

V. プログラム・抄録

(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3年度 第1回班会議

プログラム・抄録集

令和3年6月25日(金)

研究代表者 針谷正祥

東京女子医科大学医学部内科学講座膠原病リウマチ内科学分野

【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

令和 3 年度 第 1 回 班会議 プログラム

期 日：令和 3 年 6 月 25 日（金）9 時 30 分から

web 会議

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 9 : 30～9 : 35
研究代表者 針谷正祥（東京女子医科大学）
 2. 基調講演 9 : 35～9 : 45
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 9 : 45～10 : 05
分科会長 田村直人（順天堂大学）
 - 3-2. 臨床病理分科会 10 : 05～10 : 25
分科会長 石津明洋（北海道大学）
 - 3-3. 小児血管炎研究 10 : 25～10 : 40
研究分担者 高橋 啓（東邦大学）
 - 3-4. 大型血管炎臨床分科会 10 : 40～11 : 00
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 : 00～11 : 20
分科会長 要 伸也（杏林大学）
 - 3-6. JPVAS 血管炎前向きコホート研究【RADDAR-J[22]】 11 : 20～11 : 35
樋口智昭（東京女子医科大学）
- *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. 事務局からの連絡とお願い 11 : 35～11 : 40
 5. 閉会の辞 11 : 40～11 : 55
研究代表者 針谷 正祥

【分科会開催時間のご案内】

- ・ 臨床病理分科会 8：45～9：25
- ・ 領域横断分科会 12：00～12：45
- ・ 大型血管炎臨床分科会 12：00～13：00
- ・ 中・小型血管炎臨床分科会 12：00～13：00

上記の通り、分科会の開催を予定しております。

分科会の web 会議詳細につきましては、日にちが近くなりましたら各分科会メンバーの先生方へ、自動配信メールにてご連絡をさせていただきます。

何卒宜しくお願い申し上げます。

血管炎の医療水準・患者 QOL 向上に資する研究班の令和 3 年度の研究計画

研究代表者：針谷正祥 東京女子医科大学医学部

内科学講座膠原病リウマチ内科学分野 教授 基幹分野長

- A. 研究目的：2017 年度から 2019 年度の難治性血管炎に関する調査研究班は、ガイドラインを発表して血管炎診療水準の向上に努め、市民公開講座および関連学会との合同シンポジウム等を多数開催して、国民への普及啓発に努めてきた。血管炎の医療水準・患者 QOL 向上に資する研究班は、昨年度までの同班の研究活動を継続・発展させ、難治性血管炎疾患の医療水準の向上や患者の QOL 向上等を目指す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標とする。
- B. 方法：4 分科会を設置し研究課題を進める。研究代表者は全体計画策定、進捗管理を行う。AMED 難治性血管炎診療の CQ 解決のための多層的研究班(AMED 班)と共同で実施する【RADDAR-J [22]】(難病プラットフォーム利用)には臨床系班員が参加する。WebEx、Zoom 等による Web 会議を活用して研究を進める。
- C. 結果・考察：令和 2 年度の各分科会の研究成果を踏まえて、令和 3 年度には以下の項目を中心に研究を展開する。班全体で難病プラットフォームを用いた血管炎レジストリ研究を推進する。領域横断分科会は、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結果の解析、市民公開講座および関連学会との合同シンポジウム等の開催、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) を実施する若手研究者育成を実施する。臨床病理分科会は、血管炎病理診断コンサルテーションを継続するとともに、ウェブ版血管炎病理アトラスのコンテンツの英文化、GCA の大型血管病変の病理学的特徴の解明、ANCA 関連血管炎性中耳炎(OMAAV)病変と対照病変を病理学的に鑑別するための組織学的指標の確立、結節性多発動脈炎と皮膚動脈炎の HE 染色画像の相違を検討する。大型血管炎臨床分科会は、大型血管炎前向き・後ろ向きコホート研究、臨床個人調査票、全国疫学調査の解析・論文化、高安動脈炎手術症例データベース立ち上げ、保険データベースを用いた大型血管炎の治療実態把握を実施する。中・小型血管炎臨床分科会は、顕微鏡的多発血管炎、多発血管炎性肉芽腫症診療ガイドラインの改訂版作成、結節性多発動脈炎疫学調査、RemIRIT 研究データベース解析・論文化を進める。「川崎病性巨大冠動脈瘤」の指定難病申請のフォローアップを行う。
- D. 結論：これらの研究成果により、当研究班に期待される難治性血管炎疾患対策への貢献を実現できる。

3-1 領域横断分科会

研究分担者：

田村 直人	順天堂大学 医学部 膠原病内科学講座 教授 (分科会長)
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 学術研究院 医歯薬学域 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
藤井 隆夫	和歌山県立医科大学 医学部 教授
中村 好一	自治医科大学・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 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 義重	岡山大学病院 新医療研究開発センター 助教 (特任)
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い、国際共同研究への参加支援を行う。今回、血管炎非専門医を含む内科医におけるANCA関連血管炎 (AAV) の診療実態を明らかにするためアンケート調査を施行した。

B. 方法：

1. アンケート調査：ウェブ質問票を用いた横断調査。ウェブ調査会社に登録された病院勤務の内科医かつ1年以内にAAVの治療経験を有する者335名を対象に、MPA/GPAの寛解導入、寛解維持療法、AAV診療ガイドライン2017に関するウェブアンケート調査を実施した。事前登録されたウェブ調査会社のモニター会員で病院勤務の内科医であり、1年以内にAAVの診療および治療経験を有する者を対象に、MPA/GPAの寛解導入、寛解維持療法に関するアンケート調査を実施した。

2. 診療ガイドライン策定の補助：診療ガイドライン作成の補助ならびに研究者育成のため、システマチックレビュー（SR）勉強会を開催する。

3. 血管炎に関する患者向け教育動画配信：血管炎に関する知識の普及のため、動画配信を行った。

4. 国際共同研究支援：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。現行の国際共同研究を継続する。

C. 結 果：

1. アンケート調査：対象者のうち年間5名以上のAAV診療経験がある202名を解析対象とした。診療科内訳は、呼吸器、腎臓、膠原病、その他の内科がそれぞれ49名、65名、61名、27名であった。MPA/GPAの寛解導入で60%以上の患者にグルココルチコイド（GC）とシクロフォスファミド/リツキシマブ（RTX）を併用するとした医師の割合は 33.4 ± 2.7 （標準偏差）%、関連する因子は膠原病内科（ref：その他の内科）[オッズ比4.0（95%信頼区間1.3-12.8, $p=0.02$)]。本集団におけるGC単独、RTX併用の治療方針は診療科により異なっていた。

2. 診療ガイドライン策定の補助：募集した研究者を対象に、自己免疫疾患班と合同でコクランジャパンの講師による計3回のSR勉強会を行った。また、実際にMPA, GPA, JIAおよび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を並行して実施中である。

3. 血管炎に関する患者向け教育動画配信：研究班ホームページで案内を行い、2021年2月21日に市民公開講座「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」として、血管炎の総論、各論、医療福祉に関する教育動画を配信した。これまでの視聴回数は合計約800回で、血管炎とは？、EGPA、MPAの視聴回数が上位であった。

3. 国際共同研究支援：血管炎患者の妊娠調査研究V-PREGについて、患者用サイトVPREmama日本語版を4月に公開した。皮膚血管炎の国際共同研究ARAMIS研究は国内で患者登録され継続中である。AAV-PROの日本語訳とその検証について実施中である。

D. 考 案

アンケート調査から、血管炎非専門医を含む集団のMPA/GPAに対する免疫抑制薬併用の認識は、膠原病内科を除いて十分ではない可能性がある。良質なエビデンスの蓄積とそれに基づいた治療推奨による情報発信が必要であると考えられた。SR勉強会は3回で終了となり、今後は実際のSR結果が報告される。市民公開講座は今後さらなる広報を検討する。国際共同研究支援、国内外の新規治療・検査についても引き続き活動を継続していく。

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 活動報告と 2021 年度活動計画

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/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（東邦大学医学部/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講座/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（北海道大学大学病院 内科 2 /助教） 武曾恵理（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
3. ウェブ版血管炎病理アトラスの英文化

C. 進捗：

1. 2020 年 12 月 4 日以降、抄録提出時までには 5 件のコンサルテーション依頼があり、そのうちの 3 件と、未報告であった 2 件のうちの 1 件について報告（3 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）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。今後は、組織所見のとりまとめを行うとともに、病変に浸潤するリンパ球のサブセットを免疫組織化学的に検討し、側頭動脈生検材料等で報告されている結果と比較検討し、病変の背景にある免疫系の関与の側面について考察を加える。

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 を行うため、ワーキンググループ構成員および臨床病理分科会メンバー内で validation に参加する班員に組織学的パラメーターの解説および判定基準のビデオ教材を送付すべく作成を行った。これらのパラメーターについて、他施設間で validation を行い、有意なパラメーターを確定し、論文化を行う予定である。

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。現在、Grad-CAM の実相を試みている。

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、蛍光抗体法と酵素抗体法を用いた異なる 2 つの方法が提案された。東邦大学医療センター大橋病院において、凍結切片に対する蛍光抗体法で IgA の沈着が確認できた IgA 血管炎 7 例と陰性対照 2 例の FFPE 切片を準備した (担当：大原関利章、高橋 啓)。提案された染色プロトコールに準じて FFPE 切片に対する蛍光抗体法と酵素抗体法を施行した。蛍光抗体法では、蛍光輝度は低かったが 1 例で血管壁に一致した微細顆粒状の陽性所見が確認できた。一方、酵素抗体法では良好な染色結果を得ることが困難であった。

3. 現状と今後の計画について

コンテンツの英文ドラフトを作成。今後、分科会構成員で校正予定。

3-3 小児血管炎研究体制

研究分担者	高橋 啓	東邦大学医学部・教授
研究協力者	宮前多佳子	東京女子医科大学医学部内科学講座膠原病リウマチ内科学分野・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・主任教授
	神田祥一郎	東京大学医学部小児科・講師
	三浦健一郎	東京女子医科大学医学部腎臓小児科・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
	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
	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】 2021年11月 第41回日本川崎病学会学術集会（鮎沢衛会長）にて難治性血管炎班と、3学会との小児血管炎合同シンポジウムを開催予定である。

【高安動脈炎】 ①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登録を行っているが、2021.6.5集計の結果では、前回2020.11.7集計時と比較し、倫理委員会承認19施設(+1施設)、登録50症例(+20症例)、66妊娠(+27妊娠)と対象症例が増加した。66妊娠のうち、63妊娠(95.4%)で生産児が得られ、残る3妊娠は、現病増悪または合併症による人工中絶の転帰に至った。出産に至った48例63妊娠(病型分類：I型10例,IIa型16例,IIb型12例,IV型1例、V型9例)において、診断年齢22才(13-37才、診断年1965-2017)、出産年齢31才(出産年1969-2021)、罹病期間9年(いずれも中央値)で計画妊娠は34例(53.9%,人工授精・排卵誘発による妊娠4例を含む)であった。妊娠前治療として、プレドニゾロン(PSL)48妊娠(76.2%、投与量中央値7mg(4-13mg)/日)、免疫抑制薬17妊娠(26.9%、AZA(7), TAC(7), MTX(4), CyA(1), コルヒチン(1)) 生物学的製剤12妊娠(19.0%、IFX(6), TCZ(5), ADA(1))、降圧薬5妊娠(7.9%)が投与されていた。外科的治療は6例7妊娠に施行されていた(大動脈基部置換術(2)、鎖骨下動脈拡張術(1)、鎖骨下動脈バイパス術(1)、鎖骨下動脈ステント(1))。妊娠経過中はPSL45妊娠(71.4%、投与量中央値7.5mg(4-20mg)/日、12妊娠で増量)、免疫抑制薬12妊娠(19.0%、9妊娠で中止。AZA(5), TAC(6), CyA(1))、生物学的製剤9妊娠(14.3%、4妊娠で中止、1妊娠で新規導入、IFX(4), TCZ(4), ADA(1))が投与されていた。妊娠経過中の合併症は19妊娠(30.2%)に認め、高血圧が最多であった。原疾患やその治療に関連するものとして2妊娠で重症感染症、1妊娠で循環血漿量増加による動脈瘤拡大(出産後大動脈弓部置換術実施)が併発した。原疾患の再燃は妊娠経過中に3妊娠(4.8%)、出産後に8妊娠(12.7%)に認められた。1妊娠で鎖骨下動脈拡張術後の再狭窄をきたした。出生児は11/60児(18.3%)が早産で、14/56児(25%)が低出生体重児であったが、全例出生体重2,000g以上で出生後の重篤な異常はなく、確認できた52児のうち、43児(82.7%)が完全または混合で母乳栄養が可能であった。②全国医療機関での大型血管炎に関するアンケート調査：18才未満発症の若年発症例の特徴については、18才以上の成人発症例と比較検討を行い、以下の内容を2021年9月のthe 27th Paediatric Rheumatology European Society (PReS)にて発表予定である：若年発症例は成人発症例に比べて男性の比率がやや高く(1:5.6 vs.1:7.3)、総頸動脈から内頸動脈、腹部下行大動脈、腎動脈、腹腔動脈、上腸間膜動脈の血管病変の割合が有意に高かった。急性期治療は、若年発症例の39.2%にメチルプレドニゾロンパルス療法が適用され、成人発症例における4.8%に比べて有意に高かった。免疫抑制剤や生物学的製剤も若年発症例では、それぞれ64.3%、40.0%と成人発症例に比較して高率に適用され、特に、tocilizumabは若年発症例全体の31.7%、生物学的製剤が選

択された若年発症例の 79.4%で選択された。また、外科的手術は若年発症例の 19.9%で実施され、合併症は若年発症例の 57.8%に認め、大動脈弁閉鎖不全症 36.9%、潰瘍性大腸炎 7.5%、脳卒中 5.6%、虚血性心疾患 5.4%など、疾患関連の合併症が含まれた。若年発症例の 93.7%が治療開始 6 カ月後に主治医による評価で寛解を達成し、その割合は成人発症の患者と同程度であったが、51.8%は、寛解後の経過で再燃し、その割合は成人発症例の 43.8%よりも有意に高かった。若年発症例では生物学的製剤を含む積極的な免疫抑制療法にもかかわらず、寛解達成後の再燃率が成人発症に比べて有意に高く、疾患活動性がより高いことが示唆された。

【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】 ①AMED 班、関連 7 学会との共同で、本班から小児慢性特定疾患「川崎病性冠動脈瘤」から成人期医療支援への移行を目指す「川崎病性巨大冠動脈瘤」を指定難病追加申請した。②コロナウイルス流行下での川崎病発生状況調査を行い、迅速に学会 HP に結果を報告し、各方面に有用な情報提供を行った。③これまで本邦で発生のなかった COVID-19 関連 multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C)が、2021 年に入り報告されるようになった。情報収集のため 2 月 28 日に小児科学会、集中治療学会、米国の専門家との緊急 Zoom ミーティングを行った。④厚労省 COVID-19 診療の手引きへの執筆協力をした。⑤2021 年 10 月第 13 回国際川崎病シンポジウム（鮎沢衛会長）が Web 開催され、この中で患者会の国際ミーティングを予定している。

【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：2020 年度は第 41 回日本アフェレシス学会学術大会においてシンポジウムを行った（「アフェレシスで血管炎に挑む 小児領域の血管炎」）。2021 年度は第 56 回日本小児腎臓病学会学術集会においてワークショップ開催を予定している（「ANCA 関連腎炎の最新の知見」）。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（Nagasawa T, et al, Pediatric Transplantation, 2020）。

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 大型血管炎臨床分科会の活動報告および活動計画

分科会長	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臨床研究実施部門 特任教授)
	内田 治仁 (岡山大学学術研究院医歯薬学域 CKD・CVD 地域連携包括医療学 教授)
	杉原 毅彦 (聖マリアンナ医科大学医学部 リウマチ・膠原病・アレルギー内科 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)
	前嶋 康浩 (東京医科歯科大学大学院医歯薬学総合研究科 准教授)
	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 講師)
	渡部 芳子 (川崎医科大学医学部生理学 1 特任講師)
研究協力者	赤澤 宏 (東京大学医学部附属病院循環器内科 講師)
	有田 陽 (地域医療機能推進機構 (JCHO) 大阪病院循環器内科 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 講師)
	伊藤 秀一 (兼務:横浜市立大学発生成育小児医療学 主任教授)
	岩田 直美 (兼務: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)
	根田 直子 (東京女子医科大学医学部内科学講座膠原病リウマチ内科学分野 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 准教授)
	宮前多佳子 (兼務:東京女子医科大学医学部内科学講座膠原病リウマチ内科学分野 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 リサーチフェロー)
	岩橋 徹 (東京医科大学心臓血管外科学分野 講師)
	梅澤 夏佳 (東京医科歯科大学医学部 膠原病・リウマチ内科 助教)

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. 研究方法

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ンアップ後の129名を、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）、および2013-2014年度のバージャー病新規登録患者89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き、以前の臨個票データとの比較・検討を試みる予定である。

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今年度開始する。後ろ向きにTAK,GCA患者での心臓血管手術、又は血管内治療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を調査する。

⑤全国医療機関を対象として、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。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。

⑧「AMED 難治性血管炎診療のCQ解決のための多層的研究」と連携して、日常診療で評価可能な寛解基準と治療目標の設定、治療目標達成に向けた治療戦略に関するエキスパートオピニオンを、Delphi法によって意見統一した。

⑨高安動脈炎の診療実態に関する疫学研究では、2013年1月から2019年9月までのメディカル・データ・ビジョン社のDPCデータおよびレセプトデータを用いて、治療内容、血管イベントの頻度とリスク因子を検討する。

(倫理面への配慮)

本研究班で進める疫学調査研究は、疫学研究倫理指針に基づき、前向き研究に関しては外来受診時に患者説明書を用いて、文書と口頭で説明を行い、研究協力に関して同意書を文書にて取得する。また、後ろ向き研究に関しては、外来に研究に関するポスター掲示、または診療科(病院)のWEBに情報を掲示して、研究対象患者に研究実施を通知する。

C. 研究結果

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：国内外のTAK,GCAのコホート研究、臨床試験の結果を踏まえて、難病情報センターの通知の改訂と重症度分類の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について、関連学会に承認を依頼して、厚生労働省に提出した。

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日に新規登録は終了となり、最終的に191例（TAK70例、GCA121例）が登録された。それぞれ担当医の診断に従って登録しており、ACR(1990年)の分類基準をGCAでは79%、TAKでは59%が満たした。現在3年間の追跡調査中であり、101例が最終Visitまで到達・調査票記載が終了している。50例が最終Visit未達、そのほかの症例は調査票収集中であり、順次解析を行う予定である。

後ろ向き研究：合計 311 例 (TAK166 例、GCA145 例) が登録された。GCA については、昨年度までに初発患者 GCA 139 名を解析し、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ることを論文報告して、さらに大動脈病変合併新規発症 GCA68 名を対象に 2 年間の治療成績を解析し、35 名が治療反応性不良 (24 週まで寛解未達成あるいは寛解達成後再燃) で、2 年間の治療反応不良の累積発現頻度は、大動脈本幹合併例では 55%、大動脈本幹に病変のない鎖骨下動脈病変合併例は 11% と治療反応性が異なることを示した。加えて、鎖骨下動脈病変、大動脈本幹病変を持たないケースでは 88% が治療反応不良であることも明らかとなった。以上は 2021 年 6 月の欧州リウマチ学会で発表した。TAK については、昨年末に全国 24 施設において 2007 年 4 月 1 日から 2014 年 4 月 30 日までの期間に、新規発症あるいは再燃し新たに免疫抑制療法強化が必要であった 185 例を登録し、除外患者以外で発症年齢が明らかな新規発症 TAK 患者 129 例を解析対象とした解析結果を提示した。現在、論文作製中であるが、データの再検討を行ったところ 1 名解析から除外することになり、128 名を対象とした最終解析となる予定である。主に観察された結果と傾向は変わらない。

③臨床個人調査票解析：前回の班会議では、女性 TAK 患者は一般女性より就職率が低く、男性 TAK 患者は一般男性との差があまりないことを報告した。今回、合併症や介護度の性差を比較したところ、AR 合併率は男性 54/181 例 (29.8%) に対して、女性 623/1642 例 (37.9%) で有意 ($p=0.032$) に高く、生活の一部で介護を要する人の割合も男性 2/185 例 (1.1%) に対して、女性 101/1707 例 (5.9%) と有意 ($p=0.006$) に高く、実際に女性で重症度が高いために就職率が下がっている可能性が考えられた。現在、論文化に向けて Figure と Table の選定を終え、参考文献を収集している。

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：大型血管炎臨床分科会内でのアンケート調査を経て調査項目を絞り、研究計画書と CRF を作製した。基幹施設の国立循環器病研究センター研究倫理審査委員会に申請して、2021 年 4 月 28 日付けで承認された。今後はまず、大型血管炎臨床分科会の分担者と協力者の施設で倫理申請を進めて頂き、その後、他の分科会所属で大型血管炎の診療をされる分担者・協力者の先生方にご依頼させて頂き、班全体の各施設において倫理申請を進めて頂き、調査を進める予定である。

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：一次調査および二次調査を終了して、現在は論文投稿準備中である。18 才未満発症の若年発症例の特徴については、18 才以上の成人発症例と比較検討を行って、下記の内容を 2021 年 9 月の the 27th Paediatric Rheumatology European Society (PREs) にて発表予定である。若年発症例は成人発症例に比べて男性の比率がやや高く (1:5.6 vs. 1:7.3)、総頸動脈から内頸動脈、腹部下行大動脈、腎動脈、腹腔動脈、上腸間膜動脈の血管病変の割合が有意に高かった。急性期治療は、若年発症例の 39.2% にメチルプレドニゾロンパルス療法が適用され、成人発症例における 4.8% に比べて有意に高かった。免疫抑制剤や生物学的製剤も若年発症例では、それぞれ 64.3%、40.0% と成人発症例と比較して高率に適用され、特に tocilizumab は若年発症例全体の 31.7%、生物学的製剤が選択された若年発症例の 79.4% で選択された。また、外科的手術は若年発症例の 19.9% で実施され、合併症は若年発症例の 57.8% に認め、大動脈弁閉鎖不全症 36.9%、潰瘍性大腸炎 7.5%、脳卒中 5.6%、虚血性心疾患 5.4% など、疾患関連の合併症が含まれた。若年発症例の 93.7% が治療開始 6 カ月後に主治医による評価で寛解を達成し、その割合は成人発症の患者と同程度であったが、51.8% は寛解後の経過で再燃し、その割合は成人発症例の 43.8% よりも有意に高かった。

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登録を行っているが、2021.6.5 集計の結果では、前回 2020.11.7 集計時と比較し、倫理委員会承認 19 施設 (+1 施設)、登録 50 症例 (+20 症例)、66 妊娠 (+27 妊娠) と対象症例が増加した。66 妊娠のうち、63 妊娠 (95.4%) で生産児

が得られ、残る3妊娠は、現病増悪または合併症による人工中絶の転帰に至った。出産に至った48例63妊娠(病型分類:I型10例,IIa型16例,IIb型12例,IV型1例、V型9例)において、診断年齢22才(13-37才、診断年1965-2017)、出産年齢31才(出産年1969-2021)、罹病期間9年(いずれも中央値)で計画妊娠は34例(53.9%,人工授精・排卵誘発による妊娠4例を含む)であった。妊娠前治療として、プレドニゾロン(PSL)48妊娠(76.2%、投与量中央値7mg(4-13mg)/日)、免疫抑制薬17妊娠(26.9%、AZA(7), TAC(7), MTX(4), CyA(1), コルヒチン(1))、生物学的製剤12妊娠(19.0%、IFX(6), TCZ(5), ADA(1))、降圧薬5妊娠(7.9%)が投与されていた。外科的治療は、6例7妊娠に施行されていた(大動脈基部置換術(2), 鎖骨下動脈拡張術(1), 鎖骨下動脈バイパス術(1), 鎖骨下動脈ステント(1))。妊娠経過中はPSL45妊娠(71.4%、投与量中央値7.5mg(4-20mg)/日, 12妊娠で増量)、免疫抑制薬12妊娠(19.0%、9妊娠で中止。AZA(5), TAC(6), CyA(1))、生物学的製剤9妊娠(14.3%、4妊娠で中止、1妊娠で新規導入、IFX(4), TCZ(4), ADA(1))が投与されていた。妊娠経過中の合併症は19妊娠(30.2%)に認め、高血圧が最多であった。原疾患やその治療に関連するものとして2妊娠で重症感染症、1妊娠で循環血漿量増加による動脈瘤拡大(出産後大動脈弓部置換術実施)が併発した。原疾患の再燃は妊娠経過中に3妊娠(4.8%)、出産後に8妊娠(12.7%)に認められた。1妊娠で鎖骨下動脈拡張術後の再狭窄を来した。出生児は11/60児(18.3%)が早産で、14/56児(25%)が低出生体重児であったが、全例出生体重2,000g以上で出生後の重篤な異常はなく、確認できた52児のうち、43児(82.7%)が完全または混合で母乳栄養が可能であった。

⑧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策定:「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」との合同研究で、日常診療で評価可能な寛解基準と治療目標の設定、治療目標達成に向けた治療戦略を確立するため、Delphi法での意見統一を3ラウンドと対面会議を3回行い、暫定案を作成した。さらに患者会の代表メンバー3名を加えて対面会議を行い、寛解基準、治療目標、治療戦略に関して意見交換を行い、その後、患者も含めた専門家によるメンバーでDelphi法による意見統一を行い、最終案を決定した。現在、論文投稿の準備を進めている。

⑨高安動脈炎の診療実態に関する疫学研究:確定病名として一度でもM314(大動脈炎症候群[高安病])が付与され、かつ副腎皮質ステロイドが一度でも処方された症例において、年齢中央値は58歳[39, 71]、女性は77.6%、免疫抑制薬の使用は16.1%、生物学的製剤の使用は15%、何等かのTAK関連外科手術の実施は5.2%、何等かの血管イベントの頻度は19.3/1,000人年[16.0-23.0]であった。

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):後ろ向き研究から、巨細胞性動脈炎に対する副腎皮質ステロイド療法の有効性と安全性の実態が明らかとなり、頭蓋部のみでなく、頸部から下肢までの広範囲に血管炎が分布することが明らかになるとともに、血管炎の病変分布が治療反応性と関わる事が明らかとなった。一方、本研究は後ろ向き研究であることに伴うリミテーションがあり、今後の前向きコホート研究の中で、大動脈病変の画像上の進行も含めた評価を行う必要がある。

③臨床個人調査票解析:TAK 個票解析では、女性で実際に重症度が高いために男性に比して就職率が下がっている可能性が唆された。その原因としては女性の方が男性よりも発症年齢が若く、同年代で男女を比較すると女性の方がより罹病期間が長くなる事が考えられた。

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:本研究によって、TAK および GCA 患者に対する観血的治療(血管内治療や外科的治療)における周術期管理の実態やその差異、遠隔期の手術成績について

の現状を把握することで、術後成績や合併症の発生に関連する因子の特定に繋がる可能性がある。

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：本アンケート調査を通して、TAK と GCA の患者数、その臨床的特徴の実態が明らかとなった。また、18 才未満発症の若年発症例と 18 才以上の成人発症例の比較検討から、若年発症例では生物学的製剤を含む積極的な免疫抑制療法にも関わらず、寛解達成後の再燃率が成人発症に比べて有意に高く、疾患活動性がより高いことが示唆された。

⑧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策定：本研究により、大型血管炎の治療目標と治療アルゴリズムの枠組みを作成した。今後は大型血管炎の前向きコホートあるいは難病プラットフォームに登録された大型血管炎症例を使用して、治療目標達成の状況、治療アルゴリズムがどの程度、実践できているのかを明らかにする。

E. 結論

小児から成人まで多角的に大型血管炎とバージャー病の疫学調査研究を進めて、診療ガイドライン改定に有益なエビデンスの集積をすることが出来ている。今後も研究を継続して、わが国の大型血管炎とバージャー病の臨床像、診療・治療の実態を明らかにすることにより、患者 QOL の向上に貢献していく。

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 高知大学医学部臨床疫学講座 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 診療局長
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内科学講座膠原病リウマチ内科学分野
リウマチ性疾患先進的集学医療寄附研究部門 特任講師
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
土屋 尚之 筑波大学・医学医療系 教授
佐伯 圭吾 公立大学法人奈良県立医科大学・医学部 教授
川上 民裕 東北医科薬科大学・医学部 教授
駒形 嘉紀 杏林大学・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
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 横浜市立大学大学院医学系研究科発生療育小児医療学 主任教授
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 副部長
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 講師
岸部 幹 旭川医科大学医学部 耳鼻咽喉科・頭頸部外科 講師
臼井俊明 筑波大学医学医療系腎臓内科学 病院講師
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
川添麻衣 東邦大学医学部内科学講座膠原病学分野 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	社会福祉法人聖母会 聖母病院 総合診療科 部長
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
花見健太郎	産業医科大学医学部第1内科学講座 講師
宮前多佳子	東京女子医科大学医学部内科学講座膠原病リウマチ内科学分野 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

-----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、システム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4つのWGで解析を行いつつ、引き続き検討を進める。
- 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。

C. 昨年度下半期の研究結果と今年度の計画：

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（〇要、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。改訂版も初版同様3班合同（難治性血管炎・難治性腎疾患・びまん性肺疾患の各班）で作成し、2部構成（解説とCQ）とすることとなった。次いでパネル委員会（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・要・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し、CQ案を検討した。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：AAV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ため改訂の必要な4つのCQ(CQ1-3/CQ1-6, CQ2-1/CQ3-3)の計10個についてSRを行うこととなった。最初に、2名1組からなるシステムレビュー（SR）チームを結成（佐田先生ほか14名の構成。ファシリテータに長坂・原2名）、これらを7組に分け、担当CQ1～2個について検索式の構築、一次スクリーニング、二次スクリーニン

グを進めた。本年2月21日に第二回勉強会を行い、現在、リスクバイアス評価、採用論文の要約作成などが進行中である。8月4日に第三回勉強会を行う。今後は、今年中にSRを終了し、その後パネル委員会にて推奨文の検討を開始する予定である。同時にテキスト部分の構成と執筆者の瀬選定を行い、タイムライン表にそって検討・執筆を進めてゆく。

年度	月	会議	ガイドライン部分	テキスト部分
2021	6	合同班会議	SR 中間報告	
	8/4		第3回 SR 勉強会	
	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	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	

以下の②～④については、4つのWGを中心に検討を進める（○がチームリーダー）。

MPA/GPA：○古田（リウ）、長坂（リウ）、原（腎）、岸部（耳鼻）、神田隆（神経）、神田祥（小児）

EGPA：○天野（リウ）、駒形（リウ）、佐田（腎リ）、関谷（呼）、小林（神経）

PAN：○南木（リウ）、川嶋（腎リ）、萩野（リウ）、伊藤秀（小児）、川添（リウ）

アドバイザー：宮前（小児）

MRA：○土橋（リウ）、安倍（リウ）、川上（皮膚）、林（リウ）、坂東（呼吸）

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、取り纏めのうえ提出した。厚労省からの回答があり次第対応する。重症度分類・診断基準の改訂については、厚労省の方針やDCVASの進行状況も見ながら、準備を進めてゆく。

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.）。MPA/GPA、PANについても解析が進んでいる。

④ 今年度よりPAN-WGを中心に初めてのPANに関する全国疫学調査を開始予定である。

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、横断分科会とも協力し周知度のアンケート調査等を検討してゆく。

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、今年度も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。

3-6 JPVAS 血管炎前向きコホート研究【RADDAR-J[22]】

研究分担者：

- 樋口 智昭 東京女子医科大学医学部内科学講座膠原病リウマチ内科学分野リウマチ性疾患先進的集学医療寄附研究部門 特任講師
- 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
- 土橋 浩章 香川大学膠原病・リウマチ内科 臨床教授
- 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
- 長坂 憲治 東京医科歯科大学膠原病・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 診療局長
- 佐田 憲映 高知大学臨床疫学講座 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 聖マリアンナ医科大学リウマチ・膠原病・アレルギー内科 准教授
- 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

A. 研究目的：血管炎レジストリ（JPVAS 血管炎前向きコホート研究【RADDAR-J[22]】（UMIN 試験 ID: UMIN000039295）を構築して、血管炎疾患における患者の臨床データと生体試料を集積し、持続的・長期的な検討を行うことで、血管炎疾患の自然歴や予後因子を解明し、将来的に血管炎疾患の新しい治療法の開発や確立に貢献する。

B. 方法：対象疾患は顕微鏡的多発血管炎、多発血管炎性肉芽腫症、好酸球性多発血管炎性肉芽腫症、高安動脈炎、巨細胞性動脈炎である。倫理審査については、中央倫理審査委員会を活用して手続きの簡素化を図るが、中央倫理審査体制に対応していない研究機関は、各施設の倫理審査を受けて承認を得る。被登録者の選択基準は、厚生労働省の診断基準で本研究の対象となる血管炎と診断され、かつ文書で研究参加への同意が得られた患者とし、除外基準は、研究者等の判断により対象として不相当と判断された患者である。難病プラットフォームを利用して開発した本研究用の Electric Data Capturing system (EDC) に、被検者の臨床データを登録する。被検者の検体試料については、各研究機関の研究者等が臨床検査会社に送付し、検査を依頼する。臨床検査会社は、検体試料を解析し、臨床検査データ、バイオレポジトリ用検体及びゲノム DNA 検体を、研究事務局に送付する。臨床データについては登録時、登録後 6 ヶ月、以降登録後 1 年毎に、10 年間収集する。生体試料については、バイオレポジトリ用検体は登録時と登録後 6 ヶ月、ゲノム DNA 検体は登録時に収集する。

C. 結果：JPVAS 血管炎前向きコホート研究【RADDAR-J[22]】は令和 2 年 4 月に中央倫理審査で承認され、9 月に運用を開始した。令和 3 年 5 月現在、計 63 講座（施設）がレジストリに参加（予定を含む）、そのうち 52 講座（施設）が中央倫理審査を活用した（予定を含む）。登録患者（令和 3 年 5 月現在）は計 54 例で、内訳は顕微鏡的多発血管炎 17 例、多発血管炎性肉芽腫症 7 例、好酸球性多発血管炎性肉芽腫症 11 例、高安動脈炎 5 例、巨細胞性動脈炎 14 例と順調に登録数が増えている。また、難病のゲノム医療推進に向けた全ゲノム解析（先行解析）との共同研究の準備を進めている。

D. 結論：血管炎レジストリの構築により、新規発症血管炎患者の臨床データおよび生体試料が継続的に収集され、難治性血管炎研究開発が飛躍的に進捗することが期待される。

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内科学講座膠原病リウマチ内科学分野
〒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

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3年度 第2回班会議

プログラム・抄録集

令和4年1月28日(金)

研究代表者 針谷正祥

東京女子医科大学医学部内科学講座膠原病リウマチ内科学分野

【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

令和3年度 第2回 班会議 プログラム

期日：令和4年1月28日（金）9時30分から

web会議

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 9：30～9：35
研究代表者 針谷正祥（東京女子医科大学）
2. 基調講演 9：35～9：50
厚生労働省 健康局難病対策課
国立保健医療科学院
3. 班全体の活動報告 9：50～10：00
研究代表者 針谷正祥（東京女子医科大学）
4. 分科会の活動報告および活動計画
 - 4-1. 領域横断分科会 10：00～10：09
 - 1) 領域横断分科会全体の活動概要 分科会長 田村直人（順天堂大学）
 - 2) 国際関連 10：09～10：16
分担者 猪原登志子（京都府立医科大学）
 - 3) SR 勉強会報告 10：16～10：23
分担者 矢嶋宜幸（昭和大学）
 - 4) 新たな薬剤・検査の開発状況 10：23～10：30
分担者 駒形嘉紀（杏林大学）
 - 4-2. 臨床病理分科会 10：30～10：38
 - 1) 臨床病理分科会活動報告オーバービュー 分科会長 石津明洋（北海道大学）
 - 2) GCA の大型血管病変の病理学的特徴の解明 10：38～10：46
分担者 菅野祐幸（信州大学）
 - 3) AAV の上気道生検組織の病理学的特徴の解明 10：46～10：54
分担者 宮崎龍彦（岐阜大学）
 - 4) FFPE 切片を用いた血管壁免疫グロブリン沈着の検出 10：54～11：02
分担者 高橋 啓（東邦大学）

4-3. 小児血管炎研究 11 : 02~11 : 17
分担者 高橋 啓 (東邦大学)

4-4. 大型血管炎臨床分科会 11 : 17~11 : 47
分科会長 中岡良和 (国立循環器病研究センター)

4-5. 中小型血管炎臨床分科会 11 : 47~12 : 02
1) 中小型血管炎臨床分科会活動報告オーバービュー 分科会長 要 伸也 (杏林大学)

2) RemIRIT 結果報告 12 : 02~12 : 07
分担者 長坂憲治 (青梅市立総合病院)

3) PAN 臨個票解析結果・全国疫学調査 12 : 07~12 : 17
分担者 南木敏宏 (東邦大学)

4-6. JPVAS 血管炎前向きコホート研究【RADDAR-J[22]】 12 : 17~12 : 27
分担者 樋口智昭 (東京女子医科大学)

*発表時間は質疑応答の時間を含みます。時間厳守でお願いします。

5. 事務局からの連絡とお願い 12 : 27~12 : 32

6. 閉会の辞 12 : 32~12 : 42
研究代表者 針谷正祥 (東京女子医科大学)

【分科会開催時間のご案内】

- ・臨床病理分科会 8 : 45~9 : 25
- ・領域横断分科会 8 : 55~9 : 25
- ・大型血管炎臨床分科会 13 : 00~14 : 00
- ・中・小型血管炎臨床分科会 13 : 00~13 : 45

上記の通り、分科会の開催を予定しております。
何卒宜しくお願い申し上げます。

次回の班会議は、令和4年6月24日(金)を予定しております。

血管炎の医療水準・患者 QOL 向上に資する研究班の令和 3 年度の活動報告

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

A. 研究目的：2017 年度から 2019 年度の難治性血管炎に関する調査研究班は、ガイドラインを発表して血管炎診療水準の向上に努め、市民公開講座および関連学会との合同シンポジウム等を多数開催して、国民への普及啓発に努めてきた。血管炎の医療水準・患者 QOL 向上に資する研究班は、昨年度までの同班の研究活動を継続・発展させ、難治性血管炎疾患の医療水準の向上や患者の QOL 向上等を目指す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標とする。

B. 方法：4 分科会を設置し研究課題を進めた。研究代表者は全体計画策定、進捗管理を行う。AMED 難治性血管炎診療の CQ 解決のための多層的研究班(AMED 班)と共同で実施する【RADDAR-J [22]】(難病プラットフォーム利用)には臨床系班員が参加した。WebEx、Zoom 等による Web 会議を活用して研究を進めた。

C. 結果・考察：令和 3 年度には以下の項目を中心に研究を展開した。班全体で難病プラットフォームを用いた血管炎レジストリ研究を推進し、合計 120 例以上が登録された。AMED 臨床研究・治験推進研究事業研究班と協力し、「顕微鏡的多発血管炎および多発血管炎性肉芽腫症に対するトシリズマブの有効性、安全性、薬物動態に関する医師主導治験」を進めた。領域横断分科会は、ANCA 関連血管炎診療経験を有する内科医を対象としたアンケート調査結果を解析、オンライン市民公開講座作成、関連学会との合同シンポジウム等を開催、診療ガイドライン作成のためのシステムティック・レビュー (SR) を実施する若手研究者を育成した。SR 論文作成にも着手した。臨床病理分科会は、血管炎病理診断コンサルテーションを継続するとともに、ウェブ版血管炎病理アトラスのコンテンツの英文化、GCA の大型血管病変の病理学的特徴の解明、ANCA 関連血管炎性中耳炎(OMAAV)病変と対照病変を病理学的に鑑別するための組織学的指標の確立、結節性多発動脈炎と皮膚動脈炎の HE 染色画像の相違を検討した。大型血管炎臨床分科会は、大型血管炎前向き・後ろ向きコホート研究を実施し、臨床個人調査票および全国疫学調査を解析・論文化し、高安動脈炎手術症例データベースを立ち上げ、保険データベースを用いた大型血管炎の治療実態把握を開始した。中・小型血管炎臨床分科会は、顕微鏡的多発血管炎、多発血管炎性肉芽腫症診療ガイドラインの改訂を進め、結節性多発動脈炎疫学調査に着手し、RemIRIT 研究データベース解析・論文化を進めた。

D. 結論：これらの研究成果により、年度計画に沿って、難治性血管炎疾患の医療水準および患者 QOL の向上に資することができた。

4-1. 領域横断分科会

研究分担者：

田村 直人	順天堂大学 医学部 膠原病内科学講座 教授 (分科会長)
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 医学部 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
中村 好一	自治医科大学 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 大学院教授
木田 節	京都府立医科大学大学院医学研究科免疫内科学 特任助教
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 (特任)
矢嶋 宣幸	昭和大学 医学部 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：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い、国際共同研究への参加支援を行う。高安動脈炎および巨細胞性動脈炎の診療実態を調査するための医師向けアンケートを行う予定である。

B. 方法：

1. アンケート調査：ウェブ質問票を用いた横断調査。ウェブ調査会社に登録された高安動脈炎あるいは巨細胞性動脈炎の診療経験のある循環器内科、膠原病・リウマチ内科、心臓血管外科医等を対象に、寛解導入、寛解維持療法、外科手術、ガイドライン等に関するウェブアンケート調査を実施する。
2. 診療ガイドライン策定の補助：診療ガイドライン作成の補助ならびに研究者育成のため、システマチックレビュー (SR) 勉強会を開催した。
3. 血管炎に関する患者向け教育動画配信：血管炎に関する知識の普及のため、市民公開講座として動画配信の追加を行う。

4. 国際共同研究支援: 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。現行の国際共同研究を継続する。

5. 国内外の血管炎の新規治療薬・治療法、検査の開発状況に関するアップデートを行った。

C. 結 果:

1. アンケート調査: 大型血管炎分科会メンバーにも参加いただき、アンケートの質問を作成した。2月初旬にアンケートを実施予定である。

2. 診療ガイドライン策定の補助: 募集した研究者を対象に、自己免疫疾患班と合同でコクランジャパンの講師による勉強会を行った。参加者による本勉強会後の自己評価アンケートを行った。

3. 血管炎に関する患者向け教育動画配信: 研究班ホームページで案内を行い、市民公開講座「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」として、血管炎の総論、各論、医療福祉に関する教育動画を配信したが、本年度内に、「悪性関節リウマチ」「バージャー病」「血管炎の肺病変について」「血管炎の腎病変・腎不全について」「血管炎の新規治療薬について」「血管炎の薬剤使用時の日常生活の注意点」を追加予定である。

4. 国際共同研究支援: AAV-PROの日本語訳とその検証について実施中である。ARAMIS、V-PREG、AAV-during COVID-19 pandemic観察研究について継続中である。また、2022年5月に予定されているAPLAR Vasculitis Special Interest Groupで5月に開催されるWebinarの企画支援を行っている。

5. 新規治療薬・治療法、検査の開発状況

大型および中小型血管炎の臨床研究においてはいくつかの重要な知見がみられている。

D. 考 察

現在作成中のANCA関連血管炎改訂診療ガイドラインにおいて、SR勉強会により研究者育成を行い、ガイドライン作成をサポートしたことは有意義であった。今後も、血管炎に関する知識、ガイドライン普及に関するアンケート調査、国際共同研究支援、国内外の新規治療・検査の開発状況に関する調査等を通じて、血管炎の医療水準や患者QOL向上に繋がる活動を引き続き継続していく。

4-1. 領域横断分科会 (2) 国際関連

活動報告および活動計画

研究分担者氏名：猪原登志子

所属施設及び職名：京都府立医科大学 附属病院臨床研究推進センター・講師

A. 研究目的：領域横断分科会において、国際共同研究への参加支援を実施する。

B. 課 題：

1. VCRC Investigators Meeting 2021 (2021/10/30 Web Meeting)
2. V-PREG: Vasculitis Pregnancy Registry (VCRC5532, NCT02593565)
3. ARAMIS (VCRC5562, NCT02939573, jRCTs051190112)
4. AAV-PRO Japanese translation project
5. AAV during COVID-19 pandemic 観察研究 (J-CANVAS)
6. APLAR Vasculitis Special Interest Group (2022/5/14 Webinar 実施予定)

C. 結 果：

1. VCRC Investigators Meeting 2021

米国VCRC (Vasculitis Clinical Research Consortium) がACR (米国リウマチ学会) 年次学会開催期間中にあわせて1年に1回行なっている血管炎を対象とした臨床研究/臨床試験の立案について話し合いを行なう会議である。新型コロナウイルス感染拡大のため、2020年にはじめてウェブ会議での実施となり、今年度も2021/10/30にウェブ会議で行なわれた。日本においても当班より参加しているV-PREG, ARAMIS, AAV-PRO, DCVASについての進捗報告が行なわれた。またEULAR (欧州リウマチ学会) およびACRが共同で進めているDevelopment of Response Criteriaについては、2021/10/8-9に行なわれたExpert Panel Meeting経過を含め進捗報告が行なわれた。2022/4/3-6ダブリンで開催される20th International Vasculitis ANCA Workshop 2022について現地開催およびWeb併用のハイブリッド開催で行なわれることが報告された。

2. V-PREG: Vasculitis Pregnancy Registry (VCRC5532, NCT02593565)

V-PREGは、国際血管炎妊娠レジストリであり、VCRCプロジェクトのV-PPRN (Vasculitis Patient-Powered Research Network) データベースの言語化実装である。当班領域横断分科会 (河野) において、質問票の日本語化を実施、南フロリダ大学 (V-PPRNの倫理申請施設) での研究計画に多言語を含み申請し、2021年4月よりV-Premamaとして日本語でのホームページを公開した。週一度、Twitter (<https://twitter.com/vpremama>) とFacebook (<https://www.facebook.com/vpremama/posts/286451096294559/>) を通じて妊娠と血管炎について発信しており、これらのSocial Network を通じて希少疾患における患者さんへの情報公開をおこなっている。

3. ARAMIS (VCRC5562, NCT02939573, jRCTs051190112)

ARAMISは、皮膚血管炎患者を対象とし、アザチオプリン、ジアフェニルスルホン (DDS, ダプソン)、コルヒチンの効果について検証する多施設共同連続複合割り付けランダム化比較試験である。世界全体では、2017年1月から登録を開始、2021年12月までに世界8施設から、合計64例が登録 (90例目標) されている。このうち日本では、当班分担者の川上民裕教授を研究代表医師として、当班領域横断分科会 (猪原) が開発調整管理支援を行ない、特定臨床研究として府立医大CRB承認を得てjRCT初回公開日の

2020/2/26より東北医科薬科大学にて試験を開始、2020年6月から2021年12月までに8例（12例目標）を登録している。

4. AAV-PRO Japanese translation project

AAV-PROは、OMERACT(The Outcome Measures in Rheumatology)およびVCRC(Vasculitis Clinical Research Consortium)のプロジェクトとして英国ブリストル大学Dr. Joanna C Robson が中心となり開発した6ドメイン、29項目からなる血管炎疾患特異的患者QOL調査票であり、ライセンスはOxford University Innovation (University of Oxford, University of the West of England, Bristol, University of Pennsylvania & University of Ottawa) である。2020年より米国ペンシルバニア大学を中心とするVCRCにおいて各国語への翻訳に着手が始まり、当班領域横断分科会（猪原）において、2020年3月より日本語版作成について、順翻訳、フォーカスグループディスカッション、逆翻訳、翻訳修正、ライセンスとのコンタクトの手順を踏み、日本語版プロトタイプが完成した。2021年度中に今後当班において日本語版の妥当性を検証する評価研究を実施することについてライセンスの許可を得た。今後、プロトコル骨子を作成し、参加施設を募集のうえ、評価研究を開始予定である。

5. AAV during COVID-19 pandemic 観察研究（J-CANVAS）

AAV during COVID-19 pandemic 観察研究は、米国ジョーンズホプキンス大学Dr. Duvuru Geetha、英国ケンブリッジ大学 Dr. Andreas KronbichlerをPIとする、新型コロナウイルス感染症下におけるANCA関連血管炎の診療実態を評価する国際共同観察研究である。日本では、当班領域横断分科会（木田/猪原、田村）を中心として、J-CANVAS研究として各施設の倫理審査委員会での承認下で実施中である。結果の一部について20th International Vasculitis ANCA Workshop 2022に抄録を提出した。

6. APLAR Vasculitis Special Interest Group Webinar（2022/5/14実施予定）

アジア太平洋リウマチ学会議（APLAR）のVasculitis Special Interest Group において、当班・針谷班長とAPLAR代表Dr. Debashish DandaがConvenerとなり2022/5/14にWebinarを開催予定である。針谷班長によるOrganizeを領域横断分科会（田巻）が支援中である。APLARの地域性を踏まえたテーマを選択予定であり、複数の地域からの演者/討論者を招集予定である。

D. 考 察：領域横断分科会において多種の国際共同研究の参加支援が実施できている。

E. 結 論：今後も国際共同研究の参加支援を通じて引き続き活動を継続し、国際協調を行ない、当班全体への情報共有を図る。

4-1 (3) Systematic Review 勉強会報告

分担研究者：矢嶋宣幸

昭和大学医学部内科学講座リウマチ膠原病内科学部門 准教授

- A. 研究目的：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および自己免疫疾患に関する調査研究班は、各班で作成する診療ガイドラインの Systematic Review (SR) を実施するにあたり、質の高い SR を遂行可能な人材育成を目的として、両班合同で SR 勉強会を実際の CQ を用いて行った。文献検索、Risk of Bias 評価、メタ解析の合計 3 回の勉強会、および、各班成果発表会をコクランジャパンの支援を受け実施した。この勉強会に対する評価をアンケートで行った。
- B. 方法：勉強会に参加した 30 名を対象として、勉強会終了後にメールベースで勉強会に対するアンケートを実施した。参加者の属性（医師年数、施設規模など）、SR に関する知識に対する自信の変化、ガイドライン作成の作業に対する意欲、SR の学習環境について、リッカート尺度、自由記載にて収集した。平均（標準偏差）n（パーセント）にて記述した。
- C. 結果：30 名のうち 27 名より回答を得た。卒後年数は平均 14.1 年であり、大学病院勤務者が 63%であった。臨床研究の経験年数は 5-8 年が 10 名（37%）と最も多く、勤務時間内で研究に使用できる時間は 0-19%と答えた方が 14 名（52%）と最多であった。また、SR 学習経験があったのは 12 名（44%）であった。実際に勉強した各 SR 作業に対する自信に関する質問（15 項目）は、少し自信がついた・自信がついた・とても自信がついた、と答えた方が 70.4-92.6%であった。次に、ガイドライン作成作業に対する意欲に関する質問（7 項目）は、ややあてはまる・あてはまる・とてもあてはまる、と答えた方が 62.9-92.6%であった。
- D. 考察：研究環境や SR 学習環境が不十分であること、SR 勉強会後の各作業に対する自信および意欲は高いことがわかった。SR 学習環境が不十分であった中で、リウマチ膠原病領域の難病班、学会といった学術団体にて系統だった SR 教育を初めて提供できたことは意義が高いと考える。また、実際の CQ を利用し OJT を意識した勉強会の実施、チームとしての教育による組織を横断した人材の交流形成が、SR に対する自信や意欲を高めたと考えられた。アンケート評価の限界としては、対象群（非教育群）をおいていないため比較検討ができなかった。しかしながら、参加者の SR への意欲は高く、継続的な SR への参加が期待され SR 遂行の質は向上したと考える。
- E. 結論：ガイドラインの実際の CQ を用いての SR 勉強会を実施した。SR に対する自信や意欲の高まりを得ることができた。今後も継続的な勉強環境の提供をはかることが重要である。

4-1. 領域横断分科会活動報告 (4) 新たな薬剤・検査の開発状況

研究分担者：駒形 嘉紀

杏林大学 腎臓・リウマチ膠原病内科 教授

Working Group members:

黒川 真奈絵 聖マリアンナ医科大学大学院 大学院教授

田巻 弘道 聖路加国際病院 医長

A. 目的:

領域横断分科会の活動として、血管炎治療領域における新たな薬剤や新たな検査法の開発状況を調査しそれらを研究班班員にお知らせすることにより、血管炎診療・血管炎研究のさらなる発展に資することを目的とする。

B. 方法:

新たな薬剤の開発・治験進行状況、新たな検査法の情報に関しては、毎年開催される Annual Vasculitis Investigators Meeting における世界各国の血管炎研究者からの治験状況報告、および clinicaltrials.gov からの情報を中心に、ACR/eular での発表内容なども含めた文献検索も行って収集した。

C. 結果:

昨年末の Annual Vasculitis Investigators Meeting においては、特段の注目すべき新規薬剤の治験や新規検査法に関する発表はなかった。ClinicalTrial.gov で公表されている Phase II 以上の血管炎介入試験は計 111 件あったが、そのうち最近 1 年間に新たに追加された試験で主だったものとして、GCA に対するセクキヌマブ、グセルクマブの治験、また TAK に対する ADA と TOFA の比較、またウステキヌマブの治験、GPA に対する ABT, TCZ, RTX の比較試験、維持療法における TOFA と MTX の比較試験などがあった。その他 ACR での発表の中に、GCA に対する BARI, EGPA に対する RTX があった。また抗 C5a 抗体の Vilobelimab の治験も進行していた。検査法に関しては、s-CD95-L による MPA/GPA の予後予測、尿中 CD4+T, CD8+T cell 数による AAV の腎病変予測、MAIT による GCA ステロイド治療後再発予測などにつき進展がみられた。

D. 考察:

他の疾患治療のために開発された各種抗体製剤の、AAV を中心に血管炎への適応拡大に向けた各種治験が世界において幅広く施行されている。欧米と日本での血管炎患者には遺伝的素因の違いもあるため、できるだけ各種治験に日本も積極的に参加していく必要がある。

4-2. 臨床病理分科会(1)臨床病理分科会活動報告オーバービュー

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/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） 武曾恵理（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）

D. 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。

E. 課題：

4. 血管炎病理診断コンサルテーションシステムの運用
5. 血管炎病理学的所見における未解明問題への取り組み
 - 5) GCA の大型血管病変の病理学的特徴の解明
 - 6) AAV の上気道生検組織の病理学的特徴の解明
 - 7) 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
 - 8) FFPE 切片を用いた血管壁免疫グロブリン沈着の検出
6. ウェブ版血管炎病理アトラスの英文化

F. 進捗：

4. 2021年6月25日以降、抄録提出時までに5件のコンサルテーション依頼があり、そのうちの3件と、未報告であった4件について報告（2件実施中）。
5. 研究の進捗と今後の実施について
 - 5) GCA の大型血管病変の病理学的特徴の解明（WG 座長：菅野祐幸より報告【抄録別掲】）
 - 6) AAV の上気道生検組織の病理学的特徴の解明（WG 座長：宮崎龍彦より報告【抄録別掲】）
 - 7) 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）

【目的】従来、皮膚生検組織所見から結節性多発動脈炎(PAN)と皮膚動脈炎(CA)を鑑別するのは困難とされてきた。これに対し、人工知能(AI)は約96%の確度で両者を鑑別したことを前回の班会議で報告した。今回は、AI が画像のどのような特徴を読み取り、両者を鑑別したかを知ることを目的とした。

【方法】対象とした20枚のPANの画像から5001枚、100枚のCAの画像から3600枚の切り抜き画像を得た。それらを無作為に8:2に分割し、Training画像とTest画像に分割した。Augmentationを行ったTraining画像をAI(Resnet50アーキテクチャー)に入力し、学習させた。学習済みAIにTest画像を入力し、鑑別を行わせ、確度を評価した。また、学習済みAIにPANとCAの画像を入力し、Gradient-weighted Class Activation Mapping(Grad-CAM)を行い、両者の鑑別根拠を可視化した。

【結果】Test画像に対するAIの鑑別確度は99.7%であった。Grad-CAMでは、罹患血管そのものよりも罹患血管周囲の浸潤炎症細胞や結合組織がヒートマップ表示された。

【考察】罹患血管そのものよりも、罹患血管周囲の浸潤炎症細胞や結合組織が PAN と CA の鑑別根拠になる可能性が示唆された。

8) FFPE 切片を用いた血管壁免疫グロブリン沈着の検出 (WG 座長：高橋 啓より報告【抄録別掲】)

6. 現状について

Expert Perspectives on Pathological Findings in Vasculitis を作成し、論文投稿中 (under review)。

4-2. (2) 巨細胞性動脈炎の大型血管病変

菅野 祐幸
池田 栄二
鬼丸 満穂
倉田 美恵
石津 明洋

信州大学学術研究院医学系医学部病理組織学教室 教授
山口大学大学院医学系研究科病理形態学講座 教授
九州大学大学院医学研究院病理病態学講座 助教
愛媛大学大学院医学系研究科解析病理学 講師
北海道大学大学院保健科学研究院病態解析学 教授

A. 研究目的：大型血管炎の領域では、高安動脈炎と巨細胞性動脈炎（GCA）との異同が問題となっている。この問題の決着に資するため、GCA の大型血管炎の病理組織学的特徴を明らかにすることを目的とする。

B. 方 法：高安動脈炎と GCA では、その疫学における差異は明らかだが、病理組織学的には巨細胞の出現を伴う肉芽腫性血管炎の組織像を示し、大型血管における組織像の差異は必ずしも明確ではなく大型血管病変の組織学的な鑑別は困難と考えられる。今回、GCA の大型血管での組織像を検討するにあたり、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、大動脈をはじめとする大型血管病変の手術標本あるいは剖検標本を有する症例（cranial GCA with established extracranial involvement; C-GCA with EECI に相当）を収集し、その大型血管病変の組織学的特徴を明らかにし、併せて頭蓋内外の頸動脈分枝には血管病変を有さ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こととした。

症例の収集に当たっては、当研究班の班員に情報提供を依頼したほか、剖検輯報、学会報告、論文を検索して候補症例を収集し、事前アンケートにより病理組織標本の有無などの概略を把握することとした。

C. 結 果：事前アンケートにより、C-GCA with EECI の可能性のある症例は 3 例、EC-GCA と考えられる症例は 14 例あった。その後、これら症例を有する施設を含む多施設共同研究の枠組みで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いても倫理審査を依頼し、その承認を受けて臨床情報と病理組織切片の提供を受ける手順を取った。9 施設から計 11 例の提供を受けることができたが、剖検例で大動脈が採取されていない症例、大動脈に血管炎の所見がはっきりしない症例、また粥状硬化の所見が強く血管炎病変の組織学的特徴の抽出には不相当と考えられた症例などがあり、最終的には C-GCA with EECI 相当の症例 1 例、EC-GCA 相当の症例 4 例を組織学的な検討対象とした。なお、EC-GCA 相当の 1 例を除き、梅毒血清反応陰性を確認しており梅毒による大動脈中膜炎の可能性は否定的である。これら計 5 例の大動脈切片について、H-E 及び elastica-Goldner 染色を施行し、WSI ファイルを作成して WG メンバーの配布し組織学的所見について意見集約を行った。

C-GCA with EECI の大動脈炎病変の特徴として、1) 多核巨細胞を含む炎症病変が大動脈中膜の中層に帯状に広がる、2) 大動脈栄養血管に沿った炎症所見は乏しく外膜の線維化に乏しい、の 2 点が挙げられ、これらの所見は EC-GCA 相当の症例のほとんどでも観察された。また、炎症病変は巨細胞を含むものの、いわゆる肉芽腫としての結節状の形態は明らかではなく、背景の免疫病態の解析を目的に浸潤リンパ球サブセットの免疫組織化学的検討を開始した。

D. 考 察：高安動脈炎は外膜寄り優位の中膜炎であり、栄養血管周囲の炎症細胞浸潤が外膜から連続し外膜には著明な線維性肥厚を来す。今回の検討で明らかになった C-GCA with EECI 相当、EC-GCA 相当の症例の大動脈炎病変に共通する所見とは異なる組織像を示す。

E. 結 論：側頭動脈生検で GCA の診断が確定した症例は 1 例のみだが、GCA の大動脈炎病変は高安動脈炎の大動脈病変とは異なることが強く示唆された。

4-2. (3) AAVの上気道生検組織の病理学的特徴に関する研究

研究分担者	宮崎龍彦	岐阜大学医学部附属病院 病理部 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・病態解析学 教授
研究協力者	武曾恵理	田府興風会医学研究所附属北野病院腎泌尿器センター腎臓内科 客員研究員
研究協力者	小川弥生	NPO 法人 北海道腎病理センター 副理事長
研究協力者	中沢大悟	北海道大学大学院医学研究科 免疫・代謝内科学 助教
研究協力者	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

A. 研究目的：AAVにはGPAなど上気道の壊死性肉芽腫性病変を形成するものがある。成人の難治性中耳炎のなかにも同一機序で発症するANCA関連血管炎性中耳炎[otitis media with ANCA-associated vasculitis (OMAAV)]があり、GPAとの異同が論議されている。しかし、OMAAVの組織学的な特徴や診断基準は未だ確立されていない。そこで、我々は臨床病理分科会メンバーでOMAAVの組織学的パラメーターを抽出し、GPA、MPAとの異同を含む診断基準の策定を行うことを企図し、OMAAV症例の組織学的特徴の解析をすすめている。

B. 研究方法：対象症例：旭川医科大学で2000年から2017年までに生検されたOMAAV病変34例、および対照疾患47例、計81症例、206プレパラートを解析対象とした。解析方法：プレリミナリーな解析として、二重盲検法にて、岐阜大学医学部附属病院病理部の若手病理専門医4名が組織学的パラメーターについて定性的もしくは半定量的に評価し、診断マーカーとなる組織学的パラメーターの候補を抽出した。次の段階として、上記の群を、患者群の年齢・性別が偏らないように工夫して、パラメーターに関してはランダムにTraining SetとTesting Setの二群に分けた。全ての組織標本についてバーチャルスライドシステムにより取り込んだwhole slide image (WSI)を作製し、可搬式ハードディスクに保存し、全員による組織学的パラメーターの解析に供する段階にある。しかしながら、この群分けを用いて行った二次的なプレリミナリー二重盲検法での解析で、必ずしも再現性が高くなく、それを補うために、全例に弾性線維染色のプレパラート画像を提供すべく準備を進めている。その上で、プレリミナリーな解析で見いだしたパラメーターが認識されるよう訓練した後、Testing SetでANCA関連血管炎もしくはOMAAVか否かの判定を試みる。

C. 研究結果：プレリミナリーな1次解析で、①筋性動・静脈炎の有無、②筋性動・静脈の閉塞の有無、③浮腫、④好酸球浸潤、⑤形質細胞浸潤の各パラメーターで有意差を認めた。筋性動・静脈炎および筋性動・静脈の閉塞の有無については、OMAAV群で高く、それ以外の疾患では有意差をもって低く認められた一方、浮腫、好酸球浸潤、形質細胞浸潤は、OMAAV群で低く、その他の疾患群では有意差をもって高く認められた。次に、解析群をTraining SetとTesting setに分け、同一患者からの複数生検があるものに関しては、検体を絞り込み、OMAAV症例数を当初の34例から17例に訂正した。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。この解析結果のとりまとめについては、さらに時間を要することとなった。

D. 考察：プレリミナリーな解析では、血管病変のスコアがOMAAV群で高く、その他疾患群で低く認められたが、これは当然のである。一方、浮腫、好酸球浸潤、形質細胞浸潤に関してはnon-specificな慢性副鼻腔炎、好酸球性副鼻腔炎などで観察されるパラメーターであり、今回の解析対象非OMAAV群疾患に多く含まれたものを反映しているが、これは実臨床における疾患分布を反映しており、有用であると考えられる。

E. 結論：OMAAVの診断マーカーとなる組織学的パラメーターの確立を目的に、Training Setと検出したパラメーターをvalidateするTesting Setに分けて設定することにより、統計学的妥当性をもって有効なバイオマーカーとなり得る組織学的パラメーターを確立していくことが期待される。

4-2. (4) FFPE 切片を用いた血管壁免疫グロブリン沈着の検出

高橋 啓¹⁾, 宮崎龍彦²⁾, 大原関利章³⁾

- 1) 東邦大学医療センター大橋病院病理診断科 教授,
- 2) 岐阜大学医学部附属病院病理診断科 教授,
- 3) 東邦大学医療センター大橋病院病理診断科 准教授

- A. 目的：IgA 血管炎では凍結切片を用いた蛍光抗体直接法により血管壁への IgA 沈着を確認することが多い。臨床病理分科会では FFPE 切片を用いた IgA 免疫染色法の確立を目指す。
- B. 方法：IgA 血管炎の臨床診断のもと皮膚生検が施行され、凍結切片を用いた蛍光抗体直接法で陽性を示した 6 例の FFPE 切片を対象に 1 次抗体の反応時間を 1 時間、24 時間として蛍光抗体間接法と直接法を試み、顕微鏡デジタルカメラ下で観察した。
- C. 結果：血管壁における IgA 沈着陽性率は間接法 24 時間：100% (6/6), 直接法 24 時間：100% (6/6), 間接法 1 時間：66% (4/6), 直接法 1 時間：33% (2/6)であった。
- D. 考察：直接法 24 時間、間接法 1 時間で陽性と判定した症例でも間接法 24 時間と比較すると判定に困難を感じる症例が混在し、FFPE 切片に対する IgA 蛍光抗体法は 1 次抗体を 24 時間反応させ、間接法を施行するのが最適であると考えられた。しかし、間接法 24 時間で陽性と判断した症例においても、直接鏡検した場合には検出困難なほど微弱な陽性強度にとどまることがあり、撮影条件を調整しながら注意深く観察する必要がある。

4-3. 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 主任教授
	神田祥一郎	東京大学・医学部 小児科 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・臨床研究センター・データサイエンス部門 部門長
	鮎澤 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、ANCA 関連血管炎）研究を横断的に推し進める。

B. 研究方法：【小児血管炎研究】小児血管炎疾患についての合同シンポジウムを開催する。【高安動脈炎，TAK】大型血管炎臨床分科会活動の一環として、1) TAK 女性患者と妊娠・出産の実態調査を継続して進め、2) 小児 TAK のトシリズマブ使用実態を把握する。【結節性多発動脈炎，PAN】小児 PAN の実態調査を行う。【川崎病，KD】1) KD と新型コロナウイルス感染症流行下での KD の発生状況、COVID-19 関連多系統炎症性症候群 (MIS-C) と KD との関連について国内外で情報交換を図る。2) KD 既往患者、家族を対象とした公開講座を開催する。

【ANCA 関連血管炎，AAV】1) 小児血管炎、MPA/GPA WG に参加し活動を行う。2) 小児 AAV における啓蒙活動を行う。

C. 結果：【小児血管炎研究】2021 年 11 月第 41 回日本川崎病学会学術集会（鮎澤衛会長）にて難治性血管炎班・日本川崎病学会との合同企画「小児の血管炎：日常診療から難治例まで」を開催し、針谷正祥班長はじめ班員が座長・発表を行った。

【TAK】1) 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登録を行っているが、2022. 1. 8 集計の結果では、前回 2021. 6. 14 集計時と比較し、倫理委員会承認 19 施設からの登録 51 症例 (+1 症例)、69 妊娠 (+3 妊娠) と対象症例が増加した。69 妊娠のうち 66 妊娠 (95. 7%) で生産児が得られた。出産に至った 51 例 66 妊娠 (病型分類：I 型 11 例，IIa 型 16 例，IIb 型 12 例，IV 型 1 例，V 型 9 例) において、診断年齢 22 才 (13-37 才、診断年 1965-2017)、出産年齢 31 才 (出産年 1969-2021)、罹病期間 9 年 (いずれも中央値) で計画妊娠は 34 例 (51. 5%、人工授精・排卵誘発による妊娠 4 例を含む) であった。妊娠前治療として、プレドニゾロン (PSL) 51 妊娠 (77. 3%、投与量中央値 7. 5 mg (4-30 mg) / 日)、免疫抑制薬 18 妊娠 (27. 3%、AZA (8)、TAC (7)、MTX (4)、CyA (1)、コルヒチン (1))、生物学的製剤 12 妊娠 (18. 1%、IFX (6)、TCZ (5)、ADA (1))、降圧薬 5 妊娠 (7. 6%) が投与されていた。外科的治療は、6 例 7 妊娠に施行されていた (大動脈基部置換術 (2)、鎖骨下動脈拡張術 (1)、鎖骨下動脈バイパス術 (1)、鎖骨下動脈ステント (1))。妊娠経過中は PSL 48 妊娠 (72. 7%、投与量中央値 8 mg (4-30 mg) / 日、13 妊娠で増量、1 妊娠で減量)、免疫抑制薬 13 妊娠 (19. 7%、9 妊娠で中止。AZA (5)、TAC (6)、CyA (1))、生物学的製剤 9 妊娠 (13. 6%、4 妊娠で中止、1 妊娠で新規導入、IFX (4)、TCZ (4)、ADA (1)) が投与されていた。妊娠経過中の合併症は 20 妊娠 (30. 3%) に認め、高血圧が最多であった。原疾患やその治療に関連するものとして 2 妊娠で重症感染症、1 妊娠で循環血漿量増加による動脈瘤拡大 (出産後大動脈弓部置換術実施) が併発した。原疾患の再燃は 妊娠経過中に 4 妊娠 (6. 1%)、出産後に 8 妊娠 (12. 1%) に認められた。1 妊娠で鎖骨下動脈拡張術後の再狭窄を来した。出生児は 13/66 児 (19. 7%) が早

産で、17/59 児(28.8%)が低出生体重児であったが、1 例を除き出生体重 2,000g 以上で出生後の重篤な異常はなく、確認できた 52 児のうち、43 児(82.7%)が完全または混合で母乳栄養が可能であった。2) 小児 TAK のトシリズマブ使用実態把握：小児 TAK に対するトシリズマブ使用症例集を作成し、2022 年度に出版予定である。

【PAN】 PAN WG において、小児 PAN の実態把握、啓発活動を行った。

【KD】 1) 関連 7 学会、AMED 班と共同で本班から小児慢性特定疾患「川崎病性冠動脈瘤」から成人期医療支援への移行を目指す「川崎病性巨大冠動脈瘤」を指定難病追加申請した。2) 新型コロナウイルス感染症流行下での KD 発生状況調査を行い、迅速に学会 HP に結果を報告し各方面に有用な情報提供を行った。さらに 2019～2020 年における KD 全国調査において、KD の発症数が 2020 年 5 月頃から明らかに減少し、2020 年は 2019 年の約 65%にとどまっていたことが判明した。3) これまで本邦で発生のなかった MIS-C が 2021 年に入り報告されるようになった。2021 年 2 月 28 日に同意が得られた施設から 5 例の疑い例の症例提示を行い、小児科学会、集中治療学会、米国の専門家との緊急 Zoom ミーティングを行った。その後も症例集積に努めた結果、全国で散発している様子だが確定診断できる症例は 2021 年度末までに 10 例前後であり、日本での発症が欧米に比べ非常に少ないことが明らかになってきている。悉皆性と日本の症例の臨床的な総括を期して 2022 年 1～2 月に全国調査を計画中である。④厚労省 COVID-19 診療の手引きへの執筆を、日本小児科学会の感染症委員会と協力して継続している。⑤2021 年 10 月 29～31 日に第 13 回国際川崎病シンポジウム(会長鮎澤衛、中村好一)が Web 開催された。25 か国から 312 名が参加登録し、282 演題の発表、討論が行われた。さらに、患者会の国際ミーティングを企画し、日・米・カナダ・豪の 4 か国から患者会活動についてプレゼンテーションが行われた。⑥2021 年 11 月 21 日に、第 41 回日本川崎病学会総会学術集会(会頭鮎澤衛)のサテライトプログラムとして市民公開講座を Web 開催し、KD と COVID-19 の関係および KD 患者に対するコロナウイルスワクチン接種について、患者及びその家族に向けて講演を行った。

【AAV】 1) 小児血管炎、MPA/GPA 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：(1)第 56 回日本小児腎臓病学会学術集会においてワークショップを企画し、開催した(「ANCA 関連腎炎の最新の知見」)。「ANCA 関連腎炎の疫学-学校検尿の意義」「ANCA 関連腎炎の最新の病因・病態」「ANCA 関連腎炎の診断と治療 update」「ANCA 関連腎炎における腎移植」の 4 つのタイトルで発表を行った。ワークショップはハイブリッド形式で開催され、服部は座長、三浦・神田は演者として参加した。(2)第 41 回日本川崎病学会学術集会で開催された血管炎シンポジウムに神田が演者として参加した。3) 2014 年以降の指定難病・小児慢性特定疾病における MPA、GPA、EGPA のデータを申請した。データを拝受次第、解析予定である。

D. 考察：小児血管炎研究における活動は順調に進んでいる。

E. 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行った。

4-4. 大型血管炎臨床分科会の活動報告および活動計画

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 (岡山大学学術研究院医歯薬学域 CKD・CVD 地域連携包括医療学 教授)
	杉原 毅彦 (聖マリアンナ医科大学医学部 リウマチ・膠原病・アレルギー内科 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)
	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)
	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 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 講師)
	伊藤 秀一 (兼務:横浜市立大学 発生成育小児医療学 主任教授)
	岩田 直美 (兼務: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)
	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 邦広 (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 循環器内科学 助教)
	永渕 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 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 リサーチフェロー)
	岩橋 徹 (東京医科大学・心臓血管外科 講師)
	梅澤 夏佳 (東京医科歯科大学医学部膠原病・リウマチ内科 助教)

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. 研究方法

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ンアップ後の 129 名を、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 個人調査票データ（2,013 人分）を患者の合併症と社会状況について罹患期間または男女別で解析して、2013 年度のバージャー病個人調査票データ（3,220 人分）を横断的な患者構成と病状について解析した。

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を今年度開始する。後ろ向きに TAK,GCA 患者での心臓血管手術、又は血管内治療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を調査する。

⑤全国医療機関を対象として、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。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(罹患期間, 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。

⑧「AMED 難治性血管炎診療の CQ 解決のための多層的研究」と連携して、日常診療で評価可能な寛解基準と治療目標の設定、治療目標達成に向けた治療戦略に関するエキスパートオピニオンを、Delphi 法によって意見統一した。

⑨高安動脈炎の診療実態に関する疫学研究では、2013 年 1 月から 2019 年 9 月までのメディカル・データ・ビジョン社の DPC データおよびレセプトデータを用いて、治療内容や血管イベントの頻度を検討する。

(倫理面への配慮)

本研究班で進める疫学調査研究は、疫学研究倫理指針に基づき、前向き研究に関しては外来受診時に患者説明書を用いて、文書と口頭で説明を行い、研究協力に関して同意書を文書にて取得する。また、後ろ向き研究に関しては、外来に研究に関するポスター掲示、または診療科(病院)の WEB に情報を掲示して、研究対象患者に研究実施を通知する。

C. 研究結果

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：国内外の TAK,GCA のコホート研究、臨床試験の結果を踏

まえて、難病情報センターの通知の改訂と重症度分類の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について、関連学会に承認を依頼して、厚生労働省に提出した。また、診断基準の修正案は日本循環器学会/日本血管外科学会合同ガイドライン末梢動脈疾患ガイドライン（2021年改訂版）に掲載する予定である。

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日に新規登録は終了となり、最終的に191例（TAK70例、GCA121例）が登録された。それぞれ担当医の診断に従って登録しており、ACR(1990年)の分類基準をGCAでは79%、TAKでは59%が満たした。現在3年間の追跡調査中であり、147例が最終Visitまで到達・調査票記載が終了している。14例が最終Visit未達、そのほかの症例は調査票収集中であり、順次解析を行う予定である。

後ろ向き研究：合計311例（TAK166例、GCA145例）が登録された。GCAについては、昨年度までに初発患者GCA139名を解析し、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ることを論文報告して、さらに大動脈病変合併新規発症GCA68名を対象に2年間の治療成績を解析し、35名が治療反応性不良(24週まで寛解未達成あるいは寛解達成後再燃)で、2年間での治療反応不良の累積発現頻度は、大動脈本幹合併例では55%、大動脈本幹に病変のない鎖骨下動脈病変合併例は11%と治療反応性が異なることを示した。加えて、鎖骨下動脈病変、大動脈本幹病変を持たないケースでは88%が治療反応不良であることも明らかとなった。以上は2021年6月の欧州リウマチ学会で発表し、論文投稿中である。TAKについては、全国24施設において2007年4月1日から2014年4月30日までの期間に、新規発症あるいは再燃し新たに免疫抑制療法強化が必要であった185例を登録し、除外患者以外で発症年齢が明らかな新規発症TAK患者129例を解析対象とした解析結果を一昨年の班会議で提示した。現在、論文投稿準備中である（データ再検討で1名解析から除外して128名を対象とした最終解析となる）。

③臨床個人調査票解析：TAKでは罹病期間別が長くなるにつれて、脳・心・眼・腎合併症の頻度が増え、介護度が悪化することがわかった。男女別の解析では、女性の発症年齢が若く、女性でAR合併率が高く（ $p=0.032$ ）、男性で腎障害合併率が高く（ $p=0.021$ ）、女性で介護度が高い（ $p=0.006$ ）ことがわかった。女性患者の就職率は日本の一般女性より有意に低いが、男性患者の就職率は一般男性との差が見られなかった。バージャー病では横断的な患者構成の結果、年齢分布は60歳代が最多（罹患期間中央値20年）で患者の8%が喫煙継続中だった。更新患者では初診時と比べ諸症状は軽減していたが、肢趾の切断手術が17%で行われていた。切断の半数以上が発症から3年以内に行われていた。切断者の就労割合は、非切断者よりも低かった。若年患者でも糖尿病や高血圧などの合併症を有していた。

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内のアンケート調査で調査項目を確定し、研究計画書とCRFを作製した。基幹施設の国立循環器病研究センター研究倫理審査委員会に申請して、2021年4月28日に承認された。その後、大型血管炎臨床分科会の分担者及び協力者の所属施設で倫理申請を進めて、現在6施設で承認されている。また、REDCapを用いた症例報告書の記入・報告システムの構築・立ち上げを完了して、2021年9月から本格的に運用を開始して、現在6施設で計16例の症例登録がなされている。今後、他の分科会所属で大型血管炎の診療をされる分担者・協力者に依頼させて頂き、

班全体の研究施設で倫理申請を進めて頂き、調査範囲を拡大していく予定である。

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：一次調査および二次調査を終了して、現在は論文投稿準備中である。18才未満発症の若年発症例の特徴については、18才以上の成人発症例と比較検討を行って、下記の内容を2021年9月のthe 27th Paediatric Rheumatology European Society (PReS)にて発表した。若年発症例は成人発症例に比べて男性の比率がやや高く(1:5.6 vs.1:7.3)、総頸動脈から内頸動脈、腹部下行大動脈、腎動脈、腹腔動脈、上腸間膜動脈の血管病変の割合が有意に高かった。急性期治療は、若年発症例の39.2%にメチルプレドニゾロンパルス療法が適用され、成人発症例における4.8%に比べて有意に高かった。免疫抑制剤や生物学的製剤も若年発症例では、それぞれ64.3%、40.0%と成人発症例に比較して高率に適用され、特にtocilizumabは若年発症例全体の31.7%、生物学的製剤が選択された若年発症例の79.4%で選択された。また、外科的手術は若年発症例の19.9%で実施され、合併症は若年発症例の57.8%に認め、大動脈弁閉鎖不全症36.9%、潰瘍性大腸炎7.5%、脳卒中5.6%、虚血性心疾患5.4%など、疾患関連の合併症が含まれた。若年発症例の93.7%が治療開始6カ月後に主治医による評価で寛解を達成し、その割合は成人発症の患者と同程度であったが、51.8%は寛解後の経過で再燃し、その割合は成人発症例の43.8%よりも有意に高かった。2021年10月17日の第30回小児リウマチ学会学術集会にて、0.3%の乳児発症例があったことを合わせて報告した。

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登録を行っているが、2022.1.8集計の結果では、前回2021.6.14集計時と比較し、倫理委員会承認19施設からの登録51症例(+1症例)、69妊娠(+3妊娠)と対象症例が増加した。69妊娠のうち66妊娠(95.7%)で生産児が得られた。出産に至った51例66妊娠(病型分類：I型11例,IIa型16例,IIb型12例,IV型1例、V型9例)において、診断年齢22才(13-37才、診断年1965-2017)、出産年齢31才(出産年1969-2021)、罹病期間9年(いずれも中央値)で計画妊娠は34例(51.5%,人工授精・排卵誘発による妊娠4例を含む)であった。妊娠前治療として、プレドニゾロン(PSL)51妊娠(77.3%、投与量中央値7.5mg(4-30mg)/日)、免疫抑制薬18妊娠(27.3%、AZA(8),TAC(7),MTX(4),CyA(1),コルヒチン(1))、生物学的製剤12妊娠(18.1%、IFX(6),TCZ(5),ADA(1))、降圧薬5妊娠(7.6%)が投与されていた。外科的治療は、6例7妊娠に施行されていた(大動脈基部置換術(2),鎖骨下動脈拡張術(1),鎖骨下動脈バイパス術(1),鎖骨下動脈ステント(1))。妊娠経過中はPSL48妊娠(72.7%、投与量中央値8mg(4-30mg)/日、13妊娠で増量、1妊娠で減量)、免疫抑制薬13妊娠(19.7%、9妊娠で中止。AZA(5),TAC(6),CyA(1))、生物学的製剤9妊娠(13.6%、4妊娠で中止、1妊娠で新規導入、IFX(4),TCZ(4),ADA(1))が投与されていた。妊娠経過中の合併症は20妊娠(30.3%)に認め、高血圧が最多であった。原疾患やその治療に関連するものとして2妊娠で重症感染症、1妊娠で循環血漿量増加による動脈瘤拡大(出産後大動脈弓部置換術実施)が併発した。原疾患の再燃は妊娠経過中に4妊娠(6.1%)、出産後に8妊娠(12.1%)に認められた。1妊娠で鎖骨下動脈拡張術後の再狭窄を来した。出生児は13/66児(19.7%)が早産で、17/59児(28.8%)が低出生体重児であったが、1例を除き出生体重2,000g以上で出生後の重篤な異常はなく、確認できた52児のうち、43児(82.7%)が完全または混合で母乳栄養が可能であった。

⑧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策定：「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」との合同研究で、日常診療で評価可能な寛解基準と治療目標の設定、治療目標達成に向けた治療戦略を確立するため、Delphi 法での意見統一を 3 ラウンドと対面会議を 3 回行い、暫定案を作成した。さらに患者会の代表メンバー 3 名を加えて対面会議を行い、寛解基準、治療目標、治療戦略に関して意見交換の後に、患者も含めた専門家によるメンバーで Delphi 法による意見統一を行って最終案を決定して、論文投稿して受理された(Sugihara T, et al. *Mod Rheumatol*. 2021 Nov 27: roab081. doi: 10.1093/mr/roab081. Online ahead of print.)

⑨高安動脈炎の診療実態に関する疫学研究：確定病名として一度でも M314（大動脈炎症候群[高安病]）が付与され、M316（その他の巨細胞性動脈炎）が付与されておらず、かつ副腎皮質ステロイドが一度でも処方された症例において、年齢中央値は 49 歳[32, 65]、女性は 83.4%、メトトレキサートの使用は 21.7%、生物学的製剤の使用は 22%、何等かの TAK 関連外科手術の実施は 4.4%、救急受診の割合は 20.8%、一度でも入院歴を有した割合は 55.6%、何等かの血管イベントの頻度は 13.0/1,000 人年[9.8-16.8]であった。

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)：後ろ向き研究から、巨細胞性動脈炎に対する副腎皮質ステロイド療法の有効性と安全性の実態が明らかとなり、頭蓋部のみでなく、頸部から下肢までの広範囲に血管炎が分布することが明らかになるとともに、血管炎の病変分布が治療反応性と関わる事が明らかとなった。一方、本研究は後ろ向き研究であることによるリミテーションがあり、今後の前向きコホート研究で、大動脈病変の画像上の進行も含めた評価が必要である。

③臨床個人調査票解析：TAK 個票解析で女性の就職率の低さが目立った理由は、i) AR などの合併症の影響、ii) 女性の方で TAK 発症時期が早いと就職前にダメージを受ける可能性、iii) 日本の文化的事情で専業主婦になりやすい可能性が考えられた。性差の特徴を考慮すると、女性患者では特に、初回治療におけるなるべく強力な免疫抑制併用治療が望ましいと考えられた。バージャー病個票解析では、患者が高齢化し、生命予後が悪くないこと、一方で禁煙が困難な患者があることが裏付けられた。また、罹患早期に肢趾の切断手術が行われ就労に影響している可能性も示唆された。

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：本研究によって、TAK および GCA 患者に対する観血的治療（血管内治療や外科的治療）での周術期管理の実態やその差異、遠隔期の手術成績についての現状を把握することから、術後成績や合併症の発生に関連する因子が明らかとなる事が期待される。

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：本アンケート調査を通して、TAK と GCA の患者数、その臨床的特徴の実態が明らかとなった。また、18 才未満発症の若年発症例と 18 才以上の成人発症例の比較検討から、若年発症例では生物学的製剤を含む積極的な免疫抑制療法にも関わらず、寛解達成後の再燃率が成人発症に比べて有意に高く、疾患活動性がより高いことが示唆された。

⑦小児高安動脈炎のトシリズマブ使用実態把握：小児高安動脈炎に対するトシリズマブ使用症例集を作成し、2022 年度に出版予定である。

⑧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策定：本研究により、大型血管炎の治療目標と治療アルゴリズムの枠組みを作成した。今後は大型血管炎の前向きコホートあるいは難病ブラッ

トフォームに登録された大型血管炎症例を使用して、治療目標達成の状況、治療アルゴリズムがどの程度、実践できているのかを明らかにする。

⑨高安動脈炎の診療実態に関する疫学研究：本研究により、TAK 症例における治療内容などの診療実態および、血管イベントの頻度が示された。今後は年齢階層別の副腎皮質ステロイドの用量や生物学的製剤の継続率、入院理由なども検討する。

E. 結論

小児から成人まで多角的に大型血管炎とバージャー病の疫学調査研究を進めて、診療ガイドライン改定に有益なエビデンスの集積をすることが出来ている。今後も研究を継続して、わが国の大型血管炎とバージャー病の臨床像、診療・治療の実態を明らかにすることにより、患者 QOL の向上に貢献していく。

4-5. 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

研究分担者：

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
駒形 嘉紀 杏林大学医学部腎臓・リウマチ膠原病内科学 教授
佐田 憲映 高知大学医学部臨床疫学講座 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 診療局長
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 特任講師
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
土屋 尚之 筑波大学・医学医療系 教授
佐伯 圭吾 公立大学法人奈良県立医科大学・医学部 教授
川上 民裕 東北医科薬科大学・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
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 主任教授
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 副部長
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 講師
岸部 幹 旭川医科大学 耳鼻咽喉科・頭頸部外科 講師
白井俊明 筑波大学医学医療系腎臓内科学 病院講師
川嶋聡子 杏林大学医学部 腎臓・リウマチ膠原病内科 助教
川添麻衣 東邦大学医学部内科学講座膠原病学分野 助教
神田祥一郎 東京大学医学部小児科 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 リウマチ・腎臓内科 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	社会福祉法人聖母会聖母病院総合診療科 部長
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 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	クエ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 腎・免疫・内分泌代謝内科学 研究准教授
水野正巳	岐阜大学医学部附属病院 第3内科 臨床講師
花見健太郎	産業医科大学医学部第1内科学講座 講師
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（特任）
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・膠原病センター長
山本伸也	京都大学医学部附属病院・腎臓内科学 特定病院助教
小川法良	浜松医科大学 第三内科 病院准教授
鈴木勝也	慶應義塾大学 医学部 リウマチ・膠原病内科 准教授
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
小寺雅也	JCHO中京病院 部長
秋山光浩	慶應義塾大学医学部リウマチ・膠原病内科 助教
石川秀樹	京都府立医科大学 創薬センター 特任教授
倉沢隆彦	埼玉医科大学 医学部 講師

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。小児血管炎班とも連携し、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）も推進してゆく。

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。

- ⑧ 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、システム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。

- ⑨ 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WGを編成し、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。
- ⑩ 臨床調査個人票解析：各疾患について4つのWGで解析を行いつつ、引き続き検討を進める。
- ⑪ PANに関する初の全国疫学調査を実施し、罹患率や治療の実態を明らかにする。
- ⑫ RemIRIT 研究データベースの解析を進める。
- ⑬ 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る。
- ⑭ その他：血管炎症候群治療の手引き 2020（APS・EGPA・PAN・MRA）公開後の評価等を行う。

C. 今年度上半期の研究結果と今後の計画：

ガイドライン作成と指定難病 WG メンバーを中心に、ANCA 関連血管炎ガイドライン改訂、および指定難病に関する研究、各指定難病情報の更新作業を進めている。

③ ANCA 関連血管炎診療ガイドライン改訂：

統括委員会にて、改訂版も初版同様3班合同（難治性血管炎・難治性腎疾患・びまん性肺疾患の各班）で作成すること、2部構成（解説とCQ）とすることが決定し、以下のメンバーで作成を進めている。

（統括委員会） 要・針谷・長坂・佐田

（パネル委員会） 天野・川上・岸辺・土橋・南郷・坂東・廣村・村川・和田

（編集委員会） 針谷・要・長坂・佐田・石津

1) CQ の作成

2020年のパネル委員会で提示した6つの新規CQとエビデンスが加わった4つの既存CQについて、システムティックレビュー（SR）チームがSRを実施した。その結果を踏まえ、各パネル委員がEvidence to Decision テーブルと推奨文素案を作成、2021年11月第1回、第2回パネル会議にて、CQごとに投票による推奨度の決定と推奨文案の討議を行った。パネル委員会には患者会より患者さん2名にも参加いただいた。今後は、2022年1月に第3回パネル会議を開催し、推奨文の詳細を検討予定である。

○新規 CQ（6 個）

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？

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：AAV の寛解維持治療では、RTX の定期投与と末梢血 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？

○エビデンスが加わった既存 CQ（4 個）

CQ1-3：寛解導入治療で GC と併用するのは、RTX と静注 CY はどちらが有用か？

CQ1-6：AAV の寛解導入治療では、GC+IVCY と GC+MMF のどちらが有用か？

CQ2-2: 重症の AAV の寛解導入療法では、CY または RTX+GC と CY または RTX+GC+血漿交換のどちらが有用か

CQ3-3 : AAV の寛解維持治療では、GC+AZA と GC+RTX のどちらが有用か？

2) 解説の作成

編集委員会で解説部分の構成と執筆者を決定した。今後執筆を進めてゆく。

年度	月	会議	ガイドライン部分	テキスト部分
2021	6	合同班会議	SR 中間報告	
	8		第 3 回 SR 勉強会	
	9			執筆者決定・依頼 解説部分の検討開始
	10	SR 最終報告会	SR 終了・進捗報告	編集案修正・承認
	11	パネル会議	CQ 推奨討議	
	1	合同班会議		執筆依頼
	3	パネル会議	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	

以下の②～④については、4つのWGを中心に検討を進めている（○がチームリーダー）。

MPA/GPA：○古田（リウ）、長坂（リウ）、原（腎）、岸部（耳鼻）、神田隆（神経）、神田祥（小児）

EGPA：○天野（リウ）、駒形（リウ）、佐田（腎リ）、関谷（呼）、小林（神経）

PAN：○南木（リウ）、川嶋（腎リ）、伊藤秀（小児）、川添（リウ）、小寺（皮膚）

MRA：○土橋（リウ）、安倍（リウ）、川上（皮膚）、林（リウ）、坂東（呼吸）

④ 重症度分類・診断基準および難病ホームページの更新・修正：

厚生労働省難病対策課および難病情報センターからの依頼にもとづき、各指定難病の診断基準の微修正と重症度分類の大幅な修正を行い、さらに研究進捗状況調査票の修正、難病ホームページ（医療従事者向け、一般向け）の更新案を作成し、それぞれ提出した。改訂基準・重症度分類に関しては関連学会から承認を得た。診断基準の大幅な修正については、EGPAの診断基準について検討を開始予定である。臨床個人調査票の改訂に向けての準備も検討中である。

⑤ 臨床調査個人票の解析：

MRAに続いて、PAN、MPA/GPAの臨床調査個人病データを解析し、それぞれ論文発表を行った（Abe Y, et al. Mod Rheumatol 2021, Kawazoe M, et al. Mod Rheumatol 2021, Nagasaka K, et al. Mod Rheumatol 2021）。EGPAについてもデータを入手後に検討開始予定である。

⑥ PANの全国疫学調査（南木先生）：

南木先生を中心にPANに関する初の全国疫学調査を計画中である。PAN-WGに公衆衛生・疫学専門家を加えたメンバーによるスタートアップ会議を2021年12月3日開催し、調査票案、一次調査の対象施設などの議論を行った。実施方法が確定し次第、調査票を発送予定である。その後さらに二次調査を行い、PANの人口統計学的特徴と疾患特性、治療の実態などを明らかにしてゆく

⑦ RemIRIT研究データベース解析（長坂先生）：取りまとめが終了し、発表予定である。

⑧ 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。

⑨ 「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、横断分科会とも協力し周知度のアンケート調査等を検討してゆく。

F. 考 察：研究の継続性ととも、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。引き続き各テーマについて、小児班、他の分科会、AMED 班、患者会や関連団体とも連携を取りつつ、研究計画にそった着実な目標達成を図ってゆく必要がある。

G. 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。

4-5. (2) リツキシマブ使用 ANCA 関連血管炎患者前向きコホート研究 (RemIRIT)

研究分担者指名：長坂憲治^{1) 2)}・佐田憲映³⁾・駒形嘉紀⁴⁾・馬嶋雅子⁵⁾・有村義宏^{6) 7)}・針谷正祥⁸⁾

1) 東京医科歯科大学膠原病・リウマチ内科	非常勤講師
2) 青梅市立総合病院リウマチ膠原病科	診療局長
3) 高知大学医学部臨床疫学講座	教授
4) 杏林大学腎臓・リウマチ膠原病内科	教授
5) 東京女子医科大学膠原病リウマチ内科学	助教
6) 杏林大学医学部	客員教授
7) 吉祥寺あさひ病院	院長
8) 東京女子医科大学医学部内科学講座膠原病リウマチ内科学分野	教授・基幹分野長

A. 背景：顕微鏡的多発血管炎(MPA) および多発血管炎性肉芽腫症(GPA)に対するリツキシマブ(RTX)の有効性が海外から報告され、本邦でも保険収載されている。しかし、本邦では MPA, GPA を対象とした RTX の治験は行われておらず、血管炎治療における RTX の情報が不足している。厚労省難治性血管炎に関する調査研究班および AMED 難治性血管炎のエビデンス構築のための戦略的研究班が中心となり、本邦における GPA と MPA に対する RTX の有効性および安全性の検討と治療成績の向上を目的として、本研究が開始された。

B. 研究目的：本邦の MPA、GPA に対する RTX の有効性・安全性を検討する。

C. 方法：研究班参加者の所属施設およびその関連施設において、RTX を使用する全ての GPA, MPA 患者を登録した。観察期間は 2 年間で、人口統計学的特性、症状、検査、治療、有効性・安全性に関するデータを収集した。治療方針への介入はなく治療内容は主治医が決定した。RTX 開始時のバーミンガム血管炎活動性スコア (BVAS) >0 を寛解導入治療、BVAS=0 を寛解維持治療とした。GPA、MPA に対する初回治療開始から 2 週間以内の RTX 投与を初回寛解導入、それ以外をその他の寛解導入、と定義した。主要アウトカムは寛解到達率とし、少なくとも 1 ヶ月以上の間隔をあけた 2 回の評価での BVAS=0 を寛解と定義した。今回は 6 か月までの期間について検討した。

D. 結果：2016 年 1 月から 2017 年 12 月末までの登録期間に、79 例(30GPA, 49MPA)が登録された。75 例が寛解導入治療、4 例が寛解維持治療であった。寛解導入治療の 75 例では、男性 31%、MPA61%、年齢(中央値)73 歳であり、BVAS に基づく臓器病変では、腎(64%)、呼吸器(48%)の頻度が高く、登録時の BVAS(中央値)は 12 であった。また、21 例(28%)に COPD、間質性肺炎など BVAS に含まれない呼吸器疾患の合併を認めた。登録時の血清クレアチニン (Cr) 濃度(中央値)は 1.05 mg/dL、プレドニゾロン(PSL)投与量(中央値)30 mg/日、13%がグルココルチコイドパルスを用いていた。6 か月までに 75 例中 53 例(71%)が寛解を達成し、2 例が 6 か月までに再燃した。6 か月における PSL 投与量(中央値)は 10 mg/日であった。重篤有害事象(SAE)が 24 例(37%)37 件、死亡が 9 例(12%)で認められ、いずれも寛解導入治療の症例であった。SAE のうち重篤感染症(SAI)が最多で 21 件であった。寛解導入治療において寛解達成に関連する因子は認められなかったが、寛解達成と比較すると寛解未達成では SAE, SAI, 死亡の割合が多かった。寛解導入治療例において SAI と関連する因子を検討すると、「75 歳以上」、「呼吸器疾患合併あり」がハザード比 3.49 (1.29-9.74), 3.53 (1.31-9.53)で抽出された。寛解維持治療で RTX が投与され

た 4 例は 6 か月間寛解を維持し，SAE および死亡はなかった。

E. 考察：日本全国の専門施設において MPA、GPA に対する RTX の寛解導入治療では、寛解達成割合が 70%、SAE が 100 人年あたり 114 件、SAI は 100 人年あたり 65 件で認められた。寛解未達成では SAE、SAI の割合が高く、「75 歳以上」、「呼吸器疾患合併あり」が SAI 発生と関連した。リスクを有する症例における SAI の低減策が寛解達成率の改善につながる可能性がある。

F. 結論：本邦の実臨床における，GPA と MPA に 対する RTX の 6 か月までの有効性と安全性が明らかとなった。MPA と GPA に対する RTX を用いた寛解導入治療において寛解達成率の改善には安全性の向上が必要と考えられ、リスク因子を複数有する患者への最適な治療法の検討と開発が必要である。

4-5. (3) PAN 臨個票解析結果・全国疫学調査

南木敏宏

東邦大学医学部内科学講座膠原病学分野 教授

A. 研究目的：本邦における結節性多発動脈炎（PAN）患者の疫学、臨床的特徴、及び治療法を明らかにすることを本研究の目的とする。

B. 方 法：

PAN 臨個票解析：特定疾患治療研究事業において 2013 年度、2014 年度に新規に PAN として登録された患者 178 例の臨床調査個人票を電子ファイル化したデータを用いた。その中から、ANCA 陰性の 121 例を解析対象とし、全体像に加え、男女別、年齢別、臓器症状別、治療別の検討を行った。

全国疫学調査：2020 年度一年間に PAN 患者の診療に関わった全国医療機関を対象とし、上記期間中 PAN と診断されている入院または通院（新規・再来）患者について、厚生労働省研究班作成の「難病の患者数と臨床疫学把握のための全国疫学調査マニュアル」に基づき、対象診療科（膠原病科、神経内科、皮膚科、小児科）ごとに、医療機関を選択する。今後、一次調査票を送付し、診断基準を満たす患者数を返送して貰う。その後、二次調査票を送付し、各症例の臨床症状、治療などの情報収集し、本邦における PAN 患者数の検討、疫学的解析を行う。

C. 結 果：

PAN 臨個票解析：臨床調査個人票による調査の、患者内訳は男性 60 名、女性 61 名、平均年齢は 52.9 ± 21.0 (mean ± SD) 歳であった。全身症状としては、発熱が 53.7% の症例に認められた。臓器症状としては、皮膚症状を 82.6%、筋肉・関節症状を 75.2%、精神神経症状を 50.4%、呼吸器症状を 24.0%、腎症状を 8.3% に認めた。運動神経障害を伴う多発性単神経炎は、男性患者の方が女性患者よりも高い比率を示した。65 歳以上の患者では 65 歳未満の患者と比較し、全身症状や呼吸器症状を多く有していた。また、HBs 抗原陽性例は 1.7% のみであった。81.0% の患者で生検が行われ、そのうち 72.4% に血管炎所見が認められた。血管造影検査施行率は 23.1% で、そのうち腹部大動脈分岐部の多発性小動脈瘤・壁不整・狭窄を認めた例は 21.4% であった。治療は全例でステロイドが用いられており、プレドニゾン換算最大投与量の平均は 32.5 mg/日であった。19.0% の患者にメチルプレドニゾンパルス療法が行われていた。免疫抑制剤の併用は 25.6% で、そのうち 1/3 はシクロホスファミドを投与されていた。メチルプレドニゾンパルス、シクロホスファミドは、運動神経障害を伴う多発単神経炎、呼吸器症状を認める症例などで多く使用されていた。

D. 考 察：これまでの日本の PAN の疫学研究は、顕微鏡的多発血管炎（MPA）が含まれているものであった。本研究は、MPA は含まれておらず、また ANCA 陽性例も除いたものであり、日本人 PAN 患者の疫学的特徴を解析できた。結果、性差はほとんど無い、B 型肝炎との関連性は低い事等を見出した。また臨床的な特徴、臨床症状と男女差や年齢との関連性なども解析し得た。治療は、ステロイドが基本であるが、臨床症状に応じて、ステロイドパルス療法、免疫抑制剤が使用されていた。

本邦の PAN 患者でも、臨床調査個人票を提出していない例も多数あると考えられる。今後、全国疫学調査により、患者数の把握、疫学的解析を進めていく。

E. 結 論：PAN は中高齢者に好発し、多彩な臨床症状を呈する。臨床所見と病理学的所見を合わせて診断されることが多く、臓器症状や重症度に応じて治療選択がなされている。

4-6. JPVAS 血管炎前向きコホート研究【RADDAR-J[22]】

研究分担者：

- 樋口 智昭 東京女子医科大学医学部内科学講座膠原病リウマチ内科学分野リウマチ性疾患先進的集
学医療寄附研究部門 特任講師
- 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
- 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
- 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
- 長坂 憲治 東京医科歯科大学膠原病・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 診療局長
- 佐田 憲映 高知大学臨床疫学講座 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 聖マリアンナ医科大学リウマチ・膠原病・アレルギー内科 准教授
- 中岡 良和 国立循環器病研究センター・血管生理学部 部長

A. 研究目的：血管炎レジストリ（JPVAS 血管炎前向きコホート研究【RADDAR-J[22]】（UMIN 試験 ID: UMIN000039295）を構築して、血管炎疾患における患者の臨床データと生体試料を集積し、持続的・長期的な検討を行うことで、血管炎疾患の自然歴や予後因子を解明し、将来的に血管炎疾患の新しい治療法の開発や確立に貢献する。

B. 方法：対象疾患は顕微鏡的多発血管炎、多発血管炎性肉芽腫症、好酸球性多発血管炎性肉芽腫症、高安動脈炎、巨細胞性動脈炎である。倫理審査については、中央倫理審査委員会を活用して手続きの簡素化を図るが、中央倫理審査体制に対応していない研究機関は、各施設の倫理審査を受けて承認を得る。被登録者の選択基準は、厚生労働省の診断基準で本研究の対象となる血管炎と新規に診断され、かつ文書で研究参加への同意が得られた患者とし、除外基準は、研究者等の判断により対象として不相当と判断された患者とする。難病プラットフォームを利用して開発した本研究用の Electric Data Capturing system (EDC) に、被検者の臨床データを登録する。被検者の検体試料については、各研究機関の研究者等が臨床検査会社に送付し、検査を依頼する。臨床検査会社は、検体試料を解析し、臨床検査データ、バイオレポジトリ用検体及びゲノム DNA 検体を、研究事務局に送付する。臨床データについては登録時、登録後 6 ヶ月、以降登録後 1 年毎に、10 年間収集する。生体試料については、バイオレポジトリ用検体は登録時と登録後 6 ヶ月、ゲノム DNA 検体は登録時に収集する。難病のゲノム医療推進に向けた全ゲノム解析（先行解析）との共同研究のため、ゲノム DNA 検体の一部は国立国際医療研究センターに提供する。

C. 結果：64 講座（施設）がレジストリに参加しており、そのうち 53 講座（施設）が中央倫理審査を活用した（予定を含む）。令和 3 年 12 月時点の登録患者は 124 例で、内訳は顕微鏡的多発血管炎 46 例、多発血管炎性肉芽腫症 14 例、好酸球性多発血管炎性肉芽腫症 21 例、高安動脈炎 16 例、巨細胞性動脈炎 27 例と順調に登録数が増えている。難病のゲノム医療推進に向けた全ゲノム解析（先行解析）との共同研究については、国立国際医療研究センターにゲノム DNA 48 検体を提供した。逐次、全ゲノムデータが提供される予定である。

D. 結論：血管炎レジストリの構築により、新規発症血管炎患者の臨床データおよび検体試料が継続的に収集され、難治性血管炎研究開発が飛躍的に進捗することが期待される。

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内科学講座膠原病リウマチ内科学分野
〒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