

告.2010.1、東京

59. 佐地勉: 肺高血圧の治療～新しいアル
ゴリズムと PDE-5 阻害薬の位置付け～.
榊原記念病院定例講演会.2009.9、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

ANCA 関連腎炎の臨床的検討

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 特任教授

研究協力者

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

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

松尾清一 名古屋大学大学院医学系研究科腎臓内科学 教授

研究要旨：

組織学的に糸球体障害を欠き、間質炎および小動脈炎主体の病変を示す MPO-ANCA 関連腎炎を 2 症例経験した。両症例とも糸球体に半月体形成を認めず、間質の繊維化と炎症細胞の浸潤、尿細管萎縮が主病変で間質性腎炎と診断した。メチルプレドニゾロンパルス療法および PSL による後療法により腎機能改善をみた。過去の報告からは、MPO-ANCA 関連腎炎患者の 1%程度で間質障害主体の病変を示すとされている。尿所見が軽度で、腎機能が急速に悪化する際には、稀有ではあるが本例のような病態を考慮する必要がある。

肺胞出血を合併する ANCA 関連腎炎は難治性であり、予後が悪いことが知られている。肺胞出血を合併する 2 症例に対して、ステロイドパルス療法に加えて、 γ グロブリン大量療法を行い、軽快したので報告する。肺胞出血を伴う症例には、ANCA 関連血管炎を改善するだけでなく、感染症の予防にもなる。高齢者においては、免疫抑制薬による治療以外の方法として考慮できる可能性がある。

A. 研究目的

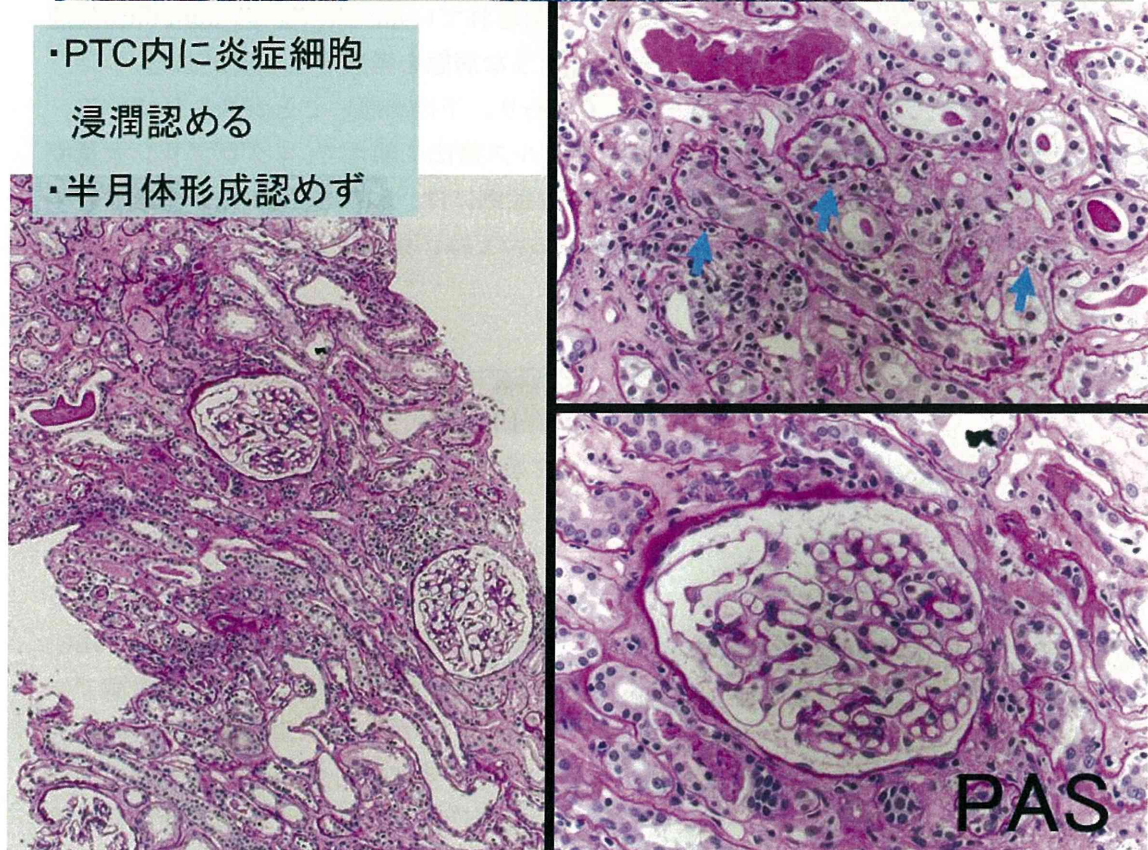
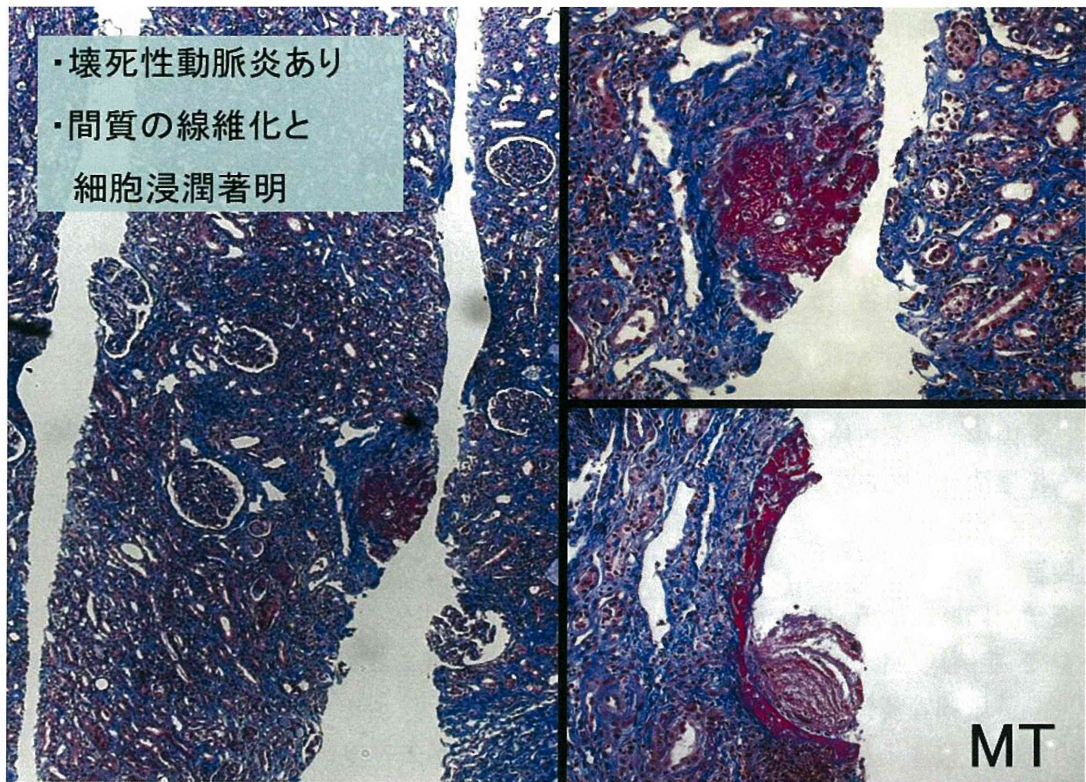
ANCA 関連血管炎症例に対する臨床病理学的な検討と大量ガンマグロブリン療法について報告する。

B. 研究方法

名古屋大学医学部附属病院腎臓内科に平成 21 年度から平成 23 年度に入院した ANCA 関連患者の中から、肺胞出血を伴った 2 症例と、尿細管間質腎炎の病理型を示す 2 症例を提示して、考察する。

C. 研究結果

症例 1 は 60 代男性。入院 2 ヶ月前より全身倦怠感、筋肉痛、下肢の網状皮斑、眼痛、複視、体重減少で発症。前医入院中 2 週間で血清クレアチニン(sCr)3mg/dl に悪化、尿蛋白 2+, 潜血 2+あり急速進行性糸球体腎炎 (RPGN) と診断。MPO-ANCA 陽性(82.0EU)のため当院で腎生検施行。腎生検組織では弓状動脈レベルに壊死性血管炎を認めたものの、糸球体に半月体形成は認めず、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と診断した。CD34 は幼若血管内皮細胞のマーカーとされるが、PTC では陰性であった。



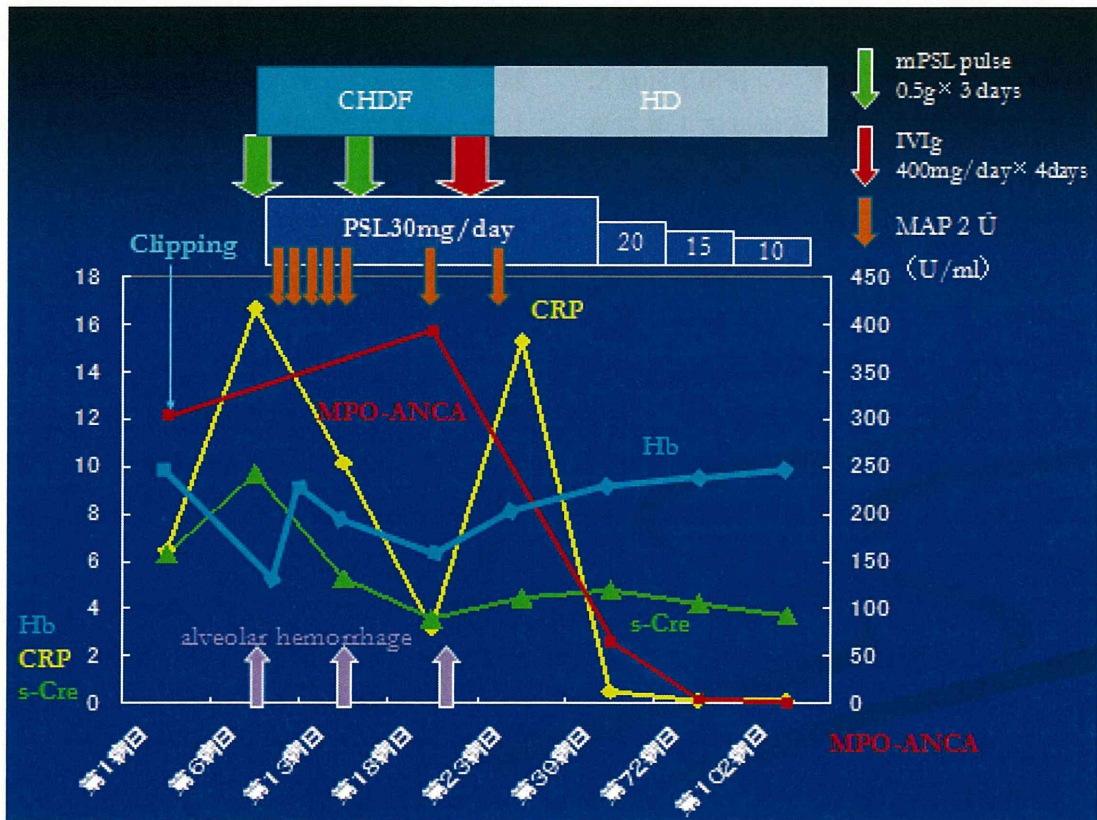
症例1 上 MT:Masson-Trichrome 下 PAS 染色

症例 2 も同じく 60 代男性。間質性肺炎 (NSIP 疑い) へのプレドニン(PSL) 5mg による維持療法中、発熱、炎症反応上昇を呈した。感染症を疑い治療するも改善なく、精査加療目的に当院紹介。中等度血尿、蛋白尿を伴う sCr 上昇、および MPO-ANCA 陽性(140EU)から、ANCA 関連腎炎による RPGN と判断。腎生検組織上は、症例 1 と同様、糸球体に半月体形成を認めず、間質の繊維化と炎症細胞の浸潤、尿細管萎縮が主病変であった。血管炎所見は認めず、間質性腎炎と診断した。両症例ともにメチルプレドニゾロンパルス療法および PSL による後療法により腎機能改善をみた。

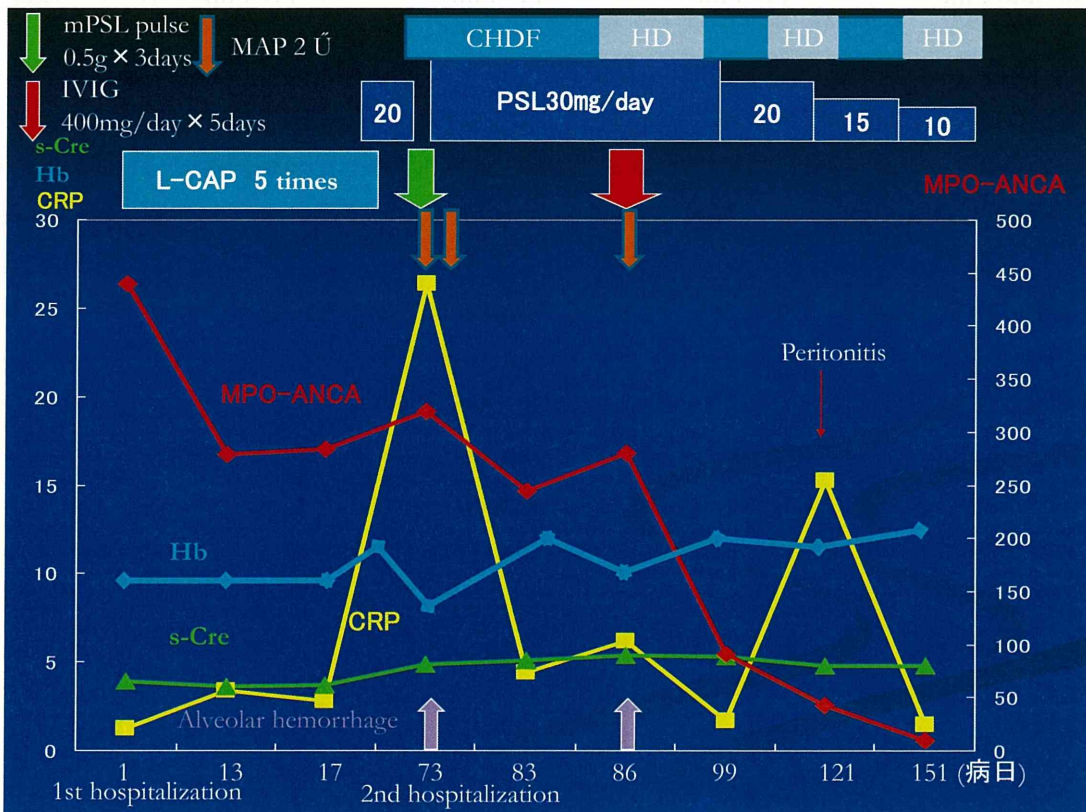
症例 3 60 歳台女性【既往歴】特記すべきことなし【家族歴】腎疾患なし【現病歴】2006 年夏に頭痛や嘔吐を主訴に当院救急外来を受診され、くも膜下出血と診断され緊急手術となった。その際に腎機能低下を指摘され、同日腎臓内科へ紹介となった。【経過】血尿・蛋白尿を認め、血清 Cr 値 6.3 mg/dl、MPO - ANCA 305.0 U/ml と上昇を認め ANCA 関連血管炎と診断した。第 6 病日にはさらに腎機能(血清 Cr 値 10 mg/dl)や呼吸困難の悪化があり、胸 Xp 上胸水や肺胞出血像を認めた。そのため、CHDF を開始し血管炎に対してメチルプレドニンパルス療法(0.5g×3 日間)・後療法 PSL30mg/日を施行した。クモ膜下出血術後の血管攣縮期であるため意識の動揺があり、除水には難渋した。貧血に対して輸血を行った。第 10 病日には胸 Xp 上改善を認めたが、第 13 病日に肺胞出血の再発があり再度ステロイドパルス療法を施行した。第 17 病日には肺胞出血の更なる悪化を認め、免疫抑制状態を考慮し大量 γ グロブリン療法(0.4g/kg/日×5 日間)を施

行した。その後は徐々に呼吸状態や全身状態の改善を認め、胸 Xp 上肺胞出血像も消失した。残念ながら腎機能は改善せず維持透析となったが ANCA 値は低下し、肺胞出血の再発や感染の合併もなく順調に経過した。経口プレドニゾロン服用量も減量可能であった。

症例 4 70 歳台男性【既往歴】肺気腫・間質性肺炎・痛風【家族歴】腎疾患なし【現病歴】2006 年春に胸痛で他院に入院し 3 枝病変を指摘され、CABG を施行された。その際血清 Cr 値 2.0 mg/dl であった。その後一旦退院されたが同年夏に心不全で入院となった際に血尿・蛋白尿および腎機能の悪化を認め、精査目的で当院腎臓内科へ転院となった。【経過】血尿・蛋白尿を認め、血清 Cr 値 3.9 mg/dl、MPO - ANCA 444 U/ml と上昇を認め ANCA 関連血管炎と診断した。しかし、ステロイドの内服を拒否されたため L-CAP を計 5 回施行した。MPO - ANCA 値はやや改善したが腎機能はほぼ横ばいであった。結局ステロイドの内服を納得されたためプレドニゾロン 20mg/日で第 51 病日退院となった。その後ステロイド内服の有無は不詳であるが同年秋ごろ(第 73 病日)に呼吸不全のため当院救急外来を受診された。胸 Xp 上両側に肺胞出血像を認め、著明な低酸素血症・代謝性アシドーシス・血痰があり、挿管下で ICU 入室となった。同日より腎機能低下のため CHDF を開始し、血管炎に対しメチルプレドニゾロン・パルス療法(0.5g×3 日間)を施行し、後療法としてプレドニゾロン 30mg/日を投与した。貧血に対して輸血を行った。徐々に状態は改善し、



症例 3



症例 4

第 83 病日に抜管可能となった。しかし、第 86 病日に再度血痰を認め呼吸不全に陥ったため人工呼吸管理となった。胸 Xp 上両側に新たな肺胞出血像を認め、大量 γ グロブリン療法を施行した。ANCA 値は低下し、肺胞出血の再発もなく呼吸状態は改善し、人工呼吸から離脱できた。経口プレドニゾンも減量可能であった。しかし、経口摂取困難なため胃ろうを造設した。第 121 病日腹膜炎を併発し一時全身状態が悪化した。抗生剤治療で改善を認めた。その際、ANCA の再発は認めなかった。

D. 考案

MPO-ANCA 関連腎炎患者の 1%程度で間質障害主体の病変を示すとされている。尿所見が軽度で、腎機能が急速に悪化する際には、稀有ではあるが間質を中心とした ANCA 関連血管炎のような病態を考慮する必要があると考えた。

糸球体炎からの波及ではなく、一次性に PTC 炎をきたし得る機序としては、MPO の抗原エпитープや IgG のアフィニティの違いが考えられているが、未だ明らかとはなっていない。

間質毛細血管炎から始まり、壊死性半月体形成性糸球体腎炎に発展する例がある。ANCA 陽性の間質性腎炎では、糸球体炎への移行を念頭に置く必要がある。

肺胞出血を合併した ANCA 関連血管炎に関しては予後が悪いことが報告されている。治療はステロイドや免疫抑制剤が中心になるが、ANCA 関連腎炎は高齢発症が多く、特に肺病変がある場合には肺炎をはじめとする感染症には十分に留意する必要がある。ANCA 関連腎炎に伴う肺胞出血に対して、

血漿交換や大量 γ グロブリン療法が有効であったという症例報告は存在するが、その効果は確立していない。本研究の結果から、大量 γ グロブリン療法は、肺出血を伴う ANCA 関連腎炎患者において感染症予防に有効であるのみならずステロイド等免疫抑制剤の減量にも有用であると期待される。

E. 結論

ANCA 関連腎炎の中には、少数例ではあるが、間質性腎炎の病理型を示すものがあり、血尿、蛋白尿は軽微であるにもかかわらず、腎機能低下を示すことがある。

本研究の結果から、大量 γ グロブリン療法は、肺出血を伴う ANCA 関連腎炎患者において感染症予防に有効であるのみならずステロイド等免疫抑制剤の減量にも有用であると期待される。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

論文発表

1. Imai E, Yasuda Y, Horio M, Shibata K, Kato S, Mizutani Y, Imai J, Hayashi M, Kamiya H, Oiso Y, Murohara T, Maruyama S, Matsuo S.: Validation of the equations for estimating daily sodium excretion from spot urine in patients with chronic kidney disease. Clin Exp Nephrol. 2011 Dec;15(6):861-7.
2. Horio M, Imai E, Yasuda Y, Hishida A, Matsuo S on behalf of the collaborators for developing the Japanese equation for estimating GFR. Simple sampling strategy for measuring inulin renal clearance. Clin Exp Nephrol 13: 50-54, 2009.

3. 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: 32-38, 2010.
 4. Horio M, Yasuda Y, Takahara S, Watanabe T, Matsuo S. Comparison of simple method and standard method for inulin renal clearance. *Clin Exp Nephrol* 14(5) : 427-430, 2010.
 5. 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: 63-37, 2010
 6. Horio M, Imai E, Yasuda Y, Watanabe T, Matsuo S. Performance of serum cystatin C versus serum creatinine as a marker of glomerular filtration rate as measured by inulin renal clearance. *Clin Exp Nephrol.* 2011,15:868-876
 7. Iseki K, Horio M, Imai E, Matsuo S, Yamagata K.: Geographic difference in the prevalence of chronic kidney disease among Japanese screened subjects: Ibaraki versus Okinawa. *Clin Exp Nephrol.* 2009 Feb;13(1):44-9.
- sampling strategy for measuring inulin renal clearance. The 3ed Research Forum on Chronic Kidney Disease. Nagoya, Feb 7,2009.
5. Horio M, Imai E, Yasuda Y, Watanabe T, Matsuo S. Modification of the CKD-EPI equation for Jaonese; Accuracy and use for population estimates. The American Society of Nephrology 43th Annual Meeting Denver Nov 18, 2010

国内会議

1. 辻田 誠 ほか ANCA 関連腎炎に伴う肺胞出血にIVIgが奏功した2症例 第50回日本腎臓学会学術総会 2007年5月26日 浜松
2. 今井圓裕 CKDステージ分類と糖尿病腎症の病期分類：新しいCKD重症度分類は糖尿病腎症分類を変えるか？ 糖尿病性腎症合同委員会シンポジウム 第54回日本糖尿病学会総会 2011年5月20日 札幌
3. 今井圓裕 慢性腎臓病のチーム医療における薬剤師の役割 第21回日本医療薬学会 2011年10月2日 神戸
4. 今井圓裕 CKD病期分類と今後の課題 第54回日本腎臓学会総会 2010年6月15日 横浜
5. 今井圓裕 CKD診療の課題と展望 第40回日本腎臓学会西部学術大会 2010年10月9日 広島国際会議場

学会発表

国際会議

1. Imai E: Regional variation in GFR. Detection of CKD: International perspectives. World Congress of Nephrology April 10, 2011, Vancouver.
2. Imai E: Comparisons between Japan and Taiwan based on CKD/ESRD risk factors. "2011 Kidney Health Forum" January 15-16, Zhunan Town, Taiwan, R.O.C.
3. Imai E: Natural History of CKD and Cohort Study The First International Symposium on the Non-Communicable Disease (NCDs). Osong City, Korea. March 16, 2011.
4. Imai E: Anemia in renal disease: diagnosis and management. the 5th AFCKDI Guangzhou P.R.China March 18, 2011 Horio M, Simple

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

1. 特許取得
2. 実用新案登録
3. その他

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）
分担研究年度終了報告書

ANCA関連血管炎における大量 γ グロブリン療法の適応と効果について

分担研究者：山縣 邦弘 筑波大学医学医療系臨床医学域腎臓内科学 教授
研究協力者

筑波大学医学医療系臨床医学域腎臓内科学

樋渡昭、萩原正大、甲斐平康、臼井丈一、森戸直記、斎藤知栄、楊景堯、鶴岡秀一

研究要旨：

当院で2001年以降、大量 γ グロブリン療法（IVIg）（0.2-0.4 g/kg/day、4-5日）を施行したANCA関連血管炎の症例9例についてレトロスペクティブに検討した。症例の内訳は、MPO-ANCA関連血管炎が8例（男性5例、女性3例、年齢65～76歳、平均年齢72歳）、PR3-ANCA関連血管炎1例（女性、24歳）である。

MPO-ANCA関連血管炎症例におけるIVIg開始時のMPO-ANCA値は11-455（102.5±159.1）EU、CRPは0.6-9.5（4.11±3.12）mg/dlであった。IVIg（0.2-0.4g/kg/day、4-5日間）を追加することにより、上下部消化管での血管炎症状で再燃した3症例については、速やかに炎症所見は改善し、消化管病変の消退とともに5日から10日間でCRPは陰性化した。再発時の細菌感染合併のため免疫抑制薬の投与が追加できなかった1症例で7日間、ステロイド薬の投与が困難であった1症例で17日間の経過でCRPが陰性化した。高度間質性肺炎症例では抗生物質治療に加え、IVIgとステロイドパルス療法を要し、CRPが陰性化するまでには47日間を要した。

我が国のMPO-ANCA陽性の高齢者主体のANCA関連血管炎において、再発再燃時の大量 γ グロブリン療法は、比較的安全に行える治療であり、日和見感染の発症ならびに増悪の予防となり、生命予後改善につながる治療となると考えられる。

A. 研究目的

γ グロブリンは、健常人の血漿蛋白から分離され、広範な抗体スペクトラムにより、低ならびに無 γ グロブリン血症、重症感染症に広く用いられてきた。1981年に小児の特発性血小板減少性紫斑病に γ グロブリンの大量静注療法（IVIg）が有効であることが報告されて以来、現在までに、血管炎症候群や皮膚筋炎、神経脱髄疾患などの自己免疫疾患など多くの疾患に対するIVIgの有効性が知られている。IVIgの効果発現の機序としては、IgGのFc受容体を介する作用や、補体や抗炎症性サイトカインを介する抗炎症作用、T細胞やB細胞を介する作用などがあり、免疫制御していると考えられている。

一方ANCA関連血管炎の初期治療にはステロイド、免疫抑制薬による免疫抑制療法が行われ、その有効性は確立している。しかし、日本と欧米では患者像が異なるため、欧米での治療を日本に適応させるには慎重を要し、寛解、維持療法においては独自の診断指針が

作成されているが再発再燃時や難治性病態における治療には確立したプロトコールはなく、患者の背景に応じ、各施設の判断により治療がなされているのが現状である。日本のANCA関連血管炎の特徴としてはMPO-ANCA陽性例が圧倒的に多く、欧米の症例に比べ高齢者の比率が極めて高いことがあげられる。このような患者に対し、すでに初期治療として、大量のステロイド薬や免疫抑制薬を使用され、日和見感染の頻度の高さ、感染症による死亡例の多さが問題となっている。そこで、初期治療として、ステロイド、免疫抑制薬による免疫抑制療法が施行された患者の再発、再燃治療、またすでに重度の糖尿病を合併していたり、潰瘍性消化管出血をきたし、血管炎とステロイドの副作用との鑑別が困難（難治性）におけるIVIgの効果について検討した。

B. 研究方法

2001年以降、当院において大量 γ グロブリン

ン療法 (0.2-0.4 g/kg/day、4-5日) を施行した ANCA関連血管炎症例8例について、IVIgを施行した理由、IVIg施行時の他の治療内容、IVIg後の治療反応性と経過などについて、レトロスペクティブに検討した。

対象患者は、MPO-ANCA陽性例8例、内訳は男性5例、女性3例、年齢65～76歳、平均年齢72歳。PR3-ANCA陽性例1例、女性、24歳。

C. 研究結果

<患者背景>

発症時に糖尿病を合併していた症例が2例で、2例ともインスリンは使用していなかった。9例中6例が肺病変を有し、間質性肺炎が2例、肺胞出血が2例、結節性病変、肺浸潤影がそれぞれ1例であった。肺病変が無かった1例は著しい消化管出血を認めていた。

MPO-ANCA陽性例の発症時検査所見は、MPO-ANCA値 平均398 EU/l (23-970)、CRP 平均13.0 mg/dl (0.6-23.4)、s-Cre 平均 3.7 mg/dl (2.2-5.4) で1例が末期腎不全のため透析導入されていた。

<初期治療内容：表1>

9例とも厚労省RPGN診断指針にのっとりステロイド投与、MPOANCA陽性5例でメチルプレドニゾロン・パルス療法を施行し、後療法プレドニゾロン0.6～0.8mg/Kg/dayから開始した。以降炎症の消退に伴い漸減した。免疫抑制薬としては、2例でプレドニゾロン減量時にシクロフォスファミドを併用し、PR3-ANCA陽性のSLEの1例では、シクロフォスファミド・パルス療法を追加施行した。また、1例は糖尿病併発のため、ステロイド投与による血糖コントロール不良のためステロイド中止、シクロフォスファミド単独使用した。

<IVIg施行理由と投与時期：表2>

初期治療からIVIg開始までの期間は0.4か月から30カ月。IVIgは0.2～0.4g/kg/dayで、4-5日間投与した。IVIg開始時症状は感染症と完全に鑑別することは不可能で、抗生物質を併用しつつ、ANCA titerの増加も認められることなどから、血管炎再燃と判断し、IVIgを施行した。

IVIg施行の理由は、6例が再燃に対して施行され、そのうちの3例は初期治療から2-3ヵ月後で血管炎所見コントロールのため、中等量のステロイド薬を内服下にあるにもか

かわらず、消化器症状で再燃した症例であった。1例は30か月間寛解を維持していたが間質性肺炎にて再燃した症例再燃例以外では、1例は初期治療にて改善傾向であったが、心筋炎から心不全を併発、2例は、高齢で糖尿病と脳血管障害を併発しており、ステロイド薬等の免疫抑制薬の使用を可能な限り避けるべきと考えられ、治療初期に施行した症例であった。

1例は、初期治療後、ステロイド漸減中に、発熱、CRP上昇をきたし、ステロイドパルス療法、抗生剤治療がなされたが、空洞陰影を伴う肺真菌症から多臓器不全となり、IVIg施行した。PR3ANCA陽性、SLE合併例では、ステロイドパルス、シクロフォスファミドパルスなどを施行したが3か月後に痙攣をきたし、脳炎も考えられ、感染症量のγグロブリン投与が行われたがANCA titerの再上昇も見られ、血管炎再燃に対し、IVIg施行した。

<IVIg治療効果：表3>

治療効果としては、多臓器不全の1例を除き全例血管炎のコントロールは良好となり退院となった。

MPO-ANCA陽性例8例について検討したところ、IVIg開始時の血管炎治療薬は、5例がPSL 30-40 mg/dayの単独、1例はPSL 25 mg/dayとCPA 50mg/dayの併用、1例はPSL 7.5 mg/dayとCPA 50 mg隔日の併用であった。1例は血糖コントロール不良でありステロイドは中止されていた。

IvIg開始時のMPO-ANCA値は 平均159 EU/l (11-455)、CRPは平均2.99mg/dl (0.6-9.48)であった。CRP陰性化までの期間は平均13.5日(5-47日)であり、消化器症状にて再燃した3症例については、速やかに炎症所見は改善し5日から10日間でCRPは陰性化、ステロイド薬の投与が困難であったIVIg単独例も17日間の経過で陰性化した。75歳のMPO-ANCA陽性血管炎の症例では図1に示すようにステロイド、シクロフォスファミド投与にてCRPは完全に陰性化せず、初期治療から3か月後にCRPの再上昇、下血を認め、CRPの上昇を認めた。大腸内視鏡で潰瘍性病変を認めるも病理組織学的にも血管炎かステロイド性のものかは鑑別できなかったが、IVIgにてCRPが陰性化し、プレドニンの減量とシクロフォスファミドの中止が可能となった。一方、間質性肺炎増悪症例は

IVIg後にステロイドパルス療法も施行し、47日間の経過にてCRPが陰性化した。

MPO-ANCA値もIVIg単独例を除き5例において、一ヶ月後には陰性化もしくは半減した。

D. 考案

ANCA関連血管炎における大量 γ グロブリン療法 (IVIg) については、ヨーロッパを中心に、難治性病態や、再発再燃例での前向きランダム化検討やケースシリーズによる検討が行われており、その有効性が示されている。2008年フランス血管炎研究グループから、22例のANCA血管炎症例 (Wegener's肉芽腫が19例、顕微鏡的多発血管炎が3例) の、再燃時の治療としてIVIg療法の有効性が示されている。しかし、欧米におけるWGを中心とするエビデンスによる治療をそのまま我が国に持ち込むことには慎重を期する必要がある。一方で日本における血管炎治療に対するIVIg療法として、以前から保険適応が認められていた川崎病の他に、MPO-ANCA陽性例が多いChurg-Strauss症候群に伴う、治療抵抗性の神経症状に対する治療として作用機序は明確ではないもののRCTでの有効性が認められ、新たに保険適応となっている

日本のANCA関連血管炎の特徴としては、高齢者が多いこと、そのANCAサブクラスとしてMPO-ANCAが多いことがあげられる。高齢者が多いため、その治療中に、日和見感染を来す頻度が高く、死因における感染症の占める割合が多い。我々は、このようなすでに免疫抑制療法を行われている状態での再燃時の治療や、糖尿病や感染症を合併している症例の治療、さらには血管炎にて消化管出血をきたしている症例の治療など、ステロイド薬の増量や免疫抑制薬の更なる追加が、躊躇されるような症例において、IVIg療法の有効性を検討してきた。血管炎におけるIVIgの有効性は自己抗体との直接結合によるものではなく、IgGのFc受容体を介する作用や補体膜攻撃成分の減少、炎症性サイトカインの減少、T細胞やB細胞を介し、免疫を制御することや、ステロイドやシクロフォスファミドの感受性を回復させ、効果を発していると考えられる。

今回、当院におけるIVIg施行症例を検討したところ、再燃時または初期治療に対し、十

分な抑制効果が得られない状態の治療として、ステロイド薬の増量や免疫抑制薬の追加が困難な症例において、有効であったと考えられた。

E. 結論

日本におけるANCA関連血管炎は、MPO-ANCA陽性の顕微鏡的多発血管炎症例がおおい。MPO-ANCA関連血管炎は高齢者に多く、糖尿病や感染症などを合併しており、強力な免疫抑制療法は行いにくい状態であることが多い。

当院で2001年以降にIVIg療法を行ってきた症例を検討した結果、ステロイド薬や免疫抑制薬がすでに投与されている上に感染症の併発が懸念される症例の再燃時や、消化管の血管炎を有している症例、心不全をきたした場合などステロイドや免疫抑制薬の増量が困難な場合には、IVIgは有効で安全性の高い治療であると考えられた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表 英文論文

1. Ozaki S, Atsumi T, Hayashi T, Ishizu A, Kobayashi S, Kumagai S, Kurihara Y, Kurokawa MS, Makino H, Nagafuchi H, Nakabayashi K, Nishimoto N, Suka M, Tomino Y, Yamada H, Yamagata K, Yoshida M, Yumura W. Severity-based treatment for Japanese patients with MPO-ANCA-associated vasculitis: the JMAAV study. *Mod Rheumatol*. 2011 in press
2. Koyama A, Yamagata K, Makino H, Arimura Y, Wada T, Nitta K, Nihei H, Muso E, Taguma Y, Shigematsu H, Sakai H, Tomino Y, Matsuo S; Japan RPGN Registry Group. A nationwide survey of rapidly progressive glomerulonephritis in Japan: etiology, prognosis and treatment diversity. *Clin Exp Nephrol* 13(6): 633-650, 2009
3. Hirayama K, Ishizu T, Shimohata H, Miyamoto Y, Kakita T, Nagai M, Ogawa Y, Fujita S, Hirayama A, Yamagata K, Kobayashi M, Koyama A. Analysis of T-cell receptor usage in myeloperoxidase-antineutrophil cytoplasmic

antibody-associated renal vasculitis. Clin Exp Nephrol 2009 in press

4. Wang Y, Ito S, Chino Y, Goto D, Matsumoto I, Murata H, Tsutsumi A, Hayashi T, Uchida K, Usui J, Yamagata K, Sumida T. Laser microdissection-based analysis of cytokine balance in the kidneys of patients with lupus nephritis. Clin Exp Immunol 159(1):1-10,2009

和文論文

1. 臼井丈一, 山縣邦弘. 高齢者の急速進行性糸球体腎炎で大量免疫抑制療法は必要か? 内科 107: 1162-1168; 2011
2. 臼井丈一, 山縣邦弘. 急速進行性糸球体腎炎. 医学のあゆみ 237: 895-899; 2011
3. 加瀬田幸司, 臼井丈一, 山縣邦弘. 急速進行性糸球体腎炎, ANCA 関連腎炎. カレントセラピー 29: 697-701; 2011
4. 臼井丈一, 山縣邦弘. 急速進行性糸球体腎炎, ANCA 関連腎炎. EBM 腎臓病の治療 2011-2012. 中外医学社. p42-46. 2011
5. 松尾清一, 山縣邦弘他. 急速進行性糸球体腎炎診療ガイド Q&A. 診断と治療社. p1-154. 2011
6. 臼井丈一, 山縣邦弘. 腎炎, ネフローゼ症候群, 間質性腎炎, 腎盂腎炎. ニンテンドウ DS 病態生理 DS. メディカ出版. 2011
7. 臼井丈一, 山縣邦弘. わが国の RPGN の現状と将来の展望. 日本腎臓学会誌 51(2):78-83,2009
8. 平山浩一, 小林正貴, 山縣邦弘, 小山哲夫. RPGN の治療. 日本腎臓学会誌 51(2):107-113,2009
9. 山縣邦弘. 4 急速進行性糸球体腎炎: 管外性増殖性糸球体腎炎. 専門医のための腎臓病学第 2 版 p275-282,2009
10. 山縣邦弘, 臼井丈一. 2 急速進行性糸球体腎炎: B. ANCA 関連腎炎. エキスパートのための腎臓内科学初版 p135-145,2009
11. 山縣邦弘. 急速進行性腎炎症候群. 今日の治療指針 2009p438,2009
12. 山縣邦弘, 臼井丈一. 急速進行性糸球体腎炎は, どのような疾患ですか? かかりつけ医と腎臓専門医のための CKD 診療ガイド初版 p93-98,2009
13. 山縣邦弘, 臼井丈一. 急速進行性糸球体腎炎の食事療法と薬物療法は, どうするのですか? かかりつけ医と腎臓専門医のための CKD 診療ガイド p151-153,2009
14. 山縣邦弘. 11.腎・尿路系の疾患 (3) 急速進行性腎炎症候群. 内科学第 9 版 p1201-1206,2009

2. 学会発表

1. 臼井丈一, 山縣邦弘. シンポジウム CKD と炎症: 急速進行性腎炎. 第 54 回日本腎臓学会学術総会. 横浜. 2011 年 6 月 16 日
2. 山縣邦弘, 臼井丈一, 斎藤知栄. 急速進行性糸球体腎炎の治療法の進歩と今後の課題. 第 54 回日本腎臓学会学術総会. 横浜. 2011 年 6 月 17 日
3. 王英歌, 臼井丈一, 伊藤聡, 甲斐平康, 森戸直記, 斎藤知栄, 鶴岡秀一, 楊景堯, 山縣邦弘. Laser microdissection-based analysis of cytokine balance in the kidneys of patients with ANCA-associated glomerulonephritis. 第 54 回日本腎臓学会学術総会. 横浜. 2011 年 6 月 16 日
4. 上杉憲子, 長田道夫, 須賀万智, 金綱友木子, 小川弥生, 北村博司, 臼井丈一, 湯村和子, 富野康日己, 槇野博史, 山縣邦弘, 尾崎承一. ANCA 関連血管炎の病理診断の再現性と予後予測因子の抽出 (JMAAV 研究). 第 54 回日本腎臓学会学術総会. 横浜. 2011 年 6 月 16 日
5. 坂井健太郎, 臼井丈一, 佐藤ちひろ, 打田健介, 野口和之, 樋渡昭, 鶴岡秀一, 楊景堯, 山縣邦弘, 間瀬かおり, 岩淵聡. 足壊疽の鑑別診断に苦慮した ANCA 関連血管炎血液透析症例. 第 56 回日本透析医学会学術集会・総会. 横浜. 2011 年 6 月 19 日
6. 加瀬田幸司, 高田健治, 黒澤洋, 臼井丈一, 山縣邦弘. 胆嚢炎・胆管炎後に続発した紫斑病性腎炎の症例. 第 41 回日本腎臓学会東部学術大会. 東京. 2011 年 10 月 14 日

7. 臼井俊明, 樋渡昭, 打田健介, 河村哲也, 臼井丈一, 甲斐平康, 森戸直記, 斎藤知栄, 楊景堯, 鶴岡秀一, 上杉憲子, 長田道夫, 山縣邦弘. 難治性 Wegener 肉芽腫症の長期生存例: 再燃時治療を問う. 第 41 回日本腎臓学会東部学術大会. 東京. 2011 年 10 月 14 日
8. 片山泰輔, 海老原至, 佐藤ちひろ, 富樫周, 盧明子, 臼井丈一, 平山浩一, 山縣邦弘, 小林正貴. 治療反応性良好であった尿細管間質炎主体型 ANCA 関連腎炎の一例. 第 41 回日本腎臓学会東部学術大会. 東京. 2011 年 10 月 14 日
9. 臼井丈一, 平山浩一, 山縣邦弘. ワークショップ 1 「糸球体腎炎の新しい治療法」成人における免疫抑制療法, γ グロブリン療法, アフェレシス療法. 第 41 回日本腎臓学会東部学術大会. 東京. 2011 年 10 月 15 日
10. 山縣邦弘. 分科会長報告: 厚生労働省科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業進行性腎障害に関する調査研究班平成 21 年度研究成果発表会, 東京, 2010 年 1 月
11. 佐藤ちひろ, 臼井丈一, 樋渡昭, 萩原正大, 甲斐平康, 森戸直記, 斎藤知栄, 楊景堯, 鶴岡秀一, 山縣邦弘, 上杉憲子, 長田道夫. MPO-ANCA 関連腎炎の寛解導入療法中に急性心不全を呈し, 大量免疫グロブリン静注療法が有効であった一例. 厚生労働省科学研究費補助金創薬基盤推進研究事業政策創薬総合研究事業人工ガンマグロブリンの製剤化への安全性と臨床試験に向けた評価系の確立研究班平成 21 年度第二回班会議, 千葉, 2010 年 1 月
12. 山縣邦弘. 腎臓病理検討委員会報告. 厚生労働省科学研究費補助金難治性疾患克服事業 ANCA 関連血管炎のわが国における治療法の確立のための多施設共同前向き臨床研究班平成 21 年度第二回班会議, 東京, 2009 年 12 月
13. 野口和之, 斎藤知栄, 臼井丈一, 鈴木創, 森戸直記, 上杉憲子, 鶴岡秀一, 長田道夫, 山縣邦弘. 急速に腎機能が悪化し IgA 腎症と抗 GBM 抗体腎炎併発の半月体形成性腎炎を認めた一例. 第 39 回日本腎臓学会東部学術大会, 東京, 2009 年 10 月
14. 中澤一弘, 臼井丈一, 樋渡昭, 坂井健太郎, 永井恵, 萩原正大, 上杉憲子, 長田道夫, 安藤康宏, 山縣邦弘. 急速進行性糸球体腎炎をきたした Churg-strauss 症候群の一例. 第 39 回日本腎臓学会東部学術大会, 東京, 2009 年 10 月
15. 臼井丈一, 鈴木創, 山縣邦弘. ワークショップ 2 アフェレシスでここまでできるー腎臓病. RPGN におけるアフェレシス療法. 第 30 回日本アフェレシス学会学術大会, 札幌, 2009 年 9 月
16. 臼井丈一, 樋渡昭, 鈴木創, 甲斐平康, 萩原正大, 森戸直記, 斎藤知栄, 楊景堯, 鶴岡秀一, 山縣邦弘. 欧州リウマチ協会推奨アルゴリズムを用いた ANCA 関連腎炎の再診断. 第 52 回日本腎臓学会学術総会, 横浜, 2009 年 6 月
17. 樋渡昭, 萩原正大, 坂井健太郎, 田島麗子, 鈴木創, 甲斐平康, 臼井丈一, 森戸直記, 斎藤知栄, 楊景堯, 鶴岡秀一, 山縣邦弘. MPO-ANCA 関連血管炎に対して大量 γ グロブリン療法を施行した 7 例. 第 52 回日本腎臓学会学術総会, 横浜, 2009 年 6 月
18. 鈴木創, 萩原正大, 田島麗子, 坂井健太郎, 野口和之, 樋渡昭, 甲斐平康, 臼井丈一, 森戸直記, 斎藤知栄, 楊景堯, 山縣邦弘. MPO-ANCA 関連血管炎におけるアフェレシス療法の有効性の検討. 第 54 回日本透析医学会学術集会・総会, 横浜, 2009 年 6 月
19. 林幹雄, 永井恵, 海老原至, 臼井丈一, 山縣邦弘. ステロイド治療が奏効した混合型クリオグロブリン血症による急速進行性糸球体腎炎の 1 例. 第 562 回日本内科学会関東地方会, 東京, 2009 年 5 月
20. 臼井丈一, 樋渡昭, 鈴木創, 甲斐平康, 萩原正大, 森戸直記, 斎藤知栄, 楊景堯, 鶴岡秀一, 山縣邦弘. MPO-ANCA 関連腎炎の臨床学的予後規定因子の検討. 第 106 回日本内科学会総会, 東京, 2009 年 4 月

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

表1

| No | ANCAサブクラス | age | sex | 治療開始時合併症 | 肺病変 | 発症時 | | | 初期治療 | |
|----|-----------|-----|-----|--------------|-------|-------------|-------------|---------------|--|---------------------------|
| | | | | | | ANCA (EU/L) | CRP (mg/dl) | s-Cre (mg/dl) | steroid | 免疫抑制薬 |
| 1 | MPO | 72 | M | | 間質性肺炎 | 508 | 18.4 | 2.2 | mPSL 1000 mg x 3day → PSL 60 mg/day | ステロイド漸減時 CPA 50 mg/day |
| 2 | MPO | 75 | M | | 結節影 | 970 | 18.3 | 2.2 | mPSL 500 mg x 3day → PSL 30 mg/day | ステロイド漸減時 CPA 50 mg/day |
| 3 | MPO | 65 | F | | 肺出血 | 779 | 4.5 | 2.5 | mPSL 1000 mg x 3day → PSL 30 mg/day | - |
| 4 | MPO | 72 | F | ESRD、上部消化管出血 | (-) | 230 | 23.4 | 4.7 | PSL 40 mg/day | - |
| 5 | MPO | 75 | F | 上部消化管出血 | (-) | 33 | 10.1 | 0.52 | PSL 30mg/day | - |
| 6 | MPO | 71 | M | 糖尿病 | 間質性肺炎 | 23 | 0.6 | 5.4 | PSL 15mg/day stopped increased blood glucose levels | CPA 25 mg/day |
| 7 | MPO | 76 | M | | 肺炎 | 498 | 15.6 | 5.0 | PSL 40 mg/day | - |
| 8 | MPO | 72 | M | 糖尿病 | 間質性肺炎 | 146 | 13.1 | 4.4 | mPSL 1000 mg x 3day → PSL 60 mg/day | - |
| 9 | PR3 | 24 | F | SLE | なし | 142 | 3.34 | 1.59 | mPSL 1000 mg x 3day 2cours→ PSL 60 mg/day | CPA 500mg×1day |

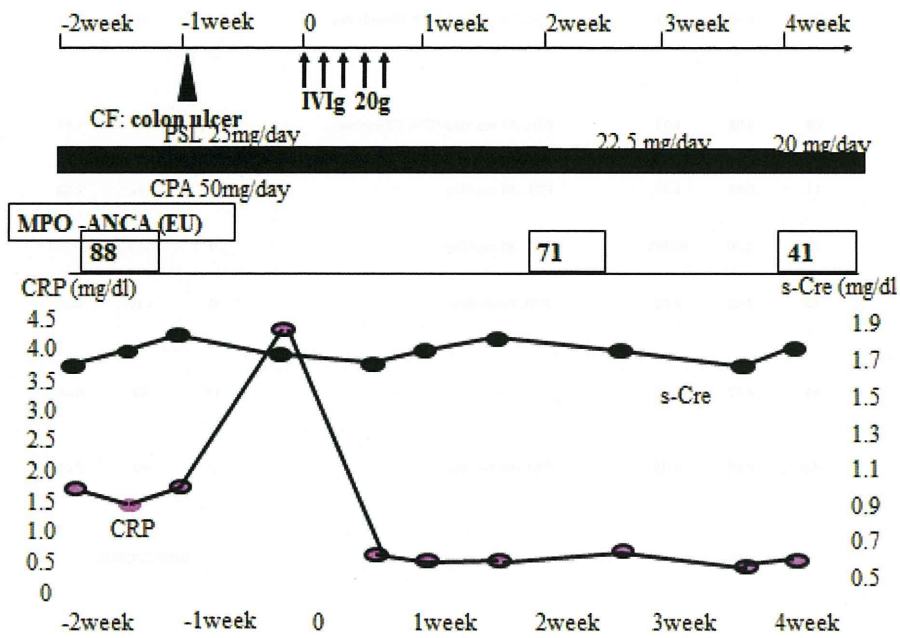
表2

| No | age | 初期治療からIVIg開始までの期間 | IVIg施行理由 |
|----|-----|-------------------|--------------------------------------|
| 1 | 72 | 30M | 再燃:間質性肺炎増悪、ANCA・CRP上昇 |
| 2 | 75 | 3M | 再燃:下部消化管出血、CRP上昇 |
| 3 | 65 | 2M | 再燃:腸炎、浮腫増悪、微熱、CRP上昇 |
| 4 | 72 | 2M | 再燃:上部消化管出血 |
| 5 | 75 | 0.7M | 心筋炎、心不全、腎機能低下 |
| 6 | 71 | 1M | 血糖コントロール不良のためステロイド継続が困難 |
| 7 | 76 | 0.4M | 高齢、肺炎が先行 |
| 8 | 72 | 9M | 再燃(血痰、胸部陰影)を疑いステロイド薬を大量に使用も、多臓器不全となる |
| 9 | 24 | 3M | 再燃:ANCA上昇、痙攣 |

表3

| No | age | sex | IVIg治療開始時 | | | 併用薬 | | CRP陰性 化までの 期間 | IVIg施行1か月後 | |
|----|-----|-----|----------------|----------------|------------------|------------------------------|-------|---------------------|----------------|------------------|
| | | | ANCA (EU/L) | CRP (mg/dl) | s-Cre (mg/dl) | steroid | 免疫抑制薬 | | ANCA (EU/L) | s-Cre (mg/dl) |
| 1 | 72 | M | 93 | 6.40 | 1.21 | PSL 7.5 mg/day CPA 50 mg/day | | 47 | 41 | 1.01 |
| 2 | 75 | M | 88 | 4.28 | 1.87 | PSL 25 mg/day CPA 50 mg/day | | 5 | 41 | 1.81 |
| 3 | 65 | F | 11 | 0.62 | 1.31 | PSL 30 mg/day | - | 10 | <10 | 1.20 |
| 4 | 72 | F | 15 | 2.76 | ESRD | PSL 30 mg/day | - | 9 | <10 | ESRD |
| 5 | 75 | F | 18 | 9.48 | 2.16 | PSL30mg/day | - | 6 | <10 | 0.85 |
| 6 | 71 | M | 38 | 4.37 | 5.27 | - | - | 17 | 47 | 6.48 |
| 7 | 76 | M | 455 | 0.88 | 4.35 | PSL 40 mg/day | - | 7 | 69 | 2.36 |
| 8 | 72 | M | <10 | 1.93 | 4.4 | PSL20mg/day | - | MOFにて死亡 | | |

図1



血管炎の病態・検査所見に対する免疫グロブリン製剤の有用性の検討

| | | | |
|-------|------|--------|-----|
| 研究分担者 | 湯村和子 | 自治医科大学 | 教授 |
| 研究協力者 | 濱野慶朋 | 自治医科大学 | 准教授 |

研究要旨：今後、広く血管炎に対して、免疫グロブリン静注療法が治療法の 1 つとして汎用されるためには、免疫グロブリン製剤の薬理効果で血管炎のどのような病態の改善をもたらすか、検討していかなければならない。基礎的には、抗炎症作用は、サイトカインの産生調整や免疫担当細胞による抑制機能の増強などが考えられ、さらに、抗原抗体反応に基づく中和作用、副腎皮質ステロイド感受性亢進、さらには血流な改善などが考えられている。このような、検討によって、人工免疫グロブリン製剤の実用化での、使用されるべき血管炎の病態などを絞り込まなければならない。

A. 研究目的

血管炎の早期発見は、血管炎の不可逆的障害回避のためには、重要であることを平成 20 年度報告による「血管炎の早期発見の試み」で示した。本邦に多い顕微鏡的多発血管炎は、急速進行性腎炎を伴う頻度が高いが、無症状のことも多く、一方 CRP 上昇があり、発熱などがあれば感染症を間違われたり、貧血・食欲不振・体重低下などであれば悪性腫瘍などを疑い診断に至るまでに時間がかかることが多い。そのような場合は、腎障害はすでに進行し加療しても臓器の障害は不可逆性となってしまう。早期発見のためには、プライマリ・ケア医が、図 1 で示すような多彩な病態の血管炎の存在を疑わなければならない。そのためには、フォーラムなどを開催し、啓発のための活動を地道に行わなければならない。早期に発見できれば、早期の治療により強力な免疫抑制治療を行わなくても、

immunomodulatory therapy の川崎病で実施されているような免疫グロブリン治療で、改善できる病態や検査異常はあると考える。

B. 研究方法

平成 21 年度報告による「MPO-ANCA 関連血管炎に対する低容量免疫グロブリン静注療法」、平成 22 年度報告による「Churg-Strauss 症候群における免疫グロブリン大量静注療法の評価」の症例から、血管炎の病態で免疫グロブリン投与により、改善しうる病態などがあるかを抽出する。

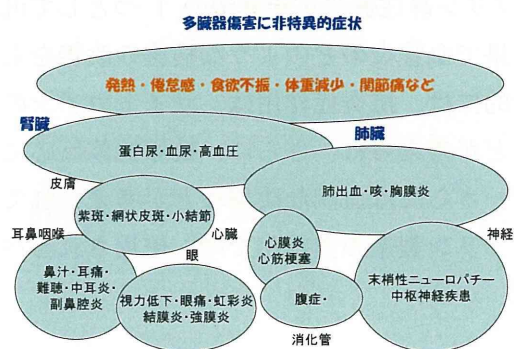
C. 研究結果

低容量の感染症に対するヒト免疫グロブリンの使用でも、非特異的炎症反応の CRP の減少や MPO-ANCA の低下なども、副腎皮質ステロイドを増量することなく、可能な症例もあった。食欲などの増加も認められていた。大量免疫グロブリンの投与した

Churg-Strauss 症候群では、多発性単神経炎による末梢神経障害に対して、免疫グロブリン大量投与し、改善を認めた。また、同一症例で再燃と思われる検査異常の好酸球の増多やCRPの上昇に関して副腎皮質ステロイド増量なく、大量免疫グロブリン投与で改善していた。

かなければ、人工ヒト免疫グロブリン製剤の精製が可能になっても、使用して加療を行うことはできない。血管炎のどのような病態、腎障害を認める症例ではどのような時期に、使用することが、適切であるか、少数例の血管炎症例であっても検討しなければならない。

血管炎症候群の臨床症候:



D. 考案

腎障害は、早期に発見し治療することが、重要である。急速進行性糸球体腎炎を呈することが多い血管炎、特に本邦で多い顕微鏡的多発血管炎 (MPA) においては、このような腎障害が初発から認められる。初期の腎障害の対応が腎機能改善、保持には重要である。このためにも、急速進行性腎炎を中心とする多彩な病態の把握が、不可逆的な障害回避のためにも重要であり、血管炎の多彩な病態に対する免疫グロブリン治療の有用性を確認した。

E. 結論

従来のヒト免疫グロブリンの治療効果は、低ガンマグロブリン血症や重症感染症で使用される機会が多い。今後、川崎病による血管炎の治療効果のみならず、種々の血管炎に対し、IVIg 療法の有用性を確立してい

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. 湯村和子. 免疫抑制薬. 腎と透析 2010 増刊号: 296-301, 2011
2. 湯村和子, 濱野慶朋. 膠原病・血管炎. 臨床透析 27 (4) : 83-88, 2011
3. 湯村和子, 濱野慶朋. 血管炎の早期発見の試み. 厚生労働省創薬基盤推進研究事業「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むけた評価系の確立」平成 22 年度総括・分担報告書: 74-75, 2011
4. 湯村和子. 全身性エリテマトーデス (腎障害をきたす全身性疾患—最近の進歩). 日本内科学会雑誌 100 (5) : 1227-1236, 2011
5. 湯村和子. 高齢者の腎臓病の病態と対応. 臨床と研究 88 (5) : 120-123, 2011
6. Taneda S, Honda K, Uchida K, Nitta K, Yumura W, Oda H, Nagata M. Histological heterogeneity of glomerular segmental lesions in focal segmental glomerulosclerosis. Int Urol Nephrol in press, 2011
7. 湯村和子. 二次性膜性腎症・膜性ループス腎炎をめぐる話題. 日本腎臓学会誌 53 (5) : 703-707, 2011
8. Yoshizawa H, Akimoto T, Nishino K, Inoue M, Ito C, Takeda S, Kotoda A, Tamba K, Yumura W, Muto S, Ueda Y, Kusano E. Nephrotic syndrome and renal failure in a patient with metastatic breast cancer. Clin Exp

- Nephrol 15 : 567-571, 2011
9. Hanawa S, Akimoto T, Uehara E, Inoue M, Imai T, Kotoda A, Yoshizawa H, Matsuyama T, Ueda M, Saito O, Hamano Y, Yumura W, Ozawa K, Muto S, Kusano E. Renal failure caused by plasma cell infiltration in multiple myeroma. Clin Exp Nephrol 15 : 586-590, 2011
 10. Imai T, Yumura W, Takemoto F, Kotoda A, Imai R, Inoue M, Hironaka M, Muto S, Kusano E. A case of IgG4-related tubulointerstitial with left hydronephrosis after a remission of urinary tract tuberculosis. Rheumatol Int in press, 2011
 11. Ozaki S, Atsumi T, Hayashi T, Ishizu A, Kobayashi S, Kumagai S, Kurihara Y, S. Kurokawa M, Makino H, Nagafuchi H, Nakabayashi K, Nishimoto N, Suka M, Tomino Y, Yamada H, Yamagata K, Yoshida M, Yumura W. Severity-based treatment for Japanese patients with MPO-ANCA-associated vasculitis: the JMAAV study. Severity-based treatment for Japanese patients with MPO-ANCA-associated vasculitis: the JMAAV study. Mod Rheumatol in press, 2011
 12. 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
 13. 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
 14. Akao M, Uchida K, Kikuchi K, Yumura W, Nitta K. Short-Term Effects of Apheresis on Renal function and Proteinuria in the Treatment of Rapidly Progressive Glomerulonephritis. J TWMU 79 : 9-17, 2009
 15. 湯村和子, 伊藤千春. ANCA 関連血管炎の活動性と臓器傷害の評価. 脈管学会誌 49 : 63-74, 2009
 16. 湯村和子. 臨床医学の展望 2009 腎臓病学 ループス腎炎. 日本医事新報 4430 : 69-71, 2009
 17. 武田真一, 湯村和子. 腎炎、腎症の免疫抑制療法 ミゾリビン (プレディニン) . 腎と透析 66 (6) : 941-945, 2009
 18. 加藤真紀, 中澤英子, 秋元 哲, 井上 真, 金敷絵里子, 目黒大志, 戸澤亮子, 武藤重明, 湯村和子, 草野英二. 両側水腎症を伴ったループス腎炎、ループス腸炎の1例. 日本腎臓学会誌 51 (5) : 569-575, 2009
 19. Tsuruta Y, Uchida K, Itabashi M, Yumura W, Nitta K. Antiphospholipid antibodies and renal outcomes in patients with lupus nephritis . Intern Med 48 (21) : 1875-1880, 2009
2. 学会発表
- 国内会議
1. 湯村和子 高齢者の腎障害－CKD の概念と高血圧の関わり－. 筑紫地区ミニ学術講演会 2009.9.7, 福岡
 2. 湯村和子 ループス腎炎の病態と治療. プレディニンフォーラム 2009.9.18, 旭川
 3. 湯村和子 ANCA 関連血管炎病態での腎炎の位置づけととらえ方. 第10回東京腎炎・ネフローゼ研究会 2009.7.25, 東京
 4. 湯村和子 ANCA 関連/血管炎 (overview). 第54回日本透析医学会総会 2009.6.5, 横浜
 5. 湯村和子 全身性エリテマトーデスの腎障害の病態と治療. 第7回筑豊膠原病研究会 2009.6.30, 北九州市
 6. 湯村和子 全身性エリテマトーデスによる腎障害の病態と治療. 第6回筑豊膠原病研究会 2009.6.30, 飯塚
 7. 湯村和子 ループス腎炎の病態と治療. 第34回広島膠原病症例検討会 2009.6.18, 広島
 8. 湯村和子 高齢者の腎障害. 至誠会栃木支部総会 2009.6.14, 宇都宮
 9. 湯村和子 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. 「人工ガンマグロブリンの製剤化への安全性と臨床試験に向けた評価系の確立」平成21年度第一回班