Wegener 肉芽腫症の治療とネフロスカラー・C-ANC による 抗好中球細胞質抗体価の変動

北海道大学医学部耳鼻咽喉科学教室（主任：犬山征夫教授）

間 口 四 郎, 滝 沢 昌 彦, 宮 武 由 甲 子

中 丸 裕 爾, 福 田 諭, 犬 山 征 夫

ANTINEUTROPHIL CYTOPLASMIC ANTIBODY (C-ANCA) LEVELS IN RELATION TO THE TREATMENT OF WEGENER'S GRANULOMATOSIS

SHIROH MAGUCHI, M.D., MASAHICO TAKIZAWA, M.D., YUKIKO MIYATAKE
YUUJI NAKAMARU, M.D., SATOSHI FUKUDA, M.D. and YUKIO INUYAMA, M.D.

Department of Otolaryngology, Hokkaido University School of Medicine, Sapporo

We assessed the clinical significance of cANCA in relation to the diagnosis and follow-up of Wegener's granulomatosis patients using NephroScholor C-ANC, the ELISA kit for the detection of cANCA.

The NephroScholor C-ANC test for cANCA was revealed to be useful for the diagnosis of Wegener's granulomatosis, but slightly less sensitive than the indirect immunofluorescence assay using human neutrophils, which has been in widespread use for the detection of ANCAs.

With NephroScholor C-ANC, the cANCA titer can be estimated conveniently and expressed quantitatively. When conventional immunosuppressive therapy with prednisolone and cyclophosphamide was applied, the patients' symptoms subsided as the cANCA titer decreased, and thus it also seemed useful for the follow-up of Wegener's granulomatosis patients. However, a rising ANCA titer during the course of the disease was not always correlated with the occurrence of a relapse as previously reported. Based on these findings, it is not recommended that treatment be changed immediately because of elevation of the ANCA titer alone, and it never seemed too late to increase immunosuppressive therapy, even after a clinical exacerbation was observed.

Several treatments other than the conventional immunosuppressive therapy have often been applied for our patients, especially in the limited type of this disease, and these treatments, including sulfamethoxazole-trimethoprim alone, low-dose prednisolone alone, and cyclophosphamide alone, have often been useful. We conclude that the choice of therapy must depend on the severity or the condition of the individual patient, and this therapeutic policy should reduce unnecessary side effects of potentially toxic drugs.

Key words: Wegener 肉芽腫症, cANCA, ELISA,
ネフロスカラー・C-ANC, 治療

A98—0974—30131

はじめに

Wegener 肉芽腫症（以下 WG と略す）と抗好中球細胞質抗体（cANCA; cytoplasmic pattern, Anti-

neutrophil cytoplasmic antibody）との関係が最初に報告¹⁾されて以来すでに10年程経過している。世界的には既に本抗体の測定が WG の診断において非常に

重要であることが明らかになっており²⁾、当施設の測定の結果においても他の報告と同様に特異性の高い疾患マーカーであることを確認している³⁾。しかし、従来の間接蛍光抗体法 (IIF; Indirect immunofluorescence assay) による ANCA 測定にはいくつかの問題点があった。IIF においてはまず抗体価が半定量であり微妙な経時変化をとらえることが難しいこと、さらに測定が特定の施設でなければならず、日常臨床での簡便性に欠けていたことが挙げられる。この問題に関しては好中球より cANCA の target antigen である α 顆粒内の proteinase 3 を精製し ELISA (Enzyme-linked immunosorbent assay) あるいは RIA (Radioimmunoassay) による測定が必要と考えられていた。当施設でも ELISA による cANCA の測定を試みていたが、その後ニプロ社より α 顆粒を抗原としたネフロスカラー・C-ANC (ELISA のキット) が市販され 93 年 10 月には保険適用となり両者の問題が一挙に解決されたように思われる。このネフロスカラー・C-ANC に関してはすでに基礎的な評価がなされており^{5,6)}、それを要約すれば、ネフロスカラー・C-ANC は WG に対して特異性は非常に高いが、感度はやや低い、という結果であった。いずれにせよ保険適用ということで今後このキットは従来の IIF に代わり臨床の場で広く利用されていくものと考えられるが、残念ながらまだ実際の症例の診断、治療における臨床的価値に関しては具体的な検討の報告がない。このため得られた抗体価を的確に利用して行くために、現在まで我々の症例においてどのような値をとっていたかを報告しておくことは有用と考えた。今回我々はニプロ社よりこのキットの提供を受け、当科症例の保存血清を用い cANCA 値を測定しその臨床的価値に関して検討を加えたので報告する。また厚生省の特定疾患研究班の提唱する従来の prednisolone と cyclophosphamide による治療法⁷⁾をすべての WG 症例に画一的に施行することには以前より疑問を抱いていたが、併せて考察を加えた。

対象および方法

1. ネフロスカラー・C-ANC 測定の対象

我々の現在の WG の診断基準は、既に報告した論文³⁾で述べたように、1) WG を疑う臨床症状があり、かつ cANCA が陽性であるもの、あるいは 2) WG を疑う臨床症状があり、かつ組織学的確定診断の得られたもの、としている。WG を疑う臨床症状とは具体的には、鼻腔内の肉芽、鼻中隔欠損、鞍鼻などを伴った

難治性の鼻炎、副鼻腔炎、声門下の肉芽、潰瘍あるいは狭窄、肉芽を伴う難治性中耳炎、空洞形成を示す肺陰影、角膜周囲の潰瘍あるいは強膜炎、その他皮膚、腎をはじめとする全身の原因のはっきりしない壊死性肉芽腫、血管炎などのすべてが含まれると考えている。以上の定義を前提として、従来の IIF にて cANCA 陽性が確認された WG 症例の血清を中心として測定の対象としたが、false positive, false negative の有無、割合等を調べるために他の自己免疫疾患の症例にも測定を行った。結果として IIF にて cANCA 陽性の確認されている 19 名の WG 症例を含め 53 名のべ 238 血清に関して測定を行い、さらにコントロールとして健常人 10 名の血清も測定の対象とした。なお我々が cANCA を測定する以前に当科で WG と診断された症例で、治療後症状が安定しかつ cANCA が陰性であるものは除外した。

2. ネフロスカラー・C-ANC の測定方法^{5,6)}

具体的には血清を希釈液で 75 倍希釈し、この希釈検体、標準品 (10, 100, 1000 units) を抗原 (ヒト好中球細胞質 α 顆粒中の proteinase 3 を精製したもの) 結合マイクロプレートの各ウェルに 200 μ l 添加し、25°C 60 分のインキュベーションを行った。反応後未反応液を除去し 3 回洗浄、ついでアルカリフォスターゼ標識抗ヒト IgG を 200 μ l 添加、25°C 60 分インキュベーションを行った。反応後同様に 3 回洗浄した後、基質試液 (p-ニトロフェニル 2 リン酸ナトリウム液) を加えた。60 分室温でインキュベーションした後、405 nm の吸光度を測定した。標準液より標準曲線を描き、求める血清の cANCA 抗体価を決定した。測定は duplicate ないし triplicate で行った。

なお本キットを用いた cANCA の測定は 93 年 10 月保険適用になった。このため当科においても 94 年 6 月以降採取の血清に関しては我々の施設では測定せず SRL 社を通じて測定、結果を得ている。

従来から行われている IIF はすでに報告した方法³⁾により測定を行った。なお IIF に関しては 91 年 2 月より現在までにのべ 505 血清に対して測定を行っている。

結 果

1. WG 診断における IIF とネフロスカラー・C-ANC の比較

IIF にて cANCA 陽性であった 19 名において最初に測定した血清における IIF による cANCA 抗体価とネフロスカラー・C-ANC による抗体価を表にして示

表1 最初に採取した患者血清における間接蛍光抗体法, ネフロスカラー・C-ANC (ELISA) による cANCA 抗体価および治療法

	年齢・性	血清採取日	間接蛍光抗体法による抗体価	ネフロスカラー・C-ANC 抗体価	治 療 法
症例1 A.M.	62 男	91. 2.16	16×	131	conventional な免疫抑制療法→ST 合剤+cyclophosphamide
症例2 T.H.	48 女	91. 3.15	1×	96	不定期少量ステロイド (betamethasone)
症例3 Y.Y.	63 女	91. 4.30	4×	52	少量ステロイド→conventional な免疫抑制療法
症例4 O.T.	55 男	92. 2.19	32×	40	ST 合剤単独
症例5 O.N.	53 男	92. 3. 9	8×	2	cyclophosphamide 単独→少量ステロイド
症例6 K.T.	41 男	92. 4.13	64×	101	conventional な免疫抑制療法
症例7 T.M.	37 女	92. 6.20	64×	256	conventional な免疫抑制療法
症例8 T.H.	37 男	92. 9. 2	128×	468	ST 合剤単独→conventional な免疫抑制療法
症例9 S.I.	56 男	92.12. 4	16×	9	conventional な免疫抑制療法
症例10 H.T.	62 男	93. 1.22	1×	0	conventional な免疫抑制療法
症例11 Y.Y.	47 男	93. 3.24	64×	0	不明
症例12 O.I.	73 女	93. 4.26	128×	142	conventional な免疫抑制療法
症例13 T.T.	49 男	93. 6.20	512×	61	ステロイド (プレドニン 30mg)
症例14 T.S.	48 男	93.11.17	128×	49	conventional な免疫抑制療法
症例15 E.M.	21 女	94. 1. 6	64×	37	少量ステロイド
症例16 S.H.	72 男	94. 1.14	32×	135	cyclophosphamide 単独
症例17 K.H.	29 女	94. 1.28	256×	120	少量ステロイド
症例18 I.K.	32 女	94. 3. 4	32×	83	conventional な免疫抑制療法
症例19 S.T.	76 男	94. 4.21	32×	24	conventional な免疫抑制療法

した(表1), IIFにおいては当施設では1x以上は陽性と判定しており³⁾, ネフロスカラー・C-ANCにおいては10units以上が陽性である^{5,6)}, 測定の結果ネフロスカラー・C-ANCのfalse negativeの割合は4/19(21%)であった。ただしこの4例のうち1例(症例9)は測定時以前よりすでにprednisolone 10mgとcyclophosphamide 100mgの投与を長期間受けておりかつネフロスカラー・C-ANCの値が9unitsであったことを考えると治療以前に測定していれば陽性であった可能性が高い。また陰性のもう1例の症例5においては最初の測定時(92.3.9)においてはネフロスカラー・C-ANCにおいて陰性であったが、その9ヵ月後

(92.12.1)の測定では19unitsと陽性であった。

逆にIIFにてcANCA陰性でありながらネフロスカラー・C-ANCが陽性(22units)であった症例はMPO-ANCA(myeloperoxidase-ANCA)が強陽性である1例だけであった。この結果ネフロスカラー・C-ANCのfalse positiveの割合は自己免疫疾患を疑う症例においては1/34(3%)であった。また健康人血清において陽性となる例は1例もなかった。

2. WGの治療とネフロスカラー・C-ANCの変動について

cANCA陽性WG症例19名がWGと診断されてからの治療法の一覧を表1に示した。conventionalな免

免疫抑制療法とは Fauci ら⁹⁾ が最初に報告した治療法および厚生省の特定疾患研究班が提唱している標準的な治療法⁷⁾であり、原則として prednisolone 60mg, cyclophosphamide 75-100mg より開始して徐々に減量していく方法のことである。当科の症例においては重篤な臨床症状を示す全身型の WG に対してはこの conventional な免疫抑制療法を適用していたが、いまだ重篤感のない限局型の症例においてはケースバイケースで sulfamethoxazole+trimethoprim (ST 合剤)のみ、cyclophosphamideのみ、少量ステロイドのみなどの他の治療法を選択していた。それぞれの治療法において cANCA の経過を追えた症例数はそれぞれ conventional な免疫抑制療法が10例、ST 合剤単独治療が2例、少量ステロイドが3例、cyclophosphamideのみが2例であった。それぞれの治療によって cANCA の値がどのように変動していったかを示したい。なお症例中の cANCA 抗体価はすべてネフロスカラー・C-ANC により測定した抗体価である。

1) conventional な免疫抑制療法による cANCA の変動

conventional な免疫抑制療法を行い cANCA の抗体価の推移を追えた症例は10例である (症例1, 6, 7, 8, 9, 10, 12, 14, 18, 19)。

症例6 K.T. 41歳、男性

92年4月13日の血清において IIF にて cANCA 陽性であり、ネフロスカラー・C-ANC にて 101units であった。本症例のこの時の症状は発熱、頭痛、全身倦怠感および右眼の腫脹感であり X-P にて肋骨洞に強い陰影を認めた。角膜炎、結膜炎、虹彩炎及び左耳の混合性難聴も認めた。conventional な免疫抑制療法にて寛解し、同時に cANCA 抗体価は低下陰性化した。93年3月、94年4月頃と2回ほど cANCA 抗体価の軽度上昇 (10 から 20units) がみられたが、再発を思わせる臨床症状の出現は特になく引き続き prednisolone は減量、現在は prednisolone は 2.5mg/day まで減らされているが経過良好である。また cyclophosphamide は当初投与されていたものの92年6月白血球が1600まで減少した時に中止され以後は投与されていない (図1)。

症例7 T.M. 37歳、女性

92年6月20日の血清において IIF にて cANCA 陽性であり、ネフロスカラー・C-ANC においては 256units であった。本症例のこの時の症状は抗生剤が無効の発熱と大きな肺陰影であり、開胸生検にて組織

図1 症例6の経過
(ELISA; ネフロスカラー・C-ANC による抗体価, ESR; 血沈1時間値)

図2 症例7の経過

学的に WG と診断されている。conventional な免疫抑制療法にて症状は寛解し肺陰影もほぼ消失した。同時に抗体価も病状に平行し低下し陰性化した。経過は順調であったが94年4月ころより全身倦怠感および関節痛が出現してきた。これに先立つ94年2月頃より cANCA 抗体価が上昇してきていた。WG の再発と考え prednisolone を 15mg に増量した。その後症状は消失、抗体価も再び低下陰性化した (図2)。

conventional な免疫抑制療法は上記の2例を含め10例に施行されているが、この治療で cANCA が低下および陰性化したもの6例、低下はしたが陰性化しなかったもの3例、最初より陰性だったもの1例 (症例

図3 症例4の経過

9, IIFでは陽性)である。

2) ST合剤によるcANCAの変動

ST合剤単独による治療は2例(症例4, 8)において施行された。

症例4 O.T. 55歳, 男性

92年2月19日の血清においてIIFにてcANCA陽性であり, ネフロスカラー・C-ANCにて40unitsであった。尿糖陽性であったが腎症状, 肺症状なく, 重篤感のない限局型のWGであったためST合剤単独(sulfamethoxazole+trimethoprim 1920mg; Bactar 4T/day)で治療を開始した。抗体価は順調に低下していき93年1月には抗体価はいったん陰性化した。93年10月まで抗体価は10units以下の陰性で経過は非常に良好でST合剤は有効であると思われたが, 最近時折筋肉痛が出現するようになってきている。再発と考えているがST合剤が効いているのか程度が軽く今のところ治療法の変更は行っていない(図3)。

症例8 T.H. 37歳, 男性

92年9月2日の血清においてIIFにてcANCA陽性であり, ネフロスカラー・C-ANCにて468unitsであった。この時本症例では痂皮を伴う鼻閉, 鞍鼻, 右鼓膜の肥厚と伝音難聴があり, 蛋白尿も認められた。全身状態比較的良好でST合剤単独(1920mg; Bactar 4T/day)で治療を開始した。抗体価は12月9日には288unitsとゆるやかな低下傾向をみせたが, 全身倦怠感強くなり鼻部の疼痛も加わり, この時点でconventionalな免疫抑制療法に切り替えた(図4)。

ST合剤単独による治療例はこの2例だけである。

症例4では抗体価は低下陰性化した, 症例8では軽

図4 症例8の経過

度低下にとどまった。

3) cyclophosphamide単独によるcANCAの変動

cyclophosphamide単独治療は2例(症例5, 16)に施行された。

症例5 O.N. 53歳, 男性

92年3月9日の血清においてIIFにてcANCA陽性であったが, ネフロスカラー・C-ANCでは陰性の2unitsであった。本症例のこの時の状態は以前に受けた手術の影響もあり鼻腔は癒痕ではほぼ閉塞しわずかに痂皮が付着していた。左鼻腔にネラトンのカテーテルを入れてわずかな隙間を保っていた。声門下狭窄のため過去に気管切開されT-tubeが挿入されていたがそれ以外は炎症所見もなく比較的全身状態は良好であった。当初なら薬物は投与されなかったが, 声門下狭窄拡大術施行(93.2.25)後の93年4月よりcyclophosphamide 100mgの投与が開始された。抗体価はやや低下傾向を示した。94年7月にcyclophosphamide投与を中止し代わりに少量ステロイド(prednisolone 5mg/day)投与を始めている。現在は手術により声門下狭窄は改善しているが, 高度の鼻閉塞, および口呼吸に対する不安感の強さのためいまだT-tubeの抜去には至っていない(図5)。

症例16 S.H. 72歳, 男性

94年1月14日の血清においてIIFにてcANCA陽性であり, ネフロスカラー・C-ANCにて135unitsであった。この時鼻腔内には痂皮の付着, 鼻中隔穿孔, 鞍鼻が認められた。蛋白尿, 糖尿, 尿潜血も認められたがクレアチニン, BUNは正常であった。以前より糖尿病の治療にインシュリン20単位が使用されており

図5 症例5の経過

図7 症例15の経過

図6 症例16の経過

prednisolone の投与は好ましくないと考え cyclophosphamide のみによる治療を行った。投与開始後の2カ月目から抗体価は低下し始め20—40units の値まで低下しているが陰性化するまでにはいたっていない。しかし治療前にみられた全身倦怠感は治療により軽快した(図6)。

cyclophosphamide 単独投与治療例はこの2例のみで、結局2例とも陰性化するまでには至らないが低下傾向を示した。

4) 少量ステロイドによる cANCA の変動

少量ステロイドのみによる治療が行われ抗体価の推移を追えたのは3例(症例3, 5, 15)である。

症例15 E.M. 21歳, 女性

94年1月6日の血清において IIF にて cANCA 陽

性であり、ネフロスカラー・C-ANC にて37unitsであった。この時本症例は鼻腔内に痂皮を伴う肉芽あり、尿潜血、関節痛(両膝関節)、皮疹を認めた。症状があまり重篤でない限局型であること、結婚前の若い女性であり将来の妊娠のことを考え cyclophosphamide の治療は行わないこととし、prednisolone の単独治療のみとした。prednisolone の量は通常と逆に少量より始め少しずつ増量する方法をとった。94年2月1日より5mg 隔日投与、効果不十分で2月16日より10mg 隔日、ついで3月24日より10mg 連日投与にした。cANCA 抗体価は順調に低下陰性化した。関節痛なども消失、病状も軽快した(図7)。

症例5においても cyclophosphamide による治療から prednisolone 5mg に変更してより抗体価はさらに低下し陰性化している(図5)。

少量ステロイド投与を施行し cANCA の経過を追えた3症例において抗体価の低下したのが2例、変化しなかったのが1例である。

これら種々の治療法にて cANCA がいったん低下あるいは陰性化した後、抗体価の再上昇が明らかに確認された症例は7症例(症例1, 4, 5, 6, 7, 8, 12)あったが、このうち臨床症状においても再発と考えられたのは3例のみであり(症例1, 4, 7)、症例5, 6, 8の3例においては抗体価の上昇が認められながら再発を思わせる徴候は認められなかった。症例12は遠隔地の症例で詳しい状況が不明である。

考 察

WG の診断において cANCA の測定が重要である

ことは症例1から症例9までの診断までの症例の経過、および最初にcANCAを測定したときの抗体価と対比しながら報告している⁹⁾。しかしながらそのときに提示した抗体価はIIFによるものであった。IIFの手技自体はなんら難しいものではないが、一般の日常臨床で行うには手間と熟練を要するため、他の生化学検査と同じように簡単に測定を依頼できる体制が強く望まれていた。今回のネフロスカラー・C-ANCはこの要求に応えたものであり、保険適用ということもあり今後のcANCAの測定はこのELISAキットが主流になるものと思われる。この点を踏まえ、今回症例の抗体価の変動に関してはネフロスカラー・C-ANCの抗体価を示し、IIFの抗体価は採用しなかった。

1. WG診断におけるネフロスカラー・C-ANCの意義

従来WGの診断に関しては組織学的診断がほぼ唯一のものであった。しかしながらWGにおける組織学的診断において重要な多核巨細胞の出現、フィブリノイド型血管炎の存在を見いだすことはまれであり、Devaneyら⁹⁾は頭頸部領域の生検でWGの診断のつく割合は20%程度と報告している。われわれがretrospectiveに生検標本を検討した結果もほぼ同様の数値であり¹⁰⁾、組織学的確定診断が非常に難しいことはほぼ明らかとなっている。厚生省の研究班はこのような事情に鑑み、1987年、WG診断のための診断基準試案を発表した¹¹⁾が、我々の症例において検討した結果、満足すべきものとなっていないことがわかった⁹⁾。これは診断基準が参考とする症状の臓器が進行した症例にならないと現れない肺症状、腎症状あるいは組織学的所見に主体をおいているためである。しかしながら今後WGの診断基準の中にcANCAの項目が入ることになれば早期診断が容易になるとと思われる。

表1に当科における19症例の、最初にcANCAを測定した時点におけるIIFの抗体価とネフロスカラー・C-ANCの値を比較対照したが、ネフロスカラー・C-ANCのfalse negativeの割合は4/19(21%)であった。若干高いように思われるが、症例5は再測定時には陽性であり、症例9はステロイド、cyclophosphamideが長期投与されているながら9unitsであったことから厳密な意味でのfalse negativeの割合は2/19(1割)とするほうが正確かもしれない。一方false positive症例はほぼ皆無であった。WGにおけるcANCAそのものの特異性は非常に高いことがすでに多く報告されている(specificity 97%, sensitivity 81%²⁾)。すでに述

べたように現在当科においてはWGを疑う臨床症状がありかつcANCAが陽性であるならWGとごく単純に診断を下している。こういう状況の中でもしもfalse positiveの多い検査試薬だといくら感度が高くても臨床的価値は低いものになってしまう。おそらくこのような点を踏まえて製造されたであろうネフロスカラー・C-ANCの感度がやや低く、false negativeが1割から2割程度あるのは止むを得ないものと考えられる。今後日常臨床ではIIFに代わりもっぱらネフロスカラー・C-ANCによるcANCA測定が行われると思われるが、若干感度が落ちる点に関し注意が必要と思われる。

2. WG治療におけるネフロスカラー・C-ANCの意義

IIFにおける定性的な判定は比較的容易であるが、その抗体価の決定は微妙で熟練を要する。その点ELISAにより数値として示されるネフロスカラー・C-ANCの抗体価は真の意味での定量的測定であり抗体価の推移を追う上で価値が高いものと思われる。従来cANCAの抗体価は臨床症状とよく相関し、WGの再発予知の面で重要であるといわれていた¹²⁾が、今回ネフロスカラー・C-ANC抗体価の推移が治療によってどのように変動するかを我々の症例を提示しながら示した。

我々の症例においてconventionalな免疫抑制療法を施行するとほぼすべての症例においてcANCA抗体価は低下しさらにその半数以上の症例において陰性化することが判明した。治療による病状の改善は抗体価の低下とほぼパラレルに推移していくことがわかった。このことは副作用の問題はさておき従来から施行されているconventionalな免疫抑制療法の有効性を如実にあらわしているものと考えられた。また症例1, 4, 7のように再発の際に抗体価が上昇しているという結果も確かにcANCA抗体価の測定が臨床経過を追う上で重要である証拠と考える。

しかしながら抗体価の再上昇が全例において必ずしも再発の前兆であるわけでないこともまた事実のようである。我々の症例においては抗体価上昇のみられた6例のうち3例のみが実際に再発と考えられたが、Kerrら¹³⁾もこの点に関して言及しており、抗体価再上昇例の30%ほどが臨床的にも再発が確認されるのみであると報告している。それゆえ当初我々はcANCA抗体価が再上昇したならすぐステロイド増量などで対処するのが良いと考えていたが、現在はそうは考えて

いない。過剰治療を防ぐためには、抗体価が上昇したからといってすぐに焦って治療を変更するのではなく、臨床症状が再び出現した時点で治療を強化しても決して遅くはないと考えるようになった。ただし抗体価が上昇してきたなら再発の可能性を念頭におき、注意深い患者の症状の観察、より頻回の各種検査が必要なことは当然と考える。cANCA 再上昇時に、それに対応してすぐに治療法を変更すべきかどうかに関しては現在も論争があり¹⁴⁾、Tervaert らは抗体価と再発の一致率は80—90%であり症状発現前の予防治療は有用としているが、Kerr らは一致率はそれほど高くなく予防治療は不要であると述べている。我々の立場は当科の症例の結果から後者の考えに与みするものである。

また従来から指標として利用されることのある血沈値との関係で言えば、cANCA と血沈が同時に上がれば再発を考え、cANCA は上がらず血沈値のみ上昇すれば併発した感染症を、cANCA のみ上昇し血沈値に変化がなければ再発に要注意ぐらいに今のところ考えているが、引き続き検討が必要と思われる。

WG に対する conventional な免疫抑制療法は確かに画期的な治療法であり、この治療法のおかげで全身性の WG 症例の予後が大きく改善されたことの意義は大きいと考えている。しかしながら我々の症例を含めた耳鼻咽喉科を受診する WG 症例のかなりの部分が限局型 WG であり、かつこれら症例の病歴をみると長い期間無治療でもなんとか全身型の重篤な臨床症状も現さず経過していた点を考えるとすべての WG の症例に決して副作用が軽くない conventional な免疫抑制療法を施行することは問題があるのではないかと考えている。それゆえ当科では少なからず conventional な免疫抑制療法以外の、よりマイルドな治療法をケースバイケースで施行している。

我々の施設では重篤感のない WG 症例に対しては ANCA 測定開始のころは ST 合剤の単独投与が行われた。これは症例1において conventional な免疫抑制療法による易感染性に苦しめられていたが ST 合剤の投与により症状をコントロールすることができた経験から使用するようになった¹⁵⁾。ST 合剤の作用機序に関してはまだよくわかっていないが、抗菌作用、葉酸拮抗による免疫抑制作用などが推察されている¹⁶⁾¹⁷⁾。我々の2例においては1例は軽度抗体価低下のみで conventional な免疫抑制療法に変更を余儀なくされた。もう1例は抗体価が低下、陰性化した。最近抗体価の再上昇を認めている。確かにある程度抗体価を

下げる作用があるのは事実のようだが、効果の持続性には問題があるかもしれない。ST 合剤単独治療にも限界があるように思われた結果、限局型に対する替わりの治療法として少量ステロイド療法はどうだろうかと思えるに至った。

最近ではむしろ限局型の症例にはこのステロイドの少量投与を行うようになっている。その投与方法は大量投与後徐々に漸減していく一般的なステロイド治療とは反対に少量投与から始め、効果がなければ漸増していくという方法をとっている。この方法は生命に対する危険性の少ない慢性関節リウマチや関連疾患であるシェーグレン症候群、ベーチェット病などで用いられている方法である¹⁸⁾。症例15はこの方法を採用し、5mg 隔日投与から始めており、10mg 連日投与で抗体価は陰性化しており、症状も改善され有効であった。現在この投与方法を行った2症例において明らかな抗体価の低下と治療効果を認めており期待できる治療法ではないかと考える。

cyclophosphamide の単独治療は2症例に行われているが、prednisolone が投与しにくかったため次善の策として施行したものである。症例5は以前にステロイド投与で副作用が強かったとのことで患者が拒否し、症例16は糖尿病があるため使いにくかった。症例17においては少し遅れて抗体価の低下があり有用と考えられた。症例5においても抗体価の低下傾向を認めたがその後患者の了解を得て少量ステロイド治療に変更している。

3. 今後の WG の治療法の選択について

WG においてはいわゆる限局型といわれるいまだ重篤感のないタイプと抗生剤不応の発熱あるいは肺症状、腎症状の強い全身型のタイプが認められる。この2つのかたちを前者を予後のよいタイプ、後者を予後の悪いタイプと分けた方がいいとする意見もあるが、我々の症例でも経験したように¹⁹⁾前者の限局型 WG も未治療であればいずれ全身型に移行することから両者を全く別の病態とする考えには賛成できない。Gross¹⁹⁾も WG の1/3以上のケースは重篤な症状なしに限局型のまま数年間経過した後、突然急性転化をおこすと述べている。ただし時期の異なる両者の治療法が画一的でいいかどうかに関しては話は違ってくる。現在厚生省の研究班による標準的な治療法として WG に対しては conventional な免疫抑制療法が推奨されている。1法と2法があるがいずれにしろステロイド、cyclophosphamide が比較的大量、長期に用いら

れている。我々はこの治療法は全身型の重篤なWGには有用と考えるが、限局型のWGに対しては少し過剰治療ではないかと考えている。実際 prednisolone による易感染性、cyclophosphamide による出血性膀胱炎あるいは膀胱癌の発症²⁰⁾などもまれとは言えず、薬による効果よりも副作用によるデメリットのほうが大きい場合も多いのではないかと考える。特に若い症例、妊娠の可能性のある症例にこの治療を施行するにはためらいを感じる。我々の症例1においては副作用による易感染性に苦しめられた¹⁵⁾。限局型のWGにおいては未治療でも長い年月局所症状のみにとどまり全身型への移行に長期間を要するものもあり、いたずらに診断即 conventional な免疫抑制療法という図式は改められなければならないと考える。そこで Gross¹⁹⁾ が提唱しているような stage-adapted treatment が今後重要となるのではないかと考えられる。最近吉田²¹⁾ も同じような提言をしており、厚生省の研究班による標準的な治療法は全身型WGに適用し、限局型にはST合剤、少量ステロイドを投与するのがよいと述べている。

なお最近鼻腔内ブドウ球菌の感染がWGの再発因子として重要であるとの報告²²⁾から我々の施設においては鼻腔内ブドウ球菌保菌者にはイソジン生食液による鼻腔内洗浄を行わせており有効例を認めている。このような局所治療と負担の軽い内服治療の組み合わせで十分に限局型WGの治療ができれば、ステロイドやcyclophosphamideによる副作用の発症例を今後減らすことが可能になるものと考えている。いずれにせよ今後のWGの治療は、cANCAにより早期診断例が多くなるであろう事情を考慮にいればなおのこと画一的な治療から症例個々の状況に合わせて施行していくことが望まれるのではないと思われる。

ま と め

1. 保険適用となったネフロスカラー・C-ANCによるcANCA測定は間接蛍光抗体法による測定より若干感度が低いように思われたが、特異性が高いこと、定量性があること、保険適用により測定が簡便であることなどからWGの診断、治療に有用であると考えられた。

2. WGの治療におけるcANCA抗体価の推移を示したが、conventionalな免疫抑制療法において多くの例において抗体価は低下陰性化し、病状の推移と平行しており有用なマーカーであると考えられた。

3. しかしながら、cANCA再上昇については必ず

しも全例において再発を意味せず、その治療の変更は実際に臨床症状の発現を待って開始するのが良いと考えられた。

4. WGの治療に関してはconventionalな免疫抑制療法のほかにST合剤、少量ステロイド、cyclophosphamide単独などの治療法を用いたが有用であり、今後の治療法の選択は症例個々の状況に応じたstage adapted treatmentが望まれ、画一的な治療は好ましくないと考えた。

文 献

- 1) Van der Woude FJ, Rasmussen N, Lobatto S et al: Autoantibodies against neutrophils and monocytes; tool for diagnosis and marker of disease activity in Wegener's granulomatosis. *Lancet* 1: 425-429, 1985.
- 2) Gross WL, Haushild S, Mistry N: The clinical relevance of ANCA in vasculitis (5th International ANCA Workshop). *Clin Exp Immunol* 93 suppl 1: 7-11, 1993.
- 3) 間口四郎, 滝沢昌彦, 劉 沢周, 福田 諭, 犬山征夫 他: Wegener肉芽腫症早期診断のための抗好中球細胞質抗体(ANCA)測定の重要性—ANCA陽性9症例の検討—. *日耳鼻* 96: 1288-1296, 1993.
- 4) 滝沢昌彦, 間口四郎, 劉 沢周, 折館伸彦, 犬山征夫 他: ELISAによる抗好中球細胞質抗体(ANCA)の測定—Wegener肉芽腫症における有用性—. *日耳鼻* 97: 20-27, 1994.
- 5) 長澤俊彦, 有村義弘, 吉田雅治, 梅影資子, 光飛田 登: BioCarb社ELISA Kitによる抗好中球細胞質抗体(C-ANCA)の測定法とWegener肉芽腫症の測定成績. *臨床検査機器・試薬* 15: 503-510, 1992.
- 6) 滝沢昌彦, 間口四郎, 竹内ミルトン実, 宮武由甲子, 犬山征夫 他: Wegener肉芽腫症におけるC-ANCA ELISAキットの有用性. *耳喉頭頸 in press*, 1995.
- 7) 長澤俊彦: ウェゲナー肉芽腫症の治療. *リウマチ科* 2: 663-669, 1989.
- 8) Fauci AS, Haynes BF, Kats P et al: Wegener's granulomatosis; Prospective clinical and therapeutic experience with 85 patients for 21 years. *Ann Int Med* 98: 76-85, 1983.
- 9) Devaney KO, Travis WD, Fauci AS et al: Interpretation of head and neck biopsies in Wegener's granulomatosis; A pathologic study of 126 biopsies in 70 patients. *Am J Surg Pathol* 14: 555-564, 1990.

- 10) 間口四郎, 滝沢昌彦, 高須 毅, 石川和郎, 犬山征夫
他: 生検による Wegener 肉芽腫症の診断について,
耳鼻免疫アレルギー 11: 74-75, 1993.
 - 11) 吉澤久嘉: ウェゲナー肉芽腫症の診断, リウマチ科
2: 609-614, 1989.
 - 12) Tervaert JWC, Huijtem MG, Kallenberg CGM et al:
Prevention of relapse in Wegener's granulomatosis
by treatment based on antineutrophil cytoplasmic
antibody titer. Lancet 336: 709-711, 1990.
 - 13) Kerr GS, Fleisher TA, Fauci AS et al: Limited
prognostic value of change in antineutrophil cyto-
plasmic antibody titer in patients with Wegener's
granulomatosis. Arthritis Rheum 36: 365-371,
1993.
 - 14) Tervaert JWC, Kerr GS: Relationship between
antineutrophil cytoplasmic antibody levels and dis-
ease activity in Wegener's granulomatosis (letter).
Arthritis Rheum 37: 596-597, 1994.
 - 15) 滝沢昌彦, 間口四郎, 折館伸彦, 福田 諭, 犬山征夫
他: 抗ヒト好中球細胞質抗体の推移を追えた
Wegener 肉芽腫症の 1 例. 耳鼻と臨床 39: 422-
428, 1993.
 - 16) DeRemee RA, McDonald TJ, Weiland LH:
Wegener's granulomatosis; observations on treat-
ment with antimicrobial agents. Mayo Clin Proc
60: 27-32, 1985.
 - 17) Valeriano-Marcet J, Spiera H: Treatment of
Wegener's granulomatosis with sulfamethoxazole-
primethoprim. Arch Intern Med 151: 1649-1652,
1991.
 - 18) 矢野三郎: 第 6 章 ステロイド剤の投与方法, ステロ
イド剤の選び方と使い方, 矢野三郎 編, 南江堂: 27-
36頁, 1990.
 - 19) Gross WL: Wegener's granulomatosis. New
aspects of the disease course, immunodiagnostic
procedure, and stage-adapted treatment. Sar-
coidosis 6: 15-29, 1989.
 - 20) Hoffman GS, Kerr GS, Fauci AS et al: Wegener
Granulomatosis; An analysis of 158 patients.
Ann Int Med 116: 488-498, 1992.
 - 21) 吉田雅治: Wegener 肉芽腫症. 日本臨床 52: 2089-
2094, 1994.
 - 22) Stegman CA, Tervaert JWC, Kallenberg CGM et
al: Association of chronic nasal carriage of Sta-
phylococcus aureus and higher relapse rates in
Wegener granulomatosis. Ann Intern Med 120:
12-17, 1994.
-
- 本研究は, 文部省科学研究費 (一般研究 C, 課題番号
06671700) の補助を受けた.
-
- (1995年1月21日受稿 1995年4月6日受理)
別刷請求先 〒060 札幌市北区北15条西7丁目
北海道大学医学部耳鼻咽喉科学教室 間口四郎

<p>A 98—0974—30131</p> <p>Wegener肉芽腫症の治療とネフロスカラ・C-ANCによる抗好中球細胞質抗体値の変動</p> <p>関川四郎・滝沢昌彦・宮武出甲子・中丸裕爾 福田 諭・犬山征夫（北大）</p> <p>保険適用となったネフロスカラ・C-ANCによる抗好中球細胞質抗体の測定は従来の間接蛍光抗体法に比べ若干感度が低かったが、特異性の高さ、定量的、簡便性などから Wegener 肉芽腫症（WG）の診断、治療に有用であった。WG の治療においては、免疫抑制療法において多くの例で抗体価は低下し、病状の軽快と平行し推移し有用なマーカーであった。しかしながら、cANCA 再上昇は必ずしも再発を意味せず、その治療の変更は実際の症状増悪の後開始するのが良いと考えた。WG の治療に関しては従来の標準的免疫抑制療法以外の治療法も有用であり、治療法の選択は症例個々の状況に応じた stage adapted treatment が望まれると考えた。</p>	<p>A 98—0959—22141</p> <p>ラット実験的滲出性中耳炎中のアラキドン酸代謝産物の変動</p> <p>榎本冬樹・市川銀一郎（順大） 長岡 功・山下辰久（同・生化学第二）</p> <p>滲出性中耳炎の病因は、多岐にわたることが知られているが、そのなかでも細菌感染や免疫アレルギー反応が強く関与している。感染や、それに伴う炎症反応を修飾するケミカルメディエーター、すなわち PGE₂, LTB₄, LTC₄ が滲出性中耳炎に関連するか調べる目的でラットの滲出性中耳炎モデルを作製し、検討した。その結果、PGE₂, LTB₄, LTC₄ が中耳炎モデルで産生され、本滲出性中耳炎モデルにおける炎症細胞の滲出や、血管透過性の亢進に関与している可能性が示唆された。</p>
<p>A 98—0984—33104</p> <p>術後性上顎嚢胞に対する内視鏡下鼻内手術</p> <p>中村光士郎・木谷伸治（愛媛県立中央） 佐藤英光・湯本英二・河北誠二（愛媛大） 相原隆一（廣の子病院）</p> <p>術後性上顎嚢胞に対して、内視鏡下鼻内開窓術を64例69側に施行した。手術は全例局所麻酔下に下鼻道側壁あるいは下鼻道と中鼻道に開窓し、嚢胞壁は全例保存した。術後6ヵ月以上経過観察できた38例44側における開窓部の状態は36例（81.8%）で広く開存していた。</p> <p>本術式の適応を決めるために、今回新たな嚢胞の部位別分類を試みた。下鼻道中央部を通る軸位断 CT 像において、嚢胞の内側壁が下鼻甲介付着部前縁と翼状突起外側板分枝部を結ぶ直線の内側にあるか外側にあるかによって内側型と外側型に分類した。開窓部の術後経過よりみて、内側型が最も良い適応となり、外側型でも後方型には適応となる例があるが、外側前方型では適応とならない。</p>	<p>A 98—0968—22016</p> <p>側頭骨含気腔面積と体積の相関について</p> <p>辺土名 仁・大久保 仁・田中英和・中村 弦・小松崎 篤 （東医歯大）</p> <p>正常50耳を対象に、単純レ線では側頭骨含気腔面積を測定し、CT で含気腔体積を測定して両者の相関を検討した。面積と体積とは正の相関が得られ、その関係式はプラニメータ法では $Y = 0.901X - 2.26$ ($r = 0.885$) で、矩形面積法では $Y = 0.542X - 2.57$ ($r = 0.876$) であった。この式は、単純レ線による面積から立体構造を呈する含気腔の体積を予測する場合に応用できる。また全含気腔体積に対する部位別含気腔比率を算出したが、全体積が小さいほど、鼓室腔体積の比率が大きかった。全体積が大きいほど、錐体尖含気腔体積の比率が大きかった。</p>