

急性期川崎病に対する超大量単回免疫グロブリン療法の酸化ストレス抑制効果 —特に carbon monoxide への影響について—

研究分担者 佐地勉 東邦大学医療センター大森病院小児 教授

（研究協力者：盛田俊介 同 臨床検査、教授）

（研究協力者：高月晋一、同 小児科 助教）

研究要旨：

A. 研究目的

炎症性血管炎である急性期川崎病の治療薬、静注用免疫グロブリン（IVIG）の酸化ストレスに与える効果を検討し、さらに IVIG 不応例における動態を明らかにする。

B. 研究方法

患者 WBC、C-reactive protein(CRP)、および血中 CO 濃度を IVIG 開始前および終了後 2 ないし 4 日後に測定した。酸化ストレスの指標として、血中 Hemeoxygenase-1 を IVIG 反応群と IVIG 不応群と比較した。血中 CO 測定には TRIllyzer™ mBA-3000(株式会社タイヨウ、大阪)を使用し、Bleman Colison らの方法にて実施した。データは全て平均±標準誤差で表記した。Student's unpaired t 検定を使用して 2 群間の比較を行い、 $p < 0.05$ を統計学的有意差有とした。

C. 研究結果

初回 IVIG 反応例は、男児 33 症例、女児 16 症例の 49 症例、不応例は男児 13 症例、女児 18 症例の 31 症例である。年齢、性、WBC、TB、は、両群間、IVIG 療法前後共に有意差を認めなかった。IVIG 療法前 CRP は、反応例 $3.02 \pm 1.65 \text{mg/dl}$ ($n=49$)、不応例

$7.85 \pm 4.01 \text{mg/dl}$ ($n=31$)、 $p=0.00015$ であった。また CO 濃度は、反応例 $309 \pm 21 \text{ppm}$ ($n=49$)、不応例 $352 \pm 38 \text{ppm}$ ($n=31$)、 $p=0.0117$ であり、CRP 値、CO 濃度ともに、不応例は反応例に比較して有意に高値であった。次に IVIG 療法前後の CRP 値の変動は、反応例前 $3.02 \pm 1.65 \text{mg/dl}$ ($n=49$)、反応例後 $0.53 \pm 0.38 \text{mg/dl}$ ($n=49$)、 $p=0.0007$ 、不応例前 $7.85 \pm 4.01 \text{mg/dl}$ ($n=31$)、不応例後 $3.58 \pm 2.87 \text{mg/dl}$ ($n=31$)、 $p=0.0367$ であり、反応例、不応例ともに IVIG 療法により有意に低下したが、不応例の後値は反応例の前値より高値を呈していた。

一方、IVIG 療法前後の CO 濃度は、反応例前 $309 \pm 21 \text{ppm}$ ($n=49$)、反応例後 $247 \pm 19 \text{ppm}$ ($n=49$)であり、反応例では IVIG 療法後の CO 濃度に有意 ($p=0.0158$) な低下を認めた。しかし不応例では、IVIG 療法前 $352 \pm 38 \text{ppm}$ ($n=31$)、IVIG 療法後 $411 \pm 53 \text{ppm}$ ($n=31$)となり、CO 濃度は有意な低下は認められず、むしろ増加傾向を示した。

D. 考案

川崎病の病態の主座は全身の中小動脈の

血管炎であり、単球/マクロファージでの転写因子 nuclear factor kappa B(NFκ-B)の活性化を介した tumor necrosis factor alpha(TNF-α), interleukin(IL)-1,IL-6 などの炎症性サイトカインによる接着因子の発現増強と、単球の接着が関与していることが示されている。生体内でヘムオキシゲナーゼ (heme oxygenase : HO)は heme 蛋白の補欠分子族である protoheme を基質として heme と等モルの CO と還元鉄(Fe²⁺)、ビリベルジンを生成する酵素であり、これらの生成物質は多彩な生理作用を持つ。CO は IL-10 などを通じて抗炎症作用を発揮する。HO-1 は誘導型で酸化ストレス、サイトカインなどの多彩な刺激でその活性が誘導され、生体の恒常性を保つ役割を担っている。

E. 結論

IVIG 療法前後の血中 CO 濃度の動態を測定により、反応性の予測が可能である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Muro T, Maruyama Y, Onishi K, Saze M, Pkada E, Matsuura H, Saji T: Mimicking Kawasaki disease in burned children: Report of four cases. *Burns*. In press
2. Onouchi Y, Gunji T, Burns JC, Shimizu C, Newburger W, Yashiro M, Nakamura Y, Yanagawa H, Wakui K, Fukushima Y, Kishi F, Hamamoto K, Terai M, Sato Y, Ouchi K, Saji T, Nariai A, Kaburagi Y, Yoshikawa T, Suzuki K, Tanaka T, Nagai T, Cho H, Fujino A, Sekine A, Nakamichi R, Tsunoda T,

Kawasaki T, Nakamura Y, Hata A: ITPKC functional polymorphism associated with Kawasaki disease susceptibility and formation of coronary artery aneurysms. *Nature Genetics*. 40(1):35-42, 2008

2. 学会発表

1. 佐地勉、菌部友良、濱岡建城、萩野廣太、大田八千雄、大島美保、長谷山圭司、大久保淳、梶野真弓、監物靖、高月晋一、秋元かつみ、松原知代、今川智之、石井正浩、喜瀬広亮、渡部綾佳、廣野恵一、吉林宗夫、白石泰資、市山高志、岸本小百合、城尾邦隆、宗内淳：川崎病の急性期治療としての Infiximab の安全性と有効性—3 回のアンケート調査の結果から—。第 28 回日本川崎病研究会。2008.10、札幌
2. 大原関利章、横内幸、若山恵、伊原文恵、山田仁美、佐地勉、直江史郎、高橋啓：川崎病動脈炎モデルにおける抗 TNF-α 療法の血管炎抑制効果の検討。第 28 回日本川崎病研究会。2008.10、札幌
3. 原田涼子、内野由美子、鳥羽崇仁、佐藤真理、松裏裕行、小原明、佐地勉、陳怡如、関東裕美：大量免疫グロブリン療法が奏功した全身性重症 TEN 型薬疹の男児例。第 561 回日本小児科学会東京都地方会講話会。2008.12、東京
4. 小林徹、佐地勉、森川昭廣、市田落子、小川俊一、中村哲也、野村裕一、竹内一夫、三浦大、荒川浩一：川崎病に対する新規治療法を開発するための多施設共同無作為比較試験 (RAISE

study) .第 35 回日本小児臨床薬理学会
学術集会.2008.12、東京

5. 佐地勉:急性期川崎病・治療の再考—
IVIG 不応例への対応—.第 1 回岐阜免
疫・感染・川崎病研究会.2008.5、岐阜
6. 佐地勉:急性期川崎病の難治例・IVIG
不応例に対する新規治療選択.第 11 回
みなど川崎病研究会.東京、2008.6

H. 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（創薬基盤推進研究事業：政策創薬総合研究）
分担研究報告書

欧州・米国リウマチ学会の血管炎の基準改定のための国際会議に出席して

研究分担者 小林茂人 順天堂大学医学部附属 順天堂越谷病院 先任准教授
研究代表者 鈴木和男 千葉大学大学院医学研究院免疫発生学・炎症制御学 教授
研究分担者 藤元昭一 宮崎大学医学部内科学講座 准教授

研究要旨

欧州・米国リウマチ学会による血管炎の概念・定義・分類・診断基準を見直し、新しい定義・基準を作成する国際会議に参加した。さまざまな作業が行われ、問題点が挙げられ、現行の ACR, CHCC 基準に対する改訂案が提唱された。また、血管炎の分類に関して階層性のアプローチが行われた。今後、今回提示された案に対する検証作業が国際的に開始される予定である。

A. 研究目的

EULAR/ACR(欧州・米国リウマチ学会)にて、血管炎の概念・定義・分類基準・診断基準の改定作業が行われた。鈴木和男と小林茂人が **sterring group** のメンバーに選ばれ、藤元昭一が許可を得て参加した。この国際会議に参加し実際の作業に関与した。血管炎の定義・分類などの問題点を再確認した。国際会議で掲げられた会議の目的は、1)疑問点や問題点を確認すること、2)エビデンスを注意深く評価、確認すること、3)分類基準のシステムを提案すること、4)検証のための研究計画を作成することである。

B. 研究方法

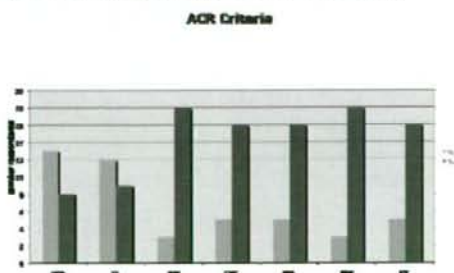
国際会議は2008年3月3-4日と12月1-2日にスイス、チューリッヒの EULAR House で行われた（主任研究者:Richard Watts, Raashid Luqmani）。計33名の研究者が参加した。

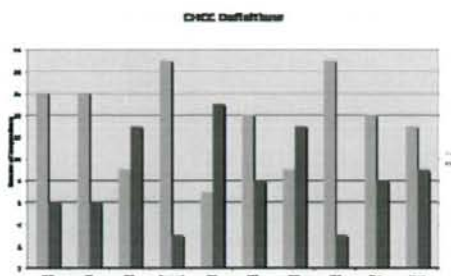
メールによるアンケート、Evidence の検

索、会議にて問題点を確認および多数決で議案を採択した。

C. 研究結果

1)第一回の会議の前にアンケートが行われ、論議すべき問題点が集計された。2)ACR 分類・CHCC 基準のよい点・悪い点について、各疾患について改訂の必要性についてアンケートが行われた。結果は、ACR および CHCC 両者とも大型血管炎の基準に対する改訂必要の希望者は多くなかったが、中小血管炎の基準に対する改訂希望が多かった（図1：ACR と CHCC の各血管炎の基準の賛成者数:左青、反対者数:右赤）。





3) アンケートに基づき、ACR 分類基準と CHCC 基準について各疾患の基準の改定作業が行われた (図 2: 数疾患について提示)。

Giant Cell Arteritis

ACR Criteria: 3/5

- Age > 50 years
- New headache
- Temporal artery abnormality
- Increase ESR
- Abnormal artery biopsy

Potential change

- Remove age
- Add aortitis
- Add CRP
- Include PMR
- Include imaging

Takayasu

ACR criteria: 3/5

- Age < 40 years old
- Claudication of extremities
- Decreased brachial arterial pulse
- BP differences > 10 mmHg
- Bruit over subclavian arteries or aorta
- Arteriogram abnormality

Potential change

- Remove age
- Include ESR/CRP
- Include imaging

Polyarteritis nodosa

10 ACR criteria

- Weight loss
- Livedo reticularis
- Testicular pain or tenderness
- Myalgias, weakness, or leg tenderness
- Mononeuropathy or polyneuropathy
- Diastolic BP > 90mmHg
- Elevated blood urea or creatinine
- Hepatitis B virus
- Arteriographic abnormality
- Biopsy of small or medium sized artery containing PMN

Potential change

- ANCA negative
- No glomerulonephritis
- HBV indicates secondary
- Recognise overlaps with MPA

Revised Definition Microscopic polyangiitis

CHCC

- Necrotizing vasculitis, with few or no immune deposits, affecting small vessels (i.e. capillaries, venules, or arterioles). Necrotizing arteritis involving small and medium sized arteries may be present. Necrotizing glomerulonephritis is very common. Pulmonary capillaritis often occurs.

Suggested EULAR/ACR

- Necrotizing *non-granulomatous* vasculitis, with few or no immune deposits, affecting small vessels (i.e. capillaries, venules, or arterioles). Necrotizing arteritis involving small and medium sized arteries may be present. Necrotizing glomerulonephritis is very common. Pulmonary capillaritis often occurs. **Usually associated with ANCA.**

Revised Definition Wegener's

CHCC

- Granulomatous inflammation involving the respiratory tract, and necrotizing vasculitis affecting small to medium-sized vessels (e.g. capillaries, venules, arterioles, and arteries). Necrotizing glomerulonephritis is common.

Suggested EULAR/ACR

- Granulomatous inflammation involving the respiratory tract, and necrotizing vasculitis affecting small to medium-sized vessels (e.g. capillaries, venules, arterioles, and arteries). *Necrotizing glomerulonephritis is common. Typically associated with the presence of ANCA*

Revised Definition Churg Strauss

CHCC

- Eosinophil-rich and granulomatous inflammation involving the respiratory tract, necrotizing vasculitis affecting small to medium-sized vessels, and associated with asthma and eosinophilia.

Suggested EULAR/ACR

- Eosinophil-rich and granulomatous inflammation involving the respiratory tract, necrotizing vasculitis affecting small to medium-sized vessels, and associated with asthma and eosinophilia. **May be associated with ANCA.**

4) 疾患名の変更に関する提案が行われた。これは Wegener がナチスに関与したという推定に基づくことである。このような事

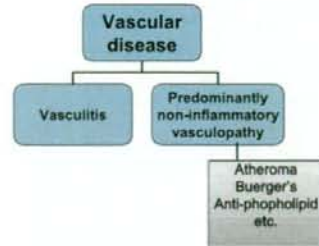
例は、「ライター症候群」が「reactive arthritis」の呼称の変更が行われたことと同じ理由に基づく。実際の結論は、現行の疾患名の変更は行わないこと、Wegenerについては事実の調査を継続すること、コメントを記載することの結論になった。

第1回の会議で議論されたさまざまな問題点について、血管炎の分類方法に関して重要な概念が確認された。1)症候群やサブグループに対しては、可能な限り病態生理学的の観点からの階層制で表現する。2)症候群と一次性/二次性血管炎との間でのオーバーラップについては、症候群が一次性か二次性血管炎か、関連性の深い選択肢に分類される。3)診断の信頼性をその状態において **Definite, Probable, Possible** の段階に定義する。個々の症例では診断の信頼性がより確実な方向に変化する。4)小児の血管炎、血管炎の類似疾患、非炎症性血管障害も分類上考慮する。これらの基本方針に基づき、今後 **prospective** に、定義・概念、分類基準、階層制など血管炎の個々の症例を対象に検証を行う予定である。

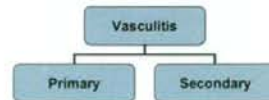
階層制の図の例を示す(図3)。



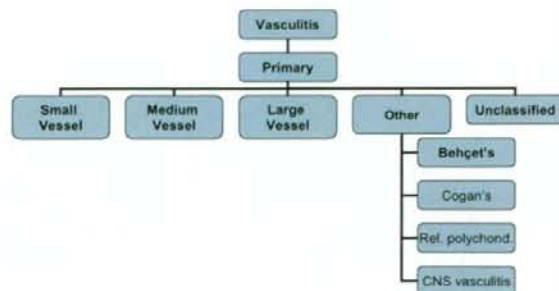
Vasculitis Classification Draft Schemas



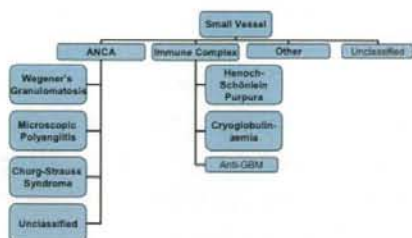
Vasculitis Classification Draft Schemas



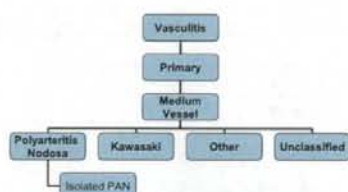
Primary Vasculitis



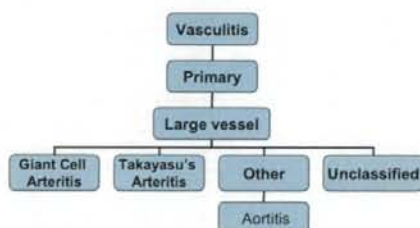
Small Vessel Vasculitis



Medium Vessel Vasculitis



Large Vessel Vasculitis



Hasimoto H, Nojima H. Focused microarray analysis of peripheral mononuclear blood cells from Churg-Strauss syndrome patients. *DNA Research* 2008 15(2):103-14.

2. Mamegano K, Kuroki K, Miyashita R, Kusaoi K, Kobayashi S, Matsuta K, Maenaka K, Colonna M, Ozaki S, Hashimoto H, Takasaki T, Tokunaga K, Tsuchiya N Association of LILRA2 (IL1LIR7) splice site polymorphism with systemic lupus erythematosus and microscopic polyangiitis. *Genes and Immunity* 2008, 1-10, Feb7 {Epub ahead of print},2008,9:214-223.
3. Seta N, Tajima M, Kobayashi S, Kawakami Y, Hashimoto H, Kuwana K. Autoreactive T cell responses to myeloperoxidase in patients with antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis and healthy individuals. *Mod Rheumatol* 2008;18(6):593-600.
4. Watts RA, Scoydt DG, Jayne DR, Ito-Ihara T, Muso E, Fujimoto S, Harabuchi Y, Kobayashi S, Suzuki K, Hashimoto H. Renal vasculitis in Japan and the UK-are there differences in epidemiology and clonical phenotype? *Nephrol Dial Transplant* 2008, 23(12):3928-31.
5. Kobayashi S, Ito A, Okuzaki D, Onda H, Yabuta N, Nagamori I, Suzuki K, Hashimoto H, Nojima H.
Expression profiling of PBMC-based diagnostic gene markers isolated from vasculitis patients. *DNA Res* 2008;15(4):253-65.
6. Ito-Ihara T, Muso E, Kobayashi S, Uno K, Tamura N, Yamanishi Y, Fukatsu A, Watts RA, Scott DGI, Jayne DRW Suzuki K, Hashimoto H. A comparative study of the diagnostic accuracy

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1 論文発表

1. Tougan T, Oda A, Okuzaki D, Kobayashi S.

of ELISA systems for the detection of anti-neutrophil cytoplasm antibodies available in Japan and Europe. Clin Exp Rheumatol. 2008;26:1027-1033.

2. 学会発表

国際会議

1. Kobayashi S: Outpatient diagnosis and management of vasculitis、Rheumatology Minisymposium.PB403

Queen Mary Hospital, The University of Hong Kong, June 6th, 2008

2. Kobayashi S. ANCA-associated vasculitides: results of Japan-UK study in recent 3 years and plans in very near future. International Conference Regulation of Inflammatory Diseases-Vasculitis and Asthma -2008 in Chiba, Jan 18-19,2008, Chiba University of Medicine, Chiba.

3. Kobayashi S. ANCA-associated vasculitides: results of Japan-UK study in recent 3 years and plans in very near future. International Conference Regulation of Inflammatory Diseases-Vasculitis and Asthma -2008 in Chiba, Jan 18-19,2008, Chiba University of Medicine, Chiba.

4. Kobayashi S, Suzuki K, Fujimoto. Development of EULAR/ACR endorsed points of consideration in the diagnosis, definition and classification of

systemic vasculitis (by Watts R, Luqumani R). EULAR House, Zurich, March 3-4th, 2008.

5. Kobayashi S, Suzuki K, Fujimoto. Development of EULAR/ACR endorsed points of consideration in the diagnosis, definition and classification of systemic vasculitis (by Watts R, Luqumani R). EULAR House, Zurich, Dec 1st-2nd, 2008.

国内会議

1. 小林茂人、大型血管炎に関する問題提起、「大型血管炎をもう一度考える」、ラウンドテーブルディスカッション、第14回MPO研究会、10月25日、東邦大学医療センター大橋病院、2008年

2. 小林茂人 血管炎症候群、内科一病理の医療連携：内科（膠原病内科）の立場から、第54回日本病理学会秋期特別総会ワークショップ「血管炎研究の最前線」、平成20年11月20日、松山市総合コミュニティーセンター、日本病理学会会誌、97(2): 22, 2008.

H. 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

糸球体腎炎と無菌性心内膜炎を合併する PR3-ANCA 関連血管炎

研究分担者 今井圓裕 大阪大学大学院医学系研究科老年・腎臓内科学 准教授

研究要旨： ANCA 関連血管炎は通常細小動脈を中心におこり、糸球体、肺毛細血管がその傷害の中心となる。最近、われわれは PR3-ANCA 関連血管炎の合併症として、糸球体腎炎に無菌性心内膜炎を示した症例を 2 例経験した。このため、ANCA 関連腎炎に無菌性心内膜炎を合併する症例について文献的考察を行った。これまで我々の 2 症例を含めて 15 例が報告されている。これらの症例に共通して認められるのは発熱、全身倦怠感、体重減少、血尿、腎機能低下、貧血、皮下出血などに加えて、大動脈弁の障害が主に認められることと、PR3-ANCA が全例陽性であるが、MPO-ANCA は全例陰性であることである。細菌性心内膜炎で ANCA 抗体陽性となる症例があるが、治療法が異なるため、鑑別診断は慎重に行うことが必要である。ANCA 関連血管炎の新しい疾患概念として、PR3-ANCA に合併する糸球体腎炎と無菌性心内膜炎の可能性を示唆するものであると考える。

A. 研究目的

ANCA 関連血管炎は通常細小動脈の障害が中心であり、大動脈の障害は稀である。最近、大阪大学医学部附属病院で見られた ANCA 関連糸球体腎炎に無菌性心内膜炎を合併する 2 症例を経験したため、PR3-ANCA 関連血管炎のあたらしい表現系であると考え、これまでに報告された症例に関して文献的考察を加えて報告する。

B. 研究方法

大阪大学医学部附属病院で ANCA 関連糸球体腎炎に無菌性心内膜炎を合併した 2 症例を経験したため、これらの症例について病理的検討を行い、さらに Pub Med を使用して、ANCA 関連腎炎と心内膜炎あるいは心臓弁膜症を合併した症例について文献的考察を加えた。

C. 研究結果

1 例目は 11 歳にて発症した PR3-ANCA 関連糸球体腎炎の男性で、腎不全に至り、その後腎移植を受けたが、ANCA 関連腎炎が再発し、さらに心内膜炎の合併した症例である。血液培養は陰性で、抗菌薬には反応せず、ステロイドパルス療法と免疫抑制薬により軽快した。この症例は、大動脈弁の無冠尖に穿孔し、大動脈弁閉鎖不全を認めた（写真 1）。肺炎で死亡後の剖検で大動脈弁の線維化と癒痕化を認めた。

2 例目は 67 歳の PR3-ANCA 関連腎炎の男性で、経口ステロイドによる治療中に無菌性心内膜炎を発症し、大動脈弁置換術を受けた症例である。

文献的に無菌性心内膜炎を発症する ANCA 関連糸球体腎炎を調べると、全例で 15 症例が報告されており、いずれも PR3-ANCA 陽性

であるが、MPO-ANCA は陰性であった。これらの症例に共通するのは、強い ANCA 関連血管炎の症状が続き、糸球体腎炎に加えて、大動脈弁の障害が認められることである。

D. 考案

ANCA 関連血管炎は本来細小動脈を中心に炎症が起こり、大血管に炎症が及ぶことは少ない。ANCA 関連腎炎に無菌性心内膜炎が合併することは稀である。特に、MPO-ANCA 関連腎炎では報告が少ない。われわれは、最近経験した 2 症例が、無菌性心内膜炎を呈したので、文献的な考察を行った。その結果、これまで我々の 2 症例を含めて 15 例が報告されていることを確認した。これらの症例に共通して認められるのは発熱、全身倦怠感、体重減少、血尿、腎機能低下、貧血などに加えて、大動脈弁の障害が主に認められることと、PR3-ANCA が全例陽性であるが、MPO-ANCA は全例陰性であることである。

心内膜炎に ANCA 抗体が陽性となるのは 2 つのケースが報告されている。1 つは細菌性心内膜炎の経過中に ANCA 抗体が陽性となるもので 9 症例が報告されている。この場合の ANCA 抗体は PR3-ANCA 陽性が多いが、MPO-ANCA が陽性となる場合もある。2 つ目はこれまで報告してきた、PR3-ANCA 関連糸球体腎炎に無菌性心内膜炎を合併するものである。両者の特徴を表 1 に示す。

この 2 つ症候群は心内膜炎の原因が細菌と PR-3ANCA 抗体との異なり、治療も抗菌薬と免疫抑制薬と異なるため、鑑別診断は慎重に行うことが必要である。

E. 結論

ANCA 関連血管炎の新しい疾患概念として、

PR3-ANCA に合併する糸球体腎炎と無菌性心内膜炎の可能性を示唆する症候群が存在すると考える。

F. 健康危険情報

該当せず

G. 研究発表

1. 論文発表

Iwatani H, Nagasawa Y, Oka K, Isaka Y, Imai E: Valvular injury in a patient with PR-3-ANCA-associated glomerulonephritis. Nat Clin Pract Nephrol 4: 576-582, 2008

2. 学会発表

国内会議

PR3-ANCA を合併する非感染性心内膜炎

2008. 10. 24 第 14 回 MPO 研究会

於東邦大学大森病院 教育棟

大阪大学大学院老年・腎臓内科学

岩谷博次、長澤康行、岡 一雅、猪阪善隆、

今井圓裕

第 37 回日本腎臓学会西部学術大会

大量γグロブリン (IVIG) 療法が著効した、慢性 B 型肝炎合併、MPO-ANCA 関連腎炎の一例

永原麗、飯尾健一郎、富田弘道、古松慶之、

濱野高行、長澤康行、伊藤孝仁、今井圓裕

第 38 回日本腎臓学会西部学術大会

大量γグロブリン (IVIG) が著効した MPO-ANCA 関連腎炎の一例

飯尾麗、林大祐、上田仁康、富田弘道、濱

野高行、長澤康行、栗木宏実、今井圓裕、

猪阪善隆

知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

1. 特許取得

2. 実用新案登録

3. その他
なし

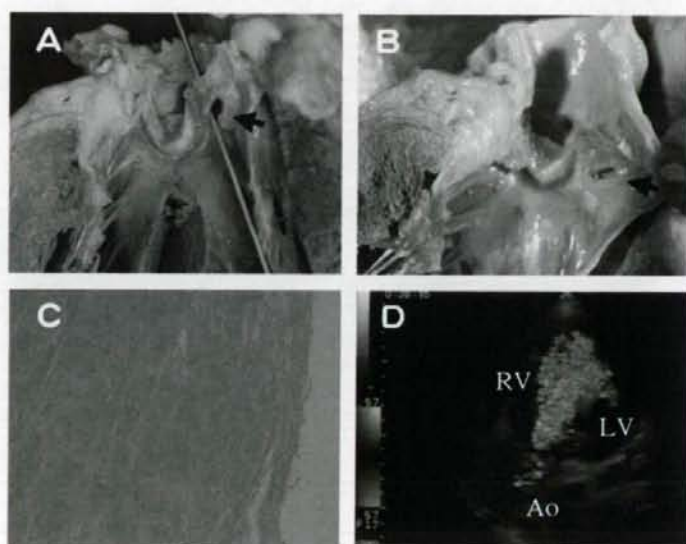


図1 糸球体腎炎と無菌性心内膜炎を合併する PR3-ANCA 関連血管炎
A. B. 無冠尖に穿孔を認める。C. 大動脈弁は線維化と癒痕化をしめす。
D. 心臓超音波で見られる大動脈弁の逆流

表1 PR3-ANCA 関連腎炎に合併する無菌性心内膜炎と細菌性心内膜炎に発症する ANCA 抗体の比較

	Noninfective endocarditis associated with PR3-ANCA glomerulonephritis	Infective endocarditis evoking ANCA
Clinical findings		
Heart sounds	Aortic valve stenosis or aortic valve stenosis and regurgitation	Mitral valve stenosis or aortic valve stenosis
Fever	High fever	High fever
Cutaneous symptoms	Splinter hemorrhages	Splinter hemorrhages, Osler's nodes
General condition	Malaise, weight loss	Malaise, weight loss
Hematuria	Common	Common
Renal insufficiency	Common	<15% of cases
Anemia	Common	70–90% of cases
Presence of PR3-ANCA in the literature	15 out of 15 reported cases	7 out of 9 reported cases
Presence of MPO-ANCA in the literature	0 out of 15 reported cases	2 out of 9 reported cases
Bacterial culture	Negative	Positive
Pathological features of cardiac involvement	Mainly affects the aortic valve Increased fibrous tissue and inflammatory cell infiltration	Aortic valve is more commonly affected than the mitral valve Verrucous vegetations from bacteria or thrombi
Treatment	Corticosteroids and immunosuppressants; valve-replacement surgery is sometimes required	Penicillin G and aminoglycosides Surgery to repair or replace damaged valves, remove vegetations, or drain abscesses

Abbreviations: ANCA, antineutrophil cytoplasmic antibody; MPO, myeloperoxidase; PR3, proteinase 3.

γグロブリン治療の適応となる血管炎症例 —感染症で難治な症例から考える—

研究分担者 湯村和子 自治医科大学 腎臓内科 教授

研究協力者 伊藤千春、武田真一 腎臓内科 助教

研究要旨：血管炎と感染症の関係は、発症や再燃に深く関与していると考えられる。いずれも好中球の活性化が起こる状況が基本にあるが、治療面では全く異なる場合がほとんどである。このような治療現場の状況を報告し、感染症を増悪しないためにも、血管炎の治療にもγグロブリン大量療法のような immunomodulatory therapy の必要性を要望する。

A. 研究目的

MPO-抗好中球細胞質抗体（ANCA）陽性の血管炎の症例で、しばしば感染症が発症や再燃の引き金になることは知られている。勿論、図1で示すように感染症と好中球の関わりは深い。血管炎患者の感染症とリンクした形で経過する患者の実情を報告する。

B. 研究方法

患者1は、67歳女性。生来健康で健診・病院受診歴なし。2008年1月頃から咳嗽、全身倦怠感自覚していたが、放置。3月になって尿量減少に気づき、体動時に動悸を自覚するようになり近医受診した。腎機能低下と貧血を認め入院となったが、両肺野に浸潤影、血痰を認め、当内科に転院となった。MPO-ANCA544U/mlであった。透析導入しつつ加療を行ったが、気胸をおこし胸腔鏡下肺びんホル閉鎖術施行。その頃喀痰より *Aspergillus Fumigatus* 分離検出。その後肺結核で死亡した。ステロイド*パルス療法後ステロイド*薬投与を継続し、MPO-ANCAは陰性となっていた。患者2は、66歳男性。生来健康であったが、2006年食欲不振、蛋白尿・

血尿、腎機能低下で発症。MPO-ANCA214U/mlであったが、ステロイド*パルス療法、経口ステロイド*薬でMPO-ANCA陰性化していた。2008年4月蛋白尿・血尿出現。MPO-ANCAも27U/mlに陽性になった。1日3mgになっていたステロイド*薬を40mgに増量、腎機能も尿所見も改善出来た。ステロイド*薬10mgの時点で6月発熱、皮下腫瘍、咳が出現。Nocardia感染症と診断し、加療を行い、脳にもあった腫瘍も改善した。同時にMPO-ANCA陰性となっていた。ステロイド*薬1日3mgまで減量できていた。12月発熱、血清クアチン上昇、再燃も考えたが、MPO-ANCA陰性のままであった。Cryptococcal脳炎と診断。加療を行い軽快傾向にある。両患者とも腎生検で半月体形成性腎炎であることは確認した。

C. 研究結果

この様な、易感染性があり、日和見感染をしばしば起こす患者が多い事は事実である。患者2において検討したCD4陽性Tリンパ球は再燃時、感染時非常に減少していた。免疫抑制治療を行うことでもともとある、免疫不全状態を増悪させ感染を惹起し

ている可能性があった。

D. 考案

MPO-ANCA 陽性血管炎は比較的高齢者に頻発する。加齢に伴う免疫機能低下があり、個体の易感染性の状況もあいまって ANCA 関連血管炎を発症する可能性がある。治療にあたっては、免疫抑制ではなく、γグロブリン大量療法のような immunomodulatory therapy が必要であると考えられる。

E. 結論

血管炎の治療薬としてステロイド薬を使用することが多いが、高齢者であることや感染が誘発されたりすることに対して、immunosuppressive therapy ではなく、immunomodulatory therapy が必要であることを要望する。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 湯村和子：臨床医学の展望 2008 腎臓病学 3 ANCA 関連腎炎. 日本医事新報 (4373) : 印刷中, 2009
- 湯村和子：慢性腎臓病と高齢者の腎障害. 日本老年医学会雑誌 45(1) : 1-8, 2008
- Nagai Y, Itabashi M, Mizutani M, Ogawa T, Yumura W, Tsuchiya K, Nitta K : A case report of uncompensated alkalosis induced by daily plasmapheresis in a patient with thrombotic thrombocytopenic purpura. *Ther Apher Dial* 12(1) : 86-90, 2008
- Oishi T, Iida A, Otsubo S, Kamatani Y, Usami M, Takaei T, Uchida K, Tsuchiya K, Saito S, Ohnishi Y, Tokunaga K, Nitta K, Kawaguchi Y, Kamatani N, Kochi Y, Shimane K, Yamamoto K, Nakamura Y, Yumura W, Matsuda K: A functional SNP in the NKK2.5-binding site of ITPR3 promoter is associated with

susceptibility to systemic lupus erythematosus in Japanese population. *J Hum Genet* 53 : 151-162, 2008

- 伊藤千春, 湯村和子 : ANCA 関連血管炎の評価法において B V A S の意義と問題点. *リウマチ科* 40(1) : 17-25, 2008
 - Kamatani Y, Matsuda K, Oishi T, Otsubo S, Yamazaki K, Iida A, Hosono N, Kubo M, Yumura W, Nitta K, Katagiri T, Kawaguchi Y, Kamatani N, Nakamura Y: Identification of a significant association of a single nucleotide polymorphism in TNXB with systemic lupus erythematosus in Japanese population. *J Hum Genet* 53 : 64-73, 2008
 - 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, Hashimoto H, Ozaki S, Tomino Y, Yamagata K: Renal pathology of ANCA-related vasculitis: proposal for standardization of pathological diagnosis in Japan. *Clin Exp Nephrol* 12 : 277-291, 2008
 - 戸澤亮子, 湯村和子 : パラプロテイン腎症. *腎と透析* 64(6) : 958-962, 2008
 - 板橋美津世, 湯村和子, 塚田三佐緒, 代田さつき, 武井 卓, 小川哲也, 芳田 工, 内田啓子, 土谷 健, 新田孝作 : MPO-ANCA 関連血管炎の臨床病理学的アプローチによる腎病態の解析. *日本腎臓学会誌* 50(7) : 927-933, 2008
- ##### 2. 学会発表
- 国内会議
- 湯村和子 : MPO-ANCA 陽性血管炎での治療法の方向性の提案. 国際炎症治療フォーラム「血管炎治療のための人工ポリクローナルグロブリン製剤の開発と安全性確保に関する研究」第 2 回班会議 2009. 1. 10, 東京 プログラム集
 - 湯村和子 : ANCA 関連腎炎・血管炎の発

症機序と病態. 高知県腎・血管炎学区
術講演会 2008. 9. 10, 高知

- 3: 湯村和子: MPO-ANCA 陽性顕微鏡的多発血管炎の治療中に気胸・侵襲型肺アスペルギルス症を合併した1例. 血管炎治療のための人工ポリクローナルグロブリン製剤の開発と安全性確保に関する研究 平成20年度第1回班会議 2008. 6. 27, 千葉 プログラム集, 2008
 4. 湯村和子: 活動性評価委員会. 平成20年度 ANCA 関連血管炎のわが国における治療法の確立のための多施設共同前向き臨床研究班第1回班会議 2008. 6. 20, 東京, 2008
 5. 湯村和子: 難治性血管炎に対する治療戦略(オーバービュー). 第38回日本腎臓学会東部部会 2008. 10. 12, 東京
- H. 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

ANCA関連血管炎と感染



MPO-ANCA関連血管炎の再燃時における大量 γ グロブリン療法の 効果について

研究分担者 山縣 邦弘 筑波大学大学院人間総合科学研究科臨床医学系腎臓内科 教授

研究協力者 筑波大学大学院人間総合科学研究科臨床医学系腎臓内科

萩原正大、樋渡昭、甲斐平康、白井丈一、森戸直記、斎藤知栄、楊景堯、鶴岡秀一

研究要旨：

当院で2001年以降、IVIg (0.3 g/kg/day、5日)を施行したMPO-ANCA関連血管炎の再燃症例4例についてレトロスペクティブに検討した。症例の内訳は、男性2例、女性2例、年齢65～75歳、平均年齢72歳。初診時のMPO-ANCA値は230・970(平均622) EU/l、CRPは4.5～23.4(平均16.2) mg/dlであった。

IVIg開始時のMPO-ANCA値は11～93(平均52) EU/l、CRPは0.6・6.4(平均3.5) mg/dlであった。上下部消化管での血管炎症状で再燃した3症例については、速やかに炎症所見は改善し5日、9日および10日間でCRPは陰性化した。高度間質性肺炎にて再発した症例ではIVIgに加え、ステロイドパルス療法を要し、CRPが陰性化するまでには47日間を要した。

我が国のようにMPO-ANCA陽性の高齢者主体のANCA関連血管炎における大量 γ グロブリン療法の再燃時の有効性について、我々の経験例ならびに文献の検討を加え検討する。

A. 研究目的

川崎病に代表される血管炎症候群や皮膚筋炎、神経脱髄疾患などの自己免疫疾患に対する大量 γ グロブリン療法(IVIg)の有効性が知られている。IVIgの効果発現の機序としては、自己抗体の抗原との結合を阻害することや、免疫複合体を凝集させることで食食を促進させることなどが推測されている。

一方ANCA関連血管炎の初期治療にはステロイド、免疫抑制薬による免疫抑制療法が行われ、その有効性は確立している。日本のANCA関連血管炎の特徴としては、MPO-ANCA陽性例が圧倒的に多く、欧米の症例に比べ高齢者の比率が極めて高いことがあげられる。このような患者に対し、すでに初期治療として、大量のステロイド薬や免疫抑制薬を使用され、日和見感染の頻度の高さ、感染症による死亡例の多さが問題となっている。そこで、初期治療として、ステロイド、免疫抑制薬による免疫抑制療法が施行された患者の再発、再燃治療におけるIVIgの効果について検討した。

B. 研究方法

2001年以降、当院において大量 γ グロブリン療法(0.2-0.4 g/kg/day、5日間連続)を施行したMPO-ANCA関連血管炎の再燃症例4例について、IVIgを施行した理由、IVIg施行時の他の治療内容、IVIg後の治療反応性と経過などについて、レトロスペクティブに検討した。

対象患者は、男性2例、女性2例、年齢65～75歳、平均年齢72歳である。

C. 研究結果

<患者背景>

全例が臨床的に急速進行性糸球体腎炎を呈し、4例中3例に肺病変(間質性肺炎、肺泡出血、結節性病変がそれぞれ1例)、消化管出血を1例に認め、顕微鏡的多発血管炎を呈していた。

初診時のMPO-ANCA値は230・970(平均622) EU/l、CRPは4.5～23.4(平均16.2)

mg/dl, s-Cre は 2.2-4.7 (平均 2.9)であった。

<初期治療：表1>

4例とも厚労省RPGN診療指針にのっとりステロイド投与、3例でメチルプレドニゾン・パルス療法を施行し、後療法プレドニゾン0.6~0.8mg/Kg/dayから開始した。以降治療反応性を見つつ漸減した。免疫抑制薬としては、2例でプレドニゾン減量時にシクロフォスファミドを併用した。

<IVIg施行時期と症状：表2>

初期治療からIVIg開始までの期間は2か月から30か月。IVIgは0.2~0.4g/kg/dayで、5日間。IVIg開始時症状は感染症と完全に鑑別することは不可能で、抗生物質を併用しつつ、ANCA titerの増加も認められることから、血管炎再燃と判断し、IVIgを施行した。

<IVIg治療効果：表3>

IVIg開始時の血管炎治療薬としての併用薬は、全例はPSL 25-30 mg/dayを使用されており、2例でCPA 50mg/dayもしくは50 mg/隔日投与の併用が行われていた。

IVIg開始時のMPO-ANCA値は 11-88 EU/l (平均 51.8)、CRP 0.6-6.4 mg/dl (平均 3.5)、腎機能は1例ですでに末期腎不全のため透析導入されており、その他の3例のs-Creは1.2-1.9 mg/dl (平均 1.46)であった。

CRP陰性化までの期間は平均 17.8 日(5-47日)であり、消化器症状にて再燃した3症例については、速やかに炎症所見は改善し5日から10日間でCRPは陰性化した。一方、間質性肺炎増悪での再発症例はIVIg後にステロイドパルス療法も施行したが、47日間の経過にてCRPが陰性化した。

MPO-ANCA値は、一ヶ月後には2例で陰性化し、それ以外の2例でも半減していた。

D. 考案

ANCA関連血管炎における大量γグロブリン療法 (IVIg) については、ヨーロッパを中心に、難治性病態や、再発再燃例での前向きランダム化検討やケースシリーズによる検討が行われており、その有効性が示されている。

一方、日本のANCA関連血管炎の特徴とし

ては、高齢者が多いこと、ANCAサブクラスは圧倒的にMPO-ANCA症例が多いことがあげられる。またその治療中に、日和見感染の合併頻度が高く、死因における感染症の占める割合が多い。また、ANCA関連血管炎においては、その発症、再燃の契機においても感染症の関与が否定できず、すでに免疫抑制療法を行われている状態での再燃時の治療に、免疫抑制療法を追加することは躊躇される場合がある。また我々の経験例の中にある上部消化管出血をきたした場合には、ステロイドの副作用による消化管出血の増悪の危険性もあり、このような症例において、IVIg療法の有効性を検討してきた。

今回、当院におけるMPO-ANCA関連血管炎症例で再燃時にIVIg施行した症例を検討したところ、全例寛解を得ることができ有効であったと考えられた。

E. 結論

大量のステロイド、免疫抑制薬による初期治療後のANCA関連血管炎の再燃時において、IVIgは安全で効果的な治療法と考えられた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. 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, Hashimoto H, Ozaki S, Tomino Y, Yamagata K. Renal pathology of ANCA-related vasculitis: proposal for standardization of pathological diagnosis in Japan. Clin Exp Nephrol. 12(4), 277-291, 2008
2. Hirayama K, Yamagata K, Kobayashi M, Koyama A. Anti-glomerular basement membrane antibody disease in Japan: part of the nationwide rapidly progressive glomerulonephritis survey in Japan. Clin Exp Nephrol. 12(5), 339-347, 2008

3. 山縣邦弘、白井丈一 難治性 Wegener
におけるリツキシマブの効果 リウマ
チ科 40(1), 53-57, 2008
4. 山縣邦弘、白井丈一 腎・尿路系疾患
急速進行性腎炎 総合臨床 5 増刊,
1257-1259, 2008
5. 木村健二郎, 尾崎承一, 山縣邦弘, 野島
美久, 城謙輔 増加する ANCA 関連腎炎
臨床医は何に注意し、どのように対処
したらよいか Nephrology Frontier 7(1),
14-27, 2008

H. 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

disease	age	sex	初診時			合併症		初回治療	
			MPO-ANCA (EU/l)	CRP (mg/dl)	s-Cre (mg/dl)	肺病変	その他	ステロイド薬	免疫抑制薬
MPO	75	M	970	18.35	2.16	結節性陰影		m-PSL 500 mg x 3days → PSL 30 mg/day	ステロイド薬減量時 CPA 50 mg/day
MPO	72	F	230	23.4	4.73	なし	下血 (上部消化管出血)	PSL 40 mg/day	なし
MPO	72	M	508	18.4	2.2	間質性肺炎		m-PSL 1000 mg x 3days → PSL 60 mg/day	ステロイド薬減量時 CPA 50 mg/day
MPO	65	F	779	4.5	2.5	肺動脈出血		m-PSL 1000 mg x 3days → PSL 30 mg/day	なし

表2

disease	age	sex	初回治療から IVIgまでの期間	IVIgを選択した理由
MPO	75	M	3M	再燃: 下部消化管出血、CRP上昇
MPO	72	F	2M	再燃: 再下血(上部消化管出血)
MPO	72	M	30M	再燃: 間質性肺炎増悪、CRP上昇
MPO	65	F	2M	再燃: 腸炎、浮腫増悪、微熱、CRP上昇

表3

age	sex	IVIg治療開始時			併用薬		CRP陰性化までの 期間(day)	IVIg 1ヵ月後	
		ANCA (EU/l)	CRP (mg/dl)	s-Cre (mg/dl)	ステロイド薬	免疫抑制薬		ANCA (EU/l)	s-Cre (mg/dl)
75	M	88	4.28	1.87	PSL 25 mg/day	CPA 50mg	5	41	1.81
72	F	15	2.76	ESRD	PSL 30 mg/day	なし	9	<10	ESRD
72	M	93	6.4	1.21	m-PSL 1000 mg x 3days → PSL 30 mg/day	CPA 50mg/隔日	47	41	1.08
65	F	11	0.62	1.3	PSL 30 mg/day	なし	10	<10	1.2

抗好中球細胞質抗体（ANCA）関連腎血管炎の本邦・欧州間での
臨床疫学調査に関する研究

研究分担者 藤元昭一 宮崎大学医学部循環体液制御学 准教授
研究協力者 布井博幸 宮崎大学医学部小児科 教授

研究要旨： 宮崎県下での ANCA 関連腎血管炎（ANCA-associated primary renal vasculitis； ANCA-PRV）の 2005～2008 年の 4 年間の疫学調査を行い、先の 4 年間（2001～2004 年）の後方視的調査結果と比較検討した。この 4 年間の ANCA-PRV の発生頻度は先の 4 年間と同等であったが {16.3 (CI.11.1-21.4) vs. 20.0 (CI. 16.3-23.6) /100 万人・年}、今回の調査では以前には確認されなかった Wegener 肉芽腫、Churg-Strauss 症候群に伴う ANCA-PRV を各々 3 例、4 例認めた。また、PR3-ANCA 陽性の 3 症例も今回は確認された。しかし、今回の検討においても宮崎地区における PRV のほとんどは MPA/RLV であり、しかも多くは MPO-ANCA 陽性であることが再確認された。

A. 研究目的

特発性腎血管炎 (Primary Renal Vasculitis; PRV) は、腎臓の小動脈から細静脈にかけて血管炎を起こす疾患で、これまで欧米では年間 100 万人当たり 10-20 名の全身性血管炎 (primary systemic vasculitis: PSV) 患者が発症し、その内訳は 3-11 名の Wegener 肉芽腫 (WG) 患者、3-8 名の顕微鏡的多発血管炎患者 (microscopic polyangiitis; MPA)、1 名前後の Churg-Strauss 症候群 (CSS) 患者となっている¹⁻⁴⁾。また、本邦の RPGN (主に pauci-immune 型半月体形成性糸球体腎炎) や MPA/腎限局型血管炎 (renal limited vasculitis; RLV) の 80～90% は MPO-ANCA が陽性であるのに対し、欧米では 25～35% の患者が PR3-ANCA 陽性であると今までに報告されている^{5-7, 8-11)}。一方、本邦での病院単位の有病率調査では、年間 100 万人当

り MPA/RLV 患者が 13.8 名、WG が 2.3 名、CSS が 1.0 名と報告されている⁵⁾。

しかし、本邦にはこれまで欧米と比較できる患者発症率 (incidence) に関するデータがない状態であった。我々は、一昨年 2000-2004 年の 5 年間の ANCA-associated PRV 症例の発症頻度を後方視的に明らかにした¹²⁾。欧米の血管炎に関する疫学調査は rheumatologists を中心に行なわれているのに対し、我々の前回の調査は nephrologists を中心に行なっていた。今回は rheumatologists の参画も得て、前回調査後の 2005 年 1 月から 2008 年 12 月までの 4 年間の前方視的調査を行った。過去 4 年間と比較することにより、① PRV の発症頻度は欧米とほぼ同等、② WG は日本では稀、③ MPO-/PR3 ANCA 比は欧米に比べて本邦で明らかに高いことを再確認したので報告する。