

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：腎臓・リウマチ膠原病内科）

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：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：腎臓・リウマチ膠原病内科）
小松田 敦（秋田大学血液・腎臓・膠原病内科学）
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）
遠山 直志（金沢大学附属病院 腎臓内科）
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）
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（国際医療福祉大学予防医学センター：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）

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共同研究が必須である。本年度、本分科会では以下の全国的プロジェクト研究を実施中である。

1) 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、厚労省進行性腎障害調査研究班：山縣邦弘、臼井丈一)：平成24年11月8日現在、44施設から190例が登録されている。調査票が固定できた113例の治療開始時の年齢は(平均 \pm 標準偏差)67 \pm 15歳、女性の割合は53%、血清Cr値は3.0 \pm 3.2mg/dl、疾患分類ではMPA87、GPA17、CSS8、UC1、MPO-ANCA陽性率87%、PR3-ANCA陽性率7.7%であり、さらに詳細を解析中である。

2) 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) 中間解析：治療開始後6か月間の重篤感染症解析(針谷正祥、佐田憲映、山村昌弘、藤井隆夫、有村義宏)。登録されたAAV 156例の治療開始から6ヶ月以内の感染症を解析した。重篤感染症は42例、63件認められた。また、COX 比例ハザードモデルにより、重篤感染症発症危険因子として男性(HR 2.1, p=0.024)、重症型(HR 2.2, p=0.025)、初期PSL投与量0.8mg/kg/日以上(HR 2.7, p=0.002)が同定された。

3) RemIT-JAV 研究中間解析：有効性に関する解析(佐田憲映、針谷正祥、山村昌弘、藤井隆夫、有村義宏)：登録されたCSS、GPA、MPAともほとんどの症例が寛解に到達し、重症度・治療での差は認めなかった。CSSでは死亡例はなく、GPAでは重症型で2例の死亡を認めた。MPAでは17例の死亡を認め、治療別ではMPAのCY併用群で非併用群と比較して生存率が高い傾向であったが統計学的な有意差は得られなかった(P=0.176)。

4) ANCA 関連血管炎の寛解維持療法に関する前向き観察研究 (Co-RemIT-JAV)：(和田隆志、伊藤聡)：2年間の追跡が完了したRemIT-JAV登録例を前向きに2年間定点観察を行い、寛解維持療法の実態調査、長期治療の有効性・安全性を解析する。現在までに12施設で倫理委員会の承認をいただき51例が登録され解析中である。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。

5) 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：新たな分類基準の作成の試み(天野宏一)：CSSの分類・診断基準はまだ世界で統一されたものはない。全国調査で集積した473例のうちWattsの基準を適用できた392例を対象とし、現在の厚労省分類基準を考慮し、Wattsの基準に近い新たな分類基準の作成を試み、その妥当性を検証した。307例(78.3%)が新基準を満たし、Wattsの基準(81.1%)と同等であった。Wattsの分類を満たした318例中新基準も満たしたものは295例(感度96%)、特異度も84%で、提唱した新基準はWattsのアルゴリズムとほぼ同等の分類基準であることが示唆された。本研究により、我が国のCSSの実態を明らかにし、国際的な診断基準・治療指針作成に寄与することが期待される。

6) 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。これまでの67施設に送付したアンケート、および新臨床調査個人票(案)調査の解析により、現在の臨床調査個人票の問題点および新臨床調査個人票(案)の課題が明らかとなり、今後用いるべき調査票の案がまとめられた。今後、さらに関連学会との横断的連携の模索、試験的運用を通じた問題点の有無の確認、また血管炎の名称変更に伴う病名の統一性などについても検討を行う。これらを

踏まえて、より有用な臨床調査個人票作成を目指す。

以上に加え、本分科会では、7) 原発性全身性血管炎の分類・診断基準作成のための EULAR/ACR 研究 (多施設国際共同研究: DCVAS) に参画し、血管炎の国際基準作成に貢献するとともに、8) ANCA 関連血管炎の診療ガイドライン (厚労省 3 班合同作成) の改定を行い我が国の診療に寄与することを目指している。

これらの研究は、質の高いエビデンスを世界に発信するための重要な基盤となると共に、我が国の中・小型血管炎患者の予後改善に役立つと考えられる。

V-①

EGPA の新たな分類基準の作成の試み

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

背景：Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis (EGPA、Churg Strauss 症候群) は、日本では 1998 年の厚労省の分類基準が使用されているが、国際的には ACR 基準または Lanham 基準を満足する、という 2007 年に Watts らが提唱したアルゴリズムに従って分類されている。平成 22 年度の当班会議で、全国調査で集積した 473 例の症例のデータを使用して、Watts の分類基準に対する厚労省の基準の感度と特異度を調べた所、確診基準では感度 75%、特異度 60%であったが、疑診では感度は 99%になるが特異度が 30%と低かった。

目的：現在の厚労省の分類基準は、国際基準と異なることから国際的基準にある程度準じたものが望ましい。そこで国際基準に近い新たな基準の作成を試みたのでその妥当性を検証する。

方法：全国調査の 473 例のうち Watts の基準を適用できた 392 例を対象とし、Watts の基準に対する新基準の感度と特異度を検討した。新基準は、(1)気管支喘息またはアレルギー性鼻炎（国際基準にはないが厚労省の基準を採用）、(2)好酸球増多 ($\geq 10\%$ 、または ≥ 1500 が 2 回以上確認)（厚労省基準では明確な定義がないため国際基準に準じた）、(3)血管炎による臨床症状（多発性単神経炎、肺浸潤、副鼻腔病変）の 3 つ（ACR 基準にあるものとした）、(4)病理所見、(5)ANCA 陽性（いずれの基準にもないが、ANCA 陰性例では特発性好酸球増多症候群との鑑別困難例が多いなど、血管炎としての特徴に乏しい例があることから新基準で独自に採用した）の 5 つの項目を挙げ、(1)(2)は必須項目とし、(3)の 2 症状以上あるか（Lanham 基準に準じた）、(3)が 1 項目の場合は(4)または(5)が認められた場合に EGPA に分類することにした。

結果：新基準は 392 例中 307 例 (78.3%) 満足し、Watts の基準 (81.1%) と同等であった。内訳は (3)が 2 症状以上のものが 138 例 (45%)、(3)が 1 症状で病理所見があるものが 91 例 (30%)、1 症状 + ANCA 陽性で分類したものが 78 例 (25%) であった。Watts の分類を満たした 318 例中新基準も満たしたものは 295 例 (感度 96%)、特異度も 84%であった。

結論：今回提唱した新基準は Watts のアルゴリズムとほぼ同等の分類基準であることが示唆された。

V-②

「ANCA 関連血管炎の臨床調査個人票改訂計画」の今後の工程について

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および多発血管炎性肉芽腫症(旧ウェゲナー肉芽腫症)の臨床調査個人票は、その記入の煩雑さや、診断基準に対する準拠の確認のしづらさ、臨床像・治療などの変遷の確認が困難であるなど様々な問題があり、改訂の必要性が指摘されてきた。

我々は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などについて血管炎班会議内でのアンケート調査を実施、そのアンケート結果に基づき、新たに調査票を作成し班会議内で発表した。さらに、この調査票に対する意見を第二次アンケートで募集し、修正を加えた。主な修正点としては、書式の統一性、より分かりやすい表記への変更、検査測定法の明記、合併症の欄では不足とされる項目の追加などがあげられる。これらの過程を通して、今後用いるべき調査票の案がまとめられた。

次なるステップとして、血管炎班会議内にとどまらない幅広い承認が必要であるため、関連学会との横断的連携を模索していく。また、試験的運用を通じて、実際的な運用における問題点の有無を確認する事が望ましい。その他に、現在の血管炎の名称には、結節性動脈周囲炎/顕微鏡的多発血管炎、ウェゲナー肉芽腫症/多発血管炎性肉芽腫症など新旧の病名が混在して用いられている現状があり、病名変更に対する整合性の検討が班会議内で必要と考えられる。

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、本間 栄、土橋浩章、佐田憲映

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

東邦大学医学部内科学講座呼吸器内科学分野 教授

香川大学医学部内分泌代謝・血液・免疫・呼吸器内科 講師

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、臼井丈一

筑波大学医学医療系臨床医学域腎臓内科学 教授

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。

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 24 年 11 月 8 日現在、44 施設から 190 例が登録され、その内訳は顕微鏡的多発血管炎(MPA) 143 例、多発血管炎性肉芽腫症(GPA) 32 例、Churg-Strauss 症候群(CSS) 12 例、分類不能型血管炎(UC) 3 例である。調査票が固定できた 113 例の治療開始時における人口統計学的特徴および臨床的特徴は以下のとおりであった。年齢(平均 \pm 標準偏差) 67 \pm 15 歳、女性の割合 53%、血清 Cr 値 3.0 \pm 3.2 mg/dl、疾患分類 MPA87、GPA17、CSS8、UC1、MPO-ANCA 陽性率 87%、PR3-ANCA 陽性率 7.7%。ANCA 関連血管炎呼吸器画像および腎組織の preliminary な検討も実施した。

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-④-1

RemIT-JAV 研究中間解析：治療開始後 6 か月間の重篤感染症解析

研究分担者氏名：針谷正祥、佐田憲映、山村昌弘、藤井隆夫、有村義宏

東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科薬害監視学 教授

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

岡山済生会総合病院 リウマチ・膠原病センター長

京都大学医学部医学研究科内科学講座臨床免疫学 准教授

杏林大学医学部第一内科 教授

- A. 研究背景 抗好中球細胞質抗体関連血管炎の寛解導入療法において、感染症が最も注意すべき副作用として知られている。
- B. 目的 本研究では、難治性血管炎調査研究班において実施中の前向きコホート研究「抗好中球細胞質抗体関連血管炎(AAV)の寛解導入治療の現状と安全性に関する観察研究」の登録患者の治療開始から 6 ヶ月以内に発症した重篤感染症の臨床的特徴と発症危険因子を明らかにすることを目的とした。
- C. 方法 2009 年 4 月から 2010 年 12 月までに登録された AAV 156 例の治療開始から 6 ヶ月以内の感染症を解析した。重篤感染症リスク因子を COX 比例ハザードモデルで検討した。
- D. 結果 重篤感染症は 42 例、63 件認められた。呼吸器感染症が 51%を占め、治療開始から重篤感染症発症までの期間は 75 日(中央値)で、75%が 3 ヶ月以内の発症であった。死亡例は 5 例認められた。重篤感染症発症 42 例の年齢の中央値は 73 歳、男女差はなく、既存の肺病変合併は 20 例(48%)、AAV の重症度分類における重症型が 11 例(26%)を占めた。感染症発症例の初期 PSL 投与量は 0.9mg/kg/日(中央値)で、シクロフォスファミド併用は 20 例(48%)であった。COX 比例ハザードモデルにより、重篤感染症発症危険因子として男性(HR 2.1, p=0.024)、重症型(HR 2.2, p=0.025)、初期 PSL 投与量 0.8mg/kg/日以上(HR 2.7, p=0.002)が同定された。
- E. 考案 特に男性で重症型の AAV 寛解導入治療において、有効性と安全性のバランスの観点から、初期 PSL 投与量、免疫抑制剤の必要性に関して更なる検討が必要である。

V-④-2

RemIT-JAV 研究中間解析：有効性に関する解析

研究分担者氏名：佐田憲映¹、針谷正祥²、山村昌弘³、藤井隆夫⁴、有村義宏⁵

¹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

²東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科薬害監視学 教授

³岡山済生会総合病院 リウマチ膠原病センター長

⁴京都大学医学部医学研究科内科学講座臨床免疫学 准教授

⁵杏林大学医学部第一内科 教授

【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月までの登録された156症例を追跡中であり、現在18ヶ月までの調査票の固定が完了した。これらの症例について患者背景および治療背景の記述を行い、疾患分類別・重症度別・治療別での寛解導入率および生存率について比較検討した。

【結果】 最終的に対象症例156症例は分類アルゴリズムに沿って、CSS14例(9%)、GPA33例(21.2%)、MPA78例(50%)に分類された。分類不能例のうち肺血管炎マーカーにて16例(10.2%)が肺限局型血管炎とした分類され、最終的に分類不能となったのは15例(9.6%)であった。CSS、GPA、MPAともほとんどの症例が寛解に到達しており、重症度・治療での差は認めなかった。CSSでは死亡例はなく、GPAでは重症型で2例の死亡を認めた。MPAでは17例の死亡を認めており、log-rank検定で重症度により生存曲線は有意に異なっていた($P < .005$)。治療別ではMPAのCY併用群で非併用群と比較して生存率が高い傾向であったが統計学的な有意差は得られなかった($P = 0.176$)。COX解析を用いた多変量解析では、喫煙歴($HR = 5.92$)・肺疾患既往($HR = 8.90$)・皮膚症状($HR = 2.11$)・呼吸器症状($HR = 1.71$)などが死亡に関連するリスク因子として抽出された。

【結語】 AAV患者、特にMPA患者においては、生命予後の観点から肺障害の評価を慎重に行う必要性が示唆された。

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

遠山直志¹⁾, 和田隆志¹⁾, 伊藤聡²⁾

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 Mar;39(3):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 に引き続く定点観察を開始している。現在までに 12 施設で、倫理委員会の承認をいただき、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： 藤元昭一¹
研究分担者： 小林茂人²、平橋淳一³、濱野慶朋⁴
研究協力者： 高橋 啓⁵、中島裕史⁶、原淵保明⁷、猪原登志子⁸、武曾恵理⁹、
内田俊也¹⁰、伊藤千春¹¹、岩本逸夫¹²、湯村和子¹³、中村浩士¹⁴、

¹ 宮崎大学医学部血液・血管先端医療学、² 順天堂越谷病院内科
³ 東京大学医学部腎臓内科、⁴ 東京都健康長寿医療センター腎臓内科
⁵ 東邦大学大橋医療センター病理、⁶ 千葉大院医遺伝子制御学
⁷ 旭川医科大学耳鼻咽喉科・頭頸部外科学、⁸ 京都大学医学部附属病院・探索医療
センター、
⁹ 田府興風会医学研究所附属北野病院腎臓内科、
¹⁰ 帝京大学医学部内科、¹¹ 自治医科大学 腎臓内科、
¹² 国保旭中央病院アレルギー・リウマチセンター、¹³ 国際医療福祉大学病院、
¹⁴ 山口大学医学部地域医療推進学

1. 概要：藤元昭一
2. 国際共同試験：PEXIVAS の進捗状況：藤元昭一、猪原登志子
3. VCRC 会議・EUVAS 会議と DCVAS について：小林茂人
4. MPA 日欧比較研究：濱野慶朋
5. 基礎研究の最近の話題：平橋淳一
6. CHCC2012 の進捗状況：高橋 啓

1. 概要

PEXIVAS (ANCA 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 2010 年 4 月より開始されており、対象症例は順調に登録されている。本年 3 月、6 月、11 月と主任研究者ら (David Jayne, Peter Merkel, Michael Walsh) と本分科会メンバーを中心とした PEXIVAS-JP working group のメンバーとの話し合いも行われた。日本国内の体制を確立し、国際事務局 (英国 Cambridge University NHS Foundation Trust) と契約を締結した。近々、国際共同臨床試験として日本からも症例登録を開始する予定である。

DCVAS (原発性全身性血管炎の分類・診断基準作成のための欧州リウマチ学会/米国リウマチ学会研究) に関しては、国内 13 施設から平成 23 年度に収集された登録症例データは日本事務局 (鈴木和男先生) より国際事務局である Oxford 大学へ既に送られ、疑問点についての問い合わせがあった。しかし、目的症例数に達していないことより (目標症例 3,588 例に対し、2012 年 10 月時点で 1,662 例)、登録期間が延長 (2013 年 6 月まで) となっている。さらなる症例の追加登録に関して、正式な文書依頼はなく、日本側では現在は当班としての症例収集・登録は行っていない。

MPA (顕微鏡的多発血管炎) の日欧比較研究が行われている。当分科会の 6 施設と Cambridge 大学の症例データが後方視的に収集され、前向き試験としての JMAAV 試験 (主任研究者は前当班長の尾崎先生) と EUVAS の 4 つのランダム化比較試験データが収集された。両地域の臨床症候、治療内容、腎予後、生命予後などの差異が明らかにされようとしている。

CHCC (Chapel Hill Consensus Conference) における血管炎の名称・定義に関する改定作業が 2011 年から Charles Jennette, Ronald Falk 教授の主導のもとに行われてきた。一部の病名 (特に人名がついたもの) についてのより病態を説明する病名への変更、定義の文中への ANCA に関する記載追加の検討などがなされた。この度、論文化され、Arthritis & Rheumatism に来年早々には掲載される予定である。

2. PEXIVAS

PEXIVAS (ANCA 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 2010 年より開始されている。本年 3 月、6 月、11 月と主任研究者ら (David Jayne, Peter Merkel, Michael Walsh) と本分科会メンバーを中心とした PEXIVAS-JP working group のメンバーとの話し合いも行われた。日本からも参画へ向け検討が加えられ、2 施設では倫理委員会にて承認、1 施設で申請中、その他にも 2 施設が申請に向け検討中である。日本国内の体制を確立し、国際事務局 (英国 Oxford 大学) と契約を締結した。近々、国際共同臨床試験として症例登録を開始する予定である。

Date	Mtgs	Place	Simultaneous Mtgs	
27 Mar-12	PEXIVAS-JP Kyoto Mtg	Kyoto	AP-VAS	Discussion with central members Explanation to the potential participating investigators. Explanation of the trial from the central members.
30 Mar-12	PEXIVAS-JP Tokyo Mtg	Shinagawa		
1 Jun-12	Mtg with Teikyo Group	Yokohama	Annual Mtg of the Japanese Society of Nephrology	The trial explanation to Prof. Uchida's group Explanation to Pro. Makino about the organization of PEXIVAS-JP Working Group and the Sponsor.
3 Jun-12	PEXIVAS-JP Mtg	Yokohama		
4月5日 Jun-12	PEXIVAS Investigators' Meeting	Berlin, Germany	2 nd Annual Meeting of EUVAS	Progress report from SF
6 Jul-12	The 1 st Mtg of MHLW Vasculitis 2012	Tokyo	The 1 st Mtg of "the subgroup of international research collaboration".	Collaboration agreement-signed (Japanese Site).
13 Oct-12	PEXIVAS-JP Small Mtg	Niigata	The Eastern Regional Mtg, Japanese Society of Nephrology	Explanation of the trial to Prof. Uchida. Progress report and future plan.
26 Oct-12	PEXIVAS-JP Small Mtg	Okinawa	The Western Regional Mtg, Japanese Society of Nephrology	Trial registration in Japan (UMIN) Progress report and future plan
2 Nov-12	PEXIVAS Investigators' Meeting	San Diego, USA	Annual Meeting of the American Society of Nephrology	Progress report from SF & TI

PEXIVAS Investigators Meeting
2nd November 2012 18:30-20:00
Salon D, Omni Hotel, 675 L Street, San Diego, California, USA

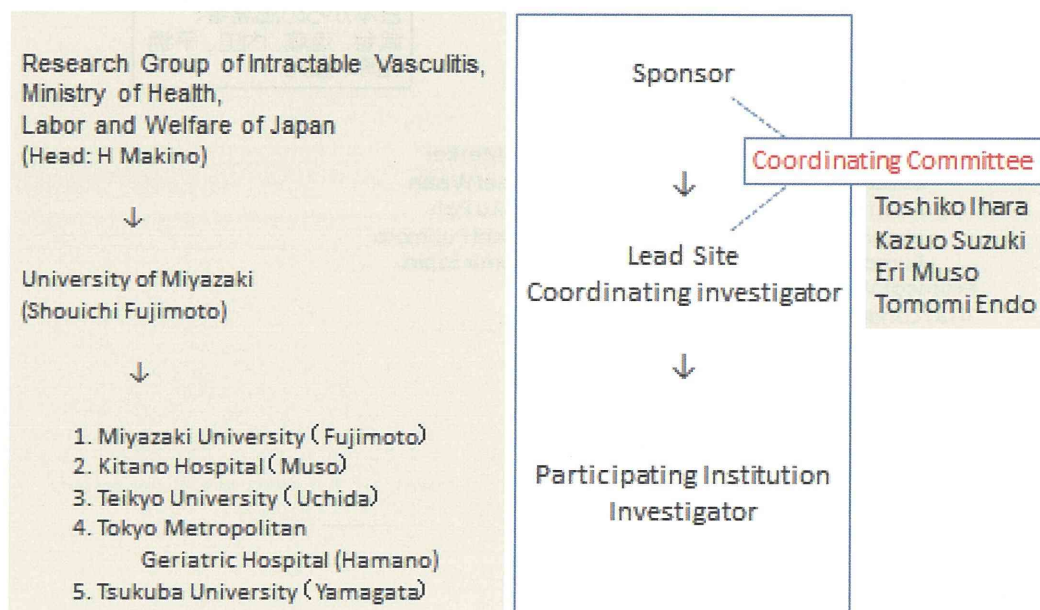
Agenda

Welcome
Current trial status
 Recruitment
 Centres
Regional reports
 USA
 Canada
 Australia
 Japan
 Europe
Protocol Version 2.0
Trial conduct
 Protocol adherence
 Electronic data entry
 Severe Adverse Event reporting
 Monitoring
Histopathology & Biomarker substudies
Questions and close

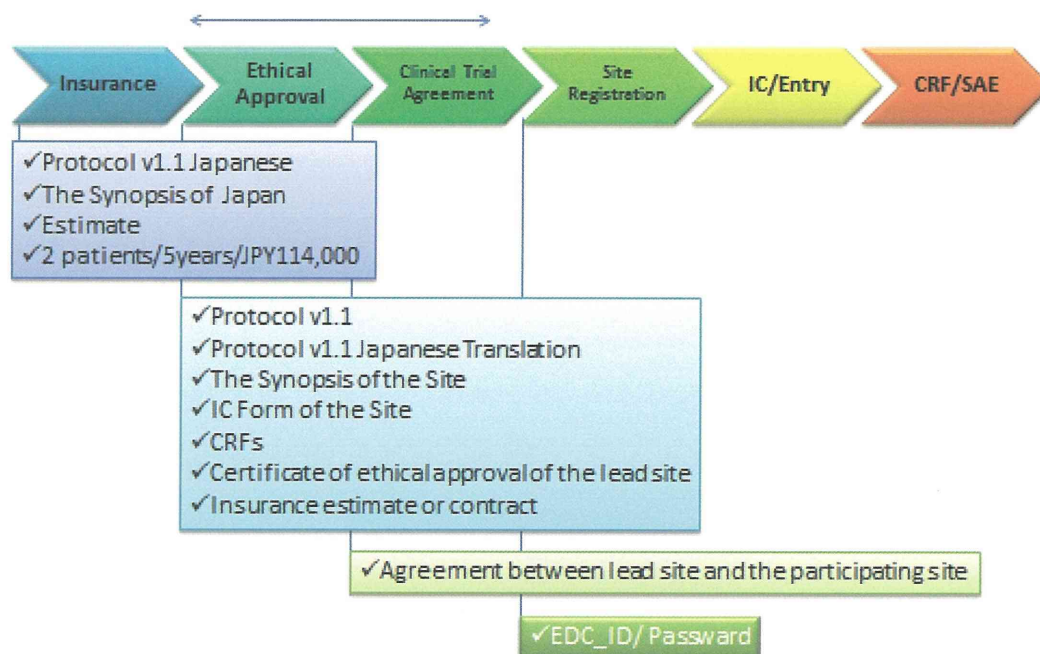
日本からの出席者: 武曾、遠藤、内田、平橋 猪原、藤元

Peter Merkel
Michael Walsh
Chen Au Peh
Shouichi Fujimoto
Wladimir Szpirt

PEXIVAS-JP organization



Trial Plan and Documents



3. VCRC Investigators Meeting と DCVAS

VCRC (Vasculitis Clinical Research Consortium) は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、小林茂人、聖マリアンナ医大 山田秀裕 先生が参加した。概要は当日配られたプログラム(添付)を参照のこと。AP-VAS 盛会の効果があったことのためか、鈴木会長に代わって、急遽、私が御礼を述べさせて頂き、また、EUVAS(改名して、The European vasculitis Society)とJMAAV studyの国際共同研究が始まっていることを簡単に述べさせて頂いた。なお、EUVAS会議は欧州リウマチ学会の開催前の平成12年6月5日にベルリンで開催され、藤元昭一が参加した。

DCVAS (ACR/EULAR endorsed study to Development Classification and Diagnostic criteria for primary systemic Vasculitis) は、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ではGrayson Pから報告があった。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自体の登録規定が曖昧であった欠点があったが、現時点ではこの点が克服されたと考える。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。

THE EUROPEAN VASCULITIS SOCIETY (EUVAS)

Second Annual Meeting, June 5th 2012 (provisional outline agenda)
STEIGENBERGER HOTEL BERLIN
Los-Angeles-Platz 1, 10789 Berlin, Germany

0900-1800

- | | |
|---|-----------------|
| 1. Annual General Meeting | David Jayne |
| 1. President's statement concerning the status of the society | |
| 2. Secretary's report (Ingeborg Bajema) | |
| 3. Treasurer's report (Thomas Hauser) | |
| 4. Vote on next year's budget | |
| 5. Fokko van der Woude memorial Fund (Niels Rasmussen) | |
| 6. EUVAS research structure (David Jayne) | |
| 2. Database studies | Kerstin Westman |
| 1. Long term outcome studies & 10 year outcome project | |
| 2. Baseline demography (David Jayne for Steven Yew) | |
| 3. Disease assessment | Raashid Luqmani |
| 1. Chapel Hill 2012 Classification | |
| 2. DCVAS (Ravi Suppiah) | |
| 3. BVAS, VDI & Quality of life | |
| 4. Vascular function (Alina Casian) | |

- | | |
|---|-----------------|
| 4. Biobank | Niels Rasmussen |
| 1. ANCA& relapse, and other biomarker studies | |
| 2. European vasculitis genetics group results | |
| 5. Epidemiology & etiology | Alfred Mahr |
| 1. Registry studies | Richard Watts |
| 6. Histology | Ingeborg Bajema |
| 1. Renal outcome and cardiovascular risk predictors | |
| 7. Toxicity and infection | Lorraine Harper |
| 8. Clinical Trials | David Jayne |
| 1. MYCYC preliminary results, PEXIVAS & RITAZAREM update | |
| 2. Other investigator initiated studies including the FVSG and VCRC | |
| 3. Industry sponsored trials | |
| 1. CLEAR (CXC168 in AAV) (Pirow Becker) | |
| 2. Belimumab in AAV (BREVAS) (Simon Cooper) | |
| 3. Mepolizumab in EGPA (Churg-Strauss) | |
| 9. Paediatric studies | Paul Brogan |
| 1. Brainworks | |
| 2. MYPAN (MMF in PAN) | Seza Oze |
| 3. PVAS (pediatric vasculitis activity score) | Pavla Doleza |
| 10. Close | |

VASCULITIS CLINICAL RESEARCH INVESTIGATORS MEETING

Saturday November 10, 2012: 12:00 AM – 6:00 PM
Washington DC, USA

CHAIR: PETER A. MERKEL

- 1) Welcome and Introductions
- 2) Current clinical trials updates
 - a) Consortium-driven, multi-centered clinical trials (investigator-initiated)
 - i) FVSG trials:
 - (1) Update on current trials (MAINRITSAN, CORTAGE) ... L. Guillevin
 - (2) New/other studies..... L. Guillevin
 - ii) EUVAS trials:
 - (1) Preliminary results from MYCYC..... A. Mahr
 - (2) Updates on REMAIN and other EUVAS activities A. Mahr
 - iii) VCRC trials:
 - (1) Abatacept for LVV (AGATA)..... C. Langford
 - (2) Abatacept for GPA..... C. Langford
 - iv) VCRC-EUVAS trials:
 - (1) Plasma exchange in AAV (PEXIVAS)..... P. Merkel
 - (2) Rituximab for maintenance in AAV (RITAZAREM) P. Merkel
 - b) Industry-sponsored, multi-centered clinical trials:
 - i) Updates on open industry-sponsored trials
 - (1) Complement blockade for AAV
 - (2) SPARROW (gusperimus for relapsing GPA).....
 - ii) New industry-sponsored trials
 - (1) Tocilizumab for giant cell arteritis..... J. Stone
 - (2) Belimumab for ANCA-associated vasculitis
 - (3) Mepolizumab for EGPA (Churg-Strauss).....
 - c) Clinical trials for Behçet's disease
 - (1) Apremilast for Behçet's disease..... G. Hatemi
 - (2) Abatacept for Behçet's disease Y. Yazici
 - (3) Tocilizumab for Behçet's disease Y. Yazici
 - d) *Group discussion of current status/opportunities for trials in vasculitis*
- 3) Activities of Japanese vasculitis investigators..... S. Kobayashi
- 4) Outcomes, outcome assessment, and diagnostic studies
 - a) OMERACT-outcome measures
 - i) Development of outcome measures for Behçet's disease..... G. Hatemi
 - ii) Development of outcome measures for GCA/TAK H. Direskeneli, E. Brouwer
 - iii) Update on OMERACT Agenda and PROs in vasculitis P. Merkel
 - b) EUVAS trials long-term outcomes A. Mahr
 - c) TABUL (GCA Ultrasound Study)..... R. Luqmani
- 5) ACR-EULAR Diagnosis and Classification Study (DCVAS) P. Grayson, J. Robson
- 6) Registries
 - a) VCRC Patient Contact Registry..... P. Merkel
 - b) Vasculitis Pregnancy Registry M. Clowse
- 7) Biorepositories/Genetics
 - a) EU-EUVAS specimen repository, DNA collection..... A. Mahr
 - b) North American-VCRC specimen repository, DNA collection..... P. Merkel
 - c) *Group discussion about collaborative genetics projects*
- 8) Other multi-center collaborations
 - a) UK Fast Track pathway to reduce sight loss in GCA B. Dasgupta
 - b) EULAR ACR recommendations project for PMR..... B. Dasgupta
- 9) Proposals for new studies
- 10) Close



4. MPA 日欧比較研究

(1) 顕微鏡的多発血管炎の症状・予後の比較検討

【目的】抗好中球細胞質抗体 (ANCA) 関連血管炎 (AAV) の発症には遺伝的素因ならびに環境因子が関与すると考えられており、罹患率や ANCA 陽性率に人種差・地域差があることがわかっている。臓器障害の頻度や疾患の重症度にも差異があることが示唆されているが、詳細は不明である。また、予後に関して異なる人種・地域間で比較検討した報告はない。本研究は、日欧の AAV 患者の症状・予後を比較し、今後両地域で行われる臨床試験の結果解釈を可能にすると考えられる。また、症状や検査所見の比較は予後の相違を説

明し、遺伝子解析の結果と関連させれば AAV の病態解明につながるものと考えられる。

【方法】日欧の臨床試験、非臨床試験の顕微鏡的多発血管炎 (MPA) 患者データを収集し、患者背景・臓器病変・疾患活動性・治療内容・生存率・腎生存率を比較する。日本においては、当分科会の 6 施設 (宮崎大学医学部血液・血管先端医療学、東京都健康長寿医療センター腎臓内科、千葉大院医遺伝子制御学、田府興風会医学研究所附属北野病院腎臓内科、自治医科大学腎臓内科、国保旭中央病院アレルギー・リウマチセンター) が、非臨床試験分の MPA 患者として、2002 年から 2012 年 3 月までに診断された MPA 患者データを収集した。英国の非臨床試験分の MPA 患者として、ケンブリッジ大学アデンプルックス病院で 1999 年から 2012 年 3 月までに診断された MPA 患者データが収集された。一方、臨床試験症例として EUVAS と JMAAV {主任研究者: 前難治性血管炎に関する調査研究班長 尾崎教授 (聖マリアンナ大学)} のデータが収集された。解析はケンブリッジ大学アデンプルックス病院の Dr. David Jayne らが行う。

【結果】臨床試験症例として EUVAS と JMAAV よりそれぞれ 254 及び 48 例が登録され、非臨床試験症例として英国と日本よりそれぞれ 147 及び 312 例が登録された。発症年齢、ANCA の serotype、腎機能、腎外症状、生命予後、腎予後などが比較検討されている結果を下記に示す。

Table 1. Baseline characteristics of 4 groups

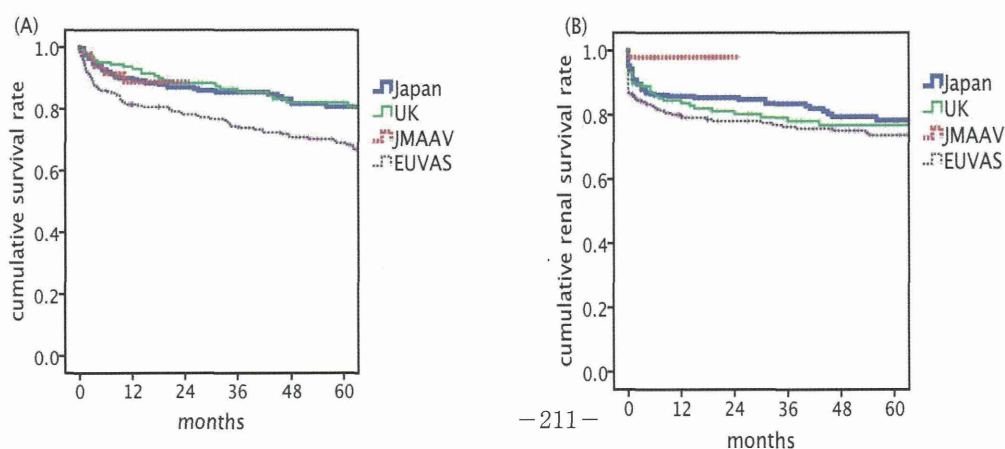
	UK (n=147)	Japan (n=312)		EUVAS (n=254)	JMAAV (n=48)
Period	1999-2012	2002-2012		1995-2006	2008-2010
MPA:RLV	130:17	277:35		235:19	48:0
Male:Female (female rate)	81:66 (44.9%)	142:170 (54.5%)	<i>P=0.06</i>	133:121 (47.6%)	17:31 (64.6%)
Age at onset (ranges)	64.8 y (14.9y-89.0y)	71.0 y (16.0y-94.0y)	<i>P<0.01</i>	64.5 y (17.2y-86.1y)	70.0 y (26.0y-79.0y)
MPO-(p-)ANCA positive	102 (69.4%)	299 (95.8%)	<i>P<0.01</i>	173 (69.8%)	48 (100%)
PR3-(c-)ANCA positive	33 (22.4%)	10 (3.2%)	<i>P<0.01</i>	69 (27.8%)	0
ANCA double-positive	3 (2.0%)	8 (2.6%)	<i>P=1.00</i>	4/248 (1.6%)	0
ANCA negative	15 (10.2%)	11 (3.5%)	<i>P<0.01</i>	10/248 (4.0%)	0
BVAS (ranges)	Not Done	Not Done		15.0 (4-45)	12.5 (0-34)

DEI	5.0	5.0	$P=0.37$	Not Done	Not Done
(ranges)	(2-13)	(2-13)			
Cre ($\mu\text{mol/l}$)	221.9	159.1	$P<0.01$	335.0	108.7
(ranges)	(58.3-1882.9)	(26.5-2130.4)		(54.8-1670.8)	(35.4-998.9)
CRP (mg/l)	72.0	62.7	$P=0.12$	41.0	65.3
(ranges)	(1.0-350.0)	(0.3-383.1)		(0.3-552.0)	(0.5-313.0)
Follow-up	49.0 months	34.0 months		62.7 months	15.6 months
(ranges)	(0-152)	(0-128)		(0.9-135.6)	(0-25.0)

Table 2. Organ involvements of microscopic polyangiitis

	UK (n=147)	Japan (n=312)		EUVAS (n=235)	JMAAV (n=48)
General (%)	124 (84.4%)	234 (75.0%)	$P=0.58$	204 (86.8%)	Not Done
Skin (%)	36 (24.5%)	35 (11.2%)	$P<0.01$	43 (18.3%)	3 (6.3%)
Eye, Mucosa (%)	22 (15.0%)	21 (6.7%)	$P<0.01$	36 (14.2%)	3 (6.3%)
Eye (%)	21 (14.3%)	15 (4.8%)	$P<0.01$	Not Done	3 (6.3%)
Mucosa (%)	3 (2.0%)	9 (2.9%)	$P=0.76$	Not Done	0
ENT (%)	20 (13.6%)	38 (12.2%)	$P=0.64$	46 (19.6%)	1 (2.1%)
Heart (%)	6 (4.1%)	9 (2.9%)	$P=0.57$	14 (6.0%)	1 (2.1%)
Nerve (%)	29 (19.7%)	92 (29.5%)	$P=0.02$	35 (14.9%)	24 (50.0%)
Peripheral (%)	24 (16.3%)	82 (26.3%)	$P=0.02$	Not Done	22 (45.8%)
Central (%)	7 (4.8%)	16 (5.1%)	$P=0.87$	Not Done	2 (4.2%)
Intestine (%)	4 (2.7%)	13 (4.2%)	$P=0.45$	13 (5.5%)	1 (2.1%)
Kidney (%)	121 (82.3%)	271 (86.9%)	$P=0.19$	231 (98.3%)	36 (75.0%)
Chest (%)	51 (34.7%)	157 (52.5%)	$P<0.01$	102 (43.4%)	25 (52.1%)
IP/fibrosis (%)	25 (17.0%)	116 (37.1%)	$P<0.01$	Not Done	22 (45.8%)
AH (%)	30 (20.4%)	33 (10.6%)	$P<0.01$	Not Done	2 (4.2%)
Others	3 (2.0%)	1 (0.3%)		Not Done	0

Figure 1. Cumulative survival rates and renal survival rates in 4 groups.



(A) At 12 months, cumulative survival rates were 92.9%, 89.5%, 81.5% and 88.7% in Addenbrooke's Hospital, the 6 Japanese hospitals, the EUVAS database and the JMAAV trial, respectively. At 60 months, cumulative survival rates were 82.0%, 80.7% and 68.9% in Addenbrooke's Hospital, the 6 Japanese hospitals and the EUVAS database, respectively. The JMAAV trial lacked long-term follow-up data. There was no statistically significant difference between Addenbrooke's Hospital and the 6 Japanese hospitals ($P=0.71$).

(2) ヒト血管炎関連遺伝子の同定 (日欧共同比較研究を目指して)

【背景】最近、Lyons らにより、AAV に関するゲノムワイド相関解析の成績が発表された。それによれば、MPA と多発血管炎性肉芽腫症(GPA)は異なる感受性遺伝子による別個の疾患であることが判明したが、GPA では proteinase 3 に対する自己反応性が病態の主体であることが示唆されたのに対し、MPA では病態を考察するに足る知見は得られなかった。MPA 症例が少なかったのがその原因かもしれない。

ヒト疾患感受性遺伝子同定には 4 つの方法 (比較解析・家系解析・候補遺伝子解析・相関解析) があるが、哺乳類に保存された遺伝子相同性 (オーソログ) を利用した遺伝子同定法は、効率のよい第 5 の方法である。

【方法・結果・考察】我々は MPO-ANCA 関連血管炎自然発症モデルマウスを利用し連鎖解析を行った結果、このマウスにおける MPO-ANCA 産生を支配する唯一の位置的候補遺伝子を同定した。本邦で発見されたこの遺伝子のヒト AAV における役割を、海外と共同で解析することを目指して、現在クローニングし機能解析を行うべく準備中である。

5. 基礎研究の最近の話題

アメリカ腎臓学会(ASN)は Ronald J Falk を会長として 2012 年 10 月 30 日から 11 月 4 日まで米国南カルフォルニアに位置するサンディエゴにて開催された。ANCA 血管炎関連の話題の中で興味深い報告を紹介する。

1. B 細胞標的治療と ANCA 血管炎

Rituximab をはじめとする B 細胞標的治療が ANCA 血管炎や SLE などの自己免疫疾患治療戦略に大きな変革をもたらした。その中で、rituximab による B 細胞の免疫学的除去療法によっても自己抗体産生が持続し病態が改善しない症例の特徴が検討されている。その原因として、次の 2 つが想定されている。

a) 自己抗体産生性 B 細胞の不完全な除去

NZB/NZW マウス (lupus prone mice) において短期間の anti-CD20 療法では自己抗体が除去されにくい、B リンパ球活性化因子である BAFF/Blys を阻害することにより自己抗体の除去率が劇的に改善されることが報告された(Bekar KW, A&R 2010)。ANCA 血管炎でも、BAFF/Blys 阻害薬 (Belimumab) が臨床試験段階にあり Rituximab との併用により、より効果的な治療となり得る。

b) CD20 を発現しない plasma 細胞は rituximab によって除去できず持続的に病原性自己抗体を産生し続けること

ANCA 関連腎炎・血管炎では腎生検病理組織で検出される plasma 細胞の数が疾患活動性と相関することが報告されている。また、rituximab では除去されない plasma 細胞を除去する薬剤として、proteasome inhibitor に注目が集まっている。この中で、難治性の多発性骨髄腫に対してすでに有用性が報告されている Bortezomib (BTZ) は、ANCA 血管炎マウスモデルで MPO 特異的な plasma 細胞を除去し病態を改善することが報告 (Bontscho J, JASN 2011;22:336) されて新規治療法として有望視されているが、実際の臨床では末梢神経痛や血球減少、咳などの呼吸器症状などの副作用の頻度が高く、より副作用の少ない proteasome inhibitor の開発がすすめられている。

2. 薬剤と ANCA 血管炎

米国 Harvard 大学 MGH のグループは、ANCA 抗体陽性患者 2257 名のうち、139 名 (6%) が ANCA 血管炎を起こしうるとして知られる薬剤服用と関連しており、内訳は ヒドララジン (33%)、レバミゾール/コカイン (32%)、プロピオチオウラシル (24%)、ミノサイクリン (9%)、サルファサラジン (1%)、ペニシラミン (<1%) と報告した。これらは、一般の患者に広く使用される薬であることから、特にヒドララジンとプロピオチオウラシルの使用を制限しコカインの使用について聴取する必要があると警鐘を鳴らした。

また、ANCA 血管炎患者は治療経過中の感染症罹患率が高いが、ワクチン接種に関して、免疫抑制剤の使用下ではワクチン接種にも低反応であるという報告がなされた。

3. ALL ANCA's are not pathogenic: ANCA の抗体価と疾患活動性とは必ずしも並行しないことが臨床的に観察される。その理由として、すべての ANCA が病原性を持つわけではないことが想定されている。B および T 細胞を欠損した RAG2 KO マウスに MPO の各エピトープを含む断片で免疫したマウスの splenocyte を投与して壊死性半月体形成性腎炎が起こるかどうかを検定することにより、抗体が認識するエピトープによって抗体の血管炎発症における病原性はまちまちであることが報告された。

6. CHCC 2012

1994 年に CHCC (Chapel Hill Consensus Conference) において血管炎の名称・定義に関する行なわれ、罹患する血管の口径と病理組織の特徴に基づいた分類が提唱されたが (本検討は分類基準や診断基準を目指すものではない)、新たな改定作業が 2011 年から Charles Jennette, Ronald Falk 教授の主導のもとに行われてきた。一部の病名 (特に人名がついたもの) についてのより病態を説明する病名への変更、定義の文中への ANCA に関する記載追加の検討などがなされた。この度、論文化され、Arthritis & Rheumatism に来年早々に