

図1 慢性腎臓病の間質内のfibrocyte数

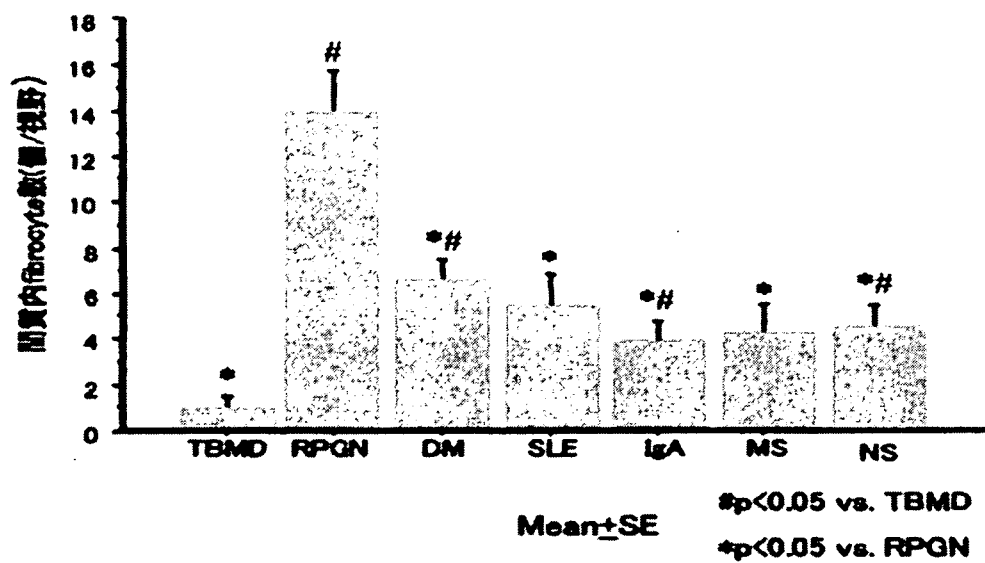


図2 ステロイド治療前後における fibrocyte 数

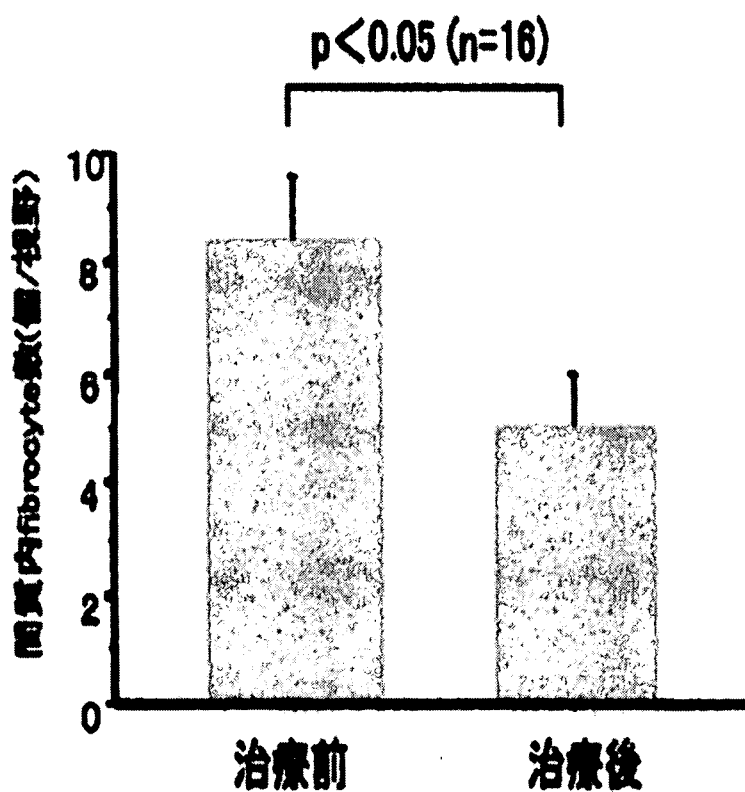


表1 臨床病理学的指標とfibrocyte数の相関

	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

「当科における急速進行性腎炎症例に対するアフェレシス治療の選択  
－施行例 vs 未施行例の比較検討から－」

研究協力者：新田孝作、内田啓子  
東京女子医大第四内科 教授、講師

研究要旨

我が国では、全身性エリテマトーデス以外の急速進行性腎炎(RPGN)に対するアフェレシスの保険適応がなく、海外の前向き検討においても、腎予後及び生命予後に有意差がないという報告が多い。また、本研究班の統計調査の集計でも、血漿交換の併用の有無によって、腎予後や生命予後に有意差はないと報告されている。しかし、実際の臨床の現場では、急速進行性腎炎に対して、アフェレシスが治療法として選択されており、有効であったという症例報告も多い。そこで、当科で最近10年間にRPGNと診断した症例を対象に、治療法の選択としてのアフェレシスの有用性について後向きに検討した。

A. 研究目的

急速進行性腎炎(RPGN)と診断した症例に対するアフェレシス療法の有用性について検討する。

B. 研究方法

1995～2005年の間に、当科でRPGNと診断した41例を対象にした。41症例のうちアフェレシスを行ったのは5例で、ANCA関連腎炎4例、半月体形成性腎炎1例であった。これらの症例において、アフェレシスを選択した時期や理由、併用した治療法、各種臨床パラメーターおよび予後について後ろ向きに検討した。

C. 結果

アフェレシスを選択した症例は5例で約

12%であった。入院中アフェレシスのみ行った症例が1例、ステロイドパルス療法施行後に併用した症例が3例、高用量経口ステロイド薬に併用した症例が1例だった。

アフェレシス治療選択時期は、いずれの症例でも初期治療の効果判定後であった。

アフェレシス治療の選択理由としては、①ステロイド治療に反応不良症例で、②感染徴候や組織所見からステロイド再投与もしくは増量が困難と判断した症例であった。

アフェレシス非選択理由は、①初回のステロイド治療に反応良好な症例、②全身状態が悪い症例であった。

アフェレシス治療前後の各種臨床パラメーターの変化としては、腎機能や抗体価には有意差がなく、尿蛋白量の減少効果を認めた。〈図〉

#### D. 考察

RPGN に対するアフェレシス療法は保険適応が認められておらず、施行頻度は減少傾向にある。海外の臨床試験で、腎予後および生命予後に対して、アフェレシス療法の有効性が疑問視されたことによると推察される。また、当研究班による統計調査でも、腎予後および生命予後に対する有用性は証明されなかった。さらに、当研究班および難治性血管炎の研究班からの診療指針にも、Wegener 肉芽腫症もしくは ANCA 関連血管炎の重症例にのみ、アフェレシスの適応に関する記載がある。

しかし、最近では ANCA 関連血管炎に対して、白血球除去カラムを用いた吸着療法も施行されるようになり、有効例の報告が増加している。我々の施設では、過去 10 年間に RPGN と診断した症例は 41 例で、そのうち 5 例がアフェレシス療法を選択していた。選択症例では、診断直後にアフェレシスを選択した症例はなかった。高用量の経口副腎皮質ステロイド薬を開始し、その治療判定期間を経て、治療効果が低いと思われる症例の追加治療として、アフェレシス治療を選択していた。

アフェレシスを選択しなかった症例は、全身状態が悪くできなかった症例と、初期治療の効果があつた症例も含まれていた。RPGN 症例に対するアフェレシス治療の有用性に関しては、蛋白尿の減少効果のみ認められた。

症例の年齢、基礎疾患および重症度などを考慮しながら、second choice としてのアフェレシス治療の有用性を論議していく必要があると考えられた。

#### E. 結論

アフェレシス前後の比較では、腎機能および自己抗体価には有意差を認めなかったが、蛋白尿は、減少していた。今後、初期治療に反応不良で、診断時蛋白尿が多い症例ではアフェレシス療法の施行が有用である可能性が示唆された。今後もさらなる検討を加えたい。

#### 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

内田啓子:新しい診断と治療の ABC「ANCA 関連血管炎」血液浄化療法、最新医学社 168-174, 2004

##### 2. 学会発表

大橋禎子\*、内田啓子、湯村和子、秋葉隆、新田孝作 「急速進行性腎炎におけるアフェレシス治療の選択 ー施行例 vs 未施行例の比較検討からー」 第 25 回アフェレシス学会、(奈良), 2005

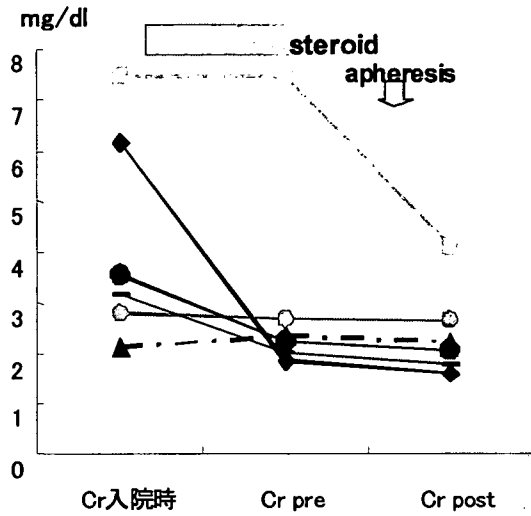
大橋禎子、内田啓子、新田孝作、堀田茂、大野真由子、湯村和子、二瓶宏「半月体形成性腎炎の残存糸球体係蹄における糸球体構成蛋白発現と臨床的因子に関する検討」 第 48 回日本腎臓学会,2005

内田啓子、大橋禎子、鈴木啓子、湯村和子、新田孝作、二瓶宏 「ポドシン short isoform の単離とその細胞内局在」 第 48 回日本腎臓学会 2005

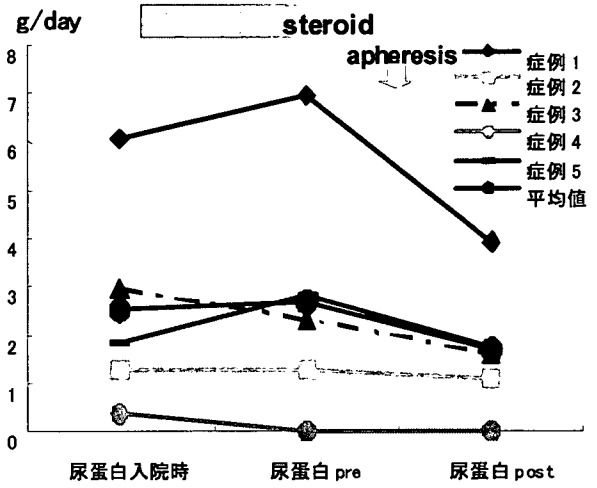
Teiko Ohashi, Keiko Uchida, Mayuko Ohno, Shigeru Horita and Kosaku Nitta, 「Podocin expression predicts clinical prognosis in crescentic glomerulonephritis」 ASN.2005

<図>

### 血漿交換療法前後の比較



<血清 Cr の変化>



<尿蛋白の変化>

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 陽性急速進行性腎炎の臨床病理学的検討」

研究協力者 新田孝作、板橋美津世、湯村和子  
東京女子医科大学第四内科

研究要旨

MPO-ANCA陽性急速進行性腎炎を呈し腎生検を施行した18例について、臨床所見と腎病理所見、腎予後との関連を検討した。その結果、腎生検時の血清クレアチニンが高値であり、腎生検において硬化糸球体率が高いほど、透析に至っていることが分かった。また、病変が腎に限局している腎限局型では全身型や多臓器型に比べ有意にCRPが低値であった。予後については、生存率94%、透析移行例33%、再発は5年後に1例であった。

A. 研究目的

腎生検を施行した MPO-ANCA 関連腎炎患者において、腎組織所見と腎予後、腎外症状、CRP、MPO-ANCA との関連を調べた。また、初期治療、維持療法についても検討した。

B. 研究方法

対象は MPO-ANCA 関連急速進行性腎炎を呈し 1995-2005 年までに腎生検を施行した 18 例である（男性 7 例、女性 8 例）。腎生検時の病理所見、血清クレアチニン、MPO-ANCA、重症度を調べ、腎予後との関連を調べた。また、初期治療、維持療法の内容及び予後、再発率についても検討した。

（研究の倫理面への配慮）

腎生検を施行する時点で、本研究の意義を説明し、匿名化による個人情報保護に関して配慮することを文書で確認した。

C. 結果

【腎生検時臨床所見】平均年齢は  $58.6 \pm 13.9$  歳で 60 代にピークを認め、血清クレアチニン  $4.5\text{mg/dl}$ 、CRP  $7.5\text{mg/dl}$ 、MPO-ANCA  $379 \pm 291\text{EU}$  であった。臨床重症度は  $1.8 \pm 0.89$ 、BVAS  $14.8 \pm 3.2$  であった。腎単独例は 7 例、その他は全身症状合併 7 例、肺病変合併 5 例であった。臨床病型と CRP、MPO-ANCA との関連を調べると、CRP は腎単独型では全身・多臓器型に比し有意に低値であったが、MPO-ANCA と病型には関連はなかった。

【腎生検所見】病理組織では、球状硬化糸球体率が  $39 \pm 28\%$ 、細胞性半月体  $24 \pm 22\%$ 、線維細胞性半月体率  $13 \pm 15\%$ 、間質細胞浸潤は中等度～高度、壊死性血管炎は 4 例に認めた。

【腎予後との関連】病理所見と腎予後を比べると、1 年以内に透析に移行した透析群では、腎生存群に比較し、球状硬化糸球体

率が有意に高かったが、半月体や間質細胞浸潤の程度とは無関係であった。また、透析群では腎生検時の血清クレアチニンが有意に高値であった。

【初期治療と予後】初期治療内容は全例ステロイドを使用しており、パルス（セミパルス含む）施行は11例、プレドニン(PSL)は平均0.76mg/kgBW投与されていた。免疫抑制薬はIVCY1例、CYC内服3例、PEはDFPPを含め4例であった。1ヶ月以内の短期予後は腎機能については、6例が透析に移行し2例がその後離脱した。1ヶ月以内の死亡例はなかった。

【維持療法】維持療法については、平均53±36ヶ月の経過観察期間において、14例がステロイドを内服し、うち12例が2年間継続した。2年後の平均PSL内服量は8.1mgであった。免疫抑制薬の併用はシクロスポリン3例、ミゾリビン3例であった。

【診断後2年間の臨床所見の推移】診断後2年間の尿所見、CRP、MPO-ANCA、血清クレアチニンの推移をみた。透析群、腎生存群で診断時の血尿蛋白尿の程度に有意差はなく、2年後には尿異常はほぼ消失した。CRPは診断後1ヶ月にはほぼ陰性化し、MPO-ANCAは漸減傾向となったが、2例は陰性化しなかった。この観察期間中に再発はなかった。

【予後】2年間に透析移行例は6例（33%）であり、1ヶ月以内4例、1ヶ月-1年以内2例、6年後1例であった。2年生存率は94%で、発症後1年においてCMV感染による死亡が1例あった。再発は1例認め、PSLのみで維持療法を行っていた症例で5年後に再発を認めた。

#### D. 考察およびE. 結論

1、MPO-ANCA陽性急速進行性腎炎において、1年以内に透析に至った例は全体の約33%であり、腎組織にて硬化糸球体率が有意に多かったが、半月体や間質細胞浸潤の程度とは有意差はなかった。

2、透析移行例は、発症時の血清クレアチニンが有意に高かったが、MPO-ANCAやCRPとの間に有意差はなかった。

3、腎単独例に比べ、全身型・多臓器型ではCRPが有意に高値であった。

4、再発例は1例であり、ステロイド単独で維持療法を施行していた。免疫抑制薬併用群に再発はなく、寛解維持に有効である可能性が示唆された。

#### F. 健康危険情報

今回の研究に関し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. W.Yumura, M.Itabashi, A. Ishida-Okawara, K.Tomizawa, J.Yamashita, Y.Kaneshiro, H.Nihe, K.Suzuki: A novel mouse model for MPO-ANCA-associated glomerulonephritis. *Microbiol Immunol* 50: 149-157, 2006

##### 2. 学会発表

1、板橋美津世、湯村和子 ANCA関連腎炎の病理学的検討、日本腎臓学会総会、2006  
2、M. Itabashi, W. Yumura, K. Nitta, The cytokine network in model mouse of MPO-ANCA-associated glomerulonephritis, ASN, 2006

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 $4.7 \pm 2.7$ mg/dl、非アフェレシス群で $4.4 \pm 3.0$ mg/dlであり、CRP値はアフェレシス群で $4.9 \pm 8.3$ mg/dl、非アフェレシス群で $9.3 \pm 9.9$ mg/dlと両群間に有意差はなかった。尿蛋白量は、各々0.38-6.44g/day、0.12-5.58g/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 $368.6 \pm 315.9$  IU/ml、非アフェレシス群で $388.8 \pm 297.0$  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 $0.49 \pm 0.22$ mg/kg/day、非アフェレシス群 $0.63 \pm 0.16$ 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

「抗 GBM 抗体型急速進行性糸球体腎炎の臨床像の検討」

分担研究者

槇野博史

岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 腎・免疫・内分泌代謝内科学 教授

研究協力者

杉山 齊 同 助手

前島洋平 同 助手

佐田憲映 同 医員

研究要旨

抗GBM抗体型急速進行性糸球体腎炎はRPGNを来す疾患群の中でも特に激烈な経過をとり急速に乏尿を来して不可逆性の腎不全に至る予後不良な疾患であるが、わが国における本疾患臨床像の詳細は必ずしも明らかでない。最近当科において経験した本疾患4例の臨床像を解析することによりその特徴を明らかにした。4症例の平均年齢は67才、全例男性であった。治療開始時（紹介受診時）の検査所見平均値は抗GBM抗体価242 EU、血清Cr 7.1 mg/dL、CRP 15.9 mg/dLであり著明な腎機能低下および炎症反応高値を認めた。治療は全例パルスを含むステロイド療法、血漿交換療法を行ったが3例は維持透析に移行した。透析療法を回避し得た1例は血漿交換開始時の血清Cr 4.4 であり最も低値であった。合併症として胆道系酵素上昇を2例、腎盂腫瘍・腎細胞癌をそれぞれ1例に認めたが、経過中肺胞出血の合併はみられなかった。欧米では若年者にも発症することがあり肺胞出血を合併するGoodpasture症候群の頻度が高いが、当科症例は高齢者で肺胞出血を伴わず欧米との疾患構成の差違の存在が示唆された。血清Cr 6 mg/dL以下の早期に血漿交換を開始した1例のみが透析を回避し得たことから血漿交換の開始時期が腎機能予後を規定する可能性が示唆された。

A. 研究目的

抗糸球体基底膜（GBM）抗体型急速進行性糸球体腎炎は RPGN を来す疾患群の中でも特に激烈な経過をとり急速に乏尿を来して不可逆性の腎不全に至る予後不良な疾患である。比較的稀な疾患であるため、わが国における本疾患臨床像の詳細は必ずしも明らかでない。

B. 研究方法

最近当科において経験した抗 GBM 抗体型急速進行性糸球体腎炎 4 症例の臨床像を解析することによりその特徴を明らかにした。

尚、研究の倫理面への配慮として解析は個人を特定し得ない匿名化（症例番号）で

評価した。

### C. 結果

抗 GBM 抗体型急速進行性糸球体腎炎 4 症例の臨床像のまとめを表に示す。

平均年齢は 67 才、全例男性であり若年者の発症はみられなかった。治療開始時（紹介受診時）の検査所見平均値は抗 GBM 抗体価 242 EU、血清 Cr 7.1 mg/dL、CRP 15.9 mg/dL であり著明な腎機能低下および炎症反応高値を認めた。治療は全例パルスを含むステロイド療法、血漿交換療法を行ったが 3 例は維持透析に移行した。透析療法を回避し得た 1 例は血漿交換開始時の血清 Cr 4.4 であり最も低値であった。合併症として胆道系酵素上昇を 2 例、腎盂腫瘍・腎細胞癌をそれぞれ 1 例に認めたが、経過中に肺胞出血の合併は認められなかった。

### D. 考察

抗 GBM 抗体型急速進行性糸球体腎炎は肺胞出血を伴う Goodpasture 症候群と腎限局の抗 GBM 抗体型 RPGN に分類される。比較的稀な疾患であり、急速進行性腎炎症候群の診療指針（日腎会誌 44:55-82;2002）によると前者が 1.5%、後者が 5.0%であり RPGN 全体の 6.5%を占める。欧米では若年者の発症が多く、また肺胞出血合併の Goodpasture 症候群の割合が高いが、当科症例は全例高齢発症で腎限局型であり欧米との疾患構成の差違の存在が示唆された。血清 Cr 6 mg/dL 以下の早期に血漿交換を開始した 1 例のみが透析を回避し得たことから、血漿交換による治療の開始時期が腎機能予後を規定する可能性が示唆された。

### E. 結論

当科で最近経験した抗 GBM 抗体型急速進行性糸球体腎炎症例の臨床像の検討を行った。欧米の報告と異なり全例高齢発症で、腎限局型を呈していた。発症早期に血漿交換を開始した 1 例のみが透析導入を回避し得た。

### F. 健康危険情報

特記事項なし

### G. 知的所有権の出願登録状況

なし

### H. 研究発表

#### 1. 論文発表

槇野博史、長田道夫：診断・画像診断 ループス腎炎の新しい病理診断基準. Annual Review 腎臓 2005 49-56;2005

槇野博史：【変わりゆく膠原病診療 最新治療の光と影】 膠原病診療における最新のトピックス ループス腎炎の ISN/RPS 改定分類. 内科 95(3):421-426;2005

佐田憲映、槇野博史：【膠原病とその周辺疾患にみられる血管病変 その病態と治療】 全身性エリテマトーデスにみられる血管病変. リウマチ科 34(1):35-39;2005

佐田憲映、山崎康司、槇野博史：【腎疾患の発症・進展機構に基づいた治療戦略】 ループス腎炎の新しい分類. Molecular Medicine 42(5):507-512; 2005

槇野博史、佐田憲映、山崎康司：医学と医療の最前線 ループス腎炎の分類改定(解

説). 日内会誌 93(12):2662-2669;2004

長田道夫、榎野博史、秋草文四郎、今井裕一、北村博司、重松秀一、杉崎徹三、城謙輔、田口尚、中野正明、中林公正、横山仁、山口裕：ループス腎炎病理診断の新しい分類—ISN/RPS2003年改訂分類の要点と診断マニュアル—日本腎臓学会 ISN・ループス腎炎 WHO 分類改訂委員会. 日腎会誌 46(5):383-395;2004

杉山 斉、山崎康司、榎野博史：ループス腎炎の予後決定因子. 成人病と生活習慣病 34(6):845-849;2004

丸山美江、山崎康司、榎野博史：ステロイド療法の実際 腎疾患におけるステロイドの使用法. 臨牀と研究 81(5):762-766;2004

佐田憲映、山崎康司、榎野博史：【リウマチ・膠原病にみられる腎病変の病態と治療】ループス腎炎の病態と治療. リウマチ科 31(3):227-233;2004

佐田憲映、山崎康司、榎野博史：【血管炎をきたす疾患の鑑別診断と治療】腎血管炎をきたす疾患(解説/特集). リウマチ科 31(5):434-439;2004

佐田憲映、山崎康司、榎野博史：改訂されたループス腎炎 WHO 分類(解説). リウマチ科 31(6):612-619;2004

Tsukinoki T, Sugiyama H, Sunami R, Kobayashi M, Onoda T, Maeshima Y, Yamasaki Y, Makino H: Mesangial cell Fas ligand:

Upregulation in human lupus nephritis and NF- $\kappa$ B-mediated expression in cultured human mesangial cells. Clin Exp Nephrol 8:196-205;2004

Akagi S, Ichikawa H, Suzuki J, Makino H: Systemic lupus erythematosus associated with cytomegalovirus infection. Scand J Rheumatol 33:58-59;2004

## 2. 学会発表

榎野博史：教育講演 ループス腎炎の改訂分類. 日本リウマチ学会総会(岡山) 2004

榎野博史：大会長講演 腎障害と全身性疾患. 日本腎臓学会西部学術大会(岡山) 2004

佐田憲映、山崎康司、丸山美江、前島洋平、杉山 斉、榎野博史：慢性期全身性エリテマトーデス患者における高血圧の検討. 日本腎臓学会学術総会(宇都宮) 2004

丸山美江、山崎康司、佐田憲映、前島洋平、杉山 斉、榎野博史：タクロリムスが著効した膜性ループス腎炎の一例. 日本腎臓学会西部学術大会(岡山) 2004

木野村賢、山崎康司、佐田憲映、丸山美江、前島洋平、杉山 斉、榎野博史：強皮症の経過中に膜性腎炎と半月体形成性糸球体腎炎を合併した一症例. 日本腎臓学会西部学術大会(岡山) 2004

浅田麻紀、杉山 斉、佐藤千景、丸井幸之助、菊本陽子、中尾一志、中村好男、前島洋平、山崎康司、榎野博史：抗 DNA 抗体高

値のループス腎炎再燃例に免疫吸着療法が有効であった1例. 日本内科学会中国地方会 (米子) 2004

杉山 斉、浅田麻紀、佐藤千景、福岡晃輔、木原隆司、中尾一志、山崎康司、槇野博史：免疫吸着療法による抗 DNA 抗体除去が有効であったループス腎炎再燃例. 日本透析医学会総会 (横浜) 2005

佐田憲映、山崎康司、一瀬邦弘、丸山美江、前島洋平、杉山 斉、槇野博史：慢性期全身性エリテマトーデス患者におけるインスリン抵抗性に関する患者対照研究. 日本腎臓学会学術総会 (横浜) 2005

佐藤千景、杉山 斉、高取優二、中尾一志、前島洋平、河島昌典、中村好男、金澤 潔、槇野博史：発症早期からの血漿交換により改善した抗GBM抗体型急速進行性糸球体腎炎の1例. 日本内科学会中国地方会 (山口) 2005

Sada K, Yamasaki Y, Maeshima Y, Sugiyama H, Makino H: Insulin resistance in outpatients with systemic lupus erythematosus is closely associated with adiponectin resistance and hypertension. 3<sup>rd</sup> World Congress of Nephrology (Singapore) 2005

表. 抗GBM抗体型急速進行性糸球体腎炎の臨床像

症例	年齢	性	抗GBM 抗体 (EU)	治療前 Cr (mg/dl)	PE 開始時 Cr	CRP (mg/dl)	肺胞 出血	合併症	PE	免疫 抑制剤	HD
1	74歳	男	300 以上	6.8	6.2	14.5	(-)	胆道系酵 素上昇	PE2回 DFPP 6回	MPulse PSL60	維持
2	71歳	男	209	3.4	8.1	11.4	(-)	腎盂腫瘍	PE5回 DFPP 1回	MPulse PSL60 CY	維持
3	51歳	男	160	13.7	13.0	20.0	(-)	腎細胞癌	PE8回	MPulse PSL60	維持
4	72歳	男	300 以上	4.3	4.4	17.8	(-)	胆道系酵 素上昇 肺炎	PE5回 DFPP 4回	MPulse PSL30 CY	なし
平均	67歳	-	242	7.1	7.9	15.9	-	-	-	-	-

PE:全血漿交換 DFPP:二重濾過血漿交換 MPulse:Methylprednisolone pulse CY:cyclophosphamide

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 関連血管炎患者における動脈硬化の検討」

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 杉山 斉 (同上講師)  
佐田憲映 (同上助手)

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。

今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、年齢をマッチさせた RA・SLE・慢性腎臓病患者と比較検討したので報告する。

B. 研究方法

50 歳以上で 1 年以上の治療歴のある MPO-ANCA 関連血管炎患者を対象とし、年齢をマッチさせた RA 患者、SLE 患者、慢性腎臓病患者 (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の比較検討を行い、MPA 患者ではさらに腎機能や活動性などの疾患関連因子について動脈硬化との関連を検討した。

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 ± 171.9cm/s, RA 1751.2 ± 78.7cm/s, SLE 1664.1 ± 127.7cm/s, CRF 1815.1 ± 163.4cm/s と全体に高値であったが MPA 患者では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 > 2000cm/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で特に 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。その危険因子として疾患活動性などの関連の可能性も示唆された。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

平成18年6月日本腎臓学会発表

#### 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

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

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  
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  $70.7 \pm 2.6$  才、寛解期群  $69.3 \pm 2.6$  才であった。各群での PWV は発症期  $1677 \pm 195$ 、寛解期  $2506 \pm 196$  (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 陽性顕微鏡的多発血管炎に伴う急速進行性糸球体腎炎のIVIg 治療有効性のエビデンスの確立と効果発現機序における IFN $\alpha$  の関与の検討」

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：

宇野賀津子 ルイ・パストゥール医学研究センター 基礎研究部室長  
古宮俊幸、猪原登志子 財団法人田附興風会北野病院医学研究所・腎臓内科  
尾松芳樹 京都大学再生医学研究所生体システム制御学分野  
鈴木和男 国立感染症研究所生物活性物質部  
MPO-ANCA 関連MPAに伴うRPGNへのIVIg療法の効果に対する二重盲検調査班

研究要旨

高齢者に多い MPO-ANCA 陽性の顕微鏡的多発血管炎 (MPA) に発症する急速進行性糸球体腎炎は重篤度がたかく、大量ステロイドなどの免疫抑制剤をその治療に用いるが、しばしば致命的な感染症を来し治療困難に陥る。これに対し、治療初期に大量の免疫グロブリン治療 (IVIg) を行い、その免疫修飾能により、容易に寛解に持ち込むことが可能となり、その有効性を報告してきた。これについて、単独療法の効果を中心に報告したが、その後、この有効性の臨床的エビデンスを得るため、現在多施設によるプラセボ対象二重盲検試験を施行中であり、2006年9月に目標症例数24症例を上回る25症例の登録が済み、現在その後の治療経過の追跡中である。さらにその有効性の発現機序について、免疫学的倍系とその修飾能を生体防御に深くかかわる IFN $\alpha$  産生能から観察し、急性期の有意な産生能の低下とそのIVIg療法による一部症例での回復をみとめた。これには IFN $\alpha$  産生を主に担う末梢血中の樹上細胞 (dendritic cell:DC) のなかの plasmacytoid DC (pDC) と myeloidDC(mDC) の関与が伺え、その視点からの検索を開始した。

I. 臨床治験：MPO-ANCA 陽性 MPA にと  
もなう RPGN 患者を対象とした経静脈的免  
疫グロブリン大量療法 (IVIg) の有効性に  
関する前期第 II 相探索試験。

A. 研究目的

MPO-ANCA 陽性の MPA に発症する急速進  
行性糸球体腎炎は発症後急速に腎機能が低  
下するとともに血管炎に伴う腎外の全身兆

候が発現することにより重篤な経過をたど  
る疾患であり、治療には初期から大量ステ  
ロイド療法を含む強力な免疫抑制療法が必要  
となる。本邦の MPA の発症率は一部の報  
告で、100万人に14.5人と比較的すくない  
が、年齢が60歳以上になると、その約3倍  
の発症率となる (藤元 CJASN 2006)。腎  
臓を巻き込む微小血管炎の中でも Wegener