

統計結果は学会や論文の発表をもって公開されます。

6 費用

この研究に必要な費用は、あなたが負担することはありません。

7 研究利益

この研究によって特許や研究利益などの経済的利益は生じません。

8 同意及びその撤回

この研究についてご理解いただき、研究に参加していただける場合は別紙「同意書」に署名をお願いします。一度同意された場合でも、いつでも撤回することができます。その場合は担当の医師に口頭で伝え、かつ、別紙「同意撤回書」に署名してください。なお、同意されなかったり、同意を撤回されたりしても、それによって診療上不利になることはありません。

〈問い合わせ等の連絡先〉

埼玉医科大学総合医療センター リウマチ・膠原病内科 天野宏一

電話：049-228-3859 Email：amanokoi@saitama-med.ac.jp

住所：〒350-8550 川越市鴨田辻道町 1981

アレルギー性肉芽腫性血管炎 第二次調査個人票

厚生労働省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班、特定疾患の疫学に関する調査研究班

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。該当する番号に○をご記入下さい。 また、下線部やカッコ内に文字・数値をご記入下さい。	
I. 入力者情報	
1. 貴施設名:	_____
2. 所在地:	_____
3. ご担当科:	_____
4. 記載者氏名:	_____
5. 記載年月日(YYYY/MM/DD):	_____
6. 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): _____	
7. 推定発症年月日(YYYY/MM/DD):	_____
8. 貴施設初診年月日(YYYY/MM/DD):	_____
9. 確定診断年月日(YYYY/MM/DD):	_____
10. 確定診断した医療機関: 0 貴施設、1 他施設、9 不明	
II. 患者背景	
1. 生年月日(YYYY/MM/DD):	_____
2. 居住地:	_____ 都・道・府・県・不明
3. 性:	1: 男、2: 女
4. 確定診断時に合併していたアレルギー性疾患(花粉症など季節性や一過性のものは除く)	0: 無、1: 有、9: 不明
4-1. 「有」の場合: 疾患名と発症年月日	1: 気管支喘息 (発症年月日YYYY/MM/DD: _____)
	2: アレルギー性鼻炎(通年性) (発症年月日YYYY/MM/DD: _____)
	3: その他(疾患名: _____) (発症年月日YYYY/MM/DD: _____)
5. アレルギー疾患に対するステロイド薬の使用歴	0: 無、1: 内服、2: 吸入、9: 不明
6. 薬剤アレルギー歴	0: 無、1: 有、9: 不明
6-1. 「有」の場合: 薬剤名(記載してください)	_____
7. ロイコトリエン拮抗薬の使用歴	0: 無、1: 有、9: 不明
7-1. 「有」の場合: 薬剤名	1: プランルカルスト(オノンR)、2: ザフィルルカスト(アコレートR)、 3: モンテルカスト(キプレスR、シングレアR、チュアブルR)、 4: その他(薬剤名: _____)
8. 血管炎の家族歴	0: 無、1: 有、9: 不明
8-1. 「有」の場合: 疾患名	1: アレルギー性肉芽腫性血管炎、2: 顕微鏡的多発血管炎、 3: Wegener肉芽腫症、 4: その他(疾患名: _____)
8-2. 続柄	1: 父、2: 母、3: 子、4: 兄弟、5: 祖父母、6: 孫
III. 病理学的検査	
1. 生検の実施	0: 無、1: 有、9: 不明
1-1. 「有」の場合: 部位	1: 皮膚、2: 副鼻腔、3: 肺、4: 腎臓、5: 末梢神経、 6: その他(部位: _____)
1-2. 所見	1: 血管外組織への好酸球浸潤、2: 壊死性血管炎、3: 血管外肉芽腫、 4: その他(所見: _____)
1-3. 発症までの経過	1: 典型的(アレルギー性疾患→好酸球増加→血管炎症状の順に進行)、 2: 非典型的

IV. 臨床所見(「/」は、「または」の意)	A. 確定診断時	B. 本調査時
1. 全身症状		
発熱(38.0度以上)	0: 無、1: 有、9: 不明	0: 無、1: 有(調査時から4週以内)、 2: 有(4週以上持続)、9: 不明
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、9: 不明	0: 無、1: 有(4週以内)、2: 有(4週以上)、9: 不明
筋骨痛	0: 無、1: 有、9: 不明	0: 無、1: 有(4週以内)、2: 有(4週以上)、9: 不明
関節痛	0: 無、1: 有、9: 不明	0: 無、1: 有(4週以内)、2: 有(4週以上)、9: 不明
2. 皮膚症状		
硬塞	0: 無、1: 有、9: 不明	0: 無、1: 有(4週以内)、2: 有(4週以上)、9: 不明
紫斑	0: 無、1: 有、9: 不明	0: 無、1: 有(4週以内)、2: 有(4週以上)、9: 不明
潰瘍	0: 無、1: 有、9: 不明	0: 無、1: 有(4週以内)、2: 有(4週以上)、9: 不明
瘰癧	0: 無、1: 有、9: 不明	0: 無、1: 有(4週以内)、2: 有(4週以上)、9: 不明
他の皮膚血管炎	0: 無、1: 有、9: 不明	0: 無、1: 有(4週以内)、2: 有(4週以上)、9: 不明
3. 粘膜・眼症状		
口腔内潰瘍/肉芽腫	0: 無、1: 有、9: 不明	0: 無、1: 有(4週以内)、2: 有(4週以上)、9: 不明
陰部潰瘍	0: 無、1: 有、9: 不明	0: 無、1: 有(4週以内)、2: 有(4週以上)、9: 不明
唾液腺炎	0: 無、1: 有、9: 不明	0: 無、1: 有(4週以内)、2: 有(4週以上)、9: 不明
涙腺炎	0: 無、1: 有、9: 不明	0: 無、1: 有(4週以内)、2: 有(4週以上)、9: 不明
眼球突出	0: 無、1: 有、9: 不明	0: 無、1: 有(4週以内)、2: 有(4週以上)、9: 不明
上強膜炎/強膜炎	0: 無、1: 有、9: 不明	0: 無、1: 有(4週以内)、2: 有(4週以上)、9: 不明
結膜炎/眼瞼炎/角膜炎	0: 無、1: 有、9: 不明	0: 無、1: 有(4週以内)、2: 有(4週以上)、9: 不明
視力障害	0: 無、1: 有、9: 不明	0: 無、1: 有(4週以内)、2: 有(4週以上)、9: 不明
突然の視野欠損	0: 無、1: 有、9: 不明	0: 無、1: 有(4週以内)、2: 有(4週以上)、9: 不明
ぶどう膜炎	0: 無、1: 有、9: 不明	0: 無、1: 有(4週以内)、2: 有(4週以上)、9: 不明
網膜病変(血管炎/血栓症/滲出物/出血)	0: 無、1: 有、9: 不明	0: 無、1: 有(4週以内)、2: 有(4週以上)、9: 不明
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、9: 不明	0: 無、1: 有(4週以内)、2: 有(4週以上)、9: 不明
副鼻腔病変	0: 無、1: 有、9: 不明	0: 無、1: 有(4週以内)、2: 有(4週以上)、9: 不明
声門下狭窄	0: 無、1: 有、9: 不明	0: 無、1: 有(4週以内)、2: 有(4週以上)、9: 不明
伝音性難聴	0: 無、1: 有、9: 不明	0: 無、1: 有(4週以内)、2: 有(4週以上)、9: 不明
感音性難聴	0: 無、1: 有、9: 不明	0: 無、1: 有(4週以内)、2: 有(4週以上)、9: 不明
5. 呼吸器症状		
喘鳴	0: 無、1: 有、9: 不明	0: 無、1: 有(4週以内)、2: 有(4週以上)、9: 不明
結節/空洞	0: 無、1: 有、9: 不明	0: 無、1: 有(4週以内)、2: 有(4週以上)、9: 不明
胸水/胸膜炎	0: 無、1: 有、9: 不明	0: 無、1: 有(4週以内)、2: 有(4週以上)、9: 不明
浸潤影	0: 無、1: 有、9: 不明	0: 無、1: 有(4週以内)、2: 有(4週以上)、9: 不明
すりガラス陰影/間質性肺炎	0: 無、1: 有、9: 不明	0: 無、1: 有(4週以内)、2: 有(4週以上)、9: 不明
気管内病変(腫瘍/潰瘍)	0: 無、1: 有、9: 不明	0: 無、1: 有(4週以内)、2: 有(4週以上)、9: 不明
喀血/肺胞出血	0: 無、1: 有、9: 不明	0: 無、1: 有(4週以内)、2: 有(4週以上)、9: 不明
呼吸不全	0: 無、1: 有、9: 不明	0: 無、1: 有(4週以内)、2: 有(4週以上)、9: 不明
6. 心血管症状		
脈拍欠損	0: 無、1: 有、9: 不明	0: 無、1: 有(4週以内)、2: 有(4週以上)、9: 不明
心弁膜炎	0: 無、1: 有、9: 不明	0: 無、1: 有(4週以内)、2: 有(4週以上)、9: 不明
心外膜炎	0: 無、1: 有、9: 不明	0: 無、1: 有(4週以内)、2: 有(4週以上)、9: 不明
狭心痛	0: 無、1: 有、9: 不明	0: 無、1: 有(4週以内)、2: 有(4週以上)、9: 不明
心筋症	0: 無、1: 有、9: 不明	0: 無、1: 有(4週以内)、2: 有(4週以上)、9: 不明
うっ血性心不全	0: 無、1: 有、9: 不明	0: 無、1: 有(4週以内)、2: 有(4週以上)、9: 不明

IV. 臨床所見	A. 確定診断時	B. 本調査時
7. 腹部症状		
腹膜炎	0: 無、1: 有、9: 不明	0: 無、1: 有(4週以内)、2: 有(4週以上)、9: 不明
血性下痢	0: 無、1: 有、9: 不明	0: 無、1: 有(4週以内)、2: 有(4週以上)、9: 不明
虚血による腹痛	0: 無、1: 有、9: 不明	0: 無、1: 有(4週以内)、2: 有(4週以上)、9: 不明
8. 腎症状		
高血圧(拡張期圧>95)	0: 無、1: 有、9: 不明	0: 無、1: 有(4週以内)、2: 有(4週以上)、9: 不明
蛋白尿>1+または0.2g/24時間	0: 無、1: 有、9: 不明	0: 無、1: 有(4週以内)、2: 有(4週以上)、9: 不明
血尿>10 RBC/視野	0: 無、1: 有、9: 不明	0: 無、1: 有(4週以内)、2: 有(4週以上)、9: 不明
血清クレアチニン値>1.4 mg/dl	0: 無、1: 有、9: 不明	0: 無、1: 有(4週以内)、2: 有(4週以上)、9: 不明
	Cr値: _____ mg/dl	Cr値: _____ mg/dl
血清クレアチニン値の30%以上の増加またはクレアチンクリアランスの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: 不明	0: 無、1: 有(4週以内)、2: 有(4週以上)、9: 不明
9. 神経症状		
頭痛	0: 無、1: 有、9: 不明	0: 無、1: 有(4週以内)、2: 有(4週以上)、9: 不明
髄膜炎	0: 無、1: 有、9: 不明	0: 無、1: 有(4週以内)、2: 有(4週以上)、9: 不明
器質性錯乱	0: 無、1: 有、9: 不明	0: 無、1: 有(4週以内)、2: 有(4週以上)、9: 不明
認知障害	0: 無、1: 有、9: 不明	0: 無、1: 有(4週以内)、2: 有(4週以上)、9: 不明
けいれん	0: 無、1: 有、9: 不明	0: 無、1: 有(4週以内)、2: 有(4週以上)、9: 不明
卒中発作	0: 無、1: 有、9: 不明	0: 無、1: 有(4週以内)、2: 有(4週以上)、9: 不明
脊髄病変(横断性脊髄炎)	0: 無、1: 有、9: 不明	0: 無、1: 有(4週以内)、2: 有(4週以上)、9: 不明
脳神経麻痺	0: 無、1: 有、9: 不明	0: 無、1: 有(4週以内)、2: 有(4週以上)、9: 不明
多発単神経炎(知覚)	0: 無、1: 有、9: 不明	0: 無、1: 有(4週以内)、2: 有(4週以上)、9: 不明
多発単神経炎(運動)	0: 無、1: 有、9: 不明	0: 無、1: 有(4週以内)、2: 有(4週以上)、9: 不明
V. 検査所見		
	_____ /mm ³	_____ /mm ³
好酸球数	%(または _____ /mm ³)	%(または _____ /mm ³)
血小板数	_____ x 10 ⁴ /mm ³	_____ x 10 ⁴ /mm ³
IgE	_____ U/ml	_____ U/ml
MPO-ANCA(ELISA法)	_____ EU/ml (MPO-ANCA正常値 以下)	_____ EU/ml (MPO-ANCA正常値 以下)
PR3-ANCA(ELISA法)	_____ EU/ml (PR3-ANCA正常値 以下)	_____ EU/ml (PR3-ANCA正常値 以下)
p-ANCA(蛍光抗体法)	0: 陽性、1: 陰性、9: 不明	0: 陽性、1: 陰性、9: 不明
c-ANCA(蛍光抗体法)	0: 陽性、1: 陰性、9: 不明	0: 陽性、1: 陰性、9: 不明
リウマトイド因子	0: 陽性、1: 陰性、9: 不明	0: 陽性、1: 陰性、9: 不明
[リウマトイド因子「陽性」の場合]方法	1: 定性法 2: RAPA法/RAHA法 _____ 倍 3: ネフェロメトリー法 _____ IU/ml	1: 定性法 2: RAPA法/RAHA法 _____ 倍 3: ネフェロメトリー法 _____ IU/ml

VI.治療	C.初回治療時	B.本調査時
ステロイド薬 〔ステロイド薬「有」の場合〕プレドニゾン換算	0:無、1:有、9:不明 _____mg/日	0:無、1:有、9:不明 _____mg/日
シクロホスファミド	0:無、1:有(間歇的点滴静注)、 2:内服、9:不明	0:無、1:有(間歇的点滴静注)、2:内服、9:不明
その他の免疫抑制薬 〔その他の免疫抑制薬「有」の場合〕薬剤名	0:無、1:有、9:不明 _____	0:無、1:有、9:不明
免疫グロブリン大量療法	0:無、1:有、9:不明	0:無、1:有、9:不明
血漿交換療法	0:無、1:有、9:不明	0:無、1:有、9:不明
生物学的製剤 〔生物学的製剤「有」の場合〕薬剤名	0:無、1:有、9:不明 _____	0:無、1:有、9:不明
VII.本調査時の重症度		
1.血管炎によると考えられる不可逆的障害 1-1.「有」の場合	0:無、1:有、9:不明 1:腎不全(透析なし)、2:腎不全(透析あり)、 3:脳血管障害による運動または感覚神経障害、 4:末梢神経障害による四肢の運動または感覚神経障害、 5:在宅酸素両方を要する呼吸不全、 6:NYHA3度以上の呼吸不全、7:経管栄養、 8:その他(障害名 _____)	

ご協力ありがとうございました。

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患研究事業）
難治性血管炎に関する研究班
研究分担報告書

小林茂人 順天堂大学医学部附属 順天堂越谷病院 先任准教授
鈴木和男 千葉大学大学院医学研究院免疫発生学・炎症制御学 教授
藤元昭一 宮崎大学医学部内科学講座 准教授

研究要旨

日本と欧米の各種血管炎の頻度や臨床像が異なるため、その異同について検討してきた。その最も基本的な各種定義・基準の改訂が、2008年から欧州・米国リウマチ学会によって行われた。血管炎の概念・定義・分類・診断基準を見直し、新しい定義・基準を作成する国際会議に参加し、さまざまな作業が行われ、問題点が挙げられ、現行の ACR, CHCC 基準に対する改訂案が提唱された。また、血管炎の分類に関して階層的なアプローチが行われた。今後、今回提示された案に対する検証作業が国際的に開始される予定である。

A. 研究目的

EULAR/ACR(欧州・米国リウマチ学会)にて、血管炎の概念・定義・分類基準・診断基準の改定作業が行われた。鈴木和男と小林茂人が *sterring group* のメンバーに選ばれ、藤元昭一が許可を得て参加した。この国際会議に参加し実際の作業に関与した。血管炎の定義・分類などの問題点を再確認した。国際会議で掲げられた会議の目的は、1)疑問点や問題点を確認すること、2)エビデンスを注意深く評価、確認すること、3)分類基準のシステムを提案すること、4)検証のための研究計画を作成することである。

B. 研究方法

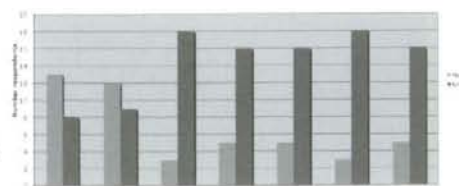
国際会議は2008年3月3-4日と12月1-2日にスイス、チューリッヒの EULAR House で行われた（主任研究者:Richard Watts, Raashid Luqmani）。計33名の研究者が参加した。

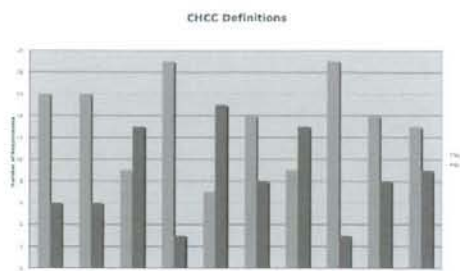
メールによるアンケート、Evidence の検索、会議にて問題点を確認および多数決で議案を採択した。

C. 研究結果

1)第一回の会議の前にアンケートが行われ、論議すべき問題点が集計された。2)ACR 分類・CHCC 基準のよい点・悪い点について、各疾患について改訂の必要性についてアンケートが行われた。結果は、ACR および CHCC 両者とも大型血管炎の基準に対する改訂必要の希望者は多くなかったが、中小血管炎の基準に対する改訂希望が多かった（図1：ACR と CHCC の各血管炎の基準の賛成者数:左青、反対者数:右赤）。

ACR Criteria





3) アンケートに基づき、ACR 分類基準と CHCC 基準について各疾患の基準の改定作業が行われた (図 2 : 数疾患について提示)。

Giant Cell Arteritis

ACR Criteria: 3/5

- Age > 50 years
- New headache
- Temporal artery abnormality
- Increase ESR
- Abnormal artery biopsy

Potential change

- Remove age
- Add aortitis
- Add CRP
- Include PMR
- Include imaging

Takayasu

ACR criteria: 3/6

- Age < 40 years old
- Claudication of extremities
- Decreased brachial arterial pulse
- BP difference > 10 mmHg
- Bruit over subclavian arteries or aorta
- Arteriogram abnormality

Potential change

- Remove age
- Include ESR/CRP
- Include imaging

Polyarteritis nodosa

10 ACR criteria

- Weight loss
- Livedo reticularis
- Testicular pain or tenderness
- Myalgias, weakness, or leg tenderness
- Mononeuropathy or polyneuropathy
- Diastolic BP > 90mmHg
- Elevated blood urea or creatinine
- Hepatitis B virus
- Arteriographic abnormality
- Biopsy of small or medium sized artery containing PMN

Potential change

- ANCA negative
- No glomerulonephritis
- HBV indicates secondary
- Recognise overlaps with MPA

Revised Definition Microscopic polyangiitis

CHCC

- Necrotizing vasculitis, with few or no immune deposits, affecting small vessels (i.e. capillaries, venules, or arterioles). Necrotizing arteritis involving small and medium sized arteries may be present. Necrotizing glomerulonephritis is very common. Pulmonary capillaritis often occurs.

Suggested EULAR/ACR

- Necrotizing non-granulomatous vasculitis, with few or no immune deposits, affecting small vessels (i.e. capillaries, venules, or arterioles). Necrotizing arteritis involving small and medium sized arteries may be present. Necrotizing glomerulonephritis is very common. Pulmonary capillaritis often occurs. *Usually associated with ANCA.*

Revised Definition Wegener's

CHCC

- Granulomatous inflammation involving the respiratory tract, and necrotizing vasculitis affecting small to medium-sized vessels (e.g. capillaries, venules, arterioles, and arteries). *Necrotizing glomerulonephritis is common.*

Suggested EULAR/ACR

- Granulomatous inflammation involving the respiratory tract, and necrotizing vasculitis affecting small to medium-sized vessels (e.g. capillaries, venules, arterioles, and arteries). *Necrotizing glomerulonephritis is common. Typically associated with the presence of ANCA.*

Revised Definition Churg Strauss

CHCC

- Eosinophil-rich and granulomatous inflammation involving the respiratory tract, necrotizing vasculitis affecting small to medium-sized vessels, and associated with asthma and eosinophilia.

Suggested EULAR/ACR

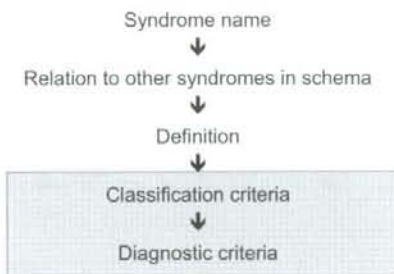
- Eosinophil-rich and granulomatous inflammation involving the respiratory tract, necrotizing vasculitis affecting small to medium-sized vessels, and associated with asthma and eosinophilia. *May be associated with ANCA.*

4)疾患名の変更に関する提案が行われた。これは Wegener がナチスに参与したという推定に基づくことである。このような事例は、「ライター症候群」が「reactive arthritis」の呼称の変更が行われたことと同じ理由に基づく。実際の結論は、現行の疾患名の変更は行わないこと、Wegener については事実の調査を継続すること、コメントを記載することの結論になった。

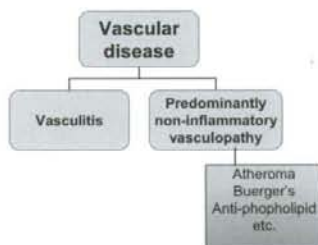
第1回の会議で議論されたさまざまな問題点について、血管炎の分類方法に関して重要な概念が確認された。1)症候群やサブグループに対しては、可能な限り病態生理学的の観点からの階層制で表現する。2) 症候群と一次性/二次性血管炎との間でのオーバーラップについては、症候群が一次性か二次性血管炎か、関連性の深い選択肢に分類される。3)診断の信頼性をその状態において Definite, Probable, Possible の段階に定義する。個々の症例では診断の信頼性がより確実な方向に変化する。4)小児の血管炎、血管炎の類似疾患、非炎症性血管障害も分類上考慮する。これらの基本方針に基づき、今後 prospective に、定義・概念、分類基準、階層制など血管炎の個々の症例を対象に検証を行う予定である。

階層制の図の例を示す(図3)。

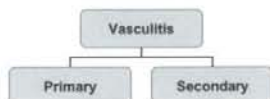
Strategy



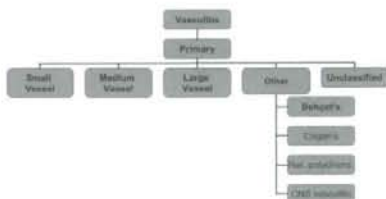
Vasculitis Classification Draft Schemas



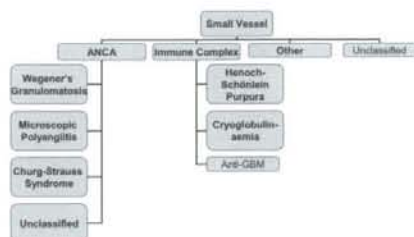
Vasculitis Classification Draft Schemas



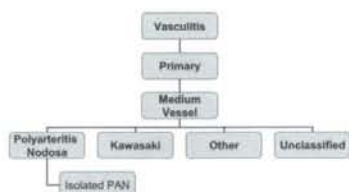
Primary Vasculitis



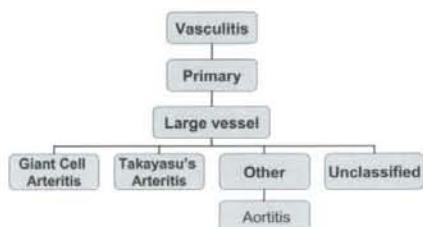
Small Vessel Vasculitis



Medium Vessel Vasculitis



Large Vessel Vasculitis



F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1 論文発表

1. Tougan T, Oda A, Okuzaki D, Kobayashi S, Hashimoto H, Nojima H. Focused microarray analysis of peripheral mononuclear blood cells from Churg-Strauss syndrome patients. DNA Research 2008 15(2):103-14.

2. Mamegano K, Kuroki K, Miyashita R, Kusaoi K, Kobayashi S, Matsuta K, Maenaka K, Colonna M, Ozaki S, Hashimoto H, Takasaki T, Tokunaga K, Tsuchiya N Association of LILRA2 (IL1,LIR7) splice site polymorphism with systemic lupus erythematosus and microscopic polyangiitis. Genes and Immunity 2008, 1-10, Feb7 {Epub ahead of print},2008,9:214-223.
3. Seta N, Tajima M, Kobayashi S, Kawakami Y, Hashimoto H, Kuwana K. Autoreactive T cell responses to myeloperoxidase in patients with antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis and healthy individuals. Mod Rheumatol 2008;18(6):593-600.
4. Watts RA, Scoydt DG, Jayne DR, Ito-Ihara T, Muso E, Fujimoto S, Harabuchi Y, Kobayashi S, Suzuki K, Hashimoto H. Renal vasculitis in Japan and the UK-are there differences in epidemiology and clonical phenotype? Nephrol Dial Transplant 2008, 23(12):3928-31.
5. Kobayashi S, Ito A, Okuzaki D, Onda H, Yabuta N, Nagamori I, Suzuki K, Hashimoto H, Nojima H. Expression profiling of PBMC-based diagnostic gene markers isolated from vasculitis patients. DNA Res 2008;15(4):253-65.
6. Ito-Ihara T, Muso E, Kobayashi S, Uno K, Tamura N, Yamanishi Y, Fukatsu A, Watts RA, Scott DGI, Jayne DRW Suzuki K, Hashimoto H. A comparative study of the diagnostic accuracy of ELISA systems for the detection of anti-neutrophil cytoplasm antibodies available in Japan and Europe. Clin Exp Rheumatol. 2008;26:1027-1033.

2. 学会発表

国際会議

1. Kobayashi S: Outpatient diagnosis and management of vasculitis、Rheumatology Minisymposium.PB403

Queen Mary Hospital, The University of Hong Kong, June 6th, 2008

2. Kobayashi S. ANCA-associated vasculitides: results of Japan-UK study in recent 3 years and plans in very near future. International Conference Regulation of Inflammatory Diseases-Vasculitis and Asthma -2008 in Chiba, Jan 18-19, 2008, Chiba University of Medicine, Chiba.

3. Kobayashi S. ANCA-associated vasculitides: results of Japan-UK study in recent 3 years and plans in very near future. International Conference Regulation of Inflammatory Diseases-Vasculitis and Asthma -2008 in Chiba, Jan 18-19, 2008, Chiba University of Medicine, Chiba.

4. Kobayashi S, Suzuki K, Fujimoto. Development EULAR/ACR endorsed of points of consideration in the diagnosis, definition and classification of systemic vasculitis (by Watts R, Luqumani R). EULAR House, Zurich, March 3-4th, 2008.

5. Kobayashi S, Suzuki K, Fujimoto. Development EULAR/ACR endorsed of points of consideration in the diagnosis, definition and classification of systemic vasculitis (by Watts R, Luqumani R). EULAR House, Zurich, Dec 1st-2nd, 2008.

国内会議

1. 小林茂人、大型血管炎に関する問題提起、「大型血管炎をもう一度考える」、ラウンドテーブルディスカッション、第14回MPO

研究会、10月25日、東邦大学医療センター大橋病院、2008年

2. 小林茂人 血管炎症候群、内科一病理の医療連携：内科（膠原病内科）の立場から、第54回日本病理学会秋期特別総会ワークショップ「血管炎研究の最前線、」平成20年11月20日、松山市総合コミュニティーセンター、日本病理学会会誌、97(2): 22, 2008.

H. 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

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

臨床個人調査票を用いた欧米の分類基準の評価

研究分担者

佐田 憲映 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 助教

研究協力者

黒澤美智子 順天堂大学医学部 衛生学教室 准教授

研究要旨

特定疾患については臨床個人調査票の電子入力化が開始され、これらを用いた観察研究を行うことが可能になりつつある。今回、我が国で顕微鏡的多発血管炎（MPA）として認定・登録されている患者を欧米のアルゴリズムを用いて再分類しその相違を評価することを目的として研究を行った。発症から1年以内に登録された263名のうち89名（33.8%）がWegener肉芽腫症（WG）に分類され、116名（44.1%）がMPAに分類された。ANCA陽性率はMPA群よりもWG群で有意に高値であった。48例（18.3%）が分類不能であり、そのうち14例はANCA陽性であり、肺限局型2例・神経限局型6例が含まれた。記載項目の偏りなど、本調査票の研究のみではわが国の血管炎患者の分類・病態解析は不十分であり、今後すべての中・小型血管炎患者を対象とした前向き調査にて、より詳細な検討を加えていく必要がある。

A. 研究目的

特定疾患については自治体単位での臨床個人調査票の電子入力化が開始され、これらを用いた観察研究を行うことが可能になりつつある。特定疾患に罹患するほとんどの症例で新規の申請が行われていることが想定され、この調査票を用いた難治性血管炎における観察研究を行うことが可能かもしれない。

最近、欧州の血管炎研究グループの中からこれまでの分類基準を組み合わせた形のアルゴリズムを使用した分類が提唱されている。この分類基準を用いてわが国の血管炎患者の分類を評価することで欧米の疾患概念との相違が明らかとなるかもしれない。

今回、我が国で顕微鏡的多発血管炎（MPA）として認定・登録されている患者を欧米のアルゴリズムを用いて再分類しその相違を評価

することを目的として研究を行った。

B. 研究方法

【研究デザイン】横断研究【セッティング】MPA患者の診療にあたり新規登録申請・治療を行った全国の施設【対象】特定疾患として2005年4月～2008年3月までに、新規MPAとして申請・認定を受けた患者のうち電子入力が完了した347名【方法】得られたデータセットをもとに、発症後1年以内に登録された患者を抽出しアルゴリズムに従って分類を行った。アレルギー疾患の既往の調査はされていないため、アレルギー性肉芽腫性血管炎（CSS）に関する評価は行わなかった。また、組織所見・気道病変など調査票からは評価が出来ない項目については評価を行わなかった。

C. 結果

発症から1年以内に登録された263名のう

ち 89 名 (33.8%) が Wegener 肉芽腫症 (WG) に分類された。これらの患者のうち上気道・肺・腎の障害が認められたものは 11 例であり、36 例は肺・腎の 2 臓器の障害であった。これら肺病変については結節影と同時に間質性肺炎も認めたと記載されているものが 48% であった。また、116 名 (44.1%) が MPA に分類された。ANCA 陽性率は MPA 群よりも WG 群で有意に高値であった。さらに、10 例 (3.8%) は古典的結節性多発動脈炎に分類され、48 例 (18.3%) が分類不能であった。分類不能例のうち 14 例は ANCA 陽性であり、肺限局型 2 例・神経限局型 6 例が含まれた。

D. 考察

今回の検討は、臨床個人調査票からの調査ありその記載内容からアレルギー性肉芽腫性血管炎の分類は困難である。また、組織学的には腎の壊死性病変の評価は可能であるが肉芽腫性変化の評価はできない。また不明と記載されている項目が多いため分類不能例については評価が不十分である。

また、特に肺病変に関しては、結節性病変と間質性肺炎を同時に認めている記載が多いなど記載内容の正確性に問題があるかもしれないがその評価は困難である。

本アルゴリズムでは WG が先に分類されるため、特に本調査票が認定審査の基準となるという性格上、WG が多く分類されてしまう可能性がある。WG と分類された患者の多くが MPO-ANCA 陽性であり欧米での疫学調査の結果とは大きく異なっている。

本アルゴリズムでは腎を除くその他の臓器に限局した血管炎は組織学的診断がなければ分類不能となることになり、臓器限局型血管炎に関しては、新たな臨床的代用マーカーを作成することを検討する必要があるかもしれ

ない。

E. 結論

わが国で MPA として登録されている患者の少なくとも 33.8% が欧米の基準では WG として分類された。

記載項目の偏りなど、本調査票の研究のみではわが国の血管炎患者の分類・病態解析は不十分である。

今後すべての中・小型血管炎患者を対象とした前向き調査にてより詳細な検討を加えていく必要がある。

F. 健康危険情報

なし

G. 知的所有権の出現登録状況

なし

H. 研究発表

1. 論文発表

現在準備中

2. 学会発表

平成 21 年日本リウマチ学会総会・学術集会 (予定)

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

臨床調査個人票データを用いたウェゲナー肉芽腫症の
臨床疫学像と予後（重症度の変化）の分析方法の検討

研究協力者 黒澤美智子 順天堂大学医学部衛生学 准教授

研究要旨

H20 年秋に入手した臨床調査個人票データベースを用いて、入力率が最も高い H16 年度の新規・更新データ 747 例について、ウェゲナー肉芽腫症患者の基本的な臨床疫学像（性・年齢分布、発症年齢分布、受療状況、急速進行腎不全の頻度、PR-3ANCA 陽性率、重症度）を示した。性比（男/女）は 0.87 で、1993 年に行われた全国調査と比べて女性がやや多かった。受給者の年齢は男性では 50 歳代にピークがあり、50-60 歳代の受給者が最も多く、女性は 60 歳代にピークがあり、50-70 歳代に受給者が多かった。発症年齢は男性が 40-50 歳代に多く、女性は 60 歳代が多かった。PR-3ANCA の陽性割合は新規 63.5%、更新 37.2%で、更新者では重症度が高いほど PR-3ANCA の陽性割合も高く、重症度 1 度で 31.3%、5 度は 58.3%であった。H16(2004)年度ウェゲナー肉芽腫症受給者の予後を検討するために、H16、H17 年のデータが良好に入力されていると思われる 25 県のデータを抽出し、H16 年度重症度不明例を除いた 289 例を H17 年度更新データにリンケージさせ、1 年後の重症度の変化を確認した。H16 年度から H17 年度の 1 年間で重症度に変化がなかったのは 201 例(69.6%)、「悪化」は 16 例(5.5%)、「軽快」は 11 例(3.8%)であった。H17 年度の重症度不明は 15 例(5.2%)、非継続は 46 例(15.9%)であった。重症度別にみると「2 度」の非継続率は 9.1%と低く、9 割以上が継続していた。重症度「4 度」と「5 度」の非継続率は 31.3%と 50.0%と高かった。現在の臨床調査個人票データベースでは受給継続者の情報でしか分析できないという限界はあるが、今回の方法で 2~3 年間の重症度の変化、また症状や治療法によって重症度が異なるかどうかという検討も可能である。しかし臨床調査個人票データに非継続の理由 1. 死亡、2. 症状軽快、3. その他、の情報が加われば、予後の分析は飛躍的に進むと考えられる。

共同研究者

小林茂人 順天堂大学医学部越谷病院
准教授

佐田憲映 岡山大学大学院歯学総合研
究科腎・免疫・内分泌代謝内
科学助教

稲葉 裕 実践女子大学生生活科学部教授

A. 研究目的

厚労省が進めている臨床調査個人票データベースを用いて、ウェゲナー肉芽腫症の基本的な臨床疫学像を示し、予後（症状の変化）を把握するための累積データの利用について検討する。

B. 研究方法

1. 臨床調査個人票の電子化データは H13 年度分より全国の都道府県で入力開始されているが

未だ全数入力はされていない。H20 年秋に入手したデータのうち入力率が最も高い H16 年度の新規・更新データについて、ウェゲナー肉芽腫症患者の基本的な臨床疫学像として性・年齢分布、発症年齢分布、受療状況、急速進行腎不全の頻度、PR-3ANCA 陽性率、重症度を示した。

2. 臨床調査個人票データは全数入力されている県とほとんど入力されていない県があるため、厚生労働省の H16、H17 年度都道府県別特定疾患治療研究医療受給証所持者数 (HP) を参照し、ウェゲナー肉芽腫症の H16、H17 年のデータが良好に輸入されていると思われる 25 県のデータを抽出した。H16 (2004) 年度受給者の予後を検討するために、重症度の変化に着目した。ウェゲナー肉芽腫症の重症度は 1 度 (軽症) ~ 5 度に分類されている (資料参照)。H16 年度新規・更新データのうち重症度不明例を除き、H17 年度更新データにリンクージさせ、1 年後の重症度の変化を確認した。

(倫理面への配慮)

臨床調査個人票は全て匿名化されており、研究班の分担研究者が個人を特定することはできない。

C. D. 研究結果と考察

1. 臨床疫学像

表 1 に H13 年度 ~ H19 年度のウェゲナー肉芽腫症臨床調査個人票の新規・更新別入力数と入力率を示す。入力率は H16 年度が 67.5% と最も高く、次に H17 年度が 66.3% と高かった。H18 年度と H19 年度は現在入力中と思われる。

H16 年度臨床調査個人票 747 例の性比 (男/女) は 0.87 で 1993 年に行われた全国調査の性比 1:1 と比べて女性がやや多かった。

図 1 に H16 (2004) 年度ウェゲナー肉芽腫症の臨床調査個人票 (新規・更新) の性別年齢分布を示す。男性は 50 歳代にピークがあり、50-60 歳代の受給者が最も多く、女性は 60 歳代にピークがあり、50-70 歳代に受給者が

多かった。発症年齢は男性が 40-50 歳代に多く、女性は 60 歳代が多かった。男性より女性の方が高齢で発症していた。

有症状割合については新規・更新別に H15 年の臨床調査個人票データを用いた結果を平成 17 年度の当班報告書に掲載しているので参照されたい。

H16 年度新規・更新別重症度を図 3 に示す。新規申請者の方が更新者よりも重症者の割合は多かった。PR-3ANCA の陽性割合は新規 63.5%、更新 37.2% で、更新者では重症度が高いほど PR-3ANCA の陽性割合も高く、重症度 1 度で 31.3%、5 度は 58.3% であった。

2. 1 年間の予後 (重症度の変化) を確認

ウェゲナー肉芽腫症の重症度は 1 度 (軽症) ~ 5 度に分類されている (資料参照)。H16 (2004) 年度受給者の予後を検討するために 1 年間の重症度の変化に着目し、ウェゲナー肉芽腫症の H16、H17 年のデータが良好に輸入されていると思われる 25 県のデータを抽出し、重症度不明を除く 289 例を分析対象とした。H16 年度新規・更新データを H17 年度更新データにリンクージさせ、1 年後の重症度の変化を確認した (表 2)。

H16 年度から H17 年度の 1 年間で重症度に変化がなかったのは 201 例 (69.6%)、悪化していたのは 16 例 (5.5%)、軽症になっていたのは 11 例 (3.8%) であった。H17 年度の重症度不明は 15 例 (5.2%)、H17 年度非継続者は 46 例 (15.9%) であった。

H16 年度の重症度別に別に 1 年間の予後を比較すると、1 度の 79 例のうち 1 年後に悪化していたのは 4 例 (5.1%)、「変化なし」は 57 例 (72.2%)、「不明」4 例 (5.1%)、非継続 14 例 (17.7%) であった。H16 年度 2 度の 121 人のうち、悪化していたのは 7 例 (5.8%)、「変化なし」は 92 例 (76.0%)、「軽快」6 例 (5.0%)、「不明」5 例 (5.1%)、非継続 11 例 (9.1%) であった。H16 年度 3 度の 67 人の

うち、悪化していたのは4例(6.0%)、「変化なし」は43例(64.2%)、「軽快」4例(6.0%)、「不明」3例(4.5%)、非継続13例(19.4%)であった。H16年度4度の16人のうち、悪化していたのは1例(6.3%)、「変化なし」6例(37.5%)、「軽快」1例(6.3%)、「不明」3例(18.8%)、非継続5例(31.3%)であった。H16年度5度の6人のうち、「変化なし」3例(50.0%)、非継続3例(50.0%)であった。重症度「2度」の非継続率は9.1%と低く、9割以上が継続していた。「4度」と「5度」の継続率は31.3%と50.0%と高かった。H16年度の重症度1度と5度のH17年度非継続者の理由は恐らく異なる予想される。

現在の臨床調査個人票データベースでは受給継続者の情報でしか分析できないという限界はあるが、今回の方法で2~3年間の重症度の変化、また症状や治療法によって重症度が異なるかどうかという検討は可能である。しかし臨床調査個人票データに非継続の理由 1. 死亡、2. 症状軽快、3. その他、の情報が加われば、予後の分析は飛躍的に進むと考えられる。

E. 結論

H20年秋に入手した臨床調査個人票データベースを用いて、入力率が最も高いH16年度の新規・更新データ747例について、ウェゲナー肉芽腫症患者の基本的な臨床疫学像(性・年齢分布、発症年齢分布、受療状況、急速進行腎不全の頻度、PR-3ANCA陽性率、重症度)を示した。性比(男/女)は0.87で、1993年に行われた全国調査と比べて女性がやや多かった。受給者の年齢は男性では50歳代にピークがあり、50-60歳代の受給者が最も多く、女性は60歳代にピークがあり、50-70歳代に受給者が多かった。発症年齢は男性が40-50歳代に多く、女性は60歳代が多かった。PR-3ANCAの陽性割合は新規63.5%、更新37.2%で、

更新者では重症度が高いほどPR-3ANCAの陽性割合も高く、重症度1度で31.3%、5度は58.3%であった。H16(2004)年度ウェゲナー肉芽腫症受給者の予後を検討するために、H16、H17年のデータが良好に入力されていると思われる25県のデータを抽出し、H16年度重症度不明例を除いた289例をH17年度更新データにリンケージさせ、1年後の重症度の変化を確認した。H16年度からH17年度の1年間で重症度に変化がなかったのは201例(69.6%)、「悪化」は16例(5.5%)、「軽快」は11例(3.8%)であった。H17年度の重症度不明15例(5.2%)、非継続46例(15.9%)であった。重症度「2度」の非継続率は9.1%と低く、9割以上が継続していた。重症度「4度」と「5度」の非継続率は31.3%と50.0%と高かった。H16年度の重症度1度と5度のH17年度非継続の理由は異なる予想される。

現在の臨床調査個人票データベースでは受給継続者の情報でしか分析できないという限界はあるが、今回の方法で2~3年間の重症度の変化、また症状や治療法によって重症度が異なるかどうかという検討は可能である。しかし臨床調査個人票データに非継続の理由 1. 死亡、2. 症状軽快、3. その他、の情報が加われば、予後の分析は飛躍的に進むと考えられる。

F. 健康危険情報

なし

G. 知的所有権の出現登録状況

なし

H. 研究発表

1. 論文発表

現在準備中

2. 学会発表

なし

表1 ウェゲナー肉芽腫症のH13-19年度全国分臨床調査個人票入力状況

年度	データ数(入力率)			受給者数
	新規	更新	計	
H13 (2001)	10	15	25 (2.7%)	933
H14 (2002)	48	97	145 (14.7%)	989
H15 (2003)	54	551	612 (55.7%)	1040
	(旧 7)			
H16 (2004)	87	660	747 (67.5%)	1107
H17 (2005)	125	664	789 (66.3%)	1190
H18 (2006)	102	506	608 (48.0%)	1267
H19 (2007)	104	416	520 (37.9%)	1371

図1 H16(2004)年度ウェゲナー肉芽腫症の臨床調査個人票(新規・更新)の性別年齢分布

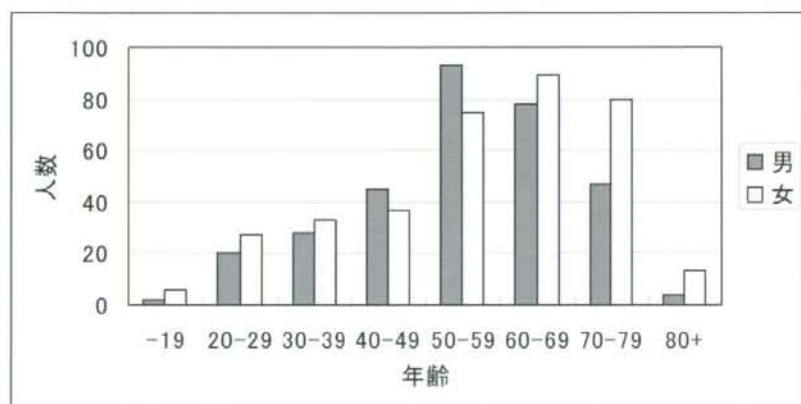


図2 H16(2004)年度ウェゲナー肉芽腫症臨床調査個人票(新規・更新)の性別発症年齢分布

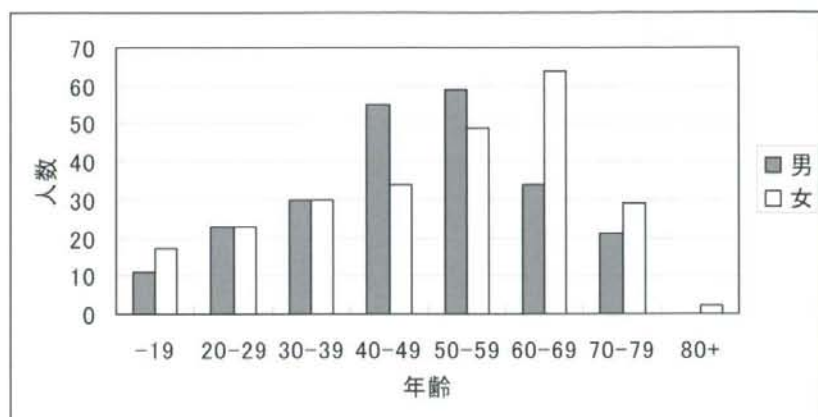


図3 H16(2004)年度ウェゲナー肉芽腫症臨床調査個人票の新規・更新別重症度分布

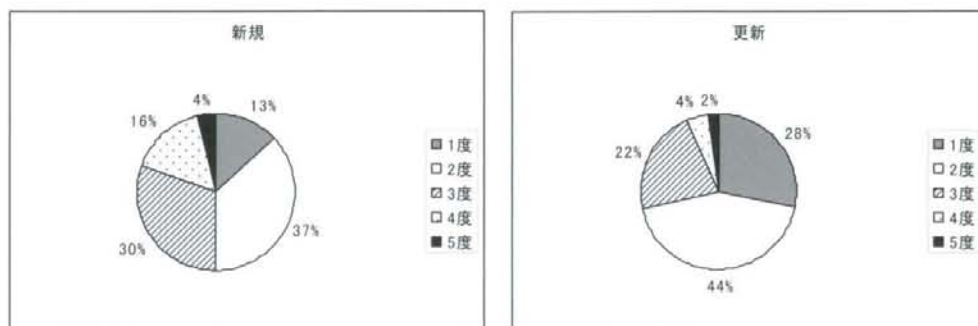


表2 2004(H16)年度の重症度が1年後の2005(H17)年度にどのように変化したか

重症度	人数	H17年度						
		1度	2度	3度	4度	5度	不明	非継続
1度	79	57(72.2%)	4(5.1%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	4(5.1%)	14(17.7%)
2度	121	6(5.0%)	92(76.0%)	5(4.1%)	2(1.7%)	0(0.0%)	5(4.1%)	11(9.1%)
3度	67	0(0.0%)	4(6.0%)	43(64.2%)	3(4.5%)	1(1.5%)	3(4.5%)	13(19.4%)
4度	16	0(0.0%)	1(6.3%)	0(0.0%)	6(37.5%)	1(6.3%)	3(18.8%)	5(31.3%)
5度	6	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	3(50.0%)	0(0.0%)	3(50.0%)
計	289	63(21.8%)	101(34.9%)	48(16.6%)	11(3.8%)	5(1.7%)	15(5.2%)	46(21.2%)

資料 ウェゲナー肉芽腫症の重症度分類

- 1度 上気道(鼻、耳、眼、咽喉頭など)および下気道(肺)のいずれか一臓器以上の症状を示すが、免疫抑制療法(ステロイド剤、免疫抑制薬)の維持量あるいは投薬なしに1年以上活動性の血管炎症状を認めず、寛解状態にあり、血管炎症状による不可逆的な臓器障害を伴わず、日常生活(家庭生活や社会生活)に支障のない患者。
- 2度 上気道(鼻、耳、眼、咽喉頭など)および下気道(肺)のいずれか二臓器以上の症状を示し、免疫抑制療法を必要とし定期的外来通院を必要とするが血管炎症状による不可逆的な臓器障害(鞍鼻、副鼻腔炎など)及び合併症は軽微であり、介助なしで日常生活(家庭生活や社会生活)を過ごせる患者。
- 3度 上気道(鼻、耳、眼、咽喉頭など)および下気道(肺)、腎臓障害あるいはその他の臓器の血管症候により、不可逆的な臓器障害(注1)ないし合併症を有し、しばしば再燃により入院又は入院に準じた免疫抑制療法を必要とし、日常生活(家庭生活や社会生活)に支障をきたす患者。
- 4度 上気道(鼻、耳、眼、咽喉頭など)および下気道(肺)、腎臓障害あるいはその他の臓器の血管炎症候により、生命予後に深く関与する不可逆的な臓器障害(注2)ないし重篤な合併症(重症感染症など)を有し、強力な免疫抑制療法と臓器障害、合併症に対して3か月以上の入院治療を必要とし、日常生活(家庭生活や社会生活)に一部介助を必要とする患者。
- 5度 血管炎症状による生命維持に重要な臓器の不可逆的な臓器障害(注3)と重篤な合併症(重症感染症、DICなど)を伴い、原則として常時入院治療による厳重な治療管理と日常生活に絶えざる介助を必要とする患者。これには、人工透析、在宅酸素療法、経管栄養などの治療を必要とする患者も含まれる。

注1： 以下のいずれかを認めること

- a. 下気道の障害により軽度の呼吸不全 (PaO_2 60~70Torr)を認める。
- b. 血清クレアチニン値が2.5~4.9mg/dl程度の腎不全
- c. NYHA 2度の心不全徴候を認める。
- d. 脳血管障害による軽度の片麻痺(筋力4)
- e. 末梢神経障害による1肢の機能障害(筋力3)
- f. 両眼の視力の和が0.09~0.2の視力障害

注2： 以下のいずれかを認めること

- a. 下気道の障害により軽度の呼吸不全 (PaO_2 50~59Torr)を認める。
- b. 血清クレアチニン値が5.0~7.9mg/dl程度の腎不全
- c. NYHA 3度の心不全徴候を認める。
- d. 脳血管障害による著しい片麻痺(筋力3)
- e. 末梢神経障害による2肢の機能障害(筋力3)
- f. 両眼の視力の和が0.02~0.08の視力障害

注3： 以下のいずれかを認めること

- a. 下気道の障害により中度の呼吸不全 (PaO_2 59Torr未満)を認める。
- b. 血清クレアチニン値が8.0mg/dl程度の腎不全
- c. NYHA 4度の心不全徴候を認める。
- d. 脳血管障害による完全片麻痺(筋力2以下)
- e. 末梢神経障害による3肢以上の機能障害(筋力3)、又は1肢以上の筋力全廃(筋力2以下)
- f. 両眼の視力の和が0.01以下の視力障害

IV. 刊行物一覽

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
齊藤大輔 佐田憲映 槇野博史	血管炎症候群/MPA	Modern Physician	Vol.28	1215-1220	2008
Yamashita.M Otsuka.H Mukai.T Otani.H Inagaki.K Miyoshi.T Goto.J Yamamura.M Makino.H	Simvastatin antagonizes tumor necrosis factor- α inhibition of bone morphogenetic proteins-2-induced osteoblast differentiation by regulating Smad signaling and Ras/Rho-mitogen-activated protein kinase pathway	Journal of Endocrinology	196	601-613	2008
Joho k Muso E Shigematsu H Nose M Nagat M Arimura Y Yumura W Wada T Nitta K Makino H Taguma Y Kaneoka H Suzuki Y Kobayasi MKoyama A Usui J Hashimoto H Ozaki S Tomino Y Yamagata K	Renal pathoiogy of ANCA-related vasculitis: proposal for standardization of pathological diagnosis in Japan	Clin Exp Nephrol	12	277-291	2008
杉山晃一、佐田憲映、槇野博史	抗リン脂質抗体症候群における腎病変	血栓と循環	16		2008
Hasegawa H, Inoue A, Kohno M, Lei J, Miyazaki T, Yoshie O, Nose M, Yasukawa M.	Therapeutic effect of CXCR3-expressing regulatory T cells on liver, lung and intestinal damages in a murine acute GVHD model.	Gene Ther.	15(3)	171-182	2008
Fujikado N, Saijo S, Yonezawa T, Shimamori K, Ishii A,	Dcir deficiency causes development of autoimmune diseases in mice due to excess expansion of dendritic	Nature medicine	14(2)	176-180	2008