

itive interstitial pneumonia has become clear. In this retrospective study, 19 patients (35.8%) were ANCA-positive. 17 patients were MPO-ANCA-positive and 2 patients were PR3-positive. Even if we consider the selection bias of our data that subjects were restricted to the inpatients in our university hospital and ANCA were measured in only 53 patients with IPF of 173 idiopathic interstitial pneumonias, the prevalence of ANCA in PF may well be said to be rather high. However, prospective studies are needed to clarify the precise prevalence of ANCA-positive PF. In addition, PR3-positive PF was rare but present, suggesting the significance of the measurement of PR3-ANCA as well as MPO-ANCA. We also compared the clinical features between MPO-ANCA-positive PF and ANCA-negative PF, but the results were not different from those between all ANCA-positive PF and ANCA-negative PF (data not shown).

Regarding the frequency of pulmonary involvement in ANCA-positive patients, several findings have been reported; Noël et al. [19] reported it as 67%, and DeRemee et al. [20] as 31%. In Japan, Arimura et al. [21] investigated 46 MPO-ANCA-positive patients with collagen-vascular disease and glomerulonephritis in 1995. Of them, 28 patients (60.8%) had pulmonary lesions without tumor and infection. Of the 28 patients, 20 (43.5%) were with PF, 11 (23.9%) with alveolar hemorrhage, and 7 (15.2%) with both PF and alveolar hemorrhage. In our study, the number of patients with alveolar hemorrhage was 4 (21.0%) in the ANCA-positive PF group.

In this study, we compared the clinical features in ANCA-positive PF patients with those in ANCA-negative PF patients. As for symptoms and laboratory findings, there was no significant difference in symptoms such as dyspnea and cough, pulmonary function tests, and the BAL findings between ANCA-positive PF and ANCA-negative PF. The white blood cell levels tended to be higher in ANCA-positive PF (table 1). On the other hand, lactate dehydrogenase levels were higher in ANCA-negative PF. As lactate dehydrogenase is a useful marker in activity of interstitial pneumonia, it is suggested that ANCA-negative PF was more active in lung lesions than ANCA-positive PF on admission. KL-6 is useful for PF diagnosis or prognosis [22], and reflects disease activity. As shown in figure 1, KL-6 did not decrease in parallel with ANCA and CRP after the steroid therapy in ANCA-positive PF. This is a similar result to the report by Homma et al. [23] that there was no direct correlation between MPO-ANCA titers and the activity of PF. These data suggest that ANCA reflects the systemic inflammation rather than the activity of PF.

As for CT scan findings, our study showed honeycombing in 73.3% of the ANCA-positive PF. This supports the report by Homma et al. [23] that their MPO-ANCA-positive PF showed a high frequency of honeycombing (84%) in the CT findings. Ando et al. [24] reported that the CT findings in MPO-ANCA-related diseases consisted mainly of ground-glass attenuation (94%), consolidation (78%), thickening of bronchovascular bundles (51%), centrilobular nodules (45%), interlobular septal thickening (45%) and honeycombing (37%). These findings corresponded with alveolar hemorrhage, interstitial chronic inflammation, vasculitis or fibrosis. Thus, their reports and ours suggest that although various CT findings are observed in ANCA-positive lung lesions after MPA occurs, honeycombing may be an important finding to recognize the ANCA-associated lung lesion before MPA develops. Although peribronchovascular predominance was common in pulmonary lesions of collagen vascular diseases, the frequency in ANCA-positive PF was relatively low (26.7%) and had a similar level to that in ANCA-negative PF (25.8%). Overall, no significant differences in CT findings could be found between ANCA-positive PF and ANCA-negative PF (table 2).

Regarding our BALF findings, the results showed a paucity of lymphocytosis [25] in ANCA-positive PF as well as ANCA-negative PF (table 1). This finding was in accordance with the IPF/UIP pattern. However, the cell population in BALF was not significantly different between ANCA-positive PF and ANCA-negative PF.

Next, we evaluated the clinical course in the ANCA-positive PF between patients with MPA and without MPA. The titers of ANCA in the patients with MPA were higher than those without MPA (tables 3, 4). This suggests that renal damage and alveolar hemorrhage may occur associated with high levels of ANCA. These complications are known to be important contributory factors to both morbidity and mortality in MPA [26–28].

It has been reported that PF is found as an early lesion of MPA in many cases [29]. Arimura et al. [21] investigated the time to the appearance of pulmonary and renal lesions in 27 cases with both lesions. In 10 patients (37%), pulmonary lesions appeared first, in 11 patients (40.7%) the lesions developed simultaneously, and in only 5 patients (8.5%) did the renal lesions appear first. Yumura et al. [30] have reported that histological features of lung damage appeared before glomerular changes in a mouse model for MPO-ANCA-associated glomerulonephritis. This suggests the possibility that some kinds of lung damage precede the onset of renal lesions. In fact, 4 patients with MPA in our study had initially been diag-

nosed as IPF, and had renal lesion later and fulfilled MPA criteria. Thus, these cases may support the hypothesis that ANCA-positive PF is an insidious lesion of MPA [29]. However, there is the possibility that a trigger, such as an infection, could superimpose ANCA production on underlying diseases, including IPF. Further studies are needed to elucidate the mechanism of the occurrence of ANCA-positive PF.

As for prognosis, our data showed that the survival rate in ANCA-positive PF was as low as that in ANCA-negative PF (fig. 2a). This is a similar result to that reported by Homma et al. [23], who found that the presence of positive MPO-ANCA was an unfavorable prognostic factor in pulmonary fibrosis. Although the indication of corticosteroid therapy in ANCA-positive PF without MPA has not been established, the standard therapy for MPA is combined corticosteroid and oral cyclophosphamide until remission, according to the European Vasculitis Study Group [31–33]. In the case of limited disease of MPA, treatment with monotherapy is sufficient. In our study, although significance was not obtained when compared with ANCA-negative PF, most of our patients with ANCA-positive PF showed a decrease in ANCA and improved chest CT findings after therapy (table 3), and renal damage has not newly appeared during the observation period. Furthermore, the survival was better in the low-titer group of ANCA than the high-titer group

(fig. 2b). Thus, because a high titer of ANCA is a sign of poor prognosis and is more closely associated with MPA, decrease in ANCA by the corticosteroid therapy may prevent the progression toward overt MPA. However, further studies are needed to elucidate whether corticosteroid improves prognosis, especially in the low-titer group, because the steroid also increases the risk of infection and other complications.

Our studies showed little difference in the clinical features between ANCA-positive PF and ANCA-negative PF patients. IPF is a progressive and life-threatening disease, for which no effective treatment has yet been established [1], and observation with supportive therapy alone is sometimes selected in Japan [34]. However, it may be important to measure ANCA when IPF is diagnosed, because a high titer of ANCA suggests a poor prognosis and an association with MPA.

Acknowledgements

The authors thank Prof. Wako Yumura, Jichi Medical University, Tochigi, Japan, for helpful comments. This study was supported by the Program of Supporting Activities for Female Researchers from Special Coordination Funds for Promoting Science and Technology commissioned by the Ministry of Education, Culture, Sports, Science and Technology of Japan.

References

- 1 American Thoracic Society/European Respiratory Society: International multidisciplinary consensus classification of the idiopathic interstitial pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:277–304.
- 2 Nada AK, Torres VE, Ryu JH, Lie JT, Holley KE: Pulmonary fibrosis as an unusual clinical manifestation of a pulmonary-renal vasculitis in elderly patients. *Mayo Clin Proc* 1990;65:847–856.
- 3 Davies DJ, Moran JE, Niall JF, Ryan GB: Segmental necrotising glomerulonephritis with antineutrophil antibody: possible arbovirus aetiology? *Br Med J (Clin Res Ed)* 1982;285:606.
- 4 Lüdemann J, Utecht B, Gross WL: Anti-neutrophil cytoplasm antibodies in Wegener's granulomatosis recognize an elastinolytic enzyme. *J Exp Med* 1990;171:357–362.
- 5 Falk RJ, Jennette JC: Anti-neutrophil cytoplasmic autoantibodies with specificity for myeloperoxidase in patients with systemic vasculitis and idiopathic necrotizing and crescentic glomerulonephritis. *N Engl J Med* 1988;318:1651–1657.
- 6 van der Woude FJ, Rasmussen N, Lobatto S, Wiik A, Permin H, van Es LA, van der Giesen M, van der Hem GK, The TH: Autoantibodies against neutrophils and monocytes: tool for diagnosis and marker of disease activity in Wegener's granulomatosis. *Lancet* 1985;1:425–429.
- 7 Tervaert JW, van der Woude FJ, Fauci AS, et al: Association between active Wegener's granulomatosis and anticytoplasmic antibodies. *Arch Intern Med* 1989;149:2461–2465.
- 8 Tervaert JW, Goldschmeding R, Elema JD, Limburg PC, van der Giessen M, Huitema MG, Koolen MI, Hené RJ, The TH, van der Hem GK, van der Borne AE, Kallenberg CGM: Association of autoantibodies to myeloperoxidase with different forms of vasculitis. *Arthritis Rheum* 1990;33:1264–1272.
- 9 Velosa JA, Homburger HA, Holley KE: Prospective study of anti-neutrophil cytoplasmic autoantibody tests in the diagnosis of idiopathic necrotizing-crescentic glomerulonephritis and renal vasculitis. *Mayo Clin Proc* 1993;68:561–565.
- 10 Bosch X, Guilbert A, Font J: Antineutrophil cytoplasmic antibodies. *Lancet* 2006;368:404–418.
- 11 Nölle B, Specks U, Lüdemann J, Rohrbach MS, DeRemee RA, Gross WL: Anticytoplasmic autoantibodies: their immunodiagnostic value in Wegener granulomatosis. *Ann Intern Med* 1989;111:28–40.
- 12 ter Maaten JC, Franssen CF, Gans RO, van Schijndal RJ, Hoorntje SJ: Respiratory failure in ANCA-associated vasculitis. *Chest* 1996;110:357–362.
- 13 Savige J, Gills D, Benson E, Davies D, Esnault V, Falk RJ, Hagen EC, Jayne D, Jennette JC, Paspaliaris B, Pollock W, Pusey C, Savage CO, Silvestrini R, van der Woude F, Wieslander J, Wiik A: International consensus statement on testing and reporting of anti-neutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA). *Am J Clin Pathol* 1999;111:507–513.

- 14 Mura M, Ferretti A, Ferro O, Zompatori M, Cavalli A, Schiavina M, Fabbri M: Functional predictors of exertional dyspnea, 6-min walking distance and HRCT fibrosis score in idiopathic pulmonary fibrosis. *Respiration* 2006;73:495–502.
- 15 Ryu YJ, Chung MP, Han J, Kim TS, Lee KS, Chun EM, Kyung SY, Jeong SH, Colby TV, Kim H, Kwon OJ: Bronchoalveolar lavage in fibrotic idiopathic interstitial pneumonias. *Respir Med* 2007;101:655–660.
- 16 Kohno N, Awaya Y, Oyama T, Yamakido M, Akiyama M, Inoue Y, Yokoyama A, Hamada H, Fujitaka S, Hiwada K: KL-6, a mucin-like glycoprotein, in bronchoalveolar lavage fluid from patients with interstitial lung disease. *Am Rev Respir Dis* 1993;148:637–642.
- 17 Kuroki Y, Fukada Y, Takahashi H, Akino T: Monoclonal antibodies against human pulmonary surfactant apoproteins: specificity and application in immunoassay. *Biochim Biophys Acta* 1985;836:201–209.
- 18 BJORAKER JA, RYU JH, EDWIN MK, MYERS JL, TAZELAAR HD, SCHROEDER DR, OFFORD KP: Prognostic significance of histopathologic subsets in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:199–203.
- 19 Noël LH, Geffriaud C, Chauveau D, Houhou S, Landais P, Kirhaoui F, Nusbaum P, Gouarin C, O'Donoghue D, Halbwachs-Mecarelli L, Grünfeld JP: Antineutrophil cytoplasmic antibodies: diversity and clinical application. *Adv Nephrol Necker Hosp* 1993;22:237–267.
- 20 DeRemee RA, Homburger HA, Specks U: Lesions of the respiratory tract associated with findings of anti-neutrophil cytoplasmic autoantibodies with a perinuclear staining pattern. *Mayo Clin Proc* 1994;69:819–824.
- 21 Arimura Y, Minoshima S, Tanaka U, Fujii A, Kobayashi M, Nakabayashi K, Kitamoto K, Nagasawa T: Pulmonary involvement in patients with myeloperoxidase specific antineutrophil cytoplasmic antibody (in Japanese). *Ryumachi* 1995;35:46–58.
- 22 Yokoyama A, Kondo K, Nakajima M, Matsushima T, Takahashi T, Nishimura M, Bando M, Sugiyama Y, Totani Y, Ishizaki T, Ichiyasu H, Suga M, Hamada H, Kohno N: Prognostic value of circulating KL-6 in idiopathic pulmonary fibrosis. *Respirology* 2006;11:164–168.
- 23 Homma S, Matsushita H, Nakata K: Pulmonary fibrosis in myeloperoxidase antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitides. *Respirology* 2004;9:190–196.
- 24 Ando Y, Okada F, Matsumoto S, Mori H: Thoracic manifestation of myeloperoxidase-antineutrophil cytoplasmic antibody (MPO-ANCA)-related disease: CT findings in 51 patients. *J Comput Assist Tomogr* 2004;28:710–716.
- 25 Nagai S, Kitaichi M, Itoh H, Nishimura K, Izumi T, Colby TV: Idiopathic nonspecific interstitial pneumonia/fibrosis: Comparison with idiopathic pulmonary fibrosis and BOOP. *Eur Respir J* 1998;12:1010–1019.
- 26 Maaten JC, Franssen CF, Gans RO, van Schijndel RJ, Hoorntje SJ: Respiratory failure in ANCA-associated vasculitis. *Chest* 1996;110:357–362.
- 27 Haworth SJ, Savage COS, Carr D, Hughes JMB, Rees AJ: Pulmonary haemorrhage complicating Wegener's granulomatosis and microscopic polyarteritis. *Br Med J* 1985;290:1775–1778.
- 28 Hogan SL, Nachman PH, Wilkman AS, Jennette JC, Falk RJ: Prognostic markers in patients with antineutrophil cytoplasmic autoantibody-associated microscopic polyangiitis and glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol* 1996;7:23–32.
- 29 Eschun GM, Mink SN, Sharma S: Pulmonary interstitial fibrosis as a presenting manifestation in perinuclear antineutrophilic cytoplasmic antibody microscopic polyangiitis. *Chest* 2003;123:297–301.
- 30 Yumura W, Itabashi M, Ishida-Okawara A, Tomizawa K, Yamashita J, Kaneshiro Y, Nihei Y, Suzuki K: A novel mouse model for MPO-ANCA-associated glomerulonephritis. *Microbiol Immunol* 2006;50:149–157.
- 31 Brown KK: Pulmonary vasculitis. *Proc Am Thorac Soc* 2006;3:48–57.
- 32 Frankel SK, Cosgrove GP, Fischer A, Meehan RT, Brown KK: Update in the diagnosis and management of pulmonary vasculitis. *Chest* 2006;129:452–465.
- 33 Jayne D, Rasmussen N, Andrassy K, Bacon P, Tervaert JW, Dadoniené J, Ekstrand A, Gaskin G, Gregorini G, de Groot K, Gross W, Hagen EC, Mirapeix E, Pettersson E, Siegert C, Sinico A, Tesar V, Westman K, Pusey C; European Vasculitis Study Group: A randomized trial of maintenance therapy for vasculitis associated with antineutrophil cytoplasmic autoantibodies. *N Engl J Med* 2003;349:36–44.
- 34 Japanese Respiratory Society: Idiopathic Interstitial Pneumonias: Diagnosis and Treatment. Nankodo, Tokyo, 2004.

「日本医事新報」別刷 第四四七〇号（二〇〇九年十二月二十六日発行）
「日本医事新報」別刷 第四四七二号（二〇一〇年一月九日発行）

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

順天堂大学 名誉教授 橋本 博史

医学部附属順天堂越谷病院
膠原病内科学講座主任准教授 小林 茂人

宮崎大学医学部附属病院
血液浄化療法部准教授 藤元 昭一

自治医科大学腎臓内科教授 湯村 和子

東邦大学医療センター
大橋病院病理部教授 高橋 啓

京都大学医学部附属病院探索医療
センター・探索医療臨床部特定助教 猪原登志子

東京大学医学部附属病院
腎臓内・分泌内科助教 平橋 淳一

千葉大学大学院医学研究院
免疫発生理学・炎症制御学教授 鈴木 和男

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)

◆キーワード
血管炎
分類基準
病態発症機序
抗好中球細胞質抗体 (ANCA)
免疫療法

順天堂大学 *名誉教授 **医学部附属順天堂越谷病院膠原病内科学講座先任准教授

*橋本 博史 (はしもとひろし)

**小林 茂人 (こばやししげと)

宮崎大学医学部附属病院血液浄化療法部准教授

自治医科大学腎臓内科教授

藤元 昭一 (ふじもとしょういち)

湯村 和子 (ゆむらわこ)

東邦大学医療センター大橋病院病理部教授

京都大学医学部附属病院探索医療センター臨床部助教

高橋 啓 (たかはしけい)

猪原登志子 (いはらとしこ)

東京大学医学部附属病院腎臓内分泌内科

千葉大学大学院医学研究院免疫発症学・炎症制御学教授

平橋 淳一 (ひらはしじゅんいち)

鈴木 和男 (すずきかずお)

【要旨】

ここ数年、国際的に血管炎の疾患概念や分類基準などの見直しがなされている。ここでは、血管炎分類の歩みとともに最近の動向について述べ、併せて今年の国際血管炎会議で話題となった活動性評価法、川崎病、大型血管炎に触れ、臨床的・基礎的知見を紹介した。

1. 血管炎の分類—その歩み

血管炎は病理学的に血管壁の炎症として定義されており、血管炎

を来す疾患は多い。疾患には血管炎を主病変とする独立した疾患(原発性)と他疾患に血管炎を伴う病態(続発性)が含まれる¹⁾が、

侵される血管の大きさ、部位、病理所見、原因、臨床所見、検査所見などの観点からこれまで数多くの血管炎の分類が提唱されてきた。原発性血管炎の中心的疾患は、1866年にKussmaul & Maier²⁾により提唱された結節性動脈周囲炎(periarteritis nodosa: PN)である。本疾患は、特徴的とされる壊死性血管炎が必ずしも動脈周囲に現れるとは限らないことから、現在では結節性多発動脈炎(polyarteritis nodosa: PAN)と呼ばれている。1930年にArkin³⁾は、PNの病期を変性期、急性炎症期、肉芽期、瘢痕期に分類した。また、PNは主として中/小筋型動脈を侵すとされていたが、細/小血管における壊死性血管炎も見られることが指摘され、前者は古典的P

表1 原発性血管炎の分類

大血管の血管炎
巨細胞血管炎 (側頭動脈炎)
高安動脈炎 (TA)
中血管の血管炎
多発動脈炎
川崎病
小血管の血管炎
#1 ウェゲナー肉芽腫症
#2 アレルギー性肉芽腫性血管炎 (AGA)
(チャーグ-ストラウス症候群 (CSS))
#2 顕微鏡的多発血管炎 (MPA)
ヘノッホ-シェーンライン (HS) 紫斑病
特発性クリオグロブリン血症
皮膚白血球破砕性血管炎
抗好中球細胞質抗体 (ANCA) 関連血管炎
1) cytoplasmic ANCA (cANCA) ないし
proteinase-3 (PR3) ANCA を見ることが多い。
2) perinuclear ANCA (pANCA) ないし
myeloperoxidase (MPO) ANCA を見ることが多い。

(文献¹⁰⁾より)

N、後者は顕微鏡的PN(顕微鏡的多発血管炎、microscopic polyangitis: MPA)と位置づけられた(Davson, 1948年)。

1950年代までに壊死性肉芽腫性炎を伴う二つの血管炎の存在が知られている。それらはウェゲナー肉芽腫症(Wegener's granulomatosis: WG)とアレルギー性肉芽腫性血管炎またはチャーグ-ストラウス症候群(allergic granulomatous angitis: AGA/Churg-Strauss syndrome: CSS)である。Wegener(1936年)⁴⁾は、壊死性糸球体腎炎を伴い、上/下気道を傷害する肉芽腫性血管炎を報告した。Churg & Strauss(1951年)⁵⁾は、アレルギー性素因を有し、肉芽腫性血管炎と血管外肉芽腫を見る疾患をPNより区分しAGAと命名した。さらに、彼らはWG, CSS, MPAの3疾患は密接に関連し、PNと異なることを指摘している。現在、これら3疾患は抗好中球細胞質抗体(anti-neutrophil cytoplasmic antibody: ANCA)関連血管炎として知られているが、すでに当時、病理組織学的にも関連性のあることが示唆されていたのである。

Zeek(1952年)⁶⁾は、アレルギー性ないし過敏性血管炎をPNから区分し、病理所見を基に壊死性血管炎とその類縁疾患を(1)過敏性血管炎、(2)AGA、(3)リウマチ性血管炎、(4)PN、(5)側頭動脈炎WGと大動脈を傷害することを知られていた高安動脈炎(Takayasu's arteritis: TA, 1908年)は含まれていない。これは英文誌で記述されなかつたためと考えられる。

一方、細小血管炎の代表的疾患であるヘノッホ-シェーンライン(Henoch-Schoenlein: HS)紫斑病はOsler(1895年)により壊死性小血管炎によることが指摘された。その後、免疫学的手法による進歩があり、HS紫斑病では血管壁にIgAの沈着が、クリオグロブリン血症では免疫複合体の沈着が明らかにされた。他方、WG、CSS、MPAでは免疫複合体の沈着は認められず、寡免疫性として免疫複合体による血管炎と区別された。そして1982年にDaviesら⁷⁾により、免疫複合体の沈着を見ない壊死性糸球体腎炎と細小血管炎を有する症例にANCAが見出されたことを契機に、前記3疾患とANCAとの関連が明らかにされた。

1990年に米国リウマチ学会(American college of rheumatology: ACR)では、臨床試験を行う際の個々の血管炎を区別する必要から、後ろ向きコホートによりPNを含む7疾患の分類基準を提示した⁸⁾。それらは前向きのコホートによる検証が行われておらず、診断基準としての有用性にも疑問が持たれた⁹⁾。またANCAは考慮されておらず、PNとMPAは区分されていない。他方、1994年にJennetteら¹⁰⁾により、侵される血管の大きさとANCAの観点から原発性血管炎の分類(表1)が提唱された。MPAはPNから区分されたが、この分類は疾患名と疾患の定義を明確にすることに重きが置かれ、診断基準ではなかった。日本では、1998年に厚生省調査研究班により各疾患の診断基準が見直され¹¹⁾、MPAを含む診断基準が提示されるとともに

着を見ない壊死性糸球体腎炎と細小血管炎を有する症例にANCAが見出されたことを契機に、前記3疾患とANCAとの関連が明らかにされた。

1990年に米国リウマチ学会(American college of rheumatology: ACR)では、臨床試験を行う際の個々の血管炎を区別する必要から、後ろ向きコホートによりPNを含む7疾患の分類基準を提示した⁸⁾。それらは前向きのコホートによる検証が行われておらず、診断基準としての有用性にも疑問が持たれた⁹⁾。またANCAは考慮されておらず、PNとMPAは区分されていない。他方、1994年にJennetteら¹⁰⁾により、侵される血管の大きさとANCAの観点から原発性血管炎の分類(表1)が提唱された。MPAはPNから区分されたが、この分類は疾患名と疾患の定義を明確にすることに重きが置かれ、診断基準ではなかった。日本では、1998年に厚生省調査研究班により各疾患の診断基準が見直され¹¹⁾、MPAを含む診断基準が提示されるとともに

難治性血管炎の診療マニュアルが作成された¹²⁾。

現在のところ、国際的に検証された分類のための診断基準は存在しないが、その必要性から数年前より欧州リウマチ学会 (the European League against rheumatism: EULAR) 欧州血管炎研究グループ (European vasculitis study group: EUVAS) ACRが中心となり、血管炎の疾患概念や分類基準などの見直しが検討されている。今後、新たな展開が期待される。(橋本博史)

参考文献

1) 長沢俊彦 監 橋本博史 編 血腫炎 朝倉書店, 東京, 2001, p.2. 2) Kussmaul A. et al. Dtsch Arch Klin Med 1: 484, 1866. 3) Arkin A. Am J Pathol 6: 401, 1930. 4) Wegener F. Verhandtsch Path Ges 29: 202, 1936. 5) Churg J. et al. Am J Pathol 27: 277, 1951. 6) Zeek PM. Am J Clin Pathol 22: 777, 1952. 7) Davies DJ. et al. Br Med J (Clin Res Ed) 285: 606, 1982. 8) Hunder GG. et al. Arthritis Rheum 33: 1065, 1990. 9) Rao JK. et al. Ann Intern Med 129: 345, 1998. 10) Jennette JC. et al. Arthritis Rheum 37: 187, 1994. 11) 橋本博史 難治性血管炎診療マニュアル, 2002.

難治性血管炎診療マニュアル (橋本博史 監 橋本博史 編) 朝倉書店, 東京, 2001, p.2. 12) 橋本博史 難治性血管炎診療マニュアル (橋本博史 監 橋本博史 編) 朝倉書店, 東京, 2002.

2. 欧米と日本の血管炎の分類基準の見直し

(1) 血管炎の分類—EMEAと改訂進行中

今までの血管炎の基準には主として、①1990年にACRから出された「この血管炎の患者がどの疾患なのか」を決めるための分類基準¹⁾、②1994年のChapel Hill consensus conference (CHCC)による、特に病理学的な基準を主体に示された概念・定義による基準²⁾、③我が国の特に医療給付のために策定された1998年の診断基準³⁾がある。そして、原発性血管炎を分類する際に、これらの基準が統一性を持たずに使われてきた。例えば、我が国では目の前の患者が血管炎かもしれないと疑った場合、患者の症候、組織所見あるいは検査所見などを、難

治性血管炎分科会が1998年に示した診断基準項目と照らし合わせ、基準を満たせばこの患者は確実例であると臨床的に診断している。そして、医療費助成対象疾患であれば、特定疾患医療受給証の交付を申請している。

しかし、その診断(分類)は必ずしもACRやCHCCの基準とは合致しないことは以前より指摘されていた。各々の基準作成の目的が違っていたこと、いずれも10年以上前の古い基準であることに大きな理由があると考えられる。また、ACRの基準にはMPAが含まれていないこと、ACRおよびCHCCの基準には除外診断が盛り込まれていないことも、我が国の診断基準との違いである。さらに、我が国では1990年代後半には診断の一助として保険収載項目ともなったANCAの検査が、ACR、CHCCの基準では考慮されておらず、2000年代になって国際的に統一された基準が必要であるとの考えが、欧州を中心として広まってきた。

例えば、Laneら⁴⁾は、中・小型

血管炎患者をACRとCHCCの基準を用いて、WG、CSS、MPA、PANの各疾患群に分類するという検討を行っている。その結果、99人の血管炎患者をACRの基準で分類すると、二つの診断名が付く患者(診断名の重なり)が45名、どれにも分類されない患者が11名であった。一方、CHCCの基準で分類すると、二つの疾患名が当てはまる患者はいなかった。このように、例えば血管炎の疫学に関する国際間の比較をする場合には、正確な共通の分類法が必要ではないかと考えられた。

そこで、2003年以降Wattsら⁵⁾を中心として、主に血管炎の疫学調査研究を目的として、全身性血管炎の臨床診断がなされた患者を対象に、前記の四つの疾患にできるだけ分類されるようなアルゴリズムが検討され、作成された「EMEA (European medicines agency) vasculitis classification algorithm」(図1)。

まず、ACRおよびLanham criteria (この基準だけを満たす少数

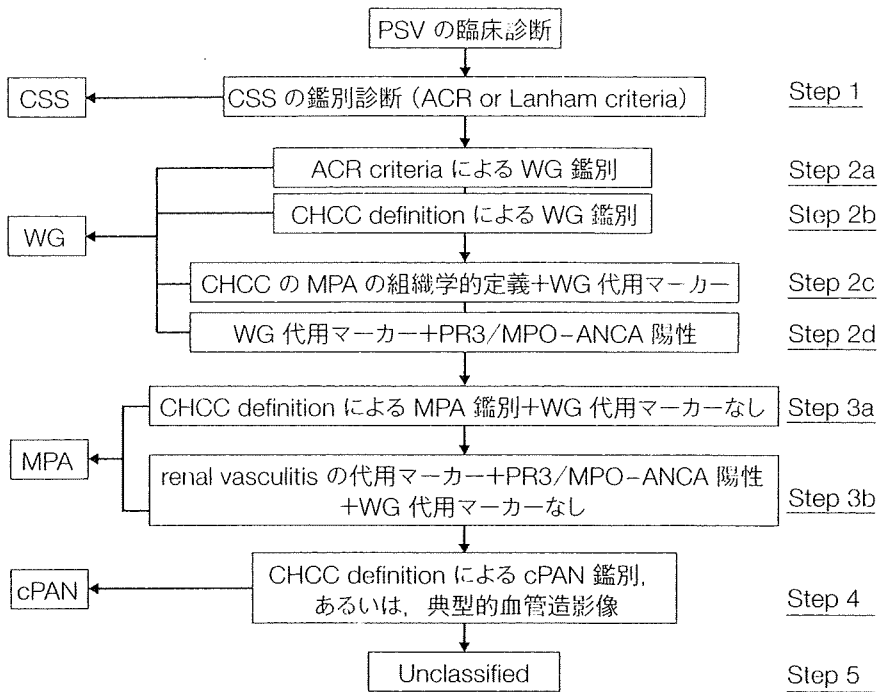


図1 EMEA vasculitis classification algorithm

EMEA: European medicines agency, ACR: American college of rheumatology, CHCC: Chapel Hill consensus conference, PSV: primary systemic vasculitis, CSS: Churg–Strauss syndrome, WG: Wegener’s granulomatosis, MPA: microscopic polyangiitis, cPAN: classic polyarteritis nodosa, PR3: proteinase 3, MPO: myeloperoxidase, ANCA: antineutrophil cytoplasm antibody

(文献⁵⁾より改変引用)

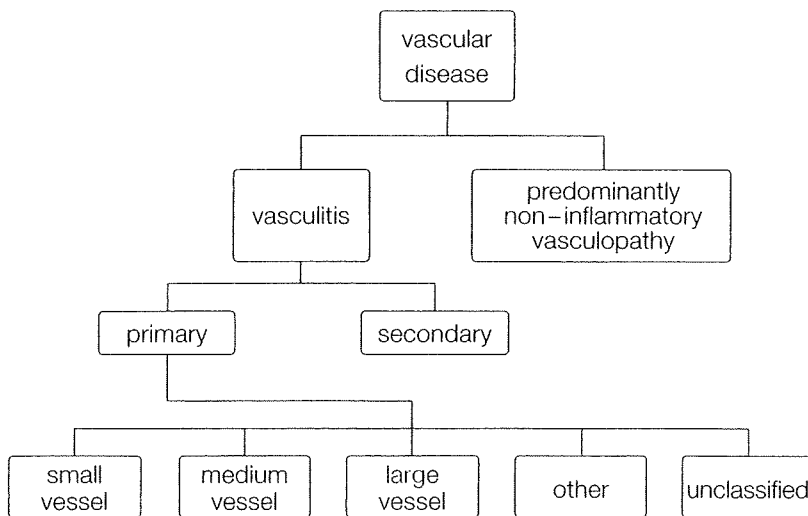


図2 vasculitis classification draft schemas

のCSS患者が存在するため)を用いて、CSS患者か否かを判別する(step 1)。次にWGか否かを、ACR基準およびCHCCのWGの組織学的定義を用いて判別する(step 2a, b)。さらに、CHCCのMPAの組織学定義に一致するとともにWGの代用マーカー(上、下気道の特徴的な所見や糸球体腎炎を疑う尿所見)を有する場合、あるいはWGの代用マーカーとANCA (PR3あるいはMPO-ANCA) が陽性の場合にはWGと分類する(step 2c, d)。続くstep 3ではMPAとPANを鑑別するために、CHCCのMPAおよびPANの定義と腎血管炎の代用マーカーおよびANCAを用いている。このアルゴリズムでは、PANに対するACR基準は、特異性が低いとの理由で用いていない。その後、EULARとACRを最終的には、このアルゴリズムに則った症例診断の確認作業(validation study)がなされ、各診断者の間の症例分類の一致率が高いことが確認されている。



定義、分類基準、診断基準の作成」が進んでいる(主任研究者: Watts R & Luggmani R, 33人の steering group membersの中に鈴木和男(千葉大学免疫発生学・炎症制御学)、小林茂人(順天堂越谷病院)が参画)。第1および第2回目の会議が2008年3月および12月にスイス(EULAR house, Zurich)で開催されたが、それに先立ち各メンバーに対しACRおよびCHCCの基準が2008年の考え方と合致しているかというアンケート調査がなされている。会議では、血管炎が疑われた患者が新分類ではどこかに入るようにclassification treeの形(階層的分類)で検討することが確認され、その後各々の疾患の定義が専門家の挙手で決定していくという方法で行われた。

具体的新分類基準策定は、目の前の患者が血管炎か否か(vasculitis vs non-inflammatory vasculopathy) ¹⁾、²⁾、³⁾、⁴⁾、⁵⁾、⁶⁾、⁷⁾、⁸⁾、⁹⁾、¹⁰⁾、¹¹⁾、¹²⁾、¹³⁾、¹⁴⁾、¹⁵⁾、¹⁶⁾、¹⁷⁾、¹⁸⁾、¹⁹⁾、²⁰⁾、²¹⁾、²²⁾、²³⁾、²⁴⁾、²⁵⁾、²⁶⁾、²⁷⁾、²⁸⁾、²⁹⁾、³⁰⁾、³¹⁾、³²⁾、³³⁾、³⁴⁾、³⁵⁾、³⁶⁾、³⁷⁾、³⁸⁾、³⁹⁾、⁴⁰⁾、⁴¹⁾、⁴²⁾、⁴³⁾、⁴⁴⁾、⁴⁵⁾、⁴⁶⁾、⁴⁷⁾、⁴⁸⁾、⁴⁹⁾、⁵⁰⁾、⁵¹⁾、⁵²⁾、⁵³⁾、⁵⁴⁾、⁵⁵⁾、⁵⁶⁾、⁵⁷⁾、⁵⁸⁾、⁵⁹⁾、⁶⁰⁾、⁶¹⁾、⁶²⁾、⁶³⁾、⁶⁴⁾、⁶⁵⁾、⁶⁶⁾、⁶⁷⁾、⁶⁸⁾、⁶⁹⁾、⁷⁰⁾、⁷¹⁾、⁷²⁾、⁷³⁾、⁷⁴⁾、⁷⁵⁾、⁷⁶⁾、⁷⁷⁾、⁷⁸⁾、⁷⁹⁾、⁸⁰⁾、⁸¹⁾、⁸²⁾、⁸³⁾、⁸⁴⁾、⁸⁵⁾、⁸⁶⁾、⁸⁷⁾、⁸⁸⁾、⁸⁹⁾、⁹⁰⁾、⁹¹⁾、⁹²⁾、⁹³⁾、⁹⁴⁾、⁹⁵⁾、⁹⁶⁾、⁹⁷⁾、⁹⁸⁾、⁹⁹⁾、¹⁰⁰⁾、¹⁰¹⁾、¹⁰²⁾、¹⁰³⁾、¹⁰⁴⁾、¹⁰⁵⁾、¹⁰⁶⁾、¹⁰⁷⁾、¹⁰⁸⁾、¹⁰⁹⁾、¹¹⁰⁾、¹¹¹⁾、¹¹²⁾、¹¹³⁾、¹¹⁴⁾、¹¹⁵⁾、¹¹⁶⁾、¹¹⁷⁾、¹¹⁸⁾、¹¹⁹⁾、¹²⁰⁾、¹²¹⁾、¹²²⁾、¹²³⁾、¹²⁴⁾、¹²⁵⁾、¹²⁶⁾、¹²⁷⁾、¹²⁸⁾、¹²⁹⁾、¹³⁰⁾、¹³¹⁾、¹³²⁾、¹³³⁾、¹³⁴⁾、¹³⁵⁾、¹³⁶⁾、¹³⁷⁾、¹³⁸⁾、¹³⁹⁾、¹⁴⁰⁾、¹⁴¹⁾、¹⁴²⁾、¹⁴³⁾、¹⁴⁴⁾、¹⁴⁵⁾、¹⁴⁶⁾、¹⁴⁷⁾、¹⁴⁸⁾、¹⁴⁹⁾、¹⁵⁰⁾、¹⁵¹⁾、¹⁵²⁾、¹⁵³⁾、¹⁵⁴⁾、¹⁵⁵⁾、¹⁵⁶⁾、¹⁵⁷⁾、¹⁵⁸⁾、¹⁵⁹⁾、¹⁶⁰⁾、¹⁶¹⁾、¹⁶²⁾、¹⁶³⁾、¹⁶⁴⁾、¹⁶⁵⁾、¹⁶⁶⁾、¹⁶⁷⁾、¹⁶⁸⁾、¹⁶⁹⁾、¹⁷⁰⁾、¹⁷¹⁾、¹⁷²⁾、¹⁷³⁾、¹⁷⁴⁾、¹⁷⁵⁾、¹⁷⁶⁾、¹⁷⁷⁾、¹⁷⁸⁾、¹⁷⁹⁾、¹⁸⁰⁾、¹⁸¹⁾、¹⁸²⁾、¹⁸³⁾、¹⁸⁴⁾、¹⁸⁵⁾、¹⁸⁶⁾、¹⁸⁷⁾、¹⁸⁸⁾、¹⁸⁹⁾、¹⁹⁰⁾、¹⁹¹⁾、¹⁹²⁾、¹⁹³⁾、¹⁹⁴⁾、¹⁹⁵⁾、¹⁹⁶⁾、¹⁹⁷⁾、¹⁹⁸⁾、¹⁹⁹⁾、²⁰⁰⁾、²⁰¹⁾、²⁰²⁾、²⁰³⁾、²⁰⁴⁾、²⁰⁵⁾、²⁰⁶⁾、²⁰⁷⁾、²⁰⁸⁾、²⁰⁹⁾、²¹⁰⁾、²¹¹⁾、²¹²⁾、²¹³⁾、²¹⁴⁾、²¹⁵⁾、²¹⁶⁾、²¹⁷⁾、²¹⁸⁾、²¹⁹⁾、²²⁰⁾、²²¹⁾、²²²⁾、²²³⁾、²²⁴⁾、²²⁵⁾、²²⁶⁾、²²⁷⁾、²²⁸⁾、²²⁹⁾、²³⁰⁾、²³¹⁾、²³²⁾、²³³⁾、²³⁴⁾、²³⁵⁾、²³⁶⁾、²³⁷⁾、²³⁸⁾、²³⁹⁾、²⁴⁰⁾、²⁴¹⁾、²⁴²⁾、²⁴³⁾、²⁴⁴⁾、²⁴⁵⁾、²⁴⁶⁾、²⁴⁷⁾、²⁴⁸⁾、²⁴⁹⁾、²⁵⁰⁾、²⁵¹⁾、²⁵²⁾、²⁵³⁾、²⁵⁴⁾、²⁵⁵⁾、²⁵⁶⁾、²⁵⁷⁾、²⁵⁸⁾、²⁵⁹⁾、²⁶⁰⁾、²⁶¹⁾、²⁶²⁾、²⁶³⁾、²⁶⁴⁾、²⁶⁵⁾、²⁶⁶⁾、²⁶⁷⁾、²⁶⁸⁾、²⁶⁹⁾、²⁷⁰⁾、²⁷¹⁾、²⁷²⁾、²⁷³⁾、²⁷⁴⁾、²⁷⁵⁾、²⁷⁶⁾、²⁷⁷⁾、²⁷⁸⁾、²⁷⁹⁾、²⁸⁰⁾、²⁸¹⁾、²⁸²⁾、²⁸³⁾、²⁸⁴⁾、²⁸⁵⁾、²⁸⁶⁾、²⁸⁷⁾、²⁸⁸⁾、²⁸⁹⁾、²⁹⁰⁾、²⁹¹⁾、²⁹²⁾、²⁹³⁾、²⁹⁴⁾、²⁹⁵⁾、²⁹⁶⁾、²⁹⁷⁾、²⁹⁸⁾、²⁹⁹⁾、³⁰⁰⁾、³⁰¹⁾、³⁰²⁾、³⁰³⁾、³⁰⁴⁾、³⁰⁵⁾、³⁰⁶⁾、³⁰⁷⁾、³⁰⁸⁾、³⁰⁹⁾、³¹⁰⁾、³¹¹⁾、³¹²⁾、³¹³⁾、³¹⁴⁾、³¹⁵⁾、³¹⁶⁾、³¹⁷⁾、³¹⁸⁾、³¹⁹⁾、³²⁰⁾、³²¹⁾、³²²⁾、³²³⁾、³²⁴⁾、³²⁵⁾、³²⁶⁾、³²⁷⁾、³²⁸⁾、³²⁹⁾、³³⁰⁾、³³¹⁾、³³²⁾、³³³⁾、³³⁴⁾、³³⁵⁾、³³⁶⁾、³³⁷⁾、³³⁸⁾、³³⁹⁾、³⁴⁰⁾、³⁴¹⁾、³⁴²⁾、³⁴³⁾、³⁴⁴⁾、³⁴⁵⁾、³⁴⁶⁾、³⁴⁷⁾、³⁴⁸⁾、³⁴⁹⁾、³⁵⁰⁾、³⁵¹⁾、³⁵²⁾、³⁵³⁾、³⁵⁴⁾、³⁵⁵⁾、³⁵⁶⁾、³⁵⁷⁾、³⁵⁸⁾、³⁵⁹⁾、³⁶⁰⁾、³⁶¹⁾、³⁶²⁾、³⁶³⁾、³⁶⁴⁾、³⁶⁵⁾、³⁶⁶⁾、³⁶⁷⁾、³⁶⁸⁾、³⁶⁹⁾、³⁷⁰⁾、³⁷¹⁾、³⁷²⁾、³⁷³⁾、³⁷⁴⁾、³⁷⁵⁾、³⁷⁶⁾、³⁷⁷⁾、³⁷⁸⁾、³⁷⁹⁾、³⁸⁰⁾、³⁸¹⁾、³⁸²⁾、³⁸³⁾、³⁸⁴⁾、³⁸⁵⁾、³⁸⁶⁾、³⁸⁷⁾、³⁸⁸⁾、³⁸⁹⁾、³⁹⁰⁾、³⁹¹⁾、³⁹²⁾、³⁹³⁾、³⁹⁴⁾、³⁹⁵⁾、³⁹⁶⁾、³⁹⁷⁾、³⁹⁸⁾、³⁹⁹⁾、⁴⁰⁰⁾、⁴⁰¹⁾、⁴⁰²⁾、⁴⁰³⁾、⁴⁰⁴⁾、⁴⁰⁵⁾、⁴⁰⁶⁾、⁴⁰⁷⁾、⁴⁰⁸⁾、⁴⁰⁹⁾、⁴¹⁰⁾、⁴¹¹⁾、⁴¹²⁾、⁴¹³⁾、⁴¹⁴⁾、⁴¹⁵⁾、⁴¹⁶⁾、⁴¹⁷⁾、⁴¹⁸⁾、⁴¹⁹⁾、⁴²⁰⁾、⁴²¹⁾、⁴²²⁾、⁴²³⁾、⁴²⁴⁾、⁴²⁵⁾、⁴²⁶⁾、⁴²⁷⁾、⁴²⁸⁾、⁴²⁹⁾、⁴³⁰⁾、⁴³¹⁾、⁴³²⁾、⁴³³⁾、⁴³⁴⁾、⁴³⁵⁾、⁴³⁶⁾、⁴³⁷⁾、⁴³⁸⁾、⁴³⁹⁾、⁴⁴⁰⁾、⁴⁴¹⁾、⁴⁴²⁾、⁴⁴³⁾、⁴⁴⁴⁾、⁴⁴⁵⁾、⁴⁴⁶⁾、⁴⁴⁷⁾、⁴⁴⁸⁾、⁴⁴⁹⁾、⁴⁵⁰⁾、⁴⁵¹⁾、⁴⁵²⁾、⁴⁵³⁾、⁴⁵⁴⁾、⁴⁵⁵⁾、⁴⁵⁶⁾、⁴⁵⁷⁾、⁴⁵⁸⁾、⁴⁵⁹⁾、⁴⁶⁰⁾、⁴⁶¹⁾、⁴⁶²⁾、⁴⁶³⁾、⁴⁶⁴⁾、⁴⁶⁵⁾、⁴⁶⁶⁾、⁴⁶⁷⁾、⁴⁶⁸⁾、⁴⁶⁹⁾、⁴⁷⁰⁾、⁴⁷¹⁾、⁴⁷²⁾、⁴⁷³⁾、⁴⁷⁴⁾、⁴⁷⁵⁾、⁴⁷⁶⁾、⁴⁷⁷⁾、⁴⁷⁸⁾、⁴⁷⁹⁾、⁴⁸⁰⁾、⁴⁸¹⁾、⁴⁸²⁾、⁴⁸³⁾、⁴⁸⁴⁾、⁴⁸⁵⁾、⁴⁸⁶⁾、⁴⁸⁷⁾、⁴⁸⁸⁾、⁴⁸⁹⁾、⁴⁹⁰⁾、⁴⁹¹⁾、⁴⁹²⁾、⁴⁹³⁾、⁴⁹⁴⁾、⁴⁹⁵⁾、⁴⁹⁶⁾、⁴⁹⁷⁾、⁴⁹⁸⁾、⁴⁹⁹⁾、⁵⁰⁰⁾、⁵⁰¹⁾、⁵⁰²⁾、⁵⁰³⁾、⁵⁰⁴⁾、⁵⁰⁵⁾、⁵⁰⁶⁾、⁵⁰⁷⁾、⁵⁰⁸⁾、⁵⁰⁹⁾、⁵¹⁰⁾、⁵¹¹⁾、⁵¹²⁾、⁵¹³⁾、⁵¹⁴⁾、⁵¹⁵⁾、⁵¹⁶⁾、⁵¹⁷⁾、⁵¹⁸⁾、⁵¹⁹⁾、⁵²⁰⁾、⁵²¹⁾、⁵²²⁾、⁵²³⁾、⁵²⁴⁾、⁵²⁵⁾、⁵²⁶⁾、⁵²⁷⁾、⁵²⁸⁾、⁵²⁹⁾、⁵³⁰⁾、⁵³¹⁾、⁵³²⁾、⁵³³⁾、⁵³⁴⁾、⁵³⁵⁾、⁵³⁶⁾、⁵³⁷⁾、⁵³⁸⁾、⁵³⁹⁾、⁵⁴⁰⁾、⁵⁴¹⁾、⁵⁴²⁾、⁵⁴³⁾、⁵⁴⁴⁾、⁵⁴⁵⁾、⁵⁴⁶⁾、⁵⁴⁷⁾、⁵⁴⁸⁾、⁵⁴⁹⁾、⁵⁵⁰⁾、⁵⁵¹⁾、⁵⁵²⁾、⁵⁵³⁾、⁵⁵⁴⁾、⁵⁵⁵⁾、⁵⁵⁶⁾、⁵⁵⁷⁾、⁵⁵⁸⁾、⁵⁵⁹⁾、⁵⁶⁰⁾、⁵⁶¹⁾、⁵⁶²⁾、⁵⁶³⁾、⁵⁶⁴⁾、⁵⁶⁵⁾、⁵⁶⁶⁾、⁵⁶⁷⁾、⁵⁶⁸⁾、⁵⁶⁹⁾、⁵⁷⁰⁾、⁵⁷¹⁾、⁵⁷²⁾、⁵⁷³⁾、⁵⁷⁴⁾、⁵⁷⁵⁾、⁵⁷⁶⁾、⁵⁷⁷⁾、⁵⁷⁸⁾、⁵⁷⁹⁾、⁵⁸⁰⁾、⁵⁸¹⁾、⁵⁸²⁾、⁵⁸³⁾、⁵⁸⁴⁾、⁵⁸⁵⁾、⁵⁸⁶⁾、⁵⁸⁷⁾、⁵⁸⁸⁾、⁵⁸⁹⁾、⁵⁹⁰⁾、⁵⁹¹⁾、⁵⁹²⁾、⁵⁹³⁾、⁵⁹⁴⁾、⁵⁹⁵⁾、⁵⁹⁶⁾、⁵⁹⁷⁾、⁵⁹⁸⁾、⁵⁹⁹⁾、⁶⁰⁰⁾、⁶⁰¹⁾、⁶⁰²⁾、⁶⁰³⁾、⁶⁰⁴⁾、⁶⁰⁵⁾、⁶⁰⁶⁾、⁶⁰⁷⁾、⁶⁰⁸⁾、⁶⁰⁹⁾、⁶¹⁰⁾、⁶¹¹⁾、⁶¹²⁾、⁶¹³⁾、⁶¹⁴⁾、⁶¹⁵⁾、⁶¹⁶⁾、⁶¹⁷⁾、⁶¹⁸⁾、⁶¹⁹⁾、⁶²⁰⁾、⁶²¹⁾、⁶²²⁾、⁶²³⁾、⁶²⁴⁾、⁶²⁵⁾、⁶²⁶⁾、⁶²⁷⁾、⁶²⁸⁾、⁶²⁹⁾、⁶³⁰⁾、⁶³¹⁾、⁶³²⁾、⁶³³⁾、⁶³⁴⁾、⁶³⁵⁾、⁶³⁶⁾、⁶³⁷⁾、⁶³⁸⁾、⁶³⁹⁾、⁶⁴⁰⁾、⁶⁴¹⁾、⁶⁴²⁾、⁶⁴³⁾、⁶⁴⁴⁾、⁶⁴⁵⁾、⁶⁴⁶⁾、⁶⁴⁷⁾、⁶⁴⁸⁾、⁶⁴⁹⁾、⁶⁵⁰⁾、⁶⁵¹⁾、⁶⁵²⁾、⁶⁵³⁾、⁶⁵⁴⁾、⁶⁵⁵⁾、⁶⁵⁶⁾、⁶⁵⁷⁾、⁶⁵⁸⁾、⁶⁵⁹⁾、⁶⁶⁰⁾、⁶⁶¹⁾、⁶⁶²⁾、⁶⁶³⁾、⁶⁶⁴⁾、⁶⁶⁵⁾、⁶⁶⁶⁾、⁶⁶⁷⁾、⁶⁶⁸⁾、⁶⁶⁹⁾、⁶⁷⁰⁾、⁶⁷¹⁾、⁶⁷²⁾、⁶⁷³⁾、⁶⁷⁴⁾、⁶⁷⁵⁾、⁶⁷⁶⁾、⁶⁷⁷⁾、⁶⁷⁸⁾、⁶⁷⁹⁾、⁶⁸⁰⁾、⁶⁸¹⁾、⁶⁸²⁾、⁶⁸³⁾、⁶⁸⁴⁾、⁶⁸⁵⁾、⁶⁸⁶⁾、⁶⁸⁷⁾、⁶⁸⁸⁾、⁶⁸⁹⁾、⁶⁹⁰⁾、⁶⁹¹⁾、⁶⁹²⁾、⁶⁹³⁾、⁶⁹⁴⁾、⁶⁹⁵⁾、⁶⁹⁶⁾、⁶⁹⁷⁾、⁶⁹⁸⁾、⁶⁹⁹⁾、⁷⁰⁰⁾、⁷⁰¹⁾、⁷⁰²⁾、⁷⁰³⁾、⁷⁰⁴⁾、⁷⁰⁵⁾、⁷⁰⁶⁾、⁷⁰⁷⁾、⁷⁰⁸⁾、⁷⁰⁹⁾、⁷¹⁰⁾、⁷¹¹⁾、⁷¹²⁾、⁷¹³⁾、⁷¹⁴⁾、⁷¹⁵⁾、⁷¹⁶⁾、⁷¹⁷⁾、⁷¹⁸⁾、⁷¹⁹⁾、⁷²⁰⁾、⁷²¹⁾、⁷²²⁾、⁷²³⁾、⁷²⁴⁾、⁷²⁵⁾、⁷²⁶⁾、⁷²⁷⁾、⁷²⁸⁾、⁷²⁹⁾、⁷³⁰⁾、⁷³¹⁾、⁷³²⁾、⁷³³⁾、⁷³⁴⁾、⁷³⁵⁾、⁷³⁶⁾、⁷³⁷⁾、⁷³⁸⁾、⁷³⁹⁾、⁷⁴⁰⁾、⁷⁴¹⁾、⁷⁴²⁾、⁷⁴³⁾、⁷⁴⁴⁾、⁷⁴⁵⁾、⁷⁴⁶⁾、⁷⁴⁷⁾、⁷⁴⁸⁾、⁷⁴⁹⁾、⁷⁵⁰⁾、⁷⁵¹⁾、⁷⁵²⁾、⁷⁵³⁾、⁷⁵⁴⁾、⁷⁵⁵⁾、⁷⁵⁶⁾、⁷⁵⁷⁾、⁷⁵⁸⁾、⁷⁵⁹⁾、⁷⁶⁰⁾、⁷⁶¹⁾、⁷⁶²⁾、⁷⁶³⁾、⁷⁶⁴⁾、⁷⁶⁵⁾、⁷⁶⁶⁾、⁷⁶⁷⁾、⁷⁶⁸⁾、⁷⁶⁹⁾、⁷⁷⁰⁾、⁷⁷¹⁾、⁷⁷²⁾、⁷⁷³⁾、⁷⁷⁴⁾、⁷⁷⁵⁾、⁷⁷⁶⁾、⁷⁷⁷⁾、⁷⁷⁸⁾、⁷⁷⁹⁾、⁷⁸⁰⁾、⁷⁸¹⁾、⁷⁸²⁾、⁷⁸³⁾、⁷⁸⁴⁾、⁷⁸⁵⁾、⁷⁸⁶⁾、⁷⁸⁷⁾、⁷⁸⁸⁾、⁷⁸⁹⁾、⁷⁹⁰⁾、⁷⁹¹⁾、⁷⁹²⁾、⁷⁹³⁾、⁷⁹⁴⁾、⁷⁹⁵⁾、⁷⁹⁶⁾、⁷⁹⁷⁾、⁷⁹⁸⁾、⁷⁹⁹⁾、⁸⁰⁰⁾、⁸⁰¹⁾、⁸⁰²⁾、⁸⁰³⁾、⁸⁰⁴⁾、⁸⁰⁵⁾、⁸⁰⁶⁾、⁸⁰⁷⁾、⁸⁰⁸⁾、⁸⁰⁹⁾、⁸¹⁰⁾、⁸¹¹⁾、⁸¹²⁾、⁸¹³⁾、⁸¹⁴⁾、⁸¹⁵⁾、⁸¹⁶⁾、⁸¹⁷⁾、⁸¹⁸⁾、⁸¹⁹⁾、⁸²⁰⁾、⁸²¹⁾、⁸²²⁾、⁸²³⁾、⁸²⁴⁾、⁸²⁵⁾、⁸²⁶⁾、⁸²⁷⁾、⁸²⁸⁾、⁸²⁹⁾、⁸³⁰⁾、⁸³¹⁾、⁸³²⁾、⁸³³⁾、⁸³⁴⁾、⁸³⁵⁾、⁸³⁶⁾、⁸³⁷⁾、⁸³⁸⁾、⁸³⁹⁾、⁸⁴⁰⁾、⁸⁴¹⁾、⁸⁴²⁾、⁸⁴³⁾、⁸⁴⁴⁾、⁸⁴⁵⁾、⁸⁴⁶⁾、⁸⁴⁷⁾、⁸⁴⁸⁾、⁸⁴⁹⁾、⁸⁵⁰⁾、⁸⁵¹⁾、⁸⁵²⁾、⁸⁵³⁾、⁸⁵⁴⁾、⁸⁵⁵⁾、⁸⁵⁶⁾、⁸⁵⁷⁾、⁸⁵⁸⁾、⁸⁵⁹⁾、⁸⁶⁰⁾、⁸⁶¹⁾、⁸⁶²⁾、⁸⁶³⁾、⁸⁶⁴⁾、⁸⁶⁵⁾、⁸⁶⁶⁾、⁸⁶⁷⁾、⁸⁶⁸⁾、⁸⁶⁹⁾、⁸⁷⁰⁾、⁸⁷¹⁾、⁸⁷²⁾、⁸⁷³⁾、⁸⁷⁴⁾、⁸⁷⁵⁾、⁸⁷⁶⁾、⁸⁷⁷⁾、⁸⁷⁸⁾、⁸⁷⁹⁾、⁸⁸⁰⁾、⁸⁸¹⁾、⁸⁸²⁾、⁸⁸³⁾、⁸⁸⁴⁾、⁸⁸⁵⁾、⁸⁸⁶⁾、⁸⁸⁷⁾、⁸⁸⁸⁾、⁸⁸⁹⁾、⁸⁹⁰⁾、⁸⁹¹⁾、⁸⁹²⁾、⁸⁹³⁾、⁸⁹⁴⁾、⁸⁹⁵⁾、⁸⁹⁶⁾、⁸⁹⁷⁾、⁸⁹⁸⁾、⁸⁹⁹⁾、⁹⁰⁰⁾、⁹⁰¹⁾、⁹⁰²⁾、⁹⁰³⁾、⁹⁰⁴⁾、⁹⁰⁵⁾、⁹⁰⁶⁾、⁹⁰⁷⁾、⁹⁰⁸⁾、⁹⁰⁹⁾、⁹¹⁰⁾、⁹¹¹⁾、⁹¹²⁾、⁹¹³⁾、⁹¹⁴⁾、⁹¹⁵⁾、⁹¹⁶⁾、⁹¹⁷⁾、⁹¹⁸⁾、⁹¹⁹⁾、⁹²⁰⁾、⁹²¹⁾、⁹²²⁾、⁹²³⁾、⁹²⁴⁾、⁹²⁵⁾、⁹²⁶⁾、⁹²⁷⁾、⁹²⁸⁾、⁹²⁹⁾、⁹³⁰⁾、⁹³¹⁾、⁹³²⁾、⁹³³⁾、⁹³⁴⁾、⁹³⁵⁾、⁹³⁶⁾、⁹³⁷⁾、⁹³⁸⁾、⁹³⁹⁾、⁹⁴⁰⁾、⁹⁴¹⁾、⁹⁴²⁾、⁹⁴³⁾、⁹⁴⁴⁾、⁹⁴⁵⁾、⁹⁴⁶⁾、⁹⁴⁷⁾、⁹⁴⁸⁾、⁹⁴⁹⁾、⁹⁵⁰⁾、⁹⁵¹⁾、⁹⁵²⁾、⁹⁵³⁾、⁹⁵⁴⁾、⁹⁵⁵⁾、⁹⁵⁶⁾、⁹⁵⁷⁾、⁹⁵⁸⁾、⁹⁵⁹⁾、⁹⁶⁰⁾、⁹⁶¹⁾、⁹⁶²⁾、⁹⁶³⁾、⁹⁶⁴⁾、⁹⁶⁵⁾、⁹⁶⁶⁾、⁹⁶⁷⁾、⁹⁶⁸⁾、⁹⁶⁹⁾、⁹⁷⁰⁾、⁹⁷¹⁾、⁹⁷²⁾、⁹⁷³⁾、⁹⁷⁴⁾、⁹⁷⁵⁾、⁹⁷⁶⁾、⁹⁷⁷⁾、⁹⁷⁸⁾、⁹⁷⁹⁾、⁹⁸⁰⁾、⁹⁸¹⁾、⁹⁸²⁾、⁹⁸³⁾、⁹⁸⁴⁾、⁹⁸⁵⁾、⁹⁸⁶⁾、⁹⁸⁷⁾、⁹⁸⁸⁾、⁹⁸⁹⁾、⁹⁹⁰⁾、⁹⁹¹⁾、⁹⁹²⁾、⁹⁹³⁾、⁹⁹⁴⁾、⁹⁹⁵⁾、⁹⁹⁶⁾、⁹⁹⁷⁾、⁹⁹⁸⁾、⁹⁹⁹⁾、¹⁰⁰⁰⁾、¹⁰⁰¹⁾、¹⁰⁰²⁾、¹⁰⁰³⁾、¹⁰⁰⁴⁾、¹⁰⁰⁵⁾、¹⁰⁰⁶⁾、¹⁰⁰⁷⁾、¹⁰⁰⁸⁾、¹⁰⁰⁹⁾、¹⁰¹⁰⁾、¹⁰¹¹⁾、¹⁰¹²⁾、¹⁰¹³⁾、¹⁰¹⁴⁾、¹⁰¹⁵⁾、¹⁰¹⁶⁾、¹⁰¹⁷⁾、¹⁰¹⁸⁾、¹⁰¹⁹⁾、¹⁰²⁰⁾、¹⁰²¹⁾、¹⁰²²⁾、¹⁰²³⁾、¹⁰²⁴⁾、¹⁰²⁵⁾、¹⁰²⁶⁾、¹⁰²⁷⁾、¹⁰²⁸⁾、¹⁰²⁹⁾、¹⁰³⁰⁾、¹⁰³¹⁾、¹⁰³²⁾、¹⁰³³⁾、¹⁰³⁴⁾、¹⁰³⁵⁾、¹⁰³⁶⁾、¹⁰³⁷⁾、¹⁰³⁸⁾、¹⁰³⁹⁾、¹⁰⁴⁰⁾、¹⁰⁴¹⁾、¹⁰⁴²⁾、¹⁰⁴³⁾、¹⁰⁴⁴⁾、¹⁰⁴⁵⁾、¹⁰⁴⁶⁾、¹⁰⁴⁷⁾、¹⁰⁴⁸⁾、¹⁰⁴⁹⁾、¹⁰⁵⁰⁾、¹⁰⁵¹⁾、¹⁰⁵²⁾、¹⁰⁵³⁾、¹⁰⁵⁴⁾、¹⁰⁵⁵⁾、¹⁰⁵⁶⁾、¹⁰⁵⁷⁾、¹⁰⁵⁸⁾、¹⁰⁵⁹⁾、¹⁰⁶⁰⁾、¹⁰⁶¹⁾、¹⁰⁶²⁾、¹⁰⁶³⁾、¹⁰⁶⁴⁾、¹⁰⁶⁵⁾、¹⁰⁶⁶⁾、¹⁰⁶⁷⁾、¹⁰⁶⁸⁾、¹⁰⁶⁹⁾、¹⁰⁷⁰⁾、¹⁰⁷¹⁾、¹⁰⁷²⁾、¹⁰⁷³⁾、¹⁰⁷⁴⁾、¹⁰⁷⁵⁾、¹⁰⁷⁶⁾、¹⁰⁷⁷⁾、¹⁰⁷⁸⁾、¹⁰⁷⁹⁾、¹⁰⁸⁰⁾、¹⁰⁸¹⁾、¹⁰⁸²⁾、¹⁰⁸³⁾、¹⁰⁸⁴⁾、¹⁰⁸⁵⁾、¹⁰⁸⁶⁾、¹⁰⁸⁷⁾、¹⁰⁸⁸⁾、¹⁰⁸⁹⁾、¹⁰⁹⁰⁾、¹⁰⁹¹⁾、¹⁰⁹²⁾、¹⁰⁹³⁾、¹⁰⁹⁴⁾、¹⁰⁹⁵⁾、¹⁰⁹⁶⁾、¹⁰⁹⁷⁾、¹⁰⁹⁸⁾、¹⁰⁹⁹⁾、¹¹⁰⁰⁾、¹¹⁰¹⁾、¹¹⁰²⁾、¹¹⁰³⁾、¹¹⁰⁴⁾、¹¹⁰⁵⁾、¹¹⁰⁶⁾、¹¹⁰⁷⁾、¹¹⁰⁸⁾、¹¹⁰⁹⁾、¹¹¹⁰⁾、¹¹¹¹⁾、¹¹¹²⁾、¹¹¹³⁾、¹¹¹⁴⁾、¹¹¹⁵⁾、¹¹¹⁶⁾、¹¹¹⁷⁾、¹¹¹⁸⁾、¹¹¹⁹⁾、¹¹²⁰⁾、¹¹²¹⁾、¹¹²²⁾、¹¹²³⁾、¹¹²⁴⁾、¹¹²⁵⁾、¹¹²⁶⁾、¹¹²⁷⁾、¹¹²⁸⁾、¹¹²⁹⁾、¹¹³⁰⁾、¹¹³¹⁾、¹¹³²⁾、¹¹³³⁾、¹¹³⁴⁾、¹¹³⁵⁾、¹¹³⁶⁾、¹¹³⁷⁾、¹¹³⁸⁾、¹¹³⁹⁾、¹¹⁴⁰⁾、¹¹⁴¹⁾、¹¹⁴²⁾、¹¹⁴³⁾、¹¹⁴⁴⁾、¹¹⁴⁵⁾、¹¹⁴⁶⁾、¹¹⁴⁷⁾、¹¹⁴⁸⁾、¹¹⁴⁹⁾、¹¹⁵⁰⁾、¹¹⁵¹⁾、¹¹⁵²⁾、¹¹⁵³⁾、¹¹⁵⁴⁾、¹¹⁵⁵⁾、¹¹⁵⁶⁾、¹¹⁵⁷⁾、¹¹⁵⁸⁾、¹¹⁵⁹⁾、¹¹⁶⁰⁾、¹¹⁶¹⁾、¹¹⁶²⁾、¹¹⁶³⁾、¹¹⁶⁴⁾、¹¹⁶⁵⁾、¹¹⁶⁶⁾、¹¹⁶⁷⁾、¹¹⁶⁸⁾、¹¹⁶⁹⁾、¹¹⁷⁰⁾、¹¹⁷¹⁾、¹¹⁷²⁾、¹¹⁷³⁾、¹¹⁷⁴⁾、¹¹⁷⁵⁾、¹¹⁷⁶⁾、¹¹⁷⁷⁾、¹¹⁷⁸⁾、¹¹⁷⁹⁾、¹¹⁸⁰⁾、¹¹⁸¹⁾、¹¹⁸²⁾、¹¹⁸³⁾、¹¹⁸⁴⁾、¹¹⁸⁵⁾、¹¹⁸⁶⁾、¹¹⁸⁷⁾、¹¹⁸⁸⁾、¹¹⁸⁹⁾、¹¹⁹⁰⁾、¹¹⁹¹⁾、¹¹⁹²⁾、¹¹⁹³⁾、¹¹⁹⁴⁾、



表2 BVAS2003

	なし	活動性 病変		なし	活動性 病変
1. 一般状態	<input type="checkbox"/>		6. 心血管	<input type="checkbox"/>	
筋肉痛		<input type="radio"/>	脈の欠如		<input type="radio"/>
関節痛あるいは関節炎		<input type="radio"/>	弁膜疾患		<input type="radio"/>
38.0℃以上の発熱		<input type="radio"/>	心外膜炎		<input type="radio"/>
2kg以上の体重減少		<input type="radio"/>	虚血性の胸痛		<input type="radio"/>
2. 皮膚	<input type="checkbox"/>		心筋症		<input type="radio"/>
梗塞		<input type="radio"/>	うっ血性心不全		<input type="radio"/>
紫斑		<input type="radio"/>	7. 腹部	<input type="checkbox"/>	
潰瘍		<input type="radio"/>	腹膜炎		<input type="radio"/>
壊疽		<input type="radio"/>	血性下痢便		<input type="radio"/>
他の皮膚血管炎		<input type="radio"/>	虚血性の腹痛		<input type="radio"/>
3. 粘膜/眼	<input type="checkbox"/>		8. 腎	<input type="checkbox"/>	
口腔潰瘍/肉芽腫		<input type="radio"/>	高血圧		<input type="radio"/>
陰部潰瘍		<input type="radio"/>	蛋白尿>1+		<input type="radio"/>
付属器炎		<input type="radio"/>	血尿 ≥ 10 rbc/hpf		<input type="radio"/>
著明な眼球突出		<input type="radio"/>	血清クレアチニン125~249 μ mol/l		<input type="radio"/>
上強膜炎		<input type="radio"/>	血清クレアチニン250~499 μ mol/l		<input type="radio"/>
結膜炎/眼瞼炎/角膜炎		<input type="radio"/>	血清クレアチニン ≥ 500 μ mol/l		<input type="radio"/>
霧視		<input type="radio"/>	30%超の血清クレアチニン値の上昇		<input type="radio"/>
突然の視力喪失		<input type="radio"/>	あるいは25%超のクレアチニンクリアランスの低下		
ぶどう膜炎		<input type="radio"/>	9. 神経	<input type="checkbox"/>	
網膜血管炎/網膜血栓/ 網膜滲出/網膜出血		<input type="radio"/>	頭痛		<input type="radio"/>
4. 耳鼻咽喉	<input type="checkbox"/>		髄膜炎		<input type="radio"/>
血性鼻汁/鼻垢/潰瘍 かつ/または肉芽腫		<input type="radio"/>	器質的病変に基づく認知障害		<input type="radio"/>
副鼻腔病変		<input type="radio"/>	痙攣(高血圧脳症ではない)		<input type="radio"/>
声門下狭窄		<input type="radio"/>	脳卒中		<input type="radio"/>
伝音性難聴		<input type="radio"/>	脊髄病変		<input type="radio"/>
感音性難聴		<input type="radio"/>	脳神経麻痺		<input type="radio"/>
5. 胸部	<input type="checkbox"/>		感覚末梢神経障害		<input type="radio"/>
喘鳴		<input type="radio"/>	運動性多発単神経炎		<input type="radio"/>
結節または空洞		<input type="radio"/>	10. その他	<input type="checkbox"/>	
胸水貯留/胸膜炎		<input type="radio"/>	持続性血管炎病態限定		
浸潤影		<input type="radio"/>	上記のすべての症候が、新規/悪化ではなく、 低侵襲/持続性の時のみチェック		
気管支内病変		<input type="radio"/>			
多量の血痰/肺胞出血		<input type="radio"/>			
呼吸不全		<input type="radio"/>			

○：病変が活動性病態によると考えられる場合のみ、チェックする〔慢性障害と考えられる場合はvasculitis damage index (VDI)を使用する〕。臓器に異常がない場合は、それぞれの臓器項目の「なし」にチェックする

□：記録されているすべての病変が、くすぶり型/低侵襲型/断続型で、新規/悪化の症候がない場合は、右下端の四角にチェックする。

注 BVAS各項目の加点の詳細は、参考文献参照。

なお、血清クレアチニン125, 250, 500 μ mol/lはそれぞれ、1.41, 2.83, 5.66mg/dlに相当する。

(文献²⁾より)

BVASのオリジナル版は、1997年にEUVASによって改訂され、さらにBVAS2003として改正されている(表2)²⁾。

新しいBVAS2003は、2回の改訂を経て、BVAS originalの項目中の四つが削除され、さらに眼科等の専門医が血管炎症例において出現頻度が高いと判断した7項目が新たに設定され、9臓器計66項目に臨床的重要性を考慮に入れた任意の点数が割り当てられている。具体的にはBVAS original、一般状態の項目の、①38・5℃以上、②以下の発熱をそれぞれ2/1点に分けていたのを、38・0℃以上で2点に統一した、③不定愁訴の項を削除した、④2kg超過/1/2kgの体重減少を3/2点に分けていたのを、2kg以上で2点とした、などで多少評価しやすくなっているが、他の項目改訂点については割愛する。

BVAS originalではいずれの症候も4週間以内の出現の有無で点数を付けていた。ところが、軽度あるいは断続的な血管炎症候の発現は、通常治療法の変更、強化ま

では必要ない場合もあることから、4週間前後の変化の重要性が低くなっていった。さらに4週間以前にすでに出現していたと考えられる症候に対しても評価していた。BVAS originalで忠実に記録をつけると、その症候は評価をされないこととなり、実用性の面でも問題が残っていたが、この点に関してはBVAS2003で修正されている。BVAS2003が普及されることで、早期診断が可能な症例が多くなる可能性があり、血管炎の評価のみならず、病態を把握することができるようになる。限られた診察時間の中で、これらの評価を逐一行うことは難しいと思われるが、ポイントを押さえることによって、所要時間短縮の可能性は残されている。

全身性血管炎の症例経験が浅い臨床医にとつて、血管炎の代表的症候を把握しておくことは、プライマリケアを行う上での教育的見地からも非常に重要なこととされる。血管炎活動性評価基準の項目は、血管炎症例の治療に当たる機会が多い専門医のコンセンサスが得られているものであり、それぞれの症候を的確に血管炎と結びつけ、一元的に理解することは、早期発見、早期治療に結びつくものと考えてよいであろう。このように、血管炎は専門医に来る前にプライマリケア医が発見すべき疾患と言える。

また、多忙な実地医療の中で、血管炎の活動性を各項目において定期的に評価していくことは、合併症が多岐にわたる血管炎においては、特に重要と考えられる。高齢者、特に中枢神経障害合併例においては、自覚症状が軽度に留まる例や症候の訴えがないこともあり、一定の評価項目を設けた上で定期的に診察に臨むことが再燃の徴候の早期発見にも繋がると考えられる。

BVASを活用すれば、治療の前後、治療開始後に定期的に総合点数あるいは特定臓器項目の点数を算出し、統計的に解析をすることがとなる。しかし、治療開始後の活動性をBVASの総合点数で評価した場合、各項目の最高点数が異なること、障害の回復度は各臓器によって異なる可能性があることから、一概に点数での比較で治療の優劣を決めることはできない。そのため、治療法の比較を目的とした報告の多くでは、初診時の血管炎活動性の評価と、観察期間終了時の寛解率を比較する程度に留められている。

BVASを中心に、血管炎活動性評価の変遷とその意義について述べてきた。評価の方法については、実用的な問題に直面することが予想されるが、完璧に病態を把握できる指標は存在しないことは確かである。今後、各施設において、臨床スタッフ、研究グループの各個人が、目的に合わせて理解しやすい形にアレンジする必要性もあろう。

なお、BVAS2003は、米国の稀少疾患臨床研究ネットワーク(rare diseases clinical research network: RDCCRN)の血管炎臨床研究協会(vasculitis clinical research consortium: VCRC)のインターネットサイトより入手可能である(http://rare Diseases network.epi.usf.edu/vcrc_inves)



tigators' outcomes/index.htm)。

(湯村和子)

□文 献□

- 1) 湯村和子, 他: 脈管学 49: 63, 2009.
- 2) 伊藤千穂, 他: Jアラブ内科 40: 17, 2008.

3. 我が国に多い血管炎

川崎病の病理と疫学

川崎病¹⁾は1967年川崎富作博士により小児の急性熱性皮膚粘膜リンパ腺症候群として報告された

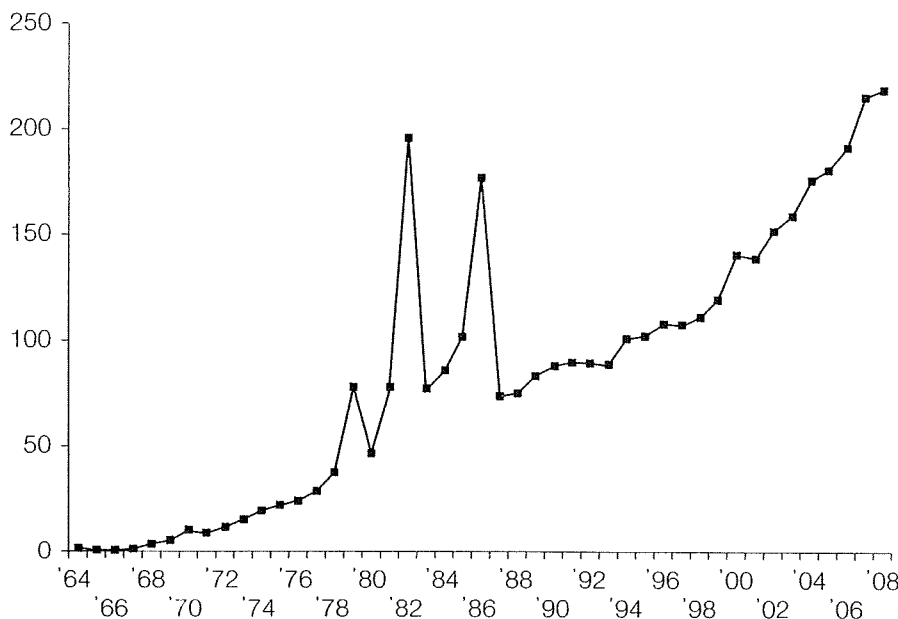


図3 川崎病年次別罹患率 (0~4歳人口10万対)

(文献²⁾より)

疾患であり、5日以上続く発熱、両側眼球結膜充血、口唇紅潮、いちご舌、口腔咽頭粘膜のびまん性発赤、不定形発疹、急性期の手足の硬性浮腫、掌蹠ないし指趾先端の紅斑、回復期の指先からの膜様落屑、急性期の非化膿性頸部リンパ節腫脹を主要症状とする。本疾患では中型筋型動脈を中心とした系統的血管炎が引き起こされるが、冠状動脈が最も高頻度に侵襲される。炎症の結果生じた動脈瘤の血栓性内腔閉塞により乳幼児に虚血性心疾患がもたらされ、突然死することでも注目された。

現在、免疫グロブリンの経静脈的大量療法が85%以上の急性期川崎病患児に施行されており、冠状動脈障害発生率は大幅に低下した。しかし、今なお20%前後の症例では本療法で十分な効果が現れず、免疫グロブリン不応症例に対する新たな治療法が議論されている。

1970年以来、川崎病全国調査が継続して施行されており、本疾患の動向が詳しく掌握されている。2007~2008年の調査結果が2009年9月に公表され

た²⁾。これによれば、患者数は増加を続け2008年は1万1756人に達し、累計登録患者数は24万9000人を超えた。性比は1・31・1と男に多く、罹患率は0~4歳人口10万対218・6と過去最高を示した(図3)。罹患年齢は9~11カ月をピークとする一峰性の分布を示し、3歳未満での発症が全体の65・9%を占める。死亡例の報告は2年間で6人、致命率は0・03%であった。心障害の発生頻度は、発症後1カ月以内に発生した急性期の心障害が11・0%(男12・5%、女9・0%)、1カ月以降も残存する心後遺症は3・24%(男3・9%、女2・3%)である。心障害の内容は急性期、遠隔期ともに冠状動脈拡大が主体をなす。

本調査により季節変化、流行の移動、家族および地区集積性が明らかになっており、感染が何らかの形で関与していることが推測されている。この一方、本症は日本人はじめアジア系の人に多発し白人には少ないという人種特性があり(表3)、遺伝的背景も大きく関



表3 各国における川崎病の罹患率

Japan	184.6
USA	19.6
Hawaii, USA	38.7
	266.8 (Japanese), 94.8 (Chinese), 76.5 (Hawaiians), 55.7 (Filipino), 7.3 (Caucasians)
Hong Kong	53.0
Shanghai, China	36.8
Beijing, China	55.1
Korea	104.6
Thailand	5.0
England	8.3
Ontario, Canada	24.3
France	5.5
Iceland	9.4
Finland	10.0
Sweden	7.4
Norway	5.2

数字は%

(文献³⁾から抜粋)

与していると考えられている³⁾。多くの努力が払われているにもかかわらず、川崎病の病因は今なお特定に至っていない。何らかの感染因子が単球/マクロファージやリンパ球などの免疫担当細胞に異常な活性化を引き起こし、これら細胞から産生分泌された炎症性サイトカイン、走化性因子などが免疫細胞相互をさらに活性化させるとともに、血管内皮細胞や平滑

筋細胞を傷害して動脈炎が生じると推定される。急性期には数多くの成長因子や血管作用性物質が増加し、同時に凝固調節因子や血小板、凝固線溶系異常が引き起こされる。これが指摘されており、これが平滑筋細胞の遊走・増殖を誘導するとともに血管透過性の亢進や冠動脈拡張、血栓形成などに関与していると推測される。

病理組織学的には、冠状動脈における炎症は発症後6〜8日に内膜炎および外膜炎として始まる。その後、炎症細胞は内膜、外膜両側から内・外弾性板を越えて中膜に達し、10病日頃動脈壁全層の炎症すなわち汎動脈炎に至る。この時期、中膜には単球/マクロファージに加え、好中球が動脈傷害に関与している。汎動脈炎は直ちに動脈全周に波及し、内弾性板や中膜などの動脈構造を保持する上で主要な構成成分は著しく傷害され、12病日頃風船が膨らむように動脈の拡張が生じる。動脈瘤は遠心性に拡張する球状、紡錘状瘤として認識され、冠状動脈起始部や分岐部に発生しやすい。冠状動脈壁には多数の単球/マクロファージの集簇からなる増殖性肉芽腫性炎症が見られる。

高度の炎症は25病日頃まで継続した後徐々に消退し、40病日頃には炎症細胞浸潤はほぼ消失する⁴⁾。しかし、炎症瘢痕はこの後も長期にわたり残存する。巨大動脈瘤が残存する場合や動脈瘤の血栓閉塞後に再疎通がもたらされた場合には、遠隔期にも再閉塞をはじめとする血管改築が継続することが示されており、急性期に動脈瘤を形成した症例では虚血性心疾患に対する嚴重な管理が必要となる⁵⁾。

一方、動脈瘤の退縮や一過性拡張を示した動脈においても血管炎の瘢痕が残存していることが明らかになってきている。全国調査結果から類推すると、成人期に達した川崎病既往者はすでに10万人を超え、今後この数はますます増加する。血管炎後変化を残す動脈の長期予後は、早急に解明されなければならない重要な課題の一つである。

(高橋 啓)

(共同研究者：直江史郎、増田弘毅、大原関利章、跡部俊彦、浅地聡、渋谷和俊、安藤充利、横内 幸)

【文 献】

- 1) 川崎病. アトピー 16: 178, 1967
- 2) 日本川崎病研究センター, 川崎病全国調査報告書, 2009.
- 3) Wu MH, et al. Pediatric Health 2: 405, 2008.
- 4) 増田弘毅, 他: 児科学 21: 899, 1981.
- 5) Takahashi K, et al. Pediatr Cardiol 22: 138, 2001.

(後編は第4772号掲載予定です)

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）

順天堂大学 *名誉教授 **医学部附属順天堂越谷病院膠原病内科学講座先任准教授

橋本 博史（はしもとひろし） **小林 茂人（こばやししげと）

宮崎大学医学部附属病院血液浄化療法部准教授

自治医科大学腎臓内科教授

藤元 昭一（ふじもとしょういち） 湯村 和子（ゆむらわこ）

東邦大学医療センター大橋病院病理部教授

京都大学医学部附属病院探索医療センター・探索医療臨床部特定助教

高橋 啓（たかはしけい）

猪原登志子（いはらとしこ）

東京大学医学部附属病院腎臓内分泌内科助教

千葉大学大学院医学研究科免疫疫発生学・炎症制御学教授

平橋 淳一（ひらはしじゅんいち）

鈴木 和男（すずきかずお）

1. 大型血管炎—巨細胞性動脈炎（側頭動脈炎）の新しい考え方

大動脈とその主要分枝の動脈を傷害する血管炎は表1のように様々な原因がある¹⁾。その代表的な疾患は高安動脈炎（Takayasu's arteritis: TA）と巨細胞性動脈炎

側頭動脈炎（giant cell arteritis: GCA temporal arteritis）である。

最近の重要な話題は「GCAでは大動脈やその分枝の動脈に病変が存在する [large vessel (LV)-GCA]」²⁾ また「TAとGCAは一つのスペクトラムの中の同一疾患である」³⁾ であり、GCAを再び考える必要がある。

(1) 大動脈を傷害する巨細胞性動脈炎 (LV-GCA)

GCAとTAはともに大型〜中型の動脈を侵襲し、病理組織上、肉芽腫病変を形成する特徴を持つ。欧米では、GCAが50歳以上の高齢者に多く（50歳以上の約1%）、TAは比較的稀である。日本ではTAが多く、GCAは稀である²⁾。最近のGCAの概念では、①側頭動脈や頭蓋内動脈の血管炎—従来「側頭動脈炎」と、②大動脈やその一次性または二次性分枝の血管の動脈炎—LV-GCAが存在することが確認されている³⁾。後者の型はGCAの10〜15%に認められ、大動脈、頸・鎖骨下動脈などに病変が認められること、一方、

表1 大動脈炎の分類

- 1 感染と関連する大動脈炎
 - 1) 細菌性大動脈炎(結核性大動脈炎を含む)
 - 2) 真菌性大動脈炎
 - 3)スピロヘータ性大動脈炎—梅毒性大動脈炎
 - 4) その他
2. 膠原病疾患群と関連する大動脈炎
 - 1) 関節リウマチ
 - 2) 全身性エリテマトーデス
 - 3) リウマチ熱
 - 4) 再発性多発軟骨炎
 - 5) その他
3. 血清反応陰性脊椎関節炎と関連する大動脈炎
 - 1) 強直性脊椎炎
 - 2) 反応性関節炎(ライター症候群)
 - 3) その他
4. 病因不明の大動脈炎
 - 1) 高安動脈炎
 - 2) 巨細胞性動脈炎(側頭動脈炎を含む)
 - 3) ベーチェット症候群
 - 4) 川崎病
 - 5) いわゆる“inflammatory aneurysm”
 - 6) 非特異性大動脈炎
 - 7) その他

(細田中弘 大動脈炎の分類(試案)、厚生省系統的脈管障害調査研究班(班長 三島好雄)、平成2年度研究報告会、1990より)

が標準治療とされて

いるが、副作用による重篤な合併症が大きな問題となってきた1990年以降、治療関連合併症を減らすため、より毒性の低い免疫抑制薬の寛解導入と寛解維持における有効性を検証するためEUVAS (European vasculitis study group, ヨーロッパ血管炎研究グループ)を中心として多施設共同のランダム化比較試験が行われてきた。また最近では、ボストン大学を中心とする米国のVCRRC (vasculitis clinical research consortium, 血管炎臨床研究コンソーシアム)との共同プロジェクトなど、新たな国際多施設共同試験が計画され実施されようとしている。

EUVASでは「重症例ほどより積極的な治療を要する」という原則で、ANCA関連血管炎を重症度別に「限局型」「早期全身型」「全身型」「重症型」「不応例」の5群に分類、その上でさらに治療時期別に「診断と評価」「寛解導入」「寛解維持」「長期フォローアップ」の四つの時期での臨床研究として整理してきた¹⁾。

CYCAZAREM試験²⁾は、

側頭動脈炎は生検によっても認められないことも報告されている³⁾。GCAは胸部大動脈瘤や解離性大動脈炎を引き起こす。スウェーデンのGCAの2万例以上の剖検例では、大動脈瘤が7%認められ、このうち、胸部大動脈瘤は15%であった。GCAによる胸部大動脈病変は、多くの症例でGCA診断後数年(平均7年)を経て診断されるという。

(2)TAとLV-GCA—一つのスペクトラムにおける同一の疾患である? TAとGCA(LV-GCA)は、古典的には、好発する人種や好発年齢などに差異がある。しかし、罹患血管、病理組織、臨床症状に類似点があり、一つのスペクトラムの中での同じ疾患であるという意見が報告された⁴⁾。この概念は1973年にHall⁵⁾によって提唱されたものである。GCA、TAとリウマチ性多発筋痛症(polymeralgia rheumatica; PMR)が同一疾患であるという説である。この概念は、TA、GCA、PMRを再度検討する良いきっかけになる提案と考えられる。

(小林茂人)

2. 血管炎の基礎研究と臨床研究—国際会議での話題から

【英文要約】

1) 小林茂人, 他: J Clin Invest 31: 452, 2004. 2) Kobayashi S, et al: Arthritis Rheum 49: 594, 2003. 3) Weyand CM, et al: Primer on the Rheumatic Diseases 13th ed (Klippel JH, et al eds), Springer, Berlin, 2008, p398. 4) Maksimowicz-Mckinnon K, et al: Medicine(Baltimore)88:221, 2009. 5) Hall GH: Am Heart J 85: 835, 1973.



全身性血管炎(血清クレアチニンが5・6mg/dl以下の腎障害や、他の臓器障害を呈する)に対する寛解維持療法としてのアザチオプリン(AZA)の有用性を示した。

NORAM試験³⁾では、早期全身性血管炎(全身性症状を呈するが、臓器不全や致死性の徴候がなく、血清クレアチニン1・7mg/dl以下の血管炎例)における経口メトトレキサート(MTX)の寛解導入療法としての有効性を経口CYCと比較し、その寛解導入の効果は同等と報告した。

MEPEX試験⁴⁾では、血清クレアチニン5・6mg/dl以上の重症腎障害を有する血管炎における血漿交換療法での寛解導入が腎機能回復と生命予後に及ぼす効果について検討した。

CYCLOPS試験⁵⁾において全身性血管炎に対してCYCのパルス静注療法と連日経口療法を比較したところ、両群は同等の寛解導入を示したが、パルス静注療法のほうが白血球減少等の有害事象が少なく、安全性が高いと見なされた。

EUVASで実施されていたミコフェノール酸モフェチル(MMF)の寛解維持療法としての有効性をAZA群と比較検証したIMPROVE試験(NCT00307645)⁶⁾については試験が終了し、2009年6月に開催された第14回血管炎ANCAワークショップにて結果が報告された。現在、EUVASで実施中の活動性血管炎に対するMMFの寛解導入における有効性を検証するMYCYC試験(NCT00414128)⁷⁾では、EUのみならず世界10カ国からの登録を募集している。

寛解維持療法において長期フォローアップの経過でいつ免疫抑制薬を中止すべきかについて、EUVASでは寛解維持療法の中止時期を探索するためのREMAIN試験を現在実施中である。

新たな免疫抑制薬の試みとして、EUVASでは再発性または不応性の血管炎に対するデオキシスガリン(グスペリムス塩酸塩)の安全性と有効性を評価するためオゾン単群試験を行った⁷⁾。フランス血管炎研究グループは、

全身性血管炎に対する経口MTXの寛解維持療法としての有効性をAZAと比較したWEGENT試験(NCT00349674)⁸⁾において、MTXはAZAに対する優位性を証明できなかったとしている。また同グループからは、再発性血管炎に対する大量免疫グロブリン頻回投与の寛解維持に対する有効性を示す結果が報告されている⁹⁾。

これまでステロイドとCYCは血管炎の標準治療として位置づけられ、CYCについてはCYCLOPS試験⁵⁾などにより標準投与量が決定されてきたものの、「ステロイドの標準投与量とは？」という問いについては検証されていない。またMEPEX試験⁴⁾において、重症腎障害を有する血管炎に対して12カ月後の腎予後は優位であるものの生命予後に差を認めなかったこと、その後の血漿交換を含む九つの試験におけるメタアナリシスにおいて、血漿交換の追加は生命予後を改善しないことが報告された¹⁰⁾。このため、血漿交換の標準治療への追加効果とステ

ロイド投与量との関係について検証するPEXIVAS試験(NCT00987389)¹¹⁾が、EUVASとVRCの国際共同試験として要因ランダム化比較試験デザインで計画されている。

生物学的製剤に対する試みとしては、米国ジョンズホプキンス大学が中心となつて行われたWGET試験¹¹⁾にてエタネルセプト(完全ヒト型可溶性TNF α /LT α レセプター製剤)は活動性WGに対する寛解導入療法において無効と報告された。その後、2005年より2009年までにキメラ型抗CD20モノクローナル抗体であるリツキシマブ(rituximab、リツキサン[®])の有効性を示す結果がオープン試験にて相次いで発表された¹²⁾。リツキシマブはB細胞のCD20抗原に結合し、補体依存性細胞傷害作用および抗体依存性細胞介在性細胞傷害作用により細胞傷害作用を発揮する。B細胞は自己抗体産生を通じて自己免疫疾患の維持に関与する。

EUVASではRITUXVAS試験¹¹⁾において、標準治療に抵



抗性を示す不応例に対し、リツキシマブ併用療法の寛解導入として有効性を非盲検ランダム化比較試験にて検証した。米国ジョンスホプキンス大学、メイヨークリニックなどが中心となり、不応例に対する寛解導入療法におけるリツキシマブの有効性を検証するため、二重盲検ランダム化デザインでの非劣性試験であるRAVE試験(NCT00104299)が行われている。また、ヒト化抗CD20モノクローナル抗体であるオクマリズマブ、完全ヒト型抗CD20モノクローナル抗体であるオファツムマブも欧米にて承認され、血管炎に対する探索試験も検討されつつある。

その他の生物学的製剤の試みとして、ヒトの cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen 4 (CTLA-4) の細胞外部分と免疫グロブリン IgG1 の Fc 部分の融合タンパク質であるアバタセプト (CTLA4-Ig) が挙げられる。本剤は抗原提示細胞上の CD80/86 に結合し、T 細胞上の CD28 との結合を阻害する、T 細胞活性化

共刺激を抑制する。アバタセプトの Phase II/III, proof of concept のための探索的試験 (ABAVA S 試験 (NCT00482066)) がランダム化二重盲検化、プラセボコントロール試験として 2007 年より EUVAS を中心に 7 カ国で実施中である。

新たな生物学的製剤の可能性として、動物実験で anti-MPO IgG と LPS (lipopolysaccharide) で誘導された壊死性半月体形成性糸球体腎炎に補体 C5a 阻害薬を投与し、尿所見と腎組織病変の改善が報告されたことより¹⁵⁾、補体に対する抗体治療が注目されている。抗 C5a モノクローナル抗体であるエクリズマブは発作性夜間血色素尿症の患者の治療として現在治療中であり、血管炎の治療薬としても注目されている。

また、リツキシマブの良好な臨床試験結果から、血管炎の病態における B 細胞の重要性が注目されている。B 細胞の生存、成熟を促すことで、液性免疫の増強に働く B-cell activating factor of the TNF family (BAFF) / a proliferation-inducing ligand (APRIL) 抗原系とその負の B 細胞受容体である transmembrane activator and calcium-modulator and cyclophilin ligand interactor (TACI) などが新たな分子標的として注目されている。

このように基礎研究の発展により臨床応用が拡大され、また、臨床試験の結果から病態が理解され、基礎研究の発展につながっており、今後の動向にも注目したい。(猪原登志子)

参考文献

1) Hellmich B, et al: Ann Rheum Dis 66: 605, 2007. 2) Jayne D, et al: N Engl J Med 349: 36, 2003. 3) de Groot K, et al: Arthritis Rheum 52: 2461, 2005. 4) Jayne D, et al: J Am Soc Nephrol 18: 2180, 2007. 5) de Groot K, et al: Ann Intern Med 150: 670, 2009. 6) Hiemstra T, et al: APMIS Suppl 127: 77, 2009 [Abstract A23]. 7) Flossmann O, et al: Ann Rheum Dis 68: 1125, 2009. 8) Pagnoux C, et al: N Engl J Med 359: 2790, 2008. 9) Martinez V, et al: Arthritis Rheum 58: 308, 2008. 10) Walsh M, et al: APMIS Suppl 127: 75, 2009. [Abstract A18]. 11) Wegener's Granulomatosis Etenarecept Trial (WGET) Research Group: N Engl J Med 352: 351, 2005. 12) Walsh M, et al: Kidney Int 67: 1500, 2005. 13) Jayne D, et al: APMIS 117 (Suppl 127): 3, 2009. 14) Jones R, et al: APMIS Suppl 127: 78, 2009 [Abstract A24]. 15) Huugen D, et al: Kidney Int 71: 646, 2007.

(2) 基礎研究

ANCA ワークショップでは、基礎研究の領域から ANCA 血管炎の動物モデル、ANCA の産生メカニズム、リツキシマブの効果発現メカニズムに関連した B 細胞の機能、好中球の獲得免疫系への関与、補体系の血管炎への関与、ANCA エピトープ等がトピックとなった。以下にその概要を紹介する。

① 1980 年代に ANCA が発見されて以来、in vitro における ANCA の好中球活性化のメカニズムはかなり明らかにされてきた。しかし、実際に ANCA が血管炎のマーカーであるだけでなく病原性があると証明したのは、2002 年 Chapel Hill の Xiao ら¹⁾ が MPO 欠損マウスを用いて行った研

究である。その後、この動物モデルを使って ANCA 血管炎の炎症を規定する因子(補体、PI3 キナーゼ、p38 や好中球と血管内皮の接着因子など)が *in vivo* の実験系で次々と報告され、この国際会議でも話題となった。これらの実験系は、ANCA 産生より下流の血管炎発症機序を探索するには適しており、新しい治療薬の開発のためにきわめて有用である。

② ANCA 産生メカニズムについて、最近オーストリアの Kainrath の報告²⁾が話題を集めた。グラム陰性菌の FimH という抗原とヒト LAMP (lysosomal membrane protein) 1,2 がきわめて相同性が高いことに着目した。この細菌感染をきっかけに産生された FimH に対する抗体が、好中球や血管内皮に発現した LAMP 1,2 に交差反応することにより血管炎を発症するというものである。さらに、壊死性半月体形成性糸球体腎炎の患者は抗 LAMP 1,2 抗体の陽性率が高く、その大多数は MPO あるいは PR3-ANCA 陽性である

ことは興味深い。細菌感染をきっかけに ANCA が産生されるメカニズムを明らかにし、MPO、PR3 に次ぐ第3の重要な ANCA 抗原を提唱した報告として話題を集めた。

③ 血管炎の発症メカニズムにおける neutrophil と B 細胞の関与が話題となった。B 細胞の表面抗原 CD20 に対する抗体であるリツキシマブの臨床試験における良好な成績から、ANCA 血管炎における B 細胞の機能異常に注目が集まった。リツキシマブは B 細胞を一時的に除去するだけでなく、B 細胞の免疫学的性質を正常化し、B 細胞が復活した後も免疫学的に寛解状態を維持する。

一方、好中球は ANCA 血管炎の病理において血管傷害をもたらすエフェクター細胞として位置づけられてきた。従来から宿主の防御の第一線に関わる終末分化細胞として、免疫細胞とは一線を画されてきた感がある³⁾。ところが、2003年イタリアの Scapini⁴⁾により、好中球は血管炎の発症に際して B 細胞活性化因子 (B-lymphocyte stimulator: Blys) を産生して自己免疫に大きく関与することが報告され、Blys はその受容体を含め新しい生物学的製剤開発の分子標的となっている。その後、千葉大の Hosono⁵⁾ は MPO-ANCA が好中球を活性化することにより IL-17A をはじめ IL-6、IL-23 を産生して自己免疫性血管炎の進展に重要な Th17 細胞を誘導することを報告し、もはや好中球は自然免疫にとどまらず獲得免疫にも深く関与する細胞であるとの認識が、本国際会議においても強調された。

④ 補体の活性化は血管炎の初期誘導に必須ではないが、炎症を増幅するのにきわめて重要な因子として働く。補体で世界的に有名な Datta が最新知見を盛り込んだ *Hot News* を行った。ANCA 血管炎の動物モデルではすでに C5a の阻害により血管炎を抑制できることが示されている⁶⁾。さらにヒトの ANCA 腎炎の傷害糸球体において C3d の沈着が顕著であることが示され、補体経路の中でも特に alternative pathway が活性化さ

れていることが最新の知見として発表された。Datta は、組織の整合性が破壊された時に properdin が認識センサーとして機能して補体の alternative pathway が活性化することを最新のトピックスとして解説した。

⑤ MPO-ANCA に病原性があることは前記のように示されているが、実際には血管炎の活動性と ANCA の抗体価は比例しない場合も多いことは臨床家がよく知るところである。日本からは、千葉大学の鈴木和男先生らが国際会議シンポジウムで、MPO-ANCA 抗体が実際に認識している抗原のうち血管炎の重症度と関連した抗原認識部位を ANCA のリスクエピトープとして報告し、本質的かつ秀逸な研究として高い評価を受けた。また、東京医大八王子医療センターの吉田雅治先生は、MPO-ANCA の高親和性と低親和性の差異と血管炎の臨床像との関連について報告し⁷⁾、重症化を予測し早期の治療へと導く指標を与える研究として注目された。

⑥ 杏林大学の川嶋聡子先生、有

ることは興味深い。細菌感染をきっかけに ANCA が産生されるメカニズムを明らかにし、MPO、PR3 に次ぐ第3の重要な ANCA 抗原を提唱した報告として話題を集めた。

一方、好中球は ANCA 血管炎の病理において血管傷害をもたらすエフェクター細胞として位置づけられてきた。従来から宿主の防御の第一線に関わる終末分化細胞として、免疫細胞とは一線を画されてきた感がある³⁾。ところが、2003年イタリアの Scapini⁴⁾により、好中球は血管炎の発症に際して B 細胞活性化因子 (B-lymphocyte stimulator: Blys) を産生して自己免疫に大きく関与することが報告され、Blys はその受容体を含め新しい生物学的製剤開発の分子標的となっている。その後、千葉大の Hosono⁵⁾ は MPO-ANCA が好中球を活性化することにより IL-17A をはじめ IL-6、IL-23 を産生して自己免疫性血管炎の進展に重要な Th17 細胞を誘導することを報告し、もはや好中球は自然免疫にとどまらず獲得免疫にも深く関与する細胞であるとの認識が、本国際会議においても強調された。

④ 補体の活性化は血管炎の初期誘導に必須ではないが、炎症を増幅するのにきわめて重要な因子として働く。補体で世界的に有名な Datta が最新知見を盛り込んだ *Hot News* を行った。ANCA 血管炎の動物モデルではすでに C5a の阻害により血管炎を抑制できることが示されている⁶⁾。さらにヒトの ANCA 腎炎の傷害糸球体において C3d の沈着が顕著であることが示され、補体経路の中でも特に alternative pathway が活性化さ

れていることが最新の知見として発表された。Datta は、組織の整合性が破壊された時に properdin が認識センサーとして機能して補体の alternative pathway が活性化されていることを最新のトピックスとして解説した。

村義宏先生はヒトMPO-ANCA腎炎の腎組織標本を用いて、傷害系球体の毛細血管壁に細胞外MPOが沈着することを血管内皮マーカーであるCD34とともに染め分け、血管炎初期の内皮障害におけるMPOの重要性を病理学的に示して講演会場の注目を集めた。

(7)東邦大の高橋啓先生はマウスの冠動脈炎モデルを用いた病理学的解析により、我が国に特に多い乳児期血管炎である川崎病のメカニズム解明の重要な報告をした。

(8)大阪・北野病院の武曾恵理先生らはMPA患者の血清を用いて、M-CSF (macrophage-colony stimulating factor)、IL-18、IL-8、MCP-1 (monocyte chemotactic protein-1)などを疾患活動性と相関する血清サイトカインとして報告し、臨床応用への大きな示唆を与えた。

(9)Debateは「ANCAが先か?」というテーマで、米国Chapel HillのFalk、オランダGroningenのKallenberg、フランス・パリのPhillippe Lesavreが議論を交わした。前者の例として

すでに述べた分子模倣性メカニズムによる細菌感染に伴うANCA産生や、抗PR3抗体陽性WG患者の60%以上が黄色ブドウ球菌のキャリアであることなどが紹介された。一方、後者の例として、急速進行性腎炎の原因検索によりANCA関連腎炎を発見した際、CT所見で無症状の間質性肺炎の陰影を発見することや、抗糸球体基底膜抗体腎炎の症例にMPO-ANCAを同時に検出することなどが指摘された。これらの現象は、組織傷害に続発してANCAが産生されるsecondary autoimmunizationの例として紹介された。

(10)以上のようにANCA国際会議では、免疫学者や細菌学者、遺伝学者、呼吸器病学、腎臓病学および膠原病学の専門家など、多領域の専門家が集結して議論が交わされた。ANCA血管炎が多臓器疾患であるだけでなく、その病態メカニズムの解明および治療法の確立のためには、世界の基礎および臨床家の総力を結集する必要があることを再認識させられた。

(平橋淳一)

■論文■

- 1) Xiao H, et al. J Clin Invest 110: 955, 2002.
- 2) Kain R, et al. Nat Med 14: 1088, 2008.
- 3) Nathan C. Nat Rev Immunol 6: 173, 2006.
- 4) Scapigli P, et al. J Exp Med 197: 297, 2003.
- 5) Hoshino A, et al. J Autoimmun 31: 79, 2008.
- 6) Schreiber A, et al. J Am Soc Nephrol 20: 289, 2009.
- 7) Yoshida M, et al. Clin exp Rheumatol 27: 528, 2009.

まとめ

血管炎の概念・分類基準に関して、国際的な広がりの中で、欧米はもとより、遺伝子背景や環境、生活習慣の異なる地域との比較が重要である。日英での議論の中で、血管炎の違いが浮かび上がり、厚労省ヒューマンサイエンス橋本博士班で本格疫学調査が開始された。その調査と並行して日英での基準に関する討論が始まった。日本の血管炎と欧米の血管炎の疫学調査から、臨床症状・ANCA型別の頻度など相違点が多いことが報告され、この差異の原因には、①疾患概念、②診断方法、③分類／診断基準の相違などの影響などが考

えられた。また、診断方法の一つのMPO-ANCA測定のELISA (enzyme-linked immunosorbent assay) キットが日本と欧米で相違がないことが最近明らかにされた¹⁾。表2にこれまで筆者らに関わってきた国際会議の背景を示した。

しかし、その打ち合わせや会議だけでは、その違いなどを説明するには壁があつた。一方、これまでの診断基準や分類基準はだいぶ古くなっており、見直しをすべきとの意見が欧州を中心として広がり、EULAR (the European League against rheumatism, 欧州リウマチ学会) / ACR (American college of rheumatology, 米国内リウマチ学会)を中心に見直しの討論が開始された。2008年3月と12月にチューリッヒにおいて、EULAR/ACRによる概念・診断名・分類基準・診断基準などの会議 (Development EULAR ACR endorsed of points to consider in the diagnosis, definition and classification of systemic vasculitis EULAR House, Zürich,



表2 疫学調査と新基準に関する会議

関連調査会議：日英を中心として

2004年	英国・ケンブリッジ, ノービッチ	日英の血管炎の相違についての議論
2004年~2007年	国内調査開始	欧米の研究者による日本国内の調査： 沖繩, 宮崎, 仙台, 盛岡, 旭川 (HS橋本班)
2004年	英国・ケンブリッジ	日英の血管炎の相違についての議論
2005年	東京, 沖繩, 宮崎	英国の研究者による日本国内の調査
2005年	東京	Watts, Scottの提案のEMEAのアイディア についての討論
2005年	独国・ハイデルベルク	日英の血管炎の相違についての議論： 12回ANCA会議出席者
2006年	東京, 仙台, 盛岡	英国の研究者による日本国内の調査
2007年	東京 (英国大使館), 旭川	欧米の研究者による肺腎血管炎の討論 および日本国内の調査

EULAR / ACRの血管炎：New classificationに関する会議

2006年	スイス・チューリッヒ	New classificationに関する論文の調査会議：予備会議
2008年	スイス・チューリッヒ	New classificationに関する討論：運営委員
2008年	スイス・チューリッヒ	New classificationに関する提案会議：運営委員
2009年	スウェーデン・ルンド	New classificationに関する提案など：ANCA会議に出席した運営委員
2009年		欧州・米国・日本の3地域の施設から検証のための登録
2009年	米国・フィラデルフィア	New classificationに関する状況報告と予算申請の提案など

March 3rd ~ 4th, 2008) が開催された(表2)。日本と欧米の血管炎の疫学・臨床症状の相違を考えるには、各種血管炎の基本的概念・定義・分類法などの国際的な基準を理解し、比較検討しなければならぬが、まだ新基準は確立していない。

検討されてきた骨子は以下のようである。ACRの分類基準とCII C C定義に境界があり、多くの機会で、「診断基準」として、専門家ではない医師や専門に近い医師にも誤って使用される。

取り上げられた項目は、(1) 血管炎 vs 主として非炎症性血管障害、(2) 抗リン脂質抗体症候群と感染症、(3) 原発性と続発性血管炎、(4) 「傷害される血管の大きさ」で分類される群に「傷害される血管の口径に特異性がない群」が加えられたこと、(5) 分類未確定(unclassified) 鑑別ができない状態、(6) 診断の信頼性・確実性を以下の表現で定義した

この(7) (definite, probable, possible) 二次性血管炎は、感染、薬剤、悪性腫瘍、膠原病の亜型にさらに分類したことであり、(8) 最終的には、すべての状態は個別に区別された分類樹(“classification tree”)に分類された。

文献の広範な検討と専門家のコンセンサスにより、最新の定義や基準の中で基本的に改善すべきことが明らかになった。多施設が参加する更新された定義の検証を行い、血管炎の新しい分類基準を作成すべきであると考えられた。この議論はまとめられて、論文として公開される予定である。さらに、この議論から抽出された提案は、欧州・米国・日本の関連施設の登録により検証される予定である。なお、Wattsらによって提唱されたEMEA (European medicines agency) アルゴリズムは、本classificationとは区別されるものである。(鈴木和男)

□■□文 献□■□

1) Ito-Ihara T, et al: Clin Exp Rheumatol 26: 1027, 2008.