

厚生労働科学研究費 難治性血管炎調査研究班研究から 血管炎の分類に関する世界的動向

小林 茂人¹ 藤元 昭一² 鈴木 和男³

要 旨：欧州リウマチ学会(EULAR)・米国リウマチ学会(ACR)によって、血管炎の概念・定義と分類基準・診断基準の再検討の作業が 2008 年から行われている。多くの問題点が挙げられ、多くの作業が行われ、1990 年の ACR の基準と 1994 年のチャペルヒル会議(CHCC)の定義に対する改訂案が提唱された。また、血管炎の分類に関して階層性のアプローチが行われた。現在、これまでの作業に対する問題点の収集と検証作業案が討議され、2009 年第 14 回国際血管炎・ANCA ワークショップ(Lund)およびアメリカリウマチ学会(Philadelphia)会期中に会議が開催され、具体的な検証作業が発表され、当研究班を中心とした日本の研究体制が組織され、国際協同研究による検証作業が行われている。

(J Jpn Coll Angiol, 2011, 51: 73-77)

Key words: antineutrophil cytoplasmic antibody (ANCA), criteria, classification, diagnosis, vasculitis

はじめに

抗好中球細胞質抗体(ANCA)の発見や顕微鏡的多発血管炎(MPA)の概念の定着などから 1990 年の米国リウマチ学会(ACR)の分類基準¹⁾と 1994 年のチャペルヒル会議(CHCC)の概念・定義の基準²⁾には、1)10 年以上前の基準であること。2)ACR 基準には、MPA が含まれていないこと。3)除外診断・鑑別診断の考慮がなされないこと。4)ACR, CHCC の基準には ANCA の規定はないこと。5)国際的に統一された基準がないこと、などの多くの問題点があり、欧州リウマチ学会(EULAR)・欧州血管炎研究グループ(EUVAS)と ACR が中心となった再確認および改訂作業が 2008 年から行われている。この進捗状況を報告する。

これまでの経過

EULAR・ACR による国際会議は 2008 年 3 月 3～4 日

と 12 月 1～2 日にスイス、チューリッヒの EULAR House で行われた(主任研究者: Richard Watts, Raashid Luqmani)。英国, ベルギー, フランス, ドイツ, トルコ, チェコ, スペイン(他, EUVAS の member), 米国, メキシコ, 日本の計 33 名の研究者が参加した。E-メールによるアンケート, Evidence の検索, 会議にて問題点を確認および多数決で議案を採択した。2009 年の第 14 回国際血管炎・ANCA ワークショップ(Lund & Copenhagen)および 2009 年アメリカリウマチ学会(Philadelphia)期間中に会議が行われ、分類基準および診断基準作成のための前向き試験のプロトコルが検討された。

今年度の検討結果

昨年の報告から高安動脈炎・巨細胞性血管炎や川崎病に関する大きな問題点は比較的少ないことが理解された。今回の改訂のきっかけとなった中小型血管炎に関する大きな問題点(上述)がむしろ重要であり、いわゆる ANCA 関連血管炎と結節性多発動脈炎(PAN)に関する再検討に焦点が当てられた。

2010 年 5 月 6 日受理

¹ 順天堂越谷病院内科

² 宮崎大学医学部附属病院血液浄化療法部

³ 千葉大学免疫発生学・炎症制御学

Table 1 Demographic data for analysis

オンラインデータ収集

- 基本情報 (年齢、性別、人種)
- 病歴・身体所見 (BVAS, VDI等の項目)
- 検査所見 (CRP, ANCA, 好酸球数, クレアチニン等)
- 画像診断、血管造影所見
- 生検所見
- 治療内容・治療反応性
- 臨床医の診断

Table 2 Inclusion criteria and exclusion criteria for patient recruitments based on the classification criteria

Classification Criteria 分類基準

適格基準

- ・ 18歳以上の成人。年齢の上限は設けない。
- ・ インフォームド・コンセントを得られる能力を有する者。
- ・ ANCA-関連血管炎またはPANの確定診断。

除外基準

- ・ 18歳以下。
- ・ インフォームド・コンセントが得られないもの。
- ・ B型肝炎、C型肝炎
- ・ 血管炎の診断を下す際に臨床症状・兆候が他の合併症で説明可能なもの。例えば感染症、悪性腫瘍、他の炎症性の状態等。

Table 3 Inclusion criteria and exclusion criteria of patients recruitment based on the diagnostic criteria

Diagnostic Criteria 診断基準

適格基準

- ・ 18歳以上の成人。年齢の上限はもうけない。
- ・ インフォームド・コンセントが得られる能力を有する者。患者が故人の場合、最近親者からのコンセントを得なければならない。

除外基準

- ・ 18歳以下の者。
- ・ インフォームド・コンセントを得ることが出来ず、また最近親者のインフォームド・コンセントが得られない場合。

すなわち、ウェゲナー肉芽腫症(WG)、顕微鏡的多発血管炎(MPA)、Churg-Strauss 症候群(CSS)、結節性多発動脈炎(PAN)の1040症例と対象1040例について臨床所見・検査所見を収集し(**Table 1**)、その半数ずつを、1) 分類基準および診断基準の作成用のコホート(**Table 2, 3**)、また、2)それぞれの基準の妥当性の検証のためのコホートに分けて作業を行う(**Fig. 1**)。

厚生労働省難治性血管炎調査研究班で協議した結果、2009年8月3日に日本側からの参画を事務局へ報告し、当研究班を中心とした組織と施設を回答した(**Table 4~6**)。

考 案

「学問は分類からはじまる」という言葉のように、血管炎は、現在まで時代に則したさまざまな分類方法が提唱

され、論議され、臨床の現場にて時間をかけて検証されて、変化し、発展してきた。1990年のACRの分類基準¹⁾からは20年、1994年のCHCCの提唱²⁾からは16年経過し、疾患概念・定義を確認し、命名の再確認、分類基準の検討、臨床診断の診断基準作成へのアプローチが、今回のEULAR/ACRの基本作業目的である。この概念はCHCC報告の論文の**Table 1**に掲載された内容を再読すれば、理解がより鮮明になると考えられる(**Table 7**)。また、CHCCの発表¹⁾に対するArthritis RheumのJT LieのEditorialの記載³⁾には血管炎の分類法のこれまでの変遷が記載されており大変興味深い。

今回の会議にて、最近、提案された血管炎の分類のシェーマを**Fig. 2**に記載した。臨床上、問題点がないか?また、前向き試験を行う際に、日本での血管炎にこのシェーマが合致するか検討されたい。

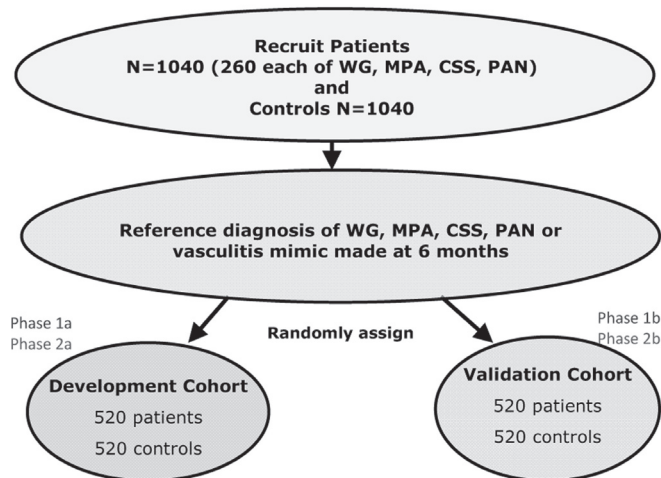


Figure 1 The method to propose classification and definition criteria.

Table 4 Numbers of patient recruitments for this study of vasculitis and controls from EU, USA and Japan

目標症例数								
	施設数	WG (施設毎)	MPA (施設毎)	CSS (施設毎)	PAN (施設毎)	コント ロール (施設毎)	総 患者数 (施設毎)	地域ごと 総数
EU	20	8	8	8	8	24	56	1120
USA	12	13	13	13	13	39	106	1092
日本	2	8	8	8	8	24	56	112

Table 5 Research organization of Japanese study group

【研究組織】	
☐	統括責任者: 榎野博史
☐	検証研究日本事務局: 鈴木和男
☐	難治性血管炎国際研究協力分科会 (藤元・小林・平橋)
☐	難治性血管炎班中小型血管炎分科会 (有村・高崎・天野)
☐	ANCA関連血管炎臨床研究班 (尾崎・山田・渥美)
☐	進行性腎障害RPGN分科会 (山縣)

Table 6 Japanese facilities involving this study

【研究参加施設】	
☐	岡山大学第三内科 榎野博史、難治性血管炎研究代表
☐	杏林大学第一内科 有村義宏、難治性血管炎班中小型分科会長
☐	順天堂大学膠原病内科 高崎芳成、難治性血管炎研究分担者
☐	宮崎大学腎臓内科 藤元昭一、難治性血管炎研究分担者
☐	埼玉医科大学総合医療センター 天野宏一、難治性血管炎研究分担者
☐	聖マリアンナ医科大学 尾崎承一、ANCA臨床研究班研究代表 山田秀裕、難治性血管炎研究分担者
☐	北海道大学第二内科 渥美達也、ANCA臨床研究班研究分担者
☐	筑波大学腎臓内科 山縣邦弘、進行性腎障害RPGN分科会長

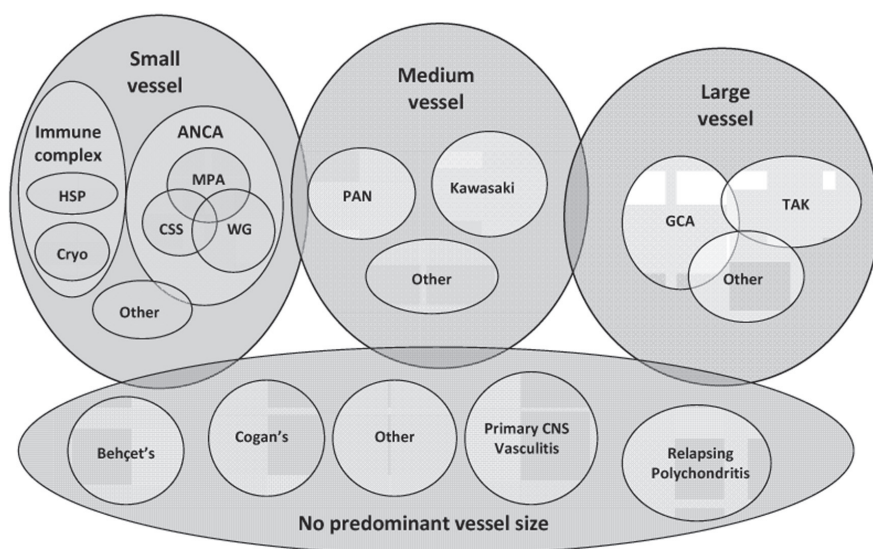


Figure 2 Proposed schema for primary systemic vasculitis.

Table 7 Explanation of terminology used for naming, defining, and diagnosing diseases

CHCC 1994	Table 1. Explanation of terminology used for naming, defining, classifying, and diagnosing diseases		
	Term	Explanation	Example
	Diagnostic term	The name of a disease	Wegener's granulomatosis
	Definition of disease	Abnormalities in a patient that warrant assignment of the diagnostic term	Granulomatous inflammation involving the respiratory tract and necrotizing vasculitis affecting small to medium-sized vessels (e.g., capillaries, venules, arterioles, and arteries)
a)命名法	Classification criteria	Observations that classify a patient into a standardized category for study	Two or more of the following criteria: 1) nasal or oral inflammation, 2) chest radiograph showing nodules, fixed infiltrates, or cavities, 3) hematuria or red cell casts in urine sediment, 4) granulomatous inflammation on biopsy (ACR Committee criteria [9])
b)疾患の概念・定義	Diagnostic criteria	Observations that demonstrate or confidently predict the presence of the defining features of the disease in a patient	Not yet documented. This would need to be determined by analysis of larger numbers of patients in whom the defining features are unequivocally present
c)分類基準	Expertの意見が重要		
d)診断基準	(Arthritis Rheum 37:2 1994 187-92)		

文 献

- 1) Hunder G, Arend WP, Bloch DA et al: The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of vasculitis. Introduction. *Arthritis Rheum*, 1990, **33**: 1065–1067.
- 2) Jennette JC, Falk RJ, Andrassy K et al: Nomenclature of systemic vasculitides. Proposal of an International consensus conference. *Arthritis Rheum*, 1994, **37**: 187–192.
- 3) Lie JT: Nomenclature and classification of vasculitis: plus ça change, plus c'est la même chose. *Arthritis Rheum*, 1994, **37**: 181–186.

The International Congress on New Definition, Classification and Diagnostic Criteria of Vasculitides: Problems, Agreement and a Strategy for EULAR/ ACR and International Criteria of Vasculitides

Shigeto Kobayashi,¹ Shouichi Fujimoto,² and Kazuo Suzuki³

¹Department of Internal Medicine (Rheumatology), Juntendo Koshigaya Hospital, Saitama, Japan

²Dialysis Division, University of Miyazaki Hospital, Miyazaki, Japan

³Department of Immunology, Graduate School of Medicine, Chiba University, Chiba, Japan

Key words: antineutrophil cytoplasmic antibody (ANCA), criteria, classification, diagnosis, vasculitis

The international meeting of Europe League Against Rheumatism (EULAR) and the American College of Rheumatology (ACR) that was held in Zurich endorsed points to consider in the classification, definition and diagnosis of systemic vasculitides. Many discussions and arguments occurred in the meeting and also in the mailing systems, especially concerning ACR classification criteria (1990) and the definition criteria of the Chapel Hill Conference (1994). A large number of papers written on criteria and diagnostic tools were reviewed and classified by validation levels. Many conditions of vasculitis and vasculopathy were discussed in the classification tree, which clearly demonstrated the classification and relationship. Plans for a new prospective study were proposed and Japanese patients with systemic vasculitis will be recruited. It is of great importance to investigate Japanese patients among patients from other countries, since the incidence of vasculitis is quite different in Japan and in countries in Europe and USA. (J Jpn Coll Angiol, 2011, **51**: 73–77)