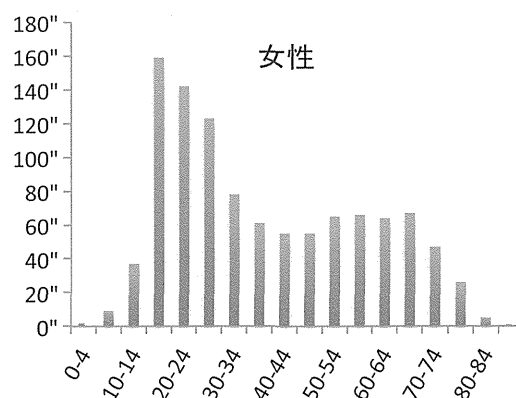
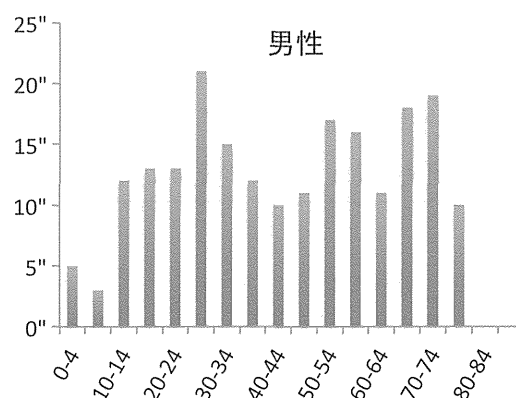
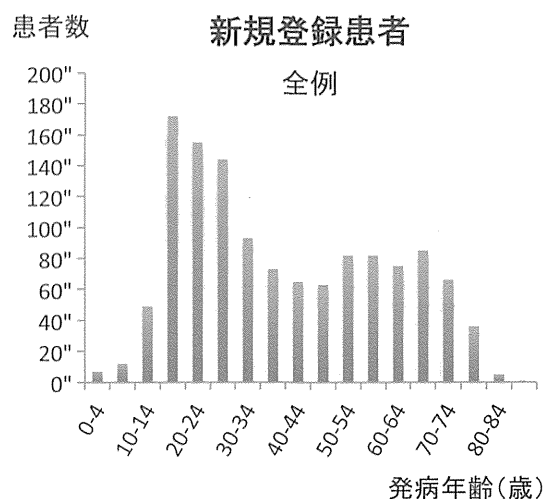
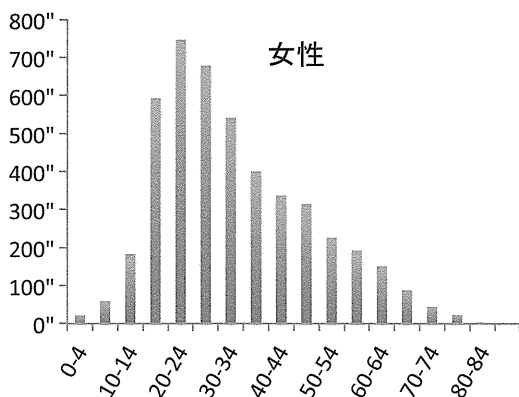
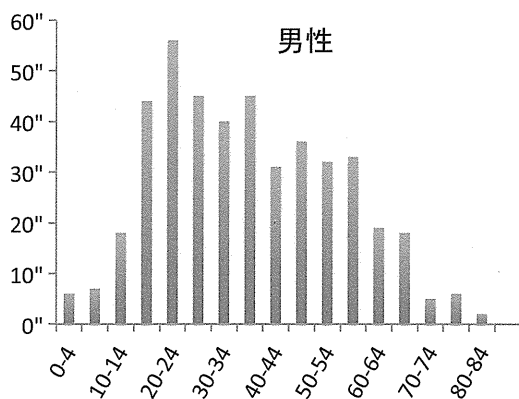
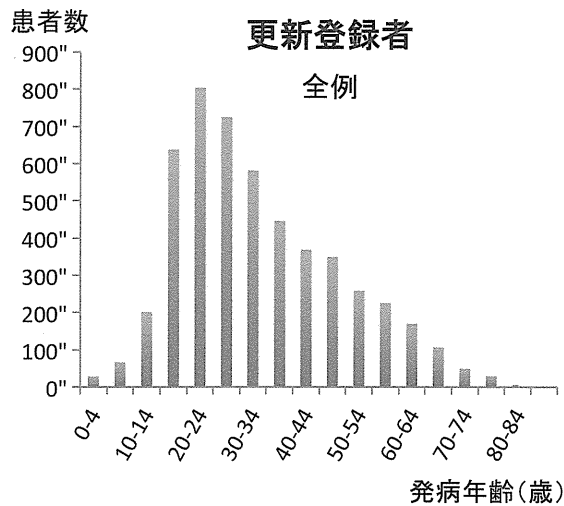


なピークに加え、高齢層でもなだらかなピークが認められた。いっぽうで更新登録の男性患者では中央値 35 (23-50) 歳、女性患者では 30 (21-43) 歳で、共に 15-29 歳がピークであった。本邦において高安動脈炎が医療費補助を受けられる指定難病であるのに対し、高齢者に好発するといわれる巨細胞性動脈炎が指定難病でなかったことの影響は否定できない。しかしながらこの条件は検討期間内では変わっておらず、近年では男女ともに高齢発病者が増加していることが示唆された。

家族歴：家族歴の記載欄があるのは新規登録票のみである。新規登録患者における家族歴の保有率は 41 例 3.0% であった。

新規登録者における合併症：最多は高血圧で 39% に、次いで大動脈弁閉鎖不全で 33% に認められた。大動脈弁閉鎖不全は女性患者に多く認められたが、その他多くの合併症は男性患者でより高率に認められ、患者一人あたりの合併症の保有個数も、女性より男性において多かった。男性患者は女性患者よりも高齢であるため、年齢の影響もありうる。しかし、男性患者が多い東南アジアなどからの報告では腹部病変が多いことも報告されており、高血圧や腎動脈狭窄が男性に多いことは、今回の結果に反しない。また、大動脈瘤や心疾患が連動して男性に多い可能性など、男女で病態に差異がある可能性が示唆された。





合併症	全例 1372 例	男性 222 例	女性 1150 例	p
大動脈弁閉鎖不全	33.2	28.8	34.0	0.14
1 度	14.1	12.2	14.5	
2 度	8.6	7.7	8.8	
3 度	9.8	5.9	10.6	
4 度	6.2	5.9	6.3	
虚血性心疾患	10.6	14.4	9.9	0.047
眼症状	14.0	18.9	13.0	0.02
白内障	7.6	9.0	7.4	0.41
眼底所見	8.7	12.2	8.1	0.049
大動脈瘤	15.0	24.3	13.2	< 0.001
解離性	1.9	4.5	1.4	0.002
腎障害	11.2	15.3	10.4	0.03
高血圧	39.4	50.9	37.1	< 0.001
腎動脈狭窄	13.1	17.1	12.4	0.05
脳虚血発作	13.2	14.0	13.0	0.71
脳血栓	3.7	4.1	3.7	0.70
脳出血	0.9	0.9	0.9	> 0.99
合併症の個数/人				
中央値 (四分位点)	1 (0-3)	2 (1-3)	1 (0-3)	< 0.001

D.健康危機情報

なし

E.研究発表

1.論文発表：なし

2.学会発表：

(1) 第 55 回日本脈管学会総会 (10/31)

近年の日本における高安動脈炎の疾患構造

—臨床調査個人票の解析

渡部芳子、種本和雄

脈管学 54 卷 Suppl. PageS200(2014.10)

F.知的財産権の出願・登録状況

なし

【中・小型血管炎臨床分科会】

厚生労働科学研究費補助金（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26年度終了報告書

中小型血管炎分科会活動報告

分科会長：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）

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 教授
伊藤 聡	新潟県立リウマチセンターリウマチ科 副院長
勝又 康弘	東京女子医科大学附属膠原病リウマチ痛風センター 講師
駒形 嘉紀	杏林大学医学部第一内科 腎臓・リウマチ膠原病内科 准教授
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
土橋 浩章	香川大学医学部血液・免疫・呼吸器内科 講師
中山 健夫	京都大学大学院医学研究科社会健康医学系専攻健康情報学分野 教授
堀田 哲也	北海道大学大学院医学研究科内科学講座 免疫・代謝内科学 講師
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
和田 隆志	金沢大学大学院医薬保健学総合研究科血液情報統御学 教授

研究協力者

板橋 美津世	東京女子医科大学第四内科 准講師
臼井 丈一	筑波大学医学医療系臨床医学域腎臓内科学 准教授
小川 法良	浜松医科大学第三内科 講師
川上 純	長崎大学大学院医歯薬学総合研究科展開医療科学講座 教授
川口 鎮司	東京女子医科大学リウマチ膠原病内科 教授
川嶋 聡子	杏林大学第一内科 腎臓・リウマチ膠原病内科 医員
栗原 泰之	聖路加国際病院放射線科 部長
黒崎 敦子	公益財団法人結核予防会 複十字病院放射線診断科 部長
小松田 敦	秋田大学医学部血液・腎臓・リウマチ内科 准教授
竹田 慎一	黒部市民病院内科 院長
田中 良哉	産業医科大学第一内科学講座 教授
中野 正明	新潟大学医学部 保健学科 臨床生体情報学 教授

中屋 来哉	岩手県立中央病院腎臓内科 医長
長坂 憲治	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 准教授
難波 大夫	名古屋市立大学大学院医学研究科呼吸器・免疫アレルギー内科学 病院准教授
南郷 栄秀	公益社団法人地域医療振興協会 東京北医療センター 総合診療科 医長
萩野 昇	帝京大学ちば総合医療センター 血液・リウマチ内科 講師
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 准教授
原 章規	金沢大学医薬保健研究域医学系未来医療研究人材養成拠点形成事業 特任准教授
坂東 政司	自治医科大学呼吸器内科学 准教授
坂野 章吾	愛知医科大学腎臓・リウマチ膠原病内科 教授
本間 則行	新潟県立新発田病院内科 副院長
武曾 恵理	公益財団法人田附興風会医学研究所北野病院腎泌尿器センター・腎臓内科 主任部長
村川 洋子	島根大学医学部内科学講座内科学第三内科 准教授
山村 昌弘	岡山済生会総合病院内科 特任副院長

研究要旨

中小型血管炎臨床研究分科会では、抗好中球細胞質抗体関連血管炎（AAV）の診療ガイドラインの全面改訂および今後の AAV の診療ガイドライン改訂に資するエビデンスの確立により、我が国の AAV 診療水準を向上させ、均てん化を進めることを研究の目的とした。今年度は、AAV の診療ガイドラインの全面改訂、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）および 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）とその追跡研究（Co-RemIT-JAV、Co-RemIT-JAV-RPGN）、新たな前向きコホート研究計画の立案を行った。特に AAV の診療ガイドラインの全面改訂に力を注ぎ、①診療アルゴリズムをもとにした重要臨床課題の決定、②独立した作業班の設置とメンバーの確定、③アウトカムの検討と決定、④クリニカルクエスションの設定を行い、システマティックレビューを開始した。これらの研究成果が、AAV の診療ガイドラインの整備・改訂を通じて、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

中小型血管炎には抗好中球細胞質抗体（ANCA）関連血管炎（AAV）、結節性多発動脈炎をはじめとする多彩な全身性血管炎疾患が含まれる。AAV は小血管（細小動静脈・毛細血管）の壊死性血管

炎と高い ANCA 陽性率を共通の特徴とする難治性の全身性血管炎疾患群である。稀少疾患である AAV の我が国の診療水準を向上させ、均てん化を進めるためには、診療ガイドラインの整備・改訂が必要不可欠である。そこで、当分科会では

複数の診療科の専門家の協力の下に、関連する学会とも緊密な連携を取りつつ、AAV の診療ガイドラインの全面改訂を行うこととした。併せて、今後の AAV の診療ガイドライン改訂に資するエビデンスの確立を目指して、これまでの難治性血管炎に関する調査研究班で実施して来た AAV 患者コホートの解析を行った。

B.方法

2 回の班会議における分科会での討議に加えて、2 回の分科会を別途開催し、以下の検討を進めた。

1) AAV の診療ガイドラインの全面改訂 (担当者は診療ガイドラインの分担研究報告書に記載)

GRADE 法および Minds2014 をもとに、ガイドラインの改訂作業を開始した。本年度は①診療アルゴリズムをもとにした重要臨床課題の決定、②独立した作業班の設置とメンバーの確定、③アウトカムの検討と決定、④クリニカルクエスションの設定を行った。

2) ANCA 関連血管炎の寛解導入治療の現状とその有効性と安全性に関する観察研究 (RemIT-JAV) のデータ解析 (佐田、藤井、山村、針谷)

顕微鏡的多発血管炎 (MPA) と多発血管炎性肉芽腫症 (GPA) の寛解導入療法の内容および成績を検討し、疾患間で比較した。

3) 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) のデータ収集とベースラインデータ解析 (土橋、針谷、本間、佐田、臼井)

ベースラインデータを固定し、疾患間で比較した。また、追跡データを収集し、データベースを作成した。

4) ANCA 関連血管炎の寛解維持療法に関する前向き観察研究 (Co-RemIT-JAV) (和田、原、伊藤、

佐田)

RemIT-JAV に登録され、Co-RemIT-JAV での追跡に同意した 84 例のデータを収集し、解析した。

5) ANCA 関連血管炎・急速進行性糸球体腎炎の寛解維持療法に関する前向き観察研究 (Co-RemIT-JAV-RPGN) (和田、原、伊藤、佐田)

Co-RemIT-JAV と同様に、RemIT-JAV-RPGN に登録した患者を追跡する観察研究計画を作成し、研究を開始した。

6) ANCA 関連血管炎・急速進行性糸球体腎炎・間質性肺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-IP) (針谷、長坂、田中、有村、本間、土橋、佐田、臼井、坂東)

難治性腎疾患に関する調査研究班、びまん性肺疾患に関する調査研究班との共同前向きコホート研究計画の立案について協議を進めた。

C.結果

1) AAV の診療ガイドラインの全面改訂

①重要臨床課題の決定

AAV の治療の流れをもとに、診療アルゴリズムを作成し、重要臨床課題を検討した。その結果、「寛解導入療法」、「血漿交換療法」、「寛解維持療法」の 3 項目が重要臨床課題として採択された。一方、重要臨床課題とはならなかった項目については、従来の総説形式で解説を作成し、ガイドラインに掲載することとなった。

②独立した作業班の設置とメンバーの確定

ガイドライン改訂作業を円滑にすすめること、作業班の独立性を確保することを目的として、ガイドライン統括委員会 (4 名; 主な役割は作成目的の明確化と体制の決定)、ガイドライン作成グループ (12 名; 主な役割はアウトカムの抽出、クリ

ニカルクエスチオンの作成、推奨作成)、システムティックレビューチーム(10名;主な役割はシステムティックレビューに必要な文献のスクリーニングと評価)を設置した。ガイドライン作成グループは、様々な立場から参加することが望ましいことから、医師以外に、医療消費者(患者2名)にご参加頂くことにした。

③アウトカムの検討と決定

それぞれの重要臨床課題ごとにアウトカムを投票で選んだ。「寛解導入療法」では生存率、症状改善率(寛解率)、重篤合併症発現率、腎生存率、重篤感染症発現率(以上は重大と評価)、患者QOL(SF-36®)、非再燃率(以上は重要と評価)の7項目がシステムティックレビューで検討されることとなった。

④クリニカルクエスチオンの検討

ガイドライン作成グループにより検討された。メンバーはP(患者・疾患)、I/C(治療・介入)、O(アウトカム)の構成要素を考慮し、クリニカルクエスチオン(CQ)を検討した。以下の3つの案について検討を行った。

CQ1: AAVの寛解導入治療はどのようなレジメンが有用か?

CQ2: 重篤な腎障害を伴うAAVの寛解導入療法で血漿交換は有用か?

CQ3: AAVの寛解維持治療はどのようなレジメンが有用か?

2) ANCA関連血管炎の寛解導入治療の現状とその有効性と安全性に関する観察研究(RemIT-JAV)のデータ解析

MPA患者78例、GPA患者33例を解析した。寛解導入に用いたプレドニンの平均投与量(SD)、ステロイドパルス併用率、シクロホスファミド併用率は、MPAでは41(15)mg/日、44%、31%、GPA

では40(15)mg/日、39%、60%であった。6か月までにMPAの85%、GPAの87%の患者が1か月以上あけて2回のBVAS=0を達成(BVAS寛解)した。しかし、6か月までにBVAS=0とプレドニン投与量が10mg/日以下を達成(BVAS-GC寛解)した患者はMPAの40%、GPAの39%であった。MPAとGPAの生存率に有意差はなかったが、重症度分類別では生存率に有意差を認め、severe typeはgeneralized typeよりも低かった。観察期間中にBVAS寛解を達成した98例中、25例が再燃した。

3) 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)のデータ収集とベースラインデータ解析

321例のベースラインデータが固定された。最終的な分類は、好酸球性多発血管炎性肉芽腫症(EGPA)28例、GPA53例、MPA198例、分類不能31例であった。各疾患のANCA subtype(MPO-ANCA/PR3-ANCA)の割合(%)はEGPA43%/4%、GPA62%/36%、MPA98%/4%、分類不能88%/7%であった。各疾患の血清クレアチニン値、血清CRP値、間質性肺疾患、BVASが示された。2015年1月には全例の12ヶ月観察が、2016年1月には全例の24ヶ月観察が終了する予定である。

4) ANCA関連血管炎の寛解維持療法に関する前向き観察研究(Co-RemIT-JAV)

本研究には、RemIT-JAV登録症例のうち、EGPA9例、GPA23例、MPA41例、分類不能11例が登録され、2014年12月で2年間の追跡が完了する。12ヶ月(RemIT-JAV登録から36ヶ月)における再燃率、腎生存率、個体生存率は、EGPA25%、100%、100%、GPA13%、100%、95.7%、MPA13.5%、89.2%、94.6%であった。

5) ANCA 関連血管炎・急速進行性糸球体腎炎の寛解維持療法に関する前向き観察研究 (Co-RemIT-JAV-RPGN)

研究計画書を作成し、各施設の倫理審査委員会等での審議を依頼した。7施設で研究計画が承認され、30施設で審査中である(2014年12月)。

6) ANCA 関連血管炎・急速進行性糸球体腎炎・間質性肺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-IP)

将来のガイドライン改訂に有用な、治療の対照群を持つ新たな ANCA 関連血管炎患者データベース案について、難治性腎疾患に関する調査研究班、びまん性肺疾患に関する調査研究班と協議を進めた。その結果、コホート研究の対象患者に ANCA 陽性間質性肺炎患者を含めることが提案された。

さらに、これまでの2つの前向きコホート研究とは異なった研究デザイン、アウトカムを設定するため、RemIT-JAV のデータを検討した。海外の診療ガイドラインでは、初期治療からの免疫抑制薬と副腎皮質ステロイドの併用(ステップダウン戦略)が推奨されているが、我が国の治療実態では、シクロホスファミドの初期治療での併用率は MPA 31%、GPA 60%に留まっている。初期治療が副腎皮質ステロイド単独の場合には、その後の臨床経過により、主治医の判断で免疫抑制薬が追加併用される(ステップアップ戦略)場合がある。また、我が国の AAV 治療の特徴として、プレドニン減量速度が比較的遅く、BVAS-GC 寛解達成率が低いことが RemIT-JAV の解析結果から明らかになった。

AAV 患者の生活の質を改善するには、高い BVAS-GC 寛解達成率・維持率、プレドニン総投与量の減少、副作用発現率の低下を可能にする治療

戦略が必要である。そこで、次のコホートでは 6-7 か月後の BVAS-GC 寛解達成を目標に治療した場合の、ステップダウン戦略とステップアップ戦略の有効性と安全性を比較する研究デザインが提案された。

D. 考察 最新の手法を用いた AAV の診療ガイドライン作成が、我が国の AAV 治療の標準化、均てん化に繋がると期待される。また、中小型血管炎分科会でこれまで作成してきた AAV 患者データベースの解析により、日本人 AAV 患者に関するエビデンスが蓄積されることによって、AAV の診療ガイドラインのより適切な改訂が可能になると考えられる。

E. 健康危険情報

特記事項なし

F. 研究発表

論文発表

1. Sada KE, Yamamura M, Harigai M, Fujii T, Dobashi H, Takasaki Y, Ito S, Yamada H, Wada T, Hirahashi J, Arimura Y, Makino H; Research Committee on Intractable Vasculitides, the Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan. Classification and characteristics of Japanese patients with antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis in a nationwide, prospective, inception cohort study. *Arthritis Res Ther.* 2014 Apr 23;16(2):R101.
2. Sada KE, Yamamura M, Harigai M, Fujii T, Arimura Y, Makino H; for the Research Committee on Intractable Vasculitides, the Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan. Issues associated with the Ministry of Health, Labour and Welfare diagnostic

criteria for antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitides: Reclassification of patients in the prospective cohort study of Remission Induction Therapy in Japanese patients with ANCA-associated vasculitides according to the MHLW criteria. Mod Rheumatol. 2014 Dec 15:1-3. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 25496407.

学会発表

1. 横山和佳、平野史生、山崎隼人、酒井良子、小池竜司、宮坂信之、上阪 等、針谷正祥. 日本人

ANCA 関連血管炎 6 例に対する Rituximab の初回投与・再投与の安全性と有効性. 第 58 回日本リウマチ学会総会・学術集会抄録集 710 頁

知的財産権の出願・登録状況

なし

抗好中球細胞質抗体（ANCA）関連血管炎の診療ガイドライン改訂に関する研究

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

研究要旨

中小型血管炎臨床研究分科会では、実地臨床における ANCA 関連血管炎（AAV）治療の標準化、予後改善と国民の健康推進を目的として、最新の手法（GRADE 法および Minds2014）に基づいてガイドラインの全面改訂を行うこととした。平成 26 年度は、①診療アルゴリズムをもとにした重要臨床課題の決定、②独立した作業班の設置とメンバーの確定、③アウトカムの検討と決定、④クリニカルクエスチョンの検討を行った。その結果、重要臨床課題として「寛解導入療法」「血漿交換療法」「寛解維持療法」の 3 項目が採択された。独立した作業班として、ガイドライン統括委員会、ガイドライン作成グループ、システマティックレビューチームが設置された。アウトカムは重要臨床課題ごとに検討され、「寛解導入療法」では生存率、症状改善率（寛解率）、重篤合併症発現率、腎生存率、重篤感染症発現率（以上は重大と評価）、患者 QOL（SF-36®）、非再燃率（以上は重要と評価）の 7 項目が採択された。

A.研究目的

ANCA 関連血管炎（AAV）は小血管（細小動静脈・毛細血管）の壊死性血管炎と高い ANCA 陽性率を共通の特徴とする難治性の全身性血管炎疾患群である。AAV は多くの臓器に病変を来すことから症状は多様であり、このため本邦では内科、膠原病内科、腎臓内科、呼吸器科、皮膚科、耳鼻科など多くの診療科が AAV の診療に携わる。これまで当研究班では AAV の診療ガイドラインを作成、普及し診療の標準化を図ってきたが、いまだ十分とは言えない状況にある。一方、新たなガイドライン作成方法が報告され、AAV の診療ガイドラインもそれらの方法に則り、改訂作業を進める必要

が生じた。そこで、実地臨床における血管炎治療を標準化し、予後改善と国民の健康推進を目的として、ガイドラインの全面改訂を行うこととした。

B. 研究方法

GRADE 法および Minds2014 をもとに、ガイドラインの改訂作業を開始した。本年度はまず①診療アルゴリズムをもとにした重要臨床課題の決定、②独立した作業班の設置とメンバーの確定、③アウトカムの検討と決定、④クリニカルクエスチョンの設定を行った。合意形成が必要となった内容については、会議での討論をもとに、デルファイ法により決定した。

C. 研究結果

①重要臨床課題の決定

AAV の治療の流れをもとに、診療アルゴリズムを作成した。診療のなかで患者の意思決定に重要、かつ治療に関するエビデンス（ランダム化比較試験、治療比較群のあるコホート研究、ケースコントロール研究）がある項目を重要臨床課題の候補とした。その結果、「寛解導入療法」「血漿交換療法」「寛解維持療法」の3項目が重要臨床課題として採択された（図1）。一方、重要臨床課題とはならなかった項目については、GRADE法ではなく従来の総説形式で解説を作成することとなった。

②独立した作業班の設置とメンバーの確定

ガイドライン改訂作業を円滑にすすめること、作業班の独立性を確保することを目的として、ガイドライン統括委員会（4名；主な役割は作成目的の明確化と体制の決定）、ガイドライン作成グループ（12名；主な役割はアウトカムの抽出、クリニカルクエスションの作成、推奨作成）、システムティックレビューチーム（10名；主な役割はシステムティックレビューに必要な文献のスクリーニングと評価）を設置した。まずは研究班長、報告者を中心にガイドライン統括委員会メンバーを選任し、有村義宏、針谷正祥、本間 栄、ほか1名（山縣邦弘、難治性腎障害に関する調査研究班）に確定した。次に、統括委員会の依頼により、ガイドライン作成グループおよびシステムティックレビューチームのメンバーを確定した。ガイドライン作成グループは、様々な立場から参加することが望ましいことから、膠原病内科医（天野宏一、土橋浩章、村川洋子）、腎臓内科医（和田隆志、臼井丈一）、呼吸器内科医（坂東政司）、皮膚科医（川上民裕）、耳鼻咽喉科医（原渕保明）、ガイドライ

ン専門家（中山健夫、南郷栄秀）、医療消費者（患者2名）が担当することとなった。システムティックレビューチームは、伊藤聡、勝又康弘、佐田憲映、堀田哲也、板橋美津世、川嶋聡子、難波大夫、萩野昇、林太智、原章規に決定した。

③アウトカムの検討と決定

ガイドライン作成グループにより検討された。メンバーは、それぞれの重要臨床課題ごとにアウトカムの構成要素を挙げ、討論の後に重要性について投票を行った。重大・重要と評価されたアウトカムのうち上位7項目をシステムティックレビューで検討することとした。「寛解導入療法」では8項目について検討され、生存率、症状改善率（寛解率）、重篤合併症発現率、腎生存率、重篤感染症発現率（以上は重大と評価）、患者 QOL (SF-36®)、非再燃率（以上は重要と評価）の上位7項目はシステムティックレビューで検討されることとなった。寛解導入療法における不可逆的な臓器障害（VDI）は重要と評価されたが、8番目であったため、システムティックレビューの対象外となった（図2）。

④クリニカルクエスションの検討

ガイドライン作成グループにより検討された。メンバーは P（患者・疾患）、IC（治療・介入）、O（アウトカム）の構成要素を考慮し、クリニカルクエスション（CQ）を検討した。以下の3つの案について検討を行った。

CQ1：AAV の寛解導入治療はどのようなレジメンが有用か？

CQ2：重篤な腎障害を伴う AAV の寛解導入療法で血漿交換は有用か？

CQ3：AAV の寛解維持治療はどのようなレジメンが有用か？

D. 考察

最新的手法を用いて AAV の診療ガイドライン作成に着手した。医療消費者を含む様々な立場のメンバーの参加と、システマティックレビューに基づくエビデンスの質の評価をもとに作成された透明性の高い診療ガイドラインにより、実地臨床における AAV 治療の標準化が期待される。

E. 健康危険情報

特記事項なし

F. 研究発表

論文発表

1. Sada KE, Yamamura M, Harigai M, Fujii T, Dobashi H, Takasaki Y, Ito S, Yamada H, Wada T, Hirahashi J, Arimura Y, Makino H; Research Committee on Intractable Vasculitides, the Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan. Classification and characteristics of Japanese patients with antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis in a nationwide, prospective, inception cohort study. *Arthritis Res Ther*. 2014 Apr 23;16(2):R101.

2. Sada KE, Yamamura M, Harigai M, Fujii T, Arimura Y, Makino H; for the Research Committee on Intractable Vasculitides, the Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan. Issues associated with the Ministry of Health, Labour and Welfare diagnostic criteria for antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitides: Reclassification of patients in the prospective cohort study of Remission Induction Therapy in Japanese patients with ANCA-associated vasculitides according to the MHLW criteria. *Mod Rheumatol*. 2014 Dec 15:1-3. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 25496407.

学会発表

横山和佳、平野史生、山崎隼人、酒井良子、小池竜司、宮坂信之、上阪 等、針谷正祥. 日本人 ANCA 関連血管炎 6 例に対する Rituximab の初回投与・再投与の安全性と有効性. 第 58 回日本リウマチ学会総会・学術集会抄録集 710 頁

G 知的財産権の出願・登録状況

なし

1. 重要臨床課題の決定

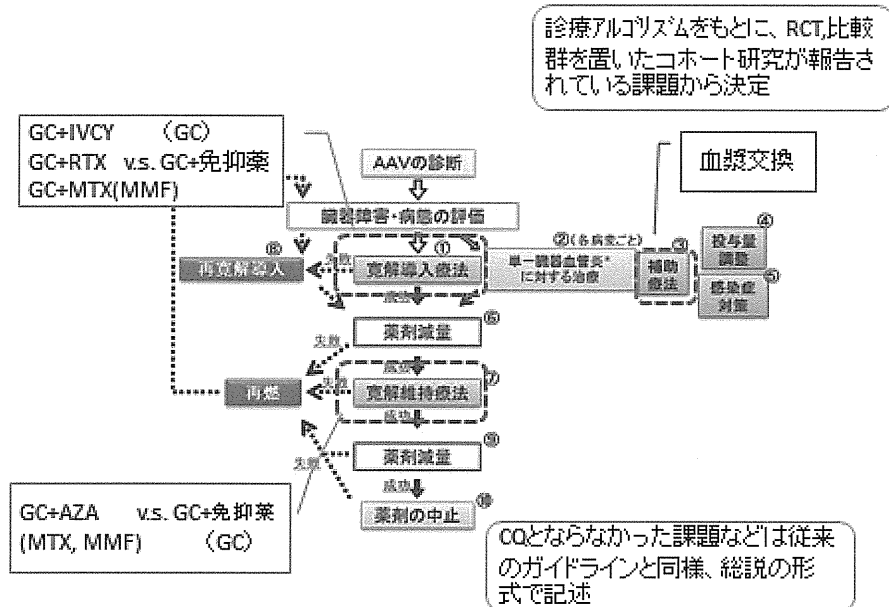


図1 重要臨床課題の決定

採用が決定したアウトカム

CQ1 (寛解導入療法)

- 生存率
- 症状改善率(寛解率)
- 重篤合併症発現率
- 腎生存率
- 重篤感染症発現率
- 患者QOL(SF-36)
- 非再燃率
- 不可逆的な臓器障害(VDI)

CQ2 (血漿交換療法)

- 生存率
- 腎生存率
- 重篤合併症発現率
- 重篤感染症発現率
- 患者QOL(SF-36)
- 不可逆的な臓器障害(VDI)
- 非再燃率

CQ3 (寛解維持療法)

- 生存率
- 非再燃率
- 重篤合併症発現率
- 重篤感染症発現率
- 腎生存率
- 患者QOL(SF-36)
- 不可逆的な臓器障害(VDI)

黒;70%以上が重大と評価
(推奨作成で考慮する予定)
グレー;70%以上が重要と評価

点線内:システマティックレビューで評価する項目

図2 採用が決定したアウトカム

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）

分担平成26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 京都大学医学研究科リウマチ性疾患制御学講座 特定教授

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月に観察を終了した。最終的な分類はEGPA14例、GPA33例、MPA78例、分類不能31例でありわが国のANCA関連血管炎患者ではMPO-ANCA陽性MPA例が多く、また間質性肺障害合併症例が多い特徴があった。また、厚生労働省の認定基準の問題点に関する検討を行い、MPAとGPAの重複症例が多いこと、欧米の分類結果との違いとその理由などを明らかにした。またMPA症例・GPA症例の有効性の検討では、欧米の治療と比較してシクロホスファミドの併用率は低いものの寛解率と非再燃率は高かった。安全性、特に重篤感染症に関して、年齢や性別、副腎皮質ステロイドの開始量が危険因子となることを明らかにした。

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（GPA、旧ウェゲナー肉芽腫症）、好酸球性多発血管炎性肉芽腫症（EGPA、チャージストラウス症候群）が含

まれる。

わが国のANCA関連血管炎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研究を2009年4月から開始

し 2012 年 12 月に観察を終了している (UMIN:000001648).

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完了した。これらの ANCA 関連血管炎登録患者を、Watts らにより提唱された疫学的分類法 (EMEA アルゴリズム) を用いて分類し、疾患別の特徴を検討した。またフォローアップデータから登録患者の疾患分類、重症度、ANCA や障害臓器とアウトカムとの関連を評価した。主要評価項目は寛解到達期間で、副次的評価項目として、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を設定した。

C. 研究結果

最終的に 156 例の症例が登録され、EGPA14 例、GPA33 例、MPA78 例、分類不能 31 例に分類された (図 1)。患者背景では我が国では GPA 患者でも 45.5%の患者で、MPA では 93.5%の患者で MPO-ANCA 陽性であった。また欧米と比し間質性肺障害 (ILD) の合併が著明に多く、ILD を有する患者ではバーミンガム血管炎活動性スコア (BVAS)が有意に低いことを明らかにした。これらの成果を *Arthritis Research & Therapy* 誌にて報告した。

厚生労働省基準の検討では、EGPA の基準に

ついては欧米の基準と同等である一方で、GPA の確定基準で感度・特異度共に低く、MPA の確定基準では感度が低いことを明らかにした。その原因として MPA 基準と GPA 基準で重複例が多いことが考えられた (図 2)。これらの成果を *Modern Rheumatology* 誌にて報告した。

MPA と GPA を対象として行った有効性解析では、シクロホスファミドの併用割合が MPA 患者で 31%、GPA 患者での 61%と欧米で推奨されている標準的治療とは診療実態が異なることが明らかとなった。6 カ月までに MPA 患者で 85%、GPA 患者では 87%の患者が寛解を達成している一方で、副腎皮質ステロイド投与量 (プレドニゾン換算 10mg/日) を考慮した寛解基準ではそれぞれ 40%と 39%に留まっており、わが国での診療においては副腎皮質ステロイドの減量速度が欧米と比較すると緩徐である実態もまた明らかとなった。生存率については MPA で悪い傾向にあるものの統計学的な有意差は認めなかった (図 3)。重症型に分類される患者では全身型に分類される患者よりも生命予後は悪かった ($p<0.0001$)。再燃については疾患分類や重症度、ANCA の種類などで差を認めなかった。これらの成果は原著として学術誌への投稿準備を進めている。

全症例を対象とした安全性に関する検討では、42 症例で 63 件の重篤感染症の合併を認め、発症率は 87.6/100 人年、発症までの中央値は 57 日であった。多変量解析によって得られたハザード比 (95%信頼区間

(CI) は 65 歳以上で 1.97 (0.99-3.95), 女性で 0.47 (0.25-0.89), 重症型で 2.11 (1.05-4.27), 開始副腎皮質ステロイド量 (プレドニゾン換算で 0.8mg/kg/日以上) が 2.88 (1.49-5.88)であった. これらの成果は原著として学術誌への投稿準備を進めている.

D. 考察と今後の課題

RemIT-JAV 研究から, 我が国の ANCA 関連血管炎患者の特徴, 診断・分類・認定基準の問題点などが明らかになった. また現時点での治療の特徴や, 有効性・安全性についての多くの知見が得られている.

これらの知見を, 我が国の患者に適した診療ガイドラインの作成および改訂に役立てていく必要がある.

E. 健康危険情報

なし

F. 研究発表

1. 論文発表

- (1) Classification and characteristics of Japanese patients with antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis in a nationwide, prospective, inception cohort study. Sada KE, Yamamura M, Harigai M, Fujii T, Dobashi H, Takasaki Y, Ito S, Yamada H, Wada T, Hirahashi J, Arimura Y, Makino H. *Arthritis Res Ther*. 2014;16(2):R101.
- (2) Issues associated with the Ministry of Health, Labour and Welfare diagnostic criteria for antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitides: Reclassification of patients in the prospective cohort study of Remission Induction Therapy in Japanese patients with ANCA-associated vasculitides according to the MHLW criteria. Sada KE, Yamamura M, Harigai M, Fujii T, Arimura Y, Makino H. *Mod Rheumatol*. 2014 Dec 15:1-3.
- (3) A nationwide survey on the epidemiology and clinical features of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss) in Japan.. Sada KE, Amano K, Uehara R, Yamamura M, Arimura Y, Nakamura Y, Makino H; Research Committee on Intractable Vasculitides, the Ministry of Health, Labour, Welfare of Japan. *Mod Rheumatol*. 2014; 24(4): 640-4.
- (4) Current Concept and Epidemiology of Systemic Vasculitides. Katsuyama T, Sada KE, Makino H. *Allergol Int*. 2014 Oct 25.
- (5) わが国の血管炎の現状と今後の展望. 佐田 憲映, 槇野 博史. *日本腎臓学会誌* 56 巻 2 号 Page65-69
- (6) 免疫と内科疾患 その病態と治療最前線 抗好中球細胞質抗体(ANCA)関連血管炎の病態と治療の最前線. 山村 昌弘, 佐田 憲映, 針谷 正祥, 藤井 隆夫, 石津 明洋, 有村 義宏, 槇野 博史. *日本内科学会雑誌* 103 巻 9 号 Page2121-2129

2. 学会発表

- (1) 膠原病治療 現状の課題とアンメット
ニーズ 血管炎症候群. 佐田憲映. 第
58回日本リウマチ学会総会・学術集会.
2014年4月24日～26日

G. 知的所有権の出現登録状況

なし

図1 登録症例の分類

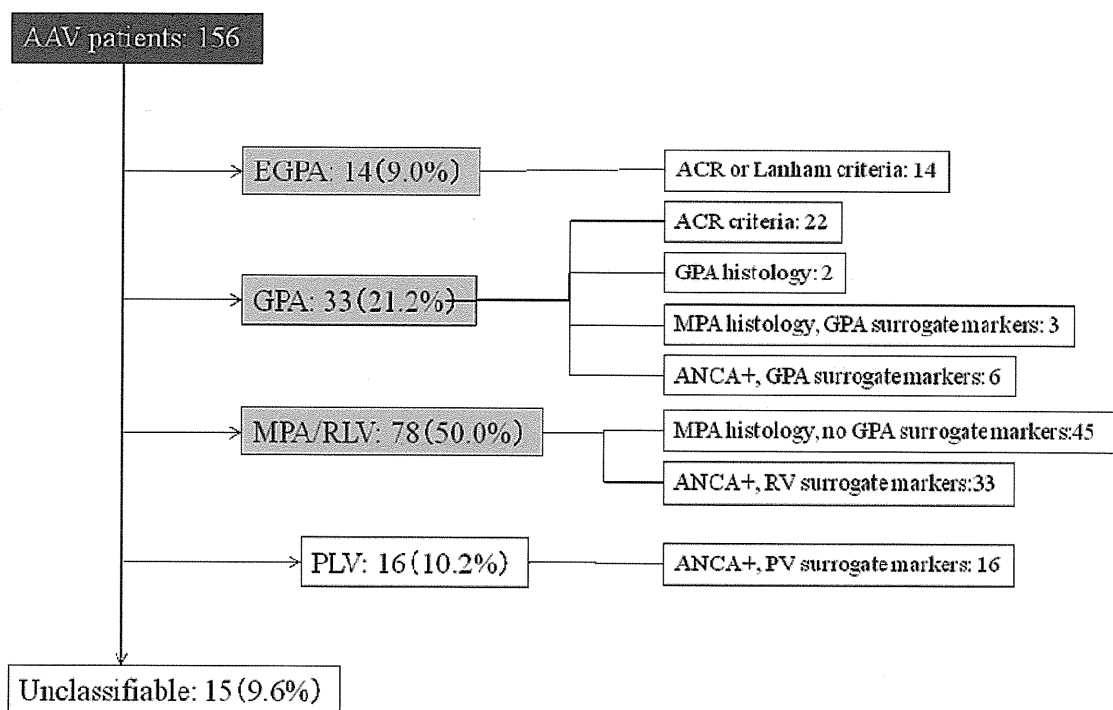


図2 登録患者への厚労省基準の適用

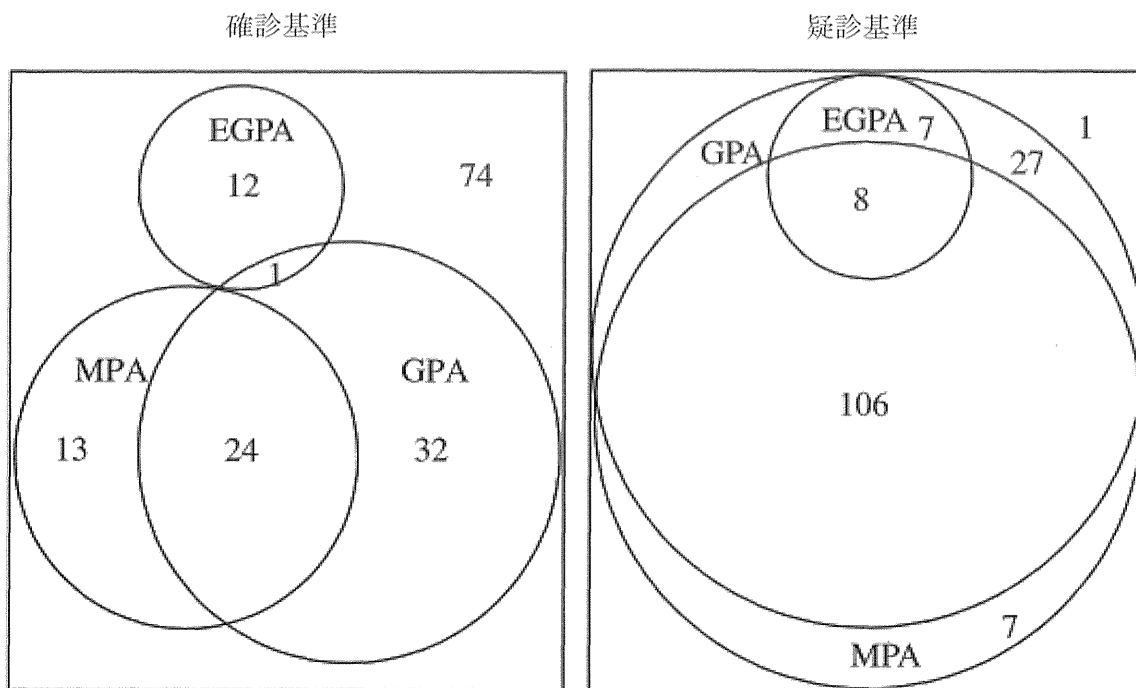
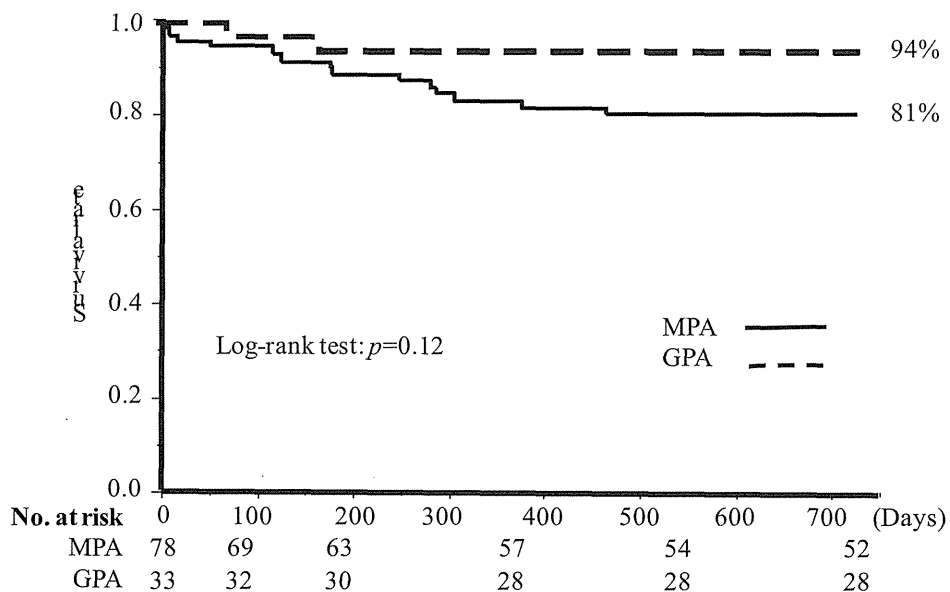


図3 疾患分類別の生存曲線



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

土橋浩章 香川大学 医学部血液・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

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

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

研究協力者

白井丈一 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26年11月末までに321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198例、多発血管炎性肉芽腫症53例、好酸球性多発血管炎性肉芽腫症28例、分類不能型血管炎42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。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 Birmingham Vasculitis Activity Score に基づく寛解到達率であり、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、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、症例登録は平成 25 年 12 月 31 日で終了し現在観察を継続している。

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、321 例が 48 施設から登録された。その内訳は MPA 198 例、GPA 53 例、EGPA 28 例、分類不能血管炎 42 例であった。RemIT-JAV の登録症例と併せると、MPA 276 例、GPA 86 例、EGPA 42 例、分類不能血管炎 73 例となり、合計 477 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 2.5±2.9 (中央値 1.3)、RemIT-JAV 1.7±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 321 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 321 例中、RPGN の割

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、

合は MPA 73% (144/198)、GPA 36% (19/53)、EGPA0%(0/28)であった。腎生検バーチャルスライドは 84 症例集積された。胸部画像は 2014 年 11 月 10 日までに RemIT-JAV-RPGN に登録された 321 例中 245 例分が収集された。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 スライスで評価中である。

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た。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、RemIT-JAV-RPGN のデータが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
なし。

学会発表
なし。