

厚生労働科学研究費補助金
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
総合研究報告書

難治性血管炎に関する調査研究

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

研究要旨 【目的】 難治性血管炎疾患の診断基準、重症度分類、診療ガイドライン（CPG）等の作成・評価・改訂に資する研究を実施し、難治性血管炎の医療水準の更なる向上と患者支援体制充実を図る【方法】 班内に5つの分科会を設置し、各分科会長を中心に2017年度から2019年度の3年度の研究課題を実施した。【結果】 「血管炎診療ガイドライン2017」を2018年3月に日本循環器学会で公表し、日本循環器学会、日本リウマチ学会を含む13団体の承認を得た（日本循環器学会との共同研究）。当研究班が担当する指定難病の診断基準、重症度分類が関連学会で承認された。大型血管炎臨床分科会では、高安動脈炎の厚労省診断基準を修正し、指定難病検討会で承認された。バージャー病の診断基準修正案を作成し、関連学会での承認を依頼した。大型血管炎の前向きレジストリ研究では、高動脈炎70例、巨細胞性動脈炎121例を集積・解析し（AMED血管炎班との共同研究）、全国疫学調査の一次調査結果を集計した（難病疫学班との共同研究）。バージャー病、高安動脈炎の臨床調査個人票データを解析した。高安動脈炎女性患者と妊娠・出産の実態調査の倫理審査が完了し、13施設から14例が登録された。「小児発症高安動脈炎の子どもと親のためのガイド」の執筆を完了した。中・小型血管炎臨床分科会では、川崎病性冠動脈瘤の診断基準を作成し、関連学会に承認を得た。川崎病診断の手引き（診断基準）改訂第6版を公表した（川崎病学会との共同研究）。ANCA関連血管炎診療ガイドライン2017の評価がMindsで実施され、Mindsのwebsiteに同ガイドラインが掲載された。結節性多発動脈炎と悪性関節リウマチの臨床調査個人票データ解析、AAV以外の中・小型血管炎に関するMinds形式の治療ガイドの策定、ANCA関連血管炎患者の寛解導入後の寛解維持治療に関する医療経済学的検討、AAV患者のQOL検討を行った。小児本疾患におけるアフェレシス療法のエビデンスに関する文献的レビューを実施した。また、2019年6月に川崎病診断の手引き（改訂6版）を公開した（川崎病学会との共同研究）。横断研究分科会では研究班webpageでの血管炎に関する情報提供、中難治性血管炎市民公開講座（合計4回、東京都千代田区、福岡県福岡市、大阪市梅田、宮城県仙台市）開催、関連学会の総会・学術集会における合同シンポジウム提案・開催を多数実施した。臨床病理分科会では、血管炎病理診断コンサルテーションの一般受付を継続し、累計34例（2019年度は14件）についてコンサルテーション業務を実施した。国際研究分科会では、DCVAS、PEXIVAS、肺限局型血管炎の検討（びまん性肺疾患に関する調査研究班と

の共同研究)、結節性多発動脈炎の疾患フェノタイプに関する国際共同研究への参加、PLV working group 国際会議の開催、肺限局型血管炎に関するアンケート調査(びまん性肺疾患に関する調査研究班との共同研究)、血管炎妊娠レジストリの国際共同研究への参加準備を実施した。【考察】これらの研究成果によって、難治性血管炎の医療水準の均てん化と更なる向上がもたらされることが期待される。

研究分担者氏名・所属研究機関名及び所属研究機関における職名

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

田村 直人 順天堂大学大学院医学研究科 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

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 金沢大学大学院医薬保健学総合研究科腎臓内科学 教授

石津 明洋 北海道大学大学院保健科学研究科病態解析学分野 教授

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

宮崎 龍彦 岐阜大学医学部附属病院病理診断科 臨床教授

藤元 昭一 宮崎大学医学部医学科血液・血管先端医療学講座 教授

猪原登志子 京都府立医科大学 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

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

赤澤 宏 東京大学医学部附属病院 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 公益財団法人日本心臓血管研究振興会附属榊原記念病院 院長、東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科 非常勤講師

内田 治仁 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 准教授

杉原 毅彦 東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科寄附講座 寄附講座准教授

種本 和雄 川崎医科大学心臓血管外科学教授

中村 好一 自治医科大学地域医療学センター公衆衛生学部門 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 愛媛大学大学院医学系研究科 特任教授

前嶋 康浩 東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科 循環制御内科学 准教授

吉藤 元 京都大学大学院医学研究科 内科学講座臨床免疫学 院内講師

A. 研究目的

難治性血管炎疾患の診断基準、重症度分類、診療ガイドライン (CPG) 等の作成・評価・改訂に資する研究を実施し、難治性血管炎の医療水準の更なる向上と患者支援体制充実を図る。

B. 研究方法

研究代表者は全体計画策定、進捗管理、各分科会間調整を行い、研究代表者と各分科会長が連携して研究を進めた。レジストリデータ (RD) 収集には原則的に臨床系全分担者・協力者が参加した。

1) 大型血管炎臨床分科会

血管炎診療ガイドライン 2017、診断基準、重症度分類の関連学会での承認を依頼した。

高安動脈炎の診断基準修正案を検討した。バージャー病の臨床調査個人票データベースを解析した。2017 年度から実施中の高安動脈炎、巨細胞性動脈炎の後ろ向き・前向き登録研究のデータ収集を AMED 血管炎班と合同で解析した。難病疫学班と共同で全国疫学調査を実施した。

2) 中・小型血管炎臨床分科会

血管炎診療ガイドライン 2017、診断基準、

重症度分類の関連学会での承認を依頼した。

2019 年度に編成したワーキンググループが中心となり、好酸球性多発血管炎性肉芽腫症、結節性多発動脈炎、悪性関節リウマチ、抗リン脂質抗体症候群の Minds 準拠の診療の手引きを作成した。診療ガイドライン (CPG) および重症度分類評価のための患者レジストリデータを AMED「難治性血管炎診療の CQ 解決のための多層的研究班」(AMED 血管炎班) と合同で収集した。結節性多発動脈炎と悪性関節リウマチの臨床調査個人票データ解析、医療経済学的検討、AAV 患者の QOL 検討を行った。

3) 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を開催。本研究班ホームページの充実・活用を推進した。

4) 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一般公開、運用を継続した。血管炎病理学的所見における未説明問題 (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) の検討を実施した。

5) 国際協力分科会

欧米の血管炎研究グループ (EUVAS、VCRC) と協力し、国際共同研究を進めた。びまん性肺疾患に関する調査研究班と合同で、肺限局型血管炎に関する研究を実施し、国際会議を開催した。

6) 小児科領域の血管炎に関する検討

大型血管炎臨床分科会、中・小型血管炎臨床分科会の中で、小児高安動脈炎、ANCA 関連血管炎、川崎病の検討を継続した。

(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を遵守して実施した。

C. 研究結果

以下に分科会別に研究結果の概要を示す。

1) 大型血管炎臨床分科会

高安動脈炎、巨細胞性動脈炎、バージャー病については、「血管炎診療ガイドライン 2107」を 2018 年 3 月に日本循環器学会で公表し、日本循環器学会、日本リウマチ学会を含む 13 団体の承認を得た。高安動脈炎の診断基準修正案が指定難病検討委員会で承認された。バージャー病の診断基準修正案を作成し、関連学会での承認を依頼した。大型血管炎臨床分科会：バージャー病臨床調査個人票 (2013-14 年度新規患者) を解析し、その結果を *Circulation Journal* に投稿し、改訂中である。指定難病 3 疾患の診断基準および重症度分類が関連学会で承認された。

後ろ向きレジストリ研究では、高安動脈炎 129 例、巨細胞性動脈炎 145 例を登録し、巨細胞性動脈炎の解析結果を *Arthritis Research & Therapy*

2020;22(1):72 に発表した。前向きレジストリ研究では、高動脈炎 70 例、巨細胞性動脈炎 121 例を集積し、臨床症状、罹患血管部位、アウトカムを解析し、2019 年に米国リウマチ学会で発表した。

難治性疾患の継続的な疫学データの収集・解析に関する研究班 (難病疫学班) と連携し、高安動脈炎、巨細胞性動脈炎の全国疫学調査の一次調査を集計し、二次調査を実施した。高安動脈炎の患者数は、約 5300 名 (95%信頼区間: 4810-5800 名) で、診断基準に合致した患者数は 4900 名 (95%信頼区間: 4400-5400 名) と推計された。また巨細胞性動脈炎の患者数は 3200 名 (95%信頼区間: 2800-3600 名) で診断基準に合致した患者数は 2600 名 (95%信頼区間: 2300-3000 名) と推計された。高安動脈炎女性患者と妊娠・出産の実態調査の倫理審査が完了し、13 施設から 14 例が登録された。「小児発症高安動脈炎の子どもと親のためのガイド」の執筆を完了し、2020 年に出版予定である。

2) 中・小型血管炎臨床分科会

ANCA 関連血管炎診療ガイドライン 2017 の承認が関連する各学会から得られた。同ガイドラインの評価を Minds が実施し、Minds の website に掲載された。指定難病 6 疾患の診断基準および重症度分類が関連学会で承認された。

顕微鏡的多発血管炎 (MPA)、多発血管炎性肉芽腫症 (GCA) については、ANCA 関連血管炎診療ガイドライン 2017 のシステマティックレビュー (SR) 実施後に発表された顕微鏡的多発血管炎、多発血管炎性肉芽腫症の文献検索を行い、改訂の準備を進めた。好酸球性多発血管炎性肉芽腫症、結節性多

発動脈炎、悪性関節リウマチ、抗リン脂質抗体症候群のMinds 準拠の診療の手引きを作成し、推奨および解説を執筆した。PAN およびMRA に関しては、臨床調査個人票を解析し、人口統計学的特徴、臨床的特徴、治療内容、重症度分類などについて解析した。

小児本疾患におけるアフェレシス療法のエビデンスに関する文献的レビューを行い小児ANCA 関連血管炎の特徴を検索した。川崎病学会と共同で川崎病診断の手引き(診断基準)改訂第6版を公表した。川崎病性冠動脈瘤の診断基準を作成し、関連学会に承認を得た。

ANCA 関連血管炎患者の寛解導入後の寛解維持治療に関する医療経済学的検討を保険データベースを用いて行い、同疾患患者の医療費の実態を明らかにした。

AAV 患者のQOL 検討では、ANCA 関連血管炎患者92名が参加し、ANCA 関連血管炎患者の労働生産性は、ANCA 関連血管炎患者における疾患活動性、臓器障害、健康関連QoL と関連することを明らかにした。

3) 横断研究協力分科会

研究班 webpage での血管炎に関する情報を適宜拡充し、2017年4月から継続して提供した。市民公開講座を毎年開催し、そのビデオを研究班 webpage で公開した。関連学会、団体との合同シンポジウム等を企画・協賛・協力した。

市民公開講座の実績

- ① 2018年1月14日 大阪市梅田
- ② 2018年9月2日 東京都千代田区
- ③ 2019年2月16日 福岡県福岡市
- ④ 2020年2月9日 宮城県仙台市

合同シンポジウム等の実績を含む)。

- ① 第82回日本循環器学会学術集会
会長特別企画「新しい時代を迎える大型血管炎の診断・治療の最前線」
- ② 第38回日本川崎病学会市民公開講座
主催：川崎病の子供をもつ親の会
後援：難治性血管炎に関する調査研究班、他
協力：日本川崎病学会
- ③ 第22回日本血管病理研究会(2017年11月11日(土)開催)
セッション：高安動脈炎と巨細胞性動脈炎、大型血管炎をもう一度考える
- ④ 小児難治性血管炎合同シンポジウム
共催：難治性血管炎に関する調査研究班、日本小児腎臓病学会、日本小児リウマチ学会、日本川崎病学会、2018年11月
- ⑤ 第62回日本リウマチ学会総会・学術集会(会長：横浜市立大学 齊藤知行)
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」
- ⑥ 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」
- ⑦ 第57回日本鼻科学会(会長 旭川医大 原渕保明)
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」
- ⑧ 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日 ANCA関連血管炎診療の進歩病変を中心に

- ⑨ 第38回日本川崎病学会学術集会
2018年11月16日 小児難治性血管炎合同シンポジウム

- ⑩ 第38回日本川崎病学会市民公開講座の後援(2018年11月17日)

- ⑪ 第39回日本川崎病学会市民公開講座の後援(2019年11月)

主催：川崎病の子供をもつ親の会

後援：難治性血管炎に関する調査研究班、他

協力：日本川崎病学会

- ⑫ 第63回日本リウマチ学会総会・学術集会(会長：東京女子医科大学 山中寿)
2019年4月15-19日 シンポジウム
「リウマチ学領域の難病研究の最新情報」、京都市

- ⑬ 第118回日本皮膚科学会総会(会長名古屋大学皮膚科 秋山真志)

2019年6月6-9日 教育講演22「内科医・小児科医・病理医を招いた血管炎シンポジウム(2)」、名古屋市

- ⑭ 第62回日本腎臓学会学術総会(会長藤田保健衛生大学 湯澤由起夫)

2019年6月21-23日 シンポジウム8
「血管炎に関する最新の話題」、名古屋市

4) 臨床病理分科会

血管炎病理診断コンサルテーションの一般受付を2017年4月から開始し、合計34件(2019年度は14件)についてコンサルテーション業務を実施した。ウェブ版血管炎病理アトラスの画像使用について6件許諾した。

GCAの大型血管病変の病理学的特徴では、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の大動脈病変を解析した。これらの組織像は、典型的な高安動脈炎の組織像とは異なっていた。

AAVの上気道生検組織の病理学的特徴の解析では、ANCA関連血管炎性中耳炎(OMAAV)の組織学的パラメーターを抽出し、GPA、MPAとの異同を含む病理診断基準の策定を検討した。

PANの皮膚病変と皮膚動脈炎の病理学的特徴の相違では、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枚まで増幅後、AI(ディープニューラルネットワーク)に学習させた。その結果、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。

5) 国際協力分科会

国際共同研究DCVAS(血管炎の分類・診断基準作成)へ196例の臨床データを提供した。PAN国際疫学研究では、2019年6月時点で日本から39例を含む合計229例のデータを解析した。ANCA関連血管炎国際共同研究への登録症例(7例)のフォローアップデータを提供した(2019年11月まで)。V-PREGへの参加準備を進めた。肺限局型血管炎ワーキンググループを立ち上げ(びまん性肺疾患に関する調

査研究班との共同研究)、Dr. Specks と Dr. Flores-Suarez を招請し、PLV working group 国際会議を東京で開催した。厚労省びまん性肺疾患調査研究班と共同で AAV の科々連携および MPO-ANCA 陽性間質性肺炎に関するアンケート調査を実施した。

D. 考察

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目的として、5つの分科会で研究を実施した。関連する AMED 研究班、難病研究班との共同研究を含め、予定した成果を着実に得ることができた。

大型および中・小型血管炎臨床分科会では、診断基準・重症度分類の関連学会承認、診療ガイドラインの作成と関連学会での承認、高安動脈炎の診断基準修正、バージャー病の診断基準修正案、川崎病性冠動脈瘤の診断基準案作成、「小児発症高安動脈炎の子どもと親のためのガイド」執筆などを通じ、わが国の難病対策の推進に貢献した。また、臨床病理分科会による血管炎コンサルテーションシステム運営は、血管炎の病理診断専門家が不足する中で、適切な診断を患者に提供するために非常に有用であった。

指定難病に関する新たなエビデンス構築に関しては、大型および中・小型血管炎臨床分科会による血管炎レジストリ、臨床調査個人票データベースの解析、臨床病理分科会による臨床検体の解析、国際協力分科会による国際共同研究への参加を通じて積極的に推進した。今後のガイドラインにそれらの結果が順次反映されていくと予想される。

血管炎に関する知識の啓発も政策研究班の重要な任務であり、横断研究分科会が中心となり、3年間で4回の市民公開講座を全国各地で開催し、14件に上る関連学会等との合同シンポジウム等の企画に協力した。今後も患者・家族への継続的な情報提供、血管炎に関する最新知見の啓発を行う必要がある。

E. 結論

3年間の本研究班の研究活動により難治性血管炎の医療水準の均てん化と更なる向上がもたらされることが期待される。

F. 研究発表

1. 論文発表

研究成果の刊行に関する一覧表を参照

2. 学会発表

研究成果の刊行に関する一覧表を参照

G. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし