

図1：症例11

左図：術前3次元CT；上行，弓部，下行におよぶ広範囲な動脈瘤，左椎骨動脈（白→）は弓部からの独立起始．中央図：手術シエーマ；stented ET +上行弓部置換．左椎骨動脈は鎖骨下，総頸とともに1本のgraftで再建した．右図：術後3次元CT；endoleakは認めなかった．

19. 大型血管炎（バージャー病、高安動脈炎）の Health Related Quality of Life (HRQOL)の小委員会報告

難治性血管炎に関する調査研究班 大型血管炎小委員会

安田慶秀 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

西部俊哉 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

特定疾患患者の QOL 判定手法の開発研究

福原俊一 京都大学大学院医学研究科社会健康医学系理論疫学

鈴嶋よしみ 京都大学大学院医学研究科社会健康医学系理論疫学

[要旨]

[研究目的] 近年、Quality of Life (QOL) は医療行為によってもたらされる成果を評価する指標として注目されている。今回、当小委員会では大型血管炎患者の QOL の実態を調査研究した。また、QOL に与える要因について分析した。

[研究方法] 平成 13 年 11～12 月の 2 か月間に全国の血管外科を取り扱う 20 施設で調査を行った。対象疾患は大型血管炎のうちバージャー病と高安動脈炎とした。患者質問票は健康関連 QOL 尺度である short form 36 日本語版 ver.2.0 (SF-36) を基本として、合併症や喫煙についての質問を加えた。担当医記載票は新しく改訂された臨床調査個人票を使用し、患者の症状や所見等を調べた。SF-36 スコアは全国平均値を基準とした偏差得点として算出した。また、QOL に影響を与える要因として、性、年齢、重症度、過去 1 年間の経過、手術歴、合併症（高安動脈炎のみ）、慢性病数、発病からの年数、居住地域について重回帰分析を行った。

[結果] 1)バージャー病：91 例が集積された。バージャー病患者の SF-36 得点を国民標準値と比較すると、8 下位尺度全てにおいて、有意に低い得点であった。QOL に影響を与える要因をみると、重症度、過去 1 年間の経過、手術歴、慢性病数は関連があったが、発病からの年数と居住地域は影響を与えていなかった。

2) 高安動脈炎：28 例が集積された。高安動脈炎患者の SF-36 得点を国民標準値と比較すると、「社会生活機能」「心の健康」を除く 6 下位尺度全てにおいて、有意に低い得点であった。QOL に影響を与える要因をみると、重症度、

過去1年間の経過、手術歴、居住地域は関連があったが、発病からの年数と慢性病数は影響を与えていなかった。

[結論] SF-36 による全国調査により、バージャー病や高安動脈炎患者では HRQOL が低下していること、重症度、過去1年間の経過、手術歴などの要因が HRQOL に影響を与えていることが明らかになった。今後は、新規登録患者による前向き縦断的調査を行うことにより HRQOL の推移が明らかになるとともに、費用データを加えることにより費用効果分析も可能になると考える。

[研究目的] 近年、Quality of Life (QOL) は医療行為によってもたらされる成果を評価する指標として注目されている。難病対策においても原因究明、治療法の確立のみならず QOL の改善を目指した施策が必要とされ、その科学的な評価法が求められている。今回、当小委員会では大型血管炎（バージャー病、高安動脈炎）患者の QOL の実態を調査研究した。また、QOL に与える要因について分析した。

[研究方法] 平成 13 年 11～12 月の 2 か月間に全国の血管外科を取り扱う 20 大学病院で調査を行った。対象疾患はバージャー病と高安動脈炎とした。患者質問票は健康関連 QOL 尺度である short form 36 日本語版 ver.2.0 (SF-36) を基本として、合併症や喫煙についての質問を加えた。担当医記載票は新しく改訂された臨床調査個人票を使用し、患者の症状や所見等を調べた。前者は患者が記入し、

後者は担当医が記載した。SF-36 は 36 の質問項目からなり、それより身体機能 (physical functioning: PF)、日常役割機能 (身体) (role-physical: RP)、体の痛み (bodily pain: BP)、全体的健康感 (general health: GH)、活力 (vitality: VT)、社会生活機能 (social functioning: SF)、日常役割機能 (精神) (role-emotional: RE)、心の健康 (mental health: MH) の 8 つの健康概念を測定する (表 1)。スコアは全国平均値を基準とした偏差得点として算出した。また、QOL に影響を与える要因を分析した。変数選択を行うために、SF-36 の 8 下位尺度をそれぞれ従属変数とし、性、年齢、重症度、過去1年間の経過、手術歴、合併症 (高安動脈炎のみ)、慢性病数、発病からの年数、居住地域を独立変数として、ステップワイズ法により変数を選択した後、関連のない変数を除外して強制投入法による重回帰分析を行った。

[結果] 1)バージャー病：91 例が集積

され、その内訳は男性が 83 例、女性が 8 例であり、40 才代以下 26 例、50 才代 27 例、60 才代 23 例、70 才代以上 14 例、不明 1 例であった。バジャー病患者の SF-36 得点を国民標準値と比較すると、8 下位尺度全てにおいて、有意に低い得点であった。特に、「身体機能」、「日常役割機能(身体)」、「日常役割機能(精神)」、「全体的健康感」において、その傾向が顕著であった(図 1)。

QOL に影響を与える要因をみると、重症度、過去 1 年間の経過、手術歴、慢性病数は関連があったが、発病からの年数と居住地域は影響を与えていなかった。重症度については、「身体機能」で重症度 2 群と重症度 3~5 群が重症度 1 群に比較して有意に ($p<0.05$ 以下) 低い得点を示し、「社会生活機能」で重症度 2 群と重症度 3~5 群が重症度 1 群に比較して得点が低い傾向 ($p<0.10$ 以下) であった(図 2)。また、「日常役割機能(身体)」「全体的健康感」「活力」「日常役割機能(精神)」「心の健康」は、重症度が異なる群においてもあまり差が見られなかった。手術歴については、手術歴がない群の方が、手術歴がある群に比べて「身体機能」が有意に高かった。手術を血行再建術、肢切断術、交感神経切除術に分類すると、指趾切断術を受けた群で手術

無し群よりも「身体機能」が低く、全体の手術歴も指趾切断術の結果を反映していると考えられた(図 3)。慢性病数については、病数を「なし」「一つ」「2 つ以上」のカテゴリーに分類したが、「全体的健康感」では慢性病を二つ以上持つ群が、慢性病がない群に比較して有意に低い得点を示した(図 4)。過去 1 年間の経過については、「身体機能」と「全体的健康感」以外の尺度において過去 1 年間に徐々に悪化した人は軽快した人や変わらなかった人と比べて QOL が低かったが、軽快した人と変わらなかった人では、QOL に差はなかった(図 5)。

2) 高安動脈炎：28 例が集積され、その内訳は男性が 3 例、女性が 25 例であり、30 才代以下 4 例、40 才代 3 例、50 才代 7 例、60 才代 10 例、70 才代以上 4 例であった。高安動脈炎患者の SF-36 得点を国民標準値と比較すると、「社会生活機能」「心の健康」を除く 6 下位尺度全てにおいて、有意に低い得点であった(図 6)。特に、「身体機能」、「全体的健康感」においては、その傾向が顕著であった。

QOL に影響を与える要因をみると、重症度、過去 1 年間の経過、手術歴、居住地域は関連があったが、発病からの年数と慢性病数は影響を与えて

いなかった。重症度については、「身体機能」で重症度 4-5 群が重症度 2-3 群に比較して有意に ($p<0.05$ 以下) 低い得点を示し、「日常役割機能 (身体)」、「全体的健康感」で重症度 4-5 群が重症度 1 群および 2-3 群に比較して有意に低い得点 ($p<0.10$ 以下) であった (図 7)。また、「活力」「社会生活機能」は、重症度が異なる群においてもあまり差が見られなかった。手術については、手術歴がない群の方が、手術歴がある群に比べて「身体機能」「日常役割機能 (身体)」が有意に ($p<0.05$ 以下) 高かった (図 8)。また、「体の痛み」「日常役割機能 (精神)」も手術歴なし群の方があり群よりも高い傾向が見られた。合併症については、脳虚血発作のある群の方が、ない群に比べて「日常役割機能 (精神)」と「心の健康」が有意に ($p<0.05$ 以下) 低かった (図 9)。居住地については、北海道・東北、関東、中部、関西、中国・四国、九州に分けると、「体の痛み」と「心の健康」において、有意に低い得点を示した。他の変数では中国・四国地方で他地方に比べて重症度が高かったが、有意な差ではなく重症度の差を反映しているのかどうかは不明であった。

[考察] 我が国では主観的なアウトカ

ム指標を用いたヘルス・サービス研究やアウトカム研究はほとんど行われてこなかったが、近年医学・医療をとりまく状況は急速に変化しつつあり、そのような研究の重要性が指摘されるようになってきた。なかでも、健康関連クオリティオブライフ (HRQOL) は患者の視点に立脚した主観的なアウトカム指標の代表的なものであり、健康を科学的に数量化するものとして注目されている。難治性血管炎に関する調査研究班においても、「(特定) 保健医療や福祉サービスが難病患者の病状や ADL を改善することによって QOL を高めている」という仮説を検証するために HRQOL の測定が必要となってきた。

SF-36 は HRQOL の測定に汎用されている包括的健康尺度のひとつであり、1980 年代に米国で慢性疾患患者を対象とした大規模縦断的研究において使用された medical outcome study (MOS) questionnaires から生まれたものである。SF-36 は 8 つの健康概念 (身体機能、日常役割機能 (身体)、体の痛み、全体的健康感、活力、社会生活機能、日常役割機能 (精神)、心の健康) および 1 項目の質問 (過去 1 年間の経過) について評価するものである。SF-36 は包括的健康尺度としてさまざまな状況で使用されており、

妥当性、信頼性、実行可能性、反応性、文化および言語への適応などの基準を充たしていることが多くの疾患で示されている。下肢閉塞性動脈硬化症のような血管疾患においても、HRQOLの転帰指標としてSF-36が推薦されている。また、日本人におけるSF-36の標準値も明らかにされている。従って、そのような背景から本調査研究においてSF-36をHRQOLの測定方法とした。

バージャー病は閉塞性血栓血管炎とも呼ばれ、四肢の主幹動脈の全層性血管炎をきたす疾患である。とくに下肢動脈に好発して、虚血症状として間歇性跛行や安静時疼痛、虚血性皮膚潰瘍、壊疽をきたす。また、しばしば表在静脈にも炎症をきたす。その重症度によってHRQOLが影響されることが予想されるが、「身体機能」で重症度2群と重症度3~5群が重症度1群に比較して有意に低く、「社会生活機能」で重症度2群と重症度3~5群が重症度1群に比較して低い傾向にあった。また、バージャー病では薬物療法が無効な場合血行再建術や交感神経切除術、指趾切断などの手術が行われるが、手術歴もHRQOLに影響していた。すなわち、手術歴がある方が手術歴がない方より「身体機能」が有意に低く、指趾切断の有無を反映していると考えら

れた。ところで、バージャー病では寒冷に暴露されると症状が悪化するが、居住地域はHRQOLに影響していなかった。これは寒くない時期に調査されたことにも影響されていると考えられ、今後の検討が必要である。

高安動脈炎は大動脈およびその主要分枝や肺動脈、冠動脈に閉塞性あるいは拡張性病変をきたす原因不明の非特異的大型血管炎である。高安動脈炎はその病変の部位や広がりによって多彩な臨床所見を呈する疾患であることから、大動脈炎症候群の名称も広く用いられている。高安動脈炎でも重症度がHRQOLに影響することが予想されるが、「身体機能」で重症度4-5群が重症度2-3群に比較して有意に低く、「日常役割機能(身体)」、「全体的健康感」で重症度4-5群が重症度1群および2-3群に比較して有意に低かった。手術治療は内科治療が困難とされる場合に脳乏血症状に対して頸動脈再建術、大動脈縮窄症や腎血管性高血圧に対する血行再建術、大動脈閉鎖不全に対する大動脈弁置換術、動脈瘤に対する置換術などが行われるが、手術歴がない方が手術歴がある方より「身体機能」「日常役割機能(身体)」が有意に高く、「体の痛み」「日常役割機能(精神)」も高い傾向が見られた。

これより早期からの適切な内科治療の重要性が示唆されると考えられた。また、合併症については、脳虚血発作が「日常役割機能（精神）」や「心の健康」に影響を与えていることが示唆された。

今回の調査は限られた症例数の断片的な調査研究であったが、バージャー病や高安動脈炎患者では HRQOL が低下していること、重症度、過去 1 年間の経過、手術歴などの要因が HRQOL に影響を与えていることが明らかになった。今後は、新規登録患者による前向き縦断的調査を行うことにより HRQOL の推移が明らかになるとともに、費用データを加える

ことにより費用効果分析も可能になると考える。

【参考文献】

1. 福原俊一、鈴嶋よしみ、尾藤誠司、黒川清. SF-36 日本語版マニュアル(ver.1.2): (財)パブリックヘルスサービス、東京、2001.
2. TransAtrantc Inter-Consensus (TASC) working group. TASC; Management of peripheral arterial disease (PAD), J Vasc Surg 2000;31(Suppl 1 Pt2):S1-S278
3. 難病対策研究会. 難病の診断と治療指針:六法出版社、東京、2001.

サブスケール	スコアの解釈	
	低いスコア	高いスコア
身体機能 (Physical functioning) PF	健康上の理由で、入浴または着替えなどの活動を自力で行うことが、とてもむずかしい	激しい活動を含むあらゆるタイプの活動を行うことが可能である
日常役割機能（身体） (Role physical) RP	過去1カ月間に仕事やふだんの活動をした時に身体的な理由で問題があった	過去1カ月間に仕事やふだんの活動をした時に、身体的な理由で問題がなかった
身体の痛み (Bodily pain) BP	過去1カ月間に非常に激しい体の痛みのためにいつもの仕事が非常にさまたげられた	過去1カ月間に体の痛みはぜんぜんなく、体の痛みのためにいつもの仕事がさまたげられることはぜんぜんなかった
社会生活機能 (Social functioning) SF	過去1カ月間に家族、友人、近所の人、その他の仲間とのふだんのつきあいが、身体的あるいは心理的な理由で非常にさまたげられた	過去1カ月間に家族、友人、近所の人、その他の仲間とのふだんのつきあいが、身体的あるいは心理的な理由でさまたげられることはぜんぜんなかった
全体的健康感 (General health perceptions) GH	健康状態が良くなく、徐々に悪くなっていく	健康状態は非常に良い
活力 (Vitality) VT	過去1カ月間、いつでも疲れを感じ、疲れはてていた	過去1カ月間、いつでも活力にあふれていた
日常役割機能（精神） (Role emotional) RE	過去1カ月間、仕事やふだんの活動をした時に心理的な理由で問題があった	過去1カ月間、仕事やふだんの活動をした時に心理的な理由で問題がなかった
心の健康 (Mental health) MH	過去1カ月間、いつも神経質でゆううつな気分であった	過去1カ月間、おちついていて、楽しく、おだやかな気分であった

表1. SF-36の8つの健康概念

図 1

バージャー病患者のSF-36得点 (偏差得点)

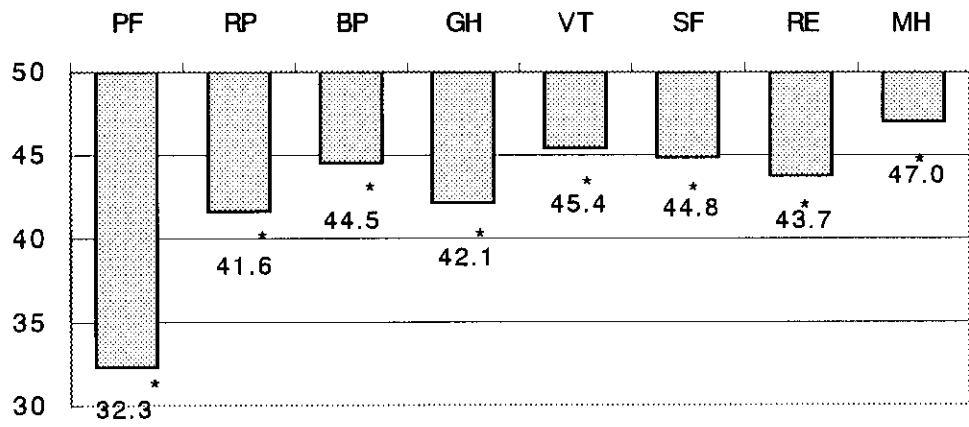
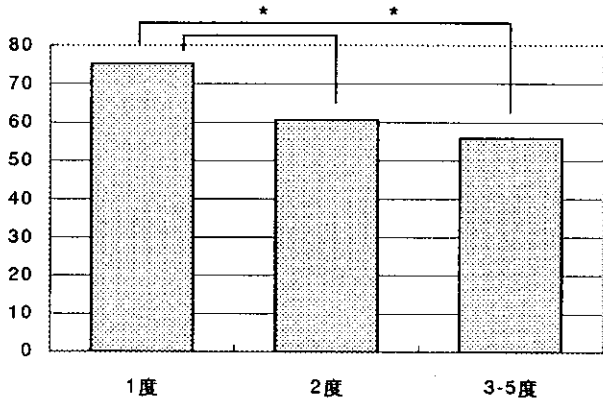
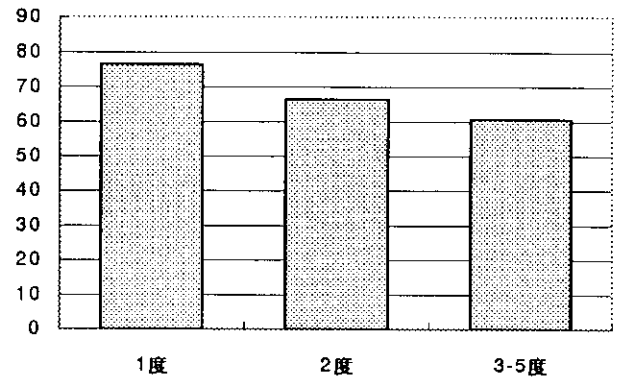


図 2

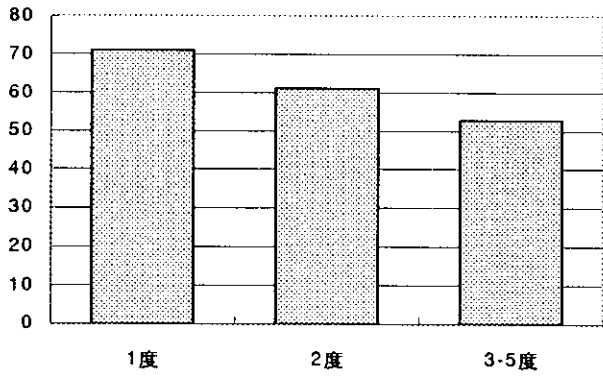
重症度別：身体機能



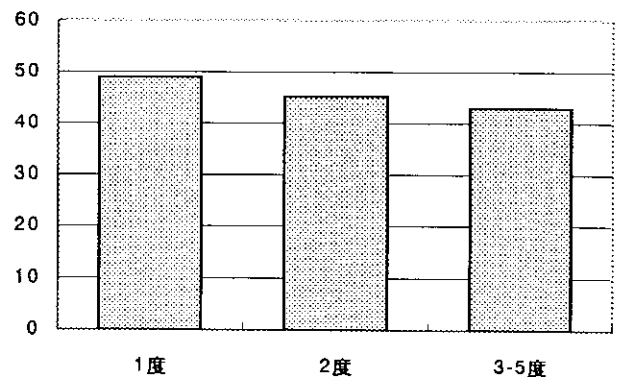
重症度別：日常役割機能（身体）



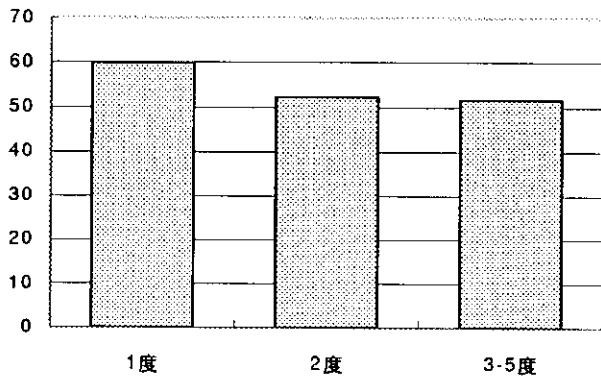
重症度別：体の痛み



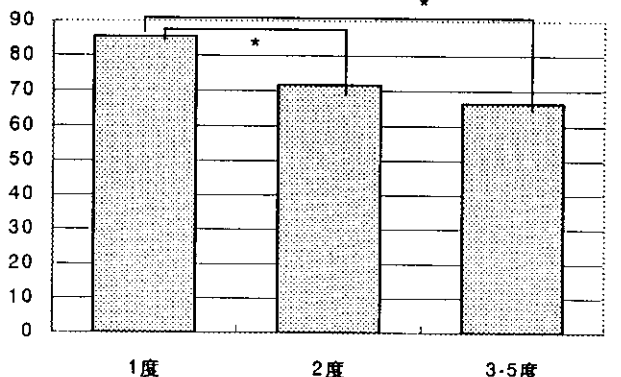
重症度別：全体的健康感



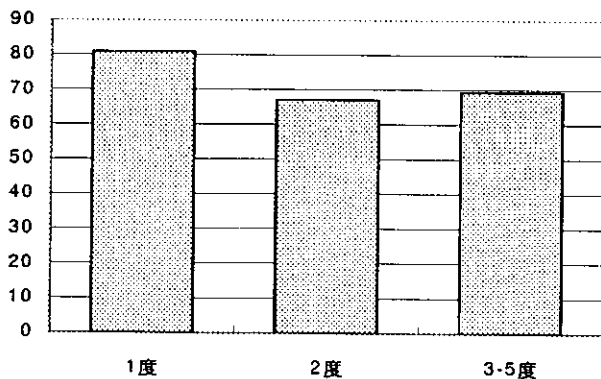
重症度別：活力



重症度別：社会生活機能



重症度別：日常役割機能（精神）



重症度別：心の健康

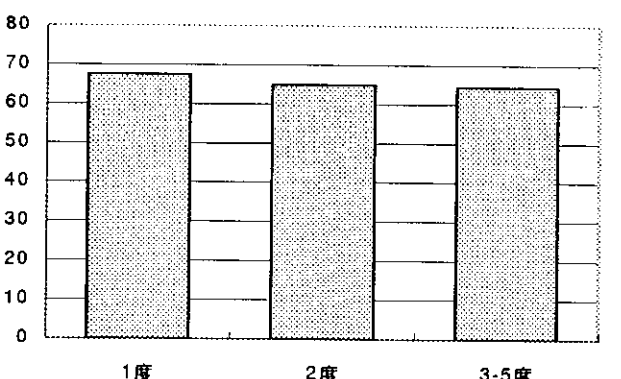


図 3

手術の有無別：SF-36得点

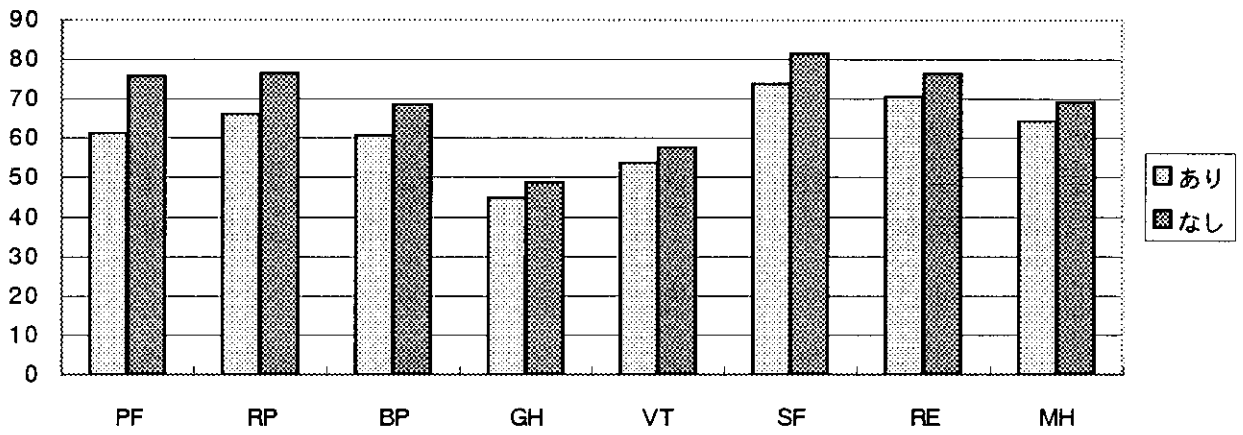
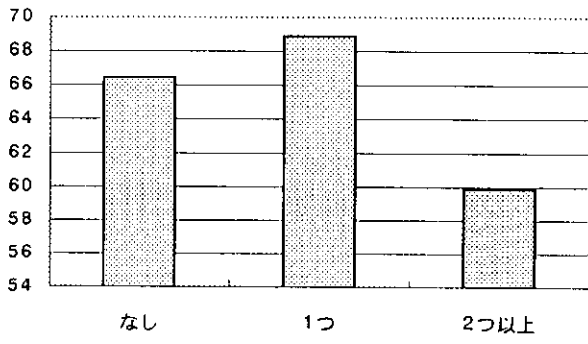
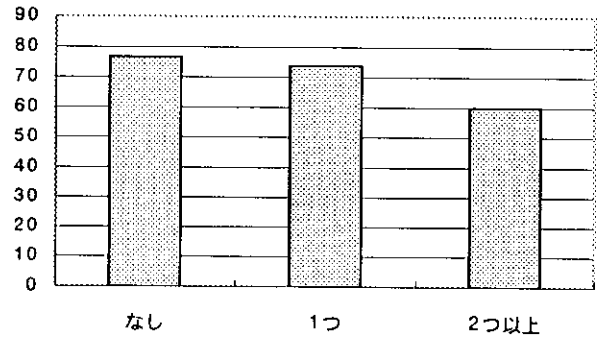


図 4

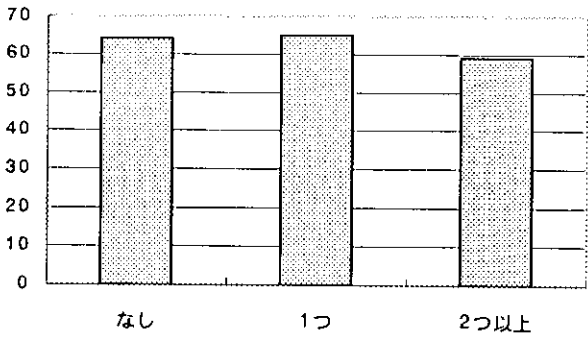
慢性疾患数別：身体機能



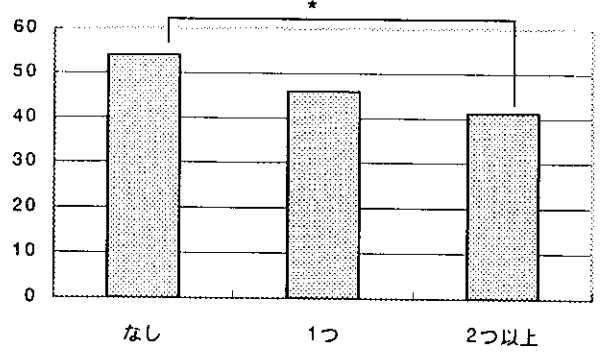
慢性疾患数別：日常役割機能（身体）



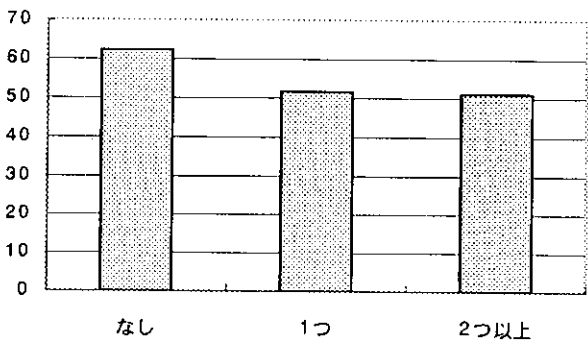
慢性疾患数別：体の痛み



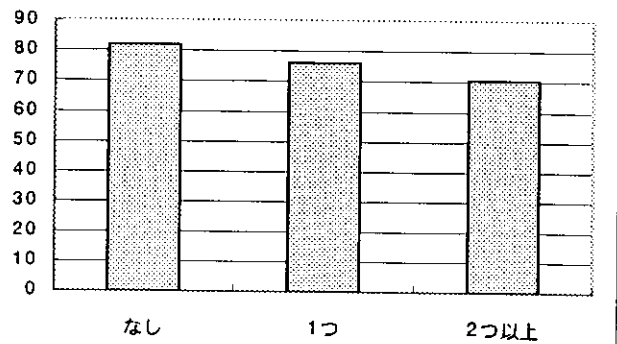
慢性疾患数別：全体的健康感



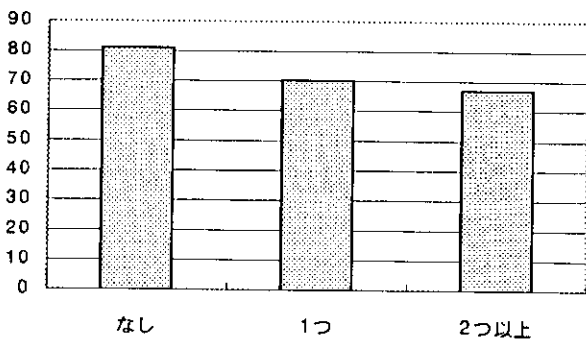
慢性疾患数別：活力



慢性疾患数別：社会生活機能



慢性疾患数別：日常役割機能（精神）



慢性疾患数別：心の健康

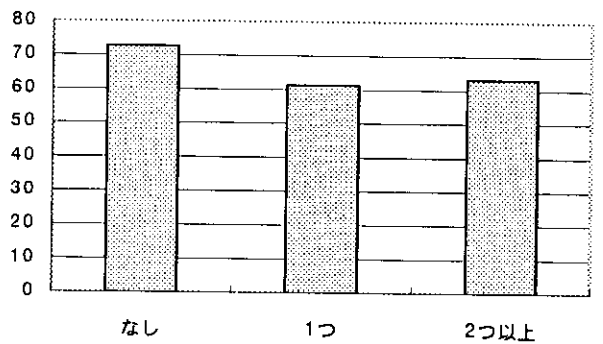
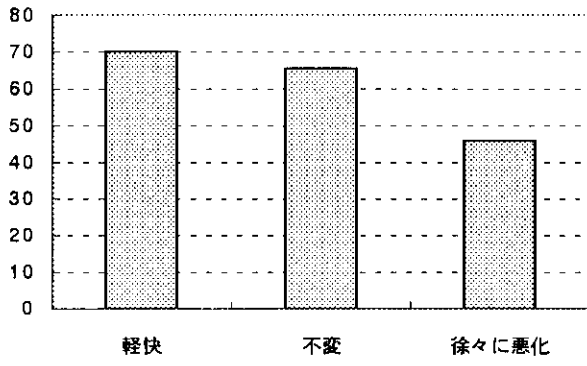
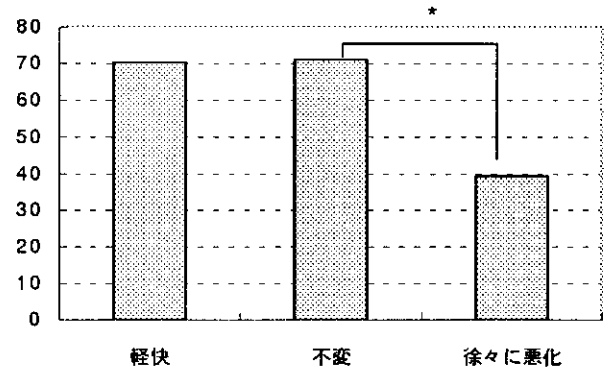


図 5

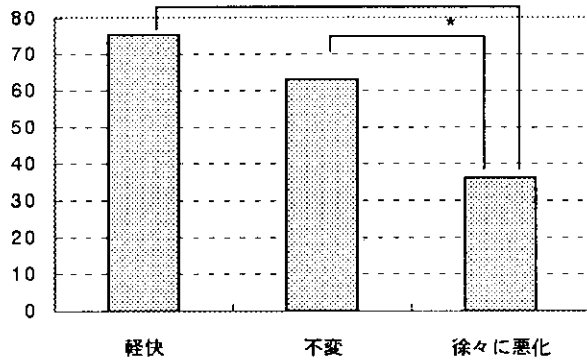
経過別：身体機能



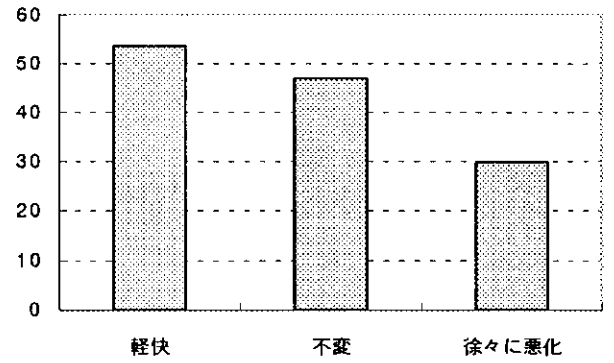
経過別：日常役割機能（身体）



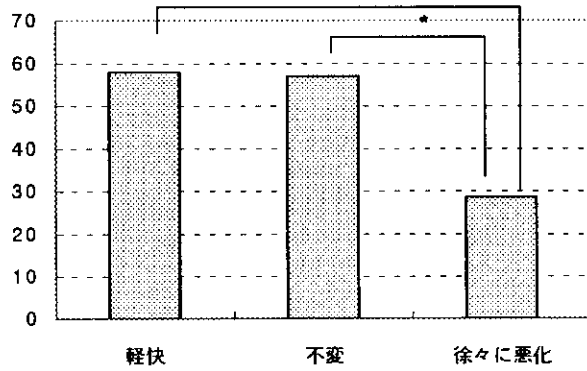
経過別：体の痛み



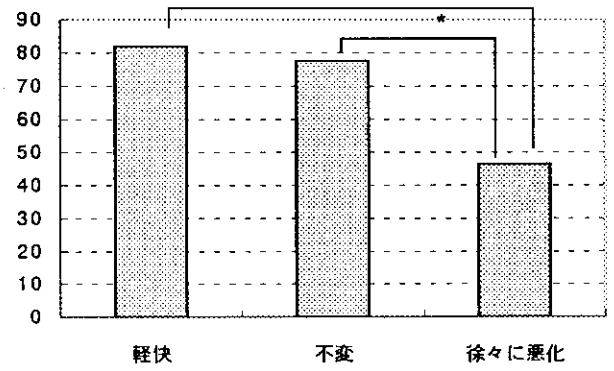
経過別：全体的健康感



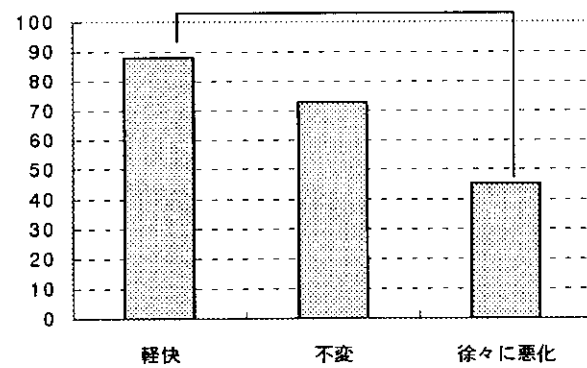
経過別：活力



経過別：社会生活機能



経過別：日常役割機能（精神）



経過別：心の健康

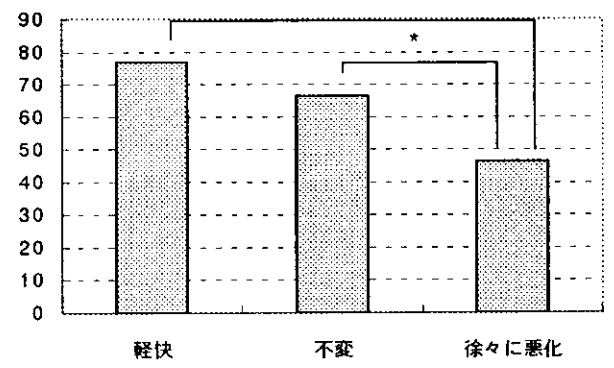


図 6

高安動脈炎患者のSF-36得点（偏差得点）

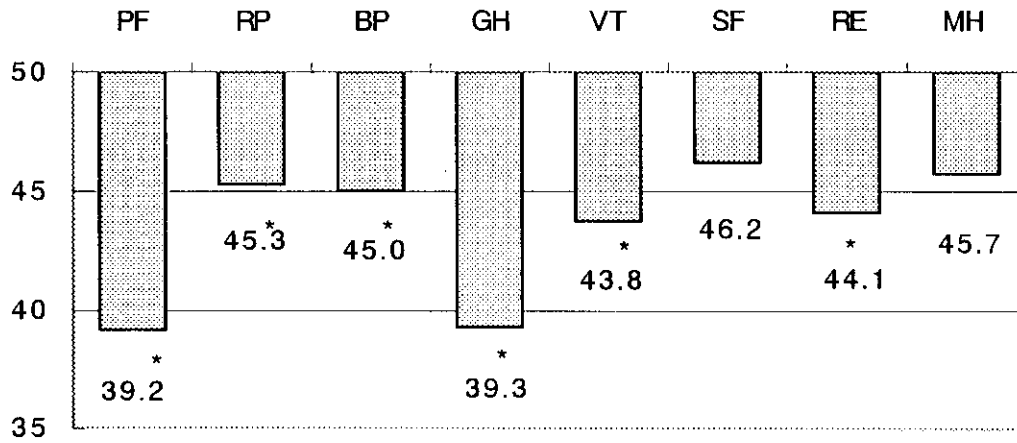
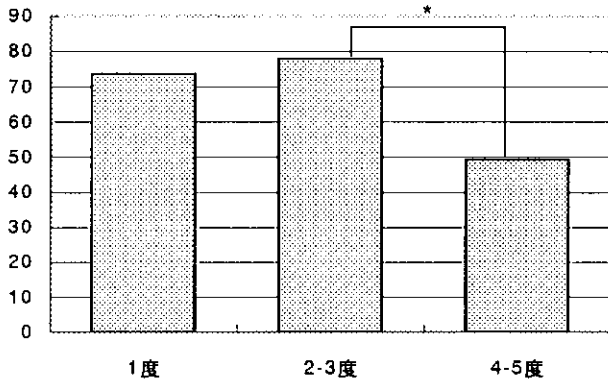
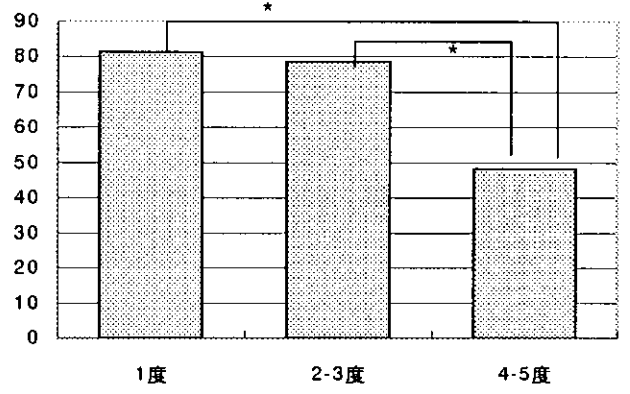


図 7

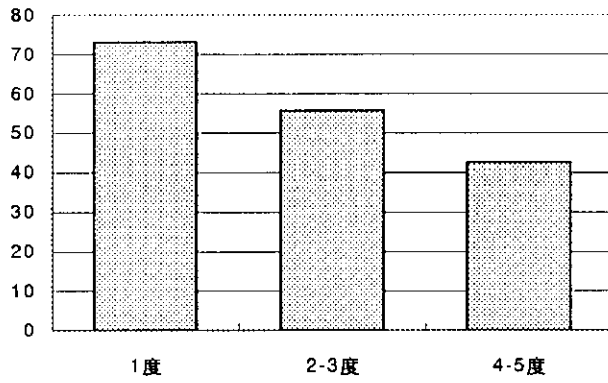
重症度別：身体機能



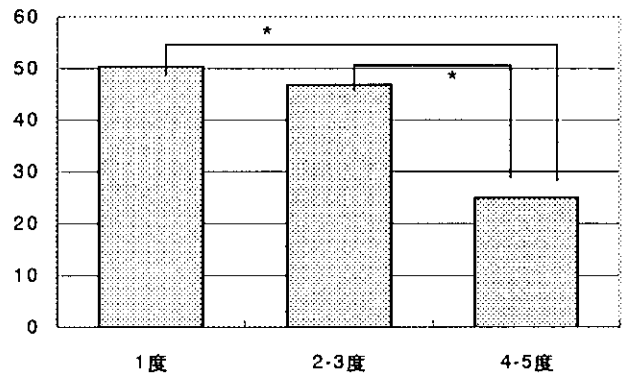
重症度別：日常役割機能（身体）



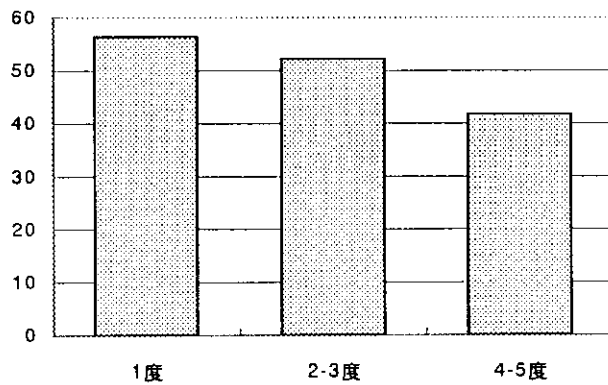
重症度別：体の痛み



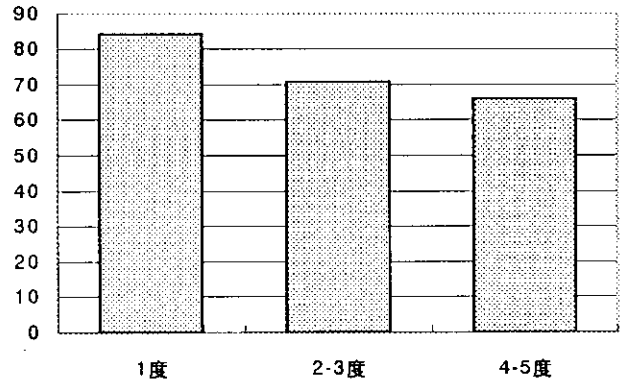
重症度別：全体的健康感



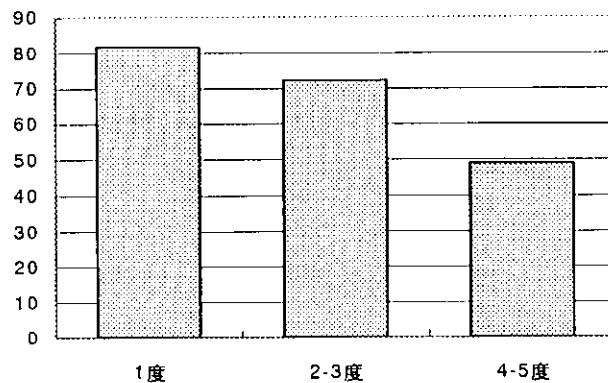
重症度別：活力



重症度別：社会生活機能



重症度別：日常役割機能（精神）



重症度別：心の健康

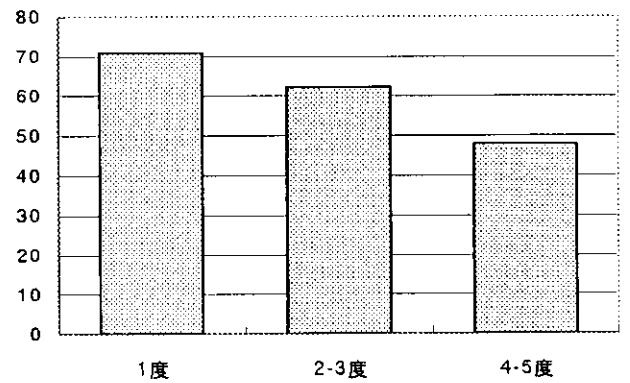


図 8

手術の有無別：SF-36得点

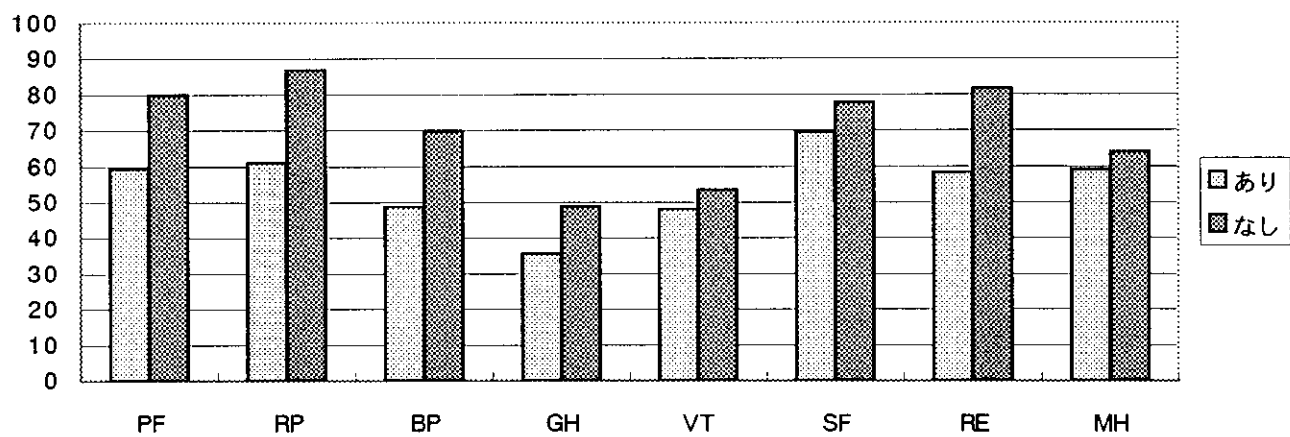
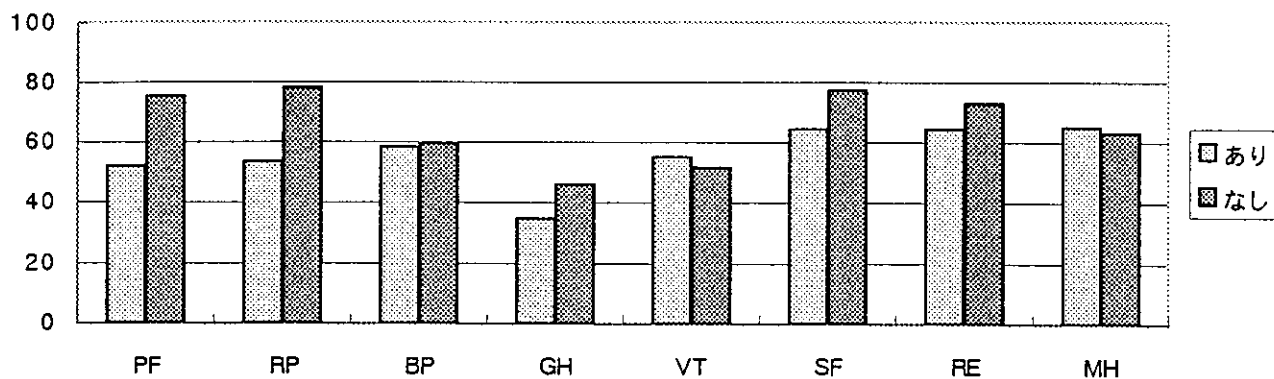


図 9

大動脈弁閉鎖不全の有無別：SF-36得点



20. 日本人 ANCA 関連血管炎の遺伝素因の検討

分担研究者 徳永 勝士 東京大学大学院医学系研究科人類遺伝学

研究協力者 土屋尚之、川崎綾、京極智千恵子

東京大学大学院医学系研究科人類遺伝学

研究要旨:15 研究協力施設より ANCA 陽性患者検体が 81 検体送付された。これらを診断基準案(1998 年研究班)に則って分類し、顕微鏡的多発血管炎(MPA, 50 例)、Churg-Strauss 症候群(CSS, 10 例)、Wegener 肉芽腫(WG, 8 例)、および、P-ANCA 陽性例 71 例について、HLA-DRB1, TNF α , TNFR2, Fc γ 受容体 IIa, IIb, IIIa, IIIb, CTLA-4 を候補遺伝子として、患者対照法により、疾患感受性との関連を検討した。MPA と HLA-DRB1*0901 との有意な関連が検出された(P=0.0037, オッズ比 2.4)。この関連は、MPA 全例を含む P-ANCA 陽性群においても認められ、腎症状や呼吸器症状の有無による差は認められなかった。また、MPA における FCGR2A-131H/H, 3A-176F/F という遺伝子型の組み合わせの増加、CSS における TNFA -1031T, -863C, -857T ハプロタイプの減少、CSS および WG における CTLA-4 3'UTR AT repeat 多型の偏りの傾向が検出されたが、これらについては今後の確認が必要と考えられた。

A. 研究目的

ANCA 関連血管炎 (ANCA-associated vasculitis, AAV)の病因は未解明であるが、家系内多発例が稀ながら存在すること、集団によって有病率が異なることから、何らかの遺伝素因の存在が示唆される。これまでに、 α 1-antitrypsin, HLA-DR, TNF α , Fc γ 受容体などの遺伝子の多型との関連に関する比較的少数の報告がなされているが、複数の集団において再現性を持って関連が検出された遺伝子はほとんどない。また、比較的欧米に多い Wegener 肉芽種症 (Wegener's granulomatosis, WG)に注目し

た研究が多く、顕微鏡的多発血管炎 (microscopic polyangiitis, MPA)に注目した研究はほとんどない。

かかる多因子疾患においては、遺伝的背景の異なる多数の集団におけるデータの比較が、本質的な疾患感受性遺伝子の解明上、大きな手がかりを与えることがある。また、日本人と欧米人との遺伝的背景の違いが、有病率・発症率の違いや疾患感受性遺伝子の違いに結びつく可能性も高く、日本人における診断・治療に有用な知見を得るためにも、日本人における検討は必須である。しかし、AAV の有病率の低さのため

に、過去の日本人集団における研究は、きわめて少数例における検討に限られていた。本研究では、多施設共同研究により、十分な検体数を得、有力な候補遺伝子群について、日本人 AAV 感受性との関連を検討することを目的とした。

B. 研究方法

ANCA 陽性患者の末梢血と、臨床情報の送付を研究協力施設に依頼した。末梢血白血球よりゲノム DNA を調整し、以下の遺伝子多型につき、遺伝子型を決定した。

HLA-DRB1 遺伝子は、PCR - microtitre plate hybridization (MPH) (1), TNF α promoter -1031, -863, -857 多型、*TNFR2-M196R* および *FCGR2B-I232T* は LightCycler™ (Roche Diagnostics, Mannheim, Germany) を用いた hybridization probing (2,3) により、*FCGR2A-H131R* は PCR-RFLP, *3A-F176V* は PCR-SSCP, *3B-NAI/2* は PCR-SSP(3)法により、タイピングした。また、CTLA-4 3'非翻訳領域(3'-untranslated region, 3'-UTR)の AT repeat 多型については、GENESCAN™(Applied Biosystems, Foster City, CA)を用いてタイピングした。

対照群としては、東京周辺在住の日本人健常者集団 303 名(男性 167 名、女性 136 名、平均年齢 35.3)を用いた。*HLA-DRB1*, TNF α promoter, *TNFR2* (1,4), *FCGR* (3)については、すでに報告した対照群データを用いた。

関連解析は、 χ^2 検定を用いて行った。度数5以下のセルがあるときは、Fisher の直接確率計算法を用いた。

本研究計画は、東京大学医学部・大学院医学系研究科研究倫理審査委員会の承認を得て行われた。具体的には、各採血施設から送付された検体は、連結可能匿名化され、遺伝子解析はいっさい個人情報から切り離された形で行われた。

C. 研究結果

1. 患者背景

計15個所の研究協力施設から、計81検体が送付された。添付された臨床情報に基づいて、当研究班により作製された MPA, Churg-Strauss 症候群(CSS), WG, 古典的結節性多発動脈炎(classical PN, cPN)の1998年修正診断基準案に則って診断を統一した結果を表1に示す。以下の感受性遺伝子解析は、関連解析に適切な検体数が得られた MPA、および MPA 全例を含む P-ANCA 陽性例を主な対象とし、CSS, WG についての予備的な解析を適宜追加した。

なお、大部分の症例について、MPO-ANCA あるいは PR3-ANCA が ELISA 法により測定されていたが、一部の症例では P-ANCA, C-ANCA の免疫蛍光染色パターンのみ記載しかなかったため、MPO-ANCA は P-ANCA に含め、PR3-ANCA は C-ANCA に含めて以下の解析を行った。

2. HLA-DRB1

HLA-DRB1 遺伝子の解析結果を表2に示す。MPAにおける*HLA-DRB1*0901*の陽性率が50.0% (25/50)で、対照群の29.1% (77/265)と比較して、有意に増加していた(P=0.0037, オッズ比 2.44, 95%信頼区間 1.33-4.46)。 *DRB1*0901* の増加は、P-ANCA 陽性患者群全体でも認められた(35/71, 49.3%, P=0.001)。その内訳を見ると、P-ANCA 陽性のMPA以外の血管炎においても *DRB1*0901* の増加傾向が認められた(表3)。一方、腎症状や呼吸器症状の有無による *DRB1*0901* 陽性率の差は認められなかった(表4)。

このほか、MPAおよびP-ANCA 陽性群における *DRB1*1101* の増加傾向、*DRB1*1405* の減少傾向が観察された(表2)。

3. TNF α プロモータ

周知のように、TNF α は代表的な proinflammatory cytokineとして、さまざまな炎症性疾患において重要な役割を果たす。AAVにおいては、特に、好中球や単球へのANCAの対応抗原の表出誘導や、血管内皮細胞活性化の誘導を介して病態に関連する可能性が考えられる。また、TNF α 遺伝子はHLA領域に位置し、*HLA-DRB1* 遺伝子との連鎖不平衡が存在する。従って、すでに述べたような *HLA-DRB1* との関連が、TNF α 遺伝子の一義的な関連との連鎖不平衡による二次的な関連である可能性も考えられる。このことから、近年報告されたプ

ロモータ領域の機能的な多型である-1031, -863, -857の3個所のSNPによって構成される4つのハプロタイプ *TNFA-U01*, *U02*, *U03*, *U04*について解析した。

結果を表5に示す。明らかな関連は検出されなかったが、CSSにおいて *TNFA-U02* ハプロタイプ(-1031T, -863C, -857T)の減少傾向が観察された。このことから、MPAにおける *HLA-DRB1*0901* との関連は、少なくともTNF α との連鎖不平衡に由来するものではないことが示された。

4. TNFR2

TNFR2はTNF α の受容体の一つであるが、著者らがそのM196R多型の全身性エリテマトーデスとの関連を報告して以来(5)、慢性関節リウマチ、高血圧、高脂血症などとの関連が報告されている。また、TNFR2過剰発現マウスでは、全身の血管炎用の症状が報告されているため、候補遺伝子と考えて、解析を加えた。

表6に示すように、いずれの群においても、*TNFR2* との有意な関連は検出されなかった。

5. Fc γ 受容体 IIa, IIb, IIIa, IIIb

Fc γ 受容体 IIa, IIIa, IIIb は機能的に好中球や単球の活性化、免疫複合体処理に関連し、IIbはB細胞や単球の活性化制御に関連する。これらの遺伝子の多型はSLEや感染症に対する疾患感受性と関連することが知られており、今回検討対象とした。

表7に示すように、各遺伝子の遺伝子型と疾患との関連は検出されなかった。*FCGR2A*, *3A*, *3B* 多型については、IgGとの親和性や貪食能の高いアリルと低いアリルが存在するが、これらの高い同士、低い同士の組み合わせでも関連は検出されなかった。ただし、*FCGR2A-131H/H*(高親和性)および *3A-176F/F*(低親和性)という組み合わせが、MPA に有意に増加していた。また、WG において、*FCGR2B-232T/T* が多い傾向が認められた。

6. CTLA-4

CTLA-4 は活性化 T 細胞に発現し、T 細胞の活性化を負に制御する機能を持つ分子である。本研究遂行中に、ヨーロッパおよび米国から、*CTLA-4* 3'UTR に存在するATリピート多型が WG と関連することが報告された(6)。そこで著者らは、MPA を中心とする日本人患者での関連について検討した。

表8に示すように、有意な関連は検出されなかった。ただし、少数例における結果であるが、CSS における 106bp アリル、WG における 104bp アリルの増加傾向が観察された。

D. 考察

本研究は、AAV 疾患感受性遺伝子検出を目的とした、本邦初めての多施設共同研究である。過去に、日本人 WG (7)、MPO-ANCA 関連腎炎 (8) における HLA-DR9 との関連の報告があるが、症例

数はそれぞれ 16, 12 と少なく、予備的な成績と言わざるを得なかった。今回、MPA50 例、P-ANCA 陽性例 71 例という患者数を用いて、DNA レベルで *HLA-DRB1*0901* との関連が確認されたことは、意義深い知見である。さらに、*HLA-DRB1*0901* は、アジア人集団では高頻度に存在するが、欧米人集団にはきわめて稀なアリルであり、日本人における研究においてこそ見出された知見であると考えられる。また、このような集団による HLA アリル構成の差が、欧米人と比較して日本人では WG が少なく MPA が多い傾向をもたらしている可能性があると思われる。

現時点では、*DRB1*0901* が疾患感受性に結びつく機序は不明である。MPA 以外の P-ANCA 陽性例においても *DRB1*0901* が増加傾向にあることは、*DRB1*0901* が抗原提示を介して P-ANCA 産生に関連することを示唆する知見であるが、その仮説の検証のためには、今後、P-ANCA 陰性の血管炎における解析や、細胞免疫学的研究が必要である。

MPA において、TNF α プロモータ、*TNFR2*, *CTLA-4* 多型との関連は検出できなかった。*FCGR2A-131H/H*, *3A-176F/F* という遺伝子型の組み合わせの増加については、今後独立の患者対照群における確認を要するが、Fc γ RIIIa が単球、NK 細胞、Fc γ RIIa が好中球に主に発現する受容体であることから、単球による処理速度が低下した免疫複合体が好中球を活性化して