

平成28年度委託研究開発成果報告書

I. 基本情報

事業名： (日本語) 難治性疾患実用化研究事業  
(英語) Practical Research Project for Rare/Intractable Diseases

研究開発課題名： (日本語) 難治性血管炎診療のエビデンス構築のための戦略的研究  
(英語) The Strategic Study Group to Establish the Evidence for Intractable Vasculitis  
Guideline

研究開発担当者 (日本語) 杏林大学医学部 客員教授 有村義宏  
所属 役職 氏名： (英語) Kyorin University School of Medicine, Visiting professor,  
Yoshihiro Arimura

実施期間：平成28年4月1日～平成29年3月31日

分担研究 (日本語) 難治性血管炎診療のエビデンス構築のための戦略的研究  
開発課題名： (英語) The Strategic Study Group to Establish the Evidence for Intractable Vasculitis  
Guideline

研究開発分担者 (日本語) 有村義宏  
所属 役職 氏名： (英語) Kyorin University School of Medicine, Visiting professor,  
Yoshihiro Arimura

## II. 成果の概要（総括研究報告）

1. 長坂憲治非常勤講師（東京医科歯科大学）らのグループとともに、本邦の顕微鏡的多発血管炎（MPA）、多発血管炎性肉芽腫症（GPA）に対する RTX の有効性・安全性、RTX の位置づけを検討する目的で、「難治性血管炎に関する調査研究班」との合同研究で、新たに RTX を使用する全ての MPA、GPA 患者を登録した。平成 29 年 3 月 31 日時点では 49 例 GPA16 例、MPA33 例となり、目標症例 50 症例をほぼ達成した。
2. 長坂憲治非常勤講師（東京医科歯科大学）らのグループとともに、全身性血管炎のシステマティックレビュー（SR）から見た我が国におけるリサーチアジェンダの検討を行った。寛解導入治療では 41、重症な腎障害を伴う AAV に対する血漿交換療法では 17、寛解維持治療では 25、その他の課題では 12 の意見が得られた。次年度をアジェンダを最終決定予定である。
3. 佐田憲英准教授（岡山大学大学院医歯薬総合研究科腎・免疫・内分泌代謝内科）らのグループとともに、RemIT-JAV-RPGN のデータセットを用いて、ANCA 関連血管炎に関して臨床的に寛解に達し再燃がない症例に限定して臨床パラメータの解析を行った。蛋白尿、血尿、赤血球円柱は活動性の指標として有用性はないことが明らかとなった。顆粒円柱は活動性の指標となり得ることが示唆された。有効性評価では、シクロホスファミド併用療法が、生存率・腎生存率の点において有用である可能性が示唆された。
4. 和田隆志教授（金沢大学医薬保健研究域医学系）らのグループとともに、日本人全身性血管炎患者既存コホートデータを用いた治療の有効性解析を行い、治療開始 2 年以降の再燃に関する重要な因子を明らかにした。
5. 磯部光章教授（東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科）らのグループとともに、厚労省難治性血管炎に関する調査研究班と共同研究で、高安動脈炎および巨細胞性動脈炎の登録、臨床データ、血液の収集を行った。前方視力研究では 43 例の登録（高安動脈炎 20 例、巨細胞性動脈炎 23 例）が行われ継続中である。後方視的研究は登録終了し、293 例の登録（高安動脈炎 156 例、巨細胞性動脈炎 137 例）があり、解析中である。
6. 藤元昭一教授（宮崎大学医学部、血液・血管先端医療学講座）らのグループとともに、ANCA 関連血管炎に対する国際共同臨床試験（PEXIVAS 研究；重度の ANCA 関連血管炎症例における、血漿交換療法の適合性、経口ステロイド減量維持療法による非劣性の有無の検討）を行い、目標症例に達し登録は終了し、現在観察研究が継続されている。
7. 勝又康弘講師（東京女子医科大学医学部）らのグループとともに、日本人 ANCA 関連血管炎患者において、SF-36 や EQ-5D で測定された健康関連 QOL は、国民標準に比べて低く、BVAS で測定される疾患活動性の上昇や、VDI で測定される障害の蓄積に伴って、QOL も低下することを明らかにした。
8. 田中栄一講師（東京女子医科大学）らのグループとともに、日本人 ANCA 関連血管炎患者において社会的視点での直接費用の推定を行った。特に、寛解導入時に血漿交換療法を併用した場合、及び、寛解導入療法や維持療法時にリツキシマブ(RTX)やミコフェノール酸モフェチル(MMF)を使用した場合に直接医療費は高額となった。
9. 本間栄教授（東邦大学医学部医学科内科学講座呼吸器内科分野）らのグループとともに、日本人 ANCA 関連血管炎患者既存コホートデータを用いた肺病変・画像の解析を行い、顕微鏡的多発血管炎では間質性肺炎を 54%に認め、うち UIP pattern が 40%と最も多いこと、多発血管炎性肉芽腫症は結節影が 55%と最も多いことなどを明らかにした。
10. 磯部光章教授（東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科）らのグループとともに、大型血管炎におけるゲノムマーカー・サイトカイン・タンパク・ペプチドマーカーの同定と評価の研究を行い、高安動脈炎にお

ける XXX 遺伝子の XXX 変異が、XXX の発現上昇を介して高安動脈炎の発症や病状進展に関与している可能性を示した。

1 1. 宮崎龍彦（岐阜大学附属病院）らのグループとともに、血管炎の分子基盤解析を行い、側頭動脈炎症例では病期により病変部において B 細胞マーカーである CD20 発現量にバラツキを認めることを明らかにした。

1 2. 川上民裕（聖マリアンナ医科大学皮膚科准教授）らのグループとともに、血管炎における新規自己抗体の同定と評価を行い、皮膚動脈炎では、血中抗モエシン抗体値が、血管炎病勢と正の有意な相関関係を認めることを明らかにした。また、皮膚症状を伴った血管炎（皮膚動脈炎や IgA 血管炎など）で血中抗 Nets 抗体が上昇しているのを見出した。

1 3. 土屋尚之教授（筑波大学医学医療系）らのグループと共に、日本人集団における ANCA 関連血管炎 (AAV) の発症、臨床病型、臨床経過に関連するゲノムバイオマーカーを探索し、その臨床的意義を評価した。MPO-GPA では健常対照群と比較して、HLA-DRB1\*08:02 が有意に増加していた (P=0.001, オッズ比 [OR] 5.05)。一方、PR3-GPA では減少傾向が認められた (P=0.71, OR 0.49)。また、DPB1\*04:01 は PR3-GPA で増加していたが (P=0.039, OR 2.37) が、MPO-GPA では減少傾向が認められた (P=0.11, OR=0.21)。このように、一部の HLA-class II アリルは、MPO-GPA と PR3-GPA で逆方向の関連を示し、これらが遺伝学的に異なるサブセットである可能性が示唆された。

1. Remission induction with rituximab in Japanese patients with ANCA-associated vasculitis (RemIRIT) in cooperation with Research Committee of Intractable Vasculitis Syndrome of MHLW. The purpose of this study is to determine the treatment efficacy and safety outcomes of rituximab for Japanese patients with ANCA-associated vasculitis. The target number of patients being 50 (completion of registration: Dec.31, 2017). The number of enrolled patients increased to 49 (16 patients with granulomatosis with polyangiitis and 33 patients with microscopic polyangiitis) as of March 31, 2017.

2. Research agenda for ANCA associated vasculitis in Japan. We obtained 41 opinions for the remission induction therapy, 17 for the plasma exchange therapy in patients with severe renal disturbance, 25 for remission maintenance therapy and 12 for other issues. We will determine the research agenda in fiscal 2017.

3. Using dataset from RemIT-JAV-RPGN, we retrospectively analyzed clinical data about achieved remission (BVAS 0) within three months and without subsequent relapse in AAV patients with renal involvement. Proteinuria, hematuria, and urinary RBC casts might not be useful biomarker. Only urinary granular casts may be a possible biomarker for disease activity of renal vasculitis. Using dataset from two cohort studies, generalized or severe patients with MPA or GPA were enrolled. Remission, overall survival, and end-stage renal disease - free survival were compared between patients treated with concomitant CY and those without CY during 24-months observational period. We confirmed the usefulness of concomitant CY usage in generalized or severe Japanese patients with MPA or GPA. 4. Analysis of effectiveness of therapy for Japanese patients with systemic vasculitis by the present cohort data. We clarified the crucial factor related to the relapses after 2 years of remission induction therapy.

5. In a nationwide retrospective cohort study of Takayasu arteritis and giant cell arteritis in cooperation with Research Committee of Intractable Vasculitis Syndrome of MHLW, 293 patients were enrolled (156 with Takayasu arteritis and 137 with giant cell arteritis). The data are under analysis. In a prospective cohort study, 43 patients were enrolled (20 with Takayasu arteritis and 23 with giant cell arteritis).
6. In international joint clinical trial for ANCA-associated vasculitis, we have been participated “ Plasma exchange and glucocorticoid in anti-neutrophil cytoplasm antibody associated vasculitis: a randomized controlled trial (PEXIVAS)” . We have reached the target number of patients.
7. Measurement of health-related quality of life in Japanese patients with ANCA-associated vasculitis. Here we show that Health-related quality of life (HRQoL) assessed by the Medical Outcomes Study Short Form-36 (SF-36) and the 5-level EuroQoL 5-Dimensions Questionnaire (EQ-5D-5L) among Japanese patients with antineutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-associated vasculitis (AAV) is impaired than Japanese national norm, and is inversely correlated with the Birmingham Vasculitis Activity Score (BVAS) and the Vasculitis Damage Index (VDI).
8. Economic evaluation in Japanese patients with ANCA-associated vasculitis. We estimated the direct cost from a social perspective in Japanese patients with ANCA-associated vasculitis. In particular, direct medical expenses became expensive when rituximab or mycophenolate mofetil was used during remission induction or maintenance therapy and when plasma exchange therapy was used during remission induction therapy.
9. Analysis of pulmonary lesions by chest images in patients with ANCA-associated Vasculitis (AAV) who enrolled in an observational cohort study of the “RemIT-JAV-RPGN  
“ . We showed that the interstitial fibrosis was detected in 54% of patients with microscopic polyangiitis (MPA). UIP pattern was dominant finding (40%) of these patients with pulmonary fibrosis. Nodular lesions were dominant findings (55%) of patients with granulomatosis with polyangiitis(GPA).
10. Exploration of genomic, cytokine, protein and peptide biomarkers for the diagnosis of large vessel vasculitis. We showed that the XXX mutation in XXX gene may be related to the onset and progression of Takayasu arteritis via increased expression of XXX.
11. Analyses of molecular basis of vasculitides.  
We detected the variation in expression of CD20, which is one of the B cell markers, in the affected area according to disease stages of temporal arteritis.
12. Analyses of molecular basis of vasculitides. We detected that a positive correlation between anti-moesin antibody titers and the disease activity of cutaneous arteritis.  
Anti-Nets antibodies are also detected in vasculitis with cutaneous symptoms (e.g., cutaneous arteritis and IgA vasculitis). These results suggest that anti-moesin antibody and anti-Nets antibody could play an important role in the pathogenesis of vasculitis with cutaneous symptoms.
13. Identification of genome markers associated with vasculitis and evaluation of their significance.  
We found that, unlike in the Caucasian populations, approximately half of the patients with GPA are positive for MPO-ANCA in the Japanese population, and whether MPO-ANCA positive GPA constitute a

unique subset different from PR3-ANCA positive GPA is a major question. In this study, we compared HLA-class

II association in these two subsets. HLA-DRB1\*08:02 was significantly increased in MPO-GPA (P=0.001, OR 5.05) when compared with healthy controls, but showed a trend toward decrease in PR3-GPA (P=0.71, OR 0.49). On the other hand, DPB1\*04:01 was increased in PR3-GPA (P=0.039, OR 2.37), but was slightly decreased in MPO-MPA (P=0.11, OR 0.21). These results may suggest that both subsets may be genetically distinct.

・研究開発分担者による報告の場合以下に研究開発代表者名（機関名・所属・氏名）を記載してください。

### III. 成果の外部への発表

- (1) 学会誌・雑誌等における論文一覧（国内誌 件、国際誌 件）
- (2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表
- (3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み なし
- (4) 特許出願： なし