

2009360/2A

厚生労働科学研究費補助金

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
平成21年度 総括・分担研究報告書

平成22年(2010年)3月

研究代表者

榎 野 博 史

目 次

I. 平成 21 年度構成員名簿.....	4
II. 総括研究報告.....	7
III. 分担研究報告.....	24
【基礎・病理分科会】	25
血管炎の病因・病態の解明と診断・治療への展開 2009	26
愛媛大学大学院医学系研究科ゲノム病理学分野 能勢真人	
野生型マウスゲノムに由来する腎炎・血管炎抑制遺伝子の解析.....	29
愛媛大学大学院医学系研究科ゲノム病理学分野 能勢真人	
血管炎の発症機序解明と新しい病態診断法の開発に関する研究.....	37
北海道大学大学院保健科学研究院 石津明洋	
血管炎誘発機序の解析とモデル動物の開発 - CD69、MPO および LAMP-2 の役割 -	40
千葉大学大学院医学研究院免疫発生・炎症制御 鈴木和男	
血管炎好発系 McH5/lpr マウスの血管炎に対する CXCL16 アンタゴニストの抑制効果	47
愛媛大学大学院医学系研究科生体統御内科学 長谷川均	
抗好中球細胞質抗体対応抗原の翻訳後修飾に関する研究.....	51
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 加藤智啓	
ANCA 関連血管炎関連遺伝子に関する研究.....	55
筑波大学大学院人間総合科学研究科 生命システム医学専攻 土屋尚之	
皮膚血管炎・血管障害のスペクトラムと臨床・病理所見.....	59
岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 皮膚科学 岩月啓氏	
北里大学医学部 皮膚科学 勝岡憲生	
【大型血管炎分科会】	62
炎症性腹部大動脈瘤の血管内治療に関する研究（中間報告）	63
東京医科大学外科学第二講座 重松 宏	
高安病の活動性を評価する新しいバイオマーカーに関する研究.....	67
東京医科歯科大学大学院循環制御内科学 磯部光章	
バージャー病における Formyl peptide receptor (FPR) 遺伝子多型に関する研究.....	70

	東京医科歯科大学 血管・応用外科 井上芳徳	
難治性血管炎に関する調査研究		71
	千葉大学大学院医学研究院循環病態医科学 小室一成	
難治性血管炎に関する調査研究		74
	名古屋大学大学院医学系研究科機能構築医学専攻病態外科学講座血管外科 古森公浩	
疾患の背景からみた Buerger 病患者の長期調査結果		75
	愛知医科大学外科学講座血管外科学 太田 敬	
高安動脈炎に関する調査研究		78
	川崎医科大学胸部心臓血管外科 種本和雄	
【中小型血管炎分科会】		79
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)」進捗報告		80
	愛知医科大学医学部内科学講座腎臓・リウマチ膠原病内科 山村昌弘	
	東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科薬害監視学講座 針谷正祥	
	京都大学大学院医学研究科内科学講座臨床免疫学 藤井隆夫	
	岡山大学大学院医歯薬学総合研究科腎・免疫・内分泌代謝内科学 佐田憲映	
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後ろ向きコホート研 究		91
	金沢大学医薬保健研究域医学系血液情報統御学 和田隆志	
	杏林大学医学部第一内科 有村義宏	
アレルギー性肉芽腫性血管炎 (Churg Strauss 症候群) の本邦における実態解明に関する研 究		98
	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	
臨床個人調査票を用いた難治性血管炎治療における診療行動解析		100
	岡山大学大学院医歯学総合研究科腎・免疫・内分泌代謝内科学 佐田憲映	
ANCA 関連血管炎の新規治療法の検討		102
	順天堂大学医学部膠原病内科学講座 高崎芳成	
	東邦大学医学部医学科内科学 (大森) 呼吸器内科 本間 栄	
	香川大学医学部内分泌代謝・血液・免疫・呼吸器内科 土橋浩章	
	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 伊藤 聡	
	杏林大学医学部第一内科 有村義宏	
【国際研究協力分科会】		105
国際研究交流分科会報告「国際研究交流に関する活動」		106
	千葉大学大学院医学研究院免疫発生・炎症制御 鈴木和男	

欧州リウマチ学会 (EULAR) と米国リウマチ学会 (ACR) による新しい血管炎の概念と定義の確 認、分類基準・診断基準の作成について—進捗状況と日本の参加体制について	113
順天堂大学医学部附属順天堂越谷病院内科 小林茂人	
ANCA 関連血管炎の疫学～国際間の比較～	119
宮崎大学医学部附属病院血液浄化療法部 藤元昭一	
難治性血管炎に関する調査研究	123
東京大学医学部附属病院腎臓内分泌内科 平橋淳一	
 IV. 刊行物一覧	 126
 V. プログラム・抄録	 153
平成 21 年度 第 1 回班会議	154
平成 21 年度 第 2 回班会議	165
平成 21 年度 3 班合同会議	197

Ⅱ. 総括研究報告

難治性血管炎に関する調査研究班

区 分	氏 名	所 属 等	職 名
研 究 代 表 者	槇野 博史	岡山大学大学院医歯薬学総合研究科腎・免疫・内分泌代謝内科学	教 授
研 究 分 担 者	能勢 真人	愛媛大学大学院医学系研究科ゲノム病理学分野	教 授
	石津 明洋	北海道大学大学院保健科学研究院	教 授
	加藤 智啓	聖マリアンナ医科大学大学生化学講座	教 授
	岩月 啓氏	岡山大学大学院医歯薬学総合研究科皮膚科学	教 授
	勝岡 憲生	北里大学医学部皮膚科学	教 授
	土屋 尚之	筑波大学大学院人間総合科学研究科生命システム医学専攻	教 授
	長谷川 均	愛媛大学大学院医学系研究科生体統御内科学	准 教 授
	重松 宏	東京医科大学外科学第二講座	教 授
	磯部 光章	東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科循環制御内科学	教 授
	井上 芳徳	東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科血管・応用外科学	講 師
	小室 一成	千葉大学大学院医学研究院循環病態医科学	教 授
	古森 公浩	名古屋大学大学院医学系研究科機能構築医学専攻病態外科学講座血管外科学	教 授
	太田 敬	愛知医科大学外科学講座血管外科学	教 授
	種本 和雄	川崎医科大学外科学胸部心臓血管外科	教 授
	有村 義宏	杏林大学医学部第一内科	教 授
	山村 昌弘	愛知医科大学腎臓・リウマチ膠原病内科	教 授
	和田 隆志	金沢大学医薬保健研究域医学系血液情報制御学	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害監視学	教 授
	藤井 隆夫	京都大学医学部附属病院免疫・膠原病内科	准 教 授
	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	准 教 授
	佐田 憲映	岡山大学大学院医歯薬学総合研究科腎・免疫・内分泌代謝内科学	助 教
	高崎 芳成	順天堂大学医学部膠原病内科学講座	教 授
	本間 栄	東邦大学医学部医学科内科学講座（大森）呼吸器内科	教 授
	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	准 教 授
	山田 秀裕	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	准 教 授
	土橋 浩章	香川大学医学部内分泌代謝・血液・免疫・呼吸器内科	助 教
	鈴木 和男	千葉大学大学院医学研究院免疫発生学・炎症制御学	教 授
	小林 茂人	順天堂大学医学部附属順天堂越谷病院内科学	先 任 准 教 授
藤元 昭一	宮崎大学医学部内科学講座循環体液制御学分野	准 教 授	
平橋 淳一	東京大学医学部附属病院腎臓内分泌内科	助 教	

研究協力者	白井 丈一	筑波大学大学院人間総合科学研究科疾患制御医学専攻腎臓病態医学分野	講 師
	小川 法良	浜松医科大学第三内科	講 師
	鬼丸 満徳	九州大学大学院医学研究院病理病態学講座	助 教
	川上 民裕	聖マリアンナ医科大学皮膚科学	准 教 授
	熊谷 俊一	神戸大学大学院医学研究科免疫・感染内科学	教 授
	黒崎 敦子	虎の門病院放射線診断科	非常勤嘱託医
	黒沢美智子	順天堂大学医学部衛生学教室	准 教 授
	澤井 高志	岩手医科大学医学部病理学講座先進機能病理学分野	教 授
	城 謙輔	仙台社会保険病院病理部	部 長
	高橋 啓	東邦大学医療センター大橋病院病理部	教 授
	中村 好一	自治医科大学公衆衛生学教室	教 授
	長尾 朋和	千葉大学大学院医学研究院免疫発生学・炎症制御学	教 員
	野島 博	大阪大学微生物病研究所環境応答研究部門分子遺伝研究分野	教 授
	原淵 保明	旭川医科大学耳鼻咽喉科・頭頸部外科学教室	教 授
	坂野 章吾	愛知医科大学腎臓・リウマチ膠原病内科	教 授
	速水 芳仁	名古屋市立大学大学院腫瘍・免疫内科学	准 教 授
	松原 修	防衛医科大学校 病態病理学講座	教 授
	松原 弘明	京都府立医科大学大学院医学研究科循環器内科学	教 授
	宮田 哲郎	東京大学大学院医学系研究科外科学専攻血管外科学	准 教 授
	武曾 恵理	財団法人 田附興風会医学研究所北野病院 腎臓内科	部 長
村川 洋子	島根大学医学部内科学講座内科学第三内科	准 教 授	
湯村 和子	自治医科大学腎臓内科	教 授	
吉田 雅治	東京医科大学八王子医療センター腎臓内科	教 授	
猪原登志子	財団法人 田附興風会医学研究所北野病院 腎臓内科	客員研究員	
遠藤 平仁	東邦大学医療センター大森病院リウマチ膠原病センター膠原病科	教 授	

I . 平成 21 年度構成員名簿

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）

総括研究報告書

難治性血管炎に関する調査研究

研究代表者 槇野 博史

岡山大学大学院医歯学総合研究科 腎・免疫・内分泌代謝内科学 教授

研究要旨

血管炎の病因・病態の究明は依然として進展しておらず、しばしば重要臓器の障害をもたらすが有効な治療法は確立されていない。欧米の臨床研究と比較すると、EBMに準拠した治療指針の作成や新規治療法の開発で立ち遅れており、血管炎が稀少疾患であることを考慮すると、全国規模で専門医の総力を結集して研究を遂行することが不可欠である。本年度は、わが国初の全国規模の血管炎データベース構築の推進に向けて、国際的な評価基準を取り入れた前向きコホート研究を開始した。また、治療中止の可能性についての研究を開始、調査票の回収が終了し現在解析中である。アレルギー性肉芽腫性血管炎については疫学班と合同調査を行い二次調査票の回収が終了した。臨床個人調査票の解析では、わが国の血管炎診療の実態が明らかになっている。また新規治療に関する臨床研究の可能性についても検討を行っている。Buerger病と高安動脈炎、炎症性腹部大動脈瘤を主な対象疾患として、疫学、病因、診断法と診断基準、治療法についての研究をこれまで進めてきた。Buerger病の成因に歯周病菌の関与が示唆され、虚血性潰瘍を有する重症虚血肢例に対する治療において、適切な血行再建や血管新生療法が有用であることが明らかとなった。高安病の病態推移についてはCRPによる評価のみではなく pentraxin3 や MMP-9 などのバイオマーカーによる評価の重要性が明らかとなった。炎症性腹部大動脈瘤に対する血管内治療では、術後合併症の軽減や手術死亡率の低下が見られ、有用な治療法として期待されることが明らかとなった。血管炎感受性遺伝子の機能解析や、自己血管反応性 T 細胞の発現機構と標的分子の同定、新しい腎炎モデルの作製、冠動脈炎モデルの解析、ケモカインアンタゴニストや血管再生による治療モデルの開発などの成果を得た。また、血管炎治療前後での末梢血遺伝子発現プロファイルの解析、ANCA の対応抗原の翻訳後修飾についての解析、MPA の発症と関連する新たな遺伝子多型の同定など、当初計画通りの成果は挙げられている。さらに、皮膚血管炎に特化したアトラスの作成に取り組んでおり資料の蓄積が進められている。また、国際研究協力分科会を中心に EULAR/ACR の概念・分類・診断の新基準の検証研究にわが国として参加するための組織体制の構築を行った。

研究分担者

有村義宏（杏林大学第一内科・教授），山村昌弘（愛知医科大学腎臓・リウマチ膠原病科・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害監視学・教授），藤井隆夫（京都大学大学院医学研究科内科学講座臨床免疫学・准教授），和田隆志（金沢大学大学院医学系研究科血液情報統御学・教授），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・准教授），高崎芳成（順天堂大学医学部膠原病内科・教授），山田秀裕（聖マリアンナ医科大学リウマチ・膠原病・アレルギー内科・准教授），本間 栄（東邦大学医学部医学科内科学講座（大森）・教授），土橋浩章（香川大学医学部内分泌代謝・血液・免疫・呼吸器内科・助教），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・准教授），重松宏（東京医科大学外科学第二講座・教授），磯部光章（東京医科歯科大学大学院循環制御内科学・教授），井上芳徳（東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科血管・応用外科学分野・講師），小室一成（千葉大学大学院医学研究院循環病態医科学・教授），太田 敬（愛知医科大学外科学講座血管外科・教授），古森公浩（名古屋大学大学院医学系研究科機能構築医学専攻病態外科学講座血管外科学分野・教授），種本和雄（川崎医科大学・胸部心臓血管外科・教授），能勢真人（愛媛大学大学院医学系研究科ゲノム病理学分野・教授），石津明洋（北海道大学医学部保健学科検査技術科学専攻病態機能学講座病理形態機能学分野・教授），加藤智啓（聖マリアンナ医科大学学生化学教室・教授），岩月啓

氏（岡山大学大学院医歯薬学総合研究科皮膚科学分野・教授），勝岡憲生（北里大学医学部医学科・皮膚科・教授），土屋尚之（筑波大学大学院人間総合科学研究科生命システム医学専攻・教授），長谷川均（愛媛大学大学院生体統御内科学・准教授），鈴木和男（千葉大学大学院医学研究院・免疫分子生物学・教授）小林茂人（順天堂大学附属順天堂越谷病院内科・准教授），藤元昭一（宮崎大学医学部内科学講座循環体液制御学分野・准教授），平橋淳一（東京大学医学部附属病院腎臓内分泌内科・助教），佐田憲映（岡山大学腎・免疫・内分泌代謝内科学・助教）

A. 研究目的

血管炎は血管壁の炎症を基盤としてもたらされる多様な臨床病態で，その病因・病態の究明は依然として進展していない．しばしば腎，肺などの重要臓器の障害をもたらす重篤となるが，有効な治療法は確立されていない．このような難治性病態の克服には，現在の治療実態を明らかにした上で，診断および活動性・重症度の評価法を向上させ，多施設臨床試験によるエビデンス構築を通してより有効性の高い治療法を確立することが必要である．そのためには，臨床医と基礎研究者が有機的に連携し，病因・病態の解明と新規治療薬の開発を推進できる基盤を構築する必要がある．

血管炎が稀少疾患であることを考慮すると，十分な研究成果を上げるためには，全国規模で多施設の専門医の総力を結集して研究を遂行することが不可欠である．現在まで厚生労働省特定疾患調査研究班

は、難治性血管炎の疫学調査、治療指針、病因・病態究明において多大な成果を残した。しかし、欧米の臨床研究と比較すると、EBMに準拠した治療指針の作成や新規治療法の開発で立ち遅れているのが現状である。わが国の患者実態に即し、かつ国際的に通用する研究活動を実現するためには、わが国のエキスパートの総力を結集した、稀少疾患である血管炎への多角的な取り組みが必要である。昨年度から、研究員が所属する専門施設を拠点とした地域基幹病院との診療支援・連携システムの構築に取り組み、拠点病院および厚生労働省難治性疾患克服研究事業の他の研究班との横断的連携を通して血管炎患者の臨床情報を収集し、わが国初の全国規模の血管炎データベース構築を推進してきた。データベース解析と現在進行中の多施設前向き臨床試験の結果解析から、標準療法と代替療法の確立に向け新たな前向き臨床研究を計画・実施する。最終的には、治療指針を策定し、診療マニュアルを発刊する。また、大型血管炎の血管再生治療に早急に取り組む。研究期間を通して、血管炎動物モデルおよび血管炎患者の臨床検体を用い、ゲノム医学を駆使して疾患の病因・病態解明を推進させ、新たな診断・活動性評価ツールを開発する。欧米の血管炎研究グループとの共同研究体制を確立させ共同研究に取り組む。

B. 研究方法

本研究では、血管炎診療に携わる膠原病内科医、腎臓内科医、循環器内科医、血管外科医、皮膚科医、病理医、さらに

先端的研究を展開する基礎研究者からなる学際的研究班を組織する。

分担研究者から中・小型血管炎（分科会長：有村）、大型血管炎（重松）、基礎・病理（能勢）、国際研究協力分科会（鈴木）を構成し分担して研究にあたる。

中小型血管炎分科会

(1) 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)」(榎野, 山村, 佐田, 針谷, 藤井)

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。

本研究参加施設で新たに診断された ANCA 関連血管炎に対して、ステロイド薬、免疫抑制薬、生物学的製剤による免疫抑制療法を受ける患者のうち本研究への参加同意が得られた患者を登録し、定点での観察を行う前向きコホート研究を行っている。主たる要因を寛解導入療法として、寛解到達率との関連を多変量解析を用いて検討予定である。

(2) 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後ろ向きコホート研究 (榎野, 和田, 有村)

本邦における ANCA 関連血管炎患者における寛解維持療法については明確な基準が策定されていない。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しその成果を前向きコホート研究へ連動させるために、協力施設にて寛解に達したMPO-ANCA陽性MPA患者の臨床情報の収集を行い、再燃をアウトカムとして、要因を探索的に検討する予定である。

(3) アレルギー性肉芽腫性血管炎 (Churg Strauss 症候群) の本邦における実態解明に関する研究 (楨野, 天野)

アレルギー性肉芽腫性血管炎/Churg Strauss 症候群 (以下 AGA/CSS) は、厚労省難治性疾患克服事業の調査対象疾患の一つであるが、医療費助成制度の対象疾患ではない。そのため正確な疫学情報がないのが現状である。一般に発生頻度は英国の疫学調査で 100 万人あたり 1~2 名といわれ、日本では約 450 名と推定されていた。本研究では、特定疾患の疫学に関する研究班 (班長: 永井正規 埼玉医科大学公衆衛生学教授) と共同で、全国主要施設で受療中の AGA/CSS 患者の疫学的、臨床的情報を収集し、本邦における実態解明を目的とする。

疫学班の分担研究者 (自治医科大学公衆衛生学 中村好一教授) が、一次調査として全国の主要医療機関に AGA/CSS 患者診療の有無を問う葉書を発送。患者の診療を行っている診療科に二次調査票を配布し、統計学的に患者数を推定し、本研究班で臨床像の解析を行った。

(4) ANCA 関連血管炎の新規治療法の検討 (高崎, 本間, 伊藤, 土橋)

ステロイドおよびシクロフォスファミド (CYC) の併用療法による Wegener 肉芽腫症 (WG) の治療では、その再発率が高く、ほぼ 65%となっている。また、CYC な

どの免疫抑制薬の副作用はしばしば重篤な病態を誘発し、特に易感染性の誘発による感染症は ANCA 関連血管炎の死因の 36.5%を占めている。一方、予後因子に着目すれば高齢、PR3-ANCA 陽性および肺障害などが関連し、一年以内の死亡例においてはその 59%が治療に関連した副作用で死亡している。このような実態に基づき、CY に比較し、同等もしくはよりすぐれた効果を有し、副作用の少ない薬剤による治療が必要とされている。そこで、これらの問題を解決する目的で、新規治療開発の可能性に関するワーキンググループを立ち上げ、新たな治療法について検討した。

(5) 臨床個人調査票を用いた難治性血管炎治療における診療行動解析 (佐田)

そこで、今回我々は、本邦において顕微鏡的多発血管炎 (MPA)、Wegener 肉芽腫症 (WG) として登録されている血管炎患者の治療選択に関連している要因を明らかにするために本研究を行った。

大型血管炎分科会

(1) 疾患の背景から見た Buerger 病患者の長期調査結果 (太田)

Buerger 病の現況と患者の QOL について検討することを目的に、1973 年~2007 年の 35 年間に愛知医科大学を受診した 159 例中 118 例 (男性 114 例, 女性 4 例) を初診後 1 年~35 年 (平均 19.5 年) にわたり完全に追跡調査した。

(2) 重症虚血肢を呈した Buerger 病の臨床的検討 (古森)

重症虚血症状を呈した Buerger 病における下肢遠隔期予後を調査し、喫煙との関連性も含め、検討するため、塩野谷の診断基準

にのっとり Buerger 病と診断され、重症虚血症状を呈した 53 例を対象としその治療、下肢遠隔期予後につき retrospective に評価した。

(3) バージャー病における Formyl peptide receptor (FPR) 遺伝子多型に関する研究 (井上)

Buerger 病 (BD) は四肢動脈の血栓性閉塞を来す疾患であり、喫煙や歯周囲病がリスクファクターであることが知られている。Formyl peptide receptor (FPR) ファミリーは FPR1, FPR2, FPR3 があり、細菌など由来のホルミルペプチドと結合し自然免疫の重要分子である。最近、FPR1 遺伝子多型は重症侵襲性歯周病と関連することが報告されたが、バージャー病との関連は明らかではない。BD 患者 111 例、対照 131 例を対象とし、FPR1 遺伝子の exon および FPR1, FPR2 遺伝子境界部の多型をダイレクトシーケンス法で検討した。

(4) 骨髄・末梢血単核球細胞移植による血管再生治療の開発 (小室)

自家末梢血単核球移植は十分な血管新生効果が安全に期待できる可能性のある治療である。昨年度、これまでの症例についての長期予後を解析したところ、バージャー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。本年度は、さらにその有効性と安全性を検証するため、プラセボをコントロールとした 2 重盲験試験を計画した。

(5) 高安病の活動性を評価する新しいバイオマーカーに関する研究 (磯部)

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患者 40 例を対象に

採血時の前後 2 年間に於いて、高安病に特徴的な臨床症状の出現、画像診断、血液検査所見により、臨床的再燃を認めた患者と認めなかった患者に分類し、Matrix Metalloproteinase (MMP-2, MMP-3, MMP-9), Pentraxin3 および、既存のバイオマーカーである CRP の血中濃度をそれぞれの患者で比較検討した。

(6) 高安動脈炎に関する調査研究 (種本)

高安動脈炎については診断基準やガイドラインが出ているが、時代的変遷によりその病像などに変化がみられるか、また治療法・予後などについてもどのような傾向が見られるかを明らかにすることを目的とし、本研究班大型血管炎分科会に所属する施設に依頼し、各施設直近 10 症例のデータの提出を受け、retrospective に解析を行った。

(7) 炎症性腹部大動脈瘤の血管内治療に関する研究 (重松)

炎症性腹部大動脈瘤 (IAAA: Inflammatory Abdominal Aortic Aneurysm) は、原因不明の難治性疾患である。本疾患に対する治療のストラテジーは不明瞭であり、今回、多施設のアンケートを施行し、日本における IAAA 患者の疾患背景、予後、術後合併症と血管内治療の有効性につき検討した。

基礎・病理分科会

(1) 動物モデルを用いた血管炎の病因・病態の解明

①野生型マウスゲノムに由来する腎炎・血管炎抑制遺伝子の解析 (能勢) : 膠原病のゲノム的しくみを明らかにする上で

近交系マウス間交配による感受性遺伝子の解析は極めて有用であるが、従来解析されてきたモデルマウスの大部分は、*M. m. domesticus*であり、この亜群間交配での膠原病感受性遺伝子の探索はごく限られた遺伝子しか把握し得ない。そこで *M. m. domesticus*とは約100万年前に分岐したと考えられている *M. m. molossinus*から我が国で開発された近交系マウス MSM/Msマウスと MRL/lprマウスとの交配実験を行った。

②env-pXラットにおける血管炎発症機序の解明と分子標的治療法の開発（石津）：血管炎を発症するenv-pXラットから抽出した血管内皮細胞反応性細胞株PC4から、限界希釈法により血管炎惹起性T細胞クローン単離し、そのフェノタイプを解析した。

③血管炎誘発機序の解析とモデル動物の開発 -CD69, MPO および LAMP-2 の役割-（鈴木）：MPO および CD69 の両遺伝子欠損マウスにおける、両遺伝子の相加効果を解析することを目的としてCAWS誘導冠状動脈炎モデルマウスの IL-1 β , IL-6, IL-12p70, IL-17, IL-23 などの炎症性サイトカインを中心にBio-Plexにより網羅的に定量・解析した。一方、血管炎発症機序の解析や薬理効果を検討する上で、より有用な「誘導型」のモデルマウスの作製を試みた。

④血管炎好発系 McH5/lpr マウスの血管炎に対するCXCL16アンタゴニストの抑制効果（長谷川）：血管炎の発症・進展にケモカインの関与が指摘されている。McH5/lpr マウス腎に好発する肉芽腫性多発動脈炎におけるCXCL16の発現を解析す

るとともに、遺伝子治療可能な分泌型CXCL16アンタゴニスト (CXCL16-AT) を作成し、血管炎の発症、進展への影響について検討した。

(2) ヒト血管炎における病因・病態の解析

①抗好中球細胞質抗体対応抗原の翻訳後修飾に関する研究（加藤）：MPO-ANCA, もしくはPR3-ANCA陽性患者、および健常人の好中球顆粒画分のタンパク質を二次元電気泳動展開後、抗体によりMPOおよびPR3のスポットを特定した。検出されたMPOおよびPR3のスポットの等電点もしくは分子量を患者と健常人で比較し、疾患特異的な翻訳後修飾の有無を検討した。

②ANCA関連血管炎の遺伝子発現解析（石津）：MPO-ANCA関連血管炎12症例の治療前および治療後1週間の末梢血をサンプルとし、Affimetrix社Gene chipを用いて網羅的な遺伝子発現解析を行った。

③ANCA関連血管炎遺伝子に関する研究：日本人ANCA関連血管炎78例について、TaqMan genotyping assayにより遺伝子型を決定し、日本人健常対照群768例と比較した（土屋）。

(3) 皮膚血管炎・血管障害のスペクトラムと臨床・病理所見 診療の手引き「皮膚血管炎アトラス集」（槇野, 岩月, 勝岡）

日本皮膚科学会では、Chapel-Hill分類に沿った皮膚血管炎・血管障害ガイドラインを作成した。血管炎の診断においては、皮膚病変の臨床像とその病理組織所見は重要な情報を提供する。国際的新分類および厚労省研究班に準拠して、一般診療において役立つ「皮膚血管炎アトラス集」を作成することを目的として、血

管炎症例の臨床像と病理組織の収集を行い、日本皮膚科学会作成の血管炎・血管障害ガイドライン血管炎分類に従って、アトラス集を編纂する。

国際研究協力分科会

(1) 国際研究交流に関する活動 (鈴木)

これまでの日欧間の調査と議論から浮かび上がった臨床症状・ANCA型別の頻度など相違点をふまえてチューリッヒでのEULAR/ACRの分類基準の見直し討論、14th Vasculitis Meeting and Workshop (Lund)の関連会議での議論に参加した。ACRの分類基準とCHCC定義に限界があることから改善すべきことが明らかとなり論文として公開されることになっている。この議論から抽出された提案が、欧州・米国・日本の3地域からの関連施設の登録により検証されることになった。

(2) 欧州リウマチ学会 (EULAR) と米国リウマチ学会 (ACR) による新しい血管炎の概念と定義の確認、分類基準・診断基準の作成について (小林)

2009年の第14回国際血管炎・ANCA ワークショップ (Lund & Copenhagen) および2009年アメリカリウマチ学会 (Philadelphia) 期間中に会議が行われ、分類基準および診断基準作成のための前向き試験のプロトコールが検討された。

(3) ANCA関連血管炎の疫学～国際間の比較～ (藤元)

宮崎県下でのANCA関連腎血管炎 (ANCA-associated primary renal vasculitis; PRV) の2005～2008年の4年間の疫学調査を行い、先の4年間 (2001～

2004年) の後方視的調査結果、および英国の5年間の疫学調査結果と比較検討した。

(4) 血管炎研究の国際的動向の啓蒙活動 (平橋)

スウェーデン (ルンド) およびデンマーク (コペンハーゲン) で開催されたANCAワークショップに参加し、血管炎研究の国際的動向を、研究会 (9月20日プライマリケア医が血管炎を診る:自治医大) や出版物 (日本医事新報社、血管炎の新分類基準、新治療や発症機構研究の世界的動向)、班会議などを通じて啓蒙活動を行った。

C. 研究結果

中小型血管炎分科会

(1) ANCA 関連血管炎前向き観察コホート研究 (RemIT-JAV)

2009年4月より倫理審査委員会の承認が得られた施設から登録・調査を開始している。1月12日までに17施設から69例の登録が行われ (表1)、44例の登録時調査票のデータ固定が完了した。Wattsらのアルゴリズムによる診断の内訳は、CSS4例 (9%)、WG10例 (23%)、MPA29例 (66%)、分類不能型1例 (2%)、登録症例の平均年齢は71.7±8.5才、男女比は17:27であった。MPO-ANCA またはP-ANCA 陽性例が91% (40例/44例)、PR-3ANCA 陽性例が9% (4例/44例)、ANCA 陰性例が2% (1例/44例) であった。平均BVASは16.3±7.7であった。WattsらのアルゴリズムでCSSに分類された4例のうち、厚労省基準でCSS 確診となるものは50% (2例)、同様にWattsらのアル

ゴリズムで分類された WG10 例のうち 30% (3 例), MPA29 例のうち 41.4% (12 例) が厚労省基準で確診であった。

(2) 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後ろ向きコホート研究

2009 年末までに調査票の回収が可能であった 60 例についての患者背景は、男性 24 例、女性 36 例で、平均年齢は 70.3 ± 8.4 歳であった。主要評価項目である再燃率は 12/60 (20.0%) であり、再燃までの平均期間は 19.1 ± 14.4 カ月であった。なお、再燃群 (12 例) と非再燃群 (48 例) での比較検討では、年齢、性別、体重、および performance status といった患者背景に差は認めなかった。また初回治療から寛解導入までの期間、合併症の発症率についても両群間に差は認めていない。

(3) アレルギー性肉芽腫性血管炎 (Churg Strauss 症候群) の本邦における実態解明に関する研究 (楨野, 天野)

一次調査で問い合わせた 3982 診療科中 1564 診療科から回答を得、「患者あり」と回答があったのは 365 診療科 (患者数 956 名) でわが国における推計患者数は 1866 名 (95%信頼区間: 1640 - 2092) であった。二次調査票として 164 診療科から 475 名分を回収した。発症年齢は平均 54.9 歳 (中間値 56 歳)。男女比 1 : 1.7 であり、ほぼ全例がアレルギー性疾患合併していた。多発性単神経炎を 80%以上認め、その他発熱、体重減少、筋痛、関節痛、紫斑、喘鳴を 30%以上で認めていた。検査所見では好酸球増加、白血球増加、IgE 高値を 90%以上に認め、MPO-ANCA は記載例の 51%で陽性であった。治療はほぼ全例に

ステロイド薬が使用され、大半で 40mg/日以上以上の投与が行われ、免疫抑制薬の使用は約 30%で行われていた。死亡例は 4 例のみであったが、不可逆性障害を 291 例 (61%) 認めた。

(4) ANCA 関連血管炎の新規治療法の検討

ANCA 関連血管炎の寛解維持療法としてのアザチオプリン (AZA) の有用性、および難治性間質性肺炎合併顕微鏡的多発血管炎 (MPA) を対象とし、N-アセチルシステイン (NAC) 吸入療法の有効性および安全性を検討する、二つの新規治療の実施計画が採択された。

(5) 臨床個人調査票を用いた難治性血管炎治療における診療行動解析

MPA, WG で登録されたそれぞれ 787 例, 245 例で解析を行った。平均年齢は MPA が WG に比べて有意に高く、男女比に関しては MPA に比べ WG に男性が多い傾向があった。MPA では MPO-ANCA の陽性割合が 90.9%であり、WG では PR3-ANCA の陽性割合が 62.5%であった。免疫抑制剤は MPA, WG のそれぞれ 28.3%, 64.9%に投与されており、血漿交換の施行はそれぞれ 4%台であった。平均年齢が低く、肺障害や多臓器障害を有する症例で免疫抑制剤の併用割合が高かった。一方、急速進行性腎炎症候群 (RPGN) を呈した症例では呈していない症例に比べて免疫抑制剤の併用割合は低かった。肺障害や RPGN, 多臓器障害を有する症例では血漿交換の併用割合が高かった。

大型血管炎分科会

(1) 疾患の背景から見た Buerger 病患者の長期調査結果

118例の発病年齢は17歳～49歳、喫煙者100%、喫煙以外の閉塞性動脈硬化症の危険因子のある症例はなかった。血行再建術の一次開存率は、1年48%、5年34%、10年24%、二次開存率は、1年61%、5年48%、10年42%であった。グラフト閉塞した23肢のうち大切断となったのは6肢(26%)で、救肢率は1年92%、5年88%、10年85%とグラフト閉塞にもかかわらず肢の転帰は良好であった。喫煙を継続した患者のうち大切断となったのは16%であったが、喫煙を中断した患者では大切断はなく有意な関連がみられた。生存率は10年98%、20年93%、30年73%であった。大切断を受けた77%が失職していたが、小切断または切断を免れた105名中失職したのは7%に過ぎなかった。

(2) 重症虚血肢を呈した Buerger 病の臨床的検討

未だ原因不明な血管炎である Buerger 病だが、本邦でもその患者数は減少している。下肢の予後は急性期における虚血が回避されその後、禁煙させることができれば悲観的ではない。薬物療法、外科的治療が奏効しない症例では血管新生療法が治療の選択肢になり得ることが示された。

(3) バージャー病における Formyl peptide receptor (FPR) 遺伝子多型に関する研究

BD 患者群には FPR1 の exon に位置する多型 +301 C>G の GG genotype 頻度が有意に低いこと、および FPR1 と FPR2 の境界部に位置する FPR1 -12915 C>T の CC genotype 頻度が有意に高いことを見出した。一方、この二つの多型は連鎖不平衡

が認められなかった。

(4) 骨髄・末梢血単核球細胞移植による血管再生治療の開発

本年度症例登録を開始し、これまでに10症例の移植治療(プラセボも含む)を行った。6ヶ月後の解析が終了した6症例の結果を見てみると、プラセボ群では最大歩行距離や跛行出現距離が治療後低下する傾向であったのに対して、実薬群ではすべて改善傾向にあった。治療前後の ABPI については、両群とも変化を認めなかった。今回の予備的解析によって、潰瘍を伴わないバージャー病に対しても、末梢血単核球移植の有効性や安全性が示唆された。

(5) 高安病の活動性を評価する新しいバイオマーカーに関する研究

MMP-3, MMP-9, Pentraxin3, 高感度 CRP においては、臨床的再燃を認めた群において有意にその血中濃度が高いことが示され、Pentraxin3 が最も鋭敏なマーカーであることが示された。

それぞれのバイオマーカーの血中濃度とプレドニゾロン投与量との相関関係を検討したところ、MMP-3 には強い正の相関が認められたのに対して、Pentraxin3 および MMP-9 に関してはそのような相関関係は認めず、Pentraxin3 が高安病の活動性を評価するのに有用なマーカーであることが示唆された。

(6) 高安動脈炎に関する調査研究

総計63症例の後向き症例登録を得て解析を行った。1950年代から1970年代までは全例女性であったが、1980年代から男性患者が現れるようになり徐々に増加する傾向もみられた。また、発症年齢は高

齢化しており特に男性でその傾向が明らかであった。治療について、1990年代以降の発症例ではそれ以前の発症例に比べて外科治療を行った症例が多かった。薬物治療については44例で行われており、2000年以降の発症例では72%の患者にステロイド投与がなされていた。転帰については死亡および悪化の症例も増加しており重症例が増えてきた結果かと思われる。

(7) 炎症性腹部大動脈瘤の血管内治療に関する研究

IAAA手術症例は腹部大動脈瘤症例全体の2.7%(前回調査2.2%)を占めていた。診断にはCRP高値が167例(Open surgery群(0群); 159例(56.8%), Endovascular surgery群(E群); 8例(80%)), マントルサインが161例(0群; 152例(56.8%), E群; 9例(90%))と半数以上で認められ、鑑別診断に有用と考えられた。術死は0群:E群=2.4%:0%と前回調査(7.6%)から改善がみられた。IAAAの周術期には消化管合併症、腎臓合併症の頻度が依然として高かった一方で、EVARはOpen surgeryに比してそれらの合併症頻度が少なく、有効な治療と期待された。

基礎・病理分科会

(1) 動物モデルを用いた血管炎の病因・病態の解明

①野生型マウスゲノムに由来する腎炎・血管炎抑制遺伝子の解析:新たに糸球体腎炎感受性遺伝子座3座(*Agnmr1*, *Agnmr2*, *Agnmr3*)を同定し、これらのいずれにおいてもMSMアレルが優性遺伝様式を示す

抑制遺伝子であることを見出した。そのうち第2染色体上の*Agnmr1*の位置的候補遺伝子として、従来補体の膜侵襲複合体を阻害するとされているGPI結合タンパク質*Cd59a*を同定した。そのプロモーター多型をマーカーとして、*Cd59a^{MSM}*が糸球体腎炎のみならず血管炎にも抵抗性を示すことを見出した。

②env-pXラットにおける血管炎発症機序の解明と分子標的治療法の開発(石津):PC4から限界希釈法により3つのT細胞クローン(1B8, 4E1, 4D6)を単離した。3つのクローンはいずれも血管炎を誘導したことから血管炎惹起性T細胞と考えられた。それらT細胞のTCR V β 鎖CDR3はRPWGGRFの7つのアミノ酸により構成されており、結果的に3つのクローンは同一のものであった。

③血管炎誘発機序の解析とモデル動物の開発:MPO-CD69-DKOへのCAWS投与により、Wildに比しIL-10の上昇が顕著であり、G-CSFおよびTNF- α も上昇傾向が認められた。またIL-9およびEotaxinは、減少した。またIL-13は、減少傾向を示した。anti-MPO抗体もしくはanti-LAMP2モノクローナル抗体をlipopolysaccharideと同時にC57BL/6マウスへ投与することで、半月体形成、白血球浸潤が観察された。

④血管炎好発系McH5/lprマウスの血管炎に対するCXCL16アンタゴニストの抑制効果:多発性動脈炎の動物モデルで、CXCL16アンタゴニストが、動脈炎を抑制することを明らかにした。今後、CXCL16アンタゴニストが、ヒト血管炎疾患の新しい治療薬になる可能性が期待される。

(2) ヒト血管炎における病因・病態の

解析

①抗好中球細胞質抗体対応抗原の翻訳後修飾に関する研究：両者ともに、分子量と等電点の異なる10個以上の蛋白質スポット群として検出され、一部は質量分析によりMPOあるいはPR3であると同定され、患者/健常者間での差異を検出する方法として有用であると考えられた。本法を用いて予備的にMPO-ANCA陽性患者と健常者の好中球MPOを比較したところ、患者において分子量28kDaの5つのスポットのpI値がアルカリ側に移動しており疾患特異的な翻訳後修飾の可能性が示唆された。

②ANCA関連血管炎の遺伝子発現解析：MPO-ANCA関連血管炎患者の治療前末梢血遺伝子発現プロファイルは、重症度よりはむしろ治療後の経過と相関することが示唆された。アレキ解析に用いた12症例のうち、治療開始後6週で寛解が導入され、その後も寛解が維持された9症例について、治療前と治療後1週間の末梢血について遺伝子発現の変化を検討したところ、58遺伝子が治療後に有意な発現減少を示し、7遺伝子が有意な発現増加を示した。

③ANCA関連血管炎遺伝子に関する研究：*FAM167A-BLK*領域に位置するSNPとMPAとの関連が新たに見いだされた。本領域は、SLE、RA、SScのみならず、血管炎とも関連することが示唆された。

(3) 皮膚血管炎・血管障害のスペクトラムと臨床・病理所見 診療の手引き「皮膚血管炎アトラス集」

皮膚血管炎アトラスの作成：第I章は国際分類に準拠した典型例の臨床と病理

組織所見を中心とした診療の手引き、第II章は、鑑別に苦慮した症例集、の2章で構成する。第II章は、商業誌に連載を始めており、すでに15症例が入稿済みである。すべての著作権は編集者に帰属するため、約30症例を再編集して第II章症例集にする予定である。第I章の執筆に際しては、項目立てを行い、執筆者の依頼を行った。

国際研究協力分科会

(1) 国際研究交流に関する活動

日本からも本研究班を中心として登録し、EULAR/ACR新診断基準会議事務局にて了承された。それ以外の研究活動として、1)国際研究交流分科会・血管炎の国際情報普及フォーラム、2)川崎病の討論会、3)グローバルネットワーク臨床試験情報と国際的疫学調査、4)臨床に向けた基礎研究のトピックス、5)ANCA関連血管炎の疫学—国際間の比較との関連についても情報収集しJUEVAS-NETによりネット配信した。

(2) 欧州リウマチ学会(EULAR)と米国リウマチ学会(ACR)による新しい血管炎の概念と定義の確認、分類基準・診断基準の作成について

今回の改訂のきっかけとなった中小型血管炎に関する問題点が重要であり、いわゆるANCA関連血管炎と結節性多発動脈炎(PAN)に関する再検討に焦点が当てられた。

すなわち、ウェゲナー肉芽腫症(WG)、顕微鏡的多発血管炎(MPA)、Churg-Strauss症候群(CSS)、結節性動脈多発動脈炎(PAN)の1040症例と対照1040例について臨床所見・検査所見を収集し、

その半数ずつを、1)分類基準および診断基準の作成用のコホート、また、2)妥当性検証のためのコホートに分けて作業を行うこととなった。当研究班で協議した結果、日本側からの参画を事務局へ報告し、当研究班を中心とした組織と施設を回答した。日本に対しては、事務局から研究の提案があり、日本では2施設にて設定されているが、総患者数112症例、コントロール症例112例、計224症例の検討が割り当てられている。

(3) ANCA関連血管炎の疫学～国際間の比較～

PRVの内訳ではMPA/RLV 54例、WG 3例、CSS 4例であり、ANCAはMPO陽性53例、PR3陽性3例であった。WG症例は3症例ともPR3-ANCA陽性、CSS症例は4症例ともMPO-ANCA陽性であった。4年間の調査でPRVを発症した患者は61名で、その発症頻度は成人(≥15歳)人口100万人当たり20.0±3.8名、老人(≥65歳)人口100万人当たり50.5±10.5名であった。同様に成人人口100万人当たりの発症頻度はMPA/RLV 17.0 (95% CI 14.1-19.9)、WG 1.0 (95% CI 0.3-1.6)、CSS 1.3 (95% CI -.0.5-3.1)と計算された。

(4) 血管炎研究の国際的動向の啓蒙活動

ANCA ワークショップでは、基礎研究の領域からANCA血管炎の動物モデル、ANCAの産生メカニズム、リツキサンの効果発現メカニズムに関連したB細胞の機能、好中球の獲得免疫系への関与、補体系の関与、ANCA エピトープ等がトピックスとなった。

D. 健康危険情報

なし

E. 研究発表

1. 論文発表

1. Koyama A, Yamagata K, Makino H, Arimura Y, Wada T, Nitta K, Nihei H, Muso E, Taguma Y, Shigematsu H, Sakai H, Tomino Y, Matsuo S; Japan RPGN Registry Group. : A nationwide survey of rapidly progressive glomerulonephritis in Japan: etiology, prognosis and treatment diversity. Clin Exp Nephrol. 2009 Jun 17. [Epub ahead of print]
2. Soga Y, Nose M, Arita N, Komori H, Miyazaki T, Maeda T, Furuya K. Aneurysms of the renal arteries associated with segmental arterial mediolysis in a case of polyarteritis nodosa. Pathology Int. 59(3): 197-200, 2009
3. 能勢真人, 小森浩章. : モデルマウスから学ぶ血管炎のゲノムの仕組み. J Jpn Coll Angiol. 49(1): 11-16, 2009.
4. 石津明洋, 吉木 敬. env-pX ラットの血管炎発症機序. 脈管学 49: 17-20, 2009.
5. 石津明洋, 外丸詩野, 村井太一, 吉木敬, 尾崎承一. MPO-ANCA 関連血管炎の予後予測因子の探索. 脈管学 49: 45-51, 2009.
6. 土屋尚之: 日本人集団における顕微鏡的多発血管炎の疾患感受性遺伝子解析. 脈管学 2009;49:31-37.
7. 南野 徹, 小室一成. 末梢性動脈疾患に対する血管再生療法の進歩. 細胞医療 update 医学の歩み 229 : 825-830, 2009