

(倫理面への配慮)

個人情報に関して適応される法令や指針を遵守するとともに、各研究施設の個人情報保護規定等に基づき適切に管理された。また tocilizumab 投与を行った研究では、施設の先進医療審査会の審査を経て、治験によって起こりうる不利益と危険性の排除に関する説明と同意を行い、その承諾書を得た後に治療を行った。

動物実験に関しては、施設の動物使用委員会にて承認されたプロトコールに則り、動物愛護の観点からマウスをホットパッドに載せて保温した後、吸入麻酔を適量嗅がせて麻酔し、動物の苦痛を極力取り除く方法を採用した。最後に安楽死の際にも、吸入麻酔を十分に含ませることで動物の苦痛を取り除いていた。

C. 研究結果

臨床調査個人票解析による本邦の高安動脈炎の疫学と治療実態

2001年以降2010年までの10年間の高安動脈炎新規登録症例1,771例、更新症例のべ25,027例の併せて26,798例の解析では男女比は全体で1対8.72で、新規症例は1対5.56で圧倒的に女性の方が多かった。人口で補正した患者数は長崎県、島根県、石川県に多い傾向があった。また都道府県別での更新症例数をみると、7年間で3年間のデータしか提出されていない県があり、この県からは4年分のデータが厚生労働省に全く提出されていないことがわかった。他にもある年のデータ全てが提出されていないと窺われる都道府県が複数あり、臨床調査個人票では全国の症例動向を完全には把

握できていないことが明らかとなった(種本、渡部、内田、中村)。

毎年の新規登録者数は2004年以降200名前後であった。全7779例のデータを1998年度の報告書と比較すると、臨床症状では頭部虚血症状と全身症状を有する比率が増加していた。合併症の有病率はほぼ不変であった。治療はステロイド剤の使用率が低下し、免疫抑制剤の使用率がやや増加していた。プレドニゾロン換算のステロイド剤使用量は、1998年度報告書の5mg/日より増加し、中央値7.5mg/日で新規患者の登録5年後に見られた量と同等であり、これが現在の慢性期の標準的な維持量であると推察された(種本、渡部)。

高安動脈炎と巨細胞性動脈炎の新規症例の前向き登録研究

大型血管炎(高安動脈炎と巨細胞性動脈炎)寛解導入治療の現状と有効性に関する観察研究は、前向き登録研究として進めているが、現在までに新規症例16例の登録が行われた(種本、内田)。

高安動脈炎臨床像の解析とHLA診断

高安動脈炎106例を対象にして、発症時期が1999年以前か2000年以降か、発症年齢が39歳以前か40歳以降か、再発の有無、HLA-B52の有無で2群に分けて臨床的特徴を検討したが、2000年以降の近年の発症症例において画像診断法の進歩により早期診断が可能となったり、免疫抑制剤や生物製剤といった薬物療法の進歩も併せて、病変重症度の軽減が認められた。発症年齢が40歳以降の高齢発症群においては冠動脈病変および高血圧の合併の増加、中等度以上の大動脈弁閉鎖不全症の減少を認めたものの、その他臨床的特徴に大きな差は認めなかつ

た。再発の有無の検討では、プレドニンの減量速度と再発の関連が示され、プレドニン減量をゆっくり行った症例に再発が有意に少なかった。HLA-B52の有無では臨床的特徴に差は認めなかった（磯部）。

高安動脈炎96例でHLA-DNA解析を行ったが、対照群と比較してHLA-B67および-B52陽性率は高安動脈炎患者において有意に高かった。HLA-B39と高安動脈炎の関連性は本研究では示されなかった。日本人の高安動脈炎患者においてHLA-B67は、感度はHL-B52に劣るもののオッズ比(OR)が高いことから、診断の一助となる新たなリスクアレルとして有用であると考えられる（磯部）。

高安動脈炎での造影MRIの診断能

高安動脈炎症例で造影MRIを行った50例を検討したが、活動期の動脈壁と、炎症が沈静化して繊維化したと判断される動脈壁の両方で陽性となった。高安動脈炎における造影MRIは病変の拡がりを示すのには有用であるが、造影MRIのみから現在の活動性を判断することは困難であるとの結論となった（磯部）。

Buerger病臨床例の検討

Buerger病罹患動脈では炎症性浸潤細胞および平滑筋にNotch1, Jagged1, Hes1の強い発現を認めた。また内皮細胞にもNotchシグナルの強い発現があり、Buerger病の再疎通との関与が推測された。Buerger病患者の肢の予後に関しては観察期間平均147±136ヶ月で、安静時痛33例、潰瘍65例、壊疽5例であった。救肢率は禁煙群90%に対して、非禁煙群では69%と不良な傾向があったが、今回の検討では長期予後に有意差はみられなかった。長期軽快症例での

喫煙再開が多いことなどが理由と考えられた。Buerger病患者の血管内皮機能の検討では、閉塞性動脈硬化症症例と比べて%FMD値には差はなかったが、平均年齢はBuerger病患者の方が低かった。Buerger病患者では若年患者でも%FMDは低値であった。また、Buerger病では症状が長期緩解していても%FMDは低値のままであったが、病勢と%FMDの関係は明らかではなかった（古森）。

ステロイド抵抗性高安動脈炎でのtocilizumab治療

ステロイド治療抵抗性の難治性高安動脈炎患者に対してパイロットスタディとして2例、引き続いて8例の合計10例に対してtocilizumab治療を行った。新規症例8例ではいずれの症例においてもプレドニゾロンに加えて何らかの免疫抑制剤がtocilizumab治療開始前に使用されていた。tocilizumab投与との因果関係が否定的な重篤な下血が1例に見られた以外は重篤な副作用は観察されず、順調にステロイド減量が出来た。難治性高安動脈炎患者に対するtocilizumab治療は安全に施行出来ることが示唆された。治療効果判定のためのバイオマーカーとして、血清IL-6は治療開始後に一旦上昇した後、治療経過とともに減少し、tocilizumab治療の効果判定に有用である可能性が示唆された（小室）。

高安動脈炎の眼病変に対するPET-CT診断

高安動脈炎の眼病変に対するPET-CTの有用性の検討では、高安動脈炎2例とベーチェット病1例の眼球に片側性FDG集積を認めた。FDG集積を認めた高安動脈炎2症例のうち1例は眼科的に異常を認めていなかったが、他の1例は難治性汎ぶどう膜炎

にて治療中であった。PET-CT 検査は高安動脈炎をはじめとした血管炎に伴う炎症性眼病変の検出に有用である可能性が示唆された（中村）。

CD69 欠損マウスでの高安動脈炎モデルの作成

CD69 欠損マウスにおける大型血管炎モデル作成実験では、大血管炎は血管周囲に特徴を認め、さらにウイルス接種後 2 ヶ月では大動脈弁にも変性を認めており、高安動脈炎の病理像と類似した病態を実験的に造ることに成功した（中村）。

炎症性大動脈瘤に対する血管内治療の成績

炎症性腹部大動脈瘤の血管内治療 13 症例については、手術死亡はみられず、開腹による外科治療よりも初期成績は良好な傾向であった。しかし、炎症の再燃を 3 例 (23%) に認め、大動脈瘤—十二指腸瘻の合併を 1 例に認めるなど、炎症性腹部大動脈瘤血管内治療の遠隔成績には疑問が残った（小櫃）。

高安動脈炎の HLA、遺伝子解析

高安動脈炎 173 例から、HLA 解析により病態に自己免疫機序が関与することを示唆する新しい知見を得た。また、多施設共同研究により高安動脈炎 379 例のゲノムワイド研究 (GWAS) を行い、高安動脈炎疾患感受性因子を同定した。さらにこのリスクアレルと臨床像との関連についても示した（吉藤）。

D. 考察

Buerger 病や高安動脈炎については、国の特定疾患調査研究事業として各都道府県から臨床調査個人票のデータが収集されており、そのデータを基に疫学研究を進められ

る体制があるが、実際には年によってはデータを登録されていない都道府県が散見され、全国の症例を網羅的に収集できていないわけではない。また、記載内容にも曖昧な部分が多く、今後の臨床調査個人票改訂の際には、十分に検討されたものに改訂されることが望まれる。しかしながら、国全体から多くの万単位の個人票が集積されており、それを解析することで実態を把握し、成果を得ることが出来た。

高安動脈炎については稀少疾患ではあるが我が国に多く発生する疾患であり、前向き登録研究によって病態、寛解導入療法の現状と有効性に関する研究を行うことは意義が大きいと考えられ、本研究班の施設を中心に前向き登録を開始した。高安動脈炎と巨細胞性動脈炎の新規発症症例に限っているため、まだ登録症例数は多くないが、引き続き登録観察を行うシステムが出来たことは、今後につながる研究の端緒と出来ると考えている。

また磯部らの高安動脈炎確定診断例の解析で、ステロイド減量速度と再発との関連が明らかにされたことは今後の治療指針を検討する上で意義深いし、HLA-B67 を新たなリスクアレルとして見いだしたことも今後の診断に有用な治験となると考えられる。

また、吉藤らが行ったゲノムワイド研究 (GWAS) での高安動脈炎疾患感受性因子同定では大きな成果があり、今後さらに研究の進展が期待できる。

ステロイド抵抗性で免疫抑制剤の効果も十分でない難治性高安動脈炎に対して生物学的製剤 tocilizumab を用いて治療を行うことがパイロット的に行われて来たが、継続的に症例が増加し、重篤な副作用なしに投

与が行われ、効果を発揮することが明らかとなった。同様の難治症例の患者にとっては福音となる可能性があるが、未だ保険適応ではないため、その安全性と有効性を治験によって明らかにして一般臨床に使えるまでに持って行くことが今後の大きな仕事になる。

Buerger 病について、最近では新規発生症例は減少し続けているが、未だ根本的な治療法はなく、患者の QOL を著しく阻害している病態である。古森らは豊富な臨床例の解析から病態と予後に関する検討を行っているが、Buerger 病患者は若年であっても血管内皮機能が低下している可能性を示したことは興味深い。今後、病態との関連についてさらに突っ込んだ検討が望まれる。

E. 結論

1) 臨床調査個人票で 2004 年以降の新規登録者を 1998 年度の報告書と比較すると、臨床症状では頭部虚血症状と全身症状を有する比率が増加していた。薬剤はステロイド剤の使用率が低下し、免疫抑制剤の使用率がやや増加していた。ステロイド剤使用量は、1998 年度報告書の 5mg/日より増加し、中央値 7.5mg/日であった。

2) 高安動脈炎と巨細胞性動脈炎の新規症例の前向き登録が進行中である。

3) 高安動脈炎症例の検討で、プレドニンの減量速度と再発の関連が示された。また、HLA-B67 が新たなリスクアレルとして有用であると考えられた。

4) 高安動脈炎における造影 MRI は病変の拡がりを示すのには有用であるが、造影 MRI のみから現在の活動性を判断することは困難である。

5) ステロイド抵抗性高安動脈炎での tocilizumab 治療の結果、重篤な副作用なく、順調にステロイド減量が出来た。血清 IL-6 は効果判定に有用である可能性が示唆された。

6) 高安動脈炎のゲノムワイド研究 (GWAS) を行い、高安動脈炎疾患感受性因子を同定した。

7) 高安動脈炎と類似した病理像を呈する動物モデルの作成に成功した。今後の病態解明、治療法の開発に向けて有用なツールとなる可能性がある。

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)

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 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。これまで、我が国では厚労省難治性血管炎班を中心に本疾患のデータベースが構築されてきたが、臨床所見、寛解導入治療の実態、再燃のリスクなど不明な点が多い。また、我が国と欧州、米国では同じ ANCA 関連血管炎でのサブタイプの種類、頻度差、臨床像の相違があり、また治療に関しても、免疫抑制療法の効果、副作用に相違がある。このため、薬剤の種類や投与量を再評価し新規治療法を検討する必要がある。研究体制を充実しこれらを明らかにできれば、我が国の ANCA 関連血管炎の実態把握、治療法の改善、予後の改善に直結すると考えられる。そこで、当研究班に属

するリウマチ内科、腎臓内科、呼吸器内科、皮膚科、放射線科、病理など各科の血管炎専門医の総力を結集し、さらに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・研究に取り組むこととした。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も試みた。

B. 研究方法

以下のプロジェクトを設立し研究を施行した。

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) (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)により人名を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：2012年東京で開催されたアジア太平洋血管炎ANCA国際会議に参加し我が国の研究現況を海外に発信し、国際研究協力を強化する。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 +/- 2.9 vs. 1.7 +/- 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（MPA 45例、GPA 18例、EGPA 6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）と特発性好酸球增多症（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-Shonlein 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。

2012年3月に開催されたアジア太平洋血管炎ANCA国際会議において中小型血管炎分科会の各プロジェクト計画、現況

（RemiT-JAVなど）について発表を行った。

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)

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

ANCA 関連血管炎の臨床に関する基本データベースを構築し、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コ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。

国際研究協力分科会

国際研究協力分科会長

藤元昭一 宮崎大学医学部 血液・血管先端医療学講座 教授

研究要旨：国際研究協力分科会が中心となり、この3年間に以下の4つの国際多施設共同試験プロジェクトを進めてきている。DCVAS（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）では国際的な症例登録が継続されており、わが国からも23施設が参画して追加症例を登録中である。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）にはわが国からも4施設が被験者募集可能状態になり、現在までに3症例が登録されている。RITAZAREM（再発性ANCA関連血管炎の寛解維持療法におけるリツキシマブとアザチオプリンを比較する国際ランダム化比較試験）にはわが国から7施設が参加することが決まり、来年度には被験者募集可能状態になる予定である。AAV（ANCA関連血管炎）日欧比較研究は、わが国の多施設の症例と欧州/英国施設症例の疾患重症度や予後などを比較する後ろ向き観察研究である。MPA（顕微鏡的他発血管炎）比較研究に関しては論文化され、GPA（多発血管炎性肉芽腫症）比較研究は、現在症例データを収集中である。その他、国際的な血管炎の情報共有・発信も続けている。今後も血管炎の国際的動向にも注目しながら、わが国も国際共同臨床試験に参画していくことは重要であろう。

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、猪原登志子 京都大学医学部臨床研究総合センター助教、
前分科会長：鈴木和男（2011年度）元、千葉大院医 免疫疫発生・炎症制御 特任教授

A. 研究目的

血管炎に関する日本と海外の研究の状況・成果をお互いに共有しつつ、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

治療法などに関して内外の理解を深めることが目的である。

B. 研究方法

- 1) DCVAS; 国際会議へ出席し、討議に参加する。日本での検討事項は当研究班に報告し、論議事項は当研究班にて決定される。申請書類の作成、臨床記録票の作成、登録症例の暗号化、国際事務局への症例登録は当分科会が行う。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。
- 2) ①PEXIVAS・②RITAZAREM; 諸外国で開始された国際共同臨床試験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との契約を締結するた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。

3) MPA & GPA日英比較研究；日本の参加施設募集を本分科会あるいは研究班全体に諮り、運営委員会を設けて症例収集に向けて検討する。申請書類および臨床記録票の作成は英国側と共同して行い、登録症例の暗号化、症例登録は当分科会が行う。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。

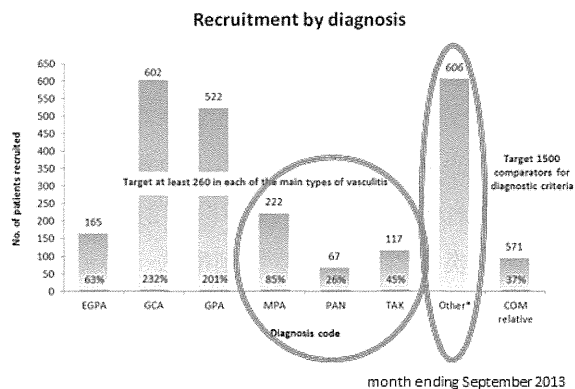
C. 研究結果

1) DCVAS; 当初 (2011年度)、日本の15施設が参加し、登録が行われた (研究統括者当研究班榎野班長)。しかし、目標症例数に達していないことより、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。2012年度に日本からも再登録を行うことが本研究班で承認され、今回は23施設が参加することとなった。代表者が所属する各施設の倫理委員会で承認された後は、日本事務局 (国際研究協力分科会長 藤元昭一) に症例データを送って頂き、事務局においてWeb登録する事で、研究は進行中である。

本年9月末の時点で世界109施設より2,872例の症例登録がなされている (DCVAS Web上での日本からの登録確認例数は15施設からの112例)。目標は全体で3500例であるが、疾患によって、また、対照疾患 (コントロール) 症

例の登録が少ない状況である。そのため、症例登録期間の延長が2015年12月までとなり、特に、日本から顕微鏡的多発血管炎、高安動脈炎、対照疾患症例などを登録することが必要であると考えられる (図1)。

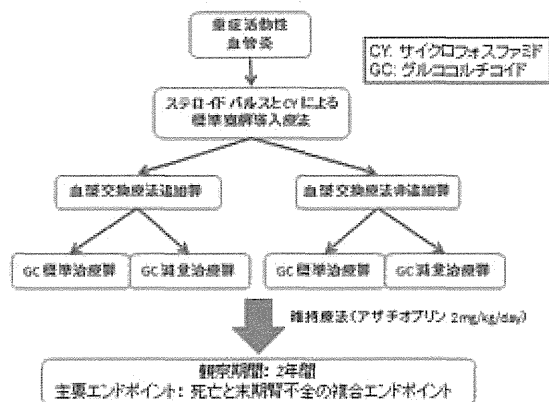
【図1】登録症例の疾患別内訳 (2013年9月現在)



赤枠は登録症例数が目標に達せず、日本からの追加登録を依頼されている疾患群

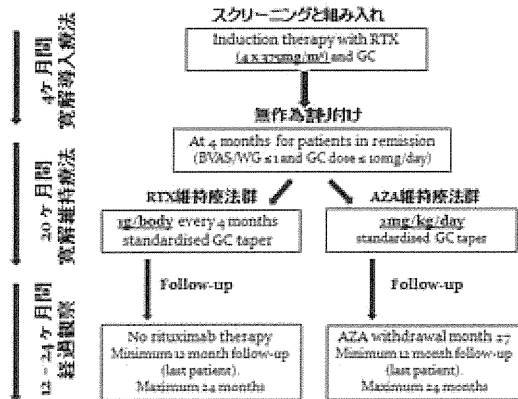
2) ①PEXIVAS; 本試験は、AAVに対して免疫抑制療法への血漿交換療法追加による、①生命予後と腎予後の改善の有無、②経口ステロイド減量維持療法による非劣性の有無、を明らかにする国際臨床試験である。

血漿交換療法 (有 vs. 無) とステロイド治療 (通常量 vs. 低用量) のランダム化比較試験



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

RITAZAREM 参画への承認を得て、8月には RITAZAREM-JP キックオフミーティングが行なわれた（参加施設；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、千葉大学、宮崎大学）。



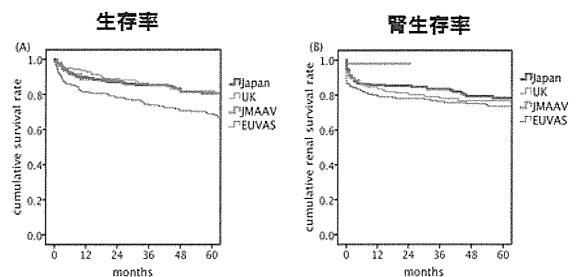
2013年末には、中央試験依頼者・日本側の試験依頼者（岡山大学）・主たる試験実施医療機関（宮崎大学）の三者間で共同研究契約（Collaboration Agreement）締結のための文書取り交わし、臨床研究保険加入契約、グループ代表施設で倫理委員会審査などが行われた。さらに、PEXIVAS試験と同様に各種の手続きを順次進めており、来年度早々には日本国内においても症例登録が始まるのが期待される。

3) AAV (MPA & GPA) 日欧比較研究；AAV患者における疾患内容や MPO/PR3-ANCA の頻度は異なることが明らかにされてきた。本研究では、日欧におけるAAVの臓器障害の頻度や疾患の重症度は異なるのか、また予後は異なるのか、を明らかとすることを目的に多施設が参加して行われる。

①MPA 比較研究；日本の国際研究協力分科会のメンバー施設を中心とした5施設（312例）と英国 Cambridge 大学（147例）を比較する後ろ向き観察研究として行われた。また、日本の前向き観察研究である JMAAV（主任研究者

本研究班の尾崎承一前班長）と欧州（EUVAS）の前向き研究も同時に評価された。結果として、日本の MPA 症例は欧州と比べて、発症年齢が高い、MPO-ANCA 陽性例が多い、血清クレアチニン値が低い、間質性肺炎の合併が多い、という特徴があった。治療法は異なるものの、生命予後や腎予後には差がないことが明らかとなった。

生命予後、腎生存率の欧日比較



・生命予後、腎予後は差がない。

(Comparison of phenotype and outcome in microscopic polyangiitis patients between Europe and Japan. *J Rheumatol*, in press)

②GPA 比較研究；わが国では MPA に比べて頻度の少ない GPA に関して、MPA と同様に日英比較研究の提案が英国より有り、日本の参加施設募集を本研究班全体に諮り、運営委員会を設けて行うこととなった。GPA あるいは GPA 疑いで、2000年1月～2012年4月の間に、参加施設でフォローされた患者を対象として、日本で100～150症例のデータ収集を目標としている。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、GPA 症例のデータ収集を行っており、現在、6施設から51症例の登録がなされている。今後、症例収集を進め、来年度には Cambridge 大学症例とのデータ比較を行う予定である。

これらの日欧の比較研究は、わが国の血管炎の特徴を明らかとして海外へ示すことができ

D. 考案

血管炎の分類・診断基準については、現在まで世界的に統一されたものはなく、日本の診断基準も全世界に認められているものではない。このような状況の中、新たに始まった分類・診断基準作成の国際共同研究に、わが国も参画（わが国の症例を登録）する意義は大きいと考えられる。同様に、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（国際共同臨床試験への参画）は重要であるとの認識が本研究班でも確認され、実際に症例登録も始まった。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、いくつものハードルがあり時間が掛かったが、本研究班の先生方のご協力に加え、特に海外の主任研究者達の後押しを受け、軌道に乗ってきている。今後も本研究班が中心となり、世界の流れに遅れることなく、共通の認識で血管炎の診断・治療等に対応していくことが必要と思われる。

E. 結論

全世界的なグローバル化の中、本分科会の目的である、血管炎に関する日本と海外の研究の状況・成果をお互いに共有しつつ国際共同研究に参加し、血管炎の原因、疫学、臨床症状、新しい治療法などに関して内外の理解を深めることが、一步一步進んでいる。今後もさらに協力し合いながら、血管炎の患者さん方へより良い治療を含めた環境を整えることができることを願っている。

Ⅲ. 平成 23 年～25 年度

学会発表

学会発表

- (1) Hirofumi Makino, Ken-ei Sada, Yoshihiro Arimura, Research Committee of Intractable Vasculitis Syndrome of the Ministry of Health, Labor, and Welfare of Japan. Observational Cohort Study of Remission Induction Therapy in Japanese Patients with ANCA-associated Vasculitides (RemIT-JAV); Preliminary report. 15th International Vasculitis & ANCA Workshop. Chapel Hill, NC, USA. May 15-18, 2011
- (2) Tamai H, Morisaki K, Miyachi H, Maekawa T, Takahashi N, Morimae H, Ihara T, Hori A, Banno H, Kobayashi M, Yamamoto K, Komori K: Possible Involvement of Notch Signaling in the Mechanism of Buerger's Disease 2011 Vascular Annual Meeting (June 16-18, 2011) McCormick Place Lakeside Center, Chicago, Illinois, USA (6/17)
- (3) Matsumoto T, Hasegawa H, Lei J, Onishi S, Suemori K, Yasukawa M. Analysis of the bioactive molecules that promote the induction of human tolerogenic dendritic cells. 75th Annual Scientific Meeting of the American College of Rheumatology. Nov 7, 2011, Chicago, USA.
- (4) Hasegawa H, Lei J, Matsumoto T, Onishi S, Suemori K, Yasukawa M. Lysophosphatidylcholine enhances suppressive function of human naturally occurring regulatory T cells through TGF- β production. 75th Annual Scientific Meeting of the American College of Rheumatology. Nov 8, 2011, Chicago, USA.
- (5) Kaneko H, Anzai T, Horiuchi K, Kohno T, Shimoda M, Maekawa Y, Shimizu H, Yoshikawa T, Yozu R, Okada Y, Ogawa S and Fukuda K.: Temporal systemic deletion of tumor necrosis factor- α converting enzyme inhibits development of abdominal aortic aneurysm. The 75th Annual Scientific Meeting of the Japan Circulation Society. March 2011. Yokohama, Kanagawa, Japan.
- (6) Kaneko H, Anzai T, Morisawa M, Kohno T, Shimoda M, Maekawa Y, Okada Y, Yoshikawa T, Ogawa S and Fukuda K.: Resveratrol inhibits development of abdominal aortic aneurysm through attenuation of inflammation, oxidative stress, and neovascularization. The 75th Annual Scientific Meeting of the Japan Circulation Society. March 2011. Yokohama, Kanagawa, Japan.
- (7) Suzuki K. Role of Myeloperoxidase in Vasculitis and Crescentic Glomerulonephritis, American Society of Nephrology 2011, Nov. 8-13, Philadelphia.
- (8) Fujimoto S, Watts RA, Kobayashi S, Suzuki K, Jayne DRW: Comparison of the epidemiology of anti-neutrophil cytoplasm antibody (ANCA)-associated vasculitis between Japan and UK. 15th ANCA Workshop 2011.5 (Chapel Hill, NC, USA)
- (9) Iwakiri T, Fujimoto S, Matsuura Y, Yamashita A, Asada Y: Validation of newly-proposed histopathological classification on renal outcome in Japanese patients with anti-neutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-associated glomerulonephritis. World Congress of Nephrology 2011.4 (Vancouver, Canada)
- (10) Uezono S, Kodamda K, Iekda N, Yamashita Y, Fujimoto S, Iwakiri T: Efficacy of maintenance therapy combined with mizoribin (MZR) and prednisolone (PSL) for ANCA- associated renal vasculitis (AARV). World Congress of Nephrology 2011.4 (Vancouver, Canada)

- (11) Junichi Hirahashi, Kazuo Suzuki, Toshiro Fujita et al. Eicosapentanoic acid-induced remission of ANCA vasculitis in a case with cardiovascular risk. 15th ANCA Workshop 2011.5 (Chapel Hill, NC, USA) incidence of complications in MPO-ANCA associated vasculitis. P138,PD1-72, The Asia Pasific Meeting of Vasculitis and ANCA Workshop 2012, March 28-31,Tokyo,Japan
- (12) Masahiro Yamamura, Ken-ei Sada, Takao Fujii, Masayoshi Harigai, Yoshihiro Arimura, Hirofumi Makino. The 1st interim analysis of a prospective cohort study of ANCA associated vasculitides in Japan, the RemIT-JAV study. The Asia Pacific Meeting of Vasculitis and ANCA 2012. Shinagawa, Tokyo, Japan. March 28-31, 2012
- (13) Makino H.Epidemiology and Clinical Feature of Medium to Small Vessel Vasculitis Overview. The Asia Pacific Meeting of Vasculitis and ANCA 2012. Shinagawa,Tokyo, Japan. March 28-31, 2012
- (14) M. Yamamura, KE. Sada, T. Fujii, M. Harigai, Y. Arimura, H. Makino on behalf of the MHLW intractable vasculitis research group. Classification of 156 Japanese patients with ANCA-associated vasculitides by using the European Medicines Agency algorism with the addition of surrogate markers for pulmonary vasculitis. EULAR Congress 2012. Berlin. June 6 - 9, 2012
- (15) M. Yamamura, K.-E. Sada, T. Fujii, M. Harigai, Y. Arimura, H. Makino on behalf of the MHLW intractable vasculitis research group. The 1st interim analysis of a prospective cohort study of ANCA-associated vasculitides in JAPAN, the RemIT-JAV study. EULAR Congress 2012. Berlin. June 6 - 9, 2012
- (16) Hayashi T, Kobayashi S,Yumura W, Suka M,Ito S,Ozaki S. The impact of smoldering vasculitis at prognosis and
- (17) Kobayashi S. Takayasu's arteritis and Giant cell arteritis, p71, SY2-1, The Asia Pasific Meeting of Vasculitis and ANCA Workshop 2012, March 28-31,Tokyo,Japan
- (18) Okuzaki D, Miura N, Kobayashi S, Okamoto A, Torigata K, Sakurai M,Naoi K,Saji T, Ohno N,Nojima H. Pivotal role of the complement system in the pathogenesis of vasculitis. P117,PD1-05, The Asia Pasific Meeting of Vasculitis and ANCA Workshop 2012, March 28-31,Tokyo,Japan
- (19) Tsuchiya N, Kawasaki A, Ito I, Ajimi C, Kobayashi S, Yamada H, Furukawa H,Tohma S,Tomita M,Sumida T, Tokunaga K, Miyasaka N, Hashimoto S, Ozaki S,Makino H, Harigai M. Genetic background of ANCA-associated vasculitis in Japanese population: A candidate gene study.p68,SY1-1, The Asia Pasific Meeting of Vasculitis and ANCA Workshop 2012, March 28-31,Tokyo,Japan.
- (20) Fujimoto S, Kobayashi S,Suzuki k, Watts R, Jayne D, Scott D, Hashimoto H, Nunoi H.Comparioson of the epidemiology of anti-neutrophil cytoplasmim antibody (ANCA)-associated vasculitis in Japan. P80,SY5-3, The Asia Pasific Meeting of Vasculitis and ANCA Workshop 2012, March 28-31, Tokyo, Japan
- (21) Ozaki S, Atsumi T, Hayashi T, Ishizu A, Kobayashi S, Kumagai S,Kurihara Y, Kurokawa M, Makino H, Nagafuchi H, Suka M,Tomino Y, Yamada H, Yamagata

- K, Yoshida M, Yumura W for the JMAAV Study Group. Severity-based treatment for Japanese patients with MPO-ANCA-associated vasculitis: The JMAAV study. P85, SY7-1, The Asia Pacific Meeting of Vasculitis and ANCA Workshop 2012, March 28-31, Tokyo, Japan
- (22) Kobayashi S, Fujimoto S, Hirahashi J, Takahashi K, Ito-Ihara T, Amano K, Arimura Y, Dobashi H, Muso E, Nkajima H, Wada T, Yamada H, Yamagata K, Yumura W, Craven A, Robson J, Luqmani R, Suzuki K, Makino H. An update of registration of DCVAS in Japan. P99, IVR-1, The Asia Pacific Meeting of Vasculitis and ANCA Workshop 2012, March 28-31, Tokyo, Japan
- (23) Kawasaki A, Inoue N, Ajimi C, Ito I, Sada K, Kobayashi S, Yamada H, Furukawa H, Tomita M, Tohma S, Sumida T, Tokunaga K, Miyasaka N, Hashimoto S, Ozaki S, Makino H, Harigai M, Tsuchiya N. Genetic background of antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis in Japanese population: Association of STAT4 with myeloperoxidase antineutrophil cytoplasmic antibody-positive vasculitis. S657, 1535, The ACR 2012 annual scientific meeting Nov.9-14, Washington, DC, 2012.
- (24) Yamanishi Y, Ito-Ihara T, Kobayashi S, Shane PY, Firestein GS, Hashimoto H, Suzuki K. Clinical Features of patients with anti-neutrophil cytoplasmic autoantibodies targeting native myeloperoxidase antigen. S657, 1536, The ACR 2012 annual scientific meeting Nov.9-14, Washington, DC, 2012.
- (25) Ishizu A. Autoreactive NKT cell-mediated small vessel vasculitis in rats. The Asia Pacific Meeting of Vasculitis and ANCA Workshop 2012. March 28-31, 2012. Shinagawa, Tokyo, Japan.
- (26) Ishizu A, Tomaru U, Murai T, Yamamoto T, Yoshiki T, Yumura W, Yamagata K, Yamada H, Kumagai S, Kurokawa MS, Suka M, Makino H, Ozaki S. Prediction of prognosis by gene expression profiling of peripheral blood in Japanese patients with MPO-ANCA associated vasculitis after standard treatment: JMAAV subanalysis. The Asia Pacific Meeting of Vasculitis and ANCA Workshop 2012. March 28-31, 2012. Shinagawa, Tokyo, Japan.
- (27) Nakazawa D, Nishio S, Shibasaki S, Tomaru U, Kasahara M, Ishizu A. Abnormal formation and impaired degradation of neutrophil extracellular traps induced by propylthiouracil are implicated in the pathogenesis of MPO-ANCA associated vasculitis. The Asia Pacific Meeting of Vasculitis and ANCA Workshop 2012. March 28-31, 2012. Shinagawa, Tokyo, Japan.
- (28) Matsumoto T, Hasegawa H, Ishizaki J, Onishi S, Suemori K, Yasukawa M. Protein kinase C inhibitor generates human tolerogenic dendritic cells that induce Tr1 and Foxp3+ regulatory T cells. 76th Annual Scientific Meeting of the American College of Rheumatology. Nov 12, 2012, Washington DC, USA.
- (29) Hasegawa H, Matsumoto T, Onishi S, Suemori K, Yasukawa M. Analysis of the bioactive molecules that promote the induction of human tolerogenic dendritic cells and application to therapy for vasculitis. The Asia Pacific Meeting of Vasculitis and ANCA Workshop 2012. March 29, 2012, Tokyo, Japan.
- (30) Nakamura H, Kubo M, Fukuta S, Matsuzaki M, Sonoda K, Suga K: Nobel