

CD11b⁺B220⁺細胞の割合は全体の80%であり、数にすると 1.6×10^5 個の plasmacytoid DC が産生されていた。これに対し、CD11b⁺B220⁻細胞の割合は全体の15%、数にして 2.8×10^4 個であり、conventional DC は殆ど産生されなかった。(表3)

表1と3より、糖鎖結合型 Flt-3 ligand と比較して、非結合型 Flt-3 ligand を用いた場合は CD11c⁺細胞の産生数は著しく減少するが、plasmacytoid DC に関しては、約3倍多くの plasmacytoid DC が産生されることがわかった。また、conventional DC は殆ど産生されないことより、この細胞の産生には Flt-3 ligand の糖鎖が必要であることが示唆された。

plasmacytoid DC の分化における IRF-4 の必要性の解析

・In vivo 解析 (表4)

脾臓の CD11c⁺B220⁺CD11b⁻細胞の数は、野生型マウスでは 5.1×10^5 個、IRF-4 欠損マウスでは 4.4×10^5 個であった。このように脾臓における plasmacytoid DC の数は、野生型と IRF-4 欠損マウスと比較して顕著な差は認められなかった。この結果より、in vivo においては、IRF-4 はその分化に必ずしも必要ではないと考えられた。一方、conventional DC においては、CD4⁺DC のみ IRF-4^{-/-}マウスで減少しており(野生型マウスでは 12.8×10^6 、^{-/-}マウス 1.5×10^6)、IRF-4 が CD4⁺ conventional DC の分化に重要であることが確認された。

・In vitro 解析 (表5)

野生型マウスの骨髄細胞から 1.8×10^6 個の plasmacytoid DC が産生されたのに対して、IRF-4^{-/-}骨髄細胞からは 0.6×10^6 個の plasmacytoid DC しか産生されなかった。このような顕著なその産生数の低下は本培養系における plasmacytoid DC の分化に IRF-4 が重要な役割を担っていることを示唆している。

すでに報告した結果と一致し、マウス同様、ヒト Flt-3 ligand を用いた場合も IRF-4^{-/-}骨髄細胞由来の CD11b⁺conventional DC の産生数が野生型のそれより著しく減少しており、本培養系における CD11b⁺ DC の分化に IRF-4 が重要な役割を担っていることが確認された。

D. 考察

膜結合型糖タンパクである Flt-3 ligand のアミノ酸配列はヒトとマウスとの間で70%の相同性があり、ヒト Flt-3 ligand はマウス Flt-3 受容体にも結合しシグナルを与えることができるので、マウスを用いた実験系の多くにヒト Flt-3 ligand が使用されている。本研究によって、Flt-3 ligand のヒトとマウスの由来の違いが、骨髄細胞培養系における conventional DC と plasmacytoid DC の分化に著しい影響を与えることを明らかにした。さらに、マウス Flt-3 ligand を用いた場合でも、ミエローム細胞で調整した場合と大腸菌で調整した場合とで、結果が大きく異なることを示し、糖鎖が骨髄細胞培養系における各々の DC の分化に著しい影響を及ぼす可能性も見いだした。これらの分子機構に関する詳細は不明であるが、Flt-3 ligand の微妙な構造の違いや糖鎖の有無により、受容体への親和性やシグナルの強さ、及びその伝達経路の違いなどが生じ、その結果そのような現象が観察されたのかもしれない。本培養系における plasmacytoid DC 及び conventional DC の前駆細胞や分化経路などは明らかにされていないが、他の実験系を用いて plasmacytoid DC は conventional DC の前駆細胞からも分化しうることを示唆されている。したがって、Flt-3 受容体を介したシグナルの強さやその伝達経路に依存して各 DC への分化の方向づけが行われるという新たな DC の分化モデルが考えられる。Flt-3 ligand にはオルタナティブ スプライシング

による数種のアリソフォームが見いだされている。また糖鎖結合部位も数カ所存在している。Flt-3 ligandは骨髄や脾臓に存在する数種の支持細胞より発現されるが、各支持細胞はオルタナティブ スプライシングや糖鎖修飾の機構を利用し、Flt-3 ligandの構造を巧みに変化させ、骨髄や脾臓における各種DCの分化を制御し、生体内におけるその数や割合を調節しているのかもしれない。今後、ヒトFlt-3 ligandとマウスFlt-3 ligandの受容体への親和性違い、そのシグナル伝達経路の違い、グリコシダーゼ処理により糖鎖を外した場合の影響など詳細な解析をすることにより、DC分化機構の全貌解明へ向けてさらに前進すると思われる。

IRF-4 欠損マウスの脾臓において、plasmacytoid DCの数は野生型と比較して顕著な減少は観察されなかったが、しかし骨髄細胞培養系においては、IRF-4^{-/-}骨髄細胞を用いた場合に、plasmacytoid DCは確かに産生されるものの、顕著に減少していることを見いだした。このことは、IRF-4がplasmacytoid DCの分化に関与していることを示している。本培養系におけるPlasmacytoid DCの前駆細胞並びに分化経路は明らかとなっていないが、これまでの報告から複数の前駆細胞及び分化経路から産生されることがわかっている。したがって、本培養系のplasmacytoid DCも複数の経路から産生されており、IRF-4を必要とする経路と必要としない経路が存在するため、そのような現象が観察されたのかもしれない。IRF-4 欠損マウスの脾臓ではplasmacytoid DCの数が減少していないという現象の説明として、*in vivo*では*in vitro*で観察されたIRF-4を必要とする経路は通常は主要経路では無い可能性が考えられる。他の説明としては、*in vivo*には本培養系には存在しないplasmacytoid DCの分化促進因子があり、IRF-4の欠損を補えるように作用している可

能性、すなわち、培養系にさらなる分化促進因子を加えれば、IRF-4^{-/-}骨髄細胞からも野生型骨髄細胞と同様の数のplasmacytoid DCが産生されるという可能性が考えられる。この場合、IRF-4^{-/-}骨髄細胞を用いたFlt-3 ligand培養系は新たなplasmacytoid DCの分化促進因子を見出すために有用な実験系になると思われる。

E. 結論

本研究により、Flt-3 ligandのヒトとマウスの由来の違いが、本骨髄細胞培養系におけるplasmacytoid DCの分化に著しい影響を与え、ヒトFlt-3 ligandの方が効率よくplasmacytoid DCを産生することを明らかにした。また、マウスFlt-3 ligandの糖鎖結合型と非結合型を用いた比較により、糖鎖結合型の方が3倍程度効率よくplasmacytoid DCを産生することを明らかにし、conventional DCの分化には糖鎖が必要である可能性も見いだした。これらの発見によりplasmacytoid DCの新たな分化機構を提示すると共に人工グロブリンがplasmacytoid DCの分化や機能に及ぼす直接的な影響を解析することを容易にした。よって今後はCpGやdsRNA刺激した際に観察されるplasmacytoid DCの共刺激因子の発現量増加やサイトカイン産生量増加に対する人工グロブリンの直接的な影響を容易に調べることができる。また、IRF-4欠損マウスと先に検討した培養系を用いて、培養系におけるplasmacytoid DCの分化にIRF-4が重要であることを明らかにし、plasmacytoid DCの分化を制御する転写因子としてIRF-4を位置づけるとともに、その分化にIRF-4を必要とする経路と必要としない経路の存在を示した。これらの発見は現在、混沌とした状態にあるDC分化機構の解明に役立つと思われる。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

Suzuki, S., Honma, K., Matsuyama, T., Suzuki, K.,
Toriyama, K., Akitoyo, I., Yamamoto, K.,
Suematsu, T., Nakamura, M., Yui, K. & Kumatori,
A.

Critical roles of interferon regulatory factor 4 in
CD11b(high)CD8(alpha)⁻ dendritic cell
development.

Proc Natl Acad Sci U S A **101**, 8981-8986. 2004

2. 学会発表

第4回国際ペルオキシダーゼ会議

平成16年10月27日～30日 京都

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

表 1. マウスFlt-3 ligandを用いた骨髄細胞培養系

	割合	wellあたりの細胞数
Total DCs CD11c+	90%	2.2×10^6
pasmacytoid DC CD11c+B220+CD11b-	2%	4.9×10^4
conventional DC CD11c+B220-	CD11b+	1.0×10^6
	CD11b-	1.1×10^6

ミエローマ細胞で調製したマウスFlt-3 ligand (糖鎖結合) を 100ng/mlの濃度で使用した。

表 2. ヒトFlt-3 ligandを用いた骨髄細胞培養系

	割合	wellあたりの細胞数
Total DCs CD11c+	94%	5.6×10^6
pasmacytoid DC CD11c+B220+CD11b-	30%	1.8×10^6
conventional DC CD11c+B220-	CD11b+	2.0×10^6
	CD11b-	1.9×10^6

ミエローマ細胞で調製したヒトFlt-3 ligand (糖鎖結合) を 100ng/mlの濃度で使用した。

**表3. 糖鎖非結合型マウスFlt-3 ligandを用いた
骨髄細胞培養系**

	割合	wellあたりの 細胞数
Total DCs CD11c+	95%	1.8×10^5
plasmacytoid DC CD11c+B220+CD11b-	80%	1.5×10^5
conventional DC CD11c+B220-	CD11b+	0.09×10^5
	CD11b-	0.19×10^5

大腸菌で調製したマウスFlt-3 ligand (糖鎖非結合型) を
100ng/mlの濃度で使用した。

**表4. plasmacytoid DCの分化におけるIRF-4の必要性
In vivo (脾臓) 解析**

		WT	IRF-4KO
splenocytes		1040 ± 249	1030 ± 190
plasmacytoid DC CD11c+B220+		5.1 ± 1.5	4.4 ± 0.5
conventional DC CD11c+B220-	CD11b+	CD4+	12.8 ± 2.1
		CD4-	4.6 ± 1.2
	CD11b-	CD8+	4.9 ± 1.0

Result represent the number of cells per spleen.

Values are the means \pm SD ($\times 10^{-5}$) of 8 mice aged 6 weeks

表5. plasmacytoid DCの分化におけるIRF-4の必要性
骨髄細胞培養系を用いた解析

	割合		wellあたりの 細胞数	
	WT	IRF-4KO	WT	IRF-4KO
Total DC CD11c+	94%	95%	5.6×10^6	3.0×10^6
pasmacytoid DC CD11c+B220+CD11b-	30%	20%	1.8×10^6	0.6×10^5
conventional DC CD11c+B220-	CD11b+	33%	2.0×10^6	0.3×10^5
	CD11b-	31%	1.9×10^6	2.1×10^6

糖鎖結合型ヒトFlt-3 ligandを100ng/mlの濃度で使用した。

International Symposia on Therapeutic Strategy to the Best Advantage of Collaboration between Basic Research and Clinical Research

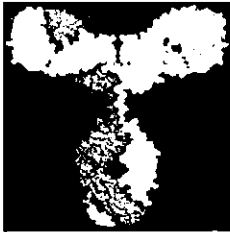
安全なガンマグロブリン製剤開発
—人工ガンマグロブリン—



2005年2月8日(火) 10:15-18:00

国立国際医療センター・大会議室(病院内、国際医療局5F)

**Organizers: Kazuo Suzuki (NIID, Tokyo) and
Hiroshi Hashimoto (Juntendo Univ., Tokyo)**



International Symposium on Therapeutic Strategy to the Best Advantage of Collaboration between Basic Research and Clinical Research

Organizers: Kazuo Suzuki (NIID, Tokyo) and Hiroshi Hashimoto (Juntendo Univ. School of Med., Tokyo)

Program

10:15 Opening: **Kazuo Suzuki** (National Inst. of Infect. Dis., Tokyo)

I. Japan's Blood Product Supply and Regulations

T. Urayama (Planning Director, Blood and Blood Product Division, Ministry of Health, Labour and Welfare, Tokyo)

10:40 II. Epidemiology

Chairs: **Y. Inaba** (Juntendo Univ. School of Med., Tokyo) and **K. Yamamoto** (IMCJ, Tokyo)

1. **H. Nuno**i (Miyazaki Univ. School of Med., Miyazaki)
2. **K. Iseki** (Ryukyu Univ. Gr. School of Med., Okinawa)
3. **R. Watts** (Norfolk & Norwich Univ. Ipswich, UK)
4. **D. Scott** (Norfolk & Norwich Univ. Norwich, UK)

12:15 Lunch

13:00 III. Therapy

Chairs: **E. Muso** (Kitano Hospital Medical Res. Inst., Osaka) and
D. Jayne (Addenbrooke's Hospital, Cambridge, UK)

1. **S. Kobayashi** (Juntendo Univ. School of Med., Tokyo)
2. **E. Imai** (Osaka Univ. Gr. School of Med., Osaka)
3. **K. Yamagata** (Tsukuba Univ. Gr. School of Med., Tsukuba)
4. **H. Yokoyama** (Kanazawa Univ. Gr. School of Med., Kanazawa)
5. **A. Ishida** (Sendai Shakaihoken Hospital, Sendai)
6. **Y. Yuzawa** (Nagoya Univ. Gr. School of Med., Nagoya)
7. **Y. Yamasaki** (Okayama Univ. Gr. School of Med., Okayama)

14:45 Break

15:15 IV. Model Mouse

Chairs: **S. Naoe** (Toho Univ., Tokyo) and **N. Ohno** (Tokyo Univ. Pharm., Tokyo)

1. **K. Takahashi** (Toho Univ. School of Med., Tokyo) and **N. Ohno** (Tokyo Univ. Pharm., Tokyo)
2. **T. Ito-Ihara** (Kyoto Univ. Gr. School of Med., Kyoto) and **T. Ono** (University of Shizuoka., Shizuoka)
3. **W. Yumura** (Tokyo Women's Medical University, Tokyo)

16:20 V. Synthetic IVIG and Pharmacogenetics-Specific Genes

Chairs: **Y. Kameoka** (NIID, Tokyo) and
Y. Aratani (Yokohama City Univ. Kihara Biol. Inst., Yokohama)

1. **M. Furutani** (Sekisui Chemicals, Kyoto)
2. **H. Nojima** (Osaka Univ., Osaka)

17:00 VI. Clinical Research

Chairs: **Y. Aizawa** (Niigata Univ. Gr. School of Med., Niigata) and
A. Fukatsu (Kyoto Univ. Gr. School of Med., Kyoto)

1. **Y. Arimura** (Kyorin Univ. School of Med., Tokyo)
2. **E. Muso** (Kitano Hospital Medical Res. Inst., Osaka)
3. **D. Jayne** (Addenbrooke's Hospital, Cambridge Univ., UK)

18:15 Closing Remarks: **Yoshiyuki Niho**
(Chihaya Hospital, Fukuoka)

18:30 Reception

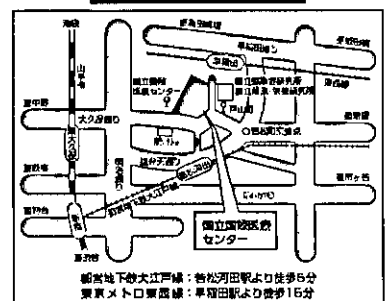
Contact: ksuzuki@nih.go.jp

入場
無料

「安全なガンマグロブリン製剤開発 人工ガンマグロブリン」
2005年2月8日(火) 午前10時15分ー午後6時30分
国立国際医療センター・大会議室(病院内、国際医療局5F)
共催: 日本公定書協会

インターナショナル シンポジウム

国立国際医療センター位置図



プログラム Program

10:15 **Opening:** Kazuo Suzuki (National Inst. of Infect. Dis., Tokyo)

I. Japan's Blood Product Supply and Regulations 「血液対策事業について」

T. Urayama,

Planning Director, Blood and Blood Product Divsion, Min. of Health, Labour and Welfare, Tokyo
厚生労働省血液対策課血液対策企画官

10:40 **II. Epidemiology**

Chair: Y. Inaba (Juntendo Univ. Med. Schol, Tokyo) and K. Yamamoto (IMCJ, Tokyo)

1. H. Nunoi (Miyazaki Univ., School of Med., Miyazaki)
2. K. Iseki (Ryukyu Univ, Gr. School of Med., Okinawa)
3. R. Watts (Ipswich, UK)
4. D. Scott (Norwich, UK)

12:15 **Lunch**

13:00 **III. Therapy**

Chairs E. Muso (Kitano Hospital, Osaka) and D. Jayne (Addenbrooke's Hospital, Cambridge, UK)

1. S. Kobayashi (Juntendo Univ. Med. School, Tokyo, Osaka)
2. E. Imai (Osaka Univ.Gr. School of Med., Osaka)
3. K. Yamagata (Tsukuba Univ. Gr. School of Med., Tsukuba)
4. H. Yokoyama (Kanazawa Univ. Gr. School of Med., Kanazawa)
5. A. Ishida (Sendai Shakaihozen Hospital, Sendai)
6. Y. Yuzawa (Nagoya Univ. Gr. School of Med., Nagoya)
7. Y. Yamasaki (Okayama Univ. Gr. School of Med., Okayama)

14:45 **Break**

15:15 **IV. Model Mouse**

Chair: S. Naoe (Toho Univ., Tokyo) and N. Ohno (Tokyo Univ. Pharm., Tokyo)

1. K. Takahashi (Toho Univ., School of Med, Tokyo) and N. Ohno (Tokyo Univ. Pharm., Tokyo)
2. T. Ito-Ihara (Kyoto Univ. Gr. School of Med., Kyoto) and T. Ono (Univ. of Shizuoka, Shizuoka)
3. W. Yumura (Tokyo Women's Medical University, Tokyo)

16:20 **V. Synthetic IVIG and Pharmacogenetics-Specific Genes**

Chairs: Y. Kameoka (NIID, Tokyo) and Y. Aratani (Yokohama City Univ, Kihara Biol. Inst., Yokohama)

1. M. Furutani (Sekisui Chemicals, Kyoto)
2. H. Nojima: (Osaka Univ, Osaka)

17:00 **VI. Clinical Research**

Chair: Y. Aizawa (Niigata Univ. Gr. School of Med., Niigata) and
A. Fukatsu (Kyoto Univ. Gr. School of Med., Kyoto)

1. Y. Arimura (Kyorin Univ, School of Med., Tokyo)
2. E. Muso (Kitano Hospital Medical Res., Osaka)
3. D. Jayne (Addenbrooke's Hospital, Cambridge Univ., UK)

18:15 Closing Remarks: Y. Niho (Chihaya Hospital, Fukuoka)

安全なガンマグロブリン製剤開発—人工ガンマグロブリン

鈴木和男

国立感染症研究所生物活性物質部

血管炎である川崎病の治療をステロイドパルスからガンマグロブリン製剤(IVIg)に変えてから、重篤な病態は激減した。一方、わが国に多く、高齢者に発症する難治性の MPO-ANCA 関連血管炎は近年増加しており、本症への IVIg 治療が好成績を得ている。また、他の難治性疾患への IVIg 治療も好成績を示すなど、ガンマグロブリン製剤の使用量の増加が見込まれている。しかし、感染リスクの軽減から人工化製剤が求められている。本シンポジウムでは、血管炎の「治療」、「モデル動物」、「遺伝子、分子解析・合成」、「臨床」、「疫学」の観点から討論し、「人工ガンマグロブリン製剤」の開発の現状と展望についても討論したい。

Immunomodulatory therapy for MPO-ANCA related vasculitis with synthetic IVIG

Kazuo Suzuki, National Inst. of Infectious Diseases, Tokyo

Many therapeutic trials for MPO-ANCA related diseases have been performed, especially those for rapidly progressive glomerulonephritis due to CrGN (RPGN). Among the various interventions tested, intravenous immunoglobulin (IV Ig) has improved the outcome of this highly life-threatening disease in Europe (13). Although there are many potential mechanisms underlying the beneficial effect of IV Ig, one may be the suppression of the presentation of MPO to stimulated neutrophils. In addition other immunomodulatory effects including the correction of abnormally deviated Th1/Th2 balance and suppression of the highly elevated cytokine activity may play a role (14). The favorable outcome of the IV Ig for MPO-ANCA related RPGN in Japan and the partial elucidation of the mechanism of action will be presented. For safety, we have to develop a synthetic IgG for the therapy using a novel techniques.

In this symposium, we will discuss about Clinical treatment, Model animals, Gene technology for evaluation and synthesis of IgG, Clinical trials and Epidmiology.

日本における血液行政について

厚生労働省医薬食品局血液対策課 浦山隆雄

1. 献血の推進・普及

少子高齢社会の一層の進展により、血液製剤の使用量の増加が見込まれる一方で、献血の担い手である若年層が減少することが予想されていることから、今後、若年層を中心とした国民各層への成分採血、400mL全血採血を主体とした献血の推進をより一層展開する必要がある。

安全な血液製剤の安定供給の確保等に関する法律（血液法）第10条第1項に基づき、毎年「献血推進計画」を定めることとしており、平成17年度献血推進計画については、現在事務局において検討している。平成17年2月に開催される血液事業部会において審議いただき、年度内に公布する予定である。

2. 原料血漿の確保

血漿分画製剤の国内自給に必要な原料血漿を確保するため、毎年度、原料血漿確保目標量を設定し、各都道府県に確保の協力を求めているが、平成17年度の目標量は90万Lを予定している。

原料血漿確保目標量及び平成17年度に製造・輸入すべき血液製剤の目標量等については、血液法第25条第1項に基づく「需給計画」に規定することとされており、今年度末にかけて、血液事業部会において審議いただき、年度内に公布する予定である。

3. 血液製剤の安全性確保対策の推進

平成16年7月7日に開催された血液事業部会において「輸血医療の安全性確保のための総合対策」が取りまとめられた。次の5本柱が明示され、これに沿って必要な施策を講ずることとしている。

- (1) 健康な献血者の確保の推進
- (2) 検査目的献血の防止
- (3) 血液製剤の検査・製造体制の充実
- (4) 医療現場における適正使用等の推進
- (5) 輸血後感染症対策の推進

4. 血液製剤の適正使用の推進

平成11年度に「血液製剤の使用指針」及び「輸血療法の実施に関する指針」を策定している（現在改訂作業中）。また、平成16年12月に病床規模別、機能別平均的使用量を提示し、都道府県へ通知した。

現在、先進的取組を行っている都道府県等の実態を調査しているところであり、結果がまとまり次第、各都道府県へ送付する予定である。

Japan's Blood Product Supply and Regulations

Takao Urayama,

Planning Director, Blood and Blood Product Divsio, Min. of Health, Labour and Welfare, Tokyo

宮崎の2000年から2004年までのANCA関連腎炎患者発生率の検討

布井博幸、藤元昭一¹⁾、上園繁弘²⁾、福留慶一³⁾、久永修一⁴⁾

宮崎大学医学部¹⁾、県立宮崎病院²⁾、社会保険宮崎病院³⁾、古賀総合病院⁴⁾

目的: 2000-2004年におけるANCA関連腎炎症例の発生頻度を明らかにし、これからの同疾患サーベイランス機構を検討する。**方法:** ANCA関連腎炎は臨床症状(血尿) ANCA抗体および腎生検によってなされた。腎生検は県下では宮崎大学、宮崎県病院、古賀病院、社保病院の4病院のみで行われた。**結果:** ANCA関連腎炎として登録された数は2000年、2001年、2002年、2003年、2004年にそれぞれ8例、7例、9例、16例、13例であった。5年間で53例が発症していた。男女比は24:29で、平均年齢は70±11歳であった。一例を除くと52例が県央、都城、日南地区に集中していた。対象となった患者の分布する上記地域での人口は、総人口で974,024名、65歳以上の老人人口で197,640名であった。**結論:** 宮崎地区でのANCA関連腎炎の発生頻度は総人口100万人当たり10.6名、65歳以上の老人人口100万人当たり52.6名であった。

An estimation of the incidence of antineutrophil cytoplasmic antibody-associated crescentic glomerulonephritis in Miyazaki during 2000-2004.

Hiroyuki Nunoi¹⁾ Shoichi Fujimoto¹⁾, Shigehiro Kamizono²⁾, Shuichi Hisanaga³⁾, Keiichi Fukudome⁴⁾

1) Miyazaki Medical College, 2) Miyazaki Prefectural Hospital, 3) Koga General Hospital, 4) Miyazaki Social Insurance Hospital

Purpose: To estimate the incidence of ANCA-associated crescentic glomerulonephritis through 2000 to 2004 retrospectively and to make a survey system for the disease in Miyazaki prospectively. **Method:** ANCA-associated GN has been diagnosed by the clinical findings, an elevation of serum ANCA antibody and/or crescentic GN finding in renal biopsy which had been done in 4 hospitals in Miyazaki; Miyazaki Medical College, Miyazaki Prefecture Hospital, Koga General Hospital and Miyazaki Social Insurance Hospital. **Result:** The registered number of the patients with ANCA-associated GN was 8, 7, 9, 16, 13 in 2000, 2001, 2002, 2003, and 2004, respectively. The total number was 53 patients in these 5 years. Male and Female was 24 vs. 29. The average age was 70 ± 11 years old. All the patients except one were from 3 areas in Miyazaki; Central, West, Southern part of Miyazaki prefecture. The total and the senior (>65 years old) population of all the three areas are 974,024, and 197,640, respectively. **Conclusion:** We estimated the incidence of ANCA-associated GN was 10.6 and 52.6 patients in one million total and senior populations per year, respectively.

沖縄県における慢性腎疾患および末期腎不全の疫学的研究

井関邦敏 (いせき くにとし)

琉球大学医学部附属病院 血液浄化療法部 (琉大 血液浄化療法部)

沖縄県全域の住民を対象にした腎疾患（慢性腎疾患、末期腎不全）の臨床、疫学的研究を実施している。沖縄透析研究（Okinawa Dialysis Study, OKIDS）と称して慢性透析療法に導入され一ヶ月以上生存した症例を、県内の第一例より（1971年）より30年間（2000年度末）登録した。末期腎不全に至る危険因子を検索する目的で沖縄県総合保健協会（Okinawa General Health Maintenance Association, OGHMA）と協同で住民検診のデータベースを作成した。県内の各医療機関の医療記録およびOKIDSを利用し、検診受診者からの透析導入者（ESRD）を特定した。ESRD発症の危険因子として試験紙法による蛋白尿、高血圧、血清クレアチニン、体格（BMI）、血清尿酸、空腹時血糖などが同定された。1967-1994年度にわたる県内の腎生検症例をすべて登録し、ESRDに至った症例を検討した。本研究は県内の全ての腎臓内科医および医療関係者の全面的な協力によっている。

Epidemiologic Studies on Chronic Kidney Disease (CKD) and End-Stage Renal Disease (ESRD) in Okinawa, Japan

Kunitoshi Iseki, MD

Dialysis Unit, University Hospital of The Ryukyus

We have been conducting epidemiological analyses on chronic kidney disease and end-stage renal disease (ESRD) in Okinawa, Japan. Okinawa is located southern-most part of Japan and it consists of geographically isolated islands. We registered all ESRD patients since the initiation of the therapy in Okinawa in 1971 until 2000, Okinawa Dialysis Study (OKIDS) registry. With the collaboration of the Okinawa General Health Maintenance Association (OGHMA), we were able to access to the screening program in 1983 and 1993. Factors related to the development of ESRD were investigated by combining two computer registries. Significant risk factors so far identified were dipstick positive proteinuria, hypertension, high serum creatinine, high body mass index, high fasting plasma glucose, and hyperuricemia. We also registered all recipients of renal biopsy since 1967 to 1994. For these comprehensive epidemiological studies, we acknowledge all Nephrologists and co-medical staffs in Okinawa.

Epidemiology of Vasculitis – European studies

Richard Watts – Ipswich Hospital UK

The epidemiology of the primary systemic vasculitides has mostly been studied in Europe, and there is little data from elsewhere in the world. One of the major difficulties has been the lack of uniformly agreed definitions and classification criteria for in particular MPA. MPA is only defined in the Chapel Hill Consensus Conference definitions and not classified by the ACR (1990) criteria. Current data suggest that Wegener's granulomatosis is more common than microscopic polyangiitis in the North of Europe and the reverse pattern is seen in Southern Europe. Whether this represents a genuine difference or difficulties in classification is unknown. To address these issues a consensus group has been convened under the auspices of EULAR and EUVAS. The aim is to produce a harmonised method and an agreed classification algorithm for use in epidemiological studies. The algorithm is based on the ACR (1990) criteria and the Chapel Hill Consensus Conference definitions, and uses surrogate markers for vasculitis and ANCA status where necessary. The algorithm is currently being validated using both clinical cases and paper cases.

Epidemiology Studies in Systemic Vasculitis in Norfolk, UK**Professor David G I Scott****Consultant Rheumatologist and Honorary Professor, University of East Anglia**

Norfolk is a county in the East of England with a localised (health district) population of approximately 500,000 and a single central referral hospital, and is ideal for epidemiological research. This population was chosen by the Arthritis Research Campaign in the UK for the internationally recognised Norfolk Arthritis Register (NOAR) which has published data on the incidence, environmental risk factors, genetics and outcomes for inflammatory arthritis – rheumatoid arthritis (over 50 peer review papers in the last 10 years).

This population has been used for our studies on the incidence, environmental factors and outcomes of the systemic vasculitides. Current data shows an incidence of primary systemic vasculitis (Wegener's granulomatosis, microscopic polyangiitis and Churg-Strauss syndrome) of approximately 20 per million per year (early data suggests a slight increase in incidence over the last 15 years in contrast to systemic rheumatoid vasculitis which has fallen from 11.6 to 3.6 per million per year in the same time period). The peak age of onset of primary systemic vasculitis is between 65 and 75 years. A case control study published in 2003 showed for the first time that farming was a significant risk factor for systemic vasculitis and also confirmed an association with silica and solvent exposure and allergy.

ANCA 関連血管炎の治療：臨床および社会的な問題点

小林茂人^{1, 2)}、田村直人²⁾、池田 真²⁾、多田久里守²⁾、橋本博史^{1, 2)}

¹⁾ 順天堂越谷病院内科、²⁾ 順天堂大学膠原病内科

ANCA 関連血管炎の治療は、ステロイド剤と免疫抑制剤が使用され、予後が大きく改善した。すなわち、1年以内の死亡率85%、5年生存率10%が、1年生存率約95%、5年生存率約75%になった。生存率は改善したが、ANCA 関連血管炎の臨床の現場では多くの問題点が存在する。診断上の問題点は、1) 症状が非特異的（発熱、体重減少、関節痛・筋肉痛）である。2) 患者が高齢者に多く、症状がマスクされやすい。3) 稀な疾患である。4) 専門医が少ないため診断が遅れる。5) 検査法がANCA 測定のほか、生検や血管造影など侵襲的検査に頼ることが多い。治療に関しての問題点は、1) 患者が高齢者であり、腎や肺などの重要臓器の予備能力や免疫機能の低下が存在する。2) 高齢者であるために、糖尿病、腎炎、肝炎、高血圧、骨粗鬆症などの多くの基礎疾患を有している。3) 血管炎自体「life-threatening」な疾患であり、治療によって生命が維持されても、重要な臓器障害を引き起こす。4) 再燃が多い。5) ステロイド剤・免疫抑制剤など、治療は非特異的免疫抑制療法である。6) 薬剤の多くは医療保険未適用である。医療保険上、予防投与は認められていない。7) 薬剤による副作用（感染症、高血圧、糖尿病、圧迫骨折、悪性腫瘍）が生じる。8) 血管炎自体に起因した重篤な後遺症（血液透析、在宅酸素療法、歩行障害、脳・心血管障害など）が残る。

これらは患者の医療・ADL/QOL ばかりの問題ではなく、社会における医療経済・社会経済（休職・失業）上の問題点と考えられる。日本は世界最先端の高齢化社会にあるが、WHO の「運動器の10年」や本邦の「健康日本21」などの施策の意義から考えると、「難治性血管炎」に関して、難病医療に対する行政からの十分な理解が必要と考えられる。

Clinical problems coping with ANCA-associated vasculitides

Shigeto Kobayashi^{1,2)}, Naoto Tamura¹⁾, Makoto Ikeda¹⁾, Chris Tada¹⁾, Hiroshi Hashimoto^{1,2)}

¹⁾Department of Internal Medicine, Juntendo Koshigaya Hospital

²⁾Department of Rheumatology, Juntendo University, School of Medicine

Prognosis of ANCA-associated vasculitides (AAV) is markedly improved after glucocorticoid and cyclophosphamide were introduced in treatments. However, many problems still remain to be understood and solved. First of all, difficulty to identify patients with AAV: 1) Patients have non-specific constitutional symptoms 2) Predominant in the elderly population 3) Uncommon disease 4) Few physician specialized to vasculitis 5) No specific and confirmatory laboratory examination existed prior to ANCA and only biopsy and angiographic examinations are available. Secondary, problems in the management of vasculitis: 1) Patients are the aged individual who have potentially lost their full capacity of organ function, immune function, and may have concomitant diseases. 2) Vasculitis is a life-threatening disease, involves organs and induces multiple/systemic damages of organs, leaves sequela of diseases. 3) Frequent relapse. 4) Treatment is a potent non-specific immunosuppressant and induces serious adverse effects. 5) Problem of drug availability, delayed approval of drugs in Japan.

These problems will inevitably influence on the socioeconomic problems, since the incidence of vasculitis is increasing, moreover, Japanese are the longest life-span populations and the elderly people (<65 y.o.) is increasing and will be more than 25% in Japanese population in 2010. Health Care campaigns, such as “Bone and Joints Decades” by WHO and “Healthy Japanese 21st” by the Japanese Ministry of “Health, Welfare and Labour”, are in force. “Intractable vasculitis” is the disease, we should comprehensively understand its problems with the various points of views.

ANCA 関連腎炎に対する大量ガンマグロブリン療法 (IVIg) の試み

大阪大学大学院医学系研究科病態情報内科

今井圓裕、長澤康行、岩谷博次、山本陵平、北村温美、鈴木ちぐれ、三上聡司、伊藤孝仁

【背景】ANCA 関連腎炎は高齢者に多発し、肺胞出血や感染症のために治療に難渋する生命予後の悪い疾患である。本疾患に IVIg を行うことで、治療期間中の感染症を予防するのみならず、IVIg 単独で全身状態が改善し腎予後を改善することが近年報告されている。

【目的】ANCA 関連腎炎に対する IVIg の治療効果を検討する。

【対象症例】男性 1 名女性 3 名。年齢 48-86 歳。p-ANCA 51-1820EU, c-ANCA 106EU (4 例中 1 名のみ両陽性)

【結果】4 名中 3 名において、IVIg 単独にて発熱の改善、食欲の亢進、CRP の低下などの全身状態の改善が認められた。4 名中 1 名は Beta-d-glucan が陽性、1 名は基礎疾患としての緑膿菌感染が認められたが、経過中感染は顕在化することはなかった。4 名とも透析に到ることはなかった。

【結語】IVIg 療法は、腎機能の改善と伴に感染症の予防を行い、ANCA 関連腎炎の生命予後を改善することが期待されると考えられた。

IVIg therapy for ANCA-related glomerulonephritis.

Enyu Imai, Yasuyuki Nagasawa, Hirotsugu Iwatani, Ryouhei Yamamoto, Atumi Kitamura, Chigure Suzuki,
Satoshi Mikami, Takahito Ito

Department of Nephrology, Osaka University Graduate School of medicine

ANCA-related glomerulonephritis is a life-threatening disease for elderly and often associated with pulmonary hemorrhage, acute renal failure and infection due to use of immunosuppressant. The IVIg therapy is reported to be clinically effective not only by reducing the opportunistic infection but also by suppressing the ANCA-related systemic vasculitis. We reported 4 cases of ANCA-related glomerulonephritis treated with only IVIg for the first therapy (3 males and 1 females, age 48-86 y.o.). Three cases were succeeded in improving inflammation reflecting with decreasing CRP and clinical symptoms. One case whose CRP was not changed by IVIg alone had chronic bronchitis with *Pseudomonas Aeruginosa* infection, however, the pneumonia was not manifested during the clinical course. No patients required with dialysis therapy. Overall, the IVIg therapy may improve the prognosis of the ANCA-related glomerulonephritis by reducing inflammation of vasculitis and the opportunity of infection.

MPO-ANCA 型 RPGN に対するアフェレーシス療法

筑波大学大学院人間総合科学研究科臨床医学系腎臓内科

山縣邦弘、小山哲夫

我が国の 1989 年以降の RPGN 患者 715 例をアンケート調査により集積し、RPGN の病型、治療法、予後について検討した。最も多い病型は一次性 pauci-immune 型半月体形成性腎炎(n=283)で、次いで顕微鏡的多発血管炎(n=127)であった。これらの症例のうち、370 例が MPO-ANCA 単独陽性であり、23 例が PR3-ANCA 単独陽性であった。腎予後、生命予後とも MPO-ANCA 陽性例が有意に不良であった。MPO-ANCA 陽性例のうち 53 例に他の免疫抑制療法に加えアフェレーシス治療が施行されていた。これらのアフェレーシス療法併用例では CRP が有意に高値であり、肺病変を合併する患者の比率が有意に高かった。治療開始時透析依存例におけるアフェレーシス療法の効果は認めなかった。しかしながら高度の炎症所見と肺出血を併発した症例において、血漿交換併用により生命予後の若干の改善を認めた(血漿交換併用群 66.7%、非併用群 56.7%)。また血漿交換併用群では有意に MPO-ANCA titer の低下速度が有意に速かった。MPO-ANCA 陽性 RPGN では PR3-ANCA 陽性 RPGN と比較し高齢で、腎組織においても慢性硬化性病変の頻度が高かった。これらの事実から MPO-ANCA 型 RPGN に対しては日和見感染を防ぐためにも、よりマイルドな免疫抑制療法が進められる。このような症例に対し、cytapheresis 等の追加による治療法も検討される。また PR3-ANCA 陽性 RPGN と同等の急速な腎機能悪化を示す症例や高度炎症を伴う肺出血合併例、あるいは MPO-ANCA 高値を伴う再発時などには、血漿交換療法も選択肢となりうると考えられた。

Apheresis for MPO-ANCA-associated RPGN; from Japan Nationwide Survey of RPGN

Kunihiro Yamagata, MD, PhD and Akio Koyama, MD, PhD

Department of Nephrology, Institute of Clinical Medicine, Graduate School of Comprehensive Human Sciences, University of Tsukuba

A national survey concerning rapidly progressive glomerulonephritis (RPGN) was conducted in Japan between 1989 and 2000 and resulted in the registration of 715 patients with RPGN. Among the documented patients, the most frequent primary disease was primary pauci-immune crescentic glomerulonephritis (n=283), and the second most frequent was microscopic polyangiitis (n=127). Overall, 370 patients had MPO-ANCA, and 23 patients had PR3-ANCA. We found that both renal and patient survivals were significantly worse in patients with MPO-ANCA-associated RPGN than patients with PR3-ANCA. Fifty-three patients received apheresis therapy with various combinations of immunosuppressive regimens. They had higher serum creatinine, higher CRP, and a higher frequency of complicated pulmonary involvements as compared to the controls without apheresis therapy. In dialysis-dependent patients, no additional benefit from apheresis therapy was observed. Only pulmonary renal syndrome patients with CRP>6mg/dl at presentation showed a slightly better prognosis (patient survival with apheresis; 66.7%, without apheresis; 56.7%). Furthermore, a rapid MPO-ANCA titer reduction was observed in patients treated with apheresis. Patients with MPO-ANCA-associated RPGN were older, and had more chronic and sclerotic lesions than patients with PR3-ANCA-associated RPGN. Based on these findings, we suggest that a lower dose of immunosuppressant should be considered in order to avoid opportunistic infection. In this situation, cytapheresis is the treatment of choice. Nevertheless, in patients with an aggressive form of RPGN with rapid deterioration of renal function like the PR3-ANCA-associated RPGN, or pulmonary renal syndrome complicated severe inflammation, or relapses with high MPO-ANCA titer, apheresis therapy should be considered.

Therapeutic approach to pauci-immune crescentic glomerulonephritis in clinical subtypes at onset.

Hitoshi Yokoyama*, Takashi Wada*, Norihiko Sakai*, Satoshi Ohta**, Shin-ichi Takeda**, Hiroshi Kida**

*Division of Blood Purification, Department Of Gastroenterology and Nephrology, Graduate School of Medical Science, Kanazawa University, Kanazawa, Japan. **The Kanazawa Study Group for Renal Diseases and Hypertension.

To elucidate the role of initial therapy in the outcome of pauci-immune crescentic glomerulonephritis (CrGN) showing rapidly progressive nephritic syndrome, we herein divided CrGN into two subtypes, the abrupt onset type and the insidious onset type with regard to the declination rate of reciprocals of serum creatinine with time; i.e. the decline slope showed more than -1.0×10^{-2} dL/mg/day and reached end-stage renal failure within 90 days from onset as an abrupt type.

We studied 55 Japanese patients (28 males and 27 females; age, 15-84.with mean of 62 y.o.) with pauci-immune CrGN; 34 with perinuclear anti-neutrophil cytoplasmic antibody (ANCA) positive, 3 with cytoplasmic ANCA positive and 18 undetermined with regard to ANCA titer. There was no difference in clinico-pathological backgrounds between abrupt (n=20) and insidious (n=34) onset type except for the duration from onset and % of cellular crescents. Urinary levels of chemokines (MCP-1 and MIP-1 alpha) were higher in subjects of CrGN with no difference in clinical subtypes. In addition, there was no difference in primary (renal) and secondary (renal or actuarial death) outcomes between abrupt and insidious onset type by the Kaplan and Meier life-table method. Therapy and age were selected as independent risk factors for outcome by the Cox proportional hazards model. Immunosuppressive therapy including per os cyclophosphamide (CYP), methylpredonisolone pulse therapy (mPSL pulse, 500-1000 mg/day x 3 days, 1-2 times) or intravenous CYP (iv CYP, 500mg/day/2-4 weeks, 2-4 times for remission induction) improved the survival time as shown in table. Both mPSL pulse and per os or iv CYP significantly improved secondary outcome of insidious onset type (p=0.02, p=0.027, respectively, Kaplan and Meier life-table method), but not in abrupt onset type, because of extra-renal death including infection in the later.

These results suggest that early diagnosis and treatment using mPSL pulse or CYP improved the outcome of insidious onset CrGN. In abrupt onset type, we should select an appropriate therapy for patients' condition to prevent actuarial death.

Table: The secondary outcome of pauci-immune CrGN (50% survival, months)

	Cases	Total*	Abrupt	Insidious
No immunosuppressive drug	4	5.1	5.1	6.0
PSL alone	8	21.3	NE	6.1
+ per os CYP	6	36.7	22.0	54.9
+ mPSL pulse	24	73.0	58.5	73.0
+ mPSL pulse, iv CYP	13	69.6	42.6	NE

(NE, not estimate; *Mantel-Cox Logrank test, p=0.0019)

各種腎疾患に対する γ グロブリン大量療法による単核球表面抗原発現変化

石田 亜希、堀田 修

仙台社会保険病院腎センター

γ グロブリン大量療法は ITP、重症筋無力症、脱髄性多発神経炎を初めとする各種免疫疾患に対して効果的であると報告されている。本治療による免疫修飾作用としては、様々な機序が報告されている。今回我々は、各種の腎疾患患者に対して、 γ グロブリン大量療法を施行し、単核球表面抗原の発現変化に着目して検討を行った。対象は、当院に入院し IVIG 大量療法を実施した各種腎疾患患者 12 例。 γ グロブリン(400mg/kg)を 5 日間連日投与し、投与前後での末梢血単核球サブセットをフローサイトメトリーにて比較するとともに白血球分画を検討した。IVIG の治療前後での比較にて、活性化型 CD4 リンパ球と炎症惹起性単球とされる CD16 陽性単球の有意な減少を認め、さらに免疫不全状態といえる患者において治療後に、HLA-DR 抗原陽性単球の劇的な増加が認められた。白血球分画の検討では、治療前後で好中球分画の減少とリンパ球分画の相対的増加がみられた。これら結果は、IVIG が炎症に関与する effector cells や顆粒球系造血に直接影響するとともに、深刻な細胞性免疫機能不全状態の患者に対しては、免疫応答状態を改善する効果を持つことを示唆する。

The effect of intravenous high-dose immunoglobulin(IVIG) therapy for renal diseases on the various antigen expression profile of human monocyte.

Aki Ishida and Osamu Hotta

Sendaisyakaihoken Hospital, Sendai, Japan

Intravenous high-dose immunoglobulin(IVIG) therapy have been shown to be effective in several immune-mediated diseases such as autoimmune thrombocytopenia ,myasthenia gravis, demyelinating polyneuropathy. Several immune modifying mechanisms are postulated to be related to this favorable effect. This time, we tried high-dose immunoglobulin(400mg/kg) therapy for five days in twelve patients with various renal diseases who admitted to our renal center and evaluated peripheral subset and antigen expression of monocyte before and after IVIG therapy using flow cytometry and also examined differential count of leukocytes. We observed substantial decrease of activated CD4 lymphocytes and CD16 positive monocyte in immunologically activated patients. In immunocompromised patients,HLA-DR antigen positive monocyte were dramatically increased after IVIG therapy. These data suggest that IVIG therapy may directly affect effector cells and granulocyte hematopoiesis and also augment an immune response in severe cell-mediated immunodeficiency.