

ゆっくりとした投与速度を心がけ、場合によっては利尿剤を併用することが勧められている。また、中年以下の症例では頭痛が起りやすいため、これを予防するためと血液の高粘稠化を避ける目的で維持補液500 mL程度を併用しながら投与することが推奨されている。効果の発現は投与直後の早期から認められることが治験の結果より示されており、非高齢者、発症早期の症例、ステロイド薬や免疫抑制薬が先行投与されている症例などでの有効性がより高くなるとされている。

B. infliximab【推奨度D】

日本でも AAV に対する抗 TNF 製剤の使用経験がいくつか報告されている。症例報告^{52,53)}は42歳の男性のWG症例の報告である。本症例は三叉神経、顔面神経、迷走神経および舌下神経が障害され、PSL 60 mg/日とCY 100 mg/日の併用で2カ月間治療されたが、効果不十分のため infliximab (3 mg/kg) の併用が開始された。6週後には臨床的に明らかな改善傾向がみられ、14週後には寛解(BVAS = 0)となった。以後もPSLを5 mg/日まで減量し、78週目でBVAS = 0を維持できたと報告されている。

埼玉医大では AAV 症例に対して infliximab を使用する機会が得られた。症例1(WG)は29歳の男性で、2008年4月頃から多関節炎が出現、8月同大学総合医療センターリウマチ・膠原病内科を受診し分類不能関節炎として非ステロイド抗炎症薬(nonsteroidal anti-inflammatory drugs; NSAID)が継続された。その後、結膜炎、副鼻腔炎などが出現し、9月に水溶性下痢と腹痛のため同大学消化器内科に緊急入院した。入院中の10月にRPGNのため腎臓内科に転科し、PR3-ANCA陽性、腎生検所見(壊死性半月体形成性糸球体腎炎)よりWGと診断され、ステロイドパルス療法(methylprednisolone 500 mgを3日間)を2クール施行された。その後、PSLを漸減されたが、尿沈渣所見(赤血球、顆粒円柱)、腎機能の改善が不十分(Cr = 2.69 mg/dL)のため11月リウマチ・膠原病内科に転科した。直ちにIVCYを2週間隔で2コース施行したが、効果が不十分のため、さらに infliximab (300 mg:5 mg/kg) を併用した。infliximabは0週、2週、6週、14週、22

週と合計5回投与し、その間IVCYは月に1回で継続しPSLは漸減した。血清Cr値は2.3~2.5程度で安定し、尿沈渣は正常化した。IVCYの効果もあったと思われ、infliximabの併用効果については十分な評価ができなかったが、AEはなく、2010年6月現在IVCYも中止し、PSL 5 mg/日のみで順調に経過している。

症例2(AGA/CSS)は、大量GC+IVCYによる治療で効果不十分であった難治性症例であり、infliximabを併用したが効果なく、多数のポリープ様病変と縦走潰瘍がほぼ全大腸におよび、全大腸切除術を余儀なくされた⁵⁴⁾。切除標本の組織学的検索で好酸球の浸潤を伴う粘膜下層の浮腫を認め、infliximab併用は無効であったと考えられた。

一方、虎の門病院腎臓センターからは、infliximab療法中にAAVを併発した関節リウマチの症例が報告されている⁵⁵⁾。抗TNF療法では抗核抗体や抗ds-DNA抗体などの自己抗体産生がみられることも知られており、AAVに対する infliximab療法では血管炎を増悪させる可能性も示唆される。このように、infliximabなどのTNF阻害療法は、AAVに対しては現時点ではまだ有用な治療とはいえないため、今後、国内でもさらに使用症例を集積し、その有用性を確かめていく必要がある。

C. rituximab

(1) 国内での症例報告

これまで国内での AAV に対する rituximab 治療について表4.24に示す9例の症例報告がある⁵⁶⁻⁶⁴⁾。いずれもCYによる免疫抑制療法で疾患がコントロールできず、rituximab投与が行われた。投与方法は悪性リンパ腫に準じ、375 mg/m²を1週ごとに4回投与する方法以外に500 mg、600 mgの複数回投与する方法が行われている。9例中7例が軽快しており、有効と考えられた。9例中2例が死亡し、死因は消化管出血による出血性ショック、肺からの出血であった。rituximabによるAEの報告はない。

(2) 多施設共同前向き臨床試験(RiCRAV試験)

厚生労働省難治性血管炎に関する調査研究班においてRiCRAV試験が施行され、7例が登録された⁶⁵⁾(表4.25)。厚生労働省特定疾患の診断基準を満たすANCA陽性の

表4.24 rituximabによるAAVの症例報告

症例	1	2	3	4	5	6	7	8	9
性	男	女	女	女	女	女	男	男	男
年齢	35	21	55	35	14	21	46	57	63
疾患	WG	WG	WG	WG	WG	WG	WG	MPA	WG
障害臓器	耳鼻、神経 肺、肥厚性 硬膜炎	眼	眼、消化管、 神経、脳、 肺	眼、耳、 肥厚性 硬膜炎	鼻、肺、眼	眼、肺	鼻、肺	消化管、肺、 腎	肺、鼻、神経 肥厚性 硬膜炎
既治療	IVCY AZA	IVCY	IVCY IVIG CsA	IVCY	IVCY MTX	IVCY	CY IVCY	CY	IVCY
転帰	軽快	軽快	軽快	軽快	軽快	軽快	死亡(肺より 大量出血し、呼吸不 全)	死亡(消化 管出血による 出血性シ ョック)	軽快
文献	56	57	58	59,60,62	57,59,62	61	62	63	64

WG、またはMPAで、CY治療抵抗性、または副作用などでCYの投与が困難な重症例を対象とした。rituximab 375 mg/m²を1週間間隔で計4回投与した。

有効性としては、末梢血CD19陽性細胞の速やかな消失とともに、5症例でrituximabの短期的有効性がみられた。うち4例はrituximab治療開始時ANCA陰性にも関わらず、rituximabは有効であった。

AEとしては、網膜血管の血栓症によると考えられる視力障害1例、日和見感染による死亡1例を認めた。HBs抗

原陰性HBs抗体陽性患者よりB型肝炎ウイルスの再活性化による*de novo*肝炎の発症を認めた。さらにHBc抗体陽性患者より肝癌の1例、前立腺癌の合併を1例認めた。rituximab投与により発癌のリスクが増加するという報告はこれまでない。また3例で再燃を認め、うち1例が5年の経過後にWGの再燃による気道閉塞が原因で死亡した。

今後の課題として、日和見感染症予防対策、B型肝炎ウイルスキャリア、HBs抗体・HBc抗体陽性症例に対する対応、癌のスクリーニング、再燃に対するrituximabの再

表4.25 AAVに対するrituximabによる臨床試験 (RiCRAV) 患者一覧

症例	1	2	3	4	5	6	7
性	男	女	男	女	女	女	男
年齢	62	50	39	70	34	71	70
疾患	WG	WG	WG	MPA	WG	WG	CSS/AGA
ANCA	c-ANCA	c-ANCA	c-ANCA	MPO	PR3	PR3	MPO
障害臓器	眼窩	眼窩、肺	鼻肺腎神経	腎	眼窩内腫瘍、 副鼻腔	副鼻腔、内耳、 肺	腎
既治療	CY、MTX、 CsA、IFX	経口CY、 AZA、IVCY	IVCY	IVIG、 IVCY、MZR	経口CY、 MTX	CY	IVIG、 IVCY、MZR
rituximab 治療時ANCA	<10	<10	<10	<10	<10	<10	15
効果	改善	改善	軽快	改善	無効	軽快	不明
転帰	部分寛解	寛解	死亡	死亡	不変	寛解	寛解
AE	HBV再活性化 による肝機能 障害	なし	非結核性 抗酸菌症	UTI、敗血症 CMV感染症	なし	HBc抗体陽性 肝細胞癌	網膜血管症 視力障害 前立腺癌

IFX: infliximab, HBV: B型肝炎ウイルス, CMV: サイトメガロウイルス, UTI: 尿路感染症

投与あるいはrituximabによる寛解導入後の維持療法について検討されるべきである。

文 献

- 1) Mukhtyar C, Guillevin L, Cid MC, *et al.* EULAR recommendation for the management of primary small and medium vessel vasculitis. *Am Rheum Dis.* 2009; **68**: 310-317. (レベル1A)
- 2) Jayne DR, Davies MJ, Fox CJ, *et al.* Treatment of systemic vasculitis with pooled intravenous immunoglobulin. *Lancet.* 1991; **337**: 1137-1139. (レベル3)
- 3) Richter C, Schnabel A, Csernok E, *et al.* Treatment of Wegener's granulomatosis with intravenous immunoglobulin. *Adv Exp Med Biol.* 1993; **336**: 487-489. (レベル3)
- 4) Jayne DR, Lockwood CM. Intravenous immunoglobulin as sole therapy for systemic vasculitis. *Br J Rheumatol.* 1996; **35**: 1150-1153. (レベル4)
- 5) Levy Y, George J, Fabbrizzi F, *et al.* Marked improvement of Churg-Strauss vasculitis with intravenous gammaglobulins. *South Med J.* 1999; **92**: 412-414. (レベル3)
- 6) Jayne DR, Chapel H, Adu D, *et al.* Intravenous immunoglobulin for ANCA-associated systemic vasculitis with persistent disease activity. *QJMed.* 2000; **93**: 433-439. (レベル1B)
- 7) Muso E, Ito-Ihara T, Ono T, *et al.* Intravenous immunoglobulin (IVIg) therapy in MPO-ANCA related polyangiitis with rapidly progressive glomerulonephritis in Japan. *Jpn J Infect Dis.* 2004; **57**(5): S17-18. (レベル3)
- 8) Ito-Ihara T, Ono T, Nogaki F, *et al.* Clinical efficacy of intravenous immunoglobulin for patients with MPO-ANCA-associated rapidly progressive glomerulonephritis. *Nephron Clin Pract.* 2006; **102**(1): c35-c42. (レベル3)
- 9) Laprak C, Watts R, Bacon P, *et al.* BSR and BHPR guidelines for the management of adults with ANCA associated vasculitis. *Rheumatology.* 2007; **46**: 1615-1616. (レベル1A)
- 10) Booth AD, Jefferson HJ, Ayliffe W, *et al.* Safety and efficacy of TNF alpha blockade in relapsing vasculitis. *Ann Rheum Dis.* 2002; **61**: 559. (レベル3)
- 11) Bartolucci P, Ramanoelina J, Cohen P, *et al.* Efficacy of the anti-TNF-alpha antibody infliximab against refractory systemic vasculitides: an open pilot study on 10 patients. *Rheumatology (Oxford).* 2002; **41**: 1126-1132. (レベル3)
- 12) Lamprecht P, Voswinkel J, Lilienthal T, *et al.* Effectiveness of TNF-alpha blockade with infliximab in refractory Wegener's granulomatosis. *Rheumatology (Oxford).* 2002; **41**: 1303-1307. (レベル3)
- 13) Booth A, Harper L, Hammad T, *et al.* Prospective study of TNF alpha blockade with infliximab in anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated systemic vasculitis. *J Am Soc Nephrol.* 2004; **15**: 717-721. (レベル3)
- 14) Sangle SR, Hughes GR, D'Cruz DP. Infliximab in patients with systemic vasculitis that is difficult to treat: poor outcome and significant adverse effects. *Ann Rheum Dis.* 2007; **66**: 564-565. (レベル3)
- 15) Laurino S, Chaudhry A, Booth A, *et al.* Prospective study of TNF α blockade with adalimumab in ANCA-associated systemic vasculitis with renal involvement. *Nephrol Dial Transplant.* 2010; **25**(10): 3307-3314. (レベル3)
- 16) Keogh KA, Wylam ME, Stone JH, *et al.* Induction of remission by B lymphocyte depletion in eleven patients with refractory antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Arthritis Rheum.* 2005; **52**(1): 262-268. (レベル3)
- 17) Brihaye B, Aouba M, Pagnoux C, *et al.* Adjunction of rituximab to steroids and immunosuppressants for refractory/relapsing Wegener's granulomatosis: a study on 8 patients. *Clin Exp Rheumatol.* 2007; **25**(1 Suppl 44): S23-27. (レベル3)
- 18) Eriksson P. Nine patients with anti-neutrophil cytoplasmic antibody-positive vasculitis successfully treated with rituximab. *J Intern Med.* 2005; **257**(6): 540-548, 2005. (レベル3)
- 19) Keogh KA, Ytterberg SR, Fervenza FC, *et al.* Rituximab for refractory Wegener's granulomatosis: report of a prospective, open-label pilot trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006; **173**(2): 180-187. (レベル3)
- 20) Stasi R, Stipa E, Del Poeta G, *et al.* Long-term observation of patients with anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis treated with rituximab. *Rheumatology (Oxford).* 2006; **45**(11): 1432-1436. (レベル3)
- 21) Stone JH, *et al.* Rituximab versus cyclophosphamide for ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med.* 2010; **363**: 221-232. (レベル1B)
- 22) Jones RB, *et al.* Rituximab versus cyclophosphamide in ANCA-associated renal vasculitis. *N Engl J Med.* 2010; **363**: 211-220. (レベル1B)
- 23) Hu W, Liu C, Xie H, *et al.* Mycophenolate mofetil versus cyclophosphamide for inducing remission of ANCA vasculitis with moderate renal involvement. *Nephrol Dial Transplant.* 2008; **23**: 1307-1312. (レベル1B)
- 24) Joy MS, Hogan SL, Jennette JC, Falk RJ, Nachman PH. A pilot study using mycophenolate mofetil in relapsing or resistant ANCA small vessel vasculitis. *Nephrol Dial Transplant.* 2005; **20**: 2725-2732. (レベル3)
- 25) Stassen PM, Cohen Tervaert JW, Stegeman CA. Induction of remission in active antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis with mycophenolate mofetil in patients who cannot be treated with cyclophosphamide. *Ann Rheum Dis.* 2007; **66**: 798-802. (レベル3)
- 26) Langford CA, Talar-Williams C, Sneller MC. Mycophenolate mofetil for remission maintenance in the treatment of Wegener's

- granulomatosis. *Arthritis Rheum.* 2004; **51**: 278-283. (レベル3)
- 27) Koukoulaki M, Jayne DRW. Mycophenolate Mofetil in anti-neutrophil cytoplasm antibodies-associated systemic vasculitis. *Nephron Clin Pract.* 2006; **102**: c100-c107. (レベル3)
- 28) Kazderova M, Jancova E, Rysava R, Merta M, Tesar V. Mycophenolate mofetil in low doses stabilizes and improves antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis and lupus nephritis. *Arch Med Res.* 2008; **39**: 115-119. (レベル3)
- 29) Hiemstra TF, Walsh M, Mahr A, et al.: Mycophenolate mofetil vs azathioprine for remission maintenance in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: A randomized controlled trial. *JAMA.* 2010; **304**(21): 2381-2388.
- 30) Iatrou C, Zerbara S, Revela I, et al. Mycophenolate mofetil as maintenance therapy in patients with vasculitis and renal involvement. *Clin Nephrol.* 2009; **72**: 31-37. (レベル3)
- 31) Haubitz M, de Groot K. Tolerance of mycophenolate mofetil in end-stage renal disease patients with ANCA-associated vasculitis. *Clin Nephrol.* 2002; **57**: 421-424. (レベル3)
- 32) Hiemstra T, Jones R, Jayne DRW. Treatment of primary systemic vasculitis with the inosine monophosphate dehydrogenase inhibitor mycophenolic acid. *Nephron Clin Pract.* 2010; **116**: c1-c10.
- 33) Yalcindag FN, Amer R, Forrester JV. Mycophenolate mofetil in the treatment of ocular inflammation in ANCA-associated vasculitis. *J Ocul Pharmacol Ther.* 2008; **24**: 249-254. (レベル3)
- 34) Nowack R, Gobel U, Klooker P, Hergesell O, Andrassy K, Van der Woude F. Mycophenolate mofetil for maintenance therapy of Wegener's granulomatosis and microscopic polyangiitis: a pilot study in 11 patients with renal involvement. *J Am Soc Nephrol.* 1999; **10**: 1965-1971. (レベル3)
- 35) Takeuchi T, Iinuma H, Kunimoto S, Masuda T, Ishizuka M, Takeuchi M, Hamada M, Naganawa H, Kondo S, Umezawa H. A new antitumor antibiotic, spergualin: isolation and antitumor activity. *J Antibiot (Tokyo).* 1981; **34**: 1619-1621.
- 36) Hotta O, Furuta T, Chiba S, Yusa N, Taguma Y. Immunosuppressive effect of deoxyspergualin in proliferative glomerulonephritis. *Am J Kidney Dis.* 1999; **34**: 894-901. (レベル3)
- 37) Birck R, Warnatz K, Lorenz HM, et al. 15-deoxyspergualin in patients with refractory ANCA-associated systemic vasculitis: A six-month open-label trial to evaluate safety and efficacy. *J Am Soc Nephrol.* 2003; **14**: 440-447. (レベル3)
- 38) Flossmann O, Baslund B, Bruchfeld A, et al. Deoxyspergualin in relapsing and refractory Wegener's granulomatosis. *Ann Rheum Dis.* 2009; **68**: 1125-1130. (レベル3)
- 39) Schmitt WH, Birck R, Heinzel PA, et al. Prolonged treatment of refractory Wegener's granulomatosis with 15-deoxyspergualin: an open study in seven patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2005; **20**: 1083-1092. (レベル3)
- 40) Flossmann O, Jayne DRW. Long-term treatment of relapsing Wegener's granulomatosis with 15-deoxyspergualin. *Rheumatology.* 2010; **49**: 556-562. (レベル3)
- 41) Mestre M, Bas J, Alsina J, et al. Depleting effects of antithymocyte globulin on T-lymphocyte subsets in kidney transplantation. *Transplant Proc.* 1999; **31**: 2254-2255. (レベル3)
- 42) Hagen EC, de Keizer RJ, Andrassy K, et al. Compassionate treatment of Wegener's granulomatosis with rabbit anti-thymocyte globulin. *Clin Nephrol.* 1995; **43**: 351-359. (レベル3)
- 43) Schmitt WH, Hagen EC, Neumann I, et al. Treatment of refractory Wegener's granulomatosis with antithymocyte globulin (ATG): An open study in 15 patients. *Kidney Int.* 2004; **65**: 1440-1448. (レベル3)
- 44) Lukas R, Keller F. Anti-thymocyte globulin therapy in a patient with pANCA vasculitis and crescentic glomerulonephritis. *Nephron.* 1998; **78**: 231. (レベル3)
- 45) Mathieson PW, Cobbold SP, Hale G, et al. Monoclonal-antibody therapy in systemic vasculitis. *N Engl J Med.* 1990; **323**: 250-254. (レベル3)
- 46) Lockwood CM, Thiru S, Isaacs JD, et al. Long-term remission of intractable systemic vasculitis with monoclonal antibody therapy. *Lancet.* 1993; **341**: 1620-1622. (レベル3)
- 47) Lockwood CM, Thiru S, Stewart S, et al. Treatment of refractory Wegener's granulomatosis with humanized monoclonal antibodies. *QJMed.* 1996; **89**: 903-912. (レベル3)
- 48) Walsh M, Chaudhry A, Jayne D. Long-term follow-up of relapsing/refractory anti-neutrophil cytoplasm antibody associated vasculitis treated with the lymphocyte depleting antibody alemtuzumab (CAMPATH-1H). *Ann Rheum Dis.* 2008; **67**: 1322-1327. (レベル3)
- 49) Kotter I, Daikeler T, Amberger C, et al. Autologous stem cell transplantation of treatment-resistant systemic vasculitis—a single center experience and review of the literature. *Clin Nephrol.* 2005; **64**: 485-489. (レベル3)
- 50) Tsukamoto H, Nagafuji K, Horiuchi T, et al. A phase I-II trial of autologous peripheral blood stem cell transplantation in the treatment of refractory autoimmune disease. *Ann Rheum Dis.* 2006; **65**: 508-514. (レベル3)
- 51) Taniguchi M, Tsurikisawa N, Higashi N, Saito H, Mita H, Mori A, Sakakibara H, Akiyama K. Treatment for Churg-Strauss syndrome: induction of remission and efficacy of intravenous immunoglobulin therapy. *Allergol Int.* 2007; **56**(2): 97-103. (レベル3)
- 52) 折口智樹ほか. ANCA関連血管炎の病態と治療における最近の知見. 日臨免会誌. 2007; **30**: 432-443.
- 53) Fujikawa K, et al. Recovery from multiple cranial nerve palsy of Wegener's granulomatosis with infliximab. *J Rheumatol.* 2008; **35**: 1471-1472.

- 54) 西 英子ほか. 全結腸切除術を施行されたChurgStrauss症候群の1例. 関東リウマチ. 2007; **40**:176-185.
- 55) Hirohama D, *et al.* Development of myeloperoxidase-antineutrophil cytoplasmic antibody-associated renal vasculitis in a patient receiving treatment with anti-tumor necrosis factor-alpha. *Mod Rheumatol.* 2010; Aug 4 (Epub, ahead of print)
- 56) 速水芳仁, 大澤智代, 前田伸治ほか. Rituximabを使用した難治性Wegener肉芽腫症の1例. 第50回日本リウマチ学会総会・学術集会・第15回国際リウマチシンポジウムプログラム・抄録集. 2006; **3**,339.
- 57) 松平 蘭, 平島美賀, 森本真司ほか. リツキシマブが有効であった難治性Wegener肉芽腫症の二症例. 関東リウマチ. 2007; **40**,164-175.
- 58) 南 留美, 宮村知也, 渡辺秀之ほか. 多彩な臨床症状を呈し rituximabが奏効したWegener肉芽腫症の1例. 日本臨床免疫学会会誌. (0911-4300) 2007; **30**(2): 133-138.
- 59) Tamura N, Matsudaira R, Hirashima M, *et al.* Two cases of refractory Wegener's granulomatosis successfully treated with rituximab. *Intern Med.* 2007; **46**: 409-414.
- 60) 松平 蘭, 田村直人, 縄田益之ほか. リツキシマブが有効であった肥厚性硬膜炎および右眼窩内肉芽腫を認めた難治性Wegener肉芽腫症の1例. 日本内科学会雑誌. 2007; **96**: 1464-1466.
- 61) Ooka S, Maeda A, Ito H, *et al.* Treatment of refractory retrobulbar granuloma with rituximab in a patient with ANCA-negative Wegener's granulomatosis: a case report. *Mod Rheumatol.* 2009; **19**(1): 80-83.
- 62) 鈴木絢子, 縄田益之, 松平 蘭ほか. 治療抵抗性Wegener肉芽腫症の3例. 東京内科医会会誌. 2009; **24**: 187-190.
- 63) 和倉大輔, 米田雅子, 小谷卓矢ほか. 消化管潰瘍で発症し, 急速進行性腎炎と多発肺結節を伴った治療抵抗性ANCA関連血管炎の1例. 日本臨床免疫学会会誌. 2010; **33**: 31-36.
- 64) 寶來吉朗, 宮村知也, 平田明恵ほか. リツキシマブ療法が奏効したWegener肉芽腫症の1例. 日本臨床免疫学会会誌. 2010; **33**: 105-110.
- 65) 尾崎承一. RiCRAV報告 厚生労働省AAV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. 第21年度総括・分担研究報告書. 2010; 99-102.

第5章

今後の課題

Chapter 5

5.1 JMAAV 解析結果からの提言

JMAAV研究とは、「後ろ向き研究とエキスパートの経験に基づき考案された標準治療」の有用性を、わが国に多いMPO-ANCA陽性AAVにおいて検証した初めての前向き臨床試験である。多施設共同試験で52症例のMPAの症例がエントリーされ、うち48症例が解析対象となった。重症度別に規定された「標準治療」を行い18カ月にわたる観察期間で有用性が検証され、寛解率、死亡率、透析

移行率、再燃率などについて一定の結果が得られた。本試験は単一肢の前向き臨床試験であったが、将来のわが国におけるRCTの礎ともなる貴重な成果をもたらした試験ととらえることができる。また本試験の解析から今後に向けていくつかの課題も浮かび上がる。それらを、診断基準、評価方法、治療法、合併症対策の項目に整理して述べる。

5.1.1 診断基準

今回エントリー基準として採用したのは厚生労働省が特定疾患認定基準として用いている「MPAの診断基準」である。本診断基準の特徴は、組織所見が得られない症例も診断できること、臓器障害として高頻度に認められる急速進行性腎障害と肺病変（肺胞出血、間質性肺炎）の二つを主要症候としたこと、わが国に多いMPO-ANCA陽性所見を主要検査所見の中に組み入れたこと、および判定を確実（definite）と疑い（probable）の二つにして発症早期例の見逃しを少なくする配慮がなされていることである。し

かし、この基準とグローバルな基準（例えばCHCCの定義やACR分類基準など）との整合性の検証を経ていない点は、今後に残された課題の一つである。また、JMAAVでは臓器障害の部位、数、程度から、重症度を重症例、最重症例、軽症例の三つに分類して、それぞれに別個の標準治療法を規定した。これは、MPAの予後予測や治療法選択に役立つよう配慮したものであるが、これと欧州における重症度分類（例えばfive factors score: FFS）との比較検討も今後の重要な課題である。

5.1.2 評価方法

JMAAVにおける患者の疾患活動性評価は、グローバルな指標であるBVASを用いた。BVASは血管炎の主要症候に基づいて評価項目が設定されており、簡便で実用的な指標であるが、北欧に多いWGに頻発する項目が多く取り入れられている。例えば粘膜/眼病変の項目の「眼球突出」、耳鼻咽喉部病変の項目の「副鼻腔炎」、「声門下病変/狭窄」、胸部の項目の「結節または空洞」などである。MPAでみられる間質性肺病変に由来する症候は「浸潤影」の項目しかない。JMAAVはMPAの活動性評価にこのBVASを用いたわけであるが、本解析から、わが国

MPA患者の疾患活動性評価にBVASを用いることの妥当性の検証、さらには、わが国患者の解析に最適の評価方法の提唱がなされねばならない。また、JMAAV軽症例の肺限局型の症例が6例認められたことも特筆すべき点である。グローバルに認知された臓器限局型AAVは唯一RLVであり、JMAAVで解析された病型が肺限局型血管炎(pulmonary-limited vasculitis; PLV)という疾患単位であることが認証されれば、AAVの理解に新たな展開を生じる。この点は今後の広範な前向き臨床試験での検討課題である。

5.1.3 治療法

JMAAVにおける寛解導入療法は、重症度別に若干の違いはあるが、GCと免疫抑制薬の併用療法である。これはグローバルスタンダードであり異論のないところであろうが、細部においては今後の課題が残されている。一つは併用される免疫抑制療法(特にCY)の徹底である。年齢と腎機能により投与量を減じるプロトコルではあったが、病型によってはCYの併用は必ずしも義務づけられてはいなかった。その結果、3病型のうち重症例においては、治療後の血清Cr値の平均値は減少したが、正常化はみられなかった。また、再燃例が軽症例のCY非服用患者から

高頻度に出現した。一方で免疫抑制による大きな副作用がみられたのもRPGN型でCY併用例であった。これらの点を改善させるためのより有効な治療法の開発が必須である。また、GCの初期投与量はプロトコルに明記されたが、その後の漸減プロトコルは明記されていない。結果として、欧州のAAV治療ガイドラインと比較して、GCの総投与量が多くなっている。その結果、AEとして感染症、糖尿病、骨折、脳血管障害などGCに起因する事象が多く観察されたと推定される。GC投与量をいかに少なくするかが今後の主要課題の一つと考えられる。

5.1.4 合併症

AEの解析からは、GC減量以外にもいくつかの問題点が指摘された。JMAAVにおける感染症合併例の特色として、治療開始後200日以降に重症感染症グレードIVが2件、死亡例(グレードV)が2例の発症が報告された。これらの症例は大腸菌による尿路感染症やPCPで、CYの併用例であった。GC投与量の少ない寛解維持期においても感染症を発症しうることと、CY使用例における寛解維持期での重症感染症に注意すべきであることは、重要な情報としてあげられる。本研究結果から重症感染症の防止には、GCの可及的速やかな減量に加え、寛解維持期のCY長期投与の回避(他の維持療法への変更など)も重要であ

ることが明らかとなった。

JMAAVの48例中、ST合剤投与31例、非投与17例で、後者にのみ3例のPCPを発症した(うち1例は肝障害のためST合剤投与中止後約2カ月でPCPを発症したものである)。比率の解析の結果により、ST合剤非投与がPCP発症リスクの傾向となり、PCP予防にST合剤予防投与の効果が示された。PCPの予防のためST合剤の予防投与の徹底が推奨される(特にCY使用例)。

また、真菌感染症6件の特徴として、肺真菌症が多く、そのうち3件はアスペルギルス症であった。経口アゾール系抗真菌薬の予防投薬していた3例には真菌感染症を生じ

なかったが、amphotericin Bシロップ含嗽による予防群11例中1例で真菌感染症を生じた。また、これらの真菌感染予防の行われていなかった35例中4例(5件)で真菌感染症を生じたが、両群間に統計学的有意差は見いだせなかった。肺の重篤な真菌感染リスクとなりうる症例には、経口アゾール系抗真菌薬の予防投与が推奨される。

JMMAV試験においてMPO-ANCA陽性AAVの標準治療の有用性がわが国で初めて前向きに検証され、感染症

が最も高頻度かつ重篤な合併症であることが明らかとなった。その背景因子の解析から、GCの可及的速やかな減量、寛解維持期のCY長期投与の回避、PCPの予防のためST合剤の予防投与の徹底、肺の重篤な真菌感染リスクとなりうる症例への経口アゾール系抗真菌薬の予防投与などが推奨された。今後は、この点を組み入れた総合的な治療プロトコルの前向き検証が望まれる。

5.2 RPGN 分科会の解析結果からの提言

5.2.1 初期治療法における免疫抑制薬

免疫抑制薬については経口CYに代わり、感染などの副作用を軽減、総投与量を減らし、しかも同等の臨床効果があるとの報告がみられるIVCY¹⁾やMTX、MMFなどの治療法が検討されている²⁾。また、TNF- α 阻害療法や抗CD20抗体による治療法が欧米を中心に行われている。本療法もWGに代表される高度の急性炎症を呈する症例を中心に検討が進められているが、現時点では効果についての一定の見解が得られるまでには至っていない^{3,4)}。わが国に高頻度なMPO-ANCA型RPGNに対する免疫抑制薬、

新規治療薬の有効性の検討が必要である。また歴史的にわが国のRPGN症例においてはステロイドパルス療法が実施される症例が多いものの、その要否、有効性についての前向き研究はきわめて限られている。わが国のRPGNの治療ではいまだ大半の症例において、初期治療法の選択肢としてステロイドパルス療法が実施されているのは事実であり、この要否、効果について客観的に評価する必要がある。

5.2.2 寛解維持療法の確立

マイルドな治療法の推進のためMPO-ANCA型RPGNの再燃率は近年増加傾向にある。わが国における寛解維持療法の開発として、現在MZR使用の有無による血清ANCA値再上昇、再燃率への効果の検討が開始されてい

る(MPO-AAVの寛解維持療法におけるMZRの有効性・安全性および血中濃度の関連性に関する多施設共同研究、UMIN00000708、登録日2007年5月6日)。このようなわが国独自の検討の結果が待たれる。

5.2.3 再燃時の治療法の確立

再燃を血管炎症状の出現に限れば、初期治療と同様の治療を行うことが基本である。しかしながら、血管炎症状がないのにも関わらず、血清ANCA値上昇あるいは血清

CRP値などの炎症所見の変化のみが出現する症例に対する治療法についてはエビデンスに乏しく、今後の検討課題である。

5.2.4 血漿交換療法の位置づけ

すでに欧米では標準的治療とされる抗GBM抗体型 RPGNならびに肺出血を伴う AAVにおいて、保険適応の問題もあり実施率が低いことがわかった。何よりこれらの疾患、病態におけるわが国での治療実績ならびに治療効果

を示すエビデンスを創出する必要がある。さらに、高度腎障害時の血漿交換療法が腎予後回復にどの程度寄与するのか、改めてわが国の症例で検討する必要がある。

5.2.5 腎病理組織評価基準の検討

今回の診療指針に用いた腎病理予後判定基準では、JMAAV研究の解析症例のアウトカムとして腎死に至った腎生検実施症例が存在しなかったことより、十分な腎病理所見の指標の抽出には至らなかった。多変量解析を実施

するに十分な症例数で予後の判明した腎組織を用いた再度の検証を行う必要がある。またEUVASから腎病理評価に関する新たな報告がなされており、今後わが国の症例を用いた評価法の検証が必要である⁵⁾。

5.2.6 合併症対策

RPGNの大半の治療において免疫抑制療法が実施されることから、感染症を含めた合併症対策が重要であるが、腎機能障害の合併などにより他疾患における合併症対策とは異なる対応が必要となる。特に疾患活動性マーカーと日和見感染症発症を明確に分ける指標の開発、日和見感染に対

する予防的治療の確立が望まれる。またGCを高齢者に多用するため骨粗鬆症対策がきわめて重要であるが、わが国での腎機能障害時の bisphosphonate 製剤の投与に関しては一部では禁忌として扱われ、今後腎障害への影響、副作用調査を含めその安全性の再評価が望まれる。

5.3 難治性血管炎に関する調査研究班からの提言

5.3.1 現在行われている血管炎臨床研究

わが国の AAV 患者の特徴が欧米の患者と大きく異なっており、欧米のガイドラインをそのまま適用することの可否については議論がなされてきた。肉芽腫性血管炎である WGと比較して非肉芽腫性MPAが多い、このため腎障害の頻度が高い、また高齢者が多いなどの特徴が、認識はされているものの十分な科学的な検証はされてこなかったためである。JMAAV研究において、特にMPO-ANCA陽性AAV患者に対する一定の評価がなされ、本診療ガイドラインに生かされている。臨床個人調査票からみた実際の診療実態として、免疫抑制薬の併用割合が低いことについては、これらの背景の差異が影響しているためと推察され⁶⁾、わが国の AAV 患者に対する免疫抑制薬の併用の必

要性についてはいまだに議論がされるところである。欧米の患者と比較したわが国の患者の特徴を把握し、わが国の患者に適した治療薬の選択、投与量の設定を確立するためには、欧米の分類基準、評価法を用いた臨床研究で治療効果が解析されなければならない。2009年より難治性血管炎に関する調査研究班で行っている前向きコホート研究(RemIT-JAV)の成果から、グローバルな基準でのわが国の患者の特徴が明らかとなり、わが国の AAV 患者に対する適切な治療の選択、投与量設定がさらに明らかになることが期待される。

また診断基準については国際的な標準化をふまえた研究にわが国も参加しており、今後わが国の AAV 患者の特徴

も加味されたグローバルな診断基準が策定されるものと思われる。

わが国では医師主導型治験での介入研究を行う体制が十分に整っているとは言いがたく、特に難治性血管炎のような希少疾患においては医師主導型治験を行うことは現実的に困難であった。現時点では、質の高い観察研究で治療の

評価を行う必要がある。グローバルには標準的治療とされているCYおよびAZAの公知申請が認められ保険を適用しての使用が認められた。今後、医師主導型治験を行う体制を整えば、わが国からもRCTの成果を基にした新規治療の根拠に基づいた医療（EBM）の発信が可能となるかもしれない。

5.3.2 臓器限局型血管炎の診断

わが国では肺に限局した血管炎がみられることがJMAAVで指摘された。Wattsらのアルゴリズムでは、腎限局型血管炎のみが臓器限局型血管炎として取り上げられているが、わが国の患者に当てはめた場合、分類不能となる患者が多くなってしまう可能性がある。また、上気道症

状のみを呈するWGの患者の診断の困難さも指摘されている。組織学的な所見が得られれば診断はさほど困難ではないが、組織学的な評価が困難な場合は、WattsらがWGのサロゲートマーカーとして提唱するような臓器別のサロゲートマーカーの設定が必要かもしれない。

文 献

- 1) Nachman PH, *et al.* Treatment response and relapse in antineutrophil cytoplasmic autoantibody-associated microscopic polyangiitis and glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol.* 1996;7(1), 33-39.
- 2) Nowack R, *et al.* Mycophenolate mofetil for maintenance therapy of Wegener's granulomatosis and microscopic polyangiitis: a pilot study in 11 patients with renal involvement. *J Am Soc Nephrol.* 1999; 10(9): 1965-1971.
- 3) Booth A, *et al.* Prospective study of TNF alpha blockade with infliximab in anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated systemic vasculitis. *J Am Soc Nephrol.* 2004; 15(3): 717-721.
- 4) Keogh KA, *et al.* Induction of remission by B lymphocyte depletion in eleven patients with refractory antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Arthritis Rheum.* 2005; 52(1): 262-268.
- 5) Berden AE, *et al.* Histopathologic classification of ANCA-associated glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol.* 2010; 21(10): 1628-1636.
- 6) 佐田憲映, 杉山見一, 黒澤美智子. 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. 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 平成21年度総括・分担研究報告書. 2010; 100-101.

索引

欧文

- A**
- adalimumab 74
 - adverse events (AE) 55, 68, 75, 88
 - alemtuzumab 80
 - allergic granulomatous angiitis (AGA) 1, 8, 17, 30, 81
 - American College of Rheumatology (ACR) 7, 15, 20
 - amphotericin B 58, 66
 - ANCA-associated vasculitis (AAV) 1, 8
 - ANCA 関連血管炎 1
 - anti-neutrophil cytoplasmic antibody (ANCA) 1, 11, 12, 54
 - anti-thymocyte globulin (ATG) 80
 - azathioprine (AZA) 3, 42, 52, 53
- B**
- Birmingham vasculitis activity score (BVAS) 35, 88
 - Bisphosphonate (BP) 製剤 62
 - British Health Professionals in Rheumatology (BHPR) 2, 72, 73
 - British Society of Rheumatology (BSR) 2, 72, 73
 - Buenger 病 3
 - B 型肝炎 58, 68
- C**
- CAMPATH-1H 80
 - CD34 陽性細胞 81
 - Chapel Hill Consensus Conference (CHCC) 7, 15, 20
 - Churg-Strauss 症候群 (CSS) 1, 8, 17, 20, 81
 - Cockcroft-Gault の式 49
 - combined pulmonary fibrosis and emphysema (CPFE) 27
 - corticosteroid → glucocorticoid
 - creatinine (Cr) 40
 - CYCAZAREM 3, 42, 53
 - cyclophosphamide (CY) → 経口 CY, IVCY
 - cytoplasmic anti-neutrophil cytoplasmic antibody (c-ANCA) 12
 - C 型肝炎 58, 68
- D**
- 15-deoxyspergualin (15-DSG) 77
- E**
- estimated glomerular filtration rate (eGFR) 18
 - etanercept 74
 - EULAR recommendations 2
 - European League Against Rheumatism (EULAR) 2, 72, 73, 74
 - European Vasculitis Study Group (EUVAS) 2, 12, 25
- F**
- five factors score (FFS) 87
- G**
- GC の減量 42, 53
 - Giusti and Hayton 法 49
 - glomerular basement membrane (GBM) 8, 19, 26, 47, 48, 90
 - glucocorticoid (GC) 8, 41, 42, 53
 - Goodpasture 症候群 21, 23, 31
- H**
- Henoch-Schönlein 紫斑病 21, 23
 - high-resolution computed tomography (HRCT) 29
 - HLA-DR9 10
 - HLA 遺伝子 10
 - human anti-chimeric antibody (HACA) 76
- I**
- IMPROVE 試験 77
 - indirect immunofluorescence (IIF) 12
 - infliximab 74, 82
 - infusion reaction 75
 - intravenous cyclophosphamide (IVCY) 41, 42
 - intravenous immunoglobulin (IVIG) 73, 81
- J**
- JMAAV 4, 26, 43, 44, 54, 65, 87
- K**
- killer inhibitory receptor (KIR) 11
 - KL-6 31
- L**
- leflunomide (LEF) 52
 - leukocyte immunoglobulin-like

- receptor (LILR) 11
- M**
- malignant rheumatoid arthritis (MRA) 3
- mesna 59
- methotrexate (MTX) 4, 41, 51
- microscopic polyangiitis (MPA) 1, 8, 9, 16, 29
- mizoribine (MZR) 53, 89
- MPO-ANCA 1, 8, 12
- mupirocin 58
- mycophenolate mofetil (MMF) 52, 76
- myeloperoxidase (MPO) 1
- MYMYC 試験 76
- N**
- NORAM 4
- P**
- pauci-immune 型 8, 16
- pentamidine 58
- periarthritis nodosa (PN) 3, 7
- perinuclear anti-neutrophil cytoplasmic antibody (p-ANCA) 12
- Pneumocystis jiroveci* 57
- pneumocystis pneumonia (PCP) 30, 57, 66
- polyarteritis nodosa (PAN) 3, 8
- PR3-ANCA 1, 8, 12
- prednisolone (PSL) 41
- propylthiouracil (PTU) 10
- proteinase 3 (PR3) 1
- pulmonary-limited vasculitis (PLV) 88
- R**
- randomized controlled trial (RCT) 2
- rapidly progressive glomerulonephritis (RPGN) 18, 46
- RAVE 74, 76
- RemIT-JAV 8, 90
- renal-limited vasculitis (RLV) 2, 8
- RiCRAV 4, 82
- rituximab 74
- RITUXVAS 74, 76
- RPGN 確定診断指針 19
- T**
- trimethoprim/sulfamethoxazole (ST合剤) 52, 57, 66
- U**
- usual interstitial pneumonia (UIP) 27, 28
- V**
- vasculitis damage index (VDI) 37
- W**
- Watts 21, 91
- Wegener 肉芽腫症 (WG) 1, 8, 17, 20, 30
- WEGENT 試験 52
- WGET 52, 74

和文

- あ**
- 悪性関節リウマチ (MRA) 3
- 悪性腫瘍 24
- アザチオプリン (AZA) 3, 42, 52, 53
- アスペルギルス感染症 66
- アテムツズマブ 80
- アレルギー性肉芽腫性血管炎 (AGA) 1, 8, 17, 30, 81
- アンフォテリシン B 58, 66
- い, え, お**
- 遺伝因子 10
- 壊死性半月体形成性糸球体腎炎 25
- エビデンスレベル 5
- エビトープ 11
- 黄色ブドウ球菌 58
- か**
- 核周囲型抗好中球細胞質抗体 (p-ANCA) 12
- 喀血 27
- 寛解 39
- 寛解維持療法 44, 51, 89
- 寛解導入療法 40, 43, 88
- 環境因子 10
- 間質性肺炎 27, 28
- 間接蛍光抗体法 (IIF) 12
- 感染症 24, 57, 65
- 鑑別診断 23
- き, く**
- 気管支喘息 28
- 気管支肺胞洗浄液検査 31
- 危険因子 72
- 急速進行性糸状体腎炎 (RPGN) 18, 46
- キラー細胞抑制受容体 (KIR) 11
- クレアチニン (Cr) 40
- け**
- 経口CY 41, 42
- 結核 58, 66
- 血漿交換療法 41, 48, 90
- 結節性多発動脈炎 (PAN) 3, 8
- 結節性動脈周囲炎 (PN) 3, 7
- 血栓塞栓症 61
- 原発性血管炎 1, 7
- 原発性全射性血管炎 21
- 顕微鏡的多発血管炎 (MPA) 1, 8, 9, 16, 20, 29
- こ**
- 抗凝固療法 44, 48, 61
- 抗胸腺細胞グロブリン (ATG) 80
- 高血圧 61
- 抗血小板剤 44

抗血小板療法 48
 膠原病関連血管炎 24
 抗好中球細胞質抗体 (ANCA) 1, 11, 12, 54
 抗酸菌感染症 58
 抗 CD52 抗体 80, 81
 抗糸球体基底膜抗体 (抗 GBM 抗体) 8, 19, 26, 47, 48, 90
 厚生労働省特定疾患 2
 交付件数 3
 高分解能 CT (HRCT) 29
 骨髄抑制 50, 52, 54
 骨折リスク評価ツール (FRAX) 63

さ

サイトメガロウイルス肺炎 30
 再燃 39, 71
 再燃予知 54
 再燃率 4, 9, 53, 71
 細胞質型抗好中球細胞質抗体 (c-ANCA) 12

し

シクロホスファミド (CY) →経口 CY, シクロホスファミド間歇静注療法 (IVCY)
 シクロホスファミド間歇静注療法 (IVCY) 41, 42
 重症度 18, 28
 重症度分類 25, 28, 40, 41, 43
 出血性膀胱炎 59
 シリカ 10
 真菌感染症 58, 66
 心血管合併症 61
 腎限局型血管炎 (RLV) 2
 腎生検 26
 腎組織評価法 25
 診断基準 15
 腎病理組織学的病期分類 25
 腎病理予後判定基準 90
 新分類基準策定 22

す, そ

推奨度 5
 ステロイド→糖質コルチコイド
 ステロイド性骨粗鬆症 62

ステロイド総投与量 66
 ステロイドパルス療法 41, 89
 早期発見のための RPGN 診断指針 19
 塞栓性疾患 24

た

代用マーカー 21, 22
 高安動脈炎 3
 多発性単神経炎 81

ち, つ, て

チャベルヒルコンセンサス会議 (CHCC) 7, 15, 20
 通常型間質性肺炎 (UIP) 27, 28
 15-デオキシスパーガリン (15-DSG) 77

と

凍結胚 63
 糖質コルチコイド (GC) 8, 41, 53
 トリメトプリム/スルファメトキサゾール (ST 合剤) 52, 57, 66

な, に

難治性 39
 ニューモシスチス肺炎 (PCP) 30, 57, 66

は

バーミンガム血管炎活動性スコア (BVAS) 35, 88
 肺アスペルギルス症 67
 肺限局型 27
 肺限局型血管炎 88
 肺高血圧症 27, 28
 肺生検 31
 肺線維症 27
 肺胞出血 27, 28
 白血球免疫グロブリン様受容体 (LILR) 11

ひ

ビスホスホネート (BP) 62
 ヒト抗キメラ抗体 (HACA) 76
 病型分類 18

ふ

副腎皮質ステロイド→糖質コルチコイド
 不妊 63
 プレドニゾロン (PSL) 41
 プロテインナーゼ 3 (PR3) 1
 プロピルチオウラシル (PTU) 10
 分類アルゴリズム 21, 22
 分類基準 15, 20
 分類不能 22

へ, ほ

米国リウマチ学会 (ACR) 7, 15, 20
 膀胱癌 60

ま, み

末梢血幹細胞移植 80
 ミエロペルオキシダーゼ (MPO) 1
 ミコフェノール酸モフェチル (MMF) 52, 76
 ミゾリピン (MZR) 53, 89

む, め, も

無月経 63
 メトトレキサート (MTX) 4, 41, 51
 免疫グロブリン静注療法 (IVIg) 73, 81
 免疫抑制薬 50, 52
 モニタリング 49, 53, 54

や, ゆ, よ

薬剤性血管炎 24
 有害事象 (AE) 55, 68, 75, 88
 予後 9
 予後不良因子 9

ら, り, れ

ランダム化比較対照試験 (RCT) 2
 リツキシマブ 74, 82
 レフルノミド (LEF) 52

わ

ワクチン 58, 67

非売品

本ガイドラインは、平成22年度までに厚生労働科学研究費補助金
(難治性疾患克服研究事業)を受け実施した研究の成果である

ANCA 関連血管炎の診療ガイドライン

2011年2月28日 発行

編 集 尾崎承一
檜野博史
松尾清一
編集協力 有限会社 サイテック・コミュニケーションズ
デザイン 福田彩子

発 行 厚生労働省 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班
事務局：聖マリアンナ医科大学 リウマチ・膠原病・アレルギー内科
〒216-8511 神奈川県川崎市宮前区菅生 2-16-1
TEL：044-977-8111(内線 4287) FAX：044-977-8593
E-mail：mhlw.vasculitis-res@marianna-u.ac.jp

難治性血管炎に関する調査研究班
事務局：岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 腎・免疫・内分泌代謝内科学
〒700-8558 岡山県岡山市北区鹿田町 2-5-1
TEL：086-235-7235 FAX：086-222-5214
E-mail：vas-mhlw@md.okayama-u.ac.jp

進行性腎障害に関する調査研究班
事務局：名古屋大学大学院医学系研究科 病態内科学講座腎臓内科学
〒466-8550 名古屋市昭和区鶴舞町 65
TEL：052-744-2192 FAX：052-744-2209
E-mail：kidney@med.nagoya-u.ac.jp

印刷・製本 株式会社 シナノ パブリッシング プレス

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
平成 20～22 年度 総合研究報告書

発行 平成 23 年 3 月 31 日

厚生労働省 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班

研究代表者 尾崎 承一

聖マリアンナ医科大学リマ・膠原病・アレルギー内科
神奈川県川崎市宮前区菅生 2-16-1
電話 044-977-8111 (代表)

印刷 株式会社創栄企画
川崎市宮前区菅生 2-16-1 聖マリアンナ医科大学構内

