

令和元年5月24日現在

機関番号：12602

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K09164

研究課題名(和文) ANCA関連血管炎診療ガイドラインのマルチラテラル・モニタリングに関する研究

研究課題名(英文) Multilateral monitoring for clinical practice guidelines for management of ANCA-associated vasculitis

研究代表者

長坂 憲治 (Nagasaka, Kenji)

東京医科歯科大学・医学部・非常勤講師

研究者番号：70733608

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,200,000円

研究成果の概要(和文)：ANCA関連血管炎診療ガイドライン2017の改定に合わせて、指定難病の臨床個人調査票、コホート研究データ、各施設へのアンケートを利用して診療ガイドラインのマルチラテラル・モニタリングを行った。改訂前のデータではMPAがCY使用の共通する阻害因子であった。では、腎臓・膠原病以外の内科医でAAV診療を行う施設が一定数あることが確認された。について改訂後のデータを研究期間内に利用することはできなかった。しかし、今後データ利用と解析が可能となる予定である。診療ガイドラインは3～4年を目標に改訂されることが推奨されており、診療ガイドラインの適時適切なモニタリング法を確立する必要がある。

研究成果の学術的意義や社会的意義

診療ガイドライン(CPG)のモニタリング法は確立されていない。3つの方法によるモニタリングと阻害因子調査を改訂に生かす本研究の試みは、診療の質を高めるうえで学術的・社会的に意義がある。一方、今回の手法で臨床個人調査票、コホート研究はデータ入手に時間を要するため3～4年でCPGを改訂する場合には間に合わない可能性が明らかとなり、CPGの適時適切なモニタリング法の確立の必要性について問題提起した。

研究成果の概要(英文)：On a revision of clinical practice guidelines (CPG) 2017 for management of ANCA-associated vasculitis, we monitored the change of clinical practice using the database of the Ministry of Health, Labour and Welfare; A, the data of the cohort study; B, the survey to hospital in Japan. The data before revision, revealed that MPA was a common inhibitor of the CY use. We also reconfirmed that a substantial number of physicians, not nephrologist or rheumatologist, also treat AAV patient. We could not use data after the revision within a study period. However, these data will be available soon, so analysis will be enabled in near future. Since it is recommended that the CPG would be revised within 3-4 years, it is necessary to establish an appropriate monitoring method for CPG.

研究分野：膠原病

キーワード：診療ガイドライン モニタリング ANCA関連血管炎

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

## 1. 研究開始当初の背景

抗好中球細胞質抗体 (ANCA) 関連血管炎 (AAV) は小血管の壊死性血管炎と高い ANCA 陽性率を共通の特徴とする全身性血管炎疾患群である。AAV はわが国で増加が著しい血管炎であるが治療の標準化が難しい。その理由の一つとして、罹患臓器や症状が多様であること、多くの診療科が関わること、などが考えられている。現在、難治性血管炎に関する調査研究班では AAV の診療標準化を目的として「AAV の診療ガイドライン (CPG)」を全面改訂中であり、GRADE 法を用いた新たな CPG が平成 28 年度に公開の予定である。CPG の発行はゴールではなく、スタートである。CPG の発行後は、モニタリングにより、治療遵守と CPG による予後変化の調査が大切である。ところが、数多くの CPG は発行後のモニタリングをされておらず、長期的視点での診療レベルの向上につながっていなかった。一方、CPG のモニタリング法も標準化されているとは言い難い。エビデンスに基づく CPG と日常診療の乖離はエビデンス・プラクティスギャップとして知られており、また、クオリティ・インディケータが提唱されているが普及してはならず、個々の施設や医師での CPG 遵守率を測定できるにすぎない。このため、全国レベルでの把握は不可能である。

## 2. 研究の目的

CPG の全面改訂を機に、指定難病の臨床調査個人票、コホート研究のデータ、アンケート調査をマルチラテラルに用いて、CPG が AAV 診療に与える影響と遵守率・阻害因子・予後の関連を解析し、将来的な診療レベルの向上を目指す。

## 3. 研究の方法

(1) 臨床個人調査票を用いた解析：臨床個人調査票の電子媒体・データの利用を厚生労働省に申請し、新規発症例を利用する。平成 25 年度より平成 27 年度の 3 年間のデータを解析する。最終的には改訂 CPG 適合・不適合を従属変数、単変量解析で有意差がみられた因子を説明変数として、改訂 CPG の適合を阻害する候補因子を抽出するため、変数投入法を用いて多変量解析を行い、独立した因子を特定する。

(2) コホート研究を用いた解析：厚労省研究班が 2009 年より新規 AAV を対象に行ってきた RemIT-JAV 研究のデータを利用する。改訂 CPG 発行前のデータではあるが、(1) のと同様の方法を用いて、改訂 CPG の適合阻害因子についてコホート研究のデータをもとに検討する。

(3) 各施設へのアンケート調査を用いた解析：都道府県ごとに 2～3 施設、日本内科学会教育施設・教育施設ではあるが日本腎臓学会教育施設・日本リウマチ学会教育施設ではない施設を選択し協力を依頼する。協力が得られた施設を対象に、初回のアンケートを行う。過去の AAV 診療経験、平成 28 年度の AAV 診療数、症例の年齢、性別、罹患臓器、治療内容について調査する。(1)(2)と同様、改訂 CPG 発行前の診療行動ではあるが、改訂 CPG の治療法との適合・不適合の割合と不適合の理由を分類する。

改訂 CPG 発行後に、再度(1)(2)の単年度データ収集と解析を行ったのち、改訂 CPG 発行前後における治療比較、CPG 遵守率と CPG 遵守をアウトカムとした阻害因子の検討を行う。さらに、(2)のコホート研究データについては CPG 遵守と生存・寛解・腎生存、臓器障害、グルココルチコイド累積投与量の関連を解析し、CPG 遵守が予後に与える影響について検討する。

## 4. 研究成果

### (1) 厚労省指定難病のデータベース

発行前の状況について検討した。データベースに登録された新規の患者数(MPA、GPA)は 2012 年(1300、242)、2013 年(1016、166)、2014 年(261、57)であった。2014 年の登録患者数は

2012年・2013年と比較して症例数が少なかったためデータベース未登録の可能性が考えられた。このため、2012年、2013年のデータを用いた。

データベースで解析可能であった新規発症例（2012年、2013年）は、MPA888例、GPA174例であった。MPAは平均年齢72.4歳、グルココルチコイド（GC）パルス併用は28.7%、平均PSL使用量は38.5mg/day、CPGで推奨されるシクロホスファミド（CY）の併用は21.7%であった。一方、GPAは平均年齢61.8歳、GCパルス併用は24.1%、平均PSL使用量は45.2mg/dayでCY併用は54%であった。

上記のデータセットは、グルココルチコイド（GC）パルス後GC投与量が不明の場合、除外していたため、GCパルス施行例が除外される傾向にあった。このため、GCパルス施行後のGC投与量を、データが揃った症例から補完することにより、除外例を削減させた。補完後にはMPA1278例、GPA215例と1.4倍の症例数とでき、これを用いて再度解析を行った。

MPAは平均年齢71.7歳、GCパルス併用は51.2%、平均PSL使用量は39.8mg/day、CY併用は22.6%であった。一方、GPAは平均年齢62.7歳、GCパルス併用は40.5%、平均PSL使用量は44.7mg/dayでCY併用は56.3%であった。MPA+GPAで同様に多変量解析を行ったところ、MPA+GPAにおいて、CY使用有無に関連すると想定される因子について多変量解析を行うと、MPA、年齢上昇、喀血・血痰なし（CYなし）、CRP上昇（CYあり）が抽出された（表1）。

表1 MPA+GPAでCY併用と関連する因子

因子	オッズ比	95%CI 下限	95%CI 上限	P 値
MPA	0.271	0.193	0.382	0.000
年齢上昇	0.972	0.963	0.982	0.000
発熱なし	0.818	0.614	1.088	0.167
喀血・血痰なし	0.360	0.259	0.500	0.000
急速進行性腎炎なし	1.022	0.778	1.342	0.875
CRP 上昇	1.037	1.018	1.058	0.000

なお、MPAではCY併用が少ないことから、MPAに限定し、CY併用・非併用の要因を検討した。GCのデータを補完したデータセットで解析すると、MPAでは高齢、喀血・血痰なし（CY非併用）、CRP上昇（CY併用）が関連していた（表2）。

表2 MPAでCY併用と関連する因子

因子	オッズ比	95%CI 下限	95%CI 上限	P 値
年齢上昇	0.966	0.955	0.978	0.000
発熱なし	0.838	0.607	1.156	0.281
喀血・血痰なし	0.349	0.244	0.500	0.000
急速進行性腎炎なし	0.941	0.692	1.280	0.699
CRP 上昇	1.038	1.016	1.061	0.001

一方、改訂CPG発行後間もないこともあり、発行後のデータは利用できず、診療行動の変化について解析はできなかった。

（2）厚労省難治性血管炎調査研究班が行ったRemIT-JAV研究および計画段階の観察研究データ

CPG改訂前に行われたRemIT-JAV研究データではMPA272例、GPA85例であった。MPAは平均年齢70.5歳、平均PSL使用量は40.3mg/day、CY併用は29.8%であった。一方、GPAは平均年

年齢 65.6 歳、平均 PSL 使用量は 42.2mg/day で CY 併用は 57.6%であった。MPA、GPA に加え EGPA、分類不能型を含む ANCA 関連血管炎 477 例において、( 1 )と同様に多変量解析を行うと、基礎疾患、血清 Cr 値、PSL 投与量が抽出され、GPA が CY 併用と最も関連していた。なお、CPG 改訂後のコホート研究は、AMED 研究班で新規レジストリが開始される。期限内の解析は不可能であったが、近日中にデータ利用が可能となる予定。

#### ( 3 ) 全国の病院で治療された AAV 患者の後ろ向きのデータ

膠原病および腎臓内科医のいない 379 施設にアンケートを送付し 119 施設より回答を得た。その結果、最近 1 年間に治療を行ったのは 14 施設( 22 例)であり、CY 併用は 36.3%であった。第 1 回のアンケートで回答のあった 119 施設のうち、自施設で AAV の治療を行うと回答した 22 施設を対象に、CPG 発行後の治療法の変化を調査するため、アンケートを送付した。11 施設から回答が得られ、このうち膠原病および腎臓内科医のいない 10 施設では、6 施設が AAV の治療を行うが、残りの 4 施設は前回と異なり AAV の治療を自施設では行わない、との回答であった。自施設で AAV 治療を行う 6 施設のうち最近 1 年間に治療された AAV は 4 施設の 5 例であり、CPG で提案された GC+CY で治療された症例は 3 例( 60%)であった。AAV 治療を行った 4 施設で『ANCA 関連血管炎の診療ガイドライン 2017』を知っていたのは 3 施設であった。

#### ( 4 ) まとめ

ANCA 関連血管炎診療ガイドライン 2017 の改定に合わせて、CPG のマルチラテラル・モニタリングを行った。CPG 改訂前の( 1 )( 2 )のデータで共通する CY 使用の阻害因子として、MPA が抽出された。CPG 改訂後にも同様の傾向が続くか検討し、MPA と GPA の診療行動の差異によっては次回 CPG 改訂では参考とする必要性が生じる可能性がある。全国アンケートでは、腎臓・膠原病以外の内科医で AAV 診療を行う施設が一定数あることが確認された。

( 1 )( 2 )について改訂後のデータを研究期間内に利用することはできなかったが、今後データ利用と解析が可能となる予定である。診療ガイドラインは 3~4 年を目途に改訂されることが推奨されており、診療ガイドラインの適時適切なモニタリング方法を確立する必要があると考えられた。

## 5 . 主な発表論文等

〔雑誌論文〕( 計 0 件 )

〔学会発表〕( 計 1 件 )

長坂憲治、ANCA 関連血管炎診療ガイドラインのマルチラテラル・モニタリング、第 32 回臨床リウマチ学会、2017 年 12 月

〔図書〕( 計 0 件 )

〔産業財産権〕

出願状況 ( 計 0 件 )

取得状況 ( 計 0 件 )

〔その他〕

ホームページ等 : なし

## 6 . 研究組織

(1) 研究分担者

研究分担者氏名：有村 義宏

ローマ字氏名：Arimura Yoshihiro

所属研究機関名：杏林大学

部局名：医学部

職名：特任教授

研究者番号(8桁): 40222765

研究分担者氏名：堤野 みち

ローマ字氏名：Tsutsumino Michi

所属研究機関名：東京女子医科大学

部局名：医学部

職名：非常勤講師

研究者番号(8桁): 50277141

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。