

Table 1 Clinical manifestation in 98 patients with MPO-ANCA associated vasculitis

Organ damage	Number (%)
1, General	70.4
2, Cutaneous	16.3
3, Mucous membrane/eye	7.1
4, ENT	8.2
5, Chest	56.1
6, Cardiovascular	4.1
7, Abdominal	6.1
8, Renal	89.8
9, Nervous system	40.8

表3

BVAS

総点数63点 Luqmani R.A et al

過去4週間以内に新たに出現したか悪化し、しかも血管炎によると考えられる場合のみ所見ありとする

- 1、全身症状 (最大3点)
 - 1点:疲労感、筋痛、関節痛/関節炎、発熱(<38.5度)、2点:発熱(>38.5度)、体重減少(1-2kg/月)、3点:体重減少(>2kg/月)
- 2、皮膚症状(最大6点)
 - 2点:梗塞、紫斑、他の皮膚血管炎、4点:潰瘍、6点:壊疽、多発性手指壊疽
- 3、粘膜/眼病変(最大6点)
 - 1点:口腔潰瘍、陰部潰瘍、結膜炎、2点:上/強膜炎、6点:ブドウ膜炎、結膜浸出物、網膜出血
- 4、耳鼻咽喉部病変(最大6点)
 - 2点:鼻汁/鼻閉、副鼻腔炎、嗄声/喉頭炎、4点:鼻出血、痂皮形成、耳漏、中耳炎、6点:新たな難聴、声門下病変
- 5、胸部(最大6点)
 - 2点:呼吸困難、結節影または線維症、4点:胸水/胸膜炎、浸潤、咯血/出血、6点:大量咯血
- 6、心血管病変(最大6点)
 - 2点:血管雑音、4点新たな脈拍消失、大動脈炎閉鎖不全、心外膜炎、6点:新しい心筋梗塞、心筋症
- 7、腹部(最大9点)
 - 3点:腹痛、6点:血性下痢、9点:胆嚢穿孔、腸管梗塞、痔炎
- 8、腎病変(最大12点)
 - 3点:拡張期血圧>90、4点:蛋白尿(>+または>0.2g/day)、8点:血尿(>+または>10RBC)、クレアチニン1.4-2.7mg/dl、10点:クレアチニン2.8-5.5mg/dl、12点:クレアチニン5.6mg/dl以上、クレアチニン増加>10%
- 9、神経系病変(最大9点)
 - 3点:器質性錯乱/痴呆、6点:末梢神経障害、9点:痙攣、脊髓病変、運動性多発神経障害

VASCULITIS ACTIVITY SCORE 2003					
<input type="radio"/> Tick box only if abnormality represents active disease (use the Vasculitis Damage Index, VDI to score items of damage). If there are no abnormalities in a system, please tick the "None" box			<input type="checkbox"/> If all the abnormalities recorded represent smouldering/low grade/ grumbling disease, and there are no new/worse features, please remember to tick the box at the bottom right corner		
	None	Active disease		None	Active disease
1. General	<input type="radio"/>		6. Cardiovascular	<input type="radio"/>	
Myalgia		<input type="radio"/>	Loss of pulses		<input type="radio"/>
Arthralgia or arthritis		<input type="radio"/>	Valvular heart disease		<input type="radio"/>
Fever $\geq 38.0^{\circ}\text{C}$		<input type="radio"/>	Pericarditis		<input type="radio"/>
Weight Loss ≥ 2 kg		<input type="radio"/>	Ischaemic cardiac pain		<input type="radio"/>
2. Cutaneous	<input type="radio"/>		Cardiomyopathy		<input type="radio"/>
Infarct		<input type="radio"/>	Congestive cardiac failure		<input type="radio"/>
Purpura		<input type="radio"/>	7. Abdominal	<input type="radio"/>	
Ulcer		<input type="radio"/>	Peritonitis		<input type="radio"/>
Gangrene		<input type="radio"/>	Bloody diarrhoea		<input type="radio"/>
Other skin vasculitis		<input type="radio"/>	Ischaemic abdominal pain		<input type="radio"/>
3. Mucous membranes/eyes	<input type="radio"/>		8. Renal	<input type="radio"/>	
Mouth ulcers/granulomata		<input type="radio"/>	Hypertension		<input type="radio"/>
Genital ulcers		<input type="radio"/>	Proteinuria $>1+$		<input type="radio"/>
Adnexal inflammation		<input type="radio"/>	Haematuria ≥ 10 rbc/hpf		<input type="radio"/>
Significant proptosis		<input type="radio"/>	Creatinine 125-249 $\mu\text{mol/l}$		<input type="radio"/>
Red eye (Epi)scleritis		<input type="radio"/>	Creatinine 250-499 $\mu\text{mol/l}$		<input type="radio"/>
Red eye conjunctivitis/blepharitis/keratitis		<input type="radio"/>	Creatinine ≥ 500 $\mu\text{mol/l}$		<input type="radio"/>
Blurred vision		<input type="radio"/>	Rise in creatinine $> 30\%$ or		
Sudden visual loss		<input type="radio"/>	Creatinine clearance fall $> 25\%$		<input type="radio"/>
Uveitis		<input type="radio"/>	9. Nervous system	<input type="radio"/>	
Retinal vasculitis/retinal vessel			Headache		<input type="radio"/>
Thrombosis/retinal exudates/			Meningitis		<input type="radio"/>
Retinal haemorrhages		<input type="radio"/>	Organic confusion		<input type="radio"/>
4. ENT	<input type="radio"/>		Seizures (not hypertensive)		<input type="radio"/>
Bloody nasal discharge/nasal			Stroke		<input type="radio"/>
Crusts/ulcers and/or granulomata		<input type="radio"/>	Cord lesion		<input type="radio"/>
Paranasal sinus involvement		<input type="radio"/>	Cranial nerve palsy		<input type="radio"/>
Subglottic stenosis		<input type="radio"/>	Sensory peripheral neuropathy		<input type="radio"/>
Conductive hearing loss		<input type="radio"/>	Motor mononeuritis multiplex		<input type="radio"/>
Sensorineural hearing loss		<input type="radio"/>	10. OTHER	<input type="radio"/>	
5. Chest	<input type="radio"/>				<input type="radio"/>
Wheeze		<input type="radio"/>			<input type="radio"/>
Nodules or cavities		<input type="radio"/>			<input type="radio"/>
Pleural effusion/pleurisy		<input type="radio"/>			<input type="radio"/>
Infiltrate		<input type="radio"/>			<input type="radio"/>
Endobronchial involvement		<input type="radio"/>			
Massive haemoptysis/Alveolar haemorrhage		<input type="radio"/>			
Respiratory failure		<input type="radio"/>			
			PERSISTENT DISEASE ONLY:		
			Tick here if all the above abnormalities are due to low grade grumbling disease and not due to new/ worse disease		
			<input type="checkbox"/>		

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

難治性血管炎に関する調査研究

高安動脈炎における抗内皮細胞抗体の検討

分担研究者	吉田俊治	藤田保健衛生大学リウマチ感染症内科
研究協力者	吉田秀雄	藤田保健衛生大学リウマチ感染症内科
	岩館知史	藤田保健衛生大学リウマチ感染症内科
	玉熊桂子	藤田保健衛生大学リウマチ感染症内科

【研究要旨】

高安動脈炎（Takayasu arthritis: TA）など血管炎症候群で抗内皮細胞抗体（AECA）の存在の報告は多い。しかし、その対応抗原の同定や臨床的意義・病態への関与は明らかではない。我々は、TA に特異性の高い AECA として Western blot 法で 74kDa バンド（抗 74kDa 抗体）を検出し、その対応抗原として二次元電気泳動法で認められた特徴的なスポットのアミノ酸分析より 60kDa heat shock protein(HSP)、ATP synthase β chain を同定した。

今回、抗 74kDa 抗体の臨床的意義を明らかにするため、当科で経験した全 TA 患者 32 例で抗 74kDa 抗体の有無を検討した。また、抗 74kDa 抗体が診断に有用であった男性 TA 患者を経験したので報告する。

一方、AECA の病因的役割として、対応抗原が細胞表面の外側に存在することで、循環血中の自己抗体が反応できることが考えられている。TA 患者で細胞膜表面に結合する AECA を間接蛍光抗体法による細胞染色法で大動脈内皮細胞（AECA）、大動脈外膜線維芽細胞（AoAF）で検討してきたが、今回 Cyto-ELISA にて検討を行った。

結果・考察：抗 74kDa 抗体の陽性率は TA 患者で 53%（17/32 例）であった。

TA における抗 74kDa 抗体は疾患特異性が高く診断に有用である。今後は、ELISA 法などの測定系を確立し、抗 74kDa 抗体の測定を一般化する必要があると考えられる。

Cyto-ELISA 結果は、TA 患者で陽性が多く HUVEC、HAEC、K562、293T のいずれの細胞でも高い抗体価を呈する患者は共通していた。これは、AECA は細胞種類によらず共通の細胞表面の抗原を認識している可能性を示唆している。TA に特徴的な AECA の検出・分析を行う患者選別のスクリーニング検査として Cyto-ELISA は優れていると考えられる。

A. 研究目的

抗内皮細胞抗体（AECA）は、血管炎症候群で抗好中球細胞質抗体（ANCA）に次いで高率に認められる

自己抗体である。しかし、疾患特異抗体として診断や病態に深く関与が確立されたものは未だ無い。我々は、これまでの検討で、抗内皮細胞抗体の中で、

抗 74kDa 抗体が TA 患者に高率に検出されることを報告してきた。そして、二次元電気泳動より対応抗原を分析し、heat shock protein の一種である可能性を報告してきた。

今回、TA 患者におけるこの抗 74kDa 抗体の臨床的意義を検討した。

さらに、AECA の病因的役割として対応抗原が細胞表面の外側に存在することで、循環血中の自己抗体が反応できることが考えられており、病態形成に深く関わると考えられる膜表面に結合する AECA の存在について追究している。間接蛍光抗体法による細胞染色で大動脈内皮細胞 (AECA)、大動脈外膜線維芽細胞 (AoAF) 細胞膜表面に結合する AECA の存在を報告してきたが、今回、定量性に優れた Cyto-ELISA にて検討を行った。

B. 研究方法

対象

当科 TA 患者 32 例、健常人 3 例の血清を用いた。Cyto-ELISA では、ヒト血管細胞の臍帯静脈内皮細胞 (human umbilical vein endothelial cell: HUVEC)、大動脈内皮細胞 (human aortic endothelial cell: HAEC)、K562、293T を用いた。

研究方法

1. Western blot・免疫染色

HAEC を抗原として SDS-PAGE 後、ニトロセルロース膜に転写した。血清は 100 倍希釈とし、2 次抗体はウサギ抗ヒト IgG-ALP を 250 倍希釈で使用した。

2. Cyto-ELISA

細胞を 98 穴 ELISA プレートに 5×10^4 cells/well に分注し、血清は 50 倍希

釈した。2 次抗体は HRP- Goat Anti human IgG を 5000 倍希釈で使用し、492nm で O.D. を測定した。

(倫理面への配慮)

使用血清は連結可能な匿名化処理を行ったものを使用している。

C. 研究結果

1. 抗 74kD 抗体陽性率

当科 TA 患者の抗 74kD 抗体陽性は 17/32 (53%) であった (図 1)。

2. Cyto-ELISA

TA 患者は高い頻度で陽性であった。細胞種類によらず一定の陽性パターンが観察された (図 2)。

症例：35 歳の男性

主訴：頸部・肩・胸背痛、不明熱

既往歴・家族歴：特記すべきこと無し

現病歴：平成 19 年 8 月初旬から頸部、肩、胸背痛出現。炎症反応高値で原因不明熱の精査加療目的で当科紹介された。

現症：

身長 162cm、体重 99kg、体温 37.8°C

血圧：右 150/40、左 100/50mmHg

顔面：結膜-貧血、黄疸無し、口腔内正常

頸部：右頸部に血管雑音あり

胸部：連続性心雑音あり、肺野-清

腹部：平坦・軟

四肢：関節炎、皮膚硬化、皮疹、浮腫無し
神経学的異常なし

入院時検査

検尿異常なし。白血球の軽度増加と、ESR, CRP の高値を認めた。抗核抗体など自己抗体は陰性であった。

Western blot 法で抗 74kD 抗体が検出された。

画像：造影 CT 検査で右総頸～内外頸動脈

分岐部、左鎖骨下動脈起始部での全周性壁肥厚を認めた。HLA は B52 が陽性であった。

以上より TA と診断し PSL50mg/日の加療にて炎症反応は改善し経過は良好である。

D. 考察および結論

抗 74kDa 抗体は、TA に高頻度に認められ疾患特異性が比較的高く、診断に有用である可能性が示唆される。

今後は、ELISA 法などの測定系を確立し、抗 74kDa 抗体の測定を一般化する必要があると考えている。

TA 患者の Cyto-ELISA は、細胞種類によらず一定の陽性パターンを示した。

これは、TA に認められる AECA は種々の細胞表面に共通に存在する抗原を認識している可能性が考えられる。

TA に特徴的な AECA の検出・分析を行う患者選別のスクリーニング検査として Cyto-ELISA は優れていると考えられる。

E. 研究発表

1.K Suzuki, S Kobayashi, K Yamazaki, et al: Analysis of risk epitopes of anti-neutrophil antibody MPO-ANCA in vasculitis in Japanese population. Microbiol. Immunol., 51(12):1215-1220,2007.

2.S Sasayama, T Satoh, T Izumi, S Yoshida, S Kyotani, N Tahara: Long-term trial of bosentan monotherapy for pulmonary arterial hypertension in Japanese patients. Curr Med Res Opin 23:395-400,2007.

3.加藤賢一、登坂信子、小野田覚、吉田俊治、混合性結合組織病、呼吸器科 12(3):224-228,2007

4.加藤賢一、吉田俊治、免疫 皮膚筋炎、

総合臨床 56 増刊:1489-1494,2007

5.小松八千代、吉田俊治、膠原病 皮疹。内科 99(6):1301-1304,2007.

6.吉田俊治、膠原病に伴う重要な臓器病変、日本内科学会雑誌、96(3):534-538,2007.

7.水谷昭衛、吉田俊治、関節リウマチの診断と評価 よく見られる関節外症状。治療 89(2):227-231,2007.

8.吉田俊治、膠原病による肺高血圧。分子リウマチ、4(1):16-21,2007.

F. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
該当なし。
2. 実用新案登録
該当なし。
3. その他
なし

図 1

当科 TA 患者 32 例のウエスタンブロット

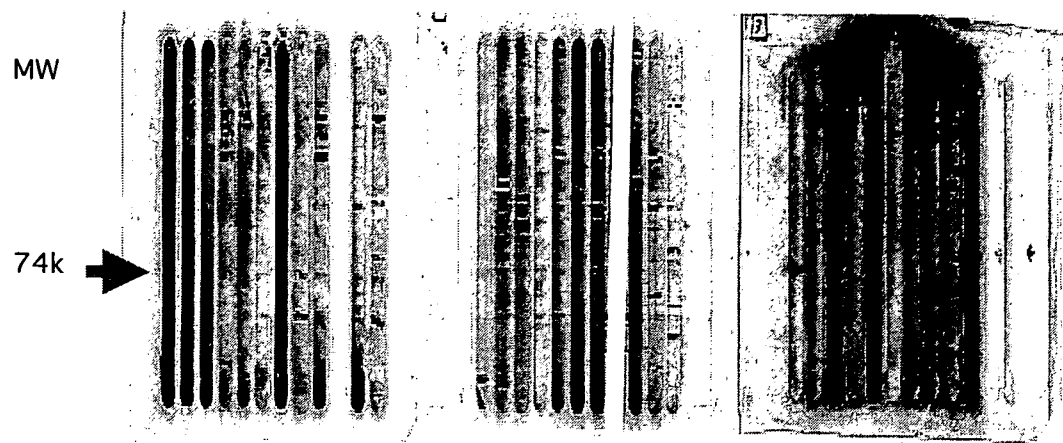
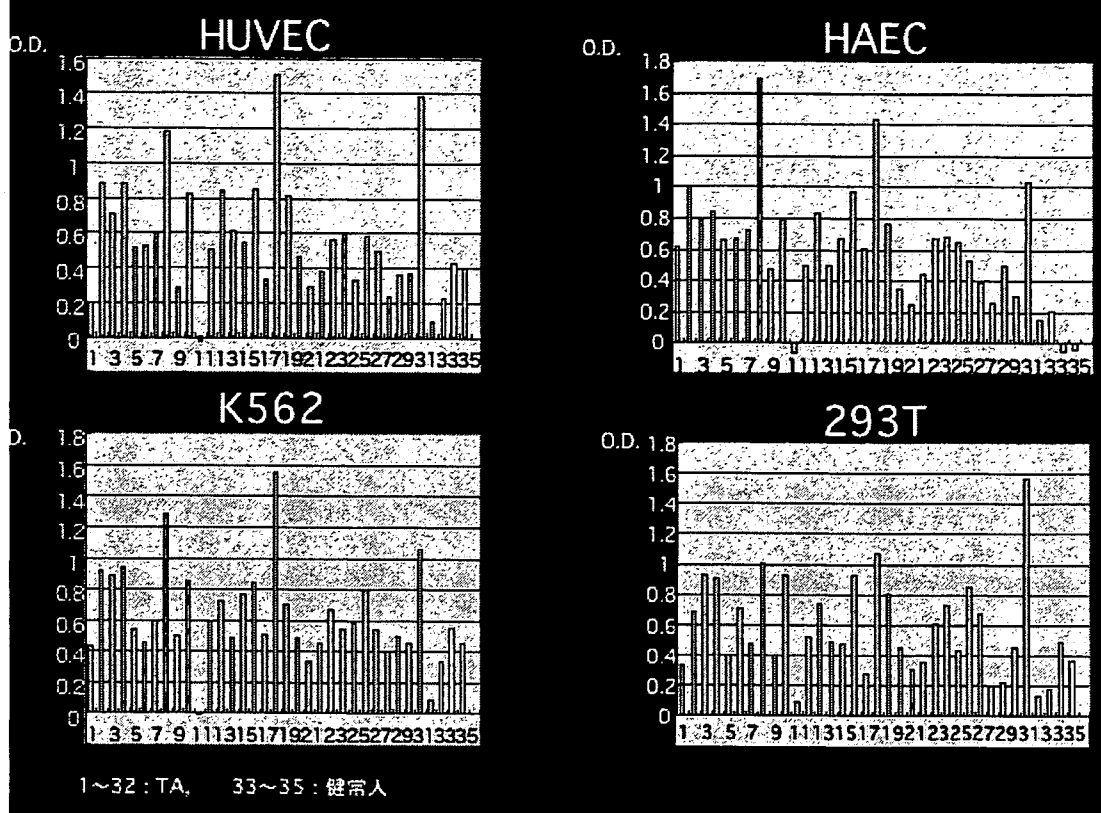


図2. Cyto-ELISA結果



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 19 年度分担研究報告書

MPO-ANCA 関連血管炎の疾患活動性を反映する MPO-ANCA affinity 検出の開発と感染症予防対策に関する研究

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

研究協力者 佐々木まり子¹、中林 巖¹、明石真和¹、富安朋宏¹、中村元信¹、
鮎澤信宏¹、赤芝 聖¹、渡辺妙子¹、吉川憲子¹、山田道之²
東京医科大学八王子医療センター腎臓内科¹、横浜市立大学²

研究要旨

MPO-ANCA 関連血管炎の活動性を反映する高親和性 MPO-ANCA と低親和性 MPO-ANCA とを区別して検出する方法を開発した。ヒト高純度 MPO 抗原を固相化したマイクロプレートに、患者血清とヒト高純度 MPO 抗原を段階的に希釈した溶液を同時に添加することにより阻害(競合抑制)ELISA テストを行った。MPO-ANCA の親和性を抗体活性を 50%阻害する MPO 濃度として IC₅₀ で表示した。MPO-ANCA 関連血管炎(男性 9 例、女性 8 例、平均年齢 71 歳)を対象として、厚労省難治性血管炎に関する調査研究班の MPO-ANCA 関連血管炎に対する重症度分類により最重症および重症の血管炎を呈する 11 例の全身の血管炎 BVAS スコアは(16.5±5.7)で、全て高親和性(IC₅₀ 値:平均 0.15±0.06)で、軽症血管炎患者 6 例の BVAS スコアは(8.7±5.4)で、全て低親和性(IC₅₀ 値:平均 0.61±0.12)と阻害 ELISA による IC₅₀ 値の測定による affinity の検出は MPO-ANCA 関連血管炎の重症度の判定が簡便かつ確実に可能であった。MPO-ANCA 関連血管炎免疫抑制治療中の感染症予防対策案を検討した。

A. 研究目的

MPO-ANCA 関連血管炎の活動性を反映する高親和性 MPO-ANCA と低親和性 MPO-ANCA とを区別して検出する方法を開発した。

B. 研究方法

ヒト高純度 MPO 抗原を固相化したマイクロプレートに、患者血清とヒト高純度 MPO 抗原を段階的に希釈した溶液を同時に添加することにより阻害(競合抑制)ELISA テストを行った。MPO-ANCA の親和性を、抗体活性を 50%阻害する MPO 濃度として IC₅₀ で表示した。自験 MPO-ANCA 関連血管炎(男性 9 例、女性 8 例、平均年齢 71 歳)を対象とした。

(倫理面への配慮)MPO-ANCA 関連血管炎(男性 9 例、女性 8 例、平均年齢 71 歳)

は全て厚労省難治性血管炎研究班の前向き治療研究についての協力の説明および同意を文章で頂き、プライバシーの守秘義務を徹底した。

C. 研究結果

MPO-ANCA 関連血管炎 17 例は厚労省難治性血管炎に関する調査研究班の MPO-ANCA 関連血管炎に対する重症度分類により、1 群[最重症(肺出血)、重症(RPGN):11 例]と 2 群[軽症(CRF、神経、筋、関節症状他):6 例]に分類し得た。図 1 に示すように 1 群の重症(RPGN)を呈した患者 1: 男性(76 歳)は 0.1 μg/ml と高親和性であり、2 群の軽症(CRF)患者 2: 女性(63 歳)は 0.8 μg/ml と低親和性で両者が明らかに区別された。MPO-ANCA 関連血管炎 17

例は図 2 に示すように高親和性患者 (IC_{50} : $0.15 \mu\text{g/ml}$ 以下) 11 例と低親和性患者 (IC_{50} : $0.61 \mu\text{g/ml}$ 以上) 6 例に分かれた。高親和性患者 11 例と低親和性患者 6 例の重症度と IC_{50} 値の関連は、最重症および重症の血管炎を呈する 11 例の全身の血管炎 BVAS スコアは (16.5 ± 5.7) * で全て高親和性 (IC_{50} 値: 平均 0.15 ± 0.06) ** で、軽症血管炎患者 6 例の BVAS スコアは (8.7 ± 5.4) * で全て低親和性 (IC_{50} 値: 平均 0.61 ± 0.12) ** であった。(* : $P < 0.01$, ** : $P < 0.001$)

D. 考察

MPO-ANCA 力価と腎および肺を中心とする全身の MPO-ANCA 関連血管炎症候との関係を見ると、MPO-ANCA 関連血管炎の未治療活動期に MPO-ANCA 力価が高値を示す例(「相関型」)と血管炎症候と無関係に MPO-ANCA 力価が変動する症例「非相関型」がある。「非相関型」の患者の場合に、副腎皮質ステロイド剤や免疫抑制剤を主体とする強力な非特異的免疫抑制治療は、患者の免疫機能を低下させ、MPO-ANCA 関連血管炎の最も多い死因である感染症死を導きかねず、過剰な免疫抑制治療は好ましくない。しかし、MPO-ANCA 力価を参考の指標として免疫抑制治療を実施している現状では ANCA 関連血管炎に対するより適切な治療法の選択は困難である。そこで MPO-ANCA 関連血管炎の活動性を反映する高親和性 MPO-ANCA と低親和性 MPO-ANCA とを区別して検出する方法を開発した。ヒト高純度 MPO 抗原を固相化したマイクロプレートに、患者血清と、ヒト高純度 MPO 抗原を段階的に希釈した溶液を同時に添加することにより阻害(競合抑制)ELISA テストを行った。MPO-ANCA の親和性を、抗体活性を 50% 阻害する MPO 濃度として IC_{50} で表示した。自験 MPO-ANCA 関連血管炎(男性 9 例、女性 8

例、平均年齢 71 歳)を対象として、厚労省難治性血管炎に関する調査研究班の MPO-ANCA 関連血管炎に対する重症度分類により、1 群[最重症(肺出血)、重症(RPGN): 11 例]と 2 群[軽症(CRF、神経、筋、関節症状他): 6 例]に分類し得た。MPO-ANCA 関連血管炎 17 例は高親和性患者 (IC_{50} : $0.15 \mu\text{g/ml}$ 以下) 11 例と低親和性患者 (IC_{50} : $0.61 \mu\text{g/ml}$ 以上) 6 例に分かれた。高親和性患者 11 例と低親和性患者 6 例の重症度と IC_{50} 値の関連は、最重症および重症の血管炎を呈する 11 例の全身の血管炎 BVAS スコアは (16.5 ± 5.7) で全て高親和性 (IC_{50} 値: 平均 0.15 ± 0.06) で、軽症血管炎患者 6 例の BVAS スコアは (8.7 ± 5.4) で全て低親和性 (IC_{50} 値: 平均 0.61 ± 0.12) であり、阻害 ELISA による IC_{50} 値の測定による affinity の検出は、MPO-ANCA 関連血管炎の重症度の判定が簡便かつ確実に可能であった。また、自験 MPO-ANCA 関連血管炎 17 例の感染症対策について検討し、図 2 の如き試案(2007)を作製した。本試案使用前の MPO-ANCA 関連血管炎感染症併発が 25% (10/40) に比較し、本試案導入後は 10% (2/17) と有意に低値を示した ($P < 0.01$)。

E. 結論

1. MPO-ANCA 関連血管炎の MPO-ANCA の阻害 ELISA IC_{50} 測定による親和性の相違は、腎・肺を中心とする血管炎の活動性を反映する新しいバイオマーカーとなり得る。
2. MPO-ANCA 関連血管炎に対する感染症対策試案(2007)の実施は、生命予後改善に有効である。

F. 研究発表

1. 論文発表
投稿準備作成中

2. 学会発表

- 1) 第 50 回アメリカ腎臓学会年次集会(平成 19 年 11 月 1 日~6 日: サンフランシ

スコ、米国)

G. 知的財産権の出願登録状況

1. 特許取得

MPO-ANCA 親和性検出方法：特願 2007-

280969 申請中

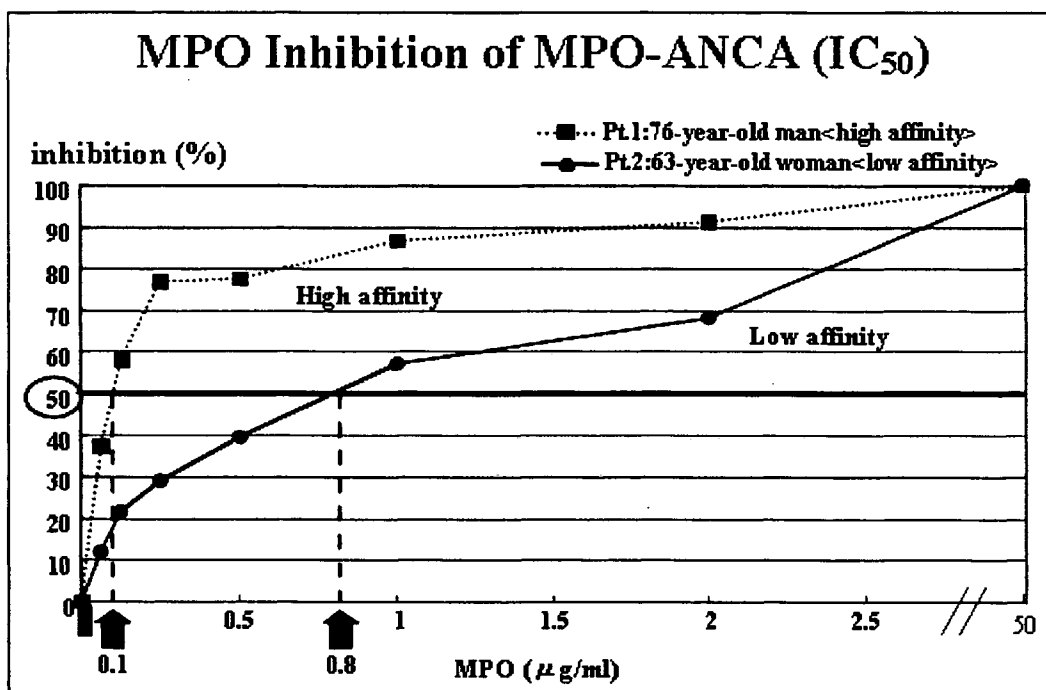
2. 実用新案登録

特になし

3. その他

特になし

図 1



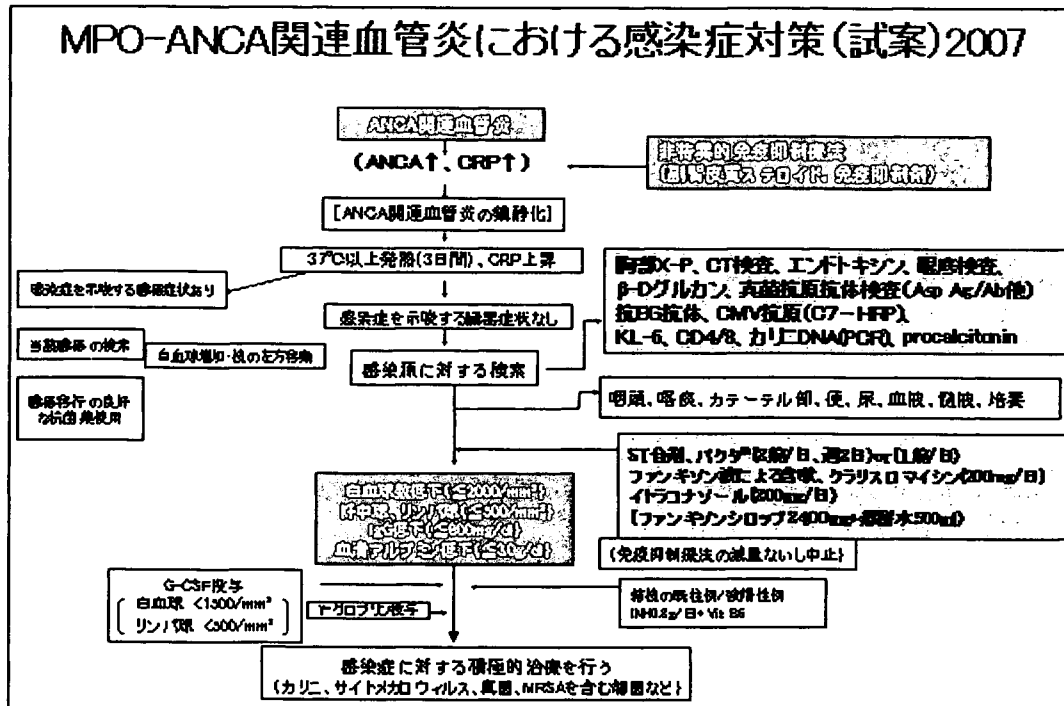
Correlation between clinical activity, severity in MPO-ANCA associated vasculitis and MPO-ANCA affinity (n=17)

	Age (average)	Gender M:F	Assessment of Disease activity and severity BVAS/EFS	Clinical symptoms and signs	CRP (mg/dl)	MPO-ANCA titer (EU)	MPO-ANCA affinity (IC ₅₀)	Treatment	Outcome
Group 1 (n=11) High affinity	74	6:5	16.5±5.7 / 1.8	Systemic RPGN Respiratory lung bleeding Neurological	16-31 (11.2±8.5)	27-2520 (709±723)	High affinity <0.15 μg/ml	CS pulse +IVCY +PE +CS +IS	Remission: 9 HD needed: 2
Group 2 (n=6) Low affinity	66	3:3	8.7±5.4 / 1.2	Renal (CRF)	0.1-7.0 (2.2±3.3)	58-800 (320±282)	Low affinity >0.61 μg/ml	CS, IS	Remission: 6 Dead: 2 (fungal infection)

(* P<0.01, ** P<0.001)

CS: corticosteroid, CS pulse: steroid pulse therapy, IVCY: cyclophosphamide pulse therapy, PE: plasma exchange, HD: hemodialysis, RPGN: rapidly progressive glomerulonephritis, CRF: chronic renal failure, IS: immunosuppressant
 BVAS: (Birmingham Vasculitis Activity Score) 0-maximum 63
 EFS: (Five Factor Score) 0(-) or 1(+)/point

表 1



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 Wegener 肉芽腫症に対するリツキシマブの有用性に関する研究

分担研究者	山田秀裕	聖マリアンナ医科大学内科学 准教授
研究協力者	大岡正道	聖マリアンナ医科大学内科学 助教
研究協力者	永渕裕子	聖マリアンナ医科大学内科学 講師
研究協力者	尾崎承一	聖マリアンナ医科大学内科学 教授

研究要旨

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、治療抵抗性そのまま、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、難治性 Wegener 肉芽腫症の 4 例に対しリツキシマブを投与し、1 年以上経過観察しえたので、その有用性を検討した。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。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症例では、咳嗽や画像所見の消失をみとめた。治療開始後 1 2 ヶ月以内に 3 例が再燃徴候を認めた。2 例は末梢血 CD19 陽性細胞の軽度増加を伴ったため、1 例にはリツキシマブを再投与した。他の 1 例は MTX5~7.5mg/週を追加した。3 例目は、末梢血 CD19 陽性細胞の増加が見られずに再燃したため、IVCY にて治療した。以後、この 3 例と 4 例目は現在まで寛解を維持している。infusion reaction や感染症などの副作用はみられなかった。4 例とも ANCA 陰性であったことから、難治性 Wegener 肉芽腫症の病態形成における ANCA 非依存的な B 細胞機能の関与が示唆された。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、腎病変などの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。

A. 研究目的

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。また、シクロホスファミドが使用困難な症例も少なくない。かかる難治性 Wegener 肉芽腫症の 4 例に対しリツキシマブを投与し、1 年以上経過観察しえたので、その有用性を検討した。

B. 研究方法

症例は、男女各 2 例で年齢は 22~63 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、Wegener 肉芽腫症の診断時に C-ANCA または PR3-ANCA 陽性であった。3 例はシクロホスファミド間歇静注療法(IVCY)による治療経過中に視力障害が再燃した。うち 1 例はさらにインフリキシマブ併用により 1 年間症状が落ち着いていたが、治療中に視力障害が増悪した。残りの 1 例は、IVCY を 2 回投与後に肺アスペルギルス症を併発し、シクロホスファミドの投与が困難となったため、IVCY を中止し、抗真菌薬を投与中であつた。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。

(倫理面への配慮)

C. 研究結果

リツキシマブ投与直前の PR3-ANCA は4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症例では、咳嗽や画像所見の消失をみとめた。治療開始後12ヶ月後に3例が再燃徴候を認めた。2例は末梢血 CD19 陽性細胞の軽度増加を伴ったため、1例にはリツキシマブをもう1クール再投与した。特に副作用なく投与され、再燃した視力障害や眼痛は速やかに改善した。他の1例は MTX 5~7.5mg/週を追加したところ再び寛解に至り、現在まで再燃が見られていない。3例目は、末梢血 CD19 陽性細胞の増加が見られずに副鼻腔内肉芽腫性病変の再燃がみられたため、IVCY にて治療し寛解した。以後、この3例と4例目は現在まで寛解を維持している。infusion reaction や感染症などの副作用はみられなかった。

D. 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4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。

海外での報告例を見ると、Wegener 肉芽腫症に対するリツキシマブ効果は一定していない。Mayo Clinic の Keogh らは、前向きパイロット試験で10例の治療抵抗性 PR3-

ANCA 関連血管炎患者にプレドニゾン 1mg/kg とともにリツキシマブ 375mg/mm² を1週間ごとに4回投与した結果、全例で寛解導入に成功し、5ヶ月でステロイドを中止できた(1)。一方、ドイツの Aries らは、シクロホスファミドやインフリキシマブ無効例の難治性肉芽腫病変をもつ Wegener 肉芽腫症患者8例に免疫抑制薬に上乘せしてリツキシマブ 375mg/mm² を4週間ごとに投与したところ、全例で末梢血 B 細胞は消失したにもかかわらず ANCA は1例も陰性化せず、6例は臨床的效果がまったく見られなかった(2)。後者の症例がインフリキシマブ無効例であったことが前者との相違の一つである。インフリキシマブ投与後にキメラ抗体ができてリツキシマブの効果を得られなかった可能性も否定できない。しかし、我々の症例のうち1例はインフリキシマブ無効例であり、リツキシマブに対しては効果がみられたので、この点だけが明暗を分けたと断定は出来ない。むしろ、投与方法の違いによる可能性が考えられる。我々の投与方法は Keogh らのプロトコールと同様に1週間ごとに4回投与したが、Aries らは、4週間ごとと間隔が空いている。リツキシマブの半減期は、患者により大きく異なることが知られており(3)、投与間隔が開くと抑制効果が劣る可能性が考えられる。さらに投与間隔が開くとキメラ抗体が出来やすいことも知られている。したがって、1週間ごとに連続して投与した方が効果の得られる可能性が高い。このような投与方法による効果の違いが他でも報告されている(4)。最近のイタリアからの報告でも1週ごとに4回投与する方法で、10例の Wegener 肉芽腫症患者のうち9例で26~45ヶ月の長期間、寛解導入・維持できたと報告された(5)。

4例とも ANCA 陰性であった。ELISA の検出感度以下の ANCA が病態形成に関与し

ていた可能性も考えられるが、これまでの多くの報告が、ANCA 抗体価と治療反応性が必ずしも一致しないことから、ANCA 産生以外の B 細胞による病態への関与が示唆される。Wegener 肉芽腫病変には、CD4+CD28- T 細胞や B 細胞が浸潤しており、前者が IFN-gamma や TNF-a などの炎症性サイトカイン産生の主役と報告されている(6)。浸潤 B 細胞による抗原提示がこのような T 細胞の活性化に関与しているのかもしれない。難治性 Wegener 肉芽腫症の病態形成における ANCA 非依存的な B 細胞機能の関与が示唆された。

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、腎病変などの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。

E. 結論

Cyclophosphamide 抵抗性眼窩内肉芽腫を伴う Wegener 肉芽腫症 3 症例に対して、rituximab(375mg/m²、1 週間間隔、計 4 回投与)が有効であった。Rituximab 投与約 1 週間後より、臨床症状、画像所見の改善を認めた。3 例はいずれも Rituximab 導入前に、PR3-ANCA が陰性化していた。Wegener 肉芽腫症の病態に対する B 細胞の PR3-ANCA 非依存性関与が示唆された。Rituximab の有効性、長期予後については今後の検討が必要である。

文献

- 1.Keogh KA, Ytterberg SR, Fervenza FC, Carlson KA, Schroeder DR, Specks U. Rituximab for refractory Wegener's granulomatosis: report of a prospective, open-label pilot trial. Am J Respir Crit Care Med. 2006 Jan 15;173(2):180-7.
- 2.Aries PM, Hellmich B, Voswinkel J, Both M, Nolle B, Holl-Ulrich K, Lamprecht P, Gross WL.

Lack of efficacy of rituximab in Wegener's granulomatosis with refractory granulomatous manifestations. Ann Rheum Dis. 2006 Jul;65(7):853-8.

3.Keogh KA, Ytterberg SR, Fervenza FC, Carlson KA, Schroeder DR, Specks U. Rituximab in refractory Wegener's granulomatosis: Favorable or not? Author reply. Am J Respir Crit Care Med. 2006 Apr 1;173(7):816

4.Flossmann O, R B Jones, D R W Jayne and R A Luqmani. Should rituximab be used to treat antineutrophil cytoplasmic antibody associated vasculitis? Ann Rheum Dis 2006;65:841-844.

5.Stasi R, Stipa E, Del Poeta G, Amadori S, Newland AC, Provan D. Long-term observation of patients with anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis treated with rituximab. Rheumatology (Oxford). 2006 Nov;45(11):1432-6.

6.Komocsi A, Lamprecht P, Csernok E, Mueller A, Holl-Ulrich K, Seitzer U, et al. Peripheral blood and granuloma CD4+CD28- T cells are the major source of interferon-gamma and tumor necrosis factor-alpha in Wegeners granulomatosis. Am J Pathol 2002;160:1717-24.

F. 研究発表

論文発表

- 1.Nozaki T, Takahashi K, Ishii O, Endo S, Hioki K, Mori T, Kikukawa T, D T Boumpas, Ozaki S, Yamada H: Deveropment of EX Vivo Cellular Model of Rheumatoid Arthritis. Arthritis & Rheumatism 56 : 2875-2885, 2007
- 2.山田秀裕、尾崎承一： ANCA 関連血管炎克服の歴史と展望 Visual Dermatology 6 : 522-526, 2007
- 3.山崎宜興、山田秀裕、尾崎承一： 多発性動脈炎. 総合臨床 56(3): 537-542, 2007.
- 4.山田秀裕、尾崎承一：膠原病の呼吸器病変：

最近の進歩 ANCA 関連血管炎 呼吸器科
12(3):229-235, 2007

5.山田秀裕、尾崎承一:膠原病の呼吸器病変:
最近の進歩 ANCA 関連血管炎. 呼吸器科
12(3) : 229-235, 2007.

学会発表

1. Ozaki S., Yamada H., Nagafuchi H., Ooka S.,
Maeda A., and Itoh H.: Rituximab treatment in
patients with Wegener's granulomatosis resistant
to or intolerant of cyclophosphamide. The
Second East Asian Group of Rheumatology
Meeting. 2007. 5.

2. H.Yamada.: Rituximab for the treatment of
Japanese patients with refractory ANCA-
associated vasculitis: International Symposium on
Primary Systemic Vasculitides. 2007.9, Tokyo.

3. 島田恵子、大岡正道、伊東 宏、小俣正
美、北菌貴子、前田聡彦、柴田朋彦、山田
秀裕、尾崎承一 : Wegener 肉芽腫による眼
窩内肉芽腫に対して rituximab にて治療後再
発した1例. 第22回日本臨床リウマチ学会.
2007.11.30-12.1. 鹿児島県民交流センター
(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

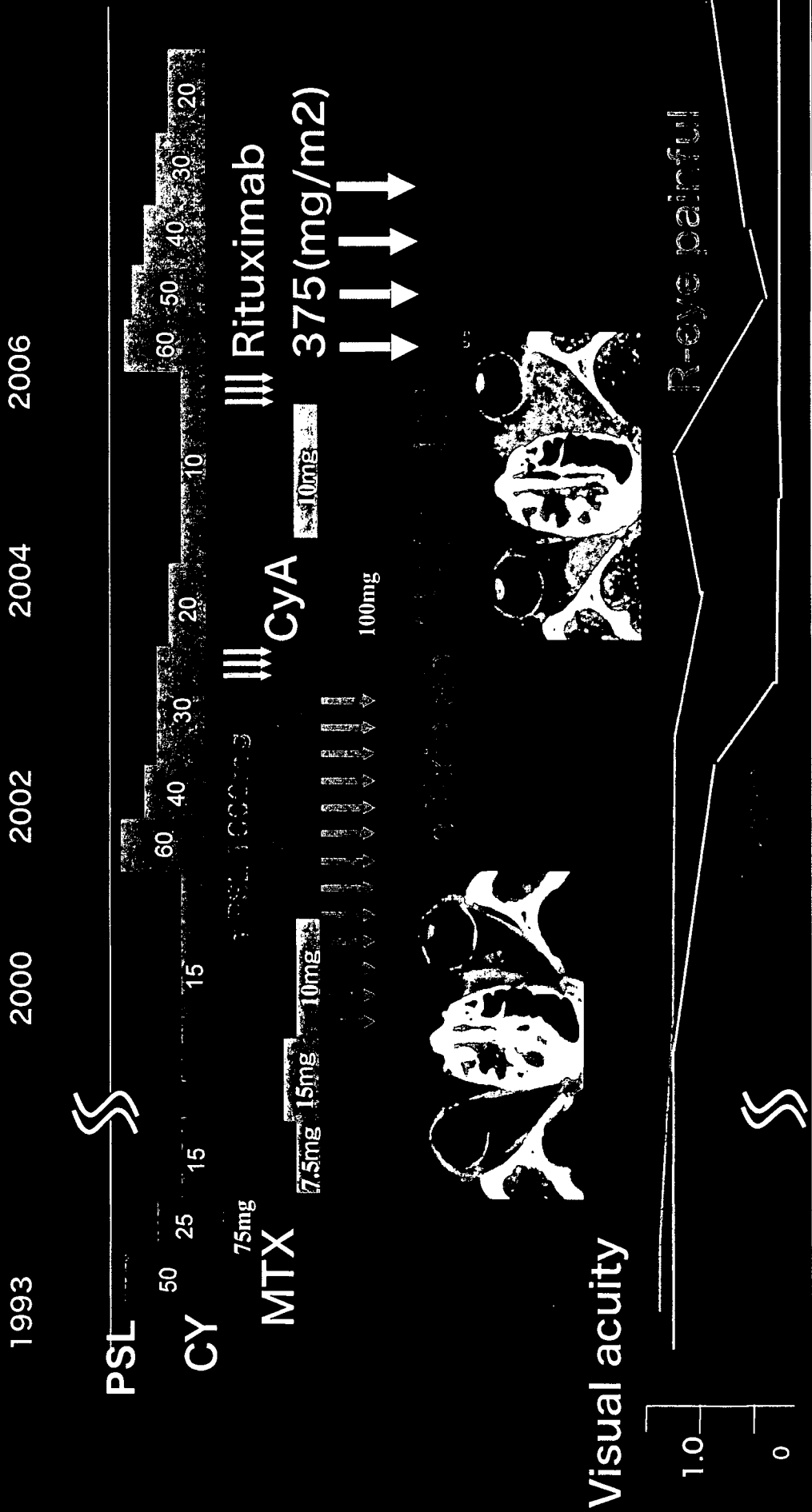
2.実用新案登録

なし

3.その他

なし

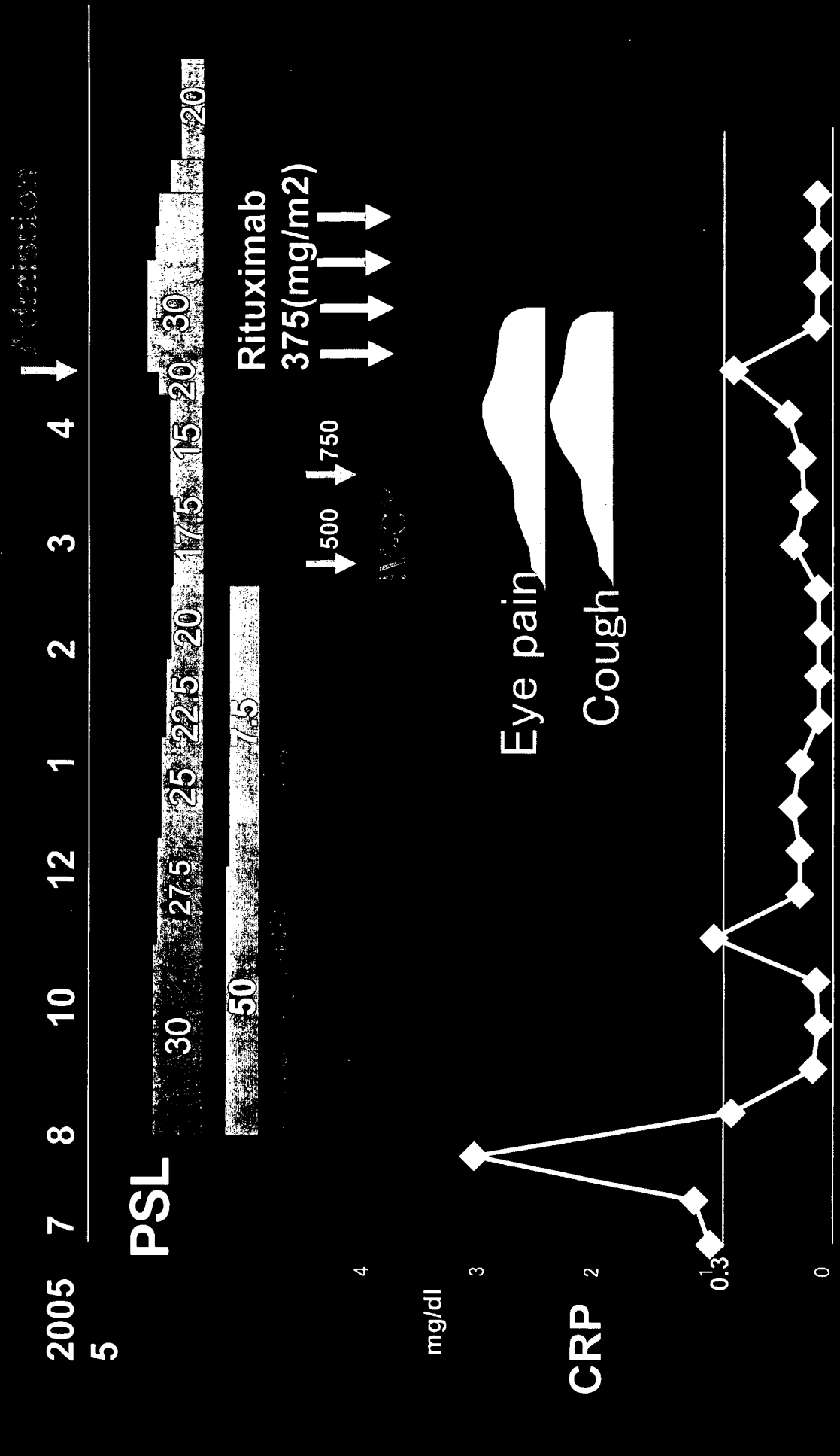
Case 1



PR3-ANCA

71 35 30 <10 <10 <10 <10

**Case 2. 50 yr female with relapsed limited WG
Total CY dosage >10g used during the last 10 years**



Case 2. 50 yr female

At entry



One month after Rituximab



Ocular pain and cough disappeared

Case 3: 22 yrs Female.

2005/3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 1 2 3 4

5

PSL

30 25 22.5 20 17.5 15 30 27.5 25 22.5 20 17.5 30 27.5 25

↓ 700 ↓ 750 ↓ 750

↓ 750 ↓ 750 ↓ 750 ↓ 750

Rituximab
375(mg/m²)
↓ ↓ ↓ ↓ ↓ ↓ ↓ ↓

15

mg/dl

10

5

CRP

0.3

Ocular pain

Hearing loss

PR3-ANCA

71

35

30

<10

<10

<10

<10