

難治性血管炎に関する調査研究班 今年度の本研究班全体の活動報告

研究代表者 針谷 正祥(東京女子医科大学医学部膠原病リウマチ内科学講座リウマチ性疾患薬剤疫学研究部門 特任教授)

A. 研究目的：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水準の更なる向上と患者支援体制充実を図ることを目的とする。

B. 方法：平成 30 年度は、1) 血管炎関連学会でのシンポジウム・市民公開講座開催を通じた啓発活動、2) CPG 使用状況のモニタリング、3) CPG、診断基準、重症度分類の関連学会での承認、4)国際診断基準作成への協力、5) 血管炎症候群治療の手引き作成、6) 血管炎各疾患の疫学研究、7)血管炎患者の quality of life 研究および医療経済学的研究、8) 血管炎患者レジストリデータの収集・解析、9) 血管炎病理コンサルテーション、10) 血管炎病理学的所見における未解明問題への取り組み 11) 小児血管炎研究、12) ANCA 陽性間質性肺炎のびまん性肺疾患に関する調査研究班および海外研究者との共同研究、13) 血管炎患者に関する国際共同研究を実施した。

C. 結果： 1) 血管炎関連学会で多数の共同シンポジウムを開催し、2 回の市民公開講座を開催し、もう 1 回は開催予定である、2) CPG 使用状況に関するアンケート調査を実施した、3) CPG、診断基準、重症度分類が全ての関連学会で承認された、4)国際診断基準作成に協力し、二次解析の申請を行った、5) 血管炎症候群治療の手引き作成のためのワーキンググループを発足させ、各グループで検討を進めた、6) 難病疫学班にご協力頂き、大型血管炎の全国疫学研究を開始し、臨床調査個人票を用いた疫学研究を実施した、7)血管炎患者の quality of life 研究および医療経済学的研究を継続した、8) 血管炎患者レジストリデータとして、リツキシマブ投与 ANCA 関連血管炎患者、大型血管炎患者データを収集・解析し、関連学会で報告した、9) 血管炎病理コンサルテーションを継続し、一般の医療機関からの申し込みに対応した、10) 血管炎病理学的所見における未解明問題への取り組みを開始した、11) 小児血管炎研究で各疾患ごとの解析を進めた、12) ANCA 陽性間質性肺炎についてびまん性肺疾患に関する調査研究班と共同して海外研究者を招聘し国際ワーキンググループ会議を開催した、12) 血管炎患者に関する複数の国際共同研究を実施した。

D. 結論：分担・協力研究者の協力のもと班全体で研究課題に計画的・組織的に取り組んだ結果、それぞれの研究課題において予想以上の研究成果を得られ、その結果として難治性血管炎の医療水準の更なる向上と患者支援体制充実を図ることができた。

6-1. 中・小型血管炎臨床分科会

分科会会長：

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
川上 民裕 東北医科薬科大学医学部皮膚科学 主任教授
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(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(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
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
池谷 紀子 杏林大学第一内科(腎臓・リウマチ膠原病内科) 助教
池田 高治 和歌山県立医科大学医学部皮膚科学教室 講師
石黒 直子 東京女子医科大学皮膚科学講座 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
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
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
小川 法良 浜松医科大学第三内科 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 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
小松田 敦	秋田大学医学部血液・腎臓・リウマチ内科 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
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 良哉	産業医科大学医学部第1内科学講座 教授
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
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
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
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
山村 昌弘	岡山済生会総合病院内科 特任副院長

6-1-1. MPA/GPAワーキンググループ

ワーキンググループ長：

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

メンバー：

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

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

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

中・小型血管炎臨床分科会長

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

- A. 研究目的：厚生労働省難治性血管炎に関する調査研究班は、血管炎に対する難病対策の向上および難病支援体制の充実を目的としている。
- B. 方法：本ワーキンググループは、MPAおよびGPAに関するパートを担当する。他分科会及びワーキンググループと協同し、①診療ガイドラインの作成・普及・モニタリング・改訂、②臨床調査個人票に基づく患者および治療状況の解析、③診断・重症度分類改訂を通じた難病支援体制に関して活動を行う。
- C. 結果：
- ①：ANCA関連診療ガイドライン2017が発刊された。Mindsで行われた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、他疾患の診療ガイドライン作成者と意見交換を行い、次回改訂時の参考となる情報を得た。
- ②：データ解析を行った。『MPA・GPA臨床調査個人票解析結果』抄録を参照。
- ③：難病情報センターの指定難病（MPA、GPA）の原稿を改訂した。重症度分類の調査についてワーキンググループで意見を集約し、提出した。
- D. 結論：MPA、GPAに関し、①～③の活動を行った。

6-1-2. EGPA ワーキンググループ

ワーキンググループ長：

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

メンバー：

駒形 嘉紀 杏林大学医学部第一内科腎臓・リウマチ膠原病内科 准教授

神田 祥一郎 東京大学小児科 助教

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

関谷 潔史 国立病院機構相模原病院 アレルギー科 医長

堀場 恵 東京女子医科大学病院 神経内科 非常勤講師

中・小型血管炎臨床分科会長

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

- A. 研究目的：現在 ANCA 関連血管炎診療ガイドラインは 2017 年に改訂され整備されたが、これは主に顕微鏡的多発血管炎と多発血管炎性肉芽腫症を対象としたものである。本研究では、好酸球性多発血管炎性肉芽腫症（EGPA）について、現時点での臨床研究や case シリーズによる報告および専門家の意見などに基づき、EGPA の診療の手引き（仮称）を作成することを目的とする。
- B. 方 法：Minds の診療ガイドライン作成の手引きに準じて、以下の①～⑤の Clinical Question (CQ) を作成した。
- ①寛解導入療法にステロイドは有用か？
 - ②寛解導入に免疫抑制薬（シクロホスファミド、アザチオプリン、メトトレキサート）は有用か？
 - ③寛解導入に生物学的製剤（リツキシマブ、メボリズマブ、オマリズマブ）は有用か？
 - ④寛解維持療法に免疫抑制薬（シクロホスファミド、アザチオプリン、メトトレキサート）は有用か？
 - ⑤寛解維持療法にリツキシマブ、免疫グロブリン大量療法、メボリズマブがそれぞれ有用か？
- 個々の CQ に対するアウトカムとして、生存率、寛解率、QOL(SF36 など)、再発率、ステロイド減量効果、重篤感染症および重篤有害事象の発生率を選定した。systematic review (SR) のための文献検索は、疾患名とアウトカム事象を key word として杏林大の図書館に依頼した。Working Group メンバー 8 人を 2 人ずつ 4 つのペアに分けて SR を行い、8 人全員で推奨を決定する予定とした。
- C. 結 果：文献検索の結果、医中誌で 33 件、Cochrane から 85 件、Pubmed から 51 件の文献が抽出されたが、他の血管炎を対象としたものが多く混在するなど、適当ではないと思われるものが多かった。
- D. 考 察：RCT などのエビデンスレベルの高い研究は非常に少なく、case series などを集

めて検討することになる。今後医療疫学の専門家を交えて文献検索式の設定など、SRの方法の再検討を行う必要がある。

- E. 結 論：本研究によって、EGPA の治療指針が確立され、より適切な医療を EGPA 患者に提供することが可能になると期待される。

6-1-3. PAN ワーキンググループ

ワーキンググループ長：

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

メンバー：

南木 敏宏 東邦大学医学部内科学講座膠原病学分野 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

池田 高治 和歌山県立医科大学医学部皮膚科学教室 講師

石黒 直子 東京女子医科大学皮膚科学講座 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

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 中京病院 皮膚科部長、
膠原病リウマチセンター長

鈴木 美紀 東京女子医科大学病院 神経内科 准講師

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

中野 直子 愛媛大学医学部小児科学 助教

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

- A. 研究目的：中・小型血管炎に含まれる指定難病のうち結節性多発動脈炎（PAN）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を目的とする。とくに、中・小型血管炎で扱う指定難病のうち PAN を含む 4 疾患（PAN、好酸球性多発血管炎性肉芽腫症、悪性関節リウマチ、原発性抗リン脂質抗体症候群）はいまだガイドラインが整備されていないため、可及的に正式なガイドライン作成手順に則った診療ガイドを作成する。
- B. 方 法：中・小型血管炎メンバーより PAN ワーキンググループ（WG）を編成し、中・小型血管炎分科会統括委員会の作成した共通の企画書（SCOPE）にしたがって、治療に特化した PAN「治療の手引き」を作成する。小児・皮膚における PAN も扱う。また、PAN に関する難病のホームページや、必要に応じて診断基準・重症度分類の見直しも行う。
- C. 結 果：
- ①治療の手引きの作成：統括委員会において、診療指針作成 WG の責任者と作成メンバーを決定後、治療のアルゴリズム、重症臨床課題、およびアウトカムを含む共通の企画書（SCOPE）を作成した。これらの重症臨床課題、およびアウトカムに基づき、CQ の作成、選定が完了し、文献検索/システムティックレビューが進行中である。文献検索は WG 内で独自に行うほか、具体的な CQ およびキーワードを基に日本図書館協会へも外注した。
- CQ1. 「PAN の初期治療に有効な治療薬はあるか？」
- CQ2. 「PAN の維持治療に有効な治療薬はあるか？」
- CQ3. 「皮膚型 PAN(CA) に対して有効な治療はあるか？」

これまでに、英文誌 228 編（ポジコン論文を含む）および医中誌 30 編が選定され、一次スクリーニングをほぼ終了し、二次スクリーニングが進行中である。

②厚労省からの依頼にしたがい、PAN についても中小型血管炎班の難病ホームページ（疾患解説、FAQ）の修正を行った。

- D. 考 察：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、研究継続性ととも、小児例を含めた研究体制の構築が図られている。発刊された AAV 診療ガイドライン 2017 の関連学会からの承認、モニタリング・評価と改訂、診断基準・重症度分類の見直し、臨床個票を用いた科学的な検証（疫学研究）の実施に向けた体制が整い、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。PAN を含む 4 疾患の診療指針を来年度内に作成できるよう作業を進めてゆく。
- E. 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、PAN を含む指定難病 4 疾患の治療の手引き作成と重症度分類等の見直しにより、これらの希少疾患の診療水準が向上することが期待できる。

6-1-4. MRA ワーキンググループ

ワーキンググループ長：

田村 直人 順天堂大学医学部膠原病内科 教授

メンバー：

安倍 能之 順天堂大学医学部膠原病内科学講座 助教

土橋 浩章 香川大学医学部附属病院膠原病・リウマチ内科 准教授

川上 民裕 東北医科薬科大学医学部皮膚科学 主任教授

小林 正樹 東京女子医科大学病院 神経内科 助教

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

中・小型血管炎臨床分科会長

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

- A. 研究目的：悪性関節リウマチ (malignant rheumatoid arthritis: MRA) は血管炎をはじめとする関節外症状をみとめ、難治性もしくは重篤な臨床病態を示す指定難病である。中・小型血管炎に含まれる指定難病のうち MRA 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) 等の作成および改訂、個人調査票を用いた研究を主体的に実施することを目的とする。MRA は免疫異常いまだガイドラインが整備されていないため、可及的に正式なガイドライン作成手順に則った診療ガイドを作成する。
- B. 方法：中・小型血管炎メンバーより MRA ワーキンググループ (WG) を編成し、中・小型血管炎分科会統括委員会の作成した共通の企画書 (SCOPE) にしたがって、治療に特化した MRA 「治療の手引き」を作成する。MRA の皮膚病変、神経病変も扱う。また、MRA に関する難病のホームページ、必要に応じて診断基準・重症度分類の見直しも行う。
- C. 結果：
- ①治療の手引き作成：統括委員会において、治療のアルゴリズム、重症臨床課題、およびアウトカムを含む共通の企画書 (SCOPE) が作成された。これらの重症臨床課題、およびアウトカムに基づき、MRA における CQ の作成、選定が完了し、文献検索/システムティックレビューを行っている。文献検索は WG 内で独自にも行っているほか、具体的な CQ およびキーワードを基に日本図書館協会へも外注している。
- CQ1. リウマトイド血管炎 (RV) に対してグルココルチコイド (GC) は有用か？
- CQ2. RV に対して GC と免疫抑制薬の併用は有用か？
- CQ.3 RV に対して生物学的抗リウマチ薬は有用か？
- CQ4. RV に対して血漿交換療法は有用か？
- 上記の CQ について現在、文献検索、スクリーニングを行っている。
- ②厚労省からの依頼により、中小型血管炎班の難病ホームページ (疾患解説、FAQ) の MRA について修正した。
- ③MRA の個人調査票について、修正が必要な箇所がないか検討した。

- D. 考 察：MRAは関節リウマチ患者に発症する血管炎を伴う難治性病態であり、その治療のエビデンスが十分でないこと、関節リウマチ自体の治療がこの10年で大きく変貌していること、などから治療指針の整備が必要である。今後は具体的な工程表に基づいて、診療指針を研究機関である来年度内に作成できるよう作業を進めてゆく。
- E. 結 論：MRAの治療の手引き作成と個人調査票や重症度分類等の見直しにより、本疾患の診療水準が向上することが期待できる。

6-1-5. APS ワーキンググループ

ワーキンググループ長：

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

メンバー：

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

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

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

村川 洋子 島根大学医学部内科学講座・内科学第三 准教授

中・小型血管炎臨床分科会長

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

- A. 研究目的：抗リン脂質抗体症候群(APS)は病原性自己抗体である抗リン脂質抗体の存在下で出現する動静脈血栓症や妊娠合併症であり、とくに血栓症の発症には抗リン脂質抗体の向炎症機能が重要と考えられている。また、血栓症の発症には 2nd hit が必要とされ APS 非発症の抗リン脂質抗体陽性例の予防治療についてはケースによってはエキスパートの間でも見解の違いが認められる。一方、急速に全身の血栓症を発症する劇症型 APS と呼ばれる稀な病型があり予後は極めて不良で集学的治療が行われる。このように APS の診療においては様々な状況に応じた治療が必要となる一方、専門医間でもその均てん化は不十分である。これら背景を踏まえて APS の治療ガイドラインを作成する。
- B. 方 法：事務局・診療ガイドライン作成組織を編成し、ガイドライン作成のタイムスケジュールを決定する。エキスパートオピニオンによって APS 治療に関する CQ(Clinical Question)を抽出し、PICO table および検索式を作成し、PubMed, CENTRAL, EMBASE で文献検索を行う。得られた文献を用いたシステマティックレビューや推奨度決定は GRADE 法に基づいて行い治療ガイドラインを作成する。
- C. 結 果：当科内に事務局をおき、APS 診療のエキスパート 6 名からなるパネル委員会を編成した。タイムスケジュールは 2018 年 12 月でシステマティックレビューを、2019 年 6 月で推奨作成することを想定し作成した。CQ は①抗リン脂質抗体陽性者への 1 次予防治療はすべきか ②APS 患者の治療はどのようにすべきか（動脈血栓症・静脈血栓症それぞれに対して急性期及び慢性期の治療を解析）③劇症型 APS 患者の治療はどのようにすべきか の 3 項目が抽出された。それぞれの CQ に対して PICO table を作成して、それをもとに検索式を作成した。検索式については事前に PubMed において重要論文(positive control)が抽出されることを確認している。検索式を図書館協会に送付し、現在同協会において文献検索中であり (EMBASE については当科で別個に検索している)、文献集積が出来次第システマティックレビューを開始する。
- D. 考 察：事前の予備的な検索結果によると CQ①、②に関してはメタ解析が可能な項目が複

数ある一方、CQ③に関しては該当する良質な臨床研究が乏しく narrative な解析になることを想定している。

- E. 結 論：当初の予定より遅れているが概ね APS 治療ガイドライン作成は順調に進んでいる。

6-1-6. PAN 臨床調査個人票解析結果

研究分担者

南木 敏宏 東邦大学医学部内科学講座膠原病学分野 教授

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

- A. 研究目的：本邦における結節性多発動脈炎（PAN）の臨床像を明らかにし、疫学的観点、病変部位と、臨床検査成績や治療との関連を統計学的に検討する。
- B. 方法：特定疾患治療研究事業において、2013年度、2014年度に新規にPANとして登録された患者178例の臨床調査個人票を電子ファイル化したデータを用いた。全例を解析対象とし、全体像に加え、男女別、年齢別、臓器症状別、治療別での検討を行った。
- C. 結果：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。臨床的にPANと診断された例は27.6%、病理学的所見から診断された例は11.5%、両者を加味して診断された例は60.9%であった。なお病理学的検査は71.3%で施行されていたが、中・小動脈フィブリノイド壊死性血管炎を認めた例はそのうち11.2%であった。HBs抗原陽性率は3.9%であった。全身症状としては、発熱が55.2%の症例に認められた。臓器症状としては、筋肉・関節症状を74.7%に、皮膚症状を73.0%に、精神神経症状を50%に、呼吸器症状を32.6%に、腎症状を19.7%に認めた。また、心症状を9.0%、眼症状を7.9%、鼻・耳症状を6.7%、消化器症状を6.2%に認めた。検査所見としては、CRPが4.2±8.4 mg/dL（mean±SD）、MPO-/p-ANCA陽性率は30.5%、PR3-/c-ANCA陽性率は11.0%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。治療は全例でステロイドが用いられており、プレドニゾロン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%であった。免疫抑制剤の併用率は28.7%であり、その中でシクロホスファミドが49.0%と最も多く使用されていた。

男女別の比較検討では、男性で病理学的検査施行率が76.0%と高かったが、主たる組織像を認めた率に有意差はなかった。年齢別の検討では、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。臓器症状の有無別の検討では、腎・呼吸器症状を有する患者で平均発症年齢が71歳と、全体像と比較し高齢であった。腎症状を有する患者では、呼吸器・心・眼症状の合併率が高く、一方で呼吸器症状を有する患者では、全身症状や心症状の合併率が高かった。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。また消化器症状を有する患者では、炎症反応がより高値で、ステロイドパルス施行率が63.6%と高かった。治療別の検討では、ステロイドパルスが施行された患者ではステロイド最大投与量も多かった。また腎・消化器症状を多く有し、CRPが高値であった。免疫抑制剤併用の有無で比較すると、併用群では全身症状や鼻・耳症状を有する率が高かった。なお免疫抑制剤のうち、シクロホスファミドはCRPが高い症例や呼吸器症状を有する症例で併用される傾向を認

め、その他の免疫抑制剤（アザチオプリン、メトトレキサート）併用群と比較し、ステロイド最大投与量は有意に多かった。

- D. 考 察：2013、2014 年度に新規登録された PAN 患者は、過去の報告と異なり女性の割合が高かった。PAN の発症原因として以前欧米で報告された B 型肝炎ウイルス感染との関連は本邦では稀であった。PAN では ANCA の陽性率は低いとされているが本解析では MPO-/p-ANCA は約 30%、PR3-/c-ANCA は 10%に認められた。日本人 PAN の特徴であるか、また ANCA 関連血管炎との鑑別も検討する必要がある。65 歳未満の患者では、皮膚症状を有する率が高く、全身症状を有する率が低く、CRP が低値であった。また 65 歳以上の患者では腎・呼吸器症状を多く有し、さらには MPO-/p-ANCA 陽性率が高いことから、ANCA 関連血管炎に類似した特徴を持っていた。このように年齢により症状などの違いがあることも見出された。なお本邦のみでなく世界的にも PAN の症例数が少ないため、PAN の治療は確立されていないが、ステロイドパルスや免疫抑制剤は消化器、呼吸器病変を認める例に多く用いられ、またステロイド最大投与量も多いことが分かった。
- E. 結 論：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。

6-1-7. MRA 臨床調査個人票解析結果

研究分担者

田村 直人(兼務)	順天堂大学医学部膠原病内科 教授
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
川上 民裕	東北医科薬科大学医学部皮膚科学 主任教授
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
針谷 正祥	東京女子医科大学医学部膠原病リウマチ内科学講座 特任教授
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
小林 正樹	東京女子医科大学病院 神経内科 助教
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

- A. 研究目的：悪性関節リウマチ (malignant rheumatoid arthritis: MRA) は血管炎をはじめとする関節外症状をみとめ、難治性もしくは重篤な臨床病態を示す指定難病である。本邦における MRA 患者の診療実態、臨床情報、社会活動を、経時的变化を含めて評価することにより、MRA の診療の向上ならびに治療指針作成に反映させる。
- B. 方法：2003 年度から 2014 年度までの厚生労働省に集積された MRA 臨床個人調査票データベースを用いて、患者背景・治療内容・患者の社会活動状況などについて後方視的かつ横断的に評価し、年度ごとの経時的变化について解析を行った。
- C. 結果：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。
- D. 考察：MRA 患者は全体的に経時的な治療内容の変化や炎症の低下、社会活動の向上がみられており、関節リウマチ治療の変貌によるものと考えられた。しかし、臓器障害や免疫異常の内容には経時的な差は認められず、重症病態は依然として存在していると考えられた。今後もさらに解析を進めていく。
- E. 結論：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。

6-1-8. MPA・GPA 臨床調査個人票解析結果

研究分担者

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

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

- A. 研究目的：指定難病では毎年臨床調査個人票が記載され、多くのデータが蓄積されている。これらのデータの利用により、患者特性や全国レベルでの治療の動向を把握することが可能となる。臨床調査個人票を用いた MPA、GPA の先行研究では、シクロホスファミド (CY) 使用率の低いこと、腎障害例での血漿交換併用が報告されている。昨年、ANCA 関連血管炎の診療ガイドライン (CPG) が発行されたが、発行後にはモニタリングと CPG 遵守状況の分析を行い、CPG 改訂に役立てることが大切である。そこで、最近における、MPA、GPA に関する患者特性と全国レベルでの治療状況を把握することを目的とする。
- B. 方 法：MPA、GPA について 2012～2014 年度の 3 年間のデータを解析する。データベースより、厚労省診断基準に合致する新規発症例を抽出し、発症時の年齢、性別、などの人口動態的な情報、各臓器症状、血液一般検査、BUN、Cr などの腎機能、CRP、p-ANCA、c-ANCA、MPO-ANCA、PR3-ANCA など免疫検査の結果を集計する。次に、初回寛解導入時の治療内容について、グルココルチコイド (GC) 投与量、併用した免疫抑制薬について解析する。
- C. 結 果：データベースに登録された患者数は、下表のようであった。

	新規		更新	
	MPA	GPA	MPA	GPA
2012 年度	1300	242	3711	1263
2013 年度	1016	166	2852	926
2014 年度	261	57	590	161

2014 年度は MPA、GPA の新規・更新ともに極端に症例数が少ないことから未入力が多いと想定された。このため、2012・2013 年度を解析対象例とした。解析可能であった新規発症例 (2012 年、2013 年) は、MPA888 例、GPA174 例であった。MPA は平均年齢 72.4 歳、GC パルス併用は 28.7%、平均 PSL 使用量は 38.5mg/day、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。

- D. 考 察：MPA は GPA と比較して登録症例が多く、高齢であった。治療に関して、MPA では PSL 使用量が少なく、CY 併用割合が少なかった。
- E. 結 論：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。

6-1-9. AAV の QoL 解析

研究分担者

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

- A. 研究目的： ANCA（抗好中球細胞質抗体； anti-neutrophil cytoplasmic antibody）関連血管炎（AAV）には、多発血管炎性肉芽腫症（granulomatosis with polyangiitis; GPA）、好酸球性多発血管炎性肉芽腫症（eosinophilic granulomatosis with polyangiitis; EGPA）、顕微鏡的多発血管炎（microscopic polyangiitis; MPA）が含まれるが、欧米に比べ日本人に発症の多いミエロペルオキシダーゼに対する ANCA（MPO-ANCA）陽性の AAV の克服には、日本人を対象にした質の高いエビデンスの研究が必要である。一方、近年の AAV に対する国際的な治験・臨床研究においては、SF-36v2®で測定される健康関連 QOL は主要なアウトカムの 1 つされている。SF-36 は、健康関連 QOL を測定するための、科学的で信頼性・妥当性を持つ尺度であり、ある疾患に限定した内容ではなく、健康についての万人に共通した概念のもとに構成されており、様々な疾患の患者や、病気にかかっていない健常人の QOL を測定できる。疾病の異なる患者の間で QOL を比較したり、患者の健康状態を健常人と比較したりすることも可能である。また、EQ-5D は、医療従事者でなくとも簡易に測定できる健康関連 QOL の尺度として幅広く用いられている調査票であり、とくに、医療技術の経済評価に用いられている。しかし、AAV 患者における QOL の研究は国内外で不足しており、とくに日本人 AAV 患者においては、SF-36 や EQ-5D の妥当性は十分検証されておらず、また日本人 AAV 患者における健康関連 QOL の実態も不明である。本研究では、AAV 患者における SF-36 や EQ-5D といった既存の QOL 測定方法の妥当性の評価を行い、日本人 AAV 患者の QOL 実態を明らかにし、疾患活動性の指標である Birmingham Vasculitis Activity Score (BVAS) version 3 や、蓄積障害の指標である、Vasculitis Damage Index (VDI) などそのほかの AAV の各指標との相互の関連を検討することを主な目的としている。初年度は、東京女子医科大学病院膠原病リウマチ内科・腎臓内科に通院・入院した AAV 患者を対象として、2 年目は、岡山大学病院腎臓・糖尿病・内分泌内科に通院・入院した AAV 患者も加えて解析した。3 年目は、さらに聖マリアンナ医科大学病院リウマチ・膠原病・アレルギー内科に通院・入院した AAV 患者も加えて解析した。また、「仕事の生産性及び活動障害に関する質問票」(WPAI-GH) も追加して、医療経済的解析に資するデータを収集した。
- B. 方法： 2017 年 11～2018 年 2 月に、東京女子医科大学病院膠原病リウマチ内科・腎臓内科、岡山大学病院腎臓・糖尿病・内分泌内科、および聖マリアンナ医科大学病院リウマチ・膠原病・アレルギー内科に通院・入院した AAV 患者に、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配布した。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した。
- C. 結果： AAV 患者 97 名からデータを回収した。患者背景は、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（プレドニ

ゾロン換算) 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、年齢性別調整後の各平均 34.8、51.6、38.8 であり、国民標準値 (各 50) と比較し、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、国民標準値と比較し、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、有意に ($p < 0.001$) 低値であった。いずれも、各施設の患者に分けて検討しても同様の結果であった。また、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ものの職場には出ていること) は、平均 32% であった。

- D. 考 察 : 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、一部については、明かな低下はなかった。また、これらの傾向について、施設間の違いはなかった。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。
- E. 結 論 : SF-36 や EQ-5D の有用性を日本人患者集団で評価できたと考えられた。医療経済的解析に資するデータも収集できた。

6-1-10. AAV の医療経済学的研究

研究分担者

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

- A. 研究目的：日本人 ANCA 関連血管炎 (AAV) 患者における初発または再燃時の寛解導入療法における診療実態および医療費を明らかにする。
- B. 方法：Medical Data Vision データベースを用い、2008 年 4 月から 2017 年 4 月に、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)、ANCA 関連血管炎 (AAV) の病名が付与されている入院患者 24,673 件のうち、退院時、サマリー病名に MPA、GPA、EGPA、AAV がある 8,402 件を抽出。さらに寛解導入薬剤として高用量ステロイド (プレドニゾロン換算で 30mg 以上もしくはステロイドパルス療法) もしくは免疫抑制剤 (リツキシマブ (RTX)・シクロフホスファミド (IVCY)・メトトレキサート (MTX)・ミコフェノール酸モフェチル (MMF)) 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 件を抽出した。さらに入院日数が 7 日以上であり、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 例を解析対象とした。尚、薬剤費用は 10 割負担とした。
- C. 結果：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。これらの患者における記述的な検討においては、日本人 AAV では MPA が多く、また、MPA 症例はより高齢であった。治療においては、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いことが明らかとなった。さらに、EGPA では免疫グロブリン静注療法 (IVIG) 施行が高率であること、MPA では血漿交換率が高いことなどが明らかとなった。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 (全体で 5.1% で施行) では 3,940,299 円と約 3 倍になった。
- D. 考察：以前、難治性血管炎診療のエビデンス構築のための戦略的研究班の検討において、日本人 AAV 患者の一般的なプロトコールを作成し、寛解導入時・維持療法時などの治療時期別に社会的観点からみた直接医療費についての検討を行ったが、そこで得られたモデルケースにおける検討結果と本検討の結果は類似していた。また、日本人 AAV 患者の労働生産性の検討の結果についても、触れる予定である。
- E. 結論：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ていく予定である。

6-2. 大型血管炎臨床分科会

分科会会長：

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 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／東京医科歯科大学大学院循環制御内科学 特任教授
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 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 院内講師

研究協力者：

伊藤 秀一(兼務) 横浜市立大学産生成育小児医療学 教授
小西 正則 東京医科歯科大学医学部附属病院循環器内科学 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
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 邦弘 国際医療福祉大学三田病院血管外科 教授
中野 直子(兼務) 愛媛大学医学部小児科学 助教
永渕 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 講師
松原 優里 自治医科大学公衆衛生学部門 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(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

6-2-1. 大型血管炎前向きコホート、高安動脈炎後向きコホート研究

研究分担者

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

中岡 良和 国立循環器病研究センター血管生理学部 部長

- A. 研究目的：大型血管炎である高安動脈炎（TAK）および巨細胞性動脈炎（GCA）は希少難病であり、エビデンス蓄積が不十分のため治療法・診断法は未確立である。本研究では疫学調査として、後ろ向き研究で TAK に関するエビデンスを収集してその臨床像を明らかにするとともに、TAK と GCA 両大型血管炎に関する前向き研究では寛解導入治療の現状と有効性に関して調査を行うことを目的とする。
- B. 方法：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。
- C. 結果：前向き研究は、2018年11月16日の時点で、新規発症の TAK60例、GCA100例の登録状況である。現在前向きに3年間のデータを蓄積中である。TAKの後ろ向き研究においては、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1990 ACRの TAK基準を満たしたが、1人以外 GCAの基準は満たさなかった。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。
- 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。
- E. 結論：この抄録の一部は2018年 ACR の oral presentation にて発表した。

6-2-2. 巨細胞性動脈炎後向きコホート研究

研究分担者

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

中岡 良和 国立循環器病研究センター血管生理学部 部長

- A. 研究目的：巨細胞性動脈炎(GCA)は副腎皮質ステロイド療法が有効であるが、グルココルチコイド(GCs)減量中の再燃を30-50%程度で認めるため、長期の副腎皮質ステロイド療法の継続が必要となる。GCAの罹患血管は従来、側頭動脈病変を中心とする頭蓋動脈と考えられ、GCAの疾患活動性評価は主に頭蓋動脈病変により行われてきた。一方で、画像診断の進歩に伴い、GCAでも大動脈と大動脈分枝の病変に血管炎を発症初期から高頻度に認めることが明らかとなったが、大動脈と大動脈分枝の病変の評価は十分に行われていない。本研究では高安動脈炎(TAK)とGCAの疾患活動性を共通の方法で評価し、GCAの大動脈病変が治療成績に及ぼす影響につき評価する。また、我が国での日本人GCAの臨床的特徴と副腎皮質ステロイド療法、免疫抑制薬の有効性と安全性を評価する。
- B. 方法：難治性血管炎に関する調査研究班の30施設に参加いただき、145名のGCA患者について、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。
- C. 結果：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。
- D. 考察：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。
- E. 結論：研究計画に従って、第一段階の研究目的を達成できたと考えられる。今後TAKの後ろ向きコホートのデータとの比較からTAKとGCAの臨床的特徴の違いが明らかになると期待される。また、前向きコホートの解析から、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。

6-2-3. 高安動脈炎臨床調査個人票解析結果

研究分担者

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 院内講師
中岡 良和 国立循環器病研究センター血管生理学部 部長

- A. 研究目的：高安動脈炎の臨床調査個人票データを基にした疫学研究を行った。厚労省より、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。渡部らの既報（Watanabe, Circulation, 2015）では、2001～2011年度の10年間の新規登録患者1372人を扱い、発症年齢、性別、症状、合併症、重症度などを解析しているが、新規患者のみであるため、層別化解析において、罹患期間1年未満と1年以上の比較しかできていないし、また、治療に関するデータが扱われていない。そこで、今回は新規のみならず更新患者も対象とし、より長い罹患期間で層別化し、合併症、重症度を比較すること、および、治療データの解析を目的とした。
- B. 方 法：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、5～20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、2,203人に絞った。
- C. 結 果：
- 【罹患期間】 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。
- 【発症年齢、性比】 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、ついで10代であり、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。
- 【重症度分類】 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。
- D. 考 察：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年度の時点では巨細胞性動脈炎（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」として捉え直した方がよいかもしれない。

- E. 結 論：2013年度一年分の新規150人および継続2,203人の高安動脈炎患者の臨床調査個人票を解析した。しかし、診断について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）のデータを解析し、新規の報告としてまとめる予定である。

6-2-4. バージェャー病臨床調査個人票解析結果

研究分担者

渡部 芳子 川崎医科大学生理学 1 特任講師

中岡 良和 国立循環器病研究センター血管生理学部 部長

- A. 研究目的：日本における近年の難病認定のための診断基準で診断されたバージャー病の受給者数および推定有病率の推移と初診時の臨床像を明らかにする。
- B. 方法：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。
- C. 結果：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%）、推定発症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。
- D. 考察：難治性血管炎研究班による1993年TA0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：日本ではバージャー病は減少し、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、患者は少数だった。また患者は近年でも、初診時から重い症状（潰瘍・壊死）を呈した者が多かった。一方で、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性への配慮も必要と考えられた。

6-2-5. 大型血管炎全国疫学調査

研究分担者

針谷 正祥	東京女子医科大学医学部膠原病リウマチ内科学講座 特任教授
中岡 良和	国立循環器病研究センター血管生理学部 部長
佐伯 圭吾	奈良県立医科大学疫学・予防医学講座 教授
中村 好一	自治医科大学公衆衛生学部門 教授

研究協力者

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
松原 優里	自治医科大学公衆衛生学部門 助教

- A. 研究目的：高安動脈炎（TAK：Takayasu arteritis）と巨細胞性動脈炎（GCA：giant cell arteritis）は、2012 Chapel Hill Consensus Conferenceで採択された定義により共に大血管炎に分類される。TAKは特定疾患治療研究事業56疾患に含まれ、この2001年から2011年までの登録状況から、本邦のTAK患者数は7779人とされている。しかしこれまでアンケート形式での全国疫学調査を実施されたことはなく、寛解例など医療経済上の利益がなく登録していない例もあると考えると、上記調査では本邦の全体像を捉えられていない可能性がある。一方、GCAは特定疾患治療研究事業56疾患に含まれていなかったものの、1998年にアンケートによる全国疫学調査が実施されており、本邦では690人のGCA患者がいると推定、また当時の治療内容や臨床的特徴が報告されているが、以後約20年間は再調査されていない。近年の画像検査の進歩により2疾患ともに早期発見、早期治療が可能となり、治療に関しては2017年8月にTAKとGCAに対し分子標的治療薬であるトシリズマブ（TCZ）が保険適用を取得した。これらの変化を受けて今後は治療戦略や予後が大きく変わる見通しであることから、現在の頻度分布や臨床的特徴を調査する意義が高いと考えられる。今回のアンケート形式による全国疫学調査によって、本邦の全体像把握が可能となること、2疾患を同時に同一方法で調査することで、両疾患の異同についての情報が得られることが期待される。
- B. 方法：全国医療機関を対象とし、2017年度にTAKおよびGCAと診断されている患者について、カルテ情報など既存資料に基づく調査を実施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TAKとGCAの患者数についての回答を求める。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、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。

- C. 結果：情報の収集後、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。今後の予定は以下の通りである。

2018年11月15日 一次調査発送

2018年12月15日 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

2月末 一次調査最終データ報告

4月 二次調査発送

5月 二次調査締め切り

7月 二次調査最終データ報告

6-3. 小児血管炎研究

研究分担者：

高橋 啓	東邦大学医療センター大橋病院病理診断科 教授
中岡 良和	国立循環器病研究センター血管生理学部 部長
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
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
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
神田 祥一郎	東京大学医学部小児科 助教
鈴木 啓之	和歌山県立医科大学小児科 教授
鮎沢 衛	日本大学医学部小児科 准教授
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

6-3-1. 高安動脈炎

研究分担者：

高橋 啓	東邦大学医療センター大橋病院病理診断科 教授
中岡 良和	国立循環器病研究センター血管生理学部 部長
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
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

- A. 研究目的：小児発症高安動脈炎は稀少であり、その実態や予後について十分に把握されていない。その実態を明らかにすること、患者・保護者への疾患の理解の推進を目的とする。また、原疾患や合併症や治療が妊娠・出産に影響を及ぼすが、その実態についても明らかにする。
- B. 方法：
1. 高安動脈炎女性患者と妊娠・出産の実態調査
 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
 3. 市民公開講座・小児難治性血管炎合同シンポジウムの開催
 4. 小児期発症高安動脈炎患者・保護者に向けた疾患・治療説明書（パンフレット）の作成
- C. 結果：
1. 「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。
 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. 市民公開講座や小児難治性血管炎合同シンポジウムにおいて小児期発症高安動脈炎の広報活動を行った。
 4. 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：
1. 倫理委員会承認施設と登録症例の増加をさらに推し進める。
 2. 小児リウマチ専門施設以外における症例の全容の把握が可能である点において本邦の既存の報告にない情報が得られると推察される。疫学調査の二次研究として展開する。
 3. 引き続き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。
 4. 疾患・治療説明書（パンフレット）の作成を進める。
- E. 結論：小児血管炎研究体制として高安動脈炎について上記研究を順次推進する予定である。

6-3-2. 結節性多発動脈炎

研究分担者：

高橋 啓 東邦大学医療センター大橋病院病理診断科 教授
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
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

- A. 研究目的：小児発症結節性多発動脈炎は極めて稀少であり、その実態や予後について十分に把握されていない。それ以前に疾患自体を認識すらされていない現状に対し医療従事者への疾患の理解を推進し、治療の手引きの作成を目的とする。
- B. 方法：
1. PAN 治療ガイドライン作成ワーキンググループへの参加
 2. 小児難治性血管炎合同シンポジウムの開催
- C. 結果：
1. PAN 治療ガイドライン作成ワーキング・グループとしての活動内容は、内科、皮膚科、神経内科との共同で、CQを決定し、データベースからの皮膚及び小児分野についての文献検索、システマティックレビューを行った。
 2. 小児難治性血管炎合同シンポジウムにおいて小児期発症結節性多発動脈炎の広報活動を行った。
- D. 考察
1. PAN 治療ガイドライン作成を進めていく。
 2. 引き続き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PANおよび皮膚動脈炎について上記研究を順次推進する予定である。

6-3-3. ANCA 関連血管炎

研究分担者：

高橋 啓 東邦大学医療センター大橋病院病理診断科 教授
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

研究協力者

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
神田 祥一郎 東京大学医学部小児科 助教

- A. 研究目的：血管炎に対する難病対策の向上および難病支援体制の充実を目指す「難治性血管炎に関する調査研究班」に小児科医として参画し、ANCA 関連血管炎を担当する。
- B. 方 法：
- ①小児血管炎グループ
 - ②MPA/GPA ワーキンググループ
 - ③EGPA ワーキンググループに参加し、小児領域における疾患の啓発活動、診療ガイドラインの作成、臨床調査個人票・重症度分類の改訂を行う。
- C. 結 果：
1. 小児血管炎グループ：2018年11月16日に和歌山県民文化会館で行われた第38回日本川崎病学会・学術集会において、シンポジウム「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－」に参加し、ANCA 関連血管炎について診療ガイドラインの説明、小児 ANCA 関連血管炎の現状について発表した。
 2. MPA/GPA ワーキンググループ：臨床調査個人票・重症度分類の修正案を作成するために、意見交換を行った。難病情報センター指定難病（MPA、GPA）の原稿改訂のため意見交換を行った。
 3. EGPA ワーキンググループ：臨床調査個人票・重症度分類の修正案を作成するために、意見交換を行った。『治療の手引き（仮題）』を作成するために、CQ 決定とスケジュール確認を行い、SR 検索を進めた。
- D. 考 察：2017年度より「難治性血管炎に関する調査研究班」に小児科医として参加し、ANCA 関連血管炎において小児領域からの意見を上げていただけるようになっている。しかしEGPAの『治療の手引き（仮題）』など作成途中の課題も多く、継続した活動が今後も必要である。
- D. 結 論：今後も①～③のグループ、ワーキンググループに参加し活動を継続していく。

6-3-4. 川崎病

研究分担者：

高橋 啓 東邦大学医療センター大橋病院病理診断科 教授
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

研究協力者

鈴木 啓之 和歌山県立医科大学小児科 教授
鮎沢 衛 日本大学医学部小児科 准教授
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

- A. 研究目的：現行の川崎病の診断基準は「診断の手引き第5版」として、全国的、国際的に普及しているが、前回2002年の改訂5版の作成から15年を経過し、診療実態との不整合が見られている可能性がある。そのため2017年5月に日本川崎病学会運営委員会全員を対象に再改訂の必要性について検討したところ、75%の委員が改訂必要と答え、特に参考条項と診断方法についての改訂が必要とする意見が多かった。最新の全国調査データでは、不全型の比率が20.6%まで増加し、第5版作成時の約2倍に増加している。また、不全型の冠動脈合併症は高率であることも判明しており、その治療を積極的に推奨できる内容が求められている。さらに、参考条項については、第5版において改訂を加えなかったため、30年間変わっておらず、現在の診療実態に合わせ、使用しやすいものに見直すこととした。
- B. 方 法：2017年10月から3月に診断ガイドラインの作成のための原稿依頼を行い、診断の手引きにある各症状・所見についての詳細な判断基準や解説書を作成する。同時に、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、メール審議および同年6月の国際シンポジウムと11月の日本川崎病学会の会期中に委員会で討議した。
- C. 結 果：現在第3案の審議を終えた状況である。主要症状2項目について記載を変更し、発熱の記載について、日数についてこれまで複雑な定義となっていたが、簡潔に、「発熱」のみとし、詳細は解説ガイドラインに記載することとした。また、不定形発疹の項を「発疹（BCG痕の変化を含む）」とし、臨床現場から要求が多かったBCG痕の変化があれば、1つの主要症状と判断することとした。参考条項では、（1）特異性が高く診断に有力な項目、（2）重症化を疑うべき項目、（3）治療抵抗生を予測させる因子を抽出し、それぞれの検査、所見の意義を明確にすることにした。（4）また、それ以外に、疾患特異性は高くないが、一般の小児科診療の場において川崎病で認められる所見（川崎病を否定しない所見）として他の症状を記載した。それらをもとに、現在、どのような病状を不全型とするべきか、診断判定の部分について、最終の文章整理の段階に入っており、本年度末までには最終案を固め、改訂6版として公表する予定である。
- D. 考 察：委員会の会議を通じて、川崎病不全型の解釈は経験ある医師でも必ずしも統一されておらず、診断項目だけでなく、用語の明確化が海底に当たり、必要である。今後、全国調査を始めとして症例数、診断の実態、治療成績などについて、改訂によるインパクトを検

証する必要がある。

- E. 結 論：川崎病の予後を決定する冠動脈病変の発生を抑制するために、不全型の診断をより早期に明確にし、治療を躊躇なく行える診断基準作成を試みた。効果について今後評価が必要である。

6-4. 国際協力分科会

分科会会長：

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 東北医科薬科大学医学部皮膚科学 主任教授
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
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
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 田府興風会医学研究所附属北野病院腎泌尿器科センター腎臓内科 部長
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 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

6-4-1. RITZAREM と PEXIVAS

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
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

- A. 研究目的：難治性血管炎治療の各時期における治療エビデンスを明らかにするための国際多施設共同試験 2 試験（寛解維持療法におけるリツキシマブの有用性をアザチオプリンとの比較する RITAZAREM 試験、および寛解導入療法における血漿交換療法追加効果の有効性検証とグルココルチコイド減量投与量群の標準投与量群に対する非劣性証明を目的とした PEXIVAS 試験）を実施する。両試験とも欧州血管炎研究学会（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ランダム化比較臨床試験であり国際臨床試験の適正実施に関する検討も行う。
- B. 方 法：
- （1）RITAZAREM: An international, open label, randomised controlled trial comparing rituximab with azathioprine as maintenance therapy in relapsing ANCA-associated vasculitis, NCT01697267, UMIN000012409 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：現在登録終了、試験実施中である。
- （2）PEXIVAS: Plasma exchange and glucocorticoid in anti-neutrophil cytoplasm antibody associated vasculitis: a randomized controlled trial, NCT00987389, UMIN000009523 ANCA 血管炎に対する免疫抑制療法への血漿交換療法追加による生命・腎予後の改善の有無を評価する無作為比較試験：試験終了。
- C. 結 果：
- （1）2013 年 4 月より世界約目標 60 施設、目標登録数 190 例、目標割付数 160 例、症例毎試験期間 4 年（最低 3 年）として試験が開始された。日本では 2013 年 5 月に本分科会を中心に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）。共同研究覚書締結、臨床研究保険加入契約、各種手順書の整備、国内施設 FWA 登録、倫理委員会承認を経て 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施設登録/被験者募集を開始した。
- （2）世界多地域 18 ヶ国、約 91 施設からの目標症例数を 500 例、1 例あたりの観察期間 2 年として 2010 年 6 月より試験が開始された。日本では本分科会を中心として 2011 年 6 月に PEXIVAS-JP working group、調整事務局を結成した（PEXIVAS-JP グループ代表者：宮崎大学・藤元昭一）。2014 年 10 月までに宮崎大学、北野病院、帝京大学、東京都健康長寿医療センター、京都大学、筑波大学が施設登録/被験者募集を開始。2014 年実施の中間解析結果により目標症例数を 700 例とし、1 例あたりの観察期間が最低 1 年に変更された。
- D. 結 論：
- （1）2016 年 11 月までに、世界 9 ヶ国 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。
- （2）2016 年 9 月に世界 16 ヶ国、121 登録施設うち 95 施設から合計 704 例が登録され被験

者募集を終了した。うち日本からは5施設から12例が登録された（帝京大学4、北野病院3、宮崎大学2、東京都健康長寿医療センター2、京都大学1）。2017年7月に本試験全体の最終観察が終了し、試験を終了した。704例の観察期間中央値は2.88年であった。実施中、日本より重篤有害事象5例から27事象の報告を行った。試験終了に伴い日本の全施設で終了報告を提出し、承認された。2018年5月のERA-EDTA Congress および2018年10月のASNで主要評価項目に関する結果が報告された。

E. 考 察：

両試験とも解明すべき臨床的意義は大きい。RITAZAREMは試験終了までの適正実施を行う。PEXIVAS試験は層別解析結果が待たれる。日本の参画により国際臨床試験が真に多地域試験となり、アジアを代表し日本から症例登録がなされたことは意義深いと考えられる。

6-4-2. DCVAS

田村 直人 順天堂大学医学部膠原病内科 教授
藤元 昭一 宮崎大学医学部医学科血液 血管先端医療学講座 教授

- A. 研究目的：国際共同研究である 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)に参加協力し、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。
- B. 方法：
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。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。
- C. 結果
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。
- D. 考察 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ただけることは意義深いと考えられる。
- E. 結論 国際共同プロジェクトある DCVAS において、新たな血管炎の分類・診断基準作成や臨床的解析に関する研究協力を行っている。

6-4-3. V-PREG

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
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

- A. 研究目的: 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。様々な臨床的未解決問題に関して、Patient Reported Outcome を活用したプロジェクトが設定されている。参加する患者さんは自らウェブサイトに入力することにより V-PPRN に参加する。V-PPRN の中の一つのプロジェクトとして妊娠レジストリーの V-PREG が運営されている。V-PREG においては血管炎が妊娠に与える影響と妊娠が血管炎に与える影響についてが検討されている。参加者は妊娠中、出産後の3回にわたり質問表に回答する。罹患率の低い疾患である血管炎症候群のさらに希少なイベントである妊娠出産中の患者さんの情報を集積する方策としてウェブサイトを通じた情報の集積は有効な方策と考えられるが、その希少性故に参加者数が増加していない。また、V-PREG においては妊娠可能年齢者が罹患する疾患である高安動脈炎やベーチェット病の方の参加が求められている。したがってこれらの患者さんが多い日本人の参加が望まれているが、V-PPRN, V-PREG においては英語に堪能であることを求められているため日本の患者さんにとってはハードルが高い。これらの要因のため V-PREG では多言語化を進める方針が示され、日本の協力が求められた。以上の状況を鑑み、国際班において V-PREG の日本語化に協力することとした。また日本人参加者のリクルートにも助力する方針となった。
- B. 方法: V-PPRN は PI が Dr. Peter A. Merkel, George Casey, Dr. Jeffrey P. Krischer であり、その倫理申請および承認は University of California South Florida のみにて行われている。V-PREG を主導しているのは Duke 大学の Dr. Megan Clause である。今後多言語化についての修正倫理申請が行われる予定である。また、V-PPRN とは別に V-PREG のみ参加できるようにシステムが変更される予定である。質問事項の日本語化は帝京大学鈴木和男先生により既に完了しており、今後戻しと照合が行われる。日本語入力に関するウェブサイトの構築は現在もデータベースがある UCSF にて行われる予定であるが、状況によりデータベースを日本で構築する可能性が残されている。また、自由入力部分における日本語における扱いについて、協力することとなっている。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。
- 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。患者さんの気持ちとしては、○難病で不安がある、○治るのか? ○子どもに影響がないのか? ○遺伝しないのか? ○妊娠中の注意事項は? ○体験者の声が聞きたい、○婦人科と連携している医療機関が知りたい等などの要望があるが、既存の情報は難しくわかりづらい部分があるため、わかりやすい解説とためになる情報が欲しいと考えている。そのため、1) 情報サイト「V プレママ」(仮称) とソーシャルメディアアカウントの開設を行う。2) サイトで SEO 対策をしながら 検索/Facebook ページ/Twitter それぞれでユーザを獲得し、登録につなげる。3) Twitter アカウントは若年層のライトなユーザを獲得して、サイトの内容以外にも海外のトピックや患者の動画など有益なコンテンツを提供し、サイトへの誘導とアクセス数増加を狙う。4) Facebook ページは実名と病歴を非公開にしている方のために非公開グループとし、患者同士の密接な交流と情報提供を図る。また、分担研究者の監修

のもと情報を更新していく。5) 運営サイドは投稿と血管炎患者アカウントや関連機関のフォロー、ダイレクトメッセージによる登録 誘導などメンテナンスを行う。

「血管炎」の検索ボリュームは100,000~1,000,000/月であることから、豊富なコンテンツを用意し継続して更新することにより5%がサイトもしくはFacebook ページを訪問するものと仮定、その0.1%がV-PREGの登録に進むと想定し、最終的に5人/月の獲得を目指す。

6-4-4. PAN 国際疫学研究

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
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

- A. 研究目的：希少疾患である結節性多発動脈炎（PAN）のフェノタイプに関するデータを収集する。また、小児、皮膚型、肝炎ウイルス関連、ADA2 欠損など想定されているサブグループの特徴を明らかにする。地域・人種によるフェノタイプの差異が存在するかどうかについても検討する。
- B. 方法：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 年の間に診断された EMEA の診断基準を満たす PAN を対象とする。患者背景（年齢、性別、診断までの期間、家族歴、HBV 感染有無、FMF および ADA2 変異有無）、臓器病変の内容、BVAS、DEI、FFS、検査値（ESR、CRP、WBC、Hb、Cre）、治療内容、予後（死亡有無、死亡日時、死因、再発有無、1 回目の再発日時、最終診察時の VDI）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。
- C. 結果：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。
- D. 考察：上記に加え、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いる。
- E. 結論：希少疾患である PAN のフェノタイプ、予後に関する情報を集積できた。

6-4-5. Pulmonary Limited Vasculitis

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
針谷 正祥	東京女子医科大学医学部膠原病リウマチ内科学講座 特任教授
藤元 昭一	宮崎大学医学部医学科血液 血管先端医療学講座 教授
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
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

- A. 研究目的：MPO-ANCA 陽性の間質性肺炎には①顕微鏡的多発血管炎（MPA）に合併するもの②MPO-ANCA のみ陽性で他臓器病変を認めないものが存在する。②を MPO-ANCA 関連血管炎に関する重症度別治療プロトコルの有用性を明らかにする前向き臨床研究（JMAAV）では肺限局型血管炎（PLV）と定義している。

これらの症例は間質性肺炎診断時に MPO-ANCA 陽性であることが多いが、中には原因不明の特発性間質性肺炎と診断された症例が経過中に MPO-ANCA が陽転化して PLV と診断される症例や、腎障害やびまん性肺泡出血（DAH）を発症し、MPA と診断される症例も存在する。JMAAV では、MPO-ANCA 陽性の MPA 48 例のうち、6 例（12.5%）に PLV が認められ、自験例では、MPO-ANCA 陽性間質性肺炎 41 例のうち、13 例（32%）が PLV、28 例（68%）が MPA であり、MPA 28 例中 9 例（32%）で間質性肺炎が先行していた。

MPO-ANCA 陽性間質性肺炎は、①高齢男性に多い、②5 か月から数年前に間質性肺炎が先行し、全身型血管炎に進展する肺病変先行型が 25-54%存在する、③胸部 HRCT では 73-100%に蜂巢肺（UIP pattern）を認め、NSIP pattern、CPFE pattern なども認められる、④病理学的には MPA と PLV の間では優位な差は認められず、UIP pattern が主体の組織所見が多くを占めるが（80%）、特発性肺線維症（IPF）の UIP とは異なり、水腫様の線維化や NSIP pattern の混在、リンパ濾胞の形成、細気管支炎の合併など多彩であり、関節リウマチなどの膠原病肺に類似している。また、肺生検組織からの血管炎診断が難しいことが示唆されている、⑤予後は 5 年生存率が 50-60%であり IPF と同等に不良である、といった臨床的特徴が示されている。PLV の治療戦略においては、間質性肺病変が不変であれば他臓器の血管炎が明らかになるまで無治療で経過観察をするべきか、早期に治療介入するべきか、治療はステロイド、免疫抑制薬を使用するのか、pirfenidone、nintedanib などの IPF に有効性が確認されている抗線維化薬を使用するのかなどについては今後症例を蓄積し検討する必要がある。

2014 年度より厚生労働科学研究費補助金難治性疾患政策研究事業「びまん性肺疾患に関する調査研究」班、特発性間質性肺炎分科会において、難治性血管炎班と合同で「ANCA 陽性間質性肺炎の検討部会」が立ち上がり、ガイドライン作成に向けた作業が開始された。

MPA の間質性肺炎は、これまで海外では注目されてこなかったが、2017 年 3 月、東京で開催された第 18 回 国際血管炎・ANCA workshop 2017 において、肺限局 MPA の存在に関する国際的な研究が必要である旨、Dr. Ulrich Specks からも提案があった。同年 5 月、2 班合同で PLV working group が結成され、6 月、第 1 回血管炎班会議でワーキングとして立ち上げるということについて認可された。その後 11 月、米国血管炎臨床研究コンソーシアム（VCRC）の主催によりサンディエゴで開催された Vasculitis Investigators' Meeting において、血管炎班&びまん班を代表し、Pulmonary-Limited Vasculitis として提案を行った。同会議において、米国メイヨークリニック Dr. Ulrich Specks からも Pulmonary Fibrosis in MPO-ANCA/MPA と

して、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。

さらに 2018 年 8 月、東京でびまん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、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。

B. 方 法:

1) IM AIS : びまん班 4 施設 (東邦大学、自治医大、神奈川循呼センター、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 (図 1)。

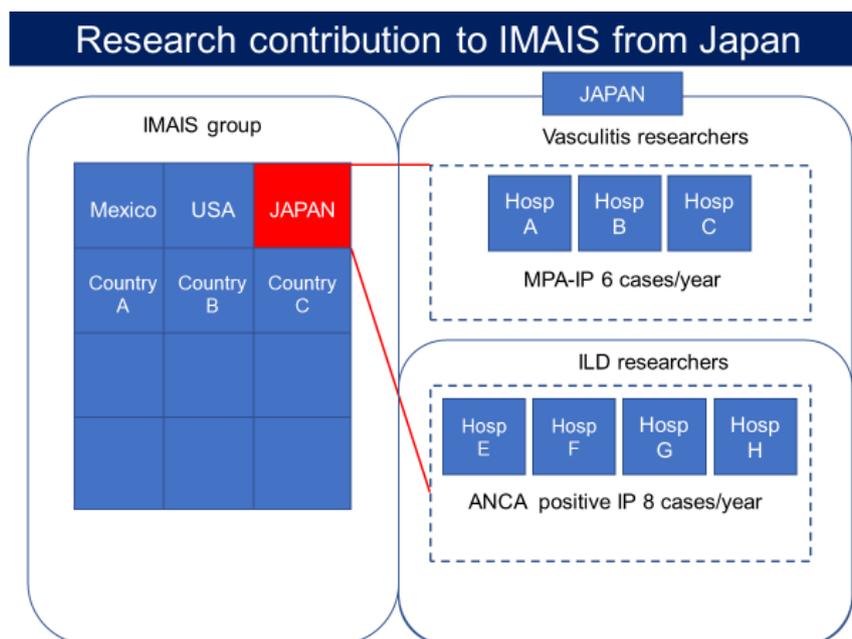
2) PLV working group : MPA-IP と PLV を対象とし、びまん班と血管炎班が共同で前向きにエントリーし、臨床的特徴を比較することを目的とする。MPO- あるいは PR3-ANCA 陽性 MPA-IP と PLV の 2 群 (MPA-IP, PLV, PR3-IP and MPO-IP) における、胸部 CT 画像、病理像、予後 (全死亡、呼吸器関連死)、治療戦略 (免疫抑制薬、抗線維化薬等)、サロゲート & バイオマーカー (発熱、白血球数、抗モエシン抗体、TIMP 1, KL-6, SP-D, SP-A, 等)、病因 (環境因子、遺伝的背景) を比較検討する (図 2)。

C. 結 果 : MPA-IP と PLV の診断と治療に関する国際合意ステートメントを作成する。

D. 考 案 : 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。

E. 結 論 : PLV working group として、International Multidisciplinary AAV-ILD Study Group (IM AIS) に参画し、同時に我が国独自の前向き研究を公的研究費申請と共に開始する。

図 1.



血管炎班グループ

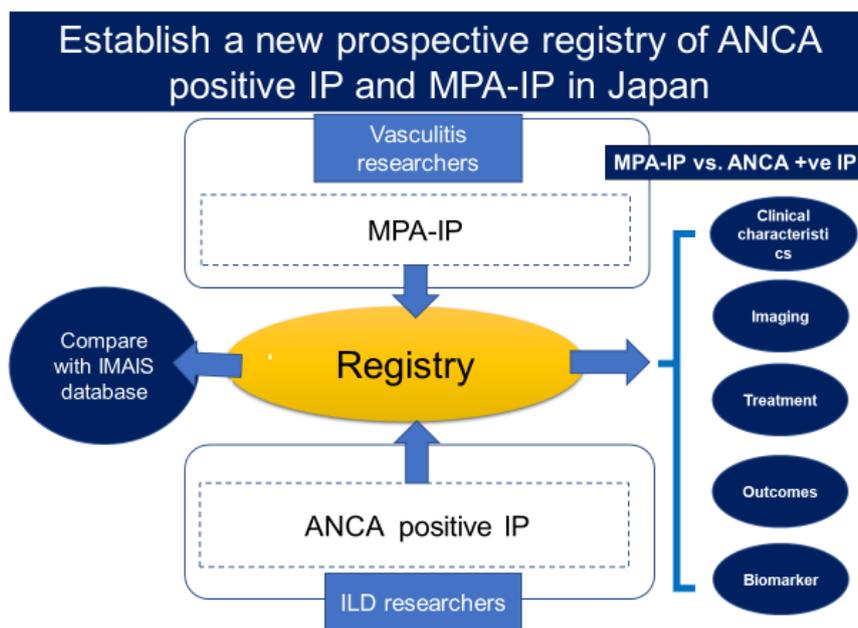
藤元昭一 (宮崎大学血液・血管先端医療学)、針谷正祥 (東京女子医科大学膠原病リウマチ痛

風センターリウマチ性疾患薬剤疫学研究部門)、有村義弘 (杏林大学リウマチ膠原病内科)、小林茂人 (順天堂越谷病院)、鈴木和男 (帝京大学アジア国際感染症制御研究所)、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)

びまん班グループ

本間栄 (東邦大学呼吸器内科)、坂東政司 (自治医科大学呼吸器内科)、小倉高志 (神奈川県立循環器呼吸器病センター 呼吸器内科)、栗原泰之 (聖路加国際病院放射線科)、黒崎敦子 (複十字病院放射線診断科)、武村民子 (日本赤十字社医療センター病理部)、稲瀬直彦 (東京医科歯科大学呼吸器内科)、須田隆文 (浜松医科大学呼吸器内科)、坂本晋 (東邦大学呼吸器内科)

図 2.



6-5. 臨床病理分科会

分科会会長：

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 東北医科薬科大学医学部皮膚科学 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 教授
高橋 啓 東邦大学医療センター大橋病院病理診断科 教授
宮崎 龍彦 岐阜大学医学部附属病院病理診断科/臨床教授

研究協力者：

池田 栄二 山口大学大学院医学系研究科病理形態学 教授
小川 弥生 NPO 法人北海道腎病理センター 副理事長
鬼丸 満穂 九州大学大学院医学研究院病理病態学助教
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 特任助教
武曾 恵理 京都大学医学部附属病院病理診断科 診療従事医師

6-5-1. 病理診断コンサルテーションシステム

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

- 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
 - 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
- C. 進捗：
 - 1. 平成 30 年 7 月 1 日以降抄録作成時までに 6 症例の依頼があり、コンサルテーションを実施（VC015～VC020）。VC013～VC017 をバーチャルスライド化
全体会議において、石津分科会長より報告
 - 2. 研究の進捗と今後の実施について → 班会議当日の分科会で討議
 - 1) GCA の大型血管病変：全体会議において、菅野研究分担者より報告
 - 2) AAV の上気道生検組織の病理学的特徴：全体会議において、宮崎研究分担者より報告
 - 3) PAN の皮膚病変と皮膚動脈炎の病理学的特徴の相違（検討中）

6-5-2. GCA の大型血管病変

菅野 祐幸	信州大学学術研究院医学系医学部病理組織学 教授
池田 栄二	山口大学大学院医学系研究科病理形態学 教授
鬼丸 満穂	九州大学大学院医学研究院病理形態学助教
倉田 美恵	愛媛大学大学院医学系研究科解析病理学 講師
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

- A. 研究目的：大型血管炎の領域では、高安動脈炎と巨細胞性動脈炎（GCA）との異同が問題となっている。この問題の決着に資するため、GCA の大型血管炎の病理組織学的特徴を明らかにすることを目的とする。
- B. 方法：高安動脈炎と GCA では、その疫学における差異は明らかだが、病理組織学的には巨細胞の出現を伴う肉芽腫性血管炎の組織像を示し、大型血管における組織像の差異は必ずしも明確ではなく大型血管病変の組織学的な鑑別は困難と考えられる。今回、GCA の大型血管での組織像を検討するにあたり、側頭動脈をはじめとする頭蓋内外の頸動脈分枝に典型的な GCA 病変を有することが病理組織学的に確認され、GCA の診断に異議の少ない高齢の症例で、大動脈をはじめとする大型血管病変の手術標本あるいは剖検標本を有する症例（cranial GCA with established extracranial involvement; C-GCA with EECI に相当）を収集し、その大型血管病変の組織学的特徴を明らかにし、併せて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 症例（extracranial GCA; EC-GCA）の組織像と比較することとした。
- 症例の収集に当たっては、1) 当研究班の班員に対する情報提供の依頼、2) 日本病理学会の剖検輯報に記載された剖検症例のうち電子検索が可能な範囲での検索、3) 直近の学会・研究会で報告された症例に加えて、症例報告として論文化された症例の検索を行い、アンケートにより病理組織標本の有無などの概略を把握することとした。なお、GCA に類似した梅毒感染に伴う大動脈中膜炎を除外するため、梅毒感染の有無についての情報提供も依頼することとした。
- C. 結果：1) 班員へのアンケートでは 2 名の班員から計 4 例の情報が寄せられ、うち病理組織学的に C-GCA with EECI の可能性のある症例は 2 例で、EC-GCA と考えられる症例は 2 例であった。2) 2003 年から 2014 年までの剖検輯報掲載症例で GCA の診断がついている症例（計 26 例）をもつ施設にアンケートを出したところ、返答のあった症例は 20 例で、うち病理組織学的に C-GCA with EECI の可能性のある症例は 1 例で、EC-GCA と考えられる症例は 8 例であった。3) 直近での学会報告は 3 件、和文、英文を問わず当該症例を扱ったと考えられた症例報告は 10 報あり、報告施設にアンケートを出したところ、返答のあった症例は 5 例で、うち病理組織学的に C-GCA with EECI の可能性のある症例はなく、EC-GCA と考えられる症例は 4 例であった。
- D. 考察：本邦においても病理組織学的に確認されうる C-GCA with EECI 相当症例が複数例ある可能性がある。一方 EC-GCA と考えられる症例は C-GCA with EECI 相当症例よりも多かった。
- E. 結論：今後、いくつかの症例について組織像の概略など、追加の問い合わせを行った上で、病理組織標本の収集対象症例を確定させ、倫理審査を通した上で病理組織標本の提供を依頼する予定である。次年度早々に組織標本収集を開始し、引き続いて組織像の検討に入りたい。

6-5-3. AAVの上気道生検組織の病理学的特徴

宮崎 龍彦 岐阜大学医学部附属病院病理診断科/臨床教授
石津 明洋 北海道大学大学院保健科学研究院病態解析学 教授

- A. 研究目的：ANCA 関連血管炎（AAV）には GPA の様に上気道の壊死性肉芽腫性病変を形成するものがある。成人の難治性中耳炎のなかにも同一機序で発症する ANCA 関連血管炎性中耳炎（otitis media with ANCA associated vasculitis (OMAAV)）があり、GPA との異同が論議されている。OMAAV は早期診断が難しく、重篤な合併症を生じたり、致命的になったりすることすらある。GPA が鼻、耳、眼、上気道および肺の壊死性肉芽腫性病変、全身の中小血管の壊死性肉芽腫性血管炎、腎の壊死性半月体形成性腎炎をトリアスとするが、GPA に伴う中耳炎では顔面神経麻痺や肥厚性硬膜炎を合併することが多い。また、MPO-ANCA 陽性で急激に進行する感音性難聴や顔面神経麻痺を伴った中耳炎も報告されている。これら ANCA 関連血管炎に伴う中耳炎を OMAAV と呼ぶ。しかし、OMAAV の組織学的な特徴や診断基準は未だ確立されていない。そこで、我々は臨床病理分科会メンバーで OMAAV の組織学的パラメーターを抽出し、GPA, MPA との異同を含む診断基準の策定を行うことを企図し、OMAAV 症例の組織学的特徴を解析している。
- B. 方法：対象症例：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。合わせて 81 症例、206 プレパラートを解析対象とした。解析方法 プレリミナリーな解析として、二重盲検法にて、岐阜大学医学部附属病院病理部の若手病理専門医 4 名がダブルチェックで組織学的パラメーターについて定性的もしくは半定量的に評価した。組織学的パラメーターは、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を半定量（0~3 の 4 段階）で評価し、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肉芽様隆起性病変を定性的に評価（あり = 1, なし = 0）、さらに①壊死物の厚み、②ラッセル小体の強拡大 1 視野あたりの数を定量的に評価した。また、①線維化のパターン、②被覆上皮の種類、③主な浸潤細胞については、記述としてデータを蓄積した。これらの結果をオーガナイザーが取りまとめ、統計解析を行った。
- C. 結果：プレリミナリーな解析では、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。
- D. 考察：AAV とそれ以外の群の比較であるため、動・静脈炎、動・静脈の閉塞で有意差が認められるのは自然なことであるが、一方で浮腫、好酸球浸潤、形質細胞浸潤については、対照群に多く含まれる nasal polyp の影響が強いと考えられた。
- 今後さらに対照群に NK/T 細胞リンパ腫も含めて症例数を増やし、その上で有用なパラメーターを検出する training set と検出したパラメーターを validate する testing set に分けて設定し、当班臨床病理分科会メンバーで組織像をシェアしてさらに詳細に解析し、有効なバイオマーカーとなり得る組織学的パラメーターを確立していくことを考えている。

6-6. 横断協力分科会

分科会会長：

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：

川上 民裕 東北医科薬科大学医学部皮膚科学 主任教授

駒形 嘉紀 杏林大学医学部/腎臓 リウマチ内科 教授

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

竹内 勤 慶應義塾大学リウマチ内科学 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/内科学 膠原病 リウマチ 感染症
准教授

原渕 保明 旭川医科大学耳鼻咽喉科 頭頸部外科 教授

坂東 政司 自治医科大学内科学講座呼吸器内科部門 教授

藤井 隆夫 京都大学大学院医学研究科 リウマチ性疾患制御学講座 特定教授

研究協力者：

小寺雅也 独立行政法人地域医療推進機構中京病院 皮膚科部長 膠原病リウマチ
センター長

野澤和久 順天堂大学膠原病内科 准教授

6-1-1. 血管炎の啓発活動（公開講座、関連学会、HP）

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

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診療ガイドラインに対する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、整合性のある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）ならびに厚生省進行性腎障害研究班など他の研究班の専門機関に諮問し、その意見を統合し、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。さらに、一般市民に対する啓蒙を目的に、市民公開講座を開催する。さらに、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. 結 果

1. 市民公開講座

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なった。さらに、平成 30 年 9 月 2 日（日）、13 時 30 分より東京駅 オアズ 16F Ha11 Bにて「大型血管炎市民公開講座あなたと一緒に考える大型血管炎の診療」の標題にて市民公開講座を開催し、1) 高安動脈炎の診断と PET 検査 榊原記念病院 磯部光章院長、2) 高安動脈炎の新しい治療指針 国立循環器病研究センター 中岡良和部長、3) 巨細胞性動脈炎の診断と治療 東京都健康長寿医療センター 杉原毅彦先生、4) 小児高安動脈炎の診断と治療 横浜市立大学 伊藤秀一教授および 5) やりたいことをするためのセルフマネジメント NPO 法人 日本慢性疾患セルフマネジメント協会 武田飛呂城氏の講演が執り行われた。なお、2 月 16 日には ACU/アキュ、福岡県福岡市、にて「血管炎の診断と治療の最新情報」の表題にて市民公開講座が執り行われる。

2. 関連学会との合同シンポジウム

2018 年 3 月 25 日第 82 回日本循環器学会学術集會にて会長特別企画として「新し時代を迎える大型血管炎の診断・治療の最前線」が実施された。2018 年 4 月 26 日から 28 日に開催された第 62 回日本リウマチ学会総会・学術集會（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も執り行なわれた。また、2018 年 6 月 3 日、広島にて第 117 回日本皮膚科学会総会にて当班と皮膚科学会の合同シンポジウムが開催された。さらに、2018 年 4 月 26 日から 28 日まで開催された日本鼻科学会（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が「GPA および EGPA の臨床と病態」との表題で開催された。2018年11月16日第38回日本川崎病学会学術集会 (会頭: 和歌山県立医科大学小児科 鈴木啓之)でも「小児期血管炎の急性期治療と長期管理」との表題で合同シンポジウムが実施された。

6-6-2. CPG の利用度に関する調査

藤井 隆夫 京都大学大学院医学研究科 リウマチ性疾患制御学講座 特定教授
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

- A. 研究目的：顕微鏡的多発血管炎（Microscopic Polyangiitis, MPA）と多発血管炎性肉芽腫症（Granulomatosis with Polyangiitis, GPA）は多臓器障害をおこす難病であるため、その診療には多科の連携が重要である。昨年、難治性血管炎に関する調査研究班、難治性腎疾患に関する調査研究班、びまん性肺疾患に関する調査研究班が共同編集した「ANCA 関連血管炎診療ガイドライン 2017」（以下 AAV CPG 2017）が発刊された。本 CPG では、エビデンスに基づいた推奨が記載されているが、現時点で日常臨床におけるエビデンス・プラクティスギャップが存在するかを検討した。
- B. 方法：AAV の診療機会が多い日本リウマチ学会（1014 名）、日本腎臓学会（631 名）、日本呼吸器学会（422 名）の 3 学会を通じて 2018 年 3 月上旬から評議員（代議員）全員にメールを送付し Web 上でアンケート調査を行った。今回の AAV CPG 2017 で記載された各推奨（Part 1）の遵守状況を各科ごとに調べ、エビデンス・プラクティスギャップが存在するかを調べた。また推奨の遵守状況が各科によって異なる場合、いかなる項目で違いが存在するか、いかなる理由で遵守が困難であるかについて検討した。
- C. 結果：
1) 264 名（13.0%）の医師から回答を頂いた。59.5%が大学病院勤務で、専門とする診療科はリウマチ・膠原病科が 38.5%、呼吸器内科が 32.6%、腎臓内科が 19.0%であった（学会には所属しているが 3 科以外の専門が 9.9%）。
2) 過去の診療ガイドラインに比し、リウマチ・膠原病科と呼吸器内科医は AAV CPG 2017 を最も参考にしていて、腎臓内科医はエビデンスに基づいた RPGN 診療ガイドライン（2014/2017）を参考している医師がやや多かった。
3) CQ1-3 すべてに関して、各科とも AAV CPG 2017 の推奨を参考にすることが多いと回答した医師の割合が、参考にすることが少ないと回答した医師の割合よりも多かった。ただし、CQ1（寛解導入療法）ではシクロホスファミドよりもリツキシマブを積極的に導入するという意見、CQ2（血漿交換療法）では AAV CPG 2017 が発刊された時点で保険適用外であったため、一部の症例を除いて導入しにくいという意見、CQ3（寛解維持療法）では、リツキシマブを使用する、あるいは安全性の面からアザチオプリンなどの免疫抑制薬の併用よりもステロイド単独で行うとする意見も認められた。また、どの推奨も本邦におけるエビデンスレベルがまだ低いとする指摘が多かった。
- D. 考察・結論：今回アンケートに回答した医師のバイアスはあるが、本邦における AAV 診療医（リウマチ・膠原病、腎臓、呼吸器内科）の多くは AAV CPG 2017 を参考にしていると考えられる。またいくつかのエビデンス・プラクティスギャップは存在したものの、3 科間の考え方の相違は少なくなっているように感じられた。今後も 3 科が共同して本邦におけるエビデンスを集積していくことが重要である。