

Kimimasa Nakabayashi ,Yasunori Fujioka ,Toshihiko Nagasawa,Tsuneo Kimura ,Kaoruko Kojima ,Yasuhiro Arimura , Akira Yamada	Dual myeloperoxidase-antineutrophil cytoplasmic antibody-and antiglomerular basement membrane antibody-positive cases associated with prior pulmonary fibrosis: a report of four cases.	Clin Exp Nephrol.	15	226-234	2011
Kimimasa Nakabayashi , Yasunori Fujioka ,Yoshihiro Arimura ,Toshihito Fukuoka ,Tomofumi Marumo ,Michiru Umino ,Yasushi Kamiya ,Takahiro Okai ,Shigeru Tsurumaki ,Toshihiko Nagasawa ,Akira Yamada	Anti-glomerular basement membrane (anti-GBM) disease accompanied by vasculitis that was not positive for antineutrophil cytoplasmic antibodies to myeloperoxidase and proteinase 3: a report of two cases and the incidence of anti-GBM disease at one institution.	Clin Exp Nephrol.	15	504-513	2011
Arimura Y(分担執筆)	Guideline for Management of Vasculitis Syndrome(JCS2008)JCS Joint Working Group.Circulation Journal.		75(2)	474-503	2011
Kurata A, Arimura Y, Iwasawa A, Kawashima S, Ikegaya N, Kojima K, Fujioka Y, Nakabayashi K, Yamada A	Identification of MPO-positive capillaries of the pleura by immunohistochemistry in MPO-ANCA associated vasculitis.	Pathol Int.	60(9)	626-9	2011
針谷正祥	多発性筋炎・皮膚筋炎	薬局増刊号 病気と薬パーフェクト BOOK 2011	62(4)	850-852	2011
鈴木和男	血管炎発症のメカニズム	Annual review 2012 「腎臓・免疫・病理」		2012	印刷中
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	VOL.19(6)	577-584	2011
高橋啓、鈴木和男、佐地 勉	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

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	51 巻 1 号	73-77	2011
小林茂人、藤元昭一、鈴木和男	血管病理 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	病理と臨床	29 巻 3 号	245-248	2011
小林茂人	【骨・関節疾患の抗体療法】 骨・関節疾患に対する抗体療法 強直性脊椎炎に対する TNF α 阻害療法	THE BONE	25 巻 2 号	147-152	2011
小林茂人、藤元昭一、鈴木和男	わが国の難治性血管炎研究の現況 過去から未来へ厚生労働科学研究費 難治性血管炎調査研究班研究から 血管炎の分類に関する世界的動向	脈管学	51 巻 1 号	73-77	2011
小林茂人、藤元昭一、鈴木和男	血管病理 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	病理と臨床	29 巻 3 号	245-248	2011
小林茂人	【脊椎関節炎診療 従来の常識からの脱却を目指して】 反応性関節炎(reactive arthritis)	Modern Physician	30 巻 12 号	1525-1528	2011
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
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
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
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
Takeuchi T, Miyasaka N, Tatsuki Y, Yano T, Yoshinari T, Abe T, and Koike T.	Baseline tumor necrosis factor alpha levels predict the necessity for dose escalation of infliximab therapy in patients with rheumatoid arthritis.	Ann Rheum Dis	70	1208-15	2011

V. 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
難治性血管炎に関する調査研究班

平成 23 年度 第 1 回
難治性血管炎に関する調査研究班
プ ロ グ ラ ム

日時：平成 23 年 7 月 1 日（金）10:00～15:30
場所：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 2-4-1
TEL：03-3265-8211
FAX：03-5216-8819

研究代表者 榎野博史

難治性血管炎に関する調査研究班

平成 23 年度第 1 回班会議 プログラム

平成 23 年 7 月 1 日 (金)

1. 厚生労働省より基調講演 10:00~10:10
厚生労働省健康局疾病対策課 富永 佳代

2. 今年度の活動目標 10:10~10:25
研究代表者 榎野 博史

3. 今年度の研究計画

I. 病理・基礎研究分科会活動計画 10:25~10:55
分科会長 岡田 保典

II. 大型血管炎の臨床研究分科会活動計画 10:55~11:25
分科会長 種本 和雄

III. 中小型血管炎の臨床研究分科会活動計画 11:25~11:55
分科会長 有村 義宏
・抗好中球抗体関連血管炎患者の genomic DNA 収集に関する研究について
研究分担者 針谷 正祥

IV. 国際研究協力分科会活動計画 11:55~12:25
分科会長 鈴木 和男

～ お昼 ～

4. 各分科会小委員会

13 : 30~15 : 30

(病理・基礎研究分科会 703 会議室)
(大型血管炎の臨床研究分科会 705 会議室)
(中小型血管炎の臨床研究分科会 701 会議室)
(国際研究協力分科会 704 会議室)

抄 録 集

抄録 3-I

平成 23 年度基礎・病理分科会活動計画

「血管炎病因・病態の究明と臨床応用への展開 2011」

分科会長	岡田保典	慶應義塾大学医学部病理学
研究分担者	石津明洋	北海道大学大学院保健学科病理形態機能学
	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
	長谷川均	愛媛大学大学院医学系研究科生体統御内科学
	竹内 勤	慶應義塾大学医学部リウマチ内科学
	岩月啓氏	岡山大学大学院医歯薬総合研究科学皮膚科学
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
	澤井高志	岩手医科大学医学部先進機能病理学
	池田栄二	山口大学大学院医学系研究科病理形態学

基礎・病理分科会では、3年計画で、血管炎の病因・病態究明とともに、得られたデータに基づいて診断・治療法（臨床応用）への展開を目指す。このため、日本人集団における難治性血管炎患者より血管炎関連遺伝子を網羅的に探索し、既に見出されている複数の候補遺伝子に関して疾患感受性遺伝子として同定を進める。また、ANCA抗原特異的に反応する制御性T細胞の存在と誘導を検討し、実験的血管炎や動脈瘤動物モデルを用いて、血管局所における炎症誘導性因子（サイトカイン/ケモカインなど）や組織内微小環境因子代謝酵素（細胞外マトリックス分解性プロテアーゼなど）の役割を解析する。さらに、皮膚血管炎病理アトラスのバーチャルスライド化によりレポジトリの作成を行う。より具体的な研究項目は、以下の4点にまとめられる。

1) 難治性血管炎における遺伝子解析（土屋、竹内、石津）

本研究班員により見出された日本人集団の ANCA 関連血管炎における疾患感受性候補遺伝子に関して、サンプルサイズを増やすことでより多数検体により検証するとともに、他の膠原病関連遺伝子などとの関連を検討する（土屋）。また、環境因子との相互作用を視野に入れた新たな候補遺伝子の関連研究を進める（土屋）。ANCA 関連血管炎や巨細胞性動脈炎の日本人患者の白血球を用いて DNA チップで網羅的に遺伝子発現解析するとともに、フローサイトメトリー、免疫染色、定量 PCR により病態関連遺伝子候補を探索する（竹内）。既にスクリーニング済の ANCA 関連血管炎患者の白血球における治療前後で発現変動する遺伝子に関して、治療後の予後との関連を検討する（石津）。

2) 難治性血管炎の病態解析 (長谷川、石津)

PR3-ANCAやMPO-ANCAタンパク質を用いてANCA抗原特異的制御性T細胞を誘導し、核内受容体リガンド、神経ペプチド、生理活性脂質のライブラリーから単離した物質による誘導促進作用を検討する。また、寛容型樹状細胞の誘導促進物質を同様なライブラリーから単離し、それらの機能解析と臨床応用に向けた研究を推進する(長谷川)。中小型血管炎を発症するenv-pXラットから自己血管内皮細胞反応性T細胞を単離しており、本細胞を用いて血管炎を誘導し、本細胞が認識する血管内皮細胞抗原の同定を試みる(石津)。

3) 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、石津、鬼丸)

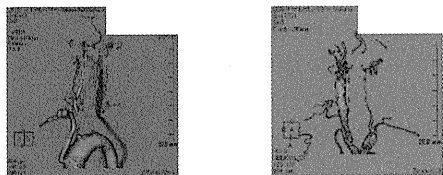
中小型血管炎発症ラットやCaCl₂塗布によるマウス腹部大動脈瘤モデルを用いて、血管組織局所の浸潤炎症細胞やサイトカイン/ケモカインを同定するとともに、組織内微小環境因子代謝酵素 (Matrix metalloproteinase=MMP や A disintegrin and metalloproteinase=ADAM) の発現と作用を解析し、血管炎の発症・進展・血管壁破壊におけるプロテアーゼの機能解析を行う(石津、岡田)。また、ADAM17 conditional knockoutマウスやMMP-9 knockoutマウスにおいて動脈瘤モデルを作製し、血管壁の炎症や破壊における役割を明らかにする(岡田)。さらに、Tie-1のシェディングによる可溶化機構の血管生物学的意義を解析するとともに、自然免疫に関与するNLR (Nucleotide-binding domain and leucine rich repeat) ファミリー分子のNod1のリガンド経口投与で誘導される部位特異的血管炎発症メカニズムを主としてAngs/Tie-2系に着目して解析する(鬼丸)。

4) 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、澤井、池田)

皮膚血管炎の臨床所見のデータベース化を進めるとともに、病理組織所見をバーチャルスライド化し、臨床・病理所見がリンクしたレポジトリを作成する(岩月、澤井、池田)。

抄録3-II

平成23年度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 大型血管炎部会



川崎医科大学 心臓血管外科
種本和雄

構成メンバー

分担研究者

種本和雄、磯部光章、古森公浩、小室一成、
小櫃由樹生、中村浩士

研究協力者

井上芳徳、小川誠司、岩井武尚、森下竜一

大型血管炎部会で行ってきたこと(平成20年度)

- ・ 高安動脈炎の疫学的研究
- ・ バージャー病と歯周病との関連の検討
- ・ 骨髄・末梢血単核球細胞移植による血管再生療法の開発
- ・ 高安病の新規マーカーの確立
- ・ 炎症性腹部大動脈瘤に対するステントグラフト内挿術の有用性の検討

大型血管炎部会で行ってきたこと(平成21年度)

- ・ 疾患の背景からみたバージャー病患者の長期調査結果
- ・ 重症虚血肢を呈したバージャー病の臨床的検討
- ・ バージャー病におけるFormyl peptide receptor (FPR)遺伝子多型に関する研究
- ・ 骨髄・末梢血単核球細胞移植による血管再生治療の開発
- ・ 高安病の活動性を評価する新しいバイオマーカーに関する研究
- ・ 高安動脈炎に関する調査研究
- ・ 炎症性腹部大動脈瘤の血管内治療に関する研究

大型血管炎部会で行ってきたこと(平成22年度)

- ・ 日本におけるバージャー病患者の疫学調査(太田)
- ・ 免疫組織学的手法を用いたバージャー病の病理組織学的特徴に関する検討(古森)
- ・ 血管疾患におけるPorphyromonas gingivalisによる全血凝集反応について(井上)
- ・ 骨髄・末梢血単核球細胞移植による血管再生治療の開発(小室)
- ・ 大動脈炎症候群におけるFDG-PET/CT診断の有用性について(磯部)
- ・ 高安動脈炎に関する調査研究(種本)
- ・ 炎症性腹部大動脈瘤の血管内治療に関する研究(重松)

今回の申請に記載されている内容

- ・ 高安動脈炎の前向き観察研究
- ・ 高安動脈炎患者の臨床個人調査票解析
- ・ 高安動脈炎の診断・治療法に関する研究
- ・ バージャー病に対する血管新生療法

全体研究の計画

- ・前向き観察研究について
新規発症が全国で100人～200人程度と推定されている中で、前向きの症例登録を如何にするか
- ・臨床個人調査票解析
全ての都道府県に協力を得ることが出来るか
- ・患者会(あけぼの会)との連携
- ・Social Networkの活用

その他の個別研究の計画

- ・バージャー氏病に関するglobalな研究
アジアをターゲットに？
- ・バージャー氏病と歯周病菌の研究
症例集積(歯科のある施設で)
マウスでの動脈瘤モデルによる基礎データ
- ・バージャー氏病の遺伝子治療
新しい臨床試験の検討

その他の個別研究計画

- ・炎症性大動脈瘤の血管内治療の調査
血管外科学会、ステントグラフト実施管理機構を通しての調査
- ・生物学的製剤の治療実態の成績調査
TNF- α 阻害剤、IL-6阻害剤など
- ・高安動脈炎症例のGWAS
Genom wide Association Study

抄録3-III

中小型血管炎の臨床研究分科会活動計画

難治性血管炎に関する調査研究—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）
和田 隆志（金沢大学・血液情報統御学）

研究協力者

- 渥美 達也（北海道大学大学院医学研究科免疫・代謝内科学）
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）
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）
川口 鎮司（東京女子医科大学リウマチ膠原病内科）
川端 雅彦（富山県立中央病院 腎・高血圧内科）
栗原 泰之（聖マリアンナ医科大学放射線医学）
黒崎 敦子（虎の門病院・放射線診断科）
駒形 嘉紀（杏林大学・第一内科）
坂野 章吾（愛知医科大学腎臓・リウマチ膠原病内科）
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）
竹田 慎一（黒部市民病院）
中野 正明（新潟大学医学部 保健学科 臨床生体情報学）
中屋 来哉（岩手県立中央病院腎臓内科）
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）
速水 芳仁（名古屋市立大学病院腫瘍・免疫内科学）
原 章規（金沢大学附属病院 腎臓内科）

本間 則行 (新潟県立新発田病院内科)
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)
山村 昌弘 (岡山済生会総合病院内科)
湯村 和子 (自治医大腎臓内科)
吉田 雅治 (東京医科大学八王子医療センター・腎臓内科)
涌井 秀樹 (秋田大学医学部血液・腎臓・膠原病内科学)

血管炎の中で中・小型血管炎は、多臓器を障害する易再発性の難病である。しかし、希少疾患であるため、その病態、臨床像、治療の実態の把握は困難で、本疾患の研究には、全国規模で専門医の総力を結集することが不可欠である。本分科会では、昨年度までに国際的評価基準を取り入れた全国的な患者登録システムを確立し、標準療法の確立に向けた前向き観察コホート研究「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)」を開始し、わが国の血管炎データベースの構築、治療実態の評価と前向き臨床試験の実施に向けた基盤を構築した。また、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を行い、再燃率、再燃の危険因子を同定した。アレルギー性肉芽腫性血管炎/Churg-Strauss 症候群の全国調査の解析では、本疾患の我が国での臨床像を明らかにし、現行の分類・診断基準の課題を明らかにし得た。また、顕微鏡的多発血管炎の治療に関する内外の資料をもとに我が国で実現可能な新規治療法の探索を行った。

本年度からは、本分科会における中小型血管炎の研究をさらに発展・充実させるため、研究協力施設を大幅に増加し、以下の5つのプロジェクト研究の立案・実施を開始する。これらの研究は、各プロジェクトの主要担当研究者を中心に、中小型血管炎分科会に属する施設の分担研究者、研究協力者の全員が参加し実施される。

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) : (針谷正祥、藤井隆夫、佐田憲映) 昨年度末に登録終了した症例を対象に、その後の経過も合わせ解析する。2) 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 (New-RemIT JAV-RPGN) : (針谷正祥、本間栄、土橋浩章、佐田憲映、厚労省進行性腎障害研究班:山縣邦弘、臼井丈一) 本研究のデータベースの構築には、進行性腎障害に関する調査研究班との共有化を図り、一般診療で利用可能な血管炎の診断法、活動性・重症度評価法、標準治療・代替治療を含めた治療指針を策定する。3) 顕微鏡的多発血管炎の維持療法に関する前向き研究計画の策定 : (和田隆志、伊藤聡) ANCA 関連血管炎患者の寛解維持療法の実態を調査し、再燃ならびに死亡に関連する因子を明らかにする。4) 我が国のアレルギー性肉芽腫性血管炎/ CSS の実態と分類・診断基準の妥当性の検討 : (天野宏一) 昨年度までの全国アンケート調査の解析結果を踏まえ、RemIT-JAV に登録された CSS を対象に我が国における CSS の実態を解析し、さらに現在世界で用いられている診断基準・分類基準の妥当性・課題について検討する。5) Wegener 肉芽腫症および顕微鏡的多発血管炎の特定疾患臨床個人調査票の調査項目の改訂 : (高崎芳成、山田秀裕、藤井隆夫) 現在の我が国

の実態に即した、より有用な個人調査票を作成する。これらの研究は、我が国の中・小型血管炎患者の予後改善に寄与するとともに、質の高いエビデンスを世界に発信するための基盤となると考えられる。

難治性血管炎に関する調査研究班・国際研究協力分科会

【23年度第一回班会議】

分科会長：鈴木和男¹

研究分担者：小林茂人²、藤元昭一³、平橋淳一⁴

研究協力者：高橋 啓⁵、湯村和子⁶、原淵保明⁷、中島裕史⁸、
猪原登志子⁹、濱野慶朋⁶

千葉大院医¹免疫疫発生・炎症制御、⁸同・遺伝子制御、
²順天堂越谷病院内科、³宮崎大学・医・内科・循環体液制御学、
⁴東京大学病院腎臓内科、⁵東邦大大橋医療センター病理、
⁶自治医大腎臓内科、⁷旭川医大・耳鼻咽喉科、
⁹田附興風会医学研究所附属北野病院腎臓内科

1. 概要：鈴木
2. CHCC2011 のいきさつと 5 月 14 日の会議のあらまし：高橋
3. Wegener's granulomatosis(WG)から granulomatosis with polyangiitis(GPA)へ：小林
4. EUVAS 会議のまとめ：DCVAS の進捗：小林、藤元、猪原
5. 15th International Meeting of Vasculitis & ANCA-Workshop のトピックス：平橋
6. 国際共同試験：PEXIVAS をめぐる状況：藤元、猪原
7. 血管炎フォーラム：湯村
8. Asia Pacific Meeting of Vasculitis & ANCA-Workshop, 2012 の現状：鈴木

1. 概要

第15回 International Meeting of Vasculitis & ANCA-Workshop, Chapel Hillにおいて、CHCC2011 に高橋先生が参加し、「高安動脈炎」、「川崎病」の名称変更はなく、ANCA workshop でそのサマリーが Dr.Janette により報告された。しかし、CHCC2011 は、最終結論には至っておらず、来年の AP-VAS, 2012, Tokyo にて DCVAS の中間報告とともに結論がまとめられる計画である。

また、来年の AP-VAS, 2012 のための国際委員会では、ANCA-Workshop の VIP のほぼ全員が出席し、中国、オーストラリア、ニュージーランド、カナダ、メキシコに加え、チリの Faculty members が参加して多数のコメントが出された。

国際共同試験 PEXIVAS への参加の要望もあり、本分科会にワーキンググループをつくって、検討していくことになった。

2. CHCC2011 の経緯報告

2011.1 JC Jennette, R Falk 教授の主導のもと CHCC2011 の作業が開始された。

CHCC2011 の目指すところは、DCVAS working group と関連するものの nomenclature (names と definitions) に限定しており疾患分類や診断に特異的な criteria を構築するものではない。さらに、CHCC2011 の目的は CHCC1994 nomenclature の変更、すなわち CHCC1994 における疾患名称や定義に変更を加えること、CHCC1994 のリストに掲載されていない血管炎のカテゴリを加えることにある。変更はオリジナルの CHCC の様に説得力ある正当な理由がある場合のみなされる。

以上の原則に則り、2011.3 以降、主に以下の点についてメールによる討論がなされた。

1) CHCC1994 に含まれていなかった血管炎のなかで、どのようなカテゴリを CHCC2011 に加えるべきか?

2) eponym の問題に対し、以下の 2 ステップでアプローチするという提案に同意するか?

まず、eponym を有する各血管炎を non-eponym な疾患名に変更することに同意するか? 次いで、(第 1 ステップが達成された場合)それぞれの血管炎に対しどの程度に non-eponym な疾患名の使用を推奨するか。

2011.5.14 の全体会議の前に疾患名とそれぞれの定義についての案が提示され、これらをもとに CHCC2011 が開催された。提案された疾患名(案)の一覧を示す。

Large Vessel Vasculitis (LVV)

Giant Cell Arteritis

Takayasu Arteritis

Medium Sized Vessel Vasculitis (MVV)

Polyarteritis Nodosa

Kawasaki Disease

Small Vessel Vasculitis (SVV)

ANCA Associated Vasculitis

Microscopic Polyangiitis

Granulomatosis with Polyangiitis (Wegener)

Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis (Churg Strauss)

Anti-GBM Disease

Cryoglobulinemic Vasculitis

Henoch-Schönlein Purpura

Hypocomplementemic Urticarial Vasculitis

Primary Central Nervous System Vasculitis

Vasculitis Associated with Systemic Disease

Vasculitis Associated with Possible Etiologies

Single Organ Vasculitis

3. Wegener's granulomatosis(WG)から granulomatosis with polyangiitis(GPA)へ

—GPA など名称変更をめぐるこれまでの状況—

Wegener's granulomatosis(WG)は、病理学者である Friedrich Wegener(1854-1946)の報告(1936,1939年)によってその全容が明らかになった。しかし、2006年からの調査の結果、Wegenerはナチによるユダヤ人殺戮に関与していたことが判明し、2011年アメリカリウマチ学会(ACR)、アメリカ腎臓学会(ASN)、欧州リウマチ学会(EULAR)は、その名称を「granulomatosis with polyangiitis(GPA)」に変更した。今回の ANCA workshop の前にすでに名称の変更が決定され、その確認が今回行われた。また、その他の個人名を冠する血管炎の名称変更に関する検討も行われた。(同じようなことは、Reiter's syndrome(RS)の報告者である Hans Reiter がナチに関する国際戦犯委員会ですら有罪になったため、RSは「reactive arthritis(ReA)」と言われるようになった)。

4. 20110515 EUVAS-VCRC-会議

VCRC-EUVAS meeting[会議正式名称 VCRC and EUVAS Vasculitis Clinical Research Investigators Meeting (VCRC-EUVASによる血管炎臨床研究・研究者会議)]が第15回血管炎 ANCA workshop に先だって2011年5月15日 Chapel Hill で開催された。

会議において VCRC と EUVAS 双方から 1. 進行中の臨床試験の進捗報告、2. アウトカム評価・診断研究、3. 分類研究 (DCVAS を含む)、4. 患者レジストリー、5. バイオバンクと遺伝子研究、についての報告がなされ、最後に 5. 新規臨床試験の提案と方法の討議が行われた。

・詳細

進行中の臨床試験進捗報告としては、Langford (VCRC, Cleveland)より、GPA(Wegener's)と高安病に対するアバタセプトの臨床試験である Abatacept/WG, AGATA が、(EUVAS, UK)の Jones から寛解導入における MMF の有効性を検討する MYCYC 試験と寛解導入・寛解維持療法後の長期治療経過を検証する REMAIN 試験の進捗が報告された。VCRC と EUVAS が共同で行っている血漿交換療法とステロイド投与量を検討する PEXIVAS 試験については、Merkel (VCRC, Boston), Walsh (Canada), Jayne, Casian (EUVAS, UK)からそれぞれ試験概要、デザインと進捗、実施中の質問事項などについて説明があった。フランス血管炎研究グループで実施中の CORTAGE (CYC 併用ステロイド減量投与の寛解導入療法の評価)、CHUSPAN2 (寛解維持期における GC 単独群あるいは AZA 併用群の評価)、MAINRITSAN(低容量リツキシマブ繰り返し投与による寛解維持療法の検証)等について、Guillevin (EUVAS, France)より進捗報告がなされた。また、本研究班国際分科会長の鈴木和男先生から日本での血管炎研究者による活動が紹介された。最後に Smith (EUVAS, UK)より不応性血管炎に対するアレムツマブ (CD52 モノクローナル抗体製剤)投与試験である ALEVIATE 試験の概要が示された。

分類研究としては、DCVAS と PMR Classification 研究が進捗報告された。本研究班として日本からも参加している DCVAS 研究については、Grayson, Merkel (VCRC, Boston), Watts, Luqmani (EUVAS, UK)から進捗報告があった。PMR Classification 研究については Cid (EUVAS, Spain)と Matteson (VCRC, Mayo Clinic) より説明がなされた。

5. ANCA ワークショップでの発表とトピックス (日本からの発表を中心に)

プログラム http://www.anca2011.org/documents/11263Program-Final_000.pdf.

日本からの発表

- ・石原、磯部(東京医科歯科大)
PTX3 と MMP9 は高安病の疾患活動性評価の新規のバイオマーカーとして有用であることを報告。特に PTX3 は PSL に影響を受けず単独の最良のバイオマーカーとなりうるとした。
- ・石津 (北海道大)
中小血管炎を発症する env-pX 遺伝子を持つトランスジェニックラットから血管内皮に対する自己反応性 T 細胞クローンを樹立した。この T 細胞を正常ラットに移入することにより血管炎を惹起しえたことなどから、血管内皮に対する自己反応性 T 細胞は血管炎発症に病原性を持つ可能性を指摘した。
- ・尾崎 (聖マリアンナ医大)
日本における最初のオープンラベル前向き多施設共同試験 JMAAV の結果報告を行った。新規 MPO-ANCA 血管炎を重症度別に分類して治療効果を検討した。寛解導入率と死亡率は欧米の報告と同等であるが、再発率は有意に高かったことは CY の使用量の不足によるのではないかと考察した。
- ・楠, 鈴木和男 (千葉大)
SCG/K j マウスにおける ANCA 血管炎の治療効果を報告。IL-6 が自己抗体の産生に重要であると示した。DSG は寛解導入にミゾリピンを寛解維持に有用であると報告。
- ・川嶋、有村 (杏林大)
ヒト MPO-ANCA 腎炎の糸球体内皮における MPO/MPO-ANCA 免疫複合体が糸球体毛細血管障害に関与している可能性を報告。
- ・駒形 (杏林大)
WG 患者の中でも MPO-ANCA 陽性 WG (32%、女性に多い、腎病変の頻度が高い) と PR3-ANCA 陽性 WG (ENT 症状の頻度が高い) で臨床像の差異があることを報告。
- ・佐田 (岡山大)
日本における CSS の有病率と臨床像を欧米と比較して報告。CSS の有病率と MPO-ANCA 陽性率は欧米と同等。女性に割合と神経症状を呈する割合が多いことと、心血管病変を呈する割合が少ないことが日本の特徴である。MPO-ANCA 陽性例は腎病変、粘膜病変、あるいは眼病変、上気道病変を呈する頻度が高かった。
- ・鈴木浩也、鈴木和男 (千葉大)
MPO-ANCA が糸球体血管内皮および好中球の moesin (細胞膜と細胞骨格フィラメントであるアクチンを結ぶリンカータンパク) を認識することを発見し、moesin が新規の ANCA 標的抗原であることを提唱した。実際に抗 moesin 抗体が MPO-ANCA 血管炎患者に高率に検出されることを確認し、血管炎に病原性を有して寄与する可能性を報告した。
- ・高橋(東邦大)
Giant Cell Arthritis が米国の Weyand により、AAV の病理が英国の Caroline Savage により解説されたセッションで、川崎病のシンポジウムが行われた。川崎富作先生による発見の経緯、川崎病の病理、疫学、研究成果、特に CAWS を用いた実験モデルの紹介など、川崎病の全体像が新鮮

- に世界へプレゼンテーションされ、改めて独立した疾患として認知された。
- 高橋、大原関（東邦大）
川崎病マウスモデル *Candida Albicans* Water Soluble fraction (CAWS) 冠動脈血管炎に対する抗 TNF- α 抗体治療の効果を報告。
 - 手塚、磯部(東京医科歯科大)
高安病の再発を初期に感知するマーカーとして、CRP はステロイド投与下では低値を示すため適さない。新たな指標として FDG-PET/CT が高安病の疾患活動性の評価と炎症の局在診断に有用であることを報告。
 - 富沢、鈴木和男（千葉大）
SCG/Kj mice に対する DSG 処置は IgG2 における危険なエピトープを減らし B 細胞クローンの正常化をもたらした。また、腎不全、蛋白尿、糸球体への好中球およびリンパ球の浸潤、半月体形成の改善と関連した。
 - 長尾、鈴木和男（千葉大）
MPO-ANCA による糸球体血管内皮障害は、MPO-ANCA が直接細胞膜と細胞骨格フィラメントである アクチン を結ぶリンカータンパク moesin を認識することにより誘導されている可能性を報告。
 - 平橋(東京大)
重症 AS を合併した ANCA 腎炎に対する EPA 単独による寛解導入治療の症例報告。心血管合併症を有した AAV 患者に対する新規代替療法として EPA 療法を提示。
 - 藤元(宮崎大)
日本(宮崎)と UK(Norfolk)の同時期 2005-2008 における ANCA 血管炎発症の前向き検討の結果を報告。発症率には差がないが、日本は UK と比して、発症年齢は 6.3 年高く、日本では MPA (83%) と MPO-ANCA (80%) が優位、UK では WG(68%)と PR3-ANCA (3分の2) が優位であり、これまでの報告に一致するとした。
 - 槇野（岡山大）
RemIT-JAV の 2010.11 時点での結果報告。平均年齢 69 歳、男女比 51:80, MPO-ANCA 陽性率 82%, PR3-ANCA 陽性率 12%, 6 ヶ月での寛解導入率 92%、再発率 7%。日本での発症年齢が高齢であること、MPO-ANCA 陽性率の高い特徴が確認されたとした。MHLW の診断基準の有用性を Watts'の診断基準と比較して報告。
 - 武會、猪原（北野病院、京都大）
AAV 患者の急性期における IVIG 単独治療の効果をサイトカイン・ケモカインストームに注目して報告。IVIG 治療は Th1 サイトカイン (IL-1 α , IL-1Ra, IL-18) と活性化マクロファージ関連サイトカイン (M-CSF, MIG, SCF, TNF- β) を抑制することにより治療効果を発揮するとした。
 - 山縣(筑波大)
日本における ANCA 血管炎・RPGN の生存率・再発率を 1988-1998, 1999-2002, 2003 以降の 3 期で比較した。高齢者の多い日本の患者には経口 PSL 0.8mg/kg/day+-CY が初期療法として生存率を改善しうるが、再発率は増加することが今後の課題であるとした。
 - 吉田（東京医大）

WG患者においてPR3-ANCAに2タイプのaffinityがあることを報告。

・Lamp-2など新マーカーについて

今回のCHCCの大きな議論の一つとなったのは、2008年にオーストリアのVienna大学のKainらにより新規のANCA標的抗原として報告されたLamp2についてである。細菌抗原とlamp2との相同性からAAV発症メカニズムとしてmolecular mimicry説が提唱され、AAV患者の大多数に抗lamp2抗体が検出されるという説の検証が本ワークショップでのトピックスとなった。異国間で血清を交換することにより検証が行われた。North Carolina大学のFalkらの検証では、同じELISA測定系を用いた米国の患者での感度は28%、特異度は87%であったとし、尿路感染でも検出されることから疾患特異的なマーカーではないとした。Vienna大学の検証では未治療の活動性血管炎に高率に検出され、寛解後には検出率が大幅に低下する結果であり、米国North Carolina大学の血清での検出率が低い理由として、治療介入が行われた後の血清が多いことや、細菌の混入による可能性を指摘した。新たなANCA抗原としてのLamp2の位置付けについての検証は決着を見ず、さらに多施設での評価を待つこととなり今後に課題を残した。このように新規のANCA抗原を提唱し認証されるには高いハードルが存在することを痛感する。その中で、千葉大の鈴木和男教授らはMPO-ANCAが糸球体血管内皮および好中球のmoesin(細胞膜と細胞骨格フィラメントであるアクチンを結ぶリンカータンパク)を認識することを発見し、moesinが新規のANCA標的抗原であることを提唱した。実際に抗moesin抗体がMPO-ANCA血管炎患者に高率に検出されることを確認し、血管炎に病原性を有して寄与する可能性を報告した。今後、世界的にも高いハードルを越えてmoesinが新たなANCA抗原として認証されることが期待される。

6. 国際共同試験: PEXIVASをめぐる状況と「国際班の取り組み」

腎障害あるいは肺出血を伴うgranulomatosis with polyangiitis / microscopic polyangiitis患者に対する、血漿交換療法(有り vs. 無し)とグルココルチコイド(通常量 vs. 低用量)治療の4群の第III相ランダム化比較試験が国際共同試験として開始された(欧州13カ国・米国・カナダ・オーストラリア・ニュージーランド・メキシコの18カ国91施設。患者登録期間は残り約4年)。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ANCAワークショップ会議中に出された。但し、血漿交換療法が本疾患では保険非適応であり、日本で施行するには乗り越えるべき問題点がある。そこで、国際共同臨床研究への参加を目指して、難治性血管炎研究班国際分科会が中心となって「PEXIVAS-JPワーキンググループ」を作り、討論していくこととなった。

以下、プロトコールの概略を示す。

PEXIVAS: Plasma exchange and glucocorticoid dosing in the treatment of ANCA-associated vasculitis: a multicenter randomised control trial

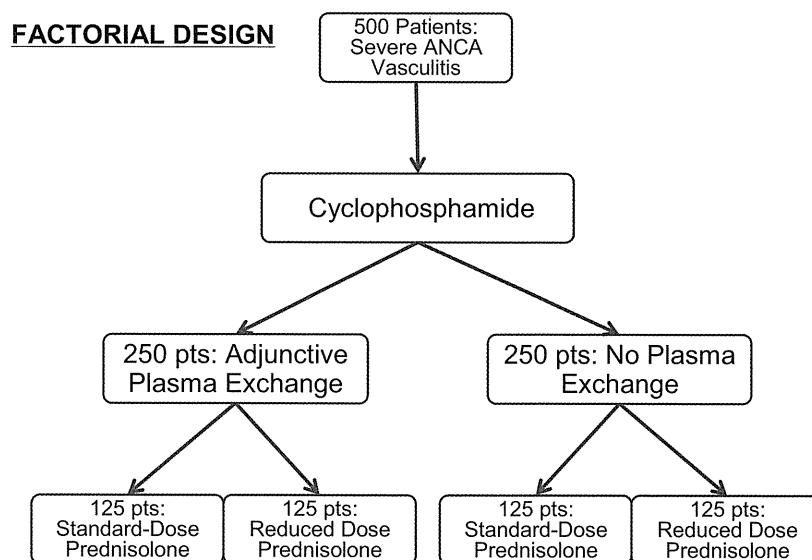
・目的:

- ① 免疫抑制療法にPLEXを併用すると死亡/ESRDを減少できるか?
- ② 死亡/ESRD減少にステロイド薬減量療法は通常量療法に比べて劣らないか?

・対象患者:(下記の全ての項目を満たす患者)

- ① GPA(WG) or MPA

- ② PR3-ANCA or MPO-ANCA 陽性
- ③ 重症血管炎：1) 腎生検で巣状壊死性糸球体腎炎/活動性腎炎性尿所見 + eGFR <50
あるいは 2) 肺出血
- 登録期間 (total 84 months) と観察期間：
登録は残り約 4 年間、2 年以上の観察
- 血漿交換療法：
ランダム化後の 14 日間に 7 回の血漿交換 (1 回の交換量 60mL/kg)
置換液はアルブミン加生食、凍結血漿
- 免疫抑制療法：(詳細は省略)



PEXIVAS-JP ワーキンググループ

難治性血管炎に関する調査研究班・国際研究協力分科会

世話人：藤元昭一

分担研究者：小林茂人、平橋淳一

協力研究者：湯村和子、高橋 啓、原淵保明、中島裕史、猪原登志子、濱野慶朋

オブザーバー：山縣邦弘、武曾恵理、班事務局・佐田憲映

分科会会長：鈴木和男

第 1 回 国際研究協力分科会；PEXIVAS-JP ワーキンググループ会議

平成 23 年 6 月 17 日

会場：パシフィコ横浜 会議センター 4F 422 会議室

時間：8 時 30 分～9 時 30 分

出席：分科会：鈴木和男、藤元昭一（世話人）、平橋淳一、湯村和子、猪原登志子