

RemIT-JAV 研究：わが国の ANCA 関連血管炎の 診察実態の把握を目指して

山村 昌弘¹ 佐田 憲映² 針谷 正祥³ 藤井 隆夫⁴ 有村 義宏⁵ 槇野 博史²

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)」が、厚生労働省難治性血管炎調査研究班において 2009 年 4 月から開始されている。本研究では、ANCA 関連血管炎患者に対する寛解導入療法の治療効果を、寛解到達率と寛解到達期間を主要評価項目として解析する。副次的評価項目は、生存・死亡、治療反応、再燃、重篤感染症発現、肺限局型血管炎の病態、厚生労働省認定診断基準の診断一致率である。2010 年 9 月 30 日までに 136 例の登録があり、登録調査票のデータ固定が完了した 93 例の Watts らの疫学的分類法による疾患分類では MPO-ANCA 陽性の顕微鏡的多発血管炎が多いことが確認された。本研究から、わが国の ANCA 関連血管炎の疫学および治療実態が明らかとなり、今後の前向き臨床研究の立案および ANCA 関連血管炎治療プロトコルの修正に寄与することが期待される。

(J Jpn Coll Angiol, 2011, 51: 79–85)

Key words: ANCA-associated vasculitis, microscopic polyangiitis, Wegener's granulomatosis, allergic granulomatous angiitis/Churg-Strauss syndrome, RemIT-JAV

はじめに

抗好中球細胞質抗体 (anti-neutrophil cytoplasmic antibody; ANCA) 関連血管炎は小血管の壊死性血管炎と ANCA 陽性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 (microscopic polyangiitis; MPA)、ウェゲナー肉芽腫症 (Wegener's granulomatosis; WG)、アレルギー性肉芽腫性血管炎 / Churg-Strauss 症候群 (Churg-Strauss syndrome; AGA/CSS) が含まれる。現在、欧米では ANCA 関連血管炎に対して副腎皮質ホルモン薬と免疫抑制薬の併用を基本とする強力な免疫抑制療法が推奨されている。しかしながら、その根拠となる欧米の臨床試験成績は WG を主体としたものであり、

MPA の多いわが国の患者への適用については慎重な考え方もある。

厚生労働省難治性血管炎調査研究班において、わが国の ANCA 関連血管炎の疫学および治療実態の解析を目的とした前向き観察コホート研究 RemIT-JAV 研究が 2009 年 4 月に開始され、現在進行している。本稿では、RemIT-JAV 研究の概要を述べ、本研究で用いる Watts らの分類アルゴリズムとこの方法による疾患分類の中間結果を紹介する。

RemIT-JAV 研究の概略

RemIT-JAV 研究は、「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 (Observational Cohort Study of Remission Induction Therapy in Japanese Patients with ANCA-associated Vasculitis)」の略称である。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

¹ 愛知医科大学医学部内科学講座腎臓・リウマチ膠原病内科

² 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

³ 東京医科歯科大学大学院医歯薬学総合研究科薬剤監視学

⁴ 京都大学医学部医学研究科内科学講座臨床免疫学

⁵ 杏林大学医学部第一内科

2010 年 11 月 5 日受理

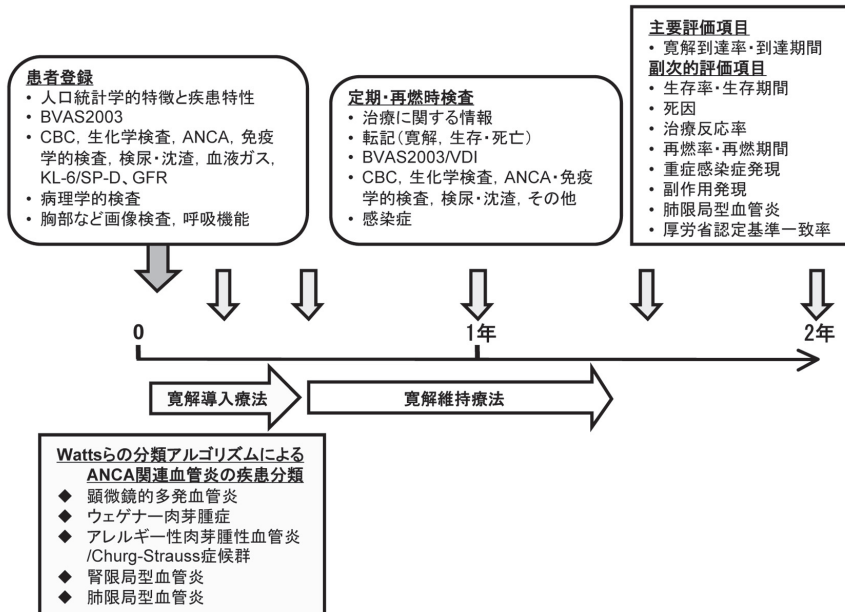


Figure 1 RemIT 研究 (ANCA 関連血管炎前向き観察コホート研究) の概要。

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、定点での観察を行う前向きコホート研究である¹⁾。

本研究では、主たる要因を寛解導入療法として、患者の寛解導入治療を前向きに調査し、その治療効果を解析する。主要評価項目は寛解到達率および寛解到達期間で、副次的評価項目は生存・死亡、治療反応、再燃、重篤感染症発現、肺限局型血管炎の病態、厚生労働省認定診断基準の診断一致率である (Fig. 1)。ANCA 関連血管炎の疾患分類は、欧州血管炎研究グループ (European Vasculitis Study Group; EUVAS) 主要メンバーの Watts により近年提唱された疫学的分類法を用いる。

Watts らの ANCA 関連血管炎の疫学的分類法

従来、ANCA 関連血管炎の国際的分類には米国リウマチ学会 (ACR) 分類基準および Chapel Hill コンセンサス・カンファレンス (CHCC) 血管炎分類が適用されてきたが、分類の混乱や分類不能の症例が少なからず存在することが指摘されていた。2007 年に Watts らは、疫学研究への適用を目的として、ACR 分類基準、CHCC 分類、血管炎代用マーカー、さらに ANCA 所見を利用した ANCA 関連血管炎 3 疾患と古典的結節性多発動脈炎 (PAN) の段階的分類アルゴリズムを提唱した²⁾。

1990 年に発表された ACR 分類基準は特異度が高いとされるが、基準項目に診断的有用性の高い ANCA 所見が含まれておらず、当時疾患概念が十分に確立されていなかった MPA に対する分類基準はない^{3, 4)}。1994 年発表の CHCC 分類において初めて MPA が PAN とは独立した小型血管炎として定義され、半月体形成性糸球体腎炎と肺出血・間質性肺炎の肺・腎の壊死性小型血管炎を特徴とし、肉芽腫性炎症を認めない小型血管炎として記載された⁵⁾。一方、WG は気道の肉芽腫性炎症を、AGA/CSS は気管支喘息と好酸球増多症が先行する好酸球浸潤を伴う肉芽腫性炎症を特徴とする小型血管炎と定義された。しかし、この分類は主要血管炎の命名とその疾患定義を目的としており、臨床所見の具体的記載が少ないため、壊死性小型血管炎や肉芽腫性炎症による臓器障害の臨床指標 (代用マーカー) とともに診断・分類に利用されてきた⁶⁾。

(1) Watts らの分類アルゴリズムによる ANCA 関連血管炎の分類

ANCA 関連血管炎では疾患の頻度および構成に疫学的差異があることが知られている。このことを明確にするためには、高い研究者間一致率により単一の疾患に診断できる分類方法が必要である。Watts らの分類アルゴ

Table 1 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(ANCA 関連血管炎あるいは結節性多発血管炎)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3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 ANCA 関連血管炎または結節性多発動脈炎に特徴的であるか、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1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。肉芽腫性病変は米国リウマチ学会(ACR)の Wegener 肉芽腫症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 測定が出来ない施設では間接蛍光抗体法による 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)による結節性多発動脈炎所見
- ・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, HIV, 結核, 亜急性心内膜炎)
3. 薬剤性血管炎(ヒドララジン, プロピルチオウラシル, アロプリノールを含む)
4. 二次性血管炎(関節リウマチ, SLE, シェーグレン症候群, 結合組織病)
5. パーチェット病, 高安大動脈炎, 巨細胞性動脈炎, 川崎病, 本態性クリオグロブリン血症, ヘノッホ・シェーンライン紫斑病, 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 沈着はシェーンライン・ヘノッホ紫斑病を、また抗 GBM 抗体の検出はグッドパスチャー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 ANCA 関連血管炎でも認めることがあり、シェーンライン・ヘノッホ紫斑病とグッドパスチャー症候群の除外は個々の医師が判断する。(文献 1)より引用)

リズムは、疫学研究への適用を目的として作成されたもので、ACR 分類基準、CHCC 分類、WG 肉芽腫性炎症および腎血管炎の代用マーカー、ANCA 所見を用いて、AGA/CSS から WG、MPA、さらに古典的 PAN へと順次診断することにより単一疾患に分類できる方法である²⁾。

(2) エントリー基準と代用マーカー

このアルゴリズムが適用されるのは、ANCA 関連血管炎あるいは古典的 PAN に合致する臨床症状・所見を有し、その原因として血管炎以外の疾患が否定される原発

性全身性血管炎患者である(Table 1)。血管炎類似病態の鑑別のため、最終診断には少なくとも3カ月の観察期間が推奨されている。なお、ANCA の対応抗原はプロテイナーゼ 3(PR3)およびミエロペルオキシダーゼ(MPO)のいずれでもよい。

生検組織あるいは確定的な組織所見が得られない場合には、WG 肉芽腫性炎症代用マーカーと壊死性糸球体腎炎代用マーカーを用いるが、さらに RemIT-JAV 研究ではわが国で多いとされる肺限局型血管炎を亜分類でき

Table 2 血管炎の代用マーカー

血管炎	代用マーカー
Wegener 肉芽腫症 (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 カ月を超える血清鼻汁と鼻垢，あるいは鼻の潰瘍， 4. 3 カ月を超える慢性副鼻腔炎，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% を越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+ 以上の血尿とタンパク尿
肺血管炎 (肺泡出血および間質性肺炎)	1. 血痰，咯血あるいは気管支鏡検査で確認された肺泡出血 2. 胸部 X 線あるいは CT 検査により診断された間質性肺炎（感染症や薬剤性肺障害などの他の原因による間質性肺炎，間質性肺病変が除外されること）

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。（文献 1）より引用，肺血管炎を追加）

るように肺血管炎代用マーカーを作成した (Table 2)。

(3) 分類方法 (Fig. 2)

第一段階は AGA/CSS 分類で，特異度の高い ACR 分類基準，さらに感度の高い Lanham の分類基準⁷⁾により診断する。

第二段階は WG 分類で，1) ACR 分類基準を満足するもの，2) 生検により CHCC 分類の WG 肉芽腫性炎症の組織所見が得られたもの，3) ANCA 関連血管炎に共通する壊死性小型血管炎の生検組織所見が得られ，WG 代用マーカーを有するもの，4) 組織所見はないが，WG 代用マーカーがあり PR3-/MPO-ANCA 陽性のものを診断する。

第三段階は MPA 分類で，1) 壊死性小型血管炎の生検組織所見および臨床症状・所見があり，WG 代用マーカーのないもの，2) 組織所見はないが，WG 代用マーカーがなく，腎血管炎代用マーカーがあり ANCA 陽性のものを診断する。

なお，最終段階の古典的 PAN 分類は，CHCC 分類の壊死性中型血管炎あるいは典型的血管造影所見（小動脈瘤など）があれば診断する。上記の全ての条件に該当しない場合は「分類不能型」とする。

RemIT-JAV 研究登録患者の疾患分類の中間結果

2010 年 9 月 30 日までの総登録症例は 136 例で，Watts らの分類法では MPA が 87 例，WG が 27 例，AGA/CSS が 16 例で，分類不能型血管炎が 6 例であった。そのう

ち登録時調査票のデータ固定が完了した 93 例 (男 / 女 = 37/56) において，厚生労働省認定診断基準による分類と比較した (Table 3)。患者の平均年齢 (± 標準誤差) は 69.5 ± 1.3 歳，MPO-ANCA 陽性 80 例 (87.0%)，PR3-ANCA 陽性 7 例 (7.6%) で，分類アルゴリズムにより 10 例が AGA/CSS，17 例が WG，58 例が MPA，4 例が分類不能型に分類された。認定診断基準を用いると，4 例が WG と MPA に重複診断され，10 例は CSS 基準，10 例は WG 基準，29 例は MPA 基準を満足するが，48 例が分類不能となった。なお，Watts らの分類法による AGA/CSS の 10 例はすべて ACR 分類基準，認定診断基準ともに満足していた。また，WG の 17 例のうち 14 例が ACR 分類基準を，10 例が認定診断基準を満足していた。

このように，Watts らの分類アルゴリズムでは，肉芽腫性炎症・血管炎代用マーカーと ANCA 所見を利用することにより，疾患早期や不全型症例の WG および MPA の分類が可能となり，従来の診断法に比較すると分類不能例が減少する。また，MPA と WG の分類困難例では診断出口が分類アルゴリズムでより上流にある WG に分類される偏りが生じるが，この 2 つの血管炎の基本的な病態の差異を肉芽腫性炎症の有無とすれば的確な分類法といえる。

近年，中国人 ANCA 関連血管炎患者 550 例 (ANCA 陽性 493 例) の分類アルゴリズムを用いた分類結果が報告され⁸⁾，Sorensen らの代用マーカーを用いた CHCC 分類⁵⁾と比較して，重複分類がなく分類不能例を最少化で

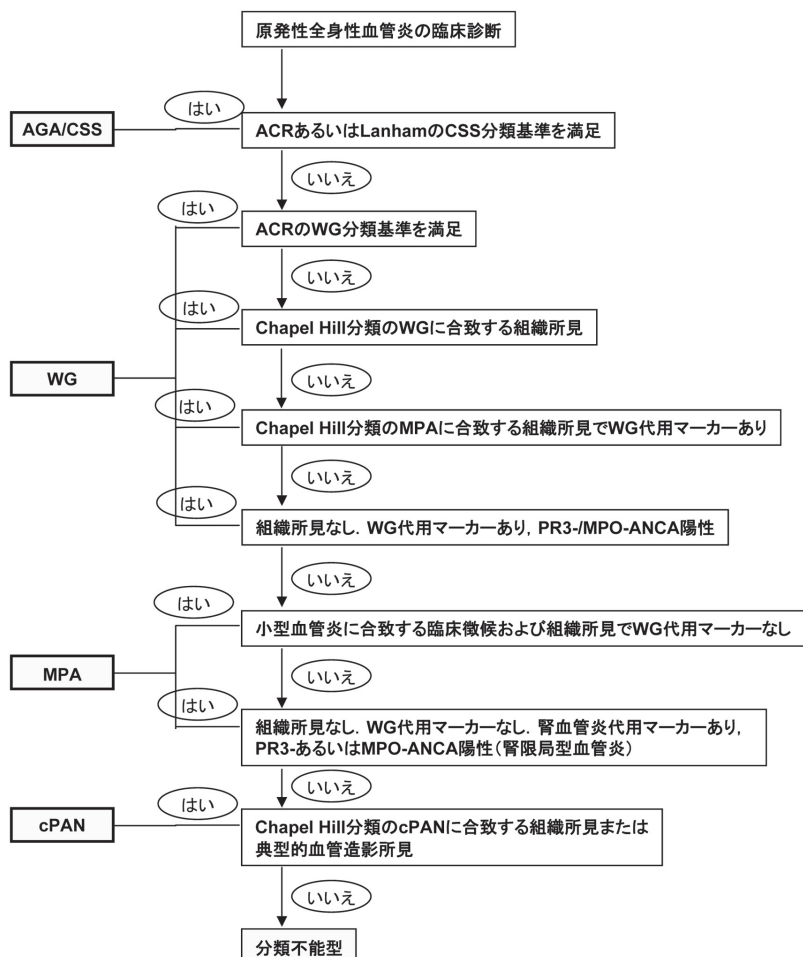


Figure 2 原発性全身性血管炎(ANCA 関連血管炎および結節性多発血管炎)分類アルゴリズム.

ACR: 米国リウマチ学会, AGA/CSS: アレルギー性肉芽腫性血管炎/Churg-Strauss 症候群, WG: ウェゲナー肉芽腫症, MPA: 顕微鏡的多発血管炎, cPAN: 古典的結節性多発血管炎, ANCA: 抗好中球細胞質抗体, MPO: ミエロペルオキシダーゼ, PR3: プロテインナーゼ 3.

Lanham の Churg-Strauss 症候群分類基準: 1. 喘息, 2. 好酸球増多症($>1.5 \times 10^9 / L$), 3. 血管炎に起因する 2 臓器以上の臓器障害分類上, 上記 3 つの基準項目 3 項目すべてを満たす場合, Churg-Strauss 症候群と判定する(文献 6)より引用).
(文献 1)より引用)

Table 3 RemIT-JAV 研究登録患者の Watts らの疫学的分類基準および厚生労働省認定診断基準による疾患分類の中間結果

厚生労働省認定診断基準	AGA/CSS	WG	MPA	分類不能型
Watts らの分類アルゴリズム	10	10	29*	48
AGA/CSS	10	0	0	0
WG	17	10	(4*)	7
MPA	62	0	25	37
分類不能型	4	0	0	4

AGA/CSS: アレルギー性肉芽腫性血管炎/Churg-Strauss 症候群, WG: ウェゲナー肉芽腫症, MPA: 顕微鏡的多発血管炎.

*: 厚生労働省認定診断基準による WG と MPA の重複診断症例

きることが利点として挙げられている。この報告では、WG の 70% 近くが MPO-ANCA 陽性であり、PR3-ANCA 陽性の多い欧米人 WG とは異なる特徴を有することが明らかにされた。この WG の高い MPO-ANCA 陽性率がアジア人に共通したものであるのか、RemIT-JAV 研究により検証される可能性が高い。

おわりに

Watts らの血管炎分類アルゴリズムは国際的なデータ比較に適した方法である。RemIT-JAV 研究の登録患者の中間結果から、わが国の ANCA 関連血管炎は欧米とは異なり、MPO-ANCA 陽性の MPA が多数を占めることが確認された。本研究が完了し、わが国の ANCA 関連血管炎の治療実態とその有効性と安全性が明らかにされれば、今後の前向き臨床研究の立案および ANCA 関連血管炎治療プロトコルの修正における重要なエビデンスになるものと期待される。

文 献

- 1) 山村昌弘, 針谷正祥, 藤井隆夫 他: ANCA 関連血管炎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)」実施計画の策定. 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 20 年度研究終了報告書, 2009 年 3 月, 77-102.
- 2) Watts R, Lane S, Hanslik T et al: Development and validation of a consensus methodology for the classification of the ANCA-associated vasculitides and polyarteritis nodosa for epidemiological studies. *Ann Rheum Dis*, 2007, **66**: 222-227.
- 3) Masi AT, Hunder GG, Lie JT et al: The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Churg-Strauss syndrome (allergic granulomatosis and angiitis). *Arthritis Rheum*, 1990, **33**: 1094-1110.
- 4) Leavitt RV, Fauci AS, Bloch DA et al: The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Wegener's granulomatosis. *Arthritis Rheum*, 1990, **33**: 1101-1107.
- 5) Jennette JC, Falk RJ, Andrassy K et al: Nomenclature of systemic vasculitides. Proposal of an international consensus conference. *Arthritis Rheum*, 1994, **37**: 187-192.
- 6) Sorensen SF, Slot O, Tvede N et al: A prospective study of vasculitis patients collected in a five year period: evidence of the Chapel Hill nomenclature. *Ann Rheum Dis*, 2000, **59**: 478-482.
- 7) Lanham JG, Elkon KB, Pusey CD et al: Systemic vasculitis with asthma and eosinophilia: a clinical approach to the Churg-Strauss syndrome. *Medicine (Baltimore)*, 1984, **63**: 65-81.
- 8) Liu L-J, Chen F, Yu N-H et al: Evaluation of a new algorithm in classification of systemic vasculitis. *Rheumatology*, 2008, **47**: 708-712.

RemIT-JAV Study: To Better Comprehend the Current Status of Management and Clinical Outcomes of ANCA-associated Vasculitides in Japan

Masahiro Yamamura,¹ Ken-ei Sada,² Masayoshi Harigai,³ Takao Hujii,⁴ Yoshihiro Arimura,⁵ and Hirofumi Makino²

¹Department of Internal Medicine, Division of Nephrology and Rheumatology, Aichi Medical University School of Medicine, Aichi, Japan

²Department of Medicine and Clinical Science, Okayama University Graduate School of Medicine, Dentistry and Pharmaceutical Sciences, Okayama, Japan

³Department of Pharmacovigilance, Tokyo Medical and Dental University Graduate School of Medicine, Tokyo, Japan

⁴Department of Rheumatology and Clinical Immunology, Kyoto University Graduate School of Medicine, Kyoto, Japan

⁵First Department of Internal Medicine, Kyorin University School of Medicine, Tokyo, Japan

Key words: ANCA-associated vasculitis, microscopic polyangiitis, Wegener's granulomatosis, allergic granulomatous angiitis/Churg-Strauss syndrome, RemIT-JAV

The prospective cohort study “Observational Cohort Study of Remission Induction Therapy in Japanese Patients with ANCA-associated Vasculitis (RemIT-JAV)”, started in April 2009 in the Research Committees of intractable vasculitis (Japanese Vasculitis Group), with a grant from the Ministry of Health, Labour and Welfare (HLW). In this study, the efficacy of initial immunosuppressive therapy for patients with newly diagnosed ANCA-associated vasculitides (AAV) is evaluated by the remission rate and the duration of time to reach remission as primary outcome measures. Secondary measures include survival and mortality, treatment response, relapse, severe infection complication, pulmonary-limited vasculitis, and the criterion determined by the Research Committees of Ministry of HLW. By September 30, 2010, 136 cases had been enrolled, and in 93 cases the registration questionnaire data were completed. The majority of AAV patients were diagnosed as having MPO-ANCA-positive microscopic polyangiitis according to the methodology for the classification of the AAV and polyarteritis nodosa proposed in 2007 by Watts et al, which confirms previous Japanese epidemiological studies. This study should enable us to better comprehend the current status of management and clinical outcomes of AAV in Japan, contributing to the planning of future prospective clinical studies and modification of AAV treatment protocols.

(J Jpn Coll Angiol, 2011, **51**: 79–85)