

## Ⅱ．総括研究報告 (平成 26 年度～28 年度)

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）

平成26-28年度総括報告書

### 難治性血管炎に関する調査研究

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 教授

#### 研究要旨

血管炎は血管壁の炎症を基盤としてもたらされる多臓器障害性の難病で、その治療法は依然として確立していない。稀少疾患であるため、しばしば診断が遅れ、腎、肺などの重要臓器に障害を来し重篤となる。本研究班の目標は、このような難治性血管炎に関して、1) 診断基準、重症度分類の策定、2) 診療ガイドラインの策定、3) 診療ガイドラインの検証を行い、これらを国民、医療者に広く普及し、わが国の血管炎診療の向上に貢献することである。本研究班の組織は、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) 大型血管炎臨床分科会（分科会長：磯部）、2) 中・小型血管炎臨床分科会（分科会長：針谷）、3) 臨床病理分科会（分科会長：石津）、4) 国際協力分科会（分科会長：藤元）、5) 横断協力分科会（分科会長：高崎）の5つの分科会で構成されている。各分科会は連携し班全体で研究を施行し、さらに質の高いエビデンスに基づいたガイドライン作成のため、「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（研究開発代表者 有村義宏）」と「AMED：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（研究開発代表者 針谷正祥）」との緊密な連携の基に施行した。本研究班では、血管炎が稀少性・多臓器疾患であることを考慮し、全国各地域の血管炎診療に携わる主要施設の膠原病内科医、腎臓内科医、循環器内科医、呼吸器内科医、皮膚科医、血管外科医、病理医、放射線医などが班員となり、関連する学会や厚労省研究班、関連する AMED 班と緊密な連携をとり、オールジャパン体制で研究を遂行した。

平成 26 年度（初年度）は、日本リウマチ学会を通じて厚生労働省より依頼のあった難病法施行に向けての各対象血管炎 9 疾患の疾患概要・診断基準・重症度分類の改訂作業を行った。大型血管炎分科会では特に高安動脈炎、巨細胞性動脈炎に関して、中・小型血管炎分科会では ANCA 関連血管炎に関して、最新のガイドライン作成手法に基づくガイドライン作成の準備を行った。また、全国調査に基づく ANCA 関連血管炎患者データベースを解析し、日本人患者の臨床的特徴を英文誌に報告した。全国規模の血管炎データベース構築に関しては、

高安動脈炎、巨細胞性動脈炎、ANCA 関連血管炎に関する具体的な登録に関する事項を検討した。臨床病理分科会では、ガイドラインに反映させる血管炎病理組織学的所見などに関して、Systematic review を行った。また、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構築のための具体的依頼/回答フォームを検討した。さらに「血管炎アトラス」改定に関して掲載疾患と担当者を確定した。国際協力分科会では世界統一の原発性全身性血管炎の分類・診断基準作成のため我が国からの症例登録を行った。多発血管炎性肉芽腫症の臨床研究（英国と共同研究）ではわが国からの症例登録を完了した。再発性 ANCA 血管炎に対するリツキシマブ治療の国際研究（リツキシマブとアザチオプリンのランダム化比較試験：RITAZAREM）に参加し、国際事務局への施設登録が終了し症例登録可能な段階とした。横断協力分科会では、関連学会へのより積極的参加の要請や関連学会での本班との共同シンポジウムの開催、ホームページ作成に関する具体的検討を行った

平成 27 年度は、高安動脈炎、巨細胞性動脈炎の登録を開始し、循環器学会と合同での血管炎ガイドライン作成作業を実施した。ANCA 関連血管炎に関する多施設前向き臨床試験の解析結果を英文誌に発表した。さらに、欧米との国際共同研究にも参画した。これらを生かし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、ANCA 関連血管炎の診療ガイドラインの作成・改訂に関して CQ 項目決定など具体的作業を行った、また 3 班合同（厚労省難治性血管炎に関する調査研究班、厚労省難治性腎障害に関する調査研究班、厚労省びまん性肺疾患に関する調査研究班）で ANCA 関連血管炎診療ガイドラインの概説部の項目、執筆者の決定など具体的作業を行った。さらに「ウェブ版血管炎病理アトラス」の編集を開始し内容はほぼ完成した。また、厚労省難治性血管炎に関する調査研究班にのホームページを Web 上に設立した (<http://www.vas-mhlw.org/>)。

平成 28 年度（最終年度）は、血管炎疾患のうち指定難病である 9 疾患（高安動脈炎、巨細胞性動脈炎、バージャー病、結節性多発動脈炎、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、悪性関節リウマチ、抗リン脂質抗体症候群）の診断基準、重症度分類などに関連する臨床調査個人票の修正作業を行った。また、血管炎の分類（CHCC2012 分類）に関する用語の日本語名称を提唱し日本医学会で正式に認可されて本班のホームページに掲載した。各分科会の主な研究状況として、1）大型血管炎臨床分科会では、他の分科会の協力のもとに循環器学会と合同研究で大型血管炎を中心とした血管炎診療ガイドラインの改訂作業を行った。また、関連する AMED 班と連携し高安動脈炎、巨細胞性動脈炎に関する多施設臨床研究（前向き、後ろ向き）研究を施行した。2）中小型血管炎臨床分科会では、各分科会と連携し ANCA 関連血管炎の診療ガイドラインの作成し発刊した（GRADE 法による作成は本班、概説部は厚労省難治性腎疾患に関する調査研究班および厚労省難治性びまん性肺疾患に関する調査研究班との合同研究）。また、関連する AMED

班と連携して ANCA 関連血管炎に関するリツキシマブ治療の臨床研究（前向き）を施行した。3）臨床病理分科会では、ウェブ版血管炎病理アトラスを作成し当班のホームページに掲載した。また、血管炎に関する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、実施を開始した。4）国際研究分科会では、ANCA 関連血管炎に関する国際研究（再発性 ANCA 関連血管炎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のランダム化比較試験：RITAZAREM）に参加し登録作業を終了した。また、平成 29 年 3 月に本班が中心となり東京で第 18 回国際血管炎・ANCA 学会（大会長：有村義宏）を開催した。本学会には、わが国を含め世界 39 カ国から 738 名が参加し、本班の成果を発信するとともに、わが国および世界の血管炎研究の基礎・臨床研究の発展に貢献した。5）横断協力分科会では、血管炎班のホームページを充実させ、(<http://www.vas-mhlw.org/>)、国民や医師への血管炎の概念、診断ガイドラインの普及に貢献すると共に、関連する学会で血管炎に関する発表を企画し実施した。

本研究の成果は、我が国の難治性血管炎の診療の質、予後改善に寄与するとともに、患者の生活の質を向上、さらに医療費の削減にも貢献できるものと期待される。

#### 研究分担者

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 教授）、磯部光章（東京医科歯科大学大学院循環制御内科学内科学教授）、針谷正祥（東京女子医科大学附属リウマチ痛風センター、リウマチ性疾患薬剤疫学研究 特任教授）、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（国立循環器病研究センター血管生理学部 部長）、長谷川均（愛媛大学大学院血液・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 准教授（診療部長））、吉藤元（京都大学大学院医学研究科内科学講座臨床免疫学 院内講師）、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 教授）、伊藤聡（新潟県立リウマチセンターリウマチ科 副院長）、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 講師）、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 准教授）、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 准教授）、土橋浩章（香川大学医学部血液・免疫・呼吸器内科 講師）、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 教授）、堀田哲也（北海道大学大学院医学研究科内科学講座免疫・代謝内科学 講師）、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） 教授）、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 教授）、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）、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室 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）、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）、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特定助教）、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腎臓内科 部長）、古田俊介（千葉大学医学部附属病院アレルギー・膠原病内科 特任講師）、高崎 芳成（順天堂大学医学部膠原病内科学講座 教授）、要伸也（杏林大学医学部第一内科腎臓・リウマチ膠原病内科 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（慶應義塾大学医学部リウマチ内科教授）、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）

#### A. 研究目的

血管炎は血管壁の炎症を基盤としてもたらされる多臓器障害性の難病で、その治療法は依然として確立していない。稀少疾患であるため、しばしば診断が遅れ、腎、肺などの重要臓器に障害を来し重篤となる。このような難治性病態の克服には、現時点での診療・治療実態を明らかにした上で、診断および活動性・重症度の評価法を向上させ、多施設臨床試験によるエビデンス構築を通してより有効性の高い治療法を確立することであ

る。そのためには、関連する多領域の臨床医と病理医が有機的に連携し、さらに関連する学会や厚生労働省研究班と緊密な連携をとり、診療ガイドラインを確立する必要がある。

これまで厚生労働省特定疾患調査研究班は、難治性血管炎の疫学調査、治療指針、病因・病態究明において多大な成果を残した。しかし、欧米の臨床研究と比較すると、EBMに準拠した治療指針の作成や新規治療法の開発で立ち遅れているのが現状である。

血管炎が稀少疾患であることを考慮すると、十分な研究成果を上げるためには、全国規模で多施設の専門医の総力を結集して研究を遂行することが不可欠である。

本研究班の目的は、上記のように、全国に展開する研究班の所属施設を活用しオールジャパン体制で研究を施行し、難治性血管炎に関して、1) 診断基準、重症度分類の策定すること、2) 診療ガイドラインを作成すること、3) 疾患概念、診断、治療法を国民、医療者に広く普及することである。そして、これを遂行することにより、わが国の血管炎診療の向上に貢献することである。

#### B. 研究方法

血管炎登録・ガイドライン作成・普及推進委員会（班長、各分科会長で構成）のもとに、以下の5つの分科会、1) 大型血管炎臨床分科会（分科会長：磯部）、2) 中・小型血管炎臨床分科会（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）に分け研究を

行った。

なお、各疾患の登録に関しては各分科会を超え、研究班で関連する疾患の症例をもつ全施設共同で遂行した。

#### 1) 大型血管炎臨床分科会

大型血管炎に関する臨床研究(高安動脈炎および巨細胞性動脈炎 (giant cell arteritis: GCA) に関する臨床研究

①前方視的研究: 2015~2019年に新たに高安動脈炎または巨細胞性動脈炎 (giant cell arteritis: GCA) と確定診断された症例について、AMED 研究班(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)との共同研究で、3年間の臨床情報と血清・血漿を収集する予定である(血清・血漿収集はAMED 研究班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で遂行予定)。

②後方視的研究では、2007~2014年に高安動脈炎または GCA と臨床的に診断された症例および同期間に再燃した症例について、発症後 (or 再燃後) 3年間の臨床情報を収集した。

③診療ガイドライン改訂のため、分担執筆者を選定し、3疾患の臨床エビデンスを集積し、執筆と修正を行った。

#### 2) 中小型血管炎臨床分科会

ANCA 関連血管炎診療ガイドラインを以下の方法で施行した。

① 「Part 1. 診療ガイドライン」の作成は、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選任、任命した。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。

#### ② Part 2. ANCA 関連血管炎の基礎と臨床の作成

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、当班の研究代表者による会議を開催し、編集案(項目、執筆者決定)。また、出版のガイドライン出版に関する学会との連携などについて検討した。

#### 2) 臨床病理分科会

①血管炎診療の臨床病理に関する CQ を策定し、SR を行った。

②血管炎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、難治性血管炎ホームページより全国核施設より申し込まれるようにし、実施を開始した。

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、ウェブ版とした。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こととした。

④その他、各個研究として、皮膚筋性動脈炎内膜に浸潤する CD8 陽性 T 細胞の形質検討、ANCA 関連血管炎における抗ラクトフェリン抗体とその病原性に関する研究、血管炎の病因に関連する自己抗体を解析、日本人集団における ANCA 関連血管炎の *HLA class II* 遺伝子に関する研究などを施行した。

#### 3) 国際研究分科会

①アメリカリウマチ学会/ 欧州リウマチ学会による血管炎の分類・診断基準の

作成 (Diagnostic and Classification Criteria for Systemic Vasculitis:DC-VAS) に関する国際会議へ出席し、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。

#### ① 多発血管炎性肉芽腫症

(granulomatosis with polyangiitis: GPA) 日英比較研究;日本の参加施設募集を研究班全体に諮り、運営委員会を設けて症例収集に向けて検討する。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再発性 ANCA 関連血管炎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国際ランダム化比較試験 (RITAZAREM) ; 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。

④第 18 回国際血管炎 ANCA 学会 (18<sup>th</sup> International Vasculitis and ANCA Workshop:大会長;有村、実行委員長;藤元、プログラム委員長:石津、開催期間:2017 年 3 月 25 日より 28 日、開催地:東京、東京大学) の後援。

#### 5) 横断協力分科会

①AAV ガイドラインのアンケート調査の解析: AAV の診療機会が多い日本リウマチ学会 (925 名)、日本呼吸器学会 (631 名)、日本腎臓学会 (399 名) の評議員 (代議員) にメールを送付し、Web 上でアンケート調査を行なう。調査項目は、最も参考にしている GL を聞いた上で、各診療科により AAV 診療に対する考え方の相違の有無とそのポイントを調査した。

②難治性血管炎に関する調査研究班のホームページ (<http://www.vas-mhlw.org>) の充実:血管炎の疾患概念などの解説や本研究班の業績を掲載する。

② 国内、国際学会におけるシンポジウムなどを企画し、血管炎の概念、診断、治療に関する普及活動を実施する。

#### C. 研究結果

##### 1) 大型血管炎臨床分科会

平成 26 年度は高安動脈炎、巨細胞性動脈炎に関して、ガイドライン作成の準備を行った。平成 27 年度は、高安動脈炎、巨細胞性動脈炎の登録を開始し、循環器学会と合同での血管炎ガイドライン作成作業を実施した。平成 28 年度は、登録を進めると共に、ガイドラインの執筆、ガイドラインの取りま

とめなど作業を施行し、ガイドライン出版に向けた最終的作業を施行した。

#### ①大型血管炎に関する臨床研究(高安動脈炎およびGCAに関する臨床研究

1. 前方視的研究：14施設から高安動脈炎20例、GCA 23例の計43例の登録を得た。2022年までさらなる症例集積と臨床情報の追跡を続ける予定である。

2. 後方視的研究：24施設から高安動脈炎156例、GCA 137例の計293例の登録を得た。高安動脈炎において、有意に若年発症であり( $p < 0.001$ )、女性の比率が高く( $p = 0.001$ )、大動脈炎に伴う症状が多く( $p < 0.001$ )、頭蓋領域の動脈炎に伴う症状が少なかった( $p < 0.001$ )。GCAの半数にリウマチ性多発筋痛症を合併したのに対し、高安動脈炎ではほとんど認めなかった( $p < 0.001$ )。画像検査における大型動脈の異常所見は、高安動脈炎では100%に認められたのに対し、GCAでは60%に認められ、有意に低頻度だった( $p < 0.001$ )。しかしGCAにおいて大動脈炎に伴う症状が21.3%に見られたのと比較すると、GCAにおける「無症候性ながら画像検査での大型動脈病変」は少なくないこと(約40%)が認識された。

上記のように、高安動脈炎とGCAは、発症年齢・性差・病変分布に相違を認めた。

3. 大型血管炎の診療ガイドライン改訂：原稿を回収し、内容を修正し、編集委員(分科会メンバー)による会議を行った。編集委員会では、内容の修正、各治療薬のエビデンスレベルと推奨度の調整、診療フローチャートと診断基準改訂の検討を行った。2017年6

月の完成を目指して修正と校正中である。

#### 2) 中小型血管炎臨床分科会

##### ① Part 1. 診療ガイドラインの作成

###### a) システマティックレビュー

平成27年3月に第1回対面会議施行。

その後、各レビューチームがRisk of bias table・図、構造化抄録、Forest plot、Summary of findings table、Evidence profileを作成した。平成27年5月に第2回対面会議を開催し、診療ガイドラインパネル会議ワークシートを作成した。

###### b) パネル会議

クリニカルクエスチョン(CQ) 1 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、について検討した。平成27年に2回のパネル会議を開催し、推奨文案を作成し、パブリックコメントおよび外部評価委員の評価を踏まえて修正し、推奨文を決定した。

##### ② Part 2. ANCA関連血管炎の基礎と臨床」の作成

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研究者が各項目を執筆した。

##### ③ 編集および発刊

各執筆者から提出された原稿内容を、事務局および出版社の担当者が確認し、全体的な記載内容の整合性、重複部分の調整、用語の統一などを行い、最終年度(平成28年2月)にANCA関連血管炎診療ガイドライン2017を出版した。



#### 4) 臨床病理分科会

平成 26 年度、臨床病理分科会では、ガイドラインに反映させる血管炎病理組織学的所見などに関して、Systematic review を行った。また、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構築のための具体的依頼/回答フォームを検討した。さらに「血管炎アトラス」改定に関して掲載疾患と担当者を確定した。平成 27 年度は、「ウェブ版血管炎病理アトラス」の編集を開始し内容はほぼ完成した。さらに、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構築のための具体的依頼/回答フォーム研究、および「血管炎アトラス」改定作業を実施した。平成 28 年度は、ウェブ版血管炎病理アトラスを作成し当班のホームページに掲載した。また、血管炎に関する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、実施を開始した。

① 以下の 2 つの CQ について SR を行い、回答を作成した。

<CQ1> 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？

<A1> 有益である。ただし、Berden 分類の mixed type の診断には慎重を要する。

<CQ2> わが国の PR3-ANCA 陽性 MPA/GPA と MPO-ANCA 陽性 MPA/GPA について、臓器障害の程度に違いがあるか？

<A2> 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 成 28 年 2 月 1 日～6 月 30 日を第一期、7 月 1 日～12 月 31 日を第二期として、システムの運用を試行した。第一期中に 2 件、第二期中に 7 件のコンサルテーションを試行し、運用の予行を行った。

③ ウェブ版血管炎病理アトラスを作成し、研究班ホームページに公開した。

④ 各個研究の結果は、別記とした。

#### 5) 国際研究分科会

平成 26 年度、国際協力分科会では世界統一の原発性全身性血管炎の分類・診断基準作成のため我が国からの症例登録を行った。多発血管炎性肉芽腫症の臨床研究(英国と共同研究)ではわが国からの症例登録を完了した。再発性 ANCA 血管炎に対するリツキシマブ治療の国際研究(リツキシマブとアザチオプリンのランダム化比較試験: RITAZAREM)に関しては、国際事務局への施設登録が終了し症例登録可能な段階となった。

平成 27 年度は、上記課題について継続実施(登録、解析作業)した。また、平成 29 年 3 月東京で第 18 回国際血管炎・ANCA 学会(大会長: 有村義宏)の開催決定を受け、準備作業を開始した。

平成 28 年度は、ANCA 関連血管炎に関する国際研究(再発性 ANCA 関連血管炎の寛解維

持療法におけるリツキシマブとアザチオプリンのランダム化比較試験:RITAZAREM)に参加し登録作業を終了した。また、平成 29 年 3 月に本班が中心となり東京で第 18 回国際血管炎・ANCA 学会(大会長:有村義宏)を開催した。本学会には、わが国を含め世界 39 ヶ国から 738 名が参加し、本班の成果を発信するとともに、わが国および世界の血管炎研究の基礎・臨床研究の発展に貢献した。

#### ① DCVAS;

2016 年 11 月の時点で世界 133 施設より 6,305 例の症例登録がなされている(DCVAS Web 上での日本からの登録確認例数は 16 施設からの 169 例)。GCA と GPA の登録は 2016 年 11 月 1 日にて終了になった。その他の血管炎や対照症例の最終登録期間は、2017 年の 6 月 30 日であり、6 か月観察後の 2017 年 12 月で本研究は終了となり、以後解析が行われる予定である。

③ GPA 比較研究; GPA あるいは GPA 疑いで、2000 年 1 月~2012 年 4 月の間に、参加施設でフォローされた患者を対象として、日本で 100~150 症例のデータ収集を目標として開始された。14 施設(膠原病内科 6、腎臓 3、腎・膠原病 2、膠原病・呼吸器 1、呼吸器 1、耳鼻科 1)から 88 症例が登録され、そのうち、修正 ACR の基準を満たす 82 症例を日本側症例として採用することになった。コントロールは同期間の英国 Cambridge 大学のコホート 128 症例とした。解析結果の概略は、日本の GPA は英国と比較して、a). 高齢発症、b) PR3-ANCA 陽性率が低い、c) 発症時の血清クレアチニン値が低い、

d) 肺病変の合併割合が高かった。一方、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方が高いという結果が得られ、本年度に論文化された(J Rheumatol 2017;44:216-22)。

④ RITAZAREM; 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、班長の承認を得て、試験組織が立ち上がった(RITAZAREM-JPグループ代表者宮崎大学 藤元)。現在、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、当該7施設において試験施設登録が完了し、2014年6月23日より日本での被験者登録が開始された。

世界全体で38施設が試験を開始し、合計186名の被験者が登録された。このうち158名が4ヶ月に達しランダム化された。なお、現時点では我が国からの登録症例は5症例で、4ヶ月以内に寛解に至らなかった1例を除いた4例がランダム化されている。目標症例数に達したため、2016年11月14日に症例登録は中止となった。今後約2年半の観察期間が残されている。

⑤ 第18回国際血管炎 ANCA 学会: 本班が主後援として開催され、本班からの研究発表など、39 ヶ国から 738 名が参加し、血管炎に関する最新知見について討議され、我が国および世界の血管炎研究、診療の向上に貢献した。

#### 5) 横断協力分科会

平成 26 年度、関連学会へのより積極的参加の要請や関連学会での本班との共同シン

ポジウムの開催、ホームページ作成に関する  
具体的検討を行った

平成 27 年度、本班と日本リウマチ学会との  
合同シンポジウムを開催するなど、関連学  
会において本班の役割などについて発表の  
企画・実施を行った。さらに、厚労省難治性  
血管炎に関する調査研究班にのホームペー  
ジを Web 上に設立した  
(<http://www.vas-mhlw.org/>)。

また、ANCA 関連血管炎ガイドラインのア  
ンケート調査を企画実施した。

平成 28 年度、ANCA 関連血管炎ガイドライン  
のアンケート調査の解析を行うとともに、関  
連学会での合同シンポジウムの企画、本班の  
各分科会と連携し、ガイドラインを掲載する  
などホームページを充実させた。

#### ① AAV ガイドラインのアンケート調査：

平成 27 年度のアンケート調査にて 338 名  
(17.3%) から回答を得た。専門とする診療  
科は、リウマチ・膠原病内科 145 名 (43.2%)、  
腎臓内科 106 名 (31.4%)、呼吸器内科 53  
名 (15.7%)、その他 34 名 (9.7%) となっ  
ていた。

3 つの GL の存在については AAV の診療 GL  
(2014)、エビデンスに基づく進行性腎障害  
診療 GL (2014)、血管炎症候群の診療 GL

(2008) の順に認知度が高かったが、最も参  
考にしている GL としては AAV の診療 GL

(2014) が最多となっていた。次に、265  
名の医師が診療に際し、他科と意見が異な  
ると感じたことのある医師が 188 名 (70.9%)  
存在し、その主な点は免疫抑制薬の使用法や  
(79.3%)、ステロイドの使用法 (64.4%)、

さらに寛解導入プロトコール (59.0%) の順  
に多かったその一方、副作用、難治性の考え  
方、疾患活動性に対する理解はほぼ共通して  
いることが明らかにされた。またリウマチ・  
膠原病内科の医師で他科と意見が違ふこと  
があると答えた 98 名を対象として最も意見  
の異なる診療科を聞いたところ、腎臓内科が  
66.3%、呼吸器内科が 23.2%であったが、  
その相違点は両方の診療科に対して共通し  
ていた。なお、AAV 治療に関する考え方の相  
違を補正する工夫として、GL を共通化させ  
学会内で横断的に討議することが重要との  
意見が多かった。

今回の研究から都市部や大学病院医師の  
みならず地方または AAV を診療する一般医  
においても、免疫抑制薬やステロイド治療に  
ついて、他科との意見の相違の存在が明らか  
になった。

② 平成 28 年 4 月 21-23 日、パシフィコ横  
浜にて開催された第 60 回日本リウマチ学  
会総会・学術集会において血管炎治療のガ  
イドラインに関する班会議・日本リウマチ  
学会合同シンポジウムを開催した。アンケ  
ート調査と同様に専門領域によって免疫  
抑制薬の使用法に差異のあることが明ら  
かになった。次年度も 4 月 20-22 日に福  
岡国際会議場にて開催される第 61 回日本  
リウマチ学会総会・学術集会にて合同シン  
ポジウムが開催され、新たに策定された GL  
について討議することが予定されている。  
その他、日本腎臓学会総会、日本皮膚科学  
会総会、日本呼吸器学会総会に於けるシン  
ポジウムで本班の成果発表に寄与した。

③ 難治性血管炎に関する調査研究班のホームページの充実：本班の班員名簿、各年度の業績、血管炎各疾患の国際的病名改定（Chapel Hill 分類）に合わせた日本語正式病名揭示（本班で検討・提唱し、日本医学会で正式に承認された）、Web 版病理アトラス、診療ガイドラインのクイックリファレンス、血管炎病理診断のコンサルテーションシステム登録に関する項目などを掲載した。

また、血管炎の診療に関連する機関に関する厚労省難病センター、厚労省難病対策に直ちにリンクできるようトップページに掲載した。

D. 健康危険情報  
該当なし

