

難治性血管炎に関する調査研究班 臨床病理分科会活動報告

分科会長	石津明洋（北海道大学大学院保健科学研究院病態解析学/教授）
研究分担者	川上民裕（聖マリアンナ医科大学皮膚科/准教授） 菅野祐幸（信州大学学術研究院医学系医学部病理組織学/教授） 高橋 啓（東邦大学医療センター大橋病院病理診断科/教授） 土屋尚之（筑波大学医学医療系分子遺伝疫学/教授） 宮崎龍彦（岐阜大学医学部附属病院病理診断科/臨床教授）
研究協力者	池田栄二（山口大学大学院医学系研究科病理形態学/教授） 岩月啓氏（岡山大学大学院医歯薬学総合研究科皮膚科学/教授） 小川弥生（NPO 法人北海道腎病理センター/副理事長） 鬼丸満穂（九州大学大学院医学研究院病理病態学/助教） 黒川真奈絵（聖マリアンナ医科大学大学院疾患バイオマーカー・標的分子制御学/准教授） 平橋淳一（慶應義塾大学医学部血液浄化・透析センター/講師） 中沢大悟（北海道大学大学院医学研究科免疫・代謝内科学/海外留学中） 吉田雅治（東京医科大学八王子医療センター腎臓内科/教授）

- A. 研究目的：実地臨床医ならびに実地病理医の血管炎診療の質を高めることを目的とする。
- B. 方法：
1. 血管炎診療の臨床病理に関する Clinical Question を設定し、Systematic Review による解析を行う。
 2. 病理診断のエキスパートオピニオンを求めることができるコンサルテーションシステムを構築する。
 3. 難治性血管炎に関する調査研究班が平成 16 年度に作成した「血管炎アトラス」の病理項目を改訂し、ウェブ版とする。その際、目次は CHCC2012 に準拠することとし、CHCC2012 に含まれていない血管炎類縁疾患や鑑別疾患についても取り上げる。
- C. 研究結果：
1. 以下の 2 つの Clinical Question を Systematic Review の対象とし、文献抽出を行った。
 - ① わが国の ANCA 関連血管炎患者について、Berdn らの分類（糸球体病変の組織学的クラス分類）を適用することは有益か？
 - ② わが国の PR3 陽性 MPA/GPA と MPO 陽性 MPA/GPA について、臓器障害の程度に違いがあるか？
 2. 以下の方針を確認した。
 - ① コンサルテーションを希望する臨床医は、当該施設の病理医の許諾を得ることを原則とする。
 - ② コンサルテーションには、未染標本 5 枚を供する（症例によって追加が必要となる場合がある）。
 - ③ 複数名によるコンサルテーションを行う。
 - ④ 診断の最終責任は依頼者にあることを明記する。
 3. 掲載疾患と担当者を確定した。
- D. 考察：平成 27 年度計画
1. 抽出した文献を抄読し、Clinical Question に対する回答案を作成する。
 2. 運用マニュアル、依頼/回答フォームの案を作成する。
 3. ウェブコンテンツのフォーマットを作成し、各担当者に執筆を依頼する。
- E. 結論：研究は計画に従い順調に実施されている。本研究計画を遂行することにより、実地臨床医ならびに実地病理医の血管炎診療の質を高めることができる。

Program

開会の辞

9:00-9:05
有村義宏 (杏林大学)

厚生労働省難治性血管炎に関する調査研究班

1. 厚生労働省より基調講演 9:05-9:20
厚生労働省 健康局疾病対策課 福井 亮

2. 研究班の活動報告 9:20-9:40
研究代表者 有村義宏 (杏林大学)

3. 分科会活動報告
 - I. 中・小型血管炎臨床分科会 9:40-10:10
分科会長 針谷正祥 (東京女子医科大学)

 - II. 国際協力分科会 10:10-10:30
分科会長 藤元昭一 (宮崎大学)

 - III. 大型血管炎臨床分科会 10:30-10:50
分科会長 磯部光章 (東京医科歯科大学)

 - IV. 臨床病理分科会 10:50-11:10
分科会長 石津明洋 (北海道大学)

 - V. 横断協力分科会 11:10-11:30
分科会長 高崎芳成 (順天堂大学)

4. 各分科会会議 11:30-12:10

中・小型血管炎臨床分科会	601 会議室
大型血管炎臨床分科会	604 会議室
国際協力分科会	605 会議室
臨床病理分科会	607 会議室
横断協力分科会	608 会議室

～ お 昼 休 憩 ～

12:10-13:00

※尚、昼食時に 604 会議室にて「血管炎登録・ガイドライン作成・普及推進委員会」
(研究代表者・各分科会長・事務局)を開催いたします。

厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
難治性血管炎に関する調査研究班活動報告

研究代表者 有村義宏
杏林大学第一内科学教室 腎臓・リウマチ膠原病内科

全身性血管炎は原因不明の難治性・稀少疾患で未だ有効な治療法が確立されていない。このため、本疾患の予後改善には質の高いエビデンスに基づく診療ガイドラインの作成が不可欠である。

本研究班は、血管炎診療に携わる多領域の医師・研究者（膠原病内科医、腎臓内科医、循環器内科医、血管外科医、呼吸器内科医、皮膚科医、病理医など）により構成され、血管炎登録・ガイドライン作成・普及推進委員会（班長、各分科会長）のもとに、1）大型血管炎分科会（分科会長：磯部）、2）中・小型血管炎分科会（分科会長：針谷）、3）臨床病理分科会（分科会長：石津）、4）国際研究分科会（分科会長：藤元）、5）横断協力分科会（分科会長：高崎）の5つの分科会が連携しオールジャパン体制で研究を施行している。

本研究班は、本年度より日本医療研究開発機構（AMED）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班（研究代表者：有村義宏）および ANCA 関連血管炎の新規治療薬開発を目指す戦略的シーズ探索と臨床的エビデンス構築研究班（研究代表者：針谷正祥）と強力に連携し血管炎関連3班で共同研究を計画し遂行中である。さらに日本循環器学会、厚労省難治性腎疾患に関する調査研究班、厚労省難治性びまん性肺疾患に関する調査研究班と連携しガイドライン作成に向け研究計画を立て実施してきた。

本年度はガイドライン作成研究に加えて、新たに実施された難病法に基づく対象指定難病血管炎9疾患において、厚生労働省より依頼があり指定難病個人調査票の改定作業を行った。

国際的には、欧米の多施設共同研究に参画し、我が国からの症例登録を行い世界基準の診療ガイドライン作成に寄与してきた。また我が国のガイドライン作成に向けた研究を海外で発表し討議した。これらの実績を踏まえ、血管炎研究に関して世界で最も権威のある学会である国際血管炎・ANCA学会の次回大会（第18回 国際血管炎・ANCA学会）が来年度（2017年3月25日～28日）に東京で開催されることが決定した。本国際学会は、本研究班の研究成果を発表・討議するとともに、我が国の難治性血管炎の診療レベル向上にとって絶好の機会であり、班全体として積極的に参加・支援する方針である。

難治性血管炎に関する調査研究班
中・小型血管炎臨床分科会報告

分科会長：針谷正祥

東京女子医科大学附属膠原病リウマチ痛風センター リウマチ性疾患薬剤疫学研究部門 特任教授

研究分担者

天野 宏一	埼玉医科大学総合医療センターリウマチ・膠原病内科
伊藤 聡	新潟県立リウマチセンターリウマチ科
勝又 康弘	東京女子医科大学附属膠原病リウマチ痛風センター
駒形 嘉紀	杏林大学医学部第一内科腎臓・リウマチ膠原病内科
佐田 憲映	岡山大学大学院医歯薬学総合研究科腎・免疫・内分泌代謝内科学講座
土橋 浩章	香川大学医学部血液・免疫・呼吸器内科
中山 健夫	京都大学大学院医学研究科社会健康医学系専攻健康情報学分野
堀田 哲也	北海道大学病院内科 II
本間 栄	東邦大学医学部内科学講座呼吸器内科学分野（大森）
和田 隆志	金沢大学大学院医薬保健学総合研究科血液情報統御学

研究協力者

板橋美津世	東京女子医科大学第四内科
臼井 丈一	筑波大学医学医療系臨床医学域腎臓内科学
小川 法良	浜松医科大学第三内科
川上 純	長崎大学大学院医歯薬学総合研究科・展開医療科学講座
川口 鎮司	東京女子医科大学リウマチ膠原病内科
川嶋 聡子	杏林大学第一内科腎臓・リウマチ膠原病内科
神田 隆	山口大学大学院医学系研究科 神経内科学
岸部 幹	旭川医科大学 耳鼻咽喉科・頭頸部外科
栗原 泰之	聖路加国際病院放射線科
黒崎 敦子	公益財団法人結核予防会複十字病院・放射線診断科
小松田 敦	秋田大学医学部血液・腎臓・リウマチ内科
高瀬 博	東京医科歯科大学 眼科学教室
竹田 慎一	黒部市民病院
田中 良哉	産業医科大学医学部第1内科学講座
谷口 正実	国立病院機構相模原病院 臨床研究センター
富田 誠	東京医科歯科大学医学部附属病院臨床試験管理センター

中野 正明	新潟大学医学部 保健学科 臨床生体情報学
中屋 来哉	岩手県立中央病院腎臓内科
長坂 憲治	東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科薬害監視学講座
難波 大夫	名古屋市立大学大学院医学研究科呼吸器・免疫アレルギー内科学
南郷 栄秀	公益社団法人地域医療振興協会東京北医療センター 総合診療科
萩野 昇	帝京大学ちば総合医療センター 血液・リウマチ内科
林 太智	筑波大学医学医療系内科膠原病・リウマチ・アレルギー
原 章規	金沢大学 医薬保健研究域医学系 未来医療研究人材養成拠点形成事業
原渕 保明	旭川医科大学 耳鼻咽喉科・頭頸部外科学
坂東 政司	自治医科大学内科学講座呼吸器内科学部門
坂野 章吾	愛知医科大学腎臓リウマチ膠原病内科
本間 則行	新潟県立新発田病院内科
武曾 恵理	田附興風会医学研究所北野病院 腎泌尿器科センター・腎臓内科
村川 洋子	島根大学医学部内科学講座・内科学第三
山村 昌弘	岡山済生会総合病院内科

- A. 研究目的：中・小型血管炎の主要疾患である抗好中球細胞質抗体（ANCA）関連血管炎（AAV）（顕微鏡的多発血管炎、多発血管炎性肉芽腫症、好酸球性多発血管炎性肉芽腫症）は、血清中の ANCA 出現と多臓器病変を特徴とする難治性再発性疾患であり、複数科の専門家がその診断・治療に携わっている。難治性血管炎に関する調査研究班は昨年度までに、AAV に関連する 2 班と共同で、「ANCA 関連血管炎の診療ガイドライン」を作成・改訂し、全国レベルでの診断・治療の標準化に寄与してきた。AAV 患者のアウトカムをさらに向上させるために、当分科会は最新の診療ガイドライン作成手法である GRADE 法にもとづき新たな「ANCA 関連血管炎の診療ガイドライン」を作成することを目的に研究を進めた。
- B. 方 法：今回作成するガイドラインは 2 つのパートから構成される。GRADE 法によるエビデンス総体の評価が可能な領域については、難治性血管炎に関する調査研究班中・小型血管炎臨床分科会が「診療ガイドライン部分」として作成する。さらに、AAV の全体を対象とする総説形式の「概説部分」を、当班、難治性腎疾患に関する調査研究班、びまん性肺疾患に関する調査研究班の 3 班合同で作成し、両者を合わせて、新たな「ANCA 関連血管炎の診療ガイドライン」として発表する。「診療ガイドライン部分」の作成を進めるために、ガイドライン統括委員会、ガイドライン作成グループ（パネル会議）、システムティックレビューチーム、事務局のメンバーを任命した。統括委員会はガイドライン作成手法と方針を決定した。ガイドライン作成グループは AAV 診療に関わる各科の医師、専門外の医師、ガイドライン専門家、患者代表など様々な立場の代表で構成され、クリニカルクエスション及びアウトカムの設定、およびシステムティックレビュー後の推奨作成を担当した。システム

ティックレビューチームは文献の検索と評価を行った。これらの組織は、それぞれが独立した立場で作業を実施した。「概説部分」については、各班の研究代表者による会議を開催し、編集案を決定した。

- C. 結 果：「診療ガイドライン部分」では、3 個のクリニカルクエスチョンを立て、それらに対する作業を進めた。クリニカルクエスチョンとして、CQ1 AAV の寛解導入治療はどのようなレジメンが有用か、CQ2 重篤または重症な腎障害を伴う AAV の寛解導入療法で血漿交換は有用か、CQ3 AAV の寛解維持治療はどのようなレジメンが有用か、を検討した。6 ヶ月に及ぶシステムティックレビューと 2 回の対面会議を経て、システムティックレビューチームが診療ガイドラインパネル会議ワークシートを作成し、ガイドライン作成グループに提出した。ガイドライン作成グループは、平成 27 年 8 月および 9 月に合計 2 回のパネル会議を開催し、診療ガイドラインパネル会議ワークシートの内容を確認したのち、推奨案を討議した。「診療ガイドライン部分」および「概説部分」の執筆項目、内容、執筆者、ページ数などを決定し、「ANCA 関連血管炎の診療ガイドライン」全体の構成を確定した。
- D. 考 察：AAV は複数の専門領域にまたがる疾患であり、個々の臓器ではなく疾患全体を対象とするガイドラインの作成は、我が国における本疾患の治療を標準化し、国民の健康増進に寄与する上で必要不可欠と考えられる。GRADE 法は作業工程が複雑であり、多大な労力と時間、複数回の対面会議、それらに伴う費用を必要とするため、今後の改訂においても、三班が協力してその作業を担っていく必要がある。
- E. 結 論：最新の診療ガイドライン作成手法にもとづき新たな「ANCA 関連血管炎の診療ガイドライン」の作成を進めた。

難治性血管炎に関する調査研究班
国際協力分科報告

研究分担者：

藤元昭一 宮崎大学医学部医学科血液・血管先端医療学講座 教授 (分科会長)
猪原登志子 京都大学医学部附属病院 臨床研究総合センター 早期臨床試験部 助教
小林茂人 順天堂大学医学部附属順天堂越谷病院内科学 教授
濱野慶朋 東京都健康長寿医療センター腎臓内科 部長
古田俊介 千葉大学医学部附属病院臨床試験部/膠原病内科学 助教

研究協力者：

内田俊也 帝京大学医学部内科学講座腎臓グループ/研究室 教授
河野 肇 帝京大学医学部内科学講座リウマチ・膠原病グループ/研究室 准教授
佐藤祐二 宮崎大学医学部附属病院血液浄化療法部 准教授
杉井章二 東京都立多摩総合医療センター リウマチ膠原病科 部長
塚本達雄 京都大学大学院医学研究科腎臓内科学 准教授
中島裕史 千葉大学大学院医学研究院アレルギー・臨床免疫学 教授
原淵保明 旭川医科大学耳鼻咽喉科・頭頸部外科学 教授
武曾恵理 田附興風会医学研究所附属北野病院 腎泌尿器科センター・腎臓内科 部長
湯村和子 国際医療福祉大学病院予防医学センター/腎臓内科 教授

本分科会では、医療の標準化をめざした診療ガイドラインの作成とその根拠となるエビデンス構築に貢献することを目的に、以下の国際的なプロジェクト研究を班員の協力を得ながら進めている。また、欧米の血管炎会議へ班員が参加して、班全体での情報の共有を図っている。

① 【Vasculitis Clinical Research Meeting (Pre-ACR meeting) と DCVAS (Diagnostic and Classification in Vasculitis Study)】

2015年11月7日(土曜日)に Vasculitis Clinical Research Investigators Meeting (Pre-ACR meeting) が、サンフランシスコの Parc 55 ホテルにて、ペンシルベニア大学の Peter Merkel の主催で開催された。血管炎に関する研究内容の提示、進捗状況、研究協力の依頼、結果の発表など概要を簡単に紹介する国際会議である。

研究組織は、VCRA (Vasculitis Clinical Research Consortium : 米国)、EUVAS (European Vasculitis Society:欧州)、FVSG (French Vasculitis Study Group : 仏)、トルコ、そして日本の厚生労働省難治性血管炎研究班 (Japanese Research Committee on Intractable Vasculitis) などさまざまな地域や国からの組織から研究者が参加した。

研究内容の発表は、1. DCVAS (Diagnostic and Classification criteria in Vasculitis Study) は血管炎の診断や分類基準を作成するための国際研究である (Clin Exp Immunol. 2011 May;164 Suppl 1:11-3)。2006年3,10月 Zurich の予備会議 (鈴木和男、藤元、猪原、小林が参

加)、その後、アメリカリウマチ学会と欧州リウマチ学会の認定を受け、2011年1月に研究が開始され、現在世界32カ国の129施設から4932症例の登録が蓄積されている。日本からは槇野班の時代から本研究班および国際研究協力分科会が中心になってこの研究に参加している。2017年12月に登録が終了する予定であり、血管炎の分類基準および診断基準の作成が開始される。現在、高安動脈炎、PAN および対照症例の登録数の増加を呼びかけているため、日本からの症例登録を再度お願いしたい。2. 各研究組織 (EUVAS、VCRC、FVSG) の update が報告され、本難治性研究班からは吉藤先生が大型血管炎の研究状態を報告した。3. 製薬会社が関与する研究は、1) Tocilizumab for GCA (GiACTA)、2) Sirukumab for GCA (SIRRESTA)、3) Apremilast for Behçet syndrome (RELIEF)、4) CCX168 (C5A inhibitor) for AAV (CLASSIC,CLEAR) などが簡単に紹介された。3. 今後開催される学会の案内の議題では、有村先生が日本で開催される第18回国際血管炎・ANCA ワークショップ (2017年3月25-28日) の案内を発表され、各国からの多くの研究者の参加をお願いされた。4. 症例登録状況 (a. V-PPRN – VCRC Vasculitis Pregnancy Registry、b. VCRC Patient Contact Registry、c. Brain Works、d. UK & Ireland、e. Turkish Takayasu’s arteritis registry 5. OMERACT (outcome measures in rheumatology) 6. 多施設共同遺伝子研究など。以上、多くの研究者からさまざまな研究内容・研究状況が簡単に発表され、有意義な研究会であった。

② 【多発血管炎性肉芽腫症 (GPA) 日英比較試験】

ANCA 関連血管炎は遺伝的背景と環境因子が絡み合って発症する疾患と考えられている。また、実際に異なる地域間で MPA/GPA/EGPA の罹患率や MPO-ANCA/PR3-ANCA の陽性率が異なることが、過去の疫学研究より明らかとなっている。European Vasculitis Society (EUVAS) との共同研究として、前回の槇野班において MPA の日欧比較を行い phenotype や生命予後、腎予後を比較したのに引き続き、今回の有村班では GPA の日欧比較を行っている。

中小型血管炎の臨床研究分科会の協力のもと本研究班内から16施設(膠原病内科7、腎臓3、腎・膠原病2、膠原病・呼吸器1、呼吸器1、耳鼻科1)に参加して頂き、コントロールは Cambridge 大学のコホートとした。対象は2000年~2012年の間に GPA と診断された症例で、修正 ACR の基準を満たすものとした。ANCA や年齢、性別など baseline のデータ、臓器病変の分布、生命予後、腎予後、再発について、日本人82例とイギリス人128例を後ろ向きに比較検討した。

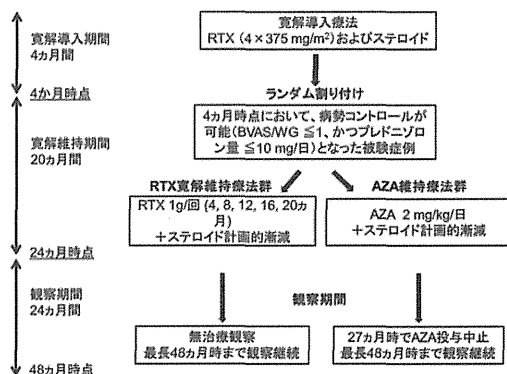
英国と比較して日本の GPA はより高齢発症で、PR3-ANCA 陽性率が低く、発症時の Cre が低く、肺病変の合併割合が高かった。治療に関しては、ステロイドの初期量に差はないものの減量の速度は日本のほうが遅いという結果であった。また、シクロフォスファミドの使用頻度は変わらないものの、日本は積算量が少なかった。5年生存率は英国が優れていたが、無再発生存率は日本のほうが高かった。PR3-ANCA 陽性例にしぼった解析 (日本人50例、イギリス人109例) では、発症年齢と肺病変合併割合の有意差が消失した。PR3-ANCA 陽性の典型的な GPA に限定すれば、過去の MPA に関する研究で見られたような phenotype の大きな地域差は認めなかった。

ANCA 関連血管炎における地域差を明らかにすることは、異なる地域からの研究成果の解釈や進行中・今後の国際共同試験にとって重要と思われる。

③ 【RITAZAREM 試験】(NCT 01697267, UMIN 000012409)

An international, open label, randomised controlled trial comparing rituximab with azathioprine as maintenance therapy in relapsing ANCA-associated vasculitis, RITAZAREM: 再発性 ANCA 関連血管炎 (AAV) の寛解維持療法におけるリツキシマブとアザチオプリンを比較する、オープンラベル、ランダム化国際共同試験。

本試験は再発 ANCA 関連血管炎の寛解維持療法における、リツキシマブのアザチオプリンに対する優位性を確認することを目的とし、割付けから再発までの期間を評価する。試験期間は 2013 年 4 月～2018 年 3 月の 5 年間、全世界多地域約 60 施設、目標登録数 190 例、目標割付数 160 例として試験開始された。本試験は EUVAS と VCRC による共同研究であり、日本では 2013 年 5 月に本分科会を中心に日本の RITAZAREM 参画について検討を開始し、試験組織を立ち上げた (RITAZAREM-JP グループ代表者: 宮崎大学・藤元昭一)。2013 年 8 月に RITAZAREM-JP キックオフミーティングを行い、国内 7 施設 (宮崎大学、岡山大学、杏林大学、千葉大学、帝京大学、北野病院、東京都健康長寿医療センター) による国際多地域共同試験として実施準備を開始した。2013 年 12 月に、中央スポンサー、日本側スポンサー、日本側 Lead Site の三者間で共同研究契約 (Collaboration Agreement) 締結のための文書取り交わし、臨床研究保険加入契約、2014 年 2 月に ICH-GCP 準拠での各種手順書の整備、国内予定全施設 FWA 登録の完了が確認された。2014 年 11 月までに宮崎大学、北野病院、千葉大学、岡山大学、帝京大学、杏林大学、東京都健康長寿医療センターでの倫理委員会承認、各種手続きが完了し、施設登録が完了した。2015 年 11 月までの集計では、世界 37 施設 (英 10, 米 10, 加 2, 豪 3, 新 2, 瑞 1, 伊 1, チェコ 1, 日本 7) で試験開始され、世界全体で 151 例の被験者が登録され、117 例が寛解導入に成功し、ランダム化されている (脱落 9 例)。日本からは 7 施設より 5 例 (千葉大学 3 例, 杏林大学 2 例) が登録され、4 例がランダム化されている (脱落 1 例)。安全性情報につき定期的に報告管理している。日本からは現時点までに 3 例に 3 事象の重篤有害事象報告を行っているが、重篤未知副作用の出現はない。



難治性血管炎に関する調査研究班
大型血管炎臨床分科会報告

- 分科会長 磯部光章（東京医科歯科大学大学院循環制御内科学 教授）
- 研究分担者 赤澤 宏（東京大学大学院医学系研究科循環器内科学 講師）
小室一成（東京大学大学院医学系研究科循環器内科学 教授）
杉原毅彦（東京都健康長寿医療センター 膠原病リウマチ科 医長）
種本和雄（川崎医科大学心臓血管外科 教授）
中岡良和（大阪大学大学院 医学系研究科循環器内科学講座 講師）
長谷川 均（愛媛大学大学院医学系研究科 血液・免疫・感染症内科学 准教授）
山田秀裕（聖マリアンナ医科大学 リウマチ膠原病アレルギー内科 病院教授）
吉藤 元（京都大学大学院医学研究科 臨床免疫学 院内講師）
- 研究協力者 井上芳徳（東京医科歯科大学総合外科学 准教授）
内田治仁（岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 CKD・CVD 地域連携・
心腎血管病態解析学講座 准教授）
重松邦広（東京大学医学部 血管外科 講師）
宮田哲郎（山王病院・山王メディカルセンター血管病センター 血管病センター長）
渡部芳子（川崎医科大学生理学 1 特任講師）

- A. 研究目的：高安動脈炎(TAK)や巨細胞性動脈炎(GCA)などの大型血管炎は希少疾患であり、診断や治療法は十分に確立されているとはいえない。一般診療医が、正確に本疾患の鑑別を行い確定診断に至る、また安全性・有効性が高い治療を選択できるための診療ガイドラインが必要である。本研究では、疫学調査を実施することにより大血管炎に関するエビデンスを収集し、診断・治療のためのガイドラインの作成および改良を行うことを目的とする。
- B. 方法：疫学調査は、前向き研究と後ろ向き研究を同時期に施行する。東京医科歯科大学が研究を統括し、症例の解析責任は前向き研究では岡山大学、後ろ向き研究では東京都健康長寿医療センター(GCA)と大阪大学(TAK)が行う。参加意思を表明する施設は積極的に本研究に追加する。前向き研究は登録数 100 例を目標とし、登録後 3 年間調査を行う。その間に血清・血漿のサンプルの収集も施行する。後ろ向き研究は、平成 19 年から 7 年間にステロイド療法が開始もしくは再発例でステロイドまたは生物学的製剤の投与が開始となった症例の 2 年分の臨床情報を収集する。TAK 200 例、および GCA 200 例の登録を目標とする。
- ガイドラインは、日本循環器学会と血管炎班会議の合同研究班により 9 年ぶりの改定を行う。本年度から 2 ヶ年度の前定でガイドライン改訂作業を進める。
- C. 結果：現時点で前向き研究、後ろ向き研究共に 30 施設から参加表明がある。東京医科歯科大学での倫理申請が終了し、各参加施設における倫理申請を進めている段階である。申請が終了次第、症例の登録を開始する予定である。前向き研究については、14 施設が申請を終了し、2 名の患者登録がある。後ろ向き研究については、17 施設が申請を終了し、データを回収中である。合同研究班ガイドライン改訂は、各執筆予定者に 2015 年 11 月末を締め切りとして原稿を依頼中である。また、TAK 診断に対する FDG-PET の保

険適応拡大(公知申請)のため、8学会および患者団体の合同で要望書を提出した。

TAK への合併が報告されてきた潰瘍性大腸炎 (UC) について、吉藤らが多施設共同による疫学調査を行った。14 の施設より TAK 470 例を集積したところ 6.4% (30 例) が UC を合併していた。HLA-B*52 保有率は TAK 単独例の 50.7% に比べ UC 合併 TAK 例で 92.6% と著しく高まっており ($p = 1.0 \times 10^{-5}$)、両疾患が遺伝的背景を共有することが示唆された。

- D. 考察：後ろ向き研究は、短時間で多くの症例を集めることができるものの、症例に偏りがみられる可能性がある。一方前向き研究では、バイアスは少ないものの、症例を集めるのに長時間要する。そのため、大血管炎に関するエビデンスを収集する上で両者を組み合わせることが重要であり、本研究では前向き研究と後ろ向き研究を同時期に施行する。今後ガイドラインを作成していくにあたり、大型血管炎ではこれまでのエビデンスの蓄積が十分ではないため、Minds-GRADE を用いたシステマティック・レビューは困難であると考えられる。なお、UC は TAK の約 6% に合併するため、診療上は UC 合併を念頭に置き消化器症状に注意すべきと考えられた。
- E. 結論：参加表明施設において倫理審査を申請している段階で、今後症例を順次登録していく予定である。また、多くの施設の参加を募っていく。ガイドライン改定についても、既に執筆依頼を行っており、改訂作業を進めていく予定である。

難治性血管炎に関する調査研究班
臨床病理分科会活動報告

分科会長	石津明洋（北海道大学大学院保健科学研究院病態解析学/教授）
研究分担者	川上民裕（聖マリアンナ医科大学皮膚科/准教授） 菅野祐幸（信州大学学術研究院医学系医学部病理組織学/教授） 高橋 啓（東邦大学医療センター大橋病院病理診断科/教授） 土屋尚之（筑波大学医学医療系分子遺伝疫学/教授） 宮崎龍彦（岐阜大学医学部附属病院病理診断科/臨床教授）
研究協力者	池田栄二（山口大学大学院医学系研究科病理形態学/教授） 岩月啓氏（岡山大学大学院医歯薬学総合研究科皮膚科学/教授） 小川弥生（NPO 法人北海道腎病理センター/副理事長） 鬼丸満穂（九州大学大学院医学研究院病理病態学/助教） 黒川真奈絵（聖マリアンナ医科大学大学院疾患バイオマーカー・標的分子制御学/准教授） 中沢大悟（北海道大学大学院医学研究科免疫・代謝内科学/海外留学中） 平橋淳一（慶應義塾大学医学部血液浄化・透析センター/講師） 吉田雅治（東京医科大学八王子医療センター腎臓内科/教授）

- A. 研究目的：実地臨床医ならびに実地病理医の血管炎診療の質を高めることを目的とする。
- B. 方法：
1. 血管炎診療の臨床病理に関する Clinical Question を設定し、Systematic Review による解析を行う。
 2. 病理診断のエキスパートオピニオンを求めることができるコンサルテーションシステムを構築する。
 3. 難治性血管炎に関する調査研究班が平成 16 年度に作成した「血管炎アトラス」の病理項目を改訂し、ウェブ版とする。その際、目次は CHCC2012 に準拠することとし、CHCC2012 に含まれていない血管炎類縁疾患や鑑別疾患についても取り上げる。
- C. 研究結果：
1. 以下の 2 つの Clinical Question について Systematic Review を行った結果を、ANCA 関連血管炎の診療ガイドライン改訂に反映させることとなった。
 - ① わが国の ANCA 関連血管炎患者について、Berden らの分類（糸球体病変の組織学的クラス分類）を適用することは有益か？
 - ② わが国の PR3 陽性 MPA/GPA と MPO 陽性 MPA/GPA について、臓器障害の程度に違いがあるか？
 2. 以下の方針を確認した。
 - ① コンサルテーションを希望する臨床医は、当該施設の病理医の許諾を得ることを原則とする。
 - ② コンサルテーションには、未染標本 5 枚を供する（症例によって追加が必要となる場合がある）。
 - ③ 複数名によるコンサルテーションを行う。
 - ④ 診断の最終責任は依頼者にあることを明記する。
 3. 掲載疾患と担当者を確定し、執筆を依頼した。
- D. 考察（進捗）：
1. ガイドライン改訂作業が進行中。
 2. 運用マニュアル、依頼/回答フォームの案を作成中。
 3. 編集中。
- E. 結論：研究は計画に従い順調に実施されている。

難治性血管炎に関する調査研究班
横断協力分科会活動報告

ガイドラインの評価・検討と普及を目指して-ANCA 関連血管炎の診療ガイドラインに関する
横断的アンケート調査

研究分担者（五十音順、 ◎分科会長）

◎高崎芳成（順天堂大学膠原病内科学講座 教授）

要 伸也（杏林大学第一内科 腎臓・リウマチ膠原病内科 教授）

川上民裕 併任（聖マリアンナ医科大学 皮膚科 准教授）

杉山 斉（岡山大学大学院医歯薬学総合研究科慢性腎臓病対策 腎不全治療学 教授）

竹内 勤（慶應義塾大学リウマチ内科学 教授）

土屋尚之 併任（筑波大学医学医療系分子遺伝疫学 教授）

中岡良和（大阪大学大学院 医学系研究科循環器内科学講座 講師）

藤井隆夫（和歌山県立医科大学附属病院 リウマチ膠原病科 教授）

本間 栄 併任（東邦大学 医療センター大森病院 呼吸器内科 教授）

研究協力者

野澤和久（順天堂大学膠原病内科 准教授）

【研究目的】

ANCA 関連血管炎（AAV）に関わる診療科は膠原病内科、呼吸器科、腎臓内科、循環器科、神経内科、皮膚科、耳鼻咽喉科、アレルギー科など多岐にわたり、現在まで血管炎症候群の診療ガイドライン（JCS 2008）、AAV 診療ガイドライン（厚労省 2014）、エビデンスに基づく進行性腎障害診療ガイドライン（厚労省 2014）などが策定されている。本研究では、これらのガイドライン（GL）に対する医師の意識調査を行い、関連する診療科で整合性の高い統一 GL の普及に寄与することを目的とする。

【方法】

- 1) AAV の診療機会が多い日本リウマチ学会、日本呼吸器学会、日本腎臓学会の 3 学会を通じて 11 月中旬から評議員にメールを送付し、Web 上でアンケート調査を行った
- 2) 上記の医師が診療している AAV の患者数、GL の使用状況、また所属している診療科により AAV の診療に対する考え方が異なっているかを調べた。

【結果】

11月28日までに196名から回答を頂いた。内訳は大学病院医師116名、一般病院医師70名、診療所医師7名、その他3名、診療科はリウマチ・膠原病内科92名、腎臓内科61名、呼吸器内科30名、その他13名であった。最も参考にされているGLとしては、厚労省AAV診療GL2014が最多(63.4%)であった。なお診療に際し、他科と相談したことのある医師は157名(80.1%)で、そのうち他科と意見が異なると感じていた医師は117名(74.5%)であった。班会議では中間報告として詳細を発表する予定である。

【考察と結論】

多くの医師が診療科間の診療方針の違いを感じており、GL上で整合性をとるため工夫する必要がある。

厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
難治性血管炎に関する調査研究
平成 27 年度 総括・分担研究報告書

発行 平成 28 年 3 月 26 日

厚生労働省難治性疾患政策研究事業
難治性血管炎に関する調査研究班
研究代表者 有村 義宏

杏林大学医学部第一内科 腎臓・リウマチ膠原病内科
〒181-8611 東京都三鷹市新川6-20-2
TEL：0422-47-5511（内線 5915） FAX：0422-44-0666

印刷：一ツ橋印刷株式会社
〒135-0033 東京都江東区深川 2-4-11

