

厚生省難治性血管炎に関する調査研究班 小委員会

- 1、病因・病態に関する小委員会 吉木 敬委員長
#治療研究

- 1、ANCAに関する小委員会

- 1) 基礎的検討に関する小委員会 鈴木和男委員長
#反応エピトープの解析と測定系の開発
#血漿交換療法の開発
- 2) 遺伝的解析に関する小委員会 徳永勝士委員長、小林茂人副委員長
#HLAクラスI,II, FC γ Rの多型に関する検討
- 3) 測定法に関する小委員会 有村義宏委員長、吉田雅治副委員長
#測定キットの精度に関する検討
- 4) 治療に関する小委員会 吉田雅治委員長、
#EBMに基づく治療法の検討
#新たな治験

- 1、臨床に関する小委員会

- 1) 大型血管炎に関する小委員会 沼野藤夫委員長
#臨床的個人調査票を用いた臨床的解析
高安動脈炎、バージャー病
#QOL評価表の確立
#病型分類と治療法の確立
- 2) 中・小型血管炎に関する小委員会 中林公正委員長
#臨床的個人調査票を用いた臨床的解析
結節性多発動脈炎、ウェゲナー肉芽腫症、MRA
#QOL評価表の確立
#病型分類と治療法の確立
#修正診断基準の妥当性の検討

その他：全疾患の診断基準の手引き、治療指針マニュアル、重症度分類の小冊子作成予定

[VI]

平成 12 年度第一回班会議
(小委員会合同会議) プログラム

平成12年度 難治性血管炎に関する調査研究班 第一回班会議

平成12年7月13日(木) 順天堂大学有山記念講堂

10:00 厚生省ご挨拶

班長挨拶

(発表15分以内、質疑5分)

10:20 病因・病態に関する小委員会研究方針

吉木 敬 委員長

10:35 ANCAに関する小委員会

1) 基礎的検討の小委員会研究方針

鈴木和男 委員長

10:50 2) 遺伝的解析に関する小委員会研究方針

徳永勝士 委員長

11:05 3) 測定法に関する小委員会研究方針

有村義宏 委員長

11:20 4) 治療に関する小委員長研究方針

吉田雅治 委員長

11:35 臨床に関する小委員会

1) 大型血管炎に関する小委員会研究方針

沼野藤夫 委員長

11:50 2) 中・小型血管炎に関する小委員会研究方針

中林公正 委員長

12:05 事務連絡

12:15 昼 食

(9号館4F:第1会議室、第1カンファレンス・ルーム)

13:00 ANCA関連血管炎ならびに腎炎に関する合同ワークショップ

中・小型血管炎(中小血管炎の臨床に関する小委員会およびANCA関連血管炎の 治療に関する小委員会) 合同小委員会会議

日時： 平成12年7月12日(水) 時間 4時-8時

場所： 順天堂大学9号館4階第二会議室

・ 中小血管炎の臨床に関する小委員会 中林公正委員長

中林、松岡、吉田(雅)、吉田(俊)、鈴木(登)、津坂、有村、尾崎、小林
沼野、稲葉、福原

・ ANCA関連血管炎の治療に関する小委員会 吉田雅治委員長

吉田(雅)、中林、松岡、鈴木(登)、吉田(俊)、津坂、尾崎、有村、小林
居石、安田

議 題

- 1, 調査票 QOL (中林、稲葉)
診断基準、治療とVDI (吉田)
- 2, EBMの論文 (吉田)
- 3, 診断基準案 (吉田) と重症度分類案の確認
- 4, ANCA関連血管炎の治療についての御意見 (吉田)

[Ⅶ]

平成 12 年度第二回班会議、
研究報告会プログラム

厚生科学特定疾患対策研究
難治性血管炎に関する調査研究班
平成12年度 研究報告会

日時：2001年1月25日（木）9：00～17：30

場所：順天堂大学有山記念館講堂

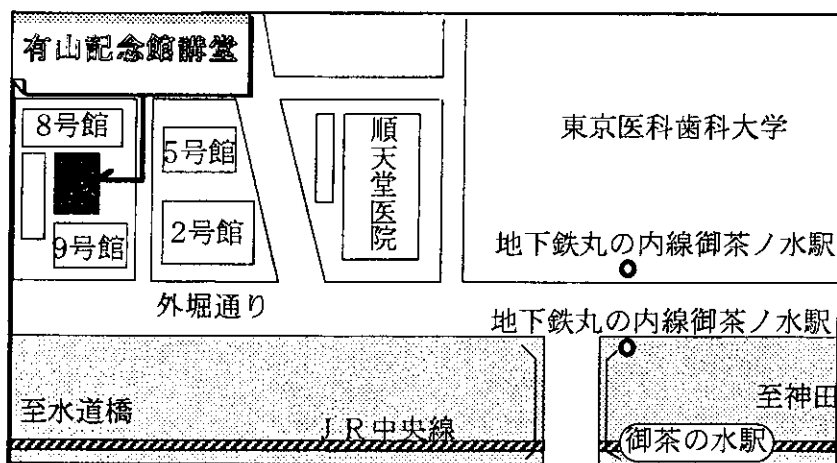
東京都文京区本郷 2-1-1

電話 03-3813-3111（代表）

内線 3314

交通：JR中央線 御茶ノ水駅（徒歩5分）

地下鉄丸の内線 御茶ノ水駅（徒歩5分）



班 長 : 橋本博史

事務局 : 小林茂人

順天堂大学膠原病内科

東京都文京区本郷 2-1-1

03-3813-3111 内線 3314

プログラム (口演7分、討論3分) ○講演者

9:00 開会の辞 橋本博史

9:10 厚生労働省御挨拶

厚生労働省健康局エイズ疾病対策課主査 大竹輝臣

9:20~9:50 疫学、予後、QOL 座長：橋本博史

1、Health related QOL (SF-36) を用いた中・小型血管炎の調査結果

杏林大学医学部第一内科学教室

○中林公正

順天堂大学医学部衛生学教室

黒沢美智子、稲葉 裕

順天堂大学医学部膠原病内科

小林茂人

京都大学大学院医学研究科社会健康医学系専攻理論疫学分野

福原俊一

2、大型血管炎の臨床に関する小委員会報告

委員長 安田慶秀

高安動脈炎とバージャー病のQOLに関する調査研究

北海道大学大学院医学研究科循環病態学講座循環器外科

○安田慶秀

京都大学大学院医学研究科社会健康医学系専攻理論疫学分野

福原俊一

千葉大学医学部第一外科

中島伸之

東京医科歯科大学循環制御学講座

沼野藤夫

3、中・小型血管炎の疫学、予後、QOLに関する小委員会報告

委員長 中林公正

免疫抑制剤併用治療と感染死との関連性について

杏林大学医学部第一内科学教室

○中林公正、有村義宏

順天堂大学医学部膠原病内科

小林茂人

川崎市立川崎病院

松岡康夫

東京医科大学八王子医療センター腎臓科

吉田雅治

藤田保健衛生大学医学部感染症リウマチ内科

吉田俊治

京都大学医学研究科臨床生体統御医学臨床免疫学

尾崎承一

埼玉医科大学総合医療センター第二内科

津坂憲政

聖マリアンナ医科大学難病治療センター第三部門

鈴木 登

順天堂大学医学部衛生学教室

稲葉 裕

京都大学大学院医学研究科社会健康医学系専攻理論疫学分野

福原俊一

9:50~10:00 総合討論

座長：橋本博史

10:00~10:30 病因・病態 - 遺伝子解析 (1) 座長: 居石克夫

- 4、Buerger病における葉酸、ビタミンB12 Methylene tetrahydroforate reductase (MTHFR) 遺伝子多型についての検討

大阪大学附属病院血管外科、大阪大学大学院病態制御外科 ○川崎富夫
国立循環器病センター研究所脈管生理学部 宮田敏行

- 5、重症虚血肢に対する血管新生因子 (VEGF,FGF2) 遺伝子導入の効果とその意義

九州大学大学院医学研究院病理病態学 ○米満吉和、真崎一郎、居石克夫
ディナベック (DNAVEC) 研究所 福村正之、長谷川護

- 6、ANCA関連血管炎におけるHLA-DRB1, TNF- α promoter, THF receptor II 遺伝子多型の解析

東京大学大学院医学系研究科人類遺伝学分野 ○土屋尚之、川崎 綾、徳永勝士

10:30~11:00 病因・病態 - 遺伝子解析 (2) 座長: 能勢真人

- 7、New Zealandマウスにおける血管炎の遺伝的解析

順天堂大学医学部第二病理 ○濱野慶朋、広瀬幸子

- 8、血管炎のキャリバー特異性感受性遺伝子の解析

愛媛大学医学部病理学第二講座 ○能勢真人、山田明弘、宮崎龍彦

- 9、HTLV-1 LTR-env-px トランスジェニックラットに認める血管炎の発症機序

北海道大学大学院医学研究科病態制御学病態解析学講座 ○石津明洋、池田 仁、富居一範
分子病理学分野 樋口正人、鈴木 昭、辻 宗啓
阿部麻美、吉木 敬

11:00~11:10 病因・病態 - 遺伝子解析に関する総合討論 座長: 能勢真人

11:10~11:50 病因・病態 - 血管内皮細胞、T細胞 座長: 東みゆき

- 10、新規 B7 ファミリー分子 B7h および B7-HI の血管内皮細胞における発現と機能

東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科 ○東みゆき、大月典子、町田詩子
口腔機能再構築学系口腔機能再建学分子免疫分野

- 11、血管病変における低酸素・再酸素化関連分子の発現について

国立循環器病センター臨床検査部 ○塚本吉胤、由谷親夫

- 12、CLIP 置換型エピトープ提示ベクターを用いた TCR リガンド同定システムの開発

熊本大学大学院医学研究科免疫識別学講座 ○千住 覚、西村泰治、植村靖史
藤井慎嗣、Leo K.Iwai、田畑博巳

13、血管炎合併 SLE 患者末梢血 T 細胞における TCR ξ 鎖発現低下と TCR ξ 鎖 mRNA 3' UTR 異常

埼玉医科大学総合医療センター第二内科

○津坂憲政、小野田夏子、吉本桂子
鈴木勝也、安倍 達、竹内 勤

11:50~12:00 事務連絡

12:00~13:00 昼食

13:00~13:40 病因・病態 - 自己抗体、接着因子 座長：金井芳之

14、抗クロマチン抗体と壊死性血管炎・糸球体腎炎モデルマウス

東京大学医科学研究所ヒト疾患モデル研究センター

○金井芳之

15、高安動脈炎における抗内皮細胞抗体（抗74KD抗体）の対応抗原の分析

藤田保健衛生大学医学部感染症リウマチ科

○吉田俊治、田口博章、都築佐知子
鳥飼勝隆

16、好中球上の L-selectin に対する pentoxifylline に対する影響について

順天堂大学医学部膠原病内科

○小林茂人、田嶋美智子、春田和彦
田村直人、橋本博史

17、病因・病態に関する小委員会報告

委員長 吉木 敬

13:40~14:00 病因・病態に関する総合討論 座長：吉木 敬

14:00~14:30 ANCA(1) 座長：鈴木和男

18、糸球体腎炎の発症と進行における活性化中球の役割-SCG/Kj マウスを用いた解析

国立感染症研究所生体防御物質室

○鈴木和男、大川原明子

19、MRL-lpr マウスの P-ANCA 対応抗原の解析

京都大学医学研究科臨床病態医科学

○尾崎承一、馬 衛、傍島淳子、
上杉裕子、中尾一和

20、MPO-ANCA 関連血管炎のモデルマウスの解析

国立感染症研究所生体防御物質室

○鈴木和男

14:30~15:00 ANCA(2)**座長：尾崎承一**

- 21、全身性エリテマトーデスにおける抗好中球細胞質抗体（ANCA）の検討
川崎市立川崎病院 ○小井戸則彦、鈴木 厚、松岡康夫
- 22、抗好中球細胞質抗体 subsets の EIA 法による基礎的解析
杏林大学医学部第一内科学教室 ○中林公正、有村義宏、大藤弥穂、
長澤俊彦
杏林大学医学部中央検査部 前川博行
- 23、プロテイナー3/好中球キメラ蛋白を用いたウェゲナー肉芽腫症患者抗プロテイナー3 自己抗体の解析
聖マリアンナ医科大学免疫学・病害動物学 ○鈴木 登

15:00~15:40 ANCA(3)**座長 吉田雅治**

- 24、ANCAの基礎的検討に関する小委員会報告 委員長 鈴木和男
- 25、ANCAの測定法に関する小委員会報告 委員長 有村義宏
- 26、ANCAの遺伝的解析に関する小委員会報告 委員長 徳永勝士
- 27、ANCA関連血管炎の治療に関する小委員会報告 委員長 吉田雅治

15:40~15:50 ANCAに関する総合討論**座長：鈴木和男、吉田雅治****15:50~16:20 大型血管炎の臨床****座長：沼野藤夫**

- 28、高安動脈炎（大動脈炎症候群）全国調査報告
東京医科歯科大学循環制御学講座 ○小林 靖、沼野藤夫
千葉大学医学部第一外科 中島伸之
北海道大学大学院医学研究科循環病態学講座循環器外科 安田慶秀
杏林大学医学部第一内科学教室 中林公正
国立循環器病センター臨床検査部 由谷親夫
- 29、高安動脈炎に伴う脳虚血に対する血行再健術
北海道大学大学院医学研究科循環病態学講座循環器外科 ○渡辺 徹、安田慶秀
- 30、上肢 Buerger 病症例の検討
千葉大学医学部第一外科 ○中島伸之、増田政久、平野雅生

16:20~16:30 総合討論**座長：沼野藤夫**

3 1、肺腎症候群の臨床的検討

杏林大学医学部第一内科

○有村義宏、丸茂朋史、中林公正
長澤俊彦

3 2、ANCA 関連血管炎の感染症リスク因子の検討

東京医科大学八王子医療センター腎臓科
順天堂大学医学部膠原病内科

○吉田雅治、吉川憲子
矢野哲郎、小林茂人、橋本博史

3 3、結節性多発動脈炎の病像と死因の比較 -84年・95年・98年度の比較-

順天堂大学医学部膠原病内科
中・小型血管炎の臨床に関する小委員会

○矢野哲郎、橋本博史
吉田雅治、小林茂人、居石克夫
津坂憲政、中林公正、尾崎承一
松岡康夫、鈴木 登
稲葉 裕

特定疾患に関する疫学研究班

17:10~17:20 閉会の辞 橋本博史

17:20~17:50 評価委員会 於) 9号館 4階 第2会議室

[VIII]

ANCA 関連血管炎ならびに腎炎
に関する合同ワークショップ
プログラム・抄録集

ANCA関連血管炎ならびに腎炎に関する合同ワークショップ

日時：平成12年7月13日（木）午後1時から

場所：順天堂大学有山記念講堂

東京都文京区本郷2-1-1

電話03-3813-3111 内線3314 順天堂大学膠原病内科,
難治性血管炎事務局

共催：厚生科学特定疾患対策研究事業、難治性血管炎に関する
調査研究班および進行性腎障害調査研究班

- 13:00 班長挨拶 難治性血管炎に関する調査研究班 橋本博史
司会・進行 難治性血管炎研究班 中林 公正
進行性腎障害調査研究班 小山 哲夫
- 13:10 1) 病型分類・診断基準について（各5分、討論10分）
演者 難治性血管炎研究班 中林 公正
進行性腎障害調査研究班 小山 哲夫
- 13:30 2) 診断基準、主として症候・検査所見について（各10分、討論10分）
演者 難治性血管炎研究班 小林 茂人
進行性腎障害調査研究班 有村 義宏
- 14:00 3) 病理所見について（各10分、討論10分）
演者 難治性血管炎研究班 佐藤 英俊
進行性腎障害調査研究班 重松 秀一
- 14:30 4) 治療指針について（各15分、討論10分）
演者 難治性血管炎研究班 吉田 雅治
進行性腎障害調査研究班 山縣 邦弘
- 15:10
5) 総合討論（50分）
- 16:00 班長挨拶 進行性腎障害調査研究班 堺 秀人

ANCA 関連血管炎ならびに腎炎に関する 合同ワークショップ

(難治性血管炎に関する調査研究班および
進行性腎障害調査研究班によるワークショップ)

難治性血管炎研究班 中林公正

目的：今回 ANCA 関連血管炎ならびに腎炎に関する合同の workshop が、厚生省特定疾患対策研究事業の「難治性血管炎に関する調査研究班」と「進行性腎障害調査研究班」の協力の下に開催された。目的は、MPO・ANCA 関連血管炎と腎炎に関する現時点での診断上の問題点と治療指針を明確にすることにあつた。著者は、難治性血管炎研究班の立場から、診断上の問題点と治療指針の問題点を指摘し、それに対する現時点での結論を見い出すことにあつた。

1. 病型分類・診断基準について

血管炎の立場から MPO・ANCA 関連疾患を解析すると、臨床病型は①全身性、②肺・腎型、③腎限局型の3型に分けられる。①は全身の臓器（3カ所以上）に血管炎症状が存在し、発症後6ヵ月以内に死亡する頻度が50%と高い。②は肺と腎に病変が存在し、やはり6ヵ月以内に死亡する頻度が45%と高い。③は血管炎症状が腎に限局（皮膚症状は除外する）し、6ヵ月以内の死亡率は10%以下である。従って、同じ MPO・ANCA 血管炎と呼称しても、病型間に予後に差の存在することから、各々の症例の subset を明らかにし、治療法に差異を設けるべきであると考えられる。血管炎の立場からは、考慮されるべき点との結論を得た。

一方、RPGN の立場からは、腎限局型と全身型は、元来この2疾患は同じ病因であり、病像の違いを考えて、ANCA陰性 RPGN、MPO・ANCA陽性 RPGN、PR3・ANCA陽性 RPGN と分類するのが良いと提案があった。

診断基準に関しては、MPO・ANCA 関連血管炎のほとんどの症例は、1997年度の厚生省難治性血管炎調査班の結節性動脈周囲炎の診断基準の内の顕微鏡的PNの診断基準に合致し、古典的PNには合致しない。しかし、詳細に検討すると、上記のsubsetの内の①、②は顕微鏡的PNの診断事項を満たし、確実例と診断することが出来るが、③の腎限局型は顕微鏡的PNの疑い例にはなるが確実例とは診断できない。従って、腎限局型は顕微鏡的PNの一病型に包括して良いか不明である。この点は、今後の研究課題とされた。

2 診断基準、主として症候・検査所見について

MPO・ANCA 血管炎の全国調査による成績とRPGNを呈したMPO・ANCA腎炎の全国調査による成績を比較した。臨床症状と診断時の検査成績については、余り差異を認めなかった。しかし、詳細に検討すると、MPO・ANCA

血管炎症例に於いて、関節痛・筋痛を認める症例が多く、かつ血清 Cr 値は RPGN 症例より低値を示す症例が多かった。このことは、関節痛・筋痛は血管炎による一部分症状であり、かつ腎臓以外の臓器症状を持って血管炎症例は診断されることを示唆している。

検査所見は、何 EU 以上であれば MPO・ANCA 陽性と判断してよいか、統一的な基準が存在しない。又、各キット間で測定値にバラツキの差異があり、診断や疾患 monitoring に苦慮する。此れ等は、今後の検討課題となった。

3. 病理所見について

難治性血管炎研究班も RPGN 班も、今回は主として腎組織の検討に限定された。血管炎の立場から腎臓を検索すると、必ず糸球体の係蹄の一部に毛細血管の rupture が認められ、その場所から半月体形成が生じる。即ち、necrotizing GN 所見であり、毛細血管炎と言える。さらに、尿細管間質部の毛細血管にも

血管炎を認めることが出来る。10%の症例では、腎生検組織内にも、細・小動脈に壊死性血管炎が認められる。以上により、MPO・ANCA血管炎の腎組織を解析しても、やはり毛細血管、細・小動脈の血管炎により病理組織像は構成されることが示された。RPGNの立場から検討すると、壊死性血管炎に引き続いて生じる細胞増殖反応、即ち半月体形成が認められ、また半月体形成にはTh1細胞の関与することが示された。

4 治療指針

MPO・ANCA血管炎の腎限局型と全身型、肺腎型との間には、生命予後に差異があると、血管炎班の全国統計では示された。従って、血管炎の立場からは、病型により治療法に差異があるのが好ましいと考えられた。一方、RPGN班の立場からは、肺病変の有無、CRP値、治療開始時Cr値、腎生検の半月体形成率等により、生命予後が異なるので、これ等

の点を考慮すべきだと提案された。

治療に関しては、RPGN 班より①初期治療として全例にステロイド・パルス療法を行うべきか否か、②ステロイド・パルス療法後の経口ステロイドの投与量についての提案があった。免疫抑制剤の併用治療に関しては、血管炎班より全国統計調査によるとステロイド単独治療と比較して併用治療により、生命予後が改善されるとの成績が示された。血漿交換療法に関しては、RPGN 班から臨床解析の成績が発表され、この治療の有無による予後の差は認められないとのことであった。

治療指針に関しては、今後の臨床研究の成果に期待する折の多い事項と考えられた。

結語：「難治性血管炎班」と「進行性腎障害班」で MPO・ANCA 関連血管炎及び腎炎に関する、診断上と治療指針に関する問題点を討議する合同 workshop が開催された。診断上の問題点としては、① MPO・ANCA の陽性判

定基準がまだ未定であること、②各施設間で titer にバラツキのあることが明らかにされ、今後解決すべき問題とされた。治療指針に関しては、十分に evidence based medicine に耐えられる臨床成績が得られていないことから、さらなる臨床症例の解析と共に統計的処理に耐え得る prospective control study が必要と考えられた。

又、全身性や肺腎型を示す症例と腎限局型を示す症例では、生命予後、臨床症状、腎の病理所見に、差異の存在することが明らかにされ、治療法に差異を設けるのが良いと考えられたが、結論には至らなかった。