

令和 3 年 5 月 31 日現在

機関番号：32653

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2020

課題番号：17K09986

研究課題名(和文) 初発AAV前向きコホートデータを用いた臨床病型・治療・バイオマーカーの多層的 연구

研究課題名(英文) A multitiered study for clinical subtypes, treatments, and biomarkers using inception cohorts of patients with ANCA-associated vasculitis

研究代表者

堤野 みち (Tsumino, Michi)

東京女子医科大学・医学部・非常勤講師

研究者番号：50277141

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：本研究ではANCA関連血管炎(AAV)のコホート研究に登録された患者情報、検体を用いて以下の成果を得た。新規臨床サブセット同定では顕微鏡的多発血管炎(MPA)および多発血管炎性肉芽腫症(GPA)患者の新規クラスターを同定した。リスク・ベネフィットバランスを考慮した治療戦略の検討ではMPO-ANCA陽性例のうち、6か月後の疾患活動性指標BVAS=0、プレドニゾン使用量 10mg/日を満たした患者割合はCY使用群49%、非使用群31%で有意差を認めた($p=0.02$)。異なるANCA測定法の有用性比較では、ラテックス凝集法を除いて、どのANCA測定法も、良好な感度・特異度をもつことが示された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

抗好中球細胞質抗体(ANCA)関連血管炎(AAV)は、わが国の指定難病の一つに含まれている。その希少性から診断・治療に関する研究を進めることは難しい疾患の一つである。本研究では、厚生労働省難治性血管炎研究班ですでに実施されたAAV患者コホート研究で蓄積された臨床情報と患者検体を用いて、新規臨床サブセット同定、治療戦略の検討、ANCA測定法の有用性比較を行い、新たな知見が得られた点に学術的な意義がある。ANCA測定法の有用性比較は、臨床に直結する結果を提示しており、社会的な意義が高い研究である。

研究成果の概要(英文)：We obtained following results by using clinical information and samples from patients with anti-neutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-associated vasculitis registered in two Japanese cohort studies. We identified novel clusters of patients with microscopic polyangiitis (MPA) and granulomatosis with polyangiitis (GPA). We demonstrated effectiveness of treatments with cyclophosphamide (CY) in MPO-ANCA positive patients with MPA and GPA. Proportions of patients who achieved disease activity score of BVAS=0 and daily prednisolone doses of 10 mg or less were 49% and 31% in patients treated with and without CY, respectively ($p=0.02$). We compared several assay kits for ANCA. All methods except for a latex immune-agglutination method showed satisfactory sensitivity and specificity.

研究分野：膠原病リウマチ学

キーワード：ANCA関連血管炎 クラスター解析 治療戦略 シクロホスファミド ANCA測定法

1. 研究開始当初の背景

抗好中球細胞質抗体関連血管炎(anti-neutrophil cytoplasmic antibody associated vasculitis: AAV)は、病態形成に抗好中球細胞質抗体(anti-neutrophil cytoplasmic antibody: ANCA)が関連する小型血管優位の壊死性血管炎の総称である。顕微鏡的多発血管炎(microscopic polyangiitis: MPA)、多発血管炎性肉芽腫症(granulomatosis with polyangiitis: GPA)、好酸球性多発血管炎性肉芽腫症(eosinophilic granulomatosis with polyangiitis: EGPA)がこのサブグループとなっている。ANCAはAAVの疾患標識抗体であり、一般にMPO-ANCAはMPA、EGPAの、PR3-ANCAはGPAにより強く関連する(1, 2)。

MPA、GPA、EGPAは、結節性動脈周囲炎から始まった血管炎の研究の進歩と共に、それぞれの特徴によって派生していった疾患概念で、細動脈から細静脈の細小血管を病変の主座とするAAVという一つの症候群にまとめられた経緯もあり、AAVにおいてはこの3疾患の臨床所見を重複して有する症例が存在する。2007年にWattsらによって、ACR分類基準・CHCC分類・血管炎代用マーカー・ANCA所見を利用して、AAVおよびPANを段階的に分類していくEMEA(European Medicines Agency)アルゴリズムが提唱された(3)。日本人AAV患者においては、EMEAのアルゴリズムを用いても、厚生労働省の診断基準を用いても、いずれの疾患にも分類できない症例が存在し、その一部はANCAの種類や臓器病変に特徴を有するサブグループが存在する可能性が示唆された(4)。

AAVは全身の臓器が障害される予後不良な疾患であったが、高用量の副腎皮質ステロイドとシクロホスファミドの併用療法の有効性が報告されて以降予後は劇的に改善した。英国、欧州のAAV診療ガイドラインでも(5, 6)、2014年版のわが国のAAV診療ガイドラインでも(7)、副腎皮質ステロイド+シクロホスファミド治療が標準的な治療に位置づけられているが、いずれの重症度においても、欧米における標準治療と比較すると、副腎皮質ステロイドの初期投与量が少なく治療開始後6ヶ月時点での投与量が多く、完全中止例が少ないという本邦での実臨床での使用法が明らかになった(4)。また、免疫抑制薬は、副腎皮質ステロイドとの併用頻度が少なく、併用率はシクロホスファミドで31-50%、アザチオプリンで0-28%であった。寛解達成率は高かったが、再燃率も高く、MPA18/66例、GPA5/29例で再燃が認められた。また、治療経過中に重篤感染症が高頻度に認められた。このようにわが国ではガイドライン・プラクティスギャップがみとめられ、現在のガイドライン等で推奨される寛解導入および寛解維持の治療内容の実臨床におけるエビデンスを構築する必要がある。

ANCAは既に述べたようにAAVの疾患標識抗体として広く知られているが、その測定方法として国内でも数種類の検査方法が認可されており、施設により異なった検査法により測定されている。本邦では、EIAのうちenzyme-linked immunosorbent assay(ELISA)によるANCA測定が多用されてきたが、近年、化学発光酵素免疫測定法(CLEIA)、蛍光酵素免疫測定法(FEIA)による測定法がANCA測定の主流になりつつある(8)。しかし、これらの検査法によるANCAが同じ診断能・臨床的有用性(治療による測定値の変動や再燃、臓器病変の種類との関連性)を有するかは明らかでなく、わが国のAAV診療上の問題点となっている。

2. 研究の目的

「難治性血管炎に関する調査研究班」および「難治性腎疾患に関する調査研究班」に参加する研究分担者および研究協力者の所属する施設でこれまでに行った2つのAAV患者の前向きコホート研究RemIT-JAV、RemIT-JAV-RPGNの解析結果から、日本人AAV患者には欧米と異なる臨床的、血清学的特徴を有することが明らかになった。そこで、両研究のデータベースおよび保存血清を用いて、日本人AAV患者における新規の臨床的・血清学的知見を得るために以下の項目について多層的な研究を実施する。 クラスター解析を用いた新規臨床サブセット同定、 リスク・ベネ

フィットバランスを考慮した治療戦略の検討、異なる ANCA 測定法の診断能、治療による変動、再燃・臓器病変の種類との関連性検討による有用性比較を実施する。

3. 研究の方法

(1) クラスタ解析を用いた新規臨床サブセット同定

クラスタ解析は、特定の研究仮説を設定せず、全集団から探索的にサブグループを同定する統計学的手法である。クラスタ解析を用いて(9)、臨床的表現型と血清学的特徴から、従来の疾患名(MPA, GPA, EGPA)とは別の新規臨床サブグループを同定する。同定されたサブグループ間における、治療反応性、寛解達成、再燃、死亡などの予後の違いを解析する。

(2) リスク・ベネフィットバランスを考慮した治療戦略の検討

日本人新規発症 AAV 患者における寛解導入療法別の患者背景、寛解導入率、再燃率、死亡率の違いを解析する。患者背景を傾向スコアで調整した多変量解析により、各治療法の有効性の違いを解析する。

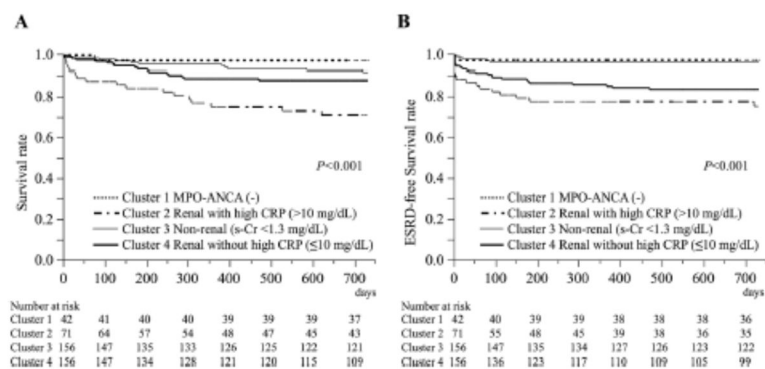
(3) 異なる ANCA 測定法の診断能、治療による変動、再燃・臓器病変の種類との関連性検討による有用性比較

RemIT-JAV、RemIT-JAV-RPGN で得られた、AAV 患者の血清を用いて、現在、本邦で実施されている複数の測定方法により ANCA を測定し、診断能を解析する。またこれらの関連性について測定方法間で差異があるか否かについても検討する。

4. 研究成果

(1) 新規臨床サブセット同定

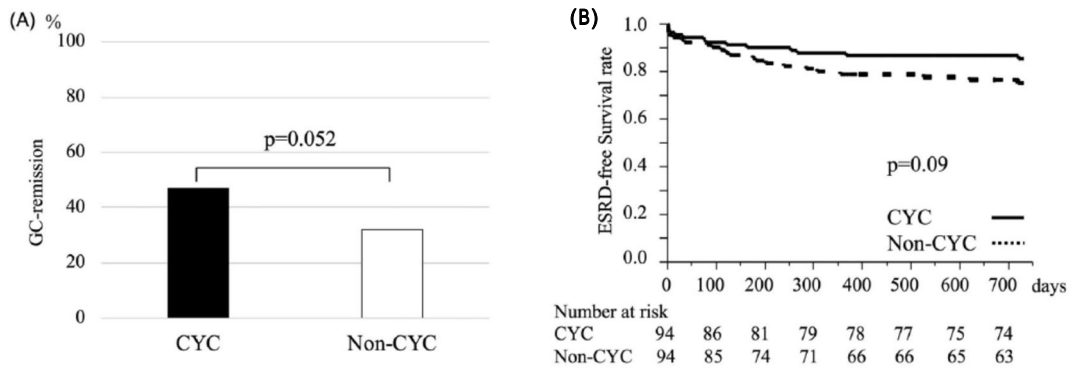
RemIT-JAV、RemIT-JAV-RPGN に登録された顕微鏡的多発血管炎(MPA)および多発血管炎性肉芽腫症(GPA)患者を解析した結果、ANCA タイプ、血管炎活動性スコア、間質性肺疾患有無により7つのクラスターに分類された(モデル1)。さらに血清クレアチニン、C反応性蛋白を加えたモデル2では、4つのクラスターに分類された。無再発生存率、全生存率、腎生存率はモデル2の4クラスター間で有意に異なっていた。以上の結果を Scientific Reports 2021;11:5223 に発表した。



モデル2の4クラスター間のA全生存率、B腎生存率の違いを Kaplan-Meier 法で示す。

(2) リスク・ベネフィットバランスを考慮した治療戦略の検討

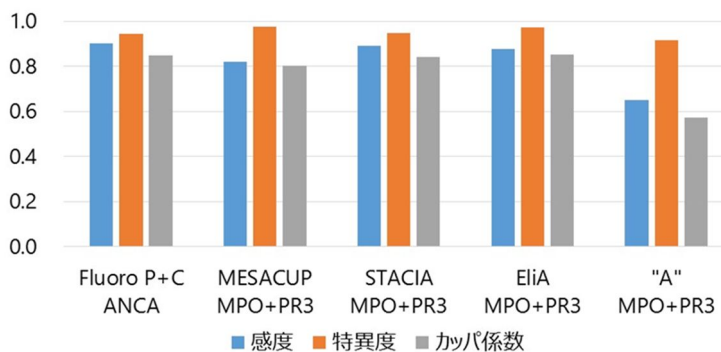
RemIT-JAV、RemIT-JAV-RPGN に登録された MPA および GPA 患者をシクロホスファミド(CY)使用有無で2群に分け、傾向スコアでマッチさせた MPA/GPA 患者(n=94)を抽出した。6か月後の BVAS=0、プレドニゾロン使用量 10mg/日(GC-remission)を満たした患者割合はCY使用群47%、非使用群32%で前者が高い傾向を認めた(p=0.052)。腎生存を伴う全生存率はCY使用群で高い傾向を認めた(p=0.09)。マッチング集団から MPO-ANCA 陽性例を抽出・比較したところ、6か月後の GC-remission を満たした患者割合は CY 使用群 49%、非使用群 31%で有意差を認めた(p=0.02)。以上の結果を Modern Rheumatology 2021;31:205-213 に発表した。



傾向スコアマッチング後の CYC 群と非 CYC 群の A) BVAS=0, GC 10mg/日以下(GC-remission)を達成した患者割合、B) 腎生存を伴う全生存率

(3) 異なる ANCA 測定法の有用性比較

RemIT-JAV、RemIT-JAV-RPGN に登録された AAV 患者血清及び対照検体中の ANCA を、保険収載済の間接蛍光抗体法、ELISA、CLEIA、FEIA、及び開発中のラテックス凝集法で測定した。ラテックス凝集法を除いて、どの ANCA 測定法も、概ね従来報告通り、かつ良好な感度・特異度をもつことが示された。



各種 ANCA 測定方法の感度、特異度、カッパ係数を示す。

Fluoro P+c = フルオロ ANCA テスト (間接蛍光抗体法)

MESACUP MPO+PR3 = MESACUP™ - 2 テスト MPO-ANCA/PR3-ANCA (ELISA)

STACIA MPO+PR3 = ステイシア MEBLux™ テスト MPO-ANCA/PR3-ANCA (CLEIA)

EliA MPO+PR3 = エリア MPOs-ANCA/PR3s-ANCA (FEIA)

"A" MPO+PR3 = A 社 MPO-ANCA/PR3-ANCA (ラテックス凝集法・開発中キット)

1. van der Woude FJ et al. Lancet. 1985;1:425-9.
2. Falk RJ et al. The New England journal of medicine. 1988;318:1651-7.
3. Watts R et al. Annals of the rheumatic diseases. 2007;66:222-7.
4. Sada KE et al. Arthritis research & therapy. 2014;16:R101.
5. Lapraik C et al. Rheumatology. 2007;46:1615-6.
6. Mukhtyar C et al. Annals of the rheumatic diseases. 2009;68:310-7.
7. 尾崎承一. ANCA 関連血管炎の診療ガイドライン (2014 年改訂版). 2014.
8. Hirose O et al. Modern rheumatology. 2015;25:230-4.
9. Mahr A et al. Annals of the rheumatic diseases. 2013;72:1003-10.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計10件（うち査読付論文 10件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 10件）

1. 著者名 Watanabe H	4. 巻 6
2. 論文標題 Rationale of concomitant cyclophosphamide for remission-induction in patients with antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: A propensity score-matched analysis of two nationwide prospective cohort studies.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Mod Rheumatol.	6. 最初と最後の頁 1-9
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1080/14397595.2019.1707997. [Epub ahead of print]	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Watanabe Haruki, Sada Ken-ei, Harigai Masayoshi, Amano Koichi, Dobashi Hiroaki, Takasaki Yoshinari, Fujimoto Shouichi, Atsumi Tatsuya, Yamagata Kunihiro, Homma Sakae, Arimura Yoshihiro, Makino Hirofumi, Research Committee of Intractable Renal Disease of the Ministry of Health, Labour, and Welfare of Japan	4. 巻 11
2. 論文標題 Exploratory classification of clinical phenotypes in Japanese patients with antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis using cluster analysis	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 5223-5232
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41598-021-84627-6	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Namba N, Kawasaki A, Sada KE, (18名省略) Y, Harigai M, Tsuchiya N ; Japan Research Committee of the Ministry of Health, Labour, and Welfare for Intractable Vasculitis (JPVAS)	4. 巻 78
2. 論文標題 Association of <i>MUC5B</i> promoter polymorphism with interstitial lung disease in myeloperoxidase-antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Ann Rheum Dis	6. 最初と最後の頁 1144-1146
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1136/annrheumdis-2018-214263. Epub 2019 Feb 14. PMID: 30765393	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Suzuki A, Sakamoto S, Kurosaki A, Kurihara Y, Satoh K, Usui Y, Nanki T, Arimura Y, Makino H, Okada Y, Harigai M, (6名省略), Sada KE, Homma S; for Japan Research Committee of the Ministry of Health, Labour, and Welfare for Intractable Vasculitis and Research Committee of Intractable Renal Disease of the MHLW, of Japan.	4. 巻 213
2. 論文標題 Chest High-Resolution CT Findings of Microscopic Polyangiitis: A Japanese First Nationwide Prospective Cohort Study	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 AJR Am J Roentgenol	6. 最初と最後の頁 104-114
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.2214/AJR.18.20967. Epub 2019 Apr 11. PMID: 30973774	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Yokoyama N, Kawasaki A, Matsushita T, Furukawa H, Kondo Y, Hirano F, Sada KE, (29名省略) Harigai M, Sato S, Sumida T, Tohma S, Takehara K, Tsuchiya N.	4. 巻 9
2. 論文標題 Association of NCF1 polymorphism with systemic lupus erythematosus and systemic sclerosis but not with ANCA-associated vasculitis in a Japanese population	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Sci Rep	6. 最初と最後の頁 16366-16373
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-019-52920-0. PMID: 31705128; PMCID:PMC6842004	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Hara A, Wada T, Sada KE, (2名省略), Harigai M, Takasaki Y, Yamada H, Hasegawa H, Hayashi T, Fujimoto S, Muso E, Kawakami T, Homma S, Yoshida M, Hirahashi J, Ogawa N, Ito S, Makino H, Arimura Y; Research Committee on Intractable Vasculitides, and the Strategic Study Group to Establish the Evidence for Intractable Vasculitis Guideline	4. 巻 45
2. 論文標題 Risk Factors for Relapse of Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-associated Vasculitis in Japan: A Nationwide, Prospective Cohort Study	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 J Rheumatol	6. 最初と最後の頁 521-528
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3899/jrheum.170508. Epub 2018 Feb 1. PMID: 29419469	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Yamagata K, Usui J, Nagata M, Sugiyama H, Sada KE, Muso E, Harigai M, (15名省略); Research Committee of Intractable Renal Disease and the Research Committee of Intractable Vasculitis Syndrome of the MHLW of Japan.	4. 巻 23
2. 論文標題 Histopathological classification of anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated glomerulonephritis in a nationwide Japanese prospective 2-year follow-up cohort study	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Clin Exp Nephrol	6. 最初と最後の頁 387-394
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10157-018-1656-1. Epub 2018 Oct 10. PMID: 30306344	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Nagasaka K, Harigai M, Hagino N, Hara A, Horita T, Hayashi T, Itabashi M, Ito S, Katsumata Y, Kawashima S, Naniwa T, Sada KE, Nango E, Nakayama T, Tsutsumino M, Yamagata K, Homma S, Arimura Y.	4. 巻 29
2. 論文標題 Systematic review and meta-analysis for 2017 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	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Mod Rheumatol	6. 最初と最後の頁 119-129
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/14397595.2018.1500111. Epub 2018 Sep 25. PMID:29996690	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Watanabe H, Sada KE, Matsumoto Y, Harigai M, Amano K, Dobashi H, Fujimoto S, Usui J, Yamagata K, Atsumi T, Banno S, Sugihara T, Arimura Y, Matsuo S, Makino H ; Japan Research Committee of the Ministry of MHLW for Intractable Vasculitis, and the Research Committee of Intractable Renal Disease of the of Japan	4. 巻 70
2. 論文標題 Association Between Reappearance of Myeloperoxidase-Antineutrophil Cytoplasmic Antibody and Relapse in Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis: Subgroup Analysis of Nationwide Prospective Cohort Studies	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Arthritis Rheumatol	6. 最初と最後の頁 1626-1633
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/art.40538. Epub 2018 Aug 24. PMID: 29790303	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Kawasaki A, Yamashita K, Hirano F, Sada KE, Tsukui D, Kondo Y, Kimura Y, Asako K, Kobayashi S, Yamada H, Furukawa H, Nagasaka K, Sugihara T, Yamagata K, Sumida T, Tohma S, Kono H, Ozaki S, Matsuo S, Hashimoto H, Makino H, Arimura Y, Harigai M, Tsuchiya N	4. 巻 63
2. 論文標題 Association of ETS1 polymorphism with granulomatosis with polyangiitis and proteinase 3-antineutrophil cytoplasmic antibody positive vasculitis in a Japanese population	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 J Hum Genet	6. 最初と最後の頁 55-62
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s10038-017-0362-2. Epub 2017 Oct 5. PMID: 29167552	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

〔学会発表〕 計4件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 3件)

1. 発表者名 Keiji Ohashi
2. 発表標題 Optimal initial dose of glucocorticoid for elderly-onset ANCA associated vasculitis: safety outcome analysis of two nationwide, prospective, inception cohort studies.
3. 学会等名 EULAR 2019. Jun,12-15; Madrid, Spain. (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Haruki Watanabe
2. 発表標題 Effectiveness of remission-induction therapy with concomitant cyclophosphamide and glucocorticoid for microscopic polyangiitis and granulomatosis with polyangiitis in Japan: a propensity score matched analysis of two nationwide prospective cohort studies
3. 学会等名 第19回欧州リウマチ学会 (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Haruki Watanabe
2. 発表標題 Effectiveness of remission-induction therapy with concomitant Cyclophosphamide and glucocorticoid for patients with microscopic polyangiitis and granulomatosis with polyangiitis in Japan
3. 学会等名 第20回アジア太平洋リウマチ学会（国際学会）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 佐田 憲映
2. 発表標題 クラスター解析を用いたANCA関連血管炎の分類と重症度に関する検討
3. 学会等名 第62回日本リウマチ学会
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	針谷 正祥 (Harigai Masayoshi) (20238207)	東京女子医科大学・医学部・教授 (32653)	
研究分担者	要 伸也 (Kaname Shinya) (60224581)	杏林大学・医学部・教授 (32610)	
研究分担者	勝又 康弘 (Katsumata Yasuhiro) (60349719)	東京女子医科大学・医学部・講師 (32653)	

6. 研究組織（つづき）

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究 分 担 者	佐田 憲映 (Sada Ken-ei) (70423308)	岡山大学・大学病院・准教授 (15301)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関