

## II-②

### 重症虚血肢を呈したバージャー病の臨床的特徴について

古森 公浩 名古屋大学大学院血管外科

バージャー病(閉塞性血栓性血管炎、TAO)は、動脈 硬化病変の無い、炎症性の、分節的に上・下肢の小 / 中動脈が罹患する閉塞性血管疾患である。疫学的には 1980 年代にはその発症数は欧米諸国では減少し、主に日本を含むアジア諸国、中東、東欧諸国からの報告ばかりであったが、この20年、日本でもその発症数は減少してきている。しかしながら、冷感、しびれ感、跛行や潰瘍 / 壊疽などの様々な程度の四肢虚血症状を呈し下肢切断に至る症例も存在するため、その病態解明は重要である。これまで、当施設での病理学的検討で、炎症細胞浸潤の首座が内 膜および内弾性板付近に存在する血管炎であることを明らかにしてきたが、まだその詳細な病態は解明 されていないのが現状である。約 20 年間に当教室で 経験したバージャー病 162 症例中、特に重症虚血を呈した 53 症例における臨床症状、治療、下肢遠隔期の 予後について評価・検討したので報告する。

## II-③

### Formyl peptid receptor (FPR) 遺伝子多型はバージャー病と関連する

陳 智勇<sup>1,2)</sup>、中島敏晶<sup>2)</sup>、木村彰方<sup>2)</sup>、井上芳徳<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>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

<sup>2)</sup>同・難治疾患研究所・分子病態分野

Buerger 病(BD)は四肢動脈の血栓性閉塞を来たす疾患であり、喫煙や歯周病がリスクファクターであることが知られている。Formyl peptid 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。

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%,  $P=0.026$ , 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%,  $P=0.016$ , 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。

## II-④

### 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、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、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これまでの結果について紹介する。

## II-⑤

### 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

本研究班参加施設に依頼して、高安動脈炎症例の直近の10症例についてデータの提出を求め、総計63例を集計した。1950年代からの症例が登録されているが、発症年代別に比較すると、最近は発症年齢が上がっている傾向と男性症例が増える傾向が示された。病型、重症度、治療法、予後などの年代別の変遷を示す。

II-⑥

## **New biomarkers for assessing the activity of Takayasu's arteritis: Pentraxin3 and metalloproteinases.**

Mitsuaki Isobe, MD

Department of Cardiovascular Medicine, Tokyo Medical and Dental University, Tokyo, Japan

### BACKGROUND

Takayasu's arteritis (TA) is a chronic vasculitis. We often experience patients who show recurrence of the disease under steroid treatment without an elevation of CRP. Therefore, we sought sensitive biomarkers to diagnose subtle TA activity. We hypothesized that pentraxin3 (PTX3) and matrix metalloproteinases (MMPs) could be biomarkers for assessing TA activity.

### METHODS

Forty-six patients and 20 controls were enrolled. Twenty-three patients were grouped in an active phase as evidenced by clinical recurrences within 2 years of blood sampling. Circulating levels of high sensitive CRP (hsCRP), PTX3, MMP-2, MMP-3 and MMP-9 were determined.

### RESULTS

Patients in the active phase had significantly higher levels of hsCRP, PTX3, MMP-3 and MMP-9. PTX3 was the best single marker with the highest diagnostic accuracy. Among 23 patients in the active phase, 9 showed a negative hsCRP level (< 4776ng/ml). However, MMP-9, PTX3 and MMP-3 levels were elevated (> 322 ng/ml, > 5.39 ng/ml, > 96 ng/ml, respectively) in 7-8 of 9 patients. The combination of two biomarkers (either PTX3, MMP-3 or MMP-9) resulted in a high specificity to detect active patients without an elevation in hsCRP. Although there was a positive correlation between the plasma level of MMP-3 and the prednisolone dose, there was no such correlation in the PTX3 and MMP-9 levels.

### CONCLUSIONS

PTX3, MMP-3 and MMP-9 could be new and sensitive biomarkers to detect subtle TA activity. Among them, PTX3 is the best single biomarker, which is not affected by prednisolone dose.

## II-⑦

### 炎症性腹部大動脈瘤に対する血管内治療に関する調査

東京医科大学外科学第二講座（血管外科）

桜井 学、川口 聡、重松 宏

2003年度の本研究班において、1985年1月から2002年12月までに炎症性腹部大動脈瘤（IAAA）と診断された症例を対象に、長期予後を知る目的でアンケート調査を行い257症例について回答を得た。動脈硬化性大動脈瘤（AAA）症例数は11365例であり、IAAAは全体の2.2%を占めていた。その中で、炎症性腹部大動脈瘤（IAAA）の治療における術死（術後30日以内の死亡）が7.3%と高率であり、原因として開腹操作を伴う手術術式に起因すると考えられる消化器系合併症が30%を占めて多く見られ、十二指腸や小腸、腸間膜、尿管などへの炎症による高度の癒着が大きな要因と考えられた。

2007年から我が国においても、腹部大動脈瘤治療におけるステントグラフトの使用が保険償還されるようになり、広く国内で使用が可能となった。本術式は、主に鼠径部の小切開において大腿動脈からステントグラフトを挿入するため開腹操作を伴わず、大動脈瘤に癒着している周辺組織の剥離操作が不要なことから、血管内治療の有用性が期待された。そこで、心臓血管外科専門医認定機構が認定している基幹及び関連施設を対象にアンケート調査を施行し、日本におけるIAAAの治療状況を調査した。現時点では回収率は約40%であるが、2006年1月から2009年9月までの期間に8000例弱の腹部大動脈瘤治療例が登録され、IAAA患者218例中8例（3.7%）が血管内治療を施行されており術死認めず良好な経過を得ている。開腹治療例を含め、IAAA患者治療の現状を報告する。

### Ⅲ. 中小型血管炎の臨床研究分科会報告

分科会長：有村 義宏（杏林大学第一内科）

#### 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）  
伊藤 聡（筑波大学臨床免疫学・膠原病リウマチ学）  
佐田 憲映（岡山大学腎・免疫・内分泌代謝内科学）  
高崎 芳成（順天堂大学医学部膠原病内科）  
土橋 浩章（香川大学 内分泌代謝・血液・免疫・呼吸器内科）  
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）  
本間 栄（東邦大学医学部内科学講座（大森：呼吸器内科））  
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）  
山村 正弘（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）

#### 研究教協力者

- 臼井 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）  
小川 法良（浜松医科大学第三内科）  
熊谷 俊一（神戸大学大学院医学研究科免疫・感染内科学）  
黒崎 敦子（虎の門病院放射線診断科）  
黒沢美智子（順天堂大学医学部衛生学教室）  
中村 好一（自治医科大学公衆衛生学教室）  
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）  
原淵 保明（旭川医科大学耳鼻咽喉科・頭頸部外科学教室）  
坂野 章吾（名古屋市立大学病院膠原病内科 輸血部）  
松原 修（防衛医科大学校 病態病理学講座）  
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）  
村川 洋子（島根大学医学部内科学講座内科学第三内科）  
湯村 和子（自治医科大学腎臓内科）  
吉田 雅治（東京医科大学八王子医療センター腎臓内科）

中・小型血管炎の中で、抗好中球細胞質抗体（ANCA）関連血管炎は難治性・再発性の疾患であるが、現在のところ ANCA 関連血管炎に関して十分なデータベースは構築されておらず、臨床所見、寛解導入治療の実態、再燃のリスクに関して不明な点が多い。また、ANCA 関連の各血管炎の診断に関しては各国間（欧州、米国、日本）で統一された基準はなく、また治療法に関しても、欧米で提唱されている治療法をそのままわが国で用いるには多くの問題がある。そこで、本分科会では、以下の5つのプロジェクトを立案し、登録を開始、現在登録・解析が進行中である（研究1～4）。研究（5）では計画の具体案を検討した。今回は、各プロジェクトの進捗状況、中間解析などについて報告する。

（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。本研究では新規に診断された ANCA 関連血管炎を対象とし前向き調査を行い生存率、死亡率、再燃率などについても検討中である。2009年11月26日までに49例が登録された。（2）MPAの寛解維持における再燃の危険因子に関する観察研究（後ろ向きコホート研究）。11月末までに32例の調査表が回収された。（3）AGA/CSSの臨床像の実態調査（全国アンケート調査）。本調査では475例の調査表が回収でき臨床像の解析を行った。（4）臨床個人調査表を用いた ANCA 関連血管炎に対する治療実態に関する研究。今回、発症1年以内に診断、登録された1032例の治療における診療行動の解析が行われた。（5）ANCA 関連血管炎の新規治療法の探索：本研究では、本邦における ANCA 関連血管炎に対する寛解維持療法の前向き研究が計画・立案された。

以上の研究は、わが国における ANCA 関連血管炎の臨床像の解明、適確な診断、より有効な治療法の改良・開発に寄与するものと考えられる。



### Ⅲ-①

## 「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」進捗報告

佐田憲映<sup>1</sup>, 山村昌弘<sup>2</sup>, 針谷正祥<sup>3</sup>, 藤井隆夫<sup>4</sup>, 有村義宏<sup>5</sup>, 槇野博史<sup>2</sup>

<sup>1</sup>岡山大学腎・免疫・内分泌代謝内科学, <sup>2</sup>愛知医科大学腎臓・リウマチ膠原病内科, <sup>3</sup>東京医科歯科大学薬剤監視学, <sup>4</sup>京都大学臨床免疫学, <sup>5</sup>杏林大学第一内科

【背景】抗好中球細胞質抗体 (ANCA) 関連血管炎は、小血管 (細小動静脈・毛細血管) 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疾患群であり、顕微鏡的多発血管炎 (microscopic polyangiitis; MPA), Wegener 肉芽腫症 (Wegener's granulomatosis; WG), Churg-Strauss 症候群 (Churg and Strauss syndrome; CSS) の難治性疾患が含まれる。

わが国の ANCA 関連血管炎は MPO-ANCA 陽性率が高く、MPA が大部分を占め、より高齢で発症する。そのため、欧米のエビデンスから構築された治療プロトコルをそのまま適用することは、副作用による死亡リスクを高める可能性があり、医師の判断により治療が決定されているのが現状である。

【目的】1) ANCA 関連血管炎に対する寛解導入療法 (および寛解維持療法) の実態を調査し、その有効性と安全性を明らかにする。

2) ANCA 関連血管炎に関する欧州の分類基準および厚生労働省認定基準の一致率を明らかにする。

【対象と方法】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。

【現在までの進捗報告】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。11 月 26 日までに 14 施設から 49 例の登録が行われ、32 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、CSS3 例、WG6 例、MPA22 例、分類不能型 1 例、登録症例の平均年齢は  $71.2 \pm 8.9$  才、男女比は 14 : 18 であった。MPO-ANCA または P-ANCA 陽性例が 90.6% (29 例/32 例)、PR-3ANCA 陽性例が 6.2% (2 例/32 例)、ANCA 陰性例が 3.1% (1 例/32 例) であった。平均 BVAS は  $17.3 \pm 8.1$  であった。Watts らのアルゴリズムで CSS に分類された 3 例のうち、厚生労働省基準で CSS 確診となるものは 66.6% (2 例)、同様に Watts らのアルゴリズムで分類された WG6 例のうち 33.3% (2 例)、MPA22 例のうち 54.5% (12 例) が厚生労働省基準で確診であった。

【考察・今後の課題】本邦の ANCA 関連血管炎患者では、やはり MPO-ANCA 陽性、MPA が多い実態が明らかとなっている。エントリー症例が当初目標の約半数であり、現在の登録状況から予測すると、2 年の登録期間終了時点での登録症例は 133 例となる。今後より多くの症例登録を目指した方策を講じる必要がある。

### Ⅲ-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観察研究

原章規<sup>1)</sup>, 和田隆志<sup>1)</sup>, 吉原壱<sup>2)</sup>, 有村義宏<sup>2)</sup>

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。

【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。

【対象と方法】 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を選択しアンケート調査を行った。主要評価項目を再燃率とし、副次的評価項目を再燃に関する危険因子とした。

【進捗状況】 これまでに調査票が回収可能であった症例数は32例(男性9例, 女性23例)であり、平均年齢は68.5±8.7歳であった。そのうち、4例(12.5%)が再燃し、再燃までの平均期間は25.5±8.7カ月であった。

【今後の計画】 2009年12月までに調査票を回収し、2010年3月までに各施設からの症例の入力を終了する。さらに2010年10月までにデータを固定し、2011年3月に解析を終了する。

### Ⅲ-③

## アレルギー性肉芽腫性血管炎の全国調査結果

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

「目的」アレルギー性肉芽腫性血管炎（AGA）の現状を調査する。

「対象および方法」一次調査として、全国主要施設の 1564 診療科に AGA 患者の診療の有無についてアンケートを実施した。診療していると回答があった 357 診療科（934 例）に 2 次調査票を配布した。調査票が回収できた 164 診療科の 475 例の臨床像を解析した。

「結果」平均年齢 54.4±14.5 歳（12～90）。男 170、女 297（男女比 1.7）。喘息歴 432 例（うちステロイド薬による治療 363 例）。ロイコトリエン拮抗薬歴 35%。典型的経過 57%。好酸球増加 94%、IgE 高値 90%、MPO-ANCA 陽性 50%、リウマトイド因子陽性 74%。不可逆的障害 291 例中 264 例が末梢神経障害。生検は 60%で実施され、皮膚（145 件）、神経（85 件）が多く、その他筋、消化管、副鼻腔などであった。

「結論」喘息歴、好酸球増加、IgE 高値、末梢神経障害が圧倒的に多く、本症の基本的臨床像であることが改めて確認された。一方発熱、体重減少などの全身症状は 40%程度、MPO-ANCA の陽性率は 50%に留まり、ACR および Lanham の分類基準などと比較しつつ、現在の厚労省基準をより simple な分類基準に改訂することを検討したい。

### Ⅲ-④

#### 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

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 准教授 黒沢美智子

岡山大学 腎・免疫・内分泌代謝内科学 杉山晃一

【背景】本邦における血管炎治療については厚生労働省の調査研究班で作成されたガイドラインに基づいていると思われるが、その実態については明らかにされていない。

そうした中、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診療行動の検討が可能かもしれない。

【目的】本邦において顕微鏡的多発血管炎 (MPA)、Wegener 肉芽腫症 (WG) の治療選択に関連している要因を明らかにする。

【研究デザイン】横断研究

【対象】2006～2008年にMPA、WGとして特定疾患に新規認定、登録され、各都道府県にて電子入力が完了した1320例のうち、発病1年以内に診断、登録された1032例【方法】臨床個人調査票の項目を用い、MPAとWGの患者背景と治療を比較した。また、治療選択に関連する背景因子、疾患関連因子について探索的解析を行った。

【結果】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 (68.6±0.5歳) がWG (59.0±0.9歳) 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 (41.4% vs. 58.0%,  $p<0.0001$ )。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 ( $p<0.0001$ )、血漿交換の施行はそれぞれ4.7%、4.1% ( $p=0.861$ ) であった。免疫抑制剤の使用されている症例は使用されていない症例に比べて平均年齢が有意に低く (62.5±0.7 vs. 68.5±0.6,  $p<0.0001$ )、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 (44.0% vs. 28.8%,  $p<0.0001$ , 46.5% vs. 27.5%,  $p<0.0001$ )。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 (31.1% vs. 69.2%,  $p<0.0001$ )。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 (6.0% vs. 3.1%,  $p=0.02$ , 5.9% vs. 2.2%,  $p=0.05$ , 6.3% vs. 3.0%,  $p=0.01$ )。

【結論】わが国の血管炎診療においては、血管炎の分類や臓器障害に応じて免疫抑制剤の併用の決定がなされていることが示唆された。血漿交換の適応については病態の重症度に応じた決定がなされていることが示唆された。

### III-⑤

#### ANCA 関連血管炎の新規治療の検討

本間 栄 (東邦大学医学部内科学講座(大森:呼吸器内科))

高崎 芳成 (順天堂大学医学部膠原病内科)

伊藤 聡 (筑波大学臨床免疫学・膠原病リウマチ学)

土橋 浩章 (香川大学 内分泌代謝・血液・免疫・呼吸器内科)

難治性血管炎に関する調査研究班新規治療開発の可能性に関するワーキング

#### ANCA 関連血管炎の新規治療の検討

##### 1) ANCA 関連血管炎におけるアザチオプリンの寛解維持療法における有用性の検討

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 肉芽腫症の治療では再発率が高く、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 17.5%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。それには感染症、薬剤の副作用、GFR などが深く関与している。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。

このような中、欧州では ANCA 関連血管炎に対する、種々の薬剤の RCT が行われ、メトトレキサート (MTX)およびアザチオプリン(AZA)の CYC との同等の効果の効果が報告されている。我が国においては欧米に比較し、WG より MPA の発症率が高く高齢者が多い、間質性肺炎の頻度が高い、さらにステロイド薬の減量が緩徐に行われているなどの差を認め、感染のリスクも高く、肺障害から MTX を使用しにくい状況がある。このような実態を勘案し、AZA を MPA を中心とする ANCA 関連血管炎にてステロイドによる寛解を導入後投与し、ステロイド単独群に対する寛解維持療法における有効性を検討する。その、具体的な方法については当日解説する。

##### 2) 難治性間質性肺炎合併 ANCA 関連血管炎における N-アセチルシステイン吸入療法の有用性の検討

特発性肺線維症(IPF/UIP)の末梢気腔ではグルタチオンが減少し、レドックスバランスの不均衡が生じ、特に進行例において顕著となる。N-アセチルシステイン (NAC) はグルタチオンの前駆物質として抗酸化作用を有すると共に直接活性酸素のスカベンジャーとして作用し、さらに炎症性サイトカインの産生、上皮-間葉転換を抑制することで抗線維化作用を発揮すると考えられている。近年、NAC の IPF に対する有用性が報告されている。特に Ifigenia Study Group は、NAC 内服群の方が主要評価項目 VC, DLco の経時的変化量において対照群に比し有意に良好であったと報告した。その投与方法は大容量の経口投与で他剤(PSL+AZA)との併用療法であるが、我が国では、早期 IPF を対象として NAC 単独吸入療法の疾患の進行防止に対する有効性を無治療群との比較において全国レベルで検討した。その結果、ベースラインの%FVC が 95%未満あるいは%DLco が 55%未満のそれぞれの群において、治療群の方が無治療群より有意に良好であった。このような実態を勘案し、IPF と同様の UIP パターンを呈し、極めて予後不良である、難治性間質性肺炎合併 ANCA 関連血管炎における NAC 単独あるいは併用吸入療法の有用性を検討する。

#### IV. 国際研究交流分科会報告

### 「新 Classification, definition criteria 策定をめぐる状況と年間の活動」

分科会長：鈴木和男<sup>1</sup>

研究分担者：小林茂人<sup>2</sup>、藤元昭一<sup>3</sup>、平橋淳一<sup>4</sup>

研究協力者：高橋 啓<sup>5</sup>、湯村和子<sup>6</sup>、中島裕史<sup>7</sup>、猪原登志子<sup>8</sup>、長尾朋和<sup>1</sup>

千葉大院医<sup>1</sup>免疫疫発生・炎症制御、<sup>7</sup>同・遺伝子制御、<sup>2</sup>順天堂越谷病院内科、<sup>3</sup>宮崎大学医学部附属病院血液浄化療法部、<sup>4</sup>東京大学病院腎臓内科、<sup>5</sup>東邦大大橋医療センター病理、<sup>7</sup>自治医大腎臓内科、<sup>8</sup>田附興風会医学研究所附属北野病院腎臓内科

#### 1. 新 Classification, definition criteria 策定の検討

“EULAR/ACR endorse points to consider in the development of definitions and classification criteria in the systemic vasculitides” について、2008年、2009年にチューリッヒにて3回運営委員会が開催・討論され、その内容はで前回の班会議で述べたとおりである。

概要：取り上げられた項目は：1) 血管炎 vs 主として非炎症性血管障害、2) 抗リン脂質抗体症候群と感染症、3) 原発性と続発性血管炎、4) 「障害される血管の大きさ」で分類される群に、“障害される血管の口径に特異性がない群” が加えられた。5) “分類未確定(unclassified)”，鑑別が出来ない状態、6) 診断の信頼性・確実性を以下の表現で定義した(Definite, Probable, Possible)。7) 二次性血管炎は、感染、薬剤、悪性腫瘍、膠原病の亜型にさらに分類した。8) 最終的には、すべての状態は、個別に区別された分類樹 (“classification tree”) に分類された。

結論：文献の広範な検討と専門家のコンセンサにより、最新の定義や基準のなかで基本的に改善すべきことが明らかになった。多施設が参加して更新された定義の検証を行い、血管炎の新しい分類基準を作成すべきであるということになった。

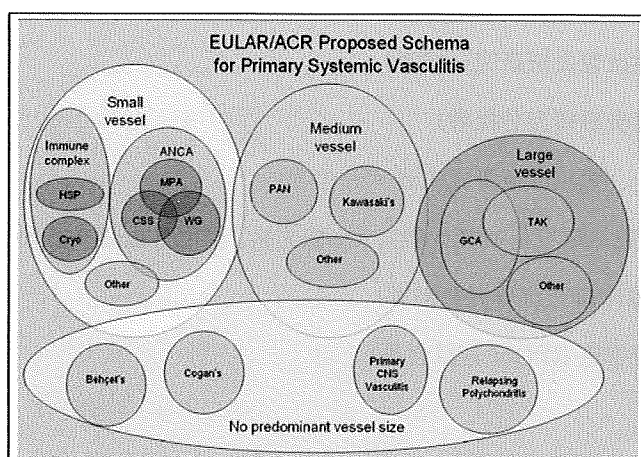
そのまとめの論文が EULAR/ACR の Classification 事務局を中心に、投稿中 (Neil Basu, Raashid Luqmani *et al.*, EULAR/ACR endorsed points to consider in the development of definitions and classification criteria in the systemic vasculitides) である。

尚、Watts らによって提唱された EMA アルゴリズムは、本 Classification の提案とは区別されるものである。

#### 2. 提案された classification と diagnostic criteria の検証

## 1) ACR/EULAR/VF 事務局からの研究の提案

これまでに討論されたに classification と diagnostic criteria について、論文にすると同時に、検証の study が提案・開始された。「ACR/EULAR/VF endorsed ANCA associated (AAV) and polyarteritis nodosa (PAN) classification and diagnostic criteria study」の提案が事務局：Dr Raashid Luqmani DM, Rheumatology Department, Nuffield Orthopaedic Centre, Oxford, UK(Date: Thu, 16 Jul 2009 15:35:08 +0100) からあった。



PSV, primary systemic vasculitis  
HSP, Henoch Schönlein purpura  
Cryo, cryoglobulinaemia  
MPA, microscopic polyangiitis  
CSS, Churg-Strauss syndrome  
WG, Wegener's granulomatosis  
PAN, non infectious polyarteritis nodosa  
GCA, giant cell arteritis  
TAK, Takayasu's arteritis  
CNS, central nervous system.

## 2) 日本側からの参画を事務局へ報告した組織と施設を回答

検証研究には、3 カ国（地域）の 参加施設ごとの目標症例数の提案が表のようにあり、槇野班長に検討いただき、鈴木より事務局へ回答した(August 3rd, 2009)。

	施設数	WG (施設毎)	MPA (施設毎)	CSS (施設毎)	PAN (施設毎)	コントロール (施設毎)	総患者数 (施設毎)	地域ごと 総数
EU	20	8	8	8	8	24	56	1120
USA	12	13	13	13	13	39	106	1092
日本	2	8	8	8	8	24	56	112

### 【研究組織】(敬称略)

統括責任者：槇野博史

検証研究日本事務局：鈴木和男

難治性血管炎国際研究協力分科会（藤元・小林・平橋）

難治性血管炎班中小型血管炎分科会（有村・高崎・天野）

ANCA 関連血管炎臨床研究班（尾崎・山田・渥美）

進行性腎障害 RPGN 分科会（山縣）

【研究参加施設】（敬称略）

岡山大学第三内科（槇野博史、難治性血管炎班研究代表）

杏林大学第一内科（有村義宏、難治性血管炎班中小型分科会長）

順天堂大学膠原病内科（高崎芳成、難治性血管炎班研究分担者）

宮崎大学第一内科（藤元昭一、難治性血管炎班研究分担者）

埼玉医科大学総合医療センター（天野宏一、難治性血管炎班研究分担者）

聖マリアンナ医科大学（尾崎承一、ANCA 臨床研究班研究代表）、（山田秀裕、難治性血管炎班研究分担者）

北海道大学第二内科（渥美達也、ANCA 臨床研究班研究分担者）

筑波大学腎臓内科（山縣邦弘、進行性腎障害班 RPGN 分科会長）

3) Philadelphia での運営委員会一進捗状況と討論

2009年10月17日（土） Riz-Carlton Hotel

3カ国（地域）の合意が得られ、Registrationの準備が整った。会議の後、事務局の Luqumani に今後の予定について聞いたところ、3月ごろまでに NIH にグラント申請し、採択されれば、倫理委員会への申請書を策定し、それを元に各施設への倫理委員会の承認を経て Registration の開始の見込みとなっており、協力して欲しいとのことであった。

3. その他の活動

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

『プライマリーケア医が血管炎を見つける！』

平成21年9月20日（日）フォーラム世話人：湯村和子（自治医科大学）

開会にあたって：湯村和子（自治医大・腎臓内科）

「新国際分類をめぐる話題」

1. 新分類の概要と問題点：小林茂人（順天堂越谷病院）

2. 血管炎国際会議の基礎と臨床の話題：猪原登志子（京大病院・北野病院）、平橋淳一（東大病院・腎



臓内科)

3. ANCA関連血管炎の多彩な病態 湯村和子 (自治医大・腎臓内科)  
血管炎調査に対するコメント 中村好一 (自治医大・公衆衛生学)
4. まとめ: 鈴木和男 (国際研究交流分科会分科会長・千葉大・大学院医学研究院)

## 2) 川崎病 (第 15 回 MPO 研究会での討論会: 11 月 7-8 日、自治医大)

わが国における川崎病登録患者は増加を続け罹患率も過去最高を示している。季節変動、流行の移動、家族および地区集積性から感染が何らかの形で関与すると推測される一方、日本はじめアジア系の人に好発する人種特性は発症に遺伝的要因が関係することを示唆する。

## 3) グローバルネットワーク臨床試験情報

European Vasculitis Study Group (EUVAS)ではこれまでに ANCA 関連血管炎に関する臨床研究を、

- ・ Diagnosis and Evaluation 診断と評価
- ・ Remission Induction 寛解導入
- ・ Remission Maintenance 寛解維持
- ・ Long-term Follow-up 長期フォローアップ

の 4 つの treatment phase わけて、多施設共同臨床試験を実施し、その結果と付随する観察研究の進捗を 2009 年 6 月にコペンハーゲン・ルンドで開催された第 14 回 ANCA Workshop と EUVAS meeting (非公開) で発表している。また、米国では、ACR のボストン大学を中心とし NIH グラントにて国際共同臨床試験を計画中であり、し、EUVAS-VCRC 会議 (非公開) でその内容について討議するとともに ANCA Workshop で概要を発表している。

その情報を問題ない範囲で話題提供する。

## 4) 臨床に向けた基礎研究のトピックス

今年開催された ANCA Workshop をはじめ、15 回 MPO 研究会で特別後援した Prof. Ken Smith による Genom-wide study など、他のいくつかのトピックスを紹介する。

平成 21 年度 3 班合同会議

難治性血管炎に関する調査研究班

進行性腎障害に関する調査研究班

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

プ ロ グ ラ ム

日時：平成 21 年 12 月 18 日（金）14:00～17:00

場所： 都市センターホテル 7 階「706 会議室」

東京都千代田区平河町 2-4-1

TEL：03-3265-8211

FAX：03-3262-1705

### 3 班合同会議

#### プログラム

平成 21 年 12 月 18 日 (金)

1. 診断基準作成に向けた欧米との共同研究に関する進捗状況の報告  
14 : 00～14 : 20  
難治性血管炎に関する調査研究班 国際研究協力分科会  
小林茂人 (順天堂越谷病院)
  
2. 「The Asia Pacific Meeting of Vasculitis and ANCA Workshop 2012」  
開催について  
14 : 20～14 : 40  
会長 鈴木和男 (千葉大学大学院医学研究院)
  
3. JMAAV に基づいた診療ガイドラインの作成について  
14 : 40～16 : 10  
JMAAV 解析結果の報告 (14 : 40～15 : 10)  
尾崎承一 (聖マリアンナ医科大学)  
RPGN 分科会からの報告 (15 : 10～15 : 40)  
山縣邦弘 (筑波大学)  
3 班合同ガイドライン作成に関する提案 (15 : 40～16 : 10)  
槇野博史 (岡山大学)
  
4. 総合討論  
16 : 10～16 : 50

