

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
令和4年度 分担研究報告書

MPA・GPA 臨床調査個人票解析に関する研究

研究分担者 長坂憲治 東京医科歯科大学膠原病・リウマチ内科 非常勤講師

研究要旨 本邦では、顕微鏡的多発血管炎（MPA）、多発血管炎性肉芽腫症（GPA）の臨床調査個人票がデータベース化されている。本研究では、MPAおよびGPAに対する治療状況や治療レジメンが前回の調査以降に変化したかどうか把握することを目的とした。2012年と2013年のデータを用いて新規発症のMPAとGPAの患者を抽出し分析した。その結果、治療内容の傾向については、前回調査から明らかな変化は認められなかった。

C. 研究目的

指定難病では毎年臨床調査個人票が記載され多くのデータが蓄積されている。本研究班は2006年から2008年のデータを用いて顕微鏡的多発血管炎（MPA）、多発血管炎性肉芽腫症（GPA）の治療内容を調査し、シクロホスファミド（CY）の併用割合はMPA22%、GPA58.5%であることを報告した。

その後、本研究班はJMAAV研究を遂行し2010年に結果を発表した。また、2011年には診療ガイドライン（2010 AAV-CPG）を発行し、MPA、GPAの治療法の開発と普及を行ってきた。また、日本腎臓学会による急速進行性腎炎症候群（RPGN）のガイドラインが2011年に改訂された（2011 RPGN-CPG）。これらの情報が本邦のMPA、GPAの治療動向を変えたかどうかを確認することは、CPGの遵守だけでなく、普及・実施状況を把握する観点で重要である。そこで、2012年以降の厚生労働省データベースを用いて全国レベルの臨床現場における治療動向を分析し、JMAAV研究、2010 AAV-CPG、2011 RPGN-CPGが日本におけるMPAおよびGPAの治療を変えることができたかどうかを検討した。

D. 研究方法

2012および2013年度の臨床調査データを用いて厚労省診断基準に合致する新規発症のMPA、GPAを抽出し、人口動態的情報、症状、検査、寛解導入治療内容について検討した。

（倫理面への配慮）

本研究は、東京医科歯科大学（TMDU）の倫理審査委員会により承認された。データベースは非識別化されているため、登録患者からの個別同意は不要であった。

E. 研究結果

MPA1278例とGPA215例が抽出された。これらの患者の特徴は、これまでに報告された日本人ANCA関連血管炎（AAV）患者の特徴を反映している。MPAはGPAよりも頻度が高く、MPA患者は71.7歳と高齢である。MPAでは急速進行性糸球体腎炎（RPGN）の合併が67.3%、間質性肺疾患（ILD）の合併が53.9%であり、GPA（32.2%および13.3%）よりも有意に高かった（各々 $p<0.001$ ）。さらに、検査所見では、MPAではGPAよりも血清クレアチニン（Cr）が有意に高かった（2.87 versus 1.58 mg/dL、 $p<0.001$ ）ということが示された。MPO-ANCAはMPA患者の98.2%で陽性であったのに対し、GPA患者では31%であった。PR3-ANCAはGPA患者の65.6%が

陽性であった。

治療に関して、全例でグルココルチコイド (GC) が投与されていた。MPA の平均初回 GC 用量

(39.8mg/日) は GPA の平均用量 (44.7mg/日) より有意に少なかった ($p < 0.001$) が、MPA 患者での GC パルス療法併用は 51.2% であり、GPA の 40.5% よりも多かった ($p = 0.004$)。CY の使用頻度は、MPA では 22.6% と GPA の 56.3% より有意に少なかった

($p < 0.001$)。また、血漿交換は、利用できる医療施設は限られているが、MPA 患者の 6.8%、GPA 患者の 6.0% に実施された。血液透析は、MPA で 12.3%、GPA で 8.8% であり、両群間に差はなかった。

欠損データのなかった MPA1181 例と GPA205 例を対象に、MPA と GPA における CY の使用に関連する因子を解析した。ロジスティック回帰分析を利用した多変量解析の結果、MPA では、若年、血痰、クレアチニン (Cr) の低下、CRP 値の上昇が CY 使用と関連する独立因子であった (表 1)。Cr の代わりに RPGN を用いた場合、CY の使用との有意な関連は認めなかった。GPA で同じ項目を解析した結果を表 2 に示す。

JMAAV 研究の組み入れ基準を満たした 701 名の MPA について、プロトコル全体の遵守は 42.7% であり、7.5% から 100% の範囲であった (表 3)。最も患者数が多く、JMAAV プロトコルで GC+CY による治療が指定されていた全身型または肺腎型の重症型 ($n = 433$) では、治療遵守はわずか 21.7% であった。プロトコルと異なる治療の内容は、最重症型では血漿交換を実施しなかったこと、全身型や肺腎型を伴う重症型では CY を使用しなかったことである。一方、70 歳以上の臨床グレード I、II の RPGN 型重症型では 86%、GC 単剤治療である軽症型では 90% の遵守が得られた。

D. 考察

日本人の MPA と GPA の特徴は、本研究でも明らかとなった。すなわち、MPA の頻度が高く、MPA 患者

は GPA 患者より高齢であった。このような日本人の MPA、GPA の疫学的特性は、日本独自の CPG の必要性を支持するものである。

治療方針については、前回調査と同様であった。CY は MPA の 22.6%、GPA の 56.3% で使用され、前回調査での 22.2%、56.3% とほぼ同程度であった。GC パルス療法併用割合は、本調査では MPA 51.2%、GPA 40.5% であり、前回調査での 51.2%、38.2% と同程度であった。従って、JMAAV と 2010 AAV-CPG の公表は、2012 年から 2013 年にかけての AAV 治療を変化させなかったと思われる。

CY は MPA 患者において、より若く、より重症の症例に使用されることが示唆された。多変量解析では、CY 使用は、若年、血痰の有無、血清 Cr 値の低下、CRP 値の上昇と関連していることが示された。この点、末期腎不全に直結する血清 Cr 値の上昇は、治療のリスクとベネフィットのバランスから、CY の非使用と関連していた。

GPA では、MPA よりも CY 使用頻度が高かった。この差にはいくつかの理由が考えられる。1) MPA よりも腎障害が少なく年齢も若いので CY を併用しやすいこと、2) MPA と GPA の臨床症状から主治医の専門性が異なること、3) GPA では CY の使用により生命予後が改善するとの報告があること、である。しかし、AAV 症例の約 8 割が CY で治療されている欧州と比較すると、日本では GPA に対する CY の使用割合は高くないと考えられる。

MPA の治療を目的とした JMAAV 研究のプロトコル遵守は、全体では 42.7%、GC+CY の使用が指定されている全身型や肺腎型の重症型では 21.7% にとどまった。これらのデータからも、2012 年、2013 年の治療傾向は、前回調査から変わっていないことがわかった。つまり、JMAAV 研究と 2010 AAV-CPG は、CY 使用の観点では、日本の臨床医の行動を大きくは変化させなかったと言える。その理由として、JMAAV 研究の論文と 2010 AAV-CPG は、現在の CPG のような推奨文を含んでいなかったことが挙げられる。また、普及・実施のための戦略が不十分で

あった可能性もある。この点、最近発表された 2017 AAV-CPG では、推奨文の提示に加え、治療アルゴリズムとレジメンが明確に提案された。また、本研究ではホームページで公開しているほか、学会や患者向け講演会でも紹介している。今後、厚生労働省のデータベースを用いて、2017 年版 AAV-CPG が日本の臨床現場における MPA および GPA の治療に与える影響について調査する必要がある。

JMAAV 研究のプロトコールに比べ、2010 RPGN-CPG の全体のコンプライアンスは 49.7%とやや高いが、それでも不十分である。GC 単剤療法が推奨される条件下でも、12.1~31.6%の症例が GC+CY で治療されていた。これは、一つの疾患に対して 2 種類の CPG が存在することに起因する可能性がある。あるいは、臨床医は、CY の有効性を示す臨床研究や CY を推奨する他国の CPG を参照したのかもしれない。

E. 結論

臨床調査個人票のデータベースを用いて、日本で新たに診断された MPA と GPA の臨床的特徴や治療動向を検証した。リツキシマブやアバコパンなどの新薬の開発により、MPA、GPA の治療戦略は大きな転換期を迎えている。臨床医による治療動向を変えるためには、治療戦略の最適な普及法を検討する必要がある。一方、治療傾向の変化を調べるには、臨床調査個人票のデータベースが有用であることが明らかになった。

F. 健康危険情報

なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

・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. 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 32, 915, 2022

2. 学会発表

なし。

H. 知的財産権の出願・登録

なし。

表1 MPAにおけるCYの使用に関連する因子

	オッズ比	95%CI	p 値
年齢 (1才上昇)	0.97	0.95 - 0.98	<0.001
男性	0.95	0.72 - 1.3	0.747
発熱あり	1.2	0.84 - 1.6	0.381
血痰あり	3.3	2.3 - 4.8	<0.001
血清Cr (1 mg/dL 上昇)	0.95	0.89 - 1.0	0.032
血清CRP (1 mg/dL 上昇)	1.0	1.0 - 1.1	<0.001

表2 GPAにおけるCYの使用に関連する因子

	オッズ比	95%CI	p 値
年齢 (1才上昇)	0.98	0.97 - 1.0	0.09
男性	0.50	0.27 - 0.92	0.03
発熱あり	1.4	0.73 - 2.6	0.32
血痰あり	4.2	1.0 - 5.1	0.04
血清Cr (1 mg/dL 上昇)	1.0	0.91 - 1.2	0.64
血清CRP (1 mg/dL 上昇)	1.0	0.99 - 1.1	0.09

表3 JMAAV研究の組み入れ基準を満たした701名のMPAにおける研究プロトコルの遵守

重症基準	病型	年齢	症例数	CY併用 (%)	JMAAVにおけるプロトコル	遵守 (%)
最重症例			40	40.0	GC+CY+PE ^a	7.5
重症例	全身性血管炎型または肺腎型		433	21.7	GC+CY ^a	21.7
		臨床学的重症度 III・IV の RPGN	< 70 歳	3	66.7	GC+CY ^b
		>= 70 歳	16	25.0	GC-pulse + GC ^c	37.5
	臨床学的重症度 I・II の RPGN	< 70 歳	72	25.0	GC+CY ^b	100
	>= 70 歳	57	14.0	GC	86	
軽症例			80	17.5	GC ^d	90

a GCパルスを考慮 b CYを併用しないこともある。c 経口CY併用も許容される d 経口CYまたはAZAの併用も許容される AZA: アザチオプリン, CY: シクロホスファミド, GC: グルココルチコイド, JMAAV: Japanese patients with MPO-ANCA-associated vasculitis, PE: 血漿交換, RPGN: 急速進行性腎炎症候群

表4 RPGNを伴うMPAにおける2010 RPGN-CPGの遵守

病型	年齢, 透析	症例数	CY併用 (%)	Protocol regimen	遵守 (%)
臨床学的重症度 III・IV の RPGN	< 70 歳, 透析なし	12	41.7	GC + GC-pulse + CY	41.7
	>= 70 歳 and/or 透析あり	283	26.5	GC + GC-pulse	48.8
臨床学的重症度 I・II の RPGN	< 70 歳, 透析なし	224	31.6	GC + GC-pulse	51.7
	>= 70 歳 and/or 透析あり	322	12.1	GC	49.4

CY: シクロホスファミド, GC: グルココルチコイド, RPGN: 急速進行性腎炎症候群