

については必要とする意見はほとんどが半数以下であった(図5)。

⑪治療状況については、ほとんどの項目で必要であるとする意見が多かった(図6)。

⑫合併症・後遺症の有無については、各項目に対して30～50%が必要であると答えた(図7)。

・自由記入欄では、現行の「結節性動脈周囲炎(顕微鏡的多発血管炎)」の病名を「顕微鏡的多発血管炎」に、ウェゲナー肉芽腫症の名称も多発血管炎性肉芽腫症(GPA)に変更するべきである、などの意見が多く見られた。

#### D. 考察

現在のGPA(現行の調査票では「ウェゲナー肉芽腫症」)・MPA(同じく「結節性動脈周囲炎(顕微鏡的多発血管炎)」)の臨床調査個人票は、記載項目が多く詳細で情報量が多い事は事実であるが、記入が非常に煩雑であり、多忙な日常診療への業務負担が大きい事は否めない。特に「臨床所見」の項は、多彩な臨床像を呈する血管炎の特性上、ほぼ全臓器に渡って多くの臨床像が羅列されており、またその配列も一定の法則性がなく、記入の際の煩雑さを増している。今回のアンケートの結果では、「煩雑でも有用なデータを抽出するため十分な項目があること」よりも「必要最小限で日常診療への負担ができるだけ少ないこと」が倍以上多く支持された。また、「使用薬剤の無効・有効」の判定や「鑑別できる・できない」の記載も不要であるとの意見が多かった。これら結果を受けて、より簡便かつ記入の際

の利便性を考慮した新臨床調査個人票の作成が必要であると考えられる。

簡素化に対する要望が色濃く反映されたアンケート結果ではあったが、「発症時・現在の所見の併記」「治療内容」、「合併症・後遺症」に関しては、ほとんどの項目で必要であるとの意見が多く、これらを重点的に取り入れる必要があると考えられた。

今後、これらの調査結果を受けて新たな臨床調査個人票の原案を作成し、再度班員内における2次アンケート調査を実施、問題点の指摘・修正点などの意見を収集する。最終的により臨床的に優れ、疫学調査にも有用な新たな臨床個人調査票の策定を目指す

このような経過をへて調査項目数を簡素化するが、臨床的有用度とは別に疫学上の重要度について検討を加えることが必要と考えられる。そこでこの点については当研究班の研究協力者である順天堂大学衛生学教室 黒沢美智子准教授の協力を要請する。

#### E. 結論

診断基準に沿った配列、発症時/現在の所見の併記に対する支持が多かった。また臨床・検査所見に関しては情報量が多いことよりも簡便性・利便性を重視する意見が多かったが、治療内容、合併症・後遺症に関しては十分な項目が必要とする意見が多数であった。

今後、アンケート結果を反映させた新たな臨床調査個人票の原案を作成し、班員内における2次アンケート調査を行う。

図 1

臨床調査個人票において  
重要と考える点

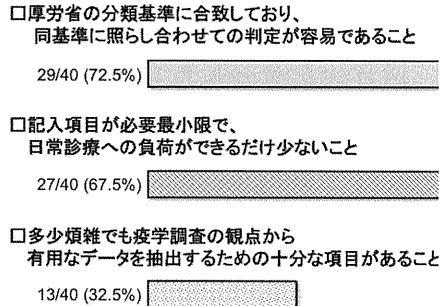


図 2

「新規」と「更新」の  
違いについて

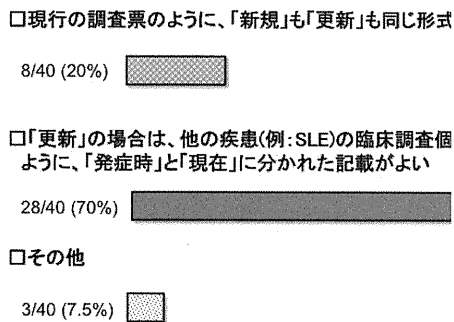


図 3A : 検査所見 1

|                 |            |
|-----------------|------------|
| ■ MPO-ANCAの有無   | 87.5%(35人) |
| 同 数値記載          | 92.5%(37人) |
| ■ PR3-ANCAの有無   | 85%(34人)   |
| 同 数値記載          | 90%(36人)   |
| ■ 間接蛍光法(IIF)の有無 | 45%(18人)   |
| ■ 抗GBM抗体の有無     | 65%(26人)   |
| 同 数値記載          | 37.5%(15人) |
| ■ 白血球の数値記載      | 77.5%(31人) |
| ■ リンパ球数の数値記載    | 40%(16人)   |
| ■ 好酸球数の数値記載     | 60%(24人)   |
| ■ RBCの数値記載      | 37.5%(15人) |
| ■ Hbの数値記載       | 62.5%(25人) |
| ■ Hctの数値記載      | 22.5%(9人)  |
| ■ TPの数値記載       | 42.5%(17人) |
| ■ KL-6の数値記載     | 42.5%(17人) |
| ■ SP-Dの数値記載     | 27.5%(11人) |

図 3B : 検査所見 2

|               |            |
|---------------|------------|
| ■ BUNの数値記載    | 57.5%(23人) |
| ■ クレアチンの数値記載  | 97.5%(39人) |
| ■ eGFRの数値記載   | 55%(22人)   |
| ■ CKD病期分類の記載  | 27.5%(11人) |
| ■ LDHの数値記載    | 32.5%(13人) |
| ■ CKの数値記載     | 17.5%(7人)  |
| ■ CRPの数値記載    | 87.5%(35人) |
| ■ ESRの数値記載    | 42.5%(17人) |
| ■ RF定量の数値記載   | 25%(10人)   |
| ■ γグロブリンの数値記載 | 17.5%(7人)  |
| ■ IgGの数値記載    | 45%(18人)   |
| ■ IgEの数値記載    | 42.5%(17人) |
| ■ Hbs抗原の記載    | 50%(20人)   |
| ■ HCV抗体の記載    | 50%(20人)   |
| ■ 尿蛋白の記載      | 92.5%(37人) |
| ■ 便潜血の記載      | 25%(10人)   |

図 4 : 効果判定の記載

■ 使用中の薬剤に対する「効果のある・なし・不明」の記載は、  
現在使用継続中の治療薬に対して「効果なし」と記載することは  
通常考えにくいので、不要である

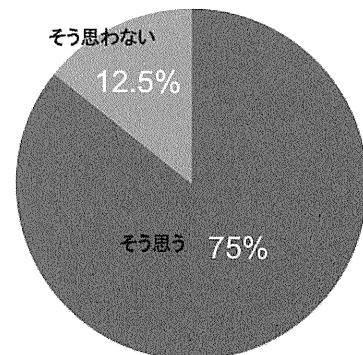


図 5

重症度分類について

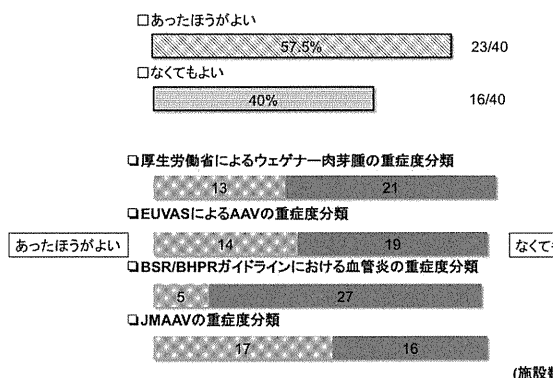


図 6 : 治療状況について

|                  |            |
|------------------|------------|
| ■ 副腎皮質ステロイド使用の有無 | 97.5% (39) |
| 同 初期投与量          | 87.5% (35) |
| ■ パルス療法の有無       | 92.5% (37) |
| 同 パルス療法の効果       | 50% (20)   |
| ■ 免疫抑制薬の有無       | 97.5% (39) |
| 同 種類・投与方法        | 93.8% (37) |
| 同 効果             | 45% (18)   |
| ■ 生物学的製剤の有無      | 82.5% (33) |
| 同 種類・投与方法        | 80% (32)   |
| 同 効果             | 50% (20)   |
| ■ 外科手術の有無        | 47.5% (19) |
| 同 方法             | 35% (14)   |
| ■ 血漿交換の有無        | 92.5% (37) |
| 同 種類の記載          | 92.5% (37) |
| 同 効果             | 57.5% (23) |
| ■ 維持透析の有無        | 85% (34)   |

図 7 : 合併症・後遺症について

|                 |            |
|-----------------|------------|
| ■ MPAの場合        |            |
| 重症感染症(入院を要する)   | 50%(20人)   |
| 脊椎圧迫骨折          | 40%(16人)   |
| 大腿骨頭壊死          | 40%(16人)   |
| 在宅酸素療法          | 42.5%(17人) |
| ステロイド性糖尿病       | 32.5%(13人) |
| 運動麻痺(末梢神経障害による) | 47.5%(19人) |
| ■ WGの場合         |            |
| 重症感染症(入院を要する)   | 47.5%(19人) |
| 顔面変形            | 37.5%(15人) |
| 失明              | 45%(18人)   |
| 難聴              | 50%(20人)   |
| 気道狭窄            | 45%(18人)   |
| 脊椎圧迫骨折          | 37.5%(15人) |
| 大腿骨頭壊死          | 37.5%(15人) |
| 在宅酸素療法          | 40%(16人)   |
| ステロイド性糖尿病       | 30%(12人)   |
| 運動麻痺(末梢神経障害による) | 42.5%(17人) |

# 【国際研究協力分科会】

## 国際研究協力分科会 平成 23 年度の事業報告書

分科会長 鈴木和男 千葉大院医 免疫疫発生・炎症制御 特任教授  
東京大学大学院農学生命科学 特任教授  
研究分担者 小林茂人 順天堂越谷病院内科 臨床教授  
藤元昭一 宮崎大学医学部附属病院血液浄化療法部 准教授  
平橋淳一 東京大学医学部附属病院 腎臓内分泌内科 助教

**研究要旨** 2011 年 5 月、Chapel Hill, North Carolina にて第 15 回 International Meeting of Vasculitis & ANCA-Workshop の前日に CHCC2011 会議が開催され、名称変更の論議がされウェゲナー肉芽腫症は Granulomatosis with Polyangiitis (GPA) になったことが確認された。また、「高安動脈炎」、「川崎病」の名称変更はなくなったが、2012 年 3 月に開催する国際会議 AP-VAS 2012（品川）での International Initiative のセッションにて CHCC2011 の結論が提出される。また、DCVAS {Development of Classification and Diagnostic Criteria in Systemic Vasculitis: 欧州リウマチ学会/米国リウマチ学会主導による原発性全身性血管炎の分類・診断基準作成のための研究(多施設国際共同研究)の国内登録は 15 施設中 13 施設から送付され、国内事務局として本分科会が担当し data entry 作業を行った。また、EUVAS と VCRC(Vasculitis Clinical Research Consortium)より国際共同試験 PEXIVAS(Plasma exchange in AVV)への参加の要望を受け、本分科会の事業の一環として PEXIVAS-JP group で推進しはじめた。また、AP-VAS 2012 (2012 年 3 月 28-31 日)に向けて、実行委員会、プログラム委員会を中心に、International Faculty をはじめとした海外招聘者もほぼ予定通り発表があり、中国、台湾、インド、ベトナム、韓国、オーストラリア、ニュージーランド、メキシコなどから予定以上の演題応募があった。

**研究協力者** 高橋 啓 東邦大大橋医療センター病理 教授、湯村和子 自治医大腎臓内科 教授、原淵保明 旭川医科大学・耳鼻咽喉科、教授、猪原登志子 北野病院腎臓内科 客員研究員、中島裕史 千葉大院医 教授、濱野慶朋 自治医大腎臓内科 准教授

向、研究成果を欧米、アジアなどの海外の研究者に伝えること。さらに、国際共同研究に参加し、日本と欧米の血管炎の異同を知ることによって、血管炎の原因、疫学、臨床症状、新しい治療法など内外の理解を深めることが目的である。また、国内の臨床実地医の血管炎に関する知識の普及をめざして、「血管炎のプライマリケア・フォーラム」を開催することを目的とした。

### A. 研究目的

血管炎に関する海外の研究の状況・方向、研究成果を国内の臨床および基礎研究者に伝えること。また、日本の研究の状況・方

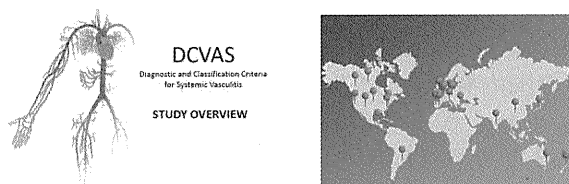
### B. 研究方法

国際会議への参加依頼により、出席・討

議に参加する。日本での検討事項は当研究班に報告・発表する。論議すべき事項は当研究班にて決定される。日本での倫理委員会用申請書類の作成、臨床記録票の作成、登録症例の暗号化は当分科会が行う。特に、本年度は、PEXIVAS の国際臨床試験への参画について、当該班の分担者、研究協力者の意見を集約し PEXIVAS-JP として登録準備を開始した。

### C. 研究結果

1. DCVAS: 欧州リウマチ学会/米国リウマチ学会主導による原発性全身性血管炎の分類・診断基準作成のための研究(多施設国際共同研究)への対応状況



前向きコホートから得られたデータを用いて、分類基準と診断基準を作成することとなり本研究が策定された。国際的な研究においても診療においても使用可能な criteria を作成することを目標とする本プロジェクトは、EULAR と ACR により構成された調査特別委員会である“EULAR/ACR endorsed points to consider in the diagnosis of the systemic vasculitides”から発展した DCVAS において行われている。欧州および米国に加え、本調査研究班「国際研究協力分科会」として、国際研究の一員として参画することで、国内15施設の倫理委員会への承認申請し、承認された13施設(10月現在)から表1に示す症例が登録された。

表1. 10月現在の登録状況

| In all countries   |   |             |     |     |         |
|--------------------|---|-------------|-----|-----|---------|
|                    | • Cases of vasculitis n=2,028                                 |             |     |     |         |
|                    | • Mimics & control n=1,560<br>(FUO, ARF, Stroke 等の血管炎も疑われた症例) |             |     |     |         |
| In Japan: DCVAS-JP |   |             |     |     |         |
|                    | MPA   | GPA<br>(WG) | CSS | PAN | Control |
| 目 標                | 16  | 16          | 16  | 16  | 48      |
| 登録状況               |   |             |     |     |         |
| 10月31日現在           | 31  | 13          | 12  | 4   | 22      |

### 2. CHCC2011 の進捗状況

2011.12 Charles Jennette, Ronald Falk 教授の主導のもと CHCC2011 の改訂作業が継続中の現状について(表2)。

表2. CHCC 2011 Working Hierarchical Vasculitis List

- Large Vessel Vasculitis**
  - Takayasu Arteritis
  - Giant Cell Arteritis
- Medium Vessel Vasculitis**
  - Polyarteritis Nodosa
  - Kawasaki Disease
- Small Vessel Vasculitis**
  - ANCA Associated Vasculitis
    - Microscopic Polyangiitis*
    - Granulomatosis with Polyangiitis (Wegener's)*
    - Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis(Churg Strauss)*
  - Immune Complex SVV
    - Anti-GBM Disease*
    - Cryoglobulinemic Vasculitis*
    - IgA Vasculitis (Henoch-Schönlein)*
    - Hypocomplementemic Urticarial Vasculitis(Anti-C1q vasculitis)*
- Variable Vessel Vasculitis**
  - Behçet's disease
  - Cogan's syndrome
- Single Organ Vasculitis**
  - Cutaneous leukocytoclastic angiitis
  - Cutaneous arteritis
  - Primary CNS vasculitis
  - Isolated aortitis
  - Others
- Vasculitis Associated with Systemic Disease**

Lupus vasculitis  
 Rheumatoid vasculitis  
 Others  
**Vasculitis Associated with Possible Etiology**  
 Hepatitis C virus-associated cryoglobulinemic vasculitis  
 Hepatitis B virus-associated vasculitis  
 Syphilis-associated aortitis  
 Serum-sickness associated immune complex vasculitis  
 Drug-associated immune complex vasculitis  
 Drug-associated ANCA-associated vasculitis  
 Others

SPARROW ( Randomized, Evaluator-Blinded, Multicente, International, Parallel-Group, Active-Controlled Clinical Trial Gusperium versus Conventional Therapy in Relapse of Granulomatosis with Polyangiitis(Wegener's)、③ VCRC から GPA および LVV(AGTA) に対する abatacept の臨床治験、④VCRC-EUVAS から、Plasma exchange in AVV (PEXIVAS), Ritsuximab for maintain in AVV(RITAZAREM)、⑤ FVSG(French Vasculitis study group)から2臨床報告 (MAINRISTIN、CORTAGE)、⑥Suzuki, Kobayashi から、Activity of Japanese vasculitis investigators、また、⑦David Jayne(当日欠席)から Alemtumab ( Campath-1H: Humanized MoAb against CD52) for refractory/relapsing AVV の報告があった。

尚、AP-VAS 2012「International Initiative」において、Raashid Luqmani による DCVAS の中間報告とともに、CHCC2011 のまとめを、Charles Jennette が報告する予定になっている(5月14日の AP-VAS 2012 国際委員会[Chapel Hill]にて)。

### 3. VCRC および DCVAS 委員会会議

VCRC は米国の血管炎の研究グループ(主任研究者 Peter Merkel)であり、アメリカリウマチ学会(ACR)の開催前日の2011年11月5日(土)シカゴのマリオット・ホテルで開催され、鈴木和男、小林茂人が参加した。

概要は、1)最新の臨床試験では、①トルコの研究グループからベーチェット病に対する生物学的製剤(abatacept, tocilizmab, anakinra)の治療法、②EUVAS(欧州血管炎研究グループ)から MYCYC(randomized clinical trial of mycophenolate mofetil versus cyclophosphamide for remission induction in ANCA associated vasculitis),

臨床評価・診断に関して、OMERACT (Outcome Measures in Rheumatology, 旧 Outcome Measures in Rheumatoid Arthritis Clinical Trials)、EUVAS trial long-term outcomes, TABUL(GCA Ultrasound Study)が報告された。

3) DC-VAS (後述)。⑧VCRC data and specimen repository, DNA bank についての報告があった。DCVAS は、10月末の時点で日本の15施設の登録があった。VCRC では、Grayson P, Suppia R, Laqumani R にて報告があった。本国際研究の目的は、1)Develop and validate new classification for systemic vasculitis for research purpose to improve approaches to treatment. 2)Development diagnostic

criteria which can be used in daily clinical practice. 現在、世界 88 箇所の施設で行われ、約 500 の症例が登録された。疾患は GCA 129, GPA 110, MPA30 などである。電子登録システムも作成中とのことである。症例数から見ると、登録期間を延長する必要があると考えられる。特に、日本からの MPA の典型症例（間質性肺炎と伴う）を登録する必要があると考えられる。

#### 4. 国際共同試験：PEXIVAS の状況

高度腎障害あるいは肺出血を伴う GPA(WG)/MPA 患者に対する、血漿交換療法（有り vs. 無し）とグルココルチコイド（通常量 vs. 低用量）治療の 4 群のランダム化対照試験が国際共同試験として開始されている（世界 21 カ国。患者登録は 2011 年 10 月末時点で目標 500 例中の 71 例、残り登録期間約 4 年）。日本の参加協力も求められており、難治性血管炎研究班として取り組むことはできないかとの意見が 2011 年 5 月の ANCA ワークショップ会議中に出され、2011 年 6 月に国際班メンバーを中心に PEXIVAS-JP ワーキンググループを設定して検討を開始した。

##### ① 第 1 回会議（H23.6.17）

世界でのエビデンス構築に日本が寄与すること（国際共同試験への参画）の重要性が確認され、試験のプロトコル治療（図 1）自体は実施可能と合意された。また、本邦での実施可能性について、血漿交換療法が本疾患で保険適応でないという問題点が共有された。

##### ② 第 2 回ネット会議（H23.8.28～9.20）

医師主導型自主臨床試験（介入試験）として、実施可能性のある医療機関の倫理審査委員会へ日本語版プロトコルを提出し、承認の得られた施設で実施する方法が一番実現の可能性があること、医師主導の臨床試験を実施するにあたり、補償保険への加入が義務づけられているため、同時に保険見積もりを行う必要があることが話し合われた。これを受け、「難治性血管炎に関する調査研究班—国際協力分科会」として、簡単なアンケートで実施可能かを検討し、参加施設・症例数を確認して、プロトコル和訳・作成を進めた。

##### ③ 第 3 回会議（H23.10.13）

班員へ下記 2 点についてのメールアンケート調査結果は、1) 「難治性血管炎に関する調査研究班」として、国際共同試験（PEXIVAS）への我が国の参画について：～回答施設の 90%は可であり、不可の返事はなかった。2) 医師主導型自主臨床試験の形での、貴施設の PEXIVAS 実施医療機関としての参画について、各医療機関において IRB/REC への申請と、1 症例当たり 100 万円程度の治療費用の自主負担が担当施設で必要：～回答施設の 25%が参加の意向であった。本アンケート結果を受け、難治性血管炎研究班に属する全施設から施設数は限られているものの、国際共同試験に参画するための準備をする意義は高い。まずは、プロトコルの和訳を含め補償保険の可否を受けるための書類を作成することになった。

##### ④ PEXIVAS-JP ワーキンググループ間連絡



アンケート調査を踏まえたワーキンググループからの答申を受け、PEXIVAS-JP group と名称変更し(グループ代表者 宮崎大学 藤元昭一)、臨床研究保険や倫理委員会申請中である。

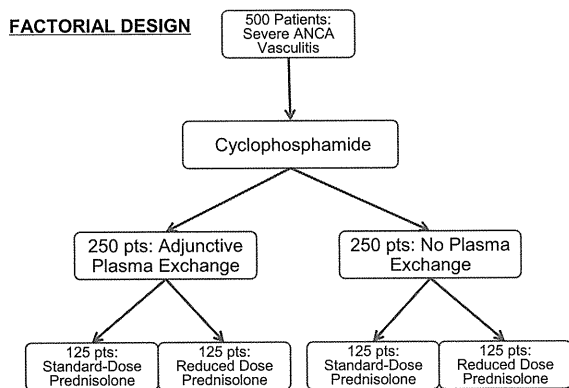


図 1. PEXIVAS プロトコール治療

### 5. 国際共同臨床試験の動向

EUVAS では血管炎の臨床研究を「診断と評価」、「寛解導入」、「寛解維持」、「長期フォローアップ」の4つの時期で整理し、その上で「重症例ほどより積極的な治療を要する」という原則で、ANCA 関連血管炎を重症度別に「限局型」、「早期全身型」、「全身型：腎機能は s-Cre5.6mg/dl 未満」、「重症型：腎機能は s-Cre 5.6mg/dl 以上」、「難治型 (不応例)」の5群に分類した。この重症度分類により 1994 年頃よりこれまでに *CYCAZAREM*, *NORAM*, *MEPEX*, *CYCLOPS* などの試験が実施された(図2、表3)。表3に寛解導入、寛解維持、長期フォローアップの時期ごとに分けて行った試験結果をまとめる。

### Randomised clinical trials (>950)

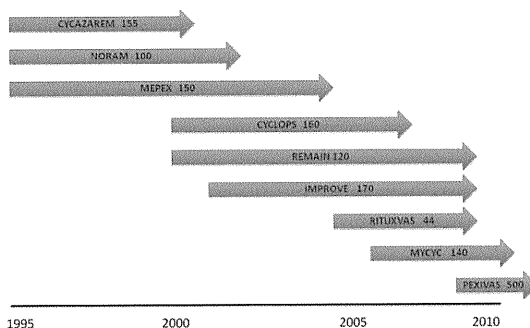


図 2. EUVAS で実施・実施中の多施設共同ランダム化臨床試験 (Dr. David Jayne より図の供与)

難治型 (不応例) に対する治療として、2005 年より 2009 年までにキメラ型抗 CD20 モノクローナル抗体であるリツキシマブ(RTX)の有効性を示す結果がオープン試験にて相次いで発表された。EUVAS では RITUXVAS 試験において RTX をベースとした治療法による試験治療の寛解導入としての有効性を IVCY と AZA をベースとした標準治療法と比較するため、非盲検 RCT にて検証した。米国ジョンスホプキンス大学、メイヨークリニックなどが中心となっていた二重盲検ダブルダミーランダム化デザインでの非劣性試験である RAVE 試験も同時に結果が 2010 年に発表された。この2つの RCT により、RTX による治療は標準治療と同等の寛解導入率であり、RAVE 試験からは再発例に対しては RTX による治療法がより有効であったことが示された。2つの試験の試験方法の違いについて表4に示す。

表3. 寛解導入、寛解維持、長期フォローアップの時期ごとに分けて行った試験結果

| 寛解導入      |                         | 寛解導入                             |  | 寛解維持          |  | 試験期間                               |  | 主な適格基準   |   | エンドポイント             |    | 結果 |  | 文献 |  |
|-----------|-------------------------|----------------------------------|--|---------------|--|------------------------------------|--|--|---|---------------------|----|----|--|----|--|
| 試験名称      | 試験治療                    | 対照治療                             | 試験治療                                   | 対照治療          | 試験期間   | 主な適格基準                             | 主要   | 副次   | 結果  | 結果                  | 文献 |    |  |    |  |
| CYCLOPS   | VCY +GC (n=76)          | 経口CY +GC (n=73)                  | AZA + GC                               |               | 18ヶ月   | 全身型WG/MPA Cre 1.7-5.7mg/dlの腎臓病     | 寛解までの期間  | 6ヶ月、9ヶ月時点での寛解率、有<br>害事象発生率、CY総投与量                                    | VCYは経口CYと同等の寛解導入率を認め、<br>CY総投与量を減少することができ、白血球<br>減少症の発現の低下を認めた                              | De Groot,<br>2009   |    |    |  |    |  |
| NORAM     | 経口MTX+GC (n=48)         | 経口CY+GC (n=46)                   | 経口MTX+GCまたは<br>経口CY+GC                 |               | 18ヶ月   | 早期全身型WG/MPA<br>Cre <1.7mg/dl       | 8ヶ月時点での寛<br>解率 (非劣性)                             | 再発率、有害事象発生率  | 両群で寛解率には差がないものの、再発率は<br>MTX群が多い   | De Groot,<br>2005   |    |    |  |    |  |
| MEPEX     | PLEX + 経口CY + GC (n=70) | 3mPSL/Tリス + 経口<br>CY + GC (n=67) | AZA + GC                               |               | 12ヶ月   | Cre >5.7mg/dlの腎臓病                  | 3ヶ月後の寛解率   | 12ヶ月後の寛解率、生存率、<br>有害事象発生率  | 3ヶ月後の寛解率は血球交換療法群の方が<br>良好であり、12ヶ月後の寛解率は血球交<br>換群の方が良好。しかし12ヶ月後の生存率<br>には差がなく、また、有害事象も両群で差なし | Jayne, 2007         |    |    |  |    |  |
| MYCYC     | MMF+GC                  | VCY+GC                           | AZA + GC                               |               | 18ヶ月   | 活動性血管炎                             | 6ヶ月時点での寛<br>解率 (非劣性)                             | 寛解までの期間、有害事象発生<br>率、18ヶ月時点での再発率、腎<br>臓病改善、GC総投与量、VDI,<br>SF-36, BVAS | 試験者募集中(2011年まで)   | 実施中                 |    |    |  |    |  |
| 寛解維持      |                         |                                  |  |               |  |                                    |  |  |   |                     |    |    |  |    |  |
| 寛解導入      |                         | 寛解維持                             |  | 試験期間          |  | 主な適格基準                             |  | エンドポイント  |   | 結果                  |    | 文献 |  |    |  |
| 試験名称      | 試験治療                    | 対照治療                             | 試験治療                                   | 対照治療          | 試験期間   | 主な適格基準                             | 主要   | 副次   | 結果  | 結果                  | 文献 |    |  |    |  |
| CYCAZAREM | 経口CY+GC                 | AZA+GC (n=78)                    | 経口CY+GC (n=79)                         |               | 18ヶ月   | WG, MPA, RLV,<br>Cre <5.7mg/dlの腎臓病 | 再発率  | 寛解までの期間、有害事象   | 寛解維持率において、AZAは経口CYの継続<br>投与と比べて差がなく、AZAでの寛解維持は<br>CYの長期服用を避ける治療法となりうる                       | Jayne, 2003         |    |    |  |    |  |
| IMPROVE   | VCY/経口CY+GC             | MMF+GC (n=78)                    | AZA+GC (n=80)                          |               | 48ヶ月   | 新発AAV                              | 初回再発までの期<br>間                                    | VDI, eGFR, 蛋白尿   | 寛解維持療法においてMMFはAZAに劣る<br>優位性を示すことができず、両群で有害事象<br>に差なし  | Hillemstra,<br>2010 |    |    |  |    |  |
| WEGENT    | VCY+GC                  | MTX+GC (n=63)                    | AZA+GC (n=63)                          |               | 36ヶ月   | 活動性新発AAV                           | 有害事象 (薬剤耐<br>性)                                  | 再発率  | 寛解維持療法においてMTXはAZAに対する<br>優位性を示すことができず、両群で有害事象<br>に差なし                                       | Pagnoux,<br>2008    |    |    |  |    |  |
| 長期フォローアップ |                         |                                  |  |               |  |                                    |  |  |   |                     |    |    |  |    |  |
| 寛解導入      |                         | 寛解維持                             |  | 長期フォローアップ     |  | 主な適格基準                             |  | エンドポイント  |   | 結果                  |    | 文献 |  |    |  |
| 試験名称      | 試験治療                    | 対照治療                             | 試験治療                                   | 対照治療          | 試験期間   | 主な適格基準                             | 主要   | 副次   | 結果  | 結果                  | 文献 |    |  |    |  |
| REMAN     | VCY/経口CY+GC             | AZA+GC                           | 4年間<br>少量AZA (<200mg)<br>+少量GC (<20mg) | 2年目以降<br>治療中止 | 1年以内に寛解導入できた<br>MPA, WG, または過去に<br>CYCAZAREM, MEPEX,<br>CYCLOPSに参加した患者 | 再発率                                | 試験治療開始から30ヶ月間の<br>VDI, SF-36, eGFR低下、有害事象<br>発生率 | 2010年に試験者募集を終了   |   | 実施中                 |    |    |  |    |  |

VCY, シクロフォスファミド/IVシクロフォスファミド静注療法; 経口CY, 経口シクロフォスファミド; GC, 糖質コルチコイド; AZA, アザチオプリン; MTX, メトトレキサート; PLEX, 血球交換; MMF, ミコファンール酸メフェレル; MPA, 脈管腫的多発性血管炎; WG, Wegener's 肉芽腫症; granulomatous with polyangiitis (Wegener's); GPA; AAV, ANCA関連血管炎; BVAS, B-1ミニングラム血管炎活動性スコア; VDI, vasculitis damage index; 血球交換療法; SF-36, Medical Outcomes Survey Short Form 36 Questionnaire

表4. リツキシマブを用いたランダム化比較試験：RITUXIVAS と RAVE の比較

|           | RITUXIVAS   | RAVE  |
|-----------|---|---|
| 方法        | 3:1ランダム化・非盲検・並行試験   | 1:1ランダム化・二重盲検・ダブルダミー・非劣性試験  |
| 被験者数      | 44例   | 197例 (6ヶ月後のフォローアップ完了165例)   |
| 主な適格基準    | 腎臓病を伴う活動性AAV  | 新規あるいは再発のAAV  |
| 被験者の特徴    | WG 22例、MPA16例、腎臓病型6例  | WG148例、MPA48例、判定不能1例  |
| 評価方法      | BVAS  | BVAS/WG   |
| 試験治療      | RTX群 : (n=33)<br>寛解導入[RTX+VCY(2回)+GC]<br>寛解維持[少量GC]               | RTX群 : (n=99)<br>寛解導入[RTX+経口CY+プラセボ+GC]<br>寛解維持[AZA+プラセボ]         |
| 対照治療      | 標準治療群 (CY/AZA群) : (n=11)<br>寛解導入[VCY(6-10回)+GC]<br>寛解維持[AZA+少量GC] | CY群 : (n=98)<br>寛解導入[経口CY+RTX+プラセボ+GC]<br>寛解維持[AZA]               |
| ANCA      | RTX群 C-ANCA/P-ANCA=20/13<br>標準治療群 C-ANCA/P-ANCA=5/6               | RTX群 C-ANCA/P-ANCA=66/33<br>CY群 C-ANCA/P-ANCA=62/34               |
| GC減量の目標   | 6ヶ月で5mg   | 6ヶ月で0mg   |
| 主要エンドポイント | 12ヶ月での寛解維持率、重篤有害事象  | 6ヶ月での完全寛解率(GCは0mg)  |
| 重篤有害事象    | 両群で差なし : RTX群 42%、標準治療群 36%                                       | CY群でCY特有の有害事象   |
| 結果        | 寛解維持率 : RTX群 82%、標準治療群76%   | 主要エンドポイント達成率 : RTX群64%、CY群53%                                     |
| 再発例に対する効果 | 示されず  | RTX群67%、対象群42%  |
| 結論        | 両群ともに高い寛解率を得たが、RTXをベースとした治療法は標準治療群を上回る効果は得られなかった                  | RTXによる治療法は経口CYをベースとした標準治療法と非劣性を証明できた。再発例に対してはRTXをベースとした治療法が優位であった |
| 文献        | Jones <i>et al.</i> N Eng J Med 2010;363:211                      | Stone <i>et al.</i> N Eng J Med 2010;363:221                      |

## 6. 基礎研究の最近の話題

**Lamp-2:** Chapel Hill での ANCA ワークショップで大きな議論の一つとなったのは、2008年にオーストリアの Vienna 大学の Kainらにより新規の ANCA 標的抗原として報告された Lamp2 についてである。細菌抗原と lamp2 との相同性から AAV 発症メカニズムとして molecular mimicry 説が提唱され、AAV 患者の大多数に抗 lamp2 抗体が検出されるという説の検証が異国間で血清を交換することにより行われた。North Carolina 大学の Falk らは、同じ ELISA 測定系を用いた米国の患者での感度は 28%、特異度は 87%であったとし、尿路感染でも検出されることから疾患特異的なマーカーではないとした。Vienna 大学の検証では未治療の活動性血管炎に高率に検出され、寛解後には検出率が大幅に低下する結果であり、米国 North Carolina 大学の血清での検出率が低いという理由として、治療介入が行われた後の血清が多いことや、細菌の混入による可能性を指摘した。新たな ANCA 抗原としての Lamp2 の位置付けの検証は決着を見ず、さらに多施設での評価を待つこととなり今後課題を残した。

**Moesin:** 新規の ANCA 抗原を提唱し認証されるには高いハードルが存在するが、その中で、鈴木和男らは MPO-ANCA が糸球体血管内皮に発現する moesin (細胞膜と細胞骨格フィラメントであるアクチンを結ぶリンカータンパク) を認識することを発見し、moesin が新規の ANCA 標的抗原であることを提唱した。Moesin には MPO-ANCA のリスクエпитープ部位の MPO の N 末端部分と相同な構造が

含まれていた。実際に抗 moesin 抗体が MPO-ANCA 血管炎患者に高率に検出されることを確認し、血管炎に病原性を有して寄与する可能性を報告した。

**エピジェネティック制御:** ANCA 抗原である MPO および PR3 発現量の増加のメカニズムについて新しい知見が報告された。AAV 患者では MPO や PR3 の転写の制御蛋白である RUNX3 の機能が抑制されているため、これらの細胞膜上への発現が制御できないというエピジェネティック制御の異常が発症の一因であるというものである。これは RUNX3 プロモーター領域の DNA メチル化が何らかの要因により増加しているためと考えられている。

**T細胞、B細胞:** 最近 Treg の質的かつ量的な異常や Th17 細胞の増加が疾患の活動性に深く関与していることが報告されている。また、AAV 患者においてサイトメガロウイルス感染が CD4+CD28-T 細胞の増加および感染症発生率、死亡率の増加と相関することが報告され注目されている。CD4+CD28-T 細胞は組織に浸潤して細胞毒性を発揮する T 細胞群として、急性冠動脈疾患などの循環器領域においても話題となっている。B 細胞除去抗体である抗 CD20 抗体 (リツキシマブ) がシクロフォスファミドと匹敵する効果を認めるというランダム化比較臨床試験の結果より AAV における B 細胞機能異常に大きな注目が集まっている。好中球が大量に産生する B リンパ球刺激因子 (BLyS 別名 BAFF) の血中濃度が AAV 活動期に高値となる事から、この BLyS が治療の標的となっている。また、B 細胞

刺激因子 APRIL(a proliferation inducing-ligand)は樹状細胞を含む様々な細胞から産生され、B細胞の長期生存・クラススイッチに関与する。AAV患者の血中でAPRIL濃度が高いことからBLySと同様に新たな治療の標的となっている。**Microparticles** : ANCAが血管障害をもたらす新しいメカニズムとして、microparticles(MPs)という概念が注目されるようになった。MPsは血小板、血管内皮、白血球などに由来する小粒子で細胞から放出されて血液中を循環する。血管内皮を活性化し血管障害および血栓形成に深く関与することが示唆されている。今後、MPsが新しい治療の標的となる可能性がある。ANCAが好中球のMPs放出を刺激することが2011年のJASNに報告された。NETsと並んで今後の展開が待たれる。

## 7. 血管炎普及フォーラム

国際研究協力分科会のメンバーで、第1回フォーラム(自治医科大学)、第2回フォーラム(広島市民病院)を開催しており、本年度は第3回目として開催した。 **第3回 血管炎の国際情報普及フォーラム**

### 『プライマリーケア医が 血管炎を見つける!』

日時：平成23年10月13日(木)

18:00～20:00

会場：国立国際医療研究センター

研究棟地下1階大会議室

東京都新宿区戸山2-1-1 Tel.03-3202-7181

#### プログラム

開会にあたって

板野博史(代表研究者(岡山大学院医・看護・免疫・内分泌・代謝内科))

『難治性血管炎の調査研究の現状』

1. ANCA関連血管炎の関連-ANCAを中心に-  
鈴木和男(同班国際研究協力分科会長・千葉大・大学院医学研究院)

2. 第15回ANCAワークショップ(チャペル・ヒル)報告  
小林茂人(順天堂大学越谷病院)

3. ANCA関連血管炎の基礎研究の最近の動向  
手嶋淳一(東京大学腎臓内科)

4. ANCA関連血管炎の多彩な病態  
湯村和子(自治医科大学・腎臓内科)

まとめ：鈴木和男(同班国際研究協力分科会長・千葉大・大学院医学研究院)

多数のご参加をお待ちしています(参加費無料)

主催「厚労省難治性疾患克服研究事業：難治性血管炎に関する調査研究班」(国際研究交流分科会  
フォーラム世話人：湯村和子(自治医科大学))

## 【第3回血管炎の国際情報普及フォーラム】

日時：平成23年10月13日(木) 第51回日本腎臓学会東部学術集会の前日

会場：国立国際医療研究センター・研究所 大会議室

### 【開催の経緯と目的】

厚労省認定の特定疾患の難治性血管炎の診断には、「難治性血管炎の診療マニュアル」(厚生省：難治性血管炎に関する調査研究班[2002年3月出版])が現在使用されている。難治性血管炎の診断マーカーの一つである抗好中球細胞質抗体(ANCA)検査が保険適応となっており診断に役立っている。しかし、血管炎の定義や分類に関しては、1990年代に米国から示された2種類の基準が世界的に使われているものの、ANCA検査は分類基準には含まれておらず、また、各種血管炎の診断基準がないのが現状である。そこで、世界的に血管炎の定義や分類の見直しの研究が始まっており、厚労省「難治性血管炎に関する調査研究班・国際研究協力分科会」では、国際研究会議に出席して常時情報交換をしてきている。本邦に多いMPO-ANCA陽性の血管炎は、主に顕微鏡的多発血管炎であり、腎臓や肺を障害することがわかってきている、急速進行性腎炎を認めることが多く、病気の発見、診断に至までの期間を短くし、治療開始が早ければ、腎機能の保持や全身状態の改善が良く、透析回避が出来る場合も多くなってきている。そこで、今回、本フォーラムを通じて、国際研究会議と

の連携による日本の現状に合った血管炎の定義や分類づくりの現状を報告して、プライマリーケアでの難治性血管炎の診

断基準・分類に役立つことを期待して開催する。

## 8. Asia Pacific Meeting of Vasculitis & ANCA-Workshop, 2012

実行委員会（有村義宏委員長）、プログラム委員会（石津明洋委員長）を中心に、400人の参加者を目標として開催準備は順調に進展した。また、International Facultyをはじめとした海外招聘者もほぼ予定通り発表がある。特筆すべきは、International Initiative のセッションを設け、血管炎の分類（定義）につき、CHCC2011 の変更決定事項、DCVAS study の中間報告および川崎病と高安病の議論も加える。また、川崎富作先生にも特別講演をご快諾いただいた。

海外からの招待参加者: 21 名、招待演題数(ランチョンとイブニングを含む): 68 演題、一般演題採用数: ポスター 176 演題(うち 32 演題は口演を含む)、厚労省研究班特別枠: ポスター 14 演題と、予定をはるかに上回る状況となった。

## 案内とプログラム

-The Asia Pacific Meeting of Vasculitis and ANCA Workshop 2012-

# AP-VAS 2012

## アジア太平洋 血管炎・ANCA国際会議

**会期: 2012. 3/28[水]~31[土]**

**会場: 東京コンファレンスセンター・品川**

**事前参加登録・抄録申込期間 締切 2011年11月30日[水]**

[http://www.nih.go.jp/niid/meetings/AP-VAS\\_2012/](http://www.nih.go.jp/niid/meetings/AP-VAS_2012/)

| 登録区分                 | 登録 (11/21~) | 事前登録 (11/30まで) |
|----------------------|-------------|----------------|
| 医師・研究者               | ¥40,000     | ¥30,000        |
| レジデント・研修医<br>大学院生・学生 | ¥20,000     | ¥15,000        |

**参加登録料**

**会 長:** 鈴木和男 (千葉大・院医)  
**副会長:** 横野博史 (岡山大・院医)  
尾崎承一 (聖マリアンナ医大・医)  
**実行委員会・委員長:** 有村義宏 (杏林大・医)  
**プログラム委員会・委員長:** 石津明洋 (北大・保健)

**顧 問:** 安倍 達 (埼玉医大・総合診療センター・名誉医員)  
長瀬俊彦 (京大・助産学、名誉教授)  
橋本博史 (埼玉医大・名誉教授)  
直江史郎 (順徳医大・教授)  
吉木 誠 (ジェネティックワゴ、北大・名誉教授)

**事務局:** 千葉大院医 免疫発生・炎症制御  
千葉市中央区京舞 1-8-1  
Tel: 043-221-0831 Fax: 043-221-0832  
E-mail: AP-VAS\_2012@nih.go.jp

**演題登録締切り迫る!**

**演 題 募 集 中**

**基礎研究、臨床研究、症例報告**  
**ANCA関連血管炎・腎炎、高安動脈炎**  
**川崎病、二次性血管炎**

**TOPIX**

- 血管炎の最新動向(疫学~新規治療)
- 川崎富作先生の特別講演
- 若手医師・研究者のためのレクチャーと症例検討

|  |   |  |
|--|---|--|
| <p>◆国際運営委員及び海外招聘者</p> <p>Raashid Lugmani (UK)<br/>David Jayne (UK)<br/>Kenneth Smith (UK)<br/>Charles Jennette (USA)<br/>Franco Ferrario (Italy)<br/>Ulrich Specks (USA)<br/>Cees Kallenberg (The Netherlands)<br/>Ronald Falk (USA)<br/>Paul Bacon (India)<br/>Maria Cid (Spain)<br/>Gary Hoffmann (USA)<br/>Judith Anne Savidge (Australia)<br/>Michael Walsh (Canada)</p> | <p>Niels Rasmussen (Denmark)<br/>Kerstin Westman (Sweden)<br/>Wan Sik Uhm (Korea)<br/>Pham Huu Hoa (Vietnam)<br/>Jenak de Zoysa (New Zealand)<br/>David Scott (UK)<br/>Richard Watts (UK)<br/>Ming-hui Zhao (China)<br/>Peter Merkel (USA)<br/>Loic Guillevin (France)<br/>Luis Felipe Flores-Suarez (Mexico)<br/>Seza Ozen (Turkey)<br/>Wolfgang Gross (Germany)</p> | <p>◆厚労省研究班<br/>難治性血管炎に関する調査研究班<br/>進行性腎障害に関する調査研究班<br/>血管炎治療をめざす人工グロブリン開発班</p> <p>◆学会協賛</p> <p>日本リウマチ学会<br/>日本腎臓学会<br/>日本新腎学会<br/>日本腎病学会<br/>血管病理研究会<br/>日本耳鼻咽喉科学会<br/>日本呼吸器学会<br/>日本皮膚科学会<br/>日本神経学会<br/>日本膠原病学会<br/>日本透析医学会</p> <p>日本免疫学会<br/>日本臨床免疫学会<br/>日本病理学会<br/>日本炎症・再生医学会<br/>日本バイオイメージング学会<br/>MPO 研究会<br/>VASCULITIS.ORG JAPAN<br/>JAPAN VASCULITIS SOCIETY</p> <p>◆その他の協賛</p> <p>日本免疫学会<br/>日本臨床免疫学会<br/>日本病理学会<br/>日本炎症・再生医学会<br/>日本バイオイメージング学会<br/>MPO 研究会<br/>VASCULITIS.ORG JAPAN<br/>JAPAN VASCULITIS SOCIETY</p> |
|--|---|--|

(2011/1/5)

# AP-VAS 2012 プログラム概要

2012.3.28(水)~3.31(土) 東京コンファレンスセンター・品川

## 血管炎：基礎・臨床の進歩

—アジア・太平洋から世界へ、世界からアジア・太平洋へ—

会長講演：Vasculitis Studies in Asia Pacific Area - Basic Sciences to Clinical Researches in Asia -  
K. Suzuki

川崎富作先生特別講演：Kawasaki Disease  
T. Kawasaki

基調講演：Takayasu Arteritis  
M. Isobe, T. Miyata

総会講演

- 1) Classification and Diagnosis of Vasculitis Syndrome  
R. Luqmani
- 2) New Generation Therapy of AAV  
D. Jayne

血管炎・新国際分類の珍壇

J. C. Jennette, R. Luqmani, M. Isobe, Kawasaki Disease Group

シンポジウム

- 1) Pathogenesis of Vasculitis Syndrome  
Speakers: K. Inaba, A. Ishizu, J. Abe, C. Kallenberg (依頼中)  
Chairs: Y. Inakura, Y. Aratani
- 2) Epidemiology and Clinical Feature of Large Vessel Vasculitis  
Speakers: S. Kobayashi, Y. Obitsu, K. Shigematsu, P. Bacon, M. Cid, G. Hoffman  
Chairs: M. Isobe, T. Miyata
- 3) ANCA and New Biomarkers  
Speakers: J. A. Savage, K. Westman, T. Ito-Inara, M. Yoshida, K. Suzuki  
Chairs: J. Wieslander, N. Rasmussen
- 4) Therapeutic Angiogenesis  
Speakers: Y. Tabata, A. Marul, K. Fukuda, S. Matoba  
Chairs: Y. Alzawa, Y. Tabata
- 5) Epidemiology and Clinical Feature of Medium to Small Vessel Vasculitis  
Speakers: H. Makino, Y. Harabuchi, D. Scott, R. Watts (依頼中)  
Chairs: D. Scott, Y. Komagata
- 6) Kawasaki Disease  
Speakers: T. Kawasaki, Y. Nakamura, K. Takahashi, Y. Onouchi, H. Suzuki, T. Saji  
Chairs: F. Ichida, S. Ogawa
- 7) Clinical Investigation of AAV  
Speakers: S. Ozaki, K. Yamagata, T. Wada, M. H. Zhao, P. Merkel, L. Guillevin  
Chairs: W. Gross, M. Yamamura

教育講演：ANCA-Associated Vasculitis

- 1) Genomics and Genetics  
K. Smith, Y. Hamano, H. Nojima
- 2) Renal Pathology  
F. Ferrario, E. Muso
- 3) Pulmonary Involvement  
U. Specks, O. Matsubara
- 4) Skin and Neural Involvement  
K. R. Chen, G. Sobue

症例検討：肺動脈型 MPA, ANCA-negative AAV など

ワークショップとポスター発表 (症例報告を含む)

Immunology, Pathology, Primary and Secondary Vasculitis, Single Organ Vasculitis (Kidney, Lung, Skin, Eyes, Nose, Nervous System etc), ANCA-Associated Vasculitis

ランチョン・セミナー 6 セッション New Therapies and Biomarkers of AAV

- 1) Speaker: N. Nishimoto  
Chair: S. Ozaki
- 2) Speakers: Y. Kameoka, K. Hirayama  
Chair: K. Yamagata
- 3) Speakers: J. C. Jennette, M. Taniguchi  
Chair: S. Ozaki
- 4) Speaker: J. Wieslander  
Chair: Y. Nojima
- 5) Speakers: A. A. Okada, S. Hirohata  
Chair: M. Mochizuki
- 6) Speaker: J. W. C. Tervaert  
Chair: T. Mimura

イブニングセミナー 2 セッション New Generation ANCA Kits

- 1) Speaker: N. Rasmussen  
Chair: K. Suzuki
- 2) Speaker: Y. Takasaki  
Chair: T. Mimori

【海外招聘者：講演、座長、ランチョン、イブニング】

|                  |                 |
|------------------|-----------------|
| Ulrich Specks    | VCRC (USA)      |
| Peter Merkel     | VCRC (USA)      |
| Charles Jennette | VCRC (USA)      |
| Gary Hoffman     | VCRC (USA)      |
| David Jayne      | EUVAS (UK)      |
| David Scott      | EUVAS (UK)      |
| Loic Guillevin   | EUVAS (France)  |
| Wolfgang Gross   | EUVAS (Germany) |
| Elena Csernok    | EUVAS (Germany) |
| Niels Rasmussen  | EUVAS (Denmark) |
| Kerstin Westman  | EUVAS (Sweden)  |
| Jörgen Wislander | Sweden          |
| Ming-hui Zhao    | China           |
| Judith A. Savige | Australia       |
| Paul A Gatenby   | Australia       |
| Chen Au Peh      | Australia       |
| Janak de Zoysa   | New Zealand     |
| Paul Bacon       | India           |
| LF Flores-Suarez | Mexico          |
| Cao Viet Tung    | Vietnam         |

【海外招聘者：欠席—保留】

|                 |                     |
|-----------------|---------------------|
| Ronald Falk     | VCRC (USA)          |
| Richard Watts   | EUVAS (UK)          |
| Cees Kallenberg | EUVAS (Netherlands) |
| Seza Ozen       | Turkey              |
| Yeong-Wook Song | Korea               |
| Hooi LS         | Malaysia            |
| Anita Lim       | Singapore           |
| Michael Walsh   | Canada              |

## D. 考案

血管炎の分類は、1990年のACRの分類基準の発表から20年経ており、MPAやANCAは含まれていない。1994年のCHCCの提唱により初めてMPAの概念が確立された。これは病理学の見地から見た疾患概念・定義であり、分類基準ではない。このため、臨床研究や臨床の現場において、整合性が得られない不都合が生じている。そこで、疾患概念・定義を確認し、命名の再確認、分類基準の検討、臨床診断の診断基準作成へのアプローチが、2006年からはじまったEULAR/ACRの基本作業の目的である。

数年前のZurichでの会議において、血管炎に関して、氏名を使わない命名法が提案された。現在では、WGは、GPAに変わって使われはじめている。国内の名称も変更する必要に迫られている。今回のCHCC2011会議で、「高安動脈

炎」、「川崎病」の名称変更はなくなったが、2012年3月末に開催する国際会議AP-VAS 2012でCHCC2011の結論が提出される。また、EUVAS、VCRCによるPEXIVASへも参加をすることになり、国際共同試験への向けてPEXIVAS-JP groupとして今後の推進を図ることになった。そして、AP-VAS 2012に向け、実行委員会、プログラム委員会を中心に、開催準備は順調に進展している。

## E. 結論

EULAR/ACRの新しい分類基準および診断基準作成のためのDCVASへの登録を開始し、そのupdateを血管炎に関する国際会議(Asia Pacific ANCA workshop and Vasculitis Meeting, 2012, 3月28-31日、品川)にて発表する。また、本国際会議にてCHCC2011の結論が提出される。また、国際共同試験PEXIVASへの参加が決まった。そして、AP-VAS 2012(2012年3月28-31日)には、International Facultyをはじめとした多数の海外招聘者を含め中国、台湾、インド、ベトナム、韓国、オーストラリア、ニュージーランド、メキシコなどから予定以上の演題応募があった。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

1. Koshio O, Nagao T, Mabuchi A, Ono Y, Suzuki K. Apoptotic signaling in endothelial cells with neutrophil activation. Mol Cell Biochem DOI 10.1007/s11010-011-1179-5
2. Hayashi D, Tamura A, Tanaka H, Yamazaki Y, Watanabe S, Suzuki K, Suzuki K, Sentani K,

- Yasui W, Rakugi H, Isaka Y, Tsukita S.  
Deficiency of claudin-18 causes paracellular H<sup>+</sup> leakage, up-regulation of interleukin-1 beta, and atrophic gastritis in mice.  
Gastroenterology in press.
3. Takeuchi K, Umeki Y, Matsumoto N, Yamamoto K, Yoshida M, **Suzuki K**, Aratani Y. Severe neutrophil-mediated lung inflammation in myeloperoxidase-deficient mice exposed to zymosan. *Inflammation Res*, in press
  4. Yokouchi Y, Yamada H, Nagi-Miura N, Ohno N, Saji T, Okazaki T, **Suzuki K**. Mizoribine provides effective treatment of sequential histological change of arteritis and reduction of inflammatory cytokines and chemokines in an animal model of Kawasaki disease. *Pediatric Rheumatol*. 2011; **9**:30-39.
  5. Fujimoto S, Watts RA, Kobayashi S, **Suzuki K**, Jayne DR, Scott DG, Hashimoto H, Nuno H. Comparison of the epidemiology of anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis between Japan and the U.K. *Rheumatology (Oxford)*. 2011 ;**50**:1916-20.
  6. Nagao T, Suzuki K, Utsunomiya K, Matsumura M, Saiga K, Wang PC, Minamitani H, Aratani Y, Nakayama T, **Suzuki K**. Direct activation of glomerular endothelial cells by anti-moesin activity of anti-myeloperoxidase antibody. *Nephrol Dial Transplant*. 2011; **26**:2752-2760.
  7. Phung TTB, Luong ST, Kawachi S, Nuno H, Nguyen LT, Nakayama T, **Suzuki K**. IL-12 and myeloperoxidase (MPO) in Vietnamese children with acute respiratory
  8. Phung TTB, Sugamata R, Uno K, Aratani Y, Ozato K, Kawachi S, Nguyen LT, Nakayama T, **Suzuki K**. Key role of RANTES (regulated upon activation normal T-cell expressed and secreted), nonstructural protein1 and myeloperoxidase in cytokine storm induced by influenza virus PR-8(A/H1N1) infection in A549 bronchial epithelial cells. *Microbiol Immunol*. 2011; **55**:874-884.
  9. Takahashi K, Oharaseki T, Nagao T, distress syndrome and induced avian influenza (H5N1) infection. *J Infect*. 2011; **62**: 104-108.
  10. Aoyagi T, Yamamoto N, Hatta M, Tanno D, Miyazato A, Ishii K, **Suzuki K**, Nakayama T, Taniguchi M, Kunishima H, Hirakata Y, Kaku M, Kawakami K. Activation of pulmonary invariant NKT cells lead to exacerbation of acute lung injury caused by lipopolysaccharide through local production of IFN- $\gamma$  and TNF- $\alpha$  by Gr-1+ monocytes. *Int Immunol*. 2011; **23**:97-108.
- 刊行物 (著書、総説)
1. 鈴木和男 血管炎発症のメカニズム : ANCA と好中球ライソゾーム酵素 MPO の関与 「Annual review 2012 「腎臓・免疫・病理」印刷中
  2. 鈴木和男 MPO-ANCA 関連血管炎モデルの血管内皮細胞傷害機構 『炎症と免疫』特集 II 「顕微鏡的多発動脈炎」VOL.19(6)577-584, 2011.
  3. 高橋啓、鈴木和男、佐地 勉 川崎病の名前が変わる? -Chapel Hill Consensus Conference on Vasculitis Nomenclature 2011 会議から- 日本小児



循環器学会雑誌 27(6) 253-256, 2011

4. 小林茂人、藤元昭一、鈴木和男 「難治性血管炎調査研究班」研究から一血管炎の分類に関する世界的動向 「脈管学」 Vol. 51(1) 73-77, 2011年4月

## 2. 学会発表

### 国内学会

鈴木和男 「MPO-ANCA と Moesin 抗体のクロストークによる血管内皮細胞の傷害」第52回日本脈管学会、2011年10月20-22日、長良川。

### 国際学会

Suzuki K. Role of Myeloperoxidase in Vasculitis and Crescentic Glomerulonephritis, American Society of Nephrology 2011, Nov. 8-13, Philadelphia.

## H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

1. 特許出願 1件
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業：難治性血管炎に関する調査研究）  
分担研究 2011 年度終了報告書

欧州リウマチ学会/アメリカリウマチ学会による新しい血管炎の分類・診断基準  
の作成 (Diagnostic and Classification Criteria for Systemic Vasculitis:DC-VAS)  
に関する研究 (国際研究協力分科会)

|       |      |                    |                               |
|-------|------|--------------------|-------------------------------|
| 研究分担者 | 小林茂人 | 順天堂越谷病院内科          | 臨床教授                          |
|       | 藤元昭一 | 宮崎大学医学部附属病院血液浄化療法部 | 准教授                           |
|       | 平橋淳一 | 東京大学病院             | 腎臓内科 助教                       |
| 分科会長  | 鈴木和男 | 千葉大院医              | 免疫疫発生・炎症制御・遺伝子制御<br>東大院農生科 教授 |

研究要旨

Vasculitis Clinical Research Consortium(VCRC)と EUVAS(Europe Vasculitis Study Group)による Vasculitis Clinical Research Investigators Meeting に、2011 年 5 月 15 日 Chapel Hill と 2011 年 11 月 5 日 Chicago に参加した。諸外国では、多くの臨床医によって血管炎の臨床研究が共同研究として組織され、血管炎の臨床・治療が着実に進歩してきた。EUVAS, VCRC などの臨床研究に関して理解することが重要な課題考えられる。DCVAS の国際研究に当研究班の 15 施設から参加し、また、PEXIVAS に関しても、一部の施設が参加することは血管炎の国際協力研究を推進して行くうえで重要な機会であると考えられる。

研究協力者

高橋 啓 東邦大大橋医療センター病理 教授、湯村和子 自治医大腎臓内科 教授、猪原登志子 北野病院腎臓内科 客員研究員、長尾朋和 千葉大院医免疫疫発生・炎症制御・遺伝子制御、原淵保明 旭川医科大学・耳鼻咽喉科、教授、濱野慶朋 自治医大腎臓内科 准教授、中島裕史 千葉大大学院遺伝子制御 教授

際共同研究に参加し、日本と欧米の血管炎の異同を知ることによって、血管炎の原因、疫学、臨床症状、新しい治療法など内外の理解を深めることが目的である。また、国内の臨床実地医の血管炎に関する知識の普及を目的として、「血管炎のプライマリケア・フォーラム」を開催している。

A. 研究目的

血管炎に関する海外の研究の状況・方向、研究成果を伝えること。また、日本の研究の状況・方向、研究成果を伝えること。さらに、国

B. 研究方法

国際会議への参加を依頼され、出席・討議に参加する。日本での検討事項は当研究班に報告・発表する。論議すべき事項は当研究班にて

決定される。日本での倫理委員会用申請書類の作成、臨床記録票の作、登録症例の暗号化は当分科会が行う。

## C. 研究結果

### 1. 2011年5月15日\_EUVAS-VCRC-会議

VCRC-EUVAS meeting[会議正式名称 VCRC(Vaculitis Clinical Research Consortium) and EUVAS(Europe vasculitis study group) Vasculitis Clinical Research Investigators Meeting (VCRC-EUVAS による血管炎臨床研究・研究者会議)]が第15回血管炎 ANCA workshop に先だって2011年5月15日 Chapel Hill で開催された。会議において VCRC と EUVAS から、1. 進行中の臨床試験の進捗報告、2. アウトカム評価・診断研究、3. 分類研究 (DCVAS を含む)、4. 患者レジストリー、5. バイオバンクと遺伝子研究、についての報告がなされ、最後に5. 新規臨床試験の提案と方法の討議が行われた。

詳細について:進行中の臨床試験進捗報告としては、Langford (VCRC, Cleveland)より、GPA(Wegener's)と高安病に対するアバタセプトの臨床試験である Abatacept/WG, AGATA が、(EUVAS, UK)の Jones からは寛解導入における MMF の有効性を検討する MYCYC 試験と寛解導入・寛解維持療法後の長期治療経過を検証する REMAIN 試験の進捗が報告された。VCRC と EUVAS が共同で行っている血漿交換療法とステロイド投与量を検討する PEXIVAS 試験については、Merkel (VCRC, Boston), Walsh (Canada), Jayne, Casian (EUVAS, UK)からそれぞれ試験概要、デザインと進捗、実施中の質問事項などについて説明があった。フランス血管炎研究グループで実施中の CORTAGE (CYC 併用ステロイド減量投

与の寛解導入療法の評価)、CHUSPAN2 (寛解維持期における GC 単独群あるいは AZA 併用群の評価)、MAINRITSAN(低容量リツキシマブ繰り返し投与による寛解維持療法の検証)等について、Guillevin (EUVAS, France)より進捗報告がなされた。また、本研究班国際分科会長の鈴木和男先生から日本での血管炎研究者による活動が紹介された。最後に Smith (EUVAS, UK)より治療不応性血管炎に対するアテムツズマブ (CD52モノクローナル抗体製剤)投与試験である ALEVIATE 試験の概要が示された。

分類研究としては、DCVAS と PMR Classification 研究が進捗報告された。DCVAS 研究については、Grayson, Merkel (VCRC, Boston), Watts, Luqmani (EUVAS, UK)から進捗報告があった。PMR Classification 研究については Cid (EUVAS, Spain)と Matteson (VCRC, Mayo Clinic) より説明がなされた。

### 2. 2011年11月5日 VCRC(Vaculitis Clinical Research Consortium) Investigators Meeting と DCVAS(ACR/EULAR endorsed study to Development Classification and Diagnostic criteria for primary systemic Vasculitits 会議について

VCRC は米国の血管炎の研究グループ (主任研究者 Peter Merkel) であり、アメリカリウマチ学会(ACR)の開催前日の2011年11月5日 (土) シカゴのマリオット・ホテルで開催され、鈴木、小林が参加した。概要は、1)最新の臨床試験では、①トルコの研究グループからベーチェット病に対する生物学的製剤 (abatacept, tocilizmab, anakinra) の治療法、②EUVAS (欧州血管炎研究グループ) から MYCYC(randomized clinical trial of mycophenolate mofetil versus

cyclophosphamide for remission induction in ANCA associated vasculitis), SPARROW (Randomized, Evaluator-Blinded, Multicente, International, Parallel-Group, Active-Controlled Clinical Trial Gusperium versus Conventional Therapy in Relapse of Granulomatosis with Polyangiitis (Wegener's)、③VCRC から GPA および LVV(AGTA)に対する abatacept の臨床治験、④VCRC-EUVAS から、Plasma exchange in AVV (PEXIVAS), Ritsuximab for maintain in AVV(RITAZAREM)、⑤FVSG(French Vasculitis study group)から 2 臨床報告 (MAINRISTIN、CORTAGE)、⑥Suzuki, Kobayashi から、Activity of Japanese vasculitis investigators、また、⑦David Jayne(当日欠席)から Alemtumab (Campath-1H: Humanized MoAb against CD52) for refractory/relapsing AVV の報告があった。2) 臨床評価・診断に関して、OMERACT(Outcome Measures in Rheumatology, 旧 Outcome Measures in Rheumatoid Arthritis Clinical Trials)、EUVAS traial long-term outcomes, TABUL(GCA Ultrasound Study)が報告された。3) DC-VAS (後述)。③VCRC data and specimen repository, DNA bank についての報告があった。

DCVAS は、10 月末の時点で日本の 15 施設からの登録があったことがコメントされた。Grayson P, Suppia R, Laqumani R にて報告があった。本国際研究の目的は、:1)Develop and validate new classification for systemic vasculitis for research purpose to improve approaches to treatment. 2)Development diagnostic criteria which can be used in daily clinical practice. 現在、世界 88 箇所の

施設で行われ、約 500 の症例が登録された。疾患は GCA 129, GPA 110, MPA30 などである。電子登録システムも作成中とのことである。症例数から見ると、登録期間を延長する必要があると考えられる。特に、日本からの MPA の典型症例(間質性肺炎と伴う)を登録する必要があると考えられる。

#### D. 考案

諸外国では、多くの臨床医によって血管炎の臨床研究が共同研究として組織され、血管炎の臨床・治療が着実に進歩してきた。EUVAS, VCRC, FVSG などの臨床研究に関して理解することが重要であると考えられる。

DCVAS の国際研究には、当研究班の 15 施設から参加し、また、PEXIVAS に関しても、一部の施設が参加することは血管炎の国際共同研究を推進していくうえで重要な意義であると考えられる。

特に、高安動脈炎、川崎病など日本に特有な、発見者の氏名を冠した血管炎があり、ANCA 関連血管炎も欧米と異なった頻度・臨床病態を呈していることが国際共同研究で明らかになった。このため、当研究班が DCVAS に参加することが重要である。

#### E. 結論

EUVAS-VCRC の 2 回の会議に参加し、DCVAS の国際研究に当研究班の 15 施設が参加した。PEXIVAS に関して参加する方向で準備が進められている。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

1.Kobayashi S, Ichikawa G. Reactive arthritis induced by tonsillitis: a type of 'focal infection'. Adv Otorhinolaryngol. 2011;72:79-82.