

201128160A

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23年度 総括・分担研究報告書

平成24年(2012年)3月

研究代表者

榎野博史

目 次

I. 平成23年度構成員名簿	5
II. 総括研究報告書	9
難治性血管炎に関する調査研究	11
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 榎野 博史	
III. 分担研究報告書	39
【大型血管炎分科会】	41
臨床調査個人表による高安動脈炎の調査研究（中間報告）	43
川崎医科大学心臓血管外科 種本和雄	
山口大学医学部地域医療推進学講座 中村浩士	
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 内田治仁	
難治性血管炎に関する調査研究班	
—高安病を含む膠原病に合併した眼病変に対するPET-CTを用いた試み—	45
山口大学医学部地域医療推進学講座准教授 中村浩士	
近年の高安病における予後の改善：連続106症例についての包括的な研究	47
東京医科歯科大学大学院循環制御内科学 教授 磯部光章	
難治性血管炎に関する研究	50
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 古森公浩	
難治性大動脈炎症候群に対するtocilizumabによるIL-6阻害療法の効果	52
大阪大学大学院医学系研究科・循環器内科学・教授 小室一成	
炎症性腹部大動脈瘤の血管内治療に関する研究	56
国際医療福祉大学三田病院血管外科教授 小櫃由樹生	
【基礎・病理分科会】	57
日本人集団におけるANCA関連血管炎の疾患感受性遺伝子に関する研究	59
筑波大学大医学医療系 教授 土屋尚之	

血管炎患者末梢血のmRNA網羅的発現解析	66
慶應義塾大学医学部リウマチ内科教授 竹内 勤	
ヒト免疫寛容樹状細胞の誘導を促進させる 生理活性物質の解析と血管炎治療への応用	68
愛媛大学大学院医学系研究科生体統御内科学 准教授 長谷川均	
血管炎の発症機序解明と新しい分子標的治療法の開発に関する研究	73
北海道大学大学院保健科学研究院 教授 石津明洋	
動脈瘤をモデルにした血管炎発症と進展における 組織内微小環境因子代謝解析研究	77
慶應義塾大学医学部病理学教室 教授 岡田保典	
皮膚血管炎症例の病理組織と臨床所見のレポジトリ作成	80
岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 皮膚科学分野 岩月啓氏	
【中小型血管炎分科会】	83
「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（RemIT-JAV）」中間解析報告	85
岡山大学医歯薬学総合研究科腎・免疫・内分泌代謝内科学講師 佐田憲映	
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 針谷正祥	
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 藤井隆夫	
アレルギー性肉芽腫性血管炎（Churg Strauss症候群）の 本邦における実態解明に関する研究	89
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 天野宏一	
抗好中球細胞質抗体（ANCA）関連血管炎の寛解維持療法の 現状とその有効性と安全性に関する観察研究	93
金沢大学医薬保健研究域医学系血液情報統御学 教授 和田隆志	
新潟県立リウマチセンター 診療部長 伊藤 聡	
抗好中球細胞質抗体（ANCA）関連血管炎・急速進行性糸球体腎炎の 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	124
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 針谷正祥	
東邦大学 医療センター大森病院呼吸器内科 教授 本間 栄	
ANCA関連血管炎の臨床調査個人票の改訂に関するアンケートの調査の結果	127
順天堂大学医学部 膠原病内科 教授 高崎芳成	

【国際研究協力分科会】	133
国際研究協力分科会 平成23年度の事業報告書	135
千葉大院医免疫疫発生・炎症制御特任教授 鈴木和男	
欧州リウマチ学会/アメリカリウマチ学会による新しい血管炎の分類・診断基準の作成 (Diagnostic and Classification Criteria for Systemic Vasculitis:DC-VAS) に関する研究（国際研究協力分科会）	148
順天堂越谷病院内科 臨床教授 小林茂人	
宮崎大学医学部附属病院血液浄化療法部 准教授 藤元昭一	
東京大学病院 腎臓内科 助教 平橋淳一	
ANCA関連血管炎疫学の国際比較と国際共同臨床試験	152
宮崎大学医学部附属病院血液浄化療法部 准教授 藤元昭一	
血管炎研究の最新動向	157
東京大学医学部附属病院 助教 平橋 淳一	
IV. 刊行物一覧	161
V. プログラム・抄録	195
平成23年度第1回班会議	197
平成23年度第2回班会議	218

I . 平成 23 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	榎野 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	岡田 保典	慶應義塾大学医学部病理学	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
	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
	石津 明洋	北海道大学大学院保健科学研究院	教授
	土屋 尚之	筑波大学医学医療系分子遺伝疫学	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
	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
	竹内 勤	慶應義塾大学医学部リウマチ内科	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
	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
	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
	小櫃由樹生	国際医療福祉大学三田病院	教授
	中村 浩士	山口大学医学部地域医療推進学講座	准教授
	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	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
	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	岡山大学病院腎臓・糖尿病・内分泌内科	講師
	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	診療部長
	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	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学	准教授	
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	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
	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
	池田 栄二	山口大学大学院医学系研究科情報解析医学系専攻病理形態学分野	教授
	小川 誠司	東京大学医学部附属病院	准教授
	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
	内田 治仁	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
	岩井 武尚	慶友会 つくば血管センター・NPO 法人バージャー病研究所	所長
	森下 竜一	大阪大学大学院医学系研究科臨床遺伝子治療学	教授
	鈴木 淳一	東京大学先端臨床医学開発講座	准教授

中岡 良和	大阪大学大学院医学系研究科 循環器内科学	助 教
渥美 達也	北海道大学大学院医学研究科免疫・代謝内科学	講 師
白井 丈一	筑波大学医学医療系臨床医学域腎臓内科学	講 師
小川 法良	浜松医科大学第三内科	講 師
川上 純	長崎大学大学院・医歯薬学総合研究科医療科学専攻・展開医療科学	教 授
黒崎 敦子	虎の門病院・放射線診断科	非常勤嘱託医
駒形 嘉紀	杏林大学・第一内科	准 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
中野 正明	新潟大学医学部 保健学科 臨床生体情報学	教 授
中屋 来哉	岩手県立中央病院腎臓内科	医 長
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
速水 芳仁	名古屋市立大学病院腫瘍・免疫内科学	准 教 授
武曾 恵理	公益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
山村 昌弘	岡山済生会総合病院内科	診 療 部 長
吉田 雅治	東京医科大学八王子医療センター	教 授
涌井 秀樹	秋田大学医学部血液・腎臓・膠原病内科学	准 教 授
栗原 泰之	聖マリアンナ医科大学放射線医学	准 教 授
原 章規	金沢大学附属病院 腎臓内科	助 教
川端 雅彦	富山県立中央病院 腎・高血圧内科	部 長
竹田 慎一	黒部市民病院	副 病 院 長
杉原 毅彦	東京都健康長寿医療センター・膠原病・リウマチ内科	副 部 長
川口 鎮司	東京女子医科大学リウマチ膠原病内科	准 教 授
本間 則行	新潟県立新発田病院内科	診 療 部 長
高橋 啓	東邦大学医療センター大橋病院病理部	教 授
湯村 和子	自治医大腎臓内科	教 授
猪原登志子	公益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
原 保明	旭川医科大学・耳鼻咽喉科	教 授
中島 裕史	千葉大学大学院医学研究院免疫発生学・炎症制御学	教 授
濱野 康朋	自治医大腎臓内科	准 教 授

Ⅱ. 総括研究報告

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 榎野 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。欧米の臨床研究と比較すると、EBMに準拠した治療指針の作成や新規治療法の開発で立ち遅れており、血管炎が稀少疾患であることを考慮すると、全国規模で専門医の総力を結集して研究を遂行することが不可欠である。本年度は、新たな前向きコホート研究（RemIT-JAV-RPGN）を開始した。また、維持療法に関する前向きコホート研究（Co-RemIT-JAV）も開始している。登録が完了した RemIT-JAV も継続追跡中である。登録症例について、欧米の基準、わが国の基準の有用性について評価を行った。臨床調査個人調査票の改定に向けた作業も進めている。大型血管炎については、高安動脈炎の前向き研究体制の構築、疫学、病因・病態、診断法や難治例に関する研究を進めている。炎症性腹部大動脈瘤に対する血管内治療の有用性についても検討中である。血管炎発症モデルや動脈瘤モデルの解析や治療応用への検討を行った。さらに、血管炎患者での遺伝子解析、末梢血遺伝子発現プロファイルの解析も進めている。また、皮膚血管炎を中心としたレポジトリの作成も開始した。国際研究協力分科会を中心に診断・分類基準作成のための国際共同研究 DC-VAS への参画、国際共同介入試験 PEXIVAS への参画の検討、国内での普及活動、国際会議準備委員会への参画を行った。

研究分担者

有村義宏（杏林大学第一内科・教授），岡田保典（慶應義塾大学医学部病理学・教授）、種本和雄（川崎医科大学心臓血管外科・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），石津明洋（北海道大学大学院保健科学研究所・教授），土屋尚之（筑波大学大学院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），岩月啓氏（岡山大学大学院皮膚科学分野・教授），竹内勤（慶應義塾大学医学部リウマチ内科・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），古森公浩（名古屋大学大学院血管外科学分野・教授），小室一成（大阪大学大学院循環器内科学・教授），小櫃由樹生（国際医療福祉大学三田病院・教授），中村浩士（山口大学医学部地域医療推進学講座・准教授），針谷正祥（東京医科歯科大学大学院薬害監視学・教授），藤井隆夫（京都大学大学院臨床免疫学・准教授），和田隆志（金沢大学大学院血液情報統御学・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（新潟県立リウマチセンターリウマチ科・部長），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・講師）

A. 研究目的

血管炎は血管壁の炎症を基盤としてもたらされる多様な臨床病態で，その病因・病態の究明は依然として進展していない．しばしば腎，肺などの重要臓器の障害をもたらす重篤となるが，有効な治療法は確立されていない．このような難治性病態の克服には，現在の治療実態を明らかにした上で，診断および活動性・重症度の評価法を向上させ，多施設共同臨床試験によるエビデンス構築を通してより有効性の高い治療法を確立することが必要である．そのためには，臨床医と基礎研究者が有機的に連携し，病因・病態の解明と新規治療薬の開発を推進できる基盤を構築する必要がある．

血管炎が稀少疾患であることを考慮すると，十分な研究成果を上げるためには，全国規模で多施設の専門医の総力を結集して研究を遂行することが不可欠である．現在まで厚生労働省特定疾患調査研究班は，難治性血管炎の疫学調査，治療指針，病因・病態究明において多大な成果を残した．しかし，欧米の臨床研究と比較すると，EBMに準拠した治療指針の作成や新規治療法の開発で立ち遅れているのが現状である．わが国の患者実態に即し，かつ国際的に通用する研究活動を実現するためには，わが国のエキスパートの総力を結集した，稀少疾患である血管炎へ

の多角的な取り組みが必要である。昨年度までに、血管炎に関連する厚生労働省難治性疾患克服研究事業3研究班合同で、ANCA 関連血管炎に関する診療ガイドラインを発刊した。これまでに蓄積された我が国からの EBM に加えて、現在進行中の多施設共同前向き臨床試験の結果解析から、標準療法と代替療法の確立に向け ANCA 関連血管炎の診療ガイドラインの改定を目指す。また、大型血管炎に関しても臨床研究体制の構築に早急に取り組む。研究期間を通して、血管炎動物モデルおよび血管炎患者の臨床検体を用い、ゲノム医学を駆使して疾患の病因・病態解明を推進させ、新たな診断・活動性評価ツールを開発する。欧米の血管炎研究グループとの共同研究をさらに推進する。

B. 研究方法

本研究では、血管炎診療に携わる膠原病内科医、腎臓内科医、循環器内科医、血管外科医、皮膚科医、病理医、呼吸器内科医、耳鼻咽喉科医、放射線科医さらに先端的研究を展開する基礎研究者からなる学際的研究班を組織する。

分担研究者から中・小型血管炎（分科会長：有村）、大型血管炎（種本）、基礎・病理（岡田）、国際研究協力分科会（鈴木）を構成し分担して研究にあたる。

中小型血管炎分科会

(1) 抗好中球細胞質抗体 (ANCA) 関連血管炎・急速進行性糸球体腎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-RPGN) (針谷, 本間, 土橋, 佐田)

本研究班および進行性腎障害に関する調査研究班を主体とする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、副腎皮質ステロイド、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を対象に、24 カ月間前向きにフォローする。1) ANCA 関連血管炎の臨床的特徴の解析、2) 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）の有効性と安全性の解析、3) ANCA 関連血管炎腎組織の解析、4) ANCA 関連血管炎の呼吸器画像の解析を実施する。併せて、ANCA 関連血管炎のバイオマーカー探索のための研究を実施し、臨床データと組み合わせて解析する。

(2) ANCA 関連血管炎前向き観察コホート研究「抗好中球細胞質抗体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)」(針谷, 藤井, 佐田)

研究参加施設において新たに診断された ANCA 関連血管炎に対して副腎皮質ステロイド薬や免疫抑制薬による免疫抑制療法を実施する患者を登録し、治療開始後 24 カ月まで観察を行っている。今回は中間報告として、疾患分類別の臓器障害および 2011 年 3 月までに治療情報が得られた 132 例を BSR/BHPR のガイドラインに沿った重症度別に層別化し、寛解導入における免疫抑制薬併用の有無での寛解導入率と生存率について比較検討した。

(3) ANCA 関連血管炎の寛解維持療法に関する前向き観察研究 (Co-RemIT-JAV) (和田, 伊藤)

ANCA 関連血管炎の寛解維持療法の実態を調査し、より長期的な治療の有効性

と安全性を解析するために、2008年から2010年までに本研究班で実施されたRemIT-JAVに登録されたANCA関連血管炎患者のうち、2年間の追跡が完了し、かつ本研究への参加同意が得られた患者に対して、前向きに2年間の定点観察を行う。

(4) アレルギー性肉芽腫性血管炎(Churg Strauss症候群)の本邦における実態解明に関する研究(天野)

アレルギー性肉芽腫性血管炎/Churg Strauss症候群(以下AGA/CSS)の診断は、ACR分類基準またはLanham分類基準のいずれかを満たすものとされる。今年度は本研究班で行った前向きコホート研究RemIT-JAVに登録された17例のAGA/CSS患者の診療情報を研究本部より得て、ACR、Lanhamおよび厚労省の3つの分類基準の満足度を調べ、両国際基準と厚労省基準の問題点を検討した。

(5) ANCA関連血管炎の臨床調査個人票の改訂計画(高崎, 山田, 藤井)

従来の顕微鏡的多発血管炎(MPA)および多発血管炎性肉芽腫症(GPA、旧ウェグナー肉芽腫症)の臨床調査個人票は、①調査項目が多岐にわたり、検査所見においても診断基準にて求められる検査所見以外の項目も多い、②「臨床症状」は臓器別の配列となっており、診断基準に対する準拠を確認しにくい、③「新規」と「更新」の調査項目は全く同様の構成となっており更新時に煩雑である事、④ステロイドの投与量など治療の変遷も把握しにくいなど様々な問題が指摘されてきた。今回、ANCA関連血管炎の臨床調査個人票の改訂にあたり、全体の構成、臨床・検

査所見、重症度、治療内容、合併症などの各項目の必要性・配列、その他について血管炎班会議内でのアンケート調査を実施した。

大型血管炎分科会

(1) 臨床調査個人票による高安動脈炎の調査研究(種本、中村)

高安動脈炎はいまだその原因、病態などの全貌が明らかになっておらず、診断・治療法についても確立されていない血管炎である。特定疾患に指定され個人票の形で収集されているデータを解析することによって、より詳細な実態を掴むと同時に、精緻なデータ収集のための個人票様式の改訂の準備を進めるために、都道府県から厚生労働省に登録されている「臨床調査個人票」データの提供を受け、それを集計・解析する形で我が国の高安動脈炎の実態と変遷を明らかにする。

(2) 高安病を含む膠原病に合併した眼病変に対するPET-CTを用いた試み(中村)

高安病をはじめとした血管炎や膠原病の診断にPET検査は多用されているが眼科領域の検索はなされていない。PET-CTを用いて炎症性眼病変の検索が可能か否かを確かめ臨床的な有用性を検討することを研究目的とし、高安病4名、サルコイドーシス3名、ベーチェット病1名、肺癌疑い患者1名のPET-CT検査の際に両側眼窩部位にもROIを設定し、撮像を行った。撮像に際しては全員アイマスクを装着し、FDG投与量は4.4MBq/体重kg、投与後60~70分に10分間の撮像を行った。

(3) 高安動脈炎患者の長期予後に関する検討(磯部)

高安動脈炎は、近年、非侵襲的な画像診断法や免疫抑制剤などの治療法の進歩が報告されているが、その予後の変化に関するデータは少ない。本研究では、日本における高安病の近年の変化や、高齢発症群における特徴、再発する群における特徴、また HLA-B52 の有無における特徴について検討した。2000年から2010年の間で東京医科歯科大学循環器内科に通院した高安病患者連続 106 症例を対象とした。高安病を 1999 年までに発症した群と 2000 年以降に 2 群に分け、患者背景、症状、身体所見、血液検査所見、画像検査所見、治療法、予後について比較検討した。その他 40 才以前と以降発症群での比較および再発の有無、HLA-B52 の有無で同様の項目につき比較検討した。

(4) Buerger 病罹患動脈壁における Notch pathway の発現について(古森)

バージャー病の特徴的病理組織学的特徴を免疫組織学的手法を用いてそのメカニズムを検討するために、塩野谷の診断基準に乗っ取りバージャー病と診断された 24 例、また閉塞生動脈硬化症患者 24 例、の動脈病変を用い、H-E 染色、E.V.G 染色、抗 Notch1 抗体、抗 Jagged1 抗体、抗 Hes1 抗体を用い免疫組織化学的検討を行った。評価は、各検体を光学顕微鏡にて 200 倍の倍率で観察し U 検定で評価した。

(5) 難治性大動脈炎症候群に対する tocilizumab による IL-6 阻害療法の効果(小室)

大動脈炎症候群の治療はステロイドが

第 1 選択であるが、一時的に寛解に至ってもその減量過程で再燃することが多い。再燃時にはステロイドと各種の免疫抑制剤を併用することが推奨されているが、ステロイド治療抵抗性症例に対する治療法は未だ確立されておらず、効果的な治療法の確立が必要である。これまで患者血清中の interleukin-6(IL-6)が大動脈炎症候群の疾患活動性と比例して増加し、寛解に伴い減少することが報告されている。そこで、我々は難治性大動脈炎症候群に対する抗 IL-6 受容体抗体 tocilizumab による IL-6 阻害療法の有効性を検討した。

(6) 炎症性腹部大動脈瘤の血管内治療に関する研究(小櫃)

炎症性腹部大動脈瘤 (IAAA: Inflammatory Abdominal Aortic Aneurysm) は肥厚した瘤壁、瘤周囲および後腹膜腔の著しい線維化、周囲臓器との強固な癒着を特徴とする大動脈瘤である。本症に対する手術成績は消化管系合併症の頻度が高く、通常の腹部大動脈瘤に比べて不良であり、剥離操作が不要な低侵襲治療として血管内治療 (EVAR: endovascular aortic aneurysm repair) の有用性が期待されている。本研究ではわが国における IAAA に対する EVAR の成績ならびに合併症を retrospective に検索し、EVAR の適応ならびに妥当性について検討する。前回の全国アンケート調査にて得られた IAAA 290 例のうち EVAR を施行した 10 例と自験例 3 例を加えた 13 例を対象として、患者背景、炎症の消退の有無、線維性肥厚の経時的変化、水腎症の推移、手術成績、術後合併症ならびに遠隔成績

について検討した。

基礎・病理分科会

(1) 日本人集団における ANCA 関連血管炎の疾患感受性遺伝子に関する研究 (土屋)

われわれは、欧米集団において全身性エリテマトーデス(SLE)との関連が報告された *STAT4*, *IRF5*, *BLK* の関連を日本人集団において確認するとともに、これらが関節リウマチ(RA)、全身性強皮症(SSc)とも関連することを報告してきた。本研究では、これらを候補遺伝子として、日本人 ANCA 関連血管炎との関連を検討した。昨年度、ANCA 関連血管炎 127 例における予備的成果を報告したが、本年度は、JMAAV 研究、RemIT-JAV 研究および国立病院機構相模原病院との共同研究体制により 42 例の試料を追加し、さらに、Watts 分類による再分類を行って解析した。

(2) 血管炎患者末梢血の mRNA 網羅的発現解析 (竹内)

血管炎の病態形成には、ANCA を初めとする自己抗体、炎症性細胞と、それらに発現される接着分子や細胞障害顆粒が密接に関与しているが、病態形成の鍵を握る責任分子の同定には至っていない。そこで、ANCA 関連血管炎、巨細胞性動脈炎、高安大動脈炎、RA 合併血管炎を対象として、患者末梢血を用い DNA チップによって網羅的遺伝子発現解析を行い、新たな分子標的の同定を目指すことを目的とし、健常人に比して発現に異常のある遺伝子を対象に、RA 患者のうち血管炎合併例を臨床的に抽出し、血管炎非合併例との間に発現差があるか否

か検討した。

(3) ヒト免疫寛容樹状細胞の誘導を促進させる生理活性物質の解析と血管炎治療への応用(長谷川)

免疫寛容の誘導を司る細胞として、制御性 T 細胞(Tregs)と免疫寛容樹状細胞(tDCs)があり、これらの相互作用によって、免疫寛容が維持される。我々は、tDCs への誘導を促進する物質をスクリーニングし血管炎への治療に応用することを目的にし、研究を進めている。今回、生理活性脂質、核内受容体リガンド、キナーゼ阻害剤のライブラリーから、約 190 種類をスクリーニングの対象とした。健常人から CD16 陽性細胞(単球)を分離し、IL-4, GM-CSF とともに上記のライブラリーからリガンドを添加して 5 日間培養し、未熟 DCs を誘導した。成熟 DCs の場合は、さらに 2 日間 TNF- α を加え誘導した。コントロールとして DMSO を用いた。スクリーニング法として、1) CD80, CD83 および CD86 の共刺激分子の発現と 2) 上清中の IL-10 の産生を成熟 DCs と比較検討した。機能解析として、貪食能を FACS にて解析し、Mixed leukocyte reaction(MLR)にて、誘導 DCs と allo の CD4 陽性 T 細胞と共培養し、トリチームサイミジンにて T 細胞の増殖を検討した。

(4) 血管炎の発症機序解明と新しい分子標的治療法の開発に関する研究 (石津)

モデル動物を用いて血管炎の発症機序を解明し、血管炎の新しい分子標的治療法を開発することを目的として、中小型血管に血管炎を発症する env-pX ラットより抽出した自己血管内皮細胞反応性細胞

株 PC4 から、自己血管内皮細胞反応性 T 細胞を単離し、そのフェノタイプと血管炎惹起性を解析した。また、ヒト好中球に PMA とともに PTU を添加して、NETs の形成および DNase による分解を観察した。また、PTU を添加して作製した NETs をラットに免疫、または PMA とともに PTU をラットに投与して、MPO-ANCA の産生と血管炎の発症を観察した。

(5) 動脈瘤をモデルにした血管炎発症と進展における組織内微小環境因子代謝解析 (岡田)

近年の研究により、動脈瘤の病態に血管壁における慢性炎症・免疫応答が深く関わっていることが示されている。本研究では、大動脈置換術時に採取されたヒト大動脈瘤血管検体と当院にて剖検時に採取されたヒト正常大動脈血管について Elastica van Gieson (EVG) 染色をによるエラスチン構造の比較、免疫組織染色によるマクロファージ (CD68) 浸潤、血管新生 (CD31)、VEGF-A、ADAM17 の発現評価を行った。また、VEGF-A、ADAM17 については蛍光二重染色を行い各々の発現細胞を同定した。VEGF-A と ADAM17 のタンパク質レベルでの発現についてはウエスタンブロットを行い、比較・検討した。また、マウス大動脈への CaCl₂ 塗布後に可溶性 VEGF-A 受容体 (sFlt-1) 投与で VEGF-A のシグナルを抑制し、大動脈瘤発生における VEGF-A の役割について検証するとともに、ADAM17 conditional knockout マウスで CaCl₂ 塗布腹部大動脈瘤の作製により大動脈瘤における ADAM17 の役割を検討した。

(6) 皮膚血管炎症例の病理組織と臨

床所見のレポジトリ作成 (岩月)

皮膚血管炎症例の臨床所見、検査所見ならびに病理所見のデジタル化・データベース化を行い、将来の血管炎研究の重要なリソースとするために、平成 20-22 年度の活動において作成した、「難治性血管炎診断の手引き」(金原出版、2011 年) に収められた症例および当科における皮膚血管炎の代表的症例を用いて、データベースのプロトタイプ作成を試みた。汎用性が高く、将来的にも継続利用が行いやすいマイクロソフト・エクセル 2007 を用いた一覧表を作成し、容易に検索やソーティングを行うことができるようにした。

国際研究協力分科会

(1) DCVAS { Development of Classification and Diagnostic Criteria in Systemic Vasculitis: 欧州リウマチ学会/米国リウマチ学会主導による原発性全身性血管炎の分類・診断基準作成のための研究(多施設国際共同研究)}への対応

現在行われている診断のための検査を考慮に入れた上で、前向きコホートから得られたデータを用いて、分類基準と診断基準を作成することとなり本研究が策定されている。国際的な研究においても診療においても使用可能な criteria を作成することを目標とする本プロジェクトは、EULAR と ACR により構成された調査特別委員会である“EULAR/ACR endorsed points to consider in the diagnosis of the systemic vasculitides”から発展した DCVAS において行われる。

(2) 国際共同試験 PEXIVAS (Plasma exchange in AVV) への参加検討

高度腎障害あるいは肺出血を伴う GPA(WG)/MPA患者に対する、血漿交換療法とグルココルチコイド治療の4群のランダム化対照試験が国際共同試験として開始されている。日本の参加協力も求められており、難治性血管炎研究班として取り組むことはできないかとの意見が2011年5月のANCA ワークショップ会議中に出され、2011年6月に国際班メンバーを中心にPEXIVAS-JPワーキンググループを設定して検討を開始した。

(3) 国内プライマリーケアフォーラム：血管炎の国際情報普及フォーラム

本邦に多いMPO-ANCA陽性の血管炎は、主に顕微鏡的多発血管炎である。急速進行性腎炎を呈することが多いため、病気の発見、診断に至までの期間を短くし、治療開始が早ければ、腎機能の保持や全身状態の改善が良く、透析回避が出来る場合も多くなってきている。そこで、今回、本フォーラムを通じて、国際研究会議との連携による日本の現状に合った血管炎の定義や分類づくりの現状を報告して、プライマリーケアでの難治性血管炎の診断基準・分類に役立つことを期待して開催する。

(4) 国際会議の準備委員会への参画

血管炎に関する国際会議(Asia Pacific ANCA workshop and Vasculitis Meeting, 2012)を平成24年3月28-31日に品川にて予定しており、当班メンバーも参画している。

C. 研究結果

中小型血管炎分科会

(1) RemIT-JAV-RPGN

厚生労働省難治性血管炎調査研究班お

よび厚生労働省進行性腎障害に関する調査研究班に所属する施設が参加し、平成23年4月に患者登録を開始した。平成23年12月までに75例が33施設から登録された。その内訳は顕微鏡的多発血管炎63例、多発血管炎性肉芽腫症6例、好酸球性肉芽腫性多発血管炎(Churg-Strauss 症候群)6例である。RemIT-JAV および本コホート研究結果を統合することにより、我が国のANCA 関連血管炎、急速進行性糸球体腎炎の診断および治療に関する新たなエビデンスの構築に役立つことが期待される。

(2) RemIT-JAV

2010年12月までに159例が登録され現在観察継続中である。現在3ヶ月調査票までは100%、6ヶ月調査票で90%のデータ固定が完了しており、以後の調査票も随時固定を進めている。また20例が24ヶ月までの観察期間を終了しており、今後、随時Co-RemIT-JAV 研究へ移行する予定である。CSS 群では、皮膚病変および神経病変を高頻度に認めた。また、GPA 群では上気道病変、呼吸器病変を、MPA 群では腎病変を他群と比較して高頻度に認めた。限局型+早期全身型での6か月時点での寛解割合はCY 併用群で90%、非併用群で95%であり、統計学的な有意差は認めなかった。全身型+重症型においても6か月時点での寛解割合はCY 併用群で86%、非併用群で91%と有意な差異を認めなかった。限局型+早期全身型では6か月以内の死亡はなく、全身型+重症型では、CY 併用群で2例、CY 非併用群で5例の死亡があった。

(3) Co-RemIT-JAV

研究プロトコル確定後、主幹施設での倫理審査が完了し、現在、参加予定施設において随時倫理審査の申請中である。RemIT-JAV では現在 20 例が 24 ヶ月までの観察期間を終了しており、これらの症例を登録された施設での倫理審査での承認が得られ次第随時本研究へ移行する予定である。

(4) AGA/CSS の本邦における実態解明に関する研究

今回の 17 例の臨床像は、男性 5 例、女性 12 例、平均年齢 58 歳であった。好酸球増多は全例で $1,500/\mu\text{l}$ 以上かつ白血球分画の 10% 以上であり、ACR 基準と Lanham 基準を共に満足した。多発性単神経炎の合併が 16 例 (94%)、紫斑が 11 例 (65%) と多かった。MPO-ANCA の陽性は 9 例 (53%) であった。喘息のない症例が 3 例あり、1 例はアレルギー性鼻炎、他の 2 例はその他のアレルギー性疾患と記載されていたが、3 例とも Lanham 基準と ACR 基準に合致せず、Watts のアルゴリズムの分類基準で CSS と分類できない。しかし 3 例とも著明な好酸球増多、末梢神経障害、紫斑があり、臨床的には CSS とすべき症例であると判断される。厚生労働省基準ではアレルギー性鼻炎の 1 例は確定、他の 2 例も疑診になる。

(5) ANCA 関連血管炎の臨床調査個人票の改訂計画

「難治性血管炎に関する調査研究班」研究協力者 67 施設にアンケートを送付し記入を依頼した。アンケート回収率は、59.7%(67 施設中 40 施設より返答)であった。臨床調査個人票においては、厚生労働省

の分類基準に合致しており判定が容易であること、記入項目が最小限であることが重要であるとする返答が多かった。また、現行の臓器別配列よりも、厚生労働省の診断基準に沿った配列が多く支持された。「発症時」と「現在」の調査票は分かれた方がよいとする意見が多かった。「更新」の場合の評価には 65% が BVAS や VDI を用いるべきと返答した。必要な検査所見としては、MPO-ANCA、PR3-ANCA、白血球、ヘモグロビン、クレアチニン、CRP、尿蛋白などが上位を占めた。治療に関連した項目として体重、寛解導入/維持療法の区別の記載は 47.5% が必要であると回答した。使用中の薬剤の効果についての記載も不要であるとの意見が多かった。「あり、なし、不明」の記載方法については、電子入力の際に集計の利便性がよいと考えられる表記がより多く支持された。重症度分類に関しては、必要とする意見が 57.5% であったが、個別の分類については必要とする意見はほとんどが半数以下であった。治療状況については必要であるとする意見が多かった。合併症・後遺症の有無については、各項目に対して 30~50% が必要であると答えた。自由記入欄では、疾患名の変更・修正に関する意見が多く見られた。

大型血管炎分科会

(1) 臨床調査個人票による高安動脈炎の調査研究

2001 年以降 10 年間の新規登録症例 1,771 例、更新症例のべ 25,027 例のうち、2003 年に個人表様式の改訂が行われたことから、それ以降のデータで主に検討を

行った。男女比は全体では約 1 対 8.72、新規症例では 1 対 5.56 であった。発症年齢は平均 38.9 歳で、ピークは 15～30 歳だが、高齢者の発症も少なくないことがわかり、その要因について検討する必要があると思われた。新規登録症例で 2003 年と 2009 年を比較すると、男性では重症度Ⅱ度の症例が著しく増加する一方、Ⅳ度の症例が著減していた。また、Ⅴ度の最重症例も増加していた。女性では大きな傾向の重症度分布の変化はなかった。CRP 値について、更新例では年次を追うごとに平均値が低下する傾向がみられ、炎症を抑制する治療が年々進歩している状況を窺わせた。ステロイド治療については新規症例では 2003 年の約 55% から始まって年々上昇し、2010 年には 71% 近くの症例に使われるようになっていた。更新症例では平均 10mg 程度で年次変化はなかった。外科治療歴がある症例の比率は 2003 年で 17% 程度であったが、年々低下し、2010 年には 13% 程度になっていた。

(2) 高安病を含む膠原病に合併した眼病変に対する PET-CT を用いた試み

高安病の 2 名と、ベーチェット病の 1 名の眼球に片側性の FDG 集積を認めた。高安病の 1 名は眼科的に異常を認めなかったが、他方は難治性汎ぶどう膜炎にて眼科治療中である。今回、画像の再構築の手法を工夫することで眼部位を脳より分離して解析することが可能であり、PET-CT 検査は、高安病をはじめとした血管炎や膠原病に伴う炎症性眼病変の検出に有用である可能性が示唆された。

(3) 高安動脈炎患者の長期予後に関

する検討

高安病患者の 3/4 が 10～20 代で発症したが、50 歳以上の高齢発症患者も 7% いた。発症時の最も多い主訴は発熱や易疲労感で、次いで脈拍の減弱や欠損、血圧左右差、頸部血管雑音であった。90% 以上の患者で大動脈弓部分枝に病変を認め、最も多い病型は V 型であった。また観察期間中に 3 名の死亡を認めた。79% の患者でステロイド療法を行い、ステロイド抵抗性もしくは減量困難であった 19% の患者に免疫抑制剤を使用した。3 種以上の免疫抑制剤に抵抗性を示した 4 名の患者で生物製剤を使用した。手術療法を要した患者は 23% であった。2000 年以降の群に高安病を発症した群においては、以前と比較して発症から診断までの期間が短縮し、画像診断法が血管造影から CT/MRI 中心に変化していた。重症度に関しては軽減を認め、またプレドニゾロンの最大使用量および頻度、免疫抑制剤の使用頻度の増加を認めた。40 歳以上の高齢発症群は 13% であった。高齢発症群では冠動脈病変の増加や高血圧の合併症が増加していた。2000 年以降発症の 35 名において、ステロイド療法後に再発した患者は 69% であった。多変量解析ではプレドニン平均減量速度が唯一の独立した再発の規定因子であった。HLA typing を施行した 89 名中 52% の患者で HLA-B52 が陽性であったが臨床的特徴に有意差は認めなかった。

(4) Buerger 病罹患動脈壁における Notch pathway の発現について

バージャー病罹患動脈では炎症性浸潤細胞および平滑筋に Notch1、Jagged1、

Hes1 の強い発現を認めた。また内皮細胞にも Notch シグナルの強い発現があり、バージャー病の再疎通と関与が推測された。

(5) 難治性大動脈炎症候群に対する tocilizumab による IL-6 阻害療法の効果

Bio-plex によるサイトカインアレイの結果、5 症例のいずれでも治療開始後 IL-6 は一旦上昇した後、tocilizumab 投与3~5回目前後から低下していった。最も難治性の経過を辿った症例 1 (tocilizumab 治療を3年以上施行している症例) では、IL-6 値は治療開始 1 回目直後で速やかに 1000pg/ml を超える高値をとって、約 1-2 年にわたり正常値を超えていたが、2 年目以降になり正常範囲へと低下した。MCP-1 も IL-6 に併行する形で治療とともに低下傾向を示す症例が 5 症例中 3 例見られた。特に、画像上の肥厚血管の退縮が観察された 2 症例においては IL-6 も MCP-1 ともに低下傾向が見られた。今後さらに症例を積み重ねて、難治性大動脈炎症候群で tocilizumab 治療を施行した際に、IL-6 及び MCP-1 の両サイトカインがサロゲートマーカーとなりうるかを検討したい。

(6) 炎症性腹部大動脈瘤の血管内治療に関する研究

EVAR を施行された 13 例のデバイスの内訳は Original device 2 例, Zenith AAA® 2 例, Excluder AAA® 5 例, Powerlink® 4 例であった。手術死亡例はなく、周術期合併症として Type2 endoleak を 2 例に認め、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、経過中に炎症の再燃を 3 例に認め、2 例はステロイド投与で沈静化し、1 例は保存的に経過観察が行われた。

術前に水腎症を呈していた症例はなかったが、炎症の再燃をきたした 1 例に 6 ヶ月後の水腎症の発症を認めた。また、経過良好であった 1 例に 3 ヶ月後の大動脈瘤-十二指腸瘻をきたし、緊急手術が施行された。この症例に関しては術前の感染の関与が否定できず、鑑別診断の困難さが示唆された。

基礎・病理分科会

(1) 日本人集団における ANCA 関連血管炎の疾患感受性遺伝子に関する研究 (土屋)

STAT4 rs7574865の解析では、いずれの群においても T/T 遺伝子型の増加傾向が観察され、MPO-ANCA陽性群では統計学的有意差に到達した。IRF5 rs2280714では、サンプルサイズが小さく予備的な成績であるが、GPA群およびPR3-ANCA陽性群において、Aアリの増加傾向が観察された。BLK rs13277113では、各群ともに A/A 遺伝子型の増加傾向が観察されたものの、統計学的有意差には到達しなかった。本研究において、AAVとSTAT4 rs7574865 T/T 遺伝子型の関連が、国内外を通じて初めて示唆された。統計学的有意差は、サンプルサイズの大きいMPO-ANCA陽性群においてのみみられたが、各疾患群ともに増加傾向が観察された。STAT4は、IL-12、IL-23、I型interferonシグナル伝達に関与し、Th1、Th17分化を誘導する転写因子であることが示唆されている。本研究の結果は、AAVにおけるTh1、Th17の原因的関与を示す可能性が考えられる。IRF5に関しては、サンプルサイズがきわめて小さいため、統計学的有意差に到達しなかつ

たものの、GPA, PR3-ANCA陽性群において、rs2280714Aアレルの増加傾向が観察された。*BLK*については、今回の検討では、統計学的有意差に到達しなかったものの、SLE, RA, SScとも関連するrs13277113 A/A遺伝子型の増加傾向が各群において観察された。

(2) 血管炎患者末梢血の mRNA 網羅的発現解析

未治療活動性血管炎計 10 例(多発血管炎性肉芽腫症 1 例、顕微鏡的多発血管炎 2 例、皮膚型結節性動脈炎 2 例、巨細胞性血管炎 2 例、高安大動脈炎 3 例)について PAX gene 管に末梢血検体を収集した。未治療 RA を健常人と比較した所、有意に発現亢進が認められる遺伝子としてヒストン脱メチル化酵素 JMJD1A、オートファジー関連酵素 ATG4A、プロテアソーム proteasome26 の発現亢進が、分泌蛋白 14-3-3zeta の発現低下が明らかとなった。未治療 RA44 例中、血管炎合併例は 2 例であった。これら 4 分子を対象にみると、個々の症例によって各分子の発現にばらつきが大きく一定の傾向は認められなかった。

(3) ヒト免疫寛容樹状細胞の誘導を促進させる生理活性物質の解析と血管炎治療への応用

核内受容体リガンド、生理活性脂質、キナーゼ阻害剤のライブラリーの約 190 種類の中から、成熟 DCs と比較して CD80、CD83、CD86 の発現が抑制されるものを 24 種類、IL-10 産生が亢進するものを 10 種類単離した。さらに、本研究では、これらの中で、抑制効果が強いと考えられる GSK3beta 阻害剤である indirubin-3-monoxime で処理した DCs の表

面マーカーの比較では、成熟 DCs と比較して、CD80, CD83, CD86, CD40, HLA ABC の発現を有意に低下させた。しかし、CD1a, CD11c, HLA DR の発現は成熟 DCs と比較して有意差がなかった。一方、IL-10 の産生については、成熟 DCs と比較して約 2.5 倍の増加があり、未熟 DCs と同程度であった。MLR による T 細胞活性化能の検討では、成熟 DCs と比較して、約 40%の抑制がみられた。これは、未熟 DCs と同程度であった。貪食能に関しては、未熟 DCs と同程度に保たれていた。C キナーゼ阻害剤である GF109203X で処理した DCs は、成熟 DCs と比較して、CD80, CD83, CD86, CD40 の発現低下がみられた。しかし、CD1a, CD11c, HLA ABC, HLA DR の発現は成熟 DCs と比較して有意差がなかった。一方、IL-10 の産生については、成熟 DCs と比較して約 6 倍の増加があり、indirubin-3-monoxime 処理 DCs と比較しても約 2 倍の増加を認め、GF109203X 処理 DCs には、高い IL-10 産生能があることが明らかになった。このため、MLR による T 細胞活性化能の検討では、成熟 DCs と比較して、約 70%の抑制がみられた。貪食能に関しては、未熟 DCs と同程度に保たれていた。

(4) 血管炎の発症機序解明と新しい分子標的治療法の開発に関する研究動物モデルを用いた血管炎の病因・病態の解明

env-pX ラットのリンパ節細胞を EC で繰り返し刺激することにより、EC 依存的に増殖亢進を示すクローン 1B8 を樹立した。1B8 を野生型ラットに静注することにより血管炎が誘導された。1B8 は