

## 難治性血管炎に関する調査研究班 研究班全体の活動計画

研究代表者 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）

- A. 研究目的：難治性血管炎疾患の診断基準、重症度分類、診療ガイドライン（CPG）等の作成・評価・改訂に資する研究を実施し、難治性血管炎の医療を更に向上させることを目的とする。具体的には、当班および関連する AMED 班でこれまで実施したコホート研究によって明らかとなったわが国の診断・治療のベンチマークと平成 28 年度に CPG を作成した実績を踏まえて、1) CPG の作成・啓発、2) CPG の評価と関連学会承認、3) 重症度分類評価と関連学会承認、4) 厚生労働省診断基準の検討と関連学会承認、5) 国際共同研究の推進、6) 血管炎の啓発を研究期間中に達成する。
- B. 方 法：中・小型血管炎臨床分科会、大型血管炎臨床分科会、臨床病理分科会、国際協力分科会、横断協力分科会を設置し研究を実施した。
- C. 結 果：中・小型血管炎臨床分科会では、診療ガイド作成および重症度基準改訂のために疾患別に 5 つのワーキンググループ（WG）を設置し、WG 長およびメンバーを指名した（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、結節性多発動脈炎、悪性関節リウマチ、抗リン脂質抗体症候群）。関連する各学会に依頼し、一部の WG メンバーを学会の委員として頂いた。WG ごとに会合を持ち、2018 年 6 月を目途に重症度基準改訂案を、2018 年 12 月までに治療ガイドを作成する予定とした。治療ガイド作成のための企画書を作成した。大型血管炎臨床分科会は日本循環器学会・厚生労働省難治性血管炎の合同研究班による「血管炎症候群の診療ガイドライン」作成を進めた。また、高安動脈炎の診断基準改訂について厚生労働省と調整を進めた。臨床病理分科会は病理診断コンサルテーションシステムの運用、標本のバーチャルスライド化、血管炎の診断基準に必要な病理学的所見における未解明問題への取り組みを進めた。国際協力分科会は DCVAS、RITAZAREM を継続的に実施し、VPPRN への参加準備を進めた。また、米国で開催された Vasculitis clinical research investigators' meeting で、MPO-ANCA 陽性間質性肺炎に関する提案を行い、国際共同研究体制を構築準備中である。横断協力分科会は各関連学会の年次総会内における難治性血管炎に関す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要請を行い、複数の学会で開催されることになった。また、2018 年 1 月に大阪で市民公開講座を開催する準備を進めている。研究代表者は難治性疾患の継続的な疫学データの収集・解析に関する研究班との共同研究として、高安動脈炎および巨細胞性動脈炎の全国調査疫学調査を実施する準備を進めている。また、厚生労働省から結節性多発動脈炎、多発血管炎性肉芽腫症、大動脈炎症候群、ビュルガー病、悪性関節リウマチの臨床調査個人票のデータ使用を受け取り、各分科会でのこれらの疾患の現状の解析準備を進めている。平成 30、31 年度はこれらの研究を継続し本研究全体の目的を達成する。
- D. 結 論：班全体の研究目的の達成に向けて各分科会が連携・協力して、組織的に取り組んだ結果、上記の成果を得られた。今後 2 年間でこれらをさらに発展させ、難治性血

管炎の医療を更に向上させる。

## I. 中・小型血管炎分科会

分担研究者：

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 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 (兼務)	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
高橋 啓 (兼務)	東邦大学医学部病院病理学講座 教授
田村 直人 (兼務)	順天堂大学医学部膠原病内科 教授
土橋 浩章	香川大学医学部付属病院膠原病・リウマチ内科 准教授
長坂 憲治	東京医科歯科大学大学院膠原病・リウマチ内科 非常勤講師 青梅市立総合病院リウマチ膠原病科 部長
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
南木 敏宏	東邦大学医学部内科学講座膠原病学分野 教授
原渕 保明	旭川医科大学耳鼻咽喉科・頭頸部外科学教室 教授
本間 栄	東邦大学医学部内科学講座呼吸器内科学分野 教授
和田 隆志	金沢大学大学院医薬保健学総合研究科腎臓内科学 教授

研究協力者：

渥美 達也	北海道大学大学院医学研究院 免疫・代謝内科学教室 教授
鮎沢 衛	日本大学小児科 准教授
池谷 紀子	杏林大学第一内科 (腎臓・リウマチ膠原病内科) 助教
板橋 美津世	東京都健康長寿医療センター 腎臓内科・血液透析科 部長
伊藤 秀一	横浜市立大学発生成育小児医療学教室 教授
井上 永介	聖マリアンナ医科大学医学教育文化部門 (医学情報学) 教授
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 副部長
奥 健志	北海道大学大学病院 内科II 助教
加藤 将	北海道大学病院内科II 助教
金子 修三	筑波大学医学医療系臨床医学域腎臓内科学 講師
唐澤 一徳	東京女子医科大学第四内科 (腎臓内科) 助教
川上 純	長崎大学大学院医歯薬学総合研究科先進予防医学講座 リウマチ・膠原病内科学教授
川嶋 聡子	杏林大学医学部第一内科 (腎臓・リウマチ膠原病内科) 任期制助教
神田 祥一郎	東京大学小児科 助教
神田 隆	山口大学大学院医学系研究科神経内科学 教授
岸部 幹	旭川医科大学 耳鼻咽喉科・頭頸部外科 講師
栗原 泰之	聖路加国際病院放射線科 部長

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 部長
小寺 雅也	独立行政法人地域医療機能推進機構中京病院 JCHO (ジェイコー) 中京病院 皮膚科部長 膠原病リウマチセンター長
小林 徹	国立成育医療研究センター臨床研究開発センター 室長
小林 正樹	東京女子医科大学病院 神経内科 助教
小川 法良	浜松医科大学第三内科 講師
小松田 敦	秋田大学医学部血液・腎臓・リウマチ内科 准教授
鈴木 啓之	和歌山県立医科大学小児科 教授
鈴木 美紀	東京女子医科大学病院 神経内科 准講師
田中 良哉	産業医科大学医学部第1内科学講座 教授
関谷 潔史	国立病院機構相模原病院 アレルギー科 医長
中野 直子	愛媛大学医学部小児科学 助教
中屋 来哉	岩手県立中央病院腎センター腎臓リウマチ科 副腎センター長
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 医長
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 病院准教授
萩野 昇	帝京大学ちば総合医療センター 第三内科学講座 (血液・リウマチ) 講師
服部 元史	東京女子医科大学医学部腎臓小児科 教授
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 准教授
原 章規	金沢大学 医薬保健研究域医学系 環境生態医学・公衆衛生学 准教授
坂東 政司	自治医科大学内科学講座呼吸器内科学部門 教授
坂野 章吾	愛知医科大学腎臓リウマチ膠原病内科 教授
堀場 恵	東京女子医科大学病院 神経内科 非常勤講師
本間 則行	新潟県立新発田病院内科 副院長
三浦 健一郎	東京女子医科大学医学部腎臓小児科 講師
宮前 多佳子	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
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
村川 洋子	島根大学医学部内科学講座・内科学第三 准教授
山村 昌弘	岡山済生会総合病院内科 特任副院長
渥美 達也	北海道大学大学院医学研究科 免疫・代謝内科学分野 教授
池谷 紀子	杏林大学第一内科 (腎臓・リウマチ膠原病内科) 助教

- A. 研究目的：中・小型血管炎には、抗好中球細胞質抗体 (ANCA) 関連血管炎 (AAV) に属する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のほか、結節性多発動脈炎 (PAN)、IgA 血管炎、抗糸球体基底膜抗体病 (抗 GBM 病)、クリオグロブリン血症性血管炎、低補体血症性蕁麻疹様血管炎 (抗 C1q 血管炎) が含まれる。また、関節リウマチや他の膠原病に合併する血管炎も、しばしば中・小

型血管を障害する。このうち、AAVの各疾患、PAN、IgA血管炎、抗GBM病の一部（腎炎）、悪性関節リウマチ(MRA)が指定難病に認定されている。今年度より、小児血管炎が難治性血管炎班の調査対象疾患に加わり、当分科会では川崎病と、小児に見られるAAVとPANも取扱うこととなった（小児の高安動脈炎は大型血管炎斑）。本研究の目的は、これらの対象疾患について、厚労省診断基準、重症度分類、診療ガイドライン（clinical practice guideline, CPG）等の作成・モニタリングと評価・改訂・普及に資する研究を主体的に実施し、関連学会等の承認を得ることである。移行プログラム・紹介基準の作成に関する検討も行う。

B. 方 法：

- 1) AAV診療ガイドラインの評価：GRADE法に準拠したANCA関連血管炎診療ガイドライン2017が上梓された。今後は、横断協分科会と協力し、本ガイドラインの普及と関連学会での承認、このガイドラインの評価と効果検証に向けての作業を開始し、その結果を、啓発方法の改善や将来の改訂につなげる。
- 2) AAV以外のガイドライン・診療指針の作成：当分科会が担当する指定難病であるEGPA, PAN, MRA, 原発性抗リン脂質抗体症候群（APS）について難治性血管炎に関する調査研究班でCPGを作成することとなった。川崎病については、既存の「診断の手引き」の改訂作業を日本川崎病学会と共同で進める。
- 3) 指定難病の重症度分類、診断基準の見直し：まず分科会内で作業部会（WG）を立ち上げ、班員および関連学会から意見を収集し、指定難病データベース（臨床個人調査票）等を分析して、問題点を整理する。関連学会と協力し改訂案を作成し、関連学会の承認を得て最終案とする。
- 4) 小児例について：患者数を含めた実態の調査、小児から成人例への移行プログラム・紹介基準の作成などを検討する。
- 5) その他：リサーチクエスションの取り纏め、AAVの新コホートについてはAMED班に協力する形で進める。

C. 結 果：上記方法2）、3）についての進捗状況は以下の通りである。1）、4）についても今後検討を進める予定である。

●4疾患の診療指針の作成：

企画にあたって、統括委員会（仮名）（針谷、要、天野、田村、高橋、長坂）が立ち上げられ、EGPA, PAN, MRA, APSの4疾患についてそれぞれが責任者となり4疾患の診療指針を作成することになった（APSについては渥美達也・北海道大学教授にお願いする）。メンバーを以下のように決定し、EGPAとPANについては小児科からも加わっていた）。

	EGPA	PAN	MRA	APS
責任者	天野 リウ	要 腎	田村 リウ	渥美 リウ
メンバー	佐田 腎リ	小寺 皮膚	土橋 リウ	加藤 リウ
	関谷 呼吸	中野(小児)	林 リウ	難波 リウ
	駒形 リウ	伊藤聡 リ	川上 皮膚	勝又 リウ
	堀場 神経	南木 リウ	坂東 呼吸 *	村川 リウ
	神田(祥)小児	萩野 リウ	小林 神経	奥 リウ
		池谷 リウ 鈴木美 (神経)		

作成にあたっては、各 WG ごとに進めるが、最初に共通の企画書を作成し、原則として以下にあげる基準に基づいて作成してゆく。最初に、治療のアルゴリズム、重症臨床課題、およびアウトカムを決定した (PAN, EGPA, MRA は共通の項目、APS は独自の項目)。今後は、各疾患ごとに CQ を選定し、班員の承認を得たうえで、文献検索/システムティックレビューへ進む予定である。タイムラインとしては、来年度中の完成を目指す。

- ① 今回対象とする疾患はいずれも治療エビデンスが少なく、GRADE あるいは Minds2014 に準拠することは困難である。従って、これらの手法を利用して作成した診療ガイドラインとは名称を区別し、「治療の手引き(仮題)」とする。
- ② 取り扱う領域が多疾患にわたること、診断基準が複数存在すること、これらの疾患の疫学、疾患概念、診断法を含む解説は「ANCA 関連血管炎の診療ガイドライン 2017」の Part2 および血管炎症候群の診療ガイドライン (日本循環器学会) に記載されていることから、治療に絞った内容とする。
- ③ 「重要臨床課題の提示→CQ→システムティックレビュー→益と害のバランスを勘案して推奨を作成」の流れは踏襲する。
- ④ GRADE および Minds2014 のような作成法に可能な限り準拠し、それが難しい場合は、その理由と、本作業で採用した方法を明記し、透明性を確保する。
- ⑤ 人的資源が限られており、前タームのように、企画・システムティックレビュー・診療ガイドラインパネル (推奨作成グループ) の独立は難しい。このため、役割を兼務する。
- ⑥ 関連学会に作成メンバーを承認いただき、作成当初から協力体制を構築する。

●指定難病の重症度分類、診断基準の見直し：

見直し作業の手がかりにするため、まず班員に対して重症度分類に関するアンケート調査を行い、多数の意見を頂戴した。

D. 考 察：新体制となり、本分科会においても、研究班全体の特長であるオールジャパン体制、研究継続性が図られている。CPGのモニタリング・評価と改訂、診断基準・重症度分類の見直しに向けた検討を行う体制が整い、今後は研究期間中に、具体的な工程表に基づいた着実な実施が求められる。AAV以外のCPG作成にあたっては、Mindsによる「希少疾患など、エビデンスが少ない領域でのガイドラインの作成」を参考に、新たなWGを組織して進める必要がある。診断基準・重症度分類の改訂には、意見の集約と既存のデータベースに基づいた科学的な検証が必要である。

- ⑦ 結 論：研究成果を通じて、CPGの普及・評価・適正化、血管炎および上記CPGに関する国民・自治体・患者会等への情報提供、血管炎CPGおよび重症度分類の関連学会での検討と承認が実現し、とくに指定難病4疾患（EGPA, PAN, MRA, APS）の治療の手引きを作成することによりこれらの希少疾患の診療水準の向上が期待できる
- ⑧ GRADEおよびMinds2014のような作成法に可能な限り準拠し、それが難しい場合は、その理由と、本作業で採用した方法を明記し、透明性を確保する。
- ⑨ 人的資源が限られており、前タームのように、企画・システマティックレビュー・診療ガイドラインパネル（推奨作成グループ）の独立は難しい。このため、役割を兼務する。
- ⑩ 関連学会に作成メンバーを承認いただき、作成当初から協力体制を構築する。

●指定難病の重症度分類、診断基準の見直し：

見直し作業の手がかりにするため、まず班員に対して重症度分類に関するアンケート調査を行い、多数の意見を頂戴した。

E. 考 察：新体制となり、本分科会においても、研究班全体の特長であるオールジャパン体制、研究継続性が図られている。CPGのモニタリング・評価と改訂、診断基準・重症度分類の見直しに向けた検討を行う体制が整い、今後は研究期間中に、具体的な工程表に基づいた着実な実施が求められる。AAV以外のCPG作成にあたっては、Mindsによる「希少疾患など、エビデンスが少ない領域でのガイドラインの作成」を参考に、新たなWGを組織して進める必要がある。診断基準・重症度分類の改訂には、意見の集約と既存のデータベースに基づいた科学的な検証が必要である。

結 論：研究成果を通じて、CPGの普及・評価・適正化、血管炎および上記CPGに関する国民・自治体・患者会等への情報提供、血管炎CPGおよび重症度分類の関連学会での検討と承認が実現し、とくに指定難病4疾患（EGPA, PAN, MRA, APS）の治療の手引きを作成することによりこれらの希少疾患の診療水準の向上が期待できる。

## II. 国際協力分科会

分科会長：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

研究分担者：

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  
内田 俊也 帝京大学医学部内科 教授  
田村 直人 順天堂大学医学部膠原病内科 教授  
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

研究協力者：

伊藤 吹夕 帝京大学アジア国際感染症制御研究所 研究助手  
遠藤 修一郎 京都大学大学院研究科・医学部・腎臓内科学 助教  
川上 民裕 聖マリアンナ医科大学皮膚科 准教授  
岸部 幹 旭川医科大学 耳鼻咽喉科・頭頸部外科 講師  
河野 肇 帝京大学医学部内科学講座リウマチ・アレルギー研究室 教授  
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  
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  
塚本 達雄 公益財団法人田附興風会医学研究所北野病院腎臓内科 主任部長  
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  
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  
坂東 政司 自治医科大学内科学講座呼吸器内科学部門 教授  
本間 栄 東邦大学医学部内科学講座呼吸器内科学分野 教授  
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

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 Vasculitits) (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) 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)：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) と本研究班との共同事業としての介入を伴うランダム化比較臨床試験であり 2013 年より試験開始、現在実施中である。倫理的妥当性は各参加医療機関の倫理委員会に諮っている。試験終了まで適正な試験実施を図る。

(3) 欧米の血管炎研究グループと協力した新たな国際共同試験

① VPPRN (Vasculitis Patient-Powered Research Network)：VPPRN は Vasculitis Clinical Research Consortium と the Vasculitis Foundation の支援の下に運営されている血管炎を対象とした患者自発報告型のレジストリーである。その一つのプロジェクトとして妊娠レジストリーの V-PREG への参加を検討する。

② 肺限局型血管炎ワーキンググループ (PLV-WG)：WG の設置の有無、WG の目的と今後の活動に関して討議の上、難治性血管炎に関する調査研究班の承認を得て、WG が設置される。その後、国際共同研究への発展の可能性を探る。

(4) 米国リウマチ学会の前日に開催される Vasculitis clinical research investigator meeting に参加し、研究の進展に関する討議や新たな研究提案を行なう。

- 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 月で終了予定である(症例としては 2017 年 6 月受診者まで)。2017 年 10 月の時点では、世界 135 施設から、6831 症例の登録に至っている。日本からは 18 施設、186 症例の登録が承認されている。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。一方、多発血管炎性肉芽腫症 (GPA) と巨細胞性動脈炎 (GCA) の登録は 2016 年 11 月 1 日までで終了となった。

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) 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を得て施設登録を完了した。2016 年 11 月までに、世界 39 施設 (英 12, 米 10, 加 2, 豪 3, 新 2, 瑞 1, 伊 1, チェコ 1, 日本 7) より、世界全体で 188 例の被験者が登録、2016 年 11 月時点で、28 施設からの 164 例がランダム化ポイントに到達したため、登録を終了した。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た (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 5 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。2019 年 11 月の試験終了 (Last Patient Out) に向け、今後も適正に試験実施を行う予定である。

(3) 欧米の血管炎研究グループと協力した新たな国際共同試験

① V-PREG は、患者さんが自らウェブサイトに入力することにより本試験への参加となるが、英語であるため日本の患者さんにとってはハードルが高い。V-PREG では多言語化を進めることとしており、国際班において協力することとした。プロトコル、同意書、質問事項等の日本語化の一部は既に完了している。本年 11 月 4 日、サンジェゴで、主任研究者 (Megan Clowse) 事務当局者 (Kalen Young) と日本代表者 (河野、猪原、澤田、鈴木) 間で、本プロジェクトの今後の進め方等について打合せ会議が行われた。

② PLV-WG [仮称] 平成 29 年 5 月 10 日に第 1 回会議を開催し、呼吸器専門医 (びまん性肺疾患に関する調査研究班) と国際協力分科会を中心とする血管炎グループメンバー (難治性血管炎に関する調査研究班) が集まり、WG の設置の有無、WG の目的と今後の活動、に関して討議がなされ、第 1 回本班会議でその立ち上げが承認された。7 月 28 日に第 2 回会議を開催し、国内でびまん性肺疾患に関する調査研究班とも協力のうえ、AAV に合併した間質性肺炎 および PLV についての疫学調査、国際共同研究を行い、さらには治療についても (例えば、抗繊維化薬の有用性) 検討していくことを目標と定めた。11 月 4 日に開催された VCR Investigators Meeting において、「A new disease concept of MPO-ANCA positive pulmonary fibrosis: pulmonary-limited vasculitis or not ?」として日本から提案がなされた (東邦大学 澤田先生、本間先生、自治医科大学 坂東先生)。同会議では、米国グループ (Ulrich Speck) から「Pulmonary Fibrosis in MPO-ANCA/MPA」に関する発表があり、国際的に、International Multidisciplinary AAV-ILD Study Group (IMAIIS) を結成し、研究を進めることが提唱された。

(4) Vasculitis clinical research investigator meeting は 2017 年 11 月 4 日にサンジェゴで開催され、日本からも 12 人の先生方が出席された (内容と報告書; 下記資料)。

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。本年 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) 本試験結果はリツキシマブの寛解維持療法における有効性を検証する試験であり、臨床的意義は大きい。副次評価項目で QOL 評価も行っており、試験終了後には種々の解析結果が期待される。わが国からも多施設がこの国際共同臨床試験へ参画し、症例登録がなされたことは意義深いと考えられる。試験終了までの適正な試験遂行と、国際事務局との連絡を取りながらの研究進展が今後も必要である。

(3) ① 本研究への参加を進めるためには、今後はウェブサイトの構築や自由入力部分の扱い、日本における倫理申請などについて協働していく必要がある。② 日本から最初に発信された PLV の概念をもとに、国際共同臨床試験 (PLV+AMAIIS コンソーシアム) としての枠組みが形成され、研究が進む方向性が示された。

.....

### Vasculitis Clinical Research Investigator Meeting

Saturday November 4, 2017, Horton Grand Hotel, San Diego, CA, USA

SPONSORED BY THE VASCULITIS CLINICAL RESEARCH CONSORTIUM

CHAIR: PETER A. MERKEL, MD, MPH

- 案内 : Upcoming Vasculitis Research Meetings
  - 2019 Apr 7-10 Philadelphia, 19<sup>th</sup> International Vasculitis & ANCA workshop
- DCVAS
  - データ回収中、固定予定      • 2018年11月LVV基準発表予定。
- VPREG
  - 妊娠した血管炎患自身がオンライン登録するレジストリ。登録後の追跡が課題
  - EGPA & GPA/MPA & 大型血管炎の Clinical Trial
  - RITAZAREM: 4ヶ月の Preliminary データ発表。長期データ 2020年。
- Outcome Measure
  - ACR/EULAR Response Criteria for AAV を作成予定。
- OMERACT Vasculitis Study Group
  - PROMIS for vasculitis: AAV-PRO Patient Reported Outcome
- その他の血管炎の Clinical Trial
  - ARAMIS (VCRC) isolated 皮膚血管炎。AZA vs Dapson vs. Colchicine  
Dr. Pagnou および日本からの発表 (猪原先生: 川上先生の代理)
- AAV の肺病変
  - IMAIS : ANCA 関連血管炎-間質性肺疾患国際研究グループ, Dr. Specks
  - Pulmonary-Limited vasculitis (PLV): 東邦大学澤田先生の発表
  - PIRFENIVAS : ANCA 関連肺線維症に対する Pirefenidone.



### Ⅲ. 大型血管炎臨床分科会報告

分科会長：中岡 良和 国立循環器病研究センター血管生理学部 部長

#### 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  
石井 智徳 東北大学病院 臨床研究推進センター 臨床研究実施部門 特任教授  
磯部 光章 榊原記念病院 院長／東京医科歯科大学 循環制御内科学 特命教授  
内田 治仁 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 CKD・CVD 地域連携包括医療学講座  
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  
新納 宏昭 九州大学大学院医学研究院医学教育学 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 部長  
種本 和雄 川崎医科大学心臓血管外科 教授  
長谷川 均 愛媛大学大学院血液・免疫・感染症内科学 准教授  
前嶋 康浩 東京医科歯科大学医学部附属病院循環器内科学 講師  
吉藤 元 京都大学大学院医学系研究科内科学講座臨床免疫学 助教

#### 研究協力者

伊藤 秀一（兼務）横浜市立大学発生成育小児医療学 教授  
小西 正則 東京医科歯科大学大学院 循環制御内科学 助教  
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  
重松 邦広 国際医療福祉大学三田病院血管外科 教授  
中西 直子（兼務）愛媛大学医学部小児科学 助教  
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  
宮前多佳子（兼務）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  
森 啓悦 国立循環器病研究センター研究所 血管生理学部 流動研究員  
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（GCA）などの大型血管炎は希少疾患であり、診断や治療法は未だ十分に確立されているとは言えない。一般診療医が正確にこれらの疾患の鑑別診断をして安全性・有効性の高い治療を選択できる様にするためには、最新の情報に基づく診療ガイドライン（CPG）が必要である。2015～2016年度合同研究班でCPGを9年ぶりの改訂を進めているが、そのCPGが臨床現場で有効に利用されているかモニタリングと監査をすることが今後必要となる。本研究では、まずCPGの改訂を進めるとともに平成27年度より実施中の疫学調査（大型血管炎の後向き、前向き登

録研究)を継続して遂行して、我が国の大型血管炎に対する診療・治療の実態を明らかにすることを目的とする。

- B. 方法：前向き研究、後ろ向き研究共に 36 施設で倫理委員会承認を得た。現在、前向き 81 症例、後ろ向き 252 症例が登録されている。前向き研究では GCA は 52 例（内 2 例死亡）、TAK は 29 例（内 1 例脱落）、後ろ向き研究では GCA は 144 例、TAK は 154 例である。後ろ向き研究では、2007 年 4 月 1 日から 2014 年 3 月 31 日に主治医の判断により TAK あるいは GCA と診断されて、新たにステロイド療法が開始された患者、およびに再発例に対して PSLO. 5mg/kg 以上を開始した患者あるいは生物学的製剤の投与が新たに開始された患者を対象とし、臨床症状、画像所見、治療内容、合併症、転帰に関する解析を行った。診療ガイドライン改訂においては、2017 年 2 月 6 日の東京での編集会議で、大型血管炎と中小型血管炎の原稿を統合した。4～6 月にテキスト量を 3 分の 1 にしたダイジェスト版を作成、7～8 月にその内容を修正、9 月に字体・様式・略語を統一した。9～10 月に外部評価者によるチェックを依頼した。
- C. 結果：後ろ向き研究では、144 名の GCA と 154 名の TAK が登録された。GCA144 名中、75 名が画像所見で大動脈病変を認め、大動脈病変合併 GCA の約半数が頭蓋動脈の病変あるいは筋骨格症状を認めた。大動脈病変の画像所見は大動脈壁の炎症所見が主体で、動脈狭窄や動脈瘤の頻度は少なかった。大動脈病変のある GCA は大動脈病変のない GCA と比較して、免疫抑制薬が多く使用され、初回再発率に差がないが、低用量のコルチコステロイドでの寛解を達成しにくいことが示された。診療ガイドライン改訂においては、外部評価者の指摘を踏まえて内容を修正し、10 月に班としての素稿が完成した。
- D. 考察：後ろ向き研究では、本邦の GCA では大動脈病変の頻度が多く、大動脈病変が治療成績と関連する可能性が示唆された。診療ガイドライン改訂においては、診断基準はコホートによる検証が不十分であり、2006-2007 年度版の骨子を変えず医学の進歩を踏まえて検査法などの改訂にとどまった。GCA に対する tocilizumab (TCZ) は有効性を示した 2 つの RCT が存在し治療推奨レベル A に相当したが、TAK に対する TCZ は 1 つの RCT のみで初期エンドポイントを満たさなかったことからレベル B とせざるをえず、治療フローチャートにおける各薬剤の位置づけは、MTX 等の免疫抑制薬と同列として記載した。TCZ の薬事承認後に TAK, GCA に投与された症例のエビデンスを集積して、ガイドラインを改良する必要があると考えられた。
- E. 結論：前向き研究、後ろ向き研究共に、今後症例を順次登録していく予定である。後ろ向き研究では、本邦の GCA の臨床像の実態とコルチコステロイドの使用状況が明らかになった。今後 GCA コホートで有害事象や後遺症の評価を行い、TAK についても本邦における治療の実態を明らかにし、昨年度中間報告を行った TAK と GCA の臨床像の比較についても行い、TAK と GCA の診療ガイドライン改訂に有用なエビデンスの作成と重症度分類の見直しを検討していく。診療ガイドライン改訂についても、完成を目指して作業を継続する。また、2017 年 8 月に高安動脈炎と巨細胞性動脈炎に対して薬

承認された TCZ による治療に関するステートメントを分科会で今後作製して、関連学会からの承認を得た上で普及をはかり、大型血管炎に対する安全な TCZ 治療のサポートを進める予定である。

#### IV. 小児血管炎研究体制活動報告

分科会長：高橋 啓 東邦大学医療センター大橋病院病理診断科 教授

##### 研究協力者

宮前 多佳子	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
中野 直子	愛媛大学医学部小児科学	助教
伊藤 秀一	横浜市立大学発生成育小児医療学教室	教授
神田 祥一郎	東京大学医学部小児科	助教
三浦 健一郎	東京女子医科大学腎臓小児科	講師
服部 元史	東京女子医科大学腎臓小児科	教授
小林 徹	国立成育医療研究センター臨床研究開発センター	室長
鮎沢 衛	日本大学医学部小児科	准教授
鈴木 啓之	和歌山県立医科大学小児科	教授

- A. 研究目的：小児血管炎は稀少であるが故にその実態について十分な理解が得られていない。小児科領域における難治性血管炎研究を横断的に推し進め成人例と比較検討することにより小児難治性血管炎の特徴を明らかにすること、小児血管炎に対する理解の普及・啓発をはかること、診断・診療ガイドラインに反映させることを目的とする。
- B. 方法：
1. 小児科医からなる小児高安動脈炎、結節性多発動脈炎、川崎病、ANCA 関連血管炎に関する研究を、大型血管炎臨床分科会および中・小型血管炎臨床分科会の中で実施する。
  2. 成人における各種疾患との比較において、小児の難治性血管炎疾患の特徴を明らかにする。
  3. 血管炎症候群治療の手引き（EGPA, PAN）作成に小児血管炎体制として参画する。
  4. 横断協力分科会の御協力のもと、本班ホームページから各種小児血管炎研究体制に関する情報を入手しやすくする。
  5. 市民公開講座について横断協力分科会に協力する。
- C. 結果：
1. 高安動脈炎：1) 「高安動脈炎と巨細胞性動脈炎の治療の現状とその有効性と安全性に関する観察研究」を用いた小児期発症高安動脈炎における病態・予後を成人期発症例と比較検討するにあたり、対象症例の抽出を行った。2) 高安病妊娠事例についての実態調査（妊娠に向けた内科的・外科的対応の実際、妊娠経過中の疾患活動性、胎児・新生児を含む周産期状況）を計画した。
  2. 小児結節性多発動脈炎(PAN)：小児 PAN 症例における DADA2(Adenosine deaminase 2 欠損症)を調査するための ADA2 遺伝子検査、酵素活性測定体制作りを行った。
  3. 小児 ANCA 関連血管炎：小児本疾患におけるアフェレシス療法のエビデンスに関する文献的レビューを行い小児 ANCA 関連血管炎の特徴を検索した。

4. 川崎病：1) 診断基準の改訂作業を進めた。2) 川崎病患者・親の会による市民公開講座を共催した。
5. 血管炎症候群治療の手引き作成にあたり EGPA および PAN のワーキンググループに参加した。

D. 考察：

1. 各血管炎疾患研究担当者は、上記計画をさらに推し進める。
2. ホームページを利用した広報活動を展開する。
3. 小児血管炎に関する公開講座、シンポジウムを開催し、小児血管炎のより一層の普及・啓発を目指す。

結論：各疾患について臨床分科会の中で提案・計画がなされ、今後順次実施していく予定である。

## V. 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室 教授  
高橋 啓 東邦大学医学部病院病理学講座 教授  
宮崎 龍彦 岐阜大学医学部附属病院病理部 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講座 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分野 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講座 助教  
倉田 美恵 愛媛大学大学院医学系研究科解析病理学 講師  
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  
大学院教授  
中沢 大悟 北海道大学大学院医学研究院免疫・代謝内科学分野 第二内科 助教  
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

- 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. 血管炎病理診断コンサルテーションシステムの運用
  2. 血管炎病理学的所見における未解明問題への取り組み
  3. 厚労省診断基準の改訂について、中・小型および大型血管炎臨床分科会に協力
  4. 市民公開講座について横断協力分科会に協力
- C. 研究結果：
1. 平成 29 年 2 月 1 日より研究班ホームページに一般公開し、システムの運用を開始した。現在までに 8 症例の依頼があり、コンサルテーションを実施。
  2. 血管炎病理診断コンサルテーションでの実績も踏まえ、以下の 3 つの血管炎病理学的所見における未解明問題に取り組むこととした。
    - 1) GCA の大型血管病変  
該当症例の検索方針を討議の上、担当者個々に症例の検索・収集に努めることを確認した。
    - 2) AAV の上気道生検組織の病理学的特徴

旭川医科大学耳鼻咽喉科・頭頸部外科と連携。倫理審査申請中。

3) PAN の皮膚病変と皮膚動脈炎の病理学的特徴の相違

D. 考察：

1. 広報活動の継続。コンサルテーションの精度を高めるため、標本のバーチャルスライド化を進める。
2. 研究の進捗と今後の方向性について → 班会議当日の分科会で討議

結論：計画は妥当に立案され、研究は順調に実施されている。

## VI. 横断協力分科会

題目：ガイドラインの評価・検討と普及ならびに患者療養生活環境整備や QOL 向上を目指して

分科会長：高崎 芳成 順天堂大学大学院医学研究科膠原病/リウマチ内科学 特任教授

### 研究分担者

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
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 教授
土屋 尚之	筑波大学医学医療系分子遺伝疫学 教授
長谷川 均 (兼務)	愛媛大学大学院血液・免疫・感染症内科学 准教授
原渕 保明	旭川医科大学耳鼻咽喉科・頭頸部外科学教室 教授
坂東 政司	自治医科大学内科学講座呼吸器内科学部門 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

### 研究協力者

野澤 和久	順天堂大学医学部膠原病内科学講座 准教授
小寺 雅也	独立行政法人地域医療機能推進機構中京病院 JCHO (ジェイコー) 中京病院 皮膚科部長 膠原病リウマチセンター長

### A. 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とその普及・啓蒙を目的とする。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）ならびに厚労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。

### B. 方法

#### 1. 市民公開講座を開催

平成 30 年 1 月 14 日（土曜日）、13 時 30 分よりグランフロント大阪にて厚生労働科学研究費補助金事業難治性血管炎に関する調査研究班を主催者として、1) 難治性血管炎に関す

る調査研究班の紹介を東京女子医科大学附属膠原病リウマチ痛風センター 針谷正祥教授から報告頂き、2) ANCA 関連血管炎の診断・治療について杏林大学医学部第一内科(腎臓・リウマチ膠原病内科) 教授 要 伸也教授、3) 結節性多発動脈炎の診断・治療について香川大学医学部附属病院膠原病・リウマチ内科 土橋浩章准教授、4) 高安動脈炎・巨細胞性動脈炎の診断・治療について国立循環器病研究センター血管生理学部 中岡良和部長、さらに5) 小児血管炎の診断・治療 一川崎病を中心に一と題し、横浜市立大学発生成育小児医療学教室 伊藤秀一教授の講演を執り行う。

## 2. 関連学会との合同シンポジウム

昨年度に引き続き 2018 年 4 月 26 日から 28 日まで開催される第 62 会日本リウマチ学会総会・学術集会(会長 横浜市立大学 齊藤知行教授)にて同学会と本班会議の共催による合同シンポジウムを執り行う。2018 年 4 月 26 日から 28 日まで開催される日本鼻科学会(会長 旭川医科大学 原渕保明教授)において日本鼻科学会と本班会議の合同シンポジウムを「GPA および EGPA の臨床と病態」の表題にて開催する。一方、日本循環器学会においては会長枠での大血管炎のシンポジウムの企画が執り行われる予定である。

## 3. 診療ガイドラインに対するアンケート調査

アンケート本体については今回の分科会で検討し、本年末から来年初頭にかけて、日本リウマチ学会、日本呼吸器学会、日本腎臓学会の評議員・代議員を中心に、AAV (GPA/MPA) 診療に関わる診療科の医師を広く対象とした調査を行う。それにより現時点における「ANCA 関連血管炎診療ガイドライン 2017」の浸透度・利用状況を既存の GL (血管炎症候群の診療ガイドライン[JCS 2008]、ANCA 関連血管炎の診療ガイドライン[2014]、エビデンスに基づく進行性腎障害診療ガイドライン [2014]) と比較する。また、今回の GL で新たに記載された各推奨(計 8 項目)の遵守状況を各科ごとに調べ、その相違が存在するかを明確にする。さらに、推奨の遵守状況が異なる場合、いかなる項目で違いが存在するか、またいかなる理由で遵守が困難であるか(エビデンスプラクティスギャップ)について検討する。