

200936054A

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 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

尾 崎 承 一

# 目次

I. 平成21年度構成員名簿 .....	1
II. 総括研究報告	
平成21年度総括研究報告 .....	3
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)	
III. 委員会報告	
活動性評価委員会	
湯村 和子 (自治医科大学腎臓内科) .....	29
小林 茂人 (順天堂大学医学部附属順天堂越谷病院内科) .....	38
須賀 万智 (聖マリアンナ医科大学予防医学) .....	46
腎臓病理検討委員会 .....	50
山縣 邦弘 (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)	
肺病変検討委員会 .....	54
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)	
合併症検討委員会 .....	58
熊谷 俊一 (神戸大学大学院医学研究科免疫・感染内科学)	
トランスクリプトーム解析委員会 .....	70
石津 明洋 (北海道大学大学院保健科学研究院病態解析学分野)	
プロテオミクス解析委員会 .....	73
黒川 真奈絵 (聖マリアンナ医科大学生化学)	
ToCRAV プロトコール作成委員会 .....	77
西本 憲弘 (和歌山県立医科大学医学部免疫制御学講座)	
RiCRAV 報告 .....	99
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)	
IV. 平成21年度研究成果に関する刊行物一覧 .....	103
V. 平成21年度第1回班会議プログラム .....	113
VI. 平成21年度第2回班会議プログラム・抄録 .....	115
VII. 平成21年度3班合同会議プログラム .....	125

〔 I 〕

平成 2 1 年度構成員名簿

平成21年度 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 構成員名簿

区分	氏名	所属等	職名
研究代表者	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	教授
研究分担者	渥美 達也	北海道大学大学院医学研究科内科学講座・第二内科	講師
	石津 明洋	北海道大学大学院保健科学研究院病態解析学分野	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
	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
	黒川真奈絵	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	講師
	小林 茂人	順天堂大学医学部附属順天堂越谷病院内科	先任准教授
	須賀 万智	聖マリアンナ医科大学予防医学	准教授
	富野康日己	順天堂大学医学部腎臓内科	教授
	西本 憲弘	和歌山県立医科大学医学部免疫制御学講座	教授
	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
	山縣 邦弘	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	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
	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
研究協力者	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	准教授
	有村 義宏	杏林大学医学部第一内科	教授
	上杉 憲子	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	准教授
	臼井 丈一	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	講師
	大曾根 康夫	川崎市立川崎病院内科	内科部長
	小川 弥生	株式会社GLab病理解析センター 病理診断部	副部長
	金綱友木子	東京慈恵会医科大学柏病院病理部	講師
	菊地 弘敏	帝京大学医学部微生物学講座	講師
	北村 博司	国立病院機構千葉東病院臨床研究センター腎病理研究部	専任室長
	鈴木 康夫	東海大学医学部内科学系リウマチ内科学	教授
	岳野 光洋	横浜市立大学病態免疫制御内科学	准教授
	外丸 詩野	北海道大学大学院医学研究科分子病理学分野	講師
	中澤 隆	倉敷中央病院内分泌代謝・リウマチ内科	医長
	中島 衡	福岡大学医学部腎臓・膠原病内科学	准教授
	長田 道夫	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
	八田 和大	天理よろづ相談所病院膠原病センター	センター長
	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
	永淵 裕子	聖マリアンナ医科大学リウマチ・膠原病・アレルギー内科	講師

(50音順)

〔Ⅱ〕

総括研究報告

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

研究代表者 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 教授

## 研究要旨

わが国における難治性 ANCA 関連血管炎の治療法のエビデンスの構築のために、既に終了した2つの前向き臨床研究（JMAAV 試験、RiCRAV 試験）のデータを解析するとともに、新たな前向き臨床研究（ToCRAV 試験）を開始した。

(1)MPO-ANCA 関連血管炎に対する重症度別治療プロトコルの有用性を明らかにする前向き臨床研究（JMAAV 試験）が厚生労働省の難治性血管炎調査研究班を中心に行われ、平成 14～19 年度に 52 例が登録された。本研究班でその解析を行った。除外症例を除く 48 症例が解析対象となり、重症度別には最重症例 2 例、重症例 23 例、軽症例 23 例であった。18 カ月まで経過を追えた 44 症例において、寛解率 95.5%、死亡率 11.4%、末期腎不全移行率 0%、再燃率 19.0% であった。JMAAV データについて 6 つのグループが分担して解析した。活動性評価委員会では疾患活動性・組織傷害度・患者 QOL につき各指標を用いて解析した。疾患活動性スコア（BVAS）から見た患者の臓器病変は、腎臓病変が 75%、胸部の主に肺に関連した病変が 75%、次いで神経病変が 44%であり、腎・肺に好発するという ANCA 関連血管炎の特徴が確認された。組織傷害指標（VDI）の数値が登録時に高い患者は最終観察時の VDI も高値であり、臓器の非可逆的 damage を少なくするために、早期診断および適切な寛解導入療法が重要であることが明らかになった。SF-36v2 を用いた解析により、ANCA 関連血管炎患者は一般集団に比べ QOL が著しく低下しており、寛解が得られた患者でも QOL が十分回復しないことが明らかになった。腎臓病理検討委員会では新たな腎臓病理評価表を作成して、JMAAV 登録患者の腎生検標本の腎病変の評価を開始した。肺病変検討委員会では肺病変の頻度、臨床像、予後を明らかにすることを目的として解析を進め、間質性肺炎の合併例が高頻度に見られ、IVCY 療法で改善する例が多いことを見出した。その中に肺限局型と亜分類される症例がみられ、その臨床像や予後に関する大規模な疫学調査の必要性が示唆された。合併症検討委員会では登録患者における合併症の現状およびその危険因子を検討し、19 例で 29 件の感染症において、ステロイドなどリスク因子の一部を明らかにした。これをもとに感染症予防のガイドライン作成に向けての案を提示した。トランスクリプトミクス解析委員会では治療前ならびに治療開始後 1 週間の末梢血についてトランスクリプトーム解析を行い、寛解が維持された症例において、治療後に発現が有意に変化する一連の遺伝子群を見出した。治療後に発現が減少した遺伝子には、インターフェロン関連遺伝子や TNF 関連遺伝子、ケモカイン関連遺伝子などが含まれ、一方、治療後に発現増加を示した遺伝子には defensin や azurocidin などの ANCA 対応抗原が含まれていた。プロテオミクス解析委員会では MPO-ANCA 関連血管炎の病態解明と早期診断に有用な血清ペプチドを質量分析法より探索し、イオン強度が治療前に高値で治療後に減弱し、対照疾患ではほとんど認められないペプチドを 3 個検出した。その 1 つがアポリポ蛋白質 A-I の C 末端 13 アミノ酸残基(AC13)であることを MS/MS 法にて同定した。AC13 は微小血管内皮細胞からの IL-6 と IL-8 の産生を促進し、血管炎の活動期に好中球遊走を介して血管炎病態を増悪させる可能性が推定された。

(2) 標準的治療の無効な症例に対する新規治療法として「難治性 ANCA 関連血管炎に対する Rituximab の有用性を検討する臨床研究（RiCRAV 試験）」で登録された 7 例の患者について、その有用性及び安全性を検討した。血管炎病変に対して 7 例中半数以上の症例で Rituximab の短期的有効性が見られた。現在までに有害事象として日和見感染による死亡 1 例、網膜血管の血

栓症によると考えられる視力障害 1 例を認めている。また HBs 抗原陰性 HBs 抗体陽性患者より B 型肝炎ウイルスの再活性化による de novo 肝炎の発症を認めた。さらに悪性腫瘍の合併 2 例（肝癌、前立腺癌）を認めた。

(3) 標準治療に不耐性または抵抗性を示す ANCA 関連血管炎患者に対する Tocilizumab の探索的治療研究 (ToCRAV 試験) を開始した。患者の選択基準、除外基準、Tocilizumab の用法・用量、評価方法、中止ならびに脱落基準と探索的研究の各項目を固定して試験プロトコールを確定した。そのプロトコールは本年度に主任研究者の所属機関の生命倫理委員会で承認され、症例の組み込みが開始された。

研究分担者			
富野康日己	順天堂大学医学部腎臓内科 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
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	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
西本 憲弘	和歌山県立医科大学医学部 免疫制御学講座 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
湯村 和子	自治医科大学腎臓内科 教授	渥美 達也	北海道大学大学院医学研究科 内科学講座・第二内科 講師
小林 茂人	順天堂大学医学部附属 順天堂越谷病院内科 先任准教授	石津 明洋	北海道大学大学院保健科学研 究院 病態解析学分野 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	黒川真奈絵	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 講師
山縣 邦弘	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 教授	須賀 万智	聖マリアンナ医科大学予防医 学 准教授

## A. 研究目的

ANCA 関連血管炎は顕微鏡的多発血管炎、ウェゲナー肉芽腫症、アレルギー性肉芽腫性血管炎の 3 疾患の総称で、抗好中球細胞質抗体 (ANCA) が病因に関与する生命予後の悪い難治性血管炎である。適切に治療されないと早期に死に至るが、ステロイド薬と免疫抑制薬シクロホスファミド (CY) の併用療法により寛解導入も可能となった。しかし、ANCA 関連血管炎では寛解導入後の再燃が多く、その防止のために長期にわたる免疫抑制療法が必要となり、それに伴う副作用が臨床現場では問題となってきた。これに対処するために欧米ではランダム化比較対照試験 (RCT) が

行われ、寛解の導入療法および維持療法に関しては優れたエビデンスが得られてきた。しかし、これらの RCT では PR3-ANCA 陽性の症例が大半を占めており、わが国に多い MPO-ANCA 関連血管炎の症例へ適用するには問題があった。それが、わが国における治療法のエビデンスの構築が望まれてきた理由である。

治療エビデンスの構築のためには、対象とする患者集団における、標準的治療法の有用性の評価 (第一段階)、標準治療の抵抗例を対象とした代替療法の有用性の評価 (第二段階)、標準治療および代替療法の有用性を比較する RCT (第三段階) の順で、段階を経て検証される必要がある。

第一段階臨床試験として、厚生労働省・難治性血管炎調査研究班（主任研究者：尾崎承一）において、平成 14～19 年度に MPO-ANCA 関連血管炎に対する重症度別治療プロトコルの有用性を明らかにする前向き臨床研究（JMAAV 試験）が遂行された。その結果、52 例の症例組み込みが行われ平成 19 年度末まで経過観察された。本研究班の第 1 の研究目的は、第一段階臨床試験としての JMAAV 試験の全データの評価を行い、重症度別治療プロトコルの有効性を検証することである。併せて、本疾患に多い腎病変と肺病変の解析、本疾患または治療に伴う合併症の解析を通して、わが国の MPO-ANCA 関連血管炎の実態を明らかにするとともに、治療プロトコルの安全性に一定の結論を出す。さらに、JMAAV 試験のサブ解析として、患者のアウトカムと関連する遺伝子群およびペプチド群を同定し、その臨床的意義に関して発展的な研究を行う。

第二段階臨床試験として、難治性血管炎調査研究班では、標準治療抵抗例を対象とした新規代替療法のオープンラベル試験を行った。本試験は抗 CD20 抗体（Rituximab）を用いた臨床研究（RiCRAV 試験）であり、平成 18 年度内に 7 例の組み込みを終えて、平成 19 年度末まで経過観察をした。本研究班においても、引き続き患者の経過観察を継続し、Rituximab の有用性と使用に際しての留意点をまとめる。必要に応じて、随時、健康危険情報を発信する。

第二段階臨床試験としてもう一つのオープンラベル試験を企画・実行する。本試験は標準治療抵抗例を対象として、抗 IL-6 受容体抗体（Tocilizumab）を用いて治療し、その有用性を評価する前向き臨床研究（ToCRAV 試験）である。今年度中にプロトコルを完成させ、主任研究者および分担研究者の所属機関の生命倫理委員会での承認後に患者の登録を開始する。

以上の解析結果をもとに、本研究班では、わが国における ANCA 関連血管炎の標準治療と新規代替療法を包含した治療ガイドラインの作成を最終目標にする。

## B. 研究方法

### (1) JMAAV 研究

JMAAV の患者データ、血清サンプル、腎生検組織、末梢血のトランスクリプトームはすべて収集され保管されている。以下に示す研究組織体制において分担研究を進める。

推進委員会（尾崎委員長；富野・榎野・西本各委員）は全症例の組み込み適格性を評価し、各症例の病型・転帰・合併症などの認定を行う。primary/secondary end point の寛解率、死亡率、末期腎不全移行率、および、再発率を算出するとともに、以下の 6 つの小委員会が解析を行う上での標準の場を提供する。また、臨床研究全体を監視して、必要なら外部安全性検討委員会に諮るとともに、新たに発生するサブ解析のプロトコル上の妥当性や順位性を検討し指示する。

活動性評価委員会（湯村委員長；小林・伊藤各委員）はわが国の MPO-ANCA 関連血管炎の疾患活動性・組織傷害度・患者 QOL の評価法の最適化を図る。具体的には登録患者の疾患活動性を Birmingham Vasculitis Activity Score (BVAS)、組織傷害度を Vasculitis Damage Index (VDI)、患者 QOL を SF-36v2 を用いて解析する。その解析を通して、わが国の患者の評価にそれらの指標が適しているか否かを判定する。最適でなければ指標の改訂版を作成して公表する。

腎臓病理検討委員会（山縣委員長）は登録患者の腎臓病理を種々の面で評価する。評価法として、新たに作成した腎臓病理評価法（Joh K et al. Clin Exp Nephrol 2008）を用いる。欧米の患者データなどとの比較から、わが国の患者の所見の特徴を明らかにする。

肺病変検討委員会（山田委員長）は JMAAV 登録患者の肺病変を種々の面で検討する。特に、欧米の患者データとの比較から、間質性肺炎などの、わが国の患者の特徴を明らかにする。

合併症検討委員会（熊谷委員長；吉田・渥美各委員）は JMAAV の治療・観察期間に発生した種々の合併症を調査・解析して、疾患関連、治療関連、その他の合併症の全貌を明らかにする。方法として、有害事象報告書、VDI 報告書、および二次アンケートにより合併症に関する情報を抽出する。特に、全期間の感染症に注目して、その特徴ならびに予防方法を確立する。感染症合併のリスク因子の候補



を立て、感染症合併群対非合併群の比較について、ロジスティック回帰分析およびステップワイズ変数選択法を用いて解析する。感染種別のリスク因子についても同様の解析を行う。その結果得られた感染リスクを基に、既存の報告や汎用される他分野でのガイドラインも参考にして、感染予防のガイドライン案を作成する。

トランスクリプトミクス解析委員会（石津委員長）は、アウトカムが認定・固定された48症例を対象として、その治療前および治療開始後1週間の末梢血サンプルに対して、Human Genome Focus Array (Affymetrix社)ならびにBioMarkシステム (Fluidigm社)を用いてトランスクリプトーム解析を行う。特に、患者のアウトカムと関連した変動を示すものを選定して、臨床的意義を解明する。

プロテオミクス解析委員会（黒川委員長）は、既に収集を終えたJMAAV登録患者の血清を用いてプロテオミクス解析を行い、病態やアウトカムと関連する特徴的なプロテオームパターンおよび特異的ペプチドの検出・解析を行う。本年度は登録患者26例の血清52検体（治療前、および治療後1週間または6週間）について解析し、対照として全身性エリテマトーデス(SLE)患者27例の血清を用いる。各血清より疎水性担体を用いてペプチドを濃縮・精製し、質量分析器を用い分子量10kD以下の血清ペプチドを網羅的に検出する。ClinProtプログラムによる統計処理後、登録患者とSLE患者の結果を比較し、MPO-ANCA関連血管炎に特異的に出現（または消失）する血清ペプチドを選定する。このペプチドのアミノ酸配列を、2D-HPLCにより血清を分画した後MS/MS法を施行し同定する。同定されたアミノ酸配列を用いて蛋白質のデータベース探索を行い、このペプチドの由来する蛋白質を同定し、血管炎における意義を解明する。

統計解析アドバイザー（須賀）は、データ評価における統計解析を担当する。JMAAVのSF-36v2の解析を行う。

### (2) RiCRAV 研究

平成18年度に7例の組み込みが行われ、その平成20年3月までの観察記録が収集されている。観察中に死亡した1名については、

死亡に至る経過を主治医に提出してもらい、経緯を分析する。生存中の6例については、本年度も症例の組み込み施設の分担研究者（山田・渥美）および研究協力者により寛解維持、再燃、副作用の報告ならびに解析を行い、シクロホスファミド抵抗性のANCA関連血管炎におけるRituximab療法の適応病態、禁忌病態、モニタリングのポイントなどの結論を出す。適宜、健康危険情報を報告する。

### (3) ToCRAV 研究

RiCRAV試験で明らかとなったRituximab抵抗例や重篤な副作用例の存在を踏まえ、標準治療抵抗例を対象とした新たな代替療法（Tocilizumab）のオープンラベル試験（ToCRAV試験）のプロトコルを作成する。製薬企業からのTocilizumabの無償提供について公正取引協議会の許可を得る。さらに、厚生労働省医政局研究開発振興課専門官に高度医療実施申請について事前相談を行う。本年度は主任研究者の所属施設の生命倫理委員会に審査申請を行い、承認を受けた後に、症例の組み込みを開始する。

### （倫理面への配慮）

本研究対象患者に対する人権擁護上の配慮に留意し、本研究によって研究対象患者の不利益や危険性が排除されることについて説明した上で同意を求める。このインフォームドコンセントは各分担研究者の所属機関の倫理委員会等で承認を受けた臨床研究に基づくものとする。二つのオープンラベル試験には製薬会社より治療薬の無償供与を受ける。RiCRAV試験では全薬工業株式会社からリツキサン（Rituximab）7症例分の供与を受け、終了した。ToCRAV試験では中外製薬株式会社からアクテムラ（Tocilizumab）5症例分の供与を受ける。その事実は患者への同意説明文書に明記され、また、利益相反の開示についても十分に配慮する。本研究班が関与する3つの臨床研究はいずれも多施設共同前向き臨床研究であり、症例登録ならびに臨床情報集計と解析、検体採取にあたっては患者の個人情報（氏名、生年月日、住所など）を削除し、匿名化する。それらの内容をプロトコルに明記する。

## C. 研究結果

### (1) JMAAV 研究

#### 1. 登録患者の病型と転帰

JMAAV 試験では 52 症例の組み込みがあった。推進委員会が中心となり、全症例の組み込み適格性を評価し、各症例の病型・転帰・合併症などの認定を行った。その結果、表 1 に示す如く、52 症例中 4 例（症例 3、10、33、44）が除外基準に該当して除外され、解析対象患者は 48 例となった。重症度別には最重症例 2 例、重症例 23 例、軽症例 23 例であった。病型を表 2 にまとめた。最重症例では脳出血型 1 例、重症例の治療抵抗症例 1 例であった。重症例では全身性血管炎型 3 例、肺腎型 4 例、RPGN 型 16 例であった。軽症例では腎限局型 4 例、肺線維症型 6 例、その他型 13 例であった。表 1 に示す 4 例（症例 28、39、40、43）は転院などの理由で脱落したため、18 か月の経過観察を終了したのは 44 例であった。その病型別の内訳を表 2 に示す。その 44 症例中、脳出血型の 1 例とその他型の 1 例を除く 42 例が寛解に至った。寛解した 42 例中 8 例に再燃が見られたが、重症度別にみると最重症例 0 例、重症例 3 例、軽症例 5 例であった。また、18 ヶ月の観察期間内の死亡例は 5 例（最重症例 1 例、重症例 3 例、軽症例 1 例）であった。観察期間内の透析導入症例は 44 例中には見られなかった。以上より、表 3 に示すごとく、寛解率 95.5%、死亡率 11.4%、末期腎不全移行率 0%、再燃率 19.0%と計算された。

#### 2. 疾患活動性・組織傷害度・QOL

BVAS では ANCA 関連血管炎の疾患活動性を、全身症状と 8 臓器の病変についてスコア化して評価する。BVAS から見た JMAAV 登録患者の臓器病変は、腎臓病変が 75%、胸部の主に肺に関連した病変が 75%、次いで神経病変が 44%であり、腎・肺に好発するという ANCA 関連血管の特徴が確認された。非特異的炎症を反映した全身症状は 91%と高率であった。

治療開始前の BVAS のスコアは New/Worse が 11.3 点、Persistent が 3.0 点であり、治療開始後は New/Worse は急峻に低下したが、

Persistent は各経過観察期間で有意差は認めなかった。

VDI は登録時 2.1 が最終観察時には 3.1 と上昇した。最終観察時の VDI は死亡例、最重症例／重症例、登録時の BVAS/persistent 高値群、非寛解群が、各々、生存例、軽症例、BVAS/persistent 低値群、寛解群より高値であり、いずれも登録時より悪化した。また、登録時に高い VDI を有する患者は最終観察時の VDI も高値であった。

SF-36v2 の記録がそろった 32 症例について BVAS との関係から分析した。治療開始前では、SF-36v2 の 8 つの下位尺度はいずれも国民標準（50 点）未満であり、BVAS の神経病変を有する症例で SF-36v2 の身体機能スコアが有意に低かった。ANCA 関連血管炎患者は一般集団に比べ QOL が著しく低下しており、寛解が得られても QOL が十分回復しないことが明らかになった。

#### 3. 腎臓病理

登録 48 症例中 38 例に尿異常を含めた腎病変が認められ、腎病変は最も高頻度な臓器病変であることが判明した。本年度の追加調査により、腎病変を有した 38 例中 22 例にて腎生検が施行されていることが明らかとなり、うち 20 例の腎生検光学顕微鏡プレパラートを回収し、評価表による組織病変の解析を実施した。具体的には、観察者間・観察者内での validation study による安定した病理指標の抽出を行った。今後、抽出した病理指標と臨床情報との比較統計解析を予定している。

#### 4. 肺病変

登録症例 48 例中 25 例に血管炎と関連したと思われる肺病変を認めた。内訳は間質性肺炎が 22 例（うち 1 例は治療の経過中に肺胞出血を併発）、肺浸潤 1 例、漿膜炎 1 例、および、治療開始 3 ヶ月後に原因不明の急性肺傷害で死亡した 1 例であった。治療開始前の CT 画像が得られた 21 例の画像所見は、UIP パターン 10 例（48%）、気腔内充填像／結節影ならびに淡いすりガラス陰影が各 5 例（24%）、線状陰影のみが 3 例（14%）にみられた。興味

深いことに、10例(48%)に肺気腫の合併がみられた。

間質性肺炎の有無と関連する臨床マーカーは検索した範囲では無かった。間質性肺炎の転帰の判定が可能であった19例において、肺活量または画像上の改善が9例(47%)、悪化が6例(32%)に見られた。改善例と増悪例との間で、肺の画像所見、肺活量、KL-6値に差は見られなかったが、シクロホスファミド間歇静注療法(IVCY)の行われた症例に改善例が有意に多かった。

## 5. 合併症

合併症として、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)の合併症として危惧された骨髄抑制・出血性膀胱炎についてGrade3以上のものの発症はなかった。重症感染症Grade4が2件、死亡例(Grade5)が1例あった。

感染症の発症時期は平均約200日であった。「CY投与かつステロイドパルス療法」が統計学的に有意なリスク因子であった。感染群と非感染群の比較では、感染症発症中間値137日、平均値200日の2つの病日について、ステロイド総投与量は感染群において有意に多く、感染群におけるステロイド減量の遅れや困難さを示していた。また平均値200日以降に発症した感染症のほとんどはCY併用群であった。

一方、感染種別にみると、細菌感染症(11件)、真菌感染症(6件)、ニューモシスチス肺炎(PCP)(3件)、ウイルス感染症(7件)、未分類(2件)が見られた。感染種別のリスク因子としては有意なものはあげられなかった。PCP発症の3例は全例CY併用群で、いずれもST合剤の予防服用の無い症例であった。

感染症のリスク因子を基に、既存の報告や汎用される他分野でのガイドラインも参考にして、感染予防のガイドライン案を作成した。次年度に研究班全体で検討を加えた後、ANCA関連血管炎の診療ガイドライン(仮題)に包括する。

## 6. トランスクリプトミクス解析

今年度は全症例のアウトカムを固定したので、それに基づき重症度別・アウトカム別の解析をした。初期に登録された12症例について、Human Genome Focus Array(Affymetrix)によるGene chip解析を行った。12症例の重症度は軽症6例、重症5例、最重症1例であり、治療後の経過は寛解維持9例、寛解後再燃2例、非寛解1例であった。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。

この12症例のうち寛解維持群9症例において、治療前と治療後1週間の末梢血遺伝子発現の変化を検討した。その結果、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。前者にはインターフェロン関連遺伝子やTNF関連遺伝子、ケモカイン関連遺伝子などが含まれていた。後者にはdefensin、azurocidinなどのANCA対応抗原が含まれていた。

## 7. プロテオミクス解析

登録患者の治療前後の血清において、治療前にイオン強度が高値を示し治療により減弱するペプチド群(1523m/z、1738m/z、2503m/z、7771m/z)、および、治療前ではイオン強度が低く治療により増強するペプチド群(1624m/z、2116m/z、7160m/z)を検出した。前者のうち、1523m/z、1738m/zおよび2503m/zのペプチドは対照としたSLE患者血清では検出されなかった。

1523m/zのペプチドのアミノ酸配列は、アポリポ蛋白質A-I(ApoAI)のC末端13アミノ酸残基の配列と一致したため、このペプチドをAC13と命名した。血中ApoAI濃度は治療前の患者では低下しており、治療後6週間で健常範囲に回復した。合成AC13は成人皮膚および肺由来の微小血管内皮細胞株からのIL-6およびIL-8の産生を有意に増加させた。また両細胞株においてAC13添加後に発現する蛋白質を2次元ディファレンシャルイメージ電気泳動(2D-DIGE)により網羅的に比較した結果、有意に発現量が変化した蛋白質を9個検出した。そのうち2個は両細胞株にお

いて有意に発現量が増加しており、それらは heat shock 27kDa protein 1 (HSP27) と potassium channel tetramerisation domain containing 12 (KCTD12) であった。

## (2) RiCRAV 研究

「難治性 ANCA 関連血管炎に対する Rituximab の有用性を検討する前向き臨床研究 (RiCRAV 試験)」を行い、H18 年 4 月から 12 月までに 5 施設から計 7 例の登録を行った。末梢血 CD19 陽性細胞のすみやか消失とともに、半数以上の症例で Rituximab の短期的有効性が見られた。全例診断時には ANCA 陽性であったが、Rituximab 治療開始時には 6 例が ANCA 陰性であった。

平成 18 年 12 月に米国 FDA から Rituximab の有害事象の通報があり、外部安全性検討委員会に諮問した。その結果、RiCRAV 試験への新規症例登録の中断、すでに投与された症例の追跡調査の継続が答申された。現在までに本試験による有害事象として日和見感染による死亡 1 例、網膜血管の血栓症によると考えられる視力障害 1 例を認めている。同症例はその後の経過で前立腺癌を合併した。また HBs 抗原陰性 HBs 抗体陽性患者より B 型肝炎ウイルスの再活性化による de novo 肝炎の発症を認めた。さらに HBc 抗体陽性患者より肝癌の発生を認めている。これらにつき、健康危険情報を報告した。

## (3) ToCRAV 研究

難治性の ANCA 関連血管炎 (CY とステロイドの併用療法にて寛解導入が困難または CY 使用が困難) の患者に対し、Tocilizumab の探索的治療を多施設共同で行うためにオープンラベル試験を企画した。患者の選択基準、除外基準、Tocilizumab の投与方法、併用療法、評価方法、中止ならびに脱落基準と探索的研究の各項目について検討し、ANCA 関連血管炎に対する Tocilizumab の探索的治療のプロトコールを作成した (n=5)。Tocilizumab 療法を受けた血管炎を有する関節リウマチ患者の検討から、悪性関節リウマチではベースラインの免疫複合体価が高く、抗体製剤の分解が亢進している可能性が考えられた。そこで、ToCRAV 試験では Tocilizumab の投与間

隔を、関節リウマチ患者の「8mg/kg を 4 週毎」に比べ倍に相当する「8 mg/kg を 2 週毎」とした。

本研究計画は平成 21 年 8 月 12 日に聖マリアンナ医科大学生命倫理委員会の承認を得た (承認番号 1570 号)。同年 10 月 19 日に厚生労働省医政局研究開発振興課専門官に高度医療実施申請について事前相談を行った。その結果、国内外にて知見・前例のない本適用に対して高度医療実施申請をしても、高度医療評価会議での審査・承認が難しいとの考えが示された。そこで、本プロトコールでの 5 例の患者において探索的医療を行い、臨床研究の観点から評価を実施し、その有用性をもって改めて高度医療実施申請を行うこととした。平成 21 年 12 月 7 日に製薬企業と医療用医薬品 (Tocilizumab) の無償提供について契約書を締結した。同年 12 月 14 日に UMIN CTR に本臨床試験を登録した。試験名は「難治性 ANCA 関連血管炎に対する Tocilizumab 療法」 Tocilizumab treatment of cyclophosphamide-resistant patients with ANCA-associated vasculitis (ToCRAV)、UMIN ID は 000002892 である。平成 22 年 1 月 29 日に聖マリアンナ医科大学病院に入院中の「視神経炎を有する ANCA 関連血管炎」の患者が第 1 例目として登録され治療が開始された。今後、慎重に有効性と安全性を確認する予定である。

## D. 考察

JMAAV 研究において、各委員会で共通の症例のデータを共通の認識で解析できるように、全症例の評価の最終確認を完了した。その結果、病型解析対象 48 症例、経過解析対象 44 症例を決定した。病型分類では 48 症例中、最重症例 2 例、重症例 23 例、軽症例 23 例であった。軽症例の中に肺線維症型 6 例がみられたことはわが国の特徴と思われた。経過を解析した 44 症例においては、寛解率 95.5%、死亡率 11.4%、末期腎不全移行率 0%、再燃率 19.0% が得られた。これは、Wegener 肉芽腫症が多く含まれる欧米の ANCA 関連血管炎のランダム化比較対照試験の報告と比較すると、JMAAV の寛解率はやや高いが、死亡率もやや高く、末期腎不全移行率や再燃率は低い

結果であった。再燃が軽症例が多かった背景には治療法の差異が関係している可能性も考えられた。

疾患活動性の評価に用いた BVAS は欧米で主として Wegener 肉芽腫症の活動性評価に用いられている。今回、BVAS をわが国の顕微鏡的多発血管炎の活動性評価に用いたが、概ね機能したものの、わが国に多い肺線維症型の評価に有用かどうかを今後検討する必要がある。組織傷害度を VDI を用いて解析した結果、登録時（治療開始時）の VDI 高値は最終観察時（18 ヶ月後）の VDI 高値につながる事が明らかになった。つまり、臓器の非可逆的 damage を少なくするために、ANCA 関連血管炎の早期診断と適切な寛解導入療法が重要であることが明らかになった。また SF-36v2 を用いて患者 QOL を解析した結果、ANCA 関連血管炎患者は一般集団に比べ QOL が著しく低下しており、たとえ寛解が得られても QOL が十分回復しないことが明らかになった。

腎臓病理解析では、欧州血管炎グループの評価法と厚生労働省進行性腎障害研究班分類とを融合した腎病理評価表 (Joh K et al. Clin Exp Nephrol 2008) を用いて、JMAAV 試験で解析可能な 20 症例の腎生検標本の重点的解析を行った。今後、日本腎臓学会腎病理標準化委員会や他の血管炎に関する厚生労働省研究班との共同作業にて、この評価表を用いた登録症例の解析を進め、腎病理の客観的評価指針の作成を目指す。同時に、わが国の ANCA 関連血管炎の腎病変の特徴が明らかになることが期待される。

JMAAV 症例の肺病変の検討の結果、間質性肺炎が 46% と高頻度にみられた。その画像所見は多彩であり、UIP パターンは半数ともっとも多かったが、5 例にみられた気腔内充填像や結節陰影は肉芽腫性病変である可能性があった。かかる症例は Wegener 肉芽腫症と分類するのが妥当であり、今後の問題である。治療反応性では、IVCY 療法を受けた症例に改善例が多くみられ、特発性肺線維症との大きな相違と考えられた。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、ならびに、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。

合併症では、Grade 3 以上の重篤な合併症として、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）が認められた。これは欧州の RCT (CYCAZARAM 試験) における 144 例中 33 件の感染症と比較して、感染症合併率が高かった。わが国の血管炎患者に感染症の頻度が高い理由については、CY の代謝に関わる遺伝子多型など広範な解析が必要かもしれない。

感染症のリスク因子として「CY+ステロイドパルス」がオッズ比 6.39 (1.12-46.23) と有意なリスク因子として抽出された。ステロイド使用量との関係では、感染群で感染症発症時のステロイドの使用量とそれまでの総使用量が非感染群に比べて有意に多く、ステロイド減量の遅れが感染症併発のリスクとなる可能性が示唆された。JMAAV 試験の 48 例中 31 例で ST 合剤が使用されていたが、PCP を発症した 3 例は全例服用しておらず、予防投薬の有用性が示唆された。今回の検討では ST 予防投与不要条件の抽出は困難であり、また EULAR のガイドラインにおいても、CY 使用の ANCA 関連血管炎全例に ST 予防を推奨していることから、CY 使用例には全例 ST 合剤の予防投与を要すると考えられた。

JMAAV の 2 つのサブ解析でも成果が見られた。トランスクリプトミクスでは、治療により寛解維持が得られた MPO-ANCA 関連血管炎患者の末梢血において、治療後に有意な発現減少を示した遺伝子として、インターフェロン関連遺伝子や TNF 関連遺伝子、ケモカイン関連遺伝子などが含まれていた。これらの遺伝子は免疫反応や炎症反応において重要な役割を果たしていることが知られており、MPO-ANCA 関連血管炎の病態増悪に関与している可能性が考えられる。一方、治療後に発現増加を示した遺伝子には、defensin、azurocidin などの ANCA 対応抗原が含まれていた。治療後早期に、幼若な好中球の産生が亢進している可能性が示唆されるが、それが ANCA 関連血管炎の病態とどのように関連しているかについては今後の検討課題である。

プロテオミクスを用いたサブ解析では、JMAAV 登録患者の血清中より治療前後で量の

変化を示すペプチド群を複数認めた。治療前に高値を示し治療後に減少するペプチド群は病勢の悪化に、逆に治療前では低値で治療により増加するペプチド群は疾患の抑制に関わっている可能性がある。このうち前者に属する 1523m/z、1738m/z および 2503m/z の 3 つのペプチドは疾患活動期に高値を示し、SLE 血清では認められなかったことから、MPO-ANCA 関連血管炎の疾患活動性マーカーとなる可能性が示された。1523m/z のペプチドは ApoAI の C 末端 13 アミノ酸残基であり、AC13 と命名した。ApoAI は HDL-コレステロールの代謝に関わる蛋白質であるが、慢性炎症疾患の活動期に血中濃度が減少することが報告されている。JMAAV 登録患者における ApoAI の血中濃度は治療前には減少、治療後に健常人と同程度まで回復したのに対し、AC13 は治療前に高値、治療後に減少した。この両者の相反する変動から、MPO-ANCA 関連血管炎の発症時に ApoAI からの切断が亢進して AC13 が増加したものと考えられた。AC13 は微小血管血管内皮細胞株からの IL-6 および IL-8 の産生を増加させたことから、このペプチドは炎症の増悪および局所への好中球の遊走を来す可能性が示唆された。また AC13 刺激により微小血管内皮細胞で有意に発現が増加した HSP27 はシャペロン蛋白として働くとともに、リン酸化されると p38-MAPK 依存性に IL-8 の産生を増加することから、好中球の遊走を惹起し、炎症を増悪させることが考えられた。今後はサブ解析で同定された遺伝子群やペプチド群と病因・病態との関連解析が重要である。

RicRAV 試験の継続的な解析で Rituximab の有用性に関する知見が得られた。難治性 ANCA 関連血管炎に対して半数以上の症例で Rituximab の短期的有効性が見られたが、6 症例では治療開始時に ANCA 陰性であったにもかかわらず Rituximab が有効であった。Rituximab の作用機序として ANCA 産生の抑制、抗原提示細胞としての B 細胞の除去などが考えられているが、ANCA 陰性症例における有効性は上記仮説に矛盾するものである。

有害事象については、重篤な感染症により死亡した 1 例を経験した。この症例に関しては、Rituximab 投与までにかんがりの免疫抑制

療法が行われており、その影響も否定できないが、Rituximab の免疫抑制効果が関与したことが推定され、今後感染症予防対策をさらに厳重に行うことが必要と考えられた。B 型肝炎に関して免疫抑制療法に共通した副作用ではあるが、B 型肝炎ウイルス感染者には Rituximab 投与を避けるべきであり、B 型肝炎ウイルスキャリアに対する Rituximab 治療の適応についても慎重に検討すべきである。さらに前立腺癌の合併を 1 例認めた。Rituximab 投与により発癌のリスクが増加するという報告はこれまでないが、Rituximab 導入前までに強力な免疫抑制療法 (CY を含む) を受けていることが多いので、治療時の癌の合併のスクリーニング検査の必要性や発癌のリスクについてはさらに検討を続けていく必要がある。また、1 例で網膜血管の血栓症によると考えられる視力障害を認めた。Rituximab 治療を受けたクリオグロブリン血症患者で網膜動脈血栓症による黒内障を来した報告 (Blood.2003; 101:3827) があり、Rituximab 投与との因果関係は否定できない。

最後に、難治性の ANCA 関連血管炎に対して新たな代替療法 (Tocilizumab) のオープンラベル試験 (ToCRAV) が開始された。目標症例数は 5 例に限定し、探索的治療研究と位置付け、今後の治療法開発の礎を築くことを目的とした。症例選択、有効性、安全性の評価は安全性検討委員会にて行い、症例ごとに病態の変化を詳細に検討することに重点を置いた。また、新たな治療マーカーや病態の解明のために、プロテオミクスやトランスクリプトミクス解析も計画に入れている。平成 22 年 1 月 29 日に聖マリアンナ医科大学病院で第 1 例目の患者に治療が開始された。今後、1 年間にわたり、慎重に有効性と安全性が確認される予定となっている。

以上の臨床研究の総まとめとして、臨床現場に有益な「ANCA 関連血管炎の診療ガイドライン (仮題)」を最終年度に作成・公布する方針である。JMAAV で採用した病型、とくに腎病変と肺病変の記述、重症度別治療プロトコルの記述、活動性評価方法・組織傷害度評価方法とその応用、合併症の記述と予防方法の紹介などで構成する。欧米で出版されている ANCA 関連血管炎のガイドラインの紹

介も組み込んで、診療現場ですぐに応用ができるものを目指す。

## E. 結論

難治性血管炎の治療に関する質の高い EBM を確立するために新しい研究体制を確立した。わが国に多い MPO-ANCA 関連血管炎に対して、重症度別治療プロトコールの有用性を明らかにする前向き臨床研究 (JMAAV 試験)、および、標準治療抵抗例を対象とした代替療法の前向き臨床研究 (RiCRAV 試験) が行われ、本研究班で解析された。さらに新たな代替療法の前向き臨床研究 (ToCRAV 試験) が開始された。

(1) JMAAV 試験に登録された 52 症例のうち、除外症例を除く 48 症例が解析対象となり、重症度別には最重症例 2 例、重症例 23 例、軽症例 23 例であった。18 カ月まで経過を終えた 44 症例において、寛解率 95.5%、死亡率 11.4%、末期腎不全移行率 0%、再燃率 19.0%であった。欧米の ANCA 関連血管炎のランダム化比較対照試験の報告と比較すると、JMAAV の寛解率はやや高く、死亡率もやや高く、末期腎不全移行率や再燃率は低い結果であった。

JMAAV データについて 6 つのグループにより解析された。活動性評価委員会では疾患活動性・組織傷害度・患者 QOL につき、各々指標を用いて解析した。疾患活動性スコア (BVAS) から見た患者の臓器病変は、腎臓病変が 75%、胸部の主に肺に関連した病変が 75%、次いで神経病変が 44%であり、腎・肺に好発するという ANCA 関連血管炎の特徴が確認された。組織傷害指標 (VDI) の数値が登録時に高い患者は最終観察時の VDI も高値であり、臓器の非可逆的 damage を少なくするために、早期診断および適切な寛解導入療法が重要であることが明らかになった。SF-36v2 を用いた解析により、ANCA 関連血管炎患者は一般集団にくらべ QOL が著しく低下しており、寛解が得られ患者でも QOL が十分回復しないことが明らかになった。

腎臓病理検討委員会では新たな腎臓病理評価表を作成して、JMAAV 登録患者 20 症例の腎生検標本の腎病変の評価を開始した。

肺病変検討委員会では MPO-ANCA 関連血管炎における肺病変の頻度、臨床像、予後を明らかにすることを目的として解析を進め、間質性肺炎の合併例が高頻度に見られ IVCY 療法で改善する例が多いことを見出した。その中に肺限局型と亜分類される症例がみられ、その臨床像や予後に関する大規模な疫学調査の必要性が示唆された。

合併症検討委員会では登録患者における合併症の現状およびその危険因子を検討し、19 例で 29 件の感染症において、ステロイドなどリスク因子の一部を明らかにした。これをもとに感染症予防のガイドライン作成に向けての案を提示した。

トランスクリプトミクス解析委員会では治療前ならびに治療開始後 1 週間の末梢血についてトランスクリプトーム解析を行い、寛解が維持された症例において、治療後に発現が有意に変化する一連の遺伝子群を見出した。治療後に発現が減少した遺伝子には、インターフェロン関連遺伝子や TNF 関連遺伝子、ケモカイン関連遺伝子などが含まれ、一方、治療後に発現増加を示した遺伝子には defensin や azurocidin などの ANCA 対応抗原が含まれていた。

プロテオミクス解析委員会では MPO-ANCA 関連血管炎病態解明と早期診断に有用な血清ペプチドを質量分析法より探索し、イオン強度が治療前に高値で治療後に減弱し、対照疾患ではほとんど認められないペプチドを 3 個検出した。その 1 つはアポリポ蛋白質 A-I の C 末端 13 アミノ酸残基 (AC13) であった。AC13 は微小血管内皮細胞からの IL-6 と IL-8 の産生を促進し、血管炎の活動期に好中球遊走を介して血管炎病態を増悪させる可能性が推定された。

(2) 標準的治療の無効な症例に対する新規治療法として「難治性 ANCA 関連血管炎に対する Rituximab の有用性を検討する前向き臨床研究 (RiCRAV 試験)」が終了し、7 例の患者が登録されている。そのデータ解析を本研究班で行った。有効性については、血管炎病変に対して 7 例中半数以上の症例で Rituximab の短期的有効性が見られた。安全性については、現在までに有害事象として日

和見感染による死亡1例、網膜血管の血栓症によると考えられる視力障害1例を認めている。また HBs 抗原陰性 HBs 抗体陽性患者より B 型肝炎ウイルスの再活性化による de novo 肝炎の発症を認めた。さらに悪性腫瘍の合併2例（肝癌、前立腺癌）を認めている。

(3) 今年度は新たに、標準治療に不耐性または抵抗性を示す ANCA 関連血管炎患者に対する Tocilizumab の探索的治療研究 (ToCRAV 試験) を開始した。研究班において、患者の選択基準、除外基準、Tocilizumab の用法・用量、評価方法、中止ならびに脱落基準と探索的研究の各項目を固定して、試験プロトコールを確定した。そのプロトコールは既に主任研究者の所属機関の生命倫理委員会で承認され、症例の組み込みが開始された。

以上、3つの臨床研究 (JMAAV 試験、RiCRAV 試験、ToCRAV 試験) の解析を通して、今後、わが国独自のエビデンスの確立を目指す。

## F. 健康危険情報

RiCRAV 試験の健康危険情報

1. 重篤な感染症による死亡症例について
2. rituximab による Progressive multifocal leukoencephalopathy (PML) 発症について
3. HBs 抗原陰性 HBs 抗体陽性患者における B 型肝炎ウイルスの再活性化による de novo 肝炎の発症について
4. HBc 抗体陽性患者における肝癌の発生について

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

1. Maeda A., Okazaki T., Inoue M., Kitazono T., Yamasaki M., François A. Lemonnier, Ozaki S: Immunosuppressive effect of angiotensin receptor blocker on stimulation of mice CTLs by angiotensin II. International Immunopharmacology 9: 1183-1188. 2009.
2. Suzuki Y, Takeda Y, Sato D, Kanaguchi Y, Tanaka Y, Kobayashi S, Suzuki K, Hashimoto H, Ozaki S, Horikoshi S,

Tomino Y: Clinicoepidemiological manifestations of RPGN and ANCA-associated vasculitides: an 11-year retrospective hospital-based study in Japan. Mod Rheumatol. In press.

3. 岡崎貴裕、前田聡彦、井上誠、北園貴子、柴田朋彦、尾崎承一:慢性移植片対宿主病(慢性 GVHD)の経過中に多発性筋炎を発症したと考えられる一例 Jpn. J. Clin. Immunol. 32(2):124-128, 2009.
4. 柴田朋彦、柴田俊子、尾崎承一、市川陽一、伊藤彦: FDG-PET を契機に大型血管炎の合併を診断し得たリウマチ性多発筋痛症の1例 Jpn. J. Clin. Immunol. 32(2):129-134, 2009.
5. 山田秀裕 (尾崎承一他編集): 全身性自己免疫疾患 「内科 確定診断完全マスター」メディカルビュー社 (東京) 360-365 2009.
6. 尾崎承一: ANCA 陽性 「チャート内科診断学」(富野康日己 編集) 中外医学社 (東京) 547-549 2009.
7. 尾崎承一: 血管炎症候群 「看護のための最新医学講座 [第2版] 第11巻 免疫・アレルギー疾患」(日野原重明・井村裕夫 監修) 中山書店 (東京) 169-180 2009.
8. 木俣敬仁、尾崎承一: 生物学的製剤の副作用は予防できるのか? ~副作用の予防策~ 「正しい生物学的製剤の使い方」(宮坂信之編) 医薬ジャーナル (東京) 48-52 2009.
9. 尾崎承一: 血管炎症候群 「改訂第7版 内科学書」Vol.2 感染性疾患 膠原病、リウマチ性疾患 アレルギー性疾患 免疫不全症 呼吸器疾患 (小川聡総編集) 中山書店 (東京) 184-189 2009.
10. 川合眞一、尾崎承一 (監訳): Part14 免疫系、結合組織、関節の疾患 「ハリソン内科学 (第3版)」(福井次矢、黒川清 日本語版監修) メディカル・サイエンス・インターナショナル (東京) 2085-2258 2009.
11. 尾崎承一: Behcet 病 「内科学症例図説」(杉本恒明、小俣政男 総編集) 朝倉書店 (東京) 329-331 2009.
12. 尾崎承一: 血管炎の本態は何か? 腎と透析 68(1):11-21, 2010.
13. 永淵裕子、尾崎承一: Rituximab による血管炎症候群の治療 リウマチ科 41(3):263-269, 2009.
14. 中野弘雅、尾崎承一: 血管炎症候群に



- 対するステロイドの使い方 Modern Physician 29(5):591-593, 2009.
15. 尾崎承一、中林公正: ANCA 関連血管炎の前向き臨床研究: JMAAV 脈管学 49(1):53-61, 2009.
  16. 尾崎承一: 中小型血管炎の新展開一序文にかえて 脈管学 49(1):9-10, 2009.
  17. 山田秀裕、尾崎承一: 血管炎症候群 医学のあゆみ 230(9):746-749, 2009.
  18. 尾崎承一: 教育講演 血管炎症候群の病態と治療 日本内科学会雑誌 98(9):211-218, 2009.
  19. 尾崎承一: 医学と医療の最前線 血管炎症候群の病態と治療の新しい考え方 日本内科学会雑誌 98(10):191-202, 2009.
  20. 三富博文、中野弘雅、神野崇生、笹由里、勝山直興、小川仁史、小林亜有、柴田朋彦、山田秀裕、尾崎承一、明石嘉浩: 急性心筋症で発症した SLE の一例。臨床リウマチ 21:157-162, 2009.
  21. 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]
  22. Ishikawa S, Mima T, Nishimoto N, et al. Abnormal expression of the genes involved in cytokine networks and mitochondrial function in systemic juvenile idiopathic arthritis identified by DNA microarray analysis. Ann Rheum Dis. 68:264-272, 2009.
  23. Nishimoto N, et al. Study of active controlled tocilizumab monotherapy for rheumatoid arthritis patients with an inadequate response to methotrexate (SATORI): significant reduction in disease activity and serum vascular endothelial growth factor by IL-6 receptor inhibition therapy. Mod Rheumatol. 19:12-9, 2009.
  24. Nishimoto N, Miyasaka N, Yamamoto K, Kawai S, Takeuchi T, Azuma J. Long-term safety and efficacy of tocilizumab, an anti-interleukin-6 receptor monoclonal antibody, in monotherapy, in patients with rheumatoid arthritis (the STREAM study): evidence of safety and efficacy in a 5-year extension study. Ann Rheum Dis. 68:1580-1584, 2009.
  25. Mima T, Nishimoto N. Clinical value of blocking IL-6 receptor. Curr Opin Rheumatol 21:224-30, 2009.
  26. Nishimoto N, Ito K, Takagi N. Safety and efficacy profiles of tocilizumab monotherapy in Japanese patients with rheumatoid arthritis - meta-analysis of 6 initial trials and 5 long-term extensions -. Mod Rheumatol (in press).
  27. Nishimoto N. Interleukin-6 as a therapeutic target in candidate inflammatory diseases. Clin Pharmacol Ther (in press).
  28. Akao M, Uchida K, Kikuchi K, Yumura W, Nitta K: Short-Term Effects of Apheresis on Renal function and Proteinuria in the Treatment of Rapidly Progressive Glomerulonephritis. J TWUM 79: 9-7, 2009
  29. 湯村和子, 伊藤千春: ANCA 関連血管炎の活動性と臓器傷害の評価. 脈管学会誌 49: 63-74, 2009
  30. 湯村和子: 臨床医学の展望 2009 腎臓病学 ループス腎炎. 日本医事新報 4430: 69-71, 2009
  31. 武田真一, 湯村和子: 腎炎、腎症の免疫抑制療法 ミゾリピン (プレディニン). 腎と透析 66 (6): 941-945, 2009
  32. 加藤真紀, 中澤英子, 秋元 哲, 井上真, 金敷絵里子, 目黒大志, 戸澤亮子, 武藤重明, 湯村和子, 草野英二: 両側水腎症を伴ったループス腎炎、ループス腸炎の 1 例. 日本腎臓学会誌 51 (5): 569-575, 2009
  33. Seta N, Kobayashi S, Hashimoto H, Kuwana M: Characterization of autoreactive T-cell clones to myeloperoxidase in patients with microscopic polyangiitis and healthy individuals. Clin Exp Rheumatol. 27: 826-829, 2009
  34. Suzuki Y, Takeda Y, Sato D, Kanaguchi Y, Tanaka Y, Kobayashi S, Suzuki K, Hashimoto H, Ozaki S, Horikoshi S, Tomino Y: Clinicoepidemiological manifestations of RPGN and ANCA-

- associated vasculitides: an 11-year retrospective hospital-based study in Japan. *Mod Rheumatol* Oct 10. [Epub ahead of print]: 2009
35. 橋本博史, 小林茂人, 藤元昭一, 他: 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 (前編) 4470: 43-51, 2009
  36. 橋本博史, 小林茂人, 藤元昭一, 他: 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 (後編) 4472: 46-52, 2009
  37. Wang Y, Ito S, Chino Y, Goto D, Matsumoto I, Murata H, Tsutsumi A, Hayashi T, Uchida K, Usui J, Yamagata K, Sumida T: Laser Microdissection-based Analysis of Cytokine Balance in the Kidneys of Patients with Lupus Nephritis. *Clin. Exp. Immunol.* 159(1):1-10, 2009
  38. 伊藤 聡: 高齢者関節リウマチ 炎症と免疫 17 (1) 88-100, 2009
  39. 伊藤 聡: 腎病変 日本臨牀 67 (3) 550-554, 2009
  40. 伊藤 聡: コンパクト MRI による関節炎の評価. *Frontiers in Rheumatol and clinical Immunology* 3:34-37, 2009
  41. 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* 13(6): 633-650, 2009
  42. Hirayama K, Ishizu T, Shimohata H, Miyamoto Y, Kakita T, Nagai M, Ogawa Y, Fujita S, Hirayama A, Yamagata K, Kobayashi M, Koyama A. Analysis of T-cell receptor usage in myeloperoxidase-antineutrophil cytoplasmic antibody-associated renal vasculitis. *Clin Exp Nephrol* 2009 in press
  43. 臼井丈一, 山縣邦弘. わが国の RPGN の現状と将来の展望. *日本腎臓学会誌* 51(2):78-83, 2009
  44. 平山浩一, 小林正貴, 山縣邦弘, 小山哲夫. RPGN の治療. *日本腎臓学会誌* 51(2):107-113, 2009
  45. 山縣邦弘. 4 急速進行性糸球体腎炎: 管外性増殖性糸球体腎炎. 専門医のための腎臓病学第 2 版 p275-282, 2009
  46. 山縣邦弘, 臼井丈一. 2 急速進行性糸球体腎炎: B. ANCA 関連腎炎. *エキスパートのための腎臓内科学初版* p135-145, 2009
  47. 山縣邦弘. 急速進行性腎炎症候群. 今日の治療指針 2009p438-440, 2009
  48. 山縣邦弘, 臼井丈一. 急速進行性糸球体腎炎は, どういう疾患ですか? かかりつけ医と腎臓専門医のための CKD 診療ガイド初版 p93-98, 2009
  49. 山縣邦弘, 臼井丈一. 急速進行性糸球体腎炎の食事療法と薬物療法は, どうするのですか? かかりつけ医と腎臓専門医のための CKD 診療ガイド p151-153, 2009
  50. Ooka S, Maeda A, Ito H, Omata M, Yamada H, Ozaki S. Treatment of refractory retrobulbar granuloma with rituximab in a patient with ANCA-negative Wegener's granulomatosis: a case report. *Modern Rheumatol* 2009, 19:80-83.
  51. Kyogoku C, Morinobu A, Nishimura K, Sugiyama D, Hashimoto H, Tokano Y, Mimori T, Terao C, Matsuda F, Kuno T, Kumagai S: Lack of association between tyrosine kinase2 (TYK2) gene polymorphisms and susceptibility to SLE in a Japanese population. *Mod Rheumatol.* 2009;19(4):401-6
  52. Nakamachi Y, Kawano S, Takenokuchi M, Nishimura K, Sakai Y, Chin T, Saura R, Kurosaka M, Kumagai S. Arthritis Rheum. 2009 May;60(5):1294-304
  53. Sugiyama D, Nishimura K, Tamaki K, Tsuji G, Nakazawa T, Morinobu A, Kumagai S: Impact of smoking as a risk factor for developing rheumatoid arthritis: a meta-analysis of observational studies. *Ann Rheum Dis.* 69:70-81, 2010 [Published online first 28 January 2009].
  54. 吉田雅治: 膠原病、リウマチ性疾患—アレルギー性肉芽腫性血管炎 (Churg-Strauss 症候群). *内科学書 改訂第 7 版*(2): 189-190, 2009
  55. 吉田雅治: 膠原病、リウマチ性疾患—Wegener 肉芽腫症. *内科学書 改訂第 7 版*(2): 190-194, 2009
  56. 吉田雅治: 腎・尿路疾患—血管炎症候群 (腎血管炎). *内科学書 改訂第 7 版*(3): 455-458, 2009

57. M. Yoshida et al : Rapid decrease of anti-  $\beta$  -glucan antibody as an indicator for early diagnosis of carinii pneumonitis and deep mycotic infections following immunosuppressive therapy in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. Clin Rheumatol 28: 565-571, 2009
58. M. Yoshida et al : Two types of myeloperoxidase-antineutrophil cytoplasmic autoantibodies with a high affinity and a low affinity in small vessel vasculitis. Clinical and Experimental Rheumatology 27: (Suppl. 52) S28-S32, 2009
59. 吉田雅治 : 腎機能障害を考慮した免疫抑制薬の使用法、感染症対策. 日本腎臓学会誌 51(2) : 114-120, 2009
60. 吉田雅治 : 血管炎の治療合併症とその対策—免疫抑制療法に伴う感染症を中心として—. 脈管学 49(1) : 93-33. 2009
61. 吉田雅治 : ANCA 関連血管炎の寛解維持療法としてより毒性が低く有効な免疫抑制療法は？. 内科 104(5) : 943-946, 2009
62. Sakai Y, Atsumi T, Ieko M, Amengual O, Furukawa S, Furusaki A, Bohgaki M, Kataoka H, Horita T, Yasuga S, Koike T: The effects of phosphatidylserine dependent antiprothrombin antibody on thrombin generation. Arthritis Rheum 60, 2457-67, 2009
63. Tomaru U, Ishizu A, Murata S, Miyatake Y, Suzuki S, Takahashi S, Kazamaki T, Ohara J, Baba T, Iwasaki S, Fugo K, Otsuka N, Tanaka K, Kasahara M. Exclusive expression of proteasome subunit  $\beta 5t$  in the human thymic cortex. Blood 113: 5186-5191, 2009.
64. Sasaki N, Ogawa Y, Iinuma C, Tomaru U, Katsumata K, Otsuka N, Kasahara M, Yoshiki T, Ishizu A. Human endogenous retrovirus-R env glycoprotein as possible autoantigen in autoimmune disease. AIDS Res Hum Retroviruses 25: 889-896, 2009.
65. Ishizu A, Abe A, Miyatake Y, Baba T, Iinuma C, Tomaru U, Yoshiki T. Cyclic AMP response element binding protein is implicated in IL-6 production from arthritic synovial cells. Modern Rheumatol (in press)
66. 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.
67. 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.
68. Kayama M, Kurokawa MS, Ueno H, Kumagai Y, Masuda C, Takada E, Chiba S, Ueno S, Tadokoro M, Suzuki N. Transfection with pax6 gene of mouse ES cells and subsequent cell cloning induced retinal neurin progenitors, including retinal ganglion cell-like cells, in vitro. Ophthalmic Res, in press
69. Katano M, Okamoto K, Arito M, Kawakami Y, Kurokawa MS, 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 2009; 11:R3.
70. Hatsugai M, Kurokawa MS, Kouro T, Nagai K, Arito M, Masuko K, Suematsu N, Okamoto K, Itoh F, Kato T. Protein profiles of peripheral blood mononuclear cells are useful for differential diagnosis of ulcerative colitis and Crohn's disease. J Gastroenterol, in press.
71. Iizuka N, Okamoto K, Mastushita R, Kimura M, Nagai K, Arito M, Kurokawa MS, Masuko K, Suematsu N, Hirohata S, Kato T. Identification of autoantigens specific for systemic lupus erythematosus with central nerve system involvement. Lupus, in press.
72. Kurokawa MS, Suzuki N. Effect of nocotine on differentiation of vascular endothelial cells and mural cells derived from mouse embryonic stem cells. J St. Marianna Univ, in press.

## 2. 学会発表

1. Takakuwa Y., Kurokawa S. M., Ooka S., Nagai K., Arito M., Masuko K., Suematsu N., Okamoto K., Ozaki S. and

- Kato T.: Comprehensive analyses of serum peptides in microscopic polyangitis. The 73th National Scientific Meeting of the American College of Rheumatology. 2009.10. Philadelphia, U.S.A.
2. 尾崎承一:血管炎症候群の病態と治療 第106回日本内科学会総会 2009年4月10-12日 東京
  3. 尾崎承一:モーニングレクチャー7「大動脈炎症候群の診断と治療」第74回日本循環器学会総会・学術集会 2010年3月6日 京都
  4. 尾崎承一:血管炎症候群に対するリツキシマブ療法 第53回日本リウマチ学会総会・学術集会、2009年4月23-26日 新高輪
  5. 山村昌弘、佐田憲映、針谷正祥、藤井隆夫、尾崎承一、榎野博史:ANCA 関連血管炎のアウトカム研究 第53回日本リウマチ学会総会・学術集会、2009年4月23-26日 新高輪
  6. 尾崎承一:サイトカインと関節 第24回日本整形外科学会基礎学術集会 2009年11月5日 横浜
  7. 石津明洋、外丸詩野、岩崎沙理、吉木敬、尾崎承一:MPO-ANCA 関連血管炎患者抹消血のトランスクリプトーム解析 第53回日本リウマチ学会総会・学術集会 2009年4月23-26日 新高輪
  8. 中野弘雅、山田秀裕、大岡正道、柴田朋彦、尾崎承一:ミコフェノール酸モフェチルによるループス腎炎寛解維持療法の有用性の検討(10症例) 第53回日本リウマチ学会総会・学術集会 2009年4月23-26日 新高輪
  9. 水島万智子、山前正臣、笹 由里、三富博文、山田秀裕、尾崎承一:皮膚筋炎/多発性筋炎(DM/PM)に合併する間質性肺炎(IP)の長期寛解維持に寄与する因子の解析 第53回日本リウマチ学会総会・学術集会 2009年4月23-26日 新高輪
  10. 笹 由里、山前正臣、水島万智子、三富博文、山田秀裕、尾崎承一:関節リウマチに合併する間質性肺炎の高分解能CT(HRCT)による予後予測の有用性 第53回日本リウマチ学会総会・学術集会 2009年4月23-26日 新高輪
  11. 唐澤里江、遊道和雄、村田三奈子、尾崎承一、西岡久寿樹、加藤智啓:高安動脈炎の疾患特異的マーカー 第53回日本リウマチ学会総会・学術集会 2009年4月23-26日 新高輪
  12. Hishiyama M., Yamada H., Ozaki S.: The Impact of rheumatoid arthritis-associated bronchiolar disease(RA-BD) on progression of Rheumatoid Arthritis. 第53回日本リウマチ学会総会・学術集会 2009年4月23-26日 新高輪
  13. 三富博文、中野弘雅、柴田朋彦、大岡正道、山田秀裕、尾崎承一:心タンポナーデをきたしたリウマチ性心外膜炎の一例 第21回日本アレルギー学会秋期学術集会 2009年6月5-6日 岐阜
  14. 高桑由希子、大岡正道、殿岡久美子、川上民裕、山田秀裕、尾崎承一:治療抵抗性の抗リン脂質抗体症候群を呈したホスファチジルセリン・プロトロンビン抗体単独陽性の一例 第21回日本アレルギー学会秋期学術集会 2009年6月5-6日 岐阜
  15. 清川智史、中野弘雅、大岡正道、山田秀裕、尾崎承一:ステロイド、シクロフォスファミド、血漿交換の併用にもかかわらず腎不全に至った Wegener 肉芽腫症の一例 第59回日本アレルギー学会秋期学術集会 2009年10月29-31日 秋田
  16. 中野弘雅、大岡正道、山田秀裕、尾崎承一:当院における Wegener 肉芽腫症13症例 第59回日本アレルギー学会秋期学術集会 2009年10月29-31日 秋田
  17. 殿岡久美子、大岡正道、水島万智子、山崎宜興、山田秀裕、尾崎承一:膠原病加療中に画像上腹腔内遊離ガスを指摘された2例 第59回日本アレルギー学会秋期学術集会 2009年10月29-31日 秋田
  18. 土田興生、大岡正道、中野弘雅、高桑由希子、水島万智子、芳賀恒夫、藤田歩、山田秀裕、尾崎承一:対称性脂肪萎縮をきたした全身性エリテマトーデスの一例 第59回日本アレルギー学会秋期学術集会 2009年10月29-31日 秋田
  19. 吉岡拓也、東浩平、殿岡久美子、山田秀裕、尾崎承一:プレドニゾン大量療法抵抗性のSLEに伴う自己免疫性血小板減少症に対し、デキサメタゾンパルス療法が有効であった一例 第24回日本臨床リウマチ学会 2009年11月20-21日 盛岡
  20. 三澤寛子、小川仁史、勝山直興、大岡正道、柴田朋彦、山田秀裕、尾崎承一:レフルノミド投与中に潰瘍性腸炎を生