

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）

ANCA 関連血管炎のわが国における治療法の確立のための多施設共同前向き臨床研究

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
前向きコホート研究（JMAAV 試験）活動性評価委員会 研究報告書

Vascular damage index (VDI)の評価結果(2009年)

小林 茂人	順天堂大学医学部越谷病院内科	先任准教授
伊藤 聡	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	准教授
須賀 万智	聖マリアンナ医科大学予防医学	准教授
湯村 和子	自治医科大学腎臓内科	教授

研究要旨

Vascular damage index(VDI)は、非可逆的な臓器の damage を示す指標である。本試験で登録時・最終観察時の VDI は約 2 から 3 に増加した。最終観察時 VDI は、死亡群(vs 生存群)、最重症・重症群(vs 軽症群)、登録時 BVAS persistent 高値群(vs 低値群)、非寛解群(vs 寛解群)に高値を示した。いずれも登録時より高い VDI を示した。VDI の 3 以上の増加は 3 症例だけであった。また、経過中の重篤合併症や再燃の有無によって VDI は変化しなかった。登録時の VDI 高値は最終観察時 VDI 高値につながる事が明らかになった。つまり、臓器の非可逆的 damage を少なくするために、1)AAV の早期診断・治療が第一に重要であり、その次に、2)寛解状態に治療する努力が重要であることが今回の解析で明らかになった。

A. 研究目的

Myeloperoxidase-antineutrophil cytoplasmic antibody(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研究（JMAAV 試験）の活動性評価委員会(委員長 湯村和子)において、Vascular damage index(VDI)に関して調査票に記載された結果を集計し、VDI 値を重症度別症例群間やその他の関連事象間で比較検討し、VDI の意義と問題点を検討した。すなわち、JMAAV 試験にて得られた VDI 成績から考えられる非可逆的臓器障害状態の病態解析を行った。

本研究班で、これまで、retrospective multicenter study の結果とその問題点を

報告してきた。昨年度は中間成績を報告した。今回は prospective multicenter study 終了時点で、2009 年度末での解析成績を報告する。

B. 研究方法

方法の詳細は他に報告に記載されると考えるので割愛した。VDI(の数値)は、BVASと異なって、臨床・治療経過によって、変化しないか、増加するかのどちらかであり、減少することはない(表 1)。記載の不備なども考慮して、最終観察時を基本にretrospectiveに再検討を行い評価した。病型分類やその他の症例検討は 2009 年末に各検討委員会委員長会議によって検討・発表された評価に従った。

(倫理面への配慮)

JMAAV 試験に参加施設は各施設の倫理委

委員会の承認を受け、患者さんにはインフォームドコンセントを文書にて得ている。データベースには個人別情報は含まず、匿名化されている。

Vascular Damage Index (VDI)の意義・目的
(Arthritis Rheum 1997 ;40: 371-380)

- 1) The damage was defined as the presence of irreversible scars which have occurred since the onset of vasculitis.
- 2) Onset of vasculitis was defined as the onset of first symptoms attributable to vasculitis (for later analysis; to record dates of presentation to hospital and date of diagnosis)
- 3) Events must be present for at least 3 months before they can be scored as damage.
- 4) Acute irreversible events, such as gut resection, should be scored.

For items indicated, provided that occurred at least 3 months since the first event.

- Damage can be scored as either present or absent.

This is irrespective of whether damage may later attributable to the vasculitic syndrome, complications of treatment, infection, or concurrent disease, provided that the damage occurred since the onset of vasculitis.

- The index is cumulative; thus the VDI score can only remain stable or increase.

All previously scored items count at each subsequent assessment.

The VDI score is the simple sum of the items of damage.

VDI:For therapeutic decision making, an indicator of prognosis.

表 1. Vascular Damage Index (VDI)の意義・目的

C. 研究結果

1. 全症例の登録時・最終観察時の VDI

登録時の VDI は 2.1 ± 2.0 (median 2, range

0~12)であったが、最終観察時は 3.1 ± 2.8 (median 2, range 0~12)であった。今回は調査票の記載の「疑い：△」をあえて算定しなかつたため、昨年の報告よりも低い VDI の成績になった。症例によっては、18 か月の観察期間ではないため、我々がこれまでの報告してきたように、各症例の最終観察時 VDI - 登録時 VDI / 観察期間 (月) の指標を出した。VDI 変化率は 0.05 ± 0.09 (median 0, range 0~0.44)であった (図 1)。

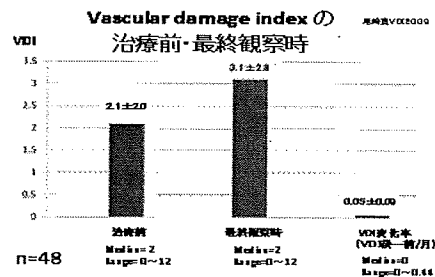


図 1. 全症例の登録時・最終観察時 VDI とその増加/月の値

2. 生存群 (n=45) と死亡群 (n=3) の登録時 VDI と最終観察時の VDI

図 2 に示すように、生存群の VDI の平均値は 2 以下で治療前後に変化はなかった。

一方、死亡群は 3 症例であったが、登録時より VDI 平均値が 5 と高く、最終観察時には VDI が 7 であった。当然、VDI 変化率も死亡群では高かった。死亡群は n=3 なので、統計学上の有意差は得られなかった。

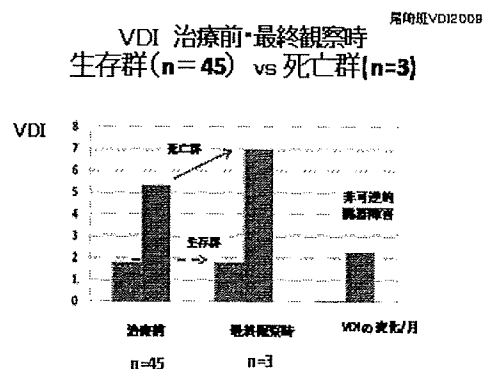


図 2. 生存群と死亡群)の登録時と最終観察時の VDI

3. 重症・最重症群と軽症群間での登録時と最終観察時の VDI と VDI 変化率

昨年の中間報告では、軽症群(n=15)と重症・最重症群(n=23)間では、登録時および最終観察時にともに軽症群での VDI が優位に低かった(図 3)。

尾崎班 VDI 2008

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

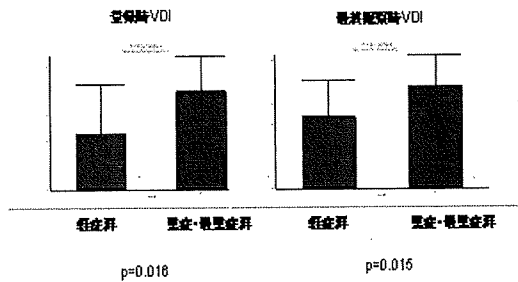


図 3. 軽症群と重症群・最重症群の VDI:2008 年報告

今回の成績で、各症例の重症度区分は、委員会代表で得られた結果を使用した。軽症群(n=23)と重症・最重症群(n=21)間で、登録時および最終観察時で同様に、軽症群で低かった(図 4)。この図で明らかに理解できることは、重症・最重症群では、登録時および最終観察時の VDI が、軽症群に比べて高い。

興味深いこと、また、他の解析で確認できる重要なことは、登録時から最終観察時の VDI 変化率は、重症・最重症群と軽症群と差異は認められなかった(p=0.40)。多くの理由が考えられるが、重症・最重症群であっても適切な治療が行われていたと考えられた。

重症・最重症群(n=23)と軽症群(n=21)の治療前後のVDIとVDIの変化率

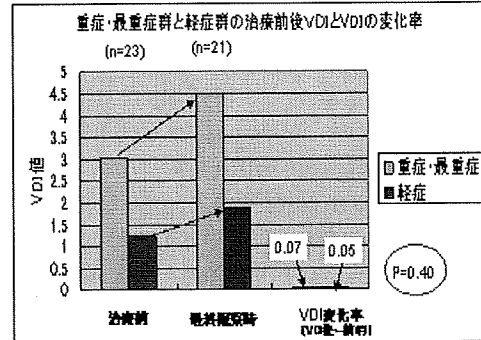


図 4. 重症・最重症群と軽症群での登録時および最終観察時 VDI と VDI 増加率

4. BVAS と VDI との関係について

BVAS が活動性を示し、特に寛解導入・再燃の指標にじゅうようである。VDI は臓器の非可逆性変化を示す指標である。生死以前の final outcome の指標にも考えられる。発症時から最終観察時までの VDI の増加が低いことが良い経過(治療)である。

<最終観察時の VDI からみた登録時の BVAS>

昨年の成績は、最終観察時の VDI median が 4 であったため、VDI ≤4 と VDI >5 の 2 群で、登録時 BVAS を比較すると、最終観察時 VDI >5 では登録時の BVAS が明らかに高かった(図 5)。

尾崎班 VDI 2008

図 5. 最終観察時 VDI ≤4 群(n=10)と VDI >5 群(n=9)の登録時 Corb と BVAS の比較

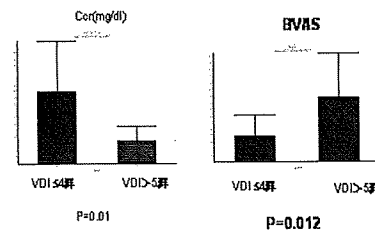


図 5. 最終観察時 VDI で比較した登録時

BVAS: 2008 年報告

本年度の成績では、最終観察時の VDI median が 3 であったため、VDI<3 と VDI ≥3 群間で、登録時 BVAS persistent を比較したが、有意差は認めなかった。登録時の BVAS New/worse の値も両群で差異は認められなかった(図 6、7)。

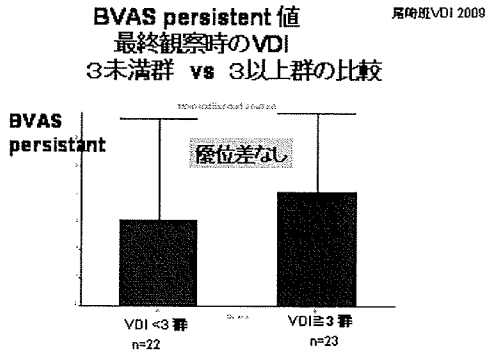


図 6. 最終観察時 VDI から比較した登録時 BVAS persistent 値

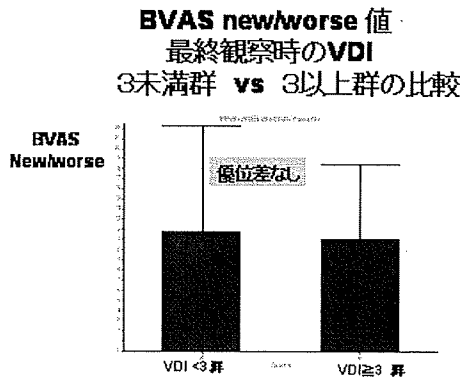


図 7. 最終観察時 VDI から比較した登録時 BVAS new/worse 値

以上から、最終登録時の VDI の低い群、高い群の結果から登録時の BVAS をみると、登録時の BVAS persistent や BVAS new/worse に差異はなかった。

<登録時の BVAS からみた最終観察時の VDI>

登録時の BVAS が高い群・低い群間で最終観察時の VDI を比較すると、昨年度の成績では、登録時 BVAS が 12 以上群では、最終登録時 VDI は明らかに高かった (p=0.038) (図 8)。

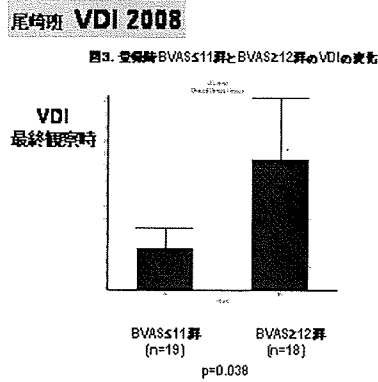


図 8. 登録時 BVAS から比較した最終観察時 VDI (2008 年の成績)

本年度の成績では、BVAS persistent が 4 未満群と 4 以上群では後者では明らかに最終 VDI が高かった(p=0.024)(図 9)。

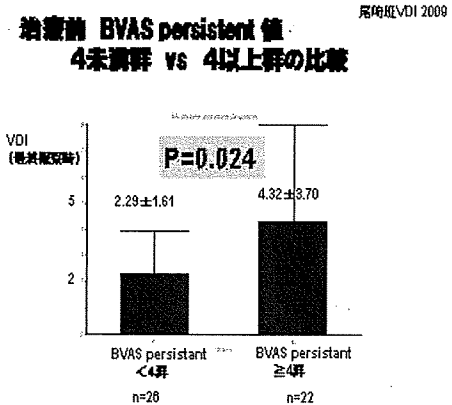


図 9. 登録時 BVAS persistent 値から比較した最終観察時 VDI

ところが、BVAS New/worse 13 未満群と 13 以上群では、最終観察時の VDI は両群で差異は認められなかった(図 10)。

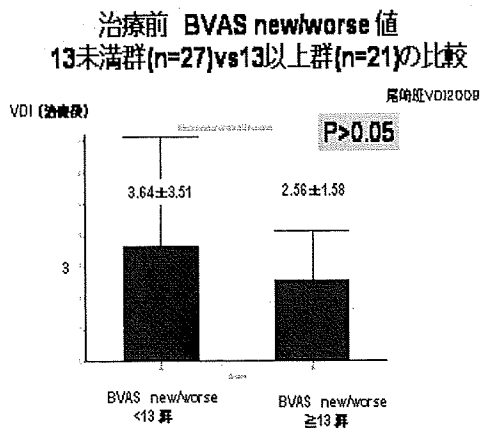


図 10. 登録時 BVAS new/worse からみた最終観察時 VDI

BVAS persistent が活動性の状況が「くすぶり型」(“grumbling”, “smolder”) で採用された聞いているが、今回の成績からは、最終観察時に非可逆的臓器障害 VDI を出来るだけ少なくするには、登録時の BVAS persistent の値を出来るだけ低くするような治療を心がけることが重要であることが結論付けられた。重要な結果と考えた。

5. 合併症と VDI

調査票に報告された合併症が観察終了時の VDI に与える影響を調べた(図 10)。

重篤合併症:あり群、なし群 での最終観察時VDI

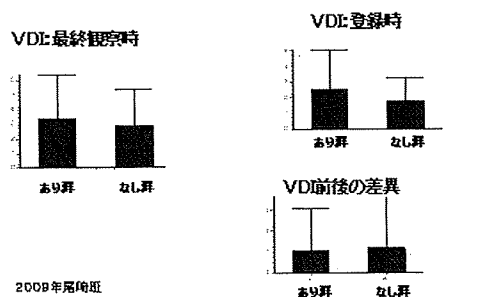


図 10. 重篤合併症あり群となし群の VDI

合併症あり群となし群間での比較では、最終観察時 VDI、登録時 VDI、その2つの時点での VDI 差(最終観察時 VDI—登録時 VDI)には認められなかった。つまり、合併症を併発しても、適切な治療によって、非可逆的な臓器障害を引き起こしていないことが推定された。以前報告した retrospective study では、血管炎に無関係な多くの合併症が起こっても VDI が変化しなかった結果を考えると興味ふかい。

6. 男女別 VDI

女性 (n=30) と男性(n=17)の登録時(治療前)と最終観察時の VDI 平均値を示した。右に年齢を示した。年齢の median はともに 70 歳であり、男性群がやや高いが、range は、女性のほうが幅広かった。

グラフのように男女間で VDI の差異は認められなかった(図 11)。

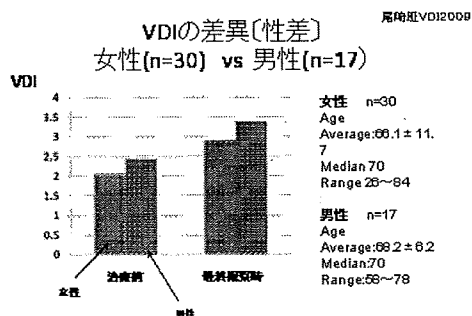


図 11. 女性と男性の VDI の差異

7. VDI 年齢の影響

年齢の median から、年齢を 70 歳未満と 70 歳以上に分けた。70 歳以上では、登録時より、70 歳未満よりも高い VDI を示し、両群の最終観察時の VDI はともに median で 1 増加した(図 12)。このことよりも 70 歳以上の高齢者の治療後の VDI の変化が高いわけではなかった。

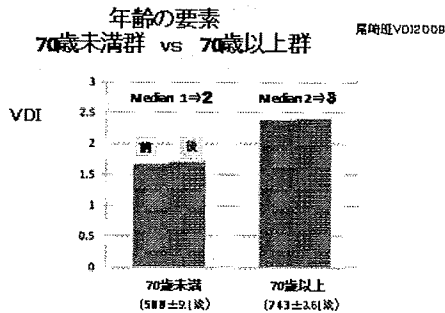


図 12. 70 歳未満群と 70 歳以上群の VDI

8. 寛解群と非寛解群間での VDI の比較

寛解群と非寛解群間で VDI を比較した。登録時の VDI は図 13 に示すように、非寛解群では登録時から VDI が高かった。非寛解群では登録時から病勢が強いこと、発症から時間が経過していること、他院からの紹介などで登録時にすでに臓器障害が起こっていることなどが推定された。

寛解群と未寛解群登録時 VDI

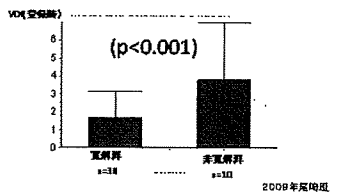


図 13. 寛解群と非寛解群の登録時 VDI

寛解群と非寛解群で最終観察時も記載した (図 14)。

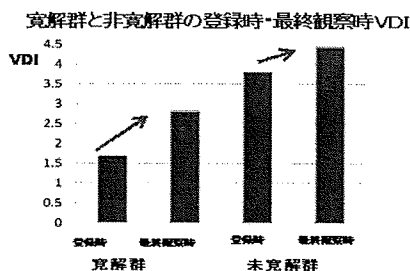


図 14. 寛解群と非寛解群の登録時と最終

観察時の VDI

以上の結果から、寛解治療を行うことが非可逆的臓器病変を起さない、つまり、VDI を上げないための最も重要なことであることが理解された。

9. 再燃あり群、なし群での VDI の検討

再燃が VDI にどのように影響するか調べた (図 15)。

再燃なし群・再燃あり群の登録時・最終観察時 VDI

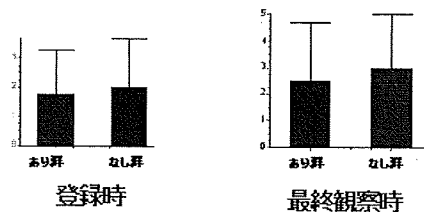


図 15. 再燃あり群、なし群での VDI の検討

上記より、再燃あり群と再燃なし群は登録時および最終観察時にも、両群間に差異は認めなかった。再燃の際に適切な治療によって、VDI の変化を最小にいくとめることが出来た結果と考えられた。

10. 全症例の登録時と最終観察時の VDI

VDI登録時と最終観察時の相関

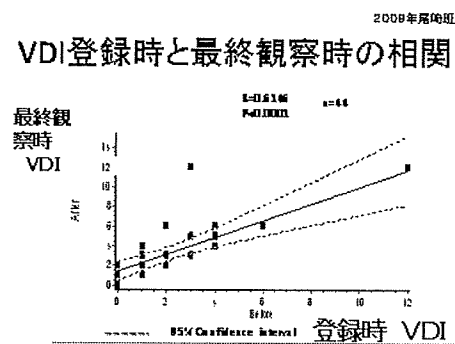


図 16. 登録時(横軸)と最終観察時(縦軸)の VDI

登録時(横軸)と最終観察時(縦軸)の VDI をプロットして表した (図 16)。多くの症

例は VDI の変動がなく、登録時と最終観察時に相関性を示す。このため VDI の変化は、登録時の VDI が高くても大きな増加は示さないことが明らかである。3 例のみが、VDI の増加が 3 以上であり、41 症例は、VDI の増加は 2 以下であることが理解された。この相関から外れた 3 症例を表 2 に示した。

VDI が大きく変動した症例の内訳

VDI 変更	前	後	症例の内訳
3	3	12	71 歳、男性、重症 (FPGN 型)、ニューモシステス肺炎、喘息自覚状態で死亡
4	2	6	70 歳、女性、重症 (FPGN 型)、再発し、リクキサン治療中死亡
3	1	4	64 歳、女性、軽症 (肺動脈症型)

2009 年 10 月 20 日

表 2. VDI が 3 以上増加した 3 症例の内訳

11. 登録時の VDI 項目と新たに出現した VDI 項目

登録時の VDI 項目は、VDI 調査票で示されている母集団の非可逆的臓器病変を示し、母集団の治療前の臨床症状が理解できる。また、これまで報告してきたように、最終登録時の VDI 項目から新たに出現した VDI 項目を調査すると、血管炎自体に起因する、または、薬剤など治療に起因して出現する臓器合併症が理解できる。とくに新たに出現する非可逆的合併症を最小限に食い止めるための予防医療が患者や家族の QOL 低下や医療費の増加を抑制する意味において重要と考える (表 3)。ただし、癌や認知障害の発症が、疾患や治療薬に起因するものか、患者自体の問題であるのかは、長期・多くの事例で評価する必要がある。

登録時の VDI 項目	最終観察時の VDI
GFR<50%	17
肺線維症	17
末梢神経障害	14
呼吸機能異常	11
タンパク尿、5g	10
高血圧	9
筋炎	8
胸腺の線維化	7
白内障	5
糖尿病	4
難聴	4
末期腎不全	4
心弁膜症	3
慢性副鼻腔炎	2
薬剤による血尿	2
狭心症	1
口唇潰瘍	1
視神経炎	1
心外膜炎	1
腎臓圧迫	1
大血管の狭窄	1
認知障害	1
脳血管障害	1
無痛性骨壊死	1
組織炎	1
末梢神経障害	3
白内障	2
糖尿病	2
筋炎	1
肺動脈圧	1
筋炎	1
タンパク尿、5	1
視力低下	1
腎臓圧迫	1
呼吸機能	1
高血圧	1
熱帯	1
GFR	1

注：WVG? (腎臓圧迫) 治療中注意すべき臓器障害

尾崎組 VDI 2009

表 3. 登録時の VDI 項目と新たに出現した VDI 項目

12. VDI 記載の問題点

昨年 の 報告書 に 記載 した 問題点 を 再び 表 4 に 示 した

問題点	結論	例
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？ 既往歴の聴取が重要。	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？ 加算されていくもの！
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

表 4. VDI 記載の問題点

今回の調査票から、問題点を挙げると、1)経過に伴って VDI が改善する記載がある。その項目は、筋力低下、難聴、関節炎、呼吸機能障害の異常、GFR、蛋白尿、膵炎、精神障害、末梢神経障害などである。VDI が 10 から 1 年後 0 になった症例があったが、BVAS と混同していると思われる。だが、よく考えると、3 ヶ月間に

血管炎の評価項目 BVASとVDI

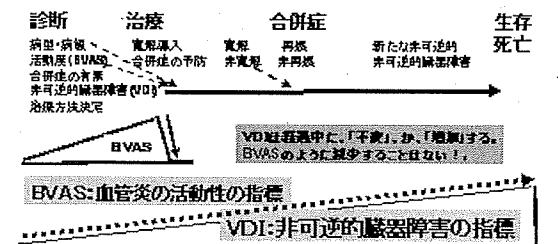


図 17. BVAS と VDI の特徴

上述の RA における臨床評価法のように、BVAS と VDI は図 17 に示すような特徴を有する。VDI の基本目的は、治療の進歩に従って、「5 年生存率」で比較されてきた評価法が使用できなくなった現在、「生存率」に変わる臨床上の予後に関する指標として、「VDI」が考案されたわけである。ANCA 関連血管炎の「final outcome」が、「VDI」であり、VDI を理解し、その上で、必要があれば、その問題点と改訂内容を国際的に提示しなければならないと考える。

今回は、日本での重症度分類と寛解・非寛解が VDI に重要であり、基本は登録時の VDI が重要であることは、図らずも RA の治療と同様に、「早期発見」・「早期治療」の概念が ANCA 関連血管炎(AAV) においても重要であることが理解された。

E. 結論

今回の VDI の解析から、1)早期発見・早期治療、2)寛解導入治療を積極的に行うこと。この 2 点が VDI の増加抑制に繋がることが明らかになった。

て、改善する症状もあると思われ、VDI の問題点と考えられ、今後の検討課題である。

2) 登録時には、基本的に多くの項目に記載し、高い点数を得る傾向があった。今回の記載した VDI は、この点を考慮し、前年よりも低い結果が得られた。

3)表 4 に記載したように、登録時以前からあった症状か、血管炎に伴って起こった症状なのか? 判定も難しい場合がある。

4)合併症と混同している場合がある。

5) 適切とは思えない VDI 項目: 胸膜の線維化、脱毛、筋萎縮、痙攣などは、重篤な臓器病変ではないものもあり、かつ、老人では脱毛や筋萎縮はもともと存在したか? 判定上あまり好ましくない項目と考えられる。

13. limitation

本試験は、オープン試験のため、無作為で参加した症例ではないので、何らかのバイアスがある可能性は否定できない。

D. 考察

BVAS, VDI は、ANCA 関連血管炎の臨床評価法であり、関節リウマチ(RA)で言えば、BVAS は RA の活動性を示す DAS28 に、VDI を、例えば、X 線病変 Sharp score に例えて考える理解しやすい。BVAS, VDI はともにまだ不完全な部分を残しているため、議論と改良を繰り返している。日本では様々な臨床評価法に不慣れなことが、検査方法を正しく理解しようとせず、敬遠したり、批判をして、本質に近づかないことが多かった。様々な分野において、臨床研究の進歩の障害になることも多々あった。

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
ANCA 関連血管炎のわが国における治療法の確立のための多施設共同前向き臨床研究
活動性評価委員会 研究報告書
SF-36v2 に関する分析 ～BVAS2003 との関係から～

統計解析アドバイザー
須賀 万智 聖マリアンナ医科大学予防医学 准教授

活動性評価委員会
湯村 和子 自治医科大学腎臓内科 教授
小林 茂人 順天堂大学医学部附属順天堂越谷病院内科 前任准教授
伊藤 聡 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 准教授

研究要旨

JMAAV データベースの SF-36v2 について BVAS2003 との関係から分析した。治療開始前では、SF-36v2 の 8 つの下位尺度はいずれも国民標準（50 点）未満であり、神経症候と PF おいて有症者でスコアが低い有意な関係を認めた。治療開始後 18 ヶ月間では、SF-36v2 の 8 つの下位尺度のうち、PF と RP は緩徐に上昇、BP と VT と MH は急峻に上昇し、6 ヶ月後以降、平坦に推移、GH と SF と RE は時点間で有意差を認めなかった。ANCA 関連血管炎患者は一般集団にくらべ QOL が著しく低下しており、寛解が得られても QOL が十分回復しないことが明らかになった。

A. 研究目的

JMAAV では、QOL を SF-36v2、疾患活動性を BVAS2003 により評価した。本研究では、JMAAV データベースの SF-36v2 について BVAS2003 との関係から分析した。

B. 研究方法

登録患者 52 名のうち、除外基準該当者 4 名を除いて、必要な情報を得られた 32 名（男性 9 名、女性 23 名、平均年齢 66 ± 8 歳）を対象とした。

1) 治療開始前の評価

SF-36v2 の 8 つの下位尺度のスコア（国民標準値に基づくスコアリング）をもとめ、BVAS2003 の 9 つの領域の症候の有無別に *t* 検定により比較した。さらに、重回帰分析をおこない、年齢を調整した両者の関係を調べた。

2) 治療開始後 18 ヶ月間の評価

治療開始後、寛解が得られ、かつ 18 ヶ月間、再発が見られなかった 22 名について、SF-36v2 の 8 つの下位尺度のスコアを治療開始前、6 ヶ月後、12 ヶ月後、18 ヶ月後の 4 つの時点でもとめ、その推移を調

べた。各スコアの時点間差は繰り返しのある一元配置分散分析および Tukey の多重比較検定により比較した。

（倫理面への配慮）

データベースは個人識別情報を含まず、匿名化された。

C. 研究結果

表 1 に対象集団の性年齢分布を示した。

	全体	40 歳代	50 歳代	60 歳代	70 歳代
全体	32	1 3.1%	7 21.9%	8 25.0%	16 50.0%
男性	9	0 0.0%	1 11.1%	2 22.2%	6 66.7%
女性	23	1 4.3%	6 26.1%	6 26.1%	10 43.5%

数値：人数

1) 治療開始前の評価

表 2 に BVAS2003 の 9 つの領域の有症率を示した。BVAS2003 のスコア（平均 ± 標準偏差）は New/Worse が 11.3 ± 8.5 点、Persistent が 3.0 ± 3.1 点であった。

表2 BVAS2003の領域別の有症率

領域	該当人数	有症率
全身	29	90.6%
皮膚	4	12.5%
粘膜	5	15.6%
耳鼻	1	3.1%
胸部	24	75.0%
心血管	3	9.4%
腹部	2	6.3%
腎	24	75.0%
神経	14	43.8%

SF-36v2のスコア(平均±標準偏差)は、身体機能(PF)が11.1±20.6点、日常役割機能(身体)(RP)が18.2±14.6点、体の痛み(BP)が36.8±12.4点、全体的健康感(GH)が36.3±10.4点、活力(VT)が32.9±12.7点、社会生活機能(SF)が29.3±15.7点、日常役割機能(精神)(RE)が27.1±16.9点、心の健康(MH)が31.9±10.9点でいずれも国民標準(50点)未満であった。

BVAS2003の9つの領域の症候の有無別に比較すると、全身症候とBP、神経症候とPF、BPにおいて有症者でスコアが低い有意差を認めた。全身症候と神経症候について、さらに年齢を調整した重回帰分析をおこなうと、神経症候とPFにおいて有症者でスコアが低い有意な関係を認めた(表3)。

表3 SF-36v2のスコアに関する全身症候と神経症候の重回帰係数

下位尺度	人数	全身	神経
PF	30	3.9±10.5	-15.3±7.1*
RP	31	1.1±9.4	-3.4±6.0
BP	32	-11.9±7.1	-6.5±4.5
GH	32	-1.7±6.8	3.9±4.3
VT	32	-3.5±8.3	4.5±5.3
SF	31	3.3±10.4	1.6±6.7
RE	32	-2.3±10.5	13.1±6.6
MH	31	-0.0±8.5	2.6±4.5

数値: $\beta \pm SE$ (* $p < 0.05$)

2) 治療開始後18ヶ月間の評価

図1にBVAS2003のスコアの推移を示した。New/Worseは急峻に低下し、治療開始

前と6ヶ月後、12ヶ月後、18ヶ月後で有意差を認めた。Persistentは時点間で有意差を認めなかった。

図2にSF-36v2のスコアの推移を示した。PFとRPは緩徐に上昇し、PFは治療開始前と18ヶ月後、RPは治療開始前と12ヶ月後、18ヶ月後で有意差を認めた。BPとVTとMHは急峻に上昇し、6ヶ月後以降、平坦に推移し、BPは治療開始前と12ヶ月後、18ヶ月後、VTとMHは治療開始前と6ヶ月後、12ヶ月後、18ヶ月後で有意差を認めた。GHとSFとREは時点間で有意差を認めなかった。

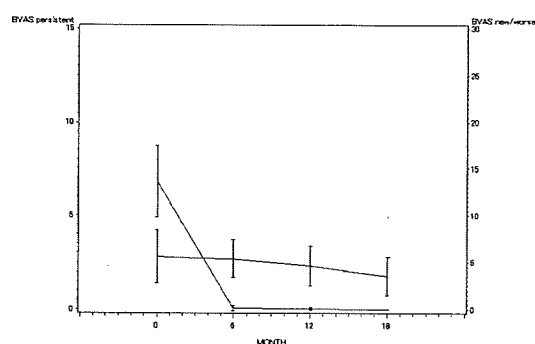


図1 BVAS2003のスコアの推移

D. 考察

JMAAVでは、治療開始後6ヶ月までに大半の患者で寛解が得られ、それ以降も引き続き疾患活動性が抑えられていたが、本研究結果から、QOLは疾患活動性と必ずしも平行に推移しないことが示された。

E. 結論

ANCA関連血管炎患者は一般集団にくらべQOLが著しく低下しており、寛解が得られてもQOLが十分回復しないことが明らかになった。

F. 研究発表

1. 論文発表

該当なし

2. 学会発表

・第54回日本リウマチ学会(予定)

MPO-ANCA関連血管炎における疾患活動性とQOLへの影響

・EULAR2010(予定)

Introduction of remission and its effect on health-related quality of life in patients with MPO-ANCA-associated vasculitis: 18-months follow-up data from the JMAAV study

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
該当なし
2. 実用新案登録
該当なし
3. その他
該当なし

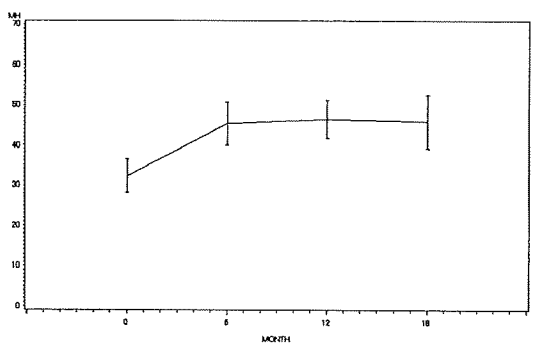
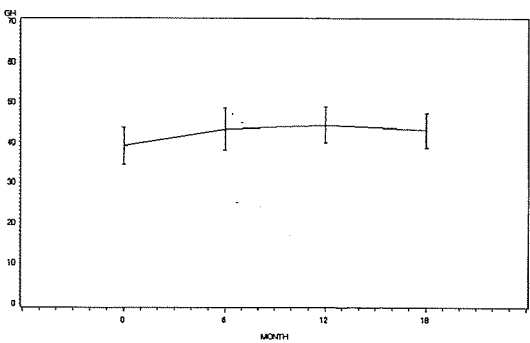
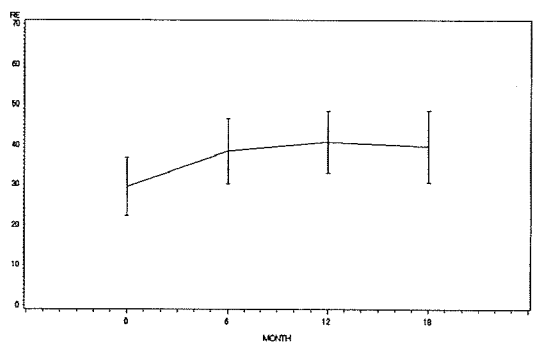
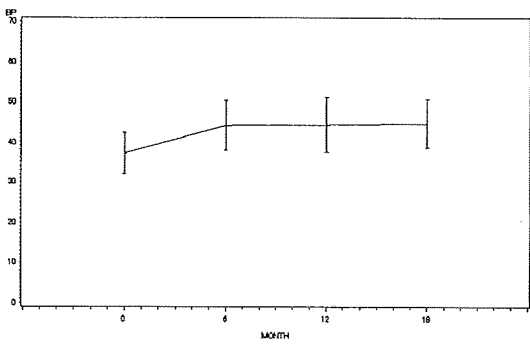
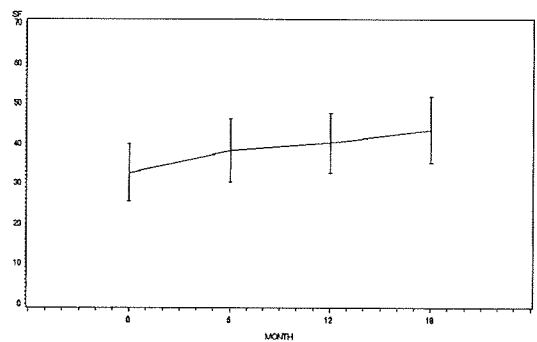
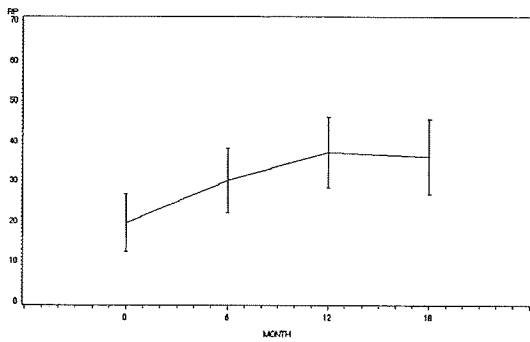
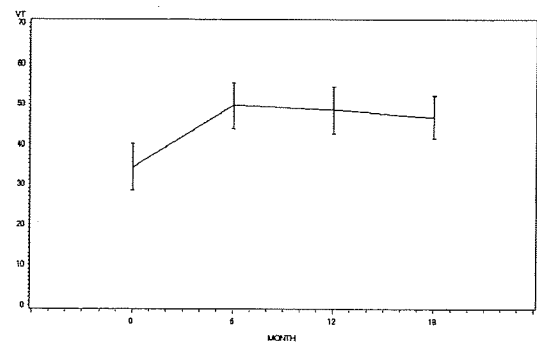
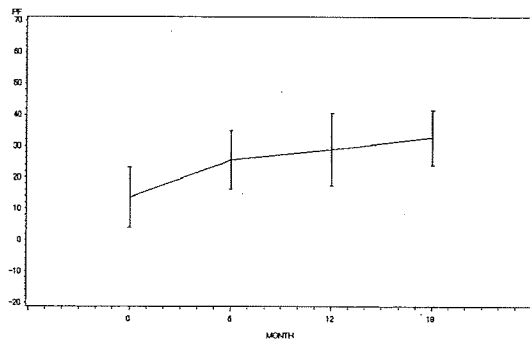


図2 SF-36v2 のスコアの推移
(左上から PF、RP、BP、GH)

(右上から VT、SF、RE、MH)

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）

ANCA関連血管炎のわが国における治療法の確立のための多施設共同前向き臨床研究
腎臓病理検討委員会 研究報告書

分担研究者

山縣 邦弘

所属と役職

筑波大学大学院人間総合科学研究科病態制御医学専攻腎臓病態医学 教授

研究協力者

長田 道夫 筑波大学大学院人間総合科学研究科生命システム医学専攻
分子病理学分野 教授

上杉 憲子 筑波大学大学院人間総合科学研究科生命システム医学専攻
分子病理学分野 准教授

小川 弥生 GLab 病理解析センター病理診断部 副部長

金網 友木子 東京慈恵会医科大学付属柏病院病理部 講師

北村 博司 国立病院機構千葉東病院臨床研究センター腎病理研究部 専任室長

臼井 丈一 筑波大学大学院人間総合科学研究科疾患制御医学専攻
腎臓病態医学 講師

共同研究者

筑波大学大学院人間総合科学研究科臨床医学系腎臓内科：甲斐平康、森戸直記、斎藤知榮、楊景堯、鶴岡秀一

研究要旨

厚生労働省科学研究費補助金「ANCA関連血管炎のわが国における治療法の確立のための多施設共同前向き臨床研究」研究班腎臓病理検討委員会では、ANCA関連血管炎、特に本邦の代表的疾患であるMPO-ANCA関連血管炎における腎臓病理の評価法の作成に取り組んでいる。これまでに欧州研究グループおよび厚生労働省「進行性腎障害」研究班の腎臓病理評価法を再検討し新たな評価表を作成している。現在、研究班にて実施されている「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」の登録症例において、新規に作成した腎臓病理評価表を用い、ANCA関連血管炎の腎病変の評価法の確立を目指し検討した。

A. 研究目的

ANCA 関連血管炎 (MPO-ANCA 型) の腎病変に関して、RPGN 臨床重症度分類および治療指針を補佐することが可能な腎病変の客観的評価指針を作成することである。その意義として 1. 高い普及率, 2. 治療効果の判定に有効, 3. 腎予後の判定に有効, 4. わが国の ANCA 関連腎炎の腎病変の特徴の把握等の達成が挙げられる。

B. 研究方法

この目標達成のためには前向き検討が必須な作業と考えられ、「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」の登録症例 48 症例の検討を行う。1. 登録症例における腎病変の有無の確認を行う。2. 腎病変を有した症例を対象とした腎生検の実施状況を確認する (二次調査)。3. 腎生検プレパラートを回収し、新規作成した病理評価表を用いた症例個々の評価を行う。4. 評価表の解析結果を元に、治療効果、腎予後の判定に有効なパラメーターを抽出する。また、わが国の腎病変の特徴に関しても検討する。

(研究の倫理面への配慮)

尚、本前向き研究に当たっては、「疫学研究に関する倫理指針」に則り、各施設の倫理委員会により、承認を受けた後に実施された。

C. 結果

登録症例 48 例中、重症型である RPGN 型は 16 例であった。また、48 症例中 38

例に尿異常を含めた腎病変が認められ、腎病変は最も高頻度な臓器病変であることが判明した。本年度の追加調査により、腎病変を有した 38 例中 22 例にて腎生検が施行されていることが明らかとなり、うち 20 例の腎生検光学顕微鏡プレパラートを回収し、評価表による組織病変の解析を実施している。具体的には、観察者間・観察者内での validation study による安定した病理指標の抽出を行い、抽出した病理指標と臨床情報との比較統計解析を予定している。

D. 考察

当委員会では、諸外国を代表する欧州血管炎グループと厚生労働省「進行性腎障害」研究班にて作成した分類とを融合した腎病理評価表を作成し公表している (Joh K et al. Clin Exp Nephrol 2008)。今後、日本腎臓学会腎病理標準化委員会や他の血管炎に関する厚生労働省研究班との共同作業にて、この評価表を用いた登録症例の解析を進め、腎病理の客観的評価指針の作成を目指すとともに、わが国の ANCA 関連血管炎の腎病変の特徴の把握に努める。

E. 結論

前向き検討による MPO-ANCA 関連血管炎の腎臓病理の客観的評価指針を作成中である。今後、各腎臓病理検討グループとの共同作業を進め、評価方法を作成、公表する予定である。

F. 研究発表

1. 論文発表

(英文論文)

1. Koyama A, Yamagata K, Makino H, Arimura Y, Wada T, Nitta K, Nihei H, Muso E, Taguma Y, Shigematsu H, Sakai H, Tomino Y, Matsuo S; Japan RPGN Registry Group. A nationwide survey of rapidly progressive glomerulonephritis in Japan: etiology, prognosis and treatment diversity. Clin Exp Nephrol 13(6): 633-650, 2009
2. Hirayama K, Ishizu T, Shimohata H, Miyamoto Y, Kakita T, Nagai M, Ogawa Y, Fujita S, Hirayama A, Yamagata K, Kobayashi M, Koyama A. Analysis of T-cell receptor usage in myeloperoxidase-antineutrophil cytoplasmic antibody-associated renal vasculitis. Clin Exp Nephrol 2009 in press

(和文論文)

1. 臼井丈一, 山縣邦弘. わが国の RPGN の現状と将来の展望. 日本腎臓学会誌 51(2):78-83, 2009
2. 平山浩一, 小林正貴, 山縣邦弘, 小山哲夫. RPGN の治療. 日本腎臓学会誌 51(2):107-113, 2009

(英文著書)

なし

(和文著書)

1. 山縣邦弘. 4 急速進行性糸球体腎炎: 管外性増殖性糸球体腎炎. 専門医のための腎臓病学第2版 p275-282, 2009

2. 山縣邦弘, 臼井丈一. 2 急速進行性糸球体腎炎: B. ANCA 関連腎炎. エキスパートのための腎臓内科学初版 p135-145, 2009
3. 山縣邦弘. 急速進行性腎炎症候群. 今日の治療指針 2009p438-440, 2009
4. 山縣邦弘, 臼井丈一. 急速進行性糸球体腎炎は, どのような疾患ですか? かかりつけ医と腎臓専門医のための CKD 診療ガイド初版 p93-98, 2009
5. 山縣邦弘, 臼井丈一. 急速進行性糸球体腎炎の食事療法と薬物療法は, どうするのですか? かかりつけ医と腎臓専門医のための CKD 診療ガイド p151-153, 2009

2. 学会発表

1. 山縣邦弘. 分科会長報告: 厚生労働省科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業進行性腎障害に関する調査研究班平成 21 年度研究成果発表会 2010 年 1 月
2. 佐藤ちひろ, 臼井丈一, 樋渡昭, 萩原正大, 甲斐平康, 森戸直記, 斎藤知栄, 楊景堯, 鶴岡秀一, 山縣邦弘, 上杉憲子, 長田道夫. MPO-ANCA 関連腎炎の寛解導入療法中に急性心不全を呈し, 大量免疫グロブリン静注療法が有効であった一例. 厚生労働省科学研究費補助金創薬基盤推進研究事業政策創薬総合研究事業人工ガンマグロブリンの製剤化への安全性と臨床試験に向けた評価系の確立研究班平成 21 年度第二回班会議 2010 年 1 月

3. 山縣邦弘. 腎臓病理検討委員会報告. 厚生労働省科学研究費補助金難治性疾患克服事業 ANCA 関連血管炎のわが国における治療法の確立のための多施設共同前向き臨床研究班平成 21 年度第二回班会議 2009 年 12 月
 4. 中澤一弘, 臼井丈一, 樋渡昭, 坂井健太郎, 永井恵, 萩原正大, 上杉憲子, 長田道夫, 安藤康宏, 山縣邦弘. 急速進行性糸球体腎炎をきたした Churg-strauss 症候群の一例. 第 39 回日本腎臓学会東部学術大会 2009 年 10 月
 5. 臼井丈一, 鈴木創, 山縣邦弘. ワークショップ 2 アフェレシスでここまでできる一腎臓病. RPGN におけるアフェレシス療法. 第 30 回日本アフェレシス学会学術大会 2009 年 9 月
 6. 臼井丈一, 樋渡昭, 鈴木創, 甲斐平康, 萩原正大, 森戸直記, 斎藤知栄, 楊景堯, 鶴岡秀一, 山縣邦弘. 欧州リウマチ協会推奨アルゴリズムを用いた ANCA 関連腎炎の再診断. 第 52 回日本腎臓学会学術総会 2009 年 6 月
 7. 樋渡昭, 萩原正大, 坂井健太郎, 田島麗子, 鈴木創, 甲斐平康, 臼井丈一, 森戸直記, 斎藤知栄, 楊景堯, 鶴岡秀一, 山縣邦弘. MPO-ANCA 関連血管炎に対して大量γグロブリン療法を施行した 7 例. 第 52 回日本腎臓学会学術総会 2009 年 6 月
 8. 鈴木創, 萩原正大, 田島麗子, 坂井健太郎, 野口和之, 樋渡昭, 甲斐平康, 臼井丈一, 森戸直記, 斎藤知栄, 楊景堯, 山縣邦弘. MPO-ANCA 関連血管炎におけるアフェレシス療法の有効性の検討. 第 54 回日本透析医学会学術集会・総会 2009 年 6 月
 9. 臼井丈一, 樋渡昭, 鈴木創, 甲斐平康, 萩原正大, 森戸直記, 斎藤知栄, 楊景堯, 鶴岡秀一, 山縣邦弘. MPO-ANCA 関連腎炎の臨床学的予後規定因子の検討. 第 106 回日本内科学会総会 2009 年 4 月
- G. 知的所有権の出現登録状況
該当なし

研究要旨

MPO-ANCA 関連血管炎における肺病変の頻度、臨床像、予後を明らかにすることを目的として、厚労省難治性血管炎に関する調査研究班を中心として行われた多施設共同前向き臨床試験 JMAAV に登録された 48 症例の肺病変について解析した。我が国での MPO-ANCA 関連血管炎には間質性肺炎の合併例が高頻度に見られ IVCY 療法で改善する例が多いことが確認された。その中に、肺限局型と亜分類される症例がみられ、今後、その臨床像や予後に関する大規模な疫学調査が必要と考えられた。

A. 研究目的

MPO-ANCA 関連血管炎における肺病変の頻度、臨床像、予後を明らかにすることを目的とした。

B. 研究方法

厚労省難治性血管炎に関する調査研究班を中心として行われた多施設共同前向き臨床試験 JMAAV に登録され、解析対象となった 48 例の症例記録票に記載された臨床情報と肺病変を認めた症例の胸部画像を解析した。

本臨床試験は、各施設における生命倫理委員会の承認の上、登録患者からの文書同意を得て、行われた。

C. 研究結果

48 例中 25 例に血管炎と関連したと思われる肺病変をみとめた。内訳は表 1 に示すように間質性肺炎が 22 例、うち 1 例は、治療の経過中に肺胞出血を併発した。肺浸潤、漿膜炎、ならびに治療開始 3 ヶ月後に原因不明の急性肺障害で死亡した例が、各 1 例みられた。

治療開始前の CT 画像が得られた 21 例の画像所見は、UIP パターン 10 例 (48%)、気腔内充填像／結節影ならびに淡いすりガラス陰影が各 5 例 (24%)、線状陰影のみが 3 例 (14%) にみられた。興味深いのは、10 例 (48%) に肺気腫の合併がみられたことである。

間質性肺炎合併 22 例と肺病変のない 23 例との間には、性、年齢、重症度、障害臓器、疾患活動性 (BVAS)、MPO-ANCA 値、

血清クレアチニン値などに有意な差が見られなかった (表 3)。

間質性肺炎の転帰の判定が可能であった 19 例において、肺活量または画像上の改善が 9 例 (47%) にみられた。6 例 (32%) で間質性肺炎の悪化がみられた。重症例と軽症例とで治療の強度が異なるためか、増悪例はすべて軽症例であった (表 4)。改善例と増悪例との間で、肺の画像所見、肺活量、KL-6 値に差はみられなかったが、シクロホスファミド間歇静注療法 (IVCY) の行われた症例に改善例が有意に多かった (表 4)。

D. 考察

MPO-ANCA 関連血管炎を対象とした我国の多施設共同前向き臨床試験に登録された症例には、間質性肺炎が 46% と高頻度に見られた。その画像所見は、多彩であり、UIP パターンは半数ともっとも多かった。肺気腫の合併例の多い点が注目された。気腔内充填像や結節陰影が 5 例にみられ、肉芽腫性病変である可能性が示唆された。かかる症例は Wegener 肉芽腫症と分類すべきかもしれない。

治療反応性では、IVCY 療法を受けた症例に改善例が多くみられ、特発性肺線維症 (UIP) との大きな相違と考えられた。肺以外に重要臓器障害の軽度な間質性肺炎に積極的に IVCY を行うべきかどうかの判断には、MPO-ANCA 関連間質性肺炎の長期予後に関する疫学調査が必要である。その観点からも、腎限局型 MPO-ANCA 関連血管炎と対比的に肺限局型として、一

つの亜分類に加えた疫学調査が今後必要と考えられた。さらに、MPO-ANCA 関連血管炎の広い疾患スペクトラムを考慮した新しい疾患分類基準の作成が必要と考えられた。

E. 結論

我が国での MPO-ANCA 関連血管炎には間質性肺炎の合併例が高頻度に見られ、IVCY により改善する例が多いことが再確認された。その中に、肺以外の重要臓器障害のみられない肺限局型と亜分類される症例がみられ、その臨床像や予後に関する大規模な疫学調査が必要と考えられた。

F. 研究発表

1. 論文発表

Ooka S, Maeda A, Ito H, Omata M, Yamada H, Ozaki S. Treatment of refractory retrobulbar granuloma with rituximab in a patient with ANCA-negative Wegener's granulomatosis: a case report. *Modern Rheumatol* 2009, 19:80-83.

2. 学会発表

なし

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

表1. 肺病変の内訳

肺病変あり	25
「間質性肺炎」	22
肺胞出血	(1)
肺浸潤	1
胸膜炎／心膜炎	1
治療後のARDS	1

表2. 肺病変のCT画像所見

HRCT所見	n
UIPパターン	10
気腔内充填像／結節	5
淡いすりガラス	5
線状影	3
気管支拡張	1
肺気腫合併	10

表3. 間質性肺炎合併例と肺病変のない例の比較

	ILD 22	no LD 23	p
男：女	7:15	9:14	ns
年齢	68	66	ns
重症度病型			
重症全身型	2	1	
重症肺腎型	4	0	
重症RPGN型	3	12	
最重症型	2	0	
重症腎限局型	0	1	
軽症	11	9	ns
腎	15	20	ns
末梢神経	9	10	ns
筋	2	2	
眼	2	0	
脳	1	1	
消化管	1	0	
皮膚	1	2	
BVAS	10.9	13.1	ns
MPO-ANCA	306	547	ns
sCr	1.75	2.6	ns
%VC	93.9	nd	
KL-6	478	nd	

表4. 間質性肺炎の転帰と背景因子の比較

	改善	不変	増悪	
	n=9	n=4	n=6	
性別	4:5	2:2	1:5	ns
年齢	68	73	66	ns
重症	5	3	0	p<0.05
軽症	4	1	6	
BVAS	14	5	11	ns
MPO-ANCA	329	310	141	ns
UIP	5	2	3	
f-GG	2	2	2	ns
Cons	4	0	1	
EM	4	3	3	
%VC	98.7	96.0	93.6	ns
KL-6	421	513	594	ns
IVCY+	7	4	1	p<0.02
IVCY-	2 (AZ 1)	0	5	