

難治性 ANCA 関連血管炎に対する Rituximab の有用性の検討

—前向きコホート研究—

厚労省難治性血管炎に関する調査研究班 中小型血管炎分科会

目的：顕微鏡的多発血管炎や Wegener 肉芽腫症などの ANCA 関連血管炎症候群は、しばしば重要臓器障害を来すため、その治療にはシクロホスファミドと大量ステロイドの併用療法が標準的に行われるようになった。その結果、難治性病態が改善し、生命予後も改善しつつある。しかし、同時に、治療に伴う合併症も少なくなく、日和見感染症等の重篤な副作用がさらなる予後の改善を阻んでいる。また、シクロホスファミドに抵抗性を示す例や、副作用で投与継続が困難な症例も少なくない。有効性と安全性に優れた治療法の確立が急務である。

Rituximab（リツキサン®）は、B 細胞性非ホジキンリンパ腫に対する有用性が確立され、すでに臨床応用されているが、近年、関節リウマチに対する有効性も確立され、さらに全身性エリテマトーデス、シェーグレン症候群などの自己免疫疾患に対する有効性が示唆され、すでに臨床試験が行われている。一方、シクロホスファミドにも抵抗性を示す

ANCA 関連血管炎の症例に対して、Rituximab が有効であったという症例が最近海外から報告されるようになり、米国では、二重盲検比較対照試験が開始された。

我が国では、ようやく ANCA 関連血管炎に対する標準的治療法のコンセンサスが専門医の間で形成され、MPO-ANCA 関連血管炎に対する重症度別治療法の有用性を検証する前向きコホート研究が開始された。

そこで、重症型 ANCA 関連血管炎でシクロホスファミドステロイドを用いた治療プロトコールで寛解導入が困難な症例に対して、Rituximab を使用し、その有用性を検討することを目的とし、厚労省難治性血管炎調査研究班による多施設共同前向きコホート研究を行うことになった。

方法：

1) 対象疾患

厚労省特定疾患の診断基準を満たすウェゲナー肉芽腫症または顕微鏡的多発血管炎で ANCA(ELISA または免疫蛍光法)が陽性の症例。

## 2) 選択基準

- ・シクロホスファミドを用いた治療を6ヶ月以上施行しても寛解導入が困難な症例
  - ・寛解導入されたが1年以内に再燃し、再びシクロホスファミドの治療が必要な症例
  - ・副作用等でシクロホスファミドの投与が困難な重症例（重症の定義は、厚労省難治性血管炎班によるMPO-ANCA関連血管炎に対する重症度別治療プロトコールに基づく）
- 倫理委員会の承認と文書同意を取得した症例を対象とした。

## 3) 治療法と評価法

Rituximab(リツキサンR) 375mg/m<sup>2</sup>を1週間間隔で計4回投与する。これを1クールとする。プレドニゾロン0.5～1 mg/kgを併用投与し、8週間後までに20mg/日以下になるよう減量することとした。1次評価項目は6ヶ月後ならびに12ヶ月後の完全寛解(BVAS/WG=0)とし、2次評価項目は、有害事象（随時）、QOL(SF-36)(0, 6, 12ヶ月)、BVAS/WG、VDI (0,3,6,9,12ヶ月)とする。また、治療直前と治療1週間後の血液を採取し、トランスクリプトミクスならびにプロテオミクスを行う。

Rituximab(リツキサンR) は公正取引委員会の承認のもと、全薬工業株式会社から白ラベルで提供され、各施設薬剤部で管理された。

## 4) 試験実施期間

登録期間：平成18年4月～平成19年3月まで

観察期間：平成18年4月～平成20年3月

## 5) 予定症例数（試験全体で15例）

結果：倫理委員会の承認後、H18年4月から12月までに登録された症例は5施設から計7例であった。7症例の背景ならびに治療経過を表1と本年度第2回班会議抄録集に示す。7例中4例に臨床的有効性がみとめられた。1例は観察期間が短く評価が不明である。1例が重篤な感染症を併発して死亡に至った。また、平成17年12月に米国FDAから通報があり、米国でRituximabが投与されたSLE患者2例に進行性多巣性白質脳症(PML)が発症し死亡に至ったことが判明した。さらに、B型肝炎ウイルスキャリアーに投与された症例に劇症肝炎を併発した報告が見られた。外部安全性検討委員会が招集され、討議された結果、わが国に於けるRituximabの臨床治験の再開が明らかとなるまで、新規の登録を中止すること、すでに投与された症例に関

しては、患者の再同意を得て、その後の追跡調査を継続すること、プロトコールに Rituximab の副作用として PML ならびに潜伏ウイルス感染症の再活性化や B 型肝炎の劇症化について追記し、除外基準に B 型ならびに C 型肝炎ウイルス感染者を追加すること、以上の改定について各施設倫理委員会の承認を得ることが決められた。先の死亡例と PML に関して厚生労働省健康危機管理調査官に報告し、全薬工業にも詳細を報告した。

考察：難治性 ANCA 関連血管炎に対して半数以上の症例で Rituximab の短期的有効性が見られた。一方、重篤な感染症により死亡した 1 例に関しては、Rituximab 投与までにかかなりの免疫抑制療法が行われており、その影響も否定できないが、Rituximab の

免疫抑制効果が関与したことが推定され、今後感染症予防対策をさらに厳重に行うことが必要と考えられる。また、PML に関しては、他の免疫抑制薬により治療中の膠原病患者でも少数例ながら報告されているので、Rituximab に特異的な副作用ではなく、免疫抑制療法に共通した極めて稀な有害事象と考えられる。しかし、その発症予測は困難である。中枢神経症状についても慎重に経過観察し、早期発見に努める意外に対応策はない。B 型肝炎ウイルス感染者には投与を避けるべきであるが、C 型肝炎ウイルス感染者に関しては、不明である。C 型肝炎に伴う混合性クリオグロブリン血症に対して Rituximab が有効であったとする報告もあり、今後の検討課題である。

表 1．難治性ANCA関連血管炎に対するRituximabの有用性検討試験登録症例

症例	1	2	3	4	5	6	7
性	男	女	男	女	女	女	男
年齢	62	50	39	70	34	71	70
疾患	限局型WG	限局型WG	全身型WG	MPA+SjS	限局型WG	全身型WG	AGA
罹病期間	13年	16年	1年	1年	6年	11ヶ月	2年
ANCA	c-ANCA	c-ANCA	C-ANCA	MPO	PR3	PR3	MPO
障害臓器	眼窩	眼窩、肺	鼻肺腎神経	腎	眼窩内腫瘍 副鼻腔	副鼻腔、 内耳、肺	腎
試験開始月	4	5	6	7	10	11	11
効果	改善	改善	軽快	改善	無効	軽快	不明
観察期間	9ヶ月	9ヶ月	7ヶ月	5ヶ月	3ヶ月	2ヶ月	2ヶ月
転帰	部分寛解	寛解	寛解	死亡	不変	寛解	寛解
有害事象	なし	なし	なし	UTI, Sepsis CMV	なし	なし	視力障害

Infliximab の血管炎症候群に対する治療薬としての可能性に関する研究

～Infliximab が有用と考えられた巨細胞動脈炎患者 2 例

分担研究者 天野宏一 埼玉医科大学総合医療センター リウマチ膠原病内科助教授

研究要旨

巨細胞動脈炎（側頭動脈炎）患者 2 例に infliximab（MTX と併用）を投与。1 例目はステロイドなしで、8 回目の投与終了後（約 1 年後）まで緩解状態を維持できた。2 例目はステロイド少量（PSL 15 mg/day）のみで、infliximab 単回投与で炎症反応は消失し経過観察中。文献的にも有効例が報告されており、将来の新たな治療戦略として今後さらに症例を増やして有用性を検討する価値があると考えられた。

A. 研究目的

血管炎症候群の治療はステロイド薬（以下 PSL）が主体であるが、抵抗性の症例および PSL の副作用が問題となる症例が少なからず存在する。特に巨細胞動脈炎（側頭動脈炎）患者は高齢者がほとんどであり、PSL の有害事象は臨床で大きな問題で、いかに PSL 使用量を減らせるかが今後の課題である<sup>1)</sup>。巨細胞動脈炎の病態には腫瘍壊死因子（以下 TNF）が関与していることが指摘されている<sup>2)</sup>。TNF が病態に関与している関節リウマチ（以下 RA）では TNF 阻害療法の有用性はすでに確立されており<sup>3)</sup>、巨細胞動脈炎患者に対しても TNF 阻害療法が期待される。文献的にもステロイド抵抗性巨細胞動脈炎の症例に対し抗 TNF $\alpha$ モノクローナル抗体製剤である infliximab が試みられ、有効例が報告されている<sup>4, 5, 6)</sup>が、短期的な効果にとどまっている。本研究では、巨細胞性動脈炎の新たな治療戦略として、infliximab の有用性を検討する。

B. 研究方法

血管炎症候群患者の中で、文書同意が得られた巨細胞動脈炎の患者 2 名（第 1 例：80 歳の女性、第 2 例：84 歳の男性）に infliximab を投与した。「投与方法」第 1 例は RA における使用方法に準じ、1 回 3 mg/kg を 2 時間で点滴静注し、2 週後に 2 回目、その 4 週後に 3 回目の投与を行い、以後 8 週毎に投与した。第 2 例は 3 mg/kg を単回投与とした。

（倫理面への配慮）

患者本人および家族に十分な説明をし口頭で同意を得た症例に使用した。いつでも申し出があった場合は使用を中止できる。有害事象が発生した場合は全力で適切な対処に臨む。

C. 研究結果

第 1 例は、頭痛を主訴として当科に入院。側頭動脈生検で巨細胞動脈炎と診断。また多関節痛と RF 陽性より RA の合併と診断。PSL は使用せずメトトレキサート（以下 MTX）6 mg/week と infliximab で治療を開始した。CRP は 2 週後には著明に低下（9.4→1.2）し、頭痛も消失した。6 週目に CRP の再上昇がみられたが infliximab を 5 mg/kg に増量後 CRP は陰性化し、症状もなく順調に経過した。2006 年 9 月、infliximab 8 回目投与の後に突然腸管の穿孔を発症し他院に入院。治療の甲斐なく死亡した。Infliximab や原疾患との因果関係については不明である。

第 2 例は、発熱、陰嚢部痛を主訴に当院泌尿器科に入院。副睾丸炎として抗菌薬で治療され陰嚢部痛は軽快したが、発熱、CRP 高値が持続するため 2006 年 11 月 9 日当科紹介、転科。四肢近位部筋痛があり、リウマチ性多発筋痛症と診断し PSL 15mg/day を投与。筋痛は消失、CRP も徐々に低下したが、12 月 7 日の CRP 4.6 mg/dl と依然高値で、右浅側頭動脈の軽度怒張を認め、同部の生検で巨細胞動脈炎を確認。12 月 12 日に MTX 4 mg/week + infliximab を開始。CRP は速やかに陰性化

し、1月末の時点でPSLを10 mg/dayに漸減し経過観察中であるが、CRP陰性で症状もない。有害事象もなく極めて順調。  
D. 考察

Infliximabは、血管炎の炎症所見を改善し、ステロイドの減量や中止を可能にする薬剤として最近注目されている<sup>1,7)</sup>。一部はステロイドやMTXを併用せず単独でも有効という報告もある<sup>5,6)</sup>が、結局infliximab投与終了後に再燃しており、持続的な効果はなかった。その原因としてマウス蛋白に対する中和抗体（ヒト抗キメラ抗体：HACA）による効果減弱の可能性も考えられた。自験例の2例は共にMTXを併用し、第1例は8回投与まで（約1年間）ステロイド薬なしで血管炎のコントロールは良好であり、第2例は経過観察期間が短い、少量PSLとMTX併用でinfliximab単回投与のみで順調に経過している。以上の経験から、infliximabを私用する場合、巨細胞動脈炎でもRA同様MTXの併用によるHACA産生抑制によって効果の持続が期待できる。またetanerceptなど他のTNF阻害剤も有効という報告があり<sup>8,9)</sup>、infliximabでHACAによる効果減弱の場合に、これらへの変更も試みる価値があると考えられる。

巨細胞動脈炎のように高齢者に多く発症する疾患では、ステロイド抵抗性または副作用でステロイドの減量ないし中止する場合以外でも、ステロイド減量効果の期待できる薬剤の併用が求められている。TNF阻害剤（±MTX併用）により、将来ステロイドを使用せずに巨細胞動脈炎を治療することができる可能性があり、新たな戦略として期待される。

#### E. 結論

巨細胞動脈炎の2例にinfliximabをMTXと併用で投与した。1例はステロイド薬を使用せずに約1年間緩解を維持、他の1例は少量PSLとMTXを併用しinfliximab単回投与で1ヶ月間緩解を維持している。InfliximabなどTNF阻害療法は巨細胞動脈炎の新たな治療として期待できる。今後、より多数例で有用性を検

討することが望まれる。

#### F. 研究発表

1. 論文発表  
なし

2. 学会発表  
なし

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  
特になし

#### H. 参考文献

- 1) Pipitone N, et al.: Are steroids alone sufficient for the treatment of giant cell arteritis? *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 19: 277-292, 2005
- 2) Field M, Cook A, Gallagher G: Immuno-localisation of tumor necrosis factor and its receptors in temporal arteritis.
- 3) Puppo F, et al.: Emerging biologic drugs for the treatment of rheumatoid arthritis. *Autoimmun Rev* 4: 537-541, 2005
- 4) Cantini F, et al.: Treatment of longstanding active giant cell arteritis with infliximab: report of four cases. *Arthritis Rheum* 44: 2933-2935, 2001
- 5) Andonopoulos AP, et al.: Experience with infliximab (anti-TNF alpha monoclonal antibody) as monotherapy for giant cell arteritis. *Ann Rheum Dis* 62: 1116, 2003
- 6) Uthman I, et al.: Infliximab as monotherapy in giant cell arteritis. *Clin Rheumatol.* 25:109-110, 2006
- 7) Lamprecht P: TNF-alpha inhibitors in systemic vasculitides and connective tissue diseases. *Autoimmun Rev* 4: 28-34, 2005
- 8) Tan AL, et al.: Successful treatment of resistant giant cell arteritis with etanercept. *Ann Rheum Dis* 62: 373-374, 2003
- 9) Ahmed MM, et al.: Treatment of refractory temporal arteritis with adalimumab. *Clin Rheumatol* Aug 30; (Epub), 2006

わが国のウェゲナー肉芽腫症の臨床症状に関する研究-A preliminary study-

分担研究者 小林茂人 順天堂大学越谷病院内科 助教授

研究要旨

ウェゲナー肉芽腫症(WG)は欧米と比べわが国では比較的少ない。わが国の WG の臨床症状、特に腎症の合併頻度が欧米と異なるのかどうか検討した。腎症の合併は本研究班の過去の2回の全国調査結果では 64%,39%、順天堂大学膠原病内科で 45%、過去の耳鼻科からの2報告は 45%,12%であり、欧米からの報告 77%(米国)、77%(ドイツ)と比べ、比較的低い傾向にあることが明らかになった。腎症のない WG は「限局型(localized・limited form)」と呼ばれるが、腎症の判定基準、経過観察の期間など規定して厳密な解析が必要であり、その他の臨床症状についても、欧米と比較することによってわが国の WG の病態が解明されることが考えられる。

研究協力者

高谷磨紀代(順天堂膠原病内科)  
田村直人(順天堂膠原病内科)  
木田一成(順天堂越谷病院内科)  
橋本博史(順天堂越谷病院内科)  
高崎芳成(順天堂膠原病内科)

A. 研究目的

ウェゲナー肉芽腫症(WG)は欧米と比べわが国では比較的少ない。わが国の WG の臨床症状の頻度が欧米と異なるのかどうか検討した。

B. 研究方法

1992 年から 2006 年まで、順天堂医院にて診断・入院治療を受けた 20 症例の病歴を解析した。診断は厚生省難治性血管炎分科会(1998 年)の診断基準を使用した。

(倫理面への配慮)

入院病歴の検索と過去の文献の検索のため、倫理委員会の承認は必要とせず、個人情報の公開はない。

C. 研究結果

当科の症例の診断は確定(definite)15 例、疑い(probable)5 症例であった。年齢は平均  $50.8 \pm 20.4$  歳(中央値 58 歳)、範囲 10~75 歳で、男女比は 1:1 であった。上気道症状(E)は 16/20(80%)、肺症状(L)は 13/20(65%)、腎症状(K)は 9/20 症例(45%)

に認めた。入院時の BVAS は平均  $11.3 \pm 6.4$  (中央値 11.5、範囲 2~27)であった。PR-3 ANCA は 65%(13/20)陽性であった。43 ヶ月(中央値)観察し、6 例(観察された 11 症例中)の死亡が確認された。死因・合併症は感染症 4 例、臓器出血 3 例などであった。

腎症の存在する WG は、1988 年の当研究班で 63%(146 症例中、初発時:3.5%)、1998 年の報告では 39%(26 例中、初発時 14.3%)であった。耳鼻科2施設からの報告では 40%(15 症例中;2002 年、北大)、12%(16 症例中;2004 年、旭川医大)であった。外国では全経過中に 77%(158 例中、初発時 15%,Hoffman,1992 年)、また 77%(70 例中,Gross,2000 年)の報告(表)がある。

表、腎症合併に関するこれまでの報告

- 1.当研究班(39~63%)  
1988 年 63%(146 症例)、発症時 3.5%  
1998 年 39%(26 症例)、発症時 14.3%
- 2.耳鼻咽喉科の報告(12~40%)  
2002 年北大 40%(15 症例)  
2004 年旭川医大 12%(16 症例)
- 3.外国(全経過中)(77%)  
1992 年 Hoffman 77%(158 症例)  
(初発時 15%)  
2000 年 Gross 77%(70 症例)
- 4.当科の結果  
2006 年 45%(20 症例)

## D. 考察

検討方法[case recognition、症例の選択(外来・入院患者)、臨床科の違い、診断・分類基準の違い]など様々な要因によって、国内外の成績が多少異なることが推定される。わが国では、いわゆる「限局型(localized・limited form)」WGが多いのか、その他の臨床症状の発現頻度に欧米と差異がないかなど、今後、多施設による調査が必要と考えられる。

## E. 結論

欧米と比べわが国には少ないWGの腎症は欧米と比べ少ない傾向にあった。今後詳細な解析が必要と考えられる。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1.Fujimoto S, Uezono S, Hisanaga S, Fukudome K, Kobayashi S, Suzuki K, Hashimoto H, Nakao H, Nunoi H.. Incidence of ANCA-associated primary renal vasculitis in the Miyazaki Prefecture: the first population-based, retrospective, epidemiologic survey in Japan.Clin J Am Soc Nephrol 1: 1016-1022, 2006
2. Miyashita R, Tsuchiya N, Yabe T, Kobayashi S, Hashimoto H, Ozaki S, Tokunaga K..Association of killer cell immunoglobulin-like receptor genotypes with microscopic polyangiitis Arthritis Rheum 54:992-997,2006

### 総説

- 1.小林茂人、田村直人、橋本博史  
Hereditary periodic fever syndrome  
リウマチ科 35::402-408,2006
- 2.小林茂人、木田一成、井上 久  
Seronegative spondyloarthritis RA の鑑別すべき疾患—鑑別法と治療の進め方—  
関節リウマチとその類縁疾患・セミナーMedical Practice 22:433-439,2005
- 3.石塚修悟、小林茂人、高崎芳成. リウマトイド因子. リウマチ・膠原病に見れる自己抗体、リウマチ科、36:1-7,2006.
- 4.小林茂人、池田 真. 反応性関節炎. 膠

原病・免疫・アレルギー. 内科疾患 最新の治療-専門家からのアドバイラス-. 内科.97: 1240-1242, 2006.

5.小林茂人、田村直人、橋本博史.

Hereditary periodic fever syndromes. リウマチ科. 35:402-408,2006

6.小笠原倫大, 小林茂人, 高崎芳成. 抗リウマチ薬の使い方と副作用対策】 疾患修飾性抗リウマチ薬(DMARD)・免疫調節薬、サラゾスルファピリジン,アクタリット,ロベンザリット, リウマチ科 36 : 462-465、2006.

### 書籍

- 1.奥村 康、橋本博史、秋葉久弥、小林茂人 監訳 カラー図解 臨床に役立つ免疫学 メディカル・サイエンスインターナショナル、東京、2006
- 2.小林茂人.リウマチ専門医試験-例題と解説 改訂第2版、日本リウマチ学会編集、メジカルビュー社、東京、2006
- 2.小林茂人、田村直人、池田 真. HLA-B27 関連脊椎関節炎、Expert 膠原病・リウマチ、改訂第2版、住田孝之編、診断と治療社、2006年、p350-370.
- 3.池田 真、小林茂人、中村 洋. 脊椎関節症. ハリソン内科学 第2版、福井次矢、黒川 清日本語監修、2006、メディカル・サイエンス・インターナショナル、東京、2006-2055.
- 4.小林茂人 HLA-B27 関連リウマチ性疾患. 内科学. 金澤一郎、北原光夫、山口徹、小俣 政男 編、医学書院,2006,2548-2552.
- 5.小笠原均, 小林茂人. 症状からみた血管疾患事典 血管疾患の鑑別診断,色調異常膠原病. Vascular Lab 3:1349-4023, 2006.

### 2. 学会発表

- 1.多田久里守、池田 真、田村直人、高崎芳成、木田一成、橋本博史、小林茂人、井上 久.強直性脊椎炎におけるインフリキシマブの有効性について. 第16回日本脊椎関節炎研究会 平成18年9月9日 奈良県文化会館
- 2.小林茂人.扁桃炎と反応性関節炎、扁桃



シンポジウム：扁桃と病巣感染—他科との連携—第19回日本口腔・咽頭科学学会総会、2006年9月7日京王プラザホテル

3.木田一成、小林茂人、橋本博史、健康食品服用後に多関節炎を発症した2症例.第47回埼玉リウマチ研究会.平成18年7月7日 大宮サンパレス

4.吉留嘉人、森本真司、田村直人、小林茂人、津田裕士、高崎芳成、橋本博史、発症時に多発性筋炎所見を伴った筋無力症クリーゼの一例. 関東リウマチ.39: 194-199,2006.

5.平島美賀、松平蘭、池田真、金田和彦、森本真司、田村直人、深沢徹、小林茂人、高崎芳成、橋本博史. リツキシマブを投与した難治性ウェゲナー肉芽腫症の2症例. 日本リウマチ学会総会・学術集会抄録集. 339,2006.

6.守田貴浩、小林茂人、山路健、田村直人、高崎芳成、橋本博史. 日本リウマチ学会総会・学術集会抄録集 336,2006.

7.田村直人、春田和彦、小林茂人、橋本博史. 関節リウマチの病態解析 ホスファチジルイノシトール3キナーゼ阻害剤の関節炎モデルに対する抑制作用.日本リウマチ学会総会・学術集会抄録集,76, 2006.

8.宮下リサ、土屋尚之、小林茂人、橋本博史、尾崎承一、徳永勝士. 顕微鏡的多発血管炎(MPA)の疾患感受性におけるKIR(killer cell Ig-like receptor)-HLA 遺伝子間相互作用の検討. 日本リウマチ学会総会・学術集会抄録集 Page19,2006.

#### 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

なし

MPO-ANCA 関連血管炎に於ける毛細血管炎についての病理組織学的研究：

腎間質に於ける毛細血管炎について

分担研究者 中林公正 杏林大学第一内科学教授

研究協力者 有村義宏、川嶋聡子、山田 明、藤岡保範（病理学）

研究要旨

MPO-ANCA 関連血管炎では、腎障害が高頻度に認められる。糸球体以外の病変の腎間質に於ける毛細血管炎について、血管内皮細胞や血管基底膜の障害の立場から、各種抗体を用いて検討した。その結果、血管内皮細胞の表面抗原の喪失が基底膜の障害よりも広範囲に生じていることが認められた。血管炎初期の重要な所見と考えられた。

A. 研究目的

MPO-ANCA 関連血管炎では、80%以上の症例に腎臓障害が認められた。腎障害は糸球体のみならず、腎間質にも存在する。今回は腎間質部の毛細血管障害について、各種抗体を用いて免疫組織学的に検討を行い、その意義について考察した。又、毛細血管周囲の尿細管についても検討を行った。

B. 研究方法

対象症例：

光顕で一次性腎間質病変が観察された MPO-ANCA 関連血管炎 16 例を対象とした。対照症例としては、薬剤性間質性腎炎 3 例、健常腎 2 例を用いた。薬剤は cyclosporin によるものであった。尚、MPO-ANCA 関連血管炎の皮膚・神経組織を有する 3 例も検討した。

方法：

糸球体障害によらない腎間質の毛細血管炎（peritubular capillaritis）について検討した。即ち、毛細血管の血管内皮細胞の状態を、内皮細胞の表面抗原である CD31 や CD34 で、又 von Willebrand 因子で検討した。又、毛細血管の基底膜の状態を、IV 型 collagen で、検討した。尿細管の所見は、尿細管上皮細胞の細胞骨格（cytokeratin）成分である AE1/AE3、形質転換を示す E-cadherin、基底膜成分である IV 型 collagen で検討した。使用した抗体を、表 1 に示した。これ等の抗体を用いて、ABC 法で染色した。

（倫理面への配慮）

上記の腎組織は、総て患者の同意を得て採取したものである。発表時に個人名が特定されないように注意を払っている。

C. 研究結果

1. 健常人の腎組織所見：毛細血管の血管内皮細胞は、CD31、34 で総て染色された。von Willebrand 因子は、染色される内皮細胞と染色されない内皮細胞があった。毛細血管の基底膜と尿細管の基底膜は、IV 型 collagen が存在した。AE1/AE3 は、近位尿細管細胞に存在したが、その存在は僅かに散在性に認められるのみであった。E-cadherin は余り認められず、その存在も軽度であった。

2. MPO-ANCA 関連血管炎の腎組織所見：CD31、34 は、毛細血管炎を生じている部位に限らず、血管炎を生じていない部位でも、その染色性は喪失していた。von Willebrand 因子は、毛細血管炎を生じている部位で、喪失している部位と強陽性示している部位が認められた。血管炎を生じていない部位でも同様であった。IV 型 collagen は、毛細血管炎が生じている部位では消失していたが、血管炎を生じていない部位では残存していた。尿細管基底膜も、明らかな尿細管破壊が生じている部位では、喪失していたが、軽度の障害部位では残存していた。AE1/AE3 は、近位尿細管で健常腎よりも陽性細胞を示す部位が増加していたが、総て陽性であるとは限らなかった。E-cadherin は、健常腎よりも陽性細胞が増加していた。又、腎間質部にも陽性細胞が認められ、

macrophage 以外の尿細管上皮細胞由来と考えられる細胞も認められた。

対照の cyclosporin による間質性腎炎では、障害部位のみでほぼ同様の所見が観察された。以上の成績を、表 2 に示した。

#### D. 考察

MPO-ANCA 関連血管炎で、peritubular capillaritis について検討を行い、血管内皮細胞の指標である CD31、34 が広範囲に喪失しているのが観察された。この所見は、光顕では毛細血管炎を生じていない部位でも存在した。この成績は、血管内皮細胞の障害が、広範囲に生じていることを示唆している。von Willebrand 因子は、毛細血管炎の初期には、過剰に出現されるが、障害が生じると喪失すると考えられた。IV 型 collagen は、基底膜の破壊の存否による成績であった。AE1/AE3 は、尿細管上皮細胞が活性化されると、著明化すると考えられた。E-cadherin も、尿細管上皮細胞が形質転換した時に認められ、その一部は macrophage 化されることが示唆された。即ち、MPO-ANCA 関連血管炎の間質障害は、peritubular capillary に一次的な障害が広範囲に生じ、その一部に leukocytoclastic vasculitis が発症すると考えられた。尿細管障害は、二次的な障害であると考えられた。

#### E. 結論

MPO-ANCA 関連血管炎の腎間質障害の発症には、peritubular capillaritis が重要な役割を担っていると考えられた。その初期段階として、毛細血管の内皮細胞表面抗原の喪失が発生していると考えられた。その後に毛細血管に炎症が生じ、周囲の組織、尿細管に波及していくと考えられた。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

1. Hayakawa S, Nakabayashi K, et al: Tubulointerstitial immune complex nephritis in a patient with systemic lupus erythematosus. Clin Exp Nephrol 10:146-151, 2006.

2. Endo T, Nakabayashi K, et al: Matrix

metalloproteinase-2, matrix metalloproteinase-9, and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 in the peripheral blood of patients with various glomerular diseases and their implication in pathogenetic lesion: study based on an enzyme-linked assay and immunohistochemical staining. Clin Exp Nephrol 10: 253-261, 2006.

##### 2. 学会発表

1. 中林公正、他：MPO-ANCA 関連血管炎の臨床病型と生命予後・死因の臨床的解析。第 50 回日本リウマチ学会総会、長崎、2006. 4. 23. ～26.

2. 森 由紀子、中林公正、他：当院における Churg-Strauss 症候群 11 例の臨床的検討。第 50 回日本リウマチ学会総会、長崎、2006. 4. 23. ～26.

3. 軽部美穂、中林公正、他：MPO-ANCA 関連血管炎に骨髓異形成症候群 (MDS) を合併した 3 例の検討。第 50 回日本リウマチ学会総会、長崎、2006. 4. 23. ～26.

4. Nakabayashi K, et al: Different pathological mechanisms of tubulointerstitial nephritis between ANCA-associated nephritis and drug-induced tubulointerstitial nephritis: study with immunohistochemical staining. 2006 American Society of Nephrology Meeting, San Diego, 2006. 11. 16～19.

5. 吉原 堅、他：MPO-ANCA 関連血管炎の寛解期における ANCA 値再上昇の意義に関する検討。第 49 回日本腎臓学会総会、東京、2006. 6. 14～16.

#### 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

なし

(中林の分担研究の表 1 及び表 2 です。)

## 腎間質組織の同定抗原と使用抗体

- 1)血管内皮細胞の表面marker:CD31、CD34  
(Dako社とニチレイ社の抗体)
- 2)血管内皮細胞のmarker: von Willebrand factor (VIII 因子)  
(Dako社の抗体)
- 3)血管・尿細管基底膜のmarker: IV型 collagen  
(Dako社の抗体)
- 4)尿細管上皮細胞のmarker: AE1/AE3(細胞骨格成分)  
(Dako社の抗体)
- 5)尿細管上皮細胞の形質転換: E-cadherin  
(BD Transduction Lab社の抗体)

表 1

Disease	Cases n	Endothelial cell		Capillary BM	Tubular BM	Tubular epithelial cell alteration	
		CD31	Factor VIII	IV collagen	IV collagen	AE1/AE3	E-cadherin
MPO-ANCA	16	↓↓	↓↓ or ↓	↓↓	↓	↗	↗
Drug-induced TIN*	3	↓	N.D.	↓	↓	↑	↑
Control	2	→	→	→	→	→	→
MPA with skin or SN	3	↓	↓	↓	(-)	(-)	(-)

\*TIN is due to cyclosporine nephrotoxicity. ↓ indicates the findings in the glomeruli, but not in the remaining interstitium.

表 2

皮膚型結節性多発動脈炎の疾患概念の確立に関する研究

分担研究者 古川福実 和歌山県立医科大学皮膚科学教授

研究要旨

皮膚型結節性多発動脈炎(CPN)は、病変が皮膚に局限する壊死性血管炎で、病理組織学的に結節性多発動脈炎(PN)と鑑別がつかないが、臨床的にはPNと異なり比較的若い女性に多く、炎症反応は軽度で、内臓病変を伴わず予後良好な疾患である。しかし、疾患の独立性について以前から議論が続いているため、今回、CPNの疾患概念および独立性を明らかにするために、国内複数の施設にアンケート調査を実施し、22例のCPN症例について検討を行った。その結果、男女比は3:19で女性に多く、3年以上の経過観察した7症例において、PNへ移行した例や死亡例は存在していないことが示され、CPNはPNと異なる背景を持つ独立疾患であることが確認された。CPNは皮膚症状以外に末梢神経症状、関節痛、筋肉痛などの症状を伴うことがあり、われわれの調査でも何らかの随伴症状を伴う症例は6割を超えていた。しかし、厚生労働省のPN診断基準に従うと、これらの随伴症状を伴うCPNはPNということになる。したがって、CPNを除外する新たなPN診断基準とCPN診断基準の作成が必要と考えるが、今後皮膚科、内科、病理医がさらに議論を重ねていく必要がある。

A. 研究目的

皮膚型結節性多発動脈炎（CPN）は結節性多発動脈炎（PN）と同じレベルの血管が侵されるが、炎症反応はみられても軽度で、内臓病変を伴わず予後良好であり、PNとは異なる疾患と考えられている。しかし、少数ながら経過中にPNに移行した例も報告され、CPNの独立性については今なお議論が続いている。そこで今回、CPNの疾患概念および独立性を明らかにすることを目的とし、国内10施設を対象に調査票を送付し、その解析を行った。

B. 研究方法

過去10年間にCPNと診断された症例について、発症年齢、性別、既往歴、家族歴、病理所見、皮膚症状、随伴症状、血液検査所見、経過、PNへの移行の有無について尋ねる調査票を作成した。国内10施設（関西医科大学、産業医科大学、京都大学、群馬大学、東京医科大学、岡山大学、浜松医科大学、広島大学、大阪医科大学、和歌山県立医科大学）皮膚科に調査票を送付し、得られた回答について統計的解析を行った。

（倫理面への配慮）

調査票に対する回答は各施設において

すでに匿名化されており、個人情報の管理など倫理的での配慮は特に必要なかった。

C. 研究結果

ANCA および内臓病変を認めず中・小動脈にフィブリノイド壊死性血管炎を認め、CPNと確定できた22例について集計した。男女比は3:19で女性に多かった。男性は50、60歳代の比較的高齢、女性は半数近くが50、60歳代であるが10歳代から70歳代まで成人の広い年代にみられた。皮膚症状としては皮下結節が82%と最も多く、網状皮斑50%、紫斑50%、潰瘍27%と続き、59%は下腿に局限するが、大腿（23%）、足背（14%）、上肢（14%）に及ぶ症例も少なからずみられた。神経（32%）、筋（23%）、関節症状（14%）のいずれかの随伴症状がみられた例が64%あり、随伴症状のないものは36%であった。15例（68%）がステロイド全身投与をうけ、3年以上経過を観察した症例は7例（うち12年以上が3例）あったが、PNへ移行した例や死亡例は存在しなかった。ただ、経過中に血管造影を施行されたのは5例（23%）のみであり、PNに移行していたが軽症のため診断に至らな

かった可能性、経過観察期間が不十分で将来 PN に移行する可能性は否定できない。

#### D. 考察

今回の調査の結果、やはり CPN という、PN とは異なり内臓病変を伴わず予後良好な疾患が厳然と存在すること、その点において皮膚科医の間ではコンセンサスが得られていることが確認された。

皮膚科医のコンセンサスとして、皮膚症状と組織所見のみを認め、随伴症状を認めない狭義の CPN と、皮膚症状と組織所見に加え、神経、筋、関節症状といった随伴症状も認めるが内臓病変は認めない広義の CPN が存在することが知られる。

広義の CPN の場合、現行の厚生労働省の PN 診断基準を満たしてしまうことが問題点としてあげられることから、「(狭義・広義の) CPN の診断基準」および「CPN を除外できる(全身型) PN 診断基準」を作成する必要があると考えるが、完全に(広義の) CPN と PN を鑑別することの難しさも浮き彫りになった。

#### E. 結論

CPN は PN と異なる背景を持つ独立疾患であることが確認され、皮膚科領域ではコンセンサスが得られていることが明らかになった。平成 18 年度本研究事業第 2 回班会議において、「(狭義・広義の) CPN の診断基準」および「CPN を除外できる(全身型) PN 診断基準」の原案を提示したが、今後も内科医、病理医も含めた幅広い議論が必要である。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

著書(分担)

古川福実：皮膚アレルギー、南山堂医学大事典第19版、南山堂、東京、2098、2006

古川福実：ループスエリテマトーデス、皮膚科専門医テキスト集—2000年度—、日本皮膚科学会研修委員会監修、東京、69-93、2006

古川福実、吉益 隆：薬剤性ループスと LE. 薬疹を極める、塩原哲夫編、文光堂、東京、201-205、2006

吉益 隆、古川福実：ループスエリテマトーデス(LE)における光線過敏、先端医療シリーズ38 皮膚科 皮膚疾患の最新医療、斉田俊明、飯塚一編集主幹、先端医療技術研究所、東京、46-148、2006  
原著(分担)

Ohtani T, Nakamura T, Toda K, Furukawa F. Cyclophosphamide enhances TNF- $\alpha$ -induced apoptotic cell death in murine vascular endothelial cell. FEBS Lett 580: 1597-1600, 2006

Ikeda T, Kanehara S, Ohtani T, Furukawa F: Endotoxin shock due to *Vibrio vulnificus* infection. Eur J Dermatol 16: 423-427, 2006

Hiroi A, Ito T, Seo N, Uede K, Yoshimasu T, Ito M, Nakamura K, Ito N, Paus R, Furukawa F. Male New Zealand Black/KN mice: a novel model for autoimmune-induced permanent alopecia? Br J Dermatol 155: 437-445, 2006

Kishi T, Yamamoto Y, Furukawa F: Case of fasciitis panniculitis syndrome. J Dermatol 34: 92-94, 2007

古川福実：エリテマトーデス、日本皮膚科学会雑誌、116: 273-281, 2006

古川福実：皮膚科医からみた最近の考え方(3) -感染症が関連した血管炎を加えて-、皮膚科の臨床、48: 299-306, 2006

木村文子、上出康二、細隆信、坪田ゆかり、廣井彰久、古川福実：間質性肺炎、難治性皮膚潰瘍、縦隔気腫を合併した amyopathic dermatomyositis の1例、臨床皮膚科、60: 445-449, 2006

##### 2. 学会発表

F. Furukawa, T. Yoshimasu, Y. Yamamoto, R. Paus, T. Ito, A. Hiroi: Male New Zealand Black/KN mice: a novel model for lupus-associated alopecia, The International Congress "SKIN, RHEUMATISM AND AUTOIMMUNITY", Feb 2-4, 2006, Abano Terme (Padova) Italy

Ohtani T, Furukawa F: Cyclophosphamide enhances TNF- $\alpha$ -induced apoptotic cell death in murine vascular endothelial cell. International Symposium of Adverse Drug Reaction (ADR) in Yokohama, Feb 9-10, 2006, Yokohama

Yoshimasu T, Nishide T, Furukawa F: Histamine receptor (HR1, HR2, HR3)

profiles in skin lesions of MRL/lpr mice. Annual Meeting Society for Investigative Dermatology, May 3-6, 2006, Philadelphia  
Furukawa F: Drug-induced photosensitive lupus erythematosus, International Symposium on Photomedicine, Gwangju, Korea, Sep 14-16, 2006

古川福実、吉益隆、山本有紀、中村智之、廣井彰久、金澤伸雄、伊藤泰介：New Zealand Black/KN雄マウスの脱毛は非可逆性で自己免疫性である、第38回日本結合織学会、2006.5.11-12、前橋

大谷稔男、中村智之、戸田憲一、古川福実：シクロホスファミドはTNF- $\alpha$ が惹起する血管内皮細胞株F-2のアポトーシスを助長する。日本研究皮膚科学会第31回年次学術大会・総会、2006.5.31-6.2、京都  
吉益 隆、西出武司、古川福実：ヒスタミンレセプターはMRL/lprマウスの皮疹発症に関与する。日本研究皮膚科学会第31回年次学術大会・総会、2006.5.31-6.2、京都

中村智之、廣井彰久、古川福実、伊藤泰介、伊藤雅章：New Zealand Black/KNマウス皮膚に沈着する免疫グロブリンの病因的意義。第105回日本皮膚科学会総会、2006.6.2-4、京都

廣井彰久、伊藤泰介、伊藤雅章、古川福実：New Zealand Black/KN雄マウスの脱毛は非可逆性で自己免疫性である。第105回日本皮膚科学会総会、2006.6.2-4、京都  
吉益 隆、西出武司、古川福実：薬剤性ループスエリテマトーデスの皮疹発症に関与するT細胞亜集団、第105回日本皮膚科学会総会、2006.6.2-4、京都

中村智之、金澤伸雄、山本有紀、古川福実：皮膚型結節性多発動脈炎は独立疾患か？和歌山県立医科大学における症例の検討、第36回日本皮膚アレルギー学会総会・第31回日本接触皮膚炎学会総会合同学術大会、2006.7.15-16、淡路島、兵庫  
吉益 隆、金澤伸雄、古川福実：薬剤性DLEモデルにおけるヒスタミンレセプタ

ーの関与、第36回日本皮膚アレルギー学会総会・第31回日本接触皮膚炎学会総会合同学術大会、2006.7.15-16、淡路島、兵庫

中村智之、金澤伸雄、山本有紀、古川福実：皮膚型結節性多発動脈炎の位置づけに関する検討、第397回日本皮膚科学会大阪地方会和歌山地区会、2006.9.23、和歌山

古川福実：膠原病の皮膚潰瘍について、和歌山皮膚再生治療研究会、2006.9.30、和歌山

中村智之、廣井彰久、古川福実：New Zealand Black/KN雄マウスの脱毛は非可逆性で自己免疫性である、第34回日本臨床免疫学会総会、2006.10.2-3、京都

吉益 隆、西出武司、金澤伸雄、古川福実：ループスエリテマトーデスマウスの皮膚病変におけるヒスタミン受容体の発現とその意義、第56回日本アレルギー学会秋期学術大会、2006.11.2-4、東京

金澤伸雄、中村智之、山本有紀、古川福実：皮膚型結節性多発動脈炎の位置づけに関する検討、第56回日本アレルギー学会秋期学術大会、2006.11.2-4、東京

Yoshimasu T, Kanazawa N, Furukawa F: Expression of histamine receptors in drug-induced cutaneous LE model、日本免疫学会・学術集会、2006.12.11-13、大阪

中村智之、金澤伸雄、山本有紀、古川福実：皮膚型結節性多発動脈炎の疾患概念と診断基準に関する検討、第30回皮膚脈管膠原病研究会、2007.1.25-26、横浜

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  
なし



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続報－

分担研究者 槇野博史(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、年齢をマッチさせた 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罹病期間が短いにもかかわらず PWV が高値であった。関連因子として、年齢・中性脂肪・血管炎の活動性が抽出された。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。

前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 PWV を用いてパイロット研究を行い、MPO-ANCA 関連血管炎患者では、RA・SLE・慢性腎不全患者に比べて動脈硬化が進行している可能性について報告した。

しかし前回の検討では年齢に大きく差があったため、今回年齢をマッチさせて検討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、年齢をマッチさせた 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 14 例、RA 患者 13 例、SLE 患者 10 例、CKD 患者 7 例で検討を行った。

平均年齢は MPA $68.0 \pm 2.1$  歳 RA $68.9 \pm 1.4$  歳 SLE $67.8 \pm 2.0$  歳 CKD $66.6 \pm 1.8$  歳と統計学的有意差を認めなかった。また罹病期間は MPA $5.6 \pm 0.6$  年、RA $13.1 \pm 3.2$  年、SLE $13.6 \pm 2.8$  年、CKD $14.4 \pm 4.6$  年と MPA で他疾患に比べて短かった。BMI は MPA $23.0 \pm 1.0$ 、RA $21.9 \pm 0.8$ 、SLE $22.9 \pm 0.9$ 、CKD $22.9 \pm 1.5$  と有意差を認めなかった。高血圧・高脂血症・糖尿病の罹患については統計学的有意差を認めなかった。

PWV 値はそれぞれ MPA  $2191.0 \pm 171.9$ cm/s, RA $1751.2 \pm 78.7$ cm/s, SLE $1664.1 \pm 127.7$ cm/s, CRF $1815.1 \pm 163.4$ cm/s であり全体に高値であったが MPA 患者でさらに有意に高値であった。

すべての症例において検討した多変量解析では、PWV $>2000$ cm/s に対する危険因子として、「年齢」・「MPA であること」が抽出された。

MPA 患者における相関分析では、「年齢」・「中性脂肪」・「血管炎活動性 (全身項目)」が PWV と関連を認めた。

D. 考察

今回の検討では、年齢が同等の患者群においても MPA 患者において 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。また多変量解析からは罹病期間が短いにもかかわらず MPA であることが強い危険因子として抽出されており、今後発症時における動脈硬化の評価を行い MPA 患者における動脈硬化の成因について明らかにしたい

#### 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

浅田 麻紀、佐田 憲映、戸田 直美、前島 洋平、杉山 斉、槇野 博史 ANCA 関連血管炎患者における動脈硬化の検討 第 49 回日本腎臓学会学術総会 平成 18 年 6 月 14 日～16 日 東京

#### 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 BVAS2003 を用いた病態の評価に関する研究

分担研究者 湯村和子 東京女子医科大学 第4内科 助教授

研究要旨：MPO-ANCA 陽性を示すことが多い顕微鏡的多発性血管炎（MPA）は本邦に多い。その活動性や病態に関しては十分に把握されていない。中小型血管炎分科会においては、この疾患の治療や病態の把握が重要な課題である。そのことにより、病態の解析が進むことにより早期診断が可能になり、適切な治療により予後の改善をもたらす。今回、BVAS（Brimingauum Vasculitis Activity Score）2003 を用いて後ろ向きではあるが解析を行い、活動性の評価をする前に MPO-ANCA 関連血管炎の特徴的病態が明らかになった。

A. 研究目的

本邦では Wegener 肉芽腫より、MPO-ANCA 陽性を示す顕微鏡的多発動脈炎（MPA）が多い。しかし、実際どのような病態を示すのか、詳細は不明である。BVAS は、ヨーロッパで多い Wegener 肉芽腫の活動性の評価のために、作られてきた経緯がある。世界での共通の評価で本邦に多い MPO-ANCA 陽性血管炎がどのような病態を持つのかを解析することも重要と考えた。

B. 研究方法

本研究班で 14 施設で回答頂いた 178 症例の BVAS2003 9 項目の発現頻度を調べた。

（倫理面への配慮）

個人が特定できる情報は入っていない。

C. 研究結果

図 1 に示すように BVAS2003 9 項目のうち頻度が高いのは、腎病変の出現（78.1%）と全身症状（76.4%）であった。続いて胸部（52.8%）、神経症状の出現（43.3%）であった。各施設あつかう疾患が異なり、発現頻度が異なっていた。腎病変の項目の発現の多い 4 施設を選んでみる図 2 の様になった。腎病変とともに全身症状を伴うことが多い事が明らかであった。胸部病変の出現は 37.5~60%と施設で異なっていた。神経症状の出現の方がばらつきが見られた。MPO-ANCA 陽性の血管炎で回答頂いたが、図 3 の様に 22 例ではあったが MPO-ANCA 陽性の血管炎とは 9 項目の出現お頻度が事な s っている印象が得られた。BVAS2003 は以前の BVAS とは異なり、その症状等の出現が診断し

た 4 週間以前か、以内かで分けるようになっていた。その結果、本内科の 18 例のみ腎の項目で検討したところ図 4 の様になった。四週間以前より、尿異常や高血圧、腎機能の悪化を認めていた。

D. 考察

MPO-ANCA 関連血管炎の病態や活動性を評価することにより、PR3-ANCA 陽性の Wegener 肉芽腫との相違を明らかにすることが出来る。BVAS2003 9 項目の出現頻度のみならず、種々の症状などの出現の早さを予測することが出来、早期の診断にもつながる可能性がある。

E. 結論

BVAS2003 で ANCA 関連血管炎を評価し、本邦に多い MPO-ANCA 関連血管炎の病態や活動性を評価するのに有用であると考えられた。

F. 研究発表

1. 論文発表

Yumura W et al: A novel mouse for MPO-ANCA-associated glomerulonephritis *Microbiol and Immunol* 50:149-157, 2006

2. 学会発表

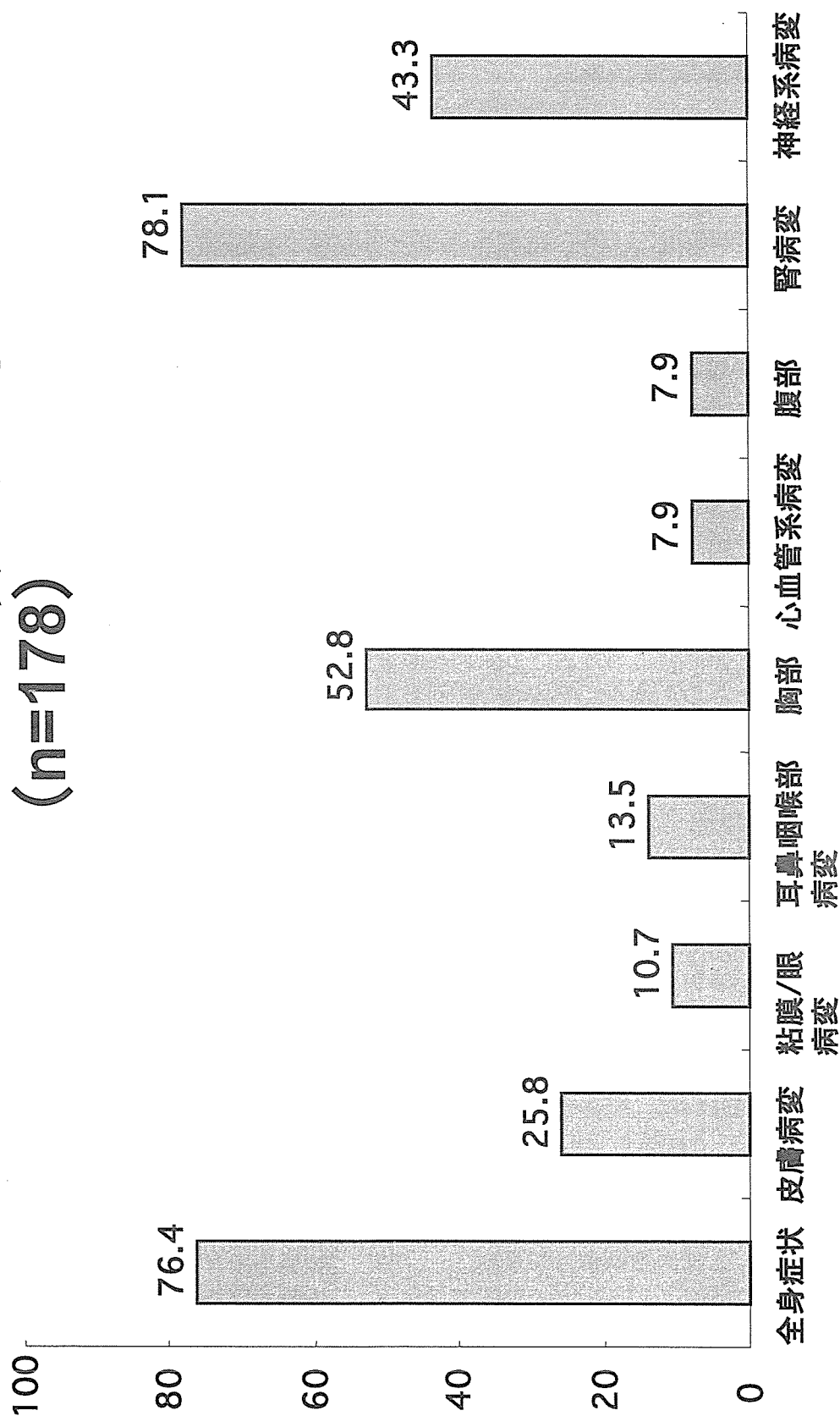
板橋美津世、湯村和子他：ANCA 関連腎炎の病理学的検討 第 49 回日本腎臓学会総会 日本腎臓学会誌：48；263, 2006

湯村和子、板橋美津世：ANCA 関連血管炎におけるステロイド治療の有用性 第 49 回日本腎臓学会総会 日本腎臓学会誌：48；157, 2006

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

図1 全施設におけるMPO-ANCA関連関連の  
BAS2003の9項目別の出現頻度  
(n=178)



# 施設別の発現頻度

図 2

