F. 健康危険情報

特記すべきことなし.

G. 研究発表（平成２１年度）

論文発表

１. Sugiyama-Fukamatsu H, Suzuki N, Nakanishi G, Iwatsuki K. Epidermolysis bullosa nevus arising in a patient with Dowling-Meara type epidermolysis bullosa simplex with a novel K5 mutation. J Dermatol. 36(8):447-52. 2009

２. Morizane S, Setsu N, Yamamoto T, Hamada T, Nakanishi G, Asagoe K, Iwatsuki K. Ichthyosiform eruptions in association with primary cutaneous T-cell lymphomas. Br J Dermatol. 161(1):115-20. 2009

３. Kimura H, Miyake K, Iwatsuki K et al. Identification of Epstein-Barr virus (EBV)-infected lymphocyte subtypes by flow cytometric In situ hybridization in EBV-associated lymphoproliferative diseases. J Infect Dis 200:1078-87, 2009

4. Senoh A, Tokuyama Y, Iwatsuki K et al. Erythema multiforme-like contact reaction due to liquid-formulated 2,2-dibromo-3-nitrilopropionamide: involvement of cytotoxic T-lymphocyte reaction. Clin Exp Dermatol 34; e732-e736, 2009.

5. Amagai M, Ikeda S, Iwatsuki K, et al.: A randomized double-blind trial of intravenous immunoglobulin for pemphigus. J Am Acad Dermatol 60: 595-603, 2009.

6. Suzuki R, Suzumiya J, Iwatsuki K, et al. for the NK-cell Tumor Study Group.: Prognostic factors for mature natural killer (NK) cell neoplasms: aggressive NK cell leukemia and extranodal NK cell lymphoma, nasal type. Annals of Oncology, Epub ahead of print, 2009

7. Tanaka N, Dainichi T, Iwatsuki K, et al,: A case of epidermolysis bullosa acquisita with clinical features of Brunsting-Perry pemphigoid showing an excellent response to colchicine. J Am Acad Dermatol 61:715-719, 2009.

8. Nakanishi G, Fujii K, Asagoe K, Iwatsuki K.: Human papillomavirus genome integration in multifocal vulvar Bowen's disease and squamous cell carcinoma. Clin Exp Dermatol 34:e965-967, 2009.

学会発表

1. Iwatsuki K.: Internaional Society for Cutaneous Lymphomas Annual Meeting, San Francisco, U.S.A., March 5, 2009.

2. Iwatsuki K.: Cutaneous disorders associated with Epstein-Barr virus-associated NK/T lymphoproliferative disorders: Cellular and molecular events. (Symposia)The 4th Joint Meeting of Japanese Dermatological Association and Australasian College of Dermatologists, Sapporo, Japan, July 10-12, 2009.

3. Iwatsuki K: Cutaneous disorders associated with Epstein-Barr virus infections. 35th Annual Meeting of the Taiwanese Dermatological Association, Taipei, Taiwan, November 21-22, 2009.

H. 知的所有権の出願・登録状況（予定を含む）

なし.

Ｉ. 引用文献

１. Lotti T, Ghersetich I, Comacchi C, et al. Cutaneous small-vessel vasculitis. J Am Acad Derm 1998;39(5):667-87.

２. Jennete JC, Falk RJ, Andrassy K, et al. Nomenclature of systemic vasculitides: Proposal of an international consensus conference. Arthritis Rheum 1994;37:187-92.

３. Watts RA, Lane SE, Bentham G, et al. Epidemiology of systemic vasculitis: A ten-year study in the United Kingdom. Arthritis Rheum 2000;43:422-7.

４. 勝岡憲生, 他. 血管炎・血管障害ガイドライン. 日皮会誌 118；2095－2187, 2008

研究分担者　　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）
　　勝岡憲生（北里大学医学部皮膚科）
研究協力者　　古川福実（和歌山医大皮膚科），川上民裕（聖マリアンナ医大皮膚科）
研究課題：　　**「皮膚血管炎・血管障害のスペクトラムと臨床・病理所見」**
　　皮膚血管炎アトラス集の作成（約150ページ：第1章80＋第2章70）

背　景：　皮膚病変から得られる情報は，血管炎・血管障害の診断と治療に重要．
　　一般臨床において役立つ皮膚血管炎の診療手引きが必要．

研究目的：診断の手引きとして重要な血管炎の皮膚病変のアトラス集作成

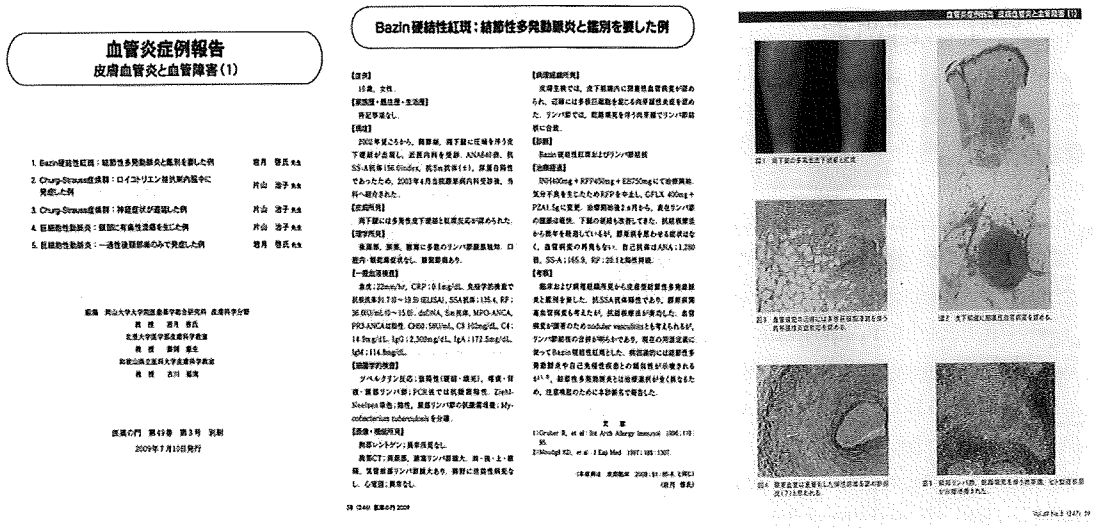
アトラス集構成：

第Ⅰ章：　皮膚血管炎ガイドラインに準拠した皮膚病変の臨床・病理所見
・研究分担者・協力者による分担執筆　（約80ページ程度）

第Ⅱ章：　鑑別として重要な皮膚血管炎・血管障害の症例集
・研究分担者および研究協力者の関連皮膚科施設の協力を得て，皮膚血管炎・血管障害の症例収集．
・皮膚所見，病理所見，検査所見を商業誌に連載しつつ，アトラス集作成．
・30症例（60ページ程度）を予定
・単行本作成および、将来的にはインターネットでの閲覧可能

平成21年度　成果

- 第Ⅰ章：単行本発刊手順を確認し、章立て、項目立てを完了し、執筆分担を決定した。
- 第Ⅱ章：第1回を「医薬の門」に掲載した（見開き2ページのカラー版）．
　第3回掲載分（計15症例）までの編集作業を完了．20症例分の入稿完了．


血管炎症例報告
皮膚血管炎と血管障害（1）

1. Bazin硬結性紅斑：結節性多発動脈炎と鑑別を要した例　岩月 啓氏 先生
2. Churg-Strauss症候群：ロイコトリエン拮抗薬内服中に発症した例　片山 治子 先生
3. Churg-Strauss症候群：神経症状が顕現した例　片山 治子 先生
4. 巨細胞性動脈炎：眼部に有病性変化を生じた例　片山 治子 先生
5. 巨細胞性動脈炎：一過性後頭部痛のみで発症した例　岩月 啓氏 先生

編集　岡山大学大学院医歯薬学総合研究科　皮膚科学分野
岩月　啓氏
北里大学医学部皮膚科学教室
勝岡　憲生
和歌山県立医科大学皮膚科学教室
古川　福実

医薬の門　第49巻　第3号　別刷
2009年7月15日発行

Bazin硬結性紅斑：結節性多発動脈炎と鑑別を要した例

【症例】
15歳，女性．
【家族歴・既往歴・生活歴】
特記事項なし．
【現症】
2002年夏ごろから，両膝蓋，両下腿に圧痛を伴う皮下硬結が出現し，近医内科を受診．ASLO陰性，抗SS-A抗体156 Units/mL，抗Sm抗体（±），尿蛋白陽性であったため，2003年4月当院膠原病内科受診後，当科へ紹介された．
【皮疹所見】
両下腿には多発性皮下硬結と紅斑反応が認められた．
【理学所見】
後頭部，頸部，腋窩に多数のリンパ節腫脹触知．口腔内・眼乾燥症状なし．腹部膨満あり．
【一般血液検査】
血沈：22mm/hr，CRP：0.1mg/dL．免疫学的検査で抗核抗体約7.0～19.5倍(EIA)，SSA抗体：135.4，RF：36.6U/mL(0～15.0)，dsDNA，Sm抗体，MPO-ANCA，PR3-ANCA陰性．C3C：58U/mL，C3：102mg/dL，C4：14.3mg/dL，IgG：2,320mg/dL，IgA：172.5mg/dL，IgM：114.9mg/dL．
【組織学的検査】
ツベルクリン反応：強陽性（硬結・紅斑），喀痰・胃液・胃部リンパ節：PCR法では抗酸菌陰性．Ziehl-Neelsen染色：陰性．胃部リンパ節の抗酸菌培養：Mycobacterium tuberculosis を分離．
【画像・機能所見】
胸部レントゲン：異常所見なし．
胸部CT：両肺底，縦隔リンパ節腫大，胸・腹・上・鼠蹊，気管支部リンパ節腫大あり．胸部に活動性病変なし．心電図：異常なし．
【病理組織所見】
皮膚生検では，皮下組織内に限局性血管病変が認められ，辺縁には多核巨細胞を配した肉芽腫性炎症を認めた．リンパ節では，乾酪壊死を伴う肉芽腫でリンパ節結核に合致．
【診断】
Bazin硬結性紅斑および結節性多発動脈炎
【治療経過】
INH400mg＋RFP450mg＋EB750mgにて治療開始．気分不良を生じたためRFPを中止し，CFLX 400mg＋PZA1.5gに変更．治療開始後2ヶ月から，表在リンパ節の腫脹出現．下腿の結節も改善してきた．抗結核薬開始から数年を経過していますが，膠原病を思わせる症状はなく，血管病変の再発もない．自己抗体は：ASLO：1,280倍，SS-A：165.9，RF：28.1と陽性継続．
【考察】
臨床および病理組織所見から皮膚型結節性多発動脈炎と鑑別を要した．抗SSA抗体陽性であり，膠原病関連血管病変も考えたが，抗核抗体が陰性だった．血管病変が限定のためnodular vasculitisとも考えられるが，リンパ節結核の合併が明らかであり，現在の所は定義に従ってBazin硬結性紅斑とした．病理所見には結節性多発動脈炎や自己免疫性疾患との鑑別性が必要とされる[1,2]．結節性多発動脈炎とは治療選択が全く異なるため，注意喚起のためにこの診断名で報告した．

文　献
1) Gruber R, et al : Int Arch Allergy Immunol 1994; 110: 95.
2) Mondegl KG, et al : J Exp Med 1997; 185: 1307.

（岩月啓氏　皮膚臨床　2009；51：85-8 を改変）
（岩月　啓氏）

皮膚型SLE症　皮膚血管炎と血管障害（1）

図1．両下腿の多発性皮下硬結と紅斑

図2．表在リンパ節腫脹と血管病変を認める．

図3．血管壁肥厚・内腔はほぼ閉塞状態を呈し，病理組織学的変化を認める．

図4．乾酪壊死は認められないが，組織学的変化（？）は認められる．

図5．胃部リンパ節，乾酪壊死を伴う肉芽腫，ヒト型結核菌が分離培養された．

Skin Res 51 (2) 85-88

ページ見本「医薬の門」第1回掲載分から

【大型血管炎分科会】

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
難治性血管炎に関する調査研究班
大型血管炎の臨床研究分科会　研究報告書

炎症性腹部大動脈瘤の血管内治療に関しての研究（中間報告）

東京医科大学外科学第二講座　重松　宏
東京医科大学血管外科　岩橋　徹
船橋市立医療センター　桜井　学

研究要旨
炎症性腹部大動脈瘤(IAAA: Inflammatory Abdominal Aortic Aneurysm)は、原因不明の炎症の存在によって腹背部痛・発熱などの症状発現や水腎症などの他臓器障害、動脈壁の易出血性、脆弱性、周辺臓器の癒着などの特徴を有する難治性疾患である。今回、日本心臓血管外科学会基幹及び関連施設に登録されている120施設においてアンケート調査を行い、2006年1月から2009年9月までに炎症性腹部大動脈瘤（IAAA）と診断された症例290症例の回答を得た。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(0群；159例(56.8%)、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。しかしIAAAに対するEVARの長期予後は不明であり、更なる症例数の蓄積が必要と考えられた。

A．研究目的

炎症性腹部大動脈瘤(IAAA: Inflammatory Abdominal Aortic Aneurysm)は、原因不明の炎症の存在によって腹背部痛、発熱などの症状発現や水腎症などの他臓器障害、壁の易出血性や脆弱性、周囲組織との癒着による手術手技の困難さを特徴とする難治性疾患である。本疾患に対する治療の明確なストラテジーは不明瞭である。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。

B．研究方法

日本血管外科学会基幹施設、関連施設である444施設で、2006年1月から2009年9

月までの IAAA 手術症例に関して大規模アンケートを行い、疾患背景および術後合併症を含めた予後につき調査を行った。診断基準としては、画像診断上、マントルサインなどの特徴的像を呈したもの、術中所見で瘤壁の光沢や白色調変化、浮腫、易出血性などの所見を認めたもの、病理学的にIAAA と診断されたものとし、以上を満たした症例につき分析した。性別、年齢、初診時症状(腹痛、背部痛、腰痛、食思不振、腹部拍動性腫瘤、破裂、発熱)、炎症所見 (WBC >10000/mm^3, CRP >0.5)、腎機能障害(Creatinine >1.2mg/dl)、水腎症、画像所見(最大瘤径、大動脈周囲の繊維性肥厚(マントルサイン))、術式、術後合併症、手術関連死亡 (術後 30 日以内) につき回答を得た。これらのデータを Open surgery 群(O 群)と Endovascular surgery 群(E 群)に分け、比較検討した。

(倫理面への配慮)

本アンケートはカルテ検索などによる retrospective study である。各患者を特定する情報は氏名のみであり、これは本研究報告者の管理下に厳重に管理される。

C. 研究結果

【患者背景】

全施設中 120 施設より回答を得ることができ(回収率 27%)、腹部大動脈瘤(AAA; abdominal aortic aneurysm)手術症例は 11048 症例であった。内、IAAA と診断され、手術を行った症例は、290 症例(2.7%)であった(O 群; 280 例、E 群; 10 例)。IAAA 症例の男女比は 255/35 で男性が 87.9%(O 群; 88.2%、E 群; 80%)を占めていた。平均年齢は 69.8±7.0 歳(O 群; 69.6±6.8 歳、E 群; 73.2±10.1 歳)であった。

【初診時症状】

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(複数回答)。腹痛が 113 例(O 群; 105 例(37.5%)、E 群; 8 例(80%)),背部痛 31 例(O 群; 30 例(10.7%)、E 群; 1 例(10%))、腰痛 41 例(O 群; 37 例(13.2%)、E 群; 4 例(40%)),食思不振 33 例(O 群; 31 例(11.1%)、E 群; 2 例(20%))、発熱 30 例(O 群; 29 例(10.4%)、E 群; 1 例(10%))、腹部拍動性腫瘤 127 例(O 群; 124 例(44.3%)、E 群; 3 例(30%))、腎機能障害 40 例(O 群; 40 例(14.3%)、E 群; 0 例(0%))、他に間歇性跛行、下腿浮腫を O 群で各 1 例認めた。術前ステロイド使用は 22 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。

【検査所見】

検査所見として WBC が 10000/mm^3 以上を示したものが 82 例(O 群; 75 例(26.8%)、E 群; 7 例(70%))、CRP が 0.5 以上を示したものは 167 例(O 群; 159 例(56.8%)、E 群; 8 例(80%)),であった。

術前画像診断として特徴的かつ有用とされているマントルサインは 161 例(O 群; 152 例(56.8%)、E 群; 9 例(90%))に認められた。水腎症は 48 例(O 群; 47 例(16.8%)、E 群; 1 例(10%))に認められた。診断時の最大平均最大瘤径は 58.0±12.5mm (O 群;59.0±12.5 歳、E 群; 49.6±8.2 歳)であった。

【術中所見】

術中所見では、壁の白色変化、光沢、浮腫などの壁性状変化を示していたものが 188 例(67.1%)、壁の易出血性を示したものが 102 例(36.4)%であった。また周囲臓器への癒着は 235 例(83.9%)で認められた。実際に大動脈消化管瘻を形成した症例が 3 例報告された。

【術式】

術式は開腹Y型人工血管置換術が234例(83.6%)、開腹直型人工血管置換術 25 例(8.9%)、他、後腹膜アプローチ例が11例であった。また、EVAR(endovascular aneurysm repair)は 10 例に施行された(Original device 1例、Zenith AAA® (Cook社) 2例、Excluder AAA® (Gore社) 5例、Powerlink® (Endologix社) 2例)。水腎症に対する手技では尿管ステントを 47 例中 18 例(38.3%)の症例で要した、他の症例は尿管剥離のみで改善が得られた。

【手術成績、術後合併症】

術死 (術後30日内死亡) は7例(2.4%)(0群; 7 例(2.5%)、E 群; 0 例(0%))であり破裂症例(含む消化管内破裂)が 3 例、術後肺炎が 2 例、心臓血管系イベントが 2 例であった。術後合併症は、消化器系25例(0群; 25例(27.8%)、E群; 0例(0%))、心血管系5例(0群; 5 例(1.8%)、E 群; 0 例(0%))、呼吸器系 8 例(0 群; 7 例(2.4%)、E 群; 1 例(10%))、腎機能障害23例(0群; 23例(8.2%)、E群; 0例(0%))、脳血管系1例(0群; 1例(0.4%)、E 群; 0 例(0%))、術後炎症再燃 2 例(0群; 0例(0%)、E群; 2例(20%))であった。

手術合併症として0群で術後出血が3例、吻合部瘤が 1 例、末梢動脈血栓が 2 例、グラフト脚閉塞が 2 例、消化管損傷が 3 例、尿管損傷が 1 例報告された。また、E 群では1例でType2 endoleakを認め、1例が術中にOpen surgeryへ術式変更された。

D．考察

腹部大動脈瘤において2%を占めるIAAAは、特異的所見が認められない症例も存在することから診断に困難を要する疾患である。その上、炎症による他臓器への癒着、瘤壁自体の易出血性など、手術手技および周術期管理を困難にする要素が多く、治療に難渋する場合が多い。しかしながら、当疾患に関しての明確な治療戦略が確率されていないのが現状である。今回の調査結果と前回 1985-2002 年に行われた調査結果を比して、発生頻度、性差、年齢、初発症状などに明らかな差は認められなかったが、本調査において短期間の集計に関わらず、前回調査を超える症例数が得られたのは疾患としてIAAAが広く認知された事と、画像診断技術の向上によるものと考えられる。術前診断の向上は、手術時・周術期の対処を容易とし、より高い診療成績につながるであろう。

本疾患に特徴的とされ、今回半数以上の症例で認められた炎症所見(CRP)の上昇、マントルサインなどの画像所見、また、水腎症をなどのIAAAとACAAAの鑑別に有用であるが、全ての所見を伴う症例は少なく、今回調査を行ったような初診時所見、血液検査所見、画像診断所見など、総合的な判断が必要となる。

治療に関して、術前ステロイド使用は依然として確固たるストラテジーはない。今回調査では19例に使用されているが、期間・量とも多岐にわたっていた。もちろん、各症例において CPR の値や治療反応に差があることは一因と考えられる。また、瘤破裂の危険性、また他臓器症状が併存など、症候性の AAA であるため、長期のステロイド投与よりも早期外科的治療になってしまう傾向があるのではないかと考察された。

手術治療であるが、術早期死亡率は前回調査の7.6%と比して、今回は2.4%と大きく改善された。これは診断、治療技術の向上に伴う結果と思われる。しかしながら従来の AAA と比して、やはり消化管合併症、腎障害は依然として高かった。本調査で前回

と大きな違いはEVARの有無であろう。まだ、EVARがわが国で認められてから年数も浅く、症例数も少ないため、Open surgeryとの厳密な比較は困難であるが、今回調査では術後イレウスや腎障害、術死亡がいずれのEVAR症例でも認められなかった。低侵襲であり、癒着剥離にともなう腸管、尿管などの他臓器損傷、術後イレウスを避けられるため合併症頻度の大きな改善が期待される。一方で術後炎症の再燃を2例に認めており、病巣である大動脈瘤壁を残存させてしまうためではないかと考えられる。その他、術前診断にて感染性大動脈瘤との鑑別が困難な場合、形態学的適応を選ばねばならない点などの理由からIAAAに対するEVARの適応症例が未だ、少ないのではないかと思われた。これらの問題点に関しては、さらなる症例数の蓄積、調査が必要になると考えられた。

E．結論

1）アンケート回収率が27%と低く、未回収施設の症例を加えた上で、再度考察が 必要と考えられる。

2）IAAA手術症例は腹部大動脈瘤症例全体の2.7%を占めていた。

3）術前診断にCRP高値、マントルサインは半数以上の症例で認められ診断に有用であった。

4）術後30日内死亡率は2.4%と前回調査の7.6%と比し改善が認められた。

5）開腹手術の合併症に消化管合併症、腎臓合併症の頻度が高かったのに対し、EVARはそれらの合併症を認めなかった。

6）IAAAに対するEVARは低侵襲であり、術後合併症を減らすと期待されるが、更なる症例の蓄積と長期成績の調査が必要であると考察された。

G．研究発表

1．論文発表

なし

2．学会発表

なし

H．知的財産権の出願・登録状況

該当するものなし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
分担研究報告書

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

東京医科歯科大学大学院循環制御内科学　磯部光章
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
高安病は近年、ステロイド治療に加えて免疫抑制剤治療が積極的に行われるようになり、予後が改善してきている。その活動性を評価するマーカーとしてはCRPが一般的だが、ステロイド治療下ではその感度は高くなく、より鋭敏に高安病の活動性を評価するマーカーが求められる。そこで、本研究では、単一施設で診療を受けている40例の高安病患者を、臨床的再燃を認めた群（20例）、認めなかった群（20例）にわけ、より局所の炎症を反映すると考えられるいくつかのバイオマーカーに関しての検討を行った。結果として、Pentraxin3がより鋭敏な高安病の活動性の新しいバイオマーカーとなるということがわかった。

A. 研究目的

高安病はわが国で約 5000 人の患者がおり、年間発症者数 100 人程度の比較的まれな疾患である。血管合併症が最も問題なるが、傷害された血管によりその症状は多彩であるため、診断が困難な場合がある。最近では画像診断の発達などからその診断精度が上昇してきており、早期診断例の増加につながっている。その結果として、近年では血管合併症の減少が確認されている。しかし、外来診療において、治療を継続しているにもかかわらず再燃を起こす患者がみうけられ、そのなかに現在主に使用されているバイオマーカーの上昇を認めない患者がいることをしばしば経験する。これらの患者においては、既存のバイオマーカーに代わる新しいより鋭敏に高安病の活動性を反映するバイオマーカーが求められる。

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患者 40 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。これらの症例を採血時の前後 2 年間において、高安病に特徴的な臨床症状（頸動脈の狭窄、上腕の易疲労感や疼痛、持続する発熱、顎の痛みなど）の出現、画像診断（動脈の狭窄・拡張など）、血液検査所見（CRPや血沈の上昇）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た。本研究では、局所の炎症を反映してその血中濃度が上昇すると考えられる Matrix Metalloproteinases（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。

C. 研究結果と考察

対象 40 例で採血時の前後 2 年間に臨床的再燃を認めた群 20 例（男性 1 例、女性 19 例）、認めなかった群が 20 例（女性 20 例）であった。
各群間で、MMP-2、MMP-3、MMP-9、Pentraxin3、

高感度CRPの血中濃度を比較したところ、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た。
次に、これらのバイオマーカーに関して、統計学的処理を行ってカットオフ値を設定し、感度、特異度および area under the curve (AUC) を計算したところ、Pentraxin3 が感度 82.6%、特異度 78.3%、AUC0.903 と、最も鋭敏なマーカーであることが示された。
MMP-3 に関しては、高安病の活動性を評価するバイオマーカーとなりうることが以前の論文で報告されているが、MMP-3 はステロイドの投与量と正の相関を持って上昇するとの報告があり、これに関しての検討も行った。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なかった。
ステロイドは高安病の治療に欠かすことのできない薬剤であり、この意味でも Pentraxin3 が高安病の活動性を評価するのに最も有用なバイオマーカーであるといえる。

D. 結論

今回、高安病の活動性をより鋭敏に反映するバイオマーカーとして Pentraxin3 が有用であることを報告した。高安病の治療が進歩している現在、より早期にその活動性を見極め、適切な治療を早期から開始することによって、重篤な合併症を予防することができると考える。今後、さらに症例を増やすとともに、経時的にこれらのバイオマーカー及び高安病の活動度がどのように変化していくかに関しても検討を進める必要がある。

E. 健康危険情報

なし

F. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

1. 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, 2009年3月
2. Aoyama N, Suzuki J, Wang D, Ogawa M, Takeuchi Y, Isobe M, Izumi Y: Infection of periodontal bacteria accelerates progression of abdominal aortic aneurysms with altered expression of MMPs and TIMPs. The American Academy of Periodontology (AAP) 95th annual meeting, Sep 12-15 2009, Boston
3. Aoyama N, Suzuki J, Ogawa M, Kobayashi N, Hanatani T, Takeuchi Y, Izumi Y, Isobe M: Matrix Metalloproteinases play a key role in the progression of abdominal aortic aneurysms with infection of periodontal bacteria. Asian Chapter Meeting of the International Union of Angiology 2009, Oct 29-30 2009, Tokyo
4. Aoyama N, Suzuki J, Ogawa M, Izumi Y, Hirata Y, Nagai R, Isobe M: Clarithromycin Attenuates Periodontal Bacteria-Induced Abdominal Aortic Aneurysms with Altered Expression of Matrix Metalloproteinases. American Heart Association Scientific Sessions 2009, Nov 14-18 2009, Orlando
5. 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

6. Suzuki J, Aoyama N, Wang D, Ogawa M, Tamura N, Takeuchi Y, Izumi Y, Isobe M. Periodontopathic bacteria infection enhances abdominal aortic aneurysm development via MMPs activation in mice. (シンポジウム 2, 大動脈瘤の基礎と臨床) The 41st Annual Scientific Meeting of Japanese Atherosclerosis Society, July 17-18, 2009, Shimonoseki, Japan.
7. 鈴木淳一、青山典生、小川真仁、和泉雄一、磯部光章　歯周病菌感染による腹部大動脈瘤の形成促進とその機序　(パネルディスカッション７，大動脈瘤の成因に関する新たな見解) 第 50 回日本脈管学会総会 2009 年 10 月 29-30 日　東京
8. Kamiishi T, Isobe M: Novel approaches to the diagnosis and assessment of Takayasu's arteritis: Serum MMP-3 determination and FDG-PET/CT. 第 73 回日本循環器学会総会・学術集会，大阪，2009 年 3 月 20 日～22 日
9. 小西裕二，櫻井　馨，加藤陽子，圓福智子，伊藤順子，加藤隆一，伊藤　亨，横山泰廣，足利貴志，佐藤康弘，磯部光章：「発熱・CRP 高値にて発症し大動脈炎症候群と診断された高齢女性の 1 例」，第 213 回日本循環器学関東甲信越地方会，東京，2009 年 9 月 26 日
10. Ishihara T, Haraguchi G, Kamiishi T, Isobe M: New Biomarkers for Assessing the Activity of Takayasu's Arteritis. American Heart Association Scientific Sessions 2009, Nov 14-18 2009, Orlando
11. 石原卓、原口剛、上石哲生、磯部光章：高安動脈炎の新しいバイオマーカーと画像診断. （シンポジウム9　難治性血管炎調査研究班：難治性血管炎）第50回日本脈管学会総会 2009年10月29-30日　東京
12. 石原卓、原口剛、上石哲生、磯部光章：新しいバイオマーカー－PTX3 と MMP-9 による高安動脈炎の活動性評価-.　第 50 回日本脈管学会総会 2009 年 10 月 29-30 日　東京

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
分担研究報告書

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

東京医科歯科大学　血管・応用外科　井上芳徳

研究要旨

Buerger病(BD)は四肢動脈の血栓性閉塞を来たす疾患であり、喫煙や歯周囲病がリスクファクターである。Formyl peptide receptor (FPR)ファミリーは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。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クエンス法で検討した。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。また、この二つの多型は連鎖不平衡が認められなかった。

A. 研究目的

Buerger病(BD)は四肢動脈の血栓性閉塞を来たす疾患であり、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。

B. 研究方法

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クエンス法で検討した。

（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

BD患者群にはFPR1のexonに位置する多型 301 C>G のGG genotype頻度(20.7% vs. 33.6%, *Pc*=0.026, OR=0.52, 95%CI 0.34-0.63)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(44.8% vs. 31.8%, *Pc*=0.016, OR=1.74, 95%CI 1.42-2.11)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。

FPR1は細菌由来のペプチドと結合し、単球などの遊出を促進すると知られている。FPR2は血管内皮細胞にも発現し、Serum amyloid Aと結合し、ケモカイン放出の促進、内皮細胞の機能を影響することが最近報告された。この二つの多型の機能はまだ不明であるが、FPR1 +301 C>G 多型は細胞膜の貫通部分にあり、細胞内のシグナル伝達に影響を与える可能性がある。一方、FPR1 -12915 C>T 多型はFPR2のプロモーター領域に位置しており、今後FPR2の発現との関連を検討する予定である。

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。また、この二つの多型は連鎖不平衡が認められなかった。

D. 研究発表

1. 論文発表

特にありません

2. 学会発表

特にありません

E. 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

特にありません。

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

千葉大学大学院医学研究院循環病態医科学　小室一成

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 がお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、充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、バージャー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、重症間歇性跛行症例に対するプラセボコントロール試験を開始し、初期の症例の結果を解析した。

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 がお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こと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）。そこで我々は充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、バージャー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 80 例以上に対して本治療を行っている。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。

B.　研究方法

対象

末梢性血管疾患（慢性閉塞性動脈硬化症・

バージャー病）による重症間欠性跛行（Fontaine２B 相当）を有するが、従来の内科および外科的治療にても症状が改善せず、将来的に虚血症状の悪化が見込まれる患者。

性別：男性および女性（妊娠中および妊娠の可能性のある女性を除く）

年齢：原則として 20 歳以上 80 歳未満

適応除外事項：悪性新生物を有する患者及び 5 年以内にその既往のある患者、重症の糖尿病性網膜症を有する患者、インフォームドコンセントを得られない患者、重症腎不全の患者、その他、主治医が不適当と判断した患者。

(3)治療の手順

①比較対照群

インフォームドコンセントを得た後、症例は以下の 2 群に無作為に分類する。

(i)　細胞移植群

(ii)　プラセボコントロール群（生理食塩水）

なお、上記以外の薬物療法・血行再建療法は、各群とも最大限行うものとする。また、プラセボコントロール群に関しては、必要あれば 6 ヶ月後の評価後、細胞移植を施行する。基本的に本研究は、二重盲験とする（評価者は、単核球の採取・移植には参加しない）。

②末梢血単核球細胞採取および分離

千葉大学医学部附属病院輸血部にて自動血液成分分離装置を用い上腕正中静脈より末梢血を 3 時間連続処理し約 10^{10} 個の単核球細胞成分を分離する。移植群では、単核球と血漿は遠心により分離して保管する。プラセボ群では血漿のみの採取とする。

③移植方法

採取した末梢血単核球を $3x10^{8}$ 個/0.5ml/1 カ所の細胞数にて 27G 針を用いて虚血下肢骨格筋に 30-40 カ所筋肉内注射を行う。対照群として生理食塩水の筋肉内注射を行う。以上を 1 クールとし、2 週間の間隔で 2 クールの治療を行う。また移植後、採取した血漿は経静脈的に患者に戻すこととする。

④治療効果の評価

6 ヶ月後のトレッドミル検査による最大歩行距離（一次評価項目）、跛行出現距離、下肢血圧回復時間、ABPI、レーザードップラー、下肢シンチ、MRI、下肢動脈造影、QOL による判定（二次評価項目）を治療前後に行い治療効果を詳細に評価する。

（倫理面への配慮）

1 研究対象個人の人権の庇護

本治療計画の対象となるのは難治性の間欠性跛行によりＡＤＬを著しく障害され、将来的に虚血症状の悪化が予想される末梢性動脈疾患の患者である。患者自らの意志にて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・利益を充分に説明し、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

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。今回の解析が進むことよって、さらにその有効性と安全性を確認することができると考えられた。

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, Kaoru Tateno, Naomi Shimizu, Yoichi Kuwabara, Yasunori Sato, Yasushi Saito and Issei Komuro. Circulation:Cardiovascular Interventions 2009 ; 2: 245-254.

2) 南野 徹, 小室一成 (2009) 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.

3) 舘野馨, 南野 徹, 小室一成 (2009) 幹細胞医学の臨床 虚血肢に対する細胞移植治療 現状と問題点. 病理と臨床 27, 348-353.

2. 学会発表

(1) Tateno K, Minamino T, and Komuro I. Notch Signaling in Intrinsic Stem Cell is a Prerequisite for Therapeutic Angiogenesis. 2009/11/14-18 Orlando FL USA Circulation, 2009; 120: S1124.

(2) Minamino T, Komuro I. Long-term outcome of therapeutic neovascularization using peripheral blood mononuclear cells for limb ischemia. 第41回日本動脈硬化学会総会シンポジウム 2009/07/17-18下関 プログラム・抄録集page165.

(3) Minamino T, Komuro I. 血管再生治療のUpdateと次世代治療法の開発 第54回透析医学会学術集会・総会 ランチョンセミナー 2009/6/5-7 横浜 プログラム・抄録集page69.

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

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

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

研究要旨　バージャー病（閉塞性血栓血管炎、TAO）は動脈硬化病変の無い、炎症性の、主に四肢の小・中動脈に罹患する血管炎であるがその原因は不明なところが多く、未だに四肢切断に至る症例も存在する。今回、TAO 罹患患者のうち特に四肢重症虚血症状を呈した患者の下肢遠隔期予後について臨床的に検討した。

A．研究目的

重症虚血症状を呈したTAO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。

B．研究方法

塩野谷の診断基準にのっとりTAO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。

（倫理面への配慮）

個人情報に関して適用される法令や指針を遵守するとともに、名古屋大学個人情報保護規定等に基づき適切に管理される。

C．研究結果

未だ原因不明な血管炎であるTAO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。

D．健康危険情報

E．研究発表

1.　論文発表

小林昌義、古森公浩　動脈硬化に対する細胞移植療法　総合臨床　vol.58 No.10: 1817-19, 2009

山之内大、古森公浩　特集　喫煙の呼吸器・循環器に及ぼす影響-エビデンスに基づいて喫煙と動脈疾患の関連について『呼吸と循環』vol.57 No.10: 1027-32, 2009

Kodama K, Komori K, Hattori K, Kajikuri J, Itoh T Sarpogrelate hydrochloride reduced intimal hyperplasia in experimental rabbit vein graft. J Vasc Surg, 49, 1272-81, 2009

Kodama A, Komori K, Kajikuri J, Itoh T. Chronic treatment of hydroxytryptamine type 2a receptor antagonist sarpogrelate hydrochloride modulate the vasoreactivity of serotonin in experimental rabbit vein grafts. J Vasc Surg, 50, 617-25, 2009

F．知的財産権の出願・登録状況

1．特許取得：なし

2．実用新案登録：なし

3．その他：なし

厚生労働省科学研究費補助金（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班
大型血管炎の臨床研究分科会　研究報告書

疾患の背景からみたBuerger病患者の長期調査結果

愛知医科大学外科学講座血管外科学　太田　敬

研究要旨

Buerger 病は若年の喫煙男性に好発し、下腿・足部動脈を病変の主座とする慢性動脈閉塞症である．厚生省の特定疾患に認定されているが、1970年代半ば頃から患者数の減少は著しい。禁煙指導は最も重要で、虚血症状の重症化や再発を防止できる。下肢の大切断に至る患者は約10%程度と少なく、虚血徴候の増悪は60歳以上でまれである。生命予後は閉塞性動脈硬化症に比し良好で一般人とほぼ同じである。

A. 研究目的

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。

B. 研究方法

生存患者には直接または郵送法で、また死亡患者には家族より直接または郵送法で、治療歴、四肢切断、失職、離婚、喫煙継続の有無につき調査した。

C. 研究結果

1.　臨床症状

塩野谷恵彦博士の臨床診断基準 [1] は明解で実用的である。

1) 50 歳未満の若年発症
2) 喫煙者
3) 下腿動脈閉塞
4) 上肢動脈閉塞、または遊走性静脈炎の存在または既往
5) 喫煙以外の閉塞性動脈硬化症の危険因子がない

この 5 項目はいずれも‘and’が条件であり‘or’でないことに注意すべきである。この 5 項目を満たし、さらに鑑別すべき疾患が否定された時にはじめて本疾患の診断が確定する。しかしながら、50 歳未満の若年発症、喫煙、下腿動脈閉塞があっても、上肢動脈閉塞や遊走性静脈炎のないこともあり、上記 5 項目を総て満たすものは約 30%程度にすぎなかった。発病後の患者の最も重篤な症状として、下肢(196 肢)では冷感 54 肢(28%)、跛行 43 肢(20%)、安静時痛･潰瘍･壊死 95 肢（48%）、上肢（84 肢）では冷感 42 肢（50%）、安静時痛･潰瘍･壊死 42 肢（50%）であった。

2. 検査所見

動脈拍動の触知、四肢血圧測定は重要で、病変の存在や虚血の重症度がわかる。本疾患に特異的な血液生化学的検査所見はない。Buerger 病の血管造影所見は閉塞性動脈硬化症とは異なり、特徴的な所見を呈するが [2]、鑑別を要するのは膠原病である。1）病変の大半が末梢動脈に限局しているが、まれに外腸骨、大腿動脈にみる、2）病変は先細り型、途絶型がほとんどで、特異な狭窄(narrowing、fine thread など)や壁不整がみられる、3）側副血行路の発達が一般には不良である、4）骨変化を伴う hyperemia などが膠原病の特徴といえるが、造影

所見だけから両者を鑑別することは実際には難しい[4]。

当院の完全追跡 118 例の発病年齢は 17 歳～49 歳（平均 34 歳）、喫煙者 118 例（100%）、下肢動脈病変 116 例（98%）、上肢動脈病変 79 例（67%），遊走性静脈炎 46 例（39%）、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。

3. 治療

病変の進展や虚血徴候の増悪は喫煙の継続よるため、禁煙指導は本疾患治療の根幹をなす。血行再建術は虚血徴候の劇的な改善をもたらす。適応患者は少ないが、下腿や足部動脈への再建術は高度な手術手技を要するが、禁煙と薬物療法により厳格な患者管理を行えば比較的良好な開存率が得られる[5]。グラフト閉塞しても大切断に至ることは少ないが、間歇性跛行例にまで適応を拡大する必要はない。交感神経節切除術は、血行再建術の適応のない患者に行う。短期的には皮膚血流増加による潰瘍治癒の促進、長期的には側副血行路発達を期待できる。他院で行われた外科治療は、バイパス術 4 例 6 肢、腰交切 34 例 56 肢、胸交切 7 例 9 肢であった。当院で行われた外科治療は、バイパス術 34 例 41 肢、腰交切 27 例 27 肢、胸交切部 2 例 2 肢であった。

当院で行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。

薬物療法としては、プロスタグラディン E1 製剤の他、種々の血管作動性薬、抗血小板薬が投与され、症状の再発や増悪は阻止できるようになったが、個々の患者の薬物治療歴については調査によって把握できなかった。

4. 肢の転帰、生命予後

下肢 196 肢の転帰についてみると大切断は 17 肢（9%）、足趾切断は 48 肢（24%）であった。上肢 84 肢についてみると 18 肢（21%）は指切断となったが、手切断となったのは 1 肢にすぎなかった。喫煙を継続した 79 例（69%）のうち大切断となったのは 13 例（16%）であったが、喫煙を中断した 39 例（33%）では大切断はなく、喫煙継続と肢大切断には有意な関連がみられた（$p < 0.01$）。

症状の再発再燃により四肢切断を繰り返す患者は 20%程度と限られているが、なかには 32 歳の発病後禁煙できず 11 年間で 18 回の入退院、延べ入院期間は 5 年以上に及び、四肢切断をを繰り返した結果、右大腿切断、左下腿切断、左手切断、右全指切断となった 46 歳、男性もみられた。

しかし、60 歳を越えれば潰瘍・壊死の発生による肢切断例はなく、ASO 併発による症状増悪はみられない。また、生命予後は良好で、118 名中 12 名は追跡中に死亡した。生存率は 10 年 98%、20 年 93%、30 年 73%、であり一般の日本人の生命予後と差はなかった[7,8]。

5. 失職・離婚からみた QOL

118 例の職業をみると 74 名（63%）がブルーカラーの患者、43 名（36%）がホワイトカラーの患者、主婦が 1 名（1%）であった。このうち本疾患のために失職したのは 17 名で、すべて工員、大工、運転手、建築業といったブルーカラーの患者であった。大切断を受けた 13 名中 11 名（77%）が失職していたが、小切断または切断を免れた 105 名中失職したのはわずか 7 名（7%）に過ぎなかった（$p=0.0017$）。

既婚 103 名中 10 名が大切断を受け、このうち 3 名（30%）が離婚、大切断をまぬがれた 93 名のうち 7 名（8%）が離婚していた。肢の大切断と離婚に関しては有意な関連はみられなかった（$p=0.0991$）。

D. 考察

愛知医科大学血管外科における初診患者数の推移をみると、1970 年代には 65 名、1980 年代には 66 名、1990 年代には 23 名， 2000～2007 年にはわずか 5 名に減少している。この患者減少の傾向は他施設でも同様である[5]。臨床個人調査票に基づく愛知県の患者数の推移をみると、1992 年には 395 名、2008 年には 265 名に減少している。2000 年の全国の患者数はおよそ 10,125 人報告されている。

厚生労働省難治性疾患克服研究事業における最近の Buerger 病に関する臨床的側面からは、平成

17年に重松 宏教授により「Buerger病の長期予後および虚血肢評価に関する研究」、「潰瘍を有するBuerger 病症例の検討-全国アンケート調査から一」(主任研究者　尾崎承一教授) の報告がある。また疫学的側面からは同じく平成17年に稲葉　裕享受により「電子入力された臨床調査個人票に基づく特定疾患治療研究医療受給者調査報告書」(主任研究者　稲葉　裕教授) の報告がある。前者は、日本血管外科学会評議員が勤務する50施設547名のアンケート調査結果であり、本邦におけるBuerger病症例の全貌をあらわしているものとはとは言い難い。後者は調査票に変更の合った平成 15 年のBuerger 病 3722 症例についての疫学調査であり、約 1 万人程度と推測される全ての症例を網羅したものではなく、また臨床的な諸項目の解析はなされていない。このような現状をふまえ、各都道府県より提出された臨床調査個人票(財団法人難病医学研究財団　難病情報センターにあり) をもとに、来年度は新たにBuerger病症例の疫学的、臨床的背景の分析を推進したい。

文　献

1) Shionoya S: Buerger' s disease: diagnosis and management. Cardiovasc Surg 1993; 1: 207-14.

2) 阪口周吉, 三島好雄：血管造影所見報告 I: Buerger病について. 1976年度厚生省特定疾患系統的血管病変に関する調査研究班分科会報告書 1977; p1-38.

3) 大城　孟, 劉　懋忠, 高橋　顕, 他: 膠原病性末梢循環障害患者の血管造影所見. 脈管学 979;19:87-92.

4)Sasajima T, Kubo Y, Inaba M, et al.: Role of infrainguinal bypass in Buerger' s disease: an eighteen-year experience. Eur J Vasc Endovasc Surg 1997; 13:186-92

5) Matsushita M, Nishikimi N, Sakurai T, et. al.: Decrease in prevalence of Berger's disease in Japan. Surgery 1998; 124:498-502.

E. 研究発表

1. 論文発表

1. 太田　敬, 他47名 (班長：尾崎承一)：血管炎症候群の診療ガイドライン「診断法および診断基準」Circulation Journal 2008; 72: 1465-1579.

2. Ohta T, Ishibashi H, Sugimoto I, et al.: The clinical and social consequence of Burger's disease. P36-41. International Symposium on Primary Systemic Vasculitides. Reserch Committee of Intractable Vasculitis Syndromes of the Ministry of Health, Labour and Welfare.

3. Ohta T, Ishibashi H, Sugimoto I, et al.: The clinical course of Buerger's disease. Ann Vasc Dis 2008;2:85-90.

4. 太田　敬: 疾患の背景から見たバージャー病のQOL. 愛知県難病患者地域ケア調査研究報告書(平成18年度). 2008, p10-19.

2. 学会発表

1. 教育講演「バージャー病・血管形成異常」. 第 3 回　Japan Endovascular Treatments. 2009.4.12 (泉佐野市)

F. 知的財産権の出願・登録状況

該当するものなし

厚生労働科学研究補助金（難治性血管炎に関する調査研究班）
分担研究年度終了報告書

高安動脈炎に関する調査研究

川崎医科大学胸部心臓血管外科　種本和雄

研究要旨　高安動脈炎症例について、発症年次別に病像の変化があるか、治療方法・予後などがどのように変遷しているかを参加施設からの登録症例について検討した。1950年代から10年ごとに区切って検討したが、近年になるほど重症例が増え、また外科治療を受けた症例が増えていることがわかった。また、ステロイド、免疫抑制剤などの治療は近年になるほど使われる症例が多かった。

A　研究目的

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。

B　研究方法

本研究班大型血管部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。

C　研究結果

総計 63 症例の後ろ向き症例登録を得て解析を行った。1950 年代から 10 年ごとに発症年次別に傾向の変化を検討した。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、その症例数は徐々に増加する傾向もみられた。また、発症年次別の発症年齢の推移をみると、年次を追うごとに発症年齢が高齢化する傾向があり、特に男性でその傾向が明らかであった。病型分類では、typeⅠ 51 例、typeⅡ 22 例、typeⅢ 4 例、typeⅣ 9 例、typeⅤ 10 例といった分布で、年次別には特段の傾向はなかった。重症度分類では 1 度 17 例、2 度 18 例、3 度 5 例、4 度 21 例、5 度 1 例で、発症年次別では近年になってより重症例が増えた傾向はあったが、確定的な変化ではなかった。高血圧、呼吸器症状、眼症状の有無についても、発症年次別に変化はみられなかった。

治療について、外科治療を行われたものが 38 例、外科治療がなかったものは 24 例で、1990 年代以降の発症例では半分近くに外科治療が行われており、それ以前の発症例に比べて明らかに多かった。薬物治療については 44 例において行われており、薬物治療なしの例は 4 例のみであった。薬物治療の内容は、ステロイドは年代が進むにつれて使用された症例が増加し、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。また抗血小板剤は以前から使用される例はあったが、やはり近年になって使用例が増加していた。一方、免疫抑制剤の使用は、以前の発症例では投与例がなく、1990 年代以降の発症例で投与されていたが、あまり多い数ではなかった。降圧剤も約半数の患者に投与されていたが、発症年次による変化はなかった。

転帰についてであるが、近年になって軽快する症例が少し増える傾向はあったが、一方で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。

今後はステントグラフトなどの新しく導入された治療法を応用し、従来型の手術と併用したハイブリッド治療も導入されてくると思われ、治療成績のさらなる改善が期待される。

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：なし

F　知的財産権の出願・登録状況：なし

【中小型血管炎分科会】