

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

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

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准教授

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¹⁾。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²⁾。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³⁾、巨細胞動脈炎患者に対しても TNF 阻害療法がステロイドにかわる治療手段として期待される。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 α 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^{4, 5, 6)}。本研究では、巨細胞動脈炎の 2 症例に infliximab のを使用する機会を得、その有用性を検討した。

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 週間には著明に低下（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、2007 年 11 月末の時点で PSL を 5 mg/day に漸減し経過観察中である。CRP は陰性のままで症状もない。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^{1,7)}。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^{5,6)}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）ステロイド薬を投与せずに血管炎のコントロールは良好であった。また、第2例は少量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 を使用する場合、巨細胞動脈炎でもRA同様MTXの併用によってHACA産生を抑制し効果の持続が期待できる可能性がある。また etanercept や adalimumab といった他のTNF阻害薬も有効という報告があり^{8,9)}、TNF阻害療法が巨細胞動脈炎には有効である可能性がある。

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もあり、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
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* 26: 1353-1355, 2007

皮膚型 PN に関する臨床研究

分担研究者

小林茂人

順天堂大学越谷病院内科

准教授

研究要旨

皮膚型 PN 18 例の臨床調査を行った。皮膚型 PN は、MPA, WG, CSS 症例と比べ、女性が多く（男女比 2:7）、年齢が若い傾向（中央値 45 歳）にあった。発症から長期間（中央値 7.5 年）観察しても全身型 PN や他の疾患に移行しないことが理解された。皮膚に限局する限局型 PN の 1 型であることが考えられた。

研究協力者

松本俊治（順天堂大学医学部病理第一）

橋本博史（順天堂大学医学部膠原病内科）

高崎芳成（順天堂大学医学部膠原病内科）

（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、個人情報への公開はない。

A. 研究目的

皮膚に限局する PN（皮膚型 PN）が、当研究班による全身型 PN の診断基準を満足してしまうことため、当研究班にて皮膚型 PN の概念の検討や全身型 PN の診断基準の修正案が検討された（古川福実ら、平成 18 年度報告書 p86-88）。また、本邦の皮膚科領域にて、皮膚型 PN の関心が高まっている。今回、順天堂大学膠原病内科の皮膚型 PN の臨床所見・概念を検討した。

B. 研究方法

2007 年 5 月以前に順天堂医院にて診断・入院治療を受けた 150 症例の血管炎症例を連続的に抽出して病歴を解析した。このなかから、MPA 31 例、WG 20 例、CSS 24 例、皮膚型 PN 18 例、合計 91 例を検討した。高安動脈炎、側頭動脈炎、バージャー病、全身型 PN（MPA と鑑別できないことがあるため）は除外した。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。皮膚型 PN の診断は臨床・検査・病理所見などから expert によって行われた。

C. 研究結果

MPA 31 例、WG 20 例、CSS 24 例、皮膚型 PN 18 例の男女比、年齢、皮疹の割合、生検の頻度、生検によって診断された割合、生検部位を表 1 に示した。興味あることは、皮膚型 PN は他の血管炎と比べ、女性が多く、年齢も 42.2 ± 19 歳と低く、ことが示された。皮疹は 100% 存在し、皮膚生検によって、92% 診断が確定した。皮膚型 PN の皮疹の特徴は、結節性紅斑、皮下結節、下腿潰瘍（7 症例、1 例が壊疽のため切断に至った）（表 2）。経過中全身型 PN への移行、他の疾患の合併などを考え、臨床経過、検査所見などを検討した（表 3）。観察期間は平均（ \pm SD） 7.1 ± 6.2 年で、中央値 7.5 年、0~21 年であった。CRP は平均（ \pm SD） 4.2 ± 4.3 mg/dl、中央値 4.1 mg/dl、0~13.1 mg/dl。Digital subtraction angiography (DGA) が 2 症例に施行され、いずれも他の血管炎が否定されていた。ANCA は、MPO-ANCA が 17 例に施行され、いずれも陰性、PR-3 ANCA は 16 症例に施行され、前例陰性であった。併発症は 2 症例が関節リウマチ (RA) の診断名が記載され、RA に伴う血管病変である可能性も存在した。ただし、悪性関節リウマチとは診断されていない。1

例にループス抗凝固因子陽性が報告された。

D. 考察

皮膚型PNの臨床概念を当科の入院症例にて再検討した。最大の関心は、長期間の経過観察中に、全身型PNや他疾患への移行の有無について、retrospectiveに検討した。最近の入院経過サマリーをもとに、発症時から入院時までの臨床経過を検討した結果、0~21年、中央値7.5年であった。このため、多くの皮膚PNは全身型PN、他疾患に移行していないことが推定された。

診断は入院中に精査を行っているため、多くの検査を行い、他疾患との鑑別を行い、診断は当科のexpertが行った。MPA、leukocytoclastic angiitis、バージャー病など、結節性紅斑、下腿潰瘍、壊疽をきたす疾患の鑑別が重要であると考えられる。2症例にRAの診断が併記されていたが、RAに伴う下腿潰瘍か、関節痛を伴う皮膚型PNであるか、再検討する必要があった。

当科の皮膚型PN18例は、これまでの報告のように、MPA、CSS、WGと比べ、女性に多く、平均年齢が若い特徴を有した。

古川らの当研究班の臨床調査は全国の皮膚科にアンケート調査が行われたが、当研究班で提唱された皮膚型PNの診断基準について、多施設にて検証することが重要であり、この作業により、皮膚型PNの概念、臨床症状、問題点などが多くの施設、臨床医によって共有されると考えられる。

最近、皮膚型PNにて、抗ホスファチジルセリン・プロトロンビン複合体抗体(IgG)や血小板除去血漿におけるループス抗凝固因子の存在が報告された。下腿の網状紅斑の所見でまず念頭に考えることは、血管炎と抗リン脂質抗体症候群の存在である。この観点からも、今後の皮膚型PNに関する新しい知見が期待される。

多くの皮膚型PNはANCA陰性であるが、MPAの病理組織の概念を考慮して、皮膚型PNの組織所見で血管炎が毛細血管・細静脈の領域に存在しないか考えた。病理の

先生の意見は否定的であり、皮膚型PNは、虫垂、胆嚢、子宮、精巣に認められる限局型(limited forms of polyarteritis)と考えられた。

成書から皮膚型PNの概念と重症度分類を表4、5に記載した。

E. 結論

皮膚型PNの概念や臨床所見を再確認する目的にて、当科の皮膚型PNの臨床所見を検討した。皮膚型PNは皮膚に限局する限局型PNの一型と推定された。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. Suzuki K, Kobayashi S, Yamazaki K,

Gondo M, Tomizawa K, Arimura

YNakabayashi K, Ozaki S, Yashida

M, Yoshida T, Tsusaka N, Muso E, Okazaki T,

Hashimoto H. Analysis of risk epitopes of

anti-neutrophil antibody MPO-ANCA in

vasculitis in Japanese population. Micro

Immunol 2007;51:1215-20

2. Yoshidome Y, Morimoto S, Tamura N,

Kobayashi S, Tsuda H, Hashimoto H,

Takasaki Y. A case of primary

antiphospholipid antibody syndrome

presenting with dysfunctional uterine

bleeding and cerebral infarction. Mod

Rheumatol 2007;17:251-2

3. Tamura N, Matsudaira R, Hirashima M,

Ikeda M, Tajima M, Nawata M, Morimoto S,

Kaneda K, Kobayashi S, Hahimoto H,

Takasaki Y. Two cases of refractory

Wegener's granulomatosis successfully

treated with rituximab.

Intern Med 2007;46:409-14

4. Matsumoto T, Kobayashi S, Ogishima D, Aoki Y, Sonoue H, Abe H, Fukumura Y, Nobukawa B, Kumasaka T, Mori S, Suda K.

Isolated necrotizing arteritis (localized polyarteritis nodosa): examination of the histological process and disease entity based on the histological classification of stage and histological differences from polyarteritis nodosa. Cardiovasc Pathol 2007;16:1569-70.

2. 学会発表

1. S Kobayashi, T Ito-Ihara, K Suzuki, S

Fujimoto, RA Watts, DG Scott, DJ Jayne, H Hashimoto and the Japan-UK AAV Study Group. Incidence of ANCA-associated vasculitis in Japan. A preliminary report from Japan-UK collaboration study.

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

表 1. 皮膚型 PN と他の血管炎の男女比、年齢、皮疹、生検の比較

| | MPA | CSS | WG | CPAN |
|------------|-----------|-----------|-----------------|-----------|
| n | 31 | 24 | 20 | 18 |
| 男女比 | 9:22 | 1:3 | 1:1 | 4:14 |
| 年齢 | | | | |
| 中央値 | 67 | 52.5 | 56.5 | 45.5 |
| 範囲 | 28~77 | 17~89 | 12~73 | 17~76 |
| 平均±SD | 60.1±14.8 | 50.8±16.2 | 49.9±19.0 | 42.2±19.0 |
| 皮疹 | 7 (23%) | 12 (50%) | 3 (15%) | 18 (100%) |
| 生検 | 11 (35%) | 15 (63%) | 16 (80%) | 12 (67%) |
| 確定された症例 | 10 (32%) | 12 (50%) | 10 (50%) | 11(61%) |
| 確定数/生検症例 | 91% | 80% | 63% | 92% |
| 部位 | | | | |
| 腎 | 5 | 1 | 2 | 0 |
| 神経・筋 | 3 | 7 | 0 | 0 |
| 皮膚 | 1 | 5 | 1(腫瘤)、1 (皮疹) | 12 |
| 胃粘膜 | 0 | 1 | 0 | 0 |
| 鼻粘膜 | 0 | 0 | 12 | 0 |
| 肺(TBLB)、開胸 | 0 | 0 | TBLB 2、開 胸 1 | 0 |

表 2. 各種血管炎の皮膚所見

| MPA | CSS | WG | CPAN |
|------------------------|--|--------------------------|---------------------------------------|
| 1. 紫斑 顔面 両下腿 | 1. 紫斑 下腿(3症例) 腹部から大腿部 前腕と下腿 | 1. 紫斑 下腿紫斑 色素沈着、紫斑 | 1. 結節性紅班 3症例 2. 皮下結節 3. 下腿潰瘍 |
| 2. 結節 大腿 両下腿、上肢 | 2. 網状紅班 右上肢水泡を伴う | 参考所見 歯肉の腫脹 | 7症例 1例壊疽…切断 |
| 3. 網状紅班 両下腿 両上下肢 | 3. 紅班 全身の紅班 前腕と下肢に5- 10mmの紅班 | 眼球突出 2症例 鞍鼻 | |
| | 4. 皮膚潰瘍 多発性皮膚潰瘍 5. 蕁麻疹 6. 好酸球性毛包炎 | | |

記載頻度の多かった順に示した。

表 3. 皮膚型 PN の観察期間、検査所見など

1. 発症から観察年数 0～21年
中央値： 7.5年
平均：7.1±6.2年
2. CRP 0～13.1 mg/dl
中央値：4.1 mg/dl
平均：4.2±4.3 mg/dl
3. DSA 2症例のみ施行：いずれも陰性
4. ANCA 陰性 MPO: 17例陰性、PR-3:16例陰性
5. 併発症 2例 RA, 1例 LAC 陽性

表 4. 皮膚型 PN の概念

- A chronic relapsing arteritis of subcutaneous, and deep dermal, small and medium-sized vessels.
- It spares visceral organs, and only rarely evolves into a systemic disease.

(David J : Arch Dis Child 69:685-8,1993)

- Necrotizing Inflammation , in various stage of healing, which involves small and medium-sized arteries.
- A neutrophilic infiltrate with leukocytoclasia.
- Support for hypersensitivity as a possible cause for CPAN.
Drugs, streptococcal infection, chronic inflammatory bowel disease
- A diagnosis of CPAN only when systemic disease has been excluded.
- The most common sites of involvements are the lower legs, ankles, and feet.
- Lower Limb ulcerations have been seen in as many as 50% of patients with CPAN.

図 5. 皮膚型 PN の重症度分類

Cutaneous PAN: Classes of serveryity

| Class | Cutaneous manifestations | Extracutaneous manifestations |
|--------------------------|---|--|
| I- Mild cutaneous | Nodular skin Lesions, Livedo reticularis | Mild polyneuropathy may be present |
| II- Severe cutaneous | Livedo more prominent, Ulceration | Mild polyneuropathy frequent present, Fever malaise, arthralgias (acute phase) |
| III-Progressive systemic | Necrotizing livedo, Acral gangrene | Progressive musculoskeletal involvement, Foot drop, Visceral involvement (eventually), Autoimmune tests positive |

J Dermatol,16:429-42,1989, Br J Dermatol 136: 706-13,1997,

Ball GV, Louis Bridges S Jr.ed.s. Vasculitis. "Cutaneous Vasculitis"Oxford 2002, 321-328,

厚生労働科学研究補助金（難治性疾患克服研究事業）「難治性血管炎に関する調査研究」
分担研究報告書

顕微鏡的多発血管炎（MPO）症例の腎に於ける毛細血管炎について一腎間質の病変に注意して—

分担研究者 中林公正* 杏林大学第一内科*

研究協力者 小路 仁*、軽部美穂*、有村義宏*、山田 明*、藤岡保範（病理学）

研究要旨

MPO-ANCA 関連血管炎では、腎糸球体病変が高頻度に認められる。今回は腎間質の傍尿管毛細血管（PTC）に注目し、腎連続切片を作成して、血管内皮細胞や血管基底膜の障害の立場から PTC 血管炎について、各種抗体を用いて検討した。その結果、PTC の血管内皮細胞の表面抗原の喪失が血管基底膜の障害より早期に生じていることが確認された。PTC 血管炎の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る。腎障害は糸球体のみならず、腎間質にも存在している。今回は腎間質部の毛細血管障害について、血管内皮細胞と血管基底膜の IV 型 collagen に対する夫々の抗体を用いて、連続切片を作成して傍尿管毛細血管（peritubular capillary:PTC）に注目して、検討を行った。

B. 研究方法

対象症例：MPO-ANCA 陽性で腎以外の臓器に血管炎所見を認め、尿に異常所見を認めない 3 例を用いた。

方法：上記 3 例の腎生検組織を用い、連続切片を作成して免疫組織化学的に検討した。PAS 染色と共に血管内皮細胞の表面抗原である CD31 と、毛細血管の基底膜の構成成分である IV 型 collagen に対する夫々の抗体（monoclonal antibody）を用いて染色し、比較検討した。

（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

3 症例ともほぼ同様な所見であった。PAS 染色では、糸球体に異常が認められなかった。腎間質部には僅かの病変を認めるのみであった（図 1）。即ち、PTC の血管基底膜の PAS 染色性がやや低下して不明瞭となっている部位や、尿管上皮細胞内に単核球が浸潤していて尿管炎を生じていてかつ尿管基底膜が多少膨化している部位が散在していた（図 2）。この様な部位の PTC の血管内皮細胞の CD31 の染色性は喪失していた（図 3）。しかし、PTC の基底膜の IV 型 collagen の染色性は残存している部位が高範囲に認められたが、この部位の CD31 の染色性も喪失していた（図 4）。勿論、CD31、IV 型 collagen の染色性が同時に喪失している部位も認められた。尚、糸

球体の CD31 や IV 型 collagen の染色性は、良好であった。

D. 考察

MPO-ANCA 関連血管で、糸球体病変を認めない 3 症例で PTC 毛細血管炎について検討を行った。その結果、腎間質の PTC 血管に異常を認めない領域でも、PTC 血管内皮細胞の表面抗原である CD31 の染色性が喪失していた。これ等の領域の PTC 毛細血管の血管基底膜も IV 型 collagen の染色性は残存していた。一方、PTC 毛細血管炎を明らかに生じていた領域 (PTC の血管壁の PAS 染色性が膨化していたり、ほぼ消失している領域) では、PTC の CD31 と IV 型 collagen の染色性は失われていた。

E. 結語

MPO-ANCA 関連血管炎で、糸球体病変を認めない 3 症例で、PTC の血管炎について検討を行った。その結果、光頭の PAS 染色で明らかに血管壁障害を認めない領域でも、血管内皮細胞の表面抗原である CD31 の染色性が喪失していた。しかし、血管壁基底膜の構成成分である IV 型 collagen の染色性は保たれていた。この成績は、MPO-ANCA 関連血管炎の成因を考察する上で、重要な所見と考えられた。

F. 研究発表

1. 論文発表

1) Suzuki K, Kobayashi S, Yamazaki K, Gondo M, Tomizawa K, Arimura Y, Nakabayashi K, Ozaki S, Yoshida M, Yoshida T, Tsusaka N, Muso E, Okazaki T, Hashimoto H: Analysis of risk epitopes of anti-neutrophil antibody MPO-ANCA in vasculitis in Japanese population. *Microbiol Immunol* 51: 1215-1220, 2007.

2) Karube M, Nakabayashi K, Fujioka Y, Yoshihara K, Yamada A, Matsunaga A, Saito T: Lipoprotein glomerulopathy-like disease in a patient with type III hyper-lipoproteinemia due to apolipoprotein E2(Arg 158 Cys)/3 heterozygosity. *Clin Exp Nephrol* 11: 174-179, 2007.

3) 中林公正、本田恒雄：生涯教育シリーズ—73「腎・泌尿器疾患診療マニュアル 小児から成人まで」。ループス腎炎。日本医誌会雑誌特別号 136：S200~S201, 2007.

4) 中林公正、池谷紀子：生涯教育シリーズ—73「腎・泌尿器疾患診療マニュアル 小児から成人まで」。二次性糸球体腎炎：その他の膠原病に伴う腎症。日本医師会雑誌特別号 136:S202~S203, 2007.

5) 福岡利仁、中林公正：特集「現代の腎疾患へのアプローチ 腎疾患の新しい考え方と治療のあり方」血管炎症候群における腎障害の管理と治療。 *Modern physician* 27:345~351, 2007.

6) 吉原 聖、中林公正：特集「全身性疾患と腎臓病」血管炎と腎疾患。 *総合臨床* 56:2093~2100, 2007.

7) 福岡利仁、中林公正：DATA で読み解く内科疾患 結節性多発動脈炎。 *総合臨床* 56:673~680, 2007.

8) Nakabayashi K, Fukuoka T, Arimura Y, Yamada A, Fujioka Y: Different clinical and pathological disease subsets in patients with rapidly progressive glomerulonephritis associated with pulmonary hemorrhage. *J Am Soc Nephrol* 2007: 19: 879A.

9) 中林公正 (分担執筆)：看護のための最近

医学講座「腎疾患と高血圧」. 二次性糸球体腎炎 膠原病性腎障害. 佐々木 成編. 東京、中山書店、2007.P.274~289.

10)中林公正 (分担執筆): 眼内炎症治療のこれから. 内科から見る眼内炎症性疾患の病因と治療. *Practical Ophthalmology*, 岡田アナーベルあやめ編. 東京、文光堂、2007.P.253~258.

2.学会発表

1)川島聡子、大和恒恵、吉原 堅、有村義宏、中林公正、山田 明: 下肢浮腫を初発症状とした尿蛋白陰性の MPO-ANCA 関連血管炎の 1 症例. 第 51 回日本リウマチ学会総会、横浜、2007.4.26~29.

2)大和恒恵、有村義宏、軽部美穂、中林公正、山田 明: 関節リウマチにおける白血球除去法の有用性についての検討. 第 51 回日本リウマチ学会総会、横浜、2007.4.26~29.

3)福岡利仁、大塚貴子、松田拓久、須藤 京、池谷京子、川嶋聡子、小路 仁、早川 哲、軽部美穂、吉原 堅、有村義宏、中林公正、山田 明: インフリキシマブ治療による RA 寛解例と難治例の臨床的検討. 第 51 回日本リウマチ学会総会、横浜、2007.4.26~29.

4)池谷京子、福岡利仁、有村義宏、中林公正、山田 明: 輪状披裂関節炎により上気道閉塞をきたした関節リウマチの一例. 第 51 回日本リウマチ学会総会、横浜、2007.4.26~29.

5)軽部美穂、有村義宏、須藤 京、中林公正、山田 明: MPO-ANCA 関連血管炎における血液異常—特に骨髓異形成症候群の合併について—. 第 50 回日本腎臓学会学術総会. 横浜、2007.5.25~27.

6)副島昭典*、青木優子*、鈴木祥史*、大塚

貴子、福岡利仁、中林公正、山田 明 (*: 保健学部): 肝型脂肪酸結合蛋白 (L-FABP) は低分子量蛋白と類似した尿中への排泄態度を示す. 第 50 回日本腎臓学会学術総会. 横浜、2007.5.25~27.

7)吉原 堅、有村義宏、軽部美穂、大和恒恵、中林公正、山田 明: MPO-ANCA 関連血管炎の寛解維持療法—免疫抑制療法中止例の解析—. 第 50 回日本腎臓学会学術総会. 横浜、2007.5.25~27.

8)川嶋聡子、有村義宏、副島昭典、中林公正、山田 明、塩田奈津子、磯部充久、横川 彰朋、粕谷 泰次: 尿中遊離型 cortisone/cortisol 比を指標とした腎疾患患者における 11- β HSD2 活性評価. 第 50 回日本腎臓学会学術総会. 横浜、2007.5.25~27.

9)有村義宏、吉原 堅、中林公正、山田明: ANCA 関連腎炎の治療—寛解維持療法、再燃時の治療を中心に—. 第 50 回日本腎臓学会学術総会. 横浜、2007.5.25~27.

10)小路 仁、中林公正、軽部美穂、有村義宏、川嶋聡子、山田 明、藤岡保範: MPO-ANCA 関連血管炎の腎間質に於ける毛細血管炎について病理組織学的研究: 免疫組織化学染色による腎間質の毛細血管炎について. 第 11 回腎間質障害研究会、東京、2007.9.15.

11)須藤 京、福岡利仁、大塚貴子、遠藤哲也、有村義宏、要 伸也、中林公正、山田明: リウマチ症状が先行した抗 GBM 抗体腎炎の 1 例. 第 37 回日本腎臓学会東部学術大会、大宮、2007.10.5~6.

12)軽部美穂、斉藤督芸、小路 仁、要 伸也、有村義宏、中林公正、山田 明: クローン病による小腸切除後に高尿酸尿症を来

し、著名な間質性腎炎にて透析導入となった1例. 第37回日本腎臓学会東部学術大会、大宮、2007.10.5~6.

13) 小路 仁、斉藤督芸、大和恒恵、軽部美穂、中林公正、山田 明：ヒトパルボウイルス 19 感染後に血管極部に著名な炎症性細胞浸潤を伴った管内増殖性腎炎の1症例. 第37回日本腎臓学会東部学術大会、大宮、2007.10.5~6.

14) Nakabayashi K, Fukuoka K, Arimura Y, Yamada A, Fujioka Y: Different clinical and pathological disease subsets in patients with rapidly progressive glomerulonephritis associated with pulmonary hemorrhage. 2007 Am Soc of Nephrol meeting, San Francisco, 2007 11.2~5.

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

図 1



図 2

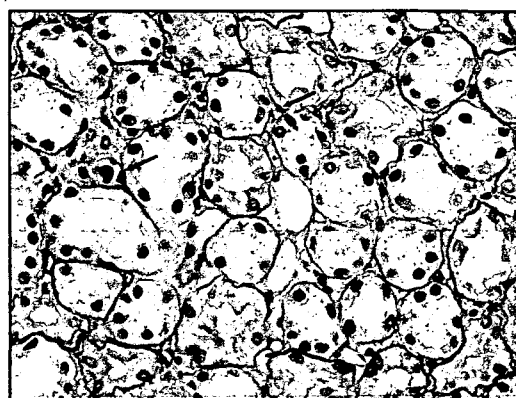


図 3

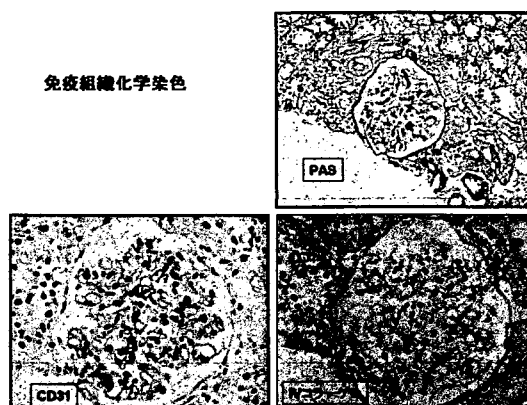
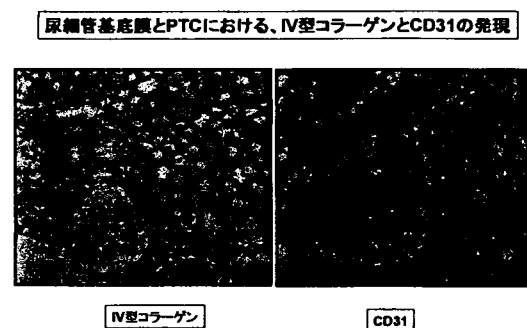


図 4



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)は病変が皮膚に限局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。しかし疾患の独立性については以前から議論が続いているため、一昨年、改めて国内10施設を対象にアンケート調査を実施し、回答のあった21例のCPN症例について検討を行った。その結果、男女比は3:18で女性に多く、3年以上経過を観察した6症例を含め、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可能性が高いことが確認された。CPNでは皮膚症状以外にも末梢神経症状、筋症状などの随伴症状を伴うことがあり、われわれの調査でも半数以上の症例で何らかの随伴症状を伴っていた。随伴症状に関して、血管炎の診療を行っている主だった全国の皮膚科関係部局へのアンケート調査を行った結果、「随伴症状が血管炎による場合であっても皮疹部に限局している場合はCPN」という見解で一致した。厚生労働省のPN診断基準に従うと、随伴症状を伴うCPNはPNということになるため、厚生労働省のPN診断基準に多少の修正を加え、CPNを除外できる『PN診断基準試案』と『CPN診断基準試案』の作成を試みた。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表を作成した。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21例について集計した。男女比は3:18で女性に多かった。男性は50、60歳の比較的高齢、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86%と最も多く、紫斑52%、網状皮斑48%、潰瘍24%と続き、57%は下腿に限局するが、大腿(24%)、足背(14%)、上肢(14%)に及ぶ症例も少なからずみられた。神経(29%)、筋(24%)、関節症状(14%)のいずれかの随伴症状がみられた例が62%あり、随伴症状のないものは38%であった。14例(67%)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4例（19%）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。広義のCPNに関して、CPNの疾患独立性調査に協力いただいた諸施設の先生および日本皮膚科学会血管炎・血管障害ガイドライン委員の先生にアンケート調査を行った結果、17名から回答が得られ、「随伴症状が血管炎による場合であっても皮疹部に局限している場合はCPN」という見解で一致した。しかし厚生労働省のPN診断基準に従うと、広義のCPNはPNということになるため、厚生労働省のPN診断基準に多少の修正を加え、CPNを除外できる『PN診断基準試案』と『CPN診断基準試案』の作成を試みた。

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19年度本研究事業第2回班会議において、CPNを除外できる『PN診断基準試案』と『CPN診断基準試案』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）

1. 古川福実：円板状エリテマトーデス、「今日の治療指針 2007」、山口 徹、北原光夫総編集、医学書院、東京、846、2007
2. 上中智香子、古川福実：エリテマトーデス

と環境因子、環境職業からみた皮膚疾患、戸倉新樹、宮地良樹、瀧川雅浩編、文光堂、東京、242-245、2007

3. 古川福実：ループスエリテマトーデス、「目で見えるアレルギー性皮膚疾患」、古川福実、片山一朗編、南山堂、155-165、2007
4. 吉益 隆：薬剤性エリテマトーデス、「目で見えるアレルギー性皮膚疾患」、古川福実、片山一朗編、南山堂、168-169、2007
5. 中村智之、金澤伸雄、古川福実：結節性多発動脈炎、「目で見えるアレルギー性皮膚疾患」、古川福実、片山一朗編、南山堂、224-230、2007
6. Kanazawa N: Dendritic cell immunoreceptors: C-type lectin receptors for pattern-recognition and signaling on antigen-presenting cells. *J Dermatol Sci* 45:77-86, 2007
7. 古川福実：羅針盤 剖検例から学んだ血管炎、「時空をマーチする血管炎」 *Visual Dermatology* 6: 449、2007
8. 古川福実、中村智之、金澤伸雄：総説「時空をマーチする血管炎」 *Visual Dermatology* 6: 452-457、2007

原著（分担）

1. 吉益 隆、古川福実：全身性エリテマトーデス、*Visual Dermatology*. 6:120-121,2007
2. 中村智之、山本有紀：結節性多発動脈炎（多発性単神経炎の出現から5年後に下腿切断となった1例）、「時空をマーチする血管炎」 *Visual Dermatology* 6: 476-477、2007
3. 木村文子、上出康二、中 啓吾：顕微鏡的多発血管炎-発症初期と判断した1例、「時空をマーチする血管炎」 *Visual Dermatology* 6:

486-487、2007

4. 上出康二：IgA- κ 型M蛋白血症，関節リウマチ，皮膚筋炎，アスベスト肺を合併した持久性隆起性紅斑、「時空をマーチする血管炎」
Visual Dermatology、6：484-485、2007

2. 学会発表

1. Takashi Yoshimasu, Nobuo Kanazawa, Fukumi Furukawa : Expression of histamine receptors on lupus skin lesions, The 68th Annual Meeting of Society for Investigative Dermatology, M a y 9 t o 12 , 2 0 0 7 , Los Angeles, California

2. Fukumi Furukawa, Nobuo Kanazawa, Takashi Yoshimasu : The expression of histamine receptors in skin lesions of MRL/MP-lpr/lpr mice、
T h e 8 t h I n t e r n a t i o n a l C o n g r e s s o n S L E , M a y 2 3 t o 2 7 , 2 0 0 7 , S h a n g h a i

3. 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および独立性に関する検討。第30回皮膚脈管膠原病研究会、2007.1.25-26、横浜

4. 木村文子、上出康二、中 啓吾、古川福実：顕微鏡的多発血管炎の一例。第30回皮膚脈管膠原病研究会、2007.1.25-26、横浜

5. 吉益 隆、金澤伸雄、古川福実：ループスの皮疹部と各種ヒスタミンレセプターの発現との関与。第32回日本研究皮膚科学会学術大会・総会、2007.4.18-20、横浜

6. 池田高治、湯川尚一郎、吉藤 元、野島崇

樹、大村浩一郎、臼井 崇、藤井隆夫、三森経世：エタネルセプト投与中に白血球除去療法を併用し有効であった関節リウマチの2例。第51回日本リウマチ学会総会・学術集会第16回国際リウマチシンポジウム、2007.4.26-29。横浜

7. 湯川尚一郎、藤井隆夫、中嶋 蘭、伊藤能永、池田高治、吉藤 元、野島崇樹、大村浩一郎、臼井 崇、三森経世：TNF阻害療法中にSLE様免疫異常を認めた関節リウマチの5例。第51回日本リウマチ学会総会・学術集会 第16回国際リウマチシンポジウム、2007.4.26-29。横浜

8. 臼井 崇、小林志緒、橋本美季子、伊藤能永、吉藤 元、池田高治、湯川尚一郎、野島崇樹、大村浩一郎、藤井隆夫、三森経世：疾患特異的な免疫制御法の開発の可能性。第51回日本リウマチ学会総会・学術集会 第16回国際リウマチシンポジウム、2007.4.26-29。横浜

9. 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および診断基準に関する検討。第19回日本アレルギー学会春季臨床大会、2007.6.10-12、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

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

顕微鏡的多発血管炎患者における動脈硬化の検討

－発症期と寛解期を比較して－

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 助教

古城 昭一郎 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 医員

研究要旨

発症期及び寛解維持期の顕微鏡的多発血管炎患者においてPWVを用いた動脈硬化の評価を行った。寛解期では、発症期と比較して動脈硬化が進行していることが示唆された。また多変量解析では、治療に伴う代謝障害だけでなく疾患に関連した因子が存在する可能性も示唆された。

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、年齢をマッチさせた 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。また、多変量解析において MPA 患者の疾患活動性が関連している可能性が示唆されたため、発症期と寛解期における動脈硬化の比較検討を行いその関連因子についての検討を行った。

B. 研究方法

当院で寛解導入を行う前の MPO-ANCA 関連血管炎患者と、1 年以上寛解を維持している外来患者を対象とした。

各患者群での PWV、足関節上腕動脈血圧比 (ABI) の測定及び、高血圧、高脂血症、糖尿病、BMI、腎機能など背景因子について検討を行った。

C. 研究結果

対象症例の年齢は発症期群 68.7 ± 2.1 才、寛解期群 68.4 ± 2.1 才であった。各群での PWV は発症期 1711 ± 167 、寛解期 2294 ± 167 (cm/s)と有意な動脈硬化の進行が示唆さ

れた。患者背景として、寛解期群では治療の影響と考えられる脂質代謝異常の増悪、血圧の上昇などを認めたが、重回帰分析では、「年齢」と「血管炎の治療後であること」が PWV の上昇に対する独立した危険因子として抽出された。

D. 考察

海外のウェゲナー肉芽腫症患者の報告とは逆に MPA 患者では寛解期で動脈硬化の進行が示唆されており、欧米と異なった治療プロトコルの影響、疾患特異性との関連が考えられる。

E. 結論

今後 MPA 患者における治療開始後の動脈硬化進展因子を明らかにすることでより早期からの動脈硬化対策を行うことが重要である。

F. 研究発表

1. 論文発表

現在準備中

2. 学会発表

平成 20 年日本透析医学会学術集会発表予定

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

3. その他

なし

研究要旨

今回、BVAS2003 での調査を依頼し協力がえられた多施設からの MPO-ANCA 陽性の血管炎 98 症例の病態を検討し、また BVAS の評価の普及のための問題点をみた。MPO-ANCA 関連血管炎では 60 歳以上の高齢者で発症が高率であった。高頻度の臓器障害は、腎臓、肺であった。全身症状を有する患者も 76.4%と高頻度で、神経系障害も 43.3%であった。BVAS の項目ごとの出現頻度を用いた病態の検討は有用であるが、その障害項目の細項目 persistent,new/worse の取り扱い是非常に難しく、従来の BVAS 総点 63 点 (new/worse) で評価すると 0 点の症例もみられた。BVAS 0 点を除く、BVAS : new/worse は 1~41 点であり、CRP と関連ある傾向が認められた。欧米では、活動性評価に BVAS が頻用され、本邦との同一議論を進めるため、今後 BVAS を用いた血管炎の検討の積み重ねが重要である。

A. 研究目的

本邦に多い MPA は MPO-ANCA が陽性となる血管炎の代表である。MPA などの血管炎の疾患活動性の評価法には BVAS を用いることが、欧米の標準である。本邦での、血管炎の評価に今まで BVAS を用いての報告は少なかった。

今回、MPO-ANCA 関連血管炎患者 98 例の BVAS2003 (表 1) を用いて病態を検討した。BVAS の普及の上での問題点を明らかにする。

B. 研究方法

本研究で後ろ向き BVAS 記載の回答頂いた内、MPO-ANCA 陽性血管炎の 98 例の BVAS2003 で評価した。

(倫理面への配慮)

患者個人が特定できないように配慮して行った。

C. 研究結果

図 1 に示すように発症年齢分布は、18~88 歳で平均年齢 65±14 歳で 60 歳代以上の高齢者が 70%以上を占め多発していた。男女比は約 1:1.5 でやや女性に多い傾向が認められた。ANCA 陽性の血管炎の 98 例の BVAS (new/worse) は 0~41 点で平均 15.96 ±6.94 点であった。BVAS 0 点の 24 例の内、persistent も 0 点の 1 例は MPO-ANCA は 13U/ml の症例であった。MPO-ANCA は 22.2~2620U/mL であり、平均 391±48.3 U/mL であった。MPO-ANCA とは、BVAS は

関連がなかった。CRP は 0.1~31.3mg/ml で、平均 9.5±0.9 mg/ml あった。BVAS と CRP は粗ではあるが、やや関連のある傾向が認められた。

表 2 に示すように臓器障害の頻度として BVAS に記載されている 9 項目別にみると、腎臓 89.6%で最も多く、全身 76.4%、肺病変 52.8%、神経系障害 43.3%であった。皮膚症状 16.3%、粘膜症状 7.1%、耳鼻咽喉科的症状 8.25%、心臓 4.1% 腹部 6.1% であった。心臓の項目では新たに心筋梗塞や狭心症を 4 週間以前から認めていた症例もあったが、うっ血性心不全は、4 週間以内 (new/worse) の急激な発症であった。腹部症状ではすべて 4 週間以内で急速に発症していた。腹膜炎 (3.1%)、メレナ (2%)、虚血性腸炎 (2%) など、急性腹症の様な発症の様式であった。皮膚の所見は、主に紫斑であったが、やはり 4 週間以内の急激な発症様式であった。潰瘍形成は少数であるが 4 週間以前より認められた症例もあった。点数は低いと全身症は筋肉痛・関節痛 (17.5、14.9%) を認め、体重減少の 18.9%に認め、比較的急激におこっていた。高熱 38.0℃> は 48.7%の高頻度に認めていた。高熱の取り扱いに関しては、Luqmani RA らは、38.5℃> (1 点) と 38.5℃< (2 点) に分け点数も異なっていた。BVAS2003 では 4 週以前から認めている (persistent) 場合も new/worse

も点数は2点同一である。腎障害の項目の点数は最も高く12点である。細項目点数が高いが、合計点が12点を超えても12点でとどまる。この点の理解が乏しい記載が見受けられた。尿蛋白(随時尿で1+以上):67.6%や血尿(沈渣で1視野10個以上):68.9%などの尿異常を伴う場合が多く、血尿の点数が6点と高く、尿蛋白は4点である。高血圧29.7%であった。血清クレアチンの上昇(1.4~2.7mg/dL:4点:0.4%、2.8~5.6mg/dL6点:18.82%、5.8mg/dL以上:8点:16.2%)、30%以上の急激な血清クレアチン値の上昇は43.2%に認められ、多くの症例は急速進行性腎炎経過と判断出来た。最近では血清クレアチン1.4mg/dL以下でも発見される症例も散見される。肺病変の項目は胸部レントゲン写真でinfiltrate(浸潤)な所見を認められ間質性肺炎と考えられる所見が24.3%と多かった。興味深いことに、結節性病変を認める症例(14.9%)もあり、MPO-ANCA陽性のWegener肉芽腫症の可能性もあった。神経障害では、末梢神経炎が18.9%に認めていた。

D. 考察

MPO-ANCA陽性の血管炎のBVASはCRPとの関連性が示唆された。また、高頻度の障害臓器は、腎臓、肺が多い事がわかった。ただ、基礎的な血管炎の区別がついてない状況での検討であり、MPO-ANCA陽性であることが、必ずしも、MPAであるか、Wegener肉芽腫が含まれるのか、今後検討されなければならない。

E. 結論

BVASは病態の把握には重要であった。しかし、BVASが種々改変されるなか、表3のBVAS(LuqmaniRAら)とBVAS2003とを対比しながら、点数の付け方を十分把握し、本邦での血管炎の活動性の評価に反映し、普及することは、血管炎の早期発見に繋がる可能性が高い。

F. 研究発表

1. 論文発表

1) 湯村和子: BVAS(Birmingham vasculitis activity score)とVDI(vasculitis damage index). リウマチ科 37(3):268-278, 2007

2) Yamazaki M, Takei T, Otsubo S, Iwasa S, Yabukui Y, Suzuki K, Koike M, Uchida K, Tsuchiya K, Yumura W, Horita S, Honda K, Akiba T, Nitta K: Wegener's granulomatosis complicated by intestinal ulcer due to cytomegalovirus infection and by thrombotic thrombocytopenic purpura. Intern Med. 46(17):1435-1440, 2007

3) Takahashi M, Otsubo S, Takei T, Sugiura H, Yoshida K, Tamei N, Koike M, Uchida K, Yumura W, Kawamura S, Horita S, Akiba T, Nitta K: Anti-glomerular basement membrane antibody disease with granulomatous lesions on renal biopsy. Intern Med. 46(6):295-301, 2007

2. 学会発表

1) 湯村和子, 代田さつき, 杉浦秀和, 武井卓, 内田啓子, 新田孝作: 抗好中球細胞体抗体(ANCA)関連腎炎における臨床病態と治療. 第104回日本内科学会, 日本内科学会誌 96(臨時増刊):208, 2007

2) Yumura Wako: Contribution of CD69 in MPO-associated glomerulonephritis in mice. 13th International vasculitis & ANCA workshop: 2007, Mexico (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
(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

図1

MPO-ANCA関連血管炎の発症時年齢分布

