

表 5. 合併症

VII. 合併症	<input type="checkbox"/> 入院を要する重症感染症（病名 _____） <input type="checkbox"/> 在宅酸素療法を要する慢性呼吸不全 <input type="checkbox"/> ステロイド誘発性糖尿病 <input type="checkbox"/> ステロイド性緑内障 <input type="checkbox"/> 視力低下 <input type="checkbox"/> 失明 <input type="checkbox"/> 難聴 <input type="checkbox"/> 脊椎圧迫骨折 <input type="checkbox"/> 大腿骨頭壊死 <input type="checkbox"/> 末梢神経性感覚障害 <input type="checkbox"/> 末梢神経性運動障害 <input type="checkbox"/> その他 _____	0. なし 1. あり 9. 不明
-------------	---	-------------------

表 6. MPA の臨床調査個人票改定案 : 「更新」

11-2		顕微鏡的多発血管炎		臨床調査個人票 (2.更新)	
ふりがな 氏名		性別	1. 男 2. 女	生年 月 日	1. 明治 2. 大正 3. 昭和 4. 平成 年 月 日生 (満 歳)
住所	郵便番号 _____ _____	電話 () _____	出生 都道府県	発病時在住 都道府県	
発病年月	1. 昭和 年 月 (満 歳) 2. 平成	初診年月日	1. 昭和 年 月 日 2. 平成	保険種別	1. 政 2. 組 3. 船 4. 共 5. 国 6. 老
身体障害者 手帳	1. あり (等級 _____ 級) 2. なし	介護認定	1. 要介護 (要介護度 _____) 2. 要支援 3. なし		
生活状況	社会活動 (1. 就労 2. 就学 3. 家事労働 4. 在宅療養 5. 入院 6. 入所 7. その他 (____)) 日常生活 (1. 正常 2. やや不自由であるが独力で可能 3. 制限があり部分介助 4. 全面介助)				初回認定年月 1. 昭和 年 月 2. 平成
受診状況 (最近1年)	1. 主に入院 2. 入院と通院半々 3. 主に通院 (____/月) 4. 往診あり 5. 入通院なし 6. その他 (____)				
治療と経過 (前回申請からの変化を中心に具体的に記述)					
【WISH 入力不要】					
	(測定値は現在のものを記載)	現在 (過去1年間)	発症時		
I. 主要 症候 ・ありの場合、該 当する項目のチ ェックボックス □にチェック✓ を入れる。 ・項目を丸で囲む も可	①急速進行性糸球体腎炎 (RPGN)	0. なし 1. あり 9. 不明	0. なし 1. あり 9. 不明		
	RPGN 以外の腎病変 _____				
	②肺病変 <input type="checkbox"/> 間質性肺炎 <input type="checkbox"/> 肺出血 <input type="checkbox"/> その他 _____	0. なし 1. あり 9. 不明	0. なし 1. あり 9. 不明		
	③腎・肺以外の臓器病変 <input type="checkbox"/> 皮膚 (<input type="checkbox"/> 紫斑 <input type="checkbox"/> 皮下出血 <input type="checkbox"/> その他 _____) <input type="checkbox"/> 消化管 (<input type="checkbox"/> 消化管出血 <input type="checkbox"/> その他 _____) <input type="checkbox"/> 多発性単神経炎 (<input type="checkbox"/> 感覚障害 <input type="checkbox"/> 運動障害) <input type="checkbox"/> その他 _____	0. なし 1. あり 9. 不明	0. なし 1. あり 9. 不明		
II. 主要 組織所見 ※生検が現在(過 去1年間)にあり の場合、検査報 告のコピーを添付 すること	生検の有無 ※	0. なし 1. あり 9. 不明	0. なし 1. あり 9. 不明		
	生検組織名 _____				
	検査年月 _____				
	<input type="checkbox"/> 壊死性血管炎の所見 <input type="checkbox"/> その他 _____ 腎生検の場合 <input type="checkbox"/> 腎糸球体における半月体形成 <input type="checkbox"/> その他の腎組織所見 _____				
III. 主要 検査所見	①MPO-ANCA 陽性 (測定値 _____ 基準値 _____)	0. なし 1. あり 9. 不明	0. なし 1. あり 9. 不明		
	②CRP の上昇 (測定値 _____ mg/dL)	0. なし 1. あり 9. 不明	0. なし 1. あり 9. 不明		
	③病的蛋白尿の持続	0. なし 1. あり 9. 不明	0. なし 1. あり 9. 不明		

表 7. 最近 1 年間の変化

最近 1 年間の変化	<input type="checkbox"/> 原疾患は活動性なく経過し、免疫抑制療法等の維持・又は減量を行った。 <input type="checkbox"/> 原疾患の活動性病変に対し、外来で免疫抑制療法を強化した。 <input type="checkbox"/> 原疾患の活動性病変に対し、入院で免疫抑制療法を強化した。 <input type="checkbox"/> その他 ()
------------	---

表 8. GPA の臨床調査個人票改定案

25 多発血管炎性肉芽腫症(ウェゲナー肉芽腫症) 臨床調査個人票 (1.新規)

フリガナ 氏名		性別	1.男 2.女	生年 月 日	1.明治 2.大正 3.昭和 4.平成	年 月 日生 (満 歳)
住所	郵便番号 電話 ()	出生	都道府県	発病時在住	都道府県	
発病年月	1.昭和 年 月 (満 歳) 2.平成	初診年月日	1.昭和 年 月 日 2.平成	保険種別	1.政 2.組 3.船 4.共 5.国 6.老	
身体障害者 手帳	1.あり(等級 級) 2.なし	介護認定	1.要介護(要介護度) 2.要支援 3.なし			
生活状況	社会活動(1.就労 2.就学 3.家事労働 4.在宅療養 5.入院 6.入所 7.その他()) 日常生活(1.正常 2.やや不自由であるが独力で可能 3.制限があり部分介助 4.全面介助)					
家族歴	1.あり ありの場合(続柄)	3.不明	受診状況 1.主に入院 2.入院と通院半々 3.主に通院(/月) (最近 6 か月) 4.往診あり 5.入院なし 6.その他()			
発症と経過 (具体的に記述)						
F0001						
I.主要症状 ・ありの場合、該当する 項目のチェックボックス □にチェック✓を入れ る。 ・項目を丸で囲むも可	(1)上気道(E)の症状 鼻(□膿性鼻漏 □出血 □鞍鼻) 眼(□眼痛 □視力低下 □眼球突出) 耳(□中耳炎) □腔・咽頭痛(□潰瘍 □嗄声 □気道閉塞) □その他 _____	0.なし 1.あり 9.不明				
	(2)肺(L)の症状 □血痰 □咳 □呼吸困難 □肺出血 □間質性肺炎 □結節性病変(□単発性/□多発性、□空洞性) □その他 _____	0.なし 1.あり 9.不明				
	(3)腎(K)の症状 □血尿 □蛋白尿 □沈渣異常 □急速に進行する腎不全 □浮腫 □高血圧 □その他 _____	0.なし 1.あり 9.不明				
	(4)血管炎による症状 ① 全身症状 □発熱(38℃以上、2週間以上) □体重減少(6ヵ月以内に 6kg 以上) ② 臓器症状 □紫斑 □多関節炎(痛) □上顎膜炎 □多発神経炎(□感覚障害 □運動障害) □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 □その他 _____	0.なし 1.あり 9.不明				
II.主要組織所見 ※生検がある場合、検査 報告のコピーを添付するこ と	生検の有無※ (生検組織名 _____ 検査年月 _____) □E, L, K の巨細胞を伴う壊死性肉芽腫性炎 □免疫グロブリン沈着を伴わない壊死性半月体形成性腎炎の存在 □小・細動脈の壊死性肉芽腫性血管炎 □その他 _____	0.なし 1.あり 9.不明				
III.主要検査	PR-3-ANCA 陽性(測定値 _____ 基準値 _____)	0.なし 1.あり 9.不明				
参考検査所見 (治療前)	MPO-ANCA (測定値 _____ 基準値 _____) 抗 GBM 抗体(測定値 _____ 基準値 _____) 白血球数(測定値 _____ /μL) CRP (測定値 _____ mg/dL) 血清クレアチニン(測定値 _____ mg/dL)					

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 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
本間 栄 東邦大学医学部内科学講座呼吸器内科学分野 教授
土橋浩章 香川大学 医学部内分泌代謝・血液・免疫・呼吸器内科 講師
佐田憲映 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 筑波大学 医学医療系臨床医学域腎臓内科学 教授
臼井丈一 筑波大学 医学医療系臨床医学域腎臓内科学 講師

研究要旨

中小型血管炎臨床研究分科会では平成20年から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)を実施し、159例を登録した。この経験とデータおよび、ANCA関連血管炎に伴う腎病変はしばしば急速進行性糸球体腎炎の病像を示す事実を踏まえて、難治性血管炎に関する調査研究班は進行性腎障害に関する調査研究班と共同で、平成23年度から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(RemIT-JAV-RPGN)の症例登録を開始し、平成24年11月末までに199例を44施設から集積した。その内訳は、顕微鏡的多発血管炎150例、多発血管炎性肉芽腫症34例、好酸球性多発血管炎性肉芽腫症13例、分類不能型血管炎2例である。RemIT-JAVで集積した156例と比較するとRemIT-JAV-RPGN登録症例は平均血清クレアチニンが高かったが、それ以外の患者背景は両コホート間で類似していた。来年度も患者登録を継続し、RemIT-JAV登録症例と併せて解析することによって、我が国のANCA関連血管炎の臨床的・血清学的・画像的特徴、実施されている治療の有効性と安全性、予後を明らかにする。

A. 研究目的

RemIT-JAV-RPGNの目的は1)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、5)ANCA関連血管炎のバイオマーカー探索であり、別研究としてRemIT-JAVおよび本研究参加患者を対象としたANCA関連血管炎のゲノムを収集・解析中である。

B. 方法 本研究参加施設で新たに診断された顕微

鏡的多発血管炎（MPA）、多発血管炎性肉芽腫症（GPA）、好酸球性肉芽腫性多発血管炎（Churg-Strauss症候群/EGPA）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。除外基準は、20歳未満、ANCA関連血管炎再発例、悪性腫瘍の既往あり、B型肝炎ウイルスHBs抗原陽性、抗C型肝炎ウイルス抗体陽性、同意が得られなかった症例とした。

主要評価項目はBEVASに基づく寛解到達率であり、副次的評価項目には生存率、死因、治療反応率、再燃率、重篤感染症頻度とそのリスク因子、その他の副作用、肺・腎限局性血管炎の病態解析、診断・分類基準間の診断の一致率、ANCA関連血管炎の腎組織の解析、ANCA関連血管炎の呼吸器画像の解析、バイオマーカー候補分子の同定などである。

目標症例数は250例、症例登録期間は平成25年12月31日までである。

C. 結果 難治性血管炎に関する調査研究班および進行性腎障害に関する調査研究班に所属する56施設が参加し、平成24年11月末までに199例が44施設から登録された。その内訳はMPA 150例、GPA 34例、EGPA 13例、分類不能血管炎2例であった。RemIT-JAVの登録症例と併せると、MPA 228例、GPA 67例、EGPA 27例、分類不能血管炎33例となり、平成25年末までには合計約400例のANCA関連血管炎患者の集積が期待される。

両コホートの登録患者は、平均血清クレアチニン値以外は類似した人口統計学的特徴、疾患分類、血清学的特徴を有していた。RemIT-JAV-RPGN登録患者の平均血清クレアチニン値は、RemIT-JAV登録患者よりも高値を示した（登録時データ確定した113症例のみの集積のため、統計学的処理は未実施）。

登録時データが確定した113例中、RPGNの割合はMPA70.1%(61/87)、GPA47.1%(8/17)、EGPA0%(0/8)であった。これら69例のRPGNの臨床重症度はGrade1/2/3/4がそれぞれ11/34/20/4例であった。腎生検バーチャルスライドは29症例集積され、18例をEUVAS新分類2010で解析したところ、sclerotic class 1例、focal class 7例、crescentic class 5例、mixed class 4例であった。

2012年11月10日までにRemIT-JAV-RPGNに登録された204例中62例の胸部画像が23施設から収集された。血管炎の診断名が未知の段階で放射線科医2名と呼吸器科医3名で胸部CT画像を読影

した。個々の画像所見を評価した後に、間質性肺炎および気腫のスコアリング、パターン分類に関しては大動脈弓部、気管分岐部、横隔膜1cm上の3スライスで評価した。最も症例数の多かったMPA46例の胸部画像解析では、44例に肺病変を認め、2例は正常であった。蜂巢肺、網状影、すりガラス影をそれぞれ12例、18例、25例に認めた。19例が間質性肺炎と診断され、UIP pattern 5例、Possible UIP pattern 4例、Inconsistent with UIP pattern 10例に分類された。Combined Pulmonary Fibrosis and Emphysemaは、UIP patternで1例、Possible UIP patternで1例、Inconsistent with UIP patternで2例に認められた。GPA、EGPAについても同様な解析を行った。

ANCA関連血管炎の疾患関連遺伝子を同定するため、難治性血管炎研究班が実施した3つの臨床研究登録患者からゲノム検体を収集し、これまでにJMAAV 23例、RemIT-JAV 78例、RemIT-JAV-RPGN 57例、合計158例のゲノム検体を収集した。

D. 考察 難治性血管炎に関する調査研究班および進行性腎障害に関する調査研究班が合同でANCA関連血管炎の前向きコホート研究を実施することにより、RemIT-JAVよりも腎機能障害が進行した症例が登録され、ANCA関連血管炎の全体像がより明確になると期待される。また、バーチャルスライドおよび胸部画像の解析は、我が国のANCA関連血管炎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。

E. 健康危険情報

特記事項なし

F. 研究発表

論文発表

1. [Homma S](#), Suzuki A, Sato K: Pulmonary involvement in ANCA-associated vasculitis from the view of pulmonologist. Clin Exp Nephrol, DOI 10.1007/s10157-012-0710-7, 2012
2. Sugiyama K, Sada KE, Kurosawa M, Wada J, Makino H. Current status of the treatment of

microscopic polyangiitis and granulomatosis with polyangiitis in Japan. Clin Exp Nephrol. 2012 Jul 5. [Epub ahead of print]

3. 田中みち、針谷正祥: 血管炎症候群と新しい免疫抑制剤薬。(特集:心血管疾患と炎症)、Heart View16:96(184)-103(191), 2012.

学会発表

1. Homma S: Pulmonary Involvement in AAV. The Asia Pacific Meeting of Vasculitis and ANCA Workshop 2012. Tokyo Japan, 2012.3 (Educational lecture)

2. Sato K, Suzuki A, Kusano E, Sugino K, Sakamoto S, Takai Y, Homma S: Pulmonary manifestations in microscopic polyangiitis. The Asia Pacific Meeting of Vasculitis and ANCA Workshop 2012. Tokyo Japan, 2012.3 (AP-VAS 2012 poster Award)

3. Gocho K, Sugino K, Sato K, Kikuchi N, Ishida F, Sano G, Isobe K, Sakamoto S, Takai Y, Mitsuda A, Shibuya K, Uekusa T, Kurosaki A, Homma S: A Case of microscopic polyangiitis with preceding interstitial pneumonia diagnosed by surgical lung biopsy. The Asia Pacific Meeting of Vasculitis and ANCA Workshop 2012. Tokyo Japan, 2012.3

4. Katsuyama T, Sada KE, Katsuyama E, Watanabe H, Takano M, Toyota N, Sugiyama K, Wakabayashi H, Kawabata T, Makino H. The Relapse and the Maintenance Immunosuppressive Therapy in Patients with ANCA Associated Vasculitis The Asia Pacific Meeting of Vasculitis and ANCA 2012 Shinagawa, Tokyo, Japan March 28-31, 2012

5. Katsuyama E, Sada KE, Katsuyama T, Watanabe H, Takano M, Toyota N, Sugiyama K, Wakabayashi H, Kawabata T, Makino H. Risk Factors for the Adverse Effect in Patients with Rheumatic Diseases Treated with Azathioprine in Japan.

The Asia Pacific Meeting of Vasculitis and ANCA 2012 Shinagawa, Tokyo, Japan March 28-31, 2012
6. Harigai M, Homma S, Dobashi H, Sada KE, Yamagata K, Usui J, Sugiyama H, Okada Y, Arimura Y, Matsuo S, Makino H. Observational Cohort study of Remission Induction Therapy in Japanese Patients with ANA-Associated Vasculitis and Rapidly Progressive Glomerulonephritis (RemIT-JAV-RPGN). The Asia Pacific Meeting of Vasculitis and ANCA 2012 Shinagawa, Tokyo, Japan March 28-31, 2012

G. 知的財産権の出願・登録状況

なし

表 1 RemIT-JAV-RPGN と RemIT-JAV-RPGN の比較

	RemIT-JAV-RPGN	RemIT-JAV
年齢	67±15 (中央値 71)	68±12 (中央値 71)
性別	男性 53、女性 60 (女性 53%)	男性 61、女性 95 (女性 61%)
血清 Cr	3.0±3.2 (中央値 1.74)	1.7±1.8 (中央値 0.9)
疾患分類	CSS:8 (7%) GPA:17 (15%) MPA:87 (77%) UC:1 (1%)	CSS:14 (9%) GPA:33 (21%) MPA:78 (50%) UC:31 (20%)
MPO-ANCA	94/108 (87%)	130/156 (83%)
PR3-ANCA	8/104 (8%)	18/156 (12%)

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）

分担平成24年度研究報告書

「抗好中球細胞質抗体（ANCA）関連血管炎の寛解導入治療の現状と
その有効性と安全性に関する観察研究（RemIT-JAV）」
有効性と安全性に関する解析報告

研究分担者

佐田 憲映 岡山大学医歯薬学総合研究科腎・免疫・内分泌代謝内科学講師
針谷 正祥 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
藤井 隆夫 京都大学大学院医学研究科内科学講座臨床免疫学准教授

研究協力者

山村 昌弘 岡山済生会総合病院リウマチ膠原病センター長

研究要旨

前向き観察コホート研究「抗好中球細胞質抗体（ANCA）関連血管炎の寛解導入治療の現状とその有効性と安全性に関する観察研究（RemIT-JAV）」を2009年4月に開始し、2010年12月までに156例が登録され2012年12月に観察を終了する。最終的な分類はEGPA14例、GPA33例、MPA78例、分類不能31例（うち16例は肺限局型）であった。18ヶ月までの全症例での解析では、重症型において生存率（ $P=0.0002$ ）、腎生存率（ $P<0.0001$ ）ともに有意に低下していた。CY併用群で有意な生存期間の延長を認めた（ $P=0.04$ ）。MPA群においても重症型で生存率（ $P=0.0019$ ）、腎生存率（ $P<0.0001$ ）とも低下していたが、CY併用群で生存期間の延長を認める傾向はあるものの有意差は認めなかった（ $P=0.1428$ ）。肺限局型と考えられるMPA症例も他のMPAと同様の結果が得られたことから肺限局型についても他のMPAと同じカテゴリーに分類すべき疾患群であると考えられた。本研究が完了し、わが国のANCA関連血管炎の治療実態とその有効性と安全性が明らかにされれば、ANCA関連血管炎治療ガイドラインの修正における重要なエビデンスになるものと期待される。

A. 研究目的

抗好中球細胞質抗体（ANCA）関連血管炎は小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、顕微鏡的多発血管炎（MPA）、多発血管炎性肉芽腫症（ウェゲナー肉芽腫症）（GPA）、好酸球性多発血管炎性肉芽腫症（チャージストラウス症候群）（EGPA）が含まれる。現在、欧米ではANCA関連血管炎に対してステ

ロイドと免疫抑制薬の併用を基本とする強力な免疫抑制療法が推奨されている。しかしながら、その根拠となる欧米の臨床試験成績はGPAを主体としたものであり、MPAの多いわが国の患者への適用については慎重な考え方もある。

わが国のANCA関連血管炎の疫学および治療実態の解析を目的として、厚生労働省難治性調査研究班において、前向き観察コ

ホート研究「抗好中球細胞質抗体（ANCA）関連血管炎の寛解導入治療の現状とその有効性と安全性に関する観察研究」RemIT-JAV研究が2009年4月から開始され、2010年12月に症例登録が終了し、2012年12月に観察を終了する。

B. 研究方法

研究参加施設において新たに診断されたANCA関連血管炎に対してステロイドや免疫抑制薬による免疫抑制療法を実施する患者を登録し、治療開始後24カ月まで観察を行っている。主たる要因を寛解導入療法として、患者の寛解導入治療を前向きに調査し、その治療効果を解析する。主要評価項目は寛解到達率および寛解到達期間で、副次的評価項目は生存・死亡、治療反応、再燃、重篤感染症発現、肺限局型血管炎の病態、厚生労働省認定診断基準の診断一致率等である。ANCA関連血管炎の疾患分類は、欧州血管炎研究グループ（EUVAS）主要メンバーのWattsらにより提唱された疫学的分類法を用いた。

今回は18ヶ月までの調査票を用いて有効性については疾患分類別、重症度別、治療別の寛解導入率、生存率、腎生存率について比較検討した。また安全性については6カ月以内に発症した重症感染症をアウトカムとして発症に関する危険因子をCOXハザードモデルで探索的に検討した。

C. 研究結果

最終的に156例の症例が登録された。最終的な分類はEGPA14例、GPA33例、MPA78例、分類不能31例であり、分類不能症例のうち16例は本研究で独自に設定した肺血管炎の臨床マーカーにて肺限局型MPA（Pulmonary limited vasculitis; PLV）に分類された。現在18ヶ月調査票までは

100%、24ヶ月調査票で90%のデータ固定が完了しており随時データ固定を進めている。

全体症例において、疾患分類別（EGPA, GPA, MPA, PLV, 分類不能）で寛解曲線は有意に異なっていた（ $P<0.0001$ ）。生存率には有意差を認めなかったが、腎生存率には有意な相違を認めた（ $P=0.0229$ ）（図2）。重症度別の検討では寛解率に差は認めなかったが、生存率（ $P=0.0002$ ）、腎生存率（ $P<0.0001$ ）で有意差を認め、重症型が最も低い累積生存率も示した（図3）。治療別の検討では、シクロホスファミド（CY）併用群で寛解率・腎生存率に差は認めなかったが、生存率において有意な延長を認めた（ $P=0.04$ ）（図4）。MPA78例の検討では、重症度別の検討において、全体での解析と同様に、寛解率では差を認めなかったものの生存率（ $P=0.0019$ ）、腎生存率（ $P<0.0001$ ）で有意差を認めた（図5）。CY併用の有無での検討では寛解率、生存率、腎生存率に有意差は認めなかったが、前2者でCY併用が有効な傾向がみられた（図6）。

6ヶ月以内の重篤感染症は42人にのべ63件発現し（図7）、発現までの中央値は54日であった。死亡例5例はすべて呼吸器感染症であり、すべての症例が呼吸器系の合併症を有していた。重篤感染症発症をアウトカムとして行ったCOX比例ハザード解析では、女性（ハザード比（HR）=0.47）、重症型（HR=2.11）、初期プレドニゾロン（PSL）量 >0.8 mg/kg/day（HR=2.88）が有意な危険因子として抽出された（図8）。

D. 考察と今後の課題

これまで指摘されてきたとおりわが国のANCA関連血管炎患者ではMPAが多くを占めることが確認された。また肺限局型など、

これまで欧米で報告されてこなかった疾患群が存在することも確認された。欧米での報告と同様に寛解導入療法においてCYを併用した群で生存に関しての有効性が示唆されたが、患者背景等の調整を行っていないため今後詳細な解析を行いわが国のANCA関連血管炎患者に対する適切な治療法を確立する必要がある。

また安全性の観点からは男性で重症型の症例における免疫抑制療法については、ステロイド初期投与量を中心にベネフィット・リスクバランスを検討する必要がある。

E. 健康危険情報

なし

F. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

- 1) Epidemiology and Clinical Feature of Medium to Small Vessel Vasculitis Overview. Makino H. The Asia Pacific Meeting of Vasculitis and ANCA 2012. Shinagawa, Tokyo, Japan. March 28-31, 2012
- 2) The 1st interim analysis of a prospective cohort study of ANCA associated vasculitides in Japan, the RemIT-JAV study. Masahiro Yamamura, Ken-ei Sada, Takao Fujii, Masayoshi Harigai, Yoshihiro Arimura, Hirofumi Makino. The Asia

Pacific Meeting of Vasculitis and ANCA 2012. Shinagawa, Tokyo, Japan. March 28-31, 2012

- 3) Classification of 156 Japanese patients with ANCA-associated vasculitides by using the European Medicines Agency algorithm with the addition of surrogate markers for pulmonary vasculitis. M. Yamamura, KE. Sada, T. Fujii, M. Harigai, Y. Arimura, H. Makino on behalf of the MHLW intractable vasculitis research group. EULAR Congress 2012. Berlin. June 6 - 9, 2012
- 4) The 1st interim analysis of a prospective cohort study of ANCA-associated vasculitides in JAPAN, the RemIT-JAV study. M. Yamamura, K.-E. Sada, T. Fujii, M. Harigai, Y. Arimura, H. Makino on behalf of the MHLW intractable vasculitis research group. EULAR Congress 2012. Berlin. June 6 - 9, 2012
- 5) わが国のANCA関連血管炎の前向きコホート研究 RemIT-JAV の中間解析：第1報. 佐田憲映 針谷正祥 藤井隆夫 山村昌弘 有村義宏 榎野博史. 第56回日本リウマチ学会総会・学術集会. 高輪プリンスホテル (品川). 2012年4月26日—28日

G. 知的所有権の出現登録状況

なし

図1 登録症例の分類

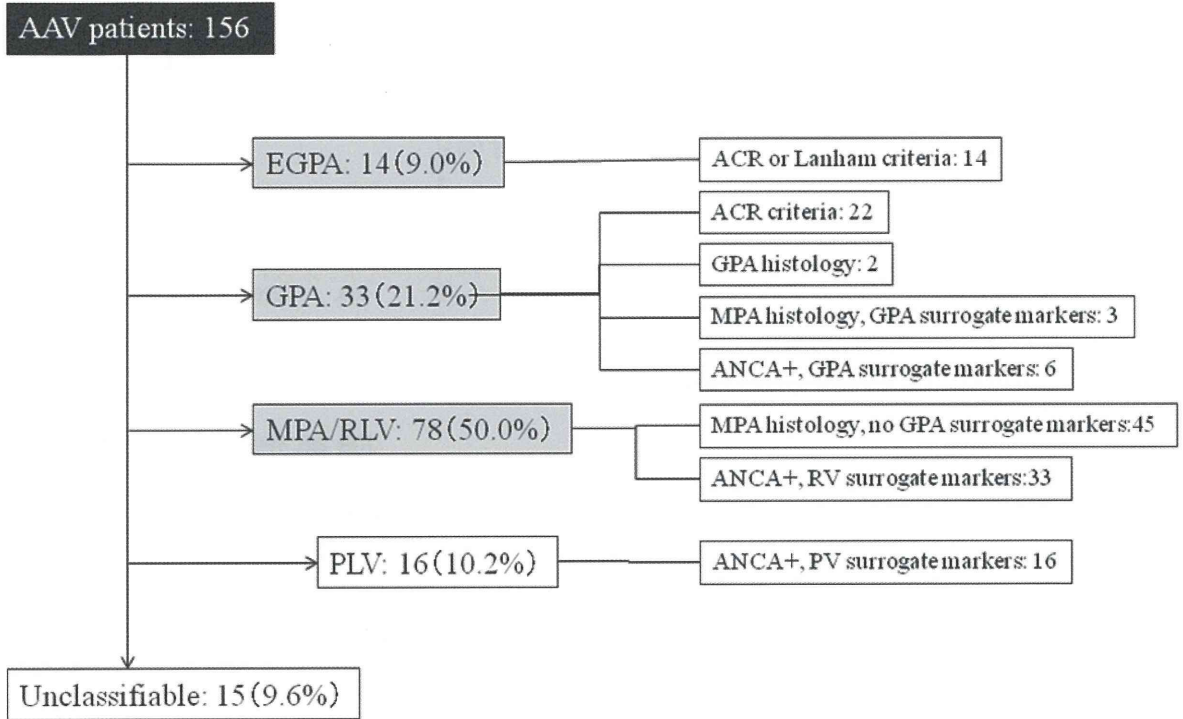


図2 疾患分類別アウトカム

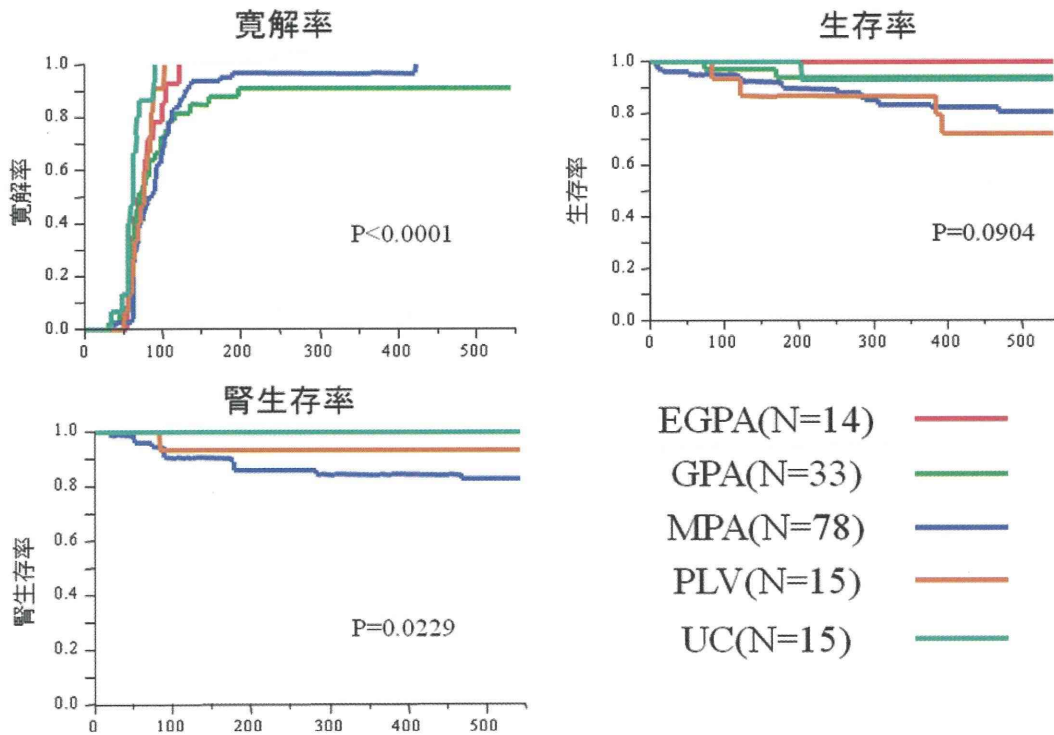


図3 重症度別アウトカム (全症例)

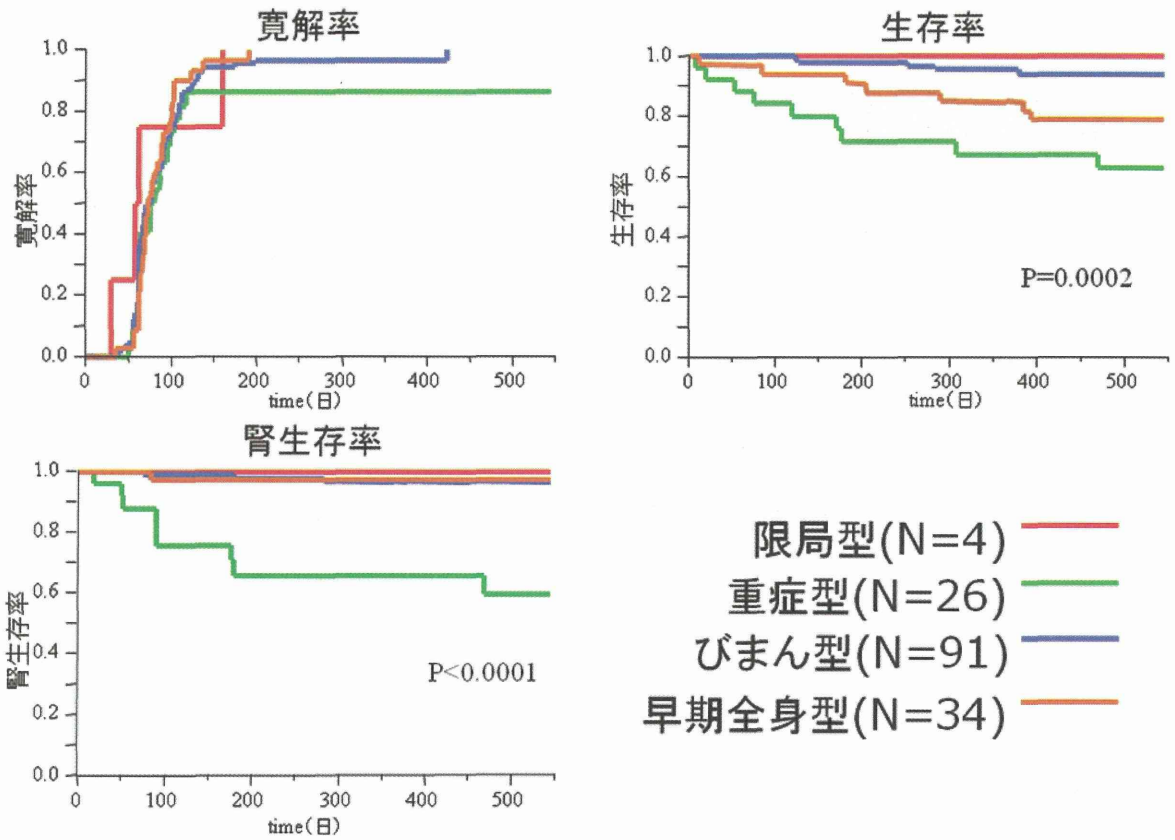


図4 シクロホスファミド併用有無別アウトカム (全症例)

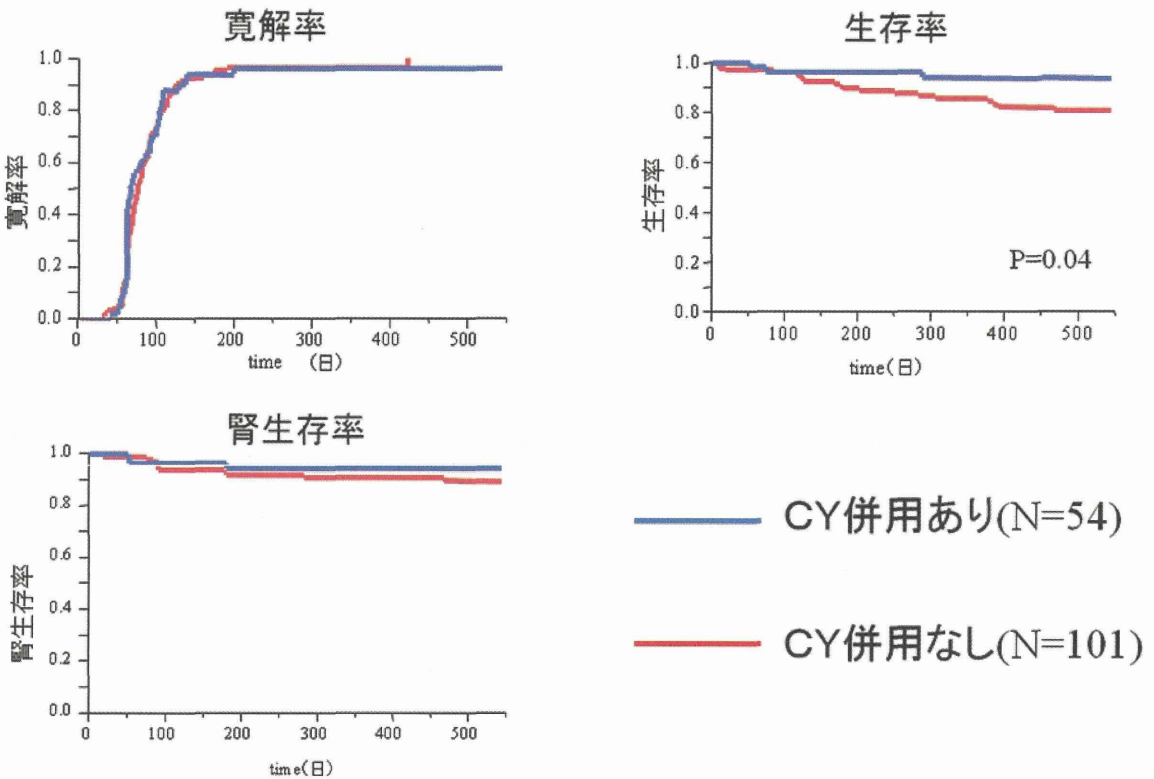


図5 MPA78例:重症度別アウトカム

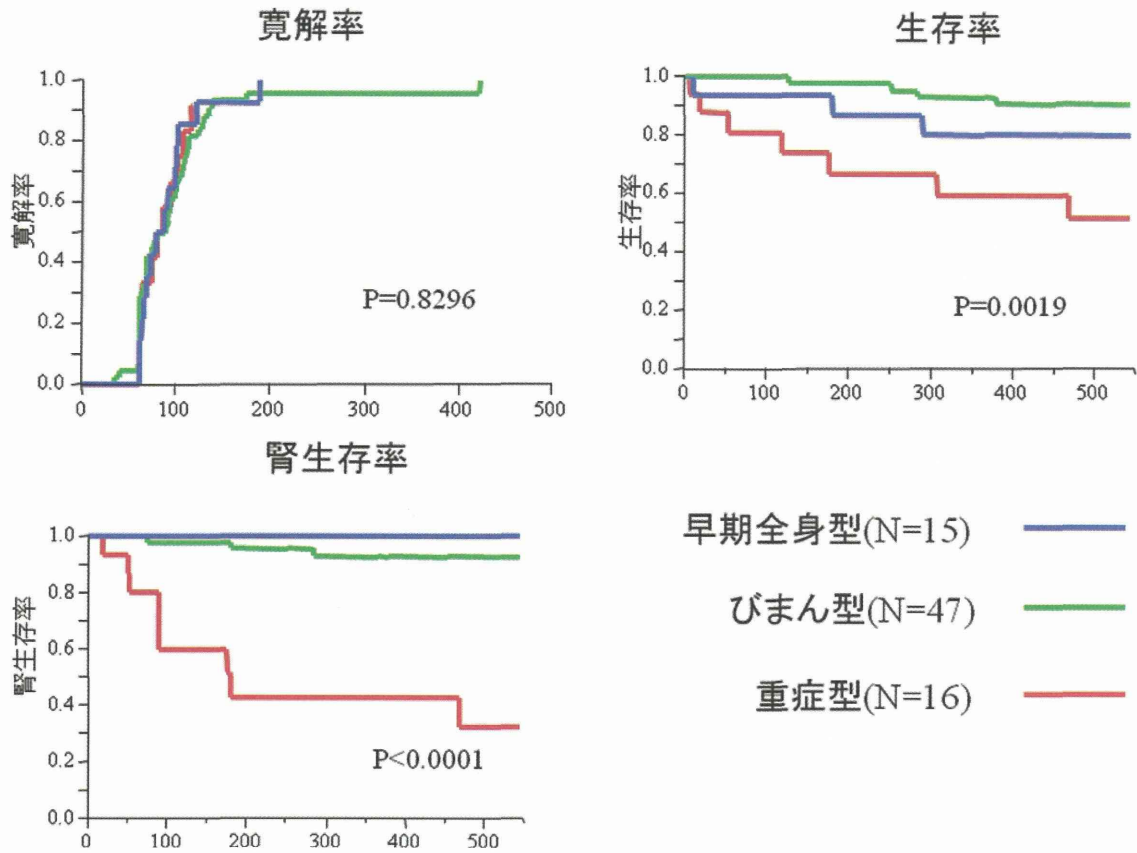


図6 MPA78例:シクロホスファミド併用有無別アウトカム

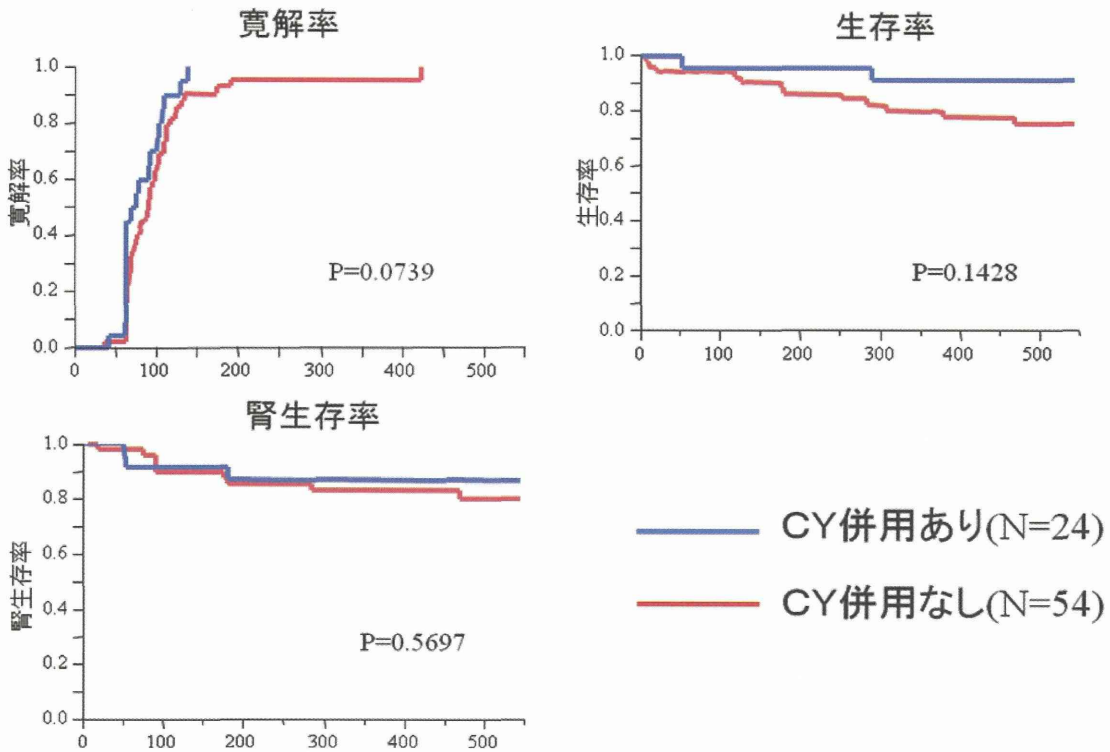


図7 治療開始6か月までの感染症(重篤)の内訳

部位別	件数	部位別	件数
肺	32	尿路	4
細菌性肺炎	7	尿路感染症	3
誤嚥性肺炎	1	腎盂腎炎	1
真菌性肺炎	12	骨・関節	1
ニューモシスチス肺炎	6	感染性関節炎	1
サイトメガロウイルス肺炎	4	その他	18
結核	1	サイトメガロウイルス血症	9
気管支炎	1	敗血症	4
皮膚・軟部組織	5	深在性真菌症	2
帯状疱疹	5	好中球減少に伴う感染	2
消化管	3	咽頭膿瘍	1
偽膜性腸炎	3	計	63

SAE (件)	1	2	3	計
人数	26	11	5	63件/42人 (1.5件/人)

図8 重篤感染症発症危険因子の同定(Cox 比例ハザード分析)

Risk factors	reference	hazard ratio
年齢 (65歳以上)	65歳未満	1.97 (0.99-3.951)
性別 (女性)	男性	0.47 (0.25-0.89)
肺病変の既往・合併*	なし	1.37 (0.52-3.61)
疾患重症度分類 重症型	その他	2.11 (1.05-4.27)
初期PSL投与量 0.8mg/kg/日 \leq	<0.8mg/kg/日	2.88 (1.49-5.58)

重篤感染症発症ANCA関連血管炎患者42例、非発症114例を解析

*肺病変の既往・合併: 結節/空洞、胸水/胸膜炎、肺炎(浸潤影)、細気管支炎、肺泡出血、間質性肺炎/肺線維症、陳旧性肺結核、非結核性抗酸菌症、気管支拡張症、COPDを含む

厚生労働科学研究費補助金（難治性血管炎に関する調査研究班）

ANCA 関連血管炎の寛解維持療法に関する前向き観察研究

研究要旨 ANCA 関連血管炎は、再燃率が高いことが問題となっている。そこで、ANCA 関連血管炎の寛解維持療法の実態を調査し、長期的な治療の有効性・安全性を検討する。RemIT-JAV に登録された ANCA 関連血管炎患者を対象に、継続調査を行った。2012 年 12 月末までに 13 施設で倫理委員会が承認され、51 例の登録が行われた。今後、引き続き調査を行うことで、再燃に関する因子を検討する。

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リウマチ科 診療部長

研究協力者

遠山直志 金沢大学附属病院 腎臓内科

【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 (Wada et al. J Rheumatol. 2012;39:545-51)。

【目的】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 に引き続き定点観察を開始している。現在までに 13 施設で、倫理委員会の承認を得て、51 例 (MPA 34 例, GPA 12 例, Churg-Strauss syndrome 4 例, 不明 1 例) の登録が終了している。本研究を通して再燃因子の同定、長期治療の有効性、安全性を確立することにより、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。

【国際研究協力分科会】

ANCA 関連血管炎の国際共同臨床試験: PEXIVAS の進捗状況

分担研究者 藤元昭一 宮崎大学医学部 血液・血管先端医療学講座 教授
研究協力者 猪原登志子 京都大学医学部探索医療センター 助教

研究要旨： PEXIVAS (plasma exchange and glucocorticoids dosing in the treatment of ANCA-associated vasculitis: an international randomized control trial ; ANCA 関連血管炎に対する免疫抑制療法への血漿交換療法追加による生命予後と腎予後の改善の有無を評価する無作為比較試験) が、国際共同臨床試験として 2011 年より開始されている。2012 年 3 月、6 月、11 月と主任研究者ら (David Jayne, Peter Merker, Michael Walsh) と本分科会メンバーを中心とした working group member (PEXIVAS-JP group) との話し合いも行われた。PEXIVAS への日本からの参画に向けて検討を加え、3 施設では倫理委員会の承認も得られ、その他にも申請に向け検討中の施設がある。今後、日本国内の体制の確立後に国際事務局 (英国 Oxford 大学) と契約を締結し、国際共同臨床試験を開始する予定である。

A. 研究目的

2011 年 6 月に開始された、重篤な ANCA 関連血管炎に対する血漿交換療法の有用性を検討するための国際共同臨床試験 (PEXIVAS) への参画を検討する。

めの条件を明らかにし、解決する。

本研究は、介入を伴うランダム化比較臨床試験として UMIN-CTR に登録し、倫理的妥当性は代表者が所属する各施設の倫理委員会に諮る。

B. 研究方法

諸外国で開始された PEXIVAS へ日本が参画するにあたり、共通の臨床試験プロトコルを基本的に変更することなく施行できるように日本国内での体制を整える。同時に、試験中央組織である欧州血管炎グループ (EUVAS)、米国血管炎臨床研究コンソーシアム (VCRC) および中央試験事務局であるバーミンガム臨床試験ユニット (BCTU) との契約を締結するた

C. 研究結果

PEXIVAS 試験への日本の参加協力を求められ、難治性血管炎研究班として取り組むことを念頭に、2011 年 6 月に国際班メンバーを中心に PEXIVAS-JP working group が立ち上げられた。その後 (2011. 6~12) の話し合いの中で、本研究班のプロジェクトとして取り組むことが決定され、PEXIVAS-JP group と名称が変更された (グループ代表者 宮崎大学 藤元)。2012

年2月には、グループ代表施設で倫理委員会の承認が得られた。

2012年3月末以降、表1に示すように、国内及び国外のメンバー間で会議を行ってきた。試験実施へ向けての必要事項中、達成できた主たる内容は以下のようなものである。

1) 中央試験依頼者 (Cambridge NHS Trust) ・日本側の試験依頼者 (岡山大学) ・主たる試験実施医療機関 (宮崎大学) の三者間で共同研究契約 (Collaboration Agreement) を締結した。

日本国内では試験調整事務局を設けて、各実施医療機関での試験実施のサポート、中央試験依頼者・中央試験事務局・中央主任研究者 (David Jayne, UK; Peter Merker, USA; Michael Walsh, CAN) との連絡等を行った。

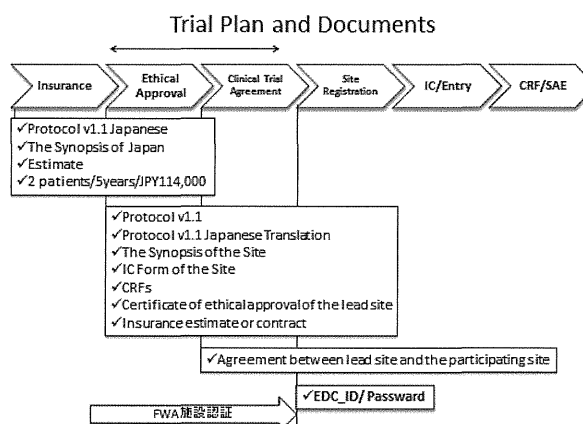
2) 介入を伴うランダム化比較臨床試験として UMIN-CTR に登録した (UMIN-CTR R000010766)。

3) 国内の3施設 (宮崎大学、田附興風会北野病院、帝京大学) では倫理委員会の承認も得られた。その他、申請に向け検討中の施設がある。

4) 上記の内2施設では、米国との共同研究に必要なFWA (Federal Wire Assurance, 米国連邦保証制度) 施設認証が得られた。

5) SF-36 (3年間) およびEQ5D日本語版の使用許可が得られた。また、臨床研究保険加入契約 (5年間) は1施設で締結された。

Date	Simultaneous Mtgs	Contents
27 Mar, 2012	AP-VAS	Discussion with central members.
30 March, 2012		Explanation to the potential participating investigators. Explanation of the trial from the central members.
1 June, 2012	Annual Mtg of the Japanese Society of Nephrology	The trial explanation to Teikyo's group.
3 June, 2012		Explanation to Prof. Makino about the organization of PEXIVAS-JP Working Group and the Sponsor.
4-5 June, 2012	2 nd Annual Meeting of EUVAS	Progress report from SF.
6 July, 2012	The 1 st Mtg of "the subgroup of international research collaboration" 2012.	Collaboration agreement-signed (Japanese Site).
13 Oct, 2012	The Eastern Regional Mtg, Japanese Society of Nephrology	Explanation of the trial to Prof. Uchida. Progress report and future plan.
26 Oct, 2012	The Western Regional Mtg, Japanese Society of Nephrology	Trial registration in Japan (UMIN) Progress report and future plan.
2 Nov, 2012	Annual Meeting of the American Society of Nephrology	Progress report from SF & TI.



今後は施設登録を行うために、Cambridge 試験中央事務局との文書の取り交わすこと、副作用報告手順書の作成・確認、症例報告書 (CRF) の確認、国内での主任研究者と試験実施医療機関との契約締結を行う予定である。

来年度には、日本国内においても症例登録が始まることが期待される。

D. 考案

ANCA関連血管炎の治療法に関して、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) は重要であるとの認識が本研究班でも確認され、実施に向けてかなり近い時点まで来たと言える。諸外国とともに行なう介入を伴うランダム化比較臨床試験には、いくつかのハードルがあり、時間が掛かっている。我々は、本国際共同研究の主任研究者らの応援を受けながら、山を一つ一つ乗り越えており、国際共同試験への我が国の参画が始まる日は近いと考えている。

E. 研究発表

1. 論文発表

1) 菊池正雄、藤元昭一：急速進行性腎炎・血管炎を見逃さないために、連携して診る腎疾患。腎疾患の鑑別とマネジメントの要点。Medicina 49: 1952-1956, 2012.

2. 学会発表

1) 藤元昭一：急速進行性糸球体腎炎症候群と ANCA（抗好中球細胞質抗体）関連血管炎. 第 299 回日本内科学会九州地方会/第 46 回生涯教育講演会 シーガイアコンベンションセンター（宮崎市）. 2012 年 11 月 25 日

2) 北之園 英明、上園 繁弘、池田 直子、兒玉 圭子、姫路 大輔、上田 章、島尾 義也、岩切 太幹志、藤元 昭一：間質性肺炎による難治性咳嗽の出現から半年後に不明熱と蛋白尿が出現し、腎生検で一部に膜性増殖性腎炎像を認めた

MPO-ANCA 関連腎炎の 1 症例. 第 109 回日本内科学会総会（京都）2012 年 4 月

F. 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

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 2012 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 教授
濱野慶朋 東京都健康長寿医療センター腎臓内科 部長
平橋淳一 東京大学医学部腎臓内分泌内科 助教
分科会長 藤元昭一 宮崎大学医学部医学科血液・血管先端医療学講座 教授

研究要旨

The European vasculitis Society (EUVAS) と Vasculitis Clinical Research Consortium (VCRC) による Vasculitis Clinical Research Investigators Meeting が、2012 年 6 月 5 日にベルリン、2012 年 11 月 10 日（土）、ワシントン DC において開催され、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、本年 10 月上旬の時点で 1662 例の登録に至った。目標は 3500 例、世界各国 75 施設からであり、来年 6 月に登録を終了する予定であり、日本からの再度登録を促す依頼があった。

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 国際医療福祉大学 腎臓内科 教授、猪原登志子 京都大学医学部探索医療臨床武 助教、原淵保明 旭川医科大学耳鼻咽喉科・頭頸部外科学 教授、中島裕史 千葉大大学院遺伝子制御 教授、武曾恵理 田府興風会医学研究所附属北野病院腎臓内科 部長、内田俊也 帝京大学医学部内科 教授、伊藤千春 自治医科大学腎臓内科 講師、岩本逸夫 国保旭中央病院アレルギー・リウマチセンター

センター長、中村浩士 山口大学医学部地域医療推進学 准教授

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。

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は、榎野博史班長主任研究者のもとで岡山大学の倫理委員会の承認を得て、当分科会及び研究参加施設での承認を得る。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。

C. 研究結果

1. The European vasculitis Society (EUVAS) 会議

欧州血管炎研究会議であり、2012年と6月5日にベルリンで開催され、藤元昭一が参加した。討議内容を表1に示す。

2. VCRC (Vasculitis Clinical Research Consortium) 会議

米国の血管炎の研究グループ（主任研究者 Peter Merkel）であり、本年はアメリカリウマチ学会(ACR)の開催前日の2012年11月10日（土）、ワシントンDCのHamilton Crowne Plaza ホテルで開催された（表2）。小林茂人、聖マリアンナ医大 山田秀裕 先生が参加した。

3. DCVAS (ACR/EULAR endorsed study to Development Classification and Diagnostic criteria for primary systemic Vasculitits)

日本の15施設からの登録があった。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. 本年10月上旬の時点で1662例の登録に至った。目標は3500例、世界各国75施設からであり、来年6月に登録を終了する予定であることが、VCRC会議にてGrayson Pから報告があった（図1～8）。EUVASおよ

びVCRCから日本からの再度登録を促す依頼があった。前回はDCVAS登録規定が曖昧であったが、現時点では改善された。また、日本で集約して登録することなどのシステムの継続・理解が必要と思われた。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。日本からのDCVASの症例登録が重要である。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Kobayashi S, Harigai M, Mozaffarian N, Pangan AL, Sharma S, Brown LS, Miyasaka N. A multicenter, open-label, efficacy, pharmacokinetic, and safety study of