

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

令和 2 年度 第 2 回班会議

プログラム・抄録集

令和 2 年 12 月 4 日 (金)

場所：都市センターホテル 601 会議室

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

## 【血管炎関連 2 班合同班会議】

厚生労働省：難治性血管炎の医療水準・患者 QOL 向上に資する研究班  
AMED：難治性血管炎診療の CQ 解決のための多層的研究班

### 2020 年度 第 2 回 血管炎関連 2 班合同班会議 プログラム

期 日：令和 2 年 12 月 4 日（金）政策班 10 時から、AMED 班 13 時 30 分から

場 所：都市センターホテル（web 会議も同時開催します）

### 難治性血管炎の医療水準・患者 QOL 向上に資する研究班

1. 開会の辞 10：00～10：05  
研究代表者 針谷正祥（東京女子医科大学）
2. 基調講演 10：05～10：25  
厚生労働省 健康局難病対策課  
国立保健医療科学院
3. 分科会の活動報告および活動計画
  - 3-1. 領域横断分科会 10：25～10：40  
分科会長 田村直人（順天堂大学）
  - 3-2. 臨床病理分科会 10：40～10：55  
分科会長 石津明洋（北海道大学）
  - 3-3. 小児血管炎研究 10：55～11：10  
研究分担者 高橋 啓（東邦大学）
  - 3-4. 大型血管炎臨床分科会 11：10～11：25  
分科会長 中岡良和（国立循環器病研究センター）
  - 3-5. 中小型血管炎臨床分科会 11：25～11：40  
分科会長 要 伸也（杏林大学）
- ※難治性血管炎診療の CQ 解決のための多層的研究班  
JPVAS 血管炎前向きコホート研究【RADDAR-J[22]】 11：40～11：55  
樋口智昭（東京女子医科大学）  
（抄録は AMED「難治性血管炎診療の CQ 解決のための多層的研究」3-1 をご参照ください）
- \*発表時間は質疑応答の時間（3分）を含みます。時間厳守でお願いします。
4. ディスカッション 11：55～12：10
5. 事務局からの連絡とお願い 12：10～12：15  
～ お 昼 休 憩 ～ 12：15～13：30

### 3-1 領域横断分科会

分科会長	田村 直人	順天堂大学 大学院医学研究科 教授
研究分担者	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
	河野 肇	帝京大学・医学部内科学講座 教授
	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
	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
	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
	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
	田巻 弘道	聖路加国際病院 医長
	宮脇 義亜	岡山大学病院 新医療研究開発センター 助教
	矢嶋 宣幸	昭和大学医学部 准教授

#### A. 研究目的：

領域横断分科会は、指定難病であるすべての原発性全身性血管炎に関して、本研究班における診療ガイドライン策定を補助するとともに、全身性血管炎に関する知識やガイドラインの普及および啓蒙を行う。また、国際共同研究や新規薬剤等の情報を収集し、国際的な研究への参加、支援を積極的に行う。

#### B. 方 法：

##### 1. 研究者育成による診療ガイドライン作成の補助

本研究班は、研究者育成による診療ガイドライン作成のため、自己免疫疾患班（研究代表者 東京医科歯科大学 森雅亮）と合同でシステムチックレビュー（SR）の勉強会を行う。研究者を募集し、実際に顕微鏡的多発血管炎ならびに多発血管炎性肉芽腫症、若年性特発性関節炎、成人スチル病の新たな診療ガイドラインのCQを用いてSRを行う。

##### 2. 啓発活動

###### 1) 合同シンポジウム

全身性血管炎の症状は多岐に渡り、診療科連携が不可欠であることから、関連学会との合同シンポジウムを前研究班から引き続いて行い、各診療科最新の知見の共有を行つとともに連携を図る。

###### 2) 市民公開講座

難治性血管炎の各疾患に関する市民公開講座の開催を継続する。

###### 3) ガイドライン普及に関するアンケート調査

ANCA関連血管炎ガイドライン2017（難治性疾患政策研究事業）の普及状況ならびにANCA関連血管炎診療実態調査のためのアンケートを行なう。対象はANCA関連血管炎の診療経験があり、かつ直近1年間で顕微鏡的多発血管炎または多発血管炎性肉芽腫症の治療経験を有する膠原病内科医、呼吸器内科医、腎臓内科医300名を対象とする。

### 3. 国際共同研究

Vasculitis Clinical Investigators Meeting (年1回)に参加し、国際共同研究の最新情報を共有するとともに、積極的な参加、支援を検討する。国際共同研究を継続する。

### 4. 新規治療および検査に関する調査

現在進行中の新規薬剤の治験や治療法などの臨床研究、検査について、国際会議での報告やPubMed、Clinicaltrial.gov.などの検索サイトから情報を収集して報告する。

## C. 結 果：

### 1. 研究者育成による診療ガイドライン作成の補助

2020年10月18日にコクラン講師による第1回勉強会をオンラインにて行った。各参加者の課題CQを決定した。次回の勉強会を2021年2月に予定しており、それまでに課題CQについてのSRを班員の指導のもとに各自進める。

### 2. 啓発活動

2020年10月10日に第59回日本鼻科学会総会・学術講演会において、合同シンポジウム「上気道の難治性血管炎の臨床像と病態」を開催した。市民公開講座について、新型コロナウイルス感染の状況下を考慮し、2020年2月に動画配信による公開講座を予定しており、プログラムを決定した。アンケート調査に関しては、質問の原案を作成しており、1月に施行する予定である。

### 3. 国際共同研究

2020年11月1日にオンラインで行われたVasculitis Clinical Investigators Meetingに参加し、ARAMISの国内での進捗状況、AAVTCZの概要と進捗状況、およびAAV-PRO和訳による日本でのプロジェクト予定について、それぞれ本研究班より発表された。EUVAS会議も11月2日にオンラインで行われ複数名が参加した。V-PREGについても引き続き進めていく予定である。

### 4. 新規治療および検査に関する調査

治療薬および治療法に関して、第2相以上の臨床研究件数は、GCA24 (終了9)、TAK9 (終了2)、PAN5 (終了3)、MPA20 (終了12)、GPA30 (終了20)、EGPA12 (終了6)であった。Vasculitis Clinical Investigators Meetingでは、大型血管炎7件、中小型血管炎16件、その他血管炎2件についての臨床研究の概要と進捗が報告された。GCAに対してはupadacitinibやmavrilimumab、secukinumabの治験が進行中である。MPA/GPAに対してはIFX-1 (抗C5a抗体製剤)の治験 (第2相) などがあり、第Ⅲ相のRITAZAREMやADVOCATEは終了している。検査については、AAVにおける血中BAFF/APRILの測定、大型血管炎におけるDWIBS撮影などを抽出した。

## D. 考 案：

それぞれの課題について、他の分科会との連携を十分に図り、予定に沿って今後も進行していく。

**3-2 難治性血管炎の医療水準・患者 QOL 向上に資する研究班  
臨床病理分科会 2020 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	川上民裕（東北医科薬科大学医学部皮膚科/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） 大原関利章（東邦大学医療センター大橋病院病理診断科/准教授） 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） 中沢大悟（北海道大学大学院医学研究院免疫・代謝内科学/助教） 武曾惠理（公益財団法人田附興風会医学研究所北野病院腎臓内科/客員研究員）

A. 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. 課題：

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 の大型血管病変の病理学的特徴の解明
  - 2) AAV の上気道生検組織の病理学的特徴の解明
  - 3) PAN の皮膚病変と皮膚動脈炎の病理学的特徴の相違の同定
  - 4) FFPE 切片を用いた血管壁免疫グロブリン沈着の検出

C. 進捗：

1. 2020 年 8 月 27 日以降、抄録提出時までには 3 件のコンサルテーション依頼があり、1 件報告済み、2 件実施中。
2. 研究の進捗と今後の実施について
  - 1) GCA の大型血管病変の病理学的特徴の解明（WG 座長：菅野祐幸）

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、大動脈炎病変の病理組織学的な検討の可能な症例（cranial GCA with established extracranial involvement; C-GCA with EECI に相当）を収集して、その大型血管病変の組織学的特徴を明らかにする。併せて頭蓋内外の頸動脈分枝には血管病変が確認され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。症例の収集に当たっては厚労省難治性血管炎班の班員へのアンケートを実施し、また剖検輯報等の情報を参照した。本研究は信州大学医学部医倫理委員会の承認を得るとともに（承認番号：4452）、症例提供先の施設における倫理審査の承認を受けて標本の提供を受けた。C-GCA with EECI 症例 1 例の大動脈炎病変を検討できた。巨細胞の出現を伴う虫食い状の大動脈中膜炎だが、中膜最外層の弾性線維は保たれ外膜における炎症細胞浸潤と線維化は比較的軽微であった。こうした所見は EC-GCA と考えられる症例の大動脈炎病変と共通の所見であり、C-GCA with EECI、EC-GCA の病型に関わらず共通の大動脈炎病変を示すものと考えられた。

2) AAV の上気道生検組織の病理学的特徴の解明 (WG 座長: 宮崎龍彦)

旭川医科大学耳鼻咽喉科より提供された OMAAV 病変と対照病変の組織標本について予備比較を行い、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・形質細胞浸潤の程度が OMAAV 鑑別の組織学的指標となりうることを見出した。これらのパラメーターの妥当性を検証するため、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 黒川真奈絵教授の協力を得て、Training Set と Testing Set に分けた。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。今後、抽出した因子の validation を行う。

3) PAN の皮膚病変と皮膚動脈炎の病理学的特徴の相違の同定 (WG 座長: 石津明洋)

臨床的に確定診断されている PAN と CA の皮膚生検 (40 倍 HE 染色) 画像 (各 13 枚、75 枚) をそれぞれ 10000 枚まで増幅し、トレーニング画像とテスト画像 (8:2) に分割した。畳み込みニューラルネットワークに入力し、学習曲線を用いて AI の正解率を、また、損失関数を指標として学習の成否を評価した。オリジナル画像を用いた場合、画像をグレースケールとした場合、RGB の単色成分のみを持つ画像とした場合、RGB の二つの色成分を持つ画像をした場合について解析した。AI は PAN と CA のオリジナル画像を 96% の正解率で識別した。画像をグレースケールとした場合や、赤・緑・青一色のみの画像とした場合には、損失関数の下降が見られず、学習は成功しなかったが、赤と緑の二色画像とした場合には、損失関数が下降し、学習の成功が示唆された。PAN と CA の HE 染色画像には何らかの差異が存在し、それは赤と緑の色情報に反映されている。

4) FFPE 切片を用いた血管壁免疫グロブリン沈着の検出

IgA 血管炎の診断が確定している症例の皮膚生検 FFPE 切片を収集し、IgA や補体の沈着を検出するための抗原賦活法を検討する。分科会構成員の各施設で解析対象症例の有無を調査した結果、30 例ほどが該当した。また、抗原賦活法として異なる 2 つの方法が提案された。今後解析を実施する。

### 3-3 小児血管炎研究体制

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
研究協力者	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・准教授
	岩田直美	あいち小児保健医療総合センター免疫・アレルギーセンター・副センター長
	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・准教授
	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・部門長
	鮎沢 衛	日本大学医学部小児科・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

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. 今年度計画と進捗状況

【小児血管炎研究】 難治性血管炎班・3学会合同で小児血管炎のシンポジウム、公開講座を企画する。

【高安動脈炎】

- ① 高安動脈炎(TAK)女性患者と妊娠・出産の実態調査：大型血管炎コホート研究対象施設を中心に症例蓄積中。19症例、22妊娠が登録。妊娠時年齢33才、罹病期間8.5年（中央値）。人工中絶1例を除く21妊娠で生産児が得られた。妊娠経過中の原疾患の再燃は1例、合併症は高血圧が最多で3例。5/21例が早産で、8/21例が低出生体重児であった。全例出生体重2,000g以上で出生後の児の重篤な異常はない。
- ② 大型血管炎全国疫学調査：小児期発症TAK症例の解析研究を企画し疫学調査の2次調査解析中。TAK総数1571例のうち、18才未満発症例263例(16.7%)について検討。腎動脈、腹腔動脈、上腸間膜動脈が成人発症例に比較し有意差をもって高率である実態が明らかとなった。
- ③ 小児TAK患者・保護者に向けた疾患・治療説明資料「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。
- ④ 広報活動：第70回ドクターサーチみやぎ健康セミナー 市民公開講座「みんなで学ぼう 血管炎の最新治療」（2020.2.9 仙台）

【結節性多発動脈炎】 PAN WGにおいて、小児PANの啓発活動を含む研究に参加する。

【川崎病】

- ① 欧米でCOVID-19に関連したmultisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C)中に川崎病様症例が増加しているとの報告をうけ、2020.5本邦における川崎病の発生、重症度に変化があるか、小児のCOVID-19発生状況について学会運営委員向けに緊急アンケート調査を実施した。
- ② その後の状況を把握するため、学会会員施設に対し、川崎病患者に対するSARS-CoV-2 virus検査の実施状況、川崎病とCOVID-19合併症例の頻度などについてアンケート調査を実施中である。
- ③ 川崎病診断の手引きのガイドブックを発行。
- ④ 日本循環器学会「川崎病心血管後遺症の診断と治療に関するGL」、日本小児循環器学会「川崎病急性期治療GL」改訂に参加した。
- ⑤ 啓蒙活動：川崎病の子供を持つ親の会の公開講座に協力。

【ANCA関連血管炎】

- ① 小児血管炎、MPA/GPA WG、EGPA WGに参加し、診療ガイドライン（手引き）の作成・修正、臨床調査個人票・重症度分類の改訂を行った。
- ② 啓発活動：第56回日本小児腎臓病学会学術集会においてシンポジウム開催を計画している。日本における小児ANCA関連腎炎と学校検尿にフォーカスし文献考察を進め、症例報告や総説論文を作成予定。

C. 考察：小児血管炎研究における活動は順調に進んでいる。

D. 結論：今年度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共有を図る。

### 3-4 難治性血管炎の医療水準・患者 QOL 向上に資する研究班

#### 大型血管炎臨床分科会報告

分科会長	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	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)
	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)
	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准教授)
	新納 宏昭 (九州大学大学院医学研究院医学教育学 教授)
	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)
	渡部 芳子 (川崎医科大学生理学1 特任講師)
研究協力者	赤澤 宏 (東京大学大学院医学系研究科循環器内科学 講師)
	有田 陽 (JCHO 大阪病院 医長)
	石崎 淳 (愛媛大学大学院医学系研究科 血液免疫感染症内科学 特任講師)
	伊藤 秀一 (兼務) (横浜市立大学発生成育小児医療学 教授)
	岩田 直美 (あいち小児保健医療総合研究センター感染症科 医長)
	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)
	清水 優樹 (名古屋大学大学院医学系研究科循環器内科 助教)
	永淵 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)
	橋本 拓弥 (埼玉医科大学総合医療センター血管外科 講師)
	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 准教授)
	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・ 小児リウマチ科 准教授)
	真鍋 侑資 (国立循環器病研究センター血管生理学部 流動研究員)
	岩橋 徹 (東京医科大学心臓血管外科 講師)

- A. 研究目的: 大型血管炎に属する高安動脈炎(TAK)や巨細胞性動脈炎(GCA)、そしてバージャー病は何れも希少疾患であり、診断・治療法は未だ十分に確立されているとは言えない。本研究の目的は、①TAK, GCA, バージャー病に関する様々な疫学調査研究などを通じて、わが国でのこれらの疾患の臨床像及びその診療と治療の現状を明らかにすること、②診療ガイドライン(CPG)改訂などに必要な診療情報の基盤を構築することを通じて、患者 QOL の向上に資することである。
- B. 方法: ①TAK, GCA, バージャー病の CPG の改訂の準備を進めるとともに、TAK, GCA, バージャー病の診断基準、重症度分類、臨床個人調査票の改訂に向けた準備・検討を進める。②平成 27 年度から実施中の大型血管炎を対象とするレジストリー研究(大型血管炎の後ろ向き、前向き登録研究)のデータ収集と解析を継続して、論文化を進める。後ろ向き研究では 2007-2014 年に高安動脈炎あるいは巨細胞性動脈炎と診断され、新たにステロイド療法を開始した患者、あるいは 0.5mg/kg 以上を開始した再発例、生物学的製剤を開始した再発例を対象とし、GCA 145 名と TAK 166 名の臨床情報を収集した。TAK 患者はデータクリーニング後の 129 名について、後ろ向きに治療開始から 3 年間の症例情報を集積して解析した。③臨床個人調査票を用いた疫学研究では、2013 年度の TAK の個人調査票(新規登録患者 211 人、継続登録患



者 2584 人、データ・クリーニング後の総数 2013 人) を解析した。また、新たに厚労省から 2017 年度以降の TAK, GCA (とバージャー病) の臨床個人調査票データを再度供与して頂いて、以前の臨個票データとの比較・検討を試みる。④大型血管炎の心臓血管手術症例に関する症例登録研究を新たに今年度開始する。後ろ向きに TAK, GCA 患者での心臓血管手術を受けた患者の手術前後の管理状況、内科治療の状況と予後に関する調査を行う予定で、研究のプロトコールと CRF を作成している。⑤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。診療科ごとに以下の条件を満たす医療機関を選定する。1. 全病院が対象、2. 抽出率は全体で約 20%、3. 層化無作為抽出(8 層:医学部附属病院, 500 床以上の一般病院, 400~499 床, 300~399 床, 200~299 床, 100~199 床, 99 床以下、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%。選定した医療機関での一次調査(患者数)を経て TAK と GCA の患者を登録し、その登録患者に対し二次調査(罹病期間, 罹患血管, 治療内容など)を実施する。小児血管炎研究グループでは、⑥高安動脈炎女性患者と妊娠・出産の実態調査を継続して進めて、⑦小児高安動脈炎のトシリズマブ使用実態を把握する。

- C. 結果：①TAK, GCA, バージャー病の CPG の改訂の準備を進めるとともに、TAK, GCA, バージャー病の診断基準、重症度分類、臨床個人調査票の改訂に向けた準備：特に大きな進捗は今期見られなかった。②大型血管炎を対象とするレジストリー研究(大型血管炎の後ろ向き、前向き登録研究)前向き研究：2019 年 3 月 31 日をもって新規登録は終了となっており、最終的に 191 例(TAK70 例, GCA121 例)が登録されて、3 年間フォローされて順次解析も進められる予定である。後ろ向き研究：合計 311 例(TAK166 例, GCA145 例)が登録された。GCA 初発患者の 139 名を解析して、平均年齢 74 歳、61.2%が頭痛、59.0%が側頭動脈の異常、23.7%が視力障害、4.3%が失明を認め、リウマチ性多発筋痛症を 41.7%で認めた。52.5%が画像診断で大動脈病変を合併。大動脈病変では鎖骨下動脈病変 50%、大動脈本幹の病変を 50%で認めた。119 名が有効性の解析対象となり 78 名が寛解達成し再燃しなかった。統計解析では大動脈病変特に大動脈本幹の病変が治療反応性予測因子となった。大動脈病変合併 GCA68 名の解析では 33 名が 2 年後まで寛解達成し再燃しなかった。大動脈本幹病変を合併しない鎖骨下動脈病変合併例は治療反応性が良好であった。TAK 初発患者 129 例について解析したところ、男女比は 1:5 であった。40 歳未満発症が多いが 40 歳以上で発症した患者も約 3 割存在した。観察 3 年間での死亡例は 3 例のみであった。平均初期 PSL 投与量は 35mg/日(0.67mg/kg/日)であった。治療開始から 2 年間のうちに、約 9 割の患者が寛解に到達した。沼野分類別の寛解率は、特に差を認めなかった。約 8 割の患者になんらかの大動脈病変に伴う症状を認めた。5 割以上の患者において、頸動脈、左鎖骨下動脈、大動脈弓、下行大動脈への有意な画像所見を認めた。狭窄病変よりも壁肥厚を多く認めた。右鎖骨下病変がある患者はない患者に比べて、初回寛解までの到達期間が有意に遅かった( $p < 0.05$ )。40 歳以下の若年発症 TAK 患者と 41 歳以上発症 TAK 患者において、寛解率や CRP など臨床情報に有意な差は認めなかった。HLA-B52 陽性 TAK 患者は、陰性患者と比べて初回寛解までの到達期間が有意に遅かった( $p < 0.05$ )。初期治療(治療開始 2 週間以内)に免疫抑制剤使用の有り・無しで、初回寛解到達率に差は認めなかった。この 2 群においては、PSL 初期投与量にも差がなかった。治療開始後 24 週目の時点まで観察できた 120 人のうち 46 人において後遺症が見られた。治療開始後 104 週目においてもその割合は有意に変化しなかった。③臨床個人調査票解析：前回の班会議では TAK 患者の就職率が罹病期間に関わらず 50%未満であることを報告したが、今回は患者の現在年齢別で就職率を算出し直して、政府発表の日本人の就職率(男女別)と比較した。女性患者では、25~74 歳の区間で一般日本人女性の就職率よりも有意に就職率が低かった。しかし男性患者では全年齢区間で一般

日本人男性の就職率と差が見られなかった。④大型血管炎の心臓血管手術症例に関する症例登録研究：大型血管炎臨床分科会メンバーにてCRF 調査項目に関する意見交換をメールアンケート及び11月9日のWEB ミーティングで行った。これをもとに、現在調査項目の選定を進めており、プロトコル確定後、まず基幹施設の国立循環器病研究センターにて倫理申請して承認を得て、順次、研究班内各施設で倫理申請をして頂く予定である。⑤全国医療機関での大型血管炎に関するアンケート調査：一次調査では3495施設のうち1960施設(56.1%)から回答を得た。全国患者数推計値はTAK5,320名(95%信頼区間4,810-5,620名),GCA3,200名(95%信頼区間:3,830-3,570名)であった。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,TAK1.08,GCA1.22だった。二次調査では一次調査登録患者の約半数から回答を得た。TAK,若年発症TAK(<18),成人発症TAK(≥18),GCAそれぞれにおいて,男女比はそれぞれ1:5.9,4.6:1,5.3:1,1:1.9,診断時年齢の中央値は24.5(四分位20,47),15(12,16),35.5(24,52),74(67,79),罹病期間はそれぞれ10(4,19),9(5,19.8),9(4,19),4(2,6)だった。若年発症TAKは成人発症TAKと比較し,総頸～内頸動脈,腹部下行大動脈,腎動脈,腹腔動脈,上腸管動脈の罹患が多かった(P<0.001)。GCAは成人発症TAKと比較し,側頭動脈,鎖骨下動脈,腕頭動脈,腋窩～上腕動脈,腸骨～大腿動脈の罹患が多かった(P<0.001,腸骨～大腿動脈はP=0.001)。成人発症TAKはGCAと比較し,冠動脈,肺動脈,上行大動脈,大動脈弓,胸部下行大動脈,腎動脈,腹腔動脈,上腸間膜動脈の罹患が多かった。GCAの大動脈病変合併例は全体の約5割だった。GCA全体の鎖骨下動脈病変を持つ例は全体の約3割,大動脈病変合併例では約6割だった。⑥高安動脈炎女性患者と妊娠・出産の実態調査：大型血管炎コホート研究対象施設を中心に症例を蓄積中である。2020.11.7現在、倫理委員会承認18施設、登録30症例、39妊娠。出産年齢33才、罹病期間8年(いずれも中央値)。妊娠前治療として、25妊娠(65.8%)でプレドニゾロンが投与されており、中央値で7mg(4-13mg)/日であった。生物学的製剤はインフリキシマブ3妊娠、トシリズマブ3妊娠で、妊娠判明後それぞれ1妊娠ずつ中止されていた。人工中絶1例を除く38妊娠で生産児が得られ、妊娠経過中の原疾患の再燃は1例、合併症は高血圧が最多で9例。8/38例(21.0%)が早産で、10例(26.3%)が低出生体重児であったが、全例出生体重2,000g以上で出生後の児の重篤な異常はなく、確認できた34児のうち、28例(82.3%)が完全または混合で母乳栄養が可能であった。妊娠経過中の原疾患の再燃は1例のみで、出産後の増悪は5例(13.1%)に認められた。⑦小児高安動脈炎のトシリズマブ使用実態調査：日本小児科学会調査検討小委員会・日本小児リウマチ学会教材作成ワーキンググループにて作成予定の「小児リウマチ疾患へのトシリズマブ治療の理論と実際(仮)」において、小児TAK症例における投与例について、症例集を分担執筆し、TCZ使用における有効性、安全性、使用上の留意点などを明確に抽出して、共有する予定である。

- D. 考察：②大型血管炎を対象とするレジストリー研究(大型血管炎の後ろ向き、前向き登録研究)：疫学調査研究での後ろ向きコホートでは、GCA新規発症例の解析から本邦のGCA治療の現状が明らかとなり、大動脈病変の臨床的意義が本研究により明確になった。また、TAK新規発症例の解析からは、我が国のエキスパートによるTAK診療の現状として、初期治療開始後2年のうちには9割が一度は寛解に到達していることも明らかとなった。観察期間中に手術をした症例は1例(Bentall術)のみであり、比較的早期に診断がついたTAK患者群を解析している可能性が考えられる。③臨床個人調査票解析：女性患者の就職率が低い理由については、まず、男女別の社会的状況を検討すると専業主婦をしているためであった。そこで、2つの仮説を立てた。1)女性患者の重症度が高いために就職率が下がる。2)重症度自体に性差はないが社会的理由で正規雇用を断念し主婦となっている。今後、男女別の重症度を検討していく。⑤全国

医療機関での大型血管炎に関するアンケート調査：TAK は特定疾患治療研究事業 56 疾患の登録状況より 2001 年から 10 年間で 7,779 人、発症年齢中央値は 35 歳と報告されている。アンケートによる調査が行われたことはない。寛解例や軽症例など医療経済上の利益がなく登録されなかった例もあると推測されるが、本研究では既報と比較し推計人数は少なかった。発症年齢も低かったことから、当時 GCA が 56 疾患に含まれていなかったために TAK として登録されていた例の他、大動脈病変合併例を TAK として診断していた例が含まれていたと考える。GCA は 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、690 人と推定、発症平均年齢は 71.5 と報告されている。本研究では 1998 年より推計人数が増えているが、上記のごとく当時 TAK として管理・診断されていた例があると考えたと単純に患者が増加したと断定はできない。GCA の認知度が向上したため、GCA と診断された患者数が増加した可能性もある。なお、1998 年と 2017 年の 65 歳以上の人口に対する GCA 患者の割合はそれぞれ 0,003% と 0,01% であり、高齢化だけでは説明できない。若年発症 TAK と成人発症 TAK の罹患血管を比較した大規模な研究は少ないが、総頸動脈と腹腔動脈以下の病変が多いとの報告があり、本研究でも同様だった。最近では GCA の 5～6 割に大動脈病変が合併すると報告されており、本研究でも同様だった。2019 年に GCA は胸腹大動脈から鎖骨下動脈まで広く病変を認めるが、腎動脈、腹腔動脈、腸間膜動脈は TAK が多いと報告されており、本研究でも同様だった。広く認識されているように TAK の側頭動脈病変は稀で、GCA の冠動脈・肺動脈病変は稀だった。GCA は成人発症 TAK に比べ腋窩動脈～上腕動脈および大腿動脈の第一分枝以降の病変が多かったが、これら第一分枝以降の血管について大規模に両疾患を比較した報告はない。⑥⑦小児血管炎研究グループの研究：小児血管炎研究の活動は全般に順調に進んでいる。

今後の大型血管炎臨床分科会での活動を通じて、疫学的情報のアップデートに努めて、上記疾患の診断基準、重症度分類、臨床個人調査票の改訂準備を進める。

- E. 結論：小児から成人に至るまで、様々な角度から大型血管炎に関する疫学調査研究を進めることによって、今後の診療ガイドライン改定時に有用なエビデンスを蓄積することが出来ている。今後も引き続き研究を進めて、我が国の大型血管炎とバージャー病の臨床像、診療と治療の実態を明らかにすることは重要である。

### 3-5 中・小型血管炎臨床分科会

中・小型血管炎分科会会長：

要 伸也 杏林大学医学部腎臓・リウマチ膠原病内科学 教授

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 日本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	クレストリウマチ膠原病内科クリニック 院長
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 特定助教
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 血液腎臓膠原病内科学講座 助教

- 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班とともに協力して実施し、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.** 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)などの課題を計画的に進めてゆく。本年度上半期の活動状況は以下の通りである。

- 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・編集委員会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。

統括委員会（委員 4 名）	パネル委員会（委員 9 名）
○ 要（委員長）	天野
針谷	川上
長坂	岸辺
佐田	土橋
(敬称略)	南郷
	坂東
	廣村
	村川
	和田

2015 年以降の新たな文献のスコ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）。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 について、システマティックレビュー（SR）を行うこととし、SR チームが文献検索を開始している。

➤ 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？

➤ ガイドライン作成のタイムライン

年度	月	会議	ガイドライン部分	テキスト部分
2020	9/12	第1回統括委員会	改訂方針の決定 CQ案・アウトカム案の検討	
	10/18	第1回SRチーム勉強会	SR準備開始	
	10/22	統括打合せ会	SR方針, CQ・アウトカム案 の検討	
	10/25	第1回パネル委員会	重要臨床課題・アウトカム・ CQの決定	
	11~	SRチーム会議	文献検索開始	
	12/4	合同班会議	進捗報告	
2021	6	合同班会議	SR中間報告・最終検討	
	9			執筆者決定・依頼 解説部分の検討開始
	10			編集案修正・承認
	12	合同班会議	SR終了・進捗報告	執筆依頼
	1	第2回パネル委員会	推奨討議開始	
	3		推奨最終案提出・修正	解説の最終案提出
2022	6	合同班会議	推奨・解説等の決定	最終承認
	7		関連学会に査読依頼・パブコ メ	
	9		最終化	
	11		外部評価	

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。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、作成中である。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。臨床調査個人票解析も進める。

（指定難病ワーキンググループ）○はWGリーダー \*コアメンバー（コアメンバー以外は暫定）

MPA/GPA	EGPA	PAN	MRA
○古田（リウ）* 長坂（リウ）* 原（腎） 岸部（耳鼻） 神田隆（神経） 神田祥（小児）	○天野（リウ）* 駒形（リウ）* 佐田（腎リ）* 関谷（呼） 小林（神経）	○南木（リウ）* 川嶋（腎リ）* 萩野（リウ） 伊藤秀（小児）	○土橋（リウ）* 川上（皮膚） 林（リウ） 坂東（呼吸）

- ③ RemIRIT 研究データベース解析を進めている。
- ④ ANCA 陽性間質性肺炎の疫学研究準備：びまん性肺疾患班と共同研究を進めてゆく。
- ⑤ その他：血管炎症候群治療の手引き 2020（EGPA、PAN、MRA）について、完成後の評価、改訂の準備等を行ってゆく。まずは横断分科会と協力して、周知度のアンケート調査の検討を始める。
- C.** 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。
- D.** 考 察：研究の継続性ととも、小児例を含めた研究体制の統合が図られ、各研究課題をオールジャパンで推進できる体制が整っている。各テーマについて、他の分科会、AMED 班、患者会や関連団体とも連携を取りつつ、年度ごとの研究計画にそった着実な目標達成が求められる。
- E.** 結 論：本研究計画の着実な実践を通じて、難治性血管炎各疾患の実態解明と普及啓発が進み、診療水準と予後の向上の実現が期待できる。



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 事務局

東京女子医科大学医学部膠原病リウマチ内科学講座  
〒162-8666 東京都新宿区河田町 8-1  
TEL : 03-3353-8112 (内線 34325) FAX : 03-5269-9154  
E-mail : vas-mhlw.be@twmu.ac.jp