

# 【中・小型血管炎の臨床研究分科会】

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」  
中・小型血管炎臨床研究分科会 平成 19 年度研究報告書  
MPO-ANCA 関連血管炎に関する標準的プロトコールの有用性を明らかにする前向き臨床  
試験

分科会長	中林公正	杏林大学 第一内科教授
班 員	吉田雅治	東京医大八王子医療センター 腎臓内科教授
	小林茂人	順天堂大学 内科学准教授
	吉田俊治	藤田保健衛生大学 内科学教授
	古川福実	和歌山県立医大 皮膚科学教授
	槇野博史	岡山大学 内科学教授
	山田秀裕	聖マリアンナ医大 内科学准教授
	湯村和子	自治医科大学 腎臓内科教授
	天野宏一	埼玉医大総合医療センター 内科学准教授

研究協力者	稲葉 裕	順天堂大学 衛生学教授
	黒澤美智子	順天堂大学 衛生学助教
	熊谷俊一	神戸大学 内科学教授
	原 まさ子	東京女子医大 内科学教授
	住田孝之	筑波大学 内科学教授
	小池隆夫	北海道大学 内科学教授
	兼岡秀俊	福岡大学 保健学部教授
	武曾理恵	北野病院 腎臓内科部長
	菊池弘敏	帝京大学 内科学助教
	有村義宏	杏林大学 第一内科准教授
	鈴木康夫	東海大学 内科学教授
	岳野光洋	横浜市立大 内科学准教授
	八田和大	天理よろず病院 内科副部長
	遠藤平仁	北里大学 内科学准教授
	臼井 崇	京都大学 内科学助教
	大曾根康夫	市立川崎病院 内科部長

#### 研究要旨

標題の臨床試験の有用性を明らかにすることを目的とし、上記 24 施設の参加の下に、標準的プロトコールに沿った前向き臨床試験を施行した。即ち、症例を最重症例、重症例、軽症例に分類して、夫々の重症度に応じた治療法に則した治療を施行した。治療前、治療後

の経過にそって、生命予後、腎予後、感染症、BVAS、VDI、SF-36 を記録した。その結果、生命予後は 10 年前に比較して著明に改善していた。cyclophosphamide 点滴療法 (IVCY) は、生命予後を改善させたが、感染症を増加させた。又、病初期には血管炎死、長期予後には再燃と感染症による死亡が認められ、これ等の点に注意することの重要性が示された。尚、BVAS、VDI、SF-36 については、夫々の担当研究者の項を参照のこと。

#### A. 研究目的

MPO-ANCA 関連血管炎の生命予後、腎予後、QOL の改善の為に、症例を重症度別に分類し、重症度に則した標準的プロトコールを作成した。このプロトコールの有用性を明らかにする目的で、前向き臨床試験が 24 の参加施設の下で行われた。

#### B. 研究方法

症例を治療開始前に登録し、重症度別に分類し、標準プロトコールに沿って治療を施行した。経過に沿い、生命予後、他の臓器障害、感染症、BVAS、SF-36 を記載して頂いた。これ等の記録を集め、解析した。登録症例は 52 例であったが、解析できる成績が記録されていた症例は 39 例であった。

(倫理面への配慮): 総て患者の同意を得て施行した治療でありかつ諸記録をして戴いたものである。発表時には個人名が特定されないように注意を払っている。

#### C. 研究結果

年齢は 26~84 歳で、男女比は 13 : 26、平均年齢は 67 歳であった。平均観察期間 15 ヶ月であった。病型分類の症例数及び死亡症例数は、図 1 に示すごとくであった。

即ち、全身型は 1 例中 1 例が、肺腎型は 12 例中 2 例が、腎限局型は 13 例中 1 例が、肺線維症型は 5 例中 1 例が、死亡していた。その他の症型では、死亡例は認められなかった。死亡率は 13 例中 5 例で、13%であった。死亡例の内訳 (図 2) は、全身型はス

テロイドパルス×1 回と intravenous cyclophosphamide therapy (IVCY)×1 回を行うも、診断・治療開始後 8 日目で、脳梗塞で死亡した。肺腎型では、1 例は経口ステロイドと経口 CY パルス治療×3 回を行うも、診断・治療開始後 3 ヶ月後に脳出血で死亡した。他のもう 1 例は、ステロイドパルス×1 回後に IVCY×4 回行い寛解に至ったが、腎炎再燃徴候を認めたため Rituximab532mg を 4 回投与した。しかし、診断・治療後 12 ヶ月で CMV、aspergillus 感染肺炎で死亡した。腎限局型の 1 例は、ステロイドパルス×2 回と IVCY×1 回を行い、寛解に至ったが、PSL10mg/日中に pneumocystitis jirovecii 肺炎で診断・治療後の 10 ヶ月目に死亡した。肺線維症型の 1 例は、経口ステロイドと経口 azathioprine で治療を行うも、診断・治療後 3 ヶ月目に肺出血で死亡した。尚、ステロイド薬、免疫抑制薬と死亡との関連性を検討すると表 1 に示すごとく死亡例はいずれも免疫抑制薬の併用症例であった。更に、ステロイド薬と IVCY 治療の併用療法と死亡例との関係を考慮すると、表 2 に示すごとくステロイドパルスと IVCY を施行した症例のみに、死亡例が認められた。感染症と IVCY との関係は、IVCY 非施行例には感染症の合併は認められなかったが、施行例では 21 例中 7 例の 33%に認められた。BVAS、VDI、SF-36 の成績は、夫々の担当の班員・研究

協力者が報告した。

#### D. 考察

10年前の成績と比較して、死亡率は著明に改善していた。全身型は依然重症であることが示唆された。肺腎型も、依然として死亡する症例の多いことが示された。又、肺腎型の1例と肺線維症型の1例は、治療開始後3ヵ月目にいずれも死亡していたが、治療が完結されない内に、血管炎性の脳出血と肺出血で死亡していたと考えられた。これに対し、肺腎型の1例と限局型の1例は、いずれも治療による寛解後に感染症を併発して死亡していた。この2例は、いずれもステロイドパルスとIVCYの投与を受けている症例であった。

#### E. 結語

生命予後は、1998年の成績と比較して、著明に改善されていた。診断・治療開始から3ヵ月以内の死亡は血管炎死(全身型1例、肺腎型1例、肺線維症型1例)が示唆され、それ以降の死亡は感染症(日和見感染性肺炎)が関連していた。以上から、標準的プロトコールの有用性が示唆された。かつ、病初期は血管炎に対する治療、病初期以降は血管炎に対する治療と感染症に対する注意が重要と思われた。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

1) Suzuki K, Kobayashi S, Yamazaki K, Gondo M, Tomizawa K, Arimura Y, Nakabayashi K, Ozaki S, Yoshida M, Yoshida T, Tsusaka N, Muso E, Okazaki T, Hashimoto H: Analysis of risk epitopes of anti-neutrophil antibody MPO-ANCA in vasculitis in Japanese population. *Microbiol Immunol* 51: 1215-1220, 2007.

2) Karube M, Nakabayashi K, Fujioka Y, Yoshihara K, Yamada A, Matsunaga A, Saito T: Lipoprotein glomerulopathy-like disease in a patient with type III hyper-lipoproteinemia due to apolipoprotein E2(Arg 158 Cys)/3 heterozygosity. *Clin Exp Nephrol* 11: 174-179, 2007.

3) 中林公正、本田恒雄: 生涯教育シリーズ—73「腎・泌尿器疾患診療マニュアル 小児から成人まで」. ループス腎炎. 日本医誌会雑誌特別号 136: S200~S201, 2007.

4) 中林公正、池谷紀子: 生涯教育シリーズ—73「腎・泌尿器疾患診療マニュアル 小児から成人まで」. 二次性糸球体腎炎: その他の膠原病に伴う腎症. 日本医師会雑誌特別号 136: S202~S203, 2007.

5) 福岡利仁、中林公正: 特集「現代の腎疾患へのアプローチ 腎疾患の新しい考え方と治療のあり方」 血管炎症候群における腎障害の管理と治療. *Modern physician* 27: 345~351, 2007.

6) 吉原 堅、中林公正: 特集「全身性疾患と腎臓病」 血管炎と腎疾患. *総合臨床* 56: 2093~2100, 2007.

7) 福岡利仁、中林公正: DATA で読み解く内科疾患 結節性多発動脈炎. *総合臨床* 56: 673~680, 2007.

8) Nakabayashi K, Fukuoka T, Arimura Y, Yamada A, Fujioka Y: Different clinical and pathological disease subsets in patients with rapidly progressive glomerulonephritis associated with pulmonary hemorrhage. *J Am Soc Nephrol* 2007; 19: 879A.

9) 中林公正 (分担執筆): 看護のための最近

医学講座「腎疾患と高血圧」. 二次性糸球体腎炎 膠原病性腎障害. 佐々木 成編. 東京、中山書店、2007.P.274~289.

10)中林公正 (分担執筆): 眼内炎症治療のこれから. 内科から見る眼内炎症性疾患の病因と治療. *Practical Ophthalmology*, 岡田アナーベルあやめ編. 東京、文光堂、2007.P.253~258.

11)各研究者の項を参照のこと

## 2. 学会発表

1)川島聡子、大和恒恵、吉原 堅、有村義宏、中林公正、山田 明: 下肢浮腫を初発症状とした尿蛋白陰性の MPO-ANCA 関連血管炎の 1 症例. 第 51 回日本リウマチ学会総会、横浜、2007.4.26~29.

2)大和恒恵、有村義宏、軽部美穂、中林公正、山田 明: 関節リウマチにおける白血球除去法の有用性についての検討. 第 51 回日本リウマチ学会総会、横浜、2007.4.26~29.

3)福岡利仁、大塚貴子、松田拓久、須藤 京、池谷京子、川嶋聡子、小路 仁、早川 哲、軽部美穂、吉原 堅、有村義宏、中林公正、山田 明: インフリキシマブ治療による RA 寛解例と難治例の臨床的検討. 第 51 回日本リウマチ学会総会、横浜、2007.4.26~29.

4)池谷紀子、福岡利仁、有村義宏、中林公正、山田 明: 輪状披裂関節炎により上気道閉塞をきたした関節リウマチの一例. 第 51 回日本リウマチ学会総会、横浜、2007.4.26~29.

5)軽部美穂、有村義宏、須藤 京、中林公正、山田 明: MPO-ANCA 関連血管炎における血液異常—特に骨髓異形成症候群の合併について—. 第 50 回日本腎臓学会学術総会. 横浜、2007.5.25~27.

6)副島昭典\*、青木優子\*、鈴木祥史\*、大塚貴子、福岡利仁、中林公正、山田 明 (\*: 保健学部): 肝型脂肪酸結合蛋白 (L-FABP) は低分子量蛋白と類似した尿中への排泄態度を示す. 第 50 回日本腎臓学会学術総会. 横浜、2007.5.25~27.

7)吉原 堅、有村義宏、軽部美穂、大和恒恵、中林公正、山田 明: MPO-ANCA 関連血管炎の寛解維持療法—免疫抑制療法中止例の解析—. 第 50 回日本腎臓学会学術総会. 横浜、2007.5.25~27.

8)川嶋聡子、有村義宏、副島昭典、中林公正、山田 明、塩田奈津子、磯部充久、横川 彰朋、粕谷 泰次: 尿中遊離型 cortisone/cortisol 比を指標とした腎疾患患者における 11- $\beta$  HSD2 活性評価. 第 50 回日本腎臓学会学術総会. 横浜、2007.5.25~27.

9)有村義宏、吉原 堅、中林公正、山田明: ANCA 関連腎炎の治療—寛解維持療法、再燃時の治療を中心に—. 第 50 回日本腎臓学会学術総会. 横浜、2007.5.25~27.

10)小路 仁、中林公正、軽部美穂、有村義宏、川嶋聡子、山田 明、藤岡保範: MPO-ANCA 関連血管炎の腎間質に於ける毛細血管炎について病理組織学的研究: 免疫組織化学染色による腎間質の毛細血管炎について. 第 11 回腎間質障害研究会、東京、2007.9.15.

11)須藤 京、福岡利仁、大塚貴子、遠藤哲也、有村義宏、要 伸也、中林公正、山田明: リウマチ症状が先行した抗 GBM 抗体腎炎の 1 例. 第 37 回日本腎臓学会東部学術大会、大宮、2007.10.5~6.

12)軽部美穂、斉藤督芸、小路 仁、要 伸也、有村義宏、中林公正、山田 明: クロ

ーン病による小腸切除後に高尿酸尿症を来し、著名な間質性腎炎にて透析導入となった1例. 第37回日本腎臓学会東部学術大会、大宮、2007.10.5~6.

13) 小路 仁、斉藤督芸、大和恒恵、軽部美穂、中林公正、山田 明：ヒトパルボウイルス 19 感染後に血管極部に著名な炎症性細胞浸潤を伴った管内増殖性腎炎の 1 症例. 第 37 回日本腎臓学会東部学術大会、大宮、2007.10.5~6.

14) Nakabayashi K, Fukuoka K, Arimura Y, Yamada A, Fujioka Y: Different clinical and pathological disease subsets in patients with rapidly progressive glomerulonephritis associated with pulmonary hemorrhage. 2007 Am Soc of Nephrol meeting, San Francisco, 2007 11.2~5.

15) 各研究者の項を参照のこと

G. 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

図 1

**JMAAV症例の解析成績**

- 登録症例 52例
- 解析症例 39例(年齢 26~84歳、男:女13:26)  
平均年齢67歳)
- 臨床病型(n=39)

病型	症例数	死亡例
全身型	1例	1例
肺腎型	12例	2例
腎臓局型(RPGN)	13例(11例)	1例(RPGN)
肺線維症型	5例	1例
その他型	7例	0
不明	1例	0
計	39例	5例

図 2

**症例(n=39)の治療法と死亡例(n=5)**  
(死亡率=5/39=13%)

治療法	症例数	死亡症例数(死因)
1)「ス」剤のみ	5例	
パルス療法		
経口のみ	7例	
2)「ス」剤+IVCY	21例	2例(脳梗塞、感染症)
3)「ス」剤+AZP	2例	1例(肺出血)
4)「ス」剤+MZB	1例	
5)「ス」剤+経口CY	1例	1例(脳出血)
6)「ス」剤+その他	2例	1例(リクキサン投与後の感染症)
合計	39例	5例

表 1

**死亡症例の解析(死亡率:5例/39例=13%)**

- 全身型(肺、腎、脳)にて入院  
n=1:8日目に脳梗塞で死亡(「ス」剤パルス+IVCY)
- 肺腎型(肺、腎)にて入院  
n=1:3か月後に脳出血で死亡(経口「ス」剤+経口CY/パルス)  
n=1:12か月後に感染症で死亡(「ス」剤パルス+IVCY×4+リクキサン)
- 腎臓局型(腎)のRPGNにて入院  
n=1:10か月後に感染症で死亡(「ス」剤パルス×2+IVCY)
- 肺線維症型(肺、腎)にて入院  
n=1:3か月後に肺出血で死亡(経口「ス」剤+AZP)

表 2

「ス」剤+IVCY治療症例と死亡との関連性 (n=21)	
経口「ス」剤+IVCY (n=12)	生存 12例 死亡 0例
「ス」剤ハルス+IVCY (n=9)	生存 6例 死亡 3例
「ス」剤ハルス×1+IVCY 1例(発初期死亡)(全身型)	
「ス」剤ハルス×1+IVCY 4例(再燃、リクキサン投与後の転変性死)(特異型)	
「ス」剤ハルス×2+IVCY 1例(発初期の転変性死)(野限局型)	

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）

中小型血管炎の臨床研究分科会研究報告書

顕微鏡的多発血管炎(microscopic polyangiitis : MPA)のVascular damage index (VDI)  
に関する研究-prospective study-

分科会会長	中林公正	杏林大学医学部第一内科	教授
分担研究者	小林茂人	順天堂大学医学部附属順天堂越谷病院内科	准教授
	湯村和子	自治医科大学腎臓内科	教授
	吉田俊治	藤田保健衛生大学医学部リウマチ感染症内科	教授
	吉田雅治	東京医科大学八王子医療センター腎臓内科	教授
	天野宏一	埼玉大学医学部総合医療センターリウマチ・膠原病内科	助教授
	古川福実	和歌山県立医科大学皮膚科学	教授
	槇野博史	岡山大学大学院医歯薬学総合研究科腎・免疫・内分泌代謝内科学	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	准教授
	稲葉 裕	順天堂大学医学部衛生学	教授
	黒沢美智子	順天堂大学医学部衛生学	准教授

研究要旨

顕微鏡的多発血管炎(microscopic polyangiitis : MPA)を対象に多施設にて、Vascular damage index (VDI)を前向きに検討した。登録時と最終観察時のVDIの平均、SD、median、rangeはそれぞれ、 $3.62, \pm 2.22, 3, 0 \sim 9$ と $4.29 \pm 2.17, 4, 1 \sim 9$ であった。最終時点のVDI 4以下群とVDI 5以上群を比較すると、後者では登録時にクレアチニン・クリアランス低値、BVAS 高値、開始時VDI 高値を認めた。BVAS10以下群と11以上群の比較すると、後者で有意なVDI変化値を認めた。新しく出現するVDI項目は、末梢神経障害、白内障、糖尿病の順であった。MPAのみを対象とするprospective, multicenterによるVDI解析は国際的にも報告がなく、重要な結果と考えられる。

研究協力者（名簿順）

臼井 崇(京都大学大学院医学研究科内科学講座臨床免疫学)

遠藤平仁(北里大学医学部膠原病・感染内科学)

大曾根康夫(川崎市立川崎病院内科)

兼岡秀俊(福岡大学医学部看護学科)

菊地弘敏(帝京大学医学部附属病院内科)

熊谷俊一(神戸大学大学院医学系研究科臨床病態・免疫学)

渥美達也(北海道大学大学院医学研究科病態内科学講座・第二内科)

鈴木康夫(東海大学医学部内科学系リウマチ内科学)

住田孝之(筑波大学大学院人間総合科学研究科先端応用医学専攻臨床免疫学)

岳野光洋(横浜市立大学リウマチ・血液・感染症内科)

八田和大(天理よろづ相談所病院膠原病センター)

原まさ子(東京女子医科大学付属膠原病リウマチ痛風センター)

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)

A. 研究目的

MPAはMPO-ANCAが陽性となる代表的な血管炎である。血管炎の治療の進歩により生命予後は改善したが、血管炎自体また治療に伴う合併症による臓器障害(臓器予後など)が問題である。経時的に全身の非可逆的な臓器障害を評価する方法がvascular damage index (VDI)であり、今回、日本の血管炎患者において、prospective, multicenterにてVDIの検討を行った。MPAが多い日本で使用できるかの目的にて検討した。



## B. 研究方法

MPO-ANCA 関連血管炎に対する標準的プロトコール(JMAAV)により多施設にて前向き試験が行われた。JMAAV 試験推進委員会にて臨床評価を行った。

統計処理は、t 検定を行い、標準偏差の異なる場合には、Welch correction を使用して有意差を解析した。

なお、記載不備症例、SF-36 および死亡症例の解析は、後日報告する。

(倫理面への配慮)

解析は過去の患者病歴から行われ、調査票は個人名など患者個人が特定されることが無いように配慮された。

## C. 研究結果

### I. 全体の結果

39 症例が報告され解析した。一部の解析には少ない症例数にて解析した。VDI の登録時と最終観察時の平均、SD、median、range はそれぞれ、3.62、±2.22、3、0~9 および 4.29±2.17、4、1~9 であった。VDI の差異は 0.52±1.00、0、0~4 であった。観察期間(月)は、10.64±5.52、12、3~20 であった。我々が提唱した 1 ヶ月あたりの VDI の変化は、0.06±0.15 であった (表 1)。

### II. VDI 値に注目した解析

① 最終時点の VDI 4 以下群 (n=10, 男女比 1:4) と VDI 5 以上群 (n=9, 男女比 4:5) の比較 : VDI 5 以上群では、登録時にクレアチニン・クリアランス (18.11±10.08 vs 56.11±38.46; p=0.01) の低値、BVAS 19.89±13.19 vs 7.89±6.62; p=0.025) の高値、開始時 VDI (4.78±1.79 vs 2.88±1.16; p=0.0124) の高値が統計上有意に認められた (図 1)。年齢、MPO-ANCA 値、creatinine, VDI 増加数、観察期間などには有意差はなかった。

② 最終時点と登録時の VDI 間の変化の比較。変化なし群 (n=10, 男女比 3:7) 変化あり群 (n=5, 男女比 2:3) の比較では、登録時年齢、MPO-ANCA 値、creatinine, Ccr, VDI 前、後値などに有意差はなかった。

③ 開始時の VDI 3 以下群 (n=12, 男女比

5:7) と 4 以上群 (n=10, 男女比 3:7) の比較でも、登録時年齢、MPO-ANCA 値、creatinine, Ccr, VDI 後値などに有意差はなかった。以上は症例数が少ないことにも起因すると考えられた。

### III. 他のパラメーターからの解析

① 病型による解析。軽症群 (n=15, 男比 4:11) と重症・最重症群 (n=23, 男女比 10:14) で比較すると、年齢 (61.7±12.4 vs 70.4±8.5; p=0.01)、ANCA 値 (150.8±101.8 vs 409.9±536.6; p=0.034)、Creatinine (0.87±0.77 vs 3.11±2.79)、Ccr (79.7±41.5 vs 25.9±21.2; p=0.0002)、BVAS 7.86±15.43±10.71; p=0.052)、VDI 登録時 (2.26±2.07 vs 4.00±1.47; p=0.016)、VDI 最終値 (3.37±1.76 vs 4.83±1.47; p=0.0153) に有意差を認めた (図 2)。VDI の変化、観察期間 (月) には有意な差異を認めなかった。

軽症群には、肺線維症型 5 例、腎限局型 1 例、その他 9 例であった。重症・最重症には、最重症 2 例のうち 1 例が脳出血、重症群では RPGN 11 例、全身型 7 例、肺腎型 4 例であった (表 1)。

② Creatinine 値 1.3 mg/dl 以下と 1.4 以上の 2 群の比較。全体の creatinine 値の median は 1.54 mg/dl であった。便宜上、上記数値にて 2 群に分けた。この結果、1.4 以上群では、登録時 Ccr (73.0±36.0 vs 16.0±7.2; P<0.0001) の低値、VDI 前値 (2.72±1.9 vs 4.08±1.6; p=0.021) の高値、VDI 最終値 (3.5±1.7 vs 5.0±1.4; p=0.0057) の高値が有意に認められた。VDI の変化値は有意な差は認めなかった。

③ BVAS10 以下群と 11 以上群の比較。全体の BVAS の Median が 10 であったので上記の 2 群に分けた。この結果、多くの解析の中で、唯一 VDI の変化値 (0.2±0.44 vs 1.0±1.41; p=0.0383) が有意な差異を認めた (図 3)。

④ 男女の比較。Creatinine (3.60±3.4 vs 1.52±1.41; p=0.01) で男性患者では creatinine が高かった。その他の因子に

は差異は認めなかった。

⑤ その他、年齢を70歳で分けた比較はさまざまな要因に差異を認めなかった。

#### IV. VDI 項目の項目について

登録時の項目は、MPA 自体による血管炎による障害である。最終観察時に特に新しく出現した項目は、血管炎自体もしくは治療によって出現した臓器合併症である。

登録時の VDI 項目は、GFR 低下 17 例、肺線維症 17 例、末梢神経障害 14 例の順であり、新しく出現した VDI 項目は、末梢神経障害 3 例、白内障 2 例、糖尿病 2 例順であった (表 2)。

#### D. 考察

これまでに順天堂医院の症例での VDI の病態特異性を検討し、血管炎以外の病態では VDI が変化しないことを少数例で確認した。その次に多施設における後ろ向き調査にて VDI の検討を行い、今回の調査研究に至った。今回の調査結果では、治療前後の VDI の median は前回の retrospective と同等であった。我々が考え出した月単位の VDI 変化は、 $0.06 \pm 0.15$  vs  $0.21 \pm 0.38$  と前回の後ろ向き試験の結果よりも、今回の研究成績では優れていることが理解できた。VDI の平均は登録時 3.6 から最終観察時 4.6 になった。外国の報告と比較すると、CYCAZAREM study では、約 1 から 1.8 の変化であるため、今回の研究では VDI が高い前値から上昇すること、変化の程度は約 1 で外国の報告と変わらないことが理解された。原因としては、外国の疾患対象は WG, MPA, CSS であり、今回の研究は MPA に限定していることに起因すると推定された。このことから MPA の発症時の臓器障害は高いこと、VDI の変化値 (約 1.0) からみると、臓器予後や治療効果は海外の試験結果と同様な成績であることが確認された。

VDI から見た解析では、登録時の Creatinine の高値、BVAS の高値や登録時の VDI 値が最終時点の VDI と有意に関連することが判明した。

他のパラメーターから見た VDI では、重症・最重症型では、登録時および最終観察時の VDI が高かった。VDI 変化値に有意差は統計上認めなかった。このため、重症・最重症型の方が軽症型よりも臓器障害がより進行することは証明できなかった。

登録時の Creatinine 値は、登録時と最終観察時の VDI 値と関連する。興味あることに、登録時の BVAS 値は唯一 VDI の変化値に深く関連することが理解された。これは登録時に血管炎の活動性が高ければ、治療後には高い臓器障害 (VDI) を残すことが証明された。

このため、Outcome をみるために VDI は良い指標であると考えられた。

最終観察時点で新たに報告された末梢神経障害、白内障、糖尿病などの VDI 項目は、MPA 治療経過中の合併症としてもエビデンスであり、合併症対策としてガイドラインなどを作成して対応すべき問題点とも考えられた。

今回明らかになった問題点を表 3 に記載した。初期に集計された症例のみにて検討したが、今後、記載不備の data を補足し、死亡症例や SF-36 との関連の解析、最終記録時のパラメーターとの関連の解析を行う予定である。また、最近の文献では VDI が見直される新しい評価方法が発表されたが、今後この件についても、検証が必要であると考えられる。

#### E. 結論

重症・最重症型で VDI が高かったこと、Creatinine, BVAS が最終観察時の VDI と関連すること、登録時 BVAS が高いと VDI が大きく変化すること、以上より、VDI は日本の MPA 症例に対しても有用であることが示唆された。

表1. MPA39症例の臨床背景

	Average±SD	Median	Range
年齢 (歳)	66.7±11.1	70	26~84
男女比		14:25	
病型		軽症:15、重症:22、最重症:2	
うちわけ		最重症:1、脳出血:1、全身型:7、RPGN型: 11、肺腎型:4、肺線維症型:5、腎限局型: 1、その他:9	
	Average±SD	Median	Range
MPO-ANCA (U/ml)	310.3±440.9	169	0~2620
Creatinine (mg/dl)	2.23±2.26	1.21	0~11.3
CCr (mg/dl)	38.6±33.4	25.9	4~138
BVAS	12.6±9.6	10	1~42
VDI 登録時	3.44±1.83	3	0~7
最終観察時	4.25±1.73	4	1~7
VDI の変化	0.69±1.2	0	0~4
観察期間(月)	9.93±6.2	6	3~20

表2.登録時と治療後(最終観察時)における臨床症状

血管炎に起因する臓器症状	初期症状	新しく出現した症状	経過中に出現した臓器症状・ 治療に伴う合併症
	GFR 17	末梢神経障害 3	
	肺線維症 17	白内障 2	
	末梢神経障害 14	糖尿病 2	
	呼吸機能異常 11	肺高血圧 1	
	タンパク0.5g 10	肺炎 1	
	高血圧 9	タンパク0.5 1	
	筋萎縮 8	脱毛 1	
	胸膜の線維化 7	脊椎圧迫骨折 1	
	白内障 5	視力低下 1	
	糖尿病 4	呼吸機能 1	
	難聴 4	高血圧 1	
	末期腎不全 4	鞍鼻 1	
	心弁膜症 3	GFR 1	
	慢性副鼻腔炎 2		
	薬剤による血尿 2		
	狭心症 1		
	口腔潰瘍 1		
	視神経萎縮 1		

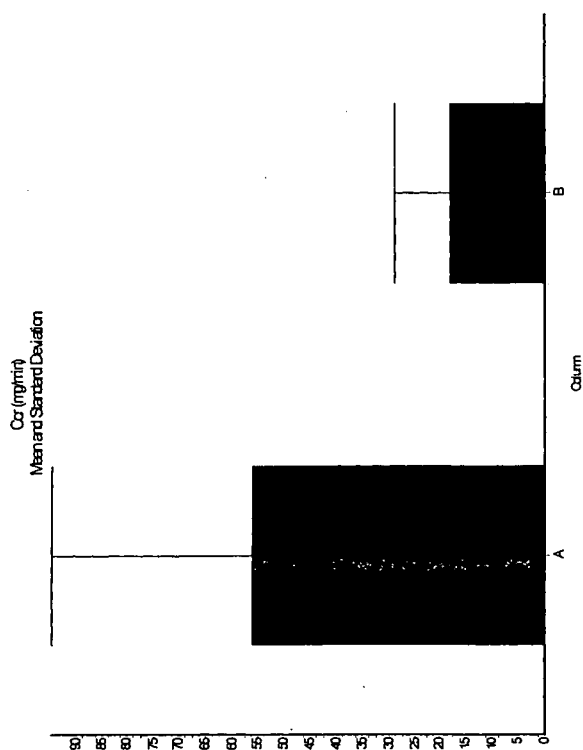
➡ 合併症の予防対策

表3.集計票の問題点

問題点	結論	注意点
1 以前からあった症状？	血管炎で起こった 症状か？ 鑑別が 不可能？ <u>既往歴</u> の聴取が重要。	狭心症、心筋梗塞、白内障、難聴、 脳血管障害、高血圧
2 肺線維症、間質性肺炎の扱い	血管炎に起因した 臓器障害として扱 う。	
3 経過中に障害が消える	的確に診断されて いない。VDIの意味 が分からない。	BVASと混同？ <u>VDIは非可逆的 所見が加算されていくもの。</u>
4 記載の不備	再度、責任者に依 頼する。	開始時のみの記載しかない、VDI の記載がない

図1. 最終観察時VDI ≤4群(n=10)とVDI ≥5群(n=9)の登録時CcrおよびBVASの比較

**Ccr (mg/dl)**

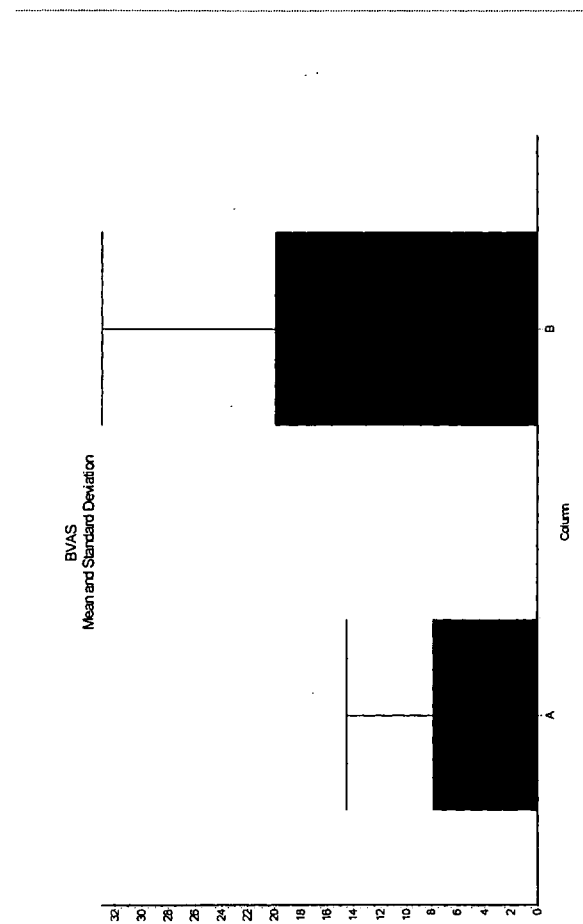


VDI ≤4群

VDI ≥5群

P=0.01

**BVAS**



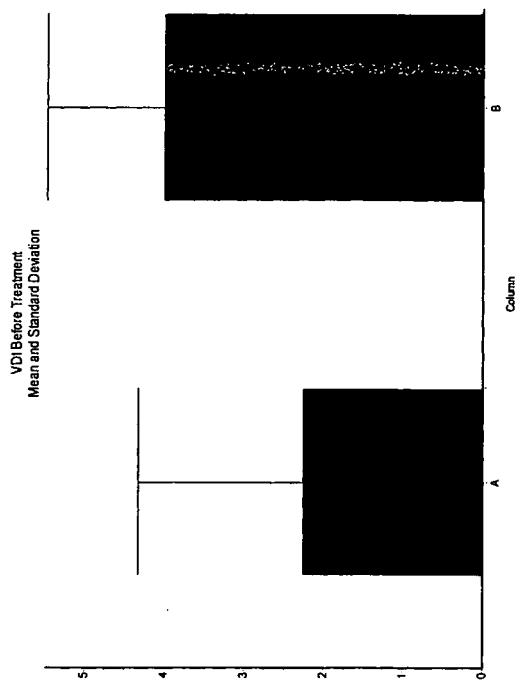
VDI ≤4群

VDI ≥5群

P=0.012

図2. 軽症群(n=15)と重症・最重症群(n=23)の登録時と最終観察時VDI

登録時VDI

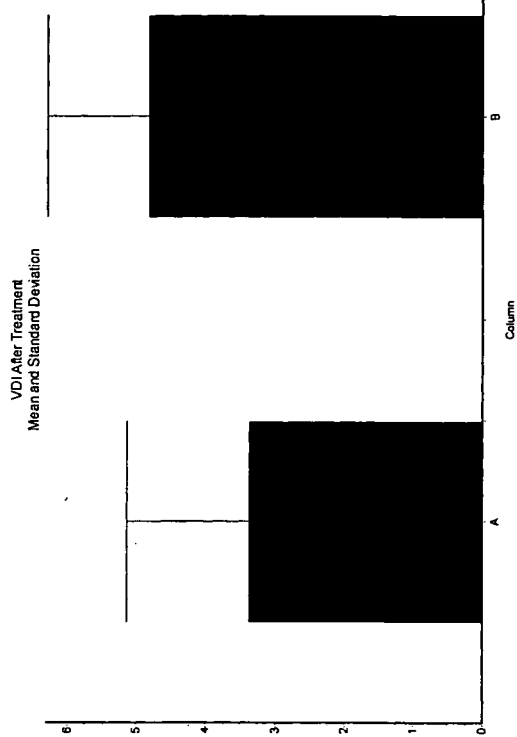


軽症群

重症・最重症群

p=0.016

最終観察時VDI

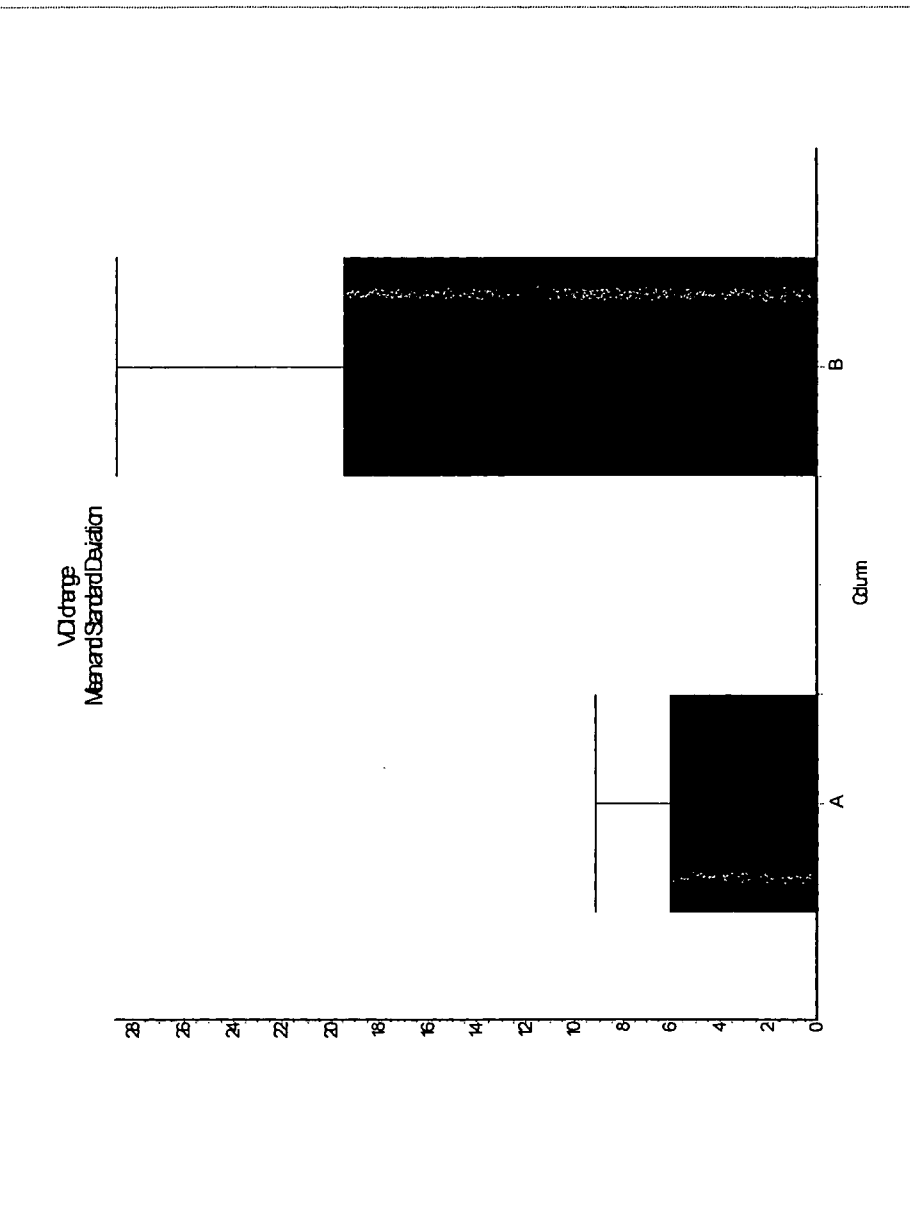


軽症群

重症・最重症群

p=0.015

図3. 登録時BVAS $\leq$ 11群とBVAS $\geq$ 12群のVDIの変化値



BVAS $\leq$ 11群 (n=19)      BVAS $\geq$ 12群 (n=18)

p=0.038

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）  
分担研究報告書

前向き IVCY 治療と BVAS の変化と問題点

分担研究者 吉田 俊治 藤田保健衛生大学医学部内科 教授  
分担研究者 湯村 和子 自治医科大学腎臓内科 教授

研究要旨

MCTD には高率に PAH の合併を認める。また、PAH に由来する徴候を認めず、肺動脈圧 (PAP) が低値の症例も存在する。しかし、PAH の発症様式や発症時期、経過は明らかではない。そして、治療効果に関しても不明な点が多い。これらのことを検討するため、本研究班の臨床系分担研究者が所属する医療機関および協力の申し出のあった加古川病院において調査を行った。調査はアンケート法により、対象は平成 19 年 9 月から 11 月の 3 ヶ月間に受診した MCTD 患者全例とした。10 施設より 159 例の回答を得た。過去の調査での既登録例は 117 例中 109 例の回答があり、新規例は 50 例であった。発症時期に関しては解析可能な PAH41 例中 13 例は MCTD の診断後 1 年以内に PAH も診断され、その中 10 例は MCTD と PAH の診断がほぼ同時であった。また、以前の調査で収縮期 PAP40mmHg 未満の PAH20 例中今回の調査で 40mmHg 以上となったのは 1 例のみで、その値も 43mmHg と比較的 low 値であった。以前の報告と同様に観察期間を長くしても軽症の PAH は軽症のまま推移する可能性が高いと考えられた。PAH 診断時からの変化では多くの症例で収縮期 PAP の低下を認め、治療に反応している可能性が考えられた。

A. 研究目的

血管炎の疾患活動性や臓器障害を測定する指標として BVAS(Birmingham Vasculitis Activity Score) や VDI(Vasculitis Damage Index)が開発され、世界的に広く使用されている。BVAS は疾患活動性を判断する指標であり、最初の報告では、4 週間以内に血管炎によると考えられる新たに出現または増悪した場合に所見ありと定義された。ついで若干の修正が加えられた BVAS2 では、4 週間以内に出現したものに加え、4 週間以前から出現していたものも合わせて記載するように変更された。

ANCA 関連血管炎の中で、PR3-ANCA 陽性例の多い欧米に比してわが国では MPO-ANCA 関連血管炎が多い。そこで MPO-ANCA 関連血管炎の治療効果判定方法を模索するため、欧米の標準である BVAS2 と VDI、SF36 を実際に前向きコホートで使用し、その成績をもとに MPO-ANCA 関連血管炎に適した評価法を開発することが最終的な目標である。本報告書では BVAS について報告する。

B. 研究方法

「MPO-ANCA 関連血管炎に対する重症度別治療プロトコルの有用性を明らかにする前向きコホート調査研究」に基づき、BVAS2 の調査票を治療前と 6 週、3、6、9、12、15、18 ヶ月後に記載した。寛解は、血管炎による新しい臨床上的出現を認めず、かつ BVAS score が 0~1 点の状態と定義した。

BVAS の障害臓器別 score と転帰について  $\chi^2$  検定をおこない、p 値が 0.05 未満を有意差あり、0.05 以上 0.10 未満を傾向ありとした。

(倫理面への配慮)

すべての症例は、各施設で連結可能な匿名化が行われており、個人を特定できない状況で研究が行われた。

C. 研究結果

1. 対象症例

解析可能な症例は 33 例あり、18 ヶ月までの成績がそろっていたのは 10 例であった。

2. 障害臓器別の陽性例数

BVAS は 9 個のカテゴリーに分かれている。4 週以前から出現した臓器障害では、全身症状、腎病変、神経病変が多く、4 週以内に出現したものでは、上記に加えて胸部障害も多くみられた(図 1)。

わが国に多い腎病変と胸部病変についてさらに項目別に検討した。腎病変については、4 週以前でも 4 週以内でも蛋白尿と血尿が多くみられた。胸部病変については、4 週以前では浸潤影が 2 例、4 週以内では浸潤影と胸水/胸膜炎が多くみられた。

3. 臓器障害や各種指標と転帰との関連

臓器障害として 9 個のカテゴリー別に、「治療前の値」、「治療前から 6 週後の変動」、「治療前から 3 ヶ月後の変動」を用いた。転帰としては「生死」、「初回寛解導入」、「末期腎不全移行」、「再燃」を用いた。その結果、4 週以前に出現した「腎病変」と「初回寛解導入」に関連する傾向があり、4 週以前に出現した



「腎病変」と「末期腎不全移行」に有意な関連がみられた。また4週以前に出現した「胸部病変の6週後から治療前の変動」と「初回寛解導入」に関連する傾向が見られた(表1)。つまり初回寛解導入される人や末期腎不全に移行する人は4週以前に出現する腎病変の出現が多かった。また初回寛解導入される人は4週以前の胸部病変が治療前に比して6週後に低下する傾向があった。

次に治療前の各種指標と転帰との関連を検討した。「MPO-ANCA」と「再燃」との間、「血清クレアチニン」と「末期腎不全移行」との間に有意な関連が見られた。つまり再燃を起こす人は、治療前のMPO-ANCA値が高値であり、腎不全に移行する人は治療前の血清クレアチニンが高値であった(表2)。

## D. 考察

MPO-ANCA 関連血管炎において BVAS でみる障害臓器は腎病変と胸部病変の頻度が多くみられた。これはわが国において顕微鏡的多発血管炎(MPA)が欧米に比して多くみられ、このため MPA に多く出現する肺病変と腎病変が多くなったものと思われる。ただ BVAS score をうまく記録できていないと思われる症例も一部みられた。事前の練習などで統一的理解が必要と思われる。

欧米では、BVAS を開発した際の血管炎症候群において MPA の症例はごくわずかであり、Wegener 肉芽腫症が多い。このような疾患構造の異なる対象により作成された BVAS については使用に注意が必要と思われる。症状がかなり多彩である血管炎症候群に一つの疾患活動性指標を用いることには無理があるとも考えられる。実際、Wegener 肉芽腫症に特化した BVAS が開発されている。MPA が非常に多いわが国では、特に胸部病変と腎病変の項目の種類および重みづけについて修正を行い MPA に特化した疾患活動性指標を作成すべきと思われる。

また各種指標と転帰の関連を検討したところ、初回寛解導入される人や末期腎不全に移行する人は腎病変の出現が多い傾向にあり、初回寛解導入される人は胸部病変が治療前に比して6週後に低下する傾向があった。さらに再燃を起こす人は、治療前の MPO-ANCA 値が高値であり、腎不全に移行する人は治療前の血清クレアチニンが高値であった。これらは対象症例数が少ないこともあり、必ずしも意味の明確なものばかりではないが、予後の予測に有用な指標を提供する可能性がある。

## E. 結論

わが国の MPO-ANCA 関連血管炎では、胸部病変と腎病変の頻度が高い。ANCA 関連血管炎の中で MPA が高頻度に見られるわが国の血管炎症候群の疾患構造

を考慮し、MPA に特化した疾患活動性指標を作成すべきと思われる。

## F. 健康危険情報

なし

## G. 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

# 図1 BVASにおける障害臓器別の陽性例数

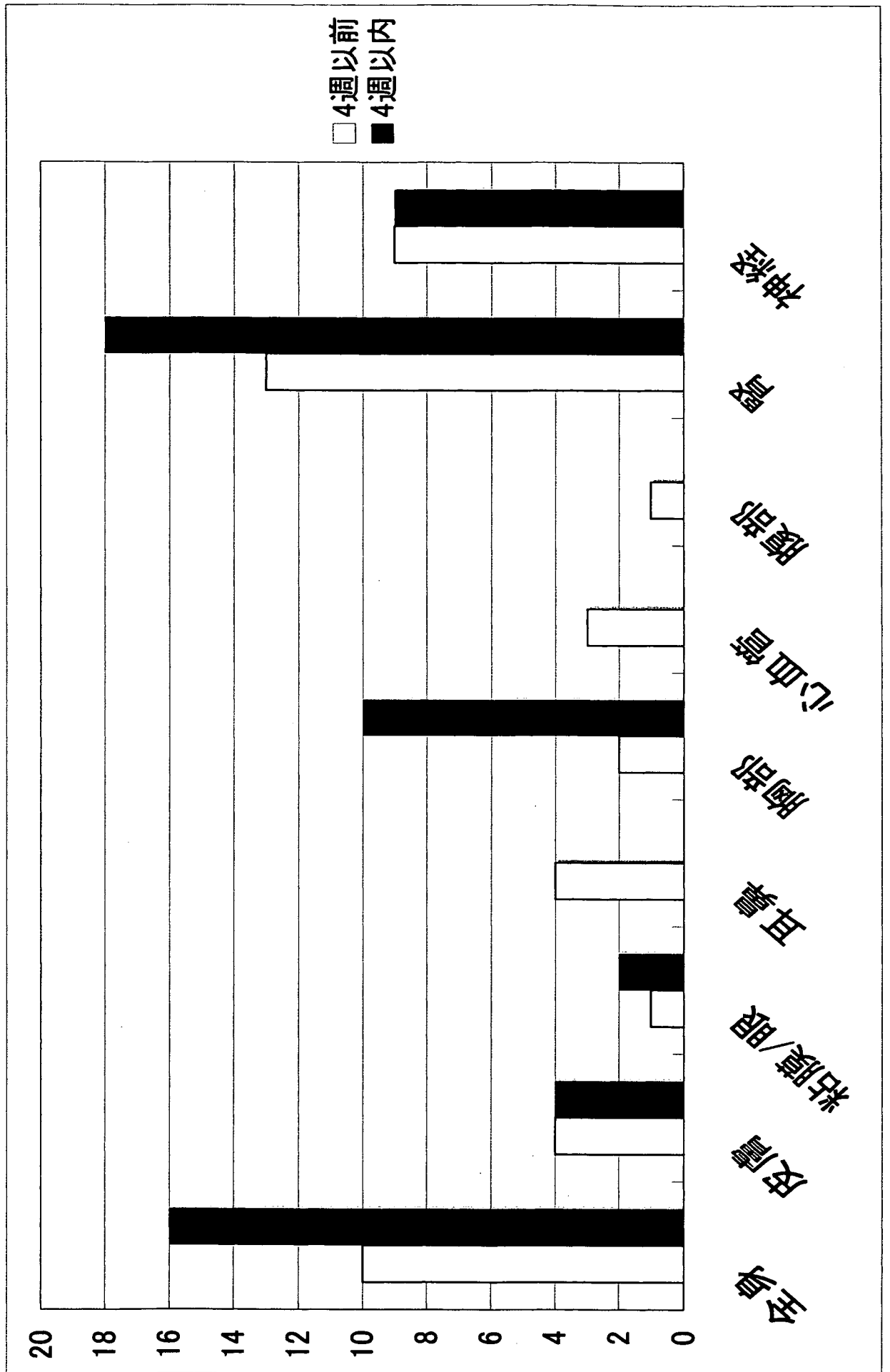


表1 臓器病変と転帰について--傾向/有意差のあるもの--

腎病変(4週以前)	初回寛解導入		p値
	no	yes	
	3.67	1.46	0.095

→初回寛解導入される人は、4週以前の腎病変の出現が少ない。

腎病変(4週以前)	末期腎不全移行		p値
	no	yes	
	1.67	5.5	0.0487

→末期腎不全に移行する人は4週以前の腎病変の出現が多い。

胸部(4週以前) 6週-治療前	初回寛解導入		p値
	no	yes	
	0	-6.67	0.0642

→初回寛解導入される人は4週以前の胸部症状が治療前に比して6週後に有意に低下する。

## 表2 治療前の指標と転帰の関連

MPO-ANCA	再燃		p値
	no	yes	
	185	3000	0.0062

→再燃を起こす人は、治療前のMPO-ANCA値が高値である

血清Cr	末期腎不全移行		p値
	no	yes	
	1.84	6.69	0.0051

→腎不全に移行する人は、治療前の血清Crが高値である