

【中・小型血管炎臨床分科会】

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
分担研究報告書
難治性血管炎の医療水津・患者 QOL 向上に資する研究
令和 3 年度 中・小型血管炎臨床分科会活動報告

研究分担者：

要 伸也 杏林大学 医学部 教授
天野 宏一 埼玉医科大学 医学部 教授
和田 隆志 金沢大学 事務局 理事
駒形 嘉紀 杏林大学 医学部 教授
佐田 憲映 高知大学 医学部 特任教授
土橋 浩章 香川大学 医学部 准教授
長坂 憲治 東京医科歯科大学 医学部医学科 非常勤講師
南木 敏宏 東邦大学 医学部 教授
古田 俊介 千葉大学 医学部附属病院 特任講師
坪井 直毅 藤田医科大学 医学部 教授
廣村 桂樹 群馬大学 大学院医学系研究科 教授
樋口 智昭 東京女子医科大学 医学部 特任講師
土屋 尚之 筑波大学・医学医療系 教授
佐伯 圭吾 公立大学法人奈良県立医科大学・医学部 教授
川上 民裕 東北医科薬科大学・医学部 教授

研究協力者：

鮎澤 衛 日本大学 医学部 小児科 准教授
板橋 美津世 東京都健康長寿医療センター 腎臓内科・血液透析科 部長
白井 俊明 筑波大学 医学医療系 腎臓内科学 病院講師
川嶋 聡子 杏林大学 医学部 腎臓・リウマチ膠原病内科 助教
神田 祥一郎 東京大学 医学部 小児科 講師
神田 隆 山口大学大学院 医学系研究科 教授
遠山 直志 金沢大学大学院 腎臓内科学
金沢大学附属病院 先端医療開発センター 特任准教授
小林 徹 国立成育医療研究センター 臨床研究センター データサイエンス部門 部門長
尾内 善広 千葉大学 大学院医学研究院 公衆衛生学 教授
関谷 潔史 国立病院機構相模原病院 アレルギー・呼吸器科 部長
服部 元史 東京女子医科大学 医学部 教授
辻本 康 協和会協立病院 腎臓透析センター 医員
林 太智 クエストリウマチ膠原病内科クリニック 院長
原 章規 金沢大学 医薬保健研究域医学系 准教授
松本 桂則 岡山大学 学術研究院医歯学域 腎・免疫・内分泌代謝内科学 研究准教授

村川 洋子 島根大学 医学部附属病院 難病総合治療センター 教授
 井上 永介 昭和大学 統括研究推進センター 教授
 一瀬 邦弘 長崎大学大学院 医歯薬学総合研究科
 先進予防医学共同専攻リウマチ膠原病内科学分野 講師
 遠藤 修一郎 滋賀県立総合病院 副部長
 遠藤 知美 公益財団法人田附興風会医学研究所北野病院腎臓内科 副部長
 加藤 将 北海道大学病院内科 講師
 岸部 幹 旭川医科大学 医学部 耳鼻咽喉科・頭頸部外科 講師
 花見 健太郎 産業医科大学 医学部 講師
 宮前 多佳子 東京女子医科大学 医学部 准教授
 宮脇 義重 岡山大学病院 新医療研究開発センター 助教（特任）
 坂本 晋 東邦大学医療センター 大森病院 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（特任）
 三浦 健一郎 東京女子医科大学 医学部 准教授
 山村 昌弘 岡山済生会総合病院 リウマチ膠原病センター センター長
 山本 伸也 京都大学 医学部附属病院 腎臓内科 特定病院助教
 水野 正巳 岐阜大学医学部附属病院 第3内科 臨床講師
 中屋 来哉 岩手県立中央病院 腎臓・リウマチ科 科長
 南郷 栄秀 社会福祉法人聖母会聖母病院総合診療科 部長
 難波 大夫 名古屋市立大学大学院 医学系研究科 准教授
 中枝 武司 新潟大学大学院 医歯薬学総合研究科 腎・膠原病内科学分野 講師
 小林 正樹 東京女子医科大学 医学部 脳神経外科 助教
 安倍 能之 順天堂大学 医学部 膠原病内科 助教
 中沢 大悟 北海道大学病院 内科2 助教
 伊藤 秀一 横浜市立大学大学院医学研究科 発生成育小児医療学 主任教授
 小川 法良 浜松医科大学 第三内科 病院准教授
 鈴木 勝也 慶応義塾大学 医学部 リウマチ膠原病内科 准教授
 齋藤 雅也 秋田大学 医学部附属病院 血液腎臓膠原病内科 助教
 川添 麻衣 東邦大学 医学部 助教
 田中麻衣子 県立広島病院 部長
 小寺 雅也 JCHO中京病院 部長
 秋山 光浩 慶應義塾大学医学部リウマチ・膠原病内科 助教
 石川 秀樹 京都府立医科大学 創薬センター 特任教授
 倉沢 隆彦 埼玉医科大学 医学部 講師

研究要旨：中・小型血管炎に属する抗好中球細胞質抗体（ANCA）関連血管炎 3 疾患、すなわち、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（EGPA）、および、結節性多発動脈炎（PAN）、悪性関節リウマチ（MRA）の指定難病 5 疾患うち、MPA、GPA を含む ANCA 関連血管炎診療ガイドラインの改訂版の 2023 年発行に向け、基本方針にしたがった改訂作業が着実に進んでいる。また、これら指定難病 5 疾患につき、難病ホームページの通知文および重症度分類の修正案を作成した。また、MRA に続いて PAN、MPA/GPA の臨床調査個人票解析、RemIRIT 研究データベース解析を終了し、初めてとなる PAN 全国疫学調査にも着手した。残る EGPA や小児等も含めた臨個票解析の準備、ANCA 陽性間質性肺炎の疫学研究の準備も本分科会で進めている。

A. 研究目的：

難治性血管炎班で扱う指定難病 9 疾患のうち、中・小型血管炎には ANCA 関連血管炎（AAV）の 3 疾患（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/EGPA）のほか結節性多発動脈炎（PAN）、悪性関節リウマチ（MRA）が含まれる。本分科会の研究目的は、これらの対象疾患について、診療ガイドライン（CPG）等の作成・改訂と関連学会等の承認取得、既作成 CPG のモニタリングと評価、重症度分類および厚労省診断基準の改訂、臨床調査個人票解析、臨床試験を、他分科会や AMED 班とも協力して実施し、これらの研究を通じて、これらの各疾患の診療実態を解明し、診療水準の向上と普及啓発を図ることを目的とする。小児血管炎も 2017 年度より難治性血管炎班の調査対象疾患に加わり、当分科会でも取り扱う。血管炎の自然歴・予後因子の解明と新規治療法開発を目指す血管炎前向きコホート研究（難病プラットフォーム研究 RADDAR-J）にも全面的に協力する。

B. 研究方法：

3 年間を通じて、ANCA 関連血管炎診療 GL 改訂、指定難病の通知および重症度分類の改訂、RemIRIT 研究データベース解析、診断基準の作成・改訂準備、臨床調査個人票解析、ANCA 陽

性間質性肺炎の疫学研究（びまん性肺疾患班との共同研究）などの課題を進める。以下の②～④については、4 つの WG（MPA/GPA、EGPA、PAN、MRA）を中心に検討を進める。

- ① ANCA 関連血管炎診療ガイドライン改訂：統括委員会を組織し、基本方針（企画書）とパネル委員会、システマティックレビューメンバーのメンバーおよび活動方針を決定し、2023 年発行に向けて作成を進める。
- ② 指定難病の通知の修正：指定難病の各疾患（MPA/GPA、EGPA、PAN、MRA）についてそれぞれ 4 つのワーキンググループ（WG）を組織し、各指定難病のホームページの記載、重症度分類・診断基準の改訂などに対処する。
- ③ 臨床調査個人票解析：4 つの WG を中心に、各疾患の臨個票データベースをもとに疫学的解析を行う。
- ④ PAN に関する初の全国疫学調査の準備を行う。
- ⑤ RemIRIT 研究データベースの解析を進める。
- ⑥ ANCA 陽性間質性肺炎の疫学研究：びまん性肺疾患班と共同研究の準備を進めてゆく。
- ⑦ その他：血管炎症候群治療の手引き 2020（APS、EGPA、PAN、MRA）の評価、および改訂の準備等を行ってゆく。

（倫理面への配慮）

各臨床研究は、実施施設の倫理委員会の承認のもとに進め、個人情報にも十分な配慮のもとに進めている。

C. 研究結果：

分科会およびWGのメンバーが決定し、改訂ガイドラインの準備とそれぞれのテーマについての活動が始まっている。

① ANCA 関連血管炎診療 GL 改訂：

統括委員会（〇要、針谷、長坂、佐田）で作成した基本方針（企画書）に基づいて改訂版作成作業が進めた。初版同様3班合同（難治性血管炎・難治性腎疾患・びまん性肺疾患の各班）とし、2部構成（解説とCQ）となる。本年度は、パネル委員会（天野・川上・岸辺・土橋・南郷・坂東・廣村・村川・和田）で決定した6つの新規CQ、および前回以降にエビエンスの加わったため改訂の必要な4つのCQ（現行版のCQ1-3/CQ1-6, CQ2-1/CQ3-3）の計10個について独立したシステマティックレビュー（SR）チームのもとでSRを行った。

○新規CQ（6個）

（寛解導入治療）

CQ：AAVの寛解導入治療でCYまたはRTXを用いる場合は、GC標準用量投与とGC減量投与ではどちらが有用か？

CQ：AAVの寛解導入治療でCYまたはRTXを用いる場合は、アバコパンとGCのどちらの併用が有用か？

（寛解維持治療）

CQ：AAVの寛解維持治療では、AZAの短期間投与と長期間投与のどちらが有用か？

CQ：AAVの寛解維持治療では、RTXの定期的投与と末梢血B細胞数/ANCA値に応じた投与のどちらが有用か？

CQ：AAVの寛解維持治療では、RTXの短期間投与と長期間投与のどちらが有用か？

CQ：AAVの寛解維持治療では、GC+AZA+ベリブマブとGC+AZAのどちらが有用か？

最初に、2名1組からなるシステマティックレビュー（SR）チームを結成（佐田先生ほか14名の構成。ファシリテータに長坂・原2名）、これらを7組に分け、担当CQ1～2個について検索式の構築、一次スクリーニング、二次スクリーニング、リスクバイアス評価を進めた。2021年10月までにSRが終了し、これらのSR結果に基づいてEvidence to Decision tableを作成、同年11月3日と11月23日に本年度第1回および第2回パネル会議を開催して各CQの推奨案の審議を行った。同時にテキスト部分の構成と執筆者の選定が終了し、執筆を開始している。2022年1月29日に本年度第3回パネル会議を行い、各CQの推奨案をほぼ確定した。今後は最終案を確定後、各推奨の解説を執筆し、ガイドライン案を完成したのち、2022年度中に関連学会に査読依頼を行い、パブコメを経て最終化する予定である。

② 指定難病の通知の修正

厚労省より、通知の変更に関する調査票（重症度分類・診断基準）、研究進捗状況調査票の提出依頼があり、取り纏めのうえ提出した。厚労省からの回答があり次第対応する。重症度分類・診断基準の改訂については、厚労省の方針やDCVASの進行状況も見ながら、準備を進めてゆく。

③ 臨床調査個人票の解析：MRAの2003年～

2013年の臨床調査個人票の解析を進め、年次ごとに疾患活動性や重症度の低下、使用ステロイド量の減少、および社会活動の向上が見られることが明らかとなり、報告した（Abe Y et al. 2021）。PAN, MPA/GPAについても解析が終了し、その結果をそれぞれ発表した（Kawazoe M et al. 2022, Nagasaka K, 2021）。

- ④ 今年度より PAN-WG を中心に初めての PAN に関する全国疫学調査を計画し、一次調査を実施した。今後はその結果に基づき、二次調査を行う予定である。
- ⑤ RemIRIT 研究データベースの解析が終了し、報告予定である。
- ⑥ ANCA 陽性間質性肺炎の疫学研究：びまん性肺疾患班と共同研究を準備中である。
- ⑦ 「APS, EGPA, PAN, MRA の血管炎症候群治療の手引き 2020」を 2021 年 3 月に発刊した。今後は、評価、改訂の準備として、横断分科会とも協力し周知度のアンケート調査等を検討してゆく。

F. 健康危険情報
なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1. Sada KE, Kojo Y, Fairburn-Beech J, Sato K, Akiyama S, Van Dyke MK, Mukai I. The prevalence, burden of disease, and healthcare utilization of patients with eosinophilic granulomatosis with polyangiitis in Japan: a retrospective, descriptive cohort claims database study. *Mod Rheumatol.* 2022 Feb 28;32(2):380-386. doi: 10.1093/mr/roab007.
- 2. Sada KE, Miyauchi A, Hashimoto D, Ino R, Nojima S, Yamanaka S, Kawamura M. Recurrent atelectasis and brain infarction in a patient with anti-neutrophil antibody negative eosinophilic granulomatosis with polyangiitis: a case report. *BMC Rheumatol.* 2021 Sep 1;5(1):28. doi: 10.1186/s41927-021-00200-8.
- 3. Fukuoka K, Kishimoto M, Kawakami T, Komagata Y, Kaname S. Plasmapheresis for systemic vasculitis. *Ther Apher Dial.* 2022 Mar 5. doi: 10.1111/1744-9987.13829. Online ahead of print.

- 4. Endo A, Komagata Y, Yamagishi K, Kawashima S, Arimura Y, Kaname S. Two distinct subsets of LDGs (low density granulocytes) in ANCA-associated vasculitis. *Mod Rheumatol.* 2021 Aug 31:1918883. doi:10.1080/14397595.2021.1918883. Online ahead of print.
- 5. Kawashima S, Kishimoto M, Hibino T, Lee H, Sato Y, Komagata Y, Kaname S. MPO-ANCA-positive Microscopic Polyangiitis Following COVID-19 Infection. *Intern Med.* 2022 Feb 15;61(4):567-570.
- 6. Usui J, Kawashima S, Sada KE, Miyawaki Y, Nakazawa D, Itabashi M, Endo S, Endo T, Oda T, Ohya M, Kitagawa K, Nagasawa T, Hirahashi J, Hiromura K, Kawaguchi T, Takayasu M, Tsuboi N, Hirayama K, Muso E, Yumura W, Kaname S, Furuichi K, Okada H, Narita I; Committee of Clinical Practical Guideline for Rapidly Progressive Glomerulonephritis 2020. A digest of the evidence-based Clinical Practice Guideline for Rapidly Progressive Glomerulonephritis 2020. *Clin Exp Nephrol.* 2021 Dec;25(12):1286-1291.
- 7. Nagasaka K, Kaname S, Amano K, Kato M, Katsumata Y, Komagata Y, Sada KE, Tanaka E, Tamura N, Dobashi H, Nanki T, Harabuchi Y, Bando M, Homma S, Wada T, Harigai M. Nationwide survey of the treatment trend of microscopic polyangiitis and granulomatosis with polyangiitis in Japan using the Japanese Ministry of Health, Labour and Welfare Database. *Mod Rheumatol.* 2021 Oct 7:roab088. doi: 10.1093/mr/roab088. Online ahead of print.
- 8. Furuta S, Nakagomi D, Kobayashi Y, Hiraguri M, Sugiyama T, Amano K, Umibe T, Kono H, Kurasawa K, Kita Y, Matsumura R, Kaneko Y, Ninagawa K, Hiromura K, Kagami SI, Inaba Y, Hanaoka H, Ikeda K, Nakajima H; LoVAS Collaborators. Effect of Reduced-Dose vs High-Dose Glucocorticoids Added to Rituximab on Remission Induction in ANCA-

- Associated Vasculitis: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2021;325(21):2178-2187.
9. Yokoe Y, Tsuboi N, Imaizumi T, Kitagawa A, Karasawa M, Ozeki T, Endo N, Sawa Y, Kato S, Katsuno T, Maruyama S, Yamagata K, Usui J, Nagata M, Sada KE, Sugiyama H, Amano K, Arimura Y, Atsumi T, Yuzawa Y, Dobashi H, Takasaki Y, Harigai M, Hasegawa H, Makino H, Matsuo S; Japan Research Committee of the Ministry of Health and Welfare for Intractable Vasculitis and for Intractable Renal Disease.: Clinical impact of urinary CD11b and CD163 on the renal outcomes of anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated glomerulonephritis. *Nephrol Dial Transplant* 2021; 36(8): 1452-1463
 10. Kawazoe M, Nanki T, Hagino N, Ikegaya N, Ito S, Kodera M, Nakano N, Suzuki M, Kaname S, Harigai M. Clinical characteristics of patients with polyarteritis nodosa based on a nationwide database in Japan. *Mod Rheumatol*. 2022 Apr 18;32(3):598-605. doi: 10.1093/mr/roab019.
 11. Abe Y, Saeki K, Dobashi H, Kawakami T, Hayashi T, Kobayashi M, Kaname S, Harigai M, Tamura N. Clinical characteristics and social productivity levels of patients with malignant rheumatoid arthritis based on a nationwide clinical database in Japan: annual survey from 2003 to 2013. *Mod Rheumatol*. 2021 May;31(3): 621-628. doi:10.1080/14397595.2020.1795390.
 12. Kaneko S, Yamagata K, Usui J, Tsuboi N, Sugiyama H, Maruyama S, Narita I. Epidemiology and temporal changes in the prognosis of rapidly progressive glomerulonephritis in Japan: a nationwide 1989-2015 survey. *Clin Exp Nephrol* 26(3);234-246,2021
 13. Kato K, Mizuno T, Koseki T, Ito Y, Hatano M, Takahashi K, Yamada S, Tsuboi N. Concomitant Proton Pump Inhibitors and Immune Checkpoint Inhibitors Increase Nephritis Frequency In Vivo 35(5) ; 2831-2840, 2021,
 14. Kobayashi A, Ito A, Shirakawa I, Tamura A, Tomono S, Shindou H, Hedde PN, Tanaka M, Tsuboi N, Ishimoto T, Akashi-Takamura S, Maruyama S, Suganami T. Dietary Supplementation With Eicosapentaenoic Acid Inhibits Plasma Cell Differentiation and Attenuates Lupus Autoimmunity. *Front Immunol*. Jun 15;12:650856 eCollection, 2021.
 15. Ishizaki J, Takemori A, Horie K, Hiraoka D, Suemori K, Matsumoto T, Sada KE, Amano K, Harigai M, Arimura Y, Makino H, Takenaka K, Takemori N, Hasegawa H; Research Committee of Intractable Vasculitis Syndrome and the Research Committee of Intractable Renal Disease of the Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan. Usefulness of tissue inhibitor of metalloproteinase 1 as a predictor of sustained remission in patients with antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Arthritis Res Ther*. 2021 Mar 20;23(1):91.c
 16. Watanabe H, Sada KE, Harigai M, Amano K, Dobashi H, Takasaki Y, Fujimoto S, Atsumi T, Yamagata K, Homma S, Arimura Y, Makino H; Research Committee of Intractable Vasculitis Syndrome (JPVAS); Research Committee of Intractable Renal Disease of the Ministry of Health, Labour, and Welfare of Japan. Exploratory classification of clinical phenotypes in Japanese patients with antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis using cluster analysis. *Sci Rep*. 2021 Mar 4;11(1):5223.
 17. Yamaguchi K, Hiromura K, Maeno T et al. Interstitial lung disease with myeloperoxidase-antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis in elderly patients. *Rheumatol Int*. 41: 1641-1650. 2021
 18. Ikeda T, Komatsu T, Yokoyama K, Takahashi K,

- Kawakami T. Early add-on administration of mepolizumab and intravenous immunoglobulin effective in treating eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. *J Dermatol* 2021;48(3):529-532.
19. Kawakami T, Tamura Y, Dong Y, Yoshinari M, Nishibata Y, Masuda S, Tomaru U, Ishizu A. Anti-phosphatidylserine/prothrombin complex antibodies in patients with cutaneous vasculitis: possible involvement in the pathogenesis. *J Dermatol* 2021;48(5):703-706.
 20. Kawakami T, Okiyama N, Koderu M, Seishima M, Yamaguchi Y. The relationship between anti-phosphatidylserine/prothrombin complex IgM antibodies and cutaneous ulcers in patients with cutaneous vasculitis. *J Dermatol* 2021;48(9):1457-1458.
 21. Takeuchi S, Kawakami T, Okano T, Shida H, Nakazawa D, Tomaru Y, Ishizu A, Kadono T. Elevated myeloperoxidase-DNA complex levels in sera of patients with IgA vasculitis. *Pathobiology* 2022;89(1):23-28.
 22. Iwama E, Yokoyama K, Ikeda T, Kawakami T. Incompetent saphenous vein in patients with lower leg dermatitis and cramps. *J Cutan Immunol Allergy* 2022 in press. *Journal of Cutaneous Immunology and Allergy*.
 23. Ikeda T, Yokoyama K, Kawakami T. Heliotrope-like manifestation of adult-onset Still disease with macrophage activation syndrome: a case-based review. *J Dermatol* 2022 in press.
 24. Kawakami T, Yokoyama K, Ikeda T, Nishibata Y, Masuda S, Tomaru U, Ishizu A. The presence of neutrophil extracellular traps in superficial venous thrombosis of Behcet's disease. *J Dermatol* 2022 in press.
 25. 学会発表 (英語・日本語)
 1. Sugihara T, Hasegawa H, Uchida H, Yoshifuji H, Watanabe Y, Amiya E, Maejima Y, Konishi M, Murakawa Y, Ogawa N, Furuta S, Katsumata Y, Komagata Y, Naniwa T, Okazaki T, Tanaka Y, Takeuchi T, Nakaoka Y, Arimura Y, Harigai M, Isobe M, Japan Research Committee of the Ministry of Health, Labour, and Welfare for Intractable Vasculitis (JPVAS): Patterns of large-vessel lesions and poor treatment outcomes in patients with large-vessel giant cell arteritis. *EULAR Annual European Congress of Rheumatology*, 2021年6月.
 2. Kawazoe M, Nanki T, Hagino N, Ikegaya N, Ito S, Koderu M, Nakano N, Suzuki M, Kaname S, Harigai M. Clinical characteristics of patients with polyarteritis nodosa based on a nationwide database in Japan. 第23回 Asia-Pacific League of Associations for Rheumatology Congress. Kyoto, Japan, 2021年8月.
 3. 長坂 憲治, 佐田 憲映, 駒形 嘉紀, 馬嶋 雅子, 有村 義宏, 針谷 正祥. リツキシマブ使用 ANCA 関連血管炎患者前向きコホート研究 (RemIRIT). 第65回日本リウマチ学会総会・学術集会. 2021年4月
 4. 古田俊介. 第42回日本臨床薬理学会 仙台 (シンポジウム)「臨床薬理の視点から見た臨床試験: 抗好中球細胞質抗体関連血管炎治療におけるステロイド減量の試み」
 5. 坪井直毅: 腎臓免疫学入門: 糸球体への白血球導入と炎症, 第51回日本腎臓学会西部学術大会, 2021年10月15日~16日.
 6. 加藤幹也, 亀田智広, 上枝季代, 仙波利奈, 牛尾友亮, 杉原幸一, 脇谷理沙, 島田裕美, 中島崇作, 土橋浩章: ANCA 関連血管炎(AAV)41例の寛解導入療法における RTX の有用性およびバイオマーカーに及ぼす影響の検討. 第65回日本リウマチ学会総会・学術集会, 2021年4月.
 7. 土橋浩章, 加藤幹也: Avacopan による AAV の新規治療への期待. 第65回日本リウマチ学会

総会・学術集会 2021年4月.

8. 田部井彬史, 坂入徹, 廣村桂樹 他.: ANCA 関連血管炎性中耳炎 (OMAAV) 30 例の症例集積研究. 日本リウマチ学会総会 2021年4月. 神戸
9. 廣村桂樹: 膠原病に合併する腎障害. 日本リウマチ学会総会 2021年4月. 神戸.
10. 廣村桂樹: 腎組織診断の基本. 日本リウマチ学会総会 2021年4月. 神戸.
11. 川上民裕: 皮膚血管炎特にEGPA 令和3年度富山県皮膚科医会・臨床皮膚科医会富山県支部総会学術講演会 2021年5月16日 ホテルグランテラス富山 (口演)
14. 川上民裕: 皮膚科的視点からみた好酸球性多発血管炎性肉芽腫症 第70回日本アレルギー学会学術大会 2021年10月9日 パシフィコ横浜ノース (口演)
15. 川上民裕: これが microscopic PN (ANCA 関連血管炎) だ. 第51回日本皮膚免疫アレルギー学会総会学術大会 2021年11月27日 京王プラザホテル.
16. 川上民裕: 好中球と血管炎そしてベーチェット病. 第3回日本アレルギー学会東北地方会 2022年1月15日 仙台.

H. 知的財産権の出願・登録

該当なし

厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患政策研究事業
難治性血管炎の医療水準・患者QOL向上に資する研究班
分担研究報告書

PAN の臨個票解析に関する研究

研究分担者 南木敏宏 東邦大学 医学部 内科学講座膠原病学分野 教授

研究要旨 本邦における結節性多発動脈炎 (PAN) の臨床像を明らかにすることを目的に、特定疾患治療研究事業において 2013、2014 年度に新規に PAN として登録された患者のうち ANCA 陰性の 121 例を解析した。男性 60 名、女性 61 名、平均年齢は 52.9 ± 21.0 (mean \pm SD) 歳であった。また、臨床症状の特徴、男女別、年齢別、治療別の特徴を解析し得た。

A. 研究目的

○ 血管炎の病態解明と分類の進歩とともに、従来結節性多発動脈炎 (polyarteritis nodosa: PAN) と診断されていた疾患群から、顕微鏡的多発血管炎 (microscopic polyangiitis: MPA) を中心とする、他の血管炎が独立し、チャペルヒルコンセンサス会議 2012 で、PAN は中型血管を主体とする疾患と定義された。これまでの厚生労働省特定疾患難病疫学調査研究班の調査は MPA+PAN で登録されていたため、日本における PAN の患者数や特徴については不明な点が多い。

○ そこで、本邦における PAN 患者の疫学、臨床的特徴、及び治療法を明らかにすることを本研究の目的とする。

B. 研究方法

○ 厚生労働省の PAN の診断基準に基づいた特定疾患治療研究事業において 2013 年度、2014 年度に新規に PAN として登録された患者 178 例の臨床調査個人票を電子ファイル化したデータを用いた。チャペルヒルコンセンサス会議 2012 の PAN の定義は抗好中球細胞質抗体 (anti-neutrophil cytoplasmic antibody: ANCA) は陰性である事よ

り、178 例の中から、ANCA 陰性の 121 例を解析対象とした。

○ 日本人 PAN 患者の全体像 (年齢、性別)、詳細な各症状の発現割合、検査所見、生検・血管造影検査の有無、治療の詳細を解析した。更に、男女別、年齢別、治療別の検討を行った。

(倫理面への配慮)

○ 本研究は、東京女子医科大学倫理委員会、及び、東邦大学医療センター大森病院倫理委員会にて承認されている。

C. 研究結果

○ 臨床調査個人票による PAN 患者 121 例の内訳は、男性 60 名、女性 61 名、平均年齢は 52.9 ± 21.0 (mean \pm SD) 歳であった。全身症状は 64.5% の患者にみられ、発熱が 53.7%、体重減少が 28.1%、高血圧が 23.1% の症例に認められた。臓器症状としては、皮膚症状を 82.6% (皮下結節 39.7%、紫斑 59.5%、網状皮斑 37.2%、皮膚潰瘍/梗塞 23.1%)、筋肉・関節症状を 75.2% (関節痛 52.1%、筋痛 54.5%)、精神神経症状を 50.4% (脳梗塞 10.7%、運動障害を伴う多発単神経炎 20.7%、運

動障害を伴わない多発単神経炎 28.1%)、呼吸器症状を 24.0% (間質性肺炎 9.1%)、腎症状を 8.3% (急性腎不全 2.5%、慢性腎不全 5.8%) に認めた。その他、眼病変を 6.6%、消化管障害を 5.8%、鼻耳の病変を 7.4%、心血管障害を 9.1% の患者に認めた。

○ 検査所見では、CRP 7.3 ± 9.1 mg/dl、ESR 57.2 ± 40.3 mm/時、HBs 抗原陽性の患者は 3.3% であった。生検は 81.0% の患者で行われ、そのうち 72.4% に血管炎所見が認められた。血管造影検査の施行率は 23.1% で、そのうち腹部大動脈分岐部の多発性小動脈瘤・壁不整・狭窄を認めた例は 21.4% であった。

○ 全例でステロイドが投与され、その最大投与量は、プレドニゾン換算で 32.5 ± 17.4 mg であった。メチルプレドニゾンパルス療法は 19.0% の患者に行われていた。免疫抑制薬は 25.6% の患者に投与されていた (シクロホスファミド 9.1%、アザチオプリン 7.4%、メトトレキサート 5.8%、タクロリムス 1.7%、ミゾリビン 0.8%、シクロスポリン 0.8%)。また透析が 0.8% の患者に、血漿交換が 0.8%、外科的手術が 2.5% の患者に施行されていた。

○ 男女別に症状、検査結果、治療内容を比較すると、運動神経障害を伴う多発単神経炎は、男性患者の方が女性患者よりも高い比率を示した (男性 28.3%、女性 13.1%)。CRP 値も男性の方が高値であった (男性 9.7 ± 10.5 、女性 5.0 ± 6.8 mg/dl)。65 歳以上の高齢者と、65 歳未満の若年の患者を同様に比較すると、65 歳以上の患者で、全身症状 (65 歳以上 79.5%、65 歳未満 55.8%) や呼吸器症状 (65 歳以上 40.9%、65 歳未満 14.3%) を多く有していた。CRP、ESR も高齢者で高値であった (CRP: 65 歳以上 10.4 ± 11.0 、65 歳未満 5.5 ± 7.3 mg/dl、ESR: 65 歳以上 70.4 ± 37.6 、65 歳未満 49.7 ± 40.2 mm/時)。

○ 治療において、メチルプレドニゾンパルス療法の有無で比較すると、運動神経障害を伴う多

発単神経炎 (メチルプレドニゾンパルス有 43.5%、無 15.3%)、消化管病変 (メチルプレドニゾンパルス有 17.4%、無 3.1%)、心血管病変 (メチルプレドニゾンパルス有 21.7%、無 6.7%) を有する患者に多く用いられていた。FFS (five factor score) 3 以上の割合は (メチルプレドニゾンパルス有 17.4%、無 4.1%)。また、シクロホスファミドは、皮膚潰瘍/梗塞 (シクロホスファミド有 54.5%、無 20.0%)、呼吸器障害 (シクロホスファミド有 54.5%、無 20.9%)、急性腎不全 (シクロホスファミド有 18.2%、無 0.9%) を認める症例で多く使用されていた。FFS 3 以上の割合は (シクロホスファミド有 18.2%、無 5.5%) であった。

D. 考察

○ これまでの日本の PAN の疫学研究は、MPA が含まれているものであった。本研究は、MPA は含まれておらず、また ANCA 陽性例も除いたものであり、日本人 PAN 患者の疫学的特徴を解析することが出来た。その結果、平均発症年齢は約 50 歳、性差はほとんど無いこと、B 型肝炎との関連性は低い事等を見出した。また臨床的な特徴、臨床症状と男女差や年齢との関連性なども解析し得た。

○ 過去の疫学解析では男女比 3:1 とされていたが、本研究では約 1:1 であった。MPA 患者が除かれていること、ANCA 陰性例の解析である事で本邦における PAN 患者の特徴を見出せたものと考えられる。一方、特定疾患治療研究事業には厚生労働省の PAN の診断基準が用いられているが、ANCA の規定は無く、ANCA 陽性例も含まれる。海外の基準と合わせた診断基準の再検討が必要である。

○ 海外からの報告では、PAN 患者における B 型肝炎との関連が 3.2-69.4% と報告されている。一つの報告は 3.2% であるが、それ以外は 25.9% 以上であり、今回の解析結果は 3.3% と低値である。人種差、何らかの地域差の影響が考えられる。本解析情報は HBs 抗原陽性のみであり、B 型肝炎の

既感染の有無は不明である。既感染の有無を含めた詳細な検討が必要である。

○治療は、全例にステロイドが用いられており、また1/4の患者に免疫抑制薬が併用されていた。臨床症状に応じて、特に重症度の高い患者に、ステロイドパルス療法、免疫抑制薬が使用されていた。

E. 結論

○PANは中高齢者に好発し、多彩な臨床症状を呈する。臨床所見と病理学的所見を合わせて診断されることが多く、臓器症状や重症度に応じて治療選択がなされている。本邦におけるPANの特徴を解析し得た。

F. 健康危険情報

○なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

・Kaichi Kaneko, Kotaro Shikano, Mai Kawazoe, Shinichi Kawai, Toshihiro Nanki. Efficacy of denosumab for osteoporosis in patients with rheumatic diseases. *Internl. Med.* (in press)

・Kenji Nagasaka, Shinya Kaname, Koichi Amano, Masaru Kato, Yasuhiro Katsumata, Yoshinori Komagata, Ken-Ei Sada, Eiichi Tanaka, Naoto Tamura, Hiroaki Dobashi, Toshihiro Nanki, Yasuaki Harabuchi, Masashi Bando, Sakae Homma, Takashi Wada, Masayoshi Harigai. Nation-wide survey of the treatment trend of microscopic polyangiitis and granulomatosis with polyangiitis in Japan using the Japanese Ministry of Health, Labour, and Welfare Database. *Mod. Rheumatol.* (in press)

・Naoto Tamura, Takanori Azuma, Kenta Misaki, Rei Yamaguchi, Fuminori Hirano, Eiji Sugiyama, Daisuke Kanai, Yohko Murakawa, Motohiro Oribe,

Takahito Kimata, Kazutoshi Aoki, Tomoko Sugiura, Koji Takasugi, Yuya Takakubo, Yasuyuki Tomita, Takeo Isozaki, Toshihiro Nanki, Naoki Katsuyama, Takanori Kuroiwa, Hideto Oshikawa, Motohide Kaneko, Hiroshi Fujinaga, Kiwamu Saito, Eiichi Tanaka, Eisuke Inoue, Yuri Yoshizawa, Shigeru Matsumoto, Hisashi Yamanaka, Masayoshi Harigai. Effectiveness and safety of subcutaneous abatacept in biologic-naïve RA patients at week 52: A Japanese multicenter investigational study (ORIGAMI Study). *Mod. Rheumatol.* (in press)

・Mai Kawazoe, Toshihiro Nanki, Noboru Hagino, Noriko Ikegaya, Satoshi Ito, Masanari Kodera, Naoko Nakano, Miki Suzuki, Shinya Kaname, Masayoshi Harigai. Clinical characteristics of patients with polyarteritis nodosa based on a nationwide database in Japan. *Mod. Rheumatol.* (in press)

・Suguru Honda, Ryoko Sakai, Eisuke Inoue, Masako Majima, Naoko Konda, Hideto Takada, Mari Kihara, Nobuyuki Yajima, Toshihiro Nanki, Kazuhiko Yamamoto, Tsutomu Takeuchi, Masayoshi Harigai. Association of methotrexate use and lymphoproliferative disorder in patients with rheumatoid arthritis: Results from a Japanese multi-institutional retrospective study. *Mod. Rheumatol.* 32: 16-23, 2022.

・Mai Kawazoe, Mari Kihara, and Toshihiro Nanki. Antirheumatic drugs against COVID-19 from the perspective of rheumatologists. *Pharmaceuticals.* 14: 1256, 2021.

・Tomoaki Ishigami, Toshihiro Nanki, Takuya Sugawara, Kotaro Uchida, Hiroyuki Takeda, Tatsuya Sawasaki, Lin Chen, Hiroshi Doi, Kentaro Arakawa, Sae Saigo, Ryusuke Yoshimi, Masataka Taguri, Kazuo Kimura, Kiyoshi Hibi,

Hiromichi Wakui, Kengo Azushima, Kouichi Tamura and on behalf of ORACLE Arthritis Investigators Rationale and Design of the Orenicia Atherosclerosis and Rheumatoid Arthritis Study (ORACLE Arthritis Study): Implications of biologics against rheumatoid arthritis and the vascular complications, subclinical atherosclerosis. *Methods Protoc.* 4: 83, 2021.

•Sei Muraoka, Zento Yamada, Mai Kawazoe, Wataru Hirose, Hajime Kono, Shinsuke Yasuda, Yukiko Komano, Hiroshi Kawano, Toshihiko Hidaka, Shusaku Nakashima, Tsuyoshi Kasama, Tamio Teramoto, Toshihiro Nanki, and the ABT-ATS study group. Abatacept is efficacious in the treatment of older patients with csDMARD-refractory rheumatoid arthritis: a prospective, multicenter, observational study. *Rheumatol. Ther.* 8: 1585-1601, 2021.

•Wataru Hirose, Masayoshi Harigai, Koichi Amano, Toshihiko Hidaka, Kenji Itoh, Kazutoshi Aoki, Masahiro Nakashima, Hayato Nagasawa, Yukiko Komano, Toshihiro Nanki, for the TOF-ABT Study Group. Impact of the HLA-DRB1 shared epitope on responses to treatment with tofacitinib or abatacept in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Res. Ther.* 23: 228, 2021.

•Sei Muraoka, Kaichi Kaneko, Kaori Motomura, Junko Nishio, Toshihiro Nanki. CX3CL1/fractalkine regulates the differentiation of human peripheral blood monocytes and monocyte-derived dendritic cells into osteoclasts. *Cytokine.* 146: 155652, 2021.

•Yoshiya Tanaka, Tsutomu Takeuchi, Hisashi Yamanaka, Toshihiro Nanki, Hisanori Umehara, Nobuyuki Yasuda, Fumitoshi Tago, Yasumi Kitahara, Makoto Kawakubo, Kentaro Torii,

Seiichiro Hojo, Tetsu Kawano, Toshio Imai. A phase 2 Sstudy of E6011, an anti-fractalkine monoclonal antibody, in patients with rheumatoid arthritis inadequately responding to biological disease-modifying antirheumatic drugs. *Mod. Rhumatol.* 31: 783-789, 2021.

•Satoshi Yajima, Takashi Suzuki, Yoko Oshima, Fumiaki Shiratori, Kimihiko Funahashi, Shinichi Kawai, Toshihiro Nanki, Sei Muraoka, Yoshihisa Urita, Yoshihisa Saida, Shinichi Okazumi, Yuko Kitagawa, Yuki Hirata, Hiroto Hasegawa, Koji Okabayashi, Masahiko Murakami, Takeshi Yamashita, Rei Kato, Hisahiro Matsubara, Kentaro Murakami, Yasuaki Nakajima, Hironobu Sugita, Martin Klammer, Hideaki Shimada. New assay system Elecsys Anti-p53 to detect serum anti-p53 antibodies in esophageal cancer patients and colorectal cancer patients: multi-institutional study. *Ann. Surg. Oncol.* 28: 4007-4015, 2021.

•Mai Kawazoe, Kaichi Kaneko, Toshihiro Nanki. Glucocorticoid therapy suppresses Wnt signaling by reducing the ratio of serum Wnt3a to Wnt inhibitors, sFRP-1 and Wif-1. *Clin. Rheumatol.* 40: 2947-2954, 2021.

•Satoshi Mizutani, Junko Nishio, Kanoh Kondo, Kaori Motomura, Zento Yamada, Shotaro Masuoka, Soichi Yamada, Sei Muraoka, Naoto Ishii, Yoshikazu Kuboi, Sho Sendo, Tetuo Mikami, Toshio Imai, Toshihiro Nanki. Treatment with an anti-CX3CL1 antibody suppresses M1 macrophage infiltration in interstitial lung disease in SKG mice. *Pharmaceuticals.* 14: 474, 2021.

•Eisuke Tanaka, Sei Muraoka, Toshihiro Nanki. Advances in the treatment of rheumatoid arthritis. *Toho J Med.* 7: 1-10, 2021.

•Yoshiya Tanaka, Tsutomu Takeuchi, Hisashi Yamanaka, Toshihiro Nanki, Hisanori Umehara,

Nobuyuki Yasuda, Fumitoshi Tago, Yasumi Kitahara, Makoto Kawakubo, Kentaro Torii, Seiichiro Hojo, Tetsu Kawano, Toshio Imai. Efficacy and safety of E6011, an anti-fractalkine monoclonal antibody, in patients with active rheumatoid arthritis with inadequate response to methotrexate: Results of a randomized, double-blind, placebo-controlled phase II study. *Arthritis Rheumatol.* 73: 587-595, 2021.

・Satoshi Mizutani, Hitoshi Koderu, Yoshiko Sato, Toshihiro Nanki, Shunji Yoshida, Hidetaka Yasuoka. Clinical effectiveness of iguratimod based on real-world data of patients with rheumatoid arthritis. *Clin. Rheumatol.* 40: 123-132, 2021.

2. 学会発表

・山田善登、本村香織、西尾純子、南木敏宏。間質性肺炎における細胞老化機構の関与。第8回日本リウマチ学会ベーシックリサーチカンファレンス。東京、2021/11.

・Mai Kawazoe, Toshihiro Nanki, Noboru Hagino, Noriko Ikegaya, Satoshi Ito, Masanari Koderu, Naoko Nakano, Miki Suzuki, Shinya Kaname, and Masayoshi Harigai. Clinical characteristics of patients with polyarteritis nodosa based on a nationwide database in Japan. 第23回 Asia-Pacific League of Associations for Rheumatology Congress. Kyoto, Japan, 2021/8.

・Hideto Kameda, Keiichiro Nishida, Toshihiro Nanki, Akira Watanabe, Yukiya Oshima, Shigeki Momohara. Safety and Effectiveness of Certolizumab Pegol in Rheumatoid Arthritis Patients in Real-Life Settings: 3-Year Results of Japanese Post-Marketing Surveillance Study. 第23回 Asia-Pacific League of Associations for Rheumatology Congress. Kyoto, Japan, 2021/8.

・森信好、南木敏宏、川畑宣勲、尾崎凌斗、大曲貴夫。重症 COVID-19 肺炎患者を対象としたトシリズマブの国内第 III 相臨床試験 (J-COVACTA 試験) 成績。第 95 回日本感染症学会、第 69 回日本化学療法学会。横浜、2021/5.

・木原まり、杉原毅彦、佐藤碧、金子礼志、村岡成、大島至郎、南木敏宏。日本におけるリウマチ性疾患を基礎に有する COVID-19 患者の臨床的特徴: Global Rheumatology Alliance レジストリを用いた国内多施設共同観察研究結果。第 65 回日本リウマチ学会総会。神戸、2021/4.

・南木敏宏。COVID-19 に対する免疫応答。シンポジウム「COVID-19 と免疫・炎症」。第 65 回日本リウマチ学会総会。神戸、2021/4.

・亀田秀人、西田圭一郎、南木敏宏、桃原茂樹。実臨床におけるセルトリズマブペゴルの安全性と有効性: 市販後調査のサブグループ解析。第 65 回日本リウマチ学会総会。神戸、2021/4.

・佐藤洋志、西尾純子、入田泉、小柴慶子、山田善登、増岡正太郎、水谷聡、山田壯一、川添麻衣、渡邊萌理、村岡成、林智樹、脇谷理沙、土橋浩章、廣瀬恒、南木敏宏。初発 SLE 患者における腸内細菌叢プロファイルの解析。第 65 回日本リウマチ学会総会。神戸、2021/4.

・山田善登、西尾純子、水谷聡、佐藤洋志、村岡成、南木敏宏。間質性肺炎における常在細菌叢の関与機構。第 65 回日本リウマチ学会総会。神戸、2021/4.

・水谷聡、西尾純子、山田善登、増岡正太郎、山田壯一、村岡成、石井直人、久保井良和、今井俊夫、南木敏宏。CX3CL1 阻害による関節リウマチ関連間質性肺疾患の治療効果の検討。第 65 回日本リウマチ学会総会。第 65 回日本リウマチ学会総会。神戸、2021/4.

・川添麻衣、入田泉、小柴慶子、山田善登、増岡正太郎、水谷聡、山田壯一、渡邊萌理、佐藤洋志、村岡成、西尾純子、南木敏宏。ループス腎炎におけるミコフェノール酸モフェチルの長期有効性の

検討。第 65 回日本リウマチ学会総会。神戸、2021/4.

・村岡成、山田善登、廣瀬恒、河野肇、保田晋助、南木敏宏。csDMARDs で効果不十分な高齢と若年の関節リウマチ患者におけるアバタセプトの有効性の検討。第 65 回日本リウマチ学会総会。神戸、2021/4.

・廣瀬恒、針谷正祥、天野宏一、日高利彦、伊藤健司、青木和利、中島正裕、長澤逸人、駒野有希子、南木敏宏。関節リウマチ患者において shared epitope がトファシチニブとアバタセプト治療効果に与える影響の検討。第 65 回日本リウマチ学会総会。神戸、2021/4.

H. 知的財産権の出願・登録

なし。

リツキシマブ使用 ANCA 関連血管炎患者前向きコホート研究 (RemIRIT)

研究分担者 長坂憲治 東京医科歯科大学 医学部 膠原病・リウマチ内科 非常勤講師

研究要旨 本研究の目的は、本邦における MPA と GPA に対する RTX の有効性および安全性の検討と治療成績の向上である。方法は前向きコホート研究で、研究班参加者の所属施設およびその関連施設において、RTX を使用する全ての MPA、GPA 患者を登録した。治療方針への介入はなく治療内容は主治医が決定した。観察期間は2年間とした。79例(30GPA、49MPA)が登録され、75例が寛解導入治療、4例が寛解維持治療であった。6か月までに75例中53例(71%)が寛解を達成し、2例が6か月までに再燃した。重篤有害事象(SAE)が24例(37%)37件、死亡が9例(12%)で認められ、いずれも寛解導入治療の症例であった。SAEのうち重篤感染症(SAI)が最多で21件であった。寛解導入治療において寛解達成に関連する因子は認められなかったが、寛解達成と比較すると寛解未達成ではSAE、SAI、死亡の割合が多かった。寛解導入治療例においてSAIと関連する因子を検討すると、「75歳以上」、「呼吸器疾患合併あり」がハザード比3.49(1.29-9.74)、3.53(1.31-9.53)で抽出された。寛解維持治療でRTXが投与された4例は6か月間寛解を維持し、SAEおよび死亡はなかった。MPAとGPAに対するRTXを用いた寛解導入治療において、感染リスク因子を複数有する患者への最適な治療法の検討と開発が必要である。

A. 研究目的

顕微鏡的多発血管炎(MPA)および多発血管炎性肉芽腫症(GPA)に対するリツキシマブ(RTX)の有効性が海外から報告され、本邦でも保険収載されている。しかし、本邦ではMPA、GPAを対象としたRTXの治験は行われておらず、血管炎治療におけるRTXの情報が不足している。厚労省難治性血管炎に関する調査研究班およびAMED難治性血管炎のエビデンス構築のための戦略的研究班が中心となり、本邦におけるMPAとGPAに対するRTXの有効性および安全性の検討と治療成績の向上を目的として、本研究が開始された。

B. 研究方法

研究班参加者の所属施設およびその関連施設において、RTXを使用する全てのMPA、GPA患者を登録した。登録期間は2015年12月から2017年12月まで、観察期間は2年間であり、人口統計学的特性、症状、検査、治療、有効性・安全性に関するデータを収集した。治療方針への介入はなく治療内容は主治医が決定した。RTX開始時のバーミンガム血管炎活動性スコア(BVAS)>0を寛解導入治療、BVAS=0を寛解維持治療とした。MPA、GPAに対する初回治療開始から2週間以内のRTX投与を初回寛解導入、それ以外をその他の寛解導入、と定義した。主要アウトカムは寛解到達率とし、少なくとも1ヵ月以上の間隔をあけた2回の評価

での BVAS=0 を寛解と定義した。今回は 6 か月までの期間について検討した。

統計学的解析について、カテゴリーごとの比較に関してはカイ 2 乗検定および Fisher's exact test を、連続変数の比較は Mann-Whitney U 検定を用いた。寛解に関連する因子、重篤感染症のリスク因子の検討では Cox 比例ハザード解析を用いた。生存曲線は Kaplan-Meier 法で表記し、2 群間の比較では log-rank 検定が用いられた。p<0.05 を有意差とした。

(倫理面への配慮)

本研究は、文部科学省、厚生労働省によって作成された「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」(平成 26 年 4 月 1 日施行、平成 29 年 2 月 28 日一部改正)、ならびにヘルシンキ宣言(2013 年改訂)に従って実施された。個々の患者からの written consent が得られた。研究は、University Hospital Medical Information Network Clinical Trials Registry に登録された(UMIN000020329)。

C. 研究結果

1. 参加者

82 例が登録され、79 例がリツキシマブによる治療を受けた。75 例が寛解導入治療、4 例が寛解維持治療に分類された。寛解導入治療を受けた 75 例のなかで、6 か月までに 17 例が観察中止となった。6 か月時点での継続例は、58 例であった。観察中止の理由は、死亡(n=9)、転院(n=4)、有害事象(n=3)、原疾患の悪化(n=1)であった。寛解維持治療の 4 例は、6 か月間、観察が継続された。

2. 患者背景

RTX 開始時の患者背景を Table 1 に示した。寛解導入治療群は、年齢は中央値で 73 歳、男性 30.7%、体重は 49.7kg、初回寛解導入での RTX 使用は 38.7%であった。MPO-ANCA 陽性 78.7%、PR3-ANCA 陽性 22.7%であり、MPA が 29 人(61.3%)であった。BVAS 以外の呼吸器疾患の合併を 23 人(28%)に認め、潜在性肺結核 6、間質性肺炎 4、非定型抗酸菌症 4、COPD3、気管支喘息 3、気管支

拡張症 2、肺アスペルギルス症 1 が含まれていた。

寛解導入治療の 75 例では、BVAS の中央値(四分位範囲)は 12(5-18)で、63.7%に腎症状が認められた。血清 Cr、eGFR の中央値(四分位範囲)は各々 1.05(0.72-1.89)mg/dL、45(24-73)mL/min/1.73m²であった。48%に呼吸器症状が、34.7%に神経症状が認められた。

3. 治療

寛解導入治療では、375 mg/m²の 4 回投与が 53%、1000 mg の 2 回投与が 4%であった。これ以外にも多くの投与パターンがあった(Table 1)。寛解維持治療でも複数の投与法が認められた。寛解導入治療では RTX 開始時のグルココルチコイド〔中央値(四分位範囲)〕は、プレドニゾロン換算で 30 mg/day(25-45)、0.63 mg/kg(0.47-0.93)、3 か月までの GC パルスの併用は 13%であった。寛解導入治療における経過中の GC 投与量は、3 か月後 12.5mg/day(9-15)、6 か月後 10mg/day(7-10)であった。

4. 主要アウトカム

寛解導入治療では、6 か月までに寛解到達した症例は 53 例(70.1%)、6 か月時点での寛解は 50 例(66.7%)であった。初回寛解導入治療では 29 例中 21 例(72.4%)、それ以外の導入では 46 例中 32 例(69.6%)が寛解を達成した。両群で寛解達成割合の差はなかった。また、MPA の寛解達成割合は 46 例中 31 例(67.4%)、GPA のそれは 29 例中 22 例(75.9%)であった。統計学的な差は認めなかった。

寛解維持治療の 4 例は、いずれも 6 か月まで寛解を維持した。

5. 副次的アウトカム

①再燃

寛解導入治療では、寛解達成者のうち、6 か月までに 2 例が再燃した。1 例は肺結節の増大であり、治療は強化しなかった。1 例は全身倦怠感と血清 CRP 上昇がみられ PSL を増量した。2 例ともに 6 か月時点では非寛解であった。

②重篤有害事象とその内容

寛解導入治療において、重篤有害事象が 24 例 (32%) に 37 件認められた。100 人年あたり、114.3 件であった。死亡は 9 例 (12%) で、100 人年あたり 27.8 人、重篤感染症は 16 例 (21%) 21 件で、100 人年あたり 64.9 であった。寛解維持治療では、重篤有害事象はなかった。

重篤有害事象の内容と件数を Table 2 に示した。重篤感染症が 20 件で最多であった。このほか、心血管系疾患、悪性腫瘍がみられた。死亡は 9 例であり、6 例が感染症により死亡した。その他の死因は、心血管障害、消化管潰瘍、多臓器不全、原疾患の悪化であった。重篤有害事象の発生割合および発生率を、初回寛解導入とそれ以外の寛解導入との間で、あるいは、MPA と GPA との間で比較したが、差はなかった。

重篤感染症では、敗血症、ニューモシスチス肺炎、CMV 感染症が各々 3 件であった。このほか、細菌感染、真菌感染、ウイルス感染が認められた。

③寛解導入治療における寛解達成に関連する因子および競合アウトカムの検討

寛解導入治療を行った 75 例を、寛解達成、寛解未達成にわけ、両群の患者背景を比較した。呼吸器疾患の合併割合 (%) (18.9 versus 50)、Hemoglobin(g/dL) (10.7 versus 9.2)、血清 Cr (mg/dL) (0.967 versus 1.33)、eGFR (mL/min/1.73m²) (51.02 versus 36.02)、GC パルス併用割合 (%) (7.5 versus 20.6) に関して両者で有意差がみられた。RTX 使用法はグループ間で差はなかった。両群で差が認められた因子について寛解達成との関連を Cox 比例ハザード解析で検討したが、いずれも有意なリスク因子とはならなかった。一方、競合アウトカムとなる可能性のある因子について、寛解達成、未達成で発生割合をみると、重篤有害事象 (%) (22.6 versus 54.5)、重篤感染症 (%) (11.3 versus 45.4)、死亡 (%) (1.9 versus 36.4) であり、両群で明らかな有意な差が認められた。

④寛解導入治療における重篤感染症のリスク因子検討

寛解導入治療を行った 75 例を、重篤感染あり、重篤感染なし、に分け、患者背景を比較した。重篤感染あり群は、高齢で、呼吸器疾患合併割合が高かった。また、重篤感染あり群では、血清 Cr が有意に高く、eGFR が有意に低く、RTX 開始時の GC 投与量が多かった。

このなかで、「75 歳以上」および「呼吸器疾患合併あり」の 2 つの因子を用いて重篤感染症のリスクを検討したところ、「75 歳以上」の「75 歳未満」に対するハザード比は 3.49 (1.29-9.74)、「呼吸器疾患合併あり」の「なし」に対するハザード比は 3.53 (1.31-9.53) であった。リスク因子数ごとの重篤感染症の非発生率に関して、2 つのリスクをもつ群は、リスクなし群、あるいはリスク 1 つの群と比べてイベント発生までの期間が有意に短かった (Figure 1)。さらに、リスク因子数ごとの寛解到達割合は、リスクなしについては 35 人中 28 人 (80%)、リスク 1 つで 30 人中 21 人 (70%)、リスク 2 つで 10 人中 4 人 (40%) となり、リスク因子が増えるごとに寛解到達割合は減少した。

血清 Cr (1.25)、eGFR (30)、GC35mg/day をそれぞれ追加して同様の検討を行ったが、リスク因子とはならなかった。

D. 考察

日本全国の専門施設における MPA、GPA に対する RTX の寛解導入治療において、寛解達成割合は 70.1% であった。これは、以前研究班が行った RemIT-JAV 研究の寛解率 (86%) よりも低かった。理由として、selection bias の可能性が考えられる。研究開始時は専門施設でも RTX を用いた治療は一般化されておらず、RTX が選択される時点で治療抵抗性や CY による合併症が想定された可能性がある。一方、MPA、GPA における治療抵抗性のリスク因子として、高齢、女性、血清 Cr 高値、PR3-ANCA 陽性が報告されている。本研究の参加者は RemIT-JAV のそれと比較して、高齢だが Cr は低

く、既存のリスク因子では寛解率の違いを説明することはできなかった。

安全性に関して、6 か月までの 100 人年あたりの重篤有害事象、重篤感染症、死亡率は、各々 114.3 件 (95%CI: 83.0-157.6), 64.9 件 (95%CI: 42.5-99.2)、27.8 人 (95%CI: 14.6-52.9) であった。重篤感染症、死亡の発生に着目すると、本研究の結果は RemIT-JAV 研究の結果〔重篤感染症: 87.6 (95%CI: 67.9-93.6)〕〔死亡: 14.0 (95%CI: 8.4-22.3)〕と大きな差がなかった。寛解導入治療における ST 合剤併用は本研究では 80%と低いこと、本研究および RemIT-JAV における開始時 GC 投与量は PSL 換算で 30 mg/日、41 mg/日であり RemIT-JAV と比較して GC 投与量が少ないにもかかわらず感染症発生率が同様であることから、RTX 投与においても感染症が多く発生することの認識と感染症の低減策が必要と考えられる。

本研究では、MPA、GPA に対する RTX 治療における寛解達成・阻害に関連する因子を検討したが、それらは認められなかった。しかし、寛解未達成では SAE、SAI の割合が高く、SAI と関連する因子として「75 歳以上」、「呼吸器疾患合併あり」が認められた。従って、RTX を治療に用いる場合、リスクを有する症例における SAI の低減策が寛解達成率の改善につながる可能性がある。

E. 結論

本邦の実臨床における MPA と GPA に対する RTX 治療の 6 か月までの有効性と安全性が明らかとなった。MPA と GPA に対する RTX を用いた寛解導入治療における寛解達成率の改善には安全性の向上が必要と考えられ、リスク因子を複数有する患者への最適な治療法の検討と開発が必要である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

・Kenji Nagasaka, Shinya Kaname, Koichi Amano, Masaru Kato, Yasuhiro Katsumata, Yoshinori Komagata, Ken-Ei Sada, Eiichi Tanaka, Naoto Tamura, Hiroaki Dobashi, Toshihiro Nanki, Yasuaki Harabuchi, Masashi Bando, Sakae Homma, Takashi Wada, Masayoshi Harigai. Nation-wide survey of the treatment trend of microscopic polyangiitis and granulomatosis with polyangiitis in Japan using the Japanese Ministry of Health, Labour and Welfare Database. *Modern Rheumatology*. 2021. Oct 7;roab088. doi: 10.1093/mr/roab088. Online ahead of print

・長坂憲治. ANCA 関連血管炎に対するリツキシマブ治療. *腎と透析* 2021. 91 巻 450 ページ

・長坂憲治. ANCA 関連血管炎に伴う急速進行性糸球体腎炎. *リウマチ科* 2021. 66 巻 477 ページ

2. 学会発表

・長坂 憲治, 佐田 憲映, 駒形 嘉紀, 馬嶋 雅子, 有村 義宏, 針谷 正祥. リツキシマブ使用 ANCA 関連血管炎患者前向きコホート研究 (RemIRIT). 第 65 回日本リウマチ学会総会・学術集会. 2021 年 4 月

H. 知的財産権の出願・登録

なし

Table 1 患者背景

	寛解導入治療, n=75	寛解維持治療, n=4
年齢, 歳	73 (64-76)	66.5
性別, 男性%	30.7	100
体重, kg	49.7 (43.5-59.7)	60.7
罹病期間, 月	0.9 (0.1-40)	56.9
初回寛解導入2週以内の RTX, %	38.7	—
MPO-ANCA 陽性歴, %	78.7	75
PR3-ANCA 陽性歴, %	22.7	25
MPA / GPA, %	61.3 / 38.7	75 / 25
過去6カ月の重篤感染既往, %	5.3	0
呼吸器疾患合併, %	28.0	50
BVAS, 点	12 (5-18)	0
全身症状, %	40	0
耳鼻咽喉症状, %	37.3	0
呼吸器症状, %	48	0
腎症状, %	63.7	0
神経症状, %	34.7	0
Hb, g/dL	10.5 (8.6-12.1)	13.6
血清Cr, mg/dL	1.05 (0.72-1.89)	0.88
CRP, mg/dL	0.46 (0.10-2.34)	0.07
IgG, mg/dL	1092 (799-1754)	1077
GC, PSL 換算 mg/日	30 (25-45)	11.2
GC, PSL 換算 mg/kg	0.63 (0.47-0.93)	0.18
GC パルス併用, %	13.3	0
CY 併用, %	2.7	0
CY 以外の免抑薬併用, %	16.0	50
ST 合剤併用, %	81.3	25
RTX 投与方法		
375mg/m ² ×4, %	53.3	0
1000mg×2, %	4	25
375mg/m ² ×2, %	24	50
375mg/m ² ×1, %	9.3	0
その他, %	9.3	25

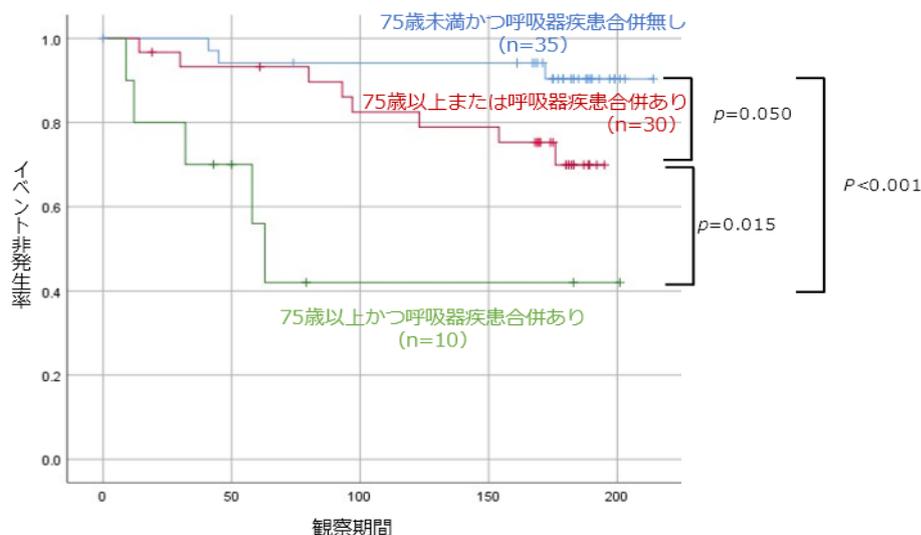
記載のない値は中央値(四分位範囲)で示した。

Table 2 重篤有害事象の内容と件数、死亡数

因果関係を否定できない有害事象	件数 (死亡数)
感染症	20 ^{1)2) 3)4)5)6) 7)8)} (6 ^{1) 3)})
心筋梗塞	1 ³⁾ (1 ³⁾)
大腸癌	1
脳梗塞	1 ³⁾ (1 ³⁾)
多臓器不全	1 (1)
直腸潰瘍	1 ¹⁾ (1 ¹⁾)
因果関係のない有害事象	件数 (死亡数)
発熱性好中球減少症・尿路感染	1
白血球減少症・好中球減少	2
心筋梗塞	1 ⁵⁾
大腸癌	1 ⁵⁾
意識障害	1 ¹⁾
上部消化管出血	1 (1)
原疾患の悪化	1 ⁴⁾ (1)
尿管結石嵌頓・腎不全	1
大腿骨頭壊死	2
頸椎症・坐骨神経痛	1

1) 意識障害・直腸潰瘍・敗血症, 2) PCP・HBV 再活性化, 3) PCP・心筋梗塞・脳梗塞, 4) CMV 血症・原疾患の悪化, 5) CMV 感染症・心筋梗塞・大腸癌, 6) 大腸菌菌血症・急性腎盂腎炎・被包化膿壊死部への感染, 7) 両下肢皮下感染症・敗血症性ショック, 8) 帯状疱疹・気管支肺炎

Figure 1 重篤感染症のリスク因子数と重篤感染症の非発生率



ANCA 関連血管炎のゲノム解析

研究分担者 土屋尚之 筑波大学 医学医療系 分子遺伝疫学研究室 教授

研究要旨 日本人集団における ANCA 関連血管炎 (AAV) の疾患感受性や臨床所見に関連する遺伝的バリエーションの探索を行った。まず、当研究班より 2019 年に第 1 報を報告した、日本人 AAV のゲノムワイド関連研究 (GWAS) において MHC 領域に見いだされた、MPO-ANCA 陽性 AAV あるいは顕微鏡的多発血管炎 (MPA) との関連傾向を有する 13 個所の一塩基バリエーションについて、独立の患者・対照群による replication study を施行したところ、6 個所において関連が再現され、うち 1 個所では GWAS とのメタアナリシスによりゲノムワイド有意水準に到達する ($P < 5.0 \times 10^{-8}$) 関連が検出された。次に、GWAS データの解析により、日本人 AAV において間質性肺疾患合併の有無に関連する数の複数の候補領域を検出した。さらに、近年、ヨーロッパ系集団における好酸球性多発血管炎性肉芽腫症 (EGPA) の GWAS により検出された感受性バリエーションを対象に、日本人 EGPA の関連解析を行い、MPO-ANCA 陽性 EGPA 群において *HLA-DRB1*09:01*、**07:01* が関連するが、この関連は ANCA 陰性 EGPA 群では検出されないこと、EGPA 群全体では *TSLP* が関連することを見出し、両群における遺伝的背景の違いが確認された。

A. 研究目的

ANCA 関連血管炎 (AAV) の疫学には、ヨーロッパ系集団と東アジア集団において明確な差異が認められる。日本を含む東アジア集団では、臨床分類では顕微鏡的多発血管炎 (MPA) が、ANCA の抗原特異性別では MPO-ANCA 陽性群が多くを占めること、多発血管炎性肉芽腫症 (GPA) の約半数が MPO-ANCA 陽性であること、予後に重大な影響を与える間質性肺疾患 (ILD) の合併率が高いことなどの特徴が認められる。この背景には遺伝素因の存在が想定され、東アジア集団を対象とする AAV のゲノム解析研究に一層の進展が求められている。

本研究は、厚生労働省「難治性血管炎に関する調査研究」班が収集してきた試料と臨床情報に基づき、日本人集団における AAV の発症や臨床所見に関連する遺伝的バリエーションを探索し、日本人に

おいて重要な分子標的やバイオマーカーの探索につなげることを目的に施行している。2021 年度は、以下の 3 つの課題を施行した。

課題 1) 当研究班において施行し、2019 年に第 1 報を報告した日本人 AAV に関するゲノムワイド関連研究 (GWAS) (Harigai et al., 2019 American College of Rheumatology) において、主要組織適合性遺伝子複合体 (major histocompatibility complex, MHC) 領域に、MPO-AAV とゲノムワイド有意水準 ($P < 5.0 \times 10^{-8}$) を満たす関連を示すバリエーションが検出されるとともに、 $P < 1.0 \times 10^{-4}$ の関連傾向を示す多数のバリエーションが検出された。当研究班では、すでに候補遺伝子解析により、日本人 MPO-AAV において *HLA-DRB1*09:01-DQB1*03:03* ハプロタイプが疾患感受性に関連することをすでに

報告しているが(Tsuchiya et al., 2003, Kawasaki et al., 2016 ほか)、*MHC*領域にはこれ以外にも独立の機序で AAV 発症に関連する遺伝因子が存在する可能性が強く示唆される。本年度は、これらのバリエーションを対象に、GWAS とは独立の患者対照群の解析を加え、再現性を検証するとともに、GWAS とのメタアナリシスを行った。

課題 2) これまでに候補遺伝子アプローチにより、AAV における ILD 合併の有無に *MUC5B* 上流の SNV rs35705950 が有意に関連することを報告した(Namba et al., 2019)が、このリスクアレル頻度は日本人集団においてヨーロッパ系集団よりも著しく低く、日本人集団における ILD 合併率の高さを説明することはできないことから、他の遺伝因子の存在が示唆される。本研究では、これまでの日本人 AAV の GWAS データを利用し、AAV における ILD 合併の有無に関連する候補領域の探索を行った。

課題 3) 近年、ヨーロッパ系集団における GWAS により、好酸球性多発血管炎性肉芽腫症(EGPA) 関連バリエーションが報告され、MPO-ANCA 陽性 EGPA と ANCA 陰性 EGPA に遺伝的背景の違いがあることが示唆された(Lyons et al., 2019)。本研究では、ヨーロッパ系集団における GWAS で見いだされた EGPA 関連遺伝子のうち、最も強い関連が報告された *HLA-class II* と *TSLP* 遺伝子につき、日本人集団における関連を検討した。

B. 研究方法

課題 1) 日本人 AAV を対象とする GWAS (Harigai et al., 2019ACR) において、MPO-ANCA 陽性 AAV (MPO-AAV) あるいは MPA との関連傾向($P < 1.0E-04$) が検出された、*MHC* 領域に位置する 13 個所の SNV を対象に、独立の MPO-AAV あるいは MPA 139 検体を対象に replication study を行った。対照群としては、東北メディカルメガバンク機構より公開

されている 8390 名の日本人アレル頻度データ(jMorp 8. 3KJPN)、および当研究室においてリクルートした 788 名の健常日本人群の解析を行った。多重比較の補正のため、FDR Q 値 <0.1 を replication study における有意水準と設定した。次に、replication study のデータと GWAS データとのメタアナリシスを施行し、ゲノムワイド有意水準($P < 5.0E-08$)に到達する SNV が存在するか否かを検討した。

課題 2) 日本人集団における AAV の GWAS データ(Harigai et al., 2019ACR)に基づき、AAV 群において間質性肺疾患(ILD)がある群とない群の比較を行い、ILD 合併に関連する候補領域の選定を行った。

課題 3) ヨーロッパ系集団における EGPA の GWAS によって同定された感受性遺伝子のうち、最も強い関連が検出された *HLA-class II* 領域から *HLA-DRB1*、*DQB1* と、*TSLP*rs1837253 の関連を、日本人 EGPA 患者 81 例を対象に検討した。対照群として、*HLA* 解析には 786 例の日本人健常対照群データ、*TSLP* 解析には jMorp 8. 3KJPN のデータを使用した。

(倫理面への配慮)

筑波大学医学医療系医の倫理審査委員会(承認番号 122(3)、189、227、268) および共同研究機関倫理委員会の承認を得た研究計画に基づき、研究参加者のインフォームド・コンセントを得て研究を実施した。

C. 研究結果

課題 1) GWAS において $P < 1.0E-04$ を示した 13 個所の SNV は、*MHC-class II* 領域、*class III* 領域から *class I* 領域のセントロメア側にかけて分布していた。これらのうち、6 個所において、replication study 単独で有意な関連が検出され

た。うち1個所において、GWASとのメタアナリシスにより、ゲノムワイド有意水準に到達する関連が検出された。これらのSNVの関連は、*DRBI*09:01*による調整後も残存し、*DRBI*09:01*との連鎖不平衡のみでは説明しがたいと考えられた。これらは非翻訳領域に位置し、一部は*HLA*遺伝子や*CAA*遺伝子などの発現に影響するeQTLであった。

課題2) AAVにおけるILDの有無に $P < 1.0E-04$ の関連を示した領域が10領域程度検出された。それらの多くは過去に特発性肺線維症等との関連が検出されていない領域であるが、免疫制御や線維化に関連する可能性が考えられる機能を有する遺伝子を含む領域が複数存在していた。

課題3) MPO-ANCA陽性EGPA群において、*HLA-DRBI*07:01*、**09:01*の有意な増加が観察されたが、ANCA陰性EGPA群では関連は検出されなかった。*TSLP*rs1837253においては、MPO-ANCA陽性EGPA群、ANCA陰性EGPA群にいずれにおいてもCアレルの増加が検出され、ヨーロッパ系集団における結果が日本人集団においても確認された。

D. 考察

課題1) *MHC*領域では、*HLA-DRBI*09:01-DQBI*03:03*ハプロタイプに加え、これとは独立にMPO-AAVやMPAの疾患感受性に寄与する複数の遺伝因子が存在する可能性が示唆された。このことから、特異的抗原ペプチドの提示のみならず、*MHC*領域にコードされるいずれかの遺伝子の発現制御も発症に関与する可能性が示唆された。今後、さらにサンプルサイズを増やして、独立の遺伝因子を特定する計画である。

課題2) AAV患者群において、ILD合併の有無に関連する遺伝因子の候補が複数検出された。いずれにおいても、過去に特発性肺線維症との関連は報告されていないが、機能的にILDとの関連が考え

られる複数の遺伝子が候補領域に位置している。今後、これらの領域のバリエーションを対象に、独立のILD合併および非合併AAV群について関連解析を施行し、有意な関連を示すバリエーションの検出を試みる。

また、AAV自体とILDの病態形成経路に共通性が示唆されることから(Kawasaki et al., *Arthritis Res Ther* 2020)、ILD合併AAVと健常対照群の比較も合わせて検討する。

課題3) ヨーロッパ系集団同様、MPO-ANCA陽性EGPA群とANCA陰性EGPA群の遺伝因子が異なることが、日本人集団における解析からも支持された。今後、さらにサンプルサイズを増やし、確認を行うとともに、日本人集団におけるEGPAのGWASも検討することが必要と考えられる。

E. 結論

日本人集団AAVにおけるゲノム解析により、*MHC*領域における複数の独立のMPO-AAV関連バリエーションの存在が示唆された。また、AAVにおけるILD合併の有無に関連する候補領域が複数検出された。さらに、日本人EGPAにおいても、MPO-ANCA陽性群とANCA陰性群において、一部の遺伝因子に差異が存在し、MPO-ANCA陽性EGPAにおいては*HLA-DRBI*09:01*、**07:01*が関連し、EGPA群全体では*TSLP*が関連することが検出された。

F. 健康危険情報

該当なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 土屋尚之、川崎 綾：ANCA関連血管炎の遺伝的背景-日本人集団における知見. 臨床免疫・アレルギー科 2021; 76(4): 377-385.
- 土屋尚之、川崎 綾：ANCA関連血管炎のゲノム解析. 腎と透析 2021; 91(3), 439-443.

2. 学会発表

- 川崎綾、佐田憲映、山縣邦弘、槇野博史、有村義宏、針谷正祥、土屋尚之。MPO-ANCA 陽性血管炎における HLA-class II アリルと再燃の関連。第 65 回日本リウマチ学会総会・学術集会、2021. 4. 26-2021. 4. 28、神戸（ハイブリッド開催）
- 土屋尚之。HLA 多様性とリウマチ性疾患の関連。第 29 回日本組織適合性学会大会、2021. 9. 3、web 開催、教育講演 (Advanced Stage)。
- 川崎綾、土屋尚之。ANCA 関連血管炎の遺伝的背景。第 51 回日本腎臓学会東部学術大会、2021. 9. 25、Web 開催。

H. 知的財産権の出願・登録

該当なし