

- 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) のデータベース解析

RemIT-JAV では 156 例の ANCA 関連血管炎患者が収集され、そのベースラインデータの解析結果が英文論文化された (Arthritis Res Ther 2014, 16:R101)。また、RemIT-JAV 登録症例を用いて、我が国の診断基準と Watts らの分類基準を比較し、その結果を現在投稿中である。平成 26 年度は 2 年間の観察期間のデータを解析し、治療内容およびその有効性を明らかにする。

- 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 (Co-RemIT-JAV) のデータ収集およびデータベース解析

RemIT-JAV に登録された ANCA 関連血管炎患者をさらに 24 か月 (合計 48 か月) 追跡する観察研究を当分科会において継続し、登録患者のデータ収集およびデータベースの解析を行い、寛解維持療法の現状と再発に関連する因子等を解析する。

- 4) 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) のデータ収集およびデータベース解析

RemIT-JAV-RPGN に登録された 322 例の ANCA 関連血管炎患者を 2 年間観察し、そのデータを収集する。平成 26 年度はベースラインデータを解析する。RemIT-JAV 登録患者データベースと統合し、十分な患者数を用いた詳細な解析を行う。

- 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) の研究計画作成と実施

RemIT-JAV-RPGN に登録された ANCA 関連血管炎患者をさらに 24 か月 (合計 48 か月) 追跡する観察研究計画作成し、各施設で倫理審査を申請し、登録患者のデータ収集を開始する。

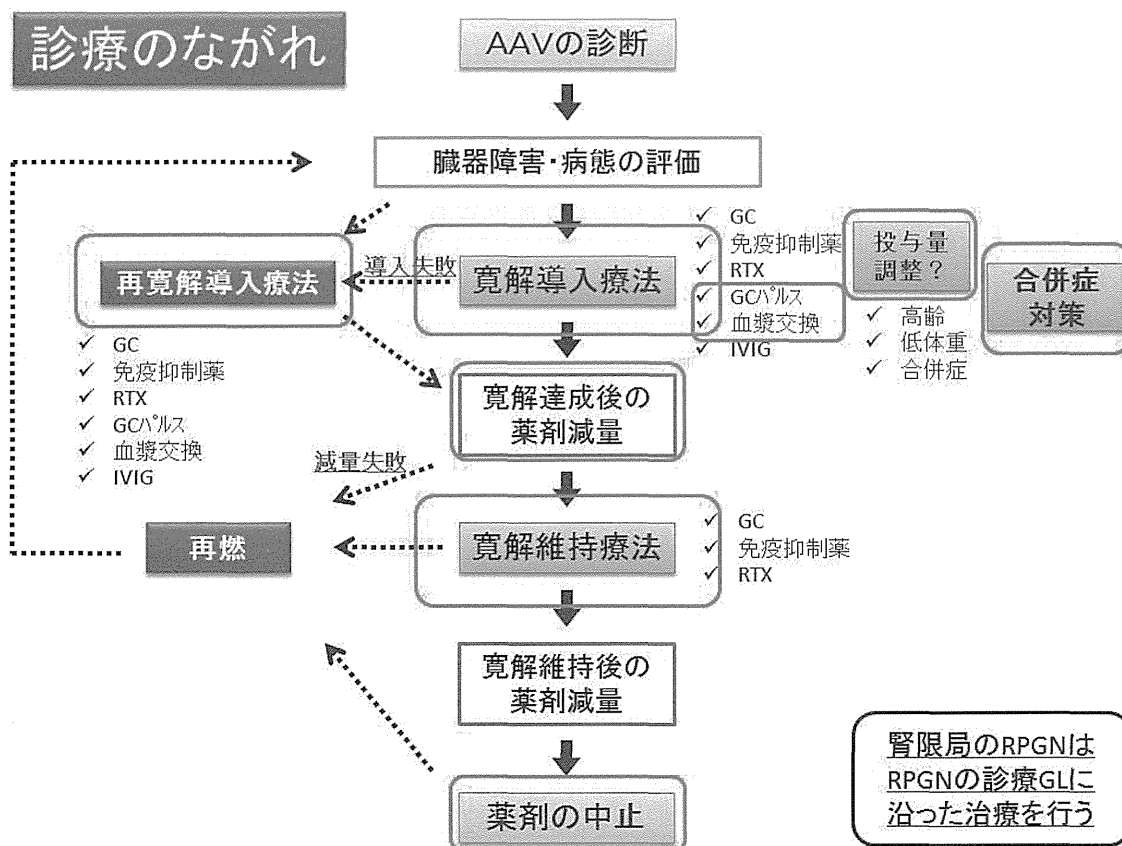
- 6) ANCA 関連血管炎・急速進行性糸球体腎炎の寛解導入・維持療法に関する観察研究の研究計画作成と実施

RemIT-JAV、RemIT-JAV-RPGN から得られる我が国の ANCA 関連血管炎の全体像を検証し、血管炎診療で近年重要性が高まっている patient reported outcome (PRO) を含めた総合的な疾患アウトカムを検討するための観察研究を実施する。

図に示す診療アルゴリズム案に基づいて以下の CQ 案を立てています。

1. AAV の寛解導入療法として GC+IVCY 療法を推奨するか？
2. AAV の寛解導入療法として GC+ (IVCY 以外の) 免疫抑制薬併用療法を推奨するか？
3. AAV の寛解導入療法 (GC+IVCY) の補助治療法として GC パルス療法を推奨するか？
4. AAV の寛解導入療法 (GC+IVCY) の補助治療法として血漿交換療法を推奨するか？
5. GC+IVCY で寛解寛解達成後 3 か月後 PSL15mg/日を目安とした GC の速やかな減量を推奨するか？

診療アルゴリズム案



## 臨床病理分科会活動計画

分科会長	石津明洋（北海道大学/病態解析学）
研究分担者	川上民裕（聖マリアンナ医科大学/皮膚科学） 菅野佑幸（信州大学/感染・免疫病理学） 高橋 啓（東邦大学/病理診断学） 土屋尚之（筑波大学/分子遺伝疫学） 宮崎龍彦（岐阜大学/臨床病理学）
研究協力者	池田栄二（山口大学/病理形態学） 岩月啓氏（岡山大学/皮膚科学） 小川弥生（NPO 法人北海道腎病理センター） 鬼丸満穂（九州大学/病理病態学） 黒川真奈絵（聖マリアンナ医科大学/生化学） 中沢大悟（北海道大学/免疫・代謝内科学） 平橋淳一（慶應大学/血液浄化・透析センター） 吉田雅治（東京医科大学八王子医療センター/腎臓内科学）

計画1. 血管炎症例の病理組織学的所見・血清学的所見・遺伝子/遺伝学的所見につき、診断・重症度・臨床所見・治療反応性等との関連を解析し、それらの成果を診療ガイドラインの作成・改訂に反映させる。

<検討項目>

頭頸部病変・肺病変・腎病変・消化管病変・皮膚病変  
バイオマーカー・疾患感受性遺伝子など

計画2. 病理診断のエキスパートオピニオンを求めることができるコンサルテーションシステムを構築する。

計画3. 平成16年度本研究班作製の「血管炎アトラス」を改訂する。

<進捗状況>

7月中にメール会議を開催し、上記計画の推進について検討した。計画1については、具体的なCQ案を提示した。計画2については、予想される問題点をリストアップした。計画3については、アトラス改訂版に掲載する疾患について検討し、目次（案）を作成した。

## 臨床病理分科会 CQ 案

### 1. 病理検査の有効性について

CQ : ANCA 関連血管炎が疑われる患者に対して、**A**腎生検（針生検）を施行することは、施行しない場合に比べて、生命予後の改善に寄与するか？

**A**には以下のものも代用される

肺生検（VATS）・皮膚生検・上気道生検・消化管生検

### 2. 組織学的重症度評価の有効性について

CQ : わが国の ANCA 関連血管炎患者について、**A**糸球体腎炎の組織学的クラス分類（Berden らの分類 2010）を行うことは、（欧米と同様に、）**B**腎予後の予測に有用か？

**A**には以下のものも代用される

肺病変の組織学的分類・皮膚病変の組織学的分類

ただし、これらについては対照となる欧米版がないので、（ ）の文言は省く

**B**には以下のものも代用される

生命予後

### 3. バイオマーカーについて

CQ : **A**疾患感受性遺伝子多型は、血管炎患者の**B**臓器病変と関連するバイオマーカーとなるか？

**A**には以下のものも代用される

治療による末梢血遺伝子発現プロファイルの変化・ANCA 親和性・抗βグルカン抗体・AC13・末梢血 NETs

**B**には以下のものも代用される

治療反応性・生命予後

## 国際研究協力分科会活動計画

分科会長： 藤元昭一<sup>1</sup>

研究分担者： 小林茂人<sup>2</sup>、濱野慶朋<sup>3</sup>、猪原登志子<sup>4</sup>、古田俊介<sup>5</sup>

研究協力者： 湯村和子<sup>6</sup>、原淵保明<sup>7</sup>、中島裕史<sup>8</sup>、武曾恵理<sup>9</sup>、内田俊也<sup>10</sup>、  
河野肇<sup>11</sup>、塚本達雄<sup>12</sup>、佐藤祐二<sup>13</sup>

<sup>1</sup>宮崎大学医学部血液・血管先端医療学、<sup>2</sup>順天堂大学医学部附属順天堂越谷病院内科、  
<sup>3</sup>東京都健康長寿医療センター腎臓内科、<sup>4</sup>京都大学医学部附属病院臨床研究総合セン  
ター 早期臨床試験部、<sup>5</sup>千葉大学医学部附属病院臨床試験部/膠原病内科学、<sup>6</sup>国際医  
療福祉大学病院予防医学センター/腎臓内科、<sup>7</sup>旭川医科大学耳鼻咽喉科・頭頸部外  
科学、<sup>8</sup>千葉大学大学院医学研究院アレルギー・臨床免疫学、<sup>9</sup>田府興風会医学研究所附  
属北野病院腎泌尿器科センター腎臓内科、<sup>10</sup>帝京大学医学部附属病院腎臓内科、<sup>11</sup>帝  
京大学医学部内科学講座リウマチ・膠原病グループ、<sup>12</sup>京都大学大学院医学研究科腎  
臓内科学、<sup>13</sup>宮崎大学医学部附属病院血液浄化療法部

本分科会では、医療の標準化をめざした診療ガイドラインの作成とその根拠となるエ  
ビデンス構築に貢献することを目的に、以下の国際的なプロジェクト研究を実施する。

1. DCVAS (ACR/EULAR endorsed study to Development Classification and Diagnostic  
criteria for primary systemic Vasculitits) (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)

目的は 1) Develop and validate new classification for systemic vasculitis for  
research purpose to improve approaches to treatment. 2) Development diagnostic  
criteria which can be used in daily clinical practice. 2014年3月末にて、118  
施設から 3581 症例 (2013年9月上旬の時点で、世界 32 各国、2872 症例) の登録があ  
った。日本からは 22 施設、167 症例の登録があった (2013年9月時点で、112 症例)。  
目標は 3500 症例であるが、PAN, TAK, EGPA およびコントロール症例の登録が目標より  
不足している。このため、2015年12月に登録終了が延期されている。日本からは MPA、  
GPA (限局型)、高安動脈炎症例を登録する必要がある。

### 2. GPA 日英比較研究

ANCA 関連血管炎は遺伝的背景と環境因子が絡み合って発症する疾患と考えられてい  
る。また、実際に異なる地域間で MPA/GPA/EGPA の罹患率の違いや MPO-ANCA/PR3-ANCA  
の陽性率の違いが、過去の疫学研究より明らかとなっている。前回の榎野班において  
MPA の日欧比較を行い phenotype や生命予後、腎予後を比較したのに引き続き、今回の  
有村班では GPA の日欧比較を行う予定である。

中小型血管炎の臨床研究分科会の協力のもと本研究班内から 16 施設に参加して頂き、

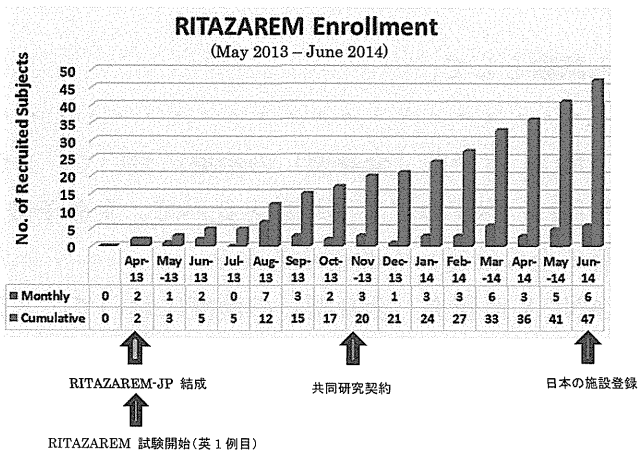
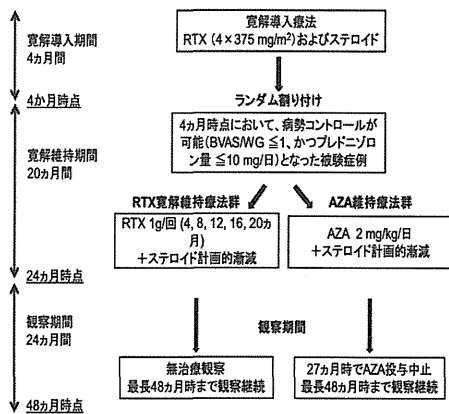
対象は Cambridge 大学のコホートとした。対象は 2000 年～2012 年の間に GPA と診断された症例で、修正 ACR の基準を満たすものとした。ANCA や年齢、性別など baseline のデータ、臓器病変の分布、生命予後、腎予後、再発について後ろ向きに評価する。

日本の 16 施設（膠原病内科 7、腎臓 3、腎・膠原病 2、膠原病・呼吸器 1、呼吸器 1、耳鼻科 1、）から 88 例が集められた。そのうち、もともとの計画にあった基準に合致する症例が 82 例であった。Cambridge 大学のコホートには 277 例が登録されていたが、referral bias を減らすため Cambridge 大学の通常の診療圏である east England の症例 128 例を使用した。現在データベースを作成中、今後解析予定である。

3. RITAZAREM 試験 (NCT 01697267, UMIN 000012409) (An international, open label, randomised controlled trial comparing rituximab with azathioprine as maintenance therapy in relapsing ANCA-associated vasculitis) (再発性 ANCA 関連血管炎 (AAV) 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、オープンラベル、ランダム化国際共同試験)

欧米において AAV の寛解導入療法におけるリツキシマブと寛解維持療法におけるアザチオプリンは確立された標準治療として認識されているが、リツキシマブの寛解維持療法におけるエビデンスは少ない。本試験は再発性 ANCA 関連血管炎の再発予防効果における、リツキシマブのアザチオプリンに対する優位性を確認することを目的とし、割付けから再発までの期間を評価する。登録期間は 2013 年 4 月～2015 年 3 月の 2 年間であり、試験期間は 2013 年 4 月～2018 年 3 月の 5 年間の予定で開始され、全世界多地域約 60 施設から、190 例を登録する。本試験は EUVAS と VCRC による共同研究であり、2013 年 4 月、EUVAS 代表 David Jayne, VCRC 代表 Peter Merkel との協議において本邦からの RITAZAREM 試験への参画が検討された。2013 年 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

(RITAZAREM-JP グループ代表者: 宮崎大学・藤元昭一)。2013 年 8 月に RITAZAREM-JP キックオフミーティングを行い、国内 7 施設（宮崎大学、岡山大学、杏林大学、千葉大学、帝京大学、北野病院、東京都健康長寿医療センター）による多施設共同試験として実施準備を開始した。2013 年 12 月に、中央スポンサー、日本側スポンサー、日本側 Lead Site 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、2014 年 2 月に ICH-GCP 準拠での各種手順書の整備、国内予定全施設 FWA 登録の完了が確認された。2014 年 6 月までに宮崎大学、北野病院、千葉大学、岡山大学での倫理委員会承認、各種手続きが完了し、当該 4 施設において試験施設登録が完了し、2014 年 6 月 23 日より日本での被験者登録が可能となった。2014 年 6 月現在、全世界で 54 施設が試験を開始し、これまでに全世界合計 46 名の被験者が登録されている。



診療の国際的な標準化に関する CQ (国際研究協力分科会)

介入試験として、

- .....
1. ANCA 血管炎 (全身型) の治療において、ステロイド薬とサイクロフォスファミドの併用は、ステロイド薬単独と比べて、生命予後 (生存期間の延長) および腎予後 (末期腎不全の回避) を改善するか？
  2. ANCA 血管炎 (全身型) の治療において、ステロイド薬と併用する経口サイクロフォスファミド (CY) 投与量 2 mg/kg/日は、CY 25~50mg/日投与量と比べて、生命予後 (生存期間の延長) および腎予後 (末期腎不全の回避) を改善するか？
  3. ANCA 血管炎 (全身型) の治療において、免疫抑制剤 (サイクロフォスファミド) と併用するステロイド薬の早期減量法 (初期量: 経口プレドニゾロン 1mg/kg/日と初期量投与後 1 週間ごとの 0.75, 0.5, 0.4 mg/kg/日への減量) は、初期量 (経口プレドニゾロン 1mg/kg/日) の 4 週間継続と比べて、生命予後 (生存期間の延長) および腎予後 (末期腎不全の回避) を改善するか？
- .....

背景的・一般的疑問として、

- .....
1. 日本と海外の血管炎の臨床症状に差異があるのか？
- .....

現在施行中の国際共同臨床試験として、

- .....
1. ANCA 血管炎に対する免疫抑制療法への血漿交換療法追加は、生命予後 (生存期間の延長) および腎予後 (末期腎不全の回避) を改善できるか? ~ PEXIVAS
  2. 再発性 ANCA 血管炎の寛解維持療法としてのリツキシマブ投与は、アザチオプリンによる維持療法と比べて、再発率を低下させるか? ~ RITAZAREM
- .....



## 横断協力分科会活動計画

題目：ガイドラインの評価・検討と普及を目指して

分科会長：高崎芳成（順天堂大学膠原病内科学講座 教授）

### 研究分担者（五十音順）

要 伸也（杏林大学第一内科 腎臓・リウマチ膠原病内科 教授）

川上民裕 併任（聖マリアンナ医科大学 皮膚科 准教授）

杉山 斉（岡山大学大学院医歯薬学総合研究科慢性腎臓病対策 腎不全治療学 教授）

竹内 勤（慶應義塾大学リウマチ内科学 教授）

土屋尚之 併任（筑波大学医学医療系分子遺伝疫学 教授）

中岡良和 併任（大阪大学大学院 医学系研究科循環器内科学講座）

藤井隆夫（京都大学大学院医学研究科 リウマチ性疾患制御学講座 特定教授）

本間 栄 併任（東邦大学 医療センター大森病院 呼吸器内科 教授）

### 研究協力者

野澤和久（順天堂大学膠原病内科 准教授）

本分科会の目的は、各分科会で検討されたガイドラインを定期的に評価し、血管炎診療に関連する学会（日本リウマチ学会、日本腎臓学会、日本呼吸器学会、日本皮膚科学会）ならびに厚労省進行性腎障害研究班など他の研究班の専門機関の評価も加え、これらの意見を統合してエビデンスレベルが高く、わかりやすい、整合性のある診療ガイドラインを策定することにある。

加えて、上述の関連学会を通じ、策定されたガイドラインを一般医、ならびに国民に広く普及させることも目的とする。

この目的を達成するため、必要があれば各関連学会に血管炎症候群診療ガイドライン検討員会の設立や、新診療ガイドラインの普及を目指した年次総会内の特別講演もしくはシンポジウムの企画や講演会の開催を要請する。

これらの実践に向けての具体的な事業計画について協議する。

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等政策研究事業

## 難治性血管炎に関する調査研究班

平成 26 年度 第 2 回班会議

プ ロ グ ラ ム

平成 26 年 12 月 12 日（金） 10 : 00 ~ 16 : 00

於 都市センターホテル 6 階 601 会議室

研究代表者 有村 義宏

難治性血管炎に関する調査研究班  
平成26年度 第2回班会議 プログラム

平成26年12月12日(金)

- |                  |   |
|------------------|---|
| 1. 研究班の活動報告      | 10:00-10:20<br>研究代表者 有村 義宏              |
| 2. 分科会活動報告       |   |
| I. 大型血管炎臨床分科会    | 10:20-10:50<br>分科会長 磯部 光章<br>(代理: 吉藤 元) |
| II. 中・小型血管炎臨床分科会 | 10:50-11:20<br>分科会長 針谷 正祥               |
| III. 国際協力分科会     | 11:20-11:50<br>分科会長 藤元 昭一               |
|                  | ～ お 昼 休 憩 ～ 11:50-12:50                 |
| IV. 臨床病理分科会      | 12:50-13:20<br>分科会長 石津 明洋               |
| V. 横断協力分科会       | 13:20-13:40<br>分科会長 高崎 芳成               |
| VI. 総合討論         | 13:40-13:50                             |
| 3. 事務局より連絡       | 13:50-13:55<br>研究分担者 駒形 嘉紀              |
| 4. 各分科会小委員会      | 14:00-16:00                             |

中・小型血管炎臨床分科会	601 会議室
大型血管炎臨床分科会	603 会議室
国際協力分科会	604 会議室
臨床病理分科会	605 会議室
横断協力分科会	609 会議室

※尚、昼食時に 603 会議室にて「血管炎登録・ガイドライン作成・普及推進委員会」  
(研究代表者・各分科会長・事務局)を開催いたします。

## 大型血管炎臨床分科会活動報告

### 分科会長

磯部光章 東京医科歯科大学大学院循環制御内科学

### 研究分担者

小室一成 東京大学大学院医学系研究科循環器内科学  
杉原毅彦 東京都健康長寿医療センター 膠原病リウマチ科  
種本和雄 川崎医科大学心臓血管外科  
中岡良和 大阪大学大学院 医学系研究科循環器内科学  
長谷川 均 愛媛大学大学院医学系研究科 血液・免疫・感染症内科学  
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  
吉藤 元 京都大学大学院医学研究科 臨床免疫学

### 研究協力者

井上芳徳 東京医科歯科大学 食道・一般外科（血管外科）  
内田治仁 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座  
重松邦広 東京大学医学部 血管外科  
宮田哲郎 山王病院・山王メディカルセンター 血管病センター  
渡部芳子 川崎医科大学生理学 1

大型血管炎として扱うのは高安動脈炎（TAK）と巨細胞動脈炎（GCA）である。いずれも希少疾患であり、特に本邦においては GCA の症例は少ない。二疾患は疾患としての相似性が議論されている。現状で診断基準、重症度基準が定められ、ガイドラインが公表されているものの、近年診断法、治療法が格段に進歩しており、時代になかったものとは言いがたい。特に本疾患は全身の炎症のため、心血管系をはじめとして他臓器にわたる病変を認めることから、複数科の医師が診療に関わっており、診断基準やガイドラインも多角的な視点から検討する必要がある。本研究班では、昨年度まで前向き研究に取り組んできたが、今年度はその成果を踏まえて、多施設で後向き、前向きに症例を登録し、より系統的により多数の症例を集積してデータベースを作成することを企図している。それを元に時代に沿った最新の診断、治療法を確立し、診療の質向上に資するための診断基準、ガイドラインの作成を目指す。研究目標は以下の通りである。

1. ガイドライン策定・診断基準改定に関わる前向き研究・後ろ向き研究
2. EBM 調査・Clinical Question 手法によるガイドライン策定・診断基準改定

### 3. ガイドライン策定・診断基準改定に関わるその他の臨床研究

平成 26 年度に計画を立案しているのは以下の研究である。

(1) 前向き研究：改訂して再スタートする。

項目を改訂して内容を強化する。また、従来の疫学調査だけでなく、血清・血漿サンプル等も集める。そのために新たに研究計画について倫理委員会申請を行う。

(2) 後ろ向き研究：新規に始める。

多施設から臨床データを収集し解析する。大型血管炎グループだけでなく、難治性血管炎グループ全体に協力を依頼する。

前向き研究と後ろ向き研究はフォーマットを同一にして症例の登録を行う。

目的としては、1. TAK と GCA の異同について、本邦で両者の臨床的特徴の比較を行い、結果を世界に発信する。2. TAK と GCA の臨床的特徴、治療内容、アウトカムの調査を行い、ガイドライン策定・診断基準改定に反映させる。

## 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 薬害監視学講座）

### 研究分担者

本間 栄	東邦大学医学部内科学講座呼吸器内科学分野（大森）
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
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
伊藤 聡	新潟県立リウマチセンターリウマチ科
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
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）
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）
中山 健夫	京都大学大学院医学研究科健康管理学講座（健康情報学）
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
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

### 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
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展開医療科学講座
川口 鎮司	東京女子医科大学リウマチ科
栗原 泰之	聖路加国際病院放射線科
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
小松田 敦	秋田大学医学部血液・腎臓・膠原病内科
坂野 章吾	愛知医科大学腎臓・リウマチ膠原病内科
田中 良哉	産業医科大学第一内科学講座
川嶋 聡子	杏林大学第一内科 腎臓・リウマチ膠原病内科
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
板橋美津代	東京女子医科大学第四内科

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 プログラムマネジメント室
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
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)
難波 大夫	名古屋市立大学大学院医学研究科 生体総合医療学講座 呼吸器・免疫アレルギー内科
本間 則行	新潟県立新発田病院内科
村川 洋子	島根大学医学部内科学講座内科学第三内科
山村 昌弘	岡山済生会総合病院内科/リウマチ・膠原病センター
竹田 慎一	黒部市民病院内科
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
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
武曾 恵理	公益社団法人田附興風会医学研究所北野病院

中・小型血管炎の主要疾患である抗好中球細胞質抗体 (ANCA) 関連血管炎 (顕微鏡的多発血管炎、多発血管炎性肉芽腫症、好酸球性多発血管炎性肉芽腫症) は、血清中のANCA出現と多臓器病変を特徴とする難治性再発性疾患であり、複数科の専門家がその診断・治療に携わっている。難治性血管炎調査研究班は昨年度までに、ANCA関連血管炎に関連する2班と共同で、ANCA関連血管炎の診療ガイドラインを作成・改訂し、全国レベルでの診断・治療の標準化に寄与してきた。本分科会では、ANCA関連血管炎患者のアウトカムをさらに向上させるために、最新の診療ガイドライン作成手法にもとづき、同ガイドラインの全面的な改訂を進めている。併せて、その後の定期的なガイドラインの改訂に必要な研究を実施予定である。平成26年度は以下の研究課題に取り組んだ。

#### 1) ANCA 関連血管炎の診療ガイドライン作成

医療情報サービス Minds および GRADE が提案する最新のガイドライン作成手法を参考に作業を開始した。まず、診療アルゴリズム案を作成し、「寛解導入療法」、「血漿交換療法」、「寛解維持療法」の3項目を重要臨床課題として採用した。また、統括委員会、患者代表を含むガイドライン作成グループ、システマティックレビュー (SR) チームのメンバーを決定した。ガイドライン作成グループは、クリニカルクエスチョン (CQ) の構成要素となるアウトカムの検討を行った。年内に CQ が決定し、SR の工程に移行する予定である。

#### 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) のデータベース解析

2009年～2010年までに登録された ANCA 関連血管炎患者 156 例(追跡症例は 155 例)を対象に解析を進めている。これまで実施してきた「登録時の患者背景に関する検討」、「欧米分類基準と厚労省認定基準の比較」が、今年度、学術誌に掲載された。有効性と安全性の評価についても解析が終了し投稿準備を進めている。RemIT-JAV で蓄積されたデータは RemIT-JAV-RPGN および今後実施予定の観察研究で得られたデータと統合し層別解析などで活用していく予定である。

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 (Co-RemIT-JAV) のデータ収集およびデータベース解析

本研究のプロトコールおよび調査票に基づき、RemIT-JAV に引き続く定点観察・データ収集を行った。本研究では、16 施設より 84 例 (MPA 41 例、GPA 23 例、EGPA 9 例、分類不能 11 例) の症例が登録され、本年 12 月末まで追跡中である。研究開始 12 ヶ月時点における中間解析では、再燃率 16.9%、腎生存率 94.8%および個体生存率 96.1%であった。今後、平成 26 年 12 月末までに 24 か月目までの追跡調査および調査票回収を終了し、平成 27 年中に解析を終える予定である。

4) 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) のデータ収集およびデータベース解析

2011 年～2013 年までに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所属の 49 施設から 321 例が登録され (EGPA : 28 例、GPA53 例、MPA198 例、分類不能 42 例)、6 か月までの調査票の回収が完了した。データクリーニングが終了しデータ固定が完了次第、解析を開始する。また、研究班内で募集した二次研究のために、生体試料と臨床情報の提供を行う予定である。

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) の研究計画作成と実施

【目的】ANCA 関連血管炎・RPGN に対する寛解維持療法の実態を調査し、その有効性と安全性を明らかにするための前向き観察研究を開始した。【対象と方法】2011 年度から 2013 年度までに実施された RemIT-JAV-RPGN に登録された患者 322 例のうち、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) 変化率などとした。【今年度の進捗】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-RPGN に引き続く定点観察を開始した。現在までに本部の杏林大学に続き、参加施設における倫理審査委員会の承認が得られ、症例登録が順次進行中である。

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・維持療法に関する観察研究の研究計画作成

RemIT-JAV、RemIT-JAV-RPGN で合計 477 例の新規発症 ANCA 関連血管炎症例



のデータが得られる予定であるが、その患者背景は多彩で、治療内容は多岐に渡っている。また、患者数が少なくランダム化比較試験が実施しにくいいため、我が国における AAV のエビデンスは乏しく、未解決の課題も山積している。したがって、前向きコホート研究でさらに症例を集積し、質の高い観察研究のデータと高度な統計解析手法を用いて、エビデンスが不足している領域を順次補っていく必要がある。一方、IP は我が国の MPA の重要な臓器病変であるが、ANCA 陽性の IP に関する自然経過や予後については不明な点が多い。これらの点を解決するために、難治性血管炎に関する調査研究班、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の 3 班合同で新たな観察研究を立ち上げる提案を行い、現在、三班で協議を進めている。

## 国際協力分科会活動報告

分科会長： 藤元昭一<sup>1</sup>

研究分担者： 小林茂人<sup>2</sup>、濱野慶朋<sup>3</sup>、猪原登志子<sup>4</sup>、古田俊介<sup>5</sup>

研究協力者： 湯村和子<sup>6</sup>、原淵保明<sup>7</sup>、中島裕史<sup>8</sup>、武曾恵理<sup>9</sup>、内田俊也<sup>10</sup>、  
河野肇<sup>11</sup>、塚本達雄<sup>12</sup>、佐藤祐二<sup>13</sup>

<sup>1</sup>宮崎大学医学部血液・血管先端医療学、<sup>2</sup>順天堂大学医学部附属順天堂越谷病院内科、  
<sup>3</sup>東京都健康長寿医療センター腎臓内科、<sup>4</sup>京都大学医学部附属病院臨床研究総合センター 早期臨床試験部、<sup>5</sup>千葉大学医学部附属病院臨床試験部/膠原病内科学、<sup>6</sup>国際医療福祉大学病院予防医学センター/腎臓内科、<sup>7</sup>旭川医科大学耳鼻咽喉科・頭頸部外科学、<sup>8</sup>千葉大学大学院医学研究院アレルギー・臨床免疫学、<sup>9</sup>田府興風会医学研究所附属北野病院腎泌尿器科センター腎臓内科、<sup>10</sup>帝京大学医学部附属病院腎臓内科、<sup>11</sup>帝京大学医学部内科学講座リウマチ・膠原病グループ、<sup>12</sup>京都大学大学院医学研究科腎臓内科学、<sup>13</sup>宮崎大学医学部附属病院血液浄化療法部

本分科会では、医療の標準化をめざした診療ガイドラインの作成とその根拠となるエビデンス構築に貢献することを目的に、以下の国際的なプロジェクト研究を進行中である。また、欧米の血管炎会議へ班員が参加して、班全体での情報の共有を図っている。

### 1. Vasculitis Clinical Research Investigators Meeting について (DCVAS も含めて)

11月15日(土曜日)にPre-ACR(アメリカリウマチ学会)Vasculitis Clinical Research Investigators Meetingが、ボストンのW Hotelにて、Peter Merkelの主催で開催された。今年は米国のVCRC(Vasculitis Clinical Research Consortium)の会議名ではなく、上述にかわり、米国国内の研究内容の紹介から拡大して、国際的な血管炎研究者の研究内容の提示、進捗状況、研究協力の依頼、結果の発表などの概要紹介、学会での発表の紹介を行う会議になっていたことが大きな変化であった。

研究内容は、1)ACR-EULARのDCVAS、2)臨床治療研究(a. 医師主導型、b. 製薬会社による研究)、3)EUVAS研究、4)VCRC研究、5)症例登録状況(a. VCRC、b. UK & Ireland、c. Turkish Takayas' s vasculitis registry、d. Brain Works Database、e. VCRC Vasculitis Pregnancy Registry)、6)OMERACT(Outcome Measures in Rheumatology) Vasculitis Working Group Activities、7)GCA Ultrasound Study(TABUL)、8)Multi-centered genetic studies などについて議論が行われた(後述プログラム参照)。

DCVAS(ACR/EULAR endorsed study to Development Classification and Diagnostic criteria for primary systemic Vasculitits)(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)に関しては、4290

症例の登録が完了したが、2015年12月まで登録期間が延長されている。PAN、高安動脈炎、対象疾患の登録が不足している状況であることが指摘された。上述の高安動脈炎議題に関して、特に高安動脈炎のregistry、OMERACT、遺伝子研究に関して、日本からの自主的な参加を強く求められ、研究班全体で参加しなければならないことが、今回出席した日本人研究者の共通した意見であった。

## 2. GPA 日英比較研究

ANCA 関連血管炎は遺伝的背景と環境因子が絡み合って発症する疾患と考えられている。また、実際に異なる地域間で MPA/GPA/EGPA の罹患率の違いや MPO-ANCA/PR3-ANCA の陽性率の違いが、過去の疫学研究より明らかとなっている。European Vasculitis Society (EUVAS) との共同研究として、前回の榎野班において MPA の日欧比較を行い phenotype や生命予後、腎予後を比較したのに引き続き、今回の有村班では GPA の日欧比較を行っている。

中小型血管炎の臨床研究分科会の協力のもと本研究班内から 16 施設（膠原病内科 7、腎臓 3、腎・膠原病 2、膠原病・呼吸器 1、呼吸器 1、耳鼻科 1）に参加して頂き、コントロールは Cambridge 大学のコホートとした。対象は 2000 年～2012 年の間に GPA と診断された症例で、修正 ACR の基準を満たすものとした。ANCA や年齢、性別など baseline のデータ、臓器病変の分布、生命予後、腎予後、再発について、日本人 82 例とイギリス人 128 例を後ろ向きに比較検討した。

英国と比較して日本の GPA はより高齢発症で、PR3-ANCA 陽性率が低く、発症時の Cre が低く、肺病変の合併割合が高かった。治療に関しては、ステロイドの初期量に差はないものの減量の速度は日本のほうが遅いという結果であった。また、シクロフォスファミドの使用頻度は変わらないものの、日本は積算量が少なかった。5 年生存率は英国が優れていたが、無再発生存率は日本のほうが高かった。

## 3. RITAZAREM 試験(NCT 01697267, UMIN 000012409)

An international, open label, randomised controlled trial comparing rituximab with azathioprine as maintenance therapy in relapsing ANCA-associated vasculitis, RITAZAREM: 再発性 ANCA 関連血管炎 (AAV) 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、オープンラベル、ランダム化国際共同試験

欧米において AAV の寛解導入療法におけるリツキシマブと寛解維持療法におけるアザチオプリンは確立された標準治療として認識されているが、リツキシマブの寛解維持療法におけるエビデンスは少ない。本試験は再発性 ANCA 関連血管炎の再発予防効果における、リツキシマブのアザチオプリンに対する優位性を確認することを目的とし、割付けから再発までの期間を評価する。登録期間は 2013 年 4 月～2015 年 3 月の 2 年間であり、試験期間は 2013 年 4 月～2018 年 3 月の 5 年間の予定で開始され、全世界多地域

約 60 施設から、190 例を登録する。本試験は EUVAS と VCRC による共同研究であり、2013 年 4 月、EUVAS 代表 David Jayne, VCRC 代表 Peter Merkel との協議において本邦からの RITAZAREM 試験への参画が検討された。2013 年 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 (RITAZAREM-JP グループ代表者: 宮崎大学・藤元昭一)。2013 年 8 月に RITAZAREM-JP キックオフミーティングを行い、国内 7 施設 (宮崎大学、岡山大学、杏林大学、千葉大学、帝京大学、北野病院、東京都健康長寿医療センター) による多施設共同試験として実施準備を開始した。2013 年 12 月に、中央スポンサー、日本側スポンサー、日本側 Lead Site 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、2014 年 2 月に ICH-GCP 準拠での各種手順書の整備、国内予定全施設 FWA 登録の完了が確認された。2014 年 7 月までに宮崎大学、北野病院、千葉大学、岡山大学、帝京大学での倫理委員会承認、各種手続きが完了し、当該 5 施設において試験施設登録が完了し、2014 年 6 月 23 日より日本での被験者登録が開始された。2014 年 11 月現在、全世界で 23 施設 (米 9, 英 6, 日本 5, 加 2, 豪 1) が試験を開始し、これまでに全世界合計 66 名の被験者が登録されている。このうち 45 名が 4 ヶ月に達しランダム化された。2014 年 11 月 Pre-ACR VCRC/EUVAS 会議にて登録期間/試験期間の延長が話し合われた。延長される場合、登録期間は 2013 年 4 月～2015 年 12 月、試験期間は 2013 年 4 月～2018 年 12 月となる予定である。

【RITAZAREM 試験 研究デザイン】

