

- 裕行、小原明、佐地勉:腹部超音波検査  
上門脈気腫を合併した急性期川崎病乳  
児例.第 25 回関東川崎病研究会, 東京,  
2009.11
4. 松裏裕行、佐地勉、菌部友良、濱岡建  
城、荻野廣太郎、太田八千雄、大島美  
保、長谷川圭司、大久保淳、梶野真弓、  
木村光明、渡部綾佳、監物靖、高月晋  
一、松原知代、福永英生、緒方昌平、  
相原真樹子、今川智之、喜瀬広亮、吉  
林宗夫、白石泰資、橋本邦生、岸本小  
百合:小児薬用量をどのように決める  
べきか 川崎病の急性期治療薬として  
の Infliximab の安全性と有効性 -3 回  
のアンケート調査から-.第 36 回日本  
小児薬理学会, 香川, 2009.11
  5. 佐地勉:急性期川崎病の IVIG 難治例へ  
の治療選択.第 26 回沖縄キッズハート,  
那覇, 2009.11
  6. 小川俊一、赤字禎治、石井正浩、唐津  
賢佑、佐地勉、鈴木淳子、菌部友良、  
馬場清、濱岡建城、藤原久義、鮎澤衛、  
岡田知雄、荻野廣太郎、深澤隆治、西  
垣和彦:日本循環器学会ガイドライン  
川崎病心臓血管後遺症の診断と治療に  
関するガイドライン (2008 改訂) (ガ  
イドライン解説).第 29 回日本川崎病  
学会・学術集会, 名古屋, 2009.10
  7. 大原関利章、横内幸、儘田洋、武藤里  
志、定本清美、大野尚仁、佐地勉、高  
橋啓:川崎病動脈炎モデルにおける抗  
サイトカイン療法 of 血管炎抑制効果  
の組織学的検討.第 29 回日本川崎病学  
会・学術集会, 名古屋 2009.10
  8. 小林徹、阿部淳、尾内善広、小川俊一、  
深澤隆治、原寿郎、池田和幸、荒川浩  
一、佐地勉:川崎病遺伝コンソーシア  
ムの設立に向けて.第 29 回日本川崎病  
学会・学術集会, 名古屋, 2009.10
  9. 佐地勉、荻野廣太郎、濱岡建城:抗 TNF $\alpha$   
製剤 Infliximab (レミケード) 使用につ  
いての第 4 回実態調査の結果.第 29 回  
日本川崎病学会・学術集会, 名古屋,  
2009.10
  10. 監物靖、嶋田博光、池原聡、高月晋一、  
中山智孝、松裏裕行、佐地勉、幸田恭  
子、石黒精:急性期川崎病の難治例にお  
けるインフリキシマブの臨床的有効性.  
第 29 回日本川崎病学会・学術集会, 名  
古屋, 2009.10
  11. 佐地勉:川崎病治療アルゴリズム—大  
量 IVIG と抗 TNF $\alpha$  製剤 (レミケード)  
の安全性・有用性—.第 5 回静岡川崎  
病研究会, 静岡, 2009.7
  12. 小林徹、森川昭博、井上佳也、荒川浩  
一、佐地勉、中村哲也、竹内和夫、大  
谷哲也、阿部淳、菌部友良、濱岡建城、  
原寿郎、小川俊一、市田露子、野村裕  
一、三浦大:重症川崎病患者に対する免  
疫グロブリン・プレドニゾン初期併  
用療法の有用性を検討する—RAISE  
study—.第 24 回関東川崎病研究会, 東  
京, 2009.6
  13. 小林徹、佐地勉、森川昭廣、市田露子、  
小川俊一、野村裕一、三浦大、荒川浩  
一:小児大規模臨床試験実施に当たっ  
ての課題:RAISE-study での準備を通し  
て.第 112 回日本小児科学会, 奈  
良, 2009.5
  14. 小林徹、佐地勉:急性期川崎病患者に対  
する 免疫グロブリン治療反応性を予  
測する 新規スコア.創薬基盤推進研究

事業 政策創薬総合研究事業 血管炎  
治療のための人工プロクローナルグロ  
ブリン製剤の開発と安全性確保に関す  
る研究平成21年度第1回班会議, 千葉,  
2009.5

【国際学会】

1. Tsutomu Saji: Update of Kawasaki Disease in Japan- Current issues and treatment for IVIG refractory cases-. The 59th Annual Fall Meeting of The Korean Pediatric Society. Seoul (Korea), 2009. 10
2. Saji T: Multi-potential Effects of Sildenafil and PDE-5 Inhibitor – Pulmonary Vasodilatation and Beyond (Special Lecture). 10<sup>th</sup> International Symposium on Mechanisms of Vasodilatation. Matsushima, 2009.6

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

## 肺胞出血をきたした ANCA 関連血管炎に対する大量 $\gamma$ グロブリン療法

研究分担者 今井圓裕 名古屋大学大学院医学系研究科腎臓内科学 特任准教授  
研究協力者 辻田 誠 名古屋第一赤十字病院 医員  
渡辺有三 春日井市民病院 院長  
丸山彰一 名古屋大学大学院医学系研究科腎臓内科学 講師  
佐藤和一 名古屋大学大学院医学系研究科腎臓内科学 助教  
湯沢由紀夫 名古屋大学大学院医学系研究科腎臓内科学 准教授  
松尾清一 名古屋大学大学院医学系研究科腎臓内科学 教授

### 研究要旨：

ANCA 関連血管炎は難治性であり、全身の血管の炎症を伴うが、中でも肺胞出血を合併する場合は特に予後が悪い。肺胞出血を伴う2症例にステロイド・パルス療法に加えて $\gamma$ グロブリン大量療法を行い、軽快した症例を経験したので報告する。肺胞出血を伴う症例には、ANCA 血管炎を改善するだけでなく、感染症の予防にもなり、高齢者においては、免疫抑制剤による治療以外の方法として考慮できる可能性がある。

### A. 研究目的

ANCA 関連血管炎は難治性で生命予後も悪く、新しい治療法の開発が期待されている。ANCA 関連血管炎に対する、大量 $\gamma$ グロブリン療法の有効性を臨床的に確認する。

### B. 研究方法

ANCA 関連血管炎にて、肺出血を起こした症例に対して、大量 $\gamma$ グロブリン(0.4g/kg/日×5日間)による治療を行う。

### C. 研究結果

症例1 60歳台女性【既往歴】特記すべきことなし【家族歴】腎疾患なし【現病歴】2006年夏に頭痛や嘔吐を主訴に当院

救急外来を受診され、くも膜下出血と診断され緊急手術となった。その際に腎機能低下を指摘され、同日腎臓内科へ紹介となった。【経過】血尿・蛋白尿を認め、血清Cr値6.3mg/dl、MPO-ANCA 305.0 U/mlと上昇を認めANCA 関連血管炎と診断した。第6病日にはさらに腎機能(血清Cr値10mg/dl)や呼吸困難の悪化があり、胸Xp上胸水や肺胞出血像を認めた。そのため、CHDFを開始し血管炎に対してメチルプレドニンパルス療法(0.5g×3日間)・後療法PSL30mg/日を施行した。クモ膜下出血術後の血管攣縮期であるため意識の動揺があり、除水には難渋した。貧血に対して輸血を行った。第10病日には胸Xp上改善を認めしたが、第13病日に肺胞出血の再発があり再度ステロイドパルス療法を施行した。第17病日

には肺胞出血の更なる悪化を認め、免疫抑制状態を考慮し大量 $\gamma$ グロブリン療法(0.4g/kg/日 $\times$ 5日間)を施行した。その後は徐々に呼吸状態や全身状態の改善を認め、胸 Xp 上肺胞出血像も消失した。残念ながら腎機能は改善せず維持透析となったが ANCA 値は低下し、肺胞出血の再発や感染の合併もなく順調に経過した。経口プレドニゾロン服用量も減量可能であった。

**症例 2** 70 歳台男性【既往歴】肺気腫・間質性肺炎・痛風【家族歴】腎疾患なし【現病歴】2006 年春に胸痛で他院に入院し 3 枝病変を指摘され、CABG を施行された。その際血清 Cr 値 2.0 mg/dl であった。その後一旦退院されたが同年夏に心不全で入院となった際に血尿・蛋白尿および腎機能の悪化を認め、精査目的で当院腎臓内科へ転院となった。【経過】血尿・蛋白尿を認め、血清 Cr 値 3.9 mg/dl、MPO - ANCA 444 U/ml と上昇を認め ANCA 関連血管炎と診断した。しかし、ステロイドの内服を拒否されたため L-CAP を計 5 回施行した。MPO - ANCA 値はやや改善したが腎機能はほぼ横ばいであった。結局ステロイドの内服を納得されたためプレドニゾロン 20mg/日で第 51 病日退院となった。その後ステロイド内服の有無は不詳であるが同年秋ごろ(第 73 病日)に呼吸不全のため当院救急外来を受診された。胸 Xp 上両側に肺胞出血像を認め、著明な低酸素血症・代謝性アシドーシス・血痰があり、挿管下で ICU 入室となった。同日より腎機能低下のため CHDF を開始し、血管炎に対しメチ

ルプレドニゾロン・パルス療法(0.5g $\times$ 3日間)を施行し、後療法としてプレドニゾロン 30mg/日を投与した。貧血に対して輸血を行った。徐々に状態は改善し、第 83 病日に抜管可能となった。しかし、第 86 病日に再度血痰を認め呼吸不全に陥ったため人工呼吸管理となった。胸 Xp 上両側に新たな肺胞出血像を認め、大量 $\gamma$ グロブリン療法を施行した。ANCA 値は低下し、肺胞出血の再発もなく呼吸状態は改善し、人工呼吸から離脱できた。経口プレドニゾロンも減量可能であった。しかし、経口摂取困難なため胃ろうを造設した。第 121 病日腹膜炎を併発し一時全身状態が悪化したが抗生剤治療で改善を認めた。その際、ANCA の再発は認めなかった。

#### D. 考案

肺胞出血を合併した ANCA 関連血管炎に関しては予後が悪いことが報告されている。治療はステロイドや免疫抑制剤が中心になるが、ANCA 関連腎炎は高齢発症が多く、特に肺病変がある場合には肺炎をはじめとする感染症には十分に留意する必要がある。ANCA 関連腎炎に伴う肺胞出血に対して、血漿交換や大量 $\gamma$ グロブリン療法が有効であったという症例報告は存在するが、その効果は確立していない。本研究の結果から、大量 $\gamma$ グロブリン療法は、肺出血を伴う ANCA 関連腎炎患者において感染症予防に有効であるのみならずステロイド等免疫抑制剤の減量にも有用であると期待される。

#### E. 結論

大量 $\gamma$ グロブリン療法は、肺出血を合併する ANCA 関連血管炎において有効である可能性が示唆された。

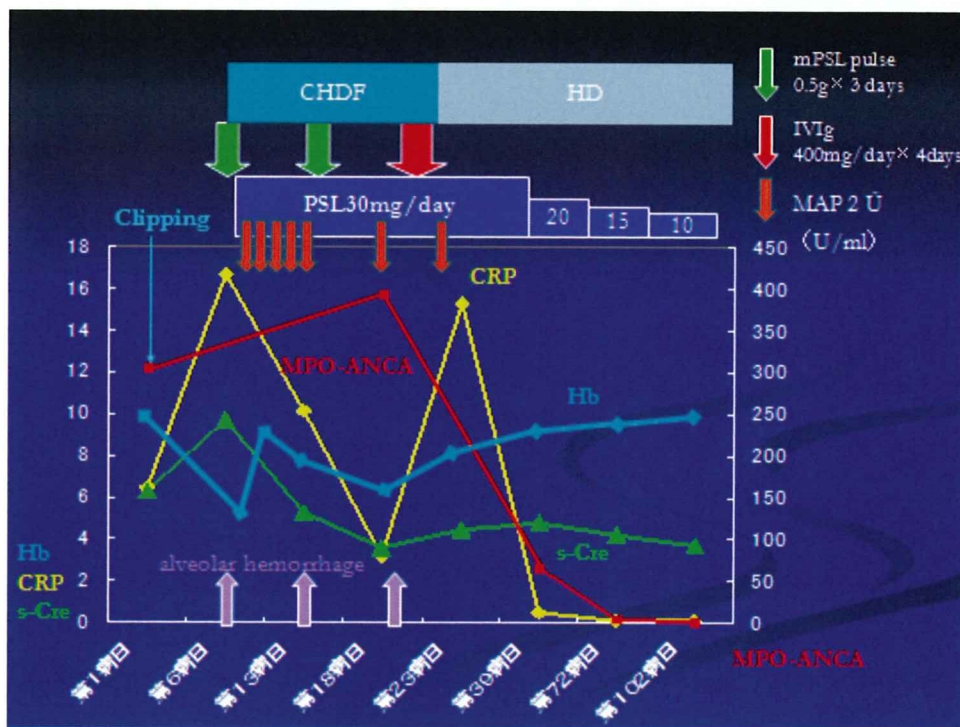
F. 健康危険情報  
なし

G. 研究発表  
1. 論文発表  
なし  
2. 学会発表  
国内会議

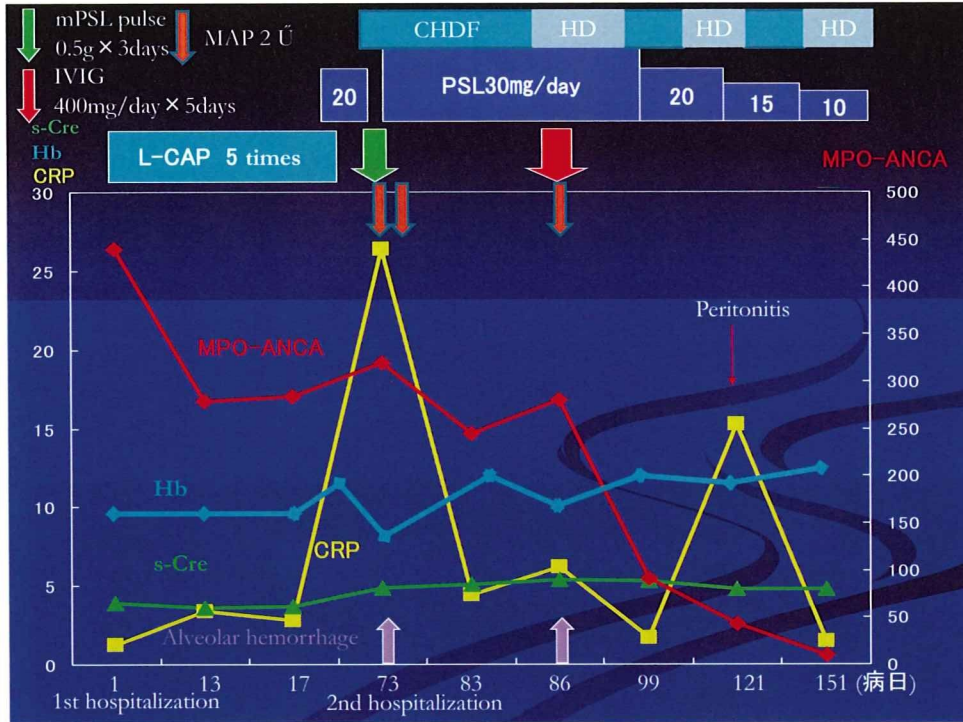
1. 辻田 誠 ほか ANCA 関連腎炎に伴う肺  
胞出血にIVIgが奏功した2症例 第50回  
日本腎臓学会学術総会 2007年5月26日  
浜松

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

症例1の経過



症例2の経過



## MPO-ANCA 関連腎炎の寛解導入療法中の急性心不全に対する 大量免疫グロブリン静注療法の有用性

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病態制御医学専攻腎臓病態医学 教授

研究協力者 佐藤ちひろ、臼井丈一、打田健介、永井恵、野口和之、甲斐平康、森戸直記、  
斎藤知栄、楊景堯、鶴岡秀一

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

### 研究要旨

【症例】75歳女性。平成20年10月、発熱と全身倦怠感を認め近医入院。高度の炎症反応（CRP12.8mg/dl）、MPO-ANCA 33U/ml、血蛋白尿を伴う進行性腎機能低下（血清Cre 0.5mg/dl→0.96mg/dl）より、MPO-ANCA 関連腎炎が疑われた。同年11月21日当院転院となり、精査のため腎生検施行した。光顕では1ケの全節性硬化糸球体を含む11ケの糸球体が観察されたが、糸球体は半月体や壊死病変の形成なく虚脱傾向を示していた。小葉間動脈フィブリノイド壊死・傍尿細管毛細管炎が散在し、びまん性に間質炎、尿細管炎を呈していた。以上より、血管炎・間質炎主体のANCA 関連腎炎と組織診断した。寛解導入療法として、副腎皮質ステロイド薬単独投与（PSL30mg：0.8mg/kg）を開始し、腎機能は改善したが、PSL 投与 18日目に突然の呼吸困難が出現し、心臓超音波検査でびまん性左室収縮能低下を認め、急性左心不全を併発した。心臓カテーテル検査では冠動脈に異常所見を認めず、血管炎による細動脈虚血あるいは自己免疫性心筋障害、ウイルス性心筋炎等が疑われた。ウイルス感染症の関与が否定できず免疫抑制療法の強化に躊躇し、大量免疫グロブリン静注療法（IVIG：0.4kg/kg×5日）を併用したところ、左心不全は徐々に改善した。その後、副腎皮質ステロイド薬を減量するも、心不全、腎機能障害の再燃は認めず経過している。

#### A. 研究目的

MPO-ANCA 関連顕微鏡的血管炎の治療経過中に発症した急性心不全に対し、高γグロブリン療法が著効した症例を経験したので、経過を示す。

#### B. 研究方法

症例は75歳女性である。2008年2月頃より両耳難聴を自覚。2008年10月下旬より38℃台の発熱出現、CRP10.1mg/dlと高値

認め前前医入院。口腔内感染疑われ歯科処置目的に11月5日前病院入院。歯科処置・抗生剤治療開始されたが解熱・炎症反応改善認めなかった。その後急速に腎機能悪化認め、10月末Cre0.52mg/dl→11月21日Cre1.36mg/dlに達した。全身検索中にMPO-ANCA 陽性指摘、急速進行性糸球体腎炎精査・加療目的に11月21日当院腎臓内科転入院となり、精査のため腎生検施行

した。

腎生検所見では光顕では1ケの全節性硬化糸球体を含む11ケの糸球体が観察されたが、糸球体は半月体や壊死病変の形成なく虚脱傾向を示していた。小葉間動脈フィブリノイド壊死・傍尿細管毛細管炎が散在し(図1)、びまん性に間質炎、尿細管炎を呈していた。以上より、血管炎・間質炎主体のANCA関連腎炎と組織診断した。臨床重症度はgrade IIと判断され、寛解導入療法として、副腎皮質ステロイド薬単独投与(PSL30mg:0.8mg/kg)を開始した。その後腎機能は改善したが、PSL投与18日目に突然の呼吸困難が出現し、心臓超音波検査でびまん性左室収縮能低下を認め、急性左心不全を併発した(図2)。心臓カテーテル検査では冠動脈に異常所見を認めず、血管炎による細動脈虚血あるいは自己免疫性心筋障害、ウイルス性心筋炎等が疑われた。ウイルス感染症の関与が否定できず免疫抑制療法の強化に躊躇し、大量免疫グロブリン静注療法(IVIG:0.4kg/kg×5日)を併用したところ、左心不全は徐々に改善した。その後、副腎皮質ステロイド薬を減量するも、心不全、腎機能障害の再燃は認めず経過した。

### C. 結果

MPO-ANCA関連血管炎の治療経過中に急性心不全を発症した一例を経験した。冠動脈造影により、急性虚血による心疾患は否定され、何らかの原因による心筋炎様の病態が考えられたが、各種ウイルス検査などから、一般的なウイルス性心筋炎は否定的であった。このような患者に大量免疫グロブリン静注療法(IVIG:0.4kg/kg×5日)を施行したところ著効した(図2)。

### D. 考察

ANCA関連血管炎では、Churg Strauss syndromeやWegener肉芽腫症の約24%に心筋炎の合併があるとの報告がある(Ann.Intern.Med 2005;143:632-638)。本例も糸球体腎炎としてのMPO-ANCA陽性半月体形成性腎炎というよりも、小動脈レベルの壊死性多発血管炎の病像が強く、心筋炎の原因のMPO-ANCA陽性の顕微鏡的血管炎の部分症状である可能性が強く考えられた。すでに免疫抑制療法施行中の高齢者であり、日和見感染の危険性も高く、即効性の点においても大量免疫グロブリン静注療法が有効であったものと思われた。

### E. 結論

MPO-ANCA陽性の顕微鏡的多発血管炎の初期治療中に併発した心筋炎に対し、大量免疫グロブリン静注療法が有効で救命しえた。

### F. 健康危険情報

なし

### G. 知的所有権の出現登録状況

該当なし

### H. 研究発表

#### 1. 論文発表

(英文論文)

1. Koyama A, Yamagata K, Makino H, Arimura Y, Wada T, Nitta K, Nihei H, Muso E, Taguma Y, Shigematsu H, Sakai H, Tomino Y, Matsuo S; Japan RPGN Registry Group. A nationwide survey of rapidly progressive glomerulonephritis in



Japan: etiology, prognosis and treatment diversity. Clin Exp Nephrol 13(6): 633-650, 2009

2. Hirayama K, Ishizu T, Shimohata H, Miyamoto Y, Kakita T, Nagai M, Ogawa Y, Fujita S, Hirayama A, Yamagata K, Kobayashi M, Koyama A. Analysis of T-cell receptor usage in myeloperoxidase-antineutrophil cytoplasmic antibody-associated renal vasculitis. Clin Exp Nephrol 2009 in press
3. Wang Y, Ito S, Chino Y, Goto D, Matsumoto I, Murata H, Tsutsumi A, Hayashi T, Uchida K, Usui J, Yamagata K, Sumida T. Laser microdissection-based analysis of cytokine balance in the kidneys of patients with lupus nephritis. Clin Exp Immunol 159(1):1-10,2009

(和文論文)

1. 臼井丈一, 山縣邦弘. わが国の RPGN の現状と将来の展望. 日本腎臓学会誌 51(2):78-83,2009
2. 平山浩一, 小林正貴, 山縣邦弘, 小山哲夫. RPGN の治療. 日本腎臓学会誌 51(2):107-113,2009

(和文著書)

1. 山縣邦弘. 4 急速進行性糸球体腎炎: 管外性増殖性糸球体腎炎. 専門医のための腎臓病学第 2 版 p275-282,2009
2. 臼井丈一, 山縣邦弘. 4 急速進行性糸球体腎炎: 抗糸球体基底膜抗体型急速進行

性糸球体腎炎と Goodpasture 症候群. 専門医のための腎臓病学第 2 版 p282-291,2009

3. 山縣邦弘, 臼井丈一. 2 急速進行性糸球体腎炎: A. Goodpasture 症候群. エキスパートのための腎臓内科学初版 p125-134,2009
4. 山縣邦弘, 臼井丈一. 2 急速進行性糸球体腎炎: B. ANCA 関連腎炎. エキスパートのための腎臓内科学初版 p135-145,2009
5. 山縣邦弘, 臼井丈一. 2 急速進行性糸球体腎炎: C. MRSA 関連腎炎. エキスパートのための腎臓内科学初版 p146-150,2009
6. 山縣邦弘. 急速進行性腎炎症候群. 今日の治療指針 2009p438,2009
7. 山縣邦弘, 臼井丈一. 急速進行性糸球体腎炎は, どのような疾患ですか? かかりつけ医と腎臓専門医のための CKD 診療ガイド初版 p93-98,2009
8. 山縣邦弘, 臼井丈一. 急速進行性糸球体腎炎の食事療法と薬物療法は, どのようなのですか? かかりつけ医と腎臓専門医のための CKD 診療ガイド p151-153,2009
9. 山縣邦弘. 11. 腎・尿路系の疾患 (3) 急速進行性腎炎症候群. 内科学第 9 版 p1201-1206,2009

1. 学会発表

1. 山縣邦弘. 分科会長報告: 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班平成 21 年度研究成果発表会, 東京, 2010 年 1 月

2. 佐藤ちひろ, 臼井丈一, 樋渡昭, 萩原正大, 甲斐平康, 森戸直記, 斎藤知栄, 楊景堯, 鶴岡秀一, 山縣邦弘, 上杉憲子, 長田道夫. MPO-ANCA 関連腎炎の寛解導入療法中に急性心不全を呈し, 大量免疫グロブリン静注療法が有効であった一例. 厚生労働省科学研究費補助金創薬基盤推進研究事業政策創薬総合研究事業人工ガンマグロブリンの製剤化への安全性と臨床試験に向けた評価系の確立研究班平成 21 年度第二回班会議, 千葉, 2010 年 1 月
3. 山縣邦弘. 腎臓病理検討委員会報告. 厚生労働省科学研究費補助金難治性疾患克服事業 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平成 21 年度第二回班会議, 東京, 2009 年 12 月
4. 野口和之, 斎藤知栄, 臼井丈一, 鈴木創, 森戸直記, 上杉憲子, 鶴岡秀一, 長田道夫, 山縣邦弘. 急速に腎機能が悪化し IgA 腎症と抗 GBM 抗体腎炎併発の半月体形成性腎炎を認めた一例. 第 39 回日本腎臓学会東部学術大会, 東京, 2009 年 10 月
5. 中澤一弘, 臼井丈一, 樋渡昭, 坂井健太郎, 永井恵, 萩原正大, 上杉憲子, 長田道夫, 安藤康宏, 山縣邦弘. 急速進行性糸球体腎炎をきたした Churg-strauss 症候群の一例. 第 39 回日本腎臓学会東部学術大会, 東京, 2009 年 10 月
6. 臼井丈一, 鈴木創, 山縣邦弘. ワークショップ 2 アフェレシスでここまでできる一腎臓病. RPGN におけるアフェレシス療法. 第 30 回日本アフェレシス学会学術大会, 札幌, 2009 年 9 月
7. 臼井丈一, 樋渡昭, 鈴木創, 甲斐平康, 萩原正大, 森戸直記, 斎藤知栄, 楊景堯, 鶴岡秀一, 山縣邦弘. 欧州リウマチ協会推奨アルゴリズムを用いた ANCA 関連腎炎の再診断. 第 52 回日本腎臓学会学術総会, 横浜, 2009 年 6 月
8. 樋渡昭, 萩原正大, 坂井健太郎, 田島麗子, 鈴木創, 甲斐平康, 臼井丈一, 森戸直記, 斎藤知栄, 楊景堯, 鶴岡秀一, 山縣邦弘. MPO-ANCA 関連血管炎に対して大量  $\gamma$  グロブリン療法を施行した 7 例. 第 52 回日本腎臓学会学術総会, 横浜, 2009 年 6 月
9. 鈴木創, 萩原正大, 田島麗子, 坂井健太郎, 野口和之, 樋渡昭, 甲斐平康, 臼井丈一, 森戸直記, 斎藤知栄, 楊景堯, 山縣邦弘. MPO-ANCA 関連血管炎におけるアフェレシス療法の有効性の検討. 第 54 回日本透析医学会学術集会・総会, 横浜, 2009 年 6 月
10. 林幹雄, 永井恵, 海老原至, 臼井丈一, 山縣邦弘. ステロイド治療が奏効した混合型クリオグロブリン血症による急速進行性糸球体腎炎の 1 例. 第 562 回日本内科学会関東地方会, 東京, 2009 年 5 月
11. 臼井丈一, 樋渡昭, 鈴木創, 甲斐平康, 萩原正大, 森戸直記, 斎藤知栄, 楊景堯, 鶴岡秀一, 山縣邦弘. MPO-ANCA 関連腎炎の臨床学的予後規定因子の検討. 第 106 回日本内科学会総会, 東京, 2009 年 4 月

## MPO-ANCA 関連血管炎に対する低用量免疫グロブリン静注療法

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 濱野慶朋 自治医科大学 腎臓内科 准教授

今井利美 自治医科大学 腎臓内科 レジデント

井上 真 自治医科大学 腎臓内科 講師

草野英二 自治医科大学 腎臓内科 教授

**研究要旨：**大量免疫グロブリン静注（IVIg）療法は、血管炎の治療として感染予防の点でも、immunomodulatory therapy としても有用な治療と考える。MPO-ANCA 関連血管炎患者は高齢者に好発し、特に、感染契機での発症、合併する場合も多い。しかし、現実には、保険認可の面から、大量 IVIg 療法を行うことは日常診療では困難である。重症感染症には低用量免疫グロブリン療法の使用は認められている。低用量の IVIg 投与でも、発熱や CRP 上昇などの非特異的炎症反応も抑制することが出来る症例もあり、免疫抑制療法を行う前には、高齢者や感染などが否定できない血管炎症例においては、試みるべき治療法と考える。

### A. 研究目的

大量免疫グロブリン静注（IVIg）療法は、川崎病などの血管炎で確立された治療法である。本療法が、他の血管炎の Churg-Strauss 症候群ではすでに適応疾患として、保険認可されつつある。ANCA 関連血管炎では、感染がきっかけで発症したり、高齢者、結核などの既往の患者あるいは糖尿病などの易感染体質を有していることも多く、重症感染症に適応になっている低用量 IVIg 療法を治療早期に試み、ANCA 関連血管炎のどのような病態に変化を与えるかを探索する目的で検討した。

### B. 研究方法

高齢発症の ANCA 関連血管炎 2 症例に対して、免疫グロブリン IVIg 低用量（0.05g/kg/day または 0.07 ~ 0.14g/kg/day）を 5 日間投与した。全身状態の変化、CRP や ANCA の値、腎所見に関し

ては血清クレアチニン（sCr）の経過もみた。

### C. 研究結果

【症例 1】85 歳女性 主訴：全身倦怠感、食欲低下 既往歴：66 歳高血圧、67 歳狭心症、75 歳心不全 現病歴：2009 年 6 月から食欲低下出現、7 月には全身倦怠感、下腿浮腫の増悪、体重減少（10 日で 3kg 減少）が認められた。近医に腎障害指摘され、急速進行性腎炎疑いにて MPO-ANCA 測定し、50.6U/ml であった。当科紹介され、7 月 21 日入院となった。入院時身体所見では、身長 147cm、体重 51.3 kg（2 週間で 4.4kg の減少）、血圧 132/66mmHg、体温 36.2℃、眼球結膜 貧血あり、心音：収縮期雑音聴取、呼吸音 両下肺野に軽度の fine crackle を聴取した。検査での異常所見は、高度の貧血（Hb8.2g/dl、Ht25.3%）、CRP7.07mg/dl、BUN 84mg/dl、血清クレアチニン 5.58mg/dl、MPO-ANCA67.5U/ml

PR3-ANCA 陰性、抗基底膜抗体陰性、尿所見：尿タンパク 3 +、尿潜血 3 +、尿沈渣 RBC 多数、蛋白尿 1 日 2.15g、eGFR 5.8ml であった。入院後の経過は図 1 に示すが、やや萎縮した腎臓エコー所見であったが、経過から急速進行性腎炎と診断した。MPO-ANCA 陽性であること、非特異的炎症反応が認められ、臓器病変としては腎障害主体と考えた。2009 年 7 月 23~27 日の 5 日間、低用量 IVIg 療法 (0.05g/kg/day) を施行した。治療開始 3 日目には食事摂取良好となり、治療前後で CRP (7.07→2.14mg/dl) s Cr (5.88 → 3.33mg/dl) MPO-ANCA titer (67.5→48, 7U/ml) に改善した。8 月 3 日よりプレドニゾロン (PSL) 25mg/day (0.5mg/kg/day) 開始し、経過良好であり、退院となった。

【症例 2】82 歳女性 主訴：発熱 既往歴：23 歳肺結核、53 歳：慢性副鼻腔炎、60 歳：関節リウマチ (シオゾール筋注) 現病歴：2009 年 1 月頃より体重減少 (1kg/月、減少)、6 月頃から 37℃ 台の発熱、貧血も指摘された。近医で 7 月には蛋白尿指摘され、11 月になって sCr 3.10mg/dl、高度の貧血、蛋白尿 3 +、尿潜血 3 + となり、紹介され 11 月 16 日入院となった。入院時身体所見では身長 148.3cm 体重 36.1kg (2009 年 1 月から 1kg/月減少)、体温 37.2℃、血圧 128/74mmHg、眼球結膜：貧血あり、心音：収縮期雑音聴取、両手関節変形あるも関節痛、腫脹、圧痛なし。入院時検査所見で、pancyopenia (WBC 1800/ $\mu$ l, Hb 7.0g/dl, Ht 20.2%, Plt  $13.5 \times 10^4$ / $\mu$ l), CRP 2.14mg/dl, BUN 80mg/dl, sCr 3.62mg/dl, K 6.0mmol/l, MPO-ANCA 155U/ml PR3-ANCA 陰性、抗基底膜抗体陰性、尿蛋白 3 +、尿潜

血 3 +、尿沈渣 RBC 多数、尿蛋白 1 日 1.18g eGFR 9.9ml/min であった。MPO-ANCA 陽性であり、急速進行性腎炎と考え、腎生検施行した。採取糸球体は少数であったが、pauci-immunetype 半月体形成を認めた。MPO-ANCA 関連血管炎の腎限局型と考えられた。図 2 に示すが、11 月 19~24 日にかけて低用量 IVIg 療法 (0.07 0.14g/kg/day) を施行した。尿培養検査から *Citrobacter* sp. が検出されたため、CFPM 1g/day 開始した。治療後 CRP (2.59 → 0.89mg/dl) と改善したが、sCr, MPO-ANCA titer はむしろ悪化した。11 月 25 日 MPO-ANCA 282U/dl と高値であり、12 月 2 日から血漿交換療法 1 クール施行した。MPO-ANCA は 61U/ml に低下し、sCr (3.53→2.7mg/dl) も一時悪化した改善、CRP (0.56→0.06mg/dl) もさらに低下した。全身状態改善し、退院となった。

#### D. 考案

症例 1 では、低用量 IVIg 療法でも、全身状態、CRP 低下のみならず、ANCA 値や sCr の低下まで認められた。一方、症例 2 では、潜在性の尿路感染症も認められ、抗生物質の併用も行ったが、著効は示さなかった。一方、その後の、ステロイド治療を安全に行えたことは利点といえる。このように、低用量 IVIg 療法が全例で血管炎病態に対し、効果が認められるとは言い難いが、少なくとも、その後の感染のリスク低下には繋がる可能性はある。

IVIg は IgG クラスのヒト免疫グロブリンを主成分とするが、免疫グロブリン以外の可溶性免疫関連分子を含むことや、免疫グロブリンが多数のドナー由来であることが、その多彩な抗炎症作用・免疫抑制作用に関連する。

IVIg は IFN-g、IL-4、IL-5 等のサイトカインや C1q、C4b、C3b 等の補体成分と結合し抑制する抗体を含んでおり、これらを直接抑制するほか、マクロファージ・樹状細胞・好中球・B 細胞上に存在する Fc 受容体と Fc 部分を介して結合する結果、これらの機能を抑制したり、IVIg に含まれる抗イディオタイプ抗体の一部が、抗 DNA 抗体や抗リン脂質抗体等の病原性自己抗体を抑制することが知られている。最近では IVIg は B 細胞分化に強く影響する分子 BAFF を抑制する事が報告された。また、IVIg には免疫グロブリンの他に可溶性 CD4/CD8、可溶性 HLA など含まれ、これらが抗 TCR 抗体と相まって、自己反応性 T 細胞を抑制するとされている。

#### E. 結論

このような IVIg 療法が、重症感染症に使用できる低用量では、血管炎に対しては不十分である可能性が高いが、症例 1 のように、時には有用の場合もあること、感染症の併発症例での、その後のステロイド投与などの免疫抑制治療を行わなければならない場合などには、試みるべき前治療法と考える。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

1. Akao M, Uchida K, Kikuchi K, Yumura W, Nitta K : Short-Term Effects of Apheresis on Renal function and Proteinuria in the Treatment of Rapidly Progressive Glomerulonephritis. J TWMU 79 : 9-7, 2009
2. 湯村和子, 伊藤千春 : ANCA 関連血管炎の活動性と臓器傷害の評価. 脈管学会誌 49 : 63-74, 2009

3. 湯村和子: 臨床医学の展望 2009 腎臓病学 ループス腎炎. 日本医事新報 4430 : 69-71, 2009
4. 武田真一, 湯村和子: 腎炎、腎症の免疫抑制療法 ミゾリビン (プレディニン). 腎と透析 66 (6) : 941-945, 2009
5. 加藤真紀, 中澤英子, 秋元 哲, 井上 真, 金敷絵里子, 目黒大志, 戸澤亮子, 武藤重明, 湯村和子, 草野英二: 両側水腎症を伴ったループス腎炎、ループス腸炎の 1 例. 日本腎臓学会誌 51 (5) : 569-575, 2009

#### 2. 学会発表

##### 【国内学会】

1. 湯村和子 : MPO-ANCA 陽性血管炎での治療の方向性の提案. 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
2. 湯村和子 : 教育講演 9「血管炎症候群と腎臓」. 第 39 回日本腎臓学会東部学術大会 2009.10.2, 東京
3. 湯村和子 : ANCA 関連/血管炎 (overview). 第 54 回日本透析医学会総会 2009.6.5, 横浜
4. 湯村和子 : ANCA 関連血管炎病態での腎炎の位置づけととらえ方. 第 10 回東京腎炎・ネフローゼ研究会 2009.7.25, 東京
5. 湯村和子 : ANCA 関連血管炎の多彩な病態. 血管炎の国際情報普及フォーラム 2009.9.20, 下野
6. 濱野慶朋、鈴木和男: MPO-ANCA 関連血管炎自然発症モデル SCG/Kj マウスにおける疾患感受性遺伝子の解析. 日腎誌 51 ; 330, 2009
7. 濱野慶朋、湯村和子、鈴木和男 : MPO-ANCA 関連血管炎自然発症モデルマウスにおける樹状細胞増多症とその責任遺伝子の解析. 厚生労働科学研究費補助金 創薬基盤推進研究事業 政策

創薬総合研究事業（H21－政策創薬－一般－004）「人工ガンマグロブリンの製剤化への安全性と臨床試験に向けた評価系の確立」平成21年度第一回班会議 セッション3-2 2009年5月15日 千葉大学亥鼻イノベーションプラザ

8. 濱野慶朋、湯村和子、草野英二、長尾朋和、鈴木和男：Genetic dissection of dendrocytosis related to the pathogenesis of ANCA related systemic vasculitis: lessons from SCG/Kj mouse model. (口演、抄録は非公開). 第15回MPO研究会、2009年10月24日、自治医科大学 臨床教室 2

【国際学会】

1. Yoshitomo Hamano, Wako Yumura, Eiji Kusano, Kazuo Suzuki: Genetic dissection of leukocytosis related to spontaneously occurring crescentic glomerulonephritis in a model of SCG/Kj mice. The American Society of Nephrology, The 42<sup>nd</sup> Annual Meeting and Scientific Exposition, October 29, 2009, San Diego Convention Center, San Diego, CA, USA.

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 |

図1 症例1 入院後経過

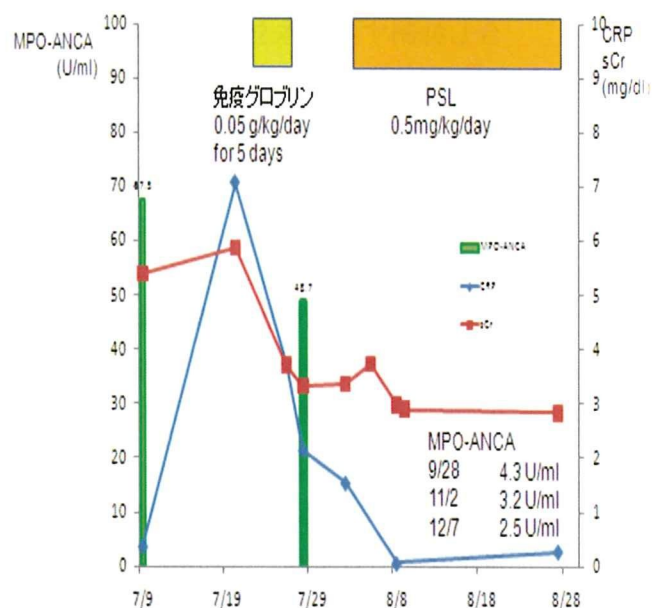
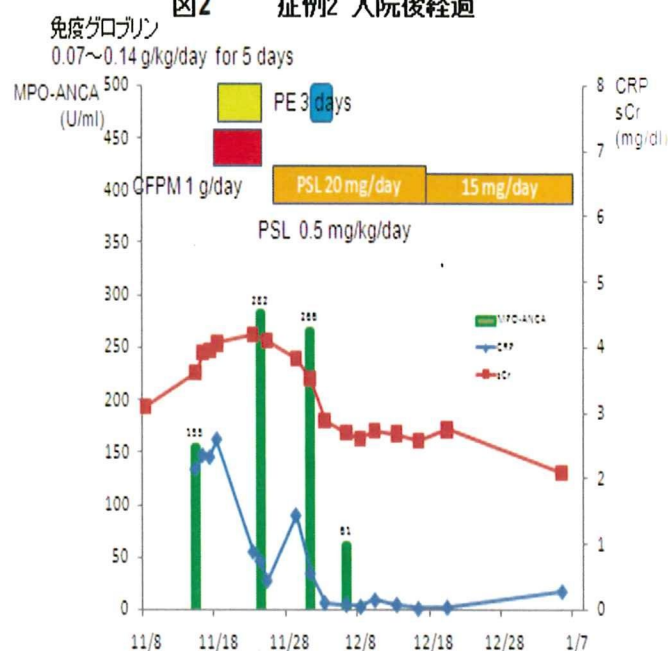


図2 症例2 入院後経過



厚生労働科学研究費補助金（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

高安動脈炎と大型動脈罹患型巨細胞動脈炎について  
**Takayasu arteritis and Large-vessel giant cell arteritis (LV-GCA):  
a spectrum with the same disease?**

研究分担者 小林 茂人 順天堂越谷病院内科 先任准教授  
研究協力者 海老塚岳彦 順天堂大学医学部膠原病内科

**研究要旨：**大型血管炎に関して日本と欧米間での大きな差異が認められる。我々は、1952～1998年に順天堂医院（膠原病内科・循環器内科）にて大動脈造影にて診断された高安動脈炎（TAK）62名の22.2%の症例で発症時年齢が50歳以上であることを報告した（ACR, 2000）。その前後に巨細胞動脈炎（GCA）の概念が拡大され、GCAでは高頻度に大動脈やその分枝に病変を合併することが報告され（Large-vessel GCA:LV-GCA）、生検にて側頭動脈に病変のない症例も、LV-GCAと考えられるようになった。このような症例は、日本では「大動脈炎症候群」と呼ばれたと推定される。日本では典型的なGCA（側頭動脈炎）は稀であるが、LV-GCAは散見されること、このために、日本のGCAは、側頭動脈炎の罹患が少ないLV-GCAが多いのかと推定される。最近、Takayasu arteritis and giant cell arteritis: a spectrum with in the same disease? (Medicine ;200988(4):221-6)との報告が発表され、大型血管炎の日・アジア地域の疫学を調査が必要であると考えられる。

**Abstract**

Patients with Takayasu arteritis (TAK) are more frequently found in Japan than those found in Europe/US. Patients with GCA are rarely found in Japan but are more commonly in Europe/US. The large vessels are affected and the granulomatous lesion is histologically demonstrated in both TAK and GCA. We retrospectively studied 62 patients with TAK diagnosed by angiography in Department of Rheumatology and/or Cardiology, Juntendo Hospital and demonstrated that 22.2% of TAK patients had the onset age more than 50 years old (ACR 2000). "Aortitis syndrome", previously we used including patients with atypical TAK. Therefore, it may be proposed that there are more patients with LV-GCA without temporal arteritis in Japan compared with the number of Japanese GCA patients previously reported. Further investigation is extremely necessary to elucidate and understand clinical manifestations of patients with aortitis: TAK and/or LV-GCA among Asian countries.

## A. 研究目的

血管炎の分類で、高安動脈炎(TAK)と巨細胞性動脈炎(GCA)(側頭動脈炎)は、ともに大動脈炎またその分枝の動脈を傷害するため、大型血管炎に分類される。病理所見は肉芽腫性血管炎であり、時に巨細胞を伴う。TAKは日本やアジアで多く、40歳以下の女性に多く、一方、GCAは欧米に多く、50歳以上の高齢者に多い。日本にはTAKが多く、GCAが少ない。一方、欧米では、GCAが多く、TAKが少ない。ちなみに、1987年の厚生省難治性血管炎研究班と同疫学調査班の共同研究の報告では、わが国のGCAの受療推計患者数690名(95%:400~980名)であり、50歳以上人口10万人では、1.48名であった。平均年齢62.5歳で、男女比は、1:1.6であった。米国の同様の有病率は、200名、スペインでは60名であった。このため、GCAは日本では稀な疾患である。わが国のTAKの受療推計患者数は1996年の調査で4,800名、調査時の患者年齢は、35~65歳、男女比は、1:10であった。

米国リウマチ学会のTAKの分類基準を表1に示すが、1998年には、40歳以上の高齢発症のTAKが存在し、論議された。

### **ACR Criteria for the classification of Takayasu arteritis (1990)**

1. Age < 40 y.o
2. Claudication of extremities
3. Decreased brachial artery pulse
4. Blood pressure difference > 10 mmHg
5. Bruits over subclavian arteries or aorta
6. Arteriogram abnormality

**Age less than 40 was no longer an obligatory requirement!!**

(Cid MC. Curr Opin Rheumatol 1998;10:18-28)

表1. ACRによる高安動脈炎(TAK)の分類基準(1990年)と初発年齢が40歳以上のTAKが問題になっていることを示す。

一方、GCAの概念が拡大され、GCAでは高頻度に大動脈やその分枝に病変を合併することが報告され(Large-vessel GCA: LV-GCA)、生検にて側頭動脈に病変のない症例も、LV-GCAと考えられるようになった。このような症例は、日本では「大動脈炎症候群」と呼ばれたと推定される。

私どもは順天堂医院にて大動脈造影にて診断された高齢発症のTAK患者を2000年のアメリカリウマチ学会にて紹介した。今回はこの報告をもとに、わが国のTAKとLarge-Vessel GCAの関連性について推定した。

## B. 研究方法

1952~1998年に順天堂医院(膠原病内科・循環器内科)にて大動脈造影にて診断・入院治療されたTAKの患者62名について(約半数が循環器内科、半数が膠原病内科での主科であった)、発症年齢、性別、動脈造影によるTAKの分類、治療法、予後などについて検討した。本研究で発症時の年齢について記載した。

## C. 研究結果

### 1. 高齢発症の高安動脈炎

1952年から登録された患者について、診断年を横軸に経時的に記載し、発症時年齢を縦軸に記載した(図1)。



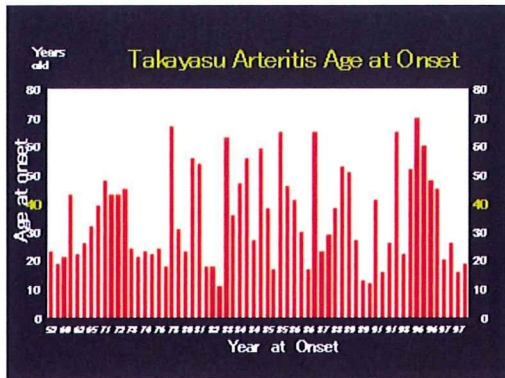


図1. 動脈造影にて診断された高安動脈炎の発症年齢(縦軸)。横軸は診断年を示す。

図1より、大動脈造影にて診断されたTAKの62名患者のうち22.2%の症例が発症時年齢50歳以上であることが明らかになった。

## 2. 大型動脈罹患型巨細胞動脈炎について

GCA の概念が拡大され、GCA では高頻度に大動脈やその分枝に病変を合併することが報告され(Large-vessel GCA:LV-GCA)、生検にて側頭動脈に病変のない症例も、LV-GCA と考えられるようになった(表2)。

### 典型的GCA(側頭動脈炎)と非典型GCAの比較

Characteristics	Large-vessel GCA	Cranial GCA	Total GCA
Mean age at diagnosis, years	66	72	75.8
Cranial signs/symptoms* (%)	22-29	73-80	54-72
Systemic manifestations** (%)	34	70	55
Arm claudication (%)	78	0	0.8
Polymyalgia rheumatica (%)	41	48	51
Mean ESR at diagnosis, mm/h	81	84	82.5
Temporal artery biopsy positivity (%)	58	100	90

\*: headache, visual disturbance, jaw claudication, abnormalities of temporal arteries inspection. \*\*: fever, weight loss, anorexia.

表2. Large vessel GCA(LV-GCA)と古典的GCAに違い。LV-GCAは側頭動脈の生検所見がない症例も含まれる。

## 3. わが国の高安動脈炎と側頭動脈炎の発症時の年齢分布

厚生労働省難治性血管炎研究班(一部、同疫学調査班)によって発表されたTAKおよびGCAの発症時年齢を図3、4に示す。

TAKでも高齢初発症例が存在する、GCAでも若年者発症が存在することが理解できる。

### The onset age of female patients with TAK

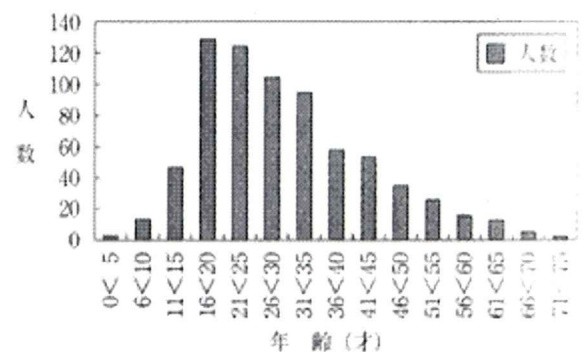


図2 本邦における女性高安動脈炎患者発症年齢分布(平成10年度厚生省難治性血管炎研究班)

### 図3. 高安動脈炎(女性)の発症時年齢の分布

### The onset age of GCA in the nationwide survey in Japan

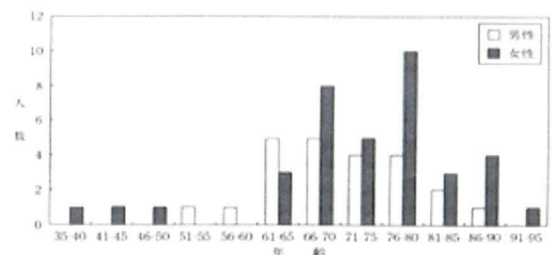


図4 側頭動脈炎の推定発症年齢  
男性は60-70歳代にピークがあり、女性は76-80歳代にピークがある。  
平均推定発症年齢は男性70.1±8.8歳、女性72.4±11.8歳である。

### 図4. 側頭動脈炎の発症時年齢の分布

#### 4. わが国で側頭動脈炎が少ない理由

わが国で側頭動脈炎が少ない理由を推定した。GCA では HLA-DRB1\*0401, 0404 が約 60% の症例に認められる。このハプロタイプの頻度を一般人口の報告から比較した。図 5 に示すように、日本で HLA-DRB1\*0401, 0404 の陽性率は、欧米の陽性率に比べ、極めて少ないことが明らかになった。この要因が GCA が日本では少ない理由であると考えた。

#### 遺伝学的な差異: 日本人では HLA-DRB1\*0401,0404が少ない

The majority (60%) of GCA patients express HLA DR B1\* 0401 and 0404

HLA	Japan(n=493)	USA(n=63)	p
HLA-DRB1*0401	29	15.9	p<0.001
HLA-DRB1*0404	0.7	3.2	NS

(Kobayashi S et al. Arthritis Rheum 49:4:594-598,2003)

図 5. 日本人と米国人の HLA-DRB1\*0401, HLA-DRB1\*0404 の頻度の違い

#### D. 考案

順天堂医院の成績、厚生労働省の報告から高齢発症の TAK 症例が存在することが理解できた。また、このような症例は、TAK として報告されてきたが、国際的には LV-GCA である。日本でも学会にて LV-GCA の報告も散見される。このために、日本の GCA は、側頭動脈炎の罹患の少ない LV-GCA が多いのかと推定される。最近、

Takayasu arteritis and giant cell arteritis: a spectrum with in the same disease? (Medicine ;200988(4):221-6)との報告が発表され、大型血管炎の日・アジア地域の疫学を調査が必要であると考えられる。

#### E. 結論

TAK と LV-GCA が同一の疾患で、発症年齢が異なる可能性が考えられた。臨床所見および遺伝学的な異同を検討しなければならない。また、アジア、東南アジアでの TAK は、中年の男性に多く、腹部大動脈の罹患が多く、HLA-B39 に多いとの報告もあり、今後、国際間の検討が重要であると考えられる。

#### F. 健康危険情報

なし

#### 参考文献

1. Kuriyama M, Kobayashi S, Ebizuka T, Tamura N, Kawano T, Hashimoto H. Clinical manifestations of 62 Japanese patients with Takayasu arteritis. a longitudinal analysis for 30 years. The 64th American College of Rheumatology Congress, Oct 29-Nov 2, Philadelphia, USA, 2000.
2. Kobayashi S, Yano T, Matsumoto Y, Numano F, Nakajima N, Yasuda K, Yutani C, Tamakoshi A, Kawamura T, Ohno Y, Inaba Y, Hashimoto H. Clinical and epidemiological analyse of giant cell (temporal) arteritis from a nationwide survey in 1998 in Japan: The first government supported nationwide survey. Arthritis Rheum 2003;49(4):594-8.

3. Kobayashi S, Yano T, Inaba Y, Hashimoto H, Matsumoto Y, Tamakoshi A, Kawamura T, Ohno Y. Ocular involvement of Japanese patients with giant cell arteritis from the first nation-wide survey. *Arthritis Rheum* 2003;49(6):867-868.

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

1) Seta N, Kobayashi S, Hashimoto H, Kuwana M. Characterization of autoreactive T-cell clones to myeloperoxidase in patients with microscopic polyangiitis and healthy individuals. *Clin Exp Rheumatol*. 2009 Sep-Oct;27(5):826-9.

2) Suzuki Y, Takeda Y, Sato D, Kanaguchi Y, Tanaka Y, Kobayashi S, Suzuki K, Hashimoto H, Ozaki S, Horikoshi S, Tomino Y.

Clinicoepidemiological manifestations of RPGN and ANCA-associated vasculitides: an 11-year retrospective hospital-based study in Japan. *Mod Rheumatol*. 2009 Oct 10. [Epub ahead of print]

3) 橋本博史、小林茂人、藤元昭一、他：血管炎の新分類基準、新治療や発症機構研究の世界的動向(前編)。日本医事新報 No.4470:43-51, 2009

4) 橋本博史、小林茂人、藤元昭一、他：血管炎の新分類基準、新治療や発症機構研究の世界的動向(後編)。日本医事新報 No.4472:46-52, 2010

### 2. 学会発表

1) Kobayashi S, Nakabayashi K, Yumura W, et al. Vascular damage index in Japanese patients with microscopic polyangiitis. Proceedings of the 14<sup>th</sup> International Vasculitis and ANCA Workshop, 6-9, June, 2009. *Acta Pathol Microet Immunol Scandinavica*, 2009;117 :Suppl 127;81.

2) Kobayashi S, Matsumoto T, Hashimoto H,

Takasaki Y. Clinical characteristics of Japanese patients with cutaneous polyarteritis nodosa.

Proceedings of the 14<sup>th</sup> International Vasculitis and ANCA Workshop, 6-9, June, 2009. *Acta Pathol Microet Immunol Scandinavica*, 2009;117 :Suppl 127;82.

3) Fujimoto S, Uezono S, Hisanaga S, Tokura T, Kobayashi S, Suzuki K. Incidence and clinical phenotype of ANCA-associated renal vasculitis: comparison between Japan and United Kingdom.

Proceedings of the 14<sup>th</sup> International Vasculitis and ANCA Workshop, 6-9, June, 2009. *Acta Pathol Microet Immunol Scandinavica*, 2009;117 :Suppl 127;161.

4) Suzuki K, Tominaga K, Nagao T, Kobayashi S, et al. Resik epitopes of MPO-ANCA in Japan with MPA in Japan. Proceedings of the 14<sup>th</sup> International Vasculitis and ANCA Workshop, 6-9, June, 2009. *Acta Pathol Microet Immunol Scandinavica*, 2009;117 :Suppl 127;168.

5) Ihara-Ito T, Muso E, Kobayashi S, et al. A comparative study of the diagnostic accuracy of ELISA systems for the detection of anti-neutrophil cytoplasm antibodies available in Japan. *Acta Pathol Microet Immunol Scandinavica*, 2009;117 :Suppl 127;173.

6) 藤元昭一、小林茂人、鈴木和男：ANCA 関連血管炎；疫学調査の国際比較と新たな分類に関する国際動向。第 52 回日本腎臓学会総会 シンポジウム「ANCA 関連血管炎の基礎と臨床の融合」2009.6（横浜）

7) 小林茂人、藤元昭一、鈴木和男：シンポジウム「わが国の難治性血管炎研究の現状一過去から未来へー」血管炎の分類に関する世界動向。第 50 回日本脈管学会、2009.10（東京）

8) 小林茂人、藤元昭一、鈴木和男： ANCA

関連血管炎：日本と欧米の比較および EULAR/ACR の新しい血管炎の分類について。  
第 59 回日本アレルギー学会秋季学術大会  
2009 年 10 月（秋田）

4) 藤元昭一：宮崎県における ANCA 関連血管炎の疫学調査- 発症率と欧米との差異を明らかにするために- 第 15 回 MPO 研究会、2009 年 11 月（栃木）

9) 小林茂人、藤元昭一、鈴木和男：抗好中球細胞質抗体(ANCA)関連血管炎など疫学調査の種類と考え方-欧米と日本の差異：発症率と罹病率：population-based study と hospital-based study- 第 15 回 MPO 研究会、2009 年 11 月（栃木）

10) Kobayashi S. Takayasuarteritis and large vessel giant cell arteritis (LV-GCA): a spectrum with the same disease? Inflammation Program Seminar joint with Project Synthetic Globulins for Vasculitis Treatment. Jan 15<sup>th</sup>, 2009 Chiba University.

#### 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