

20020694

厚生労働科学研究費補助金

特定疾患対策研究事業

難治性血管炎に関する調査研究  
平成14年度総括・分担研究報告書

平成15年(2003年)3月

主任研究者

尾崎 承 一

# 目次

I.平成 14 年度構成員名簿 .....	1
II.総括研究報告	
平成 14 年度総括研究報告 .....	2
尾崎 承一 (聖マリアンナ医科大学リウマチ・膠原病・アレルギー-内科)	
III.分科会報告	
1. 中・小血管炎の標準的治療法に関する分科会報告 .....	11
中林 公正 (杏林大学第 1 内科)	
2. 大型血管炎に関する分科会報告 .....	14
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)	
3. 血管病理分科会 研究報告 .....	17
吉木 敬 (北海道大学大学院医学研究科分子病理学分野)	
4. 基礎研究分科会報告 .....	19
鈴木 和男 (国立感染症研究所 生物活性物質部)	
IV.分担研究報告	
1. リウマチ性多発筋痛症／多発性筋炎類似の症状を初発症状とする MPO・ANCA 関連血管炎 の臨床・病理組織学的特徴に関する研究 .....	20
中林 公正 (杏林大学第 1 内科)	
2. ANCA 関連血管炎の免疫抑制療法下日和見感染症の早期診断、治療における抗β-グルカ ン抗体の意義 .....	23
吉田 雅治 他 (東京医科大学八王子医療センター腎臓科)	
3. Cysteinyl leukotriene type 1 receptor antagonist (LTRAs)とChurg-Strauss syndrome (CSS)に関する研究 .....	32
小林 茂人 他 (順天堂大学医学部膠原病内科)	
4. 高安動脈炎における抗heat shock protein 抗体の検討 .....	42
吉田 俊治 他 (藤田保健衛生大学リウマチ感染症内科)	
5. 関節リウマチにおける抗好中球細胞質抗体の経時的な検討 .....	45
松岡 康夫 他 (川崎市立川崎病院)	
6. マウス皮膚由来血管内皮細胞株 F-2 の樹立とその性状について .....	56
古川 福実 (和歌山県立医科大学皮膚科)	
7. 全身性血管炎症候群におけるサイトメガロウイルス産生タンパク us 27、us 28 の発現 検討 .....	58
津坂 憲政 (埼玉医科大学総合医療センター第二内科)	
8. 難治性 ANCA 関連血管炎に対する標準的治療法の確立と前向き臨床試験の立ち上げ .....	64
山田 秀裕 (聖マリアンナ医科大学リウマチ・膠原病・アレルギー-内科)	

9. Skin perfusion pressure を用いた Buerger 病の肢虚血重症度評価.....	67
重松 宏 他 (東京大学大学院血管外科学分野)	
10. 難治性血管炎に関する調査研究.....	71
高野 照夫 (日本医科大学第一内科)	
11. 難治性血管炎に関する調査研究に関する研究.....	73
森下 竜一 (大阪大学医学系研究科遺伝子治療学)	
12. FDG-PET を用いた大動脈炎直接評価と臨床応用に関する研究.....	77
小林 靖 (東京医科歯科大学附属病院)	
13. HTLV-I env-pX 遺伝子導入ラットを用いた壊死性血管炎発症機序の解析.....	78
吉木 敬 (北海道大学大学院医学研究科分子病理学分野)	
14. ウサギ慢性虚血下肢に移植された自家動脈グラフト内膜肥厚と再生内皮細胞機能に對する FGF-2 血管新生遺伝子治療の影響に関する研究.....	82
居石 克夫 (九州大学大学院医学研究院)	
15. リコンビナントインブレッド系を用いた系統的血管炎の病態形質の感受性遺伝子座の解析.....	83
能勢眞人 (愛媛大学医学部病理学第二講座)	
16. Buerger 病に対する自己骨髓細胞移植治療に関する研究.....	93
由谷親夫 (国立循環器病センター 病理部)	
17. MPO-ANCA 関連血管炎の誘発モデルによる解析とγグロブリン治療の検討.....	94
鈴木 和男 他 (国立感染症研究所 生物活性物質部)	
18. ゲノム解析による、ANCA 関連血管炎の病因・病態の検討.....	101
徳永勝士 (東京大学大学院医学系研究科・人類遺伝学)	
19. 血管炎における抗内皮細胞抗体の対応抗原に関する研究.....	110
加藤 智啓 (聖マリアンナ医科大学難病治療研究センター 生体機能制御部門)	
V. 平成 14 年度研究成果に関する刊行物一覧.....	112
VI. 平成 14 年度第一回班会議プログラム.....	132
VII. 平成 14 年度第二回班会議プログラム・抄録.....	134

〔 I 〕

平成 14 年度構成員名簿

平成14年度 厚生労働省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 構成員名簿

区分	氏名	所属	職名	〒	住 所
主任研究者	尾崎 承一	聖マリア医科大学カワ・膠原病・アレルギー-内科	教授	216-8511	神奈川県川崎市宮前区菅生2-16-1
分担研究者	中林 公正	杏林大学医学部第一内科学教室	〃	181-0004	東京都三鷹市新川6-20-2
	鈴木 和男	国立感染症研究所生体防御物質室	室長	162-8640	東京都新宿区戸山1-23-1
	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	教授	060-0814	北海道札幌市北区北14条西5丁目
	吉木 敬	北海道大学大学院医学研究科病態制御学専攻 病態解析学講座分子病理学分野	教授	060-8638	北海道札幌市北区北15条西7丁目
	吉田 雅治	東京医科大学八王子医療センター腎臓科	助教授	193-0998	東京都八王子市館町1163
	小林 茂人	順天堂大学医学部膠原病内科	講師	113-8421	東京都文京区本郷2-1-1
	吉田 俊治	藤田保健衛生大学医学部カワ感染症内科	教授	470-1192	愛知県豊明市香榊町田楽ヶ窪1-98
	松岡 康夫	川崎市立川崎病院	副院長	210-0013	川崎市川崎区新川通12-1
	古川 福実	和歌山県立医科大学皮膚科学	教授	641-8511	和歌山県和歌山市紀三寺811-1
	津坂 憲政	埼玉医科大学総合医療センター第二内科	講師	350-8550	埼玉県川越市鴨田辻道町1981
	山田 秀裕	聖マリア医科大学カワ・膠原病・アレルギー-内科	助教授	216-8511	神奈川県川崎市宮前区菅生2-16-1
	徳永 勝士	東京大学大学院医学系研究科 国際生物医科学（人類遺伝学分野）	教授	113-0033	東京都文京区本郷7-3-1
	加藤 智啓	聖マリア医科大学難病治療研究センター	助教授	216-8511	川崎市宮前区菅生2-16-1
	重松 宏	東京大学大学院血管外科	〃	113-8655	東京都文京区本郷7-3-1
	高野 照夫	日本医科大学内科学第1	教授	113-8602	東京都文京区千駄木1-1-5
	森下 竜一	大阪大学大学院医学系研究科遺伝子治療学	助教授	565-0871	大阪府吹田市山田丘2-2
小林 靖	東京医科歯科大学循環制御学	助手	113-8519	東京都文京区湯島1-5-45	
居石 克夫	九州大学大学院医学研究院病理病態学	教授	812-8582	福岡県福岡市東区馬出3-1-1	
能勢 真人	愛媛大学医学部病理学第二講座	〃	791-0295	愛媛県温泉郡重信町志津川	
庄谷 親夫	国立循環器センター臨床検査部	部長	565-8565	大阪府吹田市藤白台5-7-1	
研究協力者	天谷 雅行	慶應義塾大学医学部皮膚科学	講師	160-8582	東京都新宿区信濃町35
	稲葉 裕	順天堂大学医学部衛生学	教授	113-8421	東京都文京区本郷2-1-1
	福原 俊一	京都大学大学院医学研究科	〃	606-8501	京都市左京区吉田近衛町
	太田 敬	愛知医科大学外科学心臓・血管外科	講師	480-1195	愛知県長久手町大字岩作字雁又21
	葛城 康典	大塚製薬株式会社大塚バイオエンス事業部 IVD部【体外診断薬部門】研究室	研究員	771-0192	徳島市川内町加賀須野463-10
	笹嶋 唯博	旭川医科大学第一外科	教授	078-8510	旭川市緑が丘東2条1-1-1
	高橋 啓	東邦大学医学部附属大橋病院病理学講座	助教授	153-8515	目黒区大橋2-17-6
	種本 和雄	川崎医科大学胸部心臓血管外科	教授	701-192	岡山県倉敷市松島577
	西村 訓弘	株式会社ジェネティックラボ	代表取締役社長	001-0027	札幌市北区北27条西6丁目2番12号
	湯村 和子	東京女子医科大学第4内科	助教授	162-8666	東京都新宿区河田町8-1
	永淵 裕子	聖マリア医科大学カワ・膠原病・アレルギー-内科	助手	216-8511	川崎市宮前区菅生2-16-1

〔Ⅱ〕

総括研究報告

# 厚生労働科学研究費補助金（特定疾患対策研究事業）

## 総括研究報告書

### 難治性血管炎に関する調査研究

主任研究者： 尾崎 承一

聖マリアンナ医科大学内科学（リウマチ・膠原病・アレルギー-内科）教授

#### 研究要旨

本研究班の目的は、臨床系・基礎系の専門医師・研究者を一同に集約して研究班を組織し、日本人における難治性血管炎の診断・活動性評価・治療に関するEBMを確立し、実地医家に還元すること、および血管炎の病因・病態解明を目指している。本年度は、中小型血管炎の標準的治療法確立のための多施設共同前向き臨床試験のデザインや、大型血管炎での遺伝子治療の臨床試験を開始するとともに、昨年度までに研究班で収集され連結不可能匿名化された患者検体を用いた疾患感受性遺伝子解析を開始した。また、実地医家への還元を目的とした感染症対策マニュアル、ANCA関連血管炎診療マニュアル、血管炎診断のための病理アトラスの作製に着手した。さらに、従来の診断基準を見直してより実地診療に有用なものに改訂する作業を行った。一方、基礎研究では、血管炎という稀少疾患患者由来の材料を有効利用するゲノミクス／プロテオミクスの手法を確立し、臨床試験で収集される検体の解析結果を病因・病態の解明、治療反応性や予後予測因子の同定のために利用する体制を確立した。さらに、ANCA関連血管炎のモデル動物、および血管炎の病因感受性遺伝子座同定のためのリコンビナントインブレッドマウスを樹立した。その他、新しい手法を用いた血管炎の病因・病態解析が開始された。以上のように、難治性血管炎の診断・治療に関する質の高いEBMを確立するために、最先端の基礎研究と前向き臨床試験による臨床研究とを有機的に連携した新しい研究体制が確立された。

#### 分担研究者（所属・氏名）

杏林大学医学部第一内科学・中林公正、東京医科大学八王子医療センター腎臓科・吉田雅治、順天堂大学医学部膠原病内科・小林茂人、藤田保健衛生大学医学部リウマチ感染症内科・吉田俊治、川崎市立川崎病院・松岡康夫、和歌山県立医科大学皮膚科学・古川福実、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リウマチ・膠原病・アレルギー内科・山田秀裕、国立感染症研究所生体防御物質室・鈴木和男、東京大学大学院医学系研究科国際生物医科学・徳永勝士、聖マリアンナ医科大学難病治療研究センター・加藤智啓、北海道大学大学院医学系研究科循環病態学講座循環器外科・安田慶秀、東京大学大学院血管外科・重松宏、日本医科大

学第一内科・高野照夫、大阪大学院医学系研究科臨床遺伝子治療学・森下竜一、東京医科歯科大学循環制御学・小林靖、北海道大学大学院医学系研究科病態制御学専攻病態解析学講座分子病理学分野・吉木敬、九州大学大学院医学系研究科病理病態学・居石克夫、愛媛大学医学部病理学第二講座・能勢真人、国立循環器センター臨床検査部・由谷親夫

A. 研究目的 本研究では、厚生科学研究費であることに鑑み、難治性血管炎に関する本邦の臨床系・基礎系の専門医師・研究者を一同に集約して研究班を組織する。その上で重点的な臨床研究を展開し、日本人における診断・活動性評価・治療に関するEBMを確立するための前向きの多施設共

同臨床試験や、大型血管炎での遺伝子治療の臨床試験などを行なうとともに、実地医家への還元を目的として感染症対策マニュアル、ANCA 関連血管炎診療マニュアル、血管炎診断のための病理アトラスを作製する。さらに、従来の診断基準を見直してより実地診療に有用なものに改訂する。一方、基礎研究では、血管炎という稀少疾患患者由来の材料を有効利用したゲノミクス／プロテオミクスを用いた病因・病態の解明と治療反応性や予後予測因子の同定、および ANCA 関連血管炎のモデル動物を樹立し解析する。

B. 方法 本研究では分担研究者を中小型血管炎の臨床グループ（主として内科医：山田、中林、吉田雅治、小林茂人、津坂、松岡、吉田俊治および皮膚科医：古川）、大型血管炎の臨床グループ（外科医：安田、重松、および、内科医：小林靖、森下、高野）、病理グループ（吉木、能勢、由谷、居石）、および、基礎研究グループ（鈴木、徳永、加藤）の4群に分けて、研究の分担と協力体制を構築する

(A) 中小型血管炎に関する研究

(1) 診断と治療のEBMの構築（中小型血管炎の臨床グループ分担、特定疾患の疫学に関する研究班（稲葉裕班長）および特定疾患のアウトカムに関する研究班（福原俊一班長）との連携）：ANCA関連血管炎について本邦における診断・治療に関するEBMの確立に向け、研究班を中心とした全国的な多施設共同前向き臨床試験を行うための体制を確立する。その準備として以下の活動を行なう。①血管炎が疑われる患者を全症例登録するための共通のデータベースの作製、②研究班を中心とした血管炎専門医ネットワークの確立、③その専門医を核とした全国的な患者紹介体制確立のための広報活動の開始、および、④研究班がこれまでに作製した血管炎の治療指針を土台にした標準的治療プロトコルの作製。臨床研究の展開については社会医学的見

地からの協力も要請する。

(2) モデル動物の作製／解析（基礎研究グループおよび病理グループの一部、疾病モデルの開発に関する研究班（天谷雅行班長）との連携）：分担研究者の解析中のモデル動物におけるANCAの病態関与を解析し、ANCA関連血管炎モデルを選定する。そのマウス／ラット系統の維持・管理を計り、次年度以降の供給体制を作る。

(B) 大型血管炎に関する研究

(1) 診断と治療のEBMの構築（大型血管炎の臨床グループ）：大動脈炎症候群の本邦での治療につき、特に内科治療（免疫抑制薬の使用状況）と外科治療（大動脈弁置換術の現状）の調査をする。FDG-PETを用いた大動脈炎の直接評価の妥当性を検討する。また、発症要因としてのウイルス感染に関する研究も行なう。

(2) 遺伝子治療の展開（大型血管炎の臨床グループ、特定疾患の疫学に関する研究班（稲葉裕班長）および特定疾患のアウトカムに関する研究班（福原俊一班長）との連携）：Burger病における血管新生因子HGF遺伝子プラスミドを用いた治療法を確立する。研究班で臨床試験プロトコルを作製し、分担研究者の施設を中心に適切な症例に対して施行するとともに、自他覚所見の改善、投与部位での血管増生、副作用などを確認して評価する。臨床研究の展開については社会医学的見地からの協力も要請する。

(C) 血管炎（全般）に関する研究

(1) 血管炎の治療に伴う感染症の対策（両臨床グループ）：血管炎の免疫抑制薬による治療に伴う日和見感染症の対策を行う。具体的には実態調査を通して感染予知マーカー、診断と評価法の確立、治療法の標準化を行い、次年度以降に完成予定の感染症対策マニュアルの準備段階とする。

(2) 病理診断の充実化と普及（病理グループ、他）：血管炎診断のための病理アトラスの作製を目的として、分担研究者の施設および血管炎病理研究の全国組織との協



力を計り、具体的立案と資料収集をすすめる。腎・皮膚の血管炎では中小型血管炎の臨床グループの一部も参加する

(3) ゲノミクス／プロテオミクスを用いた血管炎の病因・病態解析（基礎研究グループ、病理グループ、および、臨床グループの一部）：血管炎の発症と進展に関わる因子について、トランスクリプトーム、プロテオームの変化を網羅的に探索するとともに、疾患感受性遺伝子の同定をも視野に入れたゲノミクス／プロテオミクスを用いた研究体制を構築する。具体的には、(a) 患者（およびマウスモデル）の血管炎病変局所からマイクロダイセクションにより採取した細胞や、患者由来の末梢血リンパ球、好中球、血清などにおける遺伝子や蛋白質の発現をアレイ等を用いて網羅的に解析し、血管炎

の診断、病態、治療反応性、予後などに関連する遺伝子および蛋白質の発現プロファイルを明らかにする（加藤、吉木、その他）。(b) 血管炎の感受性遺伝子の探索を目的として、昨年度までに研究班で収集され連結不可能匿名化された患者検体を用い、HLA 領域遺伝子および HLA 領域以外の候補遺伝子との関連を検討する（徳永）。(c) マウスモデルについてゲノムワイドに各系統の遺伝子型を解析し、その系統間分布表を作製した上で個々の系統の血管炎関連形質を解析し、系統間分布表との関連から個々の形質に関わる位置的候補遺伝子を同定する（能勢）。

### C. 結果

#### (A) 中小型血管炎に関する研究

中小型血管炎の治療法の EBM を確立するために、我が国において質の高いランダム化比較試験（RCT）を立ち上げようと、分科会において討議された。死亡率の高い疾患であること、副作用の発現率の高いシクロホスファミドを含む治療法であること、これらが保険適応のない薬剤であること、専門家間で標準的治療法に関する意見の

隔たりが大きいことなどから、RCT に対する慎重論が大勢を占めた。RCT 立ち上げにおける多くの障害が明らかになり、その克服に向けた努力を次年度に行う事になった。

吉田俊治らは、抗内皮細胞抗体の中で抗 74kDa 抗体が高安動脈炎患者血清に高率かつ特異的に検出されることを明らかにし、その対応抗原の同定に着手した。津坂らは、全身性血管炎症候群におけるサイトメガロウイルス産生タンパク US27, US28 の発現を検討するための測定系を確立した。古川らは、マウス皮膚由来血管内皮細胞株 F-2 を樹立し、血管内皮細胞研究の新しい素材として応用できるようにした。小林茂人らは、気管支喘息の治療薬である cysteinyl leukotriene type 1 receptor antagonist (LTRAs) 治療中に起こる Churg-Strauss syndrome (CSS) の臨床的特徴を、他の CSS と比較検討した。中林らは、リウマチ性多発筋痛症／多発性筋炎類似の症状を初発症状とする MPO-ANCA 関連血管炎が、全 MPO-ANCA 関連血管炎症例の 8% に存在することを報告した。松岡らは、RA 患者の中で ANCA の持続的陽性例は、蛋白尿、血尿を認める症例が多く、血管炎の存在が示唆された。一方、血管炎患者の治療中に高頻度に合併する日和見感染症は、生命予後を規定する重要な因子である。その早期発見に有効な手段として、吉田雅治らは、可溶化したカンジダ細胞壁  $\beta$  グルカン を抗原とした抗体（抗 CSBG 抗体）測定系を確立し、その有用性の検討を開始した。

#### (B) 大型血管炎に関する研究

居石らは、国産の全く新しい組換えウイルスベクター（センダイウイルスベクター：SeV）による FGF-2 遺伝子治療の血流改善効果を、独自に開発したウサギ慢性虚血モデルで確認し、SeV-FGF2 による遺伝子治療が重症虚血肢への救肢のみならず、グラフト移植術に対する補助療法へ適応を拡大し得ることを示した。由谷らは、難治性の重症 Buerger 病 3 例に対し、自己骨髄細

胞移植による血管再生療法を施行した。臨床症状の著明な改善が認められ、有効な治療手段になりうる可能性が示された。安田らは、Burger 病を対象とした AMG0001 (HGF 遺伝子プラスミド) の一般臨床試験に向けて、病態の客観的評価の基準を確立するための虚血評価のマニュアルを作成し、遺伝子治療の準備態勢を確立した。森下らは Burger 病に対する HGF 遺伝子プラスミドの筋注による遺伝子導入療法の有効性と安全性を検討する、臨床試験を行った。その結果、22 例中 19 例に有効性が認められた。今後、二重盲検対照試験を行う予定である。また、炎症性動脈瘤の手術後の遠隔成績調査を目的に、全国主要施設に一次アンケート調査依頼した。重松らは、Burger 病の肢虚血重症度の評価に Skin perfusion pressure の測定が従来の方法より優れていることを明らかにした。一方小林靖らは、FDG-PET を用いた大動脈炎の直接評価法が本症の迅速診断や治療方針の決定に有用であることを示した。

### (C) 血管炎(全般)に関する研究

#### (1) 血管炎の治療に伴う感染症の対策

血管炎患者の治療中に日和見感染症が高頻度に合併し、これが生命予後を規定する重要な因子となっている。その早期発見に有効な手段として、吉田雅治らは、可溶化したカンジダ細胞壁  $\beta$  グルカン抗原とした抗体(抗 CSBG 抗体)測定系を確立し、現在、その有用性を検討中である。

#### (2) 病理診断の充実化と普及

血管炎アトラスの作成に向けて、対象とすべき疾患のリストアップを行った。

#### (3) ゲノミクス/プロテオミクスを用いた血管炎の病因・病態解析とモデル動物の樹立・解析

ゲノミクス/プロテオミクスを用い

た血管炎の病因・病態解析については、血管炎患者の血液サンプルを用いた DNA アレイ解析のシステム化に着手し、トラン

スクリプトームの変動の網羅的解析を開始した。加藤らは、難治性血管炎の発症に重要と考えられる抗内皮細胞抗体の血管内皮細胞への結合とその影響を解明する第一歩として、プロテオミクスの手法を用いてこれまで遅れていた対応抗原の同定を網羅的に行った。その結果、抗内皮細胞抗体の対応抗原の全容と、血管内皮細胞に対する作用が理解可能になる道筋が開けた。ゲノム解析による、ANCA 関連血管炎の病因・病態の検討を計画している徳永らは、平成 11~13 年度の当研究班(橋本博史班長)にて、多数の共同研究施設・研究協力施設の協力の下に収集された既収集検体をゲノム解析に使用するための倫理申請を行い、承認を得た。また、ヒト臍帯静脈血管内皮細胞(HUVEC)を用いた遺伝子導入実験を行った結果、*ID* 遺伝子の過剰発現のみにて、HUVEC の増殖と活性化を誘導しうることが明らかになった。血管炎のモデル動物については、吉木らは、壊死性血管炎のモデル動物である HTLV-1 env-pX 遺伝子導入ラットを用いた実験により、 $CD25^+CD4^+$  T 細胞には CTLA-4 や Foxp3 の発現低下があり、免疫反応抑制機能の障害やアナジー状態の破綻がみとめられ、血管炎発症の病因である可能性が示唆された。能勢らは、膠原病好発系 MRL/Mp-lpr/lpr (MRL/lpr) マウスと嫌発系 C3H/HeJ-lpr/lpr (C3H/lpr) マウスからリコンビナントインブレッド (RI) 系マウス MXH/lpr の樹立に成功した。RI マウスの病態形質と SDP 表との比較に基づいて、個々の病態形質の感受性遺伝子座を明らかにし、いかなる免疫異常形質がどのように系統的血管炎の発症に関与するかについて、ゲノムとの関連において明らかにする可能性が示された。鈴木らは、真菌感染症において好中球 MPO や NADPH オキシダーゼが重要な生体防御因子であることを明らかにする一方、カンジダ由来糖タンパク接種により誘発される血管炎モデルマウスを確立し、血管炎発症における MPO

の重要性を証明した。さらに *in vivo* イメージング解析系を確立し、これは血管炎の病態解析に有用と考えられた。

#### D. 考察

医療の実践において根拠（エビデンス）を求める昨今の風潮は、従来の経験主義的医療の弊害から脱却する上で好ましい傾向である。血管炎などの稀少疾患においては、根拠を確立することは困難を極める。しかし、情報化社会の恩恵を生かすことにより、多施設共同臨床試験を立ち上げることができれば、稀少疾患といえどもエビデンスを確立することは可能である。すでに欧州においては1994年以来、多施設共同の前向き臨床試験が数多く立ち上げられ、1998年以降、優れたエビデンスが提供されてきた。しかるに、我が国の血管炎に関する研究を振り返ってみるに、すべては *retrospective* な調査であり、前向きのランダム化比較試験は皆無である。中小型血管炎分科会での討議により、前向き臨床試験を遂行する上での倫理的・経済的な多くの問題が明らかにされた。来年度は、これらを克服して前向き臨床試験を開始すべく一層の努力が必要である。

血管炎のような稀少疾患を対象とする前向き臨床試験を我が国で遂行し、質の高いエビデンスを確立するためには、以下の作業が必要と考えられる。1) 現時点で多くの専門医が合意できる標準的治療法と診療プロトコルの作成、2) 標準的治療法を対照として試験的治療法のデザイン、3) 患者 *outcome* を中心とした評価方法とエンドポイントの設定、4) 全国的な診療ネットワークの形成と全患者の登録システムの確立、および5) 予算の確保である。今年度の研究は上記の1)～3)について試案を作成し研究班の合意を得る事を目指した。今後は、さらに多くの専門施設に参加を要請し、血管炎の診療ネットワークの構築を目指す。かかる前向き臨床試験の

もう一つの意義は、治療開始前に保存された血清などの患者試料を用いて、治療反応性や予後などを規定する因子の解析を可能にすることである。この点に関し、本年度より開始した疾患感受性遺伝子の候補遺伝子の解析や、血管炎や日和見感染症のモニター項目の研究が、将来の臨床試験結果とリンクして、大きな成果に結びつくものと考えられる。

大型血管炎に関し、Buerger病に対するHGF遺伝子導入療法や自己骨髄細胞移植のパイロット試験が行われ、良好な成績がみられた。多施設共同の比較対照試験が計画され、新しい治療法として確立されることが期待される。さらに新しいモニタリング方法が開発され、今後の臨床試験への応用が期待される。

基礎研究では、めざましい伸展がなされた。特に、疾患や病態の感受性遺伝子座同定に向け、リコンビナントインブレッドマウスが樹立されたことは、今後の血管炎の病因・病態解析に多大な貢献が期待される。HTLV-I遺伝子導入ラットやカンジダ抗原誘発ANCA関連血管炎マウスなどを用いた研究、プロテオミクスを用いた抗血管内皮細胞抗体のエピトープ解析など、多くの知見をもたらすことが期待される。

#### E. 結論

難治性血管炎の診断・治療に関する質の高いEBMを確立するために、最先端の基礎研究と前向き臨床試験による臨床研究とを有機的に連携した新しい研究体制が確立された。

#### G. 研究発表

##### 論文発表

1. Okazaki T., Ozaki S., Nagaoka T., Kozuki M., Sumita S., Tanaka M., Osakada F., Kishimura M., Kakutani T. and Nakao K.: Antigen-specific Th1 cell as direct effectors of *Propionibacterium acen*-primed lipopolysaccharide-induced hepatic

- injury. *Int. Immunol.* 13(5):607-613, 2001.
2. Akamizu T., Ozaki S., Hiratani H., Uesugi H., Sobagima J., Hataya Y., Kanamoto N., Saijo M., Hattori Y., Moriyama K., Ohmori K and Nakao K. :Drug-induced neutropenia associated with anti-neutrophil cytoplasmic antibodies(ANCA):possible involvement of complement in granulocyte cytotoxicity. *Clin Exp Immunol* 127:92-98, 2002.
  3. Fujita Y., Murakami M., Ogawa Y., Masuzaki H., Tanaka M., Ozaki S., Nakao K and Mimori T. :Leptin inhibits stress-induced apoptosis of Tlymphocytes. *Clin Exp Immunol* 128:21-26, 2002.
  4. Fida S., Myers A.M., Whittingham S., Rowley j.M., Ozaki S., and Mackay R.I:Autoantibodies to the Transcriptional Factor SOX13 in primary Biliary Cirrhosis Compared with Other Diseases. *J. Autoimmunity. Journal of Autoimmunity*19:251-257, 2002.
  5. Tanaka M., Ozaki S., Kawabata D., Kishimura M., Osakada F., Okubo M., Murakami M., Nakao K. and Mimori T. :Potential preventive effects of follistatin-related protein/TSC-36 on joint destruction and antagonistic modulation of its autoantibodies in rheumatoid arthritis. *Int. Immunol* 15:71-77, 2003.
  6. 尾崎承一：血管炎症候群の診断と病態把握：免疫血清学的検査「血管炎」（長澤俊彦監修・橋本博史編集）、朝倉書店（東京）、pp113-118, 2001.
  7. 尾崎承一：結節性多発動脈炎「新・膠原病診断と治療の最新ポイント 皮膚から内臓へ」（竹原和彦、桑名正隆、宮地良樹編）診断と治療社（東京）、pp100-105, 2002.
  8. 尾崎承一：ANCAと血管炎「新・膠原病診断と治療の最新ポイント 皮膚から内臓へ」（竹原和彦、桑名正隆、宮地良樹編）診断と治療社（東京）、pp100-105, 2002.
  9. Nakabayashi K, Arimura Y, Yamada A, Nagasawa T : Five distinct clinical subsets and their prognostic implications in MPO-ANCA associated vasculitis. *Cleveland Clinic J Med* 69(S II) : 173, 2002.
  10. Nakabayashi K: slowly progressive, not rapidly progressive, MPO-ANCA positive glomerulonephritis and its characteristics(editorial). *Int Med* 41:418~419, 2002.
  11. Masuzawa S, Yoshida M, Ishibashi K. et al: Solubilized Candida Cell Wall -Glucan, CSBG, is Epitope of Natural Human Antibody. *Drug Development Research* 58 : 1-11, 2003
  12. Kobayashi S, Yano T, Ebisuka T, Yoshioda M, Nakabayashi K, Matsumoto Y, Hashimoto H. Recent clinico-epidemiological manifestations of primary vasculitides. *Intern Med* 2002, 41; 49-51.
  13. Kobayashi S, Yano T, Matsumoto Y, Numano F, Nakajima N, Yasuda K, Yutani C, Tamakoshi A, Kawamura T, Ohno Y, Inaba Y, Hashimoto H. Clinical and epidemiological analyse of giant cell (temporal) arteritis from a nationwide survey in 1998 in Japan: The first government supported nationwide survey. *Arthritis Care Res (in press)*.
  14. Tsuchiya N, Kyogoku C, Kawasaki A, Dijtelbloem HM, Fukasawa T, Kobayashi S, Hashimoto S, Kallenberg CG, Tokunaga K. Search for susceptibility genes to systemic lupus erythematosus and ANCA-associated vasculitis using candidate gene approach. *J Rheumatol (in press)*.
  15. 吉田俊治：免疫抑制薬、総合臨床、51:2229-2232, 2002.
  16. 吉田俊治：側頭動脈炎、治療、84:1760-1764, 2002.
  17. 吉田俊治：結節性多発動脈炎、リウマチ科、27(suppl.1):726-734, 2002.
  18. 竹田洋祐、吉田俊治：顕微鏡的多発血管炎、27(suppl.1):735-740, 2002.
  19. Pang M, Setoyama Y, Tsuzaka K, et al. *Clin Exp Immunol* 129: 160-168, 2002
  20. Tsubota K, Fujita H, Tadano K, et al. *Clin*

- Exp Immunol 129: 177-182, 2002
21. Aratani, Y., Kura, F., Watanabe, H., Akagawa, H., Takano, Y., Suzuki, K., Dinauer, M.C., Maeda, N., and Koyama, H: Critical role of myeloperoxidase and NADPH-oxidase in high-burden systemic infection of mice with *Candida albicans*. *J. Infect. Dis.* 185: 1833-1837, 2002
  22. A. Ishida-Okawara, T. Oharaseki, K. Takahashi, Y. Hashimoto, Y. Aratani, H. Koyama, N. Maeda, S. Naoe, K. Suzuki. Contribution of myeloperoxidase to coronary artery vasculitis associated with MPO-ANCA production. *Inflammation* 25: 381-387, 2001.
  23. 鈴木和男: SCG/Kj マウスと ANCA 関連血管炎—血管炎病態に関与する好中球機能: 動物モデルを用いた解析から—リウマチ科 28:560-577, 2002
  24. Kyogoku C, Dijstelbloem HM, Tsuchiya N, Hatta Y, Kato H, Yamaguchi A, Fukazawa T, Jansen MD, Hashimoto H, van de Winkel JGJ, Kallenberg CGM, Tokunaga K: Association of Fcγ receptor gene polymorphisms in Japanese patients with systemic lupus erythematosus: Contribution of FCGR2B to the genetic susceptibility to SLE. *Arthritis Rheum* 46: 1242-1254, 2002.
  25. Kuroki K, Tsuchiya N, Tsao BP, Grossman JM, Fukazawa T, Hagiwara K, Kano H, Takazoe M, Iwata T, Hashimoto H, Tokunaga K: Polymorphisms of human CD19 gene: Possible association with susceptibility to systemic lupus erythematosus in Japanese. *Genes Immun* 3 Suppl 1:S21-30, 2002.
  26. Kawasaki A, Tsuchiya N, Fukazawa T, Hashimoto H, Tokunaga K: Analysis on the association of human BLYS (BAFF, TNFSF13B) polymorphisms with systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis. *Genes Immun* 3: 424-429, 2002.
  27. Kyogoku C, Tsuchiya N, Matsuta K, Tokunaga K: Studies on the association of Fcγ receptor IIA, IIB, IIIA and IIIB polymorphisms with rheumatoid arthritis in Japanese: Evidence for a genetic interaction between HLA-DRB1 and FCGR3A. *Genes Immun* 3: 488-493, 2002.
  28. Tsuchiya N, Ohashi J, Tokunaga K. Variations in immune response genes and their associations with multifactorial immune disorders. *Immunol Rev* 190: 169-181, 2002.
  29. Tsuchiya N, Kobayashi S, Kawasaki A, Kyogoku C, Arimura Y, Yoshida M, Katsushi Tokunaga K, Hashimoto H. Genetic background of Japanese patients with ANCA-associated vasculitis: Association of HLA-DRB1\*0901 with microscopic polyangiitis. *J. Rheumatol.* (in press)
  30. Siriboonrit U, Tsuchiya N, Sirikong M, Kyogoku C, Bejrachandra S, Suthipinittharm P, Luangtrakool K, Srinak D, Thongpradit R, Fujiwara K, Chandanayingyong D, Tokunaga K. Association of Fcγ receptor IIB, IIIA and IIIB polymorphisms with susceptibility to systemic lupus erythematosus in Thais. *Tissue Antigens* (in press).
  31. 安田慶秀. 大動脈炎症候群の治療の進め方: 外科治療. *Heart View*, 6 巻 3 号: 110-115, 2002
  32. 西部俊哉、安田慶秀. TASC (TransAtlantic Inter-Society Consensus) の意義. *Heart View*. 6 巻 6 号: 34-41, 2002
  33. 西部俊哉、安田慶秀. 末梢動脈疾患患者の管理に関する TransAtlantic Inter-Society Consensus (TASC) ガイドライン. *Thorombosis and Circulation*. 10 巻 2 号: 140-144, 2002
  34. H. Minra, T. Nishibe, K. Yasuda. T. Shimada, K. Hazama, H. Katoh. S. Watanabe, Y. Okuda, T. Kumada. The Influence of Node-Fibril Morphology on Healing of High-Porosity Expanded Polytetrafluoroethylene Grafts. *European Surgical Research*. 34: 224-231, 2002
  35. MIYAZAKI, T. NISHIBE, F. SATA, Y. J. MIYAZAKI, F. A. KUDO, J. FLORES, K. YASUDA. Prosthetic grafts for above-knee

- femoropopliteal bypass A multicenter retrospective study of 564 grafts. *INTERNATIONAL ANGIOLOGY*. 21 卷 2 号: 145-151, 2002
36. NISHIBE, T. NISHIBE, T. YAMASHITA, H. KATO, F. KUDO, K. YASUDA. Cystic adventitial disease of the popliteal artery Etiologic considerations. *JOURNAL OF CARDIOVASCULAR SURGERY*. 43 卷 4 号: 573-574, 2002
37. F. A. KUDO, T. NISHIBE, K. MIYAZAKI, J. FLORES, K. YASUDA. Albumin-coated knitted Dacron aortic prostheses. *INTERNATIONAL ANGIOLOGY*. 21 卷 3 号: 214-217, 2002
38. T. NISHIBE, K. MIYAZAKI, F. KUDO, J. FLORES, K. MIYAZAKI, M. NAGATO, T. KUMADA. Induction of angiotensin converting enzyme in neointima after intravascular stent placement. *INTERNATIONAL ANGIOLOGY*. 21 卷 3 号: 250-255, 2002
39. 安田慶秀、Fabio Akimaro Kudo. 虚血重症度評価-TASC による基準とその問題点. *Progress In Medicine*. 22 卷 12 号: 3033-3037, 2002
40. Kobayashi Y, Numano F: Takayasu Arteritis. *Internal Medicine* 41(1) 44-46, 2002
41. Fugo K, Ishizu A, Ikeda H, Hayase H, Sugaya T, Higuchi M, Tsuji M, Abe A, Suzuki A, Shibata M, Takahashi T, Yoshiki T. The role of the thymus in development of necrotizing arteritis in transgenic rats carrying the env-pX gene of human T cell leukemia virus type I. *Am J Pathol* 161: 755-761, 2002.
42. Yoshiki T. Etiopathogenesis of necrotizing vasculitis. *Intern Med* 41: 39-40, 2002.
43. Sugaya T, Ishizu A, Ikeda H, Nakamaru Y, Fugo K, Higuchi M, Yamazaki H, Imai K, Yoshiki T. Clonotypic analysis of T cells accumulating at arthritic lesions in HTLV-I env-pX transgenic rats. *Exp Mol Pathol* 72: 56-61, 2002.
44. Ogawa Y, Ishizu A, Ishikura H, Yoshiki T. Elution of IgA from the kidney tissue exhibiting a glomerular IgA deposition and analysis of the antibody specificity. *Pathobiology* 70: 98-102, 2002.
45. Higuchi M, Ishizu A, Ikeda H, Hayase H, Fugo K, Tsuji M, Abe A, Sugaya T, Suzuki A, Takahashi T, Koike T, Yoshiki T. Functional alteration of peripheral CD25+CD4+ immunoregulatory T cells in a transgenic rat model of autoimmune diseases. *J Autoimmun* 20: 43-49, 2003.
46. 石津明洋, 吉木 敬: ウイルス遺伝子導入ラットとリウマチ性病態. *リウマチ科* 27: 213-217, 2002.
47. Shoji T et al. Intramuscular gene transfer of FGF-2 attenuates regenerative endothelial dysfunction and inhibits neointimal hyperplasia of autologous vein grafts in rabbit poor Runoff Limbs. *Am J Physiology* In press 2003
48. Miyazaki M et al. Simian lentiviral vector-mediated retinal gene transfer of pigment epithelium-derived factor protects retinal degeneration and electrical defect in Royal College of Surgeon's rats. *Gene Therapy* In press, 2003
49. Okano S et al. Recombinant Sendai virus vector for activated T-lymphocytes. *Gene Therapy*, In press, 2003
50. Ikeda Y et al. Simian Immunodeficiency Virus-Based Lentiviral Vector For Retinal Gene Transfer: a preclinical safety study in adult rats. *Gene Therapy*, In press, 2003
51. Jin CH et al. Recombinant Sendai virus provides a highly efficient gene transfer into human cord blood-derived hematopoietic stem cells. *Gene Therapy*, 10: 272-280, 2003
52. Shoji F et al. Airway-directed gene transfer of interleukin-10 using recombinant Sendai virus effectively prevents post-transplantation bronchiolitis obliterans in mice. *Gene Therapy*, 10:

- 213-218, 2003
53. Morishige K et al. Overexpression of matrix metalloproteinase-9 promotes intravascular thrombus formation in porcine coronary arteries in vivo. *Cardiovascular Res.* 57: 572-585, 2003
  54. Nakamura K et al. Simulated microgravity culture system for a 3-D carcinoma tissue model. *Biotechniques.* 33: 1068-1070, 2002
  55. Onimaru M et al. Fibroblast growth factor-2 gene transfer can stimulate hepatocyte growth factor expression irrespective of hypoxia-mediated downregulation in ischemic limbs. *Circulation Research,* 91: 923-930, 2002
  56. Nakashima Y et al. Distributions of diffuse intimal thickening in human arteries: preferential expression in atherosclerosis-prone arteries from an early age. *Virchows Archives,* 441: 279-288, 2002
  57. Ikeda Y et al. Recombinant Sendai virus-mediated gene transfer into adult rat retinal tissue: efficient gene transfer by brief exposure. *Experimental Eye Research,* 75: 39-48, 2002
  58. Masaki I et al. Angiogenic gene therapy for experimental critical limb ischemia: acceleration of limb loss by overexpression of vascular endothelial growth factor 165 but not of fibroblast growth factor-2. *Circulation Research,* 90: 966-973, 2002
  59. Zhang QW et al. Heart allograft tolerance without development of posttransplant cardiac allograft vasculopathy in chimerism-based, drug-induced tolerance. *Transplantation,* 73: 652-656, 2002
  60. Yonemitsu Y et al. Gene therapy in vascular surgery comes of age. *Surgery,* 131: S261-268, 2002
  61. Yamada A, Miyazaki T, Lu LM, Ono M, Ito MR, Terada M, Mori S, Hata K, Nozaki Y, Nakatsuru S, Nakamura Y, Onji M, Nose M. Genetic basis of tissue-specificity of vasculitis in MRL/lpr mice. *Arthritis Rheum,* in press.
  62. Ito MR, Nose M. Critical commentary to a case of segmental mediolytic arteriopathy involving both intracranial and intraabdominal arteries. *Pathol Res Pract* 198: 499-500, 2002
  63. Kamogawa J, Terada M, Mizuki S, Nishihara M, Yamamoto H, Mori S, Abe Y, Morimoto K, Nakatsuru S, Nakamura Y, Nose M. Arthritis in MRL/lpr mice is under the control of multiple gene loci with an allelic combination derived from the original inbred strains. *Arthritis Rheum* 46: 1067-1074, 2002.
  64. Ohmori T, Wakamoto R, Lu LM, Okada K, Kamogawa J, Nose M. Immunohistochemical study of a case of uterine leiomyoma showing massive lymphoid infiltration and localized vasculitis after LH-RH derivant treatment. *Histopathology* 41: 273-279, 2002.
  65. Masui N, Takagi Y, Nishikawa T, Yanabe M, Nose M, Sato K. New PCR-RFLP analysis for the mouse *Tnfsf6* gene caused by a point mutation in the *Tnfsf6* (tumor necrosis factor(Ligand) superfamily, member 6) locus. *Exp Anim* 51: 501-503, 2002.
  66. Murata K, Nose M, Ndhlovu LC, Sato T, Sugamura K, Ishii N. Constitutive OX40/OX40 ligand interaction induces autoimmune-like diseases. *J Immunol* 169: 4628-4636, 2002.
  67. 伊藤美津子、能勢真人：半月体形成性腎炎における糸球体内皮障害。腎と透析 52: 625-630, 2002.
  68. 能勢真人：リンケージ解析によるループス腎炎感受性遺伝子の解析。腎と透析 52: 209-214, 2002.
  69. 能勢真人：膠原病の感受性遺伝子—モデルマウスゲノミクス。別冊医学のあゆみ 免疫疾患—state of arts ver.2: 224-229, 2002.
  70. 能勢真人：膠原病モデルマウス—ゲノム病理学の視点から—。病理と臨床 20: 399-406, 2002.

# 〔Ⅲ〕

## 分科会報告



厚生労働科学研究費補助金（難治性血管炎に関する調査研究事業）  
分担研究報告書

中・小血管炎の標準的治療法に関する分科会報告

分科会長	中林公正	杏林大学	第一内科
班員	小林茂人	順天堂大	膠原病内科
	吉田雅治	東京医大	八王子医療センター 腎臓内科
	山田秀裕	聖マリ医大	リウマチ内科
	松岡康夫	市立川崎病院	内科
	吉田俊治	藤田保健衛生大	リウマチ感染症内科
	津坂憲政	埼玉医大	総合医療センター第二内科
	古川福実	和歌山県立医大	皮膚科
研究協力者	湯村和子	東京女子医大	第四内科

研究要旨

中・小血管炎のEBMに基づいた治療法の開発に関する研究を行うに当たり、分科会の班員と検討を行った。その結果、現在血管炎の治療に用いられているcyclophosphamideは、保険診療上認可されていない薬剤であり、randomized control trial (RCT)を完全に行うには倫理上問題が存在すると考えられた。そこで、当面は関係機関と討議し、認可を受けてから現在の医療情勢を考慮して最善と考えられる治療法を設定することが急務であると考えられた。

A. 研究目的

中・小血管炎のEBMに基づいた治療法を開発することを目的とした。

究して戴いた。その研究結果の上に、RCTに関する討論を行った。

B. 研究方法

中・小血管炎の治療法の開発に関する分科会を設置した。分科会は8人の班員・研究協力者より構成された。事前に、分科会の班員に、European Vasculitis Study Group (EUVAS)の研究結果が掲載された論文2編と治療効果の評価に用いられる Birmingham Vasculitis Activity Score (BVAS) と Vasculitis Damage Index (VDI)に関する論文一編ずつを配布し研

C. 研究結果

Cyclophosphamide (CY) を含む治療のRCTを施行するに当たり、最大の問題点はCYが我が国では保険診療上認められていない薬剤であることにあった。此の様な薬剤を用いて治療を行うに当たり、厚生労働省の認可、各大学・病院の倫理委員会の許可を受ける必要があると考えられた。認可・許可を受けてから患者様に同意を得るための説明文書を作成する。説明文に患者様からの同意を頂戴し、その後RCTの治療案に割付けをする。治

療案の作成にも相当難しい問題が存在すると考えられた。即ち中・小血管炎症例の重症度を2~3群に層別化し、夫々の群に対する治療案(A案、B案)を作成する必要があると考えられた。治療効果の判定に、統計学的有意差を見出す為には、夫々の治療群に20~30症例以上の集積が必要であると考えられた。

#### D. 考察

上記の討論の結論をふまえて、分科会では直ちにRCTを施行するには、当面困難があると考えられた。関係する諸機関とRCTを行う上での問題について十分に討議し、関係諸機関の許可を受けてから実施することが重要と考えられた。

#### E. 結論

中・小血管炎にRCTを施行するには、十分な討議を経てから行うことが必要と考えられた。

#### F. 健康危険情報

CYは相当の副作用を有する薬剤であることから、過剰に投与した時に、免疫抑制が生じて感染症や骨髄抑制を来すことがあるので、十分な注意を要する。

#### G. 研究発表

##### 論文発表

1. Nakabayashi K, Arimura Y, Yamada A, Nagasawa T : Five distinct clinical subsets and their prognostic implications in MPO-ANCA associated vasculitis. *Cleveland Clinic J Med* 69(SII) : 173, 2002.
2. Nakabayashi K : slowly progressive, not rapidly progressive, MPO-ANCA positive glomerulonephritis and its

characteristics (editorial).

*Int Med* 41:418~419, 2002.

3. 軽部美穂、金田史香、中林公正、山田明、長澤俊彦 : 腸管囊腫様気腫を合併した皮膚筋炎と強皮症のoverlap症候群の1例. *日内会誌* 91:3278~3281, 2002.

##### 学会発表

1. Nakabayashi K, Arimura Y, Yamada A, Nagasawa T : Five distinct clinical subsets and their prognostic implications in MPO-ANCA associated vasculitis. The 10th International Vasculitis and ANCA Workshop, Cleveland, 2002. 4. 27.
2. 丸茂朋史、中林公正、関内真紀穂、有村義宏、山田明、長澤俊彦 : 側頭動脈炎症状を呈したアレルギー性肉芽腫性血管炎(AGA)の1例. 第7回血管病理研究会、福岡、2002. 10. 12.
3. 遠藤哲也、小林治、有村義宏、副島昭典、中林公正、山田明、長澤俊彦 : ANCA・抗GBM抗体陰性で、血痰を伴い増殖性腎炎所見を呈した肺腎症候群の1例. 第32回日本腎臓学会東部部会、東京、2002. 10. 18.
4. 軽部美穂、早川哲、森朝子、木内忍、有村義宏、副島昭典、中林公正、山田明 : 顕微鏡的多発血管炎の経過中に膜性腎炎を併発した1例. 第32回日本腎臓学会東部部会、東京、2002. 10. 18.
5. 小林茂人、吉田雅治、中林公正、矢野哲夫、橋本博史 : ワークショップ血管炎とANCA. 免疫抑制薬をどのように用いるか. 第46回日本リウマチ学会総会、神戸、2002. 4. 23.

6. 中林公正、有村義宏、藤井裕子、吉原 堅、山田 明、長澤俊彦：抗リン脂質抗体陽性を認め、解離性大動脈瘤を来した 2 膠原病症例。  
ibid, 2002. 4. 22.
7. 土岐岳士、大和恒恵、有村義宏、副島昭典、中林公正、山田 明：強直性脊椎炎に高安動脈炎を合併した 1 症例。第 31 回杏林医学会総会、三鷹、2002. 11, 16.
8. 早川 哲、軽部美穂、副島昭典、有村義宏、中林公正、山田 明：足の浮腫で発症した皮膚限局型PNの 1 症例。第 43 回関東リウマチ研究会、東京、2002. 6. 22.

厚生労働科学研究費補助金（特定疾患対策研究事業）

分担研究報告書

大型血管炎に関する分科会報告

分科会長	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
班員	重松 宏	東京大学大学院血管外科
	高野 照夫	日本医科大学第一内科
	森下 竜一	大阪大学大学院医学研究科臨床遺伝子治療学
研究協力者	小林 靖	東京医科歯科大学医学部附属病院循環器内科
	福原 俊一	京都大学大学院第一外科
	笹嶋 唯博	旭川医科大学第一外科
	太田 敬	愛知医科大学外科学心臓・血管外科
	種本 和雄	川崎医科大学胸部心臓血管外科

研究要旨

以下のテーマにつき研究を進めた。

1) バージャー病を対象とした AMG0001 (HGF 遺伝子プラスミド) の一般臨床試験

バージャ病の血管病変は上肢では前腕動脈，下肢では下腿3動脈以下の病変が多く血行再建手術を行うことが困難でQOLの著しい低下をもたらす。閉塞性動脈硬化症(ASO)の重症虚血肢に対するHGF遺伝子プラスミドを用いた遺伝子治療が注目され臨床試験が進められている。本研究は、ASOとは病態の異なるバージャ病重症虚血肢における遺伝子治療の確立を目指すものである。初年度は、病態の客観的評価の基準を確立するための虚血評価のマニュアルを作成し、遺伝子治療の準備態勢を確立した。

2) 炎症性動脈瘤の遠隔成績調査：手術例について遠隔成績調査を行い、これまで施行されてきた術式の問題点と妥当性を検証するものであり、高安動脈炎、血管Behcet病、「炎症性」腹部大動脈瘤について、全国主要施設に一次アンケート調査依頼した。

3) PETを用いた高安動脈炎活動性直接評価法の確立：<sup>18</sup>F-FDGは急性期動脈炎患者の大動脈とその分枝に直接取り込まれ、PETカメラで撮像することにより炎症部位を直接、特異的に可視化することができた。本法により血管病変出現以前に本症診断ができる可能性が示唆された。