

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
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
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
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
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
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
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
高瀬 博	東京医科歯科大学大学院 医歯学総合研究科 眼科学
谷口 正実	国立病院機構相模原病院 臨床研究センター
武曾 恵理	公益財団法人田附興風会医学研究所北野病院腎臓内科
遠藤 知美	公益財団法人田附興風会医学研究所北野病院腎臓内科
原渕 保明	旭川医科大学 耳鼻咽喉科・頭頸部外科学講座

- 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てきた。今年度はガイドラインの完成・出版を目的として研究を実施する。
- B. 方 法：今回作成する診療ガイドラインは 2 つのパート（パート 1、パート 2）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、パート 1 として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作成中である。さらに、AAV の全体を対象とする総説形式のパート 2 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 班合同で作成中である。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。
- C. 結 果：パート 1 では、3 個のクリニカルクエスチョンを立て、推奨文案を作成した。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。パート 1 およびパート 2 の執筆を依頼し、原稿を回収・

整理中である。

- 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。
- 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」の完成・出版に向けて作業を進める。

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 助教(学内講師)）
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）
岡崎貴裕（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）
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）
- 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）
重松邦広（国際医療福祉大学三田病院血管外科 教授）
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：高安動脈炎や巨細胞性動脈炎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型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. 方法と結果：疫学調査は、前向き研究と後ろ向き研究を同時期に施行している。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(巨細胞性動脈炎)と大阪大学(高安動脈炎)がしている。血清・血漿のサンプルの収集も施行している。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。高安動脈炎 200 例、および巨細胞性動脈炎 200 例の登録を目標としている。
- 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。前年度から 2 ヶ年度の予定でガイドライン改訂作業を行っている。
- C. 結果：現時点で前向き研究、後ろ向き研究共に 34 施設で倫理委員会承認を得て参加表明がある。現在前向き 22 症例、後ろ向き 187 症例が登録されている。高安動脈炎は 94 例、巨細胞性動脈炎は 93 例である。合同研究班ガイドライン改訂は、既に 1 次原稿の収集が終わり、改訂作業に入っている。今後草稿の確定、外部評価、最終的な編集作業を経て、2016 年度中の完成を目指す。
- D. 考察：後ろ向き研究は、短期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、大型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。

- E. 結論：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、完成を目指して作業を継続する。

厚労省難治性血管炎に関する調査研究班
国際協力分科会報告

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)
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
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
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：

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
原淵保明 旭川医科大学耳鼻咽喉科・頭頸部外科学 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
武曾恵理 田府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 研究員
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
塚本達雄 田府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
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
遠藤修一郎 京都大学大学院医学研究科腎臓内科学 助教

A. 研究目的：

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が進行中である。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る。

B. 方法：

(1) DCVAS (ACR/EULAR endorsed study to Development Classification and diagnostic criteria for primary systemic Vasculitis) (欧州リウマチ学会/米国リウマチ学会主導による原発性全身性血管炎の分類・診断基準作成のための研究)：国際会議へ出席し、討議に参加する。日本での検討事項は当研究班に報告し、論議事項は当研究班にて決定される。申請書類の作成、臨床記録票の作成、登録症例の暗号化、国際事務局への症例登録は当分科会が行う。倫理的妥当性は代表者が所属する各施設の倫理委員会に諮る。

(2) 多発血管炎性肉芽腫症 (GPA) 日英比較研究：日本の参加施設募集を本分科会あるいは研究班全体に諮り、運営委員会を設けて症例を収集にする。申請書類および臨床記録票の作成は英国側と共同して行い、登録症例の暗号化、症例登録は当分科会が行う。倫理的妥当性は代表者が所属する各施設の倫理委員会に諮る。

(3) RITAZAREM 試験 (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)：諸外国で開始された国際共同臨床試験へ日

本が参画するにあたり、共通の臨床試験プロトコルを基本的に変更することなく施行できるように日本国内での体制を整える。同時に、試験中央組織である欧州血管炎グループ (EUVAS)、米国血管炎臨床研究コンソーシアム (VCRC) および中央試験事務局との契約を締結するための条件を明らかにし、解決する。本研究は、介入を伴うランダム化比較臨床試験として UMIN-CTR に登録し、倫理的妥当性は代表者が所属する各施設の倫理委員会に諮る。

C. 結 果：

(1) 2011年1月から本研究がはじまり、中途に試験期間延長が行われたが、2017年12月で終了予定となっている。2016年3月の時点では、世界129施設から、5957症例の登録に至っている。日本からは18施設、207症例の登録がなされている。目標は3500症例であったが、主要6疾患のうちの結節性動脈周囲炎、高安動脈炎と対照例の登録例が不足している。

不足症例の収集とともに、目標症例数に達した疾患 (MPA, GPA, EGPA) の分類クライテリア作成を目的に、expert panel review が始まっている。今後、分類と診断基準の作成が行われ、様々な観点からのサブ解析も行われる予定である。

(2) EUVAS との共同研究として、前回の榎野班において 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。

(3) 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。2013年4月より全世界多地域約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覚書締結、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、同月に日本からの第1例目が登録された (千葉大学)。

2015年8月に計画書が v3.0 に変更され英国中央 IRB で2015年10月末承認、日本においても2016年1-5月に計画書変更対応を行い各実施医療機関倫理委員会への変更申請を行っている。承認ランダ

ム割付数が少なくとも 160 例に達するまで被験者登録を継続することとし、登録総数は 190 例程度と見込まれる。

2016 年 3 月までの集計では、世界 38 施設（英 11, 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 165 例の被験者が登録され、135 例がランダム化ポイントに到達している。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（ランダム化前脱落 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 4 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。

D. 考察・結論：

（1）わが国からもある一程度の症例数の登録がなされ、国際的な血管炎の分類・診断に関する検討に加わっていけることは意義深いと考えられる。来年 12 月までの不足疾患の症例登録と、今後の国際的な会議での本研究の進展が期待される。

（2）GPA の phenotype や生命予後、腎予後などに関し、日英のデータを国際共同研究として直接比較することにより、差異が明らかとなってきた。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）様々なハードルを越えて、わが国からも多施設がこの分野の国際共同臨床試験へ参加し、ある程度の症例数の登録がなされていることは、意義深いと考えられる。目標数までの更なる症例登録と、国際事務局との連絡を取りながらの研究進展が今後必要であろう。

**難治性血管炎に関する調査研究班
臨床病理分科会報告**

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。その結果を ANCA 関連血管炎の診療ガイドライン改訂に反映させる。
 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し、運用する。
 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。
- C. 研究結果：
1. CQ1) 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？
→ 有益である。ただし、Berdn 分類の mixed type の診断には慎重を要する。
CQ2) PR3-ANCA 陽性 MPA/GPA と MPO-ANCA 陽性 MPA/GPA の臓器障害の程度に違いがあるか？
→ MPA については、ほぼ全てが MPO-ANCA 陽性であり、PR3-ANCA 陽性例は稀であるため、比較は困難である。PR3-ANCA 陽性 GPA と MPO-ANCA 陽性 GPA には後者に 1) 女性が多い、2) 高齢である、3) 中耳炎が多い、4) 鼻、副鼻腔病変が少ない、5) 間質性肺炎が多いといった特徴がある可能性がある。
 2. 『血管炎病理診断コンサルテーションシステム』を構築し、試行した。
 3. 『ウェブ版血管炎病理アトラス』を作成し、公開へ向けて校正作業を行った。
- D. 考察（進捗）：

1. ガイドライン改訂作業が進行中。
 2. 現在までに2症例を実施。運用にあたっての問題点を洗い出し、システムの改善を図る。
 3. 分科会および執筆者による校正作業が終了後、班員より意見聴取を行う。班員からの意見を反映させて、年内の公開を目指す。
- E. 結論：研究は計画に従い順調に実施されており、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ための施策が整いつつある。

難治性血管炎に関する調査研究班 横断協力分科会報告

題目：ガイドラインの評価・検討と普及を目指して

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）

藤井隆夫（京都大学大学院医学研究科 リウマチ性疾患制御学講座 特定教授）

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）

原渕保明 併任（旭川医科大学耳鼻咽喉科・頭頸部外科 教授）

【研究目的】

横断協力分科会は、本研究班の各分科会で検討されたガイドラインの関連機関における評価および意見を統合し、エビデンスレベルが高く、わかりやすい、整合性のある診療ガイドラインの策定をバックアップする事を目的とする。そのために、各分科会で検討されたガイドラインを定期的に評価しながら、血管炎診療に関連する学会（日本リウマチ学会、日本腎臓学会、日本呼吸器学会、日本皮膚科学会、etc）ならびに厚生省進行性腎障害研究班など他の研究班の専門機関に諮問し、その意見を統合して各分科会に報告する業務を実践する。さらに上述の関連学会と協力しながら、策定されたガイドラインを一般医ならびに国民に広く普及させることを目的に、広報活動を行う。また、この活動の一環として新診療ガイドラインの普及を目指した各関連学会の年次総会内における特別講演もしくはシンポジウムの企画や講演会の開催を要請することも行う。また、難治性血管炎に関する調査研究班のホームページを作成し、研究班の活動およびそこで策定されたガイドラインを一般医ならびに国民に広く普及させることも行う。

【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なう。
- 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。
- 3) 各領域の専門医に依頼し、当研究班のホームページ上に対象疾患の一般臨床医家および患者向けの疾患説明ページを作成する
- 4) 当研究班と日本リウマチ学会による共同シンポジウムを開催する。

【結果】

- 1) 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がある医師は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。今回はその最終結果をまとめて報告する。
- 2) 分科会よりより依頼した当調査研究班のホームページ上における対象疾患の一般臨床医および患者向けの疾患説明ページの作成の作成状況、ならびにその内容について報告する。
- 3) 広報活動の一貫として第60回日本リウマチ学会総会において、学会と当研究班の共同をシンポジウムを開催したが、その経過について報告する。