

- と考えられた急性腎障害の6例. 日本小児腎不全学会雑誌 34, 175-179, 2014
- 23) 中倉兵庫、相馬 泉、芦田 明、玉井 浩. {透析・腎移植のすべて} 透析 小児への透析治療 アクセス (PD と HD) の実際のポイント. 腎と透析 76 増刊号、257-260、2014
- 24) 芦田 明、玉井 浩. 典型的 HUS. 日本血栓止血学会誌 25 (6) 706-712、2014
- 25) 澤井俊宏、奥田雄介、坂井智行. エクリズマブによる aHUS 治療. 日本腎臓学会誌, 56 巻, 1089-1095, 2014
- G. 学会発表
- 1) Ashida A, Yamamoto D, Yoshida Y, Matsumoto M, Miyata T, Hattori M, Fujimura Y, Tamai H. Molecular effects of four mutations identified in the D3 region of thrombomodulin in patients with atypical hemolytic uremic syndrome. Kidney Week 2014, American Society of Nephrology, Philadelphia, USA November 13, 2014
- 2) Matsumura H, Ashida A, Shirasu A, Nakakura H, Hattori M, Tamai H. Eight cases of acute kidney injury in children administered to sulfonamide antibiotics and non-steroidal anti-inflammatory drugs. Kidney Week 2014, American Society of Nephrology, Philadelphia, USA, November 13, 2014
- 3) Miura K, Sekine T, Harita Y, Tsurumi H, Hisano M, Nakakura H, Ashida A, Igarashi T. Intermediate phenotypes of Dent-2 disease and Lowe syndrome in patients with OCRL mutations. Kidney Week 2014, American Society of Nephrology, Philadelphia, USA, November 13, 2014
- 4) Akamatsu M, Ashida A, Matsumura H, Aomatsu T, Nakakura H, Shirasu A, Shimada K, Tamai H. A case of intermittent hydronephrosis secondary to uretero-pelvic junction stenosis. The 12<sup>th</sup> Meeting Japan-Korea Meeting, Kobe, Japan, April 19, 2014
- 5) 芦田 明、山本大助、吉田瑤子、範新萍、松本雅則、宮田敏行、藤村吉博、玉井 浩. 非典型 HUS の原因として日本人で同定された補体因子 C3 遺伝子異常の分子構造解析. 第 117 回日本小児科学会. 名古屋. 2014 年 4 月 11 日
- 6) 森田 拓、舞鶴賀奈子、毎原敏郎、芦田 明、玉井 浩. Hirshprung 類縁疾患に巣状糸球体硬化症を合併した一例. 第 49 回日本小児腎臓病学会、秋田、2014 年 6 月 5 日
- 7) 久富隆太郎、熊谷雄介、上田博章、吉田瑤子、伊豫田淳、松本雅則、大西 真、宮田敏行、藤村吉博、芦田

- |  |                         |
|--|-------------------------|
| <p>明、藤丸季可. 非典型溶血性尿毒症症候群 3 例の臨床的検討. 第 49 回日本小児腎臓病学会、秋田、2014 年 6 月 5 日</p>   | <p>なし</p>               |
| <p>8) 中倉兵庫、白数明彦、<u>松村英樹</u>、<u>芦田 明</u>、玉井 浩. 小児慢性腎不全患児に対するエポエチンベータペコルの使用経験. 第 49 回日本小児腎臓病学会、秋田、2014 年 6 月 5 日</p>               | <p>2. 実用新案登録<br/>なし</p> |
| <p>9) 赤松正野、<u>芦田 明</u>、青松友槻、<u>松村英樹</u>、中倉兵庫、白数明彦、島田憲二、玉井 浩. 先天性水腎症の経過観察中に間歇性水腎症を発症した 1 例. 第 49 回日本小児腎臓病学会、秋田、2014 年 6 月 5 日</p> | <p>3. その他<br/>なし</p>    |
| <p>10) 白数明彦、赤松正野、<u>松村英樹</u>、中倉兵庫、<u>芦田 明</u>、玉井 浩. 尿路結石嵌頓から尿路感染症を来した重症心身障害児の 1 例. 第 49 回日本小児腎臓病学会、秋田、2014 年 6 月 5 日</p>         |                         |
| <p>11) <u>松村英樹</u>、白数明彦、中倉兵庫、赤松正野、<u>芦田 明</u>、東 治人、玉井 浩. 打撲による右腎断裂のため腎摘出術を要した 6 歳女児例. 第 49 回日本小児腎臓病学会、秋田、2014 年 6 月 5 日</p>      |                         |
| <p>12) <u>芦田 明</u>、玉井 浩. 非典型溶血性尿毒症症候群におけるアフレスシス治療. 第 35 回日本アフレスシス学会ワークショップ 3、東京、2014 年 9 月 27 日</p>                              |                         |

## H. 知的所有権の取得状況

### 1. 特許取得

腎・泌尿器系の希少・難治性疾患群に関する診断基準・診療ガイドラインの確立  
（研究代表者 飯島一誠 神戸大学大学院医学研究科内科系講座小児科学分野教授）

小児 ANCA 関連腎炎

研究分担者 伊藤秀一 横浜市立大学大学院医学研究科産生成育小児医療学 教授

## 研究要旨

本研究は小児の腎・泌尿器系の希少・難治性疾患を対象として、①疫学調査に基づいた実態把握、②診断基準を確立、③Minds 準拠の診療ガイドラインを作成、④小児 CKD 患者コホートの長期追跡調査継続と小児 GFR の推算式 validation study 等を実施し、患者の QOL 向上や政策に活用しうる基礎的知見の収集を目指している。本分担研究においては、小児 ANCA 関連腎炎を対象に上記①～③を実施する。文献的検索を行ったところ、わが国及び欧州においても ANCA 関連血管炎の患者数は増加していることが判明した。ANCA 関連血管炎に対する知識の普及や、ガイドラインの整備、ANCA の検査体制の充実などが主な原因ではないかと考えられるが、それ以外の環境因子が影響している可能性もある。実際、わが国でも AAV 医療受給者交付件数は、過去 12 年で 3 倍以上に増加している。本症は腎予後、生命予後ともに不良な疾患であり、わが国の小児においても患者数の増加が認められるかの調査は重要である。また、成人の ANCA 関連血管炎についてはわが国でもガイドラインが作成されているが、小児 ANCA 関連血管炎についてのそれは、わが国でも諸外国でも作成されていない。今後、小児 ANCA 関連血管炎についての疫学調査を実施し、診療ガイドラインを作成する必要がある。

## A. 研究目的

腎・泌尿器系の希少・難治性疾患は、多くが末期腎不全に進行し、それらの大半が小児慢性特定疾患として認定されている難病である。しかし、患者数も把握されておらず、診断基準も未確立で診療ガイドラインも存在しない疾患が多い。一方、特異的な治療法が開発された疾患もあるが、それらを加味した診療ガイドラインの作成には至っていない。

本研究は先天性腎尿路奇形（CAKUT）、アルポート症候群、先天性ネフローゼ症候群、非典型的 HUS、小児 ANCA 関連腎炎、エプスタイン症候群、ネフロン癆、腎血管性高血圧、腎性低尿酸血症の小児難治性腎疾患の 9 疾患を対象に、

①疫学調査に基づいた実態把握

② 診断基準を確立

③ Minds 準拠の診療ガイドライン作成を目指す。また、既に構築されている小児慢性腎疾患（CKD）患者（CAKUT やネフロン癆等が大半をしめる）の登録事業をさらに発展させ、コホート研究としてデータを活用することにより、重症化の危険因子、予後関連因子、予後追跡調査等に関する研究を疾患横断的に行い、腎・泌尿器系の希少・難治性疾患患者の QOL 向上や政策に活用しうる基礎的知見の収集を目指すことを目的としている。本分担研究は、小児 ANCA

関連腎炎について、前述の①-③を行うものである。ANCA 関連血管炎は、免疫複合体（pauciimmune）の関与しない小型血管炎であり、顕微鏡的多発血管炎（microscopic polyangiitis: MPA）、多発血管炎性肉芽腫症（granulomatosis with polyangiitis: GPA）、アレルギー性肉芽腫性血管炎（allergic granulomatous angiitis: AGA）の 3 疾患がある。これらは抗好中球細胞質抗体

（anti-neutrophil cytoplasmic antibody: ANCA）という共通の疾患標識抗体に基づき ANCA 関連血管炎（ANCA-associated vasculitis: AAV）と総称されている。わが国では、ANCA 関連血管炎の中では MPA が GPA/WG よりも患者数が約 3 倍以上あり、一方、欧米では逆に GPA/WG が MPA 患者より頻度が高く、疫学的差異が存在する。このようにわが国の血管炎患者の疫学や病態は欧米と大きく異なっており、それゆえわが国独自のガイドラインを求められてきた。

## B. 研究方法

今年度は A①-③の準備のため、1) 国内および諸外国の ANCA 関連血管炎の診断ガイドラインの検索を実施し、診断の手引きの作成のための情報収集を実施。2) ANCA 関連血管炎は増加傾

向にあるとされているが、その真偽について確かめるべく疫学的な評価・増加の原因・予後の変化について評価、3) 一次調査（国内施設に患者の有無と患者数のみ質問）の準備を進めた。

#### 倫理面への配慮

疫学研究の倫理指針に基づき、一次調査票の作成（先天性ネフローゼ症候群、非典型的溶血性尿毒症症候群（HUS）と同時に実施のための研究計画書の倫理委員会の承認を得た（東邦大学大森病院 濱崎祐子先生報告書参照）

### C. 研究結果 および D. 考察 主な内容は別紙 2 を参照

- 1) 国内および諸外国の小児 ANCA 関連血管炎の診断ガイドラインの検索結果  
わが国でも ANCA 関連血管炎の診療ガイドラインが 2011 年に提唱されているが、海外においては 1994 年の CHCC 分類（Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides）を大幅に改定した CHCC2012 が発表された。一方、わが国においては小児用のガイドラインはない。諸外国においては小児 GPA の診断基準が EULAR/PRINTO/PRES Criteria（Ankara 2008）などから提唱されている。しかし、わが国に多い MPA やについての診断基準は小児に特化したものではなく、わが国独自の診断ガイドラインが必要と考えられた。また最も稀な EPG についても小児の診断ガイドラインはなかった。
- 2) ANCA 関連血管炎は増加の可能性について  
わが国における ANCA 関連血管炎の患者数の推移では MPA の増加率が著しく、この 12 年間で約 3 倍の増加を示しており、2010 年以降は年度には約 5,000 人と推定される。一方、GPA 患者数は微増にとどまり、2006 年度には約 1,300 人である。近年の AGA の調査はされていないが、WG より少ないと思われる。  
ドイツからの報告でも 1994 と比較し 2006 年の ANCA 関連血管炎は倍増していると報告されている。これらは、ANCA 関連血管炎に対する知識の普及や、ガイドラインの整備、ANCA の検査体制の充実などが主な原因ではないかと考えられるが、それ以外の環境因子が影響している可能性もある。  
一方、わが国の小児についての調査は服部らが 1990-1997 の間の全国調査を実施し 34 名の小

児患者を報告しているが、臨床の現場では小児患者も成人同様に報告が増加している印象があり、今後実態調査が必要である。小児において炎症性腸疾患などは明らかな増加が確認されており、生活習慣の変化が本疾患の増加の一因となっている可能性が否定できない。

- 2) 一次調査（国内施設に患者の有無と患者数のみ質問）

前記の疑問を調査すべく、本年は一次調査票を作成し、対象となる施設に調査票を送付した。今後該当患者がいる施設に二次調査を実施する予定である。また、難病情報センター・特定疾患医療受給者証交付件数についても調査への協力が可能か確認する。以下、今後の予定を示す。

二次調査票の作成：（平成 27 年 4 月）

全国実態調査による患者の実態把握：（平成 28 年 3 月）

### E. 結論

成人同様に小児 ANCA 関連血管炎が増加している可能性があり、疫学調査により患者数、臨床症状、治療、予後について確認する必要がある。今後、小児 ANCA 関連血管炎についての疫学調査を実施し、診療ガイドラインを作成する必要がある。

### F. 健康危険情報

特になし。

### G. 研究発表

#### 1. 論文発表

- Miyazono A, Abe J, Ito S. et al. : Successful remission induced by plasma exchange combined with leukocytapheresis against refractory systemic juvenile idiopathic arthritis. ; Eur J Pediatr. 73, 1557-60 2014
- Kamei K, Ogura M, Ito S. et al. : Acute kidney injury after acute gastroenteritis in an infant with hereditary hypouricemia ; Eur J Pediatr. 173, 247-9 2014
- Kamei K, Okada M, Ito S. et al. : Rituximab treatment combined with methylprednisolone pulse therapy and immunosuppressants for childhood

steroid-resistant nephrotic syndrome. ;  
 Pediatr Nephrol. [Epub ahead of print]  
 2014

- ・ Ishikura K, Uemura O, Hamasaki Y, Ito S, et al : Pediatric CKD Study Group in Japan in conjunction with the Committee of Measures for Pediatric CKD of the Japanese Society of Pediatric Nephrology. Progression to end-stage kidney disease in Japanese children with chronic kidney disease: results of a nationwide prospective cohort study. ; Nephrol Dial Transplant. 29,1373-9 2014
- ・ Fujimaru T, Ito S, Masuda H, et al. : Decreased levels of inflammatory cytokines in immunoglobulin-resistant Kawasaki disease after plasma exchange. ; Cytokine 70, 156-60 2014
- ・ Kamei K, Takahashi M, Ito S, et al. : Rituximab-associated agranulocytosis in children with refractory idiopathic nephrotic syndrome: case series and review of literature. ; Nephrol Dial Transplant. [Epub ahead of print] 2014
- ・ Hattori M, Uemura O, Hataya H, Ito S, et al. : Efficacy and safety of darbepoetin alfa for anemia in children with chronic kidney disease: a multicenter prospective study in Japan ; Clin Exp Nephrol. 18, 634-41, 2014
- ・ Uemura O, Hattori M, Hataya H, Ito S, et al. : Pharmacokinetics of darbepoetin alfa after single, intravenous or subcutaneous administration in Japanese pediatric patients with chronic kidney disease ; Clin Exp Nephrol 18, 932-8 2014
- ・ Kamei K, Ogura M, Miyazaki O, Nosaka S, Ito S : Aneurysmal dilatation associated with arteriovenous fistula in a transplanted kidney after renal biopsies ; Pediatric transplantation. 18, 216-9 2014
- ・ 伊藤 秀一 : 【腎疾患をもたらす感染症】 溶血性尿毒症症候群、血栓性血小板減少性紫斑病. ; 腎と透析 76、335-9 2014
- ・ 伊藤 秀一 : 【糸球体疾患:新たな概念と

治療の進歩】 溶血性尿毒症症候群の診断・治療ガイドライン ; 腎と透析 276、55-9 2014

- ・ 佐藤 舞, 伊藤 秀一 : 【血液凝固・線溶・血小板-血栓と止血】 ピンポイント小児医療 血栓性微小血管障害 ; 小児内科 46、204-8 2014

- ・ 伊藤 秀一 : 志賀毒素産生性大腸菌によるHUSの治療 ; 日本腎臓病学会 TTP/HUS/aHUS 56(7)、1075-81 2014

- ・ 佐藤 舞, 伊藤 秀一 : 【腎のたまり病】 その他の物質が蓄積する疾患 原発性高シュウ酸尿症の診断と治療 ; 腎と透析 77(2)、255-61 2014

## 2. 学会発表

伊藤 秀一, 佐藤 舞, 小椋 雅夫, 亀井 宏一, 佐古 まゆみ : 腎、リウマチ、消化器疾患、臓器移植後の免疫抑制薬使用中の小児における、麻疹、風疹、水痘、ムンプス感染症の全国実態調査 ; 日本小児リウマチ学会総会・学術集会、2014年10月3日—5日、仙台

## H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定も含む。)

- |           |    |
|-----------|----|
| 1. 特許取得   | なし |
| 2. 実用新案登録 | なし |
| 3. その他    | なし |

## 研究成果申告書

<b>難治性疾患政策研究事業</b>	
(研究課題名) 腎・泌尿器系の希少・難治性疾患群に関する診断基準・診療ガイドラインの確立 (H26-難治等(難)一般-036)	
(研究代表者名) 飯島一誠 (神戸大学大学院医学研究科内科系講座小児科学分野 教授)	
(研究期間) 平成26年度～平成28年度	
<b>研究課題の概要(目的、方法、期待される成果等、200字程度で記述)</b> 腎・泌尿器系の希少・難治性疾患を対象として、①疫学調査に基づいた実態把握、②診断基準を確立、③診療ガイドラインを作成、④小児CKD患者コホートの長期追跡調査継続と小児GFRの推算式 validation study等を実施する。その結果、患者のQOL向上や政策に活用しうる基礎的知見の収集が期待される。	
<b>対象疾患リスト</b> (1)先天性腎尿路奇形(CAKUT) (2)アルポート症候群 (3)先天性ネフローゼ症候群 (4)非典型的溶血性尿毒症症候群(HUS) (5)小児ANCA関連腎炎 (6)エプスタイン症候群 (7)ネフロン癆 (8)腎血管性高血圧 (9)腎性低尿酸血症	
<b>目標・成果物</b>	(5)小児ANCA関連腎炎 ① 診断の手引きの作成 ② 全国実態調査 ③ 診療ガイドラインの作成と学会での承認(日本小児腎臓病学会)
<b>目標・成果物の達成状況(1年目評価時点)</b>	(5)小児ANCA関連腎炎 ① 診断の手引きの作成:達成見込み(平成28年9月) 今年度は診断の手引き作成準備のために文献的検索を実施。具体的には、 1) 国内および諸外国のANCA関連血管炎の診断ガイドラインの検索を実施し、診断の手引きの作成のための情報収集をし結果をまとめた:達成済み(平成26年10月) 2) 近年、ANCA関連血管炎は増加傾向にあるとされているが、その真偽について確かめるべく疫学的な評価・増加の原因・予後の変化について評価しまとめた:達成済み(平成26年10月) ② 全国実態調査

	<p>1) 一次調査票の作成（先天性ネフローゼ症候群、非典型的溶血性尿毒症症候群(HUS)と同時に実施）および倫理委員会への提出（東邦大学大森病院 濱崎祐子先生報告書参照）：達成済み（平成 26 年 12 月）と調査票の発送：達成済み（平成 27 年 4 月）と回収：達成見込み（平成 27 年 9 月）</p> <p>2) 二次調査票の作成：達成見込み（平成 27 年 4 月）</p> <p>3) 全国実態調査による患者の実態把握：達成見込み（平成 28 年 3 月）</p>
<p>目標・ 成果物 の達成 状況 (2 年目 評価 時点)</p>	
<p>目標・ 成果物 の達成 状況 (3 年目 評価 時点)</p>	

<次ページ以降に、成果物を証明する文書（のコピー）等を添付して下さい>

## 国内外の ANCA-associated vasculitis (AAV) の診断基準のまとめ

国内および諸外国の ANCA 関連血管炎の診断ガイドラインの検索を実施し、小児 ANCA 関連血管炎の診断の手引きの作成のための情報収集をし、その結果を以下にまとめた。

### 1. 小児に限定していない診断基準に関して

(ア) 好酸球性多発血管炎性肉芽腫症 (Eosinophilic granulomatous polyangiitis: EPGA) (Churg-Strauss 症候群 (CSS))

#### < Lanham criteria for Churg-Strauss syndrome (CSS) > (Medicine 1984; 63: 65)

・Lanham らが自施設 16 例や他の文献 138 例の CSS 患者の臨床像を解析する際に用いた entry criteria として以下の 3 項目を満たすことを要件とした。

- ① 気管支喘息の存在
- ② 末梢血中の好酸球が  $1.5 \times 10^9$  を超える事
- ③ 2 個以上の肺外臓器症状を呈する全身性血管炎の存在

#### < ACR criteria for the classification of CSS > (Arthritis Rheum 1990; 33: 1094)

・CSS を分類するための criteria を作成する目的で CSS 患者 20 症例と、コントロールとして他の血管炎患者 787 症例を解析。

・発症時年齢の平均は CSS 群が  $50 \pm 13.2$  歳 (range 16-74 years)、コントロール群が 38 歳？

・まず他の血管炎から CSS を鑑別するのに重要と思われる 25 項目を単変量解析により抽出した後、これらの項目の多変量解析により最終的な Criteria を選択した。

→具体的な内容は ANCA 関連血管炎の診療ガイドライン第 3 章 P20 の表 3.10 参照

表 3.10 ACRのCSSの分類基準

基準項目	定義
1. 喘息	喘鳴あるいは呼吸時にみられるびまん性の高音のラ音の既往
2. 好酸球増多症	白血球分画における好酸球増加 > 10%
3. 単神経障害あるいは多発神経炎	全身性血管炎に起因する単神経障害、多発性単神経障害あるいは多発神経障害(すなわちグローブ/ストッキング状分布)
4. 肺浸潤(非固定性)	全身性血管炎に起因する移動性あるいは一過性の肺浸潤(陰性X線像(固定性浸潤は含まない))
5. 副鼻腔異常	急性あるいは慢性副鼻腔痛または圧痛の既往、あるいは副鼻腔のX線像にみられる浸潤化所見
6. 血管外組織への好酸球浸潤	動脈、細動脈あるいは細静脈の生検において血管外組織への好酸球浸潤を認める

分類上、上記6項目中少なくとも4項目以上が認められる場合、CSSと判定する。項目の種類を問わず4項目以上認めれば、感度85.0%、特異度99.7%である



## < 厚生省 AGA (CSS) の診断基準 >

(厚生労働省 1998 年作成)

・厚生労働省の診断基準は臨床現場での「診断」のための基準であり、特定疾患(難病)に

対する医療給付の目的もある。

### 表 3.3 厚生省 AGA (CSS) の診断基準

主要項目
(1) 主要臨床所見
① 気管支喘息あるいはアレルギー性鼻炎
② 好酸球増加
③ 血管炎による症状: 発熱(38℃以上、2週間以上)、体重減少(6カ月以内に6 kg以上)、多発性単神経炎、消化管出血、紫斑、多関節痛(炎)、筋肉痛、筋力低下)
(2) 臨床経過の特徴
主要所見①、②が先行し、③が発症
(3) 主要組織所見
① 周囲組織に著明な好酸球浸潤を伴う細小血管の肉芽腫またはフィブリノイド壊死性血管炎の存在
② 血管外肉芽腫の存在
(4) 判定
① 確定(definite)
(a) 主要臨床所見のうち気管支喘息あるいはアレルギー性鼻炎、好酸球性増加および血管炎による症状のそれぞれ一つ以上を示し、同時に主要組織所見の1項目を満たす場合(AGA)
(b) 主要臨床所見3項目を満たし、臨床経過の特徴を示す場合(CSS)
② 疑い(probable)
(a) 主要臨床所見1項目および主要組織所見の1項目を満たす場合(AGA)
(b) 主要臨床所見3項目を満たすが、臨床経過の特徴を示さない場合(CSS)
(5) 参考となる所見
① 白血球増加(1万/ $\mu$ L)、② 血小板増加(40万/ $\mu$ L)、③ 血清IgE増加(800 IU/mL以上)、④ MPO-ANCA陽性、⑤ リウマトイド因子陽性、⑥ 胸部X線所見にて肺浸潤影

(イ) 多発血管炎性肉芽腫症(Granulomatosis with polyangiitis: GPA)  
(Wegener's granulomatosis)

## < ACR criteria for the classification of Wegener's Granulomatosis (WG) >

(*Arthritis Rheum* 1990; 33: 1101)

・WGを分類するためのcriteriaを作成する目的でWG患者85症例と、コントロールとして他の血管炎患者722症例を解析。

・発症時年齢の平均はWG群が45.2±1.8歳、コントロール群が48.2±0.9歳。

・まず他の血管炎からWGを鑑別するのに重要と思われる11項目を抽出した後、各項目を組み合わせた30組を解析して最終的なCriteriaを選択した。

→具体的な内容はANCA関連血管炎の診療ガイドライン第3章P20の表3.9参照

表3.9 ACRのWGの分類基準

基準項目	定義
1. 鼻あるいは口腔内炎症	有痛性あるいは無痛性口内内潰瘍、または化膿性あるいは血性鼻汁の発現
2. 胸部X線における異常陰影	結節、固定性浸潤、あるいは空洞の存在を示す胸部X線像
3. 尿沈渣	尿沈渣において顕微鏡的血尿(>赤血球5個/高倍率1視野)あるいは赤血球円柱を認める
4. 生検における肉芽腫の証明	動脈壁内、血管周囲または血管外領域(動脈または小動脈)に肉芽腫を認める

分類上、上記4項目中少なくとも2項目以上が認められる場合、WGと判定する。項目の種類を問わず2項目以上認めれば、感度88.2%、特異度92.0%である

### < 厚生省 WG の診断基準 > (厚生労働省 1998 年作成)

・厚生労働省の診断基準は臨床現場での「診断」のための基準であり、特定疾患(難病)に対する医療給付の目的もある。

表3.4 厚生省WGの診断基準

基準項目
(1) 主要症状
① 上気道(E)の症状 E: 鼻(膿性鼻漏、出血、発赤)、眼(眼痛、視力低下、眼球突出)、耳(中耳炎)、口腔・咽頭部(潰瘍、硬声、気道閉塞)
② 肺(L)の症状 L: 血痰、咳嗽、呼吸困難
③ 腎(K)の症状 血尿、蛋白尿、急速に進行する腎不全、浮腫、高血圧
④ 血管炎による症状 (a) 全身症状: 発熱(38℃以上、2週間以上)、体重減少(6カ月以内に6kg以上) (b) 臓器症状: 紫斑、多関節炎(痛)、上強膜炎、多発性単神経炎、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
(2) 主要組織所見
① E、L、Kの巨細胞を伴う壊死性肉芽腫性炎 ② 免疫グロブリン(Ig)沈着を伴わない壊死性半月体形成腎炎 ③ 小・細動脈の壊死性肉芽腫性血管炎
(3) 主要検査所見 PR3-ANCA(蛍光抗体法でcytoplasmic pattern、c-ANCA)が高率に陽性を示す
(4) 判定
① 確実(definite) (a) 上気道(E)、肺(L)、腎(K)のそれぞれ1臓器症状を含め主要症状の3項目以上を示す例 (b) 上気道(E)、肺(L)、腎(K)、血管炎による主要症状の2項目以上および、主要組織所見①、②、③の1項目以上を示す例 (c) 上気道(E)、肺(L)、腎(K)、血管炎による主要症状の1項目以上と主要組織所見①、②、③の1項目以上およびc(PR3)-ANCA陽性の例
② 疑い(probable) (a) 上気道(E)、肺(L)、腎(K)、血管炎による主要症状のうち2項目以上の症状を示す例 (b) 上気道(E)、肺(L)、腎(K)、血管炎による主要症状のうちいずれか1項目および、主要組織所見①、②、③の1項目を示す例 (c) 上気道(E)、肺(L)、腎(K)、血管炎による主要症状のいずれか1項目とc(PR3)-ANCA陽性を示す例
(5) 参考となる検査所見
① 白血球、CRPの上昇 ② BUN、血清Crの上昇
(6) 鑑別診断
① E、Lの他の原因による肉芽腫性疾患: サルコイドーシスなど ② 他の血管炎症候群: MPA、AGA(CSS)など

#### 参考事項

- (1) 上気道(E)、肺(L)、腎(K)のすべてがそろっている例は全身型、上気道(E)、下気道(L)のうち半数もしくは二つの臓器にとどまる例を眼局型と呼ぶ
- (2) 全身型はE、L、Kの順に症状が発現することが多い
- (3) 発症後しばらくすると、E、Lの病変に黄色ブドウ球菌を主とする感染症を合併しやすい
- (4) E、Lの肉芽腫による占拠性病変の診断にCT、MRI、シンチ検査が有用である
- (5) PR3-ANCAの力価は疾患活動性と並行しやすい。まれにp(MPO)-ANCA陽性を認める例もある

(ウ) 顕微鏡的多発血管炎 (Microscopic polyangiitis: MPA)

＜厚生省 MPA の診断基準＞ (厚生労働省 1998 年作成)

・厚生労働省の診断基準は臨床現場での「診断」のための基準であり、特定疾患(難病)に  
対する医療給付の目的もある。

表3.2 厚生省MPAの診断基準

主要項目
(1) 主要症状
① RPGN
② 肺胸出血、もしくは間質性肺炎
③ 腎・肺以外の臓器症状：紫斑、皮下出血、消化管出血、多発性単神経炎など
(2) 主要組織所見
細動脈・毛細血管・後毛細血管細静脈の壊死、血管周囲の炎症性細胞浸潤
(3) 主要検査所見
① MPO-ANCA陽性
② CRP陽性
③ 蛋白尿・血尿、BUN、血清Cr値の上昇
④ 胸部X線所見：浸潤陰影(肺胸出血)、間質性肺炎
(4) 判定
① 確実 (definite)
(a) 主要症状の2項目以上を満たし、組織所見が陽性の例
(b) 主要症候の①および②を含め2項目以上を満たし、MPO-ANCAが陽性の例
② 疑い (probable)
(a) 主要症候の3項目を満たす例
(b) 主要症候の1項目とMPO-ANCA陽性の例
(5) 鑑別診断
① PAN
② WG
③ AGA (CSS)
④ 川崎病血管炎
⑤ 膠原病 (SLE、関節リウマチなど)
⑥ 紫斑病血管炎
参考事項
(1) 主要症候の出現する1～2週間前に先行感染(多くは上気道感染)を認める例が多い
(2) 主要症状①、②は約半数例で同時に、その他の例ではいずれか一方が先行する
(3) 多くの例でMPO-ANCAの力価は疾患活動性と並行して変動する
(4) 治療を早期に中止すると、再燃する例がある
(5) 除外項目の諸疾患は壊死性血管炎を呈するが、特徴的な症候と検査所見から鑑別できる

(エ) Wattsらの血管炎のアルゴリズム (2007) (*Ann Rheum Dis* 2007; 66: 222)

・背景：AAVやPANの診断において従来提唱されていた診断(分類?)基準(ACR分類、

CHCC 分類、Lanham criteria)を用いた場合、各疾患の overlap や分類により診断結果が異なってしまう等の事態が生じ、これらの疾患の解析を困難となっていた。

・目的：上記の診断(分類)基準を用いたうえで、なるべく交絡のない疾患分類を行うための診断(分類)法の確率とそのコンセンサスを得ることを目的とした。

・最終的なアルゴリズム：ANCA 関連血管炎の診療ガイドライン第3章 P20 の表 3.12、

3.13 と図 3.1、さらに前述の ACR 基準と Lanham criteria、下記の CHCC (厳密には 1994 の方であるが、2012 の方を運用しても問題ないと思われる。むしろ 2012 の方が MPA の記載も明確だしわかりやすい) を参照。

まず表 3.12 で原発性全身性血管炎のエントリー基準を満たした症例に対し図 3.1 を運用し各疾患を鑑別していく。なお、対象症例は診断時年齢が 16 歳以上のものとしている。

### 表3.12 原発性全身性血管炎：エントリー基準と病態定義

原発性全身性血管炎(AAVあるいはPAN)の臨床診断を行う。可能であれば少なくとも3カ月は観察を継続する。診断時年齢は16歳以上である。以下の三つの項目(A、B、C)をすべて満たすものを原発性全身性血管炎と定義する

(A) 症候が AAV または PAN に特徴的であるか、あるいは矛盾しないこと

組織学的に血管炎が証明されていれば症状や徴候は矛盾しないものであればよい。組織学的証明がない場合は症状や徴候は特徴的なものでなければならない。

(B) 以下の項目のうち少なくとも一つを満足すること

1. 組織学的に診断された血管炎または肉芽腫性病変

血管炎には壊死性糸球体腎炎が含まれる。肉芽腫性病変は ACR の WG 分類基準で定義されているものとする：血管壁あるいは動脈・細動脈の血管周囲と血管外領域での肉芽腫性炎症所見

2. ANCA 陽性

MPO-ANCA または PR3-ANCA が陽性である (ELISA 測定ができない施設では IIF による ANCA 陽性でもよい)

3. 血管炎および肉芽腫症が強く示唆される以下の特異的な検査所見

・神経生理学的検査による多発性単神経炎

・血管造影 (MR 血管画像または腹腔内血管造影) による PAN 所見

・頭頸部と胸部の CT または MRI による眼窩後部と気管病変

4. 好酸球増多 (>10% または  $>1.5 \times 10^9/L$ )

(C) 症候を説明する他の疾患のないこと、特に以下の疾患を除外できる

1. 悪性腫瘍

2. 感染症 (B 型・C 型肝炎感染、ヒト免疫不全ウイルス、結核、亜急性心内膜炎)

3. 薬剤性血管炎 (hydralazine、PTU、allopurinol を含む)

4. 二次性血管炎 (関節リウマチ、SLE、Sjögren 症候群、結合組織病)

5. Behçet 病、高安動脈炎、巨細胞性動脈炎、川崎病、本態性クリオグロブリン血症、Henoch-Schönlein 紫斑病、抗 GBM 抗体関連疾患

6. 血管炎類似疾患 (コレステロール塞栓症、calciphylaxis、劇症型抗リン脂質抗体症候群、心房粘液腫)

7. サルコイドーシス

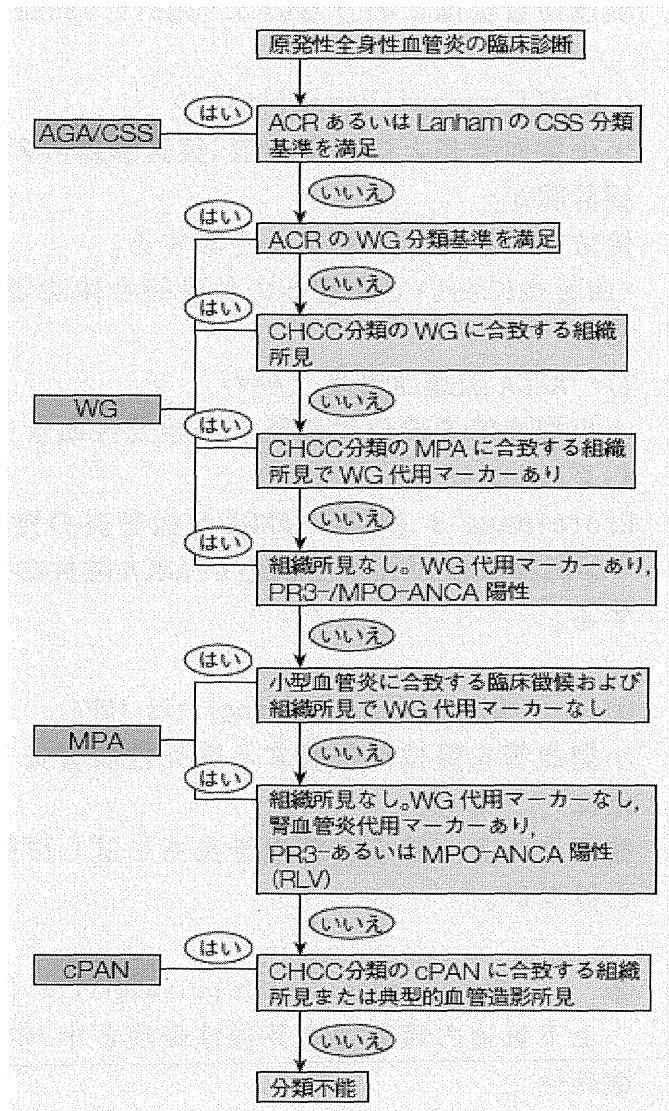
(補足)腎あるいは皮膚生検組織の IgA 沈着は Henoch-Schönlein 紫斑病を、また抗 GBM 抗体の検出は Goodpasture 症候群を疑う所見である。しかし、IgA 組織沈着と抗 GBM 抗体は AAV でも認めることがあり、Henoch-Schönlein 紫斑病と Goodpasture 症候群の除外は個々の医師が判断する。

表3.13 血管炎の代用マーカー

血管炎	代用マーカー
WG (上・下気道の肉芽腫性炎症)	1. 胸部X線検査で1カ月を越えて存在する固定性肺浸潤、結節あるいは空洞(感染症や悪性腫瘍が除外されること) 2. 気管支狭窄 3. 1カ月を越える血清鼻汁と鼻垢、あるいは鼻の潰瘍 4. 3カ月を越える慢性副鼻腔炎、中耳炎あるいは乳様突起炎 5. 眼窩後部の腫瘍あるいは炎症(偽腫瘍) 6. 声門下狭窄 7. 鞍鼻または破壊性副鼻腔疾患
腎血管炎(糸球体腎炎)	1. 10%を超える変形赤血球または赤血球円柱を伴う血尿 2. 検尿検査で2+以上の血尿と蛋白尿

1項目が認められた場合、血管炎による臓器障害と判定する

図3.1 原発性全身性血管炎(AAVおよびPAN)分類アルゴリズム



(オ) 2012 Revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides (CHCC2012): 血管炎の新分類(*Arthritis Rheum* 2013; 65: 1)

・CHCC はあくまで疾患の体系化システムである(分類システムでも診断システムでもなく)。

(疾患体系化システムは具体的に定義された疾患のプロセスのために用いられるべき名称を明示するものである。)

・CHCC 分類は血管炎症候群をカテゴリーに分け、各カテゴリーに含まれる疾患名称、疾患定義を明らかにすることを目的としている。

・今回 1994 年の CHCC 分類を大幅に加筆修正した。その内容はノースカロライナ大の JC Jennette 教授らが中心となり、12 か国、28 名のリウマチ専門医、腎臓専門医、病理医、小児科医、耳鼻咽喉科医などからなるワーキンググループによりその内容が討議、決定された。

・CHCC2012 ではまず侵襲される血管炎のサイズにより7つのカテゴリーに分ける。ANCA

関連血管炎はこのうちの3. Small vessel vasculitis に分類される。

### < Small vessel vasculitis >

・小型血管炎とは小型血管(実質臓器内のすべての小動脈、細動脈、毛細血管、細静脈が

優位に侵される血管炎と定義する。

・血管炎において血管への免疫複合体沈着の多寡が AAV と IC-SVV を鑑別点となる。

#### 1) ANCA 関連血管炎 (AAV)

・小型血管を優位に侵襲する壊死性血管炎であり Myeloperoxidase (MPO) -もしくは

Proteinase 3 (PR3) -ANCA が血管炎の発症に関与する。

・なお臨床像が AAV であるが ANCA 陰性の場合には ANCA-negative AAV として記載する。

#### ① Microscopic polyangiitis (MPA)

小型血管を優位に侵襲する壊死性血管炎であり、壊死性糸球体腎炎が最も高頻度に

観察される。肺の毛細血管炎もしばしば観察されるが肉芽種性炎症を認めることはない。

#### ② Granulomatosis with polyangiitis (Wegener) (GPA)

上下気道の壊死性肉芽種性炎症と小・中型血管優位の壊死性血管炎を認める。壊死性

糸球体腎炎が高頻度に観察され、出血を伴う毛細血管炎がしばしば認められる。また血管外の肉芽種性もしくは非肉芽種性炎症が観察される。

系統的血管炎の存在を示唆しえない限局性 GPA(特に上下気道や眼に限局)が存在する

が、特に ANCA 陽性の場合には GPA として取り扱われる。

#### ③ Eosinophilic Granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss) (EGPA)

しばしば呼吸器を侵す多数の好酸球の出現を伴った壊死性肉芽種性炎症であり、小・中型

血管優位の壊死性血管炎が認められる。喘息や好酸球増多症を伴うことが多い。また肺や心筋、消化器などに好酸球浸潤を伴った肉芽種性もしくは非肉芽種性の血管外

炎症性病変も通常認められる。呼吸器系に限局した EGPA が存在するが、腎疾患のない EGPA 患者の ANCA 陽性率は 25%以下なのに対し、何らかの腎疾患を有す

る場合には 75%、壊死性糸球体腎炎を有する場合は 100%の頻度で ANCA が陽性を示すとされ、本疾患における ANCA は腎病変との関連が深い。末梢血や組織における好酸球増多が本疾患の基本的な特徴であるため、今回本疾患名称に変更されている。

④ Single-organ AAV (腎限局型など)

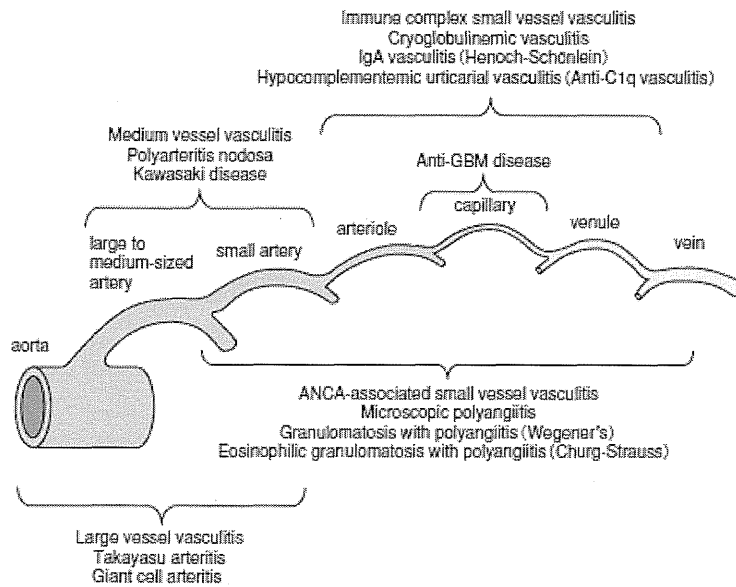


表 2 CHCC2012 で言及されたカテゴリ別疾患一覧

---

I. Large Vessel Vasculitis	Takayasu arteritis Giant cell arteritis
II. Medium Vessel Vasculitis	Polyarteritis nodosa Kawasaki disease
III. Small Vessel Vasculitis	ANCA associated vasculitis Microscopic polyangiitis Granulomatosis with polyangiitis (Wegener's) Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg Strauss) Immune Complex Small Vessel Vasculitis Anti-GBM disease Cryoglobulinemic vasculitis IgA vasculitis (Henoch-Schönlein) Hypocomplementemic urticarial vasculitis (Anti-C1q vasculitis)
IV. Variable Vessel Vasculitis	Behçet's disease Cogan's syndrome
V. Single Organ Vasculitis	Cutaneous leukocytoclastic angiitis Cutaneous arteritis Primary CNS vasculitis Isolated aortitis Others
VI. Vasculitis Associated with Systemic Disease	Lupus vasculitis Rheumatoid vasculitis Sarcoid vasculitis Others
VII. Vasculitis Associated with Possible Etiology	Hepatitis C virus-associated cryoglobulinemic vasculitis Hepatitis B virus-associated vasculitis Syphilis-associated aortitis Serum-sickness associated immune complex vasculitis Drug-associated immune complex vasculitis Drug-associated ANCA-associated vasculitis Others

---

## 2. 小児の ANCA 関連血管炎の診断基準に関して

### (ア) 小児好酸球性多発血管炎性肉芽腫症 (Eosinophilic granulomatous polyangiitis: EPGA) (Churg-Strauss 症候群 (CSS))

☆小児 EPGA/CSS の妥当な診断基準は存在しなかった。

< 小児 EPGA/CSS に関する単施設のコホート研究 (J Rheumatol 2013 40: 929) >

・小児 EPGA に関する妥当な criteria は存在しないため、ACR1990 分類と Lanham criteria を代用して研究を行っている。

### (イ) 小児多発血管炎性肉芽腫症 (Granulomatosis with polyangiitis: GPA) (Wegener's granulomatosis)

< EULAR/PRINTO/PRES Criteria (Ankara 2008) >

(*Ann Rheum Dis* 2010; 69: 790, *Ann Rheum Dis* 2010; 69: 798)



・ 1990 年の ACR criteria には小児は含まれていないにもかかわらず、以前より小児の AAV

患者に対してこの criteria や他の成人の criteria を代用してきた。

・ しかし、小児特有の症状や合併症などもあるため今回小児に対する criteria を提案する。

Table 3 Final EULAR/PRINTO/PRES c-WG criteria (with glossary) and classification definition (sample 939)

Criterion	Glossary	Sensitivity (%)	Specificity (%)	AUC (%)
1. Histopathology	Granulomatous inflammation within the wall of an artery or in the perivascular or extravascular area	54	99.6	76.8
2. Upper airway involvement	Chronic purulent or bloody nasal discharge or recurrent epistaxis/crusts/granulomata Nasal septum perforation or saddle nose deformity Chronic or recurrent sinus inflammation	83	99	91
3. Laryngo-tracheo-bronchial involvement	Subglottic, tracheal or bronchial stenoses	22	99.8	60.7
4. Pulmonary involvement	Chest x-ray or CT showing the presence of nodules, cavities or fixed infiltrates	78	92	85.2
5. ANCA	ANCA positivity by immunofluorescence or by ELISA (MPO/p or PR3/c ANCA)	93	90	91.7
6. Renal involvement	Proteinuria >0.3 g/24 h or > 30 mmol/mg of urine albumin/creatinine ratio on a spot morning sample Haematuria or red blood cell casts: > 5 red blood cells/high power field or red blood cells casts in the urinary sediment or $\geq 2+$ on dipstick Necrotising pauci-immune glomerulonephritis	65	69.6	67.3
c-WG EULAR/PRINTO/PRES Ankara 2008 classification definition: $\kappa$ 0.90 (95% CI 0.84 to 0.97)	At least three of the six following criteria: Histopathology Upper airway involvement Laryngo-tracheo-bronchial stenoses Pulmonary involvement ANCA positivity Renal involvement	93.3	99.2	96.3

ANCA, antineutrophilic cytoplasmic antibody; AUC, area under the curve; c-WG, c-Wegener granulomatosis; EULAR, European League Against Rheumatism; PRES, Paediatric Rheumatology European Society; PRINTO, Paediatric Rheumatology International Trials Organisation.

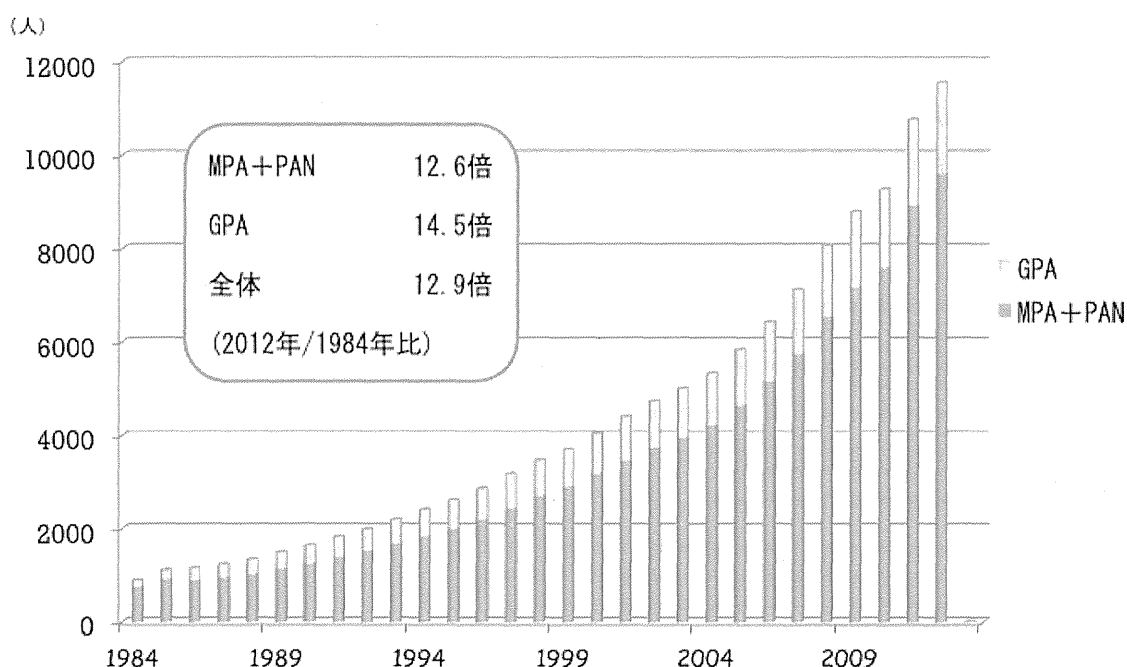
#### (ウ) 小児顕微鏡的多発血管炎 (Microscopic polyangiitis: MPA)

##### < EULAR/PRs Criteria > (Ann Rheum Dis 2006; 65: 936)

・ CHCC 分類 + MPO-ANCA 陽性 or p-ANCA 陽性が診断基準。

## AAV の疫学

### < AAV 医療受給者交付件数 (年次推移) >



わが国における ANCA 関連血管炎の患者数の推移では MPA の増加率が著しく、この 12 年間で約 3 倍の増加を示しており、2006 年度には約 5,000 人と推定される。一方、GPA 患者数は微増にとどまり、2006 年度には約 1,300 人である。近年の AGA の調査はされてないが、WG よりは少ないと思われる。したがって、わが国の ANCA 関連血管炎のなかでは MPA が WG の約 3 倍以上を占め、最も多い ANCA 関連血管炎と言える。一方、欧米では逆に WG が MPA より頻度が高く、国内外での疫学的な差異が存在する。

(尾崎承一. ANCA 関連血管炎の前向き臨床研究 : JMAAV Vol. 49, 2009、一部修正)

・小児におけるデータは調べた限り存在しなかった。

### 【AAV 増加の原因について】

#### ① シリカ

阪神大震災後、兵庫県の特定期患受給者は増加しており、復興作業によるシリカ・アスベストなどの粉塵の暴露や精神的なストレスが示唆されている

(Yashiro M, et al. Significantly high regional morbidity of MPO-ANCA-related angitis and/or nephritis with respiratory tract involvement after the 1995 great earthquake in Kobe (Japan). AM J Kidney Dis 35 : 885-889, 2000)

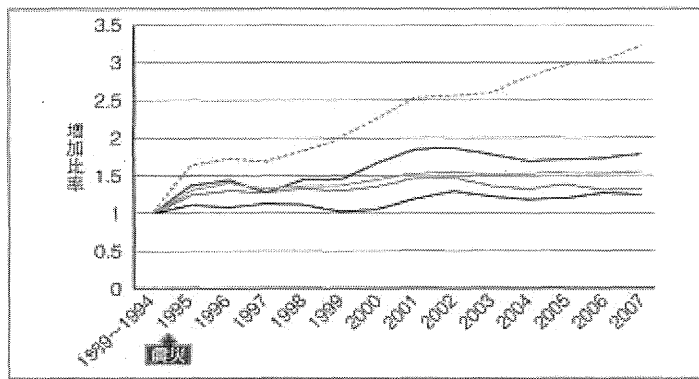


図 一般特定疾患・疾患別受給者数の推移  
 1989年から1994年のあいだの兵庫県における特定疾患の受給者数の平均値を1として、1995年以降の受給者数の推移を増加比率で示した。  
 —：ベーチェット病  
 —：重症筋無力症  
 —：全身性エリテマトーデス  
 —：結核科肺腫瘍  
 —：悪性関節リウマチ

阪神大震災に発生した MPA. (熊谷俊一. *Frontiers in Rheumatology and clinical Immunology*. 3:48-49, 2009)

シリカの粒子は、強力な T 細胞・B 細胞の刺激因子であり、暴露された個体は ANCA を含む自己抗体の産生を引き起こす。さらに、シリカによる単球やマクロファージの活性化から、PR3 や MPO の産生がもたらされる。また、In vitro やマウスにおいて、細胞のアポトーシスを促進することも報告されているその他、牧畜に従事すること、高度に化学溶剤に暴露されること、アレルギー疾患、アスベスト、除草剤などは、シリカほどではないが、AAV の要因に成り得る (Bosch x, et al. *Antineutrophil cytoplasmic antibodies*. *Lancet* 368:404-418, 2006)

### ③ 薬剤性 (プロピオチオウラシル・チアマゾール・ヒドララジン・ミノサイクリン・アロプリノール・抗リウマチ薬など)

抗甲状腺薬 (propylthiouracil and/or carbimazole) を投与されていた 30 例中 8 例が ANCA 陽性であり、うち 4 例に関節痛などの症状が出現した。投薬の中止半年以内に、8 例中 5 例が ANCA が陰性化した (Gunton JE, et al. *Prevalence of positive anti-neutrophil cytoplasmic antibody in patients receiving anti-thyroid medication*. *Eur J Endocrinol* 142:587, 2000.)

・ ただし、これらの薬剤の使用頻度や薬剤性 AAV が増加しているという明らかなデータはない。

### ④ S. aureus 感染症

AAV 患者において PR3 に対応する蛋白である相補 PR3 (complementary PR3 : cPR3) が存在し、これに対して抗体が産生され、さらにこの抗体に対する抗体 (抗イディオタイプ抗体) が ANCA としてもととの PR3 に対して抗原抗体反応を起こすというメカニズムを提唱した。cPR3 は S. aureus と相同性があり、S. aureus 感染症が PR3 陽性 AAV 発症に関与している可能性がある。(Pendergraft WF 3rd et. al. *Autoimmunity is triggered by cPR-3, a protein complementary*

to human antoantigen proteinase-3. Nat Med 10 : 72-79, 2004)

GPA 患者の多くが *S. aureus* を起因菌とする慢性副鼻腔炎を有しており (AAV 発症の相対危険度 7.16)、ST 合剤を予防的に投与することにより AAV 再発が 60% 減少した

(Trimethoprim-sulfamethoxazole (co-trimoxazole) for the prevention of relapses of Wegener's granulomatosis. Dutch Co-Trimoxazole Wegener Study Group. Stegeman CA, Tervaert JW, de Jong PE, Kallenberg CG. N Engl J Med. 4:335:16-20, 1996)

・ 一方、AAV 増加を、*S. aureus* 感染症と関連付けた報告はない。

#### ⑤ ANCA 検出法の進歩 (酵素免疫法 (ELISA))

従来の間接蛍光抗体法と代わって、酵素免疫法として PR3-ANCA が 1993 年、MPO-ANCA が 1998 年に保険収載されているが、受給者交付者数との相関はない。また、元々本邦では欧米に比し、ANCA 陽性率がかなり高いことから (90% 近い)、検査キットの精度の向上の関与も大きくはないと判断される。なお、我が国の販売 3 社および国際間での感度・特異度はほぼ同等とされている。

#### ⑥ その他

グラム陰性桿菌感染が免疫学的交差反応を引き起こして、抗 LAMP-2 抗体を産生 (LAMP-2 のアミノ酸配列はグラム陰性菌の線毛吸着糸 FimH と相同性がある) (Klajn R et al.

Molecular mimicry in pauci-immune focal necrotizing glomerulonephritis. Nat Med 14 : 1088-1096. 2008)

CD4+エフェクターTcell、Treg、Th17 などが、AAV 患者で増加している事から、AAV 発症に関与しているとも言われている (Marinaki S et al. Abnormalities of CD4 T cell subpopulations in ANCA-associated vasculitis. Clin Exp Immunol 140 : 181-191, 2005 など複数の文献)

#### \*まとめ

いずれの素因も、単一論では AAV 増加の原因が説明できないほど増加している。AAV に対する知識の普及や、ガイドラインの整備、ANCA を測定する検査体制の充実などが主要因ではないかと考えられる。

#### 【AAV の予後】

##### 1. 海外の報告

欧米での成績では PR3-ANCA 陽性の全身型 WG は、無治療では 2 年後に 90% が死亡する。しかし、大量ステロイド薬+シクロフォスファミド (CYC) の併用療法で予後は大きく改善した。(Hoffman GS, et al. Wegener granulomatosis : an analysis of 158 patients. : Ann Intern Med 116: 488-498, 1992)