

# 【中小型血管炎臨床分科会】

厚生労働科学研究費補助金  
難治性疾患政策研究事業  
難治性血管炎の医療水準・患者QOL向上に資する研究班  
分担研究報告書

中小型血管炎臨床分科会報告

研究分担者（中小型血管炎臨床分科会分科会長）

要 伸也 杏林大学医学部腎臓・リウマチ膠原病内科教授

分担研究者：

天野 宏一 埼玉医科大学総合医療センターリウマチ・膠原病内科 教授  
佐田 憲映 高知大学・医学部 特任教授  
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  
南木 敏宏 東邦大学医学部内科学講座膠原病学分野 教授  
樋口 智昭 東京女子医科大学・医学部 助教  
坪井 直毅 藤田医科大学・医学部 教授  
廣村 桂樹 群馬大学・大学院医学系研究科 教授  
古田 俊介 千葉大学医学部附属病院 特任講師  
和田 隆志 金沢大学・事務局理事、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  
鮎澤 衛 大学医学部小児科学系小児科学分野 准教授  
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  
一瀬邦弘 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科先進予防医学共同専攻リウマチ膠原病内科学  
分野 講師  
伊藤秀一 横浜市立大学医学部発生成育小児医療学教室 教授  
井上永介 昭和大学 統括研究推進センター 教授  
遠藤修一郎 滋賀県立総合病院 科長  
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  
加藤 将 北海道大学病院内科Ⅱ 助教  
岸部 幹 旭川医科大学 耳鼻咽喉科・頭頸部外科 講師  
金子修三 筑波大学臨床医学域医学医療系腎臓内科学 講師  
川嶋聡子 杏林大学医学部 腎臓・リウマチ膠原病内科 任期制助教  
神田祥一郎 東京大学医学部小児科 特任講師  
神田 隆 山口大学大学院医学系研究科 教授  
小林正樹 東京女子医科大学 医学部 脳神経内科 助教  
坂本 晋 東邦大学医学部内科学講座呼吸器内科学分野(大森)准教授  
小林徹 国立成育医療研究センター臨床研究センターデータサイエンス部門 部門長  
坂野章吾 愛知医科大学 腎臓・リウマチ膠原病内科 教授(特任)  
関谷潔史 国立病院機構相模原病院アレルギー・呼吸器科 部長

|       |  |
|-------|--|
| 辻本 康  | 協和会協立病院 腎臓透析センター 医員                                      |
| 遠山直志  | 金沢大学附属病院 先端医療開発センター、金沢大学大学院 腎臓内科学 特任准教授                  |
| 尾内善広  | 千葉大学大学院医学研究院公衆衛生学 教授                                     |
| 中枝武司  | 新潟大学大学院医歯学総合研究科腎・膠原病内科学分野 講師                             |
| 中沢大悟  | 北海道大学病院 内科 2 助教  |
| 中屋来哉  | 岩手県立中央病院腎臓・リウマチ科 科長                                      |
| 南郷栄秀  | 独立行政法人地域医療機能推進機構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系研究科呼吸器・免疫アレルギー内科学 病院准教授                     |
| 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/筑波大学附属病院社会連携教育研究センター/(株)日立製作所<br>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                         |
| 松本佳則  | 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 研究准教授                                   |
| 水野正巳  | 岐阜大学医学部 助教   |
| 宮崎佑介  | 産業医科大学医学部第 1 内科学講座 助教                                    |
| 宮前多佳子 | 東京女子医科大学医学部 准教授  |
| 宮脇義亜  | 岡山大学病院新医療研究開発センター 助教                                     |
| 村川洋子  | 島根大学医学部附属病院難病総合治療センター/島根大学医学部膠原病内科 教授                    |
| 三浦健一郎 | 東京女子医科大学医学部腎臓小児科 准教授                                     |
| 山村昌弘  | 岡山済生会総合病院リウマチ・膠原病センター センター長                              |
| 山本伸也  | 京都大学医学部附属病院腎臓内科学 助教                                      |
| 小川法良  | 浜松医科大学 第三内科 病院准教授  |
| 鈴木勝也  | 慶応義塾大学 医学部 リウマチ・膠原病内科 専任講師                               |
| 齋藤雅也  | 秋田大学医学部附属病院 血管腎臓膠原病内科学講座 助教                              |
| 田中麻衣子 | 県立広島病院 部長  |

**研究要旨：**中・小型血管炎に属する抗好中球細胞質抗体（ANCA）関連血管炎 3 疾患、すなわち、顕微鏡的多発血管炎（MPA）、多発血管炎性肉芽腫症（GPA）、好酸球性多発血管炎性肉芽腫症（EGPA）、および、結節性多発動脈炎（PAN）、悪性関節リウマチ（MRA）、原発性抗リン脂質抗体症候群（APS）の指定難病うち、MPA、GPA を含む ANCA 関連血管炎診療ガイドラインの改訂版作成に向けて、基本方針を決定し、改訂作業が進んでいる。また、EGPA、PAN、MRA、APS の 4 疾患についての治療の手引きを作成した。さらに、指定難病の通知の修正、重症度分類の変更案の作成、臨床調査個人票解析、PAN 疫学調査の準備、RemIRIT 研究データベース解析も進めた。

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）が含まれる。本分科会の研究目的は、これらの対象疾患について、診療ガイドライン（CPG）等の作成・改訂と関連学会等の承認取得、既作成 CPG のモニタリングと評価、重症度分類および厚労省診断基準の改訂、臨床調査個人票

解析、臨床試験を、他分科会やAMED 難治性疾患実用化研究事業難治性血管炎診療の CQ 解決のための多層的研究班とも協力して実施し、これらの研究を通じて、これらの各疾患の診療実態を解明し、診療水準の向上と普及啓発を図ることを目的とする。小児血管炎も 2017 年度より難治性血管炎班の調査対象疾患に加わり、当分科会で扱う。当分科会においても、自然歴・予後因子の解明と新たな治療法の開発を目指した血管炎前向きコホート研究（難病プラットフォーム研究 RADDAR-J）を遺伝子解析も含めて推進してゆく。

## B. 研究方法:

3 年間を通じて、ANCA 関連血管炎診療 GL 改訂（アルゴリズム、アウトカム、CQ の検討）、指定難病重症度分類改訂、RemIRIT 研究データベース解析、診断基準の作成・改訂準備、臨床調査個人票解析、ANCA 陽性間質性肺炎の疫学研究（びまん性肺疾患班との共同研究）などの課題を進める。

- ① ANCA 関連血管炎診療 GL 改訂：統括委員会を組織し、基本方針（企画書）とパネル委員会、システマティックレビューメンバーのメンバーおよび活動方針を決定し、2023 年完成に向けてガイドラインの改訂を進めてゆく。
- ② 指定難病の通知の修正：指定難病の各疾患（MPA/GPA, EGPA, PAN, MRA）についてそれぞれ 4 つのワーキンググループ（WG）を再編成し、各重症度分類・診断基準の改訂、臨床個人調査票の改訂と解析などに対処してゆく。
- ③ 臨床調査個人票解析：各疾患について検討を進める。
- ④ PAN に関する初の全国疫学調査の準備を行う。

- ⑤ RemIRIT 研究データベースの解析を進める。
- ⑥ ANCA 陽性間質性肺炎の疫学研究：びまん性肺疾患班と共同研究の準備を進めてゆく。
- ⑦ その他：血管炎症候群治療の手引き 2020（APS, EGPA, PAN, MRA）を完成し、発表後の評価、改訂の準備等を行ってゆく。

## （倫理面への配慮）

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

## C. 研究結果:

分科会および WG のメンバーが決定し、改訂ガイドラインの準備とそれぞれのテーマについての活動が始まっている。

### ① ANCA 関連血管炎診療 GL 改訂：

統括委員会（要、針谷、長坂、佐田）にてガイドライン作成の基本方針（企画書）を策定した。今回も 3 班合同で作成し、2 部構成（解説と CQ）とする。下記の通りパネル委員会（天野・川上・岸辺・土橋・南郷・坂東・廣村・村川・和田）および編集委員会（針谷・針谷・長坂・佐田・石津）のメンバーを選定し、パネル委員会において重要臨床課題、アウトカム、治療のアルゴリズムを決定、CQ 改訂案の検討を行った。

2015 年以降の新たな文献のスクーピングサーチの結果をふまえ、3 つのカテゴリー（改訂 CQ、および新規 CQ、公募 CQ）に分けて審議の結果、新たに以下の 6 つ CQ を追加し、前回の血漿交換に関する CQ2（CQ2-1, CQ2-2）については文言の修正をおこなうことになった（重症な腎障害を伴う AAV→重症な AAV）。

### ○新規 CQ（6 個）

（寛解導入治療）

CQ1-7：AAVの寛解導入治療でCYまたはRTXを用いる場合は、GC標準用量投与とGC減量投与

ではどちらが有用か？

CQ1-8：AAVの寛解導入治療でCYまたはRTXを用いる場合は、アバコパンとGCのどちらの併用が有用か？

(寛解維持治療)

CQ3-2：AAVの寛解維持治療では、AZAの短期間投与と長期間投与のどちらが有用か？

CQ3-4：AVの寛解維持治療では、RTXの定期的投与と末梢血B細胞数/ANCA値に応じた投与のどちらが有用か？

CQ3-5：AAVの寛解維持治療では、RTXの短期間投与と長期間投与のどちらが有用か？

CQ3-9：AAVの寛解維持治療では、GC+AZA+ベリブマブとGC+AZAのどちらが有用か？

これら新規CQ6個、および前回以降にエビエンスの加わったCQ1-3, CQ1-6, CQ3-3, CQ2-2の計10個のCQを対象として2名1組からなるシステマティックレビュー(SR)チームでSRを開始した。

検索対象データベースはCENTRAL、PubMed、医中誌とし、10月18日のコクランジャパンによるSR講習会を経て、検索式の構築、一次スクリーニング、二次スクリーニングまで完了した。2月21日に第二回の講習会を行い、現在採用論文の要約作成、リスクバイアス評価に取り組んでいる。

## ② 指定難病の通知の修正

厚労省より、通知の変更に関する調査票(重症度分類・診断基準)、研究進捗状況調査票の提出依頼があり、取り纏めのうえ期限までに提出した。重症度分類・診断基準の大幅改訂については、厚労省の方針やDCVASの進行状況を見ながら、今後準備と検討を進めて行く予定である。

③ 臨床調査個人票の解析：MRAの2003年～2013年の臨床調査個人票の解析を進め、年次ごとに疾患活動性や重症度の低下、使用ステロイド量の減少、および社会活動の向上が見られることが明らかとなり、報告した(Abe Y et al.)。PANについても解析が進んでいる。

④ PAN疫学調査を2021年度より開始できるように準備を進めている。

⑤ RemIRIT研究データベースの解析が進み、次年度にその結果を報告予定である。

⑥ ANCA陽性間質性肺炎の疫学研究：びまん性肺疾患班と共同研究の準備を予定している。

⑦ 「APS, EGPA, PAN, MRAの血管炎症候群治療の手引き2020」を2021年3月に発刊した。今後は、評価、改訂の準備として、横断分科会と協力し、周知度のアンケート調査等を検討してゆく。

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

1. Nagahama K, Isomura A, Shimoyamada H, Masuko S, Shimoda S, Karube M, Komagata Y, Kaname S, Shibahara J: Membranous nephropathy with masked polyclonal IgG deposits associated with primary Sjogren's syndrome. CEN Case Rep. 2020. doi: 10.1007/s13730-020-00516-3. Online ahead of print.
2. Shibata Y, Fukuoka, K, Yokota R, Lee H, Sayo H, Ikegaya N, Mori K, Yamamoto J, Isomura A, Nagahama K, Shimoyamada H, Kawakami T, Komagata K, Kaname S: Nephrotic syndrome due to minimal change disease superimposed to anti-glomerular basement membrane antibody positive glomerulonephritis: a case report. BMC Nephrol. 2020 Jul 17;21(1):283. doi: 10.1186/s12882-020-

01947-x.

3. Abe Y, Saeki K, Dobashi H, Kawakami T, Hayashi T, Kobayashi M, Kaname S, Harigai M, Tamura N. Clinical characteristics and social productivity levels of patients with malignant rheumatoid arthritis based on a nationwide clinical database in Japan: annual survey from 2003 to 2013. *Mod Rheumatol*. 2020;31(1):1-8.
4. Kikuchi R, Tsuboi N, Sada KE, Nakatochi M, Yokoe Y, Suzuki A, Maruyama S, Murohara T, Matsushita T, and Research Committee of Intractable Vasculitis Syndrome and Research Committee of Intractable Renal Disease of the Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan; Amano K, Atsumi T, Takasaki Y, Ito S, Hasegawa H, Dobashi H, Ito T, Makino H, Matsuo S: Vascular endothelial growth factor (VEGF)-A and VEGF-A165b are associated with time to remission of granulomatosis with polyangiitis in a nationwide Japanese prospective cohort study. *Ann Clin Biochem* 2021; 58(2): 86-94
5. Sada KE, Ohashi K, Asano Y, Hayashi K, Morishita M, Watanabe H, Matsumoto Y, Fujimoto S, Takasaki Y, Yamagata K, Banno S, Dobashi H, Amano K, Harigai M, Arimura Y, Makino H; the Japan Research Committee of the Ministry of Health, Labour, and Welfare for Intractable Vasculitis (JPVAS) and the Research Committee of Intractable Renal Disease of the Ministry of Health, Labour, and Welfare of Japan: Treatment-related damage in elderly-onset ANCA-associated vasculitis: safety outcome analysis of two nationwide prospective cohort studies. *Arthritis Res Ther* 2020;22(1):236.
6. Fukui S, Ichinose K, Sada KE, Miyamoto J, Harigai M, Amano K, Atsumi T, Takasaki Y, Dobashi H, Arimura Y, Hasegawa H, Yuzawa Y, Yamagata K, Tsuboi N, Maruyama S, Matsuo S, Makino H, Maeda T, Kawakami A: Complement profile in microscopic polyangiitis and granulomatosis with polyangiitis: analysis using sera from a nationwide prospective cohort study. *Scand J Rheumatol* 2020; 49(4): 301-311
7. Ishizaki J, Takemori A, Horie K, Hiraoka D, Suemori K, Matsumoto T, Sada KE, Amano K, Harigai M, Arimura Y, Makino H, Takenaka K, Takemori N, Hasegawa H; Research Committee of Intractable Vasculitis Syndrome and the Research Committee of Intractable Renal Disease of the Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan. Usefulness of tissue inhibitor of metalloproteinase 1 as a predictor of sustained remission in patients with antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Arthritis Res Ther*. 2021;23(1):91.
8. Watanabe H, Sada KE, Harigai M, Amano K, Dobashi H, Takasaki Y, Fujimoto S, Atsumi T, Yamagata K, Homma S, Arimura Y, Makino H; Research Committee of Intractable Vasculitis Syndrome (JPVAS); Research Committee of Intractable Renal Disease of the Ministry of Health, Labour, and Welfare of Japan. Exploratory classification of clinical phenotypes in Japanese patients with antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis using cluster analysis. *Sci Rep*. 2021;11(1):5223.
9. Kawasaki A, Namba N, Sada KE, Hirano F, Kobayashi S, Nagasaka K, Sugihara T, Ono N, Fujimoto T, Kusaoi M, Tamura N, Yamagata K, Sumida T, Hashimoto H, Ozaki S, Makino H, Arimura Y, Harigai M, Tsuchiya N. Association of TERT and DSP variants with microscopic polyangiitis and myeloperoxidase-ANCA positive vasculitis in a Japanese population: a genetic association study. *Arthritis Res Ther*

- 2020 16;22(1):246.
10. Yokoe Y, Tsuboi N, Imaizumi T, Kitagawa A, Karasawa M, Ozeki T, Endo N, Sawa Y, Kato S, Katsuno T, Maruyama S, Yamagata K, Usui J, Nagata M, Sada KE, Sugiyama H, Amano K, Arimura Y, Atsumi T, Yuzawa Y, Dobashi H, Takasaki Y, Harigai M, Hasegawa H, Makino H, Matsuo S. Clinical impact of urinary CD11b and CD163 on the renal outcomes of anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated glomerulonephritis. *Nephrol Dial Transplant.* 2020:gfaa097.
  11. Moiseev S, Bossuyt X, Arimura Y, Blockmans D, Csernok E, Damoiseaux J, Emmi G, Flores-Suárez LF, Hellmich B, Jayne D, Jennette JC, Little MA, Mohammad AJ, Moosig F, Novikov P, Pagnoux C, Radice A, Sada KE, Segelmark M, Shoenfeld Y, Sinico RA, Specks U, Terrier B, Tzioufas AG, Vaglio A, Zhao MH, Cohen Tervaert JW; European EGPA Study Group. International Consensus on ANCA Testing in eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2020 Jun 25.doi:10.1164/rccm.202005-1628SO. Online ahead of print.
  12. Watanabe H, Sada KE, Matsumoto Y, Harigai M, Amano K, Fujimoto S, Dobashi H, Yuzawa Y, Yamagata K, Muso E, Arimura Y, Makino H. Rationale of Concomitant Cyclophosphamide for Remission-Induction in Patients With Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis: A Propensity Score-Matched Analysis of Two Nationwide Prospective Cohort Studies. *Mod Rheumatol* 31(1) 205-213.2020
  13. Utsunomiya M, Dobashi H, Odani T, Saito K, Yokogawa N, Nagasaka K, Takenaka K, Soejima M, Sugihara T, Hagiyaama H, Hirata S, Matsui K, Nonomura Y, Kondo M, Suzuki F, Nawata Y, Tomita M, Kihara M, Yokoyama-Kokuryo W, Hirano F, Yamazaki H, Sakai R, Nanki T, Koike R, Miyasaka N, Harigai M. An open-label, randomized controlled trial of sulfamethoxazole-trimethoprim for *Pneumocystis* prophylaxis: results of 52-week follow-up. *Rheumatol Adv Pract* 2020;4(2):rkaa029. doi: 10.1093/rap/rkaa029. eCollection 2020.
  14. Kato M, Wakiya R, Kameda T, Inoue K, Sofue T, Ushio Y, Sugihara K, Nakashima S, Shimada H, Mansour MMF, Kadowaki N, Dobashi H. The development of rapidly progressive glomerulonephritis associated with both antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis and anti-glomerular basement membrane nephritis in the course of nontuberculous mycobacterium infection: a case report. *BMC Rheumatol* 4(1) 68.2020
  15. Ushio Y, Wakiya R, Kato M, Kameda T, Shusaku Nakashima S, Shimada H, Mansour MMF, Sugihara K, Miyashita T, Kadowaki N, Dobashi H. Two cases of refractory eosinophilic granulomatosis with polyangiitis wherein mepolizumab was effective against pulmonary and ear lesions. *Modern Rheumatology Case Reports.* 18:1-10, 2020
  16. 長坂 憲治. ANCA 関連血管炎をどう治療するか? *Heart View* 24 卷 8 号 Page771-775
  17. Kawazoe M, Kaneko K, Nanki T. Glucocorticoid therapy suppresses Wnt signaling by reducing the ratio of serum Wnt3a to Wnt inhibitors, sFRP-1 and Wif-1. *Clin. Rheumatol.* (in press)
  18. Umeda R, Ogata S, Hara S, Takahashi K, Inaguma D, Hasegawa M, Yasuoka H, Yuzawa Y, Hayashi H and Tsuboi N. Comparison of the

- 2018 and 2003 International Society of Nephrology/Renal Pathology Society classification in terms of renal prognosis in patients of lupus nephritis: a retrospective cohort study. *Arthritis Res Ther.* 2020;22:260.
19. Smith RM, Jones RB, Specks U, Bond S, Nodale M, Aljayyousi R, Andrews J, Bruchfeld A, Camilleri B, Carette S, Cheung CK, Derebail V, Doulton T, Forbess L, Fujimoto S, Furuta S, Gewurz-Singer O, Harper L, Ito-Ihara T, Khalidi N, Klocke R, Koenig C, Komagata Y, Langford C, Lanyon P, Luqmani RA, Makino H, McAlear CA, Monach P, Moreland LW, Mynard K, Nachman P, Pagnoux C, Pearce F, Peh CA, Pusey C, Ranganathan D, Rhee RL, Spiera R, Sreih AG, Tesar V, Walters G, Weisman MH, Wroe C, Merkel PA, Jayne D; RITAZAREM coinvestigators; RITAZAREM co-investigators. Rituximab as therapy to induce remission after relapse in ANCA-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis.* 2020;79(9):1243-1249.
  20. Kobayashi K, Nakagomi D, Furuta S, Kobayashi Y, Hanai S, Yamagata M, Kawashima H, Kasuya T, Furuya H, Hiraguri M, Sugiyama T, Nakajima H. Efficacy of rituximab for anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated hypertrophic pachymeningitis: a case series. *Clin Exp Rheumatol.* 2020;38 Suppl 124(2):176-181.
  21. Sugihara T, Hasegawa H, Uchida HA, Yoshifuji H, Watanabe Y, Amiya E, Maejima Y, Konishi M, Murakawa Y, Ogawa N, Furuta S, Katsumata Y, Komagata Y, Naniwa T, Okazaki T, Tanaka Y, Takeuchi T, Nakaoka Y, Arimura Y, Harigai M, Isobe M; Japan Research Committee of the Ministry of Health, Labour, and Welfare for Intractable Vasculitis (JPVAS). Associated factors of poor treatment outcomes in patients with giant cell arteritis: clinical implication of large vessel lesions. *Arthritis Res Ther.* 2020;22(1):72.
  22. Takahashi-Kobayashi M, Usui J, Kaneko S, Sugiyama H, Nitta K, Wada T, Muso E, Arimura Y, Makino H, Matsuo S, Yamagata K. Age-dependent survival in rapidly progressive glomerulonephritis: A nationwide questionnaire survey from children to the elderly. *PLoS One* 15(7):e0236017, 2020
  23. Iwata Y, Kitajima S, Yamahana J, Shimomura S, Yoneda-Nakagawa S, Sakai N, Furuichi K, Ogura H, Sato K, Toyama T, Yamamura Y, Miyagawa T, Hara A, Shimizu M, Ohkawa R, Kurano M, Yatomi Y, Wada T. Higher serum levels of autotaxin and phosphatidylserine-specific phospholipase A1 in patients with lupus nephritis. *Int J Rheum Dis* 24(2):231-239, 2020
- ## 2. 学会発表
1. Kato M, H. Shimada, S. Nakashima, M. Mahmoud Fahmy Mansour, R. Wakiya, T. Miyagi, K. Sugihara, Y. Ushio, T. Kameda, H. Dobashi. Comparison of efficacy and safety between rituximab and cyclophosphamide in remission induction therapy for Japanese ANCA-associated vasculitis patients; A single center retrospective analysis. *EULAR Annual European Congress of Rheumatology 2020*
  2. 土橋浩章・内科医の立場からみた血管炎診療の現状・第 72 回皮膚科学会西部支部学術大会・2020
  3. 仙波利奈, 加藤幹也, 牛尾友亮, 杉原幸一, 脇谷理沙, 中島崇作, 島田裕美, 亀田智広, 門脇則光, 土橋浩章・高度の両側性難聴にて発症した多発血管炎性肉芽腫症の 1 例・第 123 回日本内科学会四国地方会・2020
  4. 三野光志, 加藤幹也, 竹内彰浩, 牛尾友亮, 杉原幸一, 脇谷理沙, 中島崇作, 島田裕美, 亀田



- 智広, 土橋浩章・寛解維持療法中の再燃のモニタリングに末梢血 B リンパ球数が有用であった顕微鏡的多発血管炎の一例・第 35 回日本臨床リウマチ学会・2020
5. 三野光志, 加藤幹也, 竹内彰浩, 牛尾友亮, 杉原幸一, 脇谷理沙, 中島崇作, 島田裕美, 亀田智広, 土橋浩章・寛解維持療法中の再燃のモニタリングに末梢血 B リンパ球数が有用であった顕微鏡的多発血管炎の一例・第 31 回日本リウマチ学会中国・四国支部学術集会・2020
  6. 長坂憲治, 要 伸也, 針谷 正祥. 臨床調査個人票を用いた顕微鏡的多発血管炎・多発血管炎性肉芽腫症の治療に関する検討. 第 64 回日本リウマチ学会総会・学術集会. 2020 年 8 月
  7. 針谷正祥, 川崎綾, 土屋尚之, 佐田憲映, 平野史生, 杉原毅彦, 天野宏一, 山縣邦弘, 土橋浩章, 長坂憲治, 渥美達也, 本間 栄, 尾崎承一, 丸山彰一, 有村義宏, 槇野博史. ゲノムワイド関連解析と全ゲノムシーケンスによる日本人集団における抗好中球細胞質抗体の新規疾患関連候補遺伝子の同定. 第 64 回日本リウマチ学会総会・学術集会. 2020 年 8 月
  8. 川崎 綾, 佐田 憲映, 平野史生, 小林茂人, 長坂憲治, 杉原毅彦, 小野伸之, 藤本 隆, 草生 真規雄, 田村直人, 山縣邦弘, 住田孝之, 尾崎 承一, 橋本博史, 槇 博史, 有村義宏, 針谷 正祥, 土屋 尚之. HLA-DRA 上流領域バリエントと MPO-ANCA 陽性血管炎の関連. 第 64 回日本リウマチ学会総会・学術集会. 2020 年 8 月
  9. 川添麻衣, 南木敏宏, 萩野昇, 池谷紀子, 伊藤聡, 小寺雅也, 中野直子, 鈴木美紀, 要伸也, 針谷正祥. 結節性多発動脈炎の臨床調査個人票解析結果. 第 64 回日本リウマチ学会総会. 2020/8
  10. Kawazoe M, Hagino N, ketani N, Ito S, Koder M, Nakano N, Suzuki M, Kaname S, Harigai M, Nanki T. Characteristics of the patients with polyarteritis nodosa in Japan. EULAR Annual European Congress of Rheumatology 2020, June.
  11. 坪井直毅, 林 宏樹, 二次性糸球体疾患の基礎と臨床: ループス腎炎の改訂組織分類と新規バイオマーカー, シンポジウム, 第 63 回日本腎臓学会学術総会, 2020.8.19-21, 横浜 (WEB ハイブリット)
  12. 伊藤辰将, 辰川英樹, 横江 優貴, 高橋 和男, 丸山 彰一, 湯澤由紀夫, 人見清隆, 坪井直毅, 抗体型糸球体腎炎におけるタンパク質架橋化酵素トランスグルタミナーゼの機能, 口演, 第 63 回日本腎臓学会学術総会, 2020.8.19-21, 横浜 (WEB ハイブリット)
  13. Tsuboi N, Yokoe Y, Imaizumi T, Kitagawa A, Maruyama S., Predictive significance of urinary CD11b and CD163 for the renal outcomes in ANCA-associated glomerulonephritis. Am Soc Nephrol Annual Meeting 2020: October 22-25, 2020 (On-Demand)
  14. Tabei A, Sakairi T, Ohishi Y, Watanabe M, Nakasatomi M, Hamatani H, Ikeuchi H, Kaneko Y, Hiromura K. Otitis Media with ANCA-Associated Vasculitis (OMAAV): a case series of 30 patients. 22<sup>nd</sup> Asia-Pacific League of Associations for Rheumatology Virtual Congress. 2020.
  15. 中川詩織・北島信治・加治貴彰・大島恵・小倉央行・佐藤晃一・山村雄太・宮川太郎・遠山直志・原章規・北川清樹・岩田恭宜・坂井宣彦・和田隆志: RPGN を呈するループス腎炎におけるアフェレンス療法の意義, 第 41 回日本アフェレンス学会学術大会 2020 年 10 月 23 日
  16. 和田隆志: 腎臓病領域の指定難病と普及・啓発, 日本内科学会第 82 回北陸支部生涯教育講演会 2021 年 3 月 7 日
- H. 知的財産権の出願・登録  
該当なし

厚生労働科学研究費補助金  
難治性疾患政策研究事業  
難治性血管炎の医療水準・患者QOL向上に資する研究班  
分担研究報告書

「抗リン脂質抗体症候群・好酸球性多発血管炎性肉芽腫症・結節性多発動脈炎・リウマトイド血管炎の  
治療の手引き 2020」に関する研究

研究分担者 長坂憲治 東京医科歯科大学 医学部 膠原病・リウマチ内科 非常勤講師

研究要旨 本研究班の研究担当疾患である抗リン脂質抗体症候群（APS）、好酸球性多発血管炎性肉芽腫症（EGPA）、結節性多発動脈炎（PAN）、悪性関節リウマチ（リウマトイド血管炎；RV）について、治療の標準化、患者 QOL と予後の改善を目的として、診療ガイドラインを作成した。これらの疾患では、GRADE 法による診療ガイドライン作成に耐えうるほどの十分なエビデンスが得られないことから、タイトルを「治療の手引き」として、GRADE 法にできるだけ倣って作成することとした。APS では4つのクリニカルクエスション（CQ）と10の推奨文、EGPA では3つのCQと5つの推奨文、PAN では2つのCQと4つの推奨文、RV では2つのCQと3つの推奨文が作成された。

#### A. 研究目的

厚生労働科学研究費補助金難治性血管炎調査研究班の重要な使命は、指定難病における診療ガイドラインの作成である。本研究班はこれまでに「ANCA関連血管炎の診療ガイドライン 2017」を作成し、顕微鏡的多発血管炎および多発血管炎性肉芽腫症の治療法の推奨と血管炎全般に関する解説を医療従事者および患者向けに提供した。

一方、本研究班の研究対象疾患である、抗リン脂質抗体症候群（APS）、好酸球性多発血管炎性肉芽腫症（EGPA）、結節性多発動脈炎（PAN）、悪性関節リウマチ（リウマトイド血管炎；RV）の4疾患については、診療ガイドラインを作成できなかった。そこで、我が国のAPS、EGPA、PAN、RVの治療の標準化、これらの疾患における患者QOLと予後の改善、を目的として、診療ガイドラインを作成することとした。

#### B. 研究方法

##### 1) 統括委員会の設置と企画作成

統括委員会が設置され、診療ガイドラインの骨子を決定した。

①対象疾患はいずれも治療エビデンスが少なく、GRADEあるいはMinds2014に準拠することは困難である。従って、これらの手法を利用して作成した診療ガイドラインとは名称を区別し、「治療の手引き」とする。

②取り扱う領域が多疾患にわたること、診断基準が複数存在すること、これらの疾患の疫学、疾患概念、診断法を含む解説は「ANCA関連血管炎の診療ガイドライン 2017」のPart2および血管炎症候群の診療ガイドライン（日本循環器学会）に記載されていることから、治療に絞った内容とする。

③「重要臨床課題の提示→CQ→システムティックレビュー→益と害のバランスを勘案して推奨を作成」の流れは踏襲する

④GRADEおよびMinds2014のような作成法に可能な限り準拠し、それが難しい場合は、その理由と、本作業で採用した方法を明記し、透明性を確保する

⑤人的資源が限られており、企画・システマティックレビュー・診療ガイドラインパネル（推奨作成グループ）の独立は難しい。このため、役割を兼務する。

⑥PANについては小児も対象とする

⑦手引きの作成に際しては、関連学会に相談し作成メンバーの推薦を得ることが望ましいことから、関連学会と協力して作成する体制を構築する。

2) ワーキンググループメンバーとアドバイザーの任命

本治療の手引きは、「難治性血管炎に関する調査研究班 中小型血管炎臨床分科会」により作成された。システマティックレビューおよび推奨作成を行うグループとして、APS, EGPA, PAN, RVの各ワーキンググループが組織された。本治療の手引きの対象疾患の診療には、多領域の診療科が関与するため、各学会に委員の委嘱を依頼し、推薦された専門家をワーキンググループに加えた。また、EBM 専門家にアドバイザーへの就任を依頼した。

3) システマティックレビュー、エビデンスの確実性の評価と推奨の作成

①システマティックレビューでの論文採用基準

各ワーキンググループは、重要臨床課題から作成されたクリニカルクエスチョン (CQ) に基づいて、キーワードを決定し、文献検索を行った。文献検索に際してはEBM 専門家および図書館協会の協力を得た。検索を行うデータベースはPubMed, CENTRAL, 医学中央雑誌とし、APSについてはEMBASEも用いた。エビデンスの希少性と「ANCA 関連血管炎診療ガイドライン2017」での検索方法を考慮し、検索期間は20年と設定した。検索された文献数および内容等を考慮し、ワーキンググループごとに検索期間を調整することとした。

システマティックレビューは2名1組で行う予定であったが人員の制約からスクリーニングの過程は1名で行い、採択された文献については2名で内容を確認した。意見が一致しない場合、第三者から意見を得た。

論文採用基準に関して、タイトル・アブストラクトから、PICOに該当する内容に関してスクリーニングを行い、除外されなかった文献については本文を確認した。原則的に「ANCA 関連血管炎診療ガイドライン2017」と同様、ランダム化比較試験 (RCT) に関する論文を優先して採用し、観察研究は比較する両群のベースラインデータが記載されている場合に採用した。しかし、これらの基準に該当する文献がない場合には、症例集積報告を採用した。1例報告は原則的に採用しないが、例外的に検討可とした。

②エビデンスの確実性の評価

「ANCA 関連血管炎診療ガイドライン2017」と同様、原則的にGRADEの手法に倣った。本治療の手引きのためのメタアナリシスに用いた論文に対して2名の評価者が各CQの各アウトカムに関するエビデンスの確実性を評価した。RCTの評価においてはグレードを下げる五要因、すなわち「バイアスのリスク (risk of bias)」「非一貫性 (inconsistency)」「非直接性 (indirectness)」「不精確さ (imprecision)」「出版バイアス (publication bias)」を、観察研究についてはこれらの加えてグレードを上げる三要因についても評価した。エビデンスの確実性はアウトカムごとにhigh (高), moderate (中), low (低), very low (非常に低)の4段階にグレーディングした。各アウトカムにおけるイベント数, 効果推定値, エビデンスの確実性評価を、エビデンスプロファイルにまとめて推奨作成に利用した。

なお、RCT, 観察研究ともに採用可能な文献がなく、GRADEの適用が困難なCQがあった (APSのCQ4, PANのCQ2, RVのCQ2)。各CQに関する現時点で利用可能な最適な論文が症例集積研究であった場合は、これらに限って従来のエビデンスレベルでの記載も検討した。しかし、複数の手法を用いた表記方法が混在すると利用者には理解がむずかしくなることから、症例集積研究等から作成した推奨のエビデンスの確実性はvery low (非常に低)とし、評価手法が異なる旨を付記することとした。

### ③推奨の作成

各疾患のワーキンググループは、エビデンスプロファイルをもとに Evidence to Decision (EtD) テーブルを作成した。EtD テーブルには、エビデンスの確実性、利益と害の大きさとバランス、患者の価値観と意向、資源（コストやリソースなど）の事項が記載されており、ワーキンググループは重大なアウトカムに関してそれらを包括的に考えて推奨の方向性と強さを決定した。また、各CQで検討された「重大」なアウトカムのエビデンスの確実性を踏まえて、アウトカム全般に関するエビデンスの確実性を決定した。作成された推奨内容について、4つのワーキンググループの構成員による投票が行われ、同時に意見が提出された。それらの意見をもとに各ワーキンググループは推奨文を修正し、すべての構成員から承認を得た。その後、全国膠原病友の会に協力を頂き、医療消費者インタビューを行い、内容を確定した。

（倫理面への配慮）

医療消費者へのインタビュー結果を本治療の手引に記載する際には、匿名とした。

## C. 研究結果

### 1) APS の CQ と推奨文

| CQ1 血栓症既往のない抗リン脂質抗体陽性者へ血栓予防治療を行うべきか？ |   |       |           |
|--------------------------------------|---|-------|-----------|
|                                      | 推奨  | 推奨の強さ | エビデンスの確実性 |
| ①                                    | 血栓症既往のない高リスク <sup>*1</sup> の抗リン脂質抗体陽性者への血栓予防治療として低用量アスピリンを提案する。 | 弱い    | 非常に低      |
| ②                                    | 血栓症既往のない抗リン脂質抗体陽性者への血栓予防治療として、アスピリンにワルファリンを追加しないことを推奨する。        | 強い    | 低         |
| ③                                    | 基礎疾患に全身性エリテマトーデスを有する血栓症既往のない抗リン脂質抗体陽性者への                        | 弱い    | 非常に低      |

|  |                            |  |  |
|--|----------------------------|--|--|
|  | 血栓予防治療として、ヒドロキシクロロキンを提案する。 |  |  |
|--|----------------------------|--|--|

\*1: 高リスクとは全身性エリテマトーデス、抗リン脂質抗体三種<sup>\*2</sup>陽性、抗リン脂質抗体スコア高値<sup>\*3</sup>、グローバル抗リン脂質抗体スコア高値<sup>\*4</sup>や既知の血栓症リスク要因を複数有する者などをいう。いずれも12か月以上の間隔で2回陽性の必要がある。

\*2: 抗リン脂質抗体三種とはループスアンチコアグラント、抗カルジオリピン抗体、抗β<sub>2</sub>GPI抗体をいう。

\*3: 抗リン脂質抗体スコアとはループスアンチコアグラント（活性化部分トロンボプラスチン時間、カオリン凝固時間、希釈ラッセル蛇毒時間）、抗カルジオリピン抗体、抗β<sub>2</sub>GPI抗体<sup>\*5</sup>、フォスファチジルセリン依存性抗プロトロンビン抗体の力価によってスコア化した合計スコアで判定する。ループスアンチコアグラントは希釈ラッセル蛇毒時間またはリン脂質中和法のみ保険適用である。また、フォスファチジルセリン依存性抗プロトロンビン抗体は保険適用外である。

\*4: グローバル抗リン脂質抗体スコア GAPSS とは、脂質異常症、高血圧症、抗カルジオリピン抗体、抗β<sub>2</sub>GPI抗体<sup>\*5</sup>、フォスファチジルセリン依存性抗プロトロンビン抗体、ループスアンチコアグラントの有無でスコア化したものである。フォスファチジルセリン依存性抗プロトロンビン抗体は保険適用外である。

抗リン脂質抗体スコアおよびグローバル抗リン脂質抗体スコアに関する詳細は、別誌総説を参考のこと。

| CQ2 静脈血栓症で発症した抗リン脂質抗体症候群においてどのような血栓予防治療を行うか？ |           |       |           |
|--|-----------|-------|-----------|
|  | 推奨        | 推奨の強さ | エビデンスの確実性 |
| ①  | 静脈血栓症で発症し | 弱い    | 非常に低      |

|   |   |    |      |
|---|---|----|------|
|   | た抗リン脂質抗体症候群の血栓予防治療において、グルココルチコイドや免疫抑制薬よりもワルファリンを提案する。                 |    |      |
| ② | 静脈血栓症で発症した抗リン脂質抗体症候群における血栓予防治療において、ワルファリンの治療強度*1は高強度よりも通常強度を提案する。     | 弱い | 非常に低 |
| ③ | 静脈血栓症で発症した抗リン脂質抗体三種陽性*2の抗リン脂質抗体症候群の血栓予防治療において、リバーロキサバンよりもワルファリンを提案する。 | 弱い | 低    |

\*1:ワルファリンの通常強度とはプロトロンビン時間国際標準比 1.5-2.5 とする。高強度は日本における基準はないが海外ではプロトロンビン時間国際標準比 3-4 とされる。

\*2:抗リン脂質抗体三種陽性とはループスアンチコアグラント、抗カルジオリピン抗体、抗β<sub>2</sub>GPI抗体の三種類が陽性になるものをいう。

|   |  |       |           |
|---|--|-------|-----------|
| CQ3 動脈血栓症で発症した抗リン脂質抗体症候群において、どのような血栓予防治療を行うか？ |  |       |           |
|   | 推奨   | 推奨の強さ | エビデンスの確実性 |
| ①   | 動脈血栓症で発症した抗リン脂質抗体症候群の血栓予防治療において、ワルファリン単独よりも抗血小板薬（単独もしくは2剤併用）または抗血小板薬とワルファリンの併用を提案する。 | 弱い    | 非常に低      |
| ②   | 動脈血栓症で発症した抗リン脂質抗体症候群の血栓予防治療において、アスピリン単独よりもアスピリンとワルファリンの併用を提案する。                      | 弱い    | 非常に低      |

|   |   |    |      |
|---|---|----|------|
| ③ | 動脈血栓症で発症した抗リン脂質抗体三種陽性*1の抗リン脂質抗体症候群の血栓予防治療において、リバーロキサバンよりもワルファリンを用いることを提案する。 | 弱い | 非常に低 |
|---|---|----|------|

\*1:抗リン脂質抗体三種陽性とはループスアンチコアグラント、抗カルジオリピン抗体、抗β<sub>2</sub>GPI抗体の三種類が陽性になるものをいう。

|                                   |  |       |           |
|-----------------------------------|--|-------|-----------|
| CQ4 劇症型抗リン脂質抗体症候群に対してどのような治療を行うか？ |  |       |           |
|                                   | 推奨   | 推奨の強さ | エビデンスの確実性 |
| ①                                 | 劇症型抗リン脂質抗体症候群に対して、抗凝固療法とグルココルチコイドに、血漿交換*1または免疫グロブリン大量静注療法*1を併用することを提案する。 | 弱い    | 非常に低*2    |

\*1: 保険適用外

\*2: ランダム化比較試験・治療比較研究がないため、エビデンスの確実性は「非常に低」とした。

## 2) EGPA の CQ と推奨文

|  |  |       |           |
|--|--|-------|-----------|
| CQ1 好酸球性多発血管炎性肉芽腫症の寛解導入治療では、どのようなレジメンが有用か？ |  |       |           |
|  | 推奨   | 推奨の強さ | エビデンスの確実性 |
| ①  | 重症でない*1好酸球性多発血管炎性肉芽腫症の寛解導入治療では、グルココルチコイドとアザチオプリンの併用よりもグルココルチコイド単独による治療を提案する。             | 弱い    | 非常に低      |
| ②  | 重症でない*1好酸球性多発血管炎性肉芽腫症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、アザチオプリンよりも静注シクロホスファミドパルスグルココルチコイド | 弱い    | 非常に低      |

|   |   |    |   |
|---|---|----|---|
|   | に追加併用することを提案する.   |    |   |
| ③ | グルココルチコイド単独あるいはグルココルチコイド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好酸球性多発血管炎性肉芽腫症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. | 強い | 中 |

\*1: 重症でないとは、1996 FFS =0, すなわち血清クレアチニン濃度>1.58mg/dL, 一日尿蛋白量>1g, 重症の消化管病変 (出血, 穿孔, 梗塞, 膵炎), 心筋病変, 中枢神経病変, のいずれも満たさない症例を指す. ただし, 1996 FFS は5年生存率に関連する因子であるため, 1996 FFS =0 であっても重症と判断されうる臓器病変もあることが想定される.

|  |   |       |           |
|--|---|-------|-----------|
| CQ2 好酸球性多発血管炎性肉芽腫症の寛解維持治療では、どのようなレジメンが有用か？ |   |       |           |
|  | 推奨  | 推奨の強さ | エビデンスの確実性 |
| ①  | 好酸球性多発血管炎性肉芽腫症の寛解維持治療では、グルココルチコイド+経口シクロホスファミドよりも、グルココルチコイド+メトトレキサートを提案する. | 弱い    | 非常に低      |

|  |  |       |           |
|--|--|-------|-----------|
| CQ3 末梢神経障害の残存する好酸球性多発血管炎性肉芽腫症の治療では、免疫グロブリン大量静注療法の併用は有用か？ |  |       |           |
|  | 推奨   | 推奨の強さ | エビデンスの確実性 |
| ①  | グルココルチコイド単独あるいはグルココルチコイド+免疫抑制薬治療でも末梢神経障害が残存する好酸球性多発血管炎性肉芽腫症では、免疫グロブリン大量静注療法の併用を提案する. | 弱い    | 低         |

### 3) PAN の CQ と推奨文

|                            |  |       |           |
|----------------------------|--|-------|-----------|
| CQ1 結節性多発動脈炎に対して有用な治療はあるか？ |  |       |           |
|                            | 推奨   | 推奨の強さ | エビデンスの確実性 |
| ①                          | 重症*1 の結節性多発動脈炎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.                 | 弱い    | 非常に低      |
| ②                          | 重症でない*2 結節性多発動脈炎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.  | 弱い    | 非常に低      |
| ③                          | 重症でない*2 結節性多発動脈炎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*3 をグルココルチコイドに追加併用することを提案する. | 弱い    | 非常に低      |

\*1: 重症とは、1996 FFS ≥1, すなわち血清クレアチニン濃度>1.58mg/dL, 一日尿蛋白量>1g, 重症の消化管病変 (出血, 穿孔, 梗塞, 膵炎), 心筋病変, 中枢神経病変, のうち1つ以上を満たす症例を指す. ただし, 1996 FFS は5年生存率に関連する因子であるため, 1996 FFS =0 であっても重症と判断されうる臓器病変もあることが想定される.

\*2 : 重症でないとは、1996 FFS =0, すなわち血清クレアチニン濃度>1.58mg/dL, 一日尿蛋白量>1g, 重症の消化管病変 (出血, 穿孔, 梗塞, 膵炎), 心筋病変, 中枢神経病変, のいずれも満たさない症例を指す. ただし, 1996 FFS は5年生存率に関連する因子であるため, 1996 FFS =0 であっても重症と判断されうる臓器病変もあることが想定される.

\*3: アザチオプリンの開始前に NUDT15 遺伝子多型検査を行い、本剤の適応を判断すること.

| CQ3 皮膚動脈炎（皮膚型結節性多発動脈炎）に対して有用な治療法はあるか？  |   |                    |
|--|---|--------------------|
| 推奨   | 推奨の強さ   | エビデンスの確実性          |
| ①  | 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（皮膚型結節性多発動脈炎）に対して、経口グルココルチコイドの使用を提案する。 | 非常に低 <sup>*3</sup> |
| 効果不十分の場合は、経口グルココルチコイドに免疫抑制薬（シクロホスファミド、アザチオプリン <sup>*1</sup> 、ミコフェノール酸モフェチル <sup>*2</sup> 、メトトレキサート <sup>*2</sup> ）、ジアフェニルスルホン（ダプソン） <sup>*2</sup> 、リツキシマブ <sup>*1</sup> 、インフリキシマブ <sup>*2</sup> やワルファリン <sup>*2</sup> の追加を考慮してもよい。 |   |                    |

- \*1: アザチオプリンの開始前に NUDT15 遺伝子多型検査を行い、本剤の適応を判断すること。  
 \*2: 保険適用外。  
 \*3: ランダム化比較試験・治療比較研究がないため、エビデンスの確実性は「非常に低」とした。

小児 PAN の治療法についてはナラティブレビューを行い、「困み記事：小児の結節性多発動脈炎（PAN）について」として紹介した。

#### 4) RV の CQ と推奨文

| CQ1 リウマトイド血管炎に対してグルココルチコイドと免疫抑制薬の併用は有用か？ |  |           |
|--|--|-----------|
| 推奨                                       | 推奨の強さ  | エビデンスの確実性 |
| ①  | 全身症状を伴うリウマトイド血管炎 <sup>*1</sup> の寛解導入治療では、抗リウマチ薬あるい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を提案する。 | 非常に低      |
| ②  | 皮膚に局限したリウマトイド血管炎の寛解導入治療では、抗リウマチ薬単独よりもグルココルチコイド+アザチオプリン <sup>*2</sup> を提案する。                      | 非常に低      |

- \*1: 全身症状を伴うリウマトイド血管炎とは、血管炎による臓器病変があり漿膜炎や強膜炎などの関節外病変や発熱、体重減少を伴うリウマトイド血管炎を指す。  
 \*2: アザチオプリンの開始前に NUDT15 遺伝子多型検査を行い、本剤の適応を判断すること。

| CQ3 リウマトイド血管炎に生物学的抗リウマチ薬は有用か？ |   |                    |
|-------------------------------|---|--------------------|
| 推奨                            | 推奨の強さ   | エビデンスの確実性          |
| ①                             | 治療抵抗性あるいは再発性のリウマトイド血管炎では、TNF 阻害薬あるいはリツキシマブ <sup>*1</sup> の使用を考慮してもよい。 | 非常に低 <sup>*2</sup> |

- \*1: 保険適用外。  
 \*2: ランダム化比較試験・治療比較研究がないため、エビデンスの確実性は「非常に低」とした。

#### D. 考察

希少疾患に特化した診療ガイドライン作成法はない。近年は GRADE、本邦では Minds2014 を用いて診療ガイドラインが作成されるようになったが、希少疾患では臨床研究やランダム化比較試験や比較群のあるコホート研究などのエビデンスが少なく、それらの研究の利用を想定した手法をそのまま適用することは難しい。希少疾患に関して Minds は「基本的にはシステマティックレビューを行い、益と害のバランスの評価等に基づいて推奨を決定することで、診療ガイドラインを作成する。他の疾患同様、診療ガイドライン作成の全過程を通じて、作成の厳密さ、作成過程の透明性の確保に留意することが望ましい」と提言しており、今回はこの提言に基づき作業を行った。APS の CQ4、PAN の CQ2、RV の CQ2 では、ランダム化比較試験・治療比較研究がなかったが、他の CQ と同じ手順で推奨を作成した。

診療ガイドラインは発行後の利用の促進と普及が重要である。治療の手引きでは医療消費者の利用を想

定した「クイックリファレンス」や図の使用、医療従事者の情報利用を想定した推奨作成関連資料の公開により、幅広い層に対する利用促進を試みた。普及に関して、本研究班および承認学会（日本リウマチ学会、日本腎臓学会、日本呼吸器学会、日本神経学会、日本小児腎臓が買、日本血栓止血学会、日本小児リウマチ学会、日本アレルギー学会）、医療消費者（患者会など）の関連各機関に協力要請を行い、研究会・講演会などを開催して普及に努める。さらに、治療の手引きの簡易版を学会、厚労省研究班、Mindsなどのホームページを利用して無償で提供し普及を促進する予定である。また、一定期間の後、本研究班で、全国の医師等を対象としたアンケートを企画し、利用状況を調査する予定である。

同時に、診療ガイドラインがもたらした治療内容と予後の変化について検証が必要である。臨床調査個人票、保険データベース、EGPA における難病プラットフォームのデータベースから、治療内容の変化を確認することが可能である。予後改善効果については、現状で利用可能なデータベースからは判定することができないため、コホート研究など、あらたなデータベースが必要である。

## E. 結論

APS、EGPA、PAN、RV を対象とした診療ガイドラインを作成した。

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

・Utsunomiya M, Dobashi H, Odani T, Saito K, Yokogawa N, Nagasaka K, Takenaka K, Soejima M, Sugihara T, Hagiyaama H, Hirata S, Matsui K, Nonomura Y, Kondo M, Suzuki F, Nawata Y, Tomita M, Kihara M, Yokoyama-Kokuryo W, Hirano F, Yamazaki H, Sakai R, Nanki T, Koike R,

Miyasaka N, Harigai M. An open-label, randomized controlled trial of sulfamethoxazole-trimethoprim for Pneumocystis prophylaxis: results of 52-week follow-up. *Rheumatol Adv Pract.* 2020 Jul 6;4(2):rkaa029. doi: 10.1093/rap/rkaa029. eCollection 2020.

・Niwano T, Tokura M, Nagasaka K. Successful Treatment of Recurrent Sensorineural Hearing Loss in Ankylosing Spondylitis Using Infliximab and Methotrexate. *J Clin Rheumatol.* 2020 Oct;26(7):e228-e229. doi: 10.1097/RHU.0000000000001092.

・Kawasaki A, Namba N, Sada KE, Hirano F, Kobayashi S, Nagasaka K, Sugihara T, Ono N, Fujimoto T, Kusaoi M, Tamura N, Yamagata K, Sumida T, Hashimoto H, Ozaki S, Makino H, Arimura Y, Harigai M, Tsuchiya N. Association of TERT and DSP variants with microscopic polyangiitis and myeloperoxidase-ANCA positive vasculitis in a Japanese population: a genetic association study. *Arthritis Res Ther.* 2020 Oct 16;22(1):246. doi: 10.1186/s13075-020-02347-0.

・Minagawa H, Kawai T, Matsumoto A, Makino K, Sato Y, Nagasaka K, Tokura M, Tanaka N, Ito E, Yamada Y, Nakamura M, Yamada D, Suzuki M, Murata T, Kume H. Dermatomyositis associated with prostate adenocarcinoma with neuroendocrine differentiation. *BMC Urol.* 2021 Jan 7;21(1):8. doi: 10.1186/s12894-020-00779-z.

・長坂 憲治. ANCA 関連血管炎をどう治療するか? *Heart View* 24 巻 8 号 Page771-775

### 2. 学会発表

・長坂 憲治, 要 伸也, 針谷 正祥. 臨床調査個人票を用いた顕微鏡的多発血管炎・多発血管炎性肉芽腫症の治療に関する検討. 第64回日本リウマチ学会総会・学術集会. 2020年8月



・針谷 正祥, 川崎 綾, 土屋 尚之, 佐田 憲映, 平野 史生, 杉原 毅彦, 天野 宏一, 山縣 邦弘, 土橋 浩章, 長坂 憲治, 渥美 達也, 本間 栄, 尾崎 承一, 丸山 彰一, 有村 義宏, 槇野 博史. ゲノムワイド関連解析と全ゲノムシーケンスによる日本人集団における抗好中球細胞質抗体の新規疾患関連候補遺伝子の同定. 第64回日本リウマチ学会総会・学術集会. 2020年8月

・川崎 綾, 佐田 憲映, 平野 史生, 小林 茂人, 長坂 憲治, 杉原 毅彦, 小野 伸之, 藤本 隆, 草生 真規雄, 田村 直人, 山縣 邦弘, 住田 孝之, 尾崎 承一, 橋本 博史, 槇野 博史, 有村 義宏, 針谷 正祥, 土屋 尚之. HLA-DRA 上流領域バリエントとMPO-ANCA 陽性血管炎の関連. 第64回日本リウマチ学会総会・学術集会. 2020年8月

H. 知的財産権の出願・登録

なし