

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
戸澤亮子、湯村和子	パラプロテイン腎症	腎と透析	64(6)	958-962	2008
板橋美津世、湯村和子、塚田美佐緒、代田さつき、武井 卓、小川哲也、芳田 工、内田啓子、土谷 健、新田孝作	MPO-ANCA関連血管炎の臨床病理学的アプローチによる腎病態の解析	日腎会誌	50(7)	927-933	2008
Tougan T, Oda A, Okuzaki D, Kobayashi S, Hashimoto H, Nojima H.	Focused microarray analysis of peripheral mononuclear blood cells from Churg-Strass syndrome patients.	DNA Research	15(2)	103-114	2008
Mamegano K, Kuroki K, Miyashita R, Kusaoi K, Kobayashi S, Matsuta K, K Maenaka K, Colonna M, Ozaki S, Hashimoto H, Takasaki T, Tokunaga K, Tsuchiya N.	Association of LLLRA2 (LL1, LLR7) splice site polymorphism with systemic lupus erythematosus and microscopic polyangiitis	Genes and Immunity	10, F9	214-223	2008
Seta N, Tajima M, Kobayashi S, Kawakami Y, Hashimoto H, Kuwana K	Autoreactive T cell responses to myeloperoxidase in patients with antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis and healthy individuals.	Mod Rheumatol	18(6)	593-600	2008
Watts RA, Scoydt DG, Jayne DR, Ito-Ihara T, Muso E, Fujimoto S, Harabuchi Y, Kobayashi S, Suzuki K, Hashimoto H.	Renal vasculitis in Japan and the UK—are there differences in epidemiology and clonal phenotype?	Nephrol Dial Transplant	23(12)	3928-31	2008
Kobayashi S, Ito A, Okuzaki D, Onda H, Yabuta N, Nagamori I, Suzuki K, Hashimoto H, Nojima H.	Expression profiling of PBMC-based diagnostic gene markers isolated from vasculitis patients.	DNA Res	15(4)	253-65	2008
Ito-Ihara T, Muso E, Kobayashi S, Uno K, Tamura N, Yamanishi Y, Fukatsu A, Watts RA, Scott DGI, Jayne DRW, Suzuki K, Hashimoto H.	A comparative study of the diagnostic accuracy of ELISA systems for the detection of anti-neutrophil cytoplasm antibodies available in Japan and Europe	Clin Exp Rheumatol.	26	1027-1033	2008
小林茂人、木田一成	ANCA 関連血管炎に関する疫学、血管炎の診療に役立つ新たな知見	リウマチ科	40(2)	136-143	2008
Matsui H, Tsutsumi A, Sugihara M, Suzuki T, Iwanami K, Kohno M, Goto D, Matsumoto I, Ito S, Sumida T.	Visfatin(pre-B cell colony-enhancing factor) gene expression in patients with rheumatoid arthritis	Ann. Rheum. Dis.	67(4)	571-572	2008

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Nakamura Y, Wakamatsu E, Matsumoto I, Tomiita M, Kohno Y, Mori M, Yokota S, Goto D, Ito S, Tsutsumi A, Sumida T.	High prevalence of autoantibodies to muscarinic-3 acetylcholine receptor in patients with juvenile-onset Sjögren's syndrome	Ann. Rheum. Dis.	67(1)	136-137	2008
Iwanami K, Matsumoto I, Watanabe Y, Mihara M, Ohsugi Y, Mamura M, Goto D, Ito S, Tsutsumi A, Kishimoto T, Sumida T.	Crucial role of IL-6/IL-17 cytokine axis in the induction of arthritis by glucose-6-phosphate-isomerase.	Arthritis Rheum	58(3)	754-763	2008
Kohno M, Tsutsumi A, Matsui H, Sugihara M, Suzuki T, Mamura M, Goto D, Matsumoto I, Ito S, Suguro T, Sumida T.	Interleukin-17 gene expression in patients with rheumatoid arthritis	Mod. Rheumatol	18 (1)	15-22	2008
Ishii W, Ito S, Kondo Y, Tsuboi H, Mamura M, Goto D, Matsumoto I, Tsutsumi A, Sumida T, Okoshi Y, Hasegawa Y, Kojima H, Sakashita S, Aita K, Noguchi M.	Intravascular large B-cell lymphoma with acute abdomen as a presenting symptom in a patient with systemic lupus erythematosus.	J Clin Oncol.	26(9)	1553-5	2008
Yoshiga Y, Goto D, Segawa S, Ohnishi Y, I. Matsumoto I, Ito S, Tsutsumi A, Taniguchi M. and Sumida T.	Invariant NKT cells produce IL-17 through IL-23-dependent and-independent pathways with potential modulation of Th17 response in collagen-induced arthritis	Int. J. Mol. Med	22(3)	369-374	2008
Wang Y, Ito S, Chino Y, Iwanami K, Yasukochi T, Goto D, Matsumoto I, Hayashi T, Uchida K, Sumida T.	Use of Laser Microdissection in the Analysis of Renal-infiltrating T cells in MRL/lpr Mice	Mod Rheumatol	18(4)	385-393	2008
伊藤 聡	整形外科医における高齢リウマチ患者への対応	日関病誌	27 (1)	39-50	2008
Ito I, Kawasaki A, Ito S, Hayashi T, Goto D, Matsumoto I, Tsutsumi A, Geoffrey Hom, Robert R. Graham, Takasaki Y, Hashimoto H, Ohashi J, Timothy W. Behrens, Sumida T, Tsuchiya N.	Replication of the Association between C8orf13-BLK Region and Systemic Lupus Erythematosus in a Japanese Population.	Arthritis Rheum.			(in press)

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Kawasaki A, Ito I, Hikami K, Ohashi J, Hayashi T, Goto D, Matsumoto I, Ito S, Tsutsumi A, Koga M, Arinami T, Graham R, Hom G, Takasaki Y, Hashimoto H, Behrens T W, Sumida T and Tsuchiya N.	Role of STAT4 polymorphisms in systemic lupus erythematosus in a Japanese population: a case-control association study of STAT1-STAT4 region.	Arthritis Res Ther			(in press)
Iwanami K, Matsumoto I, Tanaka Y, Inoue A, Goto D, Ito S, Tsutsumi A, Sumida T.	Arthritogenic T cell epitope in glucose-6-phosphate isomerase (GPI)-induced arthritis	Arthritis Res Ther			(in press)
Suzuki T, Tsutsumi A, Suzuki E, Sugihara M, Muraki Y, Hayashi T, Chino Y, Goto D, Matsumoto I, Ito S, Sumida T.	Tristetraprolin(TTP) gene polymorphisms in patients with rheumatoid arthritis and healthy individuals	Mod. Rheumatol	18(5)	472-479	2008
Tsutsumi A, Kobayashi T, Ito S, Goto D, Matsumoto I, Yoshie H, Sumida T.	Mannose binding lectin gene polymorphism and the severity of chronic periodontitis.	Jpn. J. Clin. Immunol.			(in press)
Kobayashi T, Murasawa A, Ito S, Yamamoto K, Komatsu Y, Abe A, Sumida T, Yoshie H.	Cytokine gene polymorphisms associated with rheumatoid arthritis and periodontitis in Japanese adults.	J. Periodontology			(in press)
Joh K, Muso 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, Ozaki S, Tomino Y, Hashimoto H, Yamagata K.	Pathology of ANCA-related vasculitis: Proposal for standardization of pathological diagnosis in Japan.	Clin Exp Nephrol	12(4)	277-291	2008
Hirayama K, Yamagata K, Kobayashi M, Koyama A.	Anti-glomerular basement membrane antibody disease in Japan: Part of the nationwide rapidly progressive glomerulonephritis survey in Japan.	Clin Exp Nephrol	12(5)	339-347	2008
山縣邦弘, 白井丈一	難治性 Wegener におけるリツキシマブの効果	リウマチ科	40(1)	53-57	2008
山縣邦弘, 白井丈一	急速進行性腎炎	総合臨床増刊号	57	1257-1259	2008
山田秀裕, 林 彩子, 前田聡彦	TNF 阻害薬による難治性血管炎の治療	リウマチ科	39	36-40	2008
山田秀裕	Wegener 肉芽腫症	総合臨床	57	514-517	2008
山田秀裕, 伊東 宏, 小保正美	膠原病及び血管炎を疑うとき	呼吸器科	13	303-307	2008

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
山田秀裕、勝山直興、殿岡久美子	難治性血管炎に対する生物学的製剤を用いた治療戦略	リウマチ科	39	428-431	2008
山田秀裕	顕微鏡的多発血管炎の病態と治療	呼吸器科	14	269-274	2008
廣畑俊成、武井正美、山田秀裕、高橋裕樹	膠原病診療の最近の進歩と今後の展望	MEDICO	39	452-462	2008
高崎芳成、桑名正隆、山田秀裕	膠原病に伴う肺高血圧症の早期診断と治療	Pharma Medica	別冊 26	110-115	2008
Tamaki K, Nakazawa T, Mamehara A, Tsuji G, Saigo K, Kawano S, Morinobu A, Kumagai S	Successful treatment of pyoderma gangrenosum associated with myelodysplastic syndrome using high-dose intravenous immunoglobulin.	Intern Med.	47 (23)	2077-81	2008
Morinobu A, Biao W, Tanaka S, Horiuchi M, Jun L, Tsuji G, Sakai Y, Kurosaka M, Kumagai S	(-)-Epigallocatechin-3-gallate suppresses osteoclast differentiation and ameliorates experimental arthritis in mice.	Arthritis Rheum.	58 (7)	2012-8	2008
Wang B, Morinobu A, Horiuchi M, Liu J, Kumagai S.	Butyrate inhibits functional differentiation of human monocyte-derived dendritic cells.	Cell Immunol.	253 (1-2)	54-8	2008
Kasagi S, Kawano S, Nakazawa T, Sugino H, Koshiha M, Ichinose K, Ida H, Eguchi K, Kumagai S.	A case of periodic-fever-syndrome-like disorder with lipodystrophy, myositis, and autoimmune abnormalities.	Mod Rheumatol.	18 (2)	203-7	2008
Saigo K, Sakota Y, Masuda Y, Matsunaga K, Takenokuchi M, Nishimura K, Sugimoto K, Sakurai K, Hashimoto M, Yanai T, Hayakawa A, Takeshima Y, Nomura T, Kubota Y, Kumagai S.	Automatic detection of immature platelets for decision making regarding platelet transfusion indications for pediatric patients.	Transfus Apher Sci.	38 (2)	127-32	2008
Hayashi N, Koshiha M, Nishimura K, Sugiyama D, Nakamura T, Morinobu S, Kawano S, Kumagai S.	Prevalence of disease-specific antinuclear antibodies in general population: estimates from annual physical examinations of residents of a small town over a 5-year period.	Mod Rheumatol.	18 (2)	153-60	2008
Tamaki K, Kogata Y, Sugiyama D, Nakazawa T, Hatachi S, Kageyama G, Nishimura K, Morinobu A, Kumagai S.	Diagnostic accuracy of serum procalcitonin concentrations for detecting systemic bacterial infection in patients with systemic autoimmune diseases.	J Rheumatol.	35 (1)	114-9	2008

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
松永恭子、西郷勝康、増田由佳子、迫田裕之、豆原 彰、三崎健太、辻 剛、中澤 隆、河野誠司、熊谷俊二	ST 合剤投与によりベルグ様核異常を認めた顕微鏡的多発血管炎の一例	日本検査血液学会誌	9 巻 2 号	161-166	2008
吉田雅治	ANCA 関連血管炎の最近の知見	日本アレルギー	57 (1)	32-36	2008
吉田雅治 他	単神経炎、下肢網状皮斑、慢性腎炎症候群にて発症し、非典型的腎組織像を呈した MPO-ANCA 関連腎炎の 1 例	腎と透析	64 (5) 別刷	841-849	2008
吉田雅治	ANCA 関連腎炎の治療法の進歩	Nephrology Frontier	7 (1)	41-47	2008
吉田雅治	ANCA 関連血管炎の病態の基礎	日本胸部臨床	67 (3)	181-188	2008
吉田雅治	血管炎	血栓と循環	16 (4)	22-26	2008
吉田雅治	腎炎に伴う AKI	内科	102 (1)	21-25	2008
吉田雅治	ANCA はどのように血管炎の病態に関与するか	リウマチ科	40 (1)	8-16	2008
吉田雅治	オーバービュー：肺血管炎の分類と将来展望	呼吸器科	14 (4)	261-268	2008
吉田雅治	顕微鏡的多発血管炎の病態と治療	リウマチ科	40 (6)	613-620	2008
K, Henmi, M, Yoshida et al	P-Glycoprotein Functions in Peripheral-Blood CD4+ cells of Patients with Systemic Lupus Erythematosus	Biol. Pharm. Bull	31 (5)	873-878	2008
Bhogaki T, Atsumi T, Koike T.	Autoimmune disease after autologous hematopoietic stem cell transplantation.	Autoimmun Rev	7	198-203	2008
Kataoka H, Atsumi T, Hashimoto T, Horita T, Yasuda S, Koike T.	Polymyalgia rheumatica as the manifestation of unclassified aortitis.	Mod Rheumatol	18	105-8	2008
Atsumi T, Horita T, Minori T, Koike T.	Exchange of information in Rheumatology between East and West : From Man'yo-shu to the Future.	Arthritis Rheum	58	S140-2	2008
Kon Y, Atsumi T, Hagiwara H, Furusaki A, Kataoka H, Horita T, Yasuda S, Amengual O, Takao K.	Thrombotic microangiopathy in patients with phosphatidylserine dependent antiprothrombin antibodies and antiphospholipid syndrome.	Clin Exp Rheumatol	26	129-32	2008
Oku K, Atsumi T, Amengual O, Koike T.	Antiprothrombin antibody testing: detection and clinical utility.	Semin Thromb Hemost	34	335-9	2008
Takizawa Y, Inokuma S, Tanaka Y, Saito K, Atsumi T, Hirakata M, Kameda H, Hirohata S, Kondo H, Kumagai S, Tanaka Y.	Clinical characteristics of cytomegalovirus infection in rheumatic diseases: multicentre survey in a large patient population.	Rheumatology	47	1373-8	2008

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Oku K, Atsumi T, Bohgaki M, Kataoka H, Horita T, Yasuda S, Koike T.	Complement activation in patients with primary antiphospholipid syndrome.	Ann Rheum Dis	(in press)		(in press)
Horita T, Atsumi T, Yoshida N, Nakagawa H, Kataoka H, Yasuda S, and Koike T.	STAT4 single nucleotide polymorphism, rs7574865 G/T, as a risk for antiphospholipid syndrome.	Ann Rheum Dis	(in press)		(in press)
Fukaya S, Yasuda S, Hashimoto T, Oku K, Kataoka H, Horita T, Atsumi T, Koike T.	Clinical Features of Haemophagocytic Syndrome in Patients with Systemic Autoimmune Diseases: Analysis of 30 Cases.	Rheumatology	47	1686-91	2008
Bohgaki T, Atsumi T, Bohgaki M, Furusaki A, Kondo M, Sato-Matsumura K, Abe R, Kataoka H, Horita T, Yasuda S, Amasaki Y, Nishio M, Sawada K, Shimizu H, Koike T.	Immunological reconstitution after autologous hematopoietic stem cell transplantation in patients with systemic sclerosis: relationship between clinical benefits and intensity of immunosuppression.	J Rheumatol	(in press)		(in press)
Baba T, Iwasaki S, Maruoka T, Suzuki A, Tomaru U, Ikeda H, Yoshiki T, Kasahara M, Ishizu A.	Rat CD4 ⁺ /CD8 ⁺ macrophages kill tumor cells through an NKG2D- and granzyme/perforin-dependent mechanism.	J Immunol	180(5)	2999-3006	2008
Katano M, Okamoto K, Arito M, Kawakami Y, Kurokawa S M, Suematsu N, Shimada S, Nakamura H, Xiang Y, Masuko K, Nishioka K, Yudoh K, Kato T.	Implication of GM-CSF Induced neutrophil gelatinase-associated lipocalin in pathogenesis of rheumatoid arthritis revealed by proteome analysis.	Arthritis Res & Ther	in press		in press
Minako M, Yudoh K, Nakamura H, Chiba J, Okamoto K, Suematsu N, Nishioka K, Kato T, Masuko K.	Hypoxia upregulates the expression of angiopoietin-like-4 in human articular chondrocytes: Role of angiopoietin-like-4 in the expression of matrix metalloproteinases and cartilage degradation.	J Orthop Res.	27(1)	50-57	2009
Duc PA, Yudoh K, Masuko K, Kato T, Nishioka K, Nakamura H.	Development and characteristics of pannus-like soft tissue in osteoarthritic articular surface in rat osteoarthritis model.	Clin Exp Rheumatol	26(4)	589-595	2008
Okunuki Y, Usui Y, Kezuka T, Hattori T, Masuko K, Nakamura H, Yudoh K, Goto H, Usui M, Nishioka K, Kato T, Takeuchi M.	Proteomic surveillance of retinal autoantigens in endogenous uveitis: implication of esterase D and brain type creatine kinase as novel autoantigens.	Molecular Vision	14	1094-1104	2008

〔V〕

平成20年度第1回班会議
プログラム

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業

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

平成20年度 第1回班会議

プ ロ グ ラ ム

日時：平成20年7月25日（金）14：00～16：10

会場：都市センターホテル 5階 スバル

東京都千代田区平河町2丁目4番1号

TEL:03(3265)8211 / FAX:03(3262)1705

研究代表者 尾 崎 承 一

プログラム

1. 厚生労働省よりの基調講演..... 14 : 00~14 : 10
厚生労働省健康局疾病対策課
井原 正裕
2. 研究班の3年間の方針..... 14 : 10~14 : 25
研究代表者 尾崎 承一
3. 各委員会の現状と今後のプラン 14 : 25~15 : 55
 - 1) 腎臓病理検討委員会 14 : 25~14 : 40
筑波大学大学院人間総合科学研究科臨床医学系腎臓内科
山縣 邦弘
 - 2) 肺病変検討委員会 14 : 40~14 : 55
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
 - 3) 合併症検討委員会 14 : 55~15 : 10
神戸大学大学院医学系研究科免疫・感染内科学
熊谷 俊一
 - 4) トランスクリプトーム解析委員会..... 15 : 10~15 : 25
北海道大学大学院保健科学研究院病態解析学分野
石津 明洋
 - 5) プロテオーム解析委員会 15 : 25~15 : 40
聖マリアンナ医科大学大学生化学
加藤 智啓
 - 6) 活動性評価委員会 15 : 40~15 : 55
自治医科大学腎臓内科
湯村 和子
4. Tocilizumab の現状の報告 15 : 55~16 : 10
大阪大学大学院生命機能研究科免疫制御学講座
西本 憲弘
5. 事務連絡

[VI]

平成20年度第2回班会議
プログラム・抄録

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業

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

平成20年度 第2回班会議

プ ロ グ ラ ム

日時：平成20年12月19日（金）10：00～13：00

会場：都市センターホテル 7階 701会議室

東京都千代田区平河町2丁目4番1号

TEL:03(3265)8211 / FAX:03(3262)1705

研究代表者 尾崎 承一

プログラム

1. 厚生労働省よりの基調講演..... 10:00~10:05
厚生労働省健康局疾病対策課
2. 研究班の活動概要 10:05~10:20
研究代表者 尾崎 承一
3. 各委員会の研究報告 10:20~11:50
- 1) 腎臓病理検討委員会 10:20~10:35
筑波大学大学院人間総合科学研究科臨床医学系腎臓内科
山縣 邦弘
- 2) 肺病変検討委員会 10:35~10:50
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
- 3) プロテオーム解析委員会 10:50~11:05
聖マリアンナ医科大学大学生化学
加藤 智啓
- 4) 活動性評価委員会 11:05~11:20
自治医科大学腎臓内科
湯村 和子
- 5) 合併症検討委員会 11:20~11:35
神戸大学大学院医学系研究科免疫・感染内科学
熊谷 俊一
- 6) トランスクリプトーム解析委員会 11:35~11:50
北海道大学大学院保健科学研究院病態解析学分野
石津 明洋
4. ToCRAV 試験..... 11:50~12:15
- 1) プロトコール説明 (およびTocilizumab 最新情報) 11:50~12:15
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
和歌山県立医科大学免疫制御学講座
西本 憲弘
5. 総合討論 12:15~12:30

昼食

厚生労働省科学研究費補助金難治性疾患克服事業

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

平成 20 年度第 2 回班会議

腎臓病理検討委員会研究報告

筑波大学大学院人間総合科学研究科疾患制御医学専攻

山縣 邦弘

共同研究者

臼井 丈一

当委員会の研究目標は、わが国の MPO-ANCA 関連血管炎の腎病変に関して、RPGN 臨床重症度分類および治療指針を補佐することが可能な腎病理の客観的評価指針を作成することである。その意義として 1. 高い普及率, 2. 治療効果の判定に有効, 3. 腎予後の判定に有効, 4. わが国の ANCA 関連腎炎の腎病変の特徴の把握等の達成が挙げられる。この目標達成のためには前向き検討が必須な作業と考えられ、現在 JMAAV 登録症例を用いた研究を行っている。JMAAV 登録症例 50 例中 35 例に腎病変を認め、腎病変は最も高頻度な臓器病変であった。本年度の追加調査により、腎病変を有した 34 例中、18 例にて腎生検が施行されていることが判明し、現在そのうち許可の得られた 15 例の腎生検プレパラートの回収作業を行っている。当委員会では、諸外国を代表する欧州分類と厚生労働省進行性腎障害研究班にて作成した分類とを融合した腎病理評価シートを作成し公表している (Joh K et al. Clin Exp Nephrol 2008)。今後、日本腎臓学会腎病理標準化委員会との共同作業にて、この評価シートを用いた JMAAV 登録症例の解析を行い、腎病理の客観的評価指針の作成を目指すとともに、わが国の ANCA 関連血管炎の腎病変の特徴の把握に努める。

肺病変検討委員会研究報告

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、尾崎承一

目的：MPO-ANCA 関連血管炎における肺病変の臨床的特徴を明らかにする。
方法：多施設共同前向き臨床試験 JMAAV に登録された52例のうち、解析対象である50例について、症例記録表に記載された臨床情報を解析した。
結果：50症例のうち23例に間質性肺炎、2例に胸膜炎の合併が見られたが、肺胞出血は1例も見られなかった。間質性肺炎合併例のうち、他の重要臓器障害のない肺限局型が9例(39%)みられた。間質性肺炎合併例と非合併例を比較して、性、年齢、登録時 BVAS スコア、MPO-ANCA 値に有意差は見られなかった。間質性肺炎を合併した顕微鏡的多発血管炎(MPA)14例と比較すると、肺限局型では BVAS スコアと血清クレアチニン値が有意に低く、MPO-ANCA 値も低い傾向がみられた。肺限局型ではシクロホスファミド使用例が22% (MPAでは71%)と少なく、ステロイド投与量も全例PSL 30mg以下 (MPAでは1例以外40mg以上)と少なかった。肺限局型では、7例が寛解し、2例が再燃した。間質性肺炎合併MPAでは11例が寛解し、3例が死亡した。
考察：MPO-ANCA 関連血管炎を対象とした我が国の多施設共同前向き臨床試験には、MPO-ANCA 陽性間質性肺炎が多く登録された。全ての症例が「ANCA 関連血管炎」といえるかどうかは今後の検討課題であるが、腎限局型 MPO-ANCA 関連血管炎と対比的に肺限局型として、一つの亜分類に加えた疫学調査が今後必要と考えられた。本臨床試験では、厚労省のMPAの診断基準の1項目である肺胞出血が1例も見られなかった。この理由として、ANCA 測定の普及により早期診断が可能となり、肺胞出血を呈する重症例の頻度が低下した可能性も否定できない。しかし、臨床試験登録の際の症例選択に関するバイアスも否定できない。すなわち、本臨床試験は、我が国の MPO-ANCA 関連血管炎の全体像を必ずしもとらえることはできなかったと考えられる。この点で、今後、多施設共同の全例登録制による疫学調査が必要と考えられた。さらに、MPO-ANCA 関連血管炎の広い疾患スペクトラムを考慮した新しい疾患分類基準の作成が必要と考えられた。

ペプチドミクスを用いた MPO-ANCA 関連血管炎の血清ペプチドの探索

高桑由希子^{1,2}、黒川真奈絵¹、大岡正道²、永井宏平¹、有戸光美¹、増子佳世¹、
末松直也¹、岡本一起¹、尾崎承一²、加藤智啓¹

聖マリアンナ医科大学 大学院 疾患プロテオーム・分子病態治療学¹

聖マリアンナ医科大学 リウマチ・膠原病・アレルギー内科学²

本研究では分子量が 10kD 程度以下の血清小ペプチドを検索同定する手法を確立し、MPO-ANCA 関連血管炎の病態解明と早期診断に有用なペプチドを検出することを目的とする。小ペプチドは、これまでの蛋白質解析手法では分子量が小さすぎて探索の対象にならなかったが、我々は疎水性担体を用いて小ペプチドを濃縮精製し、質量分析法を用いて小ペプチドを検出し、さらに 2D-HPLC と質量分析の組み合わせにより、ペプチドのアミノ酸配列を同定する手法を確立した。この手法を用いて MPO-ANCA 関連血管炎患者血清を検索した結果、治療前でイオン強度が高値を示し治療により減弱する 1525m/z、1737m/z、2503m/z、7767m/z のペプチド群、また治療前ではイオン強度が低く治療により増強する 1625m/z、2115m/z、7160m/z のペプチド群を検出した。これらのペプチドのイオン強度と臨床症状との相関を検討した結果、末梢神経障害や腎障害と相関があるペプチドがあることが判明した。1525m/z のペプチドにおいてはアミノ酸配列を同定した。現在その病態的意義を検討するため、このペプチドを合成し血管内皮細胞株等に投与することで、接着分子やサイトカインを含む発現蛋白質の変化を調べている。今後他のペプチドにおいても同定を試み、診断的および病態的意義を探っていきたい。

第2回 「MPO-ANCA 関連血管炎の治療法確立のための臨床研究」 班会議

活動性評価委員会 分担研究者

湯村和子（自治医科大学・腎臓内科）

小林茂人（順天堂大学医学部・越谷病院内科）

伊藤聡（筑波大学大学院人間総合科学研究科・疾患制御医学専攻臨床免疫学）

統計解析 須賀万智（聖マリア医科大学・予防医学）

JMAAV 臨床試験でえられた50症例の疾患活動性（病態、重症度など）を BVAS や VDI を用いて解析を行ない、標準的治療法のガイドラインの作成する。

この研究計画を達成するために、合併症評価、肺病変検討、腎病理検討でえられているデータを共有できるデータベース化を行う。

活動性評価委員会では、ファイルメーカーでBVAS、VDIを作成する。各小委員の代表会議で層別化、寛解/再燃判定、合併症認定などの作業を行ない、コンセンサスを得る。ファイルメーカーで作成したBVAS、VDIは、共有化して解析するのみならず、血管炎の活動性評価を普及させるために、配布可能とする。

1) BVAS と VDI の関係

治療開始時点での BVAS とその後の VDI や他のパラメーター（ANCA や CRP など）の関連性を探索的成績で報告しており（JMAAV 臨床試験でえられた50症例での解析（重症度により層別解析：重症 28例、最重症 1例、軽症 21例）を統計解析⁷（須賀）と行い、論文にしていく。

2) MPO-ANCA 関連血管炎の病態と活動性の評価

本邦における MPO-ANCA 関連血管炎が顕微鏡的多発血管炎(MOA)によるものであり、Wegener 肉芽腫症による血管炎が少ないことを明らかにする。MPA の疾患活動性は、主に腎による急速進行性腎炎が主体であり、その疾患活動性の違いにより指摘な治療を提案する。腎外の障害徴候として、肺病変の活動性は、肺病変検討委員会と合同で活動性を評価し、その治療による反応を検討し、有害事象の出現が活動性や障害度と関係あるかをしめす。腎・肺障害以外、全身の活動性も順次みていく。

病態・活動性別でみた治療の有用性

MPO-ANCA 関連血管炎でよく見られる病態・活動性

① 腎病変 ②肺病変 ③全身症状 ④神経

治療により活動性の低下を来しやすい病態の解析を行う。ちなみに、腎の項目は、血清クレアチニンの推移でみると、最終的に腎機能の低下で透析療法に至った症例は少なく、JMAAV 試験終了時18ヶ月での解析では十分な解析は不可能であるが、腎機能が治療により回復できたかどうか、統計的に解析する。

3) 近年、高齢者の発症が多くなり、治療の選択が、感染などの有害事象回避を目的としていることも多く、アンケート形式で、研究協力者の施設もふくめた治療の選択基準を問いたいと考えている。

AAV 研究会 合併症検討委員会 2008.12.19 抄録

神戸大学大学院医学研究科免疫・感染内科学

熊谷 俊一

倉敷中央病院内分泌代謝・リウマチ内科

中澤 隆

JMAAV 登録症例 50 例について、VDI および有害事象報告書から合併症を抽出した。

心血管系イベント 1 例、脳血管イベント 3 例、糖尿病 10 例、脊椎圧迫骨折を含む骨折 4 例、感染症 19 例・29 件（軽微なものを除く）を認めた。シクロホスファミド (CY) 使用に伴うと予想された Grade3 以上の骨髄抑制・出血性膀胱炎の発症はなかった。重症感染症 Grade4 が 2 件、死亡例 (Grade5) が 1 例あった。CY を併用した群 27 例中 14 例 (51.9%)

・17 件に感染症合併があり、Grade4/5 はいずれも CY 併用例であった。CY 非併用例群 23 例中 5 例 (21.7%) ・11 件に感染症合併があったが、いずれも Grade3 であった。合併した感染症の発症時期について検討したが、一定の傾向は認められず、治療開始 1 ヶ月以内～1 年以降まで幅広く分布した。感染症合併リスク因子を検討したところ、CY 使用により約 3.9 倍のリスク上昇が示唆された。さらに、リスク因子の正確な解析を目指し、ステロイド投与量・総投与量、ステロイドパルスの有無、感染予防対策の有無を組み入れた解析を計画。

また、感染合併例の Lab. Data の推移の調査、寛解維持期の尿路感染 (Grade3 以上) のリスク検討、糖尿病・骨粗しょう症とステロイドの関連を追加調査項目として掲げ、計画を実行する予定。

トランスクリプトーム解析委員会報告

石津明洋¹、外丸詩野²、岩崎沙理^{1,2}、飯沼千景¹、村井太一³、山本智宏³、吉木 敬³

¹北海道大学大学院保健科学研究院 病態解析学分野

²北海道大学大学院医学研究科 分子病理学分野

³株式会社ジェネティックラボ

治療前および治療開始後 1 週間で末梢血の遺伝子発現を Gene chip により解析した MPO-ANCA 関連血管炎 20 症例について、その後の臨床経過を調査し、治療に対する反応性等を反映する遺伝子の抽出を行った。寛解または軽快した 13 例において、Charcot-Leyden crystal protein (CLC) をはじめとする 59 遺伝子の発現が治療後に有意に減少し、また ADAM 28 をはじめとする 15 遺伝子については発現が増加した。一方、死亡または増悪した 5 例については、治療後に統計学的に有意な発現変化を示す遺伝子は認められなかった。寛解した症例で、治療後に発現が低下した遺伝子には MPO-ANCA 関連血管炎の病態増悪に関与する遺伝子が、また治療後に発現が低下した遺伝子には病態抑制に関与する遺伝子が含まれている可能性がある。MPO-ANCA 関連血管炎の患者と健常者との間で末梢血における CLC および ADAM28 の遺伝子発現を検討したところ、CLC には両者に有意差は認めなかったが、ADAM28 は治療前の患者群で発現の有意な減少が観察された。今後、ADAM28 の発現低下と MPO-ANCA 関連血管炎の病態の関連を検討する必要がある。次に、Gene chip 解析において有意性の高かった 44 遺伝子を選定し、Low Density Array (LDA) を作製した。治療後の予後を把握できた 24 症例について解析を行ったところ、LDA は Gene chip の結果を良く再現した。さらに、LDA の結果をもとに重回帰分析を行い、治療に対する反応性を最も正確に予測する組み合わせとして、16 個の遺伝子を抽出した。治療前と治療開始後の早期におけるこれら 16 個の遺伝子の発現変化を測定することにより、治療後の予後を精度良く推定することができると考えられる。今後は新規症例に対して前向きに予後予測を行い、16 個の遺伝子を用いた病態診断法の精度を検証する必要がある。

厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患克服研究事業
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
平成 20 年度 総括・分担研究報告書

発行 平成 21 年 3 月 31 日

厚生労働省 難治性疾患克服研究事業
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

研究代表者 尾崎 承一

聖マリアンナ医科大学リマチ・膠原病・アレルギー内科
神奈川県川崎市宮前区菅生 2-16-1
電話 044-977-8111 (代表)

印刷 株式会社創栄企画
川崎市宮前区菅生 2-16-1 聖マリアンナ医科大学構内