

図1 「抗好中球細胞質抗体 (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 (RemIT-JAV)」の概要

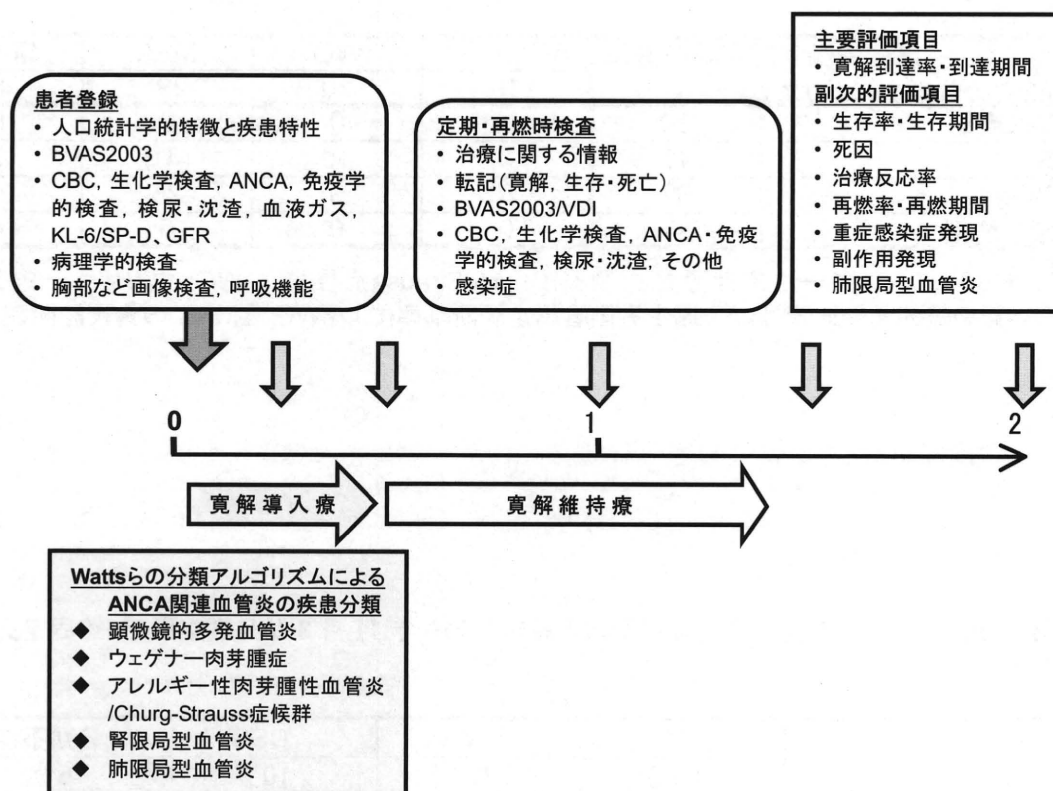


表1 RemIT-JAV 研究登録患者の人口統計学的・臨床的背景(2010年11月登録症例131例)

	MPA	WG	CSS	分類不能型
	81例(62%)	31例(24%)	14例(11%)	5例(4%)
年齢(歳)	72±9	64±12	58±17	75±17
性(M:F)	32:49	13:18	5:9	1:4
Cr (mg/dl)	2.2±2.2	1.4±1.3	0.7±0.4	0.6±0.1
RPGN	43%	32%	7%	0%
間質性肺炎	58%	10%	14%	20%
MPO-ANCA	98%	51%	57%	100%
PR3-ANCA	2%	45%	0%	0%

MPA=顕微鏡的多発血管炎, WG=ウェゲナー肉芽腫症, CSS=Churg-Strauss症候群, RPGN=急速進行性糸球体腎炎. MPAのうち肺代用マーカーのみ陽性15例(11%)

表 2 RemIT-JAV 研究登録患者の Watts らの疫学的分類基準および厚生労働省認定診断基準による疾患分類の中間結果(2010 年 9 月登録時調査票データ固定完了 93 例)

厚生労働省認定診断基準		AGA/CSS	WG	MPA	分類不能型
Wattsらの分類アルゴリズム		10	10	29*	48
AGA/CSS	10	10	0	0	0
WG	17	0	10	(4*)	7
MPA	62	0	0	25	37
分類不能型	4	0	0	0	4

AGA/CSS=アレルギー性肉芽腫性血管炎/Churg-Strauss症候群, WG=ウェゲナー肉芽腫症, MPA=顕微鏡的多発血管炎. *:厚生労働省認定診断基準によるWG とMPA の重複診断症例

表 3 RemIT-JAV 研究登録患者の寛解導入療法(2010 年 11 月 3 か月調査票データ固定完了 101 例)

	MPA	WG	CSS	分類不能
	64 例	22 例	10 例	5 例
PSL 投与量(mg/日)	40±12	39±13	42±11	42±16
PSL 体重換算 (mg/kg/日)	0.77±0.22	0.81±0.26	0.84±0.24	0.96±0.43
ステロイドパルス療法	38%	41%	50%	40%
CY	36%	36%	10%	60%

MPA=顕微鏡的多発血管炎, WG=ウェゲナー肉芽腫症, CSS=Churg-Strauss症候群. データ:平均
+標準誤差

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とその危険因子を明らかにする目的でアンケート調査票による後ろ向き研究を行った。これまでに 60 例の調査票を回収した。再燃率は 20.0%であり、寛解から再燃までの平均期間は 19.1 ± 14.4 カ月であった。

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)協力施設への調査票（資料 1）記入依頼

2)事務局での調査票回収

3)調査票不備の調整

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。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

前年度に作成したプロトコールおよび調査票を全国の研究協力施設に配布した。2009 年末までに 14 施設より計 60 例の調査票を回収した。これまでに調査票の回収が可能であった 60 例についての患者背景は、男性 24 例、女性 36 例で、平均年齢は 70.3 ± 8.4 歳であった。また組織生検率は 36/60 (60%) であった。さらに、主要評価項目である再燃率は 12/60 (20.0%) であり、再燃までの平均期間は 19.1 ± 14.4 カ月であった。なお、再燃群(12 例)と非再燃群(48 例)での比較検討では、年齢、性別、体重、および performance status といった患者背景に差は認めなかった。また初回治療から寛解導入までの期間(再燃群 81.6 ± 44.7 日 vs. 非再燃群 115.5 ± 105.9 日、 $p=0.29$)、合併症の発症率(再燃群 27.3% vs. 非再燃群 35.4%、

p=0.73)についても両群間に差は認めなかった。今後は、2010年10月までに調査票で得られたデータを固定し、2011年3月までに再燃の危険因子に関する解析を含めた全解析を終了する。

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

資料 1

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しかできない。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 [死亡]の場合 死因	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
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最終観察年月日とします。

BVAS 2003

1ヶ月以内に出現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「1:有」としてください

1ヶ月以上前から持続している項目については「0:なし」としてください

ただし、治療開始時に限り、期間を問わず治療開始までにみられる血管炎の症状全てを記載してください

年月日 (YYYY/MM/DD)		治療開始時	寛解時	最終観察時(再燃した場合は再燃時)
1. 全身症状				
発熱(38.0度以上)	0: 無、1: 有、9: 不明			
体重減少 (前回評価時または4週間より2kg以上の減少)	0: 無、1: 有、9: 不明			
筋痛	0: 無、1: 有、9: 不明			
関節痛	0: 無、1: 有、9: 不明			
2. 皮膚症状				
梗塞	0: 無、1: 有、9: 不明			
紫斑	0: 無、1: 有、9: 不明			
潰瘍	0: 無、1: 有、9: 不明			
壞疽	0: 無、1: 有、9: 不明			
他の皮膚血管炎	0: 無、1: 有、9: 不明			
3. 粘膜・眼症状				
口腔内潰瘍/肉芽腫	0: 無、1: 有、9: 不明			
陰部潰瘍	0: 無、1: 有、9: 不明			
付属器炎	0: 無、1: 有、9: 不明			
唾液腺炎	0: 無、1: 有、9: 不明			
涙腺炎	0: 無、1: 有、9: 不明			
眼球突出	0: 無、1: 有、9: 不明			
上強膜炎/強膜炎	0: 無、1: 有、9: 不明			
結膜炎/眼瞼炎/角膜炎	0: 無、1: 有、9: 不明			
霧視・視力障害	0: 無、1: 有、9: 不明			
突然の視野欠損	0: 無、1: 有、9: 不明			
ぶどう膜炎	0: 無、1: 有、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			
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			
副鼻腔病変	0: 無、1: 有、9: 不明			
声門下狭窄	0: 無、1: 有、9: 不明			
伝音性難聴	0: 無、1: 有、9: 不明			
感音性難聴	0: 無、1: 有、9: 不明			
5. 呼吸器症状				
喘鳴	0: 無、1: 有、9: 不明			
結節/空洞	0: 無、1: 有、9: 不明			
胸水/胸膜炎	0: 無、1: 有、9: 不明			
浸潤影	0: 無、1: 有、9: 不明			
気管内病変(腫瘤、潰瘍)	0: 無、1: 有、9: 不明			
喀血/肺泡出血	0: 無、1: 有、9: 不明			
人工換気が必要な呼吸不全	0: 無、1: 有、9: 不明			
6. 心血管症状				
脈拍欠損	0: 無、1: 有、9: 不明			
心弁膜症	0: 無、1: 有、9: 不明			
心外膜炎	0: 無、1: 有、9: 不明			
狭心痛	0: 無、1: 有、9: 不明			
心筋症	0: 無、1: 有、9: 不明			
うつ血性心不全	0: 無、1: 有、9: 不明			
7. 腹部症状				
腹膜炎	0: 無、1: 有、9: 不明			
血性下痢	0: 無、1: 有、9: 不明			
虚血による腹痛	0: 無、1: 有、9: 不明			
8. 腎症状				
高血圧(拡張期圧>95)	0: 無、1: 有、9: 不明			
蛋白尿>1+または0.2 g/24時間	0: 無、1: 有、9: 不明			
血尿>10 RBC/視野	0: 無、1: 有、9: 不明			
血清クレアチニン値>1.4 mg/dl	0: 無、1: 有、9: 不明			
血清クレアチニン値	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週間と比較して)	0: 無、1: 有、9: 不明			
9. 神経症状				
頭痛	0: 無、1: 有、9: 不明			
髄膜炎	0: 無、1: 有、9: 不明			
器質性錯乱	0: 無、1: 有、9: 不明			
器質性病変に基づく認知障害	0: 無、1: 有、9: 不明			
けいれん	0: 無、1: 有、9: 不明			
卒中発作	0: 無、1: 有、9: 不明			
脊髄病変(横断性脊髄炎)	0: 無、1: 有、9: 不明			
脳神経麻痺	0: 無、1: 有、9: 不明			
多発単神経炎(知覚)	0: 無、1: 有、9: 不明			
多発単神経炎(運動)	0: 無、1: 有、9: 不明			

Vasculitis Damage Index (VDI)

1. 血管炎発症後に起こった不可逆的病変を記載する
2. 病変は少なくとも3ヶ月以上(持続)存在すること
3. 血管炎発症以前から認められる病変は除外されるが、感染症、治療に伴う合併症、その他の合併症は含まれる。

	年月日 (YYYY/MM/DD)	治療開始時	寛解時	最終観察時(再燃した場合は再燃時)
I. 筋骨格症状				
1. 明らかな筋萎縮あるいは筋力低下	0: 無, 1: 有, 9: 不明			
2. 変形またははひらんを伴った関節炎	0: 無, 1: 有, 9: 不明			
3. 無菌性壊死	0: 無, 1: 有, 9: 不明			
4. 骨粗鬆症/脊椎圧迫骨折	0: 無, 1: 有, 9: 不明			
5. 感染性骨髄炎	0: 無, 1: 有, 9: 不明			
II. 皮膚症状				
1. 脱毛	0: 無, 1: 有, 9: 不明			
2. 皮膚潰瘍	0: 無, 1: 有, 9: 不明			
3. 口腔潰瘍	0: 無, 1: 有, 9: 不明			
III. 耳、鼻、咽喉頭症状				
1. 難聴	0: 無, 1: 有, 9: 不明			
2. 鼻閉・慢性鼻汁分泌	0: 無, 1: 有, 9: 不明			
3. 鞍鼻・鼻中隔穿孔	0: 無, 1: 有, 9: 不明			
4. 慢性副鼻腔炎またはX線による骨破壊所見	0: 無, 1: 有, 9: 不明			
5. 声門下狭窄(未手術)	0: 無, 1: 有, 9: 不明			
6. 声門下狭窄(手術後)	0: 無, 1: 有, 9: 不明			
IV. 呼吸器症状				
1. 肺高血圧	0: 無, 1: 有, 9: 不明			
2. 肺線維症/空洞所見	0: 無, 1: 有, 9: 不明			
3. 胸膜の線維化	0: 無, 1: 有, 9: 不明			
4. 肺梗塞	0: 無, 1: 有, 9: 不明			
5. 慢性気管支喘息	0: 無, 1: 有, 9: 不明			
6. 慢性呼吸不全	0: 無, 1: 有, 9: 不明			
7. 呼吸機能検査異常	0: 無, 1: 有, 9: 不明			
V. 循環器機能				
1. 狭心症・冠動脈バイパス	0: 無, 1: 有, 9: 不明			
2. 心筋梗塞	0: 無, 1: 有, 9: 不明			
3. 2度目の心筋梗塞	0: 無, 1: 有, 9: 不明			
4. 心筋症	0: 無, 1: 有, 9: 不明			
5. 心弁膜障害	0: 無, 1: 有, 9: 不明			
6. 心外膜炎	0: 無, 1: 有, 9: 不明			
7. 高血圧	0: 無, 1: 有, 9: 不明			
VI. 腎症状				
1. 推算あるいは実測の糸球体濾過率(GFR)が50%未満	0: 無, 1: 有, 9: 不明			
2. 蛋白尿 0.5g/日以上	0: 無, 1: 有, 9: 不明			
3. 末期腎不全	0: 無, 1: 有, 9: 不明			
VII. 消化管症状				
1. 腸管の梗塞	0: 無, 1: 有, 9: 不明			
2. 腸管腸動脈循環不全または膵炎	0: 無, 1: 有, 9: 不明			
3. 慢性腹膜炎	0: 無, 1: 有, 9: 不明			
4. 食道狭窄・上部消化管の手術	0: 無, 1: 有, 9: 不明			
VIII. 末梢循環症状				
1. 1肢における脈拍欠損	0: 無, 1: 有, 9: 不明			
2. 1肢における2回目の脈の欠損	0: 無, 1: 有, 9: 不明			
3. 2肢以上の脈の欠損	0: 無, 1: 有, 9: 不明			
4. 大血管の狭窄	0: 無, 1: 有, 9: 不明			
5. 間欠性跛行・上肢運動に伴う虚血症状	0: 無, 1: 有, 9: 不明			
6. 静脈血栓症	0: 無, 1: 有, 9: 不明			
7. 小さな部位の組織の欠損	0: 無, 1: 有, 9: 不明			
8. 大きな部位の組織欠損	0: 無, 1: 有, 9: 不明			
9. 2回目の大きな部位の組織欠損	0: 無, 1: 有, 9: 不明			
IX. 眼症状				
1. 白内障	0: 無, 1: 有, 9: 不明			
2. 網膜病変	0: 無, 1: 有, 9: 不明			
3. 視神経萎縮	0: 無, 1: 有, 9: 不明			
4. 視力低下・複視	0: 無, 1: 有, 9: 不明			
5. 1眼の失明	0: 無, 1: 有, 9: 不明			
6. もう1眼の失明	0: 無, 1: 有, 9: 不明			
7. 眼窩の破壊	0: 無, 1: 有, 9: 不明			
X. 精神神経症状				
1. 認知障害	0: 無, 1: 有, 9: 不明			
2. 主要精神障害	0: 無, 1: 有, 9: 不明			
3. 痙攣	0: 無, 1: 有, 9: 不明			
4. 脳血管障害	0: 無, 1: 有, 9: 不明			
5. 2回目の脳血管障害	0: 無, 1: 有, 9: 不明			
6. 脳神経障害	0: 無, 1: 有, 9: 不明			
7. 末梢神経障害	0: 無, 1: 有, 9: 不明			
8. 横断性脊髄障害	0: 無, 1: 有, 9: 不明			
XI. その他の障害				
1. 早期閉経	0: 無, 1: 有, 9: 不明			
2. 骨髄障害	0: 無, 1: 有, 9: 不明			
3. 糖尿病	0: 無, 1: 有, 9: 不明			
4. 慢性による慢性的な血尿	0: 無, 1: 有, 9: 不明			
5. 悪性腫瘍	0: 無, 1: 有, 9: 不明			
6. その他	0: 無, 1: 有, 9: 不明			

再発(性): 初回のイベントから3ヶ月以上経過して発症したもの

調査期間中の検査所見
(治療開始時/寛解時/最終観察時(再燃した場合は再燃時)で調査)

<検査所見>

		検査年月日 (YYYY/MM/DD)	治療開始時	寛解時	最終観察時(再燃した場合は再燃時)	年号
CBC	白血球数	/mm ³				数字
	リンパ球数	%				数字
	BUN					数字
	Cr					数字
	CRP					数字
	IgG	mg/dl				数字
	IgA	mg/dl				数字
	IgM	mg/dl				数字
尿検査	KL-6	U/ml				数字
	尿蛋白定性	0:-, 1:+, 2:++, 3:+++, 9:不明				選択
	尿潜血定性	0:-, 1:+, 2:++, 3:+++, 9:不明				選択
	尿赤血球数	/HPF				数字
	顆粒円柱	0:無, 1:有, 9:不明				選択
	赤血球円柱	0:無, 1:有, 9:不明				選択
ANCA	尿中蛋白定量	mg/dl				数字
	尿中Cr定量	mg/dl				数字
	MPO-ANCA (ELI SA法)	EU				数字
	PR3-ANCA(ELI SA法)	EU				数字
画像検査	胸部レントゲン・CT	0:所見なし, 1:結節/空洞, 2:胸水/胸膜炎, 3:肺炎(浸潤影), 4:細気管支炎, 5:肺胞出血(浸潤影), 6:間質性肺炎/肺線維症, 7:胸膜肥厚, 8:肺梗塞, 9:その他				複数選択可

調査期間中の治療内容
(治療開始時/寛解時/最終観察時(再燃した場合は再燃時)で調査)

<治療内容>

		年月日	YYYY/MM/DD	治療開始時	寛解時	最終観察時(再燃した場合は再燃時)	年号
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]						自由記載
	ステロイド名						自由記載
	[ステロイド薬「有」の場合]						数字
	投与量	mg/日					数字
	治療中の最高用量	mg/日					数字
シクロホスファミド	ステロイドパルス療法	0:無, 1:有					選択
	[ステロイドパルス療法「有」の場合]薬剤名	1:メチルプレドニゾン, 2:その他					選択
シクロホスファミド	[2:その他の場合]薬剤名						自由記載
	シクロホスファミド投与	0:無, 1:有(内服/点滴静注), 2:有(内服)					選択
その他治療	投与量	mg					数字
	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]						自由記載
	薬剤名						自由記載
	薬剂量	mg/日					数字
	各時点までの投与期間	ヶ月					数字
	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
アフェレーシス療法	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
	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:ST10剤, 2:ペンタミジン, 3:ダブ					選択
	抗真菌剤	0:無, 1:有					選択
	抗結核薬	0:無, 1:有					選択

調査期間中の感染症		
<感染症>		
感染症1	〔感染症発症「有」の場合〕 感染症種別	1: 肺感染症、2: 敗血症、3: 感染性関節炎、4: 尿路感染症、5: 骨髄炎、6: 上気道感染症、皮膚・軟部組織感染症、7: 腹腔内感染、8: その他の感染
	感染症名	
	発症年月日	YYYY/MM/DD
	治療	0: なし、1: 抗生剤投与、2: 抗ウイルス剤投与、3: 抗真菌剤投与、4: その他
	〔治療 4: その他の場合〕 薬剤名	
	入院加療の有無	0: 無、1: 有
	感染症の転帰	1: 治癒、2: 軽快、3: 悪化、4: 死亡
感染症2	〔感染症発症「有」の場合〕 感染症種別	1: 肺感染症、2: 敗血症、3: 感染性関節炎、4: 尿路感染症、5: 骨髄炎、6: 上気道感染症、皮膚・軟部組織感染症、7: 腹腔内感染、8: その他の感染
	感染症名	
	発症年月日	YYYY/MM/DD
	治療	0: なし、1: 抗生剤投与、2: 抗ウイルス剤投与、3: 抗真菌剤投与、4: その他
	〔治療 4: その他の場合〕 薬剤名	
	入院加療の有無	0: 無、1: 有
	感染症の転帰	1: 治癒、2: 軽快、3: 悪化、4: 死亡
感染症3	〔感染症発症「有」の場合〕 感染症種別	1: 肺感染症、2: 敗血症、3: 感染性関節炎、4: 尿路感染症、5: 骨髄炎、6: 上気道感染症、皮膚・軟部組織感染症、7: 腹腔内感染、8: その他の感染
	感染症名	
	発症年月日	YYYY/MM/DD
	治療	0: なし、1: 抗生剤投与、2: 抗ウイルス剤投与、3: 抗真菌剤投与、4: その他
	〔治療 4: その他の場合〕 薬剤名	
	入院加療の有無	0: 無、1: 有
	感染症の転帰	1: 治癒、2: 軽快、3: 悪化、4: 死亡

1) 肺感染症(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) 上気道感染症、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。

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とその危険因子を明らかにする目的でアンケート調査票による後ろ向き研究を行った。最終的に 62 例の調査票を回収した。再燃率は 24.2% であり、寛解から再燃までの平均期間は 16.9 ± 13.5 カ月であった。統計学的解析により、寛解後の維持療法中にプレドニゾロン 0.8mg/月以上に減量速度が増加すると再燃のリスクが高まるとの結果が得られた（オッズ比 12.6、信頼区間 2.2-97.9）。今後、維持療法に関する前向きコホート研究にて、さらに検討する必要がある

A. 研究目的

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。そこで、本研究では、本邦における、

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. 血管炎障害スコア変化率に影響を及ぼす因子を検討する。

以上を目的として、後ろ向きコホート研究を行った。

B. 研究方法

1)患者選択と定義

全国の研究協力施設において、2005年1月1日より2006年12月31日の2年間に初めてMPO-ANCA陽性MPAと診断され、かつ初回寛解導入療法にて寛解に至った患者を対象とした。MPAの診断に関しては、Wattsらが提唱したANCA関連血管炎の分類方法に準じて行った。すなわち、原発性全身性血管炎の定義を満たすANCA関連血管炎であり、Churg-Strauss症候群(CSS)およびWegener肉芽腫症(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Chapel Hill Consensus Conference(CHCC)のMPA組織所見が

あり、かつWG代用マーカーがないもの、もしくは、組織所見のない場合には、腎血管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と診断した。その中で、腎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、今回の検討に含めた。

疾患活動性の評価にはBVAS2003(Birmingham Vasculitis Activity Score)

を用いた。BVAS2003は、基本的には血管炎を原因とする全身症状および臓器障害が過去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した。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した。2回目以降の評価の際には、過去4週間に新規に出現したもの、または増悪したものを記載した。疾患障害度の評価にはVDI(vasculitis damage index)を用いた。VDIでは3ヶ月以上持続する不可逆的障害

の有無をスコア化したものであり、血管炎症候群によるものに加えて、MPA 発症後の治療に伴う合併症、感染症または併存疾患による障害も含まれる。

治療のカテゴリーについては、MPA 診断後の初回寛解導入療法および維持療法に分類した。寛解導入療法では、典型的にはメチルプレドニゾン(mPSL)パルス療法(500mg または 1,000mg/日×3 日間)を含む副腎皮質ステロイド(CS)療法が施行された。経口 CS はプレドニゾン(PSL)量に換算し評価した。すなわち、PSL 5mg=mPSL 4mg とした。シクロフォスファミド(CY)は点滴静注療法または経口で投与された。その他の免疫抑制薬には、アザチオプリン(AZA)、メトトレキサート(MTX)、ミゾリビン(MZR)、またはタクロリムス(FK506)が選択された。以上の CS 療法および/または免疫抑制薬を投与された場合に免疫抑制療法を受けていると定義した。その他の治療として、疾患の活動性により血漿交換療法(PE)および/またはガンマグロブリン大量療法(IVIG)が選択された。維持療法は、寛解導入療法後に寛解の定義を満たした時点以降

の治療内容と定義した。

過去の診療録から確認された以上の情報から患者のアウトカム、すなわち寛解維持または再燃が決定された。寛解とは、少なくとも 1 ヶ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)した時点と定義した。再燃とは、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(BVAS2003 \geq 1)が確認された時点と定義した。

本研究では、感染症に関する調査も行った。本研究における感染症は、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と定義した。

2)統計解析

主要評価項目である再燃率については、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した。結果は 95%信頼区間を伴ったオッズ比と P 値で表した。再燃した患者は再燃した時点を最終観察時とし、再燃しな

かった患者は最終診察の時点をも最終観察時とした。疾患活動性によるものとは判断されなかった死亡患者については、死亡した時点をも最終観察時とした。

収集されたデータを元に、再燃に対する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した。これらの中から臨床的および統計学的に重要と判断さ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した。VDI の変化率については、最終観察時の VDI を目的変数とし、収集された観察評価項目を説明変数として重回帰分析を用いて比較検討した。

その他、維持療法開始時の MPO-ANCA の有無と再燃との関連解析を行った。

以上すべての解析は統計解析言語 R (ver 2.11.1)を用いて行った。

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」に従った。また、研究統括施設をはじめ、各施設での倫理委員会の承認を得た。

C. 結果

患者特性とアウトカム

2010 年 1 月までの調査票回収期間中に、18 施設より計 68 例の調査票を回収した。調査票の回収が可能であった 68 例のうち、Watts らの分類により Wegener 肉芽腫に該当する症例が 6 例認められた。最終的には 62 例が調査対象となった。対象の平均観察期間は 30.2 ± 15.9 カ月であり、その 62 例における患者背景を表 1 に示す。男性 25 例、女性 37 例で、平均年齢は 70.0 ± 8.9 歳であった。検討した 62 例のうち、組織生検率は $35/62$ (56.5%)であった。初回寛解導入療法では、PLV と診断された高齢者 2 例で保存的加療のみの症例がみられた。免疫抑制療法を施行された 60 例のうち、32 例 (53.3%)は CS 療法単独(20–60mg/日)であり、28 例(46.7%)は免疫抑制薬の併用療法が施行されていた(CY 26 例、MTX 2 例)。また、IVIg を施行された症例が 2 例あり、内訳は CS 療法に併用 1 例および CS 療法と CY による免疫抑制療法併用例に 1 例であった。また、免疫抑制療法を施行された

症例 60 例のうち 8 例では PE が施行されていた。最終観察時までには 6 例(9.7%)が末期腎不全から透析療法に導入されていた。死亡が 4 例(6.5%)にみられた。死亡例の内訳は感染症によるものが 2 例、活動性の血管炎によるものとは判断されない心血管系合併症によるものが 2 例であった。なお、再燃した 15 例(再燃群)のうち、1 例では維持療法期間中に免疫抑制療法が中止されていた。また他の 1 例では経口 CS 療法が中止され、経口 CY による免疫抑制療法のみであった。一方、寛解が維持された 47 例(非再燃群)のうち、44 例は維持療法の最終観察時点で免疫抑制療法が継続されており、3 例では中止されていた。

主要評価項目である再燃率は 15/62 (24.2%)であり、寛解から再燃までの平均期間は 16.9 ± 13.5 カ月であった。再燃群における初回寛解導入療法開始から再燃までの期間は 21.6 ± 14.4 カ月であった。Cox 比例ハザードモデルにより再燃の有無に影響を及ぼす変量を解析した結果、説明変量として維持療法中の PSL 減量速度(mg/月)が選択された($p < 0.01$)。さらに、最も再燃のリ

スクを分ける PSL 減量速度の閾値について検討を加えた(表 2)。その結果、PSL 減量速度 0.86mg/月 を閾値として PSL 減量速度を 2 集団化した際に、PSL 減量速度の速い群は遅い群に比較して、12.6 倍(信頼区間 2.2 – 97.9)再燃しやすくなることが判明した($p < 0.01$)。図 1 に PSL 減量速度 0.86mg/月 を閾値としたモデルによって推測された生存時間に対する Kaplan-Meier 曲線を示した。

再燃の危険因子

次に再燃に対する危険因子の解析を行った。はじめに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行った。この際、観測されたデータに加えて、維持療法開始時と最終観察時の検査値の差といった変化量も解析対象とした。その結果、有意水準 5%のもとで有意であった量的または質的変量は認められなかった。そこで、有意水準 10%にした結果、有意であった量的変量として、維持療法開始時 IgM 値($p = 0.093$)およびステロイド減量速度($p = 0.085$)が挙げられた。また質的変量では慢性感染症の有無($p = 0.056$)、治療開始時の尿潜血(定性)の有無(p

= 0.037)ならびに治療開始時のニューモシスチス肺炎予防薬の有無($p = 0.042$)が挙げられた。ここで、死亡例を欠損値として解析した場合には、PSL 減量速度が有意水準 5%のもとで差が認められた($p = 0.047$)。以上の抽出された変量を用いてロジスティック回帰モデルを構築し検討した結果、PSL 減量速度が選択された。つまり、PSL 減量速度が 1 増加すると再燃する確率はおよそ 2.05 倍高くなった。しかしながら、有意水準 5%では回帰係数は有意ではなかった。なお、死亡例を欠損値として解析した場合には、単変量解析における結果と同様に PSL 減量速度が有意水準 5%のもとで危険因子として選択された($p = 0.026$)。

VDI 変化率に影響を及ぼす因子

対象患者の VDI を再燃群と非再燃群にわけて検討した。その結果、再燃群および非再燃群の寛解時 VDI はそれぞれ 3.7 ± 2.1 、 3.0 ± 2.1 であり両群間に差は認められなかった。一方、再燃群および非再燃群の最終観察時 VDI はそれぞれ 5.6 ± 5.1 、 3.5 ± 2.5 であり両群間に差は認めた($p < 0.05$)。最終観察時の VDI に影響を及ぼす説明変量を探

するために重回帰モデルを用いて検討した。はじめに用いる変量を選択するために Kruskal-Wallis 検定および相関係数の検討から、それぞれ質的変量と量的変量を抽出した(表 3)。有意であった変量は、最終観察の状態(再燃)($p < 0.01$)、維持療法開始時の尿蛋白(定性)の有無($p < 0.001$)、維持療法開始時の尿潜血(定性)の有無($p = 0.03$)、治療開始時の CS の有無($p = 0.04$)、BVAS の変化量($p < 0.01$)および尿赤血球数の変化量($p < 0.01$)であった。次に、尿蛋白(定性)および尿潜血(定性)の有無を一、1+、2+、または 3+の量的変量として扱い、さらに説明変量間の交互作用を考慮に入れて重回帰分析を行ったところ、最終的に選択された変量は、維持療法開始時の尿蛋白(定性)(回帰係数 1.991 ± 0.758 、 $p < 0.05$)および尿赤血球数の変化量(回帰係数 0.126 ± 0.040 、 $p < 0.01$)であった(表 4)。

関連解析

維持療法開始時の MPO-ANCA の有無と再燃の有無との関連について解析した。解析の結果、維持療法開始時の MPO-ANCA が陽性であったのは、再燃無群において 21/47

(44.7%)であったのに対し、再燃有群においては10/15 (66.7%)であった。しかしながら、維持療法開始時のMPO-ANCAの有無と再燃の有無との間には統計学的関連性は認められなかった($p = 0.24$)。

考察

MPO-ANCA 陽性 MPA の日本人患者集団を対象とした本観察研究により、本邦における寛解維持療法における再燃とその危険因子ならびに慢性病変に影響を及ぼす因子が明らかになってきた。今回の研究の主要評価項目であった再燃率は24.2%であり、寛解導入後から再燃までの平均期間は16.9カ月であった。また、再燃にはステロイド減量速度が関連し、CS減量速度が0.86mg/月よりも速い場合に再燃しやすくなることが示唆された。さらに、VDIで表わされる慢性病変については、維持療法開始時の蛋白尿の存在ならびに維持療法中の尿赤血球数の増加が関連することが判明した。

本邦のMPO-ANCA 陽性 MPA で初回治療により寛解導入された患者のうち約24%が再燃した。この割合はこれまでに欧米か

ら報告されているMPA患者における再燃率である8-38%の範囲内であった。また、本研究において、寛解導入後の維持療法開始から再燃までの平均期間は16.9カ月であった。さらに、再燃群における初回寛解導入療法の開始から再燃までの期間は21.6カ月であった。一方、欧米におけるこれまでの報告では、寛解導入療法から再燃までの平均期間は22.5-43カ月とされている。以上より、本邦における再燃率および再燃までの期間は欧米とほぼ同様であると考えられた。

本研究において、再燃にはCS減量速度が関連し、さらにそれにはPSL 0.86mg/月という閾値が認められた。これまでに欧米から報告されているANCA関連血管炎の再燃に関する危険因子として、上気道・肺病変、およびproteinase-3に対するANCA、すなわちPR3-ANCA陽性であることが示されている。治療内容の検討では、CYの併用やそれによる治療期間、AZAの併用、PE施行の有無は再燃率に及ぼす影響は乏しいことが示されている。今回の検討で得られた維持療法中の経口CS減量速度と再燃率

との関連は今後の CS 療法を施行するうえで大きな示唆を与える。一般的に、経口 PSL の減量は主に治療開始 3 カ月までに行われ、以後は少量で維持される。従って、今回の維持療法開始時から最終観察時の PSL 量の差を同期間で除した平均の減量速度の値の臨床的解釈は注意が必要である。以上の制限はあるものの、今回の結果は今後の維持療法中の経口 CS の減量レジメンを作成・施行するうえで重要な示唆を与えるものと考えられる。

再燃に関する危険因子の関連解析にて、維持療法開始時の MPO-ANCA の有無と再燃との間には有意な関連は認められなかった。これまでの研究から、PR3-ANCA と再燃との関連は示されてきた。一方、MPO-ANCA 値の変化と再燃との関連については議論のあるところである。本邦の MPO-ANCA の測定キットには施設間による差異があった。したがって、MPO-ANCA の値自体の再燃に対する検討を行うことはできなかった。ただし、追加で行ったロジスティック回帰モデルによる結果から、最終観察時の MPO-ANCA 陽性例は陰性例に

比較して再燃する確率が高くなる傾向があった(オッズ比 28.8、信頼区間 0.986-839.8, $p = 0.051$)。したがって、連続した MPO-ANCA 値の測定が再燃の予測因子であるかどうかについては、今後さらに検討する余地があると考えられる。

血管炎およびその治療に伴う慢性病変の指標である VDI に影響を及ぼす因子として検尿所見、特に維持療法開始時の蛋白尿の程度および維持療法中の尿赤血球数の変化が重要であった。これまで、ANCA 関連血管炎の VDI の変化については、維持療法開始時にはすでに平均 1.3 であり、治療開始後 18 カ月で平均 2.5 まで上昇したとの報告がある。しかしながら、VDI に影響を及ぼす因子については詳細な検討がなかった。一方で、MPA の死亡率増加に関連する因子としては、多変量解析にて唯一 1g/日以上 of 蛋白尿であったことが報告されている。また、MPA においては、診断時の腎機能障害の存在が生命予後不良のマーカーであったことが報告されている。蛋白尿は末期腎不全および心血管疾患発症の独立した危険因子(心腎連関)であり、生命予後と密接に関連

することが知られるようになった。したがって、MPA の維持療法中における蛋白尿の制御は、血管炎による慢性病変からの QOL および生命予後改善の観点から極めて重要であると考えられる。

まとめとして、本邦で行われている CS および/または免疫抑制療法による寛解維持療法では、いまだ再燃が多く存在することが浮き彫りになった。また、寛解維持療法中の CS の減量速度が速くなると再燃を起こす割合が格段に高くなった。したがって、長期にわたる有効かつ安全な寛解維持療法には、CS の詳細な投与レジメンの確立が不可欠である。そのためには今後のさらなる前向きコホート研究の結果が待たれる。

2. 実用新案登録

なし

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

表 1. 患者背景 (n = 62)

男性：女性	25:37
平均年齢、歳	70.0±8.9
再燃までの平均期間、月	16.9±13.5
生検率	35 / 62 (56.5%)
死亡例	4

表 2. ステロイド減量速度(mg/月)と再燃との関連

		再燃無	再燃有	オッズ比	信頼区間	p値	閾値
ステロイド 減量速度 (mg/月)	Low	35	3	12.606	(2.177, 97.878)	0.0012	0.8633
	High	6	7				

表 3. 血管炎障害スコア(VDI)の変化率に影響を及ぼす因子の単変量解析 (有意水準 5%)

質的変量(Kruskal-Wallis検定)	P値
最終観察の状態	0.0088
尿蛋白(定性)の有無(維持治療開始時)	0.0002
尿潜血(定性)の有無(維持治療開始時)	0.0301
ステロイド薬の有無	0.0390
量的変量(相関係数)	P値
BVASの変化量	0.0039
尿赤血球数の変化量	0.0028

表 4. 血管炎障害スコア(VDI)の変化率に影響を及ぼす因子の重回帰解析 (有意水準 5%)

変量	P値
最終観察時の状態(再燃)	0.1117
尿蛋白定性(維持療法開始時)	0.0029
BVASの変化量(維持療法開始時)	0.7715
尿赤血球数の変化量	0.0035

図 1. プレドニゾロン(PSL)減量速度の再燃に対する影響

