

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難治性血管炎治療における診療行動解析

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 佐田憲映

研究協力者

順天堂大学医学部 衛生学教室

黒澤美智子

岡山大学 腎・免疫・内分泌代謝内科学

杉山 晃一

研究要旨

本邦における血管炎治療の実態については明らかにされていない。特定疾患では臨床個人調査票の電子入力化が開始され、これを用いた観察研究が可能になりつつある。本邦において顕微鏡的多発血管炎（MPA）、Wegener 肉芽腫症（WG）の治療選択に関連している要因を明らかにするために本調査票を用いた横断研究を行った。2006～2008年にMPA、WGとして特定疾患として電子入力が完了し、発病1年以内に診断、登録された1032例を対象とした。MPA、WGで登録された787例、245例で、平均年齢はMPA（68.6±0.5歳）がWG（59.0±0.9歳）に比べて有意に高く、男女比に関してはMPAに比べWGに男性が多い傾向があった（41.4% vs. 58.0%, $p<.0001$ ）。免疫抑制剤はMPA、WGのそれぞれ28.3%、64.9%に投与されており、血漿交換の施行はそれぞれ4.7%、4.1%であった。免疫抑制剤使用群は非使用群と比較し平均年齢が有意に低く、肺障害や多臓器障害を有していた。一方、急速進行性腎炎症候群（RPGN）を呈した症例では免疫抑制剤の併用割合は低かった。肺障害やRPGN、多臓器障害を有する症例では血漿交換の併用割合が高かった。わが国の血管炎診療においては、血管炎の分類や臓器障害に応じて免疫抑制剤の併用の決定がなされ、血漿交換の適応については病態の重症度に応じた決定がなされていることが示唆された。

A. 研究目的

本邦における血管炎治療については厚生労働省の調査研究班で作成されたガイドラインに基づいていると思われるが、その実態については明らかにされていない。

そうした中、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診療行動の検討が可能かもしれない。

そこで、今回我々は、本邦において顕微鏡的多発血管炎（MPA）、Wegener 肉芽腫症（WG）として登録されている血管炎患者の治療選択に関連している要因を明らかにするために本研究を行った。

B. 研究方法

【研究デザイン】横断研究

【対象】2006～2008年にMPA、WGとして特定疾患に新規認定、登録され、各都道府県にて電子入力が完了した1320例のうち、発病1年以内に診断、登録された1032例【方法】臨床個人調査票の項目を用い、MPAとWGの患者背景と治療を比較した。

また、治療選択に関連する背景因子、疾患関連因子について探索的解析を行った。

C. 結果

MPA、WG で登録されたそれぞれ 787 例、245 例で解析を行った。平均年齢は MPA (68.6 ± 0.5 歳) が WG (59.0 ± 0.9 歳) に比べて有意に高く、男女比に関しては MPA に比べ WG に男性が多い傾向があった ($41.4\% \text{ v.s. } 58.0\%$, $p < .0001$)。MPA では MPO-ANCA の陽性割合が 90.9% であり、WG では PR3-ANCA の陽性割合が 62.5% であった。免疫抑制剤は MPA、WG のそれぞれ 28.3% 、 64.9% に投与されており ($p < .0001$)、血漿交換の施行はそれぞれ 4.7% 、 4.1% ($p = 0.861$) であった。免疫抑制剤の使用されている症例は使用されていない症例に比べて平均年齢が有意に低く ($62.5 \pm 0.7 \text{ v.s. } 68.5 \pm 0.6$, $p < .0001$)、肺障害や多臓器障害を有する症例で免疫抑制剤の併用割合が高かった ($44.0\% \text{ v.s. } 28.8\%$, $p < .0001$, $46.5\% \text{ v.s. } 27.5\%$, $p < .0001$)。一方、急速進行性腎炎症候群 (RPGN) を呈した症例では呈していない症例に比べて免疫抑制剤の併用割合は低かった ($31.1\% \text{ v.s. } 69.2\%$, $p < .0001$)。肺障害や RPGN、多臓器障害を有する症例では血漿交換の併用割合が高かった ($6.0\% \text{ v.s. } 3.1\%$, $p = 0.02$, $5.9\% \text{ v.s. } 2.2\%$, $p = 0.05$, $6.3\% \text{ v.s. } 3.0\%$, $p = 0.01$)。

D. 考察

今回の検討は、臨床個人調査票からの調査でありその記載内容からアレルギー性肉芽腫性血管炎の除外は困難である。また、調査票の記載項目が異なるため、比較ができない項目も存在する。

本研究では、疾患の分類によって治療の

選択、特に免疫抑制剤の併用が決定されている事実が明らかとなった。欧米の臨床研究においては、これら 2 疾患は ANCA 関連血管炎としてひとつの対象疾患として取り扱われている研究が多く、この 2 疾患の各種病態の治療反応性などについては今後さらなる検討を要する。

一方、本研究の結果からは、年齢や臓器障害の程度が治療の調整要因となっていることは明らかであり、これについては、これまで本邦で提案されてきたガイドラインの内容に沿った治療の調整が行われていることを示唆するものである。

E. 結論

わが国の血管炎診療においては、血管炎の分類や臓器障害に応じて免疫抑制剤の併用の決定がなされていることが示唆された。血漿交換の適応については病態の重症度に応じた決定がなされていることが示唆された。

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 22 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）
難治性血管炎に関する調査研究班分担研究報告書

ANCA 関連血管炎の新規治療法の検討

順天堂大学医学部膠原病内科学講座	高崎芳成
東邦大学医学部医学科内科学（大森）呼吸器内科	本間 栄
香川大学医学部内分泌代謝・血液・免疫・呼吸器内科	土橋浩章
筑波大学大学院人間総合科学研究科疾患制御医学専攻臨床免疫学	伊藤 聡
杏林大学医学部第一内科	有村義宏

研究要旨

ANCA 関連血管炎に対する積極的な免疫抑制薬の使用により、ウェゲナー肉芽腫症を中心その予後の著しい改善が認められた。しかし、依然、既存の治療に抵抗を示したり、再発を繰り返す症例が問題となっている。さらに治療の副作用と関連すると考えられる感染症が死因の37%以上を占めている。そこで我々はこれらの問題を解決する目的で、新たな治療法について検討を加えた。その結果、治療の予測される効果、独自性、さらに安全性を勘案した上で ANCA 関連血管炎の寛解維持療法としてのアザチオプリンの有用性、さらに難治性間質性肺炎合併顕微鏡的多発血管炎 (MPA) を対象とし、N-アセチルシステイン吸入療法の有効性および安全性を検討の意義が示唆された。これらの治療法は、難治性血管炎の予後改善をもたらす新たなアプローチとして期待される。

A. 研究目的

ステロイドおよびシクロフォスファミド (CYC) の併用療法による Wegener 肉芽腫症 (WG) の治療では、その再発率が高く、ほぼ 65% となっている。また、CYC などの免疫抑制薬の副作用はしばしば重篤な病態を誘発し、特に易感染性の誘発による感染症は ANCA 関連血管炎の死因の 36.5% を占めている。一方、予後因子に着目すれば高齢、PR3-ANCA 陽性および肺障害などが関連し、一年以内の死亡例においてはその 59% が治療に関連した副作用で死亡している。このような実態に基づき、CY に比較し、同等もしくはよりすぐれた効果を有し、副作用の少ない薬剤による治療が必要とされている。そこで我々は、これらの問題を解決する目的で、新規治療開発の可能性に関するワーキンググループを立ち上げ、新たな治療法について検討した。

B. 研究方法

各メンバーがこれまでの治療法と問題点について解析し、種々の新規治療案について審議した。

C. 研究結果

その結果、ANCA 関連血管炎の寛解維持療法としてのアザチオプリン (AZA) の有用性、および難治性間質性肺炎合併顕微鏡的多発血管炎 (MPA) を対象とし、N-アセチルシステイン (NAC) 吸入療法

の有効性および安全性を検討する、二つの新規治療の実施計画が採択された。

1. ANCA 関連血管炎の寛解維持療法として AZA の有用性の検討
1) 目的：ANCA 関連血管炎における AZA の寛解維持療法における有用性の検討。
対象：最重症例を除く MPA で、prednisolone (PSL) 0.8-1.0 mg/kg/日を 3 から 4 週間投与、寛解導入がされた症例。
2) 試験デザイン：中央登録方式による多施設共同、無作為、オープン、並行群間比較試験。
3) 主要評価項目：3 か月以内に PSL 15mg/日未満となる達成率、有効性 (BVAS)、安全性、再発率の検討。
4) 実施方法：図 1 参照

2. 難治性間質性肺炎合併顕微鏡的多発血管炎に対する NAC 吸入療法の有効性および安全性の検討
1) 目的：間質性肺炎 (UIP パターン) 合併 MPA を対象とし、NAC 吸入療法の有効性及び安全性を、無治療群を対照として並行群間比較試験により検討する。肺限局型は単独、全身型は併用効果を検討する。
2) 試験デザイン：中央登録方式による多施設共同、無作為、オープン、並行群間比較試験。

3) 主要評価項目：努力肺活量 (FVC) の投与開始前からの変化量、変化率および安定率。

4) 予定症例数

a) 肺限局型：NAC 吸入群 (A 群)：50 例、無治療群 (B 群)：50 例。

b) 全身型：NAC 吸入併用群 (C 群)：50 例、NAC 吸入非併用群 (D 群)：50 例。

4) 対象：同意取得時の年齢が 40 歳以上 80 歳未満で、HRCT で肺底部胸膜直下優位に軽度の蜂巣肺、両側肺野の捻髪音を有し、NAC 未治療の間質性肺炎合併 MPA である患者。

5) 実施方法：NAC 吸入群 (A, C 群) と無治療群 (B, D 群) の並行群間比較を行う。登録後に無作為化を行い、治療はオープン (非盲検) とする。A, C 群の患者は NAC (ムコフィリン®液) 1A (352.4mg、2mL) を生理食塩水 2-4mL で希釈し、メッシュ式超音波ネブライザー (NE-U07、オムロン) で 1 日 2 回 (1 回の所要時間：約 20 分)、48 週間吸入する。

B, D 群の患者は NAC 治療は行わず、48 週間の経過観察を行う。

D. 考察

ステロイドおよび CYC の併用療法により、著しく予後は改善されたが、再発率の高さや、その副作用が問題とされている。このような実態を踏まえ、欧州を中心に、ANCA 関連血管炎に対する種々の薬剤の RCT が行われている (図 2)。その結果、メトトレキサート (MTX) および AZA の CYC との同等の効果の効果が報告されている。一方、我が国においては欧米に比較し、WG よりも MPA の発症率が高く高齢者が多い、間質性肺炎の頻度が高い、さらにステロイド薬の減量が緩徐に行われているなど、病態や治療の差を認め、感染のリスクも高く、MTX を使用しにくい状況がある。このような実態を踏まえ、欧米のデータが十分はない MPA に特に着目し、その WG における効果が前述の RCT によって示されている AZA の寛解維持における意義を検討することは意義深い課題と考えられる。実際、図 2 に示される CYCAZAREM に比較して、MPA を対象とし、CYC を寛解導入に用いないことなどの研究の独自性を示すことが可能となる。

一方、MPA にもしばしば難治性間質性肺炎が合併し、臨床的に問題とされている。特発性肺線維症 (IPF/UIP) の末梢気腔ではグルタチオンが減少し、レドックスバランスの不均衡が生じ、特に進

行例において顕著となることが知られている。今回治験に用いる NAC はグルタチオンの前駆物質として抗酸化作用を有すると共に直接活性酸素のスカベンジャーとして作用し、さらに炎症性サイトカインの産生、上皮-間葉転換を抑制することで抗線維化作用を発揮すると考えられている。近年、この NAC の IPF に対する有用性が報告され、特に Ifigenia Study Group は、NAC 内服群の方が主要評価項目 VC, DLco の経時的変化量において対照群に比し有意に良好であったと報告している。その投与方法は大容量の経口投与で他剤 (PSL+AZA) との併用療法であるが、我が国では、早期 IPF を対象として NAC 単独吸入療法の疾患の進行防止に対する有効性を無治療群との比較において全国レベルで検討した。その結果、ベースラインの %FVC が 95% 未満あるいは %DLco が 55% 未満のそれぞれの群において、治療群の方が無治療群より有意に良好であることが示された。このような結果から、

IPF と同様の UIP パターンを呈し、極めて予後不良である、難治性間質性肺炎合併 ANCA 関連血管炎における NAC 単独あるいは併用吸入療法は本症の治療に有効であることが示唆される。

E. 結論

欧米の結果では、WG を中心とする ANCA 関連血管炎の寛解維持療法における AZA の CYC と同等の有効性が示されている。このことより MPA における有用性も強く示唆されるが、いまだ明らかにされていない。この点に着目し、我が国に多く発症する MPA における意義を検討することは独自性の高い有用な研究と考えられる。

また、IPF における有用性が示されている NAC 吸入療法は、MPA の難治性間質性肺炎においても有効である可能性が高く、安全性の高い新たな治療法として期待される。

F. 健康危険情報 特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) 本間 栄、村松陽子、石田文昭、杉野圭史、坂本 晋、吾妻安良太、工藤翔二：早期特発性肺線維症に対する N-アセチルシステイン吸入療法に関する前向き多施設共同治療研究-経過報告 2-。厚生労働科学研究「特発性肺線維症の予後改善を目指したサイクロスポリン+ステロイド療法なら

びに N アセチルシステイン吸入療法に関する臨床研究」班平成 20 年度研究報告書, p48-54, 2009

2)本間 栄：早期特発性肺線維症に対する N-アセチルシステイン吸入療法に関する前向き多施設共同治療研究-経過報告 2-。厚生労働科学研究「特発性肺線維症の予後改善を目指したサイクロスポリン+ステロイド療法ならびに N アセチルシステイン吸入療法に関する臨床研究」班平成 20 年度研究報告書, p45-47, 2009

2. 学会発表

1)本間 栄：間質性肺炎の治療法をめぐる臨床研究の展望 N-アセチルシステインー基礎と臨床-。第 48 回日本呼吸器学会学術講演会シンポジウム, 神戸, 2008. 6

2. Sugino K, Yamazaki Y, Kikuchi N, Enomoto T, Sano G, Isobe K, Homma S: Assesment of clinical efficacy of inhaled N-acetylcysteine in idiopathic pulmonary fibrosis. 2007 American Thoracic Society International Conference San Francisco USA, 2007. 5

H. 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

特になし

図2 ANCA関連血管炎を対象としたRCTs

【国際研究協力分科会】

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

国際研究交流分科会報告「国際研究交流に関する活動」

分科会長

千葉大学大学院医学研究院免疫発生・炎症制御 鈴木和男

研究分担者：小林茂人²、藤元昭一³、平橋淳一⁴

研究協力者：高橋 啓⁵、湯村和子⁶、原淵保明⁷、中島裕史⁸、

猪原登志子⁹、長尾朋和¹

¹千葉大院医¹免疫発生・炎症制御、⁸同・遺伝子制御、²順天堂越谷病院内科、
³宮崎大学医学部附属病院血液浄化療法部、⁴東京大学病院腎臓内科、⁵東邦大大橋
医療センター病理、⁶自治医大腎臓内科、⁷旭川医科大学 耳鼻咽喉科・頭頸部外科、⁹
田附興風会医学研究所附属北野病院腎臓内科

研究要旨：これまでの日欧間の調査と議論から浮かび上がった臨床症状・ANCA 型別の頻度など相違点をふまえて、2008 年 3 月と 12 月にチューリッヒでの EULAR/ACR の分類基準の見直し討論に参加した。また、14th Vasculitis Meeting and Workshop (Lund) の関連会議での議論にも参加した。ACR の分類基準と CHCC 定義に限界があることから、文献の広範な検討と専門家のコンセンサスにより、基本的に改善すべきことが明らかになった。現在、この議論のまとめは、論文として公開されることになっている。さらに、この議論から抽出された提案は、欧州・米国・日本の 3 地域からの関連施設の登録により検証されることになり、日本からも本研究班を中心として登録し、EULAR/ACR 新診断基準会議事務局にて了承された。それ以外の研究活動として、1) 国際研究交流分科会・血管炎の国際情報普及フォーラム、2) 川崎病の討論会、3) グローバルネットワーク臨床試験情報と国際的疫学調査、4) 臨床に向けた基礎研究のトピックス、5) ANCA 関連血管炎の疫学—国際間の比較との関連についても情報収集し JUEVAS-NET によりネット配信した。

A. 研究目的

血管炎の概念・分類基準に関する国際的な広がり
のなかで、欧米はもとより、遺伝子背景や環境や生活習慣の異なる地域での比較が重要である。日英での議論のなかで、血管炎の違いが浮かび上がり、厚生労働省ヒューマンサイエンス橋本博史班での本格疫学調査が開始された。その調査と平行して日英での基準に関する討論がはじまった。日本の血管炎と欧米の血管炎の疫学調査から、臨床症状・ANCA 型別の頻

度など相違点が多いことが報告され、この差異の原因には、1) 疾患概念、2) 診断方法、3) 分類/診断基準の相違などの影響などが考えられた。また、診断方法のひとつの MPO-ANCA 測定の ELISA キットが日本と欧米での相違がないことが最近明らかになった (T. Ito-Ihara, *et al.*, Clin. Exp. Rheumatol. 2008 Nov-Dec;26(6):1027-1033)。しかし、その打ち合わせや会議だけでは、その違いなどを説明するに

は壁があった。一方、これまでの診断基準や分類基準はだいぶ古くなっており、見直しをすべきとの意見が欧州を中心としてひろがり、EULAR/ACR を中心に見直しの討論が開始された。2008年3月と12月にチューリッヒにおいて、EULAR/ACR による概念・診断名・分類基準・診断基準などの会議 (Development EULAR/ACR endorsed of points to consider in the diagnosis, definition and classification of systemic vasculitis EULAR House, Zürich, March 3-4th 2008) が開催された。その中で、文献の広範な検討と専門家のコンセンサにより、最新の定義や基準のなかで基本的に改善すべき点について検討され、多施設が参加する更新された定義の検証を行い、血管炎の新しい分類基準を作成すべきであるということが提唱された。

B. 方法

新 Classification, definition criteria 策定の検討

取り上げられた項目は、1) 血管炎 vs 主として非炎症性血管障害、2) 抗リン脂質抗体症候群と感染症、3) 原発性と続発性血管炎、4) 「障害される血管の大きさ」で分類される群に”障害される血管の口径に特異性がない群” が加えられた。5) ”分類未確定 (unclassified)”, 鑑別が出来ない状態、6) 診断の信頼性・確実性を Definite, Probable, Possible で定義した。7) 二次性血管炎は、感染、薬剤、悪性腫瘍、膠原病の亜型にさらに分類した。8) 最終的には、すべての状態は、個別に区別された分類樹 (“classification tree”) に分類された。

C. 結果

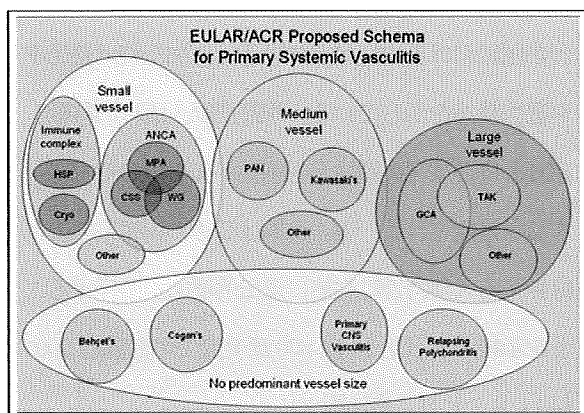
1. 討論内容

文献の広範な検討と専門家のコンセンサにより、最新の定義や基準のなかで基本的に改善すべきことが明らかになった。多施設が参加して更新された定義の検証を行い、血管炎の新しい分類基準を作成すべきであるということになった。そのまとめの論文は、EULAR/ACR の Classification 事務局を中心に、投稿中 (Neil Basu, Raashid Luqmani *et al.*, EULAR/ACR endorsed points to consider in the development of definitions and classification criteria in the systemic vasculitides) である。尚、Watts らによって提唱された EMA アルゴリズムは、本 Classification の提案とは区別されるものである。

2. 提案された classification と diagnostic criteria の検証

1) ACR/EULAR/VF 事務局からの研究の提案

これまでに討論されたに classification と diagnostic criteria について、論文にすると同時に、検証の study が提案・開始された。「ACR/EULAR/VF endorsed ANCA associated (AAV) and polyarteritis nodosa (PAN) classification and diagnostic criteria study」の提案が事務局 : Dr Raashid Luqmani DM, Rheumatology Department, Nuffield Orthopaedic Centre, Oxford, UK (Date: Thu, 16 Jul 2009 15:35:08 +0100) からあった。



PSV: primary systemic vasculitis
 HSP: Henoch Schönlein purpura
 Cryo: cryoglobulinemia
 MPA: microscopic polyangiitis
 CSS: Churg–Strauss syndrome
 WG: Wegener’ s granulomatosis
 PAN: non infectious polyarteritis nodosa
 GCA: giant cell arteritis
 TAK: Takayasu’ s arteritis
 CNS: central nervous system.

2) 日本側からの参画を事務局へ報告した組織と施設を回答

検証研究には、3地域の参加施設ごとの目標症例数の提案が表のようにあり、榎野班長の検討案（以下の組織）を、鈴木より ACR/EULAR 事務局へ回答し (August 3rd, 2009)、了解が得られた (表)。

【研究組織】

統括責任者：榎野博史

検証研究日本事務局：鈴木和男

難治性血管炎国際研究協力分科会

(藤元・小林・平橋)

難治性血管炎班中小型血管炎分科会

(有村・高崎・天野)

ANCA 関連血管炎臨床研究班 (尾崎・山田・渥美)、

進行性腎障害 RPGN 分科会 (山縣)

【研究参加施設】

岡山大学第三内科 (榎野博史、難治性血管炎班研究代表)、杏林大学第一内科 (有村義宏、難治性血管炎班中小型分科会長)、順天堂大学膠原病内科 (高崎芳成、難治性血管炎班研究分担者)、宮崎大学第一内科 (藤元昭一、難治性血管炎班研究分担者)、埼玉医科大学総合医療センター (天野宏一、難治性血管炎班研究分担者)、聖マリアンナ医科大学 (尾崎承一、ANCA 臨床研究班研究代表)、(山田秀裕、難治性血管炎班研究分担者)、北海道大学第二内科 (渥美達也、ANCA 臨床研究班研究分担者)、筑波大学腎臓内科 (山縣邦弘、進行性腎障害班 RPGN 分科会長)

	施設数	WG (施設毎)	MPA (施設毎)	CSS (施設毎)	PAN (施設毎)	コントロール (施設毎)	総患者数 (施設毎)	地域ごと総数
EU	20	8	8	8	8	24	56	1120
USA	12	13	13	13	13	39	106	1092
日本	2	8	8	8	8	24	56	112

3) Philadelphia での運営委員会

—進捗状況と討論—

2009年10月17(土) Riz-Carlton Hotel 3カ国(地域)の合意が得られ、Registrationの準備が整った。会議の後、事務局のLuqumaniからは、3月ごろまでにNIHにグラント申請し、採択されれば、倫理委員会への申請書を策定し、それを元に各施設への倫理委員会の承認を経てRegistrationの開始の見込みであるとのことであった。

D. その他の活動

1. 国際研究交流分科会・血管炎の国際情報普及フォーラム

普及フォーラムを以下のように開催した。

『プライマリーケア医が血管炎を見つける!』

平成21年9月20日(日) フォーラム世話人:湯村和子(自治医科大学)

開会にあたって:湯村和子(自治医大・腎臓内科)

「新国際分類をめぐる話題」

1. 新分類の概要と問題点:小林茂人(順天堂越谷病院)

2. 血管炎国際会議の基礎と臨床の話題:猪原登志子(京大病院・北野病院)、平橋淳一(東大病院・腎臓内科)

3. ANCA関連血管炎の多彩な病態 湯村和子(自治医大・腎臓内科)

血管炎調査に対するコメント中村好一(自治医大・公衆衛生学)

4. まとめ:鈴木和男(国際研究交流分科会分科会長・千葉大・大学院医学研究院)

2. 川崎病の討論会

わが国における川崎病登録患者は増加を続け罹患率も過去最高を示している。季節変動、流行の移動、家族および地区集積性から感染が何らかの形で関与すると推測される一方、日本はじめアジア系の人に好発する人種特性は発症に遺伝的要因が関係することを示唆する(第15回MPO研究会での討論会2009年11月7-8日、自治医大)

3. グローバルネットワーク臨床試験情報

European Vasculitis Study Group (EUVAS)では、

・Diagnosis and Evaluation 診断と評価

・Remission Induction 寛解導入

・Remission Maintenance 寛解維持

・Long-term Follow-up 長期フォローアップにわけて、Clinical Trial を実施したまとめを ANCA Workshop の前の EUVAS 討議などで発表している(非公開)。また、米国では、ACR のボストン大学を中心とし NIH グラントにて Clinical Trial を実施し、ANCA Workshop の直前の EUVAS-ACR 会議(ルンド)にて発表していた(非公開会議)。

4. 臨床に向けた基礎研究のトピックス

2009年スウェーデン(ルンド)およびデンマーク(コペンハーゲン)で開催された ANCA ワークショップに参加し、ANCA 血管炎の臨床および基礎研究の国際動向の把握と海外研究者や臨床家との国際交流を行った。会議での内容については、第一回および第二回の難治性血管炎に関する調査研究班の合同班会議において発表した。また、15回MPO研究会において、

Prof. Ken SmithによるGenom-wide studyなどのトピックスがあった。

5. ANCA 関連血管炎の疫学—国際間の比較との関連

・宮崎県で疫学調査

宮崎県下でのANCA 関連腎血管炎 (ANCA-associated primary renal vasculitis ; PRV) の2005~2008年の4年間の疫学調査を施行した(分担者の項参照)。英国のPRVの疾患内訳やMPO-/PR3-ANCA比とは明らかに異なることが再確認された(研究分担者:宮崎大学 藤本昭一)。

・欧州との疾患の頻度の違いについての検討

耳鼻咽喉科におけるウェゲナー肉芽腫症症例の全国調査への協力依頼:耳鼻咽喉科において本疾患と診断された症例、診断基準に当てはまらない症例であったが、臨床的にウェゲナー肉芽腫症として扱った症例を集積し、新しい診断基準策定の資料として本研究を実施する運びとなった。本研究は厚労省難治性血管炎研究班の一端として実施される予定(研究協力者:旭川医科大学 原渕保明)

E. 情報発信と国際会議

1. JUEVAS-NETによるネット配信

JUEVAS-NETにより、情報のネット配信を行った(昨年度の報告も含む)。

【第1報】EULAR/ACRによる血管炎の定義・分類基準・診断基準に関する会議(2008年3月3-4日、Zurich)

【第2報】EULAR/ACRによる血管炎の定義・分類基準・診断基準に関する情報

【第3報】EULAR/ACRによる血管炎の定義・分類基準・診断基準に関する会議(2008年12月1-2日、Zurich)の情報

【第4報】EULAR/ACR Zurich会議(Dec. 1-2)の終了。第14回ANCA-Workshopの案内

【第5報】EULAR/ACR Zurich会議(Dec. 1-2, 2008)の終了。その議事録

【第6報】国際研究協力分科会として情報による送信。

2. 血管炎の新分類基準、新治療や発症機構研究の世界的動向の広報

血管炎の新分類基準、新治療や14th Vasculitis Meeting and Workshop(Lund & Copenhagen)の国際会議をはじめとする発症機構研究についての世界的動向を紹介した(日本医事新報 No. 4470:43-51, 2009 およびNo. 4472:46-52, 2010)

3. 国際会議の開催

The Asia Pacific Meeting of Vasculitis and ANCA Workshop 2012 (AP-VAS, 2012)が提案され、国内組織委員会設立会議(日時・会場 2009.12.18 13:00-13:50:都市センターホテル707会議室)にて開催され、以下の会議とその国内組織委員が決定した。

会期:2012年3月28日(水)~31日(土)

会場:東京・品川

会長:鈴木和男(千葉大学大学院医学研究院)

副会長:榎野博史(岡山大学大学院医歯薬学総合研究科)、尾崎承一(聖マリアンナ医科大学)

顧問:安倍達(埼玉医科大学総合医療センター)

名誉所長)、長澤俊彦(杏林大学 学長)、橋本博史(順天堂大学 名誉教授)、直江史郎(桐蔭横浜大学 教授)、吉木 敬 (株式会社ジェネティックラボ)

実行委員会: 有村義宏 (委員長: 杏林大・医)、能勢真人 (愛媛大・院医)、磯部光章 (東京医科歯科大・院医)、小林茂人 (順天堂越谷病院)、山田秀裕 (聖マリアンナ医大)、山縣邦弘 (筑波大・院医)、武曾恵理 (北野病院)、岡崎富男 (呉共済病院)、岩倉洋一郎 (東大医科研)

プログラム委員会: 石津明洋 (委員長: 北大・院医)、山村昌弘 (愛知医大)、高崎芳成 (順天堂大・医)、藤元昭一 (宮崎大・医)、吉田雅治 (東京医大)、相澤義房 (新潟大・院医)、佐地 勉 (東邦大・医)、澤井高志 (岩手医大)、土屋尚之 (筑波大・院医)、免疫=稲葉カヨ (京大・生命)、中山俊憲 (千葉大・院医)、田畑泰彦 (京大・再生研)

小委員会: 湯村和子 (自治医大)、今井圓裕 (名大・院医)、中島裕史 (千葉大・院医)、高橋 啓 (東邦大・医)、亀岡洋祐 (基盤研)、野島 博 (阪大・微研)、荒谷康昭 (横浜市大・総合)、大野尚仁 (東京薬大)、猪原登志子 (京大・探索)、平橋淳一 (東大病院)、長尾朋和 (千葉大・院医)

F. 研究発表

1. 論文発表

1. T. Ito-Ihara, E. Muso, S. Kobayashi, K. Uno, N. Tamura, Y. Yamanishi, A. Fukatsu, R. A. Watts, D.G.I. Scott, D. R.W. Jayne, K. Suzuki, H. Hashimoto. 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 Nov-Dec;26(6): 1027-1033.

2. R. A. Watts, D.G.I. Scott, D.R.W. Jayne, T. Ito-Ihara, E. Muso, S. Fujimoto, Y. Harabuchi, S. Kobayashi, K. Suzuki, H. Hashimoto. Renal Vasculitis in Japan and UK - are there differences in epidemiology? Nephrol. Dialysis Transplant. 23(12):3928-3931, 2008.
3. 橋本博史、小林茂人、藤元昭一、湯村和子、高橋啓、猪原登志子、平橋淳一、鈴木和男: 血管炎の新分類基準、新治療や発症機構研究の世界的動向 (前編)。日本医事新報 No. 4470:43-51, 2009
4. 橋本博史、小林茂人、藤元昭一、湯村和子、高橋啓、猪原登志子、平橋淳一、鈴木和男: 血管炎の新分類基準、新治療や発症機構研究の世界的動向 (後編)。日本医事新報 No. 4472:46-52, 2010

2. 学会発表

【国際会議】

1. Kazuo Suzuki. Lecture on Epitope of MPO-ANCA in Workshop-I: Epitope specificity. 14th International Vasculitis and ANCA Workshop, June 6-9, Lund, Sweden and Copenhagen, Denmark
2. Shouichi Fujimoto, Shigeto Kobayashi, Kazuo Suzuki. Incidence and clinical phenotype of ANCA-associated renal vasculitis: comparison between Japan and the UK. 14th International Vasculitis and ANCA Workshop, June 6-9, Lund, Sweden and Copenhagen, Denmark

【国内会議】

1. 藤元昭一、他：ANCA 関連血管炎；疫学調査の国際比較と新たな分類に関する国際動向。第 52 回日本腎臓学会総会シンポジウム「ANCA 関連血管炎の基礎と臨床の融合」2009. 6（横浜）
2. 小林茂人、藤元昭一、鈴木和男：シンポジウム「わが国の難治性血管炎研究の現状－過去から未来へ－」血管炎の分類に関する世界動向。第 50 回日本脈管学会、2009. 10（東京）
3. 小林茂人、藤元昭一、鈴木和男： ANCA 関連血管炎：日本と欧米の比較および EULAR/ACR の新しい血管炎の分類について。第 59 回日本アレルギー学会秋季学術大会 2009 年 10 月（秋田）
4. 藤元昭一、他：宮崎県における ANCA 関連血管炎の疫学調査－発症率と欧米との差異を明らかにするために－ 第 15 回 MPO
5. 小林茂人、藤元昭一、鈴木和男：抗好中球細胞質抗体 (ANCA) 関連血管炎など疫学調査の種類と考え方－欧米と日本の差異：発症率と罹病率：population-based study と hospital-based study－ 第 15 回 MPO 研究会、2009 年 11 月（栃木）

H. 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 |

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
研究分担 2009 年度終了報告書

欧州リウマチ学会 (EULAR) と米国リウマチ学会 (ACR) による新しい血管炎の概念と定義の確認、分類基準・診断基準の作成について—進捗状況と日本の参加体制について

順天堂大学医学部附属順天堂越谷病院内科 小林茂人

宮崎大学医学部附属病院血液浄化療法部 藤元昭一

千葉大学免疫発生学・炎症制御学 鈴木和男

研究協力者 田附興風会医学研究所北野病院・京大病院探索医療センター 猪原登志子

研究要旨

欧州リウマチ学会 (EULAR) ・米国リウマチ学会 (ACR) によって、血管炎の概念・定義と分類基準・診断基準の再検討の作業が 2008 年から行われている。多くの問題点が挙げられ、多くの作業が行われ、1990 年の ACR の基準と 1994 年のチャペルヒル会議 (CHCC) の定義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性のアプローチが行われた。現在、これまでの作業に対する問題点の収集と検証作業案が討議され、2009 年第 14 回国際血管炎・ANCA ワークショップ (Lund) およびアメリカリウマチ学会 (Philadelphia) 会期中に会議が開催され、具体的な検証作業の発表され、当研究班を中心とした日本の研究体制が組織された。

A. 研究目的

抗好中球細胞質抗体 (ANCA) の発見や顕微鏡的多発血管炎 (MPA) の概念の定着からなどから 1990 年の ACR の分類基準¹⁾と 1994 年のチャペルヒル会議 (CHCC) の概念・定義の基準²⁾には、1) 10 年以上前の基準であること。2) ACR 基準には、MPA が含まれていないこと。3) 除外診断・鑑別診断の考慮がなされないこと。4) ACR, CHCC の基準には ANCA の規定はないこと。5) 国際的に統一された基準がないこと、などの多くの問題点があり、EULAR (EUVAS) と ACR が中心となった再確認および改訂作業が 2008 年から行

われている。昨年度報告した概要の進捗状況と「前向き試験」について報告し、当研究班での国際共同研究の体制が組織された。

B. 研究方法

EULAR ・ ACR による国際会議は 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)。英国、ベルギー、フランス、ドイツ、トルコ、チェコ、スペイン、(他、EUVAS の member)、米国、メキシコ、日本の計 33 名の研究者が参加した。E-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。以上は昨年度の報告に報告した。今年度は、2009 年の第 14 回国際血管炎・ANCA ワークショップ (Lund & Copenhagen) および 2009 年アメリカリウマチ学会 (Philadelphia) 期間中に会議が行われ、分類基準および診断基準作成のための前向き試験のプロトコルが検討された。

C. 研究結果

昨年の報告から高安動脈炎・巨細胞性血管炎や川崎病に関する大きな問題点は比較的少ないことが理解された。今回の改訂のきっかけとなった中小型血管炎に関する大きな問題点(上述)がむしろ重要であり、いわゆる ANCA 関連血管炎と結節性多発動脈炎 (PAN) に関する再検討に焦点が当てられた。

すなわち、ウェゲナー肉芽腫症 (WG)、顕微鏡的多発血管炎 (MPA)、Churg-Strauss 症候群 (CSS)、結節性動脈多発動脈炎 (PAN) の 1040 症例と対象 1040 例について臨床所見・検査所見を収集し、その半数づつを、1) 分類基準および診断基準の作成用のコホート、また、2) それぞれの基準の妥当性の検証のためのコホートに分けて作業を行う (図 1)。

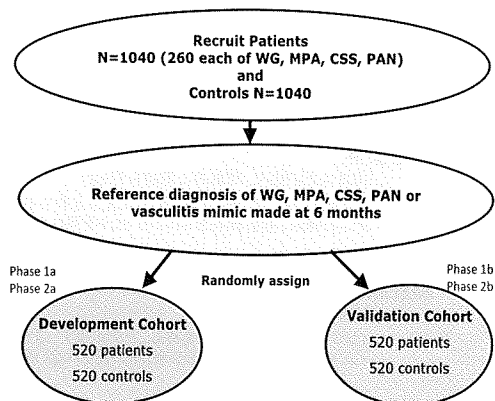


図 1、分類基準・診断基準の作成のためのプロトコル

検索事項は表 1 に示す基本事項とする。

オンラインデータ収集

- 基本情報 (年齢、性別、人種)
- 病歴・身体所見 (BVAS, VDI 等の項目)
- 検査所見 (CRP, ANCA, 好酸球数, クレアチニン等)
- 画像診断、血管造影所見
- 生検所見
- 治療内容・治療反応性
- 臨床医の診断

表 1、調査票の検索項目

分類基準および診断基準は表 2、3 のように規定された。

Classification Criteria 分類基準

適格基準

- 18歳以上の成人。年齢の上限は設けない。
- インフォームド・コンセントを得られる能力を有する者。
- ANCA-関連血管炎またはPANの確定診断。

除外基準

- 18歳以下。
- インフォームド・コンセントが得られないもの。
- B型肝炎、C型肝炎
- 血管炎の診断を下す際に臨床症状・兆候が他の合併症で説明可能なもの。例えば感染症、悪性腫瘍、他の炎症性の状態等。

表 2. 分類基準作成のための適応・除外基準

Diagnostic Criteria 診断基準

適格基準

- ・ 18歳以上の成人。年齢の上限はもうけない。
- ・ インフォームド・コンセントが得られる能力を有する者。患者が故人の場合、最近親者からのコンセントを得なければならない。

除外基準

- ・ 18歳以下の者。
- ・ インフォームド・コンセントを得ることが出来ず、また最近親者のインフォームド・コンセントが得られない場合。

表 3. 診断基準作成のための適応・除外基準

日本に対して、ACR/EULAR/VF事務局からの研究の提案が2009年7月16日にあり、日本では2施設にて設定されているが、総患者数112症例、コントロール症例112例、計224症例の検討が割り当てられた(表4)。

目標症例数

	施設数	WG (施設毎)	MPA (施設毎)	CSS (施設毎)	PAN (施設毎)	コントロール (施設毎)	総患者数 (施設毎)	地域ごと 総数
EU	20	8	8	8	8	24	56	1120
USA	12	13	13	13	13	39	106	1092
日本	2	8	8	8	8	24	56	112

表 4. 前向き研究における欧州、米国、日本の研究施設、患者数、コントロール症例数

当研究班で協議した結果、2009年8月3日に日本側からの参画を事務局へ報告し、当研究班を中心とした組織と施設を回答した(表5, 6)。

【研究組織】

- 統括責任者: 榎野博史
- 検証研究日本事務局: 鈴木和男
- 難治性血管炎国際研究協力分科会(藤元・小林・平橋)
- 難治性血管炎班中小型血管炎分科会(有村・高崎・天野)
- ANCA関連血管炎臨床研究班(尾崎・山田・渥美)
- 進行性腎障害RPGN分科会(山縣)

表 5. 日本の研究組織

【研究参加施設】

- 岡山大学第三内科
榎野博史、難治性血管炎班研究代表
- 杏林大学第一内科
有村義宏、難治性血管炎班中小型分科会長
- 順天堂大学膠原病内科
高崎芳成、難治性血管炎班研究分担者
- 宮崎大学腎臓内科
藤元昭一、難治性血管炎班研究分担者
- 埼玉医科大学総合医療センター
天野宏一、難治性血管炎班研究分担者
- 聖マリアンナ医科大学
尾崎承一、ANCA臨床研究班研究代表
山田秀裕、難治性血管炎班研究分担者
- 北海道大学第二内科
渥美達也、ANCA臨床研究班研究分担者
- 筑波大学腎臓内科
山縣邦弘、進行性腎障害班RPGN分科会長

表 6. 日本の研究参加施設

D. 考案

「学問は分類からはじまる」という言葉のように、血管炎は、現在まで時代に則したさまざまな分類方法が提唱され、論議され、臨床の現場にて時間をかけて検証されて、変化し、発展してきた。1990年のACRの分類基準¹⁾からは20年、1994年のCHCCの提

唱²⁾からは16年経過し、疾患概念・定義を確認し、命名の再確認、分類基準の検討、臨床診断の診断基準作成へのアプローチが、今回のEULAR/ACRの基本作業目的である。この概念はCHCC報告の論文のTable 1に掲載された内容を再読すれば、理解がより鮮明になると考えられる(表6)。また、CHCCの発表¹⁾に対するArthritis RheumのJT LieのEditorialの記載³⁾には血管炎の分類法のこれまでの変遷が記載されており大変興味深い。

CHCC 1994

Table 1. Explanation of terminology used for naming, defining, classifying, and diagnosing diseases

Term	Explanation	Example
a)命名法	Diagnostic term	The name of a disease
b)疾患の概念・定義	Definition of disease	Abnormalities in a patient that warrant assignment of the diagnostic term
c)分類基準	Classification criteria	Observations that classify a patient into a standardized category for study
d)診断基準	Diagnostic criteria	Observations that demonstrate or confidently predict the presence of the defining features of the disease in a patient

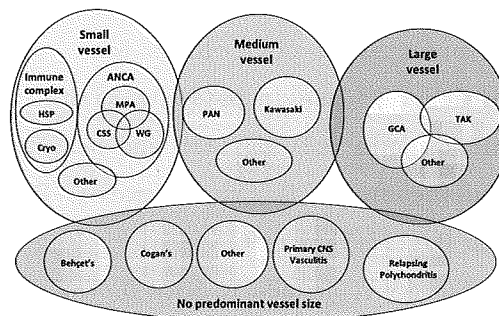
Expertの意見が重要

(Arthritis Rheum 37:2 1994 187-92)

表6. CHCCの報告にて記載された血管炎の命名、定義、分類基準、診断基準について

今回の会議にて、最近、提案された血管炎の分類のシェーマを図2に記載した。临床上、問題点がないか？また、前向き試験を行う際に、日本での結果炎にこのシェーマが合致するか検討されたい。

Proposed Schema for Primary Systemic Vasculitis



E. 結論

EULAR/ACRの新しい血管炎の概念・定義・分類の提案が行われ、分類基準および診断基準作成のための前向き試験が予定され、当研究班も他の研究班の協力のもとに参加することになった。

参考文献

- 1) Hunder G, Arend WP, Bloch DA et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of vasculitis. Introduction. Arthritis Rheum 1990;33(8):1065-7.
- 2) Jennette JC, Falk RJ, Andrassy K, et al. Nomenclature of systemic vasculitides. Proposal of an International consensus conference. Arthritis Rheum 1994;37(2):187-92.
- 3) Lie JT. Nomenclature and classification of vasculitis: plus ça change, plus c'est la même chose. Arthritis Rheum 1994 ; 37(2) :181-6

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Seta N, Kobayashi S, Hashimoto H, Kuwana M. Characterization of autoreactive T-cell clones to myeloperoxidase in patients with microscopic polyangiitis and healthy individuals. *Clin Exp Rheumatol*. 2009 Sep-Oct;27(5):826-9.
- 2) Suzuki Y, Takeda Y, Sato D, Kanaguchi Y, Tanaka Y, Kobayashi S, Suzuki K, Hashimoto H, Ozaki S, Horikoshi S, Tomino Y. Clinicoepidemiological manifestations of RPGN and ANCA-associated vasculitides: an 11-year retrospective hospital-based study in Japan. *Mod Rheumatol*. 2009 Oct 10. [Epub ahead of print]
- 3) 橋本博史、小林茂人、藤元昭一、他：血管炎の新分類基準、新治療や発症機構研究の世界的動向（前編）。*日本医事新報* No. 4470:43-51, 2009
- 4) 橋本博史、小林茂人、藤元昭一、他：血管炎の新分類基準、新治療や発症機構研究の世界的動向（後編）。*日本医事新報* No. 4472:46-52, 2010

2. 学会発表

- 1) Kobayashi S, Nakabayashi K, Yumura W, et al. Vascular damage index in Japanese patients with microscopic polyangiitis. *Proceedings of the 14th International Vasculitis and ANCA Workshop*, 6-9, June, 2009. *Acta Pathol Microet Immunol Scandinavica*, 2009;117 :Suppl 127;81.
- 2) Kobayashi S, Matsumoto T, Hashimoto H, Takasaki Y. Clinical characteristics of

Japanese patients with cutaneous polyarteritis nodosa.

Proceedings of the 14th International Vasculitis and ANCA Workshop, 6-9, June, 2009. *Acta Pathol Microet Immunol Scandinavica*, 2009;117 :Suppl 127;82.

3) Fujimoto S, Uezono S, Hisanaga S, Tokura T, Kobayashi S, Suzuki k.

Incidence and clinical phenotype of ANCA-associated renal vasculitis: comparison between Japan and United Kingdom.

Proceedings of the 14th International Vasculitis and ANCA Workshop, 6-9, June, 2009. *Acta Pathol Microet Immunol Scandinavica*, 2009;117 :Suppl 127;161.

4) Suzuki K, Tominaga K, Nagao T, Kobayashi S, et al. Resik epitopes of MPO-ANCA in Japan with MPA in Japan.

Proceedings of the 14th International Vasculitis and ANCA Workshop, 6-9, June, 2009. *Acta Pathol Microet Immunol Scandinavica*, 2009;117 :Suppl 127;168.

5) Ihara-Ito T, Muso E, Kobayashi S, et al.

A comparative study of the diagnostic accuracy of ELISA systems for the detection of anti-neutrophil cytoplasm antibodies available in Japan. *Acta Pathol Microet Immunol Scandinavica*, 2009;117 :Suppl 127;173.

6) 藤元昭一、小林茂人、鈴木和男：ANCA 関連血管炎；疫学調査の国際比較と新たな分類に関する国際動向。第 52 回日本腎臓学会総会シンポジウム「ANCA 関連血管炎の基礎と臨床の融合」2009.6（横浜）

7) 小林茂人、藤元昭一、鈴木和男：シンポジウム「わが国の難治性血管炎研究の現状—過去から未来へ—」血管炎の分類に関する世界動向。第50回日本脈管学会、2009.10（東京）

8) 小林茂人、藤元昭一、鈴木和男：ANCA関連血管炎：日本と欧米の比較およびEULAR/ACRの新しい血管炎の分類について。第59回日本アレルギー学会秋季学術大会2009年10月（秋田）

4) 藤元昭一：宮崎県におけるANCA関連血管炎の疫学調査—発症率と欧米との差異を明らかにするために—第15回MPO研究会、2009年11月（栃木）

9) 小林茂人、藤元昭一、鈴木和男：抗好中球細胞質抗体（ANCA）関連血管炎など疫学調査の種類と考え方—欧米と日本の差異：発症率と罹病率：population-based study と hospital-based study—第15回MPO研究会、2009年11月（栃木）

10) Kobayashi S. Takayasuarteritis and large vessel giant cell arteritis (LV-GCA): a spectrum with the same disease? Inflammation Program Seminar joint with Project Synthetic Globulins for Vasculitis Treatment. Jan 15th, 2009 Chiba University.

I. 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 |

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）

分担研究 2009 年度終了報告書

ANCA 関連血管炎の疫学～国際間の比較～

宮崎大学医学部附属病院血液浄化療法部 藤元昭一

研究要旨：宮崎県下での ANCA 関連腎血管炎（ANCA-associated primary renal vasculitis；PRV）の 2005～2008 年の 4 年間の疫学調査を行い、先の 4 年間（2001～2004 年）の後方視的調査結果、および英国の 5 年間の疫学調査結果と比較検討した。この 4 年間の PRV の発症率は先の 4 年間と同等であったが {16.3 (95% CI. 11.1-21.4) vs. 20.0±3.8 (95% C. I 16.3-23.6) /100 万人・年}、今回の調査では以前には確認されなかった Wegener 肉芽腫、Churg-Strauss 症候群による PRV を各々 3 例と 4 例認めた。また、今回は PR3-ANCA 陽性の 3 症例も確認された。しかし、宮崎地区における PRV の多くは MPA (microscopic polyarteritis) / RLV (renal limited vasculitis) で、しかも多くは MPO-ANCA 陽性であり、英国の PRV の疾患内訳や MPO-/PR3-ANCA 比とは明らかに異なることが再確認された。

A. 研究目的

宮崎県における ANCA 関連血管炎の発症率と特徴に関する研究を継続し、4 年間の調査結果を先の 4 年間の結果¹⁾と比較するとともに、最終的には同時期の欧州での調査結果と国際比較を行うことを目的とする。この欧州との共同研究を継続することにより国際基準に基づいた情報を共有することができ、国際的な概念の理解・診断・治療へと繋がり、医療レベルの向上が得られることが期待される。

なお、先の調査では腎血管炎のみに限っていたが、今回は腎症を伴わない血管炎も同時に調査することとした。

B. 研究方法

ANCA 関連腎血管炎 (PRV) の調査対象は European Systemic Vasculitis Study Group (EUVAS) の診断基準に従った (表1)。症例は腎

臓内科があり腎生検を施行している4病院（宮崎県下で腎生検を施行している全て）の他、腎臓内科専門外来を持つ宮崎県下の全ての5病院で調査を行った。さらに今回の調査では、膠原病棟・外来を持つ5病院の原発性血管炎 (Primary Systemic Vasculitis; PSV) 症例 (腎症の有無を問わず) の収集も行なった。

今回の調査でも倫理面では患者名が特定できないよう配慮した。

表1 **Inclusion criteria:**

(European Community Systemic Vasculitis Clinical Trial Study Group)

1. New patients with WG, MPA, CSS, or RLV, with or without histologic confirmation *
2. Renal involvement with or without other organ involvements, attributable to active WG, MPA, CSS, or RLV
3. Positive serology for ANCA **

* Findings of necrotizing vasculitis and pauci-immune necrotizing, crescentic glomerulonephritis

** ANCA negativity is allowed if the disease is confirmed histologically
(Kidney Int 62:1732, 2002)