

201024004B

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  
平成20～22年度総合研究報告書

平成23年(2011年)3月

研究代表者

榎野博史

# 目 次

I. 平成 20～22 年度構成員名簿 .....	3
II. 総合研究報告	
20～22 年度総合研究報告書 .....	7
槇野博史(岡山大学大学院医歯薬総合研究科腎・免疫・内分泌代謝内科学)	
• 中小型血管炎臨床研究分科会 .....	11
分科会長 有村義宏(杏林大学医学部第一内科)	
• 大型血管炎臨床研究分科会 .....	16
分科会長 重松 宏(東京医科大学外科学第二講座)	
• 基礎・病理研究分科会 .....	23
分科会長 能勢真人(愛媛大学プロテオ医学研究センター)	
• 国際研究協力分科会 .....	31
分科会長 鈴木和男(千葉大学大学院医学研究院免疫発生学・炎症制御学)	
III. 平成 20 年～22 年度研究成果に関する刊行物一覧 .....	71



# I . 平成 20～22 年度構成員名簿

難治性血管炎に関する調査研究班

区 分	氏 名	所 属 等	職 名
研 究 代 表 者	横野 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
研 究 分 担 者	能勢 真人	愛媛大学プロテオ医学研究センター	教 授
	石津 明洋	北海道大学大学院保健科学研究院	教 授
	加藤 智啓	聖マリアンナ医科大学大学生化学講座	教 授
	岩月 啓氏	岡山大学大学院医歯薬学総合研究科皮膚科学	教 授
	勝岡 憲生	北里大学医学部皮膚科学	教 授
	土屋 尚之	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
	長谷川 均	愛媛大学大学院医学系研究科生体統御内科学	准 教 授
	重松 宏	東京医科大学外科学第二講座	教 授
	磯部 光章	東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科循環制御内科学	教 授
	井上 芳徳	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	講 師
	小室 一成	大阪大学大学院医学系研究科循環器内科学	教 授
	古森 公浩	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学	教 授
	太田 敬	愛知医科大学外科学講座血管外科学	教 授
	種本 和雄	川崎医科大学心臓血管外科	教 授
	有村 義宏	杏林大学医学部第一内科	教 授
	山村 昌弘	愛知医科大学腎臓・リウマチ膠原病内科	教 授
	和田 隆志	金沢大学医薬保健研究域医学系血液情報制御学	教 授
	針谷 正祥	東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科薬害監視学講座	教 授
	藤井 隆夫	京都大学医学部附属病院免疫・膠原病内科	准 教 授
	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
	佐田 憲映	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	助 教
	高崎 芳成	順天堂大学医学部膠原病内科学講座	教 授
	本間 栄	東邦大学医学部医学科内科学講座（大森）呼吸器内科	教 授
	伊藤 聡	新潟県立リウマチセンターリウマチ科	部 長
	山田 秀裕	聖マリアンナ医科大学リウマチ・膠原病・アレルギー内科学	准 教 授
	土橋 浩章	香川大学医学部内分泌代謝・血液・免疫・呼吸器内科	助 教
鈴木 和男	千葉大学大学院医学研究院免疫発生学・炎症制御学	教 授	
小林 茂人	順天堂大学医学部附属順天堂越谷病院内科学	教 授	
藤元 昭一	宮崎大学医学部附属病院血液浄化療法部	准 教 授	
平橋 淳一	東京大学医学部附属病院腎臓内分泌内科	助 教	

研究協力者	白井 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	講 師
	小川 法良	浜松医科大学第三内科	講 師
	鬼丸 満穂	九州大学大学院医学研究院病理病態学講座	助 教
	川上 民裕	聖マリアンナ医科大学皮膚科学	准 教 授
	熊谷 俊一	医療法人社団神鋼会神鋼病院膠原病リウマチセンター	センター長
	黒崎 敦子	虎の門病院放射線診断科	非常勤嘱託医
	黒沢美智子	順天堂大学医学部衛生学教室	准 教 授
	澤井 高志	岩手医科大学医学部病理学講座先進機能病理学分野	教 授
	城 謙輔	仙台社会保険病院病理部	部 長
	高橋 啓	東邦大学医療センター大橋病院病理部	教 授
	中村 好一	自治医科大学公衆衛生学教室	教 授
	長尾 朋和	千葉大学大学院医学研究院免疫発生学・炎症制御学	教 員
	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	教 授
	原淵 保明	旭川医科大学耳鼻咽喉科・頭頸部外科学教室	教 授
	坂野 章吾	愛知医科大学腎臓・リウマチ膠原病内科	教 授
	速水 芳仁	名古屋市立大学大学病院腫瘍・免疫内科学	准 教 授
	松原 修	防衛医科大学校病態病理学講座	教 授
	松原 弘明	京都府立医科大学大学院医学研究科循環器内科学	教 授
	宮田 哲郎	東京大学大学院医学系研究科外科学専攻血管外科学	准 教 授
	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
	村川 洋子	島根大学医学部内科学講座内科学第三内科	准 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
	猪原登志子	財団法人田附興風会医学研究所北野病院腎臓内科	客員研究員
	遠藤 平仁	東邦大学医療センター大森病院リウマチ膠原病センター膠原病科	教 授
	林 太智	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	講 師
	山崎 康司	広島市立広島市民病院内科	部 長
駒形 嘉紀	杏林大学医学部第一内科	准 教 授	
菊地 正悟	愛知医科大学公衆衛生学	教 授	
玉腰 暁子	愛知医科大学公衆衛生学	教 授	
肥田 典之	愛知医科大学外科学講座血管外科学	助 教	



## Ⅱ. 総合研究報告

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）

総括研究報告書

### 難治性血管炎に関する調査研究

研究代表者 槇野 博史

岡山大学大学院医歯学総合研究科 腎・免疫・内分泌代謝内科学 教授

#### 研究要旨

血管炎の病因・病態の究明は依然として進展しておらず、しばしば重要臓器の障害をもたらすが有効な治療法は確立されていない。本研究班は、中小型血管炎分科会・大型血管炎分科会・病理基礎分科会・国際研究協力分科会の4つの分科会で構成して研究を行った。中小型血管炎分科会では、わが国初の血管炎患者登録システムを使用した前向きコホート研究(RemIT-JAV)を行い、わが国の血管炎患者の特徴と診療実態を明らかにした。また、再燃に関する研究からはステロイドの減量速度が再燃の危険因子になることを明らかにしている。アレルギー性肉芽腫性血管炎については疫学班との合同調査で推定患者数や診断基準の有用性を明らかにした。また臨床個人調査票を基に診療実態の解析を行い、現行の臨床個人調査票の問題点を明らかにしてきた。これまでの研究成果を基に血管炎関連研究班3班合同での診療ガイドラインを作成した。大型血管炎分科会では、Buerger病と高安動脈炎、炎症性腹部大動脈瘤を主な対象疾患として、疫学、病因、診断法と診断基準、治療法についての研究を行った。Buerger病の成因に歯周病菌の関与が示唆され、重症虚血肢例に対しては血行再建や血管新生療法が有用であることが明らかとなった。また構造維持のメカニズムについて明らかにした。高安病の診断にFDG-PETのmaxSUV値、病態推移についてはpentraxin3やMMP-9などの重要性が明らかとなった。炎症性腹部大動脈瘤に対しては血管内治療が有用な治療法として期待される。血管炎感受性遺伝子の機能解析や、血管炎病態の解析、新しい腎炎モデルの作製、冠動脈炎モデルの解析、ケモカインアンタゴニストや血管再生による治療モデルの開発などの成果を得た。また、新規血管炎関連自己抗体の特定や末梢血遺伝子発現プロファイルの解析、ANCA抗原の翻訳後修飾についての解析、MPA発症と関連する遺伝子多型の同定などの研究も進んだ。さらに、診断のための皮膚血管炎アトラス集を発刊した。また、国際研究協力分科会を中心に国際的な診断基準の検証研究に研究班を中心として参加している。

## 研究分担者

有村義宏（杏林大学第一内科・教授），山村昌弘（愛知医科大学腎臓・リウマチ膠原病科・教授），針谷正祥（東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科薬害監視学・教授），藤井隆夫（京都大学大学院医学研究科内科学講座臨床免疫学・准教授），和田隆志（金沢大学大学院医学系研究科血液情報統御学・教授），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），高崎芳成（順天堂大学医学部膠原病内科・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），本間 栄（東邦大学医学部医学科内科学講座（大森）・教授），土橋浩章（香川大学医学部内分泌代謝・血液・免疫・呼吸器内科・助教），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），重松宏（東京医科大学外科学第二講座・教授），磯部光章（東京医科歯科大学大学院循環制御内科学・教授），井上芳徳（東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科血管・応用外科学分野・講師），小室一成（千葉大学大学院医学研究院循環病態医科学・教授），太田 敬（愛知医科大学外科学講座血管外科・教授），古森公浩（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学分野・教授），種本和雄（川崎医科大学・胸部心臓血管外科・教授），能勢真人（愛媛大学大学院医学系研究科ゲノム病理学分野・教授），石津明洋（北海道大学医学

部保健学科検査技術科学専攻病態機能学講座病理形態機能学分野・教授），加藤智啓（聖マリアンナ医科大学生化学教室・教授），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・教授），勝岡憲生（北里大学医学部医学科・皮膚科・教授），土屋尚之（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），長谷川均（愛媛大学大学院生体統御内科学・准教授），鈴木和男（千葉大学大学院医学研究院・免疫分子生物学・教授）小林茂人（順天堂大学附属順天堂越谷病院内科・准教授），藤元昭一（宮崎大学医学部内科学講座循環体液制御学分野・准教授），平橋淳一（東京大学医学部附属病院腎臓内分泌内科・助教），佐田憲映（岡山大学腎・免疫・内分泌代謝内科学・助教）



## 中小型血管炎臨床研究分科会

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（新潟県立リウマチセンター・リウマチ科）  
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・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（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 昌弘（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・衛生学教室）  
駒形 嘉紀（杏林大学・第一内科）  
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・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・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）

## A. 研究目的

中・小型血管炎の中で ANCA 関連血管炎（顕微鏡的多発血管炎：MPA, Wegener 肉芽腫症：WG, Churg-Strauss 症候群：CSS）は、多臓器障害性の難治性、易再燃性の疾患である。しかし、我が国に於いて本疾患に関する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、再燃のリスクなど不明な点が多い。また、我が国で最も用いられている厚労省血管炎班の診断基準と欧州、米国で用いられている基準との比較検討はなされていない。治療に関しても、日本と欧米では免疫抑制療法の効果、副作用に相違があり、薬剤の種類や投与量を再評価し新規治療法を検討する必要がある。これらを明らかにできれば、我が国の ANCA 関連血管炎の実態把握、治療法の改善、予後の改善に直結すると考えられる。そこで、当研究班に属する専門医の総力を結集し全国規模での調査・研究に取り組むこととした。

## B. 研究方法

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（RemIT-JAV）（榎野、山村、佐田、針谷、藤井）：本研究は、「難治性血管炎に関する調査研究班」に参加する全ての研究班員および研究協力者の所属する施設およびその関連施設において、新規に診断された全ての ANCA関連血管炎の患者を対象とし登録した。この前向き観察コホート研究で、寛解導入療法の実態に加え、生存率、死亡率、再燃率、感染症の合併などの臨床所見の解析および厚労省認定基準と欧州や米国の分

類基準との比較も検討する。

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（榎野、和田、有村）：本研究は、2005年1月1日～2006年12月31日の2年間に MPO-ANCA陽性MPAと診断され寛解に至った例を対象とし、再燃とその危険因子について解析を行った。

3) 本邦におけるアレルギー性肉芽腫性血管炎 (AGA) / Churg-Strauss症候群(CSS) の臨床像の実態調査（榎野、天野）：全国主要施設の1564診療科にAGA/CSS患者の有無についてアンケートを実施。回収できた473例（164診療科）の調査票に基づき厚労省、ACRおよびLanhamの3つの分類基準の満足度およびACRおよびLanham基準からみた厚労省基準の感度、特異度を調べ、その妥当性について検証した。

4) ANCA 関連血管炎の新規治療の検討（榎野、高崎、本間、伊藤、土橋）：これまでの報告をもとに、現在、我が国および世界各国でANCA関連血管炎に用いられている治療法を評価し、我が国に適した新規治療法を検索した。

5) 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（榎野、佐田）：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例を対象とした。方法は臨床個人調査票の項目を用い、両疾患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。

6) 厚労省 ANCA 関連血管炎に関する 3 班合同研究による ANCA 関連血管炎に関す

る

診療ガイドラインの策定・発刊

(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確立のための多施設共同前向き臨床研究班の3版合同研究)。

これらの研究は、参加施設の倫理委員会の承諾を得た上で行われた。

## C. 研究結果

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 (RemIT-JAV): 最終的な登録症例数は 159 例であった。疾患別では MPA103 例(65%)、WG 30 例(19%)、CSS18 例 (11%)、分類不能型血管炎 8 例 (5%)であった。

登録時調査票データ固定が完了した 131 例 [男/女=51/80; 平均年齢  $69 \pm 12$  歳, MPO-ANCA 陽性 108 例(82%), PR3-ANCA 陽性 16 例(12%)] の解析時点では、疾患構成は顕微鏡多発血管炎 (MPA)81 例, ウェゲナー肉芽腫症(WG)31 例, Churg-Strauss 症候群(CSS)14 例, 分類不能型血管炎 5 例であった。本研究で用いた Watts らの分類アルゴリズムでは、肉芽腫性炎症・血管炎代用マーカーと ANCA 所見を利用することにより、疾患早期や不全型症例の MPA および WG の分類が可能となり、従来の診断法に比較すると分類不能例が減少した。ANCA 関連血管炎全般に MPO-ANCA 陽性率が高く、WG においても過半数が MPO-ANCA 陽性であった。

治療の中間解析では、プレドニゾン体重換算  $0.8\text{mg/kg/日}$  程度のステロイド治療が開始され、ステロイドパルス療法併用お

よびシクロホスファミド(CY)併用が 40%程度にあった。寛解到達の中央値は 165 日で、治療開始後 6 か月後の寛解率は 92%であった。6 か月までの再燃率 7%で、生存率 95%であった。交絡の調整はまだ行えていないがステロイドパルス療法や CY 併用による治療効果の改善傾向を認めた。

Watts らの血管炎分類アルゴリズムは国際的なデータ比較に適した方法である。

RemIT-JAV 研究中間解析から、わが国の ANCA 関連血管炎は欧米とは異なり、MPO-ANCA 陽性の MPA が多数を占めることが確認された。

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: 最終的に 62 例の調査票を回収した。再燃率は 24.2%であり、寛解から再燃までの平均期間は  $16.9 \pm 13.5$  カ月であった。統計学的解析により、寛解後の維持療法中にプレドニゾン  $0.8\text{mg/月}$  以上に減量速度が増加すると再燃のリスクが高まるとの結果が得られた (オッズ比 12.6、信頼区間 2.2-97.9)。また、血管炎およびその治療に伴う慢性病変の指標である VDI に影響を及ぼす因子として検尿所見、特に維持療法開始時の蛋白尿の程度および維持療法中の尿赤血球数の変化が重要であった。本観察研究により、本邦における寛解維持療法における再燃とその危険因子ならびに慢性病変に影響を及ぼす因子が明らかになってきた。

3) 本邦におけるアレルギー性肉芽腫性血管炎 (AGA) / Churg-Strauss 症候群 (CSS) の臨床像の実態調査: 厚労省基準は確定診断基準で 249 例 (52.6%)、疑診を含めると 388 例 (82.0%) が満足した。ACR 基準と Lanham 基準の満足度はそれぞれ 226 例



(47.8%)、297 例 (62.8%)。今回の症例で ACR 基準満足度が低い理由は、肺病変と副鼻腔病変の頻度が低いことと、生検実施率が低いことため生検所見の項目が満たされない症例が多いことが原因と思われた。Lanham 基準を満足しない理由として、好酸球数 1500 未満、血管炎による臓器障害数が 1 つしかないことが主であった。ACR 基準満足例からみた厚労省基準の感度は、確診例で 75.2%、疑診を含めると 96.4%、特異度は確診例で 60.2%、疑診を含めると 14.8%と低い。同様に Lanham 基準についても、感度は確診例で 67.3%、疑診例含めて 98.7%、特異度は確診例で 63.8%、疑診例含めると 29.9%と低かった。

#### 4) ANCA 関連血管炎の新規治療の検討：

ANCA 関連血管炎の寛解維持療法として、アザチオプリンを再評価し、有効性、安全性を検討すること、また ANCA 関連血管炎で高頻度に認める間質性肺炎に対して N-アセチルシステイン吸入療法の有効性、安全性を検討することが採択された。しかし、我が国の現況を鑑み、直ちにこの 2 つの薬剤について臨床試験を実施するのは困難と考えられた。

5) 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：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% *v.s.* 58.0%、*p*<.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*<.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 *v.s.* 68.5±0.6、*p*<.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% *v.s.* 28.8%、*p*<.0001、46.5% *v.s.* 27.5%、*p*<.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% *v.s.* 69.2%、*p*<.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% *v.s.* 3.1%、*p*=0.02、5.9% *v.s.* 2.2%、*p*=0.05、6.3% *v.s.* 3.0%、*p*=0.01)。

6) 厚労省 ANCA 関連血管炎に関する 3 班合研究による ANCA 関連血管炎に関する診療ガイドラインの策定・発刊：各班の班員の共同研究により原案が作成・校正され、診療ガイドライン発刊に向けた作業が精力的に行われた。

## D. 考察

ANCA 関連血管炎は、希少疾患であるため、これまで臨床所見、治療法など我が国での現況を全国的に把握することは困難であった。

本分科会で実施してきた各プロジェクト研究により、我が国における ANCA 関連血管炎の実態がより明らかになったことの意味は大きい。

本研究結果をさらに解析し、本研究を基盤とした研究を今後も推し進めることにより、わが国の血管炎データベースの精度が

まし、治療実態の評価と前向き臨床試験の実施が可能となると思われた。

## E. 結論

ANCA 関連血管炎の臨床に関する基本データベースを構築し、再燃率、再燃のリスク、厚労省血管炎班の診断基準の有用性などを明らかにすることができた。本分科会での研究成果が、ANCA 関連血管炎の今後の前向き臨床研究の立案およびANCA 関連血管炎治療プロトコルの修正に活用され、予後改善に貢献することが期待される。

## 大型血管炎臨床研究分科会

分科会長

重松 宏 東京医科大学外科学第二講座（血管外科） 主任教授

分担研究者

磯部光章 東京医科歯科大学大学院循環制御内科学 教授

井上芳徳 東京医科歯科大学大学院血管・応用外科学 講師

小室一成 千葉大学大学院循環病態医科学 教授

古森公浩 名古屋大学大学院医学系研究科血管外科学 教授

太田 敬 愛知医科大学外科学講座血管外科学 教授

種本和雄 川崎医科大学外科学胸部心臓血管外科 教授

研究協力者

宮田哲郎 東京大学大学院医学系研究科血管外科学 准教授



## A. 研究目的

Buerger 病、高安病、炎症性腹部大動脈瘤を主な対象疾患として、疫学、病因、治療方針の選択、予後などについて研究を行い、炎症性血管疾患の推移、重症度、転帰を明らかにし、治療方針の選択について検討を行うとともに、新たな治療の開発に取り組むことを目的とした。さらに本研究班で行われた調査研究により明らかとなった問題点の解決について検証を行った。

## B. 研究方法

日本におけるバージャー病患者の疫学調査の方法として、厚生労働省特定疾患治療研究事業におけるバージャー病臨床調査個人票を利用することとした(太田敬)。

バージャー病の病理組織学的検討では、過去に得られた病理標本を中心に免疫組織化学的に、閉塞性動脈硬化症や正常動脈を対象にして検討を行った(古森公浩)。

バージャー病の原因として歯周病の関与が疑われ、血小板凝集や自然免疫の重要な分子である Formyl peptide receptor(FPR)ファミリーの遺伝子多型などについて検討を行った(井上芳徳)。

バージャー病の多くは難治性の虚血性潰瘍を有することが多く治療に難渋するため、血管新生療法に期待が寄せられ肝細胞増殖因子 HGF プラスミドを用いた治療が行われてきた。その遠隔成績についての調査、検討を行った(重松宏)。また、bFGF 蛋白徐放ゼラチンハ

イドロゲル投与についての検討も行った(宮田哲郎)。

同様に重症虚血肢治療に有用性が期待されている血管新生療法の 1 つである末梢血単核球を用いた治療を、重症間歇性跛行肢に対して行った(小室一成)。

高安動脈炎についての疫学調査として、本研究班参加施設を中心に経験された直近の 63 例を対象に臨床データを集録し、病型や重症度、治療法、予後などについて調査を行った(種本和雄)。

高安動脈炎の病態・病勢診断について、FDG-PET/CT を用いた形態学的診断や FDG の取り込みを表す max Standardized uptake value(max SUV) の定量的評価、バイオマーカーとして pentraxin3 と matrix metalloproteinases(MMPs) を取り上げて検討を行った(磯部光章)。

炎症性腹部大動脈瘤に関して、2007 年に保険償還が可能となったステントグラフトを用いた治療について日本血管外科学会基幹施設、関連施設において、IAAA 手術症例に関してアンケートを行い、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。(重松宏)。

### (倫理面への配慮)

血管新生療法などの治療にあたっては、患者本人から文書による同意書を得た。

## C. 研究結果

### 1. バージャー病について

#### 1) 疫学・予後調査(太田、古森)

厚生労働省特定疾患治療研究事業にお

ける臨床調査個人票の研究目的利用の申請のため、愛知医科大学医学部倫理審査委員会の許可を得て、厚生労働省より「臨床調査個人票」データの送付を得たが、不十分なためさらに厚生労働省へ完全なデータを依頼し、「各都道府県へのデータ提出を検討する」との回答があり、現在データの集積を行っている。2004年から2008年までの5年間のデータ入力率は全国レベルで、39.7%から70.3%にとどまっている。

1970年代半ば頃より患者数は著しく減少している。118例の調査結果では、発病後の最も重篤な症状として、下肢では冷感が28%、跛行が20%、安静時疼痛や潰瘍壊死が48%、上肢では冷感が50%、重症虚血肢が50%であった。転帰についてみると、下肢の大切断は9%、足趾切断は24%、上肢では21%が指切断になっていた。喫煙を継続したものでは大切断は16%であったが、喫煙を中断したものには大切断はなく喫煙継続と肢切断に有意な相関がみられた。症状の再発再燃を示すものは20%程度であるが、60歳を超えると、潰瘍壊死による切断はみられなかった。生存率は10年で98%、20年で93%であった。(太田)。

## 2) 病因・病態 (井上)

発症には歯周病感染の関与の可能性が示唆されている。*P.gingivalis* が血小板凝集を惹起し、血小板に取り込まれた後に最終的に血小板内に取り込まれる機序が明らかになった。*P.gingivalis* の

持続静注により下腿動脈において高率に血栓形成が認められ、*P.gingivalis* 菌の侵入により血管内での血小板凝集が生体内でも惹起される可能性が示唆された。

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 Formyl peptid receptor(FPR)ファミリーは FPR1, FPR2, FPR3 があるが、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ている。パージャー患者群には 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。

Pg 菌による全血凝集反応を血管疾患症例と健常者で観察し、全血凝集反応を測定した所、血管疾患群、健常者群で各々  $10.1 \pm 2.2$ 、 $5.9 \pm 2.2$  (Ohm) で 2 群間に有意差を認めた ( $p < 0.01$ )。Pg 菌による全血凝集反応から血管疾患群、健常者群を評価した場合 ROC 曲線から感度 0.73、特異度 0.73、AUC 値 0.86、cut off 値 8.6 ohm だった。血管疾患症例では健常者と比較し Pg 菌による全血凝集反応が増強しており、IgG 抗体価の上昇が関与している可能性が示唆された。

### 3) 病理 (古森)

動脈病変は、内膜、特に内弾性板付近に炎症の首座をおく血管炎であることが明らかになっている。免疫組織化学的アプローチにより血栓、内膜に炎症性細胞、多核巨細胞、および免疫学的に活性化された HLA-DR 陽性細胞の浸潤を認めるが、中・外膜ではほとんど観察されず、組織学的には動脈壁の3層構造および内弾性板が良好に保持されていることが特徴とされている。バージャー病における内弾性板保持、動脈壁3層構造維持のメカニズムを免疫組織化学的手法を用いて評価、検討した。Urokinase type plasminogen activator(uPA)、Matrix metalloproteinase-3 (MMP-3)、Plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1)の発現について検討した結果、バージャー病では PAI-1 が内膜で強陽性で、uPA、MMP-3 は内膜で弱～中等度陽性であった。それに対し、ASO では uPA、MMP-3 の発現が中膜で強陽性となった。PAI-1 が内弾性板に関与することが示唆され、そのことは内弾性板の保持に関わっていることが予想された。その結果、炎症が動脈壁の中・外膜に波及せず uPA、MMP-3 の発現が抑制され、その構造が保持されている可能性が示唆された。

### 4) 治療 (重松、小室、宮田)

#### a. HGF プラスミド投与の遠隔期成績

対象となっていた10例中1例は経過観察中に強皮症を発症したため除外し、有効性評価数は24週の時点での例数は

6例、9カ月の時点では3例、15カ月の時点で3例となった。9例に15ヶ月の追跡成績が得られた。24週時点で7例中5例は潰瘍が治癒、9ヶ月時点では4例中3例が治癒、全体として9例中3例に小切断、1例に大切断が行われた。追跡期間中に発現した有害事象としては、前回報告以降に新たなものは認められなかった。

#### b. bFGF 蛋白徐放ゼラチンハイドロゲル投与成績

バージャー病の重症虚血3例4肢に投与が行われた。4肢では、いずれも安静時疼痛が改善した SF-36 による QOL 評価では、6ヶ月後の時点で、8項目全てにおいて投与後に改善が得られた。

#### c. 自家末梢血単核球移植による治療

重症虚血肢を有する70例以上に対して本治療を行った結果、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こり、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。

さらに重症間歇性跛行肢について、プラセボをコントロールとした2重盲検試験を実施中である。

## 2. 高安動脈炎について (種本、磯部)

### 1) 疫学調査 (種本、磯部)



種本は研究班に参加している施設を対象に連続する63例の後ろ向き症例登録を行い解析した。1950年代から10年ごとに発症年次別に傾向の変化を観察した。1980年代から男性患者がみられること、発症年齢が高齢化していること、病型分類に変化はないこと、近年重症例が増加する傾向にあること、などが明らかとなった。薬物治療では、殆どの例で薬物治療が行われており、ステロイド投与が増加する傾向にあること、免疫抑制剤投与が1990年代以降に見られること、などが明らかとなった。外科的治療面では、ステントグラフトを使用したハイブリッド治療の導入が始められている。

磯部は単一施設で診療を受けている83例を対象に、1995年以前に発症した症例と1996年以後のものとの合併症について検討した。前者(60例)では後者(23例)に比して、頸部3血管の閉塞例や腎動脈狭窄例、失明に至る眼病変例が有意に減少しており、早期診断による早期免疫抑制療法が行われるためと考えられている。

## 2) 病因・病勢診断 (磯部)

### a. FDG-PET/CT を用いた診断の有用性

27人の高安病の患者のうち15人がNIHの基準により急性期と診断された。急性期患者は寛解期患者と比べて統計的に有意にmax SUVが高かった。max SUVを2.1のカットオフで急性期診断とすると、診断精度は感度が93.3%、特異度が83.3%であったのに対して、CRPはカットオフ値0.5mg/dlで感度93.3%、

特異度66.7%であった。ESRについてはカットオフ18mm/hrで感度80%、特異度50%であった。ROCカーブのArea under the curve (AUC)はSUVがCRP、ESRと比較して有意に優れていた。急性期でのPTX3は寛解期と比べ統計的に有意に高く、またPTX3はmax SUVと統計的に有意に相関がみられた。

### b. 新しいバイオマーカー

高安病の活動性評価としてCRPが一般的に用いられているが、より局所の炎症の活動性を評価するバイオマーカーを検討した。Matrix Metalloproteinases (MMP-2, MMP-3, MMP-9)、Pentraxin 3およびCRPについて比較検討した。その結果、Pentraxin 3が感度82.6%、特異度78.3%、area under the curve (AUC) 0.903を示し、最も鋭敏なマーカーであることが明らかとなった。

## 3. 炎症性腹部大動脈瘤について(重松)

全施設中120施設より回答を得る事ができ、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)。手術成績、術後合併症に関しては、術死が7例(2.4%)(O群; 7例(2.5%), E群; 0例(0%))であり破裂症例が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(O群; 25例(27.8%), E群; 0例(0%)), 心血管系5例(O群; 5例(1.8%), E群; 0例(0%)), 呼吸器系8例(O群; 7例(2.4%), E群; 1例(10%)), 腎機能障害23例(O群; 23例(8.2%), E群; 0例(0%)), 脳血管系1例(O群; 1例

(0.4%), E 群; 0 例(0%)), 術後炎症再燃 2 例(O 群; 0 例(0%), E 群; 2 例(20%))であった。

手術合併症として O 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. E 群では 1 例で Type II endoleak を認め, 1 例はステントグラフトを目的位置に留置できず, 術中に Open surgery へ術式変更された. また, E 群で 2 例に periaortitis の再燃を認め, 1 例はステロイド投与で沈静化, 1 例は保存的に経過観察が行われた.

#### D. 考察

バージャー病や高安病の疫学調査について、医療の現場では難治性疾患に対する扱いに多様性がみられ、厚生労働省のデータが実態を反映したものであるかの検証を行いつつ検討する必要があると考えられる。個人情報を得るための制約が多く、以前のような後ろ向き調査は容易ではなく、今後調査法についての検討が必要と考えられる。

バージャー病の病因として歯周病が注目されており、その他の血管疾患についてもその役割の検討が行われている。バージャー病についてはこれまでも多くの感染源が検討されてきたが、直接的な発症機序や病理組織学的な特異性の証明が容易ではなく、歯周病についても今後さらに検討を要すると考えられる。

バージャー病を含め虚血肢に対する

血管新生療法に大きな関心が寄せられているが、重症虚血肢や間歇性跛行肢の虚血重症度についての評価は必ずしも容易ではなく、効果判定については、end point を何処におくかについてのコンセンサスが必要と考えられる。

FDG-PET/CT を用いた炎症性病変の診断の有用性が注目されており、高安病に応用した試みは、新たなバイオマーカーとして注目されている Pentraxin 3 と併せて血管炎の病期や病勢診断、病変の局在診断、治療効果判定などに有用な方法として期待されるが、診断費用の面から医療の実情に沿った解決が必要となる。

ステントグラフトを用いた炎症性腹部大動脈瘤に対する血管内治療は、外科的治療に比して合併症が少なく有用な方法と考えられるが、炎症性腹部大動脈瘤の病因が未だ明らかではなく、血管内治療例での炎症の再燃が経験されていることから、長期にわたる観察が必要であろう。

#### E. 結論

1) バージャー病の原因として歯周病の関与が疑われ、*P.gingivalis* 菌の侵入により血管内での血小板凝集が生体内でも惹起される可能性が示唆された。また、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ており、バージャー病においてもその関連が示唆された。

2) バージャー病における内弾性板保持、

動脈壁3層構造維持のメカニズムを免疫組織化学的手法を用いて評価し、PAI-1が内弾性板保持に関与することが示唆された。

3) HGF プラスミドを用いた慢性閉塞性動脈疾患による重症虚血肢治療で、Buerger 病については一定の有用性が示され、虚血肢の長期予後は良好で、特記すべき有害事象を認めなかった。

4) bFGF 蛋白徐放ゼラチンハイドロゲル投与や自家末梢血単核球移植が虚血肢治療に有用であることが示唆された。

5) FDG-PET/CT を用いた高安病の局在診断が有用であり、病勢診断には新しいバイオマーカーとして Pentraxin 3 が有用であることが明らかとなった。

6) 炎症性腹部大動脈瘤に対する治療法として、ステントグラフト内挿法は合併症も少なく今後有用な治療法となるが、長期の観察が必要と考えられた。