

- 会議 2009.5.15, 千葉 プログラム集
10. 湯村和子 高齢者の腎障害－CKD の概念と高血圧の関わり－. 加茂医師会学術講演会 2009.4.17, 下田
 11. 湯村和子 高齢者の腎障害－CKD の概念と高血圧との関わり－. 辰野地区学術講演会 2009.3.10, 上伊那
 12. 湯村和子 ネフローゼと免疫抑制剤. 横浜ネフローゼ研究会 2009.2.6, 横浜
 13. 湯村和子 CKD と高血圧の関わり. 日立地区 CKD 病診連携勉強会 2009.2.29, 日立
 14. 湯村和子 MPO－ANCA陽性血管炎での治療法の方角性の提案. 国際炎症治療フォーラム「血管炎治療のための人工ポリクローナルグロブリン製剤の開発と安全性確保に関する研究」第2回班会議 2009.1.10, 東京 プログラム集, 2009
 15. 湯村和子 ループス腎炎治療の方角性 Miyagi Lupus Nephritis Forum 2010.9.30 仙台市
 16. 湯村和子 腎疾患における最近のミゾリビンの活用法と使い方. 第40回日本腎臓学会東部学術大会ランチョンセミナー12 2010.9.25, 宇都宮
 17. 湯村和子 IgG4 関連疾患と腎臓・血管の広がり. 第14回腎間質障害研究会 2010.9.11, 東京
 18. 湯村和子 高齢者の腎臓病の病態と対応. 豊前築上医師会学術講演会 2010.8.6, 豊前市
 19. 湯村和子 ループス腎炎治療の基本. 第20回九州・山口ループス腎炎治療研究会 2010.8.21, 福岡
 20. 湯村和子 ループス腎炎治療の最近の話題. 第9回小児腎臓薬物動態研究会 2010.7.31, 名古屋
 21. 湯村和子 保存期腎不全の病態と治療. 岩国市医師会学術講演会 2010.6.4, 岩国市
 22. 湯村和子 CKD の概念と高血圧との関わり. CKD 治療を考える会 2010.6.24, 宇都宮
 23. 湯村和子 保存期腎不全の病態と治療. 対馬地区医師会学術講演会 2010.3.6, 対馬市
 24. 湯村和子 腎疾患におけるミゾリビンの使い方. 山形ミゾリビンフォーラム 2010.3.24, 山形市
 25. 湯村和子 保存期腎不全の病態と治療-高血圧と腎性貧血と高K血症を中心に-. 小山地区医師会学術講演会 2010.2.25, 小山市
 26. 湯村和子 全身性エリテマトーデスを腎臓内科医の立場で考える. 第13回 Skill up Nephrology in Tokai 2010.11.4, 名古屋
 27. 湯村和子 高齢化社会を迎えての CKD (慢性腎臓病) への対応. 日本女医会栃木県支部総会・学術講演会 2010.11.28, 宇都宮
 28. ループス腎炎の病態と治療. 第2回城南小湯村和子 児腎フォーラム 2010.11.18, 渋谷
 29. 湯村和子 NCA 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
 30. 湯村和子 慢性疾患となったループス腎炎の病態と治療. 田中完先生弘前大学教育学部教授就任記念式典 2010.10.16, 弘前
 31. 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: 25, 2010
 32. 湯村和子 血管炎および臨床研究の先端研究者によるトピックス. 「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22年度第二回班会議 2011.1.15, 東京
 33. 湯村和子好腎好日～腎臓をいたわり、長生きをする～. 第114回老年学公開講座 2011.2.9, 東京調布市
 34. 湯村和子臨床医が腎生検所見を自分の目で見る必要性とループス腎炎の最近の動向. 第2回島根腎病理研究会 2011.3.4, 出雲市
 35. 湯村和子保存期腎不全の病態と治療. つくばJOY会講演会 2011.9.16, つくば市
 36. 湯村和子腎疾患におけるミゾリビンの使用方法. 郡山腎疾患フォーラム 2011.10.5, 郡山市
 37. 湯村和子 ANCA 関連血管炎の多彩な病

- 態. 第3回血管炎国際情報普及フォーラム 2011.10.13, 東京新宿区
38. 湯村和子プライマリーケア医が見つめる血管炎-ANCA 関連血管炎の病態と治療- 秋田県腎臓・膠原病フォーラム 2011.11.10, 秋田市
39. 湯村和子ループス腎炎の早期診断・治療の新しい方向. 第51回埼玉腎臓研究会 2011.11.26, さいたま市

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

血管炎の臨床研究および筋炎に対するガンマグロブリン大量療法（IVIG） について

研究分担者 小林 茂人 順天堂越谷病院内科 臨床教授

研究要旨： 2009年に高安動脈炎(TAK)の特徴を臨床研究に基づき報告した。2010年はわが国のウェゲナー肉芽腫症（現在 Granulomatosis with polyangiitis:GPA）の臨床症状に関して報告した。2011年は多発性筋炎(PM)・皮膚筋炎(DM)に対するガンマグロブリン大量療法（IVIG）に関して報告した。いずれも我が国の血管炎の臨床上的特徴とガンマグロブリン大量療法に関して研究し、報告した。

A. 研究目的

日本の血管炎の臨床的な特徴を明らかにし、また、その治療法を理解し、ガンマグロブリン大量療法（IVIG）の意義を明らかにする。

B. 研究方法

これまでの臨床研究や文献検索を行った。高安動脈炎に関しては、1952～1998年に順天堂医院（膠原病内科・循環器内科）にて大動脈造影にて診断された高安動脈炎（TAK）62名の臨床症状を解析した。ウェゲナー肉芽腫症（現在 Granulomatosis with polyangiitis:GPA）に関しては、1992年から2006年まで、順天堂医院にて診断・入院治療を受けた20症例の病歴を解析した。皮膚筋炎/多発性筋炎(PM/DM)に関しては、国内外の文献を検索して考案を行った。

（倫理面への配慮）

入院病歴の検索と過去の文献の検索のため、倫理委員会の承認は必要とせず、個人情報公開はない。

C. 研究結果

高安動脈炎の研究では、22.2%の症例で発症時年齢が50歳以上であった。GPAの研究では、腎症の存在するGPAは、1988年の当研究班で63%(146症例中、初発時:3.5%)、1998年の報告では39%(26例中、初発時14.3%)であった。耳鼻科2施設からの報告では40%(15症例中;2002年、北大)、12%(16症例中;2004年、旭川医大)であった。外国では全経過中に77%(158例中、初発時15%, Hoffman, 1992年)、また77%(70例中, Gross, 2000年)の報告(表)があった。

PM/DMの研究では、IVIGは、1993年 Dalakas MCらによる double-blind, placebo-control trials によって、その有効性が証明され(N Engl J Med 1993: 329: 1993-2000)。平成22年10月に日本で保険適用が承認された。

D. 考案

高安動脈炎と巨細胞動脈炎の大動脈やその分枝に病変を合併する病型(Large-vessel GCA:LV-GCA)は同一の疾患で、発症年齢が異なる可能性が考えられた。

わが国では、いわゆる「限局型(localized・

limited form)」GPA (WG)が多いことが考えられた。

PM/DMに対してIVIGが有効であることが確認された。

E. 結論

高安動脈炎およびGPAにおいて日本に多い特徴が明らかになった。PM/DMに対してIVIGが有効である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Seta N, Kobayashi S, Hashimoto H, Kuwana M. Characterization of autoreactive T-cell clones to myeloperoxidase in patients with microscopic polyangiitis and healthy individuals. Clin Exp Rheumatol. 2009 Sep-Oct;27(5):826-9.
2. Suzuki Y, Takeda Y, Sato D, Kanaguchi Y, Tanaka Y, Kobayashi S, Suzuki K, Hashimoto H, Ozaki S, Horikoshi S, Tomino Y. Clinicoepidemiological manifestations of RPGN and ANCA-associated vasculitides: an 11-year retrospective hospital-based study in Japan. Mod Rheumatol. 2009 Oct 10. [Epub ahead of print]
3. 橋本博史、小林茂人、藤元昭一、他：血管炎の新分類基準、新治療や発症機構研究の世界的動向（前編）。日本医事新報 No.4470:43-51, 2009
4. 橋本博史、小林茂人、藤元昭一、他：血管炎の新分類基準、新治療や発症機構研究の世界的動向（後編）。日本医事新報

No.4472:46-52, 2010

- 5 Basu N, Watts R, Bajema I, Baslund B, Bley T, Boers M, Brogan P, Calabrese L, Cid MC, Cohen-Tervaert JW, Flores-Suarez LF, Fujimoto S, de Groot K, Guillevin L, Hatemi G, Hauser T, Jayne D, Jennette C, Kallenberg CG, Kobayashi S, Little MA, Mahr A, McLaren J, Merkel PA, Ozen S, Puechal X, Rasmussen N, Salama A, Salvarani C, Savage C, Scott DG, Segelmark M, Specks U, Sunderkötter C, Suzuki K, Tesar V, Wiik A, Yazici H, Luqmani R: EULAR points to consider in the development of classification and diagnostic criteria in systemic vasculitis. Ann Rheum Dis 69(10):1744-50, 2010
6. Kobayashi S, Fujimoto S, Takahashi K, Suzuki K: Anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis, large vessel vasculitis and Kawasaki disease in Japan. Kidney Blood Press Res 33:442-455, 2010
7. 橋本博史、小林茂人、藤元昭一、湯村和子、高橋啓：血管炎の新分類基準、新治療や発症機構研究の世界的動向（後編）。日本医事新報 No.4472: 46-52, 2010
8. Suzuki Y, Takeda Y, Sato D, Kanaguchi Y, Tanaka Y, Kobayashi S, Suzuki K, Hashimoto H, Ozaki S, Horikoshi S, Tomino Y. Clinicoepidemiological manifestations of RPGN and ANCA-associated vasculitides: an 11-year retrospective hospital-based study in Japan. Mod Rheumatol. 20:54-62,2010.
9. Kida I, Kobayashi S, Takeuchi K, Tsuda H, Hashimoto H, Takasaki Y. Antineutrophil cytoplasmic antibodies against myeloperoxidase, proteinase 3, elastase, cathepsin G and lactoferrin in Japanese patients with rheumatoid arthritis. Mod

- Rheumatol. 2010 Sep 28. [Epub ahead of print] (In press).
10. Okuzaki D, Fukushima T, Tougan T, Ishi T, Kobayashi S, Yoshizaki K, Akita T, Nojima H. Genopal™ A novel hollow fiber array for focused microarray analysis. DNA Research 2010;17:369-79.
 11. 小林茂人、血管炎の国内動向、血管炎と腎障害、腎と透析 68:33-38,2010.
 12. 小林茂人、アレルギー性肉芽腫性血管炎、日本医事新報、4488:77-78,2010.
 13. 小林茂人 血管炎症候群、循環器薬の使い方—コツと落とし穴—、Heart View 14;250-253: 2010
 13. Kobayashi S, Ichikawa G. Reactive arthritis induced by tonsillitis: a type of 'focal infection'. Adv Otorhinolaryngol. 2011;72:79-82.
 - 14 Kida I, Kobayashi S, Takeuchi K, Tsuda H, Hashimoto H, Takasaki Y. Antineutrophil cytoplasmic antibodies against myeloperoxidase, proteinase 3, elastase, cathepsin G and lactoferrin in Japanese patients with rheumatoid arthritis. Mod Rheumatol. 2011 Feb;21(1):43-50.
 15. Fujimoto S, Watts RA, Kobayashi S, Suzuki K, Jayne DR, Scott DG, Hashimoto H, Nunoi H. Comparison of the epidemiology of anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis between Japan and the U.K. Rheumatology (Oxford). 2011;50:1916-20.
2. 学会発表
国際会議
1. Kobayashi S, Nakabayashi K, Yumura W, et al. Vascular damage index in Japanese patients with microscopic polyangiitis. Proceedings of the 14th International Vasculitis and ANCA Workshop, 6-9, June, 2009. Acta Pathol Microet Immunol Scandinavica, 2009; 117 :Suppl 127; 81.
 2. Kobayashi S, Matsumoto T, Hashimoto H, Takasaki Y. Clinical characteristics of Japanese patients with cutaneous polyarteritis nodosa. Proceedings of the 14th International Vasculitis and ANCA Workshop, 6-9, June, 2009. Acta Pathol Microet Immunol Scandinavica, 2009; 117 :Suppl 127; 82.
 3. Fujimoto S, Uezono S, Hisanaga S, Tokura T, Kobayashi S, Suzuki k. Incidence and clinical phenotype of ANCA-associated renal vasculitis: comparison between Japan and United Kingdom. Proceedings of the 14th International Vasculitis and ANCA Workshop, 6-9, June, 2009. Acta Pathol Microet Immunol Scandinavica, 2009; 117 :Suppl 127; 161.
 4. Suzuki K, Tominaga K, Nagao T, Kobayashi S, et al. Resik epitopes of MPO-ANCA in Japan with MPA in Japan. Proceedings of the 14th International Vasculitis and ANCA Workshop, 6-9, June, 2009. Acta Pathol Microet Immunol Scandinavica, 2009; 117 :Suppl 127; 168.
 5. Ihara-Ito T, Muso E, Kobayashi S, et al. A comparative study of the diagnostic accuracy of ELISA systems for the detection of anti-neutrophil cytoplasm antibodies available in Japan. Acta Pathol Microet Immunol Scandinavica, 2009; 117 :Suppl 127; 173.

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

連、ワークショップ、第 54 回日本リウマチ学会総会・学術集会、546, 4 月 22-25 日、神戸ポートピアホテル、2010.

7. 小林茂人 血管炎の診断—診断の難しさ—、第 40 回日本腎臓学会東部学術大会、栃木県総合文化センター、平成 22 年 9 月 24-25 日

国内会議

1. 藤元昭一、小林茂人、鈴木和男：ANCA 関連血管炎；疫学調査の国際比較と新たな分類に関する国際動向。第 52 回日本腎臓学会総会シンポジウム「ANCA 関連血管炎の基礎と臨床の融合」2009.6（横浜）
2. 小林茂人、藤元昭一、鈴木和男：シンポジウム「わが国の難治性血管炎研究の現状—過去から未来へ—」血管炎の分類に関する世界動向。第 50 回日本脈管学会、2009.10（東京）
3. 小林茂人、藤元昭一、鈴木和男：ANCA 関連血管炎：日本と欧米の比較および EULAR/ACR の新しい血管炎の分類について。第 59 回日本アレルギー学会秋季学術大会 2009 年 10 月（秋田）
4. 小林茂人、藤元昭一、鈴木和男：抗好中球細胞質抗体 (ANCA) 関連血管炎など疫学調査の種類と考え方-欧米と日本の差異：発症率と罹病率：population-based study と hospital-based study- 第 15 回 MPO 研究会、2009 年 11 月（栃木）
5. 小林茂人、藤元昭一、鈴木和男：EULAR/ACR による新しい血管炎の分類基準・診断基準作成について。ワークショップ「血管病理の明日への展望」第 99 回日本病理学会総会 2010.4（東京）
6. 土屋尚之、伊藤郁恵、小林茂人、橋本博史、顕微鏡的血管炎と BLK 領域多型の関

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

抗好中球細胞質抗体（ANCA）関連血管炎の疫学 ～日本・英国間比較～

分担研究者 藤元昭一 宮崎大学医学部附属病院血液浄化療法部 准教授

分担研究者 布井博幸 宮崎大学医学部生殖発達医学講座小児科学 教授

研究要旨：2005年～2009年の5年間の宮崎県におけるANCA関連血管炎（AAV）の発症率や疾患内容について前向き観察を行い、英国 Norfolk の同期間のデータと比較検討した。5年間のAAV患者数は宮崎県86例、Norfolk 50例であり、15歳以上の成人の年間発症率に大差を認めなかった（22.6 vs. 21.8 / 100万人）。男女比に差はなかったが、平均年齢は宮崎県で高かった（69.7 vs. 60.5歳, $P < 0.001$ ）。疾患別の発症率を比べると、宮崎県ではMPA（microscopic polyangiitis）が高く、Norfolk ではGPA（granulomatosis with polyangiitis）が高かった。ANCAは、宮崎県ではMPO陽性84%、Norfolk ではPR3陽性58%であった。今回の前向き比較検討でも、宮崎地区におけるAAVの多くはMPO-ANCA陽性のMPAであり、欧州のAAVとは疾患内訳が異なることが確認された。

A. 研究目的

宮崎県におけるANCA関連血管炎（AAV）の発症率と特徴に関する継続調査結果を解析し、英国 Norfolk の同期間のデータと比較検討して論文化する（AAVの疫学に関する国際比較）。

顕微鏡的多発血管炎（MPA）、肉芽腫性多発血管炎（GPA）、Churg-Strauss 症候群（CSS）とは、抗好中球細胞質抗体（ANCA）と関連する主要な全身性脈管炎の症候群である。これらの症候群は、まとめて、AAVとして分類される。日本での罹患率（prevalence）は、100万人当たりGPA 2.0名、MPA 15.0名、CSS 0.8名と報告されている。一方、欧米では発症率（incidence）が報告されており、年間100万人当たり20名の全身性血管炎患者が発生し、その内訳は5-10名のGPA患者、6-8名のMPAとなっている¹⁾。また、PR-3陽性のMPAの血管

炎は欧州で多く（38.3%）、続いて米国（27%）、日本（2.5%）と報告されている。しかし、我が国ではこれまで、欧米と比較できる患者発生率に関するデータがない状態であった。我々は、2000-2004年の5年間のANCA関連腎血管炎（PRV, primary renal vasculitis）の発生頻度を後方視的に明らかにした²⁾。今回はAAVについて、前回調査後の2005年1月から2009年12月までの前方視的調査を行い、英国に発症率や特徴と比較することにより、① AAVの発生頻度はほぼ欧米と同等、② GPAは日本ではまれ、③ MPO-/PR3-ANCA比は欧米に比べて明らかに日本で高いことを確認したので報告する。

B. 研究方法

AAVの調査対象はEuropean Systemic Vasculitis Study Group (EUVAS)の診断基準に従った。症例は、腎臓病あるいは膠原病の専門病

棟・外来を持つ宮崎県下の全ての病院で前向きに調査を行った。情報収集内容は年齢、性、疾患名、ANCA内容、臓器障害の有無に限定した。なお、人口統計は県庁ウェブサイトから、情報を得た。

一方、英国Norfolk地区では以前より前向き調査が継続されており、同じ診断基準、同じ期間の症例登録を行い (Richard Watts ら)、比較の資料とした。

今回の調査でも倫理面では患者名が特定できないよう配慮した。

C. 研究結果

宮崎県においてAAVとして登録された数は2005年、2006年、2007年、2008年、2009年にそれぞれ14例、21例、18例、19例、14例で、男女比は42:44であった。平均年齢は70.4±10.9歳、今回の3年間の調査では69.7±11.0歳であり、発症のピークは70～74歳であった。5年間のAAV発症頻度は、成人人口100万人当り22.6 (95% C.I 19.1-26.2) 名、老人人口100万人当たり57.0 (95% C.I 53.4-60.6) 名であった。また、各疾患別の成人人口100万人当りの発症頻度は、MPA 18.2 (95% CI 14.3-22.0)、GPA 2.1 (95% CI 0.6-3.7)、CSS 2.4 (95% CI 0.3-4.4)と計算された。

(図1, 2)

AAVの内訳ではMPA 69例、GPA 8例、CSS 9例であり、ANCAはMPO陽性72例(84%)、PR3陽性 6例(7%)であった。GPA症例は、5症例のみがPR3陽性で、残り3症例はMPO陽性であった。CSSの9症例中は7症例でMPO-ANCA陽性であった。(図3)

臓器障害では、MPAでは腎臓に93%の症例でみられたのに対し、GPAでは38%、CSSでは11%のみであった。(表1)

同時期に英国Norfolkで行われた前向き調査 (主任研究者 Richard Watts) と比較検討した

結果を以下に図示する。

図1 Annual number of the patients with PSV

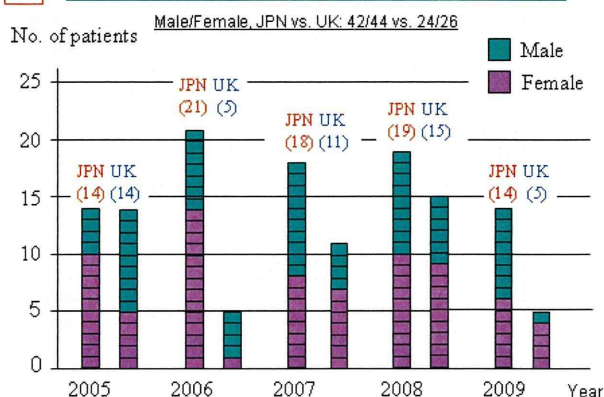


図2 Annual incidence of PSV during 2005-2009

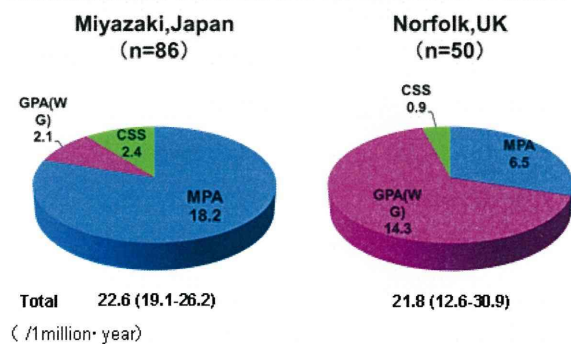


図3 ANCA status of PSV during 2005-2009

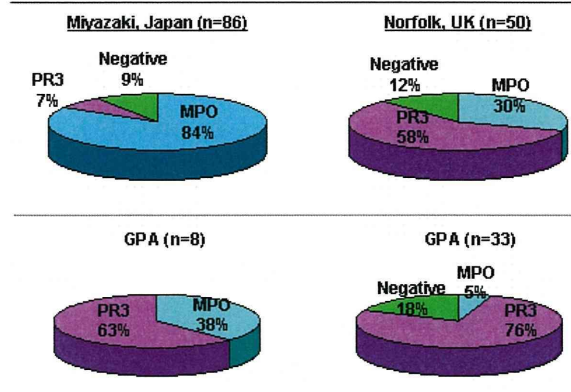


表1 Organ involvements of AAV

	Miyazaki, Japan	Norfolk, UK	p value
numbers of total AAV	86	50	
ENT	13 (15%)	32 (64%)	< 0.001
respiratory	37 (43%)	39 (78%)	< 0.001
nervous + GI	19 (22%)	16 (32%)	0.934
renal	69 (80%)	45 (90%)	0.155
numbers of MPA	69	15	
ENT	5 (7%)	3 (20%)	0.148
respiratory	25 (36%)	9 (60%)	0.145
renal	64 (93%)	15 (100%)	0.580
numbers of WG	8	33	
ENT	8 (100%)	28 (85%)	0.576
respiratory	3 (38%)	28 (85%)	< 0.05
renal	3 (38%)	30 (90%)	< 0.01

D. 考察

我々はすでに後向き研究として、2000-2004年の5年間のANCA関連腎血管炎（PRV, primary renal vasculitis）の発生頻度を明らかにし、同時期の英国 Norfolk 地区との比較検討を報告した³⁾。今回は腎症を合併していないものも含む、AAV を前方視的に調査し、二国間の比較検討を行なった。

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

今回の5年間の調査では、宮崎地区でのAAVの発症頻度は年間成人人口100万人当たり22.6名であった。この数値は、英国 Norfolk の21.8名とほぼ同率の発症頻度であった。しかし、宮崎地区ではAAVの多くはMPO-ANCA陽性MPA患者であるのに対し、英国ではPR3-ANCA陽性のGPA患者が多かった。なお、宮崎地区におけるGPAの症例数は少なかったが、英国と比べると、我が国のGPA症例は腎症を伴わない軽症例が多く、PR3-ANCA陽性

の頻度も低い可能性が考えられた。しかし全体としてみると、この10年間の調査からAAV患者全体の腎症合併頻度は大差ないと考えられた。（表2）

なお、検査法については本研究班で欧米との比較研究を行い、感度や操作上に違いが無いことを確認している⁴⁾。

表2 Comparison of ANCA-vasculitis with or without renal involvement between Miyazaki, Japan and Norfolk, UK

Renal involvement	Miyazaki PSV		Norfolk PSV	
	(+)	(-)	(+)	(-)
2000年	9		75%	
2001年	9			
2002年	9	ND	27	9
2003年	16			
2004年	13			
2005年	12	80%	2	90%
2006年	17	4		
2007年	12	6	45	5
2008年	16	3		
2009年	12	2		
Population	759,000		445,000	

① renal units, ② rheumatology units, ③ Otolaryngology Units

今回の調査は、同じ診断基準で、同時期に行われた前向き調査結果を国際比較した点で、意義がある。その結果、今まで予想されていた国際間の疾患頻度や内容の違いが確認されたことは、わが国特有の治療法などの検討が今後必要であることを裏付けるかもしれない。

参考文献

- 1) Watts R, et al: Development and validation of a consensus methodology for the classification of the ANCA-associated vasculitides and polyarteritis nodosa for epidemiological studies. Ann Rheum Dis 2007;66:222-7.
- 2) Fujimoto S, et al: Incidence of ANCA-associated primary renal vasculitis in the Miyazaki Prefecture: The first population-based, retrospective, epidemiologic study in Japan. Clin J Am Soc Nephrol 2006; 1:1016-1022.
- 3) Watts RA, et al: Renal vasculitis in Japan and the UK-are there differences in epidemiology and clinical

phenotype? *Nephrology Dial Transplant* 2008; 23:3928-3931.

- 4) Ito-Ihara T, et al: A comparative study of the diagnostic accuracy of ELISA for the detection of anti-neutrophil cytoplasmic antibodies available in Japan and Europe. *Clin Exp Rheum* 2008; 26:1027-1033.

E. 研究発表

1. 論文発表

1) Fujimoto S, Watts RA, Kobayashi S, Suzuki K, Jayne DRW, Scott GDI, Hashimoto H, Nuno H: Comparison of the epidemiology of anti-neutrophil cytoplasmic antibody (ANCA) associated vasculitis between Japan and the UK. *Rheumatology (Oxford)* 50:1916-1920, 2011

2) 小林茂人、藤元昭一、鈴木和男：血管炎の分類に関する世界的動向。脈管学 51:73-77, 2011.

3) 小林茂人、藤元昭一、鈴木和男：ANCA 関連血管炎 - 欧州リウマチ学会/アメリカリウマチ学会による新しい血管炎の分類・診断基準の作成 - 病理と臨床 29:245-248, 2011.

4) Basu N, Watts R, Bajema I, Baslund B, Bley T, Boers M, Brogan P, Calabrese L, Cid MC, Cohen-Tervaert JW, Flores-Suarez LF, Fujimoto S, et al: EULAR points to consider in the development of classification and diagnostic criteria in systemic vasculitis. *Ann Rheum Dis* 69(10):1744-50, 2010

2) Kobayashi S, Fujimoto S, Takahashi K, Suzuki K: Anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis, large vessel vasculitis and Kawasaki disease in Japan. *Kidney Blood Press Res* 33:442-455, 2010

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

2. 学会発表

1) Iwakiri T, Fujimoto S, Matsuura Y, Yamashita A, Asada Y: Validation of newly-proposed histopathological classification on renal outcome in Japanese patients with anti-neutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-associated glomerulonephritis. World Congress of Nephrology 2011.4 (Vancouver, Canada)

2) Uezono S, Kodama K, Iekeda N, Yamashita Y, Fujimoto S, Iwakiri T: Efficacy of maintenance therapy combined with mizoribin (MZR) and prednisolone (PSL) for ANCA-associated renal vasculitis (AARV). World Congress of Nephrology 2011.4 (Vancouver, Canada)

3) Fujimoto S, Watts RA, Kobayashi S, Suzuki K, Jayne DRW: Comparison of the epidemiology of anti-neutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-associated vasculitis between Japan and UK. 15th ANCA Workshop 2011.5 (Chapel Hill, NC, USA)

4) 藤元昭一、小林茂人、平橋淳一、鈴木和男：原発性全身性血管炎の新分類・診断基準作成のための多施設国際共同研究。ガンマグロブリンの人工化とその応答機構の解析による安全性評価[成果発表会] 2011.1（東京）

5) 小林茂人、藤元昭一、鈴木和男：EULAR/ACRによる新しい血管炎の分類基準・診断基準作成について。ワークショップ「血管病理の明日への展望」第99回日本病理学会総会 2010.4（東京）

6) 藤元昭一：新分類の概要と問題点。「プライマリーケア医が血管円を見つける」第3回血管炎の国際情報フォーラム。2010.10（広島）

7) Incidence and clinical phenotype of ANCA-associated renal vasculitis: comparison between Japan and the UK. World Congress of Nephrology 2009.5 (Milan, Italy)

8) 藤元昭一、小林茂人、鈴木和男：シンポジウム ANCA 関連血管炎の基礎と臨床の融合「ANCA

関連血管炎：疫学調査の国際比較と新たな分類に関する国際動向」第 53 回日本腎臓学会総会 2009.6 (横浜)

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

F. 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

厚生労働科学研究費補助金（創薬基盤推進研究事業：政策創薬総合研究）

分担研究年度終了報告書

ANCA 関連血管炎の臨床と大量 γ グロブリン療法に関する研究

研究分担者 有村義宏 杏林大学第一内科 教授

研究協力者 吉原 堅 杏林大学第一内科 講師
松田 朝子 杏林大学第一内科 医員
駒形 嘉紀 杏林大学第一内科 准教授
要 伸也 杏林大学第一内科 准教授
山田 明 杏林大学第一内科 教授

研究要旨：

過去3年間に ANCA 関連血管炎 (AAV) の臨床像、および ANCA 関連血管炎のひとつである Churg-Strauss 症候群 (CSS) に対する大量 γ グロブリン (IVIG) 療法について検討を行った。初年度は、CSS における MPO-ANCA 陽性群と陰性群での臨床像の相違につき比較検討し、MPO-ANCA 陽性 CSS は、男性に多く、腎症の合併頻度が高く、重篤な症例がみられ、再燃率も高率である事を明らかにした。2年度は、CSS の寛解時期に持続する末梢神経障害に対する IVIG 療法の有効性・安全性の検討を行い、IVIG 療法は CSS の寛解期で長期経過した末梢神経障害に対しても有用で、安全性の高い治療法であることを示した。3年度は、ANCA 関連血管炎 (AAV) 158 例の臨床検討を行い、AAV では高齢発症の MPO-ANCA 陽性 MPA が大多数を占めること、近年生命予後が改善していることが明らかにし得た。

A. 研究目的

ANCA 関連血管炎 (AAV) の臨床像、および ANCA 関連血管炎のひとつである Churg-Strauss 症候群 (CSS) に対する大量 γ グロブリン (IVIG) 療法の有効性、安全性を検討する。

B. 研究方法

対象：杏林大学第一内科（腎臓・リウマチ膠原病内科）で経験した ANCA 関連腎炎。

方法：

1) Churg-Strauss 症候群 (CSS) において MPO-ANCA 陽性 14 例と陰性 18 例の 32 臨床像の相違につき、後ろ向きに比較検討した。

2) 寛解期 Churg-Strauss 症候群 (CSS) の末梢神経障害に対する大量 γ グロブリン (IVIG) 療法の有効性、安全性の検討：寛解時期に末梢神経障害のある CSS 6 症例（男性 0 例、女性 6 例、平均年齢：69.1 歳 \pm 5.15 歳）。罹患期間：3 カ月～8 年（平均 3.6 \pm 3.28 年）を対象とし、静注用 γ グロブリン

400mg/kg体重/日を5日間施行しMMT、VASなどを測定した。

3) ANCA 関連血管炎 158 例の臨床像と予後の推移：対象は 1983 年 1 月から 2010 年 12 月の間に杏林大学第一内科（腎臓・リウマチ膠原病内科）に入院し、初期寛解導入療法を行った AAV158 例。病歴から臨床像を解析し、予後に関しては、MPO-ANCA の保険収載年（1998 年）、急速進行性腎炎（RPGN）の診療指針刊行⁵⁾（2002 年）年の 2 時期を区切りに 3 期に分け検討した（I 期：1983 年～1998 年、II 期；1999 年～2002 年、III 期：2003 年～2010 年）。死亡例は治療開始 1 年以内の死亡、透析導入例は治療開始 1 年以内の透析導入とした。

C. 研究結果

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

MPO-ANCA 陽性 CSS は、男性に多く、

腎症の合併頻度が高く、重篤な症例がみられ、再燃率も高率である事が明らかとなった。

2) ANCA 関連血管炎のひとつである Churg-Strauss 症候群（CSS）に対する大量γグロブリン（IVIG）療法：自覚症状（VAS）は 83%（5 例/6 例）で改善し、感覚神経の改善は 83%（5 例/6 例）に認められた。運動神経障害（MMT スコア）は 67%（4 例/6 例）で改善した。また IVIG 投与時期に生じた副作用は、頭痛が 1 例のみで投与中断例はなかった。結論：IVIG 療法は CSS の寛解期で長期経過した末梢神経障害に対しても有用で、安全性の高い治療法であると思われた。また MPA の末梢神経障害においても、今後 IVIG 治療を検討する必要があると思われた。

3) ANCA 関連血管炎（AAV）158 例の臨床検討：1) AAV はやや女性に多く（男女比 1:1.7）、平均年齢 67.7 歳と高齢であった。

2) AAV の原疾患は、顕微鏡的多発血管炎（MPA）が 80%（127 例）と最も多かった（多発血管炎性肉芽腫症；granulomatosis with polyangiitis:GPA [Wegener 肉芽腫症]）11%:17 例）、Churg-Strauss 症候群（CSS）8%:12 例、分類不能 1%:2 例）。3) ANCA サブタイプでは MPO-ANCA 単独陽性例が 91%（143 例）と大多数であった（PR3-ANCA 単独陽性例 8%:12 例、両者陽性症例 2%:3 例）。また PR3-ANCA 単独陽性例は全例 GPA であった。4) MPO-ANCA 関連血管炎（MPO-AAV）は 83%（119 例）に腎症候を認め、その内 RPGN は 66%（78 例）であった。肺出血は 21%、間質性肺炎は 41%に認められた。6) MPO-AAV の 1 年生存率は I 期 60%、II 期 82%、III 期 91%と有意(p<0.01)

に改善していた。7) RPGN を呈した MPO-AAV に於いても 1 年生存率の改善を認めた (I 期 54%、II 期 69%、III 期 88%) が、透析導入率は I 期 64%、II 期 38%、III 期 40%と依然として高率であった。

7) MPO-AAV の寛解導入治療開始時の血清 Cr 値は徐々に低下傾向にあったが、III 期でも 2.8mg/dl と高度な腎機能低下の段階での治療開始であった (I 期 6.2 mg/dl、II 期 3.2 mg/dl、III 期 2.8 mg/dl)。8) MPO-AAV の透析導入率は低下傾向にあるも III 期でも 40%と依然として高率であった。I 期 64% (n=25)、II 期 38%(n=12)、III 期 40%(n=41)。結論: AAV では高齢発症の MPO-ANCA 陽性 MPA が大多数を占めること、近年生命予後が改善していることが確認された。しかし、MPO-AAV の治療開始時の血清クレアチニン値は依然として高く、一層の予後改善には、より早期の段階で腎症のない時期、あるいは腎症を呈しても RPGN を来す前に発見し治療を開始することが重要と考えられた。

D. 考案

CSS における ANCA の関与に関しては、アレルギー症状、好酸球増多を主体とする病態に、ANCA が産生されやすい状態が発生し血管炎の合併を来す可能性や MPA と同様の壊死性血管炎が合併した可能性などが考えられる。好酸球細胞質に含まれる EPO(eosinophilperoxidase)は MPO と同じ peroxidase family に属し、両者のアミノ酸配列には 50-60%の相同性がある事が示されている。従って、EPO に対して産生された抗 EPO 抗体が、MPO に交叉反応を生じ、MPA と同様の機序で血管炎を惹き起こして

いる可能性も考えられる。しかし、MPA の発症年齢(平均 65.3 歳)と比べると、MPO-ANCA 陽性 CSS は平均 55.1 歳と若く ($p<0.05$)、また急速進行性腎炎の頻度も低い (MPA 73.8% vs. CSS 14.3%, $p<0.001$)。この様に臨床像に相違を認める事から、同じ MPO-ANCA 陽性でも MPO-ANCA 陽性 CSS と MPA では、ANCA の関連する病態に違いのあることも推測される。

また、CSS の末梢神経障害に対する IVIG 療法は、従来報告されていた疾患活動期にある末梢神経障害だけでなく、寛解期であっても高率に運動障害・感覚障害の改善を認めた。CSS に対する IVIG 療法の効果機序は未だ十分に解明されていないが、寛解期の CSS においても有用で、副作用の出現頻度も少なく、安全性の高い治療法であると思われた。

AAV の臨床像の検討に関しては、我が国では MPO-ANCA 陽性 MPA が大多数を占め、その生命予後は著しく改善していることが確認された。その主な要因は、疾患概念の普及、早期発見で以前よりも低い血清 Cr 値で治療が開始されていることが考えられた。しかし、まだ透析導入率、治療開始時の血清クレアチニン値は依然として高く、より早期の発見・治療開始が重要と考えられた。また、高齢者や腎機能障害者においても安全に行える IVIG などの免疫抑制療法の開発が必要と考えられた。

E. 結論

ANCA 関連血管炎は、近年予後改善傾向にあるが、高齢発症であり従来の免疫抑制療法では感染症などの副作用が大きな問題である。IVIG 療法は、AAV に対し有効で副

作用の少ない治療薬として期待される。

F. 健康危険情報：なし

G. 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

厚生労働科学研究費補助金（創薬基盤推進研究事業：政策創薬総合研究）

分担研究年度終了報告書

エイコサペンタエン酸による ANCA 血管炎治療法の開発

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

研究要旨：抗好中球細胞質抗体(ANCA)関連血管炎は急速進行性の多臓器障害を来し生命に危険が及ぶ重症疾患であり、本邦では高齢化に伴い症例数が増加している。現状ではステロイドや免疫抑制薬、血漿交換といった治療が中心となっているが、感染症などの副作用や治療過程での再発により致命的な転帰をとる場合も多く、より安全な治療法の開発が望まれている。さらに、本疾患においては動脈硬化性の心血管疾患に罹患する確率が顕著に高いことが明らかとなり、血管炎の鎮静化だけではなく心血管病変の予防にも治療の標的として目を向けることにより、患者の全身的予後と生活の質（QOL）を改善することが可能と考えられる。

エイコサペンタエン酸（EPA）は魚油の主要な成分であり、心血管イベント発症予防に有効であることはよく知られている。我々はEPAが心血管系のみならず自己免疫疾患の発症を抑制する可能性について検証した。ANCA血管炎の自然発症型モデルマウスに血管炎発症前からEPAを長期経口投与すると、急速進行性腎炎発症が抑制され生命予後が著明に改善されることを見出した。さらにEPAの経口投与はミエロペルオキシターゼ（MPO）-ANCA産生を強力に抑制し、自己免疫制御効果を示唆した。炎症の収束過程における脂質代謝の最近の研究からEPAを前駆体としてアスピリンにより産生が促進される抗炎症性の脂質メディエーターが存在することが分かってきた。EPAとアスピリンの併用療法は、抗炎症効果に加え、抗動脈硬化、抗血栓をはじめ多面的な付加価値をもたらす可能性があり、また免疫制御作用は寛解導入後の再発を予防する可能性がある。ANCA血管炎をはじめとする血管炎症例に対してEPAとアスピリンの併用療法を安全性が高い寛解導入および維持療法として確立するために行ってきた基礎及び臨床的検討結果を報告する。

症例報告

症例 1. 80歳女性

重症大動脈狭窄症(AS)の経過観察中に
ANCA 関連腎炎による急速進行性糸球体腎

炎を合併した。虚血性心疾患への悪影響を
危惧してステロイドや免疫抑制薬の前に
EPA とアスピリンの併用療法
(EPA1800mg/day, Aspirin 100mg/day)から開

始した。驚いたことにステロイドや免疫抑制薬を使用せずに寛解を導入することに成功し、少なくとも1年間は心血管イベントなく寛解が維持された貴重な症例である。

症例 2. 75 歳男性

持続する咳と発熱で間質性肺炎と血尿、急速進行性の腎機能障害を呈した症例。BUN 55.4 mg/dl, Cr 3.1 mg/dl, CRP 18.7 mg/dl, MPO-ANCA 830EU。腎生検による病理所見は間質細胞浸潤を伴う半月体形成性糸球体腎炎。以上から間質性肺炎を認める顕微鏡的多発血管炎と診断。mPSL パルス (1g/day, 3 日間) に IVIG 療法 (5g/day, 5 日間) を併用したが、炎症反応は依然高値であったため血漿交換療法を計 8 回施行。CRP 陰転化後、経口 PSL 25 mg で退院し漸減、経口 PSL 5mg+EPA2700mg+Aspirin200mg/day により寛解を維持することに成功している。本症例は疾患活動性とほぼ並行して炎症性サイトカインである IL-1 β , IL-6, IL-8, G-CSF, GM-CSF, TNF- α , IL-12, M-CSF, MIP-1 β が顕著に上昇し、ステロイドパルス後にはサイトカインの抑制効果は小さかったものが、血漿交換によりほぼベースまで劇的に除去された。また、血漿交換により炎症抑制性サイトカインである IL-10 が増加した。寛解後は炎症性サイトカインのレベルはほぼ 0 となった。

症例 3. 79 歳女性。持続する発熱、炎症反応高値の精査目的で入院となり、WBC14000/ μ l, CRP15.8mg/dl, Cr0.88mg/dl, MPO-ANCA 63EU, 尿潜血(2+)、尿蛋白 0.4g/日より ANCA 関連腎炎を疑われ、腎生検を施行した。糸球体に細胞性半月体、小葉間動脈の壊死性血管炎像を認め、PSL 30mg/日内服を開始した。その後ステロイドパル

ス療法 (mPSL 250mg \times 3 日、以後 PSL 30 mg 内服) を施行し寛解導入療法に成功した。PSL 5mg+EPA 1800mg+Aspirin 100mg で約 3 年間寛解維持されている。

A. 研究目的

抗好中球細胞質抗体(ANCA)関連血管炎は急速進行性の多臓器障害を来す予後不良の自己免疫疾患である。高齢化に伴い心血管疾患をはじめとする合併症を有する症例が増加している。特に欧米と比して本邦での特徴は、70 歳前後の高齢者に多く自己抗体として好中球の myeloperoxidase (MPO)に対する自己抗体 MPO-ANCA が検出される顕微鏡的多発血管炎の頻度が高いことであり、全身性疾患としての生命予後は1年後の生存率約 70%と不良である(難治性血管炎に関する調査研究班)。それにも関わらずステロイドや免疫抑制薬を中心とした欧米での血管炎治療プロトコールがわが国でも採用されている結果、高齢者における免疫抑制による感染症や発癌などの副作用により致命的な転帰をとる場合も多くより安全な治療法の開発が求められている。さらに、近年の報告では、関節リウマチや全身性エリテマトーデスのみならず ANCA 血管炎においても、動脈硬化性心血管疾患に罹患する確率が顕著に高いことが明らかとなり、治療の標的として血管炎の活動性の制御だけではなく心血管病変の予防にも目を向けることにより、全体的予後と生活の質(QOL)の改善をもたらすと考えられる。

EPA はドコサヘキサエン酸(DHA)と共に魚油の主要な成分であり、近年の大規模臨床試験において心筋梗塞や脳梗塞などの心血管イベントの抑制効果などが報告された

(Yokoyama M et al. Lancet 2007)が、自己免疫疾患および炎症性血管病変に対する効果は十分に明らかにされていない。そこで、我々はEPAを用いて炎症性血管病変の発症を抑制する方法を探求することとした。EPAの作用機構については、アラキドン酸と競合することで起炎症性エイコサノイドの産生と作用を抑制することとされてきたが、最近になり分担研究者の有田らによりEPAを前駆体として炎症局所に集積した好中球と血管内皮細胞が直接に相互作用した際におこる細胞間生合成により抗炎症性の代謝物が生成するという報告がなされた(Arita M et al. J Exp Med 2005)。EPAによる、ANCA血管炎の新規治療法は抗炎症作用に加え免疫制御抗動脈硬化、抗血栓の付加価値をもたらす可能性がある。この治療法の臨床への導入のために、その作用メカニズムを解明しより強力かつ安全な治療法の開発を目指すことが本研究の目的である。

B. 研究方法

ANCA血管炎/腎炎の自然発症モデルである spontaneous crescentic glomerulonephritis forming mice/Kinjoh (SCG/Kj マウス)に血管炎発症前(7週令)からEPA(5%混餌)を長期投与し生存率を観察した。コントロールとして魚粉抜き正常餌(魚粉抜き)群とコーンオイル(5%混餌)群を設けた。SCG/Kj マウスを正常餌(魚粉抜き)群とEPA(5%混餌)群の2群に分け、12週令において脾臓、腎臓リンパ節、肺リンパ節を摘出し、FACS解析により免疫細胞の解析を行った。また、12週令における血漿中MPO-ANCA抗体価を測定した。

C. 研究結果

1. EPAの長期経口投与はSCG/Kjマウスの生存を顕著に延長した。コーンオイルは生存曲線を変化させなかった。(図1)
2. EPAはSCG/KjマウスのMPO-ANCA産生を強く抑制したが、コーンオイルは影響を与えなかった。この抑制効果は顕著でありEPAの自己免疫調節作用を強く支持するものである。
3. EPA投与群においては脾臓、腎臓リンパ節、肺リンパ節においてFoxp3陽性制御性T細胞が増加し、自己免疫疾患に關与するB220陽性T細胞およびCD4/CD8ダブルネガティブT細胞が減少した。(図2)

図1

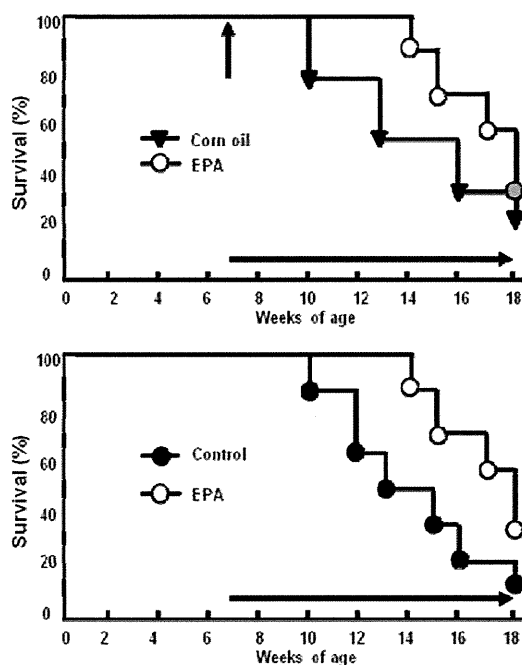


図 2 A

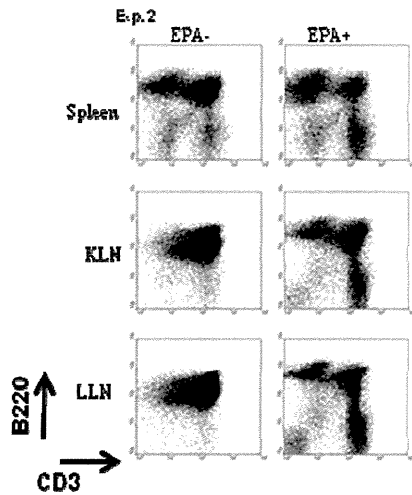


図 2 B

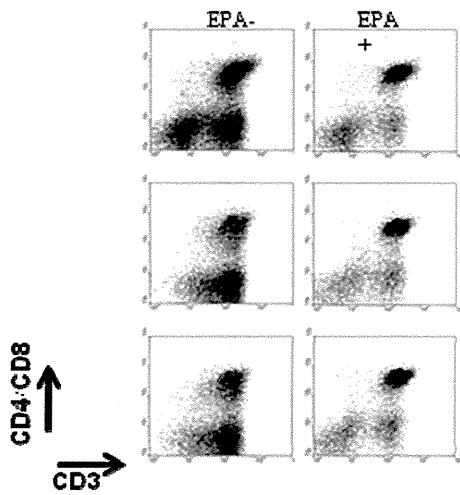
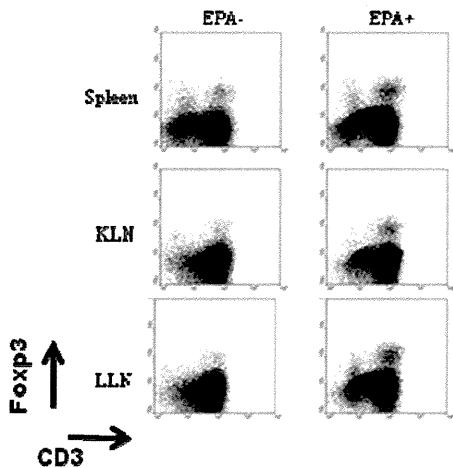


図 2 C



D. 考案

ANCA 血管炎は抗好中球細胞質抗体が好中球を活性化することが病因の一つと考えられており、ANCA の抗体価は臨床的に病勢と必ずしも比例しないものの ANCA 血管炎の大きな要因であるとされる。また T 細胞の持続的活性化が本疾患の重症度と比例し、ANCA を産生する自己免疫機序に T 細胞が深く関わっている可能性が報告されている (Marinaki S et. al 2006 Nephrol Dial Transplant)。また、ANCA 血管炎患者では、制御性 T 細胞の何らかの異常があることが報告されている (Marinaki S et. al 2005 Clin Exp Immunol)。本研究により EPA 投与は従来から報告されてきた抗炎症作用のみならず、自己免疫制御作用により自己抗体である MPO-ANCA 産生を抑制し病勢を制御する可能性が示された。その詳細なメカニズムについては、さらなる検討が必要であり、現在進めている ω 3 脂肪酸由来の脂質性メディエーターの代謝と網羅的解析の結果も待たれるところである。

E. 結論

本研究により、EPA が自己免疫制御作用に基づいた ANCA 血管炎の安全な治療法となりうることが示された。今後の臨床応用のためには、作用メカニズムの解明により治療効果をさらに増強することが必要と考えられる。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

論文発表

1. Tanaka M, Seki G, Ishizawa K, Hirahashi J, Miura K, Sekine T, Someya T, Hataya H, Nagata M, Fujita T. Resolution of Henoch-Schönlein purpura nephritis after acquired IgA deficiency. *Pediatr Nephrol*. 25:2355-2358:2010
2. Hirahashi J, Hishikawa K, Kaname S, Tsuboi N, Wang Y, Simon DI, Stavrakis G, Shimoswa T, Xiao L, Nagahama Y, Suzuki K, Fujita T, Mayadas TN. Mac-1(CD11b/CD18) links inflammation and thrombosis after glomerular injury. *Circulation* 120:1255-1265:2009
3. Marumo T, Hishikawa K, Yoshikawa M, Hirahashi J, Kawachi S, Fujita T. Histone deacetylase modulates the proinflammatory and -fibrotic changes in tubulointerstitial injury. *Am J Physiol Renal Physiol* 298: F133-F141:2010
4. 血管炎の新分類基準、新治療や発症機構研究の世界的動向(前編) *日本医事新報* 4470:43-51:2009
5. 血管炎の新分類基準、新治療や発症機構研究の世界的動向(後編) *日本医事新報* 2272:46-52:2010
6. 大久保光修、平橋淳一 ANCA 関連血管炎の発症機序 Up to Date 炎症と免疫 19(6):45-51:2011
7. 花房規男、平橋淳一 健康診断で発見された IgA 腎症 *Medical Practice* 28(6):1110-1114: 2011

学会発表

国内会議

1. 第 52 回 日本腎臓学会(横浜)シンポジウム 2009 ANCA 関連血管炎と Neutrophil
2. 第 15 回 MPO 研究会 (栃木:自治医大) 2009 ANCA 関連血管炎・腎炎に対する EPA とアスピリンの併用療法
3. 第 53 回日本腎臓学会学術総会 (神戸) 2010 よくわかるシリーズ ANCA 関連血管炎の基礎メカニズム教育口演
4. 城 愛理、平橋 淳一、藤乗 嗣泰、宇於崎 宏、藤田 敏郎. EPA とアスピリンの併用療法により寛解導入し得た ANCA 関連血管炎による急速進行性糸球体腎炎の一例 第 41 回日本腎臓学会 東部学術大会 2011
5. 大久保 光修、平橋 淳一、濱崎 敬文、藤田 敏郎. ANCA 関連血管炎に対しイコサペント酸エチルおよびアスピリンにより寛解を維持した一例 第 41 回日本腎臓学会東部学術大会 2011
6. 田中 基嗣、石橋 由孝、平橋 淳一、佐藤 信彦、片桐 大輔、高良 洋平、関 常司、藤田 敏郎. 高安動脈炎による重症心血管合併症を有する末期腎不全患者に対して腹膜透析が有用であった3例 第 41 回日本腎臓学会東部学術大会 2011
7. 片桐 大輔、平橋 淳一、小林 貴子、福本 誠二、藤田 敏郎. 強皮症の診断後 20 年経過してから腎クリーゼを発症した一例 第 41 回日本腎臓学会東部学術大会 2011