

# 【領域横断分科会】

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

領域横断分科会報告

研究分担者 田村直人 順天堂大学 医学部 膠原病内科 教授

研究分担者：

田村 直人 順天堂大学大学院 医学系研究科 教授

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

駒形 嘉紀 杏林大学 医学部 教授

杉山 斉 岡山大学大学院 医歯薬学総合研究科 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

藤井 隆夫 和歌山県立医科大学 医学部 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

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

小寺 雅也 独立行政法人地域医療機能推進機構 中京病院 皮膚科 部長

矢嶋 宣幸 昭和大学 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

田巻 弘道 聖路加国際病院 医長

菊池 正雄 宮崎大学医学部附属病院 血液浄化療法部 准教授

研究要旨 血管炎は複数の疾患からなる多臓器疾患であり、多くの診療科が関連する。血管炎の医療水準・患者QOL向上に関する領域横断的な問題を解決するために、血管炎の診療実態調査や医師および患者向けの普及・啓発活動、血管炎に関する新規検査・治療の開発状況、国際共同臨床研究、全身性血管炎に関する診療ガイドライン作成補助等に関する研究を行った。

A. 研究目的

血管炎の診療実態調査や、医師および患者向けの知識の普及・啓発活動を関連診療科の協力のもとに行うこと、血管炎の検査や治療薬・治療法に関する国内外の最新情報を収集するとともに、国際共同臨床研究への参加支援を行うこと、血管炎に関する診療ガイドライン作成のサポートおよび作成を担う研

究者育成を行うこと、などを目的とし、すべての原発性血管炎に関する活動を行うことを目的とする。

B. 研究方法

1) 診療実態調査、普及・啓発活動について  
関連学会との合同企画、市民公開講座、ホームページの改訂等を行った。また、ANCA 関連血管炎診療を

行っている医師を対象とした治療実態に関するアンケート調査を行った。

2) 国際的活動と最新の情報収集について  
国際会議に出席し、最新の臨床研究等について情報を共有した。国際共同臨床研究への参加を支援し、研究を推進した。

3) 新規検査および治療の開発状況について  
Vasculitis Clinical Research Consortium (VCRC) Investigators Meeting や学会からの情報、臨床研究データベース ClinicalTrials. gov.、PubMed による検索を行い治療については現在開発中のもの、検査については過去3年間の新規検査について情報を収集した。

4) 診療ガイドライン作成のためのシステマティック・レビュー (SR) 研究者の育成

本研究班ならびに自己免疫疾患に関する調査研究班が、各々の班で作成する診療ガイドラインのSRを行う研究者を育成することを目的として、実際のCQを用いた勉強会を共同で行った。

(倫理面への配慮)

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

## C. 研究結果

1) 診療実態調査、普及・啓発活動について

顕微鏡的多発血管炎 (MPA) および多発血管炎性肉芽腫症 (GPA) の治療実態について、最近の ANCA 関連血管炎診療経験を有する内科医を対象とした症例提示を含む 19 問からなるアンケート調査を実施した。腎臓内科、膠原病内科、呼吸器内科、その他の内科医 335 名のうち、最近1年間で5例以上の治療経験がある 202 名について、現在、結果を解析中である。

関連学会との合同企画として、2020年10月10日に日本鼻科学会において「上気道の難治性血管炎の臨床像と病態」というタイトルで合同シンポジウム

を行った。

市民公開講座については、COVID-19 流行の状況から、今年度は「血管炎についてもっと知ろう：それぞれの病気の特徴と療養に役立つ知識」というテーマで、インターネット動画配信を行った。患者会や関連施設に案内を行い、本研究班のホームページからアクセスできるような形とした。コンテンツは、血管炎の概要、血管炎6疾患の各疾患、小児の血管炎、血管炎の医療福祉制度、の9項目で、それぞれ20-30分程度の教育動画の配信を行った。

ホームページを刷新し、より利便性を高めたものとした。

2) 国際的活動について

2021年11月1日に VCRC Investigators Meeting, 11月2日に European Vasculitis Study Annual Meeting に本研究班から複数名が参加し、国内で行っている AAVTCZ 試験、国際臨床研究である ARAMIS の進捗などについて報告を行い、また海外の臨床研究における最新情報を共有した。ARAMIS は皮膚血管炎を対象としたランダム化比較試験で国内では目標症例数 12 例であり、4 症例が登録済みである。Vasculitis Pregnancy Registry (V-PREG) についても国内で進行中である。

また、ANCA 関連血管炎の患者報告アウトカムである AAV-PRO について多言語化が行われているが、日本語訳も現在、本研究班で作成中である。

3) 新規検査および治療の開発状況について

VCRC Investigators Meeting で報告された大型、中小型、およびその他の血管炎に対する臨床研究はそれぞれ7件 (GCA5件、TAK2件、うち第Ⅲ相3件、第Ⅱ相2件)、16件 (GPA and/or MPA 12件、EGPA4件)、2件であった。ClinicalTrials.gov. に登録されている第Ⅱ相以上の血管炎の介入試験件数は以下の表の通りで、多くの臨床試験が進行中であった。

新規検査として、新たな ANCA 測定法の報告はなかった。BAFF, APRIL について、ANCA 関連血管炎に伴う肥厚性硬膜炎での髄液中における上昇、MPO-ANCA 陽性 ANCA 関連血管炎における血清での増加など複数

の報告があった。画像検査では、巨細胞性動脈炎 (GCA) における PET/CT、高安動脈炎・GCA における DWIBS 撮影に関する有用性の報告があった。

表. 現在進行中の臨床試験件数 (第Ⅱ相以上)

(ClinicalTrials.gov.)

疾患	開始前	登録中	継続中 登録なし	終了	合計
GCA	4	8	3	9	24
TAK	2	4	1	2	9
PAN	0	2	0	3	5
MPA	2	4	2	12	20
GPA	1	6	3	20	30
EGPA	1	4	1	6	12

#### 4) 診療ガイドライン作成のためのシステマティック・レビュー (SR) 研究者の育成

診療ガイドライン作成の SR 勉強会を開催した。コクランジャパンに実施協力を依頼した。参加者は募集のうえ 30 名に選抜し、血管炎ガイドライン担当は 14 名 7 ペアとした。第 1 回勉強会は 2020 年 10 月 18 日に行い、メタアナリシスの概要、レビュークエスチョンの設定、データ抽出、観察研究の系統的レビュー、登録基準チェック (Rayyan) 演習などについての主に講義、質疑応答を行った。その後は各ペアに実際のガイドラインの CQ が割り振られ、SR 経験豊富な医師による質問窓口を設けて SR 作業が開始された。第 2 回勉強会は 2021 年 2 月 21 日に、RevMan 使用法、Risk Of Bias 評価等について演習を中心として行った。来年度は 2 回の勉強会を予定している。

#### D. 考察

MPA および GPA の治療実態に関するアンケート調査を実施した。結果は解析中であるが、2017 年 ANCA 関連血管炎診療ガイドラインに沿った治療がどれくらい行われているか、各診療科間で差があるか、等の解析を行い、治療実態を明らかにする予定である。また市民公開講座について、今年度はインターネット配信したことで、患者が疾患やトピックを選んで

自由な時間で視聴できるため、対面での公開講座にくらべて利点もあると思われた。

国際活動について、会議は Web 開催であったが本研究班からの情報発信も行い、共有することができたと考えられた。また、国際共同研究も順調に進行している。新規検査・治療についての情報は今後も定期的に検索する予定である。

SR 勉強会については、これまで順調に行われており、来年度以降にさらなる成果が得られると考えられる。

#### E. 結論

領域横断的に血管炎の医療水準や患者 QOL 向上を目的とした複数のテーマについて研究を行い、一定の成果を得た。

#### F. 健康危険情報

特になし。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

・田村直人. リウマトイド血管炎 (RV). 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, 診断と治療社, 東京, 2020;63-70

・田村直人. 血管炎症候群を理解する. 診る ANCA 関連血管炎をいかに診断するか?. Heart View, 2020;24:700-707

・Nakaoka Y, Isobe M, Tanaka Y, Ishii T, Ooka S, Niino H, Tamura N, Banno S, Yoshifuji H, Sakata Y, Kawakami A, Atsumi T, Furuta S, Kohsaka H, Suzuki K, Hara R, Maejima Y, Tsukamoto H, Takasaki Y, Yamashita K, Okada N, Yamakido S, Takei S, Yokota S, Nishimoto N. Long-term efficacy and safety of tocilizumab in refractory Takayasu arteritis: final results of the randomized controlled phase 3 TAKT study. Rheumatology, 2020;59: 2427-2434

- ・Abe Y, Yamaji K, Endo Y, Kusaoi M, Nakano S, Yang KS, Tada K, Tsuda H, Tamura N. Plasma exchange therapy to reduce mortality in Japanese patients with diffuse alveolar hemorrhage and microscopic polyangiitis. Therapeutic apheresis and dialysis, 2020;24:208-214
- ・Nakajima S, Chiba A, Makiyama A, Hayashi E, Murayama G, Yamaji K, Kobayashi S, Tamura N, Takasaki Y, Miyake S. Association of mucosal-associated invariant T cells with different disease phases of polymyalgia rheumatic. Rheumatology (Oxford), 2020;59: 2939-2946
- ・Abe Y, Harada M, Tada K, Yamaji K, Tamura N. Elevated cerebrospinal fluid levels of total protein in patients with secondary central nervous system vasculitis and giant cell arteritis. Modern Rheumatology, 2020;30: 1033-1038
- ・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. Modern Rheumatology, 2020; 31:1-8
- ・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 research & therapy, 2020; 22:246
- ・駒形嘉紀. 大型血管炎. 日本医師会雑誌 「免疫・炎症疾患のすべて」, 日本医師会, 東京, 2020; S190-193
- ・駒形嘉紀. 補体の代替経路とANCA関連血管炎. リウマチ科, 2020; 64: 232-238
- ・駒形嘉紀. ANCA関連血管炎の最新治療とその使い分け. 炎症と免疫, 2021; 29: 37-40
- ・駒形嘉紀. ANCA関連血管炎. Medical Practice, 2021; 38: 358-365
- ・Hayashida M, Miyoshi J, Mitsui T, Miura M, Saito D, Sakuraba A, Kawashima S, Ikegaya N, Fukuoka K, Karube M, Komagata Y, Kaname S, Okada AA, Fujimori S, Matsuura M, Hisamatsu T. Elevated fecal calprotectin and lactoferrin are associated with small intestinal lesions in patients with Behçet disease. J Gastroenterol Hepatol, 2020; doi: 10.1111/jgh.14995
- ・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 Research & Therap, 2020;22:72
- ・Ono K, Kishimoto M, Shimasaki T, Uchida H, Kurai D, Deshpande GA, Komagata Y, Kaname S. Reactive arthritis after COVID-19 infection. RMD Open, 2020;6: e001350
- ・Keino H, Watanabe T, Nakayama M, Komagata Y, Fukuoka K, Okada AA. Long-term efficacy of early infliximab-induced remission for refractory uveoretinitis associated with Behçet's disease. Br J Ophthalmol, 2020; doi: 10.1136/bjophthalmol-2020-316892

- ・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 C, 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 P, Jayne D; RITAZAREM coinvestigators; RITAZAREM co-investigators. Smith RM, et al. Rituximab as therapy to induce remission after relapse in ANCA-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis*, 2020; 79:1243-1249
- ・杉山 斉. 急速進行性糸球体腎炎, 腎疾患・透析最新の治療 2020-2022. 南江堂, 東京, 2020;116-119
- ・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*. Online ahead of print, 2020
- ・坂東政司. 好酸球性肺炎. 今日の診断指針 私はこう治療している, 医学書院, 東京, 2020; 319-320
- ・坂東政司. 特発性肺線維症 (IPF) . 今日の治療指針 第8版, 医学書院, 東京, 963-965, 2020
- ・坂東政司. 特発性肺線維症の国際ガイドライン, 間質性肺疾患診療マニュアル改訂第3版, 南江堂, 東京, 2020;24-31
- ・坂東政司. IPFの診断・治療ガイドライン: 国際比較を踏まえて. *呼吸器内科*, 38, 2020;547-553
- ・坂東政司. 間質性肺炎の包括的管理 薬物療法. *日呼吸ケアリハ会誌*, 29, 2020;38-41
- ・Kawaguchi M, Nakayama M, Bando M, Hisata S, Mato N, Suzuki T, Takemura T, Hagiwara K. A case of lymphocytic interstitial pneumonia presenting with a ground glass nodule as an initial finding. *Respir Med Case Rep*, 2020;31:101279
- ・Yamauchi H, Bando M, Shinozaki-Ushiku A, Ogura T, Takemura T, Sato M, Hagiwara K. Is unclassifiable idiopathic interstitial pneumonia a result of idiopathic pleuroparenchymal fibroelastosis?. *Respir Investig*, 2020;58:502-505
- ・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, and the Japan Research Committee of the Ministry of Health, Labour, and Welfare for Intractable Vasculitis (JPVAS) (Fujii T), 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; Epub ahead of print
- ・藤井隆夫. 抗好中球細胞質抗体 (ANCA). *内科*, 2020; 125:866
- ・藤井隆夫. 結節性多発動脈炎 (PAN). *日本医事新報*, 2020; 5014:41
- ・藤井隆夫. 顕微鏡的多発血管炎と MPO-ANCA 関連間質性肺炎. *リウマチ科*, 2020; 65: 61-66

## 2. 学会発表

- ・田村直人. 基調講演 上気道の難治性血管炎の臨

床像と病態. 第 59 回日本鼻科学会総会・学術講演会  
シンポジウム 2, 順天堂大学新研究棟, 東京, 2020  
年 10 月 10 日

・田村直人, 渥美達也, 岡本奈美, 高橋伸典, 中島  
敦夫, 中島亜矢子, 藤井隆夫, 松野博明, 林悦子,  
石田篤子, 那知新也, 桑名正隆, 高木理彰, 竹内勤.  
中小型血管炎 (ANCA 関連血管炎) 好酸球性多発血  
管炎性肉芽腫症を対象としたメポリズマブの製造販  
売後調査. 第 64 回日本リウマチ学会総会・学術集  
会, Web 開催, 2020 年 8 月 17 日-9 月 15 日

・河本敏雄, 小笠原倫大, 村本祐子, 松下雅和, 山  
中健次郎, 山路健, 田村直人. 大型血管炎 巨細胞  
性動脈炎の Cranial type の画像診断の最適化とし  
て, 3DCTA を道標として血管エコーで診断する方  
法の提案. 第 64 回日本リウマチ学会総会・学術集  
会, Web 開催, 2020 年 8 月 17 日-9 月 15 日

・富田裕之, 林絵利, 多田久里守, 山路健, 田村直  
人. 消化管潰瘍、腎障害を伴った成人発症 IgA 血管  
炎の 1 例. 第 64 回日本リウマチ学会総会・学術集  
会, Web 開催, 2020 年 8 月 17 日-9 月 15 日

#### H. 知的財産権の出願・登録

特になし