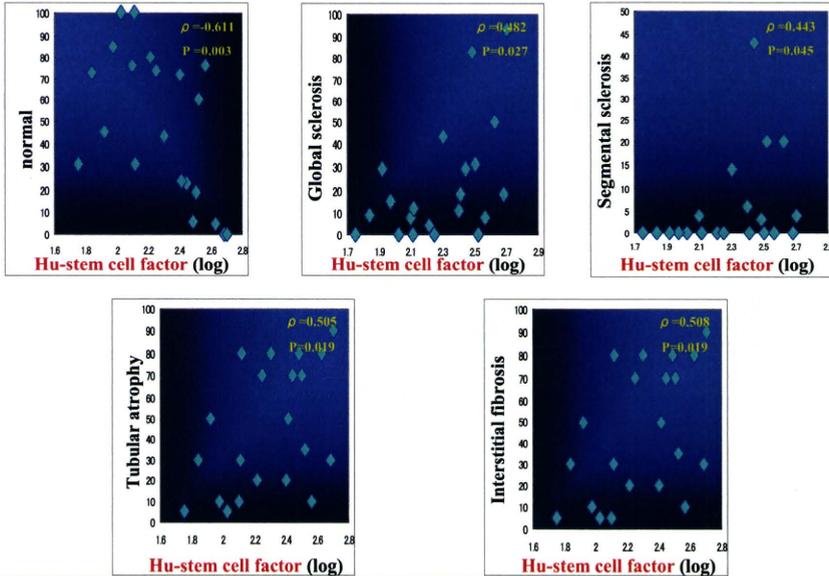


- 日本腎臓学会 2010. 6. 17 (神戸)
21. 塚本達雄、立石悠、米倉由利子、中村雅美、重田由美、古宮俊幸、米本智美、武曾恵理：看護師外来と地域連携パスを用いた慢性腎臓病 (CKD) 病診連携システムの運用とそのアウトカム：第一報 第53回日本腎臓学会 2010. 6. 17 (神戸)
 22. 飛野杏子、岩崎由加子、草部牧子、佐藤有紀、近藤尚哉、立石悠、米倉由利子、古宮俊幸、米本智美、塚本達雄、武曾恵理、中村肇；慢性腎臓病 (CKD) における尿中チオレドキシンの検討 第53回日本腎臓学会 2010. 6. 16 (神戸)
 23. 立石悠、草部牧子、佐藤有紀、近藤尚哉、米倉由利子、飛野杏子、古宮俊幸、米本智美、塚本達雄、武曾恵理：非 ANCA 関連腎炎の急速進行性腎炎症候群 33 症例の臨床病理学的特長の検討 第53回日本腎臓学会 2010. 6. 16 (神戸)
 24. 武曾恵理：腎炎疾患への多様なアプローチ 第17回梶ヶ谷 腎・膠原病研究会 2010. 5. 27 (東京)
 25. 武曾恵理：RPGN を来たす ANCA 関連血管炎の診断と治療の最前線 第62回北海道臨床腎臓研究会 2010. 5. 21 (札幌)
 26. 古宮俊幸、草部牧子、米倉由利子、佐藤有紀、近藤尚哉、立石悠、米本智美、塚本達雄、武曾恵理：スタチンにより腎機能が改善した高齢腎不全患者の2例 第40回京都腎臓免疫研究会 2010. 5. 15 (京都)
 27. ¹宇野賀津子、武曾恵理²、²猪原登志子、¹土橋康成、³鈴木和男¹ 財) ルイ・パストゥール医学研究センター、² 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)：サイトカイン・ケモカインパネル測定と、疾患プロファイル厚生労働省科学研究創 薬事業 人口ガンマグロリン平成 22 年度第 1 回班会議 2010. 5. 15 (横浜)
 28. 武曾恵理、²宇野賀津子、¹岩崎由加子、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、²ルイ・パストゥール医学研究センター、³千葉大学大学院医学研究院. 免疫発生学・炎症制御学)：MPO-ANCA 陽性 MPA の急性期におけるサイトカイン・ケモカインの相互関係の解析と炎症逆相関性物質の検出、およびこれらへのIVIg 療法の影響の検討 厚生労働省科学研究創薬事業 人口ガンマグロリン平成 22 年度第 1 回班会議 2010. 5. 15 (横浜)
 29. 武曾恵理：血管炎に対するグロブリン療法の最近の動向と人工グロブリン開発に向けた臨床分科会の対応の方向性平成 22 年度厚生労働科学研究費補助金政策創薬研究事業 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 2010. 5. 14 (横浜)
- [国際会議]
1. K. Uno, K. Yagi, E. Muso, M. Tominaga, T. Ito-Ihara, M. Tanigawa, G. Hasegawa, M. Fukui, N. Nakamura, T. Yoshikawa, K. Suzuki, S. Fujita. Effect of age and diseases

- on Human Type I IFN System. [Poster No. 2010-A-1580-ICI] The 14th International Congress of Immunology, Kobe, Japan. August 22nd -27th , 2010
2. Yu Tateishi, Makiko Kusabe, Yuki Sato, Naoya Kondo, Yuriko Yonekura, Kyoko Tobino, Toshiyuki Komiya, Satomi Yonemoto, Tatsu Tsukamoto, Eri Muso :Clinicopathological characteristics of rapidly progressive renal failure without ANCA :a retrospective analysis of 33cases ISN NEXUS April15-18,2010 (Kyoto,Japan)
 3. Hitoshi Kusano, Izumi Amano, Eri Muso : Long-term administration of angiotensin converting enzyme inhibitor(ACEI) produces renovascular change in mural kidney ISN NEXUS April15-18,2010 (Kyoto,Japan)
 4. Kenji Kasuno, Eri Muso, Junji Yodoi, Kiichi Shirakawa, Daisuke Mikami, Naoki Takahashi, Hideki Kimura, Haruyoshi Yoshida: Urinary thioredoxin is a predictive biomarker of acute kidney injury ISN NEXUS April15-18,2010 (Kyoto,Japan)
 5. Eri Muso, Kazuko Uno, Yu Tateishi, Toshiyuki Komiya, Toshiko Ihara, Kazuo Suzuki:Effect of IVIg monotherapy on “cytokine and chemokine storm”in acute phase of MPO-ANCA positive MPA ISN NEXUS April15-18,2010 (Kyoto,Japan)
 6. Takahiko Ono, Fumiaki Nogaki, Eri Muso, Haruyoshi Yoshida: F actor Xa is a promising target molecule for future therapy of chronic kidney disease(CKD) ISN NEXUS April15-18,2010 (Kyoto,Japan)
- 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
- 参考文献
- 1) Joh K, Muso E, Shigematsu H, Nose M, Nagata M, Arimura Y, Yumura W, Wada T, Nitta K, Makino H, Taguma Y, Kaneoka H, Suzuki Y, Kobayashi M, Koyama A, Usui J, Ozaki S, Tomino Y, Hashimoto H, Yamagata: Pathology of ANCA-related vasculitis: Proposal for standardization of pathological diagnosis in Japan. Clin Exp Nephrol 12:277-291. 2008

図1 : Stem cell factor(SCF) は腎糸球体、間質硬化病変と正相関する

ρ = Spearmanの順位相関係数



SCF とCTACKの相関性

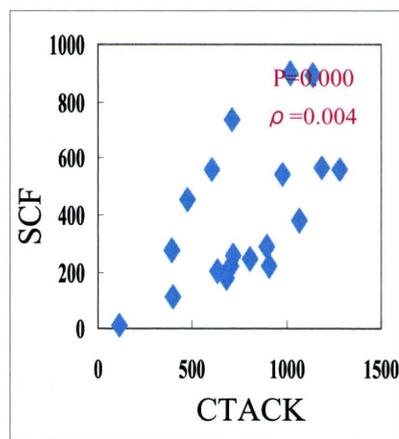


図2: SCF、CTACKと貧血、との逆相関性

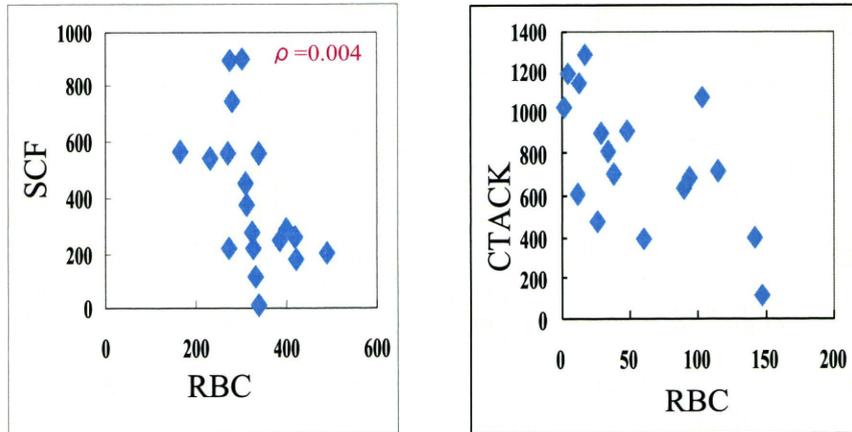
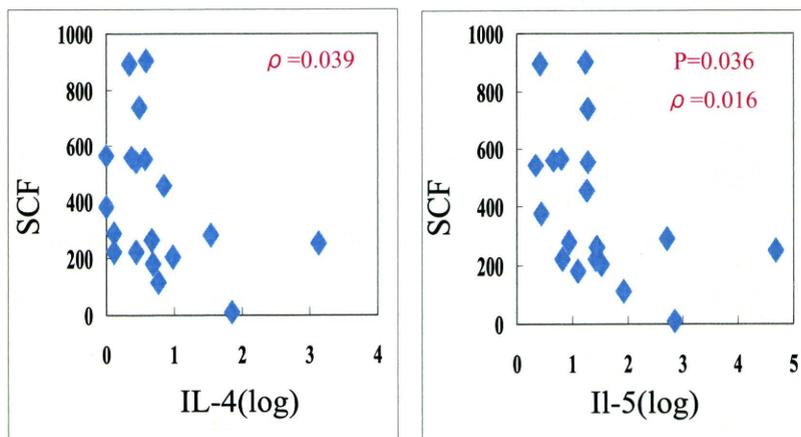


図3: SCFとIL4,IL5との逆相関性



小児期血管炎の急性期川崎病における超大量単回免疫グロブリンの効果を Multiple Biomarker の変化から判定する

研究分担者氏名：佐地 勉 所属：東邦大学医療センター 教授

研究協力者名：高月晋一、監物靖、嶋田博光、直井和之、中山智孝、*松裏裕行
(同、助教、同 *准教授)、高橋 啓(同 大橋病院病理、教授)

研究要旨： IVIG 不応例が存在する急性期川崎病血管炎では超大量単回免疫グロブリン IVIG 静注療法の効果を判定するよりの確な指標を見つける必要がある。今回、多くのバイオマーカー、即ち①血管炎マーカー（高感度 CRP: HsCRP）、②血栓マーカー（D-dimer）、③心筋細胞質マーカー（CK,CK-MB、H-FABP）④心筋構造蛋白マーカー（Troponin T; TnT, Troponin I;TnI）、⑤心筋不全・心筋ストレスマーカー（ANP, BNP, NT-proBNP）、⑥酸化ストレスマーカー（Bil）を同時に測定した。その結果、治療開始前の各マーカーでは、D-ダイマー、BNP、NTproBNP、T-Bil 値が、不応例で高い傾向を認めた。治療後 3 日目における変化率では、不応例で CRP の減少率が少ない傾向にあった。7 日目においては、不応例では、NTproBNP、HS-CRP が高い傾向を示した。多種類のバイオマーカーの組み合わせにより、IVIG 療法の治療効果の指標としての多方面からの評価が可能である。

はじめに：全身性血管炎である急性期川崎病の強い炎症性変化を沈静化する目的で、超大量単回免疫グロブリン IVIG 静注療法が使用されているが、不応例も 15%程度見られ、その効果を判定するよりの確な指標を見つける必要がある。

A. 研究目的

日常的な炎症マーカーである WBC,CRP の低下や、TNF α 、IL-6 等のサイトカインは、重症度や有効性の判定で良い指標となるが、血管炎による臓器障害をどのように反映するかは不明な点が多い。また、IVIG により炎症は沈静化されても冠動脈に後遺症を来す症例が存在する。

今回、血管炎を主な障害場所とする aKD

において、多くのバイオマーカーを同時に測定し抗炎症、抗血管炎、抗心筋細胞、抗内皮細胞等の IVIG の多彩な効果、ならびに IVIG 不応性を推測する。

B. 研究方法

バイオマーカーとして

①血管炎マーカー（高感度 CRP: HsCRP）、②血栓マーカー（D-dimer）、③心筋細胞質マーカー（CK,CK-MB、H-FABP）④心筋構造蛋白マーカー（Troponin T;TnT, Troponin I;TnI）、⑤心筋不全・心筋ストレスマーカー（ANP, BNP, NT-proBNP,）、⑥酸化ストレスマーカー（Bil）。

上記のバイオマーカーを IVIG 投与前、投与後 2 日目、7 日目で血清および血漿にて

評価した。IVIG 治療への反応例、不応例（投与終了 24 時間以内に 37.5 度以下にならないもの）に分け、これらのマーカー値の変動を検討した。

対象：

1) 急性期の川崎病患者 10 例（平均 3 歳 0.6~11 歳 男 4 : 女 6）。全例で初期治療に IVIG 療法を施行されている。

2) 小林スコア 5 点未満（4 点以下）の軽症例での検討。年齢 ; : 3 ヶ月-12 歳、平均 36 ヶ月、中間値 31 ヶ月、41 例 19 男、22 女。

C. 研究結果

1) 急性期川崎病患者 10 例（平均 3 歳~11 歳 男 4 : 女 6）。全例で初期治療に IVIG 療法を施行されている。

IVIG 不応例でステロイドパルス療法を施行されたのは 3 例であった。冠動脈瘤を症例はなかった。

反応例と不応例では、治療開始病日には差がなかった（4.1vs3.7 病日）。治療開始前の各マーカーでは、D-ダイマー（2.6vs6.0）、BNP（24.7vs72.0）、NTproBNP（374vs1286）、T-Bil（0.54cs1.0）値が、反応例に比して不応例で高い傾向を認めた。しかし、治療前、治療後 3 日目における変化率では、CRP のみ不応例で減少率が少ない傾向にあった（-39%vs-25%）。また、7 日目においては、反応例に比して不応例では、NTproBNP（89vs159）、HS-CRP（0.2vs0.32）が高い傾向を示した。

2) 軽症例の検討では、T-Bil（0.6 +/- .3 0.3 から 0.3 +/- 0.1, \rightarrow ($p < 0.001$) vs 0.9 +/- 0.7 から 0.4 +/- 0.2 \rightarrow と低下した ($p < 0.05$)。CRP は IVIG 7 日目で、反応群 0.6 +/- 0.7 で不応例: 2.5 +/- 5.1 ($p = 0.05$) と有意に低下していなかつ

た。

D. 考案

IVIG の有効性の判定には、解熱傾向、WBC や顆粒球の低下、CRP 低下、等が一般診療上用いられてきたが、今回の検討で血管炎を主症状とする KD では、血管炎の炎症マーカーでもある HsCRP、血栓マーカー心筋ストレスマーカー、酸化ストレスマーカーも IVIG 前後で変動し、効果の指標となり得ると考えられた。

今回の検討で血管炎を主症状とする aKD では血管障害のマーカーと考えられる炎症マーカー（CRP）、血栓マーカー（d-dimer）、心筋ストレスマーカー（BNP, NT-proBNP）、酸化ストレスマーカー（T-Bil）が IVIG 前後で変動し、効果の指標となり得ると考えられた。また、軽症例でも炎症マーカー（CRP）、酸化ストレスマーカー（T-Bil）は IVIG 不応例で改善不良であった。

E. 結論

多種類のバイオマーカーの組み合わせにより、IVIG 療法の治療効果の指標としての多方面からの評価は有用である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Takatsuki S, Nakamura R, Haga Y, Mitsui K, Hashimoto T, Shimojima K, Saji T, Yamamoto T: Severe pulmonary emphysema in a girl with interstitial deletion of 2q24.2q24.3 including ITGB6. Am J Med Genet A. 152A (4): 1020-5, 2010.4

2. Onouchi Y, Ozaki K, Burns JC, Shimizu C, Hamada H, Honda T, Teri M, Honda A, Takeuchi T, Shibuta S, Suenaga T, Suzuki H,

- Higashi K, Yasukawa K, Suzuki Y, Sasago K, Kemmotsu Y, Takatsuki S, Saji T, Yoshikawa T, Nagai T, Hamamoto K, Kishi F, Ouchi K, Sato Y, Newburger JW, Baker AL, Shulman ST, Rowley AH, Yashiro M, Nakamura Y, Wakui K, Fukushima Y, Fujino A, Tsunoda T, Kawasaki T, Hata A, Nakamura Y, Tanaka T: Common variants in CASP3 confer susceptibility to Kawasaki disease. *Hum Mol Genet.* (Epub ahead of print) 2010.4
3. Fuse S, Kobayashi T, Arakaki Y, Ogawa S, Katoh H, Sakamoto N, Hamaoka K, Saji T: Standard method for ultrasound imaging of coronary artery in children. *Ped Int.*52: 876-882, 2010
4. JCS Working Group: Guidelines for Diagnosis and management of Cardiovascular Sequelae in Kawasaki Disease (JCS 2008). *Circ J* 74(9): 1989-2020, 2010
5. 佐地勉、高月晋一:川崎病の心血管障害. *小児科診療 小児の治療指針*.73(suppl.):364-367、2010.4
6. 佐地勉:小児科医の意識. 特集 わが国の小児臓器移植医療をいかに発展させるか. *小児科*.51(7) : 853-862、2010
7. 佐地勉、監物靖:小児膠原病と肺動脈性肺高血圧. *小児科* 51 (8) : 1031-1038,2010
8. 中山智孝、高月晋一、佐地勉:肺高血圧の診断—心臓カテーテル検査と心エコー—. *心エコー*.11 (8) : 790-797,2010
9. 佐地勉 : 特集 : 臓器移植 V.小児臓器移植 小児臓器移植 (心臓・肺) の現状と展望. *日本臨牀* 68 (12) : 2303-2310,2010
10. 小林徹、佐地勉: 川崎病 (心合併症を含む) . *小児臨床* 63 : 618-622.2010
11. 佐地勉 : Question12 子どもの病気 川崎病 冠動脈拡張改善のアスピリンはいつまで服用?再発は?. *暮らしと健康 (保健同人社)* .2011.3月号 : 84.2011
12. 佐地勉 : 急性期川崎病への抗サイトカイン療法 (抗 TNF α 製剤 Infliximab) . *Annual Review 循環器* 2011 : 中外医学社,2011.1
- ## 2. 学会発表
1. Saji T: Genetic study and assessment of vascular beds in pulmonary arterial hypertension in pulmonary arterial hypertension. 44th Annual Meeting Association for European Paediatric Cardiology., 2010.5, Innsbruck
2. Saji T: WG Cardiovascular Morphology -Update on pulmonary arterial hypertension: Evaluation and current medical treatment. 44th Annual Meeting Association for European Paediatric Cardiology., 2010.5, Innsbruck
3. Saji T: Update on pulmonary hypertension (State of Art).The 1st JSPCCS- AEPC-AHA joint session (The 3rd Congress of Asia-Pacific Pediatric Cardiac Society), 2010.7, Chiba
4. Saji T: Efficacy and Safety of Anti TNF- α agent Infliximab for Intractable and IVIG-Resistant Acute Kawasaki Disease. -Results from Multicenter Survey for Efficacy and Safety by Japan Kawasaki Disease Research Society-.International Forum of Child Intractable Disease, 2010.7, Tokyo
5. Sakazaki H, Niwa K, Lee JJ, Nakazawa M, Saji T, Nakanishi T, Akagi T, Ueno M, Takamuro M, Ichida F, Kojima N, Kato H: predictors of Mortality and the Effect of Disease Specific Therapy on Survival in Adult Patients With Eisenmenger Syndrome. American Heart Association Scientific Symposium 2010,

2010.11, Chicago.

6. 羽賀洋一、小峰由美子、渡邊美砂、佐藤真理、松裏裕行、小原明、関根孝司、館野昭彦、佐地勉：新型インフルエンザ下気道感染に対しステロイドパルス療法は有用である。第 24 回日本小児救急医学会。2010.5、京都
7. 阿部淳、小川俊一、深澤隆治、尾内善広、小林徹、池田和幸、佐地勉：川崎病遺伝コンソーシアムの設立にむけて。第 46 回日本小児循環器学会。2010.7、千葉
8. 小林徹、佐地勉、小川俊一、三浦大、市田蒔子、野村裕一：重症川崎病患者に対する免疫グロブリン・プレドニゾロン初期併用療法の有用性を検討する RAISE study。第 46 回日本小児循環器学会。2010.7、千葉
9. 田口雅登、市田蒔子、廣野ひろの、芳村直樹、中村常之、秋田千里、中山智孝、佐地勉、加藤悠也：The pharmacokinetics of bosentan in routinely treated Japanese pediatric patients with pulmonary arterial hypertension。第 46 回日本小児循環器学会。2010.7、千葉
10. 中山智孝、直井和之、池原聡、嶋田博光、高月晋一、松裏裕行、佐地勉：肺動脈性肺高血圧症に対する treprostinil の短期私用成績。第 46 回日本小児循環器学会。2010.7、千葉
11. 嶋田博光、直井和之、池原聡、高月晋一、中山智孝、松裏裕行、佐地勉：若年発症の肺動脈性肺高血圧症における予後の改善。第 46 回日本小児循環器学会。2010.7、千葉
12. 松裏裕行、直井和之、池原聡、嶋田博光、高月晋一、中山智孝、佐地勉：100%酸素負荷試験による肺体血管抵抗比は特発性肺動脈高血圧症(iPAH)の予後と相関する。第 46 回日本小児循環器学会。2010.7、千葉

13. 片柳智之、小澤司、佐々木雄毅、原真範、浜田聡、藤井毅郎、塩野則次、渡邊善則、小山信彌、高月晋一、佐地勉：小児心臓血管術後の SSI 対策と Vacuum-Assisted Closure System の使用経験。第 46 回日本小児循環器学会。2010.7、千葉
14. 坂崎尚徳、丹羽公一郎、中澤誠、佐地勉、中西敏雄、赤木禎治：Eisenmenger 症候群成人例の生存率・罹病率・内科的管理の検討-多施設共同研究-。第 46 回日本小児循環器学会。2010.7、千葉
15. 直井和之、池原聡、嶋田博光、高月晋一、中山智孝、松裏裕行、佐地勉、渡邊善則：反復する収縮性心膜炎に対し再々手術を要した 1 例。第 46 回日本小児循環器学会。2010.7、千葉
16. 池原聡、中山智孝、直井和之、嶋田博光、高月晋一、松裏裕行、佐地勉：2 次腎移植後に非閉塞性から閉塞性へ病態が変化した肥大型心筋症の 1 例。第 46 回日本小児循環器学会。2010.7、千葉
17. 富田りか、佐地勉：Inter-Professional Approach t Medical History Taking。第 13 回医学英語教育学会。2010.7、東京
18. 佐地勉、唐沢賢祐、市田蒔子：本邦における小児期肥大型心筋症の現状—全国調査結果による検討。第 19 回関東小児心筋疾患研究会。2010.11、東京
19. 小泉雅之、我妻賢司、藤井悠一郎、Liu Wei、新居秀郎、天野英夫、戸田幹人、山崎純一、佐地勉：川崎病の冠動脈高度石灰化病変に対し、Roablator を施行した際 burr がスタックし回収に難渋した 1 例。第 218 回日本循環器学会関東甲信越地方会。2010.11、東京
15. 坂崎尚徳、丹羽公一郎、中西敏雄、佐

地勉、赤木禎治、須田憲治: Eisenmenger 症候群成人例の罹患率・生存率および内科的管理の検討. 第 13 回日本成人先天性心疾患学会. 2011.1、福岡

16. 佐地勉: 小児科医にとっての心臓移植と肺移植-米国小児科学会からの提言を含めて-. 第 35 回東日本小児科学会. 2010.11、東京

17. 佐地勉: (特別講演) 肺動脈性肺高血圧症 (PAH) への新しい治療の考え方. 第 4 回広島肺高血圧症研究会. 2010.11、広島

18. 佐地勉: IVIG 不応の重症川崎病に対する治療方針 (特別講演). 第 117 回日本小児科学会山口地方会. 2010.12、山口

19. 佐地勉 (特別講演): 肺高血圧治療のトピックス. 第 8 回周産期循環管理研究会. 2010.12、東京

20. 佐地勉: (特別講演) 川崎病の IVIG 不応例にどう対処するか. 第 19 回横須賀・三浦小児科医会学術講演会. 2010.11、横須賀

21. 佐地勉、高月晋一、監物靖、嶋田博光、直井和之、中山智孝、松裏裕行高橋啓: 急性期川崎病における免疫グロブリンの効果をもとに Multiple Biomarker の変化から判定する. 平成 22 年度第 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. 2010.5、横浜

22. 高橋啓、大原関利章、直江史郎、佐地勉、三浦典子、大野尚仁、鈴木和男: CAWS 誘発モデルを用いた人工ガンマグロブリン治療評価. 平成 22 年度第 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. 2010.5、横浜

23. 林殊亨、原田涼子、小峰由美子、長谷川慶、佐藤真理、松裏裕行、小原明、佐地勉、関根孝司、館野昭彦: Campylobacter

jeuni(C.jejuni)感染により発症した溶血性尿毒症症候群の 1 男児例. 第 578 回日本小児科学会東京都地方講話会. 2010.10、東京

24. 佐地勉: 小児に用いる医薬品の用法用量のガイドライン作成に関する研究. 平成 22 年度厚生労働省科学研究費補助金 医薬品医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業「小児等の特殊患者に対する医薬品の適正使用に関する研究」第 2 回班会議. 2011.1、東京

25. 佐地勉: 日本川崎病学会使用実態調査～過去 4 回と 5 回 (2010 年) の実態調査から～. RAISE study 第 3 回レミケード研究会. 2011.1、東京

26. 佐地勉: 日本川崎病学会使用実態調査～シクロスポリン～. RAISE study 第 3 回レミケード研究会. 2011.1、東京

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

糸球体病変を欠く MPO-ANCA 関連血管炎の一症例と病理的考察

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

丸山彰一 名古屋大学大学院医学系研究科腎臓内科学 特命教授

坪井直毅 名古屋大学大学院医学系研究科腎臓内科学 助教

尾崎武徳 名古屋大学大学院医学系研究科腎臓内科学 助教

松尾清一 名古屋大学大学院医学系研究科腎臓内科学 特命教授

研究要旨：

糸球体病変を欠き、間質炎および小動脈炎主体の稀な MPO-ANCA 関連血管炎を経験した。このような病理像を示す MPO-ANCA 関連血管炎は 1%程度存在すると報告されており、ANCA 尿所見が軽度で、腎機能が急速に悪化する際には本例のような病態を考慮する必要がある。

A. 研究目的

糸球体病変を合併しない MPO-ANCA 関連血管炎について症例を経験したため、報告するとともに、考察を加える。

B. 研究方法

名古屋大学腎臓内科における腎障害を示す ANCA 関連血管炎の例内、初めて糸球体障害を認めない MPO-ANCA 関連血管炎を認めたので報告する。

C. 研究結果

症例

64 歳 男性

【主訴】 体重減少

【現病歴】

2009 年 5 月 12 月 全身倦怠感、眼症状（眼痛、視野異常）、筋肉痛、下半身の皮疹が出現し、3 ヶ月で 10kg 体重減少。

2010 年 2 月上旬 尿蛋白(1.43g/g・Cr)、

血尿(10-19/HPF)出現し Cr 上昇認めた。

2 月中旬 MPO-ANCA 陽性 (82EU)、Cr 上昇続き (2.66mg/dl)

ANCA 関連血管炎の疑いで前医入院。
mPSL500mg パルス療法、後療法 PSL40mg/日開始。

2 月下旬 精査加療目的に当院転院となる。

【既往歴】

2007 年 右尿路結石破碎術

2008 年 S 状結腸ポリープ内視鏡下切除術

【家族歴】

父：心筋梗塞 母：高血圧・心不全
姉：高血圧

【嗜好歴】

喫煙：50 本/日×50 年(2009 年 11 月より禁煙) 飲酒：なし

【アレルギー】

花粉症、養命酒で蕁麻疹

身体所見

身長：162cm 体重：57kg BMI：21.7
血圧：166/77mmHg 脈拍：53回/分 体温：
36.3℃

呼吸数：16回/分 SpO2:97%(大気下)

頭部：結膜蒼白黄染充血なし 口腔内正

頸部：頸部リンパ節腫大圧痛なし

胸部：心尖部で収縮期雑音Ⅱ/Ⅵ 呼吸音清

腹部：軽度膨満 軟 腸蠕動音生理的

四肢：下腿～腰部まで分枝状皮斑

両下腿圧痕性浮腫 末梢冷感なし

《血算》

WBC 18300 / μ L, RBC 371 万 / μ L,

Hb 10.1g/dl, Ht 31.7% , Plat 41 万/ μ L

《生化学》

TP 5.7g/dl, Alb 2.4g/dl, Chol 185mg/dl,

TG 274mg/dl, HDL 27mg/dl, LDL 115

mg/dl, CK 29 IU/L, GOT 16IU/L, GPT 33

IU/L, LDH 247 IU/L, γ GPT 43IU/L, T-Bil

0.9mg/dl, Glu 175mg/dl, UN 74mg/dl, Cr

3.64mg/dl, UA 6.1mg/dl, CRP 1.07mg/dl,

Na 140mEq/l, K 4.9mEq/l, Cl 113mEq/l,

補正 Ca 4.9mEq/l, P 5.2mg/dl,

《免疫》

CH50 56.4U/ml, 補体 C3 84.6 mg/dl

補体 C4 19.1 mg/dl, IgG 1293mg/dl,

IgA 166mg/dl, IgM 57mg/dl

抗核定性 (-)

PR3-ANCA：10.00 EU>

MPOANCA：59.00 EU

《血液ガス分析》

pH 7.352, pCO₂ 25.3 mmHg

pO₂ 91.5 mmHg, HCO₃⁻ 13.7 mmol/l

《尿所見》

蛋白：(±), 潜血：(-)

赤血球：1/2HPF 白血球：1-2/1HPF

扁平上皮：1/15HPF 移行上皮：1/3HPF

円柱：(-)

《蓄尿》

蓄尿 TP：0.32g/day

蓄尿 CRE：0.827g/day

腎生検

《光顕》

糸球体：38 個 (全硬化：3 /半月体：0 /

癒着：0) 糸球体は全体にやや虚脱。その他

明らかな異常を認めず。間質と PTC 内に高

度の単核球細胞浸潤を認める。尿細管炎の

所見も認められた。弓状動脈レベルにフィ

ブリンの析出を伴う壊死性血管炎を認める。

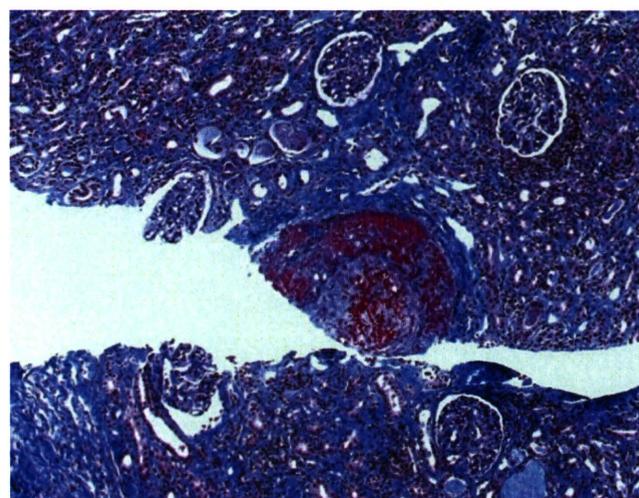


図1 Masson-Trichrome 染色

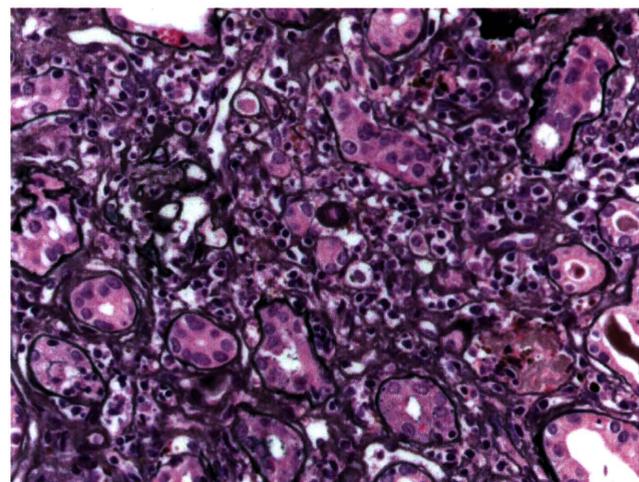


図2 PAM 染色

《蛍光抗体法》

糸球体は全て陰性。小動脈にフィブリノゲン陽性。

病理診断

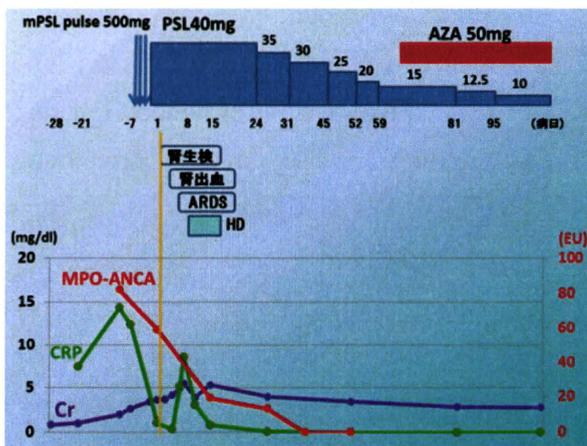
壊死性小動脈炎＋尿細管周囲毛細血管炎を伴う尿細管間質性腎炎

皮膚生検

真皮上層および中層の小血管には内皮の腫大。真皮上層および中層の小血管には内皮の腫大。周囲に軽度の炎症細胞浸潤を認める。

治療経過

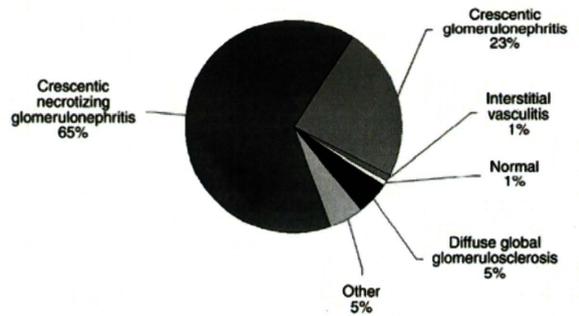
ステロイドパルス療法に引き続き、経口プレドニゾロン 40 mgによる治療を継続することにより、MPO-ANCA は陰性化し、CRP も低下した。腎生検による合併症で、大量の出血があり、腎機能は一時的に低下したが、その後回復している。



D. 考案

本症例では、弓状動脈レベルの壊死性血管炎と尿細管周囲毛細血管炎を認めたものの、糸球体には半月体を認めず、ANCA 関連腎炎の病理像としては非典型的と考えられ

た。このような、糸球体に以上異常を認めない MPO-ANCA 関連血管炎はまれで、図 3 に示すように、1%しかないと報告されている。



Kidney Int. 2002; 61: 80-89

図 1, 2 に示すように、血尿、蛋白尿が軽度であるにも関わらず、腎機能低下を認めたことは、図 1, 2 に示すように、糸球体ではなく間質や血管病変主体であった病理像と合致する。

結節性多発動脈炎（古典的 PN）との鑑別が問題となるが、尿細管周囲毛細血管炎を著明に認めたことから、本症例の障害血管のサイズは小筋型動脈から毛細血管レベルにまで及ぶと考え、顕微鏡的多発血管炎と診断した。

このような報告は

Table 2 Tubulointerstitial nephritis without glomerular lesions in the three cases associated with MPO-ANCA-positive vasculitis

	Glomerular lesions				Tubulointerstitial lesions				
	Crescent	Fibris in Bowman's space	Neutrophils in glomerular capillary loop	Increased cells in glomeruli	Peritubular capillaritis ^a (PTCitis)	TBM lysis	Tubulins ^b	CD34 positivity on PTC	CD34 positivity on glomeruli
Case 1	(-)	(-)	(+)	(-)	(+)	(+)	(+)	(-)	(+)
Case 2	(-)	(-)	(+)	(-)	(+)	(+)	(+)	(-)	(+)
Case 3	(-)	(-)	(+)	(-)	(+)	(+)	(+)	(-)	(+)

^a The infiltration of neutrophils in the peritubular capillary lumens, breaks of peritubular capillary walls, and the infiltration of inflammatory cells around the peritubular capillary.
^b The infiltration of mononuclear cells and neutrophils into the tubular epithelial cells with or without the lysis of tubular basement membrane

Clin Exp Nephrol (2009) 13:605-613

E. 結論

糸球体病変を示さない、MPO-ANCA 関連血管炎が稀ながら存在し、その病像は尿細管間質性腎炎の形態をとる。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Horio M, Imai E, Yasuda Y, Watanabe T, Matsuo S. Modification of the CKD Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) Equation for Japanese: Accuracy and Use for Population Estimates. Am J Kidney Dis. 56(1): 32-38, 2010.
2. Stevens LA, Claybon MA, Schmid CH, Chen J, Horio M, Imai E, Nelson RG, Van Deventer M, Wang HY, Zuo L, Zhang YL, Levey AS.: Evaluation of the Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration equation for estimating the glomerular filtration rate in multiple ethnicities. Kidney Int. 79(5):555-62,2010
3. Horio M, Yasuda Y, Takahara S, Imai E, Watanabe T, Matsuo S.: Comparison of a simple and a standard method for inulin renal clearance. Clin Exp Nephrol. 14(5):427-30,2010
4. Matsuo S, Yasuda Y, Imai E, Horio M.: Current status of estimated glomerular filtration rate (eGFR) equations for Asians and an approach to create a common eGFR equation. Nephrology (Carlton). Suppl 2:45-8,2010
5. Yamamoto R, Nagasawa Y, Shoji T, Iwatani H, Hamano T, Kawada N, Inoue K, Uehata T, Kaneko T, Okada N, Moriyama T, Horio M, Yamauchi A, Tsubakihara Y, Imai E, Rakugi H, Isaka Y.: Cigarette smoking and progression of IgA nephropathy. Am J Kidney Dis. 56(2):313-24,2010
6. Kakuta Y, Okumi M, Ichimaru N, Abe T, Nonomura N, Okuyama A, Kojima Y, Isaka Y, Takahara S, Imai E, Horio M: Utility of the Japanese GFR estimation equation for evaluating potential donor kidney function. Clin Exp Nephrol. 14(1):63-7,2010

2. 学会発表

国際会議

1. Enyu Imai, Yoshitaka Isaka, Yoshitsugu Takabatake, Seiichi Matsuo : Gene therapy in renal diseases. APCN 2010(Korea) Jun.6-8,2010
2. Enyu Imai, Juliana CN Chan, Sadayoshi Ito, Masakazu Haneda, Hirofumi Makino: Impact of olmesartan with or without ACE inhibitor on renal and cardiovascular protection in type 2 diabetes with overt proteinuria. ERA-EDTA2010(Munich) June 25-28,2010
3. Masaru Horio, Enyu Imai, Yoshinari Yasuda, Tsuyoshi Watanabe, Seiichi Matsuo: Modification of the CKD-EPI Equation for Japanese: Accuracy and Use for Population Estimates. 42rd Annual Meeting of The American Society of Nephrology(Denver.) November16-21,2010
4. Shoichi Maruyama, Takenori Ozaki,

Waichi Sato, Naotake Tsuboi, Masashi Mizuno, Hiroshi Takahashi, Hirotake Kasuga, Enyu Imai, Yasuhiko Ito, Seichi Matsuo: Association of CD34+ Circulating Progenitor Cells and C-Reactive Protein with Cardiovascular and All-Cause Mortality in Hemodialysis Patients. 42rd Annual Meeting of The American Society of Nephrology(Denver.) November16-21,2010

5. Enyu Imai, Ryohei Yamamoto, Hiromichi Suzuki, Tsuyoshi Watanabe: Incidence of Symptomatic Stroke and Cancer in Chronic Kidney Disease Patients Treated with Epoetins. 42rd Annual Meeting of The American Society of Nephrology(Denver.) November16-21,2010

6.

国内会議

1. 今井圓裕：シンポジウム 難治性ネフローゼ症候群の治療と予後：JNSCS 研究. 第 55 回日本透析医学会学術集会 (神戸) 6. 18-20, 2010
2. 今井圓裕、安田宜成、松尾清一：シンポジウム CKD の診療の課題と展望. 第 40 回日本腎臓学会西部学術大会 (広島) 10. 8-9、2010
3. 今井圓裕、秋山真一、丸山彰一：ワークショップ 難治性ネフローゼ症候群・診断治療の新たな試み. 第 40 回日本腎臓学会西部学術大会 (広島) 10. 8-9、2010
4. 中島諒子、早崎貴洋、立松美穂、鈴木康弘、戸田 晋、尾崎武徳、安田宜成、佐藤和一、坪井直毅、伊藤 功、水野正司、伊藤恭彦、今井圓裕、丸山彰一、松尾清一：糸球体病変を欠く MPO-ANCA 関連血管炎の一例. 中部糸球体腎炎

研究会 (名古屋) 7. 10, 2010

- 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

RPGN・血管炎のアフェレシス療法の問題点と今後の課題

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腎臓病態医学分野 教授

研究協力者

臼井丈一 筑波大学大学院人間総合科学研究科腎臓病態医学分野 講師

樋渡 昭 筑波大学大学院人間総合科学研究科腎臓病態医学分野

野口和之 筑波大学附属病院腎臓内科 医員

甲斐平康 筑波大学大学院人間総合科学研究科腎臓病態医学分野 講師

森戸直記 筑波大学大学院人間総合科学研究科腎臓病態医学分野 講師

楊 景堯 筑波大学大学院人間総合科学研究科腎臓病態医学分野 准教授

斉藤知栄 筑波大学大学院人間総合科学研究科腎臓病態医学分野 講師

鶴岡秀一 筑波大学大学院人間総合科学研究科腎臓病態医学分野 准教授

研究要旨：急速進行性糸球体腎炎（RPGN）は、WHOにより「急性あるいは潜在性に発症する肉眼的血尿、蛋白尿、貧血、急速に進行する腎不全症候群」と定義され、わが国ではANCA陽性RPGN、抗GBM抗体型RPGN、その他に分別される。わが国の保険診療において、アフェレシス療法が認められている腎疾患として巣状糸球体硬化症、ループス腎炎、血栓性血小板減少性紫斑病、同種腎移植が挙げられるが、RPGNを呈する代表的疾患であるANCA陽性RPGNやGoodpasture症候群を含む抗GBM抗体型RPGNのアフェレシス療法はいまだ未承認である。しかし、過去の有効性を元に、わが国では実地診療に用いられているという実状がある。代表的なRPGNのうち、ANCA関連腎炎に関して、過去の有効性に関する検討、自験例、厚生労働省進行性腎障害研究班による全国RPGNアンケート調査の結果を踏まえ、アフェレシス療法の選択およびその適切な適応を明確にし、保険診療による実施を検討すべきである。

A. 研究目的

わが国の保険診療において、アフェレシス療法が認められている腎疾患として巣状糸球体硬化症、ループス腎炎、血栓性血小板減少性紫斑病、同種腎移植が挙げられるが、RPGNを呈する代表的疾患であるANCA

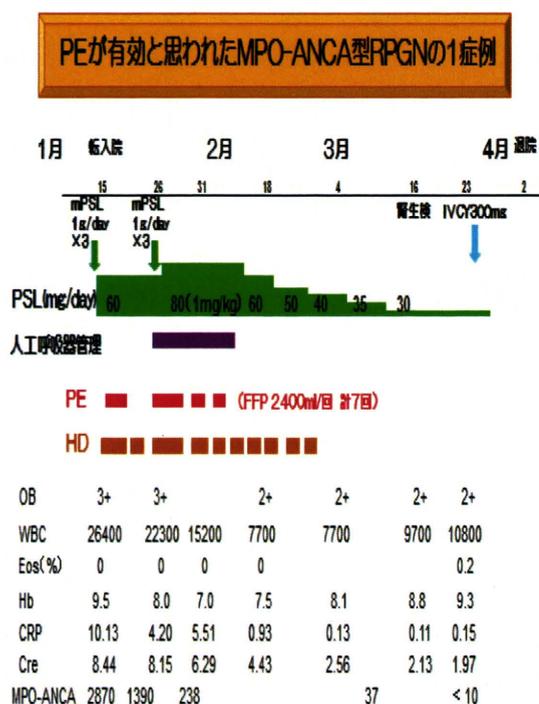
陽性RPGNやGoodpasture症候群を含む抗GBM抗体型RPGNのアフェレシス療法はいまだ未承認である。我が国のANCA陽性RPGNやGoodpasture症候群を含む抗GBM抗体型RPGNに対してのアフェレシス療法の現況について検討する。

B. 研究方法

厚労省難治性疾患克服事業進行性腎障害調査研究班 RPGN 分科会 (分担研究者 筑波大学 山縣邦弘) の全国アンケート調査により集積した、1772 例ならびに自験例をレトロスペクティブに検討した。

C. 研究結果

全国アンケート調査では、重症例ほどアフレシス治療 (血漿交換療法) が実施されており、血漿交換療法実施群の予後が不良であった。しかしながら、自験例の中には、MPO-ANCA 陽性 RPGN で治療経過中に高度の肺出血を併発し、血漿交換療法治療により救命可能となった例 (下図) および、抗 GBM 抗体型 RPGN においても、適切な時期に適切な量の血漿交換療法を施行することにより、腎機能の改善を期待できる症例が存在することも明らかとなった。



D. 考案

現状において我が国の ANCA 関連 RPGN・血管炎に対しての血漿交換療法治療については生命予後・腎予後への有効性は確立されていない。しかしながら海外の報告では半数の報告で、末期腎不全症例において、血漿交換の実施により有意に透析からの離脱が可能であったと報告されている。また、透析からの離脱に際しては、ステロイドパルス療法よりも血漿交換療法の方が有効であることが示唆されている。一方日本の RPGN で末期腎不全例に限った解析でも、血漿交換療法の実施でも透析の離脱率に改善は無かった。一方びまん性肺胞出血等を合併する血管炎最重症型に、血漿交換療法を併用することで、生命予後の改善に寄与する可能性があることが明らかとなった。

さらに感染症併発等により十分な免疫抑制療法が実施できない場合や再発・難治症例に、血漿交換療法を併用療法の一選択肢となりうることが明らかとなった。

E. 結論

急速な腎機能障害により末期腎不全に至った症例に、血漿交換療法を併用することで、腎機能の回復が期待できるが、進行例全例には適応とはならない。

F. 健康危険情報

特記すべきものなし。

G. 研究発表

1. 論文発表

(英文論文)

- Usui J, Ebihara I, Kaneko S, Kobayashi M, Yamagata K. Peritubular capillary lesions in

- post-streptococcal acute
glomerulonephritis. NDT Plus
3:91-92, 2010
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 Feb;14(1) 36-42, 2010
 3. Kaneko S, Usui J, Narimatsu Y, Ito H, Narimatsu H, Hagiwara M, Tsuruoka S, Nagata M, Yamagata K. Renal involvement of monoclonal immunoglobulin deposition disease associated with unusual monoclonal immunoglobulin A glycan profile. Clin Exp Nephrol 14:389-395, 2010
 4. Hoshino J, Fujimoto Y, Naruse Y, Hasegawa E, Suwabe T, Sasa N, Takemoto F, Ishiwata S, Ohno M, Ubara Y, Yamagata K, Takaichi K. Characteristics of Revascularization Treatment for Arteriosclerosis Obliterans in Patients With and Without Hemodialysis. Circulation J 74:2426-2433, 2010
- (和文論文)
1. 甲斐平康, 野口和之, 臼井丈一, 山縣邦弘【糸球体疾患 腎炎からネフローゼまで、最高の診療を目指して】糸球体疾患の診断と病態生理 糸球体疾患の診断の極意 内科 106(1): 30-35, 2010
 2. 臼井丈一, 山縣邦弘【内科疾患の診断基準 病型分類・重症度】腎臓 急速進行性糸球体腎炎 内科 105(6) : 1096-1099, 2010
 3. 糸球体濾過値と尿中アルブミンによる末期腎不全の予測
永井恵, 山縣邦弘
検査と技術 38(5) : 380-381, 2010
 4. 中井滋, 鈴木一之, 政金生人, 和田篤志, 伊丹儀友, 尾形聡, 木全直樹, 重松隆, 篠田俊雄, 庄司哲雄, 谷口正智, 土田健司, 中元秀友, 西慎一, 西裕志, 橋本整司, 長谷川毅, 花房規男, 濱野高行, 藤井直彦, 丸林誠二, 守田治, 山縣邦弘, 若井建志, 渡邊有三, 井関邦敏, 椿原美治, 日本透析医学会統計調査委員会統計解析小委員会 わが国の慢性透析療法の現況(2008年12月31日現在) 日本透析医学会雑誌 43(1): 1-35, 2010
- (和文著書)
1. 山縣邦弘. 急速進行性腎炎症候群 (RPGN) 今井 圓裕 編 腎臓内科レジデントマニュアル、改訂第5版 : 101-106 2010
 2. 学会発表
 1. 須賀万智, 永渕裕子, 湯村和子, 山縣邦弘, 山田秀裕, 熊谷俊一, 石津明洋, 黒川真奈絵, 尾崎承一. MPO-ANCA 関連血管炎における疾患活動性と QOL への影響. 日本リウマチ学会総会・学術集会・国際リウマチシンポジウムプログラム 54 回・19 回 2010 年 3 月
 2. 血管炎・APS JMAAV トランスクリプト

トーム解析. 石津明洋, 外丸詩野, 吉木敬, 湯村和子, 山縣邦弘, 山田秀裕, 熊谷俊一, 黒川真奈絵, 須賀万智, 尾崎承一, Japanese study group for MPO-ANCA-associated vasculitis(JMAAV). 日本リウマチ学会総会・学術集会・国際リウマチシンポジウムプログラム 54 回・19 回
2010 年 3 月

3. 白井丈一、斎藤知栄、平山浩一、山縣邦弘 ANCA 関連腎炎、結果年
1) ミゾリビン療法を中心に. 第 53 回
日本腎臓学会学術総会 2010
年 6 月
 4. 加瀬田幸司、荒川洋、飯塚正、川村哲也、白井丈一、楊景堯、小林正貴、山縣邦弘. 肺胞出血に対して血漿交換療法が奏功した Goodpasture 症候群の 1 例 第 40 回日本腎臓学会東部学術大会 2010 年 9 月
 5. 野口和之、斎藤知栄、永井恵、鈴木創、白井丈一、鶴岡秀一、上杉憲子、長田道夫、山縣邦弘. IgA 腎症と抗 GBM 抗体型腎炎を合併し、治療前後で興味ある腎病理経過を示した 1 例 第 40 回日本腎臓学会東部学術大会 2010 年 9 月
- H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）
特記すべきものなし

血管炎の早期発見の試み

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

研究要旨： γ グロブリン大量療法は、広く血管炎に対して有用な治療法と考える。そのためにも、人工 γ グロブリンの開発は重要である。血管炎は、川崎病から古典的多発動脈炎まで、好発する障害血管部位が異なり、それゆえ病態も様々である。本邦に多くみられる顕微鏡的多発動脈炎（MPA）は、比較的細い中・小血管に起こる炎症であり、障害臓器の特徴がある。そのような血管炎の病態の熟知は重要である。さらに、障害が進行してしまった段階では、いかなる治療によっても難治である。このようなことから MPA を早期発見し、今後 immunomodulatory therapy による改善を明確にし、不可逆性の障害を少なく、患者の QOL の向上を目指すことは、医療経済上も重要であることを周知徹底させていきたい。

A. 研究目的

本邦に多い MPA における病態の解析をおこない、現場の勤務医・開業医が多様な血管炎を身近な疾患としてとらえ、早期発見に繋がることを目的とする。

B. 研究方法

過去に行ってきた血管炎の病態検討より、本邦における MPO-ANCA 陽性の MPA の病態を明らかにする。MPA の診断にまでいたる状況（いわゆる現病歴）を調べた。また、腎生検を施行の症例に関しては、半月体形成性腎炎であることを確認し、硬化糸球体で腎機能の可逆性を判断した。

C. 研究結果

本邦における MPO-ANCA 陽性の MPA の特徴的病態で高頻度に認められる障害は、腎臓であった。腎障害は、腎生検で得られた結果より、半月体形成性腎炎であった。血清クレアチニン値上昇症例では、半月体形成、

糸球体硬化の所見が認められ、糸球体硬化が多数認められる場合は、腎機能改善が不良であった。また、表 1 で示すように、診断に至までの経緯が様々であり、最初に受診したクリニックなどの医師により、できるだけ早期に、本疾患を疑う必要があった。

D. 考案

従来行われている治療では、治療による腎障害改善効果は、多くは血清クレアチニン値の上昇を回避することができるが、硬化病変は改善できないことは事実である。つまり、腎障害から、腎不全→透析導入を回避するのは、早期発見しかないと考える。

E. 結論

本邦で多い MPO-ANCA 陽性の MPA の病態を広く専門医師のみならず、勤務医・開業医・市民に、今回行った公開成果発表会などで発表し普及することは、MPA の早期発見に繋がる可能性があり、早期であれば γ グロ

ブリン治療によっても病態の悪化の阻止、改善が期待できると考える。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. 橋本博史, 小林茂人, 藤元昭一, 湯村和子, 高橋 啓, 猪原登志子, 平橋淳一, 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. 日本医事新報 (4472) : 46-52, 2010
2. 湯村和子. 血管炎症候群の活動性と障害の評価—BVAS, VDI. リウマチ科 43 (6) : 593-604, 2010

2. 学会発表

国内会議

1. 湯村和子: ANCA 関連血管炎の多彩な病態 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 2011.1. 14 公開成果発表会 東京大学医学部研究棟 13 階会議室
2. 湯村和子: 好腎好日 (こうじんこうじつ) ~腎臓をいたわり、長生きする~. 第 111 回老年学公開講座 2010.10.12, 東京 好腎好日: p25, 2010
3. 湯村和子: ANCA 関連血管炎の多彩な病態. 第 2 回血管炎の国際情報普及フォーラム 2010.10.7, 広島
4. 湯村和子: ループス腎炎の最近の動向 第 20 回九州・山口ループス腎炎治療研究会 2010.8.21, 福岡

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし