

別添3

## Ⅱ. 総括研究報告

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  
総括研究報告書

難治性血管炎の医療水準・患者 QOL 向上に資する研究

研究代表者:	針谷 正祥	東京女子医科大学 医学部 教授
研究分担者:	田村 直人	順天堂大学 大学院医学研究科 教授
研究分担者:	河野 肇	帝京大学 医学部内科学講座 教授
研究分担者:	猪原 登志子 (伊藤登志子)	京都府立医科大学 附属病院臨床研究推進センター 講師
研究分担者:	駒形 嘉紀	杏林大学 医学部 教授
研究分担者:	杉山 斉	岡山大学大学院 学術研究院医歯薬学域 教授
研究分担者:	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
研究分担者:	藤井 隆夫	和歌山県立医科大学 医学部 教授
研究分担者:	石津 明洋	北海道大学 大学院保健科学研究院 教授
研究分担者:	川上 民裕	東北医科薬科大学 医学部 教授
研究分担者:	菅野 祐幸	信州大学 学術研究院医学系 教授
研究分担者:	高橋 啓	東邦大学 医学部 教授
研究分担者:	宮崎 龍彦	岐阜大学 医学部附属病院 教授
研究分担者:	中岡 良和	国立研究開発法人国立循環器病研究センター 研究所血管生理学部 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 特任教授
研究分担者:	内田 治仁	岡山大学 学術研究院医歯薬学域 教授
研究分担者:	杉原 毅彦	聖マリアンナ医科大学 医学部 准教授
研究分担者:	新納 宏昭	九州大学 大学院医学研究院 教授
研究分担者:	吉藤 元	京都大学大学院 医学研究科 講師
研究分担者:	渡部 芳子	川崎医科大学 医学部 特任講師
研究分担者:	要 伸也	杏林大学 医学部 教授
研究分担者:	天野 宏一	埼玉医科大学 医学部 教授
研究分担者:	和田 隆志	金沢大学 事務局 理事
研究分担者:	佐田 憲映	高知大学 医学部 特任教授
研究分担者:	土橋 浩章	香川大学 医学部 准教授
研究分担者:	長坂 憲治	東京医科歯科大学 医学部医学科 非常勤講師
研究分担者:	南木 敏宏	東邦大学 医学部 教授

研究分担者:	古田 俊介	千葉大学 医学部附属病院 特任講師
研究分担者:	坪井 直毅	藤田医科大学 医学部 教授
研究分担者:	廣村 桂樹	群馬大学 大学院医学系研究科 教授
研究分担者:	樋口 智昭	東京女子医科大学 医学部 特任講師
研究分担者:	土屋 尚之	筑波大学 医学医療系 教授
研究分担者:	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
研究分担者:	佐伯 圭吾	公立大学法人奈良県立医科大学 医学部 教授
研究分担者:	前嶋 康浩	東京医科歯科大学 大学院医歯学総合研究科 准教授

研究要旨 【目的】難治性血管炎疾患の医療水準の向上や患者の QOL 向上等により、研究開発推進の司令塔として難病・小児慢性特定疾病対策の推進に貢献することを目的とする。【方法】班内に4つの分科会を設置し、各分科会長を中心に3年度計画の2年度目の研究課題を実施した。【結果】領域横断分科会ではオンライン市民公開講座、関連学会との合同シンポジウム、高安動脈炎および巨細胞性動脈炎の治療実態についてアンケート調査、国際共同研究支援、新規検査および治療の開発状況調査システムティックレビュー勉強会を実施した。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、GCAの大動脈炎病変の特徴、AAVの上気道生検組織の特徴、結節性多発動脈炎と皮膚動脈炎の病理組織の人工知能による鑑別、FFPE切片を用いた血管壁免疫グロブリン沈着の検出に関する研究を進めた。大型血管炎臨床分科会では指定難病の通知修正と重症度分類改訂、大型血管炎の前向き研究、後ろ向き研究、臨床調査個人票解析、全国疫学調査、高安動脈炎女性患者と妊娠・出産の実態調査、大型血管炎の寛解基準と治療目標、治療目標達成に向けた治療戦略の論文発表、保険データベース研究を実施した。中・小型血管炎臨床分科会ではANCA関連血管炎診療ガイドライン改訂、指定難病の通知の修正、臨床調査個人票の解析と論文発表、全国疫学調査、RemIRIT研究データベースの解析・論文作成を実施した。両臨床分科会では【RADDAR-J [22]】(難病プラットフォーム利用)への患者登録を進めた。【考案】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。

#### A. 研究目的

難治性血管炎疾患の医療水準の向上や患者の QOL 向上等により、研究開発推進の司令塔として難病・小児慢性特定疾病対策の推進に貢献することを目的とする。

#### B. 研究方法

本研究では、以下の8指定難病(括弧内は指定難病告示番号)と、これら以外の難治性血管炎疾患を対象とする。指定難病:高安動脈炎(40),巨細胞性動脈炎(41),結節性多発動脈炎(42),顕微鏡的多発血管炎(43),多発血管炎性肉芽腫症(44),好酸球性多発血管炎性肉芽腫症(45),悪性関節リウマチ(46),バージャー病(47)。

全体目標は以下の7項目である。1)診療ガイドライン(GL)改訂、2)診断基準改訂、3)重症度分類改訂、4)AMED研究班との共同研究、5)診療実態とその変化の把握、6)疾患および治療法の普及・啓発、7)若手研究者の育成。

研究班全体で、JPVAS 血管炎前向きコホート研究【RADDAR-J [22]】を実施した。

領域横断分科会:市民公開講座、関連学会における合同シンポジウムの開催、GL作成に関するシステムティックレビュー勉強会開催、国際共同研究VPREG実施、GL普及に関するアンケート実施、国内外の診断・治療方法の開発状況の把握、国際共同研究支援を行った。

臨床病理分科会:血管炎病理診断コンサルテーシ

ョンシステム運用、GCA の大型血管病変の病理学的特徴の解明、AAV の上気道生検組織の病理学的特徴の解明、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—人工知能 (AI) を用いて両者の鑑別を試みる、FFPE 切片を用いた血管壁免疫グロブリン沈着の検出を実施した。

大型血管炎臨床分科会：大型血管炎患者レジストリ研究（前・後ろ向き）のデータ収集・解析、難病情報センターの通知改訂と重症度分類改訂、バージャー病診断基準案作成、大型血管炎の心臓血管手術症例に関する症例登録研究、保険データベース解析、大型血管炎全国疫学調査結果の論文作成、高安動脈炎女性患者と妊娠・出産の実態調査、臨床調査個人票解析を実施した。

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改訂パネル会議開催、難病情報センターの通知改訂と重症度分類改訂、RemIRIT 研究データベース解析、臨床調査個人票解析、結節性多発動脈炎の全国疫学調査を実施した。

（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。詳細は各分科会長、研究分担者の報告書に記載されている。

### 1) 領域横断分科会

オンライン市民公開講座の 6 コンテンツを作製し追加配信した。動画は研究班のホームページから随時アクセス可能とし、患者会および分担・協力者の施設を通じて広報した。高安動脈炎および巨細胞性動脈炎の治療実態についてアンケート調査を実施した。328 名の回答について、結果を解析中である。VCRC Investigators Meeting に参加し、国際共同研究を促進した。新規検査および治療の開発状況について収集した情報を研究班 website に掲載した。診療ガイドライン作成の SR 勉

強会を継続して開催した。SR 結果の論文化を進めた。詳細は田村の分担研究報告書を参照のこと。

### 2) 臨床病理分科会

10 件の依頼症例に対し血管炎病理診断コンサルテーションを実施し、未報告であった 1 件を合わせて 9 件を報告した。GCA の大動脈炎病変の特徴、AAV の上気道生検組織の特徴、結節性多発動脈炎と皮膚動脈炎の病理組織の人工知能による鑑別、FFPE 切片を用いた血管壁免疫グロブリン沈着の検出、に関する研究を進めた。ウェブ版血管炎病理アトラスを英文化した Expert Perspectives on Pathological Findings in Vasculitis を作成し、Modern Rheumatology に論文投稿中である。詳細は石津の分担研究報告書を参照のこと。

### 3) 大型血管炎臨床分科会

高安動脈炎、巨細胞性動脈炎の難病情報センターの通知改訂と重症度分類改訂を検討して提案した。バージャー病の診断基準ならびに重症度分類の修正希望を関連学会に承認を依頼して厚生労働省へ提出した。大型血管炎の前向き研究には 191 例（高安動脈炎 70 例、巨細胞性動脈炎 121 例）が、後ろ向き研究には 311 例（高安動脈炎 166 例、巨細胞性動脈炎 145 例）が登録され、解析を実施した。高安動脈炎、バージャー病の臨床調査個人票を解析し、合併症、介護、就労実態等を明らかにした。大型血管炎の全国疫学調査結果を解析し、高安動脈炎、巨細胞性動脈炎の臨床像の違い、高安動脈炎の若年・非若年発症による臨床像の違いを解析した（投稿準備中）。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開始し、16 例を登録した。高安動脈炎女性患者と妊娠・出産の実態調査を実施した。大型血管炎の寛解基準と治療目標、治療目標達成に向けた治療戦略を *Modern Rheumatology* に論文発表した。保険データベースを用いて高安動脈炎の診療実態に関する疫学研究を実施した。

### 4) 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改訂では合計

10 個の clinical question に対するシステマティックレビューが完了し、パネル会議を 3 回開催し、推奨文を決定した。難治性腎疾患に関する調査研究班、びまん性肺疾患に関する調査研究班と合同でのガイドラインの出版に向けて、書籍の編集案を確定した。中・小型血管炎 5 疾患の指定難病の通知の修正および重症度分類の修正を行った。悪性関節リウマチ、結節性多発動脈炎、顕微鏡的多発血管炎・多発血管炎性肉芽腫症の臨床調査個人票の解析と論文発表を実施した。結節性多発動脈炎の全国疫学調査の一次調査を開始した。RemIRIT 研究データベースの解析結果を学会発表し、論文作成を進めた。

#### D. 考察

各分科会で研究計画通りに順調に研究課題が遂行された。また、COVID-19 対応により班会議はすべて web 会議で実施したが、大きな問題はなく研究をすすめることができた。

#### E. 結論

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。

#### F. 健康危険情報

なし。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) Bando M, Homma S, Harigai M. MPO-ANCA positive interstitial pneumonia: Current knowledge and future perspectives. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis.* 2022;38(4):e2021045. doi: 10.36141/svdld.v38i4.11808.
- 2) Harigai M, Takada H. Avacopan, a selective C5a receptor antagonist, for

anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Mod Rheumatol.* 2022 Apr 18;32(3):475-483. doi: 10.1093/mr/roab104.

- 3) Kawazoe M, Nanki T, Hagino N, Ikegaya N, Ito S, Kodera M, Nakano N, Suzuki M, Kaname S, Harigai M. Clinical characteristics of patients with polyarteritis nodosa based on a nationwide database in Japan. *Mod Rheumatol.* 2022 Apr 18;32(3):598-605. doi: 10.1093/mr/roab019.
- 4) Harigai M, Kaname S, Tamura N, Dobashi H, Kubono S, Yoshida T. Efficacy and Safety of Avacopan in Japanese Patients with Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis: A Subanalysis of a Randomized Phase 3 Study. *Mod Rheumatol.* 2022 Apr 28;roac037. doi: 10.1093/mr/roac037.
- 5) 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; Japan Research Committee of the Ministry of Health, Labour, and Welfare for Intractable Vasculitis and for Intractable Renal Disease. Clinical impact of urinary CD11b and CD163 on the renal outcomes of anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated glomerulonephritis. *Nephrol Dial Transplant.* 2021 Jul 23;36(8):1452-1463. doi:10.1093/ndt/gfaa097.
- 6) 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 Mar 4;11(1):5223. doi: 10.1038/s41598-021-84627-6.
- 7) Sugihara T, Nakaoka Y, Uchida HA, Yoshifuji H, Maejima Y, Watanabe Y, Amiya E, Tanemoto K, Miyata T, Umezawa N, Manabe Y, Ishizaki J, Shirai T, Nagafuchi H, Hasegawa H, Miyamae T, Niuro H, Ito S, Ishii T, Isobe M, Harigai M. Establishing Clinical Remission Criteria and the Framework of a Treat-To-Target Algorithm for Takayasu arteritis: Results of a Delphi Exercise Carried out by an Expert Panel of the Japan Research Committee of the Ministry of Health, Labour, and Welfare for intractable vasculitis. *Mod Rheumatol*. 2021 Nov 27:roab081. doi: 10.1093/mr/roab081.
- 8) 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 Mar 20;23(1):91. doi:10.1186/s13075-021-02471-5.
- 9) Nagasaka K, Kaname S, Amano K, Kato M, Katsumata Y, Komagata Y, Sada KE, Tanaka E, Tamura N, Dobashi H, Nanki T, Harabuchi Y, Bando M, Homma S, Wada T, Harigai M. Nation-wide survey of the treatment trend of microscopic polyangiitis and granulomatosis with polyangiitis in Japan using the Japanese Ministry of Health, Labour and Welfare Database. *Mod Rheumatol*. 2021 Oct 7:roab088. doi:10.1093/mr/roab088.
- 10) 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*. 2021 May;31(3):621-628. doi: 10.1080/14397595.2020.1795390.
- 11) 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. 2021  
Jan;31(1):205-213. doi:  
10.1080/14397595.2019.1707997.

上記以外の論文発表については、各研究分担者の報告書を参照

2. 学会発表

各研究分担者の報告書を参照

H. 知的財産権の出願・登録  
なし