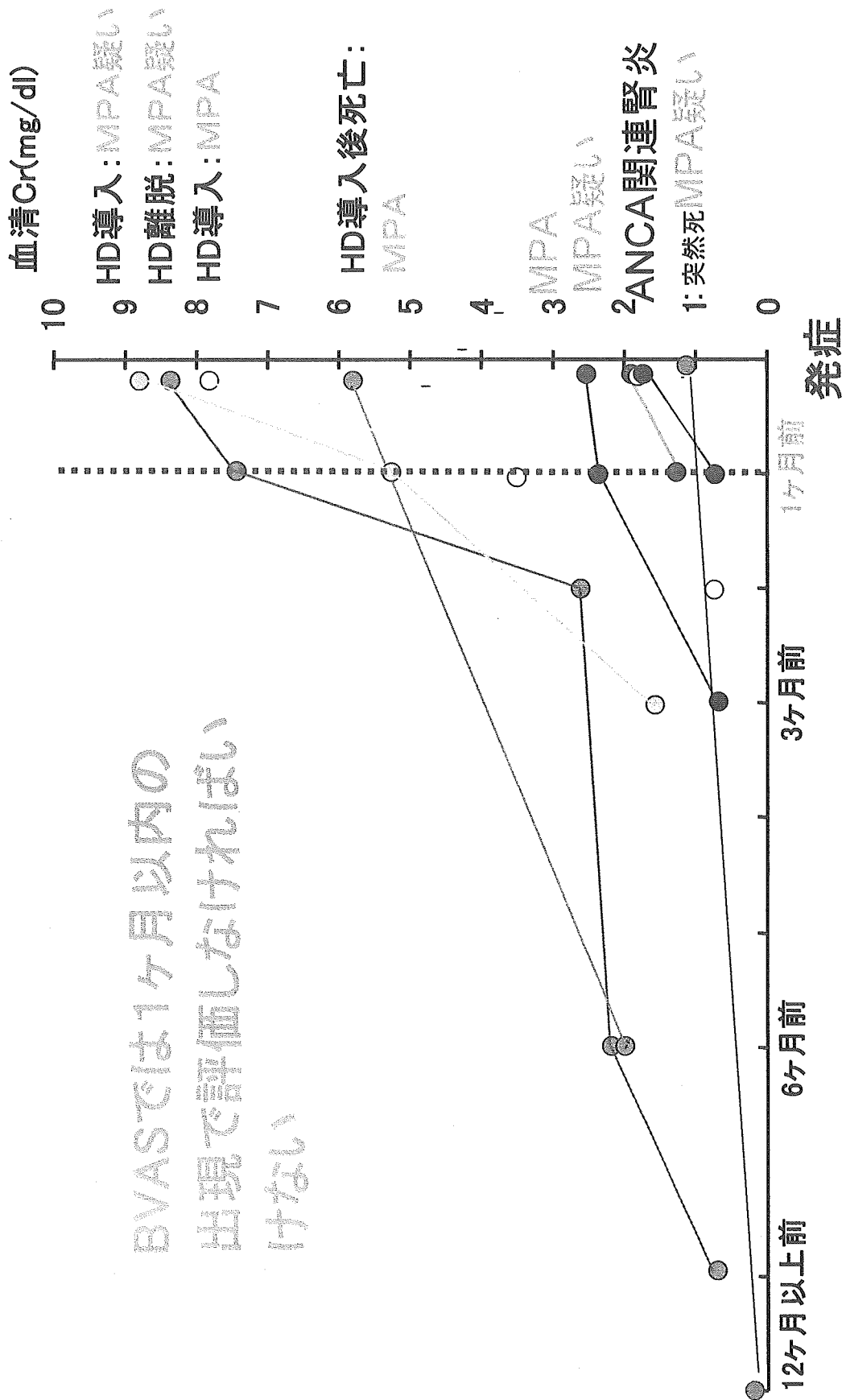


図4

ANCA関連腎炎の評価 (数ヶ月前より腎機能が低下)

BVASでは1ヶ月以内の
出現で評価しなければい
けない



高安動脈炎における抗内皮細胞抗体(AECA)の対応抗原の検討

～イオントラップ型 LC/MS/MSn による解析～

分担研究者 吉田 俊治 藤田保健衛生大学医学部リウマチ感染症内科
吉田 秀雄 藤田保健衛生大学医学部リウマチ感染症内科
玉熊 桂子 藤田保健衛生大学医学部リウマチ感染症内科

（はじめに）我々は、高安動脈炎患者血清に特徴的な抗内皮細胞抗質抗体（AECA）の検出同定を行ってきた。ヒト臍帯静脈血管内皮細胞（HUVEC）を抗原とし、抗 74kDa 抗体が高率に検出されることを報告し、対応抗原の同定の検討を行ってきた。今回、若干の改良を加えたので報告する。

（対象）高安動脈炎で抗 74kDa 抗体陽性血清。

（方法）大動脈外膜線維芽細胞（AoAF）を超遠心法にて膜画分と細胞質画分に分離する。膜画分を 2 次元電気泳動にて泳動分離し Western blot 法で AECA を検出する。2 次元 Gel 上の目的とするスポットをイオントラップ型 LC/MS/MSn を用いて解析した。

（結果）AoAF 膜画分でも、HUVEC と同様に 2 次元電気泳動法で、74kDa 付近に AECA を確認できた。対応抗原の同定のため、Coomassie 染色した 74kDa 付近の 6 スポットを Trypsin 処理し、イオントラップ型 LC/MS/MSn を用いて解析を行った。

A. 研究目的

我々は、高安動脈炎患者血清に特徴的な抗内皮細胞抗質抗体（AECA）の検出同定を行ってきた。ヒト臍帯静脈血管内皮細胞（HUVEC）を抗原とし、抗 74kDa 抗体が高率に検出されることを報告し、対応抗原の同定の検討を行ってきた。HUVEC の膜画分から得られた抗原候補タンパクの HSP70・70B' は、免疫ブロット、ELISA にて患者血清と反応しなかった。今回、新しい方法を用いて解析を試みた。

B. 研究方法

抗原細胞は、これまでヒト臍帯静脈血管内皮細胞(human umbilical vein endothelial cell; HUVEC)を用いて検討をしていたが、今回は大動脈外膜線維芽細胞(aortic adventitial fibroblasts; AoAF)を用いた。まず、はじめに AoAF を 37degC, 5%CO2 培養後、Collagenase で剥離し細胞を採取した。その後、超遠心法にて membrane fraction, cytosol fraction とに分離した。分離した membrane fraction を用いて 2D を行なった。Sample (抗原) の泳動展開時に、界面活性剤 ZWITTERGENT3-20 (SB3-20)を添加した。その後、高安動脈炎

患者で抗 74 k Da 抗体陽性血清を用いて Western blot 法を行なった。抗原抗体反応で検出されたスポットを重点に、イオントラップ型 LC/MS/MSn という質量分析機で解析した。

（倫理面への配慮）

患者情報は病名以外は連結しておらず、問題ないと思われる。

C. 研究結果

抗原細胞を HUVEC から AoAF へ変更した所、2D では今までとは異なる箇所抗原展開が見られた(図 1)。AoAF 細胞にも Western blot で高安動脈炎患者の抗 74kDa 抗体陽性血清を反応させたところ、抗 74 k Da 抗体と思われるスポットが検出された。

イオントラップ型 LC/MS/MSn により解析を行ったところ、主に、細胞骨格関連の抗原タンパクが候補蛋白として検出された。

D. 考察

AoAF による 2D 展開でも抗 74 k Da 抗体に相当すると思われるスポットが検出された。イオントラップ型 LC/MS/MSn による解析結果で、新たな抗原候補タンパクがリストアップされた。

抗原候補タンパクについて、慎重に検討を進めていきたい。

E. 結論

高安動脈炎患者血清中の抗内皮細胞抗体の対応抗原の候補蛋白が検出された。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. 加藤賢一、吉田俊治. ステロイド剤の一般療法とパルス療法, 臨床と研究 81(5):7-10, 2004

2. 加藤浩二、大竹智子、浅野純一郎、西野 謙、吉田俊治. 関節リウマチの治療ケア 全人的医療, 日本臨床 63:641-643, 2005

3. 鏑木淳一、桑名正隆、亀田秀人、竹内勤、岡田純、片山雅夫、吉田俊治、池田康夫. 抗リン脂質抗体症候群の診断における抗ホスファチジルセリン・プロトンビン複合体抗体測定の臨床的意義—多施設間成績—, 臨床血液 46(1):19-21, 2005

4. 高田裕子、吉田俊治. 中毒・アレルギー・炎症性浮腫, 日本臨床 63(1):113-116, 2005

5. 吉田秀雄、吉田俊治. 関節リウマチ—成因研究から治療への新時代へ— III. 関節リウマチの成因と病態生理 臨床症状 爪・皮膚病変, 日本臨床 63(1):225-228, 2005

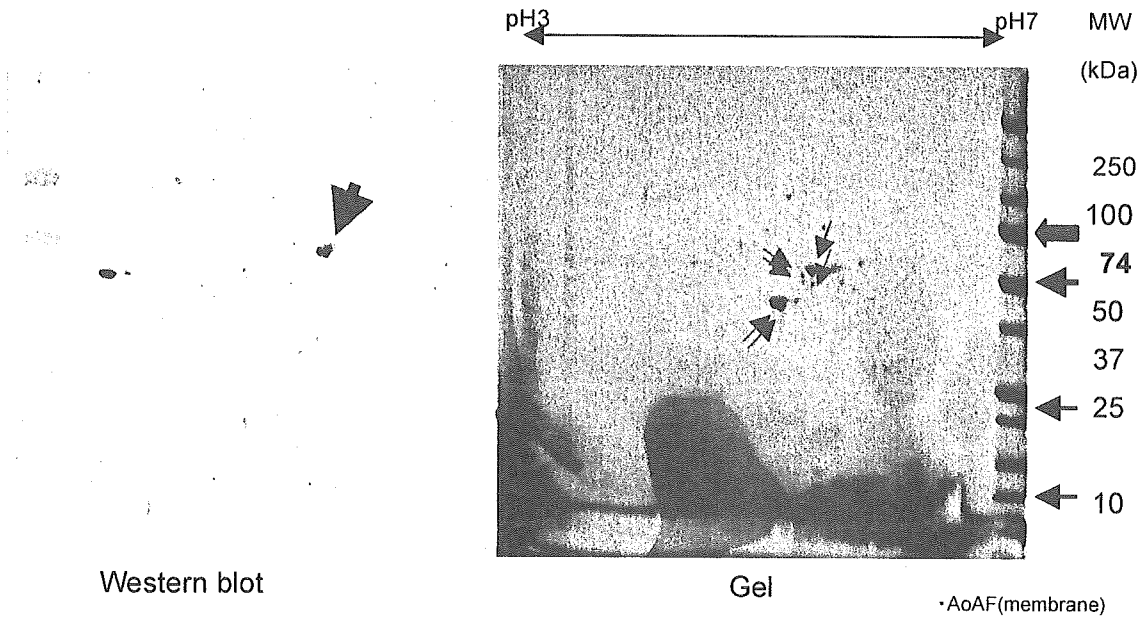
6. 鏑木淳一、桑名正隆、亀田秀人、竹内勤、岡田純、片山雅夫、吉田俊治、池田康夫. SLE・SLE 疑診例におけるループスアンチコアグラント測定の臨床的意義, 日本醫事新報 4208:25-28, 2004

7. 加藤賢一、高田裕子、吉田俊治. ミゾリビンとミコフェノール酸モフェチル, 特集 免疫抑制薬 —基礎と臨床— 最新医学 60(3):379-382, 2005

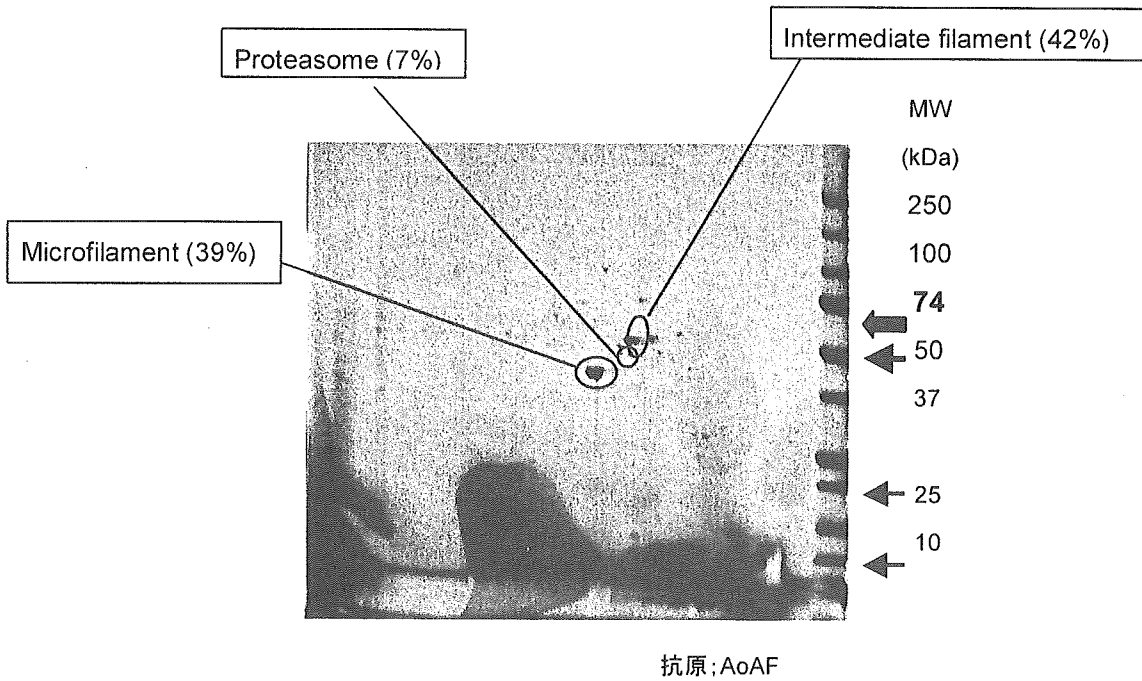
G. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
2. その他
なし

(図1) 大動脈外膜線維芽細胞 (AoAF) の膜画分による Western blot と Gel を示す。



(図2) イオントラップ型 LC/MS/MSn による解析結果を示す。



MPO-ANCA 関連血管炎の標準的治療プロトコールの検証と感染症対策

分担研究者： 吉田雅治 東京医科大学八王子医療センター腎臓内科教授

共同研究者： 中林 巖、明石真和、渡辺妙子、吉川憲子 東京医科大学

八王子医療センター腎臓内科、 大野尚仁 東京薬科大学免疫学教室教授

研究要旨

最近 2 年間に当施設で経験した新患及び再発 MPO-ANCA 関連血管炎 11 例を対象として、厚生労働省難治性血管炎に関する調査研究班（尾崎承一：主任研究者）で作製した、MPO-ANCA 関連血管炎に対する標準的治療プロトコールにもとづき、重症度病型別に治療を行い妥当性を検証した。MPO-ANCA 関連血管炎の生命予後に影響を与える感染症（特にカリニ肺炎、サイトメガロウイルス感染、真菌感染）の予防対策措置を徹底して行った。自験 MPO-ANCA 関連血管炎全例が、重篤な感染症を併発せず、寛解した。結論：厚生労働省難治性血管炎の MPO-ANCA 関連血管炎の標準的治療プロトコールは有用であることが確認され、病型の重症度の推定に検査上 CRP 値、ANCA 力価が参考となった。感染症のマーカとして、 β -グルカン値、抗 β -グルカン抗体、アスペルギルス抗原、抗体、C7-HRP 値が、予防措置治療として ST 合剤、イトラコナゾールの内服、ファンギゾンの咳嗽が有用であった。

A. 研究目的

厚生労働省難治性血管炎に関する調査研究班（尾崎承一：主任研究者）で作製した、MPO-ANCA 関連血管炎に対する標準的治療プロトコールの妥当性と、予後規定因子として最も重要な感染症の対策を検討し、MPO-ANCA 関連血管炎の予後改善に寄与する事を目的とした。

B. 研究方法

最近 2 年間に当施設で経験した新患及び再発 MPO-ANCA 関連血管炎 11 例を対象として、図 1 に示す厚生労働省難治性血管炎に関する調査研究班（尾崎承一：主任研究者）で作成した、MPO-ANCA 関連血管炎に対する標準的治療プロトコールにもとづき、重症度病型別に治療を行い妥当性を検討した。MPO-ANCA 関連血管炎の生命予後に影響を与える感染症（特にカリニ肺炎、サイトメガロウイルス感染、真菌感染）の予防対策措置を徹底して行い、感染症

対策の試案を検討した。

（倫理面への配慮）

東京医科大学八王子医療センターの倫理委員会で承認された厚生労働省難治性血管炎に関する調査研究班（尾崎承一：主任研究者）で作製した、MPO-ANCA 関連血管炎に対する標準的治療プロトコールガイドラインに遵守した。

C. 研究結果

表 1 に示すように自験 MPO-ANCA 関連血管炎 11 全例が厚生労働省難治性血管炎に関する調査研究班（尾崎承一：主任研究者）で作製した、図 1 に示す MPO-ANCA 関連血管炎に対する標準的治療プロトコールの重症度病型別に治療

を行った。最重症型 1 例は肺出血、と急速進行性腎炎 (RPGN) を示したがステロイドパルス療法に、血漿交換治療¹⁾ 及びエンドキサンパルス療法を併用し救命し得、呼吸不全は寛解し、維持透析 (HD) へ移行した。RPGN 及び間質性肺炎 (IP) を示した重症型 3 例はいずれもステロイドパルス療法あるいは大量投与に、血漿交換治療あるいはエンドキサンパルス療法を併用し全例が寛解した。腎限局型の軽症型 7 例は 6 例にステロイド単独療法、1 例にエンドキサン療法を併用し、全例が寛解した。自験 MPO-ANCA 関連血管炎 11 全例が重篤な感染症を併発せず、寛解した。図 1 に示す厚生労働省難治性血管炎斑の MPO-ANCA 関連血管炎の標準的治療プロトコールは有用であることが確認され、病型の重症度の推定に検査上 CRP 値 (最重症型 12、重症型 6、軽症型 1.1mg/dl)、ANCA 力価 (最重症型 1280、重症型 128、軽症型 80EU) が参考となった。感染症のマーカとして、 β -グルカン値、抗 β -グルカン抗体²⁾、アスペルギルス抗原、抗体、C7-HRP 値が有用で、ST 合剤³⁾、イトラコナゾールの内服、ファンギゾンの唸嗽が予防措置治療として有用であり、軽症型 2 例に軽度のアスペルギルス感染を認めしたが、数日の抗真菌治療で軽快した。自験例の経験にもとづき図 2 に示すような感染症対策の試案を作成した。

D. 考察

厚生労働省難治性血管炎に関する調査研究斑 (尾崎承一：主任研究者) で作製した、MPO-ANCA 関連血管炎に対する標準

的治療プロトコールにもとづく、重症度病型別治療の妥当性を自験症例 11 例により検証した。肺出血、と急速進行性腎炎 (RPGN) を示した最重症型 1 例はステロイドパルス療法とエンドキサンパルス療法に標準的治療プロトコールに従い、血漿交換治療を併用し救命し得、呼吸不全は寛解し、維持透析 (HD) へ移行した。RPGN 及び IP を示した重症型 3 例は標準的治療プロトコールに従い、いずれもステロイドパルス療法あるいは大量投与に、血漿交換治療あるいはエンドキサンパルス療法を併用し全例が寛解した。腎限局型の軽症型 7 例は 1 例のエンドキサン療法を併用を除きステロイドの中等量以下の単独療法にて全例が寛解した。自験 MPO-ANCA 関連血管炎 11 全例が重篤な感染症を併発せず、寛解した。厚生労働省難治性血管炎斑の MPO-ANCA 関連血管炎の標準的治療プロトコールは有用であることが確認され、病型の重症度の推定に検査上 CRP 値、ANCA 力価が参考となった。

自験 MPO-ANCA 関連血管炎症例 11 例の感染症のマーカとして、 β -グルカン値、抗 β -グルカン抗体、アスペルギルス抗原、抗体、C7-HRP 値が有用で、予防措置治療として ST 合剤、イトラコナゾールの内服、ファンギゾンの唸嗽が有用であり、軽症型 2 例に軽度のアスペルギルス感染を認めしたが、数日の抗真菌治療で軽快治癒した。自験 MPO-ANCA 関連血管炎症例の経験にもとづき感染症対策の試案 2006 を作成した。今後、MPO-ANCA 関連血管炎多数症例による、感染症対策の試案 2006 の追試検証が必要であると考えられた。

E. 結論

1. 厚生労働省難治性血管炎斑の作成した MPO-ANCA 関連血管炎の重症度別標準的治療プロトコールは有用であるこ

とが確認され、病型の重症度の判定に CRP 値、ANCA 力価が参考となった。

2. 併発感染症（カリニ、サイトメガロウイルス、真菌感染など）の予防措置を行い、感染症対策マニュアル 2006 を作製した。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Klemmer PJ, Chalermkulrat W, Relf MS, et al: Plasmapheresis therapy for diffuse alveolar hemorrhage in patients with small-vessel vasculitis.

Am J of Kidney Dis 42:1149 -1153 2003 .

2. Ishibashi, M. Yoshida, I. Nakabayashi, H. Shinohara, N. Miura, Y. Adachi, N. Ohno. Role of anti- β -glucan antibody in host defence against fungi. FEMS Immunology and Microbiology. 44 :99-109, 2005.

3. S. Hida, M. Yoshida, I. Nakabayashi, N. Miura, Y. Adachi, N. Ohno: Anti-fungal Activity of Sulfamethoxazole toward Aspergillus Species. Biol. Pharm. Bull. 28(5) :773-778, 2005. FEMS Immunology and Microbiology, 44 :99-109, 2005 .

2. 学会発表

1. 第 50 回日本リウマチ学会総会（長崎）：ワークショップ 100：ANCA 関連血管炎の感染症対策試案の検討。2005、4、26 発表予定。

2. 第 103 回日本内科学会総会（横浜）ANCA 関連血管炎の感染症対策試案の検討。2005、4、15 発表予定。

G. 知的財産権の出願・登録状況
特になし。

1. 特許取得

該当なし。

2. 実用新案登録

該当なし。

3. その他

特になし

ANCA関連血管炎に対する重症度別免疫抑制治療(案)2005

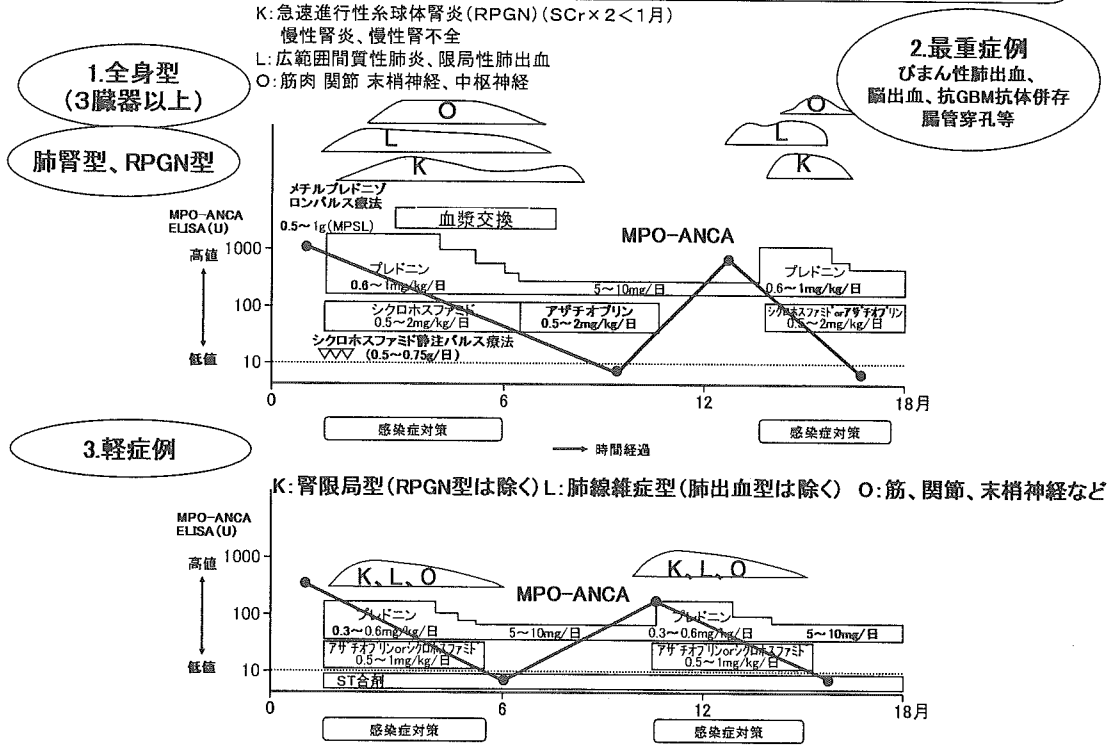


図 1

ANCA関連血管炎・腎炎における感染症対策(試案)2006

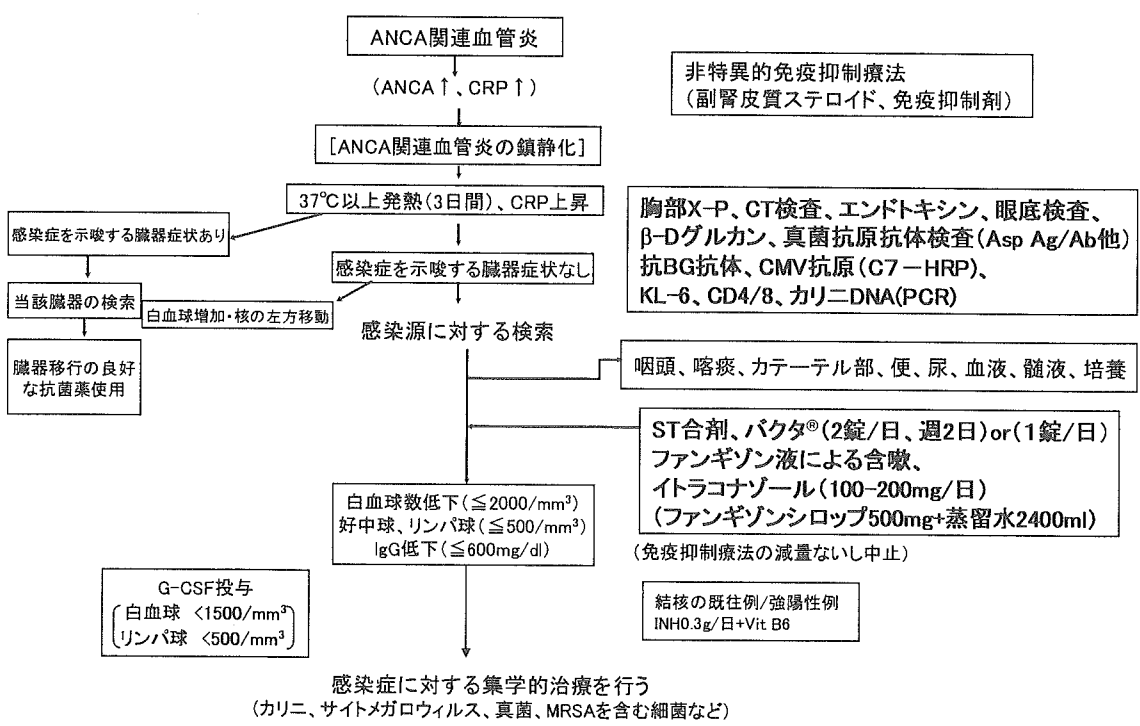


図 2

自験MPO-ANCA関連血管炎の重症度別標準的治療 プロトコルに基づく治療と転帰 (n=11、2003～2005)

症例	年齢	性別	病型	治療	MPO-ANCA (EU)	CRP (mg/dl)	転帰	感染症 対策	併発感染症
1)N.T.	79	女	肺出血 +RPGN	CSパルス +IVCY+PE	1280	12	寛解 (H.D.)	有	—
2)K.A.	74	女	RPGN	CSパルス+PE	160	6.0	寛解	有	—
3)N.T.	36	女	RPGN	CS+IS	97	3.6	寛解	有	—
4)W.N.	58	男	RPGN+IP	CS+IVCY	137	8	寛解	有	—
					(平均128)	(平均6.0)			
5)S.S.	74	女	IP+O	CS+IS	64	3.0	寛解	有	+ (→治癒) (ASP)
6)I.K.	79	女	K	CS	130	0.6	寛解	有	—
7)S.S.	63	女	K	CS	62	0.6	寛解	有	—
8)Y.M.	48	男	K	CS	97	0.9	寛解	有	—
9)O.T.	79	男	K	CS	90	0.9	寛解	有	+ (→治癒) (ASP)
10)B.K	71	男	K	CS	60	0.2	寛解	有	—
11)E.Y	54	男	K	CS	51	0.6	寛解	有	—
					(平均80)	(平均1.1)			

(CS:副腎皮質ステロイド、IS:免疫抑制剤、CSパルス:ステロイドパルス、IVCY:エンドキサンパルス、PE:血漿交換)

表 1

MPO-ANCA 関連血管炎の肺病変に関する研究

分担研究者 山田 秀裕

聖マリアンナ医科大学リウマチ・膠原病・アレルギー内科助教授

研究要旨

MPO-ANCA 関連血管炎症例の病歴調査を行い、その肺病変の発症様式と臨床経過を解析した。66%にびまん性間質性肺病変がみられ、肺胞出血が主要な死因であり、大半が日和見感染症を併発し予後に影響していた。肺胞出血の早期診断にMRIの有用性が示唆された。臨床診断から1年以上間質性肺炎が先行する症例が3分の1にみられ、すべて蜂窩肺を含む UIP パターンであった。治療としてシクロホスファミド間歇静注療法が有用であった。

A. 研究目的

ANCA 関連血管炎症候群、特に MPO-ANCA 陽性例においては、びまん性肺毛細管炎は重大な合併症として高頻度に見られるが、しばしば慢性型間質性肺炎として他の臓器障害に数ヶ月から数年先行して認められることが少なくない。この先行型間質性肺炎に関するこれまでの研究は、症例報告や少数例での検討であるため、その正確な疫学、臨床病理像、並びに自然歴は明らかでない。これに関する大規模調査研究は、MPO-ANCA 関連血管炎が比較的高頻度に見られる我が国において第1に行われるべきものと考えられる。そこで、MPO-ANCA 関連血管炎症候群における肺病変（間質性肺炎・肺胞出血）の発症様式と臨床経過を多数例で調査し、予後因子並びに予後を改善しうる治療法を探索する。

B. 研究方法

過去10年間に教室で経験した MPO-ANCA 関連血管炎症例の病歴調査を行い、その肺病変の発症様式と臨床経過を解析した。さらに、来年度につなぐ研究のため、これまでの研究報告をもとに、MPO-ANCA 陽性間質性肺炎に関する全国規模のアンケート調査並びに画像・病理組織検討会を企画する。

C. 研究結果

過去8年間に29例の MPO-ANCA 陽性顕微鏡的多発血管炎(MPA)を経験した。このうち間質性肺炎または肺胞出血を認めた症例は19例(66%)あり、他の10例より生命予後が不良であった。MPAの診断6ヶ月以上前から慢性型間質性肺炎を認めた症例が8例(42%)あり、2例(25%)が肺胞出血で死亡。3ヶ月以内に亜急性に間質性肺炎を発症した症例が5例(26%)、診断時に間質性肺炎が初めて認められた症例が2例あり、この7例中3例(43%)が肺胞出血で死亡。MPAに対する免疫抑制療法後に発症した症例が4例あり、全例日和見肺感染症に伴って肺胞出血を併発していた。9例中6例の死因にPCPやCMVなどの日和見肺感染症が関与していたが、ST合剤予防投与例で死亡例は見られなかった。肺胞出血の早期鑑別診断に肺野MRIの有用性が示唆された。先行する間質性肺炎にはシクロホスファミド間歇静注療法が有用であった。

以上の成績をふまえ、間質性肺炎先行型 MPO-ANCA 関連血管炎症候群の実態を把握する調査票を作成した。

D. 考察

MPAには高率に間質性肺炎が先行し、経過中に肺胞出血や腎障害を来してくる例が多い。また、日和見感染症対策の有

無が生命予後を左右する。したがって、MPA の生命予後を改善するためには、免疫抑制療法施行時の日和見感染予防対策とともに、肺限局型の時点で予後予測因子を把握し、早期治療法を確立するが必要と考えられる。そこで、間質性肺炎先行型 MPO-ANCA 関連血管炎症候群の臨床像を多数例で解析するために、難治性血管炎班、ならびに関連する研究班(びまん性肺疾患に関する調査研究班、特発性間質性肺炎の画期的治療法に関する臨床研究班、自己免疫疾患研究班、など)の諸施設にアンケートによる調査票を依頼することになった。集計作業ならびに解析は JMAAV 肺病変検討委員会を中心に行う。

E. 結論

MPO-ANCA 陽性間質性肺炎に関する全国規模の疫学調査の準備が整った。肺胞出血の早期発見に MRI の有用性が示唆された。

F. 研究発表

1. 論文発表

1) 山田秀裕、尾崎承一 : 血管

炎症候群. 「GUIDELINE 膠原病・リウマチ」、診断と治療社、70-87, 2005.

2) 山田秀裕 : PM/DM の急性間質性肺炎. 「全身性自己免疫疾患における難治性病態の診療ガイドライン」、厚生労働省・全身性自己免疫疾患における難治性病態の診断と治療法に関する研究班、23-28, 2005.

3) 山田秀裕 : シクロホスファミドとアサチオプリン. 最新医学 60(3) : 22-30, 2005.

4) 加勢千容、山田秀裕 : 膠原病における抹消気道病変. 呼吸器科 7(3), 213-219, 2005.

5) 山田秀裕、小川仁史、鈴木 健、東 浩平、中野弘雅. 膠原病に合併する日和見呼吸器感染症. 炎症と免疫 13(5):608-15, 2005

2. 学会発表

特になし

G. 知的財産権の出願・登録状況

特になし

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

難治性血管炎（ウェゲナー肉芽腫症）の
H16 年度臨床調査個人票電子化データの分析

研究協力者 黒沢美智子 順天堂大学医学部衛生学助手
稲葉 裕 順天堂大学医学部衛生学教授
共同研究者 小林茂人 順天堂大学医学部膠原病内科
尾崎承一 聖マリアンナ医科大学内科学
永井正規 埼玉医科大学公衆衛生学

研究要旨

現在厚労省の主導で進められている臨床調査個人票データベースの利用申請を行い、難治性血管炎の受給者の疫学的特性、臨床医学的特性（病型・重症度・症状・所見等）を分析すること、患者の予後を把握するための累積データの利用について検討することを目的とする。今回臨床調査個人票 H13～16 年度全国分の利用申請を行い、電子化データを入手した。データの入力率は H13 年度約 3%であったが、H15 年度は約 56%になっていた。今回入手したデータのうち、H16 年度のウェゲナー肉芽腫症新規・更新の集計結果を示し、H16 年度新規の臨床調査個人票の項目から、判定基準に沿って確実例、疑い例の分類を試みた。ウェゲナー肉芽腫症新規 39 例の内、確実例は 24、疑い例は 15 であった。今後引き続き臨床医学特性について、必要かつ詳細な分析を継続する。臨床調査個人票データは各年のデータを個人単位でリンクさせ累積することによって、これまで明らかにされなかった患者の予後（症状変化、治癒、軽快、悪化、死亡等）の変化を把握することが可能となる。本電子化データにはこれまで懸案であった各年の連結データセットが含まれていたが、問題点は入力率が約 50%であることと都道府県に入力率が異なる点である。予後の分析も現在の入力率に依存するところが大きい。今後連結データの精度を確認した上で、入力状況が良好な県のデータを用いて予後の変化を把握することが可能かどうか試行したい。また、将来的にどのようなデータ集積が望まれるのかも検討したい。

A. 研究目的

現在厚労省の主導で進められている臨床調査個人票データベースを利用申請して、難治性血管炎の受給者の疫学的特性、臨床医学的特性（病型・重症度・症状・所見等）を分析すること、患者の予後を把握するための累積データ

の利用について検討することを目的とする。

B. 研究方法

今年度疫学班との共同研究計画として、臨床調査個人票を分析することとし、難治性血管炎（結節性動脈周囲炎、ウェゲナー肉芽腫症、高安病、悪性関節リウマチ、ビュルガー病）のH

13～16 年度全国分臨床調査個人票データの利用申請を H17 年 10 月に行い、同月中に電子化データを入手した。電子化データは Excel ファイルであった。

ここでは H16 年度のウェゲナー肉芽腫症の新規・更新の集計結果と、H16 年度新規の臨床調査個人票の項目から、診断基準に沿った確実例、疑い例の判定数を示す。

(倫理面への配慮)

電子化データは全て匿名で、個人を特定することはできない。

C. 研究結果と D. 考察

1. 電子化データの入力状況

臨床調査個人票電子化データは新規申請データと更新データが別のファイルになっており、個人が同定できる項目(姓名、生年月日、その他)は除かれている。データ数は H15 年度のもの最も多かったが、H16 年度もほぼ同程度入力されていた。各疾患の H15 年度の新規・更新入力数は結節性動脈周囲炎 2170 件、ウェゲナー肉芽腫症 531 件、高安病 2698 件、悪性関節リウマチ 2609 件、ビュルガー病 4456 件であった。

表 1 にウェゲナー肉芽腫症の臨床調査個人票 H13～16 年度分の電子化データ数と入力率を示す。平成 13 年度の受給者数¹⁾は 933 であったが、入力数は 25 件、入力率は 2.7%であった。平成 14 年度の受給者数²⁾は 989 で入力数 145 件、入力率 14.7%であった。平成 15 年度は受給者数³⁾ 1,040、入力数 538、入力率 55.7%で前年に比べて入力率は飛躍的に上昇していた。H15 年度の電子化データは新規 51 件、更新 480 件でこの年に臨床調査個人票の改訂が行われたため旧式の臨床調査個人票が 7 件含まれていた。平成 16 年度は入力数 513 件(新規 39、更新 474)と、前年よりやや少なか

った。

2. H16 年度新規・更新別結節性動脈周囲炎臨床調査個人票集計結果

難治性血管炎を含む多くの疾患で平成 15 年度に臨床調査個人票の改訂が行われている。H15 年度以降のウェゲナー肉芽腫症の新規の調査票項目は 204、更新の調査票は 191 項目で、患者の生活状況や受診状況、臨床症状、検査所見、治療状況、重症度分類等が含まれる。

表 2 に新規・更新別の集計結果(抜粋)を示す。新規申請者と更新者で大きく異なるのは最近の受診状況で、新規申請者は「主に入院している」が半数以上であるが、更新者では約 8 割が「主に通院」となっている。また臨床症状も新規申請者は全身症状、関節痛、眼症状の上強膜炎、呼吸器症状の胸膜炎や肺炎、急性腎症状、皮膚症状、中耳炎を持つ割合が更新者より多く、検査所見も尿や便の所見は新規申請者に多い。治療状況もステロイド、免疫抑制剤などを受けている割合は新規申請者に多い。重症度分類は新規・更新とも「2 度」が最も多いが、新規では次いで「3 度」(25.6%)、「4 度」(15.4%)の順に多く、更新者では「2 度」の次に「1 度」(24.3%)が多い。更新者のみの項目である「転帰」については「寛解」が最も多く 23%、「再燃・悪化」は僅かで 0.6%であった。

3. 診断基準に基づく確実例、疑い例の判定数 (H16 年度ウェゲナー肉芽腫症新規データを用いて)

臨床調査個人票データは H15 年度のもの最も多かったが、H16 年度のウェゲナー肉芽腫症の新規入力データ 39 例について、当班で作成された判定基準(別紙)に従って分類を試みた。

判定基準の確実例は(a)「上気道、肺、腎の

それぞれ 1 臓器症状を含め、主要症状の 3 項目以上を示す例。」(b)「上気道、肺、腎、血管炎による主要症状の 2 項目以上及び、組織所見①、②、③の 1 項目以上を示す例」、(c)「上気道、肺、腎、血管炎による主要症状のいずれか 1 項目以上と組織所見①、②、③の 1 項目以上、及び C(PR-3) ANCA 陽性を示す例」と定義されている。まず定義(a)満たしたのは 7 例、(b)は 16 例、(c) 1 例で確実例は計 24 例であった。同様に疑い例の定義は(a)「上気道、肺、腎、血管炎による主要症状のうち 2 項目以上の症状を示す例。」、(b)「上気道、肺、腎、血管炎による主要症状のうちいずれか 1 項目及び、組織所見①、②、③の 1 項目を示す例。」、(c)「上気道、肺、腎、血管炎による主要症状のうちいずれか 1 項目と C(PR-3) ANCA 陽性を示す例」となっている。疑い例の定義(a)を満たしたのは 12 例、(b)は 3 例、(c)は 0 で、疑い例は計 15 例であった。

4. 今後の予定

電子化データの問題点としては現在の入力率がまだ 50%程度である点であるが、今後引き続き臨床医学特性について、必要かつ詳細な分析を継続する。

臨床調査個人票データは各年のデータを個人単位でリンクさせ累積することによって、これまで明らかにされなかった患者の予後(症状変化、治癒、軽快、悪化、死亡等)の変化を把握することが可能となる。本電子化データにはこれまで懸案であった各年の連結データセットが含まれていた。連結データは Excel の各年のシートの同行データが同一患者のものとなっており、匿名化された上でリンケージが可能な構成であり、期待以上に整備されていた。今後データが累積されることによって可能となる予後の分析も現在の回収率に依存するところ

ろが大きいのが、今回分析可能となった連結データの精度を確認した上で、例えば入力状況が良好な県のデータを用いて予後(症状変化、治癒、軽快、悪化、死亡等)の変化を把握することが可能かどうか試行したい。また、将来的にどのようなデータ集積が望まれるのかも検討したい。

E. 結論

ウエゲナー肉芽腫症の臨床調査個人票電子化データ平成 13～16 年度全国分の利用申請を厚労省に行い、データを入手した。H15 年度の入力率は 57%であった。H16 年度のウエゲナー肉芽腫症の新規・更新の集計結果を示し、H16 年度新規の臨床調査個人票の項目から、判定基準に沿った確実例、疑い例の分類を試みた。ウエゲナー肉芽腫症新規 39 例の内、確実例は 24、疑い例は 15 であった。

文献

- 1) 厚生統計協会: 国民衛生の動向. 厚生 の 指 標, 2003; 50(9): 148.
- 2) 厚生統計協会: 国民衛生の動向. 厚生 の 指 標, 2004; 51(9): 153.
- 3) 厚生統計協会: 国民衛生の動向. 厚生 の 指 標, 2005; 52(9): 150.

G. 研究発表

1. 論文発表
なし
2. 学会発表
なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

25. ウェゲナー肉芽腫症

1 主要症状

(1) 上気道 (E) の症状

E：鼻（膿性鼻漏，出血，鞍鼻），眼（眼痛，視力低下，眼球突出），耳（中耳炎），口腔・咽頭痛（潰瘍，嗄声，気道閉塞）

(2) 肺 (L) の症状

L：血痰，咳嗽，呼吸困難

(3) 腎 (K) の症状

血尿，蛋白尿，急速に進行する腎不全，浮腫，高血圧

(4) 血管炎による症状

- ① 全身症状：発熱（38℃以上，2週間以上），体重減少（6カ月以内に6kg以上）
- ② 臓器症状：紫斑，多関節炎（痛），上強膜炎，多発性神経炎，虚血性心疾患（狭心症・心筋梗塞），消化管出血（吐血・下血），胸膜炎

2 主要組織所見

- ① E, L, K の巨細胞を伴う壊死性肉芽腫性炎
- ② 免疫グロブリン沈着を伴わない壊死性半月体形成腎炎
- ③ 小・細動脈の壊死性肉芽腫性血管炎

3 主要検査所見

Proteinase-3 (PR-3) ANCA（蛍光抗体法で cytoplasmic pattern, C-ANCA）が高率に陽性を示す。

4 判定

(1) 確実 (definite)

- (a) 上気道 (E)，肺 (L)，腎 (K) のそれぞれ 1 臓器症状を含め主要症状の 3 項目以上を示す例
- (b) 上気道 (E)，肺 (L)，腎 (K)，血管炎による主要症状の 2 項目以上及び，組織所見①，②，③の 1 項目以上を示す例
- (c) 上気道 (E)，肺 (L)，腎 (K)，血管炎による主要症状の 1 項目以上と組織所見①，②，③の 1 項目以上及び C (PR-3) ANCA 陽性の例

(2) 疑い (probable)

- (a) 上気道 (E)，肺 (L)，腎 (K)，血管炎による主要症状のうち 2 項目以上の症状を示す例
- (b) 上気道 (E)，肺 (L)，腎 (K)，血管炎による主要症状のいずれか 1 項目及び，組織所見①，②，③の 1 項目を示す例
- (c) 上気道 (E)，肺 (L)，腎 (K)，血管炎による主要症状のいずれか 1 項目と C (PR-3) ANCA 陽性を示す例

5 参考となる検査所見

- ① 白血球，CRP の上昇
- ② BUN，血清クレアチニンの上昇

6 識別診断

- ① E, L の他の原因による肉芽腫性疾患（サルコイドーシスなど）
- ② 他の血管炎症候群（顕微鏡的 PN，アレルギー性肉芽腫性血管炎（Churg-Strauss 症）

候群) など)

7 参考事項

- ① 上気道 (E), 肺 (L), 腎 (K) のすべてがそろっている例は全身型, 上気道 (E), 下気道 (L), のうち単数もしくは2つの臓器にとどまる例を限局型と呼ぶ。
- ② 全身型は E, L, K の順に症状が発現することが多い。
- ③ 発症後しばらくすると, E, L の病変に黄色ぶどう球菌を主とする感染症を合併しやすい。
- ④ E, L の肉芽腫による占拠性病変の診断に CT, MRI, シンチ検査が有用である。
- ⑤ PR-3 ANCA の力価は疾患活動性と平行しやすい。稀に P(MPO) ANCA 陽性を認める例もある。

表1 ウェゲナー肉芽腫症の臨床調査個人票 H13-16 年度分の
電子化データ数と入力率

年度	電子化データ数(旧式、新規、更新)	入力率	受給者数
H13	25	2.7 %	933
H14	145	14.7 %	989
H15	538 (旧 7, 新 51, 更 480)	55.7 %	1040
H16	513 (新 39, 更 474)	—	—

表2 ウェゲナー肉芽腫症臨床調査個人票新規・更新別集計結果

項目		新規 (%)	更新 (%)	
人数		39	474	
性別	男	22(56.4)	226(47.4)	
	女	17(43.6)	248(52.3)	
身体障害者 手帳	あり	0	67(14.1)	
	なし	38(97.4)	364(76.8)	
	不明	1(2.6)	43(9.1)	
等級	1級		20	
	2級		15	
	3級		10	
	4級		12	
	5級		1	
	6級		5	
介護認定	1:要介護	2(5.1)	29(6.1)	
	2:要支援	0	7(1.5)	
	3:なし	35(89.7)	390(82.3)	
	不明	2(5.1)	48(10.1)	
要介護度	1	1	8	
	2	0	11	
	3	0	2	
	4	0	4	
	5	0	1	
生活状況	社会活動	1.就労	8(20.5)	129(27.2)
		2.就学	1(2.6)	13(2.7)
		3.家事労働	8(20.5)	122(25.7)
		4.在宅療養	5(12.8)	150(31.6)
		5.入院	19(48.7)	19(4.0)
		6.入所	0	1(0.2)
	日常生活	1:正常	16(41.0)	206(43.5)
		2:やや不自由であるが独力で可能	11(28.2)	182(38.4)
		3:制限があり部分介助	4(10.3)	55(11.6)
		4:全面介助	3(7.7)	7(1.5)
		不明	5(12.8)	24(5.1)
家族歴	1:あり	0	-	
	2:なし	29(74.4)	-	
	3:不明	5(12.8)	-	
受診状況 (新規 最近6か月) (更新 最近1年)	1.主に入院	23(59.0)	18(3.8)	
	2.入院と通院半々	10(25.6)	46(9.7)	
	3.主に通院	5(12.8)	384(81.0)	
	4.往診あり	0	1(0.2)	
	5.入通院なし	0	1(0.2)	
	6.その他	0		
診断	1:確実	30(76.9)	397(83.8)	
	2:疑い	8(20.5)	45(9.5)	
	不明	1(2.6)	32(6.8)	
診断根拠	1:臨床的	13(33.3)	67(14.1)	
	2:病理学的	2(5.1)	57(12.0)	
	3:両者加味して	24(61.5)	339(71.5)	
	不明	0	11(2.3)	

表2 ウェゲナー肉芽腫症臨床調査個人票新規・更新別集計結果

項目		新規 (%)	更新 (%)		
病理学的検査の有無	1:あり	32(82.1)	384(81.0)		
	2:なし	5(12.8)	37(7.8)		
	不明	2(5.2)	53(11.1)		
生検部位	1.皮膚(ありの場合)	7(17.9)	36(7.6)		
	2.皮下結節(ありの場合)	0	5(1.1)		
	3.筋(ありの場合)	0	3(0.6)		
	4.滑膜(ありの場合)	0	0		
	5.鼻・副鼻腔(ありの場合)	16(41.0)	232(48.9)		
	6.腎(ありの場合)	5(12.8)	112(23.6)		
	7.肝(ありの場合)	1(2.6)	1(0.2)		
	8.肺(ありの場合)	13(33.3)	129(27.2)		
	9.その他(ありの場合)	4(10.3)			
主たる組織像	(1)巨細胞を伴う壊死性肉芽腫性炎	1:あり	16(41.0)	197(41.6)	
		2:なし	10(25.6)	98(20.7)	
		不明	10(33.3)	179(37.8)	
	(2)壊死性半月体形成腎炎	1:あり	4(10.3)	71(15.0)	
		2:なし	9(23.8)	105(22.2)	
		不明	26(66.7)	298(62.9)	
	(3)壊死性肉芽腫性血管炎	1:あり	11(28.2)	172(36.3)	
		2:なし	12(30.8)	96(20.3)	
		不明	16(41.0)	206(43.5)	
主要臓器障害	1.鼻・耳・眼	29(74.4)	328(69.2)		
	2.肺	26(66.7)	235(49.6)		
	3.腎臓	16(41.0)	139(29.3)		
	4.神経系	3(7.7)	35(7.4)		
	5.消化器系	1(2.6)	10(2.1)		
	6.その他	4(10.3)	26(5.5)		
臨床症状 (経過中陽性を示した臨床症状)	全身症状	発熱 (38℃以上が2週以上継続)	1:あり	19(48.7)	100(21.1)
			2:なし	16(41.0)	356(75.1)
			3:不明	4(10.3)	18(3.8)
		体重減少 (6か月間で6kg以上減少)	1:あり	13(33.3)	50(10.5)
			2:なし	22(56.4)	406(85.7)
			3:不明	4(10.3)	18(3.8)
		高血圧 (収縮期160mmHg以上 拡張期95mmHg以上)	1:あり	8(20.5)	93(19.6)
			2:なし	30(76.9)	365(77.0)
			3:不明	1(2.6)	16(3.4)
	関節・筋症状	関節痛(炎)	1:あり	12(30.8)	126(21.5)
			2:なし	25(64.1)	333(70.3)
			3:不明	2(5.1)	15(3.2)
		筋肉痛(炎)	1:あり	7(17.9)	102(21.5)
			2:なし	31(79.5)	356(75.1)
			3:不明	1(2.6)	16(3.4)
		筋萎縮	1:あり	6(15.4)	62(13.1)
			2:なし	31(79.5)	392(82.7)
			3:不明	2(5.1)	20(4.2)
		筋力低下	1:あり	8(20.5)	106(22.4)
			2:なし	31(79.5)	348(73.4)
			3:不明	0	20(4.2)
眼症状	眼痛	1:あり	11(28.2)	89(18.8)	
		2:なし	27(69.2)	369(73.4)	
		3:不明	1(2.6)	20(4.2)	

表2 ウェゲナー肉芽腫症臨床調査個人票新規・更新別集計結果

		項目	新規 (%)	更新 (%)	
臨床症状 (経過中陽性を示した臨床症状)	眼症状	上強膜炎	1:あり	17(43.6)	54(11.4)
			2:なし	19(48.7)	390(82.3)
			3:不明	3(7.7)	30(6.4)
		失明・視力低下	1:あり	8(20.5)	94(19.8)
			2:なし	29(74.4)	366(84.4)
			3:不明	2(5.1)	19(4.0)
		眼窩腫瘍	1:あり	1(2.6)	55(11.6)
			2:なし	36(92.3)	400(84.4)
			3:不明	2(5.1)	19(4.0)
		眼球突出	1:あり	3(7.7)	61(12.9)
			2:なし	36(92.3)	401(84.6)
			3:不明	0	12(2.6)
	呼吸器症状	咳嗽・呼吸困難	1:あり	24(61.5)	150(31.6)
			2:なし	15(38.5)	316(66.7)
			3:不明	0	8(1.6)
		喀血・血痰	1:あり	5(12.8)	53(11.2)
			2:なし	32(82.1)	411(86.7)
			3:不明	2(5.1)	10(2.1)
		喘息	1:あり	0	35(7.4)
			2:なし	37(94.9)	429(90.5)
			3:不明	2(5.1)	15(3.2)
		胸膜炎	1:あり	7(17.9)	30(6.3)
			2:なし	31(79.5)	429(90.5)
			3:不明	1(2.6)	15(3.2)
		肺炎	1:あり	11(28.2)	49(10.3)
			2:なし	27(69.2)	409(86.3)
			3:不明	1(2.6)	16(3.4)
		肺梗塞	1:あり	0	3(0.6)
			2:なし	39(100.0)	450(94.9)
			3:不明	0	21(4.4)
		肺線維症	1:あり	3(7.7)	31(6.5)
			2:なし	36(92.3)	427(90.1)
			3:不明	0	16(3.3)
		肺高血圧症	1:あり	0	5(1.1)
			2:なし	32(82.1)	429(90.5)
			3:不明	7(18.0)	40(2.2)
	X線写真にて結節状索状陰影	1:あり	21(53.8)	156(32.9)	
		2:なし	18(46.2)	295(62.2)	
		3:不明	0	23(4.9)	
	PaO2 (70Torr以下)	1:あり	10(25.6)	19(4.0)	
		2:なし	24(61.5)	384(81.0)	
		3:不明	5(12.9)	71(15.0)	
心症状	心肥大	1:あり	4(10.3)	29(6.1)	
		2:なし	33(84.6)	424(89.5)	
		3:不明	2(5.1)	21(4.5)	
	心嚢炎	1:あり	3(7.7)	4(0.8)	
		2:なし	33(84.6)	448(94.5)	
		3:不明	3(7.7)	22(4.7)	
	狭心症	1:あり	1(2.6)	11(2.3)	
		2:なし	36(89.7)	444(93.7)	
		3:不明	1(2.6)	19(4.0)	