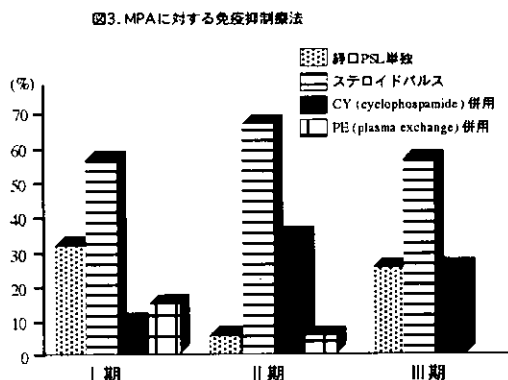
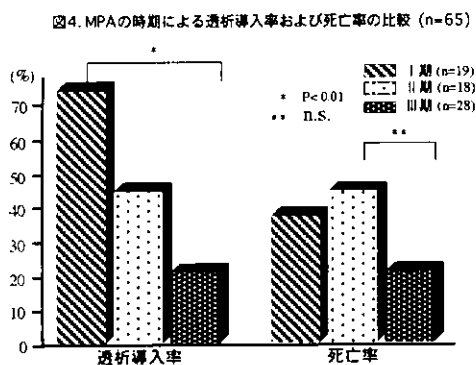


たが、時期を経過するにつれ低下していた(I期 vs III期  $p < 0.01$ )。

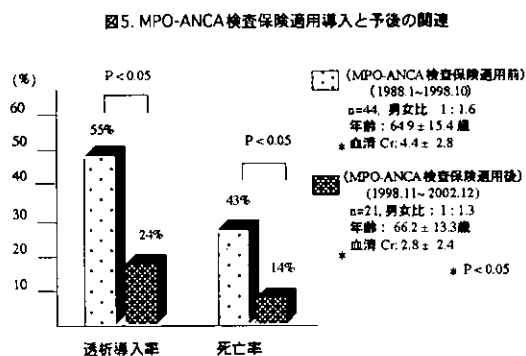


7) 治療法の推移 (図 3) : 各時期ともに副腎皮質ステロイド治療(経口単独治療、パルス治療)、免疫抑制薬(シクロフォスファミド)併用、アフェレーシス療法などの免疫抑制療法が行われた。治療法の比較では、以前の報告<sup>4)</sup>と同様に、経口副腎皮質ステロイド単独投与群は、他群に比べ治療開始時の血清クレアチニン値が低く、予後は最も良好で、ステロイドパルスやアフェレーシス療法を含む強力な免疫抑制療法施行群では治療開始時の血清クレアチニン値が最も高く予後は不良であった。



8) 予後の推移 : 図 4 に治療開始半年後の透析導入率、死亡率の推移を

示した。透析導入率、死亡率ともに高く MPA の予後は不良であった。しかし、透析導入率、死亡率ともに、III期で低下していた (透析導入率 : I期 ; 73.7%、II期 ; 44.4%、III期 ; 21.4%、I期 vs III期:  $p < 0.01$ , 死亡率 ; I期 ; 36.8%、II期 ; 44.4%、III期 ; 21.4%、II期 vs III期: ns)



9) MPO-ANCA検査保険適用導入と予後の推移 : 図5に対象例をMPO-ANCAが保険適用検査に採用になる前の時期(A期)と採用になった後の時期(B期)の2期(A期 : 1988年1月~1998年10月、 $n=44$ 、男女比 1 : 1.6、年齢  $64.9 \pm 15.4$  歳、B期 : 1998年11月~2002年12月、 $n=21$ 、男女比 : 1 : 1.3、年齢 :  $66.2 \pm 13.3$  歳)に分け、治療開始半年後の透析導入率、死亡率を比較した結果を示した。B期はA期に比べ有意に透析導入率、死亡率の低下をみとめた(透析導入率 : A期55%、B期 24%、 $P < 0.05$ , 死亡率 : A期43%、B期14%、 $P < 0.05$ )。また、A期の治療開始時の血清クレアチニンは  $4.4 \pm 2.8$  mg/dlであったのに対し、B期には  $2.8$  mg/dlと有意に低下していた

( $P < 0.05$ )

#### D. 考察

MPO-ANCA は、1989 年に Jennett<sup>1)</sup>らにより初めて MPA や壊死性半月体形成性腎炎の患者血清中に同定された。わが国では、1991 年に初めて MPO-ANCA 陽性壊死性半月体形成性腎炎症例が報告され<sup>5)</sup>、以後 MPA を含む MPO-ANCA 関連血管炎・腎炎について検討が重ねられてきた。MPA は予後不良の疾患で、1999 年の全国調査による MPA206 例の解析では、死亡率は 41%と高率であった<sup>6)</sup>。なかでも全身型、肺腎型の死亡率は高く、それぞれ 55%、49%と、腎限局の死亡率 13%に比べ予後不良であった。また、2002 年に発表された厚生労働省進行性腎障害調査研究班と日本腎臓学会の合同研究による MPO-ANCA 型 RPGN 410 例の検討では、治療開始から半年後の死亡率は 26%であった<sup>3)</sup>。この様に予後不良の疾患である MPA に対し、わが国では MPO-ANCA 検査を検査項目に取り入れた新しい診断基準の作成<sup>2)</sup>や治療指針の作成<sup>2) 3)</sup>、MPO-ANCA の保険適用検査導入など様々な取り組みがなされてきた。そこで、これらにより、MPA の臨床像、予後に変化がみられたのかについて、過去 15 年間に経験した MPA65 例を 5 年ごとの 3 期に分け解析した。

その結果、最近の 5 年間に、患者数の増加、高齢化を認めた。その要因として、人口の高齢化、MPO-ANCA

測定 of 保険適用や疾患概念の普及により MPA と診断される機会が増加したことなどが考えられる。臨床所見では、最近の 5 年間に治療開始時の血清クレアチニンの低下傾向、肺出血症例の減少傾向を認めた。予後は依然として予後不良であるものの、最近の 5 年間に透析導入率、死亡率に改善が認められた。その要因として、疾患概念の普及や MPO-ANCA 測定普及が推測された。そこで、MPO-ANCA 保険適用検査導入前と導入後の時期の予後を比較した。その結果、MPO-ANCA が保険適用後の時期には、保険適用前の時期に比べ、治療開始時血清クレアチニン値の低下、透析導入率、死亡率の有意な低下が認められた。治療開始時の血清クレアチニン値は、MPA の予後に強く関連することが知られている<sup>3) 4) 7)</sup>。従って、予後の改善の要因として、ANCA 測定や疾患概念の普及により、以前よりも血清クレアチニン値が低い時期に診断・治療が開始されていることが考えられた。一方、肺出血は、MPA の予後不良因子のひとつで、腎炎と同時または腎炎後に指摘されることが多い<sup>7)</sup>。最近の 5 年間ににおける肺出血例の減少は、肺出血のない時期に診断され肺出血の発症が抑制されたためと推測され、このことが予後改善に関連していると思われる。

MPA の予後は改善傾向にあるが、透析導入率、死亡率は依然として高い。

MPA の疾患概念の普及により、もっと血清クレアチニンの低い時期に診断し治療することができれば、予後はさらに改善すると思われた。

#### E. 結論

MPA の予後は早期診断・治療により最近の 5 年間に改善傾向にあると思われた。さらなる予後の改善には、一層の疾患概念の普及による早期診断・治療開始が必要である。

#### 参考文献

- 1) Jennette, J. C. Wilkman, A. S. Falk, R. J: Anti-neutrophil cytoplasmic autoantibody-associated glomerulonephritis and vasculitis. *Am J Pathol* 1989;135: 921-931.
- 2) 長澤俊彦：結節性多発動脈炎、難病診断と治療指針 1 改訂版, p101-110, 疾病対策研究会編 2001 年、六法出版社
- 3) 堺 秀人、黒川 清、小山哲夫他：急速進行性腎炎症候群の診察指針. *日腎会誌* 44: 55-82, 2002.
- 4) 有村義宏、長澤俊彦、ANCA 関連腎炎、本邦臨床統計集 (3)、日本臨床 60 増刊号、461-470, 2002
- 5) 有村義宏、 篠島 忍、 神谷康司、 本橋 茂、 中林公正、 北本 清、 長澤俊彦、 鈴木和夫、抗ミエロペルオキシダーゼ抗体を認めた肺出血を伴う特発性半月体形成性腎炎の一症例、*日腎会誌* 28、1011-1016, 1991
- 6) 中林公正、小林茂人、松岡康夫他：中小型血管炎の免疫抑制剤の使用頻

度と予後・再発に関する調査成績. 厚生省特定疾患難治性血管炎調査研究班 平成 12 年度研究報告書, p27-31, 2001

7) 有村義宏、篠島忍、長澤俊彦他：ミエロペルオキシダーゼに対する抗好中球細胞質抗体陽性症例における肺病変の検討. *リウマチ* 1995;35:46-55.

#### H. 研究発表

##### 1. 学会発表

- 1) 小宮郁子、有村義宏、山田 明、大崎敬子、山口博之、神谷 茂：MPO-ANCA 関連腎炎における抗 Heat shock protein 抗体の検討. 第 46 回日本腎臓学会、東京、2002
- 2) Arimura Y, Toki T, Marumo T, Nakabayashi K, Yamada A, Nagawasa T. Improved prognosis of MPO-ANCA related microscopic polyangiitis. 11<sup>th</sup> International ANCA workshop, Prague, Oct. 3, 2003.

##### 2. 論文発表

- 1) Tsuchiya N, Kobayashi S, Kawasaki A, Kyogoku C, Arimura Y, Yoshida M, Tokunaga K, Hashimoto H: Genetic background of Japanese patients with antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: association of HLA-DRB1\*0901 with microscopic polyangiitis. *J Rheumatol.* 30:1534-40, 2003.
- 2) Kimura R, Matsuzawa N, Arimura Y, Soejima A, Nakabayashi K and Yamada A: A Case of Azurocidin Specific Anti-

Neutrophil    Cytoplasmic    Antibody  
(ANCA)    Associated    Idiopathic  
Necrotizing                      Crescentic  
Glomerulonephritis . Am J Kid Dis (in  
press)

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）  
各個研究報告書

「急速進行性糸球体腎炎に於ける臨床経過の類型分類とその臨床的有用性」

研究協力者 木田 寛

国立金沢病院内科

共同研究者 吉村光弘、伊勢拓之、横山 仁\*、和田隆志\*

（国立金沢病院内科、\*金沢大学血液浄化療法部）

研究要旨

本症を1/Crの低下速度を基準に急性型と潜行型とに分けると、急性型では発症時の症状が顕著であり、腎生存率が急速に低下するが、1年を過ぎると緩徐となり、潜行型の方が低くなる。ワイブル分布を用いて解析したところ、急性型にみられる早期の腎生存率低下には、この時期に多い個体死が主因となっており、死因として感染症・脳血管障害の重要性が判明した。

A. 研究目的

急速進行性糸球体腎炎(以下 RPGN と略す)の病因に関する基礎的研究についてはこれまでに多くの点で進展がみられている。これに対して、臨床的側面をみると EBM に基づいた治療法が確立されるには、いまだ多くの課題が残されている。最大の問題点は、RPGN の臨床経過が極めて多様であるために対照を置いた前向き比較試験を組むことが困難なことである。解決に向けての最善の対応は、本症にみられる臨床経過の特異性を分析・把握し、病型分類を試みることにより、各病型に応じた治療法を検討することである。

問題の解決に向けて、本研究では腎機能低下速度を基準とした病型分

類を試み、Weibull 分布を用いて臨床経過の解析を行った。

B. 研究方法

対象：関連施設も含めてこれまでに経験した一次性、二次性腎疾患のうち、腎生検により観察された糸球体の50%以上に半月体形成が確認された症例を対象とした。

方法：1) 発症後の疾患活動性が持続している時期には、血清クレアチニン値の逆数(1/Cr)で示される腎機能が直線的に低下することを指摘してきた。1.0x10<sup>-2</sup>dl/mg/day を基準として低下速度がこれより早い急性型と遅い潜行型とに分けた(図1)。

2) またこの直線を逆算することにより発症日を推定することが可能である。ここではCrが1.0mg/dlに相当

する日を理論上の発症日とし、これを臨床経過を検討する上での基準日とした。

3) 臨床経過は、下記の Weibull 分布を用いて解析した。

$$\ln \ln 1/R(t) = m \ln t - \ln t_0$$

t: 経過月数

R(t): 累積腎死(個体死)率

### C. 結果

本研究により以下の点が明らかとなった。

1) 急性型では、臨床症状が顕著であり、潜行型では症状に乏しい傾向がみられた。結果として急性型では早く診断されるが、潜在型の診断は遅れる傾向にあった。

2) 細胞性半月体形成率をみると、急性型では発症早期に形成率が高く、経過と共に低下する傾向がみられたのに対し、潜行型では半月体形成率は高くはないが持続する傾向がみられた。

3) 腎生存率をみると、急性型では発症早期に急速に低下するが、1年を過ぎると緩徐になり残存例の長期予後は比較的良好であった(図2)。これに対して潜行型ではほぼ一定の速度で低下し、早期の予後は良好に見えるが長期の予後は不良な傾向にあった。ただし、潜行型には早期のステロイドパルス療法が効果的であった。

4) Weibull 分布図の上で、急性型の累積腎死亡率は二相性を示し(図3)、

その変位点は発症9ヵ月目であった。これに対して潜行型は一相性を示した(図4)。

5) 累積個体死亡率は二相性を示したが、個体死例を除いた症例の累積腎不全移行率は一相性を示した。個体死の原因については感染症、脳血管障害が主なものであった。

### D. 考察

1/Cr で示される腎機能が直線的に低下することは、一定の早さで半月体が形成されることを推測させる。急性型の形成率が早期には高度であるが経過と共に低下したことと症状が早期に顕著であったことは、この時期に一致して疾患活動性が高いことを意味している。しかし経時的に形成率が低下することは活動性の持続が一過性であることを示している。したがって急性型に対する治療の基本方針は発症早期の集中治療にある。とくにわれわれがこれまでに提唱してきた重症型には別の対応が必要なものと考えられる。

一方の潜行型では、半月体形成率は高くはないが持続していたことは、症状は乏しいが活動性が持続することを示唆する所見である。またステロイドパルス療法が効果的であったことより、この型に対しては可及的早期に診断をすることが重要であると思われる。

一方腎生存率をみると、急性型では Weibull 分布図上で9ヵ月目を変位

点として二相性を示した。このことは発症からの 9 ヶ月間とそれ以後とは腎生存率に関わる因子が異なることを示唆している。個体死亡率も類似の二相性を示したこと、一方個体死例を除外した腎不全移行累積率は一相性を示したことより、早期にみられた高い累積腎死率は個体死の累積によるものであることが明らかとなった。なお個体死の原因として感染症や脳血管障害が重要な因子であったが、これらの個体死が RPGN 本来の早期予後を悪い方に修飾しているものと考えられる。なお 9 ヶ月目を過ぎるとこのような個体死に結びつく合併症の危険性は遠のくものと考えられた。発症から 9 ヶ月間の治療戦略の作成に当たり留意すべき点であるとあると思われる。

急性型の腎不全移行累積率ならびに潜行型の累積腎死率は一相性を示した。このように RPGN そのものの疾患活動性に基づいた一因子型の累積を示すのが本来の姿である。しかし、われわれが目指すのは、治療による介入により、腎死率を低下させることによる新たな二相性の出現を確認していくことである。

#### E. 結論

RPGN の治療戦略の作成ならびに治療効果の評価に際しては、病型分類をした上で病型ごとに考えることが重要である。分類に当たり、われわれは急性型・潜行型分類を基盤と

することを推奨する。くわえて急性型の亜型として（あるいは独立した型として）重症型を区別していきたいと考えている。

なお予後の解析に Weibull 分布は極めて有効な手段であることを強調したい。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 知的所有権の出願・登録状況

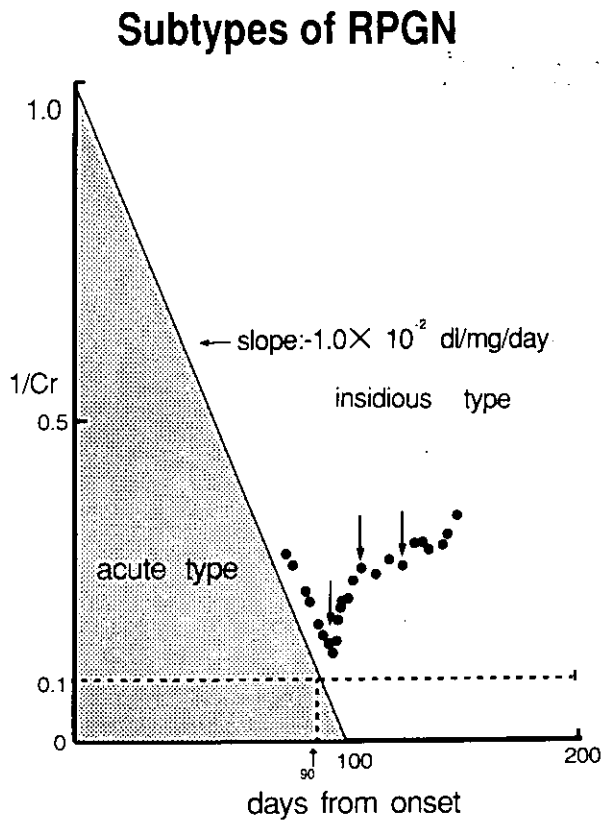
なし

#### H. 研究発表

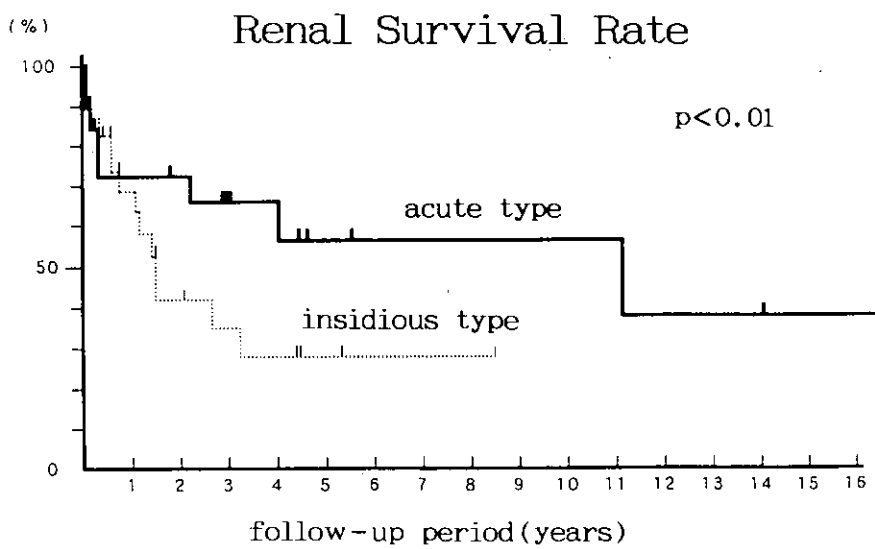
##### 1. 論文発表

- 1) Yoshimoto K, Yokotama H, Wada T, Furuichi K, Sakai N, Iwata Y, Goshima S, Kida H. Pathological findings of initial biopsies reflect the outcomes of membranous nephropathy. *Kidney Int* 65:148-153, 2004.
- 2) Yoshimura M, Ise T, Nakaya I, Kida H. The point of no return during the course of IgA nephropathy. *Nephrol* 8:A104-106, 2003.

1.



2.

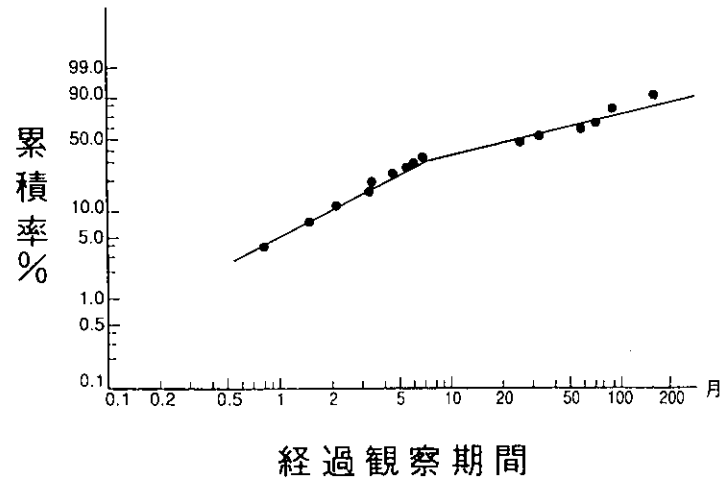




3.

### 累積腎死率

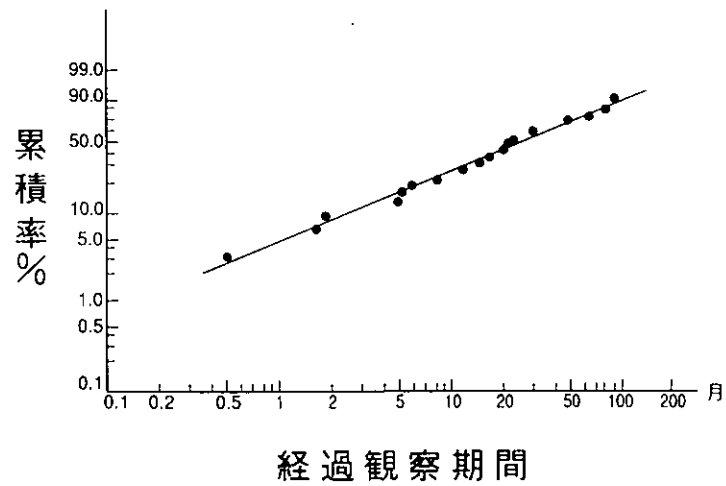
(急性型)



4.

### 累積腎死率

(潛行型)



図の説明

1. 急速進行性糸球体腎炎の臨床亜型  
下向きの矢印はステロイドパルス療法を示す。
2. 亜型別腎生存率
3. 急性型の累積腎死率
4. 潜行型の累積腎死率

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）  
各個研究報告書

「急速進行性糸球体腎炎における半月体形成とポドシン発現」

研究協力者 内田啓子、新田孝作、堀田 茂、湯村和子、二瓶 宏  
東京女子医科大学第四内科

**研究要旨**

スリット膜構成蛋白の一つであるポドシンに着目し、急速進行性糸球体腎炎の腎生検標本を用いて、残存糸球体における発現性と半月体形成との関連性および治療に対する反応性について検討した。ポドシン陽性の糸球体上皮細胞は、係蹄の断裂を認める部位には認められなかった。半月体形成率が高いほど、ポドシンの発現は低下していた。ポドシンの発現が保持されている係蹄では、内皮細胞も保持されている傾向があった。副腎皮質ステロイド薬に対する治療反応性が良好の ANCA 関連腎炎の症例では、半月体形成率に比してポドシン陽性領域が多かった。よって、急速進行性糸球体腎炎における残存糸球体のポドシン陽性領域を定量化することにより、半月体形成過程をより深く理解するとともに、副腎皮質ステロイド薬に対する反応性を予測できる可能性がある。

**A. 研究目的**

急速進行性糸球体腎炎の病理学的特徴は半月体形成である。半月体形成細胞は、ポーマン囊上皮由来と考えられている。半月体形成には、糸球体係蹄の破壊が必要である。最近、糸球体係蹄のスリット膜(SD)の分子構造が明らかになってきた。しかし、半月体形成における残存糸球体係蹄のSDの動態は不明な点が多い。我々はSD構成蛋白の一つであるポドシンに着目し、残存糸球体における発現性と半月体形成との関連性および治療に対する反応性について検討した。

**B. 研究方法**

対象は、急速進行性糸球体腎炎と診断し、腎生検を施行された 8 症例（男性 5 例、女性 3 例）である。6 例が ANCA 関連腎炎で、2 例抗基底膜抗体型糸球体腎炎である。腎生検時の平均年齢は  $59.8 \pm 9.8$  歳、平均血清クレアチニン値は  $4.5 \pm 2.5$  mg/dl および平均尿蛋白量は  $4.0 \pm 1.1$  g/day である。PAS 染色および PAM 染色のほか、免疫染色用の連続切片を作製した。ヒトポドシンの C 末端に対する抗血清を作製し、SAB 法で染色し、観察されたすべての糸球体を CCD カ

メラに取り込み、糸球体に占めるポドシン陽性領域を定量化した。一次抗体としては、糸球体内皮のマーカーとして CD34、糸球体内皮と上皮のマーカーとしてポドカリキシン (PHM-5)、上皮のマーカーとしてサイトケラチンおよびビメンチンに対するモノクローナル抗体を用いた。基底膜との関連性をみるために IV 型コラーゲン $\alpha$ 鎖に対する抗体も使用した。

(倫理面への配慮)

腎生検の際には、血清および病理検体を研究目的に使用する可能性について言及し、インフォームドコンセントを書面で取得した。

### C. 結果

ポドシンは凍結切片で糸球体上皮細胞に染色され、免疫電顕で SD に局在していた。細胞性半月体はサイトケラチンとビメンチンが陽性で、IV 型コラーゲン $\alpha$ 2 の発現を伴っていた。サイトケラチンと CD34 との染色性を検討することにより、ポドシン陽性の糸球体上皮細胞は、係蹄の断裂を認める部位には認められなかった。半月体形成率が高いほど、ポドシンの発現は低下していた。ポドシンの発現が保持されている係蹄では、CD34 発現も保持されている傾向があった。血清クレアチニン値および尿蛋白量とポドシン陽性領域との相関性は認められなかった。2 回の腎生検を施行した ANCA 関連腎炎の症例では、半月体形成率に比してポドシン

陽性領域が多く存在し、副腎皮質ステロイド薬に対する治療反応性も良好であった。

### D. 考察

半月体を伴う糸球体の割合が、急速進行性糸球体腎炎の予後を規定すると考えられている。しかし、糸球体上皮細胞と基底膜病変の意義に関しては不明な点が多い。今回の検討では、半月体形成率が高いほど、ポドシンの発現は低下しており、ポドシンの発現が保持されている係蹄では、CD34 発現も保持されている傾向があった。半月体形成に伴って、糸球体上皮細胞が減少する何らかの機転が働いており、過剰に産生されたサイトカインやフリーラジカルなどにより障害される可能性が指摘されている。この過程には、糸球体内皮細胞の障害を伴っており、接着因子を介する炎症性変化やアポトーシスを誘導するシグナルが関与しているらしい。また、ポドシン陽性の糸球体上皮細胞は、係蹄の断裂を認める部位には認められなかったが、係蹄壁が破壊される過程で、糸球体上皮細胞が物理的に剥離する可能性も否定できない。今後は、免疫電顕を用いた腎生検標本の詳細な検討と動物モデルを用いた糸球体病変の経時的な観察が必要である。

### E. 結論

急速進行性糸球体腎炎における残存糸球体のポドシン陽性領域を定量

化することにより、半月体形成過程をより深く理解するとともに、副腎皮質ステロイド薬に対する反応性を予測できる可能性がある。

#### **F. 健康危険情報**

なし

#### **G. 知的所有権の出願・登録状況**

なし

#### **H. 研究発表**

##### 1. 論文発表

1) Ohashi T, Uchida K, Uchida S, Sasaki S, Nihei H: Intracellular mislocalization of mutant podocin and correction by chemical chaperones. *Histochemistry & Cell Biology* 119: 257-264, 2003

##### 2. 学会発表

1) Uchida K, Ohashi T, Nitta K, Nihei H: Regulation of podocin expression in SV40-transformed human podocytes. *J Am Soc Nephrol* 14: 103A, 2003

2) 大橋禎子、内田啓子、内田信一、佐々木成、新田孝作、二瓶 宏 : NHP2 遺伝子の点突然変異 R138Q における分子生物学的検討. *日腎会誌* 45(3):189, 2003

3) 内田啓子、大橋禎子、森山能仁、関根淑江、内藤順代、武井 卓、小池美菜子、新田孝作 : ヒト培養糸球体上皮細胞における podocin 発現調節に関する検討. *日腎会誌* 45(3):189, 2003

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）  
各個研究報告書

「MPO-ANCA 陽性急速進行性腎炎に対するステロイド単独対  
シクロフォスファミドパルス併用療法前向きパイロット研究の提案」

研究協力者 榎野 博史

岡山大学大学院医歯学総合研究科腎・免疫・内分泌代謝内科学教授  
共同研究者 山崎 康司、佐田 憲映（岡山大学腎臓・糖尿病・内分泌内科）

研究要旨

9 MPO-ANCA 関連血管炎に対する標準的な治療法としてステロイド剤（CS）やシクロフォスファミド（CY）の投与が勧められているが、SY併用療法の有用性は本邦では一部の重症患者で認められているに過ぎない。本邦に多発するMPO-ANCA関連血管炎に対する標準的な治療法としてステロイド単独療法とCY併用療法の有用性の比較には、共通なプロトコールによる前向き試験が必要である。多施設共同ランダム化比較対象試験（野前段階として初期治療としてステロイド単独で開始する治療群（CS群）と治療初期からCYを併用する（CY群）の2群を設定し、治療効果、副作用について前向きに検討する研究案を提案した。CS群ではある一定期間（1ヶ月）を過ぎればCYの併用も可とする。CY群では現時点で有用性が報告されている間歇投与法（パルス療法）を用いることとする。それぞれのCS,CY投与量についてはある程度の幅をもたせ主治医の裁量に任せる。感染予防は共通に行う。治験期間としては寛解導入期間6ヶ月および維持期間12ヶ月の18ヶ月とし。評価項目は寛解導入率、生存率、腎生存率、合併症として感染症、出血、骨折、CS投与量などとする。

A. 研究目的

MPO-ANCA 関連血管炎は本邦における急速進行性腎炎の過半数を占める主要な疾患である。重篤な腎障害に加え、肺病変を中心とする多彩な腎外病変を伴うことや、高齢者に多発するために治療経過中に高率に重篤な感染症を併発することからそ

の生命予後は不良である。MPO-ANCA 関連血管炎に対する標準的な治療法としてステロイド剤（CS）やシクロフォスファミド（CY）の投与が勧められているが、SY併用療法の有用性は本邦では一部の重症患者で認められているに過ぎない。本邦に多発する MPO-ANCA 関連血管炎に

対する標準的な治療法としてステロイド単独療法と CY 併用療法の有用性の比較には、共通なプロトコールによる前向き試験が必要である。厳密には多施設参加でかつ二重盲検によるランダム化比較対象試験 (RCT) であるが、疾患の重篤度を考慮すると現時点では困難であると考えられる。そこで治療選択として初期にステロイド単独で開始する治療群 (CS 群) と治療初期から CY を併用する (CY 群) の 2 群を設定し、治療効果、副作用について前向きに検討する研究案を提案したい。

## B. 研究方法

### 【研究デザイン概略】

1. 参加施設は進行性腎障害調査研究班共同研究者所属施設を中心とする。参加希望があり研究班から了承された施設は可とする。
2. 対象は MPO-ANCA 陽性 RPGN とする。
3. 薬物投与量の調節が困難で個々の対応が必要と考えられる長高齢者 (80 歳以上) および診断時血清 Cr 値が 6mg/dl 以上もしくは既に維持透析に移行しており腎機能の回復が望めないと考えられる症例は除外する。
4. 治療群は初期治療としてステロイド単独群、シクロフォスファミド併用群の 2 群に分類する。どちらを選択するかについては、主治医の判断で行う。基本的な投薬の基準は設けるが、主治医の判断で適宜変更可とする。ステロイド増量もしくは新たに免疫抑制剤を追加する場合にはその事由を記載するとする。
5. 評価項目は一次評価項目に寛解率、二次評価項目として生存率、腎生存率、疾患活動性指標 (BVAS)、再燃率、感染症などの副作用頻度、三次評価項目として血液検査項目 (CRP, 血清 Cr, BUN, MPO-ANCA) とする。
6. 観察期間は治療開始から 6 ヶ月を寛解導入期間、その後 6 ヶ月を維持期間として計 1 年間追跡する。評価は 6 ヶ月、12 ヶ月の時点で行う。
7. 症例数は各施設 2 名で約 10 施設計 20 名を当初の目標とする。
8. 治療の制約を行わないことから、自主臨床研究への前段階として各施設の自由参加で行うものであり、本研究に係わる補償は調査研究班としては行わないこととする。また賠償については各施設、主治医個人が医師賠償保険に加入して対応するとする。

### 疾患活動性の評価

MPA においては免疫抑制療法による寛解導入と疾病の再発という特徴がある。本試験では治療開始前に Birmingham Vasculitis Activity Score (BVAS)(1)、進行性腎障害調査研究班で作成した臨床所見スコアから算定する臨床重症度を用いて疾患活動性重症度分類(2)を評価する。BVAS は 9

つの異なった臓器（全身、皮膚、粘膜・眼、耳鼻咽喉、胸部、心血管、腹部、腎、神経）における活動性指標を半定量化して算定する疾患活動性評価法で、以前の疾患による器質的な障害よりも疾患活動性にともなう障害をより反映するように設計されている。ANCA 関連血管炎の無作為比較試験で一般的に用いられている。進行性腎障害調査研究班の臨床的重症度分類は同調査班により行なわれた全国アンケート調査により集計された 715 例の急速進行性腎炎患者の解析から、生命予後に影響を与える因子として治療開始時の腎機能（血清クレアチニン値）、年齢、肺病変の有無、炎症所見の程度（血清 CRP 値）のそれぞれの項目毎にスコア化その総和を臨床学的重症度とするものである。この臨床学的重症度は生命予後と良く相関することから治療開始時の疾患活動性の指標としても有用と考えられる。ただし年齢に関しては生命予後に影響を与える因子ではあるが、疾患活動性と関連がないと考えられるために、治療前の評価には両者を用いて、疾患活動性の経過観察には BVAS を中心に評価することとする。また経時的な臓器障害の評価として Birmingham Vasculitis Damage Index (VDI)を用いる(3)。VDI は筋骨格系、皮膚、耳鼻咽喉、肺、心血管系、腎、胃腸、末梢神経、眼、精神神経系、その他について臓器障害の程度を評価するもので、VDI 値は血管炎患者の生命予後と良く相関

することが報告されている(4)。

評価用語の定義

寛解：症状検査ともに安定し BVAS=0 に到達する。

治療不応：治療にもかかわらず症状、検査値が増悪する。

再燃（重症）：血管炎による眼、肺、腎臓、神経系、腹部などの臓器不全に至る可能性のある症状が出現する。

再燃（軽症）：臓器不全に至らない症状（関節痛や発熱、皮疹など）や検査値の悪化（CRP や赤沈の悪化など）

登録基準

顕微鏡的血管炎の診断は難治性血管炎分科会の診断基準（1998 年）を用いて行ない、診断確実および疑い例（腎限局型を含めるため）のうち主要徴候の急速進行性腎炎を呈し MPO-ANCA 陽性の例を含めることとする。診断された MPA 患者のうち初発例および再発例を対象に行なう。登録基準は以下に示す。

1. 体重 30kg 以上
  2. 診断基準上少なくとも 2 項目以上陽性
- 腎炎性尿所見（血尿かつ細胞性/顆粒円柱陽性）
  - 血清クレアチニン上昇または既存の腎障害がある場合は血清クレアチニン 25%以上の上昇
  - 肺出血もしくは間質性肺炎
  - 組織学的に pauci-immune 型半月体形成性腎炎もしくは細動脈・毛細血管・後毛細血管の壊死、血管周囲の炎症細胞浸潤



● MPO-ANCA 陽性 (ELISA 法)

3. 1ヶ月以内に明らかな疾患活動性を認める(BVAS : 3 以上)

4. 本研究の目的や治療の合併症に対して説明をうけ、治験参加に同意したものの。

除外基準

1. 診断時年齢 80 歳以上
2. 活動性の感染症を有する患者
3. 治療前白血球数 < 4000/mm<sup>3</sup> 未満
4. 血小板数 < 120,000/mm<sup>3</sup> 未満
5. 血清クレアチニン > 6mg/dl または透析療法中患者
6. 肝硬変症を有する患者
7. 5年以内に悪性腫瘍の診断を受けている患者
8. 妊娠中の患者
9. 過去にシクロフォスファミドの投与をうけその総量が 10g を越える患者

治療プロトコール

・ ステロイド単独投与群(ST)

ステロイド薬はメチルプレドニゾン(M-PSL)パルス(0.5~1g)療法 3 日間併用に引き続き後療法としてプレドニゾン (PSL)30 ~ 40mg(0.6 ~ 0.8mg/kg)を 4 週間投与する。4 週以降 2 週ごとに PSL 一錠ずつ 20mg まで減量し、以降臨床症状、検査値を参考にして 2.5mg ずつ 1~2 ヶ月ごとに減量する。5~7.5mg/日を維持量として最低 2 年間は投与を継続する。65 歳以上の高齢者や透析療法を必要とする患者では初期投与量を 0.6mg/kg

とする。

・ シクロフォスファミドパルス群(IVCY)

IVCY 群ではステロイドに上乗せしてシクロフォスファミド投与を行う。シクロフォスファミド(CY)は M-PSL 投与終了翌日から 2 週間以内に 0.5~0.75g/個体を点滴静注する。以降同量を 4 週間ごとに計 6 回投与する。腎機能、年齢により投与量を調整するが、65 歳以上もしくは血清クレアチニン(S-Cr)>2mg/dl 以上では 500mg/個体、S-Cr>5mg/dl では 300mg/個体から開始し、投与後 2 週間目の白血球減少(<3000/mm<sup>3</sup>)がなければその量を継続する。3000/mm<sup>3</sup> 以下になる場合は投与量を 25%程度減量する。

IVCY 投与時には十分な補液を行なう(飲水可能であれば飲水でも可)。場合により制吐薬や出血性膀胱炎予防としてメスナ静注投与を行なうが必ずしも必須ではない。

明らかな活動性の感染症を合併した際には主治医の判断でステロイド薬の減量、IVCY では投与延期する。ステロイド薬の増減、シクロフォスファミドなどの免疫抑制薬の追加、血漿交換については主治医の判断に任せるが、ステロイド増量、シクロフォスファミド追加についてはその事由を明記する。出来れば 6 ヶ月の時点で一旦 CY を中止し、再燃を疑う場合には重症度によって治療を変更することは妨げない。

併用療法

ニューモシスチスカリニ-肺炎の予防

として ST 合剤を 1 錠連日もしくは 2 錠週 2 回を投与する。真菌感染予防としてファンギーゾン水溶液含嗽、およびイソジンガーグルによる含嗽を適宜行なう。

ステロイド誘発骨粗鬆症の予防として、疾患活動性が安定すれば出来る限り早期に離床させ歩行や下肢筋力保持などのリハビリテーションを併用する。活性型ビタミン D を投与するが、腎不全患者では 0.25~0.5 μg/日から投与開始し、高 Ca 血症に注意する。ビスフォスフォネート製剤については、腎機能障害患者では慎重投与となっており必ずしも必須ではないが、投与する場合には初期投与量を減量(隔日等)して投与する。

## 評価項目

### 一次評価項目

それぞれの治療群における寛解導入率

### 二次評価項目

死亡率

末期腎不全患者数

疾患活動性指標

全期間を通じての BVAS

BVAS<sub>≤</sub>2 になった患者数

BVAS=0 になるまでの期間

寛解導入から再燃までの期間

再燃(重症)症例数

再燃(軽症)症例数

主治医の全般評価

患者の自己評価

Vasculitis Damage Index

副作用

感染症

入院回数、期間

骨折

その他

生活の質評価 (SF-36)

### 三次評価項目

検査所見

赤沈値

CRP 値

MPO-ANCA 値

治療指標

プレドニゾン総投与量

### 治験患者数目標

目標は各群 10 例ずつ計 20 症例 両群 10 例に達した時点で終了とする。

### (倫理面への配慮)

参加施設での倫理委員会での承認を必要とする。治験への参加はあくまで自由意志による。かつ治験のどの時点でも中止できる。治療方針は主治医・患者および患者家族によって決定される。データ収集に関しては患者を特定できないように独自の ID 番号を設定し行う。

### 参考文献

1. Luqmani RA, Bacon PA, Moots RJ, Janssen BA, Pall A, Emery P, Savage C, Adu D: Birmingham Vasculitis Activity Score(BVAS) in systemic necrotizing vasculitis. Q J Med 87:671-678, 1994
2. 急速進行性腎炎症候群の診療指針(急速進行性糸球体腎炎診療指針作成合同委員会)。日本腎臓学会

誌 44 : 55-82、2002

3. Exley AR, Bacon PA, Luqmani RA, Kitas GD, Gordon C, Savage COS et al: Development and initial validation of the Vasculitis Damage Index(VDI) for the standardized clinical assessment of damage in the systemic vasculitides. *Arthritis Rheum* 40: 371-380, 1997
4. Exley AR, Bacon PA, Luqmani RA, Kitas GD, Carruthers DM, Moots R: Examination of disease severity in systemic vasculitis from the novel perspective of damage using the vasculitis damage index(VDI). *British J Rheumatology* 37: 57-63, 1998

難治性ネフローゼ症候群分科会  
分担・各個研究報告