

Hypertrophic pachymeningitis (3)

Initial MRI study:

Abnormal enhancement (Gadolinium) of the dura mater

T-1 weighted images: iso- or hypo-intense

T-2 weighted images, surrounded by the thin hyperintense border of the lesion

The central hypointense area is attributed to the fibrous reacting tissue

The peripheral border in the acute inflammatory process

Diffuse lesion: sphenoid wing:

Focal lesion: tentorium, falx, parasellar, cavernous sinus

Dx: Convexity meningioma

Rarely affects the spine and the lower brain-stem skull base

表4. 肥厚性硬膜炎のガドリニウム造影MRI所見

Hypertrophic pachymeningitis (4)

Laboratory findings

Elevated ESR: 5/12

CSF: Increased protein (6/12)

Lymphocytes (4/12), Pleocytosis 25%

Glucose is normal

Culture of CSF: sterile!

Histological findings of dura mater

Infiltrates of small mature lymphocytes, small plasma cells, fibroblast

Fibrosis of the dura mater

The diagnosis of IHP is made by exclusion

表5. 肥厚性硬膜炎の検査所見、組織所見

Treatment and prognosis

Corticosteroid therapy:

Improved the vision (7/8)

Controlled headache 10/11)

Partial improvement 5/12

Recurrence developed with steroid tapering in 6 /12

One case had progressive deterioration and ceased
(after 3 months)

Additional use of MTX and azathioprine

The followed up MRI and clinical state correlated 80% .

The abnormal enhancement of the dura mater on MRI does
not usually resolved.

During active phases of the disease, therapy must be
directed to preventing irreversible cranial nerve neuropathy.

表6. 肥厚性硬膜炎の治療成績と効果

The Meningeal Artery

The dura mater is supplied by the meningial artery ,
which is in turn a branch of the external carotid
artery as is the superficial temporal artery.

Hence it may be assumed that the meningial arteries
become part of an inflammatory process that
eventually leads to the thickening of the dura mater.

(Kuhn J et al. Headache 2004;44:1045-8)

表7. 硬膜の栄養血管について

結 語

- ・血管炎症候群患者に頭痛と視力障害（脳神経麻痺）等を認めた場合は、肥厚性硬膜炎を鑑別に考え、頭部造影MRI検査を行うべきである。
- ・治療はステロイド剤を中心に、脳神経障害の不可逆的な障害(特にVisual loss)を防止することを目的とする。
- ・難治性血管炎の臨床合併症の1つとしてとして検討課題と考えられる。（特に失明に関して）

表8. 肥厚性硬膜炎に関する結語

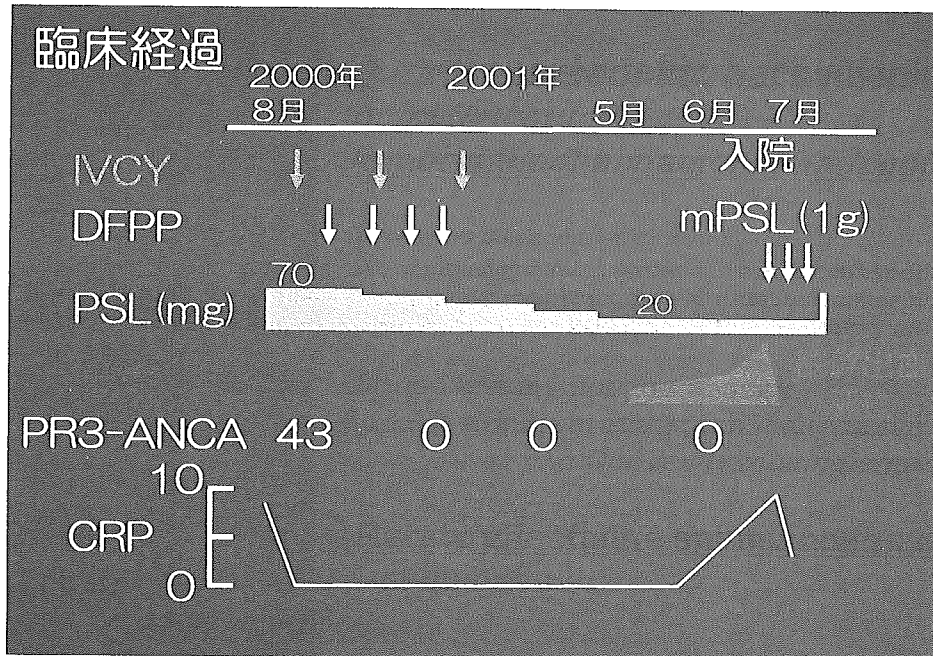


図1、順天堂膠原病内科の症例1の臨床経過

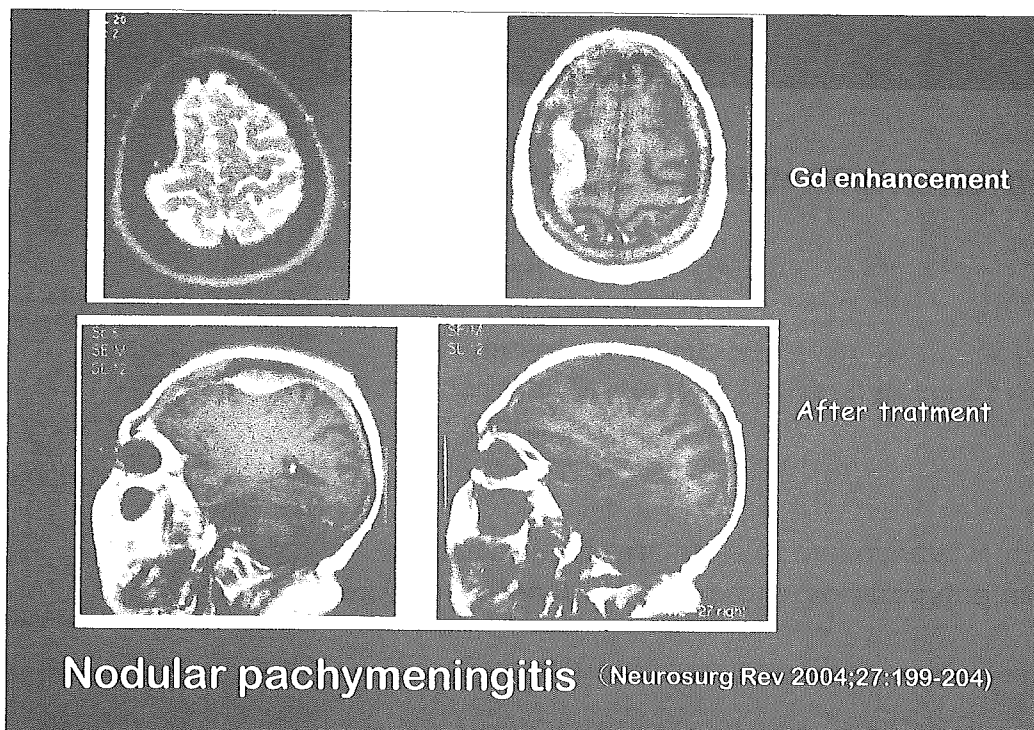


図2. MRI 像 (ガドリニウム造影の有無、治療効果) (文献から掲載)

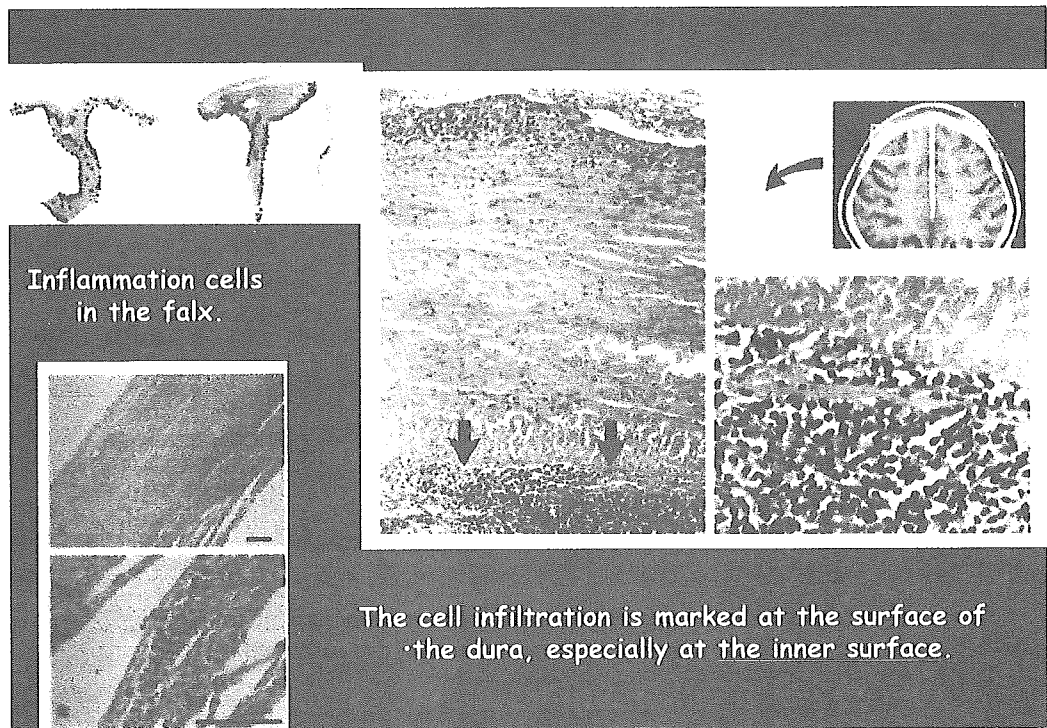


図 3. 硬膜の組織所見

硬膜の内側から外側に向う細胞浸潤が認められる（文献から掲載）。

厚生労働省科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）

平成 17 年分担研究報告書

MPO-ANCA 関連血管炎の臨床病型の推移と再燃の時期について

分担研究者 中林公正 杏林大学第一内科教授
研究協力者 有村義宏、福岡利仁、吉原 堅、
軽部美穂、山田 明

研究要旨

杏林大学第一内科で治療を施行した MPO-ANCA 関連血管炎で、病歴上初発の臨床症状の出現から 2 年以上の経過を観察し得た症例の、臨床病型の推移と再燃の時期について解析した。対象は、上記の条件を満たす症例である。臨床病型は、全身型、肺腎型、腎限局型、その他型（肺限局型、筋・関節型、末梢神経炎型など）に分けた。再燃は、完全寛解や不完全寛解の状態より逸脱し、尿・肺・GI・末梢神経・皮膚などの所見が出現して悪化し、かつ CRP が上昇した状態とした。その結果、臨床病型の推移では、全体では、約 30% に移行が認められたが、肺腎型、腎限局型、末梢神経・筋関節型は同一病型を持続する症例がほとんどあった。しかし、肺限局型は肺腎型へ移行する症例が約 60% 存在した。再燃は、不完全な治療症例では 12 ヶ月以内に発生したが、完全治療症例でも 2 年目以降に約 30% に発生した。長期的に見ると、病型推移と共に、再燃にも十分注意を要する疾患と考えられた。

A. 研究目的

MPO-ANCA 関連血管炎の臨床病型を、病歴上の初発の臨床病状の出現より 2 年以上の経過を観察しえた症例の、臨床病型の推移と再燃の時期について解析した。

B. 研究方法

対象は、杏林大学第一内科で 1998～2005 年に治療し上記の条件を満たした 30 症例である。臨床病型は、全身型、肺腎型、腎限局型、その他型（肺限局型、筋・関節型、末梢神経炎型など）である。再燃は、完全寛

解や不完全寛解の状態より逸脱し、尿・肺・GI・末梢神経・皮膚などの所見が出現して悪化し、かつ CRP が上昇を認める状態とした。

C. 研究結果

30 症例の内訳は、年齢平均 69 歳（45～91 歳）、男女比 9:21、観察期間 3.7 年間（2～14 年間）であった。発症時の病型は、肺限局型 12 例、肺腎型 7 例、腎限局型 5 例、末梢神経・筋関節型 3 例、全身型 1 例、その他型 2 例であった。臨床病型の推移は、表 1 に示すごとく、発症時肺限局型を示した

12 症例の内の 7 例は肺腎型へ移行した。しかし、5 例は同一病型に留まっていた。一方、他の肺腎型、腎限局型、末梢神経・筋関節型は、表 1 に示すごとく、病型の移行を示す症例は小数例のみであった。この病型の推移を認めた症例は 9 例のみであり、その発生率は $9/30=30\%$ であった。推移の時期は、表 2 に示すごとく、発病後 1~11 年に発症しており、平均 5.1 年目頃に認められた。再燃の発生率・時期に関しては、 $10/30=33\%$ であり、寛解後 1~5 年であり、平均 2.7 年目頃に発生していた。

D. 考察

当教室の成績と既報の成績を比較検討した。表 3. に示すごとく、病型の推移について論じられた報告は、1996 年の Nachman らの成績のみであり、彼らも再燃時には発症時と同一の病型を呈することが多いと報告している。一方、疾患の再燃の時期については、Wegener 肉芽腫症が 40~50%、MPO-ANCA 関連血管炎が 50~60% を占める ANCA 関連血管炎を対象症例とした報告は、1998 年の Westman らや 2003 年の Jayne らの成績がある。しかし、Wegener 肉芽腫症は MPO-ANCA 関連血管炎より再燃の頻度が高いことが知られているので、正確な比較対象成績とはならない。MPO-ANCA 関連血管炎が 80% 以上を占める対象症例で検討した報告は、1993 年の Gordon らと 1996 年の Nachman らの成績がある。夫々、

再燃率を 25%、30% と報告し、かつその時期は寛解後 1.5 年、2.0 年としている。当教室の再燃率 30%、再燃時期は 2.7 年後と、これ等の報告とほぼ類似した成績であった。

E. 結語

2 年以上の経過観察をし得た症例から、①臨床病型の移行は約 30% に認められるのみであった。70% は同一病型に留まっていた。移行型は、肺限局型が肺腎型へ移行することが多く認められた。移行時期は、疾患発症後 5 年目頃であった。再燃は、治療後 2.7 年目頃に認められ、その再燃率は約 30% であった。MPO-ANCA 関連血管炎は、再燃を来しやすい疾患であることから、寛解後も十分注意を要する疾患と考えられた。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

論文発表

1. Sekiuchi M, Nakabayashi K, Marumo H, Arimura Y, Nagasawa T, Yamada A, Fujioka Y: Concurrent occurrence of allergic granulomatous angiitis and temporal arteritis. *Mod Rheumatol* 2005; 15: 126-129.
2. Hayakawa S, Nakabayashi K, Karube M, Arimura Y, Soejima A, Yamada A, Fujioka Y: Tubulointerstitial immune complex nephritis in a patient with systemic

lupus erythematosus — peritubular capillaritis with immune complex deposit in the pathogenesis of tubulointerstitial nephritis.

Clin Exp Nephrol 2006; 10: ? (in press).

3. 中林公正、小林万寿夫：「膠原病の病理診断マニュアル 臓器病変と鑑別診断：腎臓」。病理と臨床 2005；23（臨時増刊号）：72～80.

4. 福岡利仁、中林公正：特集「膠原病とその周辺疾患にみられる血管病変——その病態と治療：結節性多発動脈炎」。リウマチ科 2005；34：1～11.

5. 福岡利仁、中林公正：生物学的製剤が有効であったRAの一例。東京内科医会誌 2005；20：130～136.

6. 福岡利仁、中林公正：特集「血管炎の基礎と臨床」 「臨床：顕微鏡的多発血管炎の診断と治療——MPA 診療のアップデート」。医学のあゆみ 2005；214：75～83.

7. 中林公正、大塚貴子：ANCA 関連腎炎の診断：ANCA 関連肺腎症候群。ANCA 関節腎炎（長澤俊彦編）。最近医学社、大阪、2005、80～85.

8. 福岡利仁、中林公正：特集「薬物性腎障害 抗リウマチ薬による薬物性腎障害」。医学のあゆみ 2005；215：541～548.

9. 福岡利仁、中林公正：MPA 寛解導入療法についての最近の知見——シクロホスファミド連日経口投与か？静注パルスか？——。リウマチ科 34：511～521、2006.

学会発表

1. 大塚貴子、福岡利仁、軽部美穂、有村義宏、副島昭典、中林公正、山田明：腸管気腫症を合併したウエゲナー肉芽腫の1例。第49回日本リウマチ学会総会、横浜、2005.4.17～4.20.

2. 池谷紀子、有村義宏、須藤 京、小宮郁子、軽部美穂、吉原 堅、中林公正、山田 明：MPO-ANCA 関連血管炎の肺病変の変遷。第49回日本リウマチ学会総会、横浜、2005.4.17～4.20.

3. 軽部美穂、有村義宏、池谷紀子、早川 哲、小河千恵子、松田朝子、吉原 堅、副島昭典、中林公正、山田明：MPO-ANCA 関連血管炎における悪性腫瘍の検討。第49回日本リウマチ学会総会、横浜、2005.4.17～4.20.

4. Nakabayashi K: MPO-ANCA associated vasculitis — clinical manifestations, laboratory data, renal pathology, and prognosis. International Conference on the Mechanism of the Advancement of Chronic Kidney Disease, Beijing, 2005.7.3.~7.4.

5. Nakabayashi K, Fukuoka K, Arimura Y, Yamada A, Nagasawa T: Three different subsets of pulmonary-renal syndrome associated with MPO-ANCA, anti-GBM antibody or immune complexes and clinicopathologic features. 12th International Vasculitis and ANCA Workshop, Heiderberg, 2005.7.15.~7.18.

6. Kobayashi S, Tamura N, Ihara T, Muso E, Suzuki K, Yoshida M, Fujimoto S, Nunoi H, Hashimoto: Prevalence of microscopic polyangitis / Wegener's granulomatosis and the ratio of MPO, PR3-ANCA in patients with ANCA-associated vasculitis in Japan. 12th International Vasculitis and ANCA Workshop, Heiderberg, 2005.7.15.~7.18.

7. Arimura Y, Karube M, Yamato Y, Nakabayashi K, Yamada A, Nagasawa T, Takashima T: Malignancy in MPO-ANCA associated vasculitis 12th International Vasculitis and ANCA Workshop, Heiderberg, 2005.7.15.~7.18.

8. 大和恒恵、有村義宏、中林公正、山田 明、藤野 節、藤岡保範：PCH(pulmonary capillary hemangiomatosis)を認めた CREST 症候群の 1 例。第 10 回血管病理研究会、福岡、2005.10.22.

H. 出願・登録情報

1. 出願取得

なし

2. 実用新案登録

なし

表 1.

臨床病型の推移 (n=30)	
発症時病型	最終観察時病型
肺限局型 12例	肺限局型 5例
	肺腎型 7例
肺腎型 7例	肺腎型 6例
	全身型 1例
腎限局型 5例	腎限局型 4例
	肺腎型 1例
末梢神経・筋関節型 3例	末梢神経・筋関節型 3例
全身型・その他型 3例	全身型・その他型 3例

表 2.

臨床病型の推移の時期・発生率	
(n=9) (9/30 ≒ 30%)	
推移時期	平均5.1年 (1~11年)
1年後	1例
2~3年後	3例
3年以後	5例
再燃の時期・再燃率	(n=10) (10/30 ≒ 33%)
再燃時期	平均2.7年 (1~5年)
1年後	3例
2~3年後	4例
3年以後	3例

表 3.

臨床病型の推移			
Nachman PH,ら 1996			
再燃時に同一病型である症例が多い			
再燃の時期・再燃率			
Gordon M,ら	1993	2年後	25%
Nachman PH,ら	1996	1.5年後	30%
(Westman KW,ら	1998	2年後	46%)
(Jayne D,ら	2003	1.5年以内	30%)
中林,ら	2005	2.7年後	30%

薬剤によるマウス皮膚由来血管内皮細胞株 F-2 の細胞死誘導に関する研究

分担研究者 古川 福実 和歌山県立医科大学 皮膚科教授

研究要旨

マウス皮膚由来血管内皮細胞株 F-2 にシクロホスファミドの代謝産物である 4-ヒドロキシシクロホスファミド (4-HC) $10\mu\text{M}$ を添加すると、細胞生存率が有意に減少したが、同濃度の 4-HC は、角化細胞株 PAM212 や線維芽細胞株 NIH-3T3 には、効果を認めなかった。また、4-HC により、DNA の断片化が亢進することからアポトーシスの関与が示唆された。血管炎では、局所における炎症性サイトカインの産生が亢進していると考えられるが、TNF- α で前処置した F-2 は、4-HC による DNA の断片化を増強した。また、TNF- α と 4-HC は、相加的にカスパーゼ 3 の活性を亢進し、ウエタンブロット法で、切断された PARP 断片の発現亢進を認めた。あらかじめ、カスパーゼ 3 阻害薬を添加すると、TNF- α や 4-HC による DNA 断片化は抑制された。続いて、TNF- α 、4-HC のそれぞれが、カスパーゼ 8 およびカスパーゼ 9 を活性化するか否かについて検討した。TNF- α は、カスパーゼ 8 の活性を亢進したが、カスパーゼ 9 の活性は不変だった。一方、4-HC は、カスパーゼ 9 の活性を亢進したが、カスパーゼ 8 の活性は不変だった。さらに、4-HC は、アポトーシス誘導蛋白である Bax の亢進を認めたことから、4-HC のアポトーシス誘導には、ミトコンドリアを介した情報伝達経路が関与する可能性が考えられた。TNF- α と 4-HC が誘導する F-2 のアポトーシスには、異なった経路が存在し、4-HC は、TNF- α の作用を増強すると推察された。皮膚の血管内皮細胞は、TNF- α 共存下、シクロホスファミドによるアポトーシスを受けやすく、血管の炎症を抑制するという点では、好都合であるとも考えられた。

A. 研究目的

シクロホスファミドは、難治性血管炎の治療に用いられる薬剤の 1 つであるが、血管内皮細胞に対する詳細な作用機序は、明らかでない。われわれは、シクロホスファミドが、皮膚の血管内皮細胞におよぼす効果を *in vitro* の系で検討した。

B. 研究方法

(倫理面への配慮)

マウス皮膚由来血管内皮細胞株 F-2 を 5%FBS を含む DMEM で培養した。①については、角化細胞株 PAM212 や線維芽細胞株 NIH-3T3 にも検討を加えた。

①シクロホスファミドの活性代謝物である 4-ヒドロキシシクロホスファミド(4-HC)を含まない群と $10\mu\text{M}$ の 4-HC を含む群について、マイクロタイタープレート上で 24 時間培養した後、細胞に WST-1 を 2 時間取り込ませ、ELISA 法で、定量した。

②コントロール群、 $10\mu\text{M}$ の 4-HC を添加した群、 50ng/ml の TNF- α を添加した群、 50ng/ml の TNF- α 添加 4 時間後に $10\mu\text{M}$ の 4-HC を添加した群に分け、24 時間培養した細胞のライセートをストレブ

トアビジンでコートしたマイクロタイタープレートのウェルに添加し、ビオチンで標識した抗ヒストン抗体およびペルオキシダーゼで標識した抗 DNA 抗体とともに、2 時間インキュベートし、ヒストンと結合した DNA のモノおよびオリゴヌクレオゾームレベルでの断片化を定量した。

③コントロール群、 50ng/ml の TNF- α を添加した群、 50ng/ml の TNF- α 添加 2 時間後に $10\mu\text{M}$ の 4-HC を添加した群に分け、直径 10cm のプレート上で、24 時間培養した。細胞ライセート $50\mu\text{g}$ に、最終濃度 $200\mu\text{M}$ となるように DEVD-pNA (pNA : p-nitroanilide) を加え、 37°C で 2 時間反応させた後、 405nm の吸光度を測定した。

④③と同様に培養した後、細胞ライセート $50\mu\text{g}$ を 7.5% SDS-PAGE で分離し、1 次抗体 (抗 PARP 抗体)、次いで HRP 標識 2 次抗体と反応させ、化学発光で、検出した。

⑤ $1\mu\text{M}$ のカスパーゼ 3 阻害薬で前処置した後に、②を行った。

⑥コントロール群、 50ng/ml の TNF- α を添加した群、 $10\mu\text{M}$ の 4-HC を添加した

群に分け、直径 10cm のプレート上で、24 時間培養した。細胞ライセート 50 μ g に、最終濃度 200 μ M となるように IETD-pNA あるいは LEHD-pNA を加え、37°C で 2 時間反応させた後、405nm の吸光度を測定した。

⑦④と同様に、1 次抗体に抗 Bax 抗体を用いて、ウエスタンブロット法を行った。

C. 研究結果

①4-HCにより、F-2の細胞生存率は減少したが、同濃度の4-HCは、PAM212やNIH3T3では、効果が認められなかった。

②4-HCにより、DNA断片化が亢進し、TNF- α で前処置すると、DNA断片化がより増強するのが認められた。

③4-HCにより、TNF- α で亢進したカスパーゼ3活性の増強が認められた。

④4-HCにより、TNF- α で切断されたPARP断片は、さらに増大した。

⑤カスパーゼ-3阻害薬は、TNF- α や4-HCで誘導されたDNA断片化を抑制した。

⑥TNF- α により、カスパーゼ8活性の増強が認められたが、カスパーゼ9活性は不変だった。また、4-HCにより、カスパーゼ9活性の増強が認められたが、カスパーゼ8活性は不変だった。

⑦4-HCで処置した群では、未処置の群と比較して、Baxの亢進が認められたが、TNF- α で処置した群では、亢進を認めなかった。

D. 考察

皮膚においては、シクロホスファミドは、TNF- α 存在下の血管内皮細胞に対して、よりアポトーシスを誘導しやすく、炎症の終焉に関与している可能性が考えられた。

E. 結論

シクロホスファミドの代謝産物は、TNF- α が誘導する F-2 のアポトーシスを増強し、両者は、カスパーゼ-3 の上流では、異なる経路を介して、アポトーシスを誘導していると考えられた。

F. 研究発表

論文発表

Ohtani T, Nakamura T, Toda K, Furukawa F.

Cyclophosphamide enhances TNF- α -induced apoptotic cell death in murine vascular endothelial cell
FEBS Letters (in press)

1. 学会発表

第 54 回日本アレルギー学会、2005、盛岡

日本アレルギー学会会誌 シクロホスファミドがマウス皮膚由来血管内皮細胞株 F-2 におよぼす効果

G. 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

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）

分担研究報告書

MPO-ANCA 関連血管炎患者における動脈硬化の検討

—PWV を用いたパイロット研究—

分担研究者 榎野博史(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 教授)

研究協力者 杉山 斉(同上講師)

佐田憲映(同上研究生)

浅田麻紀(同上研究生)

研究要旨

MPO-ANCA 関連血管炎患者において PWV を用いた動脈硬化の評価を行い、SLE 患者、RA 患者、慢性腎機能障害患者との比較検討を行った。MPO-ANCA 関連血管炎患者では PWV が高値であった。また背景因子として罹病期間が短く高血圧を高頻度に認め、BMI は高値であった。MPO-ANCA 関連血管炎患者においては動脈硬化が進行していることが示唆された。

A. 研究目的

MPO-ANCA 関連血管炎 (MPA) における寛解導入療法の進歩により、MPA 患者の急性期の予後は改善しつつある。本邦における同患者の平均年齢は高く、維持療法期において今後、動脈硬化などに伴う心血管系の合併症が問題になることが予測される。今回我々は寛解導入療法開始後 1 年以上経過した MPA 患者における動脈硬化について脈派伝播速度 (PWV) 等を用いてパイロット研究を行ったので報告する。

B. 研究方法

50 歳以上で 1 年以上の治療歴のある MPO-ANCA 関連血管炎患者とし、RA 患者、SLE 患者、慢性腎機能障害患者 (CKD) を対照とした。各患者群での PWV、足関節上腕動脈血圧比 (ABI) の測定及び罹病期間、高血圧、高脂血症、糖尿病、BMI、罹病期間など背景因子について検討を行った。

C. 研究結果

MPA 患者 10 例、RA 患者 18 例、SLE 患者 18 例、CKD 患者 11 例で検討を行った。平均年齢は MPA70.4±2.6 歳 RA64.4±1.9 歳 SLE61.2±2.4 歳 CRF60.6±2.3 歳と MPA で年齢はより高かった。また罹病期間は MPA56.4±8.5 ヶ月、RA150.3±34.1 ヶ月、SLE152.3±27.3 ヶ月、CKD171.6±46.3 ヶ月

と MPA で他疾患に比べて短かった。BMI は MPA23.1±1.2、RA21.6±0.6、SLE21.9±0.8、CKD21.8±1.3 で MPA で肥満傾向を認めた。PWV 値はそれぞれ MPA 2285.1±195.7cm/s、RA1671.1 ± 74.1cm/s、SLE1678.1 ± 131.9cm/s、CRF1598.1 ± 77.6cm/s であり MPA 患者で高値であった。高血圧の罹患についても MPA で高かったが (MPA72.8%RA29.4%SLE47.1%CRF70%)、現在の血圧のコントロールについては良好であった (MPA133.0±3.7/ 74.8±2.0mmHg、RA136.4±3.4/ 78.8±2.4mmHg、SLE128.8±4.4/ 74.5±2.9mmHg、CRF129.4±5.3/ 76.0±1.7mmHg)。

D. 考察

今回の検討では、罹病期間が短いにも関わらず MPA 患者群において PWV が高値であり動脈硬化が進行している可能性が示唆された。しかし、年齢の差など背景因子にばらつきが見られ今後背景因子を調節した検討が必要である。

E. 結論

MPA 患者では動脈硬化が進行しており今後心血管合併症の増加が危惧される。MPA 患者における動脈硬化進展因子を明らかにし予防に向けた治療への可能性を検討していく必要がある。

F. 研究発表

1. 論文発表

現在準備中

2. 学会発表

平成 18 年 6 月日本腎臓学会発表予定

G. 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

ANCA 関連血管炎における BVAS の活用と問題点に関する研究

分担研究者 湯村和子 東京女子医科大学 第4内科 助教授

研究協力者 板橋美津世

研究要旨

ANCA 関連血管炎の治療の前向き研究でも臨床的活動性の評価に BVAS が取り入れられた。現在進行中であるが、この評価が臨床の現場で普及しうるかかどうかが、また実際どのような項目が本邦における ANCA 関連血管炎において特徴的であるかを本内科の症例で検討した。腎臓、肺が傷害され、全身症状の出現も多かった。全身症状の score は BVAS では低いと肺病変とともに、CRP との関連が認められる傾向があった。腎病変は本内科が腎臓内科である特殊性もあり腎病変は 100% に認められたが、腎臓単独の障害の場合は CRP は低い場合が多かった。また、腎障害の進行は 1 ヶ月以内に新たに出現する症例もあったが、それ以前より尿異常を認める患者や血清クレアチニンの上昇が数ヶ月にわたり上昇する場合もあった。BVAS の評価が本邦の顕微鏡的血管炎の臨床の活動性に有用であるのかの問題点が幾つか明らかになった。

A. 研究目的

本邦においては、顕微鏡的血管炎(MPA)が多く、Wegener 肉芽腫の診断に至る患者は少ない。前者では MPO-抗好中球細胞質抗体 (ANCA) が、後者では PR3-ANCA が陽性である。ANCA が陽性となる血管炎の病態の把握や治療の見直しは、始まったところである。特に、本邦に多い MPO-ANCA 陽性の血管炎の病態を明らかにすることを目的とする。

B. 研究方法

難治性血管炎の一つであり、罹病率が急増している ANCA 陽性の MPA に関して、橋本班で診断基準が示され、早期に診断が可能になってきている。さらに、広く本疾患を疑うためには、このような血管炎の多彩な病態を示し検討を積み重ねていくことが重要である。今回、ヨーロッパを中心に疾患活動性の評価に用いられている Birmingham Vasculitis Activity Score(BVAS)#を用いて本邦での ANCA 関連血管炎の評価に有用かどうかを検討した。

(倫理面への配慮) 匿名化し患者が特定できる記載はないようにした。

C. 研究結果

腎臓、胸部(肺)が傷害され、全身症状の出現も多かった(図1)。BVAS score は、

全身症状最高3点、肺病変最高6点、腎病変の最高点は12点である(図2)。CRP は腎病変のみの症例では低くかった。一方、全身症状の BVAS Score は低い点であるが、肺病変とともにCRP との関連が認められる傾向があった(図3)。また、腎障害の進行は1ヶ月以内に新たに出現する症例もあったが、それ以前より尿異常を認める患者や血清クレアチニンの上昇が数ヶ月にわたり上昇する場合もあった(図4)。BVAS Score は諸外国に多い Wegener 肉芽腫の多彩な病態の出現を早期に判断するには好ましいが、本邦に多いMPAの活動性を評価するのに適切かどうかは今後症例を積み重ねる必要がある。

D. 考察

広く血管炎には多彩な症状が出現する可能性があることを臨床医に知らせ、普及する意義は重要である。さらに、本邦における血管炎での特徴を明らかにするために BVAS を用い検討し将来は本邦での血管炎の特徴を明らかにし、独自の活動性評価をしていく必要性が出てくるものとする。新しく BVAS2003 が報告されようとしているのであわせ検討していくことが課題である。

E. 結論

多彩な難治性血管炎の病態を広く臨床医普及させ、本邦での ANCA 関連血管炎の多彩な病態を明らかにする。そのためにも BVAS を熟知し、今後も、継続して ANCA 関連血管炎が早期に診断でき、適切な治療を受けることができるよう検討を継続する予定である。

#Q J Med 87:671-678,1994 に記載

F. 研究発表

1. 論文発表

- ・小島智亜里、湯村和子他：感染を契機に増悪した顕微鏡的血管炎の 1 例. 日腎会誌 47(8)：876-881, 2005.
- ・湯村和子、板橋美津世：ANCA 関連血管炎モデル動物—最近の動向を中心に—。リウマチ科 34(1)：89-96, 2005

2. 学会発表

- ・ Yumura W, Itabashi M et al:
A novel mouse MPO-ANCA associated-glomerulonephritis.
12th International vasculitis and ANCA workshop , Heidelberg, 2005
- ・湯村和子、板橋美津世他：腎移植後 MPO-ANCA 陽性の半月体形成性腎炎を認めた 1 症例. 第 35 回日本腎臓学会 東部学術大会、新潟、2005
- ・湯村和子、板橋美津世他：BSA により惹起された半月体形成を伴う ANCA 関連膜性増殖性糸球体腎炎の経時的解析. 第 48 回日本腎臓学会学術総会 横浜、2005

(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

G. 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
3. その他 なし

図1

ANCA関連血管炎(MPA疑い、例も含む) におけるBVASでの項目別発症頻度

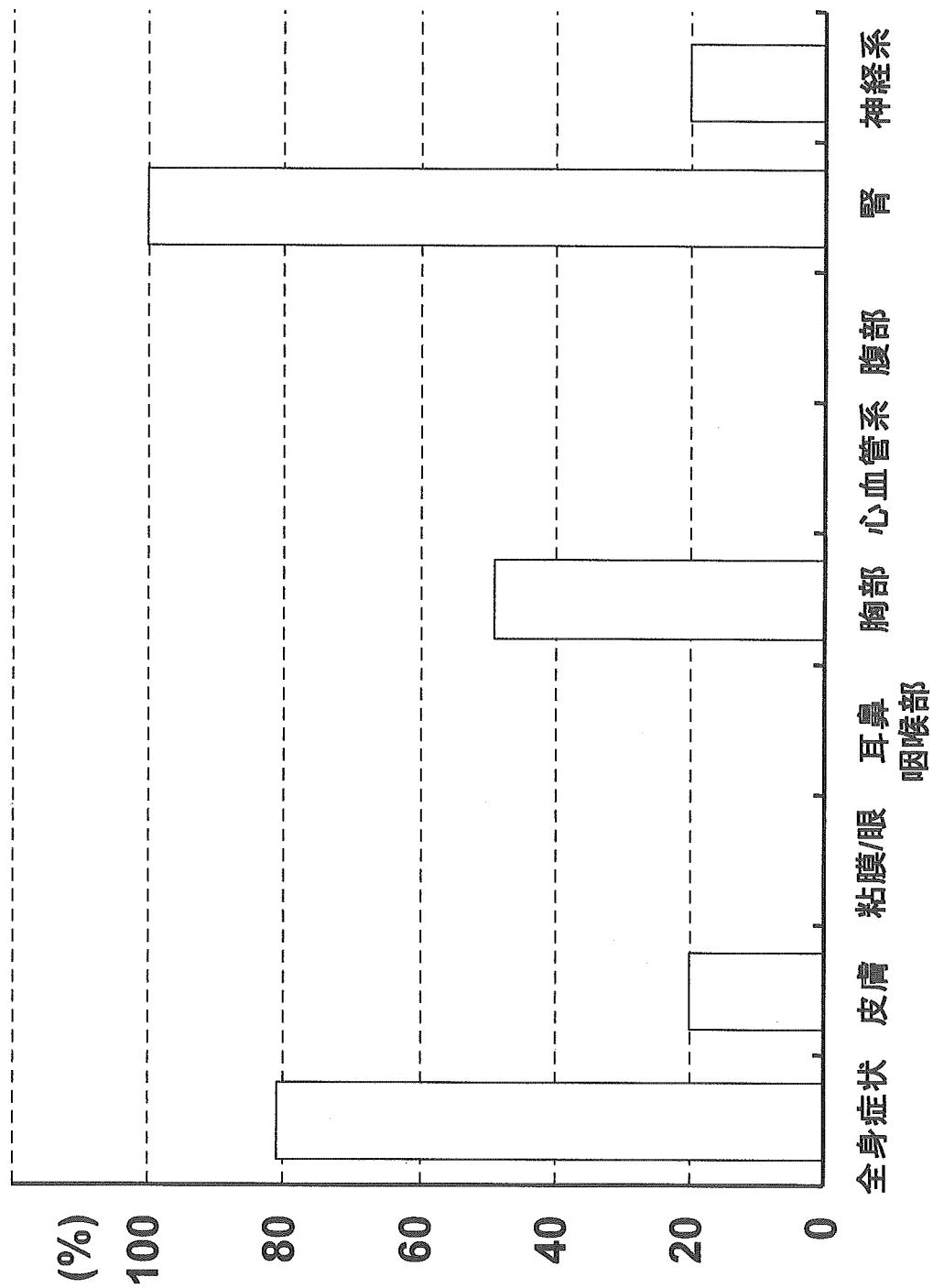


図2

3大項目のBVASスコアの分布

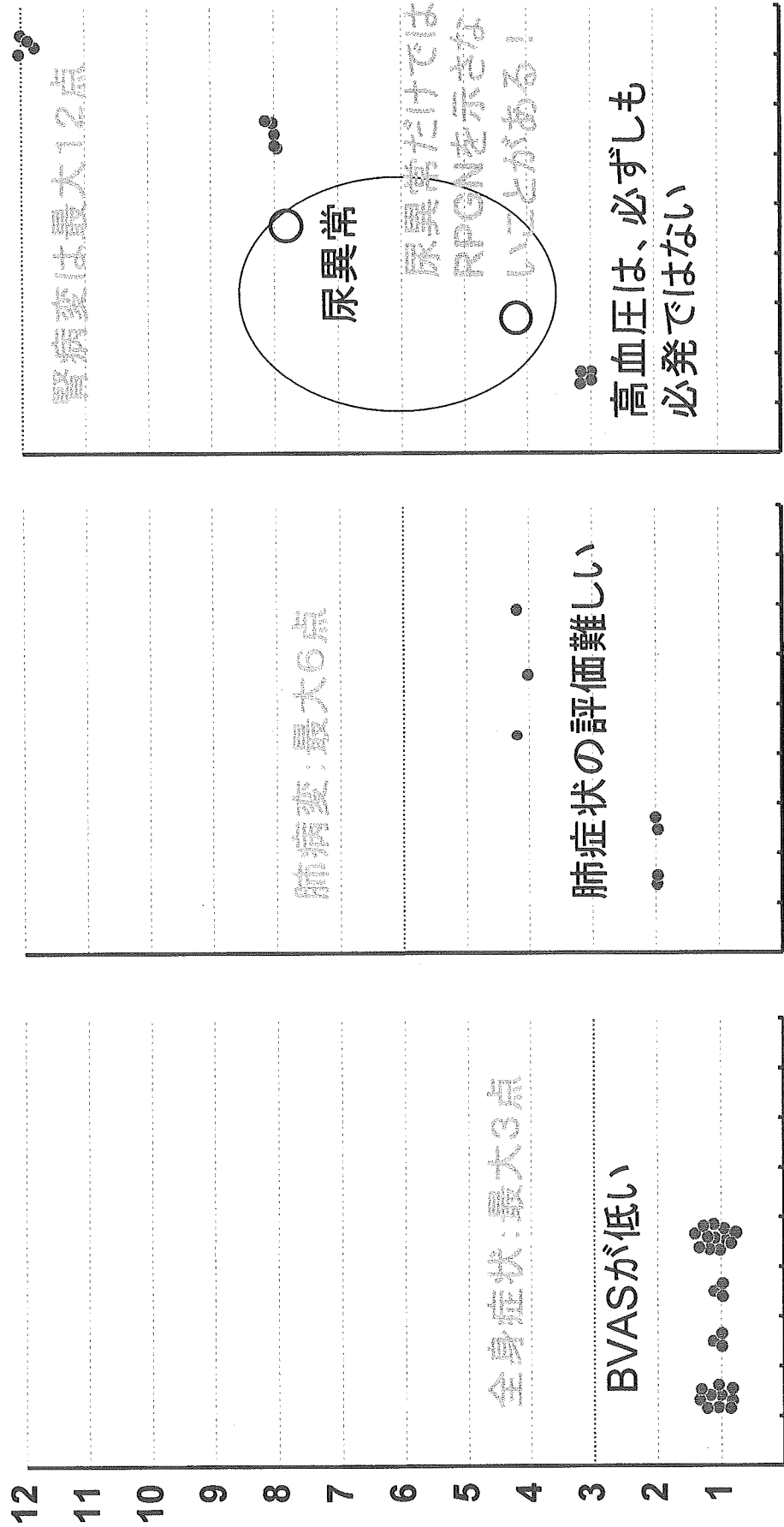


図3 BVAS(腎の12点を引いた)
BVAS(腎の12点マイナス) とCRPの関係

