

難治性疾患克服研究の対象となっている 1 2 1 疾患について

主任研究者； 尾崎 承一

疾 患 名； 悪性関節リウマチ (MRA)

1. 初代研究班発足から現在までの間の研究成果について（特定疾患の研究班が独自に解明・開発し、本研究事業として公表したもの。なお、原則他の研究事業等に依存していないもの。）

（ 1 ）原因究明について（画期的又は著しく成果のあったもの）

時期 及び 班長名（当時）	内容	備考
1 昭和47年～53年 塩川優一	関節リウマチ（MRA）の臓器病変が存在する症例を悪性関節リウマチと定義して、症例を解析し、その原因を血管炎に起因することを明らかにした。	
2		
3		

他の研究事業と分離不可の場合は、不可としその理由を簡単に記載してください。

MRA が血管炎に基づく多臓器の障害のため、病因、治療、臨床症状が、他の血管炎（原発性、一次性）と同じであり、切り離しや他の研究班への取り込みは不可である。

（ 2 ）発生機序の解明について（画期的又は著しく成果のあったもの）

時期 及び 班長名（当時）	内容	備考
1 平成8～13年 橋本博史	悪性関節リウマチ患者における血清 soluble CD40 Ligand 値が血管炎のマーカーとなり、病態形成に關与することを報告した。Tamura N, Kobayashi S, Kato K, Kuriyama M, Kipps TJ, Hashimoto H: Soluble CD154 in rheumatoid arthritis: Elevated plasma levels in cases with vasculitis. J Rheumatol, 28, 2583-90, 2001.	
2 平成6年 長澤俊彦  平成13年 橋本博史	IgG型のリウマトイド因子の自己凝集によって好中球を活性化し血管炎を引き起こす機序を報告した。 1) Yamaji K, Tsuda H, Kanai Y, Kobayashi S, et al. Immunoabsorption therapy for removal of IgG rheumatoid factor. Jpn J Apheresis, 13:144-145, 1994. 2) Haruta K, Kobayashi S, Tajima M, Sakai A, Tamura N, Y, Hashimoto H. Effect of immune complexes in serum from patients with rheumatoid vasculitis on the expression of cell adhesion molecules on polymorphonuclear cells. Clin. Exp. Rheumatol. 19, 59-68, 2001.	

3	平成 8～13 年 橋本博史	難治性血管炎の疫学調査（疫学班との共同研究）	
4	平成 17 年 尾崎承一	血管炎アトラスを作成し、病理と臨床所見を検討した。	

他の研究事業と分離不可の場合は、不可としその理由を簡単に記載してください。

前述と同様に不可である

(3) 治療法（予防法を含む）の開発について

ア 発症を予防し、効果があったもの

	時期 及び 班長名（当時）	内容	備考
1	昭和 47 年～53 年 塩川優一、 平成 8 年～13 年 橋本博史	血漿交換療法によって、免疫複合体を血中から除去して、血管障害を防止下した。	
2	平成 8～13 年 橋本博史	難治性血管炎の診断基準作成	
3	平成 8～13 年 橋本博史	難治性血管炎臨床マニュアル（臨床ガイドライン）	

他の研究事業と分離不可の場合は、不可としその理由を簡単に記載してください。

前述と同様に不可である

イ 完治に至らしめることはできないが、進行を阻止し、効果があったもの

	時期 及び 班長名（当時）	内容	備考
1	平成 13 年 橋本博史	悪性関節リウマチの免疫抑制剤使用と生命予後及び予後関連因子の抽出を行った。	
2	昭和 62 年 三島好雄	中～大量のステロイド剤、免疫抑制剤、抗凝固剤・血管拡張剤、血漿交換療法など本研究班から治療のガイドラインが世界に先駆けて提示された。	
3			

他の研究事業と分離不可の場合は、不可としその理由を簡単に記載してください。

前述と同様に不可である

ウ その他根本治療の開発について

	時期 及び 班長名(当時)	内容	備考
1			
2			
3			

他の研究事業と分離不可の場合は、不可としその理由を簡単に記載してください。

前述と同様に不可である

2. 「1」以外で、国内、国外を問わず、研究成果の現在の主な状況について

(1) 原因究明について(画期的又は著しく成果のあったもの)

	時期	内容	文献
1			
2			
3			

(2) 発生機序の解明について(画期的又は著しく成果のあったもの)

	時期	内容	文献
1	平成 17 年	関節リウマチの MTX 治療や禁煙の普及により悪性関節リウマチの発症頻度が英国では減少傾向にある。	Watts RA, Lane SE, Scott DG. Arthritis Rheum. 2005
2			
3			

(3) 治療法(予防法を含む)の開発について

ア 発症を予防し、効果があったもの

	時期	内容	文献
1			
2			
3			

イ 完治に至らしめることはできないが、進行を阻止し、効果があったもの

	時期	内容	文献
1	平成 14 年 ~ 15 年	抗 TNF 抗体 (Infliximab) がリウマチ性血管炎の 治療に有効である。	Rheumatology 2002, 41;1126 Ann Rheum.Dis 2003, 62;587
2			
3			

ウ その他根本治療の開発について

	時期	内容	文献
1			
2			
3			

3.現時点において、次の事項について残された主要な課題及び今後の研究スケジュールについて

(1)原因の解明について

	課 題	解決の可能性	今後の研究スケジュール
1	血管炎と関節炎とを分離して発現するリコンビナントインブレットマウスの遺伝子解析	あり	MXH/lpr マウスの遺伝子座の解析
2			
3			

(2)発生機序の解明について

	課 題	解決の可能性	今後の研究スケジュール
1	IgGRF が好中球の活性化を起こすが、血管炎発症の機序の解明	あり	モデル動物で活性化好中球を移入する
2			
3			

(3)治療法(予防法を含む)の開発

	課 題	解決の可能性	今後の研究スケジュール
1	抗 TNF 療法、抗 CD 2 0 抗体療法、CTLA4-Ig の有用性に関する検討	あり	前向き臨床試験
2			
3			

#### 4. 重症化防止対策について

大多数の患者に対して外来通院によって症状のコントロールが可能な治療法（重症化防止のための治療法）の確立

	重症化防止のための治療法確立について解決すべき課題	5年以内に解決できる可能性	解決不可能な場合の理由	左記理由を解決していくスケジュール
1	抗TNF療法、抗CD20抗体療法、CTLA4-Igの有用性に関する検討	ある		Infliximab, embrelの治療症例を検討する。MRA治療例、その後のMRA発症の頻度など検討
2				
3				
4				