

<目次>

1. 研究の背景と必要性
2. 研究の概要
3. 研究目的
4. 研究デザイン
5. 対象
6. 調査方法
7. アウトカム指標
8. 主たる要因
9. 評価・観察項目
10. 研究実施期間
11. 統計解析
12. 目標症例数・設定根拠
13. 倫理的事項
14. 記録の保存
15. 本研究の公表について
16. 研究組織
17. 研究資金

補足事項

- I. 診断基準
- II. 治療に関する定義
- III. 寛解と再燃
- IV. 疾患活動性評価
- V. 感染症
- VI. 治療に関連した副作用

別紙 1 研究参加施設および責任医師

1. 研究の背景と必要性

抗好中球細胞質抗体 (ANCA) 関連血管炎は、小血管 (細小動静脈・毛細血管) の壊死性血管炎と高い ANCA 陽性率を共通の特徴とする全身性血管炎疾患群である。顕微鏡的多発血管炎 (microscopic polyangiitis; MPA), Wegener 肉芽腫症 (Wegener's granulomatosis; WG), Churg-Strauss 症候群 (Churg and Strauss syndrome; CSS) の難治性疾患が含まれ、MPA の腎 (壊死性糸球体腎炎) あるいは肺 (肺出血や間質性肺炎) のみに臓器障害を認める場合には腎限局型血管炎 (renal-limited vasculitis; RLV) および肺限局型血管炎 (pulmonary-limited vasculitis; PLV) と呼ばれる。

欧米に頻度の多い WG では、副腎皮質ステロイドと経口シクロホスファミド (CYC) の併用治療が標準的寛解導入療法として確立され、生命予後は著しく改善された。しかし、CYC 併用により感染症、骨髄抑制、膀胱粘膜障害、性腺機能障害、二次性悪性腫瘍など重篤な副作用が発生し、また依然として再発が少なくない。近年、欧州で実施されたランダム化比較試験 (RCT) の成績が相次いで報告され、軽症限局型に対するメトトレキサートによる寛解導入¹、CYC による寛解導入期間の短縮とその後の副作用の少ない免疫抑制薬による長期寛解維持²、CYC 大量静注療法 (IVCYC) による安全性の高い寛解導入などが、質の高いエビデンスとして提示されている。

しかしながら、わが国の ANCA 関連血管炎は MPO-ANCA 陽性率が高く、MPA が大部分を占め、より高齢で発症する³。そのため、欧米のエビデンスから構築された治療プロトコルをそのまま適用することは、副作用による死亡リスクを高める可能性がある。しかし、わが国独自の治療エビデンスはなく、欧米の治療プロトコルや「難治性血管炎の診療マニュアル」(2002年3月刊行)⁴を参考とし、医師の判断により治療が決定されているのが現状である。

2004年から厚生労働省難治性血管炎調査研究班 (主任研究者・尾崎承一) において作成された「MPO-ANCA 関連血管炎に対する標準的治療プロトコル」による前向き臨床試験 (Japan MPO-ANCA associated vasculitis study; JMAAV) が開始され、現在その結果の解析が進められている。本研究は、わが国の専門医療機関において新たに診断された ANCA 関連血管炎患者を対象として実施される寛解導入療法を調査し、治療の有効性と安全性を解析することを目的とした患者登録システムによる前向き観察コホート研究である。その結果を詳細に解析することにより、今後の前向き臨床研究の立案あるいは ANCA 関連血管炎の治療プロトコルの修正に寄与することが期待できる。

¹ De Groot K, Rasmussen N, Bacon PA, et al. Randomized trial of cyclophosphamide versus methotrexate for induction of remission in early systemic antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Arthritis Rheum.* 2005 ;52(8):2461-9.

² Jayne D, Rasmussen N, Andrassy K, et al. A randomized trial of maintenance therapy for vasculitis associated with antineutrophil cytoplasmic autoantibodies. *N Engl J Med.* 2003 3;349(1):36-44.

³ Watts RA, Scott DG, Jayne DR, et al. Renal vasculitis in Japan and the UK--are there differences in epidemiology and clinical phenotype? *Nephrol Dial Transplant.* 2008 Jun 27.

⁴ 厚生科学研究特定疾患対策研究事業難治性血管炎に関する調査研究班 (班長: 橋本博史) 難治性血管炎の診療マニュアル 2002年3月発行

2. 研究の概要

「難治性血管炎に関する調査研究班」に参加する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において、新規に診断された全ての ANCA 関連血管炎の患者を登録し、(1) ANCA 関連血管炎の人口統計学的特徴と疾患特性、(2) 実施された寛解導入療法の内容、(3) その寛解導入率、(4) 寛解維持療法の内容、(5) 寛解維持効果(治療開始 1 年以内の再発率)、(6) 治療の安全性(主として感染症)、(7) わが国の認定基準の有用性を明らかにする。

3. 研究目的

1) ANCA 関連血管炎に対する寛解導入療法(および寛解維持療法)の実態を調査し、その有効性と安全性を明らかにする。2) ANCA 関連血管炎に関する欧州の分類基準および厚生労働省認定基準の一致率を明らかにする。

4. 研究デザイン

前向きコホート研究

5. 対象

1) 登録基準

本研究参加施設で新たに診断された ANCA 関連血管炎に対して、ステロイド薬、免疫抑制薬、生物学的製剤による免疫抑制療法を受ける患者

本研究は疫学研究であるため、参加施設は登録基準を満たし、除外基準に抵触しない患者を可能な限り全例登録することとする。

(ANCA 関連血管炎の診断および分類は補足事項 I 参照)

2) 除外基準

- ① 20 歳未満の症例
- ② ANCA 関連血管炎再発症例
- ③ 悪性腫瘍の既往
- ④ B 型肝炎ウイルス HBs 抗原陽性、抗 C 型肝炎ウイルス抗体陽性

6. 調査方法

- 1) 倫理審査委員会の承認
- 2) データ登録センターの開設
- 3) 患者への周知・同意取得・患者登録の開始
- 4) 定点ポイント(3ヶ月・6ヶ月・12ヶ月・18ヶ月・24ヶ月)および寛解時・再燃時の研究参加施設へのデータ提供依頼
- 5) データ解析

6) 報告

7. アウトカム指標

1) 主要評価項目

寛解到達率(初回治療開始からの期間を含む)

2) 副次的評価項目

- ① 生存率(初回治療開始後の生存期間を含む)
- ② 死因
- ③ 治療反応率(初回治療開始からの期間を含む)
- ④ 再燃率(寛解到達から再燃までの期間を含む)
- ⑤ 重篤感染症の発現頻度とリスク因子解析
- ⑥ その他の副作用発現率
- ⑦ 肺限局型血管炎の病態解析
- ⑧ 基準による診断の一致率

8. 主たる要因

寛解導入療法

9. 評価・観察項目

患者登録時

- (1) 患者特性:年齢, 性別, 身長, 体重, Performance Status
- (2) 合併症(または既往症):アレルギー疾患の既往(気管支喘息・アレルギー性鼻炎), 先行する好酸球増多, 喫煙歴, 肺疾患, 心疾患, 糖尿病, 合併する非重篤感染症, 過去6ヶ月以内の重篤感染症, 嚥下障害, その他の感染リスク
- (3) 腎障害に関する臨床経過:数週から数ヶ月の間で急速に進行する腎不全の有無
- (4) BVAS
- (5) 血液学的検査:CBC(Hb, 白血球数, 白血球分画, 血小板数),
- (6) 生化学検査:血清クレアチニン, BUN, GFR(推算式より推定), AST, ALT, ALP, LDH, 空腹時血糖, HbA1c, CRP, 尿蛋白/尿クレアチニン比, IgG, IgA, IgM, KL-6, SP-D
- (7) 血液ガス検査
- (8) 免疫学的検査:ANCA(PR3-ELISA, MPO-ELISA), B型肝炎ウイルス(HBs抗原/HBe抗原), C型肝炎ウイルス(HCV抗体)
- (9) その他:検尿・沈渣, 病理学的検査所見(腎・肺・皮膚など), 胸部画像検査(単純X線, CT検査), 呼吸機能, 眼窩・副鼻腔MRI, 退院時要約

3ヶ月, 6ヶ月, 12ヶ月, 18ヶ月, 24ヶ月後(前後1ヶ月を許容範囲とする, 18ヶ月以降は前後1.5ヶ月)

月を許容範囲とする)

- (1) 転帰(生存・死亡, 寛解・再燃の有無)
- (2) Birmingham vasculitis activity (BVAS), Vascular damage index (VDI)
- (3) CBC
- (4) GFR(推算式より推定), 血清クレアチニン, BUN, LDH, CRP, IgG, IgA, IgM, KL-6, SP-D, 呼吸機能, HbA1c
- (5) 血液ガス検査(12ヶ月後、24ヶ月後、血管炎による呼吸器病変有の症例のみ)
- (6) ANCA, 検尿・沈渣
- (7) 胸部画像検査(単純X線, CT検査)(12ヶ月後、24ヶ月後、血管炎による呼吸器病変有の症例のみ)
- (8) 呼吸機能検査(12ヶ月後、24ヶ月後、血管炎による呼吸器病変有の症例のみ)
- (9) 治療に関する情報
- (10) 感染症の有無と種類
- (11) 感染症以外の副作用

再燃時

- (1) 再燃年月日
- (2) BVAS
- (3) CBC
- (4) GFR(推算式より推定), 血清クレアチニン, BUN, LDH, CRP, IgG, IgA, IgM, KL-6, SP-D, 呼吸機能, HbA1c
- (5) 血液ガス検査(血管炎による呼吸器病変有の症例のみ)
- (6) ANCA, 検尿・沈渣
- (7) 胸部画像検査(単純X線, CT検査)(血管炎による呼吸器病変有の症例のみ)
- (8) 治療に関する情報

	開始時	3ヵ月後	6ヵ月後	12ヵ月後	18ヵ月後	24ヵ月後	再燃時
同意取得	○						
BVAS	○	○	○	○	○	○	○
VDI			○	○		○	
血液検査	○	○	○	○	○	○	○
血液ガス	○			○		○	○
尿検査	○	○	○	○	○	○	○
胸部 CT	○			○		○	
呼吸機能検査	○			○		○	○
副鼻腔・眼窩 MRI	○						
治療関連調査		○	○	○	○	○	○
合併症調査		○	○	○	○	○	

10. 研究実施期間

各医療機関での倫理審査委員会承認後より平成 23 年 4 月 30 日までを患者登録期間とし観察及び解析を含む平成 26 年 3 月 31 日までを研究実施期間とする

11. 統計解析

1) 解析対象集団

- ① 有効性解析集団:本研究に登録され, ANCA 関連血管炎に対する新たな薬物治療を施行された患者. ただし, 再燃率については, 下記の統計解析方法に記載した患者を対象とする.
- ② 安全性解析対象集団:本研究に登録され, ANCA 関連血管炎に対する新たな薬物治療を施行された患者
- ③ 診断一致率検証集団:本研究に登録され ANCA 関連血管炎と診断された患者

2) 疾患別解析:血管炎症候群の重症度, 治療反応性は血管炎の種類によって大きく異なるため, 本研究では, 補足事項 I-(2)-③を満たす患者を MPA 群, 補足事項 I-(2)-①および②を満たす患者を WG+CSS 群として解析する. ただし, サブ解析として, I-(2)-①, I-(2)-②を満たす患者をそれぞれ同様に解析する.

3) 主要評価項目

寛解到達率:疾患別に主たる要因(寛解導入時の治療)を説明変数として, 最終観察までの寛

解到達率をCox比例ハザードモデルおよびKaplan-Meier法を用いて検討する。Cox比例ハザードモデルにおける基本的な調整因子には、年齢、性別、罹患臓器とその重症度などが考えられるが、調整項目と調整方法は収集されたデータをもとに決定する。登録症例の寛解導入療法における治療薬の使用頻度を勘案し、治療群を決定し、統計学的に可能であれば群間比較を実施する。基本的な治療群としてステロイド単独群、ステロイド+シクロホスファミド群が考えられる。寛解・治療群の定義は補足事項を参照。

4) 副次評価項目

- ① 生存率:疾患別に主たる要因(寛解導入時の治療群)を説明変数として、最終観察までの生存率をCox比例ハザードモデルおよびKaplan-Meier法を用いて検討する。Cox比例ハザードモデルにおける基本的な調整因子には、年齢、性別、罹患臓器とその重症度、寛解維持療法などが考えられるが、調整項目と調整方法は収集されたデータの単変量解析をもとに決定する。登録症例の寛解導入療法における治療薬の使用頻度を勘案し、治療群を決定し、統計学的に可能であれば群間比較を実施する。基本的な治療群としてステロイド単独群、ステロイド+シクロホスファミド群が考えられる。治療群の定義は補足事項を参照。
- ② 死因:分布を記載するのみで統計解析は加えない
- ③ 治療反応率:疾患別に主たる要因(寛解導入時の治療群)を説明変数として、最終観察までの治療反応率をCox比例ハザードモデルおよびKaplan-Meier法を用いて検討する。Cox比例ハザードモデルにおける基本的な調整因子には、年齢、性別、罹患臓器とその重症度、寛解維持療法などが考えられるが、調整項目と調整方法は収集されたデータの単変量解析をもとに決定する。登録症例の寛解導入療法における治療薬の使用頻度を勘案し、治療群を決定し、統計学的に可能であれば群間比較を実施する。基本的な治療群としてステロイド単独群、ステロイド+シクロホスファミド群が考えられる。治療群の定義は補足事項を参照。
- ④ 再燃率:寛解導入治療にて寛解に至った患者を対象として、疾患別に、主たる要因(寛解導入時の治療群)を説明変数として、最終観察までの再燃率をCox-HazardsモデルおよびKaplan-Meier法を用いて検討する。Cox比例ハザードモデルにおける基本的な調整因子には、年齢、性別、罹患臓器とその重症度、寛解維持療法などが考えられるが、調整項目と調整方法は収集されたデータの単変量解析をもとに決定する。登録症例の寛解導入療法における治療薬の使用頻度を勘案し、治療群を決定し、統計学的に可能であれば群間比較を実施する。基本的な治療群としてステロイド単独群、ステロイド+シクロホスファミド群が考えられる。再燃率に関連する因子を適切な多変量解析方法を用いて検討する。治療群の定義は補足事項を参照。

- ⑤ 重篤感染症発現頻度とリスク因子解析:主たる要因(寛解導入時の治療群)を説明変数として、最終観察までの重篤感染症発症率をCox比例ハザードモデルおよびKaplan-Meier法を用いて検討する。Cox比例ハザードモデルにおける基本的な調整因子には、年齢、性別、治療開始時の患者特性、寛解維持療法などが考えられるが、調整項目と調整方法は収集されたデータの単変量解析をもとに決定する。登録症例の寛解導入療法における治療薬の使用頻度を勘案し、治療群を決定し、統計学的に可能であれば群間比較を実施する。基本的な治療群としてステロイド単独群、ステロイド+シクロホスファミド群が考えられる。治療群の定義は補足事項を参照。
- ⑥ その他の副作用発現率:寛解導入時の治療群別に、副作用の種類および頻度を記載するのみで統計解析は加えない。
- ⑦ 肺限局型血管炎の病態解析:別途解析経過を作成し、実施する。
- ⑧ 基準による診断の一致率:EUVASのアルゴリズムと厚生労働省の認定基準によるANCA関連血管炎の分類を行い、それぞれの疾患での診断の一致率を検証する。

統計解析の詳細については、別途作成する解析計画書で定める。

12. 目標症例数・設定根拠

目標症例数:240例(ステロイド薬単独120例、ステロイド薬+シクロホスファミド併用120例)。

各参加医療施設は、それ以外の治療を実施したANCA関連血管炎患者についても患者登録期間内に可能な限り登録する。

設定根拠:本邦におけるANCA関連血管炎に関する報告が少ないため詳細な設定は困難である。しかし、ステロイド単独治療群の1年での寛解割合85%、免疫抑制剤併用群での寛解割合を95%に設定し、有意水準0.5、検出力を0.8とした時の必要な症例数は各群120例となることおよび実現可能性を考慮し、上記の目標症例数を設定した。

13. 倫理的事項

本研究は、前向き観察研究であり文部科学省、厚生労働省によって作成された「疫学研究の倫理指針」(平成14年6月17日作成、平成16年全部改正、平成17年一部改正、平成19年一部改正)に従って実施する。本研究は「疫学研究」に当たり、分担研究者の施設においては当該倫理審査委員会の承認を受けることとする。研究協力者の所属する施設は、データ提供施設として研究計画書に記載し、主任研究者の施設の倫理審査委員会の承認を得る。

本研究では、倫理審査委員会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、速やかに情報提供し、研究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、事前に倫理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。

データは連結可能な匿名化された状態で入力される。登録症例の各施設における患者 ID 等の対応表は各施設で保管する。データは事務局が厳重に管理し紙媒体については鍵のついた金庫で保管することとする。電子データについてはパスワード設定のされたPCで管理する。また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。

本研究は観察研究であり新たな試料の取得は行わないので直接的な被験者への危険は生じない。

14. 記録の保存

研究等の実施に係わる必須文書(申請書類控え、倫理審査委員会の承認文書の写し、提供されたデータ、統計解析結果、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)は事務局にて保管し、研究発表の5年後に廃棄する。

15. 本研究の公表について

本研究で得られたデータおよび解析結果は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に帰属する。

本研究の結果は毎年「日本リウマチ学会総会・学術集会」および「日本腎臓学会学術総会」において報告するとともに、peer-reviewのある学術雑誌に投稿し一般に公開する。

16. 研究組織

本研究の主体は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とし横野博史教授(岡山大学腎・免疫・内分泌代謝内科学)を研究統括医師とする。また参加医療施設および研究責任医師は別紙1に示すが、参加の意思と各施設での承認が得られたことを確認し随時追加する。

研究運営、データ管理を行う事務局を下記におく。

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

責任者 横野博史

事務局 佐田憲映

電話 086-235-7235 FAX 086-222-5214

E-mail : sadakenn@md.okayama-u.ac.jp

17. 研究資金

本研究に必要な資金は、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に交付された研究費補助金より拠出する

補足事項

I. ANCA 関連血管炎の分類および診断

1) ANCA 関連血管炎の分類

Churg-Strauss 症候群(CSS), Wegener 肉芽腫症(WG), 顕微鏡的多発血管炎(MPA), 腎限局型血管炎(RLV), 肺限局型血管炎(PLV)の5疾患を本研究で対象とするANCA 関連血管炎とし, 表1で示した原発性全身性血管炎(PSV)の定義を満たす症候と検査所見を有することが必要である。

2) ANCA 関連血管炎の診断

CSS, WG, MPA, RLV, PLVの5疾患の診断は, Wattsらが提唱したANCA 関連血管炎および結節性多発動脈炎の分類方法に準じて行う⁵。ただし, 本方法にはPLVは分類されていないので, その診断のため暫定的に肺血管炎代用マーカーを追加している。その分類アルゴリズムを図1に示す。なお, アルゴリズムには本研究では対象とならない結節性多発動脈炎および分類不能血管炎が含まれている。

① Churg-Strauss 症候群(CSS)

表2および表3に示す米国リウマチ学会(ACR)あるいはLanhamのCSS分類基準を満たす患者をCSSと診断する。

② Wegener 肉芽腫症(WG)

CSSが除外された患者で, 表4に示すACRのWG分類基準を満たすもの, さらにこの分類基準は満たさないが表5に示すChapel Hill Consensus Conference(CHCC)のWG組織所見が得られたものをWGと診断する。いずれにも該当しない患者でも, CHCCのMPA組織所見を示し, 表6に示すWG代用マーカーを有するもの, さらに組織所見はなくてもWG代用マーカーがあり, ANCA陽性のものはWGと診断する。

③ 顕微鏡的多発血管炎(MPA), 腎限局型ANCA 関連血管炎(RLV)および肺限局型ANCA 関連血管炎(PLV)

CSSおよびWGが除外された患者で, 小血管炎による腎, 肺などの臓器障害症候と表5のCHCCのMPA組織所見があり, 表6のWG代用マーカーがないものをMPAと診断する。組織所見のない場合には, 表6の腎血管炎あるいは肺血管炎代用マーカーがあり, ANCA陽性のものをMPAと診断する。その中で, 腎のみ, あるいは肺のみに血管炎臓器障害を認めるANCA陽性の患者を, それぞれRLVおよびPLVと診断する。

⁵ Watts R, Lane S, Hanslik T, et al. Development and validation of a consensus methodology for the classification of the ANCA-associated vasculitides and polyarteritis nodosa for epidemiological studies. *Ann Rheum Dis.* 2007;66(2):222-7.

表1 原発性全身性血管炎の定義⁶⁾

以下の3つの項目(A, B, C)をすべて満たすものを原発性全身性血管炎と定義する	
(A) 症候が ANCA 関連血管炎または結節性多発動脈炎に特徴的であるか、あるいは矛盾しないこと	
	組織学的に血管炎が証明されていれば症状や徴候は矛盾しないものであればよい。組織学的証明がない場合は症状や徴候は特徴的なものでなければならない。
(B) 以下の項目のうち少なくとも1つを満足すること	
1.	組織学的に診断された血管炎または肉芽腫性病変 血管炎には壊死性糸球体腎炎が含まれる。肉芽腫性病変は米国リウマチ学会(American College of Rheumatology; ACR)の Wegener 肉芽腫症分類基準で定義されているものとする: 血管壁あるいは動脈・細動脈の血管周囲と血管外領域での肉芽腫性炎症所見。
2.	ANCA 陽性 MPO-ANCA または PR3-ANCA が陽性である
3.	血管炎および肉芽腫症が強く示唆される以下の特異的な検査所見 ・神経生理学的検査による多発単神経炎 ・血管造影(MR 血管画像または腹腔内血管造影)による結節性多発動脈炎所見 ・頭頸部と胸部の CT または MRI による眼窩後部と気管病変
4.	好酸球増多(>10%または $1.5 \times 10^9 / L$)
(C) 症候を説明する他の疾患のないこと、特に以下の疾患を除外できる	
1.	悪性腫瘍
2.	感染症(B型・C型肝炎感染, HIV, 結核, 亜急性心内膜炎)
3.	薬剤性血管炎(ヒドララジン, プロピルチオウラシル, アロプリノールを含む)
4.	二次性血管炎(関節リウマチ, SLE, シェーグレン症候群, 結合組織病)
5.	ベーチェット病, 高安大動脈炎, 巨細胞性動脈炎, 川崎病, 本態性クリオグロブリン血症, シェーンライン・ヘンッホ紫斑病, 抗GBM抗体関連疾患
6.	血管炎類似疾患(コレステロール塞栓症, calciphylaxis, 劇症型抗リン脂質抗体症候群, 心房粘液腫)
7.	サルコイドーシス
補足: 腎あるいは皮膚生検組織のIgA沈着はシェーンライン・ヘンッホ紫斑病を、また抗GBM抗体の検出はグッドパスチャー症候群を疑う所見である。しかし、IgA組織沈着と抗GBM抗体はANCA関連血管炎でも認めることがあり、シェーンライン・ヘンッホ紫斑病とグッドパスチャー症候群の除外は個々の医師が判断する。	

国内の施設ではいずれの施設においてもELISA法でのMPO-ANCAまたはPR3-ANCAの測定が可能であるため蛍光抗体法によるANCAの評価は除外した。

⁶⁾ Hellmich B, Flossmann O, Gross WL, et al. EULAR recommendations for conducting clinical studies and/or clinical trials in systemic vasculitis: focus on anti-neutrophil cytoplasm antibody-associated vasculitis. Ann Rheum Dis. 2007;66(5):605-17.

図1 ANCA 関連血管炎分類アルゴリズム(Watts et al. ARD 2007 を一部改変)

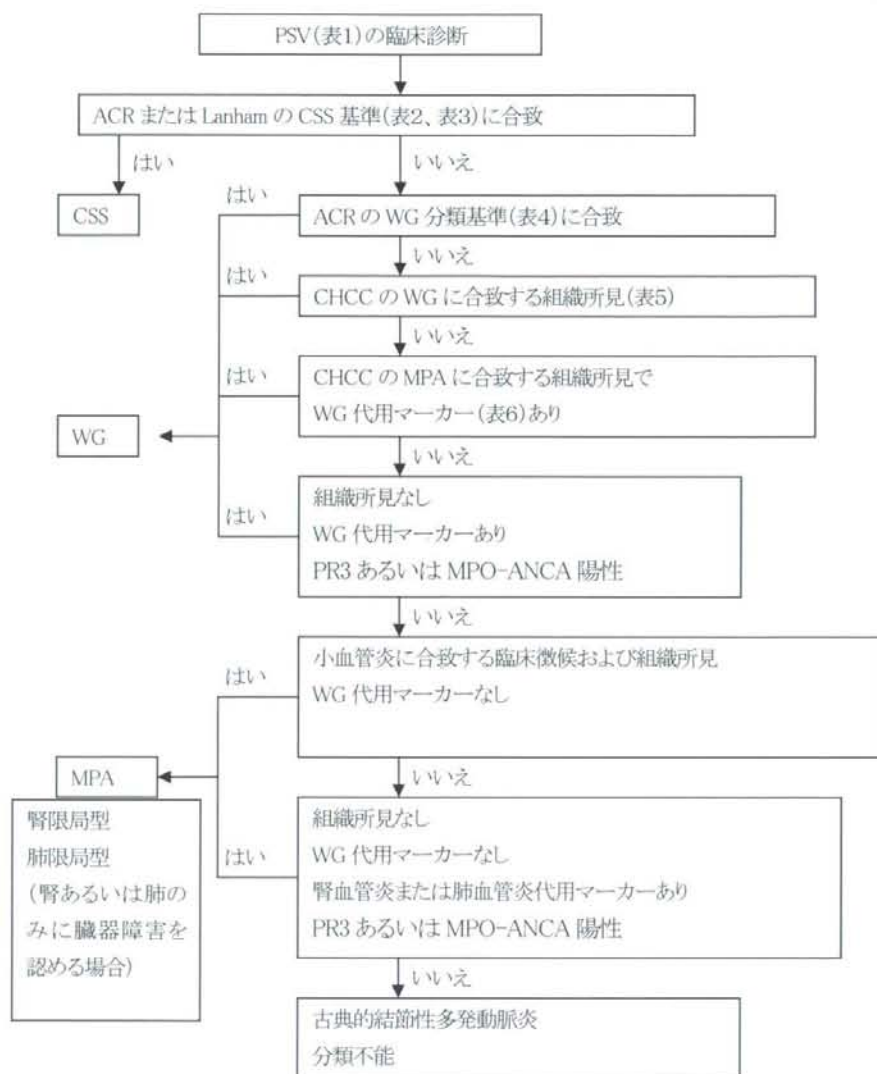


表2 米国リウマチ学会(ACR)の Churg-Strauss 症候群の分類基準⁷

基準項目		定義
1.	喘息	喘鳴あるいは呼吸時にみられるびまん性の高音のラ音の既往。
2.	好酸球増多症	白血球分画における好酸球増加10%。
3.	単神経障害あるいは多発神経炎	全身性血管炎に起因する単神経障害, 多発性単神経障害あるいは多発神経障害(すなわちグローブ/ストッキング状分布)。
4.	肺浸潤(非固定性)	全身性血管炎に起因する移動性あるいは一過性の肺浸潤を示すX線像(固定性浸潤は含まない)。
5.	副鼻腔異常	急性あるいは慢性副鼻腔痛または圧痛の既往, あるいは副鼻腔のX線像にみられる混濁化所見。
6.	血管外組織への好酸球浸潤	動脈, 細動脈あるいは細静脈の生検において血管外組織への好酸球浸潤を認める。

分類上, 上記6項目中少なくとも4項目以上が認められる場合, Churg-Strauss 症候群と判定する。項目の種類を問わず4項目以上認めれば, 感度 85.0%, 特異度 99.7%である。

表3 Lanham の Churg-Strauss 症候群の分類基準⁸

基準項目	
1.	喘息
2.	好酸球増多症($>1.5 \times 10^9 / L$)
3.	血管炎に起因する2臓器以上の臓器障害

分類上, 上記3項目全てを満たす場合, Churg-Strauss 症候群と判定する。

表4 米国リウマチ学会(ACR)の Wegener 肉芽腫症の分類基準⁹

基準項目		定義
1.	鼻あるいは口腔内炎症	有痛性あるいは無痛性口内潰瘍, または化膿性あるいは血性鼻汁の発現。
2.	胸部X線異常陰影	結節, 固定性浸潤, あるいは空洞の存在を示す胸部X線像。
3.	尿沈渣	尿沈渣において顕微鏡的血尿(>赤血球5個/高倍率1視野)あるいは赤血球円柱を認める。
4.	生検における肉芽腫の証明	動脈壁内, 血管周囲または血管外領域(動脈または小動脈)に肉芽腫を認める。

分類上, 上記4項目中少なくとも2項目以上が認められる場合, Wegener 肉芽腫症と判定する。項目の種類を問わず2項目以上認めれば, 感度 88.2%, 特異度 92.0%である。

⁷ Masi AT, Hunder GG, Lie JT, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Churg Strauss syndrome (allergic granulomatosis and angiitis). Arthritis Rheum 1990;33:1094-100.

⁸ Lanham JG, Elkon KB, Pusey CD, et al. Systemic vasculitis in asthma and eosinophilia: a clinical approach to the Churg Strauss Syndrome. Medicine (Baltimore), 1984;63:65-81.

⁹ Leavitt RY, Fauci AS, Bloch DA, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Wegener's granulomatosis. Arthritis Rheum. 1990;33(8):1101-7.

表5 Chapel Hill Consensus Conference (CHCC) の ANCA 関連血管炎の分類と定義¹⁰⁾

疾患名	定義
Wegener 肉芽腫症 (WG)	1. 気道における肉芽腫性炎症所見。 2. 小・中型血管の壊死性血管炎 (壊死性糸球体腎炎がよくみられる)。
Churg-Strauss 症候群 (CSS)	1. 気道における好酸球を多数認める肉芽腫性炎症所見。 2. 小・中型血管の壊死性血管炎。 3. 喘息と好酸球増多症。
顕微鏡的多発血管炎 (MPA)	1. 毛細血管, 小動脈, 小静脈の小・中型血管の壊死性血管炎で, 免疫複合体沈着は少ないあるいは認めない。 (小・中型血管の壊死性血管炎を認めることがある。壊死性糸球体腎炎がよくみられる。肺の毛細血管炎もしばしばみられる。)

小血管とは細静脈, 毛細血管, 細動脈, および細動脈につながる実質内末梢動脈根幹である。
すべての項目を満たすものを各疾患に分類する。

表6 血管炎の代用マーカー

血管炎	代用マーカー
Wegener 肉芽腫症 (上・下気道の肉芽腫性炎症)	1. 固定性の肺浸潤性病変, 結節性病変あるいは空洞性病変の所見が、胸部画像検査で1カ月を超えて存在する (感染症や悪性腫瘍が除外される) 2. 気管支狭窄 3. 1ヶ月を越える血性鼻汁と鼻垢, あるいは鼻の潰瘍 4. 3ヶ月を越える慢性副鼻腔炎, 中耳炎あるいは乳様突起炎 5. 眼窩後部の腫瘍あるいは炎症 (偽腫瘍) 6. 声門下狭窄 7. 鞍鼻または破壊性副鼻腔疾患
腎血管炎 (糸球体腎炎)	1. 赤血球円柱を伴う血尿 2. 検尿検査で2+以上の血尿とタンパク尿
肺血管炎 (肺泡出血および間質性肺炎)	1. 血痰, 喀血あるいは気管支鏡検査で確認された肺泡出血 2. 胸部X線あるいはCT検査により診断された間質性肺炎 (感染症や薬剤性肺障害などの他の原因による間質性肺炎, 間質性肺病変が除外されること)

1項目が認められた場合, 血管炎による臓器障害と判定する。

国内での標準的検査方法が確定されていないため腎血管炎の項目2の変形赤血球は削除した。

¹⁰⁾ Jennette JC, Falk RJ, Andrassy K, et al. Nomenclature of systemic vasculitides. Proposal of an international consensus conference. *Arthritis Rheum* 1994; 37:187-92.

厚生労働省認定基準による血管炎の分類¹⁾

本研究では、登録された患者を図1のアルゴリズムを用いて分類を行うが、併せてわが国の認定基準に沿った評価も行い比較検討する。

①ウェゲナー肉芽腫症

A 主要症状

(1) 上気道(E)の症状

E:鼻(膿性鼻漏, 出血, 鞍鼻), 眼(眼痛, 視力低下, 眼球突出), 耳(中耳炎), 口腔・咽頭痛(潰瘍, 嗄声, 気道閉塞)

(2) 肺(L)の症状

L:血痰, 咳嗽, 呼吸困難

(3) 腎(K)の症状

血尿, 蛋白尿, 急速に進行する腎不全, 浮腫, 高血圧

(4) 血管炎による症状

① 全身症状:発熱(38℃以上, 2週間以上), 体重減少(6カ月以内に6kg以上)

② 臓器症状:紫斑, 多関節炎(痛), 上強膜炎, 多発性神経炎, 虚血性心疾患(狭心症・心筋梗塞), 消化管出血(吐血・下血), 胸膜炎

B 主要組織所見

(1) E, L, Kの巨細胞を伴う壊死性肉芽腫性炎

(2) 免疫グロブリン沈着を伴わない壊死性半月体形成腎炎

(3) 小・細動脈の壊死性肉芽腫性血管炎

C 主要検査所見

Proteinase-3(PR-3)ANCA(蛍光抗体法でcytoplasmic pattern, C-ANCA)が高率に陽性を示す。

D 判定

(1) 確定(definite)

(a) 上気道(E), 肺(L), 腎(K)のそれぞれ1臓器症状を含め主要症状の3項目以上を示す例

(b) 上気道(E), 肺(L), 腎(K), 血管炎による主要症状の2項目以上及び, 組織所見①, ②, ③の1項目以上を示す例

(c) 上気道(E), 肺(L), 腎(K), 血管炎による主要症状の1項目以上と組織所見①, ②, ③の1項目以上及びC(PR-3)ANCA陽性の例

(2) 疑い(probable)

(a) 上気道(E), 肺(L), 腎(K), 血管炎による主要症状のうち2項目以上の症状を示す例

(b) 上気道(E), 肺(L), 腎(K), 血管炎による主要症状のいずれか1項目及び, 組織所見①, ②, ③の1項目を示す例

(c) 上気道(E), 肺(L), 腎(K), 血管炎による主要症状のいずれか1項目とC(PR-3)ANCA陽性を示す例

¹⁾厚生科学研究特定疾患対策研究事業難治性血管炎に関する調査研究班(班長:橋本博史) 難治性血管炎の診療マニュアル 2002年3月発行

② 顕微鏡的多発血管炎

A 主要症候

- (1) 急速進行性糸球体腎炎
- (2) 肺出血, もしくは間質性肺炎
- (3) 腎・肺以外の臓器症状: 紫斑, 皮下出血, 消化管出血, 多発性単神経炎など

B 主要組織所見

細動脈・毛細血管・後毛細血管細静脈の壊死, 血管周囲の炎症性細胞浸潤

C 主要検査所見

- (1) MPO-ANCA 陽性
- (2) CRP 陽性
- (3) 蛋白尿・血尿, BUN, 血清クレアチニン値の上昇
- (4) 胸部 X 線所見: 浸潤陰影(肺胞出血), 間質性肺炎

D 判定

- (1) 確実(definite)
 - (a) 主要症候の 2 項目以上を満たし, 組織所見が陽性の例
 - (b) 主要症候の①及び②を含め 2 項目以上を満たし, MPO-ANCA が陽性の例
- (2) 疑い(probable)
 - (a) 主要症候の 3 項目を満たす例
 - (b) 主要症候の 1 項目と MPO-ANCA 陽性の例

③ アレルギー性肉芽腫性血管炎(厚生労働省認定基準)

A 主要臨床所見

- (1) 気管支喘息あるいはアレルギー性鼻炎
- (2) 好酸球増加
- (3) 血管炎による症状[発熱(38℃以上, 2 週間以上), 体重減少(6 か月以内に 6kg 以上), 多発性単神経炎, 消化管出血, 紫斑, 多関節痛(炎), 筋肉痛, 筋力低下]

B 臨床経過の特徴

主要所見(1), (2)が先行し, (3)が発症する。

C 主要組織所見

- (1) 周囲組織に著明な好酸球浸潤を伴う細小血管の肉芽腫性, またはフィブリノイド壊死性血管炎の存在
- (2) 血管外肉芽腫の存在

D 判定

- (1) 確実(definite)
 - (a) 主要臨床所見のうち気管支喘息あるいはアレルギー性鼻炎, 好酸球増加および血管炎による症状のそれぞれ一つ以上を示し同時に, 主要組織所見の 1 項目を満たす場合(アレルギー性肉芽腫性血管炎)
 - (b) 主要臨床所見 3 項目を満たし, 臨床経過の特徴を示した場合(Churg-Strauss 症候群)
- (2) 疑い(probable)
 - (a) 主要臨床所見 1 項目および主要組織所見の 1 項目を満たす場合(アレルギー性肉芽腫性血管炎)
 - (b) 主要臨床所見 3 項目を満たすが, 臨床経過の特徴を示さない場合(Churg-Strauss 症候群)

II. 治療に関する定義

1) 治療薬の種類

- ① 副腎皮質ステロイド薬:経口, 大量静注(パルス)療法
- ② シクロホスファミド(CYC):経口, パルス療法
- ③ その他の免疫抑制薬:アザチオプリン(AZA), メトトレキサート(MTX), ミゾリピン(MZ), ミコフェノール酸モフェチール(MMF)
- ④ 生物学的製剤:TNF 阻害薬(インフリキシマブ, エタネルセプト, アダリムマブ), トシリズマブ, リツキシマブ
- ⑤ その他
 - a) 血漿交換療法, 白血球吸着療法
 - b) ガンマグロブリン大量療法

プレドニゾン以外のステロイド剤で治療される場合は、下記換算表を用いてプレドニゾン量に換算し評価する。

ステロイド換算表

プレドニゾン 5mg
=メチルプレドニゾン 4mg
=デキサメサゾン 0.8mg
=ベタメサゾン 0.8mg

2) 寛解導入療法の治療群分類

- ① ステロイド薬単独
- ② ステロイド薬+CYC(経口またはパルス)
- ③ ステロイド薬+他の免疫抑制薬
- ④ その他の治療

寛解到達率, 治療反応率, 再燃率について寛解導入療法間で比較する場合には、「初期治療」および「初期治療+追加治療」のそれぞれの治療群分類で比較する。本研究における「初期治療」とは、ステロイド薬投与開始日(Day1)から2週間以内(Day14)までに実施された治療内容とする。2週間以降(Day15以降)に新たに治療が追加された場合には、「初期治療」に「追加治療」が加わったと判断する。治療の特性を考慮し、「初期治療」による比較は上記2)①、②、③の間でのみ実施する。

その他の詳細な解析方法は別途、解析計画書で定める。

III. 寛解, 再燃, 治療効果

1) 寛解

少なくとも1ヵ月以上の間隔をあげた2回の評価により活動性血管炎を原因とする疾患活動性が消失 (BVAS2003=0)と定義する。寛解時のプレドニゾン換算ステロイド投与量を含めた寛解基準も統計解析計画書で別途定義し、両者を解析する。従って寛解と判定できるのは少なくとも初回治療開始から2ヵ月後となる。

2) 再燃の定義¹²

活動性血管炎を原因とする臓器障害の再発あるいは新たな出現が確認される。重症(メジャー)あるいは軽症(マイナー)の再燃に分類する。

- ① 重症再燃は、血管炎による症状として以下に示す臓器障害のひとつが再発あるいは新たに出現した状態とする
 - a) 3ヵ月以内の血清クレアチニンの30%を超える上昇あるいはCCrの25%を超える上昇、または活動性巣状壊死性糸球体腎炎(血尿再発あるいは予測できないクレアチニンの上昇では腎生検が推奨される)。
 - b) 臨床的、画像上、気管支内視鏡検査における肺泡出血または肉芽腫の出現。診断できない異常陰影には肺生検が推奨される。
 - c) 視力障害(眼窩内肉芽腫の増大や視神経血管炎)
 - d) 重大な声門下あるいは気管支狭窄
 - e) 脳動脈の血管炎を示唆する脳MRにおける新たな多発性病変
 - f) 運動神経の多発性単神経炎
 - g) 胃小腸の出血と穿孔
- ② 軽症再燃は、血管炎による症状として以下に示す障害のひとつが再発あるいは新たに出現した状態とする。
 - a) ENT(鼻出血、痂皮形成、疼痛、新たな難聴、内視鏡検査により判明した活動性鼻腔潰瘍と増殖性腫瘍)
 - b) 口腔内潰瘍
 - c) 皮疹・発疹
 - d) 筋肉痛、関節痛、関節炎
 - e) 上強膜炎、強膜炎
 - f) 画像変化の有無に関わらない呼吸器症状(咳嗽、喘鳴音、息切れ)

3) 治療効果の定義

少なくとも1ヵ月以上の間隔をあげた2回の評価により活動性血管炎を原因とする疾患活動性スコアBVASが1回目の評価と比較して2回目の評価が50%低下した状態を治療効果ありと定義する。

¹² Kallenberg CGM et al. A disease activity index in Wegener's granulomatosis. APMIS 1990; 98 (suppl 19):37-39.

IV. 疾患活動性評価

疾患活動性の評価には BVAS を用いる。血管炎を原因とする障害が過去 4 週以内に新たに出現または増悪したものについて記載する。

ただし、初回の評価の際には、治療より 1 ヶ月以上前より持続する項目が記載されない可能性があるため、治療前の期間を問わず、血管炎を原因とするすべての障害を記載することとする。2 回目以降の評価の際には、過去 4 週間の間に新規に出現したもの、または増悪したものを記載する。

V. 感染症

入院加療を要した感染症および抗生物質(上気道炎を除く)・抗ウイルス薬・抗真菌薬(表在性白癬症を除く)を必要とした感染症を本研究における感染症と定義する。感染症の種別については以下の定義に従って分類する。

- 1) 肺感染症(気管支肺炎、細菌性肺炎、非定型肺炎、ニューモシスチス肺炎、サイトメガロウイルス肺炎、真菌性肺炎、肺結核、非結核性抗酸菌症):新たな肺病変を画像所見で認め、臨床症状を伴い、起炎菌が細菌学的診断(PCRを含む)により同定されること
- 2) 敗血症・菌血症:血液培養によって病原性を有する微生物を 1 回以上検出し、38 度以上の発熱を伴うこと
- 3) 感染性関節炎:感染性関節炎の臨床的特徴を示し、関節液で培養陽性であること
- 4) 尿路感染症:腎盂腎炎および尿路敗血症(urosepsis)が含まれる。10⁴ 個/mL 以上の細菌尿と尿路感染の臨床症状を示すこと
- 5) 骨髓炎:臨床的に骨髓炎が疑われ、画像上特徴的な所見を示す、あるいは培養陽性となること
- 6) 皮膚・軟部組織感染症、急性胃腸炎は関連する臨床症状を伴う医師の診断によって定義するが、細菌学的結果があれば記載する。皮膚・軟部組織感染症には、蜂か織炎、膿瘍、創傷感染、带状疱疹、糖尿病患者の下肢の感染などが含まれる。
- 7) 腹腔内感染は臨床所見のみ(画像を含む)に基づく医師の診断によって定義可能とし、急性胆のう炎、上行性胆管炎、化膿性虫垂炎、腹膜炎などが含まれる。
- 8) その他の感染には、中耳炎、副鼻腔炎、眼感染、生殖器感染、急性肝炎などが含まれる。

VI. その他の副作用

その他の重篤な有害事象として、治療に関連した不可逆的な障害を定点フォロー時の症例報告書および VDI より収集する。