

再燃する直前の治療内容

ステロイド	ステロイド薬	0:無 1:有	選択
	[ステロイド薬「有」の場合] ステロイド名		自由記載
	[ステロイド薬「有」の場合] 投与量	mg/日	数字
シクロホスファミド	シクロホスファミド投与	0:無、1:有(間歇的点滴静注)、2:有(内服)	選択
その他治療	その他の免疫抑制薬・生物学的製剤	0:無 1:有	選択
	[その他の免疫抑制薬・生物学的製剤「有」の場合] 薬剤名		自由記載
	投与開始年月日		年号
	免疫グロブリン大量療法	0:無 1:有	選択
	免疫グロブリン大量療法「有」の場合薬剤名		自由記載
	免疫グロブリン大量療法「有」の場合投与日数	日間	数字
	アフェレーシス療法	0:無、1:血漿交換、2:白血球除去療法、3:その他	選択
	アフェレーシス療法「有」その他の場合治療名		自由記載
総施行回数	回	数字	
	透析導入の有無	0:無、1:有、2:施行していたが離脱	選択
併用薬剤	PCP予防	0:無、1:ST合剤、2:ペンタミジン、3:ダブソン	選択
	抗真菌剤	0:無 1:有	選択
	抗結核薬	0:無 1:有	選択

再燃時BVAS2003

再燃時に出現したあるいは増悪した項目について
血管炎による症状であれば「有」としてください

年月日 (YYYY/MM/DD)	
1. 全身症状	
発熱 (38.0度以上)	0: 無、1: 有
体重減少 (前回評価時または4週前より2kg以上の減少)	0: 無、1: 有
筋痛	0: 無、1: 有
関節痛	0: 無、1: 有
2. 皮膚症状	
梗塞	0: 無、1: 有
紫斑	0: 無、1: 有
潰瘍	0: 無、1: 有
壊疽	0: 無、1: 有
他の皮膚血管炎	0: 無、1: 有
3. 粘膜・眼症状	
口腔内潰瘍/肉芽腫	0: 無、1: 有
陰部潰瘍	0: 無、1: 有
付属器炎	0: 無、1: 有
唾液腺炎	0: 無、1: 有
涙腺炎	0: 無、1: 有
眼球突出	0: 無、1: 有
上顎膜炎/強膜炎	0: 無、1: 有
結膜炎/眼瞼炎/角膜炎	0: 無、1: 有
霧視・視力障害	0: 無、1: 有
突然の視野欠損	0: 無、1: 有
ぶどう膜炎	0: 無、1: 有
網膜病変 (血管炎/血栓症/渗出物/出血)	0: 無、1: 有
4. 耳鼻咽喉部症状	
鼻出血/鼻腔内痂皮/潰瘍/肉芽腫	0: 無、1: 有
副鼻腔病変	0: 無、1: 有
声門下狭窄	0: 無、1: 有
伝音性難聴	0: 無、1: 有
感音性難聴	0: 無、1: 有
5. 呼吸器症状	
喘鳴	0: 無、1: 有
結節/空洞	0: 無、1: 有
胸水/胸膜炎	0: 無、1: 有
浸潤影	0: 無、1: 有
気管内病変 (腫瘍、潰瘍)	0: 無、1: 有
喀血/肺動脈出血	0: 無、1: 有
人工換気が必要な呼吸不全	0: 無、1: 有
6. 心血管症状	
脈拍欠損	0: 無、1: 有
心弁膜症	0: 無、1: 有
心外膜炎	0: 無、1: 有
虚血性の胸痛	0: 無、1: 有
心筋症	0: 無、1: 有
うっ血性心不全	0: 無、1: 有
7. 腹部症状	
腹膜炎	0: 無、1: 有
血性下痢	0: 無、1: 有
虚血による腹痛	0: 無、1: 有
8. 腎症状	
高血圧 (拡張期圧 > 95)	0: 無、1: 有
蛋白尿 > 1+ または 0.2 g/24時間	0: 無、1: 有
血尿 > 10 RBC/視野	0: 無、1: 有
血清クレアチニン値 > 1.4 mg/dl	0: 無、1: 有
血清クレアチニン値の30%以上の増加 またはクレアチニンクリアランスの25% 以上の低下 (前回評価時または4週前と比較して)	0: 無、1: 有
9. 神経症状	
頭痛	0: 無、1: 有
髄膜炎	0: 無、1: 有
器質性病変に基づく認知障害	0: 無、1: 有
けいれん	0: 無、1: 有
卒中発作	0: 無、1: 有
脊髄病変 (横断性脊髄炎)	0: 無、1: 有
脳神経麻痺	0: 無、1: 有
多発単神経炎 (知覚)	0: 無、1: 有
多発単神経炎 (運動)	0: 無、1: 有

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

顕微鏡的多発血管炎の寛解維持療法における再燃の危険因子に関する
後ろ向きコホート研究

研究分担者

和田隆志 金沢大学医薬保健研究域医学系血液情報統御学 教授

有村義宏 杏林大学医学部第一内科 教授

研究協力者

原章規 金沢大学附属病院腎臓内科

吉原 堅 杏林大学第一内科

研究要旨

顕微鏡的多発血管炎の寛解維持療法における再燃の危険因子に関する後ろ向きコホート研究

A. 研究目的

1. MPO-ANCA 陽性顕微鏡的多発血管炎患者の寛解維持療法における再燃とその危険因子を明らかにする。
2. 本研究成果を MPA に関する前向きコホート研究へ連動させる。

B. 研究方法

- 1) 協力施設への調査表記入依頼
- 2) 事務局での調査票回収
- 3) 調査表不備の調整
- 4) データ解析
- 5) 報告

倫理面への配慮；本研究は、後ろ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」に従う。また、研究統括施設において当該倫理委員会の承認を受ける。データは連結可能な匿名化された状態で入力する。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。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。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。

C. 結果

以下のプロトコールおよび調査票を作成した。今後各種申請後、調査を実施する予定である。

- ・研究デザイン
後ろ向きコホート研究
- ・対象

- 1) 2005年1月1日～2006年12月31日の2年間に MPO-ANCA 陽性 MPA と診断された症例で以下の基準を満たす患者；
①初回寛解導入療法にて寛解に至った患者
他、除外基準として感染症、悪性腫瘍などを設けた。

・アウトカム

- 1) 主要評価項目
再燃率（寛解から再燃までの期間）
- 2) 副次的評価項目
①再燃に関する危険因子

②血管炎障害スコア(VDI)変化率

#主たる要因

最終観察時のステロイド使用の有無

最終観察時の免疫抑制剤併用の有無

D. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

E. 知的所有権の出現登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

顕微鏡的多発血管炎の
寛解維持療法における再燃の危険因子に関する
観察研究実施計画書

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

計画書第1版 平成21年1月19日作成

<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(BVAS2003)
- V. 疾患重症度分類(VDI)

1. 研究の背景と必要性

中小型血管炎の中で、我が国で最も多い顕微鏡的多発血管炎（microscopic polyangiitis:MPA）は、ほとんどが myeloperoxidase に対する抗好中球細胞質抗体（myeloperoxidase-anti-neutrophil cytoplasmic autoantibody : MPO-ANCA）陽性で、再燃率が高く、再燃予防のため長期間の免疫抑制療法を要する。しかし、長期間の免疫抑制療法は、高齢者に多い MPA においては、治療に伴う種々の副作用（感染、骨合併症など）を生じやすい。現在わが国における MPA の治療は、厚生労働省難治性血管炎調査研究班により作成された寛解維持療法のための治療指針（「難治性血管炎の診療マニュアル」:2002 年 3 月刊行）を参考にし、医師の判断により施行されている。この治療指針をさらにエビデンスの高い調査に基づいた治療指針に改訂するためには、MPA の再燃に関わる危険因子を明らかにし、さらに前向きに治療薬の寛解維持療法に関する有用性を検定する必要がある。

本研究では、後ろ向きコホート研究により顕微鏡的多発血管炎における再燃の危険因子を明らかにすることを目的とする。本研究の成果は、同時に厚生労働省難治性血管炎班で実施予定の前向き調査（ANCA 関連血管炎の寛解導入治療の現状とその有効性と安全性に関する観察研究）と連動し、今後の MPA に関する前向き臨床計画の立案、寛解維持療法の治療プロトコールの修正に寄与することが期待できる。

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、これまでに治療が行われた顕微鏡的多発血管炎患者を対象として、免疫抑制剤の併用と再燃の関連、ステロイドの中止と再燃の関連および維持療法下における再燃の危険因子を探索的に検討する

3. 研究目的

MPO-ANCA 陽性顕微鏡的多発血管炎患者の寛解維持療法における再燃危険因子を明らかにする。

4. 研究デザイン

後ろ向きコホート研究

5. 対象

1) 登録基準 2005年1月1日より2006年12月31日の2年間にMPO-ANCA陽性MPAと診断された症例。

本研究参加施設で2005年1月1日より2006年12月31日の2年間に初めて顕微鏡的多発血管炎と診断され(補足事項I)以下の基準を満たす患者

① 初回寛解導入療法にて寛解に至った患者

2) 除外基準

① 20歳未満の症例

② 初回治療までにステロイド・免疫抑制剤での治療歴

③ 悪性腫瘍の既往

④ B型肝炎ウイルスs抗原陽性, 抗C型肝炎ウイルス抗体陽性

6. 調査方法

1) 協力施設への調査表記入依頼

2) 事務局での調査票回収

3) 調査表不備の調整

4) データ解析

5) 報告

7. アウトカム指標

1) 主要評価項目

再燃率(寛解から再燃までの期間)

2) 副次的評価項目

① 再燃に関するリスク因子解析

② 血管炎障害スコア(VDI)変化率(寛解時VDIと最終観察時VDIの差)

8. 主たる要因

1) 最終観察時の免疫抑制剤併用の有無

2) 最終観察時のステロイド使用の有無

9. 評価・観察項目

患者登録時

- (1) 患者特性:年齢・性別・Performance Status、
- (2) 合併症
- (3) 活動性・障害度: BVAS2003, VDI
- (4) 生化学検査:血清クレアチニン, CRP
- (5) 免疫学的検査: ANCA (PR3/MPO-ELISA), B型肝炎ウイルス (HBs 抗原), C型肝炎ウイルス
- (6) その他:検尿・沈渣, 病理学的検査所見 (腎・肺・皮膚など)
- (7) 治療関連項目

寛解時(寛解の定義については補足事項Ⅱ)

- (1) 活動性・障害度: BVAS2003, VDI
- (2) 血清クレアチニン, CRP
- (3) ANCA (PR3/MPO-ELISA)
- (4) 治療関連項目

最終観察時(再燃の定義については補足事項Ⅱ)

- (1) 患者の状態:生存, 再燃, 死亡
- (2) BVAS, VDI
- (3) 血清クレアチニン, CRP
- (4) ANCA (IIF, PR3/MPO-ELISA)
- (5) 治療関連項目

10. 研究実施期間

倫理委員会承認後より平成21年6月31日までを調査表回収期間とし観察及び解析を含む平成23年3月31日までを研究実施期間とする

11. 統計解析

- 1) 主要評価項目再燃率:主たる要因(最終観察時の治療)を説明変数として,最終観察までの再燃率をCox比例ハザードモデルおよびKaplan-Meier法を用いて比較検討する。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,発症時の罹患臓器や活動性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。治療群の定義は補足事項を参照。
- 2) 副次評価項目

- ① 再燃に対するリスク解析:収集されたデータを元に、再燃の危険因子となる可能性のある項目について単変量解析を用いて解析を行う。これらの中から臨床的および統計学的に重要と思われる項目について多変量解析を用いてそれぞれの因子の独立性を検証する。
- ② 血管炎障害スコア変化率:主たる要因(最終観察時の治療)を説明変数として、最終観察時VDIと寛解時VDIの差を目的変数として重回帰分析を用いて比較検討する。重回帰分析における基本的な調整因子には、年齢、性別、発症時の罹患臓器や活動性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。治療群の定義は補足事項を参照。

12. 目標症例数

目標症例数:100例

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年での再燃割合10%、免疫抑制剤併用群での再燃割合を25%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99例となる。

13. 倫理的事項

本研究は、後ろ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、その研究統括施設においては当該倫理委員会の承認を受けることとする。

データは連結可能な匿名化された状態で入力される。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、研究発表後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の「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。またデータ提供施設および研究責任医師は別に示すが、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. 顕微鏡的多発血管炎の診断、ANCA 関連血管炎の分類および診断

以下の分類に基づき顕微鏡的多発血管炎を診断する。

1)顕微鏡的多発血管炎(MPA), および腎限局型 MPA、肺限局型 MPA

ANCA 関連血管炎の中で、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、それぞれ腎限局型 MPA(腎限局型血管炎:RLV)、肺限局型 MPA(肺限局型血管炎:PLV)と診断し、今回の検討に含める。

MPA の診断に必要な ANCA 関連血管炎の分類、MPA 以外の ANCA 関連血管炎の各疾患の診断は以下に従って行う。

2)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 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。

3)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¹³。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。

¹³ 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¹⁴

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。

¹⁴ 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)

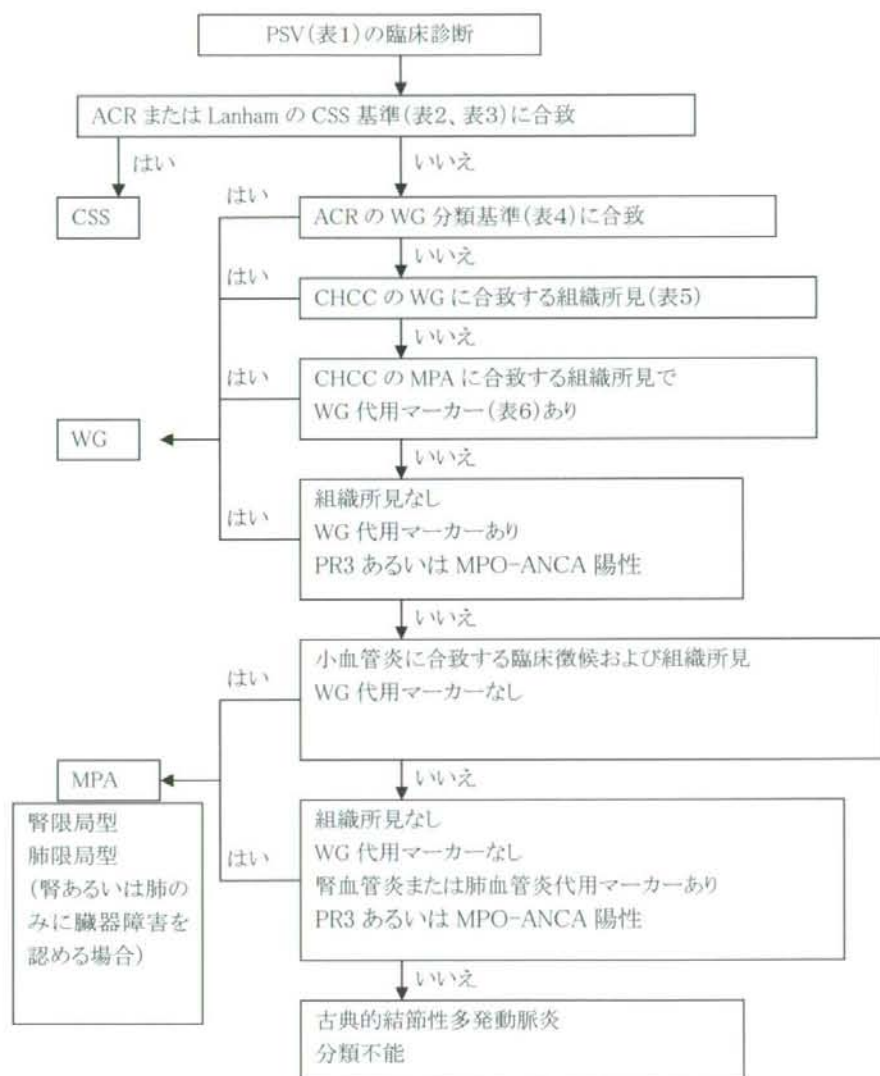


表2 米国リウマチ学会(ACR)のChurg-Strauss 症候群の分類基準¹⁵

基準項目	定義
1. 喘息	喘鳴あるいは呼気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影示す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¹⁶

基準項目
1. 喘息
2. 好酸球増多症(>1.5×10 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¹⁷

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.

¹⁵ 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.

¹⁶ 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.

¹⁷ 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¹⁸

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 (肺胞出血および間質性肺炎)	1. 血痰, 咯血あるいは気管支鏡検査で確認された肺胞出血 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。

¹⁸ 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¹⁹⁾

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 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) 確定(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

治療

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
 - c) 血漿交換療法、白血球吸着療法
 - d) 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

¹⁹⁾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

=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

その他の治療

III. 寛解と再燃

1) 寛解

少なくとも1ヵ月以上の間隔をあけた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。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²⁰

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%を超える低下、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)

²⁰ 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 BVAS2003 (Birmingham Vasculitis Activity Score)

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。10⁵個/mL以上の細菌尿と尿路感染の臨床症状を示すこと
- 5) 骨髄炎:臨床的に骨髄炎が疑われ、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、蜂窩織炎、膿瘍、創傷感染、帯状疱疹、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。

IV. 疾患重症度分類

VDI (vasculitis damage index) を用いる

平成20年度厚生労働省難治性血管炎調査研究中小型血管炎分科会

MPO-ANCA陽性顕微鏡的多発血管炎の維持療法における再燃のリスク因子に関する研究

症例登録用紙

貴施設名	
担当科	
記載者氏名	
記載年月日	YYYY/MM/DD

この票は実態把握のためにのみ使用し、個人の秘密は厳守します。該当する番号をご記入下さい。

調査対象者番号 (貴施設における登録番号またはカルテ番号など)	
------------------------------------	--

初回治療時 患者特性	生年月日	YYYY/MM/DD
	年齢	歳
	性	1:男、2:女
	体重	kg
	Performance Status	0:全く問題なく活動できる。発症前と同じ日常生活が制限なく行える。 1:肉体的に激しい活動は制限されるが、歩行可能で、軽作業や座業は行うことができる。例:軽い家事、事務作業。 2:歩行可能で、自分の身のまわりのことはすべて可能だが、作業はできない。日中の50%以上はベッド外で過ごす。 3:限られた自分の身のまわりのことができない。日中の50%以上をベッドか椅子で過ごす。 4:全く動けない。自分の身のまわりのことは全くできない。完全にベッドか椅子で過ごす。
	生検による確定診断の有無	0:無、1:有、9:不明
	慢性感染症の有無	0:無、1:有、9:不明
ウイルス性慢性肝炎	0:無、1:有、9:不明	
悪性腫瘍の有無	0:無、1:有、9:不明	
その他の膠原病の合併	0:無、1:有、9:不明	

最終観察時#	最終観察時(再燃した場合は再燃時)年月日	YYYY/MM/DD
	最終観察時状態	0:寛解維持、1:再燃、2:死亡 1:血管炎による障害、2:感染症、3:心血管系合併症、4:悪性腫瘍、5:その他、9:不明
	(死亡)の場合 死因	

合併症	維持療法開始時～最終観察時まで発生した合併症	0:無、1:有、9:不明
	合併症発生ありの場合	1:心疾患、2:入院を要した感染症、3:入院を要しなかった感染症、4:骨折、5:消化性潰瘍、6:嚥下障害、7:その他 7:その他の場合の合併症 #感染症が再燃に関連がある場合は、専用調査票にも記載をお願いします

2005年1月1日より2006年12月31日を対象期間とし、再燃した場合は再燃の時点を終観察年月日とします。