

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）

総合研究報告書

難治性疾患等政策研究事業 難治性血管炎の医療水準・患者 QOL 向上に資する研究班

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

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 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

(伊藤登志子)

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 川崎医療短期大学 医療介護福祉学科 教授

研究分担者：坂東 政司 自治医科大学 医学部 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 東海国立大学機構 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 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 学長

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 医学部 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年間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、血管炎疾患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、システマ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実施した。大型血管炎臨床分科会では指定難病の通知修正、診断基準・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、高安動脈炎・巨細胞性動脈炎の全国疫学調査、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策定、保険データベース研究、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・刊行、指定難病の通知の修正、診断基準・重症度分類改訂、臨床調査個人票の解析と論文発表、結節性多発動脈炎の全国疫学調査、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た。

#### 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。

4分科会を設置し、各年度に班会議をオンラインで2回ずつ開催し研究の進捗状況を確認した。RADDAR-J[22]は専任の事務補佐員を雇用し、適切にデータ管理を実施した。個別の研究課題は成果が得られたものから論文化し、その結果を公表した。

(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

1) 領域横断分科会：オンライン市民公開講座の14コンテンツを作製し当研究班ウェブサイトから視聴可能とした。関連学会との血管炎に関する合同シンポジウム等を2件開催した。診療実態に関するアンケート調査を、顕微鏡的多発血管炎・多発血管炎性肉芽腫症、高安動脈炎・巨細胞性動脈炎についてそれぞれ実施し、結果を論文化した。

妊娠した血管炎患者の国際レジストリである Vasculitis Pregnancy Registry (V-PREG) 研究に参加し、患者会と協力のもとで患者向けハンドアウトの日本語版を作成した。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ウェブサイトに掲載した。ANCA 関連血管炎診療ガイドライン作成のシステマティックレビュー(SR)勉強会を開催し、SR 結果を論文化した。

2) 臨床病理分科会：56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た。巨細胞性動脈炎の大動脈炎病変の特徴（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、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）、ANCA 関連血管炎の上気道生検組織の特徴（筋性動・静脈炎、筋性動・静脈の閉塞）、結節性多発動脈炎(PAN)と皮膚動脈炎(CA)の病理組織の人工知能による鑑別（人工知能はPANとCAの画像を83.5%の確度で鑑別可能）、FFPE切片を用いた血管壁免疫グロブリン沈着の検出方法の最適化、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、論文化した。

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提案した。高安動脈炎、巨細胞性動脈

炎、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。バージャー病の診断基準の修正案を日本循環器学会/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）に掲載した。大型血管炎の前向き研究には191例が、後ろ向き研究には311例が登録され、本邦の巨細胞性動脈炎の臨床的特徴・治療反応性を2論文で報告した。2022年米国リウマチ学会・欧州リウマチ会議 GCA 分類基準を日本人コホートに適用した際の感度は82.0%、特異度は96.9%であった。高安動脈炎（投稿中）、バージャー病

（論文化）の臨床調査個人票を解析した。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、高安動脈炎68例、巨細胞性動脈炎4例が登録された。大型血管炎の全国疫学調査結果を解析し、高安動脈炎患者数は5320名、巨細胞性動脈炎患者数は3200名と推計された（論文化）。高安動脈炎女性患者と妊娠・出産の実態調査を実施し、51症例、69妊娠の登録を得た。69妊娠のうち66妊娠（95.7%）で生産児が得られた（投稿準備中）。「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」班との共同研究として、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（投稿準備中）。「小児発症高安動脈炎の子どもと親のためのガイドブック」をウェブ出版し、当研究班ウェブサイトからダウンロード可能とした。「小児リウマチ疾患トシリズムマブ治療の理論と実際」（メディカルレビュー社・監修 伊藤秀一/森雅亮）を2023年3月27日刊行した。

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SR、パネル会議開催を経て推奨文を確定し、令和5年4月に「ANCA 関連血管炎診療ガイドライン2023」を発刊した（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の合同編集）。「抗リン脂質抗体

症候群・好酸球性多発血管炎性肉芽腫症・結節性多発動脈炎・リウマトイド血管炎の治療の手引き 2020」を令和3年3月に発刊した。中・小型血管炎5疾患の指定難病の通知および臨床調査個人票の改定案を厚生労働省に提出した。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を解析し、論文化した。結節性多発動脈炎の全国疫学調査で患者数は2200人と推計され、男女比は1:1.4、診断時の平均年齢は51.8歳であった。RemIRIT研究データベースを解析し、本邦の顕微鏡的多発血管炎・多発血管炎性肉芽腫症に対するリツキシマブ治療による寛解導入率71%、重症感染症の関連因子を論文報告した。2022年米国リウマチ学会・欧州リウマチ会議 ANCA 関連血管炎分類基準と厚生労働省診断基準を比較し、論文化した。ANCA 関連血管炎のゲノム解析を進め、疾患フェノタイプと関連するバリエントが同定された（論文化）。小児慢性特定疾患「川崎病性冠動脈瘤」から継続した「川崎病性巨大冠動脈瘤」を本班が代表申請組織となり関連7学会と共に指定難病疾病追加申請を行ったが、承認されなかった。

5) RADDAR-J [22]: 高安動脈炎、巨細胞性動脈炎、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の5疾患について、難病プラットフォームを用いた【RADDAR-J [22]】を令和2年度から開始し、206例が登録された。今後、各分科会で解析を行う。「難病のゲノム医療推進に向けた全ゲノム解析」班で ANCA 関連血管炎の全ゲノム解析を48例実施した。

6) 医師主導治験 (AMED 班との共同研究): 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 (研究開発代表者 針谷正祥) と協力して、医師主導治験を実施した。目標症例数48例のうち39例を登録し、治験継続中である。

本研究課題で作成した診療ガイドライン、治療の手引き、ガイドブック等は書店での販売、研究班

または Minds ウェブサイトからのダウンロードなどにより提供していく。本研究班のウェブサイトは令和5年度以降も継続して開設し、本研究課題の成果を国民および研究者等に提供する。

#### D. 考察

大型血管炎臨床分科会のレジストリ研究では、本邦の血管炎専門施設から多数の症例が集積され、大型血管炎の臨床的特徴が明らかとなった。その一方、特に後ろ向き研究ではデータの欠損を避けることができない問題点が浮き彫りとなった。研究班参加施設内での推奨するフォローアップ方法などを決めておくことで、研究効率が改善する可能性がある。

全国疫学調査を2疾患で実施し、希少疾患の患者数把握、臨床病型の解析に有用であった。多数の研究班が同様な全国疫学調査を行うことで、参加施設への負荷が大きくなることが避けられず、今後何らかの対策が必要かもしれない。

診療ガイドライン作成・改訂は、難治性疾患政策研究班の中心的な課題の一つである。今回の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改訂では、コクラン・ジャパンのご協力によりシステマティックレビューチームを公募し、実際のクリニカルクエスチョンを用いたシステマティックレビューを実施した。この活動を通じて、若手人材を育成できたことは今後のガイドライン作成に良い効果をもたらすと期待される。

#### E. 結論

本研究課題の実施を通して、難治性血管炎疾患の医療水準および患者のQOLの更なる向上に寄与することができた。今後とも、難治性血管炎の基礎・臨床医学研究を推進する必要がある。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

・針谷正祥、成田一衛、須田隆文. ANCA 関連血管炎診療ガイドライン 2023. 診断と治療社. 東京.

・針谷正祥. 抗リン脂質抗体症候群・好酸球性多発血管炎性肉芽腫症・結節性多発動脈炎・リウマチイド血管炎の治療の手引き 2020. 診断と治療社. 東京.

・Konda N, Sakai R, Saeki K, Matsubara Y, Nakamura Y, Miyamae T, Nakaoka Y, Harigai M. Nationwide clinical and epidemiological study of large-vessel vasculitis in Japan in 2017. *Mod Rheumatol.* 2023; road019.

・Sugihara T, Uchida HA, Yoshifuji H, Maejima Y, Naniwa T, Katsumata Y, Okazaki T, Ishizaki J, Murakawa Y, Ogawa N, Dobashi H, Horita T, Tanaka Y, Furuta S, Takeuchi T, Komagata Y, Nakaoka Y, Harigai M. Association between the patterns of large-vessel lesions and treatment outcomes in patients with large-vessel giant cell arteritis. *Mod Rheumatol.* 2022; roac122.

・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.* 2022; 32(5), 930-937

・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.

・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.

・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.

・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.

・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.

• 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.

• Ishizu A, Kawakami T, Kanno H, Takahashi K, Miyazaki T, Ikeda E, Oharaseki T, Ogawa Y, Onimaru M, Kurata M, Nakazawa D, Muso E, Harigai M. Expert Perspectives on Pathological Findings in Vasculitis. *Mod Rheumatol* 33(1): 1-11, 2023.

• Kawasaki A, Sada KE, Kusumawati PA, Hirano F, Kobayashi S, Nagasaka K, Sugihara T, Ono N, Fujimoto T, Kusaoi M, Tamura N, Kusanagi Y, Itoh K, Sumida T, Yamagata K, Hashimoto H, Makino H, Arimura Y, Harigai M, Tsuchiya N. Association of HLA-class II alleles with risk of relapse in myeloperoxidase-antineutrophil cytoplasmic antibody positive vasculitis in the Japanese population. *Front Immunol*, 2023; doi: 10.3389/fimmu.2023.1119064.

## 2. 学会発表

各分科会長の年次報告書を参照

## G. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得  
該当なし
2. 実用新案登録  
該当なし
3. その他  
該当なし