

平成 14 年 10 月 19 日 (土)

厚生労働省「難治性血管炎に関する調査研究班」

第 1 回班会議 議事

1. 厚生労働省からの御挨拶 13 : 30～13 : 35
厚生労働省健康局疾病対策課
名越 究
2. 研究班の活動目標 13 : 35～13 : 45
聖マリアンナ医科大学リウマチ・膠原病・アレルギー内科
尾崎 承一
3. 分科会の活動計画
 - 1) 中小型血管炎の臨床研究分科会 13 : 45～13 : 55
杏林大学医学部第 1 内科学教室
中林 公正
 - 2) 基礎研究分科会 13 : 55～14 : 05
国立感染症研究所生体防御物質室
鈴木 和男
 - 3) 大型血管炎の臨床研究分科会 14 : 05～14 : 15
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
 - 4) 血管病理研究分科会 14 : 15～14 : 25
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
吉木 敬

4. 分担研究者による研究計画

1) 中小型血管炎の臨床研究分科会 14:25～15:15

順天堂大学医学部膠原病内科 小林 茂人
埼玉医科大学総合医療センター第二内科 津坂 憲政
和歌山県立医科大学皮膚科学 古川 福実
川崎市立川崎病院 松岡 康夫
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
藤田保健衛生大学医学部リウマチ感染症内科 吉田 俊治
東京医科大学八王子医療センター腎臓科 吉田 雅治

休憩 15分

2) 基礎研究分科会 15:30～15:45

聖マリアンナ医科大学難病治療研究センター 加藤 智啓
東京大学大学院医学系研究科国際生物医科学 徳永 勝士
(土屋 尚之)

3) 大型血管炎の臨床研究分科会 15:45～16:15

東京医科歯科大学循環制御学 小林 靖
東京大学大学院血管外科 重松 宏
(宮田 哲朗)
日本医科大学内科学第一 高野 照夫
大阪大学大学院医学系研究科分子治療学 森下 竜一
(富田 奈留也)

4) 血管病理研究分科会 16:15～16:40

九州大学大学院医学研究院病理病態学 居石 克夫
国立循環器センター臨床検査部 由谷 親夫
(塚本 吉胤)
愛媛大学医学部病地学第2講座 能勢 真人

5. 事務連絡 16:40～16:45

6. 閉会の挨拶 16:45～16:50

7. 分科会ごとのグループ討論 16:50～17:20

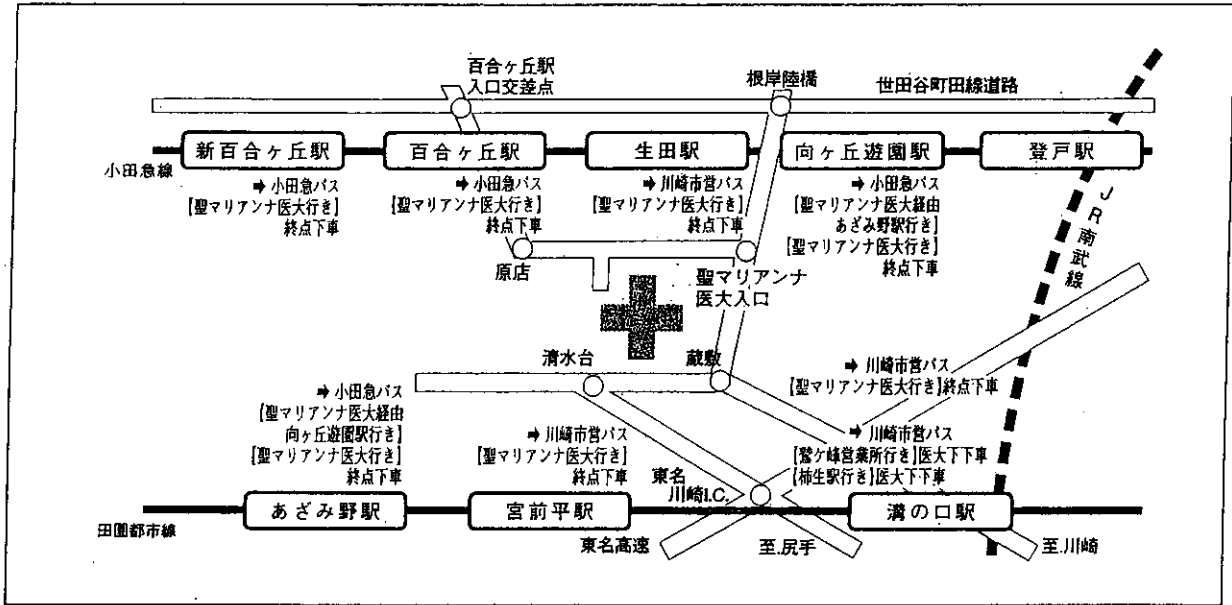
8. 懇親会

〔VII〕

平成 14 年度第二回班会議

プログラム・抄録

難治性血管炎に関する調査研究



- 小田急線 向ヶ丘遊園駅 生田駅 百合ヶ丘駅 新百合ヶ丘駅 よりバス
- 東急田園都市線 溝の口駅 宮前平駅 あざみ野駅 よりバス

主任研究者 尾崎 承一
事務局 山田 秀裕

〒216-8511

川崎市宮前区菅生2-16-1

聖マリアンナ医科大学

リウマチ・膠原病・アレルギー内科内

TEL:044-977-8111(内線:4287)/FAX:044-977-8593

E-mail:office.mhlw.vasculitis-res@Marianna-u.ac.jp

プログラム

1. 厚生労働省からの御挨拶 10:00～10:10
厚生労働省健康局疾病対策課 名越 究
2. 研究班の活動概要 10:10～10:20
主任研究者 尾崎 承一
3. 分科会の活動報告
 - 1) 中小型血管炎の臨床研究分科会 10:20～10:30
杏林大学医学部第1内科学教室 中林 公正
 - 2) 基礎研究分科会 10:30～10:40
国立感染症研究所生体防御物質室 鈴木 和男
 - 3) 血管病理研究分科会 10:40～10:50
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 吉木 敬
 - 4) 大型血管炎の臨床研究分科会 10:50～11:00
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
4. 研究者による研究報告
 - I 中小型血管炎の臨床研究分科会 11:00～12:20
 - 5) 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 関連血管炎症例の臨床・病理組織学的特徴について
杏林大学医学部第1内科学教室 中林 公正
 - 6) Cysteinyl leukotriene receptor I antagonist と Churg-Strauss syndrome (CS) について
順天堂大学医学部膠原病内科 小林 茂人
 - 7) Subtractive hybridization 法を用いた顕微鏡的多発血管炎患者遺伝子 profile の検討
埼玉医科大学総合医療センター第二内科 津坂 憲政
 - 8) 血管内皮細胞株 F-2 の樹立
和歌山県立医科大学皮膚科学 古川 福実
 - 9) 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
川崎市立川崎病院 松岡 康夫
 - 10) ANCA 関連血管炎に対する標準的治療プロトコールの設定と前向き臨床試験の立ち上げ
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
 - 11) 高安動脈炎における抗 heat shock protein 抗体の検討
藤田保健衛生大学医学部リウマチ感染症内科 吉田 俊治
 - 12) ANCA 関連血管炎における免疫抑制療法下の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
東京医科大学八王子医療センター腎臓科 吉田 雅治

昼食 12:20 13:20

II 大型血管炎の臨床研究分科会 13:20 14:10

- 13) 高安動脈炎, バージャー病の重症度分類の意義と位置づけの妥当性に関する検討
AMG0001(HGF 遺伝子プラスミド)のバージャー病を対象とした一般臨床試験進展状況に対する報告
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
- 14) FDG-PET を用いた大動脈炎直接評価と臨床応用
東京医科歯科大学循環制御学 小林 靖
- 15) Skin perfusion pressure を用いた Buerger 病の肢虚血重症度評価
東京大学大学院血管外科 重松 宏
- 16) 難治性末梢動脈閉塞性疾患に対する自己骨髄幹細胞移植血管再生療法
日本医科大学内科学第一 高野 照夫
- 17) HGF 遺伝子によるピュルガーの遺伝子治療
大阪大学大学院医学系研究科遺伝子治療学 森下 竜一

III 基礎研究分科会 14:10 14:40

- 18) 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
国立感染症研究所生体防御物質室 鈴木 和男
- 19) 血管炎における抗内皮細胞抗体の対応抗原に関する検討
聖マリアンナ医科大学難病治療研究センター 加藤 智啓
- 20) ゲノム解析による、ANCA 関連血管炎の病因・病態の検討
東京大学大学院医学系研究科国際生物医科学 徳永 勝士

IV 血管病理研究分科会 14:40 15:30

- 21) 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
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 吉木 敬
- 22) ウサギ慢性虚血下肢に移植された自家静脈グラフト内膜肥厚と再生内皮細胞機能に対する FGF-2 血管新生遺伝子治療の影響
九州大学大学院医学研究院病理病態学 居石 克夫
- 23) Buerger 病に対する自己骨髄細胞移植治療
国立循環器センター臨床検査部 由谷 親夫
- 24) 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
愛媛大学医学部病理学第2講座 能勢 真人

休憩 15分

5. 症例登録及び検体収集について 15:45 15:50

- 25) 血液を用いたアレイ解析 (トライアル) 15:50 16:00

株式会社ジェネティックラボ 西村 訓弘

6. 特定疾患事業の改訂について 16:00 16:10

7. 事務連絡 16:10 16:15

8. 分科会ごとのグループ討論 16:15 17:00

9. 懇親会

抄 録 集

抄録 1

中小血管炎の小委員会報告

中林公正	(杏林大)	松岡康夫	(川崎病院)
小林茂人	(順天大)	吉田俊治	(藤田保健衛生大)
吉田雅治	(東京医大)	津坂憲政	(埼玉医大)
山田秀裕	(聖マリアンナ医科大学)	古川福実	(和歌山医大)
湯村和子	(東京女子医大)		

目的：厚生省研究班がこれまでに作成した中小血管炎の治療指針を基礎として、EBMに基づいた標準的治療プロトコールを作成する。

方法：小委員会の班員及び研究協力施設で、prospective randomized trial (PRT)を施行する。対象疾患は、MPA, 古典的PN, Bevens 型MRAとする。MPAは、腎限局型と非肺腎型をI群とし、肺腎型と全身型をII群とする。I群をステロイド単独治療症例とステロイド(+免疫抑制薬治療症例とに分け、無差別に割り付けをする。II群も同様に割り付けを施行するが、重症例では血漿交換や免疫グロブリンの投与は主治医の判断に委ねる。治療効果を生命予後、腎予後、完解率、再発率で判定する。尚、II群ではステロイド治療症例で治療にもかかわらず症状が改善しない症例では、免疫抑制薬併用治療も可として、完解に至らない症例として扱う。以上の治療法を行った症例を統計的に処理し、結論を導く。この治療を行う上で、倫理上、保険診療上、副作用発症時の処理上の問題などが存在する。

結語：小委員会内及び班員、その他の施設の諸先生と十分に議論して、protocolを決定する必要があると考える。さらに、進行性腎障害班のRPGN分科会と事前に十分協議を行う必要があると考える。

抄録2

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
基礎研究分科会長 鈴木和男

1. 4年度分科会研究報告

本年度は、本分科会としての方針は分科会のメンバーが、個々に設定したテーマについて重点的に研究を行い、成果が得られた。本年度は、分科会として統一したテーマでは試行しなかったため、次年度は、統一テーマを設けて、基礎研究分科会としての成果を得たいと考えている。

分科会長；

鈴木和男（国立感染症研究所）

分科会員：

1. 徳永勝士（東京大学大学院医学研究科）
2. 加藤智啓（聖マリアンナ医科大学難病治療研究センター）

研究協力員：

1. 高橋啓（東邦大学医学部附属大橋病院病理学講座）
2. 葛城肅典（大塚製薬株式会社大塚ライフサイエンス事業部）

抄録 3

血管病理分科会報告

血管病理分科会長 ○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

本分科会では、本年度

1. 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
2. 血管炎の動物モデルの確立
3. 血管炎アトラスの作製

を目的として活動を行ってきた。

1. 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を提案した。
2. については、MRL/lpr マウスをベースとした交配系における遺伝子リコンビネーションとフェノタイプの解析や、CMV 遺伝子導入マウス、HTLV-I 遺伝子導入ラットなどを用いた解析が、分科会構成メンバーにより展開されている。
3. については、対象とすべき疾患のリストアップを行った。

抄録 4

大型血管炎患者の遺伝子解析の進捗状況報告

○安田慶秀, 宮武 司, 吉木 敬

北海道大学大学院循環病態学講座循環器外科, 同病態解析学講座

本研究を行うことを学内倫理委員会に申請し許可された。進め方について解析を依頼するジェネチックラボと覚え書きを交わし、数人分のサンプルを送付した。

抄録 5

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 関連血管炎症例の臨床・病理組織学的特徴について

杏林大学第一内科 中林公正、有村義宏、遠藤哲也、山田明

目的：MPO・ANCA 関連血管炎の 80%以上の症例は、初診時に既に腎又は肺の症状を生じていることが多い。しかし、少ない症例ではあるが、肺・腎の症状を認めず、筋痛を初発の主要症状とする症例が存在する。このような症例の臨床及び病理組織学的特徴について検討した。

方法：1988 年～2002 年に演者らの教室で経験した症例で 62 例を対象症例とした。これ等の症例の中で腎限局型、肺腎型、全身型以外の第 4 の病型の存在することを提唱してきた。この第 4 病型の中に PMR/PM 類似の症状を初発とする症例が存在することが確認された。PMR/PM 型と呼称した症例が 5 例存在したので、その臨床及び病理組織学的解析を行った。病理組織学的検討は、筋組織である。

成績：5 例の年齢は 46～80 歳（平均 65 歳）、男女比は 2：3、初診時の主治医診断は PMR3 例、PM2 例であった。PMR と異なる点は腓腹筋病をも伴っていることであった。PM と異なる点は近位筋痛の症状に比較し腓復筋痛が著明であった。ESR、CRP は充進していたが、CK 正常、A・MPO Ab(+), A・Jo-1 Ab(-), RA 因子 (+)、ANA 陽性 3 例・陰性 2 例、肺・腎所見 (-) であった。しかし、筋肉の破壊像は 5 例とも認められなかった。IF 所見は 5 例とも陰性であった。

結語：PMR/PM 類似の症状を呈し、肺・腎の臓器症状を認めない臨床的 subset が存在した。腓腹筋痛が著明であること、CK の上昇は存在せず、RA 因子陽性であること、筋組織に破壊を認めず血管炎所見が存在することに臨床的特徴があると考えられた。

抄録6

Cysteinyl leukotriene receptor I antagonist と Churg-Strauss syndrome (CSS) について

○小林茂人、田村直人、石塚修悟、高谷磨紀代、金田和彦、橋本博史
順天堂大学医学部膠原病内科

目的：気管支喘息の治療薬である cysteinyl leukotriene type I (CysLT1) receptor antagonist (LTRAs)には zafilukast, montelukast, pranlukast があり、海外では zafilukast, montelukast 治療中に発症した CSS の症例が報告されている。当科では pranlukast 治療中に発症した CSS の 1 症例を経験し、LTRAs 治療中に発症した CSS の国内外での文献と順天堂医院での LTRAs とは関係ない CSS 症例の臨床像の比較検討を行った。

方法：当科、当院の症例以外は国内外の文献から可能のかぎり検索した。pranlukast 治療中に発症した CSS (A 群) 12 例、zafilukast, montelukast 治療中に発症した CSS (B 群) 23 例、LTRAs とは関係ない CSS 症例(C 群)27 例にて臨床・検査所見を検討した。

結果：年齢(A 群 49.6 ± 14.9 歳)、性差(A 群 5:7)は 3 群で有意差はなく、気管支喘息罹病期間は、A 群(41.7 ± 14.9 M)では C 群(5.9 ± 8.3 M)に比べ有意に長かった。LTRAs 使用から CSS 発症までの期間では A 群(12.1 ± 13.3 M)は B 群(3.5 ± 2.2 M)と比べ有意に長かった。臨床症状では、多発性単神経炎では A 群(11/12)は B 群(9/23)に比して多かった。胸部 X 所見の肺浸潤では A 群(4/12)は B 群(21/23)に比して少なかった。赤沈は 3 群(A 群 range:23-105mm/h)に変化なく、CRP 値(A 群 range:0.3-15.0mg/dl) 好酸球数(%) (A 群 range: 21-86%), IgE 値(A 群 range:基準値範囲-3450 IU/ml)は A 群と C 群で差は認めなかった。治療において、A 群では prednisolone ≥ 60 mg/day を全例(11/11)使用し、C 群(2/25)と比べ有意に多かった。A 群では 2 例、B 群では 0 例、C 群では 1 例、CSS に起因する死亡症例を認めた。

考案:pranlukast 治療に関係する CSS の多数例の報告の解析はない。海外では、LTRAs の使用の有無による CSS の発症頻度や臨床所見の差異もないと推定されている。しかし、上記の結果から、LTRAs の種類の差違、人種差、などの要因によって、臨床像が多少異なることが明らかになった。

抄録7

Subtractive hybridization 法を用いた顕微鏡的多発血管炎患者遺伝子 profile の検討

○津坂憲政、関口直哉、福原いずみ、安倍達、竹内勤
埼玉医科大学総合医療センター第二内科

【目的】顕微鏡的多発血管炎 (MPA) は全身性血管炎の一つであるが、その分子生物学的機序に関してはいまだ不明な点が多い。そこで、Subtractive hybridization 法を用いて MPA 患者の治療前後の遺伝子 profile 変化を検討した。

【方法】MPA 患者 (85 才, 男性) の治療前ならびに治療後 (寛解導入後) の末梢血リンパ球 (PBL) をそれぞれ採取し、全 mRNA を抽出した。0.5 μ g の全 mRNA を reverse transcriptase を用いて全 cDNA に変換した後に RsaI で処理したものを治療前後の driver DNA とした。次に、driver DNA の両側に adaptor を ligate したものを治療前後の tester DNA とし、治療前 tester DNA と治療後 driver DNA 間および治療後 tester DNA と治療前 driver DNA 間で Subtractive hybridization を行い、tester DNA に特異的な cDNA クローンを PCR で増幅した。

【結果・考察】治療前 tester DNA と治療後 driver DNA 間での Subtractive hybridization の結果、治療前 tester DNA にある程度特異的に認められる cDNA クローンを抽出し得た。これら治療前 tester DNA に特異的 cDNA クローンが、MPA 未治療時の遺伝子 profile と関連する可能性があった。

抄録 8

血管内皮細胞株 F-2 の樹立

○ 大谷 稔男、古川 福実 (和歌山県立医大・皮膚科) 戸田 憲一 (北野病院・皮膚科)

われわれは、以前、マウス由来の血管内皮細胞株 F-2 を樹立したので、その細胞学的性状について報告する。(BALB/c X B6)F1 nu/nu マウスに UVB を照射し、生じた腫瘍から数種類の細胞株を得た。その多くが線維肉腫であったが、F-2 は、異なる特徴を保持していた。すなわち、ヌードマウスに F-2 を接種すると、接種部位に出血性の腫瘍が形成され、光顕で、数層の腫瘍細胞で被われ、血液を充満したのう腫が確認された。in vitro の系では、コンフルエントの状態で、敷石状の外観を呈し、コラーゲンゲル上では、網状の構造を呈した。また、マトリゲル上で、蜂巢状の構造を呈し、F-2 の細胞群が、索状構造により、連結しているのが観察された。索状構造を呈する細胞間には、管腔構造が形成されているのが、電顕で確認された。細胞質中に Weibel-Palade 顆粒小体は認められなかったが、37°C、血清無添加の培養条件下で、acetylated low density lipoprotein の取り込みが示された。さらに、F-2 の Griffonia simplicifolia I agglutinin への顕著な結合が認められた。培養液中への FGF 添加は、細胞増殖速度に影響を与えず、F-2 は何らかの因子により、オートクリン様式で増殖する可能性が示唆された。以上のことより、F-2 は、造腫瘍性を有する細胞株であると同時に、血管内皮細胞としての特徴を保持し、血管に由来する疾患の解析に有用であると考えられた。

抄録 9

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

○小井戸則彦、松岡康夫
川崎市立川崎病院内科

〔目的〕 RA 患者の ANCA を ELISA 法と IF 法により測定し RA の臨床像と ANCA との関連性について経時的に検討した。

〔対象と方法〕 対象は、1997年より1998年の期間に ANCA を測定した RA 患者 184 例の中で ELISA 法と IF いずれか陽性であった患者 63 例を対象とした。ANCA は MPO、PR3 を抗原とした ELISA 法とエタノール固定ヒト好中球スライドを用いた IF 法により検出した。RA の患者背景として stage, class, 皮膚結節、強膜炎などの臨床所見と、リウマトイド因子、抗核抗体、抗 SAA 抗体、赤沈、CRP、蛋白尿、血尿などの検査所見と ANCA 殿関係を経時的経過を追って検討した。

〔結果〕 対象患者 63 例中、ELISA 法もしくは IF 法により ANCA を測定し得たのは 26 例であった。その中で ELISA 法と IF 法の両方で測定し得たのは 20 例であった。前回の ELISA 法、IF 法による P-ANCA の陽性頻度は各々 21 例 (87.5%)、10 例 (52.6%) であり、C-ANCA は全例陰性であった。約 4 年後の今回の陽性頻度は各々 1 例 (4.6%)、10 例 (50.0%) であり、C-ANCA は全例陰性であった。RA の患者背景として臨床所見と、検査所見について検討したところ、対象全体の推移については有意な経時的変化は認められなかった。しかし前回と今回の両方とも ANCA 陽性例では胸膜炎、肺臓炎、血尿の陽性頻度が高かった。治療薬については前回に比しステロイドおよびメソトレキセートの使用頻度が増し、サラゾスルファピロジンは使用頻度が少なくなっていた。

〔考察〕 ANCA は経時的変動を有するが、IF 法は ELISA 法に比し RA の血管炎によると思われる症状を広くスクリーニングするのに有用と思われた。

抄録 10

ANCA 関連血管炎に対する標準的治療プロトコールの設定と前向き臨床試験の立ち上げ

○ 山田秀裕、浜 信昭、吉田智彦、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）

〔背景〕 難治性血管炎患者に対し根拠に基づいた医療を行うためには、前向き臨床試験の成績が必須である。しかし、欧米で Golden standard とされているシクロホスファミドとステロイド併用療法ですら、我が国の患者に対する有用性や至適投与方法は不明である。独自の前向き臨床試験の欠如が主因である。〔目的〕 ANCA 関連血管炎症候群を対象とした多施設共同前向き比較対照試験(RCT)を行うための基盤を確立する。

〔方法〕 過去に報告された前向き RCT の成績および総説を探索し、ANCA 関連血管炎症候群の治療法に関するエビデンスを整理する。血管炎の活動性と臓器障害に関する定量的指標は可能な限り国際標準を採用する。標準的治療法を選定する。感染症対策に関するプロトコールを作成する。これらと平行して、血管炎患者を全症例登録するための共通のデータベースを作製する。プロテオミクス・ゲノミクス研究と連動させ、血液検体の得られた患者を前向きに追跡する。次に、多施設共同前向き臨床試験により以下の問題を解決する。1) 標準的治療プロトコールの有効性と安全性の評価、2) 新しい治療法（ANCA 関連血管炎に対する抗 TNF 療法）と標準的治療プロトコールとの無作為割付比較対照試験による有用性の評価、3) 治療開始時に得られる臨床データ（新しい自己抗体や遺伝子多型性を含む）、から寛解、再燃、長期予後を予測する因子の解明、4) 登録された血管炎疑診例の長期観察結果から厚生省診断基準と欧米の分類基準との感受性と特異性の比較評価、5) (3) と (4) の成績をもとにした新しい診断基準の作製。

〔結果〕 前向き臨床試験プロトコール：対象患者：重要臓器障害をきたした ANCA 関連血管炎患者全例。標準的治療法：シクロホスファミド 500mg/mm² の間歇静注を 3-4 週毎に計 6 回、およびプレドニゾン 1mg/kg を 2 週間投与後、漸減し 8 週後までに 20mg/日以下に減量する。急速進行性腎炎またはびまん性肺胞出血の場合はメチルプレドニゾンパルス療法の先行または血漿交換療法の併用を考慮する。日和見感染症対策として、全例に ST 合剤の予防投与、ST 合剤投与不能例にはペンタミジン間歇吸入を行う。陳旧性肺結核病巣を有す患者には INH を予防投与する。プレドニン 30mg/日以下になるまでは、個室管理またはガウンテクニックなどの予防措置を行う。血管炎の活動性評価には BVAS、非可逆的臓器障害の評価は VDI、患者 QOL は日本語版 SF-36 を用いる。治療効果の判定は、生死、寛解導入率、寛解維持期間（導入から再燃までの期間）、再燃、腎不全、VDI、SF-36 を用いる。標準的治療法の無効例および再燃例に対しては、実験的治療（Rituximab）を考慮する。1 年間前向き臨床試験を行う間に標準的治療法を対照として実験的治療法の有用性を比較する RCT を立ち上げる。

〔考察〕 我が国では、未だに標準的治療法に関するコンセンサスが得られておらず、施設間で異なった治療法が選択されている。したがって、直ちに RCT を立ち上げるには障害が多い。研究班を中心とした多施設で共通の標準的プロトコールを実施する前向き臨床試験を行うことが第 1 段階として必要である。このような前向き追跡調査を行う過程で、第 2 段階として新しい治療法と比較する RCT を立ち上げるのが妥当と考えられた。

抄録 1 1

高安動脈炎における抗 heat shock protein 抗体の検討

○吉田俊治、田口博章、玉熊桂子
藤田保健衛生大学リウマチ感染症内科

血管炎症候群で抗好中球細胞質抗体の次に高頻度に認められる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に高い特異性で検出されることを報告してきた。そして 2 次元電気泳動法および免疫ブロット法を用いてアミノ酸分析を行い、その対応抗原が heat shock protein の一種である可能性を報告してきた。そこで抗 heat shock protein 抗体の臨床的意義について検討を試みた。

市販の各種の heat shock protein を抗原とし、SDS ポリアクリルアミドゲル電気泳動法および免疫ブロット法を用いて高安動脈炎を含む血管炎症候群患者および他の膠原病患者血清中の抗体を検索した。高安動脈炎以外にも同抗体は見られており、現在その意義について検討中である。

抄録 1 2

ANCA 関連血管炎における免疫抑制療法下の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

○吉田雅治¹⁾、斉藤中哉¹⁾、吉川憲子¹⁾、大野尚仁²⁾、石橋健一²⁾
東京医科大学八王子医療センター腎臓科¹⁾、東京薬科大学薬学部免疫学教室²⁾

【目的】抗好中球細胞質抗体 (ANCA) 関連血管炎 (AAV) は、副腎皮質ステロイド剤 (CS)、免疫抑制剤 (IS) を主体とする免疫抑制療法により寛解へ導入される症例がある一方、死因の第一位として日和見感染症があり対策の確立が急務である。今回、真菌、カリニ原虫細胞壁に存在する β グルカンに対する抗体測定系を樹立し、AAV の真菌感染症、カリニ肺炎併発時の臨床的意義を検討した。

【方法】可溶化したカンジダ細胞壁 β グルカンを可溶化抗原として用いた酵素免疫法 (ELISA) により抗 β グルカン抗体 (抗 CSBG) を測定した。健常人 22 名、AAV 40 名 (肺真菌症をきたした 2 例、カリニ肺炎を示した 2 例を含む) を対象とした。

【結果】抗 CSBG 抗体は β グルカンの高次構造を認識し、直鎖 β 1.6 構造を認識し、 β グルカン添加抑制試験により特異性を確認し得た。抗 CSBG 抗体価は、健常人 22 名が $5526 \pm 685U$ に比較し、未治療活動期 AAV 17 名は $687 \pm 543U$ 、免疫抑制治療後 AAV 23 名は $533 \pm 432U$ といずれも健常人に比較して優位に低値を示した ($P < 0.01$)。抗 CSBG 抗体価を AAV で経時的に測定すると免疫抑制療法後血管炎症候の寛解例は抗 CSBG 抗体価が徐々に上昇する傾向を示した。一方、深在性肺真菌症 (アスペルギルス肺炎、クリプトコッカス肺炎)、カリニ肺炎併発時には CRP の上昇、 β ・D グルカン値の上昇に先行して抗 CSBG 力価は上昇したが、無効例は抗 CSBG 力価は低値のままであった。

【結論】AAV における免疫抑制療法時の抗 β グルカン (抗 CSBG) 抗体測定は自然および獲得免疫による β グルカンに対する宿生の免疫機能深在性真菌症、カリニ肺炎併発の予知および予後予測に有用と考えられた。

抄録 13

○安田慶秀, 宮武 司, 吉木 敬

北海道大学大学院循環病態学講座循環器外科, 同病態解析学講座

1. 高安動脈炎, バージャー病の重症度分類の意義と位置づけの妥当性に関する検討

北海道に申請された個人調査法をもとに重症例における医療(治療)の実態を解析し, 全国調査の基礎資料を作る. 道庁の保健福祉課との共同で解析を進めている.

2. AMG0001 (HGF 遺伝子プラスミド) のバージャー病を対象とした一般臨床試験進展状況に対する報告

森下らにより開発された上記遺伝子治療が, 閉塞性動脈硬化症症例に対する治験がアンジェス MG 株式会社ですすめられている. 同社より当研究班に治験の依頼があり, 治験プロトコルの検討を行い, 具体的な検査項目設定のための役割分担を行った. 治験薬の配布が当初の予定より遅れ手いる. この治験は本研究班がこれまで行ってきたバージャー病の病態の解明と新しい治療法開発の延長線上にあるものであり, 積極的に取り組んでいきたいと考えている.