

抗好中球細胞質抗体（ANCA）関連血管炎の疫学 ～国際間の比較に向けて～

研究分担者 藤元昭一 宮崎大学医学部附属病院血液浄化療法部 准教授
研究分担者 布井博幸 宮崎大学医学部生殖発達医学講座小児科 教授

研究要旨： 宮崎県下での ANCA 関連血管炎（ANCA-associated primary systemic vasculitis；PSV）の 2005～2009 年の 5 年間の疫学調査を行なった。今回の調査は、膠原病内科、腎臓内科、耳鼻咽喉科の専門病棟・外来を有する病院において、毎年 12 月末に行った。この 5 年間の PSV の発症率は、15 歳以上の成人で 22.6 ± 4.1 (95% C.I 19.2-26.0) /100 万人・年}、65 歳以上では 57.9 ± 15.8 (95% C.I 44.6-71.1) /100 万人・年}であった。全 86 例中、MPA（microscopic polyarteritis）/RLV（renal limited vasculitis）69 例、WG（Wegener granulomatosis）8 例、CSS（Churg-Strauss syndrome）9 例が確認された。障害臓器としては、腎・肺病変が各々 80.0%、44.2%と多く、ANCA に関しては MPO-ANCA 陽性例が 84.9%、PR3-ANCA 陽性例が 7.0%であった。今回の結果は、以前に我々が行った宮崎地区における PRV（ANCA-associated primary renal vasculitis）の疫学調査と同様に、PSV の多くは MPA（microscopic polyarteritis）/RLV（renal limited vasculitis）で、しかも多くは MPO-ANCA 陽性であることが確認された。以上のように、今までの英国の報告と比べると、本邦の PSV の疾患・障害臓器の内訳、MPO-/PR3-ANCA 比は明らかに異なることが示唆された。

A. 研究目的

宮崎県下の ANCA 関連血管炎の発症率と特徴に関する研究を継続し、5 年間の調査結果を先の 5 年間の結果¹⁾と比較するとともに、最終的には同時期の欧州での調査結果と国際比較を行うことを目的とする。この欧州との共同研究を継続することにより国際基準に基づいた情報を共有することができ、国際的な概念の理解・診断・治療へと繋がり、医療レベルの向上が得られることが期待される。

なお、先の調査では腎症を伴う血管炎（PRV, ANCA-associated primary renal vasculitis）のみに限っていたが、今回は腎症を伴わない全身性血管炎（PSV, ANCA-associated primary systemic

vasculitis）も同時に調査することとした。

B. 研究方法

PSV の調査対象疾患は European Systemic Vasculitis Study Group (EUVAS) で行われている疫学調査と同様に、中小血管炎を引き起こす MPA（microscopic polyarteritis）/RLV（renal limited vasculitis）、WG（Wegener granulomatosis）、CSS（Churg-Strauss syndrome）の 3 疾患群とし、これらの疾患の診断基準は EUVAS で用いられてきたものと同じとした。調査は 2005～2009 年の毎年度末に、膠原病内科、腎臓内科、耳鼻咽喉科の専門病棟・外来を有する病院において行った。

今回の調査でも倫理面では患者名が特定で

きないよう配慮した。

C. 研究結果

PSVとして登録された数は2005年、2006年、2007年、2008年、2009年にそれぞれ14例、21例、18例、19例、14例で、男女比は42:44であった。平均年齢は 69.7 ± 10.8 歳、65歳以上が73%、発症のピークは70~79歳であった(図1, 2)。

図1

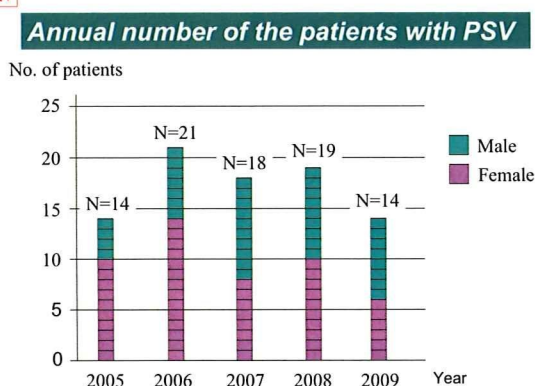
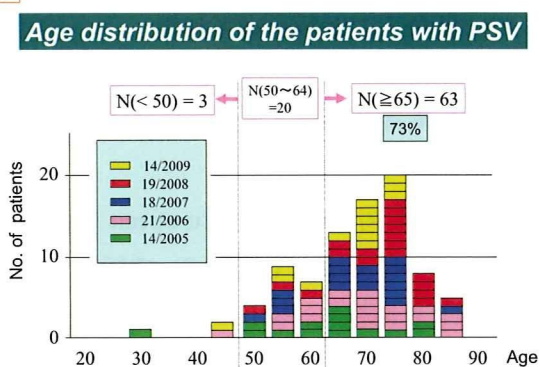


図2



PSVの内訳ではMPA/RLV 69例、WG 8例、CSS 9例であり、ANCAはMPO陽性72例、PR3陽性6例であった(表1a)。WG症例は8例中の5例がPR3-ANCA陽性で他の3例はMPO-ANCA陽性、CSS症例は9例中の7例がMPO-ANCA陽性で他の2例はANCA陰性であった。

一方、PRVの内訳はMPA/RLV 64例、WG 3例、CSS 2例であり、ANCAはMPO陽性59例、PR3

陽性4例であった(表1b)。

PSVの障害臓器では、最も多いのは腎症で80%の症例で見られた(表2)。続いて肺病変で、38症例(44.2%)に認め、その中で肺出血を伴っていたのは8症例であった。一方、消化管出血例は少なかったが、MPAと考えられた症例にも難聴などのENT病変を伴う症例も散見された。臓器障害としての腎症は、WG例では8例中の3例、CSSでは9例中の2例とともに半数以下であった。

表1

Classification of ANCA serology		
(a) PSV		
	Number	MPO (+) / PR3 (+)
MPA / RLV	69	62 / 1
WG	8	3 / 5
CSS	9	7 / 0
Total	86	72 / 6
(b) PRV		
	Number	MPO (+) / PR3 (+)
MPA / RLV	64	57 / 1
WG	3	0 / 3
CSS	2	2 / 0
Total	69	59 / 4

表2

Organ involvements of new-onset PSV during 2005-2009	
Total Number	86
ENT	13 (15.1%)
Respiratory	38 (44.2%)
[lung hemorrhage]	[8 (9.3%)]
Nervous	18 (20.9%)
Gastrointestinal	3 (3.5%)
Renal	69 (80.0%)

今回の調査対象地域(宮崎県の中で北部地区を除く地域)での15歳以上の成人人口および65歳以上の老人人口は各々76.1万人、21.8万人である(宮崎県資料による)。2005年から2009年の5年間の調査でPSVを発症した患者は対象地区では86名で、その発症頻度は成人(≥15歳)人口100万人当たり 22.6 ± 4.1 (95% C.I. 19.2-26.0)名、老人(≥65歳)人口100万人当

たり57.9±15.8 (95% C.I 44.6-71.1) 名であった。同様に成人人口100万人当たりの各疾患の発症頻度は MPA/RLV 18.1 (95% CI 14.4-21.8)、WG 2.1(95% CI 0.6-3.6)、CSS 2.0 (95% CI 0.4-4.3)と計算された。また、PRVの発症頻度は前回5年間（2000年～2004年）の調査結果と大差なく、また腎症を伴うWG、CSSの発症率はPSVのその半数以下と低値であった（表3）。

表3

Incidence of new-onset PSV & PRV during 2005-2009		
	PSV (n=86)	PRV (n=69)
Male : Female	42 : 44	36 : 33
Mean age (yr)	69.7 ± 10.8	71.1 ± 10.2
Incidence (/ million)		
Total	22.6 (19.2 – 26.0)	18.1 (15.4 – 20.9)
MPA / RLV	18.1 (14.4 – 21.8)	16.8 (14.0 – 19.7)
WG	2.1 (0.6 – 3.6)	0.8 (0.18 – 1.34)
CSS	2.0 (0.4 – 4.3)	0.5 (-0.08 – 1.13)

D. 考案

宮崎県は人口100万人の県であり、人口の変動も少なく（5%以下）、特に65歳以上の老人人口で考えると0.8%とほとんど人口移動は認められず、疫学調査には適切な地区だと考えられる。宮崎県北での患者発生が少なく、他県への紹介などが考えられたので、患者分布から前回の調査と同様に県央、県南、県西地区に限った統計を行った。

前回の2004年までの5年間のretrospectiveな検討¹⁾では腎臓内科医だけによる疫学調査であったことが、欧州の結果との差異になっている可能性も指摘されていた。すなわち、腎病変を伴うことが極めて高いMPA/RLVの拾い上げ症例が多く、また同疾患ではMPO-ANCA陽性率が高いために、疾患内訳、障害臓器、MPO-PR3-ANCA比が欧州と異なるのではないかとの問題であった。そのため、2005年以降の5年間は腎病変の有無に関わらず、膠原病

内科、腎臓内科、耳鼻咽喉科の専門病棟・外来を有する病院において、PSV症例全ての調査を毎年12月末に調査を実施した。

今回の調査では宮崎地区でのPSVの発症頻度は年間成人人口100万人当たり22.6名、65歳以上の老人人口100万人当たり57.9名であった。この数値は、英国など欧州の年間成人人口100万人当たり10-20名²⁻⁵⁾とほぼ同率の発症頻度であった。しかし、宮崎地区ではPSVの多くはMPO-ANCA陽性のMPA/RLV患者であるのに対し、英国の同じ診断基準で検討したWatts RAらの報告⁶⁾ではPR3-ANCA陽性のWG患者が多い。さらに、臨床症状も異なり、特にENT症状を呈する血管炎患者は本邦では少ない。

なお、今回登録されたPSV患者の約3/4は65歳以上で、発症のピークは75～80歳と、前回の調査¹⁾と比べて高齢となっていた。

以上、今回の前方視的PRV患者の発生頻度調査でも前回の後方視的調査と同じくわが国のPSV/PRV患者の多くはMPO-ANCA陽性のMPA/RLVであることが確認された。なお、検査法についてはすでに欧州との比較研究により、感度や操作上に違いが無いことを確認されている⁷⁾。

今後は、今回の2005～2009年の5年間の解析結果を、英国の同時期の疫学調査結果と比較検討することになっている。

E. 結論

宮崎地区でのPRV（MPA/RLV、WG、CSSによる）の発生頻度は欧米とほぼ同率であるが、欧米と比べるとMPO-ANCA陽性のMPA/PRV患者が日本では極めて高率であることが、この5年間（2005～2009年）の前方視的な調査でも確認された。今回の検討では新たに、わが国のWG症例は腎症を伴わない軽症例が多く、PR3-ANCA陽性の頻度も低い可能性も考えら

れた。

参考文献

- 1) Fujimoto S, et al: Incidence of ANCA-associated primary renal vasculitis in the Miyazaki Prefecture: The first population-based, retrospective, epidemiologic study in Japan. Clin J Am Soc Nephrol 2006; 1:1016-1022.
- 2) Watts RA, et al: Epidemiology of vasculitis in Europe. Ann Rheum Dis 2001; 60: 1156-1157.
- 3) Watts RA, et al: Epidemiology of systemic vasculitis: a ten-year study in the United Kingdom. Arthritis Rheum 2000; 43: 414-419.
- 4) Reinhold-Keller E, et al: Stable incidence of primary systemic vasculitides over five years: Results from German vasculitis register. Arthritis Rheum 2005; 53: 93-99.
- 5) Gonzalez-Gay MA, et al: The epidemiology of the systemic vasculitides in northwest Spain: Implications of the Chapel Hill Consensus Conference Definitions. Arthritis Rheum 2003; 49: 388-393.
- 6) Watts RA, et al: Renal vasculitis in Japan and the UK-are there differences in epidemiology and clinical phenotype? Nephrology Dial Transplant 2008; 23:3928-3931.
- 7) Ito-Ihara T, et al: A comparative study of the diagnostic accuracy of ELISA for the detection of anti-neutrophil cytoplasmic antibodies available in Japan and Europe. Clin Exp Rheum 2008; 26:1027-1033.

F. 健康危険情報

特になし

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 藤元昭一: RPGN, ANCA 関連血管炎の疫学。日腎会誌 51 : 84-87, 2009
- 2) 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

- 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 (後編)。日本医事新報 No.4472:46-52, 2010

2. 学会発表

- 1) 藤元昭一、他 : 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)
- 2) 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—過去から未来へ—」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)
- 3) 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、他 : 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)
- 5) 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)

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

MPO-ANCA 陽性 Churg-Strauss 症候群の臨床的検討

研究分担者 有村義宏 杏林大学第一内科 教授
研究協力者 吉原 堅 杏林大学第一内科 講師

研究要旨：Churg-Strauss 症候群(CSS)における MPO-ANCA 陽性 14 例と陰性 18 例の 32 臨床像の相違につき、比較検討した。CSS における ANCA 陽性率は 44%で、全例 MPO-ANCA であった。ANCA 陽性 CSS は、平均年齢 55.1±13.0 歳で年齢は ANCA 陰性例（平均 53.1±14.8 歳）と差はなく、性別では男女比 1 : 0.75 と ANCA 陰性例の 1:3.5 に比べ男性に多く ($p<0.05$)、腎症の合併頻度は 57.1%と有意に高かった (ANCA 陰性例: 17%, $p<0.01$)。また、ANCA 陽性例では急速進行性腎炎、肺胞出血といった重篤な血管炎症候を伴う例がみられた。CSS では ANCA 陽性の有無にかかわらず、初期治療に対する反応性は良好で寛解導入率は 100%であった。しかし、再燃率は 28%と高率で、特に ANCA 陽性例では再燃率は 50%におよび、ANCA 陰性例(11%)より有意に高率であった ($p<0.05$)。

MPO-ANCA 陽性 CSS は、男性に多く、腎症の合併頻度が高く、重篤な症例がみられ、再燃率も高率である事が明らかとなった。

A. 研究目的

Churg-Strauss 症候群(CSS)は抗好中球細胞質抗体 (anti-neutrophilcytoplasmic antibody: ANCA)関連血管炎に分類される。しかし、CSS では ANCA の陽性率は 40～50%と報告され、顕微鏡的多発血管炎や Wegener 肉芽腫症が ANCA 陽性率 80～90%以上であるのに比べて低く、CSS における ANCA の意義は未だ明らかではない。1998 年に我々は Myeloperoxidase(MPO)-ANCA 陽性 CSS5 症例の臨床像について報告したが、今回、症例を追加して ANCA 陰性 CSS と比較し、CSS における ANCA 陽性例の臨床的特徴について検討した。

B. 研究方法

対象は 1977 年から 2009 年 7 月までに杏林大学第一内科にて入院加療を行い、ANCA を測定した CSS の 32 症例。男性 12 例、女性 20 例、診断時平均年齢は 54.0±13.9 歳であった。平均観察期間は 72.7 ヶ月。病歴から検査所見、臨床像などを解析した。

CSS の診断には、厚生労働省の診断基準を用いた。疾患活動性の評価には BVAS(Birmingham Vasculitis Activity Score)を用い、BVAS 0 が 6 ヶ月以上持続している場合を寛解とした。再燃は、喘息症状を除く CSS の臨床症状が新たに、あるいは初期症状が再び出現した場合とした。

MPO-ANCA の検出にはニプロ社製の測定試薬を用いた。

C. 研究結果

(1) ANCA 陽性率と患者背景

CSS32 例のうち ANCA 陽性例は 14 例(ANCA 陰性例:18 例)で、ANCA の陽性率は 44%であった。全例 MPO-ANCA が陽性で、PR3-ANCA 陽性例は認めなかった。平均年齢は ANCA 陽性例で 55.1 ± 13.0 (17~67) 歳、陰性例で 53.1 ± 14.8 (23~70) 歳と両者に差はなかった。男女比は ANCA 陽性例では 1:0.75 とやや男性に多く、陰性例の男女比 1:3.5 と比べ有意に男性に多かった($p < 0.05$)。

(2) 臨床像の比較

表 1 に示す通り、喘息の罹病期間は MPO-ANCA 陽性例で平均 4.6 年、陰性例で平均 8.3 年と ANCA 陽性例がやや短期であったが、有意差は認めなかった。ロイコトリエン受容体拮抗薬 (LTRA) の使用頻度も両者に差はなかった。BVAS は ANCA 陽性例で高値を示したが、有意差はなかった。皮膚病変の頻度は ANCA 陰性例で有意に多く ($p < 0.05$)、腎障害は ANCA 陽性例で有意に多く認めた ($p < 0.01$)。肺浸潤影の出現は両者に差を認めず、ANCA 陽性例のみで肺胞出血を認めたが、統計学的有意差はなかった。末梢神経障害は多くの症例で認めたが、ANCA 陽性例と陰性例の間で差はなかった。

(3) 腎障害の比較

腎障害は MPO-ANCA 陽性例で有意に高率であった。持続的蛋白尿を認めたものが、ANCA 陽性例で 8 例、57%、陰性例で 2 例、11% ($p < 0.01$)、

持続的血尿が ANCA 陽性例で 7 例、50%、陰性例で 2 例、11% ($p < 0.05$) といずれの検尿異常も ANCA 陽性例で有意に高率であった。血清クレアチニン 1.4mg/dl 以上の腎機能障害を認めたものは ANCA 陽性例のみに 5 例認められ、そのうちの 2 例は急速進行性腎炎、RPGN を呈した。

(4) 検査所見

MPO-ANCA 値は平均 408EU。好酸球数は両者間で相違は認めなかった。血清クレアチニン値は ANCA 陽性例で平均 2.4mg/dl、陰性例で 0.8mg/dl と ANCA 陽性例で高値であったが統計学的有意差は認めなかった。CRP 値は MPO-ANCA 陽性例で平均 6.1 ± 4.7 mg/dl と陰性例の 4.1 ± 5.2 mg/dl よりも高値を示したが、有意差はなかった。

(5) 治療

全例でステロイド治療が行われ、全例寛解に至った。寛解導入療法として ANCA 陽性例では 14 例中 4 例、29%で免疫抑制薬が併用されていたが、ANCA 陰性例では免疫抑制薬の併用例はなかった。ステロイド薬の初期用量は ANCA 陽性例で平均 47.5 ± 9.7 mg/日、陰性例で 39.7 ± 12.3 mg/日で両者間に有意差はなかった。

(6) 再燃

全例寛解に至ったが、うち 9 例、28%に再燃を認めた。再燃までの期間は平均 34 ヶ月であった。ANCA 陽性例では再燃率は 50%におよび ANCA 陰性例の 11%に比し、有意

に高率であった ($p<0.05$)。再燃時の症候は発熱、関節痛などがみられたが、ANCA 陽性例では下血、RPGN など重篤な症候が認められた。

表.1 MPO-ANCA の有無による CSS の臨床所見の比較(n=32)

	MPO-ANCA		計
	陽性例 (n=14)	陰性例 (n=18)	
喘息の罹病 期間 (年)	4.6±5.2	8.3±12.3	6.8±10.0
LTRA 使用歴 (%)	3 (21)	6 (33)	9 (28)
BVAS	24.8± 8.0	19.7±6.8	21.9±7.6
皮膚症状 (%)	6 (43)	15 (83)*	21 (65)
腎症状 (%)	8 (57)**	3 (17)	11 (34)
肺浸潤影 (%)	4 (29)	5 (28)	9 (28)
肺胞出血 (%)	2 (14)	0 (0)	2 (6)
末梢神経障 害 (%)	12 (86)	18 (100)	30 (94)

*: $p<0.05$, **: $p<0.01$

D. 考案

ANCA 関連血管炎は、ANCA が病因に関与していると考えられている、全身性の中・小型血管炎である。本邦ではそのうち、顕微鏡的多発血管炎の頻度が高く、そのほとんどが MPO-ANCA 陽性である。一方、Wegener 肉芽腫症では 90% 以上で PR3-ANCA が陽性を示す。CSS は ANCA 関連血管炎に分類され、喘息を主体とする

アレルギー症状と好酸球増多を伴うことが特徴であるが、ANCA 陽性を示すのは約半数と報告され、他の ANCA 関連血管炎に比しその陽性率は低く、CSS における ANCA の意義は明らかではない。

今回、自験 32 例の CSS 症例につき ANCA 陽性の有無で臨床像を比較、検討した。ANCA 陽性率は 44% と従来の報告例と同程度であった。全例 MPO-ANCA が陽性で、PR3-ANCA 陽性例は認められなかった。MPO-ANCA 陽性例と陰性例では年齢に差を認めなかった。性差は ANCA 陽性例で若干男性が優位で、ANCA 陰性例では女性に多いという結果であった。性差に関しては 1998 年の検討でも同様の傾向を認めていたが、一般に MPO-ANCA 関連血管炎では男女差は、ほぼ同等か、やや女性に多いと報告されている。やや男性に多い事が MPO-ANCA 陽性 CSS の特徴であるのかについては、より多数例での検討が必要と思われる。

臨床像では、ANCA 陽性例で腎障害の頻度が明らかに高いという点が目立った。ANCA 陰性例でも腎障害は 17% に認められたが、軽度の血尿や蛋白尿に留まり、腎機能障害を来したものはなかった。一方、ANCA 陽性例では血尿、蛋白尿はおよそ半数に認め、腎機能障害を呈するものが 36% と高率で、そのうち 2 例は急速進行性腎炎症候群を呈した。French Vasculitis Study Group や Sinico らの報告でも指摘されているが、ANCA 陽性例では腎障害の頻度が高い事が ANCA 陽性 CSS の特徴と考えられ、また、より重症例が多いといえる。

肺病変では肺浸潤の頻度は、ANCA 陽性の有無で差を認めなかった。一方、肺胞出

血は ANCA 陽性例でのみ認められた。肺泡出血は MPA では中心となる症候の一つであり、CSS に認められた肺泡出血も MPO-ANCA に関連した壊死性血管炎の結果と推測される。

治療に関しては、ANCA 陽性の有無にかかわらず治療反応性はいずれも良好で、CSS における寛解導入率は 100%であった。しかし、平均 34 ヶ月で 28%と高率に再燃を来していた。特に ANCA 陽性例では再燃率は 50%におよび、ANCA 陰性例の 11%と比し、有意に高率であった。

CSS における ANCA の関与に関しては、アレルギー症状、好酸球増多を主体とする病態に、ANCA が産生されやすい状態が発生し血管炎の合併を来す可能性や MPA と同様の壊死性血管炎が合併した可能性などが考えられる。今回の検討では、全例 MPO-ANCA が陽性であった。PR3-ANCA 陽性例の報告も少数認められるが、CSS では MPO が ANCA の主な対応抗原であると考えられる。好酸球細胞質に含まれる EPO(eosinophilperoxidase)は MPO と同じ peroxidase family に属し、両者のアミノ酸配列には 50~60%の相同性がある事が示されている。従って、EPO に対して産生された抗 EPO 抗体が、MPO に交叉反応を生じ、MPA と同様の機序で血管炎を惹き起こしている可能性も考えられる。しかし、MPA の発症年齢(平均 65.3 歳)と比べると、MPO-ANCA 陽性 CSS は平均 55.1 歳と若く ($p<0.05$)、また急速進行性腎炎の頻度も低い(MPA 73.8% vs. CSS 14.3%, $p<0.001$)。この様に臨床像に相違を認める事から、同じ MPO-ANCA 陽性でも MPO-ANCA 陽性 CSS と MPA では、ANCA の関連する病

態に違いのあることも推測される。

E. 結論

MPO-ANCA 陽性の CSS では、MPO-ANCA 陰性 CSS に比べて、男性に多く、腎症の頻度が高いこと、肺泡出血などの重篤な症候を認める例が多く、再燃の頻度も高い事が明らかとなった。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. 川嶋聡子, 有村義宏, 中林公正, 山田 明
MPO-ANCA 関連血管炎における糸球体内 MPO 陽性細胞および細胞外 MPO についての腎病理組織学的検討. 日腎会誌

2. 有村義宏, 川嶋聡子, 吉原堅
急速進行性糸球体腎炎 ANCA 関連血管炎と RPGN. 日本腎臓学会誌

3. 岩澤彰子, 池谷紀子, 齋藤督芸, 要伸也, 有村義宏, 山田明, 小川勝
症例報告 維持透析導入後も 18 年間 MPO-ANCA 高値が維持し、肺泡出血で再燃した顕微鏡的多発血管炎の 1 例. 透析会誌

4. oyama 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.

5. Nakabayashi K, Arimura Y, Yoshihara K, Fukuoka T, Karube M, Yamato T, Koji H, Ikegaya N, Ohtuka T, Kawashima S, Sudo M, Yamada A.

Classification of clinical subtypes, patient survival, kidney prognosis, and relapse in patients with MPO-ANCA-associated vasculitis: a single-center experience.

Mod Rheumatol.

6. Nakabayashi K, Sumiishi A, Sano K, Fujioka Y, Yamada A, Karube M, Koji H, Arimura Y, Nagasawa T.

Tubulointerstitial nephritis without glomerular lesions in three patients with myeloperoxidase-ANCA-associated vasculitis.

Clin Exp Nephrol.

2. 学会発表

国際会議

1. Soko Kawashima, Yoshihiro Arimura
MPO-positive cell and extracellular
MPO-ANCA associated glomerulonephritis
2009/6/6-9

Lund, Sweden & Copenhagen, Denmark

2. Soko Kawashima, Yoshihiro Arimura,
Kazuhiro Fukuoka, Ken Yoshihara, Shinya
Kaname, Akira Yamada, Toshihiko Nagasawa
The role of MPO-positive cell and extracellular
MPO in the ANCA-associated
glomerulonephritis

2009/10/30 San Diego, California

国内会議

1. 福岡利仁、大塚貴子、小西文晴、
渡辺沙也花、川嶋聡子、要伸也、
有村義宏、山田 明

「ANCA関連血管炎における末梢血
中血管内皮前駆細胞の検討」

第53回日本リウマチ学会総会・学術集会
第18回国際リウマチシンポジウム

2009年4月23日-26日

2. 磯村杏耶、大塚貴子、要伸也、
有村義宏、山田 明

「感染性心内膜炎に起因する
PR-3-ANCA陽性の糸球体腎炎の1
例」

第39回日本腎臓学会東部学術大会

2009年10月2日-3日 東京

知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

1. 特許取得 ーなし
2. 実用新案登録ーなし
3. その他 ーなし

魚油による ANCA 関連血管炎治療法の開発

研究分担者 平橋 淳一 東京大学医学部附属病院 助教
研究協力者 川畑 仁人 東京大学医学部附属病院 助教
研究協力者 有田 誠 東京大学大学院薬学系研究科 准教授
研究協力者 鈴木 和男 千葉大学大学院医学研究院 特任教授

研究要旨： ANCA 関連血管炎は急速進行性の多臓器障害を来し生命に危険が及ぶ重症疾患のひとつである。現状ではステロイドや免疫抑制薬、血漿交換といった治療が中心となっているが、特に本邦では高齢化に伴い、治療に伴う感染症などの合併や治療過程での再発により致命的な転帰をとる場合も多く、より安全な治療法の開発が望まれている。

エイコサペンタエン酸（EPA）はドコサヘキサエン酸（DHA）と共に魚油の主要な成分であり、心血管イベント発症予防に有効であることはよく知られている。そこで、我々は EPA が心血管系のみならず自己免疫疾患の発症を抑制する可能性について検証した。ANCA 血管炎の自然発症型モデルである spontaneous crescentic glomerulonephritis forming mice/Kinjoh (SCG/Kj)に血管炎発症前から EPA（5%混餌）を長期投与したところ、急速進行性腎炎が抑制され生命予後が著明に改善されることが判明した。さらに EPA 投与は MPO-ANCA 産生を明らかに抑制し、自己免疫制御効果を示唆した。また自己免疫を調節するとされる制御性 T 細胞が炎症臓器である腎臓において誘導され、自己免疫性疾患において病原性が示唆される CD4/CD8 ダブルネガティブ T 細胞は顕著に抑制されていた。このことから EPA は炎症を抑えるのみならず自己免疫調節機能を有していることが確認された。今後、EPA 由来の抗炎症性メディエーターの解析を行っていく予定である。

A. 研究目的

抗好中球細胞質抗体(anti-neutrophil cytoplasmic antibody: ANCA) 関連血管炎は急速進行性の多臓器障害を来し、集学的治療を要する最重症疾患のひとつである。現状ではステロイドや免疫抑制薬、血漿交換といった治療が中心となっており、感染症などの副作用や治療過程での再発により致

命的な転帰をとる場合も多くより安全な治療法が開発が求められている。本研究において、我々は魚油の主要成分であるエイコサペンタエン酸(EPA)を用いた ANCA 関連血管炎の治療法を開発を目指す。従来から提唱されている EPA の直接的な抗炎症効果に加え、自己免疫制御効果の可能性に着目しそのメカニズムの解明を行う。

B. 研究方法

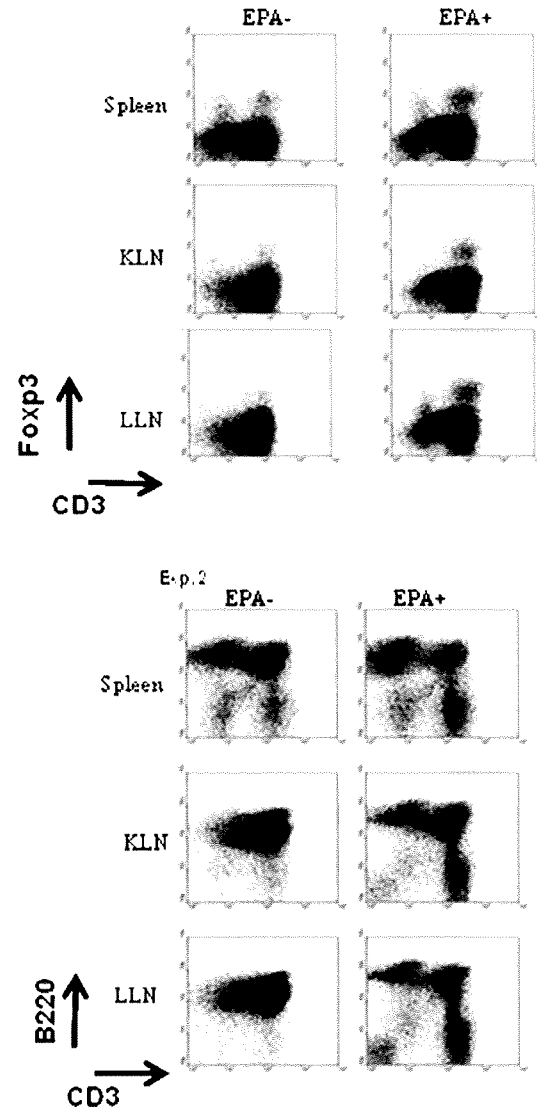
これまでの研究で ANCA 血管炎の自然発症型モデルである spontaneous crescentic glomerulonephritis forming mice/Kinjoh (SCG/Kj マウス)に血管炎発症前から EPA を長期投与してみたところ、急速進行性腎炎と肺血管炎を予防し生命予後を著明に改善することを見出した。さらに、EPA 投与群では自己抗体である Myeloperoxidase (MPO)-ANCA の産生が顕著に抑制されることが判明した。ANCA 血管炎は抗好中球細胞質抗体が好中球を活性化することが病因の一つと考えられており、ANCA の抗体価は臨床的に病勢と必ずしも比例しないものの ANCA 血管炎の大きな要因であるとされる。T細胞の持続的活性化が本疾患の重症度と比例し、ANCA を産生する自己免疫機序に T細胞が深く関わっている可能性が報告されている(Marinaki S et. al 2006 Nephrol Dial Transplant)。また、ANCA 血管炎患者では、制御性 T細胞の何らかの異常があることが報告されている(Marinaki S et. al 2005 Clin Exp Immunol)。そこで、本研究では SCG/Kj マウスモデルにおいて、制御性 T細胞の誘導を解析し、そのバランスが EPA によりどのような修飾を受けるかを検討することにより、EPA の自己免疫制御薬としての可能性を探求した。

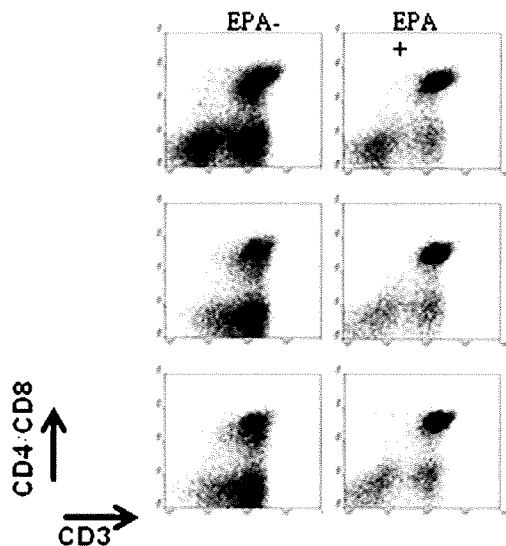
そこで、我々は SCG/Kj マウスを正常餌(魚粉抜き)群と EPA(5%混餌)群の2群に分け、12週令において脾臓、腎臓リンパ節、肺リンパ節を摘出し、FACS 解析により免疫細胞の解析を行った。

C. 研究結果

正常餌(魚粉抜き)群と EPA 群の SCG/Kj マウスから脾臓、腎臓リンパ節、肺リンパ

節を摘出し CD3, CD4, CD8, Foxp3, B220 に対する抗体を用いて FACS 解析を行ったところ、EPA 投与群において Foxp3 陽性 T細胞が増加し、B220 陽性 T細胞および CD4/CD8 ダブルネガティブ T細胞が減少した(図)。





D. 考案

本研究において、EPA の経口投与が ANCA 関連血管炎などの自己免疫性血管炎における炎症臓器局所において制御性 T 細胞を誘導するばかりでなく、自己免疫性疾患誘導性の細胞群の制御に重要な役割を果たしている可能性が示唆された。今後、EPA 由来の抗炎症性メディエーターの解析を行っていく予定である。

E. 結論

EPA 投与は MPO-ANCA 産生を抑制し、自己免疫制御効果を示した。そのメカニズムの一つとして炎症局所（末梢臓器）における制御性 T 細胞の誘導が示唆された。EPA は ANCA 関連血管炎の新しい治療法として安全に使用できる薬剤である可能性を示した。

F. 健康危険情報

G. 研究発表

1. 論文発表

1. J. Hirahashi, K. Hishikawa, S. Kaname, N. Tsuboi, Y. Wang, D.I. Simon, G. Stavrakis, T. Shimoswa, L. Xiao L, Y. Nagahama, K.

Suzuki, T. Fujita, T.N. Mayadas.

Mayadas. Mac-1 (CD11b/CD18) links inflammation and thrombosis after glomerular injury. *Circulation* 120:1255-65 (2009)

2. T. Marumo, K. Hishikawa, M. Yoshikawa, J. Hirahashi, S. Kawachi, T. Fujita. Histone deacetylase modulates the proinflammatory and -fibrotic changes in tubulointerstitial injury. *Am J Physiol Renal Physiol* 298:F133-F141 (2010)

2. 学会発表

国際会議

1. J. Hirahashi, K. Kawahara, M. Arita, T. Nagao, K. Suzuki, K. Hishikawa, T. Fujita. Dietary enrichment with eicosapentanoic acid (EPA) prevents anti-neutrophils cytoplasmic antibody (ANCA)-associated vasculitis. 14th International Vasculitis and ANCA Workshop 2009-6-6 Lund, Sweden and Copenhagen/Denmark

国内会議

1. 平橋淳一

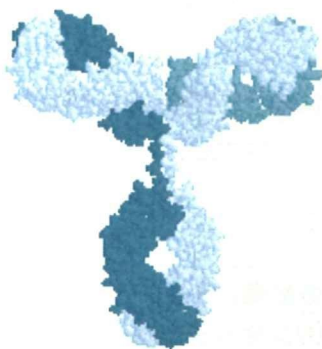
ANCA 関連血管炎の基礎と臨床の融合
第 52 回日本腎臓学会学術総会（横浜）
2009 年 6 月 3 日-5 日（シンポジウム）

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

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



2009年5月15日、5月16日

千葉大亥鼻イノベーションプラザ セミナー室

研究代表者：鈴木和男（千葉大学大学院医学研究院）



第1回「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」

班会議プログラム

共催：国際炎症治療フォーラム

会場：千葉大亥鼻イノベーションプラザ

1階セミナー室

第1日

2009年5月15日（金）

13:30-13:45

開催にあたって

- ・厚生労働省医政局研究開発振興課
- ・鈴木和男（千葉大学大学院医学研究院）

今期の目標とゴールについて：

人工ガンマグロブリン作製と臨床に向けた評価法の必要性

鈴木和男（千葉大学大学院医学研究院）

13:45-14:45

Session I 合成と評価法のこれまでの成果と方針

1-1 基礎分科会—1：ガンマグロブリン合成チーム

座長：荒谷康昭（横浜市立大学大学院）

新規クローン構築と大量培養に向けたストラテジー

亀岡洋祐¹⁾、大島正道²⁾、鈴木和男³⁾

(¹⁾独) 医薬基盤研究所 遺伝子資源研究室、²⁾ 国立感染症研究所・免疫部、

³⁾ 千葉大学院医学研究院 免疫発生学・炎症制御学)

1-2 基礎分科会—2：ガンマグロブリンの *in vivo* 評価チーム

座長：大野尚仁（東京薬科大学）

ガンマグロブリンの力価判定：モデスマウスによる *in vivo* 評価チーム

モデル動物を用いた人工ガンマグロブリン評価「これまでの成果と今後の見通し」

高橋 啓（東邦大学医療センター大橋病院病理部）

1-3 基礎分科会—3：ガンマグロブリン *in vivo* 評価チーム

座長：宇野賀津子（ルイ・パストゥール医学研究センター）

ガンマグロブリンの力価判定：*in vitro* 評価系の検討チーム

1) 人工ガンマグロブリンの *in vitro* 評価法の確立に向けてのこれまでの成果と今後の見通し

大野尚仁¹⁾、三浦典子¹⁾、長尾朋和²⁾、宇野賀津子³⁾、鈴木和男²⁾

(¹⁾東京薬科大学、²⁾千葉大院医、³⁾ルイ・パストゥール医学研究センター)

2) サイトカイン動態からみた、*in vitro* 人工ガンマグロブリン評価系の確立

宇野賀津子¹⁾、武曾恵理²⁾、猪原登志子²⁾、鈴木和男³⁾

(¹⁾財) ルイ・パストゥール医学研究センター、²⁾財) 田附興風会医学研究所北野病院
腎臓内科、³⁾千葉大学大学院医学研究院 免疫発生学・炎症制御学)

14:45-15:00 休憩

15:00-16:00

Session II. 臨床研究のこれまでの成果と方針

座長: 佐地 勉(東邦大学医療センター大森病院)

小林茂人(順天堂大学越谷病院)

2-1 臨床分科会—1:これまでの臨床研究のまとめと今後のプロトコル提案

臨床分科会のこれまでの成果と今後の方向性

武曾恵理 ((財)田附興風会医学研究所北野病院)

2-2 臨床分科会—2:急性期川崎病

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

小林徹¹、佐地勉²

(¹群馬大学大学院小児科学分野、²東邦大学医療センター大森病院小児科)

2-3 臨床分科会—3 EULAR/ACR の新 Classification の進捗状況

EULAR/ACR の新 Classification, definition criteria 作成会議の進捗状況

小林茂人¹、藤元昭一²、鈴木和男³

(¹順天堂越谷病院内科、²宮崎大学医学部内科学講座・循環体液制御学分野、³千葉大学大学院医学研究院 免疫発生学)

2-4 臨床分科会—4 人工ガンマグロブリン製剤の必要性-2009年の論文から-

人工ガンマグロブリン(IVI g)の必要性とその意義について-2009年の英語論文から:

A preliminary report-

小林茂人(順天堂越谷病院内科)

16:00-16:10 休憩

16:10-17:20

Session III. トピックス—1

座長:高橋 啓(東邦大学医療センター大橋病院)

湯村和子(自治医科大学)

3-1 MPO-ANCA 陽性 MPA への IVI g 療法前後での多様なサイトカイン・ケモカインの動向
~bioplex 法による多種同時測定 of 検討~

¹武曾恵理、²宇野賀津子、¹岩崎由加子、¹猪原登志子、¹立石悠、¹古宮俊幸、³鈴木和男

(財)田附興風会医学研究所北野病院腎臓内科¹、ルイ・パスツール医学研究センター²

千葉大学大学院医学研究院 免疫発生学・炎症制御学³)

3-2 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

濱野慶朋^{1,2}、湯村和子¹、鈴木和男³

(¹自治医科大学 腎臓内科、²順天堂大学 病理、³千葉大学大学院医学研究院 免疫発生学・炎症制御学)

3-3 ガンマグロブリン大量療法を行った8症例の検討

長澤康行、今井圓裕(大阪大学大学院医学系研究科老年腎臓内科)

3-4 PR3-ANCA 陽性血管炎で高熱も持続し感染が疑われた症例でのγグロブリンの使用経験

湯村和子、吉寛弘通、増田貴博、武田真一、井上真、草野英二(自治医科大学 腎臓内科)

3-5 小児劇症型 ARDS (FARDS) に対する IVI g 療法の有効性 H5N1 以外の小児 ARDS に対する
有効性の検討 -ハノイ国立小児病院の症例から -

河内正治^{1,2}、布井博幸⁴、鈴木和男^{2,3}

(¹国立国際医療センター 手術部麻酔科・ICU、²国立感染症研究所 免疫部

³千葉大学大学院 医学研究院免疫発生学・炎症制御学

⁴宮崎大学医学部 生殖発達医学講座小児科学分野・小児科学)

3-6 当科における ANCA 関連血管炎の病型および予後についての検討

池田 啓(千葉大学大学院)

17:20-17:30

まとめ 直江史郎(桐蔭横浜大学)、岡崎富男(呉共済病院)

第2日
2009年5月16日(土)

09:30-10:40

Session IV. 作用機序の解析—トピックス2

座長: 有村義宏(杏林大学)

長尾朋和(千葉大学大学院)

4-1 CAWS血管炎に対するIL-10プラスミドを用いた遺伝子導入による治療の効果

三浦典子¹、高野雄介¹、安達禎之¹、塙晴雄²、相澤義房²、鈴木和男³、大野尚仁¹
(¹東京薬科大学薬学部 免疫学、²新潟大学大学院医歯学総合研究科、
³千葉大学大学院医学研究院 免疫発生学)

4-2 抗GBM型腎炎モデルにおけるγグロブリン治療の腎炎抑制効果

¹小野孝彦、²坂本興嗣、²鈴木智子、²北村久代、²上村和秀、³鈴木和男
(市立島田市民病院 腎臓内科¹)、静岡県立大 分子病態学²)、千葉大学院医学研究院
免疫発生学・炎症制御学³)

4-3 抗Thy-1抗体による神経突起伸長を阻害するモノクローナル抗体の作用機序

新井孝夫(東京理科大学理工学部 応用生物科学科)

4-4 フリーヘムは心臓培養細胞において炎症性蛋白を強力に誘導する

塙晴雄、羽尾和久、小玉誠、相澤義房(新潟大学大学院医歯学総合研究科 循環器分野)

10:40-11:00 休憩

11:00-12:10

Session V. 新たな血管炎治療法・診断法

基礎から臨床へ新たな血管炎治療法、診断法

座長: 武曾恵理(田附興風会医学研究所北野病院)

平橋淳一(東京大学医学部附属病院)

5-1 魚油によるANCA関連血管炎治療法の開発

平橋淳一¹、川畑仁人¹、菱川慶一¹、藤田敏郎¹、有田誠²、長尾朋和³、鈴木和男³
(¹東京大学医学部附属病院、²東京大学大学院薬学系研究科、
³千葉大学大学院医学研究院 免疫発生学)

5-2 不明熱・膠原病診断診断チップの実用化

野島博¹、奥崎大介¹、小林茂人²
(¹大阪大学微生物病研究所・感染症DNAチップ開発センター、²順天堂大学越谷病院)

5-3 MPO-ANCA陽性Wegener肉芽腫症—診断の注意点と治療—

野村和史、吉原堅、有村義宏(杏林大学第一内科)

5-4 我が国のMPO-ANCA関連RPGNの予後規定因子 2003年以降の症例から

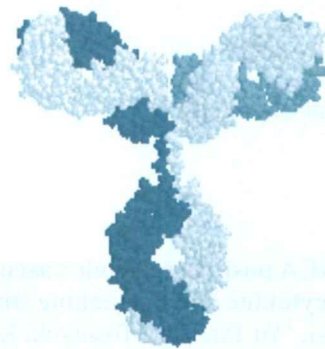
山縣邦弘
(筑波大学大学院人間総合科学研究科疾患制御医学専攻腎臓病態医学分野)

12:10-12:20

Closing 橋本博史(順天堂大学)

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年度第二回班会議



2010年1月15日、1月16日

千葉大学医学部大カンファレンスルーム
千葉大亥鼻イノベーションプラザ セミナー室

研究代表者：鈴木和男(千葉大学大学院医学研究院)



Inflammation Program Seminar joint with Project Synthetic Globulins for Vasculitis Treatment

炎症制御学セミナー

平成 21 年度厚生労働科学研究費補助金 政策創薬研究事業

「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」 班会議との共催

会場：千葉大学医学部

大カンファレンスルーム

プログラム

1 月 15 日 (金) in English

Vasculitis Meeting

Chair: Wako Yumura, Jichi Medical University

湯村和子 (自治医科大学)

Yoshitomo Hamano, Jichi Medical University

濱野慶朋 (自治医科大学)

15:15~15:35

1. IVIg therapy for acute phase MPO-ANCA positive systemic vasculitis—New horizon of therapy with evidence of Suppressive effect on acute cytokine and chemokine storm--

¹Eri Muso, ²Kazuko Uno, ¹Yukako Iwasaki, ¹Yu Tateishi, ¹Toshiyuki Komiya, ¹Toshiko Ihara, ³Kazuo Suzuki

¹Div. Nephrology Kitano Hospital The Tazuke Kofukai Medical Research Institute, ²Louis Pasteur Center for Medical Research, ³Inflammation Program, Dept. of Immunology, Chiba University Graduate School of Medicine

MPO-ANCA陽性血管炎へのIVIgによる急性期治療の可能性—新たなわが国における治療の動向とサイトカインストーム抑制効果のエビデンス—

武曾恵理¹, 宇野賀津子², 岩崎由加子¹, 立石悠¹, 古宮俊幸¹, 猪原登志子¹, 鈴木和男³

¹財) 田附興風会医学研究所北野病院、²ルイ・パスツール医学研究センター、³千葉大学大学院医学研究院 免疫発生物学

15:35~15:55

2. Takayasu arteritis and giant cell arteritis: A spectrum within the same disease

Shigeto Kobayashi

高齢発症の高安動脈炎と Large-vessel giant cell arteritis(GCA)について

順天堂越谷病院 内科 小林茂人

15:55~16:15

3. IVIG reduces myocardial stress markers, BNP and NTproBNP in acute Kawasaki Disease

Saji T, Morita S, Takatsuki S, Kemmotsu Y, Ikehara S, Naoi K, Nakayama T, Matsuura H,

First Department of Pediatrics, Toho University Omori Medical Center

急性期川崎病において大量 IVIG により心筋ストレスマーカー—BNP/NTproBNP 値—は低下する

佐地 勉、盛田俊介、高月晋一、監物 靖、池原 聡、直井和之、中山智孝、松裏裕行

東邦大学医療センター大森病院小児科

16:15~16:35

4. CAWS-induced murine vasculitis and Kawasaki disease

K. Takahashi, T. Oharaseki, Y. Yokouchi, H. Yamada, H. Mamada, N. N. Miura, N. Ohno, H. Murata, S. Naoe and K. Suzuki

CAWS 誘発血管炎と川崎病

高橋 啓、大原関利章、横内 幸、山田仁美、儘田 洋、三浦典子、大野尚仁、村田久雄、直江史郎、鈴木和男

東邦大大橋病院病理、東邦大薬、東京薬大薬、千葉大院医

Chair: Hiroyuki Nunoi, Miyazaki University

布井博幸 (宮崎大学)

Kazuko Uno, Louis Pasteur Center for Medical Research

宇野賀津子 (レイ・パスツール医学研究センター)

16:35~16:50

5. Development of murine crescentic glomerulonephritis model using anti-MPO and anti-LAMP-2 antibodies

Tomokazu Nagao¹, Yasuaki Aratani², Toshinori Nakayama³, and Kazuo Suzuki¹

¹Inflammation Program, Department of Immunology, Graduate School of Medicine, Chiba University, ²Graduate School of Nanobioscience, Yokohama City University, ³Department of Immunology, Graduate School of Medicine, Chiba University

Anti-MPO 抗体と anti-LAMP-2 抗体を利用した糸球体腎炎モデルマウスの作製

長尾朋和¹、荒谷康昭²、中山俊憲³、鈴木和男¹

¹千葉大院・医・免疫発生学・炎症制御学、²横浜市大院・生命ナノシステム科学研究科、

³千葉大院・医・免疫発生学

16:50~17:05

6. Genetic dissection of aberrant T cell activation related to the pathogenesis of ANCA related systemic vasculitis in a model of SCG/Kj mice.

Yoshitomo Hamano¹, Wako Yumura¹, Eiji Kusano¹, Tomokazu Nagao² and Kazuo Suzuki²

¹Division of Nephrology & Kidney Center, Department of Medicine, Jichi Medical University

²Department of Immunology, Chiba University Graduate School of Medicine

ANCA 関連血管炎モデル SCG/Kj マウスにおける T 細胞活性化機構の遺伝学的解析

濱野慶朋、湯村和子、草野英二、長尾朋和、鈴木和男

17:05~17:25

7. Development of an easy and efficient method to obtain total protein extract from PMMC

Hiroshi Nojima (Department of Molecular Genetics (DDCID), Osaka University.)

簡便・迅速な白血球タンパク質回収法の開発と診断への応用

野島 博 大阪大学微生物病研究所・分子遺伝研究分野 (感染症DNAチップ開発センター)

17:35~18:05

Special Lecture

Chair: Kazuo Suzuki

Macrophages in cardiovascular lesion

Masanori Aikawa

Cardiovascular Division, Department of Medicine, Brigham and Women's Hospital, Harvard Medical School, Boston, MA, USA

18:05~18:10

Closing Remarks Tomio Okazaki

1月16日(土)
(非公開) in Japanese

会場：千葉大亥鼻イノベーションプラザ
セミナー室

9:15-10:45

Chair: Yoshifusa Aizawa, Niigata University Graduate School of Medical and Dental Sciences

Yoshihiro Arimura, Kyorin University

1-1 Two cases of pulmonary alveolar hemorrhage associated ANCA glomerulonephritis in which γ -globulin therapy was highly effective

Makoto Tsujita¹, Shoich Maruyama², Tomohiko Naruse³, Yuzo Watanabe³, Waichi Sato², Yukio Yuzawa², Enyu Imai², Seiichi Matsuo²

¹Department of Nephrology, Nagoya Second Red cross Hospital, ²Department of Nephrology, Nagoya University Hospital, ³Department of Nephrology, Kasugai City Hospital

大量 γ グロブリン療法が著効した肺胞出血合併 ANCA 関連腎炎の2症例

辻田 誠¹、丸山 彰一²、成瀬 友彦³、渡邊 有三³、佐藤 和一²、湯沢由紀夫²、
今井圓裕²、松尾 清一²

¹名古屋第二赤十字病院腎臓内科、²名古屋大学大学院医学系研究科腎臓内科、

³春日井市民病院腎臓内科

1-2 Case report: Efficient IVIG administration in MPO-ANCA related vasculitis with acute cardiac dysfunction

Chihiro Sato, Joichi Usui, Akira Hiwatashi, Masahiro Hagiwara, Hirayasu Kai, Naoki Morito, Chie Saito, Keigyou Yoh, Syuichi Tsuruoka, Kunihiro Yamagata

Department of Nephrology, Graduate School of Comprehensive Human Sciences, University of Tsukuba
Noriko Uesugi, Michio Nagata, Department of Renal Pathology, University of Tsukuba

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

佐藤ちひろ¹、臼井丈一¹、樋渡昭¹、萩原正大¹、甲斐平康¹、森戸直記¹、斎藤知栄¹、楊景堯¹、
鶴岡秀一¹、山縣邦弘¹(筑波大学臨床医学系腎臓内科)

上杉憲子²、長田道夫²⁽²⁾(筑波大学臨床医学系基礎病理)

1-3 The effect of low dose intravenous immunoglobulin in the induction therapy of ANCA associated vasculitis, from the view point of infections and change of clinical manifestation in patients of elder age

高齢者 ANCA 関連血管炎の初期治療時の感染・病態改善に対する低容量ガンマグロブリン静注療法
自治医科大学 腎臓内科 ○今井利美、湯村和子、濱野朋慶、小藤田篤、井上真、草野英二

1-4 Clinical study of MPO-ANCA positive Churg-Strauss syndrome

Ken Yoshihara, Yoshihiro Arimura, Fumiharu Konishi, Shinya Kaname, Akira Yamada
First Department of Internal Medicine, Kyorin University School of Medicine

MPO-ANCA 陽性 Churg-Strauss 症候群の臨床的検討

杏林大学第一内科 吉原 堅、有村義宏、小西文晴、要 伸也、山田 明

1-5 Treatment of severe ARDS (including H5N1-FARDS) with IVIg From the Cases of NHP-Hanoi

Shoji KAWACHI^{1,3}, Hiroyuki NUNOI², and Kazuo SUZUKI^{3,4}

¹International Medical Centre of JAPAN, Tokyo, ²Miyazaki University, Miyazaki

³National Institute of Infectious Diseases, Tokyo, ⁴Chiba University, Chiba

小児劇症型 ARDS (FARDS) に対する IVIg 療法の有効性ハノイ国立小児病院の症例から

河内正治^{1,2}、布井博幸⁴、鈴木和男^{2,3}

¹国立国際医療センター 手術部麻酔科・ICU, ²国立感染症研究所 免疫部