

免疫組織染色において各種腎臓病の fibrocyte の局在を検討した。CD45、I 型プロコラーゲン二重陽性 fibrocyte は腎間質を中心に浸潤を認めた。また CCR7、I 型コラーゲン二重陽性 fibrocyte も同様に間質を中心に陽性であった。これらの局在様式は、いずれの疾患でもほぼ同様であった。

2. CKD における間質内 fibrocyte 数
間質内 fibrocyte 数は CKD において、疾患コントロールである TBMD に比し増加した。さらに、TBMD に比し RPGN、DM、IgA ならびに NS において高値であった。また RPGN はその他の全疾患に比し高値であった。一方、SLE ならびに MS は TBMD に比し有意差を認めなかった (図 1)。

3. Fibrocyte 数と臨床学的指標との相関

間質内 fibrocyte 数は尿潜血、BUN 値、Cr 値ならびに CRP 値と正の相関を認めた。さらに間質内 fibrocyte 数は 24 時間クレアチニンクリアランスと負の相関を認めた (表 1)。

4. Fibrocyte 数と病理学的指標との相関

間質内 fibrocyte 数は間質において、CKD 全例では間質内 CD68 陽性細胞数と相関を認めた (表 1)。このうち、RPGN 例において、間質線維化と fibrocyte 数は $r=0.40$ 、 $p<0.01$ と相関を認めた。

5. ステロイド療法前後における fibrocyte 数の変化

ステロイド治療前後で腎生検をしえた 16 例において経時的に検討した。治療前 fibrocyte 数は平均 8.4 個であ

ったが、ステロイド治療後平均 5.0 個へと疾患活動性の低下に一致して減少した (図 2)。

D. 考察

本研究において、fibrocyte がヒト CKD の腎間質に浸潤し、コラーゲン産生を介して、腎機能および間質線維化と相関することが示された。

Fibrocyte はコラーゲン産生にくわえて、tumor necrosis factor- α や interleukin-1 などの炎症性サイトカインや、単球/マクロファージの走活性化因子である monocyte chemoattractant protein-1/CCL2 などのケモカインを産生することが報告されている。本研究において、間質内 fibrocyte 数と CD68 陽性マクロファージ数との間に相関を認めた。マクロファージは活性酸素産生による組織障害や transforming growth factor- β 産生により組織線維化との関与が報告されている。このことから、fibrocyte はみずからのコラーゲン産生にくわえて、マクロファージ浸潤を介してさらなる線維化進展に関与する可能性が考えられた。

Fibrocyte の腎浸潤経路についての詳細はいまだ明らかとなっていない。これまで我々は、マウス線維化腎において、皮髄境界領域に CCR7 のリガンドである secondary lymphoid tissue chemokine (SLC/CCL21) を発現した high endothelial venules (HEVs) が出現し、ここを介して CCR7 陽性 fibrocyte が腎浸潤することを明らか

にしてきた。同様にヒト腎臓病においても、皮髄境界領域に HEVs が発現することを確認している。今回の研究において、腎に浸潤した fibrocyte が CCR7 を発現していることを確認した。以上より、ヒト CKD においても、HEVs を介した CCR7 陽性 fibrocyte の腎浸潤経路の存在が推測される。しかしながら CCR7 のリガンドである SLC のヒト腎での局在は検討がなされておらず今後の検討課題と考える。

今回の検討において、臨床的に RPGN を示す半月体形成性腎炎で最も間質内 fibrocyte 数が多かった。臨床的に腎予後が不良であること、腎機能の低下例が多く含まれる事を考慮すると、fibrocyte のもつ生物学的意義が推測できとても興味を持たれる。ステロイド療法により、有意に fibrocyte 数が低下するものの、むしろ腎機能が低下する腎予後不良例では、治療後に残存した fibrocyteこそが将来の腎予後を規定する可能性も考えられる。今後も、治療後に fibrocyte 残存した例も含めて長期予後を厳重に観察していきたい。

ステロイド治療による疾患活動性の低下に一致して、間質内 fibrocyte 数は減少した。ステロイドは様々なサイトカインやケモカイン発現を調節する転写因子、nuclear factor- κ B の活性化を阻害することが知られている。これまで我々はステロイド治療により腎局所でのケモカイン発現が抑制されることを報告してきた。Fibrocyte は CCR7 のみならず、CCR2

や CXCR4 など各種ケモカインレセプターを発現する。よってステロイド治療による腎内ケモカイン産生抑制により、fibrocyte の腎浸潤が抑制された可能性が考えられた。すでに我々はマウス腎間質線維化モデルにおいて、fibrocyte 制御による腎線維化改善を確認している。今後、fibrocyte の浸潤・活性化機序がさらに明らかとなり、その制御により CKD の治療につながることを期待したい。

E. 結論

Fibrocyte は半月体形成性腎炎に代表されるヒト慢性腎臓病において、間質を中心に浸潤し腎線維化に関与することが推測された。

F. 健康危険情報

特になし

G. 知的所有権の出現登録状況

特になし

H. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Sakai N, Wada T, Yokoyama H, Lipp M, Ueha S, Matsushima K, Kaneko S: Secondary lymphoid tissue chemokine (SLC/CCL21)/CCR7 signaling regulates fibrocytes in renal fibrosis. Proc Natl Acad Sci USA. 103, 14098-14103, 2006
- 2) Wada T, Matsushima K, Kaneko S: Chemokines and the kidney. In:

Progress in Chemokine Research, Ed. W.P.Linkes, chapter 13, 179-186 (Nova Science Publishers, Hauppauge) 2007

3) Wada T, Sakai N, Matsushima K, Kaneko S: Fibrocytes: a new insight into kidney fibrosis. *Kidney Int* 72:269-273, 2007

4) Wada T, Matsushima K, Kaneko S: The role of chemokines in glomerulonephritis. *Frontiers in Bioscience* in press

5) Sakai N, Wada T, Iwai M, Horiuchi M, Matsushima K, Kaneko S. The renin-angiotensin system contributes to renal fibrosis through regulation of fibrocytes. *J Hypert* in press

Inflammation-associated tissue damage, repair and regeneration medicine

Chemokines in renal injury

Wada T, Kaneko S, Matsushima K

4) 第37回 日本腎臓学会西部学術大会 2007年

ワークショップ1

腎障害と免疫・凝固異常

WS1-3

炎症・免疫担当細胞からみた腎臓病進展機序

和田隆志、岩田恭宜、坂井宣彦、古市賢吾

2. 学会発表

1) 第50回日本腎臓学会学術総会
2007年

ワークショップ2

腎臓病進行の分子メカニズム

腎間質線維化における fibrocyte の関与

和田隆志, 坂井宣彦

2) 第28回日本炎症・再生医学会
2007年

シンポジウム4-2 慢性炎症とケモカイン

慢性腎臓病とケモカイン

和田隆志 金子周一 松島綱治

3) 8th World Congress on Inflammation
2007年

S-03 Symposium

図1 慢性腎臓病の間質内のfibrocyte数

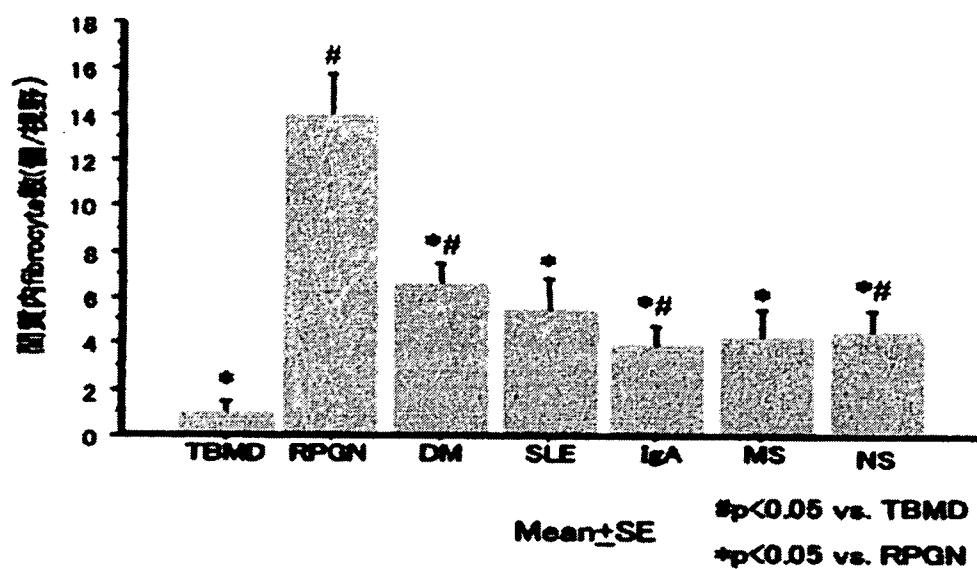


図2 ステロイド治療前後における fibrocyte 数

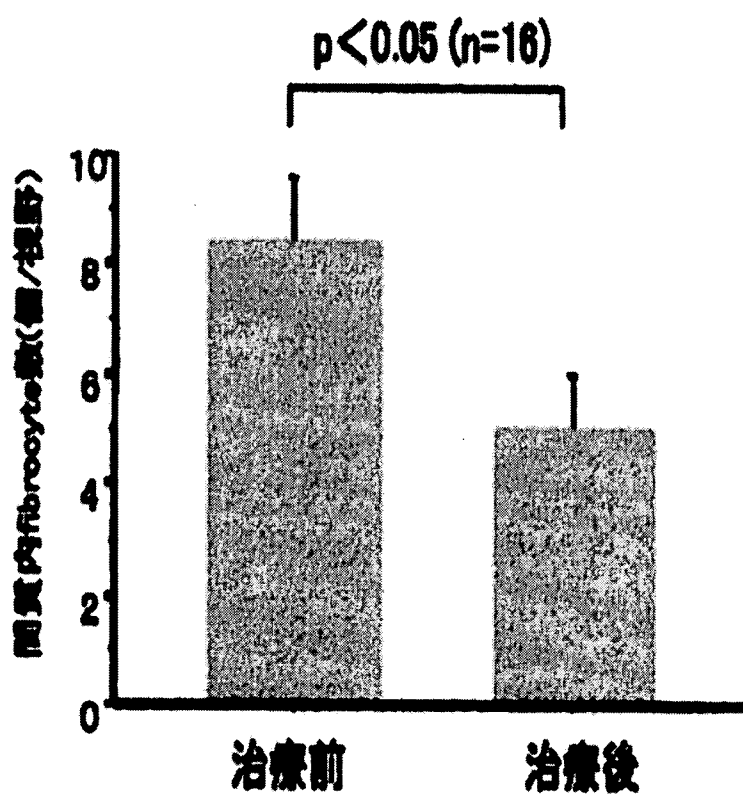


表1 臨床病理学的指標とfibrocyte数の相関

	r (相関係数)	p
尿潜血	0.34	<0.01
尿蛋白	0.02	n. s.
BUN	0.15	<0.05
Cr	0.33	<0.01
CRP	0.317	<0.05
HbA1c	-0.271	n. s.
24 h Ccr	-0.45	<0.01
間質線維化	0.41	<0.01
CD68 陽性細胞	0.39	<0.05

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
各個研究報告書

「急速進行性糸球体腎炎(RPGN)に対するアフェレシス療法の効果と予後の検討」

分担研究者 新田孝作
東京女子医科大学 第四内科 主任教授
研究協力者
東京女子医科大学 第四内科 板橋美津世
同 内田啓子
自治医科大学 腎臓内科 湯村和子

研究要旨

RPGNに対してアフェレシスを行なった症例について、10年間の後ろ向き調査を行い、当院においてアフェレシス施行による腎予後および生命予後の改善効果について検討した。アフェレシス群と非アフェレシス群では、治療後の腎機能および尿蛋白改善効果には有意差はなかったが、アフェレシス群では有意にステロイドが低用量であった。また、アフェレシス群には、腎死や死亡例が認められなかった。

RPGNにおけるアフェレシス治療により、ステロイド投与量を減量し、腎機能を温存できる可能性が示唆された。

A. 研究目的

ヨーロッパの治療指針においては、抗GBM抗体、ANCA陽性の血清クレアチニン(Cr)値が高い例、肺出血を伴う例にアフェレシスが推奨されているが、本邦のRPGN治療指針ではアフェレシスは組み込まれていない。そこで、RPGNに対してアフェレシスを行なった症例について、10年間の後ろ向き調査を行い、当院においての腎予後および生命予後について検討した。

B. 研究方法

1995～2005年の10年間に当科に入院したRPGN患者のうち、RPGN再燃例、膠原病、薬剤性RPGN、腎生検を施行したが、半月体を認めないものを除外した、39例を対象とした。

血清Cr値、尿蛋白量、血清ANCA抗体価について、治療開始前と治療後8週間目の値を比較し、腎予後および生命予後を検討した。

(研究の倫理面への配慮)

本研究に際しては、匿名化を行い個人

情報の保護に関して十分配慮した。

C. 結果

対象となった 39 例の RPGN 患者は 28-79 歳 (平均年齢 62.3 ± 12.9 歳)、男性 17 例、女性 22 例であった。腎生検は 27/39 例 (62.5%) の患者に行われていた。39 例中 9 例がアフェレシスを施行されており、その内容は 5 例が二重膜濾過、4 例が血漿交換(PE)であった。二重膜濾過の置換液は 8%アルブミンを用い、単純血漿交換は新鮮凍結血漿にて置換を行った。原疾患は MPO-ANCA 関連血管炎が最多であり、特発性半月体形成性腎炎、抗 GBM 抗体腎炎、PR3-ANCA 関連血管炎、および IgA 腎症であった。

治療前の平均血清 Cr 値は、アフェレシス群で 4.7 ± 2.7 mg/dl、非アフェレシス群で 4.4 ± 3.0 mg/dl であり、CRP 値はアフェレシス群で 4.9 ± 8.3 mg/dl、非アフェレシス群で 9.3 ± 9.9 mg/dl と両群間に有意差はなかった。尿蛋白量は、各々 $0.38-6.44$ g/day、 $0.12-5.58$ g/day と有意にアフェレシス群が高値であった ($p=0.007$)。MPO-ANCA 値はアフェレシス群で 368.6 ± 315.9 IU/ml、非アフェレシス群で 388.8 ± 297.0 IU/ml と有意差はなかった。

治療開始後 8 週間の尿蛋白減少率は、アフェレシス群で $40.6 \pm 27.7\%$ 、非アフェレシス群で $30.3 \pm 44.0\%$ と減少率に有意差はなかった ($p=0.51$)。8 週間のステロイド投与量は、アフェレシス群では 0.49 ± 0.22 mg/kg/day、非アフェレシス群 0.63 ± 0.16 mg/kg/day であり、ア

フェレシス群においてステロイド投与量が有意に少なくなっていた ($p=0.04$)。治療開始 8 週後の腎予後は、非アフェレシス群において 11/30 名は維持透析が必要となったのに対し、アフェレシス群では維持透析の移行例はなかったが、統計的な有意差はでなかった。非アフェレシス群では 3 名の死亡者がいたがアフェレシス群では 0 名であった。

D. 考察

わが国の RPGN の治療指針においては、ステロイドなどの免疫抑制療法が主体となっている。しかし、高齢者が多いこともあり感染死が多く問題となっている。

RPGN に対するアフェレシスの治療効果については論議が分かれている。ANCA 関連腎炎に対するアフェレシスについては、欧州で腎予後を改善するという報告が散見される。今回、我々は MPO-ANCA 関連腎炎を含む RPGN において、アフェレシスの有効性を検討した。その結果、アフェレシス群と非アフェレシス群では尿蛋白減少率、腎機能改善効果について有意差はなかったものの、ステロイド投与量は有意にアフェレシス群で少なかった。よって、アフェレシス群はより少ないステロイド量で非アフェレシス群と同じだけの蛋白減少率が得られた。また、アフェレシス群において、維持透析移行例や死亡例がいなかったことについては、アフェレシスの腎予後と生命予後を改善させる可能性

があることを示しており、今後さらに症例数を増やして検討する必要がある。また、長期的な経過観察による腎予後、生命予後についての検討も必要と思われた。

E. 結論

アフェレシス群では入院後2ヶ月間のステロイド総投与量が有意に少ないにもかかわらず、非アフェレシス群と同等の蛋白尿の改善が得られた。RPGNに対するアフェレシス治療により腎予後と生命予後が改善する可能性が示された。

F. 健康危険情報

本研究において、健康被害は認めなかった。

G. 知的所有権の出現登録状況

なし

H. 研究発表

1. 論文発表

1、内田啓子、新田孝作:半月体形成性腎炎における糸球体 podocin 染色性と予後との関連性、日本腎臓学会誌(投稿中)

2、Akao Masae, Kosaku Nitta et al: Efficacy and Prognosis of Apheresis in Rapidly Progressive Glomerulonephritis, Nephrology(投稿中)

3、板橋美津世、新田孝作: MPO-ANCA 関連血管炎の臨床病理学的検討、日本腎臓学会誌(掲載予定)

4、板橋美津世、新田孝作: ANCA 関

連血管炎の疫学、Nephrology Frontier, 2008

2. 学会発表

板橋美津世、湯村和子、新田孝作: ANCA 関連腎炎の再発及び予後についての検討、日本腎臓学会、2007

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
各個研究報告書

「RPGN を合併した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－」

研究協力者

楨野 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
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RPGNを合併した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、急速進

行性腎炎症候群（RPGN）を合併した患者における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RPGN合併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. 結果

対象症例の年齢は発症期群 70.7 ± 2.6 才、寛解期群 69.3 ± 2.6 才であった。

各群での PWV は発症期 1677 ± 195 、寛解期 2506 ± 196 (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。腎機能には差を認めなかった。

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. 健康危険情報

なし

G. 知的所有権の出現登録状況

なし

H. 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

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
各個研究報告書

「MPO-ANCA 関連血管炎の腎病理所見パラメーターの有用性の検討」

研究協力者： 武曾恵理 財団法人田附興風会北野病院医学研究所・腎臓内科
共同研究者：

城謙輔 国立千葉東病院臨床研究センター免疫病理研究部

湯村和子、自治医科大学腎臓内科

杉山隆夫 国立病院機構下志津病院臨床研究部

小池健太郎、中里毅 国立病院機構千葉東病院内科

研究要旨

我が国の急速進行性糸球体腎炎（RPGN）の多くを占める、MPO-ANCA陽性症例は全身性疾患としての顕微鏡的多発血管炎（MPA）に発症することが知られている。この疾患のこの病学的パラメーターを特定し、それらの所見が、生検時の臨床的パラメーターのどの所見と相関しているかを統計学的に解析し、さらに臨床所見から予想される病理所見を特定することで、現実に生検することが不可能な症例でも、その病理所見を推定することが出来る可能性を追求した。これらのパラメーターの選択においては、欧州血管炎協会（EUVAS）で採択され、また臨床パラメーターとの相関を認められているものとの相同性を念頭におき、選択した。また、これらのパラメーターの選択にあたっては、我が国の腎病理と病理を見る腎臓内科医との合同会議を開催し、協議の上で行い、本研究班の責任において論文にまとめた。

A. 研究目的

MPO-ANCA陽性のMPAに発症する急速進行性糸球体腎炎は特異的な半月体形成をとともなう、病理所見を呈するが、これらの所見のパラメーターの有用性に関しては、共通のものが我が国から発信されておらず、圧倒的にMPAの頻度が高いわが国独自の取り組みが求められていた。また、これらは独自性と同時に、WGの多い欧州の取り

組みや、国内での難治性血管炎班会議での提案との整合性も必要で、今回本班会議で、関係する3施設から集められたRPGN症例のスライドを病理医と臨床腎臓内科医とで検討し、糸球体、間質尿細管、血管のレベルで、特異的パラメーターをEUVASのパラメーターや我が国で以前重松らが提案したものとも比較しつつ選択した。またこれらのパラメーターを生検時の臨床

所見パラメーターとの相関性をしらべることで、その有用性を検討した。

B. 研究方法

1) 病理パラメーターの選択

糸球体、尿細管・間質、血管のそれぞれの病変を活動性、および慢性進行性病変に分けて検討し、本疾患に特異的と考えられる病理パラメーターを選択した。これらの所見は Shigematsu¹⁾らの提唱した、パラメーター群、さらに欧州血管炎協会 (EUVAS) で提唱されている所見群²⁾と比較して、整合性のある所見を選択した。すなわち、腎病理所見パラメーターの活動性病変として、メサンギウム増殖、管内増殖性病変、毛細管壊死、細胞性 (細胞線維性) 半月体形成、ボウマン氏嚢破壊、尿細管炎、尿細管基底膜の破壊、間質では細胞浸潤と毛細管炎所見について、さらに、慢性硬化進行性病変として、全または部分糸球体硬化、線維性半月体形成、虚脱糸球体、尿細管萎縮、間質線維化について検討した。さらに、血管では、弓状動脈、小葉間動脈、細小動脈それぞれに細胞浸潤、壊死性病変、血栓形成、肉芽形成、動脈内膜炎が活動性病変として、また硬化、内腔狭窄が慢性病変としてあげた、これらを糸球体一個毎に検討して、尿細管病変、血管病変もスコア化して表示した (図1)。更に、72症例 (男性40名、女性32名、平均65.4歳) を対象として、これらの所見を検討し、生検時の臨床パラメーターとしての、蛋白尿、血尿、腎機能、ANCA 値、貧

血度、血圧、尿 NAG, 尿 β 2 MG と相関性を検討した。

(研究の倫理面への配慮)

治験研究ではないので、特になし。

C. 結果

1、腎機能低下や蛋白尿量は有意に慢性硬化性病変と関連を示した。一方、血尿は細胞性半月体形成と有意に関連性があり、蛋白尿もそれに続いた。CRP 高値は緩いながら独立した血管炎、尿細管破壊を予測する因子とされた (図2)。MPO-ANCA 値自体はどの病理学的病変とも独立した関連を示さなかった (図3)。以上より、本疾患で腎機能低下以前からの血尿の発現は既に活動性半月体形成を予測できる独立した要因であることが示された。

D. 考察

我が国に多い、MPO-ANCA 関連腎炎血管炎の病態解析にこれらの病理パラメーターが有用な指標と考えられた。また、EUVAS のスコアリングとの比較において、選択されているため、共通のパラメーターで今後議論が成立することが期待される。一方、いくつかのパラメーターは臨床所見の特定のものから予測可能で、生検を行う前に、これらの所見が予見される場合、治療の指標に使うことを考えられる。今後は、これら所見の観察者間の異同率の検討、さらに、予後を予見する病理学的パラメーターの解析が望まれる。

参考文献

1) Shigematsu H, Yamaguchi N, Koyama A. Glomerulointerstitial events in rapidly progressive nephritic syndrome, with special reference to histologic grade and stage on the renal lesions. *Clin Exp Nephrol* 1998;2:330-338

2) Bajema IM, Hagen EC, Hansen BE, Hermans J, Noel LH, Waldherr R, et al. The renal histopathology in systemic vasculitis: an international survey study of inter- and intra-observer agreement. *Nephrol Dial Transplant*. 1996 ;11:1989-95

E. 結論

我が国で多い MPO-ANCA 陽性 RPGN を来す、MPA の腎病理所見の特異的パラメーターの選択は国際間の議論を行う為にも必要であり、今回なされた選択は臨床パラメーターとも相関しており、有用性が期待される。

F. 健康危険情報

特になし

G. 知的所有権の出現登録状況

なし

H. 研究発表

1. 論文発表

(英文論文)

1. Ito-Ihara T, Muso E, Kobayashi S, Uno K, Tamura N, Yamanishi Y, Fukatsu A, Watts R.A, Scott D, Jayne D, Suzuki K, Hashimoto

H: Comparison of diagnostic accuracy of enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) kits for antineutrophil cytoplasmic autoantibodies available in Japan and Europe. *Clinical Exp Rheumatology* (In press)

2. Joh K, Muso E, Shigematsu H, Nose M, Nagata M, Arimura Y, Yumura W, Wada T, Nitta K, Makino H, Taguma Y, Kaneoka H, Suzuki Y, Kobayashi M, Koyama A, Usui J, Ozaki S, Tomino Y, Hashimoto H, Yamagata K: Pathology of ANCA-related vasculitis: Proposal for standardization of pathological diagnosis in Japan. *Clin Exp Nephrol* (In press)

3. 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(12), 1215-1220, 2007

4. Ogawa N, Yano S, Yamane Y, Nishiki M, Yamaguchi T, Tanaka M, Tsukamoto T, Muso E, Sugimoto T: A case of MPO-ANCA positive IgA nephropathy successfully treated with tonsillectomy. *Clin Exp Nephrol*. 11(4), 326-331, 2007

5. Tanaka M, Tsujii T, Komiya T, Iwasaki Y, Sugishita T, Yonemoto S, Tsukamoto T, Fukui S, Takasu A, Muso E: Clinicopathological Influence of Obesity in IgA Nephropathy: Comparative Study

- of 74 Patients Tomino Y (ed): IgA Nephropathy Today. Contrib Nephrol. Basel, Karger, 90-93, 2007
6. Hoshino A, Nagao T, Ito-Ihara T, Ishida-Okawara A, Uno K, Muso E, Nagi-Miura N, Ohno N, Tokunaka K, Naoe S, Hashimoto H, Yasuhara M, Yamamoto K, Suzuki K: Trafficking of QD-conjugated MPO-ANCA in Murine Systemic Vasculitis and Glomerulonephritis model mice. *Microbiol. Immunol* 51(5):551-66, 2007
 7. Hashimoto M, Nogaki F, Oida E, Tanaka M, Ito-Ihara T, Nomura K, Liu N, Muso E, Fukatsu A, Kita T, Ono T: Glomerulonephritis induced by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection that progressed during puerperal period. *Clin Exp Nephrol*. 2007 Mar;11(1):92-6. Epub 2007 Mar 28.
 8. Muso E, M. Mune, N. Yorioka, Y. Nishizawa, T. Hirano, M. Hattori, S. Sugiyama, T. Watanabe, K. Kimura, H. Yokoyama, H. Sato and T. Saito: Beneficial effect of Low-Density Lipoprotein Apheresis (LDL-A) on Refractory Nephrotic Syndrome (NS) due to Focal Glomerulosclerosis (FGS). *Clinical Nephrology* 67(6): 341-344, 2007
 9. Ito-Ihara T, Ono T, Nogaki F, Suyama K, Tanaka M, Yonemoto S, Fukatsu A, Kita T, Suzuki K, Muso E: Clinical Efficacy of Intravenous Immunoglobulin for Patients with MPO-ANCA-Associated Rapidly Progressive Glomerulonephritis. *Nephron Clin Pract.* 102(1):c35-c42, 2006.
 10. Shimosawa M, Liu N, Uemura K, Muso E, Yoshida H, Ono T: Exacerbating mechanisms mediated by LPS-induced activation of coagulation system in IgA nephropathy model mouse HIGA. *Nephrology* 11 A58, 2006.
- (和文論文)
1. 武曾恵理、小野孝彦：IgA腎症に対する抗血小板・抗凝固療法 特集 IgA腎症の最近の進歩腎と透析 64(1)：92-98、2008
 2. 糟野健司、武曾恵理：腎疾患の病態生理：急性腎不全編 1. 腎虚血再灌流障害とレドックス発現腎と透析 63(3)：299-303、2007
 3. 武曾恵理、猪原登志子、古宮俊幸：ANCA関連腎炎に伴う血管病変腎と透析、63(1)：31-34、2007
 4. 武曾恵理：研修医必修 よくある症状 35の鑑別診断チャート 3 2. 血尿 臨床研修プラクティス 4(2)、72-73、2007
 5. 武曾恵理、鈴木進子、中川権史、辻井知美、古宮俊幸、米本智美、塚本達雄、魚瀬優、中村武志、猪原登志子、鈴木和男、宇野賀津子 MPO-ANCA関連腎炎顕微鏡的多発血管炎に合併する悪性疾患症例の解析とINF- α 産生能からの考察 PASKEN JOURNAL 7-11, 2007
 6. 猪原登志子、宇野賀津子、古宮俊幸、辻井知美、田中真理、田原佐知子、塚本達雄、小野孝彦、柳田素子、深津敦司、北徹、鈴木和男、武曾恵理 ANCA関連血管炎にお

ける IL-12,IL-23,IL-18 の動態
Pharma Medica 25(5):181-184, 2007
(英文著書)

1. Tanaka M, Tsujii T, Komiya T, Iwasaki Y, Sugishita T, Yonemoto S, Tsukamoto T, Fukui S, Takasu A, Muso E: Clinicopathological Influence of Obesity in IgA Nephropathy: Comparative Study of 74 Patients Tomino Y (ed): IgA Nephropathy Today. Contrib Nephrol. Basel, Karger, 90-93, 2007
(和文著書)

1. 武曾恵理: X II 生体防御異常が誘発する難知性疾患 53 血管炎の病態と治療 生体防御医学事典 鈴木和男監修 朝倉書店 277-282、2007

2. 学会発表 (国際発表)

1. Eri Muso, Kazuko Uno, Toshiko Ito-Ihara, Toshiyuki Komiya, Tomomi Tsujii, Yukako Iwasaki, Tatsuo Tsukamoto, Kazuo Suzuki: Impaired IFN α production (IFN α -P) with abnormal localization of plasmacytoid dendritic cell in active phase of MPO-ANCA positive polyangiitis with RPGN. *ASN Renal week* Oct. 31-Nov. 5, 2007 (San Francisco, USA)
2. Tatsuo Tsukamoto, Takeshi Sugishita, Yukako Iwasaki, Yuh Tateishi, Toshiyuki Komiya, Fumiko Fukuuchi, Eri Muso: Possible Involvement of Fibroblast Growth Factor Receptor 2 (FGFR2) in Development of Hyperplastic Parathyroid Glands, Together with N-Cadherin, in

Chronic Renal Failure. ASN Renal week
Oct. 31-Nov. 5, 2007(San Francisco, USA)

3. Muso E: Cytokine network in active phase of IgA nephropathy and ANCA-related glomerulonephritis Asian Intergrated Nephrology Forum Aug 3-5, 2007(Thailand)
4. Eri Muso: Impaired biodefense in the active phase of MPO-ANCA positive polyangiitis with RPGN—highly suppressed IFN production with abnormal localization of plasmacytoid dendritic cells. The 5th International Meeting on Human Peroxidases Feb. 20-23, 2007 (Akaroa, New Zealand)

(国内発表)

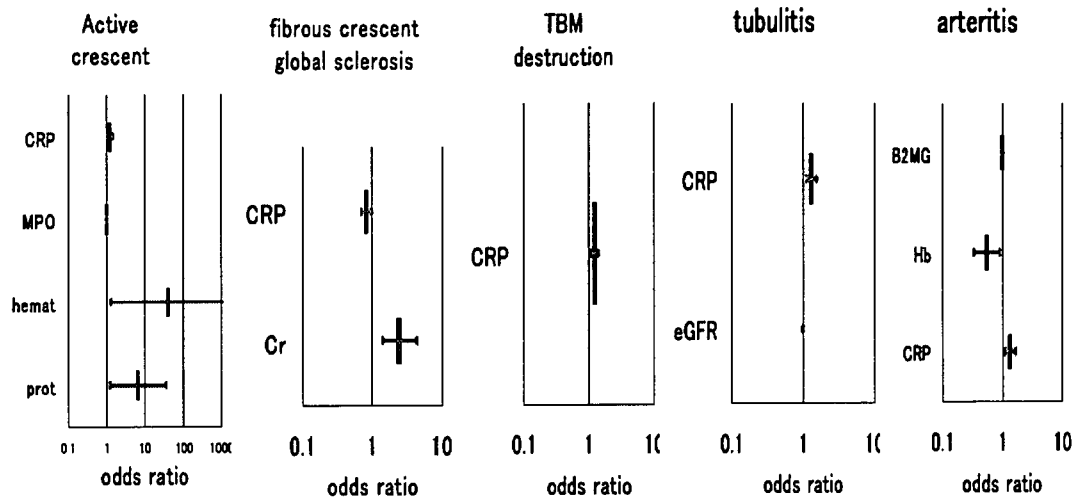
1. 武曾恵理、城謙輔、湯村和子、杉山隆雄、小池健太郎、中里毅: MPO-ANCA 関連血管炎の腎病理所見パラメーターの有用性の検討 厚生労働省科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業 進行性腎障害に関する調査研究平成 19 年度研究業績発表会 2008.1.27 (東京)
2. 武曾恵理: 全身性エリテマトーデスと ANCA 関連血管炎の腎障害 第 25 回関西免疫研究会 2007.11.17 (大阪)
3. 山西裕司, 猪原登志子, 長尾朋和, 小熊麻子, 宇野賀津子, 武曾恵理, 鈴木和男, 岡崎富男: nMPO-ANCA の臨床的有用性の検討 第 13 回 MPO 研究会

- 2007.10.26-27 (広島)
4. 武曾恵理、城謙輔、岩崎由加子、古宮俊幸、猪原登志子、宇野賀津子、湯村和子、小林茂人、橋本博史、鈴木和男：MPO-ANCA 関連血管炎の病態パラメーターとしての腎病理所見の有用性の検討 第 13 回 MPO 研究会 2007.10.26-27 (広島)
 5. 亀岡洋祐、笠間 毅、鈴木哲朗、猪原登志子、武曾恵理、橋本雄之、鈴木和男：MPO リーダーペプチドは MPO 活性制御に関与するか？ 第 13 回 MPO 研究会 2007.10.26-27 (広島)
 6. 宇野賀津子、武曾恵理、猪原登志子、八木克己、藤田哲也、鈴木和男：MPO-ANCA 腎炎のサイトカイン・ケモカイン動態：Bio-plex 法による網羅的解析 第 13 回 MPO 研究会 2007.10.26-27 (広島)
 7. 武曾恵理、鈴木進子、中川権史、辻井知美、古宮俊幸、米本智美、塚本達雄、魚瀬優、中村武志、猪原登志子、宇野賀津子、鈴木和男：MPO-ANCA 関連腎炎顕微鏡的多発血管炎に合併する悪性疾患の症例の解析と IFN α 産生能からの考察 第 37 回日本腎臓学会西部学術大会 2007.10.19-20 (福井)
 8. 武曾恵理、鈴木進子、中川権史、辻井知美、古宮俊幸、米本智美、塚本達雄、魚瀬優、中村武志、猪原登志子、宇野賀津子、鈴木和男：MPO-ANCA 関連腎炎顕微鏡的多発血管炎に合併する悪性疾患の症例の解析と IFN α 産生能からの考察 第 37 回日本腎臓学会西部学術大会 2007.10.19-20 (福井)
 9. 武曾恵理：ANCA 関連血管炎の病理と臨床のトピックス 第 2 回女性腎臓医の会学術講演会 2007.10.13 (東京)
 10. 武曾恵理：MPO-ANCA 陽性顕微鏡的血管炎に伴う急速進行性糸球体腎炎に対する IVIg 治療の有効性のエビデンス確立と機序解明に向けて 炎症制御治療フォーラム 2007.7.13-14 (千葉)
 11. 宇野賀津子、猪原登志子、藤田哲也、鈴木和男、武曾恵理：Bioplex による血漿中サイトカイン・ケモカインの解析：その有用性と問題点 炎症制御治療フォーラム 2007.7.13-14 (千葉)
 12. 小野孝彦、日浅俊介、劉寧、上村和秀、雑賀寛、猪原登志子、武曾恵理、大川原明子、鈴木和男：ANCA 関連腎炎モデル SCG/Kj マウスにおける肺の組織像および血管病変の腎との比較検討 炎症制御治療フォーラム 2007.7.13-14 (千葉)
 13. 武曾恵理、宇野賀津子、猪原登志子、古宮俊幸、鈴木和男：MPO-ANCA 陽性 MPA に伴う RPGN における IFN α 産生能と樹上細胞の関わりと IVIg の影響 第 50 回日本腎臓学会学術総会

2007.5.25～27（浜松）

14. 福内史子、立石悠、古宮俊幸、米本智美、塚本達雄、武曾恵理：
Rituximab 投与により末梢循環不全が著明に改善したクリオグロブリン血管炎による末期慢性腎不全の一例 第 50 回日本腎臓学会学術総会 2007.5.25～27（浜松）
15. 上村和秀、大塚秀隆、下沢真木子、日浅俊介、野垣文昭、武曾恵理、吉田治義、川寄敏祐、小野孝彦：
IgA 腎症モデルマウス（HIGA）への LPS 投与炎症増悪時における酸化ストレスと補体レクチン経路の関与 第 50 回日本腎臓学会学術総会 2007.5.25～27（浜松）

Multiple logistic analysis (by odds ratio) (prediction for the presence of histological parameters)



厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
各個研究報告書

「MPO-ANCA 関連腎炎における肺炎クラミジア菌感染の意義」

研究協力者 田熊淑男（仙台社会保険病院院長）
堀田 修（仙台社会保険病院腎臓疾患研究センター長）
木村朋由（仙台社会保険病院腎臓疾患研究センター医長）
川口武彦（仙台社会保険病院腎臓疾患研究センター医長）

研究要旨

MPO-ANCA関連腎炎の病因は不明であるが、一部患者においてはchlamydia pneumoniae菌感染が本症の発症要因になっている可能性がある。

A. 研究目的

最近 MPO-ANCA 関連腎炎患者において chlamydia pneumoniae(CP)IgM 抗体の陽性頻度が高いことが報告されている。当院においても、CP 感染と ANCA 関連腎炎が同時期に発生した患者が散見されたため、CP 感染と本症との関連性を明らかにしたい。

B. 研究方法

2002～2006 年の間に当院に入院した MPO-ANCA 関連腎炎患者 33 名及び対象として、年齢をほぼマッチさせた IgA 腎症患者 40 名の保存血清にて抗 CP-IgM,IgA,IgG 抗体を測定した。ロジスティック回帰を用いて分析した。

（研究の倫理面への配慮）

C. 結果

MPO-ANCA 群における抗 CP-IgM 抗体陽性率は 13/33 であったのに対し、IgA 腎症群では 3/40 であり、オッズ比 8.18、 $P=0.0096$ と有意差を認めた。CP-IgM,IgA,IgG 各抗体と他の因子との相関をみた処、CP-IgG 抗体と年齢だけが有意であった。

D. 考察

以上のことから、高齢になるに従い、CP 感染リスクは上昇し、一部の MPO-ANCA 関連腎炎患者においては、CP 感染が本症の病因となっている可