

する傾向を示した。ST 合剤⁷⁾の治療によりカリニ肺炎が軽快治癒すると、抗 CSBG 力価は速やかに上昇した。一方、今回の検討により β グルカンは γ グロブリン療法及び透析治療の透析膜使用などで偽陽性を呈する事が明らかになった。マウスによる抗 CSBG 抗体の検討の結果、抗 CSBG 抗体は、 β グルカンの中和抗体として作用すると考えられた。AAV に対する免疫抑制療法中 ST 合剤は PCP の予防、標的治療として有効であり、AAV の抗 CSBG 抗体測定は、免疫抑制療法時の免疫能およびカリニ肺炎の予知および予後予測に有用と考えられた⁸⁾。

E、結論

AAV に対する免疫抑制療法中 ST 合剤は PCP 予防、標的治療として有効であり、PCP の補助診断として β グルカンを γ グロブリン療法及び透析治療の透析膜使用などで偽陽性を呈する事があるのに比較し、抗 β グルカン抗体(抗 CSBG 抗体)測定は、それらの影響を受けなかった。AAV の PCP 感染の予知、予測の指標として抗 CSBG 抗体は有用で、AAV の至適免疫抑制療法、感染症対策上の臨床的指標の一つとして重要と考えられた⁸⁾。

参考文献

- 1) 吉田雅治 ANCA 関連血管炎の治療 リウマチ科、29、249—254、2003
- 2) 吉田雅治 免疫抑制療法に伴う感染症 リウマチ科、29、417—422、2003
- 3) Jarrousse B, Guillevin L, Bindi Petal Increased risk of pneumocystis carini pneumonia in patients with Wegener's granulomatosis Clin Exp Rheumatol 11 615-621,1993
- 4) Ohno N, Uchiyama M, Tsuzuki A et al Solubilization of yeast cell-wall β -(1-3)-D-glucan by sodium hypochlorite

oxidation and dimethyl sulfoxide extraction Carbonhydrate Research 316 161—172, 1999

5) Tokunaka K, Ohno N, Adachi Y et al Immunopharmacological and immunotoxicological activities of a water-soluble (1-3)- β -D-glucan, CSBG from Candida spp Int J of Immunopharmacology 22 383-394, 2000

6) Masuzawa S Yoshida M Ishibashi K et al Solubilized Candida Cell Wall β -Glucan, CSBG, is Epitope of Natural Human Antibody Drug Development Research 58 1-11, 2003

7) Stegeman CA, Cohen Tervart, Jong Pe e t al Trimethoprim-Sulfamethoxazole

(Co- trimoxazole) for the prevention of relapses of Wegener's granulomatosis N Eng J Med 335 16-20, 1996

8) 吉田雅治 ANCA 関連血管炎の免疫抑制療法下日和見感染症の早期診断、治療における抗 β グルカン抗体の有用性 リウマチ科、31 1—6、2004

F、健康危険情報

特になし

G、研究発表

論文発表

吉田雅治 ANCA 関連血管炎の免疫抑制療法下日和見感染症の早期診断、治療における抗 β グルカン抗体の有用性 リウマチ科、31 1—6、2004

1

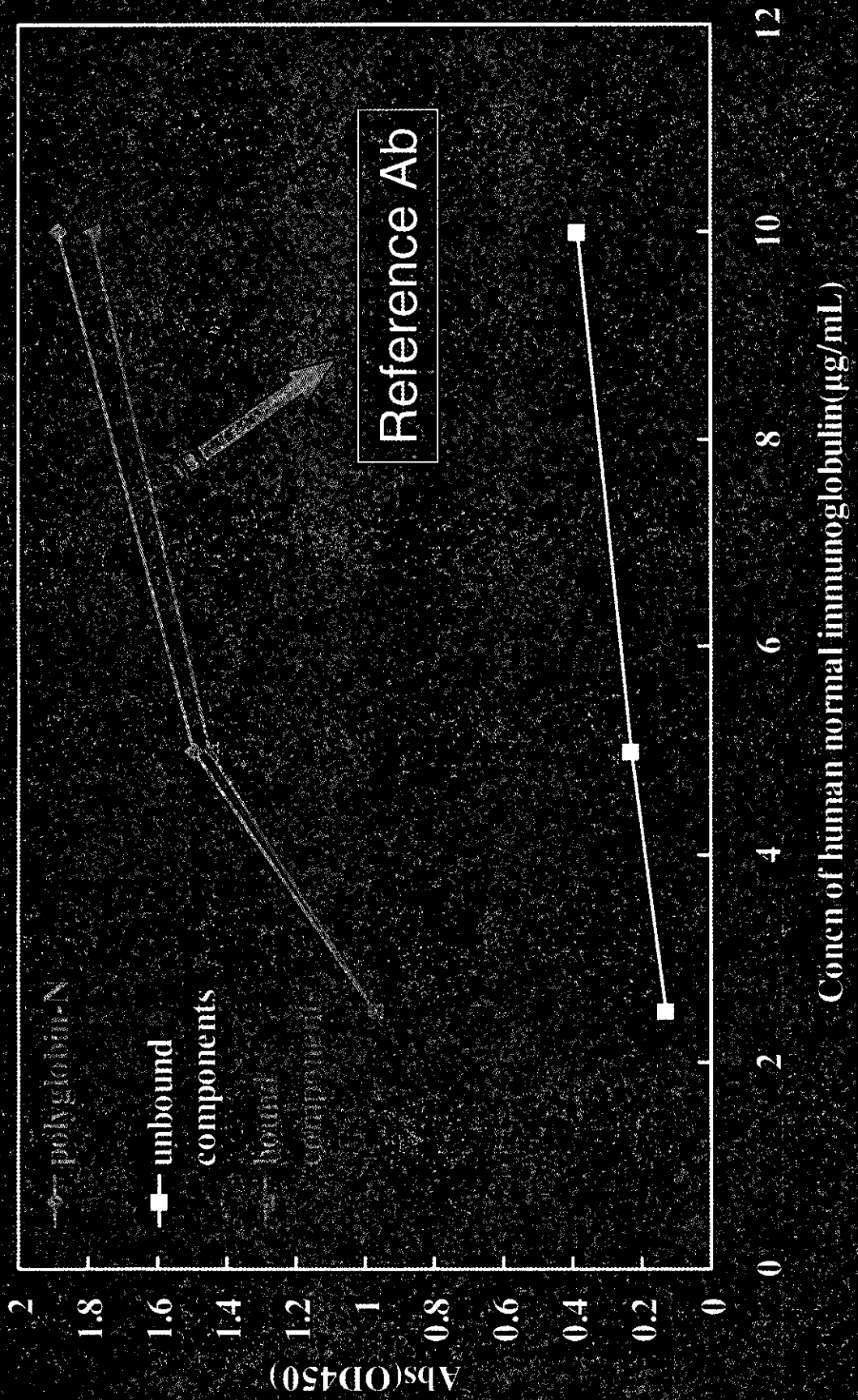
2 学会発表

吉田雅治、大野尚仁、石橋健一 免疫抑制療法下真菌感染症- β グルカンの免疫応答を中心として-第 47 回日本リウマチ学会総会、シンポジウム 9 リウマチの重篤な合併症の早期診断と治療 2003 年 4 月 24 日、

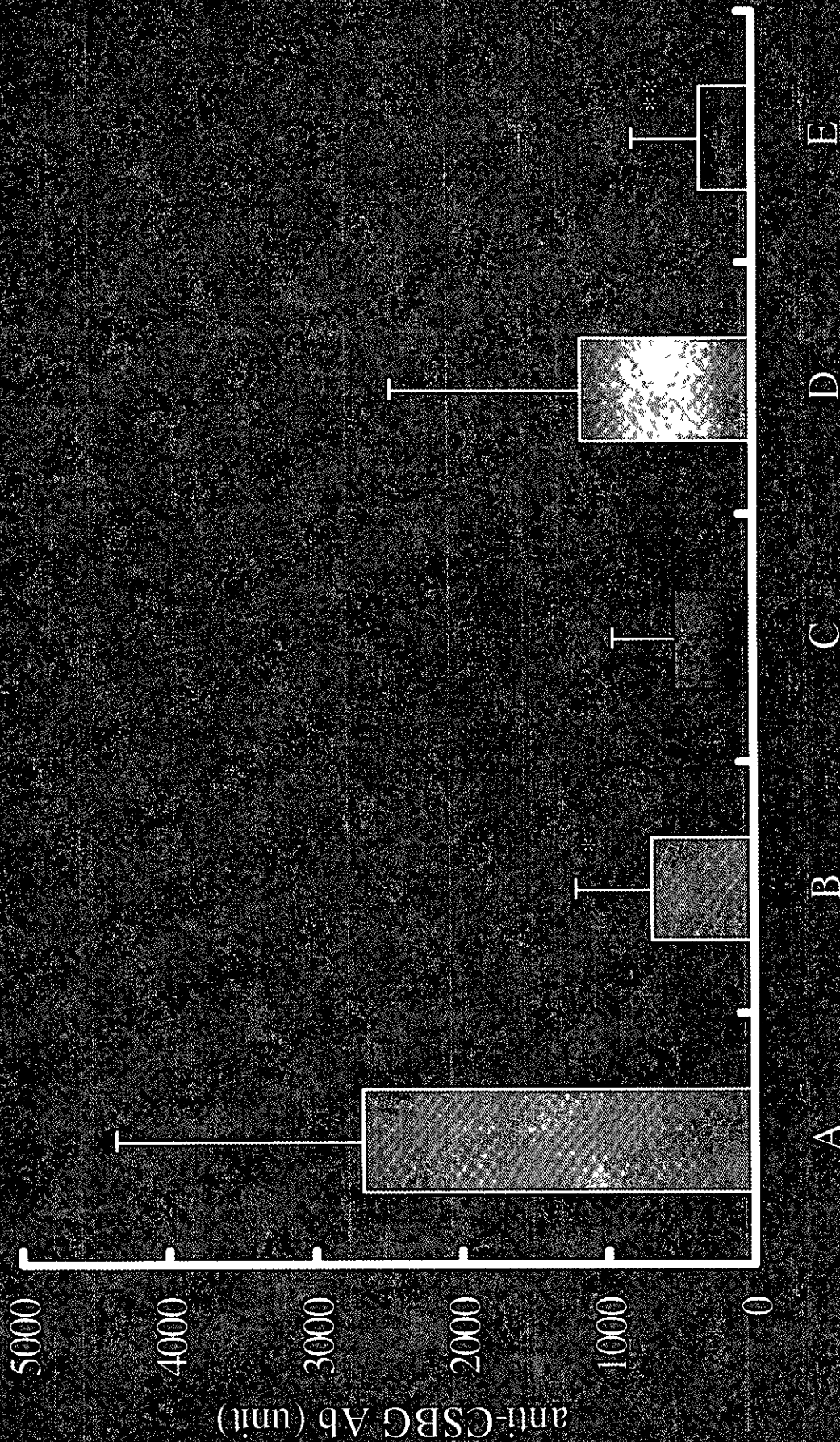
H、知的財産権の出願、登録状況

- 1、特許取得 申請検討中
- 2、実用新案登録 なし

Reactivity of affinity purified anti-CSBG antibody

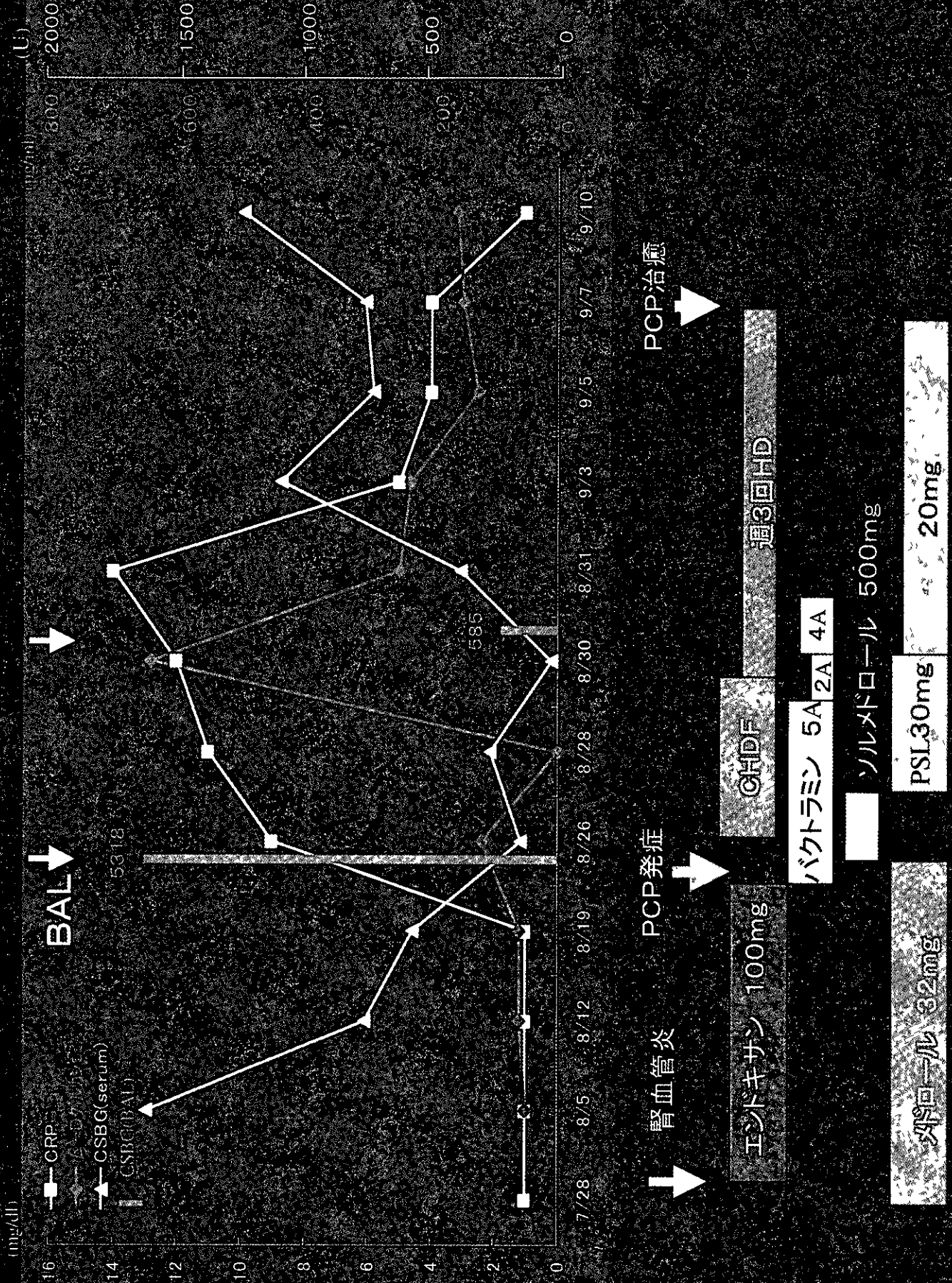


Comparison of Anti-CSBG titer in some disease groups



A) normal human (n=22); B) ANCA-V(+) patients before therapy (n=14); C) ANCA-V(+) patients after therapy (n=3); D) ANCA-V(+) patients after therapy - long phase (n=1); E) patients with PCP (n=3).
 * P<0.05 vs normal human; ** P<0.01 vs normal human; *** P<0.001 vs normal human; **** P<0.0001 vs normal human.

臨床経過 K.M. AAV 男性 64歳 カリニ肺炎



臨床経過 W.T. AAV 男性 56歳 PCP (-)

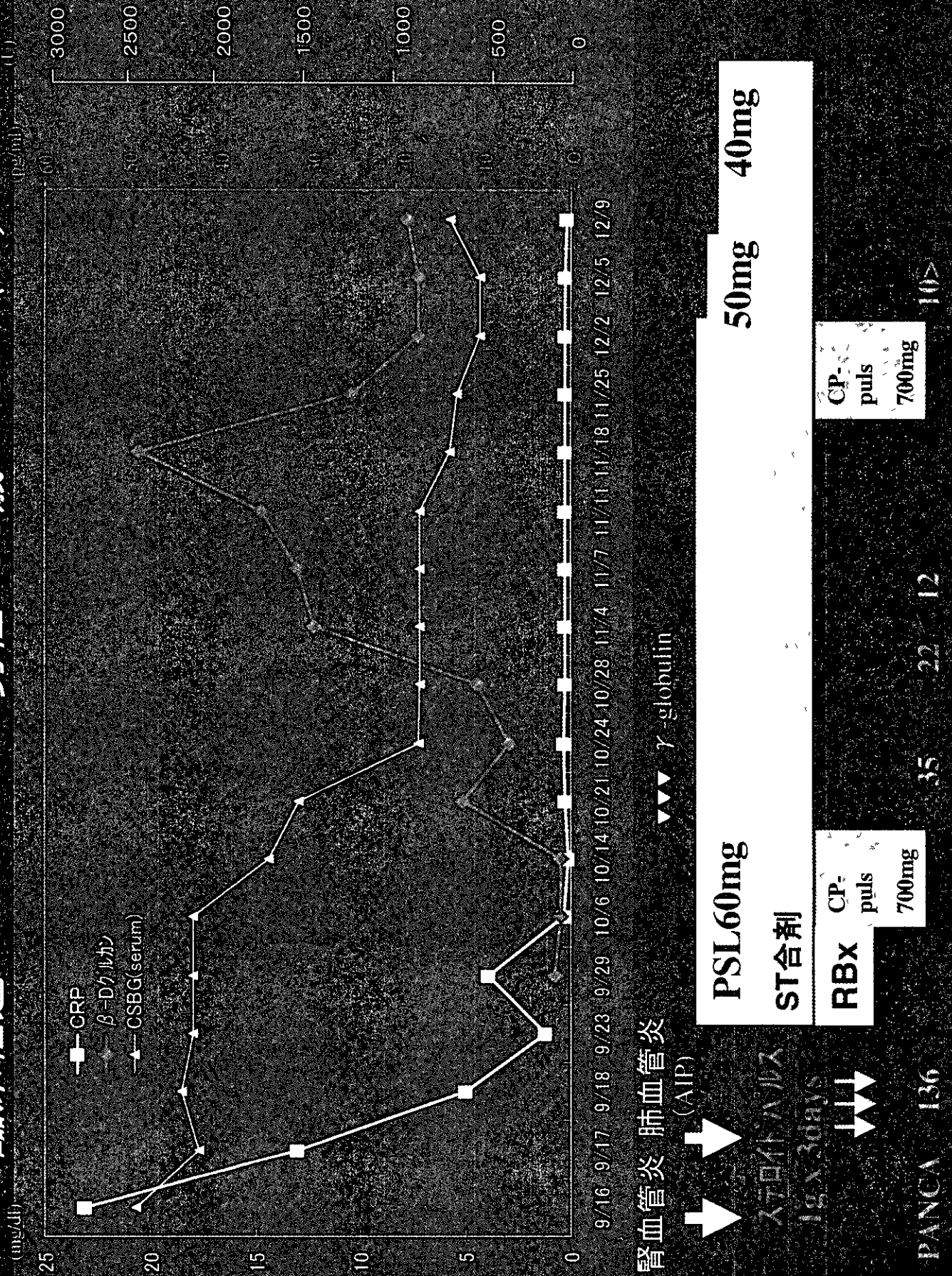
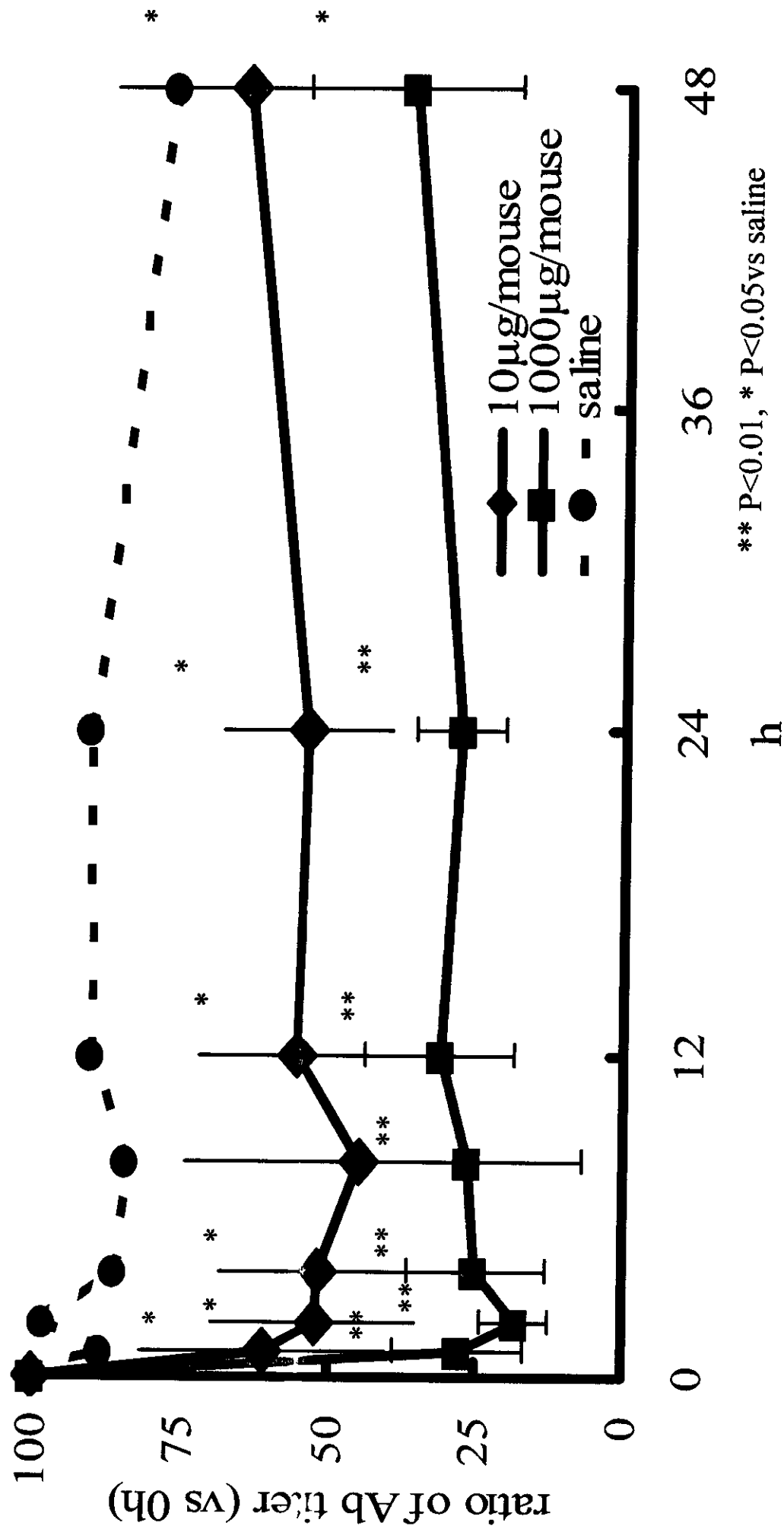


図5.

DBA/2マウス(抗CSBG抗体保持)にCSBG投与後
 における抗CSBG抗体の経時的変動



「悪性関節リウマチ(MRA)」と「rheumatoid vasculitis (RV)」、 「rheumatoid arthritis (RA) with extra-articular manifestation (ExRA)」の概念・診断基準の比較・検討

順天堂大学膠原病内科¹⁾、順天堂大学越谷病院内科²⁾、順天堂大学衛生学³⁾
小林茂人^{1,2)}、鍾 彬彬¹⁾、秋元智博¹⁾、春田和彦¹⁾、田嶋美智子¹⁾、
多田久里守¹⁾、他田 真¹⁾、田村直人¹⁾、稲葉 裕³⁾、橋本博史^{1,2)}

研究要旨

目的 関節リウマチ (RA) のなかで、血管炎をはしめとする関節外症状を認め、難治性もしくは重篤な臨床病態を呈する subset を 1973 年厚生省特定疾患調査研究班は「悪性関節リウマチ(MRA)」と概念・診断基準を提唱した。この範疇の RA は、海外では rheumatoid vasculitis (RV), rheumatoid arthritis (RA) with extra-articular manifestation (ExRA) などと呼ばれ、MRA との異同が論議される。本研究は海外の診断基準を検索し、当科の症例と比較し、「MRA」の位置づけを再検討した。

方法 1986-2001 年の当科の入院患者を 1989 年の厚生省研究班の MRA の改訂診断基準をもとに検討した。海外の診断基準の報告をもとに、当科の MRA36 症例を検討した。

結果 海外では英 Bacon らの systemic RV(1981 年)、米 Mayo Clinic の RV(1986 年)、仏の RV(1994 年)、オランダの RV(1996 年)、スウェーデンの ExRA(2000 年) などの診断基準の報告があった。診断基準の基本は以下の 3 点であった。1) RA の基準を満たす。2) 組織学的に血管炎が証明される。3) 血管炎の臨床症状を有する。当科 MRA36 症例を上掲の診断基準に当てはめると、英 Bacon らの基準で 75%(27/36)、オランダの基準で、94%(34/36)、スウェーデン 97%(35/36) であった。英、米、仏の診断基準での臨床項目は、皮膚症状・神経症状を基本とし、オランダの基準で腸管壊死、間質性肺炎、上強膜炎が加わり、スウェーデンの基準では心膜炎・胸膜炎、臓器の血管炎に伴う症状が記載されていた。

考案 国際的に確立された RV の診断基準はない。当科の MRA 症例は外国の RV の基準にほぼ合致する。MRA の基準には臓器障害・検査所見の項目があり、特に組織所見が得られない症例の診断にも有用であると考えられた。

A. 研究目的

本邦の悪性関節リウマチ(malignant rheumatoid arthritis MRA)に関して、これまで問題点がしばしば指摘されてきた。まず、名称に「悪性」とつくことは患者さんには「不快」、「negative」な印象を与えるため時代に沿わない名称であること。(ちなみに、最新の Harrison 14th の教科書には malignant hypertension, malignant hyperthermia, malignant melanoma が掲載されている。malignant lymphoma の記載はない)。また、外国の“rheumatoid vasculitis”(リウマトイド血管炎)と比べると、臓器障害・関節外症状が MRA の主要な診断項目であり、純粹な「血管炎」ではないこと。間質性肺炎・肺線維症が血管炎に起因しないので適当ではないということ。医療費給付のための診断基準にすぎない。つまり、行政的な意味合いが強いこと。国際的ではない。Scientific な名称ではない。リウマトイド血管炎と MRA は同義語ではない、など多くの意見が散見される。

MRA は 1973 年厚生省特定疾患悪性関節リウマチ・結節性動脈周囲炎調査研究班(班長 塩川優一)が、1954 年 Bevans らの胸膜炎、心外膜炎、心内膜炎、肉芽腫を伴った肺・腎病変、壊死性血管炎を伴った電撃的経過を示した RA の 2 剖検例の報告に記載

された“malignant rheumatoid arthritis”から引用・提唱された。基本的な概念・定義は、「血管病変を基盤とする生命予後の不良な臨床病態を伴う RA」である。その後、1985 年厚生省特定疾患系統的脈管障害調査研究班(班長 三島好雄)の際に、MRA 改訂診断基準が MRA 小委員会(橋本、安倍、延永、吉沢、京極、三島)によって改定された。その際、血管炎を証明しえない症例でも生命予後の不良な病態が存在し、このような症例が従来の診断基準によって MRA と診断され特定疾患として認められるため(延永)、血管炎を伴う RA という「狭義の MRA」ではなく、血管炎の有無にとらわれず、難治性もしくは重篤な関節外症状を伴う RA(「広義の RA」)を採択し、39 施設、MRA 169 症例、RA 227 症例の retrospective な症例の収集・統計的解析によって、診断基準の再検討が行われた。その結果、1)血管炎を反映する臨床病態はむしろ少なく、胸膜炎、肺線維症が多かった。2)病理組織学的所見を加味して診断されている症例は 33%に過ぎなかった。診断基準案作成の作業は、対照の RA の所見と比較して、MRA に特徴的な臨床所見・検査所見を検出し、診断項目の候補とする。次に診断項目について個々に感度・特異度を判定する。さらに、重要な

診断項目の組み合わせを行い診断基準案の感度・特異度を検討した。その際、感度よりも特異度が重んじられ、“1989年のMRAの改訂診断基準”が作成された。この診断基準では臨床症状・検査所見のみで診断では、感度74.6%、特異度98.2%、組織所見が陽性的場合には、感度100%、特異度100%であった。また、概念・定義は「血管炎をはじめとする関節外症状を認め、難治性もしくは重篤な臨床病態を呈するRA」に改定された。

MRAに関する記載は多いが、RV ExRAに関する海外の報告の検討や引用は全くない。このため、「リウマトイド血管炎」と「MRA」の異同について、外国の文献を検索して、1)診断基準の検討、2)関節外症状 特に肺線維症の存在、3)生検組織の血管炎陽性率などについて検討し、外国のRVの概念・現状について理解を深めた。

B. 研究方法

1963-2003年まで臨床上診断に関連の深い外国の文献約16編を検討した。病理や基礎研究の文献は今回の目的には関係ないので省略した。1989年の厚生省のMRAの診断基準に合致した当科のMRA36症例の臨床・検査所見について外国の診断基準を照らし合わせた。

C. 研究結果

1) 外国の診断基準

RVの5つの診断基準およびrheumatoid arthritis with extra-articular manifestation (ExRA)(RAの関節外病変)の1診断基準が存在した(表1)。これらの診断基準は基本的には、1)ARAのRAの基準を満足すること、2)病理組織で血管炎が証明されること、3)関節外症状が存在することの3点が指摘されていた。しかし、1981年のScott,Baconの診断基準では「血管炎」の病理組織所見は必須項目であるが、その他の診断基準では「血管炎」の病理組織所見は診断の際に必ずしも必要な項目ではなかった。これらの診断基準はRAの臨床所見と対比させて作成されたものであるか、検査所見は診断項目には含まれていない。また、診断項目は統計学的処理に基づいて選択されたものではない。診断基準の感度・特異度も多くは検討されていない。このため、診断基準の検証はなされていない。蛇足であるか、すへて、「診断基準」であり、「分類基準」ではなかった。

2) 当科MRA36症例の検討

当科MRA36症例の臨床・検査所見を外国の診断基準に照らし合わせた。英Scott,Baconらの基準で75%(27/36)、オランダの基準で、94%(34/36)、スウ

スウェーデンの基準で 97%(35/36)が合致した。英、米、仏の診断基準での臨床項目は、皮膚症状・神経症状を基本とし、オランダの基準で腸管壊死、間質性肺炎、上強膜炎が加わり、スウェーデンの基準では心膜炎・胸膜炎、臓器の血管炎に伴う症状が診断項目に追加されことに起因した。

3) 生検による組織所見「血管炎」に関する記載

外国の RV の診断基準ではどの程度厳格に血管炎の組織所見が重要視されているか、また、生検が臨床の現場でどの程度得られるものか、文献から検討した。生検部位は皮膚、直腸、筋肉、神経が一般的であり、唾腺の報告(仏 Flipo 1994)もあった。Scott, Bacon の報告では 88%の症例が陽性であった。しかし、皮膚生検の陽性率は一般的に高いか、無作為的に施行した筋生検数の組織所見・陽性の割合は 50.8%にすぎない(表 2)。Vollertsen らの RV の報告ではルーチンに生検は行われていないという記載があった。2003 年の Voskuyl AE (蘭)らの報告においても陽性率は 38%(31/81 症例)にすぎない。

厚生省研究班の調査では病理組織学的所見を加味して診断されている症例は 33%に過ぎなかったと記載されている。外国の文献と同様に陽性率が低いこと(生検による組織診断

の限界)に起因すると思われた。また、関節外症状を伴わない RA に非特異的血管炎所見が約 10%に認められると報告され、注意が必要である(Flipo 1994)。

4) 間質性肺炎・肺線維症に関する記載

MRAの診断基準では、「間質性肺炎・肺線維症(IP/PF)」が診断項目にあり、血管炎に起因しないと考えられているIP/PFが診断項目に含まれていることが論議されてきた。海外の文献では、IP/PFはRVに伴う関節外症状として、診断基準に含まれているもの、また、臨床症状として記載されているものがあることが判明した(表 3)。また、Scott, Baconの報告(1981)では、“A lung biopsy in a patient with fibrosing alveolitis showed subacute changes in small arteries consistent with vasculitis”の記載も認められた。

5) 外国論文中の「MRA」の記載

今回収集した文献は比較的新しいものを含め、臨床診断に関する文献を選択したか、このなかでTresson ら(2000年 スウェーデン)の報告に“malignant rheumatoid arthritis”の記載が認められた(表 4)。

6) Scott, Bacon の報告のRVの臨床症状について

Scott, Baconらの診断基準から集積されたRVの50症例の臨床症状を表5に

示す。RVの関節外症状として、fibrosing alveolitisの記載があった。右に厚生省のMRAの臨床症状を追加掲載した。古い報告のためか、Felty, Sjogren syndrome の記載や腎症状の記載が存在した。

7) RV の診断に関する報告

Voskuyl ら(2003年)は関節外症状、その数・スコア、検査所見とRVの組織所見の相関性を検討した。すなわち、生検による組織学的所見が得られなくても、臨床症状や検査所見にてRVの診断を可能とする試みか報告された。

D. 考察

MRAに関して一般的にnegativeな意見が多く、学会発表や医学雑誌に「MRA」として発表されることか少ないことか現状である。しかし、臨床の現場ではRAに重篤な関節外病変か伴い臓器障害か起こるため、ステロイド剤・免疫抑制剤による治療や血漿交換療法か必要になる。また、臨床個人調査票の記載をもとに、医療費給付か行われている。このような実情か何に起因することなのか、外国のRVと本邦のMRAとどのように異なるのか、外国のRVに関する報告かこれまでにないため、今回は外国の文献を検討した。

最近の外国の教科書のRV記載は

systemic vasculitis に起因することの原則以外には、表6に示すようにその臨床の疾患概念はMRAと同等であると考えられる。そこでRV, ExRAの診断基準や臨床・検査所見に関する論文のみを選択して検討した。文献検索の結果、5つのRVの診断基準およびExRAの1診断基準が存在した。

1つの診断基準を除いて、「血管炎」の存在・証明は診断のための必須項目ではなかった。外国の診断基準はRAとの臨床症状の対比・比較によって決定され、臨床検査所見は診断項目には含まれていない。また、診断項目は統計学的処理を行って選択されたものではない。さらに、診断基準の感度・特異度を統計的に検討されてはいなかった。統計学的検討がなされていない点は、ACRの分類基準のような一步進んだ解析は行われてなく、外国のRVの診断基準は臨床上の約束ことに過ぎないと思われる。このために確立されたRVの診断基準はないのか現状と思われた。また、診断基準にはExRAではFelty's syndrome、Sjogren's syndrome、glomerulonephritisが含まれていた。

血管炎の診断には病理診断か重用視される。“RV”であれば、「血管炎」の存在が必須であり、これは病理組織に陽性所見か存在することか必須であることか当然となる。しかし、

臨床の現場においては、とくに最近では、患者のコンセンタが得られないことも多い。Segmental な病変のため生検組織に典型的な病変が存在しないことも多い。また、生検を行う医師の存在や他科との医療連携、血管炎を専門とする病理医の存在など医療施設の事情にて生検が行われない場合や陽性結果が出ないこと (false negative) も考えられる。また、MRA は RA に伴う血管炎であり、約 10 年経過した RA に MRA が発症することが多い。このため、関節外症状が生じた場合、顕微鏡的血管炎や WG などの難治性血管炎と比べ、診断が容易である。このため、生検をあえて行わないことも多いことも考えられる。

海外の RV の組織所見の陽性率を文献から検討した。生検の陽性率は幅が広い、38-88%(患者の陽性率)、皮膚生検で陽性率 65-84%、全生検の陽性率(30/59)50.8%など期待された数値ではなかった。オランダのグループは報告も多く RV の専門家と考えられるが、前述の数値が現状であり、この結果から外国の RV の診断は厳格な病理診断に基づいたものではないことか理解できた。

厚生省の報告で組織診断に基づいた症例は全体の 33%であった。臨床の現場では、病理診断を必ずしも必

要としない。病理診断を省略して MRA の診断・治療行ったことか考えられる。皮疹かなければ、生検の陽性率は今回の外国の文献からの検討では 50%に過ぎない。侵襲的な検査を避ける、より臨床にそくした医療とも考えられる。この点が他の種類の難治性血管炎のアプローチと異なる点として考えられる。また、本邦の臨床医の experience-based medicine EBM (筆者が考えた造語) として「MRA」の概念と臨床の実際が普及した結果とも考えられる。約 30 年前の 1973 年から世界に先駆けて厚生省特定疾患研究班が「MRA」の臨床研究を行ってきた成果とも推定される。

「間質性肺炎・肺線維症(IP/PF)は血管炎に起因しない。このため、MRA は純粋な RV とは言えない」。この批判のもとに、海外の報告を再検討した。多くの RV の報告に IP/PF が「関節外症状」として記載されている。IP/PF が血管炎起因するという判断は別として、関節外症状として合併するという点に関して異論はないと考えられる。興味あることは、Scott, Bacon の報告に、“A lung biopsy in a patient with fibrosing alveolitis showed subacute changes in small arteries consistent with vasculitis” の記載があった。しかし、本邦では、京極によって、MRA の間質性肺炎は血管炎には

起因しないことかすてに報告されている (表 7)。

以上から、「RV」は病理診断、「関節外症状」は臨床診断の側面から捉えた言葉にすぎず、「RV」と「MRA」の臨床上の疾患概念は必ずしも異なるものではないと考えられる。

MRA に関しては、約 30 年前の当研究班の世界に誇れる研究成果として国内外において正しく評価されなければならないと考えられる。今後、当研究班としては、前向きな研究方法によるか検証が必要であると考えられる。

参考文献

- 1 橋本博史 他 悪性関節リウマチの改訂診断基準の提唱 リウマチ 29 268-276 1989
- 2 橋本博史、長沢俊彦、安倍 達、柴田整一、三島好雄 結節性多発動脈炎、ウエケナー肉芽腫症、アレルギー性肉芽腫性血管炎、悪性関節リウマチの臨床像と経過・予後の比較 リウマチ 1988 28 145-155
- 3 Bywaters EG The natural history of vascular lesions in rheumatoid arthritis J Chron Dis 1963,16 905-914
- 4 Gordon DA The extra-articular features of rheumatoid arthritis A systemic analysis of 127 cases Am J Med 1973,54,445-452
- 5 Scott DGI Systemic rheumatoid vasculitis a clinical and laboratory study of 50 cases Medicine 1981, 60 288-297
- 6 Scott DGI Intravenous cyclophosphamide plus methylprednisolone in treatment of systemic rheumatoid vasculitis Am J Med 1984,76 377-384
- 7 Vollertsen RS Rheumatoid vasculitis survival and associated risk factors Medicine 1986,65 365-375
- 8 Erhardt CC Factors predicting a poor life prognosis in rheumatoid arthritis an eightyyear prospective study Ann Rheum Dis 1989,48 7-13
- 9 Heurkens AH Prednsone plus azatioprine treatment in patients with rheumatoid arthritis complicated by vasculitis Arch Intern Med 1991,151 2249-2254
- 10 Flipo RM Labial salivary gland biopsy assessment in rheumatoid vasculitis Ann Rheum Dis 1994,53 648-652
- 11 Voskuyl AE Factors associated with the development of vasculitis in rheumatoid arthritis results of a case-control study Ann Rheum dis 1996 55 190-192
- 12 Weyand C The influence of sex on

the phenotype of rheumatoid arthritis

Arthritis Rheum 1998 41 817-822

13 Turesson C Predictors of extra-articular manifestations in rheumatoid arthritis Scand J Rheumatol

2000,29 358-64

14 Verschueren PC Increased cellularity and expression of adhesion molecules with clinical suspicion of vasculitis, but negative routine histology Ann Rheum Dis 2000,59 598-606

15 Voskuyl AE Diagnostic strategy for the assessment of rheumatoid vasculitis Ann Rheum Dis 2003,62 407-413

16 京極方久 慢性関節リウマチ(悪性関節リウマチ) 病理と臨床 1983,1 1185-1198

17 橋本博史 悪性関節リウマチ リウマチ科 1989,1 216-225

18 伊藤 功、竹内 勤 RAの特殊型の臨床 MRA- 血管病変を主体に、Medical Practice 196,13 715-718

19 大曾根康夫 悪性関節リウマチ 日内会誌 1999,88 1918-1923

20 松本美富士 リウマトイド血管炎 日臨牀 2002 60 2408-2416

21 Haruta K, Kobayashi S, Tajima M, Tamura N, Bando H, Hara M, Kawashima S, Takasaki Y, Hashimoto H Effect of immune complexes in sera from patients with rheumatoid vasculitis on the expression of cell adhesion molecules on polymorphonuclear cells Clin Exp

Rheumatol 2001 19 59-68

F. 健康危険情報

とくになし

G. 研究発表

1 論文発表

1 Kobayashi S, Ishizuka S, Tamura N, Takaya M, Kaneda K, Hashimoto H Churg-Strauss syndrome (CSS) in a patient receiving pranlukast Clin Rheumatol 2003, 22 491-2

2 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 2003, 22 47-9

3 Kobayashi S, Yano T, Inaba Y, Hashimoto H, Matsumoto Y, Tamakoshi A, Kawamura T, Ohno Y Ocular involvement of Japanese patients with giant cell arteritis from the first nation-wide survey Arthritis Rheum 2003,49 867-868 (Letter)

4 Kobayashi S, Yano T, Matsumoto Y, Numano F, Nakajima N, Yasuda K, Yutani C, Nakayama T, Tamakoshi A, Kawamura T, Ohno Y, Inaba Y, Hashimoto H Clinical and epidemiologic analysis of giant cell (temporal) arteritis from a nationwide survey in 1998 in Japan the first government-supported nationwide

- survey *Arthritis Rheum* 2003 ,49 594-8
- 5 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* 2002,6 533-5
- 6 Kobayashi S, Tamura N, Ikeda M, Haruta K, Zhong B, Akimoto T, et al Poststreptococcal reactive arthritis and tonsillitis induced reactive arthritis International congress series 1257 2003,151-154
- 7 Kobayashi S, Tamura N, Ikeda M, Haruta K, Tanaka M, Kawana T et al Anterior uveitis and poststreptococcal reactive arthritis International congress series 1257 2003,231-234
- 8 Tsuchiya N, Kobayashi S, Kawasaki A, Kyougoku C, Arimura Y, Yoshia m, Tokunaga K, Hashimoto H Genetic background of Japanese patients with antineutrophil Cytoplasmic antibody-associated vasculitis association of HLA-DRB1*0901 with microscopic polyangutis *J Rheumatol* 2003,30 1534-40
- 9 Takaya M, Tamura N, Kato k, Kobayashi S, Haruta K, Tajima M, Hara M, Yang 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* 2003,13 220-236
- 10 Bando H, Tamura N, Kobayashi S, Hara MO, Ichimura Y, Tajima M, Haruta K, Hashimoto H Endothelial cell-binding antibodies in patients with systemic lupus erythematosu *Mod Rheumatol* 2003,13 44-49
- 2 学会発表
- 1 Akimoto T, Kobayashi S, Zhong B, Matsumoto T, Hashimoto H what is the better treatment for relapsing polychondritis? Analysis of 99 Japanese cases The ACR/ARHP Annual Scientific Meeting Orlando,FL, Oct 27,
- 2 Kobayashi S, Tamura N, Akimoto T, Takaya M, Ikeda M, Hashimoto H Clinical manifestations of Churg-Strauss syndrome (CSS) following treatment with cysteinyl leukotriene type I receptor antagonist 11th International Vasculitis and ANCA Workshop Prague, Czech Republic, Oct 2-5,2003
- 3 小林茂人、田村直人、石塚修悟、高谷磨紀代、他田 真、金田和彦、戸叶嘉明、橋本博史 Churg-Strauss 症候群 (CSS) 当院 27症例と喘息治療薬 (cysteinyl leukotriene type I receptor antagonist)誘発症例との臨床的比較 日本リウマチ学会総会 平成15年4月 24日、東京、2003
- H 知的財産権の出願・登録状況
- 1 特許取得
なし
- 2 実用新案登録

なし

表1 外国のRV EXTRAの診断基準

英 Scott, Bacon (1981) "RV" (n=50)

- 1 ARA criteria for definite or classical RA
 - 2 Systemic vasculitis defined clinically
 - deep cutaneous ulceration
 - acute peripheral neuropathy or mononeuritis
 - peripheral gangrene
 - typical digital or nailhold infarcts
 - 3 Histological evidence of vasculitis
- RV=1+2 (one or more) +3**

米 Vollertsen (1986) "RV" (n=52)

- 1 ARA criteria for definite or classical RA
 - 2 1) Classic ischemic skin lesions in the absence of significant atherosclerosis
 - ulcer
 - gangrene
 - purpura
 - petechiae
 - 2) Mononeuritis multiplex
 - 3) Positive tissue biopsy (routineに行っていない)
- RV=1+2 (one or more)**

仏 Flipo (1994) "RV" Based on Bacon's criteria (n=12)

- 1 ARA criteria for definite or classical RA
 - 2 Systemic vasculitis defined clinically
 - 1) mononeuritis multiplex
 - 2) peripheral gangrene
 - 3) biopsy evidence of acute necrotizing arteritis plus systemic illness
 - 4) deep cutaneous ulcers in the absence of significant atherosclerosis or active extra-articular disease if associated with typical distal infarcts or biopsy evidence of vasculitis
- RV=1 + 2 (one or more)**

■ Voskuyl (1996) "RV" (n=61)

- 1 ARA criteria for definite or classical RA
- 2 Histological evidence of vasculitis
- or
- 3 One or more of the following symptoms of RV
 - mononeuritis multiplex
 - deep cutaneous ulcers
 - gangrene
 - ischemic bowel disease
 - necrotizing glomerulonephritis
 - rapidly progressive interstitial lung disease/ fibrosing alveolitis
 - necrotizing scleritis

スウェーデン Turesson (2000) "ExRA" (n=49)

- Fullfillment of the 1987 ACR criteria for RA and any of the following
- Pericarditis and /or pleuritis
 - Felty's syndrome
 - Cutaneous vasculitis
 - Neuropathy
 - Scleritis or retinal vasculitis
 - Glomerulonephritis and vasculitis involving other organs

表2. 血管炎の陽性率

発表者	陽性率	文献
Scott DGI (英)	44/50 (88%)	Medicine 1981, 60 288-297
Vollertsen RS (米)	skin 17/26 (65.4%) nerve 5/26 (19.2%)	Medicine 1986, 65 365-375
Flipo RM (仏)	rectal biopsy 34%	Ann Rheum Dis 1994, 53 648-652
Verschueren PC (蘭)	The sensitivity of vasculitis for the diagnosis is limited (<50%) when randomly obtained muscle biopsy specimens are examined	Ann Rheum Dis 2000, 59 598
Voskuyl AE (蘭)	38% (31/81) patients were found positive in any of the biopsy	Ann Rheum Dis 2003, 62 407-413

表3. 間質性肺炎についての記載

報告者	間質性肺炎・肺線維症の記載	文献
Bywaters EG	Pulmonary fibrosis, lung fibrosisなど3例	J Chron Dis 1963,16 905-914
Gordon DA	Pulmonary fibrosis 20%	Am J Med 1973,54,445-452
Scott DGI	Pumonary 17(34%)(9 fibrosing alveolitis)	Medicine 1981,60 288-297
Scott DGI	RV Pulmonary(fibrosing alveolitis, pleurisy, nodules)	Am J Med 1984,76 377-384
Heurkens AH	Pulmonary fibrosis	Arch Intern Med 1991,151 2249-225
Turesson C	Pulmonary fibrosis	Scand J Rheumatol 2000,29 358-64
Voskuyl AE	Fibrosing alveolitis	Ann Rheum Dis 2003,62 407-413

表4. MRAの記載

Turesson C	This subgroup of patients have been said to suffer from " <u>malignant rheumatoid arthritis</u> "	Scand J Rheumatol 2000,29 358-64
------------	---	----------------------------------