

環境要因による膠原病病態誘導・促進効果の解析

小森浩章¹、寺田美穂¹、清水友美¹、岩崎美津子¹、森士朗²、鈴木和男³、能勢真人¹

1) 愛媛大学医学部 病因・病態学講座

2) 東北大学大学院歯学研究科 顎顔面口腔外科学講座

3) 国立感染症研究所 生体防御物質室

我々はこれまでに膠原病関連組換え近交系 MXH/lpr マウスを用いて膠原病の免疫学的、病理学的形質を経時的に観察し、系統間分布表を作成した。その結果、MPO-ANCA を含むいくつかの形質について感受性遺伝子座をマップすることができた。

組換え近交系の利点として各系統が近交系として確立されており遺伝的に均一と見なせる点がある。今年度はこの利点に着目し以下のような解析を行っている。

1. 組換え近交系間の交配系 F1 の作成

これまでの解析で MPO-ANCA 高値の系統を見出し、QTL 解析で D1Mit291(101.5cM)、D7Mit340(1.2cM) に suggestive level で MPO-ANCA の感受性遺伝子座をマップした。これらの結果をふまえ、新たに MXH/lpr 各系統間の交配系雑種 F1 を作成し MPO-ANCA 感受性遺伝子座の領域を狭めることとした。

2. 環境要因の膠原病病態への影響をゲノムレベルで解析する実験系の確立

膠原病病態が環境要因、たとえば感染等を契機に発症・増悪することはよく知られている。以前我々は2本鎖RNAアナログである polyinosinic:polycytidylic acid (poly I:C) を投与することによって加齢によって発症する自己免疫形質の発現を促進し得ることを明らかにしている。この結果をふまえて、MXH/lpr マウス各系統に polyI:C を投与した結果、polyI:C により MXH/lpr 全系統で膵炎の発症が誘導され、いくつかの系統で糸球体腎炎、間質性肺炎の発症が促進されることが明らかとなった。血管炎は polyI:C では促進されなかった。現在、これらの膠原病病態誘導・発症効果の経時的観察ならびに作用の遺伝的機構の解明に着手している。

バージャー病に対する血管再生治療と微小血管造影法による評価

岡山理科大学 理学部 由谷親夫
国立循環器病センター 心臓血管内科 西上和宏
国立循環器病センター 心臓血管内科 知久正明

バージャー病に対する血管再生治療の有効性と安全性に関する検討および微小血管造影法による評価を行った。平成 14 年度は血管再生治療として、骨髄細胞移植治療の有効性と安全性を検討した。バージャー病 6 例に骨髄細胞移植を施行し、臨床症状の著明な改善が認められた。しかし、通常の血管造影では有意な変化は確認できなかった。また、安全性に問題はみられなかった。平成 15 年度は、血管再生治療で再生される血管は微小血管であることから、その評価が可能な微小血管造影法の導入と有用性を検討した。新エネルギー産業技術開発機構(NEDO)の支援の元、病院設置型の微小血管造影装置を開発し、基礎研究において再生血管の描出に成功した。安全性の検討でも問題なく、倫理委員会の承認を得、当センターに移設し、臨床導入した。血管再生治療前後に微小血管造影法を施行し、再生血管を評価することができた。平成 16 年度は、より低侵襲の血管再生治療として、血管再生能、移植細胞アポトーシス抑制作用を有する生体内ペプチドであるアドレノメデュリンと末梢血単核球移植の複合的血管再生治療の有効性について検討した。基礎研究で末梢血単核球移植単独治療に比し、より効果的な血管再生が認められた。倫理委員会の承認の元、臨床応用し、バージャー病による皮膚潰瘍の改善が認められた。

バージャー病は、末梢病変が主体で、血行再建術が困難な症例が多い。血管再生治療は、バージャー病の新しい治療として期待される。特に、自己骨髄細胞移植治療は、安全性も確立されており、今後、バージャー病の治療法として一般化していくと考えられる。一方、血管再生治療の評価は、臨床症状の判定のみで、客観的な評価法が確立されていない。これは、再生血管が微小血管であることに起因する。今回、我々が臨床導入した微小血管造影法は、血管再生治療の評価法として、血管再生治療の発展に寄与することが期待される。さらに、低侵襲の血管再生治療法として、我々は末梢血単核球移植とアドレノメデュリンの複合的血管再生治療を考案し、基礎および臨床で良好な結果が得られた。今後、臨床での症例を増やし、安全性と有効性を確認する予定である。

〔VII〕

前向き臨床試験 プロトコール

MPO-ANCA 関連血管炎に対する
標準的治療プロトコルの有用性を明らかにする
前向き臨床試験

厚生労働省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

主任研究者

尾崎 承一

研究実施予定機関：聖マリアンナ医科大学病院
リウマチ・膠原病・アレルギー内科
並びに
厚労省難治性血管炎に関する研究班
中小型血管炎分科会に所属する施設

目 次

1. 研究計画書	1
2. 同意説明文書		
患者様に対する同意説明文書	1 3
同意書	1 7
3. 評価表		
BVAS	1 9
VDI	2 1
SF-36 v2	2 5

研 究 計 画 書

1. 試験の背景

MPO-ANCA 関連血管炎は、腎・肺を主体に全身性多臓器障害をきたす重篤な疾患であり、死亡率の高い疾患である。しかし、確立された治療法はない。欧米では、全身性血管炎に対する標準的治療法としてシクロホスファミドとステロイド大量投与の併用療法が寛解導入率90%以上の効果を発揮することが前向き臨床試験で確認され、標準的治療法として確立されている。しかし、欧米の ANCA 関連血管炎患者の多くは、PR3-ANCA 陽性例であり、MPO-ANCA 陽性例の頻度は低い。これに対し、我が国では、MPO-ANCA 陽性例が圧倒的に多いため、欧米の成績をそのまま当てはめることは困難である。これまでに、MPO-ANCA 関連血管炎患者に対する治療法の有用性に関するエビデンスは乏しく、前向き臨床試験は皆無である。

このため、我が国においては、専門施設毎に異なった治療方針が用いられており、MPO-ANCA 関連血管炎患者に対する治療法が確立されたいない。このような現状を改善するため、厚労省難治性血管炎に関する研究班において、過去の研究結果や欧米での治療、ならびに各専門医の経験等を総合して、専門医による討論が繰り返された。その結果、コンセンサスに基づいた現時点で最も有用と考えられる“標準的治療プロトコール”が作成された。

また、治療法の有用性を的確に評価する方法も、我が国では確立されておらず、施設毎に異なった評価法が用いられているため、異なる治療法の有用性の比較が困難である。欧米では、標準的評価法がほぼ確立されている。

2. 試験の目的と必要性

厚労省難治性血管炎班により作成された MPO-ANCA 関連血管炎に対する標準的治療プロトコールは、我が国の専門医によるコンセンサスに基づいたものであり、現時点で最も有用な治療法と考えられるが、我が国の患者に対する有効性や安全性に関するエビデンスを確立するためには、前向き臨床試験による検証が必要である。また、治療開始前に患者血液資料を採取し、プロテオーム、トランスクリプトームを測定し、MPO-ANCA 関連血管炎患者に対する“標準的治療プロトコール”に対する治療反応性を予測する因子解明を目指す。さらに、この治療プロトコールの有用性を評価する上で、国際基準ならびに我が国の一部で用いられている評価法を併用することにより、我が国の MPO-ANCA 関連血管炎に適した評価法を確立することを目指す。

3. 試験薬の概要

別紙参照

4. 対象患者

(1) 選択基準

MPO-ANCA 陽性であり、かつ以下の診断基準のいずれかを満たす患者を対象とする。

厚労省難治性血管炎研究班による顕微鏡的多発血管炎の診断基準（別紙参照）
厚労省難治性血管炎研究班による結節性多発動脈炎の診断基準（別紙参照）
厚労省進行性腎障害班による特発性急速進行性腎炎の診断基準（別紙参照）

（2）除外基準

- (a) 診断時年齢 80 歳以上
- (b) 活動性の感染症を有する患者
- (c) 治療前白血球数 < 4000/mm³ 未満
- (d) 血小板数 < 120,000/mm³ 未満
- (e) 末期腎不全で透析療法中の患者
- (f) 高度の呼吸不全の患者 (PaO₂ < 60Torr)
- (g) 肝硬変症を有する患者
- (h) 5 年以内に悪性腫瘍の診断を受けている患者
- (i) 妊娠中の患者
- (j) 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

5. 被験者に説明し同意を得る方法

倫理委員会で承認の得られた同意説明文書を患者に渡し、担当医より文書および口頭による十分な説明を行い、患者の自由意思による同意を文書で得る。

患者の同意に影響を及ぼすと考えられる有効性や安全性等の情報が得られたときや、患者の同意に影響を及ぼすような実施計画等の変更が行われるときは、速やかに患者に情報提供し、試験等に参加するか否かについて患者の意思を予め確認するとともに、事前に臨床試験審査委員会の承認を得て同意説明文書等の改訂を行い、患者の再同意を得る。

6. 試験の方法

（1）患者登録への手順

インフォームドコンセントに従い、登録基準シートを確認する。すべての登録基準を満たし、いずれの除外基準を満たさないことが確認された後、登録する。登録時に通達された本研究における被験者識別コードは症例登録書に記入するとともに、各施設が患者 ID と対応させて明記した被験者識別コードリストを作成しプライバシーを保護するために厳重管理すること。

（2）標準的治療プロトコール

顕微鏡的多発血管炎（MPO・ANCA 関連血管炎）

A. 寛解導入療法（初期治療）

3～6 ヶ月を要して治療する。

1) 重症例

全身性血管炎型（3臓器以上の障害）

肺腎型（限局性肺出血又は広範囲間質性肺炎と腎炎の合併）

RPGN型（血清Cr値が1ヵ月以内に2倍以上に増加）

（臓器障害の定義は6-(2)-C-(3)に記載）

メチルプレドニゾロン（M-PSL）パルス（0.5～1.0g/日）療法×3日間

あるいはプレドニゾロン（PSL）0.6～1.0mg/kg/日（40～60mg/日）経口を投与する。又、4週間以内にシクロホスファミド大量、静注療法（IVCY）0.5～0.75g/m²又はシクロホスファミド（CY）0.5～2.0mg/kg/日（50～100mg/日）の経口投与を開始し、併用療法を行う。尚、腎機能障害（血清Cr \geq 1.8ml/dl）時や75歳以上の高齢者では、IVCY、CYの投与量を75%～50%に減量する。パルス後のPSL投与量はPSLの経口投与量に準ずる。PSL40～60mg/日の初期投与量を1ヵ月以上続け、以後病状に応じて漸減する。IVCYの投与間隔は、1×/3～4週間とする。IVCYの総投与回数は3～6回とする。症例により12回迄可とする。尚、IVCY投与2週間後のWBC数が3500/ μ l以上を保つように、投与量は調節する。経口CY投与は3～6ヵ月間とする。CYを服用できない症例ではアザチオプリン（AZP）を1.0～2.5mg/kg/日（50～150mg/日）投与する。投与期間は6ヵ月以上とする。

上記治療期間は感染症リスクが高いため、ST合剤（Bakter）2T/日を週2日又は1T/日を連日予防的に投与する。

RPGNには血液透析や血漿交換を、消化管出血には内視鏡的及び外科的処置を施行する。又、RPGNには抗凝固・血小板療法へのヘパリン（10000～5000単位/日）やジピリダモール（300mg/日）などを使用する。

2) 最重症例

び慢性肺出血型

腸管穿孔型、脾炎型

脳出血型

抗基底膜抗体併存陽性例

重症例の治療抵抗性症例

重症例と同様に、IVCY/CYとPSL治療を施行する。それと共に血漿交換を行う。

血漿交換は、2.0～3.0ℓ×3日間を1クールとして施行する。血漿交換時には、感染症リスクが高くなるので、ST合剤（Bakter）2T/日を週2日又は1T/日を連日予防的に投与する。

3) 軽症例

腎限局型 (RPGN 型は除外)

肺線維症型 (肺出血型は除外)

その他型 (筋・関節型、軽症全身型、末梢神経炎型など)

PSL0.3~0.6mg/kg/日 (15~30mg/日) 経口投与する。

免疫抑制薬のCY又はアザチオプリン (AZP) は0.5~1.5mg/kg/日 (25~100mg/日) を適宜併用する。

B. 維持療法

寛解導入後は、PSL10~5mg/日で再燃に注意して経過観察する。尚、血管の内腔狭窄及び血栓形成に関し、抗凝固療法 (ワーファリン等)、血管拡張剤 (プロスタグランジン製剤)、抗血小板剤 (ジピリダモールなど) を投与する。

経口CY投与は投与開始後6ヵ月以内に中止するのが好ましいが、AZPに変更して投与継続するのも可である。

C. 用語の定義

1) 寛解の定義

完全寛解と不完全寛解に分ける。

完全寛解とは、血管炎による新しい臨床症状の出現を認めず、かつ Birmingham Vasculitis Activity Score (BVAS) が0~1点の状態を言う。尚、腎炎に関しては、腎炎所見・腎機能の悪化を認めず、かつ赤血球円柱が消失している状態を言う。CRPは正常範囲内。BVASが0~1点とは、4週間以内に血管炎による臨床症状が新しく出現したり、又は悪化したりする所見がないことを意味する。

不完全寛解とは、疾患の活動性や悪化を示唆する臨床症状や検査成績を認めない状態を言う。

2) 再発の定義

疾患の再燃を示唆する臨床症状又は検査成績が出現し、ステロイド剤や免疫抑制剤の増量を必要とする状態を言う。重症再燃と軽症再燃があり、重症型では大量のステロイド剤やシクロホスファミド投与を要する。軽症型では中等度以下の増量で治療が可能である。

3) 臓器障害の定義

各臓器の臓器障害については、以下の事項を満たす場合にその臓器障害が存在すると診断する。

- (a) 限局性肺出血とは、両側肺野の30%以下の肺出血陰影の症例を言う。広範囲間質性肺炎とは、両側肺野に30%以上の間質性肺炎像を認めるが、PaO₂ 60 Torr以下の

呼吸不全を伴わない症例を言う。

- (b) この項の腎炎とは、臨床的に血清 Cr の上昇、Ccr の低下を急速に示し、血尿／蛋白尿を認める RPGN の存在 and/or 腎生検にて 50%以上の広がりを持つ壊死性半月体形成性腎炎の存在を意味する。MPO-ANCA 症例は高齢者に多いことを考えると、従来の RPGN の定義（数週間から数ヵ月の間に腎不全に至る症例）では、不十分と考える。即ち、高齢者で元来腎硬化症などを有している症例で、脱水などの要素が加わると、3ヵ月間で、血清 Cr 値が2倍以上になることがある。従って、血清 Cr 値が1ヵ月以内に2倍以上に増加する腎炎症例と定義した。
 - (c) 心筋障害：新しい心筋梗塞、心膜炎、心筋炎などの存在を裏付ける所見。
 - (d) 神経障害：新しい脳出血・梗塞、多発性単神経炎、器質性意識障害などの存在を認める。
 - (e) 消化器：下血又は便潜血強陽性を呈する and/or 膵臓壊死、肝機能異常を示す所見。
 - (f) 皮膚病変：多発性の紫斑 and/or 皮膚潰瘍の存在。
 - (g) ENT：急性中耳炎／内耳炎、出血性鼻炎、強膜炎／ブドウ膜炎／網膜炎／視神経炎など
- (a)～(g)の項目を認める時には、その臓器障害を認めることとする。

7. 評価項目

疾患活動性の評価は、欧州で用いられている BVAS-2（別紙参照）を用いる。

疾患転帰としての障害度分類は、欧州で用いられている VDI（別紙参照）を用い、難治性血管炎調査研究班、進行性腎障害調査研究班の病型分類、重症度分類も併用する（別紙参照）。

QOL の指標として日本語版 SF-36 v2（別紙参照）を用いる。

一次評価項目

- 寛解導入率
- 死亡率
- 末期腎不全移行率

二次評価項目

- 有効性の評価
 1. 全期間を通じての BVAS
 2. 寛解までの期間
 3. 寛解導入から再燃までの期間
 4. 再燃率
 5. 6ヶ月毎の VDI
- 安全性の評価

1. 治療開始後の有害事象
2. 治療薬と有害事象との因果関係

- 生活の質評価： 6ヶ月毎の日本語版 SF-36 v2 を用いる。

三次評価項目

- 検査所見
 1. MPO-ANCA 値
 2. 感染症マーカー
 3. ジーンチップを用いたトランスクリプトーム発現パターン（難治性血管炎の病態解析研究で既に倫理委員会承認済み）
- プレドニゾン累積投与量

8. 観察および検査項目

治療開始前、6週、12週、6ヶ月で評価、以降3ヶ月ごとに6ヶ月、計12ヶ月経過を追跡する。評価項目と時期は以下の通りとする。

Data	治療前	6週	3 ヵ月	6 ヶ月	9 ヶ月	12 ヶ月	15 ヶ月	18 ヶ月
同意書取得	○							
患者背景の確認	○							
システムレビュー	○	○	○	○	○	○	○	○
BVAS	○	○	○	○	○	○	○	○
Vasculitis Damage Index	○			○		○		○
臨床的重症度分類	○			○		○		○
SF-36 (ADL 評価)	○			○		○		○
病型分類	○			○		○		○
腎機能および肺機能	○	○	○	○	○	○	○	○
MPO-ANCA	○	○	○	○	○	○	○	○
感染症マーカー	○	○	○	○	○	○	○	○
ジーンチップ解析	○							
血清保存	○	○	○	○	○	○	○	○

CY 投与中には CBC は 2~4 週ごとに定期的に検査する。

9. 中止基準

- 1) 被験者から試験参加の辞退の申し出や同意の撤回があった場合
- 2) 登録後に適応基準を満足しないことが判明した場合
- 3) 登録後に除外基準に該当することが判明した場合

- 4) 原疾患の悪化のため、試験プロトコールの投与継続が好ましくないと判断された場合
- 5) 合併症の増悪により試験の継続が困難な場合
- 6) 有害事象により試験の継続が困難な場合
- 7) 著しくコンプライアンス不良の場合（全予定投与回数の70%未満の服薬となると判断される場合、あるいは120%を越えると判断される場合）
- 8) 試験全体が中止された場合
- 9) その他の理由により、医師が試験を中止することが適当と判断した場合

試験担当医師は何らかの理由で試験継続が不可能と判断した場合には、試験プロトコールを中止し、中止・脱落の日付・時期、中止・脱落の理由、経過をカルテならびに症例報告書に明記するとともに、中止・脱落時点で必要な検査を行い有効性・安全性の評価を行う。

特に、有害事象発生により中止した場合は、可能なかぎり原状に回復するまでフォローすることとする。

なお、中止症例についても被験者の同意が得られればプロトコールに従った観察・評価を継続していく。

10. 有害事象発生時の取り扱い

(1) 有害事象発生時の被験者への対応

試験責任医師または試験分担医師は、有害事象を認めたときは、直ちに適切な処置を行うとともに、カルテならびに症例報告書に記載する。また、試験薬の投与を中止した場合や、有害事象に対する治療が必要となった場合には、被験者にその旨を伝える

(2) 重篤な有害事象の報告

・ 重篤な有害事象の定義

- 1) 死亡または死亡につながるおそれ
- 2) 入院または入院期間の延長
- 3) 障害または障害につながるおそれ
- 4) 後世代または先天性の疾病または異常

・ 報告の対象となる有害事象

試験期間中の全ての重篤な有害事象、試験終了（中止）後に試験薬との関連性が疑われる重篤な有害事象

11. 試験実施期間

平成 16 年 7 月 1 日から平成 19 年 9 月 30 日（登録締切平成 18 年 3 月 31 日）

12. データの集計

データは本研究グループの分担研究者が他施設より郵送される症例記録表も併せて収集し集計する。

集められたデータは、本試験では中止・脱落症例に関してもその後の治療への反応性なども併せて追跡していくことが今後の本疾患における治療法確立においては重要であるため、中止・脱落症例に関しても同様の評価項目で追跡していくこととする。

13. 目標症例数

当院の申請目標症例数 10 例

試験全体：参加施設 9 施設 目標症例数 50 例

14. 被験者の人権および安全性・不利益に対する配慮

(1) 人権への配慮（プライバシーの保護）

・本研究実施に係る生データ類および同意書等を取扱う際は、被験者の秘密保護に十分配慮する。

・病院外に提出する症例報告書では、登録時に通達した被験者識別コードを用いることとし、被験者を特定できる情報を含まないようにする。被験者識別管理は、リウマチ・膠原病・アレルギー内科の大学院 野崎俊子が行う。また試験の目的以外に、試験で得られた被験者のデータを使用しない。

(2) 安全性・不利益への配慮

・有害事象発生時は速やかに適切な診察と処置を行う。

15. 患者の費用負担

本研究において使用される薬剤・検査はすべて通常診療の範囲内で行われているものであるため通常の患者負担で行うこととする。

16. 健康被害の補償および保険への加入

(1) 健康被害の補償

健康被害の補償は原則患者の健康保険によることとし、すぐに適切な治療を開始することとする。

(2) 賠償保険への加入

賠償責任に備え、試験責任医師および試験分担医師は賠償責任保険に加入すること

17. 本研究終了後の試料等の取扱いの方針

血液試料は、本研究のためだけに用い、研究終了後は廃棄される。しかし、患者の同意が得られれば、将来の研究のための貴重な資源として、研究終了後も保管する。この場合

は、連結可能匿名化した上で、試料が使い切られるまで保管する。なお、将来、試料を研究に用いる場合は、改めてその研究計画書を医の倫理委員会において承認を受けた上で利用する。

18. GCP 及びヘルシンキ宣言への対応

本研究は GCP を準用するものとする。また、ヘルシンキ宣言（2000 年改訂）を遵守して実施する。

19. 記録の保存

試験責任医師は、試験等の実施に係わる必須文書（申請書類の控え、病院長からの通知文書、各種申請書・報告書の控、被験者識別コードリスト、同意書、症例報告書等の控、その他データの信頼性を保証するのに必要な書類または記録など）を保存し、研究発表後 5 年後に廃棄する。

20. 検体の保存

既に承認済みの「難治性血管炎の病態解析研究」にて採取・保存した治療開始前の患者試料は、研究終了後も 5 年間保存することとする。

21. 実施予定施設

杏林大学医学部第一内科学	中林 公正	教授
東京医科大学八王子医療センター腎臓科	吉田 雅治	助教授
順天堂大学医学部膠原病内科	小林 茂人	助教授
藤田保健衛生大学医学部リウマチ感染症内科	吉田 俊治	教授
和歌山県立医科大学皮膚科学	古川 福実	教授
埼玉医科大学総合医療センター第二内科	津坂 憲政	講師
聖マリアンナ医科大学リウマチ・膠原病・アレルギー内科	山田 秀裕	助教授
東京女子医科大学第 4 内科	湯村 和子	助教授
川崎市立川崎病院リウマチ科	大曾根 康夫	部長

22. 実施施設名・連絡先

聖マリアンナ医科大学 リウマチ・膠原病・アレルギー内科

電話番号 : 044-977-8111 (代表)

研究責任医師 : 尾崎 承一 内線 4108 PHS : 80009
担当医師 : 山田 秀裕 内線 4288 PHS : 80052
岡 寛 内線 4285 PHS : 80063
菅田 文彦 内線 4285 PHS : 80805

永渕	裕子	内線	4285	PHS : 80560
岡崎	貴裕	内線	4285	PHS : 81320
山本	直弘	内線	4285	PHS : 80812
上月	雅子	内線	4285	PHS : 80159
吉田	智彦	内線	4285	PHS : 81388
赤荻	淳	内線	4285	PHS : 81386
今村	愉子	内線	4285	PHS : 80151

同 意 說 明 文 書

患者様に対する同意説明文書

(1) はじめに (研究協力の任意性と撤回の自由)

この説明文書は、あなたが参加しようとする研究の内容について記述したものです。この研究に参加するかどうかは、あなたが以下の説明を理解し、納得されたうえでの自発的な意思に基づきます。したがって、この研究への参加をお断りになっても何ら不利益を受けることもありませんし、参加に同意した場合でも、被験者であるあなたの自由意志で随時これを撤回できます。

研究参加の同意書に署名または記名捺印される前に必ずこの説明書を熟読してください。研究担当医師は、この説明文書にしたがって口頭で説明を加えますので、わからないことがありましたら、どんなことでも気軽に質問してください。

(2) 研究課題名

「MPO-ANCA 関連血管炎に対する標準的治療プロトコルの有用性を明らかにする前向き臨床試験」

(3) 研究目的

MPO-ANCA 関連血管炎は、主に顕微鏡的多発血管炎、特発性急速進行性腎炎などで MPO-ANCA が陽性となる疾患であり、腎・肺を主体に全身性多臓器障害をきたす危険性のある疾患です。しかし、その最適な治療法は確立されていません。欧米では、全身性血管炎に対しシクロホスファミドとステロイド大量投与の併用療法が標準的治療法として用いられており、寛解導入率90%以上の効果を発揮することが前向き臨床試験で確認されています。しかし、欧米の ANCA 関連血管炎の患者の多くは、PR3-ANCA 陽性例であり、MPO-ANCA 陽性例は少ないため、我が国に多い MPO-ANCA 陽性の血管炎の患者に対し、欧米の成績をそのまま当てはめることは困難です。

このため、我が国では専門施設毎に異なった治療方針が用いられており、MPO-ANCA 関連血管炎に対する最適な治療法が確立されていません。このような現状を改善するため、厚労省難治性血管炎に関する研究班において、過去の研究結果や欧米での臨床試験、ならびに各専門医の経験等を総合して、専門医による討論が繰り返されてきました。その結果、多くの専門医の合意に基づいた現時点で最も有用と考えられる“標準的治療プロトコル”が作成されました。

厚労省難治性血管炎班により作成された MPO-ANCA 関連血管炎に対する標準的治療プロトコルは、我が国の専門医によるコンセンサスに基づいたものであり、現時点で最も有用

な治療法と考えられますが、有効性や安全性に関する信頼性を確立するためには、前向き臨床試験による検証が必要です。

そこで、全国の専門施設が共同で、MPO-ANCA 関連血管炎の患者に対してこの標準的治療プロトコールに基づいた治療を行い、その有効性と安全性を確認することを目的としました。さらに、治療開始前に患者の血液中の微量物質を測定することにより、この治療法に対する患者の感受性の違いを予測する手段を確立することを目指します。

また、治療の有用性を評価する上で、国際基準ならびに我が国の一部で用いられている評価法を併用することにより、我が国の MPO-ANCA 関連血管炎患者に適した評価法を確立することをも目指します。

(4) MPO-ANCA とは

血液を流れる白血球の一種で好中球と呼ばれる細胞があります。この細胞の中に含まれる酵素に対する自己抗体を総称して抗好中球細胞質抗体 (ANCA) といいます。これらの酵素のうちミエロペロキシダーゼ (MPO) という酵素に対する自己抗体を MPO-ANCA と略して呼んでいます。

人間の体には、外から侵入した有害な異物 (病原体) を排除する「免疫」とよばれる力が備わっています。

この免疫を担っているものの一つが「抗体」と呼ばれる血液中のタンパク質で、一つ一つの病原体に鍵と鍵穴の関係のように特異的に結合して病原体を無力化する働きがあります。免疫は本来ならば自分自身には向けられることはないのですが、ある種の病気では免疫が自分の体を異物と間違えて、自分自身の体の成分に対する抗体を作ってしまうことがあります。このような自分自身を攻撃してしまう抗体のことを「自己抗体」とよびこのような病気のことを「自己免疫疾患」といいます。血管炎に含まれる病気の多くは自己免疫疾患でもあります。

(5) 研究の責任者及び担当医師

この研究は聖マリアンナ医科大学の尾崎承一教授を主任研究者とする厚生労働省難治性血管炎に関する調査研究班による多施設共同研究です。当院における研究責任者も、リウマチ・膠原病・アレルギー内科 尾崎承一教授であり、研究分担医師はリウマチ・膠原病・アレルギー内科 山田秀裕、岡 寛、菅田文彦、永渕裕子、岡崎貴裕、山本直弘、上月雅子、吉田智彦、赤荻 淳、今村愉子、難病治療研究センター 加藤智啓の各医師です。連絡先は、聖マリアンナ医科大学 リウマチ・膠原病・アレルギー内科 (電話番号: 044-977-8111(代表)) です。

(6) この研究の方法

MPO-ANCA 関連血管炎と診断されましたら、速やかに治療が開始されることとなります。この際に、標準的治療プロトコールに沿った治療が行われます。標準的治療プロトコールでは、原則として中等量（0.5mg/kg/日）以上のステロイドと免疫抑制薬のシクロホスファミドが用いられます。

一般的に、ステロイドは世界的にもほとんどすべての血管炎の患者さんに使用されますが、シクロホスファミドは、施設によって、また重症度によって使用されたりされなかったりします。標準的治療プロトコールでは欧米の方法より少なめな投与量が設定されています。しかし、病気の重症度に応じて治療薬の投与量が異なります。また、投与量や投与開始時期も個々の患者にあわせて主治医が柔軟的に判断して決められることとなります。したがって、具体的な治療スケジュールは主治医の先生から詳しく説明があります。

また、治療開始前に20ccの血液を研究資料として採血させていただきます。

治療開始後、3ヶ月毎に血管炎の活動性の評価がなされます。全身の診察と血液・尿検査が行われ、必要に応じてX線写真が撮影されます。それ以外は、通常の診療と全く変わりありません。治療後18ヶ月まで経過を観察させていただきます。

(7) 予想される利益および不利益

現時点で利用可能な最適な治療法として多くの血管炎専門医の合意に基づいた“標準的治療プロトコール”を受けることに不利益はないと考えられます。ただし、治療薬による副作用の可能性はあります。

本研究の結果からすぐに、あなたにとって直接有用な情報をもたらす可能性は低いと考えられます。しかし、研究の成果は今後の医学の発展に寄与するものと期待されます。その結果、将来、血管炎の診断や予防、治療などがより効果的に行われることが期待されます。

(8) プライバシーの保護について

あなたの血液や診療記録は、研究する前に住所、氏名、生年月日、病院の診察券番号などを削り、代わりに新しく符号をつけ、どこの誰の試料かが分からないようにした上で、厳重に保管します。どこの誰の試料かが分からないようにしたことにより、あなたの分析結果は、分析を行う研究者にも、あなたのものであると分からなくなります。採血後の血液は、その中にMPO-ANCA 関連血管炎の病態と関連する微量物質が存在するかどうかを検査され、これらの微量物質の存在と病気との関係が検討されます。検査結果は、試験目的にのみ使用させていただきます。個人を特定する情報は一切公表されません。

研究の成果は、学会、学術雑誌、厚生労働省のホームページなどに公表されることがありますが、その場合にも、あなたの個人情報には分からないようにデータが処理されます。