

別添 4

Ⅲ. 分担研究報告

【大型血管炎臨床分科会】

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
分担研究報告書

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研究所血管生理学部・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／東京医科歯科大学医学部附属病院循環制御内科・院長/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
佐伯 圭吾 奈良県立医科大学疫学・予防医学講座・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
中村 好一 自治医科大学公衆衛生学部門・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
長谷川 均 愛媛大学大学院血液・免疫・感染症内科学・特任教授
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研究科内科学講座臨床免疫学・助教

研究協力者：

伊藤 秀一 横浜市立大学発生成育小児医療学教室・教授
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
根田 直子 東京女子医科大学膠原病リウマチ内科学講座・助教
重松 邦広 国際医療福祉大学三田病院血管外科・教授
中野 直子 愛媛大学医学部小児科学・助教
永淵 裕子 聖マリアンナ医科大学リウマチ・膠原病・アレルギー内科学・講師
松原 優里 自治医科大学地域医療学センター公衆衛生学部門・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 東京女子医科大学医学部膠原病リウマチ内科学講座・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

研究要旨 疫学調査を実施することで大型血管炎に関するエビデンスを集積して、診断・治療のガイドラインの作成・改良を進める。本研究活動を通じて、医療者や患者に対して大型血管炎に関連する最新の情報を発信することで、社会への大型血管炎に関する疾患情報の啓発と普及を進める。

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、2018年3月に改訂版CPG(2017年版を刊行した。本分科会では、新しいCPGが臨床の現場で適正に使用されているかを調査・監査するとともに、CPGの改訂に向けて2015年度より当研究班で実施中の大型血管炎の後ろ向き、前向き登録研究による疫学調査、厚生省の臨床個人調査票による疫学調査、そして全国の医療機関を対象としたアンケートでの疫学調査を遂行する。本分科会の目的は、上記の研究活動の遂行を通じて、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である。また、本分科会ではバージャー病に対する疫学調査も臨床個人調査票情報を中心に進めて、我が国のバージャー病の臨床像と診療・治療の実態の解明も行う。

B. 研究方法

難治性血管炎に関する調査研究班の30施設での多施設共同でTAKとGCA患者を登録し、前向き・後ろ向きに検討する。1)臨床的特徴および画像検査、2)ステロイド療法、免疫抑制薬、生物学的製剤の内容、寛解導入率と再発率、3)ステロイド療法中の重篤な有害事象の発現状況、4)治療あるいは原疾患に関連した後遺症の実態、5)生存率について解析を行い、本邦のTAKあるいはGCAの診療ガイドライン作成に有用なエビデンスの構築、現行の重症度分類の見直しを目指す。加えて、TAKとGCAの臨床像、治療反応性、安全性の比較を行うとともに、両疾患の診断と分類方法について検討する。

後ろ向き研究で登録されたGCA患者は145名であり、その患者背景、治療内容、疾患活動性、治療法反応性に関する臨床情報を取得した。大動脈

病変合併GCA(LVL群)が77名同定され、大動脈病変合併のないGCA68名(Non-LVL群)をコントロールとして、臨床像、寛解達成率、再燃率、GCs低用量での寛解達成率を評価した。疾患活動性は側頭動脈病変、顎動脈病変、眼動脈病変、頭蓋内の内頸動脈から大脳動脈/脳底動脈病変、頸動脈病変/椎骨動脈病変、鎖骨下動脈から腋窩動脈/上腕動脈の病変、胸部大動脈病変、大動脈閉鎖不全症、冠動脈病変、肺動脈病変、腹部大動脈病変、腎動脈病変、腸骨動脈/大腿動脈病変の計13領域について評価された。また、大動脈病変合併GCAで治療開始後の画像所見が得られた39名に関して、疾患活動性と画像上の進行との関連を評価した。

TAKの臨床個人調査票調査では、厚生省より、2013年度(新規211人、更新2,584人)および2014年度(新規56人、更新533人)の臨床調査個人票データを入手した。しかし、例えば2013年度の全国登録患者数が6,101人であるのに対して患者数が少なく、いくつかの都道府県データが含まれていないことが判明した。また、2013年と2014年で患者数が大きく異なる点に疑問が持たれた。そこで、2013年度(新規、更新)のデータのみを研究対象とした。2013年度の新規211人、更新2,584人の臨床調査個人票を対象とし、罹患期間 ≤ 5 年、 $5\sim 20$ 年、 > 20 年の層別化による解析を試みた。Nが大きいため、手計算を避け、Microsoft Excelの論理式を用いて統計した。まず、データクリーニングを行った。新規登録患者211人のうち、発症年の情報が欠失している18人と、発症年齢や初診日の値に矛盾がある1人を除外し、192人に絞った。継続登録患者2,584人のうち、発症年の情報が欠失している271人と、発症年齢や初診日などの値に矛盾がある110人を除外して、2,203人に絞った。

アンケートを用いたTAKおよびGCAの疫学調査は、全国医療機関を対象として2017年度にこれらの2疾患と診断されている患者のカルテ情報など既存資料に基づいた調査をする横断研究である。厚生労働省研究班作成の「難病の患者数と臨床疫学把握のための全国疫学調査マニュアル」に基づ

き、対象診療科（内科系（一般内科、アレルギー科、膠原病科、老年科）、循環器内科、小児科）ごとに、以下の4条件を満たす医療機関を選択した。

1. 全病院が対象、2. 抽出率は全体で約20%、3. 抽出は層化無作為抽出（8層：① 大学医学部（医科大学）附属病院、② 500床以上の一般病院、③ 400～499床の一般病院、④ 300～399床の一般病院、⑤ 200～299床の一般病院、⑥ 100～199床の一般病院、⑦ 99床以下の一般病院、⑧ とくに患者が集中すると考えられる特別な病院（特別階層病院））、4. 各層の抽出率はそれぞれ100%、100%、80%、40%、20%、10%、5%、100%。

上記の4条件により選定された医療機関において一次調査を経てTAKおよびGCAの患者を登録し、登録患者に対してさらに二次調査を実施する。データ収集の方法は紙媒体とし、一次調査では抽出した3595施設に対して郵送法を用いて、過去1年間の患者数を調査した。その際、臨床上の診断に基づく患者数と診断基準に合致する患者数に分けて回答を求めた。無回答施設には調査票を1回再送して督促した。一次調査でTAKまたはGCA患者の受診があると回答した施設に対しては、二次調査として各患者の、性別、居住都道府県、年齢、罹病期間、罹患血管（画像検査や臨床症状による主治医判断）、視力低下・視野異常・失明有無・眼底異常、合併症・既往歴、病理学的検査、病理学的検査結果、治療内容、治療反応性（寛解・再燃）、特定疾患申請の有無を調査する。本研究は人を対象とする医学系研究に関する倫理指針を遵守して実施し、東京女子医科大学、自治医科大学、奈良医科大学の倫理審査委員会の承認を受けている。調査票を郵送した医療機関のうち、郵送後に診療実態がないことが判明した医療機関を抽出施設から除外し、抽出割合および回収割合を算出した。報告された患者数と、抽出割合、回収割合に基づき、各層および全国患者数を推計した。推計患者数の信頼区間は、各層において、患者数別施設数が多項超幾何分布することを想定した全国疫学調査マニュアルに基づく方法で推定した。

バージャー病の受給者数は、難病センターHPのデータ（<http://www.nanbyou.or.jp/entry/1356>）を参照した。また、バージャー病の2013-2014年度臨床調査個人票のうち、新規受給者の臨床データを解析した。データは、難治性血管炎調査研究班が研究課題として厚生労働省に申請し使用が許可された、バージャー病受給者の臨床調査個人票データベースを利用した。全体像に加え、若齢者（登録時年齢50歳未満）と高齢者（登録時年齢50歳以上）、喫煙歴のある患者とない患者、男性と女性との比較も行った。なお、データベースに入力されていたデータは、全受給者分ではなかった。

小児高安動脈炎については、小児リウマチ医が当分科会に参画し、研究を実施した。

（倫理面への配慮）

本研究班が進める疫学調査研究は、疫学研究倫理指針に基づき、前向き研究に関しては外来受診時に患者説明書を用いて、文書と口頭で説明を行い、研究協力に関して同意書を文書にて取得する。また、後ろ向き研究に関しては、外来に研究に関するポスター掲示、または診療科（病院）のWEBに情報を掲示して、研究対象患者に研究実施を通知する。

C. 研究結果

本研究班が進める疫学調査の前向き研究は、2019年3月17日時点では新規発症のTAK68例、GCA117例の登録状況であり、2019年3月31日に症例の登録を終了する予定で、前向きに3年間のデータ蓄積を進めている。

本研究班が進める疫学調査のTAKの後ろ向き研究では、2007年4月1日から2014年4月30日までの期間に、新規発症あるいは再燃し新たに免疫抑制療法強化が必要であった患者を登録した。全185例の登録のうち、除外患者以外で発症年齢が明らかな新規発症TAK患者129例を対象とした。全体のうち約6割の患者が1990ACRのTAK基準を満たしたが、1人以外GCAの基準は満たさなかつ

た。平均発症年齢は35歳、女性が84%、40歳未満発症が全体の約3分の2であった。発症年齢は、女性では15歳～25歳がピークだが、男性には発症年齢に特に傾向は認められなかった。発症時年齢40歳未満(yoTAK)と40歳以上(eoTAK)で2群に分けた。高血圧、糖尿病および脂質異常症生活習慣病の合併率はeoTAK群で高かった。ARの合併はeoTAK群で多い傾向にあった。HLA-B52保有率はどちらの群も約6割程度であった。発症時臨床症状は両群で差がなかった。発症後2年以内の寛解達成率はどちらの群でも約9割以上と高かった。また、どちらの群も約半数が寛解達成後再燃なく経過した。3名の患者が死亡したが、生存率には群間に差は認められなかった。

また、後ろ向き研究での登録GCA患者の解析では、Non-LVL群の臨床像は従来からの欧米の報告に一致していた。またLVL群はNon-LVL群より頭蓋動脈病変の頻度が少なかった。治療開始時のLVL群の画像所見は、動脈狭窄や動脈瘤は少なく、壁肥厚、壁浮腫、PET-CTでのFDGとりこみが主な所見であった。初期の寛解達成率は両群で同等であったが、LVL群はNon-LVL群と比較して、PSL7.5mg/day以上でのフレアの頻度が高く、低用量GCsの寛解(PSL7.5mg/day以下+寛解+フレアなし)を達成しにくかった。観察期間2年間でLVL群の血管の構造的進行は9例に認め、構造的進行を認めた群は寛解を達成しにくかった。

TAK患者の臨床個人調査票(2013年度分)を解析した結果、(1)罹患期間については、継続登録患者2,203人の罹患期間は、0～70年までの幅広い分布を示した。しかし、新規登録患者192人の罹患期間を調べたところ、30年を超える罹患期間を有する症例が少なからず含まれることが判明した。経過が長い症例は新規患者の概念に合致しないため、罹患期間が5年を超える患者42人を除外し、最終的に150人に絞り込んだ。(2)発症年齢、性比については、継続登録患者2,203人の発症年齢を調べたところ20代が最多で、次いで10代で、男女比は1:8であった。一方、新規登録患者150人(発症5年以内

に限定)の発症年齢は、60代が最多であり、男女比は1:4であった。(3)重症度分類については、新規登録患者ではII度(=ステロイドを使用して安定)が最多であり、I度(=ステロイドフリーで安定)は少なかった。継続登録患者を罹患期間≤5年、5～20年、>20年で層別化すると、経過が長くなるにつれI度の割合が増すことがわかった。また、>20年の群ではIV度(=重大な合併症)の割合が高かった。

アンケートによる全国疫学調査は、アンケート情報収集後に、TAKおよびGCAの人口統計学的特徴と疾患特性、実施された寛解導入療法の内容、その寛解導入率などを明らかにする。2018年11月15日に一次調査発送、2018年12月15日に一次調査締め切り、2019年1月再依頼準備、1月15日一次調査再依頼発送、2月15日一次調査再依頼締め切り、3月末に一次調査最終データを得た。調査票回収がほぼ完了した2019年3月時点での集計結果を表1に示す。調査票郵送後に、診療実態がないと判明した施設数を除外した抽出数、抽出割合、回収割合を示す。3515施設のうち1951施設(55.5%)から回答が得られ、報告患者数は高安動脈炎が2725名、巨細胞性血管炎が1701名であった。また診断基準合致患者数は高安動脈炎が2620名、巨細胞性血管炎1383名であり、診断基準合致患者数を基準とした場合の臨床診断患者数の比は、高安動脈炎の1.08(2825/2620)に対して、巨細胞性動脈炎では1.23(1701/1383)と高かった。高安動脈炎の全国患者数推計値は、5478名(95%信頼区間4956～6000名)で、巨細胞性血管炎推計患者数は3417名(95%信頼区間:3022～3811名)であった。これらは暫定的な結果であり、今後さらに調査票の回収を進め、最終的な患者数推計値を確定する予定である。

バージャー病の受給者数および推定有病率は、2000年10,089人、7.95/10万人から2014年7,043人、5.54/10万人に漸減した。2013-2014年度の臨床調査個人票データに98人の新規申請のデータがあった。9例をデータの入力欠損のため除外し、89例について解析した。男性は77例(87%)、女

性は12例(13%)だった。登録時の年齢は35-39歳が最多で50歳未満が53例(60%)、推定発病年齢はそれより中央値で1歳若く、50歳未満が65%だった。女性の多くは登録時年齢も推定発症年齢も40歳以上だった。喫煙歴を有する者は82例(92%)であった。年齢群間でも男女間でも、喫煙率と喫煙本数に差はなかった。動脈硬化ないしその危険因子を有した患者は12例(13%)で、登録時年齢50歳以上では(28%)50歳未満で(4%)よりも多かった。登録時年齢50歳未満の2人は危険因子の保有のみで、動脈硬化ありの全4例は50歳以上であった。初診時の症状では、94%の患者が指趾の冷感・しびれ感・色調変化を、76%が指趾の安静時疼痛を、45%が指趾潰瘍(壊死を含む)を有した。逍遥性静脈炎を呈した患者は7%で、全例喫煙歴があった。上肢動脈の罹患は54%に、下肢動脈の罹患は69%にみられた。罹患動脈について、最も多かったのは下腿動脈(58%)で、次いで前腕動脈(36%)、膝窩動脈(16%)であった。上肢にしか病変を有さない患者が28例(31%)みられた。重症度分類では、潰瘍や壊死を有さず、疼痛を含めた全症状が保存的治療のみで日常生活の許容範囲にあったもの(1度と2度)は39例(44%)、より重症(3度以上)の患者が50例(56%)であった。喫煙歴が無い患者は4例(57%)が1度だった。登録までに小切断を受けた患者が3例(3%)あった。

小児高安動脈炎については、「高安動脈炎女性患者と妊娠・出産の実態調査」として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に関する調査票を作成し、大型血管炎コホート研究対象施設を中心に倫理委員会に諮り調査を開始した。また、大型血管炎全国疫学調査データを用いた小児期発症高安動脈炎症例の解析研究計画を検討した。患者会からの要望もあり、患者・保護者のみならず、学校社会などでも疾患の理解が得られるような疾患・治療説明書(パンフレット)の作成を計画した。

D. 考察

40歳を境に、それより若年発症と高齢発症にわけたが、臨床症状や血管罹患部位などに大きな差は認められなかった。

本邦のGCAの特徴と、大動脈病変合併の臨床的意義が明らかとなった。

2013年度の全国登録患者数が6,101人であり、今回入手した2,353人のデータでは全国の患者数に満たないが、その理由は、都道府県によっては詳細な集計がなされていないためであろうと推測された。この点は本研究のlimitationである。新規登録患者にもかかわらず、経過が長い症例が含まれていたが、(1)継続申請が中断した患者が再度新規登録をした可能性や、(2)小児慢性疾患保持者が成人して特定疾患の新規登録をした可能性が考えられた。新規登録患者については、罹患期間5年以内の症例のみに絞り込んだが、非典型例である高齢男性が少なからず含まれており、問題となった。2013年度の時点ではGCAが指定難病ではなかったため、経済補助を目的としたGCA患者が混入していると推測された。このように診断が曖昧である点は本研究のlimitationである。

「Large vessel vasculitis (LVV)患者の疫学研究」として捉え直すべきかもしれない。

難治性血管炎研究班による1993年バージャー病の推計有病率は7-10/10万人で、今回推計した2000年の7.95/10万人と矛盾しなかった。女性の割合は1993年の調査では9.3%で、今回は13%に増加した。これには日本で喫煙者の割合は漸減しているが、男性と比べて女性では減少が鈍く、近年は喫煙者の約1/4が女性であることが関連したかもしれない。患者は画像所見を審査した上で認定されており、ASO患者を含んだ可能性は低い。しかし動脈造影で「動脈硬化所見なし」に非該当や、「動脈硬化所見なし」でも合併症で動脈硬化の保有がみられた。可能性として、動脈硬化が四肢末端のバージャー病病変部と離れた部位で存在した患者があり得た。動脈硬化の発現は若年化しており、本疾患が動脈硬化と並存する場合も想定が必要かもしれない。動脈病変は各肢で不揃いに進行する。また静脈炎は既往が明瞭でない患者が珍

しくなく、経年的に罹患が増加しうる。発病早期の患者が多かったと考えられる今回は、上肢にしかな病変を有さない患者が31%みられ、静脈炎を経験した患者は僅か7%だった。患者の35%は推定発症年齢50歳以上であり、現行の診断基準（発症50歳未満、喫煙歴あり、膝窩動脈以下の閉塞、上肢病変 or 静脈炎、高血圧・高脂血症・糖尿病なし：以上を満たす）を満たしたのは僅か12%だった。

E. 結論

研究班疫学調査の後ろ向き研究では、研究計画に従って第一段階の研究目的を達成したと考えられる。今後、TAKとGCAの後ろ向きコホートのデータ比較により、TAKとGCAの臨床的特徴の相違が明らかになると期待される。また、前向き研究の解析が進むことで、寛解の継続と、血管の構造的進行とGCA/TAKあるいは治療によるダメージとの関連が明らかになると期待される。

TAKの臨床調査個人票解析では、2013年度1年分の新規150人および継続2,203人を解析したが、その診断に問題があると考えられた。今後、(1) 症状を集計し、既報のデータと比較する。また、(2) 治療（ステロイド有無、PSL換算量、免疫抑制薬有無、手術歴）のデータを解析する予定である。

バージャー病の臨床個人調査票解析からは、日本ではバージャー病の患者数が減少し、高齢発症や非喫煙者を含むスペクトラムの広い診断基準を用いても、患者は少数であると判明した。また、近年のバージャー病患者においても、初診時から重い症状（潰瘍・壊死）を呈する者が多かった。一方、診断には生活習慣病による日本の疾病構造の変化、非喫煙者、軽症者や病初期の患者が呈する臨床像の多彩さへの配慮も必要と考えられた。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- ・Nakaoka Y. Response to: ‘Aortic ulceration in a tocilizumab-treated patient with Takayasu arteritis’ by Liebling et al. *Ann Rheum Dis*. annrheumdis-2018-214239; DOI: 10.1136/annrheumdis-2018-214239
- ・Kim KH, Nakaoka Y, Augustin HG, Koh GY. Myocardial Angiopoietin-1 Controls Atrial Chamber Morphogenesis by Spatiotemporal Degradation of Cardiac Jelly. *Cell Reports*. 23, 2455-2466, 2018
- ・Terao C, Yoshifuji H, Matsumura T, Naruse TK, Ishii T, Nakaoka Y, Kirino Y, Matsuo K, Origuchi T, Shimizu M, Maejima Y, Amiya E, Tamura N, Kawaguchi T, Takahashi M, Setoh K, Ohmura K, Watanabe R, Horita T, Atsumi T, Matsukura M, Miyata T, Kochi Y, Suda T, Tanemoto K, Meguro A, Okada Y, Ogimoto A, Yamamoto M, Takahashi H, Nakayamada S, Saito K, Kuwana M, Mizuki N, Tabara Y, Ueda A, Komuro I, Kimura A, Isobe M, Mimori T, Matsuda F. Genetic determinants and an epistasis of *LILRA3* and HLA-B*52 in Takayasu arteritis. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 115(51):13045-13050, 2018
- ・Tamura N, Maejima Y, Matsumura T, Vega RB, Amiya E, Ito Y, Shiheido-Watanabe Y, Ashikaga T, Komuro I, Kelly DP, Hirao K, Isobe M. Single-Nucleotide Polymorphism of the *MLX* gene is Associated with Takayasu Arteritis. *Circ Genom Precis Med*. 2018 Oct;11(10): e002296.
- ・Yoshikawa T, Obayashi K, Miyata K, Nishi T, Ueda T, Kurumatani N, Saeki K, Ogata N. Diminished Circadian Blood Pressure Variability in Elderly Individuals with Nuclear Cataract: Cross-Sectional Analysis in the HEIJO-KYO Cohort. *Hypertension Res*. 42, 204-210, 2019
- ・Asai Y, Obayayashi K, Oume M, Ogura M, Takeuchi K, Yamagami Y, Tai Y, Kurumatani N, Saeki K.

- Farming Habit, Light Exposure, Physical Activity, and Depressive Symptoms: A Cross-Sectional Study of the HEIJO-KYO Cohort. *J Affect Disord.* 241, 235-24, 2018.
- Obayashi K, Yamagami Y, Iwamoto J, Kurumatani N, Saeki K. Gender Differences in the Relationships between Chronic Kidney Disease, Asymmetric Dimethylarginine, and Sleep Quality: The HEIJO-KYO Cohort. *Nitric Oxide.* 79, 25-39, 2018.
 - Ueda S, Akahoshi M, Takeda A, Inoue Y, Omoto A, Ayano M, Kimoto Y, Mitoma H, Arinobu Y, Niuro H, Tsukamoto H, Horiuchi T, Hikita SI, Fukuhara T, Ishibashi T, Sonoda KH, Akashi K: Long-term efficacy of infliximab treatment and the predictors of treatment outcomes in patients with refractory uveitis associated with Behcet's disease. *Eur J Rheumatol.* 2018 Mar;5(1):9-15
 - Fukui S, Kuwahara-Takaki A, Ono N, Sato S, Koga T, Kawashiri SY, Iwanaga N, Iwamoto N, Ichinose K, Tamai M, Nakamura H, Origuchi T, Migita K, Arinobu Y, Niuro H, Tada Y, Akashi K, Maeda T, Kawakami A: Serum levels of fibroblast growth factor-2 distinguish Takayasu arteritis from giant cell arteritis independent of age at diagnosis. *Sci Rep.* 2019 Jan24;9(1):688. doi:10.1038/s41598-018-36825-y.
 - Okada M, Suemori K, Takagi D, Teraoka M, Yamada H, Ishizaki J, Matsumoto T, Hasegawa H, Hato N. The treatment outcomes of rituximab for intractable otitis media with ANCA-associated vasculitis. *Auris Nasus Larynx.* 46 (1), 38-42, 2019
 - Hasegawa H, Matsumoto T. Mechanisms of Tolerance Induction by Dendritic Cells In Vivo. *Front Immunol.* 9, 350, 2018
 - Hara A, Wada T, Sada KE, Amano K, Dobashi H, Harigai M, Takasaki Y, Yamada H, Hasegawa H, Hayashi T, Fujimoto S, Muso E, Kawakami T, Homma S, Yoshida M, Hirahashi J, Ogawa N, Ito S, Makino H, Arimura Y; Research Committee on Intractable Vasculitides, and the Strategic Study Group to Establish the Evidence for Intractable Vasculitis Guideline. Risk Factors for Relapse of Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-associated Vasculitis in Japan: A Nationwide, Prospective Cohort Study. *J Rheumatol.* 45(4), 521-528, 2018
 - Miyata T, Higashi Y, Shigematsu H, Origasa H, Fujita M, Matsuo H, Naritomi H, Matsuda H, Nakajima M, Yuki S, Awano H. *Angiology* 2018. doi: 10.1177/0003319718814351.
 - Yoshifuji H. Pathophysiology of large vessel vasculitis and utility of interleukin-6 inhibition therapy. *Mod Rheumatol.* 29(2), 287-293, 2019
 - 中岡良和. 高安動脈炎の治療 (TAKT 試験結果を含めて) 日本臨牀. 76(Suppl 6), 112-119, 2018
 - 中岡良和. 心不全の分子機序、炎症、サイトカイン. 日本臨牀. 76(Suppl 9), 162-168, 2018
 - 中岡良和. 高安動脈炎と巨細胞性動脈炎. 日本臨牀. 77(3), 522-530, 2019
 - 中岡良和. 心筋-内皮細胞間クロストークによる心臓の発生・恒常性維持の制御機構 - Neuregulin-1/ErbB シグナルを中心に. 実験医学. 37(5), 751-758, 2019
 - 杉原毅彦. 不明熱の原因となるリウマチ性疾患 巨細胞動脈炎とリウマチ性多発筋痛症. 分子リウマチ治療. 12, 36-40, 2018
 - 杉原毅彦. 大血管炎における imaging biomarker としての PET の意義. リウマチ科 60 624-627, 2018
 - 杉原毅彦. 巨細胞性動脈炎、疫学. 日本臨牀. 76(Suppl 6), 120-126, 2018
 - 杉原毅彦. 巨細胞性動脈炎の新たな治療戦略. 臨床免疫・アレルギー科. 70 巻 77-81 2018 年

・渡部芳子、種本和雄. 基礎と臨床のクロストーク II 大型血管炎 4. バージャー病 (3) 診断. 日本臨牀. 2018 年 7 月増刊号血管炎 (第 2 版), 146-150, 2018

・渡部芳子、種本和雄. 基礎と臨床のクロストーク II 大型血管炎 4. バージャー病 (4) 治療. 日本臨牀. 2018 年 7 月増刊号血管炎 (第 2 版), 151-155, 2018

・新納宏昭. 高安動脈炎, 巨細胞性動脈炎. 今日の治療指針 2019 年版. 866-868, 2018

・新納宏昭. リツキシマブ. リウマチ・膠原病治療薬ハンドブッケーエキスパートが教える極意-. 132-140, 2018

・新納宏昭. 《生物学的製剤を極める》プロダルマブ. Modern Physician. 38(9):972-974, 2018

・石崎淳、長谷川均 ANCA 関連血管炎のバイオマーカー. リウマチ科 60, 60-68, 2018

・長谷川均、石崎淳 ANCA 関連血管炎の活動性バイオマーカー. 日本臨牀 増刊号 血管炎 (第 2 版) 76, 492-498, 2018

・前嶋康浩. 高安動脈炎の病態 日本臨牀. 76(Suppl 6), 102-106, 2018

・吉藤元. 膠原病の血管病変とそのマネージメント 頭頸部・大動脈の血管炎. リウマチ科. 59(5), 475-480, 2018

・吉藤元. 血管炎(第 2 版)-基礎と臨床のクロストーク- 大型血管炎 高安動脈炎 診断. 日本臨牀. 76(Suppl 6), 107-111, 2018

・吉藤元. 連載-不明熱の原因となるリウマチ性疾患 高安動脈炎. 分子リウマチ治療. 11(4), 195-199, 2018

・吉藤元. 特集-大型血管炎の画像診断 大型および中型血管炎の臨床病理と画像診断. 画像診断. 39(2), 154-60, 2018

・吉藤元. 特集-リウマチ性疾患における遺伝素因と環境要因 血管炎と遺伝子多型. リウマチ科. 61(2), 122-127, 2018

・吉藤元. Topics 動脈・静脈疾患 高安動脈炎における画像検査と治療の進歩. Medical Practice.

36(3), 455-458, 2018

2. 学会発表

・中岡良和. 大型血管炎に対する生物学的製剤治療. 特別企画シンポジウム 4. 第 62 回日本リウマチ学会 (東京), 2018 年 4 月 28 日

・中岡良和. 肺高血圧も来す高安動脈炎 Up to date. 第 3 回日本肺高血圧・肺循環学会学術集会 (大阪) 2018 年 6 月 23 日

・中岡良和. シンポジウム 血管炎の診断・治療 Up to date 高安動脈炎と巨細胞性動脈炎に対するトシリズマブ治療〜どのように用いるか? (海外と我が国の現況より). 日本リウマチ学会近畿支部学術集会 (大阪), 2018 年 9 月 1 日

・Nakaoka Y. Interleukin-6 Blockade Therapy for Pulmonary Arterial Hypertension and Large Vessel Vasculitis. 第 2 回日本循環器学会基礎研究フォーラム (奈良), 2018 年 9 月 23 日

・中岡良和. 大型血管炎(高安動脈炎・巨細胞性動脈炎)に対する生物学的製剤治療の新展開. 特別企画 04 「大型血管炎治療の最前線」. 第 49 回日本心臓血管外科学会学術総会 (岡山), 2019 年 2 月 11 日

・Nakaoka Y. Novel Treatment Strategy for Large Vessel Vasculitis Using Anti-Interleukin-6 Receptor Antibody. シンポジウム 3. Diagnosis and Management of Large Vessel Vasculitis: 2018-2019 Update. 第 83 回日本循環器学会 (横浜), 2019 年 3 月 29 日

・Nakaoka Y. Novel Therapeutic Strategy for Takayasu Arteritis and Giant Cell Arteritis via Interleukin-6 Blockade. Special Session 11. Molecular Targeted Therapy against Cardiovascular Diseases. 第 83 回日本循環器学会 (横浜), 2019 年 3 月 29 日

・Isobe M. Effectiveness of Tocilizumab for Steroid-resistant Takayasu Arteritis and Evaluation of Inflammatory Activity by FDG-PET Scan. シンポジウム 3. Diagnosis and Management

of Large Vessel Vasculitis: 2018-2019 Update. 第 83 回日本循環器学会 (横浜)、2019 年 3 月 29 日

・Uchida H. Characteristics and Treatment Outcomes of Takayasu Arteritis Sub-grouped by Onset Age in a Nationwide, Retrospective Cohort Study in Japan. シンポジウム 3. Diagnosis and Management of Large Vessel Vasculitis: 2018-2019 Update. 第 83 回日本循環器学会 (横浜)、2019 年 3 月 29 日

・杉原毅彦 臨床疫学研究に基づく大型血管炎の新知見 第 62 回日本リウマチ学会総会・学術集会シンポジウム 品川 2018. 4

・渡部芳子、種本和雄. 高安動脈炎診断の進歩—診断時における患者像からの検討. 第 46 回日本血管外科学会学術総会 (山形)、2018 年 5 月 10 日

・渡部芳子. 高安動脈炎と巨細胞性動脈炎 心臓血管外科領域に関する新事項. 特別企画 04「大型血管炎治療の最前線」第 49 回日本心臓血管外科学会学術総会 (岡山)、2019 年 2 月 11 日

・新納 宏昭. 膠原病とエフェクターB 細胞. ベーシックシンポジウム 3. 第 46 回日本臨床免疫学会総会 (長野). 2018 年 11 月 9 日

・新納 宏昭. PsA の病態解明に基づいた治療戦略—IL-17 に着目して—. イブニングディスカッション 5. 第 46 回日本臨床免疫学会総会 (長野). 2018 年 11 月 9 日

・新納 宏昭. キャッスルマン病. シンポジウム 8. 第 33 回日本臨床リウマチ学会 (東京). 2018 年 11 月 25 日

・Maejima Y. The single nucleotide polymorphism of MLX gene is involved in the development of Takayasu Arteritis. 第 2 回日本循環器学会基礎研究フォーラム (奈良)、2018 年 9 月 23 日

・前嶋康浩. 高安動脈炎の診断・治療・研究の最前線. 教育セッションⅢ. 第 250 回日本循環器学会関東甲信越地方会 (東京)、2018 年 12 月 8 日

前嶋康浩. 高安動脈炎: 診断と治療の進歩. 教育講演. 第 66 回日本心臓病学会学術集会 (大阪)、2018

年 9 月 9 日

・前嶋康浩. 免疫抑制治療に難渋した難治性高安動脈炎の一例. 会長特別企画「ケースに学ぶ」. 第 66 回日本心臓病学会学術集会 (大阪)、2018 年 9 月 8 日

・Maejima Y. Single Nucleotide Polymorphisms of MLX Gene Is Associated with the Pathogenesis of Takayasu Arteritis. シンポジウム 3. Diagnosis and Management of Large Vessel Vasculitis: 2018-2019 Update. 第 83 回日本循環器学会 (横浜)、2019 年 3 月 29 日

・吉藤 元. ランチョンセミナー2 大型血管炎の臨床と画像診断. 日本核医学会春季大会 (東京)、2018 年 5 月 12 日

・吉藤 元. シンポジウム 血管炎の診断・治療 Up to date 高安動脈炎と巨細胞性動脈炎は同じ疾患か別の疾患か (遺伝的、臨床的検討より). 日本リウマチ学会近畿支部学術集会 (大阪)、2018 年 9 月 1 日

・吉藤 元. シンポジウム 1 血管炎症候群の最新知見 —高安動脈炎を中心に— 血管炎症候群診療ガイドライン 2017 について. 日本小児リウマチ学会総会・学術集会 (東京)、2018 年 10 月 27 日

・吉藤 元. Evening discussion 2 大型血管炎の画像診断と改訂ガイドライン. 日本臨床免疫学会総会 (軽井沢)、2018 年 11 月 8 日

・吉藤 元. 教育講演 3 血管炎 ポリジーンから見た大型血管炎の病態と治療. 日本リウマチ学会中国・四国支部学術集会 (高松)、2018 年 12 月 1 日

・Miyata T. The development status and trend of vascular surgery in Japan. Asian Society for Vascular Surgery 2018 (Guangzhou China), 2018 年 7 月 12 日

・Miyata T. Current status and future of open surgery for PAD. The TSVS Open Surgery Conference (Taipei, Taiwan), 2018 年 8 月 3 日

・Miyata T. Pitfalls and tips for distal bypass

The TSVS Open Surgery Conference (Taipei, Taiwan) , 2018年8月3日

・ Miyata T. Current status and future of Japanese Society for Vascular Surgery The 60th Anniversary World Congress International College of Angiology (Tokyo) 2018年8月19日

H. 知的財産権の出願・登録

該当なし

【中小型血管炎臨床分科会】

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
分担研究報告書

中小型血管炎臨床分科会報告

分科会長： 要 伸也 杏林大学医学部第一内科学（腎臓・リウマチ膠原病内科）・教授

研究分担者：

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
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
勝又 康弘 東京女子医科大学医学部膠原病リウマチ内科学講座・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・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 東邦大学医学部病院病理学講座・教授
田中 榮一 東京女子医科大学医学部膠原病リウマチ内科学講座・准教授
田村 直人 順天堂大学医学部膠原病内科・教授
土橋 浩章 香川大学医学部血液免疫呼吸器内科学講座・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
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
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
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：

安倍 能之 順天堂大学医学部膠原病内科学講座・助教
鮎沢 衛 日本大学小児科・准教授
池田 高治 和歌山県立医科大学医学部皮膚科学教室・講師
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
石黒 直子 東京女子医科大学皮膚科学講座・教授・講座主任
伊藤 聡 新潟県立リウマチセンターリウマチ科・副院長
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
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
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
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
小川 法良 浜松医科大学第三内科・講師

奥 健志	北海道大学大学病院内科 II・講師
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 正樹	東京女子医科大学病院神経内科・助教
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
関谷 潔史	国立病院機構相模原病院アレルギー科・医長
田中 麻衣子	マツダ病院皮膚科広島大学大学院医歯薬保健学研究科皮膚科学 ・主任部長・研修登録医（臨床教授）
中野 直子	愛媛大学医学部小児科学・助教
田中 良哉	産業医科大学医学部第 1 内科学講座・教授
辻本 康	協和会共立病院腎臓外来・透析センター・医員
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	筑波大学附属病院・(株)日立製作所ひたちなか総合病院・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	東京女子医科大学医学部膠原病リウマチ内科学講座・講師
宮脇 義重	京都大学大学院医学研究科 社会健康医学系専攻 医療疫学分野・大学院生
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

研究要旨 中・小型血管炎に属する抗好中球細胞質抗体 (ANCA) 関連血管炎 3 疾患、すなわち、顕微鏡的多発血管炎 (MPA)、多発血管炎性肉芽腫症 (GPA)、好酸球性多発血管炎性肉芽腫症 (EGPA)、および、結節性多発動脈炎 (PAN)、悪性関節リウマチ (MRA)、原発性抗リン脂質抗体症候群 (APS) の指定難病うち、後者 4 疾患について診療ガイド (治療の手引き) の作成作業が進行している。MPA/GPA, PAN, MRA については、臨床調査個人票を用いた臨床疫学研究、各指定難病のホームページ更新、重症度分類・診断基準の見直しのための準備作業を行っている。さらに、ガイドライン作成・改訂に資する臨床研究として、AAV を対象とした QOL および医療経済学的研究を実施中である。

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 MPA・GPA・EGPA のほか、PAN、MRA、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、このうち、AAV の 3 疾患 (MPA, GPA, EGPA)、PAN、MRA、および IgA 血管炎と抗 GBM 病の腎病変 (紫斑病性腎炎、抗糸球体基底膜抗体腎炎) が指定難病に認定されている。APS、小児でみられる川崎病も血管病変を伴う。本研究班本研究の目的は、上記疾患のうち全身性血管炎に属する各指定難病、APS)、および川崎病について、厚労省診断基準、重症度分類、診療ガイドライン等の作成、関連学会の承認、モニタリングと評価・普及を推進するとともに、診療指針や重症度分類・診断基準の作成・改訂に資する臨床研究を実施することである。最近、臨床調査個人票の電子ファイル化データが利用可能となったため、これを入手・解析するとともに、AAV 患者を対象とした QOL 解析および医療経済学的研究を実施し、診療実態を明らかにすることとする。

B. 研究方法

1. AAV診療ガイドラインの評価：AAVガイドライン 2017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、その結果を将来の改訂や啓発方法の改善につなげる。
2. 中小型血管炎に属する難病 (EGPA, PAN, MRA) および 原発性抗リン脂質抗体症候群 (APS) の診療指針作成：当分科会が担当する指定難病である EGPA, PAN, MRA に加え、APS について各疾患のワーキンググループ (WG) で診療ガイドを作成する。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。作成の手順はできる限り GRADE および Minds2014 に準拠し、透明性・客観性を確保する。
3. 特定疾患の臨床調査個人票を用いた臨床疫学研究：特定疾患治療研究事業において、2012～2014年度に新規にMPA/GPA, PAN, MRAとして登録された患者の臨床調査個人票の電子ファイル化データを用いて、患者背景・検査所見・臓器症状別・治療内容・患者の社会活動状況などについて後方視的、横断的または経時的に解析する。
4. ANCA関連血管炎のQOL解析：2017年11～2018年2月に東京女子医科大学、岡山大学、および聖マリアンナ医科大学病院に通院・入院したAAV患者97名を対象に、SF-36、EQ-5D、WPAI-GH、および患者基本情報からなるアンケートを実施した。同時に臨床情報を収集し、BVAS、VDIを算出した。SF-36やEQ-5Dなどの指標を日本人国民標準値と比較する。
5. ANCA関連血管炎の医療経済学的研究：
Medical Data Visionデータベースを用い、2008年4月から2017年4月に、MPA、GPA、EGPA、

ANCA関連血管炎 (AAV) の病名が付与されていた入院患者24,673件のうち、退院時、サマリー病名に含まれている8,402件を抽出、このうち寛解導入薬剤として高用量ステロイド (PSL換算で30mg以上、ステロイドパルス療法) または免疫抑制剤を投与されている患者で、かつ当該期間中の初回入院3,633件の中から、入院日数が7日以上、主病名かつ最も医療資源を投入した病名となっている2,188例を解析対象とする。薬剤費用は10割負担とした。

6. 指定難病のホームページの改訂、重症度分類・診断基準の見直し：ホームページの記載の改訂は各WGにおいて対応する。また、重症度分類の共通化に関する厚労省からのアンケートに対しては、分科会を通じて意見集約を行い、血管炎班全体の回答を作成した。
7. 小児血管炎研究：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中・小型血管炎臨床分科会の中で実施した。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した。

(倫理面への配慮)

各臨床研究は、実施施設の倫理委員会の承認のもとに進め、個人情報にも十分な配慮のもとに進めている。

C. 研究結果

1. AAV診療ガイドラインの評価：Minds主催の診療ガイドライン作成者意見交換会で作成過程の報告を行い、改訂に有用な情報収集を行った。関連団体への承認作業も順調に進行している。
2. 4疾患の診療指針の作成：EGPA, PAN, MRA, APSの4疾患に関する各ワーキンググループ (WG) を編成、全体を統括する統括委員会で作成した共通の企画書に基づき、それぞれ診療指針 (治療に特化した「治療の手引き」とする) の作成が進行中である。各WG毎に重要臨床課題を決定、これに基づいたクリ

ニカルクエスチョン (CQ) の作成、CQごとの文献検索、1次スクリーニング作業が終了し、選定された採用論文について、現在2次スクリーニング (適格性評価) /システマティックレビューを実施中である。2018年2月24日開催の統括委員会において、今後は4疾患の足並みを揃えながら以下のスケジュールで進めてゆくことを確認した。

- 1) 推奨案の作成：比較研究のあるCQについては、評価シート (RCTについては定量的システマティックレビュー)、比較研究があるCQについてはアブストラクトテーブルを作成し、推奨案を作成する。
 - 2) 各WGで作成したCQごとの推奨度をWGメンバー全員による投票によって決定する。
 - 3) 各CQについて推奨の解説を執筆し、4疾患の診療指針案が完成させる。
 - 4) パブコメを行い、修正を行ったのちに関連学会の承認を得、発表・公開する。
3. 特定疾患の臨床調査個人票を用いた臨床疫学研究：
 - 1) MPA/GPA
解析可能であった新規発症例 (2012年、2013年) はMPA 888例、GPA 174例であった。MPAは平均年齢72.4歳、ステロイドパルス療法の併用は28.7%、平均プレドニゾロン (PSL) 使用量は38.5mg/day、シクロホスファミド (CY) 併用は21.7%であった。一方、GPAは平均年齢61.8歳、GCパルス併用は24.1%、平均PSL使用量は45.2mg/day、CY併用は54%であった。
以上、本邦におけるMPA、GPAの患者特性およびCPG発行前の治療パターンが確認された。
 - 2) PAN
患者の内訳は男性75名、女性103名、平均年齢は64.5±20.3 (mean±SD) 歳であった。中・小動脈フィブリノイド壊死性血管炎は病理学的検査実施者 (71.3%) の11.2%にすぎず、診断の多くは臨床症状でなされていた。症状は、発熱、筋肉・関節症状、皮膚症状、精神神経症状が半数以上に見られ、呼吸器症状、腎症状や、頻度は低いが、心

症状、眼症状、鼻・耳症状、消化器症状も認めた。HBs抗原陽性率は3.9%であった。血管造影検査施行率は20.7%で、そのうち腹部大動脈分岐部の多発性小動脈瘤・壁不整・狭窄を認めた例は27.0%であった。MPO/P-ANCA陽性率は30.5%、PR3/C-ANCA陽性率は11.0%。全例でステロイド使用、PSL換算最大投与量の平均は32.5 mg/日、ステロイドパルス施行率は23.6%、免疫抑制剤の併用率は28.7%（うちCYが49.0%）であった。年齢別では、65歳以上の患者で全身・腎・呼吸器症状を有する率が高く、65歳未満の患者では皮膚症状を有する率が高値であった。なお腎・呼吸器症状を有する患者では、MPO/P-ANCA陽性率がそれぞれ62.9%、46.6%と高率であった。治療別の検討では、ステロイドパルスや免疫抑制薬は全身症状や多臓器病変合併症例で多く使用される傾向があった。

以上、PANは中高齢者に好発し、多彩な臨床症状を呈する。臨床所見と病理学的所見を合わせて診断されることが多く、臓器症状や重症度に応じて治療選択がなされていることが明らかとなった。

3) MRA

MRA患者の平均年齢は2003年次62.0歳から2014年次65.1歳と緩徐に上昇、性差は女性が約70~73%で変化は見られなかった。MRA分類基準の各分類基準項目の充足率には、概ね変化を認めなかった。治療に関してはDMARDs・免疫抑制薬併用率の上昇と、副腎皮質ステロイド用量の減少、NSAIDs・手術療法・血漿交換療法の併用率低下が示された。関節リウマチのSteinbrocker分類における進行例は経時的に減少し、同様にCRP、赤沈値も低下した。社会活動については、「療養」「入院」が年々減少し、「家事労働」「労働」が増加した。

以上、本邦におけるMRA患者の治療内容や社会活動に経年的な変化がみられ、さらなる解析が必要と考えられる。

4. ANCA関連血管炎のQOL解析：

患者背景（97名）は、平均年齢66歳、女性65名、MPA42名/GPA29名/EGPA23名、平均罹病期間6年、平均ステロイド内服量（PSL換算）9

mg/日、平均BVAS 4.4、平均VDI 1.5であった。SF-36における身体的健康と精神的健康と役割/社会的健康のサマリースコア（physical component summary (PCS)、mental component summary (MCS)、role component summary (RCS)）は、年齢性別調整後、それぞれ平均34.8、51.6、38.8となり、国民標準値（各50）と比較してPCSとRCSは有意に（ $p < 0.001$ ）低値であった。また、すべての各下位尺度において、国民標準値より有意に（ $p < 0.05$ ）低値であった。平均EQ-5D値は0.750であり、年齢性別調整日本国民標準値（0.880）と比較して有意に（ $p < 0.001$ ）低値であった。WPAI-GHの有効回答は88名から得られ、うち26名（30%）が就労していた。就労者において、absenteeism（病気による欠勤や休業）は、平均16%で、presenteeism（病気で生産性が低下した状態であるが職場には出ていること）は、平均32%であった。

以上、対象AAV患者のQOLは全般的に国民標準に比べて低かったが、明かな低下の見られない項目もあり、施設間でこれらの傾向に差はなかった。日本人AAV患者において、疾病（AAV）が仕事の生産性に大きく影響していることが明らかになった。

5. ANCA関連血管炎の医療経済学的研究：

解析症例2,188例の内訳は、MPA（987件）、GPA（235件）、EGPA（381件）、AAV（585件）であった。治療手段は、AAV全般でステロイドパルス施行率が高く、RTX及びIVCY療法の施行率は比較的 low、MMFやMTXはほとんど使用されていなかった。EGPAでは免疫グロブリン静注療法（IVIG）使用率が高く、MPAでは血漿交換の頻度が高かった。転帰は、EGPA、GPA、MPAの順に悪化していた。1回あたりの入院費用の中央値は、MPA、GPA、EGPA、AAVの順にそれぞれ1,467,872円、1,384,793円、1,465,992円、1,351,640円だった。IVCY投与例（全体で17.2%に投与）では1,795,908円と軽度の増加にとどまったが、RTX投与例（全体で5.1%に投与）では3,011,279円と約2倍となった。またIVIG投与例（全体で8.8%に投与）では2,825,215円とさらに高額となり、血

漿交換を行った例（全体の5.1%で施行）では3,940,299円と約3倍になった。

以上、大規模の診療データベースを用いた検討では、日本人AAVの入院寛解導入療法では、RTXやIVIg使用や血漿交換施行により高額になるという現状が明らかとなった。我が国のAAV患者における医療の最適化を目指して、引き続き医療経済学的検討を進め、得られた結果を将来のガイドライン改訂に生かしていく。

6. 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、班員に対して重症度分類に関するアンケート調査を行った。また、重症度分類の共通化に関する意見を血管炎班全体で集約し、統一見解として回答した（資料〇）。指定難病のホームページの記載に関し、分科会全体で意見をとりまとめ、改訂案を作成・提出した。
7. 小児血管炎研究：2018年4月から委員会を発足させ、診断基準あるいは診断の手引き改訂案について、メール審議および国際川崎病シンポジウム、日本川崎病学会会期中に委員会を開催し改訂作業を進めた。2019年3月、委員による改定案が決定され、4月日本川崎病学会運営委員会、本班、日本川崎病研究センターでの審議を経て最終決定される予定である。MPA/GPAワーキンググループ、EGPAワーキンググループでは臨床個人調査票/重症度分類の見直しを行った。

D. 考察

研究班全体の特長であるオールジャパン体制、研究継続性が図りつつ、当班で扱う各疾患のガイドライン（診療指針）の作成・評価、および、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っている。発刊されたAAV診療ガイドライン2017については、関連学会からの承認、モニタリング・評価とともに、臨床個票解析、AAV患者のQOL研究および医療経済学的研究が進行中であり、ガイドラインの作成・改訂に資する知見が得られるように努めてゆく。指定難病4疾患（EGPA, PAN, MRA, APS）の診療ガイド（治療の手引き）作成が進行中であり、今後来年

度中に完成するよう作業を進めてゆく。MPA/GPAに加えPAN, MRAの臨床個票解析が進行中であり、これらの結果も適宜取り入れてゆく。今後は、診療実態などの科学的検証の基づいて診断基準・重症度分類の見直しを進めてゆく必要があり、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を着実に進めてゆく。

E. 結論

研究成果を通じて、血管炎に対する理解が進み、既存の診療ガイドラインの普及・評価・適正化、新たな診療ガイドの作成、さらには、診断基準・重症度分類見直しに向けた科学的検証作業を通じて、各希少疾患の診療水準が一層向上することが期待できる。

F. 健康危険情報

特記すべきことなし。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Endo Y, Abe Y, Kawano S, Ando T, Sakamoto K, Tamura N: The association between absence of abdominal pain and mortality in lower intestinal perforation in patients with autoimmune rheumatic diseases. *BioMed Res Int*, 2019.
- 2) Fujieda Y, Amengual O, Atsumi T: Pathogenic role of antiphospholipid antibodies: an update. *Lupus*, in press
- 3) Hara A, Wada T, Sada KE, et al.; Research Committee on Intractable Vasculitides and the Strategic Study Group to Establish the Evidence for Intractable Vasculitis Guideline. :Risk factors for relapse of antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis in Japan: A nationwide, prospective cohort study. *J Rheumatol* 45:521-528, 2018.
- 4) Harigai M, Nagasaka K, Amano K, et.al.: 2017 Clinical practice guidelines of

- the Japan Research Committee of the Ministry of Health, Labour and Welfare for Intractable Vasculitis for the management of ANCA-associated vasculitis. *Mod Rheumatol* 29(1):20–30, 2019.
- 5) Harigai M, Tsutsumino M, Takada H, Nagasaka K: Molecular targeted therapies for microscopic polyangiitis and granulomatosis with polyangiitis. *Korean J Intern Med*, 2019 [Epub ahead of print], [Epub ahead of print]
 - 6) Hisada R, Kato M, Ohnishi N, Sugawara E, Fujieda Y, Oku K, Bohgaki T, Amengual O, Yasuda S, Atsumi T: Antiphospholipid score is a novel risk factor for idiopathic osteonecrosis of the femoral head in patients with systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford)*, in press.
 - 7) Homma S, Bando M, Azuma A, et al., Ministry of Health, Labour and Welfare, the study group on diffuse pulmonary disorders, Scientific Research/Research on Intractable Diseases, and Japanese Respiratory Society, Japanese guideline for the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Investig* 56: 268–291, 2018.
 - 8) Kanda M, Atsumi T: Thrombopoietin mimetics for systemic lupus erythematosus with antiphospholipid antibodies should be discussed separately. *Lupus*, in press.
 - 9) Kato M, Hisada R, Atsumi T: Clinical profiles and risk assessment in patients with antiphospholipid antibodies. *Expert Rev Clin Immunol*, in press.
 - 10) Kawazoe M, Kaneko K, Shikano K, Kusunoki N, Nanki T, Kawai S: Glucocorticoid therapy causes contradictory changes of serum Wnt signaling-related molecules in systemic autoimmune diseases. *Clin Rheumatol* 37:2169–2178, 2018.
 - 11) Masuda H, Kobayashi T, Takahashi K, et al., Committee of Survey on Infliximab use for Kawasaki disease: Infliximab for the treatment of refractory Kawasaki disease: A nationwide survey in Japan. *J Pediatr* 195:115–120, 2018.
 - 12) Miyabe C, Miyabe Y, Komiya T, Takahashi K, et al.: A sphingosine 1-phosphate receptor agonist ameliorates animal model of vasculitis. *Inflamm Res* 66:335–340, 2017.
 - 13) Nagasaka K, Harigai M, Hagino N, et al.: Systematic review and meta-analysis for 2017 clinical practice guidelines of the Japan research committee of the ministry of health, labour, and welfare for intractable vasculitis for the management of ANCA-associated vasculitis. *Mod Rheumatol* 29: 119–129, 2019.
 - 14) Nakaoka H, Hirono K, Takahashi K, et al.: MicroRNA-145-5p and microRNA-320a encapsulated in endothelial microparticles contribute to the progression of vasculitis in acute Kawasaki Disease. *Sci Rep* 8: 1016, 2018.
 - 15) Ohnishi N, Fujieda Y, Hisada R, Nakamura H, Kato M, Oku K, Amengual O, Yasuda S, Atsumi T: Efficacy of dual antiplatelet therapy for preventing recurrence of arterial thrombosis in patients with antiphospholipid syndrome. *Rheumatology (Oxford)*, in press.
 - 16) Shibata A, Kurasawa T, Okada Y, Chino K, Saito S, Okuyama A, Takei H, Sakai R, Kondo T, Amano K: Successful treatment with tocilizumab monotherapy for Takayasu arteritis developing during infliximab therapy in a patient with ulcerative colitis. *Mod Rheumatol Case Rep* 2:174–176, 2018.

- 17) Masuoka S, Kusunoki N, Takamatsu R, Takahashi H, Kazuaki Tsuchiya, Shinichi Kawai, Toshihiro Nanki: Epstein-Barr virus infection and variants of Epstein-Barr nuclear antigen-1 in synovial tissues of rheumatoid arthritis. *PLoS One* 13, e0208957, 2018.
- 18) Takahashi K, Oharaseki T, Yokouchi Y.: Histopathological aspects of cardiovascular lesions in Kawasaki disease. *Int J Rheum Dis* 21:31-35, 2017.
- 19) Watanabe H, Sada KE, Matsumoto Y, et al.: Association between reappearance of myeloperoxidase-antineutrophil cytoplasmic antibody and relapse in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: Subgroup analysis of nationwide prospective cohort studies. *Arthritis Rheumatol* 70:1626-1633, 2018.
- 20) Hirose W, Harigai M, Uchiyama T, et al.: Low body mass index and lymphocytopenia associate with *Mycobacterium avium* complex pulmonary disease in patients with rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol* 29,105-112, 2019.
- 21) Yamagata K, Usui J, Nagata M, Sugiyama H, Sada K, et al., For the Research Committee of Intractable Renal Disease and the Research Committee of Intractable Vasculitis Syndrome of the Ministry of Health, Labour, and Welfare of Japan, Histopathological classification of anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated glomerulonephritis in a nationwide Japanese prospective 2-year follow-up cohort study. *Clin Exp Nephrol*, <https://doi.org/10.1007/s10157-018-1656-1>, 2018.
- 22) Yakushiji H, Hashimura C, Fukuoka K, Kaji A, Miyahara H, Kaname S, Horiuchi T: A missense mutation of the plasminogen gene in hereditary angioedema with normal C1 inhibitor in Japan. *Allergy* 2018; 73:2244-2247.
- 23) Essential points from evidence-based clinical practice guidelines for chronic kidney disease 2018. Japanese Society of Nephrology. *Clin Exp Nephrol* 23:1-15, 2019.
- 24) Floege J, et al., conference participants: Management and treatment of glomerular diseases (part 1): conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int* 2019;95:268-280.
- 25) Rovin BH, et al., conference participants: Management and treatment of glomerular diseases (part 2): conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int* 2019;95:281-295.
- 26) 要 伸也: 急速進行性腎炎症候群の診療ガイドライン 201. わが国の血管炎診療ガイドラインの要点. 血管炎(第2版) -基礎と臨床のクロストーク- 76:38-44, 2018.
- 27) 要 伸也: 急速進行性腎炎症候群 (RPGN). エビデンスに基づく CKD 診療ガイドライン. 日本腎臓学会誌 60:1185-1189, 2018.
- 28) 駒形嘉紀: ANCA 関連血管炎による腎障害に対する新しい治療戦略 リウマチ科 59:145-151, 2018
- 29) 駒形嘉紀: 顕微鏡的多発血管炎 診断. 日本臨床増刊号 血管炎 (第2版) 76:226-231, 2018.
- 30) 駒形嘉紀: 顕微鏡的多発血管炎 治療. 日本臨床増刊号 血管炎 (第2版) 76:232-237, 2018.

- 31) 駒形嘉紀: 結節性多発動脈炎. 最新医学別冊 診断と治療の ABC. リウマチ膠原病 139, 190-198, 2018.
- 32) 高橋 啓: 川崎病の最近の動向—川崎病全国調査成績を中心に—皮膚科診療 39:464-469, 2017.
- 33) 長坂憲治: ANCA 関連血管炎に対するリツキシマブ治療 (海外・本邦の多施設研究より) 日本臨床 76, suppl6:608-613, 2018
- 34) 長坂憲治: 不明熱の原因となるリウマチ性疾患(第 2 回) ANCA 関連血管炎・結節性多発動脈炎分子リウマチ治療 11, 155-159, 2018
- 35) 坂東政司: 特集 IPF 治療ガイドラインの実践活用法. 慢性安定期の治療. 4)CQ4 IPF 患者にピルフェニドン投与すべきか? 呼吸器内科 33(5):467-472, 2018.
- 36) 坂東政司, 佐野照弘: 特集 症例から考える難治性びまん性肺疾患—病態と最新治療戦略—II. 特発性間質性肺炎 1) 特発性肺線維症①慢性安定期ピルフェニドン単独療法呼吸器ジャーナル 66(2):224-228, 2018.
- 37) 坂本 晋、本間 栄: 膠原病の血管病変とそのマネジメント—全身性血管炎における肺病変—. リウマチ科 59(5):487-494, 2018.
- 38) 坂本 晋、本間 栄: 好酸球性多発血管炎性肉芽腫症. アレルギーの臨床 38(8), 741-744, 2018.
- 39) 坂本 晋、鈴木亜衣香、本間 栄: ANCA 関連血管炎における肺病変. 日本臨床 (増) 血管炎 (第 2 版) 76:320-325, 2018.
- 40) 水野貴文、波田野琢、佐々木芙悠子、王子悠、仲野総一郎、田村直人、服部信孝: Anti-neutrophil cytoplasmic antibody 関連血管炎性中耳炎により Garcin 症候群を合併した 1 例. 日本神経治療学会 35:27-32, 2018.
- 41) 大貫次利、間藤尚子、安田 優、山本真一、坂東政司、萩原弘一、肺癌術後に顕在化した抗 PL-7 抗体陽性の ARS 抗体症候群に伴う間質性肺炎の 1 例. 日本呼吸器学会誌 7(3): 192-196, 2018.
- 42) 中島崇作, 土橋浩章: 【リウマチ性疾患の肺病変】 膠原病に伴う肺高血圧症(解説/特集) リウマチ科 60(1):55-59, 2018.
- 43) 田村直人: 小型血管炎. 多発血管炎性肉芽腫症 診断. 日本臨床 76:249-254, 2018.
- 44) 田村直人: 小型血管炎. 多発血管炎性肉芽腫症 治療. 日本臨床 76:255-260, 2018.
- 45) 田村直人: ANCA 関連血管炎の近年の疾患概念と分類. ENTONI217:9-16, 2018.
- 46) 土橋浩章, 【筋疾患に迫る】 リウマチ性多発筋痛症(解説/特集) 臨床検査 62(6), 740-746, 2018.
- 47) 土橋浩章, 中島崇作, 石川かおり: State of the Art 肺高血圧症の治療に向けて. 膠原病に伴う肺高血圧症の免疫抑制療法. Pulmonary Hypertension Update 4(2):106-113, 2018.
- 48) 本間 栄, MPO-ANCA 陽性間質性肺炎 疫学・概念・病態. 日本臨床 (増) 血管炎 (第 2 版) 76: 278-281, 2018.
- 49) 有村義宏、針谷正祥、丸山彰一、本間 栄: ANCA 関連血管炎診療ガイドライン 2017. 日本内科学会誌 107:741-745, 2018.

2. 学会発表

- 1) Kaname S, Sada K: A nation-wide prospective cohort study in Japanese patients with ANCA-associated vasculitis (AAV). ERA-EDTA-JSN joint symposium, 55th ERA-EDTA Congress, Copenhagen, May 25, 2018.
- 2) Kawashima S, Sano K, Fukuoka K, Karube M, Kudoh A, Komagata Y, Kaname S: The role of MPO, Plasma cell and CD20 in the pathogenesis of human MPO-ANCA-associated glomerulonephritis. The American Society of Nephrology annual meeting, San Diego, Oct 25-28, 2018.
- 3) Karube M, Kawashima S, Kaname S: B cell suppression and relapse of vasculitis in maintenance therapy of rituximab for

- granulomatosis with polyangiitis. The American Society of Nephrology annual meeting, San Diego, Oct 25-28, 2018.
- 4) Sakai R, Yoshimoto K, Suzuki K, et al. : Th17 cell migration and CCL22/17-CCR4 axis are crucial in the crescentic glomerulonephritis model: the translational research from bedside to bench. The 62nd Annual General Assembly and Scientific Meeting of the Japan College of Rheumatology April 26, 2018, Tokyo.
 - 5) Amano K, Chino K, Okada Y, et al. : Tocilizumab Mono-therapy for polymyalgia rheumatica ~ results of 104-week treatment of a prospective, single-center, open trial. EULAR 2018 Amsterdam, June 15, 2018.
 - 6) Saito S, Okuyama A, Okada Y, et al. : Tocilizumab monotherapy for large vessel vasculitis: Results of 104-week treatment of a prospective, single-center, open study. 2018 ACR/ARHP annual meeting, October 23, 2018.
 - 7) Kusunoki N, Nanki T, Kawai S, et al. : Prostanoid production is impaired due to the decreased expressions of enzymes related to the cellular prostanoid metabolism in the iPS cell-derived endothelial cells. 18th World Congress of basic and clinical Pharmacology. Kyoto, July, 2018.
 - 8) Shibata S, Nishimura K, Miyama C, Ishii-Watabe A, Saito Y, Kawai S, Yamada S, Nanki T: Factors influencing production of anti-drug antibodies against biopharmaceuticals in rheumatoid arthritis patients. 18th World Congress of basic and clinical Pharmacology. Kyoto, July, 2018.
 - 9) Katsumata Y, Sada K, Kameda T, et al. : Comparison of Various ANCA Detection Methods in Predominantly MPO-ANCA-Associated Vasculitis Cohort. 2018 ACR/ARHP annual meeting. 2018.
 - 10) 要 伸也 : 難治性腎疾患と分子標的薬 (リツキサンなど) : ANCA 関連腎炎. 第 61 回日本腎臓学会学術総会 サテライトシンポジウム、さいたま、2018 年 7 月 29 日.
 - 11) 要 伸也 : 二次性腎疾患の最近の知見 : ANCA 関連血管炎・腎炎の最新知見. 第 48 回日本腎臓学会東部学術大会 ワークショップ 2、東京、2018 年 10 月 21 日.
 - 12) 要 伸也 : 膠原病・血管炎に伴う腎障害の診断と治療. 日本内科学会関東支部主催 第 58 回生涯教育講演会プログラム、東京、2018 年 7 月 15 日.
 - 13) 坂東政司: 全身性血管炎—ANCA 関連血管炎を中心に. 第 58 回日本呼吸器学会学術講演会. 共同企画 6. 全身性疾患による肺病変—成立機序から考える— 2018 年 4 月 29 日, 大阪.
 - 14) 坂東政司: 「ANCA 陽性間質性肺炎 肺血管炎によるものか」 第 28 回日本リウマチ学会近畿支部学術集会, スポンサーシンポジウム, 血管炎の診断・治療 Up to date. 2018 年 9 月 1 日, 大阪.
 - 15) 河本敏雄, 小笠原倫大, 松下雅和, 仲野総一郎, 山中健次郎, 山路 健, 田村直人: 巨細胞性動脈炎における側頭動脈の画像診断に関する検討. 第 62 回日本リウマチ学会総会・学術集会. 2018 年 4 月 (東京)
 - 16) 土橋浩章: ANCA 関連血管炎診療の現状. 第 62 回日本リウマチ学会総会・学術集会 ランチョンセミナー15 2018
 - 17) 加藤幹也, 脇谷理沙, 島田裕美, 中島崇作, 亀田智広, 土橋浩章: 当院における ANCA 関連血管炎に対するリツキシマブ投与例の検討. 第 62 回日本リウマチ学会総会・学術集会 2018.

- 18) 土橋浩章：大型血管炎の画像診断と改訂ガイドライン．第 46 回日本臨床免疫学会総会 2018.
- 19) 加藤幹也、中島崇作、宮城太一、脇谷理沙、島田裕美、亀田智広、門脇則光、土橋浩章：ANCA 関連血管炎 (AAV) の寛解導入療法におけるリツキシマブの効果予測．第 29 回日本リウマチ学会中国・四国支部学術集会 2018.
- 20) 石井明子、柴田寛子、西村和子、中村亮介、斎藤嘉朗、川合眞一、山田壯一、南木敏宏。抗体医薬品の個別化医療に向けての第一歩ー低分子医薬品とは異なる考え方でー。抗薬物抗体の測定と臨床的意義。第 28 回日本医療薬学会年会。神戸、2018 年 11 月。
- 21) 山田壯一、楠夏子、佐藤洋志、村岡成、今井俊夫、川合眞一、南木敏宏。フラクタルカインによる間質性肺炎病態形成への関与。第 62 回日本リウマチ学会総会。東京、2018/4.
- 22) 増岡正太郎、楠 夏子、川合眞一、南木敏宏：関節リウマチ滑膜組織における Epstein-Barr ウイルス遺伝子の発現と遺伝子変異の解析。第 62 回日本リウマチ学会総会。東京、2018 年 4 月。
- 23) 村岡 成、金子開知、楠 夏子、山田壯一、佐藤洋志、川合眞一、南木敏宏：フラクタルカインによるヒト末梢血単球からの破骨細胞分化誘導亢進。第 62 回日本リウマチ学会総会・学術集会，東京，2018 年 4 月。
- 24) 河本敏雄，小笠原倫大，松下雅和，仲野総一郎，山中 健次郎，山路 健，田村 直人。巨細胞性動脈炎における側頭動脈の画像診断に関する検討。第 62 回日本リウマチ学会総会・学術集会，東京，2018 年 4 月。
- 25) 仁科浩和、田中榮一、酒井良子、針谷正祥、山中 寿：大規模保険データベースを用いた我が国における ANCA 関連血管炎患者の治療の現状。第 62 回日本リウマチ学会総会・学術集会，2018 年 4 月 28 日。

【臨床病理分科会】

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
分担研究報告書

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 東北医科薬科大学皮膚科学教室・主任教授
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
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科免疫・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

研究要旨 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し、血管炎病理診断コンサルテーションシステムならびにウェブ版血管炎病理アトラスを運用するとともに、血管炎病理学的所見における未解明問題に取り組んだ。12 件の依頼症例に対し、血管炎病理診断コンサルテーションを実施した。血管炎病理診断コンサルテーションでの実績を踏まえ、GCA の大型血管病変、AAV の上気道生検組織の病理学的特徴、PAN の皮膚病変と皮膚動脈炎の病理学的特徴の相違を明らかにすることを課題とし、それを解決するための検討を実施した。

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. 研究方法

1. 血管炎病理診断コンサルテーションシステムならびにウェブ版血管炎病理アトラスの運用
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

(倫理面への配慮)

人を対象とする医学系研究に関する倫理指針に則

って実施した。

C. 研究結果

1. 12 件の依頼症例に対し、血管炎病理診断コンサルテーションを実施 (表 1)。各症例のバーチャルスライドを作成し、分科会構成員で情報を共有した。

ウェブ版血管炎病理アトラス「結節性多発動脈炎」の画像を『内科学書 (第 9 版)』(中山書店)に掲載することを許諾した (申請者: 有村義宏)。

2. 血管炎病理診断コンサルテーションでの実績を踏まえ、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んだ。

- 1) GCA の大型血管病変
- 2) AAV の上気道生検組織の病理学的特徴
- 3) PAN の皮膚病変と皮膚動脈炎の病理学的特徴の相違

1) GCA の大型血管病変

GCA と診断された症例で、大動脈をはじめとする大型血管病変の手術あるいは剖検標本を有する症例 (cranial GCA with established extracranial involvement: C-GCA with EECI) を収集した。症例の収集に当たっては、①当研究班班員に対する情報提供の依頼、②2003年から2014年までの日本病理学会剖検輯報の検索、③文献および直近の学会・研究会における症例報告の検索を行い、アンケート(資料1)により病理組織標本の有無などの概略を把握した。なお、GCA と類似した大動脈中膜炎を呈する梅毒を鑑別するため、梅毒感染の有無についての情報提供も依頼した。

①班員へのアンケートでは4例の情報が寄せられ、C-GCA with EECI の可能性がある症例が2例、頭蓋内外の頸動脈分枝には血管病変を有さず、大型血管にのみ病変を有するGCA (extracranial GCA: EC-GCA) と考えられる症例が2例であった。②剖検輯報の検索では、C-GCA with EECI の可能性がある症例が1例、EC-GCA と考えられる症例が8例であった。③文献・学会・研究会における症例報告の検索では、C-GCA with EECI の可能性がある症例はなく、EC-GCA と考えられる症例は4例あった。

2) AAV の上気道生検組織の病理学的特徴

旭川医科大学で2000年から2017年までに生検されたOMAAV病変34例、および対照症例として慢性副鼻腔炎32例、慢性中耳炎5例、喉頭肉芽腫10例、計81症例、206プレパラートを解析対象とした。二重盲検法にて、下記の組織学的パラメーターについて評価した。

<組織学的パラメーター>

半定量評価 (0~3の4段階): ①びらん、②浮腫、③炎症細胞浸潤全体、④線維化、

⑤リンパ球浸潤、⑥好中球浸潤、⑦好酸球浸潤、⑧形質細胞浸潤、⑨マクロファージ浸潤

定性評価 (0=なし、1=あり): ①表層の壊死物、②小血管壁の炎症細胞浸潤、③血管内皮へのアンカリング、④肉芽腫形成、⑤筋性動・静脈の閉塞、⑥筋性動静脈の血管炎、⑦小血管増生、⑧不整な血管増生、⑨肉芽様隆起性病変

定量評価: ①壊死物の厚み、②ラッセル小体の強拡大1視野あたりの数

記述: ①線維化のパターン、②被覆上皮の種類、③主な浸潤細胞

AAV とそれ以外の病変の間で、筋性動・静脈炎の有無、筋性動・静脈の閉塞の有無 (AAV > その他)、浮腫、好酸球浸潤、形質細胞浸潤 (AAV < その他) の各パラメーターで統計学的に有意差を認めた。

3) PAN の皮膚病変と皮膚動脈炎の病理学的特徴の相違

日本皮膚科学会血管炎・血管障害ガイドライン改訂委員会と連携。倫理審査委員会の承認を得て、組織画像 (PAN の皮膚病変5例、皮膚動脈炎14例) を入手した。

D. 考察

1. 病理標本をバーチャルスライド化し、分科会構成員で情報を共有することは、コンサルテーションの精度を高めることに有用と考えられる。引き続き、ウェブ版血管炎病理アトラスの普及に努める。

2. 1) GCA の大型血管病変

本邦において、病理組織学的に確認しうるC-GCA with EECI は複数例ある可能性がある。今後、倫理審査を経た上で、病理組織標本を入手し、その組織像を検討する予定である。

2) AAV の上気道生検組織の病理学的特徴

今後、パラメーターを検出するトレーニングサンプルと検出したパラメーターを評価するテストサンプルを設定し、OMAAV の鑑別に有用なバイオマーカーとなりうる組織学的パラメーターを確立する計画である。

- 3) PAN の皮膚病変と皮膚動脈炎の病理学的特徴の相違
人工知能を用いた画像識別により、両者が鑑別可能性かどうか、検証を実施する予定である。

E. 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。

F. 健康危険情報

なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Morita S, Nakamaru Y, Nakazawa D, Hattanda F, Shida H, Kusunoki Y, Watanabe K, Masuda S, Hoshino K, Fukuda A, Homma A, Tomaru U, Ishizu A. Elevated level of myeloperoxidase-deoxyribonucleic acid complex in the middle ear fluid obtained from patients with otitis media associated with antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Otol Neurotol* 39(4): e257-e262, 2018.
- 2) Futamata E, Masuda S, Nishibata Y, Tanaka S, Tomaru U, Ishizu A. Vanishing immunoglobulins: the formation of pauci-immune lesions in myeloperoxidase-antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Nephron* 138(4): 328-330, 2018.
- 3) Nishioka Y, Masuda S, Tomaru U, Ishizu A. CD1d-restricted type II NKT cells reactive with endogenous hydrophobic peptides. *Front Immunol* 9: 548, 2018.
- 4) Mori A, Nishioka Y, Yamada M, Nishibata Y, Masuda S, Tomaru U, Honma N, Moriyama T, Ishizu A. Brain-derived neurotrophic factor induces angiogenin secretion and nuclear translocation in human umbilical vein endothelial cells. *Pathol Res Pract* 214(4): 521-526, 2018.
- 5) Shida H, Hashimoto N, Kusunoki Y, Hattanda F, Ogawa Y, Hayashi T, Nakazawa D, Masuda S, Tomaru U, Ishizu A. Anti-neutrophil extracellular trap antibody in a patient with relapse of anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: a case report. *BMC Nephrol* 19(1): 145, 2018.
- 6) Hasegawa J, Wakai S, Kono M, Imaizumi Y, Masuda S, Ishizu A, et al. An autopsy case of myeloperoxidase-anti-neutrophil cytoplasmic antibody (MPO-ANCA)-associated vasculitis accompanied by cryoglobulinemic vasculitis affecting the kidney, skin, and gastrointestinal tract. *Intern Med* 57(18): 2739-2745, 2018.
- 7) Nishioka Y, Sonoda T, Shida H, Kusunoki Y, Hattanda F, Tanimura S, Uozumi R, Yamada M, Nishibata Y, Masuda S, Nakazawa D, Tomaru U, Atsumi T, Ishizu A. Detection of autoreactive type II NKT cells: a pilot study of comparison between healthy individuals and patients with vasculitis. *Cytometry A* 93(11): 1157-1164, 2018.
- 8) Morita S, Nakamaru Y, Nakazawa D, Suzuki M, Hoshino K, Fukuda A, Hattanda F, Kusunoki-Watanabe K, Tomaru U, Ishizu A, et al. The diagnostic and clinical utility of the myeloperoxidase-deoxyribonucleic acid complex as a biomarker in otitis media with antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Otol Neurotol* 40(2):e99-e106, 2019.
- 9) Tomaru U, Konno S, Miyajima S, Kimoto R, Onodera M, Kiuchi S, Murata S, Ishizu A, et al. Restricted Expression of the Thymoproteasome Is Required for Thymic Selection and Peripheral Homeostasis of CD8⁺ T Cells. *Cell Rep* 26(3): 639-651.e2, 2019.
- 10) Nakazawa D, Masuda S, Tomaru U, Ishizu A. Pathogenesis and therapeutic interventions for ANCA-associated vasculitis. *Nat Rev Rheumatol* 15(2): 91-101, 2019.
- 11) Yamagata K, Usui J, Nagata M, Sugiyama H, Sada KE, Muso E, Harigai M, Amano K, Atsumi T, Fujimoto S, Yuzawa Y, Kobayashi M, Saito T, Ito T, Hirawa N, Homma S, Dobashi H, Tsuboi N, Ishizu A, et al. Histopathological classification of anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated glomerulonephritis in a nationwide Japanese prospective 2-year follow-up cohort study. *Clin Exp Nephrol* 23(3): 387-394, 2019.
- 12) Kawauchi M, Watanabe T, Hattori T, Suzuki A, Ishizu A, et al. Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis mimicking peripheral T-cell lymphoma, not otherwise specified. *Sand J Rheumatol* 48(2): 171-172, 2019.

- 13) Masuda S, Nonokawa M, Futamata E, Nishibata Y, Iwasaki S, Tsuji T, Hatanaka, Nakazawa D, Tanaka S, Tomaru U, Kawakami T, Atsumi T, Ishizu A. The formation and disordered degradation of neutrophil extracellular traps in necrotizing lesions of anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Am J Pathol* 189(4): 839-846, 2019.
- 14) Watanabe T, Marumo Y, Ishizu A. Retinal vasculitis in primary Sjögren's syndrome. *Rheumatology* (in press)
- 15) Hattanda F, Nakazawa D, Watanabe-Kusunoki K, Kusunoki Y, Shida H, Masuda S, Nishio S, Tomaru U, Atsumi T, Ishizu A. The presence of anti-neutrophil extracellular trap antibody in patients with microscopic polyangiitis. *Rheumatology* (in press)
- 16) Hara A, Wada T, Sada KE, Amano K, Dobashi H, Harigai M, Takasaki Y, Yamada H, Hasegawa H, Hayashi T, Fujimoto S, Muso E, Kawakami T, et al. Risk factors for relapse of antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis in Japan: A nationwide, prospective cohort study. *J Rheumatol* 45(4):521-528, 2018.
- 17) Harigai M, Nagasaka K, Amano K, Bando M, Dobashi H, Kawakami T, et al. 2017 Clinical practice guidelines of the Japan Research Committee of the Ministry of Health, Labour, and Welfare for Intractable Vasculitis for the management of ANCA-associated vasculitis. *Mod Rheumatol* 13:1-29, 2018.
- 18) Kobayashi M, Shimojo H, Shingu K, Harada M, Kanno H. Skin-limited arteritis of small muscular arteries with giant cell-rich granulomatous inflammation in a patient with polymyalgia rheumatica. *Scand J Rheumatol* 47(6): 509-510, 2018.
- 19) Morishima T, Mizutani Y, Takahashi T, Miyazaki T, et al. Histiocytic necrotizing lymphadenitis (Kikuchi's disease) with vasculitis. *J Dermatol* 45(5): e98-e99, 2018.
- 20) Hattori Y, Miyazaki T, et al. Subcutaneous nodule at the sacral region as a rare skin manifestation of dialysis-related amyloidosis. *Ther Apher Dial* 22(6): 674-676, 2018.
- 21) Watanabe T, Kanda M, Fukaya S, Ogawa Y, et al. Rapidly progressive glomerulonephritis caused by overlap syndrome of IgG4-related tubulointerstitial nephritis and myeloperoxidase-antineutrophil cytoplasmic antibody-associated necrotizing glomerulonephritis. *Clin Exp Rheumatol* 36 Suppl 111(2): 172-173, 2018.
- 22) Omoteyama K, Sato T, Arito M, Sato M, Suematsu N, Kurokawa MS, et al. Effects of salazosulfapyridine on the profile of cell surface proteins, revealed by biotinylation of cell surface proteins and 2-dimensional electrophoresis. *Biochim Biophys Acta* 18: 30074-30078, 2018.
- 23) Tsuno H, Arito M, Suematsu N, Sato T, Hashimoto A, Matsui T, Omoteyama K, Sato M, Okamoto K, Tohma S, Kurokawa MS, et al. A proteomic analysis of serum-derived exosomes in rheumatoid arthritis. *BMS Rheumatology* 2: 35, 2018.
- 24) Fukunaga M, Nagahama K, Aoki M, Shimizu A, Hara S, Matsunaga A, Muso E, et al. Membranous nephropathy-like apolipoprotein E deposition disease with apolipoprotein E Toyonaka (Ser197Cys) and a homozygous apolipoprotein E2/2. *Case Rep Nephrol Dial* 8(1): 45-55. 2018.
- 25) Handa T, Kakita H, Tateishi Y, Endo T, Suzuki H, Katayama T, Tsukamoto T, Muso E. The features in IgA-dominant infection-related glomerulonephritis distinct from IgA nephropathy: a single-center study. *Clin Exp Nephrol* 22(5): 1116-1127, 2018.
- 26) Hirashima H, Komiya T, Toriu N, Hara S, Matsunaga A, Saito T, Muso E. A case of nephrotic syndrome showing contemporary presence of apolipoprotein E2 homozygote glomerulopathy and membranous nephropathy-like findings modified by apolipoprotein E Toyonaka. *Clin Nephrol Case Stud* 6: 45-51. 2018.
- 27) Yagita M, Hata S, Miyata H, Kakita H, Tsukamoto T, Muso E, et al. Systemic lupus erythematosus associated with ovarian cancer. *Intern Med* 58(5): 731-735, 2019.
- 28) 川上民裕. 新ガイドラインからみる血管炎の全体像・診療アルゴリズム. *日本皮膚免疫アレルギー学会雑誌*: 98-105, 2018.
- 29) 中村晃一郎, 岩田 洋平, 浅井 純, 川上民裕 ほか. ベーチェット病の皮膚粘膜病変診療ガイドライン. *日本皮膚科学会雑誌*: 2087-2101, 2018.

- 30) 川上民裕. 血管炎に伴う皮膚潰瘍 膠原病・血管炎に伴う皮膚潰瘍診療ガイドライン. 創傷・褥瘡・熱傷ガイドライン 2018: 237-242, 2018.
- 31) 日本臨牀「血管炎(第2版)」基礎と臨床のクロストーク 76(増刊号6) 2018.

I. 総論

石津明洋. 厚生労働省難治性血管炎調査研究班; 血管炎病理アトラスと血管炎病理診断コンサルテーションシステム. 64-70.

III. 中型血管炎 川崎病

大原関利章, 高橋 啓. 川崎病血管炎の病理組織学的特徴と病態. 174-178.

III. 中型血管炎 結節性多発動脈炎

池田栄二. 疫学, 病理, 病態. 204-207.

IV. 小型血管炎 顕微鏡的多発血管炎

岩崎沙理, 石津明洋. 顕微鏡的多発血管炎の病理・病態. 220-225.

IV. 小型血管炎 多発血管炎性肉芽腫症

菅野祐幸ほか. 病理・病態. 245-248.

IV. 小型血管炎 好酸球性多発血管炎性肉芽腫症

倉田美恵. 病理. 264-267.

IV. 小型血管炎 ANCA 関連血管炎; 専門領域の視点から

武曾恵理. 腎臓内科. 326-332.

川上民裕. 皮膚科. 348-354.

VII. 推定病因を有する血管炎

村井達哉, 齋藤一之, 高橋 啓. 梅毒関連血管炎. 439-443.

VIII. 最新の研究トピックス 基礎研究の進歩

宮崎龍彦ほか. 巨細胞性動脈炎における Galectin-3 の病理学的・臨床病理学的意義. 456-460.

楠 由宏, 石津明洋. MPO-ANCA 関連血管炎における PAD 阻害薬による NETs 形成阻害. 483-487.

小川弥生. ANCA 関連血管炎における小血管炎と尿細管間質病変. 514-519.

VIII. 最新の研究トピックス 臨床研究の進歩

石津明洋. ANCA 関連血管炎の治療反応性子測に関する遺伝子発現プロファイルの検討. 582-586.

2. 学会発表

- 1) Ogawa Y, et al. A proposal of modified Berden's Classification of ANCA-associated glomerulonephritis focusing on a proportion of

active crescents for an appropriate treatment. ASN Kidney Week, San Diego, 2018.

- 2) Wester Trejo MAC, Van Daalen EE, Wolterbeek R, Ferrario F, Joh K, Noël LH, Ogawa Y, et al. Differences in Renal Histopathology between PR3-ANCA-Associated Vasculitis and MPO-ANCA-Associated Vasculitis. ASN Kidney Week, San Diego, 2018.

- 3) Kobayashi T, Ogawa Y, et al. Utility of the Modified Berden's histological classification of ANCA vasculitis for a choice of immunosuppressive therapy. ASN Kidney Week, San Diego, 2018.

- 4) 石津明洋. 血管炎病理診断コンサルテーションシステム. 第62回日本リウマチ学会総会・学術集会特別企画シンポジウム「病理学的視点から考えるリウマチ性疾患」東京, 2018.

- 5) 石津明洋. 血管病理から考えるリウマチ性疾患. 第62回日本リウマチ学会総会・学術集会シンポジウム「病理学的視点から考えるリウマチ性疾患」東京, 2018.

- 6) 石津明洋. 血管炎の病理診断のポイント. 第62回日本リウマチ学会総会・学術集会 MTE, 東京, 2018.

- 7) 魚住 諒, 益田紗季子, 西端友香, 谷村 瞬, 中沢大悟, 外丸詩野, 石津明洋. 免疫グロブリン製剤は好中球細胞外トラップ (NETs) の形成抑制を介して MPO-ANCA 関連血管炎 (MPO-AAV) の発症を抑制する. 第62回日本リウマチ学会総会・学術集会, 東京, 2018.

- 8) 第107回日本病理学会総会ワークショップ「病原性自己抗体と腎・血管障害」(座長: 高橋 啓, 池田栄二) 札幌, 2018.

小川弥生: 抗 GBM 抗体糸球体腎炎の免疫学的機序と病理

鬼丸満穂: IgA 免疫複合体と IgA 血管炎

倉田美恵ほか: ループス腎炎と血管炎:

ISN/RPS 分類概説と腎炎関連自己抗体

石津明洋. ANCA と ANCA 関連血管炎

宮崎龍彦ほか: 抗リン脂質抗体と抗リン脂質抗体症候群

- 9) 益田紗季子, 野々川菜佑, 西端友香, 岩崎沙理, 辻 隆裕, 田中 敏, 外丸詩野, 川上民裕, 石津明洋. ANCA 関連血管炎 (AAV) の壊死性病変部における好中球細胞外トラップ (NETs) の存在と病的意義. 第107回日本病理学会総会, 札幌, 2018.

- 10) 魚住 諒, 井口理彩, 益田紗季子, 西端友香, 谷村 瞬, 中沢大悟, 外丸詩野, 石津明洋. 免疫グロブリン大量静注療法 (IVIG) は好中球細胞外トラップ (NETs) の抑制により MPO-ANCA 関連血管炎の発症を抑制する. 第 107 回日本病理学会総会, 札幌, 2018.
- 11) 吉崎 歩, 浅井 純, 石井貴之, 岩田洋平, 内山明彦, 岡村 賢, 小川陽一, 川上民裕ほか. ガイドラインに基づいた膠原病・血管炎に伴う皮膚潰瘍の診療「ガイドラインから学ぶ創傷・褥瘡・熱傷の治療の基本と update」第 117 回日本皮膚科学会総会, 広島, 2018.
- 12) 川上民裕. 血管炎診断のコツ. 第 48 回日本皮膚免疫アレルギー学会総会学術大会, 奈良, 2018.
- 13) 小川弥生ほか. ANCA 関連腎炎の組織所見と予後: 間質の炎症細胞浸潤は ANCA 関連腎炎の腎予後を予測する. 第 61 回日本腎臓学会総会, 新潟, 2018.
- 14) 小川弥生ほか. 治療選択を考慮した ANCA 関連腎炎新組織分類の提案: 活動性半月体形成率が治療反応性を予測する. 第 61 回日本腎臓学会総会, 新潟, 2018.
- 15) 小林高久, 湯村和子, 城 謙輔, 小川弥生ほか. ANCA 関連腎炎の新組織分類を用いた治療方針の検討. 第 61 回日本腎臓学会総会, 新潟, 2018.
- 16) 黒川真奈絵. 2D-DIGE を用いた自己免疫疾患のバイオマーカーおよび薬剤の新規作用の探索. 第 69 回日本電気泳動学会総会, 相模原, 2018.
- 17) 森田 元, 鈴木洋行, 林 綾乃, 櫻木 実, 平井大輔, 垣田浩子, 遠藤知美, 井村嘉孝, 武曾惠理ほか. IgA 型抗糸球体基底膜腎炎を合併した全身性エリテマトーデスの一例. 第 48 回日本腎臓学会西部学術大会, 徳島, 2018.
- 18) 林 綾乃, 櫻木 実, 平井大輔, 森田 元, 垣田浩子, 遠藤知美, 鈴木洋行, 武曾惠理ほか. 消化管出血を契機に診断された多発血管炎肉芽腫症の一例. 第 48 回日本腎臓学会西部学術大会, 徳島, 2018.

H. 知的財産権の出願・登録
なし。

表 1. 血管炎病理診断コンサルテーション実績概要

症例	年齢	性別	依頼概要	コンサルタント所見	
				A	B
VC009	50	男	関節痛と四肢の紅斑・紫斑 MDS が判明 皮膚生検で血管炎の所見 MPA/CA?	Leukocytoclastic vasculitis (LCV) c/w MDS-associated vasculitis	Leukocytoclastic vasculitis (LCV) c/w MDS-associated vasculitis
VC010	14	男	左片麻痺で発症した多発性脳梗塞 減圧のため切除した右前頭葉標本中に 血管病変あり PCNSV?	Subintimal dissection of arteries	Intracranial artery dissection (IAD)
VC011	36	女	再燃を繰り返す両下肢の浮腫に対して皮膚生検 LCV/CA/血栓性静脈炎/うっ滞性皮膚炎?	LCV	LCV
VC012	59	男	RA の症例 両肺に結節 PR3-ANCA 軽度高値 (6.5 IU/ml) 肺切除生検 リウマチ結節/GPA?	Rheumatoid nodule, likely Indefinite for GPA	Rheumatoid nodule, likely Indefinite for GPA
VC013	29	女	下腿難治性皮膚潰瘍からの生検 血管炎?	c/w Livedo vasculopathy Indefinite for vasculitis	c/w Livedo vasculopathy Indefinite for vasculitis
VC014	6	男	画像上、毛細血管レベルの障害が示唆される 繰り返す中枢神経系の発作があり、脳生検 血管炎?	Meningo-encephalitis Indefinite for vasculitis	Meningo-encephalitis Indefinite for vasculitis
VC015	80	男	発熱と腰痛 CRP 15 mg/dl ANCA 陰性 画像上、左腎盂尿管不整形壁肥厚 後腹膜軟部組織を生検 PAN/AAV?	Suspicious of but indefinite for arteritis	Suspicious of but indefinite for arteritis
VC016	64	女	抗核抗体 x640 喘息あり ANCA 陰性 下腿難治性皮膚潰瘍からの生検 SLE/EGPA?	Indefinite for vasculitis	Indefinite for vasculitis
VC017	66	女	上下肢のしびれ 発熱 体重減少 炎症反応 側頭動脈、筋生検を行うも、診断確定せず 症状強く、PSL 50mg で治療 治療反応性良好 PAN/GCA?	Suspicious of GCA	Suspicious of GCA Disorder of peripheral nerves
VC018	74	男	微熱 皮疹 眼窩の腫脹発赤 CRP > 10mg/dl ANCA 陰性 側頭動脈生検で血管炎 皮膚生検で静脈炎 GCA?	Temporal artery: Vasculitis, NOS Skin: Phlebitis	Temporal artery: GCA, compatible Skin: Phlebitis
VC019	68	女	RA の症例 両下腿浮腫と疼痛 CRP 高値 筋逸脱酵素の上昇なし PET-CT で両下腿筋群に FDG 集積 筋生検 Rheumatoid vasculitis?	Necrotizing arteritis, c/w Rheumatoid vasculitis	Necrotizing arteritis, c/w Rheumatoid vasculitis
VC020	49	男	左難聴・耳閉感 CRP 高値 ANCA 陰性 頭部 CT で頭蓋骨内腫瘍と肥厚性硬膜炎 頭蓋骨内腫瘍生検	Granulation tissue with SVV, suspicious of OMAAV	Granulation tissue with extravasation, suspicious of OMAAV

資料 1-1. GCA の大型血管病変に関する調査：班員への依頼

平成 30 年 6 月 29 日

厚生労働省難治性血管炎に関する調査研究班並びに
AMED 難治性血管炎診療の CQ 解決のための多層的研究班
班員各位

平素よりお世話になっております。

さて、私ども難治性血管炎に関する調査研究班臨床病理分科会では、巨細胞性動脈炎（GCA）における大動脈病変の特徴を明らかにし、高安動脈炎（TAK）の大動脈病変との異同を検討することとし、当該症例の収集をすすめております。

今回、両研究班班員の先生方にも情報提供をお願いするため当該症例の有無を把握する調査票を作成しましたので、お手数でもお目通しいただき、GCA の大動脈病変について検索可能な組織標本が作製されている症例をお持ちの場合は、調査票に必要事項をご記入の上、ご送付くださいますようお願い申し上げます。

今回ご提供いただいた情報に基づき、私どもの検討対象症例と判断させていただいた場合には、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に沿った所定の倫理審査を済ませたうえで、改めて未染組織標本の分与をお願い申し上げます。

何卒、ご協力のほど、お願い申し上げます。

厚生労働省科学研究費補助金

難治性血管炎に関する調査研究班

臨床病理分科会

菅野祐幸

臨床病理分科会長

石津明洋

手術実施施設 A. 自施設
B. 他施設 ()
標本番号 ()

5. GCA の診断について

a. 筋性動脈の生検標本で診断されている

生検時患者年齢 (才)
GCA 病変を有する血管 ()
生検実施施設 A. 自施設
B. 他施設 ()
標本番号 ()

b. 組織学的な診断はなされていないが、PET 等の画像診断による
病変分布の確認等から臨床的になされている

診断時患者年齢 (才)
検査法 ()

6. 梅毒感染検査について

- a. 施行済み 検査法 (STS 等): ()
A. 陰性 B. 陽性
b. 未施行
c. 不明

ご協力、有り難うございました。

ご記入者: _____

ご連絡先: e-mail: _____ Tel: _____

調査票送付先:

〒390-8621
松本市旭 3-1-1
信州大学医学部病理組織学教室
菅野祐幸宛
e-mail: hirokan@shinshu-u.ac.jp
Tel: 0263-37-2607; Fax: 0263-37-2609

【国際協力分科会】

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
分担研究報告書

国際協力分科会報告

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 京都府立医科大学研究開発・質管理向上統合センター・講師
川上 民裕 東北医科薬科大学皮膚科学教室・主任教授
河野 肇 帝京大学医学部内科学講座・教授
田村 直人 順天堂大学医学部膠原病内科・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
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
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

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
岸部 幹 旭川医科大学耳鼻咽喉科・頭頸部外科・講師
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
柴田 茂 帝京大学医学部内科学講座腎臓研究室・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
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

研究要旨 国際研究協力分科会が中心となり、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、以下の国際共同研究プロジェクトが進められている。①DCVAS（原発性全身性血管炎の分類・診断基準作成のための国際共同研究）、②RITAZAREM（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の有用性を評価する国際ランダム化比較試験）、③日本から最初に発信された肺限局型血管炎の概念をもとに、本疾患の疫学研究を主体とした国際共同試験、④結節性多発動脈炎のフェノタイプ解析を目的とした国際疫学研究、⑤血管炎を対象とした患者自発報告型の国際的な妊娠レジストリである V-PREG（Vasculitis Pregnancy Registry）。

A. 研究目的

血管炎に関する日本と海外の研究の状況・成果をお互いに共有しつつ、当研究班も国際共同研究

に参加する。これらを通して、日本と欧米等との血管炎の異同を知り、血管炎の原因、疫学、臨床症状、新しい治療法などに関して内外の理解を深

める。そして、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とする。

B. 研究方法

1) DCVAS (ACR/EULAR endorsed study to Development Classification and diagnostic criteria for primary systemic Vasculitis) :

①DCVAS に対して、本研究班から症例を登録する。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。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。②国際会議である Vasculitis Investigators Meeting に出席し、DCVAS に関する討議に参加し、班員で会議内容を共有する。③DCVAS 全登録症例を用いた臨床解析の提案を行う。

2) RITAZAREM (An international, open label, randomised controlled trial comparing rituximab with azathioprine as maintenance therapy in relapsing ANCA-associated vasculitis) 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、オープンラベル、ランダム化国際共同試験 : 現在症例登録は終了し、試験実施中である。

3) PLV (Pulmonary Limited Vasculitis) : 昨年 2 班 (びまん性肺疾患に関する調査研究班と本難治性血管炎研究班) 合同で ANCA 陽性間質性肺炎の検討部会が結成された。その後 11 月、米国血管炎臨床研究コンソーシアム主催 Vasculitis Investigators Meeting において、日米から PLV として提案があり、国際的に International Multidisciplinary AAV-ILD Study Group (IM AIS) を結成し、研究を進めることが提唱された。そのため、国際共同研究としての枠組みを固めていく。

4) PAN 国際疫学研究 (結節性多発動脈炎のフェノタイプ解析) : トルコの研究者が中心となっている多国間の後ろ向き観察研究。2000 年～2017 年間に診断された EMEA の診断基準を満たす PAN を対象

とする。患者背景、臓器病変の内容、BVAS、DEI、FFS、検査値、治療内容、予後についての情報を収集する。各項目に関して、コホート全体での値/割合について記述統計を用いて示す。各評価項目について、HBV 感染有 vs 無、小児 vs 成人、皮膚型 vs 全身型、ADA2 欠損有 vs 無でカイ 2 乗検定、U 検定で比較する。さらに、クラスター解析を行い、PAN の新たなサブグループを同定する。

5) 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である。その一つのプロジェクトとして妊娠レジストリの V-PREG への参加を検討する。

(倫理面への配慮)

倫理的妥当性は代表者が所属する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。

C. 研究結果

1) DCVAS : ①2011 年 1 月から本研究が始まり、2017 年 12 月で症例登録は終了した。最終的に世界各国の 136 施設から、6991 症例が登録された。疾患の内訳は、GPA1023 例、MPA506 例、EGPA382 例、GCA1207 例、TAK670 例、PAN194 例などであった。本研究班からは 19 施設から 196 症例が登録された。②国際会議において、DCVAS の最終登録状況、現在行われている大血管炎分類基準作成方法について報告、討議された。会議の内容を報告し、情報を共有した。③本研究班から DCVAS データを用いた解析について提案を行った。

DCVAS Final Participant Enrolment

- 最終的に6,991症例が登録

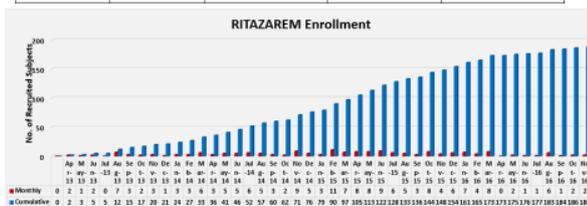
Final 2018			
	Total sites	Total patients recruited	% patients recruited
Europe	71	4107	59%
North America	22	1497	21%
Other regions	43	1387	20%
TOTAL	136	6991	
日本	19施設(25か所)	196	2.8%

2) RITAZAREM: 2016年11月までに、世界9カ国39施設より188例の被験者が登録され、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)。日本から現時点までに4例に6事象の重篤有害事象報告を行った。2019年12月の試験終了に向け、今後も適正に試験実施を行う予定である。

2018/12/7 H30年2回研修(血管炎班) 3

RITAZAREM update as of Dec 2018

	施設数/目標	被験者登録数/目標	割付数/目標	寛解に至らず割付前に試験治療中止
世界全体	39 / 60	188 / 190	164 / 160	19
日本	7 / 7	5 / 7	4 / 5	1



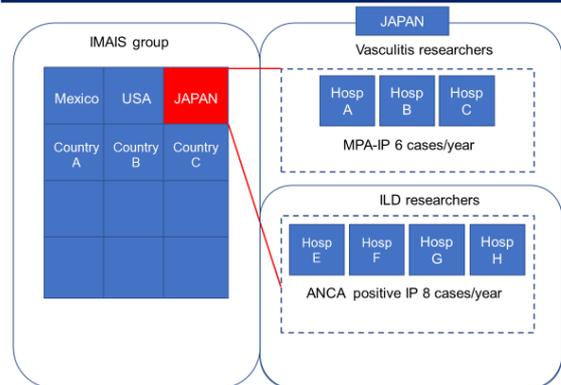
FPI 2013年4月、日本の参画 2013年5月~、日本FPI 2014年11月、登録終了2016年11月、試験終了2019年12月予定(日本LPO2019年9月)

3) PLV: 2018年8月、東京でびまん性肺疾患班と血管炎班の合同主催により、Dr. Specks と Dr. Flores-Suarez を招請し、PLV working group 国際会議が開催され、IM AIS と共同で国際コホート研究を進めることが確認され、具体的な研究内容について議論された。同年10月、VCRC の主催によりシカゴで開催された Vasculitis Investigators' Meeting において、PLV working group と IM AIS の今後の共同研究の方向性が確認された。わが国での今後の研究方針は以下のよう

に確認された。

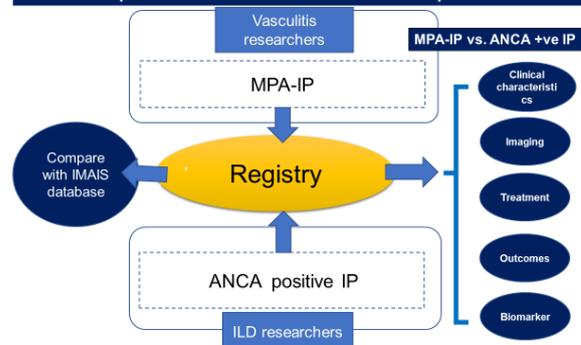
① IM AIS : びまん班4施設(東邦大学、自治医大、神奈川循環センター、浜松医大) + 血管炎班3施設(東京女子医大、順大、千葉大)) で prospective study に協力していく。びまん班は ANCA 陽性 IP で MPA 未発症の症例、血管炎班は ANCA 陽性 IP で MPA 発症例も含めて IM AIS に entry し、臨床、画像、病理、呼吸機能、治療、予後について国際的な地域差を検討する。

Research contribution to IM AIS from Japan



② PLV working group : MPA-IP と PLV を対象とし、びまん班と血管炎班が共同で前向きにエントリーし、臨床の特徴を比較することを目的とする。MPO- あるいは PR-3 ANCA 陽性 MPA-IP と PLV の2群 (MPA-IP, PLV, PR-3-IP and MPO-IP) における、胸部 CT 画像、病理像、予後)、治療戦略、サロゲート&バイオマーカー、病因を比較検討する。

Establish a new prospective registry of ANCA positive IP and MPA-IP in Japan



4) PAN 国際疫学研究 : 2018年6月時点でトルコから67例、イギリスから47例、スロベニアから14例、千葉大学から22例の合計150例のデータを収

集。男：女＝89：61、発症年齢の中央値は37歳。23%は小児発症で、4例はHBV関連、7例はADA2欠損であった。皮膚型PANでは女性の割合が58%と高く（ $P=0.01$ ）、小児では成人と比べ皮膚病変を有する割合が高かった（100% vs 63%、 $P<0.01$ ）。多くの症例でステロイド＋シクロフォスファミドが投与され、21%で生物製剤が使用されていた。観察期間中央値が60カ月の集団で、再発は約半数に認められ、21例が死亡、うち6例が原病死であった。

5) V-PREG：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、プロトコール、同意書、質問事項等の日本語化をした。今後ウェブサイトの稼働に合わせ、V-PREG日本語化プロジェクトについて帝京大学において倫理申請を行う予定としている。また、日本人患者のリクルートを目的として、ウェブサイトとソーシャルメディアを活用することとした。

D. 考察

血管炎の分類、診断に関しては、世界統一された基準を作成する目的で、DCVAS 国際共同研究が始まった。今後はこの登録症例ならびに本分科会も参加した clinical vignette expert panel review の解析から各疾患の新たな分類・診断基準が作成されるが、わが国からも症例の登録がなされ、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。

ANCA 関連血管炎の治療法に関して、世界でのエビデンス構築に日本が寄与すること（国際共同臨床試験への参画）は重要であるとの認識が本研究班全体でも確認され、協力体制が整った。RITAZAREM 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。

PLV に関しては、日本から最初に発信された概

念をもとに、国際共同臨床試験（PLV working group + IMAIS (International Multidisciplinary AAV-ILD Study Group) コンソーシアム）としての枠組みが形成され、疫学研究を主体として進む方向性が示された。本コホート研究結果を統合することにより、我が国のANCA関連血管炎合併間質性肺炎の診断および治療に関する新たなエビデンスの構築に役立つことが期待される。

PAN 国際疫学研究に関しては、最近、スウェーデン、イタリア、トルコ、聖マリアンナ医科大学（9例）からの追加症例があった。今後は、それらの症例を加えたコホートで最終的な解析を行う予定となっており、より広い地域とさらに多くの症例数での解析が待たれる。

V-PREG に関しては、血管炎を対象とした患者自発報告型のレジストリであり、患者側に立った国際研究という意味でも意義深いと考えられる。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、日本人患者のリクルートを目的としたウェブサイトとソーシャルメディアの活用、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。

E. 結論

種々の国際共同研究の継続とともに、新たな国際共同研究への参画や立ち上げも進められている。今後も、欧米で開催される会議等への参加により（Vasculitis investigator's meeting、他）、多数の国際共同臨床研究の現況および今後の予定、方針に関する最新の知見を共有していく意義も大きいと考えられた。また、血管炎の原因、疫学、臨床症状、新しい治療法などに関して内外の理解を深め、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ように、本研究班および本分科会が一体となって活動を継続する必要がある。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

•Hara A, Wada T, Sada KE, Amano K, Dobashi H, Harigai M, Takasaki Y, Yamada H, Hasegawa H, Hayashi T, Fujimoto S, Muso E, Kawakami T, Homma S, Yoshida M, Hirahashi J, Ogawa N, Ito S, Makino H, Arimura Y; Research Committee on Intractable Vasculitides and the Strategic Study Group to Establish the Evidence for Intractable Vasculitis Guideline: Risk Factors for Relapse of Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-associated Vasculitis in Japan: A Nationwide, Prospective Cohort Study. *J Rheumatol* 45(4):521-528, 2018.

•Watanabe H, Sada KE, Matsumoto Y, Harigai M, Amano K, Dobashi H, Fujimoto S, Usui J, Yamagata K, Atsumi T, Banno S, Sugihara T, Arimura Y, Matsuo S, Makino H; For Japan Research Committee of the Ministry of Health Labour, Welfare for Intractable Vasculitis (JPVAS) Research Committee of Intractable Renal Disease of the Ministry of Health Labour, Welfare of Japan: Association between reappearance of myeloperoxidase-antineutrophil cytoplasmic antibody and relapse in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: Subgroup analysis of nationwide prospective cohort studies. *Arthritis Rheumatol* 70(10):1626-1633, 2018.

•Yamagata K, Usui J, Nagata M, Sugiyama H, Sada KE, Muso E, Harigai M, Amano K, Atsumi T, Fujimoto S, Yuzawa Y, Kobayashi M, Saito T, Ito T, Hirawa N, Homma S, Dobashi H, Tsuboi N, Ishizu A, Arimura Y, Makino H, Matsuo S; Research Committee of Intractable Renal Disease and the Research Committee of Intractable Vasculitis Syndrome of the Ministry of Health, Labour, and Welfare of

Japan: Histopathological classification of anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated glomerulonephritis in a nationwide Japanese prospective 2-year follow-up cohort study. *Clin Exp Nephrol* 23:387-394, 2019.

•Homma S, Bando M, Azuma A, Sakamoto S, Sugino K, Ishii Y, Izumi S, Inase N, Inoue Y, Ebina M, Ogura T, Kishi K, Kishaba T, Kido T, Gemma A, Goto Y, Sasaki S, Johkoh T, Suda T, Takahashi K, Takahashi H, Taguchi Y, Date H, Taniguchi H, Nakayama T, Nishioka Y, Hasegawa Y, Hattori N, Fukuoka J, Miyamoto A, Mukae H, Yokoyama A, Yoshino I, Watanabe K, on behalf of the Ministry of Health, Labour and Welfare, the Study Group on Diffuse Pulmonary Disorders, Scientific Research/Research on Intractable Diseases, and Japanese Respiratory Society : Japanese guideline for the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. *Respiratory investigation*, 56:268-291, 2018.

•Harigai M, Nagasaka K, Amano K, Bando M, Dobashi H, Kawakami T, Kishibe K, Murakawa Y, Usui J, Wada T, Tanaka E, Nango E, Nakayama T, Tsutsumino M, Yamagata K, Homma S, Arimura Y : 2017 Clinical practice guidelines of the Japan Research Committee of the Ministry of Health, Labour and Welfare for Intractable Vasculitis for the management of ANCA-associated vasculitis. *Mod Rheumatol* 29(1):20-30, 2019.

•Nagasaka K, Harigai M, Hagino N, Hara A, Horita T, Hayashi T, Itabashi M, Ito S, Katsumata Y, Kawashima S, Naniwa T, Sada K, Nango E, Nakayama T, Tsutsumino M, Yamagata K, Homma S, Arimura Y : Systematic Review and Meta-analysis for 2017 Clinical Practice Guidelines of the Japan Research Committee for Intractable Vasculitis Syndrome of the Ministry of Health, Labour, and Welfare for the Management of ANCA-associated Vasculitis. *Mod Rheumatol* 29(1):119-129, 2019.

・Suzuki A, Sakamoto S, Kurosaki A, Kurihara Y, Satoh K, Usui Y, Nanki T, Arimura Y, Makino H, Okada Y, Harigai M, Yamagata K, Sugiyama H, Dobashi H, Ishizu A, Tsuboi N, Usui J, Sada Ken-ei, Homma S: Chest high-resolution CT findings of microscopic polyangiitis: A Japanese first nationwide prospective cohort study. *AJR* 213:1-11, 2019

・Nawata K, Nakamura J, Ikeda K, Furuta S, Nakajima H, Ohtori S, Hagiwara S, Wako Y, Miura M, Kawarai Y, Sugano M, Yoshino K, Orita S, Inage K, Akazawa T: Transitional changes in the incidence of osteonecrosis in systemic lupus erythematosus patients: focus on immunosuppressant agents and glucocorticoids. *Rheumatology (Oxford)* 57(5):844-849, 2018.

・Saku A, Furuta S, Hiraguri M, Ikeda K, Kobayashi Y, Kagami SI, Kurasawa K, Matsumura R, Nakagomi D, Sugiyama T, Umibe T, Watanabe N, Nakajima H: Longterm Outcomes of 188 Japanese Patients with Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis. *J Rheumatol* 45(8):1159-1166, 2018.

・藤元昭一、猪原登志子: ANCA 関連血管炎に対する血漿交換療法 (PEXIVAS 試験を含む)。日本臨床 76 巻増刊号 6「血管炎 (第 2 版) 臨床と基礎のクロストーク」、日本臨床社、東京、2018 年 pp603-607.

・田村直人. ANCA 関連血管炎の近年の疾患概念と分類. *ENTONI* 217:9-16, 2018

・田村直人. 多発血管炎性肉芽腫症 診断. 日本臨床 76 巻増刊号 6「血管炎 (第 2 版) 臨床と基礎のクロストーク」、日本臨床社、東京、2018 年 pp249-254.

・田村直人. 多発血管炎性肉芽腫症 治療. 日本臨床 76 巻増刊号 6「血管炎 (第 2 版) 臨床と基礎のクロストーク」、日本臨床社、東京、2018 年 pp255-260.

・有村義宏、針谷正祥、丸山彰一、本間 栄: ANCA

関連血管炎診療ガイドライン 2017. 日内会誌 107:741-745, 2018.

・猪原 登志子. 【血管炎(第 2 版)-基礎と臨床のクロストーク-】 最新の研究トピックス 臨床研究の進歩 ANCA 測定法(MPO-ANCA、PR3-ANCA)の現状と課題. 日本臨床 76 巻増刊 6 血管炎(第 2 版) Page569-575 (2018. 07)

・坂本 晋、本間 栄: 膠原病の血管病変とそのマネジメント-全身性血管炎における肺病変-. *リウマチ科* 59:487-494, 2018.

・坂本 晋、本間 栄: 好酸球性多発血管炎性肉芽腫症. *アレルギーの臨床* 38:741-744, 2018

・坂本 晋、鈴木亜衣香、本間 栄: ANCA 関連血管炎における肺病変. 日本臨床 (増) 血管炎 (第 2 版) :320-325, 2018.

・本間 栄: MPO-ANCA 陽性間質性肺炎 疫学・概念・病態. 日本臨床 (増) 血管炎 (第 2 版) :278-281, 2018.

・古田俊介: ANCA 関連血管炎の地域差. 日本臨床 76 巻増刊号 6「血管炎 (第 2 版) 臨床と基礎のクロストーク」、日本臨床社、東京、2018 年 pp543-547.

・山形美絵子、池田啓、古田俊介、中島裕史. 胸部 CT で診る顕微鏡的多発血管炎の肺病態. 日本臨床 76 巻増刊号 6「血管炎 (第 2 版) 臨床と基礎のクロストーク」、日本臨床社、東京、2018 年 pp562-568.

・河野肇: 国際臨床多施設共同研究の現況. 日本臨床 76 巻増刊号 6「血管炎 (第 2 版) 臨床と基礎のクロストーク」、日本臨床社、東京、2018 年 pp58-63.

・内田俊也、河野肇、浅子来美、菊地弘敏、本間文佳、豊城大悟、古西純子、奈倉倫人、山崎ちひろ、兒島憲一郎、藤垣嘉秀、鈴木和男: 全身性血管炎患者血清における抗モエシン抗体の臨床的意義、日本腎臓学会誌、2018 年、p424

2. 学会発表

・藤元昭一: 教育講演 1. 血管炎診療 Up to date.

第 61 回日本腎臓学会学術総会 2018.6 (新潟市)
・石崎友梨、海老原尚、麻生久美子、新屋琴子、皆川明大、岩切太幹志、中川秀人、西園 隆三、菊池正雄、佐藤祐二、藤元昭一：異なる組織像を呈した ANCA 陽性ループス腎炎(LN)の 2 例。第 48 回日本腎臓学会西部学術大会 2018.9 (徳島)
・猪原 登志子. 臨床研究の倫理と規制 指針と臨床研究法について. 第 61 回日本腎臓学会学術総会 2018.6 (新潟市)
・河本 敏雄, 小笠原 倫大, 松下 雅和, 仲野 総一郎, 山中 健次郎, 山路 健, 田村 直人. 巨細胞

性動脈炎における側頭動脈の画像診断に関する検討. 第 62 回日本リウマチ学会総会・学術集会. 2018.4 (東京)

・Homma S : Japanese Protocol for PLV Cohort. Pulmonary Limited Vasculitis (MPO-ANCA positive IP) Working Group Meeting, Tokyo, 2018.8

H. 知的財産権の出願・登録
なし

【横断協力分科会】

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
分担研究報告書

横断協力分科会報告

研究分担者 高崎 芳成 順天堂大学医学部膠原病内科/膠原病・リウマチ学・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血液浄化療法法人材育成システム開発学・教授
竹内 勤 慶應義塾大学医学部リウマチ内科・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 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：

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
野澤 和久 順天堂大学医学部膠原病内科学講座・准教授

研究要旨

横断協力分科会は、本研究班の各分科会にて提唱されたガイドライン（GL）の評価及び意見を統合し、関係各分野の意見を求めることにより整合性のある診療GLの普及をバックアップすることを目的とする。ANCA 関連血管炎（AAV）のGLとしては、過去に血管炎症候群の診療GL（循環器病の診断と治療に関するGL、2006-2007年度合同研究班報告、JCS 2008）、AAVの診療GL（2014改訂版、厚労省研究班）、エビデンスに基づく進行性腎障害診療GL（2014、厚労省研究班）が本邦で策定されている。本年は昨年度に引き続き膠原病、腎臓、呼吸器内科専門医を対象に、本研究班で策定したGLの有用度を明らかにするアンケート調査のとりまとめを行った。また、学会内のシンポジウムで共通GLを横断的にディスカッションすることでAAVの標準的な治療方針をより共有できる可能性が示唆されたため、本年度も日本循環器病学会総会、日本リウマチ学会総会、日本耳鼻科学会および日本皮膚科学会において、合同シンポジウムの開催を設定した。また、一般医および国民の血管炎に対する知識を広める目的で「あなたと一緒に考える高安動脈炎と巨細胞動脈炎（側頭動脈炎）の診療」、「血管炎の診断と治療の最新情報」と題する市民公開講座を開催した。また、本研究班のホームページをさらに充実させた。

A. 研究目的

本研究班の各分科会で検討されたガイドライン（GL）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GLの策定をバックアップする事とその普及・啓蒙を目指す。そのために
1. 各分科会で検討されたGLを評価しながら、血管炎診療に関連する学会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。

2. 策定された GL 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。

3. GL 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を企画する。

4. 本研究班のホームページを作成し、研究班の活動および策定された GL を一般医ならびに国民に広く普及させる。

B. 研究方法

1. 本研究班により策定された「ANCA 関連血管炎診療ガイドライン 2017」の浸透度および利用度をアンケート調査に解析し、現時点における有用度を解析する。

1) 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する。

2) 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。

3) 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。

4)

4) 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。

2. 策定された GL を国民に広く普及させることを目的に、市民公開講座を開催する。

3. GL の普及を目指す目的で、各関連学会に本研究班より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を提唱する。

4. 本研究班のホームページに日本循環器病学会による「血管炎症候群の診療ガイドライン (2017 年改訂版) をリンクした。

(倫理面への配慮)

本研究においては倫理面への配慮上、特に問題となる点はない。今回のアンケートにおいても無記名であり、患者情報も含まないため、倫理面での問題は存在しない。

C. 研究結果

1. 「ANCA 関連血管炎診療ガイドライン 2017」のアンケート調査

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対象に WEB によるアンケート調査を行った。現在その結果を集計中である。

2. 市民公開講座の開催

「あなたと一緒に考える高安動脈炎と巨細胞動脈炎 (側頭動脈炎) の診療」の表題で 2018 年 9 月 2 日 (日) に東京駅オアゾにて市民公開講座を開催した。1) 高安動脈炎の診断と PET 検査、2) 巨細胞性動脈炎の診断と治療、3) 小児高安動脈炎の診断と治療、4) やりたいことをするためのセルフマネジメント等の講演が各領域の専門講師によって行なわれ、市民と共に活発な討議がなされた。

さらに、2018年2月16日（土）に「血管炎の診断と治療の最新情報」の表題にて福岡 ACU/アキュにて本年度2回目の市民公開講座が開催された。1) ANCA 関連血管炎、2) 結節性多発動脈炎、3) 高安動脈炎・巨細胞性動脈炎に加え、4) 小児の血管炎に関する講演が行われ、第1回目と同様に多数の市民が参加された。

3. 関連学会と本研究班による特別講演もしくはシンポジウムの企画

1) 第62回日本リウマチ学会総会・学術集会
2018年4月28日、特別企画シンポジウム4「血管炎診療の最前線」にて1) 血管炎病理診断コンサルテーションシステム、2) 臨床疫学研究に基づく大型血管炎の新知見、3) 大型血管炎の生物学的製剤治療、4) 大型血管炎の診療ガイドライン、5) MPA、GPA に対するリツキシマブ治療—RemIRIT 研究から、および6) アンケート調査から見た AAV 診療ガイドライン2017の表題にて各専門分野の講師による講演が行われた。

2) 第117回日本皮膚科学会総会

2018年6月3日、シンポジウム4「内科医・小児科医・病理医を招いた血管炎シンポジウム」にて1) 皮膚動脈炎（皮膚型結節性多発動脈炎）の全国アンケート調査結果、2) 結節性多発動脈炎の診断・治療と皮膚病変、3) ANCA 関連血管炎の診断・治療と皮膚病変、4) 小児血管炎の診断・治療と皮膚病変、5) 血管炎診療の病理診断と皮膚病変の講演が行われた。

3) 第57回日本耳鼻科学会

2018年9月27日、日本鼻科学会・難治性血管炎に関する研究班合同シンポジウム「GPA、EGPAの臨床と病態」にて1) GPA、EGPAの病態、2) GPAの臨床像と取り扱い（特に上気道限局型について）、3) EGPAの臨床像と取り扱いの講演が行われた。

4) 第38回日本サルコイドーシス/肉芽種性疾患学会総会

2018年11月2-3日、「ANCA 関連血管炎診療の進歩—病変を中心に」のテーマにて1) オーバービューに引き続き、2) ANCA 関連血管炎の肺病変の画像診断、3) ANCA 関連血管炎の肺病理診断、4) 顕微鏡的多発血管炎における間質性肺炎、5) 好酸球性多発血管炎性肉芽腫症の講演が行われた

5) 第38回日本川崎病学会学術集会

2018年11月16日、シンポジウム1「小児期血管炎の急性期治療と長期管理—現状と今後の展望—」にて1) 小児血管炎のOverview、2) ANCA 関連血管炎、3) 小児高安動脈炎の診断と治療、4) 結節性多発動脈炎、5) 川崎病に対する急性期治療および6) 川崎病 遠隔管理の講演が行われた。

6) 第49回日本心臓血管学会学術総会

2019年2月11日～13日に岡山コンベンションセンターにて「大型血管炎治療の最前線」のシンポジウムが開催された。

4. 難治性血管炎に関する調査研究班のホームページ

本分科会にて、インターネットによる情報発信への対応として当調査研究班のホームページ

<http://www.vas-mhlw.org> が立ち上げられているが、新たに日本循環器病学会による「血管炎症候群の診療ガイドライン（2017年改訂版）がリンクされ、一般向けに大動脈炎症候群の開設も行われた。

D. 考察

これまでのGLに対するアンケート調査や合同シンポジウムにより各領域の専門医の血管炎症候群の治療に対する治療の相違点が明確にされてきた。しかし、次第にGLによって提唱されている免疫抑制薬の使用法などに対する共通の理解が深まりつつあることが確認された。また、市民

公開講座には多くの聴衆が参集し、その感心の高さが改めて浮き彫りとなった。

E. 結論

今後も積極的に一般・専門医に対して GL の普及と理解を深める啓蒙活動を行うこと、さらに一般市民における血管炎症候群の理解を深めることがより良い医療の実践の上で重要と考えられる。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

共同シンポジウム参照

H. 知的財産権の出現・登録状況

なし

【小兒血管炎研究】

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
分担研究報告書

小児血管炎研究体制活動報告

研究分担者：

高橋 啓 東邦大学医学部病院病理学講座・教授

研究協力者：

鮎沢 衛 日本大学小児科・准教授

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 東京大学小児科・助教

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

鈴木 啓之 和歌山県立医科大学小児科・教授

中野 直子 愛媛大学医学部小児科学・助教

服部 元史 東京女子医科大学腎臓小児科・教授

三浦 健一郎 東京女子医科大学腎臓小児科・講師

宮前 多佳子 東京女子医科大学医学部膠原病リウマチ内科学講座・講師

研究要旨 2017年度から小児血管炎研究体制が発足し、中・小型血管炎臨床分科会、大型血管炎臨床分科会の中で研究課題を実施することとなった。対象疾患は高安動脈炎、結節性多発動脈炎、ANCA 関連血管炎、川崎病である。小児血管炎の診断基準・治療指針・重症度分類、小児から成人への移行期医療、妊娠・出産などを成人血管炎と対比しつつ今後の研究を進めていく。

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. 研究方法：

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. 2018年11月、本班、日本小児リウマチ学会、日本小児腎臓病学会、日本川崎病学会による合同シンポジウム「小児血管炎の急性期治療と長期管理—現状と今後の展望—」を開催した。
2. 高安動脈炎：
 - 1) 「高安動脈炎女性患者と妊娠・出産の実態調査」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に関する調査票を作成し、大型血管炎コホート研究対象施設を中心に倫理委員会に諮り調査を開始した。

- 2) 大型血管炎全国疫学調査データを用いた小児期発症高安動脈炎症例の解析研究について計画した。
- 3) 患者会からの要望もあり、患者・保護者のみならず、学校社会などでも疾患の理解が得られるような疾患・治療説明書（パンフレット）の作成を計画した。

3. 小児結節性多発動脈炎(PAN)：

PAN 治療ガイドライン作成ワーキンググループへ参加した。

4. 川崎病：

- 1) 診断のてびきの改訂
2018年4月から委員会を発足させ、診断基準あるいは診断の手引き改訂案について、メール審議および国際川崎病シンポジウム、日本川崎病学会会期中に委員会を開催し改訂作業を進めた。2019年3月、委員による改定案が決定され、4月日本川崎病学会運営委員会、本班、日本川崎病研究センターでの審議を経て最終決定される予定である。
- 2) 2018年11月、川崎病の子供をもつ親の会主催、市民公開講座に本班が後援した。

5. 小児 ANCA 関連血管炎：

- 1) 血管炎症候群治療の手引き作成にあたり EGPA ワーキンググループでは臨床個人調査票/重症度分類の見直しも行った。
- 2) MPA/GPA ワーキンググループに参画し、臨床個人調査票/重症度分類の見直しを行った。小児患者にも適応できるよう文言・基準を修正した。

D. 考察：

1. 各血管炎疾患研究担当者は、上記研究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、小児難治性血管炎合同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。

E. 結論：

小児血管炎研究体制として各疾患について臨床分科会の中で提案・計画がなされ、順次実施していく予定である。

F. 健康危険情報

G. 研究発表

H. 知的財産権の出願・登録