

## 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に関する研究

○石津明洋、早瀬広子、宮武由甲子、池田 仁、吉木 敬

北海道大学 大学院医学研究科 分子病理学分野

HTLV-I env-pX 遺伝子導入ラット (env-pX ラット) は壊死性血管炎を発症する。本ラットの血管炎は、骨髄由来の未熟なリンパ球が env-pX 遺伝子を発現する胸腺で分化成熟する際に起こる何らかの異常により発症する自己免疫性血管炎である。その際、標的となる血管組織における env-pX 遺伝子は必ずしも必要ではない。env-pX ラットでは発症前から CD25+CD4+免疫制御性 T 細胞の機能障害があることが判明しており、今回その分子メカニズムについて解析した。その結果、env-pX ラットの CD25+CD4+T 細胞では、免疫抑制能に関わる CTLA4、Foxp3、GITR の遺伝子発現が低下しているとともに、サイトカインシグナルを抑制する SOCS ファミリーの遺伝子が発現低下していた。CD25+CD4+T 細胞は胸腺で機能的に分化成熟することか知られているので、env-pX ラット血管炎の発症と CD25+CD4+T 細胞機能異常の関係が注目された。しかしながら、骨髄置換実験を行ったところ env-pX ラットの CD25+CD4+T 細胞機能異常は env-pX 胸腺とは直接関係なく生じており、従って血管炎の発症に CD25+CD4+T 細胞の機能異常が関与している可能性は低いと考えられた。一方、env-pX ラットを培養血管平滑筋細胞で免疫することにより、対照群より高頻度に血管炎を誘導することか可能であった。env-pX ラットの血管炎の発症に血管平滑筋に対する自己反応性 T 細胞が関与している可能性が示唆される。現在、env-pX ラットから血管平滑筋細胞反応性 T 細胞クローンの樹立を試みている。

「機能的」血管新生における VEGF-C ならびに PDGF-B の役割

九州大学大学院医学研究院 病理病態学

○ 鬼丸満穂、米満吉和、谷井 貢、堤 敬文、向野利一郎、藤井孝明、  
中川和憲、中島 豊、居石克夫

【背景, 目的】近年、VEGF-C, VEGF-D の受容体である Flt-4 や PDGF-BB/PDGFR $\beta$  連関の血管成熟性への関与が示唆されている。これまで我々は、マウス虚血下肢への FGF-2 遺伝子治療は血流回復に寄与する、いわゆる「機能的」血管新生を誘導することを報告した。本研究では FGF-2 遺伝子治療における Flt-4 の関与を検討した。【方法】(in vivo)センダイウイルスを用いた C57BL/6 マウス虚血下肢 (limb salvage model) への FGF-2 遺伝子導入による血流回復効果をレーザートンプラー法で、種々の内因性遺伝子発現の経時的変化を realtime PCR 法で検討した。また FGF-2 遺伝子導入による救肢効果は balb/c ノートマウス (limb auto-amputation model) を用いて検討した。(in vitro)ヒト線維芽細胞 (MRC5)、ウシ血管平滑筋細胞 (BSMC)、ウシ毛細血管内皮細胞 (BCE) の種々の条件下における遺伝子発現を Northern blot 法、realtime PCR 法で解析した。

【結果】FGF-2 遺伝子導入群の虚血下肢筋肉中の VEGF-C、PDGF-B 遺伝子発現は有意に亢進し、PDGF-B 遺伝子発現亢進ならびに FGF-2 遺伝子導入による血流回復効果は Flt-4 中和抗体の全身投与で有意に抑制された。さらに Flt-4、PDGF-BB 中和抗体の全身投与は FGF-2 遺伝子導入による救肢効果を有意に抑制した。rhFGF-2 は MRC5、BSMC において VEGF-C 遺伝子発現を亢進し、この効果は MEK1/2 または NE-kB 阻害剤処置で有意に抑制された。また BCE における PDGF-B mRNA の発現は VEGF-C により有意に亢進した。【結論】VEGF-C/Flt-4 連関は FGF-2 遺伝子治療の有効性に重要であり、その機序として FGF-2 依存性の VEGF-C 発現誘導機構に加え、VEGF-C 依存性 PDGF-B 発現誘導機構の関与が示唆された。

組換え近交系 MXH/lpr マウスを用いた血管炎病態の経時的観察と遺伝的基盤の解析

○ 小森浩章<sup>1</sup>、辻祥江<sup>1</sup>、寺田美穂<sup>1</sup>、岩崎美津子<sup>1</sup>、森士朗<sup>2</sup>、鈴木和男<sup>3</sup>、  
能勢真人<sup>1</sup>

1) 愛媛大学医学部病理学第二

2) 東北大学大学院歯学研究科顎顔面口腔外科学講座顎外科交合形成学分野

3) 国立感染症研究所生体防御物質室

当教室ではこれまでに、膠原病好発系 MRL/Mp-*lpr*<sup>lpr</sup> マウスおよび、膠原病嫌疑系 C3H/HeJ-*fas*<sup>r</sup> マウスから、組換え近交系 (Recombinant inbred strain) マウス MXH/lpr マウスを樹立した。このうち 11 系統について、血清学的、病理学的形質を 2 ヶ月齢、3 ヶ月齢、5 ヶ月齢において経時的に観察し、遺伝学的形質についてケノムワイトに 10-20cM おきに両親系統で遺伝子多型を有する座位について遺伝子型を決定した系統間分布表 (Strain distribution pattern table) を作成した。

今回観察した系統の中から各種膠原病病態の好発系を見いたした。腎血管炎は MXH-06、10、36、41 を好発系として見いたし、3 ヶ月齢で既に他の系統よりも血管炎のスコアが高度になることが明らかとなった。MPO-ANCA 値との相関を見ると、各月齢における腎血管炎スコアと MPO-ANCA 値との間に相関関係はみられなかった。一方で、QTL 解析によって、5 ヶ月齢における腎血管炎の suggestive loci を第 3 染色体、第 4 染色体にマッピングすることかてきた。

今後 RI 系のメリットを生かし、各種膠原病病態、特に腎臓以外の血管炎の時間軸での観察ならひに病態を反映するマーカーの検索、外部環境要因の影響の評価や、RI 系を progenitor とした交配系による膠原病疾患感受性遺伝子座の検索を進めてゆく予定である。

抄録 2 1

**課題 Buerger 病に対する自己骨髄細胞移植治療**  
**平成 15 年度研究テーマ 微小循環造影法による評価**

**国立循環器病センター**  
**由谷親夫・西上和宏・知久正明**

昨年、3 例の重症 Buerger 病に対し、自己骨髄細胞移植による血管再生療法を施行し、臨床症状の著明な改善を認めた。しかし、通常の血管造影では、有意な改善は認められなかった。これは、血管再生療法により新生される血管は、微小血管が主体であるためと考えられる。また、Buerger 病における微小血管の病態についても不明な点があり、微小血管の評価法の開発が望まれている。我々は、新エネルギー産業技術総合開発機構(NEDO)の資金援助により開発された高出力の X 線源(CT 用 X 線源)と高感度の撮像系を用いた病院設置型微小血管造影装置の臨床導入を検討している。従来の血管造影装置では、250  $\mu$  m 程度の解像度であるが、この微小血管造影装置では 50  $\mu$  m までの解像度が認められた。動物の血管再生治療モデルでは、蛇行した新生血管が描出された。安全性の検討では、側定距離 1m の 20 秒照射で吸収線量は 600mSv(心臓カテーテル検査は 700-800mSv)であり、散乱線は 50cm の側定位置で 0.3mSv であることから、臨床上、許容範囲の X 線量と考えられた。倫理委員会の承認を得、現在、当施設へ移設工事中である。

## 血管炎発症に関与する CD69 分子

○鈴木和男<sup>1</sup>、長尾朋和<sup>1</sup>、中山俊憲<sup>2</sup>、大野尚仁<sup>3</sup>

<sup>1</sup>国立感染研・生物活性物質部、<sup>2</sup>千葉大学・院医・免疫、<sup>3</sup>東京薬大・薬

### 1 本年度の目的・成果概要

血管炎や腎炎での MPO-ANCA の役割を明らかにするために、血管炎モデルマウスを開発し、MPO-ANCA に関連した発症機構を解析してきた。良い RPGN の病態を示すモデルである SCG/KJ マウスは、活性化好中球が、腎炎の発症に関与することを報告した (Okawara et al, NDT 2004, in press)。また、*Candida* 成分 (CADS/CAWS) 誘導の冠状動脈炎や IFN- $\gamma$  の反応と産生が抑制されているマウス (転写因子 IRF-8/ICSBP 遺伝子欠損) は、好中球の異常と活性化状態を示し、好中球の末梢血や脾臓等への異常増加や分化異常、Gr-1<sup>+</sup>細胞の脾臓での増大と腎臓への浸潤が認められる。特に、CADS/CAWS 誘導による血管炎ではマウスの系統によりその誘導度合いに大きな差があり、それと連動するサイトカインに IRF-g, TNF-a, IL-6, IL-10 が認められており、これらのサイトカインと好中球活性化・異常化、MPO-ANCA 産生、血管炎の誘導のリンクが見えてくる。一方、血管炎誘導のこく初期の血管傷害について、イメージング解析をし、白血球のかかわりか強く示唆されてきた。

一方、IRF-8-KO マウスの解析から、脾臓における活性化 T 細胞 (CD69<sup>+</sup>) の割合も、加齢によって増加し、IFN $\gamma$  産生の抑制と活性化 CD4<sup>+</sup>CD69<sup>+</sup>細胞が、MPO-ANCA 産生に関与している可能性が示唆されている。

そこで、本年度は、活性化した T 細胞の早期活性化マーカーとして知られている CD69 分子が血小板に恒常的に発現していることに着目し、活性酸素誘導性の血小板血栓形成を指標として、血小板機能における CD69 分子の役割を *in-vivo* imaging により検討した。Wild type と CD69-KO マウスとの間で、血小板血栓によって血流が停止するまでの時間を比較した。その結果、Wild type では約 5 分で血流が停止したか、CD69-KO では形成された血小板凝集が血流によって流されやすく、血流停止まで約 10 分と有意により長い時間を要すること明らかになった。また、Wild の好中球の移入により早期化が認められた。このことから好中球表面への CD69 分子が血栓形成にかかわって傷害を誘発している可能性を示唆している。

### 2 今年度の到達状況と次年度の目標

CADS/CAWS 誘導による血管炎ではマウスの系統によりその誘導度差にかかわるサイトカインとしての IRF-g, TNF-a, IL-6, IL-10 の役割を解析し、これらのサイトカインと好中球活性化・異常化、MPO-ANCA 産生、血管炎の誘導のリンクを解明することをめさす。次年度は、これに引き続き、これらの関連を明らか

にするとともに、血管炎誘導のこく初期の血管傷害についての in-vivo イメージング解析法を確立する。

血管炎における抗内皮細胞抗体の対応抗原に関する検討 ペルオキシシドキシシン2に対する自己抗体

唐澤里恵<sup>1, 2</sup>、関根太一<sup>1</sup>、大岡正道<sup>1</sup>、三井健一<sup>3</sup>、貫名信行<sup>3</sup>、西村裕之<sup>4</sup>、尾崎承一<sup>2</sup>、西岡久寿樹<sup>1</sup>、○加藤智啓<sup>1</sup>

<sup>1</sup>聖マリアンナ医科大学 難病治療研究センター、<sup>2</sup>聖マリアンナ医科大学 リウマチ・膠原病・アレルギー内科、<sup>3</sup>理科学研究所 脳科学総合研究センター、<sup>4</sup>桐蔭横浜大学 工学部 桐蔭人間工学センター

【目的】血管炎における抗内皮細胞抗体(AECA)の病因論的役割を明らかにする目的で、その対応抗原同定を行い、同定された蛋白に対する自己抗体の病因論的あるいは診断的意義を明らかにする。【方法】ヒト臍帯静脈由来内皮細胞(HUVEC)およびHeLa細胞からそれぞれ蛋白を抽出し、それぞれ2次元電気泳動法(2DE)を用いて展開した。次にニトロセルロース膜に転写後、血管炎症候群および膠原病に伴う血管炎を呈する患者より提供された血清で、ウエスタンブロットを行い、陽性蛋白スポット、特にHeLa蛋白で陰性、HUVEC蛋白で陽性の蛋白を検出した。検出蛋白を質量分析器で質量を同定、蛋白データベースより蛋白同定を行った。同定された蛋白について組換え蛋白を作成し、抗原性を確認と臨床的意義を検討する。【結果】2DE/ウエスタンブロットでは、HUVECで陽性、HeLa細胞で陰性の蛋白が複数個検出され、AECAの対応抗原候補と考えられた。質量分析により同定された抗原のひとつはチオレトキシシンペルオシターセ2の高度相同性蛋白であり、組換え蛋白により抗原性を確認した。また、この自己抗体は血管炎を呈する疾患で高い特異性をもって検出された。【考察】プロテオミクスを用いた同手法はAECA対応抗原の検索に極めて有用である。今回報告した自己抗体は血管炎のマーカーとしての診断的価値があり、診療への応用が期待される。

## ゲノム解析による ANCA 関連血管炎の病因・病態の検討

○土屋尚之<sup>1</sup>、櫻井大祐<sup>1</sup>、川崎綾<sup>1</sup>、小林茂人<sup>2</sup>、橋本博史<sup>2</sup>、徳永勝士<sup>1</sup>

<sup>1</sup> 東京大学大学院医学系研究科人類遺伝学

<sup>2</sup> 順天堂大学膠原病内科

厚生労働省「難治性血管炎に関する調査研究班」(橋本博史班長、平成 11 ~ 13 年度)において収集された顕微鏡的多発血管炎(microscopic polyangiitis, MPA) 50 症例の解析により、これまでに、*HLA-DRB1\*0901* の有意な関連を報告した(*J Rheumatol* 2003)。本年度は、HLA 領域における一義的な疾患感受性遺伝子を見出す目的で、同じ検体群において、*HLA-DQB1* および *HLA-B* 遺伝子の検討を施行した。*HLA-DQB1\*0303* の有意な関連 ( $P=0.02$ , オッズ比 2.31, 95%信頼区間 1.13-4.72) が検出されたか、*DQB1\*0303* は *DRB1\*0901* とほぼ完全な連鎖不平衡にあり、いずれか一義的かの決定は困難であった。一方、*HLA-B* には、有意な関連が検出されなかった。この結果、HLA 領域の MPA 関連遺伝子は、*DRB1\*0901*, *DQB1\*0303* のいずれか、あるいはこれらと連鎖不平衡にある遺伝子であることが強く示唆された。

血管炎では、血管内皮細胞の活性化が病態上重要な役割を果たすことが知られている。われわれは昨年度までに、転写制御因子 Id 強制発現のみで、ヒト臍帯静脈由来血管内皮細胞(HUVEC)活性化が誘導されることを報告した。本年度は、Id が血管新生を誘導するか否か、および、RNAi による Id の抑制が HUVEC 活性化、血管新生を抑制するかどうかを検討した。HUVEC における Id の強制発現は、HUVEC に走化性、MMP2, 9 産生、管腔形成を誘導した。一方、RNAi による Id1 の抑制により、VEGF によって誘導される HUVEC 活性化と血管新生はほぼ完全に抑制された。このことから、Id は HUVEC における VEGF 応答に必須であり、将来的な創薬標的分子となりうることを示された。

# 〔VIII〕

平成15年度三班合同会議  
プログラム・抄録

厚生労働省研究班 三班合同会議  
プログラム・抄録集

日時 平成15年11月29日(土) 10:00～(9:30受付開始)  
場所 都市センターホテル7階701号室

# プログラム

- I 挨拶 10 00～10 10  
難治性血管炎に関する調査研究班 主任研究者 尾崎承一  
聖マリアンナ医科大学 内科学 リウマチ・膠原病・アレルギー内科
- II 各研究班より発表（発表時間20分、質疑応答20分）
- 1 MPO-ANCA 関連血管炎に対するシクロフォスファミト間歇静注療法  
(IVCY) vs 連日経口療法(POCY)比較前向き研究について—IVCY 施行例  
のアンケート調査結果 10 10～10 50  
免疫疾患の合併症とその治療法に関する研究班 山崎康司  
岡山大学大学院医歯学総合研究科 腎・免疫・内分泌代謝内科学
- 2 RPGN/MPA の診療指針と治療指針の今後の課題 10 50～11 30  
進行性腎障害に関する調査研究班 山縣邦弘  
筑波大学臨床医学系内科
- 3 本邦に於ける MPO-ANCA 関連血管炎の標準的治療法の確立を目指して  
—全身性血管炎の立場から— 11 30～12 10  
難治性血管炎に関する調査研究班 中林公正  
杏林大学医学部第一内科学
- III 総合討論 12 10～12 40

# 1 MPO-ANCA 関連血管炎に対するシクロフォスファミト間歇静注療法 (IVCY) vs 連日経口療法 (POCY) 比較前向き研究について-IVCY 施行例のアンケート調査結果

免疫疾患の合併症とその治療に関する研究班

腎病変に関する小委員会 委員長

岡山大学大学院医歯学総合研究科 腎・免疫・内分泌代謝内科学 榎野博史

共同研究者 同上

○山崎康司、佐田憲映

本邦における血管炎患者の特徴は欧米に比し、MPO-ANCA 陽性血管炎の頻度が高い点である。高齢者に好発する MPO-ANCA 陽性血管炎では急速進行性腎炎を呈することか多く、診断時に腎不全の高度な例、肺病変を合併する例では生命予後が不良であることが示されている。治療としては主にステロイド薬、免疫抑制薬としてシクロフォスファミト (CY) が使用されることか多く、重症例では併用により生命予後、腎生存率ともに有意に改善することが報告されているものの重篤な合併症を有する高齢者では高率に感染症を合併し、死因の第 1 位となっている。そこで重篤な臓器合併症を有する高齢者に有効かつ安全な治療法の確立が望まれる。IVCY は POCY に比較し寛解導入率にすぐれ、かつ感染症の合併率も低く有用な治療法であるが、治療中の再発率が高いことが知られ、その治療プロトコールもまちまちで一定のプロトコールが確立されていないのか現状である。免疫疾患の合併症とその治療に関する研究班において行った IVCY の適応、使用方法に関する一次アンケート調査、MPO-ANCA 陽性血管炎に対する実施症例に関する二次アンケート調査の解析結果を報告する。14 施設からの回答かあり IVCY の適応として高度の炎症か持続する、腎障害を含め臓器障害が進行性である、またステロイド減量や感染症や再発のリスクの高い例で第 1 選択とする施設か多かつた。IVCY 実施症例の集計では 27 例 (男性 10 例/女性 7 例、平均 S-Cr $3.0 \pm 3.7$ mg/dl, CRP  $7.1 \pm 5.2$ mg/dl, 肺合併症 15 例、MPO-ANCA 陽性 24 例、PR3-ANCA 陽性 3 例) に対して CY 投与量は  $530 \pm 120$ mg/body(200-750)、投与回数は 1-3 回 15 例、4-8 回 12 例、併用ステロイド投与量は  $41 \pm 12$ mg ( $0.8 \pm 0.2$ mg/kg) であつた。透析療法は 5 例に施行されているか全例離脱していた。最終的な転帰では 21 例か生存、6 例か死亡 (うち 6 ヶ月以内の死亡 3 例) であつた。CRPS-Cr の改善効果は速やかでありほぼ十分な初期治療効果か認められるか、5 例に再燃を認めている。感染症の合併のへ 13 例、出血 8 例、血栓症を 1 例に認めている。また MPO-ANCA 陽性血管炎に対する IVCY vs POCY 比較前向き研究のプロトコール案を示す予定である。

## 2 RPGN/MPAの診療指針と治療指針の今後の課題

厚生労働省進行性腎障害調査研究班RPGN分科会・日本腎臓学会RPGNの診療指針検討委員会

筑波大学臨床医学系内科 小山哲夫

共同研究者 筑波大学臨床医学系内科 ○山縣邦弘、平山侑一

急速進行性糸球体腎炎の診療指針に示された治療指針と、難治性血管炎に関する調査研究班から示された「顕微鏡的多発血管炎(MPA)の治療法」ならびに「ANCA関連血管炎の治療指針」の治療指針の主な相違点として、以下の3点か上げられる(表1、表2)

### 1) 病型分類の相違点

日腎・RPGN分科会) ANCAや抗GBM抗体等の血清マーカーにより分類し、MPO-ANCA陽性型、PR3陽性型、抗GBM抗体型に区分して記載 MPO-ANCA陽性例において腎外の血管炎病変や組織学的に血管炎を認めるMPAと腎限局の一次性pauci-immune型半月体形成性腎炎は、本質的に同一の疾患と考えられ、すべてMPO-ANCA関連RPGNとして包括した 同様にPR3-ANCA陽性一次性pauci-immune型半月体形成性腎炎、PR3-ANCA陽性MPAならびにWegener肉芽腫症を総してPR3-ANCA型RPGNと分類して、治療指針を示した 難治性血管炎班) MPA (ANCA陰性例を含む) とANCA関連血管炎の区分がある MPAの一部としてANCA関連血管炎が分類されている またPR-3ANCA陽性で腎症候があれば、すべてWegener肉芽腫症疑い例となる

### 2) 重症度分類の相違点

日腎 RPGN分科会) 臨床所見をスコア化し、重症度I~IVに分類  
難治性血管炎班) 全身型、肺腎型、RPGN型、腎限局型 (RPGNを除く)、肺限局型 (肺出血を除く) に分類

### 3) 治療内容の相違点

別表1, 2参照

#### ①MPO-ANCA型RPGN (日腎 RPGN分科会案) とMPA/ANCA関連血管炎 (難治性血管炎班案) について

- ア) 難治性血管炎班の案では、MPAの治療法として、ステロイドの多量投与と免疫抑制薬の併用療法を基本とするという記載と同時に、ANCA関連血管炎の治療指針が示されており、ANCA関連血管炎の治療指針は、日腎・RPGN分科会案と大きな差異はない
- イ) 日腎・RPGN分科会案とANCA関連血管炎の治療指針の最も大きな相違点は病型分類にあり、この点の整理、改訂が必要
- ウ) その他の相違点
  - (ア) 初期治療のOCS 0.6~0.8mg/kg/day 0.6~1.0mg/kg/day
  - (イ) 初期治療のCY 25-100mg/day 50-100mg/day
  - (ウ) 初期治療のIVCY 0.5~1.0g/m<sup>2</sup>/day/月 0.5~0.75g/m<sup>2</sup>/day/4週
  - (エ) 維持療法の記載が日腎 RPGN分科会案には少なく、難治性血管炎班案には詳細がある

#### ②PR3-ANCA型RPGN(日腎・RPGN分科会案) とWegener肉芽腫症 (難治性血管炎班案) について

- 日腎・RPGN分科会案を難治性血管炎班案の全身型と比較するとその差異は少ない
- ア) 日腎 RPGN分科会案には初期治療にMP療法を加えた点、IVCYについて言及した点異なる
  - イ) 難治性血管炎班案には維持療法にも詳細な治療法の設定がある

当日は日腎・RPGN分科会案作成の根拠となったデータをお示し致します

以上の相違点について、統一化のための議論をお願いできればと思っております

### 3 本邦に於ける MPO-ANCA 関連血管炎の標準的治療法の確立をめざして —全身性血管炎の立場より—

厚生労働省「難治性血管炎調査研究班」

中・小型血管炎分科会（主任研究者 尾崎承一教授）

中林公正、吉田雅治、吉田俊治、小林茂人、津坂憲政、山田秀裕、湯村和子

目的 本邦で中・小型血管に全身性の血管炎を来す患者としては、抗 MPO 抗体が関与する MPO-ANCA 関連血管炎が大多数を占めている。この疾患に対する医療として、ステロイド薬と cyclophosphamide(CY)が使用されている。しかし、CY の投与方法、投与量に関しては、一定の所見が得られていないのが現状である。そこで、今回難治性血管炎班としては、従来の全身性血管炎調査研究班の成績をふまえて、疾患症例を重症度の観点から 3 subsets に分類した。そして、夫々の subsets に対しての最適と思われるステロイドの投与量と CY の投与方法、投与量の設定を試みた。

方法 MPO-ANCA 関連血管炎の生命予後を考察し、重症例、最重症例、軽症例の 3 subsets に分類した。最重症例とは、治療が遅滞なく適切に施行されない場合に死亡に至る症例である。重症例とは、肺や腎、消化管などの重要な臓器障害により、治療が適格に施行されない場合に死亡する危険のある症例である。軽症例とは、重要な臓器障害が著明ではなく、中等量以下のステロイド薬で治療可能な症例である。重症例には、全身性血管炎型（3 臓器以上の障害を有する）、肺腎型（限局性肺泡出血又は広範囲間質性肺炎と腎炎を合併する）、RPGN 型が存在した。最重症例には、び慢性肺泡出血型、重症例の治療抵抗型、抗 GBM 抗体併存陽性型が存在した。軽症例には、RPGN を呈しない腎限局型、肺線維症型、その他型（筋・関節型、軽症全身型、末梢神経炎型など）が存在した。

治療法 寛解導入療法と維持療法とに分けた。

寛解導入法 1 重症例，MP SL パルス療法又は PSL 0.6~1.0mg/kg/日て治療し、4 週間以内に IVCY 0.5~0.75g/m<sup>2</sup> 又は経口 CY 0.5~2.0mg/kg/日を開始する。血清 Cr ≥ 1.8mg/dl や 75 歳以上の高齢者では、IVCY、CY の投与量を 75~50%に減量する。パルス後の PSL 投与量は PSL の経口投与量に準ずる。IVCY の投与間隔は 1×/3~4 週間とする。総投与回数は 3~12 回とする。経口 CY 投与は、3~6 ヶ月間とする。初期投与量を 1 ヶ月以上続け、以後病状に応じて漸減する。Bakter 2T/日を週 2 日予防的に投与する。2 最重症

例，重症例と同様に IVCY/CY と PSL で治療を施行する。同時に血漿交換を 3~4 回併用する。3 軽症例，PSL0.3~0.6mg/kg/日を経口投与する。CY は適宜併用する。以上の治療により寛解導入する。維持療法 寛解導入後は、PSL10~5mg/日で再燃に注意して経過観察する。血管の搾取及び血栓形成に関しては、血管拡張剤、血栓溶解剤などを投与する。

考察並びに結語 以上の治療により、生命予後、再燃率、疾患活動性（BVAS）、血管炎後遺症（VDI）などか、どのような状態になるかを検討する。そして、従来成績と比較検討し、もし差異が存在する場合、その原因か何故に存在するかを検索する。

厚生労働科学研究費補助金  
難治性疾患克服研究事業  
難治性血管炎に関する調査研究  
平成15年度 総括・分担研究報告書  
発行 平成16年3月31日  
厚生労働省難治性疾患克服研究事業  
難治性血管炎に関する調査研究班  
主任研究者 尾崎 承一  
神奈川県川崎市宮前区菅生 2-16-2  
聖マリアナ医科大学リウマチ 膠原病・アレルギー内科  
電話 (044) 977-8111 (代表)

印刷 アサヒ写真工業株式会社  
〒105-0003 東京都港区西新橋 3-25-3 白樺ビル  
TEL 03-3434-0635 FAX 03-3434-8385