

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

難治性ANCA関連血管炎に対するRituximabの有用性を検討する
前向きコホート研究

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

研究協力者 永渕裕子

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

研究要旨

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 の有用性の検討—前向きコホート研究(RiCRAV)」を行い、その有用性や安全性について検討した。難治性 ANCA 関連血管炎に対して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 (HBs 抗原陰性 HBc 抗体陽性患者より肝癌、前立腺癌) を認めている。今後も注意深い経過観察が必要である。

A. 研究目的

ANCA関連血管炎、特にWegener肉芽腫症においては、標準的治療に対して抵抗性の難治例が存在する。その治療には世界的に新規な治療法が試みられている。本研究班でも、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の有用性の検討—前向きコホート研究(RiCRAV)」を行い、その有用性や安全性について検討を行う。

導入が困難な症例

- ・寛解導入されたが1年以内に再燃し、再びシクロホスファミドの治療が必要な症例
- ・副作用等でシクロホスファミドの投与が困難な重症例（重症の定義は、厚労省難治性血管炎班によるMPO-ANCA関連血管炎に対する重症度別治療プロトコールに基づく）

倫理委員会の承認と文書同意を取得した症例を対象とした。

B. 研究方法

1) 対象疾患

厚労省特定疾患の診断基準を満たすウェゲナー肉芽腫症または顕微鏡的多発血管炎で ANCA (ELISA または免疫蛍光法) 陽性の症例。

2) 選択基準

- ・シクロホスファミドを用いた治療を6ヶ月以上施行しても寛解

3) 治療法と評価法

Rituximab(リツキサンR) 375mg/m²を1週間間隔で計4回投与する。これを1クールとする。プレドニゾン0.5~1 mg/kgを併用投与し、8週間後までに20mg/日以下になるよう減量することとした。1次評価項目は6ヶ月後ならびに12ヶ月後の完全寛解 (BVAS/WG=0) とし、

2次評価項目は、有害事象（随時）、QOL(SF-36) (0, 6, 12ヶ月)、BVAS/WG、VDI (0, 3, 6, 9, 12ヶ月)とする。また、治療直前と治療1週間後の血液を採取し、トランスクリプトミクスならびにプロテオミクスを行う。

Rituximab(リツキサンR) は公正取引委員会の承認のもと、全薬工業株式会社から白ラベルで提供され、各施設薬剤部で管理された。

C. 研究結果

「難治性 ANCA 関連血管炎に対する Rituximab の有用性の検討—前向きコホート研究(RiCRAV)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(表1)。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から通報があり、米国においてSLE(全身性エリテマトーデス)患者治療において rituximabによる Progressive multifocal leukoencephalopathy (PML) 発症による死亡例の報告があったことを受け、安全性検討委員会の決定を経て、臨床試験を中断した。さらに、B型肝炎ウイルスキャリアーに投与された症例に劇症肝炎を併発した報告が見られた。外部安全性検討委員会が招集され、討議された結果、わが国に於ける Rituximab の臨床治験の再開が明らかとなるまで、新規の登録を中止すること、すでに投与された症例に関しては、患者の再同意を得て、その後の追跡調査を継続すること、プロトコルに Rituximab の副作用として PML ならびに潜伏ウイルス感染症の再活性化やB型肝炎の劇症化について追記し、除外基準にB型ならびにC型肝炎ウイルス感染者を追加すること、以上の改

定について各施設倫理委員会の承認を得ることが決められた。

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。

D. 考察

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。Rituximab 治療開始時には6症例は ANCA 陰性であったにもかかわらず、Rituximab は有効であった。これまで血管炎に対する Rituximab 治療で ANCA が陰性化しなくとも病状は改善した報告がある一方、ANCA 陰性でも Rituximab が有効であった報告もある。また末梢血 B 細胞が消失しても ANCA が陽性で持続し、治療効果不十分とされた症例や Rituximab 治療後再発した際に末梢血 B 細胞は検出されないが、新たな病変部で CD20 陽性 B 細胞が検出された症例が報告されている。Rituximab はリンパ節や骨髄 B 細胞にも作用するが、また一方で骨髄での B 細胞除去の程度は完全ではないという動物実験のデータもある。リンパ節や骨髄、病変部での B 細胞が自己抗体産生に関与し、これが一部の症例で末梢での B 細胞数や自己抗体の検出と臨床的な効果とが相関しない原因かもしれない。

有害事象の発生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 投与までかな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る。また、PML

に関しては、本研究での発症は今のところ認められない。他の免疫抑制薬により治療中の膠原病患者でも少数例ながら報告されているので、Rituximab に特異的な副作用ではなく、免疫抑制療法に共通した極めて稀な有害事象と考えられる。しかし、その発症予測は困難である。中枢神経症状についても慎重に経過観察し、早期発見に努める必要がある。

B 型肝炎に関しても、免疫抑制療法に共通した副作用ではあるが、本邦で悪性リンパ腫に Rituximab を用いた症例で B 型肝炎の劇症化や肝不全による死亡の報告があり、B 型肝炎ウイルス感染者には投与を避けるべきである。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は慎重に検討すべきである。最近、HBs 抗原陰性で HBs 抗体陽性または HBc 抗体陽性症例において Rituximab あるいはステロイドや免疫抑制剤投与により HBs 抗原が陽転化し、劇症肝炎に至った症例の報告が見られる。これは血中の HBV-DNA が検出されない場合にも肝臓に HBV ウイルスが存在し、免疫抑制状態において再活性化され、発症すると考えられている。先行して血中の HBV-DNA が検出されることが知られている。Lovric らは血管炎患者に Rituximab を投与し、B 型肝炎ウイルスの再活性化 (HBs 抗原陽性、HBV-DNA 陽性) を認めた症例を報告している (Nephrol Dial Transplant. 2009; 24:179)。Rituximab 投与前の保存血清の解析では HBc 抗体陽性、HBs 抗原陰性で、HBV-DNA (taqMan PCR 法) は低力価だが陽性であった。この症例はアザチオプリン 125mg とプレドニン 10mg の併用を受けており、末期腎不全で透析を拒否し、死亡している。Rituximab 投与前には HBs 抗体や HBc 抗体の測定も行い、陽性の場合には Rituximab 治療の適応を慎重に検討すること、さらに専門科 (消化器内科) との連携により抗ウイルス薬の投与についての検討や注意深い経過観察が必要である。HBc 抗体陽性患者にお

ける肝癌の発生については現在消化器の分野で議論されているところであり、Rituximab との因果関係は不明である。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。一方血管炎患者で癌の合併を認め、腫瘍随伴症候群としての関連が疑われる症例があること、Rituximab 導入前までに強力な免疫抑制療法 (シクロホスファミドを含む) を受けていることがあり、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症例を重ね、検討を続けていく必要がある。

本試験で認められた網膜血管の血栓症によると考えられる視力障害についてはクリオグロブリン血症に対し Rituximab 投与を行い、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。

再発については末梢血 B 細胞数の回復に伴い血管炎の再燃が認められる症例に対し Rituximab の再投与が有効な報告がある。しかし Rituximab は高額な治療であり、Rituximab による寛解導入後の維持療法についても今後の課題である。

E. 結論

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。同時に有害事象も認められており、今後も注意深い経過観察が必要である。

F. 研究発表

なし

G. 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

表1 Rituximab 治療を行った ANCA 関連血管炎患者一覧

	疾患名	性別	年齢	既治療	障害臓器
1	WG	男	62	oralCY,IVCY,MTX,Cys,IFX	眼窩
2	WG	女	50	oralCY, AZ, IVCY	眼窩、肺
3	WG	男	39	IVCY	鼻、肺、腎、末梢神経
4	MPA	女	70	IVCY	腎
5	WG	女	34	oralCY, MTX	眼窩、鼻、肺
6	WG	女	71	CY	鼻、内耳、肺、腎
7	AGA	男	70	IVIG, IVCY, MIZ	腎

WG:Wegener's granulomatosis, MPA: Microscopic polyangitis, AGA: allergic granulomatous angitis CY:cyclophosphamide, IVCY: intravenous CY, CYS:cyclosporine A, AZ: Azathiopurine, IFX: Infliximab, MTX: Methotrexate, MIZ: Mizoribine, IVIG: intravenous immunoglobulin

〔IV〕

平成21年度研究成果に関する
刊行物一覧

研究成果の刊行に関する一覧表 (和文書籍)

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の 編集者名	書籍名	出版社名	出版 地	出版 年	ページ
山田秀裕	全身性自己免疫疾患	尾崎承一他	内科 確定診断 完全マスター	メディカル レビュー社	東京	2009	360- 365
尾崎承一	ANCA 陽性	富野康日己	チャート内科診 断学	中外医学 社	東京	2009	547- 549
尾崎承一	血管炎症候群	日野原重明・ 井村裕夫 監修	看護のための最 新医学講座〔第 2 版〕第 11 卷 免疫・アレルギー 疾患	中山書店	東京	2009	169- 180
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～	宮坂信之編	正しい生物学的 製剤の使い方	医薬ジャ ーナル	東京	2009	48-52
尾崎承一	血管炎症候群	小川 聡 総編集	改訂第 7 版 内 科学書	中山書店	東京	2009	184- 189
川合眞一、 尾崎承一 (監訳)	Part14 免疫系、結合組 織、関節の疾患	福井次矢、 黒川 清 日本語版 監修	ハリソン内科学 (第 3 版)	メディカル・サイ エンス・ インター ナショナル	東京	2009	2085- 2258
尾崎承一	Behcet 病	杉本恒明、 小俣政男 総編集	内科学症例図説	朝倉書店	東京	2009	329- 331
佐田憲映、 植野博史	全身性疾患による腎障 害 d. 結節性多発動脈 炎	高久史磨/ 尾形悦郎/ 黒川 清/ 矢崎義雄	新臨床内科学第 9 版	医学書院	東京 都	2009	1030- 1031
湯村和子	慢性腎臓病と高齢者の 腎障害.	日本老年医 学学会雑誌 編集委員会	老 年 医 学 update2009-10	メジカル ビュー社	東京	2009	60-68
湯村和子	Immunotactoid glomerulopathy / Fibrillary glomerulonephritis	監修： 下条文武 編集： 内山 聖、 富野康日己	専門医のための 腎臓病学第 2 版	医学書院	東京	2009	462- 468
湯村和子、 鈴木康夫、 山田秀裕、 吉田俊治、 磯部光章	血管炎症候群	福井次矢、 黒川 清	ハリソン内科学 第 3 版	メディカル・サイ エンス・ インター ナショナル	東京	2009	2189- 2202
小林茂人	アレルギー性肉芽腫性 血管炎 (Churg-Strauss 症候群)	山口 徹、 北原光夫、 福井次矢	今日の治療指針 私はこう治療し ている	医学書院	東京	2010	695
住田孝之、 鈴木 豪、 伊藤 聡	関節リウマチの診断に 必要な MRI 検査と評価 法	宮坂信之	関節リウマチの すべて	永井書店	大阪	2009	78-87

研究成果の刊行に関する一覧表（和文書籍）

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
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	下条文武	専門医のための腎臓病学第2版	医学書院	東京都	2009	275-282
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	富野康日己	エキスパートのための腎臓内科学初版	中外医学社	東京都	2009	135-145
山縣邦弘	急速進行性腎炎症候群	山口 徹, 北原光夫, 福井次矢	今日の治療指針2009	医学書院	東京都	2009	438-440
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？	富野康日己	かかりつけ医と腎臓専門医のためのCKD診療ガイド初版	中外医学社	東京都	2009	93-98
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？	富野康日己	かかりつけ医と腎臓専門医のためのCKD診療ガイド初版	中外医学社	東京都	2009	151-153
山田秀裕	膠原病に伴う肺障害	山口 徹, 北原光夫, 福井次矢	今日の治療指針ー私はこう治療しているー2009	医学書院	東京	2009	635-637
山田秀裕	全身性自己免疫性疾患	齋藤宣彦 (監修)	内科確定診断完全マスター	メジカルビュー社	東京	2009	360-365
山田秀裕	血管炎症候群	山口 徹, 北原光夫, 福井次矢	今日の治療指針ー私はこう治療しているー2010	医学書院	東京	2010	678-680
辻 剛, 熊谷俊一	38℃発熱の臨床検査ー何を考え、どう検査するか？ー膠原病・自己免疫疾患での発熱	木村 聡	臨床病理レビュー	臨床病理刊行会	東京	2009	143:104-111
熊谷俊一	9. アレルギー・膠原病系症状と検査異常. B 検査所見. 5 リウマトイド因子・抗 CCP 抗体.	富野康日己	チャート内科診断学	中外医学社	東京	2009	544-545
熊谷俊一	第2章 症候 24. 関節痛、臨床検査のガイドライン JSLM2009.	日本臨床検査医学会ガイドライン作成委員会	検査値アプローチ症候疾患検査の評価法	宇宙堂八木書店	東京	2009	141-145
熊谷俊一	第2章 検査の評価法 4. 検査データの読み方と考え方、臨床検査のガイドライン JSLM2009.	日本臨床検査医学会ガイドライン作成委員会	検査値アプローチ症候疾患検査の評価法	宇宙堂八木書店	東京	2009	312-315
吉田雅治	膠原病、リウマチ性疾患ーアレルギー性肉芽腫性血管炎 (Churg-Strauss 症候群)	三森経世編	内科学書 改訂第7版(2)	中山書店	東京	2009	189-190

研究成果の刊行に関する一覧表（和文書籍）

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の 編集者名	書籍名	出版社 名	出版地	出版 年	ページ
吉田雅治	膠原病、リウマチ性疾患－Wegener 肉芽腫症	三森経世編	内科学書 改訂 第7版(2)	中山書店	東京	2009	190- 194
吉田雅治	膠原病、リウマチ性疾患－クリオグロブリン血症	三森経世編	内科学書 改訂 第7版(2)	中山書店	東京	2009	194- 195
吉田雅治	腎・尿路疾患－ループス腎炎	藤田敏郎編	内科学書 改訂 第7版(3)	中山書店	東京	2009	454- 455
吉田雅治	腎・尿路疾患－血管炎症候群（腎血管炎）	藤田敏郎編	内科学書 改訂 第7版(3)	中山書店	東京	2009	455- 458
吉田雅治	腎・尿路疾患－Henoch-Schonlein 紫斑病	藤田敏郎編	内科学書 改訂 第7版(3)	中山書店	東京	2009	458- 459
吉田雅治	腎・尿路疾患－その他の膠原病による腎炎、ネフローゼ	藤田敏郎編	内科学書 改訂 第7版(3)	中山書店	東京	2009	459- 460
吉田雅治	腎・尿路疾患－強皮症腎	藤田敏郎編	内科学書 改訂 第7版(3)	中山書店	東京	2009	479- 481
吉田雅治	腎・尿路疾患－Sjogren 症候群	藤田敏郎編	内科学書 改訂 第7版(3)	中山書店	東京	2009	481- 482
吉田雅治	腎・尿路疾患－クリオグロブリン血症	藤田敏郎編	内科学書 改訂 第7版(3)	中山書店	東京	2009	482

研究成果の刊行に関する一覧表 (英文書籍)

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の 編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
Atsumi T, Amengual O, Koiike T.	Antiphospholipid syndrome: pathogenesis.	Lahita RG	Systemic Lupus Erythematosus 5th edition.	Academic Press	San Diego	in press	in press
Xiang Y, Kurokawa MS, Kanke M, Takakuwa Y, Kato T	Peptidomics	Soloviev M	Peptidomics	Springer	Heidelberg, Germany	in press	in press

研究成果の刊行に関する一覧表 (雑誌)

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
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
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
岡崎貴裕、前田聡彦、井上 誠、北園貴子、柴田朋彦、尾崎承二	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
柴田朋彦、柴田俊子、尾崎承二、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りウマチ性多発筋痛症の1例	Jpn. J. Clin. Immunol	32(2)	129-134	2009
尾崎承二	血管炎の本態は何か?	腎と透析	68(1)	11-21	2010
永淵裕子、尾崎承二	Rituximab による血管炎候群の治療	リウマチ科	41(3)	263-269	2009
中野弘雅、尾崎承二	血管炎候群に対するステロイドの使い方	Modern Physician	29(5)	591-593	2009
尾崎承二、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
尾崎承二	中小型血管炎の新展開—序文にかえて	脈管学	49(1)	9-10	2009
山田秀裕、尾崎承二	血管炎候群	医学のあゆみ	230(9)	746-749	2009
尾崎承二	教育講演 血管炎候群の病態と治療	日本内科学会雑誌	98(9)	211-218	2009
尾崎承二	医学と医療の最前線 血管炎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
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、尾崎承二、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
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		2009

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
山中龍太郎, 佐田憲映, 榎野博史	【免疫抑制療法と免疫療法 薬の上手な使い方】腎炎、腎症の免疫抑制療法 タクロリムス	腎と透析	66 巻 6 号	937-939	2009
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. Mima T, <u>Nishimoto N</u>	A nationwide survey of rapidly progressive glomerulonephritis in Japan: etiology, prognosis and treatment diversity.	Clin Exp Nephrol.	Epub		2009
<u>西本憲弘</u>	Clinical value of blocking IL-6 receptor	Current Opinion Rheumatology 内科	21	224-230	2009
Ishikawa S, Mima T, Aoki C, Yoshio-Hoshino N, Adachi Y, Imagawa T, Mori M, Tomiita M, Iwata N, Murata T, Miyoshi M, Takei S, Aihara Y, Yokota S, Matsubara K, <u>Nishimoto N</u>	IL-6 阻害療法診療ガイドライン	Ann Rheum Dis	68	264-272	2009
<u>Nishimoto N</u> , Miyasaka N, Yamamoto K, Kawai S, Takeuchi T, Azumi J., <u>Kishimoto T</u>	Abnormal expression of the genes involved in cytokine networks and mitochondrial function in systemic juvenile idiopathic arthritis identified by DNA microarray analysis	Mod Rheumatol	19	12-19	2009
Lee H, Mima T, Sugino H, Aoki C, Hoshino-N.Y, Matsubara K, <u>Nishimoto N</u>	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	Arthritis Res Ther	11R1	1-10	2009
<u>Nishimoto N</u> , Miyasaka N, Yamamoto K, Kawai S, Takeuchi T, Azumi J	Interactions among type I and type II interferon, tumor necrosis factor, and β -estradiol in the regulation of immune response-related gene expressions in systemic lupus erythematosus	Ann Rheum Dis	68	1580-4	2009
<u>Nishimoto N</u>	Long-term safety and efficacy of tocilizumab, an anti-IL-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	Clinical Pharmacology & Therapeutics		(in press)	2009
<u>Nishimoto N</u> , Ito K, Takagi N	Interleukin-6 as a therapeutic target in candidate inflammatory diseases. 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)	

発著者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
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 TWMM	79	9-7	2009
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
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
武田真一, 湯村和子	腎炎、腎症の免疫抑制療法 ミゾリビン (プレドニソン)	腎と透析 66 (6) : 941-945, 2009	66	941-945	2009
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	569-575	2009
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	826-9	2009
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
橋本博史, 小林茂人, 藤元昭一, 湯村和子他	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)	日本医事新報	No. 4470	43-51	2009
橋本博史, 小林茂人, 藤元昭一, 湯村和子他	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)	日本医事新報	No. 4472:	46-52	2009
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	1-10	2009
Kondo Y, Ito S, Ohi Y, Satou H, Hiraoka T, Tsuboi H, Sugihara M, Hayashi T, Goto D, Matsumoto I, Sumida T.	Atypical Cogan's syndrome with aortitis.	Intern Med	48 (12)	1093-1097	2009
伊藤 聡	高齢者関節リウマチ	炎症と免疫	17	88-100	2009
伊藤 聡	腎病変	日本臨床	67	550-554	2009
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

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Koyama A, Yanagata 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	633-650	2009
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	In press		2009
白井丈一, 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	71-83	2009
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	107-113	2009
山田秀裕	ウェゲナー肉芽腫症診療—最近の動向—	呼吸	28(2)	133-137	2009
山田秀裕, 尾崎承一	血管炎症候群	日本臨牀	67(3)	507-510	2009
山田秀裕, 尾崎承一	小型血管炎	呼吸器症候群 (別冊 日本臨牀)	別冊	401-403	2009
中野弘雅, 柴田朋彦, 三富博文, 小川仁史, 笹由里, 勝山直興, 山田秀裕, 尾崎承一, 神野崇生	筋に特徴的な造影 MRI 所見を呈した皮膚型結節性多発動脈炎の一例	臨床リウマチ別冊	21(1)	85-90	2009
山田秀裕, 小川仁史, 伊東 宏	関節リウマチに伴う合併症の対策	臨床と研究	86(6)	52-56	2009
山田秀裕	難治性血管炎の新規治療法	脈管学	49(1)	75-79	2009
山田秀裕	顕微鏡的多発血管炎に伴う間質性肺炎の診断と治療	リウマチ科	42(2)	159-163	2009
山田秀裕	血管炎症候群	医学のあゆみ	230(9)	746-749	2009
永淵裕子, 山田秀裕	過敏性血管炎	日本臨牀	67(11)	2148-2151	2009
山田秀裕	強皮症に併発した孤発性 PAH 症例—PAH 発症以前の病態進行の早期予測	モダンフイジシャン	29	70-72	2009
山田秀裕	膠原病性肺高血圧症	総合臨牀	58(11)	2271-2275	2009
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.	Mod Rheumatol	19	80-83	2009

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
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.	19(4)	401-6	2009
Nakamachi Y, Kawano S, Takenokuchi M, Nishimura K, Sakai Y, Chin T, Saura R, Kurosaka M, Kumagai S.	MicroRNA-124a is a key regulator of proliferation and monocyte chemoattractant protein 1 secretion in fibroblast-like synoviocytes from patients with rheumatoid arthritis.	Arthritis Rheum.	60(5)	1294-304	2009
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	2009
M. Yoshida et al	Rapid decrease of anti- β -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
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. 5 2)	S28-S32	2009
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
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
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
吉田雅治	シクロスポリン	腎と透析	66(6)	931-935	2009
Sakai Y, Atsumi T, Ieko M, Amengual O, Furukawa S, Furusaki A, Bohgaki M, Kataoka H, Horita T, Yasuda S, Koike T.	The effects of phosphatidylserine dependent antiprothrombin antibody on thrombin generation.	Arthritis Rheum	60	2457-67	2009
Bohgaki T, Atsumi T, Bohgaki M, Furusaki A, Kondo M, Sato-Matsumura K, Abe R, Kataoka H, Horita T, Yasuda S, Amasaki Y, Nishio M, Sawada K, Shimizu H, Koike T.	Immunological reconstitution after autologous hematopoietic stem cell transplantation in patients with systemic sclerosis: relationship between clinical benefits and intensity of immunosuppression.	J Rheumatol	36	1240-8	2009

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Oku K, <u>Atsumi T</u> , <u>Bobgaki M</u> , <u>Kataoka H</u> , <u>Horita T</u> , <u>Yasuda S</u> , <u>Koike T</u> .	Complement activation in patients with primary antiphospholipid syndrome.	Ann Rheum Dis	66	1030-5	2009
Tomaru U, <u>Ishizu A</u> , <u>Murata S</u> , <u>Miyatake Y</u> , <u>Suzuki S</u> , <u>Takahashi S</u> , <u>Kazamaki T</u> , <u>Ohara J</u> , <u>Baba T</u> , <u>Iwasaki S</u> , <u>Fugo K</u> , <u>Otsuka N</u> , <u>Tanaka K</u> , <u>Kasahara M</u> .	Exclusive expression of proteasome subunit β 5t in the human thymic cortex.	Blood	113(21)	5186-5191	2009
Sasaki N, <u>Ogawa Y</u> , <u>Iinuma C</u> , <u>Tomaru U</u> , <u>Katsumata K</u> , <u>Otsuka N</u> , <u>Kasahara M</u> , <u>Yoshiki T</u> , <u>Ishizu A</u> .	Human endogenous retrovirus-R env glycoprotein as possible autoantigen in autoimmune disease.	AIDS Res Hum Retroviruses	25(9)	889-896	2009
<u>Ishizu A</u> , <u>Abe A</u> , <u>Miyatake Y</u> , <u>Baba T</u> , <u>Iinuma C</u> , <u>Tomaru U</u> , <u>Yoshiki T</u> .	Cyclic AMP response element binding protein is implicated in IL-6 production from arthritic synovial cells.	Modern Rheumatol (in press)			(in press)
<u>石津明洋</u> , <u>吉木 敬</u> .	env-pX ラットの血管炎発症機序.	脈管学	49(1)	17-20	2009
<u>石津明洋</u> , <u>外丸詩野</u> , <u>村井太一</u> , <u>吉木 敬</u> , <u>尾崎承一</u> .	MPO-ANCA 関連血管炎の予後予測因子の探索.	脈管学	49(1)	45-51	2009
<u>Kayama M</u> , <u>Kurokawa MS</u> , <u>Ueno H</u> , <u>Kumagai Y</u> , <u>Masuda C</u> , <u>Takada E</u> , <u>Chiba S</u> , <u>Ueno S</u> , <u>Tadokoro M</u> , <u>Suzuki N</u> .	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
<u>Katano M</u> , <u>Okamoto K</u> , <u>Arito M</u> , <u>Kawakami Y</u> , <u>Kurokawa MS</u> , <u>Suematsu N</u> , <u>Shimada S</u> , <u>Nakamura H</u> , <u>Xiang Y</u> , <u>Masuko KNihioka K</u> , <u>Yudoh K</u> , <u>Kato T</u> .	Implication of GM-CSF Induced neutrophil gelatinase-associated lipocalin in pathogenesis of rheumatoid arthritis revealed by proteome analysis	Arthritis Res Ther	11	R3.	2009
<u>Hatsugai M</u> , <u>Kurokawa MS</u> , <u>Kouro T</u> , <u>Nagai K</u> , <u>Arito M</u> , <u>Masuko K</u> , <u>Suematsu N</u> , <u>Okamoto K</u> , <u>Itoh F</u> , <u>Kato T</u> .	Protein profiles of peripheral blood mononuclear cells are useful for differential diagnosis of ulcerative colitis and Crohn's disease.	J Gastroenterol			in press.
<u>Iizuka N</u> , <u>Okamoto K</u> , <u>Mastushita R</u> , <u>Kimura M</u> , <u>NagaiK</u> , <u>Arito M</u> , <u>Kurokawa MS</u> , <u>Masuko K</u> , <u>Suematsu N</u> , <u>HirohataS</u> , <u>Kato T</u> .	Identification of autoantigens specific for systemic lupus erythematosus with central nerve system involvement.	Lupus			in press.
<u>Kurokawa MS</u> , <u>Suzuki N</u> .	Effect of nocotine on differentiation of vascular endothelial cells and mural cells derived from mouse embryonic stem cells	J St. Marianna Univ			in press.

[V]

平成21年度第1回班会議
プログラム

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業
ANCA 関連血管炎のわが国における治療法の確立のための
多施設共同前向き臨床研究班

平成21年度 第1回班会議

プ ロ グ ラ ム

日時：平成21年7月3日（金）14：00～16：50
会場：都市センターホテル 7階 701会議室
東京都千代田区平河町2丁目4番1号
TEL：03(3265)8211 / FAX：03(3262)1705

研究代表者 尾 崎 承 一

プログラム

1. 厚生労働省よりの基調講演..... 14 : 00～14 : 10
厚生労働省健康局疾病対策課
2. 昨年度の成果と今年度の方針..... 14 : 10～14 : 25
研究代表者 尾崎 承一
3. 各委員会における昨年度の成果と今年度の方針..... 14 : 25～15 : 55
 - 1) トランスクリプトーム解析委員会 14 : 25～14 : 40
北海道大学大学院保健科学研究院病態解析学分野
石津 明洋
 - 2) 活動性評価委員会 14 : 40～14 : 55
自治医科大学腎臓内科
湯村 和子
 - 3) 腎臓病理検討委員会 14 : 55～15 : 10
筑波大学大学院人間総合科学研究科臨床医学系腎臓内科
山縣 邦弘
 - 4) 肺病変検討委員会 15 : 10～15 : 25
聖マリアンナ医科大学リウマチ・膠原病・アレルギー内科
山田 秀裕
 - 5) 合併症検討委員会 15 : 25～15 : 40
神戸大学大学院医学研究科免疫・感染内科学
熊谷 俊一
 - 6) プロテオーム解析委員会 15 : 40～15 : 55
聖マリアンナ医科大学大学生化学
黒川 真奈絵
4. RiCRAV 試験の経過報告..... 15 : 55～16 : 10
聖マリアンナ医科大学リウマチ・膠原病・アレルギー内科
永渕 裕子
5. ToCRAV 試験のプロトコール..... 16 : 10～16 : 25
和歌山県立医科大学医学部免疫制御学講座
西本 憲弘
6. 総合討論..... 16 : 25～16 : 50

〔VI〕

平成21年度第2回班会議
プログラム・抄録

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業

ANCA 関連血管炎のわが国における治療法の確立のための
多施設共同前向き臨床研究班

平成21年度 第2回班会議

プ ロ グ ラ ム

日時：平成21年12月18日（金）10：00～13：10
会場：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丁目4番1号
TEL:03(3265)8211 / FAX:03(3262)1705

研究代表者 尾 崎 承 一