

プログラム

1. 厚生労働省よりの基調講演 10 : 00~10 : 05
厚生労働省健康局疾病対策課
2. 研究班の活動概要(固定された全登録症例の概要について) 10 : 05~10 : 30
研究代表者 尾崎 承一
3. 各委員会の研究報告 10 : 30~12 : 00
 - 1) 腎臓病理検討委員会 10 : 30~10 : 45
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
 - 2) 肺病変検討委員会 10 : 45~11 : 00
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
 - 3) プロテオーム解析委員会 11 : 00~11 : 15
聖マリアンナ医科大学大学生化学
黒川 真奈絵
 - 4) 活動性評価委員会 11 : 15~11 : 30
自治医科大学腎臓内科
湯村 和子
 - 5) 合併症検討委員会 11 : 30~11 : 45
神戸大学大学院医学系研究科免疫・感染内科学
熊谷 俊一
 - 6) トランスクリプトーム解析委員会 11 : 45~12 : 00
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
4. ToCRAV 試験 12 : 00~12 : 25
 - 1) プロトコール説明 (および Tocilizumab 最新情報) 12 : 00~12 : 25
和歌山県立医科大学免疫制御学講座
西本 憲弘
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. 総合討論 12 : 25~12 : 40

昼食

厚生労働省科学研究費補助金難治性疾患克服事業

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

腎臓病理検討委員会研究報告

筑波大学大学院人間総合科学研究科疾患制御医学専攻

山縣 邦弘

当委員会の研究目標は、わが国の MPO-ANCA 関連血管炎の腎病変に関して、RPGN 臨床重症度分類および治療指針を補佐することが可能な腎病理の客観的評価指針を作成することである。その意義として 1. 高い普及率, 2. 治療効果の判定に有効, 3. 腎予後の判定に有効, 4. わが国の ANCA 関連血管炎の腎病変の特徴の把握等の達成が挙げられる。JMAAV 登録症例 48 例中 37 例に腎病変を認め、腎病変は最も高頻度な臓器病変であり、臨床症候上 18 例が RPGN を呈していた。22 例で腎生検が施行され、うち 20 例の腎生検プレパラートを解析中である。実際の解析は、当委員会で公表済みである腎病理評価シートを用い、まず 5 名の腎病理医（長田、上杉、小川、金綱、北村）により診断者間で信頼性を持って診断可能な腎組織病変の抽出作業を行う（interobserver varidation 検討）。その後、抽出された腎組織病変の結果と臨床パラメーターとの比較検討する二段階法を採用している。現実的な目標設定としては、interobserver varidation 検討の成果および治療開始時もしくは治療前腎機能との比較検討の成果の公表を予定している。

目的

我が国の MPO-ANCA 関連血管炎における肺病変の頻度、臨床像、予後を前向き臨床試験から明らかにすることを目的とした。

方法

厚労省難治性血管炎に関する調査研究班を中心として行われた多施設共同前向き臨床試験 JMAAV に登録された 50 症例の症例記録表から、肺病変に関するデータを抽出し、解析した。本臨床試験は、各施設における生命倫理委員会の承認の上、登録患者からの文書同意を得て行われた。

結果

4 例の脱落例を除く 48 症例を解析した。肺病変として、間質性肺炎 22 例、治療経過中の ARDS 1 例、心膜胸膜炎 1 例、限局性肺浸潤 1 例、計 25 例 (52%) がみられた。病型分類上、最重症型 2 例、全身型 2 例、肺腎型 4 例、RPGN 型 3 例、軽症型 11 例に分けられた。間質性肺炎 22 例に合併した他臓器障害は、腎 15 例、末梢神経 9 例、筋 2 例、眼 2 例、脳と腸管 1 例、皮膚 1 例であり、他臓器障害のない純粋な肺限局型は 3 例であった。間質性肺炎の画像所見は多彩で、UIP パターン 10 例、微細なすりガラス陰影のみが 6 例、限局性浸潤陰影ないし結節影主体が 3 例みられた。また 10 例に広範囲な肺気腫の合併がみられた。画像のそろった症例において、治療により画像の改善が 9 例にみられ、増悪が 6 例、不変が 4 例であった。肺活量の 5%以上の改善が 5 例にみられ、5%以内の不変が 6 例みられた。画像や肺活量の改善した症例ではシクロホスファミド併用例が多く、増悪例にはステロイド単独治療例が多く、両群間に統計学的有意差をみとめた。

結論

我が国での MPO-ANCA 関連血管炎には間質性肺炎の合併例が高頻度に見られることが再確認されたが、画像は多彩であった。また、シクロホスファミドによる治療で間質性肺病変の改善する症例の多い点が注目された。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が必要と考えられた。

顕微鏡的多発血管炎患者血清ペプチドの網羅的探索

高桑由希子^{1,2}、黒川真奈絵¹、大岡正道²、永井宏平¹、有戸光美¹、佐藤利行¹、増子佳世¹、末松直也¹、岡本一起¹、尾崎承一²、加藤智啓¹

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¹

聖マリアンナ医科大学 リウマチ・膠原病・アレルギー内科学²

【目的】本研究では分子量が 10kD 程度以下の血清ペプチドを検索同定する手法を確立し、顕微鏡的多発血管炎 (MPA) の病態解明と早期診断に有用なペプチドを質量分析法より血清から直接探索することを目的とする。【方法】治療前と治療開始後の MPA 患者 26 例、対照として治療前の全身エリテマトーデス (SLE) 患者 27 例の血清中のペプチドを質量分析で網羅的に検出した。SLE の治療前に比べ MPA 治療前で高値を示したペプチドのアミノ酸配列を同定し、機能解析を行った。【結果】ペプチドイオン強度が MPA 治療前に高値で治療後に減弱し、SLE 治療前群では殆ど認められないペプチドを 3 個検出した。その 1 つが Apolipoprotein A-I の C 末端 13 アミノ酸残基 (AC13) であることを同定した。また、MPA 患者 14 症例の治療前と治療後の Apolipoprotein A-I の血中濃度を ELISA で測定したところ、治療前では低値であるが、治療後には健常人基準値と同程度にまで回復した。AC13 の病態的意義を検討するため、AC13 を微小血管内皮細胞 (hMVECs) に添加し、接着分子や炎症性サイトカインを含む発現蛋白質の変化を調べた。炎症性サイトカインの分泌を real time PCR と ELISA にて検討した結果、AC13 は hMVECs からの IL-6 と IL-8 の分泌を促進させることを見出した。また発現蛋白質の変化を 2D-DIGE にて検討した結果、AC13 を hMVECs に添加することにより発現量に有意差のある蛋白質が同定された。【結論】AC13 は MPA の活動期に血中で増加し、hMVECs から IL-6 と IL-8 の分泌を増強させることより、好中球を遊走させ血管炎病態を増悪させる可能性が示された。

活動性評価委員会 抄録

JMAAVでの病態・活動性・傷害評価のためのBVAS・SF-36・VDI から判断出来ることの抽出の試み

自治医科大学 腎臓内科 湯村和子

順天堂大学医学部附属順天堂越谷病院 内科 小林茂人

筑波大学大学院人間総合科学研究科疾患制御医学専攻臨床免疫学 伊藤聡

MPO-ANCA 陽性の顕微鏡的多発血管炎、急速進行性腎炎のみのいずれを満たす新規発症の登録患者 48 名を対象に解析を行う。

各病型の治療指針に沿った治療による寛解導入率は 87.5% (H20 年報告) と高率である。寛解の定義は、血管炎による新しい臨床症状の出現を認めず、かつ Birmingham Vasculitis Activity Score (BVAS) が 0~1 点である。尚、腎炎に関しては腎炎・腎機能の悪化を認めない状態である。再検討では寛解導入は 43 例で得られていた。5 例が寛解なしとの判断であるが、内 3 例が最終的に死亡している。初回判定 6 週間以内に死亡した 1 例を除く、2 例に関しては死亡前に寛解はなかったか、BVAS を用いて詳細に検討したい。そのことにより、短期的寛解率はさらに上昇する可能性がある。他の 2 例は、治療開始時、BVAS new/worse が 0 点であった。BVAS persistent の腎の臓器障害が改善しなかったためである。診断の遅れが、寛解導入を困難にする可能性がある。

BVAS0 点の 6 症例からの解析では、2 例が寛解導入に至ってない。いわゆる、くすぶり型といわれ、以前から血管炎の兆候はあったが、早期に診断がついていなかった。内 5 例が腎の兆候を認めていた。腎兆候のない 1 例は皮膚・全身症状のみで寛解に導入になっていた。腎の項目が認められる症例では、全身症状 2 例、皮膚症状 1 例、神経症状 1 例を伴っていた。

死亡例のうち最重症例は、診断治療開始後 1 週間で死亡している。この例では、心血管系・腎臓の BVAS persistent のスコアが高く、潜在的に血管炎が全身に進展していた可能性が高い。SF-36 での患者自身の判断も衰弱している状況が示唆された。合併症の心血管系イベント 1/1、脳血管イベント 1/3 であった。

死亡症例 6/48 例 (12.5%) のもっとも傷害臓器の多い腎臓は 4/6 であり、重症型であったが、透析を受けた例はなく、出現時期では BVAS persistent 2 例、new/worse 2 例であった。他の 2 例は、BVAS new/worse で 4 週間以内に診断がついており、軽症型であった。死因は、腎の血管炎、急速進行性腎炎に関わる障害でなく、1 例は肝炎の増悪で、肝硬変になっていた、他の 1 例の間質性肺炎が死因であることに関しては、血管炎再燃かを着論する必要性はあるが。治療後の感染症による死亡が多かった、

BVAS の治療経過での推移は、一般的には治療により、BVAS は改善するが、BVAS persistent のスコアの改善が不良の傾向が見られた。

H. 21. 12. 18

合併症検討委員会 報告

神戸大学大学院医学研究科 免疫・感染内科学 熊谷俊一
東京医科大学八王子医療センター 腎臓内科 吉田雅治
北海道大学大学院医学研究科 第二内科 渥美達也
倉敷中央病院 内分泌代謝・リウマチ内科 中澤 隆

JMAAV 登録症例 52 例から脱落 4 例を除いた 48 例について、VDI および有害事象報告書から抽出した合併症について解析した。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）については既に報告した通りである。解析対象全 48 症例について、感染症合併リスク因子を検討するために、候補リスク因子として年齢、性別、病型、eGFR、糖尿病の有無、シクロスポリム（CY）使用の有無、PSL 初期投与量(mg/kg)、ステロイドパルス療法の有無、ANCA 値を挙げて多変量解析を行った。前回リスク因子としてあげた CY は今回の全データ解析において有意でなく（オッズ比 OR4.9 p 値 0.14）、ステロイドパルスも有意なリスク因子とは言えなかった（OR6.23 p 値 0.11）。唯一 CY+パルス（OR7.74 p 値 0.07）は感染リスク因子として有意でないが傾向を示すことができた。統計手法に工夫をし（CY 単独、パルス単独を候補因子から除き、CY or パルス、CY and パルスの因子を組み入れた）解析したところ、CY and パルスが有意なリスク因子で（OR6.39 p 値 0.047）、年齢はリスク因子の傾向（OR1.10 p 値 0.05）を示すこととなった。また、ステロイドの総投与量がリスクになるかどうかについての検討も行っている。今回の解析結果と、既に報告済みの結果から、MPO-ANCA 関連血管炎治療の際の合併症の種類と出現頻度を明らかにし、とくに重症感染症のリスクファクターとして CY+パルスが明らかとなり高齢もリスクとなりうる。今後は、重症感染症の対策案（予防のガイドライン）作成を目的として、予防投薬や早期発見早期治療介入の効果などを明らかにしたいと考えている。

トランスクリプトーム解析委員会報告

石津明洋¹、外丸詩野²、村井太一³、山本智宏³、吉木 敬³¹北海道大学大学院保健科学研究院病態解析学分野²北海道大学大学院医学研究科分子病理学分野³株式会社ジェネティックラボ

平成16年7月1日から平成20年3月31日の期間にJMAAVに登録されたMPO-ANCA関連血管炎の症例は52症例であった。除外基準に該当する4症例を除いた48症例の内訳は、軽症23例、重症23例、最重症2例であり、治療により寛解し、18ヶ月の観察期間に再燃を認めなかった寛解維持症例が31例、寛解後に再燃または死亡した症例が11例、非寛解例が2例、脱落例が4例であった。このうち、初期に登録された12症例の治療前末梢血について、Affymetrix社のHuman Genome Focus Arrayを用いてトランスクリプトーム解析を行った。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関連血管炎症例の治療前末梢血遺伝子発現プロフィールは、疾患の重症度よりはむしろ治療後の経過と相関した。そこで、治療後の経過との相関が示唆された62遺伝子のうち有意性の高かった45遺伝子を選択し、37症例について、BioMarkシステムによる定量的発現解析を行った。37症例の内訳は、寛解維持26例、寛解後再燃7例、非寛解4例であった。その結果、遺伝子Cの発現が、寛解維持群に比し、寛解後再燃または非寛解群で有意に低かった。

一方、アレイ解析に用いた12症例のうち、治療開始後6週で寛解が導入され、その後も寛解が維持された9症例について、治療前と治療後1週間の末梢血について遺伝子発現の変化を検討したところ、66遺伝子が治療後に有意な発現減少を示し、22遺伝子が有意な発現増加を示した。寛解維持症例において、治療後に発現減少を示した遺伝子には、インターフェロン関連遺伝子やTNF関連遺伝子など、MPO-ANCA関連血管炎の病態増悪に関与していると考えられる遺伝子が含まれていた。

遺伝子Cは2本鎖RNAにより活性化されるPKR(double-stranded RNA-activated protein kinase)に対して抑制的に作用することが報告されている。一方、PKRは、IRFファミリー分子などのIFN関連遺伝子や、NF κ Bにより媒介されるTNFシグナルを活性化させることが知られている。遺伝子Cの発現レベルが低い症例では、PKRを介したIFN経路やTNF経路の活性化に対する抑制が十分に働かないために、予後不良の経過をたどる可能性が考えられる。

難治性 ANCA 関連血管炎に対するトシリズマブ療法

Tocilizumab treatment of cyclophosphamide-resistant patients with ANCA-associated vasculitis (ToCRAV)

西本憲弘¹、山田秀裕²、尾崎承一²¹和歌山県立医科大学免疫制御学講座、²聖マリアンナ医科大学リウマチ・膠原病・アレルギー内科

ANCA 関連血管炎症候群に対してシクロホスファミドとステロイドの併用療法は有効な治療法である。すでに当研究班では多施設共同前向き臨床研究 JMAAV 研究を行い、その有効性と安全性の評価を行ってきた。また探索的臨床研究として RiCRAV を行いリツキシマブの有用性の検討を行った。しかし、いずれの治療法においても治療抵抗性を示したり重篤な副作用を生じたりする症例も少なくなく、有効性と安全性に優れた新たな治療法の確立が望まれる。

トシリズマブは、既にキャッスルマン病、関節リウマチ、若年性特発性関節炎に対して世界に先駆けて本邦で承認されており、さらに、我々は高安血管炎に対する有用性も報告した。そこで、シクロホスファミドとステロイド併用療法に適応が困難、または、併用療法では寛解導入が困難な ANCA 関連血管炎に対するトシリズマブの探索的治療を多施設共同臨床研究として計画したのでその進捗状況について報告する。

本研究計画は①先進医療として聖マリアンナ医科大学倫理委員会の承認を得た。②医療用医薬品（トシリズマブ）の製薬企業からの無償提供について公正取引協議会の許可を得た。さらに、昨年度に引き続き、③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。残念ながら、国内外にて知見・前例のない本適用に対しての高度医療実施申請に関しては、予め数例での臨床試験による分析・評価がない現状では、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。

一方、関節リウマチに対するトシリズマブの国内臨床試験に参加された症例に 10 例の悪性関節リウマチが含まれていたことから、その治療効果について検討した。10 例中 6 例は、8 mg/kg 4 週毎のレジメンでは有効な血中トシリズマブ濃度を維持できず、効果を発揮させるには投与間隔の短縮を必要とした。血管炎に対しては、通常関節リウマチよりも高用量を必要とすることが示唆されたため ToCRAV 研究のプロトコールに反映した。

〔VII〕

平成21年度3班合同会議
プログラム

平成 21 年度

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

3 班合同会議

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
尾崎承一 (聖マリアンナ医科大学)
RPGN 分科会からの報告
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
榎野博史 (岡山大学)

4. 総合討論
16 : 10～16 : 50

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

発行 平成 22 年 3 月 31 日

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

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
神奈川県川崎市宮前区菅生 2-16-1
電話 044-977-8111 (代表)

印刷 株式会社創栄企画
川崎市宮前区菅生 2-16-1 聖マリアンナ医科大学構内

