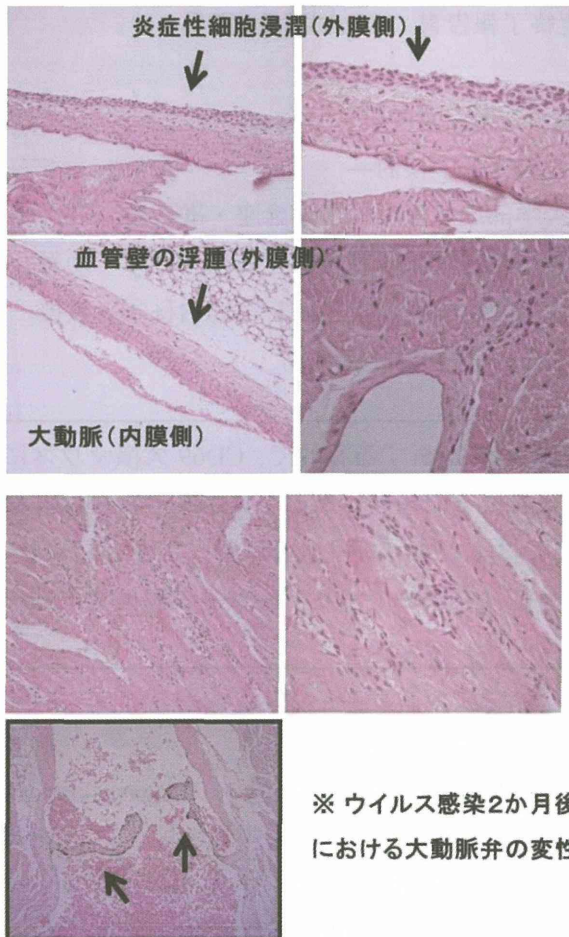


は大動脈弁に変性を来していた。以上の所見は、高安病の心臓病変に類似していた。



#### D. 考察

高安病では、高率に弁膜症を合併しており、弁膜症は大動脈弁のみならず、僧帽弁や三尖弁にも同様に認められた。また、高安病における心臓病変は、虚血よりも炎症の関与が示唆された。この炎症の関与については、心筋組織における Tenascin-C の染色が有用であった。

#### E. 結論

高安病患者では、高率に弁膜症を合併していた。また、高安病における心臓病変は、虚血よりも炎症の関与が示唆された。

#### F. 健康危険情報

なし。

#### G. 研究発表

##### 1) 論文発表

- Nakamura H, Kunitsugu I, Matsuzaki M, Fukuda K, Sano M: Diverse stage-dependent effects of glucocorticoids in a murine model of viral myocarditis. *Journal of Cardiology* 61, 237-242, 2013.
- Oda S, Fujii Y, Takemoto H, Nomura S, Nakayama H, Toyota Y, Nakamura H, Teragawa H: A Case of heart failure in which coronary spasm played an important role. *Internal Medicine in press*.
- Kuno T, Nakamura H, Endo Y, Saito K, Yamazaki H, Motoda H, Numasawa Y, Shimizu K, Takahashi T. Clinical history and colliquative myocytolysis are keys to diagnosis of Shoshin beriberi. *Internal Medicine submitting*.

##### 2) 学会発表

- 中村浩士、長谷川明洋、白井睦訓、矢野雅文：ウイルス性心筋炎における CD69 の役割についての検討. 第 35 回心筋生検研究会（東京／2013 年 11 月 1 日）

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

- 広範囲心筋梗塞病態モデル動物及びその作成方法並びにそのモデル動物を用いて行う薬物のスクリーニング方法. 中村浩士、松崎益徳、吉田勉、山口 TLO（特開：2002-209473）。
- An extensive myocardial infarction model animal, method for preparation thereof, and application for drug screening and

regenerative medicine. Hiroshi Nakamura,  
Masunori Matsuzaki, Tsutomu Yoshida. (米  
国特許：10-141608)

- 分離心筋梗塞モデルを応用した心筋再  
生方法. 中村浩士、松崎益徳、山口 TLO  
(特開 2005-229927)

# 【中小型血管炎分科会】

厚生労働科学研究費補助金  
難治性疾患等克服研究事業（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  
分担研究平成 25 年度終了報告書

中小型血管炎臨床研究分科会活動報告

分科会長：有村 義宏（杏林大学第一内科学教室 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（岡山大学病院腎臓・糖尿病・内分泌内科）  
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（筑波大学医学医療系臨床医学域腎臓内科学）  
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）  
北川 清樹（金沢医療センター 腎・高血圧・膠原病内科）  
栗原 泰之（聖マリアンナ医科大学・放射線医学）  
黒崎 敦子（公益財団法人結核予防会 複十字病院・放射線科）  
黒沢 美智子（順天堂大学医学部・衛生学）  
駒形 嘉紀（杏林大学第一内科学教室 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）

杉山 晃一 (岡山大学 腎・免疫・内分泌代謝内科学)  
竹田 慎一 (黒部市民病院)  
遠山 直志 (金沢大学附属病院集中治療部)  
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)  
難波 大夫 (名古屋市立大学病院 腫瘍・免疫内科学)  
林 太智 (筑波大学 医学医療系 内科 膠原病・リウマチ・アレルギー)  
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)  
吉田 雅治 (東京医科大学八王子医療センター・腎臓内科)

#### 研究要旨

抗好中球細胞質抗体 (anti-neutrophil cytoplasmic antibody: ANCA)関連血管炎は、多臓器障害性の難治性、易再燃性の疾患である。平成 25 年度は、これまで、厚労省難治性血管炎班で構築した全国規模の血管炎症例登録システムを用い、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(RemIT-JAV-RPGN)など 9つのプロジェクトチームを構成し研究を遂行した。その結果、厚労省血管炎班の診断基準の有用性などを明らかにすることができ、我が国の血管炎診療に寄与することできた。本分科会での研究成果が、我が国の ANCA 関連血管炎の今後の前向き臨床研究の立案および ANCA 関連血管炎治療プロトコールの修正に活用され、ANCA 関連血管炎患者の一層の予後改善に貢献することが期待される。

#### A.研究目的

中・小型血管炎の中で ANCA 関連血管炎(顕微鏡的多発血管炎 (MPA), 多発血管炎性肉芽腫症 (旧称 Wegener 肉芽腫症) (GPA)、好酸球性多発血管炎性肉芽腫症 (旧称 Churg-Strauss 症候群) (EGPA)は、多臓器障害性の難治性、易再燃性の疾患である。ANCA 関連血管炎は多臓器疾患であるが故に、リウマチ科、腎臓内科、呼吸器内科など多くの診療科が関与し、診療科により診療方針に相違がみられる場合がある。このため、我が国の ANCA 関連血管炎の予後改

善には関連する診療科が協力し各科の専門医を結集した全国規模の研究体制が必須である。平成 25 年度は、これまで、厚労省難治性血管炎班で構築した全国規模の血管炎症例登録システムを用い、さらにデータベースを集積し、臨床所見、寛解導入治療の実態、再燃のリスクなどについて検討することを試みた。また、厚労省進行性腎障害調査研究班や日本リウマチ学会、日本腎臓学会と協力し、全国規模での調査・研究を充実させることを試みた。また、海外との協力体制 (欧州リウマチ学会、米国リウマ

チ学会) 体制も整え我が国と海外との診療ガイドラインの統一に向けて研究も開始した。

## B. 研究方法

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) (佐田憲映、針谷正祥、藤井隆夫、山村昌弘)

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、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 月に観察を終了した。登録された症例の検討によりわが国の ANCA 関連血管炎患者の特徴を明らかにする。さらに、患者の寛解導入治療を前向き調査から疾患分類、重症度、治療とアウトカムとの関連を評価する。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、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 (EMEA アルゴリズム) を用いた。

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 (RemIT-JAV-RPGN) (針谷正祥、本間 栄、土橋浩章、佐田憲映、山縣邦弘、臼井丈一)

本研究参加施設で新たに診断された MPA、GPA、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 カ月間前向きに調査し解析する。

主要評価項目は BVAS に基づく寛解到達率、副次的評価項目は生存率、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とした。また副作用、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も検討する。

3) ANCA 関連血管炎の寛解維持療法に関する前向き観察研究 (和田隆志、伊藤聡、遠山直志)

2008 年から 2010 年までに本研究班で実施された 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。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。

4) ANCA 陰性の好酸球性多発血管炎性肉芽腫症 (EGPA) と特発性好酸球増多症 (HES) との異同に関する研究

先に本研究班で実施された全国調査で得られた 473 例中、ANCA が測定されていた 277 例の ANCA 陽性 139 例と陰性 138 例の臨床像を比較し、文献的考察を加えた。

5) ANCA 関連血管炎の臨床調査個人票の改訂計画 (高崎芳成、山田秀裕、藤井隆夫、李 鍾碩) : MPA および GPA の臨床調査票の全体の構成ならびに、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・配列について検討を行い、その結果に

に基づき第一次アンケートを作成、「難治性血管炎に関する調査研究班」研究協力者を対象にアンケート調査を実施した。67施設にアンケートを送付し記入を依頼、そのアンケート結果に基づき、臨床調査個人票の改訂案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、修正を加え今後用いるべき調査票の案がまとめられた。

6) 血管炎病名の国際的変更に伴う日本語病名の検討：2012年米国で開催された

Chapel Hill Consensus Conference(CHCC

2012)により人名に関する血管炎病名の変更が行われた。この変更が適切であるかを討議し、さらに日本語病名についても提唱する。

7) 国際研究への参加：国際研究協力分科会、厚労省進行性腎障害調査研究班：急速進行性腎炎分科会と協力しDCVASに参画する。

8) ANCA関連血管炎の診療ガイドラインの改定作業：厚労省の3班（ANCA関連血管炎の我が国における治療法確立のための多施設共同前向き研究班：研究代表者 尾崎承一、進行性腎障害に関する調査研究班：研究代表者 松尾清一）との合同研究で2011年に発刊された診療ガイドラインについて、発刊後の動向、内外の研究成果を踏まえ改定作業を行う。

9) リツキシマブ治療に関するステートメント作成：2013年にANCA関連血管炎の中で、MPAとGPAに対して新規治療薬として生物製剤のひとつであるリツキシマブ（抗CD20モノクローナル抗体）が保険適用となった。本治療薬は有効性・副作用ともにシクロホスファミドと同等であると報

告されている。このことを踏まえ使用に際した留意点について、厚労省進行性腎障害調査研究班とともに委員会を設立（委員：針谷正祥、佐田憲映、土橋浩章、本間 栄、山縣邦弘、臼井丈一）

し協議し、日本リウマチ学会、日本腎臓学会の同意を得てステートメントを提示することを試みた。

これらの研究は、参加施設の倫理委員会の承諾を得た上で行われた。

### C. 研究結果

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：2010年12月までに156例が登録され2012年12月に観察を終了しデータ固定も完了した。最終的な分類はEGPA14例、GPA33例、MPA78例、分類不能31例であった。155例の有効性解析対象における24ヶ月までの解析では、GPAで寛解率が低く( $P=0.0004$ )、MPAで腎予後が不良であった( $P=0.00069$ )。重症度別では重症型で生命予後( $P=0.0001$ )、腎予後( $P<0.0001$ )とも不良であった。

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(RemIT-JAV-RPGN)：平成25年11月末までに313例を48施設から集積した。その内訳は、顕微鏡的多発血管炎230例、多発血管炎性肉芽腫症49例、好酸球性多発血管炎性肉芽腫症27例、分類不能型血管炎7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( $2.5 \pm 2.9$  vs.  $1.7 \pm 1.7$  mg/dl)、年齢、性比、ANCA

サブタイプなどの患者背景は両コホート間で類似していた。登録時データが確定した113例中、RPGNの割合は

MPA62.8%(113/180)、GPA31.1%(14/45)、EGPA0%(0/19)であった。これら129例のRPGNの臨床重症度はGrade1/2/3/4がそれぞれ17/69/38/5例であった。

3) ANCA 関連血管炎の寛解維持療法に関する前向き観察研究(和田隆志、伊藤聡、遠山直志): 現在までに16施設で、倫理委員会の承認を得て、72例(MPA45例、GPA18例、EGPA6例、不明3例)の登録が終了している。

4) ANCA 陰性の好酸球性多発血管炎性肉芽腫症(EGPA)と特発性好酸球増多症

(HES)との異同に関する研究: ANCA陽性例の139例中腎病変は72例(52%)で、ANCA陰性例の28%(39/138)より有意に高かった。一方、心病変は、ANCA陽性例15例(11%)に対し、ANCA陰性例で138例中27例(20%)と文献通り陰性例で有意に高かった。肺病変はANCA陽性例55%、陰性例65%で陰性例で高い傾向であったが差はなかった。また末梢神経病変は、陽性例93%と極めて高頻度に見られたが、陰性例でも欧米の成績とは異なり94%と極めて高頻度に見られ、両者に差はなかった。副鼻腔を含む耳鼻科領域の病変は、陽性例で32%と陰性例の18%より有意に高かったが、欧米での成績よりは低い傾向であった。

5) ANCA 関連血管炎の臨床調査個人票の改訂計画: より使い易い臨床調査個人票の改訂の改訂を目的に、全体の構成ならびに、臨床・検査所見、重症度、治療内容、合併症などの各項目を見直した新規調査票の原案を平成23年度に作成し、この試案について

調査研究班員内での第一次アンケート調査を実施した。その結果に基づき改訂を加えた後、さらに平成24年度に改訂調査票に対する意見を第二次アンケートで求め、今後用いるべき調査票の最終案がまとめられた。しかし、この段階で平成25年度に日本リウマチ学会を經由して、厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等克服研究事業(難治性疾患克服研究事業)今後の難病対策のあり方に関する研究班により新たに策定された個人調査票の提示があり、この妥当性に関する意見を求められた。これに対し、我々の策定した調査票自体を参考として提出したのに加え、これまでに集積した班員の意見に基づき改訂を要する部分について意見を上申した。

6) 血管炎病名の国際的変更に伴う日本語病名の検討: CHCC2012で提唱されたWegener肉芽腫症をgranulomatosis with polyangiitis(GPA)、Churg-Strauss症候群、Henoch-Schönlein Purpuraの各疾患の病名改定の妥当性について検討し適切な病名改定と判断し、日本語病名をそれぞれ多発血管炎性肉芽腫症、好酸球性多発血管炎性肉芽腫症、IgA血管炎とすることを提唱した。これらの日本語病名を日本医学会および傘下の各医学会で検討していただき上記日本語病名は正式に採用された。

7) 国際研究への参加: 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)に症例を登録終了したが、十分な解析のためにさらに追加登録中である。

8) ANCA 関連血管炎の診療ガイドラインの改定作業: 2013年度までに発刊できるよう作業を進めている。



9) リツキシマブ治療に関するステートメント作成：リツキシマブ治療に関するステートメントを作成し、日本リウマチ学会、日本腎臓学会での協議を経て2013年7月に公表された。

([http://www.ryumachi-jp.com/info/130708\\_rituximab\\_sta.pdf](http://www.ryumachi-jp.com/info/130708_rituximab_sta.pdf))

コールの修正に活用され、ANCA 関連血管炎患者の一層の予後改善に貢献することが期待される。

#### D. 考察

ANCA 関連血管炎は、希少疾患であるためこれまで臨床所見、治療法など我が国での現況を全国的に把握することは困難であった。

本分科会で実施してきた血管炎にかかわる各分野の専門家が結集したプロジェクト研究により、我が国における ANCA 関連血管炎の実態がより明らかになったことの意義は大きい。

さらに国際学会での発表や国際共同研究に参加し我が国の血管炎研究の現況を世界に発信することができた。これらの研究結果をさらに解析し、本研究を基盤とした研究を今後も推し進めることにより、わが国の血管炎データベースの精度が増し、治療実態の評価と前向き臨床試験の実施が可能となると思われた。

#### E. 結論

昨年度に構築した ANCA 関連血管炎の臨床に関する基本データベースを用い、再燃率、再燃のリスク、厚労省血管炎班の診断基準の有用性などを明らかにすることができ、我が国の血管炎診療に寄与することができた。本分科会での研究成果が、我が国の ANCA 関連血管炎の今後の前向き臨床研究の立案および ANCA 関連血管炎治療プロト

厚生労働科学研究費補助金  
難治性疾患等克服研究事業（難治性疾患克服研究事業）  
（分担）研究平成25年度終了報告書

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、156例の有効性と安全性に関して検討してきた。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25年11月末までに313例を48施設から集積した。その内訳は、顕微鏡的多発血管炎230例、多発血管炎性肉芽腫症49例、好酸球性多発血管炎性肉芽腫症27例、分類不能型血管炎7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(2.5 +/- 2.9 vs. 1.7 +/- 1.7 mg/dl)、年齢、性別、ANCAサブタイプなどの患者背景は両コホート間で類似していた。胸部画像および腎組織を収集し、予備的な解析を実施した。患者ゲノムDNAを収集し、GWAS解析を開始した。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DNAを収集した。

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)、好酸球性多発血管炎性肉芽腫症 (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 BVAS 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 57 施設が参加し、平成 25 年 11 月末までに 313 例が 48 施設から登録された。その内訳は MPA 230 例、GPA 49 例、EGPA 27 例、分類不能血管炎 7 例であった。RemIT-JAV の登録症例と併せると、MPA 308 例、GPA 82 例、EGPA 41 例、分類不能血管炎 38 例となり、合計 469 例の ANCA 関連血管炎患者が集積された。

両コホートの登録患者の平均血清クレアチニン値は RemIT-JAV-RPGN  $2.5 \pm 2.9$  (中央値 1.3)、RemIT-JAV-RPGN  $1.7 \pm 1.8$  (中央値 0.9) と、前者で高く、年齢、性比、疾患分類、ANCA サブタイプには明らかな差を認めなかった (表 1)。なお、RemIT-JAV-RPGN は報告書作成時点で登録時データが固定完了した 263 例のデータであり、統計学的処理は行っていない。

登録時データが確定した 113 例中、RPGN の割

合は MPA 62.8% (113/180)、GPA 31.1% (14/45)、EGPA 0% (0/19) であった。これら 129 例の RPGN の臨床重症度は Grade 1/2/3/4 がそれぞれ 17/69/38/5 例であった。腎生検バーチャルスライドは 37 症例集積され、35 例を EUVAS 新分類 2010 で解析したところ、sclerotic class 1 例、focal class 15 例、crescentic class 5 例、mixed class 5 例であった。

2012 年 11 月 10 日までに RemIT-JAV-RPGN に登録された 313 例中 129 例の胸部画像が収集された。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 MPA 96 例の胸部画像解析では、90 例 (94%) に肺病変を認め、5 例は正常であった。蜂巣肺、網状病変、すりガラス影をそれぞれ 21%、39%、49% に認めた。44 例が間質性肺炎と診断され、UIP pattern 13 例、Possible UIP pattern 11 例、Inconsistent with UIP pattern 20 例に分類された。Combined Pulmonary Fibrosis and Emphysema は、UIP pattern で 2 例、Possible UIP pattern で 1 例、Inconsistent with UIP pattern で 3 例に認められた。GPA 18 例、EGPA 13 例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 80 例、RemIT-JAV-RPGN 100 例、合計 203 例のゲノム DNA 検体を収集し、他のコホートにて収集したゲノム DNA 検体と合わせて、日本人 ANCA 関連血管炎ゲノムワイド関連解析を開始した。

### 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、我が国の ANCA 関連血管炎の全体像を反映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. 針谷正祥: 結節性多発動脈炎(特集 血管炎の診断と治療-新分類CHCC2012に沿って)、医学のあゆみ、医歯薬出版株式会社246(1)21-26,2013.
2. 針谷正祥: 10 結節性多発動脈炎、顕微鏡的多発血管炎、11 大動脈炎症候群(高安動脈炎または高安病)、12 巨細胞性動脈炎(側頭動脈炎)、13 アレルギー性肉芽腫性血管炎(Churg-Strauss症候群)。今日の処方(改訂第5版)、南江堂、679-689,2013.
3. Clinical studies of the Research Committee on Intractable Vasculitides, the Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan. Makino H, Sada KE. Clin Exp Nephrol. 2013 Oct;17(5):697-9.

学会発表

1. Masayoshi Harigai, Ken-ei Sada, Takao Fujii, Masahiro Yamamura, Yoshihiro Arimura, Hirofumi Makino, for the Research Committee on Intractable Vasculitides, the Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan. Prospective inception cohort study of antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitides in Japan. 2013 Annual Meeting of American College of Rheumatology

### 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	68±15 (中央値 71)	68±12 (中央値 71)
性別	男性 121、女性 142	男性 61、女性 95
血清 Cr	2.5±2.9 (中央値 1.3)	1.7±1.8 (中央値 0.9)
疾患分類	EGPA:20 GPA:45 MPA:188 UC:10	EGPA:14 GPA:33 MPA:78 UC:31
MPO-ANCA	226/263	130/156
PR3-ANCA	22/256	18/156

RemIT-JAV-RPGN は報告書作成時点で登録時データが固定完了した 263 例のデータ

厚生労働科学研究費補助金  
難治性疾患等克服研究事業（難治性疾患克服研究事業）  
分担平成25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）」

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月に観察を終了しデータ固定も完了した。最終的な分類はEGPA14例、GPA33例、MPA78例、分類不能31例であった。155例の有効性解析対象における24ヶ月までの解析では、GPAで寛解率が低く（ $P=0.0004$ ）、MPAで腎予後が不良であった（ $P=0.00069$ ）。重症度別では重症型で生命予後（ $P=0.0001$ ）、腎予後（ $P<0.0001$ ）とも不良であった。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（チャージスト劳斯症候群）（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月に観察を終了している。

## B. 研究方法

研究参加 22 施設において新たに診断された ANCA 関連血管炎に対して副腎皮質ステロイド薬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 カ月まで観察を終了し全調査票データの固定作業を終えている。登録された患者の特徴を明らかにし、患者の寛解導入治療を前向き調査から疾患分類、重症度、治療とアウトカムとの関連を評価する。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、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 (EMEA アルゴリズム) を用いた。

今回は 24 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。

## 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 例であった (図 1)。患者背景では我が国で MPO-ANCA 陽性例, MPA 例が多いことが確認された。また間質性肺炎の合併例が欧米と比し著明に多いことが明らかとなった。

厚労省基準の検討では、GPA の確定基準で特異度が低いことが明らかとなり、原因として MPA との重複例が多くなってしまう問題点が明らかとなった (表 1)。

疾患分類別(EGPA,GPA,MPA,分類不能)で寛解曲線は有意に異なっており GPA で寛解が遅かった ( $P=0.0004$ )。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( $P=0.0229$ )、MPA で腎予後が不良であった。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( $P=0.0001$ )、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、累積腎生存率を示した。欧米の定義に従った副腎皮質ステロイド薬投与量を含めた 6 か月時の寛解率は、投与量を含まない場合に比べて、いずれの分類においても大きく低下していた (表 2)。

## D. 考察と今後の課題

我が国の ANCA 関連血管炎患者で間質性肺炎の合併が多いという新たな知見が得られ現在論文投稿中である。今後予後や治療との関連について明らかにする必要がある。厚労省基準の問題点については今後見直しの際に有用となると考え現在論文投稿準備中である。

現在、有効性・安全性については解析中であるが、免疫抑制剤や副腎皮質ステロイド薬の使用方法など欧米と大きく異なる実態が明らかとなっている。これらが有効性・安全性に与える影響を評価し、我が国患者に適したガイドライン作成に寄与できるよう解析を進める。

## E. 健康危険情報

なし

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) Clinical studies of the Research Committee on Intractable Vasculitides, the Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan. Makino H, Sada KE. Clin Exp Nephrol. 2013 Oct;17(5):697-9.

2. 学会発表

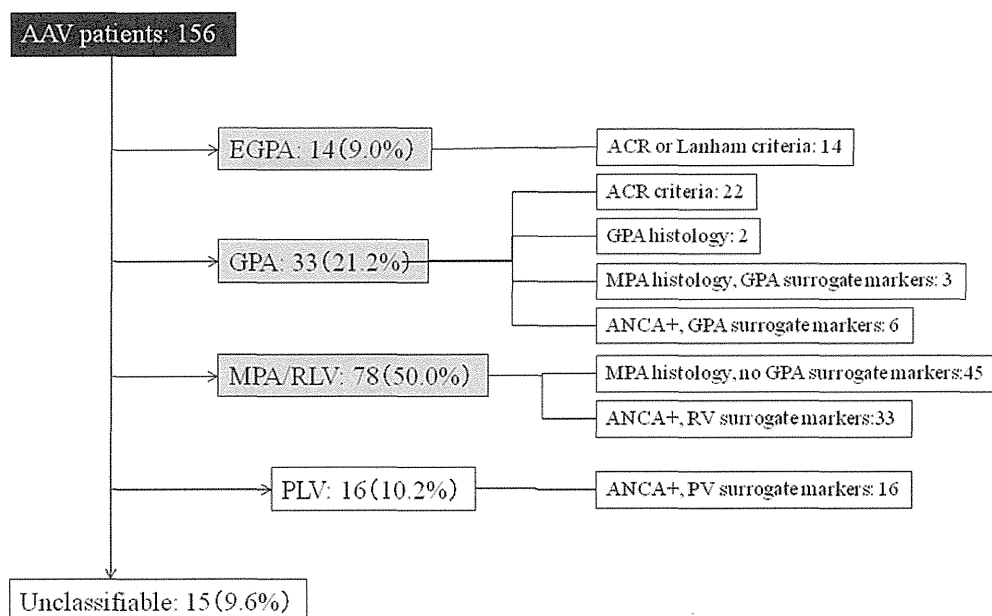
- 1) 血管炎の治療法の進歩. 第 57 回日本リウマチ学会総会・学術集会. 国立京都国際会館 (京都市). 2013 年 4 月 18 日～20 日
- 2) わが国の ANCA 関連血管炎の前向きコホート研究 RemIT-JAV における有効性に関する解析. 佐田憲映, 山村昌弘, 藤井隆夫, 針谷正祥, 有村義宏, 榎野博史. 第 57 回日本リウマチ学会総会・学術集会. 京都国際会館 (京都). 2013 年 4 月 18 日—20 日
- 3) 抗好中球細胞質抗体関連血管炎の前向きコホート研究 RemIT-JAV における治療開始後 6 ヶ月間の重篤感染症解析. 渡部香織, 針谷正祥, 佐田憲映, 山村昌弘, 藤井隆夫, 有村義宏, 榎野博史. 第 57 回日本リウマチ学会総会・学術集会. 京都国際会館 (京都). 2013 年 4 月 18 日—20 日

- 4) High Clinical Remission Rate With Relatively High Incidence Of Serious Infection In Newly-Onset ANCA - Associated Vasculitides In Japan - A Report From The Nationwide Prospective Cohort Study. Harigai Masayoshi, Sada Ken-ei, Fujii, Takao, Yamamura Masahiro, Arimura, Yoshihiro, and Makino Hirofumi. ACR/ARHP Annual Meeting, San Diego, October 25–30, 2013.

G. 知的所有権の出現登録状況

なし

図 1 登録症例の分類



**表 1 EMEA アルゴリズムと厚労省基準の比較**

a) EGPA

	MHLW-EGPA definite	MHLW-EGPA probable	MHLW-EGPA(-)
EMEA-EGPA (+)	12	2	0
EMEA-EGPA(-)	1	0	141

MHLW definite criteria has a specificity of 0.992 and MHLW possible criteria has a sensitivity of 1.000.

b) GPA

	MHLW-GPA definite	MHLW-GPA probable	MHLW-GPA(-)
EMEA-GPA (+)	18	14	1
EMEA-GPA(-)	39	77	7

MHLW definite criteria has a specificity of 0.683 and MHLW possible criteria has a sensitivity of 0.970.

c) MPA

	MHLW-MPA definite	MHLW-MPA probable	MHLW-MPA(-)
EMEA-MPA (+)	30	35	13
EMEA-MPA (-)	7	30	41

MHLW definite criteria has a specificity of 0.910 and MHLW possible criteria has a sensitivity of 0.833.

MHLW: the Ministry of Health, Labor, and Welfare, EMEA: European Medicines Agency, EGPA: eosinophilic granulomatosis with polyangiitis, GPA: granulomatosis with polyangiitis, MPA: microscopic polyangiitis.

**表 2 疾患分類別, 重症度別寛解の比較**

	BVAS=0	BVAS=0 & PSL<10mg/day
EGPA	93%	43%
GPA	97%	42%
MPA	90%	36%
分類不能	97%	47%

	BVAS=0	BVAS=0 & PSL<10mg/day
Limied	100%	75%
Early systemic	89%	49%
Generalized	95%	36%
Severe	92%	36%



厚生労働科学研究費補助金  
難治性疾患等克服研究事業（難治性疾患克服研究事業）  
分担平成25年度研究報告書  
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。2013 年 11 月末までに 16 施設で倫理委員会が承認され、72 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 に引き続く定点観察を開始している。現在までに 16 施設で、倫理委員会の承認を得て、72 例（MPA 45 例、GPA 18 例、EGPA 6 例、不明 3 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。

厚生労働科学研究費補助金  
難治性疾患等克服研究事業（難治性疾患克服研究事業）  
分担研究平成 25 年度終了報告書

ANCA 陰性の好酸球性多発血管炎性肉芽腫症（EGPA）と  
特発性好酸球増多症（HES）との異同に関する研究

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

研究要旨

ANCA 関連血管炎である好酸球性多発血管炎性肉芽腫症（EGPA；旧アレルギー性肉芽腫性血管炎・Churg Strauss 症候群）では、ANCA の陽性率は約 50% で、ANCA 陽性例と陰性例で臨床像に差がある。ANCA 陰性例では

今後の課題として、HES との違いを明確にして、EGPA の global に統一された分類基準の作成を進めていく必要がある。

A. 研究目的

2012 年に新たな血管炎の分類が発表され<sup>1)</sup>、従来のアレルギー性肉芽腫性血管炎／Churg Strauss 症候群（AGA/CSS）は、好酸球性多発血管炎性肉芽腫症（以下 EGPA）と命名されたため、今年度は EGPA として報告する。EGPA の ANCA の陽性率は文献に 50% 前後とされ<sup>2)</sup>、その臨床像は、陽性例で腎病変と神経病変が多く、陰性例では肺病変と心病変が多いことが知られている<sup>2)</sup>。一方、特発性好酸球増多症候群（以下 HES）は末梢血好酸球増多で定義される疾患で EGPA を含めた除外診断が重要である<sup>3)</sup>。HES の臨床像も、ANCA 陰性 EGPA と同様に肺病変、心病変が多いため<sup>4)</sup>、両者の異動が問題となってきた<sup>5)、6)</sup>。

B. 研究方法

先に本研究班で実施された全国調査で得られた 473 例中、ANCA が測定されていた 277 例の ANCA 陽性 139 例と陰性 138 例の臨床像を比較し<sup>7)</sup>、文献的考察を加えた。

（倫理面への配慮）

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

C. 研究結果

ANCA 陽性例の 139 例中腎病変は 72 例（52%）で、ANCA 陰性例の 28%（39/138）より有意に高かった。一方心病変は、ANCA

陽性例 15 例 (11%) に対し、ANCA 陰性例で 138 例中 27 例 (20%) と文献通り陰性例で有意に高かった。肺病変は ANCA 陽性例 55%、陰性例 65% で陰性例で高い傾向であったが差はなかった。また末梢神経病変は、陽性例 93% と極めて高頻度に見られたが、陰性例でも欧米の成績とは異なり 94% と極めて高頻度に見られ、両者に差はなかった。副鼻腔を含む耳鼻科領域の病変は、陽性例で 32% と陰性例の 18% より有意に高かったが、欧米での成績よりは低い傾向であった<sup>7)</sup>。本研究班で実施してきた前向き臨床研究である REMIT-JAV および New REMIT-JAV に登録された EGPA 26 例を調査した所、ANCA 陰性 16 例中、EGPA の ACR 分類基準を満足したのは 13 例 (81%)、Lanham 基準を満足したのは 11 例 (69%) であり、ANCA 陽性例 10 例で ACR 基準満足例が 9 例、Lanham 基準は全例が満足したのと比較すると、EGPA 分類基準の満足率は低かった。バイオマーカーによる違いを検討した報告でも両疾患に特に差を認めなかった<sup>8)</sup>。

#### D. 健康危険情報

該当無し

#### E. 考察

EGPA は、気管支喘息の合併、末梢血の好酸球増多、病理学的に好酸球浸潤を伴う肉芽腫性血管炎を特徴としたユニークな血管炎である<sup>9)</sup>。血清学的に p-ANCA (MPO-ANCA) が約 50% に陽性であり、ANCA 関連血管炎の一つに数えられている。しかし

ANCA 陰性例は、病理学的に血管炎の存在が証明されない場合、血管炎による症状か、好酸球浸潤による症状か判別が困難で HES との鑑別が問題となる。EGPA では気管支喘息の合併がほぼ必発であるのに対し、HES では喘息の合併が少ないことは臨床的に鑑別の参考になる<sup>10)</sup>。今回の研究でも、ANCA 陽性例は Watts のアルゴリズムで EGPA と分類されるものがほとんどであり、臨床的にも腎障害や神経障害など、血管炎によると思われる症状が多く見られたことから、今後、EGPA の分類において、喘息の有無、ANCA の有無および病理学的な血管炎の証明が、HES との鑑別を考慮する上で重要であると思われた。

#### F. 結論

EGPA の分類については、Churg と Strauss が提唱した血管炎であるという概念<sup>9)</sup> と、血管炎分類に大きく寄与した ANCA をふまえて、新たな世界統一基準を作成することが今後の課題である。

#### G. 研究発表

1. 論文発表 なし
2. 学会発表 なし

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

## I.参考文献

- 1) Jennette JC, et al.: 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheum* 2013; 65: 1–11
- 2) Millet A et al.: Antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitides: is it time to split up the group? *Ann Rheum Dis* 2013; 72: 1273-1279
- 3) Simon HU, et al.: Refining the definition of hypereosinophilic syndrome. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 126: 45-49
- 4) Simon HU, et al.: Refining the definition of hypereosinophilic syndrome. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 126: 45-49
- 5) Mahr A, et al.: Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss): evolutions in classification, etiopathogenesis, assessment and management. *Curr Opin Rheumatol* 2014; 26: 16-23
- 6) Zwerina J, et al.: Can ANCA differentiate eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss) from idiopathic hypereosinophilic syndrome? *Clin Exp Rheumatol* 2013; 31: 989-990
- 7) Sada K, et al.: *Mod Rheumatol* 2013 Dec 2 (Epub ahead of print)
- 8) Khoury P, et al.: Serum biomarkers are similar in Churg-Strauss syndrome and hypereosinophilic syndrome. *Allergy* 2012; 67: 1149-1156
- 9) Churg J, Strauss L.: Allergic granulomatosis, allergic angiitis and periarteritis nodosa. *Am J Pathol* 1951; 27: 277–301
- 10) Duloher MM, et al.: Lung involvement in hypereosinophilic syndromes. *Respir Med* 2011; 105: 114-121