

【中小型血管炎臨床分科会】

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
分担研究報告書
難治性血管炎の医療水津・患者 QOL 向上に資する研究
令和4年度 中・小型血管炎臨床分科会報告

分担研究者：

天野 宏一 埼玉医科大学 医学部 教授
駒形 嘉紀 杏林大学 医学部 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 准教授
長坂 憲治 東京医科歯科大学 医学部医学科 非常勤講師
南木 敏宏 東邦大学 医学部 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 学長
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

研究協力者：

安倍能之 順天堂大学 医学部 助教
鮎澤 衛 神奈川工科大学 健康医療科学部 特任教授
板橋美津世 東京都健康長寿医療センター腎臓内科 部長
一瀬邦弘 島根大学医学部膠原病・リウマチ内科学 教授
伊藤秀一 横浜市立大学 医学部 小児科 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 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 講師
岸部 幹 旭川医科大学 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 講師
川嶋聡子 杏林大学 医学部 助教
川添麻衣 東邦大学 医学部 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 医学部 教授（特命）
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 准教授

小林 徹	国立成育医療研究センター 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	奥内科・循環器科 副院長
遠山直志	金沢大学附属病院 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 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 医学部 准教授
服部元史	東京女子医科大学 医学部 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 准教授
松本佳則	岡山大学学術研究院医歯薬学域 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 講師
宮前多佳子	東京女子医科大学 医学部 准教授
宮脇義重	岡山大学病院 新医療研究開発センター 助教
本田 学	島根大学 医学部 助教
三浦健一郎	東京女子医科大学 医学部 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	京都大学大学院研究科・医学部・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 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 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	慶応義塾大学 医学部 特任助教
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

研究要旨：中・小型血管炎に属する抗好中球細胞質抗体（ANCA）関連血管炎3疾患、すなわち、顕微鏡的多発血管炎(MPA)、多発血管炎性肉芽腫症（GPA）、好酸球性多発血管炎性肉芽腫症（EGPA）、および、結節性多発動脈炎（PAN）、悪性関節リウマチ(MRA)の指定難病5疾患うち、MPA、GPAを含むANCA関連血管炎診療ガイドラインの改訂版の2023年発行に向け、基本方針にしたがった改訂作業を進め、近日中に出版予定である。また、これら指定難病5疾患につき、難病ホームページの通知文および重症度分類の修正案を作成した。また、MRAに続いてPAN、MPA/GPAの臨床調査個人票解析、RemIRIT研究データベース解析を終了し、初めてとなるPAN全国疫学調査にも着手した。残るEGPAや小児等も含めた臨個票解析の準備、ANCA陽性間質性肺炎の疫学研究の準備も進めた。

A. 研究目的：

難治性血管炎班で扱う指定難病9疾患のうち、中・小型血管炎にはANCA関連血管炎（AAV）の3疾患（顕微鏡的多発血管炎/MPA、多発血管炎性肉芽腫症/GPA、好酸球性多発血管炎性肉芽腫症/EGPA）のほか結節性多発動脈炎（PAN）、悪性関節リウマチ(MRA)が含まれる。本分科会の研究目的は、これらの対象疾患について、診療ガイドライン（CPG）等の作成・改訂と関連学会等の承認取得、既作成 CPG のモニタリングと評価、重症度分類および厚労省診断基準の改訂、臨床調査個人票解析、臨床試験を、他分科会やAMED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、当分科会でも取り扱う。血管炎の自然歴・予後因子の解明と新規治療法開発を目指す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）にも全面的に協力する。

B. 研究方法：

3年間を通じて、ANCA関連血管炎診療GL改訂、指定難病の通知および重症度分類の改訂、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については分科会全体で、②～⑤については4つのWG（MPA/GPA, EGPA, PAN, MRA）を中心に検討を進める。

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）

① ANCA関連血管炎診療ガイドライン改訂：初版同様、テキストとCQの2部構成とし、難治性血管炎班に加えて難治性腎障害・びまん性肺疾患班との3班合同制作で進める。統括委員会（○要、針谷、佐田、長坂）の基本方針のもとパネル委員会と若手で構成されたシステムティックレビューチームでCQと推奨の改訂を行い、編集委員会（編集委員長：針谷）でテキストとCQ・解説の執筆を進め、2023年発行を目指す。

② 指定難病の通知および臨床個人調査票の改訂：各指定難病（MPA/GPA, EGPA, PAN, MRA）について、各疾患の難病ホームページの通知

の記載、重症度分類ならびに臨床個人調査票の改訂などに対処する。

- ③ 臨床調査個人票解析：MRA に続き、PAN、MPA/GPA の臨床個人データベースをもとに疫学的解析を行う。
- ④ PAN の全国疫学調査：PAN に関する初の全国疫学調査を行う。
- ⑤ 指定難病の診断基準改訂の準備・検討：DCVAS の新分類基準の発表を受けてわが国における AAV (MPA・GPA、EGPA) の診断基準との比較と検証を行う。
- ⑥ RemIRIT 研究の解析と報告：本邦におけるリツキシマブ使用の実態を明らかにする。
- ⑦ ガイドラインの評価・普及：ANCA 関連血管炎ガイドライン 2017 の評価・使用実態に関するアンケート調査を行う（横断分科会と協力）。血管炎症候群治療の手引き (APS, EGPA, PAN, MRA) を完成し、今後の評価の準備を行う。
- ⑧ ANCA 関連血管炎のゲノム解析：研究班のデータベースを利用し、日本人集団における AAV の疾患感受性および臨床所見に関連するバリエーション探索を行う。
- ⑨ その他：びまん性肺疾患班と共同で ANCA 陽性間質性肺炎の疫学研究の準備を行う。

(倫理面への配慮)

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

C. 研究結果：

分担研究者および WG のメンバーを中心に、ガイドラインの改訂作業および各テーマごとの取り組みを進めた。

- ① ANCA 関連血管炎診療ガイドライン改訂：統括委員会の基本方針に従って改訂版作成作業を進めた。昨年度までにパネル委員会（天野・川上・岸辺・土橋・南郷・坂東・廣村・村

川・和田 各先生）において 6 つの新規 CQ (下記)、および改訂の必要な 4 つの CQ を選別した。

○新規 CQ (6 個)

(寛解導入治療)

- ・MPA/GPA の寛解導入治療で CY または RTX を用いる場合は GC 標準用量と GC 減量投与ではどちらが有用か？
- ・MPA/GPA 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)

- ・MPA/GPA 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？
- ・MPA/GPA 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？
- ・MPA/GPA 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？
- ・MPA/GPA の寛解維持治療では、GC+AZA+ベリマブと GC+AZA のどちらが有用か？

新規・改訂の 10 個の CQ について、2 名 1 組からなるシステムティックレビュー (SR) チームの分担により、2021 年 10 月までに SR を終了した。その結果に基づき、2021 年 11 月 3 日と 11 月 23 日、2022 年 1 月 29 日の計 3 回のパネル会議（パネル員に患者代表 2 名も参加）で推奨案と推奨グレードを検討、統括委員会での調整を経て、全 CQ と新規・改訂 CQ の推奨文の最終案を確定した。SR の過程に関しては論文化が完了している (Watanabe R et al. Mod Rheumatol 2022)。

テキスト部分についても構成を改訂し、それぞれの執筆が完了した。各推奨の解説とあわせてガイドラインの暫定版が完成、2022 年中に関連学会に査読を依頼し、最終調整を経て最終版を完成、近日中に出版予定である。

- ② 指定難病の通知および臨床調査個人票の改訂：厚労省より、中小型分科会の担当する 5 疾患について、通知の変更に関する調査票（重症度分類・診断基準）および臨床個人調査票の修正依頼があり、それぞれ WG を中心に取りまとめ作業を行い、提出済みである。このうち AAV3 疾患および PAN の重症度分類については今回、客観的基準を取り入れて大幅な修正を行った。臨個票とともに改正版公表に向けた最終作業が進んでいる。
- ③ 臨床調査個人票の解析：MRA の 2003 年～2013 年の臨床調査個人票の解析を進め、年次ごとに疾患活動性や重症度の低下、使用ステロイド量の減少、および社会活動の向上が見られることが明らかとなり、報告した (Abe Y et al. 2021)。PAN, MPA/GPA についても解析が終了し、それぞれその結果を報告した (Kawazoe M et al. 2022, Nagasaka K, 2021) (MPA/GPA の詳細は別項参照)。EGPA についてもデータを入手し、解析を開始する予定である。
- ④ PAN の全国疫学調査：PAN-WG を中心に初めての PAN に関する全国疫学調査を立案し、昨年度の一次アンケート調査の結果に基づいて、今年度に二次調査を実施し、個別の症例データを収集した。現在、調査結果の解析を実施中であり、解析結果を報告予定である（詳細は別頁参照）。
- ⑤ 指定難病の診断基準改訂の準備・検討：診断基準の改訂については、最近発表された DCVAS の新分類基準 (ACR/EULAR2022) のわが国のコホート (ReMIT-JAV/RPGN) への適用可能性の検証、厚労省基準との比較をおこなった（詳細は別頁参照）。この結果に基づき、厚労省基準の改訂の準備を進めてゆく。EGPA の診断基準の改訂に向けた検討を開始する予定である。
- ⑥ RemIRIT 研究の解析と報告：解析の結果、わが国におけるリツキシマブの診療実態が明らかとなった。具体的には、寛解導入率 (71%)、寛解未達成と重篤合併症/感染症との関連性、重症感染症の関連因子 (高齢、呼吸器疾患合併) などが示され、報告した (Nagasaka K, et al. Mod Rheumatol 2022) (詳細は別項参照)。
- ⑦ ガイドラインの評価・普及：血管炎症候群治療の手引き 2020 (APS, EGPA, PAN, MRA) が 2021 年 3 月出版された。また、横断分科会主導にてガイドラインの周知度・遵守度のアンケート調査が進められ、診療科ごとの違い等が明らかとなった。
- ⑧ ANCA 関連血管炎のゲノム解析：遺伝学的解析の結果、MPO-AAV 関連バリエントや ILD 合併の有無に関連する候補領域の存在のほか、EGPA の MPO-ANCA 陽性・陰性群で異なる HLA 領域が関連していることが明らかになった。
- D. 考 察**：ガイドライン改訂版の完成や指定難病の記載の変更、重症度分類や新しい臨床個人調査票の改訂を順調に進め、終了することができた。小児班、他の分科会、AMED 班、患者会や関連団体とも連携も円滑に行われ、各研究目標を達成と残された課題（診断基準の改訂など）の取りまとめを行ってゆく。
- E. 結 論**：診療ガイドライン改訂を含む、当初の研究計画の着実な達成により、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に寄与できると期待される。
- F. 健康危険情報**
なし
- G. 研究発表**
1. 論文発表
1. Sada KE, Kaname S, Higuchi T, Furuta S, Nagasaka K, Nanki T, Tsuboi N, Amano K, Dobashi H, Hiromura K, Bando M, Wada T, Arimura Y, Makino H, Harigai M. Validation of new ACR/EULAR 2022

- classification criteria for anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Mod Rheumatol*. 2023 Jan 27;road017. doi: 10.1093/mr/road017.
2. Sada KE, Kojo Y, Fairburn-Beech J, Sato K, Akiyama S, Van Dyke MK, Mukai I. The prevalence, burden of disease, and healthcare utilization of patients with eosinophilic granulomatosis with polyangiitis in Japan: a retrospective, descriptive cohort claims database study. *Mod Rheumatol*. 2022 Feb 28;32(2):380-386. doi: 10.1093/mr/roab007.
 3. Nagasaka K, Amano K, Dobashi H, Nagafuchi H, Sada KE, Komagata Y, Yamamura M, Kato M, Endo T, Nakaya I, Takeuchi T, Murakawa Y, Sugihara T, Saito M, Hayashi T, Furuta S, Tamura N, Karasawa K, Banno S, Endo S, Majima M, Kaname S, Arimura Y, Harigai M. Nation-wide Cohort Study of Remission Induction Therapy using Rituximab in Japanese patients with ANCA-Associated Vasculitis: effectiveness and safety in the first six months. *Mod Rheumatol*. 2022 Dec 8;roac150. doi: 10.1093/mr/roac150. Online ahead of print.
 4. Miyawaki Y, Fujii T, Anan K, Kodera M, Kikuchi M, Sada KE, Nagasaka K, Bando M, Sugiyama H, Kaname S, Harigai M, Tamura N. Concordance between practice and published evidence in the management of ANCA-associated vasculitis in Japan: a cross-sectional web-questionnaire survey. *Mod Rheumatol*. 2022 Oct 1;roac118. doi: 10.1093/mr/roac118. Online ahead of print.
 5. Watanabe R, Oshima M, Nishioka N, Sada KE, Nagasaka K, Akiyama M, Ando T, Higuchi T, Inoue Y, Kida T, Mutoh T, Nakabayashi A, Onishi A, Sakai R, Waki D, Yamada Y, Yajima N, Tamura N, Kaname S, Harigai M. Systematic review and meta-analysis for 2023 clinical practice guidelines of the Japan research committee of the ministry of health, labour, and welfare for intractable vasculitis for the management of ANCA-associated vasculitis. *Mod Rheumatol*. 2022 Sep 16;roac114. doi: 10.1093/mr/roac114. Online ahead of print.
 6. 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*. 2023 Mar 2;33(2):338-345. doi: 10.1093/mr/roac037.
 7. Fukuoka K, Kishimoto M, Kawakami T, Komagata Y, Kaname S. Plasmapheresis for systemic vasculitis. *Ther Apher Dial* 2022 Jun;26(3):493-506.
 8. Endo A, Komagata Y, Yamagishi K, Kawashima S, Arimura Y, Kaname S. Two distinct subsets of LDGs (low density granulocytes) in ANCA-associated vasculitis. *Mod Rheumatol* 2022;32(2):396-405.
 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* 2022;32: 915-922.
 10. 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;32(3):598-605.
 11. Takeuchi S, Kawakami T, Okano T, Shida H, Nakazawa D, Tomaru Y, Ishizu A, Kadono T. Elevated myeloperoxidase-DNA complex levels in sera of patients with IgA vasculitis. *Pathobiology* 2022;89(1):23-28.
2. 学会発表（英語・日本語）
 1. 要 伸也：内科的視点の血管炎の診断や治療の進歩. 多科合同シンポジウム：血管炎診療のブレイクスルー 診断、治療の進歩. 第 52 回

日本皮膚免疫アレルギー学会学術大会, 2022年12月17日, 名古屋.

2. 要 伸也: 免疫・腎疾患における補体の関与と抗補体薬. 第37回日本臨床リウマチ学会, 2022年10月30日, 札幌.
3. 要 伸也: 膠原病に伴う補体介在性TMAの診断と治療(臨床). 第37回日本臨床リウマチ学会, 2022年10月30日, 札幌.
4. 古田俊介: ANCA関連血管炎と補体C5a受容体阻害薬. 第37回日本臨床リウマチ学会, 2022年10月30日, 札幌.
5. 要 伸也: ANCA関連血管炎・腎炎治療の広がりと展望 ANCA関連血管炎の国内外ガイドラインの動向. 第51回日本腎臓学会東部学術大会, 2022年10月23日, 東京.
6. 川嶋 聡子, 川上 貴久, 福岡 利仁, 岸本 暢将, 駒形 嘉紀, 要 伸也: 当院におけるANCA関連腎炎に対するリツキシマブ療法の臨床像の解析. 第65回日本腎臓学会学術総会, 2022年6月12日, 神戸.
7. 川嶋 聡子, 岸本 暢将, 駒形 嘉紀, 要 伸也: ANCA関連血管炎: コホート研究・ケースシリーズ: 当院におけるANCA関連血管炎におけるリツキシマブ療法の8年間の現況. 第66回日本リウマチ学会総会・学術集会, 2022年4月25日~27日
8. Kawashima S, Kishimoto M, Kawakami T, Fukuoka K, Komagata Y, Kaname S: Analysis of clinical outcomes in ANCA-associated GN treated with rituximab: a single center experience in Japan. The American Society of Nephrology annual meeting, Nov 4-7, 2022, Orland, FD, USA.

H. 知的財産権の出願・登録

該当なし