

IV-⑤

高安動脈炎における心臓病変の検討

山口大学医学部地域医療推進学講座 中村浩士

山口大学大学院医学系研究科器官病態内科学 久保誠、矢野雅文

山口大学大学院医学系研究科ゲノム・機能分子解析学 長谷川明洋、白井睦訓

高安動脈炎は、大血管の病変のみならず心臓病変も来し予後に大きく影響することが知られている。臨床調査個人票（2009年）によると、登録患者数4450名中、大動脈閉鎖不全症は35.2%、虚血性心疾患は12.0%が報告されている。さらに、自験例でも10例中5例に大動脈閉鎖不全症を認めている。そこで、高安動脈炎における心臓病変を組織学的に解析する目的で、CD69欠損マウスに coxsackievirus B₃ ウイルスを腹腔内摂取して大血管炎モデルを作成し、大動脈ならびに心臓の組織学的検討を行った。

【結果】 ウイルス接種後2週間における死亡率は50%であった。炎症性細胞浸潤は心筋間質や血管周囲に focal に集簇していた。大血管に於いては外膜側の浮腫と炎症性細胞浸潤を認めた。

【まとめ】 CD69欠損マウスにおける大血管炎は血管周囲に特徴を認めた。また、ウイルス接種後2か月では大動脈における変性を認めており、臨床像と類似していた。

IV-⑥

高安動脈炎疾患感受性因子としての HLA および GWAS 研究

京都大学大学院医学研究科 内科学講座臨床免疫学（免疫・膠原病内科） 吉藤 元

・HLA 研究

すでに高村・磯部ら (Takamura C, Circ J. 2012) により HLA-B*67 の高安動脈炎感受性が報告されているが、吉藤のグループ (Terao C, Rheumatology, 2013) も 173 例を集積し、B*67 が有意かつ既存の B*52 とは独立した疾患感受性因子であることを確認した。さらに、HLA-B 分子上の疾患感受性アミノ酸多型を検索し、第 171 位ヒスチジン (疾患感受性多型) と第 67 位フェニルアラニン (疾患保護的多型) を見出した。この二つのアミノ酸のいずれも HLA のポケット構造に位置することから、高安動脈炎の病態に自己免疫機序が関わることを示唆する。

・GWAS

京都大学・東京医科歯科大学などの多施設共同研究 (Terao C, Am J Hum Genet, 2013) により高安動脈炎 379 例を集積、ゲノムワイド研究 (GWAS) により *IL12B* 遺伝子領域を TAK 感受性因子として同定した。*IL12B* 遺伝子は IL-12/23 p40 蛋白をコードし、p40 はヘルパー T 細胞の分化と密接に関わる分子であるため、病因論として注目される。さらに、*IL12B* 遺伝子のリスクアレルを有する患者において、①大動脈弁逆流 (AR) が高頻度であること、②AR の重症度が高いこと、③CRP 値で表現される疾患活動性が高いことを見出し、*IL12B* 遺伝子多型が臨床症状と相関することを示した。

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一中・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）
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（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）
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 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）
難波 大夫（名古屋市立大学腫瘍免疫内科）
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）
坂野 章吾（愛知医科大学腎臓リウマチ膠原病内科）
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（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 (針谷正祥、本間 栄、土橋浩章、佐田憲映、山縣邦弘、臼井丈一) : 平成 25 年 10 月 31 日現在、48 施設から 298 例が登録された。原疾患は、顕微鏡的多発血管炎 (MPA) 218 例、多発血管炎性肉芽腫症 (GPA) 49 例、Churg-Strauss 症候群 (CSS) 24 例、分類不能型血管炎 (UC) 7 例) であった。調査票を固定できた 263 例の治療開始時の人口統計学的特徴および臨床的特徴は、年齢 (平均 \pm 標準偏差) 68 \pm 15 歳、女性の割合 54%、血清 Cr 値 2.5 \pm 2.9 mg/dl、MPO-ANCA 陽性率 86%、PR3-ANCA 陽性率 8.6%であった。ANCA 関連血管炎呼吸器画像は 161 例、腎生検組織は 47 例から収集・解析中である。RemIT-JAV および本コホート研究結果の統合は、我が国の ANCA 関連血管炎、急速進行性糸球体腎炎の診断・治療に関する新たなエビデンス構築に役立つと期待される。

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 (RemIT-JAV) (佐田憲映、針谷正祥、山村昌弘、藤井隆夫) : 登録 156 症例 (EGPA14 例 : 9%, GPA33 例 : 21.2%, MPA78 例 : 50%) の中で評価対象 155 例の登録後 18 か月までの有効性を解析した。シクロホスファミド (CY) 併用は 54 例 (35%)。寛解は 140 例 (91%) で、寛解までの期間は疾患別に有意差を認めなかった ($P=0.0004$)、重症度や CY 併用の有無では有意差はなかった。生存率は重症度、CY 併用の有無で有意差を認めた ($P=0.0001$, $P=0.0404$)。MPA78 例では、寛解 68 例 (87%) で、寛解までの期間は CY 併用群で早い傾向にあった ($P=0.0739$)。死亡は 14 例 (18%) で生存率は重症度で有意差を認めた ($P=0.0019$)、CY 併用群は生存率が高い傾向にあったが統計学的有意差はなかった ($P=0.1428$)。腎死は 12 例 (15%) に認め、重症度と関連していたが ($P<0.0001$)、CY の併用では差がなかった。我が国で CY 併用率は低いが、寛解率は高かった。

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 (Co-RemIT-JAV) : (遠山直志、和田隆志、伊藤聡) : 2008 年から 2010 年までに 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、本研究への参加同意が得られた患者を対象に前向きに 2 年間の定点観察を行った。主要評価項目を再燃率と生存率 (腎および個体)、副次評価項目を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。現在までに 16 施設で、倫理委員会の承認をいただき、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。

4. 我が国の好酸球性多発血管炎性肉芽腫症 (EGPA) 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—ANCA 陰性 EGPA と HES の鑑別について (天野宏一) : EGPA は ANCA 関連血管炎に分類されているが半数は ANCA 陰性である。

この ANCA 陰性 EGPA は、好酸球増多症を示す hypereosinophilic syndrome (HES) と鑑別困難な場合がある。REMIT-JAV と new REMIT-JAV に登録された 28 例の EGPA を検討したところ、ANCA 陰性 EGPA 例では腎病変がなく、ACR 分類基準や Lanham 基準の満足度が低いことを示された。文献的にも ANCA 陽性例と陰性例で臨床像に差のあることが報告されている。今後の EGPA の診断基準の改定には、ANCA 陰性 EGPA と HES の違いを明確にすることが重要である。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。

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し、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)調査を解析し全体会議で討議した。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。この案は今後改定される臨床調査個人票作成の重要な基盤になると思われる。

以上に加え、本分科会では、6) 血管炎の英語病名改定に伴う日本語病名の改定：Wegener 肉芽腫症を多発血管炎性肉芽腫症に、Churg-Strauss 症候群を好酸球性多発血管炎性肉芽腫症に、Henoch-Schonlein Purpura を IgA 血管炎に改定することを全体会議で決め難治性血管炎班案として提唱した。これらの病名は日本医学会、諸医学会の討議を経て本年度正式に決定された。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)の改定作業を行っている。

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

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 25 年 10 月 31 日現在、48 施設から 298 例が登録され、その内訳は顕微鏡的多発血管炎 (MPA) 218 例、多発血管炎性肉芽腫症 (GPA) 49 例、Churg-Strauss 症候群 (CSS) 24 例、分類不能型血管炎 (UC) 7 例である。調査票が固定できた 263 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) 68 \pm 15 歳、女性の割合 54%、血清 Cr 値 2.5 \pm 2.9 mg/dl、MPO-ANCA 陽性率 86%、PR3-ANCA 陽性率 8.6%。ANCA 関連血管炎呼吸器画像を 161 例、腎生検組織を 47 例から収集し、解析を進めている。また、バイオマーカー測定用の血清・尿を用いた二次研究は 5 件の申請があり、これまでに 3 件が運営委員会で承認された。

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-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)

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 2009 年より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 月までに参加 22 施設で新たに ANCA 関連血管炎と診断され登録された 156 症例について，登録後 18 か月までの調査票データを用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・腎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，EGPA14 例 (9%)，GPA33 例 (21.2%)，MPA78 例 (50%) に分類された。有効性評価対象例 155 例の全体での開始 PSL 量は中央値で 40mg/day (0.77mg/kg/day)，シクロホスファミド (CY) 併用が 54 例 (35%) であった。重症度別では限局型 (N=4 例) では開始 PSL 量 25mg/day (0.46mg/kg/day)，CY 併用 2 例 (50%)，早期全身型 (N=35) で開始 PSL 量 40mg/day (0.74mg/kg/day)，CY 併用 12 例 (34%)，びまん型 (N=91) で開始 PSL 量 40mg/day (0.86mg/kg/day)，CY 併用 28 例 (31%)，重症型 (N=25) で開始 PSL 量 40mg/day (0.73mg/kg/day)，CY 併用 12 例 (48%) であった。155 例のうち 140 例 (91%) が寛解に到達した。寛解までの期間は，疾患分類では統計学的に有意差を認めなかったが (P=0.0004)，重症度や CY 併用の有無での統計学的な有意差は認めなかった。生存率については疾患分類別の差は認めなかったが重症度，CY 併用の有無で統計学的な有意差を認めた (P=0.0001, P=0.0404)。MPA78 例での検討では，68 例 (87%) が寛解に到達した。寛解割合は重症度での違いを認めなかったが，CY 併用群で寛解までの期間が早い傾向にあった (P=0.0739)。18 か月で 14 例 (18%) が死亡した。生存率は重症度で統計学的に有意な差を認め (P=0.0019)，CY 併用群では生存率が高い傾向にあったが統計学的には有意でなかった (P=0.1428)。12 例 (15%) の患者で腎死を認めた。重症度は統計学的に有意であったが (P<0.0001)，CY の併用では差を認めなかった。

【結語】 我が国では以前に行った臨床個人調査票での検討と同様 CY の併用率が低いが，現行の治療でほとんどの患者で寛解が導入されている。一方で生存率に関しては CY 併用が有効である可能性がある。欧米の重症度分類は我が国の患者の生存・腎生存の評価に対しても有用であった。

V-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

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 16 施設で，倫理委員会の承認をいただき，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．

V-④

我が国の好酸球性多発血管炎性肉芽腫症 (EGPA) 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—ANCA陰性EGPAとHESの鑑別について

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

25年度の本班会議でANCA陰性のEGPAとhypereosinophilic syndrome (以下HES) との区別について発表した。そこでnew REMIT-JAVとREMIT-JAVに登録された28例のEGPAでも、ANCA陰性例では腎病変がなく、ACR分類基準やLanham基準の満足度が低いことを示した。文献的にもANCA陽性例と陰性例で臨床像に差があることが証明されており¹⁾、ANCA陰性例が本当に血管炎症候群なのか? という疑問がわく。実際海外でもその鑑別が困難であることが指摘されつつあり²⁾、EGPAの分類について再考する必要性が唱えられ始めた³⁾。

今後の課題として、MPAやGPAとの違いや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。

文献

- 1) Millet A, et al.: Antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitides: is it time to split up the group? *Ann Rheum Dis* 2013; 72: 1273-1279
- 2) Zwerina J, et al.: Can ANCA differentiate eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss) from idiopathic hypereosinophilic syndrome? *Clin Exp Rheumatol*. 2013 Oct 17. [Epub ahead of print]
- 3) Mahr A, et al.: Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss): evolutions in classification, etiopathogenesis, assessment and management. *Curr Opin Rheumatol*. 2013 Nov 18. [Epub ahead of print]

V-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¹⁾、李 鍾碩¹⁾、藤井隆夫²⁾、山田秀裕³⁾。1) 順天堂大学膠原病内科、2) 京都大学医学部リウマチセンター、3) 聖マリアンナ医科大学リウマチ・膠原病・アレルギー内科

これまで我々は、班員内アンケート調査を実施しながら、顕微鏡的多発血管炎および多発血管炎性肉芽腫症の新診断の手引きの作成を行ってきた。しかし、厚生労働省は平成 26 年 4 月より、「今後の難病対策のあり方に関する研究」に基づき、新たな臨床個人調査票を用いたコンピューターによる登録システムを展開することを決定した。今回、その新臨床個人調査票の実態と我々が策定した新個人調査票を対比しながら、今後の問題点について論じる。

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、猪原登志子⁵、

研究協力者： 高橋 啓⁶、原淵保明⁷、中島裕史⁸、武曾恵理⁹、

湯村和子¹⁰、伊藤千春¹¹、岩本逸夫¹²、内田俊也¹³、古田俊介⁸

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、

⁵京都大学医学部附属病院 臨床研究総合センター、

⁶東邦大学大橋医療センター病理、⁷旭川医科大学耳鼻咽喉科・頭頸部外科学、

⁸千葉大院医遺伝子制御学、⁹ 田府興風会医学研究所附属北野病院腎臓内科、

¹⁰ 国際医療福祉大学病院、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帝京大学医学部内科

本分科会では、一昨年度～昨年度に引き続き、あるいは本年度新たに、以下の国際的なプロジェクト研究を実施するとともに、国際的な血管炎の情報発信を行った。

1) DCVAS (Development of classification and diagnostic criteria for primary systemic vasculitis)

欧州リウマチ学会/米国リウマチ学会主導による原発性全身性血管炎の分類・診断基準作成のための研究(DCVAS)は、本年9月までにてオックスフォード事務局には世界の105施設から2,786症例の登録がなされている(昨年10月下旬で1662例)。目標は全体で3500症例であるが、MPA, PAN, TAKの登録症例がターゲットの260症例に達していない。また、対照疾患症例(コントロール症例)が目標の1,500例に対して現在553例と少ないことより、多くの症例登録が望まれている。このような現状の下、症例登録期間の延長が2015年12月までとなった。

日本では当研究班 榎野班長を研究統括者として本研究に参加している。今回、研究登録期間の延長の再認定を各研究施設の倫理委員会に提出して、23施設にて症例の再登録をお願いしている。対象は、1)18歳以上の成人(年齢の上限なし)で、2)原発性血管炎(MPA, GPA, EGPA, PAN, GCA, TAK)および対照疾患症例(非血管炎患者:不明熱・多臓器疾患・肺腎症候群・炎症性多発関節炎・末梢神経障害・突然の失明・新規に発症した頭痛・新規に発症した高血圧・下肢跛行・脳卒中・慢性頭痛など)、3)初回発症時(発症時の評価可能な時点)が登録時の2年以内の患者である。入力フォーム(PDF版)をプリントして手書き、あるいはワードに記載して頂き、郵送あるいはメールにて日本側事務局(宮崎大学 藤元)へ送付して頂くことになっているので、多くの症例の登録をお願いしたい。

2) PEXIVAS 試験 (NCT00987389, EUDRACT 2009-013220-24, UMIN000009523)

Plasma exchange and glucocorticoid in anti-neutrophil cytoplasm antibody associated vasculitis: a randomized controlled trial, 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) は EUVAS (欧州血管炎研究学会), VCRC (米国血管炎臨床研究コンソーシアム) を中心とする国際共同臨床試験であり 2010 年より全世界で登録が開始されている。中央スポンサーは Cambridge University Hospitals NHS Foundation Trust, UK, 中央主任研究者は David Jayne (UK), Peter Merkel (USA), Michael Walsh (カナダ) であり、ICH-GCP 準拠の臨床試験として実施されている。本研究班を中心として 2011 年 6 月に PEXIVAS-JP working group、調整事務局を結成し、試験組織立ち上げを開始。2012 年 11 月、2013 年 4 月、2013 年 11 月に中央主任研究者らと進捗会議を行った。現在までに宮崎大学医学部附属病院、田附興風会医学研究所北野病院、帝京大学医学部附属病院、東京都健康長寿医療センターの 4 施設が倫理委員会承認、FWA 登録を経て施設登録を行い、被験者募集可能となった。本年 9 月に、日本からは最初の症例登録が北野病院から行われ、その後さらに同病院からはもう 1 症例の登録がなされた。

3) AAV (ANCA-associated vasculitis) 日英比較研究

昨年度は MPA-ANCA 関連血管炎の日欧比較が行なわれ、論文化された (*J Rheumatol*, in press)。本年は GPA-ANCA 関連血管炎の日英比較研究を、中小型血管炎の臨床研究分科会と本分科会が共同で進めている (主任研究者: 榎野博史班長、運営委員: 土橋浩章先生、本間栄先生、藤元昭一 (兼、事務局))。本研究班内で参加施設を募り、16 施設から参加表明を得て、参加施設からの GPA 症例のデータ収集を行っている。今後、Cambridge 大学症例とのデータ比較を行う予定である。

4) RITAZAREM (An international, open label, randomised controlled trial comparing rituximab with azathioprine as maintenance therapy in relapsing ANCA-associated vasculitis) 国際共同試験

リツキサン維持療法が再発 AAV 症例 (過去に GPA もしくは MPA と診断されている症例) の予後改善につながるかどうかを検証する国際臨床試験 (EUVAS と VCRC による共同研究、主任研究者は David Jayne と Peter Merkel) が開始され、本年 4 月から症例登録が開始されている (予定登録期間は 2 年間)。5 月に本分科会を中心に日本の RITAZAREM 参画について検討を開始し、班長の承認を得て、試験組織を立ち上げた。8 月に RITAZAREM-JP キックオフミーティングを行った (岡山大学、杏林大学、北野病院、帝京大学、東京都健康長寿医療センター、宮崎大学)。現在、倫理委員会提出書類作成など、日本での試験開始に向けて準備中である。

5) 国際的な血管炎の情報発信、その他

2013年のANCA workshopはフランス・パリのパリ大学内でLoïc Guillevin (Paris)をChairとして4月14日～17日に開催された。日本からは、口演1題(全体の1.5%) (北野病院: 武曾先生)とポスター14題(全体の17%)が発表され、世界のANCA血管炎の臨床および基礎研究における日本の貢献度も一定のものがあると評価できる。なお、EUVAS-VCRC会議が開催前日に開催され、藤元昭一、猪原登志子、平橋淳一、濱野慶朋、武曾恵理らが参加した(概要はプログラム参照)。

また、VCRC (Vasculitis Clinical Research Consortium) (米国の血管炎の研究グループ:主任研究者 Peter Merkel)による”Vasculitis Clinical Research Investigator’s Meeting”はアメリカリウマチ学会(ACR)の開催前日の2013年10月25日(土)、サンディエゴのGrand Hortonホテルで開催され、小林茂人、針谷正祥らが参加した。概要はプログラム(添付)を参照のこと。針谷先生が”Update on clinical research and trials in vasculitis in Japan”と題して当研究班の紹介と研究概要を紹介した。

DCVAS (ACR/EULAR endorsed study to Development Classification and Diagnostic criteria for primary systemic Vasculitis)は、本年9月下旬の時点で2,786例の登録に至った。目標は3500例、世界各国105施設からであり、再来年12月末日に登録を終了する予定であることが報告された。この登録症例に関して非常に重要なことは、コントロール症例(対照症例)が必要であることである。血管炎様の症状がある疾患であり、かつ、診断未確定でも良いこと(Vasculitis Clinical Research Investigator’s meetingで確認)で、このコントロール症例の補充が求められた。また、今回の会議で、”PedVas Study”として、18歳未満の小児の血管炎の国際臨床研究が開始されたことが発表された。

分担者の平橋らは、好中球二次顆粒成分の一つでありNETsの構成成分であるラクトフェリンが、NET-DNAと電荷的に結合し、電氣的結合によってNETs形成を抑制することを見いだし、第11回国際ラクトフェリン学会(ローマ)および2013アメリカ腎臓学会(アトランタ)において発表した(NETsは生体内に侵入した病原体を殺菌する主要なプロセスであると一方で、血管炎や自己免疫疾患にも深く関与している)。同時に、アメリカ腎臓学会において北海道大学石津教授、東京医科大学吉田雅治教授らはMPO-ANCAの親和性とNETs産生および疾患活動性に関する報告を行い、注目を浴びた。

EUVAS-VCRC会議 14th April 2013, Institut des Cordeliers, Paris

- 9:00am~1:00pm • EUVAS annual General Meeting
- Clinical trials
 - MYCYC update
 - RITAZAREM Investigators Meeting
 - PEXIVAS update
 - Database
 - Epidemiology and aetiology
 - Histology
 - Serumbank
 - Toxicity & infection
- 2:00pm~5:15
- Current clinical trials updates
 - Consortium-driven, multicenterd clinical trials
 - FVSG, EUVAS, VCRC, VCRC-EUVAS trials
 - Industry-sponsored, multicentered clinical trials
 - Outcomes, outcome assessment, and diagnostic studies, classification
 - DCVAS
 - OMERACT-outcome measures
 - Biorepositories/Genetics
 - EU-EUVAS specimen repository, DNA collection
 - North America-VCRC specimen repository, DNA collection
 - Registries
 - VCRC Patient Contact Registry
 - Takayasu's arteritis
 - Proposals for new studies

VASCULITIS CLINICAL RESEARCH INVESTIGATORS MEETING

Saturday October 25, 2013: 12:00 AM – 5:00 PM San Diego, CA, USA

Chair: Peter A. Merkel

- 1) Welcome and Introductions
- 2) ACR-EULAR Diagnosis and Classification Study (DCVAS) P. Grayson, C. Ponte, R. Suppiah
- 3) Current therapeutic clinical trials updates:
 - a) Consortium-driven, multi-centered clinical trials (investigator-initiated)
 - i) Update on current trials of the FVSGB. Terrier, B. Dunogue, M. Samson
 - ii) VCRC trials of abatacept for LVV (AGATA) C. Langford
 - iii) VCRC-EUVAS collaborative trials:
 - (1) Plasma exchange in AAV (PEXIVAS) P. Merkel
 - (2) Rituximab for maintenance in AAV (RITAZAREM) R. Smith
 - (3) Abatacept for GPA (ABROGATE) C. Langford
 - iv) Update on the other EUVAS activities A. Mahr
 - b) Industry-sponsored, multi-centered clinical trials:
 - i) Tocilizumab for giant cell arteritis (GiACTA)
 - ii) Belimumab for ANCA-associated vasculitis (BREVA) P. Merkel
 - iii) Other ?
 - c) Clinical trials for Behçet's disease G. Hatemi
 - d) Update on clinical research and trials in vasculitis in Japan ... M. Harigai
 - e) *Group discussion of current status/opportunities for trial in vasculitis*
- 4) OMERACT-outcome measures in vasculitis:
 - i) Update on OMERACT agenda in vasculitis P. Merkel
 - ii) Development of outcome measures for Behçet's disease G. Hatemi
 - iii) Development of outcome measures for GCA/TAK H. Dirkseneli
- 5) GCA Ultrasound Study (TABUL) R. Luqmani
- 6) Update on PedVas study M. Twilt, S. Bensler
- 7) General discussion and proposals/ideas for new studies
- 8) Close

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
平成 25 年度 総括・分担研究報告書

発行 平成 26 年 3 月 1 日

厚生労働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
研究代表者 槇野博史

岡山大学大学医歯薬学総合研究科 腎・免疫・内分泌代謝内科学
岡山県岡山市北区鹿田町 2 - 5 - 1
TEL : 086-235-7235 FAX : 086-222-5214

印刷 株式会社中野コロタイプ
岡山市北区玉柏 390

