

## JPVAS 血管炎前向きコホート研究

研究分担者 樋口智昭 東京女子医科大学医学部内科学講座膠原病リウマチ内科学分野（寄附部門講師）

○ 研究要旨 血管炎は多臓器障害を引き起こす難病であり、その治療法は未だ確立されていない。この疾患の診断が遅れがちであり、重大な臓器損傷を引き起こすことがある。本研究では、難治性血管炎に対する長期的な患者レジストリを立ち上げ、顕微鏡的多発血管炎性肉芽腫症（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）、巨細胞性血管炎（GCA）、高安動脈炎（TAK）の5つの疾患における患者の臨床情報を集積し、自然歴や予後因子を解明することで、将来的に新しい治療法の開発に貢献することにある。2024年3月までの症例登録数は309例であり、各疾患についてベースラインデータの解析を行なった。詳細な解析は今後行っていくが、本レジストリの解析が、日本人血管炎患者独自の特徴を解明することが期待できる。

### A. 研究目的

血管炎は血管壁の炎症を基盤としてもたらされる多臓器障害性の難病で、その治療法は依然として確立していない。稀少疾患であるため、しばしば診断が遅れ、心血管系、腎、肺、神経系、感覚器系などの重要臓器に障害を来し重篤となる。このような難治性病態の克服には、現時点での診療・治療実態、短期・長期予後と問題点、およびそれらに関連する因子等を明らかにし、病因・病態研究を可能にする患者レジストリが必要である。血管炎疾患が稀少疾患であることを考慮すると、患者レジストリを用いて十分な研究成果を上げるためには、難治性血管炎調査研究班（JAVAS）が中心となり、長期に亘って全国規模の多施設共同研究を遂行することが必要不可欠である。近年、国立研究開発法人日本医療研究開発機構（AMED）が提供を開始した難病プラットフォームを利用することにより難病の長期安定したレジストリ運用が可能になったため、本研究を開始することとした。

本研究の目的は、血管炎疾患のうち、顕微鏡的多発血管炎性肉芽腫症（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）、巨細胞性血管炎（GCA）、高安動脈炎（TAK）の5つの疾患における患者の臨床情報を集積し、持続的・長期的に評価項目の検討を行うことで、血管炎疾患の自然歴や予後因子を解明し、将来的に血管炎疾患の新しい治療法の開発や確立に貢献することである。

本研究では、指定難病の臨床調査個人票データ、長期的予後に関するデータ、患者背景に関するデータ、治療に関するデータ、生体試料などを難病プラットフォームを用いて長期的に連動させる。

また、本研究では、血管炎疾患患者の症例集積体制を確立し、患者背景、生活環境、生活状況、血管炎の症状及び治療歴等を追跡調査するとともに、バイオレポジトリ用検体及びゲノムDNA検体を可能な限り収集する。多くの臨床情報の収集を行い、各省庁、機関等とも連携することで、血管炎疾患の自然歴が解明され、病因・病態の理解と治療法開発が促進されると期待できる。

### B. 研究方法

本研究は多施設共同レジストリ研究である。被登録者の選択基準は、MPA、GPA、EGPA、GCA、TAKに

おける厚生労働省の診断基準で診断され、(Definite または Probable)、かつ文書で研究参加への同意が得られた患者とした。本研究は、図1のフローに従い、①～⑧の順序で実施する。

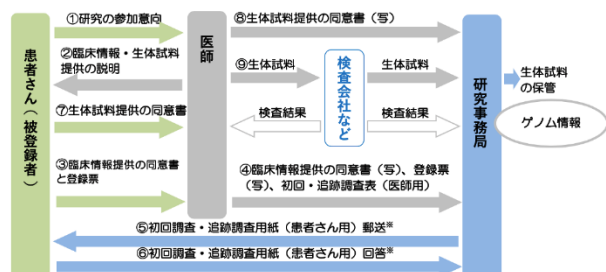


図1 本研究のデータ収集フロー

本研究の被登録者の登録期間は永年、データ収集追跡期間は10年とする。データ収集のタイミングは、同意取得時、6ヶ月後、12ヶ月後、以後12ヶ月毎とする。また、同意取得時にゲノムDNAを収集し、同意取得時と6ヶ月後に保存血漿を収集する。

担当医師は、中央倫理審査委員会（中央倫理審査委員会に依頼できない施設では所属する医療機関の倫理審査委員会）に審査を依頼し、研究実施について研究機関の長の許可を得る。（倫理面への配慮）

本研究は「ヘルシンキ宣言」の倫理的精神に基づき、「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針」、研究実施計画書を遵守して実施する。

### C. 研究結果

2020年9月からデータ収集を開始し、2024年3月末時点での累計症例登録数は、MPA132例、GPA42例、EGPA58例、GCA58例、TAK40例であり、合計309例となった。

今回は、2023年10月までに登録された、MPA112症例、GPA38症例、EGPA34症例ベースラインデータの解析を行なった。なお、各データについては断りのない限り平均±標準偏差、または患者数（%）で示す。

#### 1) MPA症例のベースラインデータ

登録時年齢は72.8歳±11.9、女性72例（64.3%）、

平均体重53.3kg±11.1であった。急速進行性糸球体腎炎を61例（54.5%）、間質性肺炎を73例（65.2%）で認めた。抗体陽性割合は、MPO-ANCA陽性107/112例（95.5%）、PR3-ANCA陽性は12/107例（11.2%）、抗GBM抗体2/67例（3.0%）であった。診断については、厚労省分類基準Definite(a)25.5%、Definite(b)23.6%、Probable(a)0%、Probable(b)50.9%であった。EMEAでの分類は全例満たした。治療については、ステロイドパルス療法が32例（35.6%）で施行され、平均経口プレドニゾロン（PSL）投与量は37.6mg/日±16.6であった。67例（74.4%）が免疫抑制剤または生物学的製剤を投与され、内訳は、リツキシマブ38例（56.7%）、シクロホスファミド大量静注療法17例（25.4%）、経口シクロホスファミド2例（3.0%）、アザチオプリン20例（29.9%）、ミコフェノール酸モフェチル1例（1.5%）、メトトレキサート1例（1.5%）、その他13例（19.4%）であった。

#### 2) GPA症例のベースラインデータ

登録時年齢は71.5歳±10.96、女性25例（65.8%）、平均体重52.36kg±13.5であった。急速に進行する腎不全を8例（21.1%）、胸部画像所見を30/37例（81.1%）で認めた。抗体陽性割合は、MPO-ANCA陽性26/36例（72.2%）、PR3-ANCA陽性は14/34例（41.2%）、抗GBM抗体0例（0%）であった。診断については、厚労省分類基準Definite(a)34.2%、Def

inite(b)28.9%、Definite(c)0%、Probable(a)23.7%、Probable(b)2.6%、Probable(c)2.8%であった。EMEAでの分類は全例満たした。治療については、ステロイドパルス療法が12/33例（44.8%）で施行され、平均経口プレドニゾロン（PSL）投与量は49.9mg/日±15.5であった。24/31例（77.4%）が免疫抑制剤または生物学的製剤を投与され、内訳は、リツキシマブ12例（38.7%）、シクロホスファミド大量静注療法6例（19.4%）、アザチオプリン5例（16.1%）、ミメトトレキサート2例（6.5%）、シク

ロスボリン1例(3.2%)、その他4例(12.9%)であった。

### 3) EGPA症例のベースラインデータ

登録時年齢は60.6歳±12.9、女性22例(54.7%)、平均体重52.9kg±9.2であった。胸部画像所見ありを13/32例(40.6%)で認めた。抗体陽性割合は、MPO-ANCA陽性18/33例(54.5%)、PR3-ANCA陽性は4/33例(12.1%)であった。診断については、厚労省分類基準Definite(a)38.2%、Definite(b)55.9%、Probable(a)2.9%、Probable(b)0%であった。EMEAでの分類は全例満たした。治療については、ステロイドパルス療法が13例(44.8%)で施行され、平均経口プレドニゾロン(PSL)投与量は43.0mg/日±18.0であった。24例(83.3%)が免疫抑制剤または生物学的製剤を投与され、内訳は、シクロホスファミド大量静注療法20例(83.3%)、経口シクロホスファミド2例(8.3%)、メボリズマブ16例(66.7%)、アザチオプリン12例(50.0%)、ガンマグロブリン大量静注療法2例(8.3%)、メトトレキサート2例(8.3%)、リツキシマブ2例(8.3%)その他2例(8.3%)であった。

### D. 考察

○我が国の多施設共同研究のベースラインデータとしてRemIT-JAV研究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(Remission Induction Therapy in Japanese patients with ANCA-associated Vasculitides)がある。この研究には、156例の登録が行われ、その内訳はMPA78例、GPA33例、EGPA14例であった。RemIT-JAV研究とのベースラインデータの比較を行うと、今回登録された症例では、GPA症例でMPA-ANCA陽性例が72.2%とさらに高く、日本人GPA患者でMPO-ANCA陽性者の方がPR3-ANCA陽性者よりも多い傾向がより鮮明となった。詳細な解析は今後行っていくが、本レジストリの解析が、日本人血管炎患者特有の特徴を解明することが期待できる。

### E. 結論

2020年9月から開始したJPVAS血管炎前向きコ

ホート研究について、2023年10月までに登録された、MPA112症例、GPA38症例、EGPA34症例ベースラインデータの解析を行なった。今後さらに症例が追加され、詳細な解析が行われることで、血管炎疾患の自然歴や予後因子が解明されるだけでなく、日本人血管炎患者特有の特徴の解明につながることを期待される。

### F. 健康危険情報

なし。

### G. 研究発表

#### 1. 論文発表

・Fujisaki M, Higuchi T, Konda N, Hirahara S, Watanabe K, Yamada R, Motoyama R, Yamaguchi R, Katsumata Y, Kawaguchi Y, Harigai M. Development of microscopic polyangiitis following idiopathic pleuroparenchymal 1 fibroelastosis: A case report. *Mod Rheumatol Case Rep.* 2023 Dec 29;8(1):141-144.

・Sada KE, Nagasaka K, Kaname S, Higuchi T, Furuta S, Nanki T, Tsuboi N, Amano K, Dobashi H, Hiromura K, Bando M, Wada T, Arimura Y, Makino H, Harigai M. Evaluation of Ministry of Health, Labour and Welfare diagnostic criteria for antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis compared to ACR/EULAR 2022 classification criteria. *Mod Rheumatol.* 2024 Mar 28;34(3):551-558.

・Watanabe R, Oshima M, Nishioka N, Sada KE, Nagasaka K, Akiyama M, Ando T, Higuchi T, Inoue Y, Kida T, Mutoh T, Nakabayashi A, Onishi A, Sakai R, Waki D, Yamada Y, Yajima N, Tamura N, Kaname S, Harigai M. Systematic review and meta-analysis for 2023 clinical practice guidelines of the Japan Research Committee of the Ministry of Health, Labour, and Welfare for Intractable Vasculitis for the management of

ANCA-associated vasculitis. Mod Rheumatol. 2023 Aug 25;33(5):982-989.

・Kurokawa M, Higuchi T, Hirahara S, Watanabe K, Yamada R, Nakamura S, Takada H, Majima M, Motoyama R, Hanaoka M, Katsumata Y, Harigai M. A case of Takayasu arteritis complicated with acute pericarditis at initial presentation. Mod Rheumatol Case Rep. 2023 Jan 3;7(1):154-159.

## 2. 学会発表

大島 恵, 渡部 龍, 西岡 典宏, 佐田 憲映, 長坂 憲治, 秋山 光浩, 安東 泰希, 井上 嘉乃, 大西 輝, 木田 節,

酒井 亮太, 中林 晃彦, 樋口 智昭, 武藤 智之, 脇 大輔, 矢嶋 宣幸, 田村 直人, 要 伸也, 針谷 正祥. ANCA 関連血管炎に対するアバコパンを含む新規治療 ANCA 関連血管炎診療ガイドライン改訂のためのシステマティックレビュー. 第 67 回日本リウマチ学会総会・学術集会. 2024.

H. 知的財産権の出願・登録  
なし