

バージャー病患者にみられた歯周病菌に対する IgG 抗体価の上昇

Yi-wen Chen, 梅田 誠、井上芳徳*、菅野範英*、岩井武尚*

東京医科歯科大学大学院歯周病科、*血管・応用外科

歯周病はグラム陰性の嫌気性細菌である多種類の歯周病菌の感染により引き起こされる慢性炎症性疾患である。我々が行ってきた研究では、バージャー病患者の閉塞動脈片から代表的歯周病菌が高頻度に検出されたことから、今回バージャー病に対する歯周病の関与を臨床的ならびに血清学的に検討した。

材料および方法

東京医科歯科大学医学部附属病院において、塩野谷の基準、血管造影、病理学的所見によってバージャー病と診断された 19 名の患者を対象とした。コントロール群としては、バージャー病患者と年齢、性別、喫煙の有無を一致させた 15 名の健康人を調べた。歯周病罹患の有無および歯周病の重症度は、PD(pocket depth) および CAL(clinical attachment level)のスコアに基づいて評価した。末梢血を採取し、歯周病菌に対する血清 IgG 抗体価を分析した。

結果

歯周病罹患率はバージャー病群において有意に高かった ($p < 0.001$, χ^2 二乗検定)。プロービング (歯周ポケットをみる) を行った部位のうち 10%以上の部位において 4 mm 以上の CAL を示した中等度から重度の歯周病罹患率はバージャー病群において有意に高かった ($p < 0.001$, χ^2 二乗検定)。また、4 mm 以上の PD を示した部位の%はバージャー病患者群では平均 14.3%、対照群では平均 2.2%であり有意差が見られた ($p = 0.016$, t 検定)。4 mm 以上の CAL を示した部位の%はバージャー病患者群では平均 22.6%、対照群では平均 5.1%であり有意であった ($p < 0.001$, t 検定)。

4 種類の歯周病菌に対する血清 IgG 抗体価の比較では、バージャー病患者群は対照群と比べて、*T. denticola*、*P. gingivalis* および *A. actinomycetemcomitans* に対する抗体価が有意に高かった (それぞれ $P = 0.002$, $P = 0.039$, $P = 0.011$)。

考察ならびに結語

歯周病菌は、血小板凝集を誘導したり、細胞接着分子を活性化したり、さらに全身の免疫反応を誘発する特性があり、バージャー病の病因因子としても重要な役割を演じている可能性が示唆された。

徐放性 b-FGF ハイドロゲル筋注療法と自己骨髄幹細胞筋注療法による血管新生治療の有効性比較解析及び自己骨髄幹細胞筋注療法の下肢切断予測因子解析

日本医科大学第 1 内科, *京都大学心臓血管外科, #京都大学再生医科学研究所

宮本正章, 高木 元, 太良修平, 加藤浩司, 高野仁司, 高木郁代, 安武正弘,
*米田正始, #田畑泰彦, 高野照夫

(1) 現行の治療法が無効な治療抵抗性の ASO, バージャー病に対して (Fontaine class 3,4) 徐放性 b-FGF ハイドロゲル筋注療法 (b-FGF: n=4, 64 ± 11 歳) と自己骨髄幹細胞筋注療法 (BMI: n=7, 64 ± 14 歳) の有効性を比較した。VAS : b-FGF 64 ± 11 to 6 ± 6, P<0.01, BMI 68 ± 42 to 5 ± 8 mm, P<0.01, TcPO₂ : b-FGF 31 ± 15 to 57 ± 2.3, P<0.01, BMI 8.3 ± 10 to 30 ± 21 mmHg, P<0.05 は有意差を持って著明に改善したが, Tc-TF (NS) と ABI (NS) には両群とも前, 4 週後で有意差は認められなかった。b-FGF 群は BMI 群と同様の有効性を示し, 有害事象も認められなかった。(2) PAD 患者 9 人 (潰瘍症例 8 例) を用いて患者を BMI 後下肢切断に至った群 (group A, n=3) と、切断を回避出来た群 (group N, n=6) の 2 群に分類した。術前と術後 4 週に ankle-brachial index (ABI), 経皮酸素分圧 (TcPO₂) 及び TcTF シンチグラフィを用いた血流評価を行い 2 群間で比較した。術前と比較した術後 4 週の変化は ABI と Tc-TF では 2 群間で有意な差を認めなかった: ABI (group A) 0.3 ± 0.4 → 0.4 ± 0.3, (group N) 0.5 ± 0.3 → 0.5 ± 0.1, NS; Tc-TF (group A) 0.4 ± 0.2 → 0.7 ± 0.2, (group N) 0.8 ± 0.2 → 1.0 ± 0.3, NS。一方、TcPO₂ は group N で有意に増加 (23.2 ± 7.9 → 40.3 ± 10.8 torr) したが、group A では有意に低下 (12.7 ± 15.3 → 7.7 ± 9.9 torr, p<0.05) した。

BMI 術前と比較した術後 4 週における TCPO₂ の変化は重症 PAD 患者における下肢切断の予後予測因子として有用な検査法と考えられた。

末梢性血管疾患に伴う難治性潰瘍に対する局所分子治療法の開発

大阪大学大学院医学系研究科 臨床遺伝子治療学

森下竜一

これまで我々は遺伝子導入の手法を用いた血管新生療法の開発を行い、大循環の虚血改善による治療効果を検討してきたが、併用療法として虚血性潰瘍に対する局所治療もまた重要な治療戦略である。既に HGF 遺伝子の上皮細胞増殖作用・血管新生作用、及び PGIS 遺伝子の血管拡張作用を利用した遺伝子治療の有用性を創傷遅延モデルにおいて示してきた。今回、①臨床の場で頻用される皮弁について同アプローチによる生着率向上の検討を行った。また②血管新生因子のスクリーニングにて我々が見出し、抗菌作用も有する AG30(Angiogenic peptide)の線維芽細胞増殖作用を検討し、また創傷治癒遅延モデルでその有用性を検討した。

臨床応用の可能性を考慮し、ラット皮弁モデルにおいて無針注射器シマジェットによる naked plasmid の注射による遺伝子導入を行った。各遺伝子は基底膜周辺細胞に導入され発現が確認できた。また遺伝子投与は皮弁処置の前投与が最も効果に優れ、3日前の皮弁 distal half への導入により、生着率が有意に改善した。さらに糖尿病ラット(創傷遅延モデル)を用いた検討でも遺伝子導入により有意に生着率の改善が認められた。また、30 個のアミノ酸から成るペプチドであり、これまでの研究で、抗菌作用、血管新生作用があることが判明している AG-30 を用いて、様々な濃度に調整した AG-30 を、ヒト皮膚線維芽細胞に投与し、その増殖能や、細胞から放出されるサイトカインを検討し、線維芽細胞増殖作用を確認した。DDS としてナノ粒子を用い、皮膚浸透性の高い薬剤を作成し、創傷治癒遅延モデル動物へ塗布することでその効果を検討している。

中・小型血管臨床研究分科会報告
—今迄の活動と今後の方針—

中林公正（杏林大）、天野宏一（埼玉医大）、小林茂人（順天堂大）、
古川福実（和歌山大）、榎野博史（岡山大）、湯村和子（女子医大）、
吉田俊治（藤田保健大）、吉田雅治（東京医大）、山田秀裕（聖マ医大）

1. 「MPO-ANCA 関連血管炎の標準的治療プロトコールの有用性を明らかにする前向き臨床試験」を実施中である。今後諸施設より成績を集計し、解析を行う予定である。
2. JMAAV (Japan study group for MPO-ANCA associated vasculitis) 試験推進委員会が、尾崎承一主任研究者を委員長として設立された。この臨床試験を、班員、協力者と共に施行している。尚、JMAAV の下部組織として、活動性評価委員会、腎臓病理検討委員会、肺病変検討委員会、合併症検討委員会、トランスクリプトーム委員会がある。夫々の委員会には委員長がおり、目下作業を推進しているところである。我々の疾患活動評価委員会は、中林を委員長とし、疾患活動性や再燃の定義を決めることと共に、BVAS や VDI を記録して、活動性の評価や後遺症の重症度の判定に役立てることを考慮している。
3. 疾患名の改名と特定疾患の編入について
 - (1) 結節性動脈周囲炎は、結節性多発動脈炎と顕微鏡的多発血管炎に分離された。
 - (2) 悪性関節リウマチは、リウマチ性血管炎に改名する。診断基準は、従来のものである。
 - (3) アレルギー性肉芽腫性血管炎を、結節性動脈周囲炎の No.3 の疾患とする提案もあったが、諸問題を内包していることが考えられ、当面は調査票などを用いて検討することにした。
 - (4) 皮膚型 PN の概念の確立と診断基準を作成することにした。

以上の活動を推進中である。

顕微鏡的多発血管炎(microscopic polyangiitis : MPA)の Vascular damage index について : Retrospective study

○小林茂人¹⁾、中林公正²⁾、湯村和子³⁾、尾崎承一⁴⁾、JMAAV 活動性評価委員会
順天堂越谷病院内科¹⁾、杏林大学医学部第一内科²⁾、東京女子医科大学腎臓内科³⁾、
聖マリアンナ医科大学リウマチ膠原病アレルギー内科⁴⁾

目的 : MPA は MPO-ANCA が陽性となる代表的な血管炎である。血管炎の治療の進歩により生命予後は改善したが、血管炎自体また治療を含む合併症による臓器障害（臓器予後など）が問題である。経時的に全身の非可逆的な障害を評価する方法が vascular damage index (VDI)であり、今回、日本の血管炎患者において、retrospective, multicenter にて VDI の検討を行った。方法 : ①順天堂医院の 28 症例にて、血管炎の特異性、様々な血管炎での差異を検討した。② 11 施設から約 130 症例の結果を得られ、このうち、MPA について、VDI 点数の変化および発症・治療前と治療後の VDI 項目（臨床症候）を検討した。結果 : ①血管炎に起因しない合併症が生じても VDI は増加しなかった。血管炎の種類が異なると VDI も異なる傾向があった。②MPA 初発時/治療前の VDI (VDI-1) は median 3.3(range 0~11,n=67)、治療後 4 (0-11), 治療後最終観察時 VDI(VDI-2)は 4.5 (range 1~10,n=22),VDI-2 と VDI-1 の差異は、median 1 (0~9 : n=62)。観察月は median 8、1~288、mean 33.4 ヶ月。月あたりの変化(mean±SD)は、0.187±0.356/M であった。死亡症例(n=11)ではいずれも高い傾向を示した。VDI-1 では、肺線維症/空洞病変、GFR50%未満、蛋白尿 0.5g/日以上に多く(n=67)、VDI-2 では、認知障害、白内障、精神症状の順に多かった(n=55)。考案 : retrospective ではあるが、国際的な方法に行った。MPA の重要な臓器病変が改めて明らかになった。治療併発症の問題点と予防に留意することが重要であることが理解された。

ANCA 関連血管炎における病態の特徴のクローズアップとしての BVAS の活用

分担研究者 東京女子医科大学 第4内科 湯村和子

本邦においては、MPO-ANCA (抗好中球細胞質抗体) 陽性の血管炎患者が多く、small vessel vasculitis (SVV) の代表であるいわゆる顕微鏡的多発動脈炎 (MPA) と診断される。MPA の本邦の診断基準では、厳密には腎型は MPA は疑い症例となる。今回は、腎型、腎肺型 (MPA)、全身型 (MPA) を含め、MPO-ANCA 関連血管炎の BVAS (Birmingham Vasculitis Activity Score) での評価を本研究班に属する多施設での調査資料をもとに後ろ向き研究をおこなう。今回は、その進捗状況ならびに現在検討している多施設での、BVAS の記載分布の検討を行い、まずは各施設での各項目の発症頻度を調べ、全体つまり本邦でのデータにふさわしいかを検討する。各項目での幾つかの症状や検査異常の出現頻度などは、まず私どもの内科での検討を報告する。各項目の出現頻度も各施設で異なっていた。他施設でも発熱などの全身症状の項目、急速進行性腎炎の障害の項目、胸部の項目、神経障害の項目の頻度が高かった。各項目での出現する症状などにも偏りが認められ、これらのことは MPO-ANCA 陽性の血管炎がどのような特徴を有するかを明らかにすることができると考える。

MPO-ANCA 関連血管炎の腎間質に於ける毛細血管障害に関する研究

杏林大学第一内科 中林公正、有村義宏、川嶋聡子、福岡利仁、山田 明

目的：MPO-ANCA 関連血管炎の腎糸球体病変についての研究は十分に行われているが、腎間質の毛細血管障害（炎）についての研究はまだ少ない。そこで、腎間質の尿細管周囲に存在する毛細血管に注目し、毛細血管に関連する種々の抗体を用いて、免疫組織化学的に毛細血管障害の状態について検討を行った。対象症例と方法：MPO-ANCA 関連血管炎で糸球体腎炎を有する 10 例を用いた。対照として、cyclosporine 腎症 3 例、正常腎 2 例を用いた。組織染色は、血管内皮細胞表面マーカーとしての CD31 と von Willebrand 因子、血管基底膜と尿細管基底膜としての IV 型 collagen、尿細管上皮細胞の活性化マーカーとして cytoskelton の AE1/AE3 と E-selection に対する抗体を用いて、染色を行った。成績：間質病変を認める ANCA 関連糸球体腎炎症例での、尿細管周囲の毛細血管の染色性は以下のごとくであった。CD31 は広範囲に染色性が減少していた。von Willebrand 因子は、増加している血管と喪失している血管が混在した。IV 型 collagen は、毛細血管や尿細管基底膜が障害されている場合のみ、染色性が喪失していた。AE1/AE3 cytoskelton や E-selection の陽性細胞の増加は、cyclosporin 腎症に比較して著明ではなかった。即ち、ANCA 関連症例では CD31 の染色性が毛細血管壁の傷害以上に広範囲に喪失していた。これに対し、cyclosporin 腎症では、AE1/AE3 や E-selection 陽性を示す尿細管上皮細胞が著明に存在した。結語：ANCA 関連の腎間質の毛細血管の内皮細胞の表面抗原の喪失は、早期に広範囲に生じることが考えられた。又、尿細管上皮細胞障害は、著明ではなかった。以上から、ANCA 関連腎炎の腎間質病変の成因は、peritubular capillaritis が重要な役割を担っていることが考えられた。

わが国のウェゲナー肉芽腫症の臨床症状について-A preliminary study-

小林茂人¹⁾、高谷磨紀代²⁾、田村直人²⁾、木田一成¹⁾、橋本博史¹⁾、高崎芳成²⁾

順天堂越谷病院内科¹⁾、順天堂大学医学部膠原病内科²⁾

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。

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。

結果：診断は確実(definite)15 例、疑い(probable)5 症例であった。年齢は平均 50.8 ± 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 ± 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。

考案：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)の報告がある。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。

【演題】皮膚型結節性多発動脈炎の疾患概念の確立と診断基準の作成

【演者】中村智之

【共同演者】金澤伸雄 山本有紀 古川福実

【所属】和歌山県立医科大学皮膚科

【抄録】

皮膚型結節性多発動脈炎(CPN)は結節性多発動脈炎(PN)と病理組織学的に区別がつかないものの、病変が皮膚に限局する壊死性血管炎である。PNと異なり、比較的若い女性に多い傾向があり、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る。しかし稀ながら経過中にPNに移行した例も報告されており、CPNの独立性については議論が続いている。今回われわれはあらためて国内複数の施設を対象にアンケート調査を実施し、回答のあった22例のCPN症例について検討した。

その結果、男女比は3:19で圧倒的に女性に多く、男性は比較的高齢、女性は成人の広い年代にみられた。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せず、やはりCPNはPNと異なる背景を持つ独立疾患であることが明らかになった。

CPNをPNと区別して診断するためには、随伴症状の評価が問題となる。CPNでは皮膚症状(皮下結節、紫斑、リベド、潰瘍など)以外にも末梢神経症状、関節痛、筋肉痛などをさまざまな程度に伴うことがあり、われわれの調査でも約3割の症例に末梢神経症状が認められ、なんらかの随伴症状を伴う症例は6割を超えていた。厚生労働省の診断基準に従って臨床症状から診断すれば、これらの随伴症状を伴うCPNはPNということになる。随伴症状の評価方法を含め、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である。それぞれの診断基準案を提示したい。

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—

難治性血管炎に関する調査研究班 中・小型血管炎臨床分科会

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

佐田 憲映 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 助手

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。今回の対象症例は MPA14 例、RA10 例、SL13 例、慢性腎機能障害 (CKD) 7 例で行った。対象症例の年齢は MPA : 68.0 ± 2.1 、SLE : 67.8 ± 2.0 、RA : 68.9 ± 1.4 、CKD : 66.6 ± 1.8 (才) であり統計学的有意差を認めなかった。これらの患者において測定した PWV は MPA : 2191.0 ± 171.9 、SLE : 1664.1 ± 127.7 、RA : 1751.2 ± 78.7 、CKD : 1815.1 ± 163.4 (cm/s)であり MPA 患者においてやはり動脈硬化が進行している可能性が示唆された。すべての症例で行った $PWV > 2000$ cm/s に対するロジスティック回帰分析では、「MPA であること」と「年齢」が独立した危険因子として検出された。また MPA 患者における PWV と各種パラメータとの相関分析では、PWV は「年齢」・「中性脂肪」・「発症時 BVAS のうち全身症状の項目」と相関を認めた。以上のことから、MPA 患者における動脈硬化では年齢の影響だけでなく、疾患に関連した因子が存在する可能性があり、特に発症時の活動性が関係している可能性が考えられた。今後は発症期における PWV の評価及びその後の治療への反応性・活動性と動脈硬化の進行について検討を行う必要がある。

高安動脈炎における抗内皮細胞抗体の検討

吉田秀雄、玉熊桂子、吉田俊治

藤田保健衛生大学 医学部 リウマチ・感染症内科

背景・目的：高安動脈炎(TA)など血管炎症候群で抗内皮細胞質抗体 (AECA)の存在の報告は多い。しかし、その特異抗原の同定や、病態への関与は明らかでない。我々は、TA における AECA の検出、特に病態との関連が深いと考えられる細胞膜表面に結合する AECA の検出ならびに対応抗原の同定を試みている。前年度はヒト血球系腫瘍細胞 (U937, Jurkat, HL 60, K562) を用いた間接蛍光抗体法で細胞表面に結合する AECA を検出した。今回、TA の障害部位と考えられる血管内皮細胞を用いて検討を行った。

対象：TA 患者血清 10 例

方法：間接蛍光抗体法により細胞染色を行った。染色細胞には、HUVEC (ヒト臍帯静脈内皮細胞、HPAEC (ヒト肺動脈内皮細胞)、AoAF(大動脈外膜線維芽細胞)、HAEC(ヒト大動脈内皮細胞)を用い、血清を 200 倍希釈で反応させた。2 次抗体 (Alexa Fluor 546 goat anti-human IgG) で反応後、3% paraformaldehyde で固定し DAPI 核染色を行ない検鏡した。

結果：HUVEC では染色をほとんど確認できなかったが、HPAEC、AoAF、HAEC で細胞膜表面に顆粒上の染色像が高率に見られた。

考察：腫瘍系細胞は細胞表面に多彩な膜タンパクを発現していることが示唆され、TA に認められた AECA が特有な抗体でない可能性が考えられた。今回の検討で、TA の標的細胞と考えられる血管系細胞において同様に AECA が確認できた。今後は、AoAF、HAEC の membrane fraction を抗原とした免疫沈降法で対応抗原の検討を行う。

[演題名]

MPO-ANCA 関連血管炎の疾患活動性を反映する MPO-ANCA 抗体測定系の検討

[所属：演者名]

東京医科大学八王子医療センター腎臓内科

○吉田雅治、佐々木まり子、中林巖、明石真和、渡辺妙子、富安朋宏、吉川憲子

[目的]

MPO-ANCA 関連血管炎 (MAAV) の腎、肺を中心とする血管炎の疾患活動性を反映する新しい MPO-ANCA 抗体検査法を、MPO-ANCA 抗体の親和性の差及びヒト MPO モノクロナール抗体を用いた capture MPO ELISA を樹立し検討した。

[方法]

自験 MAAV20 例 (男性 9 例、女性 11 例、平均年齢 75 歳) を対象とし厚労省難治性血管炎重症度分類により I 群 (最重症、重症: 6 例) と II 群 (軽症: 14 例) に分類した。MPO-ANCA の親和性を MPO 抗原 1 μ g/ml/well を用いた ELISA により吸収抑制試験を行い、50%抑制する IC₅₀ 値として表示した。4 種類のヒト MPO モノクロナール抗体を用い capture MPO ELISA を検討した。

[結果]

MAAV20 例は、発症後 1 ヶ月以内に急速進行性糸球体腎炎 (RPGN) の発症あるいは呼吸器症状 (肺出血、間質性肺炎)、神経筋関節症状 (筋力低下を伴う多発単神経炎)、腹部アーンギーナを認め、BVAS スコアは 9-26 (平均 16 点) を示した。MPO-ANCA 抗体抑制試験 IC₅₀50%以下は I 群が 6 例中 5 例(83%)、II 群が 14 例中 1 例(7%)と有意な差異を認めた。(P<0.05)。副腎ステロイド大量及び免疫抑制剤併用による免疫抑制療法、及び血漿交換療法による寛解導入療法により血管炎が鎮静化すると IC₅₀ も速やかに上昇し、再燃時は再び低下した。capture MPO ELISA にても定量的に追試確認できた。

[結論]

MAAV の MPO-ANCA 抗体の親和性低下及び capture MPO ELISA は腎、肺を中心とする血管炎の活動性を反映する新しい血管炎のバイオマーカーとなりうると考えられた。

埼玉医科大学総合医療センター・リウマチ膠原病内科 天野宏一

血管炎症候群に対する infliximab の効果～Infliximab が奏功した側頭動脈炎の 1 症例

血管炎症候群の治療の主体は現在でもステロイド薬が基本であるが、易感染性以外にステロイド薬特有の副作用である骨粗鬆症、糖・脂質代謝異常、ミオパチーによる筋力低下などが、特に高齢者においてしばしば臨床問題となる。さらにステロイド薬に抵抗性の難治例もある。近年、高安動脈炎と巨細胞動脈炎に対し、抗 TNF α 抗体製剤である infliximab が有効であることが報告された。前回の班会議で、高安動脈炎の 1 例と側頭動脈炎（巨細胞動脈炎）の 1 例の計 2 例に infliximab を投与した経過を報告した。今回さらに 1 例の側頭動脈炎の患者に infliximab 単回投与を行ったのでその経過を報告する。症例は 84 歳の男性。10 月 31 日、発熱と陰嚢部痛、歩行障害が出現し当院泌尿器科入院。副睾丸炎として抗菌薬治療を受け陰嚢痛は軽快したが、発熱、CRP 高値は持続。11 月 2 日発熱の精査で当科に転科。頸部、肩、上腕、大腿の握痛があり、11 月 11 日より PMR として PSL15mg で治療開始。速やかに解熱し、筋痛も消失したが、CRP 高値が持続（12 月 7 日で 4.6 mg/dl）。側頭動脈の軽度怒張（圧痛なし）を確認し側頭動脈炎と診断。PSL15mg では不十分と判断し、患者の同意を得て PSL の増量を行わず 12 月 12 日に infliximab 3mg/kg の単回投与を追加した。1 週間後には CRP は陰性化し、PSL を 13 mg/kg に漸減し退院した。Infliximab は、ステロイド薬大量療法を必要とせずに側頭動脈炎の炎症反応を確実に抑制し、高齢者が多い当疾患では、有用な治療戦略となりうる可能性が示唆された。今後症例を積み重ねて有用性を検討する必要がある。

Wegener 肉芽腫症による難治性眼窩内肉芽腫に対するリツキシマブの有用性

聖マリアンナ医科大学リウマチ・膠原病・アレルギー内科

山田秀裕、大岡正道、尾崎承一

目的：Wegener 肉芽腫症による眼窩内肉芽腫は、失明などの転帰を来す重大な合併症の一つであるが、有効な治療法が確立されていない。最近、Wegener 肉芽腫症に対するリツキシマブの有用性を示す症例報告が見られる。そこで、教室で経験した難治性眼窩内肉芽腫に対する有用性を検討した。

方法：症例は、男 1 例女 2 例で年齢は 21～才、全例、副鼻腔と眼窩内肉芽腫を認め、2 例は肺内肉芽腫病変を合併した限局型であり、初診時に C-ANCA または PR3-ANCA 陽性であった。全例シクロホスファミド間歇静注療法による治療経過中に視力障害が出現した。1 例はさらにインフリキシマブが投与されたが、治療中に視力障害が増悪した。3 例に対し、施設内倫理委員会の承認の後、プレドニン 0.5~1mg/kg への増量とともにリツキシマブ 375mg/m² 体表面積の点滴静注を 1 週ごとに計 4 回投与した。

結果：リツキシマブ投与直前の PR3-ANCA は 3 例とも陰性であった。リツキシマブ投与 4 週以内に 3 例とも眼窩内肉芽腫による視力障害、眼痛、眼窩 CT 所見の改善がみられた。肺内肉芽腫性病変を合併した 2 症例では、咳嗽や画像所見の消失をみとめた。治療開始後 7～9 ヶ月が経過するが、3 症例とも末梢血 CD19 陽性細胞数は 0.1% 以下に維持され、眼病変を含めての Wegener 肉芽腫症の再燃は見られていない。infusion reaction や感染症などの副作用はみられなかった。

考察：Wegener 肉芽腫症による眼窩内肉芽腫に対して種々の免疫抑制薬が試みられてきたが、難治例が多く、特に罹病期間の長い症例では、治療抵抗性のまま、失明や顔面変形など重大な転帰を取ることが少なくない。今回 3 例の症例のうち 2 例は 10 年以上の病歴を持ち、従来の治療や新規抗 TNF 療法にも反応しない難治例であった。斯かる症例に対し、リツキシマブは顕著な効果を発揮した。今後、再燃の有無に関し長期経過観察が必要であるが、短期的有用性が示されたと考えられる。眼窩内肉芽腫のみならず肺内肉芽腫性病変にも効果が見られたことから、今後、腎病変などに臓器障害に対する効果も含めて、多施設共同前向き臨床試験にて検証する必要がある。

シクロホスファミド抵抗性 MPO-ANCA 関連血管炎症候群に対するリツキシマブ投与の一経験例

北海道大学大学院医学研究科病態内科学講座・第二内科

堀田哲也、深谷進司、橋本陶子、片岡浩、保田晋助、渥美達也、小池隆夫

症例は 70 歳女性。1995 年にシェーグレン症候群とそれに伴う軽度の間質性肺炎と診断された。2005 年 8 月に関節痛の増悪があり、プレドニゾロン(PSL)10mg/日が開始された。9 月の血液検査で MPO-ANCA 36 と陽性であったが、明らかな臓器障害が認められなかったため経過観察されていた。11 月になり四肢末梢のしびれ感、12 月下旬には浮腫、血尿、蛋白尿、腎機能障害が出現したため、平成 18 年 1 月 18 日に当科入院となった。入院後急速に腎機能が悪化し(Cr 0.7→2.6)、腎生検では糸球体 17 個中 8 個に半月体形成が認められた。末梢神経障害、MPO-ANCA 陽性と併せて顕微鏡的多発血管炎と診断した。ステロイドパルス療法 2クール、後療法として PSL40mg/日の投与を行い、シクロホスファミド間歇静注療法(IVCY、400mg/body)の併用を行なった。治療開始 6 週間後には腎機能は Cr 2.6 から 0.9、BVAS は 15 から 0 と改善したためステロイドは漸減し、以後は月一回の IVCY(2 回目以降は 500mg/body)を継続し寛解を維持していた。5 月下旬から下腿の浮腫が出現し、Cr も 2.4 まで上昇したため、6 月 5 日に再入院となった。二度目の腎生検では、10 個の糸球体のうち 3 個に依然として細胞性半月体が認められ、BVAS も 25 と上昇していた。7 月 11 日より PSL は 30mg/日に増量のうえ、リツキシマブ 375mg/m²の投与を週一回計 4 回行なったところ、Cr は 1.4 まで低下した。リツキシマブ治療終了後には帯状疱疹、尿路感染による敗血症など感染を繰り返すようになった。10 月になり、感染に伴う血球貪食症候群を発症し、ステロイドパルス療法などを施行するも血球減少は改善せず、乏尿、肺うっ血もみられるようになり全身状態は悪化し ICU 管理となった。11 月にはサイトメガロウイルス肺炎を併発し、12 月 1 日に永眠された。本症例では、リツキシマブ投与後は CD19 陽性細胞数は低値を維持し、腎障害の改善もみられたことから原病のコントロールに対しては効果的であったと考えられた。しかし、日和見感染症を併発し、血球貪食症候群のため不幸な転帰となった。また、リツキシマブ投与前には明らかな心機能の低下は認められなかったが、リツキシマブ投与時には容易に縊水状態となり利尿薬などの投与を必要とした。高齢者や腎障害のある患者にリツキシマブを投与する際には日和見感染や循環動態に対して十分な注意が必要と考えられた。

リツキサン臨床試験 症例報告

天理よろづ相談所病院総合内科
八田和大

症例.71 歳女性。10 年来の 2 型糖尿病(SU 製剤内服中)で加療中、平成 17 年 10 月検診で肺の異常影を指摘されたが、無症状のため近医で経過観察された。18 年 1 月近院で腫瘍の診断で BS や PET を施行された。2 月から鼻閉、鼻出血、咳などの症状あり。3 月から本院呼吸器外科を受診し、肺腫瘍の疑いで診断的に右下葉切除、右中葉部分切除(3/28)を施行された。術後も夜間の強い鼻閉感持続したため受診した耳鼻科で、鼻腔内の壊死性病変認め総合内科紹介入院となる。WBC6700,CRP3.5 mg/dl,PR3-ANCA24、鼻中隔穿孔、肺多発陰影、腎障害を認めウェゲナー肉芽腫症(WG)と診断された。入院後施行された腎生検の結果は壊死性巣状糸球体腎炎で血管炎の所見と矛盾せず。病勢が急激に悪化、高熱と足関節腫脹がみられたため、PDN40mg より開始、状態は急速に改善した。18 年 6 月から EDX を開始、EDX の副作用(血球減少)のため、PSL15mg,EDX50mg 隔日で 9 月までコントロール良好であった。9 月より PSL10mg に減量した後、鼻閉・膿性痰を認め、10 月はじめより回転性めまい、感音性難聴出現。CRP の上昇(3.3mg /dl)と CT 上右肺に新たな結節影出現したため再燃と判断し、Rituximab(RIT)の投与に踏み切った。PSL50mg 内服に加え RIT375/m² を週 1 回 4 クール投与にて症状は軽快、結節影は消失した。現在プロトコール通り、ステロイド減量中であるが増悪傾向は認めていない。

糖尿病を合併したアレルギー性肉芽腫性血管炎再燃患者に rituximab を投与した一例

田附興風会 医学研究所 北野病院 腎臓内科

古宮 俊幸、立石 悠、福内 史子、米本 智美、塚本 達雄、武曾 恵理

【症例】 70 歳男性

【経過】 66歳時に喘息症状があり、近医にて加療されていた。68歳時に発熱・紫斑・副鼻腔炎・好酸球増多・肺浸潤影・腎機能障害にて当院受診。MPO-ANCA高値であり、腎生検にて壊死性半月体形成性糸球体腎炎の所見を認め、アレルギー性肉芽腫性血管炎(AGA)と診断。γグロブリン大量療法(IVIG)及びステロイドによる加療を行った。症状・検査所見は改善し、経過良好であったが、ステロイド減量中に再燃し、cyclophosphamideパルス療法(IVCY)施行。その後外来にてステロイドを減量され、mizoribineも開始されていた。平成18年10月、発熱・CRP上昇のため入院となった。抗生剤治療に反応せず、腎生検にて壊死性血管炎の所見を認めた。アレルギー性肉芽腫性血管炎の再燃と考え、糖尿病も合併していることよりステロイド量(PSL 10mg/日)は変更せず、rituximabの投与を行った。Rituximabの投与後視力障害の一時的な増悪を認めたが、血管炎による症状の悪化と考え、ステロイドも増量(PSL 50mg/日)したところ、視力障害はすみやかに改善した。その後、症状・炎症所見も順調に改善し、現在外来にてステロイド減量中である。

【考察】 ANCA 関連血管炎は再燃例・糖尿病合併例もあり、ステロイド以外の治療の選択肢が必要とされている。本症例は、IVIG・IVCY などの治療を経て、rituximab を今回使用し、ステロイド以外の治療の選択肢を考える意味でも貴重な症例と考えられたため報告する。

難治性眼窩内病変を有するウェゲナー肉芽腫症に対するリツキシマブ治療

横浜市立大学 リウマチ・血液・感染症内科

○岳野光洋、吉見竜介、桐野洋平、大野美香子、井畑淳、上田敦久、石ヶ坪良明

症例 34 才女性。2000 年（28 歳時）右眼下部皮膚腫瘍、副鼻腔炎、強膜炎、肺泡出血が出現し、PR3-ANCA(+)、鼻粘膜生検にてウェゲナー肉芽腫症と診断。ステロイドパルス療法後、ステロイドおよびシクロフォスファミド(CY)併用で軽快。その後、白血球減少、肝機能障害などあり、CY の休薬・減量を繰り返し、2003 年に MTX へ変更。2005 年肝機能障害のため MTX も中止し、PSL のみで治療していた。同年 11/29 左眼窩内腫瘍増大し、急激な視力低下(1.2 -> 0.7)、眼球運動制限、左涙嚢炎を認め、入院。ステロイドパルス療法後、CY 再開にて視力は改善したものの、眼球運動障害は残存し、左涙嚢炎、鼻出血などを繰り返した。2006 年 10/17 より RTX 治療導入。しかし、CT 画像上の左眼窩内および副鼻腔の肉芽腫病変の縮小はほとんどなく、左涙嚢炎、鼻出血なども間欠的に生じている。

本症例は PSL・CY 併用で寛解にいたらず、その副作用歴もあり、CY 積算量も 70g を超えていたことから、RTX 治療を施行したが、残念ながら明らかな効果はみられていない。RTX 治療導入時点で先行治療により、発症時陽性であった PR3-ANCA は陰性化し、循環 B 細胞数、総免疫グロブリンレベルも著明低値であったことから B 細胞は質的にも量的にも抑制されていたと考えられる。本治療の作用機序はいまだ不明の点が少ないが、適応選択時には特異的自己抗体に加え、治療標的である B 細胞の質的、量的評価も必要と思われる。

〔VII〕

〈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 —

臨床試験実施計画書

<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調査研究班（主任：尾崎承一）>