANCA と RA 腎症との関連性については報告が少なく、Mustila ら[1]は両者の関連性を強く示唆する成績を報告しているが、RA 患者の ANCA 持続陽性例においては RA の腎症との関連性がより強いものである可能性が考えられた。

RA は腎障害をきたしやすい疾患であり、その原因は長期間の炎症の結果であるアミロイド腎[8]、薬剤の関与が考えられる膜性腎症[9]など様々である。さらに間質性腎炎、メサンギウム腎炎、血管炎の関与などが示唆されており、このような病態と ANCA との関連性について検討することが次の課題と考えられる。症例を増やし、経時的変化の更なるフォローと病理組織学的検索を加え検討すべき課題と考えられた。

#### E. 結論

ANCA は経時的変動を有するが、IF 法は ELISA 法に比し RA の血管炎によると思われる症状を広くスクリーニングするのに有用と思われた。また ANCA 持続陽性例においては RA 腎症との関連性が強いものと思われた。

#### [参考文献]

1. Mustila A, Korpela M, Mustonen J, et al. : Perinuclear antineutrophil cytoplasmic antibody in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 40:710-717, 1997
2. Wiik A, Jensen E, Friis J : Granulocyte-specific antinuclear factors in synovial fluids and sera from patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 33:515-522, 1974
3. Mulder AHL, Horst G, van Leeuwen MA, et al. : Antineutrophil cytoplasmic antibodies in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 36:1054-1060, 1993
4. Rother E, Metzger D, Lang B, et al. : Antineutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA) in rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int* 14:155-161, 1994
5. Bosch X, Llena J, Collado A, et al. : Occurrence of antineutrophil cytoplasmic and antineutrophil (peri)nuclear antibodies in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 22: 2038-2045, 1995
6. De Bandt M, Meyer O, Haim T, et al. : Antineutrophil cytoplasmic antibodies in rheumatoid arthritis patients. *Br J Rheumatol* 35:38-43, 1996
7. Falk RJ & Jennette JC : Anti-neutrophil cytoplasmic autoantibodies with specificity for myeloperoxidase in patients with systemic vasculitis and idiopathic necrotizing and crescentic glomerulonephritis. *New Engl J Med* 318:1651-1657, 1988
8. Suzuki A, Ohosone Y, Obana M, et al. : Cause of death in 81 autopsied patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 21:33-36, 1994
9. Boers M : Renal disorders in rheumatoid arthritis. *Semin Arth Rheum* 20:57-68, 1990

表1. 対象症例患者の背景 (1997)

	男性	女性	計
症例数 (例)	26	96	122
発症時年齢 (歳)	53.9±12.4	44.4±13.9	46.5±14.2
検査時年齢 (歳)	62.5±10.0	58.1±12.4	59.0±12.0
罹病期間 (年)	8.6±6.9	13.7±9.7	12.6±9.4
Stage			
I	6 (25.0%)	6 ( 8.2%)	12 (12.4%)
II	3 (12.5%)	19 (26.0%)	22 (22.7%)
III	12 (50.0%)	32 (43.8%)	44 (45.4%)
IV	3 (12.5%)	16 (21.9%)	19 (19.6%)
Class			
1	6 (23.1%)	20 (26.7%)	26 (25.7%)
2	16 (61.5%)	50 (66.7%)	66 (65.3%)
3	4 (15.4%)	5 ( 6.7%)	9 ( 8.9%)



表2. ELISA法およびIF法によるANCA陽性頻度 (1997)

	ELISA法			IF法		
	MPO-ANCA	PR3-ANCA	P-ANCA	C-ANCA	P-ANCA	C-ANCA
男性 (n=26)	3.8% (1/26)	0	38.5% (10/26)	0		
女性 (n=96)	13.5% (13/96)	0	32.3% (31/96)	0		
計 (n=122)	11.5% (14/122)	0	33.6% (41/122)	0		

表3. ANCAと臨床・検査所見との関係 (1997)

	発症年齢	検査時年齢	罹病期間	Stage	Class	皮下結節	強膜炎	胸膜炎	肺臓炎	末梢神経炎	腎不全
ELISA法 MPO-ANCA	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns
IF法 P-ANCA	ns	ns	ns	ns	ns	p<0.05	ns	p<0.05	ns	p<0.05	ns
<hr/>											
	MRA	SJS	アミロイド	RAPA	ANA	(pattern)	SS-A	赤沈	CRP	蛋白尿	血尿
ELISA法 MPO-ANCA	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	p<0.05	p<0.05
IF IgA-ANCA	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	p<0.05	ns

表4. 対象症例患者の背景 (2002)

	男性	女性	計
症例数 (例)	4	22	26
発症時年齢 (歳)	56.0±9.9	39.8±7.7	42.7±10.0
検査時年齢 (歳)	69.3±9.7	63.6±10.0	64.5±9.9
罹病期間 (年)	13.3±8.5	21.6±6.7	20.2±7.6
Stage			
I	1 (25.0%)	1 (5.0%)	2 (8.3%)
II	0	0	0
III	3 (75.0%)	13 (65.0%)	16 (66.7%)
IV	0	6 (30.0%)	6 (25.0%)
Class			
1	2 (50.0%)	2 (10.0%)	4 (16.7%)
2	2 (50.0%)	12 (60.0%)	14 (58.3%)
3	0	6 (30.0%)	6 (25.0%)

表5. 対象26症例におけるANCA陽性頻度の経時的変化

	ELISA法			IF法	
	MPO-ANCA	PR3-ANCA		P-ANCA	C-ANCA
1997 (n=26)	30.8 % (8/26)	0		92.3 % (24/26)	0
2002 (n=26)	3.8 % (1/26)	0		38.5 % (10/26)	0