

ANCA関連血管炎の前向き臨床研究：JMAAV

尾崎 承一¹ 中林 公正²

要 旨：日本で頻度の多いANCA関連血管炎のエビデンスに基づく治療法の確立のため多施設共同前向き臨床研究(JMAAV研究)を行った。新規発症のMPO-ANCA陽性の顕微鏡的多発血管炎患者を対象とし、重症度別の治療プロトコルによる治療を行い18カ月間経過をみた。17施設から50症例の登録を得た。寛解率、死亡率、透析移行率に加え、活動性評価、腎病理、肺病変、合併症、トランスクリプトーム、プロテオームなどのサブ解析を行った。

(J Jpn Coll Angiol, 2009, 49: 53-61)

Key words: anti-neutrophil cytoplasmic antibody, myeloperoxidase, microscopic polyangiitis, cyclophosphamide, corticosteroid

ANCA関連血管炎の疫学

原発性血管炎のうち細動脈、毛細血管、細静脈に好発する血管炎には免疫複合体が関与するものとそうでないもの(pauci-immune)がある。後者の代表は顕微鏡的多発血管炎(microscopic polyangiitis: MPA)、Wegener肉芽腫症(Wegener's granulomatosis: WG)、アレルギー性肉芽腫性血管炎(allergic granulomatous angiitis: AGA)の3疾患である。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を有し、ANCA関連血管炎と総称される。プロテイナーゼ3(proteinase 3: PR3)およびミエロペルオキシダーゼ(myeloperoxidase: MPO)に対する抗体はおおのPR3-ANCA, MPO-ANCAと呼ばれるが、PR3-ANCAはWGの、MPO-ANCAはMPAとAGAの疾患標識抗体である。

序文にも記載したように、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、WG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。

ANCA関連血管炎の標準的治療

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+シクロホスファミド(CYC)の併用療法で予後は大きく改善した¹⁾。これを基盤として、標準的治療に関するrandomized controlled trial(RCT)がいくつか報告されている^{2~4)}。

CYCAZAREM(Cyclophosphamide versus Azathioprine as Remission Maintenance Therapy for ANCA-Associated Vasculitis)はヨーロッパにおけるRCTで、標準療法による寛解導入後の寛解維持療法におけるCYCとアザチオプリン(AZA)の効果を比較したものである。その結果、全体における寛解導入率93%、維持療法中の再発率は17%で2群間に有意差はなかった²⁾。WGET(Wegener's Granulomatosis Etanercept Trial)はWGの寛解維持におけるエタネルセプト(可溶性tumor necrosis factor受容体)

¹聖マリアンナ医科大学リウマチ・膠原病・アレルギー内科

²杏林大学第一内科

2008年12月2日受理

の効果をみたRCTである。その結果、エタネルセプトの優位性は認められず、さらに、エタネルセプト群でのみ6例に悪性腫瘍の発症がみられた³⁾。NORAM(Non-Renal Vasculitis Alternative Treatment with Methotrexate)はunblinded, prospective RCTであり、寛解導入におけるCYCの代替薬物としてのメトトレキサート(MTX)の有用性が検討された。対象は新規に診断された早期・非腎症の全身型ANCA関連血管炎であった。その結果、6カ月後の寛解導入率はMTX群(90%)とCYC群(94%)で有意差がなかったが、18カ月後までの再発率はMTX群(70%)がCYC群(47%)に比し有意に高かった⁴⁾。

紹介した欧米の三つのRCTでは合計430例のANCA関連血管炎患者を対象としているが、その内訳はWGが364例、MPAが66例と圧倒的にWGが多い。そのため、MPAの多いわが国のANCA関連血管炎患者にそのまま応用するには問題点がある。そこで、厚生労働省の研究班で、エビデンスに基づく日本人患者のための治療法確立の動きが起こった。

日本におけるANCA関連血管炎の標準的治療

日本では厚生労働省難治性血管炎に関する調査研究班のプロトコルに準じた治療が行われている。全身型、限局型、最重症型で治療プロトコルが異なり、全身型のANCA関連血管炎では、大量ステロイド薬+CYCの併用療法が基本である。最重症型ではこれに血漿交換療法が加わる。このプロトコルの有用性を検証して、エビデンスに基づく日本におけるANCA関連血管炎の治療法の確立のために、厚生労働省の研究班を中心にして多施設共同前向きコホート調査研究が行われた⁵⁾。

この研究は厚生労働省研究班が合同で検討を重ねて開始された前向き研究である。特に、難治性血管炎に関する調査研究班(主任研究者：尾崎承一)の中小型血管炎の臨床研究分科会(分担研究者：中林公正)に加え、厚生労働科学免疫アレルギー疾患予防・治療研究事業・免疫疾患の合併症とその治療法に関する研究班(主任研究者：橋本博史)の腎病変における研究分科会(分担研究者：横野博史)、および、厚生労働省難治性疾患克服研究事業・進行性腎障害に関する調査研究班(主任研究者：富野康日己)の急速進行性腎炎分科会(分担研究者：小山哲夫)が中心となり計画された。研究課題名は「MPO-ANCA関連血管炎に関する重症度別治療プロトコルの有用性を明らかにする前向きコホー

ト研究(Prospective study of the severity-based treatment protocol for Japanese patients with MPO-ANCA-associated vasculitis)」であり、略称はJMAAV、UMIN臨床試験にはID = 000000867にて登録された。以下にJMAAV試験の概要を紹介する。

JMAAVの研究目的

以下の7項目を研究目的とした。

①MPO-ANCA関連血管炎に対する重症度別治療プロトコルの有効性と安全性を前向きに調査する。

②疾患特異的・病勢依存的に発現する遺伝子をジェンチップ解析により明らかにする。

③わが国に多いMPO-ANCA関連血管炎の治療効果判定方法を模索するため、欧米の標準であるBirmingham Vasculitis Activity Score(BVAS)-2とVasculitis Damage Index(VDI)、SF36を実際に前向きコホートで使用し、その成績をもとにMPO-ANCA関連血管炎に適した評価法を開発する。

④幅のある治療プロトコルの中から各専門医がどのような選択をするかを比較検討するとともに、一定のプロトコルに基づいた多施設共同作業により、施設間の考え方の相違を解消しコンセンサスの形成を目指す。

⑤腎生検組織所見から予後因子を解析する。

⑥治療に伴う合併症とその対策を検討する。

⑦本試験の成績をもとに、将来新しい治療法を検証するRCTの対照となるような標準治療法改訂を目指す。

対象患者

JMAAVの患者選択基準と除外基準は以下の通りである。

(1)選択基準

MPO-ANCA陽性であり、かつ以下の診断基準のいずれかを満たす患者を対象とし、インフォームドコンセントを得た後に登録する。

①厚労省難治性血管炎に関する調査研究班による顕微鏡的多発血管炎の診断基準(**Table 1**)

②厚労省難治性血管炎に関する調査研究班による節節性多発動脈炎の診断基準(**Table 2**)

③厚労省進行性腎障害に関する調査研究班による特発性急速進行性腎炎の診断基準(**Table 3**)

Table 1 厚生省難治性血管炎に関する調査研究班による顕微鏡的多発血管炎の診断基準

I. 主要症候
(1)腎症状(急速進行性糸球体腎炎)
(2)肺症状(肺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)
II. 主要組織所見
細動脈・毛細血管・後毛細血管細静脈の壊死性血管炎, および, 血管周囲の炎症性細胞浸潤
III. 主要検査所見
MPO-ANCAが高率に陽性を示す
確実例の判定基準:
●主要症状の2項目以上を満たし組織所見が陽性の症例
●主要症候の(1)および(2)を含め2項目以上を満たしMPO-ANCAが陽性の症例

厚生省難治性血管炎分科会: 1998

Table 2 厚生省難治性血管炎に関する調査研究班による結節性多発動脈炎の診断基準

I. 主要症候
(1)発熱と体重減少
(2)高血圧
(3)急速に進行する腎不全, 腎梗塞
(4)脳出血, 脳梗塞
(5)心筋梗塞, 虚血性心疾患, 心膜炎, 心不全
(6)胸膜炎
(7)消化管出血, 腸閉塞
(8)多発性単神経炎
(9)皮下結節, 皮膚潰瘍, 壊疽, 紫斑
(10)多関節痛/多関節炎, 筋痛/筋炎, 筋力低下
II. 組織所見
中～小型筋型動脈にフィブリノイド壊死性血管炎を認める
III. 血管造影所見
腹部大動脈の分枝, 特に腎内小動脈に多発小動脈瘤と狭窄, 閉塞を認める
確実例の判定基準:
●主要症候2項目以上と血管造影所見または組織所見のある症例

厚生省難治性血管炎分科会: 1998

Table 3 急速進行性腎炎症候群確定診断方針

- 1) 数週から数カ月の経過で急速に腎不全が進行する。
(病歴の聴取, 過去の検診, その他の腎機能データを確認する)
- 2) 血尿(多くは顕微鏡的血尿, まれに肉眼的血尿), 蛋白尿, 赤血球円柱, 顆粒円柱などの腎炎性尿所見を認める。
- 3) 過去の検査歴などがない場合や来院時無尿状態で尿所見が得られない場合は臨床症候や腎臓超音波検査, CTなどにより, 腎のサイズ, 腎皮質の厚さ, 皮髄境界, 尿路閉塞などのチェックにより, 慢性腎不全との鑑別を含めて, 総合的に判断する。

急速進行性糸球体腎炎診療指針作成合同委員会: 急速進行性腎炎症候群の診療指針. 日腎会誌, 2002, 44: 55-82.

(2)除外基準

- ①診断時年齢80歳以上
- ②活動性の感染症を有する患者
- ③治療前白血球数 $<4,000/\text{mm}^3$ 未満
- ④血小板数 $<120,000/\text{mm}^3$ 未満
- ⑤末期腎不全で透析療法中の患者
- ⑥高度の呼吸不全の患者($\text{PaO}_2 < 60 \text{ Torr}$)
- ⑦肝硬変症を有する患者
- ⑧5年以内に悪性腫瘍の診断を受けている患者
- ⑨妊娠中の患者
- ⑩過去にCYCの投与を受けその総量が10gを超える患者

重症度別の患者層別化

登録患者を次の基準に従い、重症例、最重症例、軽症例に層別化する。

(1)重症例

- ①全身性血管炎型(3臓器以上の障害)
- ②肺腎型(限局性肺出血または広範囲間質性肺炎と腎炎の合併)
- ③急速進行性糸球体腎炎型(RPGN型)

(2)最重症例

- ①び慢性肺出血型
- ②腸管穿孔型、膵炎型
- ③脳出血型
- ④抗基底膜抗体併存陽性例
- ⑤重症例の治療抵抗性症例

(3)軽症例

- ①腎限局型(RPGN型は除外)
- ②肺線維症型(肺出血型は除外)
- ③その他型(筋・関節型、軽症全身型、末梢神経炎型など)

重症度別の寛解導入のための治療プロトコール

(1)寛解導入のための初期治療

Table 4の該当するプロトコールを3～6カ月間施行して、寛解導入を図る。Table 4のすべてに共通して、初期治療でコントロール不能の場合、追加治療としてステロイドパルス療法をさらに数クール繰り返す。あるいは、

後療法にCYC経口25～100mg/日あるいはIVCY療法($0.25 \sim 0.75 \text{ g/m}^2/\text{月}$)を併用する。ステロイド抵抗性の病態と判断された場合は安全性に充分配慮のうえ、可及的早期に免疫抑制剤の投与が望ましい。

なお、治療期間中はすべての治療法において、感染リスクが高いため、ST合剤2g/日を週2日または1g/日を連日予防的に投与する。腎機能障害度により投与量および間隔を調整して安全性に配慮した投与が望ましい。また、全身状態等を勘案し、出血症状などに注意しながら抗血小板薬および抗凝固薬投与を行う。ヘパリン($5,000 \sim 10,000$ 単位/日)やジピリダモール(300 mg/日)などを使用する。

(2)寛解維持療法

寛解導入後は、Table 4のA～Dのいずれにおいても、維持療法としてPSL10～5mg/日を投与し、再燃に注意して経過観察する。なお、血管の内腔狭窄および血栓形成に関し、抗凝固療法(ワーファリンなど)、血管拡張剤(プロスタグランジン製剤)、抗血小板剤(ジピリダモールなど)を投与する。

経口CYC投与は投与開始後6カ月以内に中止するのが好ましいが、AZAに変更して投与継続するのも可である。

JMAAV研究における用語の定義

(1)寛解

完全寛解と不完全寛解に分ける。

完全寛解とは、血管炎による新しい臨床症状の出現を認めず、かつBVAS-2が0～1点の状態をいう。なお、腎炎に関しては、腎炎所見・腎機能の悪化を認めず、かつ赤血球円柱が消失している状態をいう。CRPは正常範囲内。BVAS-2が0～1点とは、4週間以内に血管炎による臨床症状が新しく出現したり、または悪化したりする所見がないことを意味する。

不完全寛解とは、疾患の活動性や悪化を示唆する臨床症状や検査成績を認めない状態をいう。

(2)再発

疾患の再燃を示唆する臨床症状または検査成績が出現し、ステロイド剤や免疫抑制剤の増量を必要とする状態をいう。重症再燃と軽症再燃があり、重症型では大量のステロイド剤やCYC投与を要する。軽症型では中等度以下の増量で治療が可能である。

Table 4 重症度別の寛解導入療法

A) 重症例(全身性血管炎型・肺腎型)	
●	プレドニゾロン(PSL)0.6~1.0mg/kg/日(40~60mg/日)経口。メチルプレドニゾロン(M-PSL)パルス(0.5~1.0g/日×3日間)の併用も考慮。 —M-PSLパルス後のPSL投与量はPSLの経口投与量に準ずる。PSL40~60mg/日の初期投与量を1カ月以上続け、以後病状に応じて漸減。投与開始後2カ月以内にPSL20mg/日以下への減量を目指す。
●	シクロホスファミド大量静注療法(IVCY)0.5~0.75g/m ² /月、またはシクロホスファミド(CYC)0.5~2.0mg/kg/日(50~100mg/日)の経口投与を併用。 —腎機能障害(血清Cr $\geq$ 1.8mg/dl)や60歳以上の患者ではIVCY/経口CYCの投与量を75%~50%に減量。IVCYの投与間隔は1×/3~4週間、IVCYの総投与回数は3~6回とし、症例により12回迄可とする。IVCY投与2週間後のWBC数 $\geq$ 3500/ μ lを保つように投与量を調節。経口CYC投与は3~6カ月間とし、CYCを服用できない症例ではアザチオプリン(AZA)を1.0~2.5mg/kg/日(50~150mg/日)投与。投与期間は6カ月以上とする。
●	この病型では大半がRPGNを合併するので治療法の選択には重症例(RPGN型)の治療法を参考に投与量・投与法の調節を行う。
B) 重症例(RPGN型)	
Table 5により決定した「臨床学的重症度分類」を治療指針のための指標に用いる。	
●	臨床学的重症度I~II、かつ非高齢者かつ非透析患者：重症型の初期治療に準じる。症例によりCYC投与を行わずPSL単独での治療を行うこともある。
●	臨床学的重症度I~II、かつ高齢者または透析患者：PSL0.6~0.8mg/kg/日を投与。
●	臨床学的重症度III~IV、かつ非高齢者かつ非透析患者：重症例(全身性血管炎型・肺腎型)の初期治療に準じる。CYCの投与量は腎機能障害の程度にあわせて減量。
●	臨床学的重症度III~IV、かつ高齢者または透析患者：M-PSLパルス(500~1,000mg/日×3日間)に続きPSL0.6~0.8mg/kg/日の投与。疾患活動性が高度でCYCを併用する場合は年齢・腎機能などを評価して少量(25mg/日)から開始。
C) 最重症例	
●	重症例(全身性血管炎型・肺腎型)と同様にIVCY/CYCとPSL治療を施行。
●	同時に血漿交換を行う(血漿交換は2.0~3.0ℓ×3日間を1クールとして施行)。
D) 軽症型	
●	PSL0.3~0.6mg/kg/日(15~30mg/日)経口投与。
●	免疫抑制薬(CYC又はAZA)0.5~1.5mg/kg/日(25~100mg/日)を適宜併用。

(3)臓器障害

各臓器の臓器障害については、以下の事項を満たす場合にその臓器障害が存在すると診断する。

A) 限局性肺出血とは、両側肺野の30%以下の肺出血陰影の症例をいう。広範囲間質性肺炎とは、両側肺野に30%以上の間質性肺炎像を認めるが、PaO₂ 60 Torr以下の呼吸不全を伴わない症例をいう。

B) 急速進行性腎炎(rapidly progressive glomerulonephritis: RPGN)とは、臨床的に数週間から数カ月の間に腎不全に至る症例で血清Crの上昇、Ccrの低下を急速に示し、血尿/蛋白尿、円柱尿を認め、病理組織学的検査は必須ではないが、一般に腎生検にて50%以上の広がりを持つ壊死性半月体形成性腎炎の存在を意味する。MPO-ANCA症例は高齢者に多いことを考えると、元来腎硬化

症などを有している症例で、脱水などの要素が加わると、容易に急激な血清Cr値の上昇やCcrの低下を招くことがあるので、鑑別に注意を要する。血清Cr値の1カ月以内の2倍以上の増加も参考にして対処する。

C) 心筋障害とは、新しい心筋梗塞、心膜炎、心筋炎などの存在を裏付ける所見を指す。

D) 神経障害とは、新しい脳出血・梗塞、多発性単神経炎、器質性意識障害などの存在を意味する。

E) 消化器障害とは、下血または便潜血強陽性を呈する、および/または、脾臓壊死、肝機能異常を示す所見を指す。

F) 皮膚病変とは、多発性の紫斑、および/または、皮膚潰瘍の存在を指す。

G) ENT領域の障害とは、急性中耳炎/内耳炎、出血

Table 5 急速進行性腎炎の臨床学的重症度分類

(A)臨床所見スコア					(B)臨床学的重症度分類	
臨床所見スコア	血清クレアチニン (mg/dl)	年齢(歳)	肺病変	CRP (mg/dl)	臨床学的重症度	総スコア
0	< 3.0	< 60	無	< 2.6	Grade I	0～2
1	3.0 ≤ [] < 6.0	60～69		2.6～10.0	Grade II	3～5
2	6.0 ≤	70 ≤	有	10.0 ≤	Grade III	6～7
3	透析療法				Grade IV	8～9

性鼻炎、強膜炎／ブドウ膜炎／網膜炎／視神経炎などを指す。

評価項目

疾患活動性の評価は、欧州で用いられているBVAS-2を用いる。疾患転帰としての障害度分類は、欧州で用いられているVDIを用い、難治性血管炎に関する調査研究班、進行性腎障害に関する調査研究班の病型分類、重症度分類(Table 5)も併用する。QOLの指標として日本語版SF-36 v2を用いる。

(1)一次評価項目

- ①寛解導入率
- ②死亡率
- ③末期腎不全移行率

(2)二次評価項目

A)有効性の評価

- ①全期間を通じてのBVAS-2
- ②寛解までの期間
- ③寛解導入から再燃までの期間
- ④再燃率
- ⑤6カ月ごとのVDI

B)安全性の評価

- ①治療開始後の有害事象
- ②治療薬と有害事象との因果関係

C)生活の質評価

- ①6カ月ごとの日本語版SF-36 v2を用いる。

(3)三次評価項目

A)検査所見

- ①MPO-ANCA値

②感染症マーカー

- ③ジーンチップを用いたトランスクリプトーム発現パターン(難治性血管炎の病態解析研究で既に倫理委員会承認済み)

B)PSL累積投与量

JMAAV試験におけるその他の取り決め

治療開始前、6週、12週、6カ月で評価、以降3カ月ごとに計12カ月経過を追跡する。患者登録期間は平成16年7月1日から平成18年9月30日とし、試験終了は平成20年3月31日とする。その他、中止基準、有害事象発生時の取り扱い、データの集計方法、被験者の人権・安全性・不利益に対する配慮を取り決めた。目標症例数を50例とした。

活動組織として以下の委員会を設けた。括弧内は委員名(敬称略、下線は委員長)である。

- 1)試験推進委員会(尾崎承一、富野康日己、熊谷俊一、小山哲夫、中林公正、横野博史、山田秀裕)：定期的に臨床試験の進捗状況を把握し、各施設に臨床試験の進行を促す。また、新たな前向き臨床試験の立案、プロトコール作成を行う。
- 2)活動性評価委員会(中林公正、有村義宏、白井崇、小林茂人、住田孝之、原まさ子、湯村和子、吉田俊治、吉田雅治)：本試験で得られたデータから、MPO-ANCA関連血管炎に適した活動性や後遺症の評価法、寛解・再燃の基準等を確立し、その有用性を検討する。
- 3)腎臓病理検討委員会(山縣邦弘、兼岡秀俊、小林正貴、鈴木祐介、能勢真人、武曾恵理、湯村和子)：本試験で得られた腎臓等の生検組織所見並びに臨床データを解析し、病型分類、予後推定因子などの研究を行う。
- 4)肺病変検討委員会(山田秀裕、吾妻安良太、天野宏一、遠藤平仁、岡輝明、栗原泰之、滝澤始)：本試験で

Table 6 JMAAV試験登録施設

登録施設(施設名50音順)	登録責任者
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	榎野博史
川崎市立川崎病院内科	大曾根康夫
北野病院腎臓内科	武曾恵理
杏林大学第一内科	有村義宏
神戸大学大学院医学系研究科免疫・感染内科学	熊谷俊一
埼玉医大総合医療センターリウマチ・膠原病内科	天野宏一
順天堂大学医学部膠原病内科	小林茂人
順天堂大学医学部腎臓内科	富野康日己
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	伊藤 聡
帝京大学医学部内科	菊地弘敏
天理よろづ相談所病院膠原病センター	八田和大
東海大学医学部内科学系リウマチ内科学	鈴木康夫
東京医科大学八王子医療センター腎臓内科	吉田雅治
東京女子医科大学第4内科	湯村和子
福岡大学医学部腎臓・膠原病内科学	中島 衡
北海道大学大学院医学研究科内科学講座・第2内科	渥美達也
聖マリアンナ医科大学リウマチ・膠原病・アレルギー内科	尾崎承一

得られた画像等の臨床データ(ならびに生検組織所見)を解析し、病型分類、予後推定因子などの研究を行う。

5)合併症検討委員会(熊谷俊一, 渥美達也, 大曾根康夫, 鈴木康夫, 中澤隆, 八田和大, 菊地弘敏, 古川福実, 吉田雅治): 本試験のデータをもとに、血管炎治療における合併症の解析とその対策法を研究する。

6)トランスクリプトミクス解析委員会(石津明洋): 本試験で得られた血液資料をもとにトランスクリプトミクス解析を行う。

7)プロテオミクス解析委員会(加藤智啓): 本試験で得られた血液資料をもとにプロテオミクス解析を行う。

8)安全性検討委員会(安倍達, 小池隆夫, 近藤啓文, 長澤俊彦, 橋本博史): 重篤な有害事象発生時に試験との因果関係を審議し、試験の継続の可否を決定する。構成員は、試験担当医師以外から選定する。

9)統計解析アドバイザー(吉田勝美): 統計解析の観点からプロトコルの評価を行うと共に、研究成果の統計解析における専門的助言を行う。

10)事務局(永渕裕子, 小高朋子): 症例の登録・データ管理のためのWebサイトを管理し、症例登録・定期的な経過報告を各施設に連絡・催促し、登録状況等に関する情報伝達・管理を行う。

JMAAV試験の解析経過

患者登録を平成18年9月30日をもって終了し、患者の経過観察を平成20年3月31日をもって終了した。17施設より52例の登録を得たが2例の脱落があり、最終的に50例のMPO-ANCA関連血管炎患者の経過観察を終了した。17施設の一覧をTable 6に示す。50症例のうち、男性は16名、女性は34名。年齢は26歳から80歳までにわたり、中央値は70歳であった。主治医の報告による重症度別では、重症例が28例(全身型8例, 肺腎型7例, RPGN型13例), 最重症例1例(脳出血型), 軽症例21例(腎限局型8例, 肺線維症型13例)であったが、今後の分析で多少の変更の可能性がある。特筆すべきは「肺限局型」とでも呼べる肺線維症型が13例あったことであり、わが国のMPO-ANCA関連血管炎の特徴と思われ、現在、その背景を解析中である。

50症例の経過中4例の患者が死亡した。発症1カ月以内に脳梗塞/敗血症で1例, 2カ月目に脳出血で1例, 3カ月目に呼吸不全で1例, そして, 10カ月目にニューモシスチス肺炎で1例が死亡した。これまでの後ろ向き研究で知られていたように、死亡症例の大半は最初の3カ月以内に起こることが、この前向きの臨

床試験でも確認された。透析に移行した症例は3例であった。また、寛解に至った症例は42例であり、その大半が最初の3カ月までに、そしてほとんどすべてが最初の6カ月までに寛解に至った。なお、重症感染症は15例でみられた。その内、肺アスペルギルス症とニューモシスチス肺炎がおのおの3例で、死亡例はニューモシスチス肺炎で1例、また敗血症で1例であった。現在、再燃率、寛解～再燃までの期間、再燃に関連する要因を解析中である。

また、上記の委員会で6つのサブ解析(活動性評価、合併症解析、腎臓病理、肺病変、トランスクリプトミクス、および、プロテオミクス)が進行中である。活動性評価委員会では日本のMPO-ANCA関連血管炎患者に適した活動性評価システムをBVASとの対比で検討中である。合併症検討委員会では疾患関連合併症と治療関連合併症の観点で解析し、合併症の予防と対処の方策の提言を目指している。腎臓病理検討委員会では腎生検所見と臨床経過との詳細な関連性の検討から、より洗練された治療法の検討を行っている。肺病変検討委員会では肺限局性ANCA関連血管炎の詳細な解析を行い疾患概念の検討をしている。トランスクリプトミクス解析委員会では治療開始直前と開始1週間後の末梢血のトランスクリプトームを網羅的に解析して、寛解群でのみ有意に発現が変動(増加または減少)した遺伝子を74個同定することに成功した。うち44遺伝子でカスタムアレイを作成して、新規症例においても治療反応性と予後の予測因子となるかどうかの臨床応用を計画している。プロテオ

ミクス解析委員会では血清中のペプチドを網羅的に解析して、疾患特異的／病型特異的に変動を示すペプチドをいくつか同定した。そのアミノ酸配列から病態との関連を解析中である。近い将来にこれらの解析を完了し、わが国のANCA関連血管炎の治療ガイドラインの作成、ならびに診断と予後予測のための補助分子の臨床応用への発展を目指している。

文 献

- 1) Hoffman GS, Kerr GS, Leavitt RY et al: Wegener granulomatosis: an analysis of 158 patients. *Ann Intern Med*, 1992, **116**: 488–498.
- 2) Jayne D, Rasmussen N, Andrassy K et al: A randomized trial of maintenance therapy for vasculitis associated with antineutrophil cytoplasmic autoantibodies. *N Engl J Med*, 2003, **349**: 36–44.
- 3) Wegener's Granulomatosis Etanercept Trial (WGET) Research Group: Etanercept plus standard therapy for Wegener's granulomatosis. *N Engl J Med*, 2005, **352**: 351–361.
- 4) De Groot K, Rasmussen N, Bacon PA et al: Randomized trial of cyclophosphamide versus methotrexate for induction of remission in early systemic antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Arthritis Rheum*, 2005, **52**: 2461–2469.
- 5) 尾崎承一 他: MPO-ANCA関連血管炎に対する重症度別治療プロトコルの有用性を明らかにする前向きコホート調査研究(JMAAV). 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, 平成17年度総括・分担研究報告書, 2006, 199–323.

Prospective Study of ANCA-associated Vasculitis: JMAAV

Shoichi Ozaki¹ and Kimimasa Nakabayashi²

¹Division of Rheumatology and Allergology, Department of Internal Medicine, St. Marianna University School of Medicine,
Kanagawa, Japan

²1st Department of Internal Medicine, Kyorin University, Tokyo, Japan

Key words: anti-neutrophil cytoplasmic antibody, myeloperoxidase, microscopic polyangiitis, cyclophosphamide, corticosteroid

Among small-vessel vasculitides, microscopic polyangiitis (MPA), Wegener's granulomatosis (WG), and allergic granulomatous angiitis (AGA) are known collectively as ANCA-associated vasculitis (AAV) because of the involvement of anti-neutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA) as the common pathogenesis. Major target antigens of ANCA associated with vasculitis are myeloperoxidase (MPO) and proteinase 3 (PR3). MPO-ANCA-associated vasculitis is more frequent in Japan, whereas PR3-ANCA-associated vasculitis is more common in Europe and the United States. To establish evidence for Japanese patients with MPO-ANCA-associated vasculitis, the standard protocols for MPA have been evaluated in a prospective, open-labeled, multi-center study, called a JMAAV study. In this trial, patients with newly diagnosed MPA were stratified into those with the severe form, most severe form, or mild limited form of the disease. Patients received the regimen according to the therapy protocol, and were followed up for 18 months. The primary end point was induction of remission, and the rates of severe adverse effects, including death and end-stage renal failure, were also evaluated. The enrollment of patients was completed at the end of September 2006, and 50 patients were enrolled. The follow-up of all patients was completed at the end of March 2008, and an intensive analysis is currently underway. (J Jpn Coll Angiol, 2009, **49**: 53–61)