

高崎芳成	膠原病における自己抗体の生産機序とその臨床的意義.	日本臨床 (増刊号)	71	630-636	2013
高崎芳成	RA薬物療法の歴史.	CLINICIAN	60	3-8	2013
高崎芳成	全身性エリテマトーデス.	Medichina	50	424-427	2013
高崎芳成	Lupus Vasculitis.	最新医学	68	241-245	2013
小池和彦, 山本一彦, 高崎芳成, 織部元廣	関節リウマチの新しい考えかたとそれに基づく臨床の実績に向けて.	Medical Practice	30	587-605	2013
高崎芳成	ゴリムマブ.	Rheumatology Clinical Research	2	21-25	2013
高崎芳成	全身性エリテマトーデス.	最新医学 (増刊号)	38	1227-1236	2013
高崎芳成	混合性結合組織病: 抗U1RNP抗体.	分子リウマチ治療 (別冊)	6	43-46	2013
立川奈央, 松下雅和, 仲野総一郎, 山路健, 田村直人, 高崎芳成	レイノー現象の機序・診断・治療.	リウマチ科	49	622-629	2013
Hironori Uruga, Takeshi Fujii, Atsuko Kurosaki, Shigeo Hanada, Hisashi Takaya, Atsushi Miyamoto, Nasa Morokawa, Sakae Homma, Kazuma Kishi	Pulmonary tumor thrombotic microangiopathy: A clinical analysis of 30 sutopsy cases.	Intern Med	52	1317-1323	2013
○Sugino K, Hebisawa A, Uekusa T, Hatanaka K, Abe H, Homma S	Bronchiolitis obliterans associated with Stevens-Johnson Syndrome: histopathological bronchial reconstruction of the whole lung and immunohistochemical study.	Diag Pathol	8	134-139	2013
○Sugino K, Ota H, Fuaksawa Y, Uekusa T, Homma S	Pathological characteristics in idiopathic nonspecific interstitial pneumonia with emphysema and pulmonary hypertension.	Respirology	1	39-42	2013
Homma S, Suzuki A, Sato K	Pulmonary involvement in ANCA-associated vasculitis from the view of pulmonologist.	Clin Exp Nephrol	17	667-671	2013
Okamoto T, Miyazaki Y, Ogura T, Chida K, Kohno N, Kohno S, Taniguchi H, Akagawa S, Mochizuki Y, Yamauchi K, Takahashi H, Johkoh T, Homma S, Kishi K, Ikushima S, Konno S, Mishima M, Ohta K, Nishioka Y, Yoshimura N, Munakata M, Watanabe K, Miyashita Y, Inase N	A nationwide epidemiological survey of chronic hypersensitivity pneumonitis in Japan.	Respir Invest	51	191-199	2013
○Sugino K, Ishida F, Kikuchi N, Hirota N, Sano G, Sato K, Isobe K, Sakamoto S, Takai Y, Homma S	Comparison of clinical characteristics and prognostic factors of combined pulmonary fibrosis and emphysema versus idiopathic pulmonary fibrosis alone.	Respirology	in press		2013
○Sakamoto S, Itoh T, Muramatsu Y, Sato K, Ishida F, Sugino K, Isobe K, Homma S	Efficacy of pirfenidone in patients with advanced-stage idiopathic pulmonary fibrosis.	Intern Med	52	2495-2501	2013
中石 浩己(香川大学医学部附属病院 検査部), 洲崎 賢太郎, 土橋 浩章	【血管炎症候群】 ANCAの検査法と問題点(解説/特集)	臨床検査 (0485-1420)	57 (3)	328-334	2013

30. Furukawa H, Kawasaki A, Oka S, Shimada K, Matsui T, Ikenaka T, Hashimoto A, Okazaki Y, Takaoka H, Futami H, Komiya A, Kondo Y, Ito S, Hayashi T, Matsumoto I, Kusaoi M, Takasaki Y, Nagai T, Hirohata S, Setoguchi K, Suda A, Nagaoka S, Kono H, Okamoto A, Chiba N, Suematsu E, Fukui N, Hashimoto H, Sumida T, Ono M, Tsuchiya N, Tohma S.	Association of a single nucleotide polymorphism in the SH2D1A intronic region with systemic lupus erythematosus.	Lupus	22	497-505	2013
31. Yumura W, Kobayashi S, Suka M, Hayashi T, Ito S, Nagafuchi H, Yamada H, Ozaki S.	Assessment of the Birmingham vasculitis activity score in patients with MPO-ANCA-associated vasculitis: sub-analysis from a study by the Japanese Study Group for MPO-ANCA-associated vasculitis.	Mod Rheumatol	in press		2013
32. Ito S, Ogishima H, Kondo Y, Sugihara M, Hayashi T, Chino Y, Goto D, Matsumoto I, Sumida T.	Early diagnosis and treatment of steroid-induced diabetes mellitus in patients with rheumatoid arthritis and other connective tissue diseases.	Mod Rheumatol	24(1)	52-59	2014
伊藤 聡	高脂血症患者におけるアトルバスタチン錠EEの臨床的検討	新薬と臨床	62(4)	129-138	2013
小林哲夫、伊藤 聡、村澤 章、吉江弘正	抗TNF療法による関節リウマチ患者の歯周状態への影響	リウマチ科	48(6)	676-682	2012
伊藤 聡	T2T時代におけるDMARDsの使い方	Clinician	616(60)	44-54	2013
伊藤 聡	小型血管炎	臨床検査	57(3)	313-320	2013
伊藤 聡	関節リウマチに対する内科的治療の最新知見 生物学的製剤導入後の変化	理学療法ジャーナル	47 (3)	185-190	2013
伊藤 聡	特集 経口抗リウマチ薬の実際の使い方を教えます ミゾリビン	分子リウマチ治療	6(2)	16-20	2013
伊藤 聡	特集 実地医家が理解を深める 関節リウマチ ～病診連携に向けて～ 病診連携の進め方	実験治療	710	63-66	2013
Hamano, Y., Yumura, W., Maruyama, N., Suzuki, K.	Pathogenic leukocytosis and their susceptibility QTLs for vasculitis and crescentic glomerulonephritis in a model of SCG/Kj mice.	La Presse Medicale & Quarterly Medical Review	42	:687	2013
濱野慶朋、丸山直記、湯村和子、鈴木和男	血管炎症候群	老年医学	51	593-602	2013
Furuta, S., Chaudhry, AN., Hamano, Y., Fujimoto, S., Nagafuchi, H., Makino, H., Matsuo, S., Ozaki, S., Endo, T., Muso, E., Ito, C., Kusano, E., Yamagata, M., Ikeda, K., Kashiwakuma, D., Iwamoto, I., Westman, K. and Jayne, D.	Comparison of phenotype and outcome in microscopic polyangiitis between Europe and Japan.	J Rheumatol	in press	in press	2013
Suzuki K, Nagao T, Itabashi M, Hamano Y, Sugamata R, Yamazaki Y, Yumura W, Tsukita S, Wang PC, Nakayama T, Suzuki K.	A novel autoantibody against moesin in the serum of patients with MPO-ANCA-associated vasculitis.	Nephrol Dial Transplant	in press	in press	2013

書籍							
著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
Mochizuki S. and Okada Y.	ADAM28.	Rawlings N.D. and Salvesen G.S.	Handbook of Proteolytic Enzymes.	Elsevier Ltd	Oxford, UK.	2013	pp1136-1139
Okada Y.	Proteinases and matrix degradation.	Firestein G. S., Budd R. C., Gabriel S. E., McInnes I. B. and O' Dell J. R.	Kelley's Textbook of Rheumatology	Elsevier Saunders	Philadelphia	2013	pp97-115
古森 公浩	急性動脈閉塞症、急性上腸間膜動脈閉塞症、コルステロール塞栓	井上 博、許 俊鋭、檜垣 實男、代田 浩之、筒井 裕之	今日の循環器疾患治療指針	株式会社医学書院	東京都	2013	731-737
古森 公浩	リンパ系	加藤治文、畠山勝義、北野正剛、若林剛	標準外科学	株式会社医学書院	東京都	2013	667-670
山本 清人	浅大腿動脈病変に対するEVT	宮田哲郎、福田幾夫、東 信良	標準血管外科学IV 日本血管外科学会教育セミナーテキスト	日本血管外科学会	東京都	2013	122-125
古森 公浩	心臓外科 Knack & Pitfalls	高本眞一	大動脈外科の要点と盲点	株式会社文光堂	東京都	2013	362-374
遠山直志・原章規・佐田憲映・槇野博史・和田隆志	ANCA関連血管炎の臨床研究 Co-RemiT-JAV研究の概要		日本臨床71巻 増刊号1	日本臨床社	大阪	2013	387-391
堀田宏・和田隆志	リウマチ・膠原病疾患の検査の進め方と半	野村努・正田孝明・横田浩充・香川県臨床検査技師会編集委員会	検査診断学への展望 -臨床検査指針：測定とデータ判読のポイント-	南江堂	東京	2013	627-633
針谷正祥	ステロイドと他剤との相互作用	宮坂信之	ポケットサイズのステロイド診療マニュアル	新興医学出版社	東京	2013	27-32
針谷正祥	治療につながる診断力	竹内 勤	関節リウマチ治療【実践バイブル】	南江堂	東京	2013	23-27
針谷正祥	既往感染例におけるHBV再活性化の実態と対策④リウマチ性疾患・自己免疫疾患	持田 智	de novo B型肝炎(HBV再活性化予防のための基礎知識)	医薬ジャーナル社	大阪	2013	146-153
針谷正祥	サイトカイン(基礎編 免疫のしくみ)	田中良哉	免疫・アレルギー疾患イラストレイテッド	羊土社	東京	2013	77-86
針谷正祥	10 結節性多発動脈炎、顕微鏡的多発血管炎、11 大動脈炎症候群(高安動脈炎または高安病)、12 巨細胞性動脈炎(側頭動脈炎)、13 アレルギー性肉芽腫性血管炎(Churg-Strauss症候群)	高久文麿 水島 裕	今日の処方(改訂第5版)	南江堂	東京	2013	679-689
山田秀裕	血管炎症候群	福井次夫、黒川清	ハリソン内科学(第4版)	メディカル・サイエンス・インターナショナル	東京	2013	2408-2421
高崎芳成	抗リン脂質抗体症候群.	山口徹, 北原光夫, 福井次矢編	今日の治療指針2013(デスク版)	医学書院	東京	2013	754-755

高崎芳成	リウマチ・膠原病内科診療マニュアル.	高崎芳成, 安倍千之, 田村直人編	リウマチ・膠原病内科診療マニュアル.	日本医学館	東京	2013	1-403
高崎芳成	悪性関節リウマチとFelty症候群.	高崎芳成, 安倍千之, 田村直人編	リウマチ・膠原病内科診療マニュアル.	日本医学館	東京	2013	108-112
高崎芳成	全身性エリテマトーデス.	高崎芳成, 安倍千之, 田村直人編	リウマチ・膠原病内科診療マニュアル.	日本医学館	東京	2013	144-156
高崎芳成	混合性結合組織病と重複症候群.	高崎芳成, 安倍千之, 田村直人編	リウマチ・膠原病内科診療マニュアル.	日本医学館	東京	2013	194-201
高崎芳成	抗ENA抗体 (抗Lo-1 抗体・抗Sc1-70抗体を含む).	和田攻, 大久保昭行, 矢崎義雄, 大内尉義編	臨床検査ガイド2013~2014.	文光堂	東京	2013	665-669
高崎芳成	ANCA関連血管炎.	永井良三, 大田健編	今日の治療と看護改訂第3版.	南江堂	東京	2013	884-886
高崎芳成	強皮症/全身性硬化症.	住田孝之編	EXPERT膠原病・リウマチ (改訂第3版).	診断と治療社	東京	2013	234-244
高崎芳成	関節リウマチの病態 免疫異常と炎症のメカニズム.	村澤章, 元木絵美編	リウマチ看護パーフェクトマニュアル.	羊土社	東京	2013	21-24
高崎芳成	多発性筋炎, 皮膚筋炎.	田中良哉編	免疫・アレルギー疾患イラストレイテッド.	羊土社	東京	2013	153-158
高崎芳成	膠原病・リウマチ性疾患の病態生理.	小川聡編	内科学書 (改訂第8版)	中山書店	東京	2013	152-154
本間 栄 (分担)	膿胸	山口 徹, 北原光夫, 福井次矢編	2013今日の治療指針	医学書院	東京	2013	321
本間 栄 (分担)	特発性肺線維症	貫和敏博, 杉山幸比古, 門田淳一編	呼吸器疾患最新の治療2013-2015	南江堂	東京	2013	315-318
本間 栄 (分担)	チアノーゼ	永井良三, 大田 健 編	今日の治療と看護	南江堂	東京	2013	79-82
本間 栄 (分担)	重症新型インフルエンザ診断と治療の手引き	高病原性鳥インフルエンザの診断・治療に関する国際連携研究班 河内正治監修	鳥インフルエンザウイルスはヒトに感染する	メデイカルサイエンス・インターナショナル	東京	2013	
本間 栄 (分担)	胸部リンパ系疾患(1)リンパ脈管筋腫症 (lymphangioliomyomatosis:LAM) (2)乳糜胸(cylothorax).	矢崎義雄 総編集	内科学第10版	朝倉書店	東京	2013	864-865
坂本 晋, 本間 栄 (分担)	間質性肺炎・肺線維症	井端英憲, 坂野昌志 編	処方Q & A 100 呼吸器疾患	南山堂	東京	2013	140-166
本間 栄, 村松陽子 (分担)	IX. IPFの治療の現況. 5. N-アセチルシステイン吸入.	杉山幸比古 編	特発性肺線維症 (IPF) 改訂版	医薬ジャーナル社	東京	2013	226-234
村松陽子, 本間 栄 (分担)	第III章1. 安定期2) 各論: N-アセチルシステイン.	杉山幸比古 編	特発性間質性肺炎の治療と管理	克誠堂出版	東京	2013	56-65
Iyoda A, Shibuya K, Homma S	Bronchopulmonary carcinoids.		The 2013 WCLC Educational Book (Eds) Laurent GL, Shapiro SD	Elsevier Ltd	UK	2013	418-422
伊藤 聡	特殊なケースの薬物療法 腎障害がある場合	竹内 勤	関節リウマチ治療実践バイブル	南江堂	東京	2013	178-179
伊藤 聡	喫煙一喫煙と抗CCP抗体	村澤 章, 元木絵美	リウマチ看護パーフェクトマニュアル	羊土社	東京	2013	60

伊藤 聡	治療ガイドラインと治療の目標	村澤 章、元木絵美	リウマチ看護パーフェクトマニュアル	羊土社	東京	2013	68-74
濱野慶朋、丸山直記、湯村和子、鈴木和男	V. ANCA関連血管炎の病因・病理、診断・治療 1. ANCA関連血管炎 (AAV)の基礎研究から臨床へのアプローチ (1)ゲノミクスと遺伝子解析 疾患モデルマウスによる疾患関連遺伝子の解析.	鈴木和男	別冊日本臨床 新領域別症候群シリーズ 血管炎	日本臨床社	大阪	2013	214
濱野慶朋、湯村和子.	ループス腎炎	安田隆	臨床腎臓内科学	南山堂	東京	2013	418
濱野慶朋、湯村和子.	膠原病・RA・オーバーラッピング症候群と腎障害	安田隆	臨床腎臓内科学	南山堂	東京	2013	429
濱野慶朋、湯村和子.	強皮症腎	安田隆	臨床腎臓内科学	南山堂	東京	2013	564

## V. プログラム・抄録

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患等克服研究事業（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 25 年度 第 1 回班会議

### プ ロ グ ラ ム

日時：平成 25 年 7 月 5 日（金） 10:00～

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 25 年度第 1 回班会議 プログラム

平成 25 年 7 月 5 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 西嶋 康浩
  
2. 今年度の活動目標 10:10~10:25  
研究代表者 槇野 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
  
  - IV. 国際研究協力分科会活動計画 11:55~12:25  
分科会長 藤元 昭一
  
- ～ 昼食 ～
  
4. 各分科会小委員会 13:30~15:00
  - (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 25 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 2013」

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科学研究院病態解析学
	土屋尚之	筑波大学医学医療系分子遺伝疫学
	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
	池田栄二	山口大学大学院医学系研究科病理形態学
	菅野祐幸	信州大学医学部病理組織学講座

基礎・病理分科会では、血管炎の病因・病態の究明とともに、それらに基づいて診断・治療法（臨床応用）の開発を目指す。このため、日本人集団における ANCA 関連血管炎の疾患感受性や臨床経過に関連する遺伝子を見出し、ゲノムワイド関連研究に向けての試料収集を行うとともに、患者末梢血の網羅的遺伝子発現解析による遺伝子診断法開発、絶対定量プロトーム解析システムや小麦胚芽無細胞タンパク質合成技術を利用した自己抗原ライブラリーからのバイオマーカー同定と新規自己抗原の検索を行う。また、自己血管内皮細胞反応性 NKT 細胞による血管炎誘導機構と種々の原因による好中球細胞外トラップの形成・分解異常による MPO-ANCA 誘導作用を細胞レベルならびに個体レベルで明らかにするとともに、動脈壁破壊に関わる好中球浸潤機構を解析する。さらに、皮膚血管炎症例の臨床所見と病理所見のデジタル化データベースを作成し、既刊「皮膚症状からみた血管炎診断の手引き」の改訂を行う。これらの研究を、以下の 4 研究項目に分けて連携を取りながら遂行する。

### 1) 難治性血管炎における遺伝子解析（土屋、竹内、石津）

- ①インターフェロン関連パスウェイ、NF- $\kappa$ B 関連パスウェイなどに注目し、新たな候補遺伝子を対象に疾患感受性遺伝子解析を行う。また、日本人集団における MPA と GPA、MPO-ANCA 陽性群と PR3-ANCA 陽性群の疾患感受性遺伝子の比較を行い、欧米と日本における AAV 病型の疫学的な違いが遺伝的背景の違いによる可能性を検討する（土屋）。
- ②原発性血管炎および続発性血管炎患者の全血を用いた DNA チップによるトランスクリプトーム解析を施行するとともに、検体数を増やして多面的なバイオインフォマティクスアプローチにより血管炎病態に関連する遺伝子候補の絞り込みを目指す（竹内）。
- ③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を用いた治療反応性予測法について検証する（石津）。

## 2) 難治性血管炎の病態解析 (長谷川、石津)

- ①プロテインキナーゼC阻害剤を用いたヒト寛容型樹状細胞誘導法を用いて ANCA 抗原特異的制御性T細胞を誘導し、治療への展開をはかる (長谷川)。
- ②絶対定量プロテオーム解析システムを用いて、ANCA 関連血管炎の活動期のプロテオーム動態を計測し、新たな活動期のバイオマーカーの同定を試みる (長谷川)。
- ③ANCA 関連血管炎患者における好中球細胞外トラップ (Neutrophil extracellular traps: NETs) の形成異常と分解障害について明らかにし、異常な NETs を誘導することによる MPO-ANCA 関連血管炎の新規動物モデルを開発する (石津)。
- ④中小型血管炎を発症する env-pX ラットに由来する自己血管内皮細胞反応性 NKT 細胞が認識する血管内皮細胞抗原を同定し、本細胞による血管炎誘導メカニズムを明らかにする (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)

- ①動脈組織破壊に重要な役割を果たす MMP9 を標的とした、ヒト急性大動脈解離迅速診断法の開発を目指す (岡田)。
- ②血管炎や急性大動脈解離発症に関わる好中球浸潤に関して、血管内皮細胞への接着・遊走メカニズムを ADAM28 に着目して解析する (岡田)。
- ③Tie-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 Angs/Tie-2 系修飾の観点から解析するとともに、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 系の抗炎症機能との関連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、池田、菅野)

- ①皮膚血管炎の患者情報、検査所見、治療などの臨床情報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、皮膚カラー写真とともに、臨床・病理所見がリンクしたレポジトリを作成する (岩月、池田、菅野)。
- ②既刊「皮膚症状からみた血管炎診断の手引き」の病理編を充実させ、新病名に修正した改訂版を上梓する (岩月)。

大型血管炎分科会では本研究班参加施設を中心に構築した新規症例の前向き登録研究を進め、症例数の増加と登録データの解析を中心的なテーマとして据えて研究を進める。この研究が、我が国の大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。

種本、渡部は高安動脈炎の臨床調査個人票のアップデートされたデータを引き続いて厚生労働省からお借りして、データ解析を進める。特に初診年代別の重症度の分布及びその変化や、地域性についても着目して検討したい。また、初診年代別の薬物療法（ステロイド、免疫抑制剤、抗凝固剤、抗血小板剤など）の使われ方とその変化、および効果について検討を深めると同時に、現行の臨床調査個人票の問題点を明らかにし、来るべき改訂作業の資料となるように準備したい。

磯部はステロイド治療に抵抗性の高安動脈炎難治症例に対する免疫抑制剤、生物学的製剤の効果について研究を行う。薬物療法の効果とそれに寄与する患者背景および治療成績について詳細に検討を行い報告する。

古森は、バージャー病患者の内皮機能についての研究を行う。血流依存性血管拡張反応（FMD; flow mediated dilatation）は動脈硬化性疾患患者においては心血管リスクの評価に有用であると言われている。一方、バージャー病では内皮依存性の血管拡張反応が患肢以外の末梢血管においても低下していると報告されているが、病態との関連は不明である。そこで、バージャー病患者における FMD 測定の意義・有用性について検討する。

小室、中岡は、難治性高安動脈炎に対する tocilizumab 治療の効果判定の指標についての検討を行う。ステロイド治療抵抗性の難治性高安動脈炎症例に対して、2008 年から 2012 年までパイロットスタディとして 4 症例の高安動脈炎患者に対して抗 IL-6 受容体抗体 tocilizumab (TCZ) による治療を 2 年以上にわたり施行し、その安全性と有効性を確認した。こうした背景をもとに、2012 年 5 月からより多くの難治性高安動脈炎症例で TCZ の安全性と有効性を検討する臨床試験を進めている。最近、Bacon らにより Indian Takayasu Clinical Activity Score (ITAS2010) が高安動脈炎患者の疾患活動性判定に有用であることが報告された (Misra et al. *Rheumatology. in press*)。本年度は、この ITAS2010 とそれに CRP, ESR を組み合わせた ITAS-A スコア、そして我々が以前より検討しているサロゲートマーカー候補の血清 IL-6 などを組み合わせて、難治性高安動脈炎に対する TCZ の治療効果判定におけるそれらの有用性を検討したい。

中村はウイルス性心血管炎に対する CD69 の役割について検討を行う。副腎皮質ステロイドは、免疫抑制作用、抗炎症作用、PG 系を介した心血管保護作用など、様々な機序を持つことが知られているが、心筋炎や血管炎に対するステロイド治療の是非や、具体的な使用方法に関する見解は未だに定まっていない。そこで、マウスウイルス性心筋炎モデルを用いて dexamethasone の効果を検討し、マウスウイルス性心筋炎において dexamethasone

早期投与は、ウイルス性心筋炎の治療に有効であり、COX-2 が心筋保護的に作用している可能性を示唆した (Nakamura H, et al *J Cardiol* 2013)。本年度は、この副腎皮質ステロイドの感染早期における効果が、免疫抑制によるものか否かを検討する目的で、CD69 欠損マウスに coxsackievirus B<sub>3</sub> ウイルスを腹腔内摂取してウイルス性心血管筋炎を作成し、同様の検討を行う方針である。また心筋のみならず、大血管に対するウイルス感染の影響と、副腎皮質ステロイドの効果も検討したい。

## 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：腎臓・リウマチ膠原病内科）

#### 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：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：腎臓・リウマチ膠原病内科）  
小松田 敦（秋田大学血液・腎臓・膠原病内科学）  
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）  
遠山 直志（金沢大学附属病院 腎臓内科）  
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）  
難波 大夫（名古屋市立大学病院腫瘍・免疫内科学）

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)  
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 (国際医療福祉大学予防医学センター：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)

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、希少性の難病である。このため、本疾患を把握し予後を改善するには専門施設による全国的な共同研究が必須である。本年度は、これまでの本分科会の研究成果を踏まえて抗好中球細胞質抗体関連血管炎 (AAV) に関して以下の全国的プロジェクト研究を施行する。

#### 1) AAV・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調査研究班：山縣邦弘、白井丈一)：全国の代表的な血管炎/腎炎の専門施設 53 施設より AAV 250 例を目標 (最終登録日：平成 25 年 12 月末日) とし、臨床所見、治療法、胸部レントゲン所見、腎生検所見など集積・解析し、我が国における ANCA 関連血管炎の実態を解明することを目的とする。平成 25 年 6 月 20 日現在 47 施設から既に 247 例の AAV が登録され、目標症例集積は達成可能と思われる。現時点での疾患内訳は顕微鏡的多発血管炎が 182 例と最も多く、多発血管炎性肉芽腫症 41 例、好酸球性多発血管炎性肉芽腫症 19 例、分類不能型血管炎 5 例である。

#### 2) AAV 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) の解析

：すでに登録を終了した AAV 156 例について、臨床所見の解析、厚労省認定基準評価、治療の有効性、安全性などについて解析を行う。

治療中に生じた合併症に関する中間解析 (治療開始から 6 ヶ月以内の感染症の解析：針谷正祥、佐田憲映、山村昌弘、藤井隆夫、有村義宏) では、重篤感染が 42 例、63 件認められた。また、COX 比例ハザードモデルにより、重篤感染症発症の危険因子として男性 (HR 2.1,  $p=0.024$ )、重症型 (HR 2.2,  $p=0.025$ )、初期 PSL 投与量  $0.8\text{mg/kg/日}$  以上 (HR 2.7,  $p=0.002$ ) が同定された。

有効性に関する中間解析 (佐田憲映、針谷正祥、山村昌弘、藤井隆夫、有村義宏) では、登録された CSS、GPA、MPA とほとんどの症例が寛解に到達し、重症度・治療での差は認めなかった。CSS では死亡例はなく、GPA では重症型で 2 例の死亡を認めた。MPA では 17 例の死亡を認め、治療別では MPA の CY 併用群で非併用群と比較して生存率が高い傾向であったが統計学的な有意差は得られなかった ( $P=0.176$ )。今後、これらを含め、さらに解析を行う。

4) 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) : (和田隆志, 伊藤聡) : 2年間の追跡が完了した RemIT-JAV 登録例を前向きに2年間定点観察を行い、寛解維持療法の実態調査、長期治療の有効性・安全性を解析する。本研究により、我が国における ANCA 関連血管炎の寛解維持療法のプロトコルの確立に寄与することが期待できる。

5) 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 : 新たな分類基準の作成の試み (天野宏一) : CSS の分類・診断基準はまだ世界で統一されたものはない。昨年度までの研究成果を踏まえ、我が国の CSS の実態を明らかにし、国際的な診断基準・治療指針作成に寄与することが期待される。

6) 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とを目的とする。これまで67施設に送付したアンケート、および新臨床調査個人票(案)調査の解析により、現在の臨床調査個人票の問題点および新臨床調査個人票(案)の課題が明らかとなった。これらを基に、今後用いるべき調査票案を作成し、さらに作成案に関して関連学会との横断的連携の模索、試験的運用を通じた問題点の有無の確認、また血管炎の名称変更に伴う病名の統一性などについても検討を行ない、より有用な臨床調査個人票作成を目指す。

以上に加え、本分科会では、7) 原発性全身性血管炎の分類・診断基準作成のための EULAR/ACR 研究 (多施設国際共同研究 : DCVAS) に参画し、血管炎の国際基準作成に貢献するとともに、8) ANCA 関連血管炎の診療ガイドライン (厚労省3班合同作成) の改定を行い我が国の診療に寄与することを目指す。

これらの研究は、質の高いエビデンスを世界に発信するための重要な基盤となると共に、我が国の中・小型血管炎患者の予後改善に役立つと考えられる。



## 抄録3-IV

### 難治性血管炎に関する調査研究班・国際研究協力分科会

分科会長： 藤元昭一<sup>1</sup>

研究分担者：小林茂人<sup>2</sup>、平橋淳一<sup>3</sup>、濱野慶朋<sup>4</sup>、猪原登志子<sup>5</sup>、

研究協力者：高橋 啓<sup>6</sup>、原淵保明<sup>7</sup>、中島裕史<sup>8</sup>、武曾恵理<sup>9</sup>、中村浩士<sup>10</sup>、  
湯村和子<sup>11</sup>、伊藤千春<sup>12</sup>、岩本逸夫<sup>13</sup>、内田俊也<sup>14</sup>

<sup>1</sup>宮崎大学医学部血液・血管先端医療学、<sup>2</sup>順天堂越谷病院内科、

<sup>3</sup>東京大学医学部腎臓内科、<sup>4</sup>東京都健康長寿医療センター腎臓内科、

<sup>5</sup>京都大学医学部附属病院 臨床研究総合センター（旧探索医療センター）、

<sup>6</sup>東邦大学大橋医療センター病理、<sup>7</sup>旭川医科大学耳鼻咽喉科・頭頸部外科学、

<sup>8</sup>千葉大院医遺伝子制御学、<sup>9</sup>田府興風会医学研究所附属北野病院腎臓内科、

<sup>10</sup>山口大学医学部地域医療推進学、<sup>11</sup>国際医療福祉大学病院、

<sup>12</sup>自治医科大学腎臓内科、<sup>13</sup>国保旭中央病院アレルギー・リウマチセンター、

<sup>14</sup>帝京大学医学部内科

本分科会では、一昨年度～昨年度に引き続き、あるいは本年度新たに、以下の国際的なプロジェクト研究を実施するとともに、国際的な血管炎の情報発信を行う。

#### 1) DCVAS (Development of classification and diagnostic criteria for primary 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(DCVAS)は、本年3月にてオックスフォード事務局には世界の94施設から2225症例の登録があった(昨年10月下旬で1662例)。目標は75施設以上から3500症例である。日本では当研究班 榎野班長が研究統括者として本研究に参加している。今回、研究登録期間の延長の再認定を各研究施設の倫理委員会に提出して、22施設にて症例の再登録をお願いしている。対象は、1)18歳以上の成人(年齢の上限なし)で、2)原発性血管炎(MPA, GPA, EGPA, PAN, GCA, TAK)および対照疾患症例(非血管炎患者:不明熱・多臓器疾患・肺腎症候群・炎症性多発関節炎・末梢神経障害・突然の失明・新規に発症した頭痛・新規に発症した高血圧・下肢跛行・脳卒中・慢性頭痛など)、3)初回発症時(発症時の評価可能な時点)が登録時の2年以内の患者である。入力フォーム(PDF版)をプリントして手書き、あるいはワードに記載して頂き、郵送あるいはメールにて日本側事務局(宮崎大学 藤元)へ送付して頂く。平成25年11月30日を最終締め切りとしており、多くの症例の登録をお願いしたい。

## 2) PEXIVAS 試験 (NCT00987389, EUDRACT 2009-013220-24, UMIN000009523)

Plasma exchange and glucocorticoid in anti-neutrophil cytoplasm antibody associated vasculitis: a randomized controlled trial, PEXIVAS (ANCA 血管炎に対する免疫抑制療法への血漿交換療法追加による生命予後と腎予後の改善の有無を評価する無作為比較試験) は EUVAS (欧州血管炎研究学会), VCRC (米国血管炎臨床研究コンソーシアム) を中心とする国際共同臨床試験であり 2010 年より全世界で登録が開始されている。中央スポンサーは Cambridge University Hospitals NHS Foundation Trust, UK, 中央主任研究者は David Jayne (UK), Peter Merkel (USA), Michael Walsh (カナダ) であり、ICH-GCP 準拠の臨床試験として実施されている。日本からの参画が 2011 年 5 月より検討され、本研究班を中心として 2011 年 6 月に PEXIVAS-JP working group、調整事務局を結成し、試験組織立ち上げを開始。2012 年 7 月に中央スポンサーとの臨床研究契約を締結した。2012 年 11 月、2013 年 4 月に中央主任研究者らと進捗会議を行った。2013 年 6 月までに宮崎大学医学部附属病院、田附興風会医学研究所北野病院、帝京大学医学部附属病院の 3 施設が倫理委員会承認、FWA 登録を経て施設登録を行い、被験者募集可能となった。現在、他の 1 施設で倫理委員会承認が得られ FWA 登録、施設登録に向け準備中であり、その他もう 1 施設が倫理委員会申請準備中である。

## 3) AAV (ANCA-associated vasculitis) 日英比較研究

昨年度は MPA-ANCA 関連血管炎の日欧比較が行なわれ、現在論文投稿中である。その後、新たに Cambridge 大学より GPA-ANCA 関連血管炎の日英比較研究の打診があり、中小型血管炎の臨床研究分科会と本分科会が共同で本研究に参加し、進めることになった (主任研究者: 榎野博史班長、運営委員: 土橋浩章先生、本間栄先生、藤元昭一 (兼、事務局))。本研究班内で参加施設を募り、16 施設から参加表明を得た。本年度は参加施設からの GPA 症例のデータ収集を行い、Cambridge 大学症例とのデータ比較を行う予定である。

## 4) RITAZAREM (An international, open label, randomised controlled trial comparing rituximab with azathioprine as maintenance therapy in relapsing ANCA-associated vasculitis) 国際共同試験の検討

リツキサン維持療法が再発 AAV 症例 (過去に GPA もしくは MPA と診断されている症例) の予後改善につながるかどうかを検証する国際臨床試験 (EUVAS と VCRC による共同研究、主任研究者は David Jayne と Peter Merkel) が開始され、本年 4 月から症例登録が開始されている (予定登録期間は 2 年間)。試験法の概略は、1) 再発 AAV に対し RTX (4x 375mg/m<sup>2</sup>) + グルココルチコイドで寛解導入、2) 4 か月経った時点で寛解状態にある症例は以下の 2 群にランダム割付けし、20 か月間の維持療法; ① RTX 維持療法群 (RTX 1g/body every 4 months, standardized GC taper) ② AZA 維持療法群 (AZA 2mg/kg/day, standardized GC taper)、3) 寛解維持療法中止後 12~24 ヶ月フォローし、再発の有無について調査、となっている。本年 4 月に開催されたパリでの ANCA-Workshop 時に David Jayne & Shunsuke Furuta (ケンブリッジ大学留学中) より、日本の RITAZAREM 参画について打診があった。5 月に本分科会で、RITAZAREM 参画について話し合い、参画に前向きで検討することで良いか否か、班長の判断を仰いでいる。

## 5) 国際的な血管炎の情報発信

～ANCA-VRCCR 会議&ANCA-Workshop のトピックス～

2013年のANCA workshopはフランス・パリのパリ大学内でLoïc Guillevin (Paris)をChairとして4月14日～17日に開催された。日本からは、口演1題(全体の1.5%) (北野病院: 武曾先生)とポスター14題(全体の17%)が発表され、世界のANCA血管炎の臨床および基礎研究における日本の貢献度も一定のものがあると評価できる。今回のworkshopで発表された興味深いトピックスの一部を紹介する。

臨床研究領域では、2010年に発表されたANCA血管炎の病理組織学的分類(糸球体病変のみで分類)に対する確認試験の結果が日本と中国からの発表を皮切りに次々と報告され、総じてsclerotic classの5年後の腎予後が不良であることが確認された。さらに北野病院の武曾、遠藤らは、尿細管間質の線維化が5年後の腎予後を規定することを発表し、糸球体と尿細管病変の組み合わせが腎予後の予測判定には重要であることを口演にて強調した。

一方、ANCA血管炎は高齢者に多い疾患であることに焦点が当てられ、動脈硬化性の心血管病変の合併と免疫抑制療法に伴う有害事象の多発について改めて警鐘が鳴らされた。

基礎研究領域では、ANCA血管炎のkey effector細胞である好中球に関する新たな機能が紹介された。T細胞、B細胞、樹状細胞の遊走、成熟、機能を制御する液性因子(Blys/BAFF, APRIL, CXCL9, CXCL10, CCL2, CCL19, CCL20 etc.)の産生能を有するだけでなく、脾臓のMarginal ZoneにおいてはT細胞非依存性にB細胞とクロストークしてIgGやIgAなどの抗体産生に関わることや、感染においてはリンパ節に遊走してMHC ClassIIや共刺激因子を発現することが報告され、自然免疫担当細胞としてだけでなく獲得免疫制御細胞としての多彩な機能が明らかにされつつある。また、T細胞については、GPA患者の末梢血と肉芽腫性病変において共刺激因子CD28を欠損したCD4<sup>+</sup>T細胞(CD28<sup>-</sup>CD4<sup>+</sup>T cell)が拡大していることが注目されている。これらはeffector memory T細胞(T<sub>EM</sub>)でありperforinなどを発現してcytotoxicな性質を持つ。また、Foxp3は免疫寛容を担う制御性T細胞の最も有用なマーカーであるが、ANCA血管炎患者においては免疫制御機能を有さないFoxp3<sup>+</sup>細胞が増え、免疫寛容を担う制御性T細胞の機能に異常が認められることが報告された。これらは逆にIL-17, IL-21といった自己免疫異常を促進するサイトカインを産生するという。

最後に、新たな治療薬の候補として関節リウマチで臨床試験段階にあるSykチロシンキナーゼ阻害薬の有効性が報告されトピックスのひとつとして取り上げられた。

## 6) 基礎研究の国際交流へ向けて

分担者の平橋らは、EPAとアスピリンの併用療法により、ステロイドや免疫抑制剤を使用せず寛解導入に成功した腎限局型のANCA血管炎の症例を報告している(Ann Intern Med 2012)。この治療法の有効性に関し、免疫学的メカニズムについての基礎研究も行っている。また、好中球細胞外トラップ(NETs)を抑制する内因性物質としてNETsの構成成分でもあるラクトフェリンを同定し新たな治療薬としての可能性を報告した。この臨床および基礎的検討により、本治療法の国際的普及を目指す。

分担者の濱野は、MPA感受性遺伝子のオーソロジー解析: 欧州のゲノムワイド相関解析で

十分判明しなかった MPA の疾患感受性遺伝子をモデルマウスの遺伝解析結果から哺乳類の遺伝子オーソロジーを利用して同定するため、MPA 自然発症モデル SCG/Kj の遺伝解析を行い、マウス第一染色体に単独の候補遺伝子を同定しクローニングした。本年度は主に *in vitro* の系を用い、本遺伝子の機能解析を進め、基礎研究の国際的交流も目指す。