

E. 結論

心血管炎に対するステロイドの新しい機序として、COX-2 が心筋保護的に作用している可能性が示唆された。さらに、この心筋保護効果は感染直後の超急性期に限定（時間依存性）されることが確認された。

F. 健康危険情報

なし。

G. 研究発表

1) 論文発表

- Nakamura H, Kunitsugu I, Matsuzaki M, Fukuda K, Sano M: Diverse stage-dependent effects of glucocorticoids in a murine model of viral myocarditis. *Journal of Cardiology* (in press), 2013.
- Otsuka H, Arimura T, Abe T, Kawai H, Aizawa Y, Kubo T, Kitaoka H, Nakamura H, Nakamura K, Okamoto H, Ichida F, Ayusawa M, Nunota S, Isobe M, Matsuzaki M, Doi Y, Fukuda K, Sasaoka T, Izumi T, Ashizawa N, Kimura A: Prevalence and distribution of sarcomeric gene mutations in Japanese patients with familial hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation Journal* 76, 453-61, 2012.
- 杉山英太郎、竹中孝、加藤瑞季、簗島暁帆、武藤晴達、乗安和将、藤田雅章、佐藤実、別役徹生、井上仁貴、寺西純一、岡本洋、菊地健、植村一仁、中村浩士、長谷部直幸. 完全房室ブロックで発症し、腹腔鏡下肝生検にて確定診断しえた、サルコイドーシスの1例. *日本サルコイドーシス／肉芽腫性疾患学会雑誌* 32, 119-26, 2012.

2) 学会発表

- Nakamura H, Kubo M, Fukuda S, Matsuzaki M, Sonoda K, Suga K: Nobel trial using PET-CT

scanning for ocular diseases complicated with Takayasu arthritis and other connective diseases. The Asia Pacific Meeting of Vasculitis and ANCA Workshop 2012 IVR-12. Tokyo conference center Shinagawa (2012. 3. 28)

- 中村浩士、福田聖子、久保誠：ウイルス性心筋炎に対する副腎皮質ステロイドの心筋保護効果の検討. 第40回日本臨床免疫学会（東京／2012年9月28日）
- 中村浩士、福田聖子、久保誠：生物製剤が有効と思われた大動脈炎症候群の1例. 第23回日本リウマチ学会中国・四国支部学術集会（山口／2012年10月20日）

H. 知的財産権の出願・登録状況

- 広範囲心筋梗塞病態モデル動物及びその作成方法並びにそのモデル動物を用いて行う薬物のスクリーニング方法. 中村浩士、松崎益徳、吉田勉、山口 TLO（特開：2002-209473）。
- An extensive myocardial infarction model animal, method for preparation thereof, and application for drug screening and regenerative medicine. Hiroshi Nakamura, Masunori Matsuzaki, Tsutomu Yoshida.（米国特許：10/141608）
- 分離心筋梗塞モデルを応用した心筋再生方法. 中村浩士、松崎益徳、山口 TLO（特開 2005-229927）

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

高安動脈炎における新しいヒト白血球抗原(Human Leukocyte Antigen :HLA)
リスクアレルに関する研究

研究分担者： 磯部光章 東京医科歯科大学大学院循環制御内科学 教授

研究要旨

日本人の高安動脈炎症例と HLA-B39, -B52 との有意な相関が今まで報告されてきたが、10 数年以上前の報告が主体であり近年の HLA-DNA 解析法を用いた報告は少ない。本研究では当院に通院している高安動脈炎と診断された連続 96 症例について、HLA-DNA 解析を行った。対照群と比較し、HLA-B67 及び-B52 陽性率は高安動脈炎患者にて有意に高かった。またオッズ比は HLA-B52 より HLA-B67 で高い数値であった。患者背景、病変部位、高血圧の有無、大動脈弁閉鎖不全症の有無、ステロイド抵抗性や再燃の有無などの臨床的特徴につき HLA-B67 の有無又は HLA-B52 の有無により比較したが、有意差は認められなかった。尚、本研究では HLA-B39 と高安動脈炎の関連性は示されなかった。日本人の高安動脈炎患者において HLA-B67 は、感度は HLA-B52 に劣るもののオッズ比(OR)が高いことから診断の一助となる新たなリスクアレルとして有用であると考えられる。

研究分担者 磯部光章
東京医科歯科大学大学院循環制御内科学
教授

十数年経過し、近年の報告は少ない。本研究では日本人における高安動脈炎と HLA との関連性を近年の HLA-DNA 解析法を用いて測定し、また HLA リスクアレルと臨床的特徴について検討した。

A. 研究目的

高安動脈炎は大動脈とその主要分枝や肺動脈、冠動脈に閉塞性あるいは拡張性病変をきたす大型血管炎である。発症の機序についてはなんらかの自己免疫的機序が想定されているが、疾患特異的な抗原は現在も不明である。

本邦ではこれまで高安動脈炎と HLA-B52, -B39 の有意な相関がいわれており、また HLA-B52 陽性患者では大動脈弁閉鎖不全症、心不全や肺動脈病変などの合併症が多いと報告されてきた。しかしこれらの報告から

B. 方法

2000 年から 2011 年の間で東京医科歯科大学循環器内科に通院した高安動脈炎患者連続 96 例を対象とした。全例の末梢血を採取し、Sequencing Based Typing 法(SBT 法)で HLA-DNA 解析を行った。健常対照群として日本人 371 例の HLA-DNA 解析結果(*Tissue Antigens* 2000; 56: 522-529)を用いた。得られた HLA リスクアレルの有無が臨床的特徴に関係するか、患者背景、病変部位、

高血圧や大動脈閉鎖不全など合併症の有無、ステロイド抵抗性、再燃の有無につき比較検討した。

(倫理面での配慮)

本研究計画は東京医科歯科大学医学部倫理委員会において、その目的や方法などが検証され、倫理面より問題がないとの判定を受けた上で研究に着手した。研究はすべて患者の同意を得て行った。

C. 研究成果

1. HLA-DNA 解析

高安動脈炎 96 症例全例に対し HLA-A, -B, -C, DRB1 及び DQB1 につきタイピングを行った。結果、HLA-B52 ($P < 0.0001$, $OR = 3.35$) 及び -B67 ($P < 0.0226$, $OR = 4.94$) で有意差が認められた。陽性率は HLA-B52 の方が高かったが (28.6% vs. 5.2%)、OR は HLA-B67 の方が高い値であった。本研究では HLA-B39 ($P = 0.86$, $OR = 1.07$) については対照群との間に有意差は認められなかった。

2. HLA-B52, -B67 と臨床的特徴

HLA-B52 陽性の有無、-B67 陽性の有無における臨床的特徴を比較したが、発症年齢、病変部位、高血圧や大動脈弁閉鎖不全症の合併、ステロイド抵抗性、再燃の有無といずれの項目においても有意差は認められなかった。また HLA-B52 及び -B67 両方陰性の症例といずれかが陽性の症例との比較でも上記項目に有意差は認められなかった。

3. 結語

HLA-B67 は本邦の高安動脈炎患者において新たなリスクアレルと考えられ、既存の HLA-B52 よりオッズ比が高いことから、

HLA-B67 陽性であることが診断の一助となりうる。

HLA-B67, -B52 の有無と臨床的特徴には関連性が認められなかった。

D. 健康危険情報

なし

E. 研究発表

1. 原著論文

Takamura C, Ohhigashi H, Ebana Y, Isobe M. New human leukocyte antigen risk allele in Japanese patients with Takayasu arteritis. *Circ J.* 76(7):1697-1702, 2012.

2. 学会発表

高村千智 : New human leukocyte antigen risk allele in Japanese patients with Takayasu arteritis. 第 76 回日本循環器学会学術集会(福岡)、平成 24 年 3 月 17 日

F. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

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）

（総括・分担）研究年度終了報告書

難治性血管炎に関する研究

研究分担者 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

研究要旨 バージャー病での足趾壊死・潰瘍の予後はASOの重症虚血肢とは大きく異なる。1980～2010年の当科のバージャー病重症虚血肢患者103例（うち女性7例）の肢の長期予後について検討した。発症年齢は38.0±9.7才（平均±SD），観察期間は147±136ヶ月（中央値97ヶ月）。16例が禁煙遵守と薬物療法のみで治癒した。外科手術として胸部・腰部交感神経切除術を66例，バイパス術を29例，骨髄単核球移植による血管新生治療（TACT）を4例で施行。下腿動脈バイパス22例23肢の開存率は5年67.0%，10年45.6%であり，2ヶ月以内の早期閉塞が3割を占めた。発症20年後の救肢率は禁煙群の90%に対し，非禁煙群では69%と不良な傾向であったが，今回の検討では長期予後に有意差は認めず（ $P=0.15$ ）。長期軽快症例での喫煙再開が多いことなどが理由と考えられた。

A. 研究目的

バージャー病患者における足趾壊死・潰瘍は禁煙を含む生活指導・内科的治療のみで軽快・治癒する例も少なからず見られるなど、その予後はASOの重症虚血肢とは大きく異なる。当科のバージャー病重症虚血肢患者における肢の長期予後について検討した。

B. 研究方法

1980～2010年に当科にてバージャー病と診断・入院し診療情報が得られた154例のうち、重症虚血症状を呈した103例（うち女性7例）を対象とした。検討に必要な情報は主に診療記録の参照により収集したが、他院・当院外来での聞き取りも可能な場合は行った。

C. 研究結果

発症年齢は38.0±9.7才（平均±SD）、観察期間は147±136ヶ月（中央値97ヶ月）。症状は安静時痛33例、潰瘍65例（足趾59例、手指2例、両方2例）、

壊疽5例であった。16例が禁煙の遵守と薬物療法のみで保存的に治癒した。20例が喫煙続行もしくは経過中に喫煙再開を申告した。外科手術として胸部・腰部交感神経切除術を66例、バイパス術を29例で施行。17例では交感神経切除とバイパス術を同時または二期的に行った。骨髄単核球移植による血管新生治療（TACT）は4例で施行した。交感神経切除のみ行った48例では経過中2肢で大切断に至った。下腿動脈へのバイパスは22例23肢で行われ、開存率は5年67.0%、10年45.6%であり、2ヶ月以内の早期閉塞が3割を占めた。非禁煙者（10例）の2肢でグラフト閉塞から大切断に至ったが、禁煙者（12例）では閉塞後も大切断は要さなかった。また、非喫煙者TACTの3例で症状改善を見たが、1例では大切断を要した。発症20年後の救肢率は禁煙群の90%に対し、非

禁煙群では69%と不良な傾向であったが、今回の検討では長期予後に有意差は認めなかった (P=0.15)。長期軽快症例での喫煙再開が多いことなどが理由と考えられた。

D. 健康危険情報

該当するものなし

E. 研究発表

1. 論文発表

(1) Horii A, Shibata R, Morisaki K, Murohara T, Komori K:
Cilostazol stimulates revascularisation in response to ischaemia via an eNOS-dependent mechanism: Eur J Vasc Endovasc Surg, 43(1):62-5, 2012

(2) Morimae H, Maekawa T, Tamai H, Takahashi N, Ihara T, Horii A, Narita H, Banno H, Kobayashi M, Yamamoto K, Komori K:
Cost disparity between open repair and endovascular aneurysm repair for abdominal aortic aneurysm: a single-institute experience in Japan: Surg Today, 42(2):121-6, 2012

(3) Maekawa T, Komori K, Kajikuri J, Itoh T:
Characteristics of the actions by which 5-hydroxytryptamine affects electrical and mechanical activities in rabbit jugular vein graft: Br J Pharmacol, 166(4):1419-32, 2012

(4) Sugimoto M, Komori K:
Mycotic aneurysm of the tibioperoneal trunk which precipitated acute compartment syndrome: report of a

case :

Surgery Today, 42(10):1001-4, 2012

(5) Yamanouchi D, Takei Y, Komori K:
Balanced Mineralization in the Arterial System
-Possible Role of Osteoclastogenesis / Osteoblastogenesis in Abdominal Aortic Aneurysm and Stenotic Disease - : Circulation journal, 76(12):2732-7, 2012

(6) Shigematsu H, Komori K, Tanemoto K, Harada Y, Nakamura M:
Clopidogrel for Atherothrombotic Event Management in Patients with Peripheral Arterial Disease (COOPER) Study: Safety and Efficacy of Clopidogrel versus Ticlopidine in Japanese Patients :
Annals of Vascular Diseases, 5 (3) : 364-375, 2012

(7) Ihara T, Komori K, Yamamoto K, Kobayashi M, Banno H, Kodama A:
Three-Dimensional Workstation is Useful for Measuring the Correct Size of Abdominal Aortic Aneurysm Diameters : Annals of Vascular Surgery, 【 in press 】

(8) Tamai H, Takeshita K, Banno H, Yamamoto K, Komori K:
Possible Involvement of Notch Signaling For the Pathogenesis of Buerger's Disease :
Surgery Today, 【 in press 】

2. 学会発表

(1) American Heart Association
Scientific Sessions 2012 (11/4, Los
Angels Convention Center, USA)
(Poster Session)

Atelocollagen-Delivered Small
Interfering RNA Targeting Girdin
Attenuates Intimal Hyperplasia in Vein
Grafts in vivo :

Miyachi H, Komori K

(2) American Heart Association
Scientific Sessions 2012 (11/7)
(Poster Session)

Metformin Stimulates Ischemia-Induced
Revascularization through an AMPK /
eNOS-Dependent Pathway :

Takahashi N, Komori K

(3) 第 112 回日本外科学会定期学術総会
(4/14)

基調講演 「重症虚血肢に対する集学的治
療」

古森公浩

(4) 第 112 回日本外科学会定期学術総会
(4/12)

ポスターセッション(大血管 ステン
トグラフト)

「胸部大動脈瘤に対するステントグラ
フト内挿術(Thoracic endvascular
aneurysm repair : TEVAR)の治療成績」山
本清人

(5) 第 112 回日本外科学会定期学術総会
(4/12)

ポスターセッション(大血管 ステン
トグラフト)

「EVAR 術後遠隔機末梢 TypeI EL と血管
径変化の検討」成田裕司

(6) 第 112 回日本外科学会定期学術総会
(4/12)

ポスターセッション(大血管 ステン
トグラフト)

「EVAR 後 typeII エンドリークに関連した
デバイス間の瘤径変化の検討」井原努

(7) 第 112 回日本外科学会定期学術総会
(4/12)

ポスターセッション(末梢血管 臨床)

「重症虚血肢に対する血行再建の短期お
よび中期成績」児玉章朗

(8) 第 112 回日本外科学会定期学術総会
(4/14)

サージカルフォーラム(大血管 腹部)

「80 歳以上の超高齢者における腹部大動脈
瘤ステントグラフト内挿術の検討」高橋範
子

(9) 第 42 回日本心臓血管外科学会学術総
会(4/17)

パネルディスカッション 1

「間歇性跛行肢の大腿-膝窩動脈領域血行
再建の成績-血管内治療とバイパス-」児
玉章朗

(10) 第 42 回日本心臓血管外科学会学術
総会(4/17)

会長要望演題 7

「8 当科における AAA の治療戦略-EVAR vs
open-」坂野比呂志

(11) 第 2 回大阪血管疾患懇話会(6/9)
特別講演

「Peripheral Artery Disease に対する
最新の治療戦略」古森公浩

(12) 第 13 回群馬県末梢血管病態研究会
(6/13)

特別講演

「末梢動脈閉塞症(PAD) に対する最新の
治療戦略」

古森公浩

(13) 第 37 回日本外科系連合学会学術集
会(6/29)

スポンサーシンポジウム 8

「当科における腹部大動脈瘤に対するス
テントグラフト内挿術の工夫と中期成績」

坂野比呂志

(13) 第 44 回日本動脈硬化学会総会・学
術総会

ランチョンセミナー6 (7/19)

「末梢動脈閉塞症(PAD) に対する最新の
治療戦略」古森公浩

(14) 第 18 回日本血管内治療学会総会()
シンポジウム 5

「腹部ステントグラフト内挿術の中期成
績(5年以上) 当科における腹部ステント
グラフト内挿術の中期成績」

坂野比呂志、榎田葵、徳永晴策、小山明
男、宮地紘樹、高橋範子、渡辺芳雄、杉
本昌之、井原努、児玉章朗、成田裕司、
山本清人、古森公浩

(15) 第 16 回大動脈ステントグラフト研
究会(7/21)

セッション 1

「タイプⅢエンドリークに対しエクスク
ルーダーを留置し治療しえた 1 例」

井原努、榎田葵、徳永晴策、小山明男、宮
地紘樹、玉井宏明、高橋範子、渡辺芳雄、
児玉章朗、成田裕司、坂野比呂志、山本清
人、古森公浩

(16) 第 12 回血管外科アカデミー(8/25)
ランチョンセミナー

「血管外科領域におけるトランスレーシ
ョナルリサーチ」古森公浩

(17) 第 7 回 Japan Endovascular
Symposium (8/30)

イブニングセミナー1

AAA Stentgraft ～過去から未来へ～

「Stentgraft の過去 5 年の変遷と治療成
績」

古森公浩

(18) 第 53 回日本脈管学会総会(10/12)

特別講演 3

「大動脈ステントグラフトの日本におけ
るレジストリーの現況」

(日本ステントグラフト実施基準管理委
員会)

石丸新、加藤雅明、重松宏、高山守正、
前原正明、高本眞一、小山信彌、吉川公
彦、古森公浩、水野杏一、古井滋

(19) 第 53 回日本脈管学会総会(10/12)
シンポジウム 1

SFA の血管内治療

「浅大腿動脈血管内治療患者中期成績に
関与する予後因子の検討」

児玉彰朗、徳永晴策、榎田葵、小山明男、
宮地紘樹、高橋範子、渡辺芳雄、杉本昌
之、井原努、成田裕司、坂野比呂志、山
本清人、古森公浩

(20) 第 53 回日本脈管学会総会(10/12)
シンポジウム 3

大動脈ステントグラフトの合併症とその対
策

「当科における胸部大動脈ステントグラフ
ト合併症の経験とその対策」

成田裕司、榎田葵、徳永晴策、小山明男、
宮地紘樹、高橋範子、渡辺芳雄、井原努、
杉本昌之、児玉彰朗、坂野比呂志、山本清
人、古森公浩

(21) 第 53 回日本脈管学会総会(10/12)

ポスター発表

「腹部大動脈瘤（AAA）の瘤径評価における 3D ワークステーションの有用性について」

井原努、靱田葵、徳永晴策、小山明男、
宮地紘樹、高橋範子、渡辺芳雄、杉本昌
之、児玉彰朗、成田裕司、坂野比呂志、
山本清人、古森公浩

F. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

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）
難治性血管炎に関する調査研究班（研究代表者：槇野博史）
分担研究年度終了報告書

難治性高安動脈炎に対する tocilizumab 治療の効果判定に有用なサロゲートマーカーの探
索

研究分担者 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

研究要旨：難治性高安動脈炎の治療はステロイドが第一選択であるが、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未確立で、効果的な治療法の確立が必要である。我々は難治性高安動脈炎患者に対する抗 IL-6 受容体抗体 tocilizumab による治療の安全性と有効性の検討をこれまで行っている。本年度は、その治療効果の判定に有用なサロゲートマーカーの同定を目的として tocilizumab 治療前後での血清サイトカイン濃度の解析を行った。ステロイド治療抵抗性の大動脈炎症候群で1年以上継続して tocilizumab (8mg/kg/月) 治療を行った4症例（男性1名、女性3名、年齢は21～43歳）で、MAGPIX を用いてサイトカイン24種類の血清濃度を測定した。ELISA の検討で予め得ていた情報と一致して、MAGPIX でも全症例で血清 IL-6 は治療開始後に一旦上昇した後、治療経過とともに減少した。いずれの症例でも、IL-6 と類似の変動傾向を示すサイトカインが複数種を同定したが、4症例全てで共通の傾向を示すサイトカインは同定できなかった。以上より、難治性高安動脈炎のトシリズマブ治療の効果判定に血清 IL-6 濃度測定は有用な可能性が示唆されたが、他の治療効果判定に有用なバイオマーカーについては今後の解析症例数を増やして検討する必要がある。

研究分担者

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

A. 研究目的

大動脈炎症候群は原因不明の自己免疫疾患である。治療の第1選択はステロイド治療で、一時的に寛解に至っても多くの症例でステロイド減量過程に再燃する。よって、ステロイド治療抵抗性の難治性大動脈炎症候群の治療法は未確立であり、その治療法を確立することは急務である。

大動脈炎症候群の患者血清中の interleukin-6 (IL-6) 濃度は疾患活動性と関連すると報告され、IL-6の重要性が示唆されていた (*Circulation*; 100, 55, 1999)。申請者らはヒト化抗IL-6受容体抗体tocilizumabを用いた難治性大動脈炎症候群の治療研究を2008年から進めてきた。難治性大動脈炎症候群4症例に対して、本人の同意を取得した上で、阪大病院先進医療審査会の審査を経て tocilizumabによる治療を適応外使用で1年以上継続した症例全てにおいてプレド

ニゾロン投与量を0-5mg/日まで再燃なく減量出来た。その4症例のうち3症例では画像上の肥厚血管の退縮も観察され、有効性が示唆されている。一方、tocilizumab治療ではIL-6シグナルを遮断するため、CRPや血清アミロイドAなどの炎症マーカーは治療効果判定に役立たないため、新たな治療指標となるサロゲートマーカーの同定が必要である。

そこで、本研究は難治性大動脈炎症候群症例に対してtocilizumab治療を施行した際の治療効果判定に有用なバイオマーカーの同定を目的とする。

B. 研究方法

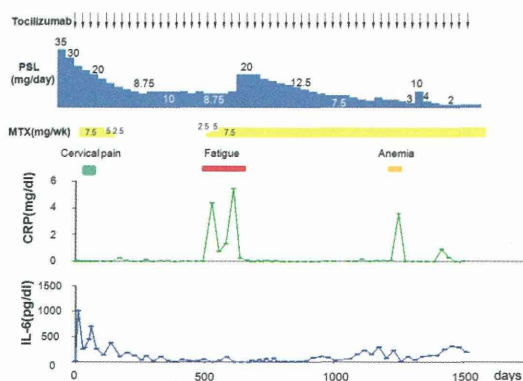
(1) tocilizumab (8mg/kg) を4週間に1回点滴する治療を1年以上継続して行った4症例の患者（男性1名、女性3名、年齢は21～43歳）で、治療期間中1ヶ月毎にtocilizumab投与前に採血を行い、血清を匿名化した上で冷凍保存した。その血清を用いて各種サイトカインの発現定量をBioPlex™ Cytokine Assays (BIO-RAD) で行う。

(2) 倫理面での配慮：本研究に参加される患者には、治療により起こり得る不利益と危険性の排除に関する説明と同意を行い、その承諾書を得たのち治療を行った。同時に採血等に当って必要な承諾書も得て、患者検体を採取する。その承諾書は倫理委員会の同意に基づいて作成する。採取した患者検体は匿名化して保存する。

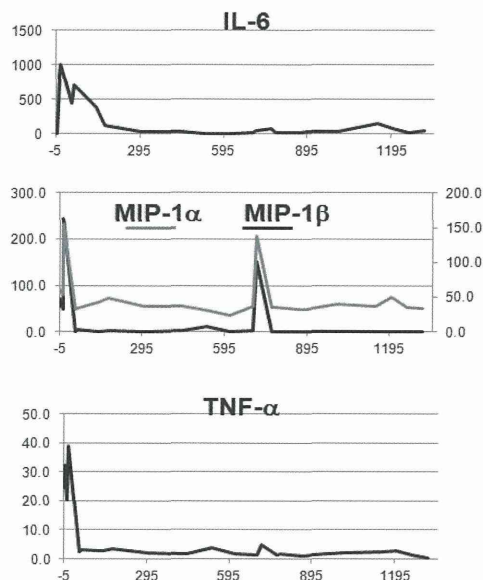
C. 研究結果

(1) 難治性大動脈炎症候群の tocilizumab 治療症例でのサイトカイン解析

Bio-plex によるサイトカインアレイの結果、4 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 4 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 (上の症



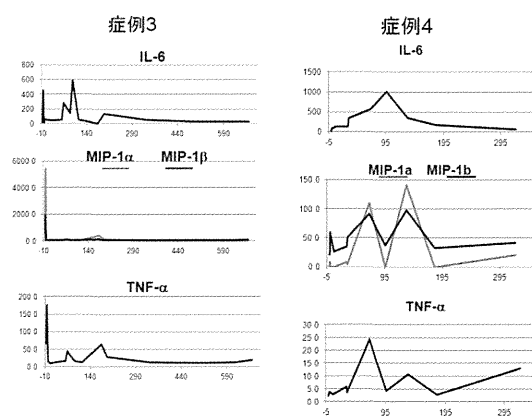
症例 1



例1経過を参照)。他の3症例でも同様に一旦IL-6は治療開始後上昇をたどり1年以内には低下して正常範囲近くにまで低下した。

上記の症例1ではIL-6が低下していた状況でも治療開始後500日目前後では全身倦怠感の増悪とともにCRPが上昇して、IL-6とCRPの変動が一致しない時期がみられた。この時期には検討したサイトカインの中ではMIP-1 α とMIP-1 β が著明に増加しており、この時期の炎症反応の増悪はMIP-1 α とMIP-1 β で誘導されていた。

症例3と症例4でIL-6は治療経過中にも一旦上昇して後に低下する経過を示したが、MIP-1 α とMIP-1 β はそれぞれ全く別の経過パターンを示した。TNF- α はIL-6とMIP-1 α/β の中間的な経過を示した。このようにIL-6以外には4症例全てで共通の変動を示すサイトカインは同定できなかった。



D. 考察

血清IL-6値が高安動脈炎の疾患活動性を反映するバイオマーカーであることは既に報告されている (*Circulation*; 100, 55, 1999)。また、tocilizumab投与後の血清IL-6値は組織の炎症状態を直接反映すると関節リウマチ患者で報告されて

おり (*Blood*. 112: 3959, 2008)、画像検査での肥厚血管の退縮時期と血清IL-6値の低下時期が一致することはtocilizumab治療を血清IL-6値が十分下がり切るまで継続することが必要であることを示唆している。

今回の研究では、高安動脈炎の病勢と比例して変動するサロゲートマーカーとしてMIP-1 α/β やTNF- α が候補として同定されたが、未だ症例数が少ないため今後症例数を積み重ねて検討する必要がある。

F. 研究発表

(研究分担者に下線)

[雑誌論文] (計5件)

1. Nakaoka Y*, and Komuro I. Gab Docking Proteins in Cardiovascular Diseases, Cancer, and Inflammation. *International Journal of Inflammation* (in press), 2012 Dec 12. doi:10.1155/2012/141068
2. Rodriguez-Araujo G, Nakagami H, Hayashi H, Mori M, Shiuchi T, Minokoshi Y, Nakaoka Y, Takami Y, Komuro I, Morishita R., Kaneda Y. Alpha synuclein elicits glucose uptake and utilization in adipocytes through the Gab1/PI3K/Akt transduction pathway. *Cell Mol Life Sci.* (in press) 2012 Nov 3. [Epub ahead of print] DOI 10.1007/s00018-012-1198-8
3. Higuchi K, Nakaoka Y*, Shioyama W, Arita Y, Hashimoto T, Yasui T, Ikeoka K, Kuroda T, Minami T, Nishida K, Fujio Y,

Yamauchi-Takahara K, Shirai M, Mochizuki N, Komuro I*. Endothelial Gab1 Deletion Accelerates Angiotensin II-Dependent Vascular Inflammation and Atherosclerosis in Apolipoprotein E Knockout Mice. Circ J. 76(8):2031-40, 2012. Epub 2012 May 19. (*corresponding author)

4. Oka T, Hikoso S, Yamaguchi O, Taneike M, Takeda T, Tamai T, Oyabu J, Murakawa T, Nakayama H, Nishida K, Akira S, Yamamoto A, Komuro I, Otsu K. Mitochondrial DNA that escapes from autophagy causes inflammation and heart failure. Nature. 485:251-5, 2012
5. Naito AT, Sumida T, Nomura S, Liu ML, Higo T, Nakagawa A, Okada K, Sakai T, Hashimoto A, Hara Y, Shimizu I, Zhu W, Toko H, Katada A, Akazawa H, Oka T, Lee JK, Minamino T, Nagai T, Walsh K, Kikuchi A, Matsumoto M, Botto M, Shiojima I, Komuro I. Complement C1q activates canonical Wnt signaling and promotes aging-related phenotypes. Cell. 149(6):1298-313, 2012

[学会発表] (計1件)

(国内学会発表)

1. Nakaoka Y, Arita Y, Higuchi K, Hashimoto T, Yasui T, Yamamoto K, Sakata Y, Fujio Y,

Yamauchi-Takahara K, Tanaka T, Kishimoto T, and Komuro I. Efficacy of tocilizumab in the treatment of refractory patients with Takayasu Arteritis. AP-VAS 2012. Tokyo Conference Center Shinagawa (2012年3月29日)

G. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

【中小型血管炎分科会】

アレルギー性肉芽腫性血管炎（Churg Strauss 症候群）の新たな分類基準の作成に関する研究

分担研究者 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 教授

研究要旨

2008 年に実施した AGA/CSS 全国調査で得られた 473 例中 Watts の分類基準を適用きた 392 例を対象とし、新たな AGA/CSS 分類基準を考案し、その感度と特異度と検証した。22 年度に実施した厚労省基準の Watts 分類基準に対する感度 67.9%と特異度 73.0%に比べ、今回提案した新基準の感度は 96.1%、特異度は 83.8%と高かった。しかし、今回分類基準の項目として採用した項目の妥当性も含め、改めてより良い分類基準を作成するためさらなる検討が必要である。

A. 研究目的

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、国際的には Watts の分類基準¹⁾、すなわち ACR 分類基準²⁾ または Lanham 分類基準³⁾ のいずれかを満たすものとされる。しかし日本では厚労省の基準（1998 年）⁴⁾ が用いられる。平成 22 年度の本研究班で、全国調査で集積した 473 例の中で Watts の分類基準を満足した 318 例を抽出し、厚労省の基準の感度と特異度を調べたところ、それぞれ 67.9%と 73.0%であった。また平成 23 年度には、本研究班の REMIT-JAV 研究に登録され、より詳細な情報が得られた AGA/CSS 患者 17 例の解析の結果、Watts の分類基準を満足しない 3 例で厚労省基準を満たし、それらは喘息以外のアレルギー性疾患と記載された例であった。このような背景から、Watts および厚労省の各分類基準の良さを活かし、欠点を補うような国際的統一分類基準が必要であると考え、今回は独自に新基準案を提案し、その検証を行った。

B. 研究方法

新分類基準案の項目は以下の 5 項目とした。

- ① 気管支喘息またはアレルギー性鼻炎
- ② 好酸球増多（10%以上または 1,500 以上を 2 回以上確認）
- ③ 血管炎による臨床症状；多発性単神経炎、肺浸潤、副鼻腔炎
- ④ 血管炎の病理所見
- ⑤ 血清 ANCA 陽性

判定は①、②を必須とし、③の 2 症状以上、あるいは③が 1 症状の場合は④または⑤が陽性であることとした。

先に実施された全国調査で得られた 473 例中 Watts の分類基準を適用出来た 392 例を対象とし、この新基準案の感度と特異度を評価した。

（倫理面への配慮）

後向きに診療録のデータを元に記載された結果を使用したもので、各患者の個人情報各医療機関で匿名化されている。本研究班以外にこれらのデータを利用することはない。本研究の倫理的妥当性は、代表者が所属する施設の倫理委員会に諮る。

C. 研究結果

Watts の分類基準の満足度 81.1%（318 例）に対し、新基準は 392 例中 307 例で満たされ（78.3%）、同等の感度であった。内訳は血管炎症状 2 つ以上であったものが 138 例（45%）、血管炎症状 1 つ＋ANCA 陽性が 91 例（30%）、血管炎症状 1 つ＋病理所見が 78 例（25%）であった。Watts の分類基準に対する感度と特異度をみると、Watts の分類基準を満たした 318 例のうち新基準を満たしたものは 295 例（感度 96.1%）であり、Watts の満たさなかった 74 例で新基準を満たさないものは 62 例（特異度 83.8%）であった。

D. 健康危険情報

該当無し

E. 考察

AGA/CSS は、気管支喘息の合併、末梢血

の好酸球増多、病理学的に好酸球浸潤を伴う肉芽腫性血管炎を特徴としたユニークな血管炎である⁵⁾。臨床的には発熱など全身症状と種々の臓器病変による症状があり、その臨床像は多彩である。血清学的に p-ANCA (MPO-ANCA) が約 50% に陽性であり、診断の一助になっている。昨年度までの全国調査の 473 例のデータを対象とした本研究班での研究結果では、本邦の症例は肺病変と副鼻腔病変の頻度が低いこと、ACR 分類基準の満足率が低い。また喘息がない例、好酸球数 1500 未満の例、臓器病変が 1 つ (多くは多発性単神経炎のみ) の例などは Lanham 基準を満たさず、結果的に Watts の分類基準の満足率が低い。Lanham もアレルギー性鼻炎が初発症状であること、好酸球増多が好酸球増多症候群 (HES) より軽度 (less severe) であること、を記載している³⁾。特に ANCA 陰性では臨床症状のみでは HES との鑑別が問題となるため、病理学的所見や ANCA 陽性など、血管炎としての証拠が必要であると考えられる。

F. 結論

今回提案した新分類基準は、基本的に Watts の分類基準を準じて作成したものであるため、Watts の分類基準と同等の感度であり、厚労省基準との比較でも感度、特異度は優れていた。しかし、今回対象が AGA/CSS の全国調査の症例データのみであり、各項目の選定 (特に臨床症状の選定) に際しては、HES や他の GPA、MPA などの他疾患との特異性を十分検討した上で決定する必要がある、今後の課題である。

G. 研究発表

1. 論文発表 なし
2. 学会発表 なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

I. 参考文献

- 1) Watts R, et al.: Development and validation of a consensus methodology

for the classification of the ANCA-associated vasculitides and polyarteritis nodosa for epidemiological studies. *Ann Rheum Dis* 2007; 66: 222-227

- 2) Masi AT et al.: American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Churg Strauss syndrome (allergic granulomatosis and angiitis). *Arthritis Rheum* 1990; 33: 1094-100

- 3) Lanham JG, et al.: Systemic vasculitis with asthma and eosinophilia: a clinical approach to the Churg-Strauss syndrome. *Medicine* 1984; 63: 65-81

- 4) Matsumoto Y, et al.: Nationwide epidemiological survey of refractory vasculitis (anti-neutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-associated vasculitis, anti-phospholipid syndrome and temporal arteritis) in Japan. Annual Report of the Research Committee on Intractable Vasculitides, the Ministry of Health and Welfare of Japan [in Japanese], Tokyo, 1998, pp 15-23

- 5) Churg J, Strauss L.: Allergic granulomatosis, allergic angiitis and periarteritis nodosa. *Am J Pathol* 1951; 27: 277-301

ANCA 関連血管炎の臨床調査個人票の改訂計画

研究分担者	高崎芳成	順天堂大学医学部 膠原病内科	教授
	山田秀裕	聖マリアンヌ医科大学 リウマチ・膠原病・アレルギー内科	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
研究協力者	李 鍾碩	順天堂大学医学部 膠原病内科	助手

研究要旨

従来の顕微鏡的多発血管炎および多発血管炎性肉芽腫症の臨床調査個人票は、その記入の煩雑さや、診断基準に対する準拠・治療の変遷の把握が困難であることなど様々な問題があり、以前より改訂の必要性が指摘されてきた。我々は臨床調査個人票の改訂にあたり、全体の構成ならびに、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・配列について難治性血管炎に関する調査研究班会議内でのアンケート調査を実施、そのアンケート結果に基づき新たに調査票を作成し班会議内で発表した。さらに、この調査票に対する意見を第二次アンケートで募集し修正を加えた。これらの過程を通して、今後用いるべき調査票の案がまとめられた。

A. 研究目的

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、調査項目が多岐に渡り、その構成も臓器別の配列となっている。また、「新規」と「更新」の調査項目もほぼ同様の構成となっている。その結果、記入が煩雑であり、また診断基準に対する準拠・治療の変遷の把握が困難であるなど様々な問題があり、以前より改訂の必要性が指摘されてきた。

これらの問題点を勘案し、両疾患の臨床個人調査票の各項目の必要性和妥当性、さらに全体の構成について検討を加え、より有用で使いやすい調査票の作成を目指した。

B. 研究方法

研究分担者である山田秀裕教授、藤井隆夫准教授、研究協力者である李 鍾碩助手とともに、MPA および GPA の臨床調査票の全体の構成ならびに、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・配列について検討を

行い、

その結果に基づき第一次アンケートを作成、「難治性血管炎に関する調査研究班」研究協力者を対象にアンケート調査を実施した。67施設にアンケートを送付し記入を依頼、そのアンケート結果に基づき、臨床調査個人票の改訂案を作成し班会議内で発表した。さらに、この調査票に対する意見を第二次アンケートで募集し、修正を加え今後用いるべき調査票の案がまとめられた。

C. 研究結果

上記の工程により作成された、MPA の臨床調査個人票の改訂案を表 1 に示す。

記入する項目の構成は、これまでの臓器別の配列を廃止し、厚生労働省の診断分類基準に沿った、疾患概念をより反映した配列とした。まず、症状、組織所見、検査所見の主要項目について、なし・あり・不明を右欄に記載し、各々に属する詳細な項目についてはその症候や所見が存在する場合にのみ、チェックボックス内に

チェックを入れる方式を取り、記入の負担軽減を目指した。従来の調査票と比較して記載項目数は減少しているが、調査票に示されていない症状や所見がある場合にも記入できるように、すべての欄に「その他」として自由記載欄が作られている。

検査値の数値記入については、全体としては簡素化や省略の要望が強かったが、主要検査所見およびアンケート内で記載が必要な項目として上位に挙げられていた白血球数、好酸球数、PR3-ANCA、抗GBM抗体に関しては(表2)、その数値を記載する欄を設けた。

現行調査票の「鑑別診断」では”鑑別できない”の記載を求めているが、そもそも鑑別できない場合は特定疾患治療研究事業の対象疾患として申請されることがないのでとの指摘があり、不要とする意見があった。しかし、これとは別に新規の申請の場合は、鑑別診断に対する重要性を強調する啓蒙的な意味合いがあるとの意見もあり、「更新」の調査票では外すが「新規」の調査票(表3)では鑑別診断の項目を残すことにした。

「治療内容」の項は(表4)、従来どおり副腎皮質ステロイド、免疫抑制薬、血漿交換療法、血液透析などの有無について記載する欄を設けたが、外科的手術の有無については不要であるとの意見が多数であったため除外した。現行の免疫抑制薬の欄では、シクロホスファミド、アザチオプリン、メトトレキサート、その他に分けられているが、将来的に治療薬の主流が変化することは十分に考えられ、また生物学的製剤が用いられるようになる可能性も考慮し、あえて「免疫抑制薬・生物学的製剤」とのみし、その内容や投与量・投与方法に関する詳細は自由記載とする方式を採択した。

現行の調査票の「重症度分類」はあまり広く用いられていないとの理由で、また「1年間の原疾患および合併症による入院回数」は入院回

数が即重症度を反映するとは限らないとの理由で不要とする意見が多く、そのかわりに「合併症」の項目を追加した(表5)。これによって現在の患者のQOLをよりよく反映させることが可能と考えられる。

「2.更新」の調査票(表6)では、記入欄を「現在(過去1年間)」と「発症時」に分け、これによって臨床像や治療の変遷の把握が可能になる。また、最後に「最近1年間の変化」(表7)を設け、現状を総括的かつ簡潔に認識できるようにした。

GPAの臨床調査個人票(表8)でも、ほぼ同様の趣旨に沿って改訂が行われている。GPAは、これまでウェゲナー肉芽腫症の名称が用いられてきたが、今後はGPAが正式名称となる流れにある。しかし、まだ認知度が低い病名であるため、GPAの病名单独では臨床現場で混乱をきたす恐れがあり、「多発性血管炎性肉芽腫症(ウェゲナー肉芽腫症)」と併記することにした。

D. 考察

特定疾患治療研究事業における臨床調査個人票は、難治度、重症度が高い希少疾患に対して、原因の究明・治療方法確立のための調査研究が目的である一方、医療費の助成を受けるための公的書類でもある。従来の調査票は臓器別配列で、各臓器別に詳細な項目の記載を求めているため項目数が多数に及び、これは網羅的に多くの臨床データを収集するという疫学的な目的には沿っているが、申請書類としての簡便性・利便性が犠牲となっていた側面があることは否めない。また、この構成は申請に対する審査において、分類基準を満たしているかどうかの確認作業においても使いやすいものではなかった。

今回の改訂では、厚生労働省の診断分類基準に準拠した項目を中心に構成し、かつ各項目すべてに自由記載欄を設けることにより、調査研究を目的としたデータ収集ツールとしての質を

損ねることなく、調査項目数の簡素化による臨床現場の負担軽減と、申請認定における利便性の向上に寄与することができたと考える。

難治性血管炎に関する調査研究会議内では、活動性や合併症の評価には BVAS (バーミンガム血管炎活動性スコア)や VDI (vasculitis damage index)など国際規格のものを取り入れるべきであるとの意見も提示されたが、いずれも 60 以上の項目がある決して少なくないデータ量を有しており、現状では取り入れることは困難であると考えられ、国際的な汎用性は今後の課題である。

E. 結論

血管炎研究会議内でのアンケート結果に基づき、今後用いるべき臨床調査個人票の案がまとめられた。疫学的情報収集ツールとしての質を損ねることなく、臨床現場の負担軽減、申請認定における利便性の向上のいずれにも寄与することができた有意義な改訂であったと考える。

表 1. MPA の臨床調査個人票改定案 「新規」

11-2		顕微鏡的多発血管炎		臨床調査個人票 (1. 新規)		
ふりがな			性別	1. 男 2. 女	生 年 月 日	
氏 名					1. 明治 2. 大正 3. 昭和 4. 平成 年 月 日生 (満 歳)	
住 所	郵便番号	電話 ()		出 生 都 道 府 県	発病時在住 都 道 府 県	
発病年月	1. 昭和 2. 平成 年 月 (満 歳)	初診年月日	1. 昭和 2. 平成 年 月 日	保険種別	1. 政 2. 組 3. 船 4. 共 5. 国 6. 老	
身体障害者 手 帳	1. あり (等級 _____ 級) 2. なし	介 護 認 定	1. 要介護 (要介護度 _____) 2. 要支援 3. なし			
生 活 状 況	社会活動 (1. 就労 2. 就学 3. 家事労働 4. 在宅療養 5. 入院 6. 入所 7. その他 (_____)) 日常生活 (1. 正常 2. やや不自由であるが独力で可能 3. 制限があり部分介助 4. 全面介助)					
家 族 歴	1. あり 2. なし 3. 不明 ありの場合 (続柄 _____)	受 診 状 況 (最近 6 か月)	1. 主に入院 2. 入院と通院半々 3. 主に通院 (____ / 月) 4. 往診あり 5. 入通院なし 6. その他 (_____)			
発症と経過 (具体的に記述)						
【WISH 入力不要】						
I. 主要症候	①急速進行性糸球体腎炎(RPGN)		0. なし 1. あり 9. 不明			
	RPGN 以外の腎病変 _____					
	②肺病変 □間質性肺炎 □肺出血		0. なし 1. あり 9. 不明			
・ありの場合、該当する 項目のチェックボックス □にチェック✓を入 れる。 ・項目を丸で囲むも可	□その他 _____					
	③腎・肺以外の臓器病変		0. なし 1. あり 9. 不明			
	□皮膚 (□紫斑 □皮下出血 □その他 _____) □消化管 (□消化管出血 □その他 _____) □多発性単神経炎 (□感覚障害 □運動障害) □その他 _____					
II. 主要組織所見	生検の有無 ※ (生検組織名 _____ 検査年月 _____)		0. なし 1. あり 9. 不明			
	□壊死性血管炎					
	□その他の組織所見 _____					
※生検が ありの場合、 検査報告の コピーを添 付すること	腎生検の場合 □腎糸球体における半月体形成					
	その他の腎組織所見 _____					
	III. 主要検査所見	①MPO-ANCA の上昇 (測定値 _____ 基準値 _____)		0. なし 1. あり 9. 不明		
		②CRP の上昇 (測定値 _____ mg/dL)		0. なし 1. あり 9. 不明		
		③病的蛋白尿の持続 尿蛋白定性: □(±) □(+) □(2+) □(3+)		0. なし 1. あり 9. 不明		
		④血尿 (尿赤血球数 _____ /HPF)		0. なし 1. あり 9. 不明		
		異常円柱の有無		0. なし 1. あり 9. 不明		
□赤血球円柱 □白血球円柱 □顆粒円柱						
⑤血清クレアチニンの上昇 (測定値 _____ mg/dL)		0. なし 1. あり 9. 不明				
・測定値は「あり」の 場合のみ記入 ・複数の測定値がある 場合は、できるだけ もっとも高い値を 記載すること	⑥胸部画像所見 (□胸部単純レントゲン □胸部 CT)		0. なし 1. あり 9. 不明			
	□間質性肺炎 □浸潤陰影(肺胞出血)					
	□その他 _____					
IV. その他の 検査所見	白血球数 _____ / μ L 好酸球 _____ % PR3-ANCA 陽性 (測定値 _____ 基準値 _____) 抗 GBM 抗体陽性 (測定値 _____ 基準値 _____)					

表 2. 検査項目記入に対するアンケート結果

■MPO-ANCAの有無	87.5%(35人)
同 数値記載	92.5%(37人)
■PR3-ANCAの有無	85%(34人)
同 数値記載	90%(36人)
■間接蛍光法(IIF)の有無	45%(18人)
■抗GBM抗体の有無	65%(26人)
同 数値記載	37.5%(15人)
■白血球の数値記載	77.5%(31人)
■リンパ球数の数値記載	40%(16人)
■好酸球数の数値記載	60%(24人)
■RBCの数値記載	37.5%(15人)
■Hbの数値記載	62.5%(25人)
■Hctの数値記載	22.5%(9人)
■TPの数値記載	42.5%(17人)
■KL-6の数値記載	42.5%(17人)
■SP-Dの数値記載	27.5%(11人)

表 3. 鑑別診断

V. 鑑別 診断	<input type="checkbox"/> すべて鑑別できる <input type="checkbox"/> 鑑別できない疾患がある(この場合下記の□に✓を入れる)
	<input type="checkbox"/> 膠原病：全身性エリテマトーデス、関節リウマチなど <input type="checkbox"/> 他の血管炎：多発血管炎性肉芽腫症(ウェゲナー肉芽腫症)、アレルギー性肉芽腫性血管炎(Churg-Strauss 症候群)、高安動脈炎、巨細胞性動脈炎、血管パーチエット、本態性クリオグロブリン血症、シェーンライン・ヘノッホ紫斑病、川崎病血管炎など <input type="checkbox"/> 悪性腫瘍：悪性リンパ腫など <input type="checkbox"/> 感染症：結核、亜急性心内膜炎など <input type="checkbox"/> 薬剤性血管炎：ヒドララジン、プロピルチオウラシル、アロプリノールなど <input type="checkbox"/> 抗GBM抗体関連疾患、 <input type="checkbox"/> 心房粘液腫、 <input type="checkbox"/> コレステロール塞栓症 <input type="checkbox"/> その他 _____

表 4. 治療内容

VI. 治療 内容	治療開始時の体重 _____kg 身長 _____cm	
	①副腎皮質ステロイド	0. なし 1. あり 9. 不明
	プレドニゾン換算最大投与量 (パルス以外)	_____ mg/日
	②ステロイドパルスの有無	0. なし 1. あり 9. 不明
	③免疫抑制薬・生物学的製剤	0. なし 1. あり 9. 不明
	種類 _____	/
	投与量・投与方法 _____	
	④血漿交換療法	0. なし 1. あり 9. 不明
	<input type="checkbox"/> 単純血漿交換 <input type="checkbox"/> 二重膜濾過血漿交換	
	<input type="checkbox"/> その他 _____	
⑤血液透析の有無	0. なし 1. あり 9. 不明	
⑥その他 _____	0. なし 1. あり 9. 不明	