

難治性血管炎に関する調査研究班

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 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に資することを目的とする。
- B. 方 法：1) Clinical practice guideline (CPG) 啓発、2) CPG 作成と関連学会承認、3) CPG の評価と関連学会承認、4) 厚労省診断基準の検討と関連学会承認、5) 国際的診断基準作成への協力を全体目標として 3 年間の研究を実施した。各分科会は以下の研究を中心に活動した。中・小型血管炎臨床分科会：CPG モニタリングおよび監査のための疫学研究（RemIRIT）、EGPA, PAN, MRA, APS に関する治療ガイドの作成を継続（小児も含む）、臨床調査個人票データ解析。大型血管炎臨床分科会：CPG モニタリングおよび監査のための疫学研究（大型血管炎前向き・後ろ向きコホート研究）、臨床調査個人票データ解析、診療ガイドラインの英文翻訳、論文発表。臨床病理分科会：病理診断コンサルテーションシステムの運用、血管炎病理学的所見における未解明問題（巨細胞性動脈炎の大型血管病変、AAV の上気道生検組織の病理学的特徴、結節性多発動脈炎の皮膚病変と皮膚動脈炎の病理学的特徴の相違）検討。国際協力分科会：DCVAS、RITAZAREM、PAN 国際疫学研究継続、欧米の血管炎研究グループ（EUVAS、VCRC）と協力し、新たな共同研究を準備。横断協力分科会：市民公開講座、関連学会との合同シンポジウム開催、本研究班ホームページの充実・活用による血管炎の啓発、情報提供実施。
- C. 成果：当班は 2019 年度もオールジャパン体制を継続し、血管炎のエキスパートとして関連学会・患者会・行政等との窓口となり、小児から成人までを対象とする血管炎の普及・啓発活動を実施した。具体的には、1) 2017 年度までの研究班が作成した、診療ガイドライン (CPG) の普及による医療水準の向上、2) 国民・自治体・患者会等への血管炎診療情報提供による支援体制充実、3) 全国疫学調査、臨床調査個人票解析、コホート研究データ解析による血管炎診療の現状把握とアウトカムの評価、4) 中・小型血管炎の治療ガイド作成、5) 川崎病の CPG 改訂、6) QOL および医療経済学的検討、7) 国際共同研究の進展、8) 診断上の未解決の病理学的課題の解明、9) 血管炎病理診断コンサルトの提供、10) 関連 AMED 班との共同研究による血管炎患者レジストリの準備・開始、11) 診断基準・重症度分類の検討、修正、を実施した。
- D. 結 論：これらの研究成果により、政策研究班に期待される難病医療水準向上、患者支援体制充実に資することができる。

4-1-1 中・小型血管炎臨床分科会

分科会会長：

要 伸也 杏林大学医学部腎臓・リウマチ膠原病内科学 教授

研究分担者氏名：

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教室 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 香川大学医学部附属病院膠原病・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

研究協力者氏名：

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 杏林大学医学部腎臓・リウマチ膠原病内科学 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教室 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
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 東京女子医科大学病院腎臓内科 講師

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	杏林大学医学部腎臓・リウマチ膠原病内科学 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脳神経内科 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脳神経内科 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 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脳神経内科 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 義亜	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
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

A. 研究目的:難治性血管炎班で扱う指定難病9疾患のうち、中・小型血管炎にはANCA関連血管炎(AAV)の3疾患(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)のほか、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）が含まれる。小児血管炎も難治性血管炎班の調査対象疾患に加わり、当分科会では広義の難病である川崎病と、小児に見られる AAV と PAN も小児血管炎研究として取り扱っている。本分科会の研究目的は、これらの対象疾患について、厚労省診断基準、重症度分類、診療ガイドライン（CPG）等の作成・モニタリングと評価・改訂・普及に資する研究を主体的に実施し、関連学会等の承認を得ることである。移行プログラム・紹介基準の作成に関する検討も行う。

B. 方 法：各ワーキンググループおよび研究テーマごとに担当者を中心に活動を行っている。

	MPA/GPA	PAN	MRA	MRA	APS
責任者	本間 呼吸	要 腎リウ	田村 リウ	田村 リウ	渥美 リウ
WGメン バー	岸部 耳鼻	小寺 皮膚	土橋 リウ	土橋 リウ	加藤 リウ
	長坂 リウ	中野 小児	林 リウ	林 リウ	難波 リウ
	駒形 リウ	伊藤聡 リウ	川上 皮膚	川上 皮膚	勝又 リウ
	神田隆 神経	南木 リウ	坂東 呼吸*	坂東 呼吸*	村川 リウ
	原 腎臓	萩野 リウ	小林 神経	小林 神経	奥 リウ
	神田祥 小児	池谷 腎リウ			
		鈴木美 神経			
		池田 皮膚			
		石黒 皮膚			
	田中麻 皮膚				

- 1) AAV 診療ガイドラインの評価と改訂に向けた取り組み：MPA/GPA ワーキンググループを中心に、2017年に上梓された ANCA 関連血管炎診療ガイドライン 2017 について、横断協分科会と協力し、ガイドラインの普及と関連学会での承認を進め、本ガイドラインの評価と効果検証に向けての作業を進め、改訂に向けたエビデンスの収集を開始する。さらに、AAV の QoL 解析（担当：勝又康弘先生）と AAV の医療経済学的研究（田中榮一先生担当）を進める。
- 2) AAV 以外の 4 つの指定難病の治療指針の作成：当分科会が担当する指定難病である EGPA, PAN, MRA および、抗リン脂質抗体症候群（APS）の 4 疾患を取り上げ、ワーキンググループ（WG）において、可及的に GRADE および Minds2014 の作成手順に準拠し、治療に特化した「治療の手引き」を作成中である。あらかじめ関連学会に作成メンバーを承認いただき、作成当初からの協力体制を構築している
- 3) 臨床個票を用いた疫学研究：MPA/GPA, PAN, MRA の各疾患について、平成25年および26年度の臨床調査個人票（臨床個票）のデータベースを入手し、我が国の臨床実態を経年変化

も含めて明らかにし、診断基準や診療指針の改訂・作成につなげる。

- 4) 指定難病の重症度分類、診断基準、ホームページの見直し：重症度分類は、指定難病全体の方針にしたがって進める予定である。臨床個票を用いた疫学研究の結果により、診断基準の見直しなども進めてゆく。
 - 5) 小児血管炎研究について：小児血管炎研究班（研究班長：高橋啓先生）において、中小型血管炎に属するAAV、PAN、川崎病のさまざまな横断的研究を行う（小児AAVの実態調査、EGPAとPANの「治療の手引き」作成への参画、川崎病の診断の手引きの改訂、小児PAN診断例のなかに含まれるADA2欠損の実態調査、その他の広報活動、など）。
- C. 結 果：上記方法1)～5)の進捗状況は以下の通りである。
- 1) AAV診療ガイドラインの評価と改訂に向けた取り組み：
 - ① AAV診療ガイドライン2017の改訂に向けたスコーピングサーチ：

AAV診療ガイドライン2017作成時に準じる検索式を用いて最近の文献検索を行い、新たなRCT論文を抽出、次回の改訂の基礎資料とする。
 - ② AAVの医療経済学的研究：別項参照。
 - 2) 4疾患の治療ガイドの作成：

統括委員会（針谷、要、天野、田村、高橋、長坂）および事務局の指導のもと、GPA、PAN、MRA、APSの4つのWGにおいて、Gradeの作成指針にしたがって治療ガイドの作成を進めた。具体的には、CQ毎に抽出された文献についてシステマティックレビューを行い、文献毎のエビデンスプロファイル、アウトカム毎のEvidence to Decisionテーブルを作成、これに基づいて推奨文案と解説のサマリーの最終案を作成した。その後、推奨文案について4つのWG内で投票を行い、修正を加えたあと、9月末に最終推奨文を確定した。11月中に解説文の最終案を完成させる。今後は、12月中に関連学会にパブコメを依頼し、最終ドラフトを完成、関連学会の承認を経て、今年度中（2010年3月）に公開する予定である。
 - 3) 臨床個人調査表の疫学研究：MPA/GPA、PAN、MRAの各難病疾患について臨床調査個人票（臨床個票）のデータベースを解析することにより、我が国全体の疾患の臨床像（年齢・性別・罹患臓器・重症度など）と治療の実態が経年変化とともに明らかになりつつある。今後さらに解析を進め、診断基準や診療指針の改訂・作成につなげてゆく。
 - 4) 指定難病の重症度分類、診断基準、ホームページの見直し：難病ホームページの血管炎疾の記述を修正、更新した。重症度分類、診断基準については、準備が整い次第、進める方針である
 - 5) 小児例について（小児研究班の抄録を参照）：
- 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、研究の継続性ととともに、小児例を含めた研究体制の統合が図られている。指定難病4疾患（EGPA、PAN、MRA、APS）の「治療の手引き」発刊に向けた作業が着実に進行しており、同時に、発刊されたAAV診療ガイドライン2017の評価と改訂に向けた検討、臨床個人調査票のデータベースを用いた疫学的検証（疫学研究）が進んでいる。今後は各テーマについて、本年度内の目標達成が求められる。

- E. 結 論：研究成果を通じて、CPG の普及・評価・適正化、指定難病の診療実態が明らかとなり、重症度分類の改訂に向けた準備が進んでいる。さらに指定難病 4 疾患（EGPA, PAN, MRA, APS）に関するわが国初のエビデンスに基づいた「治療の手引き」が完成する見込みであり、これらの希少疾患の診療水準の向上が期待できる。

4-1-2 EGPA 治療ガイド報告

研究分担者氏名：

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
佐田 憲映	岡山大学	腎・免疫・内分泌代謝内科学	教授
駒形 嘉紀	杏林大学	リウマチ膠原病内科	教授
神田祥一郎	東京大学	小児科	助教
谷口 正実	国立病院機構相模原病院	アレルギー科	医長
関谷 潔史	国立病院機構相模原病院	アレルギー科	
堀場 恵	東京女子医科大学	脳神経内科	非常勤講師
倉沢 隆彦	埼玉医科大学総合医療センター	リウマチ・膠原病内科	助教

A. 研究目的：ANCA関連血管炎の診療ガイドラインは本研究班（班長；有村義宏）で整備されたが、推奨作成は顕微鏡的多発血管炎（MPA）と多発血管炎性肉芽腫症（GPA）の2疾患を対象としたものであった。好酸球性多発血管炎性肉芽腫症（EGPA）は、ANCA関連疾患の中でも好酸球がその病態に強く関わっているユニークな疾患であり、近年好酸球を治療標的としたIL-5阻害薬の登場などで治療戦略が変化しつつある。したがって、EGPAの診療において、最新の標準的治療のあり方を示すことは重要な課題であり、診療ガイド（仮称）の作成を行うことを目的とした。

B. 方 法：第1回の会議（2017年11月26日）で、クリニカルクエスション（CQ）とアウトカムの選定について議論を行った。CQとして、①寛解導入（初期）治療としてどのようなレジメンが有用か？ ②寛解維持治療としてどのようなレジメンが有用か？ の2つを挙げ、それぞれについて、グルココルチコイド（GC）、免疫抑制薬（シクロホスファミド、アザチオプリン、メトトレキサートなど）、生物学的製剤（メボリズマブ、リツキシマブなど）の有用性を調べ、さらに免疫グロブリン静注療法と血漿交換療法についてもEGPAに対する有用性を調べることにした。2018年2月17日の第2回会議でさらにCQを整理し、それぞれsystematic review（SR）を担当する人員を決め、文献検索を開始した。2018年12月7日の第3回会議で文献検索を改めて実施し、CQもさらに絞ってSRを再開し、数は限られたがrandomized controlled trial（RCT）の論文を元にアブストラクトテーブルを作成した。その後、メール会議などで、Evidence to Decision tableを作成し、推奨案を作成した。

C. 結 果：

1) CQの決定：

CQ1は、「EGPAの寛解導入治療では、どのようなレジメンが有用か？」とし、サブCQとしてCQ 1-1が「重症でないEGPAの寛解導入治療では、GC単独と、GCとアザチオプリンの併用のどちらが有用か？」、CQ1-2は「GCに抵抗性のEGPAの寛解導入治療では、GCとアザチオプリンの併用と、GCと静注シクロホスファミドの併用は、どちらが有用か？」、CQ1-3に「既存治療に抵抗性のEGPAの寛解導入治療では、メボリズマブの追加併用は有用か？」

の3つとなった。

CQ2 は、維持療法に関するエビデンスレベルの高い論文が少なく、「EGPA の寛解維持治療では、GC+経口シクロホスファミドと、GC+メトトレキサートのどちらが有用か？」の1つとした。

CQ3 として「末梢神経障害の残存する EGPA の治療では、免疫グロブリン静注療法の併用は有用か？」を採用した。

2) 推奨文：

CQ1-1 「重症でない EGPA の寛解導入治療では、GC とアザチオプリンの併用よりも GC 単独による治療を提案する（推奨の強さ：弱い、エビデンスの確実性：低）」

CQ1-2 「GC 抵抗性の EGPA の寛解導入治療では、GC とアザチオプリンの併用よりも、GC と静注シクロホスファミドとの併用を提案する（推奨の強さ：弱い、エビデンスの確実性：非常に低）」

CQ1-3 「GC 単独あるいは GC に免疫抑制薬を併用しても、寛解とならなかったか、寛解後に再発した治療抵抗性の EGPA の寛解導入治療では、メボリズマブを併用することを推奨する（推奨の強さ：強い、エビデンスの確実性：中）」

CQ2 「EGPA の寛解維持治療では、GC+経口シクロホスファミドよりも、GC+メトトレキサートを提案する（推奨の強さ：弱い、エビデンスの確実性：非常に低）」

CQ3 「GC 単独あるいは GC に免疫抑制薬を併用しても、末梢神経障害の残存する EGPA の治療では、免疫グロブリン静注療法を併用することを提案する（推奨の強さ：弱い、エビデンスの確実性：低）」

- D. 考 察：現時点では、エビデンスレベルの高い RCT などの文献が少なかったため、ほとんどの CQ に対する推奨の強さが弱いもので、かつエビデンスレベルも「低い」または「非常に低い」ものとなった。今後、パブリックコメントなどを得てさらに整備したい。
- E. 結 論：本診療ガイド（仮称）が、将来の診療ガイドラインの作成に向けての第一歩として役立つものになることが期待される。

4-1-3 PAN 治療ガイド報告

研究分担者氏名：

要 伸也 (PANワーキンググループ長)

杏林大学医学部 腎臓・リウマチ膠原病内科

伊藤 聡 新潟県立リウマチセンターリウマチ科 副院長

南木 敏宏 東邦大学医学部内科学講座膠原病学分野 教授

研究協力者氏名：

池谷 紀子 杏林大学医学部 腎臓・リウマチ膠原病内科 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

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

中野 直子 愛媛大学医学部小児科学 助教

池田 高治 和歌山県立医科大学 皮膚科

石黒 直子 東京女子医科大学 皮膚科

田中麻衣子 広島大学皮膚科(マツダ病院皮膚科)

- 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、中・小型血管炎臨床分科会全体の活動方針にしたがい、厚労省診断基準・重症度分類、診療ガイド等の作成・モニタリングと評価・改訂・普及、診療実態の把握等に資する研究を実施することを目的とする。とくに、診療指針が整備されていないため、可及的にエビデンスに基づいた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、臨床個人調査票のデータベースを用いた解析を行い、我が国におけるPANの診療実態を明らかにする。
- C. 結果：
①治療の手引きの作成：統括委員会で作成した共通の企画書 (SCOPE) にしたがって、重症臨床課題と重要アウトカム、CQ の作成、各 CQ ごとに分担を決定し、文献検索/システマティックレビューを施行、抽出した論文ごとのリスクバイアステーブル、アウトカムごとのエビデンスプロファイル、これに基づいた Evidence to Decision テーブル、各 CQ の推奨文案を作成した。その後、推奨会議で推奨グレードを決定し、推奨文と解説文を完成した。最終 CQ と推奨文は以下の通りである。

CQ1 PAN に対して有用な治療はあるか？

CQ1-1 重症の PAN に対する寛解導入治療において、GC+シクロホスファミドの併用は GC 単独よりも有用か？

CQ1-2 重症でない PAN の寛解導入治療として、GC に免疫抑制薬の併用は必要か？

CQ1-3 重症でない PAN の寛解導入治療として GC が奏功しない場合、どの免疫抑制薬の併用が有用か？

CQ2 皮膚動脈炎（皮膚型 PAN）に対して有用な治療法はあるか？

	推奨文	推奨の強さ	エビデンスの確実性
CQ1-1	重症*の PAN に対する寛解導入治療では、グルココルチコイド単独よりも、グルココルチコイド+静注シクロホスファミドパルスまたは経口シクロホスファミドを提案する 脚注：*重症とは、FFS \geq 1, すなわち血清クレアチニン濃度 $>$ 1.58mg/dL、尿蛋白 $>$ 1g/日、重症の消化管病変、心筋障害、中枢神経障害、のうち1つ以上を満たす症例を指す	弱い	非常に低
CQ1-2	重症でない*PAN の寛解導入治療では、グルココルチコイド+アザチオプリンよりもグルココルチコイド単独を提案する 脚注：*重症でないとは、FFS=0, すなわち血清クレアチニン濃度 $>$ 1.58mg/dL、尿蛋白 $>$ 1g/日、重症の消化管病変、心筋障害、中枢神経障害、のいずれも満たさない症例を指す	弱い	非常に低
CQ1-3	重症でない*PAN に対してグルココルチコイド単独による寛解導入治療が効果不十分の場合、静注シクロホスファミドパルスまたはアザチオプリンをグルココルチコイドに追加併用することを提案する 脚注：*重症でないとは、FFS=0, すなわち血清クレアチニン濃度 $>$ 1.58mg/dL、尿蛋白 $>$ 1g/日、重症の消化管病変、心筋障害、中枢神経障害、のいずれも満たさない症例を指す	弱い	非常に低
CQ2	皮膚潰瘍や壊疽など皮膚症状が難治性もしくは重症な皮膚動脈炎（皮膚型 PAN）に対して、経口グルココルチコイドの使用を提案する 付記：効果不十分の場合は、経口 GC に免疫抑制薬（シクロホスファミド、アザチオプリン、ミコフェノール酸モフェチル、メトトレキサート）、ダブソン、リツキシマブ、インフリキシマブ、トシリズマブやワルファリンの追加を考慮してもよい。	弱い	非常に低

今後は、解説文を加えて最終ドラフトを完成し、関連団体の承認、パブリックコメントを経て本年度内の完成を目指す。

②臨床個票の疫学研究：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、男女別、年齢別、臓器症状別、治療別の検討を行ったところ、PANは中高齢者に好発し、多彩な臨床症状を呈すること、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、などが明らかとなった。

- D. 考 察：PAN 治療ガイド作成が着実に進行しており、来年度内に作成できるよう作業を進めてゆく。臨床個人調査票の疫学研究により、我が国における診療実態が明らかにされている。
- E. 結 論：治療ガイドの完成と診療実態の把握により、この希少疾患の診療水準が向上することが期待できる。

4-1-4 MRA 治療ガイド報告

研究分担者氏名：

田村 直人 MRA ワーキンググループ委員長
順天堂大学医学部膠原病内科学講座 教授

土橋 浩章 香川大学医学部血液免疫呼吸器内科 准教授

要 伸也 杏林大学医学部腎臓・リウマチ膠原病内科学教室 教授

渥美 達也 北海道大学大学院医学研究院 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 東邦大学医療センター 大橋病院 病理診断科 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

長坂 憲治 東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科 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 自治医科大学医学部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 腎臓内科学 教授

研究協力者氏名：

鮎 沢衛 日本大学医学部小児科学系学小児科学分野 准教授

池谷 紀子 杏林大学 腎臓・リウマチ膠原病内科 助教

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 横浜市立大学大学院医学研究科発生成育小児医療学 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 病院准教授

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腎臓内科学 講師

唐澤 一徳 東京女子医科大学病院腎臓内科 講師

川上 純 長崎大学病院第一内科 教授

川嶋 聡子 杏林大学 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 特任講師
神田 隆	山口大学 臨床神経学講座 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 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 放射線診療部部長
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 茂人	順天堂大学医学部附属順天堂越谷病院内科学 特任教授
小松 田敦	秋田大学医学部附属病院 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	東京女子医科大学脳神経内科 准講師
田中 良哉	産業医科大学医学部第1内科学講座 教授
関谷 潔史	国立病院機構相模原病院アレルギー科 医長
中野 直子	愛媛県立中央病院 医監部長
中屋 来哉	岩手県立中央病院腎センター腎臓リウマチ科 腎臓・リウマチ科長
南郷 栄秀	独立行政法人地域医療機能推進機構（JCHO）東京城東病院総合診療科 科長
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	東京女子医科大学脳神経内科 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
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 客員研究員
村川 洋子	島根大学医学部内科学第三膠原病内科 診療教授 准教授
山村 昌弘	岡山済生会総合病院内科 特任副院長
安倍 能之	順天堂大学医学部膠原病内科学講座 助教
池田 高治	東北医科薬科大学 皮膚科学教室 准教授
石黒 直子	東京女子医科大学 皮膚科学 教授
田中麻衣子	県立広島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 部長
宮脇 義重	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 非常勤研究員
辻本 康	協和会共立病院腎臓外来・透析センター 医員

- 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。RAに血管炎を伴うリウマトイド血管炎（rheumatoid vasculitis: RV）について、治療の手引きを作成する。
- B. 方法：MRA ワーキンググループメンバーにより、中・小型血管炎分科会の統括委員会が成した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（SCOP 従って、RVにおける治療の手引きを作成した。
- C. 結果：暫定CQ案が作成され、設定された文献検索式により一次スクリーニング、および二次スクリーニングが行われた。エビデンスプロファイルおよび Evidence to decision テーブルを作成し、手引き推奨作成会議を経て、前回の班会議にて発表、討議された。その後の最終案について投票が行われ、CQおよび推奨文が確定した。
- D. 考察：RVは主に活動性の高い関節リウマチ患者に発症する血管炎であり、治療においてRCTがほとんど存在しない。しかし、病態に応じてシクロフォスファミドやアザチオプリンなどの免疫抑制薬の使用は有用であることが示唆された。またTNF阻害薬や国内では保険適用外であるリツキシマブなどの生物学的抗リウマチ薬についても有用性があると考えられた。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から、RVあるいはMRAについては今後も引き続き臨床像や治療の経過を収集することが必要と考えられた。
- E. 結論：治療の手引きが的確なRVの治療方針決定に寄与し、RV治療についての理解が深まることが期待される。

4-1-5 APS 治療ガイド報告

研究分担者氏名：

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

- A. 研究目的：抗リン脂質抗体症候群（APS）は抗リン脂質抗体（APL）の存在下に繰り返す動静脈血栓症および妊娠合併症を指す。約半数は全身性エリテマトーデスに合併し、膠原病および非膠原病患者の若年性血栓症や不育症・習慣流産の主要な原因疾患である。本疾患の我が国での診療ガイドラインはこれまで作成されることがなかったが、近年、新たな治療法が出現したこともあり、ヨーロッパリウマチ学会（EULAR）が2019年に診療ガイドライン（recommendation）を公表している。我が国でも診療の均てん化を念頭に APS の診療ガイドラインを作成することとなった。
- B. 方法：Clinical Question（CQ）は 1. APL 陽性例の血栓症 1 次予防 2. 静脈血栓症既往例の血栓症 2 次予防 3. 動脈血栓症既往例の血栓症 2 次予防 4. 劇症型 APS の治療 を解析対象として、PubMed, CENTRAL, 医中誌から文献を抽出し、Systematic Literature Review（SLR）を行った。
- C. 結果：CQ1-4 についてそれぞれ Evidence をまとめ推奨文および解説文を作成した。
- D. 考察：希少性疾患である APS の診療関連 Evidence は不十分な領域も多く、特に CQ4 については多数例報告は認められなかった。APS による血栓症については海外との Evidence の差も示唆されており、この点にも留意してガイドラインを作成した。今後、SLR で判明した Evidence の不足領域を中心に国内での検討を進めることも考慮する。
- E. 結論：我が国ではじめてとなる APS 診療ガイドラインを SLR を行うことによって作成した。

4-1-6 AAVの医療経済学的研究

研究分担者氏名：

田中 栄一 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後の維持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：昨年度、大規模の診療データベースであるMedical Data Visionデータを用いた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）における検討において、日本人AAVの入院寛解導入療法では、リツキシマブ（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にした。今回は、同じデータベースを用いて、寛解導入後の寛解維持についての検討を行う。
- 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（RTX・シクロホスファド（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の症例を抽出し、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2,149例を解析対象とした。主要評価項目は「再入院」とし、初回の寛解導入入院の退院翌日から最大24か月間観察を行った。再入院の頻度、再入院の有無別による医療費につき検討を行った。尚、薬剤費用は10割負担とした。
- C. 結果：2,149名のうち、入院後の通院記録のない446名を除く1,703名を今回の解析対象とした。24か月間の観察期間中に840名は再入院がなく、863名（50.7%）が何らかの理由で再入院した。再入院件数は1,897件であった。再入院した863名のうち、428名（49.6%）は1回の入院、184名（21.3%）が2回の入院、91名（10.5%）が3回の入院であり、最高入院回数は13回（1名）であった。再入院した863名のうち、約80%が3回以内の入院であった。1,897件の再入院のうち、血管炎に対する加療目的の再入院は923件（465名）、血管炎以外に対する加療目的の再入院は974件（572名）であった。血管炎に対する加療目的の再入院 923件のうち、血管炎再燃の加療のためと思われる再入院は296件、IVCYやRTX施行などの血管炎治療の継続のためと思われる再入院は627件であった。血管炎以外に対する加療目的の再入院 974件の内訳は、感染症 220件、悪性腫瘍 54件、心血管系 15件、その他 688件（白内障、消化器系、慢性腎不全等）であった。経過中の1か月あたりの平均直接医療費は、再入院なし群では74,998円で、再入院あり群では262,201円と約3.5倍の費用が掛かっていた。血管炎再燃の加療のための再入院群では375,502円、血管炎治療の継続のための再入院群では206,361円、血管炎以外に対する加療目的の再入院群では250,437円であった。
- D. 考察：今回の検討においては、約半数の症例において、2年以内に再入院を経験していた。再入院症例のうち、血管炎の加療のためと血管炎以外の加療のための再入院はそれぞれ半数程度であり、また、血管炎の加療のための再入院例の内訳では、1/3程度が血管炎再燃のため、2/3程度が血管炎治療の継続のためと考えられた。再入院症例では、再入院がなかった症

例群と比し、約 3.5 倍 直接医療費がかかっていた。特に血管炎再燃のための再入院、感染症や心血管系の再入院症例において、高額な直接医療費を要していることが明らかとなった。

- E. 結 論：我が国の AAV 患者における医療の最適化に関してこれから医療経済学的検討を進めていくために、本年度は、日本人 AAV の寛解導入療法後の寛解導入療法後の維持療法における診療実態および医療費を明らかにした。

4-2-1 大型血管炎臨床分科会

分科会長氏名：

中岡 良和 国立循環器病研究センター血管生理学部 部長

研究分担者氏名：

赤澤 宏 東京大学大学院医学系研究科循環器内科学 講師

石井 智徳 東北大学病院臨床研究推進センター臨床研究実施部門 特任教授

磯部 光章 榊原記念病院 院長

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

研究協力者氏名：

伊藤 秀一(兼務) 横浜市立大学産生成育小児医療学 教授

重松 邦弘 国際医療福祉大学三田病院血管外科 教授

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

中野 直子(兼務) 愛媛大学医学部小児科学 助教

根田 直子 東京女子医科大学医学部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

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 非常勤研究員

渡部 芳子 川崎医科大学生理学 1 特任講師

A. 研究目的：大型血管炎の高安動脈炎(TAK)や巨細胞性動脈炎(GCA)、そしてバージャー病は希少疾患で、診断・治療法は未だ十分に確立されているとは言えない。上記の疾患に関する調査研究を進めることで、わが国での上記疾患の診療・治療の実態を明らかにして、診断基準、重症度分類、そして診療ガイドライン(CPG)の改訂に必要な情報を集積する。

B. 方 法：【診断基準と重症度分類】大型血管炎、バージャー病の診断基準と重症度分類の改

訂、臨床個人調査票の改訂の準備をする。【ガイドライン改訂】2018年3月に改訂版の合同研究班ガイドライン（CPG）が刊行され、本年度から改訂版 CPG のモニタリングと監査を進める。また、CPG のダイジェスト版が2018年6月8日に完成して、同年7月よりその英訳を開始して、2019年3月までに著者校正を行って、2019年4月3日に日本循環器学会に提出。図表の転載許諾をライフサイエンス出版に委託して、2019年6月に許諾取得を終えた。【班での大型血管炎の疫学調査】難治性血管炎調査班の多施設共同で、TAK と GCA 患者を登録して前向き・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う。前向き登録研究は、100例の登録を目標として、登録後3年間の臨床情報を調査する。後ろ向き研究は平成19年から7年間でステロイド療法が開始されたか再発例でステロイドまたは生物学的製剤の投与が開始となった症例の2年分の臨床情報を収集する。【臨床個人調査票の解析】TAK では、2013年の調査票（新規登録211人、継続登録2584人）を用いて不整合なデータを伴う患者と発症年齢が60歳を超える患者を除外して、新規登録76人、継続登録1937人、計2013人のデータを対象とした。バージャー病では、受給者数は難病センターホームページのデータを参照して検討する。2013年~2014年の臨床個人調査票で98人の新規登録があり、データ欠損等で9名を除外した結果、89人（男性77人、女性12人）の新規登録患者を解析対象とした。【小児血管炎班による高安動脈炎の調査】高安動脈炎女性患者と妊娠・出産の実態調査を進めている。【大型血管炎の全国アンケート調査】全国医療機関を対象とし、2017年度にTAKまたはGCAと診断されている患者を、カルテ情報など既存資料に基づき調査する。

- C. 結 果：【診断基準と重症度分類】バージャー病の診断基準の修正希望を厚労省に提出した。【ガイドライン改訂】英訳したダイジェスト版 CPG を2019年8月に Circulation Journal へと投稿し、2019年8月25日に同誌に受理された。今後、オンライン掲載予定である。【班での大型血管炎の疫学調査】（前向き研究）2015年3月から2019年3月までの登録終了時点までで、新規発症の TAK70例、GCA121例、合計191例が登録された。それぞれ主治医判断の疾患名を用いたが、うち ACR 分類基準を満たしたのは GCA 79%、TAK 59%であった。これは後ろ向きの解析においても、ほぼ同様の結果であった（詳細は前向きコホートの抄録を参照）。（後ろ向き研究）TAK166例、GCA145例、合計311例が登録された。GCAの後ろ向きデータでは、副腎皮質ステロイド療法で12週までに寛解を達成できない症例と寛解達成後に再燃した症例を解析し直して、ベースラインで大動脈病変がある症例は、寛解を達成しにくい、あるいは再燃することを示すことが出来た。大動脈病変の中では、大動脈分枝の病変より大動脈本幹の病変が poor outcomes と関連していた。現在、再解析した結果をもとに論文を再投稿するための準備中である。TAKの後ろ向きデータは、現在、データ解析と論文作成を進めている。【臨床個人調査票の解析】（TAKの臨床個人調査票解析）平均 PSL 初期量は 34.4 mg、罹病期間 0-5 年での免疫抑制薬併用率は 44%であった。炎症マーカーは罹病期間が長くなるにつれて低値となっていた。大動脈弁閉鎖不全、虚血性心疾患、脳梗塞、腎不全などの合併率は罹

病期間が長くなるにつれて高値となっていた。生活制限がある患者は罹病期間に応じて 31～53%、介護を要する患者は 7～17%であった。就職者の割合は罹病期間に関わらず 50%未満であり、日本人女性の就職率（約 70%）よりも少なかった。血管病変の進行により、生活上の制限をきたし就職率が低下すると考えられた。以上の結果を、2019 年 11 月 10 日に米国リウマチ学会（アトランタ）で発表した。今後、論文投稿を行う予定である。（バージャー病の臨床個人調査票解析） 受給者数および推定有病率は 2000 年の 10,089 人、7.95/10 万人から 2014 年 7,043 人、5.54 人/10 万人に漸減した。バージャー病の臨床個人調査票（2013～2014 年）の解析では、前回報告した内容をベースとして、現在論文投稿中である。【小児血管炎班による高安動脈炎の調査】現在倫理委員会承認 13 施設、症例の登録が 14 例（2019 年 11 月 1 日現在）である。小児 TAK 患者、保護者に向けた疾患・治療説明書を作製して、出版準備中である。【大型血管炎の全国アンケート調査】1 次調査では、対象 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 TAK が 2725 名、GCA が 1701 名。診断基準合致患者数は TAK が 2620 名、GCA が 1380 名、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、TAK で 1.08（2825/2620）に対して、GCA では 1.23（1701/1383）であった。TAK の全国患者数推計値は、5480 名（95%信頼区間 4960-6000 名）、GCA 推計患者数は 3420 名（95%信頼区間：3020-3800 名）であった（以上は 2019 年 3 月末時点）。現在、2019 年 5 月到着分を最終として再集計中。また、本年 6 月より二次調査（罹病期間、罹患血管、治療内容など）を遂行中である。9 月 6 日時点で、TAK は、対象施設 458 施設中、調査票返却施設は 215 施設、回収率は 46.9%。対象症例は 2813 例で、調査票返却数は 1421 症例、回収率は 50.5%。GCA は、対象施設 308 施設中、調査票返却施設は 142 施設、回収率は 46.1%。対象症例は 1684 例、調査票返却数は 832 症例、回収率は 49.4%で、10 月 30 日到着分を最終として現在集計中である。

- D. 考 察：大型血管炎臨床分科会での調査研究は何れも順調に進んでいる。班内での大型血管炎の疫学調査では主治医の診断で TAK, GCA の分類しており、前向き・後ろ向き調査ともに TAK では ACR 分類基準を満たさない症例が 4 割を占めたことから、診断基準を調査研究で得られた臨床的特徴を踏まえて検討する必要があると考える。
- E. 結 論：我が国での大型血管炎とバージャー病に対する診療と治療の実態を疫学調査、個人調査票の調査などにより明らかにすることは、CPG ガイドライン改訂、診断基準、重症度分類の改訂に重要な基盤となるため、非常に重要であり、引き続き調査を進める。

4-2-2 高安動脈炎コホート研究

研究分担者氏名：

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 教授

- 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、TAK と GCA 両疾患について共通の疾患活動性評価を行う。後ろ向き研究において TAK に関するエビデンスを収集しその臨床像を明らかにするとともに、前向き研究によって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 のエビデンスの構築、現行の重症度分類の見直し、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も検討する。
- C. 結果：前向き研究は、2015 年 3 月から 2019 年 3 月の登録終了時点までで新規発症の TAK70 例、GCA121 例、合計 191 例が登録された。それぞれ主治医判断の疾患名を用いたが、うち ACR 分類基準を満たしたのは GCA 79%、TAK 59%だった。これは後ろ向きの解析でもほぼ同様の結果だった。平均発症年齢は GCA 73.1 歳、TAK 36.4 歳だった。発熱や全身倦怠感などの全身症状に差はみられなかったが、TAK では大動脈病変に伴う症状が有意に多く (84% vs 36%; $P < 0.01$)、GCA では頭蓋領域動脈病変に伴う症状、および PMR が有意に多かった (23% vs 47%; $P < 0.01$)。画像評価は造影 CT (GCA 89.3%、TAK 95.7%)、心エコー (GCA 84.3%、TAK 94.3%) と高頻度で施行され、PET-CT はいずれも約 6 割で施行された。TAK では上行大動脈～大動脈弓およびその分岐部に病変が有意に多く見られた。大動脈弁閉鎖不全症については差が見られなかった (TAK 32%、GCA 39%; $P = 0.36$)。HLA 検査は TAK で有意に多く施行され (68.6% vs 32.2%; $P < 0.01$)、HLA-B52 陽性は TAK 56.3%、GCA 25.6%だった。現在登録終了から半年が経過しており、TAK では 2 例死亡、5 例で転院・中止、GCA では 2 例死亡、4 例で転院・中止している。引き続き前向きに 3 年間のデータを収集中である。
- D. 考察：本検討では主治医の診断に従い TAK、GCA に分類した。後ろ向きコホート同様に特に TAK では ACR 分類を満たさない症例が 4 割を占め、臨床的特徴から診断基準を検討する必要性が考えられた。また、既報通り TAK では上行大動脈～大動脈弓およびその分岐部に病変を認め、HLA-B52 の疾患感受性が示唆された。そのほか、現時点での寛解導入時の免疫抑制療法、現時点での寛解・再発率についても検討する。
- E. 結論：研究計画に従い、前向きコホートにて詳細な経過調査を行っている。今後登録時データにおける臨床症状・画像所見、および経過調査における治療（ステロイド投与量・免疫抑制剤／生物学的製剤の種類、手術歴）と寛解・再発・合併症発症について、後ろ向き調査とあわせて報告していく。

4-2-3 巨細胞性動脈炎コホート研究

研究分担者氏名：

杉原 毅彦 東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科 生涯免疫難病学講座 特任准教授
中岡 良和 国立循環器研究センター・血管生理学部 部長
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 教授
吉藤 元 国立大学法人 京都大学大学院医学研究科 臨床免疫学病院講師 助教

- A. 研究目的：我が国での巨細胞性動脈炎(GCA)における 1) 臨床的特徴、2) 副腎皮質ステロイド(GCs)療法、免疫抑制薬、生物学的製剤の治療の現状、有効性、3) GCs療法中の重篤な有害事象の発現状況について解析を行い、本邦の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。
- B. 方法：「難治性血管炎に関する調査研究班」の研究班員および研究協力者の所属する施設およびその関連施設で、2007年4月1日から2014年3月31日に主治医の判断によりGCAと診断されて、新たにGCs療法が開始された患者、およびに再発例に対してプレドニゾロン(PSL)換算で0.5mg/kg以上を開始した患者あるいは生物学的製剤の投与が新たに開始された患者を対象に、後ろ向きに症例報告用紙でデータを収集し解析を行った。また2015年から2019年までに新規発症したGCAについて前向きコホートで寛解、再燃、画像アウトカム、有害事象に関して観察継続中で、観察期間は3年である。
- C. 結果：後ろ向き観察研究には145名のGCA患者(新規139名、再燃6名)が登録された。平均年齢73.7±7.7 GCA144名中、女性が66.9%、77.2%が1990 ACR GCA分類基準を満たした。側頭動脈生検は66.7%で行われ、145名中49.7%が生検で確定された。頭痛61.1%、側頭動脈異常所見58.0%、顎跛行36.4%、視力障害24.5%、失明4.2%、PMR42.1%、77名(53.1%)が画像所見で大動脈病変を認めた。大動脈病変を認めた患者の49%が左鎖骨下動脈、41%が右鎖骨下動脈、38%が右頸動脈、32%が左頸動脈、30%が上行大動脈、47%が大動脈弓、47%が胸部下行大動脈、53%が腹部大動脈を認め、腎動脈病変や腸間膜動脈病変は少なかった。病変の主体はMRI、CTによる動脈壁の壁肥厚あるいはFDG-PET CTによるFDGの取り込みで、動脈狭窄や動脈瘤の頻度は少なかった。8週までに転院等で観察終了となった21名を除き、124名について評価したところ、GCs 0.75mg/kgで開始され24週で104名が寛解を達成、52週では79名が寛解を維持した。寛解維持を達成できる患者は、頭蓋動脈病変の頻度が多く、大動脈病変の頻度が少なかった。12週までのGCsの投与量、ベースラインの免疫抑制薬使用頻度は両群で同一であった。多重ロジスティック解析による多変量解析では大動脈病変があると寛解達成しにくくなること(オッズ比0.22[95% CI 0.08-0.58])を示した。特に大動脈分枝病変より大動脈本幹の病変があると寛解を達成しにくくなる。
- D. 考察：後ろ向き研究のlimitationとして、寛解の評価のために画像所見での動脈瘤や狭窄の進行の有無を確認できていない点である。当初、欧米の先行研究同様に、活動性の症状、徴候がないことを寛解と定義して寛解維持を評価した。しかし、近年寛解基準への考え方が変わり、2018EULAR up-dataで定義されたように、大動脈病変を合併するGCAにおいては寛解を

判断するために血管狭窄や血管拡張の進行がないことを評価する必要がでてきた。後ろ向きの解析では寛解維持よりも再燃のほうがアウトカムとしてクリアであり、初発例 139 名を対象に 1 年の観察期間での、寛解未達成と再燃に関連する因子を、コックス比例ハザードモデルで再評価したところ、寛解未達成あるいは再燃のリスクは大動脈病変があると 3.5 倍に上がった。大動脈病変特に大動脈本幹の病変があると再燃しやすいことは欧米からも報告がなく、論文報告する。

後ろ向き研究では画像所見のアウトカムを評価できていないが、前向き研究では 1 年おきの画像フォローを実施しているため、画像評価を含めた寛解維持の達成率とダメージの評価、3 年間の長期成績の評価を前向き研究の中で行う。

本研究の強みは、高安動脈炎 (TAK) と共通の CRF を使用して評価していることから、後ろ向き、前向きのデータを使用して両疾患の臨床像の違いや治療反応性の違いを評価できる。後ろ向き研究の成果を GCA と TAK で論文化後、両疾患の違いを示していく。

- E. 結 論：本邦の GCA の臨床像の実態とコルチコステロイドの使用状況が明らかになった。大動脈病変、特に大動脈本幹の病変があると、GCs 療法に対する初期治療の反応性が悪いが再燃しやすいことが確認され、前向きコホートでの検証を引き続き行い、今後の GCA の診療ガイドライン改訂に有用なエビデンスの作成と重症度分類の見直しを検討していく。

4-3 小児血管炎研究

研究分担者氏名：

高橋 啓 東邦大学医療センター大橋病院病理診断科・教授

研究協力者氏名：

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 講師

中野 直子 愛媛県立中央病院小児科 医監部長

伊藤 秀一 横浜市立大学大学院医学研究科発生成育小児医療学 教授

神田祥一郎 東京大学小児科 特任講師

三浦健一郎 東京女子医科大学腎臓小児科 講師

服部 元史 東京女子医科大学腎臓小児科 教授

小林 徹 国立成育医療研究センター臨床研究開発センター 室長

鮎沢 衛 日本大学医学部小児科 准教授

鈴木 啓之 和歌山県立医科大学小児科 教授

- A. 研究目的：小児領域における難治性血管炎（高安動脈炎、結節性多発動脈炎、川崎病、AAV）研究を横断的に推し進める。
- B. 方法：【高安動脈炎】①高安動脈炎女性患者と妊娠・出産の実態調査を進める。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を行う。③小児TAK患者・保護者に向けた疾患・治療説明資料を作成する。【結節性多発動脈炎】PAN WG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。【川崎病】①本班、日本川崎病学会、日本川崎病研究センターによる「川崎病診断の手引き」の作成、公開を行う。②川崎病市民公開講座を後援する。【ANCA関連血管炎】小児血管炎、MPA/GPA WG、EGPA WG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：【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」として、大型血管炎コホート研究対象施設を中心に倫理委員会承認と対象症例の蓄積を行っている。（2019. 11. 1現在、倫理委員会承認13施設、登録14症例）。②大型血管炎全国疫学調査データによる小児期発症高安動脈炎症例の解析研究を企画。2019. 11. 1現在、疫学調査の2次調査を実施中。③「小児発症高安動脈炎の子どもと親のためのガイド」を小児リウマチ学会所属の研究協力者が執筆完了し、現在出版準備中。④市民公開講座や関連学会にて広報活動を行った：第118回日本皮膚科学会総会教育講演22「リウマチ内科医・腎臓内科医・小児科医を招いた血管炎シンポジウム第2弾（2019. 6 名古屋）、第29回日本小児リウマチ学会総会「アフタヌーンセミナー1 血管炎症候群の成因と治療の実際」（2019. 10 東京）。【結節性多発動脈炎】PAN WG：『治療の手引き（仮題）』の完成を目指し作業を継続している（主に皮膚動脈炎を担当）。更に小児のPANとその治療について概説を加えた。【川崎病】①2019. 6「川崎病診断の手引き」が公表され日本川崎病学会HPに掲載された。現在、小児科学会誌、小児循環器学会誌に投稿準備中である。②2019. 10. 25 第39回日本川崎病学会「アフタヌーンセミナー 川崎病診断の手引き 改訂第6版の変更点について」にて解説を行った。③同日本川崎病学会にて市民公開講座が開催

された。④本班研究協力者が参加し日本循環器学会「川崎病心血管後遺症ガイドライン」改訂作業が完了しつつある。⑤本班研究協力者が参加し日本小児循環器学会「川崎病急性期治療ガイドライン」改訂作業が始まった。⑥第25回川崎病全国調査成績が公表され、新規患者の増加などの実態が明らかになった。【ANCA関連血管炎】EGPA WG：『治療の手引き（仮題）』の完成を目指し作業を継続している。CQの設定、エビデンスプロファイル、EtDテーブルの作成が完了し推奨文・解説の記載を行う。2019年6月～2019年11月EGPAの『治療の手引き（仮題）』の完成を目指してその最終的な仕上げに注力した。

- D. 考 察：小児血管炎研究における活動は順調に進んでいる。
- E. 結 論：今後も臨床分科会内で研究を継続すると共に、小児血管炎研究体制として情報有を図る。

4-4-1 DCVAS

研究分担者氏名：

藤元 昭一 宮崎大学医学部 血液・血管先端医療学講座 教授
猪原登志子 京都府立医科大学附属病院臨床研究推進センター 講師
川上 民裕 東北医科薬科大学医学部皮膚科 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学講座 教授
坂東 政司 自治医科大学医学部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

研究協力者氏名：

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 京都大学医学部附属病院腎臓内科 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 特任教授
佐藤 祐二 宮崎大学医学部附属病院血液浄化療法部 准教授
塚本 達雄 公益財団法人田附興風会医学研究所北野病院腎臓内科 主任部長
中島 裕史 千葉大学医学部 アレルギー・臨床免疫学 教授
濱野 慶朋 順天堂大学医学部病理・腫瘍学講座 准教授
湯村 和子 東北医科薬科大学 腎臓内分泌内科 教授
柴田 茂 帝京大学医学部内科学講座 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し、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にて行う。日本での検討事項は当研究班に報告され、論議事項は当研究班にて決定する。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。②Clinical vignette expert panel review に参加し、仮想症例の review を行う。③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、研究班内で会議内容を共有する。
- 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。②Clinical vignette expert panel reviewに参加し、仮想症例の review を行い、これらの結果が解析され、いくつかの疾患で新たな分類基準案が学会発表された。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 : DCVAS の登録症例ならびに clinical vignette expert panel review の解析から各疾患の新たな分類基準案が作成されており複数が学会発表されている。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深く寄与している。最近では DCVAS の症例データを用いた研究において論文化もなされている。

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。

4-4-2 V-PREG

研究分担者氏名：

河野 肇 帝京大学医学部内科学講座 教授

猪原登志子 京都府立医科大学附属病院臨床研究推進センター 講師

オブザーバー氏名：

鈴木 和男 帝京大学アジア国際感染症制御研究所 所長

- 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。
- 血管炎においては妊娠がどのような経過をとるのか、また逆に妊娠が血管炎の経過にどのような影響を及ぼすかについては明らかではない。患者が自らインターネットサイトに登録を行うレジストリー研究 V-PPRN (Vasculitis Patient-Powered Research Network) の一つとして妊娠に特化した研究 V-PREG (Vasculitis Pregnancy Registry) が行なわれている。
- B. 方法：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。
- C. 結果：現時点では 76 人が参加している。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：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。

4-4-3 新たな国際共同研究 結節性多発動脈炎のフェノタイプの解析

研究分担者氏名：

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

- 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：2019 年 6 月時点でトルコから 100 例、イギリスから 47 例、スロベニアから 14 例、メキシコから 29 例、日本から 39 例の合計 229 例のデータを収集。男：女=130：99、発症年齢の中央値は 38 歳。4 例は HBV 関連、7 例は ADA2 欠損、14 例は FMF 関連で、20.5%が皮膚型 PAN であった。治療については、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、23 例が死亡、うち 6 例が原病死であった。クラスター解析では 4 つのサブグループが同定された（①アンギオ所見あり、②神経炎あり、③遺伝子異常あり、④皮膚型）。
- D. 考察：血管炎症候群の中でも希少な PAN に関し、多国間の協力によりフェノタイプやアウトカムについて貴重な情報を得ることができた。
- E. 結論：PAN には 4 つの亜型が存在する。

4-4-3 新たな国際共同研究

皮膚血管炎の多施設共同ランダム化比較試験

(A randomized multicenter study for isolated skin vasculitis)

研究分担者氏名：

猪原登志子 京都府立医科大学附属病院臨床研究推進センター 講師

研究協力者氏名：

川上 民裕 東北医科薬科大学医学部皮膚科学教室 主任教授

- A. 研究目的：皮膚血管炎は皮膚症状に限局した血管炎である。実臨床において、コルヒチン、ダブソン（ジアフェニルスルホン：DDS）、アザチオプリンが使用されることが多いものの、これら治療薬に対するエビデンスをもつ臨床試験はこれまで存在しなかった。皮膚血管炎における多施設共同ランダム化比較試験（A randomized multicenter study for isolated skin vasculitis：ARAMIS）NCT02939573、は、皮膚血管炎（皮膚動脈炎、IgA 血管炎、皮膚白血球破砕性血管炎）を対象とし、コルヒチン、ダブソン、アザチオプリンの治療効果について比較する多施設共同ランダム化国際臨床試験である。
- B. 方 法：米国 Vasculitis Clinical Research Consortium (VCRC) Peter Merkel, Christian Pagnoux, Jeffrey Krischer、およびペンシルバニア大学皮膚科 Robert Micheletti を Central PI として北米約 40 の施設で実施する。適格基準を満たした 18 歳以上の皮膚血管炎患者を対象とする。登録後、コルヒチン、DDS、アザチオプリン投与の 3 群に 1:1:1 にランダム化され、6 か月間投与を行った後、奏効率を評価する（Stage 1）。Stage1 の期間中に治療不成功/再発/有害事象が判明した場合、Stage 1 の治療を中止し、残りの 2 つの試験薬のうちの 1 つにランダム化された後、6 か月間投与を行う（Stage 2）。Stage 1 での試験薬に奏功し、Stage 1 期間を完了した場合、Stage 1 で割り付られた試験薬の投与を Stage 2 においても継続する。主要評価項目は各試験ステージ（Stage 1 および Stage 2）における、6 ヶ月時での治療反応性を有する被験者の割合である。評価は、登録時、1 か月後、3 か月後、6 か月後、9 か月後、12 か月後、中止時に一般血液検査、尿検査、医師/患者による全般的評価、QOL 評価（Skindex、SF36）を行う。全世界での目標症例数は 90 例で、このうち日本では東北医科薬科大学病院において研究責任医師を川上民裕とし、12 例の登録を目指す。
- C. 結 果：北米においては 2017 年 1 月に試験が開始され、2019 年 11 月時点で、14 施設が施設登録を完了し、34 例が登録されている。日本においては、東北医科薬科大学病院を実施医療機関として実施することを決定し、A RAMIS-JP-WG を結成、東北医科薬科大学病院臨床研究推進センターの支援のもと 2018 年 11 月に第 1 回 WG 会議を開催後、月 1 回の Web 会議で試験開始準備を行っている。本試験は、米国 National Institute of Arthritis and Musculoskeletal and Skin Diseases (NIAMS)、National Center for Advancing Translational Science (NCATS) の管理下で実施されるため、The United States Department of Health and Human Services, The Office for Human Research Protections の The Federalwide Assurance

が必要であり、2019年1月に Tohoku Medical and Pharmaceutical University Hospital として FWA00027691 を獲得した。日本での実施は研究・開発計画支援担当機関を京都府立医科大学附属病院臨床研究推進センター (CTREC) とし、2019年11月に京都府立医科大学臨床研究審査委員会 (CRB5180001) に申請を行った。

- D. 考 察: 皮膚血管炎は2012年の Chapell Hill 分類改訂で、Single Organ Vasculitis (SOV) に分類された。皮膚血管炎においては質の高い臨床試験が欠乏しており、実臨床の経験と専門家の意見に基づいて血管炎の治療方針が決定されてきた。本試験は皮膚血管炎に対し、コルヒチン、DDS、アザチオプリンでの治療のどれが適切であるのかというクリニカルクリニカルクエスチョンに基づいている。本試験は皮膚血管炎患者の治療エビデンスを構築し、ガイドラインおよび標準治療の確定に大きく貢献することが期待される。本試験に日本が参画することで、国際的なガイドライン形成に日本が参画できることになり、その実施意義は高い。

4-5 難治性血管炎に関する調査研究班 臨床病理分科会 2019 年度活動報告

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

研究分担者氏名：

川上 民裕 東北医科薬科大学医学部皮膚科 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

研究協力者氏名：

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 公益財団法人田附高風会医学研究所北野病院腎臓内科 客員研究員

A. 研究目的：実地臨床医ならびに実地病理医の血管炎診療の質を高めることを目的とする。

B. 方法：

1. 血管炎病理診断コンサルテーションシステムの運用
2. 血管炎病理学的所見における未解明問題への取り組み
 - 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. 結果報告：

4-5-1. 血管炎病理診断コンサルテーションシステムの運用

2019年6月28日以降、抄録提出時までに5件のコンサルテーション依頼があった(VC025～VC029)。VC025～VC027は報告済み。前回持ち越したVC021～VC024並びに今回のVC025～VC027をバーチャルスライド化し、分科会構成員で共有した。

コンサルテーション症例(T06)のCase ReportがModern Rheumatology Case Reportに採択された。

コンサルテーション症例(VC024とVC026)について、11月2日開催の第24回日本血管病理研究会で、症例検討を行った。

血管炎病理学的所見における未解明問題への取り組みについて、それぞれの進捗をワーキンググループ座長より報告する。

4-5-2. GCA の大型血管病変 (報告：菅野)

4-5-3. AAV の上気道生検組織の病理学的特徴 (報告：宮崎)

4-5-4. PAN の皮膚病変と皮膚動脈炎の病理学的特徴の相違 (報告：石津)

D. 考察：研究は計画通り実施されており、目的は達成されている。

4-5-2 GCA の大型血管病変

研究分担者氏名：

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
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
鬼丸 満穂 九州大学大学院医学研究院病理形態学講座 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
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、当研究班の班員に対する情報提供の依頼など、いくつかの方策を用い、事前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。その上で多施設共同研究の枠組みで倫理審査を受け、その後、症例についての詳細なアンケートに記入する形で臨床情報の提供を受け、併せて病理組織標本の提供を受けることとした。
- C. 結果：事前アンケートにより、C-GCA with EECI の可能性のある症例は 3 例で、EC-GCA と考えられる症例は 14 例あった。その後、これら症例を有する施設を含む多施設共同研究の枠組みで信州大学医学部医倫理委員会の審査を受け、研究実施の承認を受けた（承認番号 4452）。
- 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：現在、症例を持つ施設に詳細な臨床情報と病理組織標本の提供を依頼しており、一部の施設からは EC-GCA 症例の病理組織標本の提供を受けている。引き続いて組織像の検討に入りたい。

4-5-3 AAV の上気道生検組織の病理学的特徴

研究分担者氏名：

宮崎 龍彦 岐阜大学医学部附属病院 病理部 臨床教授
石津 明洋 北海道大学保健科学研究所・病態解析学 教授

研究協力者氏名：

武曾 恵理 田府興風会医学研究所附属北野病院陣泌尿器科センター腎臓内科 客員研究員
小川 弥生 NPO 法人 北海道腎病理センター 副理事長
中沢 大吾 北海道大学大学院医学研究科 免疫・代謝内科学 助教
黒川真奈絵 聖マリアンナ医科大学大学院疾患バイオマーカー・標的分子制御学 大学院教授

- 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。次の段階として、上記の群を Training Set と Testing Set に分けて、研究分担者・研究協力者でその組織像をシェアし、プレリミナリーな解析で見いだしたパラメーターが反映されるか否かを解析した。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有意差を認めた、筋性動・静脈炎の有無、筋性動・静脈の閉塞の有無、浮腫、好酸球浸潤、形質細胞浸潤の各パラメーターの妥当性を検証するために、Training Set と Testing set に分けた。同一患者からの複数生検があるものに関しては、検体を絞り込み、OMAAV 症例数を当初の 34 例から 17 例に訂正した。男女比ほぼ同じで、平均年齢も ± 2 歳以内に収めることができた。現在、解析進行中である。
- D. 考 察：training set と検出したパラメーターを validate する testing set に分けて設定することにより、統計学的妥当性をもって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が期待される。

4-5-4 PANの皮膚病変と皮膚動脈炎の病理学的特徴の相違

研究分担者氏名：

石津 明洋 北海道大学大学院保健科学研究院 病態解析学 教授

川上 民裕 東北医科薬科大学医学部 皮膚科 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

研究協力者氏名：

加藤千恵次 北海道大学大学院保健科学研究院 医用生体理工学 教授

A. 研究目的：皮膚生検で壊死性血管炎を認める疾患には、皮膚以外の全身臓器にも壊死性血管炎を認める結節性多発動脈炎（全身型：PAN）と皮膚以外には壊死性血管炎を認めない皮膚動脈炎（皮膚限局型：CA）があり、典型例では両者は臨床的に鑑別可能である。しかしながら、皮膚科臨床では、壊死性血管炎は皮膚に限局するものの、発熱や体重減少などの全身症状を伴い、全身型との中間型もしくは全身型への移行型に相当すると考えられる症例が存在する。このような境界型ともいふべき症例の皮膚生検組織と、全身型 PAN ならびに皮膚限局型 CA の生検組織の異同については明らかとなっていない。そこで、本研究では近年目覚ましい発展を遂げている人工知能（AI）技術を用いて、以下のことを明らかにすることを目的とする。

① 臨床的典型例の PAN（全身型）と CA（皮膚限局型）の皮膚生検画像を AI に学習させ、両者の組織学的鑑別が可能かどうか明らかにする。

② PAN（全身型）と CA（皮膚限局型）の皮膚生検の組織学的鑑別が可能である場合、臨床的に境界型と判断された症例の皮膚生検画像を AI に読ませ、PAN（全身型）、CA（皮膚限局型）のいずれと判定するか明らかにする。

B. 方法：PAN（全身型）、CA（皮膚限局型）、境界型の皮膚生検画像（HE 染色 40 倍、各 15 枚、75 枚、64 枚）に対し、Python3 のライブラリ Augmentor を使用して、それぞれ 10,000 枚まで増幅した。それらをトレーニングデータとテストデータに、無作為に 85：15 に分割し、AI（ディープニューラルネットワーク）に学習させた。

C. 結果：

① AI はテストデータの PAN（全身型）と CA（皮膚限局型）の皮膚生検画像を、正解率 85% で鑑別した。

② AI はテストデータの境界型の皮膚生検画像を PAN（全身型）とは正解率 85% で鑑別したが、CA（皮膚限局型）とは区別しなかった。

D. 考察：PAN（全身型）と CA（皮膚限局型）の皮膚生検組織は組織学的に鑑別できる可能性がある。症例数を増やし、鑑別の精度を上げる必要がある。また、AI が皮膚生検組織のどのような所見に着目し、両者の鑑別を行ったのか、今後 Grad-CAM 解析を行い、明らかにする予定である。一方、境界型に相当する症例については、皮膚生検の組織学的所見では CA（皮膚限局型）と区別できない可能性が高い。全身症状の詳細な把握と慎重な経過観察、皮膚以外の臓器の血管炎に対する精査などにより、PAN（全身型）またはそれへの移行を見逃さない注意が必要と考えられる。

4-6 横断協力分科会

研究分担者氏名：

◎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
川上 民裕	聖マリアンナ医科大学 皮膚科 准教授
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	和歌山県立医科大学医学部リウマチ・膠原病科学講座 教授

研究協力者氏名：

野澤 和久	順天堂大学膠原病内科 准教授
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

- 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、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

2. 2019年、2月16日に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た。本年度は仙台市中小企業活性化センターにて2月9日(日) AM9時～13時の間に、血管炎市民公開講座を開催する。

3. 関連学会との合同シンポジウム

第63回日本リウマチ学会総会が4月15日から17日まで開催され、「リウマチ学領域の難病研究の最新情報」の表題にて厚生労働省の難病調査研究班の合同シンポジウムが行われた。1)厚労省研究班自己炎症性疾患での取り組み 京都大学医学部附属病院 西小森 隆太、2)パーチェット病の遺伝子解析研究 横浜市立大学眼科 竹内 正樹、3)難治性血管炎に関する調査研究の最新情報 東京女子医科大学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 針谷 正祥、4)自己免疫疾患に関する調査研究班の取り組み 東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科生涯免疫難病学講座 森 雅亮、5)強皮症調査研究班の研究活動について 熊本大学大学院皮膚病態治療再建学分野 尹 浩信、6)IgG4関連疾患研究班の現状 関西医科大学 内科学第三講座 岡崎 和一の各講師の講演が実施された。

また、2019年6月6日に開鎖された第118回日本皮膚科学会総会にて再び横断分科会との合同シンポジウムが「リウマチ内科医・腎臓内科医・小児科医を招いた血管炎シンポジウム(第2弾)」の表題にて名古屋国際会議場で開催された。1)リウマチ・膠原病内科からみた皮膚血管炎 和歌山県立医科大学附属病院リウマチ・膠原病科 藤井 隆夫、2)腎臓内科医からみた皮膚血管炎 杏林大学第一内科学腎臓・リウマチ膠原病内科 要 伸也、3)小児科医が接する皮膚血管炎～小児血管炎症候群を中心に～ 東京女子医科大学病院膠原病リウマチ痛風センター小児リウマチ科 宮前多佳子、4)皮膚科医からみた皮膚血管炎と全身性血管炎 岐阜大学皮膚科 清島真理子の各講師の講演の後に診療科の垣根を低くする重要性をテーマに総合討論が行なわれた。

また、第62回日本腎臓学会学術総会が2019年6月21日～23日に名古屋国際会議場で開催され、1)ANCA関連血管炎診療ガイドライン2017の概要 青梅市立総合病院リウマチ膠原病科 長坂 憲治、2)各診療科からみたANCA関連血管炎診療ガイドラインとエビデンス・プラクティスギャップ 和歌山県立医科大学附属病院リウマチ・膠原病科 藤井 隆夫、3)血管炎の国際共同研究 宮崎大学血液・血管先端医療学講座 藤元 昭一、3)ANCA関連腎炎のマネジメント 杏林大学腎臓・リウマチ膠原病内科 要 伸也、4)RemIT-JAV/RemIT-JAV-RPGN関連研究から得られた知見 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 佐田 憲映、5)急速進行性糸球体腎炎 RPGN 診療ガイドラインと今後の課題 筑波大学腎臓内科 臼井 丈一の各講師による講演が行われた。