

(AGHM) 3mg を虚血肢動脈内に投与した。

(倫理面への配慮)

患者本人から文書による同意書を得た。

C. 研究結果

1. Buerger 病の 15 ヶ月追跡成績

被験者の背景や潰瘍・安静時痛の推移、血中 HGF 濃度、安全性については既に昨年度報告した。この治験は 36 ヶ月まで追跡調査を行うこととしている。この治験は開始当初、24 週まで有効性と安全性、9、15 ヶ月まで安全性を調査することとしていたが、医薬品機構により途中から、15 ヶ月まで有効性と安全性、24、36 ヶ月まで安全性を追跡することに変更した。そのため、安全性と切断の有無の調査はほぼ全例調査が行われているが、有効性については、24 週は 7 例、9 ヶ月、15 ヶ月後は 4 例のみの調査となっている。

対象となっていた 10 例中 1 例は経過観察中に強皮症を発症したため除外し、有効性評価数は 24 週の時点での例数は 6 例、9 ヶ月の時点では 3 例、15 ヶ月の時点で 3 例となった。9 例に 15 ヶ月の追跡成績が得られた。24 週時点で 7 例中 5 例は潰瘍が治癒、9 ヶ月時点では 4 例中 3 例が治癒、全体として 9 例中 3 例に小切断、1 例に大切断が行われた。追跡期間中に発現した有害事象としては、前報告以降に新たなものは認められなかった。

2. bFGF 蛋白徐放ゼラチンハイドロゲル投与成績

Buerger 病の 3 例 4 肢、閉塞性動脈硬化症の 5 例 6 肢、計 8 例 10 肢に投与が行われた。Buerger 病の 3 例は重症虚血肢、閉塞性動脈硬化症の 3 例は跛行肢、2 例

は重症虚血肢であった。Buerger 病の 4 肢では、いずれも安静時疼痛が改善した。閉塞性動脈硬化症の重症虚血肢では、いずれも潰瘍は縮小あるいは消失し、疼痛の緩解が得られた。跛行肢もいずれも跛行症状の改善または消失が得られた。(表 1)

SF-36 による QOL 評価では、Buerger 病については、6 ヶ月後の時点で、8 項目全てにおいて投与後に改善が得られた。

(図 1)

3. 安全性

血清中の HGF 濃度について、遺伝子導入による上昇はみられず、一部の症例で原疾患の悪化や肺炎、小脳梗塞などにより内因性 HGF の上昇によると考えられるものがみられた。

重篤な有害事象として、HGF 群で前立腺癌と膀胱穿孔がみられたが、いずれも発現時期から治験薬との関連は低いと考えられている。重篤でないものとして、末梢性浮腫や白血球数減少、血中 CPK やカリウム、アラニン・アミノトランスフェラーゼの増加、注射部位の疼痛などがみられたが、いずれも軽微であった。

D. 考察

HGF プラスミドを用いた虚血肢治療は、Buerger 病の他、閉塞性動脈硬化症についても行われ、潰瘍例の 100% に改善がみられ、安静時痛と併せた有効性判定で統計的にきわめて有意な差がみられ、その有用性が高く評価されている。Buerger 病については、7 例に潰瘍の縮小や安静時疼痛の改善が認められており、一般臨床試験ではあるが、一定の有用性が示されてきた。15 ヶ月後の遠隔期成績

においても、新たに重症虚血肢に至った例はなく、新たな有害事象も認められなかった。虚血肢や虚血心を対象とした血管新生療法は、骨髄細胞や末梢血幹細胞などを用いる細胞療法と並んで、種々のベクターを用いた遺伝子治療が試みられているが、プラセボ対照無作為化二重盲検比較試験により有効性が明らかとなったものは世界的に初めてと考えられる。

bFGF 蛋白徐放ゼラチンハイドロゲル動脈内投与成績は良好で、Buerger 病や閉塞性動脈硬化症による重症虚血肢では、全例で安静時疼痛の改善が得られ、閉塞性動脈硬化症における跛行症状の改善が得られた。今後はプラセボ対照無作為化二重盲検比較試験により有効性を明らかにすることが求められる。

E. 結論

HGF プラスミドや bFGF 蛋白徐放ゼラチンハイドロゲルを用いた慢性閉塞性動脈疾患による重症虚血肢治療で、Buerger 病については一定の有用性が示された。HGF プラスミド投与の長期の安全性については特記すべき有害事象の発

生を認めず、有効性についても、重症虚血肢の再燃を認めていない。

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

・ Highlight Lecture: Gene Therapy in Vascular Disease: Results from randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III clinical trial of hepatocyte growth factor gene therapy for critical limb ischemia. The 9th Congress of the Asian Society for Vascular Surgery, Bangkok, Oct.29, 2008.

・ シンポジウム：血管新生療法アップデート：Therapeutic angiogenesis for patients with critical limb ischemia by hepatocyte growth factor plasmid.、7月11日、2008、筑波、第40回日本動脈硬化学会総会

H. 知的財産権の出願・登録状況

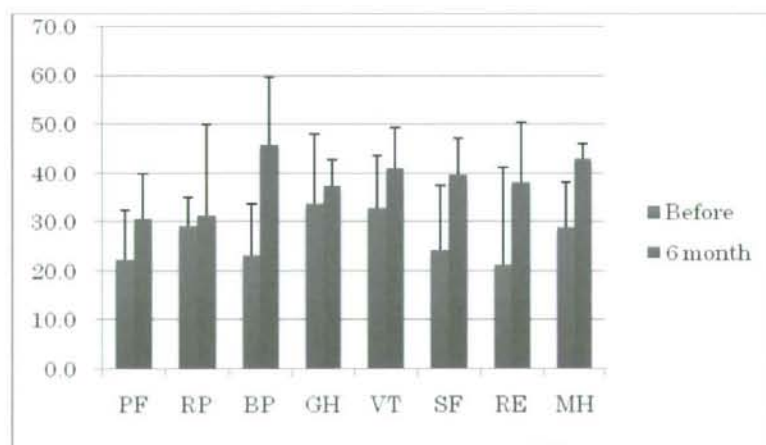
該当するものなし

(表1) bFGF 蛋白徐放ゼラチンハイドロゲル投与成績

各施行症例における症状の推移

症例	年齢	性別	種別	疾患	部位	症状	症状の推移
1	59	男	重症虚血	ASO	手背	潰瘍・疼痛	潰瘍は軽度縮小、疼痛は改善
2 (1と同じ)	60	男	重症虚血	ASO	手背	潰瘍	潰瘍は縮小、疼痛は消失
3	72	男	重症虚血	ASO	足趾	潰瘍・骨壊死	潰瘍・壊死は消失
4	85	女	跛行	ASO	下腿	200m跛行	跛行は一時改善 その後中枢病変悪化→FPバイパス
5	68	男	跛行	ASO	下腿	300m跛行	跛行は消失
6	81	女	跛行	ASO	下腿	100m跛行	跛行は改善
7	37	男	重症虚血	TAO	手指	壊死・疼痛	壊死は不変・疼痛は改善
8	52	男	重症虚血	TAO	手指	壊死・疼痛	感染を伴う一時的な悪化 その後壊死はドライに、疼痛は改善
9 (8と同じ)	53	男	重症虚血	TAO	足趾	壊死・疼痛	壊死は進行、疼痛は改善
10	39	男	重症虚血	TAO	足趾	疼痛・跛行	疼痛は消失、跛行は改善

(図1) Buerger病に対するbFGF蛋白徐放ゼラチンハイドロゲル投与後のSF-36 質問紙によるQOL評価の推移



研究タイトル 高安病の新しい血清マーカーと予後に関する研究
分担研究者氏名 磯部 光章
所属機関名 東京医科歯科大学大学院循環制御内科学 職名 教授
分担した研究項目 高安病の診断と予後に関する調査研究

研究要旨

高安病診療の問題点の一つは血管合併症である。近年画像診断が進歩し、また早期に免疫抑制治療が行われるようになり、血管合併症の頻度の程度が軽減していると考えられる。本研究では、単一施設で診療を受けている83例の高安病患者の合併症について、1995年以前に発症した症例と1996年以後に発症した症例と比較検討した。1995年以前に発症した症例（60例）では1996年以後発症群（23例）に比して、頸部3血管の閉塞例、腎動脈狭窄例、失明に至る眼病変例が有意に減少していた。早期診断による早期免疫抑制療法が行われることがその背景にあると考えられた。

A. 研究目的

高安病は年間約100余りの発症が見られる比較的希少な疾患である。しかし症状が多彩であり、多臓器にわたることから診断が困難な疾患である。近年は画像診断が進歩し、早期発見例が増加しているものと想定される。一旦血管合併症が発症すると症状が遷延し、後遺障害を残すことも多い。早期治療、特に難治例では免疫抑制剤の使用により血管合併症の発症を減少させることができるものと考えられる。

現状での診療上の問題点は、1) 感度と特異性の高い血液学的診断、2) 低侵襲で鋭敏な血管合併症の画像診断、3) 安全性の高い免疫抑制療法の確立にある。当施設では約100名の高安病患者を診療する中でこれらについて検討を進めている。

本研究事業における研究の目的は高安病患者の血管合併症における長期予後に関する観察研究である。画像診断の進歩を背景に高安病患者の予後や血管合併症の発生は改善していると考えられる。現在診療中の患者のうち

1995年以前に発症した症例と1996年以降に発症した症例で合併症の頻度について検討した。

本疾患の長期的予後の検討は難治疾患の治療法の開発と患者福祉の向上の観点から重要である。当該施設では多数の患者を継続的に診療しており、一施設における観察研究は厚生労働行政の観点からも質の高い成果が期待される場所である。

B. 研究方法

対象は東京医科歯科大学循環器内科に通院中または入院中の高安病83例である。全例が厚生省特定疾患の診断基準を満たしており、特定疾患として認定されている。1995年以前発症の60例と96年以降発症の23例である。罹患部位、病期期間等について検討した。さらに合併症の有無について検討した。血管合併症は全例MRIまたは血管撮影(DSA)により、胸部、頸部、腹部血管を撮像し狭窄、閉塞、拡張を診断した。

(倫理面への配慮)

本研究計画は東京医科歯科大学医学部倫理委員会において、その目的や方法などが検証され、倫理面より問題がないとの判定を受けた上で研究に着手した。研究は患者の同意を得て行った。

C. 研究結果と考察

対象 83 例で、表 1 に示すように、95 年以前発症群 60 例 (女性 60 例)、96 年以後発症例が 23 例 (男性 1 例、女性 22 例) であった。発症時年齢 (27.6±11.9 歳、25.2±11.6 歳) に差はない。罹患血管の分布は、全体で、頸部・胸部に限局するもの 81%、腹部に限局するもの 4%、胸腹部の両方に病変を持つもの 16%であり、両群に差はない。免疫抑制剤を服用している患者は 96 年以降群に多かった ($p<0.005$)。

最近 2 年間に炎症の悪化を認めた症例は 95 年以前群で 12%、96 年以降群で 57% ($p<0.05$) であった。頸部三血管に狭窄をもつ症例数は両群に差がなかったが、1 枝以上に完全閉塞を示したのは、95 年以前群で 42%、96 年以降群で 6%、腎動脈狭窄は同様に 23%と 4%と 96 年以降群で低値であった。失明に至る眼病変症例は前者で 4 名 (5 眼)、後者では 0 名であった。大動脈弁閉鎖不全症例には差がない。

全 83 例中末梢血管のバイパス手術を受けたのは 8 例であった。この症例でバイパスの開存率は 62.5%であった (平均観察期間 13.3±12.6 年)。(表 2)

発症が 12 年以前であった症例と最近 11 年間であった症例では、重篤な血管合併症の頻度が減少していた。頸部主要三血管の閉塞や腎動脈狭窄など重大な合併症が減少している。原因はこの検討からは明らかでないが、最近

の紹介例では、早期発症例が明らかに多く、頸部エコーや胸部 CT で、血管壁肥厚のみの所見が見られるといったケースも散見される。早期発症と早期治療が合併症の重篤化を抑止している可能性が高い。もう一つの要素はより適切な免疫抑制治療の普及にあると考えられる。今回の検討症例でも副腎皮質ホルモンに免疫抑制剤を追加して使用している症例は 96 年以降発症群で有意に多かった。使用している免疫抑制剤としてはメトトレキセート、シクロスポリン、アザチオプリンが多い。

E. 結論

高安病における最近の重篤合併症の減少について報告した。このことは、画像診断の進歩と免疫抑制治療の進歩に依っていると考えられる。今後さらに症例を増し、長期的な観察を行うとともに、免疫抑制治療が合併症の減少に寄与しているか否かについて検討を進化させる必要がある。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

- 磯部光章、上石哲生、前嶋康浩：高安動脈炎の診断と治療—連続 83 症例の検討—日本循環器学会学術集会、福岡、2008 年 3 月
- 磯部光章：教育講演「高安病 Update」、日本脈管学会、東京、2008 年 10 月 25 日
- Kamiishi T, Isobe M: Role of serum MMP-3 measurement in diagnosis and assessment of Takayasu's arteritis:

A sensitive and specific marker for diagnosis of recurrence. 日本循環器学会学術集会、大阪、2009年3月

4. Kamiishi T, Isobe M, et al: Novel Approaches to the Diagnosis and Assessment of Takayasu's Arteritis: Serum MMP-3 Determination and

Fluorodeoxyglucose PET/CT. 58th Annual Scientific Session, The American College of Cardiology, New Orleans, 2008年3月

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定含む) なし

表 1

症例数	全体		1995年以前発症		1996年以後発症		
	83		60		23		
男/女	1/82		0/60		0/22		
現在年齢	50.7	± 16.7	57.8	± 12.4	32.2	± 11.8	p<0.05
発症時年齢	27.1	± 11.8	27.6	± 11.9	25.2	± 11.6	
発症後年数	23.9	± 14.4	30.6	± 11.0	6.5	± 2.7	p<0.05
罹患部位							
胸部・頸部	67(81%)		53(88%)		14(61%)		
腹部	3(4)		1(2)		2(9)		
胸腹部	13(16)		6(10)		7(30)		
プレドニン内服中	31(37)		11(18)		20(87)		p<0.05
免疫抑制剤内服中	20(24)		2(3)		8(35)		p<0.05
再燃 (非寛解)	20(24)		7(12)		13(57)		p<0.05

括弧内は%。p<0.05は1995年以前発症群と1996年以後発症群間での差。

表 2 合併症の頻度

症例数		全体		1995年以前発症		1996以後発症		
		83		60		23		
胸部大動脈	拡張	10	(12)	6	(10)	4	(17)	
	狭窄	6	(7)	5	(8)	2	(9)	
腹部大動脈	拡張	15	(18)	9	(15)	6	(26)	
	狭窄	7	(8)	5	(8)	2	(9)	
頸部三血管	閉塞	27	(33)	25	(42)	2	(9)	p<0.05
腎動脈	狭窄	15	(18)	14	(23)	1	(4)	p<0.05
大動脈閉鎖不全		17	(21)	13	(22)	4	(17)	
眼病変 (失明)		4		4		0		p<0.05
耳病変		1		0		1		

括弧内は%。p<0.05は1995年以前発症群と1996年以後発症群間での差。

パージャー病における歯周病菌による血小板凝集に関する研究

分担研究者 井上芳徳 東京医科歯科大学 血管・応用外科 講師

研究要旨

歯周病菌感染が本症に関与している可能性が示唆されているが、今回、*P. gingivalis*が血小板凝集を惹起し、血小板に取り囲まれた後に最終的には血小板内に取り込まれる機序が判明した。また *P. gingivalis* 持続静注により下肢動脈とくに下腿動脈において高率に血栓形成が認められ、*P. gingivalis* 菌の侵入により血管内での血小板凝集が生体内でも惹起される可能性が示唆された。MyD88 の 3' -UTR region における SNP は、パージャー病において GG 遺伝子型頻度が低く（オッズ比 0.39）、機序は不明であるが疾患発現に抑制的に作用することが示唆された。

A. 研究目的

P. gingivalis が血液中をどの様に運ばれるかとの観点から、*P. gingivalis* と多血血小板血漿、白血球、単球成分との反応を検討した。また本症が歯周病菌による血小板凝集形成からの塞栓症が関与しているのではないかとの観点から、*P. gingivalis* 持続静注モデルでの血小板凝集と血栓形成を検討した。MyD88 の 3' -UTR region における SNP に関するパージャー病と高安病との関連性についても検討した。

B. 研究方法

①末梢血を多血血小板血漿、白血球、単球成分に分離し、*P. gingivalis* と混和し光学顕微鏡および電子顕微鏡で観察した。多血血小板血漿との反応では、血小板凝集能を測定するとともに、各種血小板阻害薬（EDTA, eptifibatide, PGE₁, NEM, W-7）を添加して血小板の形態学的変化を検討した。

② *P. gingivalis* 持続静注モデルをラットで作成し、2週間にわたって *P. gingivalis* を頸静脈から持続静注し、2、4週後の下肢動脈壁における血栓形成、*P. gingivalis* DNA の有無を検討した。

③ MyD88 の 3' -UTR region における SNP に関するパージャー病と高安病との関連性について検討した。

（倫理面への配慮）

学内の倫理委員会に研究内容を呈示し、許可を得た上で、全員に書面を用いて説明し同意を得た場合の

み実施した。

C. 研究結果

① *P. gingivalis* は白血球には貪食され、また単球成分とは反応しなかった。多血血小板血漿と混和すると、直後より血小板の小凝集が起こり4分後には中凝集、大凝集塊が形成され、電子顕微鏡では血小板内に取り込まれた *P. g* 菌と血小板に取り囲まれた *P. g* 菌とが混在していた。各種抗血小板薬の添加によりこれらの反応は抑制された。

② *P. gingivalis* 持続静注により2週後では33.3%、4週後では55.6%で下肢動脈内に血栓形成が認められた。特に下腿動脈では83.3%に血栓形成を認めた。また *P. gingivalis* DNA は、2週後では73.3%と高率であったが、4週後では22.2%に止まった。しかし血管壁に炎症所見は認められなかった。

③ MyD88 の 3' -UTR region における SNP は、パージャー病において GG 遺伝子型頻度が低かった（オッズ比 0.39）が、高安病では対照群と有意差を認めなかった。

D. 考察

P. gingivalis は、多血血小板血漿と混和すると血小板凝集を惹起し、血小板に取り囲まれた後に最終的には血小板内に取り込まれる機序が判明した。各種抗血小板薬により凝集が抑制されており、*P. g* 菌表面の Hgp44 が血漿板上の GPIb α か FerRTIIA

と結合し、血小板内の Ca^{2+} 移動と Ca^{2+} -カルモデューリン依存性ミオシンライト鎖キナーゼ活性を促進し、同酵素のリン酸化から GPIIb/IIIa による血小板凝集を惹起すると推定された。*P. gingivalis* 持続静注により下肢動脈とくに下腿動脈において高率に血栓形成が認められ、*P. gingivalis* 菌の侵入により血管内での血小板凝集が生体内でも惹起される可能性が示唆された。

E. 結論

P. gingivalis が血小板凝集を惹起すること、血管内に血栓形成をきたすことより、本症において歯周病菌感染による血小板凝集が一定の役割を果たしている可能性が示唆された。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Kubota T, Inoue Y, Iwai T, Kurihara N, Huan Y, Umeda M. Arterial thrombosis after intravenous infusion of oral bacterium in a rat model. *Ann Vasc Surg*. 2008; 22: 412-416

2. Li X, Iwai T, Nakamura H, Inoue Y, Chen Y, Umeda M, Suzuki H. An ultrastructural study of *Porphyromonas gingivalis*-induced platelet aggregation. *Thromb Res*. 2008; 122: 810-819

2. 学会発表

1. 李 向峰: A periodontal pathogen, *Porphyromonas gingivalis*, may play an important role in vascular diseases. 日本脈管学会総会、東京、2008年10月24日

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
2. 実用新案登録
3. その他
特になし。

研究要旨

末梢血中に骨髄由来の血管内皮前駆細胞が存在し、成体においても胎児期同様に血管の分化形成、すなわち *vasculogenesis* が起こるということが報告されて以来、ヒト虚血性心血管疾患に対して骨髄細胞を用いた細胞治療が、主にアジアとヨーロッパで盛んに行われ、その有効性を検証する研究が始まっているがまだ不確定な点が多い。このような中、我々は独自に末梢血単核球を用いた血管新生治療について基礎研究を重ねてきた。その結果、末梢血単核球は高度な血管新生効果を持つこと、その効果は骨髄由来の単核球と比較して、勝るとも劣らないことを見出した。そこで我々は、十分な血管新生効果がより安全に期待できる、自家末梢血単核球移植を臨床応用する方針とし、本学倫理委員会承認のもと、パージャール病を含む重症末梢性動脈疾患（安静時疼痛や虚血性潰瘍あり）を対象とした臨床研究を 2002 年 7 月より開始し、以後これまでに 70 例以上に対して本治療を行っている。今年度は、長期フォローが可能であった初期の 42 例に関して、治療前後の虚血の改善や合併症、予後について検討した。

A. 研究目的

成人期の血管形成にはこれまで *angiogenesis* と *arteriogenesis* の関与が知られていたが、1997-98 年いくつかの研究グループより新しい血管形成の概念が提唱された。それは末梢血中に骨髄由来の血管内皮前駆細胞が存在し、成体においても胎児期同様に血管の分化形成、すなわち *vasculogenesis* が起こるというものである。動物を用いた虚血モデルにおいては、血管内皮前駆細胞を患部に直接移植する方法などによって、血管形成を誘導し病態を改善しうる事が多くのグループから報告された。これらの基礎研究をもとにヒト虚血性心血管疾患に対して骨髄細胞を用いた細胞治療が、主にアジアとヨーロッパで盛んに行われ、その有効性を検証する研究が始まっているがまだ不確定な点が多い。

このような中、我々は独自に末梢血単核球を用いた血管新生治療について基礎研究を重ねてきた。その結果、末梢血単核球は高度な

血管新生効果を持つこと、その効果は骨髄由来の単核球と比較して、勝るとも劣らないことを見出した（*Lancet* 2002）。そこで我々は十分な血管新生効果がより安全に期待できる、自家末梢血単核球移植を臨床応用する方針とし、本学倫理委員会承認のもと、パージャール病を含む重症末梢性動脈疾患を対象とした臨床研究を 2002 年 7 月より開始し、以後これまでに 70 例以上に対して本治療を行っている。そこで本研究では、これまでの治療データをもとに、パージャール病に対する本治療の有効性を検討することを目的とした。

B. 研究方法

これまで治療を施行した症例のうち、長期フォローが可能であった初期の 42 例についてデータを解析した。解析項目は、治療前後の潰瘍・疼痛・歩行距離の改善率、治療後の心血管イベントの発症や死亡、有害事象とした。

（倫理面への配慮）

1 研究対象個人の人権の庇護

患者自らの意志にて本申請医療を希望する場合のみ施行する。患者本人の意志を尊重するとともに、マスメディアからは可能な限り隔離し臨床成績発表の際にも患者のプライバシーに関わる情報の公表は避けるなど、最大限人権保護を優先するように努める。

2 同意を求める方法

添付説明文書にて末梢血単核球移植で発生する医学的合併症・効能・不利益・利益を十分に説明し、患者自らの意志にて移植医療を希望する場合のみ施行する。また細胞移植の実施中に患者さんより医療中断の意志が表明された際には即座に中止する。

3 個人への不利益ならびに危険性への配慮

本治療に同意を得られた患者については治療に不利益となる他疾患の有無をスクリーニングするための検査を治療前に全例について行う。治療後は入院中・外来通院を通じて合併症の早期発見とその早期対応に努める。

C. 研究結果

虚血症状（潰瘍・疼痛・歩行距離）の改善は、60-70%において認められ、多くの症例で大切断の回避を得ることができた。これらの改善率は、パージャーマ症例で高く、閉塞性動脈硬化症の透析症例で低い傾向にあった。パージャーマ症例では、治療後に大切断に至る症例はなく、心血管イベントの発症はほとんどなかった。その結果、死亡例は1例もなかった。再発する症例を2-3割に認めたが、再発率は、パージャーマ症例と閉塞性動脈硬化症症例との間に有意差を認めなかった。

今回の解析によって、パージャーマ病に対する末梢血単核球移植の有効性や安全性が示唆された。特に、閉塞性動脈硬化症の透析症例

との比較では、虚血の改善率が有意に高かったことや心血管イベントの発症や死亡率が有意に低かったことなどから、本治療はno-optionのパージャーマ症例に対して、積極的に行うべき治療の一つであることが示された。さらにその有効性と安全性を確認するためには、今後、プラセボをコントロールとした2重盲験試験を行う必要があると考えられた。

D. 健康危険情報

該当なし

E. 研究発表

1. 論文発表

- (1) Junji Moriya, Tohru Minamino, Kaoru Tateno, Naomi Shimizu, Yoichi Kuwabara, Yasunori Sato, Yasushi Saito and Issei Komuro. *Circulation: Cardiovascular Interventions* 2009 (in press).
- (2) 舘野馨、森谷純治、三浦健太郎、南野徹、小室一成 「血管再生治療における骨格筋細胞の役割」 *医学のあゆみ* 2008 223(13) 988-993.
- (3) 南野 徹、小室一成：再生療法の進歩 *Mebio* 2008; 25: 114-120.

2. 学会発表

- (1) Tateno K, Moriya J, Miura K, Minamino T, Komuro I. In situ activation of constituent platelets enhances the therapeutic capacity of peripheral blood mononuclear cell implantation 5th Annual Symposium of the American Heart Association's Council on Basic Cardiovascular Sciences 2008/7/30-8/2

Keystone, CO, USA Abstract book
page 53.

(2) 南野 徹、小室一成；再生医療の最前線 血管再生療法の臨床研究と次世代の再生治療を目指した基礎研究 第24回日本医工学治療学会 シンポジウム 2008/4/18-20 千葉 医工学治療(1344-1221)20巻Suppl. Page82.

(3) 南野 徹、小室一成：Therapeutic neovascularization using peripheral mononuclear cells. 第40回日本動脈硬化学会 総会 シンポジウム 2008/07/10-11 つくば プログラム・抄録集 page139.

F. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 該当なし
2. 実用新案登録 該当なし
3. その他 該当なし

【中小型血管炎分科会】

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）

分担研究年度終了報告書

難治性血管炎に関する調査研究

中・小型血管炎臨床研究分科会

分科会長

尾崎 承一（聖マリアンナ医科大学リウマチ・膠原病・アレルギー内科学）

研究分担者

天野 宏一（埼玉医科大学総合医療センターリウマチ・膠原病内科）

有村 義宏（杏林大学医学部第一内科）

小林 茂人（順天堂大学越谷病院内科）

鈴木 和男（千葉大学免疫発生学・炎症制御学）

針谷 正祥（東京医科歯科大学薬害監視学）

藤井 隆夫（京都大学免疫・膠原病内科）

山村 昌弘（愛知医科大学リウマチ科）

和田 隆志（金沢大学血液情報統御学）

佐田 憲映（岡山大学腎・免疫・内分泌代謝内科学）

研究要旨

わが国の中・小型血管炎の調査研究として、ANCA関連血管炎の前向きコホート研究のプロトコールを作成し準備を進めるとともに、顕微鏡的多発血管炎の寛解維持療法中の再燃の危険因子を解析するための後ろ向きコホート研究の立案を行った。アレルギー性肉芽腫性血管炎の全国疫学調査の予備研究を行い、疫学調査票を作成した。臨床調査個人票による疫学研究の一環として、顕微鏡的多発血管炎の調査票を用いた解析を実施した。血管炎の国際比較研究を目的として、欧州血管炎研究グループ（EUVAS）およびEULAR/ACRとの国際連携を推進するために国際血管炎情報ネットワーク（JUEVAS-NET）を立ち上げた。

A. 研究目的

難治性血管炎の調査研究班が対象とする疾患のうち、特にANCA関連血管炎は難治性・再発性である。本邦では顕微鏡的多発血管炎（MPA）の標準的治療法の前向き臨床研究（JMAAV）が施行され解析中であるが、再発症例に対する治療法の検討はなされていない。厚生労働省特定疾患治療研究対象疾患に含まれていないアレルギー性肉芽腫性血管炎（AGA）については国内の疫学調査が必要である。それと並行して国内の血管炎データベースの構築も重要な課題である。また、海外での新し

いANCA関連血管炎の分類基準の日本人患者における評価を含めた国際比較研究も今後の問題である。本分科会では以上の諸問題の克服に向けて、統合的な臨床研究組織を構築して、臨床研究を遂行する。

B. 研究方法

上記の課題の解決に向けて以下のプロジェクト（担当者名）を立ち上げた。

1. 日本血管炎研究グループ（JVAS）の構築と前向き臨床試験の遂行（山村・針谷・藤

- 井)
2. 再発危険因子の同定と新たな治療法の提案 (有村・和田)
 3. 欧州との国際比較研究 (小林・鈴木)
 4. アレルギー性肉芽腫性血管炎に関する疫学研究 (天野)
 5. 臨床調査個人票による疫学研究 (佐田)

(倫理面への配慮)

前向き臨床試験に関しては患者のプライバシーに十分な配慮をし、研究者の施設の生命倫理委員会での承認後に、インフォームドコンセントの得られた患者のみ対象として、臨床研究の指針を遵守して行う。後ろ向き臨床研究においても研究者の施設の生命倫理委員会での承認後に行い、患者の個人情報に十分配慮する。

C. 研究結果ならびに考察

プロジェクト1.

ANCA関連血管炎の前向きコホート研究「抗好中球細胞質抗体 (ANCA) 関連血管炎の寛解導入の現状とその有効性と安全性に関する観察研究 (RemIT-JAV)」のプロトコールを作成した。本研究は新規に診断されたANCA関連血管炎の患者を対象としてわが国の寛解導入療法を調査し、その寛解導入効果の解析が主要目的である。併せて生存率/死亡率、再燃率、重篤感染症などの副作用、肺限局型血管炎の病態についても検討する。本研究で対象とするANCA関連血管炎はMPA、Wegener肉芽腫症 (WG)、AGA、腎限局型血管炎、肺限局型血管炎の5病型である。各疾患の分類・診断方法に、ANCA関連血管炎の新たな分類基準 (Watts et al.: ARD, 2007) をも採用する予定である。また、わが国に多い肺限局型血管炎においては、暫定的に代用マーカーを策定してANCA陽性所見と併せて診断する。前向き試験として240症例の組み込みを予定しており、主任研究者の施設での生命倫理委員会へのプロトコール申請を予定している。

プロジェクト2.

MPO-ANCA陽性の顕微鏡的多発血管炎の寛解維持療法中の再燃の危険因子を解析するための後ろ向きコホート研究のプロトコールを作成した。対象は各施設において2005年1月1日より2006年12月31日までの2年間にMPO-ANCA陽性MPAと診断され、初回寛解導入療法にて寛解に至った症例とする。主要評価項目は再燃率、副次評価項目は再燃に関する危険因子である。再燃の主たる要因として、ステロイド使用の有無および免疫抑制剤併用の有無について厳密に解析する。その他、背景因子、合併症、疾患活動性・臓器障害度、検査所見、治療内容を調査する。この原案をもとに最終プロトコールを完成させ、主任研究者の施設での生命倫理委員会での承認申請を予定している。

プロジェクト3.

欧州血管炎研究グループ (EUVAS) およびEULAR/ACRとの国際連携を推進するために国際血管炎情報ネットワーク (JUEVAS-NET) を立ち上げた。その活動として、日本と欧米の血管炎の疫学・臨床像の相違の解明のために、各種血管炎の基本的概念、定義、分類法などに関する国際的基準を理解し比較検討するための情報を発信することを目的とする。本年度の活動として、2008年3月および12月にチューリヒにおいて開催されたEULAR/ACRによる疾患概念、診断名、分類基準、診断基準などに関する会議に出席して、その概要を2008年12月19日の厚生労働省3班合同会議において報告した。

プロジェクト4.

AGAは治療研究対象疾患ではなく臨床個人調査票による登録がされていないため、受療患者数、臨床像 (各症状や検査異常の頻度など)、治療状況、予後など正確な疫学的情報がない。全国疫学調査の予備研究として、本年度はまず、埼玉医科大学総合医療センター・リウマチ膠原病内科の7症例の実態が調査された。その結果、本疾患に

対して正確な登録がなされていない現状が明らかになった。先行するアレルギー疾患として気管支喘息が重要であるが、診断基準におけるアレルギー性鼻炎の意義は不明であった。生命予後は良好であるが、時に重大な、あるいはQOLを損ねる後遺症が残る症例があった。治療法についてもステロイド薬の大量長期投与による有害事象が問題であり、また、免疫抑制薬の併用意義も明らかでなかった。より正確な疫学的データを得るために、疫学調査班と協力してAGAに関する疫学研究のための一次・二次調査票を作成した。今後の方針として、この全国調査の結果をもとにして、ACR分類基準と現在の厚生労働省診断基準の感度と特異度を日本の症例で検証するとともに、現在の厚生労働省研究班の治療指針の妥当性を検証する。

プロジェクト5.

MPAの臨床個人調査票を用いて、ANCA関連血管炎の欧州分類基準(Watts et al.: ARD, 2007)のアルゴリズムに従い分類・評価を行った。特定疾患として2005年4月～2008年3月までに、新規MPAとして申請・認定を受けた患者のうち電子入力完了した347名を対象とした。得られたデータをもとに、発症後1年以内に登録された患者を抽出しWattsらのアルゴリズムに従って分類を行った。その結果、発症から1年以内に登録された263名のうち89名(33.8%)がWGに分類され、116名(44.1%)がMPAに分類された。さらに、10例(3.8%)は古典的結節性多発動脈炎に分類され、48例(18.3%)が分類不能であった。分類不能例のうち14例はANCA陽性であり、肺限局型2例・神経限局型6例が含まれた。WGが先に分類されるアルゴリズムのためWGが多く分類されてしまう可能性があるが、今回WGと分類された患者の多くがMPO-ANCA陽性であった。今回の解析に際しての問題点は、AGAの評価ができない点、組織学的に肉芽腫の評価ができない点、眼病変・気道狭窄の評価ができない点、転帰の評価ができ

ない点、不明項目が多い点、等々である。これらの患者の詳細についての追加調査は困難であるため、今後前向きの詳細な調査にてさらに検討を加える必要があることが明らかとなった。

D. 結論

以上の経過を踏まえ、本分科会としては次年度以降、疫学調査、前向き臨床試験、ならびに後ろ向き臨床試験を展開し、併せて病理・基礎分科会との連携、ならびに、厚生労働省の他の研究班(ANCA関連血管炎のわが国における治療法の確立のための多施設共同前向き臨床研究班、および、進行性腎障害に関する調査研究班)との連携をはかる。加えて、JUEVAS-NETを通じてEUVASおよびEULAR/ACRとの国際連携を推進する。

E. 研究発表

1. 論文発表

1. Mamegano K., Kuroki K., Miyashita R., Kusaoi M., Kobayashi S., Matsuta K., Maenaka K., Colonna M., Ozaki S., Hashimoto H., Takasaki Y., Tokunaga K. and Tsuchiya N: Association of LILRA2(ILT1, LIR7) splice site polymorphism with systemic lupus erythematosus and microscopic polyangiitis. *Genes and Immunity* 9:214-223, 2008. 5.
2. Joh K., Masu E., Shigematsu H., Nose M., Nagata M., Arimura Y., Yumura W., Wada T., Nitta K., Makino H., Taguma Y., Kaneoka H., Suzuki Y., Kobayashi M., Koyama A., Usui J., Hashimoto H., Ozaki S., Tomino Y. and Yamagata K.: Renal pathology of ANCA-related vasculitis: proposal for standardization of pathological diagnosis in Japan. *Clin Exp Nephrol* 12:277-291, 2008.
3. 尾崎承一、ほか: 血管炎症候群の診療ガイドライン。 *Circ J* 72 (Suppl IV): 1253-1346, 2008.

4. 豊島聰、田坂捷雄、尾崎承一：「医学・薬学のための免疫学(第2版)」東京化学同人(東京) 85-194 2008.
 5. 尾崎承一：血管炎症候群。「新臨床内科学第9版」(高久史磨、尾形悦郎、黒川清、矢崎義雄他編)医学書院(東京) 1455-1474, 2009.
 6. 宮坂信之、大曾根康夫、廣畑俊成、尾崎承一：わが国における膠原病診療の現状と展望。内科 101(4):732-744 2008.
 7. 中野弘雅、尾崎承一：結節性多発動脈炎。内科 101(6):1417-1421 2008.
 8. 中野弘雅、尾崎承一：顕微鏡的多発血管炎・Wegener 肉芽腫。内科 101(6):1422-1424 2008.
 9. 秋山唯、柴田朋彦、前田聡彦、船窪正勝、中野弘雅、大岡正道、尾崎承一：高用量ステロイド投与中に生じた内腸骨動脈瘤破裂に経皮的動脈塞栓術が奏功した結節性多発動脈炎の1例。臨床リウマチ 20(2):151-155, 2008.
 10. 大岡正道、尾崎承一：血管炎症候群に対する免疫抑制薬・生物学的製剤の実際。Medical Practice. 25(8):1421-1424, 2008.
 11. 尾崎承一：高安動脈炎。Frontiers in Rheumatology & Clinical Immunology 2(3):56, 2008.
 12. 柴田朋彦、柴田俊子、尾崎承一：関節リウマチと血管病変。整形外科 59(8):1050-1055, 2008.
 13. 永瀧裕子、林彩子、尾崎承一：ANCA 関連血管炎と抗 HMGB1 抗体。リウマチ科 40(3):264-268, 2008.
 14. 大矢直子、尾崎承一：Wegener 肉芽腫症の腎病変と治療。リウマチ科 40(6):621-629, 2008.
 15. 永瀧裕子、尾崎承一：エビデンスにもとづく血管炎の治療。炎症と免疫 17(1):70-74, 2009.
2. 学会発表
1. Ozaki S.: Tocilizumab(IL-6 inhibition) in Takayasu's arteritis. Fourth International Conference on Giant Cell Arteritis & Polymyalgia Rheumatica. July 31-August 4, 2008, New York.
 2. Ozaki S.: Recent advance in ANCA-associated vasculitis. 2nd International Conference on Cutaneous Lupus Erythematosus. 2008. 5.11-13. Kyoto, Japan.
 3. Tong Xiaopeng, Tanaka M., Ozaki S., Sawaki T., Kawanami T., Jin Zhe xiong, Masaki Y. and Umehara H.: Prevalence and Relevance to Disease Manifestation of Autoantibodies to RBPI-like Protein (Rbik) in rheumatoid arthritis. The Annual Meeting of the Japanese Society for Immunology. 2008. 12. 1-3. Kyoto, Japan.
 4. Maeda A., Okazaki T., Inoue M., Kitazono T. and Ozaki S.: Angiotensin II type 1 receptor (AT1R) inhibitor has an immunosuppressive effect on CTLs in mice. The Annual Meeting of the Japanese Society for Immunology. 2008. 12. 1-3. Kyoto, Japan.
 5. 尾崎承一：血管炎の診断—新規自己抗原の探索。第205回日本内科学会東海地方会。2008年6月28日。浜松。
 6. 尾崎承一：わが国の血管炎エビデンス—JMAAV の成果。第51回日本リウマチ学会総会・学術集会。2008年4月20-23日。札幌。
 7. 加藤智啓、唐沢里江、遊道和雄、増子佳世、尾崎承一：プロテオミクス・ペプチドミクスを用いた血管炎関連自己抗体および血清ペプチドの探索。第51回日本リウマチ学会総会・学術集会。2008年4月20-23日。札幌。
 8. 唐沢里江、遊道和雄、村田三奈子、尾崎承一、西岡久寿樹、加藤智啓：プロテオミクスを用いた血管炎患者における抗血管内皮細胞抗体の対応抗原の同定。第51回日本リウマチ学会総会・学術集会。2008年4月20-23日。札幌。
 9. 林彩子、永瀧裕子、伊藤一明、廣田浩一、吉田充輝、尾崎承一：全身性エリテマトーデス(SLE)における抗 HMGB1(High mobility group box 1)抗体の関与。第51回日本リウマチ学会総会・学術集会。2008年4月20-23日。札幌。
 10. 中野弘雅、山田秀裕、大岡正道、柴田朋彦、赤荻淳、尾崎承一：ミコフェノール酸モフェチルによる増

殖性ループス腎炎の治療経験（3症例）。第51回日本リウマチ学会総会・学術集会。2008年4月20-23日。札幌。

11. 井上誠、高桑由希子、山崎宜興、中野弘雅、柴田朋彦、山田秀裕、尾崎承一：バセドウ病に対してPropylthiouracil投与中に、顕微鏡的多発血管炎を発症した1例。第51回日本リウマチ学会総会・学術集会。2008年4月20-23日。札幌。
12. 伊東宏、柴田朋彦、小俣正美、井上誠、大岡正道、山田秀裕、尾崎承一：進行性の筋力低下を来した難治性再発性皮膚筋炎に免疫グロブリン大量静注療法（IVIG）が有効であった1例。第51回日本リウマチ学会総会・学術集会。2008年4月20-23日。札幌。
13. 内田貞輔、東浩平、北薮貴子、高桑由希子、大岡正道、山田秀裕、尾崎承一：免疫抑制薬抵抗性成人ステイル病に対しインフリキシマブとシクロスポリンの併用療法が奏効した1例。第51回日本リウマチ学会総会・学術集会。2008年4月20-23日。札幌。
14. 高桑由希子、大岡正道、山田秀裕、尾崎承一：難治性皮膚潰瘍に対するボセンタンの有用性の検討。第51回日本リウマチ学会総会・学術集会。2008年4月20-23日。札幌。
15. 小俣正美、山崎宜興、岡崎貴裕、永淵裕子、山前正臣、大岡正道、柴田朋彦、中野弘雅、東浩平、大矢直子、小川仁史、高桑由希子、山田秀裕、尾崎承一：膠原病に合併した肺高血圧症に対するボセンタン26例の使用経験。第51回日本リウマチ学会総会・学術集会。2008年4月20-23日。札幌。

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

G. 知的財産権の出願・登録状況

（予定を含む。）

1. 特許取得

特許申請中（出願番号：2007-253402、2008-240155。出願日：2007.9.28 発明者：尾崎承一、石津明洋、外丸詩野、吉木敬、村井太一 特許出願人：学校法人聖マリアンナ医科大学、国立大学法人北海道大学、株式会社ジェネティックラボ 発明の名称：「自己免疫疾患の被験者に対する治療効果の予測方法」）

ANCA 関連血管炎前向き観察コホート研究「抗好中球細胞質抗体 (ANCA) 関連血管炎の寛解導入治療の現状とその有効性と安全性に関する観察研究 (REMIT-JAV)」実施計画の策定

研究分担者

山村 昌弘 愛知医科大学リウマチ科 教授
針谷 正祥 東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科薬剤監視学 教授
藤井 隆夫 京都大学医学部医学研究科内科学講座臨床免疫学 講師
佐田 憲映 岡山大学医歯薬学総合研究科腎・免疫・内分泌代謝内科学 助教
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 教授

研究要旨

調査研究班において実施する ANCA 関連血管炎前向き観察コホート研究「抗好中球細胞質抗体 (ANCA) 関連血管炎の寛解導入治療の現状とその有効性と安全性に関する観察研究 (REMIT-JAV)」計画を策定した。本研究では、ANCA 関連血管炎患者に対する寛解導入治療を前向きに調査し、その治療効果を解析する。主要評価項目は寛解到達率および寛解到達期間で、副次的評価項目は生存・死亡、治療反応、再燃、重篤感染症発現、肺限局型血管炎の病態、厚生労働省認定基準の診断一致率である。本研究により、わが国の ANCA 関連血管炎の疫学および治療実態が明らかとなり、今後の前向き臨床研究の立案あるいは ANCA 関連血管炎治療プロトコールの修正に寄与することが期待される。

A. 研究目的

ANCA 関連血管炎は顕微鏡的多発血管炎 (MPA)、Wegener 肉芽腫症 (WG)、Churg- Strauss 症候群 (CSS) を含む難治性の全身性血管炎疾患群である。欧米では、重症 ANCA 関連血管炎に対してステロイドとシクロホスファミド (CYC) の併用が寛解導入療法として確立され、さらに欧州血管炎グループ (EUVAS) が主導する臨床試験成績からエビデンスに基づいた治療体系が構築されつつある。

しかしながら、わが国の ANCA 関連血管炎は欧米とは異なる疫学的特徴を有することが

示されている。MPO-ANCA 陽性率が高く、WG は少なく MPA が多数を占め、腎限局型や肺限局型などの MPA 亜型血管炎が多い。さらに、発症年齢も高い。そのため、欧米の治療プロトコールをそのまま適用することによるリスクがベネフィットを上回る可能性も指摘されており、わが国独自の治療エビデンスの確立が急務である。

平成20年7月11日の調査研究班第1回班会議において、ANCA 関連血管炎の疫学および治療実態を調査する前向き観察コホート研究を実施することが決定された。

B. 研究方法

平成20年8月29日の「ANCA関連血管炎に関するデータベース作成のためのコアミーティング」において、研究目的、対象、疾患活動性の評価、寛解・再燃の定義、評価項目、治療群の分類などについて検討した。さらに、平成20年12月19日の「3班合同会議(難治性血管炎調査研究班、進行性腎障害調査研究班、ANCA関連血管炎多施設共同前向き臨床研究班)」において、疾患分類方法について検討した。

平成21年1月16日の調査研究班第2回班会議において研究実施計画案を提案し、最終検討を行った。

C. 研究結果

前向き観察コホート研究「抗好中球細胞質抗体 (ANCA) 関連血管炎の寛解導入治療の現状とその有効性と安全性に関する観察研究

(Observational Cohort Study of Remission Induction Therapy in Japanese Patients with ANCA-associated Vasculitis; REMIT-JAV)」の実施計画を策定した。

対象は新規に診断され、ステロイド薬や免疫抑制薬を含む治療が施行される ANCA 関連血管炎患者とした。アウトカム指標として、寛解到達率および寛解到達期間を主要評価項目に、生存率、死因、治療反応率、再燃率、重篤感染症発現、副作用発現、肺限局型血管炎の病態、厚生労働省認定基準の診断一致率を副次的評価項目にした。

ANCA 関連血管炎の分類は、腎限局型や肺限局型を含む多様な ANCA 関連血管炎症例をひろく収集し、かつ施設間の分類一致率を向上させるために、疫学調査を目的とした Watts らのアルゴリズム分類法(2007年)を使用することとした。わが国に多い肺限局型血管炎分類のため、肺血管炎代用マーカーを追加している。一方、厚生労働省認定基準との診断一

致率を検証するために必要な項目を、登録時調査項目として補充した。

疾患活動性の評価は Birmingham vasculitis activity score 2003 (BVAS2003)を基本とし、EUVAS が推奨する寛解・再燃の定義を適用した。治療の解析はステロイド薬単独群と CYC 併用群の2群比較を想定しているが、実地診療では多様な治療が行われる可能性もあり、研究終了後に改めて検討することにした。

本研究は、研究参加施設における倫理委員会の承認を受けた後、可及的早急に開始される予定である。研究結果の国際比較を可能とするため、疾患分類、疾患活動性、治療評価には EUVAS が推奨する方法を採用した。登録症例の集積により、わが国の ANCA 関連血管炎の疫学および治療実態が明らかとなり、今後の前向き臨床研究の立案あるいは ANCA 関連血管炎治療プロトコールの修正に寄与することが期待される。本研究推進には、調査研究班を中心とする血管炎臨床研究体制の基盤構築が不可欠である。

D. 健康危険情報

なし

E. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

第53回日本リウマチ学会総会・学術集会(予定)

F. 知的所有権の出現登録状況

なし

抗好中球細胞質抗体 (ANCA) 関連血管炎の
寛解導入治療の現状とその有効性と安全性に関する
観察研究実施計画書

厚生労働省難治性疾患克服研究事業

難治性血管炎に関する調査研究班

研究代表者 榎野 博史

計画書第1版 平成21年1月17日作成