

- 19) 「機能的」血管新生における VEGF-C ならひに PDGF-BB の役割」  
 14・30～14 40  
 九州大学大学院医学研究院病理病態学  
 居石 克夫
- 20) 「組換え近交系 MXH/lpr マウスを用いた血管炎病態の経時的観察と遺伝  
 子基盤の解析」  
 14 40～14 50  
 愛媛大学医学部病地学第 2 講座  
 能勢 真人
- 21) 「Buerger 病に対する自己骨髄細胞移植治療」  
 14 50～15 00  
 国立循環器センター臨床検査部  
 由谷 親夫

休憩 15 分

- IV.基礎研究分科会  
 15 15～15 45  
 座長 鈴木和男
- 22) 「血管炎発症に関与する CD69 分子」  
 15 15～15 25  
 国立感染症研究所生体防御物質室  
 鈴木 和男
- 23) 「プロテオミクスを用いた抗内皮細胞抗体の対応抗原の網羅的同定と  
 解析」  
 15 25～15 35  
 聖マリアンナ医科大学難病治療研究センター  
 加藤 智啓
- 24) 「ケノム解析による ANCA 関連血管炎の病因・病態の検討」  
 15 35～15 45  
 東京大学大学院医学系研究科国際生物医科学  
 土屋 尚之
4. 事務連絡  
 15 45～15 55
5. 懇親会

# 抄 録 集

## 抄録 1

### 本邦に於ける MPO-ANCA 関連血管炎の標準的治療法の確立をめざして —第 1 報—

#### 中小血管炎臨床分科会

- 中林公正 (杏林大、一内) 分科会長  
吉田雅治 (東医大、八王子腎内) 班員  
小林茂人 (順天大、膠原内科) 班員  
吉田俊治 (保衛大、内科) 班員  
古川福実 (和歌山大、皮膚科) 班員  
津坂憲政 (埼玉大、川越内科) 班員  
山田秀裕 (聖マリ大、内科) 班員  
湯村和子 (女医大、腎内) 班員  
吉田勝美 (聖マリ大、予防医学) 班員

**目的** 本邦に於いて MPO-ANCA 関連血管炎の標準的治療方針に関しては、橋本班時代に治療方針案が提示された。しかし、この方針案はまた prospective に検証されていない。そこで、この指針案を基盤として、その妥当性を検討することとした。

**対象と方法** MPO-ANCA 関連血管炎を対象症例とする。橋本班の治療方針案では、重症例と軽症例に分類し、治療方針に差異を設けていたか、今回は最重症例を設定することとした。その理由は、①び慢性肺出血症例、②全身型症例（肺腎以外に腸や膵、脳に臓器障害を有する症例）、③重症例の治療抵抗症例は、最も生命予後が悪いことから最重症例とした。この最重症例には、重症例に用いる治療方針と共に、早期より血漿交換療法を併用して治療することとした。重症例、軽症例の治療方針は、橋本班の指針案に準することにした。尚、cyclophosphamide (CY) の投与は、経口でも点滴でも可とした。経口では 3～6 ヶ月間の投与とし、点滴では 3～6 回の投与とした。尚、CY の投与量は年齢や腎機能に応じて 25～50%減量することとした。又、感染予防対策として、Bakter を治療初期より投与することとした。

**考案と結語** 以上の治療方針に従い、班員及び協力施設で、prospective に治療を行い、生命予後、死因の解明、BVAS・VDI score の推移、病理組織像の変化などについて検討し、治療指針の妥当性を検証することとした。

肺腎症候群を呈する疾患群の臨床、検査成績、病理組織像について

杏林大学第一内科 中林公正、福岡利仁  
有村義宏、山田 明

目的 肺腎症候群を呈した 20 の症例を、MPO や GBM 抗体の観点から subsets に分け、臨床像・腎組織所見について検討した。

方法 MPO や GBM 抗体の測定は EIA による。MPO-ANCA 単独陽性例 (MPO 群) は 13 例、抗 GBM Ab 単独陽性例 (GBM 群) 4 例、MPO-ANCA と GBM Ab の併存症例 (併存群) は 3 例であった。

成績 男女比、平均年齢、診断時平均 Cr 値、発症から腎不全迄の期間は、夫々以下のことくてあった。MPO 群は 4/9、71 歳、5.3 mg/dl、26 週間であった。GBM 群は、2/2、61 歳、10.0 mg/dl、4 週間であった。併存群は、2/1、60 歳、11.3 mg/dl、8 週間であった。腎組織所見は、MPO 群は限局性半月体形成から全周性半月体形成迄の症例が存在した。TI 病変は全例に認められた。GBM 群と併存群は、全例に全周性半月体と TI 病変が認められた。IF 所見は、MPO 群では pouc1 immune であり、GBM 群と併存群は IgG linear であった。

考案と結語 MPO 群は高齢者に多く発症から腎不全迄の期間が長期であることから、smoldering で発症する症例が多いことを示していた。半月体の程度も様々であった。これに対し、GBM 群は 4 週間で腎不全になり、全周性半月体を形成していた。併存群は 8 週間で腎不全になり、やはり全周性半月体を主としていた。

「悪性関節リウマチ」と「rheumatoid vasculitis (RV)」, 「rheumatoid arthritis (RA) with extraarticular manifestation (ExRA)」の診断基準の比較検討

順天堂大学膠原病内科<sup>1)</sup>、順天堂大学越谷病院内科<sup>2)</sup>

○小林茂人<sup>1,2)</sup>、鍾 彬彬<sup>1)</sup>、秋元智博<sup>1)</sup>、春田和彦<sup>1)</sup>、田嶋美智子<sup>1)</sup>、  
多田久里守<sup>1)</sup>、池田 真<sup>1)</sup>、田村直人<sup>1)</sup>、橋本博史<sup>1,2)</sup>

**目的** 関節リウマチ (RA) のなかで、血管炎をはじめとする関節外症状を認め、難治性もしくは重篤な臨床病態を呈する subset を 1973 年厚生省特定疾患調査研究班は「悪性関節リウマチ (MRA)」と概念・診断基準を提唱した。この範疇の RA は、海外では rheumatoid vasculitis (RV), rheumatoid arthritis (RA) with extraarticular manifestation (ExRA) などと呼ばれ、MRA との異同が論議される。本研究は海外の診断基準を検索し、当科の症例と比較し、「MRA」の位置づけを再検討した。

**方法** 1986-2001 年の当科の入院患者を 1989 年の厚生省研究班の MRA の改訂診断基準をもとに検討した。海外の診断基準の報告をもとに、当科の MRA36 症例を検討した。

**結果** 海外では英 Bacon らの systemic RV (1981 年)、米 Mayo Clinic の RV (1986 年)、仏の RV (1994 年)、オランダの RV (1996 年)、スウェーデンの ExRA (2000 年) などの診断基準の報告があった。診断基準の基本は、1) RA の基準を満たす。2) 組織学的に血管炎が証明される。3) 血管炎の臨床症状を有する。当科 MRA36 症例を上述の診断基準に当てはめると、英 Bacon らの基準で 75% (27/36)、オランダの基準で、94% (34/36)、スウェーデン 97% (35/36) であった。英、米、仏の診断基準での臨床項目は、皮膚症状・神経症状を基本とし、オランダの基準で腸管壊死、間質性肺炎、上胸膜炎が加わり、スウェーデンの基準では心膜炎・胸膜炎、臓器の血管炎に伴う症状が記載されていた。

**考案** 国際的に確立された RV の診断基準はない。当科の MRA 症例は外国の RV の基準にほぼ合致する。MRA の基準には臓器障害・検査所見の項目があり、特に組織所見が得られない症例にも有用であると考えられた。

## 治療前後の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】 Subtractive hybridization 法を用いて顕微鏡的多発血管炎 (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) から得られた全 mRNA より reverse transcriptase で変換した全 cDNA を RsaI で処理したものを治療前後の driver DNA とした。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、subtractive tester DNA を PCR で増幅した。次に、subtractive tester DNA を pCRII vector に組み込み、reverse tester DNA をプローブとして用いた differential screening 法によって治療前・後に優位に発現されていたクローンを抽出した。【結果・考察】 Differential screening 法によって、治療前に優位に発現された 2 クローンを得られ、MPA 未治療時の遺伝子 profile と関連する可能性があった。

## 薬剤によるマウス皮膚由来血管内皮細胞株 (F-2) の細胞死誘導についての検討

大谷稔男 古川福実 (和歌山県立医科大学皮膚科)  
戸田憲一 (田附興風会医学研究所北野病院)

ヒトララシンは、ANCA 関連血管炎を誘発する薬剤のひとつとして知られている。ANCA 関連血管炎の発症機序として、ANCA と対応抗原の結合を介して好中球が活性化し、好中球から放出される蛋白分解酵素などにより、血管内皮細胞が壊死に陥ることか想定されている。

今回、われわれは、活性化した好中球とは独立に、ヒトララシンが血管内皮細胞におよぼす効果を *in vitro* で検討した。ヒトララシンは、時間および濃度依存的にマウス皮膚由来血管内皮細胞株 (F-2) の増殖を抑制し、DNA の断片化を促進することより、アポトーシスの関与が示唆された。また、ヒトララシンは、カスパーセ 3 の活性を亢進し、カスパーセ 3 阻害剤は、濃度依存的に DNA の断片化を抑制した。次に、F-2 をヒトララシンで処置した群と未処置の群で、TNF- $\alpha$  によるアポトーシスの効果を比較検討した。ヒトララシン処置群は、未処置の群と比べて、相加的に効果の増強が認められ、ヒトララシンと TNF- $\alpha$  は、それぞれ、異なる経路で、F-2 のアポトーシスを誘導する可能性が示唆された。血管炎の急性期には、TNF- $\alpha$  など、炎症性サイトカインの産生が亢進していると考えられるが、ヒトララシン存在下の血管内皮細胞は、より細胞傷害を受けやすい環境にある可能性が考えられた。

## ANCA 関連血管炎治療における日和見感染予防の生命予後に及ぼす影響

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、鈴木 健、野崎俊子、吉田智彦、尾崎承一

重症血管炎に対しシクロホスファミド(CY)とステロイドの併用投与が行われているか、日和見感染症併発により寛解導入が困難となり不幸な転帰をとる症例かみられる。しかし、我が国における血管炎の治療現場には日和見感染症に対する一定の対策法が確立されていない。

本研究は、重症血管炎患者に CY を併用投与する際の日和見感染症対策の重要性と生命予後に与える影響を明らかにし、前向き臨床試験プロトコールを補佐することを目的とした。

過去 8 年間に経験した全身性血管炎患者の病歴を調査し、確定診断、活動性、障害臓器、治療内容および転帰を追跡した。治療開始時の活動性の指標は BVAS-new、臓器障害は FFS を用いた。CY の投与量は体重換算し、年齢と腎機能とて補正する欧米の基準より多く投与された症例を CY 高用量群とした。

調査対象は、顕微鏡的多発血管炎 12 例、アレルギー性肉芽腫性血管炎 8 例、古典的多発動脈炎と Wegener 肉芽腫症が 2 例ずつであった。ステロイド単独投与が 5 例みられたのに対し、CY 間歇静注(IVCY)併用例が 12 例、経口 CY 併用例が 9 例、アサチオプリン併用例が 1 例みられた。ステロイド単独群に比較し、IVCY 群は有意に年齢が高く(68 vs 52)、血清 Cr が上昇し(1.9 vs 0.7)、FFS てみた臓器障害数が多く(2.5 vs 1.2)、BVAS スコアが高かった(20 vs 14)。CY 併用例 21 例の追跡調査の結果 11 例が死亡していた。寛解例に比較して死亡例は、治療開始時において高齢(67 vs 55)、FFS 高値(2.6 vs 1.5)の傾向があり、有意に BVAS スコアが高く(24 vs 15)、CY 高用量群が多かった(64% vs 10%)。死因は血管炎によるもの 3 例(肺出血 2 例、心不全 1 例)に対して感染症によるもの 8 例(PCP 3, CMV 5, MRSA 2, TB 1, 重複あり)であった。感染症 8 例中ハクタの予防投与が行われた例はなく、INH の予防投与 1 例であった。寛解例にはハクタや INH の予防投与例が多い傾向であった。

年齢、体重、腎機能に応じた CY 投与量の補正、および日和見感染症対策、特に PCP, CMV 感染症に対するスクリーニングと厳格な予防対策が、重症血管炎患者の生命予後を改善するものと考えられた。



## 最近経験した ANCA 関連血管炎の腎移植と再燃例の検討

東京女子医科大学 第四内科

○ 板橋美津世、湯村和子、小島史子、武井卓、内田啓子、新田孝作、二瓶宏

ANCA 関連血管炎の予後は 1 年以内の死亡率が最も高く、今後の早期診断・至適治療の確立が重要である。また、腎不全から血液透析導入後も 3 年以内に感染死する症例が多い。最近、経験した再燃 2 例より至適治療を検討した。

**再燃例 1**・65 歳男性。1995 年発熱、急速進行性腎炎、MPO-ANCA 280EU と上昇し、腎生検にて半月体形成性腎炎を認めた。ステロイトパルス治療と血漿交換を施行し、解熱し腎機能、MPO-ANCA 共に正常化した。その後、プレトニソロン (PSL) にて維持療法を行ったか、2003 年 10 月 MPO-ANCA 68EU と上昇し腎生検施行。ステロイトパルス及びシクロフォスファミトパルス療法を施行し、MPO-ANCA、腎機能の改善を認めた。

**再燃例 2**・80 歳女性。1994 年より微熱、腎機能障害、MPO-ANCA1000 以上と上昇し ANCA 関連血管炎と診断。PSL45mg、経口シクロフォスファミト (CY) 50mg で加療し、MPO-ANCA43EU と低下した。2003 年 11 月より微熱、両下肺野の間質陰影が出現、MPO-ANCA518EU と上昇。PSL20mg、経口 CY50mg 隔日にて MPO-ANCA158EU と低下した。

また、移植例からは新しい免疫抑制薬の方向性を検討した。

**移植例** 56 歳女性。2000 年急性腎不全、胸膜炎、心膜炎が出現。MPO-ANCA590EU と上昇、メチルプレトニンセミパルス、PSL60mg を投与し MPO-ANCA は正常化したか維持透析となった。2003 年 7 月夫をトナーに ABO 不適合腎移植を施行、経過は良好である。

ANCA 関連血管炎の治療は、腎不全への進展阻止と感染死させないための年齢や病態に応じた早期かつ至適な免疫抑制薬や ST 合剤等の投与を行うことが重要である。

## 高安動脈炎における抗 heat shock protein 70B' (HSP70B') 抗体の検討

玉熊桂子、田口博章、吉田俊治  
藤田保健衛生大学医学部リウマチ感染症内科

我々は、抗好中球細胞質抗体 (ANCA) に次いで血管炎症候群で高頻度に認められる抗内皮細胞抗体 (AECA) のうち、抗 74kDa 抗体が高安動脈炎患者血清に高率に検出されることを報告してきた。そして、3 つの対応抗原の候補の内の一つが heat shock protein70 (HSP70) に関連がある可能性を報告してきた。昨年度に抗 HSP70 抗体を検討してみたか抗 74kDa 抗体の有無と相関しなかった。そこで、以前報告した抗 74kDa 抗体の疾患特異性についてさらに症例数を増やし検討を行うとともに、HSP70family の中でも厳密に stress によって誘導される HSP70B' 抗原に対する抗体について検討を試みた。

対象は、高安動脈炎 21 例、RA13 例、SLE17 例、SSc6 例、PM8 例、DM11 例、PN2 例、MCTD13 例、SS5 例、ANCA 関連血管炎 13 例、健常人 9 例の血清を用いた。

抗 74kDa 抗体は、ヒト臍帯静脈内皮細胞 (HUVEC) から抽出した細胞膜分画を抗原とし SDS-PAGE 電気泳動法および Western blot 法を用いて検索した。また、市販の Recombinant HSP70B' を抗原とし同様の方法を用いて抗 HSP70B' 抗体を検索した。

抗 74kDa 抗体は、膠原病関連疾患にも少数例に見られたものの高安動脈炎患者では 21 例中 13 例 (62%) に陽性を認めた。抗 HSP70B' 抗体については、高安動脈炎に限らず他の膠原病関連疾患にも高い陽性を認めた。

以上より、抗 74kDa 抗体が高安動脈炎に比較的高い特異性をもつことか再確認された。しかし、抗 HSP70B' 抗体は必ずしも高安動脈炎に高い特異性がなく、抗 74kDa 抗体との相関はみられなかった。

## 抄録 9

### ANCA 関連血管炎に対する免疫抑制療法施行下におけるカリニ肺炎の診断、ST 合剤予防、標的治療の指標としての抗 $\beta$ グルカン抗体の有用性

吉田雅治<sup>1</sup>、中林巖<sup>1</sup>、明石真和<sup>1</sup>、吉川憲子<sup>1</sup>、石橋健一<sup>2</sup>、大野尚人<sup>2</sup>

東京医科大学八王子医療センター 腎臓科<sup>1</sup>、東京薬科大学薬学部免疫学教室<sup>2</sup>

本研究は ANCA 関連血管炎 (AAV) に対する免疫抑制療法中の重篤な合併症であるカリニ肺炎 (PCP) の予知、ST 合剤の予防、標的治療の予後予測の指標として  $\beta$  グルカン (BG) に対する抗体 (抗 BG 抗体) の意義について明らかにすることを目的とした。

真菌及び PC の細胞壁に存在する  $\beta$  グルカン (BG) を抗原とした特異的抗体 (抗 BG 抗体) を、ELISA により樹立し、健常人 22 名、RA 77 名、AAV 40 名、(PCP 3 名を含む) を測定した。抗 BG 抗体は健常人 22 名が  $2677 \pm 1686$  U、RA 77 名は  $838 \pm 546$  U に比較し、未治療期 AAV 16 名は  $691 \pm 522$  U、治療後 AAV 24 名は  $547 \pm 416$  U と有意に低値を示した ( $P < 0.01$ )。抗 BG 抗体を経時的に測定すると、AAV 寛解例は上昇するのに比較し、PCP 併発時には BG に対する中和抗体として作用すると考えられた。AAV に対する免疫抑制療法中 ST 合剤は PCP の予防、標的治療として有効であり、その際 BG は  $\gamma$  グロブリン療法及び透析治療の透析膜使用で偽陽性を呈することかあるか、抗 BG 抗体はそれらの影響を受けなかった。AAV の PCP 感染の予知、予測の指標として抗 BG 抗体は臨床上有用と考えられた。

## 血管炎症候群に発症した深在性真菌症の2例 —治療薬の選択について—

○ 岡 寛、岡崎 貴裕、吉田 智彦、鈴木 健、山本 直弘、山田 秀裕、  
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

血管炎症候群はその治療上、日和見感染症の併発が問題である。今回我々は、血管炎症候群に深在性真菌症を合併し、抗真菌剤の投与にて著明な効果が得られた2例を提示し、同時に抗真菌剤の選択について考察する。

症例1は、アレルギー性肉芽腫性血管炎（AGA）の43歳女性。難治性の気管支喘息が先行し、平成14年5月に発熱、紅斑、肺浸潤影、好酸球の著増が出現し、紅斑の組織所見より、AGAと診断。ステロイド治療中に脳内出血、消化管出血、腸閉塞、仙骨部の褥瘡を合併し、イレウス管の廃液など4箇所から *Candida glabrata* を検出し、抗真菌剤としてミカファンキン（初期量150mg/日）で加療したところ、速やかに解熱と炎症反応の低下を認めた。症例2は、側頭動脈炎（TA）の69歳女性。平成14年5月に頭痛、側頭動脈の拍動異常が出現し、N病院にて側頭動脈の生検より、TAと診断され、プレトニソロン（PSL）40mg/日にて加療された。平成15年5月にPSL15mg/日投与中に頭痛が再発。髄膜刺激症状はなかったが、髄液異常、髄中のクリプトコッカス抗原陽性、墨汁染色陽性より、クリプトコッカス髄膜炎と診断した。直ちにフルコナゾール400mg/日にて加療したところ、速やかに頭痛が消失した。

血管炎症候群では、原疾患の治療を中止できないため、深在性真菌症を合併した場合は、早期診断と早期治療が不可欠である。クリプトコッカス症や *Candida albicans* 感染では、フルコナゾールが第1選択薬になるか、*Candida* 属のなかで、non-*albicans*、特に *Candida glabrata* 感染では、ミカファンキンの使用も考慮すべきである。

## ANCA 関連血管炎患者における治療前後の末梢血単核球 遺伝子発現解析（経過報告）

永渕裕子<sup>1)</sup>、山本直弘<sup>1)</sup>、山田秀裕<sup>1)</sup>、白田勝利<sup>2)</sup>、  
西村訓弘<sup>2)</sup>、尾崎承一<sup>1)</sup>

- 1) 聖マリアンナ大学リウマチ膠原病アレルギー内科
- 2) ジェネティックラボ

### 【目的】

ANCA 関連血管炎の病因・病態解析を明らかにする目的で、昨年度より本研究班において、血管炎の発症と進展に関わる因子を同定するため、患者由来の末梢血単核球を用いて、アレイ解析を行った。

### 【方法】

聖マリアンナ大学病院において未治療の血管炎患者（一部再燃患者を含む）で、血管炎と診断した後、治療開始前とステロイドや免疫抑制剤等の治療開始1週間後の2回採血をおこない、ジェネティックラボにて治療前と後での比較解析を行った。

### 【結果および考察】

14ペアの患者検体の内、治療開始1週間を経ずに死亡した症例などを除く、9症例が解析に成功した。

この9ペアの比較解析を行い、血管炎の発症と進展に関わる因子の検索を試みた。その結果、9症例で共通する因子は検出されなかったか、予後との関連を検索した結果、ANCA 関連血管炎の治療後、死亡に到る患者と軽快する患者では、治療前後の血液中の遺伝子発現変化に明確な差異が存在することを確認された。ANCA 関連血管炎の治療予後を、早期予測（治療後1週間目の血中の発現状態を用いて判定）するための判定遺伝子として3種類が抽出された。ただし、検討した個体数が少ないため個人差を含む可能性もあり、一方で血管炎の発症と進展に関わる因子についても検索を進めるためにも、今後さらに症例数を重ねることが重要と考えられた。また治療前後での採血による遺伝子発現の比較解析方法は血管炎関連遺伝子の同定に有用であると考えられた。

## 抄録 1 2

### バージャー病患者の 5 年間追跡調査の結果報告

北海道大学病院循環器外科<sup>1)</sup>、今井外科病院、今井外科内科病院<sup>2)</sup>

国原 孝<sup>1)</sup>、山下知剛<sup>1)2)</sup>、清水元良<sup>2)</sup>、今井利賢<sup>2)</sup>、安田慶秀<sup>1)</sup>

ハーシャー病 (Thromboangiitis obliterans, TAO) 患者の臨床背景として、比較的若年であり、したかつて高い社会活動性を保たなければならないことが挙げられる。又、本疾患の特徴として、若年で発症するため、当然その臨床経過も長く、その間一部の患者ではしばしば再発を繰り返し、その社会活動性が大きく制限されることかある。そのため本疾患に対する治療のゴールは、再発を予防し、高い Quality of life (QOL) を維持することにあるといっても過言ではない。

われわれは 1998 年度末に行った TAO 患者に対するアンケート調査と病歴調査の結果を 2000 年の本研究会にて「再発と Quality of life よりみたハーシャー病の治療方法の検討」と題して報告した。今回 2003 年に再度アンケート調査を行ったので、この 5 年間にこれらの TAO 患者にとどのような変化があったか報告する。

1998 年度末にはわれわれの施設に定期的に外来通院していた 88 例の TAO 患者を対象としたが、そのうち 2003 年末までに外来ならびに郵送にて 68 名の患者から回答を得た。調査項目は就労状況、喫煙本数、そして visual analogue scale による主観的健康度である。これらと病歴調査から得た投薬内容、再発歴、手術歴などとの関連について解析し、TAO に対する現行のわれわれの治療方針の妥当性について検討する。

## Positron Emission Tomography による高安動脈炎活動性の評価

小林 靖

東京医科歯科大学医学部循環制御内科

**目的** 高安動脈炎は若年女性に好発する大型の血管炎であり、現在、1) 全身の炎症所見、2) 画像診断による血管病変の存在、3) 脈無しなどの身体所見、などにより診断が下されている。そのため、血管病変が進行するまで診断が確定せず、治療が遅れ、合併症が進行してしまう例が現在でも多い。さらに、治療に評価も身体所見と全身的な炎症所見に基づき行われているか、炎症所見が消退したにもかかわらず、新たな血管病変が進行するケースが認められる。さらに、本症合併症の外科的治療は炎症消退後に行われることか望まれるか、その判断に苦慮するケースもある。そこで大動脈における炎症を Positron Emission Tomography (PET) を用いて直接評価することか、早期診断ならびに治療の判定に大きな指標を与えると考えた。

**方法** 高安大動脈炎の診断は研究班の診断基準に基づき行った。大動脈炎急性期患者 10 名、大動脈炎慢性期患者 2 名、正常者 6 名を用いて検討した。さらに本症の再燃例と考えられる 1 名について検討を行った。半日の絶食後、300-360MBq のフッ素(18F)標識 フロロデオキシグルコース (18F-FDG) を投与後、PET カメラで撮像した。

**結果** 18F-FDG は急性期動脈炎患者 10 名中 6 名で大動脈やその分枝血管に集積像を認めた。また、再燃例と考えられる 1 名においても 18F-FDG の取り込みを認めた。また、2 名の急性期患者について治療における炎症の活動性を FDG-PET を用いて検討したところ、炎症マーカーと大動脈炎の炎症の消失が一致しないことが明らかになった。

**結論** 18F-FDG は炎症の程度が強い場合、大動脈炎炎症血管部位の同定や活動性の検討に有用である可能性がある。また、症例によっては FDG-PET は治療の有力な指標となる可能性がある。FDG-PET 法は高安動脈炎の早期診断ならびに治療に有用であると考えられる。

**Buerger 病の長期予後について—全国アンケート調査結果—**

重松邦広<sup>1)</sup>、宮田哲郎<sup>1)</sup>、重松宏<sup>1)</sup>、安田慶秀<sup>2)</sup>

1) 東京大学血管外科、2) 北海道大学循環器外科

[はじめに] Buerger 病の新規発生患者数は減少しているか、若年発症するため現在外来受診している患者は高齢化してきている。高齢化しつつある Buerger 病患者の肢の長期予後について、血管外科領域の専門施設における現状を検討し、肢の保護に役立てることを目的に全国アンケート調査を行った。

[方法] 日本血管外科学会評議員か勤務する施設で加療している Buerger 病症例を対象に、発症時症状、喫煙歴、現症、手術歴、治療内容、併存疾患、合併症などについてアンケート調査を行い、肢の長期予後について検討した。

[結果] 547 名 (50 施設) からアンケート結果を得た。内訳は男性 503 名、女性 44 名であり、発症時年齢 42.6 歳、平均観察期間 15.7 年であった。467 例に症状の持続を認め (冷感 108 名、跛行 212 名、安静時痛 71 名、難治性潰瘍 76 名)、趾 (指) 切断 112 例、肢切断 48 例を認めた。外科的治療法として交感神経切除 267 例、血行再建術 145 例が行われていた。趾 (指) 切断、肢切断、交感神経切除、血行再建術のいずれも、初診後喫煙継続例に有意に多く施行されていた。外科治療を受けた症例では初診時安静時痛・潰瘍形成症例が 70%であったか、アンケート時には 26%と多くの症例で症状の改善を見ていた。外科的治療を受けず内科的治療が施行された症例は 215 例あり、初診時安静時痛・潰瘍形成症例が 57%であったか、アンケート時には 25%と症状の改善を見た。併存疾患として、糖尿病 75 名、高血圧 162 名、高脂血症 83 名、脳梗塞 40 名、虚血性心疾患 35 名、悪性疾患 46 症例を認めた。

[まとめ] 禁煙を中心とした保存的治療法により多くの症例で症状の改善が得られるか、より重篤な症例に行われたと考えられる外科的治療法は同程度まで症状を改善させていることから、禁煙を徹底し、保存的治療が有効でない症例や高度の虚血肢に対しては外科的治療を考慮することも、救肢に有用であると考えられた。FDG-PET を用いた大動脈炎直接評価と臨床応用



#### 抄録 1 4

### 炎症性腹部大動脈瘤の長期予後について —全国アンケート調査結果—

厚生労働省難治性血管炎調査研究班

炎症性腹部大動脈瘤の臨床研究分科会

東京大学血管外科

○保科克行、保坂晃弘、赤木大輔、重松邦広、宮田哲郎、重松宏

北海道大学循環器外科

安田慶秀

1985年1月から2002年12月までに炎症性腹部大動脈瘤（IAAA）と診断された症例につき、アンケートを行い243症例について回答を得た。動脈硬化性大動脈瘤（AAA）症例数10039例に対しIAAAは23%を占めた。性別では、AAAの男性の割合が82%であったのに対しIAAAは86%と大きな差は認めなかった。年齢層は両群とも60、70歳台の合計が8割を占めていたが、AAAでは70歳台が約5割なのに対しIAAAでは約4割であった。

初診時症状は腹痛・背部痛が大半であったが、発熱などの症状は多岐にわたった。しかし検査データとして、なんらかの炎症を示唆するデータが示されたのは約半数にすぎなかった。術前診断としてマントルサインが特徴的であるか、37%のみで認められた。水腎症は8割近くに認められIAAAに特徴的な合併症であることが示された。診断時瘤最大横径平均は6.6±1.8cmであった。

術前ステロイド使用は12例にすぎず、使用期間も3日から2年と多岐にわたっていた。

患者の喫煙率は64%で、smoking indexの平均は約1000であった。

術中所見では、特徴的な瘤壁の光沢や白色変化が大半の症例で認められた。また周囲臓器への癒着は64%で認められた。

術式は84%でYグラフトを使用。水腎症に対する手技では尿管ステントを3割の症例で要した。

破裂例12例中術死かないことを考慮すると、mortalityは75%と高かった。

術後合併症は特徴的な臓器による偏りは認めなかった。術後の瘤化が5例、クラフトトラブルが5例であった。

予後は5年生存率が約28%であった。

## 重症難治性虚血肢・心に対する血管再生治療

### —自己骨髄幹細胞及び DDS 徐放化蛋白による新しい治療戦略—

日本医科大学第一内科

宮本正章, 安武正弘, 高木 元, 高野仁司, 高木啓倫, 太良修平, 高野照夫

最近, 閉塞性動脈硬化症 (ASO), 糖尿病性足病変 (Diabetic Foot) といった慢性動脈閉塞症の患者数はとみに増加してきており, ASO の患者数だけでも 10 万人を下らないと考えられ, 臨床現場での重要性も益々認識されている。我々は, 1997 年成人末梢血中にも発見された Endothelial Progenitor Cells (EPCs 血管内皮前駆細胞) を用いて, EPCs かより豊富に存在する骨髄から採取し, 自己の虚血患肢の筋肉内に注射し血管を再生させる新治療法を 2002 年 4 月より開始し, この治療法の虚血心への臨床応用も実施した。さらに進歩した DDS 徐放化蛋白による血管再生治療等を含めた重症虚血肢・心に対する新しい治療戦略を御紹介したい。

① 自己骨髄幹細胞移植による血管再生治療 現在のいかなる内科的・外科的治療法にても治癒しない最重症の難治性慢性動脈閉塞である Buerger 病, 全身性強皮症 (PSS), 閉塞性動脈硬化症 (ASO), 糖尿病性潰瘍・壊疽に対して本療法を現在まで 15 例実施し, 全例自覚症状・他覚所見の改善を示し良好な結果を得, 現在高度先進医療申請中である (Cell Transplant in press) ② 重症狭心症に対する自己骨髄幹細胞移植による血管再生治療 これら良好な結果を基盤として重症狭心症に対しても CABG との併用下に 4 例実施し良好な結果を得た。③ 自己骨髄幹細胞浸透人工真皮を用いた新しい創傷治癒法の開発 重症虚血肢に対する治療を専門科にとらわれず創傷治癒まで含めトータルに考え, 自己骨髄幹細胞浸透人工真皮を用いた新しい創傷治癒法を開発し, 1 年以上他大学病院にて治癒不能であった糖尿病性壊疽・潰瘍患者 2 例に応用し (1 例は血液透析中), 難治性壊疽・潰瘍かきれいに治癒した (Complication 8, 31-37 2003) ④ DDS 徐放化 b-FGF (塩基性繊維芽細胞増殖因子) による血管再生治療 細胞による血管再生治療のみならず, 低コストで侵襲の極めて少ない, 虚血部位への注射のみで可能な新しい血管再生治療として徐放化 b-FGF microsphere 局注療法を京都大学再生医科学研究所田畑泰彦教授と共同研究により実施予定としている (倫理委員会承認済) ⑤ 改良型スーパーアポトーシス抑制蛋白 (PTD-FNK) の血管再生治療への応用 本学老人病研究所太田成男所長により開発されたスーパーアポトーシス抑制蛋白である PTD-FNK を EPCs に作用させその生存期間の延長等の有効性を確認し, 現在虚血肢・心に対して応用, 研究中である

## バーシャー病に対する遺伝子治療臨床研究

森下竜一

大阪大学大学院医学系研究科 臨床遺伝子治療学

大阪大学では「HGF 遺伝子プラスミドを用いた末梢性血管疾患の治療のための遺伝子治療臨床研究」を平成 13 年より実施している。最終遺伝子投与は平成 15 年末に終了し、現在安全性・有効性についての詳細な検討を行っている。

本研究では、従来の内科的外科的治療に反応しない Fontaine IIb, III, IV の患者を対象とし、閉塞性動脈硬化症患者は 14 例、バーシャー病患者は 8 例 (IIb 1 例・III 2 例・IV 5 例) であった。初期成績 (遺伝子投与後 2 ヶ月) に関しては前回報告した通りであるか、遺伝子投与後 12 ヶ月においても (2 症例脱落) 0.1 以上の ABI 上昇は測定可能症例 6 症例中 6 症例に認め、安静時疼痛 (VAS にて 2cm 以上) の改善は 5 症例中 5 症例に認めた。また、25%以上の潰瘍サイズの縮小は 5 症例中 3 症例に認めた。Fontaine 分類における群間の変化は認められなかったか、初期成績で認められた改善度については維持されていると考えられた。脱落した 2 症例は、1 症例は潰瘍の改善を認めず minor amputation、1 症例は死亡症例であった。HGF 遺伝子投与に明らかに起因すると考えられる重篤有害事象は認められなかった。プラセボ群を設置しない研究であるため、有効性についての言及は不可能であり、今後 double-blinded study での検討が必要である。

## 血管病理分科会 活動報告

○吉木 敬<sup>1</sup>、居石克夫<sup>2</sup>、能勢真人<sup>3</sup>、由谷親夫<sup>4</sup>

<sup>1</sup>北海道大学 大学院医学研究科 分子病理学分野

<sup>2</sup>九州大学 大学院医学研究院 病理病態学

<sup>3</sup>愛媛大学 医学部 病理学第二講座

<sup>4</sup>国立循環器センター 臨床検査部

本分科会では、過去2年間から継続して

1 ケノミクス/プロテオミクスを用いた血管炎の病因・病態解析

2 血管炎アトラスの作製

3 血管炎モデル動物の確立と解析を含む各個別研究を行ってきた。

1 については、血管炎患者の血液サンプルを用いて、既知遺伝子 1,300 に対する cDNA アレイ解析を行った。その結果、治療後軽快した患者群と死亡した患者群の間で明確な発現の違いを示す複数の遺伝子が抽出された。これらをキー遺伝子として治療予後予測の可能な診断チップ等のシステム開発の方向性が示唆された。詳細については研究協力者 西村が報告する。

2 については、対象とすべき疾患のリストアップを行い、班員をはしめとする分担執筆者に原稿依頼中である。

3 については各分担研究者より報告される。