

TCR $\alpha\beta^+$  CD3 $^+$  CD4 $^-$  CD8 $^-$  NKG2D $^+$ であり、サイトカインプロファイルは、IFN- $\gamma^+$  IL-2 $^-$  IL-4 $^+$  IL-10 $^-$  IL-17を示す特異な細胞であった。TCRはV $\alpha$ 14 V $\beta$ 8.6で構成されており、NKT細胞にinvariantなV $\alpha$ 14を有していた。1B8はECと共培養することにより、IL-2、IL-17を産生し、ECにはeotaxinの産生を誘導した。また、COS7細胞にラットcDNAライブラリーをトランスフェクションし、約100株のトランスフェクタントライブラリーを作製、1B8と共培養し、1B8にIL-2とIL-17産生を誘導するトランスフェクタントクローン4D2を見出した。4D2に組み込まれたラット遺伝子はGene Xであった。試験管内では、好中球にPMAを添加することによりNETsを誘導できるが、これにPTUを加えると、NETsの形態に異常が生じた。PMAで誘導したNETsはDNaseで分解されたが、PMAにPTUを添加して誘導したNETsはDNaseにより分解されなかった。また、PMAにPTUを添加して誘導したNETsをラットに免疫したところ、MPO-ANCAが産生され、肺出血を呈した。PTUを経口投与し、PMAを腹腔内に注射したラットでは、MPO-ANCAの産生と肺出血ならびにpauci-immune型の糸球体腎炎が発症した。

(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

ヒト大動脈瘤検体においては、CD68陽性マクロファージ浸潤、血管新生、弾性線維破壊の程度はいずれも正常大動脈と比較して亢進していた。また、VEGF-Aの発現亢進がヒト大動脈瘤血管壁の免疫組

織染色とウエスタンブロットにて確認された。蛍光二重染色法ではVEGF-Aは主に血管壁に浸潤したマクロファージに由来していることが明らかとなった。さらに、ADAM17および可溶性TNF- $\alpha$ 発現が正常血管に比較して有意に亢進していることがウエスタンブロットにより確認された。また、ADAM17は主に大動脈瘤血管壁のマクロファージと血管平滑筋細胞で発現していた。CaCl<sub>2</sub>塗布マウス腹部大動脈瘤血管壁では、マクロファージ浸潤と血管外膜での有意な血管新生の亢進およびエラスチンの波状構造破壊が確認された。また、血管壁では、VEGF-AとVEGF転写促進因子であるHIF-1 $\alpha$ とHIF-3 $\alpha$ のmRNA発現の亢進が明らかとなった。さらに、VEGF-A発現は主にマクロファージに由来することが確認された。本モデルマウスに可溶性VEGF-A受容体(sFlt-1)を投与すると、血管壁における血管新生、マクロファージ浸潤、炎症性サイトカイン(MCP-1、TNF- $\alpha$ およびICAM-1)の発現およびエラスチン分解能を有するMMP-9とMMP-2の酵素活性が抑制され、細胞外マトリックス構造が保持されることで大動脈瘤発生抑制を来することが示された。ADAM17 conditional knockoutマウスにCaCl<sub>2</sub>塗布腹部大動脈瘤モデルを作製すると、血管壁へのマクロファージ浸潤、炎症性サイトカイン(MCP-1、TNF- $\alpha$ 、ICAM-1)発現、血管新生、酸化ストレスマーカー(p47、GPX-1、GPX-3)発現、MMP-9とMMP-2の酵素活性が野生型マウスと比較して有意に抑制され、大動脈瘤の発生も阻害された。

(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

データベースとして、診断名，年齢，性別，皮膚所見，皮膚病理所見，罹患血管レベル，蛍光抗体法，血液検査所見，PR3-, MPO-ANCAなどをパラメーターとした，一覧性および検索性を有するテーブルを作成した．さらに，ハイパーリンクを用いて，臨床写真や組織所見を容易に閲覧することは勿論，バーチャルスライドシステムによって，データベースを有するPC上で，皮膚病理組織の全体像および任意部位の強拡大像などを，自在に観察することも可能とした．本研究班の最終年度（平成25年度）を目標に血管炎・血管障害のデジタル化データベースを完成させ，レポジトリとすべく作業を進めている．本データベースが，血管炎症候群・血管病変の研究および診療の有用な資料として活用されるように，さらに洗練させていきたい．

## 国際研究協力分科会

### (1) DCVAS

欧州および米国に加え、国際研究協力分科会として、国際研究の一員として参画することで、国内15施設の倫理委員会への承認申請し、承認された13施設（10月現在）からMPA31例、GPA13例、CSS12例、PAN4例、対照22例が登録された。

### (2) PEXIVASへの参加検討

国際共同試験への参画の重要性が確認され、試験のプロトコール治療は実施可能と合意された。しかし、血漿交換療法が本疾患で保険診療が適応されないため、医師主導型自主臨床試験（介入試験）と

して実施する方法が、最も実施可能性が高いと判断した。医師主導の臨床試験を実施するにあたっては、補償保険への加入が義務づけられているため、同時に保険見積もりを行う必要があることを確認した。以上の点を踏まえて参加可能施設の調査を行い、治験費用の負担も含め回答施設の25%から参加の意向が得られている。アンケート調査を踏まえたワーキンググループからの答申を受け、PEXIVAS-JP groupと名称変更し、臨床研究保険や倫理委員会申請中である。

### (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

国際研究協力分科会のメンバーで、第1回フォーラム（自治医科大学）、第2回フォーラム（広島市民病院）を開催しており、本年度は第3回目として平成23年10月13日（木）に国立国際医療研究センターにて開催した。

### (4) AP-VAS2012準備委員会への参画

本会は400人の参加者を目標として開催準備は順調に進展している。本会では、International Initiativeのセッションを設け、血管炎の分類（定義）につき、CHCC2011の変更決定事項、DCVAS studyの中間報告および川崎病と高安病の議論も加える。海外からの招待参加者は21名、招待演題数は68演題、一般演題はポスター176演題（うち32演題は口演を含む）、厚労省研究班特別枠にてポスター14演題を予定している。

## D. 健康危険情報

なし

## E. 研究発表

### 1. 論文発表

1. Harigai M, Tanaka Y, Maisawa S. Safety and Efficiency of Various Dosages of Ocrelizumab in Japanese Rheumatoid Arthritis Patients with an Inadequate Response to Methotrexate Therapy: A Placebo-controlled, Double-blind, Parallel-group Study. *J. Rheumatol.* in press.
2. Yamazaki H, Nanki T, Miyasaka N, Harigai M. Methotrexate and trimethoprim-sulfamethoxazole use for PCP prophylaxis. *J Rheumatol* 38(4):777, 2011
3. Komano Y, Tanaka M, Nanki T, Koike R, Sakai R, Kameda H, Nakajima A, Saito K, Takeno M, Atsumi T, Toma S, Ito S, Tamura N, Fujii T, Sawada T, Ida H, Hashimoto A, Koike T, Ishigatubo Y, Eguchi K, Tanaka Y, Takeuchi T, Miyasaka N, Harigai M, for the REAL Study Group. Incidence and risk factors for serious infection in rheumatoid arthritis patients treated with tumor necrosis factor (TNF) inhibitors; a report from the Registry of Japanese Rheumatoid Arthritis Patients for Long-Term Safety (REAL). *J Rheumatol* 38(7): 1258-64, 2011
4. 針谷正祥:日常臨床とファーマコビジランス(薬害監視)(特集 全身性疾患と腎障害). *総合臨床* 60(6):1451-1452,2011.6
5. 山村昌弘、佐田憲映、針谷正祥、藤井隆夫、有村義宏、榎野博史:RemIT-JAV研究:わが国のANCA関連血管炎の診察実態の把握を目指して. *脈管学* 51(1):79-85,2011.
6. 長坂憲治、針谷正祥:生物学的製剤の利点と欠点(特集 ここまでわかった自己免疫疾患). *臨床検査 (増刊号)、医学書院* 55(11):1349-1358,2011.10.
7. Wada T, Hara A, Arimura Y, Sada K, Makino H, the Research Group of Intractable Vasculitis, Ministry of Health Labor, and Welfare of Japan. Risk factors associated with relapse in Japanese patients with microscopic polyangiitis. *J Rheumatol* 2011 [Epub ahead of print]
8. Ishii A, Hoshii Y, Nakamura H, Nakashima T, Umemoto S, Tanaka N, Matsuzaki M, Ikeda E: A case of sarcoidosis with pulmonary hypertension exacerbated by Takayasu-like large vessel vasculitis. *Pathology International.* 61, 546-550, 2011.
9. Ono H, Nakamura H, Matsuzaki M: A NADH dehydrogenase ubiquinone favoprotein is decreased in patients with dilated cardiomyopathy. *Internal Medicine.* 49: 2039-2042, 2010.
10. Ishihara T, Haraguchi G, Kamiishi T, Tezuka D, Inagaki H, Isobe M: Sensitive assessment of activity of Takayasu's arteritis by pentraxin3, a new biomarker. *J Am Coll Cardiol* 57:1712-1713, Apr 2011
11. Ohigashi H, Haraguchi G, Konishi M, Tezuka D, Kamiishi T, Ishihara T, Isobe M: Improved prognosis of Takayasu arteritis in the last decade: Comprehensive analysis of 106 patients. *Circ J*, in press
12. Kodama A, Narita H, Kobayashi M, Yamamoto K, Komori K: Usefulness of POSSUM Physiological score for the Estimation of Morbidity and Mortality Risk after Elective Abdominal Aortic Aneurysm Repair in Japan: *Circulation J*, 75, 550-556, 2011

13. Sato T, Tamai H, Kobayashi M, Yamamoto K, Komori K: Immunohistochemical properties in the patients with Buerger's disease-Possible role of Plasminogen Activator Inhibitor-1(PAI-1) for preservation of vessel wall architecture: Cardiovascular Pathology, 20, 266-271, 2011
14. Morimae H, Maekawa T, Tamai H, Takahashi N, Ihara T, Hori A, Narita H, Banno H, Kobayashi M, Yamamoto K, Komori K: The cost disparity between Open repair and Endovascular aneurysm repair for abdominal aortic aneurysm: A single-institute experience in Japan Surgery Today, Published online.
15. Banno H, Morimae H, Ihara T, Kobayashi M, Yamamoto K, Komori K: A late type III endoleak from fabric tears of a Zenith stent graft: A mosaic pattern of intrasac hematoma might be a serious finding. Surgery Today, in press 2011
16. Yamamoto R, Akazawa H, Fujihara H, Ozasa Y, Yasuda N, Ito K, Kudo Y, Qin Y, Ueta Y, Komuro I. Angiotensin II type 1 receptor signaling regulates feeding behavior through anorexigenic corticotropin-releasing hormone in hypothalamus. *J Biol Chem* 286: 21458-65. 2011
17. Shioyama W, Nakaoka Y, Higuchi K, Minami T, Taniyama Y, Nishida K, Kidoya H, Sonobe T, Naito H, Arita Y, Hashimoto T, Kuroda T, Fujio Y, Shirai M, Takakura N, Morishita R, Yamauchi-Takahara K, Kodama T, Hirano T, Mochizuki N, Komuro I. Docking Protein Gab1 Is an Essential Component of Postnatal Angiogenesis After Ischemia via HGF/c-Met Signaling. *Circ Res* 108:664-75, 2011
18. Hara M, Mizote I, Nakaoka Y, Tanaka H, Asano Y, Sakata Y, Komuro I. A case of non-cardiogenic acute pulmonary edema in a patient with POEMS syndrome-associated pulmonary arterial hypertension. *Ann Hematol*. 90(4):489-90. 2011.
19. Hashimoto T, Sakata Y, Fukushima K, Maeda T, Arita Y, Shioyama W, Nakaoka Y, Hori Y, Morii E, Aozasa K, Kanakura Y, Yamauchi-Takahara K, Komuro I. Pulmonary arterial hypertension associated with chronic active Epstein-Barr virus infection. *Intern Med*. 50(2):119-24. 2011
20. Ikeda H, Shiojima I, Oka T, Yoshida M, Maemura K, Walsh K, Igarashi T, Komuro I. Increased Akt-mTOR signaling in lung epithelium is associated with respiratory distress syndrome in mice. *Mol Cell Biol* 31: 1054-65. 2011.
21. 小櫃由樹生：炎症性腹部大動脈瘤。標準血管外科学 III 太田敬，小櫃由樹生編 メディカルトリビューン 東京 2011 p449—152.
22. Ohashi J, Naka I, Tsuchiya N. The impact of natural selection on an *ABCC11* SNP determining earwax type. *Mol Biol Evol* 28:849-857
23. Hikami K, Kawasaki A, Ito I, Koga M, Ito S, Hayashi T, Matsumoto I, Tsutsumi A, Kusaoi M, Takasaki Y, Hashimoto H, Arinami T, Sumida T, Tsuchiya N. Association of a functional polymorphism in the 3' untranslated region of SPI1 with systemic l

- upus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2011; 63:755-763.
24. Kawasaki A, Furukawa H, Kondo Y, Ito S, Hayashi T, Kusaoi M, Matsumoto I, Tohma S, Takasaki Y, Hashimoto H, Sumida T, Tsuchiya N. TLR7 single-nucleotide polymorphisms in the 3' untranslated region and intron 2 independently contribute to systemic lupus erythematosus in Japanese women: a case-control association study. *Arthritis Res Ther* 2011;13:R41.
25. Koga M, Kawasaki A, Ito I, Furuya T, Ohashi J, Kyogoku C, Ito S, Hayashi T, Matsumoto I, Kusaoi M, Takasaki Y, Hashimoto H, Sumida T, Tsuchiya N. Cumulative association of eight susceptibility genes with systemic lupus erythematosus in a Japanese female population. *J Hum Genet* 2011; 56, 503-507.
26. Furuya T, Koga M, Hikami K, Kawasaki A, Tsuchiya N. Effects of APRIL (TNFSF13) polymorphisms and splicing isoforms on the secretion of soluble APRIL. *Mod Rheumatol* online first, October 10, 2011
27. Kraisin S, Naka I, Patarapotikul J, Nantakomol D, Nuchnoi P, Hananantachai H, Tsuchiya N, Ohashi J. Association of ADAMT S13 polymorphism with cerebral malaria. *Malar J*, in press
28. 土屋尚之：関節リウマチにおける疾患抵抗性 *HLA-DRB1* アリル. *リウマチ科* 2011; 45:62-67.
29. 土屋尚之：ANCA 関連血管炎の遺伝因子. *リウマチ科* 2011;46:421-426.
30. 土屋尚之：次世代シーケンサーを用いた、日本人集団における膠原病疾患感受性遺伝子の包括的同定. *アレルギー* 2011;40: 105-108.
31. 土屋尚之：全身性強皮症の疾患感受性遺伝子にはどのようなものがあるか. 皮膚科臨床アセット7「皮膚科膠原病のすべて」(古江増隆、佐藤伸一編) 中山書店、東京、pp.161-165, 2011
32. 土屋尚之：全身性エリテマトーデスの疾患感受性遺伝子にはどのようなものがあるか. 皮膚科臨床アセット7「皮膚科膠原病のすべて」(古江増隆、佐藤伸一編) 中山書店、東京、pp.63-67, 2011
33. Suzuki K, Setoyama Y, Yoshimoto K, Tsuzaka K, Abe T, and Takeuchi T. Decreased mRNA expression of two Foxp3 isoforms in peripheral blood mononuclear cells from patients with rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *Int J Immunopathol and Pharmacology*, 24:7-14, 2011
34. Suzuki K, Kameda H, Amano K, Nagasawa H, Takeii H, Nishi E, Okuyama A, Tsuzaka K, and Takeuchi T. Single center prospective study of tacrolimus efficacy and safety in the treatment of various manifestations in systemic lupus erythematosus. *Rheumatology Int*, 31:757-63, 2011.
35. Okuyama A, Nagasawa H, Suzuki K, Kameda H, Kondo H, Amano K, and Takeuchi T. Fc gamma receptor IIIb polymorphism and usage of glucocorticoids at baseline are associated with infusion reactions to infliximab in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*, 70:299-304, 2011.
36. Takeuchi T, Miyasaka N, Tatsuki Y, Yano T, Yoshinari T, Abe T, and Koike T. Baseline tumor necrosis factor alpha levels pr

- dict the necessity for dose escalation of in fliximab therapy in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*, 70:1208-15, 2011.
37. Hasegawa H, Lei J, Matsumoto T, Onishi S, Suemori K, Yasukawa M. Lysophosphatidylcholine enhances the suppressive function of human naturally occurring regulatory T cells through TGF- $\beta$  production. *Biochem Biophys Res Commun*. 415: 526-531, 2011.
38. Suemori K, Hasegawa H, Nanba C, Kohno M, Matsumoto T, Kawamoto Y, Murakami S, Sada E, Hashimoto K, Yasukawa M. Syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone induced by tacrolimus in a patient with systemic lupus erythematosus. *Mod Rheumatol*. 21: 97-100, 2011.
39. JCS Joint Working Group (Ozaki S, Ando M, Isobe M, Kobayashi S, Matsunaga N, Miyata T, Nakabayashi K, Nakajima Y, Nose M, Ohta T, Shigematsu H, Sueishi K, Tanemoto K, Yoshida A, Yoshida M, Yutani C, Arimura Y, Fukaya S, Hamaguchi S, Hashimoto H, Hiromura K, Ishizu A, Iwai T, Kaneko K, Kataoka H, Kawana S, Kida I, Kobayashi Y, Komori K, Masaki H, Matsumoto T, Nagaoka T, Nagasawa K, Nojima Y, Okada M, Okazaki T, Sakamoto I, Shigematsu K, Shiiya N, Takahashi A, Takizawa H, Yamada H, Yoshida S, Fukui T, Horie M, Koike T, Kumagai S, Sasajima T) Guideline for management of vasculitis syndrome (JCS 2008). *Circ J*. 75(2):474-503, 2011.
40. Iwasaki S, Masuda S, Baba T, Tomaru U, Katsumata K, Kasahara M, Ishizu A. Plasma-dependent, antibody- and Fc $\gamma$  receptor-mediated translocation of CD8 molecules from T cells to monocytes. *Cytometry A* 79(1): 46-56, 2011.
41. Furuya M, Nagahama K, Ishizu A, Otsuka N, Nagashima Y, Aoki I. Complexity of tumor vasculature and molecular targeting therapies. *Front Biosci (Elite Ed)*. 3:549-61, 2011.
42. Shinohara N, Takahashi M, Kamishima T, Ikushima H, Otsuka N, Ishizu A, Sazawa A, Kanayama H, Nonomura K. The incidence and the mechanism of sunitinib-induced thyroid atrophy in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Br J Cancer* 104(2):241-247, 2011.
43. Watari H, Michimata R, Yasuda M, Ishizu A, Tomaru U, Xiong Y, Hassan MK, Sakuragi N. High prevalence of multiple human papillomavirus infection in Japanese patients with invasive uterine cervical cancer. *Pathobiology* 78(4):220-226, 2011.
44. Yamada Y, Tomaru U, Ishizu A, Kiuchi T, Marukawa K, Matsuno Y, Kasahara M. Expression of proteasome subunit  $\beta 5t$  in thymic epithelial tumors. *Am J Surg Pathol* 35(9):1296-1304, 2011.
45. Ozaki S, Atsumi T, Hayashi T, Ishizu A, Kobayashi S, Kumagai S, Kurihara Y, Kurokawa MS, Makino H, Nagafuchi H, Nakabayashi K, Nishimoto N, Suka M, Tomino Y, Yamada H, Yamagata K, Yoshida M, Yumura W for the JMAAV Study Group. Severity-based treatment for Japanese patients

- with MPO-ANCA-associated vasculitis: the JMAAV study. *Mod Rheumatol* (in press).
46. Tomaru U, Takahashi S, Ishizu A, Miyatake Y, Gohda A, Suzuki S, Ono A, Ohara J, Baba T, Murata S, Tanaka K, Kasahara M. Decreased proteasomal activity causes age-related phenotypes and promotes the development of metabolic abnormalities. *Am J Pathol* (in press)
47. Kaneko H, Anzai T, Horiuchi K, Kohno T, Nagai T, Anzai A, Takahashi T, Sasaki A, Shimoda M, Maekawa Y, Yoshimura K, Aoki H, Shimizu H, Yoshikawa T, Okada Y, Yozu R and Fukuda K.: Tumor necrosis factor- $\alpha$  converting enzyme is a key mediator of abdominal aortic aneurysm development. *Atherosclerosis* 218:470-478, 2011.
48. Kaneko H, Anzai T, Morisawa M, Kohno T, Nagai T, Anzai A, Takahashi T, Shimoda M, Sasaki A, Maekawa Y, Yoshimura K, Aoki H, Tsubota K, Yoshikawa T, Okada Y, Ogawa S and Fukuda K.: Resveratrol prevents development of abdominal aortic aneurysm through attenuation of inflammation, oxidative stress, and neovascularization. *Atherosclerosis* 217:350-357, 2011.
49. Kaneko H, Anzai T, Takahashi T, Kohno T, Shimoda M, Sasaki A, Shimizu H, Nagai T, Maekawa Y, Yoshimura K, Aoki H, Yoshikawa T, Okada Y, Yozu R, Ogawa S and Fukuda K.: Role of vascular endothelial growth factor-A in development of abdominal aortic aneurysm. *Cardiovasc Res.* 91:358-367, 2011.
50. Okubo M., Kimura T., Fujita Y., Mochizuki S., Niki Y., Enomoto H., Suda Y., Toyama Y. and Okada Y.: Semaphorin 3A is expressed in human osteoarthritic cartilage and antagonizes vascular endothelial growth factor<sub>165</sub>-promoted chondrocyte migration: an implication for chondrocyte cloning. *Arthritis Rheum* 63:3000-3009, 2011.
51. Mochizuki S. and Okada Y.: ADAM28.: In: *Handbook of Proteolytic Enzymes*. Edited by Rawlings N.D. and Salvesen G. Elsevier Ltd, Oxford, UK. 2012, in press.
52. Fujii K, Suzuki N, Ikeda K, Hamada T, Yamamoto T, Kondo T, Iwatsuki K. Proteomic study identified HSP 70 kDa protein 1A as a possible therapeutic target, in combination with histone deacetylase inhibitors, for lymphoid neoplasms. *J Proteomics* 2011 (Epub ahead of print)
53. Hirai Y, Yamamoto T, Kimura H, Ito Y, Tsuji K, Miyake T, Morizane S, Suzuki D, Fujii K, Iwatsuki K. Hydroa vacciniforme is associated with increased numbers of Epstein-Barr virus-infected  $\gamma\delta$ T-cells. *J Invest Dermatol*, in press.
54. Fujii K, Aochi S, Takeshima C, Ohtsuka M, Hamada T, Asagoe K, Aoyama Y, Morizane S, Iwatsuki K. Eccrine poromatosis associated with polychemotherapy, *Acta Dermatovenereol*, in press.
55. Yamasaki O, Morizane S, Aochi S, Ogawa K, Oono T, Iwatsuki K. Granulysin-producing cytotoxic T cells in the mucocutaneous lesions of Behcet disease: a distinct inflammatory response from erythema nodosum. *Clin Exp Dermatol* 2011 (Epub ahead of print)

56. Ikeda K, Hamada T, Otsuka M, Iwatsuki K. Beneficial effects of neutrophil-targeted therapy for pyoderma gangrenosum associated with ulcerative colitis. *Eur J Dermatol* 2011; (Epub ahead of print)
57. Tanaka C, Hasegawa M, Fujimoto M, Iwatsuki K, Yamamoto T, Yamada K, Kawa K, Saikawa Y, Toga A, Mase S, Wada T, Takehara K, Yachie A. Phenotypic analysis in a case of hydroa vacciniforme-like eruptions associated with chronic active Epstein-Barr virus disease of gdT cells. *Br J Dermatol* 2011; (Epub ahead of print)
58. Nakayama Y, Asagoe K, Yamauchi A, Yamamoto T, Shirafuji Y, Morizane S, Nakanishi G, Iwatsuki K. Dendritic cell subsets and immunological milieu in inflammatory human papilloma virus-related skin lesions. *J Dermatol Sci* 2011; 63: 173-183
59. Olsen E, Whittaker S, Kim Y, Iwatsuki K, Sugaya M, et al. Clinical Endpoints and Response Criteria in Mycosis Fungoides and Sézary Syndrome: a Consensus Statement of the International Society for Cutaneous Lymphomas (ISCL), the United States Cutaneous Lymphoma Consortium (USCLC) and the Cutaneous Lymphoma Task Force of the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). *J Clin Oncol* 2011; 29: 2598-2607.
60. Aochi S, Tsuji K, Sakaguchi M, Huh N, Tsuda T, Yamanishi K, Komine M, Iwatsuki K. Markedly elevated serum levels of calcium-binding S100A8/A9 proteins in psoriatic arthritis are due to activated monocytes/macrophages. *J Am Acad Dermatol*, 2011; 64: 879-887.
61. Yamamoto T, Ikeda K, Sasaoka S, Yamasaki O, Fujimoto W, Aoyama Y, Iwatsuki K. Human leukocyte antigen genotypes and antibody profiles associated with familial pemphigus in Japanese. *J Dermatol*, 2011; 38: 711-712
62. Fujita A, Hamada T, Iwatsuki K. A retrospective analysis of 133 patients with cutaneous lymphomas from a single Japanese medical center between 1995 and 2008. *J Dermatol*, 2011; 38: 524-530.
63. Nakai H, Sugata K, Usui C, Asano Y, Yamakita T, Matsunaga K, Mizokuchi Y, Katano H, Iwatsuki K, Yoshikawa T. A case of erythema multiforme associated with primary Epstein-Barr virus infection. *Pediatr Dermatol*. 2011;28:23-5
64. Iwatsuki K. Histiocytoses. In: *Skin Cancer - A World-wide Perspective*. ed. Dummer R, Pittelkow M, Iwatsuki K, et al. Springer, Heidelberg, 2011, pp355-357.
65. Koshio O, Nagao T, Mabuchi A, Ono Y, Suzuki K. Apoptotic signaling in endothelial cells with neutrophil activation. *Mol Cell Biochem* DOI 10.1007/s11010-011-1179-5
66. Hayashi D, Tamura A, Tanaka H, Yamazaki Y, Watanabe S, Suzuki K, Suzuki K, Sentani K, Yasui W, Rakugi H, Isaka Y, Tsukita S. Deficiency of claudin-18 causes paracellular H<sup>+</sup> leakage, up-regulation of interleukin-1 beta, and atrophic gastritis in mice. *Gastroenterology* in press.



67. Takeuchi K, Umeki Y, Matsumoto N, Yamamoto K, Yoshida M, Suzuki K, Aratani Y. Severe neutrophil-mediated lung inflammation in myeloperoxidase-deficient mice exposed to zymosan. *Inflammation Res*, in press
68. Phung TTB, Sugamata R, Uno K, Aratani Y, Ozato K, Kawachi S, Nguyen LT, Nakayama T, Suzuki K. Key role of RA NTES (regulated upon activation normal T-cell expressed and secreted), nonstructural protein1 and myeloperoxidase in cytokine storm induced by influenza virus PR-8 (A/H1N1) infection in A549 bronchial epithelial cells. *Microbiol Immunol*. 2011; 55:874-884.
69. Takahashi K, Oharaseki T, Nagao T, distress syndrome and induced avian influenza (H5N1) infection. *J Infect*. 2011; 62: 104-108.
70. Yokouchi Y, Yamada H, Nagi-Miura N, Ohno N, Saji T, Okazaki T, Suzuki K. Mizoribine provides effective treatment of sequential histological change of arteritis and reduction of inflammatory cytokines and chemokines in an animal model of Kawasaki disease. *Pediatric Rheumatol*. 2011; 9:30-39.
71. Fujimoto S, Watts RA, Kobayashi S, Suzuki K, Jayne DR, Scott DG, Hashimoto H, Nunoi H. Comparison of the epidemiology of anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis between Japan and the U.K. *Rheumatology (Oxford)*. 2011; 50:1916-20.
72. Nagao T, Suzuki K, Utsunomiya K, Matsumura M, Saiga K, Wang PC, Minamitani H, Aratani Y, Nakayama T, Suzuki K. Direct activation of glomerular endothelial cells by anti-moesin activity of anti-myeloperoxidase antibody. *Nephrol Dial Transplant*. 2011; 26:2752-2760.
73. Phung TTB, Luong ST, Kawachi S, Nunoi H, Nguyen LT, Nakayama T, Suzuki K. IL-12 and myeloperoxidase (MPO) in Vietnamese children with acute respiratory distress syndrome and induced avian influenza (H5N1) infection. *J Infect*. 2011; 62: 104-108.
74. Aoyagi T, Yamamoto N, Hatta M, Tanno D, Miyazato A, Ishii K, Suzuki K, Nakayama T, Taniguchi M, Kunishima H, Hirakata Y, Kaku M, Kawakami K. Activation of pulmonary invariant NKT cells lead to exacerbation of acute lung injury caused by lipopolysaccharide through local production of IFN- $\gamma$  and TNF- $\alpha$  by Gr-1 + monocytes. *Int Immunol*. 2011; 23:97-108.
75. 鈴木和男 血管炎発症のメカニズム: ANCA と好中球ライソゾーム酵素 MPO の関与「Annual review 2012 「腎臓・免疫・病理」印刷中
76. 鈴木和男 MPO-ANCA 関連血管炎モデルの血管内皮細胞傷害機構『炎症と免疫』特集II 「顕微鏡的多発動脈炎」 VOL.19(6)577-584, 2011.
77. 高橋啓、鈴木和男、佐地 勉 川崎病の名前が変わる? -Chapel Hill Consensus Conference on Vasculitis Nomenclature 2011 会議から

- 日本小児循環器学会雑誌 27(6) 253-256, 2011
78. 小林茂人、藤元昭一、鈴木和男 「難治性血管炎調査研究班」研究から一血管炎の分類に関する世界的動向 「脈管学」Vol . 51(1) 73-77, 2011年4月
79. Kobayashi S, Ichikawa G. Reactive arthritis induced by tonsillitis: a type of 'focal infection'. *Adv Otorhinolaryngol.* 2011;72:79-82.
80. Kida I, Kobayashi S, Takeuchi K, Tsuda H, Hashimoto H, Takasaki Y. Antineutrophil cytoplasmic antibodies against myeloperoxidase, proteinase 3, elastase, cathepsin G and lactoferrin in Japanese patients with rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol.* 2011 Feb; 21(1):43-50.
81. 小林茂人、藤元昭一、鈴木和男. ANCA 関連血管炎-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- 循環器病理 II 2. 血管病理, 病理と臨床 2011;29:245-248.
82. 大久保光修、平橋淳一 ANCA 関連血管炎の発症機序 Up to Date 炎症と免疫 19(6) 45-51, 2011
83. 花房規男、平橋淳一 健康診断で発見された IgA 腎症 *Medical Practice* 28(6) 1110-1114, 2011
2. 学会発表
1. M. Harigai. Clinical characteristics of and risk factors for *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in patients with rheumatoid arthritis receiving TNF antagonists. The European League Against Rheumatism (EULAR) 2011, 示説, London, 2011.06
2. M. Tanaka, Y. Tanaka, M. Doi, et al. Life Prognosis of Patients with Rheumatic Diseases with Respiratory Involvements- A Retrospective, Multi-center Study of 887 Cases. 2011 Symposium of the Asia Pacific League of Associations for Rheumatology, 示説, Taipei, 2011.04
3. M. Harigai, T. Nanki, R. Koike, et al. Biological agents in rheumatoid arthritis and risk of malignancy -results from the nationwide cohort study in Japan, 示説, Chicago, 2011.11
4. 田中良哉、針谷正祥. MTX 抵抗性 RA 患者を対象としたヒト化抗 CD20 抗体オクレリズマブの用量反応性試験. 第 55 回日本リウマチ学会総会・学術集会第 20 回国際リウマチシンポジウム、口頭、神戸、2011.07
5. 田中みち、酒井良子、駒野有希子、他. リウマチ性疾患の肺合併症の診断および治療に関する後ろ向き研究. 第 55 回日本リウマチ学会総会・学術集会第 20 回国際リウマチシンポジウム、口頭、神戸、2011.07
6. 土屋尚之、伊東郁恵、古川宏、他. 日本人集団における ANCA 関連血管炎 BLK との関連. 第 55 回日本リウマチ学会総会・学術集会第 20 回国際リウマチシンポジウム、口頭、神戸、2011.07
7. 渡部香織、小池竜司、酒井良子、他. アダリムマブ使用関節リウマチ患者におけるニューモシスチス肺炎. 第 39 回日本臨床免疫学会、示説、東京、2011.09
8. 中里洋子、溝口史高、針谷正祥、他. 側頭動脈病変を呈した顕微鏡的多発血管炎の三症例. 第 39 回日本臨床免疫学会、示説、東京、2011.09

9. Hirofumi Makino, Ken-ei Sada, Yoshihiro Arimura, Research Committee of Intractable Vasculitis Syndrome of the Ministry of Health, Labor, and Welfare of Japan. Observational Cohort Study of Remission Induction Therapy in Japanese Patients with ANCA-associated Vasculitides (RemIT-JAV); Preliminary report. 15<sup>th</sup> International Vasculitis & ANCA Workshop. Chapel Hill, NC, USA. May 15-18, 2011
10. ANCA 関連血管炎観察研究(RemIT-JAV) (中間報告)—厚生省認定基準の有用性—。佐田憲映, 榎野博史, 有村義宏, 第 55 回日本リウマチ学会総会・学術集会, 神戸ポートピアホテル (神戸市), 2011 年 7 月 17 日—20 日
11. 中村浩士、松崎益徳：ウイルス性心筋炎に対するグルコシルチコイドの心筋保護効果の検討 (第 II 報)。第 2 回 Molecular Cardiovascular Conference II (北海道/2011 年 9 月 3 日)
12. 中村浩士、松崎益徳：心臓サルコイドーシスにおけるマクロファージ浸潤とステロイド反応性の検討。第 59 回日本心臓病学会学術集会 (神戸/2011 年 9 月 24 日)
13. Nakamura H, Niioka H, Hashimoto M, Matsuzaki M. New approach for viral myocarditis by MCT diet. The 1<sup>st</sup> International Symposium in Triglyceride Deposit Cardiomyopathy & Neutral Lipid Storage Diseases. Kyoto University Clock Tower Centennial Hall (2011.11.26)
14. 磯部光章：高安動脈炎の新しい診断と予後の改善。第 52 回日本脈管学会総会「脈管専門医教育セッション」、岐阜、2011 年 10 月 21 日
15. 磯部光章：高安病：診断と治療の進歩。第 52 回日本脈管学会総会「シンポジウム分子生物学から見た脈管学：明日への展望」、岐阜、2011 年 10 月 21 日
16. Tamai H, Morisaki K, Miyachi H, Maekawa T, Takahashi N, Morimae H, Ihara T, Hori A, Banno H, Kobayashi M, Yamamoto K, Komori K: Possible Involvement of Notch Signaling in the Mechanism of Buerger's Disease 2011 Vascular Annual Meeting (June 16-18, 2011) McCormick Place Lakeside Center, Chicago, Illinois, USA (6/17)
17. 小林昌義, 森崎浩一, 宮地紘樹, 前川卓史, 玉井宏明, 高橋範子, 森前博文, 井原努, 堀昭彦, 坂野比呂志, 山本清人, 古森公浩「重症虚血肢に対する治療戦略(遠隔成績からみた治療方針)」「重症虚血肢に対する包括的な治療戦略とその成績-下肢機能温存を目指して」第 39 回日本血管外科学会総会 (2011 年 4 月 20-22 日 沖縄コンベンションセンター・ラグナガーデンホテル)
18. 玉井宏明, 森崎浩一, 宮地紘樹, 前川卓史, 高橋範子, 渡辺芳雄, 森前博文, 井原努, 堀昭彦, 坂野比呂志, 小林昌義, 山本清人, 古森公浩「Buerger 病罹患動脈壁における Notch シグナルの発現について」第 11 回日本外科学会定期学術集会 (平成 23 年 5 月 26 日~28 日 紙上開催)
19. 小林昌義, 森崎浩一, 宮地紘樹, 前川卓史, 玉井宏明, 高橋範子, 森前博文, 井原努, 堀昭彦, 坂野比呂志, 山本清人, 古森公浩。「当院における静脈血栓塞栓症予防ガイドライン導入効果とその問題点について-新ガイドライン導入にあたって」第 31 回日本静脈学会総会 (2011 年 6 月 30-7 月 1 日 仙台国際ホテル 仙台市)

20. 小林昌義、森崎浩一、宮地紘樹、前川卓史、玉井宏明、高橋範子、渡辺芳雄、森前博文、井原努、児玉章朗、成田裕司、坂野比呂志、山本清人、古森公浩「バージャー病の発生機序に関する病理学的・免疫組織学的検討」第52回日本脈管学会総会(2011年10月20-22日 長良川国際会議場 岐阜市)
21. 中岡良和、有田陽、橋本崇弘、安居琢、山本かおり、池岡邦泰、坂田泰史、溝手勇、藤尾慈、瀧原圭子、小室一成：難治性大動脈炎症候群に対するトシリズマブによるIL-6阻害療法の効果(第52回日本脈管学会総会・長良川国際会議場(岐阜) 平成23年10月10月21日)
22. 土屋尚之、伊東郁恵、近藤裕也、林太智、松本功、住田孝之、伊藤聡、草生真樹雄、高崎芳成、橋本博史、瀬戸口京吾、永井立夫、廣畑俊成、古川宏、當間重人: *MTMR6-C8orf12* 領域と *FAM167A-BLK* 領域は、日本人集団において、独立にSLEに関連する。第55回日本リウマチ学会総会・学術集会、平成23年7月17日~20日、神戸。
23. 土屋尚之、伊東郁恵、古川宏、當間重人、小林茂人、橋本博史、山田秀裕、尾崎承一、宮坂信之、針谷正祥、槇野博史: 日本人集団におけるANCA関連血管炎と*BLK*との関連。第55回日本リウマチ学会総会・学術集会、平成23年7月17日~20日、神戸。
24. Kawasaki A, Furukawa H, Kondo Y, Ito S, Hayashi T, Kusaoi M, Matsumoto I, Tohma S, Takasaki Y, Hashimoto H, Sumida T, Tsuchiya N. An association study of *IRF7* polymorphisms with systemic lupus erythematosus. 第55回日本リウマチ学会総会・学術集会、平成23年7月17日~20日、神戸。
25. 古川宏、松井利浩、中山久徳、島田浩太、池中達央、小宮明子、高岡宏和、二見秀一、土屋尚之、當間重人. SLE 不一致一卵性双生児例のゲノム・エピゲノム解析. 第55回日本リウマチ学会総会・学術集会、平成23年7月17日~20日、神戸。
26. Matsumoto T, Hasegawa H, Lei J, Onishi S, Suemori K, Yasukawa M. Analysis of the bioactive molecules that promote the induction of human tolerogenic dendritic cells. 75th Annual Scientific Meeting of the American College of Rheumatology. Nov 7, 2011, Chicago, USA.
27. Hasegawa H, Lei J, Matsumoto T, Onishi S, Suemori K, Yasukawa M. Lysophosphatidylcholine enhances suppressive function of human naturally occurring regulatory T cells through TGF- $\beta$  production. 75th Annual Scientific Meeting of the American College of Rheumatology. Nov 8, 2011, Chicago, USA.
28. Hasegawa H, Miyazaki T, Lei J, Matsumoto T, Nose M, Yasukawa M. Antagonist of CXCL16 ameliorates the progression of vasculitis in arteritis-prone McH5/lpr mice. 19th International Symposium on Molecular Cell Biology of Macrophages. May 26, 2011, Osaka, Japan.
29. 松本卓也、長谷川 均、金 磊、大西佐知子、末盛浩一郎、安川正貴. 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探索. 第55回日本リウマチ学会総会. 神戸. 2011年7月18日.
30. 長谷川 均、金 磊、松本卓也、大西佐知子、末盛浩一郎、安川正貴. ヒト制御性T細胞の誘導におけるPPARアゴニストと

- TSA または ATRA の併用による相乗効果. 第 55 回日本リウマチ学会総会. 神戸. 2011 年 7 月 19 日.
31. 松本卓也, 長谷川 均, 金 磊, 大西佐知子, 末盛浩一郎, 安川正貴. 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. 第 40 回日本免疫学会総会. 幕張. 2011 年 11 月 29 日.
32. 脇 雅, 桜沢貴代, 飯沼千景, 山口まどか, 外丸詩野, 石津明洋. 自己血管内皮細胞反応性 T 細胞による血管炎発症モデル. 第 100 回日本病理学会総会, 東京, 2011.
33. 中沢大悟, 長谷川梨沙, 一條加奈, 西尾妙織, 外丸詩野, 石津明洋. プロピルチルウラシル (PTU) 投与による MPO-ANCA 関連血管炎のモデル開発と病態解析. 第 100 回日本病理学会総会, 東京, 2011.
34. 益田紗季子, 岩崎沙理, 佐藤樹里, 外丸詩野, 笠原正典, 石津明洋. Fc $\gamma$  受容体を介した trogocytosis の意義と制御機構の解析. 第 100 回日本病理学会総会, 東京, 2011.
35. 山田洋介, 外丸詩野, 木内隆之, 高橋里実, 石津明洋, 松野吉宏, 笠原正典. プロテアソーム機能の低下と喫煙負荷がもたらす老化関連呼吸器系疾患の病態解明. 第 100 回日本病理学会総会, 東京, 2011.
36. 高橋里実, 外丸詩野, 合田 文, 小野綾子, 小原次郎, 宮武由甲子, 村田茂穂, 田中啓二, 石津明洋, 笠原正典. プロテアソームの機能異常による病理作用: 脂質代謝や脂肪肝との関連性について. 第 100 回日本病理学会総会, 東京, 2011.
37. 松井由希, 深谷進司, 外丸詩野, 渥美達也, 笠原正典, 石津明洋. TNF $\alpha$  変換酵素の過剰発現による炎症・線維化病態への影響. 第 100 回日本病理学会総会, 東京, 2011.
38. 木内隆之, 高田明生, 池田 仁, 外丸詩野, 石津明洋. von Recklinghausen 病による動脈破裂の病理組織学的検討 (第二報). 第 100 回日本病理学会総会, 東京, 2011.
39. 小原次郎, 外丸詩野, 鈴木小百合, 高橋里実, 宮武由甲子, 村田茂穂, 田中啓二, 石津明洋, 笠原正典. 胸腺プロテアソームの異所性発現による T 細胞分化の異常. 第 100 回日本病理学会総会, 東京, 2011.
40. 外丸詩野, 山田洋介, 木内隆之, 丸川活司, 松野吉宏, 黒田 徹, 石津明洋, 笠原正典. プロテアソームサブユニット  $\beta 5t$  の胸腺腫における発現. 第 57 回日本病理学会秋期特別総会, 東京, 2011.
41. 石津明洋, 外丸詩野, 吉木 敬. 自己血管内皮細胞反応性 T 細胞による血管炎発症モデル. 第 55 回日本リウマチ学会総会・学術集会, 神戸, 2011.
42. 古崎 章, 安田 泉, 天崎吉晴, 石津明洋. 関節リウマチ経過中に強皮症と血栓性微小血管症 (TMA) を併発し急激な経過を呈した 1 例. 第 55 回日本リウマチ学会総会・学術集会, 神戸, 2011.
43. 山口まどか, 一條加奈, 飯沼千景, 脇雅, 川上 愛, 佐々木直美, 外丸詩野, 笠原正典, 石津明洋. 自己血管内皮細胞反応性血管炎惹起性 T 細胞の認識分子の同定. 第 40 回日本免疫学会総会・学術集会, 千葉, 2011.
44. 山田洋介, 大塚紀幸, 大平 洋, 辻野一三, 深谷進司, 外丸詩野, 石津明洋. Pulmonary veno-occlusive disease (PVOD) の一剖検例. 第 16 回血管病理研究会, 神戸, 2011.
45. Kaneko H, Anzai T, Horiuchi K, Kohno T, Shimoda M, Maekawa Y, Shimizu H, Y oshikawa T, Yozu R, Okada Y, Ogawa S a

- nd Fukuda K.: Temporal systemic deletion of tumor necrosis factor- $\alpha$  converting enzyme inhibits development of abdominal aortic aneurysm. *The 75<sup>th</sup> Annual Scientific Meeting of the Japan Circulation Society. March 2011. Yokohama, Kanagawa, Japan.*
46. Kaneko H, Anzai T, Morisawa M, Kohn o T, Shimoda M, Maekawa Y, Okada Y, Yoshikawa T, Ogawa S and Fukuda K.: Resveratrol inhibits development of abdominal aortic aneurysm through attenuation of inflammation, oxidative stress, and neovascularization. *The 75<sup>th</sup> Annual Scientific Meeting of the Japan Circulation Society. March 2011. Yokohama, Kanagawa, Japan.*
- 47.鈴木和男 「MPO-ANCA と Moesin 抗体のクロストークによる血管内皮細胞の傷害」第52回日本脈管学会、2011年10月20-22日、長良川。
- 48.Suzuki K. Role of Myeloperoxidase in Vasculitis and Crescentic Glomerulonephritis, American Society of Nephrology 2011, Nov. 8-13, Philadelphia.
- 49.Fujimoto S, Watts RA, Kobayashi S, Suzuki K, Jayne DRW: Comparison of the epidemiology of anti-neutrophil cytoplasm antibody (ANCA)-associated vasculitis between Japan and UK. 15<sup>th</sup> ANCA Workshop 2011.5 (Chapel Hill, NC, USA)
- 50.Iwakiri T, Fujimoto S, Matsuura Y, Yamashita A, Asada Y: Validation of newly-proposed histopathological classification on renal outcome in Japanese patients with anti-neutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-associated glomerulonephritis. World Congress of Nephrology 2011.4 (Vancouver, Canada)
- 51.Uezono S, Kodamda K, Iekda N, Yamashita Y, Fujimoto S, Iwakiri T: Efficacy of maintenance therapy combined with mizoribin (MZR) and prednisolone (PSL) for ANCA-associated renal vasculitis (AARV). World Congress of Nephrology 2011.4 (Vancouver, Canada)
- 52.城 愛理、平橋 淳一、藤乗 嗣泰、宇於崎 宏、藤田 敏郎. EPAとアスピリンの併用療法により寛解導入し得たANCA関連血管炎による急速進行性糸球体腎炎の一例 第41回日本腎臓学会東部学術大会 2011
- 53.大久保 光修、平橋 淳一、濱崎 敬文、藤田 敏郎. ANCA関連血管炎に対しイコサペント酸エチルおよびアスピリンにより寛解を維持した一例 第41回日本腎臓学会東部学術大会 2011
- 54.田中 基嗣、石橋 由孝、平橋 淳一、佐藤 信彦、片桐 大輔、高良 洋平、関常司、藤田 敏郎. 高安動脈炎による重症心血管合併症を有する末期腎不全患者に対して腹膜透析が有用であった3例 第41回日本腎臓学会東部学術大会 2011
- 55.片桐 大輔、平橋 淳一、小林 貴子、福本 誠二、藤田 敏郎. 強皮症の診断後20年経過してから腎クリーゼを発症した一例 第41回日本腎臓学会東部学術大会 2011
- 56.片桐 大輔、平橋 淳一、木村 佳貴、山田 秀臣、衣笠 哲史、藤乗 嗣泰、福本 誠二、丸茂 丈史、宇於崎 宏、藤田 敏郎 C4低値が持続したクリオグロブリン血症関連MPGNに対して柴苓湯(TJ-114)が奏功した一例 第41回日本腎臓学会東部学術大会 2011

57. Junichi Hirahashi, Kazuo Suzuki, Toshiro Fujita et al. Eicosapentanoic acid-induced remission of ANCA vasculitis in a case with cardiovascular risk. 15TH INTERNATIONAL VASCULITIS & ANCA WORKSHOP 2011

## F. 知的所有権の出現登録状況

なし

### Ⅲ. 分担研究報告



# 【大型血管炎分科会】

厚生労働科学研究費補助金（難治性血管炎に関する調査研究班）  
分担研究年度終了報告書

臨床調査個人表による高安動脈炎の調査研究（中間報告）

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

**研究要旨** 高安動脈炎症例について都道府県を通じて厚生労働省に登録された臨床調査個人表のデータを解析することにより、年次別の変化などについて検討した。新規登録 1,771 例、更新症例のべ 25,027 例の併せてのべ 26,798 例の検討を行った。高齢者の発症が一般に言われているよりも多いことがわかり、原因を分析する必要を感じた。また、ステロイド使用量の調査について、パルス療法での使用も区別なく記載されていることから、治療の実態をつかむのは難しいことが分かった。これらの問題点を整理して、個人表様式改訂の準備を進めている。

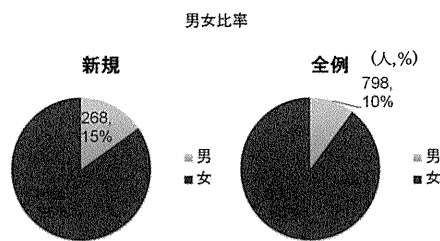
A. 研究目的

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。この高安動脈炎は特定疾患治療研究事業の疾患に指定され、全国から個人表の形でデータが収集されている。このデータを解析することによって、より本疾患の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表様式の改訂の準備を進める。

男女比は全体では約 1 対 8.72、新規症例では 1 対 5.56 であり、圧倒的に女性患者が多かった。年次別の新規登録症例の平均年齢は男性で 42.5～51.3 歳、平均で 47.5 歳であった。一方女性では 40.3～47.6 歳、平均 45.2 歳であった。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。

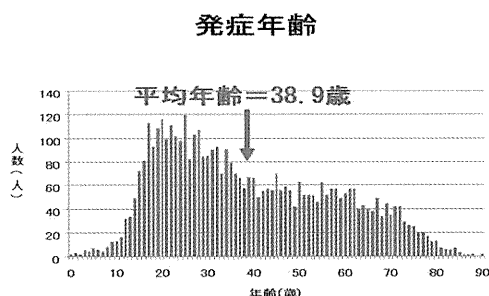
B. 研究方法

都道府県から厚生労働省に登録されている「臨床調査個人表」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。



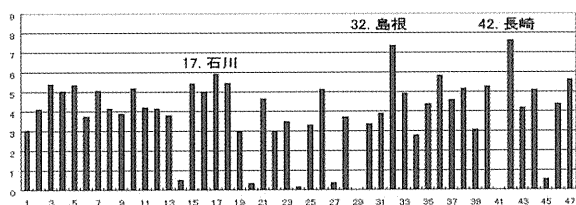
C. 研究結果

2001 年以降 2010 年までの 10 年間の新規登録症例 1,771 例、更新症例のべ 25,027 例の併せて 26,798 例のデータ提供を受け、検討を行った。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。更新症例は年度別に増減が見られ、都道府県によっては丸々データのない年もあるので、データの欠落している箇所があることがわかった。人口で補正した患者数は長崎県、島根県、石川県に多い傾向があった。



2009年都道府県別人口10万人対患者数

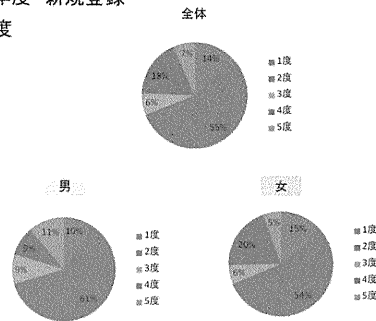
(人/10万)



(県番号)

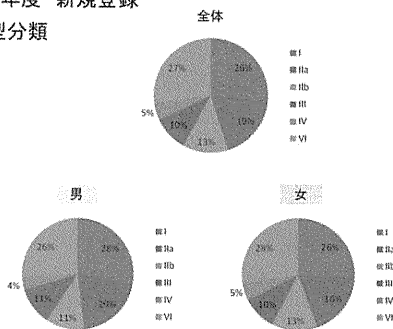
重症度分類に関して、新規登録症例で 2003 年と 2009 年を比較すると、男性では II 度の症例が著しく増加する一方、IV 度の症例が著減していた。また、V 度の最重症例も増加していた。女性では I 度の軽症例が減少し、IV 度の重症例が増える傾向があったが、全体的には大きな傾向の重症度分布の変化はなかった。

2009年度 新規登録  
重症度



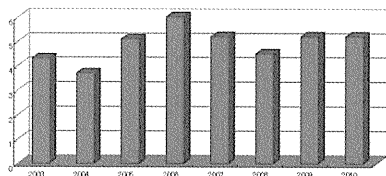
病型分類に関して、同様に比較すると、男性ではⅢ型、Ⅳ型が減少し、Ⅰ型、Ⅱ型が増加していた。一方、女性ではⅤ型が増加し、Ⅰ型が減少していた。

2009年度 新規登録  
病型分類

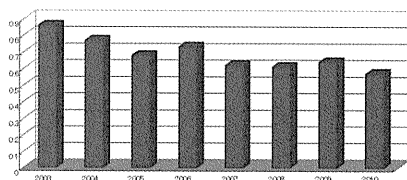


CRP 値について年次別に集計すると、新規症例では 3.7~6.0mg/dl、更新症例では 0.57~0.86mg/dl と当然ながら新規症例で高値であった。また、更新例では年次を追うごとに平均値が低下する傾向がみられ、炎症を抑制する治療が年々進歩している状況を窺わせた。また、血沈についても同様の傾向であった。

CRP値の推移(新規例)



CRP値の推移(更新例)



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。更新症例については50%前後の使用頻度で、年次別に大きな変化はなかった。ステロイドの投与量について見てみると、新規症例で投与量が多く(25.5~53.1mg)、またバラつきが激しい傾向があった。これはステロイドパルス療法と日常のステロイド投与とが混在して集計されているためと推察され、症例調査個人表の様式改訂の際には、これがわかるような物にする必要があると思われる。更新症例では平均10mg程度で年次変化はなかったが、やはりバラつきは大きかった。

その他の内科治療を見てみると、2009年2010年の個人表ではMTX、レミケード、トラクリア、コルヒチン、レバチオなどの投与による治療が行われていた。

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。

引き続き他の項目についても検討を進め、最終年度の臨床調査個人表様式改訂のための基礎データとしていきたい。

D. 健康被害情報

なし

E. 研究発表

1. 論文発表：なし

2. 学会発表：The Asia Pacific Meeting of Vasculitis and AVCA workshop 2012 で発表を予定している。

F. 知的財産権の出願・登録状況

なし

## 厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）

### 分担研究年度終了報告書

#### 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—

研究分担者：中村 浩士（山口大学医学部地域医療推進学講座准教授）

**研究要旨** 高安病の眼病変に対する PET-CT の有用性を検討する目的で高安病 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 検査の画像再構築の際に両側眼窩部位にも ROI を設定し解析した。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。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。

#### A. 研究目的

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、技術的な困難さや検査のタイミング等の問題の為に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た。

#### B. 研究方法

事前に同意を得た高安病 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。

#### C. 研究結果

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。

75歳女性:高安病



眼球では、右眼眼球後壁のFDG集積 (SUVmax:2.3) が左側と比較して高めに画出されている。

#### D. 考察

高安病をはじめとした血管炎や自己免疫疾患にはブドウ膜炎などの炎症性眼病変を合併することは有名であるが、必ずしも全身の病勢や活動性と相関しないことも多い。そのため診断や治療時において内科と眼科医との見解の相違が生じることがある。PET-CT 検査は、腫瘍性病変のみならず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り多用されているにもかかわらず、脳では生理的な糖代謝のため FDG の高集積にともない診断には不向きとされている。必然的に眼病変も精査されない。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った。今後の症例の蓄積が必要と思われた。