

の RPGN 症例の実態調査を行った。アンケート調査をデータベース化し、我が国の RPGN 症例の病型、臨床症状、検査所見、治療内容、予後を検討した。特に当初集積された 715 例を元に「急速進行性腎炎症候群の診療指針」を公表前後の RPGN 症例の予後の変化を中心に検討を行った。

(研究の倫理面への配慮)

尚、本全国アンケート調査に当たっては、「疫学研究に関する倫理指針平成 14 年 6 月 17 日」に則り、筑波大学医の倫理委員会(平成 15 年 9 月 29 日付け通知番号 6 号)により、承認を受けた後に実施された。

## C. 結果

### 1) 我が国の RPGN 症例の現状

これまで集積された我が国の RPGN 症例の年度別患者数を図 1 に示す。発症年度(アンケート回答施設初診日)は 1996 年度 155 名が最も多く、総計 1342 例の RPGN 症例が集積された。表 1 に集積された 1342 例の病型別分類、性別、年齢を示す。症例数は pauci-immune 型一次性半月体形成性腎炎が 40.2%、顕微鏡的多発血管炎(microscopic polyangitis)が 18.1%を占め、次いで SLE 4.6%、抗糸球体基底膜 (GBM) 抗体型一次性半月体形成性腎炎 4.4%の順であった。性別では、pauci-immune 型一次性半月体形成性腎炎、MPA、SLE とも女性に多いものの、Wegener 肉芽腫症、免疫複合体型一次性半月体形成性腎炎などは男性に多かった。平均年齢は MPA で 65 才を超

え、pauci-immune 型一次性半月体形成性腎炎でも 63.1 歳であったが、同様の腎病理組織を示す Wegener 肉芽腫症では、平均年齢 46.3 歳と明らかに差があった。また MPA での最若年症例は 5 歳、pauci-immune 型一次性半月体形成性腎炎では 9 歳と小児発症例もまれながら存在する。これらの傾向は以前の 715 例での検討と同様の傾向であった。

血清マーカー別の症例数を表 2 に示す。MPO-ANCA 単独陽性例が全体の 55.5%を占め、他の血清マーカーとの同時陽性例を含めると全症例の 60%以上で MPO-ANCA が陽性であった。抗 GBM 抗体単独陽性例は 5.0%、次いで PR3-ANCA 単独陽性例 3.3%の順であった。

図 2 に治療開始時血清クレアチニンの推移を示す。1994 年以前の治療開始時血清クレアチニンは平均 5mg/dl 以上を示していたが、2002 年以降の症例では平均で 4mg/dl 未満まで低下しており、早期発見、早期治療開始がなされていることが明らかとなった。

図 3 に、全症例の発症時期を RPGN の全国アンケート調査公表以前の 1998 年以前の症例、1999 年～2001 年までの症例、RPGN の診療指針の発刊以降の 2002 年以降の症例の 3 群に分け、腎予後、生命予後について検討した。6 ヶ月時点での腎生存率は 1998 年以前 69.7%、1999-2001 年 76.5%、2002 年以降、78.9%と近年有意な腎予後の改善のあることが明らかとなった ( $p=0.028$ )。また治療開始から 6 ヶ月

間の生存率については 1998 年以前 77.5%、1999-2001 年 80.4%、2002 年以降、86.0%で改善の傾向は認めるものの有意差はなかった ( $p=0.1689$ )。また死亡患者の死亡原因における感染症の比率 (図 3) は、1999-2001 年に若干の低下を認めるものの、2002 年以降の症例でも死亡患者の 63.6%が感染症であり、日和見感染には引き続き十分な注意が必要であることが明らかとなった。

## 2) MPO-ANCA 型 RPGN での検討

そこで本研究班での予後の変化を明確に比較するために、我が国で最も多い病型である、MPO-ANCA 陽性 RPGN の中で MPO-ANCA 単独陽性で pauci-immune+MPA について検討した。対象の平均年齢、治療開始時クレアチニン、初期治療時の体重あたり経口 PSL 投与量を図 4 に示す。患者の平均年齢は 1998 年以前では 63.4 歳であったものが、1999-2001 年では 65.4 歳になり、2002 年以降では 68.0 歳と有意に平均年齢の増加が認められた。同時に治療開始時血清クレアチニンは 1998 年以前では 5.11mg/dl であったものが、1999-2001 年では 4.18mg/dl に有意に低下し、2002 年以降では 3.85mg/dl と有意な低下が認められた。初期治療での経口 PSL 投与量は 1998 年以前では 0.84mg/kg/day であったものが、1999-2001 年では 0.75mg/kg/day になり、2002 年以降では 0.71mg/kg/day と有意に投与量の減少が認められた。以上の様な各期別の状況でありながら、腎機能予後については、6 ヶ月、

12 ヶ月とも 1998 以前に比べ、1999 年以降は有意に改善していた。1999-2001 年と 2002 年以降の間では腎機能予後には差がなかった (図 5)。生命予後についても同様に 1998 年以前に比べ 1999-2001 年、2002 年以降とも有意な改善が認められた (図 6)。

治療開始時の血清クレアチニン、年齢、CRP、肺病変の有無により算出される臨床重症度分類 (図 7) は、簡便な RPGN の生命予後予想に有用であることを示し、この重症度分類を基に治療法の方角性を示してきた。図 8 に臨床重症度毎の年代別の施行された初期治療法を示す。2002 年以降の症例では臨床重症度 I において、ステロイドパルス療法 (MP) +経口ステロイド (OCS) あるいは MP+OCS+免疫抑制薬 (IS) での治療のみとなり、臨床重症度 III では MP+OCS の頻度が減少し、OCS 単独あるいは MP+OCS+IS を選択する症例の増加など、症例に応じた治療法を選択がなされていることが明らかとなった。また症例数少ないものの、最も予後不良である臨床重症度 IV においても MP+OCS あるいは OCS+IS など治療法を選択特に免疫抑制薬の投与やステロイドパルス療法の施行において工夫が行われていることがうかがわれた。その結果、6 ヶ月生存率はすべての臨床重症度において近年の改善が認められた (図 9)。

## D. 考察

平成元年以降の RPGN 症例 1342 例について、病型別頻度、病型別血清マー

カーを検討した。我が国の RPGN はこれまでの715例を用いた検討と同様の病型頻度であった。また血清マーカーについても MPO-ANCA 陽性例が RPGN 症例全体の 60%以上を占め、我が国の RPGN においてはきわめて高頻度であった。

本分科会のこれまでの検討から、我が国の RPGN 症例の腎予後、生命予後ともきわめて不良であり、RPGN の予後改善のためには、RPGN の早期発見の重要性を指摘し、RPGN 早期発見のための診断指針を提唱してきた。また RPGN 症例の死因の約 50%が感染症の死亡であること、経口プレドニン投与量の多い症例で予後不良例が多発することから、よりマイルドな治療法の必要性を報告してきた。

今回の 1342 例の検討において、治療開始時の血清クレアチニンが 1999 年以降有意に低下しており、早期発見早期治療開始がなされていることが明らかとなった。その結果、RPGN 全体において腎機能予後の有意な改善を認めた。

さらに最も症例数の多い MPO-ANCA 型 RPGN に限ると、患者平均年齢の増加、初期治療における経口ステロイド投与量の有意な減少にもかかわらず、生命予後、腎機能予後の有意な改善を認めた。

2002 年に刊行した「急速進行性腎炎の診療指針」においては、臨床重症度分類と患者年齢、透析の有無を考慮した治療方法を提唱した。今回の MPO-ANCA 型 RPGN の初期治療内容につ

いては、臨床重症度 I におけるステロイドパルス療法や免疫抑制薬の投与、臨床重症度 II、III におけるステロイド単独例など、症例により治療法の強弱に工夫がなされていることが明らかとなった。しかしながら 2002 年以降の症例数は、今回の解析対象の中では比較的少数であり、今後の再調査により、治療指針の検証を継続する必要性が示唆された。

## E. 結論

本分科会の全国主要腎疾患診療施設からのアンケート調査により 1342 例の RPGN 症例を集積した。

- ・治療開始時の血清クレアチニンは近年有意に低下し、早期発見がなされていることが明らかとなった。

- ・早期発見の結果、腎予後の有意な改善が明らかとなった。

- ・最も症例数の多い MPO-ANCA 型 RPGN では本分科会での全国調査を公表以降、治療開始時血清クレアチニンの有意な低下、初期治療における経口ステロイド投与量の有意な減少を認めた。その結果、生命予後、腎予後に有意な改善を認めた。

尚、本研究の遂行にあたり、膨大な量のアンケート調査にご協力いただいた施設(表 4)の方々に感謝致します。

## F. 健康危険情報

特になし

## G. 知的所有権の出現登録状況

なし

## H. 研究発表

### 1. 論文発表

#### 原著

1. Usui J, Kanemoto K, Tomari S, Shu Y, Yoh K, Mase K, Hirayama A, Hirayama K, Yamagata K, Nagase S, Kobayashi M, Nitta K, Horita S, Koyama A, Nagata M. Glomerular crescents predominantly express cadherin-catenin complex in pauci-immune-type crescentic glomerulonephritis. *Histopathology* 2003; 43(2): 173-179.
2. Hirayama K, Kobayashi M, Hashimoto Y, Usui J, Shimizu Y, Hirayama A, Yoh K, Yamagata K, Nagase S, Nagata M, Koyama A. Treatment with the purine synthesis inhibitor mizoribine for ANCA-associated renal vasculitis. *American Journal of Kidney Diseases* 2004; 44(1): 57-63.
3. Yamagata K, Hirayama K, Mase K, Yamaguchi N, Kobayashi M, Takahashi H, Koyama A, Apheresis for MPO-ANCA-associated RPGN: Indications and Efficacy: Lessons learned from Japan Nationwide Survey of RPGN. *Journal of Clinical Apheresis* 2005, *in press*
3. 平山浩一、山縣邦弘、小山哲夫. 急速進行性腎炎の治療指針. *Medical Practice* 2002; 19 (3): 459-465.
4. 小山哲夫、平山浩一. 急性・急速進行性腎炎症候群. *日本内科学会雑誌* 2002; 91 (5): 113-117.
5. 平山浩一、小山哲夫. 急速進行性糸球体腎炎. *内科* 2002; 89 (6): 1200-1206.
6. 平山浩一、小山哲夫. ANCA 関連腎炎症候群. *臨床と研究* 2002; 79 (7): 1119-1125.
7. 平山浩一、小山哲夫. 腎疾患治療薬マニュアル. 急速進行性腎炎症候群. *腎と透析* 2002; 53 (増刊号): 117-122.
8. 山縣邦弘, 小山哲夫, 【腎疾患 state of arts】 主要腎疾患 現況・病態・診断・治療 急速進行性腎炎(半月体形成性腎炎), *医学のあゆみ別冊腎疾患—state of arts 2003-2005*, 2003, Page202-205
9. 山縣邦弘, 小山哲夫, 【腎疾患 state of arts】 治療をめぐる最近の進歩 アフェレーシス療法, *医学のあゆみ別冊腎疾患—state of arts 2003-2005*, 2003, Page260-263
10. 山縣邦弘、小山哲夫, 血管炎からみた半月体形成性腎炎の治療法—今後の展望, *医学のあゆみ*, 2003, 206(2), 153-155
11. 平山浩一、小山哲夫. 急速進行性糸球体腎炎. *診断と治療* 2003; 91 (3): 481-485.
12. 平山浩一、小山哲夫. 内科キーワード「急速進行性糸球体腎炎」. *内科* 2003; 91 (6): 1137-1138.

#### 総説

1. 山縣邦弘、小山哲夫, 急速進行性糸球体腎炎, *検査と技術*, 2002, 30(2); 100-105
2. 平山浩一、山縣邦弘、小山哲夫. 本邦臨床統計集(3). 急速進行性糸球体腎炎. *日本臨牀* 2002; 60(増刊号):

13. 平山浩一、小山哲夫. RPGN の診療指針. 腎臓 2003; 26 (1): 11-17.
  14. 小山哲夫、山縣邦弘、平山浩一、山口直人. 急速進行性腎炎の臨床. 日本内科学会雑誌 2003; 92 (9): 1824-1831.
  15. 山縣邦弘、小山哲夫, 一次性半月体形成性腎炎, 腎と透析, 2004, 56(3), 329-332
  16. 平野優子、山縣邦弘、小山哲夫, 急速進行性糸球体腎炎, 臨床透析, 2004, 20(6):615-619
  17. 平山浩一、小山哲夫. グッドパスチャー症候群. 臨床看護 2004; 30(6): 904-909.
  18. 平山浩一、山縣邦弘、小山哲夫. 急速進行性糸球体腎炎. 日本内科学会雑誌 2004; 93(5): 896-905.
  19. 平山浩一、小山哲夫. 急速進行性糸球体腎炎. 腎と透析 2004; 56(5): 612-615.
  20. 平山浩一、小山哲夫. 急性糸球体腎炎. 臨床医 2004; 30 (増刊号): 993-995.
  21. 海老原至、平山浩一、小山哲夫. 急速進行性腎炎症候群 臨床医 2004; 30 (7): 1481-1484.
- 著書
1. 山縣邦弘、小山哲夫, 特発性半月体形成性腎炎, 腎疾患最新の治療 2002-2004、飯野靖彦、榎野博史、二瓶宏編, 2002, 南江堂、94-96
  2. 山縣邦弘、小山哲夫, 急速進行性糸球体腎炎, 専門医がすすめる最新処方 128, 2002, 総合医学社 今月の治療別冊 S192-193
  3. 平山浩一、小山哲夫: 抗糸球体基底膜抗体型急速進行性糸球体腎炎と Goodpasture 症候群. 下条文武、内山聖、富野康日己編. 専門医のための腎臓病学. 東京: 医学書院, pp. 176-183、2002.
  4. 平山浩一、小山哲夫: 急速進行性糸球体腎炎・ANCA 関連腎炎の発症頻度. 富野康日己、秋葉隆編. EBM 腎臓病の治療 2003-2004. 東京: 中外医学社、pp. 38-46、2003.
  5. 平山浩一、小山哲夫: 第4章 慢性腎不全の管理・治療. 急速進行性糸球体腎炎の治療. 佐々木 成編. 新しい診断と治療の ABC. 11 巻 慢性腎不全. 東京: 最新医学社、pp. 158-167、2003.
  6. 平山浩一、小山哲夫: ANCA 関連腎炎. 1. 副腎皮質ステロイド薬. 吉村吾志夫、南学正臣編. 臨床に直結する腎疾患治療のエビデンス. 東京: 文光堂、pp. 98-101、2003.
  7. 山縣邦弘、小山哲夫, 急速進行性糸球体腎炎 (RPGN), 急性血液浄化療法の進歩、日本臨床増刊号「血液浄化療法上」, 2004, 412-416
  8. 山縣邦弘、小山哲夫, 急速進行性糸球体腎炎, 腎臓ナビゲーター, 2004, 136-137
  9. 平山浩一、小山哲夫: Goodpasture 症候群. 富野康日己編. 図解 腎臓内科学テキスト. 東京: 中外医学社、pp. 113-119、2004.
  10. 平山浩一、小山哲夫: ANCA 関連腎炎. 富野康日己編. 図解 腎臓内科学テキスト. 東京: 中外医学社、pp. 120-125、2004.
  11. 山縣邦弘、小山哲夫, 急速進行性糸球体腎炎, 先端医療シリーズ 31 腎臓病 診断土地量の最前線, 2005, 70-75 先

端医療技術研究所 東京

12. 平山浩一、小山哲夫：急速進行性腎炎症候群。内科疾患診療マニュアル。東京：中外医学社、2005 (in press).

## 2. 学会発表

1. 臼井丈一，金本勝義，泊真介，舒宇静，長田道夫，室かおり，楊景堯，山縣邦弘，永瀬宗重，小山哲夫”，ヒト半月体構成細胞における cadherin-catenin 発現の組織学的検討，第 45 回日本腎臓学会総会，2002，5 月 大阪
2. 甲斐平康、山縣邦弘、室かおり、平山暁、楊景堯、平山浩一、永瀬宗重、小山哲夫、河合弘二、赤座英之、長田道夫，腎細胞癌免疫療法中に急速進行性糸球体腎炎 (RPGN) が出現し二重膜濾過血漿交換療法 (DFPP) 単独療法が奏効した一例，第 22 回日本アフェレーシス学会学術大会，2002，6 月、札幌
3. 山縣邦弘，平山浩一，間瀬かおり，清水芳男，平山暁，楊景堯，永瀬宗重，山口直人，小林正貴，小山哲夫”，高齢発症急速進行性腎炎の病型と予後，第 100 回日本内科学会講演会，2003、福岡
4. 小山哲夫，山縣邦弘，平山浩一，山口直人”，急速進行性糸球体腎炎の臨床，第 100 回日本内科学会講演会，2003，福岡
5. 小山哲夫、山縣邦弘，平山浩一，山口直人，小林正貴，間瀬かおり”，医学・医療の進歩を世界へ向けて 注目される疾患の病因・病態と治療 進行性腎障害の病態と治療 急速進行性糸球体腎炎の診断と治療，26 回日本医学会総会，2003，福岡
6. 関正則，山縣邦弘，平山浩一，間瀬かおり，富田知栄，後藤達宏，飯塚正，鈴木理志，菊地博，山口直人，小林正貴，小山哲夫”，肺胞出血を伴う急速進行性腎炎 (肺腎症候群) の臨床的検討，第 46 回日本腎臓学会総会，2003，東京
7. Kunihiro Yamagata , Akio Koyama,Apheresis in Rapidly progressive glomerular nephritis,10th Congress of World Apheresis Association and 25th annual meeting of American Society for Apheresis,2004,"Miami, May 8th"
8. Masahiro Hagiwara, Kunihiro Yamagata, Yuko Hirano, Mariko Inoue, Jouichi Usui, Yoshio Shimizu, Aki Hirayama, Kaori Mase, Keigyo Yoh, Kouichi Hirayama, Satoshi Suzuki, Masaki Kobayashi and Akio Koyama ",Efficacy of apheresis therapy on MPO-ANCA type rapidly progressive glomerulonephritis ; a prospective study,10th Congress of World Apheresis Association and 25th annual meeting of American Society for Apheresis,2004,"Miami, May 7th"
9. 平山浩一，小林正貴，清水芳男，平山暁，楊景堯，山縣邦弘，永瀬宗重，長田道夫，小山哲夫”，抗好中球細胞質抗体関連腎炎の維持療法におけるミゾリビンの有用性，日本腎臓学会総会，2004，宇都宮
10. 小山哲夫，山縣邦弘，平山浩一”，MPO-ANCA 関連 RPGN，日本腎臓学会東

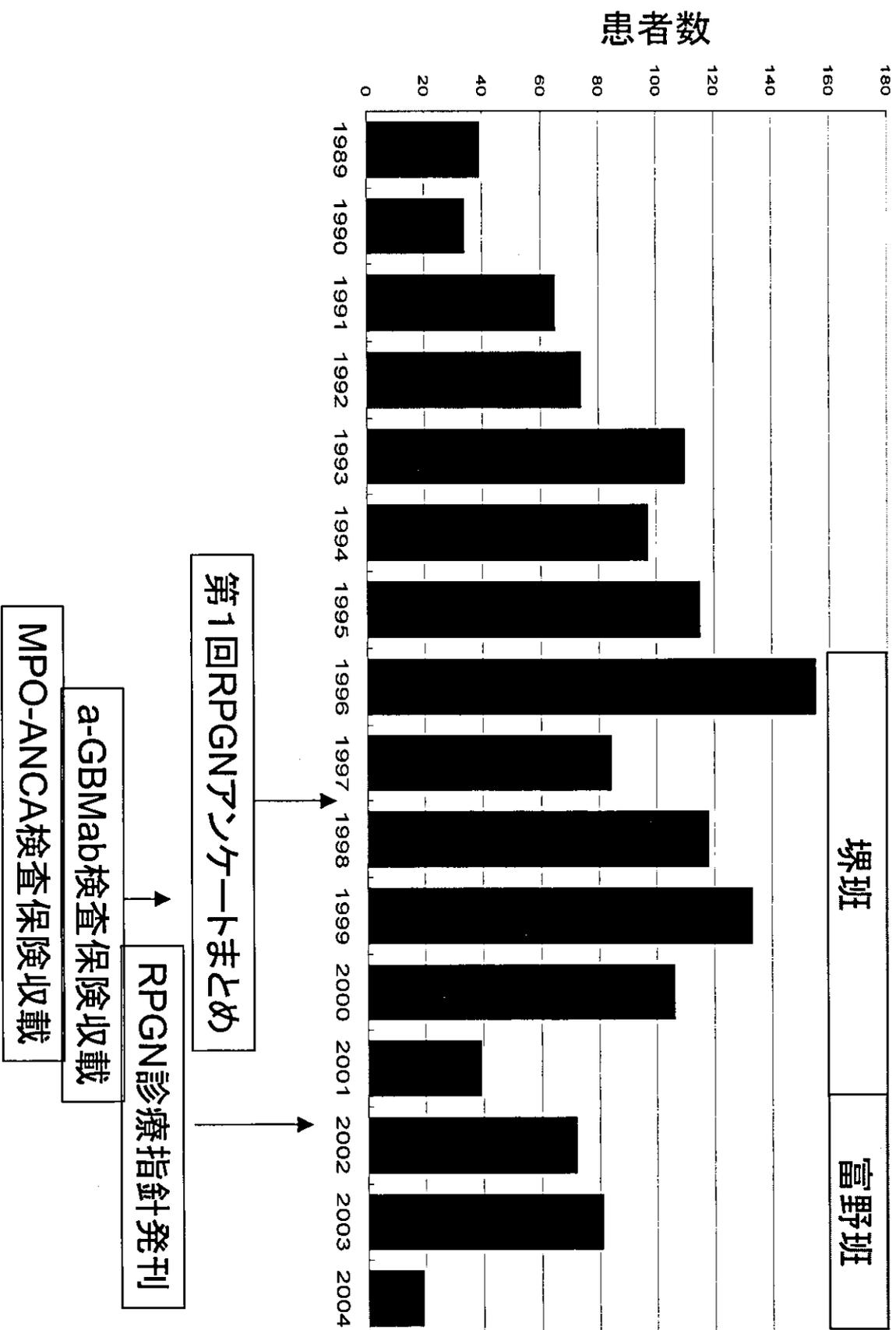
部部会, 2004, 東京

11. 平野優子, 関正則, 井上真理子, 荒川洋, 萩原正大, 高田健治, 清水芳男, 平山暁, 楊景堯, 平山浩一, 山縣邦弘, 永瀬宗重, 菊池博, 小山哲夫, 脳出血を併発した抗 GBM 抗体型 RPGN の 1 例, 日本腎臓学会東部部会, 2004, 東京

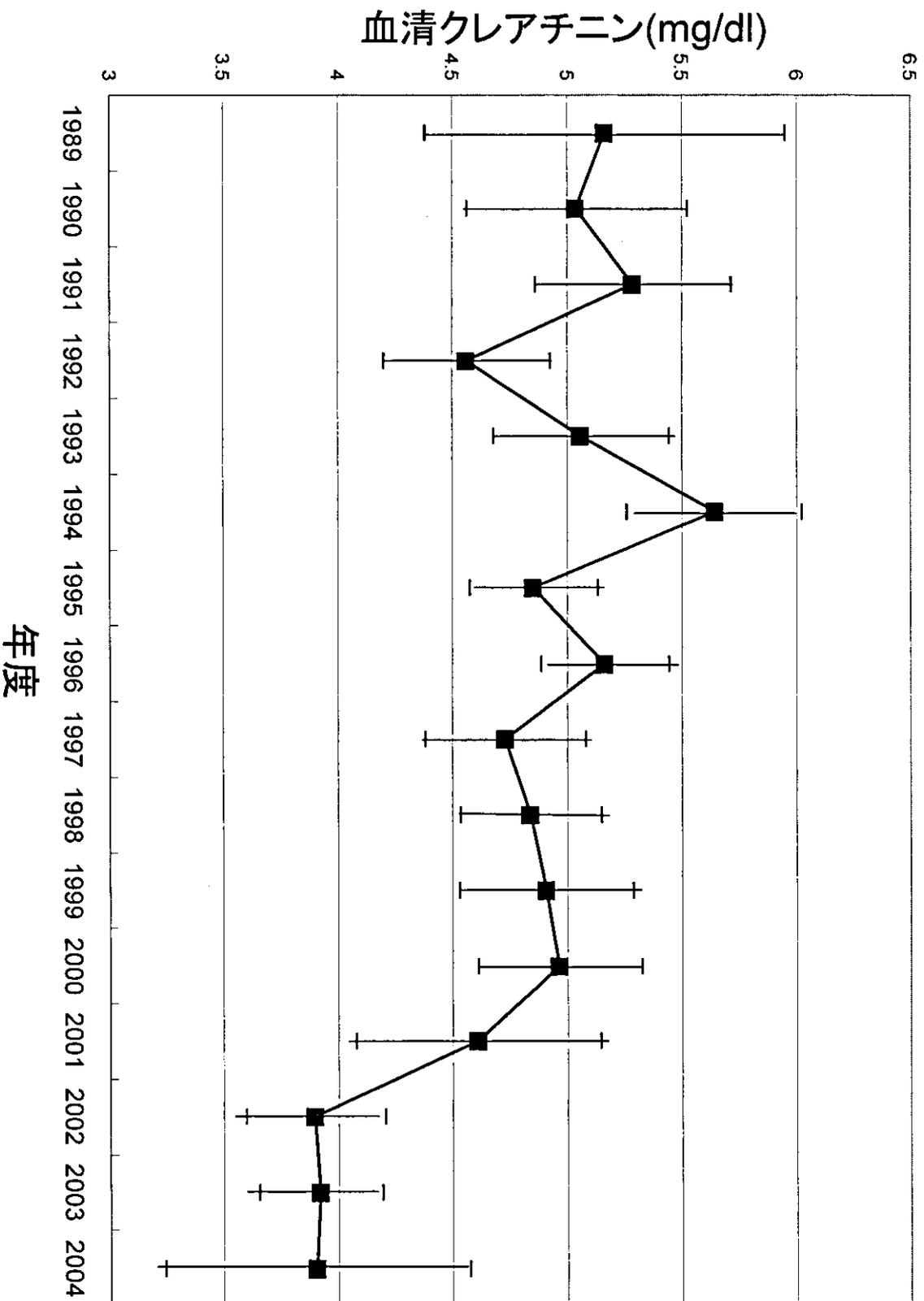
表1

診断	分類名	MPO-ANCA	PR3-ANCA	a-GBM	MPO+PR3	MPO+a-GBM	MPO+PR3+a-GBM	PR3+a-GBM	negative	Unknown	
一次性 1. Cr-GN	抗GBM抗体型Cr-GN	1	0	49	0	3	1	2	3	0	
	免疫複合体型Cr-GN	11	2	0	0	0	0	0	18	2	
	pauci Cr-GN	414	10	1	31	6	2	1	72	3	
	混合型Cr-GN	13	0	0	0	10	0	0	0	0	
	不明一次Cr-GN	9	1	0	1	1	0	0	9	0	
	膜性腎症	0	0	0	0	0	0	0	11	1	
	膜性増殖性糸球体腎炎	1	0	0	0	0	0	0	1	0	
	IgA腎症	2	1	0	0	0	0	0	31	1	
	非IgA腎症	1	0	0	0	0	0	0	5	0	
	その他一次性Cr-GN	1	0	0	0	0	0	0	0	1	
	Goodpasture症候群	0	0	15	0	5	1	0	0	0	
	SLE	12	1	0	0	0	0	0	0	46	3
	Wegener肉芽腫症	4	19	0	3	0	0	0	0	6	0
全身性	MPA	198	3	1	9	2	3	0	24	3	
	その他の壊死性血管炎	8	1	0	0	0	0	0	1	1	
	紫斑病性腎炎	2	0	0	0	0	0	0	21	1	
	クリオグロブリン血症	0	1	0	0	0	0	0	5	0	
	慢性関節リウマチ	10	2	0	1	0	0	0	13	1	
	悪性腫瘍	1	0	0	0	0	0	0	1	0	
	その他の全身性疾患	11	1	0	0	0	0	0	21	0	
	感染症										
	溶連菌感染後急性糸球体腎炎	0	0	0	0	0	0	0	8	2	
	膿瘍	0	0	0	0	0	0	0	2	0	
	C型肝炎	0	0	0	0	0	0	0	0	1	
	その他の感染症	0	0	0	0	0	0	0	16	0	
	薬剤性										
薬物	5	0	0	1	1	0	0	0	2	0	
その他											
他	2	1	0	0	0	0	0	0	11	0	
不明											
不明											
不明											
合計		745	44	67	48	29	7	3	352	47	

# 図1 年度別RPGN症例数



# 図2 年度別治療開始時S-Cre



# 図3

感染症による死亡の比率

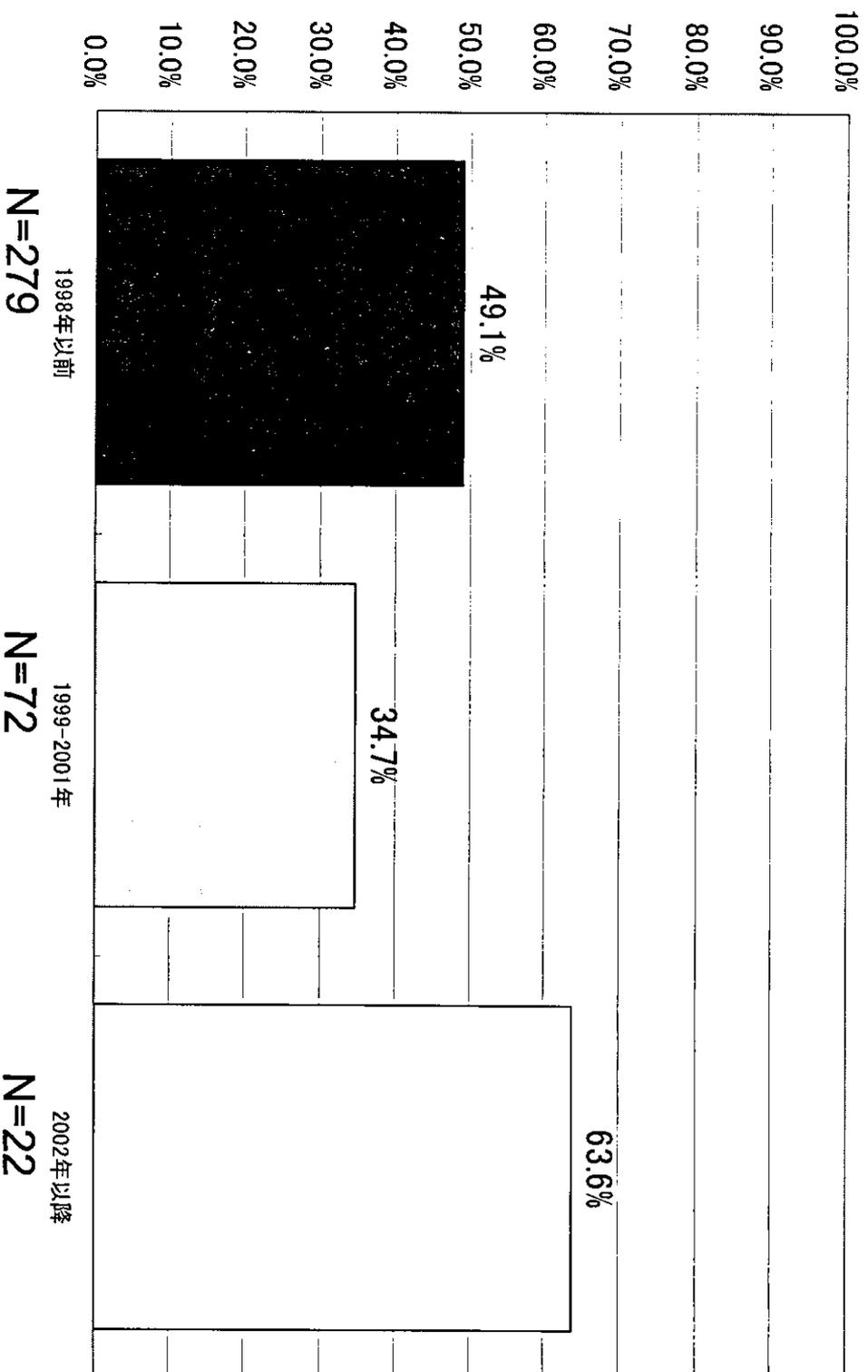
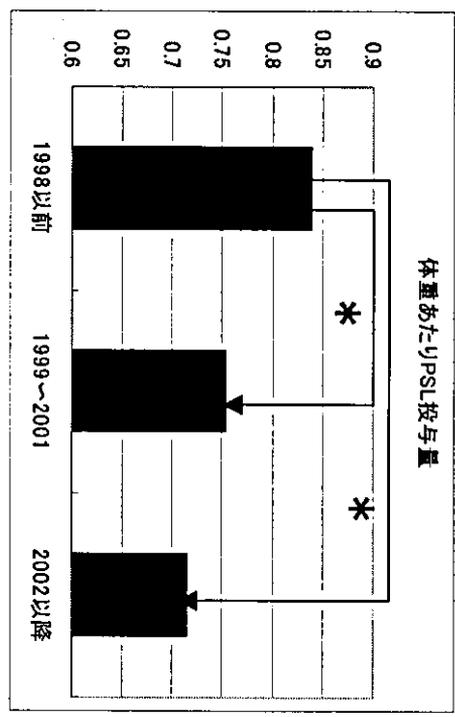
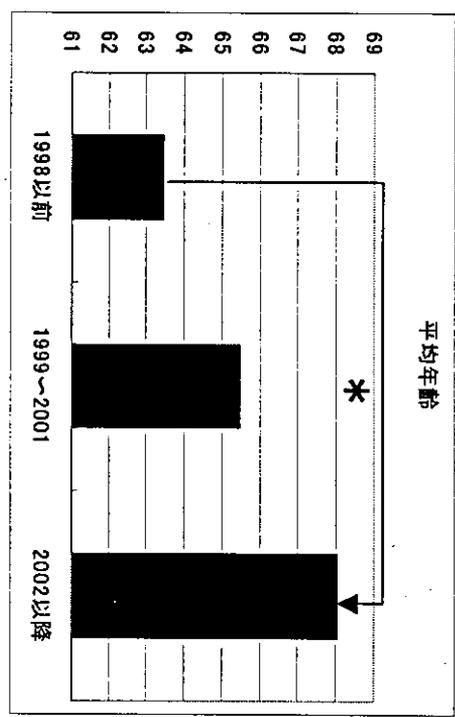
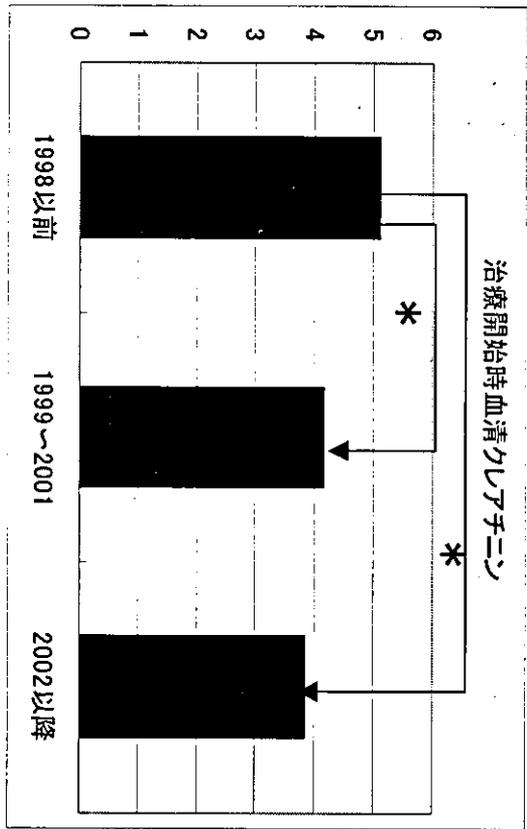


図4 MPO-ANCA型RPGNの症例数、年齢、治療開始時血清クレアチニン、初期治療時の体重あたりPSL投与量の推移

MPO-ANCA陽性のpauci-immuneおよびMPA

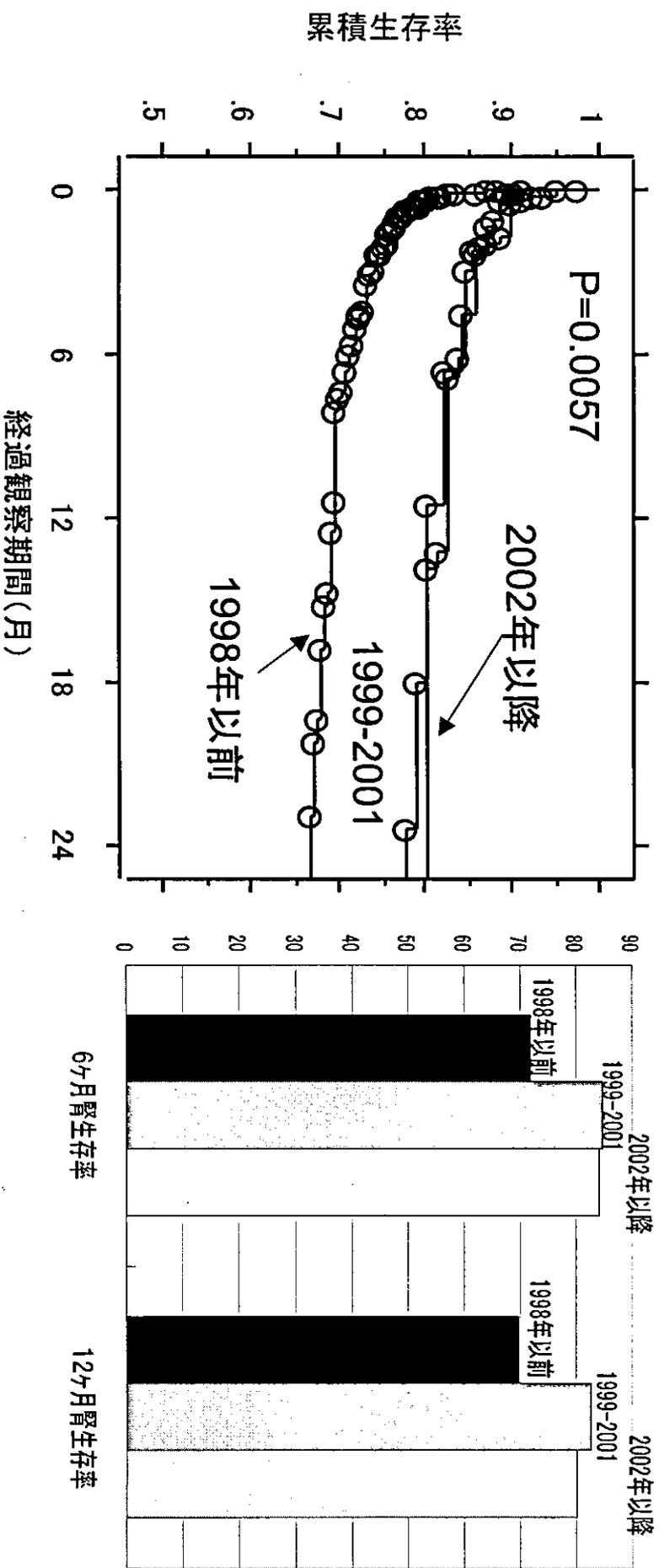
n=612

年度	1998年以前	1999-2001	2002年以降	計
症例数	386	143	83	612

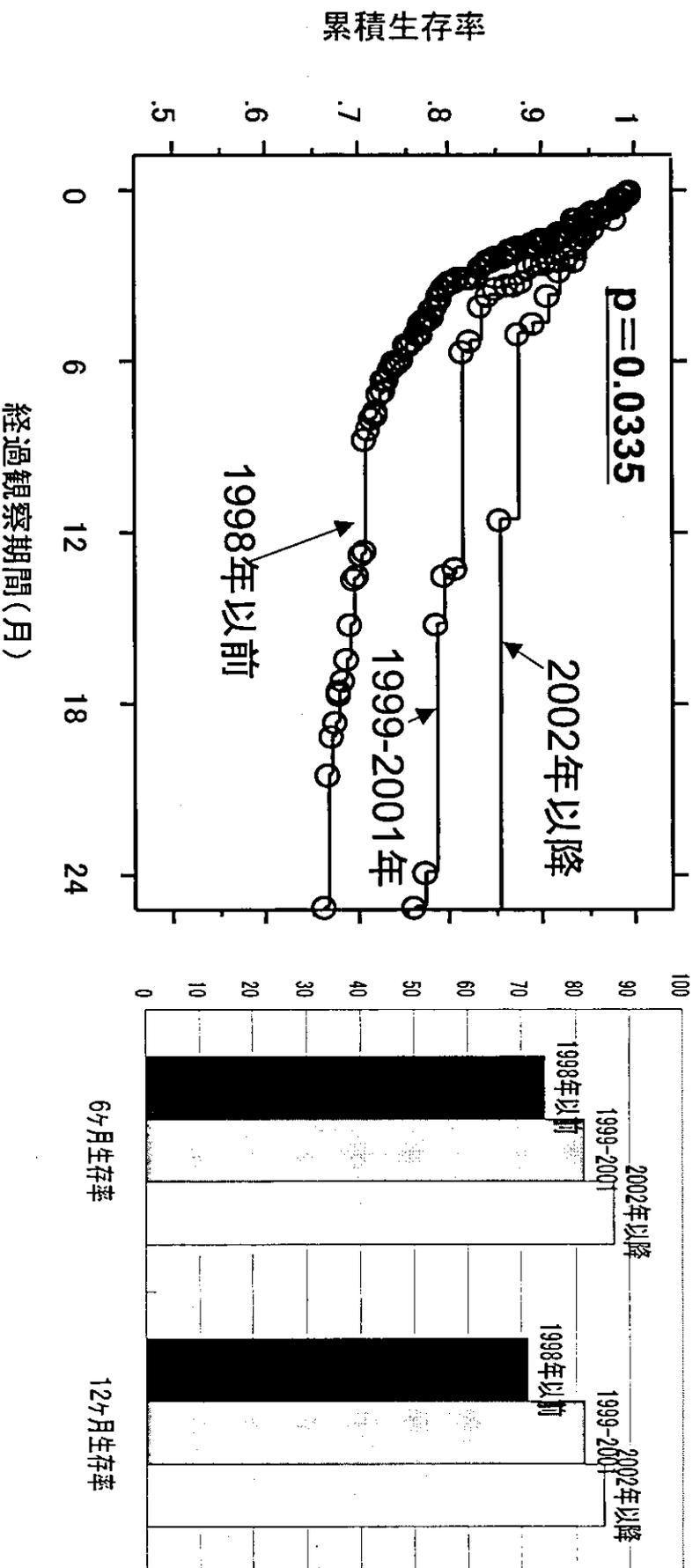


\* ; p < 0.05

# 図5 発症期別腎予後 (MPO-ANCA型)



# 図6 発症期別生命予後 (MPO-ANCA型)



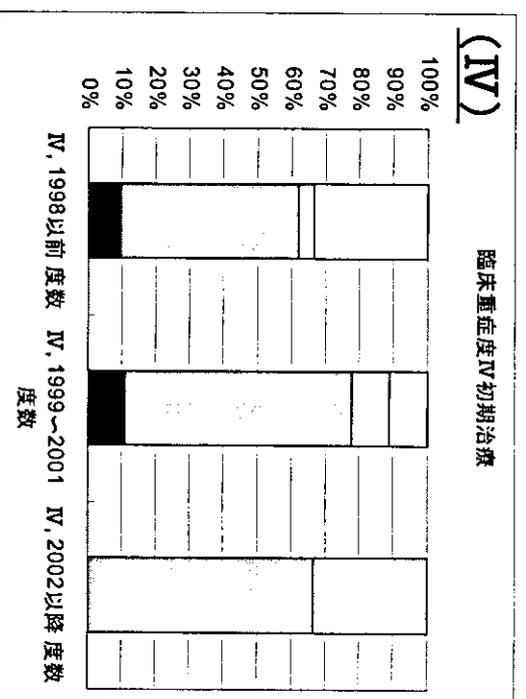
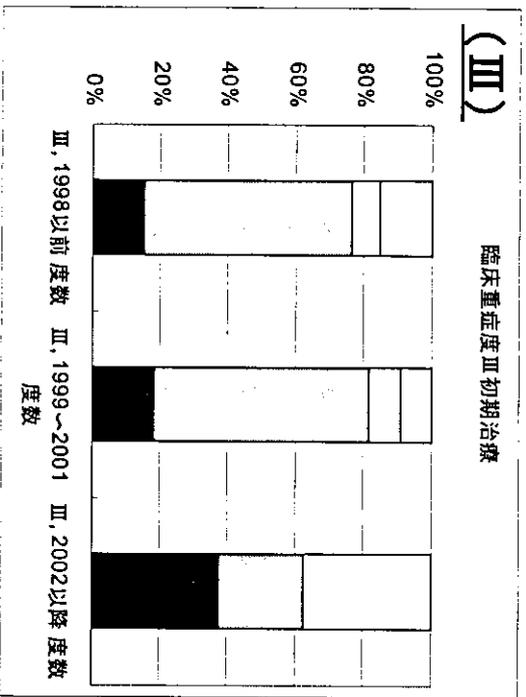
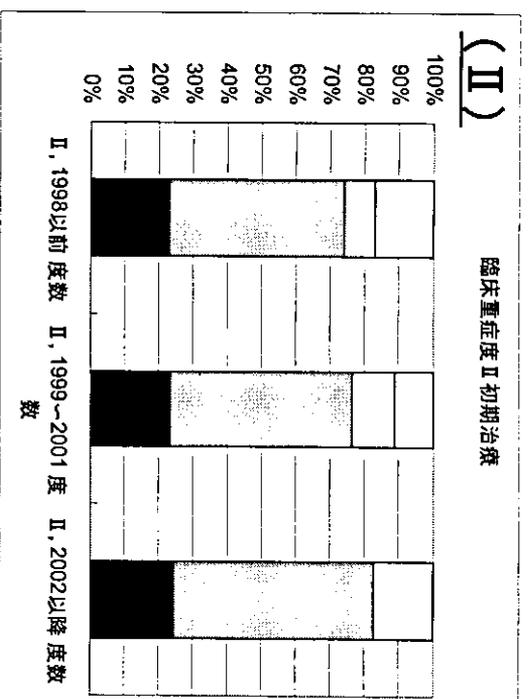
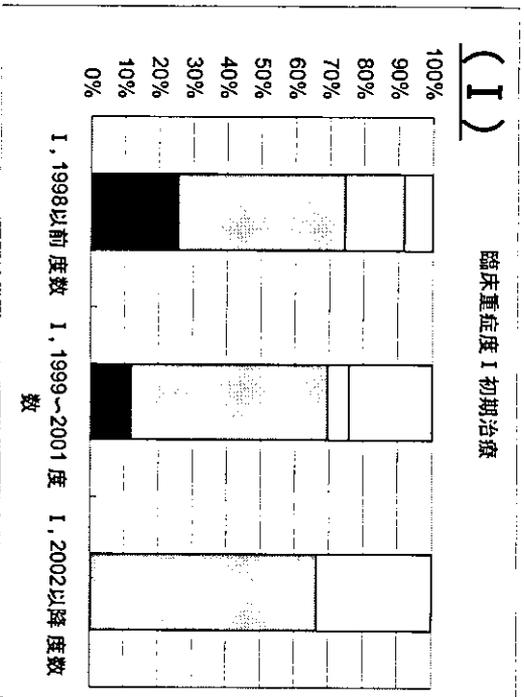
# 図7 臨床重症度分類

スコア	治療開始時Cr	年齢	肺病変の有無	CRP値
0	Cr<3	Age<59	無	<2.6mg/dl
1	3≤Cr<6	60≤Age<69		2.6~10mg/dl
2	6≤Cr	Age≤70	有	10mg/dl<
3	透析			

トータルスコア

臨床所見重症度 I	0~2
臨床所見重症度 II	3~5
臨床所見重症度 III	6~7
臨床所見重症度 IV	8~9

# 図8 臨床重症度分類毎治療法 MPO-ANCA型



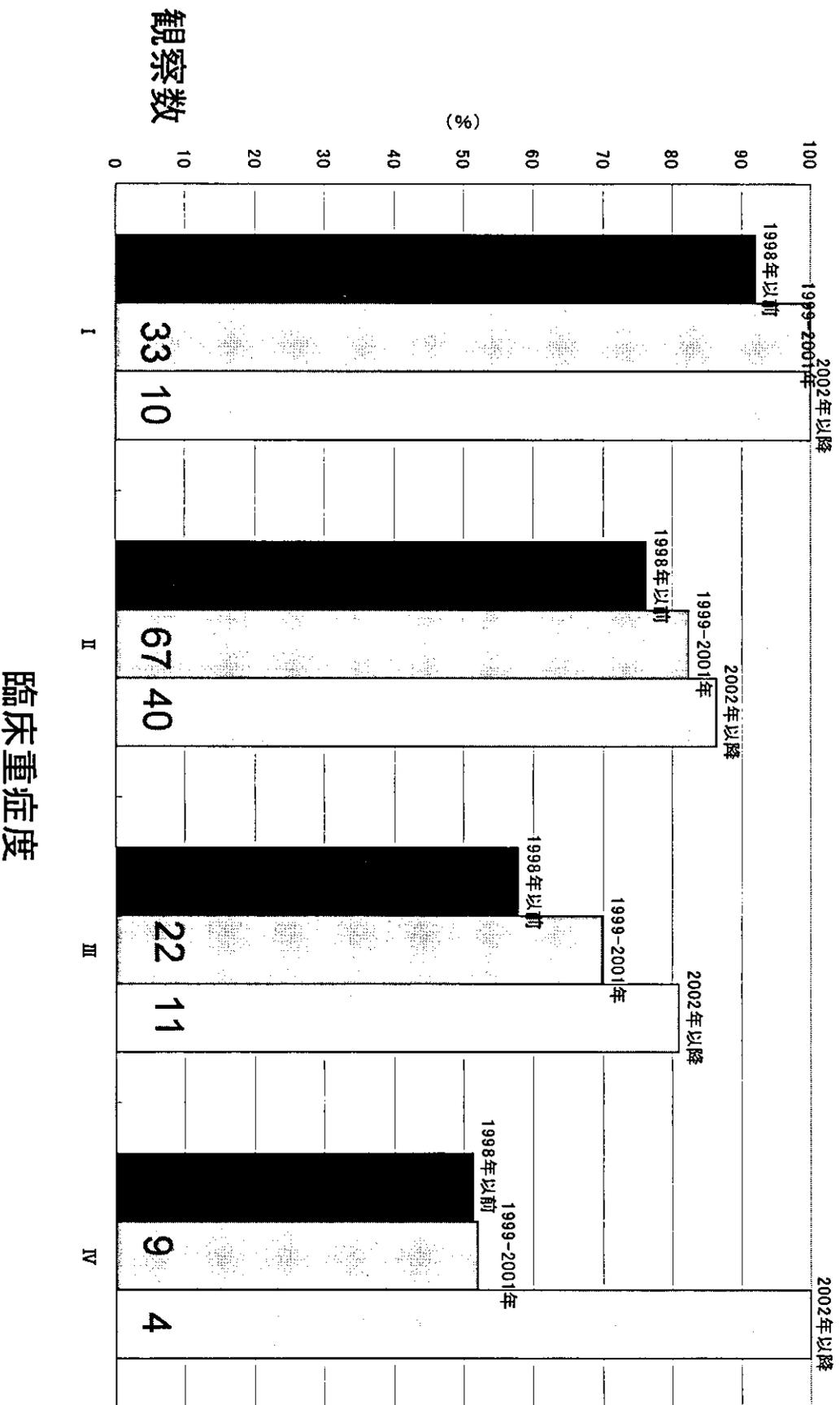
OCSのみ

MP+OCS

OCS+IS

MP+OCS+IS

# 図9 臨床重症度別6ヶ月生存率





厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）  
各個研究報告書

「MPO-ANCA 関連血管炎における悪性腫瘍の検討」

研究協力者 有村 義宏

杏林大学医学部第一内科助教授

共同研究者 軽部美穂<sup>2</sup>、早川 哲<sup>2</sup>、小河千恵子<sup>2</sup>、松田朝子<sup>2</sup>、池谷紀子<sup>2</sup>、

吉原 堅<sup>2</sup>、副島昭典<sup>1</sup>、中林公正<sup>3</sup>、山田 明<sup>3</sup>

杏林大学医学部第一内科 <sup>1</sup>助教授, <sup>2</sup>助手, <sup>3</sup>教授

研究要旨

MPO-ANCA 関連血管炎 89 例を対象に、MPO-ANCA 関連血管炎と悪性腫瘍の関連について検討を行った。その結果、MPO-ANCA 関連血管炎の 6.7%に悪性腫瘍を認めた。性別の悪性腫瘍頻度は、男性 10.8%、女性 3.8%であった。60 歳から 79 歳の MPO-ANCA 関連血管炎症例における悪性腫瘍の頻度（8.6%）と、わが国の同年齢層における悪性腫瘍の頻度と比較しところ MPO-ANCA 関連血管炎における悪性腫瘍の合併率は、一般人口に比し男性 5.2 倍、女性 1.7 倍と高率で、特に男性に高かった。癌の種類では肺癌が最も多かった。

MPO-ANCA 関連血管炎は、早期発見や治療法の改良により短期予後は改善し、長期加療症例が増加傾向にある。MPO-ANCA 関連血管炎では、悪性腫瘍の発症頻度が高いことを念頭に置き加療することが重要である。

A. 研究目的

MPO-ANCA 関連血管炎は、高頻度に急速進行性腎炎症候群を呈する自己免疫疾患である<sup>1)</sup>。自己免疫疾患や腎炎の中には、皮膚筋炎、シェーグレン症候群、膜性腎症など悪性腫瘍の発症頻度の高い疾患のあることが知られている。悪性腫瘍合併は皮膚筋炎では 7～20%と報告され、シェーグレン症候群では 5～10%、全身性硬化症では 5～10%、膜性腎症では 7～20%と報告されている。しかし、MPO-ANCA 関連血

管炎と悪性腫瘍の関連についての報告<sup>2)</sup>は少なく、本邦では症例報告はあるものの多数例で検討された報告はない。そこで今回、MPO-ANCA 関連血管炎 89 例において MPO-ANCA 関連血管炎と悪性腫瘍との関連について検討を行った。

B. 研究方法

対象は、1987年1月から2003年12月の間に経験したMPO-ANCA関連血管炎 89例。男性37例、女性52例（男女比

1:1.4)で、平均年齢は64.6歳。疾患内訳は顕微鏡的多発血管炎(microscopic polyangiitis: MPA)77例、Churg-Strauss症候群9例、Wegener肉芽腫症3例であった。

これらの症例について、悪性腫瘍の頻度、その特徴について検討を行った。

統計学的解析は $\chi^2$ 検定、Student's T test、標準化罹患率比を用いた。

### C. 結果

#### 1) 悪性腫瘍の頻度、性差、発症年齢

89例のうち6例(6/89:6.7%)に悪性腫瘍を認めた。性別による悪性腫瘍の頻度は、男性が10.8%(4/37)で女性が3.8%(2/52:3.8%)であった。悪性腫瘍を呈した症例の平均年齢は68.3歳(68.3±6.8)で、男性は68.8±5.3歳、女性2例は59歳と76歳であった。

#### 2) MPO-ANCA 関連血管炎の悪性腫瘍の頻度とわが国での年齢別悪性腫瘍頻度との比較

MPO-ANCA 関連血管炎は平均年齢64.6歳と高齢者に多い。そこで60歳から79歳の症例について、悪性腫瘍の頻度とわが国における年齢別悪性腫瘍頻度<sup>3)</sup>を比較検討した。60歳から79歳のMPO-ANCA 関連血管炎症例における悪性腫瘍の頻度は8.6%(5/58)で平均観察期間は1.7年であった。男性の悪性腫瘍合併率は16%(4/25)で、女性の悪性腫瘍合併率は3%(1/33)であった。60歳から79歳のMPO-ANCA 関連血管炎の悪性腫瘍の頻度を、わが

国の同年齢層の人口における悪性腫瘍の頻度<sup>3)</sup>と比較した標準化罹患率比は、男性5.2、女性1.7であった(95%信頼区間:男性0.83-17.20, 女性0-17.59)。

#### 3) 免疫抑制薬使用の有無と悪性腫瘍の頻度

MPO-ANCA 関連血管炎で免疫抑制薬を使用した症例は30例(男性12例、女性18例)で平均年齢は63.3歳(63.3±18.9)であった。これらの症例の悪性腫瘍の合併例率は6.7%(2/30)で男性1例、女性1例、平均年齢75.5(75.5±0.7)歳であった。

一方、免疫抑制薬を使用しなかったMPO-ANCA 関連血管炎は59例(男性25例、女性34例)で、平均年齢は65.2歳(65.2±15.0)であった。これらの症例の悪性腫瘍合併率は6.8%(4/59)で、男性3例、女性1例、平均年齢64.8(64.8±5.6)歳であった。免疫抑制薬の使用群と非使用群の間の悪性腫瘍の頻度には有意差は認められなかった。

#### 4) 悪性腫瘍例の臨床所見

表1に悪性腫瘍を合併した6例の臨床所見の特徴を示した。全例MPAで腎組織学的検討ではpauci-immune型壊死性半月体形成性腎炎を呈していた。また6例のうち5例が急速進行性腎炎症候群を呈していた。

#### 5) 悪性腫瘍の内訳

表1に示すように6例のうち3例、50%が肺癌(小細胞癌2例、腺癌1例)で、前立腺癌、大腸癌、急性骨髄性白血病を各1例ずつ認めた。