

厚生労働科学研究費補助金
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
大型血管炎臨床分科会活動報告

分科会長	磯部 光章	東京医科歯科大学大学院 循環制御内科学 教授
研究分担者	小室 一成	東京大学医学部医学系研究科循環器内科 教授
	赤澤 宏	東京大学大学院医学系研究科循環器内科学 講師
	杉原 毅彦	東京都健康長寿医療センター・膠原病・リウマチ科 医長
	種本 和雄	川崎医科大学心臓血管外科 教授
	中岡 良和	大阪大学大学院医学系研究科循環器内科学 助教（学内講師）
	長谷川 均	愛媛大学大学院血液・免疫・感染症内科学 准教授
	山田 秀裕	聖マリアンナ医科大学リウマチ・膠原病・アレルギー内科 病院教授
	吉藤 元	京都大学大学院医学研究科内科学講座臨床免疫学 院内講師
研究分担者	井上 芳徳	東京医科歯科大学食道・一般外科（血管外科） 講師
	内田 治仁	岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 CKD・CVD 地域連携・ 心腎血管病態解析学講座 准教授
	重松 邦広	東京大学医学部血管外科 講師
	宮田 哲郎	山王病院・山王メディカルセンター血管病センター 血管病センター長
	渡部 芳子	川崎医科大学生理学Ⅰ 特任講師

研究要旨

大型血管炎として扱うのは高安動脈炎(TAK)と巨細胞性動脈炎(GCA)である。
近年診断法、治療法が進歩しており、現行の診断基準、重症度分類、およびガイドラインが時代遅れのものになりつつある点が否めない。各疾患の現状の状況の評価を正確にすることにより、診断・治療ともに時代に即した形への修正が求められており、本研究では各症例の前向き研究、後ろ向き研究および文献的考察を行うことにより、診断基準、重症度分類、ガイドラインの適正な修正をすすめていく。

A. 研究目的

高安動脈炎(TAK)および巨細胞性動脈炎(GCA)を含む大型血管炎の臨床像を明らかにすること、および現行の重症度分類・診

断基準、治療ガイドラインを適正化することを目的とする。

B. 研究方法

ガイドライン策定・診断基準改定および今後の十分な検討のために、TAK および GCA を対象とした前向き研究、後ろ向き研究をすすめる。

前向き研究としては、新たに TAK 及び GCA と臨床的に診断された症例について全国規模で登録を行い、臨床症状、血管障害の部位、病態、治療経過について共通のフォーマットに従ってデータを蓄積する。またこのとき血液サンプルも採取し、各種血清マーカーについて測定を行う。しかしながら前向き研究での症例数の蓄積は少数にとどまることも予想されるため、同様のフォーマットを用いて後ろ向き研究を並行して進め、大型血管炎の現在の臨床像について正確な把握に努める。

一方で各種基準作成のためには、まず現在までの TAK、GCA の報告をまとめあげる文献検討も肝要である。文献レビューとしては大型血管炎臨床分科会で担当部位を分配し、もちよってまとめる形をとる。このときに Clinical Question の手法を用い、ガイドラインの策定を目指す。ひいては診断基準の今日的な修正についても検討を行う。

C. 研究結果

前向き・後ろ向き研究ともに現在プロトコール作成段階で話し合いがすすめられている。TAK 及び GCA 共に症例数の少ない疾患であり、登録施設の数をなるべく多くし登録症例数を数多く集めることが肝要であると

考えられる。特に我々の施設では TKA 含めた大型血管炎のリスク評価および活動性評価についてより正確に評価するための血清学的マーカーを探索している。東京医科歯科大学循環器内科との共同研究にて IL12B の遺伝子変異が TAK のリスク因子であることを見出した（現在投稿中）これは既報の HLA-B52 に加えて TAK の新たなリスク因子と考えられる。また活動性評価については文献的に matrix metalloproteinase 3 や 9 について、あるいは Tumor necrosis factor や IL12 など炎症関連のマーカーについての報告があるが、これら含めてまだ明らかにされていないことが多い。これについて今後の検討をすすめていく。

なお今回の研究に関する倫理面への配慮についてであるが、研究目的のための血液を含めた生体試料の利用については、あらかじめ患者に試験概要の説明を行い、説明用紙、同意書を用意し、同意取得した場合のみ研究にリクルートする。研究実施に係る生データ類および同意文書等を取扱う際は、被験者の秘密保護に十分配慮する。患者 data については、被験者識別コードを用いて行う。試験の結果を公表する際は、被験者を特定できる情報を含まないようにする。研究の目的以外に、研究で得られた被験者のデータを使用しない。今回は特に血液検査以外に侵襲的治療や検査は研究の範囲に含まれない。血液検査に関しても採取量は通常量であり、特に通常予想されるよう以

上のリスクは考えにくい。他に行う生理検査に関しても、通常予想される以上のリスクについては考えられない。

D. 研究発表

1. 論文発表

1.Nakayama A, Morita H, Miyata T, Hoshina K, Nagayama M, Takanashi S, Sumiyoshi T, Komuro I, Nagai R. Predictors of mortality after emergency or elective repair of abdominal aortic aneurysm in a Japanese population. *Heart Vessels* 29:65-70, 2014.

2.Kobayashi N, Suzuki JI, Ogawa M, Aoyama N, Komuro I, Izumi Y, Isobe M. *Porphyromonas gingivalis* promotes neointimal formation after arterial injury through toll-like receptor 2 signaling. *Heart Vessels* 29:542-549, 2014.

3.Takahashi T, Asano Y, Amiya E, Hatano M, Tamaki Z, Takata M, Ozeki A, Watanabe A, Kawarasaki S, Taniguchi T, Ichimura Y, Toyama T, Watanabe M, Hirata Y, Nagai R, Komuro I, Sato S. Clinical correlation of brachial artery flow-mediated dilation in patients with systemic sclerosis. *Mod Rheumatol* 24: 106-111, 2014.

4.Takeda Y, Sakata Y, Ohtani T, Tamaki S, Omori Y, Tsukamoto Y, Aizawa Y, Shimamura K, Shirakawa Y, Kuratani T,

Sawa Y, Yamamoto K, Mano T, Komuro I. Endovascular Aortic Repair Increases Vascular Stiffness and Alters Cardiac Structure and Function. *Circ J* 78:322-328, 2014.

5.Hara H, Yamashita H, Nakayama A, Hosoya Y, Ando J, Iijima K, Hirata Y, Komuro I. A rare case of anomalous origin of the left anterior descending artery from the pulmonary artery. *Int J Cardiol* 172:e66-e68, 2014.

6.Nakayama A, Morita H, Hamamatsu A, Miyata T, Hoshina K, Nagayama M, Takanashi S, Sumiyoshi T, Komuro I. Coronary atherosclerotic lesions in patients with a ruptured abdominal aortic aneurysm. *Heart Vessels*, 2014. [Epub ahead of print]

7.Takata M, Amiya E, Watanabe M, Omori K, Imai Y, Fujita D, Nishimura H, Kato M, Morota T, Nawata K, Ozeki A, Watanabe A, Kawarasaki S, Hosoya Y, Nakao T, Maemura K, Nagai R, Hirata Y, Komuro I. Impairment of flow-mediated dilation correlates with aortic dilation in patients with Marfan syndrome. *Heart Vessels* 29:478-485, 2014.

8.Suzuki JI, Aoyama N, Aoki M, Tada Y, Wakayama K, Akazawa H, Shigematsu K, Hoshina K, Izumi Y, Komuro I, Miyata T, Hirata Y, Isobe M. Incidence of

periodontitis in Japanese patients with cardiovascular diseases: a comparison between abdominal aortic aneurysm and arrhythmia. *Heart Vessels*, 2014 [Epub ahead of print]

9. Suzuki J, Imai Y, Aoki M, Fujita D, Aoyama N, Tada Y, Wakayama K, Akazawa H, Izumi Y, Isobe M, Komuro I, Nagai R, Hirata Y. Periodontitis in cardiovascular disease patients with or without Marfan syndrome--a possible role of *Prevotella intermedia*. *PLoS One* 9: e95521, 2014.

10. Suzuki J, Aoyama N, Aoki M, Tada Y, Wakayama K, Akazawa H, Shigematsu K, Hoshina K, Izumi Y, Komuro I, Miyata T, Hirata Y, Isobe M. High incidence of periodontitis in Japanese patients with abdominal aortic aneurysm. *Int Heart J* 55:268-270, 2014.

E. 学会発表

1. Amiya E et al. 第 78 回日本循環器学会総会 A novel susceptibility locus for Takayasu arteritis in the IL12B region, a potential marker of disease refractoriness to medical therapy
2. Fujita D et al. 第 78 回日本循環器学会総会 Risk Factors for Acute Aortic Event in Japanese Marfan Patients. Can we predict aortic dissection?

3. Nishimura G et al. 第 78 回日本循環器学会総会 The Transcription Factor ZEB2 Controls the Development of Extracellular Matrix in Aortic Valves
4. Maki H et al. 第 78 回日本循環器学会総会 Vasodilator can Effectively Reverse Reactive Pulmonary Hypertension with Left Cardiac Disease
5. Takata M et al. 第 78 回日本循環器学会総会 Pulse Pressure change in supine and orthostatic positions is associated with the Presence of Ischemic Heart Disease
6. Komuro I IVBM2014 (平成 26 年 4 月 15 日) 京都 Angiogenesis and arteriosclerosis (Presidential Lecture)
7. 小室 一成 血管の老化による動脈硬化 (分科会シンポジウム 1) 第 14 回日本抗加齢医学会総会 (平成 26 年 6 月 7 日)
8. Komuro I 2014 HFSA Annual Scientific Meeting (平成 26 年 9 月 16 日) Myocardial Natriuretic Peptide Signaling In Heart Failure: Basic Insights.
9. Komuro I 2014 Suzhou International Symposium on Basic and Translational Vascular Research (平成 26 年 10 月 13 日)

Venogenesis and arterial remodeling.

10. Komuro I 3rd International Conference on Cardiovascular Science (平成 26 年 10 月 14 日)
Molecular mechanisms of heart failure Angiogenesis and aging.

F. 知的財産権の出願・登録

1. 特許取得
該当なし
2. 実用新案登録
該当なし
3. その他
特になし

高安動脈炎の病勢を反映するバイオマーカーについて

分科会長 磯部光章 東京医科歯科大学循環制御内科学 教授

研究要旨

高安動脈炎は再燃を繰り返す難治性全身性血管炎である。再燃の有無や治療効果判定には、症状だけでなく、赤沈・CRPなどの炎症反応やCT・MRIなどの画像検査を用いているが、判断が困難なことも多い。採血により簡便に測定でき、かつ、病勢を的確に反映する新たなバイオマーカーを見出すことが出来れば、治療において非常に有用である。また、高安動脈炎はHLA-B52との関連以外は原因不明であるが、最近本邦において一塩基多型IL12Bとの関連が報告された。一塩基多型IL12Bに関連したバイオマーカーの病勢による変化を研究することが、高安動脈炎の病因解明にも進展する。

そこで、我々は当院通院中の高安動脈炎の患者について、病勢が活動期・非活動期である時と抗TNF- α 抗体投与の前後で、CRP・赤沈に加えTNF- α ・IL-6・IL-12・IL-23を測定し比較検討した。結果、TNF- α ・IL-6は高安動脈炎の病勢を反映する新たなバイオマーカーとなり得ることが分かった。一方で、IL-12・IL-23は病勢を反映しなかった。また、TNF- α は抗TNF- α 抗体投与によって増加傾向を示すため、病勢を診断するにあたっては抗TNF- α 抗体投与を考慮する必要があることが分かった。

A. 研究目的

病勢を反映する新たなバイオマーカーを見出すことを目的とした。従来の赤沈やCRPに加えて、TNF- α ・IL-6・IL-12・IL-23の4つのバイオマーカーを選択した。

これらのバイオマーカーを選択した理由は、本疾患では難治例に対して抗TNF- α 抗体や抗IL-6受容体抗体が有用であること、一塩基多型IL12Bの産物はIL12p40であり、IL-12とIL-23はIL12p40をサブユニットとして持つことである。

B. 研究方法

当院通院中の高安動脈炎の患者のうち、初発もしくは再燃した21名を対象とした。21名中17名において、活動期と非活動期に赤沈やCRPに加えて、TNF- α ・IL-6・IL-12・IL-23を測定し比較検討した。また、21名中4名については副腎皮質ステロイド内服下での再燃であったため、抗TNF- α 抗体(infliximab)の投与を開始し、投与前後でCRPに加えてTNF- α ・IL-6を測定し、比較検討した。

(倫理面への配慮)

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承認されており、すべての患者に対してインフォームドコンセント

を行った。また、検体採取においては通院治療に必要な採血と同時に行うことで、頻回の採血による不利益(採血に伴う疼痛・穿刺部腫脹等)が起こりにくいように配慮した。

C. 研究結果

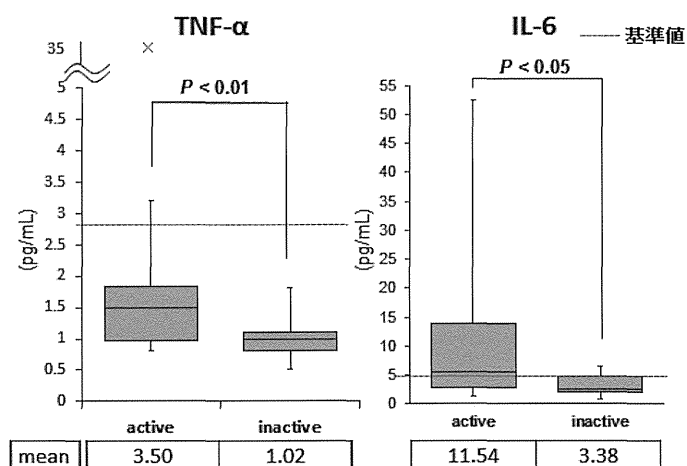
高安動脈炎の患者 21 名中 17 名において活動期・非活動期で CRP・赤沈・TNF- α ・IL-6 を比較した。CRP は平均が 1.64mg/dl から 0.29mg/dl に低下し、赤沈は 49.1mm/hr から 11.8mm/hr に低下し、いずれも有意差を認めた。TNF- α は 3.50pg/ml から 1.02pg/ml へ、IL-6 は 11.54pg/ml から 3.38pg/ml へ低下し、これらも有意差を認めた(図 1)。一方で、IL-12 と IL-23 は活動期・非活動期を通して基準値内であり、変化を認めなかった。このことから、TNF- α や IL-6 は CRP・赤沈と同様に、高安動脈炎の病勢を反映する新たなバイオマーカーとなり得ることがわかった。また、一塩基多型 IL12B 遺伝子の産物である IL12p40 をサブユニットとしても持つ、IL-12・IL-23 は病勢に関わらず変化しないことが分かった。

また、21 名中 4 名の抗 TNF- α 抗体(infliximab)投与を行った患者については、投与前後で CRP・TNF- α ・IL-6 を測定し比較検討した。CRP は 2.29mg/dl から 0.25mg/dl へ低下し、IL-6 は 13.15pg/ml から 5.43pg/ml へ低下する傾向を認めた。一方で、TNF- α は投与前が 1.73pg/ml、投与後が 10.68pg/ml と上昇傾向を認めた。いずれも 4 名での統計であり、有意差は認めなかったが、抗

TNF- α 抗体(infliximab)投与後のバイオマーカーの変化を確認することができた。

以上の結果より、CRP や赤沈に加えて、TNF- α ・IL-6 は高安動脈炎の病勢を反映する新たなバイオマーカーとなり得る。一方で、IL-12・IL-23 は病勢を反映しないことが分かった。また、TNF- α は抗 TNF- α 抗体投与によって増加傾向を示すため、病勢を診断するにあたっては抗 TNF- α 抗体投与を考慮する必要がある。

(図 1)



D.健康危機情報

なし

E.研究発表

1. 論文発表
投稿準備中
2. 学会発表

第62回 心臓病学会 (平成26年9月)
米国心臓協会年次集会(平成26年11月)

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

巨細胞性動脈炎の治療の現状とその有効性と安全性に関する観察研究

研究分担者 杉原毅彦 東京都健康長寿医療センター膠原病リウマチ科 医長

研究分担者 長谷川均 愛媛大学大学院血液・免疫・感染症内科学 准教授

研究要旨

我が国における巨細胞性動脈炎の臨床像および治療の実態は十分には解明されていない。

「難治性血管炎に関する調査研究班」の研究班員および研究協力者の所属する施設およびその関連施設で、2007年4月から2014年4月に主治医の判断により巨細胞性動脈炎と診断され治療が開始された患者、再発例で新たに治療を開始した患者をすべて登録する。登録された患者に関して診療記録から後方視的に(1)これらの疾患の人口統計学的特徴と疾患特性、(2)実施されたステロイド療法と免疫抑制薬の内容と寛解導入率、(3)再発率、(4)有害事象の発現率、(5)生存率を明らかにする。

A. 研究目的

- (1) 我が国での巨細胞性動脈炎における1)臨床的特徴、2)ステロイド療法、免疫抑制薬、生物学的製剤の内容、寛解導入率と再発率、再発に関連する因子、3)ステロイド療法中の重篤な有害事象の発現状況、4)治療あるいは原疾患に関連した後遺症の実態、5)生存率について解析を行い、本邦の診療ガイドライン作成に有用なエビデンスの構築、重症度分類の作成を目指す。
- (2) 本研究と同時に開始される高安動脈炎のコホートと比較して巨細胞性動脈炎の臨床像、治療反応性、安全性の比較を行うとともに、両疾患の診断と分類方法について検討する。

B. 研究方法

1) 研究デザイン

後ろ向きコホート研究、

多施設共同研究

2) 対象

1. 登録基準

本研究参加施設において、2007年4月から2014年4月に主治医の判断により巨細胞性動脈炎と診断され、新たにステロイド療法が開始された患者あるいは再発例に対してPSL0.5mg/kg以上を開始した患者あるいは生物学的製剤の投与が新たに開始された患者。1990年のThe American College of Rheumatologyの巨細胞性動脈炎分類基準を満たさないが大血管巨細胞性動脈炎と診断された症例も対象とする。本研究は後ろ向きの疫学研究であるため、参加施設は登録基準を満たす患者を可能な限り全例登録することとする。

2. 除外基準

本研究に不参加の意思が確認された症例、あるいは主治医が対象として適切でないと判断した患者

3. 被験者に対して同意を得る方法

- 1) 本研究は診療記録のみを使用する研究であり、疫学研究倫理指針に従って、個別同意を得る必要はない。研究開始時には、参加施設の外来にポスターまたはパンフレットを置き、研究対象患者に研究実施を知らせる。また、東京都健康長寿医療センター膠原病リウマチ科、大阪大学医学部附属病院循環器内科のホームページに本研究の実施のお知らせを掲載する。これらの方法により、研究対象者からの研究参加拒否を可能とする。
- 2) 各参加施設の倫理審査委員会等が文書同意の取得を求めた場合には、実施責任者・分担責任者は、倫理審査委員会で承認の得られた同意文書説明文書を患者に渡し、十分な説明を行い、患者の自由意思による同意を文書で得る。研究報告書には患者の同意年月日を記載し、同意書は5年間保存した後に破棄される。ただし、死亡例・通院中止例についての個別同意は取得せず、上記(2)と同様な研究対象者への掲示を行う。

3) 調査方法

- 1) 倫理審査委員会の承認
- 2) 研究参加施設において、参加施

設の外来にポスターまたはパンフレットを置き、研究対象患者に研究実施を知らせる。倫理審査委員会が必要と判断した施設においては、主治医が対象患者の選択および文書同意を取得する。

- 3) 対象患者の研究用 ID を決定する。
- 4) 治療開始時・4週・8週・24週・52週・76週・104週の臨床症状、治療内容、転帰、128週・156週の転帰に関するデータ、治療開始時から104週までの画像所見を症例報告用紙(CRF)へ記入。各施設の責任医師(または主治医・研究補助者)は匿名化された記入済みの症例報告用紙(CRF)を研究本部(東京都健康長寿医療センター)にメールまたは郵送する。
- 5) カルテの確認
コホート研究におけるデータの品質を維持するため、本研究では複数の参加施設においてカルテの記録とCRFの記載内容が一致することを、研究本部で定めた担当者が確認する。その場合には、対象となる参加施設で適切な院内手続きを行う。
- 6) 解析、報告。

(倫理面への配慮)

本研究はヘルシンキ宣言(2008年改訂)を遵守して実施する。

1. 本研究は厚生労働省の「疫学研究(平成19年改正)に関する倫理指針」を遵守して実施する。

2. 倫理審査委員会・治験等審査委員会等による審査
疫学研究の実施にあたり倫理審査委員会・

治験等審査委員会等による審査が必要な医療機関においては、本計画書を当該委員会に提出し、承認後に研究を実施する。これらの委員会の審査を必要としない医療機関においては、研究責任医師は本研究計画書を遵守して本研究を実施する。

3. 人権への配慮（プライバシーの保護）

研究責任医師および研究分担医師が本研究に係るデータ類および同意書等を取扱う際は、対象患者の秘密保護に十分配慮する。研究結果を公表する際は、対象患者を特定できる情報を含まないようにする。研究統括医師および研究責任医師は本研究の目的以外に、試験で得られた対象患者のデータを原則的に使用しない。

4. 予想される被験者への危険や不利益

本研究では治療内容に介入しないため、治療上の不利益などは発生しない。

5. 個人情報の保護方法

各施設における個人識別情報管理者より指名をうけた個人識別情報管理補助者は、個人識別情報管理者の監督の下、個人情報が含まれる情報の匿名化を行う。具体的には、患者に対して独自の ID（研究用 ID）を付与し、病院での患者 ID、患者氏名、住所、電話番号、生年月日を削除する連結可能匿名化を行い、対応表を作成する。研究本部（東京都健康長寿医療センター膠原病リウマチ科）は、研究参加施設の個人識別情報管理者から、研究用 ID が付与されて匿名化され

た臨床情報を受けとる。対応表は、各研究参加施設における倫理審査委員会の承認を受けた方法により、各施設で厳重に保管される。東京都健康長寿医療センターでは施錠可能な部屋（鍵は定められた者のみが所持）でパスワードなしにはアクセスできないラップトップコンピュータで、個人識別情報管理補助者（杉原）により厳密に保管される。紙媒体については施錠可能な棚で保管することとする。本研究において得られたデータは、本研究の目的以外には使用しない。また論文公表時の個人に関する情報に関しては一切公表しない。

C. 研究結果

本年度は、研究計画書、症例報告書を作成。次年度以降から倫理委員会の承認を受けた研究参加施設から、研究を開始する。

D. 健康危険情報

現在のところなし。

E. 研究発表

現在のところなし。

F. 知的財産権の出願・登録状況

現在のところなし。

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：有村義宏）
分担研究年度終了報告書

高安動脈炎の治療の現状とその有効性と安全性に関する観察研究

研究分担者 中岡 良和 大阪大学大学院医学系研究科・循環器内科学・助教

研究要旨：高安動脈炎は難治性血管炎に関する調査研究班において、難病認定のための申請時に使用された臨床調査個人票をもとに、その病態、臨床像および治療の実態の調査が後ろ向きにかつ横断的に行われてきた。また、高安動脈炎の治療としては、副腎皮質ステロイド剤(ステロイド)を中心とする免疫抑制療法がその治療の中心となっているが、ステロイドの減量により再燃を来す症例が約半分以上を占めると報告がなされており、ステロイド難治性の治療経過を取る症例は多い。我が国では多施設共同研究における高安動脈炎の正確な病態、臨床像および治療の実態はほとんど明らかでないため、本邦の高安動脈炎患者に対する診療ガイドライン作成を行うことためには、高安動脈炎の寛解率、再発率、治療後の有害事象の発現状況を把握する必要がある。そこで、本年度は高安動脈炎の治療の現状、有効性、安全性を明らかとするために難治性血管炎調査班での後ろ向きコホート調査を行うためのプロトコール作成を進めて、代表施設（東京医科歯科大学）で倫理委員会申請を進めた。代表施設での倫理委員会承認を得た後は、順次、研究分担者、協力者の施設で申請を進めて、後向きコホート調査を開始する予定である。

A. 研究目的

高安動脈炎は難治性血管炎に関する調査研究班において、難病認定のための申請時に使用された臨床調査個人票をもとに、その病態、臨床像および治療の実態の調査が後ろ向きにかつ横断的に行われてきた。また、大型血管炎分科会代表者の磯部光章教授より単施設でのコホートのデータが解析され、臨床像と治療の実態が明らかにされ

てきた。高安動脈炎の治療としては、副腎皮質ステロイド剤(ステロイド)を中心とする免疫抑制療法がその治療の中心となっているが、ステロイドの減量により再燃を来す症例が約半分以上を占めると報告がなされており、ステロイド難治性の治療経過を取る症例は多い。我が国では多施設共同研究における高安動脈炎の正確な病態、臨床像および治療の実態は残念ながらほとんど

明らかではないため、本邦の高安動脈炎患者に対する診療ガイドライン作成を行うことを目的として、高安動脈炎の寛解率、再発率、治療後の有害事象の発現状況を把握する必要がある。

B. 研究方法

(1) 概要について：本研究は厚生労働省難治性疾患克服研究事業難治性血管炎の大型血管炎の研究班の中で行う臨床研究である。2007年4月から2014年4月に主治医の判断により参加施設において高安動脈炎と診断された患者で新たにステロイド療法が開始された症例あるいは再発例に対してPSL0.5mg/kg以上を開始した患者あるいは生物学的製剤の投与が新たに開始された患者を対象とする。登録された患者に関して(1)これらの疾患の人口統計学的特徴と疾患特性、(2)実施されたステロイド療法、免疫抑制剤の内容と寛解導入率、再発率、予後(3)ステロイド治療の安全性、有害事象の発現状況につき後方視的に検討する。

(2) 対象：難治性血管炎調査班の研究施設において、2007年4月から2014年4月に主治医の判断により高安動脈炎と診断されて、新たにステロイド療法が開始された患者、およびに再発例に対してPSL0.5mg/kg以上を開始した患者あるいは生物学的製剤の投与が新たに開始された患者を対象とする。本研究は後ろ向きの疫学研究であるため、参加施設は登録基準を満たす患者を可能な限り全例登録

する。高安動脈炎の発症は女子では10歳代が最多であるため、10歳以上の未成年者も含む。目標症例数は高安動脈炎患者で200名以上とする。

(3) 研究方法

(ア) 倫理審査委員会の承認

(イ) 研究参加施設において、参加施設の外来にポスターまたはパンフレットを置き、研究対象患者に研究実施を知らせる。倫理審査委員会が必要と判断した施設においては、主治医が対象患者の選択および文書同意を取得する。

(ウ) 対象患者の研究用IDを決定する。

(エ) 治療開始時・4週・8週・24週・52週・76週・104週の臨床症状、治療内容、転帰、128週・156週の転帰に関するデータ、治療開始時から104週までの画像所見を症例報告書(CRF)へ記入。各施設の責任医師(または主治医・研究補助者)は匿名化された記入済みのCRFを研究本部にメールまたは郵送する。

(オ) カルテの確認

コホート研究におけるデータの品質を維持するため、本研究では複数の参加施設においてカルテの記録とCRFの記載内容が一致することを、研究本部で定めた担当者が確認する。その場合には、対象となる参加施設で適切な院内手続きを行う。

(カ) 解析、報告。

[収集するデータ等に関する事項]

患者登録時に匿名化を行い、研究計画書に記載した項目を研究協力者は症例報告書(別紙)に記入して、東京都健康長寿医療センターの杉原毅彦(GCAの調査責任者)がこれを管理する。データ解析は、匿名化されたデータに基づいて、GCAについては東京都健康長寿医療センター膠原病リウマチ科、高安動脈炎については大阪大学大学院医学系研究科循環器内科学でそれぞれ行う。

[個人情報保護の方法]

各施設における個人識別情報管理者より指名をうけた個人識別情報管理補助者は、個人識別情報管理者の監督の下、個人情報に含まれる情報の匿名化を行う。具体的には、患者に対して独自のID(研究用ID)を付与し、病院での患者ID、患者氏名、住所、電話番号、生年月日を削除する連結可能匿名化を行い、対応表を作成する。研究本部(東京都健康長寿医療センター膠原病リウマチ科)は、研究参加施設の個人識別情報管理者から、研究用IDが付与されて匿名化された臨床情報を受けとる。対応表は、各研究参加施設における倫理審査委員会の承認を受けた方法により、各施設で厳重に保管される。当センターでは施錠可能な部屋(鍵は定められた者のみが所持)でパスワードなしにはアクセスできないラップトップコンピュータで、個人識別情報管理補助者(杉原)により厳密に保管される。紙媒体については施錠可能な棚で保管することとする。本研究において得られたデータは、本研究の目的以外には使用しない。また論文公表時の個人に関する情報に関して

は一切公表しない。

(4) 研究における倫理上の配慮

① 対象となる個人の人権の擁護のための配慮(プライバシー、苦痛・危険性)

研究責任医師および研究分担医師が本研究に係るデータ類および同意書等を取扱う際は、対象患者の秘密保護に十分配慮する。研究結果を公表する際は、対象患者を特定できる情報を含めないようにする。研究統括医師および研究責任医師は本研究の目的以外に、試験で得られた対象患者のデータを原則的に使用しない。

② 対象者の同意を得る方法(対象者本人、対象者以外の同意を要する場合)

A) 本研究は診療記録のみを使用する研究であり、疫学研究倫理指針に従って、個別同意を得る必要はない。研究開始時には、参加施設の外来にポスターまたはパンフレットを置き、研究対象患者に研究実施を知らせる。また、東京都健康長寿医療センター膠原病リウマチ科、大阪大学医学部附属病院循環器内科のホームページに本研究の実施のお知らせを掲載する。これらの方法により、研究対象者からの研究参加拒否を可能とする。

B) 各参加施設の倫理審査委員会等が文書同意の取得を求めた場合には、実施責任者・分担責任者は、倫理審査委員会で承認の得られた同意文書説明文書を患者に渡し、十分な説明を行い、患者の自由意思による同意を文書で得る。研究報告書には患者の同意年月日を記

載し、同意書は5年間保存した後に破棄される。ただし、死亡例・通院中止例についての個別同意は取得せず、上記A)と同様な研究対象者への掲示を行う。

- C) 大阪大学医学部附属病院循環器内科では、外来通院中の患者については同意書を取得する。実施責任者は本研究計画書、同意説明文書、同意書および同意撤回書を治験等審査委員会、または倫理審査委員会に提出し、審議・承認を受けた後、研究を開始する。
- ③ 研究により生じる対象者への不利益及び危険性と研究上の利益の予測
本研究では後方視的な観察研究であるため、治療上の不利益などは発生しない。
- ④ 臨床研究の実施に伴う被験者に生じた健康被害の補償のための保険その他必要な措置の内容及びインフォームド・コンセント
本研究は後方視的な観察研究であり、被験者に健康被害が生じることはない。
- ⑤ 研究等で外部の医療機関や共同研究施設等に臨床情報を提供する場合
研究用IDを使用して施設間での臨床情報の共有を行う。

C. 研究結果

- (1) 高安動脈炎の治療の現状とその有効性と安全性に関する観察研究のプロトコル策定

上記の方法欄に述べた要領で観察研究のプロトコルを作成して、その記載に必要なCRFを作成した。現在、大型血管炎分科会長の磯部教授の施設（東京医科歯科大学）にて院内倫理委員会に申請中である。この倫理委員会承認が得られたのちは、研究分担者、研究協力者の施設でも倫理委員会申請を順次進める予定である。

(2) 巨細胞性動脈炎（GCA）に後向きコホート研究との関連性について

本研究分科会では、高安動脈炎とともにGCAの後向きコホート研究を進める予定である（担当：杉原毅彦医師）。そのプロトコルは調査項目を共通化することが重要であると考えられたため、GCAのコホート研究のプロトコルと調査項目を調整した。

D. 考察

今回の研究では、研究班各施設での2007年以降の高安動脈炎患者の(1)人口統計学的特徴と疾患特性、(2)実施されたステロイド療法、免疫抑制剤の内容と寛解導入率、再発率、予後(3)ステロイド治療の安全性、有害事象の発現状況を調査検討する。これらの情報を集積することによって、我が国の高安動脈炎患者の疫学的現状、治療の現状を把握することが可能となると考えられる。高安動脈炎はステロイドによる治療による寛解維持率は30%前後であることが報告されてお

り、近年は難治性経過を取る症例に対しては生物学的製剤の使用も盛んに試みられているので、そうした我が国の現状も把握できると期待される。

F. 研究発表

[雑誌論文] (計4件)

1. Arita Y, Nakaoka Y*, Matsunaga T, Kidoya H, Yamamizu K, Arima Y, Hashimoto-Kataoka T, Ikeoka K, Yasui T, Masaki T, Yamamoto K, Higuchi K, Park JS, Shirai M, Nishiyama K, Yamagishi H, Otsu K, Kurihara H, Minami T, Yamauchi-Takahara K, Koh GY, Mochizuki N, Takakura N, Sakata Y, Yamashita JK, Komuro I. Myocardium-derived angiopoietin-1 is essential for coronary vein formation in the developing heart. *Nature Communications* 2014 Jul 29;5:4552. doi: 10.1038/ncomms5552.
2. Park DY, Lee J, Park I, Choi D, Lee S, Song S, Hwang Y, Hong KY, Nakaoka Y, Makinen T, Kim P, Alitalo K, Hong YK, Koh GY. Lymphatic regulator PROX1 determines Schlemm's canal integrity and identity. *J Clin Invest.* 124(9): 3960-74, 2014 doi: 10.1172/JCI75392. Epub 2014 Jul 25.

3. 中岡良和. 高安動脈炎の標準的治療. *Modern Physician*, 34(9), 1034-1039, 2014
4. 中岡良和. Neuregulin-1/ErbB シグナルの心血管系における生理機能. *医学のあゆみ*, 350(3), 200-206, 2014

[学会発表] (計2件) (国内学会発表)

1. 中岡 良和, 樋口香織, 有田陽, 片岡崇弘, 安居琢, 池岡邦泰, 正木豪, 大谷 朋仁, 瀧原 圭子, 坂田 泰史, 小室 一成. 難治性高安動脈炎に対するトシリズマブの安全性と有効性の検討. 第111回日本内科学会講演会(総会)ポスター発表. 東京国際フォーラム (2014年4月11日)
2. 中岡良和. 難治性高安動脈炎に対するトシリズマブによる interleukin-6 阻害療法による治療の試み. 第62回日本心臓病学会学術集会 シンポジウム6. Polyvascular Disease に対するアプローチ. 仙台国際センター (2014年9月26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

高安動脈炎発症感受性遺伝因子と臨床症状の相関の検討

研究分担者 吉藤 元 京都大学大学院医学研究科 内科学講座臨床免疫学 院内講師

研究要旨

【目的】高安動脈炎は、本研究班が扱う疾患群のうち大型血管炎に属し、アジアに多く女性に好発する難治性自己免疫疾患である。本研究班の大型血管炎分科会では、大型血管炎診療ガイドラインおよび診断基準改定のエビデンス作りのため各分担研究者による臨床研究を行った。分担研究者らが高安動脈炎のゲノムワイド関連研究（Am J Hum Genet, 2013）により見出した高安動脈炎発症感受性遺伝子 IL-12B SNP（rs6871626）と臨床症状との関連を解析した。高安動脈炎 84 例の臨床情報を集積し、検討したところ、リスク群 vs. 非リスク群で、大動脈弁閉鎖不全（AR）合併率は 50.7% vs. 12.5% ($P < 0.01$)と、リスク群で有意に高かった。AR 重症度は 1.05 vs. 0.87 度 ($P < 0.01$)と、リスク群で有意に重度であった。腹部血管病変合併率は 57.6% vs. 26.7% ($P < 0.01$)と、リスク群で有意に高かった。このことは、IL-12B SNP が示す高安動脈炎発症感受性遺伝因子が、病態に直接関わり症状の進行に寄与していることを示唆する。今回の検討結果よりリスク群患者への治療強化が考慮されるが、現時点ではエビデンスが不十分であるため、今後、当研究班が計画する大型血管炎の前向き・後ろ向き疫学研究により臨床エビデンスを集積することが望まれる。

A.研究目的

高安動脈炎は、本研究班（難治性血管炎研究班）が扱う疾患群のうち「大型血管炎」に属し、アジアに多く分布し女性に好発する難治性自己免疫疾患である。進行例では失明・脳梗塞・大動脈弁閉鎖不全・大動脈瘤などをきたし問題となる。本研究班の大型血管炎分科会では、本年度、1) 大型血管炎診療ガイドラインおよび診断基準改定のエビデンス作りのため前向き研究・後ろ向き研究の研究計画の準備、2) Clinical Question 手法をもとりにれた EBM 調査の準備を行った。また、3) 診療ガイドライン・診断基準改定につなげるための各分担研究者による臨床研究も行った。

上記3)の目的で、分担研究者らが高安動脈炎のゲノムワイド関連研究（寺尾知可史、吉藤元、磯部光章ほか、Am J Hum Genet, 2013）により見出した高安動脈炎発症感受性遺伝子 IL-12B SNP（rs6871626）と臨床症状との関連を解析した。

B.研究方法

京大病院に通院歴のある高安動脈炎患者のうち、HLA、IL-12B SNP 等の情報の判明している 84 人を抽出した。診療録と特定疾患調査票を参照し、詳細な臨床情報を収集し、IL-12B SNP（rs6871626）リスクアレル（A vs. C）との相関を解析した。

（倫理面への配慮）

京都大学医の倫理委員会で審査済み（E458）の患者説明文書を用いて説明し、患者本人から文書同意を得た。

C.研究結果

1.患者背景

男女比 3:81（男性 3.6%）、平均発症年齢 30.4 ± 14.4 歳（8~65 歳）、平均罹患期間 21.4 ± 13.5 年（10 カ月~55 年 1 カ月）、平均観察期間 10.5 ± 5.2 年（10 カ月~16 年 9 カ月）、高安動脈炎発症感受性遺伝子リスク群 1（IL-12B SNP = AA）25 例、リスク群 2（IL-12B SNP = AC）43 例、非リスク群（IL-12B SNP = CC）16 例だった。

2. 臨床症状と SNP リスクアレル群との相関

〔全身炎症データ〕 リスク群 vs. 非リスク群でそれぞれ、時間平均 CRP は 0.44 vs. 0.36 mg/dL (P = 0.44)、時間平均 ESR は 19.4 vs. 16.4 mm/h (P = 0.55) と、有意差を認めなかった。

〔心合併症〕 リスク群 vs. 非リスク群で、大動脈弁閉鎖不全 (AR) 合併率は 50.7% vs. 12.5% (P < 0.01, オッズ比 7.21, 信頼区間 1.67-30.4) と、リスク群で有意に AR 合併が多かった。AR 合併例における心エコーによる AR 重症度は 1.05 vs. 0.87 度 (P < 0.01) と、リスク群で有意に重度であった。

〔腹部血管・腎合併症〕 リスク群 vs. 非リスク群で、eGFR は 70.5 vs. 80.3 (mL/min/1.73m²) (P = 0.20) と、リスク群で腎機能が低い傾向にあった。腹部血管病変合併率は 57.6% vs. 26.7% (P < 0.01, オッズ比 9.52, 信頼区間 2.18-40.5) と、リスク群で有意に腹部血管病変合併が多かった。

〔治療状況〕 リスク群 vs. 非リスク群で、ステロイド・免疫抑制薬使用率、手術・血管内治療の頻度に有意差はなかった。生物学的製剤は、リスク群のみに使用されていた。

D. 考察

診療録より計算した時間平均 CRP および時間平均 ESR はリスク群-非リスク群間で有意差を認めなかったが、これらの症例はステロイド等による治療を受けており、本来の差が減少した可能性がある。

高安動脈炎発症感受性遺伝因子を有する症例で AR などの心血管系合併症の合併率が高いことは、HLA-B52 について既報 (Kitamura H et al, Int J Cardiol 66(Suppl 1): S121-126, 1998 など) があり、今回の我々による IL-12B SNP リスク群と AR 合併率の検討結果と同様である。リスク群で重症 AR が多かったことは、IL-12B SNP が示す高安動脈炎発症感受性遺伝因子が、病態に直接関わり症状の進行に寄与していることを示唆する。

今回我々は、リスク群で腎機能 (eGFR) が低い傾向にあることを発見した。リスク群で有意に腹部血管病変合併率が高かったことから、腎動脈病変による eGFR 低下への関与が考えられた。

IL-12B SNP リスクアレル群は、臓器合併症の割合が多く、また臓器合併症が重症となる傾向を示

し、この遺伝因子が、病態に直接関わり症状の進行に寄与していることを示唆するが、遺伝因子の病態に関与する時期について 2 つの仮説が考えられる。すなわち、リスク群は①初発時の炎症が強いためという仮説と、②易再燃性であるためという仮説である。我々の目標は高安動脈炎の診療ガイドラインの改良である。もし①であれば、リスク群患者への初回ステロイド投与量の dose up が考慮され、もし②であればリスク群患者への早期からの免疫抑制薬の併用が考慮される。

しかし、現時点では診療ガイドライン改訂につなげるにはエビデンスが不十分であるため、今後の高安動脈炎 (および巨細胞性動脈炎) の前向き・後ろ向き疫学研究の開始・継続により、臨床エビデンスを集積し、診療ガイドラインに反映していくことが望まれる。

E. 結論

高安動脈炎 84 例の臨床情報を検討し、IL-12B SNP リスクアレル群は、心および腹部血管病変合併症の割合が有意に多く、大動脈弁閉鎖不全については有意に重症となる傾向を認めた。このことは、IL-12B SNP が示す高安動脈炎発症感受性遺伝因子が、病態に直接関わり症状の進行に寄与していることを示唆する。今回の検討結果よりリスク群患者への治療強化が考慮されるが、現時点で診療ガイドライン改訂につなげるにはエビデンスが不十分であるため、今後の前向き・後ろ向き疫学研究により臨床エビデンスを集積することが望まれる。

F. 健康危険情報 なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Terao C, **Yoshifuji H**, Mimori T. Recent advances in Takayasu arteritis. Int J Rheum Dis 17 (3): 238-47, 2014

2) Tsuji H, **Yoshifuji H**, Fujii T, Matsuo T, Nakashima R, Imura Y, Yukawa N, Ohmura K, Sumiyoshi S, Mimori T. Visceral disseminated varicella zoster virus infection after rituximab treatment for granulomatosis with polyangiitis. Mod Rheumatol, 27:1-7, 2014

3) 吉藤元. 【循環器における炎症性疾患-病態か

ら診療へー】 高安動脈炎. *Circulation* 4 (4): 61-7, 2014

4) 吉藤元. 【臨床医のための血管炎の知識 up-to-date】 《実地医家に役立つ血管炎の診療のポイント》 血管炎の診断に際し感度または特異度が高い所見. *Modern Physician* 34 (9): 1052-7, 2014

5) 寺尾知可史, 吉藤元, 三森経世, 松田文彦. 高安動脈炎疾患感受性 HLA アレルおよびアミノ酸. *日本臨床免疫学会会誌* 37 (3): 166-70, 2014

2.学会発表

1) 中島俊樹, 吉藤元, 寺尾知可史, 井村嘉孝, 中嶋蘭, 湯川尚一郎, 大村浩一郎, 藤井隆夫, 三森経世. 【一般演題プレナリーセッション】 高安動脈炎の新規疾患関連遺伝子 IL12B と臨床病態との関連. 日本内科学会 (東京), 2014 年 4 月 12 日 (中島口演)

2) 吉藤元. 【シンポジウム 5 炎症の病態と新規分子標的治療】 IL-12/IL-23 ～IL-12/IL-23 の高安動脈炎との関連～. 第 35 回日本炎症・再生学会 (沖縄), 2014 年 7 月 3 日 (吉藤口演)

3) Nakajima T, Yoshifuji H, Terao C, Kitagori K, Nakashima R, Imura Y, Yukawa N, Ohmura K, Fujii T, Mimori T. Association of a Single Nucleotide Polymorphism (SNP) in IL-12B Region with Clinical Features and Peripheral T Cell Profiles of Patients with Takayasu Arteritis. 米国リウマチ学会 (ボストン), 2014 年 11 月 16 日 (ポスター発表)

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

臨床調査個人票による高安動脈炎の調査研究

研究協力者 渡部芳子 川崎医科大学生理学 I 特任講師

研究分担者 種本和雄 川崎医科大学心臓血管外科 教授

研究要旨

2001 年度から 2010 年度に登録された 7779 例分の高安動脈炎臨床調査個人票の解析を進めている。新規登録票のうち、発病年齢の情報が明瞭な 1372 例を新規登録者とし、疫学と合併症について解析した。新規登録者のうち男性は 222 例（16.2%、男女比 1 : 5）で、男性患者の増加がみられた。また、新規登録者の発病年齢は中央値 35 歳で、男女ともに高齢発病者の増加が示唆された。家族歴の保有率は 3.0%であった。最も多い合併症は高血圧、次いで大動脈弁閉鎖不全であった。大動脈弁閉鎖不全を除く多くの合併症は男性により多く認められ、男女で病態に差異がある可能性が示唆された。

A. 研究目的

高安動脈炎は未解明である原因や病態、ならびに治療法による効果などを把握するため、臨床調査個人票によってデータが集積されている。これを用い、本疾患の疫学と病態を検証する。

B. 研究方法

2001 年度から 2010 年度に都道府県から厚生労働省に登録された「臨床調査個人票」データから、高安動脈炎の性年齢構造、発病状態、合併症、重症度などについて解析する。期間中に新規登録された患者、ならびに更新登録者を含めた全体像について検討する。

C. 研究結果

登録された臨床調査個人票は 7779 例分

で、新規登録票は 1946 票あったが、その中から過去にも登録歴がある例や、発病年齢などの情報が不明瞭な票を除外し、1372 例を新規登録患者として解析した。今回は主として新規登録者について、男女比、発病年齢、家族歴、合併症について検討した。男女比：男性の比率は全体では 10.3%であったが、新規登録患者では 16.2%（男女比 1 : 5）、更新登録者では 9%であり、近年における男性患者の増加が認められた。

発病年齢：発病年齢の中央値（四分位点、最小—最大値）は、新規登録患者では 35（22-57、0-85）歳、更新登録者では 30（22-44、0-84）歳であった。男女別で見ると、新規登録の男性患者における中央値（四分位点）は 44（27-61）歳、女性患者では中央値 34（21-56）歳で、共に 20 歳代における大き