

II-②

パージャーカー病における歯周病の関与について

地引政利¹⁾、井上芳徳²⁾、梅田 誠³⁾、和泉雄一³⁾、岩井武尚⁴⁾

東京医科歯科大学大学院 血管病先進制御学分野¹⁾、同 血管・応用外科学²⁾、同 歯周病学分野³⁾、つくば血管センター パージャーカー病研究所⁴⁾

これまでパージャーカー病において、①歯周病罹患率が高く、*P. gingivalis* などの IgG 抗体価が有意に上昇していること、②歯周病菌 DNA が PCR 法にて動脈に高率に検出されること、③DRB1*1501 陽性者および DPB1*0501 陽性者の頻度が有意に高く、CD14 多型は TT 遺伝子型頻度が有意に高いこと、④*P. gingivalis* により血小板凝集が惹起され、一部が血小板内に取り囲まれることを報告してきた。

今回、①パージャーカー病症例における歯周病菌に対する IgG 抗体価と DRB1*1501 や DPB1*0501 の HLA アリルや CD14 多型との関連性、②MyD88 の SNP との関連性、および ③健常人における *P. gingivalis* による血小板凝集について検討した。

高安病の病勢診断と予後

東京医科歯科大学大学院循環制御内科学
磯部光章

【背景】高安病診療の現在の問題点は、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。

【目的】1. 診断と治療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。

2. 本疾患は副腎皮質ホルモンで一旦炎症が沈静化した後も再燃を繰り返すことが多い。CRP は炎症沈静化の指標とはなるが、再燃を予知することは困難である。血液マーカーとして CRP、MMP-3 を選び、寛解症例と非寛解症例での差異を検討した。

【方法と結果】1. 対象は 83 例。1995 年以前発症の 60 例と 96 年以降発症の 23 例で、発症時年齢 (27.6±11.9 歳、25.2±11.6 歳)、罹患血管の分布には差はない。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。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。

2. 最近 2 年間に臨床的に再燃と判断された 19 症例と非再燃の 49 症例で、観察期間中の CRP と MMP-3 の最大値、最小値を比較検討し、再燃診断について以下の結果を得た。

	感度	特異度
最大 CRP	74%	74% (カットオフ値 0.3mg/dl)
最小 CRP	5%	90%
最大 MMP-3	95%	67% (カットオフ値 60ng/ml)
最小 MMP-3	79%	78%

以上より CRP の正常化は寛解を意味しないが、MMP-3 が持続的に低値の症例では再燃する可能性が低いことが示された。即ち、CRP が正常化しても MMP-3 が高値の症例では再燃する可能性が高いと言える。

【結論】1. 高安病の血管合併症は減少する傾向にある。2. CRP の陰性化は緩解の指標とはならないが、MMP-3 は再燃・緩解の指標となりうる。

末梢血単核球移植による血管新生治療

千葉大学大学院医学研究院循環病態医科学

南野 徹、小室一成

末梢血中に骨髓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髓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、その効果は骨髓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、重症末梢性動脈疾患（バージャー病・閉塞性動脈硬化症で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。その結果、約60-70%の症例において治療効果を認めた。さらに臨床データや基礎的検討の結果、末梢血単核球移植によって虚血肢の筋組織の再生がおり、その再生過程において筋組織が分泌する血管増殖因子が持続的に虚血肢に作用し、血管再生を誘導することによって筋組織の再構築を促進しているという新しい作用メカニズムを明らかにした。今回は、バージャー病に対する治療効果やその予後について、閉塞性動脈硬化症症例と比較検討したので報告する。また、末梢血単核球を用いた血管新生治療の有効性をさらに確認するため、重症間欠性跛行症例に対してプラセボをコントロールとした2重盲験試験を計画し、一部開始しているので紹介する。

III. 中・小型血管炎の臨床研究分科会 分科会報告

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 正洋 (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)

【背景】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。

【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) を立ち上げた。

1. 日本血管炎研究グループ (JVAS) の構築と全国大規模データベースの作成 (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)

【経過】詳細は各プロジェクトの代表担当者から報告されるが、概要は以下の通りである。

プロジェクト1. 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た。主要な目的は寛解導入療法の実態調査および ANCA 関連血管炎の新たな分類基準 (Watts et al.: ARD, 2007) と厚生労働省認定基準との一致率の解析である。

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。

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。

プロジェクト4. 疫学調査班と協力してアレルギー性肉芽腫性血管炎に関する疫学研究のための一次・二次調査票を作成した。

プロジェクト5. 顕微鏡的多発血管炎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。

その結果、本邦患者への適用に際しての問題点が抽出された。

III-①

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

山村昌弘¹、佐田憲映²、針谷正祥³、藤井隆夫⁴、尾崎承一⁵、横野博史²

¹愛知医科大学リウマチ科、²岡山大学腎・免疫・内分泌代謝内科学、³東京医科歯科大学薬剤監視学、⁴京都大学臨床免疫学、⁵聖マリアンナ医科大学リウマチ・膠原病・アレルギー内科

ANCA 関連血管炎は小血管の壊死性血管炎と高い ANCA 陽性率を共通の特徴とする全身性血管炎症候群で、顕微鏡的多発血管炎 (MPA)、Wegener 肉芽腫症 (WG)、Churg-Strauss 症候群 (CSS) の疾患が含まれる。無治療では不可逆的な重症臓器障害をきたし、生命予後不良である。現在、欧米においては WG をはじめとする重症 ANCA 関連血管炎に対しては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、欧州で実施されたランダム化比較試験の成績が相次いで報告され、軽症限局型に対するメトトレキサートによる寛解導入、CYC による寛解導入期間の短縮とその後の副作用の少ない免疫抑制薬による長期寛解維持、CYC 大量静注療法による安全性の高い寛解導入などが、質の高いエビデンスとして提示されている。

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知られている。MPO-ANCA 陽性率が高く、WG は少なく MPA が多数を占め、その亜型である腎限局型 (壊死性糸球体腎炎) や肺限局型 (肺胞出血、間質性肺炎) が多い。さらに高齢者に好発する。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はむしろ治療による死亡リスクを高める可能性が指摘されており、わが国独自の治療エビデンスの確立が急務である。

本年、厚生労働省難治調査研究班 (主任研究者: 横野博史) において 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」が開始される。本研究は、新規に診断された ANCA 関連血管炎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が、あわせて生存・死亡、治療反応性、再燃、重篤感染症など副作用、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、WG、CSS、腎限局型血管炎、肺限局型血管炎の 5 疾患である。各疾患の分類・診断方法は、施設間の診断の一致率をあげるため、近年 ANCA 関連血管炎疫学調査での有用性が報告されている Watts らのアルゴリズムを用いた診断方法を行うこととした。また、わが国に多い肺限局型血管炎は、その代用マーカーを暫定的に作成し、ANCA 陽性所見と組み合わせ診断する。この方法によりわが国の ANCA 関連血管炎の疫学的特徴をより明確にできることが期待され、またわが国の診断基準の有用性を検証できるものと期待される。

Ⅲ-②

MPO-ANCA 陽性顕微鏡的多発血管炎の寛解維持療法における再燃の危険因子に関する研究

原章規¹⁾, 和田隆志¹⁾, 吉原堅²⁾, 有村義宏²⁾

1)金沢大学附属病院腎臓内科

2)杏林大学第一内科

【背景】中小型血管炎の中で、わが国に頻度が高い顕微鏡的多発血管炎(microscopic polyangiitis; MPA)は、ほとんどが myeloperoxidase (MPO)に対する抗好中球細胞質抗体(anti-neutrophil cytoplasmic autoantibody; ANCA)陽性で再燃率が高く再燃予防のために長期間の免疫抑制療法を要する。目下のところ、本邦における MPA の寛解維持療法には明確な基準はない。

【研究目的】MPO-ANCA 陽性顕微鏡的多発血管炎(MPA)患者の寛解維持療法における再燃とその危険因子を明らかにする。この研究成果を基に MPA に関する前向き臨床試験と連動させる。

【研究デザイン】後ろ向きコホート研究

【対象】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。

【アウトカム】

- ・主要評価項目 再燃率
- ・副次評価項目 再燃に関する危険因子解析

【主たる要因】

- ・ステロイド使用の有無
- ・免疫抑制剤併用の有無

【評価・観察項目】

- ・背景因子、合併症、活動性・障害度、検査所見、治療内容

【統計解析】

・主要評価項目 最終観察までの再燃率を Cox 比例ハザードモデルおよび Kaplan-Meier 法を用いて比較検討する。

- ・副次評価項目 まず単変量解析を行い、さらに多変量解析を用いて独立性を検証する。

以上を主旨としたプロトコールを作成したので報告する。

III-③

血管炎の概念・分類基準に関する EULAR/ACR の動向と

JUEVAS-NET 発足について

小林茂人¹⁾、鈴木和男²⁾、藤元昭一³⁾

順天堂越谷病院内科¹⁾、千葉大学医学免疫発生学・炎症制御学²⁾、宮崎大学内科学
講座循環体液制御学分野³⁾

私どもは日本の血管炎と欧米の血管炎の疫学・臨床症状・ANCA 型別の頻度など相違点が多いことをこれまで報告してきた(第1回班会議抄録参照)。この差異の原因と考えられる 1) 疾患概念、2) 診断方法、3) 分類/診断基準の相違などの影響などを検討する必要がある。

診断方法のひとつとして、MPO-ANCA 測定の ELISA キットは日本と欧米での相違はないことが最近明らかになった (Clin Exp Rheumatol. 2008;26 in press)。

昨年 12 月 19 日に開催された三班合同班会議では、昨年 3 月と 12 月にチューリッヒにおいて開催された EULAR/ACR による概念・診断名・分類基準・診断基準などの会議 (Development EULAR/ACR endorsed of points to consider in the diagnosis, definition and classification of systemic vasculitis EULAR House, Zürich, March 3rd-4th 2008) の経緯とその概要を紹介した。日本と欧米の血管炎の疫学・臨床症状の相違は、各種血管炎の基本的概念・定義・分類法などを国際的な基準を理解し、比較検討しなければならない。JUEVAS-NET は上記や ANCA workshop など血管炎に関する欧米の情報・事実を多くの日本の研究者に迅速に伝えるために発足した。

本班会議では、これまでの成果、方向性、EULAR/ACR 会議について報告する。

III-④

本邦におけるアレルギー性肉芽腫性血管炎 (AGA) / Churg Straus 症候群 (CSS) の臨床像の実態調査

埼玉医科大学総合医療センター・リウマチ膠原病内科
天野宏一

AGA/CSS (以下、本症) は、本邦では 1998 年に厚生省研究班による診断基準が作成されているが、特定疾患ではないため、他疾患として登録されている例や未登録例がある。そのため疫学的、臨床的実態 (罹患率、各症状の頻度、治療反応性、長期予後など) は正確に把握されていると言いがたい。今回は自験 7 例 (男性 1、女性 6) の実態を調べ、疫学調査の必要性、分類・診断基準の見直しについて議論する。

対象 7 例の平均年齢 54 歳 (44~68)。特定疾患の登録は、未登録 4 例、特発性好酸球増多症候群 2 例、結節性多発動脈炎 1 例。気管支喘息は全例にあり、血管炎症状より先行 5 例、同時発症 2 例。先行期間は 1~4 年で、5 例中 4 例でロイコトリエン拮抗薬使用歴あり。臨床症状では水疱を伴う皮疹 2 例、皮膚潰瘍 1 例、紫斑 1 例、副鼻腔炎 3 例、肺浸潤 2 例、心胸膜炎 1 例で、多発性単神経炎は 7 例全例にあり。MPO-ANCA 陽性は 4 例。治療はステロイドパルス療法 2 例、他の 5 例は 30~60 mg/日の PSL で治療開始。Cyclophosphamide 併用が 4 例 (維持療法は azathioprine 2 例、経口 cyclophosphamide 2 例)、mizoribine 併用 1 例、ステロイド単独 2 例。全例生存中で生命予後は良好といえるが、全例末梢神経障害を残し、麻薬による鎮痛を要する症例が 2 例あった。

本症は他疾患として登録されているなど、受療者数などは不正確と思われ、全国レベルの疫学調査が必要である。1990 年の ACR 分類基準はシンプルで、感度はやや低いものの特異度はきわめて高く、自験例も全例 ACR 基準を満足した。今後国際的な統一基準による分類・診断が必要であり、本邦での本症の診断に ACR 基準を用いるべきか再検討すべきと思われる。

III-⑤

臨床個人調査票を用いた欧米の分類基準の評価

分担研究者

岡山大学 腎・免疫・内分泌代謝内科学

佐田憲映

研究協力者

順天堂大学医学部 衛生学教室

黒澤美智子

【背景】特定疾患については自治体単位での臨床個人調査票の電子入力化が開始され、これらを用いた観察研究を行うことが可能になりつつある。特定疾患に罹患するほとんどの症例で新規の申請が行われていることが想定され、この調査票を用いた難治性血管炎における観察研究を行うことが可能かもしれない。

最近、欧州の血管炎研究グループの中からこれまでの分類基準を組み合わせた形のアルゴリズムを使用した分類が提唱されている。この分類基準を用いてわが国の血管炎患者の分類を評価することで欧米の疾患概念との相違が明らかとなるかもしれない。

【目的】我が国で顕微鏡的多発血管炎（MPA）として認定・登録されている患者を欧米のアルゴリズムを用いて再分類しその相違を評価する【研究デザイン】横断研究

【セッティング】MPA 患者の診療にあたり新規登録申請・治療を行った全国の施設【対象】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が完了した 347 名【方法】得られたデータセットをもとに、発症後 1 年以内に登録された患者を抽出しアルゴリズムに従って分類を行った。アレルギー疾患の既往の調査はされていないため、アレルギー性肉芽腫性血管炎（CSS）に関する評価は行わなかった。また、組織所見・気道病変など調査票からは評価が出来ない項目については評価を行わなかった。

【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 Wegener 肉芽腫症（WG）に分類された。また、116 名（44.1%）が MPA に分類された。ANCA 陽性率は MPA 群よりも WG 群で有意に高値であった。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。

【Limitation】

- ・ 臨床個人調査票からでは CSS の評価が困難
- ・ 組織学的に肉芽腫の評価ができない
- ・ 眼病変・気道狭窄の評価でできない転帰の評価の問題
- ・ 不明項目が多いため分類不能例については評価が不十分
- ・ 記載内容の正確性の評価ができない

【考察】今回 WG と分類された患者の多くが MPO-ANCA 陽性であった。Wegener 肉芽腫症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。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。