

アレルギー性肉芽腫性血管炎（Churg Strauss 症候群）の本邦における実態解明に関する
研究

分担研究者 天野宏一 埼玉医科大学総合医療センター リウマチ膠原病内科准教授

研究要旨

当研究班で行ってきた前向きコホート試験（REMIT-JAV）に登録されたアレルギー性肉芽腫性血管炎（Churg Strauss 症候群）の患者 17 例の臨床像を解析し、国際的基準（ACR と Lanham）の満足度を検討した。臨床像は昨年度の全国調査症例の解析結果と同様であった。気管支喘息のない 3 例では、ACR 基準、Lanham 基準とも満足せず Watts のアルゴリズムで CSS と分類できない。厚労省でもアレルギー性鼻炎の 1 例は確診となるが他のアレルギー性疾患の 2 例は疑診にしかならない。アレルギー性疾患の取り扱いについて国内外で議論し改訂し、統一の国際基準の設定が必要であると思われた。

A. 研究目的

アレルギー性肉芽腫性血管炎／Churg Strauss 症候群（以下 AGA/CSS）の診断は、国際的には Watts が提唱した分類アルゴリズム¹⁾、すなわち ACR 分類基準²⁾ または Lanham 分類基準³⁾ のいずれかを満たすものとされる。しかし日本では厚労省の基準（1998 年）⁴⁾ が用いられており一致しない場合も少なくない。これが疫学データや疾患概念の相違にも影響している可能性があり、世界的な統一基準が必要である。昨年度は全国調査で集積した 473 例について各分類基準の満足度を調査したが、アンケートから得られた臨床情報は必ずしも十分とは言えないものがあつた。したがって今年度は本研究班で行った前向きコホート研究 REMIT-JAV に登録された 17 例の AGA/CSS 患者を対象とし、ACR、Lanham および厚労省の 3 つの分類基準の満足度を調べ、両国際基準と厚労省基準の問題点を検討した。

B. 研究方法

REMIT-JAV に登録された 17 例の AGA/CSS 患者の診療情報を研究本部より得て、各分類基準の満足度を検討した。

（倫理面への配慮）

後向きに診療録のデータを元に記載された結果を使用したもので、各患者の個人情報各医療機関で匿名化されている。本研究班以外にこれらのデータを利用することはない。本研究の倫理的妥当性は、

代表者が所属する施設の倫理委員会に諮る。

C. 研究結果

今回の 17 例の臨床像は、男性 5 例、女性 12 例、平均年齢 58 歳で、全国調査とほぼ同じであった。好酸球増多は全例で 1,500/ μ l 以上かつ白血球分画の 10%以上であり、ACR 基準と Lanham 基準を共に満足した。多発性単神経炎の合併が 16 例（94%）、紫斑が 11 例（65%）と多かった。MPO-ANCA の陽性は 9 例（53%）で全国調査と同様の比率であった。喘息のない症例が 3 例あり、1 例はアレルギー性鼻炎、他の 2 例はその他のアレルギー性疾患と記載されていたが、3 例とも Lanham 基準と ACR 基準に合致せず、Watts のアルゴリズムの分類基準で CSS と分類できない。しかし 3 例とも著明な好酸球増多、末梢神経障害、紫斑（CSS に compatible な病理所見の記載あり）があり、うち 2 例は MPO-ANCA も陽性で臨床的には CSS とすべき症例であると判断される。厚労省基準ではアレルギー性鼻炎の 1 例は確診、他の 2 例も疑診になる。

D. 健康危険情報

該当無し

E. 考察

AGA/CSS は、気管支喘息の合併、末梢血の好酸球増多、病学的に好酸球浸潤を伴う肉芽腫性血管炎を特徴とし、極めてユニークな血管炎である⁵⁾。臨床的に

は発熱など全身症状があり、臓器病変では末梢神経障害が高頻度に見られる。血清学的に p-ANCA (MPO-ANCA) が高率に陽性となることが分かり、診断の一助になっている。昨年度は、全国調査の 473 例の検討で、本邦の CSS/AGA 症例は肺病変と副鼻腔病変の頻度が低いため ACR 分類基準を満たさない症例が多いこと、好酸球数 1500 未満の例や臓器病変が 1 つ（多くは多発性単神経炎のみ）の例が多かったことが Lanham 基準を満たさない主な原因であった。今回実施した REMIT-JAV の 17 例での検討では、気管支喘息がない 3 症例は、アレルギー性疾患として気管支喘息に限定した Lanham 基準、ACR 基準を共に満足しないことが分かった。これら 3 例とも CSS としては妥当であると思われたことから、アレルギー性疾患として喘息以外も広くとる k とが必要であると思われる。Lanham も典型例ではアレルギー性鼻炎が初発症状であること、好酸球増多が HES より軽度 (less severe) であること、を記載している³⁾。今後アレルギー性鼻炎を含めた他のアレルギー性疾患も含めるかどうか、改めて国際的に議論し新たな国際統一基準作りが必要と考えられた。

F. 結論

今回検討した REMIT-JAV に登録された CSS/AGA17 例の解析でも、昨年度に行った全国調査による解析と同様の臨床的特徴が確認された。今回の解析で、アレルギー性疾患として気管性喘息に限定されている Lanham と ACR 基準では一部の CSS/AGA を分類できない可能性があることが分かった。この点についても 1 つの世界共通の分類基準の作成に向けて議論していく必要がある。

G. 研究発表

1. 論文発表 なし
2. 学会発表 なし

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

I. 参考文献

- 1) Watts R, et al.: Development and validation of a consensus methodology for the classification of the ANCA-associated vasculitides and polyarteritis nodosa for epidemiological studies. *Ann Rheum Dis* 2007; 66: 222-227
- 2) Masi AT et al.: American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Churg Strauss syndrome (allergic granulomatosis and angiitis). *Arthritis Rheum* 1990; 33: 1094-100
- 3) Lanham JG, et al.: Systemic vasculitis with asthma and eosinophilia: a clinical approach to the Churg-Strauss syndrome. *Medicine* 1984; 63: 65-81
- 4) Matsumoto Y, et al.: Nationwide epidemiological survey of refractory vasculitis (anti-neutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-associated vasculitis, anti-phospholipid syndrome and temporal arteritis) in Japan. *Annual Report of the Research Committee on Intractable Vasculitides, the Ministry of Health and Welfare of Japan [in Japanese], Tokyo, 1998, pp 15-23*
- 5) Churg J, Strauss L.: Allergic granulomatosis, allergic angiitis and periarteritis nodosa. *Am J Pathol* 1951; 27: 277-301

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

抗好中球細胞質抗体（ANCA）関連血管炎の寛解維持療法の現状とその有効性と安全性に関する観察研究

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

伊藤聡 新潟県立リウマチセンター 診療部長

研究協力者

原章規 金沢大学附属病院腎臓内科

研究要旨

抗好中球細胞質抗体 (ANCA) 関連血管炎における寛解維持療法の長期的な有効性と安全性を検討する目的で、「ANCA 関連血管炎の寛解導入の現状とその有効性と安全性に関する観察研究 (RemIT-JAV)」に登録された患者を対象とした前向き観察研究を開始した。本研究により、我が国における ANCA 関連血管炎の寛解維持療法のプロトコールの確立に寄与することが期待できる。

A. 研究目的

中小型血管炎の中で、わが国に頻度が高い myeloperoxidase (MPO) に対する抗好中球細胞質抗体 (ANCA) 陽性の顕微鏡的多発血管炎 (microscopic polyangiitis; MPA) は再燃率が高く、再燃予防のために長期間の免疫抑制療法を要する。前年度までに本研究班にて寛解維持療法に関する後ろ向き観察研究を行ったところ、再燃率 24% であり、寛解維持療法中のステロイド減量速度が速い場合に再燃のリスクが上昇することが判明した (J Rheumatol 2011 [Epub ahead of print])。そこで本研究では、ANCA 関連血管炎の寛解維持療法の実態を調査し、より長期的な治療の有効性と安全性を解析する。

B. 研究方法

1) 協力施設への調査票の記入依頼

2) 事務局での調査票回収

3) 調査表不備の調整

4) データ解析

5) 報告

(倫理面への配慮) 本研究は、前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」(平成 14 年 6 月 17 日作成、平成 16 年全部改正、平成 17 年一部改正、平成 19 年全部改正)、ならびにヘルシンキ宣言 (2008 年改訂) に従って実施する。本研究は「疫学研究」に当たり、分担研究者の施設においては当該倫理審査委員会の承認を受けることとする。研究協力者の所属する施設は、データ提供施設として研究計画書に記載し、主任研究者の施設の倫理審査委員会の承認を得る。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. 研究結果

以上を主旨としたプロトコル（資料 1）および調査票（資料 2）を作成し、RemIT-JAV に引き続き定点観察を開始している。本研究により、我が国における ANCA 関連血管炎の寛解維持療法のプロトコルの確立に寄与することが期待できる。

- ・研究デザイン
前向きコホート研究
- ・対象

2008 年から 2010 年までに本研究班で実施された「ANCA 関連血管炎の寛解導入の現状とその有効性と安全性に関する観察研究 (RemIT-JAV)」に登録された ANCA 関連血管炎患者のうち、2 年間の追跡が完了し、かつ本研究への参加同意が得られた患者

- ・アウトカム

1) 主要評価項目

- ・再燃率
- ・生存率（腎および個体）

2) 副次的評価項目

- ①再燃に関する危険因子
- ②死亡に関する危険因子
- ③血管炎障害スコア (VDI) 変化率
- ④重症感染症の発現頻度とリスク因子解析
- ⑤その他の副作用発現率

D. 研究発表

1. 論文発表

- ・ Risk factors associated with relapse in Japanese patients with microscopic

polyangiitis

Wada T, Hara A, Arimura Y, Sada K, Makino H, the Research Group of Intractable Vasculitis, Ministry of Health Labor, and Welfare of Japan. J Rheumatol 2011 [Epub ahead of print]

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

3. その他

なし

資料 1

抗好中球細胞質抗体（ANCA）関連血管炎の寛解維持療法の現状とその有効性と安全性に関する観察研究

本研究の実施に当たっては、
GCP，ヘルシンキ宣言，臨床研究に関する倫理指針
に準拠する

金沢大学附属病院 腎臓内科

作成年月日 2011年 8月 17日

版数：第1版

目次

1. 背景及び試験実施の意義・必要性
 2. 試験の目的
 3. 試験の評価項目
 - 3-1 主要評価項目（プライマリーエンドポイント）
 - 3-2 副次的評価項目（セカンダリーエンドポイント）
 4. 試験計画・試験デザイン
 - 4-1 対象患者（適格基準）
 - 4-1-1 登録基準
 - 4-1-2 除外基準
 - 4-2 試験のアウトライン
 - 4-3 試験薬の概要
 - 4-4 試験方法
 5. 重篤な有害事象への対応
 6. 試験スケジュール（観察・検査・調査項目・実施期間）
 7. インフォームド・コンセントの手順
 8. 試験の中止基準
 9. 被験者の登録方法・割付方法
 10. 試験実施期間
 11. 目標症例数
 12. 解析方法
 13. 倫理的事項
 14. 記録の保存
 15. 健康被害に対する補償・賠償
 16. 予測される医療費（被験者の負担）
 17. 研究資金
 18. 試験実施者及び連絡方法
 19. 参考資料、文献リスト
- 補足事項
- I. ANCA 関連血管炎の分類および診断
 - II. 治療に関する定義
 - III. ANCA 関連血管炎の寛解、再燃、治療効果
 - IV. ANCA 関連血管炎の疾患活動性評価
 - V. 感染症
 - VI. その他の副作用
- 別紙 1 研究参加施設および責任医師

1. 背景及び試験実施の意義・必要性

抗好中球細胞質抗体（ANCA）関連血管炎は、小血管（細小動静脈・毛細血管）の壊死性血管炎と高いANCA陽性率を共通の特徴とする全身性血管炎疾患群である。顕微鏡的多発血管炎（microscopic polyangiitis; MPA）、Wegener肉芽腫症（Wegener's granulomatosis; WG）、Churg-Strauss症候群（Churg-Strauss syndrome; CSS）の難治性疾患が含まれ、MPAの腎（壊死性糸球体腎炎）あるいは肺（肺泡出血や間質性肺炎）のみに臓器障害を認める場合には腎限局型血管炎（renal-limited vasculitis; RLV）および肺限局型血管炎（pulmonary-limited vasculitis）と呼ばれる。

欧米に頻度の多いWGでは、副腎皮質ステロイドと経口シクロホスファミド（CYC）の併用治療が標準的寛解導入療法として確立され、生命予後は著しく改善された。また、寛解後には再燃予防のための寛解維持療法が継続される。しかし、CYC併用により感染症、骨髄抑制、膀胱粘膜障害、性腺機能障害、二次性悪性腫瘍など重篤な副作用が発生し、また依然として再燃が少なくない。近年、これまでのランダム化比較試験（RCT）の成績をふまえ、寛解が得られた場合にはCYCをアザチオプリン（AZA）かメトトレキサート（MTX）に変更し、低用量の副腎皮質ステロイドとの併用を行うことが、欧州より質の高いエビデンスとして提示されている^{i, ii}。また、寛解が得られてもc-ANCAあるいはPR3-ANCAが完全に陰性化しなかった場合には再燃が高頻度であることが知られている^{iii, iv}。

しかしながら、わが国のANCA関連血管炎はMPO-ANCA陽性率が高く、MPAが大部分を占め、より高齢で発症する^v。そのため、欧米のエビデンスから構築された寛解維持療法のプロトコールをそのまま適用することは、副作用による死亡リスクを高める可能性がある。しかし、わが国独自の治療エビデンスは乏しく、欧米の治療プロトコールや「ANCA関連血管炎の診療ガイドライン」（2011年2月発行）^{vi}を参考とし、医師の判断により治療が決定されているのが現状である。

そこで、2008年から2010年まで厚生労働省難治性血管炎調査研究班で実施された「ANCA関連血管炎の寛解導入の現状とその有効性と安全性に関する観察研究（RemIT-JAV）」が開始された。現在、我が国の寛解導入療法とその後の維持療法に関する結果の解析が進められている。また、同時期に進められたMPAにおける寛解維持療法の後ろ向き観察研究においては、緩解維持療法中のステロイド減量速度が早い場合に再燃のリスクが上昇することが明らかになった。

本研究は、RemIT-JAVに登録されたANCA関連血管炎患者の寛解維持療法を追跡調査し、より長期的な治療の有効性と安全性を解析することを目的とした患者登録システムによる前向き観察コホート研究である。その結果を詳細に解析することにより、我が国におけるANCA関連血管炎の寛解維持療法のプロトコールの確立に寄与することが期待できる。

2. 試験の目的

ANCA関連血管炎に対する寛解維持療法の実態を調査し、その有効性と安全性を明らかにする。

3. 試験の評価項目

3-1 主要評価項目（プライマリーエンドポイント）

- ①再燃率
- ②生存率（腎および個体）

3-2 副次的評価項目（セカンダリーエンドポイント）

- ①再燃に関する危険因子
- ②死亡に関する危険因子
- ③血管炎障害スコア（VDI）変化率
- ④重篤感染症の発現頻度とリスク因子解析
- ⑤その他の副作用発現率

4. 試験計画・試験デザイン

前向きコホート研究

4-1 対象患者（適格基準）

次の患者選択基準及び除外基準を満たす患者を対象とする。

4-1-1. 登録基準

- 1) RemIT-JAV に登録され、2年間の追跡が可能であった ANCA 関連血管炎患者
- 2) 本試験の参加に関して同意が文書で得られる患者

本研究は疫学研究であるため、登録基準を満たし、除外基準に抵触しない患者を可能な限り全例登録することとする。

(ANCA 関連血管炎の診断および分類は補足事項 I 参照)

4-1-2. 除外基準

- 1) 本研究に参加の同意を得られなかった症例

4-2. 試験のアウトライン

- 1) 倫理審査委員会の承認
- 2) データ登録センターの開設
- 3) 患者への周知・同意取得・患者登録の開始
- 4) 定点ポイント（6ヶ月・12ヶ月・18ヶ月・24ヶ月）および再燃時の研究参加施設へのデータ提供依頼
- 5) データ解析
- 6) 報告

4-3 試験薬の概要

本研究は観察研究であり、試験薬はない。

4-4 試験方法

本研究は、RemIT-JAV に登録された ANCA 関連血管炎患者を対象として実施される寛解維持療法を調査し、治療の有効性と安全性を解析することを目的とした患者登録システムによる前向き観察コホート研究である。

5. 重篤な有害事象の対応

重篤な有害事象及び予測できない新たな事象が発現した場合には、試験責任医師又は分担医師は適切な処置を行うとともに病院長・医学倫理審査委員会に速やかに報告する。

6. 試験スケジュール（観察・検査・調査項目・実施期間）

各時点で以下に示す観察評価を行い、調査表に記入する。

観察開始時（RemIT-JAV での観察終了時）

- (1) 患者特性：年齢，性別，身長，体重，Performance Status
- (2) 合併症（または既往症）：Vasculitis damage index（VDI），合併する非重篤感染症，過去6ヶ月以内の重篤感染症，嚥下障害，その他の感染リスク
- (3) 腎障害に関する臨床経過：数週から数ヶ月の間で急速に進行する腎不全の有無
- (4) Birmingham vasculitis activity score (BVAS) 2003
- (5) 血液学的検査：CBC（Hb，白血球数，白血球分画，血小板数）
- (6) 生化学検査：血清クレアチニン，BUN，GFR（推算式より推定），AST，ALT，ALP，LDH，空腹時血糖，HbA1c，尿蛋白/尿クレアチニン比，IgG，IgA，IgM，KL-6

- (7) 血液ガス検査
- (8) 免疫学的検査：CRP, ANCA (PR3-ELISA, MPO-ELISA)
- (9) その他：検尿・沈渣, 病理学的検査所見 (腎・肺・皮膚など), 胸部画像検査 (単純 X 線, CT 検査), 呼吸機能

6 ヶ月, 12 ヶ月, 18 ヶ月, 24 ヶ月後

- (1) 転帰 (生存・死亡, 寛解・再燃の有無)
- (2) BVAS 2003, VDI
- (3) CBC
- (4) GFR(推算式より推定), 血清クレアチニン, BUN, LDH, CRP, IgG, IgA, IgM, KL-6, 呼吸機能, HbA1c
- (5) 血液ガス検査 (12 ヶ月後, 24 ヶ月後, 血管炎による呼吸器病変有の症例のみ)
- (6) ANCA, 検尿・沈渣
- (7) 胸部画像検査 (単純 X 線, CT 検査) (12 ヶ月後, 24 ヶ月後, 血管炎による呼吸器病変有の症例のみ)
- (8) 呼吸機能検査 (12 ヶ月後, 24 ヶ月後, 血管炎による呼吸器病変有の症例のみ)
- (9) 治療に関する情報 (ステロイドおよび免疫抑制薬の種類・用量を含む)
- (10) 感染症の有無と種類
- (11) 感染症以外の副作用

再燃時

- (1) 再燃年月日
- (2) BVAS 2003
- (3) CBC
- (4) GFR(推算式より推定), 血清クレアチニン, BUN, LDH, CRP, IgG, IgA, IgM, KL-6, 呼吸機能, HbA1c
- (5) 血液ガス検査 (血管炎による呼吸器病変有の症例のみ)
- (6) ANCA, 検尿・沈渣
- (7) 胸部画像検査 (単純 X 線, CT 検査) (血管炎による呼吸器病変有の症例のみ)
- (8) 治療に関する情報

	開始時	6 ヶ月後	12 ヶ月後	18 ヶ月後	24 ヶ月後	再燃時
同意取得	○					
BVAS 2003	○	○	○	○	○	○
VDI		○	○	○	○	
血液検査	○	○	○	○	○	○
血液ガス	△	△	△		△	△
尿検査	○	○	○	○	○	○
胸部 Xp	○		○		○	
胸部 CT	△	△	△		△	△
呼吸機能検査	△	△	△		△	○
治療関連調査	○	○	○	○	○	○
合併症調査	○	○	○	○	○	

△の項目については発症時または経過中に血管炎による呼吸器病変を認めた症例のみ

7. インフォームド・コンセントの手順

インフォームド・コンセントに必要な下記項目を同意説明文中に記載する。同意書については、金沢大学附属病院様式に従うことを原則とし、必ず文書にて取得する。

- ①臨床研究は治療以外に研究を伴うこと
- ②臨床研究の目的
- ③臨床研究の方法
- ④被験者の臨床研究への参加予定期間
- ⑤臨床研究に参加する予定の被験者数
- ⑥予期される臨床上の利益及び危険性又は不便
- ⑦臨床研究への参加は被験者の自由意思によるもので、臨床研究への参加を随時拒否・撤回できること。また、これによって被験者が不利な扱いを受けないこと
- ⑧臨床研究の継続について被験者の意思に影響を与える可能性のある情報が得られた場合には速やかに被験者に伝えられること
- ⑨臨床研究への参加を中止させる場合の条件又は理由
- ⑩被験者の秘密が保全されることを条件に当院臨床研究審査委員会が原医療記録を閲覧できること
- ⑪臨床研究の結果が公表される場合であっても、被験者の秘密は保全されること
- ⑫臨床研究に参加した場合の費用と健康被害を受けた場合の治療及び補償
- ⑬臨床研究責任医師の氏名・職名・連絡先
- ⑭被験者が守るべき事項
- ⑮当該臨床研究に関する照会連絡先
(別紙参照)

8. 試験の中止基準

* 以下のような場合には試験を中止する。試験を中止した場合は、その理由を明らかにして、記入用紙に記入する。

- 1) 被験者より同意の撤回があった場合
- 2) 患者が来院スケジュール許容範囲(±1ヵ月)内に来院しない場合

9. 被験者の登録方法・割付方法

登録基準を満たし、除外基準に抵触しない患者に直接依頼し可能な限り全例登録する。なお、本研究は疫学研究であるため割り付けはない。

10. 試験実施期間

倫理審査委員会承認後～2016年3月31日まで(症例登録期間は2013年12月31日まで)

11. 目標症例数

約150例(そのうち本学の対象患者4人)。各参加医療施設は、RemIT-JAVに登録し追跡したANCA関連血管炎患者を可能な限り登録する。

設定根拠：平成20年度から22年度に実施したRemIT-JAVにおいて、登録患者数は約150名であった。登録された全患者から引き続き同意が得られるものと想定し、上記の目標症例数を設定した。

12. 解析方法

1) 解析対象集団

- ① 有効性解析集団：本研究に登録され、ANCA関連血管炎に対する緩解維持療法を施行された患者。ただし、再燃率については、下記の統計解析方法に記載した患者を対象とする。

② 安全性解析対象集団：本研究に登録され、ANCA 関連血管炎に対する緩解維持療法を施行された患者

2) 疾患別解析：血管炎症候群の重症度，治療反応性は血管炎の種類によって大きく異なるため，本研究では，補足事項 I-(2)-③を満たす患者を MPA 群，補足事項 I-(2)-①および②を満たす患者を WG+CSS 群として解析する．ただし，サブ解析として，I-(2)-①，I-(2)-②を満たす患者をそれぞれ同様に解析する．

3) 主要評価項目

①再燃率：寛解維持療法中の患者を対象として，疾患別に，主たる要因（ステロイド，免疫抑制薬の使用）を説明変数として，最終観察までの再燃率を Cox-Hazards モデルおよび Kaplan-Meier 法を用いて比較検討する．Cox 比例ハザードモデルにおける基本的な調整因子には，年齢，性別，罹患臓器とその重症度，寛解維持療法などが考えられるが，調整項目と調整方法は収集されたデータの単変量解析をもとに決定する．治療群の定義は補足事項を参照．

②生存率（腎および個体）：疾患別に主たる要因（ステロイド，免疫抑制薬の使用）を説明変数として，最終観察までの生存率を Cox 比例ハザードモデルおよび Kaplan-Meier 法を用いて比較検討する．Cox 比例ハザードモデルにおける基本的な調整因子には，年齢，性別，罹患臓器とその重症度，寛解維持療法などが考えられるが，調整項目と調整方法は収集されたデータの単変量解析をもとに決定する．治療群の定義は補足事項を参照．

4) 副次評価項目

① 再燃に関する危険因子の解析：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用いて解析を行う．これらの中から臨床的および統計学的に重要と思わ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する．

② 死亡に関する危険因子の解析：収集されたデータを元に，死亡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用いて解析を行う．これらの中から臨床的および統計学的に重要と思わ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する．

③ 血管炎障害スコア（VDI）変化率：主たる要因（ステロイド，免疫抑制薬の使用）を説明変数として，最終観察時 VDI と登録時 VDI の差を目的変数として重回帰分析を用いて比較検討する．重回帰分析における基本的な調整因子には，年齢，性別，発症時の罹患臓器や活動性などが考えられるが，調整項目と調整方法は収集されたデータをもとに決定する．治療群の定義は補足事項を参照．

④ 重篤感染症発現頻度とリスク因子解析：主たる要因（寛解導入時の治療群）を説明変数として，最終観察までの重篤感染症発症率を Cox 比例ハザードモデルおよび Kaplan-Meier 法を用いて比較検討する．Cox 比例ハザードモデルにおける基本的な調整因子には，年齢，性別，治療開始時の患者特性，寛解維持療法などが考えられるが，調整項目と調整方法は収集されたデータの単変量解析をもとに決定する．治療群の定義は補足事項を参照．

⑤ その他の副作用発現率：寛解維持療法中の治療群別に，副作用の種類および頻度を記載するのみで統計解析は加えない．

統計解析の詳細については，別途作成する解析計画書で定める．

13. 倫理的事項

【同意取得方法および個人情報保護】

本研究は、前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」（平成14年6月17日作成、平成16年全部改正、平成17年一部改正、平成19年全部改正）、ならびにヘルシンキ宣言（2008年改訂）に従って実施する。本研究は「疫学研究」に当たり、分担研究者の施設においては当該倫理審査委員会の承認を受けることとする。研究協力者の所属する施設は、データ提供施設として研究計画書に記載し、主任研究者の施設の倫理審査委員会の承認を得る。

本研究では、倫理審査委員会で承認の得られた同意説明文書を患者に渡し、担当医より文書および口頭による十分な説明を行い、患者の自由意思による同意を文書で得る。患者の同意に影響を及ぼすと考えられる有効性や安全性等の情報が得られたときや、患者の同意に影響を及ぼすような実施計画等の変更が行われるときは、速やかに情報提供し、研究に参加するか否かについて患者の意思を予め確認するとともに、事前に倫理審査委員会の承認を得て同意説明文書等の改訂を行い、患者の再同意を得る。

データは連結可能な匿名化された状態で入力される。登録症例の患者ID等の対応表は電子データとして血液情報統御学のパスワード設定のされたPC各施設で保管する。データは鍵のついた金庫で保管することとする。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。金庫の鍵やパスワードは個人情報管理責任者が管理する。個人情報管理者は清水美保（金沢大学保健管理センター）とする。

【予想される被験者への危険や不利益】

本研究の治療方針および収集される臨床データは、現時点における本研究の対象疾患の推奨されるべき診療水準を踏まえて行われるものであり、国内外の各種リコメンデーションに合致する内容である。本研究に参加したことによる患者への不利益としては、個人情報の流出があげられる。

【危険や不利益に対する対応】

個人情報の流出などの有害事象が発現した際には、研究責任医師又は分担医師は適切な処置を行うとともに病院長および医学倫理審査委員会に速やかに報告する。

14. 記録の保存

研究等の実施に係わる必須文書（申請書類控え、倫理審査委員会の承認文書の写し、提供されたデータ、統計解析結果、その他データの信頼性を保証するのに必要な書類または記録など）は個人情報管理責任者が保管し、研究発表の5年後に廃棄する。

15. 健康被害に対する補償・賠償

特別な補償は行われぬ。通常の診療を受けた際に発生した健康被害や医療事故と全く同じ扱いになる。賠償責任に至った場合には、病院並びに医師個人が加入している医師賠償責任保険の範囲内にて対応する。

16. 予測される医療費（被験者の負担）

本研究は観察研究であり、患者には新たな医療費の負担は生じない。

17. 研究資金

本研究に必要な資金は、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に交付された研究費補助金より拠出する。

18. 試験実施者及び連絡方法

本研究の主体は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とし榎野博史教授（岡山大学腎・免疫・内分泌代謝内科学）を研究統括医師とする。参加医療施設および研究責任医師は別紙1に示す。

研究運営、データ管理を行う事務局を下記におく。

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
責任者 榎野博史
事務局 佐田憲映
電話 086-235-7235 F A X 086-222-5214
E-mail : sadakenn@md.okayama-u.ac.jp

当院における研究責任者および研究分担者
責任医師；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
(Tel : 076-265-2499, Fax : 076-234-4273)

研究分担医師

古市賢吾	金沢大学附属病院	血液浄化療法部	准教授
北川清樹	金沢大学附属病院	血液浄化療法部	助教
原 章規	金沢大学附属病院	救急部	特任助教
北島信治	金沢大学附属病院	腎臓内科	医員
遠山直志	金沢大学附属病院	腎臓内科	医員
篠崎康之	金沢大学附属病院	腎臓内科	医員
山内博行	金沢大学附属病院	腎臓内科	診療従事者

19. 参考資料、文献リスト

ⁱ Mukhtyar C, Guillevin L, Cid MC, et al. EULAR recommendations for the management of primary small and medium vessel vasculitis. *Ann Rheum Dis.* 2009; 68: 310-7.

ⁱⁱ Lapraik C, Watts R, Bacon P, et al.. BSR and BHRP guidelines for the management of adults with ANCA associated vasculitis. *Rheumatology.* 2007; 46: 1615-6.

ⁱⁱⁱ Slot MC, Tervaert JW, Boomsma MM, et al. Positive classic antineutrophil cytoplasmic antibody (C-ANCA) titer at switch to azathioprine therapy associated with relapse in proteinase 3-related vasculitis. *Arthritis Rheum.* 2004; 51: 269-73.

^{iv} Sanders JS, Huitma MG, Kallenberg CG, et al. Prediction of relapses in PR3-ANCA-associated vasculitis by assessing responses of ANCA titres to treatment. *Rheumatology.* 2006; 45: 724-9.

^v Watts RA, Scott DG, Jayne DR, et al. Renal vasculitis in Japan and the UK--are there differences in epidemiology and clinical phenotype? *Nephrol Dial Transplant.* 2008 Jun 27.

^{vi} 厚生労働省難治性疾患克服研究事業 ANCA 関連血管炎の診療ガイドライン 2011年2月発行

補足事項

I. ANCA 関連血管炎の分類および診断

1) ANCA 関連血管炎の分類

Churg-Strauss 症候群 (CSS), Wegener 肉芽腫症 (WG), 顕微鏡的多発血管炎 (MPA), 腎限局型血管炎 (RLV), 肺限局型血管炎 (PLV) の 5 疾患を本研究で対象とする ANCA 関連血管炎とし, 表 1 で示した原発性全身性血管炎 (PSV) の定義を満たす症候と検査所見を有することが必要である.

2) ANCA 関連血管炎の診断

CSS, WG, MPA, RLV, PLV の 5 疾患の診断は, Watts らが提唱した ANCA 関連血管炎および結節性多発動脈炎の分類方法に準じて行う¹. ただし, 本方法には PLV は分類されていないので, その診断のため暫定的に肺血管炎代用マーカーを追加している. その分類アルゴリズムを図 1 に示す. なお, アルゴリズムには本研究では対象とならない結節性多発動脈炎および分類不能血管炎が含まれている.

① Churg-Strauss 症候群 (CSS)

表 2 および表 3 に示す米国リウマチ学会 (ACR) あるいは Lanham の CSS 分類基準を満たす患者を CSS と診断する.

② Wegener 肉芽腫症 (WG)

CSS が除外された患者で, 表 4 に示す ACR の WG 分類基準を満たすもの, さらにこの分類基準は満たさないが表 5 に示す Chapel Hill Consensus Conference (CHCC) の WG 組織所見が得られたものを WG と診断する. いずれにも該当しない患者でも, CHCC の MPA 組織所見を示し, 表 6 に示す WG 代用マーカーを有するもの, さらに組織所見はなくても WG 代用マーカーがあり, ANCA 陽性のものは WG と診断する.

③ 顕微鏡的多発血管炎 (MPA), 腎限局型 ANCA 関連血管炎 (RLV) および肺限局型 ANCA 関連血管炎 (PLV)

CSS および 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表 5 の CHCC の MPA 組織所見があり, 表 6 の WG 代用マーカーがないものを MPA と診断する. 組織所見のない場合には, 表 6 の腎血管炎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 と診断する. その中で, 腎のみ, 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 RLV および PLV と診断する.

表1 原発性全身性血管炎の定義ⁱ¹

以下の3つの項目 (A, B, C) をすべて満たすものを原発性全身性血管炎と定義する	
(A) 症候が ANCA 関連血管炎または結節性多発動脈炎に特徴的であるか、あるいは矛盾しないこと	
	組織学的に血管炎が証明されていれば症状や徴候は矛盾しないものであればよい。組織学的証明がない場合は症状や徴候は特徴的なものでなければならない。
(B) 以下の項目のうち少なくとも1つを満足すること	
1.	組織学的に診断された血管炎または肉芽腫性病変
	血管炎には壊死性糸球体腎炎が含まれる。肉芽腫性病変は米国リウマチ学会 (American College of Rheumatology ; ACR) の Wegener 肉芽腫症分類基準で定義されているものとする：血管壁あるいは動脈・細動脈の血管周囲と血管外領域での肉芽腫性炎症所見。
2.	ANCA 陽性
	MPO-ANCA または PR3-ANCA が陽性である
3.	血管炎および肉芽腫症が強く示唆される以下の特異的な検査所見
	<ul style="list-style-type: none"> ・神経生理学的検査による多発単神経炎 ・血管造影 (MR 血管画像または腹腔内血管造影) による結節性多発動脈炎所見 ・頭頸部と胸部の CT または MRI による眼窩後部と気管病変
4.	好酸球増多 (>10%または $>1.5 \times 10^9 / L$)
(C) 症候を説明する他の疾患のないこと、特に以下の疾患を除外できる	
1.	悪性腫瘍
2.	感染症 (B 型・C 型肝炎感染, HIV, 結核, 亜急性心内膜炎)
3.	薬剤性血管炎 (ヒドララジン, プロピルチオウラシル, アロプリノールを含む)
4.	二次性血管炎 (関節リウマチ, SLE, シェーグレン症候群, 結合組織病)
5.	ベーチェット病, 高安大動脈炎, 巨細胞性動脈炎, 川崎病, 本態性クリオグロブリン血症, シェーンライン・ヘノッホ紫斑病, 抗 GBM 抗体関連疾患
6.	血管炎類似疾患 (コレステロール塞栓症, calciphylaxis, 劇症型抗リン脂質抗体症候群, 心房粘液腫)
7.	サルコイドーシス
補足：腎あるいは皮膚生検組織の IgA 沈着はシェーンライン・ヘノッホ紫斑病を、また抗 GBM 抗体の検出はグッドパスチャー症候群を疑う所見である。しかし、IgA 組織沈着と抗 GBM 抗体は ANCA 関連血管炎でも認めることがあり、シェーンライン・ヘノッホ紫斑病とグッドパスチャー症候群の除外は個々の医師が判断する。	

国内の施設ではいずれの施設においても ELISA 法での MPO-ANCA または PR3-ANCA の測定が可能であるため蛍光抗体法による ANCA の評価は除外した。

図1 ANCA 関連血管炎分類アルゴリズム (Watts et al. ARD 2007 を一部改変)

PSV (表1) の臨床診断

		ACR または Lanham の CSS 基準 (表2、表3) に合致
	はい	はい
	いいえ	いいえ
CSS	はい	ACR の WG 分類基準 (表4) に合致
	はい	いいえ
	はい	CHCC の WG に合致する組織所見 (表5)
	はい	いいえ
	はい	CHCC の MPA に合致する組織所見で WG 代用マーカー (表6) あり
WG	はい	いいえ
	はい	組織所見なし WG 代用マーカーあり PR3 あるいは MPO-ANCA 陽性
	はい	いいえ
	はい	小血管炎に合致する臨床徴候および組織所見 WG 代用マーカーなし
	はい	いいえ
MPA	はい	組織所見なし WG 代用マーカーなし 腎血管炎または肺血管炎代用マーカーあり PR3 あるいは MPO-ANCA 陽性
腎限局型 肺限局型 (腎あるいは肺 のみに臓器障害 を認める場合)	はい	いいえ
		古典的結節性多発動脈炎 分類不能

表2 米国リウマチ学会（ACR）の Churg-Strauss 症候群の分類基準ⁱⁱⁱ

基準項目	定義
1. 喘息	喘鳴あるいは呼気時にみられるびまん性の高音のラ音の既往.
2. 好酸球増多症	白血球分画における好酸球増加>10%.
3. 単神経障害あるいは多発神経炎	全身性血管炎に起因する単神経障害, 多発性単神経障害あるいは多発神経障害 (すなわちグローブ/ストッキング状分布).
4. 肺浸潤 (非固定性)	全身性血管炎に起因する移動性あるいは一過性の肺浸潤影を示す X 線像 (固定性浸潤は含まない).
5. 副鼻腔異常	急性あるいは慢性副鼻腔痛または圧痛の既往, あるいは副鼻腔の X 線像にみられる混濁化所見.
6. 血管外組織への好酸球浸潤	動脈, 細動脈あるいは細静脈の生検において血管外組織への好酸球浸潤を認める.

分類上, 上記 6 項目中少なくとも 4 項目以上が認められる場合, Churg-Strauss 症候群と判定する. 項目の種類を問わず 4 項目以上認めれば, 感度 85.0%, 特異度 99.7%である.

表3 Lanham の Churg-Strauss 症候群の分類基準^{iv}

基準項目	定義
1. 喘息	
2. 好酸球増多症 (>1.5×10 ⁹ / L)	
3. 血管炎に起因する 2 臓器以上の臓器障害	

分類上, 上記 3 項目全てを満たす場合, Churg-Strauss 症候群と判定する.

表4 米国リウマチ学会（ACR）の Wegener 肉芽腫症の分類基準^v

基準項目	定義
1. 鼻あるいは口腔内炎症	有痛性あるいは無痛性口内内潰瘍, または化膿性あるいは血性鼻汁の発現.
2. 胸部 X 線上異常陰影	結節, 固定性浸潤, あるいは空洞の存在を示す胸部 X 線像.
3. 尿沈渣	尿沈渣において顕微鏡的血尿 (>赤血球 5 個/高倍率 1 視野) あるいは赤血球円柱を認める.
4. 生検における肉芽腫の証明	動脈壁内, 血管周囲または血管外領域 (動脈または小動脈) に肉芽腫を認める.

分類上, 上記 4 項目中少なくとも 2 項目以上が認められる場合, Wegener 肉芽腫症と判定する. 項目の種類を問わず 2 項目以上認めれば, 感度 88.2%, 特異度 92.0%である.

表 5 Chapel Hill Consensus Conference (CHCC) の ANCA 関連血管炎の分類と定義^{vi}

疾患名	定義
Wegener 肉芽腫症 (WG)	1. 気道における肉芽腫性炎症所見. 2. 小・中型血管の壊死性血管炎 (壊死性糸球体腎炎がよくみられる).
Churg-Strauss 症候群 (CSS)	1. 気道における好酸球を多数認める肉芽腫性炎症所見. 2. 小・中型血管の壊死性血管炎. 3. 喘息と好酸球増多症.
顕微鏡的多発血管炎 (MPA)	1. 毛細血管, 小動脈, 小静脈の小・中型血管の壊死性血管炎で, 免疫複合体沈着は少ないあるいは認めない. (小・中型血管の壊死性血管炎を認めることがある. 壊死性糸球体腎炎がよくみられる. 肺の毛細血管炎もしばしばみられる.)

小血管とは細静脈, 毛細血管, 細動脈, および細動脈につながる実質内末梢動脈根幹である. すべての項目を満たすものを各疾患に分類する.

表 6 血管炎の代用マーカー

血管炎	代用マーカー
Wegener 肉芽腫症 (上・下気道の肉芽腫性炎症)	1. 固定性の肺浸潤性病変, 結節性病変あるいは空洞性病変の所見が, 胸部画像検査で 1 カ月を超えて存在する (感染症や悪性腫瘍が除外される) 2. 気管支狭窄 3. 1 ヶ月を越える血性鼻汁と鼻垢, あるいは鼻の潰瘍, 4. 3 ヶ月を越える慢性副鼻腔炎, 中耳炎あるいは乳様突起炎 5. 眼窩後部の腫瘍あるいは炎症 (偽腫瘍) 6. 声門下狭窄 7. 鞍鼻または破壊性副鼻腔疾患
腎血管炎 (糸球体腎炎)	1. 赤血球円柱を伴う血尿 2. 検尿検査で 2+以上の血尿とタンパク尿
肺血管炎 (肺胞出血および間質性肺炎)	1. 血痰, 喀血あるいは気管支鏡検査で確認された肺胞出血 2. 胸部 X 線あるいは CT 検査により診断された間質性肺炎 (感染症や薬剤性肺障害などの他の原因による間質性肺炎, 間質性肺病変が除外されること)

1 項目が認められた場合, 血管炎による臓器障害と判定する.

国内での標準的検査方法が確定されていないため腎血管炎の項目 2 の変形赤血球は削除した.

厚生労働省認定基準による血管炎の分類^{vii}

本研究では、登録された患者を図1のアルゴリズムを用いて分類を行うが、併せてわが国の認定基準に沿った評価も行い比較検討する。

① ウェゲナー肉芽腫症

A 主要症状

(1) 上気道 (E) の症状

E: 鼻 (膿性鼻漏, 出血, 鞍鼻), 眼 (眼痛, 視力低下, 眼球突出), 耳 (中耳炎), 口腔・咽頭痛 (潰瘍, 嗄声, 気道閉塞)

(2) 肺 (L) の症状

L: 血痰, 咳嗽, 呼吸困難

(3) 腎 (K) の症状

血尿, 蛋白尿, 急速に進行する腎不全, 浮腫, 高血圧

(4) 血管炎による症状

① 全身症状: 発熱 (38°C以上, 2週間以上), 体重減少 (6カ月以内に6kg以上)

② 臓器症状: 紫斑, 多関節炎 (痛), 上強膜炎, 多発性神経炎, 虚血性心疾患 (狭心症・心筋梗塞), 消化管出血 (吐血・下血), 胸膜炎

B 主要組織所見

(1) E, L, K の巨細胞を伴う壊死性肉芽腫性炎

(2) 免疫グロブリン沈着を伴わない壊死性半月体形成腎炎

(3) 小・細動脈の壊死性肉芽腫性血管炎

C 主要検査所見

Proteinase-3 (PR-3) ANCA (蛍光抗体法で cytoplasmic pattern, C-ANCA) が高率に陽性を示す。

D 判定

(1) 確実 (definite)

(a) 上気道 (E), 肺 (L), 腎 (K) のそれぞれ1臓器症状を含め主要症状の3項目以上を示す例

(b) 上気道 (E), 肺 (L), 腎 (K), 血管炎による主要症状の2項目以上及び, 組織所見①, ②, ③の1項目以上を示す例

(c) 上気道 (E), 肺 (L), 腎 (K), 血管炎による主要症状の1項目以上と組織所見①, ②, ③の1項目以上及び C (PR-3) ANCA 陽性の例

(2) 疑い (probable)

(a) 上気道 (E), 肺 (L), 腎 (K), 血管炎による主要症状のうち2項目以上の症状を示す例

(b) 上気道 (E), 肺 (L), 腎 (K), 血管炎による主要症状のいずれか1項目及び, 組織所見①, ②, ③の1項目を示す例

(c) 上気道 (E), 肺 (L), 腎 (K), 血管炎による主要症状のいずれか1項目と C (PR-3) ANCA 陽性を示す例

② 顕微鏡的多発血管炎

A 主要症候

(1) 急速進行性糸球体腎炎

(2) 肺出血, もしくは間質性肺炎

(3) 腎・肺以外の臓器症状: 紫斑, 皮下出血, 消化管出血, 多発性単神経炎など

B 主要組織所見

細動脈・毛細血管・後毛細血管細静脈の壊死, 血管周囲の炎症性細胞浸潤

C 主要検査所見

(1) MPO-ANCA 陽性

(2) CRP 陽性

(3) 蛋白尿・血尿, BUN, 血清クレアチニン値の上昇

(4) 胸部 X 線所見: 浸潤陰影 (肺泡出血), 間質性肺炎

D 判定

(1) 確実 (definite)

- (a) 主要症候の 2 項目以上を満たし、組織所見が陽性の例
- (b) 主要症候の①及び②を含め 2 項目以上を満たし、MPO-ANCA が陽性の例

(2) 疑い (probable)

- (a) 主要症候の 3 項目を満たす例
- (b) 主要症候の 1 項目と MPO-ANCA 陽性の例

③ アレルギー性肉芽腫性血管炎 (厚生労働省認定基準)

A 主要臨床所見

- (1) 気管支喘息あるいはアレルギー性鼻炎
- (2) 好酸球増加
- (3) 血管炎による症状 [発熱(38℃以上, 2 週間以上), 体重減少(6 か月以内に 6kg 以上), 多発性単神経炎, 消化管出血, 紫斑, 多関節痛(炎), 筋肉痛, 筋力低下]

B 臨床経過の特徴

主要所見(1), (2)が先行し, (3)が発症する。

C 主要組織所見

- (1) 周囲組織に著明な好酸球浸潤を伴う細小血管の肉芽腫性, またはフィブリノイド壊死性血管炎の存在
- (2) 血管外肉芽腫の存在

D 判定

(1) 確実 (definite)

(a) 主要臨床所見のうち気管支喘息あるいはアレルギー性鼻炎, 好酸球増加および血管炎による症状のそれぞれ一つ以上を示し同時に, 主要組織所見の 1 項目を満たす場合(アレルギー性肉芽腫性血管炎)

- (b) 主要臨床所見 3 項目を満たし, 臨床経過の特徴を示した場合(Churg-Strauss 症候群)

(2) 疑い (probable)

- (a) 主要臨床所見 1 項目および主要組織所見の 1 項目を満たす場合(アレルギー性肉芽腫性血管炎)
- (b) 主要臨床所見 3 項目を満たすが, 臨床経過の特徴を示さない場合(Churg-Strauss 症候群)