

#### IV-⑤

ヒト免疫寛容樹状細胞の誘導を促進させる生理活性物質の解析と血管炎治療への応用

愛媛大学生体統御内科学 長谷川 均

【目的】免疫寛容型樹状細胞は、免疫寛容や関節リウマチのような自己免疫疾患の制御において重要な役割を果たしている。最近、免疫寛容型樹状細胞の分化誘導や機能に影響を与える生理活性物質や薬剤が注目されており、RAにてDexamethazoneとVit D3やNF-kappaB阻害剤を用いて、ex vivoで免疫寛容型樹状細胞を誘導し、RAなどの治療にも応用されている(Phase 1)。いずれも一定の効果はあるものの、安定性、可塑性および効果に問題が残っている。今回我々は、免疫寛容型樹状細胞への誘導を促進する生理活性物質をスクリーニングし、その物質の誘導メカニズムについて解析するとともに、これらを用いて、簡便で効率のよい寛容型樹状細胞の作成を可能にし、血管炎への治療に応用することを目的にしている。

【材料と方法】核内受容体リガンド、生理活性脂質、キナーゼ阻害剤のライブラリーを用いる。ヒト単球細胞をGM-CSF, IL-4, TNF-alphaと共に、上記のライブラリーを加え、樹状細胞上のCD80, CD83, CD86の発現を抑制する物質およびIL-10やTGF-betaの産生を亢進する物質をスクリーニングし、これらの物質による抗原提示能の変化および制御性T細胞の誘導能について検討した。

【結果】核内受容体リガンド、生理活性脂質、キナーゼ阻害剤のライブラリーから、成熟樹状細胞と比較して、CD80, CD83, CD86の発現が抑制されるものを24種類、IL-10産生が亢進するものを10種類単離した。これらのうち、GSK3beta阻害剤のindirubinで処理した樹状細胞は、CD80, CD83, CD86の発現が強く抑制され、T細胞活性化能を有意に抑制した。また、Cキナーゼ阻害剤であるbisindolylmaleimide1は、他の物質と比較して高いIL-10産生能を示し、T細胞の増殖能を抑制した。また、貪食能も保たれており、制御性T細胞の誘導を亢進させた。indirubinやbisindolylmaleimide1は、効率良く免疫寛容樹状細胞を誘導出来る物質と考えられた。現在他の物質も検討中で、これらの物質や組み合わせで、より有効な臨床応用可能な免疫寛容型樹状細胞の誘導方法を確立し、血管炎への治療に応用する。

#### IV-⑥

日本人集団における ANCA 関連血管炎の疾患感受性遺伝子解析

【演者】土屋尚之<sup>1</sup>、川崎綾<sup>1</sup>、安心院千裕<sup>1</sup>、伊東郁恵<sup>1</sup>、住田孝之<sup>2</sup>、古川宏<sup>3</sup>、當間重人<sup>3</sup>、小林茂人<sup>4</sup>、橋本博史<sup>5</sup>、山田秀裕<sup>6</sup>、尾崎承一<sup>6</sup>、富田誠<sup>7</sup>、宮坂信之<sup>8</sup>、針谷正祥<sup>7,8,9</sup>、槇野博史<sup>10</sup>

【所属】<sup>1</sup>筑波大学医学医療系分子遺伝疫学研究室、<sup>2</sup>同・内科（膠原病・リウマチ・アレルギー）、<sup>3</sup>国立病院機構相模原病院臨床研究センター、<sup>4</sup>順天堂大学附属順天堂越谷病院内科、<sup>5</sup>順天堂大学医学部、<sup>6</sup>聖マリアンナ医科大学リウマチ・膠原病・アレルギー内科、<sup>7</sup>東京医科歯科大学臨床試験管理センター、<sup>8</sup>東京医科歯科大学膠原病・リウマチ内科、<sup>9</sup>東京医科歯科大学薬害監視学、<sup>10</sup>岡山大学腎・免疫・内分泌代謝内科学

【目的】昨年度の本研究班において、全身性エリテマトーデス(SLE)、全身性強皮症(SSc)、関節リウマチ(RA)に関連する *STAT4*, *IRF5*, *BLK* 領域の SNP と日本人 ANCA 関連血管炎との関連研究の中間成績を報告した。今年度は、新たに 42 検体の解析を追加するとともに、Watts 分類により診断の再分類を行い、これらの SNP の関連を検討した。

【方法】今年度新たに収集された 42 検体を含め、昨年度までに解析した検体を Watts 分類により再分類し、顕微鏡的多発血管炎(MPA) 122 例、多発血管炎性肉芽腫症(GPA) 29 例、好酸球性肉芽腫性多発血管炎(EGPA) 13 例、分類不能血管炎(いずれも MPO-ANCA 陽性) 5 例および健常対照群 511 例を対象として、いずれも日本人集団における全身性自己免疫疾患との関連が確立している、*STAT4* イントロンに位置する rs7574865、*IRF5* 下流に位置する rs2280714、*BLK* 上流に位置する rs13277113 の関連研究を施行した。患者試料は、平成 11~13 年度厚生労働省難治性血管炎に関する調査研究班、平成 21 年度厚生労働省「抗好中球細胞質抗体関連血管炎患者の genomic DNA 収集に関する研究班」(JMAAV および RemIT-JAV 登録者を対象) および国立病院機構相模原病院臨床研究センターにて収集された。

【結果】MPO-ANCA 陽性群における *STAT4*rs7574865 T/T 遺伝子型の有意な増加が検出された ( $P=0.006$ , オッズ比[OR] 2.00, 95%信頼区間[CI] 1.22-3.27)。この遺伝子型は、MPA、GPA、EGPA のいずれにおいても増加している傾向が検出された。一方、*BLK* rs13277113A/A 遺伝子型は、統計学的有意差には到達しなかったものの、MPA、GPA、EGPA、MPO-ANCA 陽性群のいずれにおいても増加傾向が観察された。さらに、ヨーロッパ系集団において GPA との関連が報告されている *IRF5* の発現上昇と関連する rs2280714 では、日本人集団においても、GPA における A アリル保有者の増加傾向が観察された ( $P=0.33$ , OR 1.70 [0.59-4.93])。

【結論】日本人集団において SLE, RA, SSc と関連する *STAT4* rs7574865T/T 遺伝子型が、ANCA 関連血管炎の疾患感受性とも関連することが見いだされた。

## V. 中小型血管炎の臨床研究分科会報告

中小型血管炎の臨床研究分科会活動計画

難治性血管炎に関する調査研究—中・小型血管炎臨床研究分科会

分科会長：有村 義宏（杏林大学・第一内科）

### 研究分担者

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）  
伊藤 聡（新潟県立リウマチセンター・リウマチ科）  
佐田 憲映（岡山大学・腎・免疫・内分泌代謝内科学）  
高崎 芳成（順天堂大学・膠原病内科）  
土橋 浩章（香川大学 内分泌代謝・血液・免疫・呼吸器内科）  
針谷 正祥（東京医科歯科大学・薬害監視学）  
藤井 隆夫（京都大学免疫・膠原病内科）  
本間 栄（東邦大学(大森)・呼吸器内科）  
山田 秀裕（聖マリアンナ医科大学リウマチ・膠原病・アレルギー内科）  
和田 隆志（金沢大学・血液情報統御学）

### 研究協力者

渥美 達也（北海道大学大学院医学研究科免疫・代謝内科学）  
臼井 丈一（筑波大学大学院人間総合科学研究科疾患制御医学専攻腎臓病態医学分野）  
小川 法良（浜松医科大学・第三内科）  
川上 純（長崎大学大学院・医歯薬学総合研究科医療科学専攻・展開医療科学）  
川口 鎮司（東京女子医科大学リウマチ膠原病内科）  
川端 雅彦（富山県立中央病院 腎・高血圧内科）  
栗原 泰之（聖マリアンナ医科大学放射線医学）  
黒崎 敦子（虎の門病院・放射線診断科）  
駒形 嘉紀（杏林大学・第一内科）  
坂野 章吾（愛知医科大学腎臓・リウマチ膠原病内科）  
杉原 毅彦（東京都健康長寿医療センター・膠原病・リウマチ内科）  
竹田 慎一（黒部市民病院）  
中野 正明（新潟大学医学部 保健学科 臨床生体情報学）  
中屋 来哉（岩手県立中央病院腎臓内科）  
林 太智（筑波大学大学院人間総合科学研究科疾患制御医学専攻臨床免疫学）  
速水 芳仁（名古屋市立大学病院腫瘍・免疫内科学）  
原 章規（金沢大学附属病院 腎臓内科）  
本間 則行（新潟県立新発田病院内科）  
武曾 恵理（財団法人 田附興風会医学研究所北野病院 腎臓内科）  
村川 洋子（島根大学・第三内科）  
山村 昌弘（岡山済生会総合病院内科）  
湯村 和子（自治医大腎臓内科）  
吉田 雅治（東京医科大学八王子医療センター・腎臓内科）  
涌井 秀樹（秋田大学血液・腎臓・膠原病内科学）

血管炎の中で中・小型血管炎は、多臓器を障害する易再発性、希少性の難病である。このため、本疾患を把握し予後を改善するには専門施設による全国的な研究が必須である。

今年度、本分科会では以下の5つのプロジェクト研究の立案し実施してきた。1) 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) : (針谷正祥、藤井隆夫、佐田憲映) 昨年度末に登録終了した156例のうち現在3ヶ月調査票までは100%、6ヶ月調査票で90%のデータ固定が完了し解析中である。2) 抗好中球細胞質抗体 (ANCA) 関連血管炎・急速進行性糸球体腎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 (New-RemIT JAV-RPGN) : (針谷正祥、本間栄、土橋浩章、佐田憲映、厚生省進行性腎障害研究班:山縣邦弘、臼井丈一) 本研究のデータベースの構築には、進行性腎障害に関する調査研究班との共有化を図り、一般診療で利用可能な血管炎の診断法、活動性・重症度評価法、標準治療・代替治療を含めた治療指針を策定する。平成23年11月17日現在、29施設から60例が登録され解析中である。3) 顕微鏡的多発血管炎の維持療法に関する前向き研究計画の策定 : (和田隆志、伊藤聡) ANCA 関連血管炎患者の寛解維持療法の実態を調査し、再燃ならびに死亡に関連する因子を明らかにする。現在、プロトコールおよび調査票を作成し、RemIT-JAV に引き続く定点観察を開始している。4) 我が国のアレルギー性肉芽腫性血管炎/ CSS の実態と分類・診断基準の妥当性の検討 : (天野宏一) 昨年度までの全国アンケート調査の解析結果を踏まえ、RemIT-JAV に登録されたCSS を対象に我が国におけるCSS の実態を解析し、さらに現在世界で用いられている診断基準・分類基準の妥当性・課題について検討する。現在、RemIT-JAV に登録された17例のChurg Strauss 症候群 (CSS) 患者の臨床像を分析し、Watts の分類基準への適合性を検討中である。5) Wegener 肉芽腫症および顕微鏡的多発血管炎の特定疾患臨床個人調査票の調査項目の改訂 : (高崎芳成、山田秀裕、藤井隆夫) 現在の我が国の実態に即した、より有用な個人調査票を作成することを目的とする。今回、67施設にアンケート、および新臨床調査個人票 (案) を送付し、アンケートの記入と新臨床調査個人票に対する意見の記入を依頼した。アンケートの回収率は、57% (38/67) で現在解析中である。

これらの研究は、我が国の中・小型血管炎患者の予後改善に寄与するとともに、質の高いエビデンスを世界に発信するための基盤となると考えられる。

## V-①

### REMIT-JAV に登録された CSS17 例の検討

埼玉医科大学総合医療センター

リウマチ膠原病内科 天野 宏一

昨年度までの本研究班で実施してきた前向きコホート研究 (REMIT-JAV) に登録された 17 例の Churg Strauss 症候群 (CSS) 患者の臨床像を分析し、Watts の分類基準への適合性を検討した。男性 5 例、女性 12 例、平均年齢 58.3 歳、全例好酸球増多 (>10%または>1,500) あり、MPO-ANCA 陽性 9 例 (53%)。多発性単神経炎による知覚障害は 16 例 (94%)。喘息がない症例 3 例は Lanham 基準を満たさず、ACR 基準でも好酸球、神経炎、病理所見のみで満足せず Watts の algorithm では CSS と分類できない。国際的に共通の分類基準とするため、喘息以外のアレルギー性疾患も認める必要があると思われた。

## V-②

「ANCA 関連血管炎の臨床調査個人票改訂計画」

順天堂大学膠原病内科 高崎 芳成

同 李 鍾碩

聖マリアンナ医科大学 リウマチ・膠原病・アレルギー内科 山田 秀裕

京都大学大学院医学研究科臨床免疫学 藤井 隆夫

従来の顕微鏡的多発血管炎(MPA)および多発血管炎性肉芽腫症(GPA、旧ウェゲナー肉芽腫症)の臨床調査個人票は、①調査項目が多岐にわたり、検査所見においても診断基準にて求められる検査所見以外の項目も多い、②「臨床症状」は臓器別の配列となっており、診断基準に対する準拠を確認しにくい、③「新規」と「更新」の調査項目は全く同様の構成となっており更新時に煩雑である事、④ステロイドの投与量など治療の変遷も把握しにくいなど様々な問題が指摘されてきた。

今回、ANCA 関連血管炎の臨床調査個人票の改訂にあたり、全体の構成、臨床・検査所見、重症度、治療内容、合併症などの各項目の必要性配列、その他について血管炎班会議内でのアンケート調査を実施した。平成23年度難治性血管炎に関する調査研究班研究協力者名簿をもとに、67施設にアンケート、および新臨床調査個人票(案)を送付し、アンケートの記入と新臨床調査個人票に対する意見の記入を依頼した。アンケートの回収率は、57%(38/67)であった。23年度第2回血管炎班会議にてアンケートの結果および修正を加えた新調査票を提示する。

## V-③

抗好中球細胞質抗体（ANCA）関連血管炎・急速進行性糸球体腎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

研究分担者氏名：針谷 正祥<sup>1</sup>、本間 栄<sup>2</sup>、土橋 浩章<sup>3</sup>、佐田 憲映<sup>4</sup>

<sup>1</sup>東京医科歯科大学 大学院医歯学総合研究科薬害監視学講座 教授

<sup>2</sup>東邦大学 医療センター大森病院呼吸器内科 教授

<sup>3</sup>香川大学 医学部内分泌代謝・血液・免疫・呼吸器内科 講師

<sup>4</sup>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 講師

研究協力者氏名 山縣 邦弘<sup>1</sup>、臼井 丈一<sup>2</sup>

<sup>1</sup>筑波大学 医学医療系臨床医学域腎臓内科学 教授

<sup>2</sup>筑波大学 医学医療系臨床医学域腎臓内科学 講師

A. 研究背景 ANCA 関連血管炎に伴う腎病変は pauci-immune 型糸球体腎炎を呈し、しばしば急速進行性糸球体腎炎の病像を示す。また、腎病変の程度は腎予後のみならず、生命予後にも大きく影響することが知られている。わが国の急速進行性糸球体腎炎の約 60%が ANCA 関連血管炎であり、ANCA 関連血管炎の全貌を知るためには全身性血管炎からの視点だけでなく、急速進行性糸球体腎炎の視点からのアプローチが不可欠である。

B. 研究目的 本研究では、1) ANCA 関連血管炎の臨床的特徴の解析、2) ANCA 関連血管炎に対する寛解導入療法（および寛解維持療法）の有効性と安全性の解析、3) ANCA 関連血管炎腎組織の解析、4) ANCA 関連血管炎の呼吸器画像の解析を実施する。併せて、ANCA 関連血管炎のバイオマーカー探索のための研究を実施し、臨床データと組み合わせる解析する。

C. 方法 本研究参加施設で新たに診断された ANCA 関連血管炎に対して、副腎皮質ステロイド、免疫抑制薬、生物学的製剤による免疫抑制療法を受ける患者を可能な限り全例登録し、24 カ月間前向きにフォローする。

D. 結果 厚生労働省難治性血管炎調査研究班および厚生労働省進行性腎障害に関する調査研究班に所属する施設が参加し、平成 23 年 4 月に患者登録を開始した。平成 23 年 11 月 17 日現在、29 施設から 60 例が登録され、その内訳は顕微鏡的多発血管炎 49 例、多発血管炎性肉芽腫症 5 例、好酸球性肉芽腫性多発血管炎 6 例である。平成 25 年 3 月まで登録を継続し、約 200 例の登録が予想されている。

E. 考案 RemIT-JAV および本コホート研究結果を統合することにより、我が国の ANCA 関連血管炎、急速進行性糸球体腎炎の診断および治療に関する新たなエビデンスの構築に役立つことが期待される。

V-④

わが国の ANCA 関連血管炎の前向きコホート研究  
RemIT-JAV～中間解析報告

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  
佐田 憲映

【目的】 我が国の ANCA 関連血管炎診療の現状とその有効性、安全性を調査することを目的として、厚労省難治性血管炎調査研究班において前向きコホート研究 (RemIT-JAV) を行っている。

【方法】 2009 年 4 月から 2010 年 12 月までの登録期間に 156 例の登録があった。現在 3 ヶ月調査票までは 100%、6 ヶ月調査票で 90% のデータ固定が完了しており、以後の調査票も随時固定を進めている。また 20 例が 24 ヶ月までの観察期間を終了しており、今後、随時 Co-RemIT-JAV 研究へ移行する予定である。今回は中間報告として、2011 年 3 月までに治療情報が得られた 132 例を BSR/BHPR のガイドラインに沿った重症度別に層別化し、寛解導入における免疫抑制薬併用の有無での寛解導入率と生存率について比較検討した。

【結果】 重症度別のシクロホスファミド (CY) 併用割合は限局型+早期全身型 (33 例) で 33.3%、全身型+重症型 (99 例) で 35.3% であった。限局型+早期全身型での 6 か月時点での寛解割合は CY 併用群で 90%、非併用群で 95% であり、統計学的な有意差は認めなかった。全身型+重症型においても 6 か月時点での寛解割合は CY 併用群で 86%、非併用群で 91% と有意な差異を認めなかった。限局型+早期全身型では 6 カ月以内の死亡はなく、全身型+重症型では、CY 併用群で 2 例、CY 非併用群で 5 例の死亡があった。

【考察】 我が国の ANCA 関連血管炎患者は CY 併用の有無に関わらずステロイド治療により高い寛解導入効果が得られていたが、より長期の観察で CY の有用性を検討する必要がある。今後、臓器障害、再燃、生命予後についても検討を加える。



## V-⑤

### ANCA 関連血管炎の寛解維持療法に関する前向き観察研究

原 章規<sup>1)</sup>, 和田 隆志<sup>1)</sup>, 伊藤 聡<sup>2)</sup>

1)金沢大学附属病院腎臓内科

2)新潟県立リウマチセンターリウマチ科

【背景】 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 2012, in press).

【目的】 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。

【対象と方法】 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に対して、前向きに 2 年間の定点観察を行う。ここでの ANCA 関連血管炎は、MPA に加えて granulomatosis with polyangiitis (GPA) / Wegener's granulomatosis および eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (EGPA) / Churg-Strauss syndrome を対象とする。主要評価項目は再燃率および生存率（腎および個体）とした。副次評価項目は再燃および死亡に関する危険因子、血管炎障害スコア(VDI)変化率、および重症感染症の発症頻度と危険因子とした。

【現在までの進捗】 以上を主旨としたプロトコールおよび調査票を作成し、RemIT-JAV に引き続く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ールの確立に寄与することが期待できる。

## VI. 国際研究協力分科会報告

分科会長 : 鈴木 和男<sup>1,2</sup>

研究分担者 : 小林 茂人<sup>3</sup>、藤元 昭一<sup>4</sup>、平橋 淳一<sup>5</sup>

研究協力者 : 高橋 啓<sup>6</sup>、湯村 和子<sup>7</sup>、原淵保 明<sup>8</sup>、中島 裕史<sup>9</sup>、  
猪原 登志子<sup>10</sup>、濱野 慶朋<sup>7</sup>

千葉大院医<sup>1</sup>免疫疫発生・炎症制御、<sup>9</sup>同・遺伝子制御、  
<sup>2</sup>東大院農生科、<sup>3</sup>順天堂越谷病院内科、  
<sup>4</sup>宮崎大学・医・内科・循環体液制御学、  
<sup>5</sup>東京大学病院腎臓内科、<sup>6</sup>東邦大大橋医療センター病理、  
<sup>7</sup>自治医大腎臓内科、<sup>8</sup>旭川医大・耳鼻咽喉科、  
<sup>10</sup>田附興風会医学研究所附属北野病院腎臓内科

1. 概要 : 鈴木和男
2. CHCC2011 の進捗状況について : 高橋 啓
3. VCRC Investigators Meeting と DCVAS について ; 小林茂人
4. 国際共同試験 : PEXIVAS をめぐる状況 : 藤元昭一
5. 国際共同臨床試験の動向 : 猪原登志子
6. 基礎研究の最近の話題 : 平橋淳一
7. 血管炎フォーラム : 湯村和子
8. Asia Pacific Meeting of Vasculitis & ANCA-Workshop, 2012 の現状 : 鈴木和男

### 1. 概要

2011 年 5 月に Chapel Hill, NC にて開催された第 15 回 International Meeting of Vasculitis & ANCA-Workshop と同時期に開催された CHCC2011 会議に高橋先生が参加。「高安動脈炎」、「川崎病」の名称変更はなくなったものの、依然論議が続いている。2012 年 3 月の AP-VAS 2012 での International Initiative のセッションにて CHCC2011 の結論について、DCVAS の中間報告とともに提出される予定となっている。DCVAS の国内登録は 15 施設中 13 施設から送付されており、現在事務局で data entry 作業中である。

EUVAS, VCRC より国際共同試験 PEXIVAS への参加の要望があり、国際協力分科会の事業の一環としてワーキンググループ（世話人：藤元）で検討した結果、班長の了承のもとに、旭化成クラレメディカルの協力を得て、藤元（宮崎大）が国際事務局の対応機関となり、PEXIVAS-JP group として今後の推進を図ることになった。

また、来年の AP-VAS 2012 に向けて、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、開催準備は順調に進展している。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り、中国、台湾、インド、

オーストラリア、ニュージーランド、メキシコなどから参加登録・演題応募がある。

## 2. CHCC2011 の進捗状況について

2011.12 Charles Jennette, Ronald Falk 教授の主導のもと CHCC2011 の改訂作業が継続中である。現状について報告する。(表を参照)

### 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

---

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(Vasculitis Clinical Research Consortium) Investigators Meeting と DCVAS( ACR/EULAR endorsed study to Development Classification and Diagnostic criteria for primary systemic Vasculitis)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), 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 の臨床試験、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。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 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 施設からの登録があった。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 をめぐる状況と「国際班の取り組み」

高度腎障害あるいは肺出血を伴う granulomatosis with polyangiitis / microscopic polyangiitis 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。患者登録は本年 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本年 5 月の ANCA ワークショップ会議中に出され、班長の承認のもとに本年 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が立ち上げられ、検討が開始された。

#### 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、榎野班長に「難治性血管炎に関する調査研究班」として、PEIVAS-JP プロトコル作成を開始して良いか? の問い合わせを行った。班長の判断として、国際協力分科会として、簡単なアンケートのような形で参加施設を募っていただき実施可能性について検討すること (資金面の問題を含め)、その後、参加施設・症例数の確認ができれば、プロトコル和訳・作成を進めることを検討するとの返事を頂いた。

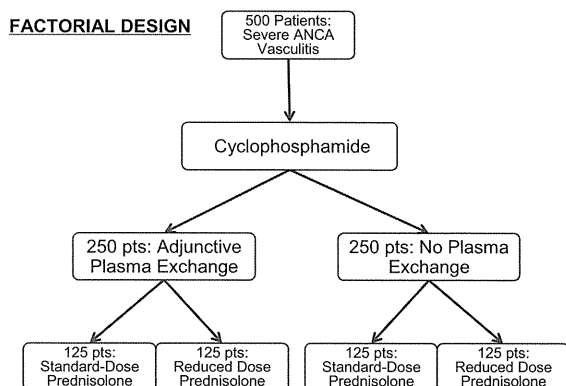
#### ③ 第 3 回会議 (H23. 10.13)

「難治性血管炎に関する調査研究班」の各メンバーへ下記 2 点についてのアンケート調査 (メールによる) が行われた結果が報告された。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% が参加の意向を示した。

これを受け、難治性血管炎研究班に属する全施設からみると、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る。以上の意見を基に、榎野班長に経過を説明し、書類作成を進めてよいか否かを答申することとなった。

#### ④ PEXIVAS-JP ワーキンググループ間連絡 (H23.10.27~)

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に対し、班のプロジェクトとして取り組むことのご許可を班長より頂き、PEXIVAS-JP group と名称変更し（グループ代表者 宮崎大学 藤元）、まずは臨床研究保険や倫理委員会申請用の書類の作成を進めることとなった。なお、国内参加施設（可能性あり施設を含む）の共同臨床試験として、代表施設（宮崎大学）が書類作成を PEXIVAS 事務局とも連絡を取りながら進めることとなり、現在進行中である。



## 5. 国

床研究

「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1、表1)。表1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。

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。米国ジョーンズホプキンス大学、メイヨークリニックなどが中心となって行っ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2に示す。

## 際共同臨床試験の動向

EUVAS では血管炎の臨  
を「診断と評価」、「寛解導

図1. 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)

## Randomised clinical trials (>950)

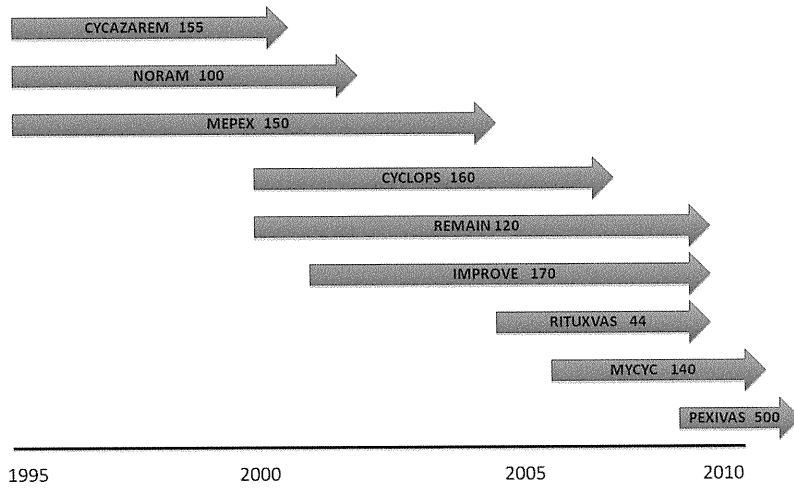


表1. EUVASによるランダム化比較試験

寛解導入									
試験名称	寛解導入		試験期間	主な適格基準	エンドポイント		結果	文献	
	試験治療	対照治療			主要	副次			
CYCLOPS	IVCY+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の腎障害	寛解までの期間	6ヶ月・9ヶ月時点での寛解率。有害事象発生率、CY総投与量	IVCYは経口CYと同等の寛解導入率を認め、CY総投与量を減少することができ、白血球減少症の発現の低下を認めた	De Groot, 2009
NORAM	経口MTX+GC (n=49)	経口CY+GC (n=46)	経口MTX+GCまたは経口CY+GC	18ヶ月	早期全身型WG/MPA Cre <1.7mg/dl	6ヶ月時点での寛解率 (非劣性)	再発率、有害事象発生率	両群で寛解率に差はないものの、再発率はMTX群が多い	De Groot, 2005
MEPEX	PLEX+経口CY+GC (n=70)	mPSL/リリス+経口CY+GC (n=67)	AZA+GC	12ヶ月	Cre >5.7mg/dlの腎障害	3ヶ月後の寛解率	12ヶ月後の寛解率、生存率、有害事象発生率	3ヶ月後の寛解率は血漿交換療法群の方が良好であり、12ヶ月後の寛解率も血漿交換療法群の方が良好。しかし12ヶ月後の生存率に差はなく、また、有害事象も両群で差なし	Jayne, 2007
MYCYC	MMF+GC	IVCY+GC	AZA+GC	18ヶ月	活動性血管炎	6ヶ月時点での寛解率 (非劣性)	寛解までの期間、有害事象発生率、18ヶ月時点での再発率、腎機能改善、GC総投与量、VDI、SF-36、BVAS	被験者募集中(2011年まで)	実施中
寛解維持									
試験名称	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
		試験治療	対照治療			主要	副次		
CYCAZAREM	経口CY+GC	AZA+GC (n=76)	経口CY+GC (n=79)	18ヶ月	WG, MPA, RLV, Cre <5.7mg/dlの腎障害	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の継続投与と比べて差がなく、AZAでの寛解維持はCYの長期暴露を遅らせる治療法となりうる	Jayne, 2003
IMPROVE	IVCY/経口CY+GC	MMF+GC (n=76)	AZA+GC (n=80)	48ヶ月	新規AAV	初回再発までの期間	VDI, eGFR, 蛋白質	寛解維持療法においてMMFはAZAに対する優位性を示すことができず、両群で有害事象に差なし	Hienstra, 2010
WEGENT	IVCY+GC	MTX+GC (n=63)	AZA+GC (n=63)	36ヶ月	活動性新規AAV	有害事象 (薬剤耐性)	再発率	寛解維持療法においてMTXはAZAに対する優位性を示すことができず、両群で有害事象に差なし	Pagnoux, 2008
長期フォローアップ									
試験名称	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
			試験治療	対照治療		主要	副次		
REMAIN	IVCY/経口CY+GC	AZA+GC	4年間少量AZA (<200mg) +少量GC (<20mg)	2年目以降治療中止	1年以内に寛解導入できたMPA, WG, または過去にCYCAZAREM, MEPEX, CYCLOPSに参加した患者	再発率	試験治療開始から30ヶ月間のVDI, SF-36, GFR低下、有害事象	2010年に被験者募集を終了	実施中

IVCY, シクロフォスファミドバルサル静注療法; 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, 血漿交換; MMF, ミコフェノール酸モフェチル; MPA, 顕微鏡的多発性血管炎; WG, Wegener's 肉芽腫症; granulomatous with polyangiitis (Wegener's); GPA; AAV, ANCA関連血管炎; BVAS, ハーミンガム血管炎活動性スコア; VDI, vasculitis damage index血管炎障害指標; SF-36, Medical Outcomes Survey Short Form 36 Questionnaire

表2. 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遂165例)
主な適格基準	腎障害を伴う活動性AAV	新規あるいは再発のAAV
被験者の特徴	WG 22例, MPA16例, 腎限局型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) 寛解導入[RTX+IVCY(2回)+GC] 寛解維持[少量GC]	RTX群: (n=99) 寛解導入[RTX+経口CY+プラセボ+GC] 寛解維持[AZA+プラセボ]
対照治療	標準治療群 (CY/AZA群): (n=11) 寛解導入[IVCY(6-10回)+GC] 寛解維持[AZA+少量GC]	CY群: (n=98) 寛解導入[経口CY+RTX+プラセボ+GC] 寛解維持[AZA]
ANCA	RTX群 C-ANCA/P-ANCA=20/13 標準治療群 C-ANCA/P-ANCA=5/6	RTX群 C-ANCA/P-ANCA=66/33 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 について

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 について

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、千葉大の鈴木和男教授らは 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 のリスクエピトープ部位の 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。今後、新規自己抗体である抗 moesin 抗体価が AAV の疾患活動性と相関するかどうかを検証していく予定である。moesin が新たな ANCA 抗原として認証されることが期待される。

### 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ことから、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 について

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

厚生労働省科学研究費補助金難治性疾患克服事業「難治性血管炎」研究班の支援により、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）を開催した。本年は下記のように開催した。

### 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。

【案内】

## 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2-1-21-1 Tel 03-3202-7181

### プログラム

開会にあたって

榎野博史：代表研究者（岡山大学院医・腎臓・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関連血管炎の変遷—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

平橋淳一（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（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）